



## تأثیر فعالیت‌های ورزشی بر پاسخ‌های متابولیک و عوامل التهابی و ضدالتهابی در زنان مبتلا به دیابت بارداری

مژگان احمدی: استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد یادگار امام خمینی (ره) شهر ری، تهران، ایران  
نسبیه کاظمی: استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد مرودشت، دانشگاه آزاد اسلامی، مرودشت، ایران (\* نویسنده مسئول) [nasibe.kazemi@yahoo.com](mailto:nasibe.kazemi@yahoo.com)

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

دیابت بارداری،  
فعالیت ورزشی،  
حساسیت انسولین،  
التهاب

**زمینه و هدف:** موفقیت بارداری به کنترل فرآیندهای متابولیک و تعادل بین سایتوکاین‌های التهابی و ضد التهابی وابسته است. رژیم غذایی و ورزش اولین گزینه برای پیشگیری و درمان دیابت بارداری است. هدف از پژوهش حاضر، مروری بر روی مطالعات انجام شده جهت بررسی تأثیر فعالیت‌های ورزشی بر پاسخ‌های متابولیک و عوامل التهابی و ضدالتهابی در زنان مبتلا به دیابت بارداری (GDM) می‌باشد.

**روش کار:** مطالعات مربوط به پاسخ فاکتورهای متابولیک، عوامل التهابی و ضدالتهابی به فعالیت‌های ورزشی در دیابت بارداری در مقالات منتشر شده را در *Springer, Hindawi, PubMed, Google Scholar, Scopus, SID* و *ISC* با استفاده از کلید واژه‌های ورزش، شاخص‌های متابولیک (گلوکز، انسولین، هموگلوبین گلیکوزیله و حساسیت انسولین)، عوامل التهابی (اینترلوکین-۱-بتا، فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF- $\alpha$ ))، اینترلوکین-۶ (IL-6) و پروتئین واکنشی C (CRP) و عوامل ضدالتهابی (اینترلوکین-۱۰ (IL-10)) جستجو کردیم. ۲۰ مطالعه پاسخ متابولیک و عوامل التهابی-ضدالتهابی به ورزش در زنان مبتلا به GDM مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** در مطالعات مربوط به فاکتورهای متابولیک، مزایای تمرین جهت بهبود کنترل قند خون، بهینه‌سازی غلظت گلوکز ناشتا و انسولین، کاهش سطح هموگلوبین گلیکوزیله و بهبود حساسیت انسولین در زنان باردار مبتلا به GDM مشاهده شد. همچنین کاهش سطح شاخص‌های التهابی در زنان باردار مبتلا به GDM گزارش شده است.

**نتیجه گیری:** به نظر می‌رسد مشارکت منظم در فعالیت‌های ورزشی می‌تواند باعث بهبود شرایط متابولیک و کاهش التهاب در زنان باردار مبتلا به GDM شود. با این حال مطالعات بیشتری با بررسی اثر فعالیت‌های ورزشی به ویژه بر عوامل التهابی و ضدالتهابی در زنان مبتلا به GDM مورد نیاز است.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت‌کننده:** حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Ahmadi M, Kazemi N. The Effect of Exercise on Metabolic Responses, Inflammatory and Anti-inflammatory Factors in Women with Gestational Diabetes. *Razi J Med Sci.* 2022;29(4):31-48.

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با [CC BY-NC-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/) صورت گرفته است.

Review Article

## The Effect of Exercise on Metabolic Responses, Inflammatory and Anti-inflammatory Factors in Women with Gestational Diabetes

**Mozhgan Ahmadi:** Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Science Yadegar-e-Imam Khomeini (RAH) Shahre-rey Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

**Nasibe Kazemi:** Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Marvdasht Branch, Islamic Azad University, Marvdasht, Iran (\*Corresponding author) [nasibe.kazemi@yahoo.com](mailto:nasibe.kazemi@yahoo.com)

### Abstract

**Background & Aims:** Gestational diabetes mellitus (GDM) is the most common medical complication of pregnancy and is defined as glucose intolerance or high blood sugar (hyperglycemia), with the onset or first diagnosis during pregnancy. The prevalence of gestational diabetes varies from 1 to 20% and is increasing worldwide as maternal obesity and type 2 diabetes increase (1). Gestational diabetes increases the risk of short-term complications such as preeclampsia, cesarean delivery, macrosomia, hypoglycemia in infants, or hospitalization in neonatal intensive care units, as well as the long-term progression of type 2 diabetes (3). Some risk factors that predispose women to gestational diabetes include overweight and obesity, polycystic ovary syndrome (PCOS), pre-diabetes, gestational diabetes in a previous pregnancy, a family history of type 2 diabetes, maternal age and vitamin D deficiency (4).

Blood glucose control is a vital factor in counteracting the side effects associated with GDM (5). Peripheral insulin resistance has been shown to help increase GDM-related blood glucose (6). In women with GDM, peripheral insulin sensitivity decreases and beta-cell dysfunction cannot meet the increased insulin needs during pregnancy and thus increase blood glucose (7).

Metabolic disorders in GDM may be due to excessive accumulation of adipose tissue due to chronic low-grade inflammation associated with macrophage infiltration and secretion of many inflammatory cytokines. GDM is associated with an imbalance of various inflammatory processes that occur during pregnancy. Cytokines including interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6) and Tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) as well as other inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP) increase in the female bloodstream of obese pregnant women and women with GDM. These cytokines are biologically active compounds that participate as mediators in many metabolic pathways and affect the use of energy substrate in the fetus and offspring (8).

Gestational diabetes control is based on two different approaches: interventions aimed at promoting healthy lifestyles, such as changes in diet or exercise, and anti-diabetic drug therapy (11). However, it is not clear about the characteristics of the type of exercise needed to better manage gestational diabetes. Findings from clinical and epidemiological studies do not show any maternal or fetal side effects on women with mild to moderate exercise. In fact, pregnant women are now advised to exercise regularly in the absence of medical or delivery complications (12).

In the present study, some of the most important pathophysiological aspects of gestational diabetes are investigated and discuss how exercise can bring about some physiological adaptations of GDM. Metabolic changes and the role of inflammatory and anti-inflammatory factors in gestational diabetes are examined and attempts are made to elucidate the mechanisms by which exercise can be useful as an adjunctive therapy in improving metabolic conditions and reducing inflammation during gestational diabetes. In view of the above, the present study intends to investigate the effect of exercise activities on metabolic responses and inflammatory and anti-inflammatory factors in women with gestational diabetes. The aim of this study was to review the effect of exercise on metabolic responses,

### Keywords

Gestational Diabetes,  
Exercise,  
Insulin Sensitivity,  
Inflammation

Received: 07/05/2022

Published: 09/07/2022

inflammatory and anti-inflammatory factors in women with gestational diabetes (GDM).

**Methods:** Search performed for studies on the response of metabolic, inflammatory and anti-inflammatory factors to exercise in gestational diabetes in the reputable databases Springer, Hindawi, PubMed, Google Scholar, Scopus, SID and ISC using the keyword Exercise Training, Metabolic factors (glucose, insulin, glycosylated hemoglobin and insulin sensitivity), inflammatory factors (interleukin-1 beta, tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6) and reactive protein C (CRP)) and Anti-inflammatory factors (interleukin-10 (IL-10) were performed. 20 studies of metabolic responses and inflammatory-anti-inflammatory to exercise in women with GDM were reviewed.

**Results:** In studies on metabolic factors, the benefits of exercise were observed to improve glycemic control, optimize fasting glucose and insulin concentrations, reduce glycosylated hemoglobin levels and improve insulin sensitivity in women with GDM. Also, decreased levels of inflammatory markers have been reported in women with GDM.

**Conclusion:** Evidence from randomized controlled trials shows that exercise as a supplement to standard care significantly improves postprandial control for glycemia and lowers fasting blood glucose for women with GDM (85-88). It was also found that people who exercise are prescribed less insulin (86, 89), so exercise is as effective as insulin in maintaining normal glycemia and can be helpful in meeting the need for insulin therapy. These results are clinically important because they show the potential of exercise to help lower acute blood glucose levels to normal. Glycosylated hemoglobin levels also measure long-term glycemic control (2 to 3 months), and exercise appears to improve HbA1c in the long term (87, 88). There is an acceptable physiological explanation for supporting exercise as a therapeutic supplement to improve glycemic control in women with GDM. Insulin administration does not reduce insulin resistance. In contrast, exercise increases insulin by stimulating glucose uptake into muscle by activating intracellular glucose transporters and increasing the use of intracellular fatty acids (50). Also, the amount of glucose consumed is affected by the duration and intensity of exercise. The more intense the exercise, the stronger the effect of lowering blood sugar (92). On the other hand, women with GDM show a greater inflammatory response. If inflammation promotes these adverse pregnancy outcomes, exercise may protect against the anti-inflammatory effect. Regular exercise has been shown to reduce some of the complications and risks of gestational diabetes, the protective effect of exercise in pregnant women is partly due to the reduction of inflammation (93). Exercise stimulates glucose in insulin-independent skeletal muscle. Therefore, less insulin is needed to maintain glycemia, and this appears to be mediated by muscle-derived cytokines. Both mechanisms could explain the lower first-phase insulin response seen in more active women. Inflammatory cytokines may play a protective role on the glucose / insulin axis (39), extending this role to overweight and obese pregnant women. Pregnant women are more likely to have a more pronounced proinflammatory condition due to weight, BMI, and metabolic characteristics, which may affect their response to exercise. In general, it seems that changing the exercise version in the experiments prevents identifying the optimal type of exercise to improve metabolic conditions and reduce inflammation in women with GDM. In general, it can be concluded that aerobic and resistance or combined exercise are similarly effective in improving blood glucose control and reducing inflammation in women with GDM, provided they are similar in terms of exercise characteristics. Future studies should evaluate the effects of exercise combined with other interventions (diet) versus control (standard care-recommendation) on metabolic responses and inflammatory and anti-inflammatory factors in women with GDM, separate studies determine the effect of each intervention, and the type and severity of prescribed exercise should be considered. It seems that regular participation in exercise training can improve metabolic conditions and reduce inflammation in women with GDM. However, more studies are needed to investigate the effect of exercise, especially on inflammatory and anti-inflammatory factors in women with GDM.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

#### Cite this article as:

Ahmadi M, Kazemi N. The Effect of Exercise on Metabolic Responses, Inflammatory and Anti-inflammatory Factors in Women with Gestational Diabetes. *Razi J Med Sci.* 2022;29(4):31-48.

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

## مقدمه

دیابت بارداری (Gestational diabetes) شایع‌ترین عارضه پزشکی بارداری است و به عنوان عدم تحمل گلوکز یا غلظت بالای قند خون (هایپرگلیسمی)، با شروع یا اولین تشخیص در دوران بارداری تعریف می‌شود. شیوع دیابت بارداری از ۱ تا ۲۰٪ متغیر است و هم‌زمان با افزایش روند چاقی مادران و دیابت نوع ۲ در سراسر جهان در حال افزایش است (۱). بروز دیابت بارداری با افزایش چاقی به‌طور نامتناسبی افزایش می‌یابد. خطر ابتلا به دیابت بارداری برای مادران داری اضافه وزن ۲۰٪ برابر (شاخص توده بدن (Body mass index): ۲۹/۲۵-۹/۰)، برای چاقی ۳۰٪ بیشتر ( $BMI \geq 30$ ) و ۸۰٪ برابر بیشتر برای زنان با چاقی شدید ( $BMI \geq 40$ ) (در مقایسه با زنان باردار با وزن طبیعی ( $BMI < 25$ )) است (۲). دیابت بارداری خطر عوارض کوتاه مدت مانند پره اکلامپسی، زایمان سزارین، ماکروزومی، افت قند خون در نوزادان، یا بستری شدن در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان و همچنین پیشرفت طولانی‌مدت دیابت نوع ۲ را افزایش می‌دهد (۳). برخی از عوامل خطر که زنان را مستعد ابتلا به دیابت بارداری می‌کند عبارتند از اضافه وزن و چاقی، سندرم تخمدان پلی کیستیک (Polycystic ovary syndrome)، پره دیابت، دیابت بارداری در بارداری قبلی، سابقه خانوادگی دیابت نوع ۲، سن بالای مادر و کمبود ویتامین D (۴).

کنترل قند خون یک عامل حیاتی در مقابله با عوارض جانبی مرتبط با GDM است (۵). نشان داده شده است که مقاومت به انسولین محیطی به افزایش قند خون مرتبط با GDM کمک می‌کند. دیدگاه مرسوم در مورد GDM در دهه‌های اخیر این بوده است که این بیماری به دلیل عدم سازگاری سلول  $\beta$  و در نتیجه عدم ترشح کافی انسولین ایجاد می‌شود. علاوه بر نقص ترشحی، کاهش اتصال گیرنده انسولین و نقص سیگنالینگ گیرنده انسولین در ارتباط با توسعه GDM گزارش شده است (۶). حساسیت انسولین هم در بارداری طبیعی و هم در حاملگی‌های مبتلا به دیابت بارداری ۵۰ تا ۶۰٪ کاهش می‌یابد. در زنان مبتلا به GDM حساسیت محیطی انسولین کاهش می‌یابد و اختلال عملکرد سلول بتا نمی‌تواند افزایش نیازهای انسولین در دوران

بارداری و در نتیجه افزایش قند خون را برآورده کند (۷).

اختلالات متابولیکی در GDM ممکن است به دلیل تجمع بیش‌ازحد بافت چربی به دلیل التهاب مزمن درجه پایین مرتبط با نفوذ ماکروفاژ و ترشح بسیاری از سایتوکاین‌های التهابی باشد. GDM با عدم تعادل فرآیندهای مختلف التهابی که در دوران بارداری اتفاق می‌افتد همراه است. سایتوکاین‌ها از جمله اینترلوکین-۱ بتا ( $IL-1\beta$ )، اینترلوکین-۶ ( $IL-6$ ) و فاکتور نکروز تومور- $\alpha$  ( $TNF-\alpha$ ) و همچنین دیگر مارکرهای التهابی مانند پروتئین واکنش پذیر CRP در گردش خون زنان باردار چاق و زنان مبتلا به GDM افزایش می‌یابد این سایتوکاین‌ها ترکیبات فعال زیستی هستند که به عنوان واسطه در بسیاری از مسیرهای متابولیکی شرکت می‌کنند و بر استفاده از سوبسترای انرژی در جنین و فرزندان تأثیر می‌گذارند (۸). این افزایش در التهاب درجه پایین، به ویژه در زنان چاق مشاهده شده است و به افزایش نفوذ ماکروفاژ بافت چربی سفید و جفت در مادران مربوط بوده است. افزایش التهاب با افزایش CRP و  $IL-6$  در گردش خون همراه است. هر دوی این عوامل به دلیل تأثیر بر آبشار سیگنالینگ انسولین ممکن است افزایش مقاومت به انسولین را تشدید کنند.  $TNF-\alpha$  نیز قوی‌ترین پیش‌بینی کننده مستقل حساسیت به انسولین در بارداری است (۹).  $TNF-\alpha$  در نقش دارد.  $TNF-\alpha$  توسط جفت و بافت چربی تولید می‌شود و ثابت شده است که سطح آن در اواخر بارداری در مقایسه با اوایل بارداری بالاتر است و در زنان مبتلا به GDM در زمان تشخیص در مقایسه با زنان بدون GDM بالاتر است. نقش  $TNF-\alpha$  در GDM ممکن است شامل تغییر حساسیت انسولین، از طریق اختلال در عملکرد سلول  $\beta$  و تداخل در مسیرهای سیگنالینگ انسولین باشد (۱۰).

کنترل دیابت بارداری بر اساس دو رویکرد متفاوت انجام می‌شود: مداخلات با هدف ترویج شیوه‌های زندگی سالم، مانند تغییر در رژیم غذایی یا فعالیت بدنی و درمان دارویی ضد دیابت (۱۱). اگرچه در مورد ویژگی‌های نوع ورزش مورد نیاز برای مدیریت بهتر دیابت بارداری مشخص نیست. یافته‌های حاصل از

Scholar, Scopus, SID و ISC انجام شد. در استراتژی جستجو از اصطلاحات ترکیبی زیر استفاده شده است: ورزش- دیابت بارداری، شاخص‌های متابولیک (گلوکز، انسولین، هموگلوبین گلیکوزیله و حساسیت انسولین)- دیابت بارداری و عوامل التهابی (اینترلوکین-1، بتا، فاکتور نکروز دهنده تومور ( $\alpha$ -TNF)، اینترلوکین-6 (IL-6) و پروتئین واکنشی C (CRP) و ضدالتهابی اینترلوکین-10 (IL-10) دیابت بارداری. این اصطلاحات جستجو به دلیل مناسب بودن و مرتبط بودن آنها با موضوع مورد بررسی قرار گرفتند. در مجموع 15 مطالعه پاسخ متابولیک به ورزش و 5 مطالعه پاسخ عوامل التهابی و ضدالتهابی به ورزش در زنان مبتلا به دیابت بارداری با محدود کردن آن از سال 1989 تا 2021 مورد بررسی قرار گرفت. عنوان و چکیده مطالعات شناسایی شده از طریق جستجوی پایگاه داده با توجه به معیارهای ورود، از نظر احتمالی در نظر گرفته شد.

### تغییرات متابولیکی در دیابت بارداری

حین بارداری طبیعی، تغییرات متابولیکی در دسترس بودن تغذیه کافی برای حمایت از تقاضای رشد جنین است. مقاومت به انسولین پیشرونده و مشخص در عضله اسکلتی مادر، از اواسط بارداری شروع می‌شود و در سه ماهه سوم پیشرفت می‌کند و به سطوح تقریبی مقاومت به انسولین در دیابت نوع 2 می‌رسد (14). هورمون‌ها و آدیپوکاین‌های ترشح شده از جفت، از جمله  $\alpha$ -TNF، لاکتوزن جفت، هورمون رشد جفت، کورتیزول و پروژسترون، به دلیل برگشت سریع در هنگام زایمان، محرک احتمالی مقاومت به انسولین در بارداری هستند (15). بارداری طبیعی با افزایش ترشح انسولین از سلول‌های  $\beta$  پانکراس برای جبران مقاومت انسولین محیطی مشخص می‌شود. این عامل می‌تواند به عنوان رابطه بین حساسیت به انسولین (معکوس مقاومت به انسولین) و ترشح انسولین از سلول‌های  $\beta$  پانکراس نشان داده شود. توسعه GDM زمانی اتفاق می‌افتد که مادر انسولین کافی ترشح نمی‌کند تا بتواند فشار متابولیکی مقاومت به انسولین محیطی را برآورده کند. رابطه متقابل در بیشتر زنان مبتلا به GDM حفظ شده است، اما در سطح بسیار پایین ترشح انسولین رخ می‌دهد؛ یعنی زنان مبتلا به GDM 40 تا 70٪ انسولین

مطالعات بالینی و اپیدمیولوژیک هیچ‌گونه عوارض جانبی مادر و جنین را بر روی زنانی که فعالیت‌های بدنی خفیف و متوسط دارند نشان نمی‌دهد. در واقع، در حال حاضر به زنان باردار توصیه می‌شود که در صورت عدم وجود عوارض پزشکی یا زایمان، ورزش هوازی منظم داشته باشند (12). کالج آمریکایی متخصصان زنان و زایمان (American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) و انجمن دیابت آمریکا (American Diabetes Association (ADA) ورزش را به عنوان "یک درمان کمکی مفید" برای دیابت بارداری به رسمیت می‌شناسند و 30 دقیقه یا بیشتر ورزش متوسط را در روز، در بیشتر روزهای هفته پیشنهاد می‌کنند (5،13).

در مطالعه حاضر، برخی از مهم‌ترین جنبه‌های پاتوفیزیولوژیک دیابت بارداری بررسی شده و در مورد اینکه چگونه ورزش می‌تواند برخی سازگاری‌های فیزیولوژیک GDM را ایجاد کند، بحث می‌کند. تغییرات متابولیک و نقش عوامل التهابی و ضدالتهابی در دیابت حاملگی بررسی می‌شود و سعی می‌شود تا مکانیسم‌هایی که از طریق آن ورزش می‌تواند به عنوان یک درمان کمکی در بهبود شرایط متابولیک و کاهش التهاب طی دیابت بارداری مفید باشد، روشن شود. وضعیت متابولیک مادر در دوران بارداری برای رشد و نمو جنین مهم است، زیرا جنین از نظر تغذیه کاملاً به مادرش وابسته است. همچنین به دلیل ارتباط بین پاسخ‌های التهابی و ضد التهابی و پیامدهای آن در زایمان زنان، تغییرات التهابی می‌تواند پیشگیری از پیامدهای نامطلوب بارداری را تسهیل کند. در این راستا، ما در مورد تغییرات و مکانیسم‌هایی صحبت می‌کنیم که ورزش باعث افزایش حساسیت انسولین، تغییر سطح شاخص‌های التهابی و تقویت مکانیسم‌های ضدالتهابی می‌شود. با توجه موارد فوق مطالعه حاضر قصد دارد به بررسی تأثیر فعالیت‌های ورزشی بر پاسخ‌های متابولیک و عوامل التهابی و ضدالتهابی در زنان مبتلا به دیابت بارداری بپردازد.

### روش کار

**استراتژی جستجو:** جستجو با استفاده از پایگاه داده‌ها در PubMed، Springer، Hindawi، Google



زیرا جنین از نظر تغذیه کاملاً به مادرش وابسته است. به دلیل ارتباط بین پاسخ‌های التهابی و ضد التهابی و پیامدهای آن در زایمان زنان، شناسایی زود هنگام تغییرات التهابی می‌تواند پیشگیری از پیامدهای نامطلوب بارداری را تسهیل کند. در ادامه به نقش هر یک از شاخص‌های التهابی و ضد التهابی در GDM پرداخته شده است.

### *TNF- $\alpha$* در دیابت بارداری

*TNF- $\alpha$*  یک سایتوکاین التهابی است که متعلق به زیر جمعیت لنفوسیت‌های Th1 است و روی کروموزوم ۶ کدگذاری می‌شود. این سایتوکاین برخی از عملکردهای سلول از جمله تکثیر سلول، تمایز و آپوپتوز را تنظیم می‌کند. ماکروفاژها تولید کننده اصلی *TNF- $\alpha$*  هستند و همچنین به آن پاسخ می‌دهند (۲۴). بارداری طبیعی با محیط پیش التهابی همراه است. *TNF- $\alpha$*  با مقاومت به انسولین در چاقی ارتباط دارد، می‌تواند در GDM و پره اکلامپسی نیز نقش‌های مشابهی داشته باشد. جفت محل اصلی تولید *TNF- $\alpha$*  (و اینترلوکین-۶، واسطه التهابی دیگر) در دوران بارداری است. *TNF- $\alpha$*  طی حاملگی افزایش می‌یابد و بیشترین غلظت *TNF- $\alpha$*  در اواخر حاملگی است (۲۵). افزایش *TNF- $\alpha$*  می‌تواند مقاومت به انسولین طی بارداری طبیعی را تشدید کند. این امر با توسعه GDM مرتبط است (۲۶). این ویژگی با مهار فعالیت تیروزین-کیناز گیرنده انسولین در سلول‌های چربی و کاهش فسفوریلاسیون و فعال شدن سوبسترای گیرنده انسولین-۱ (IRS-1) که مسیر سیگنالینگ انسولین را مهار می‌کند، توضیح داده می‌شود (۲۷)؛ بنابراین، تنظیم *TNF- $\alpha$*  در دوران بارداری می‌تواند از اثرات مخرب مقاومت به انسولین جلوگیری کند. به گفته برخی محققان، چنین تأییدی با این مفهوم کلاسیک که مقاومت به انسولین در بارداری توسط هورمون‌های جفت مانند پروژسترون، گنادوتروپین جفت انسان، پرولاکتین و استرادیول ناشی می‌شود، مغایرت دارد (۲۸). مطالعات مختلف غلظت گردش خون *TNF- $\alpha$*  در زنان باردار مبتلا به GDM را ارزیابی کرده است. با این حال، نتایج بحث برانگیز است. برخی مطالعات نشان داده‌اند که *TNF- $\alpha$*  در خون مادرانی که به GDM مبتلا شده‌اند افزایش یافته است

کمتر برای هر درجه از مقاومت به انسولین ترشح می‌کنند (۱۶)؛ بنابراین، مقاومت به انسولین ناشی از حاملگی ممکن است ویژگی اختلال عملکرد سلول  $\beta$  در GDM را از بین ببرد (۱۷).

### *ارتباط بین التهاب و مقاومت به انسولین*

ارتباط بین التهاب و مقاومت به انسولین به ویژه در چاقی و دیابت نوع ۲ کاملاً مشخص است. بارداری طبیعی با التهاب درجه پایین مشخص می‌شود، هنگامی که وضعیت التهابی بیش از ظرفیت زنان باردار گسترش یابد، ممکن است GDM رخ دهد. این فرضیه با افزایش غلظت در گردش خون مولکول‌های التهابی مانند فاکتور نکروز تومور (*TNF- $\alpha$* ) و اینترلوکین-۶ (*IL-6*) در بارداری‌های GDM گزارش شده است (۱۸، ۱۹).

### *التهاب در دیابت بارداری*

به نظر می‌رسد موفقیت بارداری به تعادل بین سایتوکاین‌های التهابی و ضد التهابی وابسته است که در رشد و نمو جنین نقش دارند (۲۰). *TNF- $\alpha$* ، *IL-1 $\beta$*  و *IL-6* و پروتئین واکنشی C برخی از سایتوکاین‌های مهم طی بارداری هستند. تصور می‌شود که سطح *TNF- $\alpha$*  و *IL-6* در پلاسما نقش مهمی در تنظیم حساسیت به انسولین دارد و همچنین تا حدودی از آن‌ها به عنوان نشانگر مقاومت به انسولین استفاده شده است. این شاخص‌ها در کاشت بلاستوسیست و برعکس، در تلفات سه ماهه اول نقش دارند. با پیشرفت بارداری، غلظت‌های زیاد *TNF- $\alpha$*  با پیشرفت پره اکلامپسی و دیابت حاملگی، کاهش سطح *IL-10* و زایمان زودرس مرتبط بوده است (۲۱). اینترلوکین ۱۰ (*IL-10*) نوع خاصی از سایتوکاین است که، در انسان، نقش ایمونولوژیک دوگانه‌ای دارد که یا تحریک‌کننده و ضد تنظیم و یا سرکوب‌کننده سیستم ایمنی است و دارای عملکرد ضد التهابی است (۲۲). سلول‌های تروفوبلاستیک و هافباور در جفت انواع سایتوکاین‌ها را تولید می‌کنند که در ابتدا عملکردهای اتوکراین و پاراکراین دارند، اما در صورت تشکیل پرزهای جفت در صورت رسیدن به گردش خون مادر ممکن است باعث تغییرات متابولیکی شوند (۲۳). وضعیت متابولیک مادر در دوران بارداری برای رشد و نمو جنین مهم است،

شده است. مقاومت به انسولین ناشی از چاقی از طریق عوامل التهابی از جمله  $TNF-\alpha$  و  $IL-1\beta$  واسطه می شود (۳۴). در افراد چاق و بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، ترشح  $IL-1\beta$ ، احتمالاً از ماکروفاژها در بافت های حساس به انسولین افزایش می یابد (۳۵). مشخص شده است که  $IL-1\beta$  در جزایر پانکراس بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ تنظیم افزایشی می شود (۳۶). همچنین  $IL-1\beta$  در زنان با GDM افزایش می یابد و عامل محرک اختلال در تحمل گلوکز در GDM به شمار می رود (۳۷).

### اینترلوکین ۶- (IL-6) در دیابت بارداری

اینترلوکین ۶- (IL-6) یک سایتوکاین تولید شده توسط سلول های ایمنی، چربی و اندوتلیال است و می تواند اثرات قابل توجهی بر متابولیسم گلوکز داشته باشد. همچنین  $IL-6$  بر سلول های بتا جزایر پانکراس تأثیر می گذارد و ترشح انسولین را افزایش می دهد (۳۸).  $IL-6$  به عنوان یک سایتوکاین پیش التهابی و ضد التهابی عمل می کند؛ هنگامی که توسط سلول های T و ماکروفاژها ترشح شود،  $IL-6$  پاسخ ایمنی و افزایش واکنش های التهابی را تحریک می کند، در حالی که  $IL-6$  تولید شده توسط عضله از طریق اثرات مهاری آن بر  $TNF-\alpha$  و  $IL-1\beta$  و فعال سازی آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین ۱- (IL-1ra) و  $IL-10$  اثرات ضد التهابی دارد (۳۹).  $IL-6$  نوسازی چربی را افزایش می دهد و لیپولیز را تحریک می کند. همچنین اکسیداسیون چربی را از طریق فعال سازی پروتئین کیناز فعال شده توسط AMP افزایش می دهد. اثر لیپولیتیک  $IL-6$  بر متابولیسم چربی در مطالعات بالینی بر روی افراد سالم و دیابتی تایید شده است (۴۰). اینترلوکین ۶- ( $IL-6$ ) برای تشخیص GDM پایش می شود. مطالعات زیادی در مورد ارتباط  $IL-6$  با GDM انجام شده است. برخی مطالعات ارتباط معنی داری بین افزایش سطح  $IL-6$  و GDM نشان داده اند (۴۱-۴۳).

### پروتئین واکنشی C (CRP) در دیابت بارداری

پروتئین واکنشی C (CRP) در پاسخ به واکنش های التهابی به دلیل مقاومت به انسولین مشاهده شده در GDM افزایش می یابد (۴۴). CRP نشانگر عمومی

(۲۹،۳۰). با این حال، سایر مطالعات چنین یافته هایی را تأیید نکردند (۳۱). افزایش تولید  $TNF-\alpha$  در جفت و بافت چربی زیر جلدی در زنان مبتلا به GDM و مبتلا به قند خون کنترل نشده در مقایسه با زنانی که GDM به خوبی کنترل شده است (به عنوان مثال، نوروموگلیسمی) مشاهده شده است. به گفته محققان، این مشاهدات نشان می دهد که بافت های زنان مبتلا به GDM باعث افزایش انتشار  $TNF-\alpha$  در پاسخ به افزایش قند خون می شود. از آنجا که  $TNF-\alpha$  در تنظیم متابولیک گلوکز، لیپیدها و مقاومت به انسولین نقش دارد، این داده ها با این فرضیه که  $TNF-\alpha$  در ایجاد GDM نقش دارد سازگار هستند (۲۶). سایر اثرات  $TNF-\alpha$  در نوزادان مادران دیابتی و غیر دیابتی و سایر بارداری های پر خطر شرح داده شده است.  $TNF-\alpha$  در فرزندان ماکروزومی مادران مبتلا به GDM کاهش می یابد و در مقابل، در جفت های بارداری که با محدودیت رشد جنین همراه بوده اند، افزایش می یابد (۳۲). افزایش غلظت  $TNF-\alpha$  در زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی (فشار خون بالا با پروتئین اوری) در مقایسه با زنانی که فشار خون حاملگی دارند (فشار خون بالا بدون پروتئین اوری) مشاهده شده است. این نتیجه نشان می دهد که  $TNF-\alpha$  می تواند به عنوان یک نشانگر مهم در سندرم های فشار خون بالا در بارداری استفاده شود (۱۳). به طور خلاصه،  $TNF-\alpha$  با چاقی، عدم تحمل گلوکز، دیابت نوع ۲ و GDM مرتبط است و با شاخص توده بدن (BMI) ارتباط مثبت دارد. در بارداری، تولید  $TNF-\alpha$  در بافت چربی مادر با تولید  $TNF-\alpha$  جفت افزایش می یابد که آن را به یک عامل مهم در پاتوژنز مقاومت به انسولین و دیابت بارداری تبدیل می کند. این نظریه مبنی بر اینکه هورمون های تولید مثلی به تنهایی حساسیت انسولین را در دوران بارداری کاهش می دهند، به چالش می کشد. اگرچه به طور کامل تعریف نشده است، اما به نظر می رسد  $TNF-\alpha$  نشانگر "غیرمتابولیک" و کنترل گلیسمیک مادر در بارداری هایی است که با دیابت نوع ۲ و دیابت بارداری همراه است (۲۶،۲۸،۳).

### اینترلوکین ۱- بتا ( $IL-1\beta$ ) در دیابت بارداری

$IL-1\beta$  به خاطر نقش خود در دیابت نوع ۲ شناخته

عروقی (VEGF C) و سیستم آکوپورین (AQPI) را تولید کنند، بنابراین رگ زایی جفت را تحریک می‌کند (۴۵). در پایان بارداری، تولید IL-10 به تدریج کاهش می‌یابد و غلظت سایتوکاین‌های التهابی غالب است. به گفته هانا و همکاران (۴۶)، این تغییر در مشخصات سایتوکاین برای ایجاد زایمان ضروری است. تولید IL-10 بالاتر در بارداری‌های طبیعی در مقایسه با بارداری‌های پر خطر مشاهده شده است. در مورد بارداری‌های پر خطر، نقش IL-10 در نگهداری و رشد حاملگی قابل توجه است. IL-10 یک سایتوکاین مهم برای حفظ و تکامل بارداری است. در طی این دوره خاص، عملکرد سرکوب‌کننده سیستم ایمنی آن نقشی اساسی در تنظیم تعادل علائم پیش و ضد التهابی است که رشد کافی بارداری و در رشد و بازسازی جفت، که به عنوان نتیجه مطلوب بارداری نیز مهم است را تنظیم می‌کند (۴۷).

### نقش ورزش در کنترل دیابت بارداری

ورزش منظم برای بارداری سالم مهم است. زنان باردار باید برای شروع یا ادامه تمرینات ورزشی خود در دوران بارداری تشویق شوند. دستورالعمل‌های اخیر برای ورزش در بارداری موارد خاصی را ارائه می‌دهد توصیه‌هایی برای (الف) ورزش هوازی در زنانی که قبلاً به صورت تفریحی فعال بودند، برای زنان کم تحرک و چاق و (ب) ورزش مقاومتی (محدودیت‌های وزن) بر اساس تجربه قبلی با تأکید بر تجویز تمرینات فردی (۱۳). نقش فعالیت بدنی و ورزش در پیشگیری از عوارض ناشی از بارداری نیز برجسته شده است. با این حال، این دستورالعمل‌ها برای زنان با بارداری بدون عارضه است. برای زنان GDM، انجمن دیابت آمریکا توصیه می‌کند که آن‌ها باید به مدت ۳۰ دقیقه در بیشتر روزها برای بهبود کنترل قند خون ورزش کنند. با این حال، دستورالعمل‌های ورزشی خاصی برای GDM در حال حاضر موجود نیست. اگرچه در حال حاضر هیچ دستورالعمل تجویز ورزش مخصوص GDM منتشر نشده است ایمنی در دوران بارداری از اهمیت بالاتری برخوردار است و مطالعات نشان داده است که انواع تمرینات از نیروهای کم فشار مانند یوگا تا نیروهای بیشتر مانند تمرینات هوازی و مقاومتی

التهاب حاد و التهاب مزمن درجه پایین است. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که CRP به عنوان مطمئن‌ترین نشانگر التهاب در عمل بالینی به شمار می‌رود، اهمیت تخمین CRP در گردش خون مادر در تشخیص عفونت تحت بالینی و همچنین التهاب در زنانی که دچار پارگی زودرس غشا، در پیش‌بینی خطر زایمان زودرس و پره اکلامپسی شده‌اند توسط برخی تحقیقات گزارش شده است (۳۳).

### IL-10 در دیابت بارداری

IL-10 یک سایتوکاین پلی‌تروپیک و دارای عملکردهای ایمنولوژیک دوگانه است. این عملکرد دوگانه به این معنی است که هم تحریک‌کننده است و هم ضد تنظیم (سرکوب‌کننده سیستم ایمنی). IL-10 در کروموزوم ۱ رمزگذاری می‌شود و پلی مورفیسم در ناحیه پروموتور ژن می‌تواند در تنظیم آن تداخل ایجاد کند (۴۵). گیرنده آن از دو زیر واحد IL-10R1 و IL-10R2 تشکیل شده است که در سلول‌های خونساز و غیر خون، از جمله سیتوتروفوبلاست بیان می‌شوند. گیرنده IL-10R1 به پروتئین IL-10 متصل می‌شود. IL-10R2 مخصوص شروع آبشار انتقال سیگنال است که برای عملکرد آن ضروری است. این سیگنال‌ها شامل Janus kinases (Jak) و عوامل رونویسی به نام مبدل سیگنال و فعال‌کننده رونویسی (STAT) هستند. پس از اتصال IL-10 به گیرنده آن، آنزیم‌های Jak باقیمانده تیروزین فسفریلات را بر روی گیرنده قرار می‌دهند و پس از آن STAT را در سیتوپلاسم فسفریله می‌کنند. به ترتیب، دو پروتئین STAT به یکدیگر متصل می‌شوند و از گیرنده جدا می‌شوند. دایمرهای STAT سپس به هسته مهاجرت می‌کنند و در آنجا به توالی DNA در مناطق پروموتور ژن‌های پاسخ‌دهنده IL-10 متصل می‌شوند (۴۵). IL-10 سایتوکاین اصلی در ابتدای بارداری است زیرا در وقایع مختلف مهمی شامل تشکیل جفت نقش دارد. IL-10 بر روی جنین و جفت اثر محافظتی دارد زیرا از ترشح سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-6، TNF- $\alpha$  و IFN- $\gamma$  جلوگیری می‌کند. به نظر می‌رسد IL-10 به‌طور مشترک با IL-4 و IL-13 حمله تروفوبلاستیک را تعدیل می‌کند. IL-10 سلول‌های تروفوبلاستیک را وادار می‌کند تا فاکتور رشد اندوتلیال



مقاومتی برای زنان باردار توصیه شده است، اما هنوز دستورالعمل خاصی برای تمرینات مقاومتی ارائه نشده است.

### مزایای ورزش ترکیبی

تمرین ترکیبی شامل اجرای تمرین مقاومتی و هوازی در یک جلسه است. مزایای تمرین ترکیبی برای زنان مبتلا به GDM شامل بهبود در کنترل قند خون، مقاومت به انسولین، توده چربی، فشار خون، قدرت و توده بدن بدون چربی است (۵۲).

### مزایای انواع دیگر فعالیت‌های بدنی

تمرینات انعطاف‌پذیری دامنه حرکات اطراف مفاصل را بهبود می‌بخشد. فعالیت‌هایی مانند تای چی و یوگا فعالیت‌های انعطاف‌پذیری، تعادل و مقاومت را با هم ترکیب می‌کنند. حرکات کششی دامنه حرکتی اطراف مفاصل و انعطاف‌پذیری را افزایش می‌دهد اما بر کنترل قند خون تأثیر نمی‌گذارد. مزایای یوگا و تای چی کمتر مشخص شده است، اگرچه یوگا می‌تواند باعث بهبود کنترل قند خون، سطح چربی‌ها و ترکیب بدن در بزرگسالان مبتلا به دیابت شود (۵۳).

### پاسخ متابولیک به ورزش در زنان مبتلا به دیابت

#### بارداری

استاندارد مراقبت از دیابت بارداری بهینه‌سازی کنترل قند خون و تأمین انرژی کافی و مواد مغذی مورد نیاز برای جنین در حال رشد است. کنترل دیابت بارداری شامل درمان پزشکی تغذیه با محدودیت کالری است که درمان اصلی برای ۳۰-۹۰٪ از زنان مبتلا به GDM است (۵۴). کنترل روزانه گلوکز خون ناشتا و مویرگی بعد از غذا برای حفظ کنترل قند خون انجام می‌شود. عدم دستیابی به گلیسمی طبیعی منجر به استفاده از عوامل ضد دیابت می‌شود. افزودن ورزش منظم به درمان پزشکی تغذیه ممکن است مانند دیابت نوع ۲ تجویز انسولین زیر جلدی را به تأخیر بیندازد یا از آن جلوگیری کند (۵۵). کالج آمریکایی متخصصان زنان و زایمان توصیه کرده است که "زنان مبتلا به GDM که سبک زندگی فعالی دارند باید به ادامه یک برنامه ورزشی تأیید شده برای بارداری تشویق شوند" (۱۳).

می‌تواند برای مادر و جنین بی‌خطر باشد (۴۹). با این حال، با توجه به اهمیت ایمنی، توصیه می‌شود که برخی از اشکال ورزش در دوران بارداری نباید انجام شود، از جمله ورزش‌های با افزایش خطر تماس شدید یا سقوط (به عنوان مثال، بسکتبال، راگبی، اسب سواری و ژیمناستیک)، ورزش در یک وضعیت خوابیده به پشت بعد از سه ماهه اول (ممکن است مانع جریان ورید اجوف تحتانی شود)، غواصی (خطر ابتلا به بیماری ناشی از کاهش ناگهانی فشار در جنین) (۴۸).

### مزایای ورزش هوازی

ورزش هوازی شامل حرکت مکرر و مداوم گروه‌های بزرگ عضلانی است. فعالیت‌هایی مانند پیاده‌روی، دوچرخه‌سواری، آهسته دویدن و شنا اساساً به سیستم‌های تولید انرژی هوازی بستگی دارد. تمرین هوازی حساسیت انسولین، عملکرد ریه، عملکرد ایمنی و برون ده قلب را افزایش می‌دهد. عملکرد میتوکندری را افزایش می‌دهد استرس اکسیداتیو و التهاب را کاهش می‌دهد، عروق را بهبود می‌بخشد عملکرد، و رگ زایی را تحریک می‌کند (۴۹). بنابراین، فعالیت‌های هوازی با توده عضلانی بزرگ (پیاده‌روی سریع، دوچرخه ثابت، ایروبیک در آب) می‌تواند تناسب هوازی را در زنان باردار بهبود بخشد (۵۰).

### مزایای ورزش مقاومتی

تمرینات مقاومتی (قدرتی) شامل تمریناتی با وزنه آزاد، دستگاه‌های وزنه برداری، وزن بدن یا باندهای مقاومت الاستیک است تمرینات قدرتی مقاومتی (به عنوان مثال، وزنه برداری) و ورزش انعطاف‌پذیری نیز برای زنان حاملگی و جنین مفید و ایمن هستند. از مزایای سلامتی تمرینات مقاومتی می‌توان به بهبود ترکیب بدن، قدرت، عملکرد بدنی، سلامت روان، تراکم مواد معدنی استخوان، حساسیت به انسولین، فشار خون، نیمرخ لیپیدی و سلامت قلب و عروق اشاره کرد (۴۹). علاوه بر این، ورزش‌های مقاومتی (وزنه‌های سبک و باندهای الاستیک) می‌توانند منجر به اثرات مفیدی در توده عضلانی و تحریک جذب بیشتر گلوکز شود. تقویت عضلات می‌تواند خطر کمردرد و سقوط را به حداقل برساند (۵۱). اگرچه استفاده از تمرین

۶۰-۴۰ دقیقه در ۶۵-۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب پیش‌بینی شده با سن با استفاده از دوچرخه‌سواری، پیاده‌روی یا ترکیبی باعث بهبود کنترل قند خون در بیماران مبتلا به GDM و کاهش بروز GDM در زنان باردار مبتلا به چاقی می‌شود (۶۳).

### مکانیسم تغییرات متابولیک در پاسخ به ورزش

حداقل دو مسیر مشخص در انتقال گلوکز نقش دارند. یکی توسط انسولین یا گیرنده‌های انسولین تحریک می‌شود و دیگری با انقباض یا هیپوکسی فعال می‌شود (۶۴). فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز (PI3-kinase) در مسیر فعال‌سازی انسولین نقش دارد در حالی که پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMPK) در واکنش‌های فعال شده با انقباض شرکت می‌کند. فسفوریلاسیون تیروزین تحریک شده توسط انسولین، سوبسترای گیرنده (IRS) و فعالیت PI3 کیناز در عضلات اسکلتی زنان مبتلا به GDM کاهش می‌یابد (۶۵). بنابراین، ورزش می‌تواند روشی جایگزین برای عبور از اختلال در انتقال سیگنال انسولین در عضلات بیماران دیابتی فراهم کند. فعالیت بدنی منظم باعث بهبود عملکرد انسولین و تحمل گلوکز در افراد سالم، بیماران مبتلا به چاقی، مقاومت به انسولین و بیماران دیابتی می‌شود. مکانیسم‌های مولکولی برای بهبود کلیرانس گلوکز و حساسیت انسولین پس از ورزش به افزایش بیان و فعالیت پروتئین‌ها و آنزیم‌های سیگنالینگ مرتبط با گلوکز اسکلتی و متابولیسم چربی مربوط است. بیوزن ایزوفرم ناقل گلوکز ۴ (GLUT4)، آنزیم اصلی در گلوکز مصرفی ناشی از انسولین توسط عضله، با تمرین افزایش می‌یابد (۶۶). افزایش GLUT4 در زنان باردار متعاقب تمرین گزارش شده است (۶۷). گیرنده آلفا ۱- فعال‌کننده تکثیر پروکسی‌زوم (PGC-1 $\alpha$ ) علاوه بر تحریک بیوزن میتوکندریایی و ارتقا بازسازی عضلات به یک ترکیب از نوع تار که دارای ظرفیت اکسیداتیو بیشتر و متابولیسم گلیکولیتیک کمتری است، بیان GLUT4 را نیز تحریک می‌کند. با این حال، بهبود ناشی از ورزش در سیگنالینگ انسولین منحصرأ به افزایش بیان پروتئین GLUT4 محدود نمی‌شود، زیرا غلظت آن در بیماران دیابتی کم تحرک و افراد با کنترل حساسیت انسولین مشابه است، در حالی

به‌طور مشابه، انجمن دیابت آمریکا پیشنهاد کرده است که "زنان با منع مصرف دارویی برای شروع یا ادامه یک برنامه ورزشی متوسط به عنوان بخشی از درمان دیابت بارداری تشویق می‌شوند" (۵). با وجود این تأییدها، فقط تعداد اندکی از مطالعات کاملاً کنترل شده نقش ورزش منظم را که در ترکیب با رژیم کنترل شده استفاده می‌شود، در کنترل دیابت بارداری بررسی کرده‌اند. اکثر آزمایشات تعداد کمی از بیماران مبتلا به دیابت بارداری را در سه ماهه سوم ثبت نام کرده و شامل برنامه‌های فعالیت بدنی تمرینی که غالباً تحمل وزن ندارند، با شدت کم تا متوسط برای تقریباً ۲۰-۴۵ دقیقه، ۳ روز در هفته انجام شده‌اند. نتایج اغلب ارزیابی شده شامل نیاز به انسولین درمانی، مقدار انسولین و پارامترهای کنترل قند خون، از جمله غلظت گلوکز ناشتا و انسولین، اندازه‌گیری‌های گلوکز بعد از غذا و هموگلوبین گلیکوزیله می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد زنان مبتلا به GDM که به‌طور منظم در طول بارداری در برنامه‌های ورزشی شرکت کردند (۲-۷ روز در هفته، به مدت ۳۰-۶۰ دقیقه، در هر جلسه) نتایج مطلوبی در قند خون ناشتا و قند خون پس از غذا و جنین (وزن کم هنگام تولد) داشتند (۵۹-۵۶). هوانگ و همکاران پیشنهاد کردند که ورزش هوازی سطح گلوکز خون و هموگلوبین گلیکوزیله بعد از غذا در زنان مبتلا GDM را کاهش می‌دهد و ورزش مقاومتی یا تمرین هوازی و مقاومتی ترکیبی منجر به کاهش قابل توجهی در دوز مورد نیاز انسولین در زنان تحت درمان با انسولین GDM می‌شود. همچنین ورزش ترکیبی گلوکز خون بعد از غذا را کاهش می‌دهد (۵۲). هورمون‌های لاکتوزن، استروژن و پروژسترون نیز محرک احتمالی مقاومت به انسولین در بارداری هستند در یک مطالعه نشان داده شده است که تمرین مقاومتی به‌طور معنی داری باعث کاهش استروژن و افزایش پرولاکتین در زنان مبتلا به GDM می‌شود (۶۰). بهبود تحمل گلوکز زنان مبتلا به GDM، در سه ماهه دوم بارداری پس از تمرین هوازی گزارش شده است (۶۱). در یک مطالعه نیز تمرینات مقاومتی در مقایسه با تمرینات هوازی در کاهش سطح گلوکز ناشتا و مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به GDM مؤثرتر بود (۶۲). نتایج متاآنالیز دیگری نیز نشان می‌دهد که سه بار ورزش در هفته به مدت

تر در میان ۲۹۴ شرکت کننده در مطالعه همراه بود (۷۴). با این حال، به دلیل ماهیت مقطعی این مطالعه، تأثیر فعالیت بدنی بر تغییر CRP قابل تعیین نیست. همچنین برخی مطالعات ارتباط معکوس بین فعالیت بدنی و CRP در زنان طی GDM را نشان داده‌اند. در مطالعه قاضی و همکاران گروه تجربی ترکیب تمرینات هوازی، تثبیت کننده و عضلات کف لگن را دو بار در هفته به مدت ۵ هفته (۴۰ دقیقه در هر جلسه) همراه با مداخلات رژیم غذایی و پزشکی دریافت کرد در حالی که گروه کنترل فقط مداخلات پزشکی و غذایی با آموزش وضعیت دریافت کردند. ورزش به کاهش مقادیر پروتئین واکنش پذیر C در بیماران مبتلا به دیابت بارداری کمک کرد (۷۵). این یافته‌ها اهمیت مشارکت منظم در فعالیت‌های بدنی و به حداقل رساندن رفتار کم تحرک در زنان مبتلا به GDM را نشان می‌دهند. مکانیسم دقیقی که ورزش ممکن است بر میزان CRP تأثیر بگذارد، به درستی مشخص نیست. فعالیت بدنی ممکن است CRP را از طریق ارتباط با سایر سایتوکاین‌های پیش و ضد التهاب تحت تأثیر قرار دهد. فعالیت بدنی با تغییر سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند  $\alpha$ -TNA و IL-6 مرتبط است که تولید CRP را تحریک می‌کنند. همچنین، فعالیت بدنی با تغییر سایتوکاین‌های ضد التهابی مانند IL-1 و IL-10 مرتبط است که تولید CRP را مهار می‌کنند (۷۶). در افراد غیر باردار، غلظت‌های گردش خون بالاتر اینترلوکین-۶ (IL-6) با افزایش شاخص توده بدن (BMI) و توده چربی بدن مرتبط است و این سایتوکاین به عنوان یک واسطه بالقوه التهاب مزمن درجه پایین ناشی از چاقی با مقاومت به انسولین شناخته شده است (۷۷). در بارداری ترشح IL-6 مقاومت به انسولین را تشدید کرده و در پاتوژنز GDM نقش دارد. مطالعات نشان داده است که زنان با GDM در طی سه ماهه سوم بارداری، غلظت IL-6 در مقایسه با افراد شاهد حتی پس از تنظیم شاخص توده بدن قبل از بارداری افزایش داشته است (۷۸). در تحقیقی که روی ۴۶ زن دارای اضافه وزن و چاقی در معرض خطر دیابت بارداری در پاسخ به فعالیت ورزشی متوسط تا شدید انجام شد، حساسیت به انسولین، تغییر در اینترلوکین-6 (IL-6)، IL-10، فاکتور نکروز تومور  $\alpha$  (TNF) و IL-1 $\beta$  همچنین پروتئین

که ورزش پروتئین GLUT4 و mRNA را در بیماران دیابتی افزایش می‌دهد، افزایش سیگنالینگ پس گیرنده انسولین، به ویژه در مرحله دیستال آبشار انسولین PI3-kinase که منجر به جابجایی GLUT4 و گلوکز مصرفی می‌شود، مکانیسم اصلی است (۶۸). پروتئین کیناز C (aPKC) و سوبسترای Akt 160 کیلو دالتونی (AS160) از جمله مولکول‌های سیگنالینگ انسولین هستند. AS160 در حالت غیر فسفریله پایه به عنوان یک بازدارنده برای انتقال GLUT4 عمل می‌کند. انسولین فسفوریلایسون AS160 را با استفاده از Akt تحریک می‌کند که منجر به افزایش رویدادهای انتقال غشای GLUT4 می‌شود (۶۹). مکانیسم‌های دقیق aPKC در کنترل انتقال GLUT4 هنوز روشن نیست، اما برخی گزارش‌ها حاکی از آن است که به موازات Akt، فعال‌سازی aPKC هم در روند جابجایی و هم در اتصال / همجوشی GLUT4 به غشای پلازما ضروری است (۷۰). تغییرات زیادی در نیاز انسولین برونزا و کنترل قند خون پس از یک دوره ۴-۸ هفته‌ای ورزش در سه ماهه آخر بارداری وجود دارد. به عنوان مثال، در پی شش هفته تمرین چرخ کارسنج در زنان باردار مبتلا به GDM، سطح هموگلوبین گلیکوزیله، گلوکز ناشتا و ۱ ساعت در پلازما کاهش یافته است (۷۱). در مطالعه دیگری بر روی بیماران GDM که به درمان رژیم غذایی پاسخ نمی‌دهند، ۸ هفته ورزش (۵۰٪ / VO<sub>2</sub>max) سه بار در هفته) قند خون را بدون نیاز به انسولین درمانی حفظ کرد (۷۲). مهم است که ورزش در طولانی مدت انجام شود تا بتواند تأثیر مداوم در کنترل قند خون داشته باشد.

### پاسخ عوامل التهابی و ضدالتهابی به ورزش در زنان مبتلا به دیابت بارداری

رابطه بین سطح سایتوکاین‌های التهابی در پلازما و ورزش در زنان مبتلا به GDM مورد بررسی قرار گرفته است. مطالعات نشان می‌دهند که بین کم تحرکی و سطح CRP ارتباط مثبت و بین ورزش با شدت کم و CRP در زنان باردار ارتباط معکوس وجود دارد (۷۳، ۷۴). در یک مطالعه، ۳۰ دقیقه افزایش در زمان صرف شده در فعالیت بدنی با شدت کم در سه ماهه دوم بارداری با ۰.۴ میلی گرم در لیتر سطح CRP پایین

مهار سیگنال دهی انسولین در آدیپوسیت انسانی می‌شود (۸۰). سطوح بالاتر  $TNF-\alpha$  با کاهش حساسیت به انسولین در بارداری مرتبط است (۲۸) در مطالعه‌ای که اثرات ورزش را بر روی نشانگرهای متابولیسم در دوران بارداری ارزیابی کرده است. غلظت  $TNF-\alpha$  در یک گروه زنان کنترل فعال اندازه گیری شد و با گروه های باردار غیرفعال و فعال مقایسه گردید. در این آزمایش، ورزش تحمل وزن منظم ناشی از تغییرات معمول در  $TNF-\alpha$  مشاهده شده در حاملگی را سرکوب کرد. محققان نتیجه گرفتند که تغییر در  $TNF-\alpha$  می‌تواند شواهدی از تغییر مقاومت به انسولین باشد (۸۱). تغییرات  $TNF-\alpha$  ناشی از ورزش توسط محققان دیگر در زنان باردار و غیر باردار گزارش شده است (۸۲، ۸۳). همچنین در مطالعه ای با هدف تأثیر یک برنامه تمرینی هم‌زمان ورزشی از هفته هفدهم بارداری تا زمان زایمان، بر روی سایتوکاین‌های مادر (در هفته هفدهم و سی و پنجم بارداری و هنگام زایمان)، گروه تمرینی از هفته هفدهم بارداری تا زمان زایمان یک تمرین (مقاومتی- هوازی) ۶۰ دقیقه ای ۳ روز در هفته را دنبال کردند. ورزش  $TNF-\alpha$  را در سرم مادران کاهش داد و سطح سرمی  $IL-1\beta$  مادر (هنگام زایمان) در مقایسه با گروه کنترل در ورزش کمی کاهش یافت. بیان شد که استفاده از برنامه‌های تمرینی هم‌زمان ورزشی می‌تواند یک استراتژی برای تعدیل پاسخ‌های ایمنی در زنان باردار باشد (۸۴). در مجموع یافته‌ها اهمیت مشارکت منظم در فعالیت‌های بدنی در زنان مبتلا به GDM را نشان می‌دهند. فعالیت بدنی با تغییر سایتوکاین‌های ضد التهابی و پیش التهابی در ارتباط است و منجر به کاهش التهاب در زنان مبتلا به GDM می‌شود. اگرچه مطالعات بیشتری با بررسی اثر فعالیت‌های ورزشی بر عوامل التهابی و ضدالتهابی در زنان مبتلا به GDM مورد نیاز است.

### بحث

علیرغم توصیه‌ها مبنی بر اینکه رژیم غذایی و ورزش اولین گزینه برای پیشگیری و درمان بیماری دیابت بارداری است، داروهای ضد دیابت معمولاً به عنوان اولین درمان انتخابی استفاده می‌شوند، احتمالاً به دلیل موافقت کم بیماران با توصیه‌های مربوط به سبک

واکنش پذیر C و سطح گلوکز و انسولین اندازه گیری شد. همه سایتوکاین‌ها در زنان با سطح بیشتر فعالیت بدنی متوسط تا شدید در ۱۵ هفته بارداری بالاتر بودند.  $IL-6$  بالاتر با پاسخ فاز اول انسولین پایین تر مرتبط بود.  $TNF-\alpha$  و  $IL-1\beta$  در زنان با میزان فعالیت بدنی کم (با سطح  $IL-6$  پایین) در مقایسه با زنان فعال تر، اثرات متفاوتی داشتند. افزایش  $TNF-\alpha$  و  $IL-1\beta$  در دوران بارداری با تغییرات منفی در پارامترهای انسولین در زنان با میزان فعالیت بدنی کم در اوایل بارداری همراه بود اما با تغییرات مثبت یا بدون تغییر در زنان با میزان بالای فعالیت بدنی متوسط تا شدید مرتبط بود. CRP با میزان فعالیت بدنی مرتبط نبود. محققان بیان کردند که ارتباط فعالیت ورزشی متوسط تا شدید با حساسیت به انسولین و پاسخ انسولین فاز اول ممکن است (تا حدی) توسط  $IL-6$  واسطه شود، زیرا این سایتوکاین با کاهش پاسخ فاز اول انسولین مرتبط بود (۷۹). در واقع،  $IL-6$  اولین سایتوکاینی است که طی ورزش در گردش خون آزاد می‌شود و سطح آن در پاسخ به تمرین افزایش می‌یابد.  $mRNA$   $IL-6$  در انقباض عضله اسکلتی تنظیم افزایشی می‌شود و میزان رونویسی ژن  $IL-6$  نیز به‌طور معنی داری با ورزش افزایش می‌یابد. افزایش ناشی از ورزش در  $IL-6$  پلاسما با توده عضلانی درگیر در فعالیت ورزشی و همچنین با نوع، مدت و به ویژه شدت ورزش مرتبط است (۳۹). طی ورزش،  $IL-6$  تولید گلوکز کبدی را نیز افزایش می‌دهد مصرف گلوکز طی ورزش باعث کاهش تولید  $IL-6$  توسط عضلات می‌شود که نشان می‌دهد  $IL-6$  به علت کاهش سطح گلیکوژن در طول ورزش استقامتی و متعاقباً تحریک آدرنرژیک رونویسی ژن  $IL-6$  از طریق فعال‌سازی پروتئین کیناز A افزایش می‌یابد.  $IL-6$  با انقباض سلول‌های عضلانی اسکلتی تولید و آزاد می‌شود و باعث تحریک سایتوکاین‌های ضد التهابی، از جمله  $IL-10$  می‌شود. این امر منجر به تنظیم افزایشی  $IL-6$  و  $IL-10$  در پلاسما بعد از ورزش می‌شود (۳۹).  $IL-6$  تولید شده توسط سلول‌های عضلانی با بهبود حساسیت به انسولین است مرتبط است. همچنین  $IL-10$  احتمالاً از طریق کاهش سطح سایتوکاین‌های پیش التهابی از جمله  $TNF-\alpha$  و  $IL-1\beta$  با بهبود حساسیت به انسولین در انسان ارتباط دارد.  $IL-1\beta$  باعث کاهش مصرف گلوکز و

مقاومت به انسولین را کاهش نمی‌دهد. در مقابل، ورزش با تحریک گلوکز مصرفی در عضله، از طریق فعال‌سازی ناقلین گلوکز داخل سلولی و افزایش استفاده از اسیدهای چرب درون سلولی، انسولین را افزایش می‌دهد. عضلات بزرگ، مانند عضلات چهار سر ران، مصرف گلوکز را بهبود می‌بخشد (۵۰). این عامل باعث بهبود حساسیت به انسولین، افزایش گلوکز مصرفی و کاهش سطح گلوکز خون تا ۷۲ ساعت پس از وهله ورزش می‌شود (۹۱). همچنین میزان گلوکز مصرفی تحت تأثیر مدت و شدت تمرین قرار می‌گیرد. هرچه ورزش شدیدتر باشد، اثر کاهش قند خون قویتر است (۹۲). از طرفی، بارداری شرایطی است که با تغییرات التهابی همراه است. بنابراین، ارزیابی شاخص‌های بیوشیمیایی که می‌تواند خطرات دیابت بارداری را کاهش دهد مهم است. زنان مبتلا به GDM پاسخ التهابی بیشتری نشان می‌دهند. اگر التهاب باعث پیشرفت این پیامدهای نامطلوب بارداری شود، ورزش ممکن است از طریق اثر ضد التهابی محافظت کند. مشخص شده است که ورزش منظم برخی عوارض و خطرات دیابت بارداری را کاهش می‌دهد، اثر محافظتی ورزش در زنان باردار تا حدی به دلیل کاهش التهاب می‌باشد (۹۳). ورزش باعث تحریک گلوکز در عضله اسکلتی مستقل از انسولین می‌شود. بنابراین، انسولین کمتری برای حفظ گلیسمی مورد نیاز است و به نظر می‌رسد این امر توسط سایتوکاین‌های مشتق شده از عضله برقرار شود. هر دو مکانیسم می‌توانند پاسخ انسولین فاز اول پایین تر را که در زنان فعال تر مشاهده شده است، توضیح دهند. سایتوکاین‌های التهابی ممکن است نقشی محافظتی در محور گلوکز / انسولین داشته باشند (۳۹) و این نقش را به زنان باردار دارای اضافه وزن و چاقی گسترش می‌دهد. زنان دارای اضافه وزن یا چاقی در معرض خطر GDM با افزایش وضعیت التهابی در کل بارداری مواجه هستند. در زنانی که چاق نیستند و در معرض خطر GDM نبوده و قبل و حین بارداری ورزش می‌کنند، سطح شاخص‌های پیش التهابی در مقایسه با زنان بدون ورزش کمتر است (۸۱). این احتمال وجود دارد که زنان باردار به دلیل شرایط وزنی، BMI و مشخصات متابولیکی، وضعیت پیش التهابی بارزتری داشته باشند که می‌تواند در پاسخ آن‌ها به

زندگی سالم و روند پزشکان برای فرآیندهای بالینی پاتولوژیک. انتظار می‌رود این مطالعه شواهد تأثیر ورزش بر پاسخ‌های متابولیک و عوامل التهابی و ضدالتهابی در زنان مبتلا به GDM را گزارش داده در نتیجه تصمیم‌گیری متخصصان پزشکی و بیماران را بهبود بخشد. بعلاوه، اگرچه ورزش در دوران بارداری توصیه می‌شود (به استثنای ورزشهای تماسی)، شواهد کمی در مورد بهتر بودن نوع ورزش همچون هوازی (مانند پیاده‌روی، دوچرخه ثابت یا ورزش در آب)، مقاومتی یا قدرتی، ترکیبی وجود دارد. همچنین در مورد مناسب‌ترین شدت ورزش اتفاق نظر وجود ندارد. اگرچه بیشتر مطالعات ورزش با شدت متوسط را توصیه می‌کنند، اما شواهدی مبنی بر پذیرش ورزش مناسب در زنان مبتلا به GDM وجود ندارد. شواهد حاصل از کارآزمایی‌های تصادفی کنترل شده نشان می‌دهد که ورزش بعنوان یک مکمل برای مراقبت‌های استاندارد کنترل قابل توجهی بعد از غذا برای گلیسمی را بهبود می‌بخشد و قند خون ناشتا را برای زنان مبتلا به GDM کاهش می‌دهد (۸۵-۸۸). سطح پایین گلوکز خون بعد از غذا با عوارض کمتر از حاملگی همراه است. همچنین مشخص شد برای افرادی که ورزش می‌کنند انسولین کمتری تجویز می‌شود (۸۶، ۸۹). بنابراین ورزش به اندازه انسولین در حفظ گلیسمی طبیعی موثر است و می‌تواند در رفع نیاز به انسولین درمانی مفید باشد. این نتایج از نظر بالینی مهم هستند زیرا نشان دهنده پتانسیل ورزش برای کمک به کاهش سطح حاد گلوکز خون در حد طبیعی است. سطح هموگلوبین گلیکوزیله نیز کنترل طولانی‌مدت قند خون (۲ تا ۳ ماه) را اندازه‌گیری می‌کند و به نظر می‌رسد ورزش باعث بهبود HbA1c در طولانی‌مدت می‌شود (۸۷، ۸۸). یک توضیح فیزیولوژیکی قابل قبول برای حمایت از ورزش به عنوان یک مکمل درمانی برای بهبود کنترل گلیسمی در زنان مبتلا به GDM وجود دارد. اگرچه اصلاح رژیم غذایی اساس مدیریت استاندارد GDM برای حفظ سطح قند خون پس از غذا و بهینه‌سازی نتایج مادر و جنین است، با این حال مطالعات نشان می‌دهند که کنترل گلیسمی بعد از غذا در ۳۹٪ از زنان با GDM با رژیم درمانی حفظ نمی‌شود (۹۰). کنترل ضعیف منجر به هیپرگلیسمی و تجویز انسولین می‌شود. تجویز انسولین،



بنابراین توصیه می‌شود اهمیت فعالیت‌های ورزشی به منظور بهبود شرایط متابولیک و کاهش التهاب طی دیابت بارداری مورد توجه قرار گیرد.

### تقدیر و تشکر

این تحقیق با کد کارآزمایی بالینی با شماره IRCT=2014031717035 انجام شد. بدین وسیله از کلیه افرادی که در انجام تحقیق حاضر همکاری داشتند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

### References

- Hopkins SA, Artal R. The role of exercise in reducing the risks of gestational diabetes mellitus. *Womens Health (Lond)*. 2013;9(6):569-81.
- Chu SY, Callaghan WM, Kim SY. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007; 30(8): 2070–2076.
- Saravanan P. Gestational diabetes: Opportunities for improving maternal and child health. *Lancet. Diabetes Endocrinol*. 2020; 8:793–800.
- Chen P, Wang S, Ji J, Ge A, Chen C, Zhu Y, et al. Risk factors and management of gestational diabetes. *Cell Biochem Biophys*. 2015;71(2):689-94.
- American Diabetes Association Management of diabetes in pregnancy *Diabetes Care*, 2015; 38 (1): 77-S79
- Catalano P. Trying to understand gestational diabetes. *Diabetic Medicine*, 2014; 31(3): 273–281
- Skajaa GO, Fuglsang J, Knorr S, Møller N, Ovesen P, Kampmann U. Changes in insulin sensitivity and insulin secretion during pregnancy and post-partum in women with gestational diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(2):e001728.
- Abell SK, De Courten B, Boyle JA, Teede HJ. Inflammatory and Other Biomarkers: Role in Pathophysiology and Prediction of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2015;16(16):13442–13473.
- Baz B, Riveline JP, Gautier JF. Endocrinology of Pregnancy: Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(2): 43–51.
- Cawthorn WP, Sethi JK. TNF-alpha and adipocyte biology. *FEBS Lett*. 2008;582(1):117-31.
- Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *J Endocrinol Invest*. 2017 Sep;40(9):899-909.
- Dempsey JC, Butler CL, Williams MA. No need for a pregnant pause: physical activity may

ورزش تأثیر بگذارد. در مجموع به نظر می‌رسد تغییر نسخه ورزش در آزمایشات مانع از شناسایی نوع بهینه ورزش جهت بهبود شرایط متابولیک و کاهش التهاب در زنان مبتلا به GDM می‌شود. با این حال، نتایج حاصل از این آزمایشات نشان می‌دهد که هر دوی برنامه‌های تمرینی هوازی و مقاومتی برای زنان مبتلا به GDM موثر به نظر می‌رسند، مادامی که با شدت متوسط یا بیشتر، به مدت ۲۰ تا ۳۰ دقیقه، سه تا چهار بار در هفته انجام شوند، برای ایجاد یک محرک که موجب بهبود گلوکز مصرفی شده و باعث افزایش حساسیت به انسولین می‌شوند. این نشان می‌دهد تا زمانی که دوز دارو مشابه باشد، در نوع ورزش انعطاف‌پذیری وجود دارد. این امر باعث می‌شود برنامه‌های ورزشی متناسب با ترجیحات فرد تنظیم شود که ممکن است به اشتیاق به ورزش کمک کند. به طور کلی می‌توان نتیجه گرفت که ورزش هوازی و مقاومتی یا ترکیبی به طور مشابه در بهبود کنترل قند خون و کاهش التهاب در زنان مبتلا به GDM موثر است به شرطی که از نظر ویژگی‌های تمرین مشابه باشند. مطالعات آینده باید اثرات ورزش همراه با سایر مداخلات (رژیم غذایی) در مقابل کنترل (مراقبت- توصیه استاندارد) بر پاسخ‌های متابولیک و عوامل التهابی و ضدالتهابی در زنان مبتلا به GDM را ارزیابی کنند، مطالعات جداگانه تأثیر هر مداخله را مشخص کنند و نوع و شدت تمرین تجویز شده باید در نظر گرفته شود.

### نتیجه گیری

با مرور نتایج حاصل از مطالعات انجام شده، می‌توان گفت که بیشتر مطالعات انجام شده مزایای تمرین جهت بهبود کنترل قند خون، بهینه‌سازی غلظت گلوکز ناشتا و انسولین، کاهش سطح هموگلوبین گلیکوزیله و بهبود حساسیت انسولین را در زنان باردار مبتلا به GDM نشان داده‌اند. همچنین فعالیت‌های ورزشی منجر به کاهش انسولین مورد نیاز زنان باردار مبتلا به GDM و کاهش سطح شاخص‌های التهابی و تقویت مکانیسم‌های ضدالتهابی در زنان باردار مبتلا به GDM می‌شود. بنابراین احتمالاً مشارکت منظم در فعالیت‌های هوازی و مقاومتی می‌تواند باعث بهبود شرایط متابولیک و کاهش التهاب در زنان باردار مبتلا به GDM شود.

reduce the occurrence of gestational diabetes mellitus and preeclampsia. *Exerc Sport Sci Rev*. 2005;33(3):141-9.

13. Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period: ACOG committee opinion, number 804. *Obstet. Gynecol*. 2020; 135: e178–e188.

14. Catalano, PM, Tyzbit, ED, Roman, NM, Amini, SB, Sims, EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1991; 165(6 1), 1667–1672.

15. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2007; (2), 112–119.

16. Catalano, PM, Huston, L, Amini, SB, Kalhan, SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1999; 180:903–916.

17. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30(2):251–260.

18. Korkmazer E, Solak N. Correlation between inflammatory markers and insulin resistance in pregnancy *J Obstet Gynaecol*, 2015; 35:142-145

19. Nergiz S, Altinkaya ÖS, Küçük M, Yüksel H, Sezer SD, Kurt Ömürlü İ, et al. Circulating galanin and IL-6 concentrations in gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Mar;30(3):236-40.

20. Krishnaveni GV, Veena SR, Jones A, Srinivasan K, Osmond C, Karat SC, et al. Exposure to maternal gestational diabetes is associated with higher cardiovascular responses to stress in adolescent indians. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):986-93.

21. Larrabure-Torrealva GT, Martinez S, Luque-Fernandez MA, Sanchez SE, Mascaro PA, Ingar H, et al. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus: findings from a universal screening feasibility program in Lima, Peru. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 18;18(1):303.

22. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3342.

23. Patial S, Parameswaran N. Tumor necrosis factor- $\alpha$  signaling in macrophages. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*. 2010;20(2):87–103

24. Moller DE. Potential role of TNF- $\alpha$  in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2000;11(6):212–217.

25. Coughlan MT, Oliva K, Georgiou HM,

Permezal JMH, Rice GE. Glucose-induced release of tumour necrosis factor-alpha from human placental and adipose tissues in gestational diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 2001;18(11):921–927.

26. Rui L, Aguirre V, Kim JK, Shulman GI, Lee A, Corbould A, et al. Insulin/IGF-1 and TNF-alpha stimulate phosphorylation of IRS-1 at inhibitory Ser307 via distinct pathways. *J Clin Invest*. 2001;107(2):181-9.

27. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE, et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes*. 2002;51(7):2207-13.

28. Altinova AE, Toruner F, Bozkurt N, Bukan N, Karakoc A, Yetkin I, et al. Circulating concentrations of adiponectin and tumor necrosis factor-alpha in gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(3):161-5.

29. Gao XL, Yang HX, Zhao Y. Variations of tumor necrosis factor- $\alpha$ , leptin and adiponectin in mid-trimester of gestational diabetes mellitus. *Chinese Medical Journal*. 2008;121(8):701–705

30. Montazeri S, Nalliah S, Radhakrishnan AK. Association between polymorphisms in human tumor necrosis factor-alpha (-308) and -beta (252) genes and development of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2010;88(2):139–145.

31. Holcberg G, Huleihel M, Sapir O, Katz M, Tsadkin M, Furman B, et al. Increased production of tumor necrosis factor-alpha TNF-alpha by IUGR human placentae. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;94(1):69-72

32. Peraçoli JC, Rudge MVC, Peraçoli MTS. Tumor necrosis factor-alpha in gestation and puerperium of women with gestational hypertension and pre-eclampsia. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2007;57(3):177–185

33. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med*. 2011 Feb;17(2):179-88.

34. Bing C. Is interleukin-1beta a culprit in macrophage-adipocyte crosstalk in obesity? *Adipocyte*. 2015; 4:149–152.

35. Böni-Schnetzler M, Thorne J, Parnaud G, Marselli L, Ehses JA, Kerr-Conte J, et al. Increased interleukin (IL)-1beta messenger ribonucleic acid expression in beta -cells of individuals with type 2 diabetes and regulation of IL-1beta in human islets by glucose and autostimulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):4065-74.

36. Ngala RA, Fondjo LA, Gmagna P, Ghartey FN, Awe MA. Placental peptides metabolism and maternal factors as predictors of risk of gestational diabetes in pregnant women. A case-control study. *PLoS One*. 2017;12: e0181613

37. Suzuki T, Imai J, Yamada T, Ishigaki Y, Kaneko K, Uno K, et al. Interleukin-6 enhances glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic beta-cells: potential involvement of the PLC-IP3-dependent pathway. *Diabetes*. 2011;60(2):537-47.
38. Febbraio MA, Pedersen BK. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? *Exerc Sport Sci Rev*. 2005;33(3):114-9.
39. Petersen EW, Carey AL, Sacchetti M, Steinberg GR, Macaulay SL, Febbraio MA, et al. Acute IL-6 treatment increases fatty acid turnover in elderly humans in vivo and in tissue culture in vitro. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288(1): 155-62.
40. Siddiqui S, Waghdhare S, Goel C, Panda M, Soneja H, Sundar J, et al. Augmentation of IL-6 production contributes to development of gestational diabetes mellitus: an Indian study. *Diabetes Metab Syndr* 2019; 13:895-9.
41. Sudharshana Murthy KA, Bhandiwada A, Chandan SL, Gowda SL, Sindhusree G. Evaluation of oxidative stress and proinflammatory cytokines in gestational diabetes mellitus and their correlation with pregnancy outcome. *Indian J Endocrinol Metab* 2018; 22:79-84.
42. Yang Y, Liu L, Liu B, Li Q, Wang Z, Fan S, et al. Functional Defects of Regulatory T Cell Through Interleukin 10 Mediated Mechanism in the Induction of Gestational Diabetes Mellitus. *DNA Cell Biol*. 2018;37(3):278-285.
43. Denney JM, Nelson EL, Wadhwa PD, Waters TP, Mathew L, Chung EK, et al. Longitudinal modulation of immune system cytokine profile during pregnancy. *Cytokine*. 2011;53(2):170-7.
44. Thaxton JE, Sharma S. Interleukin-10: a multifaceted agent of pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2010;63(6):482-491
45. Hanna N, Hanna I, Hleb M, Wagner E, Dougherty J, Balkundi D, et al. Gestational age-dependent expression of IL-10 and its receptor in human placental tissues and isolated cytotrophoblasts. *J Immunol*. 2000;164(11):5721-8.
46. Wu MY, Chen HF, Chen SU, Chao KH, Yang YS, Ho HN. Increase in the production of interleukin-10 early after implantation is related to the success of pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2001;46(6):386-392
47. Artal R, O'Toole M. Guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecologists for exercise during pregnancy and the postpartum period. *Br J Sports Med*. 2003; 37:6-12
48. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43:1334-1359.
49. Santos JM, Ribeiro SB, Gaya AR, Appell HJ, Duarte JA. Skeletal muscle pathways of contraction-enhanced glucose uptake. *Int J Sports Med*. 2008;29(10):785-94.
50. Berghella V. Saccone, G. Exercise in pregnancy! *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2017; 216: 335-337.
51. Huang X, Huang J, Wu J, Li M, Yang Z, Liu L, Lin T, Lan Y, Chen K. Different exercises for pregnant women with gestational diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Sports Med Phys Fit*. 2020 Mar;60(3):464-471.
52. Innes KE, Selfe TK. Yoga for adults with type 2 diabetes: a systematic review of controlled trials. *J Diabetes Res* 2016; 2016:6979370
53. Langer O. Maternal glycemic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1998; 21(2): 91-98.
54. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B. Exercise and Type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care*. 2010; 33(12): 2692-2696.
55. Barakat R, Pelaez M, Cordero Y, Perales M, Lopez C, Coteron J, Mottola MF. Exercise during pregnancy protects against hypertension and macrosomia: randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(5):649.e1-8.
56. Peters TM, Brazeau AS. Exercise in pregnant women with diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019; 19:80.
57. Laredo-Aguilera JA, Gallardo-Bravo M, Rabanales-Sotos JA, Cobo-Cuenca AI, Carmona-Torres JM. Physical Activity Programs during Pregnancy Are Effective for the Control of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6151.
58. Dipietro L, Evenson KR, Bloodgood B, Sprow K, Troiano RP, Piercy KL, et al. PHYSICAL ACTIVITY GUIDELINES ADVISORY COMMITTEE. Benefits of Physical Activity during Pregnancy and Postpartum: An Umbrella Review. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(6):1292-1302.
59. Hosseini S.A, Kazemi N, Ahmadi M, Esmail Zadeh F, Azarbayjani M.A. The Effect of Resistance Training on Sex Hormones of Women with Gestational Diabetes. *Health Education and Health Promotion*. 2020;8(2):95-99.
60. Hosseini A, Rezvanipour F, Kazemi N, Salehi O, Kasraian M. The Effect of six weeks aqua training in second trimester of pregnancy on visfatin and glucose tolerance of gestational diabetic women. *ijldd*. 2018; 17 (1) :23-30
61. Kazemi N, Kordi M, Noori R, Kasraian M. The Effect of Aerobic and Resistance Training Program on Fasting Blood Sugar Levels and Insulin in Women with Gestational Diabetes. *Armaghane danesh*. 2016; 21 (3) :249-264

62. Cremona A, O'Gorman C, Cotter A, Saunders J, Donnelly A. Effect of exercise modality on markers of insulin sensitivity and blood glucose control in pregnancies complicated with gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Obes Sci Pract.* 2018;4(5):455-467.
63. Zierath JR, Tsao TS, Stenbit AE, Ryder JW, Galuska D, Charron MJ. Restoration of hypoxia-stimulated glucose uptake in GLUT4-deficient muscles by muscle-specific GLUT4 transgenic complementation. *Journal of Biological Chemistry.* 1998;273(33):20910-20915
64. Krook A, Björnholm M, Galuska D, Jiang XJ, Fahlman R, Myers MG Jr, et al. Characterization of signal transduction and glucose transport in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2000;49(2):284-92.
65. Irrcher I, Adhietty PJ, Joseph AM, Ljubicic V, Hood DA. Regulation of mitochondrial biogenesis in muscle by endurance exercise. *Sports Medicine.* 2003;33(11):783-793
66. Mottola MF. The role of exercise in the prevention and treatment of gestational diabetes mellitus. *Current Diabetes Reports.* 2008;8(4):299-304.
67. Garvey WT, Maianu L, Hancock JA, Golichowski AM, Baron A. Gene expression of GLUT4 in skeletal muscle from insulin-resistant patients with obesity, IGT, GDM, and NIDDM. *Diabetes.* 1992;41(4):465-475
68. Frøsig C, Richter EA. Improved insulin sensitivity after exercise: focus on insulin signaling. *Obesity.* 2009;17(3): 15-S20.
69. Dugani CB, Klip A. Glucose transporter 4: cycling, compartments and controversies. *EMBO Reports.* 2005;6(12):1137-1142.
70. Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1989;161(2):415-419.
71. Bung P, Artal R, Khodiguian N, Kjos S. Exercise in gestational diabetes: an optional therapeutic approach? *Diabetes.* 1991;40(2):182-185.
72. Loprinzi P, Fitzgerald E, Woekel E, Cardinal B. Association of physical activity and sedentary behavior with biological markers among U.S. pregnant women. *J Womens Health (Larchmt)* 2013;22(11):953-8.
73. Hawkins M, Pekow P, Chasan-Taber L. Physical activity, sedentary behavior and C-reactive protein in pregnancy. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46(2):284-92.
74. Qazi WA, Babur MN, Malik AN, Begum R. Effects of structured exercise regime on Glycosylated Hemoglobin and C reactive protein in patients with Gestational Diabetes Mellitus - A randomized controlled trial. *Pak J Med Sci.* 2020;36(7):1449-1453.
75. Jung SH, Park HS, Kim KS, Choi WH, Ahn CW, Kim BT, Kim SM, Lee SY, Ahn SM, Kim YK, et al. Effect of weight loss on some serum cytokines in human obesity: increase in IL-10 after weight loss. *J Nutr Biochem.* 2008;19(6):371-5.
76. Kim JH, Bachmann RA, Chen J. Interleukin-6 and insulin resistance. *Vitam Horm.* 2009; 80:613-33.
77. Kuzmicki M, Telejko B, Szamatowicz J, Zonenberg A, Nikolajuk A, Kretowski A, et al. High resistin and interleukin-6 levels are associated with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol.* 2009; 25:258-63.
78. van Poppel MN, Peinhaupt M, Eekhoff ME, Heinemann A, Oostdam N, Wouters MG, et al. Physical activity in overweight and obese pregnant women is associated with higher levels of proinflammatory cytokines and with reduced insulin response through interleukin-6. *Diabetes Care.* 2014;37(4):1132-9.
79. Formoso G, Taraborrelli M, Guagnano MT, D'Adamo M, Di Pietro N, et al. Correction: Magnetic Resonance Imaging Determined Visceral Fat Reduction Associates with Enhanced IL-10 Plasma Levels in Calorie Restricted Obese Subjects. *PLOS ONE* 2013; 8(9).
80. Clapp JF, Kiess W. Effects of pregnancy and exercise on concentrations of the metabolic marker's tumor necrosis factor alpha and leptin. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(2):300-6.
81. Volpe L, Di Cianni G, Lencioni C, Cuccuru I, Benzi L, Del Prato S. Gestational diabetes, inflammation, and late vascular disease. *J Endocrinol Invest.* 2007;30(10):873-9.
82. Zhang H, Zhang C. Vasoprotection by dietary supplements and exercise: role of TNF $\alpha$  signaling," *Experimental Diabetes Research,* 2012: 1-6.
83. Acosta-Manzano P, Coll-Risco I, Van Poppel MNM, Segura-Jiménez V, Femia P, Romero-Gallardo L, et al. Influence of a Concurrent Exercise Training Intervention during Pregnancy on Maternal and Arterial and Venous Cord Serum Cytokines: The GESTAFIT Project. *J Clin Med.* 2019;8(11):1862.
84. de Barros MC, Lopes MA, Francisco RP, Sapienza AD, Zugaib M. Resistance exercise and glycemic control in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(6):556.e1-6.
85. Pakizeh-Del P, Shahdadi H, Mansouri A, Karimy S. Effect of Physical Activity Training on Fasting Blood Sugar in Women with Gestational Diabetes. *J Diabetes Nurs.* 2017; 5(1):1-9
86. Youngwanichsetha S, Phumdoung S, Ingkathawornwong T. The effects of mindfulness eating and yoga exercise on blood sugar levels of pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Appl Nurs Res.* 2014;27(4):227-30

87. Halse RE, Wallman KE, Newnham JP, Guelfi KJ. Home-based exercise training improves capillary glucose profile in women with gestational diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46(9):1702-9.

88. Hosseini S, Kazemi N, Nouri R, Kordi M, Kasraian M. The Effect of Aqua and Resistance Trainings on Lipid Profile, Adiponectin, Insulin, and Glucose in Women with Gestational Diabetes Mellitus. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*, 2018; 21(4): 8-18.

89. Langer OM, Berkus L, Brustman A, Anyaegbunam R. Mazze Rationale for insulin management in gestational diabetes mellitus *Diabetes.*, 1991; 40(2): 186-190

90. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA.* 2001;286(10):1218-27.

91. Richter E.A., W. Derave, J.F. Wojtaszewski Glucose, exercise and insulin: emerging concepts *J Physiol.*, 2001; 535: 313-322

92. Wang C, Guelfi KJ, Yang HX. Exercise and its role in gestational diabetes mellitus. *Chronic Dis Transl Med.* 2016;2(4):208-214.