

**Research Paper****Comparing Plasma Levels of C-Reactive Protein, Interleukin-10 and -15 in Physically Active and Sedentary Postmenopausal Women****\*Mona Sarhadi<sup>1</sup>, Mokhtar Nasiri Farsani<sup>2</sup>, Kiana Hassanzadeh<sup>3</sup>**

1. Departments of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Humanities, Takestan Branch, Islamic Azad University, Takestan, Iran.
2. Departments of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Management and Accounting, Qazvin Branch, Islamic Azad University, Qazvin, Iran.
3. Department of Sport Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran.



**Citation:** Sarhadi M, Nasiri Farsani M, Hassanzadeh K. [Comparing Plasma Levels of C-Reactive Protein, Interleukin-10 and -15 in Physically Active and Sedentary Postmenopausal Women (Persian)]. Iranian Journal of Ageing; 2017; 12(1):104-115. <http://dx.doi.org/10.21859/sija-1201104>

**doi:** <http://dx.doi.org/10.21859/sija-1201104>

Received: 17 Sep. 2016

Accepted: 22 Dec. 2016

**ABSTRACT**

**Objectives** Lower levels of inflammatory cytokines and higher levels of anti-inflammatory cytokines are associated with increased life expectancy. However, the effects of regular physical activity on these cytokines in postmenopausal women have not been investigated very well.

**Methods & Materials** Fifteen active and 15 inactive postmenopausal women (aged between 50-60 years) were recruited randomly. The exclusion criteria included chronic diseases, smoking, and surgeries in the past year. Also, more than a year should have passed since all subjects experienced natural menopause. Active postmenopausal women should have regular physical activity included walking, jogging, and resistance exercises and they should have performed these exercises three times a week within the past 6-12 months. After 12 hours of fasting, blood samples were taken in rest. Blood sample was centrifuged at 4000 rpm for 5 minutes, and the serum was frozen and stored at -80°C until biochemical analyses were performed. Independent t test was used to compare quantitative variables, and  $\alpha$  level for statistical significance was set at  $P \leq 0.05$ .

**Results** Regular physical activity brings about a significant decrease in C-reactive protein, significant increase in IL-15 and non-significant increase in IL-10 in active postmenopausal women in comparison to inactive postmenopausal women.

**Conclusion** Regular physical activity may result in lower incidence of chronic diseases in postmenopausal women via decreased inflammatory cytokines and increased anti-inflammatory cytokines and could, therefore, play a role in higher life expectancy.

**Key words:**

Regular physical activity, Postmenopausal women, C-reactive protein, Interleukin-15; Interleukin-10

**Extended Abstract****1. Objectives****C**

hronic diseases, including cardiovascular diseases, cancer, lung diseases, and diabetes mellitus are the leading causes of death in the world. Research

has shown the relationship between inflammation and chronic diseases [1]. Aging leads to slight chronic inflammation, and the proinflammatory cytokine levels of Interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  and C-reactive protein (CRP) among the elderly are increased by 2-4 times compared with young people [2]. Evidence indicates that increased inflammatory cytokines associated with aging is higher in postmeno-

**\* Corresponding Author:****Mona Sarhadi, PhD****Address:** Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Humanities, Takestan Branch, Islamic Azad University, Takestan, Iran.**Tel:** +98 (912) 7685080**E-mail:** monasarhadi@yahoo.com

pausal women [3]. Cytokines of IL-10 and IL-15 may contribute in reducing the risk of disease and increasing longevity among the elderly. Given that little or contradictory research has been carried on the effect of regular exercise on cytokines, the present study aimed to study the resting cytokine levels of CRP, IL-10 and IL-15 in physically active postmenopausal women and compare it with sedentary postmenopausal women.

## 2. Methods & Materials

This study was approved by the Ethics Committee of Qazvin Islamic Azad University. In order to select physically active postmenopausal women, the sports clubs and gyms in Karaj were visited, and notifications and questionnaires were distributed for the purpose of cooperation in research. About 89 questionnaires were completed; of them, 22 subjects were in the age range of 50-60 years and were thus excluded from the study. Some notifications were distributed in the gathering places of old women and public places in order to select sedentary postmenopausal women. Finally, 52 people volunteered out of which 17 were eligible. The exclusion criteria were having chronic diseases, smoking, and surgeries in the past year. Also, more than a year should have passed since all subjects experienced natural menopause. Active postmenopausal women should have regular physical activity, including walking, jogging, and resistance exercises and they should also have performed these exercises three times a week within the past 6-12 months.

Finally, 15 active and 15 sedentary postmenopausal women were selected out of the qualified individuals through simple random sampling method. The exercise performed by the active group was a combination of hiking, jogging, and strength exercises. The subjects participated in the briefing one week before the study, and their height, weight, body mass index, and body fat percentages were measured. The subjects were asked to refrain from strenuous physical activity 48 hours before blood sampling and take dinner before 9 PM before measurement. On the measurement day, after

12 hours of fasting, blood samples were taken from left-hand vein in sitting and resting positions. Serum was separated from the blood by a centrifuge at 4000 rpm for 5 minutes and then used to measure IL-10, IL-15, and CRP. Independent t test was used to compare the results between two groups. All statistical analyses were performed at a significance level of 0.05.

## 3. Results

The Kolmogorov-Smirnov test results showed that all data variables were normally distributed. Also, according to Levene's test results, the variance of the groups was homogeneous. Thus, there was the presumption of using parametric tests. The average age was 54.20 years in the active group and 54.06 years in the sedentary group while the mean height was 163.43 cm in the active group and 161.36 cm in the sedentary group. The average weight was 63.41 kg in the active group and 65.20 kg in the sedentary group. The mean body mass index was 23.72 kg/m<sup>2</sup> in the active group and 25.02 kg/m<sup>2</sup> in the sedentary group, and finally the average percentage of body fat was 20.86% in the active group and 23.06% in the sedentary group. Independent t test was used to study the homogeneity of the groups in terms of anthropometric indices, and the results showed that the groups were homogeneously divided for the index of age ( $P=0.896$ ), weight ( $P=0.371$ ), height ( $P=0.154$ ) and body fat percentage ( $P=0.153$ ). There was a significant difference between the groups with regard to the index of BMI ( $P=0.046$ ).

Table 1 shows independent t test results on fasting plasma levels of CRP, IL-10, and IL-15 in physically active and sedentary women. As seen in the Table, fasting plasma levels of the cytokine IL-10 are higher in active postmenopausal women but not statistically significant ( $P=0.228$ ). Therefore, regular exercise insignificantly increased the cytokines IL-10 in active postmenopausal women.

Also, as shown in Table 1, fasting plasma levels of the cytokine IL-15 are higher in active postmenopausal

**Table 1.** Intergroup comparisons of CRP, IL-10 and IL-15 values (mean±SD) in active and sedentary postmenopausal women

Variable	Active Postmenopausal Women	Sedentary Postmenopausal Women	df	t	Significance
CRP (mg/l)	51.02±2.1	25.86±3.0	28	2.147	0.041
IL-10 (pg/ml)	72.41±1.0	51.52±10	28	1.233	0.228
IL-15 (pg/ml)	70.52±3.0	60.64±2.0	28	2.213	0.035

women ( $P=0.035$ ). This indicated that regular exercise significantly increased the cytokine IL-15 in active postmenopausal women. As can be seen in Table 1, fasting plasma levels of CRP are significantly lower in active postmenopausal women ( $P=0.041$ ). So, regular exercise significantly decreased CRP in active postmenopausal women. The results suggest that regular exercise leads to a significant decrease in CRP, significant increase in IL-15 and insignificant increase in IL-10 among active postmenopausal women compared to sedentary postmenopausal women.

#### 4. Conclusion

Regular exercise fights against chronic diseases, in all probability, by reducing inflammation and increasing anti-inflammatory cytokines in postmenopausal women and may thereby increase the effective life expectancy. Studies taking into account large populations and people with an average age of over 60 years have suggested an inverse association between physical activity and inflammatory biomarkers [4, 5]. The effects of physical exercise on systemic inflammation occur through weight loss and adipose tissue loss [6], and it is likely that the difference between groups is due to the higher body mass index and body fat percentage in the sedentary group. Changes in immunological parameters because of exercises depend on age, sex, physical fitness, duration, intensity, and the type of activity [7]. Cytokine secretion mechanisms in relation to exercise are very complex and poorly understood. Interpretation of results in this area requires further studies.

#### Acknowledgments

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

#### Conflict of Interest

The authors declared no conflicts of interest.

## مقایسه سطوح پلاسمایی پروتئین واکنش گر C، اینترلوکین-۱۰ و اینترلوکین-۱۵ در زنان یائسه فعال و غیرفعال

\* مونا سرحدی<sup>۱</sup>، مختار نصیری فارسانی<sup>۲</sup>، کیانا حسن زاده<sup>۳</sup>

- ۱- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد تاکستان، دانشگاه آزاد اسلامی، تاکستان، ایران.  
 ۲- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده مدیریت و حسابداری، واحد قزوین، دانشگاه آزاد اسلامی، قزوین، ایران.  
 ۳- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران.

### چکیده

تاریخ دریافت: ۲۷ شهریور ۱۳۹۵

تاریخ پذیرش: ۰۲ دی ۱۳۹۵

**اهداف:** سطوح بالای سایتوکاین‌های ضد التهابی اینترلوکین-۱۰ و اینترلوکین-۱۵ و سطح پایین پروتئین واکنش گر C با طول عمر بالاتر مرتبط است. تأثیر فعالیت ورزشی منظم روی این سایتوکاین‌ها در زنان یائسه به‌خوبی بررسی نشده است.

**مواد و روش‌ها:** ۱۵ زن یائسه فعال و ۱۵ زن یائسه غیرفعال با دامنه سنی ۵۰ تا ۶۰ سال به‌طور تصادفی برای پژوهش انتخاب شدند. معیارهای پژوهش برای گروه غیرفعال شامل عدم ابتلا به بیماری‌های مزمن، عدم استعمال دخانیات، عدم جراحی در یک سال اخیر، سپری شدن یک سال از زمان یائسگی و برای گروه فعال داشتن فعالیت ورزشی منظم با شدت متوسط (هفته‌ای سه جلسه در حداقل شش ماه و حداکثر یک سال گذشته) بود. فعالیت‌های ورزشی گروه فعال ترکیبی از پیاده‌روی، جاگینگ و تمرینات مقاومتی بود. پس از ۱۲ ساعت ناشتابودن نمونه‌ها از آن‌ها نمونه خونی از سیاهرگ دست چپ در حالت نشسته و استراحت گرفته شد. سرم با دستگاه سانتریفیوژ در دور ۴ هزار، به مدت ۵ دقیقه از خون جدا شد و برای اندازه‌گیری اینترلوکین-۱۰ و اینترلوکین-۱۵ و پروتئین واکنش گر C استفاده شد. برای مقایسه نتایج در گروه فعال و غیرفعال از آزمون تی مستقل استفاده شد. تمام محاسبات آماری در سطح معناداری ۰/۰۵ انجام گرفت.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد فعالیت ورزشی منظم باعث کاهش معنادار پروتئین واکنش گر C، افزایش معنادار اینترلوکین-۱۵ و افزایش غیرمعنادار اینترلوکین-۱۰ در زنان یائسه فعال نسبت به زنان یائسه غیرفعال شده است.

**نتیجه‌گیری:** احتمالاً فعالیت ورزشی منظم از طریق کاهش التهاب و افزایش سایتوکاین‌های ضدالتهابی زنان یائسه مسن در برابر بیماری‌های مزمن مقابله می‌کند و شاید از این طریق در افزایش طول عمر مؤثر باشد.

### کلیدواژه‌ها:

فعالیت ورزشی منظم، زنان یائسه، پروتئین واکنش گر C، اینترلوکین ۱۰، اینترلوکین ۱۵

### مقدمه

بیماری‌های مزمن عامل اصلی مرگ‌ومیر در جهان هستند که شامل بیماری‌های قلبی و عروقی، سرطان، بیماری‌های مزمن ریوی و دیابت ملیتوس می‌شود. تحقیقات ارتباط بین التهاب و بیماری‌های مزمن را نشان داده‌اند [۱]. پیری منجر به التهاب مزمن اندک می‌شود و افزایش ۲ تا ۴ برابری در سطوح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی اینترلوکین-۶، عامل نکروز تومور آلفا و پروتئین واکنش گر C<sup>۲</sup> در افراد مسن در مقایسه با افراد جوان دیده می‌شود [۲]. شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد افزایش سایتوکاین‌های التهابی همراه با افزایش سن، مخصوصاً بعد از یائسگی در زنان به دلیل کاهش عملکرد تخمدانی) بالاتر

1. Tumor Necrosis Factor alpha (TNFα)
2. C-Reactive Protein (CRP)

است [۳، ۴]. افزایش مقادیر اینترلوکین-۶، عامل نکروز تومور آلفا و پروتئین واکنش گر C در زنان یائسه در مقایسه با زنان بارور گزارش شده است [۵، ۶].

پروتئین واکنش گر C، یک واکنش‌دهنده مرحله حاد است که در پاسخ به افزایش اینترلوکین-۶ توسط سلول‌های کبدی تولید می‌شود. نقش فیزیولوژیک پروتئین واکنش گر C، حذف مواد عفونی یا نکروزی است [۷]. مقدار پروتئین واکنش گر C در افراد سالم جوان کم است، ولی با افزایش سن، چاقی، دیابت، مصرف دخانیات و زندگی بی‌تحرک افزایش می‌یابد [۸]. مشخص شده است که افزایش سطح پروتئین واکنش گر C پیش‌بینی‌کننده قوی‌تری برای بیماری قلبی و عروقی نسبت به سطوح لیپوپروتئین با چگالی کم<sup>۲</sup>، هموسیستئین و اینترلوکین-۶ است [۷] و خطر

3. Low Density Lipoprotein (LDL)

\* نویسنده مسئول:

دکتر مونا سرحدی

نشانی: تاکستان، واحد تاکستان، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده علوم انسانی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی.

تلفن: ۰۸۰۸۰۷۶۸۵ (۹۱۲) +۹۸

پست الکترونیکی: monasarhadi@yahoo.com

غلظت سرمی اینترلوکین-۱۵ در افرادی که طول عمر غیرمعمول دارند (بیشتر از ۹۵ سال) افزایش می‌یابد. بنابراین پیشنهاد دادند که افزایش اینترلوکین-۱۵ نوعی اثر حفاظتی در مقابل بیماری‌های مرتبط با سن دارد [۱۴]. افزایش سطوح اینترلوکین-۱۵ بعد از فعالیت ورزشی مقاومتی و هوازی نشان داده شده است [۱۷]، ولی در دوره ریکاوری کاهش می‌یابد و به سطوح پایه می‌رسد [۲۳]. اثر تمرین‌های ورزشی بر سطوح استراحتی اینترلوکین-۱۵ در زنان مسن یائسه خیلی کم بررسی شده است. در یک مطالعه پس از شانزده هفته تمرین مقاومتی در زنان مسن هیچ تغییری در سطح اینترلوکین-۱۵ مشاهده نشد [۲۴].

با توجه به نقش احتمالی سایتوکاین‌های اینترلوکین-۱۰ و اینترلوکین-۱۵ در کاهش خطر بیماری و افزایش طول عمر در افراد مسن و با توجه به اینکه تحقیقات اندک و متناقضی در مورد اثر تمرین‌های ورزشی منظم روی سایتوکاین‌ها انجام شده است، هدف مطالعه حاضر بررسی سطوح استراحتی سایتوکاین‌های پروتئین واکنش گر C، اینترلوکین-۱۰ و اینترلوکین-۱۵ در زنان مسن یائسه فعال و مقایسه آن با زنان مسن یائسه غیرفعال است.

### روش مطالعه

برای انتخاب زنان یائسه فعال به باشگاه‌ها و سالن‌های ورزشی تحت پوشش اداره کل تربیت بدنی شهر کرج مراجعه شد و اطلاعاتی و پرسش‌نامه دعوت به همکاری در پژوهش توزیع شد. حدود ۸۹ پرسش‌نامه تکمیل شد که از بین آن‌ها ۲۲ نمونه در دامنه سنی ۵۰ تا ۶۰ سال و با توجه به معیارهای پژوهش انتخاب شدند. معیارهای پژوهش برای گروه فعال شامل عدم ابتلا به بیماری‌های مزمن، عدم استعمال دخانیات، عدم جراحی در یک سال اخیر، سپری شدن یک سال از زمان یائسگی و داشتن فعالیت منظم با شدت متوسط بود. فعالیت منظم با شدت متوسط شامل هفته‌ای سه جلسه (هرجلسه حدود ۱ ساعت) در حداقل شش ماه و حداکثر یک سال پیش از شروع تحقیق است. فعالیت‌های ورزشی گروه فعال ترکیبی از پیاده‌روی، جاگینگ و تمرین‌های مقاومتی بود. درنهایت از طریق نمونه‌گیری تصادفی ساده از بین ۲۲ نفر واجد شرایط، ۱۵ نفر به عنوان نمونه نهایی پژوهش در گروه فعال انتخاب شدند.

برای انتخاب زنان یائسه غیرفعال با نصب اطلاعاتی در محل تجمع زنان مسن و معابر عمومی، ۵۲ نفر داوطلب شدند که از بین آن‌ها ۱۷ نفر واجد شرایط بودند. معیارهای پژوهش حاضر برای گروه غیرفعال شامل عدم ابتلا به بیماری‌های مزمن، عدم استعمال دخانیات، عدم جراحی در یک سال اخیر و سپری شدن یک سال از زمان یائسگی بود. درنهایت از طریق نمونه‌گیری تصادفی ساده از بین ۱۷ نفر واجد شرایط، ۱۵ نفر به عنوان نمونه نهایی پژوهش در گروه غیرفعال انتخاب شدند.

پس از تکمیل رضایت‌نامه و پرسش‌نامه وضعیت سلامتی،

بیماری قلبی و عروقی در افراد با سطوح پروتئین واکنش گر C بالاتر از ۳ میلی‌گرم در لیتر در مقایسه با افراد با سطوح پروتئین واکنش گر C کمتر از ۱ میلی‌گرم در لیتر، دو برابر بیشتر است [۹].

مطالعات روی جوامع بزرگ و در افراد با میانگین سنی بالای ۶۰ سال ارتباط معکوسی را بین فعالیت جسمانی و بیومارکرهای التهابی نشان داده‌اند. این ارتباط معکوس با شدت فعالیت مرتبط است و حتی در سطوح فعالیت متوسط نیز وجود دارد [۱۰-۱۲]. پس از انجام فعالیت ورزشی مقدار پروتئین واکنش گر C با تأخیر ۸ تا ۱۲ ساعته افزایش می‌یابد [۱]. با وجود این افزایش، ورزشکاران استقامتی سطوح استراحتی پایین‌تری (عموماً پایین‌تر از ۰/۵ میلی‌گرم در لیتر) در مقایسه با افراد بالغ چاق و ناآماده دارند، به‌طوری‌که در زنان چاق یائسه سطوح پروتئین واکنش گر C بالاتر از ۴ میلی‌گرم در لیتر است [۹]. در مقابل نشان داده شده است که سطوح بالای سایتوکاین‌های ضدالتهابی اینترلوکین-۱۰ [۱۳] و اینترلوکین-۱۵ [۱۴] با طول عمر بالاتر مرتبط است. تأثیر فعالیت ورزشی منظم روی سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند اینترلوکین-۱۰ و اینترلوکین-۱۵ به‌خوبی بررسی نشده است.

سایتوکاین اینترلوکین-۱۰ یک سایتوکاین ضدالتهابی است که توسط سلول‌های ایمنی و غیرایمنی تولید می‌شود [۱۵]. عملکرد بیولوژیکی اصلی این سایتوکاین تضعیف پاسخ‌های ایمنی سازشی است [۱۵، ۱۶]. سطوح پایه اینترلوکین-۱۰ در زنان یائسه نسبت به زنان جوان تفاوت ندارد [۱۷، ۱۸]. چند مطالعه اثر تمرین‌های ورزشی روی مقادیر اینترلوکین-۱۰ را در زنان یائسه بررسی کرده‌اند و نتایج متناقضی را گزارش کرده‌اند. در یک بررسی جامع روی ۴۵۱ زن مسن، مقادیر اینترلوکین-۱۰ در گروه فعال نسبت به گروه غیرفعال بالاتر بود [۱۱]. شش ماه تمرین هوازی در مردان و زنان ۴۰ تا ۷۵ ساله سیاه‌پوست آفریقایی آمریکایی در سطوح اینترلوکین-۱۰ تغییری ایجاد نکرد [۱۵]. در مطالعه دیگری در پایان ۱۲ هفته تمرین مقاومتی در زنان مسن و چاق، یک مرحله فعالیت مقاومتی انجام شد و ۲۴ ساعت پس از این تمرین، مقادیر اینترلوکین-۱۰ در گروه تمرین ۲۰ درصد افزایش و در گروه کنترل ۲۸ درصد کاهش یافت [۱۸].

سایتوکاین اینترلوکین-۱۵ به عنوان عامل رشد شناسایی شده است که در عضلات اسکلتی و بسیاری از بافت‌های دیگر یافت می‌شود [۱۹] و در بافت‌های مختلف هم عملکرد التهابی و هم عملکرد ضدالتهابی دارد [۲۰]. هنگام پیری کاهش حجم عضله منجر به کاهش تولید اینترلوکین-۱۵ می‌شود [۲۱]. در یک تحقیق کوپین<sup>۴</sup> و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند که در موش‌ها سطوح سرمی اینترلوکین-۱۵ به‌طور تدریجی با افزایش سن کاهش می‌یابد [۲۲]. گانگمی<sup>۵</sup> و همکاران (۲۰۰۵) مشاهده کردند که

4. Quinn

5. Gangemi

بدن و درصد چربی بدن در جدول شماره ۱ آورده شده است. نتایج آزمون کولموگروف اسمیرنوف نشان داد تمام داده‌ها طبیعی بودند. همچنین با توجه به نتایج آزمون لون مشخص شد که واریانس گروه‌ها متجانس بود. بنابراین پیش‌فرض‌های استفاده از آزمون‌های چندمتغیره وجود داشت. برای بررسی همگنی گروه‌ها در مورد شاخص‌های آنتروپومتریک نمونه‌ها از آزمون تی مستقل استفاده شد. نتایج نشان داد گروه‌ها در شاخص‌های سن ( $P=0/896$ )، وزن ( $P=0/371$ )، قد ( $P=0/154$ ) و درصد چربی بدن ( $P=0/153$ ) به صورت همگن تقسیم شده‌اند، ولی در مورد شاخص توده بدن ( $P=0/046$ ) بین گروه‌ها اختلاف معناداری وجود دارد.

در جدول شماره ۲ نتایج آزمون تی مستقل در مورد سطوح پلاسمایی ناشتای پروتئین واکنش گر C، اینترلوکین-۱۰ و اینترلوکین-۱۵ در زنان یائسه فعال و زنان یائسه غیرفعال آورده شده است. همان‌طور که در جدول شماره ۲ مشاهده می‌شود سطوح پلاسمایی ناشتای سایتوکاین اینترلوکین-۱۰ در زنان یائسه فعال بالاتر است، ولی با توجه به سطح معناداری ( $P=0/228$ )، از نظر آماری معنادار نیست. بنابراین فعالیت ورزشی منظم باعث افزایش غیرمعنادار سایتوکاین اینترلوکین-۱۰ در زنان یائسه فعال شده است.

همان‌طور که در جدول شماره ۲ مشاهده می‌شود سطوح پلاسمایی ناشتای سایتوکاین اینترلوکین-۱۵ در زنان یائسه فعال به‌طور معناداری بالاتر است ( $P=0/035$ ). بنابراین فعالیت ورزشی منظم باعث افزایش معنادار سایتوکاین اینترلوکین-۱۵ در زنان یائسه فعال شده است. همچنین سطوح پلاسمایی ناشتای پروتئین واکنش گر C در زنان یائسه فعال به‌طور معناداری پایین‌تر است ( $P=0/041$ ). بنابراین فعالیت ورزشی منظم باعث کاهش

آزمودنی‌ها یک هفته پیش از اجرای پژوهش در جلسه توجیهی شرکت کردند و قد، وزن، شاخص توده بدنی و درصد چربی بدنی آزمودنی‌ها اندازه‌گیری شد. از آزمودنی‌ها خواسته شد ۴۸ ساعت قبل از نمونه‌گیری از انجام فعالیت‌های بدنی شدید پرهیز کنند و در شب قبل از اندازه‌گیری نیز شام را قبل از ساعت ۹ مصرف کنند و پس از آن از مصرف مواد غذایی پرهیز کنند، ولی به آن‌ها اجازه مصرف آب داده شد. در روز اندازه‌گیری، نمونه‌ها پس از ۱۲ ساعت ناشتا بودن در آزمایشگاه روزان‌آزمای کرج حضور یافتند و از آن‌ها نمونه خونی از سیاهرگ دست چپ در حالت نشسته و استراحت گرفته شد.

سرم با دستگاه سانتیفریوژ با دور ۴ هزار، به مدت ۵ دقیقه از خون جدا شد و برای حفاظت در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. برای بررسی سطوح پروتئین واکنش گر C، اینترلوکین-۱۰ و اینترلوکین-۱۵ از کیت کوآنتیکین<sup>۶</sup> ساخت کشور آمریکا استفاده شد.<sup>۷</sup> برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف اسمیرنوف و برای بررسی تجانس واریانس گروه‌ها از آزمون لون استفاده شد. برای مقایسه نتایج در گروه فعال و غیرفعال از آزمون تی مستقل استفاده شد. تمام محاسبات آماری در سطح معناداری ۰/۰۵ و با استفاده از نسخه ۱۸ نرم‌افزار SPSS انجام گرفت.

### یافته‌ها

ویژگی‌های فردی آزمودنی‌ها شامل سن، قد، وزن، شاخص توده

6. Quantikine
7. Quantikine; R & D systems, MinneaPolis, MN-USA

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار شاخص‌های آنتروپومتریک افراد شرکت‌کننده در پژوهش

گروه	سن (سال)	قد (سانتی‌متر)	وزن (کیلوگرم)	توده بدنی ( $kg/m^2$ )	درصد چربی
زنان یائسه فعال (n=15)	54/2 ± 20/88	163/4 ± 43/16	63/5 ± 41/78	23/1 ± 22/80	20/3 ± 86/88
زنان یائسه غیرفعال (n=15)	54/2 ± 06/63	161/3 ± 36/54	65/4 ± 20/92	25/1 ± 02/62	22/4 ± 06/30

### سالمند

جدول ۲. مقایسه بین گروهی مقادیر پروتئین واکنش گر C، اینترلوکین-۱۰ و اینترلوکین-۱۵ (میانگین ± انحراف معیار) زنان یائسه فعال و غیرفعال

متغیر	زنان یائسه فعال	زنان یائسه غیرفعال	درجه آزادی	مقدار تی	معناداری
پروتئین واکنش گر C (mg/l)	2/1 ± 51/02	2/0 ± 25/86	28	2/147	0/041
اینترلوکین-۱۰ (pg/ml)	1/0 ± 72/41	1/0 ± 51/52	28	1/233	0/228
اینترلوکین-۱۵ (pg/ml)	2/0 ± 07/52	2/0 ± 06/64	28	2/213	0/035

### سالمند

معنادار پروتئین واکنش گر C در زنان یائسه فعال شده است.

### بحث

در تحقیق حاضر فعالیت ورزشی منظم موجب کاهش معنادار پروتئین واکنش گر C در زنان یائسه فعال نسبت به زنان یائسه غیرفعال شد. برخی از مطالعات پیشین تغییری در پروتئین واکنش گر C گزارش نکرده‌اند. حقیقی و حامدی‌نیا (۲۰۱۱) بین سطوح استراحتی سرم پروتئین واکنش گر C در دو گروه زنان یائسه فعال و غیرفعال تفاوتی مشاهده نکردند [۲۵]. در مطالعه ترتیبیان و همکاران (۲۰۱۵) پس از ۱۶ هفته تمرین مقدار پروتئین واکنش گر C در زنان یائسه کاهش یافت، اما این کاهش معنادار نبود [۲۶]. نیکلاس و همکاران (۲۰۰۸) در ۴۲۴ زن و مرد مسن (۷۰ تا ۸۹ سال) نشان دادند که ۱۲ ماه فعالیت جسمانی با شدت متوسط تغییری در غلظت پروتئین واکنش گر C ایجاد نمی‌کند [۲۷].

بسیاری از مطالعات با جوامع بزرگ و در افراد با میانگین سنی بالای ۶۰ سال، نوعی ارتباط معکوس را بین فعالیت جسمانی و بیومارکرهای التهابی نشان داده‌اند [۱۲-۱۰، ۴]. در مطالعه متآنالیز هاموندز<sup>۸</sup> و همکاران (۲۰۱۶) ۳۳ تحقیق انجام شده در مورد اثر تمرین‌های جسمانی روی سطح پروتئین واکنش گر C در افراد مسن بررسی شد. ۱۷ مطالعه در مقادیر پروتئین واکنش گر C تغییری را گزارش نکرده بودند، ولی با بررسی متآنالیز کمی، کاهش معنادار پروتئین واکنش گر C در نمونه‌های سالم افراد مسن با تمرین‌های ورزشی دیده شد [۲۸].

ممکن است کاهش پروتئین واکنش گر C با فعالیت در افراد چاق بیشتر شود [۲۸]. بافت چربی نمونه‌های چاق حاوی سطوح بالای ماکروفاژهای پیش‌التهابی است که بین سلول‌های چربی پراکنده شده‌اند [۲۹]. مشخص شده است که بافت چربی مخصوصاً چربی احشایی انسان‌ها و حیوانات چاق، سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را تولید می‌کند که تا حد زیادی در ایجاد التهاب سیستمی نقش دارند [۳۰، ۳۱]. اگر تمرین‌های ورزشی همراه با کاهش وزن نباشد تغییری در پروتئین واکنش گر C ایجاد نمی‌شود [۳۲، ۳۳]. ممکن است کاهش وزن از طریق کاهش مقدار آدیپوکاین‌های پیش‌التهابی به کاهش پروتئین واکنش گر C کمک کند [۳۴]. تمرین‌های ورزشی که منجر به کاهش وزن حتی مقدار اندک شود برای کاهش سطح پروتئین واکنش گر C مفید است. به نظر می‌رسد افزایش فعالیت جسمانی به تنهایی اثر اندکی روی پروتئین واکنش گر C دارد [۲۷].

در تحقیق حاضر وضعیت آزمودنی‌ها در نظر گرفته شده است و درباره تغییرات وزن و درصد چربی بدن آزمودنی‌های گروه تمرین طی مدت تمرین‌ها اطلاعاتی در دست نیست. در وضعیت موجود شاخص توده بدنی گروه فعال به‌طور معناداری نسبت به گروه

غیرفعال پایین‌تر است. همچنین درصد چربی بدن گروه فعال نسبت به گروه غیرفعال پایین‌تر است. گرچه از نظر آماری معنادار نیست، ولی می‌تواند تا حدی تفاوت موجود در سطح پروتئین واکنش گر C بین دو گروه را توجیه کند. نیمن<sup>۹</sup> در مقاله بازنگری عنوان کرد که شاخص توده بدنی روی پروتئین واکنش گر C بیشترین اثر را دارد. بعد از آن جنسیت (در زنان بالاتر است)، تکرار فعالیت، سن و وضعیت مصرف دخانیات بیشترین اثر را دارد [۹].

در تحقیق حاضر فعالیت ورزشی منظم موجب افزایش معنادار سایتوکاین اینترلوکین-۱۵ در زنان یائسه فعال نسبت به زنان یائسه غیرفعال شد. اثر تمرین‌های ورزشی بر سطوح استراحتی اینترلوکین-۱۵ در زنان مسن یائسه خیلی کم بررسی شده است. نتایج تحقیق حاضر درباره افزایش معنادار اینترلوکین-۱۵ پس از فعالیت ورزشی منظم در زنان یائسه با تحقیق پرستز<sup>۱۰</sup> و همکاران (۲۰۰۹) ناهمخوانی دارد. در مطالعه پرستز و همکاران پس از ۱۶ هفته تمرین مقاومتی (دو جلسه در هفته، سه مرحله، ۱۰ تمرین مقاومتی با ۶ تا ۱۴ مرتبه تکرار) در زنان مسن هیچ تغییری در سطح اینترلوکین-۱۵ مشاهده نشد [۲۴]. شاید یکی از دلایل تفاوت در این دو مطالعه، مدت‌زمان متفاوت تمرین‌ها باشد. در تحقیق پرستز از ۱۶ هفته تمرین استفاده شد، در حالی که در تحقیق حاضر نمونه‌ها در شش ماه قبل از تحقیق فعالیت منظم داشتند و مدت تمرین در برخی نمونه‌ها حدود یک سال بود. برای تعیین دقیق تأثیر تمرین‌های ورزشی بر این سایتوکاین در زنان مسن یائسه نیاز به مطالعات بیشتری است.

تقریباً از دهه پنجم زندگی، کاهش تدریجی و غیر قابل اجتنابی در حجم عضلانی ایجاد می‌شود [۲۵]. مطالعات روی جوندگان و سلول‌های عضلانی در محیط آزمایشگاه نشان داد سایتوکاین‌های التهابی مانند اینترلوکین-۶ و عامل نکروز تومور آلفا موجب افزایش تجزیه پروتئین عضله اسکلتی می‌شوند. تجزیه پروتئینی توسط سایتوکاین‌های التهابی در افراد مسن نسبت به افراد جوان بیشتر است [۳۵]. افزایش دو تا چهار برابری در سطوح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی اینترلوکین-۶، عامل نکروز تومور آلفا و پروتئین واکنش گر C در افراد مسن در مقایسه با افراد جوان دیده می‌شود [۴]. در مقابل سایتوکاین‌های ضد التهابی مانند اینترلوکین-۴، اینترلوکین-۱۰ و اینترلوکین-۱۳ علاوه بر اثرات ضدالتهابی، میوزن و در نتیجه هایپرتروفی را در سلول‌های عضلانی افزایش می‌دهد یا حداقل از آتروفی در پیری جلوگیری می‌کند [۳۶]. عضله اسکلتی توانایی ترشح سایتوکاین اینترلوکین-۱۵ را دارد و اینترلوکین-۱۵ علاوه بر عملکردهای ایمنی منجر به هایپرتروفی بافت عضلانی می‌شود [۲۴].

سایتوکاین اینترلوکین-۱۵ تمایز میوسیت‌ها و تارهای عضلانی

9. Nieman (2012)

10. Pretest

8. Hammonds

فعالیت ورزشی منظم در هفته، ۴۰ دقیقه در روز برای حداقل سه ماه گذشته) نسبت به گروه غیرفعال بالاتر بود [۱۱]. همچنین شش ماه تمرین هوازی (سه جلسه در هفته) در مردان و زنان ۴۰ تا ۷۵ ساله سیاه‌پوست آفریقایی آمریکایی موجب افزایش غیرمعنادار سطوح اینترلوکین-۱۰ شد [۱۵]. در یک مقاله مروری باتیستا و همکاران به این نتیجه رسیدند که اثرات ضد التهابی تمرین استقامتی احتمالاً به وسیله اینترلوکین-۱۰ انجام می‌شود [۴۵]. همچنین افزایش اینترلوکین-۱۰ پس از تمرین هوازی در بیماران پس از انفارکتوس میوکارد [۴۶] و در بیماران قلبی و عروقی [۴۷] نشان داده شد.

سایتوکاین اینترلوکین-۱۰ یک سایتوکاین ضدالتهابی است و عملکرد بیولوژیکی اصلی این سایتوکاین تضعیف پاسخ‌های ایمنی سازشی است [۱۶، ۱۵]. سلول‌های Th۲ منبع اصلی اینترلوکین-۱۰ هستند و اینترلوکین-۱۰ تولید سایتوکاین پیش‌التهابی (به‌طور مثال عامل نکروز تومور آلفا) را توسط مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های T و سلول‌های NK مهار می‌کند [۴۸]. در دوران تولید مثل (پیش از یائسگی) تمایل به سمت ایمنی Th۱ وجود دارد [۴۹]، اما به نظر می‌رسد سایتوکاین‌های Th۲ (مثل اینترلوکین-۱۰) تحت تأثیر استروژن قرار نمی‌گیرند و هیچ تفاوتی در تولید اینترلوکین-۱۰ بین زنان و مردان وجود ندارد. همچنین در سطح اینترلوکین-۱۰ در زمان‌های مختلف هنگام چرخه قاعدگی تفاوتی وجود ندارد [۴۸].

در مورد یائسگی نتایج متفاوتی گزارش شده است. درحالی‌که در برخی مقالات سطوح پایه اینترلوکین-۱۰ در زنان جوان و مسن تفاوتی نداشت [۱۷، ۶]، برخی تحقیقات تمایل به سمت ایمنی Th۲ (یعنی افزایش سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند اینترلوکین-۱۰ و اینترلوکین-۴) در دوران یائسگی را نشان داده‌اند [۵۰، ۴۹] و دلیل احتمالی آن را مکانیسم جبرانی برای مقابله با سایتوکاین‌های پیش‌التهابی دانستند مثل عامل نکروز تومور آلفا که در دوره سالمندی و یائسگی افزایش می‌یابد [۴۹].

روی مردان مسن نیز تحقیقاتی انجام شده است. ۲۴ هفته تمرین هوازی متوسط (سه روز در هفته، ۶۰ دقیقه در روز) در ۲۲ مرد مسن سالم بی‌تحرك موجب افزایش سطوح اینترلوکین-۱۰ شد [۵۱]. آرای و همکاران (۲۰۰۶) بعد از ۳۰ دقیقه استراحت و ۸ ساعت ناشتایی و پس از ۴۸ ساعت از آخرین جلسه فعالیت جسمانی شدید، سطح اینترلوکین-۱۰ را در افراد بی‌تحرك و دوندگان تفریحی ۶۰ تا ۸۰ ساله بررسی کردند. سطح اینترلوکین-۱۰ در افراد بی‌تحرك بیشتر بود، ولی معنادار نبود. این محققان نتیجه گرفتند که ممکن است تمرین‌های هوازی طولانی‌مدت روی پاسخ سایتوکاینی Th۲ در مردان مسن اثری نداشته باشد [۵۲].

تأثیر تمرین‌های جسمانی روی التهاب سیستمی از طریق

را افزایش می‌دهد و میزان پروتئین میوسیت‌ها و تارهای عضلانی در سلول‌های تجزیه‌شده را تحریک می‌کند [۳۷]. هنگام پیری کاهش حجم عضله منجر به کاهش تولید اینترلوکین-۱۵ می‌شود [۲۱]. در یک تحقیق کوین و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند که در موش‌ها سطوح سرمی اینترلوکین-۱۵ به‌طور تدریجی با افزایش سن کاهش می‌یابد [۲۲]. سایتوکاین اینترلوکین-۱۵ برای توسعه و بقای سلول NK ضروری است. حجم عضله و قدرت و استقامت هنگام پیری کاهش می‌یابد و منجر به کاهش تولید اینترلوکین-۱۵ می‌شود. افزایش بافت چربی که یکی از ویژگی‌های پیری است با افزایش تولید آدیپوکاین‌های التهابی مرتبط است. این تغییرات در پیری به‌طور منفی روی سلول NK اثر می‌گذارد [۲۱].

گانگمی و همکاران (۲۰۰۵) مشاهده کردند که غلظت سرمی اینترلوکین-۱۵ در افرادی که طول عمر غیر معمول دارند (بیشتر از ۹۵ سال) افزایش می‌یابد. آن‌ها پیشنهاد کردند که افزایش اینترلوکین-۱۵ نوعی اثر حفاظتی در مقابل بیماری‌های مرتبط با سن دارد [۱۴]. بنابراین بالاتر بودن سطح اینترلوکین-۱۵ در زنان یائسه فعال در تحقیق حاضر و نقش این سایتوکاین در افزایش عملکرد سلول NK و مقابله در برابر بیماری‌های مزمن مرتبط با سن می‌تواند نقش مثبت فعالیت بدنی را در این خصوص نشان دهد.

افراد چاق سطوح اینترلوکین-۱۵ خون پایین‌تری دارند [۴۰-۴۸]. حذف اینترلوکین-۱۵ در انسان و موش با چاقی مرتبط است [۲۰]. همچنین ارتباط منفی بین غلظت اینترلوکین-۱۵ پلاسمایی و توده بدنی و حجم چربی گزارش شده است [۴۰]. اینترلوکین-۱۵ در تعامل عضله و بافت چربی نقش دارد [۴۱]. به نظر می‌رسد اینترلوکین-۱۵ در کاهش حجم بافت چربی نقش دارد و این عملکرد را احتمالاً از طریق افزایش لیپولیز و سرکوب لیپوژنز انجام می‌دهد [۴۲]. هنگامی که اینترلوکین-۱۵ برای هفت روز به موش‌های بالغ تزریق شد منجر به کاهش ۳۳ درصدی در حجم بافت چربی سفید شد [۴۳]. همچنین در موش‌های تراریخته که بیان زیاد اینترلوکین-۱۵ دارند استقامت ورزشی و اکسیداسیون چربی بیشتری دارند [۴۴].

در مطالعه حاضر شاخص توده بدنی زنان یائسه فعال و غیرفعال تفاوت معنادار دارد و درصد چربی بدن در زنان یائسه فعال به‌طور غیرمعناداری پایین‌تر است و این شاید دلیل تفاوت معنادار در سطوح اینترلوکین-۱۵ در نمونه‌های فعال و غیرفعال باشد. در مطالعه پرستز و همکاران (۲۰۰۹) درصد چربی بدن و شاخص توده بدنی قبل و بعد از ۱۶ هفته تمرین مقاومتی گزارش نشده است [۲۴].

در تحقیق حاضر فعالیت ورزشی منظم موجب افزایش غیرمعنادار سایتوکاین اینترلوکین-۱۰ در زنان یائسه فعال نسبت به زنان یائسه غیرفعال شد. در یک بررسی جامع ۴۵۱ زن مسن (۶۵ سال و بالاتر) مقادیر اینترلوکین-۱۰ در گروه فعال (سه روز



کاهش وزن و کاهش بافت چربی صورت می‌گیرد [۵۳]. به‌طور مثال، فعالیت استقامتی درازمدت (دوندگان مرد بالای ۶۰ سال در مدت  $2 \pm 28$  سال قبل از تحقیق چهار تا شش روز در هفته،  $3 \pm 49$  کیلومتر دویده بودند) موجب کاهش سطح نشانگر التهابی پروتئین واکنش گر C و اینترلوکین-۶ می‌شود [۱۰]. همچنین در مطالعه‌ای روی  $3075$  نفر با سن ۷۰ تا ۷۹ سال دیده شد که در افرادی که فعالیت جسمانی زیادی دارند اینترلوکین-۶ به‌طور معناداری پایین‌تر است [۵۴]، اما ارتباط دقیق فعالیت جسمانی با سایتوکاین‌های ضد التهابی مشخص نشده است. سطوح در جریان اینترلوکین-۱۰ در نمونه‌های چاق پایین‌تر است [۱۶]. بنابراین احتمال دارد دلیل تفاوت بین گروه فعال و غیرفعال شاخص توده بدنی و درصد چربی بدن بالاتر در گروه غیرفعال باشد. تغییرات ایجاد شده در شاخص‌های ایمنولوژیک بر اثر تمرین‌های ورزشی به سن، جنسیت، میزان آمادگی جسمانی افراد، مدت و شدت و نوع فعالیت بستگی دارد [۵۵]. مکانیزم‌های ترشح سایتوکاین‌ها به ورزش بسیار پیچیده است و تاکنون به‌خوبی شناخته نشده‌اند. تفسیر نتایج در این زمینه به مطالعات بیشتری نیاز دارد.

### نتیجه‌گیری نهایی

نتایج تحقیق حاضر نشان داد فعالیت ورزشی منظم باعث کاهش معنادار پروتئین واکنش گر C، افزایش معنادار اینترلوکین-۱۵ و افزایش غیرمعنادار اینترلوکین-۱۰ در زنان یائسه فعال نسبت به زنان یائسه غیرفعال شده است. این احتمال وجود دارد که دلیل تفاوت بین گروه فعال و غیرفعال شاخص توده بدنی و درصد چربی بدن بالاتر در گروه غیرفعال باشد. بنابراین می‌توان عنوان کرد که احتمالاً فعالیت ورزشی منظم از طریق کاهش التهاب و افزایش سایتوکاین‌های ضد التهابی زنان یائسه مسن در برابر بیماری‌های مزمن مقابله می‌کند و شاید از این طریق در افزایش طول عمر مؤثر باشد.

### تشکر و قدردانی

از تمامی آزمودنی‌های حاضر در پژوهش و از مسئولان محترم باشگاه‌ها و سالن‌های ورزشی شهر کرج صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود. این پژوهش حامی مالی نداشته است.

## References

- [1] Petersen AMW. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of Applied Physiology*. American Physiological Society. 2005; 98(4):1154-62. doi: 10.1152/jappphysiol.00164.2004
- [2] Woods JA, Wilund KR, Martin SA, Kistler BM. Exercise, inflammation and aging. *Aging and Disease*. 2012; 3(1):130-40. PMID: PMC3320801
- [3] Chedraui P, Jaramillo W, Pérez-López FR, Escobar GS, Morocho N, Hidalgo L. Pro-inflammatory cytokine levels in postmenopausal women with the metabolic syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2010; 27(9):685-91. doi: 10.3109/09513590.2010.521270
- [4] Chung HY, Cesari M, Anton S, Marzetti E, Giovannini S, Seo AY, et al. Molecular inflammation: Underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Research Reviews*. 2009(1):18-30. doi: 10.1016/j.arr.2008.07.002
- [5] Yasui T, Uemura H, Tomita J, Miyatani Y, Yamada M, Kuwahara A, et al. Association of interleukin-8 with hot flashes in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women and bilateral oophorectomized women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; 91(12):4805-8. doi: 10.1210/jc.2006-1100
- [6] Cioffi M, Esposito K, Vietri MT, Gazzerro P, D'Auria A, Ardovino I, et al. Cytokine pattern in postmenopause. *Maturitas*. 2002; 41(3):187-92. doi: 10.1016/s0378-5122(01)00286-9
- [7] Michigan A, Johnson TV, Master VA. Review of the relationship between C-reactive protein and exercise. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2011(5):265-75. doi: 10.1007/bf03256418
- [8] Plaisance EP, Grandjean PW. Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein. *Sports Medicine*. 2006; 36(5):443-58. doi: 10.2165/00007256-200636050-00006.
- [9] Nieman DC. Clinical implications of exercise immunology. *Journal of Sport and Health Science*. 2012; 1(1):12-7. doi: 10.1016/j.jshs.2012.04.004
- [10] Mikkelsen UR, Couppé C, Karlsen A, Grosset JF, Schjerling P, Mackey AL, et al. Life-long endurance exercise in humans: Circulating levels of inflammatory markers and leg muscle size. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2013; 134(11-12):531-40. doi: 10.1016/j.mad.2013.11.004
- [11] Pereira DS, Mateo ECC, de Queiroz BZ, Assumpção AM, Miranda AS, Felício DC, et al. TNF- $\alpha$ , IL6, and IL10 polymorphisms and the effect of physical exercise on inflammatory parameters and physical performance in elderly women. *Age*. 2013; 35(6):2455-63. doi: 10.1007/s11357-013-9515-1
- [12] Mcfarlin BK, Flynn MG, Campbell WW, Stewart LK, Timmerman KL. TLR4 is lower in resistance-trained older women and related to inflammatory cytokines. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2004; 36(11):1876-83. doi: 10.1249/01.mss.0000145465.71269.10
- [13] Malaguarnera L, Cristaldi E, Vinci M, Malaguarnera M. The role of exercise on the innate immunity of the elderly. *European Review of Aging and Physical Activity*. 2007; 5(1):43-9. doi: 10.1007/s11556-007-0028-8
- [14] Gangemi S, Basile G, Monti D, Merendino RA, Pasquale GD, Bisignano U, et al. Age-related modifications in circulating il-15 levels in humans. *Mediators of Inflammation*. 2005(4):245-7. doi: 10.1155/mi.2005.245.
- [15] Babbitt DM, Diaz KM, Fearheller DL, Sturgeon KM, Perkins AM, Veerabhadrapa P, et al. Endothelial activation microparticles and inflammation status improve with exercise training in African Americans. *International Journal of Hypertension*. 2013; 2013:1-8. doi: 10.1155/2013/538017
- [16] Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature Reviews Immunology*. 2011; 11(9):607-15. doi: 10.1038/nri3041
- [17] Conceição MS, Libardi CA, Nogueira FRD, Bonganha V, Gáspari AF, Chacon-Mikahil MPT, et al. Effects of eccentric exercise on systemic concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines and prostaglandin (E2): comparison between young and postmenopausal women. *European Journal of Applied Physiology*. 2012; 112(9):3205-13. doi: 10.1007/s00421-011-2292-6
- [18] Phillips MD, Patrizi RM, Cheek DJ, Wooten JS, Barbee JJ, Mitchell JB. Resistance training reduces subclinical inflammation in obese, postmenopausal women. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2012; 44(11):2099-110. doi: 10.1249/mss.0b013e3182644984
- [19] Grabstein K, Eisenman J, Shanebeck K, Rauch C, Srinivasan S, Fung V, et al. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin-2 receptor. *Science*. 1994; 264(5161):965-8. doi: 10.1126/science.8178155
- [20] Quinn LS, Anderson BG. Interleukin-15, IL-15 receptor-alpha, and obesity: concordance of laboratory animal and human genetic studies. *Journal of Obesity*. 2011:1-8. doi: 10.1155/2011/456347
- [21] Lutz CT, Quinn LS. Sarcopenia, obesity, and natural killer cell immune senescence in aging: Altered cytokine levels as a common mechanism. *Aging*. 2012; 4(8):535-46. doi: 10.18632/aging.100482
- [22] Quinn LS, Anderson BG, Strait-Bodey L, Wolden-Hanson T. Serum and muscle interleukin-15 levels decrease in aging mice: Correlation with declines in soluble interleukin-15 receptor alpha expression. *Experimental Gerontology*. 2010; 45(2):106-12. doi: 10.1016/j.exger.2009.10.012
- [23] Lee S-L. Effect of passive repetitive isokinetic training on Cytokines and hormonal changes. *The Chinese Journal of Physiology*. 2011; 54(1):55-66. doi: 10.4077/cjp.2011.amm086
- [24] Prestes J, Shiguemoto G, Botero JP, Frollini A, Dias R, Leite R, et al. Effects of resistance training on resistin, leptin, cytokines, and muscle force in elderly post-menopausal women. *Journal of Sports Sciences*. 2009; 27(14):1607-15. doi: 10.1080/02640410903352923
- [25] Haghighi A, Hamedinia M. [The comparison of inflammatory markers of related to post menopause in active and non-active postmenopausal women (Persian)]. *Olympic*. 2011; 18(4):19-28.
- [26] Tartibian B, FitzGerald LZ, Azadpour N, Maleki BH. A randomized controlled study examining the effect of exercise on inflammatory cytokine levels in post-menopausal women. *Post Reproductive Health*. 2015; 21(1):9-15. doi: 10.1177/2053369114565708
- [27] Nicklas BJ, Hsu F-C, Brinkley TJ, Church T, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Exercise training and plasma c-reactive protein and interleukin-6 in elderly people. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008; 56(11):2045-52. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01994.x
- [28] Hammonds TL, Gathright EC, Goldstein CM, Penn MS, Hughes JW. Effects of exercise on c-reactive protein in healthy pa-

- tients and in patients with heart disease: A meta-analysis. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*. 2016; 45(3):273-82. doi: 10.1016/j.hrtlng.2016.01.009
- [29] Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 2003; 112(12):1821-30. doi: 10.1172/jci200319451
- [30] Fried SK. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: Depot difference and regulation by glucocorticoid. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998; 83(3):847-50. doi: 10.1210/jc.83.3.847
- [31] Harkins JM, Moustaid-Moussa N, Chung YJ, Penner KM, Pestka JJ, North CM, et al. Expression of interleukin-6 is greater in preadipocytes than in adipocytes of 3T3-L1 cells and C57BL/6j and OB/OB mice. *Journal of Nutrition*. 2004; 134(10):2673-7. PMID: 15465765
- [32] Church TS, Earnest CP, Thompson AM, Priest EL, Rodarte RQ, Saunders T, et al. Exercise without weight loss does not reduce C-reactive protein. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2010; 42(4):708-16. doi: 10.1249/mss.0b013e3181c03a43
- [33] Okita K. Can exercise training with weight loss lower serum C-reactive protein levels? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004; 24(10):1868-73. doi: 10.1161/01.atv.0000140199.14930.32
- [34] Campbell PT, Campbell KL, Wener MH, Wood BL, Potter JD, Mctiernan A, et al. A yearlong exercise intervention decreases CRP among obese postmenopausal women. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2009; 41(8):1533-9. doi: 10.1249/mss.0b013e31819c7feb
- [35] Della Gatta PA, Garnham AP, Peake JM, Cameron-Smith D. Effect of exercise training on skeletal muscle cytokine expression in the elderly. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2014; 39:80-6. doi: 10.1016/j.bbi.2014.01.006
- [36] Heredia JE, Mukundan L, Chen FM, Mueller AA, Deo RC, Locksley RM, et al. Type 2 innate signals stimulate fibro/adipogenic progenitors to facilitate muscle regeneration. *Cell*. 2013; 153(2):376-88. doi: 10.1016/j.cell.2013.02.053
- [37] Bodine SC. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science*. 2001; 294(5547):1704-8. doi: 10.1126/science.1065874
- [38] Barra NG, Reid S, MacKenzie R, Werstuck G, Trigatti BL, Richards C, et al. Interleukin-15 contributes to the regulation of murine adipose tissue and human adipocytes. *Obesity*. 2009; 18(8):1601-7. doi: 10.1038/oby.2009.445
- [39] Quinn LS. Interleukin-15: A muscle-derived cytokine regulating fat-to-lean body composition. *Journal of Animal Science*. 2007; 86(14):75-83. doi: 10.2527/jas.2007-0458
- [40] Nielsen AR, Hojman P, Erikstrup C, Fischer CP, Plomgaard P, Mounier R, et al. Association between Interleukin-15 and Obesity: Interleukin-15 as a potential regulator of fat mass. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008; 93(11):4486-93. doi: 10.1210/jc.2007-2561
- [41] Argiles JM, Lopez-Soriano J, Almendro V, Busquets S, Lopez-Soriano FJ. Cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue: a link with obesity? *ChemInform*. 2005; 36(11). doi: 10.1002/chin.200511290
- [42] Jacobi SK, Gabler NK, Ajuwon KM, Davis JE, Spurlock ME. Adipocytes, myofibers, and cytokine biology: New horizons in the regulation of growth and body composition. *Journal of Animal Science*. 2006; 84(13):E140. doi: 10.2527/2006.8413\_supple140x
- [43] Carbó N, López-Soriano J, Costelli P, Alvarez B, Busquets S, Baccino FM, et al. Interleukin-15 mediates reciprocal regulation of adipose and muscle mass: A potential role in body weight control. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2001; 1526(1):17-24. doi: 10.1016/s0304-4165(00)00188-4
- [44] Quinn LS, Anderson BG, Conner JD, Wolden-Hanson T. IL-15 overexpression promotes endurance, oxidative energy metabolism, and muscle PPAR $\delta$ , SIRT1, PGC-1 $\alpha$ , and PGC-1 $\beta$  expression in male mice. *Endocrinology*. 2013; 154(1):232-45. doi: 10.1210/en.2012-1773
- [45] Batista Júnior ML, Lopes RD, Seelaender MCL, Lopes AC. [Anti-inflammatory effect of physical training in heart failure: role of TNF- $\alpha$  and IL-10 (Portuguese)]. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2009; 93(6):692-700. doi: 10.1590/s0066-782x2009001200021
- [46] Ribeiro F, Alves A, Teixeira M, Miranda F, Azevedo C, Duarte J, et al. Exercise training increases interleukin-10 after an acute myocardial infarction: A randomised clinical trial. *International Journal of Sports Medicine*. 2011; 33(3):192-8. doi: 10.1055/s-0031-1297959
- [47] Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U, Sagiv M. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *International Journal of Cardiology*. 2005; 100(1):93-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.08.073
- [48] Oertelt-Prigione S. The influence of sex and gender on the immune response. *Autoimmunity Reviews*. 2012; 11(6-7):A479-A485. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.022
- [49] Vural P, Canbaz M, Akgul C. Effects of menopause and postmenopausal tibolone treatment on plasma TNF $\alpha$ , IL-4, IL-10, IL-12 cytokine pattern and some bone turnover markers. *Pharmacological Research*. 2006; 53(4):367-71. doi: 10.1016/j.phrs.2006.01.005
- [50] Yasui T, Maegawa M, Tomita J, Miyatani Y, Yamada M, Uemura H, et al. Changes in serum cytokine concentrations during the menopausal transition. *Maturitas*. 2007; 56(4):396-403. doi: 10.1016/j.maturitas.2006.11.002
- [51] Santos RVT, Viana VAR, Boscolo RA, Marques VG, Santana MG, Lira FS, et al. Moderate exercise training modulates cytokine profile and sleep in elderly people. *Cytokine*. 2012; 60(3):731-5. doi: 10.1016/j.cyto.2012.07.028
- [52] Arai MH, Duarte AJ, Natale VM. The effects of long-term endurance training on the immune and endocrine systems of elderly men: The role of cytokines and anabolic hormones. *Immunity & Ageing*. 2006; 3:9. doi: 10.1186/1742-4933-3-9
- [53] Vieira VJ, Hu L, Valentine RJ, McAuley E, Evans EM, Baynard T, et al. Reduction in trunk fat predicts cardiovascular exercise training-related reductions in C-reactive protein. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2009; 23(4):485-91. doi: 10.1016/j.bbi.2009.01.011
- [54] Colbert LH, Visser M, Simonsick EM, Tracy RP, Newman AB, Kritchevsky SB, et al. Physical Activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: Findings from The health, aging and body composition study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004; 52(7):1098-104. doi: 10.1111/j.1532-5415.2004.52307.x
- [55] Nieman DC, Pedersen BK. *Nutrition and exercise immunology*. Florida: CRC Press; 2000.

