



## Effect of 8 weeks of combined exercise on serum levels of blood factor GDF 15 and diabetes-related indicators in elderly men with type 2 diabetes

Mostafa Khani<sup>1</sup> , Soheila Hemmati Shakarab<sup>2</sup> , Leila Norozpour Khoshdel<sup>3</sup>   
Mohammad Ebrahim Bbahram<sup>4</sup> , Ayda Razzaghi<sup>5</sup>

1. Assistant professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Tabriz University, Tabriz, Iran. khani\_ms@yahoo.com
2. Corresponding Author, PhD Student, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Tabriz University, Tabriz, Iran. hemmati.sport01@gmail.com
3. PhD Student, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Guilan University, Guilan, Iran. chapbahonar5499@gmail.com
4. PhD, Department of Exercise Physiology, faculty of psychology and education sciences Mohaghegh Ardabili University, Ardabil, Iran. bahramsport2010@gmail.com
5. MSC Student, Department of Exercise Physiology, faculty of psychology and education sciences, Mohaghegh Ardabili University, Ardabil, Iran. aidaazzaghi1377@gmail.com

### Article Information

**Article type:** Research Article

**Vol:** 17

**No:** 33

**P:** 85-100

### Article history:

**Received:** 2025-05-09

**Revised:** 2025-10-03

**Accepted:** 2025-10-21

### Cite this Article:

Khani, Mostafa., Hemmati Shakarab, Soheila., Norozpour Khoshdel, Leila., Ebrahim, bahram Mohammad & Razzaghi, Ayda. Effect of 8 weeks of combined exercise on serum levels of blood factor GDF 15 and diabetes-related indicators in elderly men with type 2 diabetes. *Journal of Sport and Biomotor Sciences*. 2025; 17(33): 85-100.

doi:10.22034/sbs.2025.520419.1139

**Publisher:** Hakim Sabzevari University

Authors retain the copyright and publishing rights.



### Abstract

**Introduction and Purpose:** Serum Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) is elevated in pathological conditions such as type 2 diabetes. This study investigated the effects of an eight-week combined training program (aerobic + resistance) on serum GDF-15 and diabetes-related indices in elderly men with type 2 diabetes.

**Materials and Methods:** Sixteen elderly men with type 2 diabetes ( $66.50 \pm 1.41$  years) were randomly assigned to a combined training group or a control group. The intervention included three 90-minute sessions per week for eight weeks (warm-up, 10–30 min aerobic exercise, and 30–40 min resistance exercise). Serum GDF-15, glucose, insulin, and insulin resistance were measured pre- and post-intervention. Data were analyzed using paired t-tests and ANCOVA ( $p < 0.05$ ).

**Results:** ANCOVA revealed significant between-group differences in GDF-15, glucose, insulin, and insulin resistance (all  $p = 0.001$ ). Within-group analysis showed a significant increase in GDF-15 and reductions in glucose, insulin, and insulin resistance post-intervention ( $p < 0.05$ ).

**Discussion and Conclusion:** Combined exercise training may enhance GDF-15 levels and improve diabetes-related indices and body composition in elderly men with type 2 diabetes.

**KeyWords:** Combined exercisem, GDF-15, elderly, type 2 diabetes

## **Extended Abstract**

### **1. Introduction and Purpose**

The prevalence of diabetes is directly related to age and is recognized as the most common chronic disease of old age. This condition can influence the levels of Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15). An increase in this variable may be due to the hormone's anti-inflammatory effects, which provide an overall protective effect on the disease process. Furthermore, reports indicate that elevated GDF-15 levels have a strong correlation with certain anthropometric and diabetes-related indices, where increased circulating GDF-15 has been observed in obese individuals with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) due to elevated glucose and insulin levels. While exercise can increase plasma GDF-15 and improve glucose metabolism in men, the results regarding the effect of exercise training on GDF-15 are contradictory. Although studies have demonstrated the role of various types of exercise in improving and controlling T2DM and reducing inflammatory biomarkers, the effect of combined training (aerobic + resistance) on the inflammatory biomarker GDF-15 in elderly patients with T2DM has not been thoroughly investigated. Moreover, the lack of information regarding the response of this research variable in diabetic elderly individuals highlights the necessity of this study. Therefore, this research aims to investigate the effect of a period of combined training (resistance + aerobic) on the serum level of GDF-15 in elderly men with T2DM.

### **2. Materials and Methods**

This semi-experimental study included 16 elderly men with T2DM (66.50 ± 1.41 years) who were assigned to two groups: combined training (aerobic + resistance) and a control group. Inclusion criteria comprised: not having COVID-19, T2DM duration between 1 and 10 years, using no more than one type of oral antidiabetic drug per day (all subjects consumed an equal dose of Metformin), not receiving insulin therapy, a baseline glycosylated hemoglobin (HbA1c) level between 6.6% and 9.9%, a fasting blood glucose (FBG) level between 160 to 250 mg/dL, and absence of cardiovascular, renal, or ocular diseases, any diabetes complications, smoking, ability to perform exercise, and no participation in regular exercise for at least 6 months prior to the study. Exclusion criteria included: unwillingness to participate, use of nutritional supplements, irregular

attendance at training sessions (maximum three absences), changes in current daily medical treatment per physician's advice (changes in the dose or type of medication), and injury. Initially, subjects' weight and height were measured using a Seca scale model, BMI was calculated as weight divided by the square of height, and finally, body fat percentage was assessed and recorded using a caliper based on the Jackson and Pollock seven-site formula. The training protocol lasted 8 weeks (3 sessions per week, 90 minutes per session), including: 10 minutes of warm-up. 10–30 minutes of aerobic training (at an intensity between 50% and 70% of maximum heart rate. 30–40 minutes of resistance training (at an intensity between 40% and 70% of one-repetition maximum (1RM)). Before each blood sampling, subjects rested in a seated position for a few minutes. Then, 10 cc of blood was rapidly drawn by a laboratory specialist from the cubital vein of the left arm between 8:00 AM and 9:00 AM. Serum GDF-15 level was measured in all subjects before and after the exercise intervention. The data were analyzed using dependent t-tests and Analysis of Covariance (ANCOVA) at a significance level of  $P < 0.05$ .

### **3. Results**

The between-group results using ANCOVA showed a significant difference between the two groups in the values of GDF-15 ( $P=0.001$ ), glucose ( $P=0.001$ ), insulin ( $P=0.001$ ), and insulin resistance ( $P=0.001$ ) indices. The within-group findings indicated a significant increase in serum GDF-15 level and a significant decrease in glucose, insulin, and insulin resistance levels in the post-test compared to the pre-test ( $P < 0.05$ ).

### **4. Conclusion**

The results of the present study demonstrated a significant increase in Growth Differentiation Factor-15 in the experimental group after a period of combined training (resistance + aerobic). A systematic review and meta-analysis stated that acute exercise significantly increases this factor, while chronic exercise did not have a significant effect. The probable mechanism suggests that exercise leads to a transient and short-term increase in GDF-15, which may contribute to the beneficial metabolic effects of physical activity. Consistent findings can be referenced in the studies by Moghaddasi et al. (2020) and Zhang et al. (2019). Conversely, the results of this study are inconsistent with some findings, such as those of Naderi et al. (2021), where a significant decrease in this variable was found in the continuous training group compared to the pre-test in a comparison of interval and continuous training

methods in women with T2DM. Regardless of the source of GDF-15 secretion, it has been shown that an exercise-induced increase in this variable may have anti-inflammatory effects and improve insulin sensitivity. This variable likely exerts different biological effects depending on the conditions that lead to its secretion, which is transiently increased in response to exercise, leading to improved insulin sensitivity and reduced inflammation. In the findings of this research, a significant increase in these indices likely occurred due to the presence of a pathological condition (T2DM) and the effect of combined exercise training. It appears that combined exercise training can be effective in reducing diabetes-related indices and body composition factors by influencing the GDF-15 factor. Despite the important clinical findings of the present study, several limitations are apparent. Due to the limited number of available studies, subgroup

analyses to understand the effects of various exercise types were not feasible. This was a two-group study, which inherently limits clinical value and generalizability.

### **5. Acknowledgment & Funding**

We hereby express our gratitude to the participants.

### **6. Ethical Consideration**

This study was conducted in compliance with ethical guidelines and has the ethical approval number IR.UMA.REC.1401.002 from Mohaghegh Ardabili university

### **7. Contribution of authors**

All authors have been actively participated in the process the study and writing the article.

### **8. Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest.

## تأثیر ۸ هفته تمرین ترکیبی بر سطح سرمی فاکتور خونی GDF 15 و شاخص‌های مرتبط با دیابت در مردان سالمند مبتلا به دیابت نوع دو

مصطفی خانی<sup>۱</sup>، سهیلا همتی شکرآب<sup>۲</sup>، لیلا نوروزپور خوشدل<sup>۳</sup>، محمد ابراهیم بهرام<sup>۴</sup>، آیدا رزاقی<sup>۵</sup>

۱. استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران. khani\_ms@yahoo.com
۲. نویسنده مسئول، دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران. hemmati.sport01@gmail.com
۳. دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، گیلان، ایران. chapbahonar5499@gmail.com
۴. دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران. bahramsport2010@gmail.com
۵. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران. aidarazzaghi1377@gmail.com

اطلاعات مقاله	چکیده
نوع مقاله: پژوهشی	مقدمه و هدف: در شرایط پاتولوژیک مانند بیماری دیابت نوع ۲، سطح سرمی GDF-15 افزایش می‌یابد. هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر یک دوره تمرینات ترکیبی (مقاومتی+هوازی) بر سطح سرمی GDF-15 و شاخص‌های مرتبط با دیابت در مردان سالمند مبتلا به دیابت نوع دو بود.
دوره: ۱۷	
شماره: ۳۳	
صفحه: ۸۵-۱۰۰	
تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۲/۱۹	
تاریخ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۷/۱۱	
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۷/۲۹	
نحوه ارجاع به این مقاله:	
خانی مصطفی، همتی شکرآب سهیلا، نوروزپور خوشدل لیلا، محمد ابراهیم بهرام و رزاقی آیدا. تأثیر ۸ هفته تمرین ترکیبی بر سطح سرمی فاکتور خونی GDF-15 و شاخص‌های مرتبط با دیابت در مردان سالمند مبتلا به دیابت نوع دو. نشریه ورزش و علوم زیست حرکتی. ۱۴۰۴؛ ۱۶(۳۲): ۸۵-۱۰۰	
doi:10.22034/sbs.2025.520419.1139	
ناتشر:	
دانشگاه حکیم سبزواری	
واژه‌های کلیدی: تمرینات ترکیبی، GDF-15، سالمند، دیابت نوع دو.	



## مقدمه

دخیل بوده است (۴). این شاخص در اکثر بافت‌ها تحت شرایط فیزیولوژیکی به مقدار اندک تولید می‌شود؛ اما به شدت در پاسخ به التهاب و آسیب بافت القا می‌گردد. همچنین در شرایط پاتولوژیکی مانند بیماری قلبی-عروقی، در ماکروفاژهای پلاک آترواسکلروتیک و در میوکارد انفارکتوس مشاهده شده است (۱۰). مطالعات ثابت کرده است که افزایش سطح سرمی این متغیر، می‌تواند نشان‌دهنده نارسایی قلبی باشد (۱۱). گفته می‌شود سطوح گلوکز بالا با افزایش بیان GDF-15 و ترشح آن باعث تعدیل آپوپتوز سلول در حالت بازخورد منفی می‌گردد (۱۲). GDF-15 می‌تواند پیش‌بینی‌کننده عوامل خطر ساز قلبی-عروقی بوده و به طور مستقیم با اندازه‌گیری‌های اختلالات قلبی-عروقی و اندوتلیالی مرتبط باشد (۱۳). به طور کلی مطالعات در این حیطه بیشتر مربوط به بهبود این شاخص در افراد مبتلا به دیابت نوع دوم جوان بوده است و مطالعات در آزمودنی‌های سالمند بسیار محدود است (۴، ۱۴، ۱۵).

مقاومت به انسولین اصلی‌ترین عامل ایجاد دیابت نوع ۲ است که به دلیل نقص در پیام‌رسانی انسولین و تغییر در بیان ژن‌های انسولین به دست می‌آید که در افراد با این بیماری، میزان بیان حامل‌های گلوکز نرمال بوده ولی میزان انتقال آن‌ها به سطح سلول کاهش می‌یابد (۱۶). آدیپوکین‌ها، به طور کلی، متابولیسم لیپید و گلوکز را تنظیم می‌کنند، حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهند، مصرف غذا و وزن بدن را تنظیم می‌کنند و از التهاب مزمن در بافت چربی محافظت می‌کنند (۱۷). بیان شده است GDF-15 مصرف غذا، وزن بدن و چاقی را کاهش می‌دهد و تحمل گلوکز را در رژیم‌های غذایی طبیعی و چاق‌کننده بهبود بخشیده است (۱۸). سطح سرمی این متغیر در زنان چاق و دیابتی نوع ۲ افزایش یافته و با شاخص توده بدنی<sup>۴</sup> (BMI)، چربی بدن و گلوکز مرتبط بوده است (۹). این متغیر همچنین می‌تواند با تعدیل فعالیت متابولیک از طریق افزایش بیان ژن‌های کلیدی ترموزینیک و لیپولیتیک در بافت چربی قهوه‌ای<sup>۵</sup> (BAT) و بافت چربی سفید<sup>۶</sup> (WAT) یک هدف درمانی جدید در پیشگیری و درمان چاقی و مقاومت به انسولین باشد (۱۹).

فعالیت ورزشی اثر مشهودی در سوخت و ساز مواد غذایی، به خصوص در کاهش غلظت قند خون دارد که این مسأله اهمیت درمانی مهمی برای بیماران دیابتی به شمار می‌رود (۲۰). فعالیت‌های ورزشی یک راهبرد پذیرفته شده‌ی درمانی برای

شیوع دیابت با افزایش سن رابطه مستقیمی دارد و به عنوان شایع‌ترین بیماری مزمن دوران سالمندی شناخته شده است (۱). در دو دهه اخیر، کشور ایران در مرحله سوم گذار از نظر جمعیتی و اپیدمیولوژیک است. به طوری که این کشور در حال پیر شدن و مواجه شدن با شیوع بیماری‌های مزمن از جمله دیابت است (۲). دیابت منجر به صدمه به ارگان‌های مختلف بدن و کاهش طول عمر می‌گردد؛ به نقص در عملکرد انسولین موجب اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین می‌شود و می‌تواند افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و التهاب را به همراه داشته باشد (۳). همچنین در این افراد، میزان بیان حامل‌های گلوکز در سطح طبیعی است؛ اما میزان انتقال آن‌ها به سطح سلول، کاهش می‌یابد که این امر منجر به وقوع هیپرانسولینمی و هیپرگلیسمی می‌شود (۴). به طور کلی می‌توان بیماری دیابت را جزء عوامل مهم ابتلاء به بیماری‌های قلبی-عروقی (حدود دو تا سه برابر بیشتر از افراد دیگر) برشمرد (۵). همچنین این بیماری با افزایش سایتوکین‌های التهابی و پروتئین واکنشی C و کاهش وضعیت آنتی‌اکسیدانی مرتبط است و منجر به کاردیومیوپاتی دیابتی می‌شود (۶). بیان شده است سطوح فاکتور تمایز رشدی ۱-۱۵ (GDF-15) در شرایط پاتولوژیک مانند نارسایی مزمن قلبی، بیماری‌های عصبی و دیابت نوع ۲ افزایش می‌یابد (۷). این افزایش ممکن است به واسطه اثرات ضدالتهابی این هورمون باشد که یک اثر محافظتی کلی بر روند بیماری دارد (۸). همچنین گزارشات نشان داده است که افزایش سطح GDF-15، ارتباط قوی با نسبت دور کمر به قد، سن، فشار خون شریانی، انسولین، گلوکز و کراتینین دارد؛ به طوری که در افراد چاق و دارای دیابت نوع ۲ افزایش سطوح گلوکز و انسولین باعث افزایش سطوح در گردش GDF-15 می‌شود (۹).

GDF-15 به عنوان سایتوکین مهارکننده ماکروفاژ-۱<sup>۲</sup> (MIP1- $\alpha$ ) است که یک نشانگر نسبتاً جدید قلبی-عروقی است که از ماکروفاژهای کاردیومیوسیتها و سلول‌های اندوتلیال در پاسخ به آسیب بافت آنوکسی، سایتوکین‌های پیش‌التهاب تولید می‌شود و سطوح بالای این بیومارکر در خون، به عنوان نشانگر بالینی مهمی برای برخی بیماری‌ها است (۱۰). GDF-15 یک سایتوکاین از خانواده فاکتور رشد تغییر شکل‌دهنده بتا (۲) TGF است که تأثیرات آن برای اولین بار در سال ۱۹۹۷ کشف و مشخص گردید که در ایجاد فیبروز، التهاب و تغییر وضعیت بطنی

1. Growth Differentiation Factor-15
2. Macrophage
3. Transforming Growth Factor Beta
4. Body Mass Index
5. Brown Adipose Tissue
6. White Adipose Tissue

می‌دهند که GDF-15 نقش محافظتی در چندین بافت در طول استرس و حتی سالمندی دارد که در آن ممکن است به عنوان واسطه فرآیندهای دفاعی با هدف محافظت از آسیب التهابی و سایر استرس‌ها عمل کند. فعالیت ورزشی می‌تواند باعث افزایش GDF-15 پلاسما و بهبود متابولیسم گلوکز در مردان شود البته نتایج اثر تمرینات ورزشی روی GDF-15 متناقض است (۲۷). هرچند مطالعات نقش تمرینات مختلف ورزشی را در بهبود و کنترل دیابت نوع دو و کاهش بیومارکرهای التهابی نشان داده‌اند؛ اما تأثیر تمرینات ترکیبی (هوازی + مقاومتی) به همراه بیومارکرهای التهابی GDF-15 در بیماران سالمند مبتلا به دیابت نوع دو بررسی نشده است. از طرف دیگر، نبود اطلاعات در مورد پاسخ متغیر پژوهش روی سالمندان دیابتی، ضرورت بررسی پژوهش را نشان می‌دهد. از این رو این تحقیق به بررسی تأثیر یک دوره تمرینات ترکیبی (مقاومتی + هوازی) بر سطح سرمی فاکتور خونی GDF-15 در مردان سالمند مبتلا به دیابت نوع دو می‌پردازد.

### روش‌شناسی

مطالعه حاضر از نوع نیمه تجربی با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون بود که با کد اخلاق IR.UMA.REC.1401.002 در کمیته اخلاق دانشگاه محقق ثبت گردیده است. جامعه‌ی آماری مطالعه حاضر شامل مردان سالمند ۶۵ الی ۷۰ سال مبتلا به دیابت نوع ۲ در استان اردبیل بودند که به مرکز دیابت شهرستان اردبیل مراجعه نموده و دارای پرونده پزشکی بودند. سپس ۱۶ نفر از نمونه‌های تحقیق از میان این جامعه آماری به صورت هدفمند و با استفاده از نرم‌افزار G-power با توان ۰/۸۴ و اندازه اثر ۰/۸ تعیین و با توجه به معیارهای ورود به مطالعه، به شیوه تصادفی ساده انتخاب شدند. داوطلبان شرکت‌کننده در این طرح با نوع مطالعه، اهداف و روش اجرا، فواید و خطرات احتمالی آشنا و با کسب رضایت‌نامه آگاهانه وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل عدم ابتلا به بیماری کووید ۱۹، داشتن دیابت نوع ۲ بین یک تا ۱۰ سال، مصرف نکردن بیش از یک نوع قرص خوراکی ضد دیابتی در شبانه‌روز (همه آزمودنی‌ها متفورمین به میزان یکسان مصرف می‌کردند)، عدم درمان با انسولین، داشتن سطح پایه هموگلوبین گلیکوزیله بین ۶/۶ تا ۹/۹ درصد، گلوکز خون ناشتای ۱۶۰ تا ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، نداشتن بیماری‌های قلبی-عروقی، کلیوی و چشمی، نداشتن هرگونه عوارض دیابت (نروپاتی، نفرپاتی، رتینوپاتی)، عدم مصرف دخانیات، توانایی انجام حرکات ورزشی، شرکت نکردن در برنامه ورزشی منظم حداقل ۶ ماه پیش از شروع اجرای مطالعه بود. معیارهای خروج از مطالعه هم شامل عدم تمایل و شرکت

افراد مبتلا به دیابت محسوب می‌گردد؛ زیرا اثرات سودمندی روی نیمرخ گلاسیسمیک و کاهش خطر عوامل بیماری‌های قلبی-عروقی از جمله مقاومت انسولینی دارد (۲۱) و ثابت شده که فعالیت ورزشی آثار مفیدی بر بهبود عملکرد اندوتلیال عروقی داشته و باعث بهبود پاسخ اتساع عروقی حاصل از جریان خون در بیماران دیابت نوع ۲ می‌گردد (۲۲). بنا به دلایل ذکر شده فوق، در سال‌های اخیر فعالیت‌های ورزشی، به عنوان راهکاری برای کنترل دیابت در کنار تغذیه و دارو مطرح است. گزارشات نشان داده است فعالیت بدنی بر سطح سرمی GDF-15 نیز اثرگذار است (۲۳). تمرینات استقامتی و مقاومتی به صورت ترکیبی می‌توانند برای سلامت قلب-عروق مؤثر و مفید واقع شوند و همچنین ممکن است با کاهش آپوپتوز و افزایش بیوزنز میتوکندریایی در سلول‌های قلب، نقش محافظتی در برابر عوارض دیابت ایفا کند (۲۴-۲۶). در این راستا مقدسی و همکاران (۲۰۲۰) در مطالعه خود نشان دادند ارتباط مثبتی میان تمرینات ورزشی هوازی منظم با سطح GDF-15 در بیماران دیابتی نوع یک وجود دارد (۲۷). نادری و همکاران (۱۴۰۰) در یافته‌های خود که زنان مبتلا به دیابت نوع یک بودند، در گروه تداومی کاهش معنی‌دار GDF-15 را در پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون مشاهده کردند ولی در گروه تناوبی افزایش GDF-15 مشاهده گردید (۴). در بررسی تأثیر فعالیت‌های ورزشی بر فاکتور GDF-15، گل پسندی و همکاران (۱۳۹۸) گزارش کردند فعالیت ورزشی تناوبی با شدت بالا می‌تواند باعث افزایش فاکتور GDF-15 پلاسما و بهبود متابولیسم گلوکز در مردان چاق غیرفعال شود. در تحقیق رنگرز و همکاران (۲۰۲۳) نشان داده شد که پس از هشت هفته تمرین مقاومتی، GDF-15 در مردان مسن تغییرات قابل توجه و معنی‌داری نداشته است (۲۸). همچنین اثر تمرین تک جلسه‌ای حاد دوچرخه‌سواری بر GDF-15، نشان‌دهنده‌ی افزایش معنی‌دار در این متغیر بوده است (۲۹). در مقابل مونک و همکاران (۲۰۱۱) در پژوهش خود که تأثیر فعالیت ورزشی منظم هوازی را در افراد مبتلا به بیماری کرونری، در شش ماه مورد بررسی قرار داده بود، عدم تغییر در سطوح GDF-15 را گزارش کردند (۳۰).

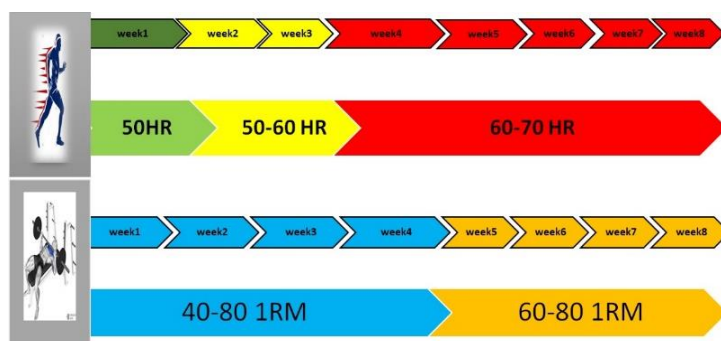
دیابت نوع دو بیماری شایع متابولیکی بزرگسالان است که در ۹۰ درصد از بیماران به دلیل کم‌حرکی و تغذیه نامناسب سبب مقاومت انسولینی می‌شود. افزایش پدیده سالمندی در کشور و ارتباط افزایش سن با بیماری دیابت نوع دو و پیامدهای خطرناک حاصل از آن در پژوهش‌های مختلف به خوبی مشخص شده است (۴). GDF-15 را می‌توان به عنوان یک فاکتور بالینی مهم با فعالیت‌های مفید در نظر گرفت که می‌تواند در شرایط پاتولوژیک افزایش یابد و در بهبود برخی بیماری‌های مزمن مفید مؤثر باشد (۱۲). بسیاری از مطالعات نشان

هفته، هر هفته سه جلسه تمرین و هر جلسه به مدت ۹۰ دقیقه و با حداقل یک روز استراحت بین هر جلسه بود. هر جلسه تمرینی شامل یک دوره ۱۰ دقیقه‌ای گرم کردن (شامل کشش عضلات، پیاده‌روی) و تمرینات هوازی دویدن به مدت ۱۰ الی ۳۰ دقیقه با شدت بین ۵۰ تا ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب بیشینه و از طریق فرمول سن-۲۲۰، بود. بعد از انجام تمرینات هوازی، بین ۳ الی ۵ دقیقه استراحت صورت گرفت و در ادامه، تمرینات مقاومتی به مدت ۳۰ الی ۴۰ دقیقه با شدت بین ۴۰ تا ۷۰ درصد یک تکرار بیشینه توسط آزمودنی‌ها انجام شد. تمرینات مقاومتی برای هر شرکت کننده در برگیرنده عضلات بزرگ بالاتنه (پرس سینه، جلو بازو، پشت بازو، شکم کرانچ، جلو بازو و پشت بازو سیمکش ایستاده، بارفیکس) و پایین تنه (پرس پا، جلو و پشت ران) بود، به گونه‌ای که می‌توانست در هر ایستگاه هر حرکت را ۱۲-۸ بار تکرار کند. در پایان، برای بازگرداندن بدن به حالت اولیه و سرد کردن بدن، ۱۰ دقیقه پیاده‌روی و کشش‌های عضلانی توسط آزمودنی‌ها انجام شد. استراحت بین ست‌ها (سه ست) ۱ دقیقه و بین ایستگاه‌ها ۲ دقیقه در نظر گرفته شد (۳۲). کنترل شدت تمرین با تعیین ضربان قلب آزمودنی‌ها قبل، حین اجرا و پس از انجام فعالیت ورزشی، در هر جلسه توسط پژوهشگران و متخصصین فیزیولوژی ورزشی که برای هر گروه در نظر گرفته شده بود، مبتنی بر سه استراتژی مورد بررسی قرار گرفت. از روش‌های شریان نبض میچ دست و کاروتید که به آزمودنی‌ها آموزش لازم داده شده بود. همچنین برای کنترل و پایش دقیق‌تر از مقیاس فشار بورگ استفاده شد. شدت تمرین توسط مقیاس درک فشار بورگ به صورتی کنترل شد که قبل از شروع تمرینات آزمودنی‌ها با این مقیاس و دامنه آن آشنا شدند. شدت تمرینات برای گروه تمرین در دامنه درک فشار ۱۰ تا ۱۶ از مقیاس ۶ تا ۲۰ امتیازی محاسبه گردید. شدت تمرین هوازی و مقاومتی با توجه به جدول راهنمای فعالیت بدنی برای سالمندان (۳۳، ۳۴) و بیانیه علمی انجمن قلب و دیابت آمریکا و کالج طب ورزشی آمریکا (ACSM) (۳۵)، تجویز شد (۳۴). کلیه جلسات تمرینی تحت نظارت مربیان علوم ورزشی، پرستار و محققین انجام گرفت (شکل ۱).

آزمودنی‌ها در پژوهش، مصرف مکمل‌های غذایی، حضور نامنظم در جلسات تمرینی و عدم رغبت به ادامه فرایند تحقیق (حداکثر سه جلسه غیبت)، تغییر در درمان جاری و روزمره بیمار طبق نظر پزشک (تغییر در دوز و نوع داروهای مصرفی) و آسیب‌دیدگی بود. با توجه به این که افراد شرکت کننده در این پژوهش سالمندان دیابتی هستند و در معرض خطر افتادن و مستعد بیماری‌های قلبی-عروقی هستند، مجوز پزشک متخصص قلب و عروق و ارتوپد جهت شرکت در تمرینات، برای این دسته از افراد صادر شد. آزمودنی‌ها به صورت تصادفی در دو گروه ۸ نفری، شامل گروه تمرینات ترکیبی (هوازی + مقاومتی) و گروه کنترل قرار گرفتند. به شرکت‌کنندگان در دو گروه مطالعه توصیه شد که برنامه دارویی و غذایی خود را ادامه دهند. به علت شیوع پاندمی کووید ۱۹ همه اقدامات پیشگیری از قبیل ضد عفونی نمودن ابزار، تهویه مناسب محل تمرین (رطوبت، دما و محیط)، تب‌سنجی روزانه، رعایت فاصله اجتماعی و غیره انجام شد. به علاوه به آزمودنی‌های گروه کنترل نیز توصیه شد که همان سبک زندگی قبلی خود را تا پایان کار تحقیقی ادامه دهند و همچنین از آزمودنی‌ها و پزشکان درخواست شد تا ما را از تغییرات برنامه‌های درمانی آن‌ها مطلع سازند. سپس اطلاعات مربوط به شاخص‌های دموگرافیکی، ترکیب بدن و آنتروپومتریک تعیین شد. بعد از جمع‌آوری مشخصات و معاینه توسط پزشک، اجازه تمرینات ورزشی از طرف پزشک صادر شد. کلیه شرکت‌کنندگان اطلاعات مکتوب در خصوص پژوهش را دریافت نموده و پس از مطالعه، از آن‌ها درخواست شد، رضایت‌نامه کتبی را امضاء نمایند. خون‌گیری در دو مرحله، یک روز قبل از اولین جلسه تمرین (پیش‌آزمون) و ۴۸ ساعت پس از پایان هفته هشتم تمرین (پس‌آزمون)، بعد از ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی، انجام شد.

### پروتکل‌های تمرینی

پیش از شروع برنامه تمرینی در جلسات آشنایی، مقادیر یک تکرار بیشینه (1RM) به روش تکرارهای زیر بیشینه تا سر حد خستگی تعیین شد. همچنین در ابتدای چهار هفته دوم تمرین مجدداً 1RM تکرار گردید تا افزایش قدرت آزمودنی‌ها نیز لحاظ شود (۳۱). برنامه تمرین ترکیبی (هوازی+مقاومتی)، به مدت ۸



شکل ۱. برنامه تمرینات ترکیبی (هوازی + مقاومتی)

اندازه‌گیری گردید. غلظت گلوکز ناشتا به روش گلوکز اکسیداز و با استفاده از آنالیزور بکمن اندازه‌گیری شد. مقاومت به انسولین با استفاده از معادله HOMA و بر اساس حاصل ضرب غلظت گلوکز ناشتا (میلی گرم بر دسی لیتر) در غلظت انسولین ناشتا (میکرو واحد بر میلی لیتر) تقسیم بر ثابت ۴۰۵ به دست آمد. میزان HbA1c به روش تولید توریدومتری ISE Echo-plus با استفاده از کیت‌های شرکت پارس آزما و به وسیله دستگاه ساخت کشور ایتالیا اندازه‌گیری شد.

### روش‌های آماری

در این پژوهش تمامی داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار ارائه شده است. برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک و برای همگنی واریانس‌ها از آزمون لون استفاده شد و با توجه به تأیید آن؛ برای بررسی اختلاف میانگین‌ها نسبت به پیش‌آزمون از آزمون آماری t زوجی و از تحلیل کوواریانس برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها استفاده گردید. کلیه محاسبات آماری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۳ در سطح معنی‌داری  $P < 0.05$  انجام شد.

### یافته‌ها

مشخصات آنتروپومتریکی و فیزیولوژیکی آزمودنی‌ها در جدول ۱ نشان داده شده است. نتایج آزمون لون نشان داد در مقادیر این مشخصات آزمودنی‌ها فرض همگنی واریانس‌ها برقرار است ( $P > 0.05$ ).

**اندازه‌گیری شاخص‌های ترکیب بدن و آنتروپومتریکی**  
در مرحله اول، وزن (کیلوگرم) و قد (سانتی‌متر) آزمودنی‌ها با استفاده از ترازوی مدل SECA ساخت کشور آلمان، به ترتیب با دقت ۰/۱ کیلوگرم و ۰/۱ سانتی‌متر، شاخص توده بدن (BMI) بر حسب وزن تقسیم بر مجذور قد (کیلوگرم بر مترمربع) اندازه‌گیری شد. درصد چربی بدن توسط کالیپر هارپندن ساخت کشور انگلستان از طریق معادله هفت نقطه‌ای جکسون و پولاک ارزیابی و ثبت شد (۳۶).

### سنجش بیوشیمیایی

قبل از هر نوبت خونگیری، آزمودنی‌ها چند دقیقه در حالت نشسته به استراحت پرداخته و سپس به ترتیب در کمترین زمان از ورید کوبیتال آرنج دست چپ آن‌ها ۱۰ سی‌سی خون، مابین ساعت ۸ الی ۹ صبح، توسط متخصص علوم آزمایشگاهی دریافت شد. در نهایت پس از اتمام خون‌گیری، نمونه‌های خون برای ۲۰ دقیقه در دمای اتاق جهت لخته شدن قرار داده شدند و سپس لوله‌های حاوی نمونه برای مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۳۵۰۰-۳۰۰۰ سانتریفیوژ گردیده و سرم جداسازی شده در چهار میکروتوب مجزا در دمای ۲۰- درجه سلسیوس نگهداری شدند. سطح سرمی GDF-15 با استفاده از روش الایزا و کیت انسانی شرکت ZellBio آلمان و با حساسیت ۵ نانوگرم بر لیتر اندازه‌گیری گردید. انسولین نیز با روش RIA (Radioimmunoassay) و با استفاده از کیت تجاری ایمونوکلئو ساخت شرکت (Stillwater, MN) کشور آمریکا

جدول ۱. ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌ها در گروه‌های مورد مطالعه

P	کنترل	تمرین	متغیر
۰/۴۳	۶۷/۸۷ ± ۱/۴۵	۶۶/۵۰ ± ۱/۴۱	سن (سال)
۰/۲۱	۷۱/۷۵ ± ۳/۰۵	۷۳/۶۲ ± ۲/۸۷	وزن (کیلوگرم)
۰/۹۵	۱۷۴/۱۲ ± ۳/۱۸	۱۷۴/۸۷ ± ۳/۳۱	قد (سانتی‌متر)
۰/۵۵	۲۵/۵۰ ± ۲/۹۷	۲۴/۱۲ ± ۱/۵۵	چربی بدن (درصد)
۰/۷۴	۲۳/۳۲ ± ۰/۹۶	۲۴/۱۰ ± ۰/۸۹	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
۰/۹۹	۷/۰ ± ۲۰/۵۰	۷/۰ ± ۱۵/۳۲	HbA1c (درصد)
۰/۹۸	۱۸۵/۷ ± ۹۳/۴۱	۱۸۵/۶ ± ۷۵/۳۱	گلوکز ناشتا
۰/۹۵	۷/۱ ± ۶۲/۵۹	۷/۱ ± ۵۰/۶۰	مدت زمان دیابت (سال)

توده‌ی بدنی ( $\text{Kg/m}^2$ ) ( $CV=3/23, P=0/001$ ) و درصد چربی (%) ( $CV=6/71, P=0/002$ ) در دوره‌های پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون وجود دارد.

با توجه به جدول شماره ۲، یافته‌های آزمون آماری تی همبسته نشان می‌دهد که در گروه تجربی، کاهش معنی‌داری بین میانگین وزن (کیلوگرم) ( $CV=3/05, P=0/001$ ) و شاخص

جدول ۲. مقایسه و تغییرات درون گروهی متغیرهای ترکیب بدن قبل و بعد از مداخله

متغیر	تعداد	گروه	میانگین ± انحراف معیار		نتایج درون گروهی		درصد تغییرات (CV)
			پیش آزمون	پس آزمون	مقدار t	مقدار p	
وزن (کیلوگرم)	۸	تمرین	۷۳/۶۲ ± ۲/۸۷	۷۱/۳۷ ± ۳/۰۲	۷/۱۸	۰/۰۰۱	-۳/۰۵
	۸	کنترل	۷۱/۷۵ ± ۳/۰۵	۷۱/۶۲ ± ۲/۴۴	۰/۴۲	۰/۶۸	-۰/۱۸
شاخص توده‌ی بدنی (Kg/m <sup>2</sup> )	۸	تمرین	۲۴/۱۰ ± ۰/۸۹	۲۳/۳۲ ± ۰/۹۶	۸/۳۵	۰/۰۰۱	-۳/۲۳
	۸	کنترل	۲۳/۶۶ ± ۰/۶۷۱	۲۳/۶۳ ± ۰/۶۷	۰/۳۵	۰/۷۳	-۰/۱۲
درصد چربی (%)	۸	تمرین	۲۴/۱۲ ± ۱/۵۵	۲۲/۵۰ ± ۱/۷۷	۵/۰۱	۰/۰۰۲	-۶/۷۱
	۸	کنترل	۲۵/۵۰ ± ۲/۹۷	۲۵/۰۰ ± ۲/۰۷	۱/۱۵	۰/۲۸	-۱/۹۶

کنترل وجود دارد. همچنین نتایج بین گروهی با استفاده از آزمون آماری کوواریانس نشان داد در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری در متغیر GDF-15 (P=۰/۰۰۱) و کاهش معنی‌داری در سطح سرمی گلوکز (P=۰/۰۰۱)، انسولین (P=۰/۰۰۱) و مقاومت به انسولین (P=۰/۰۰۱) وجود دارد.

با توجه به جدول شماره ۳، نتایج آزمون تی همبسته نشان داد در گروه تجربی، افزایش معنی‌دار بین میانگین GDF-15 (P=۰/۰۰۱) و کاهش معنی‌دار در شاخص‌های گلوکز (P=۰/۰۰۱)، انسولین (P=۰/۰۰۱) و مقاومت به انسولین (P=۰/۰۰۱) در دوره‌های پیش‌آزمون و پس‌آزمون نسبت به گروه

جدول ۳. مقایسه و تغییرات درون گروهی و بین گروهی متغیرهای تحقیق قبل و بعد از مداخله

متغیر	زمان	گروه تجربی	گروه کنترل	F	اندازه اثر P
GDF-15 (نانوگرم بر لیتر)	پیش آزمون	۱۷۷/۳ ± ۶۲/۴۲	۱۷۶/۰ ± ۲۵/۹۸	۴۴۵/۴۲	*۰/۰۰۱
	پس آزمون	۱۷۹/۱ ± ۹۵/۱۲	۱۷۶/۰ ± ۰۷/۹۶		
	P درون گروهی	†۰/۰۰۱	۰/۱۹۵		
گلوکز (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	پیش آزمون	۱۸۵/۶ ± ۷۵/۳۱	۱۸۵/۷ ± ۹۳/۴۱	۳۲/۴۶۶	*۰/۰۰۱
	پس آزمون	۱۶۵/۲ ± ۱۱/۸۴	۱۸۵/۶ ± ۸۳/۳۹		
	معنی‌داری	†۰/۰۰۱	۰/۹۸		
انسولین (میکرو واحد بر میلی‌لیتر)	پیش آزمون	۱۲/۱ ± ۸۰/۷۰	۱۲/۱ ± ۰۶/۳۰	۴۵/۹۷۱	*۰/۰۰۱
	پس آزمون	۱۰/۰ ± ۳۰/۹۸	۱۲/۱ ± ۵۴/۹۷		
	معنی‌داری	†۰/۰۰۱	۰/۸۳		
مقاومت به انسولین	پیش آزمون	۵/۰ ± ۷۳/۲۷	۵/۰ ± ۶۰/۳۷	۶۵/۷۲۱	*۰/۰۰۱
	پس آزمون	۴/۰ ± ۲۴/۳۵	۵/۰ ± ۵۶/۳۶		
	معنی‌داری	†۰/۰۰۱	۰/۷۶		

\* نشانه معنی‌داری آماری بین گروهی  
 † نشانه معنی‌داری آماری درون گروهی

## بحث

بیماران سندرم متابولیک بیشتر از داوطلبان سالم بود. همچنین سطح آن‌ها به طور قابل توجهی در گروه تمرین کاهش یافت. علاوه بر این، تغییرات ناشی از فعالیت ورزشی در سطوح سرمی FGF21 و GDF-15 به ترتیب با تغییرات در مدل هموستاز ارزیابی مقاومت به انسولین و توده بدون چربی آپاندیکولی<sup>۱</sup> (ALM) مرتبط بود که با نتایج حاصل از این پژوهش همخوانی ندارد (۳۹). از دلایل تناقض در یافته‌ها می‌توان به سن، جنسیت، شرایط تمرینی و نوع آزمودنی‌ها اشاره کرد (۴۰).

GDF-15 یکی از زیرمجموعه‌های فاکتورهای رشد بتا است (۲۷) که در پاسخ به استرس میتوکندریایی، متابولیکی و التهابی از بافت‌های مختلفی، از جمله عضله اسکلتی، قلب، ماکروفاژها و بافت چربی ترشح می‌شود و اثرات مفیدی بر متابولیسم دارد؛ اما این که ظهور و افزایش آن در گردش خون از چه منبعی است، نامشخص است (۲۹، ۴۱). چندین مکانیسم در عضله اسکلتی از جمله مسیر مرتبط با استرس آندوپلاسمی، در بیان و تولید این متغیر درگیر هستند (۴۲). اما نقش عضله اسکلتی در افزایش سطوح گردش این متغیر به دنبال فعالیت ورزشی، چالش برانگیز است. به ویژه این که ارتباط بالایی بین سطوح GDF-15 با مارکرهای استرس کبدی، کلیوی و قلبی نیز وجود دارد (۲۹، ۴۳) و این احتمال را تشدید می‌کند که سطوح گردش GDF-15 ممکن است منابع دیگری داشته باشد (۴۴). گزارشات نشان داده است که در بیماری‌های مختلفی از جمله سرطان، نارسایی قلبی و دیابت این متغیر افزایش یافته و باعث تقویت آپوپتوز و سلول‌های سرطانی می‌شود. همچنین مشخص شده است که GDF-15 در سلول‌های بتای انسان در افراد مصرف‌کننده قرص‌های دیابت نیز افزایش یافته و باعث محافظت از سلول‌ها در برابر استرس التهابی و متابولیکی می‌گردد (۴۵-۴۷). GDF-15 با مهار JNK<sup>۲</sup> (کیناز N-ترمینال c-Jun، Bad<sup>۳</sup>) (پیش‌برنده مرگ مرتبط با Bcl-2) و EGFR<sup>۴</sup> (گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی) و فعال کردن مسیرهای سیگنالینگ Smad، eNOS، PI3K و AKT، از سلول‌های قلب، بافت چربی و اندوتلیال محافظت می‌کند؛ لذا استفاده از اطلاعات مربوط به این متغیر در جهت نظارت بر بیمار، تصمیم‌گیری بالینی و جایگزینی استراتژی‌های درمانی فعلی برای بیماری‌های دیابتی و قلبی-عروقی، چالشی برای

نتایج تحقیق حاضر نشان داد فاکتور تمایز رشد ۱۵ بعد از یک دوره تمرین ترکیبی (مقاومتی + هوازی) در گروه تجربی افزایش معنی‌دار داشته است. در یک مقاله مروری نظام‌مند و فراتحلیل بیان شده است فعالیت ورزشی حاد منجر به افزایش معنی‌دار این فاکتور شد؛ در حالی که فعالیت ورزشی مزمن اثر معنی‌داری بر آن نداشته است. از مکانیسم‌های اثرگذار احتمالاً فعالیت ورزشی منجر به افزایش گذرا و کوتاه مدت GDF-15 شده است که ممکن است در اثرات متابولیکی مفید فعالیت ورزشی، مشارکت داشته باشد (۳۷). اما در ارتباط با تحقیقات همسو می‌توان به پژوهش‌های مقدسی و همکاران (۱۳۹۹) و ژانگ و همکاران (۲۰۱۹) اشاره کرد (۲۷، ۳۸). در پژوهش نخست مقدسی و همکاران (۱۳۹۹) در بررسی تأثیر تمرینات هوازی و مقاومتی بر سطح فاکتور خونی GDF-15 در بیماران دیابتی نوع یک، نشان دادند که مقادیر این شاخص بعد از انجام تمرینات ورزشی مقاومتی و هوازی، نسبت به قبل از تمرینات تغییرات معنی‌داری یافته بود. همچنین در این تحقیق مشاهده شد که ارتباط مثبتی میان تمرینات ورزشی با سطح سرمی GDF-15 در بیماران دیابتی نوع یک وجود داشت که این ارتباط در گروه تمرینات هوازی بیشتر مشاهده می‌شد. در مطالعه‌ی دوم که به بررسی آزمودنی‌های مسن چاق پرداخته بود، نشان دادند که در تمرینات هوازی روی تردمیل و یا دوچرخه ارگومتر به مدت ۶۰ دقیقه و ۱۲ هفته و با ۵ روز تمرین، سطح GDF-15 افزایش یافت. در مقابل یافته‌های حاصل از این تحقیق با برخی نتایج پژوهش نادری و همکاران (۱۴۰۰)، همخوانی ندارد. به طوری که در این تحقیق و در مقایسه دو روش تمرینی تناوبی و تداومی در زنان مبتلا به دیابت نوع دو نشان داده شده است در گروه تداومی این متغیر کاهش معنی‌داری در پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون یافت (۴). یکی از دلایل تناقض نتایج در این مورد می‌تواند نوع تمرین انتخابی باشد که در این مطالعه تمرینات از نوع ترکیبی ولی در این تحقیق از نوع تمرینات تناوبی با شدت بالا بوده است. چانگ و نامکونگ (۲۰۲۱) نیز در بررسی اثرات مداخله فعالیت ورزشی بر بیومارکرهای استرس میتوکندری در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک در یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده در زنان، نشان دادند سطح سرمی فاکتور تمایز رشد ۱۵ در

1. Appendicular nonfat mass
2. c-Jun N-terminal kinases
3. BCL2 associated agonist of cell death
4. Epidermal growth factor receptor

سیستماتیک که اثرات تمرین ورزشی ترکیبی بر متابولیسم گلوکز و نشانگرهای التهابی در بزرگسالان کم‌تحرک مورد بررسی قرار گرفته بود، نشان دادند که این نوع تمرینات به طور قابل توجهی گلوکز ناشتا (۳۵ گروه مطالعه)، انسولین ناشتا (۲۷ گروه مطالعه)، مقاومت به انسولین (۲۳ گروه مطالعه) و برخی شاخص‌های التهابی را کاهش داد (۵۵) و در برخی مطالعات دیگر که در آزمودنی‌های چاق مبتلا به سندرم متابولیک (از جمله بزرگسالان دارای قند خون طبیعی و پیش‌دیابتی) انجام شده بود؛ نتایج متناقض بود (۵۶-۵۸). بیان شده است احتمالاً پتانسیل سازگاری و بهبود حساسیت به انسولین احتمالاً تحت تأثیر وضعیت سلامت پایه شرکت‌کنندگان باشد؛ افراد سالم، دارای اضافه وزن/ چاق و سندرم متابولیک پیش‌دیابتی احتمالاً از نظر سازگاری و بهبود به فعالیت ورزشی پاسخ متفاوتی می‌دهند (۵۹). این بهبودها در نشانگرهای متابولیسم گلوکز را می‌توان با اثر هم‌افزایی تمرینات ترکیبی هوازی و مقاومتی توضیح داد. تمرینات هوازی با افزایش بیان و فعالیت بسیاری از پروتئین‌های دخیل در تنظیم جذب و متابولیسم گلوکز در عضله اسکلتی، پتانسیل بهبود حساسیت به انسولین را دارد (۶۰، ۶۱) علاوه بر این، تمرینات هوازی ممکن است ذخیره چربی و ظرفیت اکسیداسیون چربی را در عضلات، هم در افراد سالم و هم در افراد مقاوم به انسولین، بهبود بخشد و تراکم مویرگی را افزایش دهد که انتشار گلوکز از مویرگ‌ها به سلول‌های عضلانی را تسهیل می‌کند (۶۰). از سوی دیگر، اثر مفید تمرینات مقاومتی بر حساسیت به انسولین را می‌توان تا حدی با هیپرتروفی عضلات اسکلتی توجیه کرد (۶۰، ۶۲) افزایش توده عضلانی ناشی از تمرینات ورزشی، ممکن است جذب گلوکز عضله اسکلتی را افزایش داده و حساسیت به انسولین را بهبود بخشد (۶۲). افزایش مویرگی، توده عضلات اسکلتی و پاسخ گشادکننده عروق آن می‌تواند این بهبود را توضیح دهد. علاوه بر این، تمرین مقاومتی بیان و فعالیت ناقل‌های گلوکز، گیرنده‌های انسولین و آنزیم‌های دخیل در متابولیسم گلوکز را نیز تحریک می‌کند (۶۲). در نتایج تحقیق ما شاخص‌های وزن بدن، توده عضلانی و درصد چربی بدن کاهش پیدا کرده بود که با برخی یافته‌های مطالعه‌ی سیلوا و همکاران (۲۰۲۴) (۵۵) و آذربایجانی و همکاران (۲۰۱۴) (۶۳) همسو بوده است. همچنین از یافته‌های دیگر تحقیق دوم، عدم تأثیر معنی‌دار بر وزن بدن و توده عضلانی آزمودنی‌ها متعاقب ۱۲ هفته تمرین ترکیبی بود که با نتایج ما همسو نبوده است. برونلی و همکاران (۲۰۱۵) دریافتند که ۲۴ هفته تمرین ترکیبی با شدت متوسط تا زیاد، نشانگرهای التهاب

جامعه علمی محسوب می‌گردد (۱۷). به ترتیب همبستگی منفی و مثبت، بین سطح سرمی GDF-15 با حساسیت به انسولین ( $R = -0.56$ ،  $P = 0.001$ ) و دیس‌لیپیدمی ( $R = 0.68$ ،  $P < 0.001$ )، نیز ثابت شده است (۳۹، ۴۸). صرف نظر از منشأ ترشح GDF-15 نشان داده شده است افزایش این متغیر ناشی از فعالیت ورزشی، ممکن است دارای اثرات ضدالتهابی و بهبود دهنده حساسیت به انسولین باشد (۴۹). احتمالاً این متغیر اثرات بیولوژیکی متفاوتی را بسته به شرایطی که منجر به ترشح آن می‌شود، اعمال می‌کند که در پاسخ به فعالیت ورزشی به صورت گذرا افزایش می‌یابد و منجر به بهبود حساسیت انسولین و بهبود التهاب می‌گردد. در ارتباط با فعالیت ورزشی حاد نیز گزارشات نشان داده است این نوع فعالیت‌ها نیز منجر به افزایش معنی‌دار این متغیر می‌شوند (۴۱) و در ارتباط با فعالیت‌های ورزشی مزمن، افزایش، کاهش و عدم تغییر این شاخص گزارش شده است (۳۹، ۵۰، ۵۱). دو مکانیسم در کاهش و افزایش این متغیر متعاقب فعالیت ورزشی مطرح شده است؛ اول این که تمرین ورزشی ممکن است به واسطه بهبود وضعیت التهابی، منجر به کاهش این سایتوکاین شود و دوم این که تمرینات ورزشی ممکن است به واسطه افزایش GDF-15 منجر به بهبود وضعیت التهابی و متابولیسمی افراد شود. با این حال، نیاز به بررسی‌های بیشتر در این زمینه ضروری است (۴۱). همان‌طور که در بالا ذکر شد سطوح این متغیر در شرایط پاتولوژیک مانند نارسایی مزمن قلبی، بیماری‌های عصبی و دیابت نوع ۲ افزایش می‌یابد (۷، ۵۲) و حتی در پژوهشی، القاء و تجویز دارویی این فاکتور، منجر به بهبود ترکیب بدنی، مقاومت به انسولین و پروفایل لیپیدی شد (۵۳). در یافته‌های حاصل از این تحقیق، احتمالاً به دلیل وجود شرایط پاتولوژیک (دیابت نوع دو) و تأثیر فعالیت ورزشی ترکیبی، افزایش معنی‌داری در این شاخص‌ها به وجود آمده و طبق مکانیسم‌های گفته شده احتمالاً سبب بهبود شاخص‌های مرتبط با دیابت شود (۱۵). برخی تناقض‌ها نیز در عملکرد GDF-15 و افزایش آن در شرایط پاتولوژیک وجود دارد و آن ممکن است اثرات ضدالتهابی این هورمون باشد که یک اثر محافظتی کلی بر روند بیماری دارد (۵۴)؛ لذا این احتمال وجود دارد که وضعیت سلامتی و بیماری آزمودنی‌ها نقش مؤثری در این سازگاری‌ها داشته باشد (۴۱). این زمینه نیازمند مطالعات بیشتری است. در قسمت دیگری از یافته‌ها، مشخص گردید شاخص‌های مرتبط با دیابت (گلوکز، انسولین و مقاومت به انسولین) و متغیرهای ترکیب بدن (وزن، توده بدنی و درصد چربی) نیز در این آزمودنی‌ها کاهش یافته است. در یک مرور

نتیجه‌گیری در این مقاله خارج باشد و از آنجایی که بیان مسئله ما پیش از اجرای تحقیق، بررسی دیابت نوع ۲ در افراد سالمند لاغر نبوده است، به نظر می‌رسد اشاره به آن در محدودیت‌های تحقیق در بخش بحث و بررسی می‌تواند به عنوان یک مسئله جدید برای مطالعات بعدی پیشنهاد گردد. علی‌رغم یافته‌های بالینی مهم مطالعه حاضر، چندین محدودیت قابل مشاهده است. به دلیل تعداد محدود مطالعات موجود، امکان بررسی‌های زیرگروهی به منظور درک آثار تمرینات ورزشی مختلف فراهم نبود. مطالعه به صورت دو گروهی بوده و ارزش بالینی و تعمیم‌پذیری کمتر را دارا هستند. از جمله یکی از مکانیسم‌های مطرح شده تأثیر فاکتورهای التهابی در این فاکتور بوده که عدم بررسی شاخص‌های التهابی به دلیل فراهم نبودن شرایط مالی می‌تواند جزء محدودیت‌های این مطالعه بیان گردد. اطلاعات کمی در مورد آسیب‌شناسی و نقش این متغیر در دیابت، بیماری عروق کرونری قلب، فشار خون بالا و دیابت مرتبط با بیماری‌های قلبی-عروقی وجود دارد؛ لذا نیازمند بررسی فاکتورها و گیرنده‌های مرتبط در مکانیسم تأثیرگذاری این شاخص، ضروری به نظر می‌رسد. علاوه بر این، عوامل سبک زندگی مرتبط با این شرایط (مانند ورزش نکردن، رژیم غذایی نامناسب و استعمال دخانیات) و محدودیت‌های تحمل ورزش و سطوح فعالیت که همراه با شرایط بیماری احتمالاً عملکرد فیزیکی را محدود می‌کنند. به نظر می‌رسد تمرین ورزشی ترکیبی (مقاومتی + هوازی) بتواند در افراد سالمند مبتلا به دیابت نوع دو به اثرات متابولیکی مفید منجر گردد؛ لذا ممکن است بررسی فاکتور GDF-15 در جامعه علمی برای نظارت بر بیمار، تصمیم‌گیری بالینی و جایگزینی استراتژی‌های درمانی فعلی برای بیماری‌های دیابتی مفید واقع شود.

### نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد تمرین ورزشی ترکیبی (مقاومتی + هوازی) بتواند با تأثیرگذاری بر فاکتور GDF-15 در کاهش میزان شاخص‌های مرتبط با دیابت و عوامل ترکیب بدن مؤثر باشد.

### تشکر و قدردانی

از تمامی آزمودنی‌های تحقیق که در اجرا ما را همراهی نمودند، تقدیر و تشکر می‌کنیم.

تحت بالینی مرتبط با چاقی را کاهش داده و مقاومت به انسولین را بهبود داده است. در رابطه با ترکیب بدن، این نوع تمرین، باعث کاهش قابل توجه توده چربی، افزایش توده بدون چربی، بدون تغییرات قابل توجه در وزن بدن و BMI شد. در بررسی ارتباط بین متغیرهای ترکیب بدن و تغییرات مقاومت به انسولین، در یک مطالعه‌ی متاآنالیز به ارتباط معنی‌داری دست نیافتند (۵۵) و مشاهده شده است برخی مطالعات بدون تأثیرگذاری بر عوامل ترکیب بدن، شاخص مقاومت به انسولین را کاهش دادند (۵۶، ۵۸، ۶۴، ۶۵). از نظر محققان ممکن است که هیپرتروفی عضلانی حاصل از تمرین (که به عنوان افزایش حداکثر قدرت اندام فوقانی و تحتانی گزارش شده است) باعث تعدیل غدد درون‌ریز شود و صرف نظر از تغییر در نتایج ترکیب بدن، در نتیجه حساسیت به انسولین را افزایش دهد (۶۵). افزایش تنظیم انتقال انسولین در غشای سلولی سلول‌های وابسته به انسولین، بهبود عملکرد سلول‌های بتا، تعدیل فسفوریلاسیون IRS-1 و کاهش سطح پلاسمایی سرامید، سایر مسیرهای مولکولی بالقوه شناخته شده‌ای هستند که از طریق آن‌ها تمرین هوازی حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد (۶۶). به نظر می‌رسد در این تحقیق افزایش متغیر GDF-15 بتواند بر میزان هر دو نوع متغیر علاوه بر مکانیسم‌های اثرگذاری فعالیت‌های ورزشی دخیل باشد. به طوری که گزارشات نشان داده است که افزایش ناشی از فعالیت ورزشی در سطوح GDF-15 با کاهش توده چربی بدنی ارتباط دارد (۱۵). بافت چربی از طریق P53 (به عنوان یک عامل رونویسی) GDF-15 را با چاقی و مقاومت به انسولین ارتباط می‌دهد (۶۷). برای توجیه کامل این مکانیسم‌ها، نیازمند مطالعات بیشتری در این زمینه است.

طبق اعلام سازمان بهداشت جهانی، برای مردان سالمند حدود ۶۰ تا ۷۰ ساله، درصد چربی بدن سالم معمولاً در محدوده ۱۳ تا ۲۴ درصد قرار دارد. در مطالعات متعدد میزان شیوع دیابت در افراد غیرچاق (lean T2D) در حدود ۳-۵ درصد برای BMI کمتر از ۱۸ و ۵-۱۵ درصد برای افرادی با شاخص توده بدنی بین ۱۸ تا ۲۵ گزارش شده است. علاوه بر این از عواملی که در کم‌کاری سلول‌های بتا و مقاومت به انسولین دخالت دارند می‌توان به توزیع چربی در بدن، کبد چرب غیرالکلی در افراد غیرچاق، تحلیل عضلات اسکلتی یا همان سارکوپنیا، ژنتیک، سوء تغذیه در اوایل زندگی، تأثیر جنسیت و اتوانتی‌بادی‌ها و میکروبیوتا و آدیپوکاین‌ها را نام برد (۶۸). با توجه به موارد بالا که به صورت اجمالی مورد اشاره قرار گرفت و شاید از حوصله بیان مسئله و یا بحث و

## تعارض منافع

این تحقیق فاقد هر گونه تعارض منافع بوده و حاصل همکاری نویسندگان مقاله بوده است.

## References

- Al-Lawati JA. Diabetes mellitus: a local and global public health emergency! *Oman medical journal*. 2017;32(3):177. doi:10.5001/omj.2017.34.
- Asadi S. Epidemiologic transition in Iran with emphasis on the third stage of transition. *Journal of Community Health Research*. 2017;6(۴): 57-248. doi:https://www.magiran.com/p1784585. [In Persian].
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409(6818):307-12. doi:10.1038/35053000.
- Naderi A, Boruj JB, Kargarfard M, Keshavarz S. Comparison of the effects of two types of interval and continuous training on growth factor 15, pancreatic beta cell function and insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Medical journal of Mashhad University of Medical Sciences*. 2021;64(2): 2681-269. doi:10.22038/mjms.2021.18500. [In Persian]
- Wewege M, Van Den Berg R, Ward R, Keech A. The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on body composition in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews*. 2017;18(6):635-46. doi:10.1111/obr.12532.
- Verges B. Lipid modification in type 2 diabetes: the role of LDL and HDL. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2009;23(6):681-5 doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00739.x.
- Xie S, Li Q, Luk AO, Lan H-Y, Chan PK, Bayes-Genis A, et al. Major adverse cardiovascular events and mortality prediction by circulating GDF-15 in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Biomolecules*. 2022;12(7):934. doi:10.3390/biom12070934.
- Johnen H, Kuffner T, Brown DA, Wu BJ, Stocker R, Breit SN. Increased expression of the TGF- $\beta$  superfamily cytokine MIC-1/GDF15 protects ApoE $^{-/-}$  mice from the development of atherosclerosis. *Cardiovascular Pathology*. 2012;21(6):499-505. doi:10.1038/nm1677.
- Ding Q, Mracek T, Gonzalez-Muniesa P, Kos K, Wilding J, Trayhurn P, et al. Identification of macrophage inhibitory cytokine-1 in adipose tissue and its secretion as an adipokine by human adipocytes. *Endocrinology*. 2009;150(4): 1688-1696. doi:10.1210/en.2008-0952.
- Rochette L, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. Insights into mechanisms of GDF15 and receptor GFRAL: therapeutic targets. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2020;31(12):939-51. doi: 10.1016/j.tem.2020.10.004.
- Khan SQ, Ng K, Dhillon O, Kelly D, Quinn P, Squire IB, et al. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. *European heart journal*. 2009;30(9):1057-65. doi:10.1093/eurheartj/ehn600.
- Li J, Yang L, Qin W, Zhang G, Yuan J, Wang F. Adaptive induction of growth differentiation factor 15 attenuates endothelial cell apoptosis in response to high glucose stimulus. *PloS one*. 2013;8(6):e65549. doi:10.1371/journal.pone.0065549.
- Lind L, Wallentin L, Kempf T, Tapken H, Quint A, Lindahl B, et al. Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study. *European heart journal*. 2009;30(19):2346-53. doi:10.1093/eurheartj/ehp261.
- Shin MY, Kim JM, Kang YE, Kim MK, Joung KH, Lee JH, et al. Association between growth differentiation factor 15 (GDF15) and cardiovascular risk in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Journal of Korean Medical Science*. 2016;31(9):1413-8. doi:27510384.
- Moradi M, Akbarnejhad A, Choobineh S, Shabkhiz F. The effect of eight weeks of intense and continuous intermittent training on GDF15 and IL6 factor levels in overweight men. *Feyz Medical Sciences Journal*. 2021;25(3):978-86. doi:https://www.magiran.com/p2316203. [In Persian]
- Naderi L, Banaei Borojeni J, Kargarfard M, Keshavarz S. Comparison of Interval and Continuous Training on Growth Differentiation Factor 15, Pancreatic beta cell function and insulin resistance in Women with Type 2 Diabetes. *medical journal of mashhad university of medical sciences*. 2021;64(2):2681-91. doi:10.22038/mjms.2021.18500. [In Persian]
- Adela R, Banerjee SK. GDF-15 as a target and biomarker for diabetes and cardiovascular diseases: a translational prospective. *Journal of diabetes research*. 2015;2015(1):14. doi:10.1155/2015/490842.
- Macia L, Tsai VW-W, Nguyen AD, Johnen H, Kuffner T, Shi Y-C, et al. Macrophage inhibitory cytokine 1 (MIC-1/GDF15) decreases food intake, body weight and improves glucose tolerance in mice on normal & obesogenic diets. *PloS one*. 2012;7(4):e34868. doi:10.1371/journal.pone.0034868.
- hrysovergis K, Wang X, Kosak J, Lee S-H, Kim JS, Foley JF, et al. NAG-1/GDF-15 prevents obesity by increasing thermogenesis, lipolysis and oxidative metabolism. *International journal of obesity*. 2014;38(12):1555-64. doi:10.1038/ijo.2014.27.

20. Campaigne BN, Lampman RM. *Exercise in the clinical management of diabetes*. (No Title). 1994. ISBN 13: doi:9780873226349
21. Malayeri SR, Abdolhay S, Behdari R, Hoseini M. The combined effect of resveratrol supplement and endurance training on IL-10 and TNF- $\alpha$  in type 2 diabetic rats. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2019; 25(12):140-149. doi:http://rjms.iums.ac.ir/article-1-5526-en.html.
22. Rawal LB, Tapp RJ, Williams ED, Chan C, Yasin S, Oldenburg B. Prevention of type 2 diabetes and its complications in developing countries: a review. *International journal of behavioral medicine*. 2012;19:121-33. doi:10.1007/s12529-011-9162-9.
23. Kalofoutis C, Piperi C, Kalofoutis A, Harris F, Phoenix D, Singh J. Type II diabetes mellitus and cardiovascular risk factors: current therapeutic approaches. *Experimental & Clinical Cardiology*. 2007;12(1):17-28. doi:PMC2359621.
24. Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, Barlow CE, Gibbons LW, Priest EL, et al. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes care*. 2004;27(1):83-88. doi:10.2337/diacare.27.1.83.
25. Church TS, LaMonte MJ, Barlow CE, Blair SN. Cardiorespiratory fitness and body mass index as predictors of cardiovascular disease mortality among men with diabetes. *Archives of internal medicine*. 2005;165(18):2114-20. doi:10.1001/archinte.165.18.2114.
26. Kanter M, Aksu F, Takir M, Kostek O, Kanter B, Oymagil A. Effects of low intensity exercise against apoptosis and oxidative stress in Streptozotocin-induced diabetic rat heart. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2017;125(09):583-91. doi:10.1055/s-0035-1569332.
27. Moghaddasi Y, Ghazalian F, Abediankenari S, Ebrahim K, Abednatanzi H. Effect of Aerobic and Resistance Training on GDF-15 Levels in Patients with Type 1 Diabetes. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2020;30(186):123-32. [In Persian]
28. Rangraz E, Mirzaei B, Nia FR. The effect of resistance training on serum levels of NT-proBNP, GDF-15, and markers of cardiac damage in the elderly males. *International Journal of Applied Exercise Physiology*. 2019;8(1):138-48. doi:10.30472/ijaep.v8i1.329.
29. Kleinert M, Clemmensen C, Sjøberg KA, Carl CS, Jeppesen JF, Wojtaszewski JF, et al. Exercise increases circulating GDF15 in humans. *Molecular metabolism*. 2018;9:187-91. doi:10.1016/j.molmet.2017.12.016.
30. Munk PS, Valborgland T, Butt N, Larsen AI. Response of growth differentiation factor-15 to percutaneous coronary intervention and regular exercise training. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2011;45(1):27-32. doi:10.3109/14017431.2010.516368.
31. Touvra A-M, Volaklis KA, Spassis AT, Zois CE, Douda HT, Kotsa K, et al. Combined strength and aerobic training increases transforming growth factor- $\beta$ 1 in patients with type 2 diabetes. *Hormones*. 2011;10(2):125-30. doi:10.14310/horm.2002.1302.
32. Bahram ME, Afroudeh R, Pourvaghari M, Seify F, Katebi L. The Effect of Mulberry leaf Extract Supplementation and Combined Exercises on Lipocalin-2, Interleukin 1 beta Levels and Diabetes-Related Metabolic Parameters in Elderly Patients With Type 2 Diabetes. *Journal of Sport Biosciences*. 2022;14(3):31-49. doi:http://umj.umsu.ac.ir/article-1-5824-en.html. [In Persian]
33. Medicine ACoS. ACSM's health-related physical fitness assessment manual: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. doi:https://www.researchgate.net/publication/354309088\_ACSM's\_Fitness\_Assessment\_Manual.
34. Borg G, Borg E. A new generation of scaling methods: Level-anchored ratio scaling. *Psychologica*. 2001;28(1):15-45. doi:https://www.researchgate.net/publication/265726076\_A\_new\_generation\_of\_scaling\_methods\_Level-anchored\_ratio\_scaling.
35. Medicine ACoS. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
36. Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *British journal of nutrition*. 1978;40(3):497-504. doi:10.1079/bjn19780152.
37. Khalafi M, Nosrati AG, sadat Mostafavi R, Jebelli FH. The effect of acute and chronic exercise on circulating GDF-15: a systematic review and meta-analysis. *Feyz Medical Sciences Journal*. 2023;27(4):461-72. doi:http://feyz.kaums.ac.ir/index.php?&slct\_pg\_id=10&sid=1&slc\_lang=en. [In Persian]
38. Zhang H, Fealy CE, Kirwan JP. Exercise training promotes a GDF15-associated reduction in fat mass in older adults with obesity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2019;316(5): 829-836. doi:10.1152/ajpendo.00439.2018.
39. Chang JS, Namkung J. Effects of exercise intervention on mitochondrial stress biomarkers in metabolic syndrome patients: a randomized controlled trial. *International journal of environmental research and public health*. 2021;18(5):2242. doi:10.3390/ijerph18052242.
40. Herpich C, Franz K, Ost M, Otten L, Coleman V, Klaus S, et al. Associations between serum GDF15 concentrations, muscle mass, and strength show sex-specific differences in older hospital patients. *Rejuvenation Research*. 2021;24(1):14-9. doi:https://doi.org/10.1089/rej.2020.2308.
41. Khalafi M, Ghanbarpour Nosrati A, Hosseini Jebeli F. The effect of acute and chronic exercise on circulating GDF-15: a systematic review and meta-analysis. *Feyz Medical Sciences Journal*. 2023;27(4):461-479. doi:http://feyz.kaums.ac.ir/index.php?&slct\_pg\_id=10&sid=1&slc\_lang=en About the journal [In Persian]
42. Laurens C, Parmar A, Murphy E, Carper D, Lair B, Maes P, et al. Growth and differentiation factor 15 is secreted by skeletal muscle during exercise

- and promotes lipolysis in humans. *JCI insight*. 2020;5(6): e131870. 10.1172/jci.insight.131870.
43. Campderrós L, Sánchez-Infantes D, Villarroya J, Nescolarde L, Bayès-Genis A, Cereijo R, et al. Altered GDF15 and FGF21 levels in response to strenuous exercise: a study in marathon runners. *Frontiers in physiology*. 2020;11:550102. doi:10.3389/fphys.2020.550102.
  44. Plomgaard P, Hansen JS, Townsend LK, Gudiksen A, Secher NH, Clemmesen JO, et al. GDF15 is an exercise-induced hepatokine regulated by glucagon and insulin in humans. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13: 1037948. 10.3389/fendo.2022.1037948.
  45. Tsai VW, Husaini Y, Sainsbury A, Brown DA, Breit SN. The MIC-1/GDF15-GFRAL pathway in energy homeostasis: implications for obesity, cachexia, and other associated diseases. *Cell metabolism*. 2018;28(3):353-68. doi:10.1016/j.cmet.2018.07.018.
  46. Navarro JF, Mora C, Maciá M, García J. Inflammatory parameters are independently associated with urinary albumin in type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003;42(1):53-61. doi:10.1016/s0272-6386(03)00408-6.
  47. Ngamjariyawat A, Cen J, Wang X, Welsh N. GDF15 protects insulin-producing beta cells against pro-inflammatory cytokines and metabolic stress via increased deamination of intracellular adenosine. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(2):801. doi:10.3390/ijms25020801.
  48. Tchou I, Margeli A, Tsironi M, Skenderi K, Barnett M, Kanaka-Gantenbein C, et al. Growth-differentiation factor-15, endoglin and N-terminal pro-brain natriuretic peptide induction in athletes participating in an ultramarathon foot race. *Biomarkers*. 2009;14(6):418-22. doi:10.1080/13547500903062976.
  49. Eddy AC, Trask AJ. Growth differentiation factor-15 and its role in diabetes and cardiovascular disease. *Cytokine & growth factor reviews*. 2021;57:11-8. doi:10.1016/j.cytogfr.2020.11.002.
  50. Quist JS, Klein AB, Færch K, Beaulieu K, Rosenkilde M, Gram AS, et al. Effects of acute exercise and exercise training on plasma GDF15 concentrations and associations with appetite and cardiometabolic health in individuals with overweight or obesity—A secondary analysis of a randomized controlled trial. *Appetite*. 2023;182:106423. doi:10.1016/j.appet.2022.106423.
  51. Seo M-W, Jung S-W, Kim S-W, Lee J-M, Jung HC, Song J-K. Effects of 16 weeks of resistance training on muscle quality and muscle growth factors in older adult women with sarcopenia: a randomized controlled trial. *International journal of environmental research and public health*. 2021;18(13):6762. doi:10.3390/ijerph18136762.
  52. Luo J-W, Duan W-H, Song L, Yu Y-Q, Shi D-Z. A meta-analysis of growth differentiation factor-15 and prognosis in chronic heart failure. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021;8: 630818. doi:10.1021/jacs.7b10864.
  53. Mullican SE, Lin-Schmidt X, Chin C-N, Chavez JA, Furman JL, Armstrong AA, et al. GFRAL is the receptor for GDF15 and the ligand promotes weight loss in mice and nonhuman primates. *Nature medicine*. 2017;23(10): 1150-7. doi:10.1038/nm.4392.
  54. Yalcin MM, Altinova AE, Akturk M, Gulbahar O, Arslan E, Ors Sendogan D, et al. GDF-15 and Hepcidin Levels in Nonanemic Patients with Impaired Glucose Tolerance. *Journal of Diabetes Research*. 2016;2016(1): 1240843. doi:10.1155/2016/1240843.
  55. Silva FM, Duarte-Mendes P, Teixeira AM, Soares CM, Ferreira JP. The effects of combined exercise training on glucose metabolism and inflammatory markers in sedentary adults: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2024;14(1): 1936. doi:10.1038/s41598-024-51832-y.
  56. Pérez-López A, Gonzalo-Encabo P, Pérez-Köhler B, García-Honduvilla N, Valadés D. Circulating myokines IL-6, IL-15 and FGF21 response to training is altered by exercise type but not by menopause in women with obesity. *European Journal of Sport Science*. 2022;22(9): 1426-35. doi:10.1080/17461391.2021.1939430.
  57. Amaro-Gahete FJ, Ponce-González JG, Corral-Pérez J, Velázquez-Díaz D, Lavie CJ, Jiménez-Pavón D. Effect of a 12-week concurrent training intervention on cardiometabolic health in obese men: A pilot study. *Frontiers in Physiology*. 2021;12: 630831. doi:10.3389/fphys.2021.630831.
  58. Hara T, Fujiwara H, Nakao H, Mimura T, Yoshikawa T, Fujimoto S. Body composition is related to increase in plasma adiponectin levels rather than training in young obese men. *European journal of applied physiology*. 2005;94:520-6. doi:10.1007/s00421-005-1374-8.
  59. Bird SR, Hawley JA. Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ open sport & exercise medicine*. 2017;2(1):e000143. 10.1136/bmjsem-2016-000143.
  60. Moghetti P, Bacchi E, Brangani C, Donà S, Negri C. Metabolic effects of exercise. *Front Horm Res*. 2016;47:44-57. doi:10.1159/000445156.
  61. Hawley JA, Lessard S. Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta physiologica*. 2008;192(1):127-35. 10.1111/j.1748-1716.2007.01783.x.
  62. Paquin J, Lagacé J-C, Brochu M, Dionne IJ. Exercising for insulin sensitivity—is there a mechanistic relationship with quantitative changes in skeletal muscle mass? *Frontiers in Physiology*. 2021;12: 656909. doi:10.3389/fphys.2021.656909.
  63. Azarbayjani MA, Abedi B, Peeri M, Rasaei MJ, Stannard SR. Effects of combined aerobic and resistant training on lipid profile and glycemic control in sedentary men. *Internal Medicine Journal*. 2014;21(2): 132-6. doi:https://www.researchgate.net/publication/267032330\_Effects\_of\_combined\_aerobic\_and\_resistant\_training\_on\_lipid\_profile\_and\_glycemic\_control\_in\_sedentary\_men. [In Persian].

64. Streb AR, dos Santos Leonel L, Delevatti RS, Cavaglieri CR, Del Duca GF. Effects of non-periodized and linear periodized combined exercise training on insulin resistance indicators in adults with obesity: A randomized controlled trial. *Sports Medicine-Open*. 2021;7: 1-11. doi:10.1186/s40798-021-00359-x
65. Mohammad Rahimi GR, Bijeh N, Rashidlamir A. Effects of exercise training on serum preptin, undercarboxylated osteocalcin and high molecular weight adiponectin in adults with metabolic syndrome. *Experimental physiology*. 2020;105(3): 449-59. doi:10.1113/EP088036. Epub 2020 Jan 29. [In Persian].
66. Yaribeygi H, Atkin SL, Simental-Mendía LE, Sahebkar A. Molecular mechanisms by which aerobic exercise induces insulin sensitivity. *Journal of cellular physiology*. 2019;234(8): 12385-92. doi:10.1002/jcp.28066.
67. Koopmann J, Buckhaults P, Brown DA, Zahurak ML, Sato N, Fukushima N, et al. Serum macrophage inhibitory cytokine 1 as a marker of pancreatic and other periampullary cancers. *Clinical Cancer Research*. 2004; 10(7): 92-2386. doi:10.1158/1078-0432.ccr-03-0165.
68. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Criscuolo L, Di Martino A, et al. Current knowledge on the pathophysiology of lean/normal-weight type 2 diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 24(1):658. doi:https://doi.org/10.3390/ijms24010658.