Research in Sport Medicine and Technology
Kharazmi University
Print ISSN: 2252 - 0708 Online ISSN: 2588 - 3925
Homepage: https://jsmt.khu.ac.ir

Effect of Endurance Training on Caspase-3, Bcl-2 and Bax Gene Expression of Cardiac Tissue in Type 2 Diabetic

Mohammad Azimnezhad[1], Pezhman Motamedi[2*], Mohammad Reza Dehkhoda[3], Neda khaledi[4]

1. PHD student, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Science, Kharazmi university, Tehran, Iran.
2. Assistance professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Kharazmi university Tehran, Iran.
3. Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Kharazmi University Tehran, Iran.
4. Assistance professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Kharazmi university Tehran, Iran.

*Corresponding Author:, Pezhman Motamedi, Pezhman.motamedi@khu.ac.ir

Article type:
Research Artic

Article history:
Received: 2019/01/12
Revised: 2019/02/24
Accepted: 2019/03/16

Keywords:
Caspase-3, Bcl-2, Bax, Endurance training, Apoptosis, cardiac tissue.

Citation: Mohammad Azimnezhad, Pezhman Motamedi, Mohammad Reza Dehkhoda, Neda khaledi . Effect of endurance training on caspase-3, Bcl-2 and Bax gene expression of cardiac tissue in type 2 diabetic Research in Sport Medicine and Technology, 2021: 19(2): 137-149.

ABSTRACT

Apoptosis is a programmed cell death and it's associated with type 2 diabetes. The aim of present study was to investigate the effect of endurance training on caspase-3, Bcl-2 and Bax gene expression of cardiac tissue in type 2 diabetic male wistar rats.In an experimental trial, 36 male wistar rats were randomly divided into three groups, Diabetic Endurance Training (n=12), Diabetic Control (n=12) and Healthy Control (n=12). Type 2 diabetes was induced by intraperitoneal injection of STZ. The endurance training included 10 weeks, 5 sessions per week running at speed of 27 m/min for 20-30min in 1st week and reached to 27 m/min for 60 min/day in 10th weeks. The animals were sacrificed 24 h after last training session and the samples were taken from cardiac tissue. The gene expression of caspase-3, Bcl-2 and Bax were examined by Real time-PCR. The one-way ANOVA was used to analysis the data. The significant level was set at $p<0.05$. The gene expression of caspase-3and Bax of diabetic control group showed significant increase comparing with healthy control group ($p =0.001$) while gene expression of Bcl-2 significantly decreased ($p =0.001$). The endurance training induced significant reduction in the gene expression of caspase-3and Bax ($p =0.001$) and significant increase in the Bcl-2 compared to diabetic control group ($p =0.001$). It appears that gene expression of caspase-3, Bcl-2 and Bax of diabetic cardiac tissue are affected by positive effect of endurance training and the endurance training induces improvement in apoptosis of diabetic cardiac tissue.

Published by Kharazmi University, Tehran, Iran. Copyright(c) The author(s) This is an open access article under e: -NC license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) DOI: 10.52547/JRSM.12.1.137

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-04-30]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1398.0.0.5.0]
[DOI: 10.52547/JRSM.12.1.137]

پژوهش در طب ورزشی و فناوری
شاپا چاپی: ۰۷۰۸-۲۲۵۲ شاپا الکترونیکی: ۳۹۲۵-۲۵۸۸
Homepage: https://jsmt.khu.ac.ir

اثر تمرین استقامتی بر بیان ژن caspase-3، Bcl-2 و Bax در بافت قلب رت های نر ویستار دیابتی نوع دو

محمدعظیم نژاد [۱]، پژمان معتمدی [۲*]، محمد رضا دهخدا [۳]، ندا خالدی [٤]

۱. دانشجوی دکتری ، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
۲. استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران ، ایران
۳. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران ، ایران
٤. استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران ، ایران

*نویسنده مسئول، آدرس: ایران، تهران ، دانشگاه خوارزمی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی. Email: Pezhman.motamedi@khu.ac.ir

نوع مقاله: مقاله پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۰/۲۲
تاریخ ویرایش: ۱۳۹۷/۱۲/۵
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۲/۲۵

واژه‌های کلیدی:
کاسپاز-۳، Bcl-2 ، Bax ، تمرین استقامتی، آپوپتوز، بافت قلب

استناد: اثر تمرین استقامتی بر بیان ژن caspase-3، Bcl-2 و Bax در بافت قلب رت های نر ویستار دیابتی نوع دو/ محمدعظیم نژاد، پژمان معتمدی، محمد رضا دهخدا، ندا خالدی. پژوهش در طب ورزشی و فناوری. ۱۲ (۲۳):۱۴۹-۱۳۷

چکیده

زمینه و هدف: آپوپتوز، مرگ برنامه ریزی شده ی سلول است به نظر می رسد دیابت نوع دو در بافتهای مختلف بویژه قلب فعال می شود با توجه به نقش حفاظتی فعالیت ورزشی بر آپوپوز، هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر تمرین استقامتی بر بیان ژن کاسپاز-۳، Bcl-2 و Bax در بافت قلب رت های نر ویستار دیابتی نوع دو بود. روش شناسی: در یک کارآزمایی تجربی، ۳۶ سر رت نر نژاد ویستار بطور تصادفی به سه گروه دیابتی با تمرین استقامتی (n =۱۲) ، گروه کنترل دیابتی (n =۱۲) و گروه کنترل سالم (n =۱۲) تقسیم شدند. القاء دیابت نوع ۲ از طریق تزریق درون صفاقی STZ صورت گرفت و با اندازه گیری گلوکز ناشتا تایید شد. پروتکل تمرین شامل ۱۰ هفته تمرین استقامتی، ۵ جلسه در هفته به مدت ۱۵ دقیقه و با سرعت ۲۷ متر در دقیقه در هفته اول بود که به تدریج به مدت ٦۰ دقیقه در هفته نهم رسید. حیوانات ۲٤ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین قربانی شدند و نمونه ها از بافت قلب گرفته شد. بیان ژن کاسپاز-۳، Bcl-2 و Bax با روش Real time-PCR بررسی شدند. جهت تجزیه و تحلیل داده ها از تحلیل واریانس یک راهه استفاده گردید. سطح معنی داری p<۰/۰۵ در نظر گرفته شد. یافته ها: بیان ژن کاسپاز-۳ و Bax در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم افزایش معنی داری را نشان دادند (p=۰/۰۰۱) درحالیکه بیان ژن Bcl-2 کاهش معنی داری یافت (p=۰/۰۰۱) که همگی نشانگر فعال شدن مسیر آپوپتوز بود.تمرین استقامتی موجب کاهش معنی دار بیان ژن کاسپاز-۳ و Bax (p=۰/۰۰۱) و افزایش معنی دار Bcl-2 در مقایسه با گروه کنترل دیابتی شد (p=۰/۰۰۱).نتیجه گیری: به نظر می رسد بیان ژن بیان ژن کاسپاز-۳، Bcl-2 و Bax بافت قلب دیابتی تحت تاثیر مثبت تمرین استقامتی قرار می گیرد و تمرین استقامتی باعث تعدیل آپوپتوز بافت قلب می گردد.

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-04-30]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1398.0.0.5.0]
[DOI: 10.52547/JRSM.12.1.137]

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-04-30]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1398.0.0.5.0]
[DOI: 10.52547/JRSM.12.1.137]

مقدمه

دیابت نوع دو باعث مشکلات قلبی و عروقی می شود و دلیل اصلی مرگ و میر در افراد دیابتی می‌باشد. مرگ ناشی از بیماری قلبی و عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نسبت به بیماران مشابه خود که مبتلا به دیابت نیستند دو تا چهار برابر بیشتر می‌باشد (۱). هرچند مطالعات مختلفی نشان داده اند هایپرگلیسمیا، عامل خطری است که بطور مستقیم باعث آسیب قلبی و بیماری‌هایی مانند کاردیومیوپاتی قلبی می‌شود (۲) اما مکانیسم دقیق این آسیب ها ناشناخته باقی مانده است (۱). به هرحال به نظر می‌رسد، پاسخ‌های اولیه‌ی سلول‌های میوکارد به هایپرگلیسمیا، شامل متابولیک غیرطبیعی، نقص زیر سلولی، بیان غیرطبیعی ژن‌ها و متعاقب آن مرگ سلولی می اشد (۳). آپوپتوز نوعی از مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده است که تحت شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی به عنوان مکانیسم متداول جایگزینی سلول، تغییر شکل بافت و حذف سلول های آسیب دیده رخ می‌دهد (٤). مرگ سلولی به عنوان یک پیامد غیرطبیعی قلب، عامل مهمی برای بیماری‌های مختلف قلبی می‌باشد. به ویژه مرگ سلولی می‌تواند باعث کاهش بافت انقباضی، هایپرتروفی جبرانی سلول‌های قلبی و فیبروز جبرانی شود (۵). مرگ سلولی ناشی از دیابت در ارگان‌های مختلف داخل بدن و سلول‌های اندوتلیالی در محیط آزمایشگاه دیده شده است (٦). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که وقوع آپوپتوز در قلب بیماران دیابتی افزایش می‌یابد (۷–۹). خانواده‌ی کاسپاز، بزرگ‌ترین آنزیم‌های درگیر در این فرایند می‌باشد، به عنوان پیش آنزیم سنتز شده و در جاهای مختلف مانند سیتوپلاسم، فضای درون غشایی میتوکندری یا ماتریکس هسته توزیع شده اند (٤). کاسپاز ۳ یک کاسپاز اجرایی است که به عنوان سیگنال مرگ پایین دستی عمل می‌کند و کاسپازهای دیگر را فعال می‌کند(۱۰)، فعالیت کاسپاز –۳ نشان‌دهنده‌ی آپوپتوز سلول غیر قابل برگشت است (۱۱). افزایش مرگ سلولی در بیماران مبتلا به دیابت به دلیل استرس اکسیداتیو بیشتر در این شرایط می‌باشد که به نوبه‌ی خود مسئول فعال شدن کاسپازهای افکتور می‌باشد. به علاوه، گلوکز بالا باعث استرس اکسیداتیو می‌شود که منجر به فعال شدن کاسپاز–۳ در بافت قلب می‌شود (۱۲). خانواده‌ی پروتئین‌های Bcl-۲ به عنوان تنظیم کننده‌های بالا دست آپوپتوز شامل پروتئین‌های Bax و های Bcl-2[1] به عنوان پروتئین‌های کلیدی مشهور در شکل‌گیری کانال‌های آپوپتوزی و تنظیم پیام‌های آپوپتوز میتوکندریایی شناخته شده‌اند (۱۳, ١٤). Bcl- به عنوان یک ضد آپوپتوز قوی شناخته شده است (٤). Bcl- مرتبط با x^{2} (Bax) الیگومر با وزن مولکولی بالا در غشاء میتوکندری را تشکیل می‌دهد که قادر به رهایی سیتوکروم c می‌باشد که آپوپتوز را شروع می‌کند (۱۵). در واقع Bax محرک آپوپتوز است و برعکس، Bcl-2 با سرکوب کردن Bax، مهار کننده‌ی آپوپتوز می‌باشد (١٦). میتوکندری نقش مهمی در آپوپتوز تحت شرایط پروآپوپتوتیکی مانند استرس اکسیداتیو بازی می‌کند (۱). همبستگی بین تولید ROS (به عنوان محرک آپوپتوز و باعث رهاسازی سیتوکروم C میتوکندریایی و فعالیت کاسپاز–۳) و آسیب‌های مختلف دیابت وجود دارد (۱۷). از آنجایی که تجمع ROS در میوکارد دیابتی رخ می‌دهد، آپوپتوز نیز در بافت قلب رخ می‌دهد (۱۸). با بهره‌گیری از نتایج مطالعه‌ی گاش و همکاران (۲۰۰۵)، وقوع آپوپتوز در بافت قلب دیابتی را می‌توان چنین تفسیر نمود که دیابت و بالا

1. B-cell leukemia/lymphoma-2
2. Bcl-2 associated X

رفتن قند خون باعث القاء کاهش میزان GSH یا گلوتاتیون در میتوکندری سلول‌های قلبی و افزایش تولید میزان رادیکال‌های آزاد اکسیژن، شکل‌گیری کانال های غشایی در میتوکندری و فعال شدن کاسپازهای ۹ و ۳ و در نهایت آپوپتوز سلول های قلبی می‌گردد (۱۹). پس می‌توان نتیجه گیری نمود، هر عاملی که باعث افزایش دفاع آنتی اکسیدانی و کاهش تولید رادیکال‌های آزاد گردد، می‌تواند از آسیب‌های حاصل از استرس اکسیداتیو را که سلول‌های قلبی را در بیماری دیابت تهدید می‌کند، بکاهد. فعالیت‌ورزشی به عنوان عاملی برای کاهش عوارض ناشی از دیابت نوع دو در بیماران دیابتی توصیه شده است (۲۰). فعالیت ورزشی منظم در پیشگیری و به تاخیر انداختن شروع دیابت غیروابسته به انسولین، افزایش حساسیت انسولینی و بهبود متابولیسم گلوکز موثر می‌باشد (۲۱). پژوهش‌های پیشین نشان دادند که فعالیت ورزشی با افزایش فعالیت آنتی اکسیدانی وکاهش استرس اکسیداتیو دارای اثرات مهمی در جلوگیری از عوارض آپوپتوز ناشی از دیابت است (۲۲). از آنجا که هایپرگلیسمیا می‌تواند بطور مستقیم رهایی سیتوکروم C به داخل سیتوپلاسم را افزایش دهد و آغاز کننده‌ی فعالیت کاسپاز-۳ و آپوپتوز باشد، اجرای فعالیت ورزشی باعث کاهش هایپرگلیسمیا و به دنبال آن کاهش آپوپتوز می‌شود (۲۳). همچنین فعالیت ورزشی، بیان Bcl-2 در قلب موش‌های دیابتی را افزایش می‌دهد که افزایش Bcl-2، فعالیت پروتئین‌های پروآپوپتیک را تحت تاثیر قرار داده و نقش ضد آپوپتیک خود را در بافت قلب دیابتی موش‌ها از خود نشان می‌دهد (۲٤). مطالعه‌ای نشان داد، ۱۰ هفته تمرین منظم شنا موجب مهار آپوپتوز در رت‌های نر ویستار می‌شود (۲۵). لی و همکاران (۲۰۱۳) نیز به بررسی اثر ۳ ماه تمرین هوازی دویدن روی تردمیل روی مسیر آپوپتوز بافت قلب رت‌های چاق پرداختند. نتایج نشان داد تمرین هوازی باعث کاهش کاسپاز-۳، افزایش Bcl-2، کاهش Bax و افزایش نسبت Bcl-2 به Bax شد (۲٦). در مطالعه ای که به بررسی اثر تمرین هوازی بر بیان ژن‌های Bcl-2 و Bax در قلب رت ها پرداختند، نتایج نشان داد بیان ژن Bax و نسبت Bax به Bcl-2 گروه تمرینی بطور معنی داری کمتر از گروه کنترل بود اما تفاوت معنی‌داری در بیان ژن Bcl-2 بین دو گروه وجود نداشت (۲۷). همچنین فعالیت ورزشی، سیگنالینگ آپوپتوتیک را در شرایط غیر ایسکمی و کهنسالی کاهش می‌دهد(۲۸, ۲۹). با توجه به نقش فعالیت ورزشی در بهبود حساسیت انسولینی و کاهش هایپرگلیسمیا و ارتباط بین دیابت و آپوپتوز، در این مطالعه به بررسی اثر تمرین استقامتی بر بیان ژن کاسپاز-۳، Bcl-2 و Bax در بافت قلب رت‌های دیابتی نوع دو پرداخته شده است.

مواد و روش ها

در یک کارآزمایی تجربی، ۳٦ سر رت نر نژاد ویستار بالغ با میانگین وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم و سن ۸ هفته در قفس‌های پلی‌کربنات (۵ موش در هر قفس) در دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۵ درصد و تحت چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت بدون محدودیت در آب و غذا نگهداری شدند. در مراحل مختلف تمرین، مسائل اخلاقی رفتار با حیوانات برای جلوگیری از آزار و اذیت آنها رعایت شد (این مطالعه با کد اخلاق IR.ARAKMU.REC 1394.329 به تایید معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک رسیده است) پس از دو هفته آشنایی با محیط، جهت القای دیابت نوع دوم در رت ها، بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی، رت ها تحت تزریق درون صفاقی محلول نیکوتین آمید (ساخت شرکت سیگما،

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-04-30]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1398.0.0.5.0]
[DOI: 10.52547/JRSM.12.1.137]

آمریکا) محلول شده در نرمال سالین با دوز ۱۲۰میلی گرم/کیلوگرم و بعد از ۱۵ دقیقه استرپتوزوتوسین (STZ) (ساخت شرکت سیگما، آمریکا) محلول در بافر سیترات ۰/۱ مولار با دوز ٦٥ میلی‌گرم بر کیلوگرم قرار گرفتند. یک هفته پس از تزریق، رت‌هایی کـه میـزان قنـد خـون آنهـا بیشـتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود به عنوان رت‌های دیابتی در نظر گرفته شدند (۳۰). سپس رت‌های دیابتی شده به طور تصادفی به دو گروه: گروه دیابتی تمرین استقامتی (n =۱۲) و گروه کنترل دیابتی (n =۱۲) تقسیم شدند و یک گـروه دیگر از رت‌ها که قند خون طبیعی داشتند به عنوان گروه کنترل سالم (n =۱۲) در نظر گرفته شد، همچنین گروه کنترل سالم نیز برای اینکه شرایط یکسانی با گروه‌های دیابتی داشته باشد به مقدار ۱ سی‌سی نرمال سالین به صـورت تزریـق درون صفاقی دریافت نمود. برنامه تمرین علاوه بر تمرین استقامتی شامل ۵ دقیقـه گـرم کردن (با شدت ١٦ متر در دقیقه) و ۵ دقیقـه سرد کردن (شدت ١٦ متر در دقیقه با کاهش تدریجی شدت به کمترین مقدار) در هر جلسه بود. برنامه تمرین استقامتی روی تردمیل ۵ کانال (ساخت ایران) به دلیل کنترل آسان‌تر سرعت و مدت زمان دویدن اجرا شد. رت‌ها در گروه تمرین به مدت ۱۰ هفته، هر هفته ۵ جلسه تمرین کردند. کل دوره تمرین به ۳ مرحلـه آشنایی، اضافه بار، حفظ و تثبیت تقسیم شد. در مرحله آشنایی رت‌ها هـر روز به مدت ۱۵-۱۰دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه روی نوارگردان راه رفتند. در مرحلـه اضـافه بار (هفته دوم تا چهارم) رت‌ها ابتدا به مدت ۲۰ دقیقه و با سرعت ۲۷ متر بر دقیقه روی نوارگردان دویدند و به تدریج در طول مدت ۳ هفته، مدت فعالیت افزایش یافت (۲ دقیقه افزایش در هر جلسه) تا به میزان نهـایی، ٦٠ دقیقه رسید و در نهایت در مرحله حفظ و تثبیت شدت کار، به مدت ۳ هفته تمرین استقامتی (٦٠ دقیقه و با سرعت ۲۷ متر بر دقیقه) اجرا شد (جدول ۱) (۳۱). دلیل انتخاب این پروتکل برای تمرین، اثر بخشی این برنامه بر بهبود شرایط دیابت در مطالعات مشابه بود.

جدول ۱. طرح پروتکل تمرین استقامتی طی ۱۰ هفته روی تریدمیل

هفته‌های تمرین	آشنایی	هفته۱	هفته۲	هفته۳	هفته٤	هفته ۹-۵
مدت تمرین (دقیقه)	۱۵-۱۰	۳۰-۲۰	٤٠-۳۰	۵۰-٤٠	٦٠-۵۰	٦٠
سرعت (متر بر دقیقه)	۱۰	۲۷	۲۷	۲۷	۲۷	۲۷
معادل شدت (Vo_2max) ٪	٤٠	۷۵	۷۵	۷۵	۷۵	۷۵

سطوح قند خون در رت‌ها توسط گلوکومتر (بیورر مـدل GL42 ،ساخت کشور آلمان) در هر مرتبه بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی، اندازه‌گیری شد. ٢٤ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، تمامی ۳٦ سر رت، با تزریق درون صفاقی کتامین و زایلازین بیهوش شدند. پس از ایجاد شکاف در قسمت جلوی سینه، بطن چپ بافت قلب به سرعت جدا شد و پس از پاکسازی از بافت چربی و بافت همبند در فریزر با دمای C ۸۰- نگهداری شدند. سپس مراحل مختلف طبق دستورالعمل کیت استخراج RNA تا مرحله‌ی نهایی استخراج و تهیه RNA خالص انجام شد. محلول RNA استخراج شده با آنزیم DNasI (سیناژن) از هر گونه آلودگی به DNA و آنزیم‌های تخریب کننده RNA پاکسازی شد. نسبت جذبی ۲۸۰-۲٦۰ نانومتر به شیوه اسپکترومتری برای تمامی نمونه‌های استخراج شده بین ۲-۱/۸ بود. سپس برای بررسی کیفیت RNA

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-04-30]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1398.0.0.5.0]
[DOI: 10.52547/JRSM.12.1.137]

استخراج شده از روش الکتروفورز و ژل آگاروز ۱ ٪ استفاده شد. جهت سنتز cDNA، ۵ میکرو گرم از هر کدام از نمونه های mRNA ، پرایمرهای Oligo-dT (شرکت پارس توس) و آنزیم نسخه‌برداری معکوس دستورالعمل کیت سنتز cDNA (شرکت پارس توس) استفاده شد. طراحی پرایمر توسط نرم افزار Primer 3 انجام گردید. سطح بیان نسبی ژن های کاسپاز-۳، Bcl-2 و BAX توسط روش Real time PCR انجام شد. مخلوط واکنشی شامل ۱ میکرولیتر از هر کدام از پرایمرها، ۱ میکرولیتر cDNA، ۱۲ میکرولیتر معرف سایبر گرین و ٦ میکرولیتر آب مقطر فاقد نوکلئاز استفاده شد. پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۲ آورده شده اند.

جدول ۲. مشخصات پرایمرها

Gene	F. primer	R. Primer
Caspase-3	5′-GAG ACAGACAGTGGAACTGACGATG-3′	5′-GGCGCAAAGTGACTGGATGA-3′
Bcl-2	5′-GACTGAGTACCTGAACCGGCATC-3′	5′-CTGAGCAGCGTCTTCAGAGACA-3′
Bax	5′-AGTCCTCACTGCCTCACTCACC-3′	5′-TTTC CCCGTTCCCCATTC-3′
Beta actin	5′-CGTGCGTGACATTAAAGAG -3′	5′- GCCACAGGATTCCATACC -3′

شرایط PCR شامل داناتوراسیون اولیه در دمای ۹۵ OC به مدت ۵ دقیقه و سپس ٤٥ سیکل OC به مدت ۲۰ ثانیه و ٦۰OC به مدت ۱ دقیقه بود. سطح بیان نسبی ژن‌های کاسپاز-۳، Bcl-2 و Bax بافت قلب گروه‌های مورد مطالعه با روش $-\Delta\Delta CT$ ۲ و با استفاده از بتا اکتین به عنوان ژن کنترل داخلی محاسبه شد. تحلیل آماری داده‌ها توسط نرم افزار Graph Pad Prism صورت گرفت. برای بررسی تفاوت میانگین گروه‌ها در سطح معنی داری $p<۰/۰۵$ از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (one way ANOVA) و برای تعیین محل تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد.

نتایج

داده های آزمون گلوکز ناشتایی و وزن رت‌ها قبل و بعد از پایان تمرین هوازی در جدول۳ به صورت میانگین± انحراف استاندارد آورده شده است. مقایسه‌های داده‌های قبل و بعد نشان داد که وزن رت‌های سه گروه در قبل و بعد از تمرینات استقامتی تفاوت معنی‌داری نداشته اند ($p>۰/۰۵$). اما گلوکز ناشتایی آنها در قبل و بعد از تمرینات در گروه تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش معنی‌دار و قابل توجهی داشته است ($p<۰/۰۵$).

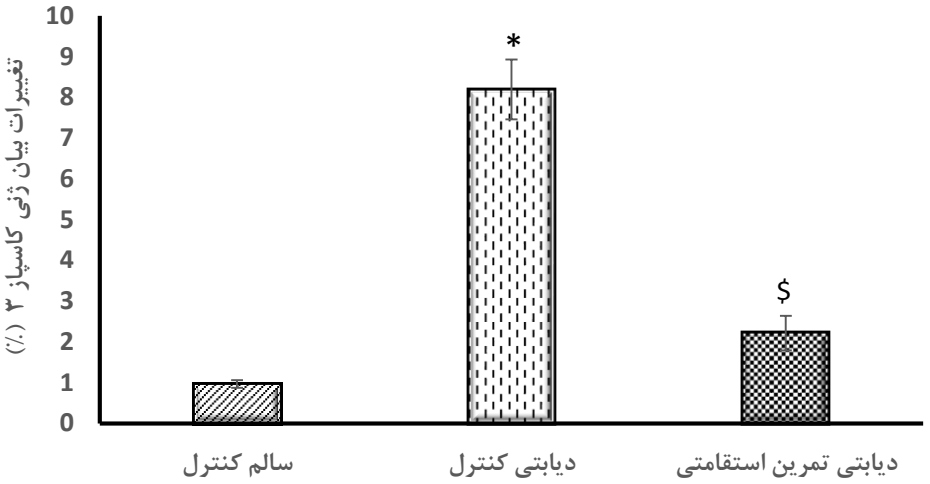
جدول۳. داده های گلوکز ناشتا و وزن رت ها در قبل و بعد از تمرینات هوازی در گروه های کنترل سالم، کنترل دیابتی و دیابتی با تمرین استقامتی.

متغیر / گروه	وزن بدن (گرم)		گلوکز ناشتا (mg/dl)	
	قبل	بعد	قبل	بعد
کنترل سالم (HC)	۲٤۱/۲۱±۹	۲۷۹/۳۸±٤	۹۰/۱٦±٤	۷۳/۸±٤
کنترل دیابتی (DC)	۲۲۳/۳٦±٦	۲٥۰/٤۸±٦	*۲۹۹/۸٥±۳	*۳۷۸/۱۰٥±۳
دیابتی با تمرین استقامتی (DET)	۲۲٤/۳۰±۳	۲۲۷/۳۸±٤	*۳٥٤/۱۰٦±۲	$۱٥۰/۱۱٦±۷

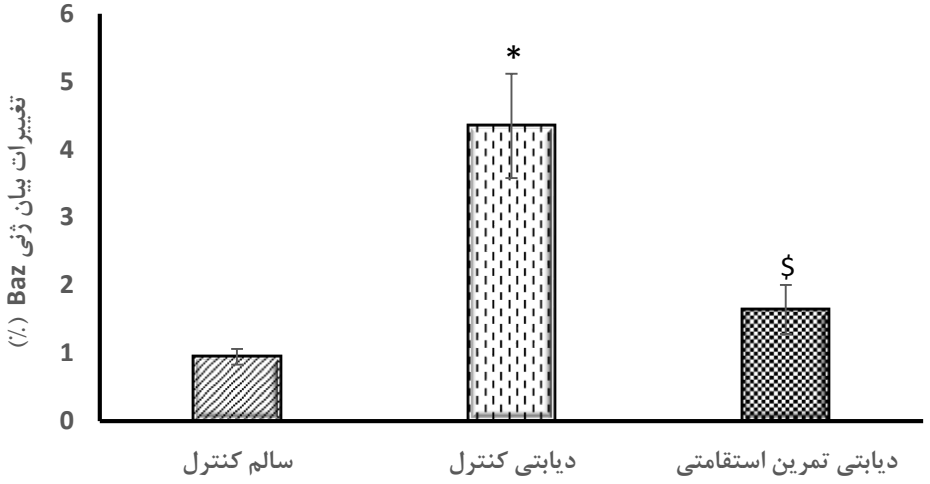
*نشانگر تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل سالم (P <۰٥) و $ نشانگر تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل دیابتی(P <۰٥) می باشد.

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-04-30]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1398.0.0.5.0]
[DOI: 10.52547/JRSM.12.1.137]

نتایج تحلیل واریانس یک طرفه برای داده‌های بیان ژن کاسپاز-۳ ($F_{2,27}=556/5$, $P<0/001$) و بیان ژن Bax ($F_{2,27}=116/9$,$P<0/001$) نشان داد بیان ژن هر دو متغیر در سه گروه اختلاف معنی‌داری دارند (نمودار ۱ و ۲). با مراجعه به آزمون تعقیبی توکی مشخص شد که بیان ژن کاسپاز-۳ و Bax دوگروه دیابتی تمرین استقامتی و دیابتی نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری دارند ($P<0/001$)، همچنین گروه دیابتی تمرین مقاومتی و دیابتی کنترل اختلاف معنی‌داری دارند ($P<0/001$).



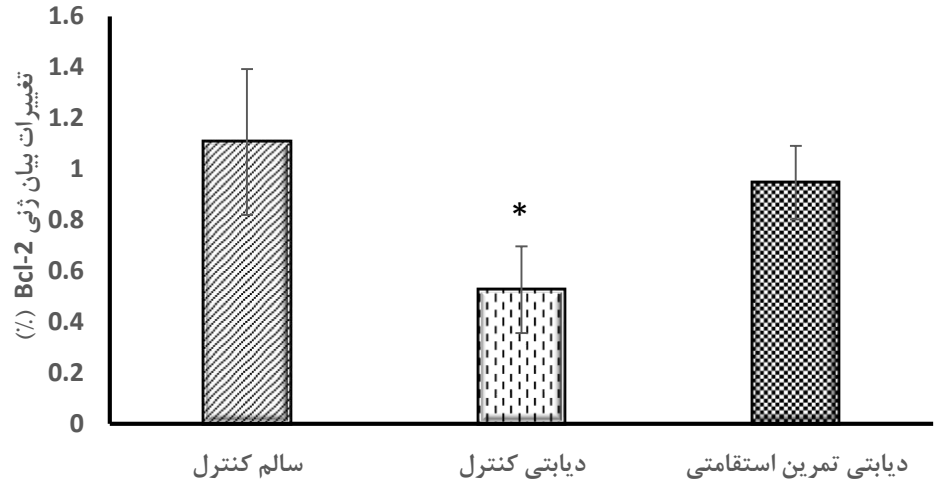
نمودار ۱. میانگین±انحراف استاندار تغییرات بیان ژن کاسپاز-۳ در سه گروه. * نشانگر تفاوت معنی دار گروه سالم کنترل و دیابتی تمرین استقامتی می باشد. $ نشان دهنده تفاوت معنی دار گروه دیابتی تمرین استقامتی با دیابتی کنترل و سالم کنترل می باشد ($p < 0/05$).



نمودار ۲. میانگین±انحراف استاندار تغییرات بیان Bax در سه گروه. * نشانگر تفاوت معنی دار گروه سالم کنترل و دیابتی تمرین استقامتی می باشد. $ نشان دهنده تفاوت معنی دار گروه دیابتی تمرین استقامتی با دیابتی کنترل و سالم کنترل می باشد ($p < 0/05$).

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-04-30]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1398.0.0.5.0]
[DOI: 10.52547/JRSM.12.1.137]

نتایج تحلیل واریانس یک طرفه برای داده‌های بیان ژن Bcl-2 ($F_{2,27}=18/3$, $P<0/001$) نشان داد که سه گروه اختلاف معنی‌داری دارند (نمودار ۳). با مراجعه به آزمون تعقیبی توکی مشخص شد که بیان ژن Bcl-2 دیابتی کنترل با گروه سالم کنترل و تمرین استقامتی اختلاف معنی‌داری دارد ($P<0/001$)، اما گروه سالم کنترل و تمرین استقامتی اختلاف معناداری نشان ندادند ($P=0/352$).



نمودار ۳. میانگین±انحراف استاندار تغییرات بیان ژن Bcl-2 در سه گروه. * نشانگر تفاوت معنی دار گروه دیابتی کنترل با سالم کنترل و دیابتی تمرین استقامتی می باشد.

بحث

در این مطالعه اثر تمرین استقامتی بر بیان ژن کاسپاز-۳، Bcl-2 و Bax در رت‌های دیابتی نوع دو بررسی شد. نتایج Real time Pcrنشان داد بیان ژن کاسپاز-۳ و Bax در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم بطور معنی داری افزایش یافته بود در صورتی که اجرای تمرین استقامتی باعث کاهش معنی‌دار بیان ژن کاسپاز-۳ و Bax در مقایسه با گروه کنترل دیابتی شد. در رابطه با Bcl-2 نتایج نشان داد بیان ژن آن در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم بطور معنی‌داری کاهش یافته و اجرای تمرین استقامتی موجب افزایش معنی‌دار آن در مقایسه با گروه کنترل دیابتی شده است.

مقدار بالای گلوکز در دیابت نوع دو، تولید ROS را افزایش می‌دهد و با ایجاد استرس اکسیداتیو موجب فعال‌شدن آپوپتوز می‌گردد (۳۲). ROS در زنجیره‌ی انتقال الکترون میتوکندری به عنوان یک محصول طبیعی تولید می‌شود، اما زمانی که سطوح آنها بیش از ظرفیت آنتی اکسیدانی سلول باشد می‌تواند به مرگ سلول منجر شود. فعالیت کاسپازها نیز در دیابت نوع دو موثر می‌باشد (۳۳). کاهش معنی‌دار قند خون گروه دیابتی بر اثرتمرین استقامتی از عدد ۳۵٤/۱۰٦ در قبل از تمرین به عدد ۱۵۰/۱۱٦ بعد از تمرین، تعدیل آپوپتوز را تایید می‌کند. نتایج افزایش بیان کاسپاز ۳ را در گروه

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-04-30]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1398.0.0.5.0]
[DOI: 10.52547/JRSM.12.1.137]

دیابتی نسبت به گروه سالم نشان داده است. کاسپاز-۳ یکی از اثرگذارهای اصلی آپوپتوز است (۱۱)، به عنوان سیگنال مرگ پایین دستی عمل می‌کند و کاسپازهای دیگر را فعال می‌کند(۱۰). کاسپاز-۳ نقطه تقارن مسیر سیگنالینگ آپوپتیک است. هنگامی که کاسپاز-۳ فعال می‌شود، مسیر آپوپتوز آغاز می‌گردد (۳٤). مطالعات پیشین نشان داده اند که آپوپتوز ناشی از دیابت نوع دو از طریق مسیرهای وابسته به کاسپاز مانند کاسپاز- ۳ رخ می‌دهد (۱۰). مرگ سلولی آپوپتوزی ناشی از هایپرگلیسمیا توسط فعالیت کاسپاز -۳ آغاز می‌شود (۳۵). در مقابل، انسولین با کاهش سطح رادیکال‌های آزاد OH از آزاد سازی سیتوکروم c به سیتوزول کاسته و موجب کاهش فعالیت کاسپاز -۳ می‌شود (۳٦). احتمالا مسیر آپوپتوز و مولکول‌های سیگنالینگ پیش آپوپتوز در نتیجه تمرین به میتوکندری انتقال می‌یابد و موجب ایجاد یکسری منافذ قابل نفوذ در غشاء خارجی میتوکندری می‌شود. این وضعیت، رهایی سیتوکروم c به عنوان بازیگر اصلی فعالیت فرآیند کاسپاز ۹ و ۳ را مهار می‌کند (۳۷). به نظر می‌رسد، تمرین استقامتی از طریق کاهش هایپرگلیسمیا و با کاهش فعالیت کاسپاز آغازگر ۹ و کاسپاز اجرایی ۳ توانسته باشد از دو مسیر داخلی و خارجی مانع از آپوپتوز و قطعه قطعه شدن DNA شود (۳۸). از آنجا که تمرین ورزشی در کاهش آپوپتوز و سیگنال‌دهی آپوپتیک در پاسخ دهی به اختلالات حاد میوکارد موثر است (۳۹) احتمالا در این مطالعه به عنوان محرکی آنتی اکسیدانی برای جلوگیری از آپوپتوز در میوکارد عمل کرده است. عمل پروتئین‌های خانواده Bcl-2 به عنوان تنظیم کننده‌های اصلی در مسیرهای آپوپتوز، مهارکنندگی یا توسعه‌ی مرگ سلولی می باشد (۱۵). Bax مولکول های کوچکی را برای وارد شدن به داخل سیتوپلاسم فعال می‌کند و منجربه آپوپتوز سلولی می‌شود (٤۰). نتایج مطالعه‌ی حاضر نیز کاهش بیان ژن Bcl-2 را به عنوان پروتئین ضد آپوپتوز و افزایش بیان ژن BAX را به عنوان پروتئین آپوپتوزی در گروه دیابتی نشان داده است. از این رو، مطالعه‌ی ما گزارش پیشین در ارتباط با تغییر معنی‌دار بیان این ژن‌ها در قلب دیابتی نسبت به قلب سالم را تایید می‌کند. یکی از دلایل افزایش بیان ژن Bax، هایپرگلیسمی می‌باشد. هایپرگلیسمی با افزایش رادیکال آزاد هیدروکسیل (OH)، موجب بیان بالای پروتئین Bax می‌شود و جایگیری Bax در میتوکندری منجربه آزاد شدن سیتوکروم c و در نتیجه ادامه مسیر فرایند آپوپتوز می‌باشد (۳٦). پژوهش‌های پیشین نشان داده اند که فعالیت ورزشی می‌تواند از طریق کاهش پروتئین پروآپوپتیک Bax و افزایش پروتئین ضد آپوپتیک Bcl-2 و در نتیجه مهار آزاد سازی سیتوکروم c مانع از فعال شدن کاسپاز ۹ و ۳ شود (٤۱). همسو با نتایج ما، در مطالعه‌ای که به بررسی اثر تمرین هوازی بر بیان ژن‌های Bcl-2 و Bax در قلب رت‌ها پرداختند. نتایج نشان داد بیان ژن Bax و نسبت Bax به Bcl-2 گروه تمرینی بطور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود اما تفاوت معنی‌داری در بیان ژن Bcl-2 بین دو گروه وجود نداشت (۲۷). همسو با نتایج مطالعه حاضر، تمرین هوازی روی تردمیل نشان داد بیان ژن Bax را سرکوب می‌کند، بیان ژن Bcl-2 در رتینای دیابتی را افزایش می‌دهد و اثرات ضد آپوپتوزی تمرین از طریق مهار Bax و افزایش بیان Bcl-2 بخوبی مستند شده است (٤۲). در رت‌های مبتلا به آسیب طناب نخاعی، تمرین دوچرخه بطور معنی‌داری بیان ژن ضد آپوپتوزی Bcl-2 را در طناب نخاعی افزایش داد و سطوح بالای بیان ژن Bcl-2 مطابق با کاهش بیان ژن کاسپاز ۷ و ۹ بود (٤۲) که نتایج آن هم راستا با نتایج مطالعه‌ی ما بود. همچنین نتایج مطالعه نشان داد تمرین استقامتی منجربه کاهش بیان ژن کاسپاز-۳ و Bax و افزایش بیان ژن Bcl-2 در بافت قلب دیابتی می‌شود. همان

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-04-30]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1398.0.0.5.0]
[DOI: 10.52547/JRSM.12.1.137]

طور که بیان شد، تمرین ورزشی یکی از استراتژی‌های موثر برای کاهش توسعه‌ی آسیب قلبی و کاهش بروز عوارض مرگ و میر قلبی در طول دیابت است (۴۳, ٤٤). همسو با نتایج ما، پترسون و همکاران (۲۰۰۸) به بررسی اثر تمرین هوازی بر سیگنالینگ آپوپتیک میتوکندریایی در بافت قلب رت‌های زوکر پرداختند. تمرین موجب کاهش سطوح پروتئین Bax، فعالیت کاسپاز ۳ و ۹ و تقسیم شدن DNA شد(۲۸). همسو با نتایج ما، عبدالحمید تهرانی و همکاران (۲۰۱۷) افزایش بیان Bcl-2 و کاهش بیان Bax را پس از دو هفته تمرین شنای استقامتی در بافت قلب قرار گرفته در معرض اتانول را نشان دادند(٤٥). همچنین، نتایج الویرا و همکاران (۲۰۱۱) نشان داد ١٤ هفته تمرین استقامتی موجب کاهش بیان پروتئین‌های Bax، نسبت BAX به Bcl2، کاسپاز-۳ و کاسپاز ۹ و همچنین افزایش بیان پروتئین Bcl-2 در بافت قلبی رت هایی که در معرض طولانی مدت هایپرگلیسمیا بوده اند، شده است (٤٦). در مخالفت با نتایج ما، سیاجیان و همکاران (۲۰۱۵) به بررسی اثرات ۱۲ هفته تمرین بی‌هوازی و ٤ هفته بی‌تمرینی بر بیان کاسپاز-۳ در کاردیومیوسیت‌های بطن چپ پرداختند. نتایج آنها، افزایش بیان کاسپاز-۳ را بعد از تمرین هوازی و کاهش بیان کاسپاز-۳ را بعد از بی‌تمرینی نشان داد (٤٧). به نظر می‌رسد نوع و شدت بالای تمرین بی‌هوازی موجب افزایش کاسپاز-۳ در بطن چپ شده باشد. غیرهمسو با نتایج ما، تنورساز و همکاران (۲۰۱۱) به بررسی اثر ٤ هفته تمرین هوازی بر شاخص‌های آپوپتوزی و ضد آپوپتوزی در رت‌های دیابتی نوع دو پرداخت. نتایج گویای عدم تاثیر تمرین هوازی بر سطوح Bcl-2 در رت‌های دیابتی نوع دو بود (٤٨). علت این ناهمسویی به شدت و مدت تمرین داده شده بستگی دارد. تمرین ورزشی از طریق کاهش استرس اکسیداتیو، افزایش حساسیت به انسولین و کاهش آپوپتوز در سلول‌های قلبی، نقش حفاظتی از قلب را در برابر عوارض دیابت ایفا می‌نماید. در حالیکه پروتئین‌های ضد آپوپتوتیک، آپوپتوز را با جلوگیری از رها سازی سیتوکروم c از میتوکندری تنظیم می‌کنند و پروتئین‌های پرو آپوپتوتیک موجب تسریع رهاسازی آن می‌شوند (٤٩). Bcl-2 باعث جلوگیری از تخریب اکسیداتیو سلول می‌گردد و به عنوان یکی از معروف‌ترین پروتئین‌های مهارکننده‌ی آپوپتوز شناخته می‌شود که از آزادسازی سیتوکروم c از میتوکندری جلوگیری می‌کند. افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی و کاهش سطح پرواکسیداسیون لیپیدی که به دنبال فعالیت ورزشی پدید می‌آید، دارای تاثیر مهمی در جلوگیری از عوارض آپوپتوز ناشی از دیابت و آسیب‌های بافتی ایجاد شده ناشی از استرس اکسیداتیو است (۴۳, ٤٤). همچنین افزایش بیان و فعالیت پروتئین کیناز B توسط تمرین ورزشی، از طریق فسفوریلاسیون پروتئین‌های ضد آپوپتوز BCL-2 و غیرفعال‌سازی پروتئین پیش برنده‌ی Bax و یا از طریق مهار مستقیم فعالیت کاسپازی باعث مسدود کرن مسیرهای آپوپتوز می‌شود. مطالعات نشان داده بیان Bax در بیماران دیابتی همراه با تمرین ورزشی کاهش می‌یابد (۵۰). بطور کلی تمرین استقامتی احتمالا از طریق بهبود حساسیت انسولینی، کاهش هایپرگلیسمیا و به دنبال آن کاهش استرس اکسیداتیو و همچنین، افزایش بیان پروتئین کیناز B توانسته اثر مثبتی بر آپوپتوز بافت قلب دیابتی داشته باشد. به نظر می‌رسد، میتوکندری نقش مهمی در تنظیم آپوپتوز در سلول‌های عضله‌ی قلب بازی کند. این نقش شامل حرکت پروتئین‌های پروآپوپتیک بسوی غشاء میتوکندری که باعث رهایی سیتوکروم c سیتوزولی به سیتوزول و شروع سیگنالینگ پایین دستی آپوپتوز می‌باشد (۵۰). از سویی دیگر، تمرینات استقامتی با افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی و تعدیل استرس اکسایشی باعث کاهش بیان ژن Bax می‌شوند (۵۰).

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-04-30]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1398.0.0.5.0]
[DOI: 10.52547/JRSM.12.1.137]

نتیجه گیری

تمرین استقامتی باعث کاهش بیان ژن کاسپاز-۳ و Bax و افزایش بیان ژن Bcl-2 در بافت قلب دیابتی شد که نشان دهنده‌ی موثر بودن تمرین استقامتی نسبت به بی تحرکی در بهبود آپوپتوز در افراد دیابتی نوع دو می‌باشد.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از بخشی از رساله دکتری با گرایش فیزیولوژی ورزشی می‌باشد و بدین وسیله از زحمات اساتید بزرگوار و دوستان عزیزی که در اجرای پژوهش همکاری داشتند، تشکر و قدردانی می گردد.

منابع

1. Cai L, Li W, Wang G, Guo L, Jiang Y, Kang YJ. Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C–mediated caspase-3 activation pathway. Diabetes. 2002;51(6):1938-48.
2. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM, et al. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). The American journal of cardiology. 2000;86(3):309-12.
3. Cai L, Kang YJ. Oxidative stress and diabetic cardiomyopathy. Cardiovascular toxicology. 2001;1(3):181-93.
4. Tinahones FJ, Aragüez LC, Murri M, Olivera WO, Torres MDM, Barbarroja N, et al. Caspase induction and BCL2 inhibition in human adipose tissue: a potential relationship with insulin signaling alteration. Diabetes care. 2012:DC_120194
5. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. Physiological reviews. 1999;79(1):215-62.
6. Baumgartner-Parzer SM, Wagner L, Pettermann M, Grillari J, Gessl A, Waldhäusl W. High-glucose–triggered apoptosis in cultured endothelial cells. Diabetes. 1995;44(11):1323-7
7. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, Jakoniuk I, Leri A, Maseri A, et al. Myocardial cell death in human diabetes. Circulation research. 2000;87(12):1123-32.
8. Shen E, Li Y, Li Y, Shan L, Zhu H, Feng Q, et al. Rac1 is required for cardiomyocyte apoptosis during hyperglycemia. diabetes. 2009;58(10):2386-95.
9. Guleria RS, Choudhary R, Tanaka T, Baker KM, Pan J. Retinoic acid receptor-mediated signaling protects cardiomyocytes from hyperglycemia induced apoptosis: Role of the renin-angiotensin system. Journal of cellular physiology. 2011;226(5):1292-307.
10. Gao X-Y, Kuang H-Y, Zou W, Liu X-M, Lin H-B, Yang Y. The timing of re-institution of good blood glucose control affects apoptosis and expression of Bax and Bcl-2 in the retina of diabetic rats. Molecular biology reports. 2009;36(7):1977-82.
11. He X, Sun J, Huang X. Expression of caspase-3, Bax and Bcl-2 in hippocampus of rats with diabetes and subarachnoid hemorrhage. Experimental and therapeutic medicine. 20.۷-۸۷۳:(۱)۱۵;۱۸
12. Chowdhry MF, Vohra HA, Galiñanes M. Diabetes increases apoptosis and necrosis in both ischemic and nonischemic human myocardium: Role of caspases and poly–adenosine diphosphate–ribose polymerase. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2007;134(1):124-31. e3.
13. Kalyani RR, Corriere M, Ferrucci L. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. The lancet Diabetes & endocrinology. 2014;2(10):819-29.
14. 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.

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-04-30]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1398.0.0.5.0]
[DOI: 10.52547/JRSM.12.1.137]

15. Antonsson B, Montessuit S, Sanchez B, Martinou J-C. Bax is present as a high molecular weight oligomer/complex in the mitochondrial membrane of apoptotic cells. Journal of Biological Chemistry. 2001.
16. Mikhailov V, Mikhailova M, Pulkrabek DJ, Dong Z, Venkatachalam MA, Saikumar P. Bcl-2 prevents Bax oligomerization in the mitochondrial outer membrane. Journal of Biological Chemistry. 2001;276(21):18361-74.
17. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. Diabetes. 1999;48(1):1-9.
18. Du X, Sui G, Stockklauser-Färber K, Weiss J, Zink S, Schwippert B, et al. Induction of apoptosis by high proinsulin and glucose in cultured human umbilical vein endothelial cells is mediated by reactive oxygen species. Diabetologia. 1998;41(3):249-56.
19. Ghosh S, Pulinilkunnil T, Yuen G, Kewalramani G, An D, Qi D, et al. Cardiomyocyte apoptosis induced by short-term diabetes requires mitochondrial GSH depletion. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2005;289(2):H768-H76.
20. Åsa C, Maria S, Katharina SS, Bert A. Aquatic exercise is effective in improving exercise performance in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. Evidence-based complementary and alternative medicine. 2012;2012.
21. Derouich M, Boutayeb A. The effect of physical exercise on the dynamics of glucose and insulin. Journal of Biomechanics. 2002;35(7):911-7.
22. MOHAMMADI M, SALEHI I, Farajnia S. Effect of swimming exercise on oxidative stress in hippocampus of diabetic male rats. 2008.
23. Veeranki S, Givvimani S, Kundu S, Metreveli N, Pushpakumar S, Tyagi SC. Moderate intensity exercise prevents diabetic cardiomyopathy associated contractile dysfunction through restoration of mitochondrial function and connexin 43 levels in db/db mice. Journal of molecular and cellular cardiology. 2016;92:163-73.
24. Zheng J, Cheng J, Zheng S, Zhang L, Guo X, Zhang J. Physical Exercise and Its Protective Effects on Diabetic Cardiomyopathy: What Is the Evidence? Frontiers in endocrinology. 2018;9:729.
25. Fernandes T, Magalhães FdC, Carmo ECd, Oliveira EMd. Aerobic exercise training inhibits skeletal muscular apoptotic signaling mediated by VEGF-VEGR2 in spontaneously hypertesive rats. Revista Brasileira de Medicina do Esporte. 2012;18(6):412-8.
26. Lee S-D, Shyu W-C, Cheng I-S, Kuo C-H, Chan Y-S, Lin Y-M, et al. Effects of exercise training on cardiac apoptosis in obese rats. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2013;23(6):566-73.
27. Jafari A, Pourrazi H, Nikookheslat S, Baradaran B. Effect of exercise training on Bcl-2 and bax gene expression in the rat heart. Gene, Cell and Tissue. 2015;2(4).
28. 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.
29. Huang C-C, Lin T-J, Chen C-C, Lin W-T. Endurance training accelerates exhaustive exercise-induced mitochondrial DNA deletion and apoptosis of left ventricle myocardium in rats. European journal of applied physiology. 2009;107(6):697-706.
30. Shahabinejad M, Rahmany M. The Effect Of Licorice Root Extract On Blood Sugar Level In Streptozotocin Induced Diabetic In Rats. Journal Of Diabetes. 2009;1:A249-A50.
31. Afzalpour ME, Chadorneshin HT, Foadoddini M, Eivari HA. Comparing interval and continuous exercise training regimens on neurotrophic factors in rat brain. Physiology & behavior. 2015;147:78-83.
32. Volpe CMO, Villar-Delfino PH, Anjos PMF, Nogueira-Machado JA. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. Cell death & disease. 2018;9(2):119.

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-04-30]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1398.0.0.5.0]
[DOI: 10.52547/JRSM.12.1.137]

33. McIlwain DR, Berger T, Mak TW. Caspase functions in cell death and disease. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2015;7(4).
34. Chen J, Qian C, Duan H, Cao S, Yu X, Li J, et al. Melatonin attenuates neurogenic pulmonary edema via the regulation of inflammation and apoptosis after subarachnoid hemorrhage in rats. Journal of pineal research. 2015;59(4):469-77.
35. Kim DY, Jung SY, Kim CJ, Sung YH, Kim JD. Treadmill exercise ameliorates apoptotic cell death in the retinas of diabetic rats. Molecular medicine reports. 2013;7(6):1745-50.
36. Reed JC. Bcl-2 and the regulation of programmed cell death. The Journal of cell biology. ۱۹۹٤;۱۲٤(۱)-۱:(۲):٦-۱.
37. Gahramani M, Azarbayjani MA, Peeri M, Raoufi A. Interval Training Intensity and the Expression of Caspase-9 in Obese Rats with Myocardial Infarction. Iranian Journal of Diabetes & Obesity (IJDO). 2016;8(3).
38. Kwak H-B, Song W, Lawler JM. Exercise training attenuates age-induced elevation in Bax/Bcl-2 ratio, apoptosis, and remodeling in the rat heart. The FASEB Journal. 2006;20(6):791-3.
39. Kavazis AN, McClung JM, Hood DA, Powers SK. Exercise induces a cardiac mitochondrial phenotype that resists apoptotic stimuli. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2008;294(2):H928-H35.
40. Fujii M, Sherchan P, Soejima Y, Doycheva D, Zhang JH. Subarachnoid hemorrhage-triggered acute hypotension is associated with left ventricular cardiomyocyte apoptosis in a rat model. Brain Edema XVI: Springer; 2016. p. 145-50.
41. Chen K-C, Peng C-C, Hsieh C-L, Peng RY. Exercise ameliorates renal cell apoptosis in chronic kidney disease by intervening in the intrinsic and the extrinsic apoptotic pathways in a rat model. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. 2013;2013.
42. Liu G, Keeler BE, Zhukareva V, Houlé JD. Cycling exercise affects the expression of apoptosis-associated microRNAs after spinal cord injury in rats. Experimental neurology. 2010;226(1):200-6.
43. Riddell M, Iscoe K. Physical activity, sport, and pediatric diabetes. Pediatric diabetes. 2006;7(1):60-70.
44. Powers SK, Lennon SL, Quindry J, Mehta JL. Exercise and cardioprotection. Current opinion in cardiology. 2002;17(5):495-502.
45. Abdolhamid Tehrani Mona, Azarbayjani Mohammad Ali, Kaka Gholamreza. The Interactive Effect of Swimming Training and Curcumin on Bcl- 2 and Bax Gene Expression in the Rat Cardiac Tissue during the Withdrawal Period of Excessive Ethanol Consumption. Report of Health Care. 2017;3(2):17-26.
46. Lumini-Oliveira J, Magalhães J, Pereira CV, Moreira AC, Oliveira PJ, Ascensão A. Endurance training reverts heart mitochondrial dysfunction, permeability transition and apoptotic signaling in long-term severe hyperglycemia. Mitochondrion. 2011;11(1):54-63.
47. Siagian M, Lousiana M, Santoso DI, Endardjo S. Effects of anaerobic exercise and detraining on the caspase-3 expression of rat ventricular cardiomyocyte. Medical Journal of Indonesia. 2015;24(2):84-90.
48. Tanoorsaz Saeid, Behpoor Naser, Tadibi Vahid. Changes in Cardiac Levels of Caspase-8, Bcl-2 and NT-proBNP Following 4 Weeks of Aerobic Exercise in Diabetic Rats. Int J Basic Sci Med. 2017;2(4):172-7.
49. Marzetti E, Privitera G, Simili V, Wohlgemuth SE, Aulisa L, Pahor M, et al. Multiple pathways to the same end: mechanisms of myonuclear apoptosis in sarcopenia of aging. The Scientific World Journal. 2010;10:340-9.
50. Chae C-H, Jung S-L, An S-H, Jung C-K, Nam S-N, Kim H-T. Treadmill exercise suppresses muscle cell apoptosis by increasing nerve growth factor levels and stimulating p-phosphatidylinositol 3-kinase activation in the soleus of diabetic rats. Journal of physiology and biochemistry. 2011;67(2):235-41.

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-04-30]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1398.0.0.5.0]
[DOI: 10.52547/JRSM.12.1.137]