



## تأثیر یک دوره تمرین‌های تناوبی بر بیان ژن فاکتورهای CRP، TNF- $\alpha$ و IL-10 بافت قلب رت‌های نر دیابتی

حمید ملک‌شاهی نیا<sup>۱</sup>، روح‌الله محمدی میرزایی<sup>۲\*</sup>، حلیمه وحدت‌پور<sup>۳</sup>، مرضیه السادات آذرنیوه<sup>۴</sup>

تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۷/۱۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۲۸

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۹

### چکیده

**هدف:** دیابت شیرین و التهاب مزمن با افزایش خطرهای قلبی - عروقی مرتبط است. بنابراین تغییر در سبک زندگی در پیشگیری از عوارض دیابت ضروری می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر یک دوره تمرین تناوبی بر برخی از فاکتورهای التهابی و ضد التهابی بافت قلب موش‌های مبتلا به دیابت نوع دو بود.

**روش کار:** در این پژوهش، تعداد ۶۰ سر موش صحرایی نر انتخاب شدند و با داروی نیکوتین‌آمید و استریتوزو سین (STZ) دیابتی شده و سپس به طور تصادفی به ۶ گروه ۱۰ تایی کنترل، تمرین تناوبی، شام، تمرین تناوبی+سالی، دیابتی و دیابت+تمرین تناوبی تقسیم شدند. رت‌ها در گروه‌های تمرین به مدت ۶ هفته و ۵ روز در هفته، برنامه تمرین تناوبی را با استفاده از تردمیل اجرا کردند. اندازه‌گیری بیان ژن فاکتورهای CRP، TNF- $\alpha$  و IL-10 در بافت قلب با استفاده از روش PCR-Real Time انجام شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه در سطح معناداری  $P \leq 0.05$  انجام گردید.

**یافته‌ها:** نتایج این تحقیق نشان داد میزان گلوکز خون، TNF- $\alpha$  و CRP در گروه‌های تمرین تناوبی و دیابت+تمرین تناوبی نسبت به گروه‌های کنترل و دیابت کاهش معناداری داشت (به ترتیب  $P=0.001$ ،  $P=0.003$  و  $P=0.003$ ) و شاخص مقاومت انسولین تغییر معناداری پیدا نکرد ( $P=0.21$ ). همچنین میزان IL-10 در گروه‌های تمرین تناوبی و دیابت+تمرین تناوبی به ترتیب نسبت به نسبت به گروه‌های کنترل و دیابت افزایش معناداری داشت ( $P=0.001$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج این پژوهش نشان داد می‌توان تمرین تناوبی را به عنوان یک استراتژی درمانی برای کاهش فاکتورهای التهابی TNF- $\alpha$  و CRP و افزایش فاکتور ضدالتهابی IL-10 بافت قلب بیماران دیابتی نوع ۲ استفاده کرد.

**واژگان کلیدی:** دیابت نوع ۲، قلب، تمرین تناوبی، فاکتورهای التهابی

۱. دکتری تخصصی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه خوارزمی تهران، تهران، ایران، ۲. استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه فرهنگیان، پردیس شهید چمران، تهران، ایران، ۳. دکتری تخصصی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران، ۴. استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی زابل، زابل، ایران.

\* نشانی الکترونیک نویسنده مسئول Dr.Mohamadi@cfu.ac.ir

## مقدمه

دیابت شایع‌ترین بیماری غددی در جهان است که مسئول چهار میلیون مرگ در سال می‌باشد. دیابت نوع دو با اختلال در عملکرد سلول‌های بتای پانکراس، التهاب مزمن و مقاومت به انسولین مشخص می‌شود؛ و با عوارض متعددی از جمله مشکلات قلبی عروقی، کلیوی، چشمی و کاهش کیفیت زندگی همراه است (۱). دیابت نوع دو می‌تواند آثار مخرب زیادی بر دستگاه قلبی و عروقی افراد مبتلا داشته باشد. تغییرات سوخت و سازی که دیابت در عضله قلبی ایجاد می‌کند، باعث آسیب و کاهش انقباض‌پذیری بافت قلب، تغییرات ساختاری و عملکردی قلب، ایجاد التهاب در الباف عضلانی قلب و در موارد شدید، سکتة قلبی و مرگ می‌شود (۲). دیده شده که دیابت موجب ایجاد التهاب مزمن در قلب می‌شود. چنین حالتی با افزایش فاکتورهای التهابی و پیش‌التهابی همانند IL-6 و NF-kB باعث تشدید DCM (کاردیومیوپاتی دیابتی) می‌شود مطالعات قبلی نشان داده‌اند که به دنبال دیابت میزان فاکتورهای التهابی چون IL-6، IL-1b و TNF- $\alpha$  (عامل نکروز توموری آلفا) در بافت قلبی رت به طور معناداری افزایش می‌یابد (۳). از طرف دیگر، مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که فاکتورهای التهابی همانند IL-1b، TNF- $\alpha$  و IL-6 می‌توانند موجب

هایپرتروفی پاتولوژیک قلب و اختلال در عملکرد آن بشوند (۴). تحقیقات دیگری نیز نشان داده‌اند که میزان CRP و سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند IL-6 و TNF- $\alpha$  در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو، بالاتر از افراد سالم است و این موضوع می‌تواند افراد دیابتی را در معرض ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی قرار دهد. مطالعات نشان داده‌اند که TNF- $\alpha$  و IL-6 اثر مہاری بر ژن پروتئین ناقل گلوکز ۴ (GLUT4) داشته و موجب مقاومت به انسولین می‌شود. CRP و دیگر سایتوکاین‌های التهابی همچنین می‌توانند از طریق تغییر در فعالیت و بیان کانال‌های کلسیمی و افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن، باعث ایجاد اختلال عروقی شوند. مطالعات بسیاری، ارتباط موجود بین التهاب درجه پایین، آترواسکلروز و دیابت نوع دو را تایید کرده‌اند (۵).

نشان داده شده است که فعالیت ورزشی منظم در این بیماران با کاهش عوامل التهابی موجب کاهش عوارض ناشی از دیابت شده است (۶). به طور کلی این موضوع به خوبی شناخته شده که ورزش منظم به عنوان یک آنتی‌اکسیدان طبیعی و استراتژی ضدالتهابی برای جلوگیری از تکامل دیابت نوع ۲ و عوارض جدی آن می‌باشد (۷). نتایج یک مطالعه نشان داد ۸ هفته تمرین مقاومتی باعث کاهش معنادار بیان ژن TNF- $\alpha$  و



تمرینات تناوبی شامل تکرارهایی با شدت نزدیک به بیشینه است که توسط دوره‌های استراحت از هم جدا می‌شوند (۱۰). با توجه به بالا بودن میزان فاکتورهای التهابی در سلول‌های قلب بیماران دیابتی که منجر به اختلالات قلبی و عروقی زیادی می‌شود و از طرفی وجود نتایج متناقضی در مورد اثر تمرینات ورزشی مختلف بر سیستم التهابی، ضروریست تا اثرات تمرینات ورزشی مختلف بر سیستم التهابی بافت قلب در دیابت مورد بررسی قرار گیرد. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات تمرین تناوبی بر بیان بیومارک‌های التهابی  $\text{CRP}$ ،  $\text{TNF-}\alpha$  و  $\text{IL-6}$  بافت قلب انجام می‌شود.

### روش پژوهش

مطالعه‌ی حاضر به صورت تجربی بر روی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار انجام شد. تعداد ۶۰ سر موش صحرایی نر ۸ هفته‌ای با میانگین وزنی  $20 \pm 200$  از مرکز تحقیقات فیزیولوژی اهواز تهیه شد. حیوانات مورد آزمایش در گروه‌های پنج‌تایی در قفسه‌های پلی‌کربنات نگهداری شدند و آزادانه به آب و غذای استاندارد دسترسی داشتند. دمای محیط  $23 \pm 22$  سانتی‌گراد و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت  $4 \pm 55/6$  درصد بود. بعد از یک هفته آشناسازی با محیط نگهداری، تمامی حیوانات به صورت

افزایش معنادار بیان ژن  $\text{IL-10}$  در بافت قلب موش‌های دیابتی گردید (۸). در تحقیق دیگر نیز نشان دادند که یک دوره تمرین تناوبی باعث کاهش فاکتورهای التهابی  $\text{CRP}$ ،  $\text{TNF-}\alpha$  در بافت قلب موش‌های دیابتی شد (۹). نتایج این پژوهش‌ها نشان می‌دهد که فعالیت بدنی و ورزش تاثیرات ضد التهابی دارد (۱۰) و می‌تواند بر وزن بدن، حساسیت انسولینی، کنترل گلیسمی، فشارخون، پروفایل چربی، عملکرد اندوتلیال و سیستم دفاعی التهابی اثر گذاشته و باعث بهتر شدن دیابت نوع دوم و عوارض قلبی و عروقی شود (۱۱). بنابراین فعالیت ورزشی منظم به عنوان یک روشی محافظتی و درمانی مناسب و مفید برای بیماری‌های مزمن در ارتباط با التهاب درجه پایین بیان شده است. به علاوه، تمرین، آغازگر سازگاری مهم در دستگاه التهابی است که به نوع و مدت تمرین بستگی دارد (۱۲). شدت و ماهیت فعالیت ورزشی (تناوبی، استقامتی یا مقاومتی) یکی از عوامل مؤثر در بهبود مقاومت به انسولین و میزان پایداری این تأثیرات است که باید در تجویز برنامه ورزشی مدنظر قرار گیرد. همچنین شدت و مدت تمرین بر میزان فاکتورهای التهابی بسیار تأثیرگذار است به طور سنتی، توجه بر تمرینات استقامتی متمرکز شده است اما امروزه توجه بیشتر به تمریناتی است که با مدت زمان کمتر بتوانند سازگاری‌های بیشتری را در فرد ایجاد کنند.

بعد از یک هفته آشناسازی، رت‌ها در گروه مداخله ورزشی به مدت ۶ هفته و ۵ روز در هفته بر روی تردمیل تمرین تناوبی انجام دادند. قبل از شروع تمرینات اصلی و به منظور آشناسازی، رت‌ها به مدت ۱۵-۱۰ دقیقه با سرعت ۵-۷ متر در دقیقه با شیب صفر درجه برای یک هفته بر روی تردمیل شروع به دویدن کردند. ۲ روز پس از تمرینات آشناسازی، تمرینات تناوبی آغاز شد و رت‌ها به مدت ۶ هفته به اجرای فعالیت روی تردمیل پرداختند.

#### تمرین تناوبی

برنامه تمرین تناوبی به این صورت بود که سرعت برنامه تمرینی در هفته‌های اول از ۱۰ متر در دقیقه آغاز شد. از هفته دوم تا ششم، سرعت تمرین هفته ای ۲ متر در دقیقه افزایش یافت به گونه‌ای که در هفته آخر به ۲۰ متر در دقیقه رسید. مدت تمرین در گروه تناوبی از هفته اول تا ششم، روزانه طوری افزایش یافت که در آن مدت فعالیت از ۱۵ دقیقه در روز اول به ۴۰ دقیقه در هفته ششم رسید. گروه تمرین تناوبی مدت زمان مشخص شده تمرین را در هفته نخست در دو نوبت در هفته‌های دوم تا چهارم در چهار نوبت و در هفته‌های پنجم تا ششم در شش نوبت اجرا کردند. فواصل استراحتی بین نوبت‌های تمرینی به صورت یک به یک چهارم (برای مثال هر ۴ دقیقه تمرین ۱ دقیقه

تصادفی به شش گروه سالم و دیابتی تقسیم شدند. ۱) گروه‌های سالم: این گروه‌های شامل ۴۰ سر رت نر ۸ هفته‌ای بودند که به صورت تصادفی به چهار گروه کنترل، تمرین تناوبی، شم و تمرین تناوبی + سالین تقسیم‌بندی شدند. ۲) گروه‌های دیابتی: این گروه شامل ۲۰ سر رت نر ویستار ۸ هفته‌ای بودند. که به صورت تصادفی به دو گروه دیابتی و دیابت + تمرین تناوبی تقسیم‌بندی شدند.

#### نحوه ایجاد دیابت

برای ایجاد دیابت نوع دو، ابتدا نیکوتین آمید (120 mg/kg) به صورت داخل صفاقی به رت‌ها تزریق شد و ۱۵ دقیقه بعد، یک تک دوز STZ یا استرپتوزوتوسین (mg/kg) 60 حل شده در نرمال بافر سترات ۰/۱ مولار به صورت داخل صفاقی (ip)، به حیوان تزریق گردید. سپس برای اطمینان از دیابتی شدن حیوان، میزان افزایش قند خون، ۷۲ ساعت پس از تزریق STZ با استفاده از گلوکومتر مورد ارزیابی قرار گرفت. رت‌هایی که قند ناشتای آن‌ها بیشتر از 250 mg/dl بود، به عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند (۱۳). به دلیل خطر هایپوگلیسمی ناشی از STZ موش‌ها بعد از ۶ ساعت از تجویز STZ تا ۲۴ ساعت بعد محلول گلوکز ۱۰ درصد دریافت کردند (۱۴).

#### پروتکل تمرین



بعدی تحقیق (اندازه‌گیری متغیرهای مورد نظر) به فریزر با دمای منفی ۷۰ درجه‌ی سانتی‌گراد انتقال یافت. همچنین در این پژوهش برای بررسی میزان بیان ژن‌های  $\text{TNF-}\alpha$ ،  $\text{CRP}$  و  $\text{IL-10}$  بافت برداری از قلب به سرعت صورت گرفت و در نیتروژن مایع منجمد و به یخچال منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد منتقل شد. برای اندازه‌گیری مقادیر انسولین از کیت الایزا (دیاکولون، فرانسه)، مقادیر گلوکز با استفاده از روش فتومتریک (پارس آزمون، ایران) و مقاومت به انسولین با روش ارزیابی مدل هموستازی و مطابق با فرمول زیر محاسبه شد (۱۶):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Glucose}] \times [\text{Insulin}] / 22/5 \times 18$$

### استخراج RNA و فرایند Real Time PCR

جهت بررسی های مولکولی در سطح بیان ژن، ابتدا استخراج از بافت ها در همه گروه های مورد بررسی، طبق پروتکل RNA شرکت سازنده (کیژن، آلمان) انجام گرفت. سپس RNA با استفاده از کیت و مطابق دستور العمل شرکت سازنده از بافت قلب استخراج شد. پس از استخراج RNA با خلوص و غلظت بالا از تمامی نمونه‌های مورد مطالعه، مراحل سنتز cDNA طبق پروتکل شرکت سازنده (Fermentas, USA) انجام گرفت و سپس cDNA سنتز شده جهت انجام

استراحت فعال) به صورت دویدن فعال و با سرعت ۳ متر بر دقیقه در نظر گرفته شد (جدول ۱)؛ (۱۵). هر گروه تمرینی در ابتدای هر جلسه تمرینی به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۱ متر در دقیقه به منظور گرم کردن، دویدند و سپس برای رسیدن به سرعت مورد نظر به ازای هر دقیقه، ۲ متر در دقیقه به سرعت توار گردان افزوده شد، و در پایان تمرین نیز مدت ۳ دقیقه با سرعت ۱ متر در دقیقه به منظور سرد کردن، دویدند. رت‌های گروه تمرین تناوبی در تمام جلسات تمرینی با استفاده از یک شوک الکتریکی ضعیف (شدت ۰/۵ میلی‌آمپر) که در حیوان ایجاد استرس زیادی نمی‌کرد تشویق به ادامه دویدن شدند. تمامی موش‌های صحرایی، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، توسط ایجاد دررفتگی در مهره‌ها به راحتی کشته شدند. سپس بخشی از بافت بطن چپ قلب با دقت برداشته شده و در نیتروژن ۸۰- فریز شدند.

### نمونه‌گیری خونی و آنالیز آزمایشگاهی

۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی رت‌های حاضر در هر گروه (گروه سالم و دیابت) از طریق تزریق درون صفاقی ترکیب کتامین و زایلازین بی‌هوش گردیدند و سپس نمونه‌های خون به‌طور مستقیم از قلب رت‌ها گرفته و در لوله‌های فالكون جمع‌آوری شدند. پس از انعقاد، نمونه‌های خون با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ گردیدند و سرم آن جداسازی و جهت مراحل

واکنش رونویسی معکوس مورد استفاده قرار گرفت. ابتدا کلیه پرایمرهای طراحی شده مربوط به تمامی ژنها، مورد بررسی قرار گرفت و سپس بررسی بیان ژنها با استفاده از روش کمی q-RT PCR انجام گرفت. پرایمرها به صورت لیوفیلیزه در دسترس قرار گرفتند. برای آماده سازی پرایمرها حجم مشخص آب مقطر استریل به هر تیوب حاوی پرایمر لیوفیلیزه (بر اساس اطلاعات مربوط به هر پرایمر) اضافه شد و این محلول به عنوان استوک در دمای منهای ۲۰ درجه سانتی گراد قرار داده شد. به این ترتیب جهت انجام کار برای هر بار تست، مواد مورد زیر به نسبت‌های مشخص داخل ظروف ۴۸ خانه ریخته و با یکدیگر ترکیب شدند. نمونه‌ها تا زمان انتقال به دستگاه روی یخ نگه داشته شدند. از تکنیک RT-PCR (شرکت ABI stepone ساخت کشور آمریکا) جهت تایید بیان ژن مورد مطالعه به صورت کمی استفاده شد. برای این منظور ابتدا با استفاده از محلول کیازول، RNA کل سلول‌ها طبق پروتکل سیناژن استخراج شد و جهت اطمینان از آلودگی با DNA ژنومیک، در معرض DNase 1 (Fermentas) قرار گرفت. سپس کیفیت RNA های استخراج شده با دستگاه اسپکترومتری (DPI-1, Kiagen) مورد ارزیابی قرار گرفت. جهت تهیه cDNA تک رشته‌ای از پرایمر Oligo

و آکنش رونویسی معکوس مورد استفاده قرار گرفت. ابتدا کلیه پرایمرهای طراحی شده مربوط به تمامی ژنها، مورد بررسی قرار گرفت و سپس بررسی بیان ژنها با استفاده از روش کمی q-RT PCR انجام گرفت. پرایمرها به صورت لیوفیلیزه در دسترس قرار گرفتند. برای آماده سازی پرایمرها حجم مشخص آب مقطر استریل به هر تیوب حاوی پرایمر لیوفیلیزه (بر اساس اطلاعات مربوط به هر پرایمر) اضافه شد و این محلول به عنوان استوک در دمای منهای ۲۰ درجه سانتی گراد قرار داده شد. به این ترتیب جهت انجام کار برای هر بار تست، مواد مورد زیر به نسبت‌های مشخص داخل ظروف ۴۸ خانه ریخته و با یکدیگر ترکیب شدند. نمونه‌ها تا زمان انتقال به دستگاه روی یخ نگه داشته شدند. از تکنیک RT-PCR (شرکت ABI stepone ساخت کشور آمریکا) جهت تایید بیان ژن مورد مطالعه به صورت کمی استفاده شد. برای این منظور ابتدا با استفاده از محلول کیازول، RNA کل سلول‌ها طبق پروتکل سیناژن استخراج شد و جهت اطمینان از آلودگی با DNA ژنومیک، در معرض DNase 1 (Fermentas) قرار گرفت. سپس کیفیت RNA های استخراج شده با دستگاه اسپکترومتری (DPI-1, Kiagen) مورد ارزیابی قرار گرفت. جهت تهیه cDNA تک رشته‌ای از پرایمر Oligo

و آکنش رونویسی معکوس مورد استفاده قرار گرفت. ابتدا کلیه پرایمرهای طراحی شده مربوط به تمامی ژنها، مورد بررسی قرار گرفت و سپس بررسی بیان ژنها با استفاده از روش کمی q-RT PCR انجام گرفت. پرایمرها به صورت لیوفیلیزه در دسترس قرار گرفتند. برای آماده سازی پرایمرها حجم مشخص آب مقطر استریل به هر تیوب حاوی پرایمر لیوفیلیزه (بر اساس اطلاعات مربوط به هر پرایمر) اضافه شد و این محلول به عنوان استوک در دمای منهای ۲۰ درجه سانتی گراد قرار داده شد. به این ترتیب جهت انجام کار برای هر بار تست، مواد مورد زیر به نسبت‌های مشخص داخل ظروف ۴۸ خانه ریخته و با یکدیگر ترکیب شدند. نمونه‌ها تا زمان انتقال به دستگاه روی یخ نگه داشته شدند. از تکنیک RT-PCR (شرکت ABI stepone ساخت کشور آمریکا) جهت تایید بیان ژن مورد مطالعه به صورت کمی استفاده شد. برای این منظور ابتدا با استفاده از محلول کیازول، RNA کل سلول‌ها طبق پروتکل سیناژن استخراج شد و جهت اطمینان از آلودگی با DNA ژنومیک، در معرض DNase 1 (Fermentas) قرار گرفت. سپس کیفیت RNA های استخراج شده با دستگاه اسپکترومتری (DPI-1, Kiagen) مورد ارزیابی قرار گرفت. جهت تهیه cDNA تک رشته‌ای از پرایمر Oligo



محاسبات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ انجام شد.

آنالیز واریانس یکراهه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. یافته‌ها در در سطح اطمینان ۹۵٪ ( $P \leq 0.05$ ) بررسی شدند. کلیه

### جدول ۱. پروتکل اجرای تمرین تناوبی

نوع استراحت	سرعت تمرین (متر در دقیقه)	مدت تمرین (دقیقه)	هفته
فعال	۱۰	۲ × ۷/۵	اول
فعال	۱۲	۴ × ۵	دوم
فعال	۱۴	۴ × ۶/۲۵	سوم
فعال	۱۶	۴ × ۷/۵	چهارم
فعال	۱۸	۶ × ۵/۸۳	پنجم
فعال	۲۰	۶ × ۶/۶۶	ششم

### یافته‌ها

معنادار گلوکز ( $p=0.001$ )، کاهش غیر معنادار انسولین ( $p=0.21$ )؛ (جدول ۲) و کاهش معنادار مقاومت به انسولین (نمودار ۴) نسبت به گروه دیابت شد ( $p=0.001$ ). در ادامه یافته‌های پژوهش نشان داد که القای دیابت همچنین موجب افزایش معنادار میزان بیان ژن‌های  $TNF-\alpha$  و  $CRP$  در بافت قلب رت‌های دیابتی شد. بطوریکه انجام ۶ هفته تمرین تناوبی در گروه دیابت + تمرین تناوبی سبب کاهش معنادار این ژن‌ها در بافت قلب گردید (به ترتیب  $p=0.001$  و  $p=0.003$ )؛ (نمودار ۱ و ۲). همچنین در این تحقیق القای دیابت باعث کاهش معنادار میزان بیان ژن  $IL-10$  در بافت قلب رت‌های دیابتی شد. و به دنبال آن ۶ هفته تمرین تناوبی در گروه

تجزیه تحلیل داده‌های این پژوهش نشان داد، قبل از شروع پروتکل تمرینی بین گروه‌ها از لحاظ وزنی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. اما در پایان دوره تمرینی بین گروه‌ها از لحاظ وزن تفاوت معناداری دیده شد. بطوریکه وزن رت‌ها در گروه‌های تمرین تناوبی، تمرین تناوبی + سالین و دیابت + تمرین تناوبی در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش پیدا کرده بود (نمودار ۵). همچنین یافته‌های ما نشان داد که القای دیابت موجب افزایش معنی‌دار سطوح گلوکز و مقاومت به انسولین و کاهش معنادار انسولین شد ( $p=0.001$ ). ولیکن ۶ هفته تمرین تناوبی در گروه دیابت + تمرین تناوبی سبب کاهش

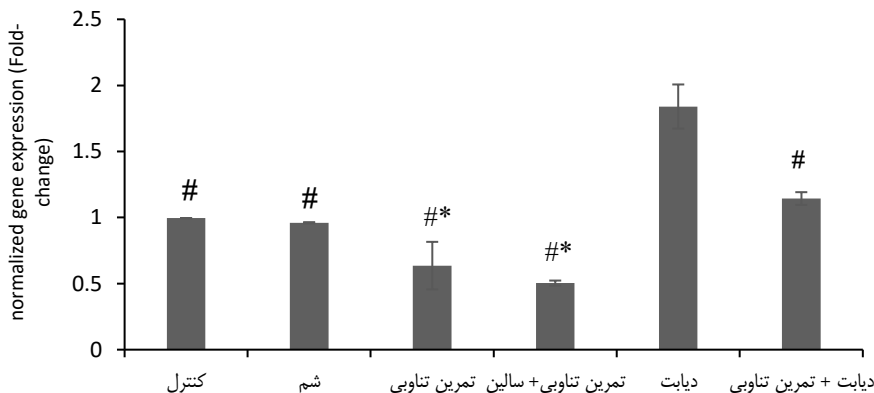
دیابت + تمرین تناوبی باعث افزایش معنادار میزان بیان این ژن در بافت قلب شد ( $p=0/01$ )؛ (نمودار ۳).

**جدول ۲.** میانگین سطوح سرمی گلوکز، انسولین گروه‌های مختلف بعد از اجرای تمرین تناوبی

متغیر	گروه	میانگین و انحراف معیار	P
گلوکز (mg/dl)	کنترل	۱۱۰/۴±۱۱/۶۴b	۰/۰۰۱
	شم	۱۰۵/۷۴±۴/۵۸b	
	تمرین تناوبی	۹۱/۴۱±۴/۰۸a	
	تمرین تناوبی + سالیین	۹۴/۴±۶/۳۵a	
	دیابت	۲۷۱/۲۳±۸۱/۵۲d	
	دیابت + تمرین تناوبی	۱۸۲/۲۷±۱۲/۸۲c	

شده است. گروه‌های که دارای حروف مشترک هستند با هم معنی‌دار نیستند.

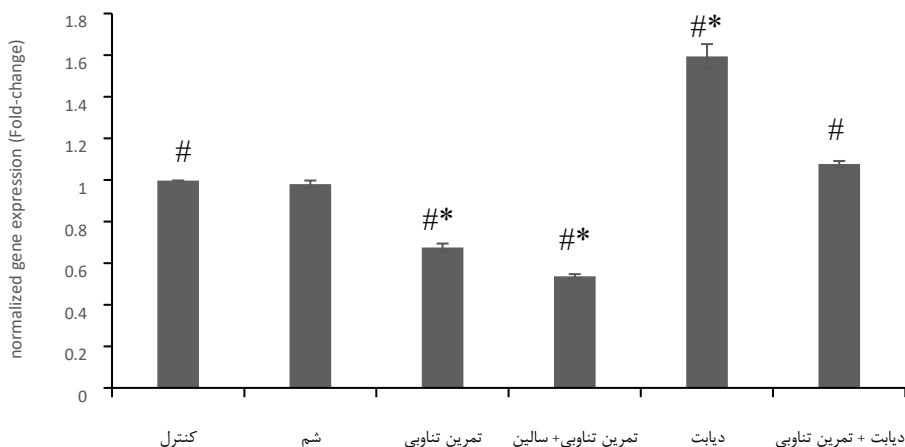
در جدول بالا معنی‌داری مقایسه میانگین گروه‌ها با هم با حروف انگلیسی نشان داده



**نمودار ۱.** مقایسه میانگین سطوح TNF- $\alpha$  در گروه‌های مختلف.

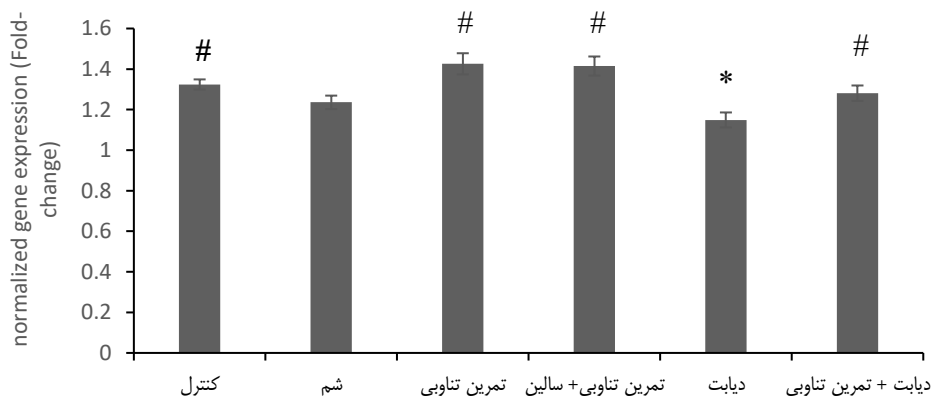
\*: وجود اختلاف معنادار نسبت به گروه کنترل #؛ وجود اختلاف معنادار نسبت به گروه دیابت





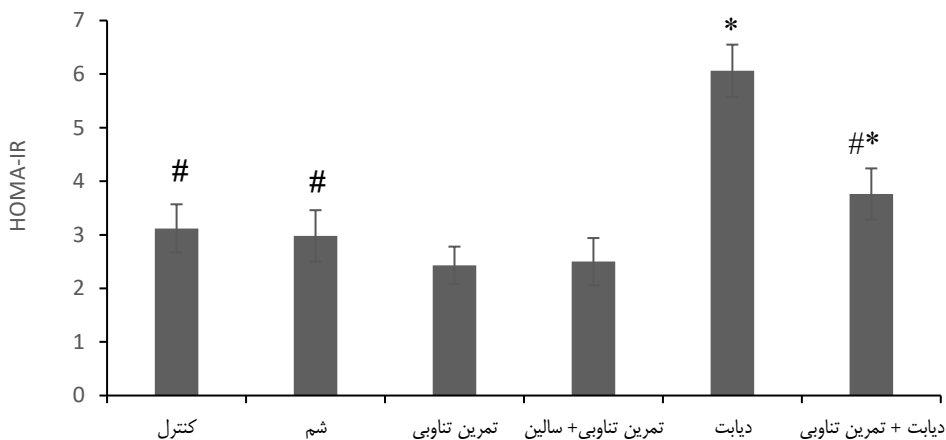
**نمودار ۲.** مقایسه میانگین سطوح CRP در گروه‌های مختلف.

\*: وجود اختلاف معنادار نسبت به گروه کنترل #; وجود اختلاف معنادار نسبت به گروه دیابت

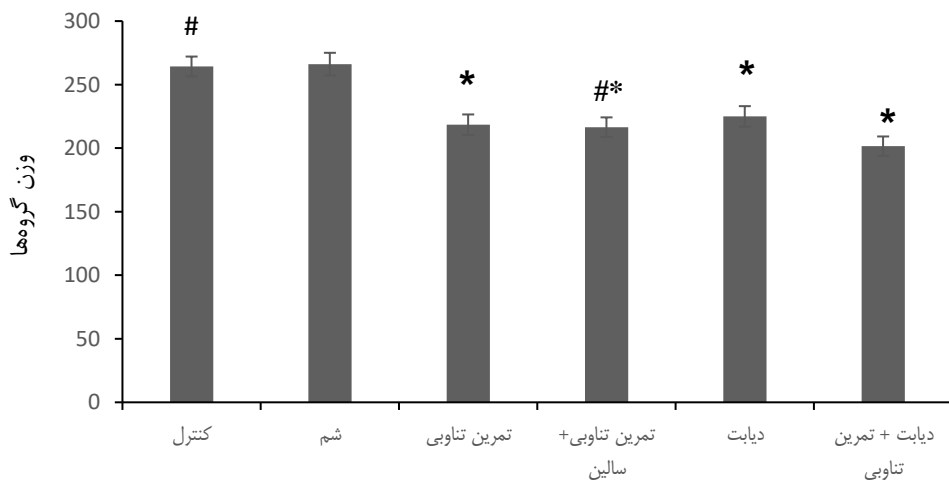


**نمودار ۳.** مقایسه میانگین سطوح IL-10 در گروه‌های مختلف.

\*: وجود اختلاف معنادار نسبت به گروه کنترل #; وجود اختلاف معنادار نسبت به گروه دیابت



**نمودار ۴.** مقایسه میانگین میزان مقاومت به انسولین در گروه‌های مختلف. \*: وجود اختلاف معنادار نسبت به گروه کنترل #. وجود اختلاف معنادار نسبت به گروه دیابت



**نمودار ۵.** مقایسه میانگین وزن در گروه‌های مختلف. \*: وجود اختلاف معنادار نسبت به گروه کنترل #. وجود اختلاف معنادار نسبت به گروه دیابت

## بحث

هدف از پژوهش حاضر مطالعه اثر ۶ هفته تمرین تناوبی بر بیان ژن فاکتورهای التهابی CRP، IL-10 و TNF- $\alpha$  بافت قلب موش های نر دیابتی می باشد. بر اساس یافته های حاصل از این پژوهش ۶ هفته تمرین تناوبی باعث کاهش معناداری در میزان گلوکز خون، مقاومت انسولین و وزن بدن موش های تمرین کرده گردید. بر همین اساس نتایج پژوهش های گذشته نشان داده که تمرینات ورزشی نقش مثبتی در کنترل قند خون از طریق افزایش حساسیت به انسولین دارند (۱۷). از جمله مکانیسم هایی که می توانند باعث افزایش عمل انسولین بعد از فعالیت های ورزشی شوند، افزایش پیام رسانی پس گیرنده های انسولین، افزایش بیان GLUT4، افزایش فعالیت گلیکوژن سنتتاز و هگزوکیناز، کاهش رهایی و افزایش پاک شدن اسیدهای چرب آزاد، افزایش دریافت گلوکز خون توسط عضله به علت افزایش مویرگ های عضله و تغییر در ترکیب عضله به منظور افزایش برداشت گلوکز می باشد (۱۸). همچنین نشان داده شده تمرینات HIIT باعث افزایش PGC-1 $\alpha$  می شود، انقباض های عضلانی می تواند سیگنال های آبخاری مرتبط با آن را فعال کند و تنظیم استیلایسون و دی استیلایسون را منجر شود (۱۹). PGC-1 $\alpha$  در عضله اسکلتی،

عملکردهای زیادی دارد که اصلی ترین آن، بایوژنز میتوکندریایی و افزایش بیان GLUT4 می باشد که میزان مصرف گلوکز و تولید انرژی بیشتر در عضله را فراهم می آورد (۲۰). از آنجا که کاهش ظرفیت میتوکندریایی عضلات اسکلتی در مقاومت به انسولین بیماران دیابتی نوع دو گزارش شده است و از طرفی ظرفیت کسایشی عضله یک فاکتور پیش بینی کننده حساسیت به انسولین محسوب می شود، احتمالاً افزایش سریع محتوی میتوکندری به دنبال تمرینات کوتاه مدت HIIT می تواند عامل مهمی در کاهش مقاومت به انسولین و بهبود کنترل قند خون باشد (۲۱).

یافته تحقیق حاضر همچنین نشان داد ۶ هفته تمرین تناوبی باعث کاهش معنادار TNF- $\alpha$  و CRP و افزایش معنادار IL-10 در بافت قلب رت های دیابتی گردید. در راستای یافته های تحقیق حاضر، تحقیقی دیگر که به بررسی تأثیر تمرین تناوبی به مدت ۵ هفته و ۵ روز در هفته بر مسیر سیگنالینگ DCM پرداختند، گزارش کردند که برنامه تمرینی، به طور قابل توجهی باعث کاهش قند خون و افزایش عملکرد قلب شد. عزیززاده و همکاران همچنین در یک تحقیق دیگر نشان دادند که ۶ هفته تمرین تناوبی باعث کاهش فاکتورهای التهابی CRP و TNF- $\alpha$  در بافت قلب موش های دیابتی شد



اختلالات هستند، دشوار است (۲۴). با وجود این، می‌توان گفت یکی از علت‌های اصلی این اختلالات تجمع چربی در حفره‌های احشایی، کبد و عضلات اسکلتی است (۲۵) که باعث تشدید جریان سیستماتیک و فعال کردن شبکه‌ای از مسیرهای التهابی می‌شود که در نهایت باعث مقاومت به انسولین، آتروسکلروز، بیماری‌های عصبی و همچنین، شبکه‌ای از بیماری‌های مزمن مثل دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی، آلزایمر و سایر اختلالات ناشی از عدم فعالیت ورزشی، می‌شود (۲۴). بسیاری از مطالعات نشان دادند که  $TNF-\alpha$  بالا، نقش بیماری‌زایی مستقیمی در متابولیسم گلوکز ایفا می‌کند و همچنین با نارسایی سلول‌های  $\beta$  مرتبط است (۲۶). طی یک دهه اخیر با شناسایی مکانیسم‌های التهابی که منجر به بروز مقاومت به انسولین می‌شوند، ارتباط مستقیم و قوی بین التهاب و بروز دیابت نوع دو اثبات شده است (۲۷، ۲۸). فاکتورهای التهابی مثل  $TNF-\alpha$  می‌توانند سوبسترای گیرنده انسولین (IRS) در سرین را از طریق مسیرهای JNK و  $IKK-B/NF-KB$  فسفوریله کرده که در نتیجه مسیر سیگنالینگ انسولین را تخریب می‌کند (۲۹). همچنین مطالعات نشان داده‌اند که  $TNF-\alpha$  و  $IL-6$  اثر مہاری بر بیان پروتئین  $GULT4$  داشته (۵) و میزان  $GLUT4$  در سلول را کاهش می‌دهد (۲۸).

(۹). سلطان‌یان و همکاران نیز در یک تحقیق به بررسی تاثیر ۸ هفته تمرین مقاومتی بر بیان ژن‌های  $TNF-\alpha$  و  $IL-10$  در بافت قلب موش‌های دیابتی پرداختند نتایج تحقیق آنها نشان داد که تمرین باعث کاهش معنادر  $TNF-\alpha$  و افزایش معنادر  $IL-10$  گردید (۱۰) اما در مخالفت با یافته‌های تحقیق ما توواریا و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند که بدنبال هشت هفته ترین ترکیبی هوازی و قدرتی تغییری در سطوح  $CRP$  مشاهده شد. اما این تغییر در مورد  $IL-6$  و  $TNF-\alpha$  غیر معنادر بود (۲۱). همچنین عارفی راد و همکاران در یک مطالعه نشان دادند که ۶ هفته تمرین باعث کاهش معنادر  $IL-10$  و عدم تغییر معنادر  $CRP$  و  $IL-6$  در افراد دیابتی گردید (۲۲). زمان‌پور و همکاران نیز در یک تحقیق به بررسی یک دوره تمرین ورزشی بر فاکتورهای التهابی  $IL-6$ ،  $TNF-\alpha$  و  $CRP$  پرداختند اما تغییر معناداری در میزان این فاکتورها مشاهده نکردند (۲۳). که به احتمال زیاد دلیل این تفاوت‌ها می‌تواند در نوع آزمودنی‌ها و پروتکل‌های تمرینی از جمله شدت، مدت، تعداد جلسات و نوع تمرین باشد. شواهد زیادی نشان داده است که سایتوکاین‌های التهابی نقش کلیدی و مهمی در پاتوژنز بیماری‌های قلبی و دیگر بیماری‌های مزمن بازی می‌کند اما تعیین این که این سایتوکاین‌ها علت یا نتیجه این

$TNF-\alpha$  یکی از مولکول های کلیدی در ایجاد مقاومت به انسولین و چسبندگی ملکولی است. بنابراین، فعالیت ورزشی ممکن است حداقل تا حدی حساسیت انسولین را از طریق مهار  $TNF-\alpha$  افزایش دهد. یکی از مکانیسم پیشنهادی ضدالتهابی ورزش از طریق سیگنال IL-6 بدین صورت است که به دنبال ورزش سطوح IL-6 افزایش می یابد و که آن هم موجب تحریک دو سایتوکاین ضدالتهابی IL-ra و IL-10 می گردد. همچنین IL-6 از تولید  $TNF-\alpha$  جلوگیری می کند. گزارش شده است که افزایش سطوح سایتوکاین ضدالتهابی IL-10، عضله اسکلتی را در برابر ترشح ماکروفاژهای مرتبط با دیابت و افزایش سایتوکاین التهابی  $TNF-\alpha$  و اثرات زیان آور این سایتوکاین ها بر سیگنالینگ انسولین و متابولیسم گلوکز محافظت می کند و بنابراین با افزایش حساسیت به انسولین همراه است (۳۴). بنابراین فعالیت ورزشی تولید سایتوکاین های ضدالتهابی همانند IL-10 را تحریک و تولید سایتوکاین پیش التهابی  $TNF-\alpha$  را کاهش می دهد و از این طریق در کنترل دیابت نقش مهمی ایفا می کند (۳۵). در مطالعه ای دیگر همچنین نشان داده شد که فعالیت ورزشی می تواند تولید  $TNF-\alpha$  را از طریق مسیری مستقل از IL-6 سرکوب کند که با افزایش سطح اپی نفرین، پاسخ  $TNF-\alpha$  را کاهش می دهد (۳۶). علاوه بر

به-علاوه، به نظر می رسد تاثیر التهاب در متابولیسم گلوکز از طریق اثر مستقیم بر پانکراس نیز باشد، به گونه ای که کاهش التهاب می تواند در عملکرد سلول های بتای پانکراس مؤثر باشد (۳۰). تمامی این تغییرات به توسعه مقاومت به انسولین، کاهش برداشت گلوکز و در نهایت دیابت نوع دو منجر می شود (۲۸). افزایش CRP نیز ممکن است با فعال کردن NF-kB (۳۱)، شرکت در مقاومت به انسولین (IR) و پاتوژنز T2DM (۳۲) منجر به آپوپتوز سلول های  $\beta$  شود. همچنین می تواند فعال سازی سلول های اندوتلیال و تولید سلول های فوم (foam) در دیواره شریانی را تقویت کند و منجر به مشارکت فعال در پاتوژنز آترواسکلروز شود (۳۳). بنابراین، کاهش میزان بالا و غیر طبیعی CRP و  $TNF-\alpha$  در دیابت نوع دوم ضروری است. مطالعه ما نشان می دهد که ورزش می تواند به طور قابل توجهی سطوح CRP و  $TNF-\alpha$  را در T2DM کاهش دهد، که می تواند به طور موثر وضعیت التهابی T2DM و میزان آسیبی که CRP و  $TNF-\alpha$  به سلول های  $\beta$  می رساند را کاهش دهد. کاهش وضعیت التهاب با درجه پایین می تواند به طور موثری از تشدید T2DM و عوارض آن جلوگیری کرده و وضعیت T2DM را تا حدودی بهبود بخشد.

شدند. تحقیقات گزارش کرده‌اند که کاهش وزن از طریق سازگاری‌های متابولیکی حاصل از بهبود عملکرد و بیوژنز میتوکندریایی از طریق مسیرهای پیام‌رسانی AMPK و PGC-1 $\alpha$  منجر به کاهش سایتوکین‌های التهابی می‌گردد (۴۲). کاهش وزن مشاهده شده در گروه‌های تمرینی در این مطالعه می‌تواند نقش مهمی در تغییر متابولیسم قلبی و کاهش تولید عوامل التهابی از بافت چربی داشته باشد. در همسویی با نتایج پژوهش حاضر محققان نشان دادند تمرینات ورزشی از طریق کاهش وزن، التهاب قلبی را کاهش می‌دهد و اضافه وزن ناشی از چربی عامل مهمی در افزایش عوامل التهابی قلبی است (۴۳). انباشت ذخایر چربی به طور مستقیم و غیرمستقیم در افزایش نفوذ ماکروفاژها به بافت چربی و تولید TNF- $\alpha$  و دیگر عوامل التهابی درگیر است. تحت چنین شرایطی فعالیت ورزشی نقش مهمی در افزایش ظرفیت تنفس میتوکندریایی، مصرف چربی و جلوگیری از اثرات سمیت چربی‌ها دارد (۴۴). در مطالعه حاضر کاهش وزن در گروه‌های تمرین معنادار بود. این احتمال وجود دارد که تمرینات ورزشی سبب کاهش چربی مرکزی شده باشد اگر چه در این تحقیق اندازه‌گیری نشد که از محدودیت‌های این تحقیق است و نقش مهمی در کاهش عوامل التهابی پایه و کاهش قند خون دارد.

این، مطالعات حیوانی نشان داده است که القای TNF- $\alpha$  و یا بیان بیش از حد آن منجر به نارسایی قلبی می‌شود و مسدود شدن TNF- $\alpha$  باعث بهبود عملکرد قلب در مدل‌های تارسایی قلبی می‌شود (۳۷). همچنین، نشان داده شده است IL-10 اختلال عملکرد قلبی را از راه تقلیل فیبروز قلبی کاهش می‌دهد (۳۸). و یافته‌های اصلی این پژوهش نشان داد تمرینات ورزشی از نوع تمرینات تناوبی باعث کاهش گلوکز و در نتیجه کاهش تجمع چربی بدن، افزایش حساسیت به انسولین از طریق کاهش فاکتور پیش التهابی TNF- $\alpha$  در موش‌های دیابتی نوع ۲ و همین‌طور افزایش فاکتور ضد التهابی IL-10 شده است (۳۹). در پژوهشی که دو گروه موش را مورد بررسی قرار داده بودند نشان داده شد که ۸ هفته تمرین ورزشی میزان افزایش یافته TNF- $\alpha$  و التهاب را در گروه دریافت‌کننده غذای پر چرب را با القای فاکتور ضد التهابی IL-10 در بافت قلب کاهش می‌دهد (۴۰). در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد که تمرین ورزشی از تغییرات بطن‌ها در موش‌های صحرائی با نارسایی مزمن قلبی جلوگیری کرد و IL-10 را افزایش و TNF- $\alpha$  و IL-6 را کاهش داد. همچنین، باعث بهبود نسبت TNF- $\alpha$ /IL-10 در گروه‌های تمرین کرده نسبت به گروه کنترل شد (۴۱). همچنین ما در این مطالعه مشاهده کردیم که گروه‌های تمرین دچار کاهش وزن معناداری

در مجموع می توان گفت اگر چه دیابت باعث افزایش فاکتورهای التهابی می شود اما تمرین تناوبی به عنوان یک نوع پروتکل تمرین شناخته شده می تواند در کاهش عوامل خطر قلبی عروقی به ویژه بهبود فاکتورهای التهابی بیماران دیابتی تاثیر بسزایی داشته باشد و در نهایت از عوارض طولانی مدت این بیمار بکاهد

### تشکر و قدردانی

از تمامی آزمودنی های شرکت کننده و کسانی که ما را در اجرای این تحقیق یاری رساندند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

### تضاد منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

به طوری که، کاهش گلوکز خون مشاهده شده در گروه های تمرینی می تواند تأییدی بر این ادعا باشد که عامل تعیین کننده ای در عوامل التهابی است. در تفسیر مکانیسم اثر آن می توان به کاهش انباشتگی میانجی های سمی کربوتوکسیک در بیماران با هایپرگلیسمی بالا اشاره کرد که پیامد آن کاهش التهاب مزمن است. پس به طور خلاصه، این احتمال وجود دارد که تمرین ورزشی به طور مستقیم با کاهش تولید سایتوکین ها و به طور غیرمستقیم با افزایش حساسیت انسولین، بهبود عملکرد اندوتلیال و کاهش وزن، شاخص های التهابی را کاهش دهد.

### نتیجه گیری

### منابع

1. Yazdekhasti E, Shavandi N, Mahmoudian A, Saremi A. (2020). Effects of Resvin Supplement on the levels of Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Insulin Resistance in Women with Type 2 Diabetes. *Journal of Isfahan Medical School*. Feb 20;32(320):2484–90.
2. Brownrigg JRW, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, Holt PJ, et al. (2016). Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. Jul 1;4(7):588–97.
3. Kosuru R, Kandula V, Rai U, Prakash S, Xia Z, Singh S. (2018). Pterostilbene Decreases Cardiac Oxidative Stress and Inflammation via Activation of AMPK/Nrf2/HO-1 Pathway in Fructose-Fed Diabetic Rats. *Cardiovasc Drugs Ther*. Apr 1;32(2):147–63.
4. Prabhu SD, Frangogiannis NG. (2016). The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction. *Circulation Research*. Jun 24;119(1):91–112.



5. Yaturu S, Rains J, Jain SK. (2008). Relationship of elevated osteoprotegerin with insulin resistance, CRP, and TNF- $\alpha$  levels in men with type 2 diabetes. *Cytokine*. Oct 1;44(1):168–71.
6. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. (2001). Effects of Exercise on Glycemic Control and Body Mass in Type 2 Diabetes Mellitus A Meta-analysis of Controlled Clinical Trials. *JAMA*. Sep 12;286(10):1218–27.
7. de Lemos ET, Oliveira J, Pinheiro JP, Reis F. (2012). Regular physical exercise as a strategy to improve antioxidant and anti-inflammatory status: benefits in type 2 diabetes mellitus. *Oxid Med Cell Longev.*;2012:741545.
8. Soltanian Z, Vanaky B, Ramezani Fard N, Shakeri N, Shams Z, Fakhari Rad F. (2012). Effect of Eight Weeks Resistance Training On Gene Expression of TNF-A and IL10 in the Heart of Type II Diabetic Male Rats. *SSU\_Journals*. Oct 15;27(6):1656–67.
9. Azzadeh T, Zolfaghari MR, Fattahi A, Khademvatani K. (2021). Effect of moderate-intensity continuous training and high-intensity interval training with astaxanthin supplementation on inflammatory factors of cardiac tissue in type 2 diabetic rats. *EBNESINA*. Oct 10;23(3):12–22.
10. Hafstad AD, Boardman N, Aasum E. (2015). How exercise may amend metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Antioxid Redox Signal*. Jun 10;22(17):1587–605.
11. Bassuk SS, Manson JE. (2005). Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Appl Physiol* (1985). Sep;99(3):1193–204.
12. Trapp EG, Chisholm DJ, Freund J, Boutcher SH. (2008). The effects of high-intensity intermittent exercise training on fat loss and fasting insulin levels of young women. *Int J Obes*. Apr;32(4):684–91.
13. Shirwaikar A, Rajendran K, Punitha ISR. (2005). Antidiabetic activity of alcoholic stem extract of *Coscinium fenestratum* in streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*. Feb 28;97(2):369–74.
14. Palsamy P, Subramanian S. (2008). Resveratrol, a natural phytoalexin, normalizes hyperglycemia in streptozotocin-nicotinamide induced experimental diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. Nov 1;62(9):598–605.
15. Moradi M, Habibi A, Tabandeh MR, Shakerian S. (2020). Effect of 6 Weeks of Continuous and Periodic Aerobic Exercises on Hippocampus Total Antioxidant Capacity and Balance in Parkinson's Model Rats. *Sport Physiology*. Mar 20;12(45):95–108.
16. Farzanegi P. (2017). The effect of regular swim training with two different time periods on serum levels of NO, VEGF, and TGF- $\beta$ 1 in diabetic male rats. *Pathobiology Research*. Aug 10;20(2):37–48.



17. Newton RL, Johnson WD, Larrivee S, Hendrick C, Harris M, Johannsen NM, et al. (2020). A Randomized Community-based Exercise Training Trial in African American Men: ARTIIS. *Med Sci Sports Exerc.* Feb;52(2):408–16.
18. Rajan S, Ye J, Bai S, Huang F, Guo YL. (2008). NF- $\kappa$ B, but not p38 MAP Kinase, is required for TNF- $\alpha$ -induced expression of cell adhesion molecules in endothelial cells. *Journal of Cellular Biochemistry.*;105(2):477–86.
19. Gibala MJ, McGee SL. (2008). Metabolic Adaptations to Short-term High-Intensity Interval Training: A Little Pain for a Lot of Gain? *Exercise and Sport Sciences Reviews.* Apr;36(2):58–63.
20. Bruce CR, Anderson MJ, Carey AL, Newman DG, Bonen A, Kriketos AD, et al. (2003). Muscle Oxidative Capacity Is a Better Predictor of Insulin Sensitivity than Lipid Status. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* Nov 1;88(11):5444–51.
21. Touvra AM, Volaklis KA, Spassis AT, Zois CE, Douda HT, Kotsa K, et al. (2011). Combined strength and aerobic training increases transforming growth factor- $\beta$ 1 in patients with type 2 diabetes. *Hormones.* Apr 1;10(2):125–30.
22. Arefirad T, Shakeri N, Ebrahim K, Nasli-Esfahani E. (2022). Effects of Interval Training on Inflammatory Markers Among Type II Diabetic Patients. *Alborz University Medical Journal.* Mar 10;11(2):179–86.
23. Zamanpour L, Banitalebi E, Amirhosseini SE. (2016). The Effect Of Sprint Training And Combined Aerobic And Strength Training On Some Inflammatory Markers And Insulin Resistance In Women With Diabetes Mellitus (T2dm). *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism.* Jul 10;15(5):300–11.
24. Wilund KR. (2007). Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? *Clinical Science.* May 1;112(11):543–55.
25. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. (2008). General and Abdominal Adiposity and Risk of Death in Europe. *New England Journal of Medicine.* Nov 13;359(20):2105–20.
26. Karstoft K, Pedersen BK. (2016). Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. *Immunology & Cell Biology.*;94(2):146–50.
27. Ghareghani P, Shanaki M, Ahmadi S, Khoshdel AR, Rezvan N, Meshkani R, et al. (2018). Aerobic endurance training improves nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) features via miR-33 dependent autophagy induction in high fat diet fed mice. *Obesity Research & Clinical Practice.* Jan 1;12(1, Supplement 1):80–9.

28. Moller DE. (2000). Potential Role of TNF- $\alpha$  in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. Aug 1;11(6):212–7.
29. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. (2013). Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines. *ISRN Inflammation*. Dec 22;2013:1–12.
30. Strom A, Kolb H, Martin S, Herder C, Simon MC, Koenig W, et al. (2012). Improved Preservation of Residual Beta Cell Function by Atorvastatin in Patients with Recent Onset Type 1 Diabetes and High CRP Levels (DIATOR Trial). *PLOS ONE*. Mar 20;7(3):e33108.
31. Deetman PE, Bakker SJ, Dullaart RP. (2013). High sensitive C-reactive protein and serum amyloid A are inversely related to serum bilirubin: effect-modification by metabolic syndrome. *Cardiovascular Diabetology*. Nov 9;12(1):166.
32. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, et al. (2003). Inflammatory Cytokines and the Risk to Develop Type 2 Diabetes: Results of the Prospective Population-Based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*. Mar 1;52(3):812–7.
33. Pedersen BK. (2017). Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *European Journal of Clinical Investigation*.;47(8):600–11.
34. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. Feb;11(2):85–97.
35. Keller C, Keller P, Giralt M, Hidalgo J, Pedersen BK. (2004). Exercise normalises overexpression of TNF- $\alpha$  in knockout mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. Aug 13;321(1):179–82.
36. Flesch M, Höper A, Dell'Italia L, Evans K, Bond R, Peshock R, et al. (2003). Activation and Functional Significance of the Renin-Angiotensin System in Mice With Cardiac Restricted Overexpression of Tumor Necrosis Factor. *Circulation*. Aug 5;108(5):598–604.
37. Popa C, Netea MG, Radstake T, Meer JWMV der, Stalenhoef AFH, Riel PLCM van, et al. (2005). Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Feb 1;64(2):303–5.
38. Timmerman KL, Flynn MG, Coen PM, Markofski MM, Pence BD. (2008). Exercise training-induced lowering of inflammatory (CD14+CD16+) monocytes: a role in the anti-inflammatory influence of exercise? *J Leukoc Biol*. Nov;84(5):1271–8.

39. Lee S, Park Y, Zhang C. (2011). Exercise Training Prevents Coronary Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetic Mice. *Am J Biomed Sci.* Oct 1;3(4):241–52.
40. Conroy SM, Courneya KS, Brenner DR, Shaw E, O'Reilly R, Yasui Y, et al. (2016). Impact of aerobic exercise on levels of IL-4 and IL-10: results from two randomized intervention trials. *Cancer Med.* Sep;5(9):2385–97.
41. Nakamura M, Sadoshima J. (2020). Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes. *J Physiol.* Jul;598(14):2977–93.
42. Dietrich M, Jialal I. (2005). The effect of weight loss on a stable biomarker of inflammation, C-reactive protein. *Nutr Rev.* Jan;63(1):22–8.
43. Libardi CA, De Souza GV, Cavaglieri CR, Madruga VA, Chacon-Mikahil MPT. (2012). Effect of resistance, endurance, and concurrent training on TNF- $\alpha$ , IL-6, and CRP. *Med Sci Sports Exerc.* Jan;44(1):50–6.
44. Kroemer G, López-Otín C, Madeo F, de Cabo R. (2018). Carbotoxicity- Noxious Effects of Carbohydrates. *Cell.* Oct 18;175(3):605–14.

**The effect of a period of intermittent training on gene expression of TNF- $\alpha$ , CRP and IL-10 factors in the heart tissue of diabetic male rats**Mohammadi Mirzaei R<sup>1\*</sup>, Malekshahi H<sup>2</sup>, Vahdatpoo H<sup>3</sup>, Azarniveh M<sup>4</sup>

Received: 29/1/2023

Accepted: 19/3/2023

Published: 7/10/2022

**Abstract**

**Aim:** Diabetes mellitus and chronic inflammation are associated with increased cardiovascular risks. Therefore, lifestyle changes are essential in preventing diabetes complications. The purpose of this present study was to investigate the effect of an interval training course on some inflammatory and anti-inflammatory factors of the heart tissue of rats with type 2 diabetes.

**Method:** In this research, 60 male rats were selected and made diabetic with nicotinamide and streptozocin (STZ), and then randomly divided into 6 groups of 10: control, intermittent exercise, sham, intermittent exercise + saline, diabetic and diabetes + interval training were divided. The rats in the training groups performed an interval training program using a treadmill for 6 weeks and 5 days a week. Measurement of gene expression of TNF- $\alpha$ , CRP and IL-10 factors in heart tissue was done using PCR-Real Time method. Data analysis was done with one-way analysis of variance significant  $P \leq 0.05$ .

**Results:** The results of this research showed that the levels of blood glucose, TNF- $\alpha$  and CRP in the intermittent exercise and diabetes+interval exercise groups had a significant decrease compared to the control and diabetes groups (respectively  $P=0.001$ ,  $P=0.001$  and  $P=0.003$ ) and insulin resistance index did not change significantly ( $P=0.21$ ). Also, the amount of IL-10 in the intermittent exercise and diabetes+intermittent exercise groups had a significant increase compared to the control and diabetes groups, respectively ( $P=0.01$ ).

**Conclusion:** The results of this study showed that interval training can be used as a therapeutic strategy to reduce the inflammatory factors TNF- $\alpha$  and CRP and increase the anti-inflammatory factor IL-10 in the heart tissue of type 2 diabetic patients.

**Keywords:** Type 2 Diabetes, Heart, Interval Training, Inflammatory Factors

1. PhD in Cardiac Exercise Physiology, Faculty of Sports Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran, 2. Assistant Professor, Department of Sports Sciences, Farhangian University, Shahid Chamran Campus, Tehran, Iran, 3. Phd Exercise Physiology, Faculty of Sports Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran, 4. Assistant Professor, Department of Sports Physiology, Faculty of Literature and Human Sciences, Zabol, Zabol, Iran.

\*Email: Dr.Mohamadi@cfu.ac.ir

