

تأثیر تمرین هوازی و مصرف ملاتونین بر بیان ژن برخی از عوامل التهابی و شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی در بافت کبد رت‌های نر دیابتی

یوسف فلامرزی^۱، میثم شعبانی‌نیا^۱، شیرین زیلائی‌بوری^۲، فرهاد دریانوش^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: دیابت، به عنوان یک بیماری سیستمیک می‌تواند با افزایش گونه‌های واکنش‌پذیر منجر به آسیب‌های بافتی و کاهش عملکرد کبد شود. بنابراین هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی تأثیر تمرین هوازی و مصرف ملاتونین بر بیان ژن برخی از عوامل التهابی و شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی در بافت کبد رت‌های نر دیابتی می‌باشد.

روش‌ها: در این پژوهش تجربی، ۳۰ سر رت نژاد ویستار ۸ هفته‌ای به صورت تصادفی انتخاب و ۲۴ سر از آنها جهت القای دیابت با تزریق محلول استروپتوزوتوسین (یک دوز ۵۵ میلی گرم) دیابتی شدند. رت‌های دیابتی در ۴ گروه شامل دیابت شاهد (DC)، دیابت ملاتونین (DMel)، دیابت تمرین هوازی (DEX)، دیابت تمرین هوازی + ملاتونین (DEX+Mel) تقسیم شدند. یک گروه سالم شاهد (HC) نیز در نظر گرفته شد. برنامه‌ی تمرین هوازی شامل ۵ روز در هفته و به مدت ۶ هفته بود. داده‌ها از طریق آزمون‌های تحلیل واریانس یک‌طرفه و تعقیبی Tukey آنالیز شد. سطح معنی‌داری $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: انجام تمرین هوازی و مصرف ملاتونین منجر به کاهش معنی‌داری در بیان ژن IL-18 ($P = 0.001$) و IL-1 β ($P = 0.005$) شد. از طرفی منجر به افزایش معنی‌داری در مقادیر SOD، GPx، TAC و کاهش معنی‌داری در مقادیر MDA در گروه‌های مداخله مشاهده شد ($P = 0.001$).

نتیجه‌گیری: نتایج نشان‌دهنده‌ی افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی و کاهش عوامل التهابی بود. بر اساس نتایج این مطالعه پیشنهاد داده می‌شود انجام تمرین ورزشی هوازی همراه با مصرف ملاتونین نتایج سودمندتر و بهتری نسبت به تمرین ورزشی هوازی و مصرف ملاتونین به صورت جداگانه دارد.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی؛ شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی؛ دیابت؛ عوامل التهابی؛ کبد؛ ملاتونین

ارجاع: فلامرزی یوسف، شعبانی‌نیا میثم، زیلائی‌بوری شیرین، دریانوش فرهاد. تأثیر تمرین هوازی و مصرف ملاتونین بر بیان ژن برخی از عوامل التهابی و شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی در بافت کبد رت‌های نر دیابتی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳ (۸۰۸): ۲۴۴-۲۵۴.

مقدمه

کبدی، کبد چرب غیرالکلی، استئاتوهایپاتیت غیر الکلی و غیره) را در دیابت تشدید کنند که شامل چاقی (شکمی)، مصرف بیش از حد چربی‌های اشباع‌شده، قندهای ساده و سبک زندگی بی‌تحرک است (۴)؛ بنابراین درک و بررسی مسیرهای پاتولوژیک و فیزیولوژیک و همچنین نیازها و استراتژی‌های مؤثرتر برای عوامل مرتبط با سلامت کبد در بیماری دیابت یک امر مهم و ضروری است. پیروپتوزیس (Pyroptosis)، شکل تازه شناسایی شده‌ای از مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی همراه با التهاب است که خود را از سایر اشکال مرگ سلولی متمایز می‌کند. بررسی رابطه‌ی متقابل بین

دیابت، یک اختلال متابولیک است که با نقص در تنظیم سطوح گلوکز و انسولین مشخص می‌گردد (۱). دیابت، یک اختلال چند ژنی می‌باشد که می‌تواند منجر به مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد سلول‌های β پانکراس شود. مقاومت به انسولین، نقش مهمی در پاتوژنز و پیشرفت بیماری کبد چرب غیرالکلی دارد که در افراد مبتلا به دیابت بسیار شایع است (۲). کبد، یک اندام حیاتی و مهم بدن است که نقش اساسی در پاتوژنز بیماری‌های سندرم متابولیک به ویژه دیابت دارد (۳)؛ عوامل خطر متعددی می‌تواند بیماری‌های کبدی (استئاتوز

۱- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد شوشتر، دانشگاه آزاد اسلامی، شوشتر، ایران

۲- گروه علوم ورزشی، واحد مسجد سلیمان، دانشگاه آزاد اسلامی، مسجد سلیمان، ایران

۳- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: میثم شعبانی‌نیا: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد شوشتر، دانشگاه آزاد اسلامی، شوشتر، ایران

در دیابت را توصیف می‌کند نشان داده است که در بیماران با مدت طولانی مبتلا به دیابت، کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی وجود دارد (۱۵). در پژوهش Dworzański و همکاران نیز کاهش فعالیت SOD و GPx در بیماران مبتلا به دیابت نشان داده شد. در دیابت SOD و GPx ممکن است با پراکسیداز هیدروژن به دلیل اتواکسیداسیون گلوکز غیرفعال شود. علاوه بر این، هیپرگلیسمی و تولید بیش از حد ROS/RNS، دفاع آنتی‌اکسیدانی طبیعی بدن را سرکوب می‌کند و سلول‌ها را در معرض آسیب استرس اکسیداتیو قرار می‌دهد، که می‌تواند منجر به عوارض دیابت شود (۱۶).

در ارتباط با داروهای مهم درمانی دیابت، ملاتونین یک ایندول آمین درون‌زا است که فرایندهای فیزیولوژیکی حیاتی مانند ریتم شبانه‌روزی انسان چرخه خواب و بیداری، اضطراب، ایمنی و عملکرد قلبی را کنترل می‌کند (۱۷). ملاتونین بر اشتها تأثیر می‌گذارد و سطح انسولین را در میان سایر عملکردها تنظیم می‌کند (۱۸). این ترکیب و متابولیت‌های آن آنتی‌اکسیدان‌های قوی هستند که خواص ضدالتهابی از خود نشان می‌دهند و میتوکندری‌ها را در برابر آسیب‌های از بین بردن گونه‌های فعال اکسیژن/نیترژن محافظت می‌کنند (۱۹).

ملاتونین و مشتقات آن فعالیت چندین آنزیم آنتی‌اکسیدانی را تحریک می‌کنند (۲۰). بنلبرلین، ملاتونین نقش مهمی در حفظ هموستاز ردوکس سلولی و در فرایندهای فیزیولوژیکی دارد (۲۱).

فعالیت‌های ورزشی به دلیل فواید سلامتی متعددی که شامل بهبود عملکرد قلبی-عروقی و تنفسی، ترکیب بدن و کنترل قند خون می‌شود، به طور گسترده‌ای توصیه می‌گردد (۲۲). بیماران دیابتی، باید سبک زندگی خود را تغییر دهند تا بتوانند چاقی را هدیریت، مقاومت به انسولین را کاهش و باعث بهبود تحمل گلوکز شوند (۲۳). فعالیت‌های عملکردهای فیزیولوژیکی مؤثری بر عوارض دیابت دارد. فعالیت‌های بدنی در افراد دیابتی ساختار عروق و عملکرد اندوتلیال را بهبود می‌بخشد، فشار خون و سطوح چربی را کاهش می‌دهد، کنترل قند خون را بهبود می‌بخشد و التهاب مزمن و توده بدن را کاهش می‌دهد (۲۴). در این راستا Sabouri و همکاران به بررسی شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی (SOD, GPx, TAC و MDA) به دنبال انجام سه روش تمرینی تمرینات تناوبی با شدت بالا، تمرین قدرتی و ترکیبی در بیماران مبتلا به دیابت پرداختند. گروه‌های تمرینی سه جلسه تمرین در هفته به مدت ۱۲ هفته را انجام دادند. نتایج افزایش سطوح SOD, GPx, TAC را نشان داد و در مقابل سطوح MDA کاهش یافته بود. این محققان بر اساس نتایج خود گزارش کردند بهبود فاکتورهای التهابی، آنتی‌اکسیدان‌ها و پارامترهای گلیسمی به دنبال انجام تمرین‌های ورزشی برای مزایای بیشتر در بیماران دیابتی مفید است (۲۵).

بیماری‌های کبدی در سطح جهان در حال افزایش است. از طرفی

پیروپتوزیس و التهاب و سیگنال‌های خطر در بافت کبد می‌تواند یک رویکرد و راهبرد مهم برای سلامت سلول‌های کبدی از طریق تمرین‌های ورزشی باشد (۵). پیروپتوزیس با ترشح سایتوکین‌های پیش‌التهابی تعریف می‌گردد و به عنوان یک مسیر اساسی از سیستم ایمنی ذاتی می‌باشد. پیروپتوزیس در محافظت از بدن در برابر میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا و عوامل استرس‌زای خارجی از طریق فعال‌شدن کاسپاز-۱ و انتشار سایتوکین‌های التهابی مانند IL-1 β و IL-18 عمل می‌کند (۶). نشان داده شده است که فعالیت‌های ورزشی منظم بر التهاب و مسیر سیگنالینگ فعال‌سازی التهابی تأثیرگذار است و فعالیت‌های ورزشی منظم می‌تواند به طور قابل توجهی مقادیر IL-1 β و IL-18 را کاهش دهد (۷). همچنین نشان دادند که تمرین هوازی موثرترین روش تمرینی است و شدت کم تا متوسط و شدت ترکیبی در مقایسه با شدت بالا برای کاهش IL-1 β و IL-18 مؤثرتر است (۸). این یافته‌ها نشان می‌دهد که فعالیت‌های ورزشی منظم می‌تواند به طور مؤثری سطح سایتوکین‌های التهابی مرتبط با فعال‌سازی التهاب را کاهش دهد (۸، ۹).

از طرفی دیگر هموستاز ردوکس، یک فرایند حیاتی است که تعادل گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و گونه‌های فعال نیترژن (RNS) را حفظ و عملکرد طبیعی سلول‌ها را تضمین می‌کند (۱۰). رادیکال‌های آزاد (مانند سوپراکسید، پراکسید هیدروژن، رادیکال هیدروکسیل) به عنوان محصولات جانبی متابولیسم سلولی در شرایط فیزیولوژیکی طبیعی و در پاسخ به شرایط پاتولوژیک تولید می‌شوند (۱۱). تجمع ROS/RNS باعث ایجاد تولید بیش از حد یا عدم تعادل بین اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها می‌گردد و این منجر به یک وضعیت پاتوفیزیولوژیکی شایع به نام استرس اکسیداتیو می‌شود (۱۲). استرس اکسیداتیو در سلول‌ها به اجزای خارج سلولی مانند پروتئین‌ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک آسیب می‌رساند (۱۰).

در حالی که ROS/RNS برای عملکردهای بیولوژیکی ضروری است، تولید ثابت آنها می‌تواند منجر به یک تعادل ظریف شود، اما تولید بیش از حد یا عدم تعادل بین اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها در سطح سلولی و بافتی آسیب‌زا است (۱۲). از جمله محصولات بسیار اکسیداتیو مرتبط با این شرایط می‌توان به مالون‌دی‌آلدئید (Malondialdehyde) اشاره کرد. در مقابل، کاهش نشانگرهای آنتی‌اکسیدانی، مانند ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل (TAC)، گلوکوتایون پراکسیداز (GPx)، کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در شرایط استرس اکسیداتیو رخ می‌دهد (۱۳). شواهد بر ارتباط نزدیک بین افزایش استرس اکسیداتیو و طیفی از بیماری‌های مزمن، شامل بیماری‌های قلبی-عروقی، سرطان، بیماری‌های عصبی، دیابت، چاقی، پیری و انواع بیماری‌های التهابی مزمن تأکید می‌کنند (۱۴). اخیراً یافته‌های جدیدی که دفاع آنتی‌اکسیدانی

تزیق شد. جهت تزیق درون صفاقی از سرنگ انسولین استفاده گردید. ۴۸ ساعت پس از تزیق، با ایجاد یک جراحت کوچک توسط لانسست بر روی ورید دم، یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتري قرار داده شد و نوار توسط دستگاه گلوکومتر (Glucotrend 2، شرکت روشه آلمان) اندازه‌گیری و رت‌هایی که قند خون آن‌ها بالاتر از 250 mg/dl باشد به‌عنوان دیابتی در نظر گرفته شد. برای اطمینان از عدم بازگشت قند خون در اوایل هر هفته تا پایان پروتکل تمرین و تزیق ملاتونین، نیز قند خون موش‌ها اندازه‌گیری شد و رت‌هایی که به هر دلیلی قند خون آنها کمتر از آستانه دیابتی بود از تحقیق خارج شدند (۲۶). به رت‌های غیردیابتی (۶ سر) شامل گروه سالم کنترل نیز معادل حجمی بافر سیترات 0.05 M یا 0.5 pH به صورت درون صفاقی تزیق شد. رت‌های دیابتی به طور تصادفی در ۴ گروه هر گروه ۶ سر شامل (۱) دیابت کنترل (DC)، (۲) دیابت ملاتونین (DMel)، (۳) دیابت تمرین هوازی (DEX)، (۴) دیابت تمرین هوازی+ملاتونین (DEX+Mel) تقسیم شدند. یک گروه سالم شاهد (HC) شامل ۶ سر رت نیز در نظر گرفته شد.

پروتکل تمرین هوازی

شدت تمرین بر اساس آزمون اندازه‌گیری حداکثر سرعت سنجیده شد. در ابتدا جهت اندازه‌گیری سرعت تمرین رت‌های گروه تمرینی از یک گروه پایلوت (۴ سر و مبتلا به دیابت) که یک هفته از برنامه تمرین اصلی جلوتر بودند، استفاده شد. آزمون اندازه‌گیری حداکثر سرعت با سرعت ۵ متر در دقیقه شروع و هر ۳ دقیقه سرعت ترمیل ۵ متر در دقیقه افزایش یافت تا رت‌ها به خستگی (چسبیدن موش‌ها به انتهای ترمیل) برسند. سرعتی که در آن رت‌ها به خستگی رسیدند، به‌عنوان حداکثر سرعت در نظر گرفته شد (۲۷).

برنامه‌ی اصلی تمرین با استفاده از دستگاه ترمیل مخصوص حیوانات ۵ روز در هفته و به مدت ۶ هفته بود. در ادامه‌ی هفته اول تمرین اصلی با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه بر اساس حداکثر سرعت شروع شد. از هفته دوم تا چهارم به سرعت ۱۴ تا ۱۵ متر بر دقیقه و از هفته پنجم تا هشتم به سرعت ۱۷ تا ۱۸ متر بر دقیقه بر اساس حداکثر سرعت رسید. تمام جلسات تمرین در پایان سیکل خواب حیوانات و بین ساعت ۱۶ تا ۱۸ عصر برگزار شد (جدول ۱) (۲۸).

مصرف ملاتونین

دو هفته پس از القای دیابت، همراه با شروع پروتکل تمرین هوازی، به رت‌های گروه‌های دیابت ملاتونین (DMel) و دیابت تمرین هوازی+ملاتونین (DEX+Mel)، ماده ملاتونین (۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به صورت درون صفاقی - حل شده در سالین حاوی اتانول- به طور روزانه و به مدت ۶ هفته تزیق گردید (۲۹).

دیگر دیابت معمولاً به دلیل التهاب مزمن و استرس سلولی منجر به مشکلات کبدی می‌شود. فعالیت‌های ورزشی هوازی با مزایای سودمند خود می‌تواند منجر به بهبود سلامت و کاهش بیماری‌های کبدی و دیابت شود. در حالی که ملاتونین نیز با خواص آنتی‌اکسیدانی خود می‌تواند از التهاب سلولی و بافتی جلوگیری کند. با توجه به نبود مطالعات کافی در این زمینه، این مطالعه با بررسی اثرات ترکیبی تمرین ورزشی هوازی و مصرف مکمل ملاتونین، به دنبال بررسی مسیر سیگنالینگ پیروپتوزیس از طریق اندازه‌گیری بیان ژن نشانگرهای التهابی مانند $IL-1\beta$ و $IL-18$ و شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی می‌باشد.

روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی بود. جهت اجرای این مطالعه در ابتدا ۳۰ سر رت نر نژاد ویستار با سن تقریبی ۸ هفته‌ای از دانشکده‌ی علوم دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز خریداری و به محل آزمایشگاه فیزیولوژی ورزش این واحد دانشگاهی انتقال داده شد. رت‌های مورد آزمایش در این پژوهش در طی مراحل پژوهش در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف به ابعاد طول $15 \times 15 \times 30$ سانتی‌متر ساخت شرکت رازی راد، چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، با دمای محیطی 22 ± 2 درجه‌ی سانتی‌گراد و رطوبت هوای 55 ± 35 درصد همچنین با تهویه‌ی مناسب نگهداری شدند. در تمام مدت پژوهش اصول و رعایت موازین اخلاقی با حیوانات بر اساس دستورالعمل‌های کمیته ملی اخلاق در تحقیقات زیست پزشکی با شماره کد اخلاق IR.SSRC.REC.1403.037 انجام شد. غذای رت‌های این پژوهش، تولید شرکت خوراک دام بهرپرور کرج بود که بر اساس وزن‌کشی هر روز یک بار با ترازوی استاندارد ویژه و با توجه به جیره‌ی طبیعی ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن در روز در هر قفس قرار داده شد. در تمام مراحل پژوهش، آب مورد نیاز حیوان به صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری ویژه حیوانات آزمایشگاهی در اختیار آنها قرار گرفت. رت‌ها در مدت زمان یک هفته با محیط آزمایشگاه سازگار شدند. سپس تمامی رت‌ها ۵ روز در هفته به مدت ۱۵-۱۰ دقیقه و با سرعت ۱۰-۵ متر در دقیقه بر روی نوارگردان دویند و با نوارگردان و چگونگی دویدن بر آن آشنا شدند. رت‌هایی که قابلیت تمرین‌پذیری نداشتند، مشخص و از تحقیق کنار گذاشته شدند.

روش القای دیابت

پس از اتمام پروتکل آشناسازی، ۲۴ سر از ۳۰ سر رت جهت القای دیابت به صورت تصادفی انتخاب شدند. پس از ۱۲ ساعت محرومیت از غذا، محلول استروپتوزوسین (STZ) (Sigma, St. Louis, MO) با دوز ۵۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حل شده در بافر سیترات 0.05 M یا 0.5 pH به صورت درون صفاقی

جدول ۱. پروتکل تمرین هوازی

مرحله تمرین مؤلفه‌ی تمرین	گرم کردن	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم و ششم	سرد کردن
شدت تمرین	با سرعت ۷ متر در دقیقه	با سرعت ۱۰ متر	با سرعت ۱۰ متر	با سرعت ۱۴-۱۵ متر	با سرعت ۱۴-۱۵ متر	با سرعت ۱۷-۱۸ متر	کاهش پلکانی تا به ۷ متر بر دقیقه
مدت تمرین	۵ دقیقه	۱۰ دقیقه	۲۰ دقیقه	۲۰ دقیقه	۳۰ دقیقه	۳۰ دقیقه	۵ دقیقه

اتا بررسی شد. سطح معنی داری $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد. شکل ۱ در نرم‌افزار ایندیزاین نسخه‌ی ۲۰۲۴ طراحی شد. اشکال ۲ و ۳ از طریق نرم‌افزار گراف‌پد پریسم طراحی شد.

روش بافت‌برداری

در مدت اجرای پروتکل، گروه شاهد هیچ‌گونه برنامه تمرینی نداشتند. همچنین رت‌های دیابتی هیچ‌گونه درمانی با انسولین را در طول دوره پژوهش نداشتند. برای از بین بردن آثار حاد تمرین متغیرهای غیرقابل کنترل مانند استرس آزمودنی‌ها در زمان اجرای برنامه تمرینی، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، رت‌ها با رعایت اصول اخلاقی و با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۳ تا ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شدند. سپس بافت کبد از بدن رت‌ها گرفته شد و سپس بلافاصله برای سنجش‌های بعدی با دمای ۸۰- فریز شد.

روش آزمایشگاهی Real-Time PCR

برای بررسی بیان ژن IL-1 β و IL-18 در هر گروه بررسی بافت‌ها با تکنیک آزمایشگاهی Real-Time PCR استفاده شد. ابتدا طراحی پرایمر انجام شد (جدول ۲) و سپس RNA کل از بافت‌ها استخراج و به cDNA تبدیل گردید. سپس cDNA به روش PCR تکثیر شده و از نظر بیان ژن‌های ذکر شده مورد بررسی قرار گرفت. این تکنیک دارای ۴ مرحله‌ی اساسی می‌باشد:

- ۱- RNA کل از سلول‌های جمع‌آوری شده در هر گروه استخراج گردید.

- ۲- با استفاده از آنزیم کپی‌برداری معکوس به cDNA تبدیل شد.
- ۳- cDNA حاصل جهت حذف DNA ژنومی با آنزیم DNase I تیمار شد.
- ۴- به روش آزمایشگاهی Real-Time PCR تکثیر گردید.

تجزیه و تحلیل آماری

نرمال بودن داده‌ها از طریق آزمون آماری Shapiro-Wilk بررسی شد. با توجه به نرمال بودن داده‌ها، متغیرهای تحقیق حاضر از طریق آزمون‌های آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه و تعقیبی Tukey تجزیه و تحلیل شدند. بررسی داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزارهای SPSS نسخه‌ی ۲۹ (version 29, IBM Corporation, Armonk, NY) و گراف‌پد پریسم نسخه‌ی ۱۰/۲/۳ انجام گرفت. اندازه اثر از طریق آزمون مجذور

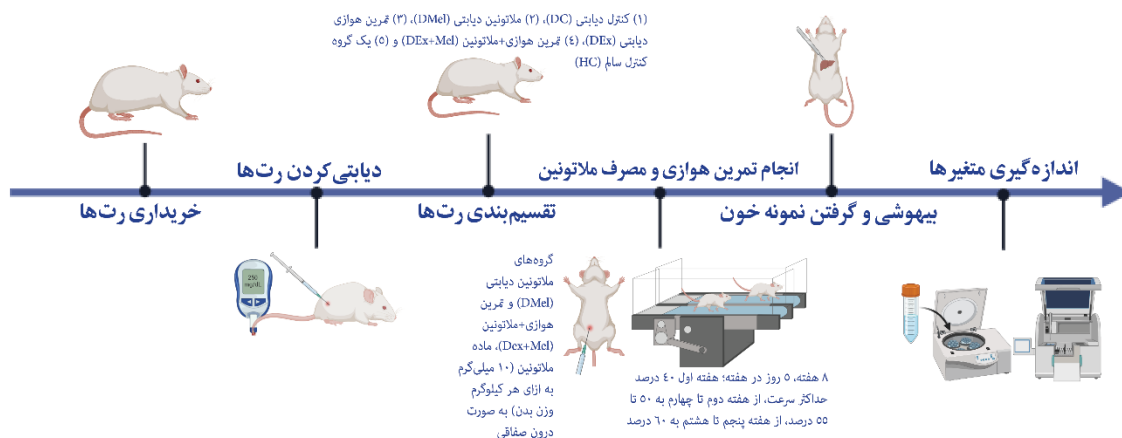
یافته‌ها

بعد از تجزیه و تحلیل داده‌ها از طریق آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه تفاوت معنی داری در مقادیر IL-18 ($P = 0.005$ و $F = 7.50$) مشاهده شد (شکل ۱A). نتایج آزمون تعقیبی Tukey برای مقادیر IL-18، بین گروه DC ($P = 0.006$) نسبت به گروه HC تفاوت معنی داری نشان داد (شکل ۱A). با این وجود تفاوت معنی داری بین گروه‌های DMel ($P = 0.80$)، DEX ($P = 0.97$) و DEX+Mel ($P = 0.99$) نسبت به گروه HC مشاهده نشد (شکل ۱A). از طرفی دیگر بین گروه‌های DMel ($P = 0.03$)، DEX ($P = 0.01$) و DEX+Mel ($P = 0.08$) نسبت به گروه DC تفاوت معنی داری مشاهده شد (شکل ۱A). در مقابل بین گروه‌های DEX ($P = 0.98$) و DEX+Mel ($P = 0.90$) نسبت به گروه DMel تفاوت معنی داری مشاهده نشد (شکل ۱A). همچنین بین گروه‌های DEX و DEX+Mel تفاوت معنی داری وجود نداشت ($P = 0.99$) (شکل ۱A).

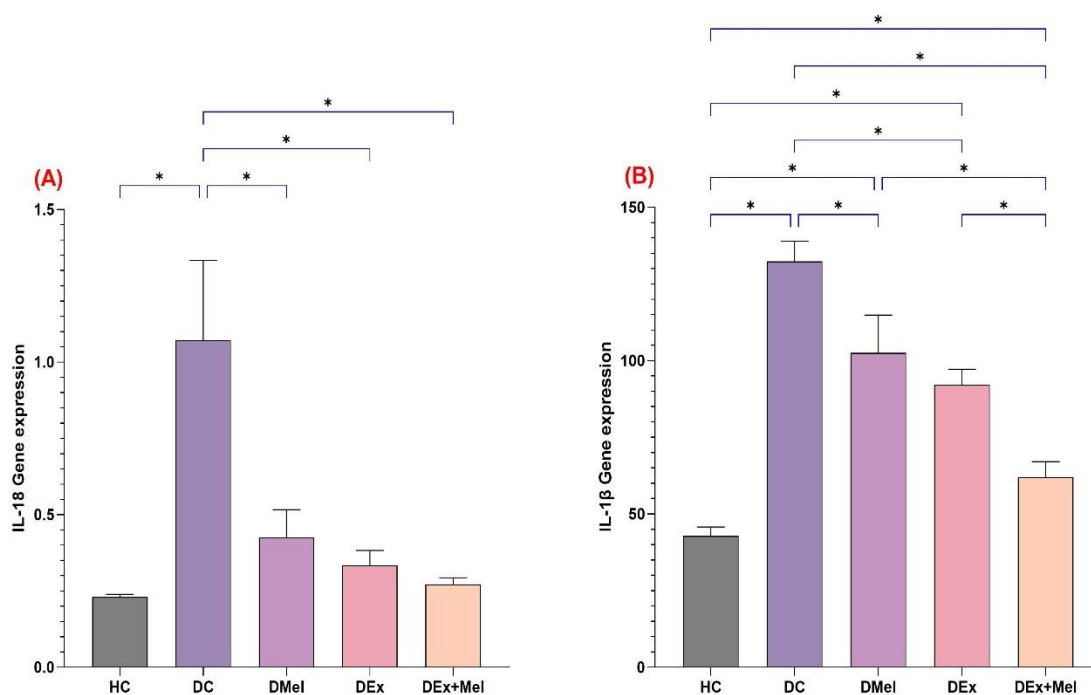
همچنین تفاوت معنی داری در مقادیر IL-1 β ($P = 0.001$) و $F = 72.57$ مشاهده شد (شکل ۱B). نتایج آزمون تعقیبی Tukey برای مقادیر IL-1 β ، بین گروه‌های DC ($P = 0.001$)، DMel ($P = 0.001$)، DEX ($P = 0.001$) و DEX+Mel ($P = 0.04$) نسبت به گروه HC تفاوت معنی داری نشان داد (شکل ۱B). از طرفی دیگر بین گروه‌های DMel ($P = 0.03$)، DEX ($P = 0.001$) و DEX+Mel ($P = 0.001$) نسبت به گروه DC تفاوت معنی داری مشاهده شد (شکل ۱B). در مقابل بین گروه‌های DEX ($P = 0.43$) نسبت به گروه DMel تفاوت معنی داری مشاهده نشد و در مقابل گروه DEX+Mel ($P = 0.001$) نسبت به گروه DMel تفاوت معنی داری را نشان داد (شکل ۱B). همچنین بین گروه‌های DEX و DEX+Mel تفاوت معنی داری وجود داشت ($P = 0.03$) (شکل ۱B).

جدول ۲. توالی پرایمرهای IL-18 و IL-1β

ژن	توالی پرایمر	نقطه ذوب	سیکل
IL-18	Fwd: TATGTGAAGGATGGAAGGATGT Rev: TTGATGTAAGGTAGTAAGAGTGA	۸۳	۴۰
IL-1β	Fwd: TGTGACTGGTGGGATGATGA Rev: GTTCTGTCTATTGAGGTGGAGA	۸۴	۳۰
GAPDH	Fwd: GGATAGTGAGAGCAAGAGAGAGG Rev: ATGGTATTGGAGAGAAGGGAGGG	۸۴	۴۰



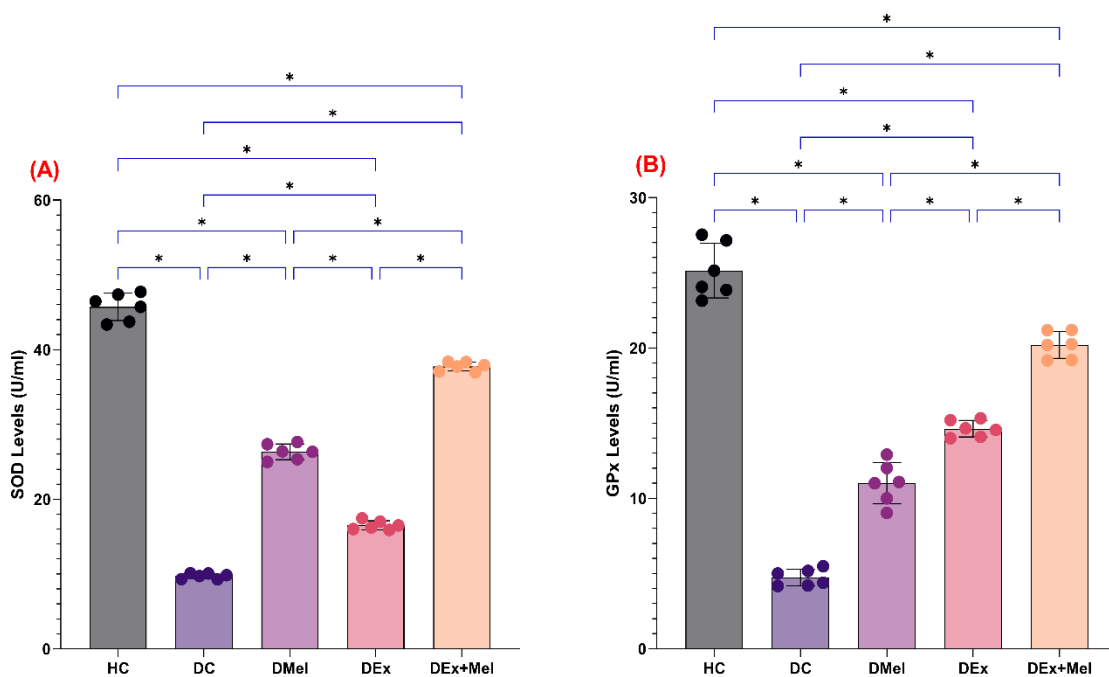
شکل ۱. نمای شماتیک مراحل انجام پژوهش



شکل ۲. میانگین و انحراف استاندارد سطوح بیان ژن IL-18 و IL-1β

(HC)، کنترل سالم (DC)، کنترل دیابتی (DMel)، ملاتونین دیابتی (DEX)، تمرین هوازی دیابتی (DEX+Mel)، تمرین هوازی+ملاتونین

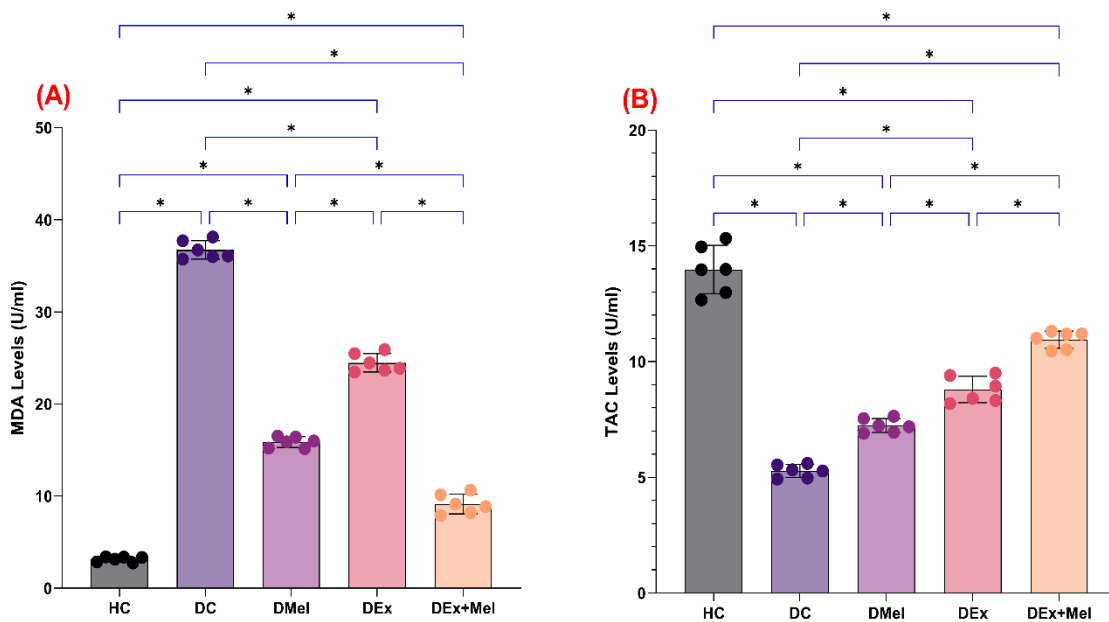
(*) نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین جفت گروه‌ها در سطح ۰/۰۵



شکل ۳. میانگین و انحراف استاندارد مقادیر SOD و GPx

(سالم کنترل سالم (HC)، دیابت کنترل (DC)، دیابت ملاتونین (DMel)، دیابت تمرین هوازی (DEx)، دیابت تمرین هوازی+ملاتونین (DEx+Mel))

(*: نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین جفت گروه‌ها در سطح ۰/۰۵)



شکل ۴. میانگین و انحراف استاندارد مقادیر MDA و TAC

(سالم کنترل سالم (HC)، دیابت کنترل (DC)، دیابت ملاتونین (DMel)، دیابت تمرین هوازی (DEx)، دیابت تمرین هوازی+ملاتونین (DEx+Mel))

(*: نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین جفت گروه‌ها در سطح ۰/۰۵)

بحث

این مطالعه با هدف بررسی بررسی اثر تعاملی تمرین هوازی و مصرف ملاتونین بر عوامل التهابی ($IL-1\beta$ و $IL-18$) و شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی در بافت کبد رت‌های دیابتی انجام شد. نتایج کاهش قابل توجهی را در سطوح بیان ژن $IL-18$ و $IL-1\beta$ و مقادیر MDA نشان داد و در مقابل مقادیر SOD، GPx و TAC افزایش یافت.

تغییرات در سبک زندگی از جمله رعایت تمرین‌های ورزشی منظم هوازی همراه با درمان‌های دارویی و الگوهای غذایی بهتر، به عنوان اولین خط درمان برای بیماری‌های مرتبط با کبد توصیه می‌شود، که می‌تواند برای کنترل عوامل اتیولوژیک مانند هیپرانسولینمی و مقاومت به انسولین استفاده مهم باشد (۳۰). با این وجود، در تحقیقی Yang و همکاران نشان دادند که اثر مهارى ورزش بر فعال‌سازی التهاب از طریق کاهش عوامل $IL-1\beta$ و $IL-18$ منجر به بهبود بیماری استئاتوهایپاتیت غیرالکلی شد (۷). نتایج تحقیق Yang و همکاران در مقایسه با نتایج تحقیقات حاضر در یک راستا می‌باشد؛ زیرا در مطالعه‌ی حاضر ما شاهد کاهش میزان و محتوای عوامل التهابی یعنی $IL-1\beta$ و $IL-18$ به دنبال انجام تمرین هوازی بودیم. کاهش میزان $IL-1\beta$ و $IL-18$ در گروه‌های تمرینی و مصرف ملاتونین هم‌راستا با مطالعه‌ی Sun و Ding می‌باشد که نشان دادند با کاهش عوامل $IL-1\beta$ و $IL-18$ ، دیابت را به عنوان یک بیماری التهابی تعدیل می‌کند (۳۱).

در ارتباط با مصرف ملاتونین، در تحقیقی Yu و همکاران نشان دادند که درمان ملاتونین به طور قابل توجهی باعث کاهش غلظت $IL-1\beta$ و $IL-18$ می‌شود. این محققان بیان کردند ملاتونین می‌تواند با بهبود استاتوز کبدی در موش‌ها در برابر بیماری کبد چرب غیر الکلی محافظت کند و این می‌تواند با تنظیم عوامل $IL-1\beta$ و $IL-18$ مرتبط باشد (۹).

در مطالعه‌ی حاضر نشان داده شد که مصرف ملاتونین به صورت تنها یا ترکیب با تمرین ورزشی هوازی منجر به کاهش میزان $IL-1\beta$ و $IL-18$ نسبت به گروه شاهد دیابتی می‌شود. این کاهش در گروه ترکیب ملاتونین با تمرین ورزشی هوازی قابل ملاحظه‌تر بود. با توجه به نتایج دو تحقیق می‌تواند اشاره کرد که مصرف ملاتونین برای کنترل عوارض دیابت عوامل التهابی برای بافت کبد در بیماران دیابتی می‌تواند یک رویکرد درمانی باشد. البته شایان ذکر است که ترکیب مصرف مکمل ملاتونین همراه با تمرین‌های ورزشی می‌تواند نتایج مؤثرتری را نشان دهد.

در ارتباط با تأثیرگذاری تمرین‌های ورزشی در مطالعه‌ی Zhang و همکاران به بررسی تأثیر تمرین ورزشی هوازی در بافت کبد رت‌ها پرداختند. سطوح SOD افزایش و در مقابل سطوح MDA کاهش را نشان داد. این محققان بیان کردند که انجام تمرین ورزشی منجر به

از طرفی دیگر نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه، تفاوت معنی‌داری را در مقادیر SOD ($F = 1235/50$ و $P = 0/001$) نشان داد (شکل ۲.A). نتایج آزمون تعقیبی Tukey برای سطوح SOD در گروه DC به طور معنی‌داری کمتر از گروه HC بود ($P = 0/001$) (شکل ۲.A)؛ اما در گروه‌های DMel ($P = 0/001$)، DEx ($P = 0/001$) و DEx+Mel ($P = 0/001$) به طور معنی‌داری بیشتر از گروه DC بود (شکل ۲.A). همچنین در گروه DMel به طور معنی‌داری بیشتر از گروه Ex بود ($P = 0/001$) (شکل ۲.A). علاوه بر این در گروه DEx+Mel به طور معنی‌داری بیشتر از گروه DMel ($P = 0/001$) و DEx ($P = 0/001$) بود (شکل ۲.A).

همچنین تفاوت معنی‌داری در مقادیر GPx ($P = 0/001$) و مشاهده شد ($F = 284/47$) نتایج آزمون تعقیبی Tukey نشان داد مقادیر GPx در گروه DC به طور معنی‌داری کمتر از گروه HC بود ($P = 0/001$) (شکل ۲.B)؛ اما در گروه‌های DMel ($P = 0/001$)، DEx ($P = 0/001$)، DEx+Mel ($P = 0/001$) به طور معنی‌داری بیشتر از گروه DC بود (شکل ۲.B). همچنین در گروه‌های DEx ($P = 0/001$) و DEx+Mel ($P = 0/001$) به طور معنی‌داری بیشتر از گروه DMel بود (شکل ۲.B). علاوه بر این در گروه DEx+Mel به طور معنی‌داری بیشتر از گروه DEx بود ($P = 0/001$) (شکل ۲.B).

از طرفی دیگر نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه، تفاوت معنی‌داری را در مقادیر MDA ($F = 1458/12$ و $P = 0/001$) نشان داد (شکل ۳.A). نتایج آزمون تعقیبی Tukey نشان داد مقادیر MDA در گروه DC به طور معنی‌داری بیشتر از گروه HC بود ($P = 0/001$) (شکل ۳.A)؛ اما در گروه‌های DMel ($P = 0/001$)، DEx ($P = 0/001$) و DEx+Mel ($P = 0/001$) به طور معنی‌داری کمتر از گروه DC بود (شکل ۳.A). مقادیر MDA در گروه DMel به طور معنی‌داری کمتر از گروه DEx بود ($P = 0/001$) (شکل ۳.A). در حالی که در گروه DEx+Mel به طور معنی‌داری کمتر از گروه‌های DEx ($P = 0/001$) و DMel ($P = 0/001$) بود (شکل ۳.A).

همچنین تفاوت معنی‌داری در مقادیر TAC ($P = 0/001$) و مشاهده شد ($F = 196/85$) نتایج آزمون تعقیبی Tukey نشان داد مقادیر TAC در گروه DC به طور معنی‌داری کمتر از گروه HC بود ($P = 0/001$) (شکل ۳.B)؛ اما در گروه‌های DMel ($P = 0/001$)، DEx ($P = 0/001$) و DEx+Mel ($P = 0/001$) به طور معنی‌داری بیشتر از گروه DC بود (شکل ۳.B). همچنین در گروه‌های DEx ($P = 0/001$) و DEx+Mel ($P = 0/001$) به طور معنی‌داری بیشتر از گروه DMel بود (شکل ۳.B). علاوه بر این در گروه DEx+Mel به طور معنی‌داری بیشتر از گروه DEx بود ($P = 0/001$) (شکل ۳.B).

در مطالعه‌ی دیگر، Abou-Elnour و همکاران، بررسی تأثیر ورزش شنا و/یا تجویز ملاتونین بر عملکرد کبد و همچنین مقادیر MDA، SOD و GPx رت‌ها با سندروم متابولیک پرداختند. ورزش شنا و/یا ملاتونین منجر به بهبود عملکرد کبد رت‌ها از طریق بهبود مقادیر MDA، SOD و GPx شد و این محققان بیان کردند که هر دو تمرین ورزش شنا و تجویز ملاتونین ممکن است یک استراتژی جدید برای پیشگیری از سندرم متابولیک ارائه دهند (۳۶). در مقابل به نتایج به دست آمده در مطالعه‌ی حاضر، de Sousa Fernandes و همکاران، تأثیر تمرین هوازی بر متابولیسم اکسیداتیو و دفاع آنتی‌اکسیدانی غیرآنزیمی در کبد موش‌های صحرایی را بررسی کردند. هیچ تفاوتی در پراکسیداسیون لیپیدی و پروتئین بین گروه‌ها مشاهده نشد. فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی (SOD، CAT و GST) در کبد رت‌ها تفاوت معنی‌داری نداشت (۳۰).

Aldahr و همکاران، به اندازه‌گیری استرس اکسیداتیو، التهاب سیستمیک به دنبال انجام تمرین ورزشی در بیماران دیابتی پرداختند. مقادیر MDA کاهش را نشان داد؛ اما در مقلیل مقادیر GPx با وجود افزایش تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. این محققان بیان کردند که تمرین‌های هوازی استرس اکسیداتیو و سیتوکین‌های التهابی را تعدیل کرده و عملکرد فیزیولوژیکی را در بیماران دیابتی بهبود می‌بخشد (۳۷). نتایج گزارش شده نتایج ضد و نقیضی را گزارش می‌کند که این می‌تواند به عواملی مانند شدت و مدت تمرین ورزشی و همچنین نوع آزمودنی که در تحقیق حاضر دیابتی بودند، بستگی داشته باشد. در نتایج مطالعه‌ی Abou-Elnour و همکاران و مطالعه‌ی حاضر، هر دو از طریق انجام تمرین هوازی و مصرف ملاتونین منجر به بهبود عملکرد کبدی شد (۳۶). نتایج مطالعه‌ی de Sousa Fernandes و همکاران با نتایج تحقیق حاضر هم‌راستا نبود (۳۰)؛ زیرا ما شاهد افزایش مقادیر SOD در بافت کبد بودیم و این در حالی است که de Sousa Fernandes و همکاران تفاوت معنی‌داری را مشاهده نکردند. نتایج مطالعه‌ی Aldahr و همکاران که کاهش مقادیر MDA را نشان داد با نتایج مطالعه‌ی حاضر هم‌راستا بود. علاوه بر شرایط تمرینی مانند شدت و مدت زمان تمرین هوازی، شرایط اندازه‌گیری آزمایشگاهی و مکان آن نیز می‌تواند در نتایج به دست آمده تأثیرگذار باشد (۳۷).

از مکانیسم‌های سلولی و اندامک‌های مرتبط می‌توان به عوامل مرتبط با میتوکندری اشاره کرد. عامل PGC-1 α با به کارگیری و تنظیم فاکتورهای رونویسی متعدد که بیان ژن عضله‌ی اسکلتی از جمله Nrf-2 را تنظیم می‌کند، به عنوان یک فعال کننده رونویسی عمل می‌کند و در نتیجه بیورژنر میتوکندری و افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را ارتقا می‌دهد (۳۸). فعال‌شدن Nrf2، NF- κ B و

کاهش استرس اکسیداتیو، کاهش استرس شبکه آندوپلاسمیک و فعال‌شدن مسیر سیگنالینگ AMPK/Nrf2/HO-1 در موش‌های صحرایی می‌شود و این مکانیسم می‌تواند از آپوپتوز کبدی ناشی از سمیت چربی جلوگیری کند (۳۲).

نتایج تحقیق Zhang و همکاران با نتایج تحقیق حاضر هم‌راستا است. در تحقیق حاضر ما شاهد افزایش مقادیر SOD در بافت کبد بودیم. این نشان‌دهنده افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی از طریق انجام تمرین هوازی که می‌تواند از افزایش عوامل اکسیداتیو تولیدشده از طریق عوارض سلولی بیماری دیابت و همچنین دیگر عوامل مانند عملکرد ناقص متابولیسم سلول‌های بافت کبد محافظت کند. همچنین مشاهده شد که در دو تحقیق حاضر و Zhang و همکاران مقادیر MDA به دنبال انجام تمرین‌های ورزشی هوازی در بافت کبد کاهش می‌یابد که حاکی از افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی و کاهش عوامل آسیب مانند MDA در بافت کبد بود (۳۲). تمرین ورزشی می‌تواند با کاهش محتوای چربی داخل کبدی، افزایش عملکرد میتوکندری اکسیداسیون اسیدهای چرب، کاهش آپوپتوز هیپاتوسیت و بهبود حساسیت به انسولین، مداخله موثری در درمان بیماری‌های کبدی داشته باشد (۳۳). نشان داده شده است که تجویز ملاتونین بر روی رت‌های دیابتی می‌تواند به طور قابل توجهی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی SOD و GPx را در مقایسه با گروه‌های کنترل همسان بهبود بخشد (۳۴). ملاتونین همراه با تمرین ورزشی مقادیر SOD و GPx را در مدل رت‌های دیابتی افزایش می‌دهد، که نشان‌دهنده افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی در شرایط دیابتی است. مطالعات نشان داده‌اند که تمرین‌های ورزشی هوازی می‌تواند منجر به افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در رت‌های دیابتی شود (۳۳). علاوه بر این، ملاتونین می‌تواند فعالیت این آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را در رت‌های دیابتی ناشی از STZ افزایش دهد. کاهش رادیکال‌های آزاد و تنظیم تعادل آنتی‌اکسیدانی یکی از ویژگی‌های تمرین ورزشی هوازی است که می‌تواند رادیکال‌های آزاد مانند ROS را از بین ببرد. یکی از عملکردهای موثر ملاتونین در شرایط دیابتی، تثبیت غشاهای میکروزومی در برابر استرس اکسیداتیو است (۲۱).

از طرفی Farjallah و همکاران گزارش کردند که مصرف حاد ملاتونین منجر به افزایش مقادیر MDA و کاهش مقادیر SOD و GPx می‌شود. با توجه به این نتایج این محققان بیان کردند که مصرف حاد قبل از یک تمرین حداکثری دویدن، ورزشکاران را از استرس اکسیداتیو و آسیب سلولی محافظت می‌کند، اما تأثیری بر عملکرد فیزیکی ندارد (۳۵). این نتایج با وجود تفاوت در نوع آزمودنی با نتایج تحقیق حاضر هم‌راستا نیست؛ زیرا ما شاهد کاهش مقادیر MDA و افزایش مقادیر SOD و GPx بودیم.

طریق عوامل SOD، GPx و TAC جهت کاهش آسیب‌های فشار اکسیداتیو از طریق عواملی مانند MDA باشد. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که انجام تمرین ورزشی هوازی همراه با مصرف ملاتونین نتایج سودمندتر و بهتری نسبت به تمرین ورزشی هوازی و مصرف ملاتونین به صورت جداگانه و به تنهایی دارد؛ بنابراین انجام تمرین ورزشی هوازی می‌تواند یک مداخله درمانی مناسب در بیماران دیابتی که ملاتونین مصرف می‌کنند باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع دکتری رشته فیزیولوژی ورزشی به شماره‌ی ۲۰۱۶۲۷۳۶۴۹۵/۲۰۲۰۱۶۲۷۳۶۴۹۵ می‌باشد که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد شوشتر به تصویب رسیده و با حمایت مالی نویسندگان به انجام رسیده است. بدین وسیله از زحمات همه‌ی عزیزانی که در این امر مهم ما را یاری نمودند تقدیر و تشکر می‌شود.

PGC-1 α از طریق فعالیت‌ها و تمرین‌های ورزشی منجر به افزایش محتوا و فعالیت آنزیم‌هایی مانند SOD، CAT و GPx می‌شود. علاوه بر این، سطح گلوکوتایون را در بافت‌ها افزایش می‌دهد، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی پلاسما را افزایش و بیوژنز میتوکندری را ترویج می‌کند؛ در نتیجه دفاع آنتی‌اکسیدانی را بهبود می‌بخشد و سطوح بیومارکرهای استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد (۳۹).

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه‌ی حاضر به دنبال انجام هشت هفته تمرین هوازی و مصرف ملاتونین در بافت کبد رت‌های دیابتی، کاهش بیان ژن IL-18 و IL-1 β را نشان داد. کاهش این عوامل می‌تواند یک راهبرد و رویکرد مهم برای تعدیل مسیر پیروتوزیس از طریق کاهش التهاب در بافت کبد رت‌های دیابتی باشد. از طرفی دیگر نتایج مطالعه‌ی حاضر به دنبال انجام ۸ هفته تمرین هوازی و مصرف ملاتونین در بافت کبد رت‌های دیابتی افزایش مقادیر SOD، GPx و TAC نشان را داد و در مقابل مقادیر MDA کاهش یافت. این می‌تواند نشان‌دهنده‌ی افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی از

References

- Talamantes S, Lisjak M, Gilgioni EH, Llamaza-Torres CJ, Ramos-Molina B, Gurzov EN. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus as growing aetiologies of hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep* 2023; 5(9): 100811.
- Sabag A, Way KL, Sultana RN, Keating SE, Gerofi JA, Chuter VH, et al. The effect of a novel low-volume aerobic exercise intervention on liver fat in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2020; 43(10): 2371-8.
- Qadri S, Yki-Järvinen H. Surveillance of the liver in type 2 diabetes: important but unfeasible? *Diabetologia* 2024; 67(6): 961-73.
- Yki-Järvinen H, Luukkonen PK, Hodson L, Moore JB. Dietary carbohydrates and fats in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18(11): 770-86.
- Zhu L, Tong H, Ren C, Chen K, Luo S, Wang Q, et al. Inflammation unleashed: The role of pyroptosis in chronic liver diseases. *International Immunopharmacol* 2024; 141: 113006.
- Fu J, Wu H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation. *Annu Rev Immunol* 2023; 41: 301-16.
- Yang W, Liu L, Wei Y, Fang C, Liu S, Zhou F, et al. Exercise suppresses NLRP3 inflammasome activation in mice with diet-induced NASH: a plausible role of adropin. *Lab Invest* 2021; 101(3): 369-80.
- Ding Y, Xu X. Effects of regular exercise on inflammasome activation-related inflammatory cytokine levels in older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Sports Sci* 2021; 39(20): 2338-52.
- Yu Y, Chen D, Zhao Y, Zhu J, Dong X. Melatonin ameliorates hepatic steatosis by inhibiting NLRP3 inflammasome in db/db mice. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2021; 35: 20587384211036819.
- Rodríguez-Negrete EV, Morales-González Á, Madrigal-Santillán EO, Sánchez-Reyes K, Álvarez-González I, Madrigal-Bujaidar E, et al. Phytochemicals and Their Usefulness in the Maintenance of Health. *Plants (Basel)* 2024; 13(4): 523.
- Muscolo A, Mariateresa O, Giulio T, Mariateresa R. Oxidative stress: the role of antioxidant phytochemicals in the prevention and treatment of diseases. *Int J Mol Sci* 2024; 25(6): 3264.
- Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 8416763.
- Abedi A, Ghobadi H, Sharghi A, Iranpour S, Fazlzadeh M, Aslani MR. Effect of saffron supplementation on oxidative stress markers (MDA, TAC, TOS, GPx, SOD, and pro-oxidant/antioxidant balance): An updated systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10: 1071514.
- Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules* 2019; 24(8): 1583.
- Briggs ON, Brown H, Elechi-amadi K, Ezeiruaku F, Nduka N. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase levels in patients with long standing type 2 diabetes in Port Harcourt, Rivers State, Nigeria. *International Journal of Science and Research* 2016; 5(3): 1282-8.
- Dworzański J, Strycharz-Dudziak M, Kliszczewska E, Kiełczykowska M, Dworzańska A, Drop B, et al. Glutathione peroxidase (GPx) and superoxide

- dismutase (SOD) activity in patients with diabetes mellitus type 2 infected with Epstein-Barr virus. *PLoS One* 2020; 15(3): e0230374.
17. Rong B, Wu Q, Sun C. Melatonin: a novel strategy for prevention of obesity and fat accumulation in peripheral organs through the improvements of circadian rhythms and antioxidative capacity. *Melatonin Research* 2020; 3(1): 58-76.
 18. Heo JI, Yoon DW, Yu JH, Kim NH, Yoo HJ, Seo JA, et al. Melatonin improves insulin resistance and hepatic steatosis through attenuation of alpha-2-HS-glycoprotein. *J Pineal Res* 2018; 65(2): e12493.
 19. Reiter RJ, Tan DX, Rosales-Corral S, Galano A, Zhou XJ, Xu B. Mitochondria: central organelles for melatonin's antioxidant and anti-aging actions. *Molecules* 2018; 23(2): 509.
 20. Powers SK, Deminice R, Ozdemir M, Yoshihara T, Bomkamp MP, Hyatt H. Exercise-induced oxidative stress: Friend or foe? *J Sport Health Sci* 2020; 9(5): 415-25.
 21. Kruk J, Aboul-Enein BH, Duchnik E. Exercise-induced oxidative stress and melatonin supplementation: current evidence. *J Physiol Sci* 2021; 71(1): 27.
 22. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine—evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports* 2015; 25(Suppl 3): 1-72.
 23. Al-Mhanna SB, Rocha-Rodrigues S, Mohamed M, Batrakoulis A, Aldhahi MI, Afolabi HA, et al. Effects of combined aerobic exercise and diet on cardiometabolic health in patients with obesity and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 2023; 15(1): 165.
 24. Gilyana M, Batrakoulis A, Zisi V. Physical activity, body image, and Emotional Intelligence Differences in adults with overweight and obesity. *Diseases* 2023; 11(2): 71.
 25. Sabouri M, Hatami E, Pournemati P, Shabkhiz F. Inflammatory, antioxidant and glycemic status to different mode of high-intensity training in type 2 diabetes mellitus. *Mol Biol Rep* 2021; 48(6): 5291-304.
 26. Mirzaei S, Sherafati Moghadam M, Dejdard N, Abdi M. The effect of endurance training on the amount of proteins involved in the regulation of adipose tissue metabolism in type 2 diabetic rats [in Persian]. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism* 2022; 22(5): 321-30.
 27. Garcia D, Shaw RJ. AMPK: mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance. *Mol Cell* 2017; 66(6): 789-800.
 28. Chae C-H, Jung S-L, An S-H, Jung C-K, Nam S-N, Kim H-T. Treadmill exercise suppresses muscle cell apoptosis by increasing nerve growth factor levels and stimulating p-phosphatidylinositol 3-kinase activation in the soleus of diabetic rats. *J Physiol Biochem* 2011; 67(2): 235-41.
 29. Zangiabadi N, Sheibani V, Asadi-Shekaari M, Shabani M, Jafari M, Asadi AR, et al. Effects of melatonin in prevention of neuropathy in STZ-induced diabetic rats. *Am J Pharmacol Toxicol* 2011; 6(2): 59-67.
 30. de Sousa Fernandes MS, de Simões E Silva LDL, Kubrusly MS, de Arruda Lima TRL, Muller CR, Américo ALV, et al. Aerobic exercise training exerts beneficial effects upon oxidative metabolism and non-enzymatic antioxidant defense in the liver of leptin deficiency mice. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 588502.
 31. Sun Y, Ding S. NLRP3 inflammasome in diabetic cardiomyopathy and exercise intervention. *Int J Mol Sci* 2021; 22(24): 13228.
 32. Zhang Y, Liu Y, Liu X, Yuan X, Xiang M, Liu J, et al. Exercise and Metformin Intervention Prevents Lipotoxicity-Induced Hepatocyte Apoptosis by Alleviating Oxidative and ER Stress and Activating the AMPK/Nrf2/HO-1 Signaling Pathway in db/db Mice. *Oxid Med Cell Longev* 2022; 2022: 2297268.
 33. Abdelbasset WK, Tantawy SA, Kamel DM, Alqahtani BA, Elnegamy TE, Soliman GS, et al. Effects of high-intensity interval and moderate-intensity continuous aerobic exercise on diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease: a comparative randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(10): e19471.
 34. Rahbarghazi A, Alamdari KA, Rahbarghazi R, Salehi-Pourmehr H. Co-administration of exercise training and melatonin on the function of diabetic heart tissue: a systematic review and meta-analysis of rodent models. *Diabetol Metab Syndr* 2023; 15(1): 67.
 35. Farjallah M, Graja A, Mahmoud L, Ghattassi K, Boudaya M, Driss T, et al. Effects of melatonin ingestion on physical performance and biochemical responses following exhaustive running exercise in soccer players. *Biol Sport* 2022; 39(2): 473-9.
 36. Abou-Elnour ES, Hanna GS, Amer GS, Salem HR, Abdel-Razek HA, Ewida SF. Effect of exercise and melatonin on fructose-induced hepatic dysfunction in a metabolic syndrome rat model. *Menoufia Medical Journal* 2017; 30(1): 286-96.
 37. Aldahr MHS, Abd El-Kader SM. Impact of exercise on renal function, oxidative stress, and systemic inflammation among patients with type 2 diabetic nephropathy. *Afr Health Sci* 2022; 22(3): 286-95.
 38. Kristensen JM, Lillelund C, Kjøbsted R, Birk JB, Andersen NR, Nybo L, et al. Metformin does not compromise energy status in human skeletal muscle at rest or during acute exercise: a randomised, crossover trial. *Physiol Rep* 2019; 7(23): e14307.
 39. Caturano A, D'Angelo M, Mormone A, Russo V, Mollica MP, Salvatore T, et al. Oxidative stress in type 2 diabetes: impacts from pathogenesis to lifestyle modifications. *Curr Issues Mol Biol* 2023; 45(8): 6651-66.

The Effect of Aerobic Training and Melatonin Consumption on Gene Expression of Some Inflammatory Factors and Antioxidant Index in Liver Tissue of Male Rats Diabetes

Yousef Falamarzi¹, Meysam Shabaaninia¹, Shirin Zilaei Bouri², Farhad Daryanoosh³

Original Article

Abstract

Background: Diabetes, as a systemic disease, can lead to tissue damage and decreased liver function by increasing reactive species. Therefore, the purpose of this research is to investigate the interactive effects of aerobic training and melatonin consumption on the gene expression of some inflammatory factors and antioxidant markers in the liver tissue of male Diabetic Rats.

Methods: In this experimental study, 30 eight-week-old Wistar rats were randomly selected and Diabetes was induced in 24 rats via a single injection of streptozotocin (55 mg/kg). Diabetic rats were divided into 4 groups including diabetes control (DC), diabetes melatonin (DMel), diabetes aerobic training (DEX), diabetes aerobic training+melatonin (DEX+Mel). A healthy control group (HC) was also considered. The aerobic training program consisted of 5 days a week, for 6 weeks. The data were analyzed using one-way analysis of variance and Tukey's post-hoc statistical tests in SPSS version 29 software, with significance set at $P \leq 0.05$.

Findings: Aerobic training and melatonin intake resulted in a significant decrease in IL-18 ($P = 0.001$) and IL-1 β ($P = 0.005$) gene expression. On the other hand, it resulted in a significant increase in SOD, GPx, TAC values and a significant decrease in MDA values in the intervention groups ($P = 0.001$).

Conclusion: Results indicate enhanced antioxidant defense and reduced inflammatory factors. Based on the results of this study, it is suggested that aerobic training combined with melatonin intake is more beneficial than aerobic training and melatonin intake separately.

Keywords: Aerobic Training; Antioxidant indices; Diabetes; Inflammatory factors; Liver; Melatonin

Citation: Falamarzi Y, Shabaaninia M, Zilaei Bouri Sh, Daryanoosh F. **The Effect of Aerobic Training and Melatonin Consumption on Gene Expression of Some Inflammatory Factors and Antioxidant Index in Liver Tissue of Male Rats Diabetes.** J Isfahan Med Sch 2025; 43(808): 244-54.

1- Department of Physical Education & Sport Sciences, Sh.C., Islamic Azad University, Shoushtar, Iran

2- Department of Sport Sciences, MaS.C., Islamic Azad University, MasjedSoleiman, Iran

3-Department of Sport Sciences, School of Education and Psychology, Shiraz university, Shiraz, Iran.

Corresponding Author: Meysam Shabaaninia, Department of Physical Education & Sport Sciences, Sh.C., Islamic Azad University, Shoushtar, Iran; Email: shabaaninia@gmail.com