Journal of Sport and Exercise Physiology

2024, 17(2)

Original Article

Investigating the mutual effect of autophagy and apoptosis in heart tissue of type 2 diabetic rats in interaction with aerobic exercise Training and vitamin D3 injection

Hadi Golpasandi[1], Mohammad Rahman Rahimi[2*], Slahadin Ahmadi [2]

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Humanities and Social Sciences, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran
2. Department of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

Abstract

Background and Purpose: The interplay between autophagy and apoptosis is crucial in understanding heart health, particularly in the context of type 2 diabetes. The aim of this study was to investigate how aerobic training and vitamin D3 supplementation modulate the cardiac tissue of diabetic rats and highlight potential therapeutic strategies to improve cardiac function in diabetic conditions. Therefore, in this study, the effects of aerobic training and vitamin D3 injection on autophagy and apoptosis of heart tissue of diabetic rats were investigated.

Materials and Methods: 40 male Wistar rats with a weight range of 200 - 240 grams were divided into two groups receiving a standard diet (8 rats) and a high-fat diet for 6 weeks (32 rats). After 6 weeks, in order to induce type 2 diabetes, 35 mg/kg body weight of streptozotocin (STZ) was injected intraperitoneally. Rats receiving high-fat diet were randomly divided into 4 groups, diabetes control (DC), diabetes + aerobic training (DAT), diabetes + vitamin D3 injection (DVD) and diabetes + aerobic training + vitamin D3 injection (DVDAT). The rats in the aerobic training group underwent aerobic training with an intensity of 60% of the maximum running speed through a treadmill for eight weeks, 3 sessions/week in the aerobic training groups. The groups receiving vitamin D3 received a diluted solution of vitamin D3 with sesame oil at a dose of 10000 IU/kg weekly. After the completion of aerobic training interventions and vitamin D3 injection and anesthetizing the mice, the heart tissue was extracted and the protein levels of Beclin -1, Bax and Bcl -2 in the left ventricle of the heart tissue were measured by western blot method. The data were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA).

Results: Data analysis showed that type 2 diabetes increased the levels of Beclin-1, Bax and decreased Bcl-2 ($P<0.001$). While aerobic training, vitamin D3 and the interaction both decreased Beclin-1, Bax and increased Bcl -2, and these changes were higher in the aerobic training and vitamin D3 interaction group ($P<0.001$). The results also showed that fasting glucose levels and insulin resistance index decreased significantly in DAT, DVD and DVDAT groups ($P<0.001$), and this decrease was more in DVDAT group ($P<0.001$).

Conclusion: In general, it could be concluded that type 2 diabetes causes disturbances in cellular and metabolic homeostasis, including insulin resistance, through increased autophagy and apoptosis in heart tissue, which can be reversed through aerobic training and vitamin D3 and improve glucose metabolism and insulin resistance.

Keywords: Excessive Autophagy, Apoptosis, Aerobic Exercise Training, Bax, Beclin-1 and Diabetic Cardiomyopathy

نسخه پیش انتشار

How to cite this article: Golpasandi H, Rahimi M R, Ahmadi S. Investigating the mutual effect of autophagy and apoptosis in heart tissue of type 2 diabetic rats in interaction with aerobic exercise Training and vitamin D3 injection. J Sport Exerc Physiol. 2024;17(2):?-?.

*Corresponding Author's E-mail: r.rahimi@uok.ac.ir
https://doi.org/ 10.48308/joeppa.2024.235803.1257
Received: 23/05/2024 Revised: 29/06/2024 Accepted: 30/06/2024

Copyright: © 2024 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/).

نسخه پیش انتشار

نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی

۱۴۰۳، دوره ۱۷، شماره ۲، صفحه های ؟-؟

مقاله پژوهشی

بررسی اثر متقابل اتوفاژی و آپوپتوز در بافت قلب رت‌های دیابتی نوع ۲ در تعامل با تمرین هوازی و تزریق ویتامین د۳

هادی گلپسندی[۱]، محمد رحمان رحیمی[۱]*، صلاح الدین احمدی[۲]

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی و اجتماعی، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران

۲. گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

چکیده

زمینه و هدف: تعامل بین اتوفاژی و آپوپتوز در درک سلامت قلب، به ویژه در زمینه دیابت نوع ۲، بسیار مهم است. هدف این مطالعه بررسی چگونگی تعدیل تمرین هوازی و مکمل ویتامین د۳ در بافت قلب رت‌های دیابتی است و استراتژی‌های درمانی بالقوه برای بهبود عملکرد قلب در شرایط دیابتی را برجسته می‌کند. بنابراین در این مطالعه تاثیرات تمرین هوازی و تزریق ویتامین د۳ بر اتوفاژی و آپوپتوز بافت قلب رت‌های دیابتی بررسی گردید.

مواد و روش‌ها: ۴۰ سر رت نر نژاد ویستار با دامنه وزنی ۲۴۰-۲۰۰ گرم به دو گروه دریافت کننده رژیم غذای استاندارد (۸ سر) و دریافت کننده غذایی پرچرب به مدت ۶ هفته (۳۲ سر) تقسیم بندی شدند. بعد از ۶ هفته، جهت القای دیابت نوع ۲، به میزان ۳۵ میلی‌گرم/کیلوگرم ورن بدن استرپتوزوتوسین (STZ) بصورت درون صفاقی تزریق گردید. رت‌های دریافت کننده رژیم غذایی پرچرب به طور تصادفی به ۴ گروه، کنترل دیابت (DC)، دیابت+ تمرین هوازی (DAT)، دیابت+ تزریق ویتامین د۳ (DVD) و دیابت+ تمرین هوازی+ تزریق ویتامین د۳ (DVDAT) تقسیم‌بندی شدند. به مدت هشت هفته، ۳ جلسه/ هفته، تمرین هوازی با شدت ۶۰٪ حداکثر سرعت دویدن از طریق تردمیل در گروه‌های تمرین هوازی انجام شد. گروه‌های دریافت کننده ویتامین د۳ محلول رقیق شده ویتامین د۳ با روغن کنجد با دوز ۱۰۰۰۰IU/kg بصورت هفتگی دریافت نمودند. پس از اتمام دوره مداخلات تمرین هوازی و تزریق ویتامین د۳ و بیهوش نمودن رت‌ها، بافت قلب استخراج شد و سطوح پروتئینی Beclin-1، Bax و Bcl-2 بطن چپ بافت قلب به روش وسترن بلات اندازه‌گیری شد. تجزیه و تحلیل یافته‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (آنووآ) انجام شد.

نتایج: آنالیز داده‌ها نشان داد که دیابت نوع ۲ باعث افزایش سطوح Beclin-1، Bax و کاهش Bcl-2 گردید (P<۰/۰۰۱). در حالی‌که تمرین هوازی، ویتامین د۳ و تعامل هر دو باعث کاهش Beclin-1، Bax و افزایش Bcl-2 گردید که این تغییرات در گروه تعاملی تمرین هوازی و ویتامین د۳ بیشتر بود (P<۰/۰۰۱). نتایج همچنین نشان داد که سطوح گلوکز ناشتا و شاخص مقاومت به انسولین در گروه‌های DAT، DVD و DVDAT کاهش معناداری یافت (P<۰/۰۰۱) که این کاهش در گروه DVDAT بیشتر بود (P<۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: در مجموع می‌توان گفت که دیابت نوع ۲ از طریق افزایش اتوفاژی بیش از حد و آپوپتوز در بافت قلب باعث اختلال در هموستاز سلولی و متابولیکی از جمله مقاومت به انسولین می‌گردد که این می‌تواند از طریق تمرین هوازی و ویتامین د۳ معکوس گردد و متابولیسم گلوکز و مقاومت به انسولین بهبود یابد.

واژه های کلیدی: اتوفاژی بیش از حد، آپوپتوز، تمرین ورزشی هوازی، Bax، بکلین-۱ و دیابت کاردیومیوپاتی

نحوهٔ استناد به این مقاله: گلپسندی ه ، رحیمی م ر، احمدی ص. بررسی اثر متقابل اتوفاژی و آپوپتوز در بافت قلب رتهای دیابتی نوع ۲ در تعامل با تمرین هوازی و تزریق ویتامین د۳. نشریهٔ فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی.۱۴۰۳؛۱۷(۲):؟-؟.

* رایانامه نویسنده مسئول:r.rahimi@uok.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۳/۰۳ تاریخ ویرایش: ۱۴۰۳/۰۴/۰۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۴/۱۰

نسخه پیش انتشار

مقدمه

دیابت نوع ۲[1](T2DM) یک بیماری مزمن متابولیکی است که با هیپرگلیسمی (سطح قند خون بالا) و مقاومت به انسولین مشخص می‌شود و با عوارض مختلفی همراه است (۱). رشد روزافزون دیابت در سرتاسر جهان، به گونه‌ای است که به عنوان یک تهدید قابل توجه برای سلامت مطرح شده است. اثرات T2DM بر روی اندام‌های مختلف از جمله قلب مشخص شده است، که منجر به بیماری‌های قلبی عروقی از جمله کاردیومیوپاتی می‌گردد (۲, ۳). دیابت کاردیومیوپاتی[2](DCM) یک اختلال عضله قلب است که به طور خاص در افراد مبتلا به دیابت مشاهده می شود. فرآیندهای سلولی مانند اتوفاژی در توسعه DCM نقش دارند (۴). گزارش شده است که اتوفاژی به عنوان یک مسیر تخریبی- محافظتی درون سلولی در T2DM مختل می‌شود، که در نتیجه منجر به اختلال هموستاز محیط داخل سلولی می‌گردد (۵). همچنین، افزایش اتوفاژی می‌تواند اثرات محافظتی بر روی بافت های مختلف از جمله قلب داشته باشد، به‌طوری که اتوفاژی از کاردیومیوسیت‌ها در شرایط استرس از جمله استرس اکسیداتیو و التهاب محافظت می‌کند (۵) در حالی‌که در برخی پژوهش‌ها، کاهش اتوفاژی بیش‌از حد را به عنوان استراتژی محافظتی در طول ایسکمی معرفی کرده‌اند (۶). با این حال می‌توان گفت که اتوفاژی می‌تواند در شرایط مختلف نقشی دوگانه در بافت‌های از جمله قلب ایفا نماید.

[1] . Type 2 diabetes.
[2] . Diabetes cardiomyopathy.

در کنار اتوفاژی، آپوپتوز یکی دیگر از فرایندهای مهم در حفظ سلامت سلولی می‌باشد که رابطه تنگاتنگی با اتوفاژی دارد (۷, ۸). برخلاف مفهوم مرگ سلولی اتوفاژیک[1] اتوفاژی عمدتاً در شرایط فیزیولوژیکی یک عملکرد محافظ سلولی را ایفا می‌کند و به حفظ هموستاز سلولی کمک می‌کند و از آپوپتوز بیش از حد جلوگیری می‌کند (۹). از طرفی، اتوفاژی می‌تواند از طریق تنظیم عامل کلیدی خود یعنی بکلین-۱[2](Beclin-1) با پروتئین‌های ضد اپوپتوز شامل Bcl-2 و Bcl-xL باعث تنظیم منفی آپوپتوز در قلب گردد (۹)، بطوریکه در رت‌های القاء شده به DCM، کورکومین توانست با اتصال به Beclin-1 و Bcl-2 از طریق مسیر AMPK برای فعال کردن اتوفاژی و مهار آپوپتوز کاردیومیوسیت تداخل ایجاد کند (۱۰). نتایج مشابهی از سایر مدل‌های بیماری گزارش شده است (۱۱). بعلاوه، برخی مطالعات نشان داده‌اند که کیناز پرواپوپتوز در قلب رت می‌تواند اتوفاژی قلبی را مهار کند (۱۲). با این حال می‌توان گفت که درک رابطه بین اتوفاژی و آپوپتوز برای بیماری‌های مختلفی از جمله بیماری‌های قلبی- عروقی[3](CVD) و DCM مهم‌باشد، چرا که بر بقا و مرگ سلولی موثر است. آپوپتوز کاردیومیوسیت را می‌توان با تنظیم سطح اتوفاژی در DCM کاهش داد. از طرفی گزارش شده است که اتوفاژی می‌تواند باعث آپوپتوز و مرگ سلولی در سلول‌هایی شود که مکانیسم‌های آپوپتوز آسیب دیده دارند و سطوح بیش از حد اتوفاژی نیز باعث مرگ سلولی می‌شود (۱۳). از این رو بنظر می‌رسد که ارتباط بین اتوفاژی و آپوپتوز هنوز مورد بحث می‌باشد.

مطالعات نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی تاثیرات قابل توجهی بر فرایندهای اتوفاژی و آپوپتوز دارد (۱۴). در یک مقاله مروری گزارش شد که فعالیت جسمانی، به عنوان یکی از استراتژی‌های غیردارویی از طریق برقراری تعادل بین اتوفاژی و آپوپتوز در طول دوره سالمندی نقش مهمی در پیشگیری احتمالی در برابر بیماری‌های عصبی ایفا می‌کند (۱۵). از سوی دیگر، در بیماری های قلبی عروقی ناشی از اتوفاژی بیش از حد، تمرین ورزشی می‌تواند فعالیت اتوفاژی را مهار کرده و آپوپتوز سلول های اتوفاژیک را کاهش دهد و در نتیجه سطوح مارکرهای پیش آگهی بیماری قلبی عروقی را بهبود بخشد (۱۶). در این راستا، در یک مطالعه حیوانی دیگر، اثرات تعدیل کنندگی تمرینات ورزشی هوازی در تعامل با مکمل‌سازی ویتامین د۳ در اتوفاژی بیش‌از حد در بافت قلب رت‌های القاء شده به دیابت نوع ۲ گزارش شد (۱۷). ویتامین د۳ نقش حیاتی در تنظیم فرآیندهای متابولیک حیاتی برای کنترل دیابت نوع ۲ ایفا می کند (۱۸). مطالعات اخیر نشان داده است که ویتامین د۳ اتوفاژی و آپوپتوز را در برخی بیماری‌ها تنظیم می‌کند (۱۹). برای مثال، از آپوپتوز سلولی ناشی از ویروس آنفولانزا با بازگرداندن شار اتوفاژیک جلوگیری می‌کند و یک استراتژی درمانی بالقوه برای عفونت‌های ویروسی ارائه می‌کند (۱۹). تعامل بین آپوپتوز و اتوفاژی پیچیده است. در برخی زمینه های سلولی، اتوفاژی با سرکوب آپوپتوز بقای سلولی را افزایش می‌دهد، در حالی که در برخی دیگر، می تواند منجر به مرگ سلولی شود. به نظر می‌رسد ویتامین د۳ تأثیر چندوجهی بر فرآیندهای سلولی از جمله اتوفاژی و آپوپتوز دارد. درک تعامل بین ویتامین د۳، آپوپتوز و اتوفاژی ممکن است راهبردهای درمانی بالقوه‌ای را برای مدیریت دیابت نوع ۲ و عوارض مرتبط ارائه دهد. بااین حال، تحقیقات بیشتری برای درک کامل مکانیسم های این اثرات و پیامدهای آنها برای سلامتی و بیماری دیابت نوع ۲ مورد نیاز است. بنابراین پژوهش حاضر با هدف بررسی تاثیر یک دوره تمرین هوازی به همراه ویتامین د۳ بر آپوپتوز و اتوفاژی در بافت قلب رت‌های القاء شده به دیابت نوع ۲ انجام شد.

روش پژوهش

[1] . Autophagic death cell.
[2] . Beclin-1.
[3] . Cardiovascular disease.

نمونه های پژوهش: پژوهش حاضر از نوع تجربی و نوع طرح بصورت پس‌آزمون همراه با گروه کنترل بود که در کمیته تحقیقات حیوانی دانشگاه کردستان با کد (IR.UOK.REC.1400.015) تصویب شد. ۴۰ سر رت نر نژاد ویستار با دامنه وزنی ۲۴۰-۲۰۰ گرم و سن ۶ هفته، از انستیتو پاستور کرج خریداری و به آزمایشگاه حیوانی دانشگاه علوم پزشکی کردستان انتقال گردید. رت‌ها در قفس‌های پلاستیکی مخصوص نگه‌داری رت صحرایی از جنس پلی‌کربنات شفاف، در اتاقی تحت کنترل دما (۲ ± ۲۲ درجه سانتی‌گراد) ، چرخه ۱۲ ساعته روشنایی/تاریکی با دسترسی آزاد به آب آشامیدنی نگه‌داری شدند. لازم به ذکر می‌باشد که تمام فرایند آزمایشی کار با حیوانات تحت راهنمایی‌های NIH[1](۲۰۲۰) جهت مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. پس از دوره آشناسازی یک هفته‌ای، رت‌ها به صورت تصادفی به دو گروه کنترل سالم (۸ سر) و دیابتی (۳۲ سر) تقسیم‌بندی شدند.

روش اجرای پژوهش: جهت القاء نمودن دیابت نوع ۲ در رت‌های صحرایی نر نژاد ویستار از مدل ترکیبی رژیم غذایی پرچرب (HFD) (به مدت شش هفته) به همراه تزریق ا ستر پتوزوتو سین (STZ)[2] ستفاده گردید. ترکیب رژیم HFD شامل چربی (۴۵٪)، کربوهیدرات (۳۵٪) و پروتئین (۲۰٪) بود که به مدت ۶ هفته اعمال و به دنبال آن تزریق داخل صفاقی ۳۵ میلی‌گرم/کیلوگرم STZ در محلول بافر سیترات ۰/۱ مول/لیتر و pH ۴/۵ انجام شد (۲۰). جهت تائید القای دیابت نوع۲ در رت‌های صحرایی، ۷۲ ساعت بعد از تزریق STZ، سطوح قند خون ناشتای آن‌ها از ورید دمی به میزان ۰,۲ میلی لیتر با استفاده از دستگاه گلوکومتر (مدل Accu Check، ساخت کشور آلمان)اندازه‌گیری شد (۲۰). رت‌های با سطح گلوکز خون بالای ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا بیشتر دیابتی در نظر گرفته شدند. سطح سرم گلوکز در رت‌های گروه کنترل در خلال مدت زمان مطالعه در محدوده طبیعی (۱۰۰- ۸۰ میلی‌گرم/د سی‌لیتر) باقی ماند (۲۱). لازم به ذکر ا ست که رت‌های دیابتی شده، بعد از تزریق STZ رژیم غذایی پرچرب را تا پایان مداخلات پژوهش حاضر دریافت کردند (۲۰). رت‌های صحرایی دیابتی شده به طور تصادفی به ۴ گروه ۸ تایی؛ شامل کنترل دیابت (DC)، دیابت+ ویتامین د۳ (DVD)، دیابت+ تمرین هوازی (DAT) و دیابت+تمرین هوازی+ ویتامین د۳ (DVDAT) تقسیم شدند. برای تصادفی سازی حیوانات از روش طرح بلوک تصادفی[3]استفاده گردید؛ به طوری که در این طرح ابتدا نمونه‌ها از لحاظ میزان قند خون یکسان سازی شدند و سپس بطور تصادفی در گروه‌های مداخله‌ای پژوهش حاضر گذاشته شدند. لازم به ذکر می‌باشد که تصادفی‌سازی به روش طرح بلوک تصادفی با استفاده از نرم‌افزار مینی تب[4]نسخه ۲۱/۴ انجام گردید.

پس از القای دیابت نوع۲، جهت آ شنا سازی رت‌های گروه تمرینی به مدت یک هفته، ۵ روز در هفته، با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه در روز شامل راه رفتن و دویدن بر روی تردمیل را اجرا نمودند. سپس جهت محاسبه حداکثر سرعت دویدن، آزمون عملکرد ورزشی درجه‌بندی شده براساس آزمون طراحی شده بدفورد را اجرا نمودند (۲۲). پس از برآورد حداکثر سرعت دویدن رت ها، گروه‌های تمرینی به مدت هشت هفته، هر هفته، ۵ جلسه در هفته به فعالیت ورز شی بر روی تردمیل پرداختند. پروتکل ا صلی تمرین شامل هشت هفته، هر هفته ۵ جلسه که جهت رعایت اصل اضافه بار تمرین، شدت و مدت بصورت تدریجی، در هفته اول با شدت ۵۵٪ شروع و تا ۶۵٪ حداکثر سرعت دویدن در هفته ششم افزایش دا شت و هفته‌های هفتم و هشتم شدت ثابت در نظر گرفته شد (۲۳).

[1] . National institute of health.
[2] . Streptozotocin.
3 Randomized Block Design.
[4] Minitab

فرایند تزریق ویتامین‌د۳ نیز بدین صورت بود که گروه‌های دریافت کننده ویتامین‌د۳، به مدت هشت هفته، هر هفته یک‌بار دوز ۱۰۰۰۰IU/kg (ساخت شرکت کاسپین تامین، رشت) ویتامین‌د۳ را بصورت رقیق شده با روغن کنجد از طریق تزریق زیرجلدی دریافت نمودند(۲۴).

۲۴ ساعت بعد از دوره مداخلات پژوهش شامل تزریق ویتامین د۳ و تمرینات هوازی، فرایند بیهوش نمودن رت‌ها با استفاده از تزریق زیرجلدی ترکیب کتامین ۷۵ میلی گرم/کیلوگرم و زایلازین ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم انجام شد. بعد از تزریق ترکیب بیهوشی، هر کدام از رت‌ها به مدت ۱۰ دقیقه در محیطی آرام و بدور از استرس تنها گذاشته شدند. پس از اطمینان از بیهوشی حیوانات، از قسمت پشت بر روی تخته تشریح خوابانده شدند، سپس دست و پاها بصورت کشیده و به حالت صلیبی بسته شدند، در نهایت، قفسه¬ی سینه حیوان شکافته شده و خون به‌طور مستقیم از قلب حیوان گرفته ¬شد. نمونه‌های خونی جمع‌آوری‌شده با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ و پلاسمای آن جدا و برای سنجش سطوح گلوکز و انسولین سرمی در ادامه مراحل پژوهش به فریزر با دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد انتقال یافت.

روش های آزمایشگاهی: بعد از استخراج بافت قلب و هموژنیزه کردن آن در نیتروژن مایع، پروتئین‌های آن روی ژل‌های SDS-PAGE جدا شدند و سپس روی غشای پلی‌وینیلیدین دی فلوراید (PVDF) منتقل شدند. پس از انکوبه شدن در شیر بدون چربی، به مدت یک ساعت در دمای اتاق، غشاها با آنتی بادی Beclin-1, Bax, BCL2 شرکتSanta Cruz biotechnology، کالیفرنیا، آمریکا در طول شب در دمای ۴ درجه سانتی گراد کاوش شدند. سپس ایمونوبلات‌ها با آنتی‌بادی‌های ثانویه مربوطه به مدت یک ساعت در دمای اتاق انکوبه شدند و با معرف ECL به علاوه (Millipore، Billerica، MA) مشاهده شدند. ایمونوبلات¬ها متعاقباً با بافر نواری در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ دقیقه پاک‌سازی شدند و به‌ترتیب برای کل Beclin-1, Bax, BCL2 مجدداً لکه‌دار شدند. مقادیر سرمی گلوکز (با استفاده از دستگاه Mindrey BS200) به روش کالریمتریک، انسولین (با استفاده از کیت حیوانی شرکت آلپکو، به شماره 80-INSRTH-E01, E10) به روش الایزا انجام شد. شاخص HOMA-IR نیز با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید (۲۵):

HOMA-IR= انسولین ناشتا (mmol/L) * گلوکز ناشتا (mmol/L) /22.5

تحلیل آماری: تجزیه و تحلیل آماری و ترسیم نمودار یافته‌های پژوهش حاضر با استفاده از نرم‌افزار Graph pad Prisma نسخه ۹ انجام شد. مقادیر به عنوان میانگین، خطای استاندارد میانگین، انحراف استاندارد و درصد تغییرات میانگین ارائه شدند. داده ها با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه و سپس آزمون تعقیبی بونفرونی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. مقدار احتمال P< ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

میانگین و انحراف استاندارد شاخص‌های وزن، سطوح سرمی گلوکز، انسولین و شاخص HOMA-IR در جدول یک ارائه شده است.

جدول ۱. میانگین ± انحراف استاندارد شاخص‌های مرتبط با کنترل گلایسمیک و وزن در گروه‌های مختلف

گروه متغیرها	NC	DC	DAT	DVD	DVDAT
وزن (گرم)	۴۰۸/۳ ± ۱۱/۹۳	۳۸۹ ± ۱۲/۱۸	۳۴۸/۱ ± ۱۰/۷۸	۳۷۶/۸ ± ۱۱/۸۹	۳۰۵/۴ ± ۹/۲۷

گلوکز (mmol/l)	۵/۱۹ ± ۰/۲۰	۲۴/۰۵ ± ۲/۰۱*	۱۷/۷۳ ± ۱/۱۹$‡	۱۹/۶۵ ± ۱/۲۴$	۱۵/۳۰ ± ۱/۲۶$‡†
انسولین (mmol/l)	۰/۱۲ ± ۰/۰۲	۰/۴۰ ± ۰/۰۵	۰/۲۶ ± ۰/۰۴$‡	۰/۳۳ ± ۰/۰۳$	۰/۲۴ ± ۰/۰۴$‡
HOMA-IR	۰/۰۲ ± ۰/۰۰	۰/۴۳ ± ۰/۰۶*	۰/۲۰ ± ۰/۰۴$‡	۰/۲۸ ± ۰/۰۲$	۰/۱۶ ± ۰/۰۲$‡†

NC: کنترل سالم، DC: کنترل دیابت، DVD: دیابت+ ویتامین‌د۳ ، DAT: دیابت+ تمرین هوازی و DVDAT: دیابت+ ویتامین‌د۳+ تمرین هوازی، (*) معنی‌داری نسبت به گروه NC، (§) معنی‌داری نسبت به گروه DC، (†) معنی‌داری نسبت به گروه DAT و (‡) معنی‌داری نسبت به گروه DVDAT).

نتایج میانگین وزن در گروه‌های مختلف نشان داد که تفاوت معناداری در وزن رت‌ها در گروه‌های مختلف پژوهش حاضر وجود دارد (P< ۰/۰۰۱، F = ۱۰۱/۳، η^2 =۰/۹۲). میانگین وزن در گروه DC بطور معناداری بالاتر از گروه NC بود (۴/۷۳ ٪). در حالی‌که در گروه‌های DAT، DVD و DVDAT نسبت به گروه DC بطور معناداری پایین‌تر بود (به ترتیب؛ ۱۰/۵۱ ٪، ۳/۱۴ ٪ و ۲۱/۴۹ ٪) که بیشترین کاهش در گروه DVDAT نسبت به گروه DAT (۱۲/۲۷ ٪) و گروه DVD (۱۸/۹۵ ٪) مشاهده شد (جدول ۱).

سطوح گلوکز در گروه‌های مختلف پژوهش حاضر تفاوت معناداری داشت (P< ۰/۰۰۱، F=۲۲۶/۶، η^2 =۰/۹۶). در گروه DC بطور معناداری بالاتر از گروه NC بود (۷۸/۴۲٪، P< ۰/۰۰۱)، در حالی‌که در گروه‌های DAT، DVD و DVDAT نسبت به گروه DCپایین‌تر بود (به ترتیب؛ ۲۶/۲۸ ٪، ۱۸/۳۰ ٪ و ۳۶/۳۸ ٪) که بیشترین کاهش در گروه DVDAT نسبت به گروه DAT (۱۳/۷۱ ٪) و DVD (۲۲/۱۴ ٪) مشاهده شد (جدول ۱).

نتایج مربوط به سطوح پروتئین Beclin-1 در گروه‌های مختلف نشان داد که تفاوت معناداری بین گروه‌های مختلف پژوهش حاضر وجود دارد (P< ۰/۰۰۱، F=۲۸/۱۳، η^2=۰/۷۶). بطوری‌که دیابت نوع۲ باعث افزایش معنادار ۱۰۷ درصدی پروتئین Beclin-1 نسبت به گروه کنترل سالم گردید (P< ۰/۰۰۱). در حالی‌که تمرین هوازی باعث کاهش ۴۰/۱۰٪ (P< ۰/۰۰۱)، تزریق ویتامین د۳ باعث کاهش ۳۱/۸۸٪ (P< ۰/۰۰۱) و تعامل تمرین هوازی+ تزریق ویتامین د۳ باعث کاهش ۶۵/۲۲٪ (P< ۰/۰۰۱) نسبت به گروه کنترل دیابت گردید که درصد تغییرات کاهش در گروه تعامل تمرین هوازی+ تزریق ویتامین د۳ نسبت به گروه تمرین هوازی، ۴۱/۹۴ ٪ و نسبت به گروه تزریق ویتامین د۳، ۴۸/۹۴٪ بود (نمودار 1A).

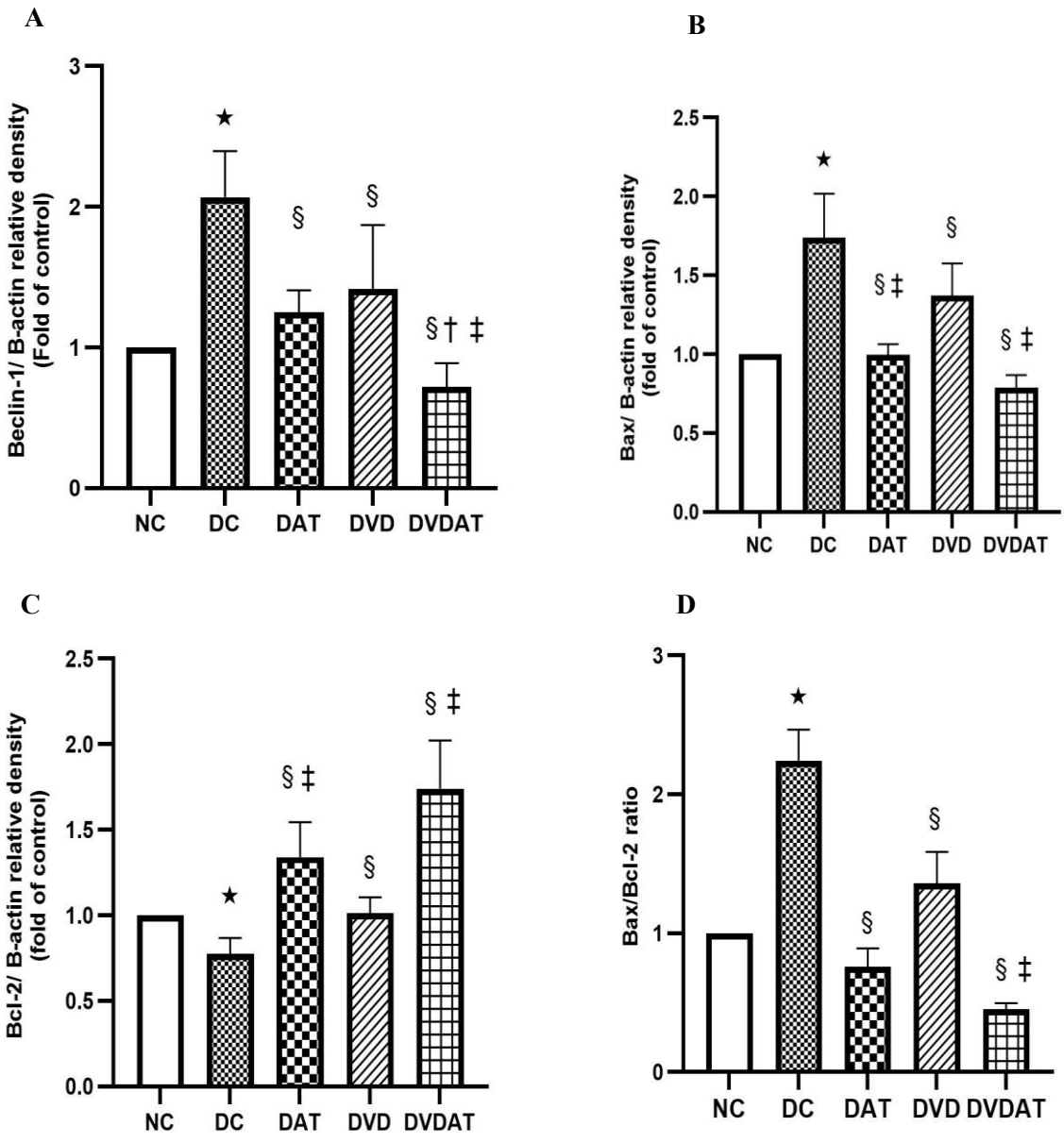
نتایج مربوط به سطوح پروتئین Bax در گروه‌های مختلف نشان داد که تفاوت معناداری بین گروه‌های مختلف پژوهش حاضر وجود دارد (P< ۰/۰۰۱، F=۴۳/۹۵، η^2=۰/۸۳). تغییرات به گونه‌ای بود که درگروه DC نسبت به گروه NC، ۷۳٪ افزایش در سطوح Bax مشاهده گردید (P< ۰/۰۰۱). در حالی که در گروه‌های DAT، DVD و DVDAT به ترتیب؛ کاهش ۴۲/۷۷ ٪ (P< ۰/۰۰۱)، ۲۰/۸۱ ٪ (P< ۰/۰۰۱) و ۵۴/۹۱ ٪ (P< ۰/۰۰۱) نسبت به گروه کنترل دیابت مشاهده گردید. درصد تغییرات این کاهش در گروه DVDAT نسبت به گروه DVD، ۴۳/۰۷ ٪ بود (P< ۰/۰۰۱)، اگر چه تفاوت معناداری بین گروه‌های DVDAT و DAT وجود نداشت (۰/۰۸ <P)، (نمودار 1B).

نتایج مربوط به سطوح پروتئین Bcl-2 نشان داد که تفاوت معناداری بین گروه‌های مختلف پژوهش حاضر وجود دارد (P< ۰/۰۰۱، F=۴۰/۸۸، η^2=۰/۸۲). سطوح پروتئین Bcl-2 در گروه DC به طور معناداری پایین‌تر از گروه NC بود (۲۳٪، P< ۰/۰۰۱)، در حالی‌که در گروه‌های DAT، DVD و DVDAT افزایش به ترتیب؛ ۷۴/۰۳٪؛ ۳۱/۱۷ ٪ و ۱۲۵/۹۷ ٪ نسبت به گروه DC مشاهده شد

نسخه پیش انتشار

(P< ۰/۰۰۱). درصد تغییرات افزایش در گروه DVDAT نسبت به گروه DVD، ۶۷/۳۱ ٪ و نسبت به گروه DAT، ۲۹/۸۵ ٪ بود (نمودار1C).

نتایج نسبت Bax/Bcl-2 نیز نشان داد که تفاوت معناداری بین گروه‌های مختلف پژوهش وجود دارد (P< ۰/۰۰۱، F=۱۵۵/۲۰، η^2=۰/۹۴)، به‌طوری که در گروه DC بطور معناداری (۱۲۴ ٪) بالاتر از گروه NC بود (P< ۰/۰۰۱)، در حالی‌که در گروه‌های DAT، DVD و DVDAT کاهش به ترتیب؛ ۶۶/۵۲٪؛ ۳۹/۷۳٪ و ۷۹/۹۱ ٪ نسبت به گروه DC مشاهده گردید که این میزان کاهش در گروه DVDAT نسبت به گروه‌های DAT، ۴۰ ٪ و DVD ۶۶/۶۷ ٪ کمتر بود (نمودار 1D).



به گروه کنترل سالم، ($): معنی‌داری نسبت به گروه کنترل دیابت، (†): معنی‌داری نسبت به گروه تمرین هوازی و (‡): معنی‌داری نسبت به گروه تزریق ویتامین د۳.

بحث و نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر با هدف بررسی ارتباط متقابل بین اتوفاژی و آپوپتوز در بافت قلب رت‌های القاء شده به دیابت نوع ۲ در تعامل تمرین هوازی و تزریق ویتامین د۳ انجام شد. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که دیابت نوع۲ باعث اتوفاژی و آپوپتوز بیش فعال شده در بافت قلب گردید که این از طریق افزایش سطوح پروتئین‌های Beclin-1، Bax و کاهش Bcl-2 مشخص شد که با نتایج پژوهش‌های قبلی (۱۷, ۲۶) همسو بود. همچنین گزارش شده است که اتوفاژی در دیابت نوع ۲ مختل می‌گردد و باعث اختلال در متابولیسم لیپید و حساسیت به انسولین می شود (۲۸). از این رو تقویت اتوفاژی ممکن است یکی از استراتژی‌های موثر در درمان دیابت نوع ۲ محسوب گردد (۲۹). اخیراً در یک مطالعه گزارش شد که تقویت اتوفاژی از طریق پروتئین القاگر اتوفاژی Beclin-1 و تحریک ترشح آدیپونکتین در بافت چربی، حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد (۳۰). از طرفی مطالعات محدودی نشان داده‌اند که دیابت نوع ۲ باعث فعال شدن بیش از حد سطوح پایه اتوفاژی می‌گردد (۱۷) که مکانیسم‌های درگیر در آن هنوز بطور دقیق روشن نشده‌اند. با این حال، اتوفاژی بیش از حد می‌تواند منجر به مرگ سلولی اتوفاژیک شود، جایی که محتویات سلولی بیش از حد تخریب می‌شود در نتیجه می‌تواند زمینه‌ساز ارتباط بین اتوفاژی بیش از حد و آپوپتوز باشد که از طریق نقش پروتئین Bcl-2 به عنوان یک پروتئین ضد آپوپتوزی، در مهار اتوفاژی و آپوپتوز مشخص شده است (۳۱). آپوپتوز در واقع به عنوان فرایند مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی، توسط انواع سیگنال‌های درون سلولی، مانند استرس شبکه آندوپلاسمی، القای مواد سمی، تحریک میکروارگانیسم های بیماری زا و آسیب DNA، القا می‌شود (۳۲).

در پژوهش حاضر، نتایج نشان داد که تمرین ورزشی هوازی باعث کاهش سطوح Beclin-1، Bax و افزایش Bcl-2 در بافت قلب گردید که با نتایج مطالعات گاوو و همکاران (۳۳)، زنگنه و همکاران (۳۴)، رودریگز و همکاران (۳۵) همسو و با نتایج مطالعات لیو و همکاران (۳۶) و جعفری و همکاران (۳۷) ناهمسو بود. تمرین هوازی می‌تواند بیان پروتئین‌های مرتبط با اتوفاژی را در بافت قلب رت‌های القا شده به دیابت نوع ۲ تنظیم کند (۱۷). Beclin-1 تنظیم کننده حیاتی اتوفاژی است که در تولید فاگوزوم‌ها جهت القای اتوفاژی نقش مهمی دارد. از طرفی اثبات شده است که Beclin-1 نقش مهمی در ارتباط اتوفاژی و مرگ سلولی از طریق پروتئین‌های تنظیمی آپوپتوز شامل Bax و Bcl-2 ایفا می‌کند (۳۸).

علاوه بر این، پیوندهای ناگسستنی بین اتوفاژی و آپوپتوز از طریق مولکول‌های کلیدی در اتوفاژی و آپوپتوز از جمله Beclin-1 و Bcl-2 در تنظیم مسیرهای درگیر در القای اتوفاژی و آپوپتوز برقرار می‌گردد (۳۹)، این تعامل به گونه‌ای است که پروتئین ضد آپوپتوز، Bcl-2، اتوفاژی بیش از حد را از طریق غیرفعال نمودن Beclin-1 در قلب مهار می‌کند. با این حال، کاهش سطوح پروتئین‌های Beclin-1 و Bax در رت‌های تمرین کرده هوازی در بافت قلب احتمالا نشان دهنده نقش تنظیم کاهشی تمرین هوازی در اتوفاژی بیش از حد و آپوپتوز ناشی از آن می‌باشد. این در حالی‌ست که در گروه رت‌های دریافت کننده ویتامین د۳ نیز کاهش ۳۱/۸۸ ٪ در سطوح Beclin-1، ۲۰/۸۱ ٪ در سطوح Bax و افزایش ۳۱/۱۷ ٪ در سطوح Bcl-2 نسبت به گروه کنترل دیابت مشاهده گردید. گزارش شده است که مکمل‌سازی ویتامین د۳ از طریق کاهش سطوح Bax و افزایش Bcl-2 نقش مهمی در حفظ و بقای سلول و تنظیم التهاب وابسته به مسیر NF-kb ایفا می‌کند (۴۰). اخیرا در مورد نقش ویتامین د۳ در تنظیم کاهشی اتوفاژی بیش از حد نیز گزارش شده است که ویتامین د۳ باعث کاهش سطوح Beclin-1 در اتوفاژی بیش از حد بطن چپ رت‌های القاء شده به دیابت نوع ۲ گردید. با این حال، بنظر می‌رسد که در پژوهش حاضر نیز تزریق ویتامین د۳ همانند تمرین هوازی از طریق کاهش سطوح

نسخه پیش انتشار

beclin-1 و Bax و همچنین افزایش Bcl-2 نقش مهمی در برقراری تعامل سازنده بین اتوفاژی و اپوپتوز ایفا می‌کند. علاوه بر این، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تعامل تمرین هوازی و تزریق ویتامین د۳ باعث کاهش بیشتر در سطوح Beclin-1 (۶۵/۲۲ ٪)، Bax (۵۴/۹۱ ٪) و افزایش بیشتر Bcl-2 (۱۲۵/۹۷ ٪) نسبت به گروه‌های تمرین هوازی و تزریق ویتامین د۳ گردید که این احتمالا بواسطه اثرات هم‌افزایی ناشی از تمرین هوازی و تزریق ویتامین د۳ در کاهش اتوفاژی و اپوپتوز بیش از حد در بافت قلب رت‌های القاء شده به دیابت نوع ۲ می‌باشد.

در پژوهش حاضر همچنین نشان داده شد که سطوح سرمی گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین در گروه‌های مداخله شامل تمرین هوازی و ویتامین د۳ و تعامل هر دو نسبت به گروه کنترل دیابت نوع ۲ کاهش معناداری داشت. یکی از مکانیسم‌های احتمالی درگیر در این راستا، کاهش گلوکوتوکسیسیته[1] در بافت قلب می‌باشد چرا که بهبود متابولیسم گلوکز و مقاومت به انسولین ناشی از تمرین هوازی و تزریق ویتامین د۳، باعث کاهش تولید گونه‌های فعال اکسیژن[2](ROS) و التهاب می‌گردد و از این طریق آسیب ناشی از دیابت بر بافت قلب کاهش می‌یابد (۴۱). هر چند که برای بررسی بیشتر در این زمینه، لازم است تحقیقات بیشتری با تمرکز بر مسیرهای سیگنالی احتمالی درگیر در اتوفاژی و آپوپتوز بیش از حد در بافت قلب رت‌های القاء شده به دیابت نوع ۲ انجام شود. علاوه بر این، حذف اجزای آسیب دیده و ارتقاء بقای سلول از طریق اتوفاژی تعدیل شده و آپوپتوز به ترتیب به حفظ هموستاز سلولی کمک می‌کنند و این می‌تواند به بهبود متابولیسم گلوکز و مقاومت به انسولین کمک کند. از طرفی تنظیم مناسب اتوفاژی، تضمین کننده استفاده بهینه از ذخایر انرژی سلولی می‌باشد و همچنین کاهش آپوپتوز، نقش موثری در سلامت سلول‌های مصرف کننده انرژی دارد. بهبود سلامت متابولیک از طریق کنترل بهتر گلوکز از فرایندهای اتوفاژی و آپوپتوز با کاهش استرس متابولیک بر سلول‌های قلب پشتیبانی می‌کند (۴۲).

نتیجه‌گیری

تغییرات مشاهده شده در سطوح پروتئین Beclin-1، Bax و Bcl-2 به واسطه تمرین هوازی و تزریق ویتامین د۳، منجر به آبشاری از مکانیسم‌های سلولی مفید در بافت قلب می‌شود. این موارد شامل کاهش اتوفاژی بیش از حد، کاهش آپوپتوز، بهبود حساسیت به انسولین و متابولیسم بهتر گلوکز است. این مکانیسم ها با هم، عملکرد قلب را حفظ می‌کنند، یکپارچگی بافت قلب را افزایش می‌دهند و سلامت کلی قلب را در زمینه دیابت نوع ۲ بهبود می‌بخشند.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مراتب قدردانی و تشکر خود را از معاونت محترم پژوهش، تحقیقات و فناوری دانشگاه کردستان جهت تصویب طرح و جناب آقای دکتر شمس‌الدین احمدی، مسئول آزمایشگاه سلولی مولکولی گروه زیست‌شناسی دانشگاه کردستان اعلام می‌نمایند. لازم به ذکر می‌باشد که پژوهش حاضر هیچ‌گونه حمایت مالی از سازمان خاصی دریافت نکرده است.

تعارض منافع

نویسندگان این مطالعه هیچ‌گونه تعارض منافعی ندارند.

[1] . Glucotoxicity.
[2] . Reactive oxygen species.

منابع

1. You S, Zheng J, Chen Y, Huang H. Research progress on the mechanism of beta-cell apoptosis in type 2 diabetes mellitus. Frontiers in Endocrinology. 2022;13:976465.
2. Packer M. Autophagy-dependent and-independent modulation of oxidative and organellar stress in the diabetic heart by glucose-lowering drugs. Cardiovascular Diabetology. 2020;19(1):62.
3. Golpasandi, Abdullahpour S, Golpasandi H. High-intensity interval training combined with saffron supplementation modulates stress-inflammatory markers in obese women with type 2 diabetes Research in Exercise Nutrition 2022, May 22; 1(1): 55-61 https://www.researchinexercisenutrition.com/article_62277.html?lang=en.
4. Dewanjee S, Vallamkondu J, Kalra RS, John A, Reddy PH, Kandimalla R. Autophagy in the diabetic heart: a potential pharmacotherapeutic target in diabetic cardiomyopathy. Ageing research reviews. 2021;68:101338.
5. Wang L-h, Wang Y-y, Liu L, Gong Q. From diabetes to diabetic complications: Role of autophagy. Current Medical Science. 2023;43(3):434-44.
6. Matsui Y, Takagi H, Qu X, Abdellatif M, Sakoda H, Asano T, et al. Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion: roles of AMP-activated protein kinase and Beclin 1 in mediating autophagy. Circulation research. 2007;100(6):914-22.
7. Das S, Shukla N, Singh SS, Kushwaha S, Shrivastava R. Mechanism of interaction between autophagy and apoptosis in cancer. Apoptosis. 2021:1-22.
8. Faraji H, Rahimi MR, Taeimouri S. The Effect of Salvia Officinalis Extract on P53 and Creatine Kinase Levels in Downhill Running: A Crossover Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Study. Research in Exercise Nutrition. 2022;1(1):23-9.
9. Gordy C, He Y-W. The crosstalk between autophagy and apoptosis: where does this lead? Protein & cell. 2012;3:17-27.
10. Yao Q, Ke Z-q, Guo S, Yang X-s, Zhang F-x, Liu X-f, et al. Curcumin protects against diabetic cardiomyopathy by promoting autophagy and alleviating apoptosis. Journal of molecular and cellular cardiology. 2018;124:26-34.
11. Yang J, Yao S. JNK-Bcl-2/Bcl-xL-Bax/Bak pathway mediates the crosstalk between matrine-induced autophagy and apoptosis via interplay with beclin 1. International journal of molecular sciences. 2015;16(10):25744-58.
12. Maejima Y, Kyoi S, Zhai P, Liu T, Li H, Ivessa A, et al. Mst1 inhibits autophagy by promoting the interaction between Beclin1 and Bcl-2. Nature medicine. 2013;19(11):1478-88.
13. Kessel DH, Price M, Reiners J, John J. ATG7 deficiency suppresses apoptosis and cell death induced by lysosomal photodamage. Autophagy. 2012;8(9):1333-41.
14. Dethlefsen MM, Halling JF, Møller HD, Plomgaard P, Regenberg B, Ringholm S, Pilegaard H. Regulation of apoptosis and autophagy in mouse and human skeletal muscle with aging and lifelong exercise training. Experimental Gerontology. 2018;111:141-53.

15. Andreotti DZ, Silva JdN, Matumoto AM, Orellana AM, De Mello PS, Kawamoto EM. Effects of physical exercise on autophagy and apoptosis in aged brain: Human and animal studies. Frontiers in Nutrition. 2020;7:94.
16. Wang L, Wang J, Cretoiu D, Li G, Xiao J. Exercise-mediated regulation of autophagy in the cardiovascular system. Journal of Sport and Health Science. 2020;9(3):203-10.
17. Golpasandi H, Rahimi MR, Ahmadi S, Łubkowska B, Cięszczyk P. Effects of Vitamin D3 Supplementation and Aerobic Training on Autophagy Signaling Proteins in a Rat Model Type 2 Diabetes Induced by High-Fat Diet and Streptozotocin. Nutrients. 2023;15(18):4024.
18. Azali Alamdari K, SatarZadeh R. Impact of Aerobic Training and Vitamin D Supplementation on Hunger Rate and Serum Ghrelin and Insulin in Middle Agead Females with Metablic Syndrome. Research in Exercise Nutrition. 2022;1(1):13-1. Doi: https://www.researchinexercisenutrition.com/article_62074.html?lang=en.
19. Chen X, Arias Z, Omori K, Yamamoto T, Shinoda-Ito Y, Takashiba S. Autophagy as a potential mechanism underlying the biological effect of 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 on periodontitis: a narrative review. BMC Oral Health. 2023;23(1):90.
20. Ali TM, Abo-Salem OM, El Esawy BH, El Askary AJTAjotms. The potential protective effects of diosmin on streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in rats. 2020;359(1):32-41.
21. Kanter M, Aksu F, Takir M, Kostek O, Kanter B, Oymagil AJE, et al. Effects of low intensity exercise against apoptosis and oxidative stress in Streptozotocin-induced diabetic rat heart. 2017;125(09):583-91.
22. Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, Oppliger RA, Gisolfi CV. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. Journal of Applied Physiology. 1979;47(6):1278-83.
23. Machado MV, Martins RL, Borges J, Antunes BR, Estato V, Vieira AB, Tibirica E. Exercise training reverses structural microvascular rarefaction and improves endothelium-dependent microvascular reactivity in rats with diabetes. Metabolic syndrome and related disorders. 2016;14(6):298-304.
24. Mehdipoor M, Damirchi A, Razavi Tousi SMT, Babaei P. Concurrent vitamin D supplementation and exercise t r a i n
25. Antunes LC, Elkfury JL, Jornada MN, Foletto KC, Bertoluci MC. Validation of HOMA-IR in a model of insulin-resistance induced by a high-fat diet in Wistar rats. Archives of endocrinology and metabolism. 2016;60:138-42.
26. Golpasandi H, Rahimi M, Ahmadi S. Combined Effects of Vitamin D3 Supplementation and Aerobic Training on Cardiac Cathepsin D and Insulin Resistance in Diabetic Rats Induced by High-fat Diet and Streptozotocin. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2023;24(6):362-72.
27. Madonna R, Moscato S, Cufaro MC, Pieragostino D, Mattii L, Del Boccio P, et al. Empagliflozin inhibits excessive autophagy through the AMPK/GSK3β signalling pathway in diabetic cardiomyopathy. Cardiovascular Research. 2023;119(5):1175-89.
28. Zhang K. "NO" to autophagy: fat does the trick for diabetes. Diabetes. 2018;67(2):180.
29. Sehrawat A, Mishra J, Mastana SS, Navik U, Bhatti GK, Reddy PH ,Bhatti JS. Dysregulated autophagy: A key player in the pathophysiology of type 2 diabetes and its complications. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-molecular basis of Disease. 2023;1869(4):166666.
30. Kuramoto K, Kim Y-J, Hong JH, He C. The autophagy protein Becn1 improves insulin sensitivity by promoting adiponectin secretion via exocyst binding. Cell reports. 2021;35.(۸)
31. Luo S, Rubinsztein DC. BCL2L11/BIM: a novel molecular link between autophagy and apoptosis. Autophagy. 2013;9(1):104-5.
32. Obeng E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals-A review. Brazilian Journal of Biology. 2020;81:1133-43.

33. Gao L, Liu F, Liu R. The mechanism of aerobic exercise regulating the PI3K/Akt-mTOR signaling pathway intervenes in hippocampal neuronal apoptosis in vascular dementia rats. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2023;20(3):1893.
34. Zanganeh F, Farzanegi P, Asgharpour H. Effect of Exercise Training and Atorvastatin Supplementation on Beclin1, LC3-I and LC3-II Expression in Old Diabetic Rats. Medical Laboratory Journal. 2022;16.(۱)
35. Rocha-Rodrigues S, Gonçalves IO, Beleza J, Ascensão A, Magalhães J. Effects of endurance training on autophagy and apoptotic signaling in visceral adipose tissue of prolonged high fat diet-fed rats. European journal of nutrition. 2018;57:2237-47.
36. Liu W, Wang Z, Xia Y, Kuang H, Liu S, Li L, et al. The balance of apoptosis and autophagy via regulation of the AMPK signal pathway in aging rat striatum during regular aerobic exercise .Experimental Gerontology. 2019;124:110647.
37. Jafari A, Zarghami Khameneh A, Nikookheslat S, Karimi P, Pashaei Z. Effects of Two Months of High Intensity Interval Training and Caffeine Supplementation on the Expression of Beclin-1 and Bcl-2 Proteins in the Myocardium of Type 2 Male Diabetic Rats. Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology. 2021;8(2):83-91.
38. Xu H-D, Qin Z-H. Beclin 1, Bcl-2 and autophagy. Autophagy: Biology and Diseases: Basic Science. 2019:109-26.
39. Pattingre S, Tassa A ,Qu X, Garuti R, Liang XH, Mizushima N, et al. Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy. Cell. 2005;122(6):927-39.
40. Huang D, Guo Y, Li X, Pan M, Liu J, Zhang W, Mai K. Vitamin D 3/VDR inhibits inflammation through NF-κB pathway accompanied by resisting apoptosis and inducing autophagy in abalone Haliotis discus hannai. Cell Biology and Toxicology. 2021:1-22.
41. Turkmen K. Inflammation, oxidative stress, apoptosis, and autophagy in diabetes mellitus and diabetic kidney disease :the Four Horsemen of the Apocalypse. International urology and nephrology. 2017;49:837-44.
42. Yang J, Zhou R, Ma Z. Autophagy and energy metabolism. Autophagy: Biology and Diseases: Basic Science. 2019:329-57.

نسخه پیش انتشار