



اثر ترکیبی مکمل رزوراترول و تمرین استقامتی بر مقادیر IL-10 و TNF- α در موش‌های دیابتی نوع دو

شاهین ریاحی ملایری: استادیار، گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شرق، تهران، ایران (*نویسنده مسئول) shahinriyahi@yahoo.com

سمیه عبدالحی: کارشناس ارشد، گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شرق، تهران، ایران

رضا بهداری: استادیار، گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شرق، تهران، ایران

معصومه حسینی: استادیار، گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شرق، تهران، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

رزوراترول،
تمرین استقامتی،

دیابت نوع دو،

IL-10

TNF- α

تاریخ دریافت: ۹۷/۹/۵

تاریخ پذیرش: ۹۷/۱۰/۲۸

زمینه و هدف: استفاده از مکمل‌ها و عصاره‌های گیاهی و تمرینات ورزشی برای درمان دیابت نوع دو امروزه رواج یافته است. هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر تمرین استقامتی و مصرف رزوراترول بر مقادیر IL-10 و TNF- α در موش‌های دیابتی نوع دو بود.

روش کار: در این مطالعه تجربی، ۳۲ سر موش صحرایی دیابتی شده نژاد اسپراگ داوولی با میانگین وزن 225 ± 10 گرم و رژیم غذایی پرکالری به طور تصادفی به چهار گروه (کنترل، مکمل، تمرین، تمرین + مکمل) تقسیم شدند. گروه‌های تمرین به مدت ۸ هفته و هر هفته ۳ جلسه، هر جلسه ۳۰ دقیقه تحت تأثیر تمرین استقامتی با شدت ۷۰ تا ۷۵ درصد VO_{2max} قرار گرفتند. گروه‌های دریافت‌کننده مکمل روزانه ۱۰ میلی‌گرم رزوراترول به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند. داده‌ها با استفاده از روش آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه و در سطح معنی‌داری ($p \leq 0/05$) ارزیابی شد.

یافته‌ها: یافته‌های پژوهش نشان داد مقادیر IL-10 پس از هشت هفته تمرین استقامتی و مصرف رزوراترول تأثیر معنی‌داری نداشت و مقادیر TNF- α ، گلوکز ناشتا، انسولین و شاخص مقاومت به انسولین در گروه‌های تجربی کاهش معنی‌داری پیدا کرد ($p = 0/001$).

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر به نظر می‌رسد مصرف مکمل رزوراترول و انجام تمرینات استقامتی می‌تواند باعث کاهش عوامل التهابی در دیابت نوع دو شود.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شرق

شیوه استناد به این مقاله:

Riyahi Malayeri Sh, Abdolhay S, Behdari R, Hoseini M. The combined effect of resveratrol supplement and endurance training on IL-10 and TNF- α in type 2 diabetic rats. Razi J Med Sci. 2019;25(12):140-149.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با 1.0 CC BY-NC-SA صورت گرفته است.

The combined effect of resveratrol supplement and endurance training on IL-10 and TNF- α in type 2 diabetic rats

- Shahin Riyahi Malayeri, Assistant Professor, Department of Physical Education & Sport Sciences, East Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran (*Corresponding author) shahinriyahi@yahoo.com
Somayeh Abdolhay, MA, Department of Physical Education & Sport Sciences, East Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
Reza Behdari, Assistant Professor, Department of Physical Education & Sport Sciences, East Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
Masoumeh Hoseini, Assistant Professor, Department of Physical Education & Sport Sciences, East Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract

Background: The use of supplements, herbal extracts, and exercise training for the treatment of type 2 diabetic has become widespread nowadays. The purpose of this study was to evaluate the effect of endurance training and resveratrol consumption on IL-10 and TNF- α in type 2 diabetic rats.

Methods: During this experiment 32 diabetic rats with high-calorie diet Sprague Dowley race with an average weight of 250 ± 10 gram, were randomly divided into four groups, including the “control group”, the “supplement group”, the “training group” and the “training + supplement group”. For up to 8 weeks, the “training” and the “training + supplement” groups participated in 3 endurance training sessions weekly; each session included 30 minutes of endurance training with an intensity of 70 to 75% VO₂max. Moreover, the “supplement” and the “training + supplement” groups were given 10 milligram daily doses of resveratrol consumption solution per kilogram of body weight. The outcome data was analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA) with significance level of ($p\leq 0.05$).

Results: The results have shown that eight weeks of training and resveratrol consumption had no significant effect on the serum level of IL-10. but the level of TNF- α , Fasting Glucose, Insulin and insulin resistance decreased significantly in the groups ($p= 0.001$).

Conclusion: Based on the findings of this study, the combination of resveratrol supplementation and endurance training can reduce the inflammatory factors of type II diabetes.

Conflicts of interest: None

Funding: Islamic Azad University, East Tehran Branch

Keywords

Resveratrol,
Endurance training,
Type 2 diabetes,
IL-10,
TNF- α

Received: 26/10/2018

Accepted: 18/01/2019

Cite this article as:

Riyahi Malayeri Sh, Abdolhay S, Behdari R, Hoseini M. The combined effect of resveratrol supplement and endurance training on IL-10 and TNF- α in type 2 diabetic rats. Razi J Med Sci. 2019;25(12):140-149.

This work is published under [CC BY-NC-SA 1.0 licence](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).



IL-10 از طریق اثر بازدارندگی روی ساخت سایتوکاینی التهابی، از اثرات زیان آور آن‌ها روی پیام‌دهی انسولین و متابولیسم گلوکز جلوگیری می‌کند. همچنین باعث افزایش عملکرد سلول‌های بتای لوزالمعده در پاسخ به گلوکز و کاهش التهاب جزایر لانگرهاس می‌شود (۶). تمرین ورزشی یکی از مؤثرترین راه‌ها برای بهبود بیماران مبتلا به دیابت نوع دو است؛ و نقش مستقلی در پیشگیری و به تأخیر انداختن زمان شروع دیابت نوع دو دارد (۷). انجمن دیابت آمریکا برای افراد مبتلا به دیابت نوع دو پیشنهاد می‌کند که تمرینات هوازی را حداقل ۱۵۰ دقیقه با شدت متوسط یا حداقل ۹۰ دقیقه از تمرینات سخت هوازی را در هفته انجام دهند (۷). تمرین طولانی مدت ورزشی، می‌تواند از طریق افزایش انتقال‌دهنده‌های گلوکز به درون سلول‌های عضلانی Glucose Transporter Type 4 و سوبستراهای گیرنده انسولین Insulin Receptor Substrate و همچنین افزایش توده عضلانی سبب افزایش پاسخ‌دهی بدن به انسولین شود و حساسیت به انسولین را افزایش دهد و در پیشگیری از چاقی و عوارض بعدی آن یعنی دیابت نوع دو مفید باشد (۸). استفاده از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی در کاهش مقاومت به انسولین و التهاب مزمن به منظور مدیریت بهتر دیابت، در تحقیقات اخیر مورد توجه قرار گرفته است (۹). رزوراترول یک ترکیب پلی فنولیک فیتوالکسین می‌باشد که به طور طبیعی در گیاهان و میوه‌ها متعددی از جمله انگور، انواع توت و بادام زمینی وجود دارد. طیف وسیعی از عملکردهای بیولوژیکی به این مولکول نسبت داده می‌شود که عمدتاً بر تنظیم اکسیداسیون و التهاب متمرکز است؛ و از دو گیاه *Cassia quinquangulare* و *Polygonum cuspidatum* جدا می‌شود که اثر ضد التهابی دارد (۱۱)، (۱۰). این گیاهان، در طب سنتی چینی برای درمان بیماری‌های التهابی مورد استفاده بوده‌اند. رزوراترول قند خون در بیماران دیابتی نوع دو را کاهش می‌دهد و بیان انتقال‌دهنده گلوکز وابسته به انسولین (GLUT4) و GLUT1 را در موش‌های صحرایی دیابتیک افزایش می‌دهد (۱۰). پژوهش‌های انجام شده در زمینه اثر

دیابت نوع دو از جمله بیماری‌های متابولیکی است که با کمبود نسبی یا مطلق انسولین، افزایش گلوکز خون و اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین همراه است. این بیماری شایع‌ترین علت بیماری‌های کلیوی، موارد جدید نابینایی و قطع اندام غیر ترومایی است. شیوع بیماری‌های قلبی-عروقی در بیماران دیابتی نوع دو، چهار برابر سایر افراد جامعه است (۱). مقاومت به انسولین و التهاب، دو عامل مؤثر شناخته شده در گسترش دیابت نوع دو و بروز عوارض تأخیری در آن هستند و تعدیل این دو عامل، رویکرد مؤثری در پیشگیری از این عوارض می‌باشد (۲). ترشح برخی سایتوکاین‌ها چون $TNF-\alpha$ ، IL-6، IL-1ra، IL-10 و CRP به وسیله آدیپوسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال و منوسیت‌ها، فراخوانی ماکروفاژ را افزایش می‌دهد و مقاومت به انسولین ناشی از سایتوکاین را ایجاد می‌کند (۳). فاکتور نکروز تومور آلفا ($TNF-\alpha$) Tumor necrosis factor به عنوان فاکتوری پیش التهابی نقش مهمی در بروز سندروم متابولیکی بازی می‌کند. بیماران دیابتی دارای بیان ژن و پروتئین بالای $TNF-\alpha$ در عضله اسکلتی و پلاسمایی خون هستند و احتمالاً بافت چربی منبع عمده تولیدکننده $TNF-\alpha$ است. شواهد حاکی از اثر $TNF-\alpha$ روی سیگنالینگ انسولین می‌باشد (۴، ۵). $TNF-\alpha$ میزان ذخیره گلوکز تحریک شده با انسولین در سلول‌های عضلانی کشت داده شده را بر هم می‌زند و در روند جذب گلوکز در موش‌ها اختلال ایجاد می‌کند (۴). اینترلوکین ۱۰ (IL-10) Interleukin 10 سایتوکاینی ضد التهابی و تنظیم‌کننده کلیدی سیستم ایمنی است که پاسخ‌های التهابی ناشی از آسیب بافتی را محدود می‌کند. علاوه بر این، IL-10 با کاهش پاسخ‌های ایمنی و التهابی از تشدید التهاب جلوگیری کرده و تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی $TNF-\alpha$ ، IL-1ra، IL-6 و IL-8 را سرکوب می‌کند (۵). یافته‌های پژوهش‌های علمی نشان می‌دهند که IL-10 باعث افزایش حساسیت انسولینی سلول‌های عضلانی و کاهش نفوذ ماکروفاژها به درون آن‌ها می‌شود. تصور بر این‌که

تمرین بر TNF- α نشان از نتایج ناهمسو دارد، به طوری که Touvra و همکاران (۲۰۱۱) در تحقیق روی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو، با یک پروتکل تمرینی هوازی و قدرتی بر برخی مارکرهای التهابی و مقاومت به انسولین زنان مبتلا به دیابت نوع دو؛ عدم تغییر معنی دار در مقدار TNF- α را نشان دادند (۱۲). در مقابل مومن خواه و همکاران (۱۳۹۵) بررسی تأثیر دوازده هفته تمرین ایروبیکی بر کاهش معنی دار TNF- α را گزارش کردند (۱۳). رنجبر و همکاران (۱۳۹۵) اثرات هشت هفته تمرین تناوبی را در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو مطالعه کردند و نشان دادند که تأثیر تمرین ورزشی بر IL-10 معنی دار نبود (۱۴). مصرف رزوراترول پتانسیل بسیار بالایی در بهبود کنترل قند خون و کاهش مقاومت به انسولین دارد و برای درمان بیماران دیابتی مفید است. با توجه به نقش افزایش التهاب در ایجاد دیابت از یک طرف و همین طور اثرات ضد التهابی تمرین ورزشی منظم و مکمل رزوراترول در کاهش عوارض دیابت نوع دو از طرف دیگر و با توجه به این که بیشتر پژوهش ها تأثیر رزوراترول و تمرین ورزشی را به صورت مستقل بررسی کرده اند، از این رو در این پژوهش به دنبال پاسخ این سؤال هستیم، آیا ترکیب همزمان مصرف مکمل رزوراترول و تمرین استقامتی بر مقادیر شاخص های التهابی IL-10 و TNF- α در موش های دیابتی نوع دو اثر دارد؟

روش کار

این پژوهش از نوع نیمه تجربی با طرح پس آزمون با گروه کنترل در آزمایشگاه روژان آزما کرج انجام شد و از ۳۲ سر موش صحرایی نر دیابتی نژاد اسپراگ داوولی با میانگین وزنی 225 ± 10 گرم استفاده گردید. پژوهش بر اساس اصول مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی و بر مبنای اصول اخلاق انجام گرفت. حیوانات در گروه های ۸ تایی و در قفس هایی از جنس پلی کربنات شفاف به ابعاد $30 \times 15 \times 15$ سانتی متر ساخت شرکت رازی راد، در شرایط کنترل شده (با میانگین دمای 22 ± 2 درجه سانتی گراد و رطوبت هوای 55 ± 5 درصد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ و با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه حیوانات آزمایشگاهی) نگهداری شدند. در پژوهش حاضر برای القای دیابت نوع دو، از ترکیب رژیم

غذایی پرچرب و تزریق داروی استرپتوزوتوسین (STZ) استفاده شد. برای این منظور، پس از آشنا سازی و سازگاری با محیط جدید، تمامی موش ها به مدت ۳ هفته تحت رژیم غذایی در دسترس پر چرب (تهیه شده توسط پلت سازی انسیتو سرم سازی رازی) قرار گرفتند که شامل ۴۱ درصد انرژی کل از چربی (مشتق شده از روغن حیوانی) حاوی ۱۷۱ گرم چربی، ۵۸ گرم پروتئین و ۱۸۷ گرم کربوهیدرات در هر ۱۰۰ گرم بود. پس از ۳ هفته، القای دیابت با تزریق تک دوز (STZ) حل شده در بافر سدیم سیترات با PH=۴۵ به مقدار ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم به روش درون صفاقی (IP) انجام شد (۱۴). برای تأیید دیابت، ۹۶ ساعت پس از تزریق با ایجاد جراحی کوچک در دم حیوانات یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار گرفته و توسط دستگاه گلوکومتر نوار خوانده شد و سطوح گلوکز خون بالاتر از ۳۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد (۱۵). سپس رت ها به صورت تصادفی به ۴ گروه (کنترل، مکمل، تمرین، مکمل + تمرین) تقسیم شدند (۸ سر در هر گروه). برنامه تمرینی شامل هشت هفته، هفته ای پنج جلسه، هر جلسه ۳۰ دقیقه دویدن روی نوار گردان با شیب صفر که شامل ۶ دقیقه تمرین با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد VO_{2max} برای گرم کردن حیوانات، ۳۰ دقیقه تمرین دویدن با شدت ۷۰ تا ۷۵ درصد VO_{2max} و ۶ دقیقه نیز برای سرد کردن حیوانات با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد VO_{2max} بود. پروتکل حاضر بر مبنای پژوهش Burniston و همکاران (۲۰۰۹) طراحی شد (۱۶). برای اندازه گیری حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max}) با توجه به ارتباط قوی بین سرعت نوار گردان و VO_{2max} (۱۷) از این رو، میزان VO_{2max} رت ها بر اساس سرعت دویدن به دست آمد. بر این اساس، بعد از ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت پایین، آزمون دویدن رت ها با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه به مدت ۲ دقیقه شروع شد. سپس سرعت نوار گردان هر ۲ دقیقه یک بار به میزان ۳/۱ متر بر ثانیه ($1/8$ تا ۲ متر بر دقیقه) افزایش یافت تا حیوانات دیگر قادر به دویدن نباشند. سرعتی که در آن رت ها به واماندگی می رسیدند، به عنوان حداکثر اکسیژن مصرفی و حداکثر سرعت در نظر گرفته شد و درصدی از آن حداکثر سرعت ملاک شدت

تفاوت معنادار آماری از آزمون تعقیبی توکی جهت تعیین محل اختلاف بین گروهی استفاده شد. سطح معناداری برای تمام محاسبات ($P \leq 0/05$) در نظر گرفته شد. کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ انجام گردید.

یافته‌ها

تغییرات وزن موش‌ها در جدول ۱ آورده شده است. در شروع پژوهش تفاوت معناداری بین وزن حیوانات در گروه‌های کنترل و تجربی وجود نداشت. پس از هشت هفته وزن حیوانات در گروه‌های تجربی در مقایسه با گروه کنترل پایین‌تر بود.

نتایج نشان داد بین متغیر IL-10 در بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. با این حال بین متغیر TNF- α در بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($p \leq 0/05$). با توجه به این که اختلاف معنی‌داری بین میانگین TNF- α بین گروه‌ها وجود داشت از آزمون توکی برای تعیین محل اختلاف معنی‌داری استفاده شد. نتایج نشان داد اختلاف معنی‌داری بین گروه مکمل با سایر گروه‌ها بود. همچنین بین متغیر انسولین، گلوکز و شاخص مقاومت انسولین در بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($p \leq 0/05$). با توجه به این که اختلاف معنی‌داری بین میانگین انسولین، گلوکز و شاخص مقاومت انسولین بین گروه‌ها وجود داشت از آزمون توکی برای تعیین محل اختلاف معنی‌داری استفاده شد. نتایج نشان داد اختلاف معنی‌داری بین گروه کنترل و مکمل با سایر گروه‌ها بود. (جدول ۲).

تمرین قرار گرفت (۱۷). مقدار ۱۰ میلی‌گرم رزوراترول (محصول شرکت HerbaFit آلمان) به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (mg/kg) در گروه‌های مکمل و تمرین + مکمل به مدت ۸ هفته و سه بار در هفته به صورت گاوژ داده شد (۱۸). برای بررسی متغیرهای بیوشیمیایی، عمل خونگیری ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی، انجام شد. موش‌ها، با تزریق داخل صفاقی کتامین (۹۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) نسبت ۵ به ۲ بی‌هوش و خونگیری از قلب به میزان ۵ سی‌سی انجام گرفته و پس از سانتریفیوژ (دستگاه سانتریفیوژ هیتاچی پارس آزما، RPM24)، نمونه‌های سرم در دمای -70°C درجه نگهداری شد. برای اندازه‌گیری TNF- α کیت Rat Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) (GmbH Germany Zellbio) با حساسیت ۲,۵ ng/L، برای اندازه‌گیری IL-10 کیت (Zellbio GmbH) Rat Interleukin 10 (ELISA) (Germany) با حساسیت ۱,۵ pg/mL استفاده شد. گلوکز با استفاده از کیت گلوکز (شرکت پارس آزمون، ایران) به روش گلوکز اکسیداز اندازه‌گیری شد. سنجش انسولین پلاسما به روش الیزا و با استفاده از کیت Mercodia Rat Insulin ELISA (ساخت کشور سوئد) انجام شد. شاخص مقاومت انسولین نیز با روش مدل ارزیابی هومئوستاز (HOMA-IR) از طریق فرمول محاسبه گردید. برای بررسی تغییرات معناداری هریک از متغیرهای تحقیق، بین گروه‌های مختلف، از تحلیل واریانس یک راهه استفاده شد. در صورت مشاهده

جدول ۱- وزن موش‌های صحرایی در گروه‌های تحقیق

متغیر	کنترل	تمرین	مکمل	تمرین + مکمل
وزن موش‌ها بعد از دیابتی شدن (g)	۲۸۱/۸۷ ± ۸/۲	۲۸۴/۲۲ ± ۳/۵	۲۸۷/۲۵ ± ۵/۵	۲۸۸/۱۲ ± ۲/۵
وزن موش‌ها بعد از پایان تمرین (g)	۲۹۶ ± ۸/۲	۲۷۷/۶ ± ۴/۹۰	۲۸۱/۸ ± ۸/۰۰	۲۷۵/۲ ± ۷/۵۰

جدول ۲- اطلاعات آماری مربوط به متغیرهای پژوهش

متغیرها	گروه کنترل	گروه تمرین	گروه مکمل	گروه مکمل + تمرین	سطح معنی‌داری
IL-10 (نانوگرم بر لیتر)	۱/۹۵ ± ۳/۲۴	۲/۶۰ ± ۶/۶۹	۲/۳۲ ± ۱/۷۶	۲/۳۴ ± ۸/۴۸	۰/۱۷۶
TNF- α (نانوگرم بر لیتر)	۳/۹۶ ± ۲/۸۸	۳/۹۰ ± ۹/۱۲	۴/۷۹ ± ۶/۲۸	۳/۲۰ ± ۴/۲۰	۰/۰۰۰*
انسولین (میلی واحد بر میلی‌لیتر)	۷/۹۸ ± ۰/۳۶	۶/۶۶ ± ۰/۱۰	۷/۳۹ ± ۰/۲۵	۶/۸۴ ± ۰/۳۶	۰/۰۰۰*
گلوکز (میلی‌مول بر لیتر)	۱۷/۶۲ ± ۰/۶۰	۱۳/۰۷ ± ۰/۵۶۶	۱۴/۱۶ ± ۰/۴۹	۱۳/۶۲ ± ۰/۷۸	۰/۰۰۰*
مقاومت به انسولین (HOMA)	۶/۲۵ ± ۰/۴۳	۴/۵۹ ± ۰/۲۹	۴/۶۵ ± ۰/۲۴	۳/۶۵ ± ۰/۳۴	۰/۰۰۰*

* سطح معنی‌داری ($p \leq 0/05$) در نظر گرفته شده است

بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد غلظت سرمی IL-10 در اثر هشت هفته تمرین استقامتی و مصرف رزوراترول در موش‌های دیابتی نوع دو افزایش یافت، اما این افزایش از لحاظ آماری معنادار نبود. این یافته با یافته‌های برخی پژوهش‌ها همسو (۱۹) و با برخی دیگر ناهمسو (۲۰) است. با پژوهش تاکور و همکاران که در پژوهش خود نشان دادند یک دوره تمرین ورزشی بر غلظت سرمی اینترلوکین-۱۰ موش‌های دیابتی تأثیر معناداری ندارد (۱۹) همسو است. در مقابل، جنکینزو همکاران کاهش معنادار IL-10 را پس از تمرینات استقامتی نشان دادند (۲۰)؛ که با نتایج پژوهش حاضر همسو نیست. دلیل ناهمسوئی احتمالاً می‌تواند استفاده هم‌زمان متفورمین و تمرین باشد در پژوهش جنکینزو که کاهش معنادار IL-10 را نشان داد. یکی دیگر از علل عدم تغییر معناداری IL-10 در پژوهش حاضر با دیگر پژوهش‌ها، طول دوره برنامه تمرینی است، در این مطالعه موش‌ها تنها هشت هفته در برنامه تمرینی شرکت داشتند، درحالی‌که در پژوهش‌ها دیگر که کاهش شاخص‌های التهابی را گزارش کردند دوره‌های طولانی‌تر تمرین اجرا شده است. بالداسی و همکاران تأثیر تمرینات ورزشی را بر سطوح سایتوکاین‌های التهابی و ضد التهابی بیماران دیابتی نوع دو بررسی کردند. نتایج نشان داد آزمون‌هایی که ۱۲ ماه تمرین ترکیبی هوازی و مقاومتی را با شدت زیاد انجام دادند، در مقایسه با انجام تمرین هوازی به تنهایی، کاهش بیشتری در غلظت پروتئین واکنش گر C، اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱ و TNF- α مشاهده کردند و غلظت سایتوکاین‌های ضد التهابی IL-10 نیز در گروه تمرین ترکیبی افزایش بیشتری داشت (۲۱)؛ بنابراین اثرات ضد التهابی ورزش احتمالاً با شدت و مدت آن مرتبط است. عوامل دیگری از جمله عوامل مربوط به تغذیه و تأثیر مستقیم آخرین جلسه تمرین بر نمونه‌های خونی؛ نیز عواملی هستند که احتمالاً می‌توانند بر عدم افزایش معنی‌دار IL-10 تأثیر بگذارند. IL-10 قادر به مهار و یا تنظیم منفی بیان و سنتز سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند اینترفرون گاما، فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا و سایر میانجی‌گرهای محلول می‌باشد و از این جهت ظرفیت سلول‌های T فاکتور را برای حفظ پاسخ‌های

التهابی به مخاطره می‌اندازد (۲۲)، ولی مکانیسم دقیق تغییرات آن، متعاقب فعالیت ورزشی با انواع تمرینات تنها و یا همراه مکمل‌های مختلف به خوبی مشخص نشده است. تمرین می‌تواند با تأثیر مستقیم بر بافت چربی و افزایش لیپولیز تولید میانجی‌های همراه با التهاب از بافت چربی را کاهش داده و تولید میانجی‌های ضد التهابی همچون IL-10 را از بافت چربی افزایش می‌دهد (۲۳).

یکی دیگر از مکانیسم‌های درگیر در افزایش IL-10، افزایش IL-6 در اثر تمرین می‌باشد و نشان داده شده است که تمرین باعث افزایش سوخت ساز عضلانی شده و این امر منجر به افزایش IL-6 در عضله و خون می‌گردد. افزایش IL-6 خود باعث افزایش ترشح IL-10 در ماکروفاژها می‌شود (۱۲). از طرفی، پژوهش‌ها متعدد بیانگر آن است که رزوراترول اثرات ضد التهابی خود را از طریق مهار NF-kB انجام می‌دهد. رزوراترول با کاهش تولید H₂O₂، مهار I κ B کیناز، مهار فسفوریلاسیون P65 و با داستیله کردن P65 باعث مهار NF-kB می‌شود (۲۴). نتایج پژوهش‌ها بیانگر این مطلب می‌باشد که رزوراترول عملکرد نسخه‌برداری فاکتورهای پیش التهابی و NF-kB را تضعیف می‌کند. فاکتور رونویسی NF-kB سبب فعال‌سازی رونویسی ژن‌های متعدد دخیل در التهاب می‌شود از جمله IL-1 β ، IL-6 و TNF- α . رزوراترول تولید TNF- α را مهار می‌کند (۲۵). با توجه به آن که TNF- α در افزایش بیان IL-10 نقش دارد این احتمال وجود دارد که اثرات رزوراترول بر IL-10 به طور غیرمستقیم از طریق مهار NF-kB انجام شود. افزایش سطوح IL-10 را می‌توان به مصرف رزوراترول نیز نسبت داد. وراپل و همکاران گزارش کردند مصرف رزوراترول منجر به افزایش IL-10 می‌شود (۲۶). در این پژوهش غلظت سرمی TNF- α در اثر هشت هفته تمرین استقامتی و مصرف رزوراترول در موش‌های دیابتی نوع دو کاهش معناداری یافت. این نتیجه با یافته برخی پژوهش‌ها همسو (۲۷) و با برخی دیگر ناهمسو (۲۸) است. نتایج پژوهش حاضر با پژوهش لی و همکاران که در پژوهش خود نشان دادند یک دوره تمرین استقامتی منجر به کاهش معنادار TNF- α در موش‌های صحرایی دیابتی می‌شود (۲۷) همسو است. نتایج پژوهش صفر زاده و همکاران نشان

داد ۴ هفته تمرین مقاومتی تأثیر معناداری بر غلظت $TNF-\alpha$ موش‌های صحرایی دیابتی ندارد (۲۸)؛ که با نتایج مطالعه حاضر همسو نیست. شاید بتوان عدم همخوانی یافته‌های مطالعه حاضر با این پژوهش‌ها را با توجه به تفاوت‌های آن‌ها از جنبه ویژگی‌های آزمودنی (نحوه دیابتی شدن) و شدت و مدت تمرین به کار رفته توجیه نمود. به طور کلی اعتقاد بر آن است که تمرین از طریق سه مکانیسم عمده، یعنی کاهش چربی‌های احشایی، افزایش و تولید سایتوکاین‌های ضد التهابی و کاهش سایتوکاین‌های التهابی در کنترل و تعدیل بیماری‌های التهابی نقش دارد (۲۹). قبلاً اشاره گردید که چاقی باعث افزایش تولید $TNF-\alpha$ می‌شود؛ لذا افزایش لیپولیز در اثر تمرینات استقامتی از طریق تحریک فعالیت لیپاز حساس به هورمون، می‌تواند مکانیسمی برای کاهش $TNF-\alpha$ باشد. افزایش مقدار سایتوکاین‌های ضد التهابی از جمله IL-10 نیز مکانیسمی است که می‌تواند عاملی بر کاهش سایتوکاین $TNF-\alpha$ باشد (۲۹). علاوه بر این، می‌توان کاهش سطوح $TNF-\alpha$ در گروه تمرین + مکمل را می‌توان به مصرف رزوراترول نسبت داد. لیرو و همکاران در مطالعه‌ی خود نشان دادند که رزوراترول باعث کاهش سایتوکاین‌های پیش التهابی می‌شود و واکنش‌های التهابی را در برخی از بیماری‌های التهابی کاهش می‌دهد (۳۰). علاوه بر آن نتایج نشان داد غلظت سرمی گلوکز ناشتا در اثر هشت هفته تمرین استقامتی و مصرف رزوراترول در موش‌های دیابتی نوع دو کاهش معناداری یافت. نتایج پژوهش حاضر با پژوهش کاظمی و زاهدی اصل که نشان دادند هشت هفته تمرین هوازی منجر به کاهش معنادار گلوکز خون در موش‌های صحرایی نر دیابتی می‌شود (۳۱) همسو است؛ و با نتایج زرع کار و همکاران که در پژوهش خود نشان دادند شش هفته تمرین هوازی تأثیر معناداری بر گلوکز خون موش‌های صحرایی دیابتی ندارد (۳۲) ناهمسو است. ناهمسو می‌تواند به این دلیل باشد که تفاوت سنی و جنسی آزمودنی‌ها در ابتدای پژوهش‌ها متفاوت بوده است.

به نظر می‌رسد یکی از دلایل کاهش معنی‌دار در غلظت گلوکز در گروه تمرین + مکمل نسبت به گروه‌های دیگر را به اثر تمرین ورزشی نسبت داد. از

طرفی دیگر اثر کاهش‌دهنده قند خون توسط رزوراترول در پژوهش‌های قبلی ثابت شده است. دی‌المیدا و همکاران گزارش کردند مصرف رزوراترول منجر به کاهش معنی‌دار گلوکز ناشتا شد (۳۳). یکی دیگر از نتایج پژوهش حاضر حاکی از آن است که غلظت انسولین سرمی در اثر هشت هفته تمرین استقامتی و مصرف رزوراترول در موش‌های دیابتی نوع دو کاهش معناداری یافت. نتایج پژوهش حاضر با پژوهش محمدی و همکاران که در پژوهش خود نشان دادند ۱۲ هفته تمرین مقاومتی انسولین را در موش‌های دیابتی شده با STZ کاهش معناداری می‌دهد (۳۴) همسو است. در مقابل، صالحی و حسینی گزارش کردند هشت هفته تمرینات استقامتی بر انسولین سرمی موش‌های صحرایی دیابتی ناشی از استرپتوزوتوسین تأثیر معناداری ندارد (۳۵) که با نتایج پژوهش حاضر همسو نیست. پاسخ سنتز، ترشح انسولین در انسان یا گونه‌های حیوانی، بسته به حضور یا عدم حضور دیابت، شدت دیابت، همچنین سن القای دیابت در حیوان و سن ورود به تمرین متفاوت از یکدیگرند که تا اندازه‌ای یافته‌های ما را متأثر می‌کند. هنگام تمرین ورزشی، میزان ترشح انسولین خون کاهش می‌یابد، سطح انسولینی پایه و سطح انسولینی تحریک شده گلوکزی کاهش می‌یابد. همچنین تمرین منجر به کاهش میزان mRNA لازم برای تولید پروانسولین و گلوکوکیناز در پانکراس می‌شود؛ بنابراین به نظر می‌رسد حداقل دو مکانیسم سلولی وجود دارد تا میزان ترشح انسولین را کاهش دهد. اول، کاهش mRNA پرو انسولینی نشان‌دهنده کاهش سنتز انسولین در کبد است. دوم، از آنجا که وجود گلوکوکیناز در کبد برای حساسیت سلول‌های بتای پانکراس به انسولین ضروری است، بنابراین کاهش میزان mRNA گلوکوکیناز ممکن است منجر به کاهش حساسیت این سلول‌ها به انسولین شده و میزان ترشح آن را کاهش دهد (۳۶). از دلایل احتمالی کاهش انسولین می‌توان به کاهش معنادار $TNF-\alpha$ در این پژوهش اشاره کرد؛ زیرا نشان داده شده است که $TNF-\alpha$ در مختل نمودن عمل انسولین نقش دارد و از این طریق باعث افزایش مقاومت انسولینی می‌گردد (۳۷). همچنین نتایج نشان داد شاخص مقاومت انسولینی در اثر هشت هفته تمرین استقامتی و مصرف رزوراترول در

نداشته است. بدین وسیله پژوهشگران مراتب قدردانی و تشکر خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شرق با کد مصوب IR.IAUETB.1396.52009 و مسئولان محترم آزمایشگاه روزان آزما که در این طرح ما را یاری فرمودند، اعلام می‌دارند.

References

1. Nabipour I, Vahdat K, Jafari SM, Beigi S, Assadi M, Azizi F, et al. Elevated high sensitivity C-reactive protein is associated with type 2 diabetes mellitus: the Persian Gulf Healthy Heart Study.. *Endocr J*; 2008 Aug. 55(4):717-22.
2. Henriksen EJ. Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol*; 2002 Aug. 93(2):788-96.
3. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest*; 2003 Jul. 112(1):91-100.
4. Plomgaard P, Nielsen AR, Fischer CP, Mortensen OH, Broholm C, Penkowa M, et al. Associations between insulin resistance and TNF-alpha in plasma, skeletal muscle and adipose tissue in humans with and without type 2 diabetes. *Diabetologia*; 2007 Dec. 50(12):2562-71.
5. Fehrenbach E, Schneider ME. Trauma-induced systemic inflammatory response versus exercise-induced immunomodulatory effects. *Sports Med*; 2006. 36(5):373-384.
6. Uyemura K, Demer LL, Castle SC, Jullien D, Berliner JA, Gately MK, et al. Crossregulation roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in the atherosclerosis. *J Clin Invest*; 1996. 97: 2130-8.
7. Chen L, Pei JH, Kuang J, Chen HM, Chen Z, Li ZW, et al. Effect of lifestyle intervention in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Metabolism*; 2015 Feb. 64(2):338-47.
8. Mayer-Davis EJ, D'Agostino R Jr, Karter AJ, Haffner SM, Rewers MJ, Saad M, et al. Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA*; 1998 Mar 4. 279(9):669-74.
9. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes*; 2003 Jan. 52(1):1-8.
10. Szkudelski T, Szkudelska K. Resveratrol and diabetes: from animal to human studies. *Biochim Biophys Acta*; 2015 Jun. 1852(6):1145-54.
11. Bathai SZ, Mokarizadeh N, Shirali S. An Overview of the Mechanisms of Plant Ingredients in the Treatment of Diabetes Mellitus. *J Med*

موش‌های دیابتی نوع دو کاهش معناداری یافت. این یافته با مطالعه رمضانی و همکاران که گزارش کردند هشت هفته تمرین هوازی منجر به کاهش معنادار مقاومت به انسولین در موش‌های نر دیابتی نوع دو گردید (۳۸). همسو بوده و با پژوهش محمدی و همکاران که در پژوهش خود نشان دادند ۱۲ هفته تمرین مقاومتی تأثیر معناداری بر مقاومت به انسولین موش‌های دیابتی شده با STZ ندارد (۳۴) ناهمسو است. محققان چندین سازوکار از قبیل افزایش در سطوح mRNA و پروتئین انتقال‌دهنده گلوکز، افزایش فعالیت آنزیم هگزوکیناز و گلیکوژن سنتاز، کاهش رهایش یا افزایش برداشت اسیدهای چرب آزاد و افزایش رهایش گلوکز عضله و تغییر در ترکیب عضله را مسئول افزایش حساسیت به انسولین پس از تمرین ورزشی برشمردند (۳۹). در تعدادی از پژوهش‌ها، تحریک ترشح انسولین و جلوگیری از افزایش مقاومت سلولی نسبت به انسولین را به عنوان مکانیسم اثر زوروترول معرفی کرده‌اند همچنان نشان داده شده است که زوروترول می‌تواند برداشت گلوکز و سنتز گلیکوژن را تحریک کند. نتایج نشان داد مصرف زوروترول باعث کاهش معنادار مقاومت به انسولین می‌شود (۴۰). این پژوهش نشان داد تمرین ورزشی همراه با مکمل زوروترول برای کاهش التهاب مناسب است، اما پتانسیل ایجاد تغییر در عوامل خطر جدید مانند IL-10 را ندارد. هرچند احتمال می‌رود در صورت تغییر شدت و حجم تمرین، نتایج مفیدتری حاصل گردد؛ به طور کلی مطالعه حاضر نشان داد هشت هفته تمرین استقامتی توأم با مصرف مکمل زوروترول منجر به بهبود عوامل التهابی در موش‌های دیابتی نوع دو می‌گردد؛ لذا ترکیب تمرین استقامتی و مصرف زوروترول مؤثر قلمداد می‌شود؛ بنابراین به نظر می‌رسد مصرف توأم مکمل زوروترول و انجام تمرینات استقامتی می‌تواند باعث کاهش عوامل التهابی در دیابت نوع دو شود. از محدودیت‌های این پژوهش عدم کنترل تأثیر داروی بیهوشی بر روی موش‌ها و فعالیت شبانه موش‌ها در زمان هشت هفته تمرین استقامتی بود.

تقدیر و تشکر

این پژوهش هیچ‌گونه تضاد منافی برای نویسندگان

Plants; 2012. 11(4):1-25. (Persian).

12. Touvra AM, Volaklis KA, Spassis AT, Zois CE, Douda HD, Kotsa K, et al. Combined strength and aerobic training increases transforming growth factor- β 1 in patients with type 2 diabetes. *Hormones (Athens)*; 2011 Apr-Jun. 10(2):125-30.

13. Moamen kakhha H, Nasr abadi R, Nuraeinjar M. Effect Twelve Weeks aerobic on selected molecules TNF-a, CRP, ICAM-1, VCAM-1 Type 2 diabetes in middle aged women. *J Sci Res Develop*; 2015. 2(1):154-157.

14. Ranjbar R, Habibi A, Abolfathi F, Nagafian, N. The effect of aerobic interval training on IL-6 and IL-10 serum concentration in women with type II diabetes, *Arak Med Uni J*; 2016. 19(112): 36-45. (Persian).

15. Holmes A, Coppey LJ, Davidson EP, Yorek MA. Rat models of diet-induced obesity and high fat/low dose streptozotocin type 2 diabetes: effect of reversal of high fat diet compared to treatment with enalapril or menhaden oil on glucose utilization and neuropathic endpoints. *J Diabetes Res*. 2015.

16. Burniston JG. Adaptation of the rat cardiac proteome in response to intensity-controlled endurance exercise. *Proteomics*; 2009 Jan. 9(1):106-15.

17. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen O. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*; 2007 Dec. 14(6):753-60.

18. Zunino SJ, Storms DH, Newman JW, Pedersen TL, Keen CL, Ducore JM. Resveratrol given intraperitoneally does not inhibit the growth of high-risk t (4;11) acute lymphoblastic leukemia cells in a NOD/SCID mouse model. *Int J Oncol*; 2012 Apr. 40(4):1277-84.

19. Thakur V, Gonzalez M, Pennington K, Nargis S, Chattopadhyay M. Effect of exercise on neurogenic inflammation in spinal cord of Type 1 diabetic rats. *Brain Res*; 2016 Jul 1. 1642:87-94. Jenkins NT, Padilla J, Arce-Esquivel AA, Bayless DS, Martin JS, Leidy HJ, et al. Effects of endurance exercise training, metformin, and their combination on adipose tissue leptin and IL-10 secretion in OLETF rats. *J Appl Physiol*; 1985. 2012 Dec 15;113(12):187383.

20. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, et al. 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 Oct. 20(8):608-17.

21. Maynard CL, Weaver CT. Diversity in the contribution of interleukin-10 to T-cell-mediated immune regulation. *Immunol Rev*; 2008 Dec. 226:219-33.

22. Bruun JM, Helge JW, Richelsen B, Stallknecht B. Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 2006 May. 290(5):E961-7.

23. Fuchao L, Yung fong T, Hsini T, Huang ping Y. Anti-inflammatory and organ-protective effects of resveratrol in trauma-hemorrhagic injury. *Mediat Inflamm*; 2015. 643763.

24. Shen F, Chen SJ, Dong XJ, Zhong H, Li YT, Cheng GF. Suppression of IL-8 gene transcription by resveratrol in phorbol ester treated human monocytic cells. *J Asian Nat Prod Res*; 2003 Jun. 5(2):151-7.

25. Palacz-Wrobel M, Borkowska P, Paul-Samojedny M, Kowalczyk M, Fila-Danilow A, Suchanek-Raif R, et al. Effect of apigenin, kaempferol and resveratrol on the gene expression and protein secretion of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin-10 (IL-10) in RAW-264.7 macrophages. *Biomed Pharmacother*; 2017 Sep. 93: 1205-1212.

26. Lee S, Park Y, Zhang C. Exercise training prevents coronary endothelial dysfunction in type 2 diabetic mice. *Am J Biomed Sci*; 2011 Oct 1. 3(4):241-252. PMID: 22384308

27. Safarzade A, Gharakhanlou R, Hedayati M, Talebi-Garakani E. The Effect of 4 Weeks Resistance Training on Serum Vaspin, IL-6, CRP and TNF-A Concentrations in Diabetic R. *Iran J Endocrinol Metabol*; 2012. 14(1):68-74. (Persian).

28. Butcher LR, Thomas A, Backx K, Roberts A, Webb R, Morris K. Low-intensity exercise exerts beneficial effects on plasma lipids via PPAR γ . *Med Sci Sports Exerc*; 2008 Jul. 40(7):1263-70.

29. Leiro JM, Varela M, Piazzon MC, Arranz JA, Noya M, Lamas J. The anti-inflammatory activity of the polyphenol resveratrol may be partially related to inhibition of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) pre-mRNA splicing. *Mol Immunol*; 2010 Feb. 47(5):111420.

30. Kazemi F, Zahedi Asl S. The Correlation of Plasma Levels of Apelin-13 with Insulin Resistance Index and Plasma Leptin of Diabetic Male Rats after 8-Week Aerobic Exercise. *Arak Med Uni J*; 2015. 18(99): 51-60. (Persian).

31. Zarekar M, Saghebjo M, Foadodini M, Hedayati M. Combined Effect of Aerobic Training and Pistacia Atlantica Extract on GLUT-4 Protein Expression and Muscle Glycogen in Diabetic Rats. *Iran J Endocrinol Metabol*; 2014. 16(4):245-253. (Persian).

32. de Almeida Pinheiro T, de Almeida Pinheiro T, Feltenberger JD, Andrade JMO, Neves Ferreira EC, De Farias Lelis D, et al. Effects of Resveratrol and ACE Inhibitor Enalapril on Glucose and Lipid Profiles in Mice. *Protein Pept Lett*; 2017 Nov 17. 24(9):854860.

33. Mohammadi R, Matin Homae H, Azarbayjani M, Baesi K. The Effect of 12-Week Resistance Training Cardiac Hypertrophy, Glucose Level, Insulin, and Insulin Resistance Index in STZ-Induced Diabetic Rats. *Qom Uni Med Sci J*; 2017. 11(2):38-45. (Persian).

34. Salehi OR, Hoseini A. The Effects of Endurance Trainings on Serum BDNF and Insulin Levels in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Shafayeh Khatam*; 2017. 5(2):52-61. (Persian).

35. Yavari A, Nagaphipour F, Asgarzadeh AA, Niafar M, Mobseri M, Nikokhoslat S. The effect of aerobic, resistance and combined on control of blood glucose and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes patients. *J Tabriz Med Sci*; 2011. 33(4): 82-91. (Persian).

36. Yokoyama T, Sekiguchi K, Tanaka T, Tomaru K, Arai M, Suzuki T, et al. Angiotensin II and mechanical stretch induce production of tumor necrosis factor in cardiac fibroblasts. *Am J Physiol*; 1999 Jun. 276(6 Pt 2):H1968-76.

37. Ramzany N, Gaeini AA, Choobineh S, Kordi MR, Hedayati M. Changes of RBP-4 and insulin resistance after 8 weeks of aerobic training in type 2 diabetic rats. *Metabol Exerc Bioann J*; 2016. 5(2):89-98. (Persian).

38. Ahmadizad S, Haghighi AH, Hamedinia MR. Effects of resistance versus endurance training on serum adiponectin and insulin resistance index. *Eur J Endocrinol*; 2007 Nov. 157(5):625-31.

39. Tran HT, Liong S, Lim R, Barker G, Lappas M. Resveratrol ameliorates the chemical and microbial induction of inflammation and insulin resistance in human placenta, adipose tissue and skeletal muscle. *PLoS One*; 2017 Mar 9 e0173373.