Journal of Sport and Exercise Physiology
Spring 2023/Vol.16/No.1/1-11

Original Article

Effect of Aerobic Training with Aqueous Allium sativum L on IL-17, IL-22 Expression and Insulin Resistance in Diabetic Rats

Elnaz Sadeghpour Firozabadi, Ahmad Abdi*, Asieh Abbassi Daloii

Department of Physical Education and Sport Science, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran

Abstract

Background and Purpose: There is now mounting evidence that pro-inflammatory pathways, which are mediated by T cells (that secrete IL-17 and IL-22), play a critical role in metabolic control. The aim of this study was to examine the effect of aerobic training along with aqueous extract of Garlic (Allium sativum L.) on relative expression of IL-17, IL-22 and insulin resistance in streptozotocin-diabetic rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 40 male Wistar rats (age five weeks and weight 162.12 ± 15.24 g) were obtained from the Pasteur Institute and transferred to the laboratory. After transferring the rats to the laboratory, inducing diabetes and familiarizing them with exercise on a rodent treadmill, they were randomly divided into five groups: Control-Normal (CN), Diabetes (DM), Diabetes-Training (TDM), Diabetes-Garlic (GDM) and Diabetes-Training-Garlic (TGDM). Diabetes was induced in the rats by the intraperitoneal administration of a single dose of Streptozotocin (60 mg/kg). Blood glucose of 250 mg/dL was the criterion for diabetic rats. Training groups have performed an aerobic running program (at 10-18 m/min, 10-40 min/day, and five days/week) on a motor-driven treadmill for eight weeks. A dose of one ml of garlic extract /100 g body weight (about 0.4 grams per 100 grams of body weight) was orally administered daily to rats. The expression of IL-17 and IL-22 was measured by RT-PCR method. After estimating fasting glucose and insulin levels, HOMA-IR index was used to evaluate insulin resistance. Data were analyzed using ANOVA and Pearson's correlation coefficient at $P < 0.05$..

Results: The expression of IL-17 (P = 0.0001), IL-22 (P = 0.0001) and HOMA-IR level (P = 0.0001) increased in DM groups compared to CN group. IL-17, IL-22 and HOMA-IR was significantly lower in TDM (respectively, P = 0.008, P = 0.040, P = 0.0001), GDM (respectively, P = 0.017, P = 0.044, P = 0.0001) and TGDM (respectively, P= 0.0001, P = 0.0001, P = 0.0001) groups than in DM group. Also, IL-17 and IL-22 in the TGDM group lower than TDM (respectively, P = 0.045, P= 0.041) and GDM (respectively, P = 0.023, P = 0.038) groups. A positive correlation was observed between HOMA-IR and IL-17 (P = 0.0001) and IL-22 (P = 0.001).

Conclusion: The findings of the present study show that probably the increase in the relative expression of IL-17 and IL-22 with the induction of diabetes is associated with an increase in insulin resistance. Decreased IL-17 and IL-22 expression adipose tissue followed by aerobic training and aqueous garlic extract were associated with decreased HOMA-IR in diabetic rats. In addition, the combination of aerobic exercise with garlic extract had synergistic effects and reduced inflammation and HOMA-IR compared to each alone. Since diabetics are constantly exposed to inflammation and according to the reduction of IL-17 and IL-22 following aerobic exercise and consumption of garlic extract, the use of these two could possibly be of therapeutic importance for T2DM patients.

Keywords: Exercise, Garlic, IL-17, IL-22, Insulin Resistance, Diabetes.

How to cite this article: Amrolahi Z, Avandi M, Khaledi N. Effect of Aerobic Training with Aqueous Allium sativum L on IL-17, IL-22 Expression and Insulin Resistance in Diabetic Rats. Journal of Sport and Exercise Physiology 2023;16(1):1-11.

*Corresponding Author; E-mail: a.abdi58@gmail.com
https://doi.org/10.52547/joeppa.16.1.1

Received: 30/07/2022 Revised: 23/08/2022 Accepted: 14/10/2022

Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی
بهار ۱۴۰۲/ دوره ۱۶/ شماره ۱/ صفحه‌های ۱-۱۱

مقاله پژوهشی

اثر تمرین هوازی همراه با مصرف عصارۀ آبی سیر بر بیان IL-17، IL-22 و مقاومت به انسولین موش‌های صحرایی دیابتی

الناز صادق‌پور فیروزآباد، احمد عبدی*، آسیه عباسی دلویی

گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت‌الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

چکیده

زمینه و هدف: در حال حاضر شواهد فزاینده‌ای وجود دارد که نشان می‌دهد مسیرهای پیش‌التهابی که توسط سلول‌های T (که IL-17 و IL-22 را ترشح می‌کنند)، تعدیل می‌شوند، نقش مهمی در کنترل سوخت‌وسازی دارند. هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر تمرین هوازی همراه با مصرف عصارۀ آبی سیر بر بیان IL-17، IL-22 و مقاومت به انسولین موش‌های صحرایی دیابتی با استرپتوزوتوسین است.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق تجربی، ۴۰ سر موش صحرایی نر (سن ۵ هفته و وزن ۱۵/۲۴ ± ۱۶۲/۱۲ گرم) از نژاد ویستار از انستیتو پاستور تهیه و به آزمایشگاه منتقل شدند. پس از انتقال رت‌ها به آزمایشگاه، القای دیابت و آشنایی با فعالیت ورزشی روی نوار گردان ویژۀ جوندگان، به‌طور تصادفی به پنج گروه کنترل-سالم (CN)، دیابت (DM)، دیابت-تمرین (TDM)، دیابت-سیر (GDM) و دیابت-تمرین-سیر (TGDM) تقسیم شدند. القای دیابت با تزریق داخل‌صفاقی استرپتوزوتوسین به‌صورت تک‌دوز (۶۰ mg/kg) انجام گرفت. قند خون ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، حاکی از دیابتی شدن موش‌ها بود. گروه‌های تمرین به مدت هشت هفته برنامۀ تمرین هوازی (۱۰-۱۸ متر در دقیقه، ۱۰-۴۰ دقیقه در روز، پنج روز در هفته) را روی نوار گردان انجام دادند. روزانه به ازای هر صد گرم وزن موش‌های صحرایی، یک میلی‌لیتر (حدود ۰/۴ گرم در هر ۱۰۰ گرم وزن بدن) عصارۀ سیر گاواژ شد. بیان IL-17 و IL-22 به روش RT-PCR اندازه‌گیری شد. پس از برآورد میزان گلوکز و انسولین ناشتا، از شاخص HOMA-IR برای ارزیابی مقاومت به انسولین استفاده شد. داده‌ها با استفاده از آزمون آنوا و ضریب همبستگی پیرسون در سطح معناداری P< ۰/۰۵ بررسی شد.

نتایج: بیان IL-17 (P=۰/۰۰۰۱)، IL-22 (P=۰/۰۰۰۱) و مقدار HOMA-IR (P=۰/۰۰۰۱) در گروه‌های DM نسبت به گروه CN افزایش یافت. IL-17، IL-22 و HOMA-IR در گروه‌های TDM (به‌ترتیب P=۰/۰۰۸، P=۰/۰۴۰، P=۰/۰۰۰۱) GDM (به‌ترتیب P=۰/۰۱۷، P=۰/۰۴۴، P=۰/۰۰۰۱) و TGDM (به‌ترتیب P=۰/۰۰۰۱، P=۰/۰۰۰۱، P=۰/۰۰۰۱) نسبت به گروه DM به‌طور معنادار کمتر بود. همچنین IL-17 و IL-22 در گروه TGDM نسبت به گروه TDM (به‌ترتیب P=۰/۰۴۵، P=۰/۰۴۱) و GDM (به‌ترتیب P=۰/۰۲۳، P=۰/۰۳۸) به‌طور معنادار کمتر بود. بین HOMA-IR با IL-17 (P=۰/۰۰۰۱) و IL-22 (P=۰/۰۰۱) همبستگی مثبتی مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های پژوهش حاضر نشان می‌دهد که احتمالاً افزایش در میزان بیان نسبی IL-17 و IL-22 ناشی از القای دیابت با افزایش مقاومت به انسولین همراه است. کاهش بیان IL-17 و IL-22 بافت چربی در پی تمرین هوازی و عصارۀ آبی سیر با کاهش HOMA-IR در موش‌های دیابتی همراه بود. افزون بر این، ترکیب تمرین هوازی با عصاره سیر تأثیرات هم‌افزایی داشت و موجب کاهش التهاب و HOMA-IR نسبت به هر کدام به‌تنهایی شد. از آنجا که افراد دیابتی پیوسته در معرض التهاب هستند و با توجه به تغییرات IL-17 و IL-22 در پی فعالیت ورزشی هوازی و مصرف عصاره سیر، استفاده از این دو عامل احتمالاً می‌تواند اهمیت درمانی برای بیماران T2DM داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: فعالیت ورزشی، سیر، IL-22، IL-17، مقاومت به انسولین، دیابت.

* نویسنده مسئول: رایانامه: a.abdi58@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۵/۰۸ تاریخ ویرایش: ۱۴۰۱/۰۶/۰۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۷/۲۲

مقدمه

دیابت نوع دو (T2DM) و بیماری عروق کرونر (CAD) از جمله علل اصلی مرگ‌ومیر در سراسر جهان هستند. T2DM و CAD بیماری‌های سوخت‌وسازی هستند که عوامل خطرزای مشترکی مانند چاقی، فشار خون بالا و بی‌نظمی چربی به‌همراه دارند (۱). افزون‌بر عوامل خطرزای سنتی، التهاب مزمن با درجهٔ پایین محرک اصلی برای ایجاد T2DM و CAD است (۲). براساس شواهد زیادی انواع مختلفی از سلول‌های ایمنی در آسیب‌زایی T2DM و CAD نقش دارند. به‌نظر می‌رسد سلول‌های CD4+ T فعال‌شده در بافت چربی نیز از عوامل مهم در ایجاد T2DM است. به‌عنوان یک زیرگروه سلول CD4+T، سلول‌های Th17 نیز در آسیب‌زایی آترواسکلروز و T2DM مؤثرند (۳). به‌عنوان یک زیرگروه سلول CD4+T، سلول‌های Th17 نیز در آسیب‌زایی آترواسکلروز و T2DM نقش دارند. نشان داده شده است که سلول‌های Th17 در نتیجهٔ آسیب آترواسکلروز در موش‌ها و انسان افزایش می‌یابند و به گسترش التهاب و هیپرگلیسمی در بیماران T2DM کمک می‌کنند (۴). سلول‌های Th17 مجموعه‌ای از سایتوکاین‌ها مانند اینترلوکین-۱۷ (IL-17) و اینترلوکین-۲۲ (IL-22) را تولید می‌کنند و توسط سایتوکاین‌های گوناگون تنظیم می‌شوند. IL-17 نقش مهمی در آسیب‌زایی بسیاری از بیماری‌های ایمنی و التهابی از جمله DM دارد (۵). اگرچه IL-17 از طریق افزایش القای سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های پیش‌التهابی نقش اساسی در دفاع در برابر عفونت‌های میکروبی ایفا می‌کند، در بسیاری از اختلالات التهابی مانند بیماری‌های خودایمنی و سوخت‌وسازی و همچنین سرطان نقش دارد (۶). IL-22 نیز نقش مهمی در برابر آسیب‌های ناشی از عفونت‌ها و پاسخ‌های التهابی دارد (۷). افزون‌بر این در سندروم سوخت‌وسازی (MetS) نیز نقش ایفا می‌کند. براساس نتایج تحقیقات اخیر IL-22 با تأثیر بر ایمنی مخاطی در گروه‌های دیابتی، بر کنترل بیماری سوخت‌وسازی و قند خون نقش دارد (۸، ۹). همچنین IL-22 بر سلول‌های بتای پانکراس، فشار اکسایشی‌شده (۸)، افزایش گلوکز و چربی در سلول‌های اندوتلیال تأثیر دارد (۹).

از آنجا که اختلال در عملکرد سلول‌های بتا پانکراس با افزایش اختلالات سوخت‌وسازی همراه است (۱۰) و بیماران مبتلا به سندروم سوخت‌وسازی با افزایش التهاب مواجهند، ازاین‌رو بررسی سایتوکاین‌های T تنظیمی مؤثر بر التهاب و سندروم سوخت‌وسازی مهم است. هرچند سازوکار تغییرات فیزیولوژیایی سلول‌های T تنظیمی به‌خوبی درک نشده است، با وجود این بررسی این سلول‌ها برای شناسایی محرک‌های مؤثر بر التهاب در T2DM ضروری است. یکی از محرک‌های مؤثر بر التهاب در دیابت، فعالیت ورزشی است. فعالیت‌های ورزشی از اهمیت زیادی برای مدیریت بالینی بیماران T2DM برخوردار است، بنابراین باید در دستورالعمل‌های پیشگیری و درمان دیابت قرار گیرد. سطوح در گردش این سایتوکاین‌ها در اثر فعالیت‌های بدنی دچار تغییر می‌شود. فعالیت ورزشی موجب کاهش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و تنظیم مثبت سایتوکاین‌های ضدالتهابی در افراد دیابتی می‌شود (۱۱). در تحقیقی نشان داده شد که تمرین هوازی با شدت متوسط در ترکیب با تمرین مقاومتی پیشرونده به‌طور معناداری موجب کاهش ترشح IL-22 در سلول‌های T پس از ۱۲ هفته تمرین می‌شود (۱۲). همچنین نشان داده شد که هشت هفته تمرین یوگا با کاهش سطوح سرمی IL-17، نقش مهمی در بهبود وضعیت التهاب در بیماران مبتلا به ام.اس دارد (۱۳). با وجود این در تحقیقی نشان داده شد که ۱۶ هفته تمرینات تناوبی با شدت بالا موجب افزایش IL-22 در گردش شد، اما در پی تمرین تداومی میزان این سایتوکاین ضدالتهابی کاهش داشت. با وجود تفاوت در میزان تغییرات IL-22 در دو نوع تمرین، میزان نشانگرهای MetS کاهش معناداری داشت (۱۴). در پژوهش دیگری نشان داده شد که هشت هفته تمرینات هوازی در بیماران دیابتی، تأثیر معناداری بر IL-17 نداشت (۱۵). نتایج نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی موجب تنظیم منفی بیان TNF-α و IL-6 و افزایش بیان شاخص‌های ضدالتهابی (۱۶) می‌شود، هرچند نتایج متناقضی نیز مشاهده شد (۱۷).

از طرف دیگر، برخی گیاهان نیز در کنترل T2DM از طریق تعدیل در برخی سایتوکاین‌های التهابی نقش دارند. سیر (Allium sativum L.) یک مادهٔ مغذی است که می‌تواند محیط ضدالتهابی را به‌واسطهٔ تغییر در سایتوکاین‌ها فراهم سازد (۱۸). برخی گزارش‌ها نشان داده‌اند که سیر موجب مهار سایتوکاین پیش‌التهابی IL-17 می‌شود که نشان‌دهندهٔ تأثیرات نهفتهٔ این گیاه در درمان بیماری‌های التهابی و سرطان است (۱۹).

همچنین سیر می‌تواند تولید سایتوکاین‌های T کمکی را در غدد لنفاوی موش‌ها تعدیل کند (۲۰). تصور می‌شود ترکیبات آلی سولفور موجود در سیر بر دستگاه ایمنی تأثیر دارد (۲۱). همچنین مصرف سیر از افزایش شاخص‌های التهابی TNF-α، CRP و IL-1β جلوگیری می‌کند (۲۲). در تحقیقی نشان داده شد که ترکیبات سیر با افزایش IL-۴ و کاهش سطوح IL-17 و IFN-γ، تأثیرات تعدیلی بر سلول T دارد (۲۳). بسیاری از داروهای موجود برای درمان دیابت عوارض جانبی زیادی دارند. شیوع بالای T2DM و عوارض متعدد آن، نیاز به پژوهش‌های بیشتر با هدف بهبود رژیم‌های درمانی ضددیابت موجود یا توسعهٔ یک راهبرد درمانی جدید بر اساس درک فعلی از پاتوفیزیولوژی و مسیرهای بیوشیمیایی مؤثر بر این بیماری را طلب می‌کند. در این زمینه، فراورده‌های طبیعی منبع بسیار مهمی از ترکیبات زیست‌فعال هستند که بر سازوکارهای مولکولی متمایز تأثیر می‌گذارند و می‌توانند بر چندین مسیر بیوشیمیایی تأثیر داشته باشند و مزایایی را در مدیریت دیابت به‌عنوان بخشی از درمان‌های مکمل و جایگزین یا به‌منزلهٔ مولکول‌های مهم جدید برای طراحی دارو ارائه کنند. افزون‌بر این، اثر همزمان فعالیت ورزشی به‌عنوان یک روش غیردارویی و سیر به‌عنوان یک مکمل طبیعی می‌تواند به بهبود وضعیت التهاب در T2DM کمک کند. فرض این است که فعالیت ورزشی و مصرف سیر از طریق تغییر در این آدیپوکاین‌ها موجب بهبود شاخص‌های قندی و هومئوستاز گلوکز در T2DM شود. بنابراین، این پژوهش در نظر دارد تا به بررسی اثر همزمان تمرین ورزشی هوازی و عصارهٔ آبی سیر بر IL-17، IL-22 و شاخص HOMA-IR در موش‌های صحرایی دیابتی با STZ بپردازد.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: در این پژوهش تجربی، ۴۰ سر موش صحرایی نر پنج‌هفته‌ای با وزن ۱۵/۲۴ ± ۱۶۲/۱۲ گرم از نژاد ویستار از انستیتو پاستور تهیه و به آزمایشگاه منتقل شدند. این مطالعه با توجه به سیاست‌های مربوط به حمایت از حیوانات (بر اساس خط‌مشی‌های قرارداد هلسینکی) و با تأیید کمیتهٔ اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت با کد IR.IAU.M.REC.1399.027 به تصویب رسیده است. معیار ورود به پژوهش حاضر برای حیوانات دیابتی شامل کمترین قند خون ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، نر بودن موش‌ها و استفاده نکردن از هرگونه دارو بود. معیار خروج از تحقیق عدم اجرای قرارداد تمرینی و مصرف نکردن مکمل، مؤنث بودن و آسیب حین اجرا تمرین بود. حیوانات در دمای محیط ۱/۴±۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد و چرخهٔ روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت ۴±۵۵/۶ درصد نگهداری شدند. پس از انتقال موش‌های صحرایی به آزمایشگاه، القای دیابت و آشنایی با فعالیت ورزشی روی نوار گردان ویژهٔ جوندگان، به‌طور تصادفی به پنج گروه کنترل-سالم (CN)، دیابت (DM)، دیابت-تمرین (TDM)، دیابت-سیر (GDM) و دیابت-تمرین-سیر (TGDM) تقسیم شدند.

روش اجرای پژوهش: روش القای دیابت: القای دیابت با تزریق تک‌دوز ۶۰ mg/kg استرپتوزوتوسین (ساخت شرکت سیگما با کد: S0130) حل‌شده در بافر سیترات به‌صورت داخل‌صفاقی صورت گرفت. برای تشخیص دیابتی بودن موش‌های صحرایی، ۷۲ ساعت پس از تزریق با ایجاد جراحت کوچک توسط لانست در دم حیوان، یک قطره خون روی نوار گلوکومتری (نوع mini-01، ساخت ژاپن) قرار داده شده و مقدار قند خون اندازه‌گیری شد. قند خون ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، حاکی از دیابتی شدن موش‌ها بود (۲۴).

برنامهٔ تمرین هوازی: پیش از اجرای قرارداد تمرینی، همهٔ حیوانات به مدت یک هفته با نحوهٔ انجام فعالیت روی نوار گردان آشنا شدند، برنامهٔ آشنایی شامل پنج جلسه راه رفتن و دویدن با سرعت ۵ تا ۸ متر در دقیقه و شیب صفر درصد و به مدت ۸ تا ۱۰ دقیقه بود. شدت تمرین از طریق سرعت نوار گردان کنترل شد. برنامهٔ فعالیت بدنی استقامتی با افزایش گام به گام سرعت و زمان آغاز شد، به‌طوری‌که در هفتهٔ اول با سرعت ۱۰ m/min به مدت ۱۰ دقیقه، در هفتهٔ دوم با سرعت ۱۰ m/min و به مدت ۲۰ دقیقه، در هفتهٔ سوم با سرعت ۱۴-۱۵ m/min به مدت ۲۰ دقیقه، در هفتهٔ چهارم با سرعت ۱۴-۱۵ m/min به مدت ۳۰ دقیقه، در هفتهٔ پنجم با سرعت ۱۷-۱۸ m/min به مدت ۳۰ دقیقه و در هفتهٔ ششم با سرعت ۱۷-۱۸ m/min و به مدت ۴۰ دقیقه بود (۲۵). فعالیت بدنی پنج روز در هفته بود و در ابتدا و انتهای هر جلسهٔ تمرین، سه دقیقه گرم کردن و سرد کردن با سرعت ۴-۵ m/min انجام گرفت. به‌منظور تحریک موش‌ها برای دویدن، از محرک صوتی (ضربه به دیوارهٔ نوار گردان)، استفاده شد؛

بدین‌صورت که در جلسات اول، از محرک الکتریکی با ولتاژ کم، همراه با محرک صوتی استفاده شد و پس از شرطی کردن موش‌ها به‌همراه بودن دو محرک، در سایر جلسات به‌منظور رعایت نکات اخلاقی کار با حیوان آزمایشگاهی، فقط از محرک صوتی استفاده شد.

نحوهٔ تهیه و مصرف عصارهٔ سیر: سیر همدان با هماهنگی کارشناسان گروه گیاه‌شناسی دانشگاه، خریداری شد. سیر پوست گرفته شده و پس از شست‌وشو با آب مقطر به قطعات کوچک‌تر برش داده شد. برای آماده‌سازی عصارهٔ آبی سیر، ۱۰۰ گرم سیر با ۲۵۰ میلی‌لیتر آب مقطر در مخلوط‌کن ریخته شد و پس از ۱۰ دقیقه مخلوط شدن، از کاغذ صافی عبور داده شد و در نهایت عصارهٔ آبی سیر در لوله‌های آزمایش ریخته شده و تا زمان مصرف در فریزر نگهداری شد. به گروه‌های مکمل و تمرین-مکمل به ازای هر صد گرم وزن موش‌های صحرایی، یک میلی‌لیتر (حدود ۰/۴ گرم در هر ۱۰۰ گرم وزن بدن) از این عصاره روزانه گاواژ شد (۲۶). شایان ذکر است که وزن موش‌ها در آخر هفته ارزیابی شد و میزان مصرف عصارهٔ سیر نیز با تغییرات وزن متناسب بود. به گروه‌های دیگر همان میزان سالین گاواژ شد.

روش‌های آزمایشگاهی: همهٔ حیوانات با شرایط کاملاً مشابه (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرینی و ۱۲ ساعت ناشتایی) با تزریق داخل‌صفاقی ترکیبی از کتامین (۶۰kg/mg) و زایلازین (۵kg/mg) بی‌هوش شدند. بافت چربی اپیدرمال ناحیهٔ راست حیوان بلافاصله پس از جداسازی، به نیتروژن مایع منتقل و سپس در یخچال در دمای ۸۰- درجهٔ سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری نگهداری شد. مقادیر انسولین سرمی به روش الایزا با استفاده از کیت Rat ELISA Mercodia Insulin و با ادامهٔ تغییرات ۰/۱۵-۵/۵۵ میکروگرم در لیتر و حساسیت ۰/۱۵ میکروگرم در لیتر؛ و همچنین گلوکز سرمی به روش گلوکز اکسیداز با استفاده از کیت شرکت پارس‌آزمون با دامنهٔ تغییرات ۵-۴۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر و حساسیت ۵ میلی‌گرم در دسی لیتر اندازه‌گیری شد. پس از برآورد میزان گلوکز و انسولین ناشتا، از شاخص HOMA-IR برای ارزیابی مقاومت به انسولین استفاده شد.

HOMA-IR =

[گلوکز (mmol/l) × انسولین (μU/ml)] ÷ ۲۲/۵

روش انجام RT-PCR برای اندازه‌گیری تغییرات بیان ژن IL-17 و IL-22: بافت چربی اپیدرمال با استفاده از بافر RLT (Rneasy Mini kit; Qiagen, Inc., Valencia, CA, USA) به‌دنبال حذف کلروفرم همگن شد. RNA کل با استفاده از روش مبتنی بر ستون چرخشی سیلیکون استخراج شد. cDNA با استفاده از ۱ میکروگرم RNA کل طبق قرارداد شرکت سازنده (Invitrogen; Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA, USA) سنتز شد و سپس cDNA سنتزشده برای انجام واکنش رونویسی معکوس (SuperScript III) به‌کار رفت. الگوی پرایمر IL-17 و IL-22 مورد استفاده (Shanghai Saibaisheng Gene Technology Co. Ltd., Shanghai, China) در پژوهش حاضر در جدول ۱ آورده شده است. از β-actin mRNA به‌عنوان ژن کنترل داخلی استفاده شد. تجزیه‌وتحلیل با استفاده از روش ΔΔ(ΔCt) انجام گرفت. قرارداد چرخهٔ حرارتی مورد استفاده Real time-PCR شامل ۵۰ درجه به مدت ۲ دقیقه و به‌دنبال آن ۴۰ چرخهٔ ۱۵ ثانیه‌ای در حرارت ۹۵ و ۶۵ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۳۴ ثانیه بود.

جدول ۱. توالی آغازگرهای (پرایمرهای) IL-17 و IL-22 به‌همراه ژن کنترل

Genes	Primer Sequences
β-Actin	Forward: 5'-ACACCCGCCACCAGTTCGC-3'
	Reverse: 5'-TCTCCCCCTCATCACCCACAT-3'
IL-17	Forward: 5'-TGGACTCTGAGCCGCAATGA-3'
	Reverse: 5'-CTCCACCCGGAAAGTGAAGG-3'
IL-22	Forward: 5'-CAACCGCACCTTTATGCTGG-3'
	Reverse: 5'-ATCCTTGGCTTTGACTCCTCG-3'

تحلیل آماری: پس از تأیید توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو ویلک و همگنی واریانس‌ها توسط آزمون لون، برای تجزیه‌وتحلیل آماری از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. همچنین برای بررسی همبستگی بین متغیرها از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. سطح معناداری آزمون‌ها P≤۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

در جدول ۲ نتایج آزمون بین‌گروهی مربوط به متغیرهای وزن، گلوکز و انسولین در گروه‌های مختلف ارائه شده است.

جدول ۲. نتایج آزمون درون‌گروهی و بین‌گروهی مربوط به متغیرهای وزن، گلوکز و انسولین در گروه‌های مختلف

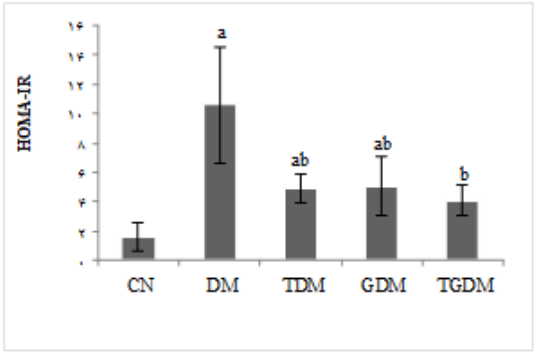
متغیر	گروه	CN	DM	TDM	GDM	TGDM	p-value
وزن (کیلوگرم)	پیش‌آزمون	۱۵۹/±۱۳/۳۴	۱۶۲/۱۳±۱۴/۳۳	۱۵۸/۲۵±۹/۸۶	۱۶۷/۱۳±۱۷/۸۶	۱۶۳/۶۳±۹/۱۶	۰/۶۷۳
	پس‌آزمون	۳۲۲/۱۲±۴۷/۲۷	۳۴۶/۸۷±۳۴/۴۲	۳۳۹/۲۵±۲۰/۸۷	۳۰۷/۰۰±۴۵/۸۲	۳۲۶/۷۵±۲۳/۲۱	۰/۲۳۰
	p-value درون‌گروهی	۰/۰۰۰۱*	۰/۰۰۰۱*	۰/۰۰۰۱*	۰/۰۰۰۱*	۰/۰۰۰۱*	-
گلوکز (mg /dl)	پیش‌آزمون	۹۱/۱۳±۱۶/۸۳	۳۶۱/۵۰±۶۹/۶۸ [a]	۳۶۶/۱۳±۶۶/۹۶ [a]	۳۸۷/۶۳±۲۲/۹۴ [a]	۳۷۷/۱۳±۹۰/۳۵ [a]	۰/۰۰۰۱ [β]
	پس‌آزمون	۹۴/۲۵±۱۸/۷۷	۳۷۲/۳۸±۷۵/۶۷ [a]	۲۴۶/۵۰±۴۳/۲۶ [ab]	۲۳۵/۵۰±۳/۱۶ [ab]	۲۰۸±۳۲/۹۲ [ab]	۰/۰۰۰۱ [β]
	p-value درون‌گروهی	۰/۳۳۳	۰/۴۱۵	۰/۰۰۰۱*	۰/۰۰۰۱*	۰/۰۰۰۱*	-
انسولین (µU /ml)		۶/۸۵±۱/۴۲	۱۱/۵۶±۳/۲۶ [a]	۸/۱۳±۱/۱۵ [b]	۸/۷۳±۲/۹۵	۷/۹۳±۰/۹۳ [b]	۰/۰۰۲ [β]

*: اختلاف درون‌گروهی، a: اختلاف با گروه CN، b: اختلاف با گروه DM، β: اختلاف بین گروه‌ها (P≤۰/۰۵)

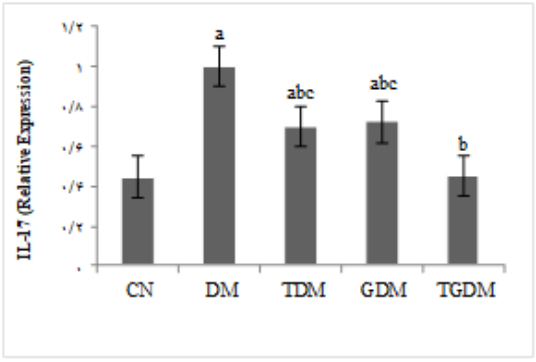
نتایج تحلیل واریانس یکطرفهٔ پیش‌آزمون نشان داد که در شروع پژوهش، تفاوت معناداری بین گروه‌های تجربی در میزان تغییرات وزن (P=۰/۶۷۳) وجود ندارد. همچنین مقدار گلوکز پیش‌آزمون در گروه‌های DM (P=۰/۰۰۱؛ ۲۹۹/۵۴ درصد)، TDM (P=۰/۰۰۰۱؛ ۳۰۲/۳۴ درصد)، GDM (P=۰/۰۰۰۱؛ ۳۲۵/۹۶ درصد) و TGDM (P=۰/۰۰۰۱؛ ۲۱۴/۴۲ درصد) نسبت به گروه CN بیشتر بود. میزان گلوکز پس‌آزمون در گروه‌های DM (P=۰/۰۰۰۱؛ ۲۹۵/۰۹ درصد)، TDM (P=۰/۰۰۰۱؛ ۱۶۱/۵۳ درصد)، GDM (P=۰/۰۰۰۱؛ ۱۴۹/۸۶ درصد) و TGDM (P=۰/۰۰۰۱؛ ۱۲۰/۶۸ درصد) نسبت به گروه CN بیشتر بود. همچنین گروه‌های TDM (P=۰/۰۰۰۱؛ ۶۶/۱۹ درصد)، GDM (P=۰/۰۰۰۱؛ ۶۳/۲۴ درصد) و TGDM (P=۰/۰۰۰۱؛ ۵۵/۸۵ درصد) نسبت به گروه DM کمتر بود (جدول ۲). میزان انسولین گروه CN نسبت به DM (P=۰/۰۰۱؛ ۴۰/۷۵ درصد) و همچنین گروه‌های TDM (P=۰/۰۲۵؛ ۲۹/۶۷ درصد) و TGDM (P=۰/۰۱۶؛ ۲۴/۴۸ درصد) نسبت به گروه DM کمتر بود (جدول ۲).

تجزیه‌وتحلیل داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس یکطرفه نشان داد که تفاوت معناداری در میزان تغییرات HOMA-IR (P=۰/۰۰۰۱) بین گروه‌های مختلف وجود دارد. نتایج آزمون تعقیبی نشان داد، مقدار HOMA-IR گروه‌های DM (P=۰/۰۰۰۱؛ ۴۶۸/۹۸ درصد)، TDM (P=۰/۰۲۲؛ ۲۱۱/۳۹ درصد) و GDM (P=۰/۰۱۶؛ ۲۱۹/۶۲ درصد) نسبت به گروه CN بیشتر بود. همچنین مقدار HOMA-IR گروه‌های TDM (P=۰/۰۰۰۱؛ ۴۶/۵۴ درصد)، GDM (P=۰/۰۰۰۱؛ ۴۷/۷۷ درصد) و TGDM (P=۰/۰۰۰۱؛ ۳۸/۷۸ درصد) نسبت به گروه DM کمتر بود (شکل ۱).

تجزیه‌وتحلیل داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس یکطرفه نشان داد که تفاوت معناداری در میزان تغییرات بیان نسبی IL-17 بافت چربی اپیدرمال بین گروه‌های مختلف وجود دارد (P=۰/۰۰۰۱) (شکل ۲). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد، بیان نسبی IL-۱۷ گروه‌های DM (P=۰/۰۰۰۱؛ ۱۲۴/۲۱ درصد)، TDM (P=۰/۰۳۶؛ ۵۴/۷۰ درصد) و GDM (P=۰/۰۱۸؛ ۶۱/۴۳ درصد) نسبت به گروه CN بیشتر بود (شکل ۲). میزان بیان نسبی IL-17 گروه‌های TDM (P=۰/۰۰۸؛ ۳۰/۱۲ درصد)، GDM (P=۰/۰۱۷؛ ۲۷/۷۵ درصد) و TGDM (P=۰/۰۰۰۱؛ ۵۴/۶۲



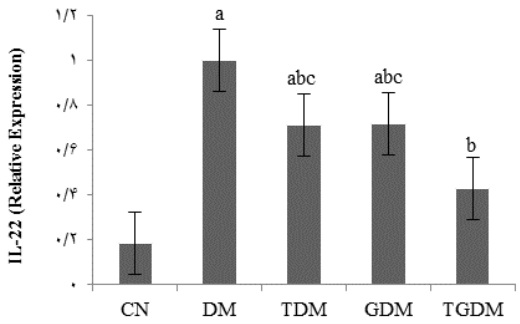
شکل ۱. تغییرات HOMA-IR در گروه‌های مختلف با آزمون تحلیل واریانس یکطرفه (در سطح P≤۰/۰۵)
a تفاوت با b ،CN تفاوت با گروه DM.
CN: کنترل-سالم، DM: دیابت، TDM: دیابت-تمرین، GDM: دیابت-سیر، TGDM: دیابت-تمرین-سیر



شکل ۲. تغییرات بیان نسبی IL-17 بافت چربی اپیدرمال در گروه‌های مختلف با آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (در سطح P≤۰/۰۵)
a تفاوت با CN، b تفاوت با گروه DM، c تفاوت با گروه TGDM.
CN: کنترل-سالم، DM: دیابت، TDM: دیابت-تمرین، GDM: دیابت-سیر، TGDM: دیابت-تمرین-سیر

درصد) نسبت به گروه DM کمتر بود؛ همچنین بیان نسبی IL-17 در گروه TGDM نسبت به گروه‌های TDM (P=۰/۰۴۵؛ ۵۳/۳۳ درصد) و GDM (P=۰/۰۲۳؛ ۶۰/۵۵ درصد) کمتر بود (شکل ۲).

از دیگر یافته‌های پژوهش با استفاده از تحلیل واریانس یکطرفه، تفاوت معنادار در میزان تغییرات بیان نسبی IL-22 بافت چربی اپیدرمال بین گروه‌های مختلف بود (P=۰/۰۰۰۱) (شکل ۳). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد بیان نسبی IL-22 بافت چربی اپیدرمال گروه‌های DM (P=۰/۰۰۰۱؛ ۱۳۲/۵۵ درصد)، TDM (P=۰/۰۴۴؛ ۶۵/۱۱ درصد) و GDM (P=۰/۰۴۰؛ ۶۶/۸۶ درصد) نسبت به گروه CN بیشتر بود (شکل ۳). بیان نسبی IL-22 گروه‌های TDM (P=۰/۰۴۰؛ ۲۸/۶۸ درصد)، GDM (P=۰/۰۴۴؛ ۲۸/۲۵ درصد) و TGDM (P=۰/۰۰۰۱؛ ۵۷/۱۲ درصد) نسبت به گروه DM کمتر بود. بیان نسبی IL-22 گروه TGDM نسبت به گروه‌های TDM (P=۰/۰۴۱؛ ۶۹/۰۴ درصد) و GDM (P=۰/۰۳۸؛ ۷۰/۸۳ درصد) کمتر بود (شکل ۳).



شکل ۳. تغییرات بیان نسبی IL-22 بافت چربی اپیدرمال در گروه‌های مختلف با آزمون تحلیل واریانس یکطرفه (در سطح P≤۰/۰۵)
a تفاوت با CN، b تفاوت با گروه DM، c تفاوت با گروه TGDM.
CN: کنترل-سالم، DM: دیابت، TDM: دیابت-تمرین، GDM: دیابت-سیر، TGDM: دیابت-تمرین-سیر

نتایج ضریب همبستگی پیرسون نشان داد که همبستگی مثبتی بین HOMA-IR با بیان نسبی IL-17 (P=۰/۰۰۰۱ و r=۰/۶۹۸) و IL-22 (P=۰/۰۰۱ و r=۰/۵۰۱) وجود دارد (جدول ۳).

جدول ۳. نتایج آزمون ضریب همبستگی پیرسون بین HOMA-IR با IL-17 و IL-22

متغیر	HOMA-IR		
	r	R^2	p-value
IL-17	۰/۶۹۸	۰/۴۸۷	۰/۰۰۰۱*
IL-22	۰/۵۰۱	۰/۲۵۱	۰/۰۰۱*

*سطح معناداری P≤۰/۰۵

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که القای دیابت موجب افزایش بیان نسبی IL-22 و IL-17 در بافت چربی اپیدرمال موش‌های صحرایی دیابتی شد. همچنین رابطهٔ معناداری بین تغییرات این سایتوکاین‌ها با شاخص HOMA-IR مشاهده شد. نتایج تحقیقات نشان می‌دهد بسیاری از سلول‌های ایمنی-التهابی و سایتوکاین‌های آن‌ها در آسیب‌زایی T2DM نقش دارند که شامل سلول‌های Th1، Th17، سلول‌های B و ماست سل‌ها هستند (۲۷). همچنین سلول‌های Th22 سایتوکاین IL-22 را تولید می‌کند که نقش مهمی در آسیب‌زایی بیماری‌های التهابی دارد (۲۸). دالماس و همکاران (۲۰۱۴) در سلول‌های چربی انسانی نشان دادند که سطوح IL-17 و IL-22 در افراد دیابتی بیشتر است و افزایش این سایتوکاین‌ها با بر هم خوردن هومئوستاز گلوکز رابطهٔ مستقیمی دارد (۲۹). همچنین نشان داده شد که در بیماران چاق مقاوم به انسولین درصد بیشتری از لنفوسیت‌های تولیدکنندهٔ IL-17 و IL-22 در بافت چربی زیرجلدی وجود دارد (۳). زاهو و همکاران (۲۰۱۲) سطح بالاتر IL22 پلاسمایی را در بیماران T2DM نشان دادند که با مقادیر HOMA-IR همبستگی مثبتی داشت (۳۰). علاوه‌بر این در تحقیق دیگری نشان داده شد که درصد سلول‌های IL-17 و IL-22 در بیماران T2DM بیشتر از افراد سالم است (۳۱). داده‌های ما با تحقیقات پیشین که اهمیت سلول‌های Th17 (۳۰) و IL-22 (۳۱) را در آسیب‌زایی T2DM نشان دادند، همخوانی دارد. همچنین نشان داده شد که بین میزان سلول‌های IL-17 و IL-22 با مقادیر BMI و HOMA-IR همبستگی مثبت و معناداری وجود دارد (۳۱). از آنجا که التهاب مزمن به ایجاد مقاومت به انسولین و اختلالات سوخت‌وسازی کمک می‌کند، همبستگی مثبت بین IL-17 و IL-22 با HOMA-IR، نشان می‌دهد که این سایتوکاین‌ها از عوامل مهم شرکت‌کننده در فرایند T2DM هستند و می‌توانند از اهداف درمانی جدید برای مداخلات در بیماری T2DM باشد.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که در پی فعالیت ورزشی بیان نسبی IL-22، IL-17 و HOMA-IR در بافت چربی موش‌های صحرایی دیابتی کاهش معناداری داشت. راموس و همکاران (۲۰۲۰) در پژوهشی نشان دادند که تمرین هوازی تداومی در افراد مبتلا به سندروم سوخت‌وسازی موجب کاهش IL-22 و شاخص‌های MetS شد (۱۴). الوارنگو و همکاران نیز کاهش معنادار IL-22 را در پی ۱۲هفته تمرین تداومی با شدت پایین گزارش کردند (۱۲). این پژوهشگران بیان کردند که تمرین با بهبود عملکرد سلول‌های بتای پانکراس و سلول‌های اندوتلیال موجب کاهش عوارض ناشی از MetS می‌شود. با وجود این در همین تحقیق نشان داده شد که تمرینات تناوبی با شدت بالا موجب افزایش IL-22 شد. به‌نظر می‌رسد علت اختلاف ممکن است تا حدی ناشی از افزایش IL-22 مورد نیاز برای جبران افزایش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند HsCRP باشد که در پی فعالیت ورزشی شدید افزایش می‌یابد (۱۲)، درحالی‌که به‌دنبال تمرینات با شدت پایین سطح شاخص‌های پیش التهابی کاهش می‌یابد. خزایی و همکاران (۲۰۱۸) نیز نشان دادند که هشت هفته تمرین هوازی تأثیر معناداری بر IL-17 در بیماران T2DM ندارد (۱۵). تحقیقات پیشین نشان می‌دهد که IL-17 و IL-22 نقش فعالی در التهاب مزمن دارند و موجب مقاومت به انسولین و اختلالات سوخت‌وسازی و نیز عوارض مرتبط با این بیماری مانند رتینوپاتی و بیماری‌های عروق کرونر می‌شوند (۵، ۲۷، ۳۰). افزون‌بر این، همبستگی مثبتی بین این سایتوکاین‌ها با مقاومت به انسولین گزارش شده است. تحقیقات نشان می‌دهد که IL-22 با اتصال به گیرندهٔ خود و فعال‌سازی STAT3 سبب مقاومت به انسولین در سلول‌های بتای پانکراس می‌شود (۲۸). IL-17 نیز پیام‌رسانی التهابی توسط NF-kB را تحریک می‌کند و تولید و آزادسازی IL-6 توسط کبد و بافت چربی را افزایش می‌دهد (۳۲). فعال شدن این سایتوکاین‌های التهابی مانند CRP و TNF-α در القای مقاومت به انسولین و در نهایت توسعهٔ T2DM نقش مهمی دارند (۳۳). با وجود این، تحقیقات نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی هوازی با شدت پایین دارای تأثیرات ضدالتهابی است و می‌تواند مقاومت به انسولین و عملکرد سلول‌های بتا را در T2DM بهبود بخشد (۳۴).

از دیگر نتایج پژوهش کاهش بیان نسبی IL-22، IL-17 و HOMA-IR در پی فعالیت ورزشی همراه با مصرف عصارهٔ آبی سیر بود. نشان داده شده که مصرف سیر از افزایش شاخص‌های التهابی جلوگیری به‌عمل می‌آورد (۲۲). ساریونو و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند که مصرف سیر موجب کاهش سطح IL-1β، IL-6 و

TNF-α و افزایش IFN-γ در موش‌های دیابتی با STZ می‌شود (۳۵). فلاحتیان و همکاران (۲۰۲۲) نیز نشان دادند که مصرف سیر در موش‌های مدل سندروم تخمدان پلی‌کیستیک موجب کاهش IL-17 و IFN-γ شده و از این طریق موجب تعدیل التهاب می‌شود (۲۳). همچنین اوتا و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند که مصرف عصارهٔ سیر در موش‌ها موجب کاهش سطوح IL-22 می‌شود (۲۱). به‌نظر می‌رسد تأثیرات ضددیابت، ضداکسایندہ و ضدالتهاب سیر ناشی از S-alyl-cysteine باشد. ترکیبات ضداکسایشی مانند S-allyl cysteine، S-allyl mercaptocysteine و آلیسین موجود در سیر دارای فعالیت ضداکسایشی است و با سرکوب فعالیت پیام‌رسانی NF-kB، التهاب را مهار می‌کنند (۳۶). همچنین برخی ترکیبات (گوگردی) سیر بیان سایتوکاینهای التهابی مانند TNF، IL-1β و IL-6 را مهار می‌کند (۳۷). افزون‌بر این، سیر بیان سنتاز اسید چرب (FAS) را از طریق فعال‌سازی AMPK مهار می‌کند (۳۸). FAS سطوح FFA را تنظیم می‌کند، بنابراین سیر می‌تواند با تأثیرات ضدالتهابی ناشی از فعال کردن AMPK، موجب بهبود هیپرگلیسیمی و مقاومت به انسولین در موش‌های دیابتی شود (۳۹). در پژوهش حاضر ترکیب تمرین با عصارهٔ سیر اثر بیشتری بر بیان نسبی IL-22 و IL-17 داشت. در تحقیق حاضر ترکیب تمرین با عصارهٔ آبی سیر با تأثیرات هم‌افزایی به بهبود بیشتر در نشانگرهای التهابی در موش‌های دیابتی منجر شد. از آنجا که هم فعالیت ورزشی و هم سیر دارای تأثیرات ضداکسایشی بوده و قادر به مهار مسیرهای سیگنالینگ التهابی مختلف‌اند، ازاین‌رو ترکیب تمرین و سیر تأثیرات هم‌افزایی را توجیه می‌کند. در این زمینه عنایتی‌زاده و همکاران (۲۰۲۲) نشان دادند که هشت هفته تمرین استقامتی همراه با مصرف سیر موجب کاهش معناداری در سطح IL-6، IL-8 و IL-17 در موش‌های مبتلا به سرطان سینه شد (۴۰). همچنین محمدی و همکاران (۲۰۲۲) نشان دادند که هشت هفته تمرین مقاومتی همراه با مصرف سیر موجب بهبود وضعیت شاخص التهابی و مقاومت به انسولین زنان دارای اضافه وزن می‌شود (۴۱). به نظر مصرف سیر در کنار فعالیت ورزشی استقامتی با کاهش عوامل التهابی می‌تواند راهکار مناسب برای کاهش اختلالات سوخت‌وسازی و التهابی در T2DM باشد. از محدودیت‌های پژوهش حاضر، می‌توان به اندازه‌گیری سطوح IL-17 و IL-22 در یک بافت اشاره کرد که توانایی بهبود احتمالی این سایتوکاین‌ها را در بافت‌های مختلف محدود می‌کند. همچنین اندازه‌گیری دیگر شاخص‌های التهابی برای توضیح بهتر سازوکارهای احتمالی تغییرات IL-17 و IL-22 در پاسخ به تمرین هوازی و مصرف عصارهٔ سیر نیاز است.

یافته‌های پژوهش حاضر نشان می‌دهد که احتمالاً افزایش در میزان بیان نسبی IL-17 و IL-22 ناشی از القای دیابت موجب اختلال سوخت‌وسازی شد که با افزایش مقاومت به انسولین همراه بود. تمرین هوازی و مصرف عصارهٔ سیر با کاهش التهاب و بهبود شاخص مقاومت به انسولین همراه بود. با وجود این اثر ترکیب تمرین با مصرف عصارهٔ سیر بیشتر بود. از آنجا که افراد دیابتی همواره در معرض التهاب هستند و با توجه به تغییرات IL-17 و IL-22 در پی فعالیت ورزشی هوازی و مصرف عصارهٔ سیر، استفاده از این دو عامل احتمالاً می‌تواند اهمیت درمانی برای بیماران T2DM داشته باشد. ازاین‌رو توصیه می‌شود پژوهش‌های بیشتری در این زمینه صورت گیرد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش در قالب رسالهٔ دکتری دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت‌الله آملی انجام گرفته است. بدین‌وسیله نویسندگان تشکر و قدردانی خود را از این واحد دانشگاهی اعلام می‌دارند.

حامی/ حامیان مالی

این پژوهش با هزینهٔ شخصی نویسندگان انجام گرفته است.

مشارکت نویسندگان

تمامی نویسندگان در آماده‌سازی مقاله مشارکت یکسان داشتند.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تضاد منافعی برای نویسندگان وجود ندارد.

منابع

1. Cornier M-A, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. Endocrine reviews. 2008;29(7):777-822.
2. Frostegård J. Immune mechanisms in atherosclerosis, especially in diabetes type 2. Frontiers in Endocrinology. 2013;4:162.

3. Fabbrini E, Cella M, Mccartney SA, Fuchs A, Abumrad NA, Pietka TA, et al. Association between specific adipose tissue CD4+ T-cell populations and insulin resistance in obese individuals. Gastroenterology. 2013;145(2):366-74. e3.
4. Ip B, Cilfone NA, Belkina AC, DeFuria J, Jagannathan-Bogdan M, Zhu M, et al. Th17 cytokines differentiate obesity from obesity-associated type 2 diabetes and promote TNF α production. Obesity. 2016;24(1):102-12.
5. Roohi A, Tabrizi M, Abbasi F, Ataie-Jafari A, Nikbin B, Larijani B, et al. Serum IL-17, IL-23, and TGF-β levels in type 1 and type 2 diabetic patients and age-matched healthy controls. BioMed research international. 2014;2014.
6. Abdel-Moneim A, Bakery HH, Allam G. The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2018;101:287-92.
7. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. Annual review of immunology. 2011;29:71-109.
8. Hasnain SZ, Borg DJ, Harcourt BE, Tong H, Sheng YH, Ng CP, et al. Glycemic control in diabetes is restored by therapeutic manipulation of cytokines that regulate beta cell stress. Nature medicine. 2014;20(12):1417-26.
9. Gong F, Wu J, Zhou P, Zhang M, Liu J, Liu Y, et al. Interleukin-22 might act as a double-edged sword in type 2 diabetes and coronary artery disease. Mediators of inflammation. 2016; 2016:8254797.
10. Malin SK, Finnegan S, Fealy CE, Filion J, Rocco MB, Kirwan JP. β-Cell dysfunction is associated with metabolic syndrome severity in adults. Metabolic syndrome and related disorders. 2014;12(2):79-85.
11. Mirzendedel z, attarzadehoseini s, bijeh N, raouf saeb Aa. A Comparison of the Effects of Twelve Weeks Combined Training with Different Ordering on CTRP3, TNF-α, IL6 and Insulin Resistance in Women with Type 2 Diabetes. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2019;21(4):203-16. (In Persian.)
12. Alvarenga-Filho H, Sacramento PM, Ferreira TB, Hygino J, Abreu JEC, Carvalho SR, et al. Combined exercise training reduces fatigue and modulates the cytokine profile of T-cells from multiple sclerosis patients in response to neuromediators. Journal of neuroimmunology. 2016;293:91-9.
13. Avandi SM, Zahedi M. The effects of eight weeks' yoga training on serum levels of IL-17 in women with multiple sclerosis. Journal of Sport and Exercise Physiology. 2019;12(2):81-92.
14. Ramos JS, Dalleck LC, Stennett RC, Mielke GI, Keating SE, Murray L, et al. Effect of Different Volumes of Interval Training and Continuous Exercise on Interleukin-22 in Adults with Metabolic Syndrome: A Randomized Trial. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2020;13:2443.
15. AliKhazaei H, Jalili A, Gilani SRM, Alidadi A, Moulaei N, Haghighi J, et al. The Effect of 8 Weeks Aerobic Training on Serum Levels of Pro-inflammatory Cytokines (IL-17) and Immunoglobulins (IgA, IgM, IgG and IgE) Levels in Patients with Type 2 Diabetes. Annals of Medical and Health Sciences Research. 2018; 8:376-379.
16. Francois ME, Little JP. Effectiveness and safety of high-intensity interval training in patients with type 2 diabetes. Diabetes Spectrum. 2015;28(1):39-44.
17. Orsatti FL, Nahas EA, Maesta N, Nahas-Neto J, Burini RC. Plasma hormones, muscle mass and strength in resistance-trained postmenopausal women. Maturitas. 2008;59(4):394-404.
18. Pedraza-Chaverri J, Yam-Canul P, Chirino YI, Sánchez-González DJ, Martínez-Martínez CM, Cruz C, et al. Protective effects of garlic powder against potassium dichromate-induced oxidative stress and nephrotoxicity. Food and chemical toxicology. 2008;46(2):619-27.
19. Moutia M, Seghrouchni F, Abouelazz O, Elouaddari A, Al Jahid A, Elhou A, et al. Allium sativum L. regulates in vitro IL-17 gene expression in human peripheral blood mononuclear cells. BMC complementary and alternative medicine. 2016;16(1):1-10.
20. Sivam GP. Protection against Helicobacter pylori a nd Other Bacterial Infections by Garlic. The Journal of nutrition. 2001;131(3):1106S-8S.
21. Ota N, Takano F, Muroga S, Kawabata T, Ishigaki Y, Yahagi N, et al. Garlic extract and its selected organosulphur constituents promote ileal immune responses ex vivo. Journal of Functional Foods. 2012;4(1):243-52.
22. Ried K, Travica N, Sali A. The effect of aged garlic extract on blood pressure and other cardiovascular risk factors in uncontrolled hypertensives: the AGE at Heart trial. Integrated blood pressure control. 2016;9:9.
23. Falahatian S, Haddad R, Pakravan N. Modulatory effects of R10 fraction of garlic (Allium sativum L.) on hormonal levels, T cell polarization, and fertility-related genes in mice model of polycystic ovarian syndrome. Journal of Ovarian Research. 2022;15(1):1-10.
24. Hosseini SE, Karimzadeh K. Anti-diabetic effects of hydroalcohlic juglans regia male flower extract on blood glucose level and on liver enzymes activity in intact and diabetogenized adult male rat. Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2012;19(2):165-72. (In Persian).

25. 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. Journal of physiology and biochemistry. 2011;67(2):235-41.
26. El-Demerdash F, Yousef MI, El-Naga NA. Biochemical study on the hypoglycemic effects of onion and garlic in alloxan-induced diabetic rats. Food and chemical toxicology. 2005;43(1):57-63.
27. Abbasi F, Amiri P, Sayahpour FA, Pirmoradi S, Abolhalaj M, Larijani B, et al. TGF-β and IL-23 gene expression in unstimulated PBMCs of patients with diabetes. Endocrine. 2012;41(3):430-4.
28. Zhao R, Tang D, Yi S, Li W, Wu C, Lu Y, et al. Elevated peripheral frequencies of Th22 cells: a novel potent participant in obesity and type 2 diabetes. PloS one. 2014;9(1):e85770.
29. Dalmas E, Venteclef N, Caer C, Poitou C, Cremer I, Aron-Wisnewsky J, et al. T cell–derived IL-22 amplifies IL-1β–driven inflammation in human adipose tissue: Relevance to obesity and type 2 diabetes. Diabetes. 2014;63(6):1966-77.
30. Zeng C, Shi X, Zhang B, Liu H, Zhang L, Ding W, et al. The imbalance of Th17/Th1/Tregs in patients with type 2 diabetes: relationship with metabolic factors and complications. Journal of molecular medicine. 2012;90(2):175-86.
31. Guo H, Xu BC, Yang XG, Peng D, Wang Y, Liu XB, et al. A High Frequency of Peripheral Blood IL-22+ CD4+ T Cells in Patients With New Onset Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2016;30(2):95-102.
32. Xu R, Tao A, Zhang S, Zhang M. Neutralization of interleukin-17 attenuates high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. Acta Biochim Biophys Sin. 2013;45(9):726-33.
33. Abdi A, sheykholeslami z, Ghorbani hasan saraee A, abaszadeh h, farzanegi p, sheykholeslami z. Effects of aerobic training with coriander seed extract on serum paraoxonase-1, TNF-α, and CRP in diabetic rats. Journal Of Neyshabur University Of Medical Sciences. 2018;6(1):70-80. (In Persian).
34. Rashet A, Abdi A. The Effect of Aerobic Exercise and Capsaicin on the Gene Expression of Pancreaticpdx1 and GLUT2 in Rats Fed High-Fat Diet. Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders. 2021;21(2):101-10. (In Persian).
35. Nani D, Proverawati A. Immunomodulatory effects of black solo garlic (Allium sativum L.) on streptozotocin-induced diabetes in Wistar rats. Heliyon. 2021;7(12):e08493.
36. Yang G, Li S, Li B, Cheng L, Jiang P, Tian Z, et al. Protective effects of garlic-derived S-allylmercaptocysteine on IL-1β-stimulated chondrocytes by regulation of MMPs/TIMP-1 ratio and type II collagen expression via suppression of NF-κB pathway. BioMed Research International. 2017; 2017:8686207.
37. Lee DY, Li H, Lim HJ, Lee HJ, Jeon R, Ryu J-H. Anti-inflammatory activity of sulfur-containing compounds from garlic. Journal of medicinal food. 2012;15(11):992-9.
38. Miki S, Inokuma Ki, Takashima M, Nishida M, Sasaki Y, Ushijima M, et al. Aged garlic extract suppresses the increase of plasma glycated albumin level and enhances the AMP-activated protein kinase in adipose tissue in TSOD mice. Molecular nutrition & food research. 2017;61(5):1600797.
39. Miki S, Suzuki JI, Kunimura K, Morihara N. Mechanisms underlying the attenuation of chronic inflammatory diseases by aged garlic extract: Involvement of the activation of AMP-activated protein kinase. Experimental and Therapeutic Medicine. 2020 Feb;19(2):1462-1467.
40. Enayatjazi M, Esfarjani F, Reisi J, Moshtaghian SJ. Studying the effect of garlic consumption and endurance training on serum levels of some pro-and anti-inflammatory cytokines in female mice with breast cancer-A randomized trial. International Journal of Preventive Medicine. 2022; 12;13:38.
41. Mohammadi Sarableh N, Tahmasebi W, Azizi M, Abdullahzad H. The effect of eight weeks of progressive resistance training with garlic supplementation on serum levels of C-reactive protein and insulin resistance in overweight women. Journal of Sport and Exercise Physiology. 2022;15(3):46-56. (In Persian).