

## تأثیر هشت هفته تمرینات تداومی هوازی با شدت متوسط بر سطوح IL-1 $\beta$ و IL-13 بافت عضله‌ی نعلی رت‌های نر مدل دیابتی

مقصود نبیل پور<sup>۱</sup>، عباس صادقی<sup>۲\*</sup>

### چکیده

**هدف:** یکی از پیامدهای بیماری دیابت افزایش التهاب است که تحت تأثیر انجام تمرین‌های ورزشی نیز قرار می‌گیرد. هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرینات تداومی هوازی بر پاسخ اینترلوکین ۱ بتا (IL-1 $\beta$ ) و اینترلوکین ۱۳ (IL-13) در رت‌های نر مدل دیابتی است.

**روش‌ها:** در یک مطالعه‌ی حیوانی بالینی- مداخله‌ای ۳۶ سر موش ویستار در ۳ گروه با تعداد مساوی کنترل (C)، دیابتی شده با استرپتوزوتوسین (D)، و دیابت با تمرین (D+T) در یک برنامه‌ی تمرینی ۸ هفته‌ای و هفته‌ای ۵ جلسه تمرین تداومی با شدت متوسط (در ابتدا، هر جلسه ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و در روز پایانی ۵۵ دقیقه با سرعت ۲۶ متر در دقیقه) در قالب یک طرح تک عاملی پس‌آزمون قرار گرفتند. سطوح IL-1 $\beta$  و IL-13 در بافت عضله‌ی نعلی به روش الایزا اندازه‌گیری شدند. از آزمون‌های آماری ANOVA One way- و تعقیبی شفه برای تحلیل داده‌ها استفاده شد.

**یافته‌ها:** القای دیابت سبب افزایش معنی‌دار IL-1 $\beta$  و IL-13 ( $P \leq 0/001$ ) و اعمال مداخله تمرینات تداومی نیز سبب کاهش معنی‌داری سطوح IL-1 $\beta$  در رت‌های دیابتی گردید ( $P=0/02$ ). ولی در میزان IL-13 در گروه D+T نسبت به گروه D تغییر معنی‌داری مشاهده نشد ( $P=0/985$ ).

**نتیجه‌گیری:** بر طبق نتایج این تحقیق، تأثیر تمرینات هوازی احتمالاً به‌صورت تأثیر مثبت بر کاهش شاخص پیش التهابی IL-1 $\beta$  و عدم تأثیر بر شاخص ضدالتهابی IL-13 در موش‌های دیابتی است. با این حال تأیید قطعی این نتایج، تحقیقات بیشتری را در این زمینه می‌طلبد.

**واژگان کلیدی:** التهاب، تمرین هوازی، دیابت، اینترلوکین یک بتا، اینترلوکین ۱۳

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

۲- گروه علوم ورزشی، دانشکده‌ی علوم اجتماعی، دانشگاه بین‌المللی امام خمینی (ره)، قزوین، ایران

\* **نشان‌ی:** قزوین، بلوار شهید سردار سلیمانی، دانشگاه بین‌المللی امام خمینی (ره)، دانشکده‌ی علوم اجتماعی، گروه علوم ورزشی، کدپستی:

۳۴۱۴۸۹۶۸۱۸، تلفن: ۰۹۸۲۸۲۳۹۰۱۷۸۲، پست الکترونیک: sadeghi@soc.ikiu.ac.ir

## مقدمه

دیابت با شیوع چاقی و کم‌حرکی ارتباط داشته و با افزایش گلوکز خون به دنبال ترشح ناکافی انسولین (نوع یک) و یا مقاومت به انسولین (نوع دو) یا هر دو مشخص می‌گردد [۱]. نشان داده شده که در طی هر دو نوع دیابت یک و دو و حتی در غیاب عوارض آن، استرس اکسایشی افزایش و دفاع آنتی‌اکسیدانی کاهش می‌یابد. در این بین سایتوکاین‌ها، پپتید یا پروتئینی‌هایی که توسط دستگاه ایمنی تولید و به‌عنوان واسطه‌ی تولید پاسخ‌های ایمنی عمل می‌کنند، از عوامل مهم دستگاه ایمنی به‌شمار می‌آیند [۲]. سایتوکاین‌ها به دو دسته‌ی بزرگ پیش‌التهابی و ضدالتهابی تقسیم می‌شوند. سایتوکاین‌ها بر سطح سلول هدف به پذیرنده‌ی اختصاصی خود متصل شده و مسیرهای انتقال پیام را آغاز کرده که در نهایت بیان ژن‌ها را در این سلول‌ها تغییر می‌دهند. سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از جمله  $\text{IL-12}$ ،  $\text{TNF-}\alpha$  و  $\text{IL-1}\beta$  در ایجاد و پیشرفت التهاب دخیل هستند [۳]. در این بین نقش  $\text{IL-1}\beta$  به‌عنوان آگونیست اصلی در از دست دادن توده‌ی سلول‌های بتا در دیابت نوع دو تأیید شده است. همچنین مشخص شده که در این بیماران عدم تعادلی که در میزان آگونیست  $\text{IL-1}\beta$  در مقابل گیرنده آنتاگونیست  $\text{IL1R}\alpha$  وجود دارد موجب التهاب می‌شود [۴]. در واقع  $\text{IL-1}\beta$  از مهم‌ترین سایتوکاین‌های التهابی است که می‌تواند ستنز مولکول اتصال اندوتلیوم سلول‌های التهابی را افزایش داده و باعث وازودیلاسیون، شیموتاکسی و تشدید التهاب در محل آسیب‌دیده شود [۵]. همچنین برخی محرک‌های التهابی ترشحی از بافت ادیپوسیت مانند  $\text{IL-1}\beta$  با مقاومت به انسولین ارتباط دارند [۶]. لذا با سرکوب التهاب و کاهش فعالیت  $\text{IL-1}\beta$  می‌توان باعث کاهش مقاومت به انسولین در دیابت شد [۷]. از سوی دیگر، سایتوکاین‌های ضدالتهابی در پاسخ به التهاب ترشح شده و عامل محدود کننده و معکوس کننده‌ی التهاب به‌شمار می‌روند [۸].  $\text{IL-13}$  سایتوکینی است که در طول پاسخ‌های ایمنی نوع دو تولید می‌شود، در حفظ ایمنی و بسیاری دیگر از بیماری‌های التهابی آلرژیک نقش دارد. همچنین،  $\text{IL-13}$  القاء کننده‌ی اثرات خاص سیستم ایمنی بوده و نیز قادر به غیرفعال کردن  $\text{Th1}$  و یا پاسخ التهابی ماکروفاژ هست [۹]. حذف هدفمند  $\text{IL-13}$  در موش‌ها منجر به اختلال در رشد سلول

$\text{Th2}$  شده و همچنین نقش مهمی را برای  $\text{IL-13}$  در دفع انگل‌های دستگاه گوارش قایل هستند.  $\text{IL-13}$  بر روی مونوسیت‌ها و ماکروفاژها اثرات ضد التهابی ایجاد می‌کند و باعث مهار بیان سایتوکاین‌های التهابی مانند فاکتور نکروز تومور ( $\text{TNF-}\alpha$ )،  $\text{IL-1}\beta$ ،  $\text{IL-6}$  و  $\text{IL-8}$  می‌شود. همچنین نشان داده شده است که  $\text{IL-13}$  باعث افزایش تکثیر سلول B و در نتیجه افزایش تولید ایمونوگلوبولین E می‌شود [۱۰]. همچنین  $\text{IL-13}$  منجر به تنظیم منفی تولید واسطه‌های پیش‌التهابی مونوسیت/ماکروفاژ از جمله گونه‌های اکسیژن فعال و واسطه‌های نیترژن می‌گردد [۱۱]. در همین رابطه López و همکاران (۲۰۱۳) اظهار داشتند که  $\text{IL-13}$  یک عملکرد متابولیکی در کنترل تولید گلوکز کبدی دارد.  $\text{IL-13}$  با تأثیر مستقیم بر روی سلول‌های کبدی از طریق مسیر  $\text{STAT3}$  رونویسی از ژن‌های گلوکونوژنز را مهار می‌کند [۱۲]. این درحالی است که ورزش شدید منجر به افزایش سطوح برخی از سایتوکاین‌ها مانند  $\text{TNF-}\alpha$ ،  $\text{IL-1}$  و  $\text{IL-6}$  می‌شود [۱۳].

فعالیت ورزشی بر سیستم ایمنی تأثیرات متفاوتی بر جای می‌گذارد [۱۴] که از دلایل این اثرات متفاوت می‌توان به متغیرهایی چون شدت، مدت و نوع فعالیت اشاره کرد. عنوان شده است که فعالیت ورزشی منظم منجر به کاهش بیان ژن مربوط به سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و نیز کاهش التهاب می‌گردد. در واقع فعالیت ورزشی اولین خط درمانی و ابزار نیرومند در پیشگیری از بیماری‌هاست [۱۵]. اما هنوز مشخص نیست که کدام برنامه‌ی تمرینی اثر مطلوب‌تری دارد [۱۶]. گزارش شده که ۱۰ ماه تمرین هوازی با شدت متوسط موجب کاهش معناداری در میزان  $\text{IL-6}$  می‌شود [۱۷] درحالی‌که در یک مطالعه‌ی دیگر گزارش شد که پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی، مقادیر  $\text{IL-1}\beta$  به‌عنوان شاخص پیش‌التهابی مهم به‌طور معنی‌داری افزایش یافت [۱۸]. جوی و همکاران (۲۰۱۸) بیان کردند که بیان سایتوکاین‌های التهابی  $\text{IL-1}\beta$  نمونه‌ی حیوانی در روده‌ی کوچک و کولون در پاسخ به تمرین شنا با شدت بالا افزایش می‌یابد [۱۹]. همچنین Tolouei Azar و همکاران (۱۳۹۹) اعلام کردند که اجرای ۱۰ هفته تمرین تناوبی با شدت متوسط تأثیر مطلوبی و تعدیل کننده‌ای بر سایتوکاین‌های پیش‌التهابی  $\text{IL-1}\beta$  و  $\text{IL-6}$  در مردان تمرین کرده دارد

<sup>1</sup> Type 1 T helper

ی روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ ساعته (شروع روشنایی از ساعت ۷:۰۰ صبح الی ۱۹:۰۰ عصر) به صورت ۳ تا ۵ عدد موش در هر قفس از جنس پلی کرینات شفاف با قابلیت اتو کلاو قرار داده شدند. در طی این دوره، تمامی حیوانات به صورت آزادانه<sup>۱</sup> به آب و غذای استاندارد (پلت تهیه شده از شرکت خوراک سازان اصفهان) به مدت هشت هفته دسترسی داشتند که این میزان غذای مصرفی به صورت دقیق اندازه گیری و ثبت می شد. مداخلات تمرینات ورزشی پس از گذشت دست کم دو هفته از استقرار حیوانات و در آغاز چرخه‌ی شبانه (ساعت ۱۹:۰۰) در آزمایشگاه حیوانات به انجام رسید. در پایان این دوره، آزمودنی‌ها پس از مطابقت وزنی به طور تصادفی ساده در یکی از ۳ گروه ۱۲ سری قرار گرفتند و پروتکل تمرینی برای گروه D+T مطابق جدول ۱ اجرا شد. نمونه‌ها به مدت ۷ روز تحت برنامه‌ی آشنایی با نحوه‌ی فعالیت روی نوار گردان قرار گرفتند. شروع فعالیت حیوانات در محدوده‌ی ساعت ۱۳-۱۰ بر روی نوارگردان الکترونیکی هوشمند حیوانی شرکت تکنوآزما بود. طی دوره‌ی آشنایی، شیب نوار گردان صفر درصد، سرعت ۱۰-۱۵ متر در دقیقه و مدت تمرین نیز ۱۰-۵ دقیقه در روز بود [۲۲]. در ضمن، به منظور تحریک موش‌ها برای دیدن از محرک الکتریکی با ولتاژ کم تعبیه شده در قسمت عقبی نوارگردان، استفاده شد که برای ادامه مناسب بود.

### روش القای دیابت

پس از گذشت دو هفته از شرایط سازگاری با محیط آزمایشگاه، برای القای دیابت، طبق روش گروه مطالعاتی Sasidharan و همکاران (۲۰۱۳)، دو هفته مصرف غذای پُرچرب (۴۵٪ چربی، ۲۱٪ پروتئین و ۳۴٪ کربوهیدرات) که توسط محققان و با همکاری شرکت خوراک سازان اصفهان تهیه گردید و سپس تزریق درون صفاقی (IP)<sup>۲</sup> سم استرپتوزوسین<sup>۳</sup> (شرکت سیگما آلدردیج<sup>۴</sup>، آمریکا)، به صورت یک دوز ۳۵ میلی گرم در کیلوگرم وزن بدن حل شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار (PH=۴/۵)، بعد از شش ساعت ناشتایی به صورت تک وهله‌ای اعمال شد [۲۳]. برای گروه کنترل سالم و دیابتی (C و D) نیز همان مقدار سرم فیزیولوژیک برای ایجاد شرایط کاملاً یکسان با گروه‌های دریافت

[۲۰]. نتایج مطالعه‌ی Louis و همکاران (۲۰۰۷) بر روی ورزشکاران نشان از کاهش معناداری در بیان ژن IL-1 $\beta$  متعاقب تمرین منظم هوازی داد [۲۱]. با توجه به نتایج متناقض در بررسی پیشینه‌ی تحقیقات در این زمینه، و نظر به این که تاکنون تحقیقی به بررسی اثرات واکنشی IL-1 $\beta$  و IL-13 در انسان و رت‌های نر دیابتی متعاقب تمرینات هوازی نپرداخته است و ابهامات و سؤالات زیادی درباره‌ی آن مطرح است. لذا تحقیق حاضر در نظر دارد تا تأثیر هشت هفته فعالیت هوازی را بر این دو شاخص التهابی و ضدالتهابی در موش‌های دیابتی بررسی نماید.

### روش‌ها

تحقیق حاضر از نوع مطالعات مداخله‌ای بالینی تجربی مدل حیوانی است که در قالب یک طرح پس‌آزمون انجام شد. این مقاله بخشی از نتایج یک طرح تحقیقاتی با کد اخلاق IR.TBZMED.VCR.REC.1397.389 کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز است. در این مطالعه اصول و کدهای اخلاق در پژوهش و مفاد بیانیه‌ی هلسینکی و کلیه‌ی موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی طبق قوانین مصوب کمیته‌ی اخلاق در پژوهش‌های پزشکی رعایت شده است. در ضمن، کلیه‌ی مراحل تیمار موش‌های صحرایی و آزمایش‌های تجربی نیز در محل آزمایشگاه مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام گردید. برای این منظور، تعداد ۳۶ سر موش‌های صحرایی نر سفید نژاد ویستار از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تبریز با سن حدود سه ماه و در محدوده‌ی وزنی ۲۲۵ الی ۳۰۰ گرمی تهیه و در آزمایشگاه حیوانی این دانشگاه در ۳ گروه با تعداد مساوی (شامل گروه کنترل (C)، گروه دیابتی (D)، و گروه دیابت با تمرین (D+T)) مورد مطالعه قرار گرفتند. موش‌ها بر طبق مقررات نحوه‌ی کار با حیوانات آزمایشگاهی به منظور سازگاری با محیط، جلوگیری از استرس و تغییر شرایط فیزیولوژیکی در محیط آزمایشگاهی ویژه‌ی حیوانات با شرایط دمایی ۲۰±۲ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵۰±۵ درصد، با کمترین سروصدا و چرخه

<sup>3</sup> Streptozotocin

<sup>4</sup> Sigma-Aldrich

<sup>1</sup> Ad libitum

<sup>2</sup> Intraperitoneal injection

دیابتی وارد تحقیق شدند. به منظور کنترل وزن، وزن موش‌های صحرایی در ابتدا، اواسط و انتهای تحقیق توسط ترازوی دیجیتال اندازه‌گیری شد (جدول ۲).

کننده‌ی مکمل تزریق شد. یک هفته پس از دیابتی کردن، میزان گلوکز نمونه خونی از ورید ذمی حیوان جمع‌آوری و با استفاده از روش آنزیمی گلوکز اکسیداز بررسی و غلظت گلوکز خون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به‌عنوان موش‌های صحرایی

جدول ۱- برنامه‌ی هشت هفته تمرین تداومی روی نوارگردان

هفته‌های تمرین															
اول							دوم								
روز اول	روز دوم	روز سوم	روز چهارم	روز پنجم	روز ششم	روز هفتم	روز اول	روز دوم	روز سوم	روز چهارم	روز پنجم	روز ششم	روز هفتم		
۱۰	۱۱	۱۲	۱۳	۱۴	۱۶	۱۷	۱۸	۱۹	۲۰	۲۲	۲۳	۲۴	۲۵	۲۶	۲۷
میانگین سرعت نوارگردان (متر/دقیقه)															
۱۰	۱۵	۲۰	۲۵	۳۰	۴۰	۴۰	۴۵	۵۰	۵۵	۶۰	۶۰	۶۰	۶۰	۶۰	۶۰
مدت زمان تمرین (دقیقه)															
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
شیب نوارگردان (درصد)															

جدول ۲- وزن اولیه (قبل از مداخله) و وزن نهایی (بعد از مداخله و قبل قربانی کردن) در بین رت‌های گروه‌های مورد مطالعه

گروه			شاخص
دیابت+تمرین ورزشی	کنترل دیابتی	کنترل سالم	
۱۸۹/۱±۱۶/۳	۱۸۶/۱۵±۱۵/۰۲	۱۸۱/۱±۱۳/۲	وزن اولیه (گرم)
۲۱۷/۴±۱۹/۹	۲۳۰/۱۴±۱۶/۳	۲۱۴/۲±۱۸/۹	وزن نهایی (گرم)
P=۰/۰۰۲	P=۰/۰۰۴	P=۰/۲۴	سطح معنی‌داری

مقادیر به صورت میانگین ± انحراف استاندارد بیان شده‌اند

۷۰-) نگهداری شد سپس آنتی بادی پذیرنده در PBS بدون پروتئین حامل به غلظت لازم رسانده شد. نمونه‌های خون به منظور تهیه سرم با دستگاه سانتریفیوژ به مدت ۱۵ دقیقه با ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شده و سرم آنها جدا شد سپس سرم حاصل تا زمان آزمایش‌های بیوشیمیایی در دمای ۸۰- سانتی‌گراد نگهداری شد. میزان گلوکز ناشتا با روش کالری متری آنزیمی با فناوری گلوکز اکسیداز با استفاده از کیت گلوکز (شرکت یاخته پژوهان سارای-ایران) اندازه‌گیری شد. همچنین

### ارزیابی گلوکز خون و سطوح IL-1β و IL-13

تمامی موش‌های صحرایی، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرینی (جهت از بین بردن اثرات حاد تمرین) و پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی، با تزریق داخل صفاقی کتامین (۹۰ mg.kg-1) و زایلازین (۱۰ mg.kg-1) به روش بدون درد توسط متخصصین کارآموده بیهوش و جراحی شدند. سپس بخشی از بافت عضله‌ی نعلی موش‌ها با دقت برداشته شده و پس از شستشو با سرم نرمال سالین در نیتروژن مایع (196 C°-) منجمد و در دمای (C°)

آماری SPSS 24 تحت ویندوز و نمودارها با نرم افزار GraphPad-Prism-9.0.0.121 ترسیم شدند.

### یافته‌ها

نتایج حاصل از تحلیل واریانس نشان دهنده تفاوت معنی داری میزان IL-1 $\beta$  و IL-13 بین گروه C با گروه‌های D و D+T متعاقب اعمال دیابت است ( $P \leq 0/001$ ). به نحوی که میزان IL-1 $\beta$  در گروه D در حدود ۷۴٪ ( $P = 0/001$ )، و در گروه D+T در حدود ۵۶٪ ( $P \leq 0/001$ ) در مقایسه با گروه کنترل سالم افزایش معنی داری داشت (جدول ۲). همچنین در اثر تمرین میزان IL-1 $\beta$  در گروه D+T نسبت به گروه D کاهش معنی داری داشت ( $P = 0/02$ ) (نمودار ۱).

در مورد IL-13 نیز میزان IL-13 در مقایسه با گروه C در هر دو گروه D و D+T در حدود ۱۵٪ ( $P \leq 0/001$ ) افزایش معنی داری داشت (جدول ۲). ولی در میزان IL-13 در گروه D+T نسبت به گروه D تغییر معنی داری مشاهده نشد ( $P = 0/985$ ) (نمودار ۱).

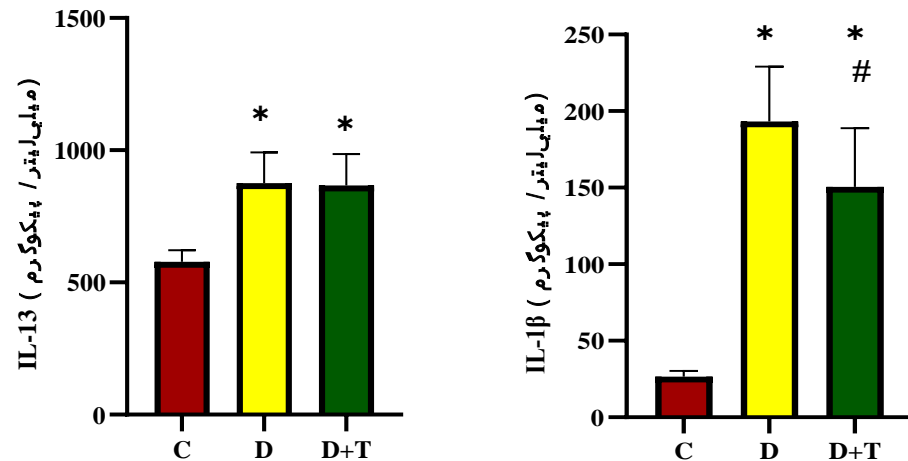
برای ارزیابی مقدار IL-1 $\beta$  و IL-13 در ابتدا بافت عضله‌ی نعلی استخراج شده هموژنیزه و سانتریفیوژ شد. سپس، میزان پروتئین‌های IL-1 $\beta$  و IL-13 به روش الیزا [۲۴] و با استفاده از کیت آزمایشگاهی Rat IL-1 $\beta$  ELISA Kit برای IL-1 $\beta$  و کیت Rat IL-13 ELISA Kit برای IL-13 (IL-1 $\beta$ ): حساسیت = 80 pg/mL، دامنه‌ی تشخیص: 68.59-50000 (IL-13): حساسیت = 20 pg/mL، دامنه‌ی تشخیص: 27.43-20000 pg/m) هر دو بر حسب واحد پیکوگرم بر میلی لیتر و ساخت کمپانی سیگما آلد ریچ آلمان طبق دستورالعمل شرکت سازنده اندازه‌گیری شدند.

### روش تجزیه تحلیل داده‌ها

جهت بررسی توزیع طبیعی داده‌ها از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف استفاده شد. پس از تأیید توزیع طبیعی داده‌ها، برای بررسی اثرات تمرین روی متغیرهای وابسته از آزمون‌های آماری One way-ANOVA و تعقیبی شفه استفاده شد. تمامی عملیات آماری در سطح معنی داری ( $P \leq 0/05$ ) و با استفاده از نرم‌افزار

جدول ۳- تحلیل واریانس یک راهه برای مقایسه‌ی IL-1 $\beta$  و IL-13 در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	گروه	میانگین	انحراف استاندارد	F	P
IL-1 $\beta$ (pg/ml)	سالم	۲۶/۶۴	۳/۵۷	۴۵/۰۳	$p < 0/001$
	دیابت	۱۹۳/۲۳	۳۵/۸۹		
	دیابت+تمرین	۱۵۰/۵۷	۳۸/۳۰		
IL-13 (pg/ml)	سالم	۵۷۷/۶۸	۴۳/۹۸	۲۰/۶۳	$p < 0/001$
	دیابت	۸۷۵/۱۰	۱۱۶/۴۹		
	دیابت+تمرین	۸۶۶/۸۸	۱۱۹/۲۲		



نمودار ۱- مقایسه‌ی میانگین IL-13 و IL-1β میان گروه‌های مورد مطالعه

\* تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه C ( $P < 0.05$ )

# تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه D ( $P < 0.05$ )

## بحث و نتیجه‌گیری

هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرینات تداومی بر شاخص‌های التهابی در رت‌های نر القای دیابت شده با استرپتوزوتوسین بود. در مطالعه‌ی حاضر میزان IL-1β در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل طبیعی به‌طور قابل توجهی افزایش یافت. سایتوکین‌ها به‌عنوان یکی از مولکول‌های سیگنالینگ درون سلولی باعث ایجاد و فعال شدن سلول‌های ایمنی به‌ویژه در بیماری‌های خود ایمنی چون دیابت نوع یک می‌شوند. علاوه بر این، سایتوکین‌ها ممکن است به‌عنوان نشانگرهای زیستی دیابت نوع یک عمل کنند. سایتوکین‌ها می‌توانند اطلاعات ارزشمندی در مورد مسیرهای درگیر در تنظیم فرآیندهای دیابت نوع یک ارائه دهند [۲۵]. IL-6، یک سایتوکین چند منظوره، توسط سلول‌های T و ماکروفاژها ترشح می‌شود و پاسخ‌های ایمنی را در التهاب‌ها و عفونت‌ها تحریک می‌کند.

نتایج تحقیق حاضر نشان دهنده‌ی تأثیر تمرینات هوازی به صورت تأثیر مثبت بر کاهش شاخص پیش التهابی IL-1β و عدم تأثیر بر تغییر شاخص ضدالتهابی IL-13 در موش‌های دیابتی بود. در رابطه با تعامل تمرینات ورزشی و اختلال دیابت و تأثیرات آنها بر IL-1β و IL-13 به‌عنوان دو سایتوکین پیش التهابی و ضدالتهابی مطالعات جامع بسیار محدود است. برخی

مطالعات کاهش غلظت سرمی سایتوکاین‌های التهابی ناشی از تمرینات ورزشی و برخی دیگر بی‌تأثیر بودن این تمرینات را گزارش کرده‌اند. همسو با نتایج تحقیق حاضر Stensvold و همکاران نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین هوازی با بهبود علائم متابولیسمی موجب کاهش شاخص التهابی چون IL-6 و TNF-α در افراد دیابتی می‌شود [۲۶]. بر طبق یافته‌ها IL-1β در افزایش التهاب در بافت‌های مختلف تأثیر به‌سزایی دارد و این کار را با افزایش نفوذپذیری و مهاجرت لکوسیت‌های خون به محل بروز عفونت و التهاب انجام می‌دهد [۲۷]. Büttner و همکاران به بررسی بیان ژن‌های پیش التهابی پس از فعالیت ورزشی حاد پرداختند، نتایج آنها نشان داد که پس از دو ساعت فعالیت حاد میزان بیان ژن‌های TNF-α و IL-1β کاهش یافته است که با نتایج تحقیق ما هم‌راستا است [۲۸]. برخی از پژوهشگران سایتوکاین‌ها پیش التهابی را عامل القاء کننده‌ی ترشح انسولین می‌دانند. در واقع IL-1β موجب بیان در بافت چربی می‌شود و بیان این ژن موجب فسفوریله شدن باقیمانده سرین در گیرنده‌های IRs و غیرفعال شدن این گیرنده شده و از جذب گلوکز در بافت چربی جلوگیری به‌عمل می‌آورد، در نتیجه کاهش تولید IL-1β موجب بهبود حساسیت به انسولین می‌گردد. در حمایت از این یافته‌ها Hopps و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند بر اثر انجام فعالیت بدنی

سطوح خونی این شاخص احتمالاً ناشی از اثر ضدالتهابی تمرین بوده و با افزایش شدت تمرین به تدریج این سازگاری افزایش می‌یابد. به بیان دیگر در اثر تمرین ورزشی طولانی مدت و منظم بیان گیرنده‌های TLR۱ که منجر به رونویسی از سایتوکاین‌ها و کالموکاین‌ها می‌گردند کاهش می‌یابد و وضعیت التهابی تا حدی بهبود می‌یابد [۳۲].

همچنین نتایج تحقیق نشان داد که IL-13 گروه تمرین و کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم افزایش یافته است هر چند بین گروه کنترل دیابتی و دیابتی تمرین در این زمینه تفاوت معنی داری مشاهده نشد. در ارتباط با IL-13 و فعالیت ورزشی و دیابت مطالعات کمی صورت گرفته است. در یک تحقیق نتایج حاکی از آن بود که در افراد چاقی که فعالیت بدنی کمی داشتند نیز سطوح IL-13 نسبت به افراد سالم گروه کنترل بالاتر بود [۳۳]. در این مورد باید اذعان داشت که اثرات ضد التهابی ورزش علاوه بر وابستگی به کاهش چربی احشایی به القای آبخار ضد التهابی بعد از هر دوره تمرین نیز بستگی دارد. این امر تا حدی به این دلیل است که برخی از واسطه‌های ضد التهابی مانند سایتوکین‌های IL-4، IL-10 و IL-13 که در حین ورزش ترشح می‌شوند میوژن را نیز تعدیل می‌کنند [۳۳]. به همین ترتیب، ورزش منظم به دلیل تعدیل در تعادل التهابی/ضد التهابی مورد نیاز رشد عضلات اسکلتی، با افزایش توده‌ی عضلانی (یا آتروفی بلانت) نیز مرتبط است [۳۴، ۳۵]. در پژوهش حاضر نیز می‌توان گفت پروتکل تمرینی به کار رفته بر شاخص وزن موش‌ها اثرگذار نبوده و نتوانسته بر کاهش وزن گروه‌های تمرینی نسبت به گروه دیابتی اثر معنادار بگذارد و به سبب عدم تغییر معنی‌دار وزن در گروه رت‌های تمرین کرده به سبب ماهیت هوازی تمرین مسلماً رشد توده‌ی عضلانی چندانی نیز رخ نداده است و احتمالاً به همین علت تفاوت معنی‌داری در میزان شاخص ضد التهابی IL-13 در مقایسه با گروه کنترل دیابتی مشاهده نشده است که احتمالاً افزودن برنامه‌ی تمرینات مقاومتی به این پروتکل این تفاوت را معنی‌دار می‌ساخت هرچند که تأیید این پیش‌بینی تحقیقات بیشتری را در این زمینه می‌طلبد.

با شدت بالا بیان ژن‌های TNF- $\alpha$  و IL-1 $\beta$  که از عوامل پیش‌ساز التهابی هستند، مهار می‌شوند و در نتیجه به بهبود حساسیت به انسولین در بیماران دیابتی نوع دو کمک می‌کند [۲۹]. به‌طور کلی، یکی از راهکارها و راهبردهای مهم برای کاهش IL-1 $\beta$  و پیامدهای احتمالی آن انجام فعالیت بدنی منظم و کاستن از اضافه وزن به‌ویژه توده‌ی چربی بدن است. محققان اعتقاد دارند که تمرین از طریق سه سازوکار عمده یعنی کاهش چربی‌های احشایی، افزایش تولید سایتوکاین‌های ضدالتهابی و کاهش سایتوکاین‌های التهابی در کنترل و تعدیل التهاب نقش دارد. یکی از سازوکارهایی که از طریق آن فعالیت بدنی موجب کاهش التهاب می‌شود کاهش وزن است. کاهش وزن می‌تواند باعث کاهش سایتوکاین‌های برگرفته از بافت چربی شود. می‌توان گفت ورزش‌هایی که بر کاهش وزن اثر مثبتی دارند در کاهش سطوح سایتوکاین‌های التهابی نیز اثرگذار هستند. Monzillo و همکاران اثر کاهش وزن در پاسخ به یک برنامه‌ی تعدیل سبک زندگی را بر سطوح خونی سایتوکاین‌های التهابی در افراد چاق دارای مقاومت به انسولین بررسی کردند و نتیجه گرفتند تغییر قابل توجه در وزن بدن باعث بهبود شاخص حساسیت به انسولین و کاهش IL-6 می‌شود [۳۰]. اعتقاد بر آن است که تمرینات منظم بدنی با کاهش تحریک سمپاتیکی و افزایش سایتوکاین‌های ضدالتهابی، میزان رهایش میانجی‌های التهابی از جمله IL-1 $\beta$  را از بافت چربی مهار می‌کند [۳۱]. بر این اساس به نظر می‌رسد کاهش سطوح این شاخص ناشی از اثر ضدالتهابی باشد اما با توجه به نتایج تحقیق حاضر بهتر است تأثیر دوره‌های متفاوت زمانی و شدت‌های مختلف تمرینی بر این سایتوکاین پیش التهابی نیز مورد بررسی قرار بگیرد.

تمرینات منظم بدنی به واسطه‌ی کاهش وزن و تعدیل ذخایر بافت چربی به‌عنوان منبع سنتز و ترشح سایتوکاین‌ها تنظیم‌کننده‌ی مقادیر IL-6 و TNF- $\alpha$  بوده و از سوی دیگر با کاهش تحریک سمپاتیکی و افزایش سایتوکاین‌های ضدالتهابی همچون IL-13، میزان رهایش میانجی‌های التهابی از جمله IL-1 $\beta$  را از بافت چربی مهار می‌کند [۳۱]. بر این اساس به نظر می‌رسد کاهش

<sup>1</sup> Toll- like receptor

### نتیجه گیری

با توجه به یافته‌های تحقیق حاضر می‌توان نتیجه گرفت که هشت هفته تمرینات هوازی با شدت متوسط می‌تواند سطوح IL-1 $\beta$  را کاهش دهد و همچنین موجب بهبود در پاسخ‌های التهابی در رت‌های دیابتی گردد. بر این اساس می‌توان نتیجه گرفت که فعالیت ورزشی هوازی می‌تواند یک ابزار ارزشمند در پیشگیری و درمان عوارض مرتبط با دیابت باشد. اگر چه اظهار نظر صریح در این زمینه مستلزم انجام تحقیقات بیش‌تری است.

### سپاسگزاری

نویسندگان از مدیریت آزمایشگاه حیوانی مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی تبریز و همچنین شرکت سامانه یاخته پژوهان سارای کمال تشکر و امتنان را دارند.

طبق بررسی‌های ما، این اولین مطالعه‌ای است که تاکنون در مورد تأثیر تمرینات تداومی به‌طور هم‌زمان بر سطوح دو شاخص پیش‌التهابی و ضد‌التهابی IL-1 $\beta$  و IL-13 بافت عضله‌ی نعلی رت‌های مدل دیابتی انجام شده است و تأیید یا رد کامل این نتایج این تحقیق نیازمند مطالعات بیشتر در این زمینه است. از طرفی، این مطالعه دارای چندین محدودیت بود، از جمله این که امکان بررسی موضوع و تکرار مطالعه در مدل تجربی دیگری از دیابت میسر نشد. از سوی دیگر، مطالعه‌ی حاضر به‌علت محدودیت‌های مالی تنها IL-1 $\beta$  و IL-13 را به‌عنوان دو شاخص پیش‌التهابی و ضد‌التهابی سنجیده است که مسلماً سنجش شاخص‌های دیگر در این زمینه چون IL-1 و IL-2 و IL-4 و IL-6 و TNF $\alpha$  در کنار آنها می‌توانست نتایج دقیق‌تری را حاصل نماید.

### مآخذ

- Association AD. 7. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care*. 2018;41(Suppl 1):S65.
- Schirmer M, Kumar V, Netea MG, Xavier RJ. The causes and consequences of variation in human cytokine production in health. *Current opinion in immunology*. 2018;54:50-8.
- Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Eshes JA, Donath MY, Mandrup-Poulsen T. Sustained effects of interleukin-1 receptor antagonist treatment in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 200۸;۳۱(۹):۱۶۶۳-۹.
- Chacko E. A time for exercise: the exercise window. *Journal of Applied Physiology*. 2017;122(1):206-9.
- Takahashi K, Takigawa M, Takashiba S, Nagai A, Miyamoto M, Kurihara H, et al. Role of cytokine in the induction of adhesion molecules on cultured human gingival fibroblasts. *Journal of periodontology*. 1994;65(3):230-5.
- Kralisch S, Weise S, Sommer G, Lipfert J, Lossner U, Bluher M, et al. Interleukin-1 $\beta$  induces the novel adipokine chemerin in adipocytes in vitro. *Regulatory peptides*. 2009;154(1-3):102-6.
- Frøsig C, Richter EA. Improved insulin sensitivity after exercise: focus on insulin signaling. *Obesity*. 2009;17(S3):S15-S20.
- Accattato F, Greco M, Pullano SA, Carè I, Fiorillo AS, Pujia A, et al. Effects of acute physical exercise on oxidative stress and inflammatory status in young, sedentary obese subjects. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178900.
- Zhu J. T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production. *Cytokine*. 2015;75(1):14-24.
- Yang G, Geng X-R, Liu Z-Q, Liu J-Q, Liu X-Y, Xu L-Z, et al. Thrombospondin-1 (TSP1)-producing B cells restore antigen (Ag)-specific immune tolerance in an allergic environment. *Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(20):12858-67.
- Berwid OG, Halperin JM. Emerging support for a role of exercise in attention-deficit/hyperactivity disorder intervention planning. *Current psychiatry reports*. 2012;14(5):543-51.
- López JC. Metabolism: IL-13 controls blood sugar. *Nature medicine*. 2013;19(2):142.
- Pedersen BK. Exercise and cytokines. *Immunology and cell biology*. 2000;78(5):532-5.
- Bean S. Immune System Response to High Intensity Exercise: Study 1:(Bean) High Intensity Exercise Increases Cell Death of B-Lymphocytes (CD19) in Anaerobically Trained Individuals. 2018.
- Nabilpour M, Irandoust, Khadijeh. THE EFFECT OF PERIPHERAL HEART ACTION ON BODY COMPOSITION AND BLOOD PRESSURE IN PEOPLE WITH HIGH BLOOD PRESSURE. *Studies in Medical Sciences*. 2018;29.۸۲-۱۷۴:(۳)
- Wagenmakers AJ, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control. *Essays in biochemistry*. 2006;42:105-17.

17. Lesslie M. Investigations of biologically relevant free radicals utilizing novel gas-phase analytical techniques. 2017.
18. Baum M, Klöpping-Menke K, Müller-Steinhardt M, Liesen H, Kirchner H. Increased concentrations of interleukin 1- $\beta$  in whole blood cultures supernatants after 12 weeks of moderate endurance exercise. *European journal of applied physiology and occupational physiology*. 1999;79(6):500-3.
19. Choi E-J, So W-Y. The differential impact of high-intensity swimming exercise and inflammatory bowel disease on IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , and COX-2 gene expression in the small intestine and colon in mice. *Journal of Men's Health*. 2018;14(2):e22-e9.
20. Tolouei Azar J, Saberi Y, Tofigi A, Ghorbanian B. Effects of 10 weeks of continuous aerobic training and Sesamin supplementation on serum levels of Interleukin-6 and Interleukin-1 Beta in trained men. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2020;8(16):8-19.
21. Louis E, Raue U, Yang Y, Jemiolo B, Trappe S. Time course of proteolytic, cytokine, and myostatin gene expression after acute exercise in human skeletal muscle. *Journal of applied physiology*. 2007;103(5):1744-51.
22. Lu K, Wang L, Wang C, Yang Y, Hu D, Ding R. Effects of high-intensity interval versus continuous moderate-intensity aerobic exercise on apoptosis, oxidative stress and metabolism of the infarcted myocardium in a rat model. *Molecular medicine reports*. 2015;12(2):2374-82.
23. Sasidharan SR, Joseph JA, Anandakumar S, Venkatesan V, Madhavan A, Nair C, et al. An experimental approach for selecting appropriate rodent diets for research studies on metabolic disorders. *BioMed research international*. 2013;2013.
24. Goujon E, Parnet P, Layé S, Combe C, Dantzer R. Adrenalectomy enhances pro-inflammatory cytokines gene expression, in the spleen, pituitary and brain of mice in response to lipopolysaccharide. *Molecular brain research*. 1996;36(1):53-62.
25. Alnek K, Kisand K, Heilman K, Peet A, Varik K, Uibo R. Increased blood levels of growth factors, proinflammatory cytokines, and Th17 cytokines in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *PLoS One*. 2015;1(12):e0142976.
26. Stensvold D, Slordahl SA, Wisloff U. Effect of exercise training on inflammation status among people with metabolic syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2012;10(4):267-72.
27. Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U, Sagiv M. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *International journal of cardiology*. 2005;100(1):93-9.
28. Büttner P, Mosig S, Lechtermann A, Funke H, Mooren FC. Exercise affects the gene expression profiles of human white blood cells. *Journal of applied physiology*. 2007;102(1):26-36.
29. Hopps E, Canino B, Caimi G. Effects of exercise on inflammation markers in type 2 diabetic subjects. *Acta diabetologica*. 2011;48(3):183-9.
30. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obesity research*. 2003;11(9):1048-54.
31. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of applied physiology*. 2005;98(4):1154-62.
32. Sallam N, Laher I. Exercise modulates oxidative stress and inflammation in aging and cardiovascular diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016;2016.
33. Smith-Ryan AE, Melvin MN, Wingfield HL. High-intensity interval training: Modulating interval duration in overweight/obese men. *The Physician and sportsmedicine*. 2015;43(2):107-13.
34. Heredia JE, Mukundan L, Chen FM, Mueller AA, Deo RC, Locksley RM, et al. Type 2 innate signals stimulate fibro/adipogenic progenitors to facilitate muscle regeneration. *Cell*. 2013;153(2):376-88.
35. Della Gatta PA, Garnham AP, Peake JM, Cameron-Smith D. Effect of exercise training on skeletal muscle cytokine expression in the elderly. *Brain, behavior, and immunity*. 2014;39:80-6.

## Effect of Eight-Week Aerobic Moderate-Intensity Continuous Training on IL-1 $\beta$ and IL-13 Levels of Soleus Muscle Tissue in Male Diabetic Rats

Maghsoud Nabilpour<sup>1</sup>, Abbas Sadeghi<sup>2\*</sup>

1. Department of Exercise Physiology, University of Mohagheghe Ardebili, Ardebil, Iran

2. Department of Sport Sciences, Faculty of Social Sciences, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran

### ABSTRACT

**Background:** One consequence of diabetes mellitus is increased inflammation, which is exacerbated by training. The objective of this study was to evaluate the effect of eight weeks of aerobic moderate-intensity continuous training on Interleukin-1 beta, Interleukin-13 responses in male Wistar diabetic rats.

**Methods:** 36 diabetic rats were randomly assigned into 3 equal groups (control (C), diabetic (D), and diabetes + training (D + T)), and subjected to eight weeks of aerobic moderate-intensity continuous training intensity at the first: the 10 min on 10m/min and at the final: 55min on 26m/min speed. Interleukin-1 and interleukin-13 were measured in soleus muscle tissue to examine the pro-inflammatory and anti-inflammatory indicators. ANOVA and Scheffe post hoc tests were used for data analysis.

**Results:** Induction of diabetes caused a significant increase in IL-1 $\beta$  and IL-13 ( $P < 0.001$ ) and continuous exercise intervention also significantly reduced IL-1 $\beta$  levels in diabetic rats ( $P = 0.02$ ). However, there was no significant change in IL-13 in D + T group compared to D group ( $P = 0.985$ ).

**Conclusion:** According to the results of this study, the effect of aerobic exercise is probably a positive effect on reducing the pro-inflammatory index of IL-1 $\beta$  and no effect on the anti-inflammatory index of IL-13 in diabetic rats. However, definitive confirmation of these results requires further research in this area.

**Keywords:** Inflammation, Aerobic exercise, Diabetes, Interleukin 1- $\beta$ , Interleukin -13

\* Department of Sport Sciences, Faculty of Social Sciences, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran. Tel: +982833901782. Email: sadeghi@soc.ikiu.ac.ir

