دریافت: ۹۰/۰۶/۱۲ پذیرش: ۹۱/۰۲/۲۴ ص ص: ۱۰۰-۸۷

تاثیر ۳ برنامه‌ی تمرین مقاومتی بر غلظت سرمی واسپین، hs-CRP و TNF-α موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزتوسین

دکتر علی‌رضا صفرزاده[۱]، دکتر رضا قراخانلو[۲]، دکتر مهدی هدایتی[۳]، دکتر الهه طالبی گرکانی[۴]

چکیده

زمینه و هدف: واسپین آدیپوکین جدیدی است که ممکن است نقش ضدالتهابی داشته و بر حساسیت انسولینی تاثیرگذار باشد. اطلاعات اندکی در مورد تاثیر تمرین ورزشی بر غلظت سرمی واسپین وجود دارد. هدف از انجام این پژوهش، بررسی تاثیر ۳ برنامه‌ی تمرین مقاومتی بر سطوح سرمی واسپین و برخی شاخص‌های التهابی در موش‌های صحرایی دیابتی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: ۴۰ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار با میانگین وزن ۱۹ ± ۲۸۸ گرم به طور تصادفی به ۵ گروه تقسیم شدند: کنترل غیردیابتی، کنترل دیابتی، تمرین دیابتی با بار ۵۰٪ وزن بدن، تمرین دیابتی با بار ۱۰۰٪ وزن بدن و تمرین دیابتی با بار فزاینده. جهت القای دیابت از یک بار تزریق درون صفاقی محلول استرپتوزتوسین (۵۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) استفاده شد. گروه‌های تمرینی با استفاده از نردبان (۳ روز در هفته، برای ۴ هفته) برنامه‌ی تمرینی‌شان را انجام دادند. وزن بدن، غلظت سرمی گلوکز، انسولین، واسپین، پروتئین واکنشی C (CRP) و عامل نکروز توموری-آلفا (TNF-α) اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: ۴ هفته تمرین مقاومتی موجب افزایش سطوح سرمی واسپین شد که این افزایش تنها در گروه تمرین با بار۵۰٪ وزن بدن نسبت به گروه کنترل دیابتی معنی‌دار بود. غلظت TNF-α در گروه تمرین با بار فزاینده نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش معنی-داری داشت. سطوح سرمی CRP در گروه‌های تمرینی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی به طور معنی‌داری پایین‌تر بود.

نتیجه‌گیری: این پژوهش نشان داد تمرین مقاومتی با شدت و حجم مناسب می‌تواند سطوح سرمی واسپین و برخی از شاخص‌های التهابی از جمله TNF-α و CRP را تعدیل نماید؛ در نتیجه ممکن است استراتژی مناسب و کارآمدی در جلوگیری از برخی عوارض ناشی از دیابت باشد. هرچند به منظور روشن نمودن ساز و کار تغییرات و عملکردهای واسپین در پاسخ به فعالیت ورزشی مطالعات بیشتری لازم است.

واژه های کلیدی: موش‌های صحرایی دیابتی، تمرین مقاومتی، واسپین، شاخص‌های التهابی.

۱ استادیار دانشگاه مازندران

۲ دانشیار دانشگاه تربیت مدرس

۳ مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴ استادیار دانشگاه مازندران

Effects of 3 Resistance Training Programs on Serum Vaspin, hs-CRP and TNF-α Concentrations in the Streptozotocin-induced Diabetic Rats

Safarzade .A (Ph.D)

Gharakhanlou R (Ph.D)

Hedayati M (Ph.D)

Talebi-Garakani E (Ph.D)

Abstract

Backgrand&Purpose: Vaspin is a novel adipokine that may exert an anti-inflammatory role, and has potentialinsulin-sensitizing properties. However, there is limited information available regarding the effect of exercise training on serum vaspin concentration.The purpose of this study was to investigate the effects of 3 resistance training programs on serum vaspin levels and some inflammatory markers in diabetic rats.

Materials&Methods: Forty male Wister rats (288 ± 19 g) were randomly divided into five groups: non-diabetic control, diabetic control, diabetic trained with 50% body mass (BM), diabetic trained with 100% BM, and diabetic trained with progressive load. Diabetes was induced by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) at a dose of 55 mg/kg.The exercise groups were subjected to their resistance training program with the use of a ladder (3 days/wk, for 4 wk). Body weight, serum Vaspin, Insulin, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor (TNF)-α,and fasting glucose were measured.

Results: Four weeks resistance training increased serum vaspin levels, however it was significant only in diabetic trained rats with 50% BM.TNF-α concentration significantly decreased in diabetic trained rats with progressive load. Serum CRP levels in all trained groups were significantly lower compared with diabetic control group.

Conclusion: This study indicated that resistance training with suitable volume and intensity couldimprove serum vaspin and some of inflammatory markers including TNF-α and CRP levels; hence this type of exercise may be an efficient strategy to protect against some diabetic complications.However, to determine the underlying mechanisms of vaspin alterations and functions in response to exercise, further research is required.

Keywords: diabetic rats, resistance training, vaspin, inflammatory markers.

مقدمه

دیابت نوع۱ اختلال متابولیکی مزمنی است که با کمبود نسبی یا نبود انسولین درگردش خون شناخته می‌شود و با سطوح بالا و مزمن گلوکز و مواد گلیکوزیله در خون و افزایش خطر بیماری قلبی عروقی همراه است (۱). التهاب مزمن خفیف سیستمی[1] از ویژگی‌های بارز دیابت ملیتوس به شمار می‌آید (۲). مشخص شده است که میانجی‌های التهابی نظیر سایتوکین‌ها و CRP در بیماران دیابتی افزایش یافته و با توسعه و پیشرفت مشکلات قلبی عروقی همراه می‌باشند (۲). سایتوکین-هایی مانند TNF-α و IL-6 با تاثیر بر مراحل مختلف مسیرهای سیگنالینگ انسولین می‌توانند حساسیت انسولینی را تغییر دهند (۳).

واسپین (سرپین مشتق از بافت چربی احشایی)[2]، آدیپوکین جدیدی است که از بافت چربی احشایی موش‌های صحرایی OLETF[3]، جداسازی و شناسایی شده است (۴). زمانی که موش‌های صحرایی OLETF در اوج چاقی، افزایش وزن و مقاومت انسولینی بودند غلظت سرمی واسپین در آن‌ها افزایش داشت، در حالی که با وخیم‌تر شدن دیابت از غلظت آن کاسته شد (۴). تزریق واسپین به موش‌های چاق‌شده در اثر تغذیه با غذای پرچرب و پرساکارز موجب بهبود تحمل گلوکز و افزایش حساسیت انسولینی گردید که با مهار بیان آدیپوکین‌های پیش‌التهابی نظیر لپتین، رسیستین[4] و TNF-α و افزایش بیان آدیپونکتین و GLUT4 در بافت چربی سفید همراه بود. این مطلب نشان می‌دهد ممکن است واسپین نقشی ضدالتهابی داشته باشد (۴). همچنین این فرض توسط وادا[5] مطرح شد که ممکن است واسپین فرآیندهای التهابی را به وسیله‌ی کاهش آدیپوکاین-های التهابی و سایتوکین‌های مشتق از سلول‌های عروقی مهار نماید که در نتیجه در بهبود مقاومت انسولینی و آترواسکلروز اثربخش خواهد بود (۵). به تازگی نشان داده شد که واسپین از آپوپتوز ناشی از اسید چرب آزاد (FFA) در سلول‌های اندوتلیالی عروق جلوگیری نموده، در نتیجه می-تواند اثرات مثبتی در تصلب شرایین[6] داشته باشد (۶).

---

1 Low-grade systemic chronic inflammation
2 Vaspin (visceral adipose tissue-derived serpin)
3 Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty
4 Resistin
5 Wada
6 Atherosclerosis

اثرات تعدیل‌کننده‌ی فعالیت بدنی منظم و به ویژه تمرین مقاومتی بر سیستم ایمنی ممکن است نتایج مثبتی بر سیستم ایمنی ذاتی داشته و از این‌رو ممکن است علاوه بر بهبود قدرت و توانایی-های عملکردی در بیماران دیابتی منافع دیگری نیز به همراه داشته باشد (۷). چنین تاثیری به فعالیت انقباضی عضله اسکلتی از طریق تولید IL-6 نسبت داده می‌شود. IL-6 سایتوکینی است که اثرات مهاری بر بسیاری از سایتوکین‌های پیش‌التهابی نظیر TNF-α دارد (۸). فعالیت بدنی اختیاری موش‌های صحرایی OLETF روی چرخ گردان موجب افزایش غلظت سرمی واسپین شد که با نتایج مشاهده شده در گروه‌های درمان شده با پیوگلیتازون[1] و انسولین مشابه بود (۴). در پژوهش-های انجام شده با نمونه‌های انسانی غلظت پایین‌تر واسپین در افراد با سطوح بالای آمادگی جسمانی گزارش شد (۱۰، ۹).

تمرینات مقاومتی با تاثیر بر افزایش مصرف گلوکز و هیپرتروفی ناشی از انقباض‌های عضلانی موجب شده تا برای معالجه و کنترل تعدادی از بیماری‌ها ابزاری درمانی دانسته شود. همچنین نشان داده شده است این نوع تمرین برای افراد سالمند و چاق موثر و ایمن می‌باشد (۱۲ ،۱۱). تمرینات مقاومتی مناسب، همانند تمرینات هوازی، موجب افزایش حساسیت انسولینی، افزایش هزینه‌کرد انرژی و بهبود کیفیت زندگی می‌شود. همچنین تمرینات مقاومتی در دراز مدت می‌تواند سطوح پایه سایتوکین‌ها را کاهش دهد (۱۳). با این وجود تا به امروز تنها در یک تحقیق تاثیر یک وهله تمرین مقاومتی دایره‌ای بر سطوح سرمی واسپین در آزمودنی‌های سالم گزارش شده است (۱۴). در خصوص تمرینات مقاومتی به ویژه برای گروه‌های خاصی نظیر دیابتی‌ها که در معرض خطر بالایی می‌باشند، شدت، حجم، ماهیت تمرین و زمان بازیافت از موارد بسیار حساس و مهم می‌باشند، لیکن اطلاعات کمی در این زمینه وجود دارد. شدت تمرین مقاومتی و پروتکل تمرینی خاص ممکن است با پاسخ منحصر به فرد سایتوکین‌ها و درنتیجه سازگاری‌های متفاوت به فعالیت ورزشی همراه باشد (۱۳). به همین لحاظ شناخت تمرین مناسب برای این گروه‌ها از اهمیت فراوانی برخوردار است.

مطالعات بسیار اندکی به بررسی تاثیر تمرینات مقاومتی بر غلظت سایتوکین‌ها در آزمودنی‌های دیابتی پرداخته‌اند. با توجه به اهمیت انقباض عضلانی در تولید و ترشح سایتوکین‌ها و میانجی‌های التهابی و ظرفیت بالقوه تمرین مقاومتی در افزایش قدرت و توده‌ی عضلانی، هدف این پژوهش

1 Pioglitazone

بررسی اثرات ۳ برنامه‌ی تمرین مقاومتی بر غلظت سرمی واسپین و برخی شاخص‌های التهابی در موش‌های صحرایی دیابتی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش ۴۰ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار (۱۲ هفته‌ای و با میانگین وزن ۱۹ ± ۲۸۸ گرم) استفاده شد. این حیوانات از انستیتو پاستور ایران خریداری و در قفس‌های پلی‌کربنات و در شرایط کنترل شده در محیطی با میانگین دمای ۲±۲۲درجه‌ی سانتی‌گراد وچرخه‌ی روشنایی/ تاریکی۱۲:۱۲ساعت با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه‌ی موش‌های آزمایشگاهی نگهداری شدند. حیوانات پس از یک هفته آشناسازی با محیط آزمایشگاه به طور تصادفی به ۵ گروه تقسیم شدند: (۱) کنترل غیردیابتی، (۲) کنترل دیابتی، (۳) تمرین دیابتی با بار ۵۰٪ وزن بدن، (۴) تمرین دیابتی با بار ۱۰۰٪ وزن بدن و (۵) تمرین دیابتی با بار فزاینده.

القای دیابت با یک بار تزریق درون صفاقی محلول استروپتوزوتوسین[1](STZ) حل شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار و به میزان ۵۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن انجام شد. به حیوانات غیردیابتی نیز معادل حجمی بافر سیترات تزریق شد (۱۵). پنج روز پس از تزریق، غلظت گلوکز خون با استفاده از نمونه‌های خونی جمع آوری شده از دم حیوانات و روش آنزیمی گلوکز اکسیداز اندازه‌گیری شد. ملاک دیابتی بودن، غلظت گلوکز خون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود.

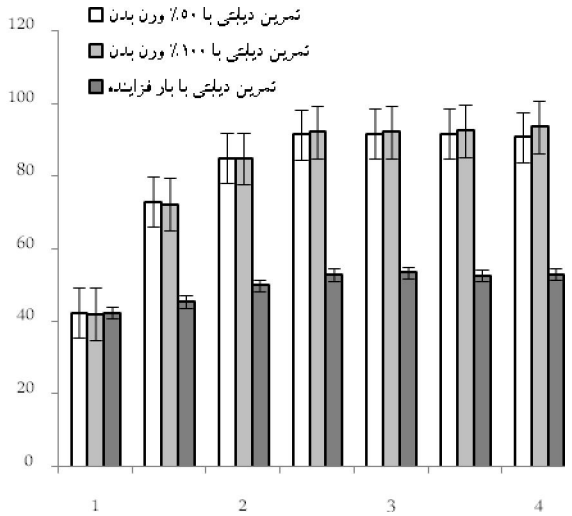
تمرین مقاومتی شامل بالا رفتن از نردبانی ۱ متری بود که با آویزان کردن وزنه به دم موش‌ها انجام می‌شد. نردبان مورد استفاده ۲۶ پله داشت و در زاویه ۸۰ درجه قرار داده می‌شد (شکل ۱). شروع تمرین مقاومتی ۷ روز پس از تزریق بود. برای تعیین وزنه‌ی مناسب هر ۴ روز یک بار وزن موش-ها اندازه‌گیری می‌شد. پیش از شروع تمرینات، بالارفتن از نردبان به حیوانات آموزش داده شد. به منظور تحریک جهت انجام تمرینات تنها از لمس کردن و مالیدن دم استفاده شد. جهت به حداقل رساندن آسیب ساختاری تارهای عضلانی و پاسخ‌های التهابی ناشی از فعالیت انقباضی برون‌گرا یا فشار بیش از حد، الگویی از تمرین مقاومتی بر پایه انقباض‌های درون‌گرا استفاده شد. در تمامی گروه‌های تمرینی بار اولیه معادل با ۳۰٪ وزن بدنی موش‌های صحرایی بود. در دو گروه تمرین با

1 Streptozotocin

بار۵۰٪ و ۱۰۰٪ وزن بدن، طی دو هفته اول به تدریج به مقدار بار، تعداد تکرارها و ست‌ها اضافه شد تا به میزان مورد نظر برای هر گروه برسد. از ابتدای هفته سوم تا پایان برنامه‌ی تمرین، گروه با بار ۵۰٪ وزن بدن، ۴ ست و ۶ تکرار در هر ست با بار معادل ۵۰٪ وزن بدن و گروه با بار ۱۰۰٪ وزن بدن، ۳ ست با ۶ تکرار در هر ست با بار معادل ۱۰۰٪ وزن بدن را انجام دادند. فاصله استراحت بین تکرارها ۱ دقیقه و بین ست‌ها ۳ دقیقه بود. بار یا مقاومت اعمال شده (وزنه‌ی آویزان شده به دم به علاوه‌ی وزن بدنی موش) و تعداد تکرارها به گونه‌ای تنظیم شد که این دو گروه در کل دوره‌ی ۴ هفته‌ای تمرین، حجم کار انجام شده برابری داشته باشند (نمودار ۱). برنامه‌ی تمرین در گروه سوم تمرینی به گونه متفاوتی بود. با این حال متوسط شدت کار انجام شده معادل با گروه با بار ۱۰۰٪ وزن بدن در نظر گرفته شد. برنامه‌ی اصلی این گروه شامل ۱۰ تکرار با فواصل استراحتی ۲ دقیقه‌ای بود که با بار معادل ۵۰٪ وزن بدن شروع و در هر یک از تکرارهای بعدی ۳۰ گرم به وزنه‌ی قبلی اضافه می‌شد (۱۶). تمرینات ۳ روز در هفته و یک روز در میان انجام شد. به منظور انجام مراحل گرم کردن و سرد کردن، موش‌های صحرایی ۲ بار بالا رفتن از نردبان (بدون وزنه) را پیش و پس از هر جلسه‌ی تمرین انجام دادند. مقدار کار انجام شده (حجم تمرین) براساس مقدار جرم جابجا شده توسط حیوان (جرم بدن به علاوه‌ی جرم وزنه‌ی آویزان شده به دم) ضرب در شتاب ثقل زمین و مسافت جابجایی آن محاسبه گردید (نمودار ۱).

شکل ۱. نردبان مورد استفاده در تحقیق و نحوه‌ی انجام تمرین مقاومتی در موش‌های صحرایی

با هدف ازبین بردن اثر حاد تمرین، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین، نمونه‌گیری انجام شد. موش‌ها با تزریق درون‌صفاقی ترکیبی از کتامین (۷۰mg/kg) و زایلازین (۳-۵mg/kg) بیهوش شدند. نمونه‌های خون از ورید اجوف فوقانی گرفته و در لوله‌های فالکون جمع‌آوری شد. نمونه-های جمع‌آوری شده با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه دردمای ۴ درجه سانتی-گراد سانتریفیوژ گردید و سرم آن جداسازی و جهت مراحل بعدی تحقیق به فریزر با دمای منفی ۷۰ درجه‌ی سانتی‌گراد انتقال یافت.



نمودار ۱. مقدار کل کار انجام شده (بر حسب ژول) برای هر روز تمرین طی ۴ هفته. بارکاری (حجم تمرین) برای دو گروه تمرین با بار ۵۰ و ۱۰۰٪ وزن بدن در تمامی طول دوره‌ی تمرین تقریباً برابر و در گروه تمرین با بار فزاینده به مراتب از دو گروه دیگر کم‌تر بود. شدت نسبی تمرین در گروه تمرین با بار فزاینده تقریباً معادل با گروه تمرین با بار ۱۰۰٪ وزن بدن در نظر گرفته شد. وزن بدن موش‌ها ۲ بار در هفته اندازه‌گیری شد.

غلظت سرمی انسولین، واسپین، hs-CRP و TNF-α به روش الایزا و با استفاده از کیت‌های مخصوص موش‌های صحرایی (به ترتیب واسپین و hs-CRP از شرکت Cusabio Biothech, Wuhan, China، انسولین از Mercodia AB, Uppsala, Sweden و TNF-α از شرکت Diaclone, Besancon, France) اندازه‌گیری شد. گلوکز با روش آنزیمی- رنگ‌سنجی با فن‌آوری گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز (شرکت پارس آزمون، ایران) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات

آزمون و حساسیت اندازه‌گیری به ترتیب برای انسولین ۶/۵٪ و ۰/۰۷ میکروگرم بر لیتر؛ واسپین، ۷/۷٪ و ۷/۸ پیکوگرم بر میلی‌لیتر؛ hs-CRP، ۶/۸٪ و ۰/۰۴ نانوگرم بر میلی‌لیتر؛ TNF-α، ۴/۶٪ و ۲۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و برای گلوکز ۲/۳٪ و ۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. پس از تایید توزیع نرمال داده‌ها با استفاده ازآزمون کولموگروف- اسمیرنوف، برای تجزیه و تحلیل آماری و مقایسه‌ی اختلاف بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی LSD استفاده شد. همچنین برای تعیین ارتباط واسپین با سایر متغیرهای اندازه‌گیری شده از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. تمامی داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده‌اند. محاسبه‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۶ انجام شد و سطح معنی‌داری آزمون‌ها P< ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

همه موش‌های صحرایی در گروه‌های مختلف تمرینی توانستند ۴ هفته تمرین مقاومتی را انجام دهند. تغییرات وزن در جدول ۱ ارائه شده است. در شروع پژوهش تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها وجود نداشت. پنج روز پس از تزریق محلول STZ، کاهش معنی‌داری در وزن موش‌های دیابتی مشاهده شد. در پایان برنامه‌های تمرینی میانگین تغییر (کاهش) وزن در گروه‌های تمرینی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی کم‌تر ولی تنها در گروه تمرین با بار فزاینده معنادار بود.

جدول۱. وزن اولیه و تغییرات وزن موش‌های صحرایی

	کنترل غیردیابتی	کنترل دیابتی	تمرین دیابتی با بار ۵۰٪ وزن بدن	تمرین دیابتی با بار ۱۰۰٪ وزن بدن	تمرین دیابتی با بار فزاینده
وزن اولیه (گرم)	۲۹۲ ± ۱۸	۲۸۷ ± ۱۴	۲۹۰ ± ۲۴	۲۸۵ ± ۲۰	۲۸۸ ± ۲۰
وزن، ۵ روز پس از تزریق STZ	۳۰۲ ± ۲۲	* ۲۶۵ ± ۱۳	* ۲۷۵ ± ۲۶	* ۲۷۰ ± ۱۷	* ۲۶۹ ± ۲۳
وزن پایانی	۳۶۵ ± ۳۰	* ۲۴۸ ± ۱۵	* ۲۶۵ ± ۳۰	* ۲۶۴ ± ۲۴	* ۲۶۶ ± ۳۱
تغییر وزن	۶۳ ± ۲۰	* -۱۸ ± ۵	* -۹ ± ۱۶	* -۶ ± ۱۱	†* -۳ ± ۱۷

نتایج به صورت میانگین± انحراف استاندارد بیان شده‌اند. تغییر وزن= وزن پایانی- وزن پس از القای دیابت. * تفاوت آماری در مقایسه با گروه کنترل غیردیابتی (P<۰/۰۵). † تفاوت آماری در مقایسه با گروه کنترل دیابتی (P< ۰/۰۵).

پس از ۴ هفته تمرین مقاومتی تغییر معنی‌داری در غلظت سرمی گلوکز مشاهده نشد (جدول ۲). غلظت سرمی انسولین در گروه‌های دیابتی به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل غیردیابتی

پایین‌تر بود و تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های تمرینی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی مشاهده نشد (جدول ۲). غلظت سرمی واسپین در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل غیردیابتی پایین‌تر ولی از نظر آماری معنی‌دار نبود. در گروه‌های تمرینی سطوح بالاتر واسپین در مقایسه با گروه کنترل دیابتی مشاهده شد که تنها در گروه تمرین با بار ۵۰٪ وزن بدن از نظر آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۳۰). با این وجود نسبت به گروه کنترل غیردیابتی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۲).

جدول ۲. غلظت متغیرهای بیوشیمیایی اندازه‌گیری شده در گروه‌های مختلف

	کنترل غیردیابتی	کنترل دیابتی	تمرین دیابتی با بار ۵۰٪ وزن بدن	تمرین دیابتی با بار ۱۰۰٪ وزن بدن	تمرین دیابتی با بار فزاینده
گلوکز (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۲۶/۱ ± ۵/۸	* ۴۷۵/۹ ± ۵۵/۴	* ۴۹۸/۲ ± ۴۰/۴	* ۴۸۲/۲ ± ۳۳/۴	* ۴۹۶/۱ ± ۳۷/۱
انسولین (میکروگرم بر لیتر)	۰/۵۴ ± ۰/۲۷	* ۰/۲۰ ± ۰/۰۹	* ۰/۲۰ ± ۰/۱۰	* ۰/۱۶ ± ۰/۰۶	* ۰/۱۷ ± ۰/۰۹
واسپین (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	۳۶۷/۱±۱۹۶/۷	۳۳۴/۱ ± ۱۵۱/۶	† ۵۰۲/۱ ± ۱۲۹/۶	۴۵۹/۳ ± ۱۰۲/۷	۴۱۴/۳ ± ۱۴۴/۵
CRP (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	۴۰۹/۱±۶۴/۹	* ۶۰۱/۰±۱۷۶/۱	† ۴۲۳/۳ ± ۱۰۷/۱	† ۴۷۷/۱±۱۰۲/۴	† ۴۲۲/۸±۱۰۹/۰
TNF-α (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	۲۴/۸ ± ۱/۱	* ۲۷/۵ ± ۱/۹	* ۲۷/۴ ± ۲/۱	* ۲۸/۷ ± ۱/۳	§ † ۲۵/۲ ± ۱/۶

نتایج به صورت میانگین ± انحراف استاندارد بیان شده‌اند. * تفاوت آماری در مقایسه با گروه کنترل غیردیابتی. † تفاوت آماری در مقایسه با گروه کنترل دیابتی. § تفاوت آماری در مقایسه با گروه‌های تمرین با بار ۵۰ و ۱۰۰٪ وزن بدن. (P < ۰/۰۵).

غلظت بالاتر TNF-α در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل غیردیابتی مشاهده شد (P=۰/۰۰۲). در گروه تمرین با بار فزاینده کاهش معنی‌دار غلظت سرمی TNF-α در مقایسه با گروه کنترل دیابتی (P=۰/۰۰۷) و دو گروه تمرینی دیگر (P< ۰/۰۵) وجود داشت (جدول ۲). چنان‌چه در جدول ۲ آورده شده است غلظت سرمی CRP در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل غیردیابتی به طور معنی‌داری بالاتر بود (P=۰/۰۰۲)، این در حالی است که کاهش معنی‌دار آن در تمامی گروه‌های تمرینی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی مشاهده شد (P< ۰/۰۵). به منظور تعیین همبستگی بین غلظت سرمی واسپین و سایر متغیرهای اندازه‌گیری شده از تحلیل همبستگی پیرسون استفاده شد و ارتباط مثبت و معنی‌داری بین سطوح سرمی واسپین با TNF-α هم در زمانی که تمامی گروه‌ها لحاظ شد (P = ۰/۰۲۷، r =۰/۳۴۹) و هم در گروه‌های دیابتی (P= ۰/۰۱۳، r=۰/۴۳۴) مشاهده شد.

بحث

بالاتر بودن سطوح سرمی واسپین در موش‌های صحرایی تمرین کرده نسبت به گروه کنترل دیابتی از مهم‌ترین یافته‌های تحقیق حاضر می‌باشد. تعداد مطالعاتی که به بررسی تاثیر تمرینات ورزشی بر غلظت سرمی واسپین پرداخته‌اند، بسیار اندک است (۱۴، ۱۰، ۴). نتیجه این تحقیق با مشاهدات هیدا و همکاران (۴) و یان و همکاران (۱۰) هم‌خوانی دارد. هیدا و همکاران[1] بالاترین سطوح سرمی واسپین را در موش‌های صحرایی OLETF در سن ۳۰ هفتگی مشاهده کردند. افزایش سن و کاهش وزن در این موش‌ها با کاهش معنی‌دار سطوح سرمی واسپین همراه بود. با این حال در موش‌هایی که فعالیت ورزشی اختیاری روی چرخ گردان داشتند، مشابه درمان با انسولین یا پیوگلیتازون، سطوح سرمی واسپین به حالت طبیعی رسید (۴). افزایش حساسیت انسولینی بر اثر درمان با واسپین نوترکیب در بافت چربی موش‌های چاق نیز گزارش شد که با کاهش بیان ژن لپتین، رسیستین و TNF-α و افزایش بیان ژن آدیپونکتین و GLUT4 همراه بود (۴). یان و همکاران در مطالعه روی انسان‌ها با شرایط مختلف حساسیت انسولینی نیز افزایش سطوح سرمی واسپین بر اثر ۴ هفته تمرین هوازی را مشاهده نمودند (۱۰). این درحالی است که اوبرباخ و همکاران[2] کاهش سطوح سرمی واسپین را پس از ۴ هفته تمرین ورزشی در مردان سالم گزارش نمودند (۱۴) که با نتایج تحقیق حاضر مغایرت دارد.

در خصوص افزایش واسپین در اثر تمرینات ورزشی چندین ساز و کار احتمالی را می‌توان پیشنهاد نمود. نشان داده شده است واسپین به طور معنی‌داری فسفوریلاسیون Akt را افزایش داده و از اختلال در فسفوریلاسیون Akt توسط لینولئیک اسید در سلول‌های اندوتلیالی تحریک شده با انسولین جلوگیری می‌نماید. همچنین تاثیر حفاظتی واسپین از آپوپتوز ناشی از FFA در سلول‌های اندوتلیالی عروق از طریق تنظیم افزایشی مسیر سیگنالی PI3-Kinase/Akt، گزارش گردید و پیشنهاد شد که واسپین می‌تواند اثرات مثبتی بر آترواسکلروز داشته باشد (۶). در تحقیق دیگری که بر روی سلول‌های عضلانی صاف عروق انجام شد، واسپین با ممانعت از تولید ROS و فعال‌سازی متعاقب NF-κB و PKCθ، بیان ICAM-1 ناشی از تحریک با TNF-α را مهار نمود که حاکی از نقش مهاری واسپین در وضعیت التهابی بر سلول‌های عضلانی صاف عروق است (۱۷). علاوه بر

1 Hida ei al.
2 Oberbach et al

این نشان داده شد که تمرین ورزشی موجب افزایش تاثیر تحریکی TNF-α بر بیان ژن‌های آنتی-آپوپتیک، بدون افزایش در فعالیت کاسپاز-۳[1]، می‌گردد (۱۸). شواهد موجود بیانگر آن است که هایپرگلیسمی منجر به فعال‌سازی NF-κB می‌گردد که می‌توانند آپوپتوز سلول‌های اندوتلیالی را وساطت نماید (۲۰، ۱۹). بنابراین با توجه به شواهد موجود، افزایش سطوح سرمی واسپین ناشی از تمرین مقاومتی در تحقیق حاضر ممکن است ساز و کاری جبرانی یا حفاظتی در برابر آسیب عروق ناشی از بالا بودن غلظت گلوکز خون و التهاب ناشی از القای دیابت باشد.

افزایش استرس اکسایشی در بیماری دیابت به خوبی مشخص گردیده است (۲۱). پیشنهاد شده است که تنظیم افزایشی آنزیم‌های ضداکسایشی در اثر انقباض عضلانی می‌تواند یکی از سازو کار-های بالقوه برای کاهش استرس اکسایشی ناشی از تمرین مقاومتی باشد (۲۲). از طرفی فعالیت ورزشی هوازی در موش‌های دیابتی با کاهش رهایش ROS تولید شده از نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها همراه بوده که موجب کند شدن افزایش پاسخ‌دهی لکوسیت‌ها گردید (۲۳). اگرچه در تحقیق حاضر استرس اکسایشی و فعالیت و غلظت آنزیم‌های ضداکسایشی بررسی نشده است، لیکن این احتمال وجود دارد که تغییرات استرس اکسایشی ناشی از تمرین مقاومتی یکی از ساز و کارهای اثرگذار در افزایش واسپین باشد. در این راستا اوبرباخ و همکاران مشاهده نمودند که ۴ هفته فعالیت ورزشی همراه با مصرف مکمل آنتی‌اکسیدان (ویتامین C و E)، موجب افزایش سطوح سرمی واسپین گردیده است (۱۴).

علاوه بر این، مطالعه حاضر نشان داد که ۴ هفته تمرین مقاومتی موجب کاهش معنی‌دار غلظت CRP در هر سه گروه تمرینی و کاهش غلظت TNF-α در گروه تمرین با بار فزاینده گردید. افزایش غلظت سایتوکین‌ها و CRP در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۲ گزارش شده (۲۵، ۲۴) که این افزایش با توسعه و پیشرفت مشکلات قلبی- عروقی همراه بوده است (۲۷، ۲۶). در مطالعه‌ی حاضر افزایش غلظت TNF-α و CRP در اثر القای دیابت مشاهده شد که هم‌راستا با مطالعات قبلی می‌باشد (۲۳).

به خوبی نشان داده شده که انجام تمرینات ورزشی و کاهش وزن از طریق تعدیل شیوه‌ی زندگی شاخص‌های التهابی مانند CRP و آدیپونکتین را بهبود خواهد داد (۲۸). در مطالعه‌ای که به بررسی تاثیر ۳ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بر شاخص‌های التهابی پرداخته بود، کاهش معنی‌دار

1 Caspase-3

سطوح سرمی CRP و TNF-α در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استروپتوزوتوسین مشاهده شد (۲۳). همچنین انجام یک دوره‌ی طولانی مدت تمرین مقاومتی در زنان چاق با کاهش سطوح پلاسمایی CRP و افزایش توده‌ی عضلانی همراه بوده است (۲۹). بالداسی و همکاران[1] گزارش دادند، در آزمودنی‌هایی که ۱۲ هفته تمرین ترکیبی هوازی و مقاومتی با شدت بالا انجام داده‌اند، در مقایسه با انجام تمرین هوازی به تنهایی، کاهش بیشتری در غلظت CRP، IL-6، IL-1β و TNF-α مشاهده شد و غلظت سایتوکین‌های ضدالتهابی (IL-4 و IL-10) نیز در گروه تمرین ترکیبی افزایش بیشتری داشت (۳۰).

چنین پیشنهاد شده است که تمرینات ورزشی به طور مستقیم با کاهش تولید سایتوکین‌ها در بافت چرب، سلول‌های تک هسته‌ای[2] و عضلانی و به طور غیرمستقیم با افزایش حساسیت انسولینی و بهبود عملکرد اندوتلیالی، موجب کاهش CRP می‌شود (۳۱). با این حال به درستی مشخص نیست که چگونه تمرین مقاومتی موجب کاهش التهاب و CRP می‌شود. تصور بر این است که تاثیر ضدالتهابی تمرین مقاومتی ممکن است به وسیله‌ی تعدیل تولید سایتوکین‌ها از جایگاه‌هایی غیر از بافت چرب، مانند عضله اسکلتی و سلول‌های تک هسته‌ای نیز وساطت گردد (۳۱).

تفاوت معنی‌داری در غلظت سرمی TNF-α بین دو گروه تمرین با بار ۵۰ و ۱۰۰٪ وزن بدن که به لحاظ حجم تمرین مشابه بودند، در این تحقیق مشاهده نشد. این در حالی است که غلظت TNF-α در گروه تمرین با بار فزاینده به طور معنی‌داری در مقایسه با دو گروه تمرینی دیگر پایین‌تر بود. از آن‌جا که حجم تمرین در این گروه پایین‌تر و زمان استراحت بین تکرارها بیشتر از دو گروه دیگر بود، به نظر می‌رسد حجم و زمان استراحت بین تکرارها بر پاسخ TNF-α به تمرین مقاومتی اثر گذار باشد (۱۳). به هر حال ساز و کار روشنی در این خصوص گزارش نشده است و برای روشن شدن آن مطالعات بیشتر ضرورت دارد.

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد، سطوح سرمی واسپین در موش‌های صحرایی دیابتی در اثر تمرین مقاومتی افزایش می‌یابد که ممکن است ساز و کاری جبرانی یا حفاظتی ناشی از بالا بودن گلوکز

1 Balducci et al
2 Mononuclear cells

خون و التهاب ناشی از آن باشد. همچنین تمرین مقاومتی با شدت و حجم مناسب موجب کاهش سطوح شاخص‌های التهابی TNF-α و CRP گردید، لذا با توجه به فواید متعدد تمرین مقاومتی در جلوگیری از کاهش توده‌ی عضلانی و افزایش متابولیسم پایه، این نوع تمرین ممکن است بتواند در مدیریت و کنترل دیابت مفید واقع شود.

منابع

1. Roseline D, Tinneke H, Christophe V L. (2011). Influence of combined aerobic and resistance training on metabolic control, cardiovascular fitness and quality of life in adolescents with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. Clinical Rehabilitation; 25: 349–359.
2. Alexandraki KI, Piperi C, Ziakas PD, Apostolopoulos NV, Makrilakis K, Syriou V, et al. (2008). Cytokine secretion in long-standing diabetes mellitus type 1 and 2: associations with low-grade systemic inflammation. J Clin Immunol; 28(4): 314-21.
3. Hotamisligil GS. (2006) Inflammation and metabolic disorders. Nature; 444(7121): 860-7.
4. Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A, et al. (2005) Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. Proc Natl Acad Sci USA; 102(30): 10610-5.
5. Wada J. (2008). Vaspin: a novel serpin with insulin-sensitizing effects. Expert Opin Investig Drugs; 17(3): 327-33.
6. Jung CH, Lee WJ, Hwang JY, Seol SM, Kim YM, Lee YL, Park JY. (2011) Vaspin protects vascular endothelial cells against free fatty acid-induced apoptosis through a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. Biochem Biophys Res Commun. 23; 413(2): 264-9.
7. Li ZZ, Liu JB, Jiao L, Chen L. (2009). Intensive therapy for diabetes through influence on innate immune system. Med Hypotheses; 72(6): 675-6.
8. Mathur N, Pedersen BK. (2008). Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. Mediators Inflamm; 2008: 109502.
9. Cho JK, Han TK, Kang HS. (2010). Combined effects of body mass index and cardio/respiratory fitness on serum vaspin concentrations in Korean young men. Eur J Appl Physiol; 108(2): 347-53.
10. Youn BS, Klöting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song ES, et al. (2008). Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. Diabetes; 57(2): 372-7.
11. Eves ND, Plotnikoff RC. (2006). Resistance training and type 2 diabetes: Considerations for implementation at the population level. Diabetes Care; 29(8): 1933-41.

12. Irvine C, Taylor NF. (2009). Progressive resistance exercise improves glycaemic control in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Aust J Physiother; 55(4): 237-46.
13. Calle MC, Fernandez ML. (2010). Effects of resistance training on the inflammatory response. Nutr Res Pract; 4(4): 259-69.
14. Oberbach A, Kirsch K, Lehmann S, Schlichting N, Fasshauer M, Zarse K, et al. (2010). Serum vaspin concentrations are decreased after exercise-induced oxidative stress. Obes Facts; 3(5): 328-31.
15. Shao CH, Wehrens XHT, Wyatt TA, Parbhu S, Rozanski GJ, Patel KP, et al. (2009). Exercise training during diabetes attenuates cardiac ryanodine receptor dysregulation. J Appl Physiol; 106(4): 1280-92.
16. Yang J Y, Nam J H, Park H, Cha YS. (2006). Effects of resistance exercise and growth hormone administration at low doses on lipid metabolism in middle-aged female rats. European Journal of Pharmacology; 539: 99–107.
17. Phalitakul S, Okada M, Hara Y, Yamawaki H. Pharmacol Res. (2011). Vaspin prevents TNF-α-induced intracellular adhesion molecule-1 via inhibiting reactive oxygen species-dependent NF-κB and PKCθ activation in cultured rat vascular smooth muscle cells. Pharmacol Res; 64(5):493-500.
18. Sakuari T, Takei M, Ogasawara J, Watanabe N, Sanpei M, Yoshida M, et al. (2005). exercise training enhances tumor necrosis factor-α- induced expressions of anti-apoptotic genes without alteration in caspase-3 activity in rat epididymal adipocytes. Japanese Journal of Physiology; 55: 181-189.
19. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. (2007). Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effect of insulin: relevance to cardiovascular disease. Am J Cardiol; 99: 15–26.
20. Ho FM, Lin WW, Chen BC, Chao CM, Yang CR, Lin LY, et al. (2006). High glucose-induced apoptosis in human vascular endothelial cells is mediated through NF-kappaB and c-Jun NH2-terminal kinase pathway and prevented by PI3K/Akt/eNOS pathway. Cell Signal; 18: 391–399.
21. Coskun O, Ocakci A, Bayraktaroglu T, Kanter M. (2004). Exercise training prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and beta-cell damage in rat pancreas. Tohoku J. Exp. Med, 203: 145–154.
22. Parise G, Phillips SM, Kaezor JJ, et al. (2005). Antioxidant enzymeactivity is up-regulated after unilateral resistance exercisetraining in older adults. Free Radic Biol Med; 39: 289-95.
23. Belotto MF, Magdalon J, Rodrigues HG, Vinolo MAR, Curi R, Pithon-Curi T C, Hatanaka E. (2010). Moderate exercise improves leucocyte function and decreases inflammation in diabetes. Clinical and Experimental Immunology; 162: 237–243.
24. Rifai N, Joubran R, Yu H, Asmi M, Jouma M. (1999). Inflammatorymarkers in men with angiographically documented coronary heartdisease. Clin Chem; 45:1967–73.
25. Targher G, Zenari L, Bertolini L, Muggeo M, Zoppini G. (2001). Elevatedlevels of interleukin-6 in young adults with type 1 diabeteswithout clinical evidence of microvascular and macrovascularcomplications. Diabetes Care; 24: 956–7.

26. Pereira FO, Frode TS, Medeiros YS. (2006). Evaluation of tumournecrosis factor alpha, interleukin-2 soluble receptor, nitric oxidemetabolites, and lipids as inflammatory markers in type 2 diabetesmellitus. Mediators Inflamm; 2006: 39062.
27. Pickup JC, Crook MA. (1998). Is type II diabetes mellitus a disease of theinnate immune system? Diabetologia; 41: 1241–8.
28. Yokoyama H, Emoto M, Araki T, Fujiwara S, Motoyama K, Morioka T, et al. (2004). Effect of aerobic exercise on plasma adiponectinlevels and insulin resistance in type 2 diabetes. Diabetes Care; 27(7): 1756-8.
29. Olson TP, Dengel DR, Leon AS, Schmitz KH. (2007). Changes in inflammatory biomarkers following one-year of moderate resistance training in overweight women. Int J Obes; 31(6): 996-1003.
30. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, et al. (2010). Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. Nutr Metab Cardiovasc Dis; 20(8): 608-17.
31. Kasapis C, Thompson PD. (2005). The effects of physical activity on serum Creactive protein and inflammatory markers: a systematic review. J Am Coll Cardiol; 45(10): 1563-9.