

Changes in chemerin, resistin, and apoptotic indices following diabetes induction after resistance and combined endurance exercise in rats

Parmida Hadji Khani^{*1} - Ali Asghar Ravasi² - Reza Nouri³

1. Ph.D of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences and Health, University of Tehran, Tehran, Iran 2. Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences and Health, University of Tehran, Tehran, Iran 3. Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences and Health, University of Tehran, Tehran, Iran
(Received:2023/06/04; Accepted:2023/08/09)

Abstract

Type 2 diabetes is a risk factor for heart attack and increases the risk of death. Current trends in the prevalence of diabetes and heart failure predict an increasing burden of disease. Therefore, the purpose of this research was to investigate the changes in chemerin, resistin, and apoptotic indices following diabetes induction after resistance and combined endurance exercise in rats. A total of 32 rats were randomly divided into 4 groups of 8: control, endurance training, resistance training, and combined training. The rats were trained for six weeks. Diabetes was induced by injecting a single dose of streptozotocin, and the levels of Bax and Bcl2 proteins in the left ventricular tissue were measured using the ELISA method. Insulin levels, glucose levels, and the insulin resistance index were also measured. To determine the significance of differences between the research groups, a one-way ANOVA was used, with a significance level set at $p < 0.05$. The results showed significant differences between the combined training group and the control group in resistin ($P = 0.037$), chemerin ($P = 0.043$), cardiac Bax and Bcl2 ($P = 0.000$), VO_{2max} ($P = 0.000$), and insulin resistance (HOMA-IR) in diabetic Wistar rats. Furthermore, a significant difference was observed in the Bax-to-Bcl2 ratio between the combined exercise group and the control group. In conclusion, six weeks of endurance, resistance, and combined exercise had positive effects on resistin, chemerin, Bax, and Bcl2 levels in the heart tissue of diabetic Wistar rats. Notably, combined exercise, compared to endurance or resistance training alone, led to a more pronounced decrease in resistin, chemerin, the Bax-to-Bcl2 ratio, and insulin resistance, as well as a significant increase in VO_{2max} .

Keywords:

Bax, Bcl2, Chemerin, Combined Exercise, Diabetes, Resistin.

* Corresponding Author: Email: Parmida.hajikhani@ut.ac.ir

تغییرات کمربین و رزیستین و شاخصه‌های آپوپتوزی با القا دیابت پس از فعالیت ورزشی استقامتی مقاومتی و ترکیبی بر رت

پارمیدا حاجی خانی* - علی اصغر رواسی^۲ - رضا نوری^۳

۱. دانش‌آموخته دکتری، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران، ایران ۲. استاد تمام، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران، ایران ۳. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
(تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۳/۱۴؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۵/۱۸)

چکیده

دیابت نوع ۲ عامل خطر بروز حمله قلبی و افزایش خطر مرگ‌ومیر در جامعه است. روند رایج در شیوع دیابت و نارسایی قلبی بار فزاینده‌ای از بیماری را پیش‌بینی می‌کند. بنابراین هدف از انجام این پژوهش بررسی تغییرات کمربین و رزیستین و شاخصه‌های آپوپتوزی با القا دیابت پس از فعالیت ورزشی استقامتی مقاومتی و ترکیبی بر رت بود. تعداد ۴۸ سر رت به صورت تصادفی به شش گروه هشت‌تایی کنترل و دیابتی، تمرین استقامتی، تمرین مقاومتی، تمرین ترکیبی، تقسیم و به مدت شش هفته به تمرین پرداختند. دیابت از طریق تزریق تک دوز استرپتوزوتوسین به رت‌ها القا و سطوح پروتئین‌های Bcl2 و Bax از بافت بطن چپ قلب رت‌ها به روش الیزا سنجش شد. سطوح انسولین، سطح گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین مورد سنجش قرار گرفتند. جهت تعیین معنادار بودن اختلاف گروه‌های پژوهش از آزمون آماری انوای یک‌طرفه در سطح معنی‌داری $p < 0.05$ استفاده شد. نتایج نشان داد بین دو گروه تمرین ترکیبی و کنترل در مقادیر رزیستین ($P=0.037$)، کمربین ($P=0.043$)، Bcl2 و Bax بافت قلبی ($P=0.000$) و مقادیر $VO_2 \max$ ($P=0.000$) و مقاومت به انسولین (HOMA-IR) رت‌های ویستار دیابتی تفاوت معنادار وجود دارد. همچنین بین مقادیر نسبت Bax به Bcl2 رت‌های ویستار دیابتی گروه‌های فعالیت ورزشی ترکیبی و کنترل تفاوت معنادار وجود دارد. بنابراین، شش هفته فعالیت ورزشی استقامتی، مقاومتی و ترکیبی بر مقادیر رزیستین، کمربین، bax و bcl2 در بافت قلبی رت‌های ویستار دیابتی دارای اثرات مثبتی است. به عبارت دیگر، فعالیت ورزشی ترکیبی نسبت به فعالیت ورزشی استقامتی و فعالیت ورزشی مقاومتی منجر به کاهش معنادار مقادیر رزیستین، کمربین، نسبت پروتئین Bax به Bcl2، مقاومت به انسولین و افزایش معنادار مقادیر $VO_2 \max$ در بافت قلبی رت‌های ویستار دیابتی شد.

واژه‌های کلیدی

تمرین ترکیبی، رزیستین، کمربین، دیابت.

مقدمه

تسریع می‌کند. هم‌چنین سبب پرولیفراسیون سلول‌های عضله صاف عروق به شیوه وابسته به مقدار می‌شود و مهاجرت این سلول‌ها را تسریع می‌کند که می‌تواند نشانگر تعامل این آدیپوکین با سلول‌های عروقی باشد که به نوبه خود سازه مهمی در تغییرات پاتولوژیایی عروق به شمار می‌آید (۳). به نظر می‌رسد بررسی کمرین و رزیستین بتواند بینش مناسبی در رابطه با وضعیت سلول‌های قلبی بیماران دیابتی و تأثیر سازه‌های مختلف بر آن فراهم کند (۴).

کمرین آدیپوکاینی است که ممکن است میانجی ارتباطی بین چاقی، التهاب، مقاومت به انسولین، دیابت شیرین نوع ۲ و بیماری قلبی عروقی باشد. قابل توجه است که محققان هم‌چنین ارتباط مستقیم واضحی را بین کمرین و CRP همانند فیبرینوژن را مشاهده کردند که از نقش پیشنهادی کمرین به‌عنوان میانجی بین چاقی و التهاب پشتیبانی می‌کند. از آن جایی که کمرین باعث ایجاد عروق خونی جدید می‌شود، ممکن است که جزء اساسی در بافت چربی در گسترش چاقی باشد (۵). با توجه به تحقیقات انجام شده، بالا بودن میزان رزیستین مستقیماً با دیابت نوع ۲ و سندروم متابولیک در ارتباط است. با این یافته‌ها می‌توان ادعان کرد که رزیستین نقش اساسی در تنظیم هموستاز گلوکز و حساسیت به انسولینی را ایفا می‌کند (۶).

کمرین پروتئین ترشحی بافت چربی (آدیپوسایت) با نقش اتوکراین/پاراکراین بر بهبود آدیپوز و عملکرد آن مثل نقش اندوکراین‌ها در متابولیسم و دستگاه ایمنی است. به دنبال کمرین اولیه ترشح شده، تولید پروتئین‌های واسطه از ایزوفرم‌های کمرین با فعالیت وسیع زیستی کلیدی برای تنظیم سازوکارهای کنترل موضعی و چهارچوبی خاص برای فعالیت‌های زیستی کمرین است. در مجموع، نتایج

مدیریت و کنترل بیماری‌های قلبی عروقی که به دنبال دیابت نوع دوم در مبتلایان به وجود می‌آید، دشوار است و شناسایی نوع تمرینی مناسب برای این افراد می‌تواند سطح کیفی زندگی و امید به زندگی را افزایش دهد و علاوه بر کاهش هزینه‌های درمانی بر روند بهبود و کنترل بیماری در این افراد اثر بگذارد. بیماری قلبی دیابتی معمولاً با اختلالات دیاستولی با سابقه اختلال سیستولی بروز می‌کند و در هردو زمینه دیابت نوع ۱ و ۲ نشان داده شده است. پیشرفت بیماری قلبی دیابتی و اختلالات سلولی و مولکولی یک مجموعه چندعاملی می‌باشند که با بیماری‌زایی مرتبط هستند (۱). اخیراً نمونه‌ای نوین برای نقش آدیپوکاین‌های ترشح شده و پیام‌رسانی در متابولیسم قلبی و عملکرد آن آشکار شده است. رزیستین، یک آدیپوکاین تازه کشف شده، به عنوان رابطه بین چاقی، مقاومت به انسولین و دیابت پیشنهاد شده است (۲).

رزیستین، پروتئینی غنی از سیستئین است که به شکل همودیمری دارای پل دی‌سولفید، ساخت می‌شود. ماکروفاژها منبع اصلی رزیستین‌اند و $TNF-\alpha$ بر بیان آن اثر تحریکی دارد. افزایش ترشح رزیستین بر ترشح و پیام‌رسان سلولی انسولین اثر مهاری دارد و نیز مصرف اسیدهای چرب آزاد و متابولیسم آن‌ها را در عضله اسکلتی کاهش می‌دهد. رزیستین سرم رابطه مستقیمی با مقاومت به انسولین دارد. این آدیپوکین، پل متابولیکی بین التهاب و آترواسکلروز است و در افراد دیابتی و غیردیابتی با نشانگرهای التهابی و متابولیک مانند $TNF-R2$ ، $IL-6$ و $LPL-A$ همبستگی دارد. هم‌چنین میزان آن با کلسیفیکه شدن سرخرگ کرونر مرتبط است. رزیستین اثر پیش التهابی بر سلول‌های اندوتلیال عروق دارد و بروز آتروژنز را

آزمایشگاهی و بالینی نشان می‌دهند بیان کمترین موضعی و یا جریان خون و فعال بودن آن در بسیاری از بیماری‌های متابولیتی و التهابی شامل پسروریازیس، چاقی، دیابت نوع ۲، نشانگان (سندروم) متابولیک و بیماری قلبی عروقی بالاست. این نتایج ارتباط مثبتی با تغییرات زیان‌بار در گلوکز، لیپید و هم‌ایستایی (هموستاز) سایتوکین‌ها دارد و ممکن است به عنوان ارتباطی بین چاقی و التهاب و دیگر اختلالات متابولیکی به کار رود (۵).

کمترین موجب آپوپتوز می‌شود و فسفریله شدن AKT را کاهش و کاسپاز ۹ را در سلول‌های قلبی موش افزایش می‌دهد. بیان کمترین توسط متابولیت مهم انسولین و سازه التهابی $TNF-\alpha$ در سطح قلبی تنظیم می‌شود. مطالعات نشان دادند انسولین، مهار کمترین و آپوپتوز سلولی را به همراه دارد (۸،۷). کاهش سلول‌های قلبی به واسطه آپوپتوز در بسیاری از بیماری‌های قلبی عروقی مشاهده شده است و نشان داده شده آغازکننده و پیش‌برنده حمله قلبی است. خانواده Bcl-2 برای تنظیم میتوکندریایی آپوپتوز اهمیت دارد. این پروتئین‌ها تصمیم می‌گیرند آیا میتوکندری باید برنامه مرگ سلولی را آغاز کند یا خیر و آیا سازه‌های پیش آپوپتوزی مثل سیتوکروم c باید آزاد شوند یا نه. پروتئین‌های Bcl-2 شامل آپوپتوزها و آنتی آپوپتوزها هستند و نقش اساسی در تنظیم آپوپتوز در عضله قلبی بازی می‌کنند. مسمومیت گلوکز یکی از سازه‌های مهم بروز بیماری‌های قلبی، مرگ سلول‌های قلب و دیابت است (۸). به نظر می‌رسد بررسی رزیستین و کمترین در بافت قلبی دیابتی می‌تواند نشان دهنده میزان آپوپتوز قلبی و تأثیر انواع تمرینات ورزشی بر مهار آن باشد (۷).

فعالیت ورزشی به‌عنوان یک روش درمانی در کنترل دیابت نوع ۲ پذیرفته شده است چرا که دارای تأثیرات سودمندی است. ورزش وضعیت دیابتی را بهبود می‌بخشد و عوامل خطر متابولیکی مرتبط با بیماری قلبی عروقی را

کاهش می‌دهد و حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد. مکانیسم‌های اساسی همراه با فعالیت بدنی تحمل گلوکز را در دیابت شیرین نوع ۲ افزایش می‌دهند و شامل افزایش در سرعت ظهور گلوکز است که با افزایش جریان خون در عضله و توانایی استخراج گلوکز مرتبط است (۹). توماس و همکاران (۲۰۰۶) تأثیر مطلوب فعالیت هوازی با شدت متوسط تا زیاد را برای کاهش عوامل خطرزای قلبی در افراد دیابتی نوع ۲ پیشنهاد نموده‌اند (۱۰). اکثر مطالعات نشان دادند که فعالیت ورزشی منظم، موجب افزایش در جریان خون، تراکم مویرگی، افزایش زیست دسترسی NO می‌گردد و مسیر انقباض عروقی ET-1 را سرکوب می‌کند و عملکرد عروقی و اتساع عروق وابسته به اندوتلیوم را بهبود می‌بخشد، از این‌رو مرگ‌ومیر بیماری قلبی عروقی مرتبط با مقاومت به انسولین ناشی از اختلال عملکردی اندوتلیالی را کاهش می‌دهد (۹، ۱۱). روش‌های تمرینی مقاومتی که باعث افزایش توده عضلانی می‌شوند، ممکن است کنترل قند خون و مقاومت انسولینی را بهبود ببخشد، علاوه بر این، فعالیت ورزشی ترکیبی موجب بهبود عملکرد گشادکننده‌های عروقی می‌شوند و بنابراین ممکن است جریان خوب و جذب گلوکز را در بستر عضلات فعال افزایش دهند. همچنین پیشنهاد شده است هردو فعالیت ورزشی هوازی و مقاومتی دارای تأثیرات سودمندی در افرادی با دیابت نوع ۲ هستند که ممکن است سازوکارهای مختلفی داشته باشند (۳، ۶).

با توجه به برخی مطالعات، به نظر می‌رسد تمرین‌های ورزشی بتواند اثرات آپوپتوز را در سلول‌های قلب فرد مبتلا به دیابت تحت تأثیر قرار دهد. در مطالعات مختلفی اثر احتمالی تمرین‌های ورزشی بر قلب موش‌های دیابتی مورد بررسی قرار گرفته است اما همچنان این پرسش بی‌پاسخ است که کدام نوع از تمرین ورزشی می‌تواند آپوپتوز قلبی بیماران دیابتی را مهار کند (۷، ۱۲، ۱۳).

روش‌شناسی پژوهش

پژوهش حاضر از نظر هدف کاربردی و از نظر روش بنیادی تجربی است. ۴۸ سر رت نر ۸ هفته‌ای با محدوده وزنی ۱۳۰ تا ۱۵۰ گرم، از موسسه تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور ایران خریداری شد و به آزمایشگاه حیوانات روزان آزما کرج منتقل شد. پس از دو هفته و به منظور سازگاری با محیط و پس از رسیدن به دامنه وزنی مطلوب، پنج سر رت به‌عنوان گروه پایلوت انتخاب و با القای دیابت به آن‌ها و سپس بررسی شرایط، از امکان انجام پژوهش اطمینان حاصل شد. به‌منظور اطمینان از دیابتی شدن رت‌ها، چهار روز پس از تزریق این دارو با ایجاد جراحت کوچک در دم حیوان‌ها، یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار گرفته شد و توسط دستگاه گلوکومتر قرائت و قند خون بالای ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی لیتر به‌عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد. با رسیدن به اطمینان، رت‌ها در ۶ گروه ۸ سره (گروه فعالیت ورزشی استقامتی دیابتی شده (۸ سر)، گروه فعالیت‌های ورزشی مقاومتی دیابتی شده (۸ سر)، گروه تمرین‌های ترکیبی دیابتی شده (۸ سر)، گروه کنترل سالم (۸ سر) و گروه کنترل دیابتی شده (۸ سر)) تصادفی تقسیم شدند و به مدت شش هفته و سه جلسه در هر هفته، تمرین‌های مربوطه را انجام دادند. سپس، ۴۸ ساعت قبل از شروع اولین جلسه تمرین، خون‌گیری اولیه و برآورد اکسیژن مصرفی بیشینه انجام شد و پس از گذشت ۴۸ ساعت از آخرین جلسه تمرینی (به‌منظور از بین رفتن پاسخ آخرین جلسه تمرین) نمونه‌گیری خونی مجدد انجام و اکسیژن مصرفی بیشینه برآورد شد. به دلیل عدم دسترسی به ابزار مستقیم (دستگاه تجزیه و تحلیل گازهای تنفسی)، توان هوازی رت‌ها به‌صورت غیرمستقیم و با استناد به پژوهش‌های پیشین اندازه‌گیری شد. ابتدا ده دقیقه گرم کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه

روش‌های تمرینی مقاومتی که باعث افزایش توده عضلانی می‌شوند، ممکن است کنترل قند خون و مقاومت انسولینی را بهبود ببخشد، علاوه بر این، فعالیت ورزشی ترکیبی موجب بهبود عملکرد گشادکننده‌های عروقی می‌شوند و بنابراین ممکن است جریان خوب و جذب گلوکز را در بستر عضلات فعال افزایش دهند. همچنین به نظر می‌رسد هردو فعالیت ورزشی هوازی و مقاومتی دارای تأثیرات سودمندی در افرادی با دیابت نوع ۲ هستند که ممکن است مکانیسم‌های مختلفی داشته باشند. با توجه به ناکارآمد بودن داروهای ضد دیابتی در خطر حمله قلبی بیماران دیابتی، نیاز بررسی راهکارهای ورزشی در کاهش خطر حمله قلبی بیماران دیابتی احساس می‌شود. از آنجایی که در مطالعات مختلف به‌طور پراکنده بر اثرگذاری هریک از تمرینات مقاومتی و استقامتی بر بهبود علائم بیماری دیابت و مشکلات قلبی ناشی از دیابت، اشاره شده است، محقق تلاش نمود با طراحی روش اجرای این پژوهش تعیین نماید آیا مطالعات قبلی در راستای اثرگذاری هریک از تمرینات مقاومتی و استقامتی بر بهبود علائم بیماری دیابت و مشکلات قلبی ناشی از آن تأیید می‌گردد یا خیر؟ اگر پاسخ بلی است مشخص گردد آیا ترکیب هردو تمرینات مقاومتی و استقامتی اثر مضاعف بر بهبود علائم بیماری دیابت و مشکلات قلبی ناشی از آن دارد یا خیر؟

این مطالعه می‌تواند با شناسایی نوع تمرین مناسب برای افراد دیابتی با رویکرد پیشگیری از بیماری‌های قلبی-عروقی، از مبتلا شدن این افراد به بیماری‌هایی که به دنبال دیابت برای ایشان به وجود می‌آید جلوگیری کند. همچنین می‌تواند منجر به کاهش هزینه‌های درمان و افزایش طول عمر بیماران دیابتی و همچنین افزایش کیفیت زندگی ایشان شود.

درصد اکسیژن مصرفی بیشینه) سه جلسه در هر هفته انجام دادند و سرعت و مدت تمرین به تدریج افزایش یافت. پس از انجام پروتکل با ترکیبی از داروی زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و کتامین (۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) بی‌هوش شده و نمونه‌برداری شدند

پروتکل فعالیت‌های ورزشی مقاومتی

پروتکل فعالیت‌های ورزشی مقاومتی شامل شش هفته فعالیت ورزشی مقاومتی با شدت متوسط بود. در ابتدای تمرین مقاومتی به منظور گرم کردن، رت‌ها سه بار بدون وزنه و استراحت بین تکرارها از نردبان بالا می‌رفتند. بار اولیه برای شروع تمرین مقاومتی ۵۰ درصد وزن بدن رت بود. در ابتدای جلسه‌های تمرینی پس از وزن‌کشی، ۱۵ درصد وزن بدن رت به وزنه‌های اضافه می‌شد و در صورتی که رت نمی‌توانست ۱۰ تکرار را به پایان برساند، از وزنهٔ تمرینی جلسه قبل استفاده می‌شد تا ۱۰ تکرار کامل انجام شود. شرط اضافه کردن بر وزنه، کامل کردن ۱۰ تکرار با یک وزنه مشخص بود. در انتهای هفته اول حداکثر ظرفیت حمل وزنه رت‌های اندازه‌گیری شد و آن‌ها با شدت ۷۰ تا ۷۵ درصد حداکثر ظرفیت حمل وزنهٔ خود سه جلسه در هفته و در شش هفته بعد به تمرین پرداختند. تمامی جلسه‌های تمرینی بین ساعت ۹ صبح تا ۱۲ ظهر انجام شد. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و پس از ناشتایی شبانه نمونه‌برداری شدند. زمان ۴۸ ساعت برای از بین بردن پاسخ آخرین جلسه تمرین و اندازه‌گیری مقادیر استراحتی فاکتورهای وابسته مورد اندازه‌گیری در نظر گرفته شد.

پروتکل فعالیت‌های ورزشی ترکیبی

پروتکل فعالیت‌های ورزشی ترکیبی شامل شش هفته فعالیت ورزشی مقاومتی و استقامتی با شدت متوسط در یک جلسه تمرینی بود. شیوهٔ انجام پروتکل تمرینی به این شکل بود که در هر مرحله رت‌ها نصف پروتکل تمرینی

صورت گرفت. بعد از گرم شدن، آزمون با دویدن رت‌ها با سرعت ۱۵ متر در دقیقه به مدت دو دقیقه شروع شد. سپس نوارگردان هر دو دقیقه یک‌بار به میزان ۰/۰۳ متر بر ثانیه (۱/۸ تا ۲ متر بر دقیقه) افزایش یافت تا زمانی که حیوان دیگر قادر به دویدن نبود. ملاک رسیدن به اکسیژن مصرفی بیشینه، عدم افزایش VO_2 با وجود افزایش سرعت بود. پژوهش‌ها نشان داده‌اند ارتباط مستقیم و قوی بین سرعت نوارگردان و اکسیژن مصرفی بیشینه وجود دارد. از این‌رو اکسیژن مصرفی بیشینه بر اساس سرعت دویدن طبق فرمول‌های ذیل محاسبه می‌شود:

فرمول ۱-۳: فرمول محاسبه اکسیژن مصرفی بیشینه در رت‌های استاندارد

۱- (متر/ثانیه) سرعت دویدن * ۱۶۲ = (میلی‌لیتر / کیلوگرم) اکسیژن مصرفی بیشینه

فرمول ۲-۳: فرمول محاسبه اکسیژن مصرفی بیشینه در رت‌های با ظرفیت دوندگی بالا

(متر/ثانیه) ۲ + (متر/ثانیه) سرعت دویدن * ۱۵۳ = (میلی‌لیتر / کیلوگرم) اکسیژن مصرفی بیشینه

فرمول ۳-۳: فرمول محاسبه اکسیژن مصرفی بیشینه در رت‌های با ظرفیت دوندگی پایین

(متر/ثانیه) ۹ + (متر/ثانیه) سرعت دویدن * ۱۱۴ = (میلی‌لیتر / کیلوگرم) اکسیژن مصرفی بیشینه

پروتکل فعالیت‌های ورزشی استقامتی

پروتکل فعالیت‌های ورزشی استقامتی شامل شش هفته فعالیت ورزشی استقامتی با شدت متوسط بود. رت‌های گروه تمرین استقامتی سه جلسه در هفته به مدت ۱۰-۱۵ دقیقه و با سرعت ۱۰ متر در دقیقه روی تردمیل راه رفتند و در انتهای هفته اکسیژن مصرفی بیشینه اندازه‌گیری شد. سپس برنامهٔ تمرین استقامتی را با شدت متوسط (۵۰-۶۰

به منظور بررسی تغییرات بیان ژن از تکنیک-qRT-PCR استفاده شد. بدین منظور ابتدا RNA بافت بطن چپ استخراج شد و سپس در طی مراحل به نام DNase I treatment، با DNaseI تیمار شد. در این روش در صورت وجود DNA اضافی در نمونه، DNA حذف شد. در نهایت cDNA ساخته شد و واکنش‌های qRT-PCR انجام شد. برای کمی سازی مقادیر بیان ژن مورد نظر از فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ (۲) به توان منفی ($\Delta\Delta Ct$) استفاده شد.

روش‌های آماری

برای مقایسه تفاوت بین گروه‌ها از روش تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) با اندازه‌گیری‌های مکرر با آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ لحاظ گردید و کلیه تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ انجام شد.

یافته‌ها

جدول (۱) میانگین و انحراف استاندارد مقادیر شاخص رزیستین، کمربند، Bax و bcl2، مقاومت به انسولین (HOMA-IR) در آپوتوز بافت قلبی رت‌های ویستار در گروه‌های سالم پایه، دیابتی پایه، دیابتی فعالیت ورزشی استقامتی، دیابتی فعالیت ورزشی مقاومتی، دیابتی فعالیت ورزشی ترکیبی و دیابتی کنترل نشان می‌دهد.

گروه‌های استقامتی و مقاومتی را پشت سر هم انجام می‌دادند (اول فعالیت‌های بدنی مقاومتی و سپس استقامتی). هفته اول هفته آشنایی رت‌ها بود و رت‌ها به شیوه‌ای که پیش‌تر ذکر شد با پروتکل‌های تمرینی آشنا شدند. در انتهای هفته اول اکسیژن مصرفی بیشینه و حداکثر ظرفیت حمل وزنه اندازه‌گیری شد و سپس این فعالیت‌ها سه جلسه در هفته به مدت شش هفته انجام شد.

آماده‌سازی نمونه‌های بافتی

برای جمع‌آوری نمونه‌ها ابتدا حیوان با ترکیبی از داروی زیلازین (۱۰ میلی‌گرم / کیلوگرم) و کتامین (۷۵ میلی‌گرم / کیلوگرم) به صورت تزریق درون صفاقی بی‌هوش شد. در مرحله بعد وزن بدن حیوان بررسی و سپس قفسه سینه حیوان شکافته می‌شد و برای اطمینان از کم‌ترین آزار حیوان، نمونه‌های خون به‌طور مستقیم از قلب حیوان گرفته می‌شد. سپس بطن چپ قلب حیوان از سایر اقسام قلب جدا شد و در سرم فزیولوژیک شستشو داده شد و سپس بلافاصله با استفاده از ازت مایع منجمد شده و برای سنجش‌های بعدی به فریزر -80°C منتقل شدند. هم‌چنین نمونه‌های خونی به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت 6000 دور در دقیقه سانتریفیوژ شده و سرم جداسازی شده و در میکروتیوب ریخته شده و بلافاصله با استفاده از ازت مایع منجمد شده و سپس به یخچال منتقل شده و تا هنگام سنجش در فریزر با دمای -80°C نگهداری شدند.

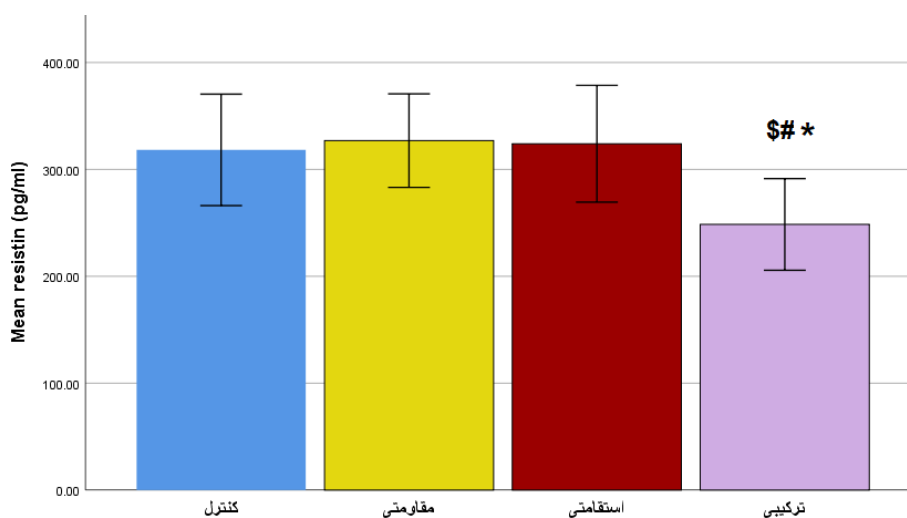
جدول ۱. توصیف متغیرهای پژوهش

گروه	رزیستین		کمربند		Bax		bcl2		vo2max		HOMA-IR	
	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M
پایه سالم	۲۳/۵	۳۵۰/۲	۴/۴	۴۲/۱۹	۰/۸۱	۱۳/۲۷	۰/۳۱	۲/۱۷	۱/۹	۶۹/۲	۰/۴۶	۳/۷۶
پایه دیابتی	۵۲/۲	۳۱۸/۰۹	۳/۱	۳۵/۷	۰/۹۶	۱۷/۹۱	۰/۳۲	۱/۱۱	۱/۲	۶۹/۶	۱/۴	۸/۳۴
دیابتی - استقامتی	۵۴/۶	۳۲۳/۹	۲/۹	۳۸/۱۱	۰/۹۰	۱۵/۱۲	۰/۴۳	۱/۳۰	۱/۷	۶۹/۳	۰/۷۲	۶/۷۸
دیابتی - مقاومتی	۴۳/۷	۳۲۶/۹	۴/۹	۳۷/۴	۱/۴	۱۵	۰/۳۱	۱/۴۸	۱/۵	۶۸/۶	۱/۲	۷/۱۶

دیابتی- ترکیبی	۲۴۸/۵	۴۲/۹	۲۷/۵	۹/۹	۱۴/۸۸	۰/۹۹	۱/۳۴	۰/۴۰	۶۵/۷	۱/۲	۷/۰۵	۱/۱۲
دیابتی- کنترل	۳۱۸/۲	۵۲/۱	۳۵/۹	۳/۲	۱۸/۰۳	۱/۰۰۳	۱/۱۴	۰/۳۶	۶۹/۶	۱/۱	۸/۳۰	۱/۶۷

ترکیبی و کنترل تفاوت معنادار وجود دارد ($\eta^2 = 0/33$)
 $(F(28,3) = 4/74, P = 0/008)$.

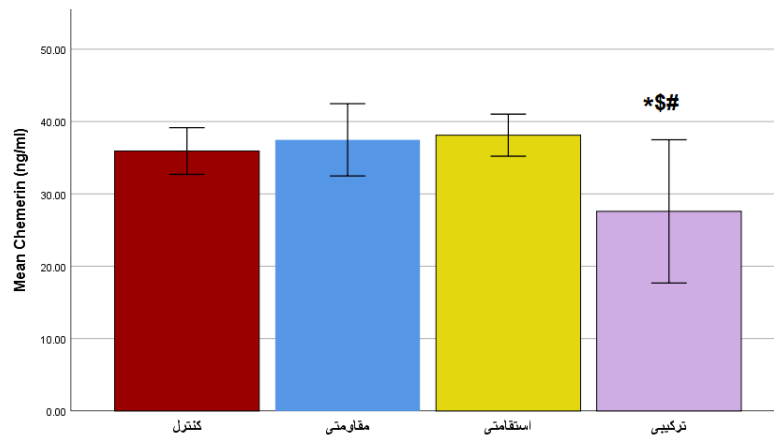
نتایج تحلیل نمودار ۱ نشان داد که بین مقادیر رزیستین در رت‌های ویستار دیابتی گروه‌های فعالیت ورزشی استقامتی، فعالیت ورزشی مقاومتی، فعالیت ورزشی



نمودار ۱. نمودار مقادیر رزیستین در رت‌های ویستار دیابتی گروه‌های فعالیت ورزشی استقامتی، مقاومتی، ترکیبی و کنترل. *معناداری نسبت به گروه کنترل. # معناداری نسبت به گروه تمرین مقاومتی. \$ معناداری نسبت به گروه تمرین استقامتی. & معناداری نسبت به گروه تمرین ترکیبی

نتایج تحلیل نمودار ۲ نشان داد که بین مقادیر کمترین در آپوتوز بافت قلبی رت‌های ویستار دیابتی گروه‌های فعالیت ورزشی استقامتی، فعالیت ورزشی مقاومتی، فعالیت ورزشی ترکیبی و کنترل تفاوت معنادار وجود دارد
 $(F(3, 28) = 5/37, P = 0/2\eta^2, 005 = 0/36)$.

همچنین نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد فعالیت ورزشی ترکیبی (استقامتی و مقاومتی) نسبت به فعالیت‌های استقامتی منجر به کاهش معنادار مقادیر رزیستین در رت‌های ویستار دیابتی شد. بین مقادیر رزیستین در رت‌های ویستار دیابتی گروه‌های فعالیت ورزشی مقاومتی و فعالیت ورزشی ترکیبی تفاوت معنادار وجود دارد ($P = 0/016$). به عبارت دیگر، فعالیت ورزشی ترکیبی (استقامتی و مقاومتی) نسبت به فعالیت‌های مقاومتی منجر به کاهش معنادار مقادیر رزیستین در رت‌های ویستار دیابتی شد.

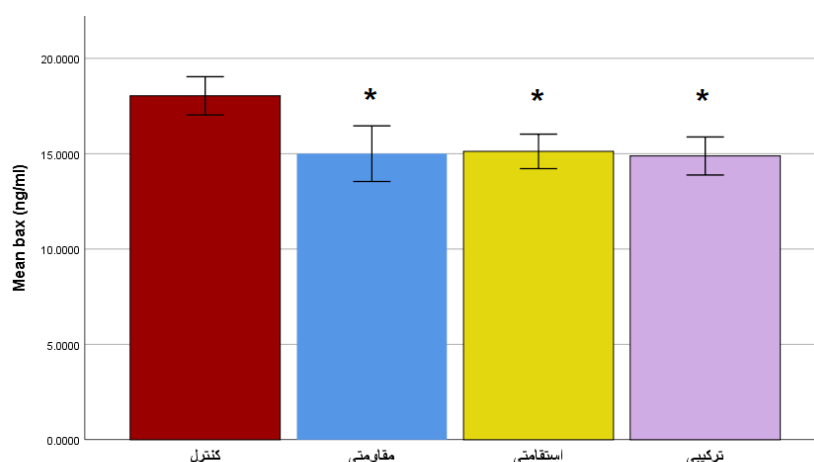


نمودار ۲. نمودار مقادیر کمرین در رت‌های ویستار دیابتی گروه‌های فعالیت ورزشی استقامتی، مقاومتی، ترکیبی و کنترل. *معناداری نسبت به گروه کنترل. # معناداری نسبت به گروه تمرین مقاومتی. \$ معناداری نسبت به گروه تمرین استقامتی. & معناداری نسبت به گروه تمرین ترکیبی

دیابتی شد. بین مقادیر کمرین در رت‌های ویستار دیابتی گروه‌های فعال ورزشی مقاومتی و فعالیت ورزشی ترکیبی تفاوت معنادار وجود دارد ($P=0/013$).

نتایج تحلیل نمودار ۳ نشان داد که بین مقادیر Bax در بافت قلب رت‌های ویستار دیابتی گروه‌های فعالیت ورزشی استقامتی، فعالیت ورزشی مقاومتی، فعالیت ورزشی ترکیبی و کنترل تفاوت معنادار وجود دارد ($P=0/000$, $F(3, 28)=14/9$).

همچنین نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد فعالیت ورزشی ترکیبی (استقامتی و مقاومتی) منجر به کاهش معنادار مقادیر کمرین در رت‌های ویستار دیابتی شد. بین مقادیر کمرین در رت‌های ویستار دیابتی گروه‌های فعالیت ورزشی استقامتی و فعالیت ورزشی مقاومتی تفاوت معنادار وجود ندارد ($P=0/996$). همچنین فعالیت ورزشی ترکیبی (استقامتی و مقاومتی) نسبت به فعالیت‌های استقامتی منجر به کاهش معنادار مقادیر کمرین در رت‌های ویستار

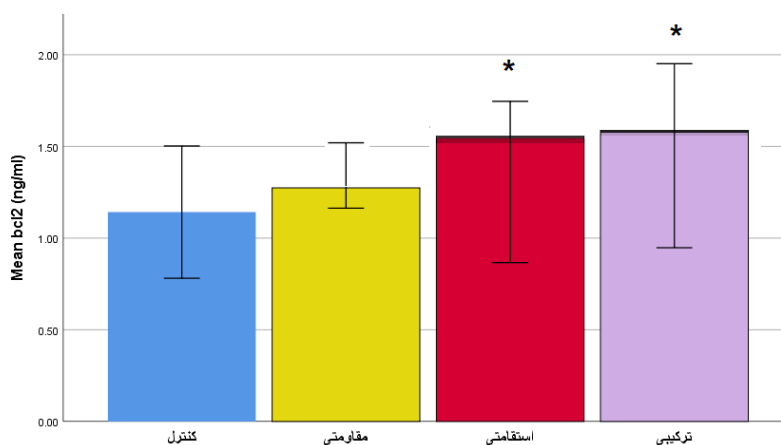


نمودار ۳. نمودار مقادیر Bax در قلب رت‌های ویستار دیابتی گروه‌های فعالیت ورزشی استقامتی، مقاومتی، ترکیبی و کنترل. *معناداری نسبت به گروه کنترل. # معناداری نسبت به گروه تمرین مقاومتی. \$ معناداری نسبت به گروه تمرین استقامتی. & معناداری نسبت به گروه تمرین ترکیبی

قلبی رت‌های ویستار دیابتی گروه‌های فعالیت ورزشی مقاومتی و فعالیت ورزشی ترکیبی تفاوت معنادار وجود ندارد ($P=0/996$).

نتایج تحلیل نمودار ۴ نشان داد که بین مقادیر Bcl2 در بافت قلبی رت‌های ویستار دیابتی گروه‌های فعالیت ورزشی استقامتی، فعالیت ورزشی مقاومتی، فعالیت ورزشی ترکیبی و کنترل تفاوت معنادار وجود ندارد ($F(3, 28)=1/07, P=0/377$).

همچنین نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد فعالیت ورزشی ترکیبی (استقامتی و مقاومتی) منجر به کاهش معنادار مقادیر Bax در بافت قلبی رت‌های ویستار دیابتی شد. بین مقادیر Bax در بافت قلبی رت‌های ویستار دیابتی گروه‌های فعالیت ورزشی استقامتی و فعالیت ورزشی مقاومتی تفاوت معنادار وجود ندارد ($P=0/996$). بین مقادیر Bax در بافت قلبی رت‌های ویستار دیابتی گروه‌های فعالیت ورزشی استقامتی و فعالیت ورزشی ترکیبی تفاوت معنادار وجود ندارد ($P=0/972$). بین مقادیر Bax در بافت

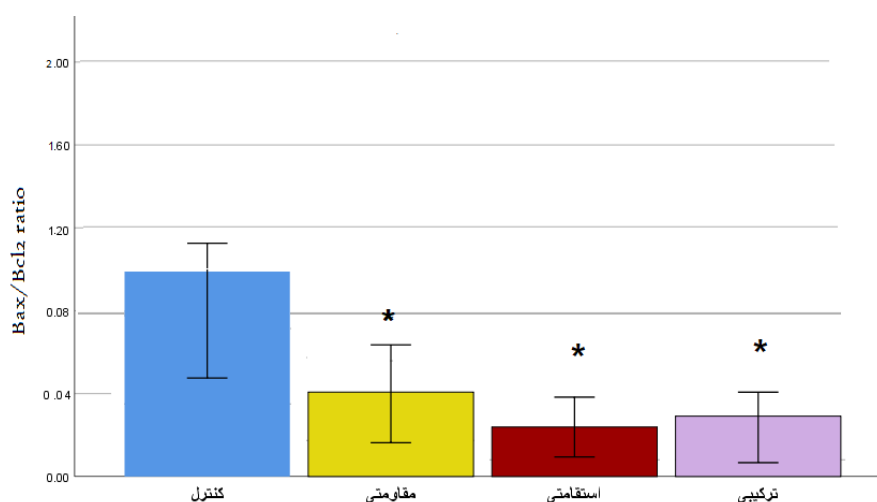


نمودار ۴. نمودار مقادیر Bcl2 در قلب رت‌های ویستار دیابتی گروه‌های فعالیت ورزشی استقامتی، مقاومتی، ترکیبی و کنترل. * معناداری نسبت به گروه کنترل. # معناداری نسبت به گروه تمرین مقاومتی. \$ معناداری نسبت به گروه تمرین استقامتی. & معناداری نسبت به گروه تمرین ترکیبی

بافت قلبی رت‌های ویستار دیابتی گروه‌های فعالیت ورزشی استقامتی و فعالیت ورزشی مقاومتی، ورزشی ترکیبی تفاوت معنادار وجود ندارد. بین مقادیر Bcl2 در بافت قلبی رت‌های ویستار دیابتی گروه‌های فعالیت ورزشی مقاومتی و فعالیت ورزشی ترکیبی تفاوت معنادار وجود ندارد.

نتایج تحلیل نمودار ۵ نشان داد که بین مقادیر نسبت Bax به Bcl2 در رت‌های ویستار دیابتی گروه‌های فعالیت ورزشی استقامتی، فعالیت ورزشی مقاومتی، فعالیت ورزشی ترکیبی و کنترل تفاوت معنادار وجود دارد ($F(3, 28)=13/75, P=0/000$).

همچنین آزمون تعقیبی توکی نشان داد: بین مقادیر Bcl2 در بافت قلبی رت‌های ویستار دیابتی گروه‌های فعالیت ورزشی استقامتی و کنترل تفاوت معنادار وجود دارد ($P=0/000$). به عبارت دیگر، فعالیت ورزشی استقامتی منجر به افزایش معنادار مقادیر Bcl2 در بافت قلبی رت‌های ویستار دیابتی شد. بین مقادیر Bcl2 در بافت قلبی رت‌های ویستار دیابتی گروه‌های فعالیت ورزشی ترکیبی و کنترل تفاوت معنادار وجود ندارد. به عبارت دیگر، فعالیت ورزشی استقامتی منجر به افزایش معنادار مقادیر Bcl2 در بافت قلبی رت‌های ویستار دیابتی شد. بین مقادیر Bcl2 در



نمودار ۵. نمودار مقادیر نسبت Bax به Bcl2 رت‌های ویستار دیابتی گروه‌های فعالیت ورزشی استقامتی، مقاومتی، ترکیبی و کنترل. * معناداری نسبت به گروه کنترل. # معناداری نسبت به گروه تمرین مقاومتی. \$ معناداری نسبت به گروه تمرین استقامتی. & معناداری نسبت به گروه تمرین ترکیبی

ترکیبی نسبت به فعالیت ورزشی استقامتی و فعالیت ورزشی مقاومتی منجر به کاهش معنادار مقادیر رزیستین در بافت قلبی رت‌های ویستار دیابتی شد. به‌تنهایی گزارش‌هایی نشان می‌دهند که ارتباط مستقیم معناداری بین سطح رزیستین، چاقی و مقاومت به انسولین وجود دارد در مقابل هم گزارش‌هایی نشان می‌دهند سطوح بالای رزیستین، با چاقی یا مقاومت به انسولین همراه نیست (۱۴،۶). صارمی و همکاران (۲۰۱۱) اثر تمرین قدرتی بر سطوح سرمی رزیستین، پروتئین واکنشگر C و فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا در افراد مبتلا به سندروم متابولیک را مورد بررسی قرار دادند. در این پژوهش ۱۲ هفته تمرین قدرتی موجب بهبود شاخص‌های قلبی و متابولیکی در افراد مبتلا به سندروم متابولیک شد و این بهبودی با کاهش سطح رزیستین و CRP همراه بود که با مطالعه حاضر همسو است (۱۵).

رزیستین با تأثیر بر متابولیسم کربوهیدرات مقاومت به انسولین را افزایش می‌دهد. افزایش بیان رزیستین در گردش خون منجر به عدم تحمل گلوکز، هیپرانسولینمی مرتبط با اختلال پیام‌رسانی انسولین در عضله اسکلتی، کبد

نتایج نشان داد فعالیت ورزشی استقامتی در مقایسه با گروه کنترل منجر به کاهش معنادار مقادیر نسبت Bax به Bcl2 رت‌های ویستار دیابتی شد. بین مقادیر نسبت Bax به Bcl2 بافت قلبی رت‌های ویستار دیابتی گروه‌های فعالیت ورزشی مقاومتی و کنترل تفاوت معنادار وجود دارد. به عبارت دیگر، فعالیت ورزشی مقاومتی در مقایسه با گروه کنترل منجر به کاهش معنی‌دار مقادیر نسبت Bax به Bcl2 رت‌های ویستار دیابتی شد. بین مقادیر نسبت Bax به Bcl2 رت‌های ویستار دیابتی گروه‌های فعالیت ورزشی ترکیبی و کنترل تفاوت معنادار وجود دارد. همچنین، فعالیت ورزشی ترکیبی در مقایسه با گروه کنترل منجر به کاهش معنادار مقادیر نسبت Bax به Bcl2 رت‌های ویستار دیابتی شد.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج نشان داد بین مقادیر رزیستین در بافت قلبی رت‌های ویستار دیابتی گروه‌های فعالیت ورزشی استقامتی، فعالیت ورزشی مقاومتی، فعالیت ورزشی ترکیبی و کنترل تفاوت معنادار وجود دارد. به عبارت دیگر، فعالیت ورزشی

و بافت چربی می‌شود. رزیستین از فسفوریلاسیون مسیر آدنوزین منوفسفات کیناز AMPK کبدی که اکسیداسیون بتا را نسبت به تجمع چربی در مسیر پایین‌دستی تنظیم می‌کند، جلوگیری می‌نماید. نقش مهم AMPK در کبد تحریک اکسیداسیون اسیدهای چرب، خنثی کردن سنتز کلاسترول و ترشح انسولین توسط سلول‌های بتا پانکراس است.

افزایش رزیستین، انتقال گلوکز وابسته به انسولین را کاهش می‌دهد و نهایتاً به افزایش مقاومت به انسولین منجر می‌شود. در حالی که مصرف آنتی‌بادی‌های ضد رزیستین ظرفیت انتقال گلوکز به وسیله انسولین را افزایش می‌دهد. گزارش‌هایی وجود دارد که اسید چرب آزاد، TNF آلفا می‌تواند مانع بیان رزیستین شوند (۱۵، ۱۶). به صورت کلی مطالعات اذعان داشته‌اند که تمرین ترکیبی استقامتی و مقاومتی نسبت به تمرینات تکی استقامتی یا مقاومتی در چربی سوزی و بهبود مصرف گلوکز مؤثرتر است و موجب کاهش وزن می‌شود.

رزیستین متابولیک گلوکز را با مهار پروتئین کیناز فعال شده توسط AMP (AMP-activated protein kinase) و افزایش بیان آنزیم‌های گلوکونئوزنز کبدی متعادل می‌کند و موجب آسیب به انتقال گلوکز در سلول‌های عضله قلبی و موش‌های منفرد می‌شود. بیان بیش‌ازحد آدنو ویروسی از رزیستین موجب هایپرتروفی و اختلال در انقباض پذیری به همراه آسیب به کنترل کلسیم می‌شود و در سلول‌های عضله قلبی رت‌های ایزوله و جدا شده نیز موجب مقاومت به انسولین می‌شود. رزیستین در برابر اتصال TLR4 در سلول‌های عضله صاف عروقی (VSMC)، مسیر پیام‌رسان PI3K را فعال می‌کند، بنابراین منجر به اختلال عروق می‌شود و یا از طریق تعامل با NF-KB، CAP1 و PKA (cAMP/protein kinase A) را فعال می‌کند و بنابراین سطح mRNA و پروتئین در سایتوکاین‌های التهابی در

سلول‌های تک‌هسته‌ای THP-1 انسان را افزایش می‌دهد. عملکرد پیش التهابی رزیستین نه تنها شامل فعال‌سازی NF-KB و تولید سایتوکاین ناشی از PBMCs در انسان (شامل IL-6، IL-12، TNF- α و پروتئین جذب کننده شیمی تک‌سلولی) می‌شود، بلکه با بازسازی عروق نیز مرتبط است (۳). رزیستین باعث پیشرفت فنوتیپ شبیه M (M-like phenotype) در ماکروفاژها می‌شود که منجر به اختلال در سلول‌های عضله صاف عروق می‌شود (۳، ۱۷). هم‌چنین پروتئین کیناز C-پسیلون (PKC ϵ) که یکی از مهم‌ترین تنظیم‌کننده بالادستی فعالیت رزیستین در سلول‌های عضله صاف عروق و ماکروفاژها است، منجر به تشدید اختلال عملکرد سلولی و التهاب است. در اندوتلیال انسان و سلول‌های عضله صاف عروق، درمان با رزیستین انسانی افزایش رگ زایی، ظرفیت تکثیر، بیان اندوتلین-۱ و VCAM-1 و MCP-1 و عامل بافتی را همراه داشت. افزون بر این در سلول‌های اندوتلیالی شریان کرونری، رزیستین تولید نیتریک اکساید (NO) را از طریق کاهش فسفوریلاسیون سنتز NO اندوتلیال و از طریق افزایش تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS)، کاهش می‌دهد (۱۸). آپوپتوز سلول‌های عضله صاف عروق که توسط ماکروفاژها تحریک شده‌اند به افزایش نیتریک اکساید از طریق مداخلات لیگاند fas-fas نیاز دارند. رزیستین در غلظت فیزیولوژیایی ۱۰ ng/ml، نیتریک اکساید سنتاز (NO) را در سلول‌های عضله صاف عروق فعال می‌کند. این امکان وجود دارد که تماس‌های مستقیم سلول به سلول مداخلات لیگاند fas-fas را در محیط کشت سلولی افزایش دهد و فعالیت NO ناشی از تحریک رزیستین موجب آپوپتوز می‌شود (۷).

نتایج نشان داد بین مقادیر کم‌ترین در بافت قلبی رت‌های ویستار دیابتی گروه‌های فعالیت ورزشی استقامتی، فعالیت ورزشی مقاومتی، فعالیت ورزشی ترکیبی و کنترل

متابولیک در این بیماران می‌شود. پیشنهاد شده است تمرین ترکیبی علاوه بر اثرات مثبت فیزیولوژیایی تمرین هوازی هم چون؛ افزایش بیان و فعالیت ناقل شماره ۴ گلوکز، افزایش فعالیت آنزیم گلیکوژن سنتاز، کاهش رهایش و پاک‌سازی اسیدهای چرب آزاد و افزایش مویرگ‌های عضلانی، اثرات مثبت تمرین مقاومتی بر عضله چون افزایش اندازه تار عضلانی و افزایش تحمل گلوکز در دسترس نیز وجود دارد (۲۴).

پژوهش حاضر نشان داد که فعالیت‌های ورزشی استقامتی و ترکیبی (استقامتی-مقاومتی) به‌تنهایی در افزایش Bcl2 اثر معنادار دارند. در دیابت و چاقی هر دو مسیر آپوپتوز وابسته به Fas و میتوکندری فعال می‌شوند اما تمرین ورزشی باعث کاهش مضرات ناشی از این دو مسیر و کاهش فعالیت این دو مسیر با افزایش Bcl-2 کاهش BAX و افزایش نسبت Bcl-2 به BAX و کاهش Fas سیتوکروم C و کاسپاز ۹ می‌شود (۲۵). در مسیر میتوکندریایی، پروتئین‌های Bcl-2 فرآیندهای نفوذپذیری میتوکندریایی را تنظیم می‌کنند و تنظیم‌کننده‌های اصلی در مسیرهای آپوپتوز، مهارکنندگی یا توسعه مرگ سلولی هستند. Bcl-2 به‌عنوان یک ضد آپوپتوز قوی شناخته شده است. Bcl-2 به مهار آپوپتوز توسط مسدود کردن رهایی سیتوکروم C از میتوکندری و متصل شدن به مولکول‌های پرو آپوپتوتیک منجر می‌شود نتایج پژوهش حاضر با مطالعه حبیبی و همکاران (۲۰۱۶) که نشان دادند تمرین استقامتی (شنا) موجب کاهش آپوپتوز در بافت قلب رت‌ها می‌شود هم‌راستا است (۲۶).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد بین مقادیر Bax در بافت قلبی رت‌های ویستار دیابتی گروه‌های فعالیت ورزشی استقامتی، فعالیت ورزشی مقاومتی، فعالیت ورزشی ترکیبی و کنترل تفاوت معناداری وجود دارد مک میلان و همکاران گزارش کردند که شش هفته تمرین روی نوار گردان باعث

تفاوت معنادار وجود دارد. به عبارت دیگر، فعالیت ورزشی ترکیبی نسبت به فعالیت ورزشی استقامتی و فعالیت ورزشی مقاومتی منجر به کاهش معنادار مقادیر کمرین در بافت قلبی رت‌های ویستار دیابتی شد با توجه به این‌که مطالعات انسانی و حیوانی نشان داده‌اند که کمرین، هومئوستاز گلوکز را تحت تأثیر قرار می‌دهد، لذا نقش آن در پاتوفیزیولوژی چاقی، سندروم متابولیک و دیابت نوع، دور از انتظار نیست. ترشح زیاد کمرین در عضلات اسکلتی موجب مقاومت به انسولین می‌شود (۱۹، ۲۰). در مطالعه اراضی و همکاران (۲۰۲۱) نشان داده شده است که طی فعالیت ورزشی و پس از آن، انسولین پلاسما کاهش می‌یابد و احتمالاً یکی از عواملی که کلسترول را دست‌خوش تغییر و تحول قرار می‌دهد میزان انسولین پلاسما است (۲۱). مطالعات دیگری نیز نشان دادند که متعاقب اجرای برنامه‌های تمرینی به دلیل افزایش توده عضلانی خالص و بتا اکسیداسیون برداشت گلوکز نیز بیش‌تر می‌شود. از ویژگی‌های تمرین مقاومتی این است که موجب افزایش توده عضلانی می‌شود و این امر ممکن است کنترل گلیسمیک و مقاومت به انسولین را بهبود بخشد (۲۲). نتیجه پژوهش حاضر هم‌خوان با برخی مطالعه‌ها پیشنهاد می‌کند که فعالیت ورزشی منظم ممکن است مقاومت به انسولین را مستقل از تغییر توده چربی و بدون اعمال رژیم غذایی کاهش دهد. همچنین مطالعات نشان می‌دهد آمادگی بدنی نسبت به چربی پیش‌گوی قوی‌تری برای مقاومت به انسولین است و احتمالاً ورزش با سازوکارهایی متفاوت از تغییر توده چربی به بهبود حساسیت انسولینی کمک می‌کند (۲۳).

چوو همکاران (۲۰۱۷) با بررسی مطالعه‌های انجام گرفته از سال ۱۹۷۰ تا ۲۰۰۹ بر روی بیماران دیابتی دریافتند اضافه کردن تمرین‌های مقاومتی به تمرین هوازی منجر به مضاعف شدن سازگاری‌های مطلوب

نتایج پژوهش حاضر نشان داد تمرینات ورزشی استقامتی و مقاومتی در ترکیب با یکدیگر بر مقدار رزیستن، کمترین اثر کاهندگی معنادار داشت ولی به‌تنهایی اثر ندارند. همچنین بر مقدار Bax، BCL2، مقاومت به انسولین هریک از تمرینات ورزشی استقامتی، مقاومتی و ترکیبی به‌تنهایی اثر معنادار داشته‌اند ولی بین تمرینات ورزشی استقامتی، مقاومتی و ترکیبی به لحاظ میزان اثرگذاری، تفاوت معنادار وجود نخواهد داشت. بنابراین فعالیت ورزشی ترکیبی در بهبود عوارض قلبی بیماران دیابتی سهم چشمگیری دارد و این سهم قابل توجه را می‌تواند از طریق کاستن آپوپتوزیس و ژن‌ها و پروتئین‌های مربوطه به آن و بهبود ظرفیت تنفسی و سطوح مربوط به گلوکز خون و کاهش چربی احشایی انجام دهد.

کاهش معنادار نسبت Bax به Bcl2 در موش‌های صحرایی می‌شود (۲۷). هم‌چنین، برخی مطالعات نشان داده که پس از تمرین هوازی نسبت Bax به Bcl2 در آزمودنی‌های گروه تمرین کمتر از گروه کنترل بوده است (۲۵). چندین سازوکار برای اثرات محافظتی تمرین‌های ورزشی روی آپوپتوز عضله مطرح شده است که شامل تغییر مستقیم در بیان پروتئین‌های مربوط به آپوپتوز، کاهش آزادسازی عوامل آپوپتوزنیک میتوکندری و تغییرات تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و وضعیت ضد اکسایشی است (۱۹،۷). هم‌راستا با نتایج حاضر، جعفری و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند تمرین ورزشی سبب کاهش پروتئین پیش آپوپتوزی در قلب موش‌های سالم می‌شود (۲۸).

References

1. Matheus ASdM, Tannus LRM, Cobas RA, Palma CCS, Negrato CA, Gomes MdB. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. *International journal of hypertension*. 2013; 2013.
2. Schwartz DR, Lazar MA. Human resistin: found in translation from mouse to man. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2011; 22(7):259-65.
3. Park HK, Kwak MK, Kim HJ, Ahima RS. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *The Korean journal of internal medicine*. 2017;32(2):239.
4. Gualillo O, González-Juanatey JR, Lago F. The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives. *Trends in cardiovascular medicine*. 2007;17(8):275-83. (17)
5. Rourke J, Dranse H, Sinal C. Towards an integrative approach to understanding the role of chemerin in human health and disease. *Obesity Reviews*. 2013;14(3):245-62.
- 5- De Luis D, Sagrado MG, Conde R, Aller R, Izaola O, Castrillon JP, et al. Relation of resistin levels with cardiovascular risk factors and insulin resistance in non-diabetes obese patients. *diabetes research and clinical practice*. 1/ / 8:73' 1(9)63,7.
7. Cheng S-M, Ho T-J, Yang A-L, Chen I-J, Kao C-L, Wu F-N, et al. Exercise training enhances cardiac IGFI-R/PI3K/Akt and Bcl-2 family associated pro-survival pathways in streptozotocin-induced diabetic rats. *International journal of cardiology*. 1/ 02:056' 1(9)67, 85.

8. 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.
9. Lew JKS, Pearson JT, Schwenke DO, Katare R. Exercise mediated protection of diabetic heart through modulation of microRNA mediated molecular pathways. *Cardiovascular diabetology*. 2017;16(1):1-20.
10. Thomas C, Baker CI. Teaching an adult brain new tricks: a critical review of evidence for training-dependent structural plasticity in humans. *Neuroimage*. 1/ 02:6291 14,25.
11. Lai C-H, Ho T-J, Kuo W-W, Day C-H, Pai P-y, Chung L-C, et al. Exercise training enhanced SIRT1 longevity signaling replaces the IGF1 survival pathway to attenuate aging-induced rat heart apoptosis. *Age*. 1/ 03:25'4(9),02.
12. Roglic G. WHO Global report on diabetes: A summary. *International Journal of Noncommunicable Diseases*. 2016;1(1):3
13. Buse MG. Hexosamines, insulin resistance, and the complications of diabetes: current status. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 2006
14. Korah TE, Ibrahim HH, Badr EA, ElShafie MK. Serum resistin in acute myocardial infarction patients with and without diabetes mellitus. *Postgraduate medical journal*. 2011; 87(1029):463-7.
15. Saremi A, Moslehabadi M, Parastesh M. Effects of twelve-week strength training on serum chemerin, tnf- α and crp level in subjects with the metabolic syndrome. 2011. 11,17 '12(-
16. Kraemer WJ, Deschenes MR, Fleck SJ. Physiological adaptations to resistance exercise. *Sports medicine*. 1988;6(4):246-56.
17. Gómez-Ambrosi J, Fruhbeck G. Evidence for the involvement of resistin in inflammation and cardiovascular disease. *Current Diabetes Reviews*. 2005; 1(3):227-34.
18. Afshoun Pour MT, Habibi A, Ranjbar R. The impact of circuit resistance exercise training on metabolic parameters in type 2 diabetics men. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2016 May 21;15(2):125-38.
19. Chen G, Wu J, Lin Y, Huang B, Yao J, Jiang Q, et al. Associations between cardiovascular risk, insulin resistance, b-cell function and thyroid dysfunction: a cross-sectional study in She ethnic minority group of Fujian Province in China. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(5):775-82
20. Mohammad P, Esfandiari KZ, Abbas S, Ahoora R. Effects of moderate-intensity continuous training and high-intensity interval training on serum levels of resistin, chemerin and liver enzymes in streptozotocin-nicotinamide induced type-2 diabetic rats. *Journal of diabetes & metabolic disorders*. 2019;18(2):379-87
21. Arazi H, Babaei P, Moghimi M, Asadi A. Acute effects of strength and endurance exercise on serum BDNF and IGF-1 levels in older men. *BMC geriatrics*. 2021;21(1):1-8.
22. Izadi MR, Ghardashi Afousi A, Asvadi Fard M, Babaei Bigi MA. High-intensity interval training lowers blood pressure and improves apelin and NOx plasma levels in older treated hypertensive individuals. *Journal of physiology and biochemistry*. 2018;74(1):47-55.

23. Saeidi A, Tayebi SM, Khosravi A, Malekian F, Khodamoradi A, Sellami M, et al. Effects of exercise training on type 2-diabetes: the role of Meteorin-like protein. *Health promotion perspectives*. 2019;9(2):89
24. Chu L. *Metabolic Flexibility in Children with Obesity: Exercise as a Dynamic Stimulus to Assess Metabolic Health (Doctoral dissertation)*. (2017).
25. Kwak HB, 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
26. Habibi P, Alihemmati A, NourAzar A, Yousefi H, Mortazavi S, Ahmadiasl N. Expression of the Mir-133 and Bcl-2 could be affected by swimming training in the heart of ovariectomized rats. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2016;19(4):381.
27. McMillan EM, Graham DA, Rush JW, Quadriatero J. Decreased DNA fragmentation and apoptotic signaling in soleus muscle of hypertensive rats following 6 weeks of treadmill training. *Journal of Applied Physiology*. 2012 Oct 1;113(7):1048-57.
28. 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).