



## تأثیر یک دوره تمرین هوازی فزاینده و مصرف ال کارنیتین بر برخی فاکتورهای التهابی در بافت قلب موش‌های مبتلا به دیابت نوع ۲

نادر شاکری: استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران (\*نویسنده مسئول) | [nsportsport@gmail.com](mailto:nsportsport@gmail.com)

عباس شکیبی‌راد: دکتری تربیت بدنی، مدرس دانشگاه افسری امام علی (ع)، تهران، ایران  
میثم سهیل‌پور: دکتری فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی، واحد تهران غرب، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

تمرین هوازی،  
دیابت،

اینترلوکین-۱۰،  
TNF- $\alpha$ ،  
قلب

**زمینه و هدف:** دیابت شایع‌ترین بیماری غددی در جهان است که از روش‌های مختلفی برای درمان آن استفاده می‌شود. هدف از انجام تحقیق حاضر تبیین‌تأثیر یک دوره تمرین هوازی فزاینده و مصرف ال کارنیتین بر برخی فاکتورهای التهابی در بافت قلب موش‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ بود.

**روش کار:** در تحقیق تجربی حاضر ۴۵ سر موش نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم انتخاب و به طور تصادفی به شش گروه شم (۸ سر موش)، کنترل سالم (۸ سر موش)، کنترل دیابتی (۸ سر موش)، دیابتی دریافت‌کننده ال کارنیتین (۸ سر موش)، دیابتی تمرین هوازی (۸ سر موش) و دیابتی تمرین هوازی و دریافت‌کننده ال کارنیتین (۸ سر موش) تقسیم شدند. موش‌ها با تزریق نیکوتین آمید به مقدار ۹۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن و بعد از ۱۵ دقیقه تزریق استرپتوزوسین (Streptozocin-STZ) به مقدار ۵۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت زیر صفاقی دیابتی شدند. موش‌های دریافت‌کننده ال کارنیتین روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم ال کارنیتین را به صورت خوراکی دریافت کردند. گروه‌های تمرین هوازی نیز برنامه تمرینی شامل تمرین هوازی روی نوارگردان، ۵ روز در هفته، از ساعت ۹ تا ساعت ۱۱ صبح، به مدت شش هفته انجام دادند. ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین، موش‌ها با استفاده از کلروفورم و از راه تنفسی بیهوش شده و پس از کالبد شکافی بافت قلب برداشته شد. متغیرهای وابسته به وسیله کیت‌های الایزا و آسای در بافت قلب اندازه‌گیری شدند. از آزمون شپرو ویلک، تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری  $\alpha \leq 0.05$  برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد تمرین هوازی و مصرف ال کارنیتین بر اینترلوکین-۱۰ ( $p=0.028$ ) و TNF- $\alpha$  ( $p=0.036$ ) موش‌های دیابتی تأثیر معنی‌داری دارد.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد نتایج حاصل از تحقیق حاضر تایید‌کننده نقش تمرین هوازی و ال کارنیتین در بهبود فاکتورهای التهابی در موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲ است، اما بهتر است با مشورت پزشک تجویز شوند.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت‌کننده:** حامی مالی نداشته است.

شیوه استناد به این مقاله:

Shakeri N, Shakibirad A, Soheilpour M. The effect of a period of increased aerobic exercise and consumption of L-carnitine on some inflammatory factors in the heart tissue of type 2 diabetic rats. Razi J Med Sci.2020;27(2):49-58.

\*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با [CC BY-NC-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/) صورت گرفته است.

## The effect of a period of increased aerobic exercise and consumption of L-carnitine on some inflammatory factors in the heart tissue of type 2 diabetic rats

✉ **Nader Shakeri**, Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Human Science, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran, Iran (\*Corresponding author) [nsporfsport@gmail.com](mailto:nsporfsport@gmail.com)  
**Abbas Shakibirad**, PhD, Lecturer at Imam Ali Officer University, Tehran, Iran  
**Meysam Soheilpour**, PhD, Department of Physical Education, West Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

### Abstract

**Background:** Diabetes is the most common glandular disease in the world and various ways are used to treat it. The purpose of the present study was to determine the effect of a period of increased aerobic training and consumption of L-carnitine on some inflammatory factors in the cardiac tissue of type 2 diabetic rats.

**Methods:** For this purpose, 45 male Wistar rats weighing 250 to 300 g were selected and randomly divided into six groups of sham (8 rats), healthy controls (8 rats), diabetic control (8 rats), diabetic receiving L-carnitine (8 rats), diabetic aerobic training (8 rats), and diabetic aerobic training and L-carnitine intake (8 rats). Rats were made diabetic by subcutaneous injection of nicotine amide (95 mg/kg) and after 15 minutes with Streptozocin (STZ) injection (55 mg/kg). Rats receiving L-carnitine received 100 mg of L-carnitine daily orally. The aerobic training groups also performed an aerobic exercise program on the treadmill, 5 days a week, from 9 am to 11 am for six weeks. 24 hours after the last training session, rats were anesthetized using chloroform and cardiac tissue removed after dissection. Dependent variables were measured by ELISA and assay kits in heart tissue. Chi-square test, one-way ANOVA and Tukey post hoc test at the significant level of 0.05 was used for data analysis.

**Results:** The results showed that aerobic training and consumption of L-carnitine had significant effect on IL-10 ( $p=0.028$ ) and TNF- $\alpha$  ( $p=0.036$ ) in diabetic rats.

**Conclusion:** The results of the present study seem to confirm the role of aerobic exercise and L-carnitine in improving apoptosis and oxidative stress indices in type 2 diabetic rats. But they should be prescribed in consultation with a physician.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

### Keywords

Aerobic exercise,  
Diabetes,  
Interleukin-10,  
TNF- $\alpha$ ,  
Heart

Received:31/08/2019

Accepted: 01/02/2020

### Cite this article as:

Shakeri N, Shakibirad A, Soheilpour M. The effect of a period of increased aerobic exercise and consumption of L-carnitine on some inflammatory factors in the heart tissue of type 2 diabetic rats. Razi J Med Sci.2020;27(2):49-58.

\*This work is published under [CC BY-NC-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/) licence.



مقدمه

چنانچه فشار تمرین به درستی انتخاب نشود ممکن است تاثیر منفی بر بدن داشته باشد؛ به طوری که فشار بیش از حد تمرین باعث بروز اختلالاتی در غدد مترشحه داخلی می‌گردد و عملکرد دستگاه ایمنی بدن که یک خط دفاعی در برابر هجوم باکتری‌ها و ویروس‌ها است، دچار اختلال می‌شود. در صورتی که فعالیت جسمانی منظم با نشانگرهای التهابی رابطه معکوس داشته و التهاب با درجه پایین را سرکوب می‌کند (۱۰). بنابراین نوع ورزش و شدت اجرای آن سوالی است که توجه محققان را به خود جلب کرده است.

ال کارنیتین آمینو اسید غیر پروتئینی است که از آمینواسیدهای لیزین و متیونین تولید می‌شود. ال کارنیتین بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب زنجیره بلند را تسهیل می‌کند، در متابولیسم آمینواسیدهای شاخه-دار شرکت می‌کند و غشا سلولی را ثابت می‌کند (۱۱). ال کارنیتین دارای خاصیت آنتی اکسیدانی نیز می‌باشد. گزارش شده است که ال کارنیتین از آنزیم‌های آنتی اکسیدانی در مقابل آسیب اکسیداتیو محافظت می‌کند (۱۲).

از طرف دیگر، با توجه به این که رادیکال‌های آزاد اکسیژن (Reactive Oxygen Species-ROS) در افزایش برخی از سیتوکین‌ها نقش دارند، این احتمال وجود دارد که کاهش فشار اکسایشی بر تولید سیتوکین‌ها و فعال‌سازی ایمنی ناشی از ورزش اثر می‌گذارد (۱۰). یکی از این سیتوکین‌ها  $TNF-\alpha$  است که به طور عمده از مونوسیت‌ها و ماکروفاژها ترشح می‌شود، این سیتوکین باعث ایجاد تغییرات متابولیکی و سلولی بسیاری در بیماران با وضعیت بحرانی می‌گردد. چسبیدن لکوسیت، نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها به اندوتلیوم و مهاجرت الکوسیت‌ها از طریق اندوتلیوم به داخل دیواره عروق مراحل مشخص فرآیند التهاب هستند. علاوه بر این به تازگی مشخص شده که شمارش گلبول‌های سفید خون می‌تواند پیش‌بینی کننده حوادث قلبی-عروقی باشد (۱۳).

اینترلوکین-۱۰ نیز سیتوکینی ضد التهابی و تنظیم کننده کلیدی سیستم ایمنی است که پاسخ‌های التهابی

دیابت شایع‌ترین بیماری غددی در جهان است که مسئول ۴ میلیون مرگ در سال می‌باشد (۱). سازمان جهانی بهداشت (World Health Organization- WHO) با توجه به آمار و روند رو به افزایش بیماری دیابت در جهان، آن را به عنوان یک اپیدمی نهفته تعریف کرده است. شیوع جهانی دیابت در سال ۲۰۱۰ در میان بزرگسالان (سنین ۲۹ تا ۷۰ سال) ۶/۴ درصد معادل ۲۸۵ میلیون نفر و در سال ۲۰۱۲ حدود ۳۷۱ میلیون نفر بود که تخمین زده می‌شود تا سال ۲۰۳۰ به حدود ۵۵۲ میلیون نفر برسد (۲).

دیابت یک بیماری التهاب مزمن خفیف است که به وسیله افزایش سطوح در گردش عوامل التهابی از قبیل تومور نکروز دهنده -آلفا (Tumour Necrosis Factor- TNF-a)، اینترلوکین‌ها و پروتئین‌های شبه سایتوکاینی مترشحه از بافت چربی موسوم به آدیپوکین‌ها مشخص می‌شود (۳). التهاب بافت چربی یک مشخصه مهم اختلال بافت چربی در افراد چاق می‌باشد که در پاتوژنز بیماری‌های مرتبط از قبیل مقاومت به انسولین و دیابت نوع دو مشارکت دارد (۴). مولکول‌های پیش التهابی تولید شده در بافت چربی به فعال‌سازی مسیره‌های سیگنالینگ درون سلولی منجر می‌شوند که متعاقباً حساسیت به انسولین را کاهش و هموستاز گلوکز را بر هم زده و منجر به ایجاد مقاومت به انسولین و دیابت نوع دو می‌شود (۵). سبک زندگی غیر فعال منجر به تجمع بافت چربی احشایی می‌شود که به تراوش سلول‌های ایمنی التهابی به درون بافت چربی و متعاقباً افزایش ترشح آدیپوکین‌ها و توسعه شرایط التهاب سیستمیک با درجه پایین منجر می‌شوند (۶).

اهداف درمانی در دیابت به طور عمده شامل کاهش مقاومت به انسولین و تحریک ترشح انسولین از طریق اصلاح تغذیه، ورزش و درمان دارویی می‌باشد (۷).

آمادگی قلبی-عروقی-تنفسی ناشی از اجرای فعالیت‌های منظم ورزشی به عنوان یک عامل ضد التهابی معرفی شده است (۸). بین آمادگی قلبی-تنفسی و التهاب ارتباط معکوسی وجود دارد (۹). اما

انجام شد). حیوانات پس از ورود به محیط پژوهش و آشنایی یک هفته‌ای با محیط جدید، به صورت تصادفی به شش گروه (۱- گروه شش (۵ سر موش)، ۲- گروه کنترل سالم (۸ سر موش)، ۳- گروه کنترل دیابتی (۸ سر موش)، ۴- گروه دیابتی دریافت کننده ال کارنیتین (۸ سر موش)، ۵- گروه دیابتی تمرین هوازی (۸ سر موش) ۶- گروه دیابتی تمرین هوازی و دریافت کننده ال کارنیتین (۸ سر موش) تقسیم شدند.

در طول دوره پژوهش حیوانات در قفس‌های پلی کربنات شفاف با ابعاد ۱۵ × ۱۵ × ۳۰ سانتی‌متر ساخت شرکت رازی راد در دمای محیطی با ۲۰ تا ۲۲ درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت هوا ۵۵ تا ۶۵ درصد نگهداری و با غذاهای تولید مراکز تولید خوراک دام به صورت پلت تغذیه شدند. ۳۲ سر از موش‌ها با تزریق نیکوتین آمید (۹۵ میلی-گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش محلول در سالین) به صورت زیر صفاقی تزریق شد و پس از ۱۵ دقیقه به مقدار ۵۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن استرپتوزوسین (Streptozocin- STZ) رقیق شده در بافر سیترات سدیم با pH=4/7 به صورت زیر صفاقی دیابتی شدند (۱۷). موش‌های گروه‌های کنترل به همان میزان بافر دریافت کردند. ۵ روز بعد از تزریق با استفاده از جراحی کوچک توسط لنست در دم حیوان یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار داده شد و موش‌هایی که گلوکز سرم آنها بین ۳۰۰ تا ۴۰۰ میلی-گرم/دسی‌لیتر بالاتر بود به عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند. موش‌های دریافت کننده ال کارنیتین روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم ال کارنیتین (شرکت سامی ساز ایران) را به صورت خوراکی دریافت کردند. گروه‌های تمرین هوازی نیز برنامه تمرینی شامل تمرین هوازی روی نوارگردان، ۵ جلسه در هفته، از ساعت ۹ تا ۱۱ صبح به مدت شش هفته از تمرین با سرعت ۱۰ متر، زمان ۱۰ دقیقه و شیب صفر درجه شروع شده و در طول تحقیق به طور تدریجی و با رعایت اصل اضافه بار در هفته آخر به ۲۰ متر، ۴۰ دقیقه و شیب ۵ درجه رسید (جدول ۱).

این شدت تمرین برای موش‌های دیابتی، معادل شدت در آستانه لاکتات (۱۸) و معادل تقریباً ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (۱۹) در نظر گرفته شده است،

ناشی از آسیب بافتی را محدود می‌کند (۱۴). علاوه بر این، اینترلوکین ۱۰ با کاهش پاسخ‌های ایمنی و التهابی از تشدید التهاب جلوگیری کرده و تولید سایتوکین‌های پیش التهابی فاکتور نکروز تومور آلفا، اینترلوکین-۱، ۶ و ۸ را سرکوب می‌کند (۱۵). اینترلوکین-۱۰ به عنوان یکی از مهم‌ترین سایتوکین‌های ضد التهابی در پاسخ‌های ایمنی، دارای اثر فیزیولوژیک به پاسخ‌های التهاب سیستمیک نیز می‌باشد (۱۶).

با توجه به تاثیر منفی دیابت بر زندگی فردی و اجتماعی، اهمیت قلب، نقش استرس اکسیداتیو و رادیکال‌های آزاد در دیابت از یک طرف و تاثیر در التهاب از طرف دیگر، تاثیر ورزش بر استرس اکسیداتیو، داشتن خاصیت آنتی اکسیدانی ال کارنیتین و نقش سایتوکین‌هایی مانند اینترلوکین-۱۰ و TNF- $\alpha$  در التهاب، هدف از انجام تحقیق حاضر تبیین تاثیر تمرین هوازی فزاینده و ال کارنیتین بر بیماران دیابتی و به طبع آن پاسخگویی به این سوال است که آیا ۶ هفته تمرین هوازی و مصرف ال کارنیتین بر اینترلوکین-۱۰ و TNF- $\alpha$  در بافت قلب بیماران مبتلا به دیابت نوع دو تاثیر دارد یا خیر؟

امید است با انجام چنین تحقیقی بتوان دیدگاه روشنی در زمینه تاثیر تمرین هوازی و مکمل ال کارنیتین در اختیار مسولین، محققین و بیماران قرار داد تا با استفاده از آن به بهترین نحو ممکن جهت درمان و به حداقل رساندن آثار منفی دیابت برنامه‌ریزی کنند.

## روش کار

در تحقیق تجربی حاضر اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی از جمله در دسترس بودن آب و غذا، و شرایط نگهداری مناسب مد نظر قرار گرفت و چگونگی کشتار موش‌ها رعایت شد. همچنین پروتکل پژوهش مورد تایید کمیته اخلاق پژوهشگاه تربیت بدنی وزارت علوم، تحقیقات و فناوری، قرار گرفت و کد اخلاق (IR.SSRI.REC.1397.337) نیز صادر شد. در پژوهش حاضر ۴۵ سر موش با دامنه سنی ۶ تا ۸ هفته، محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۳۰۰ گرم که در مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی سرم‌سازی رازی تهیه و به مرکز تحقیقات منتقل شدند (نمونه‌گیری بر اساس نرم افزار جی پاور

**جدول ۱- پروتکل تمرین هوازی**

هفته	سرعت	زمان	تعداد جلسه در هفته	شیب
اول	۱۰ متر	۱۰ دقیقه	۵ جلسه	صفر
دوم	۱۰ متر	۲۰ دقیقه	۵ جلسه	۵
سوم	۲۰ متر	۲۰ دقیقه	۵ جلسه	۵
چهارم	۲۰ متر	۳۰ دقیقه	۵ جلسه	۵
پنجم و ششم	۲۰ متر	۴۰ دقیقه	۵ جلسه	۵

در همین راستا نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد بین گروه‌های کنترل سالم و شم با گروه کنترل دیابتی تفاوت معنی‌داری وجود دارد اما بین سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (نمودار ۱).

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه نشان داد که یک دوره تمرین هوازی همراه با مکمل یاری ال کارنیتین بر اینترلوکین-۱۰ بافت قلب موش‌های هیوستار تاثیر معنی‌داری دارد ( $P=0/028$ ,  $F=2/826$ ,  $df=42,5$ ).

در همین راستا نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد بین گروه‌های کنترل سالم و شم با کنترل دیابتی تفاوت معنی‌داری وجود دارد اما بین سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (نمودار ۲).

### بحث و نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد شش هفته تمرین هوازی فزاینده و ال کارنیتین بر اینترلوکین-۱۰ بافت قلب موش صحرایی دیابتی تاثیر معنی‌داری دارد. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد بین گروه‌های کنترل سالم و شم با گروه کنترل دیابتی تفاوت معنی‌داری وجود دارد اما بین سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود ندارد. یافته تحقیق حاضر با نتیجه تحقیق برزگر و همکاران که نشان دادند مقادیر IL-10 پلاسمایی پس از ۸ هفته، در هیچ یک از گروه‌های تمرینی مقاومتی و

که شدت نسبتاً بالایی برای موش‌های دیابتی است. جهت تحریک موش‌ها برای دویدن، از محرک صوتی (ضربه به دیواره تردمیل) استفاده شد، در طول پروتکل، موش‌های گروه کنترل نیز برای آشنایی با تردمیل، یک جلسه در هفته، به مدت ۵ دقیقه، با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و با شیب صفر، روی تردمیل راه رفتند. بعد از ۶ هفته، تمام موش‌ها با کلروفورم از راه تنفسی بیهوش شده و بافت‌برداری انجام شد. نهایتاً برای اندازه‌گیری سطح اینترلوکین-۱۰ و TNF- $\alpha$  از کیت زلیبو آلمان و به روش الیزا استفاده شد.

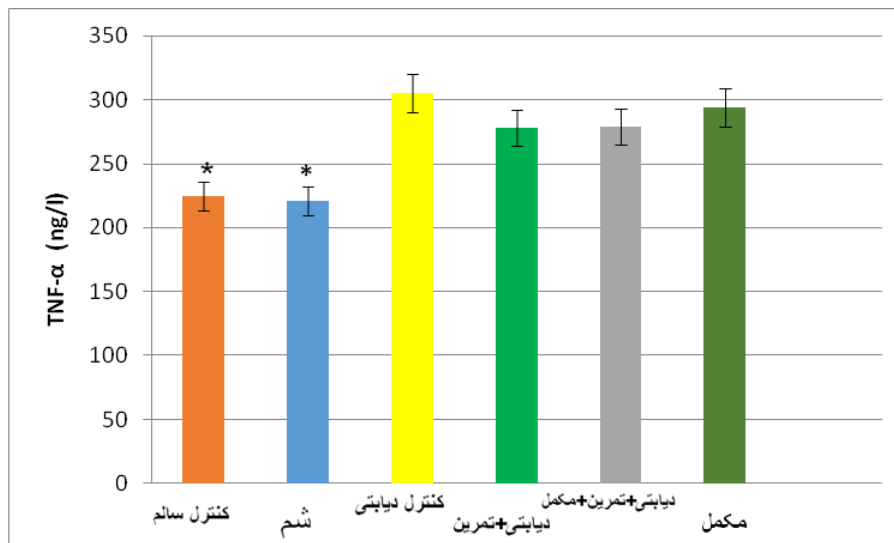
برای تجزیه و تحلیل داده‌ها آزمون‌های شپيرو ویلک، تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی با استفاده از نرم‌افزار SPSS/21 در سطح معنی‌داری  $\alpha \leq 0/05$  استفاده شد. برای رسم نمودارها نیز از نرم‌افزار Excel استفاده شد.

### یافته‌ها

میانگین قند خون و وزن آزمودنی‌ها قبل از مداخله و بعد از دوره تمرین در جدول ۲ ارائه شده است. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه نشان داد که یک دوره تمرین هوازی همراه با مکمل یاری ال کارنیتین بر TNF- $\alpha$  بافت قلب موش‌های هیوستار تاثیر معنی‌داری دارد ( $P=0/036$ ,  $F=2/666$ ,  $df=42,5$ ).

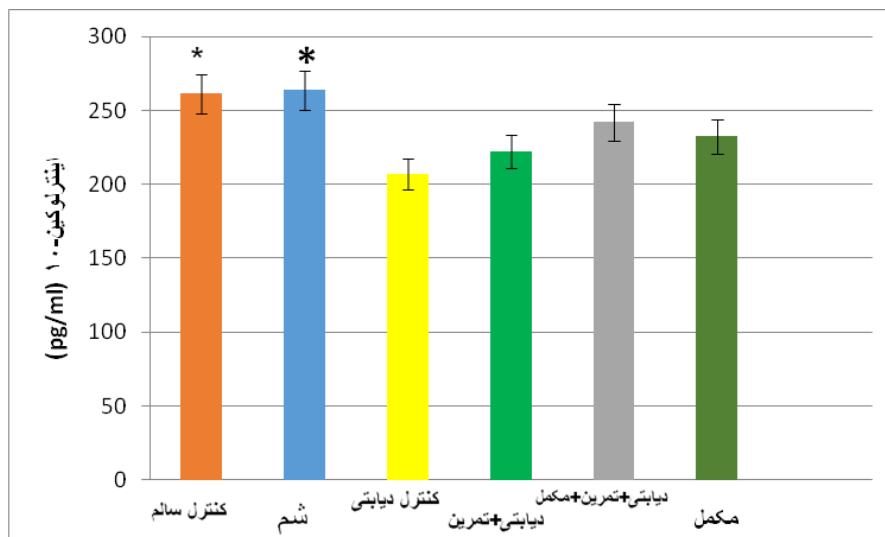
**جدول ۲- میانگین و انحراف معیار قند خون و وزن موش‌ها در گروه‌های مختلف**

گروه‌ها	وزن (گرم)		گلوکز (میلی‌گرم در دسی لیتر)	
	میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار
کنترل سالم	قبل از تزریق	بعد از تمرین	قبل از تزریق	بعد از تمرین
کنترل دیابتی	۱۰/۶۸ $\pm$ ۲۵۸/۴۷	۲۱/۳۷ $\pm$ ۴۰۰/۱۸	۸/۷۱ $\pm$ ۸۲/۵	۶/۴۰ $\pm$ ۸۶/۱۲
شم	۱۴/۳۷ $\pm$ ۲۶۲/۰۶	۹/۴۱ $\pm$ ۱۷۴/۱۹	۲۱/۰۵ $\pm$ ۳۳۱/۳۷	۲۲/۲۹ $\pm$ ۳۴۷/۶۲
دیابتی تمرین هوازی	۸/۹۹ $\pm$ ۲۵۳/۳۹	۱۶/۳۷ $\pm$ ۲۸۲/۵۷	۷/۹۱ $\pm$ ۸۳/۵	۰/۲۴ $\pm$ ۸۷/۱۲
دیابتی ال کارنیتین	۱۶/۵۸ $\pm$ ۲۶۹/۱۷	۸/۴۳ $\pm$ ۲۰۹/۷۹	۱۷/۲۱ $\pm$ ۳۲۱	۸/۵۶ $\pm$ ۱۹۲/۲۵
دیابتی تمرین هوازی و ال کارنیتین	۱۳/۴۸ $\pm$ ۲۷۴/۱۱	۲۴/۱۸ $\pm$ ۱۹۵/۵۷	۱۹/۵۲ $\pm$ ۳۳۲	۱۱/۰۸ $\pm$ ۲۰۲
	۱۶/۲۹ $\pm$ ۲۶۰/۴۵	۱۰/۷۷ $\pm$ ۲۱۸/۶۷	۱۶/۲۹ $\pm$ ۳۳۶/۲۵	۱۱/۲۴ $\pm$ ۱۷۱/۲۵



\*عدم تفاوت با گروه کنترل دیابتی

نمودار ۱- مقایسه تغییرات TNF-α بین گروه‌های مختلف



\*عدم تفاوت با گروه کنترل دیابتی

نمودار ۲- مقایسه تغییرات اینترلوکین-۱۰ بین گروه‌های مختلف

معنی‌داری بیشتر بود (۲۱) که این اختلاف احتمالاً به دلیل اختلاف در بافت اندازه‌گیری و مدت زمان تحقیق می‌باشد.

بالدوچی و همکاران کاهش غلظت سرمی سایتوکاین‌های التهابی ناشی از تمرینات ورزشی (۲۲) و دانگز و همکارانی تاثیر بودن تمرینات ورزشی بر این شاخص‌ها را گزارش کرده‌اند (۲۳). یکی از ساز و کارهایی که از طریق آن فعالیت بدنی موجب کاهش التهاب می‌شود، کاهش وزن است که می‌تواند موجب کاهش تولید سایتوکاین‌های برگرفته از بافت چربی

هوازی نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت (۲۰) همسو است. یافته تحقیق حاضر همچنین با نتایج تحقیقات رنجبر و همکاران و نیک‌سرشت و همکاران که عدم تاثیر فعالیت بدنی بر اینترلوکین-۱۰ را نشان دادند همسو است (۱۴ و ۲۰).

اما مغایر با یافته تحقیق حاضر، اعظمیان و همکاران نشان دادند بیان ژن اینترلوکین-۱۰ در موش‌های دیابتی در گروه تمرین ورزشی استقامتی نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری کمتر بود و بیان این ژن در گروه کنترل نسبت به گروه کنترل کاذب به طور

دارد (۲۷). اسید آمینه آرژنین توسط گروهی از آنزیم‌ها به نام نیتریک اکسید سنتاز به نیتریک اکسید تبدیل می‌شود. نیتریک اکسید یک مولکول کوچک چربیدوست با نیم‌عمر کوتاه است که در کنترل فرایندهای فیزیولوژیک و حفظ هموستاز بدن نقش دارد. برخی از اعمال فیزیولوژیک نیتریک اکسید عبارتند از: تنظیم تونوسیت‌ه عروقی، انتقال پیام‌های عصبی، تنظیم عملکرد پلاکت‌ها و تنظیم فعالیت سیستم ایمنی (۲۸). یکی از موادی که نقش اساسی در سیستم ایمنی دارد سیتوکین‌هایی از قبیل اینترلوکین-۱۰ می‌باشد. به نظر می‌رسد در تحقیق حاضر ال کارنیتین از طریق سیستم نیتریک اکساید بر ترشح اینترلوکین-۱۰ نقش بازی کرده است. همچنین دلیل عدم معنی داری ال کارنیتین بر اینترلوکین-۱۰ ممکن است مربوط به دوز مصرفی یا طول دوره تحقیق باشد. بنابراین تحقیقات بیشتری در این زمینه لازم است تا مکانیسم دقیق و اثرگذاری ال کارنیتین را به خوبی نشان دهد.

نتایج تجزیه و تحلیل آماری داده‌های تحقیق حاضر نشان داد شش هفته تمرین هوازی فزاینده و مصرف ال کارنیتین بر TNF- $\alpha$  بافت قلب موش صحرایی دیابتی تاثیر معنی داری دارند. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد بین گروه‌های کنترل سالم و شم با کنترل دیابتی تفاوت معنی داری وجود دارد اما بین سایر گروه‌ها تفاوت معنی داری وجود ندارد. یافته تحقیق حاضر با نتیجه تحقیق بنی‌طالبی و همکاران که نشان دادند تاثیر توامان تمرین هوازی و مکمل چای سبز بر سطوح سرمی TNF- $\alpha$  تاثیر معنی داری ندارد، (۲۹) همسو است.

مغایر با این یافته اعظمیان و همکاران نشان دادند چهار هفته تمرین استقامتی بر بیان ژن TNF- $\alpha$  در موش‌های صحرایی نر پس از انفارکتوس تجربی میوکارد تاثیر معنی داری دارد (۲۱) که اختلاف احتمالاً به دلیل اختلاف در پروتکل و آزمودنی‌ها می‌باشد. سهیلی و همکاران نیز نشان دادند تمرین استقامتی و مقاومتی بر TNF- $\alpha$  در زنان جوان دارای اضافه وزن تاثیر معنی داری دارد که اختلاف احتمالاً به دلیل اختلاف در پروتکل تحقیق و آزمودنی‌ها می‌باشد. همچنین نتیجه تحقیق هوپس و همکاران) نیز که تاثیر تمرین را بر

شود. به نظر می‌رسد ورزش‌هایی که بر کاهش وزن موثرند، ممکن است کاهش سطوح سرمی اینترلوکین-۱۰ و پروتئین واکنشگر C را موجب شوند (۲۴). از آنجا که تجمع چربی به ویژه در ناحیه شکم با افزایش تولید سایتوکین‌های پیش التهابی مانند تومور نکروز دهنده - آلفا و کاهش میزان سایتوکین‌های ضد التهابی مانند اینترلوکین-۱۰ همراه است، می‌تواند منجر به ایجاد وضعیت التهاب سیستمیک گردد (۶). بنابراین کاهش وزن و به ویژه کاهش بافت چربی می‌تواند به عنوان یک مکانیسم در کاهش التهاب سیستمیک عمل کرده و سطوح سایتوکین‌های التهابی را کاهش دهد، در همین راستا فعالیت ورزشی به عنوان یک ابزار مناسب و کارآمد در کاهش وزن و توده چربی عمل می‌کند. همچنان که مطالعات پیشین نشان داده‌اند یکی از اثرات ضد التهابی ورزش ناشی از کاهش توده چربی و چربی احشایی می‌باشد (۲۵). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت احتمالاً مقدار کاهش وزن و چربی بدن در پژوهش حاضر به اندازه‌ای نبوده است که بتواند تغییر معنی داری در سطوح اینترلوکین-۱۰ ایجاد نماید.

اما نتایج این تحقیق حاکی از افزایش سطح اینترلوکین-۱۰ نسبت به گروه کنترل دیابتی بود. در این رابطه می‌توان به مکانیسم تعادل بین سیتوکین‌های ترشح شده از سلول‌های Th1 و Th2 اشاره کرد. فعالیت ورزشی باعث ایجاد تنظیم افزایشی در تولید سیتوکین‌های ترشح شده از سلول‌های Th2 (اینترلوکین-۸ و اینترلوکین-۱۰) و تنظیم کاهش نسبی در سیتوکین‌های ترشح شده از سلول‌های Th1 شده و نهایتاً منجر به افزایش سیتوکین‌های ضد التهابی مانند اینترلوکین-۱۰ گردد (۲۶).

یافته دیگر تحقیق حاضر نشان داد که پس از دوره مداخله مکمل ال-کارنیتین میزان اینترلوکین-۱۰ بافت قلب موش‌های دیابتی را نسبت به گروه کنترل دیابتی افزایش داد، اما این افزایش از نظر آماری معنی دار نبود. احتمالاً این افزایش در نتیجه ال کارنیتین به اثر آنتی اکسیدانی آن و تاثیر بر سیستم نیتریک اکساید مربوط باشد. زیرا آرژنین موجود در ال کارنیتین یک اسید آمینه نیمه‌ضروری و پیش‌ساز نیتریک اکسید (Nitric Oxide-NO) است. این اسید آمینه رگ‌های خونی را متسع می‌کند و در پاکسازی رادیکال‌های آزاد نقش

به دنبال افزایش گلوکز خون عامل اصلی در آسیب به بافت در حین بیماری است (۳۳). استرس اکسیداتیو در دیابت به علت افزایش میزان تولید ROS و همچنین کاهش فعالیت و میزان سیستم دفاع آنتی اکسیدانی ایجاد می‌شود (۳۴). با توجه به اینکه رادیکال‌های آزاد اکسیژن (ROS) در ترشح برخی از سیتوکین‌ها نقش دارند، احتمالاً ال کارنیتین به دلیل داشتن خاصیت آنتی اکسیدانی و تاثیر بر رادیکال‌های آزاد بر تولید و ترشح TNF- $\alpha$  نقش داشته باشد. با این حال در تحقیق حاضر سطح فاکتورهای اکسایشی و رادیکال‌های آزاد مورد بررسی قرار نگرفت که از محدودیت‌های تحقیق حاضر می‌باشد. همچنین عدم معناداری تاثیر ال کارنیتین بر TNF- $\alpha$  ممکن است به دلیل میزان دوز مصرفی یا مدت مصرف ال کارنیتین باشد.

به طور خلاصه، نتایج تحقیق حاضر نشان داد که شش هفته تمرین هوازی همراه با مصرف همزمان ال کارنیتین بر TNF- $\alpha$  و IL-10 در بافت قلب موش‌های دیابتی علی‌رغم بهبود اما از لحاظ آماری تاثیر نداشتند. بنابراین توصیه می‌شود انجام تمرینات هوازی و مصرف مکمل ال کارنیتین با دوز مصرفی در تحقیق حاضر در افراد دیابتی حتماً با مشورت پزشک مصرف شود.

## References

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):4-14.
2. Guariguata L. By the numbers: new estimates from the IDF Diabetes Atlas Update for 2012. *Diabetes Res and Clin Pract.* 2012; 98(3): 524-525.
3. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Rev Immunology.* 2011; 11(2): 98-107.
4. Goossens GH, Blaak EE, Theunissen R, Duijvestijn AM, Clément K, Tervaert J-WC, et al. Expression of NLRP3 inflammasome and T cell population markers in adipose tissue are associated with insulin resistance and impaired glucose metabolism in humans. *Molecular immunology.* 2012; 50(3): 142-149.
5. Melo LC, Dativo-Medeiros J, Menezes-Silva CE, Barbosa FT, Sousa-Rodrigues CFd, Rabelo LA. Physical exercise on inflammatory markers in type 2 diabetes patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Oxidative Med and Cel longevity.* 2017.

TNF- $\alpha$  نشان دادند، با یافته تحقیق حاضر ناهمسو است (۳۰).

در تحقیق حاضر مشخص شد که سطح TNF- $\alpha$  در گروه تمرین هوازی فزاینده نسبت به کنترل دیابتی کاهش یافت، اما این کاهش از نظر آماری معنادار نبود. در این رابطه می‌توان عنوان کرد که TNF- $\alpha$  جز سیتوکین‌های پیش التهابی می‌باشد که افزایش آن ممکن است با مشکلات متابولیک و قلبی-عروقی همراه باشد. بنابراین هرگونه عاملی که به کاهش سطح این سیتوکین‌ها منجر شود، می‌تواند حائز اهمیت باشد. مکانیسم احتمالی در رابطه با یافته تحقیق حاضر به تاثیر فعالیت ورزشی بر میزان کورتیزول و کاتکولامین‌ها مربوط می‌شود؛ به طوری که نتایج تحقیقات حاکی از آن است که فعالیت ورزشی می‌تواند میزان کورتیزول (۳۱)، کاتکولامین‌ها و ذخایر کربوهیدرات را تحت تاثیر قرار دهد که این تغییرات خود به افزایش TNF- $\alpha$  منجر می‌شود. با این حال در تحقیق حاضر سطح کورتیزول اندازه‌گیری نشد که از محدودیت‌های تحقیق حاضر می‌باشد. همچنین در مطالعات حیوانی بهبود مکانیسم دفاع آنتی اکسیدانی پس از فعالیت ورزشی نشان داده شده است. ممکن است افزایش حمایت آنتی اکسیداتیو، تولید TNF- $\alpha$  را کاهش دهد (۳۲).

یافته دیگر تحقیق حاضر نشان داد که میزان TNF- $\alpha$  بافت قلب موش‌های دیابتی در گروه مکمل ال-کارنیتین نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش یافت، اما از نظر آماری معنی‌دار نبود. در این رابطه می‌توان عنوان کرد تاکنون مکانیسم اثر ال-کارنیتین در کاهش غلظت سیتوکین‌های سرم مشخص نشده است. با این حال یکی از مکانیسم‌های مورد بحث ممکن است در رابطه با تاثیر ال کارنیتین بر تولید رادیکال‌های آزاد و خاصیت آنتی اکسیدانی آن باشد. زیرا افزایش طولانی مدت گلوکز خون به عنوان عامل اصلی ایجاد عوارض عروقی بوده و شواهد حاکی از این است که استرس اکسیداتیو ناشی از گلوکز بالای خون به ایجاد و تشدید عوارض دیابت کمک می‌کند. با توجه به تعدد مسیرهای تولید رادیکال‌های آزاد در دیابت، کاهش یا جلوگیری از بروز استرس اکسیداتیو در این بیماری مشکل است. از آنجایی که کنترل قند خون در محدوده طبیعی در بیماران دیابتی بسیار دشوار است و استرس اکسیداتیو

6. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Rev Immunology*. 2011; 11(2): 85.
7. Cheng M. Cardioprotective effects of grape seed proanthocyanidins extracts in streptozocin induced diabetic rats. *Journal of Cardio Pharm*. 2007; 50(5):503-509.
8. Lee IM, Lin J.S, Lin Y.C, Lin P.T. Physical activity and inflammation in a multiethnic cohort of women. *Medicine and Sci in sports and exercise*. 2012; 44(6): 1088-1096.
9. Hamer M. The relative influences of fitness and fatness on inflammatory factors. *Preventive medicine*. 2007; 44(1): 3-11.
10. Kiani N, Rahimi A, Hosseini S, Mansouri Z. Evaluation of the effect of eight weeks of resistance training on interleukin-10, lymphocyte, monocyte and macrophage levels of 17-18 year old boys. *Quarterly J of Res in Sports Bio Sci*. 2014; 13: 39-50.
11. Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, Willcox MD, Garrett Q. Role of carnitine in disease. *Nutrition & metabolism*. 2010; 7(1): 30.
12. Kolodziejczyk JJ, Saluk-Juszczak J, Wachowicz B, Saluk-Juszczak, and B. Wachowicz, L-Carnitine protects plasma components against oxidative alterations. *Nutrition*. 2011; 27(6): 693-699.
13. Taghdir M. Relationship between serum leptin and inflammatory factors and oxidative stress in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Journal of Endocrine and Metabolism of Iran*. 2009; 4: 371-376.
14. Nikseresht M, Agha-Alinejad H, Azarbayjani MA, Ebrahim K.. Effect of intensive aerobic interval training on some serum cytokines and insulin resistance in obese men. *Olympic quarterly*. 2013; 21(3): 59-63.
15. Fehrenbach E, Schneider ME. Trauma-induced systemic inflammatory response versus exercise-induced immunomodulatory effects. *Sports Med*. 2006; 36(5): 373-384.
16. Hong EG, Ko HJ, Cho Y, Kim H, Ma Z, Yu TY. Interleukin-10 prevents diet-induced insulin resistance by attenuating macrophage and cytokine response in skeletal muscle. *Diabetes*. 2009; 58(11): 2525-2535.
17. Ranjbar R, Habibi AH, Abolfathi F, Najafian N. Effect of eight weeks of intermittent exercise on serum concentrations of interleukin-6 and interleukin-10 in type 2 diabetic women. *Journal of Arak University of Medical Sciences*. 2016; 7 (112): 36-45.
18. Gülcin İ. Antioxidant and antiradical activities of L-carnitine. *Life sciences*. 2006; 78(8): 803-811.
19. Mansour HH. Protective role of carnitine ester against radiation-induced oxidative stress in rats. *Pharmacological research*. 2006; 54(3): 165-171.
20. Barzegar H, Vasdi E, Borjian Fard M. The effect of various exercise methods on plasma levels of IL-6 and IL-10 in adult male rats. *Sports Bio Sci*. 2017; 2 (33): 31-47.
21. Azamian A, Maghsoudi A, Emadi S. The effect of four weeks of endurance exercise on the expression of TNF- $\alpha$  and IL-10 genes in male rats after myocardial infarction. *Research J of App Sports Physio*. 2017; 13 (26): 237-248.
22. 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. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2010; 20(8): 608-617.
23. Donges CE, Duffield R, Drinkwater EJ. Effects of resistance or aerobic exercise training on interleukin-6, C-reactive protein, and body composition. *Medicine & Science in Sports & Exercise*; 2010; 42(2):304-313.
24. Kohut M, McCaan DA, Russell DW, Konopka DN, Cunnick JE, Franke WD, et al. Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of  $\beta$ -blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. *Brain, behavior, and immunity*. 2006; 20(3):201-209.
25. Mujumdar PP, Duerksen-Hughes PJ, Firek AF, Hessinger DA. Long-term, progressive, aerobic training increases adiponectin in middle-aged, overweight, untrained males and females. *Scandinavian J Ofc and laboratory investigation*. 2011; 71(2): 101-107.
26. Donatto FF. Resistance exercise modulates lipid plasma profile and cytokine content in the adipose tissue of tumour-bearing rats. *Cytokine*. 2013; 61(2): 426-432.
27. Sorlin A, Briand G, Cheillan D, Wiedemann A, Montaut-Verient B, Schmitt E, et al. Effect of L-arginine in one patient with peroxisome biogenesis disorder due to PEX12 deficiency. *Neuropediatrics*. 2016; 47(03): 179-181.
28. Rios ECS, Lima TM, Moretti AI, Soriano FG. The role of nitric oxide in the epigenetic regulation of THP-1 induced by lipopolysaccharide. *Life sciences*. 2016; 147:110-116.
29. Bani Talebi I, Razavi T, Nourian M, Bagheri L. The combined effect of aerobic exercise and green tea supplementation on serum levels of TNF- $\alpha$  and interleukin-6 in obese women with type 2 diabetes. *Two Sci Res J of Shahed University*. 2016; 23 (123): 11-21.
30. Hopps EB, Caimi G. Effects of exercise on inflammation markers in type 2 diabetic subjects. *Acta diabetologica*. 2011; 48(3):183-189.
31. Sohaili Sh, Yadegari Hematabadi E, Shakeri, N. Effect of endurance and resistance training on interleukin-6 and TNF- $\alpha$  in overweight young women. *Sports Bio Sci*. 2016; 8 (2): 263-276.
32. Church TS, Barlow CE, Earnest CP, Kampert

JB, Priest EL, Blain SN. Associations between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in men. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2002; 22(11): 1869-1876.

33. Taati M, Alirezaei M, Meshkatsadat MH, Rasoulian B, Kheradmand A, Neamati Sh. Antioxidant effects of aqueous fruit extract of *Ziziphus jujuba* on ethanol-induced oxidative stress in the rat testes. 2011.

34. Teixeira-Lemos E, Nunes S, Teixeira F, Reis F. Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Cardiovascular diabetology*. 2011; 10(1):12.