

مقاله پژوهشی

## اثر ۱۲ هفته تمرین استقامتی زیربیشینه، بی‌تمرینی و آگونیست هورمون آزاد کننده گونادوتروپین بر غلظت سرمی عامل نکروزه کننده تومور در دختران مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی

علی حیدریان پور\*، الناز شکر، طیبه باغیان

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان

پذیرش: ۳۰ خرداد ۹۶

دریافت: ۲۸ فروردین ۹۶

### چکیده

**زمینه و هدف:** هدف از مطالعه حاضر بررسی تغییرات غلظت سرمی عامل نکروزه کننده تومور آلفا (TNF- $\alpha$ ) پس از ۱۲ هفته ورزش هوازی و مصرف آگونیست هورمون آزاد کننده گونادوتروپین (GnRH) در دختران مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی بود.

**روش‌ها:** ۲۵ دختر ۶ تا ۸ سال دارای بلوغ زودرس بصورت تصادفی به سه گروه (دارو، ورزش، دارو + ورزش) تقسیم شدند. ۱۰ دختر ۶ تا ۸ سال سالم (بدون بلوغ زودرس) بصورت تصادفی به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. ابتدا نمونه خونی از همه آزمودنی‌ها تهیه و به روش الایزا سطح سرمی TNF- $\alpha$  اندازه‌گیری شد. سپس گروه‌های آزمایش هر هفته سه جلسه و هر جلسه ۲۵ تا ۷۵ دقیقه تمرین هوازی با شدت ۴۵ تا ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب و ماهانه یکبار مصرف آگونیست GnRH (هر چهار هفته ۱ میلی‌لیتر) به صورت تزریق زیرجلدی به مدت ۱۲ هفته انجام دادند. ۲۴ ساعت پس از اتمام پروتکل تمرینی، مرحله دوم نمونه خونی جمع‌آوری گردید. مرحله سوم خونگیری پس از ۴ هفته بی‌تمرینی جمع‌آوری شد.

**یافته‌ها:** آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌های تکراری نشان داد سطح سرمی TNF- $\alpha$ ، در گروه دارو اختلاف معناداری با سطوح اولیه نداشت ( $p = 0/203$ ). در گروه ورزش و گروه دارو + ورزش پس از انجام تمرین هوازی سطح سرمی TNF- $\alpha$  کاهش معناداری یافت ( $p = 0/001$ ). بی‌تمرینی منجر به بازگشت معنادار سطح سرمی TNF- $\alpha$  به سطوح اولیه شد ( $p = 0/001$ ). در مقایسه بین گروهی، آزمون تحلیل واریانس نشان داد تنها بین گروه دارو و ورزش اختلاف معنادار وجود دارد.

**نتیجه‌گیری:** مصرف GnRH به تنهایی تأثیری بر سطح سرمی TNF- $\alpha$  در دختران دارای بلوغ زودرس ندارد اما ورزش هوازی و همچنین ورزش توام با مصرف GnRH باعث کاهش سطوح سرمی TNF- $\alpha$  می‌شود. توقف ورزش هوازی باعث بازگشت میزان کاهش یافته TNF- $\alpha$  به سطح قبل از ورزش می‌گردد. فعالیت ورزشی با شدت متوسط که برای مدت طولانی و به‌طور منظم انجام می‌شود، به احتمال زیاد می‌تواند شاخص‌های التهابی در دختران مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی را کاهش دهد.

**واژه‌های کلیدی:** آگونیست هورمون آزاد کننده گونادوتروپین، بلوغ زودرس، بی‌تمرینی، تمرینات هوازی، عامل نکروزه کننده تومور

### مقدمه

در صفات ثانویه جنسی قبل از ۸ سالگی در دختران و ۹ سالگی در پسران تعریف می‌شود که ناشی از فعال شدن زود هنگام هورمون آزادکننده گونادوتروپین (GnRH) است [۱].

بروز سالانه بلوغ زودرس در دختران بین ۱۵ تا ۲۹ نفر از هر ۱۰۰۰۰۰ دختر می‌باشد، بروز آن در پسران ۱۰ تا ۱۵ برابر کم‌تر است [۲]. موگنسن افزایش قابل توجه در تعداد بیماران با

بلوغ زودرس (Precocious Puberty) به صورت پیشرفتی

heidarian317@gmail.com

http://ijpp.phypha.ir

ijpp@phypha.ir

\* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

پست الکترونیکی:

بلوغ زودرس ایدیوپاتیک طی ۱۶ سال اخیر را گزارش کرده است [۳]. در کودکان مبتلا، سرعت رشد اسکلتی افزایش می‌یابد. این بیماران بدون درمان در دوران کودکی بلند قد بوده ولی به علت زود بسته شدن اپی‌فیز قد نهایی آن‌ها کوتاه خواهد شد همچنین ایجاد تغییرات بلوغ در سن زودتر از موعد مقرر فشار روانی برای کودک و خانواده او ایجاد می‌کند [۴]. در حال حاضر درمان انتخابی بلوغ زودرس استفاده از آگونیست‌های GnRH است. درمان با این داروها بر این واقعیت استوار است که سلول‌های گنادوتروپیک هیپوفیز نیاز به تحریک ضربانی و نه مداوم GnRH برای ترشح گنادوتروپین‌ها دارند. با توجه به طول اثر طولانی‌تر و قدرت بیشتر این آنالوگ‌ها نسبت به GnRH طبیعی بدن، بعد از یک دوره کوتاه تحریک، سلول‌های گنادوتروپیک نسبت به اثر آنها و اثر GnRH داخلی بدن حساسیت زیادی می‌شوند و به طور موثری روند بلوغ زودرس را متوقف می‌کنند [۵]. بلوغ زودرس به دو دسته تقسیم می‌شود: بلوغ زودرس محیطی و بلوغ زودرس مرکزی. عوامل متعددی می‌تواند منجر به بلوغ زودرس مرکزی گردد، از جمله این عوامل وجود التهاب در سیستم عصبی مرکزی می‌باشد [۶]. TNF- $\alpha$  یکی از مهم‌ترین سایتوکین‌های پیش التهابی است که منجر به التهاب در سیستم عصبی مرکزی می‌شود و توسط ماکروفاژهای بافت چربی، فاگوسیت‌های تک هسته‌ای و لنفوسیت T فعال شده بوسیله آنتی‌ژن، ترشح و به وسیله آسیب یا عفونت تحریک می‌شود [۷]. مطالعات نشان داده‌اند اصلاح شیوه‌ی زندگی، کاهش وزن و افزایش فعالیت بدنی با کاهش TNF- $\alpha$  همراه است [۸]. تحقیقات نشان می‌دهد فعالیت بدنی منظم دارای اثرات ضد التهابی و یک درمان برای طیف گسترده‌ای از بیماری‌های مرتبط با التهاب است [۹-۱۰]. نتایج تحقیق هانگ نشان داد ورزش منظم موجب کاهش التهاب سیستمیک در بدن می‌شود [۱۰]. از سویی کلی و همکاران نشان دادند هشت هفته تمرین هوازی در کودکان چاق باعث تغییری در شاخص‌های التهابی نمی‌شود [۱۱]. اسپیت و همکاران به بررسی تاثیر ۶۰ دقیقه تمرین شدید روی سایتوکین‌های التهابی در دوران پیش از بلوغ در پسران پرداخته‌اند که نشان داد تمرین شدید باعث افزایش معنی‌دار TNF- $\alpha$  می‌شود [۱۲].

بی‌تمرینی یکی از رویدادهای تمرینی است که اکثر ورزشکاران با آن مواجه می‌شوند و مطمئناً با کاهش قابلیت‌های

آنان همراه است در مورد بی‌تمرینی این موضوع به طور کامل مورد توافق قرار دارد که اغلب نتایج حاصله از تمرین، در مدت کوتاهی پس از توقف تمرین از بین خواهد رفت. بدین ترتیب با اطمینان بیشتری می‌توان بیان نمود که تغییرات حاصله در دوره‌ی تمرین ناشی از برنامه‌ی تمرینی بوده است. نتایج بررسی دیپمالا و همکاران نشان داد ورزش هوازی منجر به کاهش سایتوکین‌های پیش التهابی شده و بی‌تمرینی باعث برگشت میزان سایتوکین‌های پیش التهابی از جمله TNF- $\alpha$  به سطوح اولیه آن می‌شود [۱۳].

با توجه به پیشینه پژوهشی تاکنون هیچ پژوهشی اثر هیچ نوع فعالیت ورزشی را بر دختران دارای بلوغ زودرس مورد بررسی قرار نداده است بنابراین هدف پژوهش حاضر، بررسی تاثیر ورزش هوازی منظم و بی‌تمرینی بر غلظت TNF- $\alpha$  در دختران مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

جامعه آماری پژوهش نیمه‌تجربی حاضر، شامل کلیه کودکان مبتلا به دلیل بلوغ زودرس بودند که به بیمارستان بعثت شهرستان همدان مراجعه کرده بودند. این بررسی مقطعی با روش نمونه‌گیری در دسترس (نمونه‌گیری آسان)، بر روی ۲۵ دختر ۶ تا ۸ ساله مراجعه کننده به بیمارستان بعثت شهرستان همدان در فاصله‌ی زمانی ۴ ماه، انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه از نظر بالینی عبارت بودند از: ۱- شروع بلوغ قبل از ۸ سالگی بر اساس طبقه‌بندی تانر که معاینه تحت نظر فوق تخصص غدد کودکان انجام گرفت. ۲- سن استخوانی تسریع یافته یا سن استخوانی بیشتر از یک سال بالای سن تقویمی بر اساس روش گرولیخ و پایل. ۳- بررسی افزایش قطر طولی رحم بیشتر از ۴۳ میلی‌متر و حجم بیشتر از سی و سه و قطر تخمدان بیشتر از ۲۵ میلی‌لیتر، که این بررسی‌ها توسط یک رادیولوژیست انجام شد. ۴- افزایش میزان گنادوتروپین‌ها (Luteinizing hormone, LH) بیشتر از ۴/۵ میکرو واحد در میلی‌لیتر و (Follicle stimulating hormone, FSH) بیشتر از ۷ میکرو واحد در میلی‌لیتر و افزایش نسبت LH به FSH بیشتر از ۱ و استرادیول بالای ۲۳ پیکوگرم در میلی‌لیتر. ۵- تست تحریکی با آگونیست GnRH (۱۰۰ میکرو گرم زیر جلدی یا عضلانی) که افزایش LH بیشتر از ۶/۵ میکرو واحد در میلی‌لیتر نیم ساعت و یا یک ساعت پس از تزریق.

### پروتکل تمرینی

قبل از شروع تمرینات هوازی از آزمودنی‌ها پیش‌آزمون به عمل آمد. در این مرحله برای اندازه‌گیری متغیرهای بیوشیمیایی ۲۴ ساعت قبل از شروع برنامه تمرینی، خون‌گیری در صبح و ۱۲ ساعت ناشتا توسط متخصص آزمایشگاه انجام شد. برای اندازه‌گیری سطح سرمی TNF- $\alpha$  از کیت شرکت باستر (BOSTER) محصول کشور کانادا و با درجه حساسیت ۱ پیکوگرم در میلی‌لیتر و روش الیزا استفاده شد. با استفاده از طبقه بندی تانر سن بلوغ آزمودنی‌ها و همچنین سن استخوانی را با استفاده از روش متد گروبلخ و پایل، و همچنین قطر طولی رحم و حجم آن بوسیله سونوگرافی اندازه‌گیری شد و همچنین میزان هورمون گونادوتروپین در محیط آزمایشگاه اندازه‌گیری شد. کلیه مراحل تمرینات هوازی در یک سالن ورزشی انجام شد. پروتکل تمرینی در طول ۱۲ هفته و سه جلسه در هفته بود. برنامه تمرینات استقامتی شامل سه بخش گرم کردن، مرحله اصلی و سرد کردن بود. در گرم کردن از حرکات کششی، دویدن آرام و نرمش به مدت ۱۵ دقیقه استفاده شد. برای مرحله اصلی بر اساس جدول ۱، فعالیت بدنی فزاینده را انجام دادند. یعنی در هر دو هفته ۵ درصد به شدت فعالیت بر اساس ضربان قلب بیشینه (سن - ۲۲۰) و ۵ دقیقه به زمان فعالیت اضافه شد. شدت تمرین از ۴۰ الی ۵۰ درصد حداکثر ضربان قلب در هفته اول شروع و تا پایان هفته دوازدهم شدت تمرین به ۷۰ الی ۷۵ درصد ضربان قلب حداکثر رسید. در این مرحله با توجه به سن و توانایی‌های فیزیولوژیکی و دیگر شرایط آزمودنی‌ها سعی شد از فعالیت‌هایی همچون حرکات ریتمیک، استپ هوائی، استفاده از توپ، بازی وسطی و اشعار موزون استفاده شود تا برای کودکان تنوع داشته و حس رقابت را در آنها برانگیزد [۱۴]. در پایان نیز ۱۰ دقیقه سرد کردن شامل راه رفتن و حرکات کششی آرام با شدت ۳۰ درصد ضربان قلب کودکان اعمال شد.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: ۱- سن بالاتر از ۸ سال. ۲- میزان استرادیول پایین تر از ۲۳ پیکوگرم در میلی‌لیتر. ۳- عدم همکاری والدین. در ابتدا انجام پژوهش در کمیته اخلاق پزشکی با شناسه اختصاصی IR.UMSHA.REC.1394.366 تصویب گردید و پس از توضیح در مورد پژوهش و تکمیل فرم رضایت و همچنین پرسشنامه مربوط به وضعیت سلامتی، آسیب‌دیدگی و ورزشی آزمودنی‌ها توسط اولیای کودکان برای شرکت در تحقیق، ۲۵ نفر از کودکان که بلوغ زودرس آنها با استفاده از انجام آزمایشات و بر اساس طبقه‌بندی پنج‌گانه تانر مورد تایید قرار گرفت به صورت داوطلبانه انتخاب شدند. این بیماران بلوغ زودرس آنها با تأیید نهایی فوق تخصص غدد کودکان مسجل شده بود به صورت تصادفی در سه گروه زیر قرار گرفتند:

۱- مصرف دارو ۲- ورزش هوازی زیر بیشینه، ۳- ورزش هوازی زیر بیشینه همراه با مصرف داروی GnRH. از آنجا که به علت مسائل اخلاقی نمی‌توان هیچ کودک مبتلا به بلوغ زودرس را بدون درمان رها کرد، در این تحقیق ۱۰ دختر ۶ تا ۸ سال همگن بدون بلوغ زودرس (سالم) بصورت تصادفی انتخاب و به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شد.

### اندازه‌گیری شاخص‌های زمینه‌ای

قد آزمودنی‌ها توسط دستگاه دیواری قد سنج اطفال مدل سکا ۲۱۶ ساخت آلمان اندازه‌گیری شد. وزن آزمودنی‌ها توسط ترازوی دیجیتالی بیورر مدل GS20 ساخت آلمان اندازه‌گیری شد. سن آزمودنی‌ها با رؤیت کارت شناسایی معتبر و سوال از والدین کودکان سوال و به سال ثبت گردید. ضربان قلب بوسیله دستگاه ضربان سنج پولار اندازه‌گیری شد. شاخص توده بدنی (BMI) بر اساس مرجع مختص کودکان مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

جدول ۱- پروتکل تمرین به مدت ۱۲ هفته

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم	نهم	دهم	یازدهم	دوازدهم
درصد شدت	تا ۴۰	تا ۴۰	تا ۵۰	تا ۵۰	تا ۵۵	تا ۵۵	تا ۶۰	تا ۶۰	تا ۶۵	تا ۶۵	تا ۷۰	تا ۷۰
(حداکثر ضربان قلب)	۵۰	۵۰	۵۵	۵۵	۶۰	۶۰	۶۵	۶۵	۷۰	۷۰	۷۵	۷۵
مدت (دقیقه)	۲۵	۲۵	۳۰	۳۰	۳۵	۳۵	۴۰	۴۰	۴۵	۴۵	۵۰	۵۰

جدول ۲- برخی مشخصات فردی گروه‌های آزمایش و کنترل شرکت‌کننده در پیش‌آزمون، پس‌آزمون و دوره پیگیری مطالعه

گروه	قد (سانتی متر)	وزن (کیلو گرم)	توده شاخص بدنی
گروه کنترل	پیش‌آزمون	۱۲۳ ± ۱/۶۱	۱۷/۷۱ ± ۰/۶۸
	پس‌آزمون	۱۲۳ ± ۱/۶۱	۱۸/۲۲ ± ۰/۷۲
	پیگیری	۱۲۳ ± ۱/۶۱	۱۸/۳۴ ± ۰/۶۵
گروه دارو	پیش‌آزمون	۱۲۳/۶ ± ۱/۶	۱۷/۷ ± ۰/۶
	پس‌آزمون	۱۲۳ ± ۱/۶	۱۸/۱ ± ۰/۶
	پیگیری	۱۲۳/۶ ± ۱/۶	۱۸/۳ ± ۰/۶
گروه تمرینی	پیش‌آزمون	۱۲۴/۵ ± ۳/۱	۱۷/۶ ± ۰/۶
	پس‌آزمون	۱۲۴/۵ ± ۳/۱	۱۷ ± ۰/۴
	پیگیری	۱۲۴/۵ ± ۳/۱	۱۷/۷ ± ۰/۵
گروه تمرینی + دارو	پیش‌آزمون	۱۲۵ ± ۲/۱	۱۷/۹ ± ۰/۶
	پس‌آزمون	۱۲۵ ± ۲/۱	۱۷/۱ ± ۰/۵
	پیگیری	۱۲۵ ± ۲/۱	۱۸ ± ۰/۵

داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد گزارش شده است.

SPSS 20 انجام شد. اطلاعات به صورت میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد ارائه شده و سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

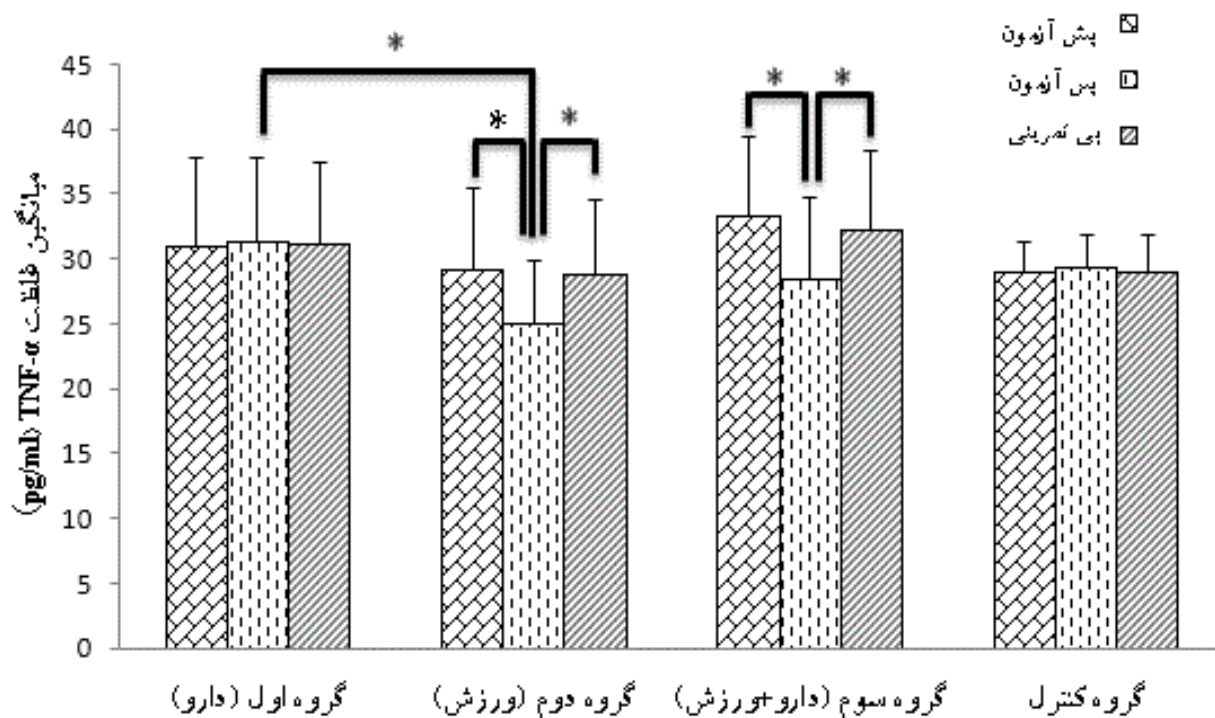
## یافته‌ها

داده‌ها نشان داد که هر چهار گروه از نظر شاخص‌های فیزیولوژیک همسان بوده و تفاوت معنادار آماری بین چهار گروه یافت نشد (جدول ۲،  $F = ۱/۰۶$ ،  $p = ۰/۳۷$ ) همانطور که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود در بررسی تغییرات درون گروهی؛ نتایج آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌های مکرر و آزمون تعقیبی بونفرونی در گروه مصرف‌کننده داروی GnRH نشان داد که تفاوت مشاهده شده بین میانگین غلظت TNF- $\alpha$  در پیش‌آزمون و پس‌آزمون و همچنین ۴ هفته بی‌تمرینی پس از آن معنادار نمی‌باشد ( $F = ۰/۷۴۳$ ،  $p = ۰/۲۰۳$ ). در گروه ورزش بین مراحل اندازه‌گیری (پیش‌آزمون، پس‌آزمون و بی‌تمرینی) تفاوت معنادار وجود دارد ( $F = ۴۶/۷۱$ ،  $p = ۰/۰۰$ ) که این تفاوت مشاهده شده بین میانگین غلظت TNF- $\alpha$  در پیش‌آزمون و پس‌آزمون معنادار می‌باشد ( $p = ۰/۰۰۱$ ). همچنین در پس‌آزمون و ۴ هفته بی‌تمرینی پس از آن معنادار است ( $p = ۰/۰۰۱$ ) اما بین پیش‌آزمون با میزان آن در دوره بی‌تمرینی، تفاوت معنادار مشاهده نشد ( $p = ۰/۸۰۴$ ). در گروه دارو + ورزش بین مراحل اندازه‌گیری (پیش‌آزمون، پس

در حین فعالیت بدنی مرتب با استفاده از دستگاه ضربان سنج پولار ضربان قلب آزمودنی‌ها اندازه‌گیری و کنترل شد تا با جدول ارائه شده مطابقت داشته باشد [۱۴، ۱۵]. جهت حذف تاثیر آخرین جلسه تمرین بر نتایج آزمایشات، ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، خون‌گیری در صبح و ۱۲ ساعت ناشتا توسط متخصص آزمایشگاه انجام شد سپس آزمودنی‌های پژوهش، ۴ هفته بی‌تمرینی را تجربه کردند و مجدداً سطوح سرمی TNF- $\alpha$  در آنان اندازه‌گیری و ثبت شد. علت انتخاب ۴ هفته بی‌تمرینی این بود که یافته‌های پژوهشی نشان می‌دهد ورزش هوازی منجر به کاهش سطوح سایتوکین‌های پیش التهابی می‌شود و بی‌تمرینی به مدت ۲ هفته باعث برگشت اثرات مفید ورزش به حالت اولیه آن می‌شود ولی در طی این ۲ هفته تمام اثرات مفید ورزش از بین نمی‌رود و بی‌تمرینی طولانی مدت و حداقل به مدت ۴ هفته به‌طور کامل اثرات ورزش بر سایتوکین‌ها را از بین می‌برد [۱۳].

## روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

از آزمون شاپیروویلیک برای تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها و برای مقایسه تفاوت میانگین‌های درون گروه‌ها از آزمون آماری تحلیل واریانس با اندازه‌های مکرر تک متغیره و آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. و از آزمون تحلیل واریانس و تست تعقیبی LSD برای مقایسه میانگین بین چهار گروه مورد بررسی، استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها به وسیله نرم افزار



نمودار ۱- مقایسه میزان غلظت سرمی TNF- $\alpha$  در چهار گروه دارو، ورزش، دارو و ورزش و گروه کنترل. داده‌ها بصورت میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد نشان داده شده‌اند.  $p < 0.05$ .\*

## بحث

مهمترین نتیجه پژوهش حاضر این بود که ۱۲ هفته تمرین استقامتی زیربیشینه و همچنین ترکیب همزمان مصرف دارو و ورزش استقامتی (دارو + ورزش) منجر به کاهش غلظت سرمی TNF- $\alpha$  در دختران دارای بلوغ زودرس مرکزی شده و ۴ هفته بی‌تمرینی پس از آن، باعث بازگشت به مقادیر اولیه آن می‌شود. در حالیکه مصرف دارو به تنهایی تغییر معناداری در غلظت سرمی TNF- $\alpha$  ایجاد نکرد. از طرفی در میانگین تغییرات چهار گروه، فقط بین گروه دارو و گروه ورزش تغییر معنادار مشاهده شد.

مطالعه پژوهش‌های انجام شده در خصوص تاثیر ورزش منظم بر سطوح TNF- $\alpha$  نشان‌دهنده‌ی این است که اکثر پژوهش‌ها کاهش غلظت TNF- $\alpha$  را پس از ورزش هوازی گزارش کرده‌اند از جمله نتایج یافته‌های هانگ و همکاران [۱۰] و جورج و همکاران [۸] اما تعداد مقالات بسیار محدودی عدم تغییر سطح سرمی TNF- $\alpha$  را پس از ورزش هوازی گزارش نموده‌اند از جمله نتایج یافته‌های استنولد و همکاران [۱۶] که با تحقیق حاضر همسو نیست. از دلایل احتمالی این ناهمسویی

آزمون و بی‌تمرینی تفاوت معنادار وجود دارد ( $p = 0.001$ ) که این تفاوت مشاهده شده بین میانگین غلظت TNF- $\alpha$  در پیش آزمون و پس آزمون معنادار می‌باشد ( $p = 0.001$ ) و همچنین در پس آزمون و ۴ هفته بی‌تمرینی پس از آن معنادار است ( $p = 0.001$ ) اما بین پیش آزمون با میزان آن در دوره بی‌تمرینی، تفاوت معنادار مشاهده نشد ( $p = 0.119$ ).

در رابطه با تغییرات بین گروهی؛ نتایج آزمون تحلیل واریانس و آزمون تعقیبی LSD نشان داد در میزان غلظت سرمی TNF- $\alpha$  پس از ۱۲ هفته تمرین استقامتی زیربیشینه بین گروه دارو و گروه ورزش تفاوت معناداری وجود دارد ( $F = 2.054$ ,  $p = 0.02$ ) در حالیکه تفاوت مشاهده شده بین سایر گروه‌ها پس از ۱۲ هفته تمرین استقامتی زیربیشینه از نظر آماری معنادار نمی‌باشد ( $p > 0.05$ ). همچنین نتایج آزمون تحلیل واریانس و آزمون تعقیبی LSD نشان داد میزان غلظت سرمی TNF- $\alpha$  پس از ۴ هفته بی‌تمرینی در بین هیچ‌کدام از چهار گروه دارو، ورزش، دارو و ورزش و گروه کنترل تفاوت معناداری ندارد ( $F = 0.88$ ,  $p = 0.46$ ).

می‌توان به تفاوت در شرایط آزمودنی‌ها، جنسیت، سن، نوع برنامه تمرینی و مدت تمرین اشاره نمود. چرا که یافته‌ها حاکی از کاهش سطوح TNF- $\alpha$  پس از ورزش هوازی می‌باشد در حالیکه ورزش قدرتی بر آن بی‌تاثیر بوده است [۱۰] و ورزش سرعتی منجر به افزایش آن می‌شود [۱۲] و همچنین پژوهش‌هایی با مدت تمرین کمتر از ۱۲ هفته (۸ و ۶ هفته) عدم تغییر TNF- $\alpha$  را گزارش نموده‌اند [۱۱].

در ارتباط با مکانیسم کاهش غلظت سرمی TNF- $\alpha$  در جریان ورزش هوازی منظم می‌توان به عواملی چون فعالیت گیرنده‌های بتا آدرنژیک اشاره کرد. فعالیت گیرنده‌های بتا آدرنژیک آدیپوسیت‌ها (سلول‌های چربی)، ترشح سایتوکین‌های پیش التهابی را افزایش می‌دهند و مشخص شده است که تمرینات هوازی بافت چربی و تراکم گیرنده‌های بتا آدرنژیک را کاهش می‌دهد [۱۷]. نتایج مطالعات موجود در زمینه بی‌تمرینی بسیار محدود هستند. دیپمالا و همکاران [۱۳] تحقیقی را بر روی موش‌های مبتلا به فشارخون انجام دادند و تاثیر ۴۲ روز ورزش و ۲ هفته بی‌تمرینی پس از آن را بر مرفولوژی و عملکرد قلب و همچنین سایتوکین‌های پیش التهابی مورد ارزیابی قرار دادند. زی‌کاردی و همکاران [۱۸] پی بردند عدم تعادل بین دریافت و مصرف انرژی که بر اثر بی‌حرکی در دوره بی‌تمرینی صورت می‌گیرد و با چاقی افراد همراه است، سبب افزایش میانجی‌های التهابی و مولکول‌های چسبان بین سلولی می‌شود. یافته‌ی دیگر پژوهش حاضر این بود که مصرف داروی GnRH و انجام توام ۱۲ هفته تمرین استقامتی زیربیشینه باعث کاهش غلظت سرمی TNF- $\alpha$  و ۴ هفته بی‌تمرینی پس از آن، باعث بازگشت غلظت TNF- $\alpha$  به سطوح اولیه آن در دختران دارای بلوغ زودرس مرکزی می‌شود. در این زمینه تاکنون هیچ پژوهشی به تاثیر همزمان دارو و ورزش بر هیچ‌یک از سایتوکین‌های پیش التهابی دختران مبتلا به بلوغ زودرس نپرداخته است. مقادیر کمتر التهاب ناشی از سازگاری با فعالیت ورزشی می‌تواند با اثرهای ضد اکسایشی فعالیت ورزشی ارتباط داشته باشد. شواهد نشان می‌دهد که تمرین هوازی با افزایش فعالیت آنتی اکسیدانی بدن، استرس اکسایشی را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد [۱۸]. تمرینات استقامتی منظم با کاهش تحریک سمپاتیکی و افزایش سایتوکین‌های ضد التهابی، رهایش میانجی‌های التهابی اینترلوکین ۱ بتا و TNF- $\alpha$  از بافت

چربی را مهار می‌کند. همچنین معلوم شده است هنگام فعالیت‌های استقامتی (زیر بیشینه) زمانی که ذخایر کربوهیدرات پائین است، دستگاه غدد درون ریز بدن می‌تواند با افزایش هورمون‌های اپی نفرین، نوراپی نفرین، کورتیزول و هورمون رشد اکسیداسیون چربی‌ها (لیپولیز) را افزایش دهد و به این وسیله نیاز عضلات به انرژی تامین شود. معلوم شده است پس از گذشت ۳۰ تا ۴۵ دقیقه از شروع فعالیت، مقادیر کورتیزول پلاسما به اوج خود می‌رسد و با افزایش فرایند گلوکونئوزن، فراخوان و استفاده از اسیدهای چرب آزاد برای تولید انرژی هنگام فعالیت ورزشی شتاب می‌گیرد [۱۹]. در پژوهش حاضر نیز برنامه تمرین استقامتی با افزایش لیپولیز و کاهش توده چربی و افزایش توده بدون چربی بدن همراه بود. تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد ۱۲ هفته تمرین هوازی موجب کاهش معنادار BMI در مقایسه با پیش‌آزمون بیماران گروه آزمایش (گروه ورزش و گروه ورزش + دارو) به میزان ۱۱/۰۱ درصد شد در حالیکه BMI در گروه دارو ۲/۸۱ درصد افزایش یافت؛ اما این افزایش معنادار نبود. در گروه کنترل نیز تغییر معناداری مشاهده نشد. بنابراین کاهش توده چربی در گروه ورزش و گروه ورزش+دارو می‌تواند سازوکاری برای کاهش سایتوکین‌های پیش التهابی باشد. همچنین نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ۱۲ هفته مصرف داروی GnRH به تنهایی، تاثیری بر غلظت سرمی TNF- $\alpha$  ندارد. براساس بررسی پیشینه تحقیق، به نظر می‌رسد بررسی حاضر اولین پژوهشی می‌باشد که به مطالعه تاثیر مصرف آگونیست GnRH بر سطح سرمی TNF- $\alpha$  در دختران مبتلا به بلوغ زودرس پرداخته است. از علل احتمالی عدم تاثیر آگونیست GnRH بر سطوح TNF- $\alpha$ ، عدم تاثیر مصرف این داروها بر نیمرخ لیپیدی اشاره نمود. همچنین کاهش سنتز کبدی پروتئین را می‌توان به عنوان مکانیزم احتمالی عدم تاثیر این داروها بر سطوح TNF- $\alpha$ ، عنوان کرد [۲۰].

در این پژوهش در مقایسه بین گروهی، سطح سرمی TNF- $\alpha$  در گروه ورزش بعد از ۱۲ هفته تمرین استقامتی زیربیشینه، در مقایسه با گروه دارو، تفاوت معناداری داشت. از دلایل احتمالی معنادار بودن تفاوت بین گروه ورزش و گروه دارو می‌توان به تغییرات وزن و BMI اشاره نمود. پژوهش حاضر با افزایش BMI و وزن در گروه مصرف کننده‌ی داروی GnRH و کاهش معنادار BMI و وزن در گروه ورزش و گروه دارو +

توصیه می‌شود ورزش هوازی منظم به صورت مداوم در دختران دارای بلوغ زودرس مرکزی انجام شود.

پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آینده اثر انواع ورزش‌های هوازی، مقاومتی، سرعتی و ... بر سطوح TNF- $\alpha$  دختران دارای بلوغ زودرس انجام و با یکدیگر مقایسه شود. همچنین از آنجایی که شرایط آب و هوا و تغذیه بر سن شروع بلوغ موثر است، پژوهشی با کنترل تغذیه و مقایسه شرایط آب و هوایی متفاوت می‌تواند بسیار مفید باشد.

## ملاحظات مالی

مقاله حاضر از پایان نامه با عنوان بررسی تاثیر ۱۲ هفته تمرین استقامتی زیربیشینه و بی‌تمرینی بر غلظت سرمی عامل نکرزه کننده آلفا و پروتئین واکنشی C در دختران مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی استخراج شده است و مورد حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه بوعلی سینا همدان می‌باشد.

## تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارد.

## سهم نویسندگان

ع.ح.پ: ایده، طراحی، نظارت بر حسن اجرای مطالعه و نگارش مقاله؛ ا.ش: انجام مطالعه و نگارش مقاله؛ ط.ب: انجام مطالعه و نگارش مقاله.

## فهرست منابع

- [1] Anik A, Cati G, Abaci A, Ece B, Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and growth in girl with idiopathic central precocious puberty. *Indian J Endocrinol Metab* 19 (2015) 267-271.
- [2] Fuqua JS, Treatment and Outcomes of Precocious Puberty: An Update. *J Clin Endocrinol Metab* 98 (2013) 2198-2220.
- [3] Mogensen SS, Aksglaede L, Mounritsen A, Sorensen K, Main KM, Gideon P, Juul A, Diagnostic work-up of 449 consecutive girl who were referred to be evaluated for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Meth* 96 (2011) 1393-1401.
- [4] Moayeri H, Rabani A, Types of precocious puberty and the underlying causes and treatment. *Tehran Univ Med J* 60 (2002) 130-142 [in Persian].

ورزش همراه بود. در حالیکه در میزان BMI گروه کنترل تفاوت معناداری حاصل نشد. همسو با این نتایج، تاسکیلر و همکاران [۲۱] افزایش BMI را پس از درمان با اگونیست GnRH در دختران دارای بلوغ زودرس گزارش نموده‌اند. همچنین پژوهش‌های بسیاری از جمله کلی و همکاران [۱۲] کاهش BMI را پس از ورزش منظم گزارش کرده‌اند. مطالعات نشان داده‌اند بافت چربی یکی از محل‌های مهم ترشح شاخص‌های التهابی و سایتوکین‌ها به شمار می‌رود و چاقی عاملی برای التهاب و ترشح سایتوکین‌های پیش التهابی می‌باشد. بنابراین افزایش وزن و BMI در گروه مصرف کننده دارو و کاهش آن در گروه انجام دهنده تمرینات استقامتی می‌تواند عاملی باشد در توجیه اینکه میزان TNF- $\alpha$  در اثر مصرف داروهای اگونیست GnRH تغییر معناداری ندارد در حالیکه پس از ۱۲ هفته ورزش استقامتی سطوح TNF- $\alpha$  کاهش می‌یابد و همچنین اختلاف بین این دو گروه معنادار باشد.

## نتیجه گیری

با توجه به این یافته‌ها می‌توان نتیجه گرفت فعالیت ورزشی با شدت متوسط که برای مدت طولانی و به‌طور منظم انجام می‌شود، به احتمال زیاد می‌تواند التهاب و شاخص‌های التهابی را در دختران مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی کاهش و بهبود بخشد. علاوه بر این، با توجه به نتایج این پژوهش، بی‌تمرینی منجر به از بین رفتن اثرات مفید ورزش می‌گردد بنابراین

- [5] Harris DA, Vanvliet G, Eglic A, Grumbac MM, Kaplam SL, Styne DM, Vainsele M, Somatomedin-C in normal puberty and in true precocious puberty before and after treatment with a potent luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 61(1985) 152-159.
- [6] Arita K, Ikawa F, Kurisu K, Sumida M, Harada K, Uozumi T, Monden S, Yoshida J, Nishi Y, The relationship between magnetic resonance imaging finding and clinical manifestations of hypothalamic hamartoma. *J Neurosurg* 91 (1999) 212-220.
- [7] Bialecka M, Klodowska-Duda G, Kurzawski M, Slawek J, Gorzkowska A, Opala G, Bialecki P, Sagan L, Drozdziak M, Interleukin-10 and tumor necrosis factor $\alpha$  genopolymorphisms in Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord* 14 (2008) 636-640.
- [8] Jorge ML, de Oliveira VN, Resende NM, Paraiso LF, Calixto A, Diniz AL, Resende ES, Ropelle ER,

- Carvalho JB, Espindola FS, Jorge PT, Geloneze B, The effect of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 60 (2011) 1244-1252.
- [9] Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Wakaume K, Kameda R, Nemoto S, Takahira N, Masuda T, Izumi, Circulating interleukin-18: A specific biomarker for atherosclerosis-prone patients with metabolic syndrome. *Nutr Metab (Lond)* 8 (2011) 3.
- [10] Hong H-R, Jeong J-K, Kong J-Y, Lee S-H, Yang S-H, Ha C-D, Kang H-S, Effect of walking exercise on abdominal fat, insulin resistance and serum cytokines in obese women. *J Exerc Nutrition Biochem* 18 (2014) 277-285.
- [11] Kelly AS, Steinberger J, Olson TP, Dengel DR. In the absence of weight loss, exercise training does not improve adipokines or oxidative stress in overweight children. *Metabolism* 56 (2007) 1005-9 PMID 17570265.
- [12] Scheett TP, Nemet D, Stoppani J, Maresh CM, Newcomb R, Cooper DM, The effect of endurance-type exercise training on growth mediators and inflammatory cytokines in pre-pubertal and early pubertal males. *Pediatr Res* 4 (2002) 491- 497.
- [13] Deepmala Agarwal, D, Dange RB, Vila J, Otamendi AJ, Francis J, Detraining Differentially preserved beneficial effects of exercise on hypertension: effects on blood pressure, cardiac function, brain inflammatory cytokines and oxidative stress. *PLoS One* 7 (2012).
- [14] Patricia CH, Michael YH, Ian YY, Gervais KL, Benedict T, John CK, John T, Chung G, Gerald B, Darren L, Effects of a 12-week Exercise Training Programme on Aerobic Fitness, BodyComposition, Blood Lipids and C-Reactive Protein in Adolescents with Obesity. *Ann Acad Med Singapore* 37 (2008) 286-293.
- [15] Aminilari Z, Daryanoosh F, Kooshki Jahromi M, Mohamadi M, The effect of 12 weeks aerobic exercise on the apelin, omentin and glucose in obese older women with diabetes type 2, *Arak Med Univ J* 17 (2014) 1-10 [in Persian].
- [16] Stensvold D, Slørdahl SA, Wisløff U, Effect of exercise training on inflammation status among people with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 10 (2012) 267-272.
- [17] Madsen EL, Bruun JM, Skogstrand K, Hougaard DM, Christiansen T, Richelsen B, Long term weight loss decreases thenontraditional cardiovascular risk factors interleukin-18 and matrix metalloproteinase-9 in obese subjects. *Metabolism* 58 (2009) 946-953.
- [18] Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Exposito K, Marfella R, Cioffi M, D'Andrea F, Molinari AM, Giugliano D, Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 105 (2002) 804-809.
- [19] Signorelli SS, Mazzarino MC, Di Pino L, Malaponte G, Porto C, Pennisi G, Marchese G, Costa MP, Digrandi D, Celotta G, Virgilio V, High circulating levels of cytokines (IL-6 and TNFalpha), adhesion molecules (VCAM-1 and ICAM-1) and selectins in patients with peripheral arterial disease at rest and after a treadmill test. *Vasc Med* 8 (2003) 15-19.
- [20] Ferreira RA, Vieira CS, Rosa-E-Silva JC, Rosa-e-Silva AC, Nogueira AA, Ferriani RA, Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cardiovascular risk markers in patients with endometriosis: a comparative study with the GnRH analogue, *Contraception* 81 (2010) 117-122.
- [21] Tascilar ME, Bilir P, Akinci A, Kose K, Akcora D, Inceoglu D, Fitöz SO, The effect of gonadotropin-releasing hormone analog treatment (leuprolide) on body fat distribution in idiopathic central precocious puberty. *Turk J Pediatr* 53 (2011) 27-33.



## Research paper

**Effect of 12 weeks submaximal endurance training and detraining and GnRH agonist on serum level of TNF- $\alpha$  in girl with central precocious puberty**

Ali Heidarianpour \*, Elnaz Shokri, Tayebe Baghian

*Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Bu-Ali University, Hamadan, Iran*

Received: 17 April 2017

Accepted: 20 June 2017

**Abstract**

**Background and aim:** The aim of this study was to investigate changes in serum levels of TNF- $\alpha$  after 12 weeks endurance training and GnRH agonist in girl with central precocious puberty.

**Methods:** Twenty-five girls (age 6-8 years) with precocious puberty were randomly divided into three groups (medication, training, medication + training). Ten healthy girls (with no precocious puberty) were also included as control group. At the beginning of the study, blood samples were taken from all subjects and serum level of TNF- $\alpha$  were measured by ELISA technique. The experimental groups then did an aerobic exercise program 3 days/week with 20-75 min per day with 45-75% of maximum heart rate for 12 weeks. The medication groups were also received GnRH agonist during the study, once monthly (1 ml every four weeks) by subcutaneously. TNF- $\alpha$  serum level were measured again at 24 hours after completing the training program and also after 4 weeks of detraining.

**Results:** The Analysis of Variance (ANOVA) with repeated measures analyses showed no significant difference in serum level of TNF- $\alpha$  in medication group before and after treatment ( $p = 0.203$ ). However, in training and training+medication groups a significant decrease in TNF- $\alpha$  level was observed after aerobic exercise ( $p = 0.001$ ). The detraining led to return of TNF- $\alpha$  level to the levels of before training ( $p = 0.001$ ). Further comparison of groups by ANOVA showed a significant difference only between training and medication groups.

**Conclusion:** GnRH alone does not affect TNF- $\alpha$  serum level in girls with precocious puberty. However, aerobic training and also the combination of aerobic training with GnRH decrease TNF- $\alpha$  serum level. The subsequent detraining returns TNF- $\alpha$  serum level to the level of before training. A long time regular and moderate exercise can decrease inflammation indices in girl with precocious puberty.

**Keywords:** Aerobic training, Detraining, GnRH agonist, Precocious puberty, TNF- $\alpha$

**Please cite this article as follows:**

Heidarianpour A, Shokri E, Baghian T, Effect of 12 weeks submaximal endurance training and detraining and GnRH agonist on serum level of TNF- $\alpha$  in girl with central precocious puberty. *Iran J Physiol Pharmacol* 2 (2018) 135-143.