مجله دیابت و متابولیسم ایران. بهمن- اسفند ۱۳۹۸؛ دوره ۱۹ (شماره ۳) ۱۶۹-۱۶۱

مقاله پژوهشی

تعدیل کاهش بیان ژن‌های اینترلوکین یک بتا (IL-1β)، فاکتور نکروز دهنده‌ی تومور آلفا (TNF-α) و اینترلوکین ۱۰ (IL-10) متعاقب تمرین هم‌زمان (مقاومتی–استقامتی) در زنان دیابتی نوع دو

زهره فتح الهیان[۱]،امیرعباس منظمی*[۱]، وحید تادیبی[۱]، علی مصطفایی[۲]

چکیده

مقدمه: هدف از تحقیق حاضر تعیین آثار تمرین هم‌زمان (مقاومتی–استقامتی) بر بیان ژن سایتوکاین‌های پیش التهابی و ضد التهابی در زنان دیابتی نوع دو بود.

روش‌ها: ۱۸ نفر از زنان دیابتی با محدوده‌ی سنی ۳۸–۳۰ سال به‌صورت تصادفی انتخاب و در سه گروه تمرین هم‌زمان (سالم ٦ نفر)، تمرین هم‌زمان (دیابتی ٦ نفر) و کنترل (٦ نفر) قرار گرفتند. پروتکل تمرینی هم‌زمان شامل اجرای تمرین مقاومتی به روش درونگرا سه ست ۸ تکراری با۸۰ درصد یک تکرار بیشینه ($3\frac{80}{8}$) و سپس تمرین استقامتی دویدن بر روی تردمیل به‌مدت سی دقیقه (سه ست ۱۰ دقیقه‌ای) با شدت ۸۰–۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب بود. میزان بیان ژن mRNA (IL-1β, IL-10 and TNF-α) از طریق تکنیک Real time-PCR و بیان کمی ژن‌ها با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ محاسبه گردید. از آزمون آماری (permutation t- test) و آنوای یک راهه مستقل جهت تعیین تفاوت متغیرها استفاده گردید.

یافته‌ها: یافته‌های تحقیق نشان داد میزان بیان ژن اینترلوکین یک بتا و عامل نکروزدهنده‌ی تومور آلفا در زنان دیابتی نوع دو و گروه سالم یک ساعت بعد از فعالیت نسبت به گروه کنترل کاهش پیدا کرده است و این کاهش معنادار بوده است ($P<0.05$). علاوه بر این، نتایج تحقیق نشان داد که ژن اینترلوکین ۱۰ در لکوسیت زنان دیابتی نوع دو و گروه سالم یک ساعت بعد از تمرین بیان نشده است ($P>0.05$).

نتیجه‌گیری: نتاج حاصل از پژوهش حاضر بیانگر آن است که تمرین هم‌زمان موجب تعدیل بیان فاکتورهای پیش التهابی در زنان دیابتی می‌شود اما تغییری در عوامل ضدالتهابی ایجاد نکرده است. به‌نظر می‌رسد این نوع تمرینات هم‌زمان حاد بیشتر بر کاهش بیان عوامل پیش التهابی اثر دارند تا عوامل ضد التهابی.

واژگان کلیدی: دیابت نوع دو، تمرینات هم‌زمان، اینترلوکین یک بتا، فاکتور نکروزدهنده‌ی تومور آلفا و اینترلوکین ۱۰

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه رازی،کرمانشاه، ایران

۲- مرکز تحقیقات بیولوژیک دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه ،کرمانشاه، ایران

* ***نشانی***: کرمانشاه، باغ ابریشم، دانشگاه رازی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، کد پستی: ٦٧١٤٤١٤٩٧١، تلفن: ۰۸۳۳٤۲۷۳۲۷۲، نمابر: ۰۸۳۳٤۲۷٤٥٨٥، پست الکترونیک: monazzami.amirabbas@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۰/۲۲ **تاریخ درخواست اصلاح: ۱۳۹۸/۱۱/۲۹** **تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۲/۲۰**

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-23]

مقدمه

چاقی وضعیتی است که در اثر عدم تحرک، ژنتیک و مصرف غذای پرچرب به‌وجود می‌آید و اخیراً با التهاب خفیف شناخته شده که می‌تواند موجب مقاومت به انسولین شود و پیامد آن ایجاد بیماری های متابولیکی مانند دیابت نوع دو و بیماری‌های قلبی عروقی است [۱].

با افزایش سلول‌های چربی تولید آدیپوکاین از جمله سایتوکاین‌های التهابی از سلول‌های چربی افزایش می‌یابد و از طرف دیگر سایتوکاین ها و کموکاین‌های ضدالتهابی کاهش می‌یابد که در نهایت منجر به حالت التهاب سیستمیک خفیف می‌شود [۲]. در حال حاضر تصور می شود که وضعیت التهابی می‌تواند باعث پیشرفت مقاومت به انسولین شود [۳]. سایتوکاین‌هایی مثل IL-12, TNFα و IL1ß (Interleukine-12, Tumor necrosis factor α, Interleukine 1β) در ایجاد پاسخ‌های التهابی حاد و مزمن دخالت دارند. سایتوکاین‌ها بر سطح سلول‌های هدف به پذیرنده‌های اختصاصی خود متصل شده و مسیرهای انتقال پیام را آغاز کرده که در نهایت بیان ژن‌ها را در این سلول‌ها تغییر می‌دهند [٤]. سایتوکاین‌های پیش التهابی در ایجاد و پیشرفت التهاب دخیل هستند، IL-8,IL-1ß و IL-12 (Interleukine-12, Interluekine-1β, Interleukine-8) مهم‌ترین سایتوکاین‌های پیش‌التهابی هستند [٥]. سایتوکاین‌های ضدالتهابی در پاسخ به التهاب ترشح می‌شوند و عامل محدودکننده و معکوس کننده‌ی فرآیند پیشرونده التهاب هستند [٦]. IL4,IL-10 و IL1 (Interleukine-1, Interluekine-4, Interleukine-10) در این دسته از سایتوکاین‌ها قرار دارند. تولید سایتوکاین‌ها تحت تأثیر مجموعه ای محرک‌ها از جمله استرس هورمونی، استرس اکسیداتیو و فعالیت بدنی قرار می‌گیرند [۷]. همچنین IL1 ß به‌عنوان آگونیست اصلی در از دست‌رفتن توده‌ی سلول‌های بتا در دیابت نوع دو مشخص شده است. در این بیماران مشخص شده است عدم تعادلی که در میزان آگونیست IL1ß در مقابل گیرنده آنتاگونیست IL1Rα وجود دارد، موجب التهاب می‌شود [۸]. در دیابت نوع دو می‌توان با سرکوب التهاب و کاهش فعالیت IL1 ß باعث کاهش مقاومت در برابر انسولین شد. نشان داده شده است که با انجام فعالیت ورزشی سنتز IL1ß کاهش می‌یابد [۹]. TNFα یکی دیگر از سایتوکاین‌های پیش التهابی مورد بررسی است که سبب کاهش GLUT4 (glucose transporter-4) و مهار پیام‌رسانی و فعالیت گیرنده‌ی انسولین می‌شود. میزان TNFα در گردش و نیز میزان آن در بافت چربی افراد مقاوم به انسولین افزایش می‌یابد [۹، ۱۰]. در ابتدا منبع این سایتوکاین پیش التهابی سلول چربی فرض می‌شد. اما اخیراً ماکروفاژها به‌عنوان منشا TNFα شناخته می‌شوند. در سلول های چربی و ماهیچه‌ی اسکلتی TNFα فسفریلاسون IRS-1 (Insulin receptor substrate-1) را مهار کرده به‌طوری که پیام رسانی انسولین را کاهش می‌دهد. مطالعات invitro پیشنهاد کرده‌اند که IL10 از مقاومت به انسولین وابسته به TNF در سلول‌های چربی محافظت می‌کند. سازوکار مطرح این اثر هنوز مشخص نشده است. در ماکروفاژها IL10 پیام‌رسانی التهابی TNFα را به‌واسطه فعال سازی فاکتور رونویسی STAT3 و تغییر میزان رونویسی ژن التهابی تضعیف می‌کند [۱۱]. چگونگی تنظیم پاسخ‌های التهابی در پروتکل های ورزشی در افراد مختلف متفاوت است و تحقیقات موجود نشان می‌دهد فعالیت ورزشی براساس شدت و مدت انجام گرفته می‌تواند لکوسیت‌ها را فعال سازد [۱۲، ۱۳]. یک نوبت تمرین حاد و شدید با فعال‌سازی لکوسیت‌ها ممکن است منجر به آسیب پاسخ های دستگاه ایمنی شده و سرانجام به افزایش آسیب پذیری فرد، التهاب حاد و مزمن بیانجامد [١٤] ورزش شدید با تغییرات ایمنی شناختی که شامل رهاسازی میانجی‌های التهابی، فعالیت انواع زیر واحدهای سلول‌های سفید خونی، فعالیت پروتئین‌های فاز حاد، افزایش فعالیت سایتوکاین‌های پیش التهابی و سرکوب سایتوکاین های ضدالتهابی و تغییراتی در شاخص‌های آسیب عضلانی است، همراه است [۱۵]. در مطالعه‌ای که توسط Louis و همکاران (۲۰۰۷) بر روی بیان ژن IL1ß ورزشکاران انجام گرفت، نشان داده شد که کاهش معنی‌داری در بیان ژن IL1ß متعاقب تمرین هوازی منظم در ورزشکاران به‌وجود می‌آید [١٦]. در تحقیق دیگری که توسط Teixeira و همکاران (۲۰۱۱) انجام گرفت، نشان داده شد که فعالیت ورزشی هوازی و به‌صورت منظم در مونوسیت‌ها باعث افزایش بیان ژن سایتوکاین‌های ضد التهابی IL10 و کاهش در سایتوکاین‌های التهابی IL1, IL12 و IL18 می‌گردد [۱۷]. همچنین در مورد تأثیر تمرینات مقاومتی بر کاهش مقاومت در برابر انسولین با تغییر بیان ژن و سطح سایتوکاین‌های دخیل در فرآیند التهاب در

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-23]

بیماران دیابتی نوع دو شواهدی وجود دارد اما در زمینه‌ی اثر تمرینات مقاومتی و پاسخ حاد مارکرهای التهابی به این نوع فعالیت ها مطالعات محدودی وجود دارد [۱۸]. به‌عنوان مثال Phillips و همکاران (۲۰۱۰) در تحقیقی دیگر، افزایش بیان ژن‌های IL6ß و IL1 را پس از فعالیت مقاومتی با شدت‌های مختلفی در مردان سالم گزارش کردند. آنها همچنین گزارش کردند که ٦ ساعت پس از فعالیت میزان بیان ژن این سایتوکاین‌ها به سطوح استراحتی بازگشته است. همچنین در رابطه با تغییرات IL10 در پاسخ به فعالیت حاد مقاومتی، این محققین نشان دادند که پاسخ به یک جلسه فعالیت مقاومتی که تنها شامل سه حرکت اسکات، پرس پا و بازکردن زانو بود، سطح سرمی سایتوکاین‌ها از جمله IL10 و IL6 تغییر معنی داری نداشته است در حالی که بیان ژن IL1ß پس از انجام پروتکل تمرینی افزایش یافته بود [۱۹]. انجام تمرین ترکیبی در افراد دیابتی نوع دو نسبت به تمرین هوازی یا مقاومتی به تنهایی در کنترل گلوکزخون مؤثرتر است زیرا تمرینات هوازی عضلات بزرگ بدن را برای مدتی به‌طور منظم و پیوسته به فعالیت وا می‌دارند و می توانند عمل انسولین در هر فیبر عضلانی را بدون افزایش اندازه آن، تعدیل کنند [۲۰]. در مقابل، تمرینات مقاومتی ترجیحاً جذب گلوکز را با افزایش اندازه فیبر عضلانی بهبود می‌بخشند [۲۰، ۲۱]. در نتیجه به‌دلیل تحقیقات محدود در زمینه‌ی اثر تمرینات هم‌زمان بر بیان ژن سایتوکاین‌ها در لکوسیت خون بیماران دیابتی نوع دو، محقق بر آن است که مشخص نماید که آیا تمرینات هم‌زمان (مقاومتی و استقامتی) تأثیری بر روی میزان بیان ژن سایتوکاین در لکوسیت افراد سالم و دیابتی نوع دو دارد؟، تا از این طریق برخی سازوکارهای مسؤول تنظیم سایتوکاین را در هر دو شرایط تعیین گردد.

روش‌ها

این مطالعه ار نوع نیمه‌تجربی با سه گروه که شامل گروه تمرینات هم‌زمان دیابتی (٦نفر)، گروه تمرینات هم‌زمان سالم (٦نفر) و گروه کنترل (٦نفر) انجام شد. گروه‌های دیابتی از بین تعداد ۲۰ نفر زن دیابتی نوع دو تعداد ۱۲ زن دیابتی نوع دو ساکن شهرستان کرمانشاه با سابقه‌ی حداقل شش سال بیماری دیابت در محدوده‌ی سنی ۳۰- ۳۸ سال و با شاخص گلایسمیک ۱۳۰- ۲۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر ۱۲ نفر به‌صورت تصادفی انتخاب شدند. ٦ نفرگروه سالم نیز با دامنه‌ی سنی ۳۰-۳۸ سال و داشتن معیارهای ورود به تحقیق به‌طور تصادفی از بین ۲۰ نفر انتخاب شدند. معیارهای ورود به تحقیق شامل نداشتن سابقه‌ی ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی، فشارخون، دخانیات، فعالیت ورزشی و مصرف داروهای metformin, sulfonylurea and glitazone بود. بدیهی است آزمودنی‌هایی که این شرایط را نداشتند و یا در حین اجرای مراحل تحقیق در تمرین یا اندازه گیری متغیرها شرکت نمی‌کردند و یا آسیب می‌دیدند از روند تحقیق حذف می‌شدند. این پژوهش براساس استانداردهای کارآزمایی بالینی (هلسینکی) انجام پذیرفت و توسط کمیته‌ی اخلاق در دانشکده‌ی تربیت بدنی به تصویب رسید. همچنین اندازه‌گیرهای قد، وزن و نمایه‌ی توده‌ی بدنی افراد دیابتی به وسیله دستگاه ترکیب بدن مدل ZEUS 9.9 اندازه گیری شد(جدول ۱).

جدول ۱- مشخصات آنتروپومتریک ومتابولیک آزمودنی‌های تحقیق

متغیرها	سالم (میانگین و انحراف معیار)	دیابتی (میانگین و انحراف معیار)
سن (سال)	۳۵/٦٦±۰/۷	۳٦/٦٦±۲/٦٥
وزن (کیلوگرم)	٦۳/۷٥±۲/۷	٦٦/۱±۳/۱
درصدچربی (درصد)	۱۹/۸۸±۰/٤۲	۲۷±۲/٤٦
BMI (کیلوگرم بر متر مربع)	۲٤/۰۱±۱/۲	۳۰/۹±۲/٥٤
گلوکز (میلی‌گرم بر دسی لیتر)	۹۲/٦ ±۹/۰۲	۱۷۰±٤۸/۷٤

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-23]

پروتکل تمرینی

برنامه‌ی تمرینی شامل یک وهله تمرین ترکیبی (مقاومتی- استقامتی) بود که در نوبت صبح اجرا شد. جلسه‌ی تمرینی شامل ۱۰ دقیقه گرم کردن، برنامه‌ی اصلی به‌مدت ۷۰ دقیقه و ۱۰ دقیقه سرد کردن بود. تمرین اصلی شامل: تمرینات مقاومتی که شامل چهار حرکت پرس سینه، زیربغل، اسکات و اکستنشن زانو بود. حرکات در ۳ ست ۸ تکراری، با شدت ۸۰ درصد یک تکرار بیشینه One repetition maximum (1RM) انجام گرفت. زمان برای تمرینات مقاومتی ٤٠ دقیقه و کل زمان استراحت تمرین مقاومتی۱۲ دقیقه بود. آزمودنی پس از انجام تمرین مقاومتی بلافاصله فعالیت استقامتی خود را بر روی تردمیل اجرا می‌کردند. فعالیت استقامتی شامل ۳۰ دقیقه دویدن روی تردمیل مدل hp-cosmos با شدت ۷۵-۷۰درصد HRmax (Maximum heart rate) به‌صورت ۳ ست ۱۰ دقیقه‌ای بود که آزمودنی‌ها بعد از پنج دقیقه از پایان تمرین مقاومتی آن را شروع می‌کردند [۱۰].

تکنیک Real time-PCR

نمونه‌ی خونی آزمودنی‌ها از ورید سفالیک بازو در ساعت ۸ صبح در حالت ناشتا و پیش از آزمون به‌میزان ۰/۵ میلی‌لیتر گرفته شد. خون تازه در لوله‌های حاوی EDTA به‌منظور جلوگیری از لخته شدن خون نگه‌داری شد و به‌سرعت با قرار دادن روی یخ به آزمایشگاه انتقال داده شد. نمونه‌گیری دوم خون ٦٠ دقیقه پس از پایان پروتکل تمرینی به مقدار ۰/۵ میلی‌لیتر صورت گرفت و به آزمایشگاه منتقل شد. استخراج RNA نمونه‌های خونی با استفاده از کیت (.RNA Blood Kit ،L3r8t4 ،Bio Basic Canada. Inc) با توجه به پروتکل کشور سازنده استخراج شد. به‌منظور رونویسی RNA و تبدیل به cDNA از کیت (cDNA kit، Rr820l ،Japan .Takara Bio Inc) استفاده شد. به تیوپ RNA بافرهای primer Script، Random 6 Mers– و آنزیم Primer Script Rt Enzyme (آنزیم دارای فعالیت DNA پلیمراز وابسته به RNA برای سنتز cDNA و فعالیت RNaseH برای جدایی RNA از هیبرید RNA-DNAاست) اضافه شد و به‌مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۸۵ درجه‌ی سانتی‌گراد در دستگاه برای رونویسی معکوس و به‌مدت ۵ دقیقه برای غیرفعال شدن رونویسی با حرارت معکوس قرار داده شد. واکنش زنجیره‌ای پلیمراز(PCR) با استفاده از کیت (Prime Script RT Reagent Kit، Rr037q ،Japan .Takara Bio Inc) انجام شد. بیان mRNA ژن‌های اینترلوکین ۱- بتا، اینترلوکین ۱۰ و TNF-α با تشخیص زمان واقعی اندازه‌گیری شد. PCR با استفاده از سایبر (مخلوطی از $Mgcl_2$، Dntp، آنزیم Taq DNA Polymerase) و در دستگاه Real Time- PCR **(**MyGo Pro.england) اندازه‌گیری شد. سطح بیان ژن‌های اینترلوکین ۱-بتا، اینترلوکین۱۰ و TNF-α با سطح بیان ژن گلیسر آلدهید -۳- فسفات دهیدروژناز (GAPDH) نرمال شد. داده‌ها به‌صورت نسبت mRNA سایتوکاین‌های مورد پژوهش به میزان بیان GAPDH بیان شدند. پرایمر ژن‌های مورد بررسی با استفاده از نرم‌افزار Oligo طراحی شده و در جدول ۲ [۲۸] آورده شده است. (برنامه‌ی مورد استفاده در Real Time شامل ٩٤ درجه‌ی سانتی‌گراد به‌مدت ٥ دقیقه (دناچوره شدن)، ٩٤ درجه‌ی سانتی‌گراد به‌مدت ٤٥ ثانیه (باز شدن)، ٦٠ درجه‌ی سانتی‌گراد به‌مدت ٤٥ ثانیه (جفت شدن) و ٧٢ درجه‌ی سانتی‌گراد به‌مدت ٤٥ ثانیه (تکثیر) (تکرار ٤٠ سیکل) بود سپس میزان بیان ژن سایتوکاین‌ها با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ محاسبه گردید [۲۲] (جدول۳).

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-23]

جدول ۲- توالی پرایمرهای ژن‌های مورد بررسی

ژن	توالی زوج پرایمر	طول تکثیر
TNF-α F	CCCAGGCAGTCATCTTC	85 (bp)
TNF-α R	AGCTGCCCCCTCAGCTTGA	
IL-1β F	TGATGGCTTATTACAGTGGCAATG	140 (bp)
IL-1β R	GTAGTGGTGGTCGGAGATTCG	
IL-10 F	GCCTAACATGCTTCGAGATC	137 (bp)
IL-10 R	TGATGTGTCTGGGTCTTGGTTC	
GAPDH F	ATCGTGCGTGACTTAAG	87 (bp)
GAPDH R	GTCATCACCATTGGCAAT	

جدول ۳-اجزایPCR جهت تکثیر ژن

Product	Syber mix (µl)	primers (µl)	Taq polymerase (µl)	cDNA (µl)	ddH2O (µl)
TNF-α	12.5	0.5	0.15	2	9
IL-1β	12.5	0.5	0.15	2	9
IL-10	12.5	0.5	0.15	2	9
GAPDH	12.5	0.5	0.15	2	9

روش آماری

جهت بررسی آماری داده‌ها، شامل مشخصات بیماران و محاسبه ی میزان نسبی بیان ژن و بررسی شدت بیان در زنان سالم و دیابتی نوع دو از نرم‌افزار REST و از روش آماری (t-test permutation) و آنوای یک راهه استفاده شد. برای تمام محاسبات آماری انجام شده، *p*-value کمتر از ۰/۰۵ به‌عنوان اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از برنامه‌ی تمرینی هم‌زمان در این مطالعه‌ی کاربردی نشان داد که سطوح بیان ژن فاکتور نکروز دهنده‌ی تومور -آلفا در لکوسیت خون زنان دیابتی نوع دو بعد از تمرین نسبت گروه کنترل کاهش معناداری پیدا کرد (P=0.02) (شکل ۱). میزان بیان این ژن در مقایسه با گروه کنترل ۰/۳۸۰ گزارش شده است (جدول٤). همچنین میزان بیان این ژن در گروه سالم ۰/۲۱٦ گزارش شد (شکل ۱) که این مقدار در مقایسه با گروه کنترل معنادار بود (P=0.01) (جدول٤). از طرفی نتایج آنالیز داده ها با استفاده از تکنیک Real time-PCR نشان داد که سطوح بیان ژن اینترلوکین ۱-بتا در لکوسیت زنان دیابتی نسبت به گروه کنترل تغییر کرده است (P=0.01) (شکل ۲). میزان بیان این ژن در گروه دیابتی ۰/٥٤۳ گزارش شد (جدول٤). همچنین میزان بیان ژن اینترلوکین ۱-بتا در گروه سالم ۰/۳۲۰ بود که در مقایسه با گروه کنترل معنادار بود (P=0.01) (جدول٤).

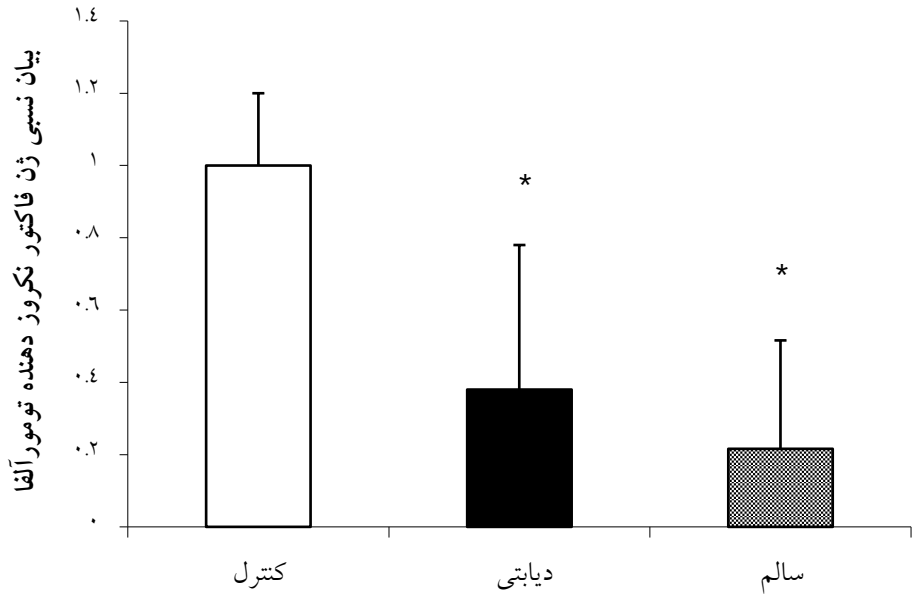
همچنین نتایج حاصل از پژوهش حاضر نشان داد که بیان ژن اینترلوکین-۱۰ تحت تأثیر تمرین ترکیبی قرار نگرفت و اینترلوکین-۱۰ در لکوسیت خون افراد دیابتی نوع دو و سالم بیان نشد (جدول٤).

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-23]

جدول۴- آثار تمرین هم‌زمان (مقاومتی- استقامتی) بر بیان ژن‌های فاکتور نکروز دهنده‌ی تومور آلفا ، اینترلوکین ۱- بتا و اینترلوکین۱۰ در لکوسیت زنان سالم و دیابتی نوع دو پس از ۶۰ دقیقه ریکاوری

ژن	نوع ژن	بازده واکنش	بیان در گروه دیابتی	بیان در گروه سالم
گلیسر آلدهید فسفات دهیدروژناز (GAPDH)	مرجع	۱/۰	۱/۰۰	۱/۰۰
فاکتور نکروزدهنده‌ی تومور آلفا (TNF-α)	هدف	۱/۰	۰/۳۸۰ ↓*	۰/۲۱۶ ↓*
اینترلوکین۱- بتا (IL-1β)	هدف	۱/۰	۰/۵۴۳ ↓*	۰/۳۲۰ ↓*
اینترلوکین ۱۸ (IL-10)	هدف	۱/۰	بیان نشد	بیان نشد

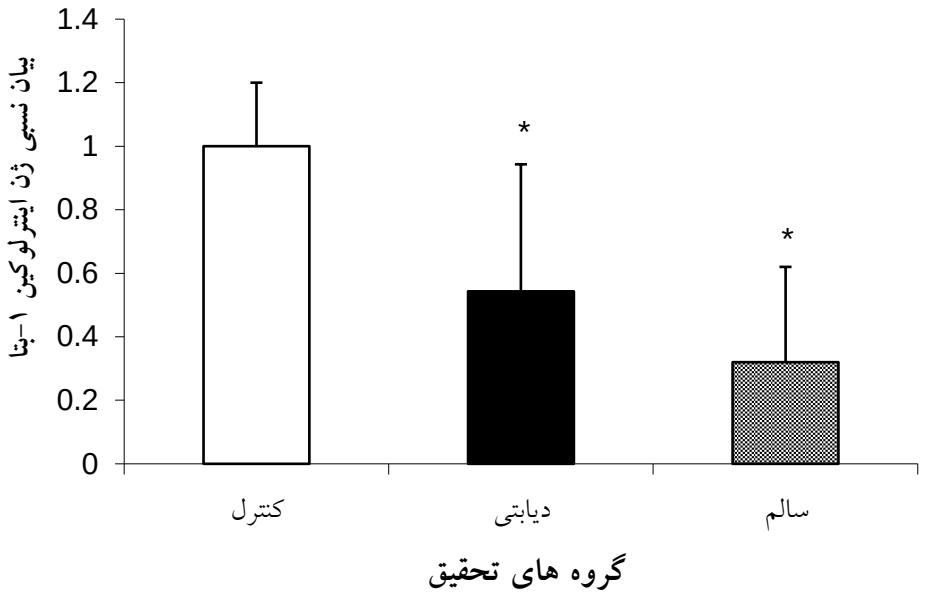
*تغییرات معنادار نسبت به گروه کنترل،↓کاهش،↑افزایش



شکل ۱- میزان بیان ژن TNF-α در لکوسیت گروه‌های مختلف با استفاده از روش Real time- PCR پس از تمرین هم‌زمان

*تفاوت با گروه کنترل

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-23]



شکل ۲- میزان بیان ژن IL1-β در لکوسیت گروه‌های مختلف با استفاده از روشReal time- PCR پس از تمرین هم‌زمان

*تفاوت با گروه کنترل

بحث و نتیجه‌گیری

مطالعه‌ی حاضر از نوع نیمه تجربی و با هدف اثر تمرین هم زمان بر بیان ژن سایتوکاین‌های فاکتور نکروز دهنده‌ی تومور آلفا، اینترلوکین ۱-بتا و اینترلوکین ۱۰ در لکوسیت خون زنان سالم و دیابتی نوع دو بود. در این مطالعه به‌منظور بیان ژن سایتوکاین‌ها، سعی شد از ساده‌ترین، کارآمدترین و مطمئن‌ترین روش ممکن یعنی Real-time-PCR استفاده شود.

در مطالعه‌ی حاضر، پس از انجام یک جلسه تمرین هم‌زمان میزان بیان سایتوکاین‌های پیش التهابی فاکتور نکروز تومور آلفا و اینتر لوکین ۱-بتا درلکوسیت خون زنان سالم و دیابتی نوع دو کاهش معناری پیدا کرد ($P<0.05$). مطالعات مختلفی که بر روی بیماران دیابتی انجام گرفته است نشان داده‌اند که فعالیت سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند TNF-α پس از فعالیت ورزشی با شدت متوسط کاهش می‌یابد و دلایل این کاهش را به فعال شدن ژن (CXCL5 (Motif Chemokine Ligand 5 نسبت دادند. ژن CXCL5 که توسط سایتوکین‌های پیش التهابی فعال می‌شود، در بروز مقاومت سلول‌ها به انسولین نقش دارد که با فعال کردن مسیر JAK2/STAT5/SOCS2 سیگنال‌دهی انسولین را مهار می‌کند و در ایجاد دیابت نوع دو مؤثر است. مطالعات نشان می‌دهند با انجام فعالیت ورزشی و بروز علائم التهاب ژنوم CXCL5 در گردش خون فعال می‌شود. فعال شدن این ژن بر روی لکوسیت به‌صورت فیدبک منفی عمل می‌کند و باعث توقف در تولید TNF-α و IL-1β می‌شود که در این حالت میزان بیان TNF-α و IL-1β در خون ناچیز می‌شود [۲۳]. در مطالعه ای که توسط Büttner و همکاران (۲۰۰۷) انجام شد بیان ژن های پیش التهابی پس از فعالیت ورزشی حاد مورد ارزیابی قرار گرفت. پروتکل تمرینی شامل دویدن بر روی ترید میل با ۸۰ درصد VO2max بود. نتایج تحقیق 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 هم راستاست [۲٤]. Connolly و همکاران در تحقیقی دیگر نشان دادند که ۳۰ دقیقه فعالیت ورزشی با شدت ۸۰ درصدVO2max موجب کاهش بیان ژن های TNF-α و IL-1β می‌شود. این محققین علت کاهش بیان mRNA ژن‌های TNF-α و IL-1β را به افزایش خانواده‌ی DUSP (Dual –specificity phosphatase) نسبت می‌دهند که فعالیت بدنی منجر به تنظیم مثبت این خانواده می‌گردد. این

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-23]

خانواده مسؤول دفسفوریلاسیون فسفوتیروزین و فسفوتیروئین که باقی مانده‌های مهم در کینازهای فعال میتوژن MAPK (mitogen activated protein kinase) شده هستند و منجر به غیرفعال شدن MAPK می‌گردند. MAPKs نقش مهمی در تحریک عوامل پیش التهابی TNF-α و IL-1β بازی می‌کنند. DUSP در غیرفعال کردن مسیرهای تنشی فعال پروتئین کینازها فعال است. از سوی دیگر مسیرهای استرسی فعال پروتئین کیناز نقش کلیدی در پاسخ سلولی به سایتوکین‌های پیش التهابی بازی می‌کنند. بنابراین فعال شدن ژن DUSP در سلول‌های خونی در طی فعالیت ورزشی موجب مهار واسطه‌های پیش التهابی می شود. این کاهش بیان ژن در لکوسیت‌های افراد سالم و دیابتی دلالت بر این دارد که میزان بیان ژن TNF-α و IL-1β تحت تأثیر پروتکل تمرینی قرار گرفته است [۲۵]. برخی پژوهشگران سایتوکین‌های پیش التهابی را عامل القاء کننده‌ی ترشح انسولین می‌دانند از طرفی (Suppressors of cytokine signaling) SOCS نقطه‌ی مشترک سیگنالینگ مقاومت به انسولین، سایتوکین و انسولین است. اینترلوکین ۱–بتا موجب بیان در بافت چربی می‌شود و بیان این ژن موجب فسفوریله شدن باقیمانده سرین در گیرنده‌های IRs و غیر فعال شدن این گیرنده شده و از جذب گلوکز به بافت چربی جلوگیری به‌عمل می‌آید در نتیجه کاهش تولید IL-1β موجب بهبود حساسایت به انسولین می گردد. در حمایت از این یافته‌ها Hopps و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند بر اثر انجام فعالیت بدنی با شدت بالا بیان ژن‌های TNF-α و IL-1β که از عوامل پیش‌ساز التهابی هستند، مهار می شوند و در نتیجه به بهبود حساسیت به انسولین در بیماران دیابتی نوع دو کمک می‌کند [۲۶].

از طرفی در مطالعه‌ی حاضر نتایج نشان داد که تمرین هم‌زمان نمی‌تواند بیان ژن اینترلوکین ۱۰ را تحت تأثیر قرار دهد و این سایتوکاین پس از فعالیت بیان نشد. تحقیقات زیادی در حمایت از یافته‌های تحقیق ما وجود دارند که نتایج‌ها حاکی از کاهش بیان یا عدم بیان این سایتوکاین پس از فعالیت ورزشی است. در تحقیقی Donges و همکاران تأثیر تمرینات هم‌زمان مقاومتی و استقامتی را بر بیان ژن سایتوکاین های ضد التهابی در افراد میانسال کم تحرک مورد بررسی قرار دادند نتایج تحقیق نشان داد که بیان ژن‌های تغییر معناداری نداشته است که با یافته‌های ما همسو است [۲۷]. در تحقیق دیگر Natelson و همکاران نشان دادند که پس از یک وهله فعالیت بدنی وامانده‌ساز در مردان سالم میزان بیان ژن اینترلوکین ۱۰ تغیر نکرده است. این محققین بیان کردند که اینترلوکین ۱۰ از طریق تنظیم بیان ژن سلول‌های T و fox3 و همچنین فعال کردن سلول‌های TH17 از طریق سلول‌های +CD4 در سیستم ایمنی نقش مهمی را ایفا می‌کند. اینترلوکین ۱۰ بسیاری از فرآیندهای متابولیکی را از طریق فعال کردن AMPK و PI 3 –AKT رهبری می‌کند. آبشار سیگنالی اینترلوکین ۱۰ در داخل سلول پس از اتصال آنتی ژن به گیرنده مشابه به آبشار داخل سلولی لپتین است که به فعال شدن مسیر JAK-STAT آغاز می‌شود. فسفوریله شدن JAK موجب فعال شدن SH2 می‌گردد که به‌دنبال آن دامنه‌ای از سیگنال‌ها تحریک می‌شوند. SH2 حاوی پروتئینی به نام تیروزین فسفات است که این پروتئین منجر به فعال شدن سیگنالینگ RAS/ERK1/2 خواهد شد که با فعال شدن RAS/ERK1/2 بیان TH1 کاهش می‌یابد و با کاهش TH1 تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی کاهش یا متوقف می‌گردد. از طرفی به‌نظر می‌رسد این سایتوکین ضد التهابی از فعال شدن لنفوسیت‌ها و مونوسیت‌های مشتق شده از فاگوسیت‌ها جلوگیری می‌کند ولی به‌دنبال فعالیت ورزشی و افزایش غلظت لنفوسیت‌ها تمام زیر رده‌های لنفوسیتی به خون فراخوانی می‌شوند. بنابراین به‌دنبال فعالیت ورزشی تعداد سلول های +CD4، T، +CD8، CD19، B، CD16، NK، CD56 افزایش می‌یابند و افزایش این سلول‌ها با تنظیم فیدبک منفی تولید سایتوکین‌های ضد التهابی را مهار می‌کند [۲۸]. در حمایت از این یافته‌ها Buford و همکاران نشان دادند که پس از یک جلسه فعالیت مقاومتی بیان ژن اینترلوکین ۱۰ تغییری نکرده است و دلایل این عدم تغییر به شدت و حجم تمرین نسبت داده اند و بیان کرده‌اند که شدت و حجم فعالیت مقاومتی به اندازه ای نبوده است که بتواند محرکی برای بیان این سایتوکاین باشد [۲۹]. از دلایل عدم بیان شدن اینترلوکین ۱۰ را می‌توان به عدم تقارن بین بیان ژن و پروتئین، نیمه عمر پایین این سایتوکین، غلظت پایین آن در بافت لکوسیت، ملاحظات تکنیکی و پوشیده ماندن فعالیت بیولوژیکی آن توسط مهار کننده‌های داخلی، حامل

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-23]

های پروتئین یا گیرنده‌های محلول که می‌توانند بر نتایج اثر گذار باشند، نسبت داد [۳۰-۳۲]. از محدودیت‌های این تحقیق می توان به عواملی مانند جنس آزمودنی‌ها، مدت زمان اعمال پروتکل و عدم اندازه‌گیری هم‌زمان پروتئین‌ها اشاره کرد هر چند اندازه‌گیری آثار مزمن این نوع تمرینات و مقایسه آن در هر دو جنس ضروری به‌نظر می‌رسد. در مجموع نتایج حاصل از تحقیق حاضر در راستای با یافته‌های علمی قبلی بوده و تمایل به کاهش بیان ژن‌های فاکتورهای پیش اتهابی با توجه به‌شدت و مدت تمرین هم‌زمان خصوصاً در زنان دیابتی نوع دو از مهم‌ترین یافته های این تحقیق است و این برنامه‌ی تمرینی می‌تواند جهت تعدیل و مدیریت سازوکارهای مرتبط با فرآیندهای شروع التهاب در بیماران دیابتی مورد توجه قرار گیرد.

نتاج حاصل از پژوهش حاضر بیانگر آن است که تمرین هم‌زمان موجب تعدیل بیان فاکتورهای پیش التهابی در زنان دیابتی می شود اما تغییری در عوامل ضدالتهابی ایجاد نکرده است. به‌نظر می‌رسد این نوع تمرینات هم‌زمان حاد بیشتر بر کاهش بیان عوامل پیش التهابی اثر دارند تا عوامل ضد التهابی.

سپاسگزاری

از کارکنان محترم پژوهشکده‌ی پزشکی استان کرمانشاه که در مراحل انجام کار کمک شایان توجه‌ای کردند و همچنین کارکنان مرکز دیابت استان کرمانشاه که بدون چشم داشتی ما را در انجام این پروژه یاری دادند تشکر و قدردانی می‌نماییم.

مآخذ

1. Stienstra R, Joosten LA, Koenen T, van Tits B, van Diepen JA, van den Berg SA, et al. The inflammasome-mediated caspase-1 activation controls adipocyte differentiation and insulin sensitivity. *Cell metabolism* 2010;12(6):593-605.
2. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010;33(12):e147-e67.
3. Kralisch S, Weise S, Sommer G, Lipfert J, Lossner U, Bluher M, et al. Interleukin-1beta induces the novel adipokine chemerin in adipocytes in vitro. *Regulatory peptides* 2009;154(1-3):102-6.
4. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Ehses JA, Donath MY, Mandrup-Poulsen T. Sustained Effects of Interleukin-1 Receptor Antagonist Treatment in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(9):1663.
5. Luotola K, Pietilä A, Zeller T, Moilanen L, Kähönen M, Nieminen MS, et al. Associations between interleukin-1 (IL-1) gene variations or IL-1 receptor antagonist levels and the development of type 2 diabetes. *Journal of Internal Medicine* 2011;269(3):322-32.
6. Kivela R, Silvennoinen M, Lehti M, Kainulainen H, Vihko V. Effects of acute exercise, exercise training, and diabetes on the expression of lymphangiogenic growth factors and lymphatic vessels in skeletal muscle. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2007;293(4):H2573-9.
7. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annual review of physiology*. 2010;72:219-46.
8. Chacko E. A time for exercise: the exercise window. *Journal of Applied Physiology* 2017;122: 206 –209,
9. Frosig C, Richter EA. Improved insulin sensitivity after exercise: focus on insulin signaling. *Obesity* (Silver Spring, Md). 2009;17 Suppl 3:S15-20.
10. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2007;147(6):357-69.
11. Naufahu J, Elliott B, Markiv A, Dunning-Foreman P, McGrady M, Howard D, et al. High-Intensity Exercise Decreases IP6K1 Muscle Content and Improves Insulin Sensitivity (SI 2 *) in Glucose-Intolerant Individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2018, 103(4):1479–1490.
12. Frostegård J. Immune mechanisms in atherosclerosis, especially in diabetes type 2. Front Endocrinol (Lausanne). 2013;4:162-.
13. Kowluru RA, Odenbach S. Role of interleukin-1beta in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *The British journal of ophthalmology* 2004;88(10):1343-7.
14. Bijeh N, Abbasian S. The effect of intensity of aerobic training and change in dietary pattern on interleukine-18 and insulin resistance indexes in inactive obese subjects. *Arak medical university journal (AMUJ)* 2013;16(7 (76)):2-10.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-23]

15. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md: 1985)* 2005;98(4):1154-62.
16. 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 (Bethesda, Md: 1985)* 2007;103(5):1744-51.
17. Teixeira-Lemos E, Nunes S, Teixeira F, Reis F. Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Cardiovascular Diabetology* 2011;10(1):12.
18. Gomes RJ, Leme JA, de Moura LP, de Araujo MB, Rogatto GP, de Moura RF, et al. Growth factors and glucose homeostasis in diabetic rats: effects of exercise training. *Cell biochemistry and function* 2009;27(4):199-204.
19. Phillips MD, Mitchell JB, Currie-Elolf LM, Yellott RC, Hubing KA. Influence of commonly employed resistance exercise protocols on circulating IL-6 and indices of insulin sensitivity. *Journal of strength and conditioning research* 2010;24(4):1091-101.
20. Peake JM, Nosaka K, Muthalib M, Suzuki K. Systemic inflammatory responses to maximal versus submaximal lengthening contractions of the elbow flexors. *Exercise immunology review* 2006;12:72-85.
21. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exercise immunology review* 2006;12:6-33.
22. Monazzami Amirabbas RH, Ghrakhanlou Reza, Yari Kheyrollah, Rahimi Zohreh. Modulation of oxidative and glycolytic skeletal muscle fibers Na+/H+ exchanger1 (NHE1) and Na+/HCO3- co-transporter1 (NBC1) genes and proteins expression in type 2 diabetic rat (Streptozotocin + high fat diet) following long term endurance training. *Cellular and Molecular Biology* 2017;63(5):11-8.
23. Bassuk SS, Manson JE. Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Journal of Applied Physiology* 2005;99(3):1193-204.
24. 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.
25. Connolly P, Caiozzo V, Zaldivar F, Nemet D, Larson J, Hung S-P, et al. Effects of exercise on gene expression in human peripheral blood mononuclear cells. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md: 1985)* 2004;97:1461-9.
26. Hopps E, Canino B, Caimi G. Effects of exercise on inflammation markers in type 2 diabetic subjects. *Acta diabetologia* 2011;48:183-9.
27. Donges CE, Duffield R, Smith GC, Short MJ, Edge JA. Cytokine mRNA expression responses to resistance, aerobic, and concurrent exercise in sedentary middle-aged men. *Appl Physiol Nutr Metab* 2014;39(2):130-7.
28. Spinsanti G, Zannolli R, Panti C, et al. Quantitative Real-Time PCR detection of TRPV1-4 gene expression in human leukocytes from healthy and hyposensitive subjects. *Mol Pain* 2008;4:51.
29. Buford TW, Cooke MB, Shelmadine BD, Hudson GM, Redd L, Willoughby DS. Effects of eccentric treadmill exercise on inflammatory gene expression in human skeletal muscle. Applied physiology, nutrition, and metabolism . *Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme 2009;34(4):745-53.*
30. *Santiago M, Neto AL*, Gonçalves LL, Pereira B, Leite G, Richard D, Texeira C, et al. Effects of Resistance Training on Immunoinflammatory Response, TNF-Alpha Gene Expression, and Body Composition in Elderly Women. *Journal of Aging Research* 2018; 1-11.
31. Peiró C, Lorenzo Ó, Carraro R, Sánchez-Ferrer CF. IL-1β Inhibition in Cardiovascular Complications Associated to Diabetes Mellitus. *Front Pharmacol* 2017;8:363-.
32. Zhao G, Dharmadhikari G, Maedler K, Meyer-Hermann M. Possible Role of Interleukin-1β in Type 2 Diabetes Onset and Implications for Anti-inflammatory Therapy Strategies. *PLOS Computational Biology* 2014;10(8):e1003798.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-23]

MODULATION OF INTERLEUKIN-1B (IL-1B), TUMOR NECROSIS FACTOR–A (TNF-A) AND INTERLEUKIN-10 (IL-10) GENES EXPRESSION FOLLOWING CONCURRENT TRAINING IN WOMEN WITH TYPE2 DIABETES

Zoherh Fatolahian[1], Amirabbas Monazzami[1*], Vahid Tadibi[1], Ali Mostafaei[2]

1. *Department of Sport Physiology ,Faculty of Sport Science,Razi University, Kermanshah, Iran*
2. *Medical Biology Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran*

ABSTRACT

Background: The purpose of this study was to investigate the effect of concurrent training on pre-inflammatory (IL-1β, TNF-α) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines gene expression in women with type2 diabetes.

Methods: 18-patients (age30-38, >130 glycemic index) were selected, randomly, and divided into control (n=6) the concurrent training(diabetes, n=6) and the concurrent training (healthy, n=6) groups. The concurrent training protocol consisted of 3 sessions resistance training per week, 8sets with 80% one maximum repetition($3\frac{80}{8}$) and the endurance training preformed with 30- minutes running (3sets×10 minutes) on a treadmill with 70-80 maximum heart rate(70-80 MHR), immediately. The leukocyte's IL-1β, TNF-α and IL-10 genes expression determined by the Real time-PCR technique. The quantitative expression of the cytokines gene was calculated using the $2^{-\Delta\Delta\ CT}$ method. The between- groups differences in variables were determined by independent t-test (permutation test) through REST software and independent one-way ANOVA.

Results: The results showed that IL-1β, TNF-α mRNA genes expression reduced significantly after the concurrent training in both the training groups in comparison to the control group ($P<0.05$). In addition, the results also showed that IL-10 mRNA gene expression was not expressed in leukocytes after the concurrent training in both training groups in comparison to the control group ($P>0.05$).

Conclusion: In conclusion, the results suggest that the concurrent training modulate IL-1β and TNF-α mRNA genes expression significantly in diabetic women but could not change IL-10 genes expression. This type of exercise training seems to be more effective in reducing the expression of pro-inflammatory cytokines than in enhancing anti-inflammatory cytokines.

Keywords: Type2 Diabetes; Concurrent Training; IL-1β; TNF-α; IL-10

* Kermanshah, Bagh Abrisham, Razi University, Faculty Sports Sciences. postal code:6714414971, Phone :08334273272, fax:08334274585,E mail: monazzami.amirabbas@gmail.com

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-23]