

تأثیر تمرین تناوبی شدت بالا (HIIT) و مصرف آل سیستئین بر سطوح COX2 و IL-1B بافت قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲

اورهان خدایی زاویه^۱، لطفعلی بلیلی*^۲، معرفت سیاهکوهیان^۳، بهروز بقایی^۴

تاریخ دریافت ۱۴۰۳/۰۳/۱۱ تاریخ پذیرش ۱۴۰۳/۰۸/۰۲

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: دیابت نوع دوم با افزایش التهاب در بافت‌های مختلف، از جمله قلب، همراه است. بررسی فاکتورهای مرتبط با افزایش التهاب ناشی از دیابت و پیامدهای ناشی از آن می‌تواند تا حدودی از طریق اعمال مداخلات درمانی غیرتهاجمی کنترل گردد. هدف این مطالعه بررسی تأثیر تمرین تناوبی شدت بالا و مصرف آل سیستئین بر سطوح COX2 و IL-1B بافت قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع دوم است.

مواد و روش کار: در این مطالعه تجربی با نمونه‌گیری تصادفی ساده تعداد ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در پنج گروه کنترل و تجربی تقسیم شدند. پس از القای دیابت به گروه‌های تجربی و کنترل دیابتی، گروه‌های مداخله تمرین و مصرف مکمل آل سیستئین به مدت هشت هفته تمرین تناوبی شدید و مصرف مکمل را اجرا نمودند. جهت تعیین اختلاف بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که اجرای تمرین تناوبی شدید سبب کاهش معنادار شاخص سطوح IL-1B ($p=0/001$) و مصرف مکمل آل سیستئین سبب کاهش غیرمعنادار ($p=0/087$) و تمرین تناوبی شدید سبب افزایش غیرمعنادار ($p=0/14$) سطوح شاخص COX2 نسبت به گروه کنترل دیابتی در بافت قلب موش‌های صحرایی گردید. به نظر می‌رسد تغییرات کاهش سطوح شاخص COX2 در گروه مکمل آل سیستئین سبب وخیم‌تر شدن شرایط التهاب دیابتی می‌گردد.

بحث و نتیجه‌گیری: اجرای تمرین تناوبی شدید به مدت هشت هفته سبب تغییرات افزایش معنادار در سطوح شاخص IL-1b در بافت قلبی موش‌های صحرایی می‌گردد. همچنین مکمل‌سازی تکی و ترکیبی آل سیستئین با این نوع تمرین تغییرات مشهودی در شاخص‌های IL-1b و COX-2 ایجاد نکرد. از جمله محدودیت اصلی در این مطالعه عدم نمونه‌برداری هم‌زمان در تمامی نمونه‌ها بود.

کلیدواژه‌ها: تمرین تناوبی شدت بالا، آل سیستئین، COX2، IL-1B، دیابت نوع دوم

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و پنجم، شماره ششم، ص ۵۱۰-۵۰۲، شهریور ۱۴۰۳

آدرس مکاتبه: گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران، تلفن: ۰۹۱۴۳۵۱۲۵۹۰

Email: l_bolboli@uma.ac.ir

مقدمه

سوءتغذیه دوران جنینی است (۳). هیپرگلیسمی در دیابت نوع ۲ ناشی از کمبود مطلق یا نسبی انسولین است. اغلب کمبود نسبی انسولین به ناتوانی در جبران کافی مقاومت به انسولین نسبت داده می‌شود (۴). مقاومت به انسولین ممکن است ناشی از عوامل ژنتیکی یا متابولیک مختلفی باشد. شایع‌ترین عامل اتیولوژیک در مقاومت به انسولین، چاقی مرکزی است (۵). مقاومت به انسولین با مجموعه‌ای از ناهنجاری‌های متابولیک همراه است که شامل عدم

دیابت ملیتوس نوع ۲ (T2DM) به‌عنوان یک اختلال ناهمگن بوده که بیان بالینی این اختلال به عوامل ژنتیکی و محیطی نیاز دارد (۱). یک نظریه در مورد علت شناسی آن این است که نتیجه تکامل یک ژنوتیپ صرفه‌جویی است که در گذشته مزایای بقا و جان سالم به در بردن داشت اما در محیط فعلی مضر است (۲). یک نظریه مخالف این است که نشان‌دهنده یک پاسخ متابولیک بزرگسالان به

^۱ دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

^۲ استاد فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران (نویسنده مسئول)

^۳ استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

^۴ استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، شاخه ارس، دانشگاه آزاد اسلامی، جلفا، ایران

متابولیت‌هایی می‌گردد که توانایی تحریک سنتز گلوکوتائون را داشته و سبب از بین بردن رادیکال آزاد می‌گردد (۱۳). سیستمین می‌تواند به حفظ سطح گلوکوتائون به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان عمل نماید (۱۴). علاوه بر مکمل‌سازی اجرای تمرینات ورزشی نیز می‌تواند روش سودمندی در حفظ سلامتی در نظر گرفته شود. تمرین تناوبی شدت بالا (HIIT) به تکرار جلسات فعالیت‌های ورزشی تناوبی اطلاق می‌گردد که نسبتاً کوتاه بوده و اغلب با نهایت کوشش یا نزدیک به آن اجرا می‌شود. این نوع تمرینات همچنین با کوشش‌های متعدد با چند دقیقه استراحت و یا فعالیت ورزشی با شدت پایین از یکدیگر مجزا می‌شوند (۱۵). تا حد دانش ما بهره‌گیری از ظرفیت هر دو متغیر تمرین تناوبی شدت بالا و مکمل‌سازی آل سیستمین در ادبیات پژوهشی بر شاخص‌های مؤثر بر کنترل دیابت نوع دوم به‌صورت کمیاب گزارش شده است. از طرفی گزارش شده است که آل سیستمین از آزادسازی انسولین در سلول‌های بتای پانکراس جلوگیری می‌نماید. بدین معنی که شاید مصرف این مکمل با اثرات نامطلوبی در وضعیت التهاب و دیابت داشته باشد. خلأ اصلی تحقیقاتی که این مطالعه قصد تکمیل آن را دارد شامل نیاز به بررسی هم‌زمان یک فاکتور التهابی IL-1B و فاکتور دیگر به‌عنوان کاتالیزور فاکتورهای التهابی یعنی آنزیم سیکلوآکسیژناز ۲ (Cox2) در بافت قلب، و اثرات احتمالی مکمل‌سازی آل سیستمین است. همچنین در مطالعات گذشته شاخص‌های التهابی در سایر بافت‌ها با مدل‌های دیگر از تمرین ورزشی هوازی و بی‌هوازی بدون مصرف مکمل آل سیستمین بررسی شده است. بنابراین ضرورت اصلی این مطالعه این است که باوجود وقت‌گیر بودن اجرای تمرین ورزشی به‌خصوص برای بیماران مبتلا به دیابت، آیا می‌توان از مداخلات مکمل به‌عنوان جایگزین برای کنترل وضعیت التهاب دیابتی بهره‌مند شد. لذا هدف این مطالعه بررسی تأثیر تمرین تناوبی شدت بالا و مصرف آل سیستمین بر سطوح COX2 و IL-1B بافت قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع دوم است.

مواد و روش کار

این مطالعه از نوع تجربی با روش نمونه‌گیری تصادفی ساده با جدول اعداد تصادفی با کد اخلاق در پژوهش IR.UMA.REC.1402.091 است. جامعه آماری پژوهش حاضر موش‌های دیابتی جوان (۴ ماهه) بودند. از جمله دلایل اصلی استفاده از نمونه آزمایشگاهی موش‌ها و تعمیم‌پذیری به نمونه‌های انسانی می‌توان به شباهت ۹۷/۵ درصدی بین ژنوم انسان و موش و سهولت اجرای مطالعه در محیط آزمایشگاهی است. برای این منظور موش‌های صحرایی از یکی از مراکز تحقیقاتی خریداری و سپس در شرایط آزمایشگاهی با دسترسی آزاد به آب و غذا و

تحمل گلوکز، فشارخون بالا، دیس لیپیدمی منحصربه‌فرد، حالت پیش‌انعقاد و افزایش بیماری ماکروواسکولار می‌شود. کاهش عوارض مزمن ماکروواسکولار دیابت نوع ۲ نیازمند درمان هیپرگلیسمی برای دستیابی به هموگلوبین $A1c < 7.0\%$ ، فشارخون $< 130/80$ میلی‌متر جیوه، و LDL کلسترول پلاسما > 2.6 میلی‌مول در لیتر (< 100 mg/dL) است (۶).

اینترلوکین-۱ توسط سلول‌های مختلف در پاسخ به عفونت، محصولات لنفوسیتی فعال، سموم میکروبی و محرک‌های غیرمجاز ترشح می‌شود (۷). نشان داده شده است که اینترلوکین ۱ بتا (IL-1b) در سیستم عصبی مرکزی در پاسخ به تعدادی از محرک‌ها مانند تجویز لیپوپولی ساکارید محیطی، آسیب تروماتیک مغز و عفونت ویروسی مغز تولید می‌شود (۸). سیکلوآکسیژناز آنزیم محدودکننده سرعت در بیوسنتز پروستاگلندینها است و به‌عنوان یک ایزوفریم سازنده (COX-1)، مسئول سطوح فیزیولوژیکی پروستاگلندین‌ها و به‌عنوان یک COX-2 القایی که توسط یک ژن اولیه فوری کدگذاری شده و پس از محرک‌های التهابی پروستاگلندین‌ها به‌سرعت القا می‌شود. COX-2 توسط سلول‌های آماتوری بیان می‌شود و مسئول سطوح بالای پروستاگلندین‌های موجود در التهاب حاد و مزمن است که توسط هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی مهار می‌شود (۹). جالب‌توجه است که نشان داده شده است که تزریق سیستمیک لیپوپولی ساکارید (LPS) و IL-1b تولید COX-2 را در موش‌های صحرایی تحریک می‌کند (۱۰). در طول سال‌های گذشته، نقش فیزیولوژیکی COX-2 موضوع موردتوجه بسیاری بوده است. مطالعات آزمایشگاهی ظرفیت آستروسیت‌ها را برای آزادسازی پروستاگلندین‌ها و بیان mRNA COX-2 در پاسخ به IL-1b نشان داده‌اند (۱۱، ۱۲).

رابطه بین دیابت نوع ۲ و بیماری قلبی عروقی سال‌هاست که شناخته شده است. با این حال، پاتوفیزیولوژی بیماری قلبی عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دوم به‌طور کامل شناخته نشده است. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که مرگ‌ومیر ناشی از بیماری قلبی عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دوم با درجه هیپرگلیسمی، به‌ویژه سطح هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) مرتبط است. اینترلوکین ۱ بتا به‌عنوان فاکتور مرتبط با افزایش التهاب ناشی از دیابت نوع دوم و آنزیم سیکلوآکسیژناز ۲ (Cox2) به‌عنوان آنزیم کاتالیز کننده عوامل التهابی و کاهنده التهاب می‌توانند به‌عنوان فاکتورهای افزایش و کاهش سطوح التهاب در بدن و متعاقب آن به‌عنوان فاکتور معرف کاهش یا افزایش اثرات مخرب دیابت نوع دوم در تحقیقات موردبررسی قرار گیرند.

ان استیل سیستمین شکل استیله اسیدآمینو آل سیستمین، منبع عالی برای تولید گروه سولفید بوده که در بدن تبدیل به

همچنین ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی قرار داده شدند. سپس، برخی از موش‌های دیابتی به دیابت مبتلا شدند. استرپتوزوتوسین به صورت تک‌دوز در موش‌های دیابتی استفاده شد و القای دیابت به صورت وریدی با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استرپتوزوتوسین انجام شد و قند خون بالای ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم یک هفته پس از تزریق به عنوان دیابت القایی در نظر گرفته شد. مکمل‌ها نیز به موش‌ها تزریق شد و ۴۸ ساعت بعد از تمام تمرینات و مکمل‌ها، موش‌ها بی‌هوش شدند و قلب آن‌ها خارج شد.

نمونه آماری:

نمونه پژوهش حاضر ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار تشکیل دادند، که به طور تصادفی و همگن‌سازی وزنی انتخاب و به صورت مساوی به تعداد شش سر موش در گروه‌های پنج‌گانه پژوهش شامل کنترل سالم، کنترل دیابتی، دیابتی - تمرین، دیابتی - مکمل آل سیستئین و دیابتی - مکمل دهی آل سیستئین و تمرین تقسیم شدند.

محیط و تغذیه:

حیوانات مورد آزمایش در این پژوهش در طی دوره یک‌هفته‌ای آشنایی با محیط جدید و آشنایی با نوار گردان و همچنین دوره اجرای پروتکل در قالب گروه‌های ۳۰ سر موش در قفس‌های پلی کربنات شفاف به طول ۳۰، عرض و ارتفاع ۱۵ سانتی‌متر ساخت شرکت رازی راد، در دمای محیطی با 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت هوای 50 ± 5 درصد با تهویه مناسب نگهداری شدند. و پس از انتقال موش‌ها به محیط آزمایشگاه، به مدت یک هفته جهت سازگاری با محیط جدید، به صورت گروه‌های ۶ تایی در قفس‌های پلی کربنات شفاف در محیطی با دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی - روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند. همچنین در این پژوهش میزان گلوکز سرم سر موش‌ها پایین‌تر از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی لیتر در شرایط طبیعی بدون برقراری حالت روزه‌داری بودند. حداقل پس از گذشت دو هفته از استقرار موش‌ها مداخلات تمرینی در چرخه شبانه (ساعت ۱۹:۰۰) اجرا شدند. سپس نمونه‌ها (به‌استثنای گروه‌های کنترل سالم و کنترل دیابتی) به مدت ۷ روز تحت برنامه آشنایی با روش فعالیت روی نوار گردان قرار گرفتند. در طی پژوهش غذای استاندارد پلت و آب به صورت آزاد در اختیار نمونه‌ها قرار گرفتند.

برنامه‌ریزی اصلاح و فرکانس:

گروه کنترل سالم (۶ موش): موش‌ها زندگی عادی خود را داشتند.

گروه کنترل دیابتی (۶ موش): این گروه با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استرپتوزوتوسین به صورت وریدی دیابتی شدند. گروه دیابتی تمرین (۶ موش): این گروه با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استرپتوزوتوسین وریدی دیابتی شدند و سپس به مدت ۸ هفته تمرینات تناوبی انجام دادند. گروه دیابتی مکمل آل سیستئین (۶ موش): این گروه با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استرپتوزوتوسین تحت درمان قرار گرفتند. سپس ۵/۱ قرص آل سیستئین (۲۰۰ میلی‌گرم؛ هگزال؛ آلمان ۳) در ۳ میلی‌لیتر آب حل شد و روزانه به صورت گاواژ (۵۰۰ میکرومول) تجویز شد.

گروه دیابتی تمرین و مکمل آل سیستئین (۶ موش): این گروه با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استرپتوزوتوسین به صورت وریدی دیابتی شدند و سپس به مدت ۸ هفته در HIIT شرکت کردند. پس از آن، ۵/۱ قرص آل سیستئین (۲۰۰ میلی‌گرم؛ هگزال؛ آلمان ۳) در ۳ میلی‌لیتر آب حل شد و روزانه با گاواژ (۵۰۰ میکرومول) تجویز شد.

روش القاء دیابت:

استرپتوزوتوسین به صورت تک‌دوز در موش‌های دیابتی استفاده شد و القای دیابت به صورت وریدی با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استرپتوزوتوسین انجام شد و قند خون بالای ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم یک هفته پس از تزریق به عنوان دیابت القایی در نظر گرفته شد.

پروتکل مصرف آل سیستئین:

ابتدا ۱.۵ قرص آل سیستئین (۲۰۰ میلی‌گرم؛ هگزال؛ آلمان) در ۳ میلی‌لیتر آب حل شد و روزانه با گاواژ محلول (۵۰۰ میکرومول) تجویز شد. دوز آل سیستئین متناسب با دوز بدن انسان بود و بر اساس فرمول انسان به حیوان محاسبه شد.

پروتکل تمرینی:

موش‌های صحرایی به مدت یک هفته با نحوه دویدن روی نوارگردان مخصوص جوندگان آشنا شدند. پروتکل HIIT شامل ۱۰ جلسه دودقیقه‌ای دویدن روی تردمیل جوندگان (تکنیک آزما، ایران) با $90\% \text{ VO}_2 \text{ max}$ با ۶۰ ثانیه استراحت با سرعت ۲۰ متر در دقیقه در هفته اول بود و سرعت به تدریج افزایش یافت. ۳۰ متر در دقیقه در ۸ هفته (بدون شیب). علاوه بر این، همان‌طور که در مشاهده شد، زمان گرم شدن و خنک شدن ۵ دقیقه (۱۳) بود.

جراحی و نمونه‌برداری

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و پس از یک شب ناشتا، نمونه‌گیری انجام شد. برای جمع‌آوری نمونه، ابتدا موش با ترکیبی از زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به داخل صفاقی بی‌هوش شد. سپس قلب

در سطح اطمینان ۹۵ درصد و با میزان الفای خطای ۰/۰۵ مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

نتایج این مطالعه نشان داد که ابتلا به دیابت نوع دوم در موش‌های صحرایی سبب افزایش سطوح شاخص اینترلوکین ۱ بتا (IL-1B) در بافت قلب می‌گردد ($p=0/001$). شرکت در برنامه تمرین اینتروال شدت بالا به مدت هشت هفته سبب کاهش سطوح IL-1B در بافت قلب نسبت به وضعیت دیابتی در موش‌های صحرایی می‌گردد ($p=0/001$).

موش‌ها استخراج شد و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیکی، بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد شد و برای آزمایش‌های سلولی مولکولی و بررسی متغیرهای اصلی تحقیق در فریزر ۸۰- نگهداری شد.

تجزیه و تحلیل آماری:

با انتقال داده‌ها به نرم‌افزار SPSS ۲۴ نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون Shapiro – Wilk ارزیابی و مشخص شد. سپس با استفاده از آزمون لون مساوی بودن واریانس‌ها ارزیابی شد. در ادامه برای تعیین اختلاف بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. یافته

جدول (۱): میانگین وزن بدن (برحسب گرم) در بین گروه‌های مورد مطالعه

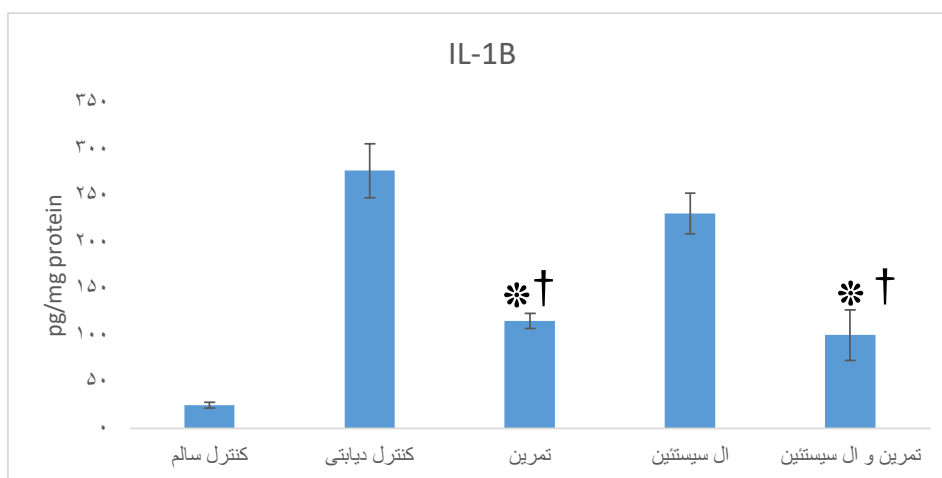
گروه	کنترل سالم	کنترل دیابتی	تمرین	آل سیستئین	تمرین + آل سیستئین
	۲۲۹ ± ۲/۴۱	۲۲۶ ± ۸/۲۷	۲۳۰ ± ۴/۵۶	۲۲۸ ± ۳/۷۳	۲۳۱ ± ۵/۱۱

اینتروال شدت بالا به همراه مصرف مکمل آل سیستئین سبب کاهش معنی‌دار مقادیر سطوح IL-1B در بافت قلب موش‌های صحرایی می‌گردد ($p=0/001$).

با این وجود مصرف مکمل آل سیستئین با وجود کاهش مقادیر سطوح IL-1B در بافت قلب موش‌های صحرایی، تغییرات معنادار آماری نشان نداد (۰/۰۸۱). همچنین شرکت در برنامه تمرین

جدول (۲): تغییرات IL-1B و Cox2 در بین گروه‌های مورد مطالعه

گروه	کنترل سالم	کنترل دیابتی	تمرین	آل سیستئین	تمرین + آل سیستئین
IL-1B	۲۵/۱۴ ± ۳/۶۷	۲۷۷/۴۸ ± ۲۹/۱۱	۱۱۵/۵ ± ۸/۲۴	۲۳۱/۴۹ ± ۲۲/۷۰	۱۰۰/۵۴ ± ۲۷/۹۳
Cox2	۱۹۷/۴۸ ± ۳/۳۵	۱۰۱/۶۹ ± ۲۴/۵۰	۱۳۴/۵ ± ۶/۳۶	۶۱/۵۷ ± ۱۹/۴۵	۸۳/۲۱ ± ۲۲/۳۹



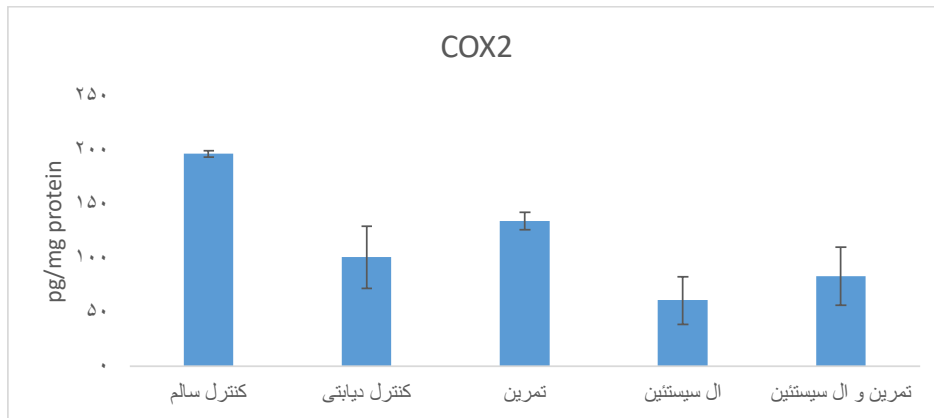
نمودار (۱): تغییرات شاخص IL-1B در گروه‌های کنترل و تجربی مطالعه؛ علامت * در مقایسه با گروه کنترل، علامت † در مقایسه با گروه آل سیستئین

جدول (۳): مقایسه گروه‌ها در آزمون تعقیبی بونفرونی در شاخص IL-1B

گروه	تمرین	آل سیستتین	تمرین و آل سیستتین
کنترل دیابتی	P= ۰/۰۰۶	P=۰/۸۰	P= ۰/۰۰۴
تمرین		P= ۰/۰۲	P= ۰/۸۴
آل سیستتین	P= ۰/۰۲		P= ۰/۰۱
تمرین و آل سیستتین	P= ۰/۸۴	P= ۰/۰۱	

موش‌های صحرایی نسبت به گروه کنترل دیابتی می‌باشند (p=۰/۰۸۷). در واقع این نتیجه گویای این است که احتمالاً مصرف این مکمل با سرکوب بیشتر آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ (Cox2) به تقویت ایجاد التهاب منجر می‌گردد. همچنین شرکت در برنامه تمرین اینتروال با شدت بالا به همراه مصرف مکمل آل سیستتین تأثیر کاهش‌دهنده غیرمعنادار بر سطوح شاخص Cox2 داشت (p=۰/۳۹۵).

نتایج این مطالعه نشان داد که ابتلا به دیابت نوع دوم در موش‌های صحرایی سبب کاهش سطوح شاخص Cox2 در بافت قلب می‌گردد (p= ۰/۰۰۴). شرکت در برنامه تمرین اینتروال با شدت بالا به مدت هشت هفته سبب افزایش غیرمعنادار سطوح شاخص Cox2 نسبت به گروه کنترل دیابتی می‌گردد (p=۰/۱۳۵). نکته جالب توجه در این زمینه تأثیر کاهش‌دهنده غیرمعنادار مصرف مکمل آل سیستتین بر سطوح شاخص Cox2 در بافت قلب



نمودار (۲): تغییرات شاخص Cox2 در گروه‌های کنترل و تجربی مطالعه

جدول (۴): مقایسه گروه‌ها در آزمون تعقیبی بونفرونی در شاخص IL-1B

گروه	تمرین	آل سیستتین	تمرین و آل سیستتین
کنترل دیابتی	P= ۰/۷۴	P=۰/۵۱	P= ۰/۶۹
تمرین		P= ۰/۱۱	P= ۰/۴۲
آل سیستتین	P= ۰/۱۱		P= ۰/۷۶
تمرین و آل سیستتین	P= ۰/۴۲	P= ۰/۷۶	

بهرتر غیر معنادار سطوح شاخص Cox2 نسبت به گروه کنترل دیابتی در بافت قلب موش‌های صحرایی می‌گردد. طلوعی آذر و همکاران (۱۳۹۸) با بررسی تأثیر ۱۰ هفته تمرین هوازی تداومی و مکمل سزامین بر سطوح سرمی اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۱ بتا در مردان تمرین کرده گزارش کردند که در افراد تمرین کرده مصرف مکمل سزامین تأثیرات قابل توجهی بر سیستم ایمنی

بحث و نتیجه‌گیری

هدف این مطالعه بررسی تأثیر تمرین تناوبی شدت بالا و مصرف آل سیستتین بر سطوح COX2 و IL-1B بافت قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع دوم است. نتایج این مطالعه نشان داد که اجرای تمرین تناوبی شدید سبب افزایش معنادار شاخص سطوح IL-1b و مصرف مکمل آل سیستتین سبب کاهش

1 پروتئین HIF-1 را با تعدیل رونویسی آن افزایش نمی‌دهد، این امر نشان می‌دهد که ژن‌های القاشده توسط رونویسی وابسته به NFB برای تنظیم بالا HIF-1 حیاتی هستند. COX-2 یک ژن کاندید قوی برای تنظیم افزایش HIF-1 با واسطه NFB است، یک ژن القایی با NFB که نقش مهمی در التهاب و سرطان‌زایی دارد و در تعدیل بیان VEGF، یک ژن هدف HIF-1 نقش دارد.

از جمله محدودیت‌های اصلی این پژوهش عدم کنترل رژیم غذایی در نمونه‌های پژوهش است. به نظر می‌رسد اعمال مداخله‌های غذایی از جمله رژیم غذایی مبتنی بر محدودیت کالری و یا رژیم غذایی کتوژنیک به همراه انواع مختلف تمرینات ورزشی بر نتیجه‌گیری نهایی در این زمینه مطلوب باشد. از دیگر محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم نمونه‌برداری هم‌زمان از بافت تمامی موش‌ها و عدم اندازه‌گیری سایر شاخص‌های مرتبط با مقاومت به انسولین است. به مطالعات آینده پیشنهاد می‌گردد که این پروتکل مطالعاتی را در قالب پروتکل‌های تمرینی مختلف از جمله تمرینات مداوم و یا مصرف سایر آنتی‌اکسیدان‌ها بر روی شاخص‌های IL-1B و Cox2 اجرا نمایند.

به‌طور کلی می‌توان عنوان کرد که اجرای تمرین تناوبی شدید به مدت هشت هفته سبب تغییرات افزایش معنادار در سطوح شاخص IL-1b در بافت قلبی موش‌های صحرایی می‌گردد. همچنین مکمل‌سازی تکی و ترکیبی آل سیستئین با این نوع تمرین سبب تغییرات مشهود در شاخص‌های IL-1b و COX-2 نمی‌گردد. بنابراین نتیجه‌گیری می‌گردد که اجرای تمرین تناوبی شدت بالا از مسیر کنترل شاخص التهابی IL-1B و افزایش سطوح آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ (Cox2) سبب تعدیل کاهش وضعیتی التهاب ناشی از دیابت می‌گردد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مطالعه از کلیه کسانی که در اجرای این مطالعه ما را یاری نمودند تشکر و قدردانی می‌نماییم.

حمایت مالی

این مطالعه با حمایت مالی معاونت تحصیلات تکمیلی دانشگاه محقق اردبیلی در قالب رساله دکتری فیزیولوژی ورزشی اجرا گردیده است.

تضاد منافع

این مطالعه فاقد تضاد منافع است.

ملاحظات اخلاقی:

این پژوهش با رعایت کامل اصول اخلاقی با کد IR.UMA.REC.1402.091 انجام شده است.

نداشته است. در مقابل، سازگاری ناشی از تمرین بهتر از مکمل سزامین در کنترل عوامل پیش التهابی نظیر سرمی اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۱ بتا مؤثر است (۱۷). تفاوت مطالعه ما با مطالعه طلوعی آذر و همکاران در نوع نمونه پژوهش است. نمونه‌های پژوهش مطالعه ما نمونه‌های حیوانی ولی در مطالعه طلوعی آذر و همکاران نمونه‌های انسانی مورد ارزیابی قرار گرفت. در مطالعه دیگری، اسمعیلی و همکاران (۱۳۹۸) به این نتیجه دست یافتند که تمرین هوازی همراه با عصاره دارچین بیشتر از هر کدام به تنهایی بر کاهش اینترلوکین ۱ بتا اثر دارد. اما اثر ترکیب تمرین هوازی و عصاره دارچین بر لیپوکالین-۲ نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد (۱۸). نقطه اشتراک مطالعه ما با مطالعه اسمعیلی و همکاران در نمونه‌های پژوهش بود که در هر دو مطالعه از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار استفاده شد. در هر دو مطالعه شدت تمرین به صورت شدت بالا اجرا گردید ولی در نتایج شاهد هستیم که در مطالعه ما اعمال مداخله تمرین تناوبی شدت بالا به تنهایی اثرات مشهودتری دارد ولی در مطالعه اسمعیلی و همکاران ترکیب تمرین هوازی و مصرف مکمل عصاره دارچین تأثیر معناداری بیشتری داشت. در مطالعه دیگری کوان و همکاران (۲۰۱۱) گزارش کردند که مصرف خوراکی عصاره دارچین با مهار بیان Cox-2 و سایتوکاین‌های پیش التهابی از جمله IL-1B باعث مهار پیشرفت التهاب می‌گردد (۱۹). در مطالعه دیگری رحمت‌اللهی و همکاران (۲۰۲۴) گزارش کردند که اجرای شش هفته تمرین ترکیبی استقامتی و مقاومتی به همراه مصرف مکمل تورین سبب باعث کاهش میزان سرمی شاخص IL-1B در موش‌های صحرایی نر ویستار می‌گردد (۲۰).

مسیرهای سیگنال دهی دخیل در بیان COX-2 ناشی از IL-1b و بنابراین، بیوسنتز PGE2 به‌خوبی درک نشده است. با این وجود به نظر می‌رسد افزایش مقادیر IL-1B منجر به افزایش ثانویه لیپوکالین-۲ شده و افزایش ثانویه لیپوکالین-۲ از عملکرد سلول‌ها کاسته و منجر به بروز واکنش‌های التهابی در بافت‌های بدن می‌گردد (۲۱). پاسخ‌های سلولی به IL-1b شامل آبشاری از فسفوریلاسیون پروتئین است که سیگنال‌ها را از سطح سلول به هسته منتقل می‌کند و در نهایت بیان ژن را تنظیم می‌کند. خانواده پروتئین کیناز C از سرین/ترونین کینازها در مسیر سیگنال دهی گیرنده‌های سطح سلول، از جمله گیرنده‌هایی که توسط IL-1b در چندین نوع سلول استفاده می‌شوند، نقش دارند. مطابق با این، فعال‌سازی پروتئین کیناز C قبلاً در عملکرد استروسیست تنظیم‌شده با IL-1 نقش داشته است (۲۲،۲۳). گوان و همکاران (۱۹۹۷) نشان دادند که IL-1b تولید PGE2 و بیان COX-2 را با فعال‌سازی هم‌زمان مسیرهای سیگنالینگ با واسطه MAPK p38 در سلول‌های مزانژیال انسان واسطه می‌کند (۲۴). از آنجایی که IL-

References:

- Gilbert ER, Fu Z, Liu D. Development of a nongenetic mouse model of type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2011;10(1):1-7. <https://doi.org/10.1155/2011/416254>
- Rossmesl M, Koupilova V, Kucerova J, Flachs P, Kuda O, Bardova K, et al. Variation in type 2 diabetes-related traits in mouse strains susceptible to diet-induced obesity. *Diabetes* 2003;52(8):1958-66. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.8.1958>
- Horie M, Gotoh K, Miyoshi A, Endo T, Akimoto M, Tsukamoto K, et al. Comparative analysis of the intestinal flora in type 2 diabetes and nondiabetic mice. *Exp Anim* 2017;66(4):405-16. <https://doi.org/10.1538/expanim.17-0021>
- Trammell SAJ, Schmidt MS, Weidemann BJ, Redpath P, Jaksch F, Dellinger RW, et al. Nicotinamide riboside opposes type 2 diabetes and neuropathy in mice. *Sci Rep* 2016;6(1):26933. <https://doi.org/10.1038/srep26933>
- Nath S, Ghosh SK, Choudhury Y. A murine model of type 2 diabetes mellitus developed using a combination of high fat diet and multiple low doses of streptozotocin treatment mimics the metabolic characteristics of type 2 diabetes mellitus in humans. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2017;84(1):20-30. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2016.10.007>
- Toyoshima Y, Gavrilova O, Yakar S, Jou W, Pack S, Asghar Z, et al. Leptin improves insulin resistance and hyperglycemia in a mouse model of type 2 diabetes. *Endocrinology* 2005;146(9):4024-35. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0087>
- Carey A, Heguy A, Schadt EE, Greene A, Dunne S, Harwood AE, et al. Identification of interleukin-1 by functional screening as a key mediator of cellular expansion and disease progression in acute myeloid leukemia. *Cell Rep* 2017;18(13):3204-18. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.03.018>
- Zhang L, Wei Y, Kang Z, Zhang Z, Sun S, Zhou Y, et al. Anti-atherosclerotic effects of naringenin and quercetin from *Folium Artemisiae argyi* by attenuating Interleukin-1 beta (IL-1 β)/matrix metalloproteinase 9 (MMP9): network pharmacology-based analysis and validation. *BMC Complement Med* 2023;23(1):378. <https://doi.org/10.1186/s12906-023-04223-1>
- Park GY, Suh GY, Kang HS, Yoo CG, Kim YW, Han SK, et al. Pro-inflammatory cytokine expression through NF-kappaB/IkappaB pathway in lung epithelial cells. *Tuber Respir Dis* 2000;49(3):332-42. <https://doi.org/10.4046/trd.2000.49.3.332>
- Craggs S, West A, Curtis M, Welfare M, Hudson P, Donaldson J, et al. Absence of a genetic association between IL-1RN and IL-1B gene polymorphisms in ulcerative colitis and Crohn disease in multiple populations from northeast England. *Scand J Gastroenterol* 2001;36(11):1173-8. <https://doi.org/10.1080/00365520152584806>
- Hartung HP, Schaeffer B, Heininger K, Toyka KV. Recombinant interleukin-1b stimulates eicosanoid production in rat primary culture astrocytes. *Brain Res* 1989;489:113-9. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)90013-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)90013-9)
- Katsuura G, Gottschall PE, Dahl RR, Arimura A. Interleukin-1b increases PGE2 in rat astrocyte cultures: modulatory effects of neuropeptides. *Endocrinology* 1989;124:3125-7. <https://doi.org/10.1210/endo-124-6-3125>
- Diniz YS, Rocha KK, Souza GA. Effects of N-acetylcysteine on sucrose-rich diet-induced hyperglycaemia, dyslipidemia and oxidative stress in rats. *Eur J Pharmacol* 2006;14(1-3):151-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.05.039>
- Rana SV, Attri S, Vaiphei K, Pal R, Attri A, Singh K. Role of N-acetylcysteine in rifampicin-induced hepatic injury of young rats. *World J Gastroenterol*

- 2006;12(2):287-91.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i2.287>
15. Ehsan M, Singh KK, Lovren F, Pan Y, Quan A, Mantella LE, et al. Adiponectin limits monocytic microparticle-induced endothelial activation by modulation of the AMPK, Akt and NFκB signaling pathways. *Atherosclerosis* 2016;245:1-11.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.024>
16. Kaneko Y, Kimura Y, Ishii T, Moriya T, Moritani S, Nagamatsu S, et al. L-cysteine inhibits insulin release from the pancreatic β-cell: possible involvement of metabolic production of hydrogen sulfide, a novel gasotransmitter. *Diabetes* 2006;55(5):1391-7. <https://doi.org/10.2337/db05-1082>
17. Tolouei Azar J, Azarbayjani MA, Mofid B, Bagheri A, Vatanparast H, Pourvaghar MJ. Effects of 10 weeks of continuous aerobic training and Sesamin supplementation on serum levels of Interleukin-6 and Interleukin-1 Beta in trained men. *JPSBS* 2020;8(16):8-19.
18. Esmacili B, Abdi A, Mehrabani J. Effect of 8 weeks aerobic training with cinnamon extract supplementation on Lipocalin-2 and IL-1β in insulin-resistant rats. *JME* 2018;8(2):151-61.
19. Kwon HK, Jeon WK, Hwang JS, Lee CG, So JS, Park JA, et al. Cinnamon extract suppresses experimental colitis through modulation of antigen-presenting cells. *WJG* 2011;17(8):976.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i8.976>
20. Rahmatollahi M, Pourrahim Ghouroghchi A, Valizadeh Orang A. Improving cardiac inflammatory markers via akt gene expression, cardiac pi3k, and serum il-1β by combined exercise and taurine supplementation in diabetic male wistar rats. *Studies in Medical Sciences* 2024;35(3):204-17. <https://doi.org/10.61186/umj.35.3.204>
21. Sommer G, Weise S, Kralisch S, Lossner U, Bluher M, Stumvoll M, et al. Lipocalin-2 is induced by interleukin-1β in murine adipocytes in vitro. *J Cell Biochem* 2009;106(1):103-8.
<https://doi.org/10.1002/jcb.21980>
22. Jafari Sirizi M, Adib F, Kabir A. Efficacy and safety of metformin plus sitagliptin combination therapy versus metformin alone in treatment patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Studies in Medical Sciences* 2023;34(10):608-19.
<https://doi.org/10.61186/umj.34.10.608>
23. Aryankhesal A, Raeissi P, Talea A, Khazdouz M, Izadi H. Efficacy and safety of subcutaneous insulin compared to intravenous insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a systematic review and meta-analysis. *Studies in Medical Sciences* 2023;34(10):620-31.
<https://doi.org/10.61186/umj.34.10.620>
24. Guan Z, Baier LD, Morrison AR. p38 Mitogen-activated protein kinase down-regulates nitric oxide and upregulates prostaglandin E2 biosynthesis stimulated by interleukin-1β. *J Biol Chem* 1997;272:3296-301.
<https://doi.org/10.1074/jbc.272.12.8083>

THE EFFECT OF HIGH INTENSITY INTERVAL TRAINING (HIIT) AND L-CYSTEINE CONSUMPTION ON THE LEVEL OF COX2 AND IL-1B IN THE HEART TISSUE OF RATS WITH TYPE 2 DIABETES

Orhan Khodayi Zavyah¹, Lotfali Bolboli*², Marefat Siahkohian³, Behrouz Baghaiee⁴

Received: 31 May, 2024; Accepted: 23 October, 2024

Abstract

Background & Aims: Type 2 diabetes is associated with increased inflammation in various tissues, including the heart. Examining the factors related to the increase in inflammation caused by diabetes, and its consequences, can be controlled to some extent through the application of non-invasive therapeutic interventions. The aim of this study was to investigate the effect of high-intensity interval training and L-cysteine consumption on the levels of COX2 and IL-1B in the heart tissue of rats with type 2 diabetes.

Materials & Methods: In this experimental study, 30 male Wistar rats were divided into five control and experimental groups by simple random sampling. After the induction of diabetes in the experimental and diabetic control groups, the intervention groups of exercise and L-cysteine supplement consumption performed intense intermittent exercise and supplement consumption for eight weeks. To determine the difference between groups, one-way analysis of variance and LSD post hoc test were used.

Results: The results of this study showed that the implementation of intense interval training resulted in a significant decrease in IL-1B level ($p=0.001$) and the use of L-cysteine supplement led to a non-significant decrease ($p=0.087$). In contrast, intense interval training caused a non-significant increase ($p=0.14$) in Cox2 levels compared to the diabetic control group in the heart tissue of rats. It seems that the decreasing changes in Cox2 levels in the L-cysteine supplement group worsened the diabetic inflammation conditions.

Conclusion: Performing HIIT for eight weeks led to significant changes in the levels of IL-1B in the heart tissue of rats. Also, single and combined L-cysteine supplementation with this type of exercise did not cause obvious changes in IL-1B and COX-2 levels. One of the main limitations of this study was the lack of simultaneous sampling in all samples.

Keywords: High-Intensity Interval Training, L-cysteine, COX2, IL-1B, Type 2 diabetes

Address: Department of Sports Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Mohaghegh Ardabili University, Ardabil, Iran

Tel: +989143512590

Email: l_bolboli@uma.ac.ir

SOURCE: STUD MED SCI 2024: 35(6): 510 ISSN: 2717-008X

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

¹ PhD student of sports physiology, Department of Sports Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Mohaghegh Ardabili University, Ardabil, Iran

² Professor of Sports Physiology, Department of Sports Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Mohaghegh Ardabili University, Ardabil, Iran (Corresponding Author)

³ Professor of Sports Physiology, Department of Sports Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Mohaghegh Ardabili University, Ardabil, Iran

⁴ Assistant Professor of Sports Physiology, Department of Physical Education and Sports Sciences, Aras Branch, Islamic Azad University, Jolfa, Iran