Journal of Gorgan University of Medical Sciences

e-ISSN: 2008-4080 p-ISSN: 1562-4765

2022 / Vol 24 / No 1

OPEN ACCESS

Original Paper

The Simultaneous Effect of Resistance Training and Endothelial Progenitor Cells Injection on Blood Glucose Level, TNF-α and IL-10 Protein Expression of Muscular Cells of Diabetic Male Rats

Soren Valafar [1], Eidy Alijani (Ph.D)*[2], Fariba Aghaei (Ph.D)[3], Mahsa Mohsenzadeh (Ph.D)[3]

1 Ph.D Candidate in Sports Physiology, College of Physical Education and Sport Sciences, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran. 2 Professor of Sports Physiology, College of Physical Education and Sport Sciences, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran. 3 Assistant Professor of Sports Physiology, College of Physical Education and Sport Sciences, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran.

Abstract

Background and Objective: Type 1 diabetes (T1D) is highly prevalent in the group of autoimmune and inflammatory patients. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) and interleukin-10 (IL-10) plays an important role in regulating complex interactions between pancreatic beta cells and immune cells in the development of T1D. This study was performed to determine the simultaneous effect of resistance training and endothelial progenitor cell injection on blood glucose levels and protein expression of proinflammatory factors TNF-α and IL-10 in muscle tissue of streptozotocin (STZ) induced diabetic male rats.

Methods: In this experimental study, 36 male Wistar rats weighing approximately 200±20 g and six weeks old were randomly divided into six groups. Induction of diabetes was performed by intraperitoneal injection of STZ at a dose of 45 mg/kg body weight. Groups included diabetes + stem cell injection + resistance training group, diabetes + resistance training group, diabetes + stem cell injection group, control diabetic group to control the passage of time, and healthy basal and diabetic groups for defaults. Exercises were performed for 17 sessions of resistance training, including climbing ladders with increasing weight three days a week in the same laboratory conditions. Endothelial progenitor cells were cultured by femoral bone marrow aspiration and culture and then injection into the tail vein. 68 hours after the last training session, blood glucose levels were assessed by ELISA and the expression of TNF-α and IL-10 protein in muscle tissue was assessed by Western blotting.

Results: Endothelial stem cell injection, resistance training and resistance training with the simultaneous injection of endothelial stem cells significantly increased the anti-inflammatory factor IL-10 in the skeletal muscle tissue of diabetic rats in compared to control group ($P<0.05$). Expression of the anti-inflammatory factor IL-10 in the skeletal muscle tissue was significantly increased in resistance training plus the simultaneous injection of endothelial stem cells group in compared to injection of stem cells and resistance training groups ($P<0.05$). Glucose concentration in the skeletal muscle tissue was significantly reduced in resistance training plus the simultaneous injection of endothelial stem cells group in compared to injection of stem cells and resistance training groups ($P<0.05$).

Conclusion: It seems that 17 sessions of resistance training reduces blood glucose level and improves inflammatory conditions in response to an increase in IL-10 and a decrease in TNF-α in a group of diabetic rats with resistance training and simultaneous injection of endothelial progenitor cells in diabetic male rats.

Keywords: Resistance Training, Endothelial Progenitor Cells, Type 1 Diabetes Mellitus, Blood Glucose, Tumor Necrosis Factor-alpha, Interleukin-10

***Corresponding Author:** Eidy Alijani (Ph.D), E-mail: eidyalijani@yahoo.com

Received 25 Feb 2021
Revised 27 Nov 2021
Accepted 18 Jan 2022
Published online 6 Jul 2022

Cite this article as: Valafar S, Alijani E, Aghaei F, Mohsenzadeh M. [The Simultaneous Effect of Resistance Training and Endothelial Progenitor Cells Injection on Blood Glucose Level, TNF-α and IL-10 Protein Expression of Muscular Cells of Diabetic Male Rats]. J Gorgan Univ Med Sci. 2022; 24(1): 44-52. [Article in Persian]

Article ID: Vol24-06

© The author(s)

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی گرگان

بهار ۱۴۰۱ / دوره ۲۴ / شماره ۱ (پی در پی ۸۱)

دارای رتبه علمی -پژوهشی از کمیسیون نشریات علوم پزشکی کشور

e-ISSN: ۲۰۰۸-۴۰۸۰ p-ISSN: ۱۵۶۲-۴۷۶۵

با دسترسی آزاد

تحقیقی

اثر همزمان تمرین مقاومتی و تزریق سلول‌های اجدادی اندوتلیال بر سطح گلوکز خون و بیان پروتیئن عوامل پیش التهابی فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا و اینترلوکین-۱۰ در بافت عضلانی موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

سورن والافر[۱]، دکتر عیدی علیجانی*[۲]، دکتر فریبا آقایی[۳]، دکتر مهسا محسن زاده[۳]

[۱] دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران. [۲] استاد تمام، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران. [۳] استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: *دیابت نوع یک در گروه بیماران خود ایمنی و التهابی شیوع بالایی دارد. فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (TNF-α) و اینترلوکین-۱۰ (IL10) نقش مهمی در تنظیم تعاملات پیچیده بین سلول‌های بتاپانکراس و سلول‌های ایمنی در ایجاد دیابت نوع یک (Type 1 Diabetes: T1D) دارند. این مطالعه به منظور تعیین اثر همزمان تمرین مقاومتی و تزریق سلول‌های اجدادی اندوتلیال بر سطح گلوکز خون و بیان پروتیئن فاکتورهای پیش التهابی TNF-α و IL-10 در بافت عضلانی موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین انجام شد.*

روش بررسی: *در این مطالعه تجربی ۳۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۰ ±۲۰۰گرم و سن شش هفته به صورت تصادفی به شش گروه شش تایی تقسیم شدند. القای دیابت نوع یک به وسیله تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین (STZ) به میزان ۴۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن انجام شد. گروه‌ها شامل گروه دیابت + تزریق سلول‌های بنیادی + تمرین مقاومتی، گروه دیابت + تمرین مقاومتی، گروه دیابت + تزریق سلول‌های بنیادی، گروه دیابتی کنترل برای کنترل گذر زمان و گروه‌های سالم پایه و دیابتی پایه برای پیش فرض‌ها بودند. تمرینات به مدت ۱۷جلسه تمرین مقاومتی شامل بالا رفتن از نردبان با وزنه فزاینده سه روز در هفته در شرایط یکسان آزمایشگاهی انجام شد. کشت سلول‌های اجدادی اندوتلیال از طریق اسپیره کردن مغز استخوان فمور و انجام مراحل کشت و سپس تزریق به داخل ورید دمی صورت گرفت. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین سطح گلوکز خون به روش الایزا و میزان بیان پروتیئن TNFα و IL-10 در بافت عضله به روش وسترن بلات ارزیابی شد.*

یافته‌ها: *تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال، تمرینات مقاومتی و تمرینات مقاومتی همراه با تزریق همزمان سلول‌های بنیادی اندوتلیال در مقایسه با گروه کنترل منجر به افزایش معنی‌دار میزان فاکتور ضدالتهابی IL-10 در بافت عضله اسکلتی موش‌های دیابتی گردید (P<۰/۰۵). تمرین مقاومتی همراه با تزریق همزمان سلول‌های بنیادی اندوتلیال، نسبت به تزریق سلول‌های بنیادی و تمرین مقاومتی هر کدام به تنهایی منجر به افزایش معنی‌دار بیان فاکتور ضدالتهاب IL-10 و کاهش آماری معنی‌دار گلوکز در بافت عضله اسکلتی موش‌های دیابتی گردید (P<۰/۰۵).*

نتیجه‌گیری: *به نظر می‌رسد ۱۷ جلسه تمرین مقاومتی باعث کاهش سطح گلوکز خون و بهبود شرایط التهابی در پاسخ به افزایش IL-10 و کاهش TNF-α در گروه موش‌های صحرایی دیابتی با تمرین مقاومتی و همزمان تزریق سلول‌های اجدادی اندوتلیال می‌گردد.*

واژه‌های کلیدی: *تمرین مقاومتی ، سلول های اجدادی اندوتلیال ، دیابت ، گلوکز خون ، TNF-α ، IL-10*

* نویسنده مسؤول: دکتر عیدی علیجانی ، پست الکترونیکی eidyalijani@yahoo.com

نشانی: کرج، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، دانشکده تربیت بدنی، گروه فیزیولوژی ورزشی، تلفن ۰۲۶-۳۴۱۸۲۶۱۹

وصول ۱۳۹۹/۱۲/۷ اصلاح نهایی ۱۴۰۰/۹/۶ پذیرش ۱۴۰۰/۱۰/۲۸ انتشار ۱۴۰۱/۴/۱۵

مقدمه

دیابت اختلال متابولیک است که در آن بدن توانایی استفاده از قند را از دست می‌دهد.[۱] التهاب در پاتوژنز بیماری دیابت اهمیت دارد و افزایش واسطه‌های التهابی در دیابت گزارش شده است.[۲] دیابت نوع یک (Type 1 Diabetes: T1D) بیماری خود ایمن مزمن است که با تخریب پیشرونده و پنهانی سلول‌های بتا مشخص می‌شود[۳] و عمدتاً از طریق سلول‌های Th1 (T helper1) و فعالیت و نفوذ سلول‌های ایمنی، منجر به تخریب سلول‌های بتا می‌گردد.[۴] مکانیسم‌های دفاعی

سیستم ایمنی را به دو دسته کلی ایمنی ذاتی و ایمنی اکتسابی می‌توان تقسیم کرد. ایمنی ذاتی یا طبیعی توسط عوامل فیزیکی شامل پوست و مخاط و عوامل سلولی شامل سلول‌های نوتروفیل، مونوسیت، ماکروفاژ، ائوزینوفیل و سلول‌های کشنده طبیعی (Natural Killer Cell) و عوامل شیمیایی انجام می‌شود. پاسخ ایمنی اکتسابی شامل دو گروه ایمنی هومورال و ایمنی سلولی است. ایمنی هومورال توسط سلول‌های بتا مولکول‌هایی در خون و ترشحات مخاطی به نام آنتی‌بادی ایجاد می‌گردد. در ایمنی هومورال لنفوسیت‌های B آنتی‌بادی‌ها را ترشح می‌کنند که با حذف میکروب‌های خارج سلولی از ایجاد عفونت ممانعت به عمل می‌آورند و در ایمنی سلولی لنفوسیت‌های T کمکی ماکروفاژها را فعال می‌کنند تا میکروب‌های بلعیده شده را بکشند و آنتی‌ژن‌ها را در سطح سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن شناسایی کرده و سایتوکاین‌ها را ترشح می‌کنند که باعث تحریک ساز و کارهای ایمنی و التهابی می‌شود.[۵]

سایتوکین‌های TNF-α (Tumor Necrosis Factor-alpha) و IL-10 (Interleukin-10) از بافت عضلانی و چربی سایتوکاین‌هایی ترشح می‌شود که در بروز مقاومت انسولین نقش مهمی دارند. ترشح برخی سایتوکاین‌ها همچون TNF-α، IL-Ira، TNF-R، CRP و IL-6 به وسیله آدیپوسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال و مونوسیت‌ها فراخوانی ماکروفاژها را افزایش می‌دهد و مقاومت انسولین ناشی از سایتوکاین‌ها را ایجاد می‌کند. دیابت با سطوح پلاسمایی افزایش یافته از این سایتوکاین‌ها همراه است.[۶] سیتوکاین‌ها نقش مهمی در تنظیم تعاملات پیچیده بین سلول‌های بتا پانکراس و سلول‌های ایمنی در ایجاد دیابت نوع یک دارند. سیتوکاین‌ها عامل اصلی التهاب هستند و نقش مهمی در کنترل تخریب سلول‌های بتا دارند.[۷] بعضی از سیتوکاین‌ها مانند IL-10، IL-33 و TGF-B تحمل ایمنی را باز می‌گردانند و از آسیب سلول‌های بتا جلوگیری می‌کنند و برعکس دسته‌ای دیگر از سیتوکاین‌ها همچون IL-6، IL-17، IL-21 و TNF باعث تمایز و فعالیت سلول‌های ایمنی و شروع و پیشرفت دیابت نوع یک می‌شوند.[۸] IL-10 نقش اساسی در جلوگیری از آسیب‌های التهابی و خود ایمنی دارد و یک سیتوکاین با خواص ضد التهابی است. IL-10 با بسیاری از سلول‌های ایمنی بدن در ارتباط است و این نقش را بواسطه IL-10R و بسیاری از سلول‌های ایمنی دیگر منجر به بازخورد پاسخ‌های مختلف ایمنی می‌شود. گزارش شده است که چنین مداخله درمانی که باعث فعالیت IL-10 می‌شود؛ سبب بهبود عملکرد سلول بتا، مهار پیشرفت انسولین و جلوگیری از بروز دیابت در مدل‌های حیوانی می‌شود.[۹و۱۰] مطالعات نشان می‌دهند که IL-10 از مقاومت به انسولین وابسته به TNF-α در سلول‌های چربی محافظت می‌کند. در ماکروفاژها نیز IL-10 پیام‌رسانی التهابی TNF-α را به واسطه فعالسازی فاکتور رونویسی STAT3 و تغییر میزان رونویسی ژن التهابی تضعیف می‌کند. افزایش میزان IL-10 فعالسازی ماکروفاژهای M را سرکوب می‌کنند و به کمک انواع سلول‌های ایمنی نظیر سلول‌های Th2، ماکروفاژها و سلول‌های CD8 تولید می‌شود و توانایی مهار طیف گسترده‌ای از پاسخ‌های ایمنی و التهابی را دارد.[۱۱] TNF-α به عنوان یک سایتوکاین پیش التهابی مهم توسط فعال شدن مسیرهای سیگنالیتک MAPK و NFKB از این سلول‌های ایمنی ترشح می‌شود که این سایتوکاین خود سبب ترشح دیگر سایتوکاین‌ها از جمله IL-1β و IL-6 می‌شود. TNF-αو IL-6 از طریق رسپتور کلاسیک انسولین (1R) سبب تحریک مسیرهای التهابی JNK و NF-KB/IKK-β می‌شوند. TNF-α و سایر ادیپوکاین‌ها با فسفریلاسیون IRS-1 از عملکرد آن برای فعالسازی مسیر PI3K/Akt جلوگیری و در نتیجه مسیر سیگنالینگ انسولین را قطع می‌کند.[۱۲] TNF-αیکی از اصلی‌ترین واسطه‌های EPCs است که این اثر به واسطه گیرنده TNFR2 اتفاق می‌افتد. TNF-α یک ایمونوساپرسیو است. در مطالعه‌ای گزارش شد مقادیر بیش از یک نانوگرم بافت را به سمت فنوتیپ ایمنوساپرسیو سوق می‌دهد و این امر باعث می‌شود که سلول‌های بنیادی پیش ساز اندوتلیال (EPCs) شرایط انژیوژنیک و رژنراسیون عروقی بهتری فراهم کند.[۱۳] از سویی دیگر TNF-αدر غلظت‌هایی دیگر از تراکم و تعداد EPCs کاسته و عمکرد آن را مختل می‌کند.[۱۴]

EPCs سلول‌های اجدادی اندوتلیال: مغز استخوان منبع اصلی سلول‌های بنیادی خونساز و سلول‌های بنیادی مزانشیمی است.[۱۵] EPCs جمعیت کاملاً کمیابی از سلول‌ها هستند که می‌توانند توسط محرک‌های مختلف از جمله ایسکمی، ورزش، سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها، هورمون‌ها و داروها برای کمک به حفظ سلامتی اندوتلیال جلوگیری از اختلال عملکرد اندوتلیال و افزایش فرایند نورگزایی از مغز استخوان به طرف گردش خون سیستمیک حرکت کنند.[۱۶] این سلول‌ها اولین بار در سال ۱۹۹۷ توسط Asahara و همکاران کشف شد.[۱۷] قسمت اعظم پتانسیل سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال در مهندسی بافت عروقی در بیماری عروق کرونر و بهبود زخم به دلیل توانایی تکثیر آنها و مهاجرت به محل آسیب ایسکمیک است[۱۸] و در تخریب دیواره عروق همچون ایسکمیی و ترومبوز عروق کرونر تعداد EPCs بالا می‌رود. مطالعات بالینی نشان داده‌اند که EPCs مشتق شده از مغز استخوان به دلیل در دسترس بودن آسان و همچنین نگرانی‌های اخلاقی و ایمنی‌زایی پایین، چشم اندازهای گسترده‌ای برای درمان مبتنی بر EPCs دارد.[۱۹] در گردش خون افراد سالم تعداد EPCs بسیار کم است.[۲۰]

فعالیت‌های ورزشی: عوامل مختلفی بر ترشح سایتوکاین‌ها اثرگذارند که از جمله می‌توان به فعالیت‌های ورزشی اشاره کرد. در

حال حاضر انجام ورزش منظم از طریق اثرات گسترده تنظیمی بر سیستم ایمنی بیشتر آشکار شده است.[۲۱] مطالعات انجام شده در انسان‌ها و حیوانات نشان داده که ورزش، مقاومت به انسولین را بهبود می‌بخشد و حساسیت انسولین را افزایش می‌دهد.[۲۲] انجمن دیابت آمریکا و دانشکده طب ورزش آمریکا نیز در یک بیانیه مشترک تأکید کردند که هر دو نوع تمرین هوازی و مقاومتی عمل انسولین را دست کم به صورت حاد بهبود می‌بخشند و می‌توانند به تعدیل سطح گلوکز خون، نیمرخ لیپیدی و کیفیت زندگی افراد کمک نمایند.[۲۳] چندین سازوکار مسؤول افزایش حساسیت به انسولین متعاقب انجام فعالیت‌های ورزشی استقامتی یا مقاومتی است.[۲۴] در مطالعات انجام شده به غیر از اثرات ورزش بر سطح گلوکز خون و مقاومت به انسولین در افراد دیابتی، تمرینات مقاومتی تاثیرات اختصاصی بر بهبود شرایط انژیوژنیک و ترمیم بافت دارد. تمرین مقاومتی باعث افزایش نوسازی پروتئین‌ها در عضلات اسکلتی می‌شود که متیونین در دسترس را برای نوسازی پروتئین عضلات کاهش می‌دهد و احتمالاً تمرین مقاومتی از این طریق می‌تواند در کاهش بیان ژن TNF-α در بیماران T1D موثر باشد. زیرا بیماران T1D در مقایسه با افراد کنترل، متیلاسیون پروموتور ژن TNF-α بالاتری دارند و همچنین ژن TNF-α تحت تنظیم اپی ژنتیک قرار می‌گیرد که در آن هموسیستیین و فولات نقش مهمی دارند و این دو مولکول در چرخه متیونین تشکیل می‌شوند.[۱۳] کاهش متیونین باعث فعال شدن مسیر نوسازی متیونین در مسیر رمتیلاسیون هموسیستئین شده و سطوح هموسیستئین را کاهش می‌دهد.[۱۵] از نظر فارموکولوژی هورمون رشد بیان ژن کلاژن و همچنین سنتز آن را در عضله و تاندون افزایش می‌دهد.[۲۵] کلاژن از سلول‌های پیش‌ساز در برابر آپوپتوز و افزایش چسبندگی و تهاجم محافظت می‌کند. از طرفی فعالیت بدنی در میزان تجمع EPCs تاثیرگذار است و نشان داده شده که ورزش شدید انتقال EPCs را به گردش خون تحریک می‌کند و علاوه بر آن عملکرد این سلول‌ها در شرایط و مدت ورزش تا ۷۲ ساعت بهبود می‌یابد؛[۱۲] ولی به تاثیر همزمان ورزش مقاومتی و انتقال EPCs در گردش خون بر بهبود عملکرد سلول‌های پانکراس دیابتیک کمتر پرداخته شده است.

درمان توسط سلول‌های بنیادی یک روش امیدوارکننده برای درمان دیابت نوع یک است. مطالعات قبلی کنترل T1D را به وسیله ورزش منظم توصیه می‌کردند و مطالعات تجربی نشان می‌دهد که ترکیبی از سلول‌های بنیادی و ورزش نتیجه بهتری را به همراه داشته است.[۲۶] با این وجود تاثیر برنامه‌های ورزشی مقاومتی به دنبال القا سلول‌های بنیادی در بیماران مبتلا به T1D بررسی نشده است.

ورزش ممکن است از طریق بهبود بازسازی اندوتلیال (افزایش تعداد و عملکرد سلول‌های بنیادی) از وخیم شدن بیماری دیابت جلوگیری کند. به طوری که پس از به حرکت در آوردن سلول‌های بنیادی از مغز استخوان و مهاجرت به محل اندوتلیوم آسیب دیده، سلول‌های بنیادی به سلول‌های EPCs متمایز می‌شوند و به رشد و ترمیم عروق و بهبود عملکرد اندوتلیوم کمک می‌کنند.[۲۷] بیشتر مطالعات احتمال داده‌اند که تمرینات استقامتی به علت ایجاد تغییرات بیشتر در دستگاه گردش خون و فعالسازی مسیرهای وابسته به کشش و فشارهای مکانیکی عروق نسبت به تمرینات مقاومتی در فرایند رگزایی موثرتر باشند؛ اما از آنجا که در بیماران دیابتی تحلیل عضلانی و آتروفی اتفاق می‌افتد؛ برای جبران این آسیب‌ها اجرای تمرینات مقاومتی از الزامات تمرینی این بیماران است. این مطالعه به منظور تعیین اثر همزمان تمرین مقاومتی و تزریق سلول‌های اجدادی اندوتلیال بر سطح گلوکز خون و بیان پروتئین فاکتورهای پیش التهابی TNF-α و IL-10 در بافت عضلانی موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه تجربی روی ۳۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۰±۲۰۰گرم و سن شش هفته در دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران طی سال ۱۳۹۹ انجام شد.

کلیه پروتکل‌های کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد. مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی-واحد کرج (IR.IAU.K.REC.1399.063) قرار گرفت.

موش‌های صحرایی از آزمایشگاه دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران تهیه شدند و پس از انتقال به حیوان خانه آزمایشگاه سورنا در قفس‌های جداگانه نگهداری شدند. حیوانات در دمای کنترل شده ۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۰ درصد، چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته با دسترسی به آب و غذای مخصوص نگهداری شدند. پس از یک هفته آشنایی با محیط جدید به صورت تصادفی در شش گروه شش تایی به شرح زیر تقسیم شدند.

گروه اول: دیابت + تزریق سلول‌های بنیادی + تمرین مقاومتی (DIR)

گروه دوم: دیابت + تمرین مقاومتی (DR)

گروه سوم: دیابت + تزریق سلول‌های بنیادی (DI)

گروه چهارم: دیابتی کنترل برای کنترل گذر زمان (D)

گروه‌های پنجم و ششم: سالم پایه و دیابتی پایه برای پیش فرض‌ها.

کلیه فاکتورها قبل از شروع پروتکل تمرین به عنوان پیش آزمون درگروه سالم پایه و دیابتی پایه مورد ارزیابی قرار گرفت و این دو گروه پس از انجام آزمایشات از مطالعه خارج شدند.

در صورت کاهش وزن موش‌های صحرایی به زیر ۵۰ درصد، پس از بیهوشی قربانی شده و کلیه آزمایشات مورد مطالعه انجام گردید. در این مطالعه تنها در گروه دیابت تلفات وجود داشت که وزن ۲ سر

موش صحرایی به زیر ۵۰ درصد رسید و در سایر گروه‌ها تلفات وجود نداشت.

پروتکل تمرین مقاومتی: موش‌های صحرایی گروه‌های اول و دوم به مدت ۵ هفته در مجموع ۱۷ جلسه تمرین مقاومتی داشتند. دوره اشنایی موش‌های صحرایی با این نوع تمرین ۳ روز بود و ۴۸ ساعت قبل از تزریق STZ صورت گرفت. تمرین به وسیله یک نردبان با ارتفاع یک متر و با ۲۶ پله انجام شد. هر جلسه تمرین شامل ۵ ست با ۴ تکرار بود. در هرست ۶۰ ثانیه استراحت و بین تکرارها ۳ دقیقه استراحت بین ست‌ها بود. استراحت بین جلسات تمرین‌ها ۴۸ ساعت در نظر گرفته شد. شدت تمرین در ۳ جلسه اول ۳۰ درصد وزن بدن موش‌های صحرایی، در جلسات ۶-۴ وزنه ۵۰ درصد وزن بدن، در جلسات ۹-۷ وزنه ۸۰ درصد وزن بدن، در جلسات ۱۴-۱۰ وزنه ۱۰۰درصد وزن بدن بود. در جلسات ۱۷-۱۵ موش‌ها وزنه ۱۲۰درصد وزن بدن را حمل کردند. در برنامه تمرینی از هیچگونه شوک الکتریکی استفاده نشد.[۲۸]

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و در شرایطی که موش‌های صحرایی ۱۲ ساعت ناشتایی داشتند؛ کار تشریح حیوانات اجرا شد و انجام آزمایشات مورد مطالعه شروع گردید. موش‌های صحرایی با ترکیبی از کتامین (۵۰-۳۰ میلی‌گرم در کیلوگرم به صورت داخل عضلانی) و زایلازین (۵-۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. سپس خونگیری برای انجام آزمایشات بیوشیمیایی انجام شد. در شرایط اسپتیک تشریح موش‌های صحرایی به منظور بافت‌برداری انجام شد. حیوانات تشریح شده در داخل پلاستیک مخصوص و در چاهک پوشیده با آهک و طبق پروتکل دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران معدوم شدند. از بافت‌های مورد نظر به روش وسترن بلات پروتئین فاکتورهای TNF-αوIL-10 سنجیده شد. IL-10 سایتوکاینی ضدالتهابی و تنظیم کننده اصلی سیستم ایمنی است که پاسخ‌های التهابی ناشی از آسیب بافتی را محدود می‌کند. IL-10 به کمک انواع سلول‌های ایمنی نظیر سلول‌های Th2، ماکروفاژها و سلول‌های CD8 تولید می‌شود و توانایی مهار طیف گسترده‌ای از پاسخ‌های ایمنی و التهابی را دارد.[۱۱] TNF-αبه عنوان دو عامل اصلی واسطه آپوپتوز و عامل ضدتکثیر سلول‌های بنیادی مزانشیم MSC و یک عامل التهابی شناخته شده است.[۸]

وسترن بلات: به منظور استخراج پروتئین، ۱۰۰ میکرولیتر از محلول ریپا بافر را بر روی بافت‌ها ریخته و عمل لیز سلول‌ها با کمک هموژنیزاتور دستی دونس (Dounce homogenizer) (UltrasonicProcessorUP50H, Germany) در روی یخ انجام شد. برای جلوگیری از اثر مخرب دما بر روی ساختار پروتئین‌ها، ظروف حاوی سلول‌ها در حین استخراج پروتئین‌ها بر روی کیسه یخ قرار داده شدند. سپس طبق دستور مندرج در دستورالعمل محلول لیز سلولی، تعلیق سلولی به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. سرانجام، عصاره با ۱۳۰۰۰ دور در دقیقه (Hettich universal 320R, Germany) به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شد و محلول بالایی یکدست هموژن برداشت گردید. محلول فوقانی به روش BCA با دستگاه اسپکتوفوتومتری پروتئین‌سنجی شد. برای انجام وسترن بلاتینگ در این مطالعه از سیستم عمودی با یونیت‌های ژلی ۱۰×۱۰ سانتی‌متری و دستگاه مولد برق استفاده شد.

روش های آزمایشگاهی و نمونه گیری خون: به منظور القای دیابت، پس از ۱۲ساعت محرومیت موش‌های صحرایی از غذا، ۴۵ میلی‌گرم استرپتوزیتوسین (STZ) به ازای هر یک کیلوگرم وزن موش محلول در بافر سیترات با pH ۴/۵ داخل صفاق تزریق گردید.[۲۹] استرپتوزتوسین دیابت با خصوصیات هیپرگلیسمی، نقص در ترشح انسولین و افزایش سطح سایتوکاین‌های پیش التهابی ایجاد می‌کند و شایع‌ترین ابزار برای ایجاد دیابت نوع یک آزمایشگاهی است.[۳۰] ۷۲ ساعت پس از تزریق، با ایجاد جراحت کوچک بر ورید دمی موش‌های صحرایی توسط لانست، یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتر گذاشته شد. نوار توسط دستگاه گلوکومتر (GALA TD-4277 تایوان) خوانده شد. ملاک دیابتی شدن قندخون مساوی یا بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی لیتر بود.[۳۱]

به منظور کشت سلول‌های اجدادی دوهفته قبل از شروع پروتکل تمرین پس از آزمایشات لازم در زمینه سالم بودن موش‌های صحرایی کار استخراج سلول انجام شد. برای این منظور موش‌ها را پس از بیهوشی با استفاده از کتامین و زایلازین، با روش جابجایی گردن یوتانایز کردیم. سپس استخوان فمور آنها به صورت استریل جدا شد و پس از برداشت بافت‌های عضلانی و پیوندی اضافی، دو سر استخوان (اپی فیز) به وسیله پنس استخوان بر (bone cutter) قطع نمودیم. سپس با استفاده از سوزن شماره ۱۸ متصل به سرنگ که حاوی محیط کشت M199 (GIBCO-Invitrogen, USA) بود؛ از یک سر استخوان وارد کرده و سر دیگر آن را درون یک عدد پتری دیش ۳۵ میلی‌متری (Greiner Bio-one, USA) قرار دادیم و محتویات مدولای استخوان را با محیط کشت شستشو دادیم. سپس محیط کشت M199 حاوی مغز استخوان را بر روی حجم مساوی از فایکول- هایپک (Ficoll-Paque) (Sigma-aldrich, USA) درون یک فالکون ۱۵ میلی‌لیتری ریخته و به مدت ۳۰ دقیقه با دور g ۴۰۰ سانتریفوژ (Model # 5702 R, Eppendorf) شدند. بعد از سانتریفوژ سلول‌های تک هسته‌ای مغز استخوان که در محل تلاقی دو فاز به صورت لایه شیری رنگ متمایز بودند؛ به آرامی توسط سمپلر برداشته شدند و دو بار با PBS شستشو داده شدند. متعاقباً سلول‌ها را در محیط کشت M199 همراه با فاکتور رشد EGM-2

(Cat No: C-39211, Promocell, Germany) شامل EGF، VEGF، bFGF، IGF، هیدوکورتیزول و اسیدآسکوربیک به همراه ۱۰۰ واحد پنی‌سیلین و ۱۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر استرپتومایسین و ۳درصد سرم جنین گاوی در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۹۵ درصد و دی اکسید کربن ۵ درصد کشت دادیم. محیط کشت را به منظور حذف سلول‌های مرده و معلق در ۲۴ ساعت اول تعویض نمودیم. در نهایت محیط کشت هر ۲ روز تعویض شد و سلول‌های اجدادی اندوتلیال اولیه برای مطالعه استفاده شدند. سلول‌ها توسط دستگاه سل کانتر شمارش شده و یک میلیون سلول در حجم ۱۰۰ لاندا در محلول PBS استریل از طریق ورید دمی به صورت آهسته توسط سرنگ انسولین به دو گروه دیابت + سلول اجدادی و دیابت به همراه ورزش و سلول اجدادی تزریق گردید.[۱۸] مقادیر پروتیئن TNF- α و IL-10 به روش وسترن بلات و گلوکز خون به روش الایزا سنجیده شدند.

تجزیه و تحلیل آماری: داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-25 تجزیه و تحلیل شدند. ابتدا متغیرهای تحقیق از طریق میانگین و انحراف استاندارد توصیف شدند. سپس برای تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون کلموگروف - اسمیرنوف و در نهایت از آزمون آماری تحلیل واریانس یک راهه و آزمون فرضیه‌ها استفاده شد. سطح معنی‌داری آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج آزمون کلموگروف - اسمیرنوف نشان داد که توزیع داده‌های مقادیر گلوکز خون و بیان پروتئین فاکتورهای پیش التهابی IL-10 و TNF-α در بافت عضله اسکلتی موش‌های تمامی گروه‌ها نرمال است. نتایج تحلیل واریانس جدول یک نشان داد که بین میانگین بیان پروتئین فاکتور ضدالتهابی IL-10 در بافت عضله اسکلتی موش‌های دیابتی گروه تزریق سلول‌های بنیادی، تمرین مقاومتی، تزریق همراه با تمرین مقاومتی و کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد (F(۳، ۲۰)=۳۱/۰۲، P=0/000، η۲=۰/۸۲). بنابراین، برای تعیین منبع تفاوت‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. نتایج آزمون تعقیبی در جدول ۲ نشان می‌دهد که تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال (P=۰/۰۱۱)، تمرینات مقاومتی (P=۰/۰۴۲) و تمرینات مقاومتی همراه با تزریق همزمان سلول‌های بنیادی اندوتلیال (P=۰/۰۰۱) منجر به افزایش معنی‌دار میزان فاکتور ضدالتهابی IL-10 در بافت عضله اسکلتی موش‌های دیابتی شده است. همچنین بین میانگین بیان فاکتور ضدالتهابی IL-10 گروه تزریق سلول‌های بنیادی و تمرین مقاومتی تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد. در نهایت، تمرین مقاومتی همراه با تزریق همزمان سلول‌های بنیادی اندوتلیال، نسبت به تزریق سلول‌های بنیادی (P=۰/۰۰۱) و تمرین مقاومتی (P=۰/۰۰۱) منجر به افزایش معنی‌دار بیان فاکتور ضدالتهاب IL-10 در بافت عضله اسکلتی موش‌های دیابتی شده است.

نتایج تحلیل واریانس جدول یک نشان داد که بین میانگین بیان پروتئین فاکتور ضدالتهابی TNF-α در بافت عضله اسکلتی موش‌های دیابتی گروه تزریق سلول‌های بنیادی، تمرین مقاومتی، تزریق همراه با تمرین مقاومتی و کنترل تفاوت آماری معنی‌داری وجود دارد (F(۳، ۲۰)=۹/۳، P=0/000، η۲=۰/۵۸). نتایج آزمون تعقیبی در جدول ۲ نشان می‌دهد که تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال بر فاکتور ضدالتهابی TNF-α در بافت عضله اسکلتی موش‌های دیابتی اثر آماری معنی‌داری نداشت. همچنین تمرینات مقاومتی (P=۰/۰۱۶) و تمرینات مقاومتی همراه با تزریق همزمان سلول‌های بنیادی اندوتلیال (P=۰/۰۰۱) منجر به کاهش آماری معنی‌دار میزان فاکتور ضدالتهابی TNF-α در بافت عضله اسکلتی موش‌های دیابتی شده است. به علاوه بین میانگین بیان فاکتور ضدالتهابی TNF-α در بافت

جدول ۱ : نتایج تحلیل واریانس فاکتورهای ضد التهابی IL-10 ، TNF-α و گلوکز خون

متغیرها	میانگین و انحراف معیار				F	P-value	η2
	گروه دیابت + تمرین مقاومتی	گروه دیابت + تزریق سلول‌های بنیادی	گروه دیابت + تزریق سلول‌های بنیادی + تمرین مقاومتی	گروه کنترل			
فاکتور ضد التهابی IL-10	۰/۲۵۸±۰/۱۰۵	۰/۲۹۷±۰/۱۶۶	۰/۶۶۳±۰/۰۷۹	۰/۰۷۸±۰/۰۳۵	۳۱/۰۲	۰/۰۰۱	۰/۸۲
فاکتور ضد التهابی TNF-α	۰/۱۶۰±۰/۰۱۲	۰/۳۱۴±۰/۱۴۸	۰/۰۵۸±۰/۰۲۷	۰/۳۹۲±۰/۱۸۶	۹/۳۶	۰/۰۰۱	۰/۵۸
گلوکز خون	۲۹۳/۸±۴۲/۴	۳۳۶±۲۸/۱	۱۷۵±۳۱/۳	۴۰۷/۴±۴۸/۰۲	۳۲/۲	۰/۰۰۱	۰/۸۵

جدول ۲ : نتایج آزمون تعقیبی توکی در گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌ها	P-value فاکتور ضد التهابی IL-10	P-value فاکتور ضد التهابی TNF-α	P-value گلوکز خون
تزریق - کنترل	۰/۶۸۱	۰/۰۱۱	۰/۰۴۳
تزریق - تمرین	۰/۰۱۶	۰/۰۴۲	۰/۰۰۱
تمرین با تزریق - کنترل	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱
تمرین - تزریق	۰/۱۵۱	۰/۹۲۴	۰/۳۳۷
تمرین با تزریق - تمرین	۰/۴۷۷	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱
تمرین با تزریق - تزریق	۰/۰۰۷	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱

گروه تزریق: گروه دیابت + تزریق سلول‌های بنیادی؛ گروه تمرین: گروه دیابت + تمرین مقاومتی
گروه تمرین با تزریق: گروه دیابت + تزریق سلول‌های بنیادی + تمرین مقاومتی؛ گروه کنترل: دیابتی کنترل برای کنترل گذر زمان

عضله اسکلتی موش‌های گروه تزریق سلول‌های بنیادی و تمرین مقاومتی تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت. در نهایت، تمرین مقاومتی با تزریق همزمان سلول‌های بنیادی اندوتلیال، نسبت به تزریق سلول‌های بنیادی منجر به کاهش معنی‌دار بیان فاکتور ضدالتهاب TNF-αشد (P=۰/۰۰۷) و بین میانگین بیان فاکتور ضدالتهابی TNF-α در بافت عضله اسکلتی موش‌های گروه تمرین مقاومتی همراه با تزریق همزمان سلول‌های بنیادی اندوتلیال و تمرین مقاومتی تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد.

نتایج تحلیل واریانس جدول یک نشان داد که بین میانگین بیان گلوکز در خون موش‌های دیابتی گروه تزریق سلول‌های بنیادی، تمرین مقاومتی، تزریق همراه با تمرین مقاومتی و کنترل تفاوت آماری معنی‌داری وجود دارد (Π۲=۰/۸۵، P=0/000، F(۳، ۱۶)=۳۲/۲). نتایج آزمون تعقیبی توکی در جدول ۲ نشان داد که تزریق سلول‌های بنیادی اندوتلیال (P=۰/۰۴۳)، تمرینات مقاومتی (P=۰/۰۰۱) تمرینات مقاومتی همراه با تزریق همزمان سلول‌های بنیادی اندوتلیال (P=۰/۰۰۱) منجر به کاهش آماری معنی‌دار گلوکز در بافت عضله اسکلتی موش‌های صحرایی دیابتی شدند. همچنین بین میانگین گلوکز در بافت عضله اسکلتی موش‌های صحرایی گروه تزریق سلول‌های بنیادی و تمرین مقاومتی تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد. در نهایت تمرین مقاومتی با تزریق همزمان سلول‌های بنیادی اندوتلیال، نسبت به تزریق سلول‌های بنیادی (P=۰/۰۰۱) و تمرین مقاومتی (P=۰/۰۰۱) منجر به کاهش آماری معنی‌دار گلوکز در بافت عضله اسکلتی موش‌های دیابتی شد.

بحث

با توجه به نتایج این مطالعه، به نظر تمرین مقاومتی وتزریق همزمان سلول‌های اجدادی نسبت به تنها تزریق سلول‌های بنیادی و تنها تمرین مقاومتی منجر به افزایش معنی‌دار بیان فاکتور ضدالتهابی IL-10 و کاهش فاکتور پیش التهابی TNF-a در بافت عضله اسکلتی در موش‌های دیابتی شده است. این بخش از مطالعه با نتایج مطالعات خسروی و همکاران[۳۲] تمرین ترکیبی (مقاومتی –هوازی) سلطانیان و همکاران[۳۳] (تمرین مقاومتی) و زمان پور و همکاران[۶] (تمرین سرعتی) همسو بوده است. البته در این مطالعه تمرین سرعتی شدید در مقایسه با تمرین هوازی – قدرتی برای بهبود سطح سرمی مارکرهای التهابی و گلوکز خون در زنان دیابت نوع ۲ توصیه می‌شود. از طرفی برنامه تمرینی مقاومتی پیشرونده با شدت زیاد به مدت ۶ ماه در ترکیب با رژیم غذایی تاثیر معنی‌دار بر هیچیک از نشانگرهای التهابی و عملکرد اندوتلیال در افراد بزرگسال دارای اضافه وزن و مبتلا به دیابت نوع ۲ نداشت[۳۴] و با نتایج مطالعه حاضر ناهمسو بود. این مورد می‌تواند به علت سازکاری فاکتورهای واسطه و دخیل در فاز التهاب همچون NO و IL-6 اتفاق افتاده باشد. IL-6 از یک سو در پاتوژنز دیابت از طریق سنتز CRP و ایجاد اختلال در عملکرد سلول‌های بتا و توسعه مقاومت به انسولین نقش دارد و از سویی دیگر افزایش مقدار حاد و متوسط IL-6 تولید TNF-α را مهار نموده و در نتیجه باعث بهبود سطح IL-10 شده و سبب بهبود ترشح انسولین و مقاومت به انسولین می‌گردد. در یک متاآنالیز Chen و همکاران مداخلات ورزشی بر سیتوکاین‌های التهابی ۱۳۵۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ را بررسی کردند. ورزش شامل سه گروه هوازی – مقاومتی و ترکیبی به مدت بیش از ۸ هفته بود.[۳۵] از نظر آن محققین پژوهش‌های فراوانی در زمینه تاثیر فعالیت‌های بدنی متنوع بر بهبود حساسیت به انسولین و افزایش جذب گلوکز در ماهیچه‌ها و چربی‌ها و کاهش سطح گلوکز خون انجام شده؛ اما هیچیک از این متاآنالیزها به طور سیستماتیک اثرات طولانی مدت ورزش‌ها را بر دیابت تجزیه و تحلیل نکرده‌اند. چرا که کاهش قندخون در دیابت توسط ورزش کافی نیست و بایستی در درازمدت اثرات ورزش بر فاکتورهای التهابی بررسی شود. بر طبق این آنالیز ورزش ایروبیک به‌طور مشخص توانسته است TNF-α، CRP و IL-6 را کاهش دهد و تمرین مقاومتی تنها به طور مشخص TNF-α را کاهش داده و تمرین ترکیبی (هوازی–مقاومتی) به طور مشخص IL-6 را کاهش داده است.[۳۵]

بیماران دیابتی دارای بیان ژن و پروتیئن بالای TNF-α در عضله اسکلتی و پلاسمایی خون هستند. TNF-α و سایر ادیپوکاین‌ها با فسفریلاسیون IRS-1 باعث مهار فعالسازی مسیر PI3K/Akt و در نتیجه قطع مسیر سیگنالینگ انسولین و افزایش مقاومت به انسولین می‌شوند.[۱۲و۳۵] اینترلوکین ۱۰ نقش اساسی در جلوگیری از آسیب‌های التهابی و خود ایمنی دارد و یک سیتوکاین با خواص ضدالتهابی است. IL-10 با بسیاری از سلول‌های ایمنی بدن در ارتباط است و این نقش به واسطه IL-10R و بسیاری از سلول‌های ایمنی دیگر منجر به بازخورد پاسخ‌های مختلف ایمنی می‌شود. گزارش شده چنین مداخله درمانی که باعث فعالیت IL-10 می‌شود؛ باعث بهبود عملکرد سلول بتا، مهار پیشرفت انسولین و جلوگیری از بروز دیابت در مدل‌های حیوانی می‌شود.[۹و۱۰] در پژوهش حاضر همزمانی تمرین مقاومتی و تزریق سلول‌های اجدادی اندوتلیال توانسته است گلوکز خون را نسبت به سایر گروه‌های دیابت کاهش و باعث بهبود عملکرد سلول‌های بتا شود. درمان توسط سلول‌های بنیادی یک روش امیدوارکننده برای درمان دیابت نوع یک است. مطالعات قبلی کنترل T1D را به وسیله ورزش منظم توصیه کردند و مطالعات تجربی نشان می‌دهند که ترکیبی از سلول‌های بنیادی و ورزش نتیجه بهتری را به همراه دارد.[۲۶] همسو با مطالعه حاضر Schaan و همکاران به بررسی تاثیر دو نوع تمرین مقاومتی و هوازی بر سلول‌های اندوتلیال پیش‌ساز در دیابت پرداختند. در بعضی از موارد ورزش

باعث تحریک و حرکت EPCs در مغز استخوان می‌شود و نا همسو با پژوهش حاضر ورزش نتوانست EPCs را در گروه دیابت نوع یک تغییر دهد؛ اما در گروه کنترل مقادیر EPCs بعد از تمرین هوازی کاهش و پس از تمرین مقاومتی افزایش یافت.[۳۶] محمدنژاد و همکاران به این نتیجه دست یافتند که تزریق سلول‌های بنیادی همراه با انجام ۶ هفته تمرین مقاومتی نردبان توسط ۴۶ سر موش می‌تواند بر اثرات تخریبی سیستم عصبی مرکزی ناشی از دیابت در جهت کاهش شاخص‌های التهابی TNF-a قشر مغز، یک راهکار حفاظتی و درمانی داشته باشد.[۳۷] در مطالعه رضایی و همکاران هشت هفته تمرین متوسط و شدید اینتروال بر بیان ژن سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال و سلول‌های بنیادی قلب موش‌های صحرایی مسن ارزیابی شد. هشت هفته تمرین اینتروال متوسط موجب افزایش معنی‌دار سطح بیان ژن CD34 و KDR شد. به طوری که این افزایش در گروه تمرین شدید به‌طور معنی‌داری بیشتر بود.[۲۷] همسو با این پژوهش، خسروی و همکاران نشان دادند در نتیجه فعالیت بدنی با دو شدت متفاوت ۶۰ و ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی بر سلول‌های بنیادی خونساز CD34، میزان EPC به‌طور معنی‌داری افزایش یافت.[۳۲] عملکرد سلول‌های EPC نیز از طریق بررسی بیان سلول‌های PI3K، AKT و Caveolin 1 در دیابت نیز توسط Dai و همکاران انجام شده است. موش‌ها به تمرین هوازی (AT)، تمرین مقاومتی (RT) و تمرین مقاومتی و ترکیبی (A+R) پرداختند. افزایش در پرولیفراسیون، مهاجرت و تکثیر EPCs در گروه‌های تمرین بیش از گروه کنترل بود و گروه ترکیبی (A+R) نسبت به گروه تمرین مقاومتی و گروه تمرین هوازی در بهبود عملکرد سلول‌های EPC در موش‌های دیابتی موثرتر بوده است.[۳۸] دستیابی بر نتیجه کلی و تعیین میزان تمرین مقاومتی از نظر شدت و مدت مستلزم تحقیقات بیشتری است. همچنین عدم اندازه‌گیری سلول‌های واسطه EPCs از محدودیت‌های مطالعه حاضر است. لذا پیشنهاد می‌شود در تحقیقات بعدی مقادیر بیان پروتئین این سلول‌ها اندازه‌گیری شود.

نتیجه‌گیری

به‌نظر می‌رسد تمرین مقاومتی با تزریق همزمان سلول‌های بنیادی نسبت به تنها تزریق سلول‌های بنیادی و تنها تمرین مقاومتی منجر به افزایش معنی‌دار بیان فاکتور ضدالتهابی IL-10 و کاهش TNF-α و کاهش سطح گلوکز در بافت عضله اسکلتی موش‌های دیابتی شده است.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه خانم سورن والافر برای اخذ درجه دکتری تخصصی در رشته فیزیولوژی ورزشی (عصب – عضله) (شماره ۱۳۴۱۷۴۸۵) از دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج بود. بدین‌وسیله از تمامی اساتید مربوطه و آزمایشگاه دامپزشکی سورنا تشکر می‌گردد. هیچگونه تعارض منافعی بین نویسندگان وجود ندارد.

References

1. Yiu KH, Tse HF. Specific role of impaired glucose metabolism and diabetes mellitus in endothelial progenitor cell characteristics and function. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014 Jun; 34(6): 1136-43. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.302192
2. Kim JS, Lee YH, Kim JC, Ko YH, Yoon CS, Yi HK. Effect of exercise training of different intensities on anti-inflammatory reaction in streptozotocin-induced diabetic rats. Biol Sport. 2014 Mar; 31(1): 73-79. DOI: 10.5604/20831862.1093775
3. Naushad N, Perdigoto AL, Rui J, Herold KC. Have we pushed the needle for treatment of Type 1 diabetes? Curr Opin Immunol. 2017 Dec; 49: 44-50. DOI: 10.1016/j.coi.2017.09.004
4. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. Lancet. 2018 Jun; 391(10138): 2449-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31320-5
5. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. [Basic immunology: functions and disorders of the immune system]. Translation by: Kazemi T, Abbasi H, Seifizadeh N, Seifizadeh N, Bagheri S. 5th Ed. Tehran: Ebnesina Publication. 2016. [Persian]
6. Zamanpour L, Banitalebi E, Amirhosseini SE. [The Effect Of Sprint Training And Combined Aerobic And Strength Training On Some Inflammatory Markers And Insulin Resistance In Women With Diabetes Mellitus (T2dm)]. Diabetes Metabol. 2016; 15(5): 300-11. [Article in Persian]
7. Lu J, Liu J, Li L, Lan Y, Liang Y. Cytokines in type 1 diabetes: mechanisms of action and immunotherapeutic targets. Clin Transl Immunology. 2020 Mar; 9(3): e1122. DOI: 10.1002/cti2.1122
8. Ko KI, Coimbra LS, Tian C, Alblowi J, Kayal RA, Einhorn TA, et al. Diabetes reduces mesenchymal stem cells in fracture healing through a TNFα-mediated mechanism. Diabetologia. 2015 Mar; 58(3): 633-42. DOI: 10.1007/s00125-014-3470-y
9. Li C, Zhang L, Chen Y, Lin X, Li T. Protective role of adenovirus vector-mediated interleukin-10 gene therapy on endogenous islet β-cells in recent-onset type 1 diabetes in NOD mice. Exp Ther Med. 2016 May; 11(5): 1625-32. DOI: 10.3892/etm.2016.3169
10. Robert S, Gysemans C, Takiishi T, Korf H, Spagnuolo I, Sebastiani G, et al. Oral delivery of glutamic acid decarboxylase (GAD)-65 and IL10 by Lactococcus lactis reverses diabetes in recent-onset NOD mice. Diabetes. 2014 Aug; 63(8): 2876-87. DOI: 10.2337/db13-1236
11. Farazandeh Nia D, Hosseini M, Riyahi Malayeri S, Daneshjoo A. [Effect of Eight Weeks of Swimming Training with Garlic Intake on Serum Levels of IL-10 and TNF-α in Obese Male Rats]. Jundishapur Sci Med J. 2018; 16(6): 665-71. DOI: 10.22118/jsmj.2018.57830 [Article in Persian]
12. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. ISRN Inflamm. 2013 Dec; 2013: 139239. DOI: 10.1155/2013/139239
13. Nouri Barkestani M, Shamdani S, Afshar Bakshloo M, Arouche N, Bambai B, Uzan G, et al. TNFα priming through its interaction with TNFR2 enhances endothelial progenitor cell immunosuppressive effect: new hope for their widespread clinical application. Cell Commun Signal. 2021 Jan; 19(1): 1. DOI: 10.1186/s12964-020-00683-x
14. Rezaei S, Matinhomaee H, Azarbayjani MA, Farzanegi P. [Effect of Interval Training Intensity on Gene Expression of

Endothelial Progenitor Cells and Cardiac Stem Cells in Aged Rats]. J Ilam Univ Med Sci. 2018; 26(3): 27-37. DOI: 10.29252/sjimu.26.3.27 [Article in Persian]

15. Nadri S, Saburi E, Nadri P, Brati G. [Isolation Methods of Mesenchymal Stem Cells in Mice; a Systematic Review]. J Advanced Biomed Sci. 2017; 6(4): 417-25.

16. Wang Y, Xu C, Liang Y, Vanhoutte PM. SIRT1 in metabolic syndrome: where to target matters. Pharmacol Ther. 2012 Dec; 136(3): 305-18. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.08.009

17. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. Science. 1997 Feb; 275(5302): 964-67. DOI: 10.1126/science.275.5302.964

18. Gong X, Li B, Yang Y, Huang Y, Sun Y, Liu M, et al. Bone marrow derived endothelial progenitor cells retain their phenotype and functions after a limited number of culture passages and cryopreservation. Cytotechnology. 2019 Feb; 71(1): 1-14. DOI: 10.1007/s10616-018-0234-4

19. Chen C, Zheng S, Zhang X, Dai P, Gao Y, Nan L, et al. Transplantation of Amniotic Scaffold-Seeded Mesenchymal Stem Cells and/or Endothelial Progenitor Cells From Bone Marrow to Efficiently Repair 3-cm Circumferential Urethral Defect in Model Dogs. Tissue Eng Part A. 2018 Jan; 24(1-2): 47-56. DOI: 10.1089/ten.TEA.2016.0518

20. Dignat-George F, Sampol J. Circulating endothelial cells in vascular disorders: new insights into an old concept. Eur J Haematol. 2000 Oct; 65(4): 215-20. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2000.065004215.x

21. Proschinger S, Joisten N, Rademacher A, Schlagheck ML, Walzik D, Metcalfe AJ, et al. Influence of combined functional resistance and endurance exercise over 12 weeks on matrix metalloproteinase-2 serum concentration in persons with relapsing-remitting multiple sclerosis - a community-based randomized controlled trial. BMC Neurol. 2019 Dec; 19(1): 314. DOI: 10.1186/s12883-019-1544-7

22. Shih KC, Kwok CF. Exercise reduces body fat and improves insulin sensitivity and pancreatic β-cell function in overweight and obese male Taiwanese adolescents. BMC Pediatr. 2018 Feb; 18(1): 80. DOI: 10.1186/s12887-018-1025-y

23. 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 Dec; 33(12): e147-67. DOI: 10.2337/dc10-9990

24. Inoue DS, De Mello MT, Foschini D, Lira FS, De Piano Ganen A, Da Silveira Campos RM, et al. Linear and undulating periodized strength plus aerobic training promote similar benefits and lead to improvement of insulin resistance on obese adolescents. J Diabetes Complications. 2015 Mar; 29(2): 258-64. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.11.002

25. West DW, Lee-Barthel A, McIntyre T, Shamim B, Lee CA, Baar K. The exercise-induced biochemical milieu enhances collagen content and tensile strength of engineered ligaments. J Physiol. 2015 Oct; 593(20): 4665-75. DOI: 10.1113/JP270737

26. Mohamed MT, Embaby EA, Labib A, El-Husseiny M, Khamis H, El-Demery A, et al. Effects of exercise in combination with autologous bone marrow stem cell transplantation for patients with type 1 diabetes. Physiother Theory Pract. 2019 Dec; 35(12): 1233-42. DOI: 10.1080/09593985.2018.1474511

27. Rezaee S, Farzanegi P, Azarbaijani MA. [Role of Endothelial progenitor cells in angiogenesis with the approach of physical activity]. J Neyshabur Univ Med Sci. 2020; 8(2): 1-17. [Article in Persian]

28 Molanouri Shamsi M, Hassan ZM, Mahdavi M, Gharakhanlou R, Azadmanesh K, Baghersad L, et al. [Influence of Resistance Training on IL-15 mRNA Expression and the Protein Content in Slow and Fast Twitch Muscles of Diabetic Rats]. Iranian Endocrin Metabol. 2012; 14(2): 185-92. [Article in Persian]

29. Shekarchizade P. [The effect of resistance training on the capillary density of skeletal muscle and plasma levels of several factors associated with normal and diabetic rats]. Ph.D Dissertation. [Iran. Faculty of Humanities. Tarbiat Modarres University. 2013. [Persian]

30. Ozkol H, Tuluce Y, Dilsiz N, Koyuncu I. Therapeutic potential of some plant extracts used in Turkish traditional medicine on streptozocin-induced type 1 diabetes mellitus in rats. J Membr Biol. 2013 Jan; 246(1): 47-55. DOI: 10.1007/s00232-012-9503-x

31. Somboonwong J, Traisaeng S, Saguanrungsirikul S. Moderate-intensity exercise training elevates serum and pancreatic zinc levels and pancreatic ZnT8 expression in streptozotocin-induced diabetic rats. Life Sci. 2015 Oct; 139: 46-51. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.08.008

32. Khosravi N, Ravasi AA, Sharifi F. [Effect of two different intensity of physical activity on circulating endothelial progenitor cells (EPC) in healthy young women]. Research in Sport Medicine and Technology. 2011; 9(2): 67-78. [Article in Persian]

33. Soltanian Z, Vanaky B, Ramezanifard N, Shakeri N, Shams Z, Fakhari Rad F. [Effect of Eight Weeks Resistance Training On Gene Expression of TNF-A and IL10 in the Heart of Type II Diabetic Male Rats]. J Shahid Sadoughi Uni Med Sci. 2019; 27(6): 1656-67. DOI: 10.18502/ssu.v27i6.1600 [Article in Persian]

34. Miller EG, Sethi P, Nowson CA, Dunstan DW, Daly RM. Effects of progressive resistance training and weight loss versus weight loss alone on inflammatory and endothelial biomarkers in older adults with type 2 diabetes. Eur J Appl Physiol. 2017 Aug; 117(8): 1669-78. DOI: 10.1007/s00421-017-3657-2

35. Chen X, Sun X, Wang C, He H. Effects of Exercise on Inflammatory Cytokines in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Oxid Med Cell Longev. 2020 Dec; 2020: 6660557. DOI: 10.1155/2020/6660557

36. Schaan BD, Waclawovsky G, Umpierre D, Figueira FR, de Lima ES, Alegretti AP, et al. A single session of aerobic or resistance exercise modifies the endothelial progenitor cell levels in healthy subjects, but not in individuals with type 1 diabetes. Diabetol Metab Syndr. 2015 Nov; 7(Suppl 1): A251. DOI: 10.1186/1758-5996-7-S1-A251

37. Mohammadnezhad B, Hashemvarzi SA, Farzane Hessari A. [The effect of resistance training with mesenchymal stem cell injection on TNF-α and kappa B nuclear factor levels in the cortex of streptozotocin-induced diabetic rats]. J Jiroft Univ Med Sci. 2020; 7(3): 414-21. [Article in Persian]

38. Dai X, Zhai L, Su Q, Luo B, Wei C, Liu Y, et al. Effect of Aerobic and Resistance Training on Endothelial Progenitor Cells in Mice with Type 2 Diabetes. Cell Reprogram. 2020 Aug; 22(4): 189-97. DOI: 10.1089/cell.2019.0063