مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی بیست و سوم، شماره‌ی ۵، صفحه‌های ۳۲۸ ـ ۳۱۹ (آذر ـ دی ۱۴۰۰)

مقاله‌ی پژوهشی

اثر تمرین ورزشی هوازی بر شاخص‌های آپوپتوزی و آنتی‌اکسیدانی بطن چپ موش‌های صحرایی مدل دیابت نوع دو ناشی از رژیم غذایی پرچرب و استرپتوزوتوسین

دکتر ابراهیم زرین کلام[۱]، حمیدرضا چوبداری[۱]، مریم السادات امامی[۱]، مهین رسولی[۱]، دکتر کمال رنجبر[۲]

۱) گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد همدان، دانشگاه آزاد اسلامی، همدان، ایران، ۲) گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بندرعباس، دانشگاه آزاد اسلامی، بندرعباس، ایران، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول**: بندرعباس، چهار راه نخل ناخدا، بلوار دانشگاه، پردیس دانشگاه آزاد اسلامی واحد بندرعباس، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، کد پستی۹۳۴۵۷-۷۹۱۵۸، فکس: ۳۳۶۷۰۲۴۸، دکتر کمال رنجبر؛ e-mail: Kamal_ranjbar@iauba.ac.ir

چکیده

مقدمه: ورزش به عنوان یک رویکرد درمانی غیر دارویی بالقوه برای بهبود آسیب‌های قلبی-عروقی پیشنهاد شده؛ لیکن اثربخشی آن در جلوگیری از پیشرفت یا ترمیم آسیب‌های ناشی از کاردیومیوپاتی دیابتی همچنان بحث برانگیز است. بنابراین، هدف این مطالعه بررسی اثر تمرین هوازی بر شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی و آپوپتوتیک میوکارد بطن چپ موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع دو می‌باشد. مواد و روش‌ها: بیست و چهار سر موش صحرایی نر ویستار ۷-۸ هفته‌ای به طور تصادفی در دو گروه رژیم غذایی معمولی (n=۸، ND) و رژیم غذایی پرچرب (n=۱۶، HFD) تقسیم شدند. در گروه رژیم غذایی پرچرب حیوانات به مدت ۴ هفته غذای حاوی ۵۵ درصد چربی دریافت کردند. برای ایجاد دیابت، ۳۰ میلی‌گرم استرپتوزوتوسین (STZ) به ازا هر کیلوگرم وزن بدن، به موش‌های چاق شده به صورت داخل صفاقی تزریق شد. موش‌های دیابتی شده به دو گروه دیابتی شاهد (n=۸، CD) و گروه دیابتی- تمرینی (n=۸، TD) تقسیم شدند. گروه تمرین به مدت ۴ هفته تمرین هوازی انجام دادند. گروه رژیم غذایی معمولی و گروه دیابتی شاهد در طول تحقیق هیچ‌گونه فعالیت ورزشی نداشتند. یافته‌ها: دیابت موجب کاهش کاتالاز بطن چپ (P=۰/۰۰۱) و افزایش فعالیت کاسپاز-۹ (P=۰/۰۰۱) و P53 (P=۰/۰۰۱) نسبت به گروه رژیم غذایی معمولی گردید. تمرین ورزشی موجب افزایش ۳۷ درصدی سرعت حداکثر اکسیژن مصرفی در موش‌های دیابتی شد (P=۰/۰۰۳). گروه دیابتی تمرین کرده دارای شاخص مقاومت به انسولین و گلوکز پلاسمای کمتری نسبت به گروه دیابتی شاهد بودند. هم‌چنین، تمرین هوازی موجب افزایش کاتالاز (P=۰/۰۱) و کاهش کاسپاز-۹ (P=۰/۰۰۱) و P53 (P=۰/۰۰۵) در موش‌های دیابتی شد. نتیجه‌گیری: تمرین هوازی فزاینده می‌تواند با افزایش فعالیت کاتالاز و کاهش شاخص‌های آپوپتوتیک کاهش مقاومت به انسولین در دیابت را به همراه داشته باشد و به عنوان یک روش غیر دارویی موثر در درمان کاردیومیوپاتی دیابتی مورد استفاده قرار گیرد.

واژگان کلیدی: تمرین ورزشی، آپوپتوز، استرس اکسیداتیو، کاردیومیوپاتی، دیابت نوع دو

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۱۲/۱ـ دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۱/۲/۲۴ ـ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۳/۸

مقدمه

دیابت شایع‌ترین بیماری متابولیکی است که با اختلال در فعالیت انسولین و در نتیجه؛ افزایش گلوگز خون همراه است. دیابت دربرگیرنده مجموعه‌ای از اختلالات متابولیک است و پیشگیری و درمان آن، با توجه به رو به افزایش آن در جهان، به چالشی عمده تبدیل شده است.[۱]

کاردیومایوپاتی دیابتی[i] یکی از شایع‌ترین عوارض دیابت است که به صورت ناهنجاری‌های خاص در عملکرد و ساختار عضله قلبی در بیماران دیابتی فاقد فشار خون بالا یا بیماری عروق کرونر؛ ظاهر می‌شود و سبب فراوانی ۲ تا ٤ برابر ی بیماری‌های قلبی ـ عروقی در بیماران دیابتی نسبت به افراد غیردیابتی شده است.[۲،۳] بیش از ۲۵ درصد بیماران مبتلا به نارسایی مزمن قلبی؛ بیماری دیابت نوع۲ دارند و شیوع این دو عارضه به طور همزمان روز به روز در حال افزایش است. گزارش شده است که ۸۰ درصد مرگ و میر در میان بیماران دیابتی به دلیل بیماری‌های قلبی-عروقی است.[٤،٥]

آپوپتوز[ii] یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلول، سریع‌ترین و رایج‌ترین رویداد پاتوفیزیولوژیکی است که در مرگ کاردیومیوسیت‌ها [iii] ناشی از هیپرگلیسمی دخالت دارد.[٦] اساساً، مرگ سلولی به عنوان مسیر پایانی کاردیومیوسیت‌ها در راستای کاردیومیوپاتی دیابتی در نظر گرفته می‌شود. اخیراً نشان داده شده است که هیپرگلیسمی موجب اختلال در تکثیر کاردیومیوسیت و موجب مرگ سلول‌های بنیادی می‌شود که نقش مهمی در ترمیم کاردیومیوسیت دارد.[۷،۸]

مقاومت انسولینی، هیپرلیپیدمی[iv] و هیپرانسولینمی[v] ایجاد شده ناشی از دیابت موجب افزایش غلظت اسیدهای چرب آزاد در خون، دریافت و استفاده بیش از حد از اسید چرب توسط سلول‌های قلبی می‌شود. در این شرایط آثار مخرب غلظت زیاد و افزایش بیش از حد اسید چرب؛ نظیر افزایش رادیکال‌های آزاد، موجب آسیب DNA، اختلال عملکرد میتوکندری‌ها، افزایش سایتوکین‌های التهابی، افزایش فعالیت کاسپازها[vi] و فعال شدن مسیرهای آپوپتوز در سلول‌های قلبی می‌شود.

هیپرگلیسمی هر دو مسیر داخلی و خارجی مشارکت‌کننده در مرگ سلولی را فعال می‌کند. از طرفی، پروتئین P53 ، که به عنوان پروتئین سرکوب‌گر تومور شناخته شده است، نقش مهمی در ایجاد کاردیومیوپاتی دیابت ایفا می‌کند. P53 از طریق هیپرلیپیدمی و افزایش تولید رادیکال‌های آزاد ناشی از میتوکندری نقش مهمی در فعال کردن آپوپتوز و اختلال در عملکرد کاردیومیوسیت دارد.[۹]

مشخص شده است که تمرین ورزشی یکی از راهکارهای موثر برای کاهش توسعه آسیب قلبی و کاهش بروز عوارض مرگ و میر قلبی- عروقی است و اختلالات متابولیکی قلب در افراد دیابتی را نیز اصلاح می‌کند.[۱۰] یکی از مهم‌ترین آثاری که تمرین‌های ورزشی در طولانی مدت ایجاد می‌کنند، ارتقا شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی است که نقش مهمی را در کاهش رادیکال‌های آزاد دارند.[۱۱] به طور کلی پذیرفته شده است که تمرین ورزشی از طرق مهار آپوپتوز ناشی از فشار اکسایشی نقش مهمی را در درمان کاردیومیوپاتی ایفا می‌کند. بر اساس دانش ما تنها یک مطالعه به بررسی تغییرات p53 در کاردیومیوپاتی دیابتی در پاسخ به تمرین‌های ورزشی پرداخته است که انجام مطالعات بیشتر در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد. در همین راستا، حسین و همکاران در سال ۲۰۲۰ نشان دادند که چهار هفته تمرین شنا موجب کاهش معنادار کاسپاز-۳، کاتالاز و p53 بافت قلب موش‌های مبتلا به دیابت نوع دو می‌شود.[۱۲] با این که فعالیت دویدن نسبت به ورزش شنا برای بسیاری از بیماران آسان‌تر است، اما هنوز اثر تمرین دویدن بر کاردیومیوپاتی به طور کامل مشخص نیست. بنابراین، هدف از انجام این پژوهش، بررسی اثر تمرین هوازی دویدن بر میزان فعالیت کاتالاز، کاسپاز-۹ و P53 بطن چپ و همچنین میزان مقاومت به انسولینی در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع دو می‌باشد.

مواد و روش‌ها

بیست وچهار سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار، با سن ۷-۸ هفته و دامنه وزنی ۱۷۰ تا ۱۹۰ گرم از انستیتو پاستور ایران خریداری گردید. موش‌ها در شرایط استاندارد (چرخه ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، دمای

---

i- Diabetic Cardiomyopathy
ii- Apoptosis
iii- Cardiomyocytes
iv- Hyperlipidemia
v -Hyperinsulinemia
vi - Caspases

اتـاقC ۱±۲۲ ° و طوبـت ۵±۵۰ ٪) در آزمایشـگاه حیوانـات دانشگاه تربیت دبیـر شـهید رجـایی تهـران نگـه‌داری شـدند. آزمودنی‌هـا در قفس‌هـایی مجـزا بـه ابعـاد ۲۵ در ۲۷ در ۴۲ سانتی‌متر؛ به نحوی نگه‌داری شدند که بتواننـد بـه آب و غـذا دسترسی آزادانه داشته باشند. تمامی مراحل پژوهش شـامل اجـرای برنامـه تمرینـی، برنامـه تغذیـه، کشـتار مـوش‌هـای صحرایی و مراحل تشریح و بافت‌برداری بر اسـاس ضـوابط کمیته اخلاقی حیوانـات دانشـگاه تربیـت دبیـر شـهید رجـایی تهـــران اجـــرا گردیـــد (کـــد کمیتـــه اخـــلاق: IR.SRTTU.SSF,2020.129).

یک هفته پس از سـازگاری بـا محـیط جدیـد، مـوش‌هـای صحرایی به طور تصادفی در دو گروه شاهد سالم بـا رژیـم غـذایی معمـولی (n=۸، ND[i]) و گـروه رژیـم غـذایی پرچـرب (n=۱۶، HFD[ii]) قـرار گرفتنـد. در گـروه شـاهد سـالم غـذای معمولی ویژه جوندگان تهیه شده توسط شرکت خـوراک دام پارس به صورت آزادنه در اختیار آن‌ها قـرار داده شـد. هـر ۱۰۰ گرم خـوراک دام پـارس حـاوی ۵۷ گـرم کربوهیـدرات، ۱۷/۵ گرم پروتئین، ۲ گرم چربی، ۶/۶ گـرم فیبـر و ۴/۹ گـرم ویتـامین و امـلاح دارد و حـاوی ۳۱۶ کیلوکـالری انـرژی مـی‌باشـد. امـا در گـروه رژیـم غـذایی پرچـرب، مـوش‌هـای صحرایی‌ها به مدت چهار هفته به رژیم غـذایی پـر چـرب کـه شامل ۵۵ درصد انرژی کل از چربی (چربـی مشـتق شـده از روغن حیوانی)، ۱۰ درصد پروتئین و ۳۵ درصد کربوهیدرات بود، به صـورت آزادانـه دسترسـی داشـتند. پـس از ۴ هفتـه دریافت رژیم غذایی پرچرب، القای دیابت نوع ۲ با تزریق یـک دوز استرپتوزوتوسین (سیگما آلدریچ[iii]– آمریکـا) حـل شـده در بافر سدیم سیترات با pH= ۴/۵ به مقدار ۳۰ میلی‌گـرم بـر کیلوگرم به روش درون صفاقی صورت گرفت.[۱۳] برای تأییـد دیابت، سه روز پس از تزریق استرپتوزوتوسین در حالی کـه موش‌های صحرایی ناشتا بودند، با ایجاد جراحت کوچـک در دم؛ یک قطره خون بر روی نوار دستگاه گلوکومتر قـرار داده شد و سطوح گلوکز خون بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد.[۱۴] هم‌چنـین بـا خـون‌گیـری از چشـم (بـدون ایجـاد آسـیب بـه بینـایی آزمودنی‌ها) در حالت بیهوشی به میـزان دو میلـی‌لیتـر خـون جهت سنجش انسولین آزمودنی‌ها گرفته شد.

قـد و وزن مـوش‌هـای صـحرایی پـس از دریافـت رژیـم پرچرب مورد اندازه‌گیری قرار گرفت و شاخص لی بر اساس معادله زیر مورد اندازه‌گیری قرار گرفت.[۱۵]

$$\text{شاخص لی} = \frac{\sqrt[3]{\text{وزن}}}{\text{قد}} \times 1000$$

مـوش‌هـای صـحرایی کـه چـاق شـده بودنـد بـر اسـاس شاخص لی و میـزان گلـوکز ناشـتا همسـان‌سـازی صـورت گرفت و به طور تصـادفی در دو گـروه دیـابتی شـاهد (n=۸، CD) و گروه دیابتی تمرینی (n=۸، TD) توزیع شـدند. چـاقی آزمودنی‌ها بـر اسـاس شـاخص لـی (معادلـه زیـر) صـورت گرفت. در ادامه پژوهش، رژیم غذایی پرچرب به رژیم غـذایی معمولی تغییر یافت.

پس از ابتلا به دیابت نوع دو، موش‌های صـحرایی گـروه تمرینی به مدت ۴ هفته به فعالیت هـوازی پرداختنـد. در ابتـدا مـوش‌هـا بـه مـدت ۳ جلسـه بـا نحـوه دویـدن روی تردمیـل (ساخت شرکت پارسیان گستر، ایران) آشنا شدند (۱۰ دقیقـه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه). پس از دوره آشناسازی، آزمـون سرعت حداکثر اکسیژن مصرفی بـه عنـوان ظرفیـت تمرینـی حداکثر از گروه تمرین هوازی گرفته شد. برای انجام آزمـون سرعت اکسیژن مصرفی ابتدا موش‌های صحرایی به مـدت ۵ دقیقه با سرعت ۵ متر بر دقیقه گـرم کردنـد. سـپس هـر سـه دقیقه پنج متر بر دقیقه به سرعت آن‌ها اضافه می‌شد. این کار آنقدر ادامه پیـدا کـرد کـه مـوش‌هـای صـحرایی تـوان ادامـه فعالیت را نداشتند (ایجاد سـرو صـدا، ایسـتادن روی قسـمت انتهایی تردمیل؛ علی‌رغم اعمال شوک و کشیده شدن دست و سینه بر روی تسمه تردمیل) و سرعت نهایی‌شان ثبت شـد.[۱۶] آزمـون سـرعت حـداکثر اکسـیژن مصـرفی، قبـل از شـروع تمرین، دو هفته پس از تمرین و در پایان ۴ هفتـه تمـرین (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی) مورد اندازه‌گیـری قـرار گرفت.

موش‌های صحرایی با توجه به سرعت معادل بـا درصـد حداکثر اکسیژن مصرفی مدنظر، به مدت ۴ هفته و هر هفتـه ۵ جلسه به تمرین هوازی پرداختند. برنامه تمرینی شامل دویدن روی تردمیل با شدت فزاینده ۶۵ تا ۸۰ درصد سرعت حداکثر اکسیژن مصرفی بود. هفته اول تا چهارم موش‌هـا بـه ترتیـب معـادل ۶۵، ۷۰، ۷۵ و ۸۰ درصـد سـرعت حـداکثر اکسـیژن مصرفی فعالیت کردند. در هر برنامه ۳ دقیقه با سرعت ۷ متر بر دقیقه برای گرم کردن لحاظ شد و سپس در هر دقیقـه بـه میزان ۲ متر بر دقیقه به سـرعت اضـافه شـد تـا بـه سـرعت

i -Normal Diet
ii -High-Fat Diet
iii - Sigma-Aldrich

مورد نظر در آن جلسه‌ی تمرینی برسند. در اولین جلسه سرعت مورد نظر ۱۳ متر بر دقیقه، با مدت زمان ۲۵ دقیقه بود، که سرعت به صورت هفته‌ای (معادل ۵ درصد سرعت حداکثر اکسیژن مصرفی) و زمان تمرین به صورت روزانه، یک دقیقه اضافه گردید. در نهایت بعد از اتمام تمرین، به منظورسرد کردن؛ سرعت به طور پیوسته، تا رسیدن به سرعت اولیه، کاهش یافت.[۱۷] شدت تمرین در هفته سوم و چهارم بر اساس آزمون سرعت حداکثر اکسیژن مصرفی بود که در پایان هفته دوم از آزمودنی‌ها به عمل آمد.

شدت و مدت برنامه تمرینی در جدول ۱ نشان داده شده است. هم‌چنین وزن بدن در پایان تمرین نیز مجدداً مورد اندازه‌گیری قرار گرفت.

جدول ۱-برنامه تمرینی

روز	هفته اول		هفته دوم		هفته سوم		هفته چهارم	
	زمان (دقیقه)	سرعت (متر بر دقیقه)	زمان (دقیقه)	سرعت (متر بر دقیقه)	زمان (دقیقه)	سرعت (متر بر دقیقه)	زمان (دقیقه)	سرعت (متر بر دقیقه)
دوشنبه	۲۵	۱۳	۳۰	۱۴	۳۵	۱۷	۴۰	۱۸
سه شنبه	۲۶	۱۳	۳۱	۱۴	۳۶	۱۷	۴۱	۱۸
چهارشنبه	۲۷	۱۳	۳۲	۱۴	۳۷	۱۷	۴۲	۱۸
پنجشنبه	-	-	-	-	-	-	-	-
جمعه	۲۸	۱۳	۳۳	۱۴	۳۸	۱۷	۴۳	۱۸
شنبه	۲۹	۱۳	۳۴	۱۴	۳۹	۱۷	۴۴	۱۸
یکشنبه	-	-	-	-	-	-	-	-

در پایان هفته چهارم (۷۲ ساعت پس از آزمون حداکثر اکسیژن مصرفی بیشینه)، موش‌ها در حالت ناشتا به وسیله تزریق داخل صفاقی پنتوباربیوتال سدیم (۶۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. پس از خونگیری (۲ میلی‌لیتر از قلب آزمودنی‌ها)، قلب به طور کامل برداشته شد و بافت ناحیه بطن چپ جهت اندازه‌گیری شاخص‌های کاتالاز، کاسپاز-۹ و P53 در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شد. برای جدا کردن پلاسما نمونه‌های خون در ظرف حاوی K_2-EDTA ریخته شد و به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور سانتریفیوژ گردید. نمونه‌های پلاسمای جدا شده برای اندازه‌گیری انسولین و گلوکز ناشتا، در میکروتیوپ‌های ۲ میلی‌لیتری و دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شدند. هم‌چنین؛ جهت اندازه‌گیری شاخص مقاومت به انسولین از فرمول زیر استفاده شد:[۱۸]

HOMA-IR = (میکرو واحد در لیتر) انسولین ناشتا × (نانومول در لیتر) ۲۲/۵ / گلوکز ناشتا

گلوکز پلاسما با استفاده از روش گلوکز اکسیداز مورد اندازه‌گیری قرار گرفت.[۱۹] برای سنجش میزان انسولین از روش الایزا استفاده شد. به این ترتیب که با استفاده از کیت انسولین با میزان حساسیت ۵ میکرو واحد در لیتر از شرکت رای بیوتک[i] آمریکا و دستگاه خوانش الایزا مدل DA-3200 مقدار انسولین پلاسمای موش‌ها مورد اندازه‌گیری قرار گرفت.[۲۰]

جهت بررسی میزان کاتالاز با روش الایزا؛ از کیت شرکت زل بیو[ii] با میزان حساسیت ۰/۳ نانوگرم بر میلی‌لیتر ساخت کشور آلمان استفاده شد. تمام معرف‌ها و استانداردهای کاری و نمونه‌ها طبق دستورالعمل کیت آماده گردید.

جهت بررسی کاسپاز-۹ ، تمام معرف‌ها و استانداردهای کاری و نمونه‌ها طبق دستورالعمل کیت شرکت زل بیو ساخت کشور آلمان با میزان حساسیت ۰/۲ نانوگرم بر میلی‌لیتر آماده گردید.

مقدار پروتئین P53 بافت میوکارد به روش وسترن بلات و با استفاده از کیت سنجش کمی پروتئین بی سی ای، ساخت شرکت ابکم[iii] کشور آمریکا، با میزان حساسیت ۰/۵ میکروگرم طبق دستورالعمل سازنده اندازه‌گیری شد. به طور خلاصه، برای جداسازی پروتئین‌ها در ابتدا بافت با بافر

i- Ray Biotech

ii- Zell Bio

iii- Abcam

RIPA همراه با قرص‌های مهارکننده پروتئاز و قرص‌های کوکتل بازدارنده فسفاتاز به مدت ۳۰ دقیقه، روی یخ لیز شد. مخلوط به دست آمده در ۱۴۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه سانتریفیوژ شد. در نهایت یک سوپ رویی آبی، که شامل پروتئین‌های حل شده (لیزات پروتئین) و لایه رسوبی؛ شامل غشاء، اندامک‌ها، نوکلئیک اسید و پروتئین‌های نامحلول، به وجود آمد. سوپ رویی از رسوب جدا شد و مورد سنجش کمی پروتئین قرار گرفت.

آنالیز آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ صورت گرفت. در ابتدا نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک تایید شد. برای مقایسه میانگین بین گروه‌ها در قبل و پس از تمرین از آزمون، اندازه‌های تکراری با عامل بین گروهی برای شاخص‌های وزن، شاخص لی، گلوکز، انسولین و HOMA-IR و برای مقایسه میانگین بین گروهی شاخص‌های سرعت حداکثر اکسیژن مصرفی بیشینه، کاتالاز، کاسپاز-۹ و P53 از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد. داده‌ها به صورت میانگین±انحراف معیار ارائه و سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

همان‌طور که در جدول شماره ۲ نشان داده شده است، میزان وزن در گروه شاهد سالم پس از ٤ هفته به طور معناداری افزایش پیدا کرد (P=۰/۰۰۱) در حالی که در گروه شاهد دیابت با کاهش معنی‌دار وزن مواجه شدیم (P=۰/۰۰۱). وزن بدن در گروه دیابتی تمرین کرده قبل و پس از تمرین تفاوت معناداری نداشت (P=۰/۲).

در راستای تغییرات وزن بدن، شاخص لی نیز در بین گروه‌های مختلف متفاوت بود. شاخص لی در گروه دیابتی شاهد و دیابتی تمرینی در پیش آزمون نسبت به گروه شاهد سالم به طور معناداری بیشتر بود (p=۰/۰۰۱). در گروه شاهد سالم؛ شاخص لی در پس آزمون نسبت به پیش آزمون افزایش پیدا کرد (p= ۰/۰۰۱). هم‌چنین، شاخص لی در پاسخ به تمرین ورزشی در موش‌های دیابتی تغییر نکرد، اما در گروه دیابتی شاهد در پس آزمون نسبت به پیش آزمون به طور معناداری کاهش پیدا کرد (p= ۰/۰۰۱).

سطح گلوکز خون در گروه‌های دیابتی در پیش آزمون نسبت به گروه سالم به طور چشمگیری بیشتر بود (P=۰/۰۰۱). از طرفی سطح گلوکز خون پس آزمون در گروه سالم نسبت پیش آزمون تغییر معناداری نداشت (P=۰/۰۱)، اما تفاوت معناداری در پیش آزمون و پس آزمون در گروه‌های دیابتی شاهد و دیابتی تمرین کرده وجود داشت. میزان گلوکز در پس آزمون در گروه دیابتی تمرینی نسبت به گروه دیابتی شاهد به طور معناداری کمتر بود (P=۰/۰۰۳). از طرفی HOMA-IR در پیش آزمون و پس آزمون در گروه‌های شاهد دیابتی و دیابتی تمرین کرده نسبت به گروه شاهد سالم بیشتر بود (P=۰/۰۰۰۱). میزان HOMA-IR در گروه تمرین کرده دیابتی در پس آزمون به طور معناداری کمتر از گروه شاهد دیابتی بود (P=۰/۰۱) (جدول ۲).

جدول ۲-شاخص‌های آنتروپومتریکی و بیوشیمایی گروه‌های مورد مطالعه در پیش آزمون و پس آزمون

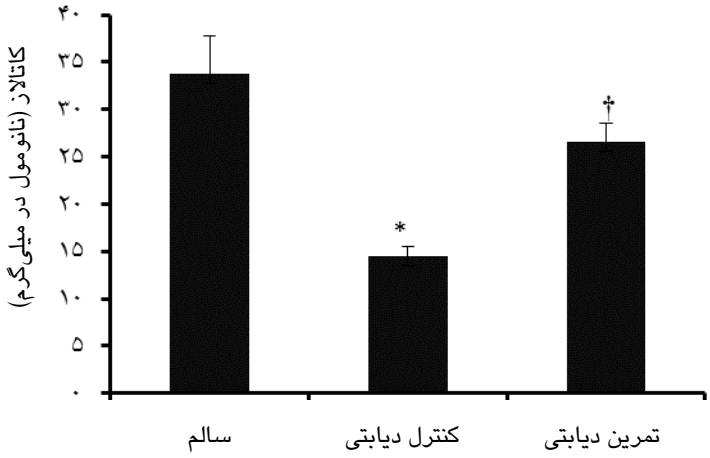
گروه		وزن (گرم)	شاخص لی (گرم بر سانتی‌متر)	گلوکز (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	انسولین (میکرو واحد در میلی‌لیتر)	HOMA-IR
شاهد سالم	پیش آزمون	۲۲۷±۲۳	۳۲۹±۱۸	۱۰۷ ±۸	۲/٤ ±۰/٥	۰/٦±۰/۸
	پس آزمون	۲٤٥±۲۷*	۳۳۷±۲۷*	۷۷±۹	۲/۰۳ ±۰/۳	۰/۳±۰/۰٤*
شاهد دیابتی	پیش آزمون	۲٥٦±۲۸‡	۳٤٥±۱۲ ‡	٤٤۹±٥٤‡	۲/٥±۰/۳	۲/۳±۰/۱‡
	پس آزمون	۲٤۳±۳۲	۳۱۸±۲٤*	۳٦۷±۳٦*‡	۲/۸ ±۰/۳	۱/۸±۰/۱*‡
تمرین دیابتی	پیش آزمون	۲٥٤±۳۹ ‡	۳٤۷±٤٥ ‡	٤٦۳ ±۸۱‡	۲/۳ ±۰/٤	۲/۷ ±۰/۳‡
	پس آزمون	۲٥۷±۳٤*	۳٤۱±٤٥ †	۱٦۸ ±٦۱*†‡	۲/٤ ±۰/۳	۱±۰/۱*†‡

* نشانه تفاوت معنادار نسبت به پیش آزمون، † تفاوت معنادار نسبت به گروه شاهد دیابتی، ‡ تفاوت معنادار نسبت به گروه سالم.

سرعت حداکثر اکسیژن مصرفی در گروه تمرینی در مراحل مختلف تحقیق تفاوت معنی‌داری داشت (P=۰/۰۰۱، F=۱٤/٥٦). سرعت حداکثر اکسیژن مصرفی در قبل تمرین ۲۰/۱٦±٥/۸ متر بر دقیقه بود که در ۲ هفته پس از تمرین به ۲۱/۸±۳/۷ متر بر دقیقه، و پس از تمرین به ۲۷/٦±٥/۱ متر بر دقیقه افزایش پیدا کرد. میزان سرعت حداکثر اکسیژن

مصرفی در قبل و ۲ هفته پس از تمرین تفاوت معنی‌داری نداشت (P=۰/۷) اما در ٤ هفته پس از فعالیت نسبت قبل (P=۰/۰۲۱) و نسبت به دو هفته پس از تمرین به طور معناداری افزایش پیدا کرد (P=۰/۰۰۳).

میزان فعالیت کاتالاز در گروه سالم ٤±۳۳/۷ نانومول بر میلی‌گرم پروتئین بود (نمودار ۱). دیابت موجب کاهش معنادار میزان فعالیت کاسپاز-۹ در قلب موش‌های صحرایی دیابتی نسبت به موش‌های صحرایی سالم گردید (P=۰/۰۰۱).

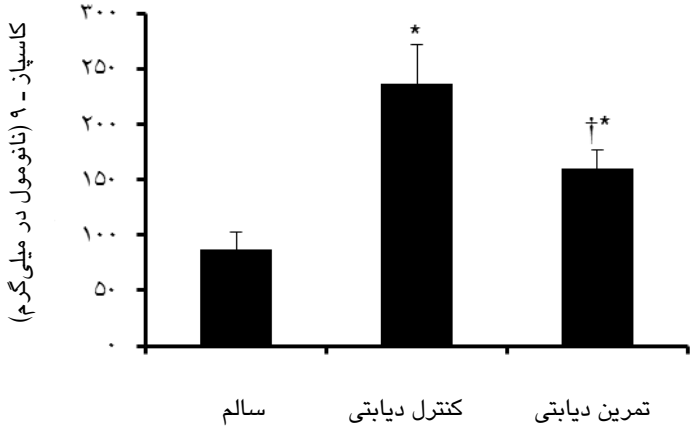


نمودار ۱- میزان فعالیت کاتالاز (Mean±SD) در گروه‌های مورد مطالعه.

* تفاوت معنادار نسبت به گروه سالم، † تفاوت معنادار نسبت به گروه شاهد دیابتی.

اما تمرین هوازی به مدت ٤ هفته موجب افزایش میزان فعالیت کاتالاز شد (P=۰/۰۱)، به گونه‌ای که تفاوت معناداری بین گروه دیابتی با گروه شاهد سالم وجود نداشت (P=۰/۰۸).

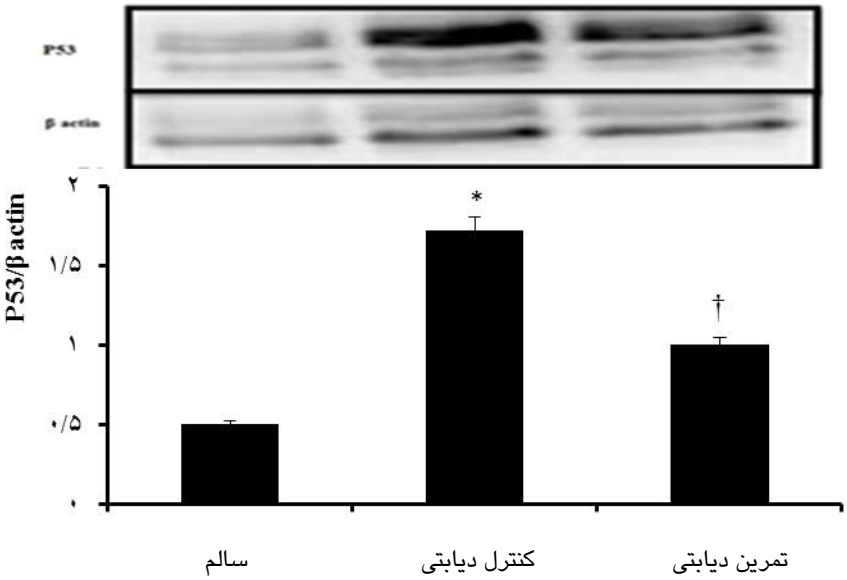
همان‌طور که در نمودار ۲ نشان داده شده است، میزان کاسپاز-۹ در گروه دیابتی نسبت به گروه سالم به طور معناداری بیشتر بود (P=۰/۰۰۱)، تمرین هوازی به مدت ٤ هفته موجب کاهش میزان کاسپاز-۹ گردید (P=۰/۰۰۱)، اما نسبت به گروه سالم باز به طور معناداری بیشتر بود (P=۰/۰۲).



نمودار ۲- میزان فعالیت کاسپاز-۹ (Mean±SD) بطن چپ در گروه‌های مورد مطالعه.

* تفاوت معنادار نسبت به گروه سالم، † تفاوت معنادار نسبت به گروه شاهد دیابتی.

نتایج آزمون وسترن بلات (نمودار ۳) نشان داد که میزان بیان P53 در بین گروه‌های مورد مطالعه متفاوت است (P=۰/۰۳۱، F=۲۱/۵). مقایسه بین گروهی نشان داد که میزان بیان P53 در گروه دیابتی نسبت به گروه سالم به طور معناداری بیشتر بود (P=۰/۰۰۰۱). هم‌چنین تمرین ورزشی در موش‌های صحرایی دیابتی نسبت به موش‌های صحرایی دیابتی گروه شاهد میزان بیان P53 را به طور معناداری کاهش داد (P=۰/۰۰۵)، اما تفاوت معناداری بین گروه سالم و گروه دیابتی تمرین کرده وجود نداشت (P=۰/۱).



نمودار ۳- میزان فعالیت P53 (Mean±SD) بطن چپ در گروه‌های مورد مطالعه.

* تفاوت معنادار نسبت به گروه سالم، † تفاوت معنادار نسبت به گروه شاهد دیابتی.

بحث

کاردیومایوپاتی دیابتی یکی از مهم‌ترین تظاهرات ناتوان‌کننده دیابت نوع ۲ است. ورزش به عنوان یک رویکرد درمانی غیر دارویی بالقوه برای بهبود آسیب‌های قلبی-عروقی پیشنهاد شده؛ لیکن اثربخشی آن در جلوگیری از پیشرفت یا ترمیم آسیب‌های ناشی از کاردیومیوپاتی دیابتی همچنان بحث برانگیز است.[۲۱] بنابراین، هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی نقش تمرین ورزشی هوازی فزاینده در درمان کاردیومیوپاتی دیابتی بود. نتایج نشان داد که دیابت ناشی از رژیم غذایی پرچرب و STZ موجب هیپرگلیسمی، افزایش مقاومت به انسولین، کاهش میزان فعالیت شاخص آنتی‌اکسیدانی کاتالاز و افزایش شاخص‌های آپوپتوتیک کاسپاز-۹ و P53 در بطن چپ می‌شود. هم‌چنین نتایج نشان داد که ٤ هفته فعالیت هوازی با شدت ٦٥ تا ۸۰ درصد سرعت حداکثر اکسیژن مصرفی، علاوه بر افزایش سرعت حداکثر اکسیژن مصرفی، موجب کاهش سطح گلوکز پلاسما، کاهش مقاومت به انسولین، کاهش کاسپاز-۹ و P53 و افزایش سطح فعالیت کاتالاز بطن چپ در موش‌های دیابتی نوع دو می‌شود.

در راستای یافته‌های این پژوهش، عبدالعزیز و همکاران در سال ۲۰۲۰ نشان دادند که ٤ هفته تمرین شنا موجب کاهش بیان P53 و کاسپاز-۳ افزایش یافته در بافت قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع دو می‌گردد.[۲۲] در همین راستا جیسون[i] و همکاران در سال ۲۰۲۰ نشان دادند که تمرین ورزشی هوازی به مدت ۸ هفته از پیشرفت بیماری DHD جلوگیری می‌کند. جانسون و همکاران نشان دادند که آثار موثر ورزش در درمان کاردیومیوپاتی از طریق miRNAs[ii] اعمال می‌شود.[۲۱] از طرفی، کانتر و همکاران نشان دادند که تمرین ورزشی هوازی به مدت ٤ هفته موجب کاهش MDA، افزایش کاتالاز و کاهش شاخص

i- Jason et al.
ii- microRNAs

آپوپتوز در کاردیومیوسیت موش‌های مبتلا به دیابت می‌شود.[۲۳]

مطالعات نشان داده‌اند که علاوه بر هیپرگلیسمی، پراکسیداسیون لیپید نیز که در بین افراد دیابتی شایع است، موجب تولید بیشتر رادیکال‌های آزاد می‌شود.[۲۴،۲۵] یکی از مهم‌ترین رادیکال‌های آزاد که در بیماران دیابتی تولید می‌شود H_2O_2 است که توسط آنزیم آنتی‌اکسیدانی کاتالاز خنثی می‌شود.[۲۶] رادیکال‌های آزاد موجب آسیب به DNA و در نهایت مرگ سلول می‌شود. کاهش شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی در دیابت کاملاً به اثبات رسیده است.[۲۷]

هیپرگلیسمی به صورت مستقیم موجب تولید رادیکال‌های آزاد در کاردیومیوسیت و افزایش فشار اکسایشی و مرگ سلولی از طریق آپوپتوز می‌شود. تمرین ورزشی از دو روش موجب کاهش آسیب ناشی از فشار اکسایشی می‌شود: ۱) از طریق کاهش میزان تولید رادیکال‌های آزاد و ۲) از طریق افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی. ورزش از طریق افزایش فعالیت فاکتور هسته‌ای اریتروئید۲ مرتبط با فاکتور-۲[i](Nrf-2) موجب افزایش بیان شاخص‌ها آنتی‌اکسیدانی می‌شود.[۲۸] مطالعات قبلی نشان داده‌اند که افزایش Nrf-2 در پاسخ به تمرین ورزشی عامل اصلی افزایش فعالیت شاخص آنتی‌اکسیدانی کاتالاز در پاسخ به تمرین ورزشی در کاردیومیوسیت موش‌های صحرایی مبتلا به کاردیومیوپاتی دیابتی می‌باشد.[۲۲]

یکی از مهم‌ترین فاکتورهایی که نقش کلیدی در هموستاز گلوکز دارد انتقال‌دهنده گلوکز-٤[ii] (GLUT-4) می‌باشد که موجب انتقال گلوکز از پلاسما به داخل سلول می‌شود. در همین راستا، مشخص شده ست که میزان GLUT-4 در بیماران دیابتی به طور چشم‌گیری کاهش می‌یابد و این تغییر موجب اختلال در تولید انرژی کاردیومیوسیت می‌گردد.[۲۹] محققین نشان داده‌اند که تمرین ورزشی هوازی با شدت متوسط موجب افزایش GLUT-4 و بهبود هموستاز گلوکز حتی در غیاب انسولین می‌شود. هم‌چنین نشان داده شده است که تمرین ورزشی از طریق افزایش انسولین و پروتئین کیناز C، موجب افزایش انتقال گلوکز ناشی از انسولین در کاردیومیوسیت می‌شود.[۲۹،۳۰]

در یک مطالعه مروری نشان داده شده است که تمرین ورزشی از طریق حفاظت از سلول‌های بتای پانکراس، افزایش ترشح انسولین، فعال کردن مسیر سیگنالی انسولین و افزایش انتقال گلوکز به داخل سلول موجب بهبود هموستاز انرژی در کاردیومیوسیت می‌شود و از این طریق موجب حفاظت از کاردیومیوسیت می‌گردد.[۲۹]

نقش مسیرهای وابسته به p53 در پاتوژنز آپوپتوز ناشی از دیابت و کاردیومیوپاتی دیابتی بسیار مورد توجه است. گو[iii] و همکاران در سال ۲۰۱۸ نشان دادند که مهار P53 از آپوپتوز قلبی در مراحل اولیه دیابت (۲ هفته) جلوگیری می‌کند، پیری سلولی ناشی از دیابت را کاهش می‌دهد و آنزیم‌های گلیکولیتیک را در قلب‌های دیابتی در ۳ و ٦ ماهگی بهبود می‌بخشد.[۳۱] نتایج این مطالعه نشان داد که P53 بافت قلب موش‌های صحرایی دیابتی افزایش پیدا کرد که که گویای نقش P53 در آپوپتوز کاردیومیوپاتی می‌باشد. از طرفی، هیپرگلیسمی به صورت مستقیم موجب رهایش سیتوکروم سی[iv](Cyt c) از میتوکندری شده و موجب راه‌اندازی آبشار سلولی آپوپتوز در کاردیومیوسیت می‌شود.[۳۲] این تغییر نقش مهمی در هیپرتروفی، کاهش عملکرد کاردیومیوست و نارسایی قلب ایفا می‌کند. ویرانکی و همکاران نشان دادند که تمرین ورزشی با شدت متوسط از طریق افزایش کارایی انتقال غشایی میتوکندری موجب کاهش رهایش Cyt c و کاهش آپوپتوز می‌شود.[۳۳] بنابراین این احتمال وجود دارد که در این مطالعه تمرین ورزشی هوازی از طریق کاهش رهایش Cyt c ناشی از اثر کاهش گلوکز پلاسما مانع از فعال شدن کاسپاز-۹ در کاردیومیوسیت می‌شود. از طرفی، تمرین ورزشی هوازی از طریق افزایش شاخص‌های آنتی‌آپوپتوتیک مانند BCL-2 مانع از فعال شدن شاخص‌های پروآپوپتوتیک مانند کاسپاز-۹ در قلب مبتلا به کاردیومیوپاتی دیابتی می‌شود.[۳٤] علت وقوع آپتوپتوز سلول‌های قلبی در اثر دیابت علاوه بر افزایش استرس اکسیداتیو، وقوع فرآیند التهابی می‌باشد.[۳۳] P53 نه تنها از طریق فعال کردن فرایند آپوپتوز، بلکه از طریق فعال کردن شاخص‌های التهابی در کاردیومیوپاتی دیابتی نقش دارد. از آنجایی که تمرین ورزشی هوازی یک عامل کلیدی در کاهش شاخص‌های ضد التهابی است، این احتمال نیز وجود دارد که کاهش التهاب در پاسخ به ورزش نیز از سازوکارهای کلیدی در موثر بودن تمرین ورزشی در درمان کاردیومیوپاتی دیابتی باشد.

i- Nuclear Factor Erythroid 2–related Factor 2 (Nrf-2)
ii- Glucose Transporter-4 (GLUT-4)

iii - Gu
iv -Cytochrome C

عدم اندازه‌گیری شاخص‌های مرتبط با تنظیم بیان ژن‌های درگیر در فرایند استرس اکسیداتیو مانند Nrf-2 و هم‌چنین عدم اندازه‌گیری شاخص‌های التهابی مهم‌ترین محدودیت این مطالعه است که پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی مورد بررسی قرار گیرند.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این پژوهش نشان داد که میزان بیان کاتالاز، کاسپاز-۹ و P53 در بافت قلب موش‌های صحرایی دیابتی افزایش می‌یابد و ٤ هفته تمرین هوازی فزاینده از طریق آثار هیپوگلیسمیک و افزایش حساسیت به هورمون انسولین موجب کاهش بیان P53، کاتالاز و کاسپاز-۹ می‌شود. بنابراین، تمرین‌های هوازی فزاینده می‌تواند به عنوان روشی غیر دارویی موثر در درمان کاردیومیوپاتی دیابتی مورد استفاده قرار گیرد.

سپاسگزاری: نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

References

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2010; 87: 4-14.
2. Fenercioglu AK, Saler T, Genc E, Sabuncu H, Altuntas Y. The effects of polyphenol-containing antioxidants on oxidative stress and lipid peroxidation in Type 2 diabetes mellitus without complications. J Endocrinol Invest 2010; 33: 118-24.
3. Bertoluci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. Diabetol Metab Syndr 2017; 9:1-13.
4. Hayat SA, Patel B, Khattar RS, Malik RA. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment. Clin Sci (Lond) 2004; 107: 539-57.
5. Meredith-Jones K, Waters D, Legge M, Jones L. Upright water-based exercise to improve cardiovascular and metabolic health: a qualitative review. Complement Ther Med 2011; 19: 93-103.
6. Chen Y, Hua Y, Li X, Arslan IM, Zhang W, Meng G. Distinct types of cell death and the implication in diabetic cardiomyopathy. Front Pharmacol 2020; 11: 42.
7. Yadav SK, Kambis TN, Kar S, Park SY, Mishra PK. MMP9 mediates acute hyperglycemia-induced human cardiac stem cell death by upregulating apoptosis and pyroptosis in vitro. Cell Death Dis 2020; 11: 1-15.
8. 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. J Appl Physiol 2008; 105: 1934-43.
9. Nakamura H, Matoba S, Iwai-Kanai E, Masaki K, Atsushi H, Mikihiko N, et al. p53 promotes cardiac dysfunction in diabetic mellitus caused by excessive mitochondrial respiration-mediated reactive oxygen species generation and lipid accumulation. Circ Heart Fail 2012; 5: 106-15.
10. Sarmento AO, Antunes-Correa LM, Alves MJ, Aline VN , Keila CF, Fernanda GP, et al. Effect of exercise training on cardiovascular autonomic and muscular function in subclinical Chagas cardiomyopathy: a randomized controlled trial. Clinl Auton Res 2021; 31: 239-51.
11. Ranjbar K, Nazem F, Nazari A. Effect of exercise training and L-arginine on oxidative stress and left ventricular function in the post-ischemic failing rat heart. Cardiovasc Toxicol 2016; 16: 122-9.
12. Hussein AM, Eid EA, Bin-Jaliah I, Taha M, Lashin LS. Exercise and Stevia Rebaudiana (R) Extracts Attenuate Diabetic Cardiomyopathy in Type 2 Diabetic Rats: Possible Underlying Mechanisms. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 2020; 20: 1117-32.
13. Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, Kaul C, Ramarao P. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. Pharmacol Res 2005; 52: 313-20.
14. Nikooie R, Rajabi H, Gharakhanlu R, et al. Exercise-induced changes of MCT1 in cardiac and skeletal muscles of diabetic rats induced by high-fat diet and STZ. J Physiol Biochem 2013; 69: 865-77.
15. Malafaia AB, Nassif PAN, Ribas CAPM, Ariede BL, Sue KN, Cruz MA. Obesity induction with high fat sucrose in rats. ABCD. Arq Bras Cir Dig 2013; 26 Suppl 1: 17-21.
16. Carol GL, Adriana CL, Sandro MH, Raul M, Célia BD, Rui C, et al. A program Of Moderate Physical Training For Wistar Rats Based On Maximal Oxygen Consumption. J Strength Cond Res 2007; 21: 751-6.
17. Tanoorsaz S, Behpoor N, Tadibi V. Changes in Cardiac Levels of Caspase-8, Bcl-2 and NT-proBNP Following 4 Weeks of Aerobic Exercise in Diabetic Rats. International Journal of Basic Science in Medicine 2017; 2: 172-7. [Farsi]
18. Åberg D, Åberg ND, Jood K, Holmegaard L, Redfors P, Blomstrand C, et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance and outcome of ischemic stroke in non-diabetic patients-a prospective observational study. BMC Neurol 2019; 19: 1-9.
19. Wincey C, Marks V. A micro-method for measuring glucose using the autoanalyzer and glucose-oxidase. J Clin Pathol 1961; 14: 558-9.
20. Holmes A, Coppey LJ, Davidson EP, Yorek MA. Rat models of diet-induced obesity and high fat/low dose streptozotocin type 2 diabetes: effect of reversal of high fat diet compared to treatment with enalapril or menhaden oil on glucose utilization and neuropathic endpoints. J Diabetes Res 2015; 2015: 307285.
21. Lew JK-S, Pearson JT, Saw E, Tsuchimochi H, Wei M, Ghosh N, et al. Exercise regulates microRNAs to preserve coronary and cardiac function in the diabetic heart. Circ Res 2020; 127: 1384-1400.
22. Hussein AM, Eid EA, Bin-Jaliah I, Taha M, Lashin LS. Exercise and Stevia Rebaudiana (R) Extracts Attenuate Diabetic Cardiomyopathy in Type 2 Diabetic Rats: Possible Underlying Mechanisms. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 2020; 20: 1117-32.
23. 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. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2017; 125: 583-91.

24. Mullarkey CJ, Edelstein D, Brownlee M. Free radical generation by early glycation products: a mechanism for accelerated atherogenesis in diabetes. Biochem Biophys Res Commun 1990; 173: 932-9.
25. Ihm S-H, Yoo HJ, Park SW, Ihm J. Effect of amino guanidine on lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rats. Metabolism 1999; 48: 1141-5.
26. Aragon CM, Rogan F, Amit Z. Ethanol metabolism in rat brain homogenates by a catalase-H2O2 system. Biochem Pharmacol 1992; 44: 93-8.
27. Luo J, Yan D, Li S, Liu S, Zeng F, Cheung CW, et al. Allopurinol reduces oxidative stress and activates Nrf2/p62 to attenuate diabetic cardiomyopathy in rats. J Cell Mol Med 2020; 24: 1760-73.
28. Tan Y, Ichikawa T, Li J, Si Q, Yang H, Chen X, et al. Diabetic downregulation of Nrf2 activity via ERK contributes to oxidative stress–induced insulin resistance in cardiac cells in vitro and in vivo. Diabetes 2011; 60: 625-33.
29. Zheng J, Cheng J, Zheng S, Zhang L, Guo X , Zhang J, et al. Physical exercise and its protective effects on diabetic cardiomyopathy: what is the evidence? Front Endocrinol (Lausanne) 2018; 9: 729.
30. Garvey W, Hardin D, Juhaszova M, Dominguez JH. Ef fects of diabetes on myocardial glucose transport system in rats: implications for diabetic cardiomyopathy. Am J Physiol 1993; 264: H837-H844.
31. Gu J, Wang S, Guo H, Tan Y, Liang Y, Feng A, et al. Inhibition of p53 prevents diabetic cardiomyopathy by preventing early-stage apoptosis and cell senescence, reduced glycolysis, and impaired angiogenesis. Cell Death Dis 2018; 9: 1-17.
32. Jiang X, Wang X. Cytochrome C-mediated apoptosis. Annu Rev Biochem 2004; 73: 87-106.
33. Veeranki S, Givvimani S, Kundu S, Metreveli N, Push pakumar S, Tyagi SC. Moderate intensity exercise pre vents diabetic cardiomyopathy associated contractile dysfunction through restoration of mitochondrial fun ction and connexin 43 levels in db/db mice. J Mol Cell Cardiol 2016; 92: 163-73.
34. Cheng S-M, Ho T-J, Yang A-L, Chen IJ, Kao CL, Wu FN, et al. Exercise training enhances cardiac IGFI-R/PI3K/Akt and Bcl-2 family associated pro-survival pathways in streptozotocin-induced diabetic rats. Int J Cardiol 2013; 167: 478-85.

Original Article

Effect of Aerobic Exercise Training on Left Ventricular Apoptotic and Antioxidant Indices in High Fat Diet and Streptozotocin-induced Type 2 Diabetic Rat Model

Zarrinkalam E [1], Choobdari H [1], Emami MS [1], Rasouli M [1], Ranjbar K [2]

[1]Department of Physical Education and Sport Science, Hamedan Branch, Islamic Azad University, Hamedan, Iran, [2]Department of Physical Education and Sport Science, Bandar Abbas Branch, Islamic Azad University, Bandar Abbas, I.R. Iran

e-mail: Kamal_ranjbar@iauba.ac.ir

Received: 20/02/2022 **Accepted**: 29/05/2022

Abstract

Introduction: Exercise training has been suggested as a potential non-pharmacological strategy to prevent cardiovascular injuries. However, the role of exercise is controversial in preventing the progression of injuries caused by diabetic cardiomyopathy or their repairing. Therefore, this study aimed to evaluate the effect of aerobic exercise training on left ventricular apoptotic and antioxidant indices in a high-fat diet and streptozotocin-induced type 2 diabetic rat model. Materials and Methods: Twenty-four male Wistar rats, 7-8 weeks of age, were randomly divided into two groups of normal diet (n = 8, ND) and high-fat diet (n = 16, HFD). The high-fat diet rats were given a free diet containing 55% fat for four weeks. For diabetes induction, 30 mg/kg of streptozotocin (STZ) was injected intraperitoneally into obese rats. Diabetic rats were subdivided into two groups: control diabetic (n= 8, CD) and diabetic-training (n = 8, TD) groups. The training group performed aerobic exercises on a treadmill for four weeks. The normal diet and control diabetic groups did not receive any exercise training. Results: Diabetes caused left ventricular catalase activity (p=0.001) reduction and increased caspase-9 (p=0.001) and P53 (p=0.001). Exercise training increased the maximum oxygen consumption rate by 37% (p=0.003) in the diabetic rats. The TD group had lower HOMA-IR (p=0.01) and plasma glucose (p=0.003) than the CD group. Also, aerobic training increased catalase (p=0.01) but decreased caspase-9 (p=0.001) and P53 (p=0.005) in the diabetic rats. Conclusion: Progressive aerobic exercise training can contribute to insulin resistance amelioration by increasing catalase activity and reducing apoptotic indices. Therefore, aerobic exercise training can be used as an effective non-pharmacological method of treating diabetic cardiomyopathy.

Keywords: Exercise training, Apoptosis, Oxidative stress, Cardiomyopathy, Type 2 diabetes