



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

شاهریان ریاحی ملایری^۱: استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شرق، تهران، ایران (*نویسنده مسئول)
 سمهیه عبدالحی^۲: کارشناس ارشد، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شرق، تهران، ایران
 رضا بهدری^۳: استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شرق، تهران، ایران
 معصومه حسینی^۴: استادیار، گروه تربیت بدنی 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 اصراروزه 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 داولی با میانگین وزن ۲۲۵ ± ۱۰ 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 $\text{VO}_{2\text{max}}$ 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 α -TNF، گلوكز 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 توأم مکمل رزوراترول و انجام تمرینات استقامتی می‌تواند باعث کاهش عوامل التهابی در دیابت نوع دو شود.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: 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.

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



Original Article

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% VO_{2max}. 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 ($p\leq0.05$).

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.



IL-10 از طریق اثر بازدارنده‌گی روی ساخت سایتوکاینی التهابی، از اثرات زیان‌آور آن‌ها روی پیامدهای 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 هوایی را حداقل ۹۰ دقیقه از تمرینات سخت هوایی 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 Receptor Substrate Insulin 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). رزوراترون یک ترکیب پلی فنولیک فیتوآلکسین می‌باشد که به طور طبیعی در گیاهان و میوه‌ها متعددی از جمله انگور، انواع توت و بادام‌زمینی وجود دارد. طیف وسیعی از عملکرددهای بیولوژیکی به این مولکول نسبت داده می‌شود که عمدتاً بر تنظیم اکسیداسیون و التهاب متمرکز است؛ و از دو Polygonum و Cassia quinquangulare گیاه cuspisatum جدا می‌شود که اثر ضد التهابی دارد (۱۰، ۱۱). این گیاهان، در طب سنتی چینی برای درمان بیماری‌های التهابی مورد استفاده بوده‌اند. رزوراترون قند خون در بیماران دیابتی نوع دو را کاهش می‌دهد و بیان انتقال‌دهنده گلوکز وابسته به انسولین (GLUT4) و GLUT1 (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 نایبیتایی و قطع اندام غیرتروموسایی 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 تعديل این دو عامل، رویکرد مؤثری در پیشگیری از این عوارض می‌باشد (۲). ترشح برخی سایتوکاین‌ها چون IL-1ra، IL-6، TNF- α ، IL-10 و CRP به وسیله آدیپوسیت‌ها، سلول‌های اندوتیال و منوسيت‌ها، فراخوانی ماکروفاز را افزایش می‌دهد و مقاومت به انسولین ناشی از سایتوکاین را ایجاد می‌کند (۳). فاکتور نکروز تومور الфа (TNF- α) به عنوان فاکتوری پیش التهابی نقش مهمی در بروز سندروم متابولیکی بازی می‌کند. بیماران دیابتی دارای بیان ژن و پروتئین بالای در عضله اسکلتی و پلاسمایی خون هستند و احتمالاً بافت چربی منبع عمدۀ تولیدکننده TNF- α است. شواهد حاکی از اثر TNF- α روی سیگنالیگ انسولین می‌باشد (۴، ۵). TNF- α میزان ذخیره گلوکز تحریک شده با انسولین در سلول‌های عضلانی کشت داده شده را برابر می‌زند و در روند جذب گلوکز در موش‌ها اختلال ایجاد می‌کند (۴). اینترلوکین ۱۰ (IL-10) با کاهش 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 IL-1, TNF- α و IL-6 را سرکوب می‌کند (۵). یافته‌های پژوهش‌های علمی نشان می‌دهند که IL-10 باعث افزایش حساسیت انسولینی سلول‌های عضلانی و کاهش نفوذ ماکروفازها به درون آن‌ها می‌شود. تصور بر این که

غذایی پرچرب و تزریق داروی استرپتوزوتوسین (STZ) استفاده شد. برای این منظور، پس از آشنا سازی و سازگاری با محیط جدید، تمامی موش‌ها به مدت ۳ هفته تحت رژیم غذایی در دسترس پرچرب (تهیه شده توسط پلت سازی انستیتو 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 میلی‌گرم بر کیلوگرم به روش درون صفاقی (IP) انجام شد (۱۴). برای تأیید دیابت، ۹۶ ساعت پس از تزریق با ایجاد جراحت کوچک در دم حیوانات یک قطره خون بر روی نوار گلوكومتری قرار گرفته و توسط دستگاه گلوكومتر نوار خوانده شد و سطوح گلوكز خون بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی لیتر به عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد (۱۵). سپس رت‌ها به صورت تصادفی به ۴ گروه (کنترل، مکمل، تمرين، مکمل+ تمرين) تقسیم شدند (۸ سر در هر گروه). برنامه تمرينتی شامل هشت هفته، هفته‌ای پنج جلسه، هر جلسه ۳۰ دقیقه دویدن روی نوار گردان با شیب صفر که شامل ۶ دقیقه تمرين با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد VO_{2max} برای گرم کردن حیوانات، ۳۰ دقیقه تمرين 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 اندازه‌گیری حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max}) با توجه به ارتباط قوی بین سرعت نوار گردان و VO_{2max} (۱۷) از این رو، میزان VO_{2max} رت‌ها بر اساس سرعت دویدن به دست آمد. بر این اساس، بعد از ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت پایین، آزمون دویدن رت‌ها با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه به مدت ۲ دقیقه شروع شد. سپس سرعت نوار گردان هر ۲ دقیقه یک بار به میزان ۳/۰ متر بر ثانیه (۱/۸ تا ۲ متر بر دقیقه) افزایش یافت تا حیوانات دیگر قادر به دویدن نباشند. سرعتی که در آن رت‌ها به واماندگی می‌رسیدند، به عنوان حداکثر اکسیژن مصرفی و حداکثر سرعت در نظر گرفته شد و درصدی از آن حداکثر سرعت ملاک شدت

تمرين 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 تمرينی هوازی و قدرتی بر برخی مارکرهای التهابی و مقاومت به انسولین زنان مبتلا به دیابت نوع دو؛ عدم تغییر معنی‌دار در مقدار TNF-α را نشان دادند (۱۲). در مقابل مومن خواه و همکاران (۱۳۹۵) بررسی تأثیر دوازده هفته تمرين ایروبیک بر کاهش معنی‌دار TNF-α را گزارش کردند (۱۳). رنجبر و همکاران (۱۳۹۵) اثرات هشت هفته تمرين تناوبی را در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو مطالعه کردند و نشان دادند که تأثیر تمرين ورزشی بر IL-10 معنی‌دار 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 همین‌طور اثرات ضد التهابی تمرين ورزشی منظم و مکمل رزوراترول در کاهش عوارض دیابت نوع دو از طرف دیگر و با توجه به این که بیشتر پژوهش‌ها تأثیر رزوراترول و تمرين ورزشی را به صورت مستقل بررسی کرده‌اند، از این رو در این پژوهش به دنبال پاسخ این سؤال هستیم، آیا ترکیب همزمان مصرف مکمل رزوراترول و تمرين استقامتی بر مقادیر شاخص‌های التهابی TNF-α و IL-10 در موش‌های دیابتی نوع دو اثر دارد؟

روش کار

این پژوهش از نوع نیمه تجربی با طرح پس‌آزمون با گروه کنترل در آزمایشگاه روزان آزمایه کرج انجام شد و از ۳۲ سر موش صحرایی نر دیابتی نژاد اسپراغ داولی با میانگین وزنی ۲۲۵ ± ۱۰ گرم استفاده گردید. پژوهش بر اساس اصول مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی و بر مبنای اصول اخلاق انجام گرفت. حیوانات در گروه‌های ۸ تایی و در قفس‌هایی از جنس پلی کربنات شفاف به ابعاد $۳۰\times ۱۵\times ۱۵$ سانتی‌متر ساخت شرکت رازی راد، در شرایط کنترل شده (با میانگین دمای ۲۲ ± ۲ درجه سانتی گراد و رطوبت هوای ۵ ± ۵ 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

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 گاواز داده شد (۱۸). برای بررسی متغیرهای بیوشیمیایی، عمل خونگیری ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتاپی، انجام شد. موش‌ها، با تزریق داخل صفاقی کتابین (۹۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلارین (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 ۷۰-درجه نگهداری شد. برای اندازه‌گیری TNF- α KIT (GmbH Germany Zellbio) Factor- α (TNF- α) حساسیت ۲،۵ ng/L، برای اندازه‌گیری IL-10 KIT (Zellbio GmbH Rat Interleukin 10(ELISA) (Germany) با حساسیت ۱،۵ pg/mL استفاده شد. گلوکز با استفاده از کیت گلوکز (شرکت پارس آزما، ایران) به روش گلوکز اکسیداز اندازه‌گیری شد. سنجش انسولین پلاسمایی به روش الایزا 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 صحرابی در گروه‌های تحقیق

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

جدول ۲- اطلاعات آماری مربوط به متغیرهای پژوهش

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

* سطح معنی داری ($p \leq 0.05$) در نظر گرفته شده است

بحث و نتیجه‌گیری

التهابی به مخاطره می‌اندازد (۲۲)، ولی مکانیسم دقیق تغییرات آن، متعاقب فعالیت ورزشی با انواع تمرينات تنها و یا همراه مکمل‌های مختلف به خوبی مشخص نشده است. تمرين می‌تواند با تأثیر مستقيم 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 تمرين می‌باشد و نشان داده شده است که تمرين 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- κ B انجام می‌دهد. رزوراترول با کاهش تولید IL-6، مهار κ B کیناز، مهار فسفوریلاسیون P65 و با داستیله کردن P65 باعث مهار NF- κ B می‌شود (۲۴). نتایج پژوهش‌ها بیانگر این مطلب می‌باشد که رزوراترول عملکرد نسخه‌برداری فاکتورهای پیش التهابی و NF- κ B را تضعیف می‌کند. فاکتور رونویسی NF- κ B سبب فعال‌سازی رونویسی ژن‌های متعدد دخیل در التهاب می‌شود از جمله IL-1B و 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 غیرمستقيم از طریق مهار NF- κ B انجام شود. افزایش سطوح IL-10 را می‌توان به مصرف رزوراترول نیز نسبت داد. ورابل و همکاران گزارش کردن مصرف رزوراترول منجر به افزایش IL-10 می‌شود (۲۶). در این پژوهش غلظت سرمی TNF- α در اثر هشت هفته تمرين 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 تمرين استقامتی منجر به کاهش معنادار TNF- α در موش‌های صحرایی دیابتی می‌شود (۲۷) همسو است. نتایج پژوهش صفر زاده و همکاران نشان

نتایج مطالعه حاضر نشان داد غلظت سرمی IL-10 در اثر هشت هفته تمرين استقامتی و مصرف رزوراترول در موش‌های دیابتی نوع دو افزایش یافت، اما این افزایش از لحاظ آماری معنادار نیو. 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 تمرين ورزشی بر غلظت سرمی اینترلوکین ۱۰-۰ موش‌های دیابتی تأثیر معناداری ندارد (۱۹) همسو است. در مقابل، جنکینزو همکاران کاهش معنادار IL-10 را پس از تمرينات استقامتی نشان دادند (۲۰)، که با نتایج پژوهش حاضر همسو نیست. دلیل ناهمسوی احتمالاً می‌تواند استفاده هم‌زمان متفورمین و تمرين باشد در پژوهش جنکینز 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 تمرينی است، در این مطالعه موش‌ها تنها هشت هفته در برنامه تمرينی شرکت داشتند، درحالی که در پژوهش‌ها دیگر که کاهش شاخص‌های التهابی را گزارش کردند دوره‌های طولانی تر تمرين اجرا شده است. بالداری و همکاران تأثیر تمرينات ورزشی را بر سطوح سایتوکاین‌های التهابی و ضد التهابی بیماران دیابتی نوع دو بررسی کردند. نتایج نشان داد آزمودنی‌هایی که ۱۲ ماه تمرين ترکیبی هوازی و مقاومتی را با شدت زیاد انجام دادند، در مقایسه با انجام تمرين هوازی به تنها یکی، 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 تمرين 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 مستقيم آخرین جلسه تمرين 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 ۲گاما، فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا و سایر میانجی گرهای محلول می‌باشد و از این جهت ظرفیت سولول‌های T افکتور را برای حفظ پاسخ‌های

طرفی دیگر اثر کاهش دهنده 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 استرپیوزوتوسین 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 تاندازه‌ای 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- α در این پژوهش اشاره کرد؛ زیرا نشان داده شده است که TNF- α 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

داد ۴ هفته تمرین مقاومتی تأثیر معناداری بر غلظت TNF- α 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 عمدۀ، یعنی کاهش چربی‌های احشایی، افزایش و تولید سایتوکاین‌های ضد التهابی و کاهش سایتوکاین‌های التهابی در کنترل و تعدیل بیماری‌های التهابی نقش دارد (۲۹). قبل‌آشارة گردید که چاقی باعث افزایش تولید TNF- α می‌شود؛ لذا افزایش لیپولیز در اثر تمرینات استقامتی از طریق تحريك فعالیت لیپاز حساس به هورمون، می‌تواند مکانیسمی برای کاهش TNF- α باشد. افزایش مقدار سایتوکاین‌های ضد التهابی از جمله IL-10 نیز مکانیسمی است که می‌تواند عاملی بر کاهش سایتوکاین- α باشد (۲۹). علاوه بر این، می‌توان کاهش سطوح TNF- α در گروه تمرین+ مکمل را می‌توان به مصرف رزوراترول نسبت داد. لیرو و همکاران در مطالعه‌ی خود نشان دادند که رزوراترول باعث کاهش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی 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 هوایی 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 هوایی تأثیر معناداری بر گلوکز خون موش‌های صحرایی دیابتی ندارد (۳۲) ناهمسو است. ناهمسوی 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

نداشته است. بدینوسیله 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 آرمایشگاه روزان آزمایشگاه را پیاری 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, Szkludelska 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 هوایی منجر به کاهش معنادار مقاومت به انسولین در مosh‌های 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 Mosh‌های دیابتی شده با STZ ندارد (۳۹) ناهمسو است. محققان چندین سازوکار از قبیل افزایش mRNA و پروتئین انتقال دهنده گلوکز، افزایش سطوح فعالیت آنزیم هگزوکیناز و گلیکوزن 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 بر شمرده‌اند (۴۰). در تعدادی از پژوهش‌ها، تحریک ترشح انسولین و جلوگیری از افزایش مقاومت سلولی نسبت به انسولین را به عنوان مکانیسم اثر رزوراترول معرفی کرده‌اند همچنین نشان داده شده است که رزوراترول می‌تواند برداشت گلوکز و سنتاز گلیکوزن را تحریک کند. نتایج نشان داد مصرف رزوراترول باعث کاهش معنادار مقاومت به انسولین می‌شود (۴۱). این پژوهش نشان داد تمرین ورزشی همراه با مکمل رزوراترول برای کاهش التهاب مناسب است، اما پتانسیل ایجاد تغییر در عوامل خطر جدید مانند IL-10 را ندارد. هر چند 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 رزوراترول منجر به بهبود عوامل التهابی در Mosh‌های دیابتی نوع دو می‌گردد؛ لذا ترکیب تمرین استقامتی و مصرف رزوراترول مؤثر قلمداد می‌شود؛ بنابراین به نظر می‌رسد مصرف توأم مکمل رزوراترول 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 Mosh‌ها و فعالیت شبانه Mosh‌ها در زمان هشت هفته ترمیم استقامت بهد.

تقدير و شكر

این پژوهش هیچ‌گونه تضاد منافعی 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 kakhkha 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 dietinduced 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, Wisloff 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 givenintraperitoneally 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 ofinterleukin-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 reducelow-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-Daniłowa 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, ParkY, 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 PPARgamma. *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, Saghebjoo 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 Khatham*; 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, Haghghi 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, Liang 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.