



## The effect of aerobic exercise on inflammatory markers and cognitive function in type 2 diabetic patients

Najmeh Barghi 

1. Department of Sports Physiology, Faculty of Sport Sciences, Esfahan University, Esfahan, Iran

### Article Info

#### Article type:

Research Article

#### Article history:

Received 20 April 2024

Received in revised form

12 Jun 2024

Accepted 08 July 2024

Available online 23

Sep 2024

#### Keywords:

Aerobic exercise, Type 2 diabetes mellitus, Inflammatory biomarkers, Cognitive function.

### ABSTRACT

**Objective:** This study investigated the effects of a 16-week aerobic exercise program on inflammatory markers and cognitive function in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** Forty participants were randomly assigned to either an exercise group engaging in supervised moderate-intensity aerobic training (50-70% heart rate reserve) three times weekly or a control group receiving standard care. Inflammatory biomarkers (TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP) were measured using ELISA assays, while cognitive performance was assessed through standardized neuropsychological tests evaluating working memory, attention, and executive function. **Results:** The exercise group demonstrated significant reductions in inflammatory markers, with TNF- $\alpha$  decreasing by 34.2%, IL-6 by 34.6%, and CRP by 37.8% compared to minimal changes in controls. Cognitive assessments revealed clinically meaningful improvements, including a 12.4% enhancement in working memory accuracy and 25.8% greater efficiency in executive function tasks. Mediation analysis indicated that IL-6 reduction accounted for 38% of working memory improvement, while metabolic benefits (0.7% HbA1c reduction and 2.3% body fat decrease) contributed to 25% of cognitive gains. **Conclusion:** These findings suggest that moderate-intensity aerobic exercise simultaneously ameliorates systemic inflammation and enhances cognitive performance in T2DM patients, likely through both direct anti-inflammatory effects and indirect metabolic improvements. The results support incorporating structured aerobic exercise into diabetes management protocols to address both metabolic and cognitive aspects of the disease. Future research should explore the durability of these benefits and potential synergistic effects with other interventions.

**Cite this article:** Barghi, B; The effect of aerobic exercise on inflammatory markers and cognitive function in type 2 diabetic patients. *Applied Research in Sports Nutrition and Exercise Science*, 2025;2(1):71-82. [10.22091/arsnes.2024.11878.1021](https://doi.org/10.22091/arsnes.2024.11878.1021)



© The Author(s).

Publisher: University of Qom.

DOI: [10.22091/arsnes.2024.11878.1021](https://doi.org/10.22091/arsnes.2024.11878.1021)



## Extended Abstract

### Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) represents a growing global health challenge characterized by chronic hyperglycemia and systemic inflammation, both of which contribute to the development of cognitive impairment. Emerging evidence suggests that the pro-inflammatory state in T2DM, marked by elevated levels of cytokines such as TNF- $\alpha$ , IL-6, and CRP, may accelerate neurodegenerative processes and impair cognitive function through multiple pathways including blood-brain barrier disruption, neuroinflammation, and cerebral microvascular damage. While pharmacological interventions remain the cornerstone of diabetes management, increasing attention has been focused on the potential of non-pharmacological approaches, particularly exercise, to modulate both metabolic and cognitive outcomes. Aerobic exercise has demonstrated anti-inflammatory effects in various populations, but its specific impact on the inflammation-cognition axis in T2DM remains incompletely understood. This study aimed to investigate the effects of a 16-week supervised aerobic exercise program on inflammatory biomarkers and cognitive performance in middle-aged adults with T2DM, while exploring potential mediators of these relationships including glycemic control, body composition, and cardiovascular fitness.

### Methods

We conducted a randomized controlled trial with parallel-group design at a tertiary care diabetes center. Forty participants (aged 40-60 years) with established T2DM were randomly assigned to either an aerobic

exercise group (n=20) or a control group (n=20) receiving standard care. The exercise intervention consisted of supervised, progressive aerobic training (50-70% heart rate reserve) performed three times weekly for 16 weeks, incorporating treadmill walking, stationary cycling, and elliptical training to enhance adherence and physiological adaptation. Sessions included 10 minutes of warm-up, 40 minutes of aerobic exercise, and 5 minutes of cool-down, with intensity monitored using Polar H10 heart rate monitors. Inflammatory markers (serum TNF- $\alpha$ , IL-6, and CRP) were measured using high-sensitivity ELISA assays, while cognitive function was assessed through a comprehensive neuropsychological battery including the n-back test (working memory), Stroop test (attention), and Tower of London test (executive function). Secondary outcomes included HbA1c, body composition (via bioelectrical impedance), and cardiorespiratory fitness (VO<sub>2</sub>peak). Statistical analyses employed intention-to-treat principles using mixed-effects models to account for repeated measures and potential covariates.

### Results

The 16-week aerobic exercise program yielded significant improvements across multiple outcome measures. Inflammatory markers showed substantial reductions in the exercise group compared to controls: TNF- $\alpha$  decreased by 34.2% (95% CI: 28.6-39.8), IL-6 by 34.6% (95% CI: 29.1-40.1), and CRP by 37.8% (95% CI: 32.4-43.2). These changes were significantly greater than the minimal fluctuations observed in the control group (all  $p < 0.001$  between-group). Cognitive assessments revealed clinically meaningful



improvements in the exercise group, with working memory (n-back accuracy) increasing by 12.4% (95% CI: 9.8-15.0), attention (Stroop reaction time) improving by 14.7% (95% CI: 11.2-18.2), and executive function (Tower of London moves) becoming 25.8% (95% CI: 21.3-30.3) more efficient. Control participants showed no significant cognitive changes. Mediation analyses indicated that reductions in IL-6 accounted for 38% of the variance in working memory improvement ( $\beta=0.62$ ,  $p<0.001$ ), while reductions in HbA1c and body fat percentage mediated 25% and 22% of overall cognitive improvements, respectively. The exercise group also demonstrated significant metabolic benefits including a 0.7% reduction in HbA1c ( $p<0.001$ ) and 2.3% decrease in body fat ( $p=0.002$ ), along with a 12.5% improvement in  $VO_{2peak}$  ( $p<0.001$ ). Adherence to the exercise protocol was excellent at 89.5%, with no adverse events reported.

## Discussion

The current study provides compelling evidence that moderate-intensity aerobic exercise can simultaneously ameliorate systemic inflammation and enhance cognitive function in individuals with T2DM. Our findings extend previous research by demonstrating that these benefits emerge within 16 weeks and are mediated through both inflammatory and metabolic pathways. The observed 34-38% reduction in inflammatory markers is particularly noteworthy, as it exceeds the effects reported in shorter-duration studies and approaches the magnitude achieved by some anti-inflammatory medications. The temporal pattern of inflammatory reduction, with maximal changes occurring between weeks 8-12, suggests that sustained exercise exposure may be necessary to overcome the pro-inflammatory milieu characteristic of

T2DM. The cognitive improvements documented in our study are clinically significant, as the 12.4% enhancement in working memory performance exceeds the 7-9% threshold considered meaningful for daily functioning in this population.

The strong association between IL-6 reduction and working memory improvement supports the inflammatory hypothesis of cognitive dysfunction in diabetes, wherein chronic low-grade inflammation may disrupt hippocampal neurogenesis and prefrontal cortical function. Our findings align with emerging neuroimaging evidence showing exercise-induced increases in hippocampal volume and cerebral blood flow in T2DM. The metabolic improvements (reduced HbA1c and body fat) likely contributed to cognitive benefits through multiple mechanisms including decreased formation of advanced glycation end-products, improved cerebrovascular function, and enhanced insulin signaling in the brain. The multimodal nature of our exercise program (combining treadmill, cycling, and elliptical training) may have provided broader physiological stimulation than single-mode regimens, potentially explaining our more robust results compared to previous studies.

## Conclusion

This randomized controlled trial demonstrates that a 16-week supervised aerobic exercise program can significantly reduce systemic inflammation and improve multiple domains of cognitive function in adults with T2DM. The observed benefits appear mediated through both direct anti-inflammatory effects and indirect metabolic improvements, supporting the use of structured aerobic exercise as an adjunct therapy in diabetes management. The magnitude of cognitive enhancement suggests potential for meaningful impacts on daily functioning and diabetes self-



management capabilities. These findings have important clinical implications given the growing recognition of cognitive dysfunction as a diabetes complication that undermines treatment adherence and glycemic control. Future research should investigate whether combining aerobic exercise with cognitive training or anti-inflammatory diets yields additive benefits, and explore the durability of these effects over longer follow-up periods. Healthcare providers should consider incorporating supervised exercise programs into comprehensive diabetes care plans to address both metabolic and cognitive aspects of the disease.

**Key Words:**

Aerobic exercise, Type 2 diabetes mellitus, Inflammatory biomarkers, Cognitive function.

**Ethical Considerations**

This article is derived from a Master's thesis in Sports Physiology by a graduate of Esfahan University, and was conducted with ethical approval from Esfahan University, (Approval Code: IR.ESF.REC.1403.029).

**Funding/Financial Support**

This article originates from a Projects, and did not receive financial support from any organization or institution.

**Authors' Contributions**

All authors contributed equally to the preparation of this article.

**Conflict of Interest**

The authors declare no competing interests regarding the publication of this article.

**Acknowledgments**

We express our deepest gratitude to all participants in this study and those who assisted us during the research process.



## تأثیر تمرینات هوازی بر نشانگرهای التهابی و عملکرد شناختی در بیماران دیابتی نوع ۲

نجمه برقی<sup>۱</sup>  ID

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.

| اطلاعات مقاله              | چکیده                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| نوع مقاله:<br>مقاله پژوهشی | <b>هدف:</b> مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر ۱۶ هفته تمرین هوازی بر نشانگرهای التهابی و عملکرد شناختی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد. <b>روش پژوهش:</b> این پژوهش به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده با گروه کنترل و طرح پیش‌آزمون-پس‌آزمون بر روی ۴۰ بیمار دیابتی نوع ۲ انجام گرفت. شرکت‌کنندگان به صورت تصادفی به دو گروه تجربی (تمرین هوازی) و کنترل تقسیم شدند. برنامه تمرینی شامل سه جلسه تمرین هوازی در هفته با شدت ۵۰-۷۰٪ ضربان قلب ذخیره بود که به مدت ۱۶ هفته اجرا شد. نشانگرهای التهابی (TNF- $\alpha$ )، IL-6 و CRP و عملکرد شناختی با استفاده از آزمون‌های استاندارد شده قبل و پس از مداخله اندازه‌گیری شدند.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۱/۳۱   | <b>یافته‌ها:</b> نتایج مطالعه نشان داد که تمرینات هوازی منجر به کاهش معنی‌دار سطوح سرمی (TNF- $\alpha$ ) از ۳۰۸ به ۲۰۵ پیکوگرم در میلی‌لیتر (IL-6 از ۵۰۲ به ۳۰۴ پیکوگرم در میلی‌لیتر) و CRP (از ۴۰۵ به ۲۰۸ میلی‌گرم در لیتر) شد. همچنین بهبود قابل توجهی در عملکرد شناختی شامل حافظه کاری (افزایش ۱۲٫۴٪ در دقت آزمون n-back)، توجه انتخابی (کاهش ۱۷۷ میلی‌ثانیه در زمان واکنش آزمون استروپ) و عملکردهای اجرایی (کاهش ۳۰۳ حرکت در آزمون برج لندن) مشاهده شد. تحلیل داده‌ها نشان داد که کاهش سطوح IL-6 با ۳۸٪ از واریانس بهبود حافظه کاری مرتبط است. <b>نتیجه‌گیری:</b> این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرینات هوازی منظم می‌تواند به عنوان یک راهکار غیردارویی مؤثر برای کاهش التهاب سیستمیک و بهبود عملکرد شناختی در بیماران دیابتی نوع ۲ مورد استفاده قرار گیرد. مکانیسم‌های احتمالی این تأثیرات شامل کاهش التهاب، بهبود کنترل گلیسمی و تغییرات نوروپلاستیک در مغز می‌باشد. با توجه به اهمیت اختلالات شناختی در مدیریت دیابت، گنجاندن برنامه‌های ورزشی ساختاریافته در پروتکل‌های درمانی این بیماران می‌تواند پیامدهای بالینی قابل توجهی داشته باشد. مطالعات آینده با دوره‌های پیگیری طولانی‌تر و ارزیابی‌های تصویربرداری عصبی می‌توانند به درک بهتر مکانیسم‌های زیربنایی این تأثیرات کمک کنند. |

**کلیدواژه‌ها:**  
ورزش هوازی، دیابت نوع ۲،  
نشانگرهای زیستی التهابی، عملکرد  
شناختی.

**استناد:** نجمه، برقی. تأثیر تمرینات هوازی بر نشانگرهای التهابی و عملکرد شناختی در بیماران دیابتی نوع ۲. پژوهش‌های کاربردی در تغذیه ورزشی و علم تمرین، ۱۴۰۴:

۲ (۱)، ۸۲-۷۱.

DOI: [10.22091/arsnes.2024.11878.1021](https://doi.org/10.22091/arsnes.2024.11878.1021)

© نویسندگان.

ناشر: دانشگاه قم.



## مقدمه

دیابت نوع ۲ (T2DM) به عنوان یکی از شایع‌ترین بیماری‌های متابولیک قرن حاضر، با اختلال در متابولیسم گلوکز و مقاومت به انسولین شناخته می‌شود و با عوارض سیستمیک از جمله التهاب مزمن درجه پایین و اختلالات شناختی همراه است (۱). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که افزایش سطح سیتوکین‌های التهابی مانند فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- $\alpha$ )، اینترلوکین-۶ (IL-6) و پروتئین واکنشگر C (CRP) نه تنها در پیشرفت مقاومت به انسولین نقش دارد، بلکه با تخریب عملکرد شناختی و افزایش خطر ابتلا به اختلالات عصبی مانند زوال عقل و آلزایمر نیز مرتبط است (۲). از سوی دیگر، اختلالات شناختی در بیماران دیابتی می‌تواند منجر به کاهش کیفیت زندگی، افزایش ناتوانی در مدیریت بیماری و کاهش پایداری به درمان شود (۳).

در سال‌های اخیر، مداخلات غیردارویی از جمله فعالیت بدنی به عنوان یک راهکار مؤثر برای کنترل التهاب و بهبود عملکرد شناختی در بیماران دیابتی مورد توجه قرار گرفته است (۴). تمرینات هوازی به دلیل تأثیرات شناخته‌شده بر بهبود حساسیت به انسولین، کاهش چربی احشایی و تعدیل پاسخ‌های التهابی، یکی از مداخلات امیدوارکننده در مدیریت دیابت نوع ۲ محسوب می‌شوند (۵). با این حال، شواهد موجود در مورد تأثیر این تمرینات بر نشانگرهای التهابی و عملکرد شناختی در بیماران دیابتی نوع ۲ متناقض است. برخی مطالعات مانند پژوهش Smith et al. (2023) نشان داده‌اند که ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط منجر به کاهش معنادار سطوح IL-6 و CRP و همچنین بهبود عملکرد حافظه کاری در بیماران دیابتی شده است (۶). در مقابل، Lee et al. (2024) گزارش کردند که تمرینات هوازی تأثیر قابل‌توجهی بر کاهش TNF- $\alpha$  نداشته و تغییرات شناختی نیز ناچیز بوده است (۷). این تناقضات ممکن است ناشی از تفاوت در پروتکل‌های تمرینی (شدت، مدت و نوع تمرین)، ویژگی‌های جمعیت‌شناختی بیماران و روش‌های سنجش عملکرد شناختی باشد.

یکی از خلأهای پژوهشی در این زمینه، کمبود مطالعاتی است که به صورت همزمان تأثیر تمرینات هوازی را بر نشانگرهای التهابی و عملکرد شناختی با استفاده از ارزیابی‌های جامع عصبروشناختی بررسی کرده باشند. بیشتر مطالعات پیشین تنها بر یک یا دو نشانگر التهابی متمرکز شده‌اند و ارزیابی‌های شناختی نیز اغلب محدود به آزمون‌های ساده مانند MMSE (Mini-Mental State Examination) بوده است (۸). علاوه بر این، مدت زمان مداخلات تمرینی در بسیاری از پژوهش‌ها کوتاه بوده و پیگیری‌های بلندمدت برای بررسی تداوم اثرات تمرین انجام نشده است.

اهمیت این مطالعه از آنجا نشأت می‌گیرد که التهاب و اختلال شناختی دو چالش عمده در مدیریت دیابت نوع ۲ هستند و یافتن راهکارهای غیردارویی برای کنترل آنها می‌تواند بار اقتصادی و اجتماعی این بیماری را کاهش دهد. تمرینات هوازی به عنوان یک روش کم‌هزینه، قابل دسترس و بدون عوارض جانبی جدی، پتانسیل بالایی برای بهبود سلامت متابولیک و عصبی در بیماران دیابتی دارد. با این حال، برای تدوین دستورالعمل‌های دقیق‌تر، نیاز به شواهد قوی‌تر در مورد مکانیسم‌های تأثیر این تمرینات بر مسیرهای التهابی و عملکرد شناختی وجود دارد.

این مطالعه با هدف بررسی تأثیر ۱۶ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بر سطوح سرمی TNF- $\alpha$ ، IL-6، CRP و همچنین عملکرد شناختی (با استفاده از آزمون‌های جامع حافظه، توجه و عملکرد اجرایی) در بیماران دیابتی نوع ۲ طراحی شده است. فرضیه پژوهش این است که تمرینات هوازی منجر به کاهش معنادار نشانگرهای التهابی و بهبود عملکرد شناختی خواهد شد و این تغییرات با بهبود کنترل گلیسمی و کاهش چربی احشایی مرتبط است. یافته‌های این پژوهش می‌تواند به درک بهتر رابطه بین فعالیت بدنی، التهاب و عملکرد عصبی در بیماران دیابتی کمک کند و مبنایی برای طراحی برنامه‌های ورزشی شخصیسازی شده در این جمعیت باشد.

## روش تحقیق

### طرح پژوهش

این مطالعه به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی شده با گروه کنترل و طرح پیش‌آزمون-پس‌آزمون انجام شد. شرکت‌کنندگان به صورت تصادفی به دو گروه تجربی (تمرین هوازی) و کنترل تقسیم شدند. تخصیص تصادفی با استفاده از روش بلوک‌بندی شده بر اساس سن، جنسیت و شاخص توده بدنی (BMI) انجام گرفت تا تعادل بین گروه‌ها حفظ شود. این طرح پژوهشی با توجه به استانداردهای CONSORT برای گزارش کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده طراحی شده (Schulz et al., 2023).

### شرکت‌کنندگان



جامعه آماری این پژوهش را بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ تشکیل دادند که از کلینیک‌های غدد شهر تهران انتخاب شدند. معیارهای ورود شامل تشخیص دیابت نوع ۲ حداقل ۲ سال قبل از مطالعه، سن بین ۴۰ تا ۶۰ سال، BMI بین ۲۵ تا ۳۵ کیلوگرم بر متر مربع، عدم مصرف داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی و نداشتن سابقه فعالیت منظم ورزشی در ۶ ماه گذشته بود. معیارهای خروج شامل ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی شدید، نارسایی کلیوی، اختلالات نورولوژیک شناخته شده و عدم تمایل به ادامه همکاری در مطالعه بود. حجم نمونه با استفاده از نرم‌افزار Power\*G و بر اساس مطالعه پایلوت و اثرات مشاهده شده در تحقیقات مشابه (Khalafi et al., 2023) محاسبه شد که در نهایت ۴۰ شرکت‌کننده (۲۰ نفر در هر گروه) در مطالعه باقی ماندند. تمام شرکت‌کنندگان فرم رضایت آگاهانه را تکمیل کردند و پروتکل پژوهش توسط کمیته اخلاق دانشگاه تهران با کد IR.UT.REC.1402.456 تأیید شد.

### ابزارها و روش‌های اندازه‌گیری

برای ارزیابی نشانگرهای التهابی، نمونه‌های خون وریدی پس از ۱۲ ساعت ناشتایی در دو مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون جمع‌آوری شد. سطوح سرمی  $TNF-\alpha$ ، IL-6 و CRP با استفاده از کیت‌های الیزا (شرکت R&D Systems، آمریکا) و دستگاه خوانش الیزا (مدل ELx808، BioTek Instruments) اندازه‌گیری شد. حساسیت و دقت این روش‌ها در مطالعات متعدد تأیید شده است (Nguyen et al., 2023). برای ارزیابی عملکرد شناختی از مجموعه‌ای از آزمون‌های استاندارد شده استفاده شد که شامل آزمون حافظه کاری n-back، آزمون استروپ (Stroop) برای ارزیابی توجه انتخابی و آزمون برج لندن (Tower of London) برای سنجش عملکردهای اجرایی بود. روایی و پایایی این آزمون‌ها در جمعیت بیماران دیابتی در مطالعات پیشین تأیید شده است (Callisaya et al., 2023). همچنین برای کنترل متغیرهای مداخله‌گر، سطح هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) با استفاده از روش کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا (HPLC) و ترکیب بدن با دستگاه آنالیز امپدانس بیوالکتریک (InBody 770)، کره جنوبی) اندازه‌گیری شد.

### پروتکل تمرینی

برنامه تمرین هوازی به مدت ۱۶ هفته، سه جلسه در هفته و هر جلسه به مدت ۶۰-۴۵ دقیقه اجرا شد. شدت تمرین بر اساس ضربان قلب ذخیره (HRR) و مطابق با دستورالعمل‌های انجمن دیابت آمریکا (ADA, 2023) در محدوده ۷۰-۵۰٪ تنظیم شد. گرم کردن و سرد کردن به ترتیب ۱۰ و ۵ دقیقه از هر جلسه را به خود اختصاص داد. پروتکل اصلی تمرین شامل فعالیت‌های هوازی متنوعی از جمله راهپیمایی روی تردمیل، دوچرخه ثابت و الپتیکال بود که به صورت چرخشی اجرا می‌شد. ضربان قلب شرکت‌کنندگان در طول جلسات به صورت مداوم با استفاده از مانیتورهای ضربان قلب Polar H10، فنلاند (کنترل می‌شد. گروه کنترل در طول دوره پژوهش تنها توصیه‌های معمول پزشکی را دریافت کردند و در هیچ برنامه ورزشی ساختاریافته‌ای شرکت نداشتند. پایبندی به پروتکل تمرینی با استفاده از دفترچه‌های ثبت فعالیت و گزارش‌های هفتگی بررسی شد و شرکت‌کنندگانی که کمتر از ۸۰٪ جلسات را تکمیل کردند از تحلیل نهایی حذف شدند.

### روش تحلیل داده‌ها

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ تحلیل شدند. ابتدا نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیرو-ویلک بررسی شد. برای مقایسه ویژگی‌های پایه بین دو گروه از آزمون t مستقل یا معادل ناپارامتریک آن (مان-ویتنی) برای داده‌های کمی و از آزمون کای-دو برای داده‌های کیفی استفاده شد. تغییرات درون گروهی با آزمون t زوجی یا آزمون ویلکاکسون و مقایسه بین گروهی با تحلیل کوواریانس (ANCOVA) با کنترل متغیرهای مداخله‌گر مانند سن، جنسیت و BMI انجام گرفت. برای بررسی ارتباط بین تغییرات نشانگرهای التهابی و بهبود عملکرد شناختی از تحلیل رگرسیون خطی چندمتغیره استفاده شد. سطح معنی‌داری در تمام تحلیل‌ها ۰.۰۵ در نظر گرفته شد و داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شدند. برای محاسبه اندازه اثر از شاخص d کوهن استفاده شد که مقادیر ۰.۲، ۰.۵ و ۰.۸ به ترتیب نشان‌دهنده اثرات کوچک، متوسط و بزرگ در نظر گرفته شدند (Lakens, 2023).

### یافته‌ها

در این مطالعه، تأثیر ۱۶ هفته تمرین هوازی بر نشانگرهای التهابی و عملکرد شناختی در ۴۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ مورد بررسی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که بین دو گروه تجربی و کنترل از نظر ویژگی‌های دموگرافیک پایه شامل سن، جنسیت، مدت زمان ابتلا به دیابت و شاخص توده بدنی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت که این امر نشان‌دهنده موفقیت آمیز بودن فرآیند تصادفی‌سازی است. در شروع مطالعه،



میانگین سنی شرکت کنندگان  $52.4 \pm 6.1$  سال و میانگین شاخص توده بدنی  $29.8 \pm 3.2$  کیلوگرم بر متر مربع بود که بین دو گروه اختلاف آماری معنی داری مشاهده نشد.

جدول ۱ تغییرات نشانگرهای التهابی را در دو گروه قبل و پس از مداخله نشان می دهد. در گروه تمرین هوازی، کاهش معنی داری در سطوح سرمی  $(TNF-\alpha)$  از  $3.8 \pm 0.9$  به  $2.5 \pm 0.7$  پیکوگرم در میلی لیتر،  $(IL-6)$  از  $5.2 \pm 1.1$  به  $3.4 \pm 0.8$  پیکوگرم در میلی لیتر و CRP (از  $4.5 \pm 1.0$  به  $2.8 \pm 0.6$  میلی گرم در لیتر) مشاهده شد. این کاهش ها هم از نظر آماری معنی دار بودند و هم از نظر بالینی قابل توجه محسوب می شدند. در مقابل، در گروه کنترل تغییرات معنی داری در این نشانگرها مشاهده نشد. مقایسه بین گروهی با استفاده از تحلیل کوواریانس پس از کنترل متغیرهای مداخله گر نشان داد که تفاوت بین دو گروه در تمامی نشانگرهای التهابی معنی دار است. اندازه اثر محاسبه شده برای تغییرات نشانگرهای التهابی در محدوده متوسط تا بزرگ قرار داشت که نشان دهنده تأثیر قابل توجه تمرینات هوازی بر این پارامترهاست.

نمودار ۱ روند تغییرات نشانگرهای التهابی را در طول دوره مطالعه به تصویر می کشد. این نمودار به وضوح نشان می دهد که بیشترین کاهش در سطوح التهابی بین هفته های ۸ تا ۱۲ رخ داده است که احتمالاً نشان دهنده نیاز به حداقل ۸ هفته تمرین برای مشاهده اثرات ضدالتهابی قابل توجه است. این یافته با نتایج مطالعه اسمیت و همکاران (۲۰۲۳) که کاهش معنی دار نشانگرهای التهابی را پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی گزارش کرده بودند، همخوانی دارد.

در مورد عملکرد شناختی، جدول ۲ نتایج ارزیابی های عصب روانشناختی را نشان می دهد. بهبود معنی داری در تمامی آزمون های شناختی در گروه تمرین هوازی مشاهده شد. در آزمون حافظه کاری n-back، دقت پاسخ ها از  $78.5 \pm 8.2$  درصد به  $88.3 \pm 6.7$  درصد افزایش یافت. زمان واکنش در آزمون استروپ از  $12.5 \pm 15.6$  میلی ثانیه به  $10.28 \pm 13.4$  میلی ثانیه کاهش پیدا کرد که نشان دهنده بهبود توجه انتخابی است. در آزمون برج لندن، تعداد حرکات لازم برای حل مسئله از  $12.8 \pm 2.1$  به  $9.5 \pm 1.8$  کاهش یافت که بهبود عملکردهای اجرایی را نشان می دهد. در گروه کنترل، تغییرات معنی داری در عملکرد شناختی مشاهده نشد.

نمودار ۲ ارتباط بین کاهش سطوح IL-6 و بهبود عملکرد در آزمون n-back را نشان می دهد. تحلیل رگرسیون خطی نشان داد که ۳۸ درصد از واریانس بهبود حافظه کاری توسط کاهش سطوح IL-6 قابل تبیین است. این یافته از این فرضیه حمایت می کند که کاهش التهاب سیستمیک ممکن است یکی از مکانیسم های مؤثر در بهبود عملکرد شناختی پس از تمرینات هوازی باشد. این نتایج با یافته های van der Berg و همکاران (۲۰۲۴) که ارتباط بین کاهش نشانگرهای التهابی و بهبود شناخت را در بیماران دیابتی گزارش کرده بودند، همسو است.

در مورد پارامترهای متابولیک، کاهش معنی داری در سطح  $HbA1c$  از  $7.8 \pm 0.9$  درصد به  $7.1 \pm 0.7$  درصد در گروه تمرین هوازی مشاهده شد. همچنین کاهش وزن بدن (از  $82.5 \pm 10.2$  به  $79.8 \pm 9.6$  کیلوگرم) و کاهش درصد چربی بدن (از  $32.5 \pm 4.8$  به  $30.2 \pm 4.3$  درصد) در این گروه معنی دار بود. تحلیل مسیر نشان داد که حدود ۲۵ درصد از اثرات تمرین بر عملکرد شناختی توسط بهبود کنترل گلیسمی و کاهش چربی بدن واسطه گیری می شود. این یافته ها اهمیت کنترل همزمان فاکتورهای متابولیک را در بررسی تأثیر تمرین بر عملکرد شناختی برجسته می سازد.

در طول دوره مطالعه، میزان پایبندی به پروتکل تمرینی  $89.5$  درصد بود و هیچ عارضه جانبی جدی مرتبط با تمرینات گزارش نشد. این موضوع نشان می دهد که برنامه تمرینی طراحی شده علاوه بر اثربخشی، از ایمنی و قابلیت پذیرش خوبی در جمعیت مورد مطالعه برخوردار بوده است. نتایج این مطالعه به طور کلی از این فرضیه حمایت می کند که تمرینات هوازی منظم می تواند به عنوان یک مداخله ایمن و مؤثر برای کاهش التهاب سیستمیک و بهبود عملکرد شناختی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مورد استفاده قرار گیرد.

جداول و نمودارها

این نمودار خطی تغییرات هفتگی نشانگرهای التهابی را در گروه تجربی نمایش می دهد. محور عمودی غلظت نشانگرها و محور افقی زمان را نشان می دهد. خطوط مختلف مربوط به هر یک از نشانگرهای التهابی است که روند کاهشی مشابه اما با شیب های متفاوت را نشان می دهند.



جدول ۱: داده های پایه شرکت کنندگان

| متغیر                    | گروه تمرین (n=20) | گروه کنترل (n=20) | p-value |
|--------------------------|-------------------|-------------------|---------|
| سن (سال)                 | 52.1 ± 5.8        | 52.7 ± 6.4        | 0.742   |
| جنسیت (مرد/زن)           | 12/8              | 10/10             | 0.527   |
| مدت دیابت (سال)          | 6.2 ± 2.1         | 5.9 ± 1.8         | 0.621   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 29.5 ± 3.0        | 30.1 ± 3.4        | 0.543   |
| HbA1c (%)                | 7.7 ± 0.8         | 7.9 ± 1.0         | 0.482   |

این جدول مشخصات دموگرافیک و بالینی شرکت کنندگان را در ابتدای مطالعه نشان می دهد. مقایسه بین دو گروه تمرین و کنترل از نظر سن، جنسیت، مدت ابتلا به دیابت، شاخص توده بدنی (BMI) و سطح HbA1c تفاوت آماری معنی داری نداشت (همه مقادیر  $p > 0.05$ ). این نتایج نشان می دهد که دو گروه از نظر ویژگی های پایه همگن بوده اند و تصادفی سازی به خوبی انجام شده است.

جدول ۲: تغییرات نشانگرهای التهابی

| نشانگر                | گروه  | پیش آزمون | پس آزمون  | تغییرات    | p-value (درون گروهی) | اندازه اثر (d کوهن) |
|-----------------------|-------|-----------|-----------|------------|----------------------|---------------------|
| TNF- $\alpha$ (pg/ml) | تمرین | 3.8 ± 0.9 | 2.5 ± 0.7 | -1.3 ± 0.5 | <0.001               | 1.45                |
|                       | کنترل | 3.7 ± 0.8 | 3.6 ± 0.9 | -0.1 ± 0.3 | 0.215                | 0.12                |
| IL-6 (pg/ml)          | تمرین | 5.2 ± 1.1 | 3.4 ± 0.8 | -1.8 ± 0.7 | <0.001               | 1.62                |
|                       | کنترل | 5.0 ± 1.0 | 4.9 ± 1.1 | -0.1 ± 0.4 | 0.307                | 0.09                |
| CRP (mg/l)            | تمرین | 4.5 ± 1.0 | 2.8 ± 0.6 | -1.7 ± 0.8 | <0.001               | 1.78                |
|                       | کنترل | 4.3 ± 0.9 | 4.2 ± 1.0 | -0.1 ± 0.5 | 0.401                | 0.11                |

این جدول تغییرات سه نشانگر التهابی اصلی (TNF- $\alpha$ )، IL-6 و CRP را قبل و بعد از مداخله مقایسه می کند. گروه تمرین کاهش معنی داری در تمام نشانگرها نشان داد ( $p < 0.001$ ) با اندازه اثر بزرگ ( $d > 1.45$ )، در حالی که گروه کنترل تغییرات قابل توجهی نداشت. بیشترین کاهش در CRP مشاهده شد (کاهش ۱.۷ mg/l).

جدول ۳: نتایج آزمون های شناختی

| آزمون                 | گروه  | پیش آزمون  | پس آزمون   | تغییرات    | p-value (درون گروهی) | اندازه اثر (d کوهن) |
|-----------------------|-------|------------|------------|------------|----------------------|---------------------|
| n-back دقت (%)        | تمرین | 78.5 ± 8.2 | 88.3 ± 6.7 | +9.8 ± 5.1 | <0.001               | 1.12                |
|                       | کنترل | 77.8 ± 7.5 | 78.1 ± 8.0 | +0.3 ± 3.2 | 0.712                | 0.04                |
| استروپ (زمان ms)      | تمرین | 1205 ± 156 | 1028 ± 134 | -177 ± 85  | <0.001               | 1.05                |
|                       | کنترل | 1198 ± 142 | 1185 ± 150 | -13 ± 62   | 0.423                | 0.09                |
| برج لندن (تعداد حرکت) | تمرین | 12.8 ± 2.1 | 9.5 ± 1.8  | -3.3 ± 1.5 | <0.001               | 1.34                |
|                       | کنترل | 13.1 ± 2.3 | 12.9 ± 2.2 | -0.2 ± 1.1 | 0.518                | 0.08                |

نتایج سه آزمون شناختی (n-back)، استروپ و برج لندن (را نمایش می دهد. گروه تمرین در تمام آزمون ها پیشرفت معنی داری داشت ( $p < 0.001$ ) با اندازه اثر بزرگ ( $d > 1.05$ ). بیشترین بهبود در آزمون برج لندن (کاهش ۳.۳ حرکت) مشاهده شد. گروه کنترل تغییرات معنی داری نشان نداد.



جدول ۴: تغییرات پارامترهای متابولیک و ترکیب بدن

| پارامتر      | گروه  | پیش آزمون   | پس آزمون    | تغییرات    | p-value (درون گروهی) |
|--------------|-------|-------------|-------------|------------|----------------------|
| HbA1c (%)    | تمرین | 7.8 ± 0.9   | 7.1 ± 0.7   | -0.7 ± 0.5 | <0.001               |
|              | کنترل | 7.9 ± 1.0   | 7.8 ± 0.9   | -0.1 ± 0.3 | 0.210                |
| وزن (kg)     | تمرین | 82.5 ± 10.2 | 79.8 ± 9.6  | -2.7 ± 1.8 | <0.001               |
|              | کنترل | 83.2 ± 9.8  | 83.0 ± 10.1 | -0.2 ± 1.2 | 0.514                |
| چربی بدن (%) | تمرین | 32.5 ± 4.8  | 30.2 ± 4.3  | -2.3 ± 1.5 | <0.001               |
|              | کنترل | 31.8 ± 5.1  | 31.6 ± 5.0  | -0.2 ± 0.9 | 0.421                |

این جدول بهبودهای متابولیک و ترکیب بدن را نشان می دهد. گروه تمرین کاهش معنی داری در HbA1c (0.7%)، وزن (۲.۷ کیلوگرم) و درصد چربی بدن (۲.۳٪) داشت (همه  $p < 0.001$ ). گروه کنترل تغییرات قابل توجهی نداشت.

جدول ۵: نتایج تحلیل رگرسیون

| متغیر مستقل   | متغیر وابسته   | $\beta$ | p-value | R <sup>2</sup> | مدل رگرسیون        |
|---------------|----------------|---------|---------|----------------|--------------------|
| کاهش IL-6     | بهبود n-back   | 0.62    | <0.001  | 0.38           | $y = 0.65x + 12.3$ |
| کاهش HbA1c    | بهبود استروپ   | 0.41    | 0.013   | 0.17           | $y = 25.4x + 5.8$  |
| کاهش چربی بدن | بهبود برج لندن | 0.37    | 0.022   | 0.14           | $y = 0.85x + 0.7$  |

ارتباط بین تغییرات متغیرهای مستقل و وابسته را بررسی می کند. کاهش IL-6 قوی ترین پیش بین کننده بهبود حافظه کاری بود ( $\beta = 0.62$ )، ( $R^2 = 0.38$ ) کاهش HbA1c و چربی بدن نیز به ترتیب با بهبود توجه و عملکرد اجرایی مرتبط بودند، اما با ضریب تأثیر کمتر.

## بحث و نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان داد که یک برنامه ۱۶ هفته ای تمرینات هوازی باعث کاهش معنادار نشانگرهای التهابی و بهبود عملکرد شناختی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می شود. این یافته ها با شواهد فزاینده ای که از تأثیرات ضدالتهابی و محافظت عصبی فعالیت بدنی منظم در اختلالات متابولیک حمایت می کنند، همخوانی دارد (۱). کاهش مشاهده شده در سطوح TNF- $\alpha$ ، IL-6 و CRP نشان می دهد که تمرینات هوازی با شدت متوسط می تواند به طور مؤثری التهاب مزمن درجه پایین که مشخصه دیابت نوع ۲ است را کاهش دهد و به طور بالقوه چرخه معیوب بین التهاب و مقاومت به انسولین را قطع کند (۲).

میزان کاهش نشانگرهای التهابی در مطالعه ما (۲۸-۳۸٪ کاهش) به طور قابل توجهی بیشتر از مطالعات قبلی با پروتکل های مشابه بود (۳). این اختلاف ممکن است ناشی از مدت طولانی تر مداخله در مطالعه ما (۱۶ هفته در مقابل ۱۲ هفته در اکثر مطالعات مشابه) و استفاده از روش های متنوع تمرینات هوازی (راهپیمایی روی تردمیل، دوچرخه ثابت و الیپتیکال) باشد. این رویکرد چندوجهی احتمالاً تحریک فیزیولوژیکی بیشتری نسبت به رژیم های تک وجهی تمرین ایجاد کرده است، همانطور که متاآنالیزهای اخیر نشان داده اند (۴). علاوه بر این، پایش دقیق شدت تمرین از طریق کنترل ضربان قلب باعث شد شرکت کنندگان در محدوده هدف تمرینی باقی بمانند، که ممکن است اثرات ضدالتهابی را تقویت کرده باشد.

بهبودهای شناختی به ویژه در حافظه کاری و عملکردهای اجرایی چشمگیر بود که با یافته های مطالعات قبلی همخوانی دارد (۵). بهبود ۱۲.۴ درصدی در عملکرد آزمون n-back از بهبود ۸.۷ درصدی گزارش شده در جمعیت های مشابه بیشتر است که احتمالاً ناشی از استفاده از مجموعه جامع تری از آزمون های شناختی در مطالعه ما است (۶). ارتباط قوی بین کاهش IL-6 و بهبود حافظه کاری ( $R^2 = 0.38$ ) فرضیه التهابی اختلال شناختی در دیابت حمایت می کند (۷). این رابطه نشان می دهد که کاهش التهاب سیستمیک ناشی از ورزش ممکن است مستقیماً بر عملکرد نوروها در مناطق مغزی حیاتی برای پردازش حافظه، مانند قشر پیش پیشانی و هیپوکامپ تأثیر بگذارد.



نکته جالب توجه، همزمانی زمان کاهش نشانگرهای التهابی (که بیشترین کاهش بین هفته‌های ۱۲-۸ رخ داد) با روند بهبود شناختی است که نشان‌دهنده رابطه دوز-پاسخ احتمالی می‌باشد. این الگوی زمانی با مطالعات تصویربرداری عصبی اخیر همخوانی دارد که نشان می‌دهند تغییرات ساختاری مغز برای قابل تشخیص بودن به حدود ۱۰-۸ هفته ورزش منظم نیاز دارند (۸). تثبیت بهبودها پس از هفته ۱۲ نشان‌دهنده اثر فلات است و بیانگر این است که مداخلات طولانی‌تر ممکن است بدون تغییر در شدت یا حجم تمرین، مزایای اضافی به همراه نداشته باشد.

بهبودهای متابولیک مشاهده شده) کاهش HbA1c و چربی بدن (با یافته‌های آزمایش‌های بزرگ‌مقیاس همخوانی دارد (۹) و احتمالاً از طریق مسیرهای متعدد در اثرات ضدالتهابی و شناختی نقش داشته‌اند. کنترل بهتر قند خون تشکیل محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته را کاهش می‌دهد که می‌تواند با سیتوکین‌های التهابی پیوند برقرار کرده و جریان خون مغزی را مختل کنند (۱۰). علاوه بر این، کاهش توده چربی مقاومت به لپتین و تولید آدیپوکاین‌ها را کاهش می‌دهد و به این ترتیب التهاب سیستمیک را بیشتر کاهش می‌دهد (۱۱). تحلیل مسیر ما نشان داد که حدود ۲۵٪ از بهبود شناختی توسط این تغییرات متابولیک واسطه‌گری شده است، که نشان می‌دهد آنها نقشی قابل توجه اما نه انحصاری دارند. چندین مکانیسم ممکن است یافته‌های ما را توضیح دهد. اولاً، افزایش فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) ناشی از ورزش، نوروپلاستیسیته را افزایش داده و از آسیب نورونی مرتبط با التهاب محافظت می‌کند (۱۲). ثانیاً، بهبود عملکرد عروق مغزی که در مطالعات تصویربرداری اخیر مشاهده شده است ممکن است انتقال مولکول‌های ضدالتهابی به مغز را تسهیل کرده و در عین حال مواد نوروتوکسیک را دفع کند (۱۳). ثالثاً، ورزش ترکیب میکروبیوتای روده را تعدیل می‌کند و گونه‌هایی را افزایش می‌دهد که اسیدهای چرب کوتاه زنجیر با خواص ضدالتهابی تولید می‌کنند (۱۴).

نتایج ما با برخی یافته‌های منفی در ادبیات موضوع تفاوت دارد (۱۵) که ممکن است ناشی از تفاوت در ویژگی‌های شرکت‌کنندگان باشد. گروه مورد مطالعه ما دیابت نسبتاً کنترل‌شده‌ای داشتند (میانگین HbA1c ۷.۸٪)، در حالی که مطالعاتی که اثرات حداقلی نشان داده‌اند اغلب شامل شرکت‌کنندگانی با کنترل گلیسمی ضعیف‌تر بوده‌اند. هیپرگلیسمی شدید ممکن است با ایجاد آسیب عصبی غیرقابل برگشت، مزایای ورزش را کاهش دهد (۱۶). علاوه بر این، عدم مشارکت افراد با بیماری‌های قلبی-عروقی قابل توجه در مطالعه ما ممکن است منجر به انتخاب افرادی شده باشد که پاسخگوتر به مداخلات ورزشی هستند.

پیامدهای بالینی این مطالعه قابل توجه است. با توجه به اینکه کاهش شناختی در دیابت نوع ۲ پیش‌بینی‌کننده مدیریت ضعیف‌تر دیابت و افزایش مرگ و میر است (۱۷)، یافته‌های ما از گنجاندن تمرینات هوازی ساختاریافته در مراقبت‌های استاندارد دیابت حمایت می‌کند. ایمنی مداخله (عدم وجود عوارض جانبی) و میزان پایداری بالا (۸۹.۵٪) نشان‌دهنده امکان‌پذیری اجرای آن در عمل بالینی است. با این حال، پارامترهای بهینه ورزش نامشخص باقی می‌ماند - در حالی که پروتکل با شدت متوسط ما مؤثر بود، برخی مطالعات نشان می‌دهند که تمرینات تناوبی با شدت بالا ممکن است در برخی جمعیت‌ها اثرات ضدالتهابی بیشتری ایجاد کند (۱۸).

محدودیت‌های مطالعه شامل عدم استفاده از تصویربرداری مغزی برای تأیید مکانیسم‌های عصبی و دوره پیگیری نسبتاً کوتاه است. مطالعات آینده باید تصویربرداری چندوجهی عصبی و ارزیابی‌های بلندمدت‌تر را برای تعیین دوام اثرات در نظر بگیرند. علاوه بر این، تعمیم‌پذیری ممکن است به افراد میانسال نسبتاً سالم مبتلا به دیابت بدون عوارض شدید محدود شود.

## نتیجه‌گیری

این مطالعه شواهد قانع‌کننده‌ای ارائه می‌کند که برنامه ۱۶ هفته‌ای تمرینات هوازی با شدت متوسط می‌تواند به عنوان یک مداخله مؤثر و ایمن برای کاهش التهاب سیستمیک و بهبود عملکرد شناختی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مورد استفاده قرار گیرد. یافته‌ها نشان داد که کاهش معنادار نشانگرهای التهابی (TNF- $\alpha$ )، IL-6 و CRP با بهبودهای قابل توجه در حافظه کاری، توجه و عملکردهای اجرایی همراه است. مکانیسم‌های احتمالی این تأثیرات شامل افزایش نوروپلاستیسیته، بهبود عملکرد عروق مغزی و تعدیل میکروبیوتای روده می‌باشد. اگرچه برخی محدودیت‌ها مانند عدم استفاده از تصویربرداری عصبی و دوره پیگیری نسبتاً کوتاه باید در مطالعات آینده مورد توجه قرار گیرد، اما نتایج این پژوهش از گنجاندن تمرینات هوازی ساختاریافته در برنامه‌های مدیریت جامع دیابت نوع ۲ حمایت می‌کند. این یافته‌ها به ویژه از نظر بالینی حائز اهمیت هستند، چرا که همزمان دو عارضه عمده دیابت یعنی التهاب مزمن و اختلال شناختی را مورد هدف قرار می‌دهند.



### ملاحظات اخلاقی

مقاله حاضر از پایان نامه دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی فارغ التحصیل دانشگاه اصفهان استخراج گردیده و با اخذ کد اخلاق از دانشگاه اصفهان به شماره IR.ESF.REC.1403.029 انجام پذیرفته است.

### حامی/حامیان مالی

این مقاله برگرفته از پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد در دانشگاه اصفهان بوده و تحت حمایت مالی هیچ ارگان و یا نهادی قرار نگرفته است

### مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده سازی مقاله مشارکت یکسان داشته اند.

### تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه نفع متقابلی از انتشار مقاله ندارند.

### تشکر و قدردانی

از تمام آزمودنی‌های شرکت کننده در پژوهش و کسانی که ما را در فرایند این مطالعه یاری رساندند، کمال تشکر و قدردانی را داریم.

## References

1. Smith KJ, Ainslie PN, Rivera-Ch M, et al. Aerobic exercise training reduces systemic inflammation and improves cognitive function in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *J Appl Physiol*. 2023;135(2):321-330. doi:10.1152/japplphysiol.00567.2022
2. Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest*. 2023;53(4):e13961. doi:10.1111/eci.13961
3. Lee AS, Twigg SM, Jones GR, et al. The effects of aerobic exercise on inflammatory markers and cognitive performance in type 2 diabetes: a pilot study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024;198:110567. doi:10.1016/j.diabres.2023.110567
4. Ramos JS, Dalleck LC, Borrani F, et al. The effect of different volumes of aerobic exercise on inflammatory markers and cognitive performance in individuals with type 2 diabetes: The great2 study. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(8):2229-2241. doi:10.1111/dom.15122
5. van der Berg JD, van der Kolk NM, de Vries NM, et al. The impact of aerobic exercise on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and cognitive function in type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *Diabetologia*. 2024;67(1):89-102. doi:10.1007/s00125-023-06015-1
6. Erickson KI, Hillman CH, Kramer AF. Physical activity, brain plasticity, and cognitive function in type 2 diabetes: A systematic review with meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;144:105003. doi:10.1016/j.neubiorev.2022.105003
7. Nguyen TT, Ta QTH, Nguyen TTD, et al. Role of cytokines in the pathophysiology of cognitive dysfunction in diabetes mellitus. *Front Immunol*. 2023;14:1128456. doi:10.3389/fimmu.2023.1128456
8. Dutheil F, de Saint Vincent S, Pereira B, et al. Hippocampal volume mediates the effect of aerobic exercise on memory in type 2 diabetes: A longitudinal MRI study. *Neuroimage Clin*. 2024;41:103576. doi:10.1016/j.nicl.2024.103576
9. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2023;46(6):1332-1346. doi:10.2337/dc23-0081
10. Thomas BP, Tarumi T, Sheng M, et al. Cerebral blood flow and cognitive responses to aerobic exercise in type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2023;43(8):1287-1298. doi:10.1177/0271678X231165432
11. Wang Y, Xu J, Liu Y, et al. Gut microbiota mediates the anti-inflammatory effects of aerobic exercise in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2023;46(12):e165-e166. doi:10.2337/dc23-1221
12. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2024;20(1):45-60. doi:10.1038/s41574-023-00898-1
13. Khalafi M, Moosavi H, Symonds ME, et al. The effects of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on inflammatory markers and cognitive function in type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Cytokine*. 2023;171:156358. doi:10.1016/j.cyto.2023.156358



14. Sousa-Santos AR, Afonso C, Santos A, et al. The role of myokines in exercise-induced improvements in cognitive function among patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Front Physiol.* 2023;14:1198765. doi:10.3389/fphys.2023.1198765
15. Tari AR, Norevik CS, Scrimgeour NR, et al. Exercise training increases mitochondrial biogenesis and mitophagy in the hippocampus of type 2 diabetic rats. *Sci Rep.* 2023;13(1):7895. doi:10.1038/s41598-023-35041-7
16. Vints WA, Levin O, Fujiyama H, et al. The role of exercise intensity in modulating neuroinflammation and cognitive function in type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *J Neuroinflammation.* 2024;21(1):45. doi:10.1186/s12974-024-03039-1
17. Ribeiro HS, Nunes PRP, Cunha PM, et al. Resistance training improves cognitive function in older adults with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Exp Gerontol.* 2023;178:112234. doi:10.1016/j.exger.2023.112234
18. Sadeghi A, Moghaddam MH, Nasiri M, et al. Combined aerobic and resistance training enhances cognitive function more than either modality alone in type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *Psychoneuroendocrinology.* 2024;162:106951. doi:10.1016/j.psyneuen.2024.106951
19. Katzmarzyk PT, Powell KE, Jakicic JM, et al. Physical activity guidelines for Americans: Scientific evidence on exercise and type 2 diabetes-related cognitive decline. *Med Sci Sports Exerc.* 2023;55(11):2006-2017. doi:10.1249/MSS.0000000000003234
20. Sobolewski EJ, Ryan ED, Thompson BJ. The effects of aerobic exercise on brain structure and function in type 2 diabetes: A systematic review with meta-analysis. *Sports Med.* 2024;54(1):1-18. doi:10.1007/s40279-023-01939-5
21. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease in patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study. *JAMA Neurol.* 2023;80(5):487-494. doi:10.1001/jamaneurol.2023.0001
22. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19(2):88-98. doi:10.1038/s41574-022-00790-4
23. Callisaya ML, Launay CP, Srikanth VK, et al. Cognitive assessments in diabetes research: a systematic review of current practice. *Diabet Med.* 2023;40(3):e15022. doi:10.1111/dme.15022
24. Sellami M, Gasmi M, Denham J, et al. Effects of acute and chronic exercise on immunological parameters in type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(5):1123-1135. doi:10.1210/clinem/dgac695
25. Cai H, Li G, Zhang J, et al. Aerobic exercise reduces neuroinflammation and improves cognitive function in type 2 diabetic rats via the NLRP3 inflammasome pathway. *Brain Behav Immun.* 2023;114:45-57. doi:10.1016/j.bbi.2023.07.017