

Боль в поясничной области, ожирение и маркеры воспаления: физические упражнения как потенциальное лечение

Реферативный перевод

Isabela Maia da Cruz Fernandes¹, Rafael Zambelli Pinto², Paulo Ferreira³, Fábio Santos Lira¹

¹ Научная группа по физическим упражнениям и иммунометаболизму, кафедра физического воспитания, факультет наук и технологий, государственный университет Сан-Паулу, Президенти-Пруденти, Сан-Паулу, Бразилия

² Кафедра физиотерапии, Федеральный Университет Минас-Жерайс (UFMG), Белу-Оризонти, Бразилия

³ Специальность физиотерапии, Сиднейский Университет — факультет наук о здравоохранении, Сидней, Австралия

ВВЕДЕНИЕ

Боль в поясничной области — очень распространенная проблема и причина постоянно растущей нагрузки на экономику. Хотя это состояние подробно описано в литературе, его этиология, эффективное лечение и прогноз по-прежнему требуют исследования. Цель этого обзора — описание значимости хронического неспецифического воспаления для боли в поясничной области и обсуждение мер, способных облегчить эти проблемы.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Распространенность боли в поясничной области выросла со временем, при этом страдают от нее преимущественно люди от среднего до пожилого возраста (чаще женщины). Факторы, влияющие на распространенность и частоту боли в поясничной области, включают связанные сопутствующие заболевания, такие как депрессия и сердечно-сосудистые заболевания, факторы образа жизни (например, курение), профессиональные и психосоциальные факторы, а также отсутствие физической активности. В дополнение к факторам внешней среды и образа жизни, важный вклад в распространенность хронической боли в поясничной области вносит генетика.

ЭТИОЛОГИЯ

Высокую распространенность боли в поясничной области можно объяснить тем фактом, что это состояние считается многофакторным заболеванием и, следовательно, имеет несколько возможных причин.

Систематический обзор, основанный на выборке близнецов, обнаружил ряд факторов с возможной связью с болью в поясничной области. Среди перечисленных факторов наиболее значимыми были курение, ожирение или более высокий индекс массы тела (ИМТ), оценка участниками своего здоровья как плохого, сопутствующие заболевания (астма, диабет, головная боль, остеоартрит и остеопороз), тяжелая физическая работа, низкий уровень физической активности и депрессия (связанная с физической нетрудоспособностью). В обзоре Amirdelfan et al. (2014) также перечислены некоторые факторы, которые могут быть прогностическими показателями боли в поясничной области, такие как желудочно-кишечные проблемы, заболевания тазовых органов, гинекологические, сосудистые и психологические проблемы. Однако клеточные молекулярные механизмы, участвующие в воспалительном процессе, или реакции при боли в поясничной области плохо изучены. Таким образом, целью этой статьи является обзор литературы о зависимости между болью в поясничной области, ожирением и маркерами воспаления.

МАЛОПОДВИЖНЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

Heneweer et al. (2009) обнаружили, что малоподвижный образ жизни повышает риск болей в поясничной области в 1,41 раза. Кроме того, у людей, не соблюдающих современные рекомендации по физической активности (≥ 150 минут в неделю), шансы на появление болей в поясничной области в 1,23 раза выше.

С другой стороны, у людей, занимающихся спортом, особенно на уровне 1–2,5 ч в неделю, вероятность жалоб на боли в поясничной области была ниже (отношение шансов [ОШ], 0,72; 95 % доверительный интервал [ДИ], 0,58–0,90). Результаты не зависели от интенсивности или вида спорта. При метаанализе 14 исследований Lin et al. (2011), обнаружена обратная зависимость между физической нетрудоспособностью из-за боли в поясничной области и физической активностью, показывающая, что большая степень инвалидизации соответствует меньшей физической активности (ОШ, — 0,33; 95 % ДИ от –0,51 до –0,15). Подводя итог, занятие любой физической активностью может быть фактором, защищающим от развития болей в поясничной области, за исключением очень высокого уровня физической активности, который может повысить риск. В недавнем исследовании Teichtahl et al. (2015) обнаружена зависимость между минимальным уровнем физической активности и повышением риска инвалидности и сильной боли (ОШ, 5,0; 95 % ДИ, 1,5–16,4) после поправки на возраст, пол и ИМТ. Однако результаты также подчеркивают, что у людей с высоким уровнем физической активности не было симптомов боли в поясничной области и инвалидности.

ОЖИРЕНИЕ

Так как малоподвижный образ жизни и/или недостаточная физическая активность связана с развитием болей в поясничной области и что они являются независимыми факторами риска ожирения, можно ожидать тесной зависимости между этими исходами. Подтверждая эту идею, Dario et al. (2016) выполнили метаанализ пяти исследований, в которых оценивалась связь между ожирением и болью в поясничной области, и показали, что у близнецов с большим весом и ИМТ вероятность боли в поясничной области была почти в 2 раза выше, чем у имеющих нормальный или низкий вес. Кроме того, в этом же исследовании обнаружено, что у близнецов с недостаточным весом распространенность болей в поясничной области была ниже, чем у близнецов с нормальным ИМТ. Однако влияние внешних и генетических факторов, по-видимому, затрудняет оценку связи. Кроме того, как показало недавнее исследование Ibrahimi-Kaçuri et al. (2015), 80,6 % людей с ожирением страдает от боли в поясничной области; в противоположность этому, у соответствующих им людей с низким ИМТ распространенность была менее 60 %. В настоящее время люди с ожирением и малоподвижным образом жизни составляют наиболее уязвимую группу, в которой вероятность боли в поясничной области выше.

ЖИРОВАЯ ТКАНЬ И МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Известно, что жировая ткань, в настоящее время считающаяся эндокринным органом, в случае ее гипертрофии, характеризуется повышенной выработкой воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО α), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), формирующих среду для хронического неспецифического воспаления. Кроме того, у индивидов с ожирением отмечаются высокие концентрации С-реактивного белка (СРБ), маркера острой фазы воспаления, образующегося главным образом в печени в ответ на ИЛ-6, по сравнению с индивидами с нормальным весом. Это же описано Esser et al. (2015) как прогностический показатель сердечно-сосудистого риска. В дополнение к воспалительной функции, связанной с ожирением, СРБ описан Pepys и Hirschfield (2003) как классический очень чувствительный системный маркер воспаления и повреждения тканей. Это происходит из-за того, что поврежденная ткань привлекает иммунные клетки, такие как макрофаги и нейтрофилы, влияющие на заживление. В результате усиливается локальная выработка воспалительных цитокинов (ФНО и ИЛ-6), которые являются сенситизаторами выработки СРБ, особенно в гепатоцитах. Согласно исследованиям Briggs et al. (2013), СРБ может участвовать в сигнальных путях, ответственных за восприятие или активацию боли в костно-мышечной системе. Stürmer et al. (2005) исследовали концентрации СРБ у пациентов с острой болью в поясничной области разной степени тяжести (визуальная аналоговая шкала, ВАШ). Было отмечено, что в категории людей с наибольшей тяжестью боли в поясничной области (> 4 баллов по ВАШ) концентрация СРБ была выше (1,3 мг/л), тогда как в категории людей с меньшей выраженностью боли (\leq 2 баллов по ВАШ) концентрация СРБ была ниже (0,8 мг/л). Gebhardt et al. (2006) сравнивали концентрацию СРБ у пациентов с острой и хронической болью в поясничной области в течение 6 месяцев. В исходный момент не было обнаружено статистически значимых различий в концентрации СРБ у пациентов с острой (1,49 мг/л) и хронической болью в поясничной области (1,30 мг/л). Тем не менее, в первые 3 недели наблюдения было обнаружено значительное снижение концентрации СРБ (1,49 \rightarrow 0,40 мг/л) в группе пациентов с острой болью в поясничной области, которое было связано с клиническим исходом боли и нарушения функциональных возможностей. При этом, в группе с хронической болью в поясничной области концентрация СРБ оставалась постоянной (1,31 \rightarrow 1,39 мг/л), а зависимость от параметров боли и функциональной возможности отсутство-

вала. При сочетании высокой концентрации СРБ с ожирением шансы на появление боли в поясничной области повышались более чем вдвое (ОШ, 2,87; 95 % ДИ, 1,18–6,96).

Как упоминалось Lau et al., 2005; Pepys и Hirschfield, 2003, СРБ представляет собой маркер острого воспаления. В литературе также описана выработка простаноидов во время воспалительного процесса — группы эйкозаноидов, образующихся из арахидоновой кислоты (АК). АК может образовываться под действием фосфолипазы (за счет расщепления фосфолипидов клеточных мембран) типа А₂ и/или омега-6 жирных кислот, поступающих с пищей. Эйкозаноиды могут образовываться двумя путями: циклооксигеназным (ЦОГ) и липоксигеназным. Также, привлечение макрофагов, как минимум частично, может способствовать развитию и прогрессированию боли в поясничной области, в частности, способствуя активации ЦОГ (особенно ЦОГ-2).

Путь ЦОГ-2 ответственен за образование простаноидов. Простаноиды включают четыре типа простагландинов (PG) и тромбоксанов (TX): PGE₂, PGD₂, PGF₂, PGI₂ и TXA₂. Кроме того, простагландины образуются при последовательном действии ЦОГ-2 и соответствующих АК-синтаз на АК, высвобождающуюся при действии фосфолипазы А₂ на фосфолипидную мембрану (рис. 1).

PGE₂ И ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ

PGE₂ играет важную роль, инициируя такие процессы, как лихорадка, чувство боли и воспаление, которые могут иметь место у людей с болью в поясничной области и ожирением, особенно в условиях хронического неспецифического воспаления. На основании этого следует отметить, что боль в поясничной области, ожирение и хроническое неспецифическое воспаление тесно связаны, и с точки зрения лечения важно облегчить эти процессы.

Физические упражнения способствуют ряду положительных изменений в организме, таким как улучшение липидного состава, снижение хронического неспецифического воспаления в целом и локально, снижение риска ожирения, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, регулярные физические упражнения можно считать формой нефармакологического лечения ожирения, боли в поясничной области и других хронических заболеваний.

Обзор литературы Nimmo et al. (2013) показал, что изменение образа жизни также помогает уменьшить жировые отложения — основное место выработки воспалительных белков. Действительно, Hawkins et al. (2012); Hsu et al. (2009) выявлена обратная зависимость между занятием физическими упражнениями по программе и хроническим вялотекущим воспалением.

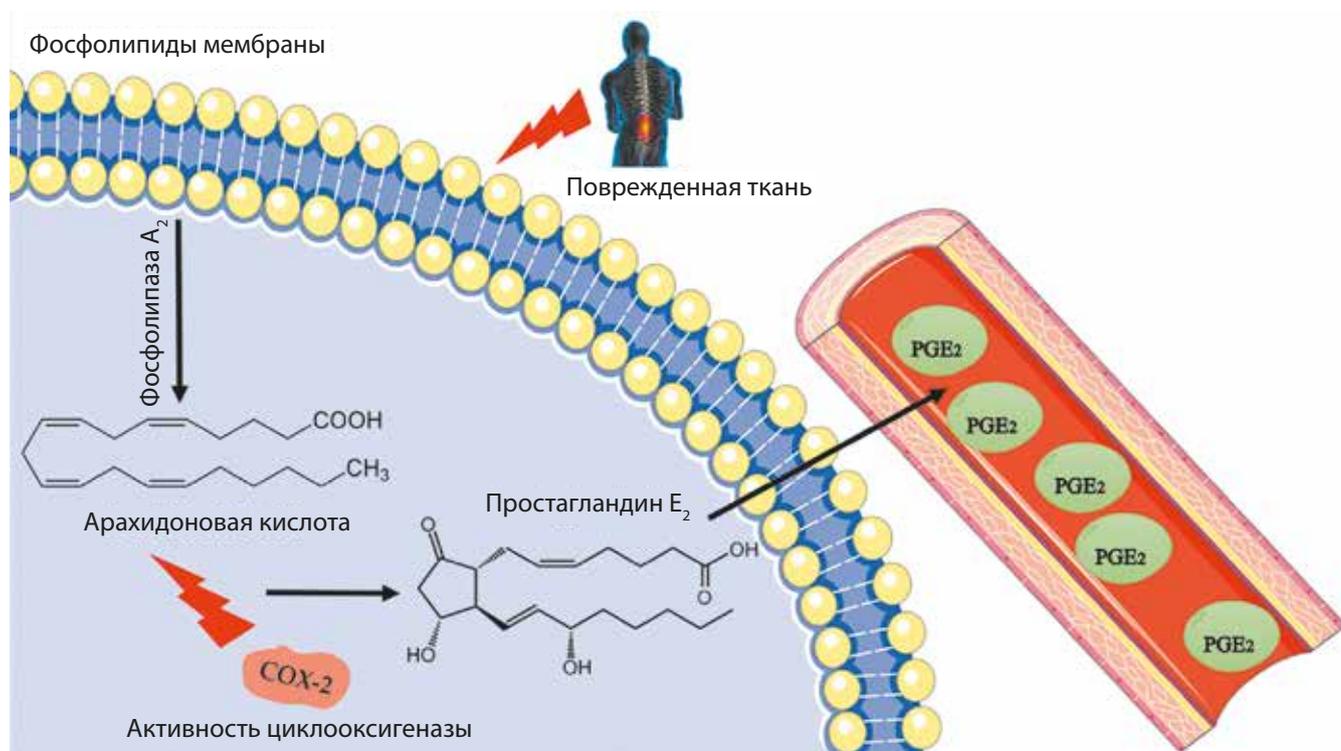


Рис. 1. При повреждении тканей, например, при боли в поясничной области, фосфолипидная мембрана расщепляется фосфолипазой А₂ с образованием арахидоновой кислоты. Это полиненасыщенная жирная кислота, из которой под действием фермента циклооксигеназы-2 образуются многочисленные простагландины. ЦОГ-2, фермент циклооксигеназа-2; PGE₂, простагландин Е₂.

НЕПРЕРЫВНЫЕ ТРЕНИРОВКИ УМЕРЕННОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

При физической активности в форме непрерывной аэробной тренировки сократительная активность сердца поддерживается на уровне от легкой до умеренной длительное время (~ 50–75 % от максимального потребления кислорода [VO_{2max}]). Интенсивность тренировки может быть различной, от очень легкой (< 37 % от пикового VO_2 [VO_{2peak}]) до максимальной (≥ 91 % от пикового VO_2), согласно Garber et al. (2011).

Опубликовано много исследований непрерывных физических тренировок. Gray et al. (2009) исследовали эффективность физической активности в течение 12 недель (ходьба — 3000 шагов в день, 5 дней в неделю, с измерением педомером) для снижения концентрации маркеров системного воспаления у взрослых с избыточным весом. Они сделали заключение, это не способствовало снижению концентрации маркеров воспаления в крови, таких как СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α . Эти результаты подтверждают данные исследования Polak et al. (2006), не показавшего изменений в концентрации циркулирующих воспалительных белков (ИЛ-6, ФНО- α) и противовоспалительного белка (адипонектина) после начала 12-недельной программы аэробных тренировок в группе людей с малоподвижным образом жизни и ожирением; занятия проводились 5 раз в неделю и имели умеренную интенсивность (50 % пикового VO_2). Тренировки выполнялись дважды в неделю под наблюдением инструктора и трижды в неделю дома на велотренажере. Кроме того, через 12 недель непрерывных аэробных упражнений (расход энергии 500–600 ккал) 3 раза в неделю по 60–75 мин, Christiansen et al. (2010) также не обнаружили изменений концентрации циркулирующих воспалительных белков (ИЛ-6, ИЛ-15, ИЛ-18, МСР-1, адипонектина и МРР1 α). Libardi et al. (2012) показали, что несмотря на улучшение липидного состава и нормализацию гликемии после регулярных аэробных тренировок (60 минут ходьбы и бега, 55–85 % от пика VO_2), значительных изменений в концентрации маркеров хронического неспецифического воспаления (ИЛ-6, ФНО- α и СРБ) не наблюдалось. В противоположность этому, Balducci et al., 2010 назначили больным диабетом 2 типа регулярные тренировки дважды в неделю с 70–80 % от пика VO_2 по 60 минут — и обнаружили их противовоспалительную эффективность. Противовоспалительная эффективность характеризовалась повышением концентрации адипонектина и тенденцией к повышению ИЛ-10 и снижению ФНО- α , ИЛ-6 и интерферона-гамма. Кроме того, авторы подчеркивают важность долговременного приращения (12 месяцев).

ИНТЕНСИВНЫЕ ИНТЕРВАЛЬНЫЕ ТРЕНИРОВКИ

В последнее время научное сообщество обращает все больше внимания на периодические аэробные тренировки и высокоинтенсивные программы, так как они способствуют уменьшению жировой прослойки и повышению аэробной способности.

Gibala et al. (2012); Shiraev и Barclay (2012) показано, что интенсивные интервальные тренировки (ИИТ) обладают рядом преимуществ и приносят пользу здоровью населения, а также снижают факторы риска хронических заболеваний. Согласно Gibala и McGee (2008), ИИТ состоят из многократных упражнений высокой интенсивности в течение 30 секунд с 1–5-минутным интервалом для восстановления между ними. Во время такого интервала возможен спокойный или активный отдых. Leggate et al. (2012) провели исследование ИИТ (85 % от пика VO_2) и уже через 2 недели обнаружили благоприятные изменения концентрации воспалительных маркеров в крови и жировой ткани у людей обоих полов с ожирением. Кроме того, после ИИТ обнаружены значительные различия в массе тела, процентном содержании жира и окружности талии. Weston et al. (2014) обнаружили, что у пациентов с заболеваниями, вызванными образом жизни, ИИТ приносит больше пользы в физиологическом плане, чем непрерывная тренировка умеренной интенсивности. ИИТ почти вдвое повышали кардиореспираторную выносливость (VO_{2max}) по сравнению с непрерывными тренировками (19,4 % в сравнении с 10,3 %). Таким образом, ИИТ, улучшающие физическую форму, представляются эффективной стратегией укрепления здоровья людей с избыточным весом/ожирением за короткий период. Недавние исследования Gibala et al. (2006) дают основания полагать, что ИИТ, при сравнении с непрерывными тренировками, имеют такую же (или даже большую) эффективность для повышения выносливости и укрепления здоровья при значительно меньших общих объемах тренировок. Сравнительные исследования (непрерывных тренировок умеренной интенсивности и периодических высокой интенсивности) показывают сходство адаптации. Nikseresht et al. (2014) оценили концентрации ИЛ-10, ИЛ-20, ФНО- α , индекс резистентности к инсулину и аэробную способность у мужчин с ожирением. Оба типа тренировок показали сходные эффекты. Martinez et al. (2015) также наблюдали сходные эффекты между непрерывными и периодическими тренировками, хотя указали, что люди, занимавшиеся ИИТ, чувствовали большее удовлетворение к концу тренировки.

ВЫВОДЫ

Физические упражнения — важный нефармакологический способ облегчения болей в поясничной области и борьбы с ожирением. Программы непрерывной тренировки умеренной интенсивности и ИИТ, обсуждающиеся в этом обзоре, показали сходное благоприятное воздействие на здоровье. Однако некоторые исследования показали, что люди, занимавшиеся ИИТ, испытывали большее удовлетворение после завершения тренировок и лучше соблюдали их. Кроме того, интересно отметить, что ИИТ требуют меньше времени, что не уменьшает их пользы.

Несмотря на известную пользу непрерывных тренировок умеренной интенсивности и интенсивных интервальных тренировок, необходимы дополнительные исследования, чтобы установить, какой из методов эффективнее, в частности, при ожирении и наличии маркеров воспаления, связанных с болью в поясничной области.

Рекомендованная литература

- Ahmadzad S, Avansar AS, Ebrahim K, Avandi M, Ghasemikaram M. The effects of short-term high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on plasma levels of nesfatin-1 and inflammatory markers. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2015;21:165-173.
- Amirdelfan K, McRoberts P, Deer TR. The differential diagnosis of low back pain: a primer on the evolving paradigm. *Neuromodulation* 2014;17 Suppl 2:11-17.
- Astudillo AM, Balgoma D, Balboa MA, Balsinde J. Dynamics of arachidonic acid mobilization by inflammatory cells. *Biochim Biophys Acta* 2012;1821:249-256.
- Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, Fal-lucca S, Alessi E, Letizia C, Jimenez A, Fallucca F, Pugliese G. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:608-617.
- Briggs AM, Jordan JE, O'Sullivan PB, Buchbinder R, Burnett AF, Osborne RH, Straker LM. Individuals with chronic low back pain have greater difficulty in engaging in positive lifestyle behaviours than those without back pain: an assessment of health literacy. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:161.
- Briggs MS, Givens DL, Schmitt LC, Taylor CA. Relations of C-reactive protein and obesity to the prevalence and the odds of reporting low back pain. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:745-752.
- Burke JE, Dennis EA. Phospholipase A2 structure/function, mechanism, and signaling. *J Lipid Res* 2009;50 Suppl:S237-242.
- Chen SM, Liu MF, Cook J, Bass S, Lo SK. Sedentary lifestyle as a risk factor for low back pain: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82:797-806.
- Christiansen T, Paulsen SK, Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B. Exercise training versus diet-induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects: a 12-week randomized intervention study. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;298:E824-831.
- Dario AB, Ferreira ML, Refshauge K, Sanchez-Romera JF, Luque-Suarez A, Hopper JL, Ordonana JR, Ferreira PH. Are obesity and body fat distribution associated with low back pain in women? A population-based study of 1128 Spanish twins. *Spine J* 2016;25:1188-1195.
- Dario AB, Ferreira ML, Refshauge KM, Lima TS, Ordonana JR, Ferreira PH. The relationship between obesity, low back pain, and lumbar disc degeneration when genetics and the environment are considered: a systematic review of twin studies. *Spine J* 2015;25:1106-1117.
- Dellarozza MS, Pimenta CA, Duarte YA, Lebrao ML. Chronic pain among elderly residents in Sao Paulo, Brazil: prevalence, characteristics, and association with functional capacity and mobility (SABE Study). *Cad Saude Publica* 2013;29:325-334.
- Dowd JB, Zajacova A. Long-term obesity and cardiovascular, inflammatory, and metabolic risk in U.S. adults. *Am J Prev Med* 2014;46:578-584.
- Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Inflammatory markers and cardiometabolic diseases. *Acta Clin Belg* 2015;70:193-199.
- Ferreira GD, Silva MC, Rombaldi AJ, Wrege ED, Siqueira FV, Hallal PC. Prevalence and associated factors of back pain in adults from southern Brazil: a population-based study. *Rev Bras Fisioter* 2011;15:31-36.
- Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316:129-139.
- Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1334-1359.
- Gebhardt K, Brenner H, Sturmer T, Raum E, Richter W, Schiltenswolf M, Buchner M. The course of high-sensitive C-reactive protein in correlation with pain and clinical function in patients with acute lumbosciatic pain and chronic low back pain - a 6 months prospective longitudinal study. *eur J Pain* 2006;10:711-719.
- Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol* 2012;590:1077-1084.
- Gibala MJ, Little JP, van Essen M, Wilkin GP, Burgomaster KA, Safdar A, Raha S, Tarnopolsky MA. Short-term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. *J Physiol* 2006;575(Pt 3):901-911.
- Gibala MJ, McGee SL. Metabolic adaptations to short-term high-intensity interval training: a little pain for a lot of gain? *Exerc Sport Sci Rev* 2008;36:58-63.
- Gillen JB, Gibala MJ. Is high-intensity interval training a time-efficient exercise strategy to improve health and fitness? *Appl Physiol Nutr Metab* 2014;39:409-412.
- Gomez I, Foudi N, Longrois D, Norel X. The role of prostaglandin E2 in human vascular inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2013;89:55-63.
- Gray SR, Baker G, Wright A, Fitzsimons CF, Mutrie N, Nimmo MA; Scottish Physical Activity Research Collaboration. The effect of a 12 week walking intervention on markers of insulin resistance and systemic inflammation. *Prev Med* 2009;48:39-44.
- Hawkins M, Belalcazar LM, Schelbert KB, Richardson C, Ballantyne CM, Kriska A. The effect of various intensities of physical activity and chronic inflammation in men and women by diabetes status in a national sample. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;97:e6-8.
- Heneweer H, Vanhees L, Picavet HS. Physical activity and low back pain: a U-shaped relation? *Pain* 2009;143:21-25.
- Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010a;24:769-781.
- Hoy D, March L, Brooks P, Woolf A, Blyth F, Vos T, Buchbinder R. Measuring the global burden of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010b;24:155-165.
- Hsu FC, Kritchevsky SB, Liu Y, Kanaya A, Newman AB, Perry SE, Visser M, Pahor M, Harris TB, Nicklas BJ; Health ABC Study. Association between inflammatory components and physical function in the health, aging, and body composition study: a principal component analysis approach. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:581-589.
- Ibrahimi-Ka^uri D, Murtezani A, Rrecaj S, Martinaj M, Haxhiu B. Low back pain and obesity. *Med Arch* 2015;69:114-116.
- Junqueira DR, Ferreira ML, Refshauge K, Maher CG, Hopper JL, Hancock M, Carvalho MG, Ferreira PH. Heritability and lifestyle factors in chronic low back pain: results of the Australian twin low back pain study (The AUTOBACK study). *eur J Pain* 2014;18:1410-1418.
- Langevin HM, Sherman KJ. Pathophysiological model for chronic low back pain integrating connective tissue and nervous system mechanisms. *Med Hypotheses* 2007;68:74-80.
- Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmilko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H2031-2041.
- Leggate M, Carter WG, Evans MJ, Vennard RA, Sribala-Sundaram S, Nimmo MA. Determination of inflammatory and prominent proteomic changes in plasma and adipose tissue after high-intensity intermittent training in overweight and obese males. *J Appl Physiol* (1985) 2012;112:1353-1360.
- Libardi CA, De Souza GV, Cavaglieri CR, Madruga VA, Chacon-Mikahil MP. Effect of resistance, endurance, and concurrent training on TNF- α , IL-6, and CRP. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44:50-56.
- Lin CW, McAuley JH, Macedo L, Barnett DC, Smeets RJ, Verbunt JA. Relationship between physical activity and disability in low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2011;152:607-613.
- Lira FS, Rosa JC, Lima-Silva AE, Souza HA, Caperuto EC, Seelaender MC, Damaso AR, Oyama LM, Santos RV. Sedentary subjects have higher PAI-1 and lipoproteins levels than highly trained athletes. *Dia-betol Metab Syndr* 2010;2:7.
- Manchikanti L, Singh V, Falco FJ, Benyamin RM, Hirsch JA. Epidemiology of low back pain in adults. *Neuromodulation* 2014;17 Suppl 2:3-10.
- Martinez N, Kilpatrick MW, Salomon K, Jung ME, Little JP. Affective and enjoyment responses to high-intensity interval training in overweight-to-obese and insufficiently active adults. *J Sport Exerc Psychol* 2015;37:138-149.
- Mikkonen P, Heikkala E, Paananen M, Remes J, Taimela S, Auvinen J, Karppinen J. Accumulation of psychosocial and lifestyle factors and risk of low back pain in adolescence: a cohort study. *eur Spine J* 2016;25:635-642.