دریافت: ۹۰/۱۱/۱۰ پذیرش: ۹۱/۰۱/۱۹ ص ص: ۲۶-۱۵

اثر یک وهله تمرین مقاومتی بر بیان IL-15 mRNA در عضلات اسکلتی تند و کندتنش موش‌های صحرایی سالم و دیابتی تمرین‌کرده

لیلا باقرصاد رنانی[۱]، مهدیه ملانوری شمسی[۲]، دکتر مهدی مهدوی[۳]، دکتر رضا قراخانلو[۴]، دکتر زهیر محمد حسن[۵]

چکیده

هدف: هدف از مطالعه ی حاضر بررسی اثر یک وهله تمرین مقاومتی بر بیان IL-15 mRNA در عضلات اسکلتی تند و کندتنش موش‌های صحرایی سالم و دیابتی تمرین‌کرده،است.

روش‌شناسی: موش‌های صحرایی بطور تصادفی به چهار گروه کنترل سالم (C)، تمرین‌کرده سالم (T) ، کنترل دیابتی (D) و تمرین‌کرده دیابتی (DT) تقسیم شدند. دیابت با استفاده از یک وهله تزریق STZ ایجادشد. گروه‌های تمرین ۱۶ جلسه تمرین مقاومتی را به صورت بالا بردن وزنه از یک نردبان، انجام دادند. ۴۸ساعت پس از آخرین وهله تمرین ،گروه‌های تمرین یک وهله تمرین مقاومتی رانیز انجام دادند و بلافاصله پس از آن تمامی گروه‌ها کشته شدند. بیان IL-15 mRNA در عضله ی نعلی (SOL) و خم‌کننده ی بلند شست (FHL) با تکنیک Real time–PCR اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: بیان IL-15 mRNA پس از یک وهله تمرین مقاومتی در عضله FHL موش‌های صحرایی سالم و دیابتی تمرین‌کرده تغییر معناداری را نشان نداد ($P>0.05$) ، در حالی که این تغییر در عضله SOL معنادار بود ($P<0.05$). بیان این سایتوکاین در عضله FHL در گروه‌های C، T، D و DT به ترتیب ۱، ۰.۸، ۱.۳ و ۰.۷ برابر و در عضله SOL به ترتیب ۱، ۰.۶، ۱.۳ و ۲.۴ برابر تغییر یافت. بیشترین میزان بیان IL-15 mRNA در عضله SOL گروه DT مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: با توجه به توانایی IL-15 در تثبیت پروتئین عضله اسکلتی در شرایط پاتولوژیک، به نظر می‌رسد عضله اسکلتی به محرک آتروفیک (مانند بیماری دیابت، بویژه دیابت نوع I)، با افزایش سطوح IL-15 به عنوان یک مکانیسم محافظتی و جبرانی در برابر تخریب پروتئین، پاسخ می‌دهد.

واژگان کلیدی: IL-15، تمرین مقاومتی، دیابت ایجادشده با STZ، آتروفی

۱ کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی دانشگاه تربیت مدرس baghersad@gmail.com

۲ دکترای فیزیولوژی ورزشی دانشگاه تربیت مدرس

۳ استادیار انستیتو پاستور تهران

۴ دانشیار دانشگاه تربیت مدرس

۵ استاد علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه

تاثیر فعالیت بدنی و نقش آن در پیشگیری و درمان بیماری‌ها روز به روز بیشتر مورد توجه قرار می-گیرد و زمینه ی پژوهش را در ابعاد مختلف تمرینی فراهم می‌آورد. بر اساس گزارش مرکز کنترل بیماری‌ها، دیابت ملیتوس ششمین علت مرگ و میر در دنیاست. آمار مبتلایان به این بیماری همچنان رو به افزایش است و سالانه مبالغ هنگفتی صرف پیشگیری و درمان بیماری دیابت می‌شود. دیابت ملیتوس یک بیماری متابولیک مشخص شده با کاهش ترشح یا اثر انسولین در سطح سلولی است که موجب افزایش گلوکز خون می‌شود. دیابت ایجادشده با استرپتوزوتوسین (STZ[1]) در رت‌ها مدل شناخته شده‌ی خوبی برای مطالعه دیابت نوع I است که موجب تخریب پیشرونده و برگشت‌ناپذیر سلول‌های β پانکراس و به‌دنبال آن کاهش ترشح انسولین و هایپرگلیسمی می‌شود. در حال حاضر، هیچ درمان شناخته‌شده‌ای برای دیابت وجود ندارد، اما ورزش یکی از مهمترین ابزارهای درمانی برای این بیماری است (۱). صرف نظر از اختلال در هموستاز گلوکز، یکی از پیامدهای این نوع دیابت آتروفی شدید عضله اسکلتی است (۲). نشان داده شده‌است تمرین مقاومتی محرک موثری برای افزایش قدرت عضله و هایپرتروفی است (۳). بنابراین به نظر می‌رسد که فعالیت بدنی روش درمانی موثری برای پیشگیری از اختلالات ناشی از دیابت است.

IL-15 به عنوان یک عامل آنابولیک شناخته شده‌است که به میزان بالایی در عضله اسکلتی بیان می-شود (۴). در کشت‌های میوژنیک عضله اسکلتی انسان IL-15 باعث افزایش تجمع زنجیره‌های سنگین میوزین در سلول‌های عضلانی متمایز شده می‌گردد (۵). اثرات درمانی IL-15، در سطح بدن موجود زنده، نشان داده که قادر است از افزایش تخریب پروتئین‌های عضلانی در آتروفی ناشی از دیابت جلوگیری کند. از سوی دیگر، مطالعات جدیدتری نشان داده‌اند که IL-15 مصرف گلوکز در عضله اسکلتی آنکوبه شده و سلول‌های عضله در محیط کشت را وساطت می‌کند. علاوه بر این، حضور این سایتوکاین محتوای GLUT-4 را نیز در کشت سلول عضله افزایش داد (۶). در مجموع، به نظر می‌رسد که این سایتوکاین ممکن است نقشی را در مهار توسعه دیابت ایفا کند.

نقش تنظیمی انقباض عضلانی در رابطه با IL-15 به‌درستی مشخص نشده‌است. مطالعات اندکی اثر ورزش را بر بیان IL-15 مورد مطالعه قرار داده‌اند. نشان داده شده‌است که بیان عضلانی این سایتوکاین بلافاصله پس از ۳ ساعت دویدن (۷)، بلافاصله پس از ۲ ساعت تمرین مقاومتی شدید (۸) و ۲۰ دقیقه تمرین روی دوچرخه (۹) تغییر نکرد. در مقابل، در دو مطالعه ی دیگر IL-15 mRNA در عضله اسکلتی انسان ۲۴ ساعت پس از یک وهله تمرین مقاومتی سنگین تنظیم مثبت شد (۱۰) و ۲۴

1 Streptozotocin

ساعت پس از ۳۰ دقیقه دویدن روی نوارگردان، تغییرات ناچیزی را نشان داد (۱۱). با توجه به پژوهش‌های صورت‌گرفته روی IL-15 و ورزش این احتمال وجود دارد که ورزش مقاومتی می‌تواند محرک افزایش سطوح بیان عضلانی IL-15 باشد. در مورد آثار تمرینات ورزشی روی بیان IL-15 عضلانی نیز پژوهش‌های اندکی صورت گرفته‌است که هیچ کدام تغییری را در بیان این سایتوکاین مشاهده نکردند (۱۲، ۱۳). تاکنون پژوهشی که تغییرات بیان IL-15 را در موش‌های دیابتی تمرین‌کرده بررسی کند، انجام نشده است.

IL-15 به عنوان یک عامل آنابولیک یکی از عوامل احتمالی در افزایش توده ی عضلانی به‌دنبال تمرینات مقاومتی است. بنابراین با توجه به اثرات آنابولیک این سایتوکاین، این امکان وجود دارد که این پروتئین یکی از مکانیسم‌های احتمالی در بهبود متابولیسم گلوکز مشاهده شده به دنبال تمرینات ورزشی باشد. همچنین با توجه به کاشکسی[1] ایجاد شده در اثر دیابت به ویژه، دیابت ایجاد شده با STZ، تمرین مقاومتی می‌تواند با مهار اثرات پروتئولیتیکی ایجاد شده در اثر افزایش گلوکز خون، در بهبود این بیماری موثر باشد و یکی از مکانیسم‌های احتمالی، IL-15 خواهد بود. بنابراین هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر یک وهله تمرین مقاومتی بر بیان IL-15 mRNA در عضلات اسکلتی تند و کندتنش موش‌های صحرایی نر سالم و دیابتی تمرین‌کرده،است .

روش‌شناسی پژوهش

نمونه‌های حیوانی پژوهش

۲۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (۴-۶ هفته) با میانگین وزنی ۲۰±۱۲۰ گرم از انستیتوپاستور ایران خریداری و در شرایط دمایی ۴±۲۲ درجه سانتی‌گراد و تحت چرخه ۱۲:۱۲ ساعت تاریکی-روشنایی نگهداری و با آب و غذای مخصوص رت تغذیه شدند تا به وزن مطلوب ۳۰±۲۵۰ گرم رسیدند.

دیابت در موش‌های صحرایی با یک وهله تزریق درون صفاقی STZ (mg/kg, Sigma USA, St, Louis, Mo۵۵) پس از ۶ ساعت ناشتایی در دو گروه دیابتی ایجاد شد. چهار روز پس از تزریق STZ، نمونه خونی از دم حیوان گرفته و گلوکز خون اندازه‌گیری شد و تنها موش‌های با سطوح گلوکز بالای ۱۴ mmol/l (≥۲۵۰ mg/dl) به عنوان نمونه‌های دیابتی به پژوهش وارد شدند (۱۴). حیوانات بطور تصادفی به چهار گروه کنترل سالم (C)، تمرین‌کرده سالم (T)، کنترل دیابتی (D) و تمرین‌کرده دیابتی (DT) تقسیم و گروه‌ها بر اساس وزن همسان‌سازی شدند.

1 Cachexia

پروتکل تمرین مقاومتی

طول دوره تمرین ۱۶ جلسه بود. وسیله مورد استفاده برای تمرین یک نردبان قائم به ارتفاع ۱ متر با ۲۶ پله بود طوری که در یک بار بالا آمدن هر کدام از دست‌ها و پاها (یک سمت بدن) ۱۳ بار وزنه‌ای را که با استفاده از چسب پارچه‌ای به انتهای دم رت‌ها بسته شده بود، به سمت بالا حمل می‌کردند. دوره آشنایی موش‌های صحرایی با این نوع تمرین ۳ روز بود که ۴۸ ساعت قبل از تزریق STZ صورت گرفت.

هر جلسه تمرین شامل ۵ دوره و هر دوره ۴ تکرار بود. استراحت بین دوره‌ها ۳ دقیقه و استراحت بین تکرارها ۳۰ تا ۶۰ ثانیه در نظر گرفته شد. میزان وزنه اولیه برای گروه سالم ۵۰٪ وزن بدن و برای گروه دیابتی ۳۰٪ وزن بدن بود و به تدریج افزایش یافت تا در جلسه شانزدهم به ۱۵۰٪ وزن بدن در گروه سالم و ۱۲۰٪ وزن بدن در گروه دیابتی رسید. تمرینات ۳ روز در هفته انجام و وزن بدن در هر جلسه تمرین ثبت شد. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، یک جلسه تمرین مقاومتی با پروتکلی مشابه با آخرین جلسه تمرین روی گروه‌های تمرین اعمال شد. در طی برنامه تمرینی از هیچ نوع شوک الکتریکی استفاده نشد. در صورت بالا نرفتن موش‌های صحرایی، فشار اندک به دم باعث تحریک آنها به بالا رفتن می‌شد.

استخراج نمونه

۲۴ ساعت قبل از شانزدهمین جلسه تمرین، بعد از ۸ ساعت ناشتایی نمونه‌های خونی به منظور اندازه-گیری انسولین از چشم حیوان گرفته و جداسازی پلاسما با سانتریفوژ کردن min ۱۰، در C ۴۰ و g۳۰۰۰ انجام شد. غلظت انسولین پلاسما با استفاده از کیت مخصوص به روش الایزا و طبق دستورالعمل شرکت سازنده (ALPCO Diagnostics, Windham, ALPCO NH) اندازه‌گیری شد.

بلافاصله پس از آخرین جلسه تمرین مقاومتی موش‌های صحرایی با تزریق درون‌صفاقی ترکیبی از کتامین (۳۰-۵۰ mg/kgw) و زایلازین (۳-۵ mg/kgw) بیهوش شدند. نمونه‌های خونی مستقیم از قلب حیوان جمع‌آوری و جداسازی سرم با سانتریفوژ کردن در min ۱۰، در C ۴۰ و g۳۰۰۰ انجام شد. بافت عضلات خم کننده دراز شست[1] (FHL) و نعلی[2] (SOL) حیوانات تحت شرایط استریل از طریق شکاف بر روی ناحیه پشتی جانبی اندام تحتانی جدا شده، وزن شد و در نیتروژن مایع منجمد و تا زمان انجام اندازه‌گیری‌های بعدی در دمای -۷۰^{oC} نگهداری شد.

استخراج Total RNA از بافت عضلات و سنتز cDNA

1 Flexor Hallucis Longus
2 Soleus

استخراج RNA با استفاده از محلول TRIzol (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA) و طبق دستورالعمل شرکت سازنده صورت گرفت. نسبت جذبی ۲۶۰/۲۸۰ نانومتر برای تمام استخراج‌ها بین ۲–۱/۸ بود و اینتگریتی RNA توسط الکتروفورز با استفاده از آگارز–ایتدیوم برماید (۱درصد) مورد سنجش قرار گرفت. برای رونویسی RNA به cDNA از کیت Prime Script RT reagent تهیه شده از شرکت Takara, Japan استفاده شد. cDNA به دست آمده در دمای ۲۰– درجه سانتی گراد نگهداری شد.

Real Time PCR

PCR با استفاده از دستگاه Real time (Rotrogen, 6000, Corbet) و براساس SYBR-Green از کیت Perfect Real Time, Takara Code RR041A, Japan و مطابق دستورالعمل کیت انجام شد. پرایمرهای استفاده شده در این پژوهش برای ژن‌های GAPDH، RPL-26 و IL-15 از شرکت Qiagen خریداری شد. (GAPDH-QT00199633,[1] RPL-26-QT01828771[2] and IL-15-QT01813637). میزان بیان نسبی IL-15 به وسیله تفریق میانگین ΔCT ژن‌های GAPDH و RPL-26 به عنوان housekeeping در نظر گرفته شده بودند، به دست آمد. میزان تغییرات بیان براساس گروه C با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta CT}$ محاسبه شد.

روش‌های آماری

در پژوهش حاضر با استفاده از روش تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی، تفاوت میانگین متغیرها در چهار گروه بررسی شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزارهای SPSS-16 و Excel 2007 انجام و سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در جدول–۱ مقادیر وزن، وزن مطلق عضله، انسولین و گلوکز پلاسما به تفکیک گروه‌ها نشان داده شده‌است. کاهش اندک وزن بدن در هفته، پس از تزریق STZ در گروه‌های دیابتی مشاهده شد، پس از آن تا پایان دوره ی تمرین تغییر معناداری در این دو گروه رخ نداد. این متغیر از ابتدای دوره تمرین تا پایان آن در دو گروه کنترل و تمرین‌کرده سالم افزایش یافت. پس از گذشت ۲ هفته از زمان تزریق STZ تغییرات وزن در گروه‌های کنترل و تمرین‌کرده سالم نسبت به کنترل و تمرین‌کرده دیابتی بطور معناداری بالاتر بود (P<0.05). داده‌های جدول–۱ نشان می‌دهد که وزن در گروه‌های دیابتی نسبت به گروه‌های سالم پایین‌تر بود (P<0.001)، ولی در هر دو گروه تمرین‌کرده سالم و دیابتی در مقایسه با گروه کنترل بالاتر بود (P<0.05).

1 Glyceraldehyde 3phosphate dehydrogenase (GAPDH)
2 Ribosomal Protein L26 (RPL26)

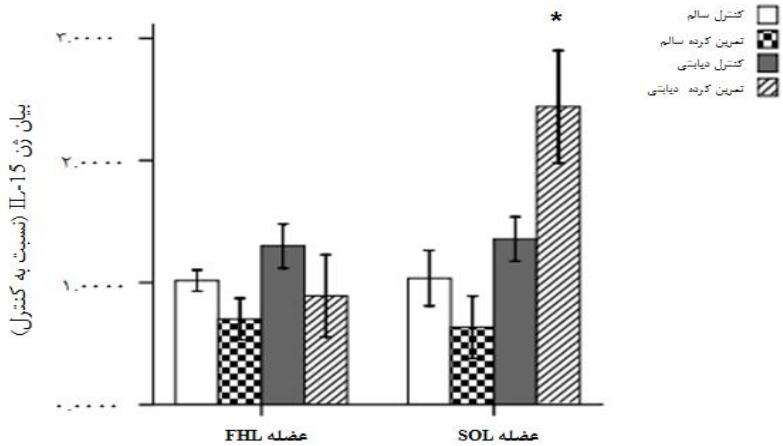
۱۶ جلسه تمرین مقاومتی موجب افزایش معنادار وزن مطلق عضله FHL در گروه‌های تمرین‌کرده نسبت به کنترل شد (P<0.05). این درحالی است که تغییرات در عضله SOL بین گروه‌های پژوهش معنادار نبود (P>0.05). پس از یک وهله تمرین مقاومتی در غلظت استراحتی گلوکز و انسولین پلاسما بین گروه‌های سالم و دیابتی پژوهش تفاوت معنادار وجود داشت (P<0.05).

جدول ۱- داده‌های وزن، وزن مطلق عضله، گلوکز و انسولین پلاسما در گروه‌های پژوهش در پایان پژوهش

متغیر	کنترل سالم	تمرین‌کرده سالم	کنترل دیابتی	تمرین‌کرده دیابتی
وزن (گرم)	۳۰۴±۲۳	۳۱۶±۲۶	۲۲۱±۲۲ *	۲۳۶±۱۶
وزن مطلق عضله FHL (گرم)	۰/۵۵۶۵ ± ۰/۵۵۷	۰/۶۲۰۷ ± ۰/۰۲۵۰	۰/۳۷۰۹ ± ۰/۰۳۲۴ *	۰/۵۱۰۹ ± ۰/۰۷۹۳ **
وزن مطلق عضله SOL (گرم)	۰/۱۶۰۲ ± ۰/۰۴۲۷	۰/۱۵۳۳ ± ۰/۰۱۷۴	۰/۱۲۱۳ ±۰/۰۰۳۸	۰/۱۵۰۷ ± ۰/۰۲۴۷
گلوکز (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	۷۰/۴ ± ۲/۶	۶۹/۵ ± ۳/۱	۵۴/۳ ± ۰/۵۵۴ *	۵۴۸/۲ ± ۶۷/۵
انسولین (پیکوگرم/میلی‌لیتر)	۱۲/۵۷ ± ۰/۷۶	۱۲/۵ ± ۲/۱۵	۲/۴۱ ± ۰/۸۹ *	۲/۱۵ ±۰/۱۷

اعداد به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌است. * (P<0.05) مقایسه بین گروه‌های دیابتی با گروه‌های سالم، ** (P<0.05) مقایسه بین تمرین‌کرده دیابتی با کنترل دیابتی.

تغییرات بیان ژنIL-15 در عضلات اسکلتی در نمودار-۱ نشان داده شده‌است. بیان IL-15 mRNA پس از یک وهله تمرین مقاومتی در عضله FHL موش‌های صحرایی سالم و دیابتی تمرین‌کرده تغییر معناداری را نشان نداد (P>0.05) ، در حالیکه این تغییر در عضله SOL معنادار بود (P<0.05). بیان این سایتوکاین در عضله FHL در گروه‌های C، T، D و DT به ترتیب ۱، ۰/۸، ۱/۳ و ۰/۷ برابر و در عضله SOL به ترتیب ۱، ۰/۶، ۱/۳ و ۲/۴ برابر تغییر یافت. بیشترین میزان بیان IL-15 mRNA در عضله SOL گروه DT مشاهده گردید.



نمودار ۱- تغییرات بیان ژن IL-15 در عضلات اسکلتی

* ($P<0.05$) مقایسه بین گروه‌های دیابتی با گروه‌های سالم

بحث و نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر با ایجاد دیابت از طریق یک وهله تزریق STZ، تغییرات بیان ژن IL-15 را به دنبال یک وهله تمرین مقاومتی در عضلات کند و تند تنش موش‌های صحرایی سالم و دیابتی تمرین‌کرده مورد بررسی قرار داد. بیان ژن IL-15 بلافاصله پس از یک وهله تمرین مقاومتی حاد در گروه T در هر دو عضله نسبت به گروه کنترل کاهش و در گروه D افزایش یافت. این در حالی بود که بیان ژن این سایتوکاین در گروه DT در عضله FHL نسبت به گروه C کاهش و در عضله SOL افزایش معناداری را نشان داد. وزن مطلق عضله پس از ۱۶ جلسه تمرین مقاومتی در عضله FHL هر دو گروه سالم و دیابتی بطور معنادار افزایش یافت و در SOL تغییر قابل توجهی نداشت. در سطوح پلاسمایی انسولین و گلوکز نیز بین گروه‌ها اختلاف معنادار مشاهده شد.

از بین رفتن توده عضلانی در مدل‌های کاهش انسولینی شدید (دیابت ایجاد شده با استفاده از STZ) مشاهده شده‌است (۱۵). نشان داده شده‌است که سطوح بیش از حد بالای گلوکز پلاسما می‌تواند در حضور سطوح انسولین پایین یا مقاومت انسولین منجر به آتروفی عضلانی شود (۱۶). تمرین مقاومتی آشکارا، دارای یک اثر تحریکی قوی بر سنتز پروتئین عضله است که به میزانی بیش از تخریب آن می‌رسد، بنابراین منجر به تعادل مثبت پروتئین می‌شود (۱۷). افزایش توده عضله یا هایپرتروفی یکی از سازگاری‌های مهم ایجاد شده به‌دنبال تمرین مقاومتی است (۳). در مطالعه ی حاضر افزایش وزن عضله FHL در هر دو گروه تمرین‌کرده نسبت به گروه‌های کنترل مشاهده شد. در

حالی که تغییرات وزن عضله SOL قابل ملاحظه نبود. هارنبرگر و فارار[1] (۲۰۰۴) و لی و همکاران[2] (۲۰۰۴) افزایش توده عضلانی در FHL را مشاهده کردند در حالی که عضلات دیگر کمتر تحت تاثیر این نوع تمرین قرار گرفته‌اند (۱۸، ۱۹). از آن جایی که آتروفی عضلانی، یکی از پیامدهای دیابت ناشی از STZ است، به نظر می‌رسد که برنامه تمرین مقاومتی توانست تا حدی از این پیامد پیشگیری کند. افزایش معنادار وزن عضله FHL در گروه DT نسبت به D گواه این مطلب است. همچنین نشان داده شده که استراحت بین ست‌ها، تعداد تکرارها، وزنه استفاده شده و جلسات تمرینی در هفته عوامل اثر گذار در هایپرتروفی و افزاش قدرت عضلانی است (۲۰). بنابراین، به نظر می‌رسد دوره‌های طولانی‌تر تمرینی با شدت پایین‌تر در تمرینات با نردبان بیشتر توانسته‌اند عضلات کند مثل SOL را تحت تاثیر قرار دهند (۲۱).

در مطالعه حاضر، بیان ژن IL-15 در عضله FHL پس از یک وهله تمرین مقاومتی اختلاف معناداری را در گروه‌های مختلف نشان نداد. بیان ژن این سایتوکاین در عضله FHL گروه‌های T و DT نسبت به C کاهش و در گروه D افزایش یافت.

IL-15 اخیرا به عنوان یک عامل رشدی کشف شده‌است که در عضله اسکلتی بیان می‌شود (۴). اثر قوی درمانی IL-15 در مدل داخل بدن نشان داده‌شد، که نشان داد IL-15 قادر به مخالفت کردن با افزایش تخریب پروتئین عضله در مدل کاشکسی سرطان است. بنابراین، به نظر می‌رسد که IL-15 دارای کاربردهای درمانی سودمندی در پیشگیری از تحلیل عضله اسکلتی است.

تا کنون مطالعه‌ای که تغییرات بیان ژن IL-15 به دنبال تمرین را در آزمودنی‌های دیابتی مورد بررسی قرار دهد، صورت نگرفته‌است. مطالعات اندکی نیز تغییرات بیان این سایتوکاین را پس از یک وهله حاد تمرین، مورد مطالعه قرار داده‌اند. اکثر این مطالعات پس از یک وهله تمرین، تغییری را در سطوح IL-15 mRNA عضله مشاهده نکردند (۷– ۹). تنها در مطالعه نیلسن و همکاران[3] ۲۰۰۷ پس از یک جلسه تمرین مقاومتی سنگین افزایش ۲ برابری سطوح IL-15 mRNA (۱۰)، و لوئیس و همکاران[4] ۲۰۰۷ تغییر ناچیز بیان ژن IL-15 در عضله اسکلتی آنهم ۲۴ ساعت پس از تمرین (۱۱) مشاهده شد. به نظر می‌رسد تغییرات IL-15 mRNA به دنبال دویدن، نشان‌دهنده پاسخ تاخیری بیانIL-15 mRNA به ورزش باشد (۱۰). زانچی و همکاران[5] نیز (۲۰۱۰) تغییر معناداری را در سطوح IL-15 mRNA عضله پلنتاریس موش‌های صحرایی ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین در یک

1 Hornberger & Farrar, 2004
2 Lee, 2004
3 Nielsen, 2007
4 Louis, 2007
5 Zanchi, 2010

برنامه تمرین مقاومتی ۱۲ هفته‌ای مشاهده نکردند، اگرچه هایپرتروفی عضلانی دیده شد (۱۳). بنابراین به نظر می‌رسد که فاکتورهای دیگری؛ مانند الگوی فعالیت عضله در تنظیم IL-15 mRNA درگیر باشد.

در مطالعه حاضر، با وجود این که تمرین تحریک کافی را برای رشد عضله اسکلتی بویژه در عضله تندتنش FHL فراهم کرد، اما سطوحIL-15 mRNA در گروه T کاهش یافت، اگرچه این کاهش از لحاظ آماری معنادار نبود. نکته قابل توجه در مورد مطالعات انجام شده در مورد آثار IL-15 بر عضله اسکلتی، این است که تمامی مطالعات انجام شده، آثار آنابولیک IL-15 را در محیط کشت یا به دنبال تزریق IL-15 نوترکیب مشاهده کردند. از این رو، به نظر می‌رسد که پاسخ‌های in vivo IL-15 با پاسخ‌های آن در محیط کشت و in vitro متفاوت باشد. اختلاف بین آثار IL-15 در داخل و خارج از بدن نشان می‌دهند که برخی کنترل‌ها در رابطه با اثر IL-15 بر سنتز پروتئین عضله که in vivo وجود دارد، در مدل‌های کشت میوژنیک اسکلتی وجود ندارد (۲۲). از سوی دیگر کافی نبودن طول دوره تمرین احتمالا از دیگر دلایل عدم تغییر معنادار بیان IL-15 mRNA در عضله FHL است، به بیان دیگر، ممکن است تحریکات IL-15 در عضله آغاز شده باشد، اما هنوز تغییر قابل مشاهده‌ای را ایجاد نکرده است.

نشان داده شده‌است که در شرایط آتروفیک، از قبیل سارکوپنیا ناشی از پیری و آتروفی عضلات اسکلتی ناشی از بی‌باری و برخی بیماری‌ها از جمله دیابت نوع I، فعل و انفعال مثبت قابل ملاحظه‌ای با افزایش IL-15 mRNA در پاسخ به محرک آتروفیک اتفاق می‌افتد، که می‌تواند تلاشی برای خنثی کردن کاهش توده عضلانی در عضلات اسکلتی در این شرایط باشد (۲۳). در مجموع مطالعات in vivo نشان می‌دهند که IL-15 دارای توانایی محدودی برای تحریک رشد عضله در حیوانات سالم است. بهرحال، به نظر می‌رسد که IL-15 دارای توانایی تثبیت پروتئین عضله اسکلتی در شرایط پاتولوژیک مشخص شده با تخریب پروتئین عضله و آپوپتوز است. پس می‌توان گفت که افزایش بیان ژن IL-15 در گروه D نسبت به C، یک مکانیسم جبرانی و محافظتی در برابر تخریب پروتئین ناشی از دیابت باشد. از سوی دیگر، به نظر می‌رسد کاهش بیان ژن این سایتوکاین در گروه DT با توجه به افزایش وزن عضله در این گروه نسبت به گروه D، ناشی از سازگاری این عضله نسبت به تمرین و نیز خنثی سازی بیشتر فرایند تخریب پروتئین در آن باشد.

عضله اسکلتی به عنوان یک اندام تولید کننده سایتوکاین شناخته شده‌است. اخیرا نشان داده شده-است که عضلات انسان‌های سالم در حال استراحت سایتوکاین‌ها را در یک شیوه وابسته به نوع فیبر بیان می‌کنند. مطابق با یافته‌های نیلسن و همکاران (۲۰۰۷) که بیان IL-15 mRNA را ویژه عضلات

اسکلتی با فیبرهای نوع II در آزمودنی‌های سالم گزارش کردند (۱۰)، در مطالعه حاضر نیز میزان بیان این سایتوکاین در عضله FHL بیشتر از SOL بود. در مقابل در گروه DT میزان بیان در عضله SOL بطور قابل ملاحظه‌ای بالاتر از عضله FHL بود. این یافته‌ها از یافته‌های قبلی حمایت می‌کنند که IL-15 دارای توانایی محدودی برای تحریک رشد عضله در شرایط طبیعی (بدون بیماری) است و افزایش بیان این سایتوکاین مکانیسمی محافظتی در پاسخ به شرایط پاتولوژیک محسوب می‌شود. در مجموع به نظر می‌رسد که مغایرت یافته‌ها در گروه‌های T و DT بین دو عضله نشان‌دهنده پاسخ‌های متفاوتی است که IL-15 نسبت به محرک فیزیولوژیک و پاتولوژیک از خود نشان می‌دهد. همچنین به دلیل وجود ارتباط پیچیده بین بیان ژن، میزان پروتئین و گیرنده‌های IL-15، اندازه‌گیری بیان این سایتوکاین به تنهایی نمی‌تواند شاخص مناسبی برای ارزیابی فعالیت این سایتوکاین باشد، این امر نیازبه بررسی همزمان بیان IL-15، گیرنده و میزان پروتئین آن دارد.

در مجموع به نظر می‌رسد با توجه به اثرات دیابت نوع I ، تمرینات ورزشی مقاومتی خواهند توانست در حفظ توده عضلانی این بیماران موثر باشند. در رابطه با اثرات هایپرتروفیک IL-15 در ورزش به نظر می‌رسد مقدار پروتئین این سایتوکاین مکانیسم دقیق‌تری برای تعیین میزان فعالیت آن در اثر ورزش است. بنابراین، بررسی تغییرات میزان پروتئین و گیرنده‌های IL-15 در اثر تمرینات ورزشی به برخی از سوالات موجود در مورد این سایتوکاین و تمرینات ورزشی پاسخ خواهد داد.

منابع:

1. American Diabetes Assiociation. Management of dyslipidemia in adults with diabetes.(1998). Diabetes care; 21:160–178, PMID: 9538988.
2. Templeton E. (2007) Muscle Atrophy and Alternation of Metabolic Gene Experssion During Early Stereptosotocin Induced Diabetes. A thesis submited to Michigan University.
3. ACSM, American College of Sports Medicine position stand, (2009). Progression models in resistance training for healthy adults. Sci Sports Exerc; 41:687-708, PMID: 19204579.
4. Grabstein K.H., Eisenman J., Shanebeck K., et al, (1994) Cloning of a T cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin-2 receptor. Science; 264:965–968, PMID: 8178155.
5. Furmanczyk PS., Quinn LS. (2003). Interleukin-15 increases myosin accretion in human skeletal myogenic cultures. Cell Biol Int; 27:845–851, PMID: 14499665.
6. Busquets S., Figueras M. (2006). Almendro V., et al, IL-15 increases glucose uptake in skeletal muscle. An antidiabetogenic effect of the cytokine. Biochim. Biophys. Acta.; 1760:1613–1617, PMID: 17056184.
7. Nieman DC., Davis JM., Henson DA., et al. (2003). Carbohydrate ingestion influences skeletal muscle cytokine mRNA and plasma cytokine levels after a 3-h run. J Appl Physiol; 94: 1917–1925, PMID: 12533503.
8. Nieman DC, Davis JM, Brown VA, et al. (2004). Influence of carbohydrate ingestion on immune changes after 2 h of intensive resistance training. J Appl Physiol; 96: 1292–1298, PMID: 14672962.
9. Chan MH, Carey L, Watt M, et al. (2004). Cytokine gene expression in human skeletal muscle during concentric contraction: evidence that IL-8, like IL-6, is influenced by glycogen availability. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol; 287: R322–R327, PMID: 15072962.
10. Nielsen AR., Mounier R., Plomgaard P., et al. (2007). Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle: effect of exercise and muscle fibre type composition. J Physiol; 584: 305–312, PMID: 17690139.
11. Louis E., Raue U., Yang Y. (2007). Time course of proteolytic, cytokine, and myostatin gene expression after acute exercise in human skeletal muscle; J Appl Physiol 103: 1744–1751, PMID: 17823296.
12. Christiansen T., Paulsen SK., Bruun JM., Pedersen SB., Richelsen B. (2010). Exercise training versus diet-induced weight loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects: 12-week randomized intervention study. Am J Physiol Endocrinol Metab; 298(4):E824-31. PMID:20086201
13. Zanchi NE., Lira FS., et al. (2010). Chronic low frequency/low volume resistance training reduces pro-inXammatory cytokine protein levels and TLR4 mRNA in rat skeletal muscle. Eur J Appl Physiol; 09:1095–1102, PMID: 20369365.
14. Kelleher A., Fairchild T., Keslacy S. (2010). STZ-induced skeletal muscle atrophy is associated with increased p65 content and downregulation of insulin pathway without NF-jB canonical cascade activation. Acta Diabetol; 315: 323-47, PMID: 20640583.
15. Bailey CJ., Puah JA. (1986). Effect of metformin on glucose metabolism in mouse soleus muscle, Diabete and Metabolisme, (Paris); 12: 212–218, PMID: 3770275.
16. Russell ST., Rajani S., Dhadda RS., et al. (2009). Mechanism of induction of muscle protein loss by hyperglycaemia. Exp Cell Res; 1;315(1):16-25, PMID: 18973755.

17. Phillips SM., Tipton KD., Ferrando AA., et al. (1999). Resistance training reduces the acute exercise-induced increase in muscle protein turnover. Am J Physiol; 276:E118-24, PMID: 9886957.
18. Hornberger TA., Farrar RP. (2004). Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. Can J Appl Physiol. ;29(1):16-31. PMID:15001801.
19. Lee S., Barton ER., Sweeney HL., Farrar RP. (2004). Viral expression of insulin-like growth factor-I enhances muscle hypertrophy in resistance-trained rats. J Appl Physiol. ;96(3):1097-104. PMID:14766764.
20. Bird SP., Tarpenning KM., Marino FE. (2005). Designing resistance training programmes to enhance muscular fitness: a review of the acute programme variables. Sports Med.; 35 (10):841-51. PMID:16180944.
21. Klitgaard H. (1988). A model for quantitative strength training of hindlimb muscles of the rat. J Appl Physiol. ; 64(4):1740-5. PMID:3379005.
22. Quinn LS. (2007). Interleukin-15: A muscle-derived cytokine regulating fat-to-lean body composition. J Anim Sci; 86(E. Suppl.):E75–E83, PMID: 17709786.
23. Pistilli E., Siu P., Alway S. (2007). Interleukin-15 responses to aging and unloading-induced skeletal muscle atrophy. Am. J. Physiol. Cell Physiol; 292:C1298–C1304, PMID: 17135303.