Journal of Sport and Exercise Physiology
Spring 2022/Vol.15/No.1/69-82

The effect of aerobic and resistance training on insulin resistance index (HOMA-IR) and BCL-2/BAX ratio in apoptotic pathway in the heart tissue of male wistar diabetic rats

Fatemeh Nourzad, Fereshteh Shahidi *, Mojtaba Saleh pour

Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Shahid Rajaee Teacher Training University, Tehran, Iran

Original Article

Abstract

Purpose: Diabetes is a metabolic disorder characterized by hyperglycemia and plays an important role in the development of cardiac apoptosis. Evidence suggests that exercise can affect some of the signaling pathways associated with apoptosis. Evidence suggests that exercise can affect some of the apoptosis-related signaling pathways. The aim of this study was to compare the effect of aerobic and resistance training on insulin resistance index and BCL-2 to BAX ratio in male Wistar diabetic rats.

Methods: In this experimental study, 25 male Wistar rats in the weight range of 200 to 250 g were randomly divided into five groups: Aerobic training (n = 6), Resistance training (n = 6), Sham (n = 6), Control (n = 4), Healthy (n = 3) Rats became diabetic by consuming a high-fat diet for six weeks and after six weeks with a single dose of 30 mg / kg streptozotocin injection. Rats in the aerobic group trained on a treadmill for four weeks and five sessions per week, and rats in the resistance group trained on a ladder for four weeks and six sessions per week.

Results: The results showed that there was a significant difference between the aerobic and resistance groups of BAX protein and the amount of this protein in the resistance group was lower than aerobic (P= 0.014). There was a significant difference between BCL-2 and BAX ratio between aerobic and resistance groups and this ratio was higher in the resistance group than the aerobic group (P = 0.05). Also, the rate of insulin resistance index in the aerobic group (P = 0.005) and in the resistance group (P = 0.004) after exercise decreased more than before exercise and this difference was significant.

Conclusion: It seems that both resistance training and aerobic training are effective in reducing the amount of insulin resistance index and in comparison between aerobic and resistance training, more resistance training is more effective in reducing apoptotic factors and with increasing exercise intensity, SIRT1 is increased and it inhibits apoptotic factors.

Keywords: BCL-2, BAX, aerobic training, resistance training

How to cite this article: Nourzad F, Shahidi F, Saleh pour M. The effect of aerobic and resistance training on insulin resistance index (HOMA-IR) and BCL-2/BAX ratio in apoptotic pathway in the heart tissue of male wistar diabetic rats. Journal of Sport and Exercise Physiology 2022;15(1):69-82

*Corresponding Author; E-mail: fe-shahidi@sru.ac.ir
DOI: 10.52547/joeppa.15.1.69

Received: 10/10/2020 Revised:21/04/2021 Accepted: 17/05/2021

نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی
بهار ۱۴۰۱/ دوره ۱۵/ شماره ۱/ صفحه‌های ۶۹-۸۲

اثر تمرین هوازی و مقاومتی بر میزان شاخص مقاومت به انسولین و نسبت BCL-2/BAX در مسیر آپوپتوزی بافت قلب موش‌های صحرایی دیابتی نر نژاد ویستار

فاطمه نورزاد، فرشته شهیدی*، مجتبی صالح‌پور

دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی، تهران، ایران

مقاله پژوهشی

چکیده

هدف: دیابت، اختلال متابولیکی است که از طریق هایپرگلایسمی مشخص می‌شود و نقش مهمی در ایجاد آپوپتوز قلبی دارد. شواهد حاکی از آن است که تمرینات ورزشی می‌توانند برخی از مسیرهای پیام‌رسانی مربوط به آپوپتوز را تحت تأثیر قرار دهند. هدف از پژوهش حاضر مقایسهٔ اثر تمرین هوازی و مقاومتی بر میزان شاخص مقاومت به انسولین و نسبت BCL-2 به BAX بر موش‌های صحرایی دیابتی نر نژاد ویستار است.

روش‌ها: در این تحقیق تجربی، ۲۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرمی به‌طور تصادفی به پنج گروه: تمرین هوازی (n=۶)، تمرین مقاومتی (n=۶)، شم (n=۶)، کنترل (n=۴) و سالم (n=۳) تقسیم شدند. موش‌های صحرایی با مصرف رژیم غذایی پرچرب به مدت شش هفته و پس از شش هفته تزریق تک‌دوز استرپتوزوتوسین به مقدار ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دیابتی شدند. موش‌های صحرایی گروه هوازی به مدت چهار هفته و هفته‌ای پنج جلسه روی نوار گردان و موش‌های صحرایی گروه مقاومتی به مدت چهار هفته و هفته‌ای شش جلسه با استفاده از نردبان به تمرین پرداختند.

نتایج: تفاوت میزان پروتئین BAX گروه هوازی و مقاومتی معنادار و مقدار آن در گروه مقاومتی نسبت به هوازی کمتر بود (P=۰/۰۱۴). تفاوت نسبت BCL-2 به BAX گروه هوازی و مقاومتی معنادار و در گروه مقاومتی بیشتر از گروه هوازی بود (P=۰/۰۵). همچنین میزان شاخص مقاومت به انسولین در گروه هوازی (P=۰/۰۰۵) و در گروه مقاومتی (P=۰/۰۰۴) پس از تمرین کاهش بیشتری نسبت به قبل تمرین داشت و این اختلاف معنادار بود.

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد هم تمرین مقاومتی و هم تمرین هوازی در کاهش میزان شاخص مقاومت به انسولین اثرگذارند و در مقایسهٔ بین دو تمرین هوازی و مقاومتی، تمرین مقاومتی بیشتر در کاهش عوامل آپوپتوزی اثر بیشتری دارد و با افزایش شدت تمرین، میزان SIRT1 افزایش می‌یابد و سبب مهار عوامل آپوپتوزی می‌شود.

واژه‌های کلیدی: BCL-2، BAX، تمرین هوازی، تمرین مقاومتی.

* نویسنده مسئول: رایانامه: fe-shahidi@sru.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۷/۱۹ تاریخ ویرایش: ۱۴۰۰/۰۲/۰۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۲/۲۷

مقدمه

دیابت به‌عنوان بیماری مزمن، نقش برجسته‌ای در گسترش آسیب‌های جسمانی، مرگ‌ومیر و هزینه‌های سلامت دارد (۱). این بیماری از شایع‌ترین و هزینه‌سازترین بیماری‌های مزمن در سراسر جهان به‌شمار می‌رود که میزان شیوع آن به‌علت تغییرات شیوهٔ زندگی و نیز بهبود وضعیت بهداشتی-درمانی رو به افزایش است. جمعیت بیماران دیابتی در سال ۱۹۹۷ حدود ۲۴ میلیون نفر برآورد شده بود (۲). دیابت، اختلالی متابولیکی است که از طریق هایپرگلایسمی مشخص شده و در پی نقص در ترشح انسولین، مقاومت به عمل انسولین یا هر دو ایجاد می‌شود و در درازمدت با عوارض چشمی، کلیوی، قلبی و عصبی همراه است (۳، ۴). نداشتن فعالیت بدنی همراه با چاقی، استرس و عوامل ژنتیکی نیز از عوامل ایجادکنندهٔ دیابت نوع ۲ هستند (۵). بیماری‌های قلبی- عروقی به‌دلیل عوارض جانبی دیابت که به‌طور مستقیم بر قلب اثر می‌گذارند، علت اصلی مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به دیابت است (۶). چاقی در دیابت سبب افزایش FFA، گسترش عوارض میکرووواسکولار، مقاومت به انسولین (۷، ۸) و کاهش عملکرد سلول‌های β می‌شود؛ این تأثیرات ناشی از فشار اکسایشی است (۹، ۱۰). اسیدهای چرب آزاد که وارد بافت هدف می‌شوند، یا به‌صورت تری‌گلیسیرید ذخیره می‌شوند یا برای عمل اکسایش که به تولید ROS منجر می‌شود، به‌کار می‌روند (۱۱). بیماری‌های قلبی- عروقی از مهم‌ترین عوارض ناشی از دیابت است (۱۲). در بسیاری از تحقیقات اشاره شده است که فشار اکسایشی نقش مهمی در آپوپتوز قلبی ایفا می‌کند، اما سازوکارهای دقیق تأثیر گونه‌های اکسیژن واکنشی تولیدشده به‌خوبی مشخص نیست. براساس نتایج تحقیقات حیوانی و انسانی استرس اکسایش با چربی مرتبط است که بر نقش چربی در تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی اشاره دارد (۱۳). در تحقیقات قبلی، افزایش استرس اکسایشی بافت قلبی همراه با تجمع لیپید قلبی و اکسایش اسید چرب میتوکندریایی در یک روش حیوانی مشاهده شده است، به‌طوری‌که فشار اکسایشی در حضور اسیدهای چرب بیشتر شد (۱۴). فرایند آپوپتوز سلولی در دو مسیر داخلی و خارجی اتفاق می‌افتد که مهم‌ترین مسیر آن مسیر داخلی آپوپتوز است. فرایند آپوپتوز سلولی توسط برخی پروتئین‌های پیش و ضدآپوپتوتیک میتوکندریایی تنظیم می‌شود. پروتئین‌های ضدآپوپتوتیک، با جلوگیری از رهاسازی سیتوکروم c از میتوکندری، آپوپتوز را تنظیم می‌کنند، ولی پروتئین‌های پیش‌آپوپتوتیک موجب تسریع رهاسازی آن می‌شوند (۱۵). BCL-2 که از پروتئین‌های مهارکنندهٔ آپوپتوز است، از تخریب اکسایشی سلول جلوگیری می‌کند و از طریق حفظ یکپارچگی غشای میتوکندری با خارج ساختن یون‌های H^+ به عامل فعال‌سازی پروتئاز آپوپتوز (apaf-1) (Apoptotic protease activating factor1) متصل می‌شود و فعال‌سازی کاسپاز ۹ را مهار می‌کند (۱۵، ۱۶).

برای درمان این بیماری، امروزه پژوهشگران معتقدند که فعالیت ورزشی علاوه‌بر تأثیرات مفید در تغییرات عمومی بسیاری از اختلالات متابولیکی قلب در افراد دیابتی را اصلاح می‌کند (۱۷، ۱۸). تمرینات ورزشی از طریق کاهش فشار اکسایشی و آپوپتوز در سلول‌های قلبی نقش حفاظتی از قلب را در برابر عوارض دیابت ایفا می‌کنند (۱۹). با توجه به اینکه آپوپتوز در نهایت می‌تواند موجب کاردیومیوپاتی شود، تحقیقات بسیاری نشان داده‌اند که فعالیت‌های ورزشی را می‌توان به‌عنوان عامل محافظتی برای قلب این بیماران در نظر گرفت (۲۰). طبق مطالعات انجام‌گرفته، فعالیت هوازی به میزان بیشتری توصیه می‌شود، زیرا این فعالیت موجب بهبود عملکرد قلبی- عروقی و بهبود آپوپتوز می‌شود (۲۱). با این حال، برخی تحقیقات اثر تمرین هوازی را بر عوامل مسیر آپوپتوزی به اثبات نرسانده‌اند، برای نمونه در پژوهش صدیقی و همکاران (۱۳۹۸) با موضوع اثر تمرین هوازی بر بیان برخی شاخص‌های آپوپتوز بافت قلب موش‌های صحرایی نر نشان داده شد که تمرین هوازی بر میزان BCL-2 و BAX اثرگذار بوده و سبب افزایش میزان BCL-2 در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل شده است. اما تمرین هوازی بر میزان کاسپاز ۳ اثرگذار نبوده و سبب افزایش معنادار شده است (۲۲). تنورساز و همکاران (۱۳۹۶) در پژوهشی با عنوان «اثر تمرین هوازی میان‌مدت بر نشانگرهای آپوپتوز در سلول‌های عضلانی قلب موش‌های صحرایی نر» طی دو هفته به این نتیجه رسیدند که مقدار پروتئین BCL2 در گروه تمرین پس از چهار هفته تغییری نکرد (۲۳). از طرفی نشان داده شده است که تمرین مقاومتی با شدت متوسط می‌تواند تأثیرات مثبتی بر کیفیت زندگی،

عوامل خطرزای قلبی-عروقی و عملکرد قلبی، عروقی داشته باشد (۲۴). دربارهٔ عوارض قلبی- عروقی ناشی از تمرین مقاومتی با شدت بالا، به‌واسطهٔ افزایش فشار خون ناشی از انجام این تمرین در بیماران قلبی- عروقی نگرانی وجود دارد (۲۵). در خصوص اثر تمرین مقاومتی دوستار و همکاران (۲۰۱۱) در پژوهشی با موضوع «تأثیر تمرین مقاومتی بر آپوپتوز ناشی از ایسکمی قلبی» تأثیر چهار هفته تمرین مقاومتی را بر آپوپتوز قلب بررسی و گزارش کردند که تمرین مقاومتی تأثیری بر آپوپتوز قلبی نداشته و مقدار BCL2، BAX و کاسپاز ۳ تغییر معناداری نکرده است (۲۶).

با توجه به تحقیقات اخیر اگرچه نشان داده شده تمرین چه از نوع هوازی و چه از نوع مقاومتی بر آپوپتوز اثر دارد، برخی تحقیقات این اثر را نقض می‌کنند و از آنجا که تحقیقات اندکی در خصوص مقایسهٔ این دو تمرین هوازی و مقاومتی انجام گرفته است، پژوهشگر در پی پاسخگویی به این پرسش است که آیا فعالیت هوازی و مقاومتی به مدت چهار هفته می‌تواند بر شاخص مقاومت به انسولین نسبت به قبل تمرین و نسبت BAX/۲-BCL در مسیر آپوپتوزی بافت قلب اثر داشته باشد یا خیر و بین دو تمرین کدام‌یک اثر بیشتری بر آپوپتوز خواهد داشت؟

روش پژوهش

کار پژوهشی به لحاظ روش از نوع تجربی و به لحاظ هدف از نوع توسعه‌ای و از لحاظ اجرا از نوع آزمایشگاهی است. کد اخلاق از دانشکدهٔ تربیت بدنی دانشگاه شهید رجائی تهران گرفته شد.

نمونه‌های پژوهش: تعداد ۲۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم و سن بین ۸ تا ۱۲ هفته، به‌طور تصادفی از دانشکدهٔ دامپزشکی دانشگاه تهران به‌عنوان آزمودنی انتخاب شدند و در حیوانخانهٔ دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی در شرایط استاندارد نور، دما و رطوبت قرار گرفتند. از بین ۲۵ آزمودنی، ۲۲ سر دیابتی نوع ۲ و ۳ سر سالم بودند که با توجه به در نظر گرفتن موازین اخلاقی در گروه کنترل و سالم از تعداد موش صحرایی کمتری استفاده شد. موش‌های صحرایی به‌طور تصادفی ساده به پنج گروه تمرین هوازی (n=۶)، تمرین مقاومتی (n=۶)، شم (n=۶)، کنترل (n=۴) و سالم (n=۳) تقسیم شدند. در گروه شم موش‌های صحرایی دیابتی شدند و فقط به آن‌ها فشار تمرین وارد می‌شد و در گروه کنترل هم موش‌های صحرایی دیابتی شدند، اما نه تمرین می‌کردند و نه فشار تمرین به آن‌ها وارد می‌شد.

پس از خریداری موش‌های صحرایی، ابتدا از دم موش‌های صحرایی به‌منظور بررسی میزان قند خون ناشتا و شاخص مقاومت به انسولین خون‌گیری شد. به‌منظور دیابتی کردن موش‌های صحرایی، پس از آشناسازی و سازگاری با محیط جدید، همهٔ موش‌های صحرایی به مدت شش هفته تحت رژیم غذایی پرچرب قرار گرفتند که شامل ۴۵ درصد انرژی کل از چربی (مشتق از روغن حیوانی حاوی ۲۴ گرم چربی، ۲۴ گرم پروتئین و ۴۱ گرم کربوهیدرات در هر ۱۰۰ گرم) بود که به شکل پلت و از شرکت رویان اصفهان خریداری شده بود. پس از شش هفته مصرف غذای پرچرب با تزریق تک‌دوز استرپتوزوتوسین حل‌شده در بافر سدیم سیترات با PH=۴/۵ به مقدار ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به روش درون‌صفاقی موش‌های صحرایی دیابتی شدند. چهار روز پس از تزریق بار دیگر از موش‌های صحرایی خون‌گیری شد و وضعیت دیابتی بودن آن‌ها بررسی شد. به‌منظور بررسی میزان قند خون با ایجاد جراحت در دم موش‌های صحرایی یک قطره خون روی نوار دستگاه گلوکومتر (Accu chek active) قرار داده شد و سطوح گلوکز خون بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی لیتر به‌عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد. همچنین برای اندازه‌گیری (HOMA -IR) (شاخص مقاومت به انسولین) از فرمول زیر استفاده شد:

$$HOMA - IR = \frac{\text{گلوکز ناشتا (میلی مول بر لیتر)} \times \text{انسولین ناشتا (میکرو واحد بر میلی لیتر)}}{22.5}$$

پس از یک ماه که دیابت بر قلب اثر گذاشته شد، به مدت دو هفته سازگاری انجام گرفت تا موش‌های صحرایی گروه تمرینی با محیط تمرین آشنا شوند. در همین دو هفته همهٔ موش‌های صحرایی گروه کنترل از بین رفتند. تمرین‌ها پس از دو هفته سازگاری شروع شد. در ابتدا قد و وزن موش‌های صحرایی و سپس آزمون 1RM از گروه مقاومتی و آزمون Vvo2max از گروه تمرین هوازی گرفته شد. در همان اولین روز گرفتن آزمون 1RM یکی از موش‌های صحرایی گروه مقاومتی از بین رفت. برای انجام آزمون Vvo2max ابتدا موش‌های

صحرایی به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۶ متر بر دقیقه گرم کردند. سپس به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۱۱ متر بر دقیقه به فعالیت ادامه دادند. اگر این توانایی را داشتند که همچنان پس از ۳ دقیقه به فعالیت ادامه دهند، ۵ متر بر دقیقه به سرعت اضافه می‌شد. این کار آنقدر ادامه یافت که موش‌های صحرایی به خستگی رسیدند و سرعت نهایی آن‌ها ثبت شد (۲۷). در حقیقت آزمون Vvo2max به‌عنوان متغیر تثبیت‌کننده و معیاری برای مناسب بودن تمرین بود. همچنین به‌منظور انجام آزمون 1RM، وزنه‌ای حدود ۳۰ درصد وزن بدن موش‌های صحرایی به بدن آن‌ها بسته می‌شد، اگر موش صحرایی به‌راحتی از نردبان بالا می‌رفت، به وزن وزنه اضافه می‌شد که طبق مقالات ۳۰ گرم باید به وزنه اضافه می‌شد (۲۸، ۲۹). آزمون 1RM هم به‌عنوان متغیر تثبیت‌کننده و برای بررسی مناسب بودن تمرین بود.

روش اجرای پژوهش: به‌منظور تمرین موش‌های صحرایی، تمرین هوازی به مدت ۴ هفته و ۵ روز در هفته و تمرین مقاومتی به مدت ۴ هفته و ۶ روز در هفته انجام گرفت. علت تفاوت در حجم تمرینات این است که تمرین روی نوار گردان برای موش صحرایی راحت‌تر از تمرین با وزنه است، به همین سبب موضوعی به نام یادگیری در تمرینات مقاومتی و بالا رفتن از نردبان پررنگ‌تر است و به‌طور معمول در تمرین مقاومتی این یادگیری صورت می‌گیرد که ممکن است فشار لازم وارد نشود، به همین دلیل در تمرینات مقاومتی حجم تمرینات را بیشتر می‌کنند. تمرین هوازی و مقاومتی رأس ساعت ۵ بعدازظهر شروع می‌شد. قرارداد تمرین هوازی به‌گونه‌ای انجام می‌گرفت که در ابتدا مرحلهٔ گرم کردن بود که به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۷ متر بر دقیقه انجام گرفت. پس از اتمام مرحلهٔ گرم کردن هر یک دقیقه ۲ متر بر دقیقه به سرعت اضافه شد تا به سرعت موردنظر در آن جلسهٔ تمرینی برسند. در اولین جلسه سرعت موردنظر ۱۵ متر بر دقیقه با مدت زمان ۲۵ دقیقه بود که سرعت به‌صورت هفته‌ای و زمان تمرین به‌صورت روزانه، یک متر بر دقیقه اضافه می‌شد. در نهایت پس از اتمام تمرین، به‌منظور سرد کردن سرعت به‌طور پیوسته کاهش یافت تا به سرعت اولیه برسد (جدول۱) (۳۰). قرارداد تمرین مقاومتی هم به مدت ۴ هفته و ۶ روز در هفته اجرا شد. در این قرارداد ابتدا موش‌های صحرایی به‌منظور گرم کردن دو بار از نردبان بالا می‌رفتند و سپس برنامهٔ تمرینی شروع می‌شد. در این برنامه در هر جلسه می‌بایست سه نوبت با شش تکرار از نردبان بالا می‌رفتند که استراحت بین هر تکرار یک دقیقه و استراحت بین هر نوبت سه دقیقه بود. در نهایت پس از انجام تمرین دو بار بدون وزنه جهت سرد کردن از نردبان بالا می‌رفتند. در هر جلسه میزان وزنه‌ای که به دم موش‌های صحرایی بسته شد، براساس درصدی از وزن بدن آن‌ها بود که درصد موردنظر در وزن موش‌های صحرایی محاسبه و مقدار وزنه به گرم به‌دست می‌آمد (جدول ۲). پس از دو هفته تمرین، مجدداً قد و وزن موش‌های صحرایی اندازه‌گیری و آزمون 1RM و Vvo2max از موش‌های صحرایی گرفته شد. تمارین براساس تغییرات جدید انجام گرفت.

جدول ۱. قرارداد تمرین هوازی

روزهای هفته	هفتهٔ چهارم		هفتهٔ سوم		هفتهٔ دوم		هفتهٔ اول	
	سرعت (متر بر دقیقه)	زمان (دقیقه)	سرعت (متر بر دقیقه)	زمان (دقیقه)	سرعت (متر بر دقیقه)	زمان (دقیقه)	سرعت (متر بر دقیقه)	زمان (دقیقه)
دوشنبه	۴۰	۱۸	۳۵	۱۷	۳۰	۱۶	۲۵	۱۵
سه‌شنبه	۴۱	۱۸	۳۶	۱۷	۳۱	۱۶	۲۶	۱۵
چهارشنبه	۴۲	۱۸	۳۷	۱۷	۳۲	۱۶	۲۷	۱۵
پنج‌شنبه								
جمعه	۴۳	۱۸	۳۸	۱۷	۳۳	۱۶	۲۸	۱۵
شنبه	۴۴	۱۸	۳۹	۱۷	۳۴	۱۶	۲۹	۱۵
جمعه								

جدول ۲. قرارداد تمرین مقاومتی (میزان وزنه‌ها به گرم و براساس درصدی از وزن موش‌های صحرایی

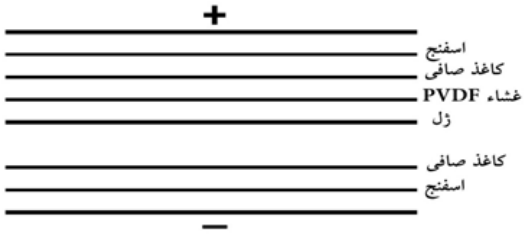
جلسه	نوبت اول	نوبت دوم	نوبت سوم
۱	٪۳۰	٪۳۰	٪۰
۲	٪۵۰	٪۵۰	٪۰
۳	٪۵۰	٪۵۰	٪۵۰
۴	٪۷۵	٪۷۵	٪۷۵
۵	٪۷۵	٪۷۵	٪۷۵
۶	٪۷۵	٪۷۵	٪۷۵

روش‌های آزمایشگاهی: پس از چهار هفته تمرین یک روز پس از آخرین جلسهٔ تمرینی مجدداً آزمون‌ها و اندازه‌گیری‌ها تکرار شدند و برای موش‌های صحرایی آب و غذا گذاشته شد و پس از ۴۸ ساعت از آخرین جلسهٔ تمرین و بعد از یک روز، مصرف آب و غذا به مدت ۱۰ تا ۱۲ ساعت قطع شد. پس از ناشتایی، موش‌های صحرایی، برای تشریح آماده شدند که پیش از تشریح ابتدا موش‌های صحرایی با زایلازین به مقدار۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و کتامین به مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بی‌هوش شدند و از قلب موش‌های صحرایی ۳ تا ۴ میلی‌لیتر خون‌گیری انجام گرفت، سپس با جابه‌جایی گردن معدوم شدند. سپس کل بافت قلب به دقت جدا شده و هر بافت در کیت مخصوص قرار داده شد و ابتدا در دمای ۲۰- درجه و سپس در فریزر ۸۰- درجهٔ سانتی‌گراد گذاشته و منجمد شد. به‌منظور اندازه‌گیری مقدار پروتئین BCL-2 و BAX از روش وسترن بلات و برای بررسی میزان قند خون ناشتا ابتدا خون لخته شده و پس از سانتریفیوژ سرم خون برداشته شده و برای اندازه‌گیری‌های بیوشیمی استفاده شد (کیت بیوشیمی شرکت بایرکس فارس). در تکنیک وسترن به‌منظور بررسی مقدار پروتئین BCL-2 و BAX در موش‌های دیابتی و دیابتی همراه با تمرین مقاومتی بررسی وسترن بلاتینگ انجام گرفت. به‌منظور استخراج پروتئین، ۵۰۰ میکرولیتر از محلول لیز سلولی ریپا بافر روی سلول‌ها ریخته شده و عمل لیز سلول‌ها با کمک هموژنیزاتور دستی دونس (UltrasonicProcessorUP50H, Germany) بر روی یخ انجام گرفت. برای جلوگیری از اثر مخرب دما بر ساختار پروتئین‌ها، ظروف حاوی سلول‌ها در حین استخراج پروتئین‌ها روی کیسهٔ یخ قرار داده می‌شدند. سپس طبق دستور مندرج در دستورالعمل محلول لیز سلولی، تعلیق سلولی به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۲۰- درجهٔ سانتی‌گراد نگهداری می‌شدند. سرانجام، عصاره با ۱۳۰۰۰ دور در دقیقه (Hettich universal 320R, Germany) به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجهٔ سانتی‌گراد سانتریفیوژ شده و محلول بالایی یکدست هموژن شد. محلول فوقانی از طریق روش پروتئین‌سنجی با استفاده از روش پروتئین‌سنجی BCA (iNtRON Biotechnology, Korea) و دستگاه اسپکتوفوتومتری (Smart spec Plus spectrophotometer, Bio-Rad) اندازه‌گیری شد. برای انجام وسترن بلاتینگ از روش عمودی TV100 (Scie-Plas Ltd, UK) با یونیت‌های ژلی ۱۰×۱۰ سانتی‌متری و دستگاه مولد برق Consort-EV202 (Sigma) استفاده شد.

روش وسترن بلاتینگ در دو مرحله انجام گرفت: الکتروفورز (حرکت پروتئین‌ها در طول ژل پلی‌آکریلامید براساس وزن مولکولی): ابتدا ژل تحتانی یا جداکننده با غلظت ۱۰٪ (آب مقطر، بیس-آکریلامید ۳۰٪، Tris-base با غلظت ۵/۱ مولار با PH=۸/۸ SDS با غلظت ۱۰٪، آمونیوم پرسولفات ۱۰٪ و TMED) به اندازهٔ تقریبی ارتفاع ۷ سانتی‌متری ریخته شده و پس از سفت شدن با استفاده از ۲۵ میکرولیتر ایزوبوتانول (Merck, Germany) سطح فوقانی هموار شد. سپس روی آن ژل فوقانی همتراز‌کنندهٔ ۵٪ (آب مقطر ، بیس-آکریلامید ۳۰٪، Tris-base با غلظت ۱مولار با PH=۸/۶، SDS با غلظت ۱۰٪، آمونیوم-پرسولفات ۱۰٪ و TMED) ریخته شده و قبل از سفت شدن شانه‌گذاری شد. پس از سفت شدن، شانه‌ها خارج شده و سپس رَک وسترن در تانک الکتروفورز حاوی ۱۲۰۰ میلی‌لیتر محلول الکتروفورز (۲۵ میلی‌مول Tris-base، ۱۹۰ میلی‌مول گلیسین و SDS به میزان ۰/۱٪ با PH=۸) قرار داده شد. مقدار ۵۰ میکروگرم از محلول‌های پروتئینی برداشته شده و پس از ۵ دقیقه جوشیدن در بافر لاملی دو برابر SDS با غلظت ۴٪، مرکاپتواتانول ۱۰٪، گلیسرول ۲۰٪، برموفنول ۰/۰۰۴ ٪

و ۰/۱۲۵ مول (Tris HCL در شرایط احیا با استفاده از سوزن هامیلتون بر گودی ژل SDS-Page ژل فوقانی) بارگذاری شدند. در یکی از گودی‌ها پروتئین نشانگر pre-stained (Fermentas, USA) نیز بارگذاری و با ولتاژ اولیهٔ ۸۰ و سپس ۱۸۰ پروتئین‌ها روی ژل ران شدند.

مرحلهٔ انتقال (ترانسفرینگ: در این مرحله پروتئین‌های ران‌شده در طول ستون عمودی ژل به غشاهای ۰/۲ میکرومتری (PVDF) شرکت Bio-Rad انتقال داده شدند. پس از اتمام مرحلهٔ الکتروفورز، ژل خارج و توسط اسپیسرها ژل فوقانی همترازکننده جدا شد. ژل به‌همراه غشای PVDF بین اسفنج و کاغذهای فیلتری (Bio-Rad) به‌صورت ساندویچی براساس شکل زیر لایه‌گذاری شد.



شکل ۱. نحوهٔ چیدمان غشای PVDF و ژل پلی‌آکریلامید در رک ترانسفر

رک ترانسفر در تانک ترانسفر حاوی بافر ترانسفر با PH=۳/۸ و سه گرم Tris-base، ۴/۱۴ گرم گلیسین و ۱۵۰ میلی‌لیتر متانول در ۱۰۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر فرو برده شده و به مدت ۷۵ دقیقه با جریان آمپر ۳۰۰ میلی‌آمپر قرار داده شد. پس از این مدت برای ارزیابی کیفیت انتقال پروتئین ژل با محلول قرمزرنگ پُنسِو آ- اِس۷ (۰/۵ ٪ پودر پنسو آ- اِس، ۰/۸٪ درصد محلول اسید استیک) به مدت ۵ دقیقه قرار داده شد. سپس با استفاده از محلول ۱-۲٪ اسید استیک تا زمان زایل شدن رنگ اضافی و بی‌رنگ شدن ژل رنگ‌زدایی شد (در صورت عدم ترانسفر، باندهای قرمزرنگ روی ژل ظاهر می‌شود). با توجه به آنتی‌بادی‌های مورد استفاده در این تحقیق و توصیهٔ کارخانهٔ سازندهٔ غشای PVDF با استفاده از محلول تریس، بافر سالین حاوی آلبومین سرم گاوی ۵٪ یا پودر شیر خشک بدون چربی (Merck) به مدت ۱ ساعت در دمای آزمایشگاه بلوک شدند. سپس غشا در مجاورت غلظت مناسب آنتی‌بادی اولیه برحسب توصیهٔ کارخانهٔ سازنده به مدت ۱ ساعت در دمای آزمایشگاه قرار داده شدند. در مرحلهٔ بعدی غشاها به‌منظور حذف آنتی‌بادی‌های اضافی از طریق محلول TBST خالی ۳ بار هر کدام به مدت ۱۰ دقیقه شست‌وشو و سرانجام آنتی‌بادی‌های ثانویهٔ کونژوگه با HRP با غلظت مناسب روی غشا ریخته شد و به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق انکوبه شدند. سپس برای ظهور باندها به غشای محلول ECL اضافه می‌شد و باندها روی فیلم رادیوگراف چاپ می‌شد. در نهایت به‌وسیلهٔ نرم‌افزار Image gel تصاویر بررسی شد. سپس مساحت زیر سطح منحنی برای هر عامل و کنترل بتا اکتین محاسبه شده و شدت نسبی با تقسیم مساحت زیر سطح منحنی هر عامل به مساحت زیر سطح منحنی بتا اکتین به‌دست آمد. نتایج با گروه کنترل برای هر کدام از سلول‌ها مقایسه شد.

تحلیل آماری: برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک، به‌منظور تجزیه‌وتحلیل استنباطی از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه و از آزمون تعقیبی شفه و آزمون t وابستهٔ زوجی برای بررسی میزان شاخص مقاومت به انسولین در قبل و بعد تمرین استفاده شد. سطح معناداری P ≤ ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. تمام آزمون‌ها با استفاده از نرم‌افزار spss نسخهٔ ۲۶ انجام گرفت.

نتایج

جدول ۳. میانگین و انحراف معیار وزن، قد و گلوکز ناشتا در موش‌های صحرایی

متغیرها	تمرین هوازی	تمرین مقاومتی	سالم	شم
وزن (گرم)	۲۲۵/۳۰ ± ۳۴/۰۰	۲۲۸/۶۰ ± ۲۶/۱۴	۲۹۱/۶۰ ± ۲۷/۴۲	۲۲۲/۵۰ ± ۳۲/۶۰
قد (سانتی‌متر)	۱۹/۰۰ ± ۰/۸۵	۱۹/۸۰ ± ۲/۲۸	۲۳/۱۰ ± ۰/۲۳	۱۸/۴۰ ± ۱/۱۷
گلوکز ناشتا (میلی‌مول بر دسی‌لیتر)	۱۶۸/۰۰ ± ۶۱/۶۷	۲۱۳ ± ۱۵۳/۱۴	۷۷/۰۰ ± ۹/۵۳	۲۶۷/۵ ± ۳۶/۲۲

جدول۴. میانگین و انحراف معیار یک تکرار بیشینه و حداکثر اکسیژن مصرفی پیش و پس از تمرین

متغیرها	پیش از آزمون	پس از آزمون
یک تکرار بیشینه (گرم)	۵۱/۳۰ ± ۲/۲۶	۷۱/۰۰ ± ۹/۶۳
حداکثر اکسیژن مصرفی (متر در دقیقه)	۲۰/۱۷ ± ۵/۸۴	۲۷/۶۷ ± ۵/۱۶۴

در بخش استنباطی و آزمون فرضیه‌های تحقیق ابتدا برای تحلیل داده‌ها و طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلک و برای تجزیه‌وتحلیل داده‌ها از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی شفه و آزمون تی وابسته استفاده شد.

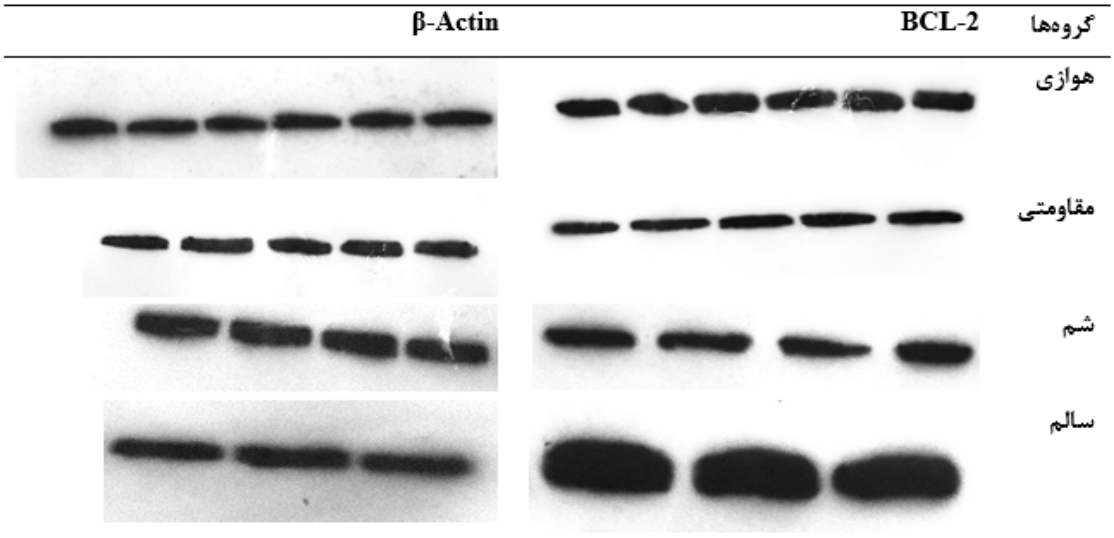
آزمون فرضیهٔ میزان شاخص مقاومت به انسولین در جدول ۵ درج شده است.

جدول ۵. میانگین و انحراف معیار HOMA-IR در ابتدا و انتهای چهار هفته تمرین هوازی و مقاومتی در موش‌های صحرایی و مقدار تی وابسته

گروه‌ها	پیش از آزمون	پس از آزمون	T	P
هوازی	۲/۷۱ ± ۰/۸۶	۰/۹۹ ± ۰/۴۶	*۴/۷۶	۰/۰۰۵
مقاومتی	۲/۳۸ ± ۰/۷۰	۰/۸۳ ± ۰/۳۲	*۸/۰۹	۰/۰۰۴
شم	۲/۳۳ ± ۰/۳۷	۱/۸۷ ± ۰/۲۱	۱/۶۳	۰/۲۰۱
سالم	۱۰۷/۶۶ ± ۸/۵۰	۷۷ ± ۹/۵	۳/۹۸	۰/۰۵۷

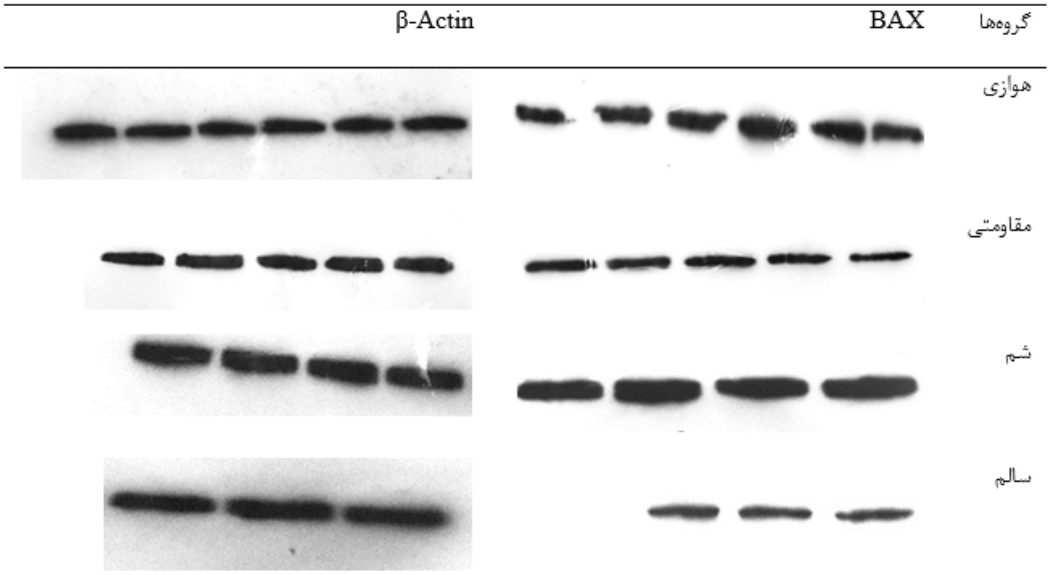
با توجه به جدول ۵ میزان شاخص مقاومت به انسولین کاهش معناداری داشته است که نشان‌دهندهٔ تأثیر مثبت تمرین هوازی و مقاومتی است. در گروه شم، میزان شاخص مقاومت به انسولین نسبت به گروه سالم کمتر و معنادار بود (P=۰/۰۳۱)، اما در مقایسه با گروه هوازی (P=۰/۱۷۵) و مقاومتی (P=۰/۴۳) این اختلاف معنادار نبود. در مقایسهٔ بین گروه هوازی و مقاومتی، شاخص مقاومت به انسولین در گروه هوازی نسبت به گروه مقاومتی کمتر بود، اما این اختلاف نیز معنادار نبود (P=۰/۹۳۴).

نتایج مقایسهٔ مقدار پروتئین BCL-۲ و بتا آکتین در گروه‌های مختلف در شکل ۲ نشان داده شده است.



شکل ۲. مقایسهٔ مقدار پروتئین BCL-2 و بتا آکتین در گروه‌های مختلف

نتایج مقایسهٔ مقدار پروتئین BAX و بتا آکتین گروه سالم و شم در شکل ۳ نشان داده شده است.



شکل ۳. مقایسهٔ مقدار پروتئین BAX و بتا آکتین در گروه‌های مختلف

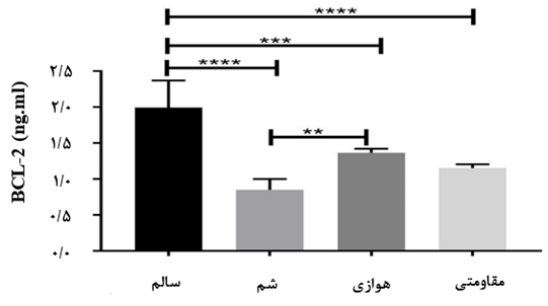
آزمون فرضیهٔ مقدار پروتئین BCL-2 که به روش وسترن بلات اندازه‌گیری شده، در قالب شکل‌های ۴ و ۲ درج شده است.

همان‌طورکه در شکل ۴ مشاهده می‌شود، در گروه شم، مقدار پروتئین BCL-2 در اثر دیابت نسبت به گروه سالم (P=۰/۰۰۱) و هوازی (P=۰/۰۰۳) کاهش معناداری داشت، ولی در مقایسه با گروه مقاومتی این کاهش (P=۰/۰۹) معنادار نبود. در مقایسهٔ بین گروه هوازی و مقاومتی، مقدار پروتئین BCL-2 در گروه هوازی نسبت به گروه مقاومتی افزایش بیشتری داشت، اما این اختلاف معنادار نبود (P=۰/۴۲).

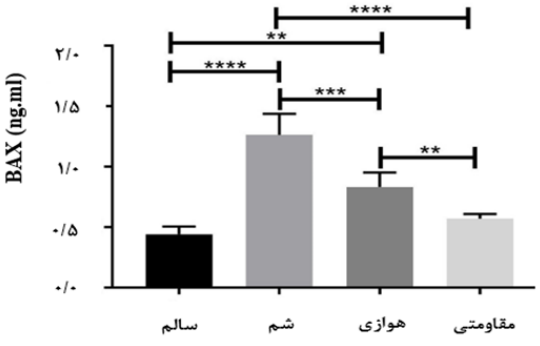
آزمون فرضیهٔ مقدار پروتئین BAX که به روش وسترن بلات اندازه‌گیری شده، در قالب شکل‌های ۵ و ۳ درج شده است.

همان‌طورکه در شکل ۵ مشاهده می‌شود، در گروه شم، مقدار پروتئین BAX در اثر دیابت نسبت به گروه سالم، هوازی و مقاومتی افزایش معناداری داشته است (P=۰/۰۰۱). در مقایسهٔ بین گروه هوازی و مقاومتی، مقدار پروتئین BAX در گروه مقاومتی نسبت به گروه هوازی کاهش بیشتری داشته و این اختلاف معنادار است (P=۰/۰۱۴).

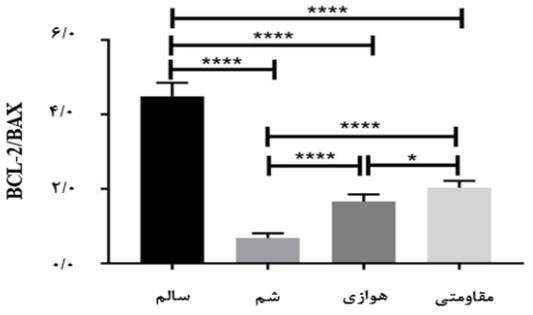
آزمون فرضیهٔ نسبت BCL-2 به BAX در قالب شکل ۶ درج شده است. همان‌طورکه مشاهده می‌شود، در گروه شم، نسبت BCL-2 به BAX در اثر دیابت نسبت به گروه سالم، هوازی و مقاومتی کاهش معناداری داشته است (P=۰/۰۰۱). در مقایسهٔ بین گروه هوازی و مقاومتی، نسبت BCL-2 به BAX در گروه مقاومتی نسبت به گروه هوازی افزایش بیشتری داشته و این اختلاف معنادار است (P=۰/۰۵).



شکل ۴. مقایسهٔ مقدار BCL-۲ در گروه‌های مختلف



شکل ۵. مقایسهٔ مقدار BAX در گروه‌های مختلف



شکل ۶. مقایسهٔ نسبت BCL-2 به BAX در گروه‌های مختلف

بحث و نتیجه‌گیری

چهار هفته تمرین هوازی و مقاومتی میزان غلظت گلوکز ناشتای پلاسما و شاخص HOMA-IR را در پیش و پس از تمرین ورزشی به‌طور معناداری کاهش داد. تمرین ورزشی می‌تواند سبب افزایش Glut4 در سارکولمای عضله شود (۳۱). از طرفی اسیدهای چرب تولیدشده از بافت چربی با تجمع در سلول‌های عضلانی، انتقال Glut4 به سطح این سلول‌ها را مختل می‌کند. فعالیت بدنی سبب اکسایش اسیدهای چرب می‌شود و از تجمع آن‌ها در سلول عضلانی جلوگیری کرده و انتقال Glut4 را به سطح سلول تسهیل می‌کند (۳۲). نتایج این پژوهش با نتایج مسی و همکاران (۳۳) و اصفهانی و همکاران (۳۴) همسوست، ولی با نتایج سگال و همکاران (۳۵) و کوزا و همکاران (۳۶) مغایرت دارد. از جمله دلایل تفاوت با این پژوهش‌ها تفاوت در نوع آزمودنی‌ها و تفاوت در شدت تمرینات است. برای مثال، نمونه‌ها در پژوهش کوزا شامل زنان و مردان کهنسال بودند.

چهار هفته تمرین هوازی و مقاومتی سبب افزایش معنادار BCL-2 شد که این افزایش در گروه هوازی بیشتر از گروه مقاومتی بود، اما بین دو گروه هوازی و مقاومتی معنادار نبود. نتایج پژوهش حاضر با نتایج پژوهش هم و همکاران (۲۰۱۵) همسو بود، به‌طوری‌که تمرین هوازی سبب افزایش معنادار BCL-2 و کاهش معنادار BAX شد (۳۷). همچنین با نتایج پژوهش قجری و همکاران (۲۰۱۹) همسو بود، به‌طوری‌که در پژوهش آن‌ها هشت هفته تمرین استقامتی سبب افزایش معنادار BCL-2 و کاهش BAX در عضلهٔ قلبی شد (۳۸). همچنین صراف و همکاران نشان دادند که تمرین مقاومتی با شدت ۸۰ درصد یک تکرار بیشینه سبب افزایش BAX و کاهش BCL-2 به‌صورت غیرمعنادار شد. لی و همکاران (۲۰۰۷) نیز نشان دادند که نه هفته فعالیت ورزشی سبب افزایش معنادار نسبت BAX به BCL-2 در عضلات اسکلتی موش‌های صحرایی شد که می‌توان گفت با نتایج این دو پژوهش ناهمسوست (۳۹). بنابراین می‌توان گفت که دو پروتئین BAX و BCL-2 نقش مهمی در تعدیل فرایندهای مرگ سلولی، ایفا می‌کنند. بنابراین، هر عاملی که سبب تغییر نسبت BAX به BCL-2 یا برعکس شود، محیط را به سمت آپوپتوز یا ضدآپوپتوز سوق می‌دهد (۱۵، ۴۰). در حالت طبیعی، بین عوامل مهاری و محرک‌های آپوپتوزی تعادل برقرار است، اما در موقعیت‌های مختلف از جمله فعالیت بدنی این تعادل به هم می‌خورد. فعالیت ورزشی منظم می‌تواند سبب افزایش BCL-2 در عضله شود (۴۱-۴۵). فعالیت ورزشی می‌تواند سبب کاهش آزاد شدن سیتوکروم C شود و انتقال پیام‌های آپوپتوز پایین‌دست را مسدود کند. همچنین می‌تواند سبب افزایش لنفوکاین B شود و روی پروآپوپتوتیک‌ها اثر بگذارد و نقش ضدآپوپتوزی ایفا کند. از آنجا که دیابت می‌تواند سبب افزایش فشار اکسایشی شود، ورزش طولانی‌مدت می‌تواند با کاهش NADPH فعالیت بنیان‌های آزاد را کاهش دهد. فعال شدن پروتئین BAX موجب افزایش قابلیت نفوذ غشای میتوکندریایی می‌شود. به‌نظر می‌رسد در این پژوهش عملکرد میتوکندری با افزایش BCL-2 مهم‌ترین عامل مهارکنندهٔ آپوپتوز بهبودیافته است. عمده‌ترین نقش میتوکندری در آپوپتوز، مهار رهاسازی سیتوکروم C به درون سیتوزول است که در نهایت سبب افزایش پتانسیل غشای میتوکندری شده است. این موضوع برای تولید انرژی و حفظ هومئوستاز ضروری است (۴۶). علاوه‌بر این فعالیت بدنی با کاهش ROS در میتوکندری‌ها در کاهش آپوپتوز بافت قلبی نقش دارد (۴۷).

در تمرین هوازی زمانی‌که ATP مصرف می‌شود، به AMP تبدیل می‌شود و در اینجا AMPK را خواهیم داشت که AMPK می‌تواند روی PGC1-α اثر بگذارد و سبب مهار آپوپتوزیس شود. همچنین در تمرین مقاومتی با ترشح IGF-1، PI3K فعال شده و سپس موجب فعال شدن AKt می‌شود و AKt می‌تواند اثر مهاری بر آپوپتوز داشته باشد و از این طریق آپوپتوز را مهار کند (۴۸). حال دلیل اثرگذاری بیشتر تمرین مقاومتی می‌تواند شدت بیشتر تمرین باشد، زیرا زمانی‌که شدت تمرین افزایش پیدا می‌کند، موجب افزایش SIRT1 می‌شود و SIRT1 می‌تواند اثر مستقیم بر آپوپتوز داشته باشد. از طرفی، بر mTOR می‌تواند اثر بگذارد و از این طریق هم

آپوپتوز کاهش می‌یابد (۴۹).

از محدودیت‌های پژوهش حاضر عدم اندازه‌گیری عوامل مؤثر بر تغییر مقدار پروتئین‌های BAX ،۲-BCl و شاخص HOMA-IR به‌دلیل هزینهٔ مالی بالاست. شاید اندازه‌گیری این عوامل درک بهتری از این مسیر دهد. همچنین طول دورهٔ تمرینی از دیگر محدودیت‌های پژوهش حاضر است. دوره‌های طولانی‌تر تمرین برای بررسی سازگاری ناشی از فعالیت ورزشی بر مسیرهای آپوپتوز قلبی دقیق‌تر است.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که چهار هفته تمرین هوازی و مقاومتی بر مقدار HOMA-IR نسبت به قبل تمرین اثر داشته و سبب کاهش دیابت شده است، اما بین دو تمرین اختلاف معناداری وجود ندارد و نمی‌توان گفت که کدام تمرین بهتر است، اما تمرین هوازی و مقاومتی بر کاهش عوامل آپوپتوزی اثرگذار بوده و تمرین مقاومتی نسبت به تمرین هوازی در کنترل و کاهش آپوپتوز در موش‌های صحرایی دیابتی اثر بیشتری داشته است.

به‌دلیل وجود فشار اکسایشی و اثرگذاری آن بر آپوپتوز، پیشنهاد می‌شود که این پژوهش همراه با یک مکمل ضداکسایشی انجام گیرد و بررسی شود. همچنین پیشنهاد می‌شود برای بررسی دقیق‌تر آپوپتوز از سایر عوامل درگیر در آپوپتوز استفاده شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامهٔ کارشناسی ارشد فاطمه نوروزاد است. بدین‌وسیله از همکاری صمیمانهٔ آقای دکتر مجید کاشف و آقای دکتر وحید سیاوشی در انجام این کار پژوهشی، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Watkins PJ, Amiel SA, Howell SL, Turner E. Diabetes and its management: John Wiley & Sons; 2008.
2. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. Diabetic medicine. 1997;14(S5):S7-S85.
3. Uusitupa MI, Mustonen JN, Juhani Airaksinen K. Diabetic heart muscle disease. Annals of medicine. 1990;22(6):377-86.
4. Kirshenbaum L, Thomas T, Randhawa A, Singal P. Time-course of cardiac myocyte injury due to oxidative stress. Molecular and cellular biochemistry. 1992;111(1-2):25-31.
5. Oghbaei H, Asl NA, Sheikhzadeh F, Alipour MR. The effect of regular moderate exercise on miRNA-192 expression changes in kidney of streptozotocin-induced diabetic male rats. Advanced pharmaceutical bulletin. 2015;5(1):127.
6. Mejías-Peña Y, Estébanez B, Rodriguez-Miguelez P, Fernandez-Gonzalo R, Almar M, de Paz JA, et al. Impact of resistance training on the autophagy-inflammation-apoptosis crosstalk in elderly subjects. Aging (Albany NY). 2017;9(2):408.
7. McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. Diabetes. 2002;51(1):7-18.
8. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. Diabetes. 1997;46(1):3-10.
9. Poitout V, Robertson RP. Minireview: secondary β-cell failure in type 2 diabetes—a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. Endocrinology. 2002;143(2):339-42.
10. Harmon JS, Gleason CE, Tanaka Y, Poitout V, Robertson RP. Antecedent hyperglycemia, not hyperlipidemia, is associated with increased islet triacylglycerol content and decreased insulin gene mRNA level in Zucker diabetic fatty rats. Diabetes. 2001;50(11):2481-6.
11. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress− activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β-cell dysfunction? Diabetes. 2003;52(1):1-8.
12. Schoenfeld BJ. The mechanisms of muscle hypertrophy and their application to resistance training. The Journal of Strength & Conditioning Research. 2010;24(10):2857-72.
13. Chu Q, Lee DT, Tsao SW, Wang X, Wong YC. S-allylcysteine, a water-soluble garlic derivative, suppresses the growth of a human androgen-independent prostate cancer xenograft, CWR22R, under in vivo conditions. BJU international. 2007;99(4):925-32.
14. Zou H, Li Y, Liu X, Wang X. An APAF-1• cytochrome c multimeric complex is a functional apoptosome that activates procaspase-9. Journal of Biological Chemistry. 1999;274(17):11549-56.
15. Marzetti E, Calvani R, Bernabei R, Leeuwenburgh C. Apoptosis in skeletal myocytes: a potential target for interventions against sarcopenia and physical frailty–a mini-review. Gerontology. 2012;58(2):99-106.
16. Youle RJ, Strasser A. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. Nature reviews Molecular cell biology. 2008;9(1):47-59.
17. Hafstad AD, Boardman N, Aasum E. How exercise may amend metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. Antioxidants & redox signaling. 2015;22(17):1587-605.
18. Jonker JT, de Mol P, de Vries ST, Widya RL,

The effect of endurance and resistance exercises and consumption of hydro-alcoholic extract of nettle on the changes in weight and plasma levels of nesfatin-1 in type 1 diabetic rats. Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences. 2018;22(4):362-9.
30. Tanoorsaz S, Behpoor N, Tadibi V. Changes in Cardiac Levels of Caspase-8, Bcl-2 and NT-proB-NP Following 4 Weeks of Aerobic Exercise in Diabetic Rats. International Journal of Basic Science in Medicine. 2017;2(4):172-7.
31. Ku Y, Han K, Ahn H, Kwon H, Koo B, Kim H, et al. Resistance exercise did not alter intramuscular adipose tissue but reduced retinol-binding protein-4 concentration in individuals with type 2 diabetes mellitus. Journal of international medical research. 2010;38(3):782-91.
32. Ramezani, Gaini, Choobineh, Kurdi, Hedayati. Changes in RBP-4 and insulin resistance after 8 weeks of aerobic exercise in male type 2 diabetic rats. Metabolism and exercise. 2017; 5 (2): 89-
33. Massi-Benedetti M, Herz M, Pfeiffer C. The effects of acute exercise on metabolic control in type II diabetic patients treated with glimepiride or glibenclamide. Hormone and metabolic research. 1996;28(09):451-5.
34. Esfahani M. Effect of physical training on blood glycemia, plasma insulin and cardiovascular risk factors in NIDDMs. Olympic games. 2007;14(4):17-24.
35. Segal KR, Edano A, Abalos A, Albu J, Blando L, Tomas MB, et al. Effect of exercise training on insulin sensitivity and glucose metabolism in lean, obese, and diabetic men. Journal of Applied Physiology. 1991;71(6):2402-11.
36. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, Ludvik B, Metz-Schimmerl S, Pacini G, et al. The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus. Archives of physical medicine and rehabilitation. 2005;86(8):1527-33.
37. Ham O, Lee S-Y, Lee CY, Park J-H, Lee J, Seo H-H, et al. let-7b suppresses apoptosis and autophagy of human mesenchymal stem cells transplanted into ischemia/reperfusion injured heart 7by targeting caspase-3. Stem cell research & therapy. 2015;6(1):1-11.
38. Ghajari H, Hosseini SA, Farsi S. The effect of endurance training along with cadmium consumption on Bcl-2 and bax gene expressions in heart tissue of rats. Annals of Military and Health Sciences Research. 2019;17(1).
39. Liu J, Grundy SM, Wang W, Smith Jr SC, Vega GL, Wu Z, et al. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. American heart journal. 2007;153(4):552-8.
Hammer S, van Schinkel LD, et al. Exercise and type 2 diabetes mellitus: changes in tissue-specific fat distribution and cardiac function. Radiology. 2013;269(2):434-42.
19. Kanter M, Aksu F, Takir M, Kostek O, Kanter B, Oymagil A. Effects of low intensity exercise against apoptosis and oxidative stress in Streptozotocin-induced diabetic rat heart. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 2017;125(09):583-91.
20. Santana ET, Serra AJ, Silva Junior JA, Bocalini DS, Barauna VG, Krieger JE, et al. Aerobic exercise training induces an anti-apoptotic milieu in myocardial tissue. Motriz: Revista de Educação Física. 2014;20(2):233-8.
21. Ignarro LJ, Balestrieri ML, Napoli C. Nutrition, physical activity, and cardiovascular disease: an update. Cardiovascular research. 2007;73(2):326-40.
22. Siddiqui, Aqeel, Abdi, Ahmad, Azarbayjani, Ali M., et al. The effect of aerobic exercise on some indicators of cardiac tissue apoptosis in male rats. Feyz Scientific Research Journal ::: Kashan University of Medical Sciences. 2019; 23 (5): 495-
23. Tanur maker, Saeed, Behpour, Nasser, Tadibi, Vahid. The effect of medium-term aerobic exercise on markers of apoptosis in the heart muscle cells of streptozotocin-induced diabetic rats. Journal of Fasa University of Medical Sciences. 2018; 7 (4): 488-97
24. Bjarnason-Wehrens B, Mayer-Berger W, Meister E, Baum K, Hambrecht R, Gielen S. Recommendations for resistance exercise in cardiac rehabilitation. Recommendations of the German Federation for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. 2004;11(4):352-61.
25. Berent R, von Duvillard SP, Crouse SF, Sinzinger H, Green JS, Schmid P. Resistance training dose response in combined endurance-resistance training in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2011;92(10):1527-33.
26. Yousef D, Farhad GS, Ghiassie R, Saeid S. Effect of resistance exercise on cardiac apoptosis following of ischemic/reperfusion. Journal of Animal and Veterinary Advances. 2011;10(19):2561-6.
27. Picoli CdC, Romero PVdS, Gilio GR, Guariglia DA, Tófolo LP, de Moraes SM, et al. Peak velocity as an alternative method for training prescription in mice. Frontiers in Physiology. 2018;9:42.
28. Baqersad Renani L, Melanouri Shamsi M, Mahdavi M, Qarakhanlu R, Mohammad Hassan Z, Zuhair. Effect of one-time resistance training on IL-15 mRNA expression in fast and slow skeletal direction of healthy and safe trained rats. Journal of Applied Sports Physiology. 2013; 9 (18): 15-26.
29. Davoodi SH, Vahidian-Rezazadeh M, Fanaei H.

40. Kazior Z, Willis SJ, Moberg M, Apró W, Calbet JA, Holmberg H-C, et al. Endurance exercise enhances the effect of strength training on muscle fiber size and protein expression of Akt and mTOR. PLoS One. 2016;11(2):e0149082.
41. Lee S-D, Kuo W-W, Wu C-H, Lin Y-M, Lin JA, Lu M-C, et al. Effects of short-and long-term hypobaric hypoxia on Bcl2 family in rat heart. International journal of cardiology. 2006;108(3):376-84.
42. Mooren F, Völker K. Molecular and cellular exercise physiology: Human Kinetics Publishers; 2005.
43. Peterson JM, Bryner RW, Sindler A, Frisbee JC, Alway SE. Mitochondrial apoptotic signaling is elevated in cardiac but not skeletal muscle in the obese Zucker rat and is reduced with aerobic exercise. Journal of applied physiology. 2008;105(6):1934-43.
44. Favaloro B, Allocati N, Graziano V, Di Ilio C, De Laurenzi V. Role of apoptosis in disease. Aging (Albany NY). 2012;4(5):330.
45. Koçtürk S, Kayatekin B, Resmi H, Açıkgöz O, Kaynak C, Özer E. The apoptotic response to strenuous exercise of the gastrocnemius and solues muscle fibers in rats. European journal of applied physiology. 2008;102(5):515-24.
46. Oh Y-S, Kwon H-Y, Jeong S-J, Park K-Y, Kim S-Y, Lee H-J, et al. Sojucktang induces apoptosis via loss of mitochondrial membrane potential and caspase-3 activation in KLE human endometrial cancer cells. Chinese Science Bulletin. 2009;54(23):4387-92.
47. Razavi Majd Z, Matin Homaee H, Azarbayjani M, Farzanegi P. Effects of concurrent regular aerobic training and garlic extract on cardiac tissue apoptosis markers in aged rats with chronic kidney disease. Journal of Medicinal Plants. 2017;2(62):46-54.
48. Petriz BA, Gomes CP, Almeida JA, de Oliveira Jr GP, Ribeiro FM, Pereira RW, et al. The effects of acute and chronic exercise on skeletal muscle proteome. Journal of cellular physiology. 2017;232(2):257-69.
49. Khakdan S, Delfan M, Heydarpour Meymeh M, Kazerouni F, Ghaedi H, Shanaki M, et al. High-intensity interval training (HIIT) effectively enhances heart function via miR-195 dependent cardiomyopathy reduction in high-fat high-fructose diet-induced diabetic rats. Archives of physiology and biochemistry. 2020;126(3):250-7.