

مقایسه تأثیر شش هفته تمرین هوازی و مقاومتی بر شاخص آپوتوزی کاسپاز ۸ و کاتالاز در بافت قلب رت‌های نر دیابتی

مرتضی چناری^۱، علیرضا رحیمی*^۱، امیر سرشین^۲، فواد فیض الهی^۱

چکیده

مقدمه: آسیب بافت قلب در دیابتی‌ها باعث التهاب و تخریب سلول‌های قلب می‌شود که در نتیجه منجر به آپوتوز یا مرگ سلول می‌شود. هدف مطالعه‌ی حاضر مقایسه‌ی تأثیر شش هفته تمرین هوازی و مقاومتی بر شاخص آپوتوزی کاسپاز ۸ و کاتالاز در بافت قلب رت‌های نر دیابتی بود.

روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۲۴ سر رت نر نژاد ویستار (میانگین وزن ۲۰۰-۲۵۰ گرم) ۱۰ تا ۱۲ هفته‌ای به شش گروه، تمرین هوازی، تمرین مقاومتی، شم هوازی، شم مقاومتی، کنترل و سالم تقسیم شدند. القای دیابت با تزریق تک دوز استرپتوزوتوسین به مقدار ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به روش درون صفاقی انجام شد. برنامه‌ی تمرین هوازی و مقاومتی به مدت شش هفته انجام شد. برای اندازه‌گیری کاسپاز ۸ و کاتالاز از روش وسترن بلات استفاده شد. داده‌ها به روش آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد اختلاف میانگین کاسپاز ۸ بین گروه تمرین هوازی با گروه سالم ($P = 0.752$)، گروه تمرین مقاومتی با گروه سالم ($P = 0.723$) و تمرین مقاومتی با گروه تمرین هوازی ($P = 1.00$) معنی‌دار نبود اما میزان کاسپاز ۸ در گروه تمرین هوازی نسبت به تمرین مقاومتی کمتر بود. اختلاف میانگین کاتالاز بین گروه تمرین هوازی با گروه سالم ($P = 0.024$) و گروه تمرین هوازی با گروه تمرین مقاومتی ($P = 0.023$) معنادار بود و میزان کاتالاز در گروه تمرین مقاومتی نسبت به تمرین هوازی بیشتر بود. نتیجه‌گیری: تمرینات هوازی و مقاومتی می‌تواند موجب کاهش میزان شاخص آپوتوزی کاسپاز ۸ و افزایش کاتالاز در بافت قلب رت‌های دیابتی گردد.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی، تمرین مقاومتی، کاتالاز، کاسپاز ۸، دیابت

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

۲- مرکز تحقیقات مراقبت‌های بالینی و ارتقای سلامت، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

* نشانی: کرج، رجائی شهر، بلوار مودن، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، تلفن: ۰۹۱۲۳۱۰۴۹۶۵، نمابر:

۰۲۶۱۴۴۱۸۱۵۶، پست الکترونیک: a_r_rahimi@hotmail.com

مقدمه

دیابت در اثر کاهش تولید انسولین در بدن یا کم شدن اثر انسولین در سوخت و ساز مواد قندی حاصل می‌شود [۱]. قند خون بیش از حد طبیعی، منجر به صدمات جبران‌ناپذیر در قسمت‌های مختلف بدن به‌ویژه در بافت قلب می‌شود. مطالعات متعددی اثر منفی دیابت را مستقیماً بر عضله قلب (میوکارد) نشان داده‌اند [۲]. بیماری‌های قلبی-عروقی نه تنها به دلیل بیماری عروق کرونر و پرفشار خونی، بلکه به دلیل عوارض جانبی دیابت، مستقیماً بر قلب و مستقل از سایر عوامل پاتولوژیک علت اصلی مرگ و میر در بیماران مبتلا به دیابت هستند [۳]. آسیب بافت قلب در دیابتی‌ها باعث التهاب و تخریب سلول‌های قلب می‌شود که در نتیجه منجر به آپوپتوز یا مرگ سلول می‌شود [۲].

آپوپتوز نقش اساسی در تکامل نرمال و هموستاز بافت‌ها دارد و چنانچه در تنظیم آن اختلالی رخ دهد، می‌تواند در ایجاد بیماری‌های مختلف نقش داشته باشد [۴]. فرآیند آپوپتوز توسط خانواده ای از سیستمین پروتئازها به نام کاسپازها انجام می‌شود و نقش محوری در شروع و فاز اجرایی آپوپتوز ایفا می‌کنند [۱]. کاسپازها به دو دسته تقسیم می‌شوند: کاسپازهای آغازگر مانند کاسپازهای ۸، ۹ و ۱۲ که عمل اصلی آنها فعال کردن کاسپازهای پایین دست است و کاسپازهای اجرایی مانند ۳، ۶ و ۷ که مسئول تخریب پروتئین‌های سلولی هستند [۵، ۶]. دو مسیر اصلی برای آپوپتوز وجود دارد مسیر خارجی (مسیر وابسته به گیرنده‌های مرگ) و مسیر داخلی (مسیر میتوکندریایی). مسیر خارجی آپوپتوز از طریق گیرنده‌های مرگ آغاز شده و باعث فعال شدن کاسپاز ۸ می‌شود که می‌تواند به شکل مستقیم کاسپازهای اجرایی را فعال کند [۷-۹]. سلول‌های قلب به دلیل فعالیت اکسیداتیو مداوم، بیشتر از بافت‌های دیگر در معرض آسیب ناشی از تولید رادیکال‌های آزاد قرار دارند. آسیب عضله قلبی در اثر استرس اکسایشی نتیجه عدم تعادل بین تولید و خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد به دلیل افزایش تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی (ROS) و نیتروژن^۲ (RNS) یا دفاع ناکافی آنتی‌اکسیدانی است [۲]. شواهد مبنی بر افزایش تولید ROS در بافت قلب افراد دیابتی است [۳].

اولین خط دفاعی بدن در برابر آسیب بافت قلبی ناشی از گونه‌های واکنشی اکسایشی، آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان است که نقش مهمی در بهبود فرایندهای بیماری و پیشگیری از آسیب اکسایشی توسط رادیکال‌های آزاد دارند. کاتالاز^۳ (CAT) از انواع آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی است که در اکثر آنزیم سلول‌های هوازی حضور دارد و آنزیمی وابسته به آهن است. وضعیت آنتی‌اکسیدانی از جمله آنزیم CAT بافت قلب در بیماران دیابتی تغییر کرده و باعث افزایش آسیب اکسایشی غشاهای و آسیب بافتی می‌گردد و در نهایت ممکن است باعث مرگ سلولی همراه با علائم گسترده بیماری شود [۵].

مشخص شده است که تمرین ورزشی یکی از راهبردهای مؤثر برای کاهش توسعه‌ی آسیب قلبی و کاهش بروز عوارض و مرگ و میر قلبی عروقی در طول دیابت است [۸]. نشان داده شده است که تمرین ورزشی آپوپتوز را همراه با بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در بیماران مبتلا به دیابت و نارسایی قلبی مزمن کاهش می‌دهد. فعالیت ورزشی شدید می‌تواند موجب تسریع در فرایند آپوپتوز شود [۱۰، ۲]. درحالی‌که انجام تمرین‌های ورزشی با شدت متوسط و مداوم احتمالاً موجب کاهش آپوپتوز در بافت‌های مختلف می‌شود [۴، ۳]. در مطالعه‌ای خانم‌حمدی و همکاران (۱۳۹۷) نشان دادند که ۸ هفته تمرین تناوبی شدید و مصرف کروسین می‌تواند با کاهش سطوح شاخص اکسیداتیو مالون دی‌الدئید و افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی بافت قلب، اثرات محافظتی برابر آسیب اکسیداتیو بافت قلب داشته باشد [۱۰]. همچنین نتایج کیم و همکاران (۲۰۱۰) نشان داد ۸ هفته تمرین موجب کاهش میزان کاسپاز ۸ می‌شود [۱۱].

با توجه به نقش مهم ورزش و فعالیت بدنی در سلامت و پیشگیری و درمان بیماری‌های مانند دیابت، به نظر می‌رسد بررسی اثرات تمرین‌های هوازی و مقاومتی بر وضعیت قلبی عروقی از اهمیت بالایی برخوردار باشد، اما بر اساس مطالعات محقق تحقیقات انجام شده در این خصوص بسیار محدود است در مطالعات انجام شده اخیر، حمایت‌هایی برای استفاده از تمرین‌های هوازی و مقاومتی برای بهبود وضعیت در بیماران دیابتی

³ Catalase

¹ Reactive Oxygen Species

² Reactive. Nitrogen Speceis

نوع دو فراهم شده است. با این وجود نتایج مطالعات انجام شده در ارتباط با اثر تمرین ورزشی بر تغییرات بافت قلبی متناقض است. بنابراین هدف این پژوهش بررسی تأثیر تمرین هوازی و تمرین مقاومتی بر میزان شاخص‌های آپوتوزی کاسپاز ۸ و کاتالاز در بافت قلبی رت‌های دیابتی نر نژاد ویستار است.

روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه‌ی تجربی و از نوع کاربردی است. در این تحقیق ۲۴ سر رت نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم که سن آنها بین ۱۰ تا ۱۲ هفته بود از دانشکده‌ی دامپزشکی دانشگاه تهران انتخاب شدند. حجم نمونه‌ی مطالعه حاضر براساس نتایج تحقیقات پیشین، در سطح معنی‌داری ۵ درصد (خطای نوع اول) و توان آماری ۹۵٪ (خطای نوع دوم) و با استفاده از نرم‌افزار Medcalc 18.2.1 (در هر گروه) تعیین شد. معیار انتخاب به مطالعه‌ی حاضر شامل نر بودن رت‌ها و قرار گرفتن در محدوده‌ی وزنی مورد نظر بود. معیار خروج از مطالعه عدم اجرای پروتکل تمرینی و مصرف نکردن مکمل، مؤنث بودن و آسیب حین اجرا تمرین بود. آزمودنی‌ها با توجه به ماهیت و اهداف مطالعه به شش گروه زیر که شامل گروه تمرین هوازی (۶ رت مبتلا به دیابت نوع دو)، گروه تمرین مقاومتی (۶ رت مبتلا به دیابت نوع دو)، گروه شم هوازی (۳ رت مبتلا به دیابت نوع دو)، گروه شم مقاومتی (۳ رت مبتلا به دیابت نوع دو)، گروه کنترل دیابتی (۳ رت مبتلا به دیابت نوع دو)، گروه سالم (۳ رت که دیابتی نبودند) تقسیم شدند. پس از ۴ هفته القای دیابت با تزریق تک دوز استرپتوزوتوسین حل شده در بافر سدیم سیترات با $\text{PH}=4.5$ به مقدار ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به روش درون صفاقی انجام شد [۹].

برای تأیید دیابت، چهار روز پس از تزریق با ایجاد جراحت کوچک در دم رت یک قطره خون بر روی نوار دستگاه گلوکومتر (Accu chek active) قرار دادیم و توسط دستگاه گلوکومتر، نوار خوانده شد و سطوح گلوکز خون بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی لیتر به‌عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد. نمونه‌های مورد آزمایش در طی دوره یک هفته‌ای آشنایی با محیط

آزمایشگاه دانشکده‌ی تربیت بدنی دانشگاه تربیت شهید رجایی و آشنایی با نوارگردان و نردبان و همچنین مراحل اجرای پروتکل در قفس‌های پلی‌کربنات در محیطی با دمای ۶۵ تا ۷۵ درجه فارنهایت (۱۸ تا ۲۳ درجه سانتی‌گراد)، رطوبت نسبی ۵۰ درصد و با یک دوره‌ی ۱۲ ساعت روز و ۱۲ ساعت شب نگهداری شدند. در این تحقیق اصول اخلاقی در مورد نحوه‌ی کار با حیوانات آزمایشگاهی از جمله در دسترس بودن آب و غذا، شرایط نگهداری مناسب و عدم اجبار در تمرینات مد نظر قرار گرفت. در هفته‌ی اول رت‌ها را به اتاق تمرین آورده تا با محیط آشنا شوند. در همان دو روز اول دو رت از گروه کنترل به دلیل افزایش قند خون از بین رفتند. بعد از یک هفته رت‌های گروه دیابتی همراه با تمرین هوازی را در داخل تردمیل قرار دادیم بدون اینکه تردمیل را روشن کنیم. همچنین رت‌های گروه دیابتی همراه با تمرین مقاومتی را در نردبان قرار دادیم تا با وسایل تمرینی آشنا شوند. گروه شم هم فقط به اتاق تمرین آورده می‌شد و در محیط قرار می‌گرفتند که در هفته‌ی دوم سازگاری یک رت از گروه شم هوازی و یک رت از گروه شم مقاومتی کردند. در گروه کنترل و سالم هیچ مداخله‌ای صورت نگرفت. پس از سازگاری با محیط دو روز مانده به شروع تمرین با سرعت ۵ متر بر دقیقه تردمیل را روشن کرده و رت‌های گروه هوازی را در تردمیل قرار دادیم تا با تمرین آشنا شوند، همچنین گروه مقاومتی را بدون بستن وزنه هدایت کردیم تا از نردبان بالا روند. سپس تست یک تکرار بیشینه (1RM) از گروه مقاومتی و تست اکسیژن مصرفی بیشینه ($\text{VO}_{2\text{max}}$) از گروه تمرین هوازی گرفته شد. برای انجام تست $\text{VO}_{2\text{max}}$ ابتدا رت‌ها به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۶ متر بر دقیقه گرم کردند. سپس به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۱۱ متر بر دقیقه به فعالیت ادامه دادند. اگر این توانایی را داشتند که همچنان بعد از ۳ دقیقه به فعالیت ادامه دهند ۵ متر بر دقیقه به سرعت اضافه می‌شد. این کار آنقدر ادامه پیدا کرد که رت‌ها به خستگی رسیدند و سرعت نهایی شان ثبت شد. همچنین جهت انجام تست 1RM، ۳۰ درصد وزن بدن رت در نظر گرفته شد و وزنه به آن بسته شد، اگر رت می‌توانست به راحتی از نردبان بالا برود به وزن ۳۰ گرم وزنه اضافه شد. یک ساعت بعد از گرفتن تست 1RM از گروه مقاومتی یکی از رت

مرحله‌ی تمرین مقاومتی با بار مسطح، رت‌ها با ۱۰۰٪ وزن بدن، ۶ تکرار در هر ست، ۳ ست در روز و ۳ روز در هفته تا پایان هفته چهارم به تمرین ادامه دادند. در نهایت بعد از انجام تمرین دو بار بدون وزنه جهت سرد کردن از نردبان بالا رفتند. در هر جلسه میزان وزنه‌ای که به دم رت‌ها بسته شد براساس درصدی از وزن بدن آنها بود که با پیشرفت تمرین میزان وزنه‌ها براساس درصد وزن بدن افزایش یافت. بعد از دو هفته تمرین مجدداً وزن رت‌ها اندازه‌گیری شد و تست ۱ RM از رت‌ها گرفته شد. و تمرین‌ها براساس تغییرات جدید انجام شد. بعد از شش هفته تمرین پس از آخرین جلسه‌ی تمرینی مجدداً تست‌ها و اندازه‌گیری‌ها تکرار شدند [۱۳].

مراحل نمونه‌گیری و اندازه‌گیری متغیرهای تحقیق

بعد از ۶ هفته تمرین و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین هوازی و تمرین مقاومتی و پس از ۱۰-۱۲ ساعت ناشتایی، آزمودنی‌ها توسط کتامین و زایلازین رت‌ها بیهوش شدند. پس از خونگیری، نمونه‌ی خونی داخل کیت ریخته و کیت‌ها در دستگاه قرار داده شد تا میزان قند خون مورد بررسی قرار گیرد. سپس با شکافتن حفره‌ی شکم، بافت قلب را جدا کرده و پس از وزن کردن قلب، آنها را در کیت‌های مخصوص و سپس در فریزر با دمای ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد جهت اندازه‌گیری سطوح کاسپاز ۸ و کاتالاز قرار داده شد. برای اندازه‌گیری میزان کاسپاز ۸ و کاتالاز از روش وسترن بلات استفاده شد.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

برای اطمینان از طبیعی بودن توزیع متغیرها از آزمون شاپیروویلک استفاده شد. جهت بررسی تغییرات بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. مقدار معناداری در سطح $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد. کلیه‌ی محاسبات آماری از طریق نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۶ انجام شد.

ها خونریزی کرده و مرد و گروه تمرین مقاومتی به ۵ رت کاهش یافت. با توجه به پروتکل تمرینی پس از گرفتن تست‌ها، تمرین شروع شد. در هفته‌ی اول تمرین هم دو رت از گروه کنترل مردند و به‌طور کلی گروه کنترل حذف شد. جهت تمرین رت‌ها، تمرین هوازی به‌مدت شش هفته و پنج روز در هفته و تمرین مقاومتی به‌مدت شش هفته و شش روز در هفته انجام شد.

پروتکل تمرین هوازی

تمرین هوازی به‌مدت ۶ هفته و پنج روز در هفته و هر جلسه تمرین بر روی تردمیل به‌مدت ۴۰-۲۰ دقیقه انجام شد. از مجموع ۴۰ دقیقه مذکور، در شروع هر جلسه تمرین، ۵ دقیقه (سرعت ۱۰ متر در دقیقه و شیب صفر) جهت گرم کردن در نظر گرفته شد. در پایان هر جلسه به‌منظور سرد کردن، در مدت ۵ دقیقه، سرعت نوارگردان به‌طور معکوس کاهش می‌یافت تا به سرعت اولیه برسد. بعد از دو هفته تمرین مجدداً وزن رت‌ها اندازه‌گیری شد و تست VO_{2max} از رت‌ها گرفته شد. تمرین‌ها براساس تغییرات جدید انجام شد. شدت تمرین براساس سرعت و شیب تردمیل و مدت تمرین کنترل شد. بعد از شش هفته تمرین پس از آخرین جلسه‌ی تمرینی مجدداً تست‌ها و اندازه‌گیری‌ها تکرار شدند [۱۲].

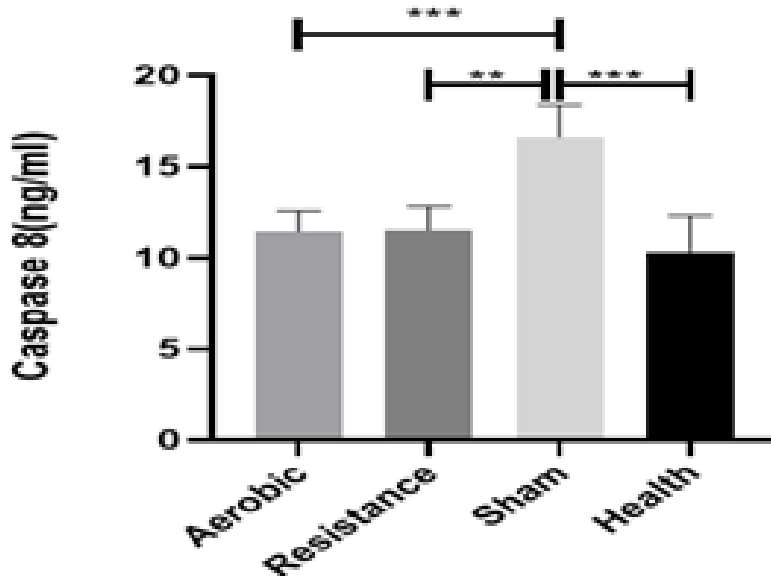
پروتکل تمرین مقاومتی

پروتکل تمرین مقاومتی هم به‌مدت شش هفته و ۶ روز در هفته اجرا شد. در این پروتکل ابتدا رت‌ها جهت گرم کردن دو بار از نردبان بالا رفتند و سپس برنامه‌ی تمرینی شروع شد. در این برنامه در هر جلسه ۳ ست ۶ تایی از نردبان بالا رفتند که استراحت بین هر دور یک دقیقه و استراحت بین هر ست ۳ دقیقه بود. در روز اول، رت‌ها با وزنه معادل ۳۰ درصد وزن بدن به‌عنوان بار اضافه شده به دم (۶ تکرار / ۲ ست) تمرین کردند. در روز دوم، بار تمرینی به ۵۰ درصد وزن بدن (۶ تکرار / ۲ ست) افزایش یافت و در روز سوم، یک ست تکرار دیگر با ۵۰ درصد وزن بدن (۶ تکرار در ۳ ست) انجام شد. بار تمرینی به‌تدریج افزایش یافت تا روز هفتم که بار تمرینی به ۱۰۰٪ وزن بدن (روز آشنایی و ۶ روز تمرین مقاومتی پیشرونده) رسید. در

یافته‌ها

($P=$) معنادار نبود اما میزان کاسپاز ۸ در گروه تمرین هوازی نسبت به تمرین مقاومتی کمتر بود. همچنین اختلاف میانگین کاسپاز ۸ بین گروه تمرین هوازی با گروه شام ($P=0/001$)، گروه تمرین مقاومتی با گروه شام ($P=0/002$) و گروه شام با گروه سالم ($P=0/001$) معنادار بود (شکل ۱).

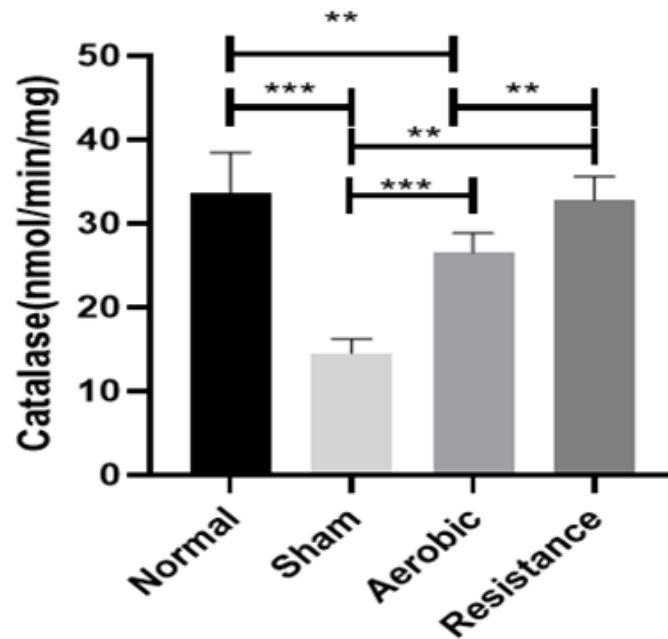
نتایج نشان می‌دهد اختلاف میانگین کاسپاز ۸ بین گروه تمرین هوازی با گروه سالم ($P=0/752$)، گروه تمرین مقاومتی با گروه سالم ($P=0/723$) و تمرین مقاومتی با گروه تمرین هوازی ($P=0/001$)



شکل ۱- تغییرات کاسپاز ۸ بافت قلب رت‌های دیابتی در گروه‌های مختلف تحقیق
*نشان دهنده تفاوت معنادار ($P<0/05$).

گروه تمرین مقاومتی ($P=0/023$) معنادار بود و میزان کاتالاز در گروه تمرین مقاومتی نسبت به تمرین هوازی بیشتر بود، اما اختلاف میانگین کاتالاز بین گروه تمرین مقاومتی با گروه سالم ($P=0/975$) معنادار نبود (شکل ۲).

نتایج نشان می‌دهد اختلاف میانگین کاتالاز بین گروه تمرین هوازی با گروه سالم ($P=0/024$)، گروه تمرین هوازی با گروه شام ($P=0/000$)، گروه تمرین مقاومتی با گروه شام ($P=0/000$) و گروه شام با گروه سالم ($P=0/000$)



شکل ۲- تغییرات کاتالاز بافت قلب رت‌های دیابتی در گروه‌های مختلف تحقیق
* نشان دهنده تفاوت معنادار ($P \leq 0/05$).

بحث

Kim و همکاران به بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین بر میزان کاسپاز ۸ پرداختند. نتایج نشان داد تمرینات ورزشی موجب کاهش معناداری در میزان کاسپاز ۸ می‌شود [۱۱]. همچنین مغایر با تحقیق حاضر می‌توان به تحقیق Khansooz و همکاران (۱۳۹۸) با عنوان تأثیر یک دوره تمرین استقامتی فزاینده بر شاخص‌های تنظیم کننده‌ی آپوپتوز سرم رت‌های ویستار مبتلا به انفراکتوس قلبی اشاره نمود که در آن تحقیق نشان دادند محتوی سرمی کاسپاز ۸ در گروه تمرین انفراکتی نسبت به گروه کنترل انفراکتی پس از اعمال برنامه‌ی تمرینی تفاوت معناداری را نشان داده و افزایش یافته است [۱۷].

همچنین Sari Sarraf و همکاران نشان دادند فعالیت حاد مقاومتی موجب افزایش مقادیر کاسپاز ۸ در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل می‌شود [۱۸]. در خصوص دلیل تناقض مطالعه‌ی حاضر با مطالعات مذکور، شاید بتوان تفاوت در شدت تمرین، مدت تمرین، نوع تمرین و نوع آزمودنی را دلیل بر ایجاد تناقض به وجود آمده دانست. در پژوهش‌های موجود کاسپاز ۸ یک کاسپاز آغازگر در مسیر خارجی آپوپتوز معرفی شده است که می‌تواند موجب فعال شدن کاسپاز ۳ یعنی کاسپاز اجرایی پایین

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تمرین هوازی و مقاومتی منجر به کاهش معنادار سطح کاسپاز ۸ در بافت قلب رت‌های دیابتی شد و تمرین هوازی تأثیر بیشتری نسبت به تمرین مقاومتی داشت. نتایج تحقیق حاضر با یافته‌های برخی مطالعات قبلی که کاهش مقادیر کاسپاز ۸ در بافت قلب رت‌های دیابتی پس از تمرین را گزارش کرده‌اند، هم‌راستا است [۱۱-۱۴]. Meng و همکاران نشان دادند اثر حفاظتی تمرینات ورزشی کوتاه‌مدت و بلندمدت باعث پیشگیری از آسیب قلبی در رت‌های صحرائی شده و موجب کاهش کاسپاز ۸ در گروه تمرین کوتاه‌مدت و بلندمدت نسبت به گروه کنترل می‌شود [۱۴]. Huang و همکاران تأثیر ۱۰ هفته فعالیت هوازی بر مسیرهای داخل سلولی و خارج سلولی آپوپتوز را در رت‌های صحرائی بررسی کردند. نتایج کاهش کاسپاز ۸ در بافت قلب رت‌های مسن را نشان داد [۱۵]. Lee و همکاران در پژوهشی تأثیر تمرینات ورزشی بر آپوپتوز قلبی در رت‌های چاق را بررسی کردند. نتایج نشان داد سطوح فعالیت کاسپاز ۸ در گروه تمرین چاق پایین‌تر از گروه کنترل چاق بود [۱۶].

با شدت متوسط تأثیر مطلوبی بر سیستم آنتی اکسیدانی بافت قلب رت‌های صحرایی دیابتی دارد. [۲۲].

در تحقیق نادری و همکاران ۶ هفته تمرین اختیاری روی نوارگردان چرخ و فلکی، استرس اکسایشی بافت قلب رت‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین را کاهش داد و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در اثر ورزش افزایش یافت که منجر به کاهش استرس اکسایشی شد [۲۳]. Rezaee و همکاران در تحقیق خود با عنوان اثر هشت هفته تمرین هوازی بر سطوح آنزیم‌های آنتی اکسیدانی در بافت قلب رت‌های دیابتی نوع دو، چنین گزارش دادند که هشت هفته تمرین هوازی موجب افزایش معنی‌دار آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی از جمله کاتالاز در بافت قلب رت‌های دیابتی نوع دو شده است [۲۴]. Chicco و همکاران نیز گزارش داده‌اند که یک دوره‌ی شش هفته‌ای تمرینات مقاومتی موجب کاهش میزان مالون دی آلدئید ناشی از مصرف الکل و نیز افزایش شاخص آنتی‌اکسیدانی نسبی بافت قلب رت‌ها شده است [۲۵]. از سوی دیگر برخی از پژوهش‌ها مغایر با نتایج این تحقیق بر عدم تغییر سطح کاتالاز در رابطه با انجام تمرینات ورزشی اشاره به تسریع فرایند آپوپتوز متعاقب تمرینات ورزشی دارند که از جمله آنها می‌توان به مطالعه‌ی Farhangi و همکاران (۱۳۹۵) اشاره کرد، آنها در تحقیق خود با عنوان بررسی اثر هشت هفته تمرین ورزشی استقامتی بر فعالیت برخی آنزیم‌های آنتی اکسیدانی و پراکسیداسیون لیپیدی بافت قلبی رت‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین دریافتند فعالیت کاتالاز بافت قلبی تحت تأثیر تمرینات استقامتی قرار نگرفت [۲۶].

مطالعات متعددی گزارش کرده‌اند که فعالیت‌های ورزشی منظم و با شدت متوسط از طریق افزایش ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن به کاهش استرس اکسایشی در آزمودنی‌های سالم می‌انجامد [۲۷، ۲۸]. با وجود این اطلاعات موجود در مورد تأثیر انواع فعالیت‌های ورزشی در آزمودنی‌های دیابتی نسبتاً متناقض است. دیابت با افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش عملکرد قلب، شرایط وقوع آپوپتوز و اختلال در عملکرد میتوکندریایی را فراهم می‌آورد. مطالعات نشان داده‌اند که افزایش غوطه‌وری سلول‌های قلبی در گلوکز با آسیب DNA بافت قلب همراه است که به اختلال در زنجیره انتقال الکترون و افزایش ROS میتوکندریایی

دست شود [۸]. آپوپتوز به‌طور کلی از دو مسیر خارجی و داخلی، سلول را تحت تأثیر قرار می‌دهد و از بین می‌برد. در مسیر خارجی، یعنی گیرنده‌های مرگ، اعضا خانواده لیگاند TNF به گیرنده‌های ویژه‌ای از خانواده‌ی گیرنده TNF متصل می‌شوند و منجر به راه‌اندازی مسیرهای پیام‌رسان گوناگون در درون سلول می‌شوند که این مسیرهای پیام‌رسان می‌توانند منجر به آپوپتوز، تمایز و تکثیر سلول شوند [۱۹].

در این مسیر، سه مولکول α -TNF لیگاند (Fas، FasL، CD95L) و TRAIL با اتصال به گیرنده‌ی اختصاصی خود، موجب فعال سازی کاسپاز ۲، ۸، ۱۰، و بعد کاسپاز ۳ و در نهایت منجر به القا آپوپتوز سلولی می‌شوند [۲۰، ۲۱]. با توجه به مطالعات گسترده در خصوص اثرات تمرینات ورزشی بر شاخص‌های آپوپتوزی، به‌نظر می‌رسد تمرینات ورزشی با اثراتی متفاوت در افزایش یا کاهش عوامل آپوپتوزی در روند القا یا ممانعت از مرگ برنامه ریزی شده مؤثر هستند. تحقیق حاضر، نشان داد که تمرینات هوازی و مقاومتی می‌توانند از طریق تنظیم میزان کاسپاز ۸ موجب جلوگیری از القا مرگ برنامه‌ریزی شده سلول شوند و خواص حمایتی و ضد آپوپتوتیک خود را در سلامت و حیات سلول بالا ببرند.

یافته‌ی مهم دیگر مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تمرینات هوازی بر افزایش میزان کاتالاز در بافت قلب رت‌های دیابتی تأثیر معنادار دارد از طرفی تمرین مقاومتی نیز بر افزایش میزان کاتالاز در بافت قلب رت‌های دیابتی تأثیر معنی‌دار دارد و تمرین‌های مقاومتی تأثیر بیشتری نسبت به تمرینات هوازی داشته است. این یافته تحقیق حاضر با یافته‌های برخی مطالعات قبلی که افزایش میزان کاتالاز را پس از تمرین را گزارش کرده‌اند، هم‌راستا است [۲۲-۲۵]. Afrundeه و همکاران در مطالعه‌ی خود با عنوان مقایسه‌ی اثر ۶ هفته تمرین هوازی بر فعالیت آنزیم کاتالاز و مالون دی آلدئید بافت قلب رت‌های صحرایی دیابتی شده به این نتیجه رسیدند که پس از ۶ هفته تمرین هوازی فعالیت آنزیم کاتالاز در گروه سالم تمرین نسبت به گروه کنترل و دیابت تمرین نسبت به گروه دیابت کنترل افزایش معنی‌دار داشته است که این نتایج این گونه به نظر می‌رسد که احتمالاً ورزش هوازی

وجود داشت که از جمله می‌توان به تعداد کم نمونه‌ها در تحقیق حاضر اشاره کرد لذا مطالعه‌ای مشابه با اندازه‌گیری این شاخص‌های در تعداد نمونه‌های بالا پیشنهاد می‌شود. همچنین پیشنهاد می‌شود که تحقیقی مشابه با اندازه‌گیری عوامل ضد آپوپتوزی و پیش آپوپتوزی متعاقب پروتکل‌های تمرینی با شدت‌های مختلف انجام شود.

نتیجه‌گیری

به‌طور خلاصه ۶ هفته تمرین هوازی و مقاومتی با تأثیر بر عوامل ضد آپوپتوزی و پیش آپوپتوزی بر کاهش عوارض دیابت در سلول‌های قلبی اثر گذار است. بنابراین احتمالاً می‌توان از تمرین‌های ورزشی به‌عنوان یک راهبرد مؤثر برای تأخیر و یا جلوگیری از شروع آپوپتوز در سلول‌های قلبی و به‌عنوان یک درمان کمکی غیر دارویی در دیابت مورد استفاده قرار گیرد.

سپاسگزاری

این تحقیق با تأیید کمیته‌ی اخلاق در دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج با شماره‌ی IR.IAU.K.REC.1400.092 انجام شد. بدین وسیله از کلیه‌ی افرادی که در انجام تحقیق حاضر همکاری داشتند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله هیچ گونه تعارض منافی نداشتند.

و در نهایت، آپوپتوز سلول‌های قلبی منجر می‌شود. استرس اکسیداتیو زمانی در یک سیستم سلولی اتفاق می‌افتد که میزان تشکیل رادیکال‌های آزاد در آن فراتر از توانایی آنتی‌اکسیدانی آن باشد، رادیکال‌های آزاد اثرات تخریبی بر روی DNA و پروتئین در سلول‌ها دارند و می‌توانند باعث فعال شدن سازکارهای مرگ سلولی از جمله آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده) شوند [۲۹، ۳۰].

گزارش شده است که فعالیت ورزشی منظم از طریق افزایش پروتئین UCP2 در غشاء میتوکندری قلب موجب کاهش نشت الکترون و در نتیجه کاهش شکل‌گیری رادیکال‌های آزاد می‌شود [۳۱]. همچنین فعالیت ورزشی موجب افزایش بیان ژن آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و افزایش قدرت آنتی‌اکسیدانی سلول و کاهش میزان استرس اکسایشی بر اثر افزایش خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد می‌شود. تمرین‌های ورزشی در کنترل قند خون تأثیرگذار است و با افزایش سطح کاتالاز استرس اکسیداتیو را بهبود می‌بخشد [۳۲، ۳۳].

با توجه به نتایج مطالعه‌ی حاضر اینگونه به‌نظر می‌رسد که احتمالاً تغییرات ناشی از تمرینات مقاومتی و تمرینات هوازی تأثیر مطلوبی بر سیستم آنتی‌اکسیدانی و کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش آنزیم کاتالاز در رت‌های نر دیابتی نوع دو می‌شود که ممکن است در پیشگیری از توسعه‌ی عوامل آپوپتوزی سلول‌های قلبی مفید باشد. نقطه‌ی قوت اصلی مطالعه‌ی حاضر، مقایسه‌ی چندین مداخله‌ی تمرین موجود برای شناسایی بهترین روش اثربخشی است. محدودیت‌هایی نیز در تحقیق حاضر

مآخذ

1. Hashemi M, Ghavami S, Eshraghi M, Booy EP, Los M. Cytotoxic effects of intra and extracellular zinc chelation on human breast cancer cells. *Eur J Pharmacol* 2007; 557(1): 9-19.
2. Shizukuda Y, Reyland ME, Buttrick PM. Protein kinase C-delta modulates apoptosis induced by hyperglycemia in adult ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart CircPhysiol* 2002; 282: 1625-34.
3. Ernande L, Derumeaux G. Diabetic cardiomyopathy: myth or reality? *Arch Cardiovasc Dis* 2012; 105(4): 218-25.
4. Fadeel B, Orrenius S. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in human disease. *J Intern Med* 2005; 258: 479-517.
5. Talanian RV, Quinlan C, Trautz S, Hackett MC, Mankovich JA, Banach D, et al. Substrate specificities of caspase family proteases. *J Biol Chem* 1997; 272: 9677-82.

6. Creagh EM, Martin SJ. Caspases: cellular demolition experts. *Biochem Soc Trans* 2001; 29: 696-702.
7. Jiang X, Wang X. Cytochrome C-mediated apoptosis. *Annu Rev Biochem* 2004; 73: 87-106.
8. Li H, Zhu H, Xu CJ, Yuan J. Cleavage of BID by caspase 8 mediates the mitochondrial damage in the Fas pathway of apoptosis. *Cell* 1998; 94: 491-501.
9. Podesta F, Romeo G, Liu W-H, Krajewski S, Reed JC, Gerhardinger C, et al. Bax is increased in the retina of diabetic subjects and is associated with pericyte apoptosis in vivo and in vitro. *The American journal of pathology* 2000; 156:1025-1032.
10. Khanmohammadi R , Azarbajani MA *, Piri M , Khorsandi L , The Effect of Severe Periodic Training and Crocin on Oxidative Stress in Male Rats Subjected to Doxorubicin Induction, Armaghane-danesh, Yasuj University of Medical Sciences Journal (YUMSJ) , Volume 23, Number 6, February and March 2017, Number 131.
11. Kim KB, Kim YA, Park JJ. Effects of 8-week Exercise on Bcl-2, Bax, Caspase-8, Caspase-3 and HSP70 in Mouse Gastrocnemius Muscle. *Journal of Life Science* 2010; 20(9): 1409-14.
12. 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.
13. Karimian J, Khazaei M, Shekarchizadeh P. Effect of Resistance Training on Capillary Density Around Slow and Fast Twitch Muscle Fibers in Diabetic and Normal Rats. *Asian journal of sports medicine*, 2015; 6(4):e24040.
14. Meng D, Li P, Huang X, Jiang MiH, Cao XB. Protective effects of short-term and long-term exercise preconditioning on myocardial injury in rats. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi* 2017; 33(6):531-534.
15. Huang CY, L YY, Hsu CC, Cheng SM, Shyu WC, Ting H, et al. Antiapoptotic effect of exercise training on ovariectomized rat hearts. *Journal of Applied Physiology* 2016; 121(2): 457-65.
16. Lee SD, Shyu WC, Cheng IS, Kuo CH, Chan YS, Lin YM, Tasi CY, Tsai CH, Ho TJ, Huang CY. Effects of exercise training on cardiac apoptosis in obese rats. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2013; 23: 566-73.
17. Khansooz M, abedi B, Palizvan M, Saremi A. Evaluation of apoptotic regulator markers after a period of increased endurance training in serum of Wistar rats with MI. *Journal of Sport Biosciences* 2020; 12(1): 109-126.
18. Sari Sarraf V, Amirsasan R, Shekholeslami Vatani D, Faraji H. The Effect of Creatine Monohydrate Supplementation on Apoptosis at Acute Resistance Exercise in Middle-aged Men. *Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology* 2017;11(4): 47-54.
19. Fulda S, Debatin KM. Extrinsic versus intrinsic apoptosis pathways in anticancer chemotherapy. *Oncogene* 2006; 25(34): 4798-4811.
20. Koornstra J, De Jong S, Hollema H, de Vries E, Kleibeuker J. Changes in apoptosis during the development of colorectal cancer: a systematic review of the literature. *Critical reviews in oncology/hematology* 2003; 45(1):37-53.
21. Harada H, Hiraoka M, Kizaka-Kondoh S. Antitumor effect of TAT-oxygen-dependent degradation-caspase-3 fusion protein specifically stabilized and activated in hypoxic tumor cells. *Cancer Res* 2002; 62(7): 2013-18.
22. Afrunde R, Khajehlandi M, Mohammadi R. Comparison of the effect of 6 weeks aerobic training on the activity of catalase enzyme and malondialdehyde in heart tissue of healthy and streptozotocin-diabetic male Wistar rats. *Stud Med Sci* 2019; 30 (5) :337-346.
23. Naderi R, Mohaddes G, Mohammadi M, Ghaznavi R, Ghyasi R, Vatankhah AM. Voluntary exercise protects heart from oxidative stress in diabetic rats. *Adv Pharm Bull* 2015; 5(2): 231-36.
24. Rezaee S, Barari A, Ahmadi M. Effect of eight weeks aerobic training on the levels of antioxidant enzymes in the heart tissue of type 2 diabetic rats. *Quarterly Journal of Physiology and Animal Development* 2020; 13(4): 49-60.
25. Chicco AJ, McCarty H, Reed AH, Story RR, Westerlind KC, Turner RT, et al. Resistance exercise training attenuates alcohol-induced cardiac oxidative stress. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13(1):74-9.
26. Farhangi N, Nazem F, Zehsaz F. Effect of endurance exercise on antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation in the heart of the streptozotocin-induced diabetic rats. *JSSU* 2017; 24 (10):798-809.
27. Folli F, Corradi D, Fanti P, Davalli A, Paez A, Giaccari A, et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus micro-and macrovascular complications: avenues for a mechanistic-based therapeutic approach. *Curr Diab Rev* 2011; 7(5):313-24.
28. Bo H, Jiang N, Ma G, Qu J, Zhang G, Cao D, et al. Regulation of mitochondrial uncoupling respiration during exercise in rat heart: Role of reactive oxygen species (ROS) and uncoupling protein 2. *Free Radic Biolo Med* 2008; 44(7):1373-81.
29. Chandra J, Samali A, Orrenius S. Triggering and modulation of apoptosis by oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2000; 29: 323-33.
30. Simon HU, Haj-Yehia A, Levi-Schaffer F. Role of reactive oxygen species (ROS) in apoptosis induction. *Apoptosis* 2000; 5: 415-8.
31. Radak Z, Chung HY, Goto S. Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. *Free Radic Biolo Med* 2008;44(2):153-9.

32. Radak Z, Chung HY, Koltai E, Taylor AW, Goto S. Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Res Rev* 2008;7(1):34-42.
33. Pereira AS, Spagnol AR, Luciano E, Leme JAC. Influência do treinamento físico aeróbio nos marcadores séricos de estresse oxidativo em ratos diabéticos. *Journal of Physical Education* 2016; 27(1); e-2726.

Compare The Effect Of Six Weeks Of Aerobic And Resistance Training On Apoptotic Indices Of Caspase-8 And Catalase In The Heart Tissue Of Male Diabetic Rats

Morteza Chenari ¹, Alireza Rahimi ^{*1}, Amir Sarshin ², Foad Feizolahi ¹

1. Department of Physical Education and Sport Science, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran

2. Clinical Care and Health promotion Research Center, Karaj branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran

ABSTRACT

Background: Damage to the heart tissue in diabetics causes inflammation and destruction of heart cells, which in turn leads to apoptosis or cell death. The aim of this study was to investigate compare the effect of six weeks of aerobic and resistance training on apoptotic indice of caspase-8 and catalase in the heart tissue of male diabetic rats.

Method: In this experimental study, 24 male Wistar rats were divided into six groups: aerobic training, resistance training, aerobic sham, resistance sham, control and healthy. Diabetes was induced by intraperitoneal injection of a single dose of streptozotocin in the amount of 30 mg per kg. The aerobic and resistance training program was performed for six weeks. Western blotting was used to measure caspase-8 and catalase. Data were analyzed by one-way analysis of variance and Tukey post hoc test at the $P < 0.05$.

Results: The results showed that the mean difference of caspase-8 between aerobic training group and healthy group ($P=0.752$), resistance training group with healthy group ($P=0.723$) and resistance training with aerobic training group ($P=1.00$) were significant. Caspase 8 was lower in the aerobic exercise group than in the resistance exercise group. The difference between the mean catalase between the aerobic training group with the healthy group ($P=0.024$) and the aerobic training group with the resistance training group ($P=0.023$) was significant and the amount of catalase in the resistance training group was higher than aerobic training.

Conclusion: Aerobic and resistance training can reduce the apoptotic index of caspase-8 and increase catalase in the heart tissue of diabetic rats.

Keywords: Aerobic training, Resistance training, Catalase, Caspase-8, Diabetes

* Mozen Boulevard, Rajaei Shahr, Karaj, Islamic Azad University, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Tel: +989123104965, Fax number: 02634418156, Email: a_r.rahimi@hotmail

