



Original Article

## Effect of intermittent running training on serum TNF- $\alpha$ level and insulin resistance in a rat model of metabolic syndrome

Mahboobeh Ebrahimi<sup>1</sup>, Shila Nayebifar<sup>1\*</sup>, Hossein Nakhaei<sup>1,2</sup>

### ABSTRACT

**Background and Aims:** The critical importance of metabolic syndrome has necessitated the achievement of effective strategies to overcome the complications of this serious health condition. The present study aimed to evaluate the effect of eight weeks of intermittent running training on serum TNF- $\alpha$  levels and insulin resistance in male Wistar rats with metabolic syndrome.

**Materials and Methods:** This experimental study was conducted on 24 male Wistar rats aged six weeks and weighed 150-180 g. They were purchased from Zahedan University of Medical Sciences and after being fed with a high-fat diet for 12 weeks and the induction of metabolic syndrome model, they were assigned to three equal groups ( $n=8$ ): training+metabolic syndrome, metabolic syndrome, and healthy control. The intermittent training group performed running with an intensity of 80%-110% maximum intensity for two-eight repetitions on the treadmill. To measure biochemical parameters, blood samples were taken directly from the hearts. All statistical calculations were performed in SPSS software (version 20) using one-way ANOVA and Tukey post hoc test.

**Results:** Serum TNF- $\alpha$  levels had no significant difference among groups ( $P=0.11$ ); moreover, no significant differences were observed in insulin resistance among the groups ( $P=0.71$ ).

**Conclusion:** Although there were no significant changes in TNF- $\alpha$  and Insulin resistance between groups, probably response to intermittent running training in metabolic syndrome model is affected by training intensity. More investigations are needed to get the mechanisms.

**Keywords:** Intermittent Exercise, Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, TNF- $\alpha$



**Citation:** Ebrahimi M, Nayebifar Sh, Nakhaei H. [Effect of intermittent running training on serum TNF- $\alpha$  level and insulin resistance in a rat model of metabolic syndrome]. J Birjand Univ Med Sci. 2022; 29(1): 32-41. [Persian]

**DOI** <http://dx.doi.org/10.34785/bums024.2022.004>

**Received:** October 5, 2021

**Accepted:** February 16, 2022

<sup>1</sup> Department of Sport Sciences, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Sistan and Baluchestan, Zahedan, Iran

<sup>2</sup> Department of Physical Education, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

**\*Corresponding author:** Department of Sport Sciences, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Sistan and Baluchestan, Zahedan, Iran

Tel: +989155620409

Fax: +985631136813

E-mail: shila\_nayebifar@ped.usb.ac.ir

## تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی دویدن بر سطح سرمی فاکتور نکروز تومور(TNF- $\alpha$ ) و مقاومت به انسولین در مدل رت سندروم متابولیک

محبوبه ابراهیمی<sup>۱</sup>، شیلا نایبی فر<sup>۲\*</sup>، حسین نخعی

### چکیده

زمینه و هدف: با توجه به اهمیت سندروم متابولیک یافتن راه کارهایی در جهت بهبود عوارض آن می‌تواند بسیار حائز اهمیت باشد. هدف این مطالعه تأثیر ۸ هفته تمرین تناوبی دویدن بر سطح سرمی فاکتور نکروز تومور (TNF- $\alpha$ ) و مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی نر مبتلا به سندروم متابولیک بود.

روش تحقیق: تحقیق حاضر از نوع تجربی بود. تعداد ۲۴ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار با سن ۵۰ تا ۶۰ روز وزن ۱۵۰-۱۸۰ گرم از دانشگاه علوم پزشکی زاهدان خریداری و پس از ۱۲ هفته رژیم غذایی پر چرب و ایجاد مدل سندروم متابولیک به طور تصادفی در ۳ گروه مساوی ( $n=8$ ) شامل گروه تمرین سندروم متابولیک، گروه سندروم متابولیک و گروه کنترل سالم قرار گرفتند. گروه تمرین تناوبی به مدت ۸ هفته به انجام تمرینات دویدن با شدت ۱۱۰٪ شدت بیشینه با ۲ تا ۸ تکرار بر روی تردیمیل پرداختند. برای اندازه‌گیری شاخص‌های بیوشیمیایی مستقیماً از قلب موش‌ها خون‌گیری شد. جهت آنالیز داده‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد و کلیه محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام گرفت.

یافته‌ها: سطوح سرمی TNF- $\alpha$  بین گروه‌ها پس از ۸ هفته تمرین تفاوت معنادار نداشت ( $P=0.11$ ): همچنین در مقادیر مقاومت به انسولین نیز بین گروه‌ها تفاوت معنادار مشاهده نشد ( $P=0.71$ ).

نتیجه‌گیری: اگرچه تفاوت معناداری در شاخص‌های مقاومت به انسولین و فاکتور نکروز تومور آلفا بین گروه‌های مطالعه مشاهده نشد احتمالاً پاسخ به تمرینات تناوبی دویدن در مدل سندروم متابولیک تحت تأثیر شدت تمرین قرار دارد. مطالعات بیشتر برای درک مکانیزم‌های تأثیر گذار مورد نیاز است.

واژه‌های کلیدی: تمرین تناوبی، مقاومت به انسولین، سندروم متابولیک، TNF- $\alpha$

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی پیرجنده، ۱۴۰۱: ۳۲-۴۱.

دربافت: ۱۴۰۰/۰۷/۱۳ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۱/۲۷

<sup>۱</sup> گروه علوم ورزشی، دانشکده روان‌شناسی و علوم تربیتی، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران  
<sup>۲</sup> گروه تربیت بدنی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

\*نویسنده مسئول: گروه علوم ورزشی، دانشکده روان‌شناسی و علوم تربیتی، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران  
آدرس: زاهدان- دانشگاه سیستان و بلوچستان- دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی- گروه علوم ورزشی  
تلفن: ۰۹۱۵۵۶۲۰۴۰۹ نامبر: ۰۵۶۳۱۱۳۶۸۱۳ پست الکترونیکی: Shila\_Nayebifar@ped.usb.ac.ir

## مقدمه

فعالیت ورزشی مشارکت زیادی در بهبود وضعیت متابولیکی افراد مبتلا به مقاومت انسولین دارد. تمرینات هوایی از طریق سوخت و ساز چربی‌ها و متعادل ساختن انرژی دریافتی با انرژی مصرفی بدن، بر ترکیب بدن اثر می‌گذارند و یکی از پیامدهای آن می‌تواند کاهش توده‌ی چربی و وزن بدن باشد (۶).

بنابراین محققان پزشکی-ورزشی همواره در صدد دستیابی به راهکارهایی هستند که بتوانند به نحوی از بروز عواقب نامطلوب ناشی از سندروم متابولیک جلوگیری کنند. فعالیت بدنی همراه با تغذیه مناسب یک راه ساده برای پیشگیری از بروز بیماری‌ها، حفظ سلامت و بهبود کیفیت زندگی ضروری است؛ به عبارتی افزایش فعالیت بدنی تؤمن با یک تغذیه مناسب از جمله شیوه‌های مقابله با مجموعه‌ی سندروم متابولیک و عوارض نامطلوب آن در بلندمدت است (۷). پیش از این، مطالعات زیادی اثرگذاری فعالیت‌های جسمانی با پروتکل‌های مختلف را در نمونه‌های انسانی و حیوانی در جامعه چاق، اضافه‌وزن، دیابت بر شاخص التهابی فاز حاد TNF- $\alpha$  و مقاومت به انسولین مورد واکاوی قرار داده‌اند؛ اما نتایج بسیار متناقض (افزایش، کاهش، عدم تغییر) و سر در گم‌کننده بوده است. بهویژه انجام چنین مطالعاتی، برای کسب نتایج قابل اطمینان در یک طرح کنترل شده بر اختلال سندروم متابولیک که در درجات بالاتری از پیچیدگی نسبت به دیابت نوع ۲ قرار دارد محدود بوده است. از این رو، برای دانستن تأثیر تمرینات تناوبی بر بیماری سندروم متابولیک از مدل تجربی موش‌های صحرائی از نوع ویستار استفاده می‌شود. زیرا که تحقیق بر روی مدل حیوانی است که از لحاظ کنترل تغذیه‌ای امکان دستکاری محقق را فراهم می‌کند. لذا با توجه به اهمیت موضوع سندروم متابولیک در سطح جهان و پرداختن به راهکارهایی که باعث کاهش ابتلا به آن می‌شود در این تحقیق به این سؤال پاسخ داده می‌شود که: آیا ۸ هفته تمرین تناوبی دویدن بر سطوح سرمی TNF- $\alpha$  و مقاومت به انسولین در موش‌های صحرائی نر مبتلا به سندروم متابولیک مؤثر است یا خیر؟

سندروم متابولیک به عنوان مجموعه‌ای از اختلالات متابولیک شامل پروفشاری خون، چاقی، اختلال لیپیدها و افزایش مقاومت به انسولین تلقی می‌شود و تأثیر بسزایی بر فراوانی مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی دارد. مطالعات مختلف نشان داده‌اند شیوع این سندروم نه فقط در کشورهای غربی بلکه در کشورهای آسیایی نیز بالا می‌باشد، به طوری که فراوانی این بیماری در ایران ۳۴/۷ درصد گزارش شده است (۱). بدین صورت، مفهوم کلیدی بالینی تشخیص سندروم متابولیک، شناسایی بیماری می‌باشد که نیاز به تغییر شیوه‌ی زندگی و برقراری تعادل زیستی با تمرکز بر کاهش وزن و افزایش فعالیت بدنی دارد (۲). با توجه به اهمیت سندروم متابولیک یافتن راهکارهایی در جهت پیشگیری از بروز آن می‌تواند بسیار حائز اهمیت باشد. از جمله راهکارهای غیر داروئی داشتن یک فعالیت ورزشی منظم در قالب یک روش خاص می‌تواند تأثیر بسیار زیادی در رسیدن به این هدف داشته باشد (۱). فعالیت‌های جسمانی با توجه به شدت، تکرار و طول دوره می‌توانند تأثیرات متفاوتی بر سازگاری‌های فردی داشته باشند (۳). یکی از عوامل التهابی در گسترش آتروواسکلروز و بروز سندروم متابولیک، فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا نشانگر زیستی پیش التهابی است که در هنگام ورزش آزاد شده و نقش مهمی در التهاب ایفا می‌کنند. از طرف دیگر این سیتوکین واسطه‌های پاسخ فاز حاد هستند و ورزش طولانی مدت باعث رها شدن برخی از مواد فاز حاد می‌گردد. به علاوه TNF- $\alpha$  در پاسخ به مقادیر بالای هورمون‌های استرس مثل کاتکول‌آمین‌ها و کورتیکواستروئیدها که در جریان فعالیت‌های سنگین ورزشی به شدت افزایش پیدا می‌کنند، آزاد می‌شود (۴). مقاومت به انسولین از ویژگی‌های اساسی سندروم متابولیک است؛ همچنین گزارش‌ها حاکی از نقش مقاومت به انسولین در گسترش بیماری‌های قلبی عروقی و التهابی دارد. همچنین به نظر می‌رسد بیان پروتئین GLUT-4<sup>۲</sup> و نیز پاسخ‌های انتخابی آنزیم‌های درگیر، در فسفوریلاسیون و اکسیداسیون گلوكز ارتباط دارد (۵). مطالعات گذشته نشان دادند

<sup>1</sup> Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ )

<sup>2</sup> Glucose transporter type 4

متابولیک به صورت تصادفی ۸ سر از گروه رژیم غذایی استاندارد و ۸ سر از گروه رژیم غذایی پر چرب انتخاب شدند. تا با خونگیری از آن-ها مقادیر گلوکز خونی (بالای ۱۱۵ میلی گرم بر دسی لیتر)، پروفایل لیپیدی (کلسترول بالای ۱۰۰ میلی گرم / دسی لیتر و تری گلیسیرید بالای ۱۱۰ میلی گرم / دسی لیتر) مطابق با منابع موجود، که ملاک‌های تعیین سندروم متابولیک (معیار WHO) هستند، مشخص شدند (جدول ۱).

### پروتکل تمرین تنابوی دویدن

در مطالعه حاضر، برای آشناسازی رتها با محیط آزمایشگاه و نحوه دویدن، به مدت ۱۰ دقیقه در روز و ۵ بار در هفته برای یک هفته با تردیل و چگونگی دویدن بر آن آشنا شدند. برای محاسبه حداقل اکسیژن مصرفی از آزمون فزاینده استاندارد Bedford و همکاران استفاده شد که توسط Carol Guizrindello و همکاران جهت رتها نژاد ویستان استانداردسازی شده است. آزمون شامل ۱۰ مرحله ۳ دقیقه‌ای می‌باشد. سرعت در مرحله اول ۰/۳ کیلومتر بر ساعت است که در مراحل بعدی ۰/۳ کیلومتر بر ساعت تردیل اضافه شد. سپس در ادامه پروتکل تمرین تنابوی بر روی تردیل شامل تکرارهای اینتروال ۲ دقیقه‌ای (۲\*۲) پنج جلسه در هفته، صبح‌ها، با شدت ۸۰-۱۱۰٪ سرعت بیشینه و ۲ الی ۸ تکرار انجام شد. رتها در ابتدا با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد سرعت بیشینه به مدت ۵ دقیقه بر روی تردیل گرم کردند، سپس تمرین تنابوی را انجام و پس از آن به مدت ۵ دقیقه سرد کردن انجام شد (۱۰). یک گروه به مدت ۸ هفته تمرینات را بر روی تردیل اجرا کردند و گروه دیگر به صورت کنترل و بدون تحرک تا انتهای مداخله نگهداری گردیدند؛ بعلاوه گروه کنترل سالم ( $n=8$ ) نیز به منظور قایسه با گروه‌های بیمار در مطالعه قرار گرفتند.

### روش نمونه‌گیری

پس از ۸ ساعت ناشتاپی و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، در آزمایشگاه حیوانات در ساعت ۸ صبح، پس از اندازه‌گیری وزن موش‌های صحرایی با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتابمین و زایلازین بی‌هوشی انجام شد و پس از بازکردن قفسه سینه رتها، به

### روش تحقیق

در مطالعه تجربی حاضر ۲۴ سر موش صحرایی نر با سن ۵۰ تا ۶۰ روز و میانگین وزنی ۱۵۰ تا ۱۸۰ گرم از دانشگاه علوم پزشکی زاهدان خردباری شدند و مطابق با خط مشی انجمن ایرانیان حمایت از حیوانات آزمایشگاهی، در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زاهدان با شماره IR.ZAUMS.REC.1398.111، مورد استفاده اهداف علمی و آزمایشگاهی مصوب شد. طی دوره تحقیق در محیطی با میانگین دما  $22\pm 2$  و رطوبت  $25\pm 2$  درصد و چرخه روشناکی و تاریکی ۱۲-۱۲ ساعت، در قفسه‌های ۴ تایی شفاف مخصوص از جنس پلی‌کربنات به مدت یک هفته جهت آشناسازی با محیط آزمایشگاهی نگهداری شدند. در ابتدا موش‌های صحرایی به دو گروه (۸ سر در گروه رژیم غذایی استاندارد و ۱۶ سر در گروه رژیم غذایی پر چرب) تقسیم شدند و برای القاء شرایط سندروم متابولیک به مدت ۱۲ هفته تحت رژیم غذایی پر چرب و پر کالری محقق ساخته (شامل تقریباً ۳۶۰ گرم آرد، ۳۶۰ گرم ساکاروز، ۴۸۰ گرم چربی دنبه، ۲۴ گرم کلسترول، ۱۸ گرم اسید کولیک و ۱۱۵۸ گرم پودر غذای استاندارد به ازای هر ۲۴۰۰ گرم) قرار داده شدند تا افزایش وزن و چاقی به همراه افزایش پروفایل لیپیدی و گلوکز تأیید شود و ۸ سر دیگر از رژیم غذایی استاندارد استفاده کردند. سپس موش‌های صحرایی القا شده به سندروم متابولیک، به طور تصادفی در سه گروه مساوی شامل گروه کنترل سالم، گروه تمرین + سندروم متابولیک و گروه سندروم متابولیک قرار گرفتند. لازم به ذکر است که در مدت زمان ۸ هفته مداخله، کلیه حیوانات با غذای استاندارد تعذیه شدند. پس از ۱۲ هفته قرار گرفتن تحت رژیم غذایی پر چرب و پر کالری برای اطمینان از القاء شرایط سندروم متابولیک، از شاخص کالری برای اطمینان مشابه با BMI در انسان‌ها می‌باشد استفاده که این شاخص مشابه با Lee شد. این شاخص از تقسیم ریشه سوم وزن بدن رت بر حسب گرم به طول بدن رت بر حسب سانتی متر (دماغی-مقعدی) ضربدر ۱۰۰۰ (۸) به دست می‌آید. اندازه‌گیری وزن موش‌های صحرایی توسط ترازوی دیجیتال ساخت شرکت AND ژاپن مدل GF-300، با دقت  $0.001$  گرم و خطای  $0.01$  گرم هر هفته انجام گرفت. در نهایت به دنبال ۸ هفته، برای ارزیابی شاخص‌های زیستی سندروم

جهت تعیین تفاوت میانگین متغیرها در بین گروه‌های تحقیق از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. در همه مراحل مطالعه، سطح معناداری  $0.05 \leq \alpha < 0.01$  در نظر گرفته می‌شود و کلیه محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام شد.

### یافته‌ها

در جدول ۱ اطلاعات توصیفی مربوط به وزن و متغیرهای سندروم متابولیک گزارش شده است و مقایسه بین گروهی شاخص ها با استفاده از آزمون آنوای یک راهه گزارش شده است. در جدول ۲ نیز نشان داده می‌شود پس از ۸ هفته وزن موش‌های صحرایی در گروه کنترل سالم و سندروم متابولیک افزایش معنادار داشته است؛ در حالی که به دنبال تمرینات تناوبی شدید تغییر معنادار نداشته است. جدول ۳ نیز نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه را برای متغیرهای وابسته مطالعه در گروه‌های پژوهش نشان می‌دهد.

میزان ۵ میلی‌لیتر خون از قلب رت‌ها گرفته شد. نمونه‌ها پس از لخته شدن، با دستگاه سانتریفیوژ به مدت ۱۵ دقیقه با  $3000$  دور در آزمایشگاه دانشگاه علوم پزشکی زاهدان سانتریفیوژ شده و سرم آن‌ها جدا شد. سپس سرم حاصل تا زمان آزمایش‌های بیوشیمیایی در فریزر و در دمای  $-80^\circ\text{C}$  درجه سانتی گراد نگهداری شدند. در نهایت برای تعیین مقدار سرمی  $\alpha$ -TNF از روش الیزا و با استفاده از کیت Zelbio ساخت کشور المان با حساسیت  $(2/5\text{ng/L})$  و ضریب تغییرات درونی  $>10\%$  و بیرونی  $>12\%$  جهت سنجش مقادیر انسولین از کیت Zelbio کشور المان استفاده گردید و سطوح گلوکز ناشتا نیز توسط کیت شرکت پارس آزمون اندازه‌گیری شد، سپس مقاومت به انسولین با کمک فرمول زیر محاسبه گردید.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{انسولین ناشتا} (\text{mmol/L})}{\text{گلوکز} (\text{mmol/L})} / 22.5$$

### روش تجزیه و تحلیل اطلاعات

با استفاده از آزمون شاپیرو-ولیک نرمال بودن داده‌ها بررسی شد.

جدول ۱- مقایسه شاخص‌های القا سندروم متابولیک در گروه‌های تحت مطالعه

P	گروه‌ها	ANOVA (P)	تمرین تناوبی	سندروم متابولیک	کنترل سالم	متغیرهای سندروم متابولیک
* $<0.04$	کنترل سالم- سندروم متابولیک	* $<0.04$	$59/9 \pm 87/41$	$197/13 \pm 13$	$78 \pm 15/52$	کلسترول (میلی‌گرم/دسمی‌لیتر)
* $<0.04$	سندروم متابولیک- تمرین تناوبی					
* $<0.01$	سندروم متابولیک- کنترل سالم	* $<0.01$	$62/12 \pm 25/44$	$171 \pm 13/5$	$61/13 \pm 5/0.9$	تری‌گلیسرید
* $<0.01$	سندروم متابولیک- تمرین تناوبی					(میلی‌گرم/دسمی‌لیتر)
-	-	. $/12$	$20/13 \pm 62/88$	$38/10 \pm 15/24$	$28/9 \pm 82/48$	LDL-C (میلی‌گرم/دسمی‌لیتر)
-	-	. $/54$	$43 \pm 8/53$	$31/3 \pm 87/50$	$45/5 \pm 12/52$	HDL-C (میلی‌گرم/دسمی‌لیتر)
* $<0.02$	کنترل سالم- سندروم متابولیک	* $<0.01$	$179/33 \pm 12/16$	* $375/32 \pm 87/18$	$101/31 \pm 25/76$	گلوکز (میلی‌گرم/دسمی‌لیتر)
* $<0.04$	تمرین تناوبی- سندروم متابولیک					
-	-	. $/21$	$0/69 \pm 0/57$	$0/69 \pm 0/69$	$0/59 \pm 0/56$	انسولین (میلی‌گرم/دسمی‌لیتر)
* $<0.03$	کنترل سالم- سندروم متابولیک	* $<0.03$	$332/40 \pm 62/74$	* $350/35 \pm 5/89$	$330/33 \pm 25/77$	وزن (گرم)
* $<0.01$	سندروم متابولیک- تمرین تناوبی					
* $<0.01$	کنترل سالم- رت‌های تحت رژیم	* $<0.01$	$330/7 \pm 5/11$		$291/3 \pm 25/77$	شاخص Lee
برچسب						

\* معنادار در سطح  $P < 0.05$

جدول ۲- مقایسه وزن موش‌ها پس از هشت هفته در گروه‌های مورد مطالعه

تمرين تناوبی	کنترل سندرم متاپولیک	کنترل سالم	هفتنه/گروه‌های تحقیق
۳۳۲/۶۲±۴۰/۷۴	۳۵۰/۵±۳۵/۸۹	۳۳۰/۲۵±۳۳/۷۷	هفتنه اول
۳۴۱/۳۴±۳۹/۵۳	۳۹۵/۴±۳۹/۱۹	۳۵۷/۴۸±۳۴/۸۴	هفتنه هشتم
۰/۱۲	*۰/۰۱۵	*۰/۰۴۵	P value تی زوجی

\*معنادار در سطح  $P<0.05$ جدول ۳- مقایسه انسولین و TNF- $\alpha$  در گروه‌های مورد مطالعه

P	F	گروه تمرين تناوبی	گروه کنترل سندرم متاپولیک	گروه کنترل سالم	متغير
۰/۱۱	۲/۴۶	۱۰۰/۹۰±۱۱/۵۹	۱۱۵/۶۲±۱۳/۳۹	۱۰۵/۷۶±۱۵/۵۷	TNF- $\alpha$ (نانوگرم / لیتر)
۰/۷۱	۰/۳۳	۷/۸۱±۷/۳۰	۷/۴۷±۶/۸۷	۵/۵۱±۵/۴۳	مقاومت به انسولین

چاق و اضافه وزن ایجاد نکرد (۱۱). حتی در دو مطالعه طولانی مدت، ۳ ماه تمرين هوایی (۳) جلسه در هر هفته، شدت ۷۵٪-۸۰٪ ضربان قلب بیشینه) در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ (۱۲) و ۱۲ هفته تمرين هوایی علیرغم کاهش معنادار وزن بدن بیماران دیابت نوع ۲، تغییر معناداری در مقادیر TNF- $\alpha$  سرمی در پی نداشت (۱۳). به نظر می‌رسد عدم تغییر TNF- $\alpha$  متعاقب تمرينات HIIT انجام شده به این علت بوده باشد که فواید ناشی از فعالیت بدنی بیشتر در رسبتورهای TNF- $\alpha$  نمایان شود تا در سطوح سرمی یا پلاسمایی. به طوری که در یک مطالعه کاهش بیان TNF- $\alpha$  در سطح عضله نشان داده شده در حالی که همزمان مقادیر سیستمیک آن بدون تغییر باقی ماند (۱۴). به نظر می‌رسد عملکرد اصلی و کارایی TNF- $\alpha$  به گیرندهای غشایی سلول‌های دریافت کننده دو نوع گیرنده TNFR1 و TNFR2 می‌باشند که TNF- $\alpha$  تمایل بیشتر برای اتصال به گیرنده TNFR1 دارد. ویژگی‌های پیش التهابی آن مربوط به پروتئینی است که اساساً در بافت چربی واقع است. این گیرندها هم می‌توانند شکسته و به شکل محلول در TNF- $\alpha$  آیند و نقش ضد التهابی در پیش گیرند؛ به طوری که به TNF- $\alpha$  می‌چسبند و جلوی علمکرد التهابی آن را می‌گیرند. احتمالاً عدم

نتایج حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (جدول ۳) نشان داد که در شاخص TNF- $\alpha$  بین گروه‌های تحقیق، تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $P=0.11$ )، از طرف دیگر، نتایج حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که شاخص مقاومت به انسولین نیز بین گروه‌های تحقیق، تفاوت معناداری وجود نداشت ( $P=0.71$ ).

## بحث

براساس نتایج پژوهش حاضر، هشت هفته تمرين تناوبی دویدن بر سطوح سرمی TNF- $\alpha$  در مدل سندرم متاپولیک تأثیر معنادار نداشته است که با نتایج برخی مطالعات همسو است (۱۰، ۱۱). Rabinson و همکاران در سطوح TNF- $\alpha$  سرمی ۳۲ زن چاق در معرض خطر دیابت نوع ۲ به دنبال ۲ هفته (۱۰ روز) تمرينات HIIT<sup>۱</sup> (۴ تا ۱۰ تکرار ۱ دقیقه‌ای با شدت ۹۰٪ اوج ضربان قلب) تغییر معنادار گزارش نکردند (۱۰). همچنین، در مطالعه Legat و همکاران ۲ هفته تمرينات HIIT (۱۰ ایتنروال ۴ دقیقه‌ای با شدت ۸۹/۵ درصد ضربان قلب بیشینه) تغییر معناداری در TNF- $\alpha$  سرمی مردان

<sup>۱</sup> High intensity interval training

عوامل بسیار تأثیر گذار بر سطوح  $\alpha$ -TNF است. در پی ورزش‌های آسیب‌رسان به عضله پاسخ التهابی ایجاد می‌شود که در طول ۶ تا ۴۸ ساعت متعاقب فعالیت ورزشی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها به محل آسیب نفوذ می‌کنند. سپس ماکروفاژهای فعال شده، افزایش ترشح  $\alpha$ -TNF را موجب می‌شوند.  $\alpha$ -TNF به مقدار بسیار زیادی از بافت چربی به خصوص چربی احتشای آزاد شده و تحت تحريك سمپاتیک ترشح آن تشدید می‌گردد. با این حال فعالیت بدنی منظم کاهش سمپاتیک را در پی دارد که احتمالاً کاهش  $\alpha$ -TNF متأثر از این مسیر قرار گیرد (۲۳). برخی محققان معتقدند تمرینات تناوبی با شدت متوسط در سطحی است که نه تنها تولید بیش از اندازه  $\alpha$ -TNF را موجب نمی‌شود بلکه سطوح آن را تا حد مطلوبی کم می‌کند در حالی که احتمالاً تمرینات تناوبی با شدت بالا مانع از کاهش  $\alpha$ -TNF می‌گردند (۲۴).

نتیجه دیگر پژوهش حاکی از عدم تأثیر معنادار هشت هفته تمرین تناوبی دویدن بر مقادیر مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی مبتلا به سندروم متابولیک بود که با نتیجه برخی مطالعات همراست است (۲۵). در مطالعه رحمت‌اللهی و همکاران در رت-های نر دیابتی نوع دو سطح گلوكز پلاسمای در هر دو گروه تمرین تداومی کم شدت و تناوبی شدید، نسبت به گروه شاهد، پس از ۸ هفته کاهش معنی‌داری داشت. همچنین سطح انسولین پلاسمای در هر دو گروه تمرین زیاد شده و شاخص مقاومت به انسولین کاهش داشت؛ هر چند معنی‌دار نبود (۲۵). سوری و همکاران نیز نشان دادند تمرینات هوایی به مدت ۱۰ هفته، موجب عدم تغییر معنادار در سطوح مقاومت به انسولین در مردان دارای اضافه وزن شده است (۶). عدم تغییر معنادار در سطوح  $\alpha$ -TNF و مقاومت به انسولین و ارتباط این دو شاخص با یکدیگر، در مطالعه حاضر به دنبال تمرینات تناوبی با عقیده پیشین مبنی بر همبستگی نزدیک  $\alpha$ -TNF و مقاومت به انسولین با یکدیگر و دیدگاه دوم در خصوص این موضوع که زمانی که سلول‌ها مستقیماً با مقادیر فراوان  $\alpha$ -TNF روبرو می‌شوند سیگنانلینگ انسولین را با کمک پروتئین‌های سوبسترای گیرنده انسولین مهار می‌کند (۲۶)، همخوانی دارد. احتمالاً این دو مکانیزم عامل عدم کاهش معنادار مقاومت به انسولین به دنبال عدم

کاهش  $\alpha$ -TNF پس از تمرینات تناوبی شدید همراه با افزایش TNFR باشد که با کاهش عملکرد پروتئین آن همراه است (۱۵). مطالعات بیشتری در جهت درک مکانیزم‌های درگیر مورد نیاز است. از طرفی نتایج فرضیه حاضر با یافته‌های مطالعه Hadiuno و همکاران و Martin و همکاران که افزایش معنادار  $\alpha$ -TNF (۱۶) و با یافته‌های پژوهش‌های Estekling و همکاران، خلفی و همکاران و که کاهش معنادار غلظت‌های  $\alpha$ -TNF را به دنبال تمرینات HIIT گزارش نمودند مغایرت دارد. در مطالعات مذکور مدت زمان انجام تمرینات متفاوت از مطالعه حاضر است و آزمودنی‌ها نیز چاق و مبتلا به دیابت نوع ۲ بوده‌اند. اصولاً  $\alpha$ -TNF از جمله سایتوکاین‌هایی است که اکثر محققین انتظار دارند طی تمرینات ورزشی مختلف تغییر یابد؛ اما بر اساس تحقیقات انجام شده میزان تغییرات  $\alpha$ -TNF طی فعالیت‌های مختلف متفاوت است (۱۷، ۱۹). گفته شده است از جمله عوامل مؤثر بر  $\alpha$ -TNF سن آزمودنی‌هاست؛ بهطوری که برخی آزمودنی‌ها بالای ۳۰ سال و برخی زیر ۳۰ سال را مورد آزمون قرار دادند؛ زیرا با افزایش سن از ۳۰ سال به بعد، وجود التهاب‌ها به خصوص افزایش بسیار تشیدید می‌گردد. بعلاوه، اثرات کوتاه مدت و بلند مدت تمرینات بسیار بر  $\alpha$ -TNF مؤثر است. بهطوری که هم شدت و مدت تمرین و هم فاصله زمان نمونه‌گیری خون پس از پایان تمرینات بر این فاكتور مؤثر است (۲۰). همچنین سطح آمادگی جسمانی آزمودنی‌ها و جنسیت بر این شاخص مؤثر است. بهطوری که با افزایش سطح آمادگی جسمانی سطوح التهابات منتج از فعالیت‌های جسمانی کمتر می‌گردد. بعلاوه، در مردان وضوح التهابات در اثر فعالیت کمتر است (۲۰). از طرفی فعالیت سایتوکاین‌ها به خصوص  $\alpha$ -TNF محدود به دستگاه ایمنی نیست و از سیستم عصبی و غدد درون ریز نیز اثر می‌پذیرد؛ لذا این موضوع قضایت درباره عملکرد این سایتوکاین را پیچیده می‌کند (۲۱). بعضی نتایج موجود برتری تمرینات تناوبی را نسبت به تداومی در کاهش عوامل التهابی و بهبود ساختار عملکرد عروقی نشان می‌دهند (۲۲). از طرفی برخی مطالعات نشان داده‌اند به دنبال ورزش‌های شدید ترشح سایتوکین التهابی  $\alpha$ -TNF در اثر افزایش رادیکال‌های آزاد رخ می‌دهد و لذا شدت تمرین از جمله

بیش تمرینی ایجاد شده)، در جلوگیری از تغییر معنادار TNF- $\alpha$  نقش داشته است و متعاقباً مانع در جهت بهبود و کاهش مقاومت به انسولین شده است.

در خصوص ارتباط TNF- $\alpha$  با مقاومت به انسولین باید گفت این سایتوکاین، کینازهای درون سلولی ویژه‌ای را فعال کرده که سیگنالینگ انسولین را محدود ساخته و جذب گلوكز را مهار می‌کند (۱۹). مطالعات پیشین نشان داده‌اند که مدل سازی تمرین با استفاده از HIIT می‌تواند بهبود حساسیت به انسولین و مقاومت به انسولین را در بی داشته باشد؛ زیرا این گونه تمرینات انقباضات مداوم عضلانی را در بی دارند و میتوکندری عضلانی را در فعل و انفعالات آنزیماتیک تشدید کرده و گلوكز محیطی در عضلات اسکلتی را بهبود داده و باعث افزایش سطوح آدیپونکتین می‌گردد که این شاخص خود بر کاهش TNF- $\alpha$  مؤثر است (۲۳). هر چند در مطالعه پیش رو روند کاهشی TNF- $\alpha$  و مقاومت به انسولین مشاهده نشد؛ بنابراین احتمالاً این ساز و کار درگیر نبوده است.

کنترل دقیق رژیم غذایی و الفا کنترل شده سندرم متابولیک در طرح پیش رو از نقاط قوت مطالعه است. از طرفی، عدم سنجش سایر شاخص‌های التهابی (IL-6) و ضد التهابی (IL-10) جهت درک دقیق‌تر اثرات فعالیت بدنی جزء نقاط ضعف مطالعه می‌باشد. همچنین عدم اندازه‌گیری TNF- $\alpha$  در سطح بیان ژن و گیرندهای آن نیز از محدودیت‌های مطالعه حاضر بوده است؛ لذا با وجود شواهد مذکور، همچنان اتفاق نظر کلی در خصوص توصیه بهترین نوع برنامه فعالیت بدنی در بهبود وضعیت التهابی در بیماری سندرم متابولیک وجود ندارد.

## نتیجه‌گیری

به‌طور کلی می‌توان گفت پروتکل تمرین تناوبی دویden بر طبق نتایج مطالعه حاضر تاثیری بر سطح TNF- $\alpha$  و شاخص مقاومت به انسولین نداشت. مطالعات آینده باید با تمرکز بر بررسی مکانیزم‌های مولکولی و سلولی درگیر در سندرم متابولیک با دقت بیشتری مورد بررسی قرار گیرد.

کاهش معنادار TNF- $\alpha$  بوده باشد. TNF- $\alpha$  با ایجاد اختلال گیرنده‌های انسولینی باعث تشدید مقاومت به انسولین و افت فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز (LPL) در افراد چاق می‌شود (۲۷). از طرفی ۱۲ هفته تمرینات HIIT با شدت ۹۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی کاهش معنادار (۳۷٪ بهبود در مقادیر مقاومت به انسولین) در مردان پیش دیابتیک به دنبال داشته است (۲۴). در هر دو مطالعه مدت زمان انجام تمرینات بیشتر از پژوهش حاضر و نمونه آزمودنی‌ها انسان بوده‌اند. از جمله سازوکارهای بهبود عملکرد انسولین پس از تمرینات ورزشی افت شدید گلیکوژن عضلات می‌باشد که نشانه تشدید عملکرد انسولین و برداشت بیشتر گلوكز از عضلات است. زیرا ذخایر گلیکوژن عضله موجب فعل کردن گلیکوژن سنتراز شده و قابلیت انسولین را در بالا بردن فعالیت گلیکوژن سنتراز تشدید می‌کند (۲۸). مولکول‌های میانجی مثل فعالیت تیروزین کیناز گیرنده انسولین، فسفریله شدن تیروزین سوبسترای گیرنده انسولین ۱، فعالیت<sup>۱</sup> PI3-K مرتبط با IRS-1، فسفریله شدن Akt و گلیکوژن سنتراز کیناز<sup>۲</sup> مگی باعث تحريك روند سیگنالینگ انسولین می‌شوند. تمرینات ورزشی و فعالیت‌های جسمانی از طریق فعال‌سازی پروتئین کیناز فعال شده با عامل<sup>۳</sup> AMP و مولکول‌های پایین دست آن منجر به افزایش فعالیت انسولین می‌شود (۲۹).

شدت و مدت تمرینات در پاسخ انسولین و مقاومت به انسولین بسیار مؤثر هستند؛ به‌طوری که گفته شده بهبود حساسیت به انسولین در حالی اتفاق می‌افتد که حجم تمرین انجام شده در حداکثر مقدار خود باشد. عدم تفاوت معنادار در مقاومت به انسولین در مطالعه حاضر احتمالاً مدت زمان کوتاه مطالعه (۸ هفته) و حجم زیاد تمرینات (۴۰ جلسه) با دوره‌های ریکاوری ناقص (روزهای تمرینی متوالی ۵ روز در هفته) جهت اعمال تغییرات در سطوح گلوكز، انسولین و مقاومت به انسولین بواسطه هر کدام از مسیرهای مذکور مناسب و کافی نبوده است و یا احتمالاً در پژوهش پیش رو، شدت بالای تمرینات تناوبی به کار رفته با تشدید وضعیت التهابی حاد به‌دبیل هر جلسه فعالیت توانم با ریکاوری ناقص (خستگی مزمن و

<sup>1</sup> Phosphoinositide 3-kinases

<sup>2</sup> GSK3

<sup>3</sup> AMPK

**تقدیر و تشکر**

تضاد منافع  
نویسنده‌گان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

پژوهش حاضر حاصل کار پایان‌نامه دانشجوی کارشناسی ارشد خانم محبوبه ابراهیمی در دانشگاه سیستان و بلوچستان می‌باشد. بدین‌وسیله از کلیه عوامل اجرایی سپاس‌گذاری می‌شود.

**منابع:**

- 1- Gharipour M, Kelishadi R, Khosravi A, Shirani S, Masjedi M, Sarrafzadegan N. Clinical research. The impact of a community trial on the pharmacological treatment in the individuals with the metabolic syndrome: findings from the Isfahan Healthy Heart Program, 2001-2007. Arch Med Sci. 2012; 8(6): 1009-1017. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2012.32407>
- 2- Maenhaut N, Voorde J.V. Regulation of vascular tone by adipocytes. BMC Med. 2011; 9: 25. DOI: [10.1186/1741-7015-9-25](https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-25)
- 3- Abedi B, Azarbajiani MA, Peeri M, Rasaei MJ. The effect of a single session of resistance training on serum adiponectin level and insulin resistance index in sedentary men. J Arak Uni Med Sci. 2011; 14 (5): 53-620. [Persian] [Link](#)
- 4- Bos JD. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. Br J Dermatol. 2005; 152(6): 1098–107. DOI: [10.1111/j.1365-2133.2005.06645.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06645.x)
- 5- Salimi Avansar M. The effects of 8 weeks High Intensity Interval Training on Serum Levels of TNF- $\alpha$  and Insulin Resistance Index in Obese Men with type-2 Diabetes. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2017; 39(4): 53-62. [Persian] [Link](#)
- 6- Soori R, Asad M, Barahouei-Jamar Z, Rezaeian N. The effect of aerobic training on the serum level of adipolin and insulin resistance in overweight men. Feyz. 2016; 19 (6): 495-503. [Persian] [Link](#)
- 7- Rostami A, Tadibi V, Behpoor N, Ahmadiasl N. Effects of Eight Weeks of Endurance and Resistance Training with and Without Supplementation of Garlic Extract on Risk Factors of Coronary Artery Disease in Male Wistar Rats with Metabolic Syndrome. JAEP 2018; 14(27): 167-182. [Persian] DOI: [10.22080/JAEP.2018.1804](https://doi.org/10.22080/JAEP.2018.1804)
- 8- Malafaia AB, Nunes Nassif PA, MarcondesRibas CAP, Ariede BL, Sue KN, Cruz MA. Obesity induction with high fat sucrose in rats. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2013; 26 (1): 17-21. DOI: [10.1590/s0102-67202013000600005](https://doi.org/10.1590/s0102-67202013000600005)
- 9- Nakhaei H, Mogharnasi M, Fanaei H. Effect of swimming training on levels of asprosin, lipid profile, glucose and insulin resistance in rats with metabolic syndrome. Obesity Medicine, 2019; 15: 100111. DOI: [10.1016/j.obmed.2019.100111](https://doi.org/10.1016/j.obmed.2019.100111)
- 10- Robinson E, Durrer C, Simtchouk S, Jung ME, Bourne JE, Voth E, et al. Short-term high-intensity interval and moderate-intensity continuous training reduce leukocyte TLR4 in inactive adults at elevated risk of type 2 diabetes. J Appl Physiol. 2015; 119(5): 508–516. DOI: [10.1152/japplphysiol.00334.2015](https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00334.2015)
- 11- Leggate M, Carter WG, Evans MJ, Vennard RA, Sribala-Sundaram S, Nimmo MA. Determination of inflammatory and prominent proteomic changes in plasma and adipose tissue after high-intensity intermittent training in overweight and obese males. J Appl Physiol. 2012; 112(8): 1353–1360. DOI: [10.1152/japplphysiol.01080.2011](https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01080.2011)
- 12- Eizadi M, Haji Rasouli M, Khorshidi D. The Effect of 3 Months of Aerobic Training on TNF- $\alpha$  and Insulin Resistance in Obese Men with Type 2 Diabetes. Journal of Sport Biosciences. 2019; 11(3): 253-269. DOI: [10.22059/jsb.2019.207867.1085](https://doi.org/10.22059/jsb.2019.207867.1085). [Persian]
- 13- Arslan M, Ipekci SH, Kebapcilar L, Dogan Dede N, Kurban S, Erbay E, Gonen MS. Effect of Aerobic Exercise Training on MDA and TNF-  $\alpha$  Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Int Sch Res Notices. 2014;820387. DOI: [10.1155/2014/820387](https://doi.org/10.1155/2014/820387)

- 14- Gielen S, Adams V, Möbius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42(5): 861-8. DOI: [10.1016/s0735-1097\(03\)00848-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00848-9)
- 15- Sikkema SR. High Intensity interval training improves insulin sensitivity independent of adipose tissue inflammation. Thesis. McMaster University. 2011. [Link](#)
- 16- Hadiono' Wara Kushartanti B.M. High Intensity Interval Training (HIIT) and Moderate Intensity Training (MIT) Against TNF- $\alpha$  and IL-6 levels in Rats. Advances in Health Science Research (AHSR), 7, 2nd International Conference on Sports Sciences and Health 2018; (ICSSH 2018). [Link](#)
- 17- Martin-Cordero L, García JJ, Hinchado MD, Bote E, Manso R, Ortega E. Habitual physical exercise improves macrophage IL-6 and TNF- $\alpha$  deregulated release in the obese zucker rat model of the metabolic syndrome. *Neuroimmunomodulation.* 2011; 18(2): 123-30. DOI: [10.1159/000322053](https://doi.org/10.1159/000322053)
- 18- Steckling FM, Farinha JB, Figueiredo FDC, Santos DLD, Bresciani G, Kretzmann NA, et al. High-intensity interval training improves inflammatory and adipokine profiles in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Arch Physiol Biochem.* 2019; 125(1): 85-91. DOI: [10.1080/13813455.2018.1437750](https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1437750)
- 19- Khalafi M, Symonds M. The impact of high-intensity interval training on inflammatory markers in metabolic disorders: A meta-analysis, *Scandinavian Scand J Med Sci Sports.* 2020; 30(11): 2020-2036. DOI: [10.1111/sms.13754](https://doi.org/10.1111/sms.13754)
- 20- Gleeson M. Immune function in sport and exercise. 2th Edition. Elsevier Health Sciences, 2006; Edinburgh. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00008.2007>
- 21- Mogharnasi M, Moosazadeh H. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on the most sensitive of inflammatory marker the predictive of cardiovascular diseases (hs -CRP & IL-6) after aerobic exercise. *Sport Physiology.* 2014; 6(21): 137-152. [Persian] [Link](#)
- 22- Haram PM, Kemi OJ, Lee SJ, Bendheim MØ, Al-Share QY, Waldum HL, et al. Aerobic interval training vs. continuous moderate exercise in the metabolic syndrome of rats artificially select selected for low aerobic capacity. *Cardiovasc Res.* 2008; 81(4): 723-732. DOI: [10.1093/cvr/cvn332](https://doi.org/10.1093/cvr/cvn332)
- 23- Rakobowchuk M, Tanguay S, Burgomaster KA, Howarth KR, Gibala MJ, & MacDonald MJ. Sprint interval and traditional endurance training induce similar improvements in peripheral arterial stiffness and flow mediated dilation in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008; 295(1): 236-242. DOI: [10.1152/ajpregu.00069.2008](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00069.2008)
- 24- Safarimosavi S, Mohebbi H, Rohani H. High-Intensity Interval vs. Continuous Endurance Training: Preventive Effects on Hormonal Changes and Physiological Adaptations in Prediabetes Patients. *J Strength Cond Res.* 2021; 35(3): 731-738. DOI: [10.1519/JSC.00000000000002709](https://doi.org/10.1519/JSC.00000000000002709)
- 25- Rahmatollahi M, ravasi A A, soori R, onegh B. Adipolin and Insulin Resistance Response to Two Types of Exercise Training in Type 2 Diabetic Male Rats. *Iran. J. Endocrinol. Metab.* 2017; 19 (2): 99-105. [Persian] [Link](#)
- 26- Franssila-Kallunki A, Rissanen A, Ekstrand A, Ollus A, and Groop L. Effects of weight loss on substrate oxidation, energy expenditure, and insulin sensitivity in obese individuals. *Am J Clin Nutr.* 2017; 55(2): 356-61. DOI: [10.1093/ajcn/55.2.356](https://doi.org/10.1093/ajcn/55.2.356)
- 27- Tabari E, Mohebbi H, Karimi P, Moghaddami K, Khalafi M. The effects of interval training intensity on skeletal muscle pgc-1 $\alpha$  in type2 diabetic male rats. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders.* 2019; 18(4):179-88. [Persian] [Link](#)
- 28- Jensen J, Rustad PI, Jensen Kolsen A, Chiang Lai Y. The Role of Skeletal Muscle Glycogen Breakdown for Regulation of Insulin Sensitivity by Exercise. *Front Physiol.* 2011; 2: 112. DOI: [10.3389/fphys.2011.00112](https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00112)
- 29- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995; 95(5): 2409-15. DOI: [10.1172/JCI117936](https://doi.org/10.1172/JCI117936)