



## اثر هشت هفته تمرین هوازی همراه با مکمل یاری عصاره دارچین بر لیپوکالین-۲ و IL-1β در موش های صحرایی های مقاوم به انسولین

بهرروز اسمعیلی<sup>۱</sup>، احمد عبدی<sup>۱\*</sup>، جواد مهربانی<sup>۲</sup>

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۵/۲۴

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۴/۰۱

### چکیده

**هدف:** لیپوکالین-۲ و اینترلوکین-۱β (IL-1β) از عوامل التهابی موثر بر مقاومت به انسولین می باشند. هدف از پژوهش حاضر ارزیابی اثر تمرین هوازی همراه با مکمل عصاره دارچین بر سطوح خونی لیپوکالین-۲ و IL-1β در موش های مقاوم به انسولین می باشد.

**روش شناسی:** در این مطالعه تجربی ۳۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به طور تصادفی به چهار گروه (کنترل (n=۹)، تمرین هوازی (n=۹)، عصاره دارچین (n=۹) و تمرین هوازی+ عصاره دارچین (n=۹)) تقسیم شدند. القای مقاومت به انسولین با استفاده از محلول فروکتوز ۱۰ درصد به مدت ۵ هفته انجام شد. گروه های تمرین پنج روز در هفته (با شدت ۷۵-۸۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) به مدت ۸ هفته تمرین هوازی را انجام دادند. به گروه های مکما یاری ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز عصاره دارچین، تزریق شد. داده ها با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه در سطح معنی داری  $p \leq 0/05$  تحلیل شد.

**یافته ها:** کاهش معنی داری در میزان لیپوکالین-۲ گروه تمرین نسبت به گروه کنترل و نسبت به گروه عصاره دارچین مشاهده شد ( $p < 0/05$ ). همچنین در هر سه گروه تجربی، میزان IL-1β نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری را نشان داد ( $P < 0/05$ )، و کاهش معنی داری در گروه تمرین عصاره دارچین نسبت به گروه تمرین و عصاره مشاهده شد ( $p < 0/05$ ).

**نتیجه گیری:** نتیجه پژوهش حاضر نشان داد که تمرین هوازی همراه با عصاره دارچین بیشتر از هر کدام به تنهایی بر کاهش IL-1β اثر دارد. اما اثر ترکیب تمرین هوازی و عصاره دارچین بر لیپوکالین-۲ نیاز به بررسی های بیشتری دارد.

**واژگان کلیدی:** تمرین هوازی، عصاره دارچین، لیپوکالین-۲ و اینترلوکین-۱β.

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزش، ۲. استادیار دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی، ۳. استادیار دانشگاه گیلان

\*نشانی الکترونیک نویسنده مسئول: a.abdi58@gmail.com

## مقدمه

شواهد به دست آمده از ارزیابی‌های بالینی و تجربی نشان می‌دهد التهاب نقش مهمی در بروز و پیشرفت دیابت دارد (۲۱). مشخص گردیده میانجی‌های التهابی نظیر لیپوکالین-۲ و پروتئین واکنشی C در بیماران دیابتی افزایش یافته که با توسعه و پیشرفت مشکلات قلبی - عروقی همراه می‌باشد (۳۸). همچنین بیان گردیده لیپوکالین-۲ ممکن است اثرات ضدالتهابی داشته باشد، به گونه‌ای که افزایش سطح لیپوکالین-۲ در چاقی و مقاومت به انسولین، سازوکاری حفاظتی علیه التهاب باشد (۳۸). چنین نقش برای اینترلوکین-۱<sup>۱</sup> نیز گزارش شده است (۳۳). مطالعات گوناگون نشان می‌دهد که تمرینات هوازی با تغییر در برخی متغیرهای بیوشیمیایی که موجب التهاب در بدن می‌شود (۳۲) و همچنین حساسیت به انسولین و کاهش گلوکز اضافی خون (۳۹) اثر مثبتی دارد. در بین این عوامل لیپوکالین-۲ به عنوان یک مارکر دقیق و مهم مرتبط با متابولیسم گلوکز معرفی شده است (۱۴) و گزارش شده این آدیپوسایتوکاین با چاقی و مقاومت به انسولین مرتبط است (۳۵). همچنین ترشح لیپوکالین-۲ با عواملی که موجب مقاومت به انسولین می‌شود، مانند هایپرانسولینیمی و هایپرگلیسمی، بالا می‌رود (۳۵). برخی محرک‌های التهابی ترشچی از بافت سلول‌های چربی مانند که با مقاومت به انسولین ارتباط دارد (۲۵)، نیز می‌تواند به طور قابل ملاحظه‌ای ترشح لیپوکالین-۲ را در ادیپوسیت‌های تحریک کند (۲۴). به نظر سطوح در گردش این سایتوکاین‌ها در اثر فعالیت‌های بدنی دچار تغییر می‌شود. اجرای فعالیت‌های بدنی در دراز مدت اثرات ضدالتهابی دارد (۱۳).

مهربانی و همکاران در پژوهشی نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین هوازی شدید موجب کاهش معنی‌داری در مقادیر لیپوکالین-۲ سرم شد. همچنین تمرین هوازی کاهش معنی‌داری را در مقادیر IL-1 $\beta$  گروه‌های شدت بالا و شدت متوسط ایجاد کرده بود (۲۸). همچنین حسوند و همکاران نشان دادند بیان ژنی لیپوکالین-۲ و IL-1 $\beta$  در هیپوکمپ موش‌های صحرایی و مقادیر سرمی آن به دنبال سه هفته تمرین متناوب شدید کاهش معنی‌داری داشت (۲۱). این در حالی است که بام و همکاران گزارش دادند پس از ۱۲ هفته تمرین استقامتی با شدت متوسط، مقادیر IL-1 $\beta$  به‌طور معنی‌داری افزایش می‌یابد (۷). برخی پژوهش‌ها نشان داده که گیاهان نیز دارای خاصیت ضدالتهابی می‌باشند. دارچین به علت داشتن پلی‌فنل‌ها دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضد دیابتی است (۱۴). تحقیقات نقش مثبت آنتی‌اکسیدانت‌ها را در کاهش سایتوکاین‌های التهابی نشان داده‌اند (۳۷). سینامالدهید موجود در دارچین باعث کاهش واسطه‌های التهابی در ماکروفاژها و منوسیت‌ها می‌شود (۱۰). همچنین نشان داده شده که درمان با عصاره دارچین منجر به کاهش علائم و نشانگرهای التهابی در جوندگان شد (۲۰). اثر پایین آورنده قند خون به وسیله دارچین از چندین سال قبل مورد مطالعه قرار گرفته است (۴). پژوهش‌ها روی دارچین توانایی آن را در کاهش قند خون تقویت بخشیده است. مطالعه‌ها نشان می‌دهد که دارچین از سایر فراورده‌های گیاهی مانند چای سبز، روغن زیتون، دانه سیر و پیاز در تنظیم متابولیسم گلوکز موثرتر است (۱۷).

فرایند ایجاد مقاومت به انسولین روی آنها انجام شد. برای این منظور محلول فروکتوز ۱۰ درصد به مدت ۵ هفته به موشها تزریق و پس از اطمینان از ابتلای به مقاومت به انسولین، به طور تصادفی به چهار گروه مساوی (۱- گروه کنترل، ۲- گروه تمرین، ۳- گروه عصاره دارچین ۴- گروه تمرین - عصاره دارچین) تقسیم شدند. نمونه های مورد آزمایش در قالب گروه های چهار و پنج سر موش در قفس های پلی کربنات شفاف، در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵٪ و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند. موش ها با پلت تغذیه شدند و میزان دسترسی به غذا آزاد بود.

#### برنامه تمرینی

موش های صحرایی گروه تجربی به مدت ۸ هفته، هر هفته ۵ روز تمرین کردند. کل دوره تمرین به سه مرحله آشنایی، اضافه بار و حفظ یا تثبیت شدت کار تقسیم شد. در مرحله آشنایی (هفته اول)، موش ها هر روز به مدت ۱۰-۱۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه روی نوارگردان ویژه جوندگان راه می رفتند. در مرحله اضافه بار (هفته دوم تا چهارم)، موش ها ابتدا به مدت ۱۵ دقیقه و با سرعت ۱۲ متر بر دقیقه راه رفتند و به تدریج در مدت ۳ هفته شدت و مدت فعالیت افزایش یافت تا به میزان نهایی تعیین شده برای هر گروه رسید. در مرحله حفظ یا تثبیت، هفته پنجم تا هشتم موش ها به مدت ۴ هفته با شدت تعیین شده ۲۸ متر بر دقیقه، معادل ۷۵-۸۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و به مدت ۶۰ دقیقه روی نوارگردان دویدند که در تمامی مراحل فوق شیب نوارگردان صفر درجه بود. از مجموع زمان فعالیت، ۵ دقیقه برای گرم کردن، و ۵ دقیقه برای سرد کردن با سرعت ۷ متر بر دقیقه در نظر گرفته شد (۱).

اگر چه تاثیر فعالیت های هوازی بر لیپوکالین-۲ و IL-1 $\beta$  در افراد دیابتی نوع ۲ مورد بررسی قرار گرفته اما محقق نتوانسته مطالعه ای را که به طور همزمان اثر مصرف دارچین و تمرینات هوازی را بر لیپوکالین-۲ و IL-1 $\beta$  در گروه های مقاوم به انسولین بررسی می کند، پیدا نماید. فقط در پژوهشی حسینی و همکاران به بررسی اثر تمرین هوازی و مصرف عصاره بنه بر سطوح لیپوکالین-۲ و مقاومت به انسولین در موش های دیابتی پرداختند، نتایج نشان داد که تفاوتی بین گروه ها در لیپوکالین-۲ وجود ندارد (۲۳). بنابراین، با توجه به نقش فعالیت های ورزشی در کاهش و تعدیل التهاب و همچنین، نقش التهاب در پیشرفت دیابت، و همچنین اثر مهاری عصاره دارچین در مهار شاخص های التهابی، این پژوهش در نظر دارد تا اثر همزمان مصرف دارچین و تمرینات هوازی را بر سطوح خونی لیپوکالین-۲ و IL-1 $\beta$  در موش های مقاوم به انسولین مورد مطالعه قرار دهد.

#### روش پژوهش

##### نمونه های پژوهش

کلیه آزمایش های مربوط به حیوانات بر اساس آیین نامه های مربوط به حمایت از حقوق حیوانات انجام شد. در تعیین حجم نمونه، با توجه به فرمول حجم نمونه برای نمره های پیوسته، در صورتی که تفاوت های مورد انتظار برابر با ۱/۴ باشد، با توان آزمون ۸۰٪ در سطح معنی داری  $\alpha=0/05$ ، تعداد آزمودنی های هر گروه برابر ۹ اعلام شد. تعداد ۳۶ سر موش صحرایی نر (چهار تا شش هفته ای با وزن  $154/10 \pm 67/95$  گرم) از نژاد ویستار از انستیتو پاستور آمل به عنوان نمونه انتخاب شدند. پس از انتقال موش ها به آزمایشگاه، به منظور سازگاری با محیط به مدت یک هفته در قفس نگهداری و سپس

با محیط و مبتلا کردن موش‌ها به مقاومت به انسولین، برای اندازه گیری گلوکز و تعیین ابتلا به اختلال مقاومت به انسولین نمونه‌های خونی از شبکه پست چشمی در حالت ناشتا جمع‌آوری شد (۱۵).

### جمع‌آوری سرم

موش‌ها ۷۲ ساعت پس از اتمام آخرین جلسه تمرین، در حالی که سیر بودند (۴ ساعت قبل از کشته شدن، غذا از قفس برداشته شد، اما به آب دسترسی داشتند) با تزریق داخل صفاقی ماده بیهوشی ترکیبی از کتامین ( $30-50 \text{ mg/kg}$ ) و زایلازین ( $3-5 \text{ mg/kg}$ ) بیهوش و سپس کشته شدند. در ابتدا با سرنگ انسولینی به مقدار لازم خون از بطن راست اخذ شد. نمونه‌های خونی در لوله‌های فاقد EDTA جمع‌آوری شده بعد از لخته شدن به مدت ۱۵ دقیقه و با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ و سرم جدا گردید. سرم جمع‌آوری شده برای اندازه‌گیری‌های بعدی در فریزر با دمای  $-70$  درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. برای جلوگیری از تأثیر ریتم شبانه‌روزی، نمونه‌گیری از ساعت ۸ آغاز و  $11:30$  به پایان می‌رسید.

### سنجش بیوشیمیایی

میزان لیپوکالین-۲ سرمی با استفاده از کیت CUSABIOBIOTECH, Wuhan و سطوح IL-1 $\beta$  1 با استفاده از کیت NSW و با روش الایزا اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات آزمون و حساسیت اندازه‌گیری به ترتیب برای لیپوکالین-۲  $2/8/3$ ٪ و  $0/078$  نانوگرم بر میلی‌لیتر و IL-1 $\beta$   $3/1/9$  و  $0/099$  پیکوگرم بر میلی‌لیتر بود.

### روش تهیه و مصرف عصاره هیدروالکلی دارچین

ابتدا پوست درخت دارچین با استفاده از آسیاب پودر شده و ۲۴ گرم از پودر تهیه شده در ۲۰ سی‌سی الکل اتیلیک طبی ۰/۹۶٪ حل گردید. مخلوط به دست آمده به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق (۲۵ درجه سانتی‌گراد) نگهداری شد. در ادامه ترکیب حاصل با استفاده از دستگاه همزن مغناطیسی به مدت ۴ دقیقه به طور کامل مخلوط شده و بر روی یک کاغذ واتمن که وزن اولیه آنها یادداشت شد، صاف گردید. کاغذ و پودر باقی مانده بر روی آن در دستگاه آون با حرارت ۵۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱/۵ ساعت خشک شد. با اختلاف وزن پودر خشک باقی مانده بر روی کاغذ صافی و مقدار اولیه دارچین میزان پودر حل شده مشخص گردید. عصاره استخراج شده به این روش حاوی مقدار زیادی الکل (حدود ۲۰ میلی‌لیتر) است. به منظور حذف الکل، عصاره به مدت ۴۸ ساعت در محیط عاری از هر گونه آلودگی قرار گرفته تا الکل اضافی تبخیر شده و میزان آن به حداقل ممکن (۵ میلی‌لیتر) برسد. در ادامه حجم عصاره با استفاده از سرم فیزیولوژیک ۰/۹٪ (نرمال سالین تزریقی) به ۱۵۰ میلی‌لیتر رسانده شد. پس از فرآوری نهایی عصاره، به هر موش مقدار ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (۰/۵ میلی‌لیتر) در روز محلول به دست آمده به روش درون صفاقی تزریق شد (۲۹).

### مبتلا کردن موش‌های صحرایی به مقاومت به انسولین

موش‌ها از محلول فروکتوز ۱۰ درصد (شرکت مرک<sup>۱</sup> آلمان) به مدت ۵ هفته استفاده کردند. برای درست کردن محلول ۱۰ درصدی، ۹ لیتر آب با ۱ کیلوگرم فروکتوز کریستال غذایی مخلوط شده و به صورت آزاد در اختیار موش‌ها قرار گرفت. بعد از ۵ هفته سازگاری

## تحلیل آماری

نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ انجام شد و سطح

معنی داری با آزمون ها  $p \leq 0/05$  در نظر گرفته شد.

## یافته‌های پژوهش

تغییرات وزنی آزمودنی ها و همچنین، میانگین و انحراف معیار انسولین و گلوکز در جدول ۱ ذکر شده است.

پس از تایید توزیع نرمال داده ها با استفاده از آزمون شاپیرو ویلک، برای تجزیه و تحلیل آماری از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تمام داده های به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شده اند. محاسبه با استفاده از

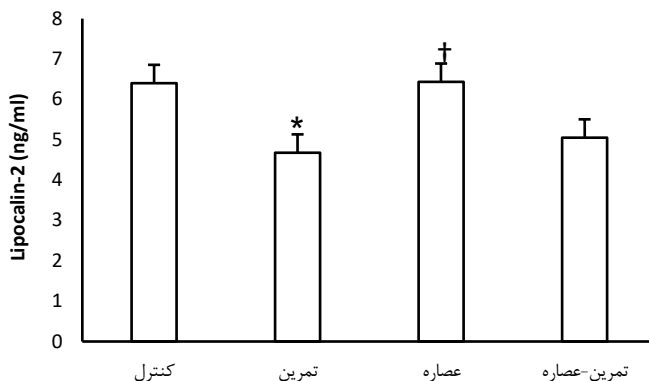
جدول ۱. ویژگی‌های توصیفی نمونه‌ها

تمرین-عصاره (n=۹)	عصاره (n=۹)	تمرین (n=۹)	کنترل (n=۹)		
۱۴۸/۱۱ $\pm$ ۱۳/۴۱	۱۵۷/۱۱ $\pm$ ۹/۹۰	۱۶۱/۳۳ $\pm$ ۹/۵۷	۱۵۲/۱۱ $\pm$ ۶/۵۶	پیش	وزن
۲۹۴ $\pm$ ۲۱/۳۶	۳۱۴/۲۲ $\pm$ ۲۱/۰۶	۲۹۲ $\pm$ ۱۸/۶۲	۳۰۳/۸۹ $\pm$ ۶/۰۲	پس	(کیلوگرم)
۸/۵۴ $\pm$ ۱/۹۱**	۱۰/۵۵ $\pm$ ۲/۷۶	۸/۳۵ $\pm$ ۳/۷۶*	۱۴/۲۵ $\pm$ ۵/۰۷		انسولین (mU/l)
۱۳۸/۷۸ $\pm$ ۳۸/۶۳*	۱۷۲/۸۹ $\pm$ ۴۳/۳۹	۱۸۱/۲۲ $\pm$ ۳۲/۲۶	۱۹۶/۲۲ $\pm$ ۲۲/۳۸		گلوکز (mg/dl)
۲۹۹/۶۷ $\pm$ ۷۳/۳۰*	۴۱۰/۳۳ $\pm$ ۷۴/۲۷*	۳۵۰/۱۱ $\pm$ ۹۳/۴۵*	۵۲۴/۰۰ $\pm$ ۹۸/۱۸		CRP (ng/ml)

\* تفاوت با گروه کنترل،  $\pm$  تفاوت با گروه تمرین  $\dagger$  تفاوت با گروه عصاره

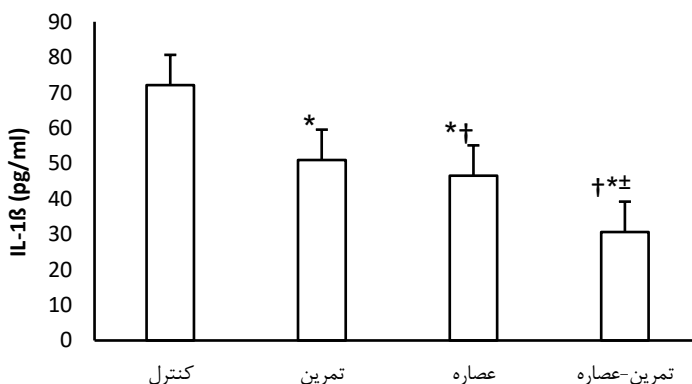
تمرین-عصاره و همچنین گروه تمرین با تمرین-عصاره و گروه عصاره با تمرین-عصاره تفاوت معنی داری وجود دارد (شکل ۲). از دیگر نتایج پژوهش حاضر تفاوت معنی داری در میزان تغییرات CRP ( $F=11/472$  و  $p=0/00$ ) بین گروه‌ها بود. آزمون تعقیبی نشان داد که بین گروه کنترل با گروه‌های تمرین، عصاره و تمرین - عصاره اختلاف معنی داری وجود دارد (جدول ۱).

تحلیل واریانس یک طرفه داده‌ها تفاوت معنی داری در میزان تغییرات لیپوکالین-۲ (شکل ۱). آزمون تعقیبی نشان داد که بین گروه کنترل با تمرین و تمرین با عصاره تفاوت معنی داری وجود دارد. همچنین تفاوت معنی داری در میزان تغییرات IL-1 $\beta$  ( $F=18/673$  و  $p=0/00$ ) بین گروه‌ها مشاهده گردید. آزمون تعقیبی نشان داد که بین گروه کنترل با گروه تمرین، عصاره و



شکل ۱. سطوح لیپوکالین-۲ سرم در گروه‌های مختلف

\* تفاوت با گروه کنترل، † تفاوت با گروه تمرین



شکل ۲. سطوح IL-1 بتا سرمی در گروه‌های مختلف

\* تفاوت با گروه کنترل، † تفاوت با گروه تمرین، ± تفاوت با گروه عصاره دارچین

### بحث و نتیجه‌گیری

سرمی در موش‌های صحرایی مقاوم به انسولین شده است. همسو با یافته‌های پژوهش حاضر، مهربانی و همکاران (۲۰۱۴) نیز نشان دادند که مقادیر خونی لیپوکالین-۲ بعد از ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت بالا کاهش پیدا کرد (۲۸). همچنین آتشک و همکاران (۲۰۰۹) نیز بیان

در پژوهش حاضر، اثر هشت هفته مکمل یاری دارچین همراه با تمرین هوازی بر سطوح لیپوکالین-۲ و IL-1β در موش‌های مقاوم شده در برابر عمل انسولین مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌های پژوهش نشان داد تمرینات هوازی باعث کاهش معنی‌داری در میزان لیپوکالین-۲

ایمنی ذاتی در برابر عفونت‌های باکتریایی و التهاب نام برده‌اند (۱۶). لیپوکالین-۲ با اثر روی عملکرد سلول‌های بتای پانکراس، بر میزان ترشح و همچنین گیرنده‌های انسولین اثرگذار است و این یکی از دلایل احتمالی ابتلا به مقاومت به انسولین است (۱۴). کاهش در مقادیر لیپوکالین-۲ می‌تواند ناشی از اثر IL-1 $\beta$  باشد (۳۵). یکی از عوامل اثرگذار بر تحریک ترشح و تغییرات سطوح خونی لیپوکالین-۲، میزان ترشح اینترلوکین-۱ بتا است. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرین هوازی باعث کاهش IL-1 $\beta$  شده است. اینترلوکین-۱ بتا به‌عنوان تنظیم‌کننده اصلی در بیان و ترشح لیپوکالین-۲ در بافت ادیپوسیت و نیز غلظت خونی آن معرفی کرده‌اند (۳۵). همچنین، IL-1 $\beta$  نیز به‌عنوان یک شاخص التهابی مهم در روند ابتلای به مقاومت به انسولین نقش دارد (۸). گلداهام و همکاران (۲۰۰۵) کاهش سطوح IL-1 $\beta$  را پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی نشان دادند (۱۹). لواتل و همکاران (۲۰۱۳) نیز نشان دادند که تمرین اجباری روی تردمیل با کاهش IL-1 $\beta$  در هیپوکامپ موش‌های صحرایی نر همراه است (۲۷). همچنین، اگرال و همکاران (۲۰۰۱) نشان دادند که ۱۶ هفته تمرین ورزشی موجب کاهش معنادار مقادیر IL-1 $\beta$  در مغز موش‌های صحرایی نر شده بود (۳). سپیسمن و همکاران (۲۰۱۳) کاهش مقادیر IL-1 $\beta$  در مغز موش‌های صحرایی نر را پس از ۱۲ هفته تمرین روی چرخ گردان نشان دادند (۳۶). به نظر می‌رسد افزایش مقادیر IL-1 $\beta$  منجر به افزایش ثانویه لیپوکالین-۲ شده (۳۵) و افزایش لیپوکالین-۲ از عملکرد سلول‌ها کاسته و منجر به بروز واکنش‌های التهابی در بافت‌های بدن می‌گردد (۱۳). به‌طور کلی، یکی از راه‌کارها و

نمودند که هشت هفته تمرین هوازی در مردان چاق باعث کاهش معنی‌داری در میزان لیپوکالین-۲ در گردش شده است (۶). فعالیت‌های بدنی و ورزشی با کاهش رهایش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و ایجاد محیطی ضدالتهابی، در کنترل بیماری‌های ناشی از التهاب مزمن نظیر دیابت نقش دارند (۵). تغییر وضعیت در تولید ادیپوکالین‌ها در نتیجه فعالیت‌های ورزشی ممکن است نقش مهمی در بیماری‌های مرتبط با چاقی از جمله دیابت نوع ۲ و مقاومت به انسولین ایفا کند (۱۸). با این حال یافته‌های ما با نتایج شمشکی و همکاران که بیان کردند شش هفته تمرین هوازی باعث افزایش معنی‌دار سطوح پلاسمایی لیپوکالین-۲ در موش‌های نر دیابتی می‌شود، مغایرت دارد (۳۴). همچنین حسینی و همکاران نشان دادند که در موش‌های صحرایی دچار انفارکتوس شش هفته تمرین تاثیر معنی‌داری بر لیپوکالین-۲ بافت قلبی ندارد (۲۲). چوی و همکاران (۲۰۰۹) که نشان دادند سه ماه تمرین هوازی و مقاومتی تاثیر معنی‌داری بر لیپوکالین-۲ در زنان چاق میانسال ندارد (۱۱). همچنین محمدی و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند که هشت هفته فعالیت ورزشی استقامتی و مقاومتی تاثیر معنی‌داری بر لیپوکالین-۲ پلاسمایی در دانشجویان پسر غیرورزشکار ندارد (۳۰). احتمالاً تفاوت در نتایج می‌تواند ناشی از نوع آزمودنی‌ها، پروتکل تمرینی و شدت تمرین باشد. به نظر می‌رسد فعالیت‌های ورزشی دارای اثرات ضدالتهابی بوده و باعث کاهش فعالیت عامل نسخه برداری پیش‌التهابی NF-K $\beta$  که بیان لیپوکالین-۲ را فعال می‌سازد می‌شود (۱۲). در این رابطه فلو و همکاران (۲۰۰۴) نیز از لیپوکالین-۲ به‌عنوان یک میانجی برای پاسخ‌های

تر می توان با دقت بیشتری به اثرات تمرین و عصاره دارچین پرداخت. همچنین کاهش حجم نمونه به خاطر مرگ و میر که طی پروتکل رخ داد احتمالاً بر نتایج پژوهش تاثیر گذار بوده است.

### جمع بندی

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرینات ورزشی هوازی باعث کاهش میزان لیپوکالین-۲ و IL-1β در موش های مقاوم به انسولین شد. به نظر کاهش سرمی شاخص های التهابی می تواند به عنوان یک مارکر سودمند برای ارزیابی در درمان بیماری های قلبی - عروقی و متابولیک مرتبط با چاقی، مانند دیابت-۲ مورد توجه قرار گیرد. همچنین مصرف عصاره توانست اینترلوکین-۱ بتا در موش های مقاوم به انسولین کاهش دهد در حالی که تاثیر معنی داری بر لیپوکالین-۲ نداشت. با توجه به ارتباط بین این دو متغیر، به منظور بررسی اثرات عصاره دارچین بر لیپوکالین-۲ نیاز به پژوهش های بیشتری می باشد. همچنین، با توجه به آثار ضدالتهابی و ضداکسایشی، پیشنهاد می شود مصرف گیاهان دارویی با خواص ضدالتهابی به صورت ترکیبی بر لیپوکالین-۲ و IL-1β مورد ارزیابی قرار گیرد.

### سپاسگزاری

این تحقیق ضمن دریافت کد اخلاق از کمیته اخلاق در پژوهش پژوهشگاه علوم ورزشی به شماره IR.SSRI.REC.1397.225، با حمایت معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی انجام شده است. نویسندگان بدین وسیله تشکر و قدردانی خود را از این واحد دانشگاهی اعلام می دارند

استراتژی های مهم برای کاهش شاخص های التهابی مانند لیپوکالین-۲ و IL-1β و پیامدهای احتمالی آنها، انجام فعالیت های بدنی منظم است (۳۳). احتمالاً تمرینات منظم بدنی با کاهش تحریک سمپاتیکی و افزایش سایتوکاینهای ضدالتهابی، میزان رهایش میانجی های التهابی از جمله IL-1β را از بافت چربی مهار می کند (۳۳). در پژوهش حاضر میزان لیپوکالین-۲ در نتیجه مصرف عصاره دارچین در گروه های تجربی نسبت به گروه کنترل تغییر معنی داری نداشت. حسینی و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند که مصرف عصاره بنه (به عنوان یک گیاه دارای خاصیت آنتی اکسیدانتی) تاثیر معنی داری بر لیپوکالین-۲ نداشته است (۲۳). عدم تغییر میزان لیپوکالین-۲ در پژوهش حاضر در نتیجه مصرف عصاره دارچین ممکن است ناشی از نمونه های پژوهش باشد. در پژوهش حاضر نمونه ها با استفاده از محلول فروکتوز، مقاوم به انسولین شدند در حالی که در پژوهش های دیگر نمونه ها یا سالم بودند یا از آزمودنی های انسانی استفاده شده است. از دیگر نتایج پژوهش حاضر کاهش معنی دار IL-1β در گروه های مصرف کننده عصاره دارچین بود. نتایج پژوهش ها نشان داد که آنتی اکسیدان و فنل های موجود در دارچین و همچنین سینامالدهید موجود در آن باعث کاهش واسطه های التهابی (۱۰) و عواملی التهابی نظیر اینترلوکین-۱ بتا، IL-6 و TNF-α می شود (۹). علاوه بر این، مصرف خوراکی عصاره دارچین با مهار بیان COX-2 و سایتوکاین های پیش التهابی (IL-1β, IFN-γ, and TNF-α) و افزایش IL-10 باعث مهار پیشرفت التهاب می شود (۲۶). طول دوره پژوهش از محدودیت های پژوهش حاضر بود. در پروتکل های طولانی



## منابع

1. Abbassi Daloui A, Fani F, Abdi A. (2016). The Effect of 8 weeks endurance training and L-NAME on Apelin in myocardial tissue and glucose elderly male's rats. *Razi Journal of Medical Sciences*. 23(145):22-9.
2. Abdul Belotto M, Magdalon J, Rodrigues H, Vinolo M, Curi R, Pithon-Curi T, et al. (2010). Moderate exercise improves leucocyte function and decreases inflammation in diabetes. *Clinical and Experimental Immunology*. 162(2):237-43.
3. Agarwal D, Welsch MA, Keller JN, Francis J. (2011). Chronic exercise modulates RAS components and improves balance between pro-and anti-inflammatory cytokines in the brain of SHR. *Basic Research in Cardiology*. 106(6):1069-85.
4. Almeida HGGD, Campos JJB, Kfoury C, Tanita MT, Dias AE, Souza M. (2002). Profile of patients with diabetes type 1: insulinotherapy and self-monitoring. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 48(2):151-5.
5. Arora E, Shenoy S, Sandhu J. (2009). Effects of resistance training on metabolic profile of adults with type 2 diabetes. *Indian Journal of Medicine Research*. 129:515-9.
6. Atashak S, Ahmadi-Zad A. (2017). Effect of eight weeks of resistance exercise on new biomarkers of cardiovascular disease in obese adult males. *Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences*. 21(3):256-64.
7. Baum M, Klöpping-Menke K, Müller-Steinhardt M, Liesen H, Kirchner H. (1999). 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*. 79(6):500-3.
8. Bonora E, Brangani C, Pichiri I. (2008). Abdominal obesity and diabetes. *Giornale Italiano Di Cardiologia*. 9(4):40S-53S.
9. Cao H, Urban JF, Anderson RA. (2008). Cinnamon polyphenol extract affects immune responses by regulating anti-and proinflammatory and glucose transporter gene expression in mouse macrophages. *The Journal of Nutrition*. 138(5):833-40.
10. Chao LK, Hua KF, Hsu HY, Cheng SS, Lin IF, Chen CJ, et al. (2008). Cinnamaldehyde inhibits pro-inflammatory cytokines secretion from monocytes/macrophages through suppression of intracellular signaling. *Food and Chemical Toxicology*. 46(1):220-31.
11. Choi K, Kim T, Yoo H, Lee K, Cho G, Hwang T, et al. (2009). Effect of exercise training on A-FABP, lipocalin-2 and RBP4 levels in obese women. *Clinical Endocrinology*. 70(4):569-74.
12. Conde J, Otero M, Scotece M, Abella V, López V, Pino J, et al. (2016). E74-like factor 3 and nuclear factor- $\kappa$ B regulate lipocalin-2 expression in chondrocytes. *The Journal of Physiology*. 594(21):6133-46.
13. Das UN. (2004). Anti-inflammatory nature of exercise. *Nutrition*. 20(3):323.

14. Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. (2009). Adipocytokines and insulin resistance. *Diabetes Care.*;32(suppl 2):S362-S7.
15. Fathi R, Aslani moghanjoughi S, Talebi Garakani E, Safarzadeh A, Seyghal H. (2015). Effect of 8-week resistance training on plasma visfatin levels and its relation to insulin resistance in insulin-resistant male rats. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders.*14(6):390-8.
16. Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ. (2004). Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature.*432(7019):917.
17. Gheibi N, Parvizi M, Jahani Hashemi H. (2005). The effect of cinnamon on glucose concentration of diabetic rats in presence or absence of insulin. *Journal of Qazvin University of Medical Sciences.* 9 (3) :3-8
18. Giannopoulou I, Fernhall B, Carhart R, Weinstock RS, Baynard T, Figueroa A, et al. (2005). Effects of diet and/or exercise on the adipocytokine and inflammatory cytokine levels of postmenopausal women with type 2 diabetes. *Metabolism.*54(7):866-75.
19. Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U, Sagiv M. (2005). Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *International Journal of Cardiology.*100(1):93-9.
20. Hagenlocher Y, Hösel A, Bischoff SC, Lorentz A. (2016). Cinnamon extract reduces symptoms, inflammatory mediators and mast cell markers in murine IL-10 colitis. *The Journal of Nutritional Biochemistry.*30:85-92.
21. Hasanvand B, Soori R, Abbasian S, Rastegar Moghaddam Mansoori M. (2017). The effect of three-week intensive interval training on lipocalin-2 and interleukin1- $\beta$  in healthy and adult rat Hippocampus. *Arak Medical University Journal.*20(1):24-34.
22. Hosseini M, Bambaiechi E, Sarir H, kargarfard M, Mogharnasi M. (2018). The effect of six weeks of continuous training with ziziphus jujube extract consumption on lipocalin-2 and adiponectin levels in plasma and heart tissue of rats with myocardial infraction. *Quarterly of Horizon of Medical Sciences.*24(3):193-202.
23. Hosseini M, Shemshaki A, Saghebjo M, Gharari Arefi R. (2016). Effect of aerobic training and pistacia atlantica extract consumption on plasma levels of lipocalin-2 and insulin resistance index in streptozotocin-induced diabetic rats. *The Horizon of Medical Sciences.*22(1):27-33.
24. Jayaraman A, Roberts KA, Yoon J, Yarmush DM, Duan X, Lee K, et al. (2005). Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a discriminatory marker of the hepatocyte-secreted protein response to IL-1 $\beta$ : a proteomic analysis. *Biotechnology and Bioengineering.*91(4):502-15.
25. Kralisch S, Weise S, Sommer G, Lipfert J, Lossner U, Bluher M, et al. (2009). Interleukin-1 $\beta$  induces the novel adipokine chemerin in adipocytes in vitro. *Regulatory Peptides.*154(1):102-6.

26. Kwon HK, Hwang JS, Lee CG, So JS, Sahoo A, Im CR, et al. (2011). Cinnamon extract suppresses experimental colitis through modulation of antigen-presenting cells. *World Journal of Gastroenterology: WJG*.17(8):976.
27. Lovatel GA, Elsner VR, Bertoldi K, Vanzella C, dos Santos Moysés F, Vizuete A, et al. (2013). Treadmill exercise induces age-related changes in aversive memory, neuroinflammatory and epigenetic processes in the rat hippocampus. *Neurobiology of Learning and Memory*.101:94-102.
28. Mehrabani J, Damirchi A, Rahmaninia F. (2014). Effect of two aerobic exercise intensity on lipocalin-2, interleukin-1 $\beta$  levels, and insulin resistance index in sedentary obese men. *Sport Physiology*.6(21):95-108.
29. Modaresi M, Messripour M, Rajaei R. (2010). Effect of cinnamon extract on the number of spermatocyte and spermatozoa cells in mice. *Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants*.26(1):83-90.
30. Mohammadi Domiyeh A, Khajehlandi A. (2012). The effects of 8 eight weeks resistance versus endurance training on lipocalin-2 level in non-athlete male students. *Armaghane Danesh*.17(5):460-8.
31. Nikoobe A, Sedaghat Boroujeni L. (2014). A review of pharmacological properties and functional of cinnamon. *Journal of Herbal Drugs*.5(3):127-35.
32. Pedersen B. (2007). IL-6 signalling in exercise and disease. Portland Press Limited.
33. Petersen AMW, Pedersen BK. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of Applied Physiology*.98(4):1154-62.
34. Shemshaki A, Hosseini M, Saghebjo M, Arefi R. (2016). The effect of 6 weeks of aerobic training on plasma levels of lipocalin-2, insulin and insulin resistance in streptozotocin-induced diabetic male rats. *Sport Physiology and Management Investigation*. 8(1):51-61.
35. Sommer G, Weise S, Kralisch S, Lossner U, Bluher M, Stumvoll M, et al. (2009). Lipocalin-2 is induced by interleukin-1 $\beta$  in murine adipocytes in vitro. *Journal of Cellular Biochemistry*.106(1):103-8.
36. Speisman RB, Kumar A, Rani A, Foster TC, Ormerod BK. (2013). Daily exercise improves memory, stimulates hippocampal neurogenesis and modulates immune and neuroimmune cytokines in aging rats. *Brain, behavior, and immunity*.28:25-43.
37. Vassilakopoulos T, Karatza M-H, Katsaounou P, Kollintza A, Zakynthinos S, Roussos C. (2003). Antioxidants attenuate the plasma cytokine response to exercise in humans. *Journal of Applied Physiology*.94(3):1025-32.
38. Wang Y, Lam KS, Kraegen EW, Sweeney G, Zhang J, Tso AW, et al. (2007). Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. *Clinical Chemistry*.53(1):34-41.
39. Ward Gm, Wideman L. (2006). The effects of lifestyle activity modification (lam) or a structured exercise program on non-traditional cardiovascular disease (cvd) risk factors in African-American women: The University Of North Carolina At Greensboro.



## **Effect of 8 weeks aerobic training with cinnamon extract supplementation on Lipocalin-2 and IL-1 $\beta$ in insulin-resistant rats**

**Esmaili B<sup>1</sup>, Abdi A<sup>2\*</sup>, Merabani J<sup>3</sup>**

Received: 15/7/2018

Accepted: 22/6/2019

### **Abstract**

**Aim:** Lipocalin-2 and interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) are two inflammatory markers affecting on insulin resistance. The aim of this study was to investigate the effect of aerobic training with cinnamon extract on blood levels of Lipocalin-2 and IL-1 $\beta$  in insulin-resistant rats.

**Method:** In this experimental study thirty-six Wistar male rats were randomly divided into four groups: control (n=9), aerobic training (n=9), cinnamon (n=9), and aerobic training+cinnamon (n=9). Insulin-resistance status induced by %10 fructose solutions during 5 weeks. Training groups subjected to a 5-day per week aerobic training program (with 75-80% VO<sub>2</sub>max) for 8 weeks. Supplementayion groups subjected to injected 200 ml/kg/day cinnamon extract.

**Results:** Exercise training significantly reduced Lipocalin-2 compared to the control group, and compared to extract group (P<0.05). Also, in all three experimental groups, IL-1 beta decreased significantly compared to control (P<0.05), and significant decrease was observed in the extract group compared to the training group and extract (P<0.05).

**Conclusion:** Results of this study indicated that aerobic training with cinnamon extract more than any of them alone effects on reduction IL-1 $\beta$ . But the effect of the combination of aerobic training and cinnamon extract on lipocalin-2 requires further investigation.

**Keywords:** Aerobic exercise, Cinnamon extract, Lipocalin-2 and IL-1 $\beta$ .

1. MSc student in Exercise Physiology, 2. Assitant Professor, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, 3. Assitant Professor, Univercity of Gilan
2. \*Email: a.abdi58@gmail.com