



## اثر دوازده هفته تمرین هوازی - مقاومتی و مصرف مکمل اسید اورسولیک بر مقادیر آیریزین و اینترلوکین ۶ در مردان میان سال دارای اضافه وزن

یاسر صابری: دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، گروه فیزیولوژی ورزش، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران  
**آمنه برجسته یزدی:** گروه فیزیولوژی ورزش، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران (\* نویسنده مسئول) a.barjasteyazdi@iau-neyshabur.ac.ir  
**رامبد خواجه‌ای:** گروه فیزیولوژی ورزش، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران  
**امیر رشیدلمیر:** گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

تمرینات ترکیبی،  
مکمل اورسولیک اسید،  
آیریزین،  
IL6

**زمینه و هدف:** با افزایش سن و سبک زندگی کم‌تحرک شاهد افزایش تغییرات فیزیولوژیکی منجر به چاقی هستیم. انجام تمرینات ورزشی و مصرف برخی مکمل‌ها سبب بهبود این وضعیت می‌شود. هدف پژوهش حاضر تاثیر ۱۲ هفته تمرینات هوازی-مقاومتی و مصرف مکمل اورسولیک اسید بر سطوح پلاسمایی آیریزین و اینترلوکین ۶ (IL6) در مردان میان‌سال دارای اضافه‌وزن بود.

**روش کار:** روش تحقیق حاضر نیمه تجربی با طرح پیش‌آزمون-پس‌آزمون بود. ۳۴ نفر به سه گروه مکمل (۱۰)، گروه تمرین-ترکیبی-دارونما (۱۲) و گروه تمرین ترکیبی-مکمل (۱۲) تقسیم شدند. تمرینات هوازی با شدت ۶۰ تا ۷۵٪ حداکثر ضربان قلب و تمرینات مقاومتی با شدت ۶۰ تا ۷۵٪ یک تکرار بیشینه انجام گرفت. ۲۴ ساعت قبل از شروع تمرینات و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، نمونه‌ی خونی گرفته شد. داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر و آزمون تعقیبی بونفرونی تحلیل شدند ( $P \leq 0.05$ ).

**یافته‌ها:** میزان سطوح سرمی آیریزین ( $F=140/345, P=0/001$ ) افزایش معنی‌داری داشت که بین گروه‌های تمرین ترکیبی-مکمل و تمرین ترکیبی دارونما ( $P=0/003$ ) و تمرین ترکیبی-مکمل و گروه مکمل ( $P=0/005$ ) تفاوت وجود داشت اما بین گروه تمرینی ترکیبی-دارونما با گروه مکمل تفاوت وجود نداشت ( $P=1/00$ ). همچنین میزان سطوح پلاسمایی IL6 در سه گروه کاهش معنی‌داری داشت ( $F=63/376, P \leq 0/001$ ) اما بین گروه‌ها تفاوتی وجود نداشت.

**نتیجه‌گیری:** نتایج پژوهش حاضر نشان داد تمرینات هوازی-مقاومتی و مصرف مکمل اورسولیک اسید در مردان میان‌سال دارای اضافه وزن سبب افزایش آیریزین و کاهش IL6 می‌شود. بر همین اساس انجام این تمرینات و مصرف مکمل اورسولیک اسید برای میان‌سال دارای اضافه وزن مفید بود.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت‌کننده:** حامی مالی نداشته است.

شیوه استناد به این مقاله:

Saberi Y, Barjeste Yazdi A, Khajei R, Rashidlamir A. The effect of 12 weeks of aerobic-resistance training and ursolic acid supplementation on the levels of irisin and interleukin6 of overweight middle-aged men. Razi J Med Sci. 2021;28(3):137-151.

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.



Original Article

## The effect of 12 weeks of aerobic-resistance training and ursolic acid supplementation on the levels of irisin and interleukin6 of overweight middle-aged men

**Yaser Saberi:** PhD Student of sport Physiology, , Department of Exercise Physiology, Neyshabur Branch, Islamic Azad University, Neyshabour, Iran

**Amene Barjeste Yazdi:** Department of Exercise Physiology, Neyshabour Branch, Islamic Azad University, Neyshabur, Iran (\* Corresponding author) [a.barjestyazdi@iau-neyshabur.ac.ir](mailto:a.barjestyazdi@iau-neyshabur.ac.ir)

**Rambod Khajei:** Department of Exercise Physiology, Neyshabur Branch, Islamic Azad University, Neyshabur, Iran

**Amir Rashidlamir:** Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

### Abstract

**Background & Aims:** Obesity and its complications cause the spread of many diseases such as cardiovascular disease. Changes in people's lifestyles and eating habits and their tendency to use fatty foods and reduced physical activity have led to the increasing prevalence of obesity and overweight. Increased inflammatory factors such as interleukin 6 are known to be predictors of these diseases (1). Diet and aerobic-resistance exercise is one of the basic and common methods in weight control (4, 3). As a result of exercise and supplementation, a hormone called irisin is secreted from the skeletal muscle, which can increase muscle mass and reduce fat mass. (11) Some researchers in their studies reported a high and positive correlation between increased plasma irisin levels and decreased levels of some inflammatory factors such as interleukin-6 (8).

Due to the lack of a proper training pattern to increase irisin levels and reduce inflammatory factors and also due to the ambiguity of the effects of aerobic-resistance training with a suitable supplement such as ursolic acid to increase irisin levels and also appropriate changes in Inflammatory factor levels therefore answer the question: Does twelve weeks of aerobic resistance training and ursolic acid supplementation affect the levels of irisin, IL-6, and overweight in middle-aged men? No?

**Methods:** The research method is quasi-experimental and with pre-test-post-test design. The statistical population in this study were middle-aged men in Mashhad. According to the inclusion criteria after the initial screening by the researcher, 34 of them were randomly divided into three groups: supplement group (10), aerobic-resistance training group and The placebo (12) and the aerobic-resistance training group and supplement (12). 24 hours before the start of the protocol, data on height, weight, fat percentage, body mass index and a maximum repetition of individuals were measured.

Subjects in the training groups performed aerobic exercises with an intensity of 60 to 75% of maximum heart rate and resistance exercises with an intensity of 60 to 75% of a maximum repetition for 12 weeks and three sessions per week on separate days. The aerobic-resistance-supplement group and the supplement group received 450 mg of ursolic acid supplement in three meals daily during the exercise program.

The aerobic-resistance-placebo group also received three 150 mg capsules of

### Keywords

Aerobic,  
Resistance training,  
Ursolic Acid  
Supplement,  
Irisin,  
IL6

Received: 01/03/2021

Published: 04/06/2021

placebo daily after each meal. The subjects in the supplement group did not perform any specific exercise activities and only performed their daily activities. Blood samples were taken 24 hours before the start of training and 48 hours after the last training session. Data were analyzed using one-way analysis of variance and Bonferroni post hoc test at the significance level of  $P \geq 0.05$  and SPSS software version 21.

**Results:** The serum levels of irisin increased which was significant between the aerobic-resistance training-supplement group and aerobic-resistance training-placebo group ( $P = 0.001$ ) and the aerobic-resistance training-supplement group and the supplement group ( $P = 0.001$ ). But there was no significant difference between the aerobic-resistance training- placebo group and the supplement group ( $P = 1.00$ ). Also, the level of plasma IL6 levels in the three groups was significantly reduced ( $P \geq 0.001$ ) but there was no difference between the groups.

**Conclusion:** The aim of this study was to evaluate the effect of 12 weeks of aerobic-resistance training and ursolic acid supplementation on irisin and interleukin 6 levels in overweight middle-aged men.

The results showed a significant increase in irisin and a significant decrease in IL-6 in both aerobic-resistance-supplemental and aerobic-resistance-placebo exercise groups, which indicates a decrease in fat levels and an increase in lean mass. As a result, it can be said that the intensity of aerobic-resistance training and taking ursolic acid supplementation may have been beneficial for this age range with the aim of increasing plasma irisin levels and decreasing plasma IL6 levels. Increasing irisin stimulates angiogenesis, changes in fiber type and prevents muscle atrophy. Decreased IL6 levels may also reduce fat and increase body mass due to a decrease in catecholamine hormones and a lack of carbohydrate stores during aerobic-resistance training and the anti-inflammatory effect of ursolic acid. Considering the effect of ursolic acid supplementation and aerobic-resistance training on some anabolic hormones and reducing the levels of inflammatory factors such as IL-6 have recently been considered by researchers, more research is needed to prove the findings of this study. It can be said that aerobic-resistance training along with taking ursolic acid supplement will improve the condition and health of middle-aged people.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

#### Cite this article as:

Saber Y, Barjeste Yazdi A, Khajei R, Rashidlamir A. The effect of 12 weeks of aerobic-resistance training and ursolic acid supplementation on the levels of irisin and interleukin6 of overweight middle-aged men. Razi J Med Sci. 2021;28(3):137-151.

\*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

## مقدمه

با پیشرفت فناوری در قرن بیست و یکم و کاهش فعالیت‌های بدنی، چاقی فراگیر شده است. در کشورهای در حال توسعه شیوع چاقی روز به روز افزایش یافته و افراد در سنین کمتر به عارضه چاقی دچار می‌شوند. سازمان بهداشت جهانی تخمین زده است در دنیا بیش از یک بلیون بزرگسال دارای اضافه وزن (نمایه توده بدنی بالاتر از ۲۷ کیلوگرم بر متر مربع) وجود دارد (۱). چاقی مرکزی (Adiposity Central) و مقاومت به انسولین دو جزء کلیدی سندروم متابولیک هستند که با افزایش سن و روش زندگی ناسالم (رژیم غذایی پر کالری و عدم فعالیت بدنی) شیوع آنها بالا می‌رود. از طرفی چاقی با التهاب مزمن خفیف همراه است. در واقع یکی از علل اصلی اختلالات سوخت و سازی مرتبط با چاقی به التهاب مزمن تسببت داده شده است (۲). از طرفی نیز رژیم غذایی نامناسب و تمایل زیاد به مصرف غذاهای آماده بروز برخی بیماری‌های مرتبط با افزایش وزن را افزایش داده است. رژیم غذایی و تغذیه درمانی یکی از روش‌های اساسی در کنترل وزن محسوب می‌شود. همچنین نشان داده شده است که رژیم‌های غذایی به تنهایی نمی‌توانند ترکیب بدنی را به طور کامل بهبود بخشند، به ویژه در برنامه‌های کاهش وزن که با کاهش مصرف مواد غذایی همراه است، پس از اتمام برنامه رژیم غذایی این ترس وجود دارد که وزن از دست رفته مجدد بازگردد (۳). فعالیت‌های ورزشی یکی از روش‌های مطلوب و رایج در کنترل وزن و بهبود ترکیب بدنی است که معمولاً در برنامه‌های کاهش وزن، از تمرینات استقامتی و مقاومتی استفاده می‌شود (۴). همچنین کم تحرکی و عدم داشتن فعالیت ورزشی مناسب می‌تواند با چاقی و تجمع سلول‌های چربی همراه باشد. در اثر تمرین و فعالیت‌های ورزشی، از عضله اسکلتی هورمونی به نام آیریزین ترشح می‌شود، این پروتئین در حضور آنزیم‌های هیدرولاز شکسته شده و هورمونی به نام آیریزین را که از نام خدایان یونان باستان به نام "آیریز" گرفته شده را ترشح و وارد خون می‌کند. آیریزین با تاثیر بر بافت چربی سفید و تبدیل آن به قهوه‌ای همراه با افزایش تنفس میتوکندریایی، باعث افزایش انرژی مصرفی، افزایش بیان پروتئین‌های جفت نشده (Uncoupling protein 1)، گیرنده فعال

کننده پرولیفراسیون پروکسیزوم یک‌آلفا (The peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) و در نهایت منجر به کاهش وزن و توده چربی فرد می‌گردد (۵). پژوهش‌های بسیاری بر کاهش متعاقب فعالیت‌های ورزشی سطوح چربی و وزن بر اثر افزایش آیریزین اشاره کرده‌اند (۶-۹).

اما موضوع دیگری که می‌تواند بر تغییرات سطوح هورمونی و سیستم التهابی افراد تاثیر بالایی داشته باشد، استفاده از رژیم غذایی و همچنین استفاده از مکمل‌های مناسب بوده که سودمندی این روش‌ها جهت بهبود قدرت و عملکرد عضلات به طور وسیعی بررسی شده است. در این زمینه مکمل‌هایی با ترکیبات گیاهی برای بالابردن پتانسیل عملکردی و ساختاری در تمرین مقاومتی، توجه بسیاری از پژوهشگران را به خود معطوف ساخته است. یکی از این مکمل‌ها اسید اورسولیک بوده که ممکن است بتواند به بالارفتن سطح آیریزین پلاسمایی افراد غیرفعال و افزایش هورمون‌های آنابولیک مانند IGF-1، کمک نماید. اسید اورسولیک (Ursolic acid) یک تریترپنویید پنتاسایکلیک است که مقادیر زیاد این ماده، از سال ۱۹۲۰ به صورت گسترده در پوست گیاهان و ادویه جاتی مانند رزماری و آویشن پیدا شده و امروزه به صورت ماده آماده جهت استفاده افراد موجود است (۱۰). این ماده می‌تواند حجم توده عضلانی را افزایش و توده‌ی چربی را کاهش دهد. علاوه بر این اسید اورسولیک قندخون، کلسترول و تری گلیسیرید را نیز کاهش می‌دهد (۱۱). با این وجود، مطالعات مهم‌ترین نقشی که برای اسید اورسولیک گزارش کرده‌اند، حفظ و یا افزایش توده عضلانی این مکمل در محیط آزمایشگاه و یا خارج از آن بوده است و مشخص نیست که افزایش در توده عضلانی از طریق مسیر سیگنالینگ آیریزین - IGF-1 است یا خیر (۱۱)، (۱۲). در پژوهشی، بانگ و همکاران (۲۰۱۴) به بررسی اثرات بیولوژیکی مکمل UA روی آزمودنی‌های انسانی حین تمرین مقاومتی پرداخته است و نشان داده است که بالارفتن سطوح آیریزین در حضور UA ممکن است به بالا رفتن و بهبود قدرت عضلانی در طی فعالیت مقاومتی کمک نماید (۱۰). همچنین برخی پژوهشگران در مطالعات خود بین سطوح آیریزین پلاسمایی و

## روش کار

روش پژوهش حاضر نیمه تجربی و با طرح پیش‌آزمون - پس‌آزمون است. جامعه آماری این پژوهش کلیه مردان غیر فعال (سنین بین ۴۰ تا ۵۵ سال) شهر مشهد تشکیل دادند. روش نمونه‌گیری به صورت نمونه در دسترس بود. از بین آنها ۳۴ نفر از افراد غیر فعال و سالم که سابقه بیماری و شرکت در تمرینات مقاومتی و هوازی را نداشته‌اند؛ به عنوان معیارهای ورود به تحقیق، پس از پرکردن فرم رضایت‌نامه و فرم سابقه‌ی پزشکی - ورزشی، به صورت نمونه در دسترس برای تحقیق انتخاب شده و به صورت تصادفی (بر اساس زمان ثبت فرم) به سه گروه مکمل (۱۰)، گروه تمرین ترکیبی - دارونما (۱۲ نفر) و گروه تمرین ترکیبی - مکمل (۱۲ نفر) تقسیم شدند. همچنین غیبت بیش از ۳ جلسه متوالی و ۴ جلسه در کل دوره تمرینی، عدم تمایل به ادامه‌ی شرکت در پژوهش، بروز آسیب یا علائم بالینی، شرکت در فعالیتهای ورزشی دیگر و مصرف مکمل غیر پیشنهادی همزمان با اجرای پروتکل پژوهشی به عنوان معیارهای خروج از پژوهش در نظر گرفته شد. به کلیه شرکت‌کنندگان ملاحظات شامل عدم افشای اطلاعات فردی و ایجاد محیط و شرایط امن ارائه شده بود. ۲۴ ساعت قبل از شروع پروتکل، داده‌های مربوط به قد، وزن، درصد چربی و شاخص توده بدنی اندازه‌گیری شد. پس از آشنایی آزمودنی‌ها با اجرای پروتکل و روش صحیح اجرای حرکات، یک تکرار بیشینه آنها در حرکات مورد نظر با فرمول برزیسکی محاسبه شد.

وزنه جابه‌جا شده (کیلوگرم)

IRM=

(تعداد تکرار × ۰/۰۲۷۸) - ۱/۰۲۷۸

**ترکیب بدن:** برای سنجش ترکیب بدن و اندازه‌گیری شاخص توده بدن، وزن با چربی و وزن بدون چربی، و WHR از دستگاه سنجش ترکیب بدن (Body Composition Analyzer) ساخت کشور کره جنوبی استفاده شد. برای اندازه‌گیری شاخص‌های ذکر شده به این صورت عمل شد که ابتدا آزمودنی‌ها با حداقل پوشش و کنار گذاشتن کلیه فلزات همراه، با

سطوح برخی از فاکتورهای التهابی همبستگی مثبت و بالایی را گزارش کردند که می‌تواند به روشن شدن این موضوع کمک نماید. رئیسی و همکاران (۲۰۱۶) گزارش کردند هشت هفته تمرین مقاومتی منجر به افزایش معنی‌دار آیریزین سرمی، بیان ژن UCP1 و FNDC5 می‌گردد (۱۳). تسوچیا و همکاران (۲۰۱۶) نیز در مطالعه خود اینگونه فرض کردند که از جمله دلایل کاهش آیریزین پلاسمایی ممکن است مربوط به افزایش سطوح IL-6 باشد. آنها همچنین عنوان کردند که تغییرات سطوح آیریزین ممکن است با تغییرات سطوح IL-6 همبسته باشد (۸). داته یو (Dae Yun Seo) و همکاران (۲۰۱۸) در پژوهشی به بررسی سطوح در گردش آیریزین ناشی از تمرین در عملکرد قلبی موش‌ها پرداختند. آنها گزارش کردند که ۱۲ هفته تمرین استقامتی (۲۰ دقیقه/۴ روز در هفته) سبب افزایش سطوح آیریزین گردید که این کاهش همبستگی منفی و معکوس با کاهش سطوح چربی احشایی و زیروپوستی و کلسترول داشت؛ در حالی که همبستگی مثبت و بالایی با عملکرد قلبی عروقی داشت (۱۴). برخی پژوهش‌ها نشان دادند کاهش سطوح آیریزین در افراد دیابتی و چاق مشهود است که با افزایش سطوح CRP و LDL و تری‌گلسیرید همراه است. همچنین کاهش سطوح آیریزین با کاهش حساسیت به انسولین و افزایش شاخص توده بدن همسو بود. نتایج‌ها نشان داد که آیریزین به عنوان یک تعدیل‌کننده‌ی مسیرهای پیش‌التهابی/ضدالتهابی در افراد چاق و دیابتی به عنوان یک تنظیم‌کننده متابولیسمی شناخته می‌شود (۷، ۱۵، ۱۶).

بنابراین، باتوجه به موارد ذکر شده و عدم وجود یک الگوی تمرینی مناسب در جهت بالابردن سطوح آیریزین و کاهش فاکتورهای التهابی و نیز با توجه به مبهم بودن آثار استفاده از تمرین هوازی - مقاومتی همراه با یک مکمل مناسب چون اسید اورسولیک در جهت بالا بردن سطوح آیریزین و همچنین تغییرات مناسب در سطوح فاکتورهای التهابی، پژوهشگر را بر آن داشت تا مطالعه‌ای با هدف بررسی اثر دوازده هفته تمرین هوازی - مقاومتی و مصرف مکمل اسید اورسولیک بر مقادیر آیریزین، IL-6 و ترکیب‌بدنی مردان میانسال دارای اضافه وزن انجام دهد.

پاهای برهنه به صورت ایستاده روی صفحه دستگاه قرار گرفته و الکترودهای دستی را در دست گرفت. آزمودنی در حین اندازه‌گیری باید صاف و بدون حرکت ایستاده و سر به سمت جلو باشد. اطلاعات مورد نیاز آزمودنی از قبیل سن، جنس، نوع نژاد و قد را از طریق صفحه کلید وارد کرده، سپس با فشردن کلید ENTER دستگاه، ترکیب بدن آزمودنی را تجزیه و تحلیل کرده و پس از اتمام آزمون، نتایج از طریق چاپگر بر روی فرم مخصوص ثبت شد.

گروه‌های تمرین ترکیبی-مکمل و تمرین ترکیبی-دارونما هفته‌ای سه جلسه تمرین مقاومتی و هوازی به مدت ۱۲ هفته در روزهای متناوب انجام دادند که هر جلسه حدود ۴۵ دقیقه بود. گروه تمرین ترکیبی-مکمل روزانه سه عدد کپسول ۱۵۰ میلی گرمی اسید اورسولیک (جمعا ۴۵۰ میلی گرم) بعد از هر وعده غذایی دریافت کردند. همچنین گروه تمرین ترکیبی-دارونما روزانه سه عدد کپسول ۱۵۰ میلی گرمی شبه دارو (جمعا ۴۵۰ میلی گرم) بعد از هر وعده غذایی دریافت کردند. آزمودنی‌های گروه مکمل هیچ گونه فعالیت تمرینی خاصی انجام نداده و فقط فعالیت روزمره خود را انجام دادند و روزانه ۳ عدد کپسول اسید اورسولیک (۴۵۰ میلی گرم) بعد از هر وعده غذایی دریافت کردند. پروتکل تمرین مقاومتی بدین صورت بود که جلسات اصلی تمرین در دوازده هفته متوالی و سه جلسه در هفته انجام گرفت. تمرین با ده دقیقه گرم کردن شروع و ده دقیقه سرد کردن خاتمه یافت. تمرینات شامل ۸ حرکت مقاومتی؛ ۴ حرکت بالاتنه؛ پرس سینه، جلو بازو با هالتر، پشت بازو با دستگاه، کشش زیر بغل با دستگاه و ۴ حرکت پایین تنه؛ پرس پا، هاگ پا، جلو ران و پشت ران بود. روزهای انجام پروتکل‌های تمرین حرکات بالا تنه و پایین تنه، به طور متناوب و طبق برنامه تعیین شده قبلی انجام شد. برنامه تمرین مقاومتی برای آزمودنی‌ها با شدت ۶۵-۶۰٪ یک تکرار بیشینه شروع شد و در هفته‌های چهارم تا هفتم با شدت ۶۵-۷۰٪ 1RM و از هفته هفتم به بعد با شدت ۷۵-۷۰٪ 1RM ادامه یافت. استراحت بین نوبت‌ها ۲ دقیقه و بین حرکات ۳ دقیقه در نظر گرفته شد. همچنین تعداد تکرارها برای هر ست ۸ تا ۱۰ تکرار و تعداد نوبت‌ها نیز ۴ نوبت تعیین شد. در هر جلسه

تمرینی محقق بر کار آزمودنی‌ها نظارت داشته و هر دو هفته یک بار آزمون حداکثر تکرار بیشینه از آزمودنی‌ها گرفته شد و با توجه به مقدار وزنه جابجا شده، برنامه جدید به آزمودنی داده شد تا اصل اضافه بار رعایت شده باشد. آزمودنی‌های گروه تجربی به مدت دوازده هفته و هر هفته سه جلسه به تمرین هوازی پرداختند. تمرین با ده دقیقه گرم کردن شروع و ده دقیقه سرد کردن خاتمه یافت. مدت زمان تمرین هوازی ۲۰ دقیقه بود. تمرین در هفته اول تا چهارم با میانگین ضربان ۶۵-۶۰٪ حداکثر ضربان قلب شروع شد و در هفته‌های چهارم تا هفتم با میانگین ضربان ۶۵-۷۰٪ و از هفته هفتم به بعد با میانگین ضربان ۷۵-۷۰٪ ادامه یافت. در دو نوبت با شرایط یکسان و مشابه بین ساعت ۷ تا ۹ صبح توسط پرستار آزمایشگاه تخصصی، پیش (۲۴ ساعت قبل از شروع پروتکل) و پس (۴۸ ساعت بعد از اتمام پروتکل) از اجرای پروتکل تمرینی (۱۲ هفته)، ۵cc خون از ورید بازویی آزمودنی‌ها در حالت نشسته و با استفاده از سوزن‌های ونوجکت گرفته و بلافاصله به لوله‌های حاوی ماده ضد انعقاد EDTA ریخته شد. مقدار آیریزین پلاسما با کیت HANGZHOU EASTBIOPHARM ساخت کشور آمریکا و فاکتور IL-6 با کیت مارک Biospace ساخت کره جنوبی با استفاده از روش الیزا مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. از آمار توصیفی برای تعیین شاخص‌های پراکندگی میانگین، انحراف معیار، و خطای معیار میانگین و از آمار استنباطی، از آزمون شاپیروویلیک برای تعیین نحوه توزیع داده‌ها، از آزمون لون برای بررسی همگنی واریانس‌ها و نرمال بودن داده‌ها و از آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌های تکراری ۳×۲ جهت تعیین تفاوت معنی دار بین میانگین مقادیر متغیر آیریزین و IL-6 قبل و بعد از دوره تمرینی در سه گروه تمرین هوازی-مقاومتی و مصرف مکمل، تمرین هوازی-مقاومتی و دارونما و مصرف مکمل به تنهایی، استفاده شد. سپس در صورت وجود تفاوت معنی دار، به منظور مقایسه میانگین‌ها بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. نرم‌افزار جی‌پاور با توان آماری ۰/۸ و خطای آلفای ۰/۰۵ جهت برآورد حجم نمونه مورد استفاده قرار گرفت. کلیه عملیات و تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۸ انجام شده

و همچنین، حداقل سطح معناداری در این پژوهش ( $P < 0/05$ ) در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در مجموع، از ۳۴ نفر شرکت کننده (۱۲ نفر در گروه تمرین-مکمل، ۱۲ نفر در گروه تمرین-دارونما و ۱۰ نفر در گروه مکمل) در این پژوهش، هیچ آزمودنی ریزش نداشت. تمام آزمودنی‌های شرکت کننده در این پژوهش مرد و در سنین ۴۲ تا ۵۳ سال قرار داشتند. جدول شماره یک داده‌های توصیفی گروه‌ها را نشان می‌دهد. نتایج آزمون شاپیروویلک و آزمون لوین (جدول ۲) نشان داد که تمام داده‌ها دارای وضعیت نرمال می‌باشند و می‌توان آزمون‌های پارامتریک را در مورد آنها اجرا کرد. قبل از انجام آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر، جهت رعایت پیش فرض ها، نتایج آزمون‌های M باکس، کرویت موجلی، و لوین، بررسی شد. از آنجایی که آزمون M باکس برای هیچ یک از متغیرهای پژوهش معنادار نبود، بنابراین شرط همگنی ماتریس های واریانس-کوواریانس به درستی رعایت شده است ( $sig \geq 0/05$ ). همچنین عدم معناداری هیچ یک از متغیرها در آزمون لوین نشان داد که، شرط برابری واریانس‌های بین گروهی رعایت شده و میزان واریانس خطای متغیرهای وابسته در تمام گروه‌ها مساوی بوده است و در نهایت بررسی نتایج آزمون کرویت موجلی نشان داد که این آزمون نیز برای هیچ یک از متغیرها معنی دار نبوده، و بنابراین فرض برابری واریانس‌های درون آزمودنی‌ها رعایت شده است. برای

بررسی معناداری تفاوت بین نمرات متغیرهای IL6 و آیریزین از تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر استفاده شد ( $P \leq 0/05$ ).

نتایج آماری واریانس اندازه‌گیری‌های تکراری نشان می‌دهد تمرین ترکیبی و مصرف مکمل اورسولیک اسید سبب افزایش معنی‌دار در سطوح پلاسمایی آیریزین و سبب کاهش معنی‌دار در سطوح پلاسمایی IL6 در مردان میانسال دارای اضافه وزن شده است ( $P = 0/001$ ،  $F = 63/376$ ،  $P = 0/001 - F = 140/345$ ). نتایج آزمون آماری در جدول‌های ۳ و ۴ ارائه شده است. همانطور که در این جدول مشاهده می‌شود اثر تعاملی زمان در گروه در متغیر آیریزین معنادار است ( $P = 0/001$ ،  $F = 26/847$ ). نتایج آماری در آزمون تعقیبی بونفرونی در جدول شماره ۵ نشان داد تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های ترکیبی-مکمل با تمرین ترکیبی-دارونما و گروه مکمل در سطوح آیریزین پلاسمایی وجود دارد. مقدار آیریزین پلاسمایی در گروه تمرین ترکیبی-مکمل نسبت به دو گروه افزایش معنی‌داری داشت ( $P = 0/003$ ،  $P = 0/005$ )، اما تفاوت معنی‌داری در مقدار افزایش آیریزین پلاسمایی بین گروه تمرین ترکیبی-دارونما و گروه مکمل وجود ندارد ( $P = 1/00$ ،  $P = 0/006$ ،  $F = 6/337$ ). اثر تعاملی زمان در گروه در متغیر IL6 پلاسمایی معنادار نبود ( $F = 26/847$ ،  $P = 0/282$ ). سطح پلاسمای IL6 در هر سه گروه کاهش معنی‌دار داشت ولی تفاوتی از نظر مقدار کاهش بین سه گروه وجود نداشت.

جدول ۱- داده‌های توصیفی متغیرهای سن، قد، وزن، توده چربی، شاخص توده بدن، آیریزین، IL6

گروه‌ها	تمرین هوازی - مقاومتی با مصرف مکمل (۱۲ نفر)	تمرین هوازی - مقاومتی با مصرف دارونما (۱۲ نفر)	مکمل (۱۰ نفر)
متغیر	میانگین $\pm$ انحراف استاندارد	میانگین $\pm$ انحراف استاندارد	میانگین $\pm$ انحراف استاندارد
سن (سال)	۴۸/۲۵ $\pm$ ۳/۹۷	۴۶/۹۱ $\pm$ ۲/۱۹	۴۸/۸۰ $\pm$ ۱/۹۳
قد (سانتیمتر)	۱۷۲/۵ $\pm$ ۴/۰۵	۱۷۶/۵۸ $\pm$ ۶/۱۸	۱۷۴/۸۰ $\pm$ ۵
وزن (کیلوگرم)	۸۱/۶۲ $\pm$ ۱۰/۵۷	۸۸/۵۸ $\pm$ ۱۰/۴۳	۸۶/۶۷ $\pm$ ۵/۱۸
توده چربی (درصد)	۲۶/۷۵ $\pm$ ۲/۲۲	۲۶ $\pm$ ۱/۹۴	۲۵/۱۹ $\pm$ ۲/۶۹
شاخص توده بدن ( $kg/m^2$ )	۲۷/۳۴ $\pm$ ۲/۵۲	۲۸/۳۰ $\pm$ ۱/۷۹	۲۸/۳۹ $\pm$ ۱/۸۱
آیریزین (pg/ml)	۷۵۷/۸۳ $\pm$ ۳۶/۹۰	۷۵۴/۲۵ $\pm$ ۳۳/۰۵	۷۶۱/۵۰ $\pm$ ۳۴/۳۴
IL6 (pg/ml)	۱۸/۳۸ $\pm$ ۲/۲۷	۱۶/۲۵ $\pm$ ۱/۷۰	۱۶/۵۲ $\pm$ ۲/۱۳

**جدول ۲- آزمون شاپروویلیک و تست لوین در سه گروه**

متغیرها	گروه ها	تست شاپروویلیک		تست لوین			
		آماره	معنی داری	F	معنی داری		
					پیش آزمون	پیش آزمون	پیش آزمون
					پیش آزمون	پیش آزمون	پیش آزمون
سن (سال)	تمرین ترکیبی - مکمل	۰/۸۹۰	۰/۱۱۹	۳۱	۲	۰/۱۰۸	۰/۱۳۳
		۰/۹۰۱	۰/۱۶۳				
		۰/۸۵۲	۰/۰۶۱				
قد (سانتیمتر)	تمرین ترکیبی - مکمل	۰/۹۱۱	۰/۲۲۱	۳۱	۲	۰/۲۹۰	۰/۱۳۳
		۰/۹۷۳	۰/۹۴۱				
		۰/۹۴۰	۰/۵۴۸				
وزن (کیلوگرم)	تمرین ترکیبی - مکمل	۰/۹۸۱	۰/۹۸۷	۳۱	۲	۰/۱۶۴	۰/۱۳۳
		۰/۹۲۱	۰/۲۹۶				
		۰/۹۴۷	۰/۶۳۳				
درصد چربی (درصد)	تمرین ترکیبی - مکمل	۰/۹۷۱	۰/۹۲۴	۳۱	۲	۰/۴۲۲	۰/۶۶۰
		۰/۹۲۷	۰/۳۵۲				
		۰/۹۱۸	۰/۳۳۷				
شاخص توده بدن (کیلوگرم/مترمربع <sup>۲</sup> )	تمرین ترکیبی - مکمل	۰/۹۷۴	۰/۹۴۷	۳۱	۲	۱/۴۵۵	۰/۲۴۹
		۰/۹۷۰	۰/۹۰۸				
		۰/۹۳۴	۰/۴۸۶				
اینترلوکین ۶ (pg/ml)	تمرین ترکیبی - مکمل	۰/۹۲۵	۰/۳۳۳	۳۱	۲	۰/۴۱۵	۰/۶۴۷
		۰/۹۰۷	۰/۱۹۸				
		۰/۹۶۰	۰/۷۸۲				
آیریزین (pg/ml)	تمرین ترکیبی - مکمل	۰/۹۱۵	۰/۲۴۹	۳۱	۲	۱/۱۹۱	۰/۳۱۸
		۰/۸۸۰	۰/۰۸۸				
		۰/۹۱۹	۰/۳۴۹				

**جدول ۳- اندازه گیری تکراری در متغیر پژوهشی آیریزین**

گروه ها	میانگین و انحراف استاندارد		F	سطح معنی داری	اندازه گیری گروه
	پیش آزمون	پس آزمون			
تمرین ترکیبی - مکمل	۷۵۷/۸۳ ± ۳۶/۹۰	۸۹۱/۳۳ ± ۳۴/۳۴	۱۴۰/۳۴۵	۰/۰۰۱	مکمل
	۷۵۴/۲۵ ± ۳۳/۰۵	۸۰۲ ± ۵۲/۲۴			
	۷۶۱/۵۰ ± ۳۴/۲۴	۷۹۵/۷۰ ± ۲۴/۱۹			
نتایج اثر تعاملی (گروه و زمان)	میانگین مجذورات	F	اندازه اثر	معنی داری	
	۱۶۶۴۸/۰۳	۲۶/۸۴۷	۰/۶۳۴	۰/۰۰۱	

### بحث

حاضر با نتایج سئو و همکاران، ۲۰۱۸، رئیسی و همکاران، ۲۰۱۶، کریمر و همکاران، ۲۰۱۴، راسچک و همکاران، ۲۰۱۳ (۱۳، ۱۴، ۱۷، ۱۸) همسو است و با نتایج پیکالا و همکاران، ۲۰۱۳، هو و همکاران، ۲۰۱۲، (۱۹، ۲۰) ناهمسو بود. دلایل ناهمسو بودن نتایج با تحقیقات بیان شده سن، سطوح متفاوت پایه متغیرها

نتایج پژوهش حاضر نشان داد ۱۲ هفته تمرین ترکیبی (هوازی-مقاومتی) سبب افزایش سطوح آیریزین و کاهش IL-6 در مردان دارای اضافه وزن شد. در پژوهش حاضر متعاقب ۱۲ هفته تمرین ترکیبی شاهد افزایش سطوح آیریزین بودیم. نتایج پژوهش



**جدول ۴- اندازه گیری تکراری در متغیر پژوهشی IL-6**

اندازه اثر	سطح معنی داری	F	میانگین و انحراف استاندارد		گروه ها
			پس آزمون	پیش آزمون	
۰/۶۷۲	۰/۰۰۱	۶۳/۳۷۶	۱۶/۲۸ ± ۲/۲۸	۱۸/۳۸ ± ۲/۲۷	تمرین ترکیبی - مکمل
			۱۴/۹۵ ± ۱/۸۵	۱۶/۳۵ ± ۱/۷۰	تمرین ترکیبی - دارونما
			۱۵/۹۱ ± ۱/۹۳	۱۶/۵۲ ± ۲/۱۲	مکمل
معنی داری	اندازه اثر	F	میانگین مجزورات		اثرعاملی (گروه و زمان)
۰/۲۸۲	۰/۰۰۶	۶/۰۹۳	۳/۰۳۳		

**جدول ۵- نتایج آزمون بونفرونی در متغیر آیریزین و متغیر IL-6**

آیریزین		تفاوت میانگین ها	تمرین ترکیبی و مکمل -- تمرین ترکیبی و دارونما
معنی داری			
۰/۰۰۳	۴۶/۴۵۸		تمرین ترکیبی و مکمل ----- مکمل
۰/۰۰۵	۴۶/۹۸۳		تمرین ترکیبی و دارونما ----- مکمل
۱/۰۰	۱۳/۴۶۷		

ناشناخته است (۲۸). اما چیزی که حائز اهمیت است افزایش سطوح IGF-1 در اثر افزایش آیریزین است که این افزایش‌ها می‌تواند سبب افزایش تعداد میتوکندری‌ها، افزایش هایپرتروفی عضلانی، کاهش آتروفی و کاهش توده چربی همراه باشد (۲۹). بانگ و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند که تمرینات مقاومتی و مصرف مکمل اسیداورسولیک سبب افزایش سطوح آیریزین، IGF-1 و توده عضلانی گردید (۱۰). در پژوهشی بیان کردند مکمل اورسولیک اسید به همراه تمرینات مقاومتی-هوازی سبب هایپرتروفی عضلات اسکلتی از طریق مسیرهای داخل سلولی منتهی به IGF-1/mTOR/Akt می‌شود (۳۰). IGF-1 با تحریک سلول‌های ماهواره‌ای سبب افزایش هایپرتروفی و با بلاک کردن مسیرهای آتروفی از جمله MAFbx/MURF از آتروفی عضلانی جلوگیری می‌کند (۱۱). نتایج پژوهش نیز نشان داد که افزایش سطوح آیریزین متعاقب تمرینات ترکیبی و مصرف مکمل اورسولیک اسید حاصل گردید؛ در نتیجه می‌توان گفت که احتمالاً شدت تمرینات ترکیبی و مصرف مکمل اورسولیک اسید با هدف افزایش سطوح آیریزین پلاسمایی برای این دامنه سنی مفید بوده است. همچنین آیریزین سبب تحریک آنژیوژنز، تغییر نوع تار و جلوگیری از آتروفی عضلانی می‌گردد و از آنجایی که مکمل اورسولیک اسید سبب افزایش سطوح آیریزین می‌شود، در نتیجه مصرف مکمل اورسولیک اسید با

در پلاسماء، پروتکل تمرینی و تفاوت‌های ژنتیکی و اقلیم آزمودنی‌ها بود.

فواید راهکارهای تغذیه‌ای برای افزایش عضلات و قدرت و توانایی انقباضی آنها به طور وسیعی مورد بررسی قرار گرفته است، در این زمینه استفاده از مکمل‌ها مورد توجه بسیاری است. یکی از این مکمل‌ها، مکمل اورسولیک اسید است. این مکمل یک اسید اولئانولیک و یک ترکیب لیپوفیلی است که در سبب و بسیاری از گیاهان مانند آویشن و رزماری یافت می‌شود (۲۱). اخیراً نقش بیولوژیکی این مکمل در کاهش تجمع چربی، مقاومت به انسولین از طریق IGF-1 (۲۲)، اثرات ضدالتهابی و حفظ توده عضلانی به اثبات رسیده است (۲۳، ۲۴).

از طرفی، به تازگی عضلات اسکلتی به عنوان سیستم اندوکرین شناخته می‌شوند که می‌توانند چندین نقش تنظیمی و ترشحی داشته باشند و چندین مایوکاین و همچنین هورمون شبه‌انسولین ۱ (IGF-1) ترشح کنند (۲۵)، که ممکن است در هایپرتروفی عضلانی و سرکوب آتروفی آنها نقش داشته باشند (۲۶). یکی از این مایوکاین‌ها، آیریزین است که در تولید انرژی نقش دارد (۲۷). افزایش ناشی از تمرین در سطوح آیریزین به طور قوی با افزایش IGF-1 مرتبط است. همچنین تحقیقات نشان دادند که سطوح آیریزین با مصرف همزمان مکمل اورسولیک اسید و تمرینات مقاومتی، افزایش می‌یابد اما مکانیزم‌های این تغییرات هنوز

محرك كلنى (CSF-Colony-stimulating factors) و اینترلوکین‌ها می‌باشند. سایتوکاین‌ها به دو دسته پیش التهابی و ضد التهابی نیز تقسیم می‌شوند. سایتوکاین‌هایی مانند IL-1، TNF $\alpha$ ، IL-6، IL-17، IL-18، IL-22، IL-23 از جمله سایتوکاین‌های پیش التهابی و IL-4، IL-10، IL-ra1، IL-13 از سایتوکاین‌های ضد التهابی هستند. منابع اصلی تولید IL-6 در شرایط طبیعی بدن، ماکروفاژهای فعال، فیبروبلاست‌ها (سلول‌های داخلی عروق) و سلول‌های اندوتلیال است. با این حال منابع سلولی دیگری برای IL-6 شناسایی شده است که سلول‌های T و B، نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، استئوبلاست‌ها، کراتینوسیت‌ها و مایوسیت‌ها را شامل می‌شود. (۴۳). اما در وضعیت تمرین شرایط فرق می‌کند. IL-6 فعالیت‌های خود را از راه پیوند به گیرنده‌ای انجام می‌دهد که شامل دو گلیکوپروتئین غشایی است. طیف وسیعی از فعالیت‌های این پروتئین شامل تحریک رشد و تمایز لنفوسیت‌ها و تولید آنتی‌بادی می‌باشد. هم‌چنین در تحریک تمایز سلول‌های B، در محافظت ضعیف از سلول‌ها در مقابل عفونت ویروسی، ایجاد تب و القاء تمایز سلول T سایتوتوکسیک نقش دارد. القاء تمایز نهایی سلول‌های نرونی و فعال‌شدن تکامل استئوکلاست‌ها به IL-6 نسبت داده شده است. افزایش بلندمدت ولی نسبتاً پایین IL-6 خون در برخی بیماری‌ها و در بسیاری از افراد مسن سالم دیده شده است (۴۲، ۴۴). مطالعات *in vitro* نشان می‌دهد که IL-6 محرك قوی افزایش بیان فاکتورهای Murf-1 و MAfbx هست که در پروتئولیز عضلانی درگیر هستند، که در نهایت سبب رونویسی NF-Kb می‌شود. این فاکتور سبب سرکوب فاکتورهای میوژنیک مانند MyoD می‌گردد که نتیجه‌ی آن بلاک کردن مهار تکثیر و تمایز سلول‌های عضلانی است (۴۵).

همچنین چاقی، همراه با التهاب شناخته می‌شود؛ این وضعیت سبب برخی بیماری‌های متابولیکی مانند دیابت و بیماری‌های قلبی-عروقی می‌شود که در بین سالمندان شایع است (۴۶). التهاب مزمن با افزایش سطوح چندین سایتوکاین و پروتئین مرحله حاد همراه می‌شود. هم‌چنین عدم فعالیت‌بدنی و چاقی و سرانجام بیماری‌های وابسته به سبک زندگی موجب التهاب

هدف کاهش آتروفی عضلانی می‌تواند موثر باشد. در پژوهشی‌های متعددی بیان شد که مصرف مکمل اورسولیک اسید سبب افزایش توده عضلانی می‌شود (۳۱، ۳۲). بختیاری و همکاران (۲۰۱۵) در پژوهشی بیان کردند که مصرف مکمل اورسولیک اسید سبب تحریک سلول‌های ماهواره‌ای شده که از این طریق باعث افزایش توده عضلانی می‌شود (۳۲). در عین حال، پژوهش‌ها نشان دادند آیریزین در بهبود حساسیت انسولین، کاهش گلوکز خون ناشتا، افزایش آنزیم فسفریلاسیون (Glycogen synthase kinase 3) GSK3 و فسفریلاسیون Akt (Protein kinase B)، بیان سرکوب فسفریلاسیون گلیکوژن سنتاز، فسفوانول پیرووات کربوکسیلاز و گلوکز ۶ فسفاتاز (Glycogen synthase)، phosphoanoliium pyruvate carboxylase and glucose 6 phosphatases نقش مثبت دارد. به طور معمول، بهبود هومئوستاز گلوکزی با کاهش گلوکونئوزن از طریق مسیر PI3K/Akt/FOXO1 منجر به تنظیم منفی آنزیم فسفوانول پیرووات کربوکسیلاز و گلوکز ۶ فسفاتاز می‌شود و میزان فعالیت گلیکوژن از طریق مسیر PI3K/Akt/GSK3 افزایش می‌یابد. از این رو؛ آیریزین می‌تواند به عنوان یک استراتژی درمانی برای درمان مقاومت انسولینی و دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شود (۳۳).

همچنین نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ۱۲ هفته تمرین هوازی-مقاومتی و مکمل اورسولیک اسید سبب کاهش معنی‌دار سطوح IL6 در مردان میانسال دارای اضافه‌وزن گردید. نتایج پژوهش حاضر با برخی نتایج همسو جرج و همکاران، ۲۰۱۱، کاستاندا و همکاران، ۲۰۰۴، (۳۹-۳۴) و برخی نتایج ناهمسو نیمن و همکاران، ۲۰۰۶، لی و همکاران، ۲۰۰۵، (۴۰-۴۲) بود. دلایل ناهمسو بودن نتایج پژوهش‌های مخالف با نتایج پژوهش ما شامل: نوع فعالیت ورزشی، شدت و مدت تمرین، سطح آمادگی آزمودنی‌ها، زمان خونگیری، سن، جنس و سلامت آزمودنی‌ها، تفاوت‌های اقلیمی و وراثتی آزمودنی‌ها، استفاده از طرح‌های مطالعاتی متفاوت، تفاوت در سطوح پایه‌ی سایتوکاین‌های التهابی می‌باشد.

عمده‌ترین عوامل محلول ذاتی سیستم ایمنی سایتوکاین‌ها، اینترفرون‌ها (Interferon)، عوامل

IL-6 به موازات چربی بالا می‌رود که این نشان‌دهنده‌ی افزایش عوامل التهابی در بدن است. علاوه بر این، استینزبرگ و همکارانش (۲۰۰۳) نشان دادند اندک افزایش IL-6 پلازما باعث تحریک و افزایش فاکتورهای التهابی از جمله؛ IL-10، IL-1ra و CRP می‌شود و به هنگام تمرین، افزایش IL-6 موجب افزایش دو سایتوکاین IL-10 و IL-1ra می‌شود و احتمال می‌داد IL-6 مشتق از عضله آغازگر این پاسخ‌های التهابی است (۵۶).

با بررسی یافته‌های پژوهش‌های مختلف چندین سازوکار احتمالی را می‌توان از دلایل کاهش سطوح نشانگرهای التهابی و پیش التهابی ناشی از ورزش بیان کرد. یکی از این عوامل، تغییراتی است که در ترکیب بدن ناشی از تمرینات مقاومتی-هوازی ایجاد می‌شود. میزان چربی بی‌تردید بیشترین ارتباط را با غلظت نشانگرهای التهابی در گردش دارد (۵۷). ممکن است که پایین بودن التهاب در افراد فعال‌تر اساساً به دلیل پایین‌تر بودن میزان مطلق چربی و نیز چربی احشایی باشد؛ نتایج پژوهش حاضر که ذکر نشده است نیز؛ کاهش توده چربی بدن را در آزمودنی‌ها مشاهده کردند. همچنین فعالیت ورزشی ممکن است تولید سایتوکاین‌های التهابی را تغییر دهد. فعالیت ورزشی تولید سایتوکاین‌های التهابی بوسیله‌ی سلول‌های T از طریق مکانیزم‌های مختلفی مانند تغییر در گردش خون عواملی مانند لاکتات، کاتکولامین‌ها و فاکتورهای رشدی مانند IGF-1، تحریک گره‌های لنفی و به حرکت درآوردن بیشتر سلول‌های کشنده طبیعی در گردش خون نسبت به سلول‌های T، را کاهش می‌دهد (۳۵). همچنین با افزایش تحریک سمپاتیکی، رهایش سایتوکاین‌ها از بافت چربی افزایش می‌یابد و نتایج نشان داده است که فعالیت ورزشی، سبب کاهش تحریک سمپاتیکی می‌شود (۵۳). افزایش بیان گیرنده IL6 در عضلات اسکلتی پیامد فعالیت‌های ورزشی است، به نظر می‌رسد پیامد کاهش پلاسمایی IL6 باشد (۵۸، ۵۹). همچنین در مطالعات حیوانی بهبود مکانیسم دفاعی آنتی‌اکسیدانی پس از فعالیت ورزشی ثابت شده است، که این افزایش حمایت‌های آنتی‌اکسیدانی، سبب کاهش تولید IL6 می‌شود (۶۰). همچنین پژوهش حاضر نشان داد که مصرف مکمل

مزمین می‌شود که با افزایش سطوح پلاسمایی نشانگرهای التهابی همراه است (۴۷). بر اساس نتایج برخی پژوهش‌ها، فعالیت بدنی می‌تواند سبب کاهش نشانگرهای التهابی شود (۴۸، ۴۹). با این حال، برخی مطالعات نیز تغییری در نشانگرهای التهابی به دنبال ورزش را گزارش نکردند (۵۰، ۵۱) اما نکته‌ای که ثابت شده است؛ با کاهش وزن ممکن است سطوح سرمی IL6 و پروتئینی واکنشی C (CRP) کاهش یابند. افزایش IL-6 پلازما هم‌چنین پس از ورزش شدید و بلند مدت هم دیده شده و در برخی پژوهش‌ها گزارش شده است. IL-6 در عضله‌ی اسکلتی متابولیسم کربوهیدرات و لیپید را تنظیم کرده و باعث افزایش تکثیر سلول‌های اقماری می‌شود (۵۲). در عین حال، نقش سیستم ایمنی در ورزش و پدیده التهاب ناشی از فعالیت بدنی از مواردی است که همواره مورد توجه پژوهشگران بوده است. IL-6 از عوامل محلول سیستم ایمنی است که در نتیجه تمرین از عضله رهاسازی شده و باعث پاسخ‌های التهابی می‌شود. پژوهش‌ها نشان داده است که IL-6 بیش از دیگر سایتوکاین‌ها در اثر فعالیت ورزشی افزایش می‌یابد ولی اثرات بیولوژیک آن بعضاً یکسان نیست (۵۳، ۵۴). در بعضی موارد نقش پیش التهابی و در مواردی نقش ضدالتهابی داشته است و این دامنه تغییرات با توجه به نوع، حجم و شدت تمرین متفاوت بوده است. همچنین بافت اصلی ترشح کننده IL-6 و مسئول اصلی مقادیر سیستمیک IL-6 حین تمرین به وضوح مشخص نشده است. پژوهش‌های زیادی آسیب بافت عضلانی را پس از فعالیت بدنی اثبات کرده و نشان داده‌اند عضله فعال پاسخ التهابی ایجاد خواهد کرد. البته تحقیقاتی وجود دارند که پدیده التهاب را مستقل از آسیب عضلانی گزارش کرده‌اند (۵۵، ۵۶). در مورد پاسخ بافتی و پلاسمایی IL-6 به وهله‌های تمرینی مقاومتی تفاوت نظرهایی وجود دارد، که بحث در این مورد را با چالش مواجه می‌سازد. از طرفی بیشتر تحقیقات گذشته میزان تظاهر IL-6 را در شدت یا مدت بالا و یا تأثیر مکمل بر انواع التهابی و ضد التهابی سایتوکاین‌ها بررسی کرده‌اند، پژوهش‌هایی نیز در مورد فعالیت‌هایی با شدت متوسط و تأثیراتش بر روی IL-6 که در حیطة تندرستی و سلامتی افراد انجام شده است. در شرایط التهابی چاقی و بیماری،

عدم اندازه‌گیری برخی هورمون‌های دیگر مانند هورمون رشد و همچنین برخی فاکتورهای التهابی مانند CRP و TNF $\alpha$  بود.

### تقدیر و تشکر

این پژوهش از رساله دکتری اثر دوازده هفته تمرین هوازی - مقاومتی و مصرف مکمل اسید اورسولیک بر مقادیر آیریزین، IL-6 مردان میانسال دارای اضافه وزن با کداخلاق IR.IAU.NEYSHABUR.REC. 1399.018 استخراج گردید. نویسندگان این مقاله مراتب قدردانی و سپاس را از کلیه مسئولین محترم و شرکت کنندگان که با حضور در طرح ما را در اجرا و پیشبرد دقیق برنامه‌ها یاری کردند دارند.

### References

1. Norheim F, Langley TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 $\alpha$ , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J*. 2014;281(3):739-49.
2. Brown MS, Radhakrishnan A, Goldstein JL. Retrospective on cholesterol homeostasis: the central role of scap. *Annu Rev Biochem*. 2018;87:783-807.
3. Gaggini M, Cabiati M, Del Turco S, Navarra T, De Simone P, Filippini F, et al. Increased FNDC5/Irisin expression in human hepatocellular carcinoma. *Peptides*. 2017;88:62-6.
4. Hottenrott K, Werner T, Hottenrott L, Meyer TP, Vormann J. Exercise Training, Intermittent Fasting and Alkaline Supplementation as an Effective Strategy for Body Weight Loss: A 12-Week Placebo-Controlled Double-Blind Intervention with Overweight Subjects. *Life*. 2020;10(5):74.
5. Seo DY, Kwak HB, Lee SR, Cho YS, Song I-S, Kim N, et al. Effects of aged garlic extract and endurance exercise on skeletal muscle FNDC-5 and circulating irisin in high-fat-diet rat models. *Nutr Res Pract*. 2014;8(2):177-82.
6. Brenmoehl J, Albrecht E, Komolka K, Schering L, Langhammer M, Hoeflich A, et al. Irisin is elevated in skeletal muscle and serum of mice immediately after acute exercise. *Int J Biol Sci*. 2014;10(3):338.
7. Liu J. Irisin as an exercise-stimulated hormone binding crosstalk between organs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(2):316-21.
8. Tsuchiya Y, Ando D, Goto K, Kiuchi M, Yamakita M, Koyama K. High-intensity exercise causes greater irisin response compared with low-

اورسولیک اسید همراه با تمرینات مقاومتی-هوازی سبب کاهش سطوح IL6 می‌شود. مکمل اسید اورسولیک با افزایش آیریزین سبب کاهش توده چربی می‌شود که این کاهش توده چربی با کاهش سطوح فاکتورهای التهابی مانند IL-6 همسو است (۱۴، ۶۱). نتایج پژوهش هیونگ بانگ و همکاران (۲۰۱۷) نشان داد مصرف مکمل اورسولیک اسید سبب کاهش فاکتورهای التهابی آسیب‌زا متعاقب تمرین مقاومتی در مردان شد (۶۲). پژوهش‌ها نشان می‌دهد که افزایش IL6 در سنین پیری با افزایش التهاب همراه است. این افزایش سبب کاهش IGF-1 و پروتئین حمل‌کننده هورمون شبه انسولین ۱ (IGFBP3) می‌شود. همه این تغییرات با کاهش توده عضلانی (سارکوپنیا) همسو است. در واقع عملکرد IGF-1 به سطوح IL-6 وابسته است. در برخی بیماری‌ها مانند بیماری‌های قلبی عروقی که منجر به مرگ و میر افراد نیز شده است سطوح بالای IL-6 و کاهش سطوح IGF-1 و IGFBP3 مشاهده شده است (۵۶، ۶۳، ۶۴). پس می‌توان نتیجه گرفت انجام تمرینات هوازی-مقاومتی و مصرف مکمل اورسولیک اسید سبب کاهش ریسک فاکتورهای التهابی می‌شود که نتایج پژوهش حاضر نیز کاهش سطوح IL6 را مشاهده کرد.

### نتیجه‌گیری

نتایج بدست آمده حاکی از افزایش معنی‌دار آیریزین و کاهش معنی‌دار IL-6 در هر دو گروه تمرین ترکیبی-مکمل و تمرین ترکیبی-دارونما بود که این موضوع اشاره به کاهش سطوح چربی و افزایش توده بدون چربی دارد. با توجه به آنکه تاثیر مکمل اورسولیک اسید و تمرینات ترکیبی بر برخی هورمون‌های آنابولیکی و کاهش سطوح عوامل التهابی مانند IL-6 اخیراً مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته، لذا پژوهش‌های بیشتری برای اثبات یافته‌های این پژوهش لازم است. میتوان این نکته را بیان کرد که انجام تمرینات هوازی-مقاومتی در کنار مصرف مکمل اورسولیک اسید سبب بهبود وضعیت و سلامتی افراد میان‌سال خواهد شد. البته از نقاط قوت پژوهش حاضر، ترکیب مداخله‌ی ورزشی و مکمل تغذیه‌ای بود که توانست در کنار هم تاثیرات بیشتری را به صورت جدا داشته باشد. از نقاط ضعف پژوهش حاضر

intensity exercise under similar energy consumption. *Tohoku J Experim Med.* 2014;233(2):135-40.

9. Aydin S, Aydin S, Kuloglu T, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin I, et al. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides.* 2013;50:13-8.

10. Bang HS, Seo DY, Chung YM, Oh K-M, Park JJ, Arturo F, et al. Ursolic Acid-induced elevation of serum irisin augments muscle strength during resistance training in men. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2014;18(5):441-6.

11. Kunkel SD, Elmore CJ, Bongers KS, Ebert SM, Fox DK, Dyle MC, et al. Ursolic acid increases skeletal muscle and brown fat and decreases diet-induced obesity, glucose intolerance and fatty liver disease. *PLoS One.* 2012;7(6):e39332.

12. Kim S-H, Hong J-H, Lee Y-C. Ursolic acid, a potential PPAR $\gamma$  agonist, suppresses ovalbumin-induced airway inflammation and Penh by down-regulating IL-5, IL-13, and IL-17 in a mouse model of allergic asthma. *Eur J Pharmacol.* 2013;701(1-3):131-43.

13. Reisi J, Ghaedi K, Rajabi H, Marandi SM. Can resistance exercise alter irisin levels and expression profiles of FNDC5 and UCP1 in rats? *Asian J Sports Med.* 2016;7(4).

14. Seo DY, Lee SR, Heo JW, No MH, Rhee BD, Ko KS, et al. Ursolic acid in health and disease. *The Korean J Physiol Pharmacol.* 2018;22(3):235-48.

15. Winn NC, Grunewald ZI, Liu Y, Heden TD, Nyhoff LM, Kanaley JA. Plasma irisin modestly increases during moderate and high-intensity afternoon exercise in obese females. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170690.

16. Ravasi AA, Shabkhiz F, Moradi M, Zarei Y. The Effects Of High Intensity Interval Exercise (Hiie) And Moderate Intensity Continuous Exercise (Mice) On Serum Irisin And Subcutaneous Ucp-1 In Diabetic Male Rats. *Iranian J Diabetes Metab.* 2016;15(4):237-46.

17. Kraemer RR, Shockett P, Webb ND, Shah U, Castracane VD. A transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women. *Hormone Metab Res.* 2014;46(02):150-4.

18. Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H, Sommerfeld M, Schwahn U, Brockmann B, et al. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *PLoS One.* 2013;8(9):e73680.

19. Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, Ahtiainen JP, Horttanainen M, Pöllänen E, et al. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *J Physiol.* 2013;591(21):5393-400.

20. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating

concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism.* 2012;61(12):1725-38.

21. Wilson JM, Joy JM, Lowery RP, Roberts MD, Lockwood CM, Manninen AH, et al. Effects of oral adenosine-5'-triphosphate supplementation on athletic performance, skeletal muscle hypertrophy and recovery in resistance-trained men. *Nutr Metab.* 2013;10(1):57.

22. Hee Park K, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4899-907.

23. Gai L, Cai N, Wang L, Xu X, Kong X. Ursolic acid induces apoptosis via Akt/NF- $\kappa$ B signaling suppression in T24 human bladder cancer cells. *Mol Med Repts.* 2013;7(5):1673-7.

24. Chen J, Ko KM. Ursolic-acid-enriched Herba Cynomorii extract protects against oxidant injury in H9c2 cells and rat myocardium by increasing mitochondrial ATP generation capacity and enhancing cellular glutathione redox cycling, possibly through mitochondrial uncoupling. *Evid Based Complement Alter Med.* 2013;2013.

25. Sullivan BP, Weiss JA, Nie Y, Garner RT, Drohan CJ, Kuang S, et al. Skeletal muscle IGF-1 is lower at rest and after resistance exercise in humans with obesity. *Eur J Appl Physiol.* 2020;1-12.

26. Yoshida T, Delafontaine P. Mechanisms of IGF-1-mediated regulation of skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Cells.* 2020;9(9):1970.

27. Villarroya F. Irisin, turning up the heat. *Cell Metab.* 2012;15(3):277-8.

28. Huh J, Dincer F, Mesfum E, Mantzoros C. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *Int J Obes.* 2014;38(12):1538-44.

29. Schiaffino S, Mammucari C. Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1-Akt/PKB pathway: insights from genetic models. *Skelet Muscle.* 2011;1(1):4.

30. Ogasawara R, Sato K, Higashida K, Nakazato K, Fujita S. Ursolic acid stimulates mTORC1 signaling after resistance exercise in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;305(6):E760-E5.

31. Faghani M, Pourgholamali B, Ansari M, Zaminy A, Nemati S, Ramezani S, et al. Sambucus Ebulus Fruits Extract Ameliorates Eosinophilic Nasal Polyposis: An in vitro Study. *Res Square.* 2020.

32. Bakhtiari N, Hosseinkhani S, Tashakor A, Hemmati R. Ursolic acid ameliorates aging-metabolic phenotype through promoting of skeletal muscle rejuvenation. *Med Hypothes.* 2015;85(1):1-6.

33. Liu J. Oleanolic acid and ursolic acid: research perspectives. *J Ethnopharmacol.* 2005;100(1-2):92-4.

34. Jorge MLMP, de Oliveira VN, Resende NM, Paraiso LF, Calixto A, Diniz ALD, et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2011;60(9):1244-52.
35. Ogawa K, Sanada K, Machida S, Okutsu M, Suzuki K. Resistance exercise training-induced muscle hypertrophy was associated with reduction of inflammatory markers in elderly women. *Mediat Inflamm*. 2010;2010.
36. Kadoglou NP, Iliadis F, Sailer N, Athanasiadou Z, Vitta I, Kapelouzou A, et al. Exercise training ameliorates the effects of rosiglitazone on traditional and novel cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2010;59(4):599-607.
37. Prestes J, Shiguemoto G, Botero JP, Frollini A, Dias R, Leite R, et al. Effects of resistance training on resistin, leptin, cytokines, and muscle force in elderly post-menopausal women. *J Sports Sci*. 2009;27(14):1607-15.
38. Castaneda C, Gordon PL, Parker RC, Uhlin KL, Roubenoff R, Levey AS. Resistance training to reduce the malnutrition-inflammation complex syndrome of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(4):607-16.
39. Haghghi A, Ravasi A, Gaeini A, Aminian RT, Hamed NM. The effect of resistance training on pro-inflammatory cytokines and insulin resistance in obese men. 2006. *Olympic*. 2006;14(2-Serial 34):19-29.
40. Li YP, Chen Y, John J, Moylan J, Jin B, Mann DL, et al. TNF- $\alpha$  acts via p38 MAPK to stimulate expression of the ubiquitin ligase atrogin1/MAFbx in skeletal muscle. *FASEB J*. 2005;19(3):362-70.
41. Bruunsgaard H, Bjerregaard E, Schroll M, Pedersen BK. Muscle strength after resistance training is inversely correlated with baseline levels of soluble tumor necrosis factor receptors in the oldest old. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(2):237-41.
42. Nieman DC, Henson DA, Davis JM, Dumke CI, Utter AC, Murphy EA, et al. Blood leukocyte mRNA expression for IL-10, IL-1Ra, and IL-8, but not IL-6, increases after exercise. *J Interferon Cytokine Res*. 2006;26(9):668-74.
43. Pattelongi I, Massi MN, Idris I, Bukhari A, Wahyu Widodo AD, Achmad H. Research Reviews on Effect of Exercise on DAMP's, HMGB1, Proinflammatory Cytokines and Leukocytes. *Systemic Rev Pharm*. 2020;11(4).
44. Pedersen BK, Edward F. Adolph distinguished lecture: muscle as an endocrine organ: IL-6 and other myokines. *J Appl Physiol*. 2009;107(4):1006-14.
45. Adams V, Mangner N, Gasch A, Krohne C, Gielen S, Hirner S, et al. Induction of MuRF1 is essential for TNF- $\alpha$ -induced loss of muscle function in mice. *J Mol Biol*. 2008;384(1):48-59.
46. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004;92(3):347-55.
47. Yu R, Kim CS, Kang JH. Inflammatory components of adipose tissue as target for treatment of metabolic syndrome. *Food factors for health promotion*. 61: Karger Publishers; 2009. p. 95-103.
48. Gray S, Baker G, Wright A, Fitzsimons C, Mutrie N, Nimmo M. Scottish physical activity research collaboration. The effect of a 12 week walking intervention on markers of insulin resistance and systemic inflammation. *Prev Med*. 2009;48(1):39-44.
49. Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U, Sagiv M. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients *Int J Cardiol*. 2005;100:93-9.
50. Lemyre P-N, Roberts GC, Stray-Gundersen J. Motivation, overtraining, and burnout: Can self-determined motivation predict overtraining and burnout in elite athletes? *Eur J Sport Sci*. 2007;7(2):115-26.
51. Kelly AS, Wetzsteon RJ, Kaiser DR, Steinberger J, Bank AJ, Dengel DR. Inflammation, insulin, and endothelial function in overweight children and adolescents: the role of exercise. *J Pediatr*. 2004;145(6):731-6.
52. Fischer C, Berntsen A, Perstrup L, Eskildsen P, Pedersen B. Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scand J Med Sci Sports*. 2007;17(5):580-7.
53. Kohut M, McCann D, Russell D, Konopka D, Cunnick J, Franke W, et al. Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of  $\beta$ -blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. *Brain Behav Immun*. 2006;20(3):201-9.
54. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama*. 2001;286(3):327-34.
55. Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- $\alpha$  production in humans. *FASEB J*. 2003;17(8):1-10.
56. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Møller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285(2):E433-E7.
57. Radom-Aizik S, Leu S-Y, Cooper DM, Zaldivar Jr F. Serum from exercising humans suppresses t-cell cytokine production. *Cytokine*. 2007;40(2):75-81.
58. Grosicki GJ, Barrett B, Englund D, Liu C, Trivison T, Cederholm T, et al. Circulating Interleukin-6 Is Associated with Skeletal Muscle Strength, Quality, and Functional Adaptation with

Exercise Training in Mobility-Limited Older Adults. *J Frail Aging*. 2020;9(1):57-63.

59. Ellingsgaard H, Hojman P, Pedersen BK. Exercise and health—emerging roles of IL-6. *Curr Opin Physiol*. 2019;10:49-54.

60. de Oliveira FS, de Deus Morais MJ, de Abreu LC, Pérez-Riera AR, Valenti VE, da Silva Paiva L, et al. The effects of aerobic exercise on biochemical parameters in individuals with CKD on hemodialysis: A longitudinal study. *J Hum Growth Develop*. 2020;30(2):251-9.

61. Jia Y, Kim S, Kim J, Kim B, Wu C, Lee JH, et al. Ursolic acid improves lipid and glucose metabolism in high-fat-fed C57BL/6J mice by activating peroxisome proliferator-activated receptor alpha and hepatic autophagy. *Mol Nutr Food Res*. 2015;59(2):344-54.

62. Bang HS, Seo DY, Chung YM, Kim DH, Lee S-J, Lee SR, et al. Ursolic acid supplementation decreases markers of skeletal muscle damage during resistance training in resistance-trained men: a pilot study. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2017;21(6):651-6.

63. Al-Shanti N, Stewart CE. Inhibitory effects of IL-6 on IGF-1 activity in skeletal myoblasts could be mediated by the activation of SOCS-3. *J Cell Biochem*. 2012;113(3):923-33.

64. Ahtiainen M, Pöllänen E, Ronkainen PH, Alen M, Puolakka J, Kaprio J, et al. Age and estrogen-based hormone therapy affect systemic and local IL-6 and IGF-1 pathways in women. *Age*. 2012;34(5):1249-60.