



Review Article

The Effects of Exercise on Inflammation and Oxidative Stress in Vitamin D Deficiency Status Accompanied by Obesity and Overweight: A Review of the Evidence

Masoumeh Habibian (Ph.D)*¹   

¹ Associate Professor, Department of Physical Education and Sports Sciences, Qaemshahar Branch, Islamic Azad University, Qaemshahar, Iran.

Abstract

Vitamin D deficiency affects a broad range of health-related factors. Both obesity and vitamin D deficiency are associated with the development of oxidative stress and systemic inflammation. Inflammation can culminate in decreased vitamin D levels through the induction of oxidative stress. Evidence suggests that exercise may improve vitamin D status. However, the effects of exercise interventions on inflammation and oxidative stress in the coexistence of vitamin D deficiency and obesity/overweight are not well-established. Therefore, this review aimed to evaluate the effects of exercise on inflammation and oxidative stress in vitamin D deficiency status accompanied by obesity/overweight. A search for articles from 2006 to 2023 was conducted in specialized databases of PubMed, Scopus, and state inpatient database (SID). The searched studies were original research articles, reviews, and clinical trials selected using the keywords of vitamin D deficiency, systemic inflammation, oxidative stress, chemokine, exercise, obesity, and overweight. According to the studies, regular exercise can inhibit the vicious cycle of oxidative stress-inflammation in vitamin D deficiency status accompanied by obesity/overweight by negatively regulating some inflammatory factors and chemokines, reducing lipid peroxidation levels, and increasing antioxidant status. Moreover, the increase in 25-hydroxyvitamin D levels resulting from exercise can be considered another mechanism for reducing oxidative stress-inflammation in vitamin D deficiency status accompanied by obesity/overweight.

Keywords: Exercise Training, Inflammation, Lipid Peroxidation, Obesity, Vitamin D Deficiency

*Corresponding Author: Masoumeh Habibian (Ph.D), E-mail: habibian_m@yahoo.com



Received 16 Jan 2024

Final Revised 15 May 2024

Accepted 18 May 2024

Published Online 23 Dec 2024

Cite this article as: Habibian M. [The Effects of Exercise on Inflammation and Oxidative Stress in Vitamin D Deficiency Status Accompanied by Obesity and Overweight: A Review of the Evidence]. J Gorgan Univ Med Sci. 2024; 26(4): 1-12. [Article in Persian]





Introduction

Vitamin D receptors are present throughout the human body, indicating the vitamin's diverse functions. Since the body's vitamin D is mostly the result of endogenous synthesis, it is often considered a hormone rather than a vitamin. Vitamin D deficiency affects numerous physiological systems and a broad range of health-related factors. Vitamin D deficiency is linked to depression and cognitive impairment, and both aging and increased body fat mass enhance the risk of vitamin D deficiency.

The association between vitamin D deficiency and obesity, as well as related diseases, has been confirmed in numerous studies. Obesity can be viewed as a risk factor for vitamin D deficiency status. Evidence suggests that engaging in physical activity (even in the absence of weight loss) may help release vitamin D from adipose tissue, which could improve the health of obese or overweight individuals or those with low circulating vitamin D levels. However, the effects of exercise interventions on inflammation and oxidative stress in the coexistence of vitamin D deficiency and obesity/overweight are not well understood. The present review aims to assess the role of vitamin D deficiency accompanied by obesity/overweight on the inflammatory-oxidative status and to investigate the effects of exercise on 25-hydroxyvitamin D levels and some mediating factors in inflammation and oxidative stress in vitamin D deficiency status accompanied by obesity/overweight.

Methods

In this systematic review, a comprehensive search for articles was conducted in both Persian and English languages from 2006 to 2023 in the specialized databases of PubMed, Scopus, and state inpatient database (SID).

Discussion

Synthesis of Vitamin D Metabolites: Vitamin D is primarily synthesized by the skin. In the epidermis, 7-dehydrocholesterol can be converted to vitamin D3 (cholecalciferol) upon exposure to sunlight. The synthesized vitamin D3 from the skin, as well as dietary or supplemental D2/D3, is catalyzed to 25-hydroxyvitamin D by the 25-hydroxylase enzyme (cytochrome P450 [CYP], CYP2R1, and CYP27A1 enzymes) in the liver. The 25-hydroxyvitamin D binds to the vitamin D binding protein and is transported in the bloodstream. The vitamin D binding protein is primarily synthesized and secreted by the liver.

The 1,25-dihydroxy vitamin D (calcitriol) is the principal and active metabolic form of vitamin D, produced in the kidney. It regulates physiological processes by binding to a vitamin D receptor, typically located in the nucleus of target cells.

Vitamin D Deficiency and Obesity: Obese individuals exhibit lower circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D compared to those with a normal weight.

Previous studies have reported lower vitamin D levels in obese and overweight individuals. With increased deposition of vitamin D in adipose tissue, serum vitamin D concentrations decrease in obesity status. Furthermore, lower concentrations of 25-hydroxyvitamin D have been demonstrated to be associated with a higher body mass index (BMI). These findings highlight a close relationship between vitamin D and adipose tissue, suggesting that obesity is linked to vitamin D deficiency. Additionally, the hepatic synthesis of 25-hydroxyvitamin D may occur in obese individuals more slowly due to hepatic steatosis. One potential explanation is that higher circulating levels of leptin and interleukin-6 (IL-6) (primarily secreted by adipose tissue) may exert inhibitory effects on the synthesis of 25-hydroxyvitamin D through their respective receptors. Conversely, lower levels of 25-hydroxyvitamin D can culminate in increased differentiation of preadipocytes into adipocytes, resulting in increased weight gain in obese individuals. Consequently, this can further contribute to the development of chronic low-grade inflammation and a heightened risk of obesity-related metabolic disorders.

The Effects of Exercise on Vitamin D Status: Over 90% of the vitamin D our bodies need is obtained from sun exposure. However, research indicates that both indoor and outdoor activities positively impact vitamin D status. Endurance exercises can significantly increase serum 25-hydroxyvitamin D levels in individuals with vitamin D deficiency; however, no significant effect on 25-hydroxyvitamin D levels has been observed in individuals with sufficient vitamin D, and this benefit has not been observed in resistance exercises. Physical activity may affect blood 25-hydroxyvitamin D levels by regulating vitamin D metabolites stored in target tissues, and these effects may depend on various factors, such as nutritional status, vitamin D status, type and intensity of exercise, and gender. One study indicated that 8 weeks of Pilates exercises was associated with a 16% increase in 25-hydroxyvitamin D levels in overweight middle-aged men with vitamin D deficiency. Additionally, an increase in 25-hydroxyvitamin D levels has been reported in overweight young women with vitamin D deficiency after 8 weeks of both resistance exercises and high-intensity running intervals or aerobic exercises in overweight diabetic patients. Furthermore, following 12 weeks of moderate-intensity aerobic exercises at 70% of maximum heart rate reserve, 25-hydroxyvitamin D levels increased significantly in postmenopausal women. During physical activity, concurrent with increased blood flow to adipose tissue, levels of lipolytic-stimulating hormones, such as adrenaline, glucagon, and atrial natriuretic peptide, increase, while plasma insulin concentrations decrease, which contributes to a strong increase in lipolysis. These processes culminate in the hydrolysis of triacylglycerol from fat cells by the adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase enzymes. With a two to three-fold increase in adipose tissue

lipolysis induced by exercise in both fasting and non-fasting conditions, vitamin D metabolites may also be released from body fat cells. Additionally, it has been demonstrated that various exercise protocols (high-intensity running intervals, moderate-intensity continuous exercises, and sprint interval exercises) can enhance energy expenditure through post-exercise excessive oxygen consumption. The energy deficit due to exercise has strong effects on endogenous lipid metabolism, increasing triacylglycerol concentrations, and increasing the mobilization and oxidation of plasma fatty acids.

The Effects of Exercise on Oxidative Stress in Vitamin D Deficiency Status Accompanied by Obesity: Oxidative stress refers to an imbalance between oxidative and antioxidant systems, leading to an accumulation of reactive oxygen species (ROS). ROS are small, unstable, and highly reactive molecules that can oxidize proteins, lipids, and DNA. Oxidative stress occurs when the rate of ROS increase exceeds the capacity of antioxidants to neutralize them. Superoxide dismutases (SODs) are a critical antioxidant defense against oxidative stress. SOD analogs have been demonstrated to have anti-obesity effects at the molecular level by influencing metabolic pathways and associated enzymes. Under normal vitamin D status, a significant portion of intracellular related-oxidative stress processes are mitigated. However, at suboptimal levels of 25-hydroxyvitamin D, serum oxidative stress becomes resistant to antioxidant control, culminating in intracellular oxidative damage and accelerated apoptosis. In obesity status, elevated oxidative stress leads to a decrease in vitamin D binding protein and 25-hydroxylase, which can further reduce circulating 25-hydroxyvitamin D levels. Consequently, increasing vitamin D levels may be associated with improved antioxidant capacity.

The Effects of Exercise on Inflammatory Markers in Vitamin D Deficiency Status Accompanied by Obesity: In conditions of overweight and obesity, levels of inflammatory markers increase, which is likely due to increased production of pro-inflammatory cytokines from various tissues/cells, including macrophages in adipose tissue, vascular endothelial cells, and peripheral blood mononuclear cells. Based on the evidence, adipose tissue hypoxia may be a crucial mechanism through which enlarged adipose tissue causes local tissue inflammation and also increases systemic inflammation. Additionally, obesity-induced inflammation is often accompanied by increased oxidative stress. However, an increase in ROS or a decrease in antioxidant capacity, leading to oxidative stress, can disrupt adipose tissue function.

In obesity, vitamin D deficiency and inflammation often occur simultaneously; however, it is unclear whether low concentrations of vitamin D give rise to an exacerbation of the obesity-related inflammatory conditions. Inflammation can lead to increased oxidative catabolism of 25-hydroxyvitamin D through oxidative stress and, in an oxidative environment, disrupt the hepatic biosynthesis of 25-hydroxyvitamin D. Thus, inflammation can be associated with decreased levels of 25-hydroxyvitamin D. Furthermore, vitamin D can mitigate inflammation by improving the antioxidant status.

The Effects of Exercise on Chemokine Markers in Vitamin D Deficiency Status Accompanied by Obesity: Chemokines belong to a family of small cytokines with a molecular weight of 8 to 10 kDa, secreted by immune system cells. These proteins function as chemotactic cytokines, inducing directed migration of leukocytes following interaction with their specific receptors, a process known as chemotaxis. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and eotaxin are among the chemokines with pro-inflammatory properties. MCP-1 is expressed through oxidative stress and nuclear factor kappa B (NF-κB) activation. MCP-1 attracts monocytes to the site of inflammation in diseases. By activating its receptor and signaling pathways that induce cell migration, it plays a role in the progression of various disorders. Obesity is associated with induced hypoxia in white adipose tissue and, consequently, an increase in oxidative stress, resulting in impaired MCP-1 control and, as a result, upregulation of MCP-1. Eotaxin is a secretory product of adipose tissue and its levels increase in obesity. Vitamin D deficiency increases NF-κB expression, leading to increased secretion and release of MCP-1. The active form of vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D) can inhibit the recruitment of monocytes and preadipocytes to adipose tissue by inhibiting MCP-1 production. Vitamin D can also inhibit interleukin-1-beta (IL-1β)-induced eotaxin secretion. IL-1β is a cytokine with a wide range of pro-inflammatory functions involved in the recruitment of inflammatory cells to inflamed tissues, including adhesion to endothelial cells, transendothelial migration, and subsequent chemotactic movement. Therefore, reduced vitamin D levels in obese individuals may be one of the potential mechanisms for increased MCP-1 and eotaxin chemokines, which may be negatively regulated through exercise intervention. Exercise can lead to changes in adipose tissue phenotype by significantly reducing M1 macrophages (promoting inflammation) and increasing M2 macrophages (reducing inflammation and stimulating tissue repair), reducing inflammatory factors, and increasing anti-inflammatory indices as a result of reduced oxidative stress and inflammation.

Conclusion

Various types of exercise may improve vitamin D status through multiple mechanisms, including increased adipose tissue blood flow and levels of lipolytic stimulating factors, decreased plasma insulin, increased fatty acid oxidation and fat lipolysis, and oxidative catabolism of 25-hydroxyvitamin D. Additionally, the increased levels of 25-hydroxyvitamin D resulting from exercise can improve vitamin D status through other mechanisms such as reducing the vicious cycle of inflammation and oxidation in vitamin D deficiency status, due to its anti-inflammatory and antioxidant properties.

Regular physical exercise can improve vitamin D status in obese and overweight individuals.



مروری

اثر تمرینات ورزشی بر التهاب و استرس اکسایشی در وضعیت کمبود ویتامین D همراه با چاقی و اضافه وزن: مروری بر شواهد موجود

دکتر معصومه حبیبیان*^۱

۱ دانشیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد قلمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قلمشهر، ایران.

چکیده

کمبود ویتامین D بر طیف وسیعی از عوامل مرتبط با سلامتی اثرگذار است. هر دو عامل چاقی و کمبود ویتامین D با توسعه استرس اکسایشی و التهاب سیستمیک همراه است. التهاب می‌تواند به واسطه القاء استرس اکسایشی منجر به کاهش سطح ویتامین D شود. بر اساس شواهد، تمرینات ورزشی ممکن است منجر به بهبود وضعیت ویتامین D شود. با این وجود اثر مداخلات تمرینی بر التهاب و استرس اکسایشی در همزمانی دو وضعیت کمبود ویتامین D و چاقی / اضافه وزن به خوبی مشخص نیست. لذا این مطالعه مروری به منظور ارزیابی اثر تمرینات ورزشی بر التهاب و استرس اکسایشی در وضعیت کمبود ویتامین D همراه با چاقی / اضافه وزن انجام شد. مطالعات جستجو شده از نوع مقالات پژوهشی اصیل، مروری و کارآزمایی بالینی بودند. پایگاه‌های تخصصی Scopus، PubMed و SID انجام شد. مقالات جستجو شده از سال‌های ۲۰۰۶ لغایت ۲۰۲۳ در که با استفاده از کلید واژه‌های کمبود ویتامین D، التهاب سیستمیک، استرس اکسایشی، کموکاین، تمرین ورزشی، چاقی و اضافه وزن انتخاب شدند. براساس مطالعات، تمرینات ورزشی منظم می‌تواند به واسطه تنظیم منفی برخی از عوامل التهابی و کموکاین‌ها، کاهش سطح پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش وضعیت آنتی‌اکسیدانی منجر به مهار سیکل معیوب استرس اکسایشی-التهاب در وضعیت کمبود ویتامین D همراه با چاقی / اضافه وزن گردد. همچنین افزایش سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D حاصل از تمرینات ورزشی هم می‌تواند از مکانیسم‌های دیگر کاهش استرس اکسایشی-التهاب در وضعیت کمبود ویتامین D همراه با چاقی / اضافه وزن محسوب شود. **واژه‌های کلیدی:** تمرینات ورزشی، التهاب، پراکسیداسیون لیپیدی، کمبود ویتامین D

* نویسنده مسؤول: دکتر معصومه حبیبیان، پست الکترونیکی: habibian_m@yahoo.com

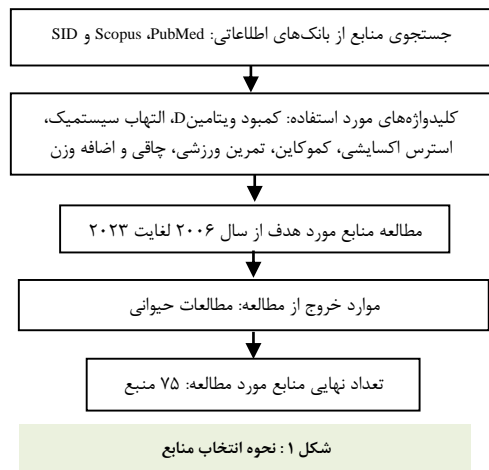
نشانی: قلمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قلمشهر، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، تلفن ۰۱۱-۴۲۱۴۴۵۰۲۵-۳۰

وصول ۱۴۰۲/۱۰/۲۶ اصلاح نهایی ۱۴۰۳/۲/۲۶ پذیرش ۱۴۰۳/۲/۲۹ انتشار ۱۴۰۳/۱۰/۳

مقدمه

است^۱ علاوه بر این، کمبود ویتامین D با افسردگی و اختلال در عملکرد شناختی مرتبط بوده و بالا رفتن سن و افزایش توده چربی بدن سبب افزایش خطر کمبود ویتامین D می‌شود. کمبود خفیف ویتامین D ممکن است علائمی ایجاد نکند؛ اما می‌تواند باعث خستگی و دردهای عمومی شود.^۲ شیوع کمبود ویتامین D در جامعه ایرانی بسیار بالا بوده و زنان و افراد مسن بیشتر در معرض خطر کمبود ویتامین D قرار دارند. همچنین شیوع کمبود این ویتامین در گروه‌های سنی زیر ۲۰ سال ۰/۵۶، ۲۰ تا ۵۰ سال ۰/۷۲ و بالای ۵۰ سال ۰/۶۰ گزارش شده است.^۳ دلایل دریافت کمتر ویتامین D در رژیم غذایی افراد بزرگسال ایرانی دارای کمبود ویتامین D، ممکن است به مصرف کم غذاهایی مانند روغن ماهی، زرده تخم مرغ و انواع خاصی از ماهی‌ها و غذاهای دریایی که منابع ارزشمند ویتامین D هستند؛ مربوط شود.^۴ چاقی به‌عنوان مقدار اضافی چربی بدن تعریف می‌شود و

ویتامین D برای حفظ بافت استخوانی و همچنین هموستاز مواد معدنی کلسیم و فسفر ضروری است. گیرنده‌های این ویتامین در سراسر بدن انسان وجود دارد که نشان‌دهنده عملکرد متعدد آن است. از آنجایی که ویتامین D موجود در بدن، عمدتاً نتیجه سنتز درون‌زا است؛ اغلب به‌عنوان یک هورمون بیشتر از ویتامین در نظر گرفته می‌شود.^۱ کمبود ویتامین D یک مشکل رایج در سراسر جهان محسوب می‌گردد و سطح ویتامین D متأثر از تغییرات فصلی، رژیم غذایی و عادات پوششی است. کمبود ویتامین D بر بسیاری از سیستم‌های فیزیولوژیکی و نیز طیف وسیعی از عوامل مرتبط با سلامت انسان اثرگذار است.^{۲،۳} به‌عنوان مثال کمبود ویتامین D با تعداد زیادی از اختلالات فیزیولوژیکی مانند سندرم متابولیک، سرطان‌ها و بیماری‌های خودایمنی و روان‌پزشکی مرتبط است؛ هرچند نقش کمبود ویتامین D در بسیاری از این شرایط نامشخص



ویتامین D نسبتاً کمیاب هستند. ویتامین D در محصولات حیوانی یافت می‌شود که عمدتاً شامل روغن کبد ماهی، ماهی‌های چرب مانند سالمون، ساردین، شاه‌ماهی و ماهی خال‌مخالی، و زرده تخم‌مرغ است که ویتامین D3 را فراهم می‌کنند. گیاهان و قارچ‌ها منابع ویتامین D2 (Ergocalciferol) هستند. ویتامین D (عمدتاً به عنوان D3) را می‌توان به مقدار کم در شیر غنی شده، مارگارین یا کره، آب پرتقال و نان یا غلات اضافه نمود.^۵

ویتامین D3 سنتز شده از پوست و نیز D2/3 مشتق از غذا یا مکمل توسط آنزیم ۲۵ هیدروکسیلاز (آنزیم‌های سیتوکروم p450 [CYP]، CYP27A1، CYP2R1) در کبد به ۲۵-هیدوکسی ویتامین D کاتالیز می‌شوند. ۲۵-هیدوکسی ویتامین D به پروتئین اتصال‌دهنده ویتامین D متصل و به گردش خون منتقل می‌شود. پروتئین اتصال‌دهنده ویتامین D در درجه اول توسط کبد سنتز و ترشح می‌شود.^{۱۱}

۲۵، ۱-دی هیدروکسی ویتامین D (کلکستریول) شکل اصلی و فعال متابولیک ویتامین D است که در کلیه تولید و در تنظیم فرآیندهای فیزیولوژیکی به واسطه اتصال به یک گیرنده ویتامین D دخالت می‌کند که معمولاً در هسته سلول‌های هدف قرار دارد. سطوح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D فراوان‌ترین و پایدارترین متابولیت ویتامین D گردش خون است که برای ارزیابی وضعیت تغذیه‌ای ویتامین D استفاده می‌شود.^{۱۱} یکی از دلایل استفاده این متابولیت، نیمه‌عمر دو تا سه هفته‌ای آن است که کمیت سرمی آن متأثر از تغییرات گذرا در ویتامین D موجود در رژیم غذایی یا قرار گرفتن در معرض آفتاب حاد نمی‌گردد.^{۱۳} همچنین دارای توانایی اتصال قوی به پروتئین اتصال به ویتامین D است.^{۱۱} بنابراین غلظت کل سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D یعنی مجموع ۲۵-هیدروکسی ویتامین D3 و ۲۵-هیدروکسی ویتامین D2 نشانگر پذیرفته شده برای ارزیابی وضعیت ویتامین D است. زیرا بهترین شاخص منعکس‌کننده وضعیت تامین ویتامین D توسط همه منابع مختلف (سنتز درون‌زا ویتامین D در پوست، رژیم غذایی و مکمل‌ها) و حرکت آن از منابع بافتی است.

نشان‌دهنده یک مشکل بهداشتی مهم در سراسر جهان است. ارتباط بین کمبود ویتامین D با چاقی و همچنین بیماری‌های مرتبط با آن در مطالعات متعدد تایید شده است.^۱ چاقی می‌تواند یک عامل خطرزا برای وضعیت کمبود ویتامین D در نظر گرفته شود. سیاه‌پوستان و آسیایی‌ها در مقایسه با جمعیت عمومی بیشتر در معرض کمبود ویتامین D قرار دارند.^۶ در مطالعات قبلی ارتباط معکوس بین غلظت ۲۵-هیدروکسی ویتامین D گردش و چاقی گزارش شده است.^۸ براساس شواهد، انجام فعالیت ورزشی (حتی در غیاب کاهش وزن)، ممکن است به خارج شدن ویتامین D از بافت چربی کمک کند که این امر می‌تواند به افزایش سلامت افراد چاق و یا دارای اضافه‌وزن با وضعیت پایین ویتامین D گردش کمک نماید.^۹ با این وجود اثر مداخله‌های تمرینی بر التهاب و استرس اکسایشی در همزمانی بروز دو مشکل کمبود ویتامین D و چاقی / اضافه وزن به‌خوبی مشخص نیست. اثر فعالیت ورزشی بر وضعیت التهاب - اکسایشی در شرایط چاقی / اضافه وزن، بدون در نظر گرفتن وضعیت ویتامین D انجام شده^{۱۰} و در مطالعات محدودی به بررسی اثر فعالیت ورزشی در وضعیت ویتامین D و التهاب - اکسایشی در همزمانی بروز دو وضعیت کمبود ویتامین D و چاقی / اضافه وزن پرداخته شده است. لذا در مطالعه مروری حاضر ضمن ارزیابی نقش کمبود ویتامین D همراه با چاقی / اضافه وزن بر وضعیت التهابی - اکسایشی، به مطالعه اثر تمرینات ورزشی بر سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و نیز برخی از عوامل واسطه‌گر در التهاب و استرس اکسایشی در وضعیت کمبود ویتامین D همراه با چاقی / اضافه وزن پرداخته شده است.

روش بررسی

در این مطالعه مروری سیستماتیک، جستجوی مقالات به هر دو زبان فارسی و انگلیسی از سال‌های ۲۰۰۶ تا ۲۰۲۳ میلادی در پایگاه‌های تخصصی PubMed، Scopus و SID انجام شد.

مقالات از نوع پژوهشی اصلی، مروری و کارآزمایی بالینی مرتبط بودند که با استفاده از کلیدواژه‌های کمبود ویتامین D، التهاب سیستمیک، استرس اکسایشی، کموکاین، تمرین ورزشی، چاقی و اضافه وزن انتخاب شدند.

پس از انتخاب مقالات و محدود کردن جستجو به مقالات مرتبط با نقش چاقی و یا کمبود ویتامین D بر شاخص‌های التهابی - اکسایشی و اثر فعالیت‌های ورزشی بر این شاخص‌ها و وضعیت ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و خروج مطالعات حیوانی، تعداد ۷۵ مقاله وارد مطالعه گردید (شکل یک).

سنتز متابولیت‌های ویتامین D

ویتامین D عمدتاً توسط پوست سنتز می‌شود. در اپیدرم، ۷-دهیدروکلسترول می‌تواند با قرار گرفتن در معرض نور خورشید به ویتامین D3 (Cholecalciferol) تبدیل شود.^{۱۱} منابع طبیعی برون‌زا

مهارى بر سنتز ۲۵- هیدروکسی ویتامین D از طریق گیرنده‌های خود داشته باشند.^{۲۱} از سوی دیگر سطح پایین‌تر ۲۵- هیدروکسی ویتامین D می‌تواند با افزایش تمایز پری‌آدیپوسیت‌ها به سلول‌های چربی منجر به افزایش وزن‌گیری در افراد چاق شده که در نتیجه منجر به توسعه بیشتر التهاب مزمن درجه پایین و افزایش خطر اختلالات متابولیکی مرتبط با چاقی گردد.^۱ متابولیت فعال ۱،۲۵-دی هیدروکسی ویتامین D از طریق گیرنده‌های خود در بافت چربی نقش مهمی در عملکرد فیزیولوژیکی از جمله تعدیل التهاب، چربی‌زایی و ترشح چربی در بافت چربی و مهار ترشح کموکاین‌ها و سایتوکاین‌ها در سلول‌های چربی انسان ایفا می‌کند و از رونویسی ژن‌های عوامل پیش‌التهابی از طریق مهار مسیرهای سیگنالینگ مختلف جلوگیری می‌کند.^{۲۲}

اثر تمرینات ورزشی بر وضعیت ویتامین D

بیش از ۹۰ درصد ویتامین D مورد نیاز بدن ما از قرار گرفتن در معرض نور خورشید تامین می‌شود. بنابراین تصور می‌شود مکانیسم اولیه که ورزش می‌تواند به افزایش ویتامین D کمک کند؛ قرارگیری در معرض نور خورشید است. با این حال، تحقیقات نشان می‌دهند که هر دو نوع فعالیت در داخل و خارج از خانه اثر مثبتی بر وضعیت ویتامین D دارند. به‌علاوه خطر بروز رویدادهای قلبی عروقی در افرادی که توصیه‌های فعالیت بدنی را اجرا نموده و سطح بهینه و یا متوسطی از ویتامین D دارند؛ در مقایسه با افراد با کمبود ویتامین D، به‌طور قابل توجهی کمتر بوده است.^{۲۳} ویتامین D در سلامت قلب نقش داشته و با افزایش سطح ویتامین D ظرفیت ورزشی و سلامت قلبی بهبود می‌یابد.^{۲۴، ۲۵} نتایج یک مطالعه مروری نشان داد که ورزش استقامتی می‌تواند به‌طور قابل توجهی سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D را در افراد دارای کمبود ویتامین D افزایش دهد؛ اما اثر قابل توجهی بر سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D افراد دارای ویتامین D کافی ندارد و این مزیت در تمرینات مقاومتی مشاهده نشده است. فعالیت ورزشی ممکن است با تنظیم متابولیت‌های ویتامین D ذخیره شده در بافت‌های هدف، بر سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D خون اثر گذاشته و این اثرات ممکن است به عوامل زیادی مانند وضعیت تغذیه، ویتامین D، نوع و شدت ورزش و جنسیت بستگی داشته باشد.^{۱۱} اسلامی و همکاران^{۱۶} نشان دادند که ۸ هفته تمرینات پیلاتس با افزایش ۱۶ درصدی در سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D مردان میانسال دارای اضافه وزن همراه با کمبود ویتامین D همراه بوده است. همچنین افزایش سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D در زنان جوان دارای اضافه وزن همراه با کمبود ویتامین D پس از ۸ هفته انجام هردو نوع تمرینات مقاومتی^{۱۸} و دویدن تناوبی^{۱۷} با شدت زیاد و یا تمرین هوازی در بیماران دیابتی دارای اضافه وزن^{۲۶} گزارش شده است. همچنین به دنبال ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط

اکثر محققان معتقدند که سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D کمتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر (۵۰ نانومول بر لیتر) به‌عنوان کمبود ویتامین D در نظر گرفته شود و غلظت‌های برابر و یا بالاتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر (برابر و یا بالاتر از ۵۰ نانومول بر لیتر) و یا کمتر از ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر (۷۵ نانومول بر لیتر) به‌عنوان میزان ناکافی ویتامین D و نیز غلظت‌های ۳۰ تا ۵۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر (۷۵ تا ۱۲۵ نانومول بر لیتر) به‌عنوان سطح کافی این ویتامین برای افراد در نظر گرفته شود. علاوه بر این غلظت‌های بالاتر از ۵۰ تا ۶۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر (۱۲۵ تا ۱۵۰ نانومول بر لیتر) به‌عنوان سطح بی‌خطر؛ اما نه هدف و غلظت‌های بالاتر از ۶۰ تا ۱۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر (۱۵۰ تا ۲۵۰ نانومول بر لیتر) منطقه عدم اطمینان با مزایا یا خطرات بالقوه و بالاتر از ۱۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر (۲۵۰ نانومول بر لیتر) سمیت ویتامین D در نظر گرفته می‌شود.^{۱۲}

کمبود ویتامین D و چاقی

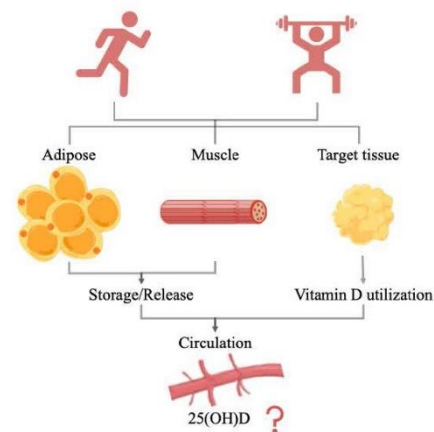
افراد چاق دارای غلظت ۲۵- هیدروکسی ویتامین D گردش خون پایین‌تری نسبت به افراد با وزن نرمال دارند.^{۱۳، ۱۴} بافت چربی شامل سلول‌های ناهمگن از جمله سلول‌های چربی، سلول‌های مختلف ایمنی و پیش‌آدیپوسیت‌ها است. ترکیب سلولی چربی بر التهاب چربی^۹ و ترشح میانجی‌گرهای التهابی اثر گذاشته و سبب التهاب سیستمیک درجه پایین در افراد مبتلا به چاقی می‌گردد.^{۱۵} ویتامین D یک استروئید پروهورمون محلول در چربی است و به‌طور قابل توجهی در بافت چربی تجمع می‌یابد. حتی بدون مصرف مکمل، مقدار ویتامین D در چربی یک بزرگسال معمولی معادل چندین ماه از مصرف روزانه مواد مغذی مرجع است. به‌طور متناقض، علی‌رغم مقادیر زیاد ویتامین D واقع در بافت چربی، افراد چاق اغلب طبق معیارهای وضعیت ویتامین D (غلظت ۲۵ هیدروکسی ویتامین D سرم) دچار کمبود ویتامین D هستند. بنابراین، به‌نظر می‌رسد که ویتامین D می‌تواند به‌طور بالقوه به‌دلیل تحریک لیپولیتیک ناکافی و یا به‌واسطه اختلال عملکردی ناشی از گسترش بافت چربی در آن به‌دام بیفتد.^۸ در مطالعات قلبی سطح پایین‌تر ویتامین D در افراد چاق و دارای اضافه وزنی گزارش شده است.^{۱۹-۱۶} با رسوب بیشتر ویتامین D در بافت چربی، غلظت سرمی ویتامین D در وضعیت چاقی کاهش می‌یابد. همچنین نشان داده شده است که غلظت‌های کمتر از ۲۵-هیدروکسی ویتامین D با شاخص توده بدنی بالاتر مرتبط است. این یافته‌ها رابطه نزدیک بین ویتامین D و بافت چربی را برجسته کرده که نشان می‌دهد چاقی با کمبود ویتامین D مرتبط است.^{۲۰} علاوه بر این، سنتز ۲۵-هیدروکسی ویتامین D توسط کبد ممکن است در افراد چاق به‌دلیل استئاتوز کبدی با سرعت کمتری رخ دهد. یک توضیح احتمالی آن است که سطح بالاتر لپتین و اینترلوکین ۶ در گردش خون (عمدتاً ترشح توسط بافت چربی) ممکن است اثرات

دی هیدروکسی ویتامین D می تواند به گیرنده ویتامین D متصل شده و عملگردهای فیزیولوژیکی را اعمال کند که ممکن است توضیح دهنده چرایی ارتقاء سلامتی در اثر تمرینات ورزشی باشد. از آنجایی که استفاده از ۱، ۲۵-دی هیدروکسی ویتامین D در بافت هدف افزایش می یابد؛ لذا تبدیل ۲۵-هیدروکسی ویتامین D به ۱، ۲۵-دی هیدروکسی ویتامین D افزایش یافته که می تواند منجر به کاهش سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین شود (شکل ۲).^{۱۱} بنابراین، تحقیقات بیشتری در مورد اثرات و مکانیسم های دقیق تر تمرینات ورزشی بر روی سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D مورد نیاز است.

اثر تمرینات ورزشی بر استرس اکسایشی در وضعیت کمبود ویتامین D همراه با چاقی

استرس اکسایشی به عدم تعادل سیستم های اکسایشی و آنتی اکسیدانی اشاره دارد که منجر به افزایش گونه های اکسیژن فعال (Reactive oxygen species: ROS) می شود. ROS مولکول های کوچک ناپایدار و بسیار واکنش پذیری هستند که می توانند پروتئین ها، لیپیدها و DNA را اکسید کنند. استرس اکسایشی زمانی اتفاق می افتد که سرعت افزایش ROS از ظرفیت آنتی اکسیدان ها، برای از بین بردن آنها بیشتر شود.^{۳۵} سوپراکسید دیسموتازها (Superoxide dismutase: SOD) یک دفاع آنتی اکسیدانی بسیار مهم در برابر استرس اکسایشی در بدن محسوب می شوند. آنالوگ های SOD دارای اثرات ضدچاقی در سطح مولکولی با اثر بر مسیرهای متابولیک و آنزیم های مرتبط با آن هستند.^{۳۶} در وضعیت نرمال ویتامین D، بخش مهمی از فرآیندهای مرتبط با استرس اکسایشی درون سلولی تقبیل می یابد. در واقع در سطح پایین تر از حد مطلوب ۲۵-هیدروکسی ویتامین D، استرس اکسایشی سرمی نمی تواند تحت کنترل آنتی اکسیدانی قرار گیرد و این امر منجر به آسیب اکسایشی درون سلولی و افزایش سرعت آپوپتوز می شود.^{۳۷} در شرایط چاقی به علت افزایش استرس اکسایشی، سطح پروتئین اتصال دهنده ویتامین D و نیز آنزیم ۲۵-هیدروکسیلاز کاهش یافته که می تواند منجر به کاهش سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D در خون شود.^{۳۸} بنابراین افزایش سطح ویتامین D می تواند با بهبود آنتی اکسیدانی همراه باشد. به عنوان مثال در یک مطالعه بر روی افراد مسن مبتلا به کمبود ویتامین D مشاهده شده که با افزایش سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D، متعاقب ۱۲ هفته مصرف ویتامین D، فعالیت SOD افزایش یافته است.^{۳۹} این در حالی است که برخی از محققین نشان دادند که انجام هشت هفته تمرینات مقاومتی با نوار الاستیک (با مقاومت کم) در سرعت متوسط تا زیاد، اثری مشابه با مصرف ویتامین D (۵۰۰۰۰ واحد در هر دو هفته) در افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی تام و فعالیت آنزیم های SOD و گلوکوتایون پراکسیداز و نیز کاهش شاخص پراکسیداسیون لیپیدی در مردان سالم با سطح ناکافی ویتامین D داشته است.^{۴۰} علاوه بر این افزایش فعالیت SOD

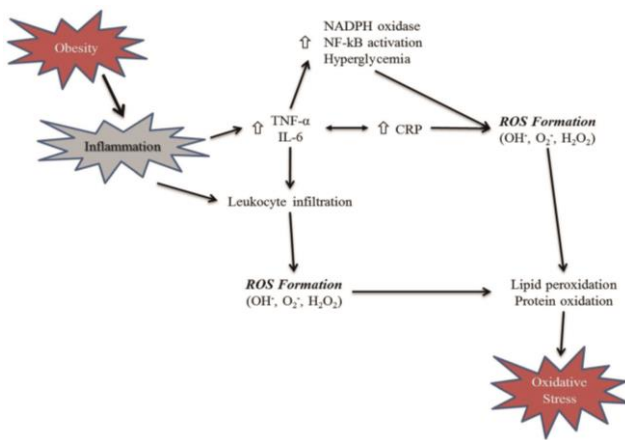
۷۰ درصد ضربان قلب ذخیره، سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D در زنان یائسه افزایش معنی داری یافته است.^{۲۷} در مطالعه ای عدم تغییر در سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D مردان جوان ۱۹ تا ۳۹ ساله دارای کمبود ویتامین D، متعاقب ۱۲ هفته تمرینات مقاومتی گزارش شده است.^{۲۸} در یک مرور سیستماتیک همبستگی مثبت فعالیت بدنی با سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D در گردش گزارش شده است.^{۲۹} در طول فعالیت ورزشی همزمان با افزایش جریان خون در بافت چربی، سطح هورمون های تحریک کننده لیپولیتیک از قبیل آدرنالین، گلوکاکوگون و پپتید ناتوروتیک دهلیری افزایش و نیز غلظت انسولین پلاسما می یابد که به افزایش قوی لیپولیز کمک می کند. این فرآیندها منجر به هیدرولیز تری اسید گلیسرول از سلول های چربی توسط آنزیم های لیپاز تری گلیسرید چربی و لیپاز حساس به هورمون می شود. با افزایش دو تا سه برابری لیپولیز بافت چربی ناشی از فعالیت ورزشی در شرایط ناشتایی و غیرناشتا، متابولیت های ویتامین D نیز ممکن است از سلول های چربی بدن آزاد شوند.^۹ علاوه بر این، نشان داده شده که پروتکل های مختلف ورزشی (تمرینات تناوبی با شدت بالا، تمرینات مداوم با شدت متوسط و تمرینات تناوبی سرعتی) می توانند از طریق مصرف بیش از حد اکسیژن پس از تمرین، باعث افزایش مصرف انرژی شوند.^{۲۹} کمبود انرژی ناشی از ورزش اثرات قوی بر متابولیسم لیپیدی درون زه، افزایش غلظت تری اسید گلیسرول و افزایش در تحرک و اکسیداسیون اسیدهای چرب پلاسما می دارد.^{۱۱} همچنین شواهدی وجود دارد که التهاب می تواند با افزایش کاتابولیسم اکسایشی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D منجر به کاهش سطح آن شود^{۳۰} و فعالیت ورزشی منظم نیز می تواند از طریق کاهش استرس اکسایشی و التهاب منجر به افزایش سطوح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D گردد.^{۳۱-۳۴}



شکل ۲: اثر احتمالی تمرینات ورزشی بر وضعیت ویتامین D^{۱۱}

در وضعیت کمبود ویتامین D، تمرینات ورزشی می تواند سطح mRNA گیرنده ویتامین D را افزایش دهد. در بافت هدف، ۱، ۲۵-

است. با این حال، افزایش ROS و یا کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی منجر به استرس اکسایشی، می‌تواند منجر به اختلال در عملکرد بافت چربی شود (شکل ۳).^{۴۸}



شکل ۳: ارتباط استرس اکسایشی با التهاب در وضعیت چاقی^{۴۸}

در چاقی، کمبود ویتامین D و التهاب اغلب همزمان اتفاق می‌افتند؛^{۱۳} اما پایین بودن غلظت ویتامین D منجر به تشدید شرایط التهاب مرتبط با چاقی مشخص نیست.^{۴۹} التهاب از طریق استرس اکسیداتیو می‌تواند منجر به افزایش کاتابولیسم اکسایشی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D شده و در یک محیط اکسایشی، بیوستز ۲۵- هیدروکسی ویتامین D کبدی را مختل سازد. بنابراین التهاب می‌تواند با کاهش سطح ۲۵- هیدروکسی ویتامین D همراه باشد.^{۳۵} همچنین ویتامین D می‌تواند با بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی، میزان التهاب را کاهش دهد.^{۳۱،۳۲،۴۱،۵۰} ویتامین D به عنوان یک پیام‌رسان شیمیایی عمل می‌کند و در تنظیم رونویسی تقریباً ۳ درصد از ژنوم انسان نقش دارد. اکثر بافت‌ها از جمله بافت چربی زیرجلدی انسان، بافت چربی احشایی، سلول‌های بتا پانکراس و سلول‌های T گیرنده‌هایی برای ویتامین D دارند. بنابراین ویتامین D در بسیاری از عملکردهای بیولوژیکی از جمله تعدیل التهاب نقش مهمی دارد.^{۵۰} ۲۵- هیدروکسی ویتامین D تولیدشده به صورت اتوکراین موضعی، به ژن‌هایی متصل می‌شود که در تنظیم منفی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (Tumor Necrosis Factor Alpha: TNF-α) و تنظیم مثبت سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند اینترلوکین ۱۰ (Interleukin 10: IL-10) نقش دارند.^{۳۰} علاوه بر این پروتئین واکنشی C (C-reactive protein: CRP) به عنوان یک نشانگر برای التهاب سیستمیک، قوی‌ترین عامل مرتبط با اضافه وزن و چاقی شناخته شده است. براساس رویکرد آماری گمان بر این است که این پروتئین به جای علت چاقی، خود می‌تواند نتیجه روند چاقی نیز باشد.^{۵۱} با افزایش هر ۱۰ نانومول در لیتر افزایش در سطح

همراه با افزایش سطح ۲۵- هیدروکسی ویتامین D پس از ۸ هفته تمرین پیلاتس با شدت ۵۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب ذخیره، سه جلسه در هفته در مردان دارای اضافه وزن همراه با کمبود ویتامین D توسط محققین دیگر گزارش شده است.^{۳۰،۴۶} در مطالعاتی دیگر بر روی زنان جوان با کمبود ویتامین D مشاهده شده که کاهش سطح پراکسیداسیون لیپیدی^{۴۱} متعاقب تمرینات تناوبی با شدت زیاد با افزایش فعالیت آنزیمی SOD،^{۴۲} افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام^{۳۲} و سطح ۲۵- هیدروکسی ویتامین D^{۱۷} در زنان جوان دارای اضافه وزن با کمبود ویتامین D همراه بوده است. تمرینات منظم ورزشی نقش مهمی در کاتابولیسم اکسایشی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D، از طریق حذف ROS و در نتیجه کاهش استرس اکسایشی و نیز افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی آنزیمی و غیر آنزیمی اعمال می‌کند.^{۴۳} هر دو فرآیند استرس اکسایشی و التهاب به صورت یک سیکل معیوب همدیگر را تقویت می‌کنند. بنابراین افزایش التهاب با تنظیم مثبت تولید ROS و در نتیجه افزایش استرس اکسایشی همراه است که به نوبه خود منجر به تقویت التهاب می‌شود.^{۴۴} اثر مثبت تمرینات ورزشی بر افزایش فعالیت و یا بیان سیرتوئین ۱ (Sirtuin 1; SIRT1) از دیگر مکانیسم‌های احتمالی ورزش در بازدهی بهتر متابولیسم اکسایشی، افزایش بیوژنز و عملکرد میتوکندری و همچنین حفظ سیستم آنتی‌اکسیدانی عنوان شده است.^{۴۵} SIRT1 می‌تواند ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بافت را از طریق بیان SOD در سلول‌ها افزایش داده و با مهار بیان و فعالیت فاکتور هسته‌ای کاپایی (Nuclear Factor Kappa B: NF-κB) منجر به کاهش عوامل التهابی شود. SIRT-1 به طور آنزیمی سیگنال‌دهی ۱،۲۵- دی‌هیدروکسی ویتامین D₃ را از طریق داستیلاسیون گیرنده ویتامین D تقویت می‌کند.^{۴۶} تمرینات ورزشی منظم می‌تواند کارایی سیستم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی آنزیمی و غیر آنزیمی را در وضعیت چاقی همراه با کمبود ویتامین D تا حد زیادی بهبود بخشد و توانایی بدن را برای حذف پرواکسیدان‌ها از طریق کاهش در عوامل تولیدکننده ROS، کاهش فعالیت NF-κB سلول T انسانی و افزایش فراهمی زیستی نیتریک اکسید تقویت نماید.^{۳۱}

اثر تمرینات ورزشی بر شاخص‌های التهابی در وضعیت کمبود ویتامین D همراه با چاقی

در وضعیت اضافه وزن و چاقی، سطح نشانگرهای التهابی افزایش می‌یابد که احتمالاً به دلیل افزایش تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از چندین بافت/سلول، از جمله ماکروفاژها در بافت چربی، سلول‌های اندوتلیال عروقی و سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی است. بر اساس شواهد هیپوکسی بافت چربی ممکن است مکانیسم مهمی باشد که از طریق آن بافت چربی بزرگ شده باعث التهاب بافت موضعی و نیز سبب افزایش التهاب سیستمیک شود.^{۴۷} علاوه بر این، التهاب ناشی از چاقی اغلب با افزایش استرس اکسایشی همراه

نموده تا مهاجرت هدایت شده لکوسیت‌ها را پس از تعامل با گیرنده‌های مربوط به خود القاء کنند؛ فرآیندی که کموتاکسی نامیده می‌شود. براساس ساختار، کموکاین‌ها را می‌توان به چهار گروه بسیار حفاظت شده CC، CXC، C و CX3C طبقه‌بندی کرد. بیش از ۵۰ کموکاین شناسایی شده است. پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیت-۱ (Monocyte Chemoattractant Protein-1: MCP-1) و ائوتاکسین از جمله کموکاین‌هایی با خواص پیش‌التهابی هستند. MCP-1 به‌واسطه استرس اکسیداتیو و فعال‌سازی NF- κ B بیان می‌شود. MCP-1 باعث جذب مونوسیت به محل التهاب در بیماری‌ها می‌شود. با فعال کردن گیرنده خود و مسیرهای سیگنال‌دهی که باعث مهاجرت سلول‌ها می‌شود؛ در پیشرفت اختلالات مختلف نقش دارد.^{۵۸} التهاب سیستمیک مزمن درجه پایین در افراد دارای اضافه‌وزن و چاق بالا بوده که می‌تواند به‌طور بالقوه باعث آزادسازی یا تولید پروسایتوکاین‌های التهابی و کموکاین‌ها، آدیپوکاین‌ها و لیپیدها و در نهایت منجر به بروز انواع بیماری‌های متابولیکی و قلبی عروقی شود.^{۵۹} در مطالعات سطح بالاتر MCP-1 پلاسمایی در کودکان و بزرگسالان^{۶۰ و ۶۱} و نیز زنان چاق^{۵۹} در مقایسه با افراد نرمال و نیز مقادیر بالاتر ائوتاکسین در افراد چاق و یا دارای اضافه‌وزن^{۶۲ و ۶۳} گزارش شده است. چاقی با القاء هیپوکسی در بافت چربی سفید و در نتیجه افزایش همزمان استرس اکسیداتیو همراه است که منتج به اختلال در کنترل MCP-1 و در نتیجه تنظیم مثبت MCP-1 می‌شود.^{۶۳} ائوتاکسین یک محصول ترشحی از بافت چربی است و سطح آن در چاقی افزایش می‌یابد.^{۶۴} محققین نشان داده‌اند که مصرف مکمل ویتامین D با کاهش سطوح ائوتاکسین^{۴۲ و ۶۵} و MCP-1^{۳۱ و ۶۶} در افراد چاق و دارای اضافه‌وزن با کمبود ویتامین D همراه بوده است. این در حالی است که اثر فعالیت‌های مختلف ورزشی بر کاهش سطح ائوتاکسین و MCP-1 در افراد دارای اضافه‌وزن با کمبود ویتامین D^{۳۱ و ۴۲} و یا بدون بررسی وضعیت ویتامین D^{۶۷-۷۱} مشاهده شده است. کمبود ویتامین D بیان NF- κ B را افزایش داده که منجر به ترشح بیشتر و آزادسازی MCP-1 می‌گردد.^{۷۲} شکل فعال ویتامین D (۱،۲۵-دی هیدروکسی ویتامین D) می‌تواند با مهار تولید MCP-1 از فراخوانی مونوسیت‌ها و پری‌آدیپوسیت‌ها چربی جلوگیری کند.^{۷۳} همچنین ویتامین D قادر به مهار ترشح ائوتاکسین ناشی از IL-1 β است. IL-1 β یک سایتوکین با طیف وسیعی از عملکردهای پیش‌التهابی است که در جذب سلول‌های التهابی به بافت‌های ملتهب از جمله چسبندگی به سلول‌های اندوتلیال، مهاجرت ترانس اندوتلیال و متعاقب آن حرکت کموتاکتیکی دخالت دارد.^{۷۴} بنابراین کاهش سطح ویتامین D در افراد چاق ممکن است یکی از مکانیسم‌های احتمالی افزایش کموکاین‌های MCP-1 و ائوتاکسین محسوب شود که ممکن است به‌واسطه مداخله تمرینات ورزشی تنظیم منفی شود.

۲۵-هیدروکسی ویتامین D در افراد چاق، سطح سرمی CRP ۲/۳ درصد کاهش می‌یابد.^{۵۲} افزون بر این ارتباط منفی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D سرمی با CRP در افراد چاق گزارش شده است.^{۵۲ و ۵۳} در مطالعات قبلی مشاهده شد که هر دو مداخله تمرینات ورزشی و مصرف مکمل ویتامین D با اثری مشابه در کاهش سطح اینترلوکین ۶ (Interleukin 6: IL-6) و CRP در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک با کمبود ویتامین D^{۵۴} و یا کاهش سطح hs-CRP^{۳۴} و TNF- α و افزایش IL-10^{۳۳} در مردان دارای اضافه‌وزن با کمبود ویتامین D همراه بوده است. علاوه بر این، در یک مطالعه کارآزمایی دیگر انجام شده بر روی زنان دارای اضافه‌وزن و کمبود ویتامین D مشاهده شد که هر دو مداخله تمرین مقاومتی و مصرف ویتامین D با افزایش IL-10^{۵۵} و سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D^{۱۸} همراه بوده است. به‌نظر می‌رسد که تمرینات ورزشی می‌تواند مشابه با مکمل ویتامین D، به کاهش التهاب در وضعیت کمبود ویتامین D همراه با چاقی، کمک کند. علاوه بر این تمرینات ورزشی ممکن است از طریق کاهش در تولید سایتوکین‌ها از بافت چربی، عضلات و سلول‌های تک‌هسته‌ای و یا به‌طور غیرمستقیم با افزایش حساسیت به انسولین، افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بدن، بهبود عملکرد اندوتلیال و کاهش در وزن و چربی بدن، منجر به کاهش عوامل التهابی شود.^{۵۴} IL-6 یک محرک قوی ترشح CRP از کبد است و مشاهده شده که انجام فعالیت ورزشی با شدت متوسط می‌تواند سطح CRP و IL-6 را در شرایط چاقی کاهش دهد.^{۵۶} همچنین فعالیت ورزشی می‌تواند به‌واسطه افزایش عوامل ضدالتهابی مانند IL-10 و IL-1ra منجر به مهار سنتز TNF- α شود.^{۵۷} از طرفی متابولیت فعال ۲۵-هیدوکسی ویتامین D هم بر سیستم ایمنی ذاتی و هم بر سیستم ایمنی تطبیقی اثر گذاشته و می‌تواند پاسخ التهابی سلول T کمکی ۱ (Th1) / Th17 را در پروفایل التهابی کمتر Treg / Th2 تغییر دهد. از این‌رو افزایش ۲۵-هیدوکسی ویتامین D حاصل از تمرینات ورزشی هم می‌تواند از مکانیسم‌های دیگر کاهش چرخه معیوب التهابی - اکسایشی در وضعیت کمبود ویتامین D به‌واسطه خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی خود محسوب شود. پیش از این مشاهده شده سطح بالاتر ۲۵-هیدوکسی ویتامین D با کاهش غلظت نشانگرهای التهابی مرتبط است. این نشان می‌دهد که ۱،۲۵-دی هیدوکسی ویتامین D تولید شده به صورت اتوکترین موضعی، می‌تواند به ژن‌های تنظیم‌کننده مثبت سایتوکاین‌های ضدالتهابی، متصل شده و در نتیجه به کاهش التهاب منجر شود.^{۳۰}

اثر تمرینات ورزشی بر شاخص‌های کموکاینی در وضعیت کمبود ویتامین D همراه با چاقی

کموکاین‌ها متعلق به خانواده‌ای از سایتوکاین‌های کوچک با جرم ۸ تا ۱۰ کیلو دالتون هستند که توسط سلول‌های سیستم ایمنی ترشح می‌شوند. این پروتئین‌ها به‌عنوان سایتوکاین‌های کموتاکتیکی عمل

چربی و سطح عوامل تحریک کننده لیپولیتیک، کاهش انسولین پلاسمایی، افزایش در اکسیداسیون اسیدهای چرب و لیپولیز چربی و کاتابولیسم اکسایشی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D منجر به بهبود وضعیت ویتامین D شود. به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی منظم می‌تواند با مهار سیکل معیوب استرس-التهاب در وضعیت کمبود ویتامین D همراه با چاقی از طریق تنظیم منفی عوامل التهابی IL-6، CRP، TNF- α ، مهار کموکاین‌های MCP-1 و ائوتاکسین، افزایش شاخص ضدالتهابی IL-10 و نیز کاهش سطح پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش در فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی SOD و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام، منجر به افزایش سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D در وضعیت کمبود ویتامین D همراه با چاقی گردد. همچنین افزایش سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D حاصل از تمرینات ورزشی می‌تواند از مکانیسم‌های دیگر کاهش چرخه معیوب التهابی - اکسایشی در وضعیت کمبود ویتامین D، به واسطه خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی خود و در نتیجه کمک به بهبود ویتامین D محسوب شود. با این وجود تحقیقات بیشتری در مورد اثر تمرینات ورزشی بر سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D در وضعیت کمبود ویتامین D همراه با چاقی مورد نیاز است.

References

- Vranić L, Mikolašević I, Milić S. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina (Kaunas)*. 2019 Aug;55(9):541. doi: 10.3390/medicina55090541.
- Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2008 Jun;168(12):1340-49. doi: 10.1001/archinte.168.12.1340.
- Semba RD, Houston DK, Bandinelli S, Sun K, Cherubini A, Cappola AR, et al. Relationship of 25-hydroxyvitamin D with all-cause and cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Feb;64(2):203-209. doi: 10.1038/ejcn.2009.140.
- Galesanu C, Mocanu V. Vitamin D deficiency and the clinical consequences. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2015 Apr-Jun;119(2):310-18.
- Vatandost S, Jahani M, Afshari A, Amiri MR, Heidari Moghadam R, Mohammadi Y. Prevalence of vitamin D deficiency in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Health*. 2018 Dec;24(4):269-78. doi: 10.1177/0260106018802968.
- Tabrizi R, Moosazadeh M, Akbari M, Dabbaghmanesh MH, Mohamadkhani M, Asemi Z, et al. High Prevalence of Vitamin D Deficiency among Iranian Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Med Sci*. 2018 Mar;43(2):125-39.
- Daniel D, Hardigan P, Bray N, Penzell D, Savu C. The incidence of vitamin D deficiency in the obese: a retrospective chart review. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2015 Feb;5(1):26069. doi: 10.3402/jchimp.v5.26069.
- Bennour I, Haroun N, Sicard F, Mounien L, Landrier JF. Vitamin D and Obesity/Adiposity-A Brief Overview of Recent

تمرینات ورزشی می‌تواند منجر به تغییر در فنوتیپ بافت چربی از طریق کاهش قابل توجه ماکروفاژهای M1 (تشدید کننده التهاب) و افزایش ماکروفاژهای M2 (کاهنده التهاب و تحریک کننده ترمیم بافتی)، کاهش عوامل التهابی، افزایش شاخص‌های ضدالتهابی^{۷۵} در نتیجه کاهش استرس اکسایشی^{۴۱،۴۰} و التهاب شود.

نتیجه‌گیری

کمبود ویتامین D در شرایط چاقی و اضافه وزن بسیار رایج و با بروز بیماری‌های مختلف همراه است. در افراد چاق و یا دارای اضافه‌وزن، میزان بالای چربی بدن به‌عنوان یک منبع قوی برای انباشت ویتامین D عمل می‌کند و با افزایش جذب ویتامین D از فراهمی زیستی آن می‌کاهد. همچنین متابولیت فعال ویتامین D از طریق گیرنده‌های خود در بافت چربی نقش مهمی در عملکردهای فیزیولوژیکی از جمله تعدیل التهاب، چربی‌زایی و ترشح چربی در بافت چربی و مهار ترشح کموکاین‌ها و سایتوکاین‌ها در سلول‌های چربی ایفا می‌کند و از رونویسی ژن‌های عوامل پیش‌التهابی از طریق مهار مسیرهای سیگنالینگ مختلف جلوگیری می‌کند. التهاب سیستمیک ناشی از چاقی و یا اضافه وزن می‌تواند از طریق استرس اکسیداتیو منجر به کاتابولیسم اکسایشی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D شود. براساس شواهد انواع تمرینات ورزشی مزمن ممکن است از طریق مکانیسم‌های مختلف از جمله افزایش در جریان خون بافت

- Studies. *Nutrients*. 2022 May;14(10):2049. doi: 10.3390/nu14102049.
- Hengist A, Perkin O, Gonzalez JT, Betts JA, Hewison M, Manolopoulos KN, et al. Mobilising vitamin D from adipose tissue: The potential impact of exercise. *Nutr Bull*. 2019 Mar;44(1):25-35. doi: 10.1111/nbu.12369.
- Wang S, Zhou H, Zhao C, He H. Effect of Exercise Training on Body Composition and Inflammatory Cytokine Levels in Overweight and Obese Individuals: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2022 Jun;13:921085. doi: 10.3389/fimmu.2022.921085.
- Zhang J, Cao ZB. Exercise: A Possibly Effective Way to Improve Vitamin D Nutritional Status. *Nutrients*. 2022 Jun;14(13):2652. doi: 10.3390/nu14132652.
- Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu CC, Mokhort T, et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients*. 2022 Apr;14(7):1483. doi: 10.3390/nu14071483.
- Vimaleswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001383. doi: 10.1371/journal.pmed.1001383.
- Walsh JS, Evans AL, Bowles S, Naylor KE, Jones KS, Schoenmakers I, et al. Free 25-hydroxyvitamin D is low in obesity, but there are no adverse associations with bone health. *Am J Clin Nutr*. 2016 Jun;103(6):1465-71. doi: 10.3945/ajcn.115.120139.
- Trim W, Turner JE, Thompson D. Parallels in Immunometabolic Adipose Tissue Dysfunction with Ageing and

- Obesity. *Front Immunol.* 2018 Feb;9:169. doi: 10.3389/fimmu.2018.00169.
16. Eslami Vasmaleii F, Habibiyan M, Moosavi SJ. [The effectiveness of vitamin D supplementation with Pilates Training on vitamin D status in overweight men. A clinical trial study]. *MJMS.* 2021;23(5):17-28. [Article in Persian]
 17. Jafari Dolatabadi M, Habibiyan M. [Investigation of the Changes in Sirtuin 1 Following a Course of High-Intensity Interval Running Exercise with Vitamin D Intake in Young Women with Vitamin D Deficiency]. *Iranian J Nutr Sci Food Technol.* 2023;18(3):31-38. [Article in Persian]
 18. Akbari R, Jafari Chashmy A, Habibiyan M. [The effect of eight weeks of high-intensity interval resistance training on serotonin 1 and 25-hydroxyvitamin D levels in overweight women with vitamin D deficiency]. *Daneshvar Medicine.* 2022;30(4):74-83. doi: 10.22070/daneshmed.2022.16123.1203.
 19. Hjinajaf S, Mohammadi F, Azizi M. [Effect of Aerobic Interval Exercise Training on Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D and Indices Anthropometry in Overweight and Obesity Patients]. *Jundishapur Scientific Medical Journal.* 2018;17(1):37-48. doi: 10.22118/jsmj.2018.59633. [Article in Persian]
 20. Hyppönen E, Boucher BJ. Adiposity, vitamin D requirements, and clinical implications for obesity-related metabolic abnormalities. *Nutr Rev.* 2018 Sep;76(9):678-92. doi: 10.1093/nutrit/nuy034.
 21. Ding C, Parameswaran V, Blizzard L, Burgess J, Jones G. Not a simple fat-soluble vitamin: Changes in serum 25-(OH)D levels are predicted by adiposity and adipocytokines in older adults. *J Intern Med.* 2010 Nov;268(5):501-10. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02267.x.
 22. Mutt SJ, Hyppönen E, Saarnio J, Järvelin MR, Herzig KH. Vitamin D and adipose tissue-more than storage. *Front Physiol.* 2014 Jun;5:228. doi: 10.3389/fphys.2014.00228.
 23. Chin K, Zhao D, Tibuakuu M, Martin SS, Ndumele CE, Florido R, et al. Physical Activity, Vitamin D, and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Whites and Blacks: The ARIC Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Apr;102(4):1227-36. doi: 10.1210/jc.2016-3743.
 24. Marawan A, Kurbanova N, Qayyum R. Association between serum vitamin D levels and cardiorespiratory fitness in the adult population of the USA. *Eur J Prev Cardiol.* 2019 May;26(7):750-55. doi: 10.1177/2047487318807279.
 25. Chomistek AK, Chiuvè SE, Jensen MK, Cook NR, Rimm EB. Vigorous physical activity, mediating biomarkers, and risk of myocardial infarction. *Med Sci Sports Exerc.* 2011 Oct;43(10):1884-90. doi: 10.1249/MSS.0b013e31821b4d0a.
 26. Moosavi J, Habibiyan M, Farzanegi P. [The effect of regular aerobic exercise on plasma levels of 25-hydroxy vitamin D and insulin resistance in hypertensive postmenopausal women with type 2 diabetes]. *RJMS* 2016;22(141):80-90. [Article in Persian]
 27. Malandish A, Tartibian B, Sheikhlou Z, Afsargharehbagh R, Rahmati M. The effects of short-term moderate intensity aerobic exercise and long-term detraining on electrocardiogram indices and cardiac biomarkers in postmenopausal women. *J Electrocardiol.* 2020 May-Jun;60:15-22. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2020.03.004.
 28. Sun X, Ma XK, Zhang L, Cao ZB. Effects of resistance training on serum 25(OH) D concentrations in young men: a randomized controlled trial. *Nutr Metab (Lond).* 2020; 17:59. doi: 10.1186/s12986-020-00480-w.
 29. Panissa VLG, Fukuda DH, Staibano V, Marques M, Franchini E. Magnitude and duration of excess of post-exercise oxygen consumption between high-intensity interval and moderate-intensity continuous exercise: A systematic review. *Obes Rev.* 2021 Jan;22(1):e13099. doi: 10.1111/obr.13099.
 30. Cannell JJ, Grant WB, Holick MF. Vitamin D and inflammation. *Dermatoendocrinol.* 2015 Jan;6(1):e983401. doi: 10.4161/19381980.2014.983401.
 31. Sadeghi Shirsavar H, Habibiyan M, Farajtabar Behrestaq S. [Effect of One Course of Pilates Training with Vitamin D Supplement on Monocyte Chemoattractant Protein-1 Level and Superoxide Dismutase Activity in Overweight Men: A Clinical Trial Study]. *J Gorgan Univ Med Sci.* 2022;24(1):10-18. [Article in Persian]
 32. Nosrati A, Askari B, Habibiyan M. [The effect of two month high-intensity interval training and vitamin D supplementation on the blood levels of homocysteine and total antioxidant capacity in overweight women with vitamin D deficiency. A clinical trial study]. *Fez Med Sci J.* 2023;27(1):67-75. doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.1.67. [Article in Persian]
 33. Khodadoust M, Habibiyan M. [Investigating the Changes of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-10 After 8 Weeks of Regular Pilates Exercise and Vitamin D Intake in Overweight Men: A Randomized Clinical Trial]. *J Arak Uni Med Sci.* 2020;23(6):888-901. doi: 10.32598/jams.23.6.3537.5. [Article in Persian]
 34. Ebrahemi Rokni F, Habibiyan M, Farajtabar Behrestaq S. [The Effectiveness of Pilates Training and Vitamin D Intake on the hs-CRP and TSH in Overweight Men]. *Journal of Inflammatory Diseases.* 2021; 25(1):31-38. [Article in Persian]
 35. Li J, Liu S, Cui Y. Oxidative and Antioxidative Stress Linked Biomarkers in Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2020; Article ID: 4759451. doi: 10.1155/2020/4759451.
 36. Simioni C, Zauli G, Martelli AM, Vitale M, Sacchetti G, Gonelli A, et al. Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. *Oncotarget.* 2018 Mar;9(24):17181-98. doi: 10.18632/oncotarget.24729.
 37. Alatawi FS, Faridi UA, Alatawi MS. Effect of treatment with vitamin D plus calcium on oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Saudi Pharm J.* 2018 Dec;26(8):1208-13. doi: 10.1016/j.jsps.2018.07.012.
 38. Jain SK, Parsanathan R, Achari AE, Kanikarla-Marie P, Bocchini JA Jr. Glutathione Stimulates Vitamin D Regulatory and Glucose-Metabolism Genes, Lowers Oxidative Stress and Inflammation, and Increases 25-Hydroxy-Vitamin D Levels in Blood: A Novel Approach to Treat 25-Hydroxyvitamin D Deficiency. *Antioxid Redox Signal.* 2018 Dec;29(17):1792-807. doi: 10.1089/ars.2017.7462.
 39. Azimzadeh MJ, Shidfar F, Jazayerie S, Hosseinif AF, Ranjbaran F. Effect of vitamin D supplementation on klotho protein, antioxidant status and nitric oxide in the elderly: A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *European Journal of Integrative Medicine.* 2020 Apr;35:101089. doi: 10.1016/j.eujim.2020.101089.
 40. Kalvandi F, Azarbayjani MA, Azizbeigi R, Azizbeigi K. Elastic resistance training is more effective than vitamin D3 supplementation in reducing oxidative stress and strengthen antioxidant enzymes in healthy men. *Eur J Clin Nutr.* 2022 Apr;76(4):610-15. doi: 10.1038/s41430-021-01000-6.
 41. Keshvari R, Habibiyan M, Askari B. [The Effect of High-Intensity Interval Training with Vitamin D Intake on Interleukin-10 and Lipid Peroxidation Levels in Overweight Women with Low Vitamin D Status: A Randomized Clinical Trial]. *RJMS.* 2023;30(3):36-47. [Article in Persian]
 42. Akbari R, Jafari Chashmy A, Habibiyan M. [The Effect of Sports Activity and Vitamin D Intake on Serum Eutoxin-I and Superoxide Dismutase Levels in Overweight Women with

- Vitamin D Deficiency: A Clinical Trial Study]. North Khorasan University of Medical Sciences. 2023;15(1):34-42. doi: 10.32592/nkums.15.1.34. [Article in Persian]
43. Ye Y, Lin H, Wan M, Qiu P, Xia R, He J, et al. The Effects of Aerobic Exercise on Oxidative Stress in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol.* 2021 Oct;12:701151. doi: 10.3389/fphys.2021.701151.
44. Mattson MP. Roles of the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal in obesity, the metabolic syndrome, and associated vascular and neurodegenerative disorders. *Exp Gerontol.* 2009 Oct;44(10):625-33. doi: 10.1016/j.exger.2009.07.003.
45. Migliaccio S, Di Nisio A, Mele C, Scappaticcio L, Savastano S, Colao A. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? *Int J Obes Suppl.* 2019 Apr;9(1):20-31. doi: 10.1038/s41367-019-0010-8.
46. Sabir MS, Khan Z, Hu C, Galligan MA, Dussik CM, Mallick S, et al. SIRT1 enzymatically potentiates 1,25-dihydroxyvitamin D3 signaling via vitamin D receptor deacetylation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017 Sep;172:117-29. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.06.010.
47. You T, Arsenis NC, Disanzo BL, Lamonte MJ. Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity : current evidence and potential mechanisms. *Sports Med.* 2013 Apr;43(4):243-56. doi: 10.1007/s40279-013-0023-3.
48. Huang CJ, McAllister MJ, Slusher AL, Webb HE, Mock JT, Acevedo EO. Obesity-Related Oxidative Stress: the Impact of Physical Activity and Diet Manipulation. *Sports Med Open.* 2015;1(1):32. doi: 10.1186/s40798-015-0031-y.
49. Palaniswamy S, Gill D, De Silva NM, Lowry E, Jokelainen J, Karhu T, et al. Could vitamin D reduce obesity-associated inflammation? Observational and Mendelian randomization study. *Am J Clin Nutr.* 2020 May;111(5):1036-47. doi: 10.1093/ajcn/nqaa056.
50. Krajewska M, Witkowska-Sędek E, Rumińska M, Stelmaszczyk-Emmel A, Sobol M, Majcher A, et al. Vitamin D Effects on Selected Anti-Inflammatory and Pro-Inflammatory Markers of Obesity-Related Chronic Inflammation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jun;13:920340. doi: 10.3389/fendo.2022.920340.
51. Timpson NJ, Nordestgaard BG, Harbord RM, Zacho J, Frayling TM, Tybjaerg-Hansen A, et al. C-reactive protein levels and body mass index: elucidating direction of causation through reciprocal Mendelian randomization. *Int J Obes (Lond).* 2011 Feb;35(2):300-308. doi: 10.1038/ijo.2010.137.
52. Rafiq R, El Haddaoui H, de Mutsert R, Rosendaal FR, Hiemstra PS, Cobbaert CM, et al. Adiposity is a confounding factor which largely explains the association of serum vitamin D concentrations with C-reactive protein, leptin and adiponectin. *Cytokine.* 2020 Jul;131:155104. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155104.
53. Amirkhizi F, Pishdadian A, Asghari S, Hamed-Shahraki S. Vitamin D status is favorably associated with the cardiovascular risk factors in adults with obesity. *Clin Nutr ESPEN.* 2021 Dec;46:232-39. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.10.003.
54. Nazarabadi PN, Etemad Z, Hoseini R, Moradi F. Anti-Inflammatory Effects of a Period of Aerobic Training and Vitamin D Supplementation in Postmenopausal Women with Metabolic Syndrome. *Int J Prev Med.* 2022 Apr;13:60. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_312_20.
55. Akbari R, Jafari Chashmi A, Habibian M. [The Effect of High Intensity Interval Resistance Training and Vitamin D Supplementation on Sirtuin1 and Interleukin-10 levels in Overweight Women with Low Vitamin D Status]. *Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences.* 2023;66(2):178-88. doi: 10.22038/mjms.2022.65428.3842. [Article in Persian]
56. Vella CA, Taylor K, Drummer D. High-intensity interval and moderate-intensity continuous training elicit similar enjoyment and adherence levels in overweight and obese adults. *Eur J Sport Sci.* 2017 Oct;17(9):1203-11. doi: 10.1080/17461391.2017.1359679.
57. Pedersen BK. Muscles and their myokines. *J Exp Biol.* 2011 Jan;214(Pt 2):337-46. doi: 10.1242/jeb.048074.
58. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol.* 2021 Dec;101(Pt B):107598. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107598.
59. Harakeh S, Kalamegam G, Pushparaj PN, Al-Hejin A, Alfadul SM, Al Amri T, et al. Chemokines and their association with body mass index among healthy Saudis. *Saudi J Biol Sci.* 2020 Jan;27(1):6-11. doi: 10.1016/j.sjbs.2019.03.006.
60. Breslin WL, Johnston CA, Strohacker K, Carpenter KC, Davidson TR, Moreno JP, et al. Obese Mexican American children have elevated MCP-1, TNF- α , monocyte concentration, and dyslipidemia. *Pediatrics.* 2012 May;129(5):e1180-6. doi: 10.1542/peds.2011-2477.
61. Kim CS, Park HS, Kawada T, Kim JH, Lim D, Hubbard NE, et al. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes (Lond).* 2006 Sep;30(9):1347-55. doi: 10.1038/sj.ijo.0803259.
62. Hashimoto I, Wada J, Hida A, Baba M, Miyatake N, Eguchi J, et al. Elevated serum monocyte chemoattractant protein-4 and chronic inflammation in overweight subjects. *Obesity (Silver Spring).* 2006 May;14(5):799-811. doi: 10.1038/oby.2006.93.
63. Vasudevan AR, Wu H, Xydakis AM, Jones PH, Smith EO, Sweeney JF, et al. Eotaxin and obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jan;91(1):256-61. doi: 10.1210/jc.2005-1280.
64. Goltz A, Janowitz D, Hannemann A, Nauck M, Hoffmann J, Seyfart T, et al. Association of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Vitamin D with Depression and Obesity: A Population-Based Study. *Neuropsychobiology.* 2017;76(4):171-81. doi: 10.1159/000489864.
65. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stöcklin E, Sidelnikov E, Willett WC, Edel JO, et al. Oral supplementation with 25(OH)D3 versus vitamin D3: effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure, and markers of innate immunity. *J Bone Miner Res.* 2012 Jan;27(1):160-69. doi: 10.1002/jbmr.551.
66. Lotfi-Dizaji L, Mahboob S, Aliashrafi S, Vaghef-Mehrabany E, Ebrahimi-Mameghani M, Morovati A. Effect of vitamin D supplementation along with weight loss diet on meta-inflammation and fat mass in obese subjects with vitamin D deficiency: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019 Jan;90(1):94-101. doi: 10.1111/cen.13861.
67. Cho SY, Roh HT. Effects of aerobic exercise training on peripheral brain-derived neurotrophic factor and eotaxin-1 levels in obese young men. *J Phys Ther Sci.* 2016 Apr;28(4):1355-58. doi: 10.1589/jpts.28.1355.
68. Fekri Kourabaslou V, Motamedi P, Amani Shalamzari S. [The effect of six weeks of interval resistance training on eotaxin and brain-derived neurotrophic factor serum levels in overweight young men]. *Research in Sport Medicine and Technology.* 2018;16(15):23-34. [Article in Persian]
69. Roh HT, Cho SY, So WY. A Cross-Sectional Study Evaluating the Effects of Resistance Exercise on Inflammation and Neurotrophic Factors in Elderly Women with Obesity. *J Clin*

- Med. 2020 Mar;9(3):842. doi: 10.3390/jcm9030842.
70. Habibian M, Farzanegi P, Sadat Tabar Bisheh SM. [The Combined Effects of Pilates Training and Apium Graveolens Seed Supplement on the Levels of Inflammatory Monocyte Chemoattractant Protein -1 and C-Reactive Protein in Sedentary Women]. *J Arak Uni Med Sci.* 2015;18(9):39-48. [Article in Persian]
71. Dehghankar L, Gholami M, Ghazalian F. [Effects of 8 weeks combined training along with Zataria Multiflora supplement ingestion on serum levels of MCP-1 and insulin resistance in overweight men]. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport.* 2020;8(16):34-46. doi: 10.22077/jpsbs.2019.1956.1450. [Article in Persian]
72. Rai V, Agrawal DK. Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017 Dec;46(4):1039-59. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.009.
73. Gao D, Trayhurn P, Bing C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the cytokine-induced secretion of MCP-1 and reduces monocyte recruitment by human preadipocytes. *Int J Obes (Lond).* 2013 Mar;37(3):357-65. doi: 10.1038/ijo.2012.53.
74. Wang LF, Chien CY, Tai CF, Chiang FY, Chen JY. Vitamin D decreases the secretion of eotaxin and RANTES in nasal polyp fibroblasts derived from Taiwanese patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015 Feb;31(2):63-69. doi: 10.1016/j.kjms.2014.11.011.
75. Dieli-Conwright CM, Parmentier JH, Sami N, Lee K, Spicer D, Mack WJ, et al. Adipose tissue inflammation in breast cancer survivors: effects of a 16-week combined aerobic and resistance exercise training intervention. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Feb;168(1):147-57. doi: 10.1007/s10549-017-4576-y.