مجله دیابت و متابولیسم ایران. خرداد و تیر ۱۴۰۲؛ دوره ۲۳ (شماره ۲) ۱۱۳-۱۰۳

مقاله پژوهشی

تأثیرتمرین تداومی همراه با مکمل رزوراترول بر بیان ژن‌های آتروژین-۱ و Foxo1 در کاردیومیوسیت ها در موش‌های صحرایی نر دیابتی

رضا صلبوخی[۱]، معصومه عزیزی*[۲]، علی زواری[۱]، نجم الدین اسپندار[۳]

چکیده

مقدمه: بیان فاکتورهای رونویسی Foxo در صورت بروز آتروفی دچار افزایش می‌شوند که در حالت دفسفریله، از طریق فعال‌سازی رونویسی لیگازهای یوبی‌کوئیتن مانند آتروژین-۱ در تخریب پروتئازومی شرکت می‌کنند. بنابراین هدف از انجام پژوهش حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین تداومی با مکمل رزوراترول بر بیان ژن‌های آتروژین-۱ و Foxo1 بافت بطن چپ قلب در موش‌های صحرایی دیابتی است.

روش‌ها: در این پژوهش تجربی ۲۵ سر موش صحرایی نر ویستار ۸ هفته و وزن ۱۸۰-۲۵۰ گرم به‌طور تصادفی به ۵ گروه شامل: کنترل (۵ سر)، دیابت (۵ سر)، دیابت-رزوراترول (۵ سر)، دیابت-تمرین هوازی (۵ سر)، دیابت-رزوراترول-تمرین هوازی (۵ سر) تقسیم شدند. پس از القای دیابت از طریق STZ حیوانات گروه‌های دیابتی، برنامهٔ تمرین شامل ۸ هفته تمرین هوازی با شدت ۶۰ تا ۷۵٪ حداکثر اکسیژن مصرفی اجرا شد. برای تجزیه‌وتحلیل داده‌های پژوهش از تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در نرم‌افزار SPSS و در سطح آماری ($P< ۰/۰۵$) استفاده گردید.

یافته‌ها: نتایج نشان داد القای دیابت با STZ همراه با رژیم غذایی پُرچرب باعث تفاوت معنادار در میزان بیان ژن آتروژین-۱ بین دو گروه DM با گروه ARDM شد ($P= ۰/۰۲$)، درحالی‌که سطح تغییرات بیان ژنی Foxo1 بین گروه ARDM با دیگر گروه‌ها معنادار بود ($P =۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط با تغییر در بیان ژنی Foxo1 به همراه کاهش معنادار بیان ژن آتروژین-۱می‌تواند به‌عنوان یک روش غیردارویی در فرایند درمان بیماران کاردیومایوپاتی دیابتی مؤثر باشد.

واژگان کلیدی: تمرین تداومی، آتروژین-۱، پروتئین جعبه‌ی سرچنگالی O -1، بطن چپ، دیابت

۱- دانشگاه علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران

۲- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد آبادان، دانشگاه آزاد اسلامی، آبادان، ایران

۳- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

* ***نشانی:*** آبادان، ایستگاه ۱۲، فیه، میدان پرستار، روبروی بیمارستان طالقانی دانشگاه آزاد اسلامی واحد آبادان، تلفن: ۹ - ۰۶۱۵۳۳۶۰۱۱۲، کد پستی: ۶۳۱۷۸۳۶۵۳۱، پست الکترونیک: masoumehazizi@iau.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۰/۱۲ **تاریخ درخواست اصلاح: ۱۴۰۲/۰۱/۲۹** **تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۳/۰۸**

مقدمه

اگرچه بیش از یک قرن است که متخصصان به درمان بیماری دیابت به‌صورت تخصصی پرداخته‌اند و به پیشرفت‌های شگرفی نیز دست یافته‌اند اما همچنان با ابهامات زیادی روبرو هستند. دلیل اصلی پیچیدگی در روند درمان این بیماری، احتمالاً به گسترهٔ عوارض و اختلالات ناشی از آن بر دیگر بافت‌ها و دستگاه‌های بدن برمی‌گردد، از این‌رو است که دیابت همچنان از مباحث داغ علمی به‌حساب می‌آید. معمولاً دیابت نوع دو که با افزایش مقاومت به انسولین و هیپرگلیسمی معرفی می‌گردد در دراز مدت می‌تواند موجب رتینوپاتی، نفروپاتی، نوروپاتی و افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی شود [۱]. یکی از اثرات جانبی بیماری دیابت، تغییرات پاتولوژیک در بستر مویرگی، سرخرگ‌ها، اعصاب محیطی و در نتیجه عملکرد سلول‌های عضلانی بافت قلب است که منجر به نوع خاصی عارضهٔ قلبی–عروقی به نام کاردیومایوپاتی دیابتی (DCM)[1] می‌شود [۲].

اختلالات متابولیکی ناشی از دیابت احتمالاً از مهم‌ترین عوامل تأثیرگذار بر سلول‌های عضلانی قلب هستند که نقش محوری در بروز اختلالات ساختاری و عملکردی عضلات قلب را ایفا می‌کنند [۳]. محققین معتقدند که دیابت با تشدید فرآیندهای کاتابولیکی، ظرفیت تولید انرژی توسط سلول‌های بافت عضلانی قلب را کاهش می‌دهد که در پی آن قدرت انقباضی قلب کاهش می‌یابد. افزایش فرآیندهای کاتابولیک منجر به تقویت سیستم پروتئازوم یوبیکوئیتن (UPS)، سیستمی که باعث تجزیهٔ پروتئین می‌شود از علل رایج تحلیل عضلانی یا آتروفیک در نظر گرفته می‌شود [٤].

یکی از این شاخص‌های آتروفیک، پروتئینی بنام آتروژین[2] است که مسئول تخریب پروتئین‌های تعدیل کنندهٔ یوبی‌کوئیتین در بافت عضلانی قلب است. افزایش این شاخص معمولاً در انواع شرایط آتروفیک مانند بی‌تحرکی، دیابت، روزه‌داری و مشکلات کلیوی نیز گزارش شده است. در مطالعه‌های پیشین گزارش‌ها حاکی از آن بوده است که در شرایط in vivo، با افزایش بیان ژنی این شاخص، شاهد آتروفی در بافت قلب بوده‌اند [۵]. درحالی‌که موش‌های فاقد این ژن در برابر آتروفی از خود مقاومت نشان دادند [٦]. Li و همکاران گزارش کردند در پاسخ به فشار بیش از حد در قلب، آتروژین، سطح کلسینورین A[3] را که عامل مهمی در ایجاد هیپرتروفی قلب است، کاهش می‌دهد [۷]. در حال حاضر مشخص است که فقط با اندازه گیری یک ژن نمی‌توان به‌دنبال علت مشکل آتروفی در بیماری کاردیومایوپاتی گشت، لذا علاوه بر آتروژین–۱، بیان ژنی Foxo1 نیز اهمیت بالقوه‌ای در کنترل، رشد و توسعه سلول‌های قلبی–عروقی جهت حفظ عملکرد دستگاه قلبی عروقی دارد. در عضلات پروتئینی به نام Foxo وجود دارد که فاکتور آغازگر تخریب پروتئین در فرایند آتروفی محسوب می‌شود که Foxo1 یکی از ایزوفرم‌ها و زیرمجموعه‌ای از این خانوادهٔ بزرگ فاکتورهای نسخه‌برداری است که بوسیلهٔ دومین‌های متصل به DNA شناسایی می‌شوند [۸]. مطالعات نشان داده‌اند Foxo1 در کنترل تنظیم مسیرهای درگیر در فرایند آتروفی یعنی UPS و اتوفاژی–لیزوزوم نقش بارزی دارد [۹]. از سوی دیگر ادعایی مبنی بر ارتباط این فاکتور بر کنترل شاخص گلایسمیک و چربی نیز گزارش شده‌است که براساس شواهد بالقوه در مطالعه‌های in vivo با بیماری دیابت نوع دو نیز مرتبط بوده است. چراکه بیان این پروتئین در بافت چربی افراد دیابتی بالاتر از افراد سالم بوده و دارای ارتباط معناداری با مقاومت به انسولین است [۱۰]. به‌نظر می‌رسد کاهش بیان آن بتواند با کاهش مقاومت به انسولین و تنظیم مثبت سنتز پروتئین عضلانی همراه شود. راهکار دیگری که پژوهشگران همواره در تحقیقات خود بر آن تأکید دارند نقش فعالیت بدنی و تمرین‌های ورزشی در پیشگیری و حتی درمان دیابت است که با تدوام فعالیت ورزشی احتمال می‌رود منجر به اصلاح اختلالات متابولیکی قلب در این دسته از بیماران گردد [۱۰]. اما با تکیه بر یافته‌های مطالعات پیشین نتایج تا حدودی متناقض بوده‌اند که تحقیقات بیشتر در این زمینه را ایجاب می‌کند. چنانچه Azad و همکاران گزارش کردند ۹ هفته تمرین هوازی (برونگرا) در قالب دویدن روی نوارگردان با شیب منفی منجر به کاهش معنادار Foxo1 در عضلهٔ پهن خارجی موش‌های صحرایی نسبت به گروه کنترل شد [۱۱]. آنان معتقدند که به‌دلیل فراوانی خانواده Foxo1 در سلول‌های اندوتلیال، حتی حین فعالیت ورزشی نیز عوامل رونویسی این فاکتور نیز به‌طور موقت تنظیم می‌شود. با این حال، علی‌رغم مطالعات سلولی– مولکولی به‌منظور درک مسیرهای سیگنالینگ انسولین و بیان پروتئین Foxo1، مطالعه‌ای که مستقیماً به بررسی

[1] DCM: Diabetic Cardio-Myopathy
[2] Atrogin
[3]

تأثیر ورزش هوازی بر سیگنالینگ این پروتئین در نمونه‌های دیابتی پرداخته شده باشد وجود ندارد. به‌عبارت دیگر اگرچه ورزش یک ابزار کارآمد، مقرون به صرفه و در دسترس برای جمعیت دیابتی است که نشان داده شده است تا حد زیادی موجب بهبود حساسیت به انسولین و سنتز پروتئین، کاهش فشار خون و خطر کلی قلبی عروقی می‌گردد، با این‌حال همچنان نتایج برای همه یکسان نیست و نیاز به تحقیقات قوی‌تر احساس می‌گردد [۱۲].

از دیگر مباحث قابل بحث در درمان دیابت نحوهٔ مدیریت رژیم غذایی، شیوهٔ زندگی و کاربرد برخی داروهای گیاهی مؤثر در درمان دیابت است. استفاده از داروها و مکمل‌های گیاهی به لحاظ در دسترس بودن و عوارض جانبی کمتر، معمولاً مورد اقبال بیشتری از سوی جامعه هستند. یک نمونه از این مکمل‌ها، رزوراترول است، ماده شیمیایی طبیعی که در انگور، بلوبری، رزبری و انواع توت‌ها موجود است ظاهراً دارای اثرات محافظتی بر سلول‌های قلبی، بهبود اختلالات متابولیکی، کاهش وزن و شاخص‌های التهابی و نیز کلسترول خون است [۱۳]. علاوه براین، گزارش شده است که در شرایط کاتابولیک رزوراترول دارای اثرات محافظتی در مقابل شرایط آتروفی دارد [۱٤]. در همین راستا مطالعهٔ Hashemi Chashmi چشمی و همکاران بر روی موش‌های نر دیابتی شده با STZ نشان داد که هشت هفته تمرین تداومی به همراه مصرف مکمل رزوراترول باعث افزایش فاکتورهای اتوفاژی و مهار آپپتوز گردید که برایند این دو کاهش آسیب بافت قلب مدل‌های دیابتی این مطالعه بود [۱۵].

لذا، با مد نظر قرار دادن نقش حیاتی رزوراترول[1] در محافظت از قلب و عروق و تأثیر احتمالی آن بر شرایط دیابتیک از یک سو و اثرات مشابهی که ورزش و فعالیت بدنی به‌عنوان راهکار غیرتهاجمی مؤثر و محرکی قوی برای سازگاری‌های قلبی عروقی از سوی دیگر، به‌نظر می‌رسد که هم‌گرایی این دو، یعنی رزوراترول و تمرین منظم هوازی بتوانند در محافظت بافت قلب سهم به‌سزا و حتی اثرات هم‌افزایی داشته باشند. از آنجاکه پژوهش در این زمینه اندک است، بنابراین پژوهش حاضر از لحاظ بررسی تأثیر تمرین و مصرف مکمل رزوراترول به‌طور هم‌زمان بر بیان پروتئین‌های Foxo1 و آتروژین-۱ بافت بطن چپ قلب در موش‌های صحرایی دیابتی نوآوری دارد و نتایج آن احتمالاً بتواند به لحاظ کاربردی حائز اهمیت باشد.

روش‌ها

در این مطالعهٔ تجربی ۲۵ سر موش نر ویستار با میانگین سنی هشت هفته‌ای و محدودهٔ وزنی ۲۰۰-۲۵۰ گرم به‌عنوان آزمودنی انتخاب و به مرکز پژوهش انتقال داده شدند. جهت سازگاری موش‌ها به‌مدت یک هفته در محیط آزمایشگاه در شرایط استاندارد در دمای ۲±۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد، رطوبت ۵±۵۵ درصد و چرخهٔ تاریکی-روشنایی نیز ۱۲:۱۲ ساعت نگه‌داری شدند. در تمام مدت اجرای پژوهش آب و غذا (به‌صورت پلت) به میزان کافی در اختیار حیوانات قرار داده شد. در ادامه موش‌ها به‌طور تصادفی به پنج گروه تقسیم شدند که شامل: گروه کنترل-سالم (CN)، دیابت (DM)، دیابت رزوراترول (RDM)، دیابت-تمرین هوازی (TDM)، دیابت- تمرین هوازی- رزوراترول (RTDM) بودند. پروتکل تمرین هوازی گروه‌های تمرینی یک برنامهٔ هشت هفته‌ای و ۵ جلسه در هفته بود و گروه‌های دیگر در هیچ برنامهٔ تمرینی مشارکت نداشتند. علاوه براین، پیش از شروع پروتکل تمرینی القای دیابت گروه‌های دیابتی و آشنایی با فعالیت ورزشی که شامل دویدن روی نوارگردان مخصوص جوندگان بود اجرا شد. معیار خروج از پژوهش نیز آسیب دیدن حیوان و یا عدم توانایی در مصرف مکمل در نظر گرفته شد. شایان ذکر است که حجم نمونه‌ها برگرفته از نتایج مطالعات پیشین است و تمامی محاسبات آماری در سطح معناداری ۵ درصد و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخهٔ ۲۳ انجام شد.

روش القاء دیابت

برای القاء دیابت نوع دو، از رژیم غذایی پُرچرب به‌مدت شش هفته و سپس تزریق درون صفاقی تک دوز داروی استرپتوزتوسین (STZ)[2] حل شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار با pH = 4.5 استفاده شد. غذای پُرچرب استاندارد از شرکت خوراک پارس دام خریداری شد و یک درصد پودر کلسترول و یک درصد روغن ذرت خالص افزوده شد [۱٦]. برای تشخیص دیابتی بودن، پنج روز پس از تزریق با ایجاد جراحتی جزیی در دم حیوان، قطرهٔ خونی

[1] resveratrol

[2] Strptozotosin (STZ)

گرفته شده بر روی نوار گلوکومتر قرار داده شد تا میزان قند خون حیوان بررسی شود. قندخون ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، نشان از دیابتی شدن موش‌ها بود که با روش مذکور میانگین قندخون گروه دیابتی ۱۲/۲٤± ۲۸۵/۳٦ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر گزارش و تأیید شد.

برنامهٔ تمرین تداومی

برنامهٔ تمرین‌های تداومی با شدت متوسط مطالعهٔ حاضر برگرفته از مطالعات پیشین است (جدول ۱) به‌طوری‌که این تمرین‌ها به‌مدت هشت هفته و پنج جلسه در هر هفته روی نوارگردان مخصوص جوندگان (شرکت تجهیز گستر امید ایرانیان، مدل ۲۰۱٦ ساخت ایران) برای گروه‌های تمرینی اجرا شد. در تمامی جلسات ۵ دقیقه قبل و بعد از تمرین، به‌منظور گرم و سرد کردن حیوانات درنظر گرفته شد و اما برنامهٔ تمرین اصلی بدین‌ترتیب بود که در هفتهٔ نخست با سرعت ۱۵متر/ دقیقه و زمان ۱۰ دقیقه آغازگردید. هفتهٔ دوم ۱۲متر/دقیقه برای ۲۰ دقیقه، هفتهٔ سوم ۱۵متر/دقیقه برای ۲۵ دقیقه، هفتهٔ چهارم ۱۷متر/دقیقهٔ برای ۳۰ دقیقه، هفتهٔ پنجم ۱۸متر/دقیقه برای ۳۵ دقیقه و هفتهٔ ششم تا هشتم نیز با سرعت ۲۰متر/دقیقه برای ٤۰ دقیقه اجرا شد. که در سه هفته پایانی برای رسیدن به سازگاری‌ها در حالت یک‌نواخت تمام متغیرها ثابت نگه داشته شد [۱۷].

جدول ۱- پروتکل تمرین تداومی گروه‌های تمرینی

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
مدت (دقیقه)	۱۰	۲۰	۲۵	۳۰	۳۵	٤۰	٤۰	٤۰
سرعت (متر/دقیقه)	۱۰	۱۲	۱۵	۱۷	۱۸	۲۰	۲۰	۲۰

روش مصرف رزوراترول

یک گرم از پودر رزوراترول (شرکت Nutrabio آمریکا، با درجهٔ ۹۹/۸۷ درصد) با غلظت ۱۰میلی‌گرم/میلی‌لیتر به‌عنوان استوک ساخته شد. محقق برای هر بار تجویز رزورانرول، ۱۰۰ میکرولیتر اتانول ۷ درصد یا DMSO 10 درصد در آب به ازای هر موش تهیه و رزوتراول را در آن معلق نمود. به‌منظور کاهش درصد خطا تلاش شد تا برای تمام آزمودنی‌ها محلول به‌صورت یک‌جا آماده گردد و پس از آن راس ساعت ۸ صبح و پنج روز در هفته به گروه‌های مورد نظر با دوز ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن به‌مدت هشت هفته به‌صورت درون صفاقی تزریق شد [۱۸].

روش نمونه‌گیری از بافت قلب و اندازه‌گیری متغیرها

٤۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرینی با تزریق درون صفاقی ماده‌ی ترکیب شده از کتامین [1] (٦۰میلی‌گرم/ کیلوگرم) و زایلازین [2] (۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم) بیهوش شدند. بافت مورد نظر در شرایط استریل و بلافاصله پس از جداسازی و شست‌وشو با سالین فوراً در تیوب‌های حاوی RNA later برای جلوگیری از تخریب RNA قرار داده شد و به نیتروژن مایع منتقل گردید و سپس در یخچال با دمای منفی ۸۰ درجهٔ سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری نمونه‌ها نگه‌داری شدند. علاوه براین، برای پیشگیری از اثر آهنگ شبانه‌روزی تمام نمونه‌گیری‌ها در ساعت ۸-۱۱ صبح انجام شد.

روش آزمایشگاهی

جهت بررسی در سطح بیان ژن آتروژین۱ و Foxo1 در هرگروه، از تکنیک Real Time PCR استفاده شد. جهت استخراج RNA از نمونه‌ها، حدود ۱۰۰ میلی‌گرم از بافت مورد نظر در یک میلی‌لیتر مواد لیزکننده به‌مدت پنج دقیقه در دمای اتاق قرار داده شد. سپس محلول به‌دست آمده به‌مدت ۱۰ دقیقه با دور ۱۲۰۰۰ سانتریفیوژ گردید تا مایع رویی شفاف آن برای برداشتن RNA به آرامی از آن گرفته شود و به یک میکروتیوب DEPC شده انتقال داده شود. در ادامه نیم سی‌سی ایزوپروپانول بر روی آن ریخته شد و به آرامی به هم زده شد. نمونه‌ها مجدد با دور ۱۲۰۰۰ به‌مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شد. در این مرحله مایهٔ رویی آن به دقت گرفته و دور ریخته شد اما رسوبی در ته میکروتیوب‌ها وجود داشت که روی آن یک سی‌سی الکل اضافه گردید مجدداً تکان مختصری داده شدند و با دور ۷۵۰۰ به‌مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شد. مایع رویی تخلیه شد

[1] Ketamine
[2] Xylazine

و اجازه داده شد تا داخل میکروتیوب‌ها خشک گردد. بعد از این ۳۰ لاندا آب تزریقی به هر نمونه اضافه شد و چندبار به آرامی پیپتاژ صورت گرفت. پس از استخراج RNA با خلوص و غلظت بالا از همهٔ نمونه‌های مورد مطالعه، مراحل ساخت cDNA سنتز شده به‌منظور انجام واکنش رونویسی معکوس مورد استفاده قرار گرفت. برای تعیین درجهٔ خلوص RNA از دستگاه اسپکتروفتومتری (ساخت کشور آلمان) براساس جذب نور در طول موج‌های ۲۶۰ نانومتر به ۲۸۰ نانومتر سنجیده شد. در نهایت نیر برای کنترل تغییرپذیری در مقدار mRNA در هر نمونه، برای نرمال سازی بیان ژنی از فرمول (کنترل) ct − (هدف) ct = Δct استفاده شد. پس از محاسبه تغییرات بیان ژن‌ها با Δct ، برای کمی‌سازی نتایج به‌دست آمده از تغییرات ct نمونه‌ها، این عدد در فرمول ۲-Δct وارد و نتایج حاصل بین گروه‌ها مقایسه گردید. طراحی پرایمرها براساس اطلاعات ژن‌های آتروژین-۱ و Foxo1 انجام شد که توالی پرایمرهای استفاده شده در جدول ۲ گزارش شده است.

جدول۲- پرایمرهای استفاده شده

نام	(۵' – ۳')	
	Forward	Reverse
آتروژین-۱	AGGGCGAGGTGGATTGGAAGAAGA	GTTGGTGGTGAAAGTGAGACGGAG
Foxo1	CTAGCGAGTTAGTGAGCAGCGCAAC	TGCTGCCAAGTCTGACGAAA

تجزیه‌وتحلیل آماری

پس از تأیید توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیروویلک و همگنی واریانس‌ها توسط آزمون لوین، برای تجزیه‌وتحلیل آماری نیز از آزمون آنالیز واریانس یک سویه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تمام داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار و با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخهٔ ۲۳ و در سطح معناداری ۰/۰۵ >P انجام شد. علاوه براین، به‌منظور ترسیم نمودارها از نرم‌افزار اکسل نسخهٔ ۲۰۱۶ استفاده گردید.

یافته‌ها

در آغاز پروتکل تمرین سطح گلوکز خون موش‌های گروه‌های دیابتی شده توسط القای استرپتوزوتوسین به‌طور معناداری افزایش یافته بود اما در پایان برنامهٔ تمرین غلظت گلوکز خون گروه دیابت کنترل همچنان در مقایسه با گروه‌های دیگر مورد مطالعه در سطح بالا قرار داشت. علاوه براین، تجزیه‌وتحلیل داده‌های تحقیق حاضر نشان داد که پس از هشت هفته تمرین تداومی تفاوت معناداری در میزان بیان ژنی Foxo1 (P= ۰/۰۰۱) و نیز بیان ژن آتروژین-۱ بافت قلب بین گروه‌های مختلف تحقیق مطالعه حاضر (P= ۰/۰۲۷) مشاهده شد (جدول ۲ و ۳). جهت بررسی بیشتر و یافتن تفاوت معنادار تغییرات ژنی Foxo1 و آتروژین-۱ بین گروه‌های تحقیق، از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد که نتایج این تست نشان داد مقادیر بیان ژنی Foxo1 بین گروه ARDM با گروه CN (P= ۰/۰۰۱)، با گروه DM (P= ۰/۰۰۰)، با گروه RDM (P= ۰/۰۰۳)+ با ARDM (P= ۰/۰۰۱) و ADM (P= ۰/۰۰۲) تفاوت معنادار وجود داشته است (نمودار ۱). علاوه براین، گروه CN نیز با گروه DM تفاوت معنادار داشت (P= ۰/۰۰۳). در خصوص تغییرات بیان ژنی آنروژین-۱ تفاوت معنادار فقط مابین گروه DM با گروه ARDM (P= ۰/۰۲۰) مشاهده شد.

جدول ۲- نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه سطوح آتروژین-۱ در گروه‌های مختلف پژوهش

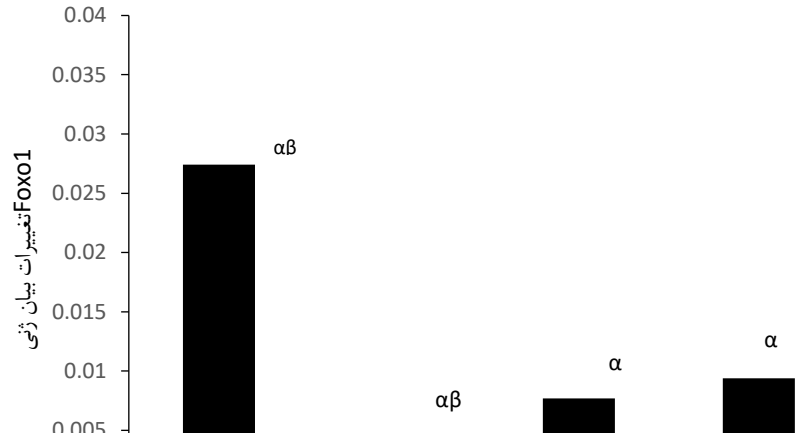
منابع تغییر شاخص آتروژین	مجموع مربعات (SS)	درجات آزادی (Df)	میانگین مربعات	F	سطح معناداری
بین گروهی	۲۳/۵۳۹	٤	۵/۸۸۵		
درون گروهی	۳٤/۳۷۹	۲۰	۱/۷۱۹	۳/٤۲٤	۰/۰۲۷*
جمع کل	۵۷/۹۱۳	۲٤			

جدول ۳- نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه سطوح Foxo1 در گروه‌های مختلف پژوهش

منابع تغییر شاخص آتروژین	مجموع مربعات (SS)	درجات آزادی (Df)	میانگین مربعات	F	سطح معناداری
بین گروهی	۰/۰۰٤	٤	۰/۰۰۱	۲٤/۱۳۷	۰/۰۰۱*
درون گروهی	۰/۰۰۱	۲۰	۰/۰۰۰		
جمع کل	۰/۰۰۵	۲٤			

نمودار ۱- تغییرات بیان ژن آتروژین-۱ بافت قلبی در گروه‌های مختلف در سطح P< ۰/۰۵

(α) نشان‌دهندهٔ تفاوت معنادار بین گروه کنترل دیابت و گروه ورزش+دیابت+رزوزاترول



نمودار۲. تغییرات بیان ژنی Foxo1 بافت قلبی در گروه‌های مختلف

α: تفاوت معنادار گروه کنترل سالم با گروه کنترل دیابت

β: نشان‌دهندهٔ تفاوت معنادار گروه دیابت+وزرش+رزورتراول با چهار گروه دیگر تحقیق در سطح P< ۰/۰۵ است.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بیان ژن Foxo1 در پاسخ به مداخله هشت هفته تمرین تداومی افزایش یافت. به‌عبارت دیگر هشت هفته دویدن روی نوارگردان به تعداد ۵ جلسه در هفته منجر به افزایش معنادار بیان ژن Foxo1 گروه ARDM در مقایسه با دیگر گروه‌های تمرین و حتی گروه کنترل سالم که در برنامهٔ تمرینی شرکت نداشتند شده است. از دیگر یافته‌های مطالعهٔ حاضر، تغییر معنادار در بیان ژن آتروژین-۱ به‌دنبال هشت هفته دویدن روی نوارگردان مخصوص جوندگان بود که تنها بین دو گروه کنترل دیابت با گروه ARDM به لحاظ آماری معنادار شد. احتمال می‌رود که تفاوت معنادار بیان ژن آتروژین گروه ARDM در مقایسه با گروه کنترل دیابت، به‌دلیل هم‌افزایی پروتکل ورزشی به همراه مکمل رزوزاترول رخ داده است.

براساس شواهد فزاینده، احتمالاً انسولین که یک تنظیم کنندهٔ مهم در رشد فیزیولوژیک قلب است و در سنتز گلیکوژن، متابولیسم لیپید، سنتز پروتئین و آپوپتوز کاردیومیوسیت شرکت می‌کند با تنظیم منفی سیگنالیگ ممکن است اثر محافظتی بر هیپرتروفی میوکارد داشته باشد. از این‌رو در دیابت نوع دو اختلال در سیگنالینگ انسولین، موجب تحریک فعال‌سازی فاکتورهای تخریب کننده پروتئین می‌شود. یک مورد از این عوامل تخریب‌گر، پروتئین آتروفی عضلانی AFbx است که مسئول تخریب پروتئین‌های تعدیل کنندهٔ مسیر یوبی‌کویتین است که به‌نظر می‌رسد به‌دنبال افزایش بیان ژنی منتج به فعال‌تر شدن بیان Foxo1 می‌شود و به‌دنبال آن سیگنالینگ PI3K/AKT/MTOR با اختلال مواجه می‌گردد. به‌دنبال افزایش بیان ژن Foxo1، سیگنالینگ انسولین را به همراه مهار کلسینورین و پروتئین فسفاتاز ۲ در کاردیومیوسیت‌ها کاهش می‌دهد. این درحالی است که، غیر فعال‌سازی Foxo1 حساسیت انسولین را افزایش می‌دهد و رشد یا تکثیر کاردیومیوسیت‌ها را افزایش می‌دهد [۱۹، ۷]. در تأیید این نتیجه گزارش‌ها نشان می‌دهند که پس از ورزش با به تنظیمی حساسیت انسولین و افزایش عوامل آنتی‌دیابتیک مانند AKT،PGC-1α و SIRT3، فعالیت Foxo1 سرکوب می‌شود که همین حفاظت بیشتری از کاردیومایوسیت‌های قلبی را به‌دنبال خواهد داشت [۲۰]. در این زمینه، مطالعات نسبتا متعددی بر روی سلول‌های بتا در خصوص تعامل بین مسیرهای سیگنالینگ انسولین و بیان ژن Foxo1 انجام شده است؛ اما براساس شواهد موجود، اثرات سازگاری با تمرین ورزشی بر عوامل Foxo1 در بافت قلبی مشاهده نشده است. هم‌راستا با این پژوهش، نتایج یک مطالعه نشان داد که یک جلسه تمرین استقامتی منجر به افزایش معنادار بیان ژنی Foxo1 در عضلات موش‌های دیابتی شد [۲۱]. یافته‌های مطالعهٔ Karimi و همکاران نیز حاکی از افزایش بیان ژنی Foxo1 در بافت پانکراس به‌دنبال شش هفته تمرین مقاومتی و پنج جلسه در هفته شامل دویدن روی نوارگردان مخصوص جوندگان در موش‌های مبتلا به دیابت بوده است [۲۲]. در مطالعهٔ دیگری که به بررسی اثر ورزش استقامتی بر بیان ژن Foxo1 موش‌های دارای دیابت نوع دو پرداخته شد نشان از افزایش بیان این ژن در آزمودنی‌ها بود [۲۳]. این درحالی است که نتایج Hasanpour و همکاران که به مقایسهٔ دو شیوهٔ تمرین ورزشی تناوبی با شدت متوسط و شدت بالا به‌مدت هشت هفته بر بیان ژن Foxo1 موش‌های بزرگِ پیر پرداختند نشان داد تمرین‌ها با شدت متوسط در مقایسه با شدتِ بالا منجر به کاهش معنادار بیان ژن Foxo1 در بافت قلب موش‌های سفید آزمایشگاهی پیر شد [۲٤]. همسو با Hasanpour و همکاران، Aghaei Bahmanbeglou و همکاران نیز پس از هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا کاهش معناداری در محتوای پروتئین Foxo1 بطن چپ قلب موش‌های صحرایی دیابتی شده توسط STZ گزارش کردند [۲۵]. با مقایسهٔ این دو مطالعهٔ اخیر با پژوهش حاضر احتمالاً دلیل تفاوت در نتایج به شیوه و شدت تمرین‌ها مرتبط است. همان‌گونه که بیان شد نوع تمرین‌ها در مطالعهٔ Aghaei Bahmanbeglou از نوع تمرین‌های تناوبی با شدت بالا بوده است حال آنکه ما از تمرین‌های تداومی با شدت متوسط استفاده نمودیم. به‌همین خاطر است که همواره در مطالعات نوع، شدت و مدت زمان تمرین ورزشی بیان می‌شود چراکه هر پروتکل تأثیر متفاوتی بر سلامت قلب و عروق، سطح آمادگی جسمانی، عملکرد متابولیک و ایمنی خواهد گذاشت. معمولاً ورزش با شدت کمتر از ٦٠٪ حداکثر اکسیژن مصرفی اکسیداسیون اسیدهای چرب را فعال می‌کند و در شدت‌های بالاتر میزان استفاده از کربوهیدرات‌ها افزایش می‌یابد [۲٦]. البته مسیر پروتئین‌های خانوادهٔ Foxo یعنی پروتئین‌های Foxo1 و Foxo3، توسط مسیرهای سیگنالیگ پیچیده‌ای تنظیم می‌شوند و به تنهایی برای ارزیابی تغییرات قلبی در پاسخ به بیماری

دیابت که منجر به کاردیومایوپاتی می‌شود یا پاسخ به تمرین‌های تداومی کافی نیست بلکه باید نقش سایر پروتئین‌ها و عوامل دخیل در فرایند آتروفی سلول‌های قلبی مورد بررسی قرارگیرد که یکی دیگر از عوامل اثرگذار احتمالاً بیان ژن آتروژین-۱ است [۲۷]. هرچند در حال حاضر اطلاعات دقیقی مبنی بر وجود نقش انحصاری سیگنالینگ Foxo1 در فعال‌سازی این شاخص آتروفی عضلانی وجود ندارد. هم‌راستا با این، پژوهش‌های دیگری نشان می‌دهند که کاتالیز لیگاز یوبی‌کویتین E3 توسط پروتئین آتروژین باعث شکاف در پروتئین‌های ساختاری در قلب می‌شود که پیامد آن می‌تواند آتروفی قلب باشد. این متغیر علاوه بر تأثیر بر سطوح پروتئینی، نقش مهمی در کنترل تودهٔ قلب دارد [۲۸].

براساس نتایج به‌دست آمده، هشت هفته دویدن بر نوارگردان به تنهایی و یا همراه با مصرف مکمل رزوراترول موجب کاهش سطوح گلوکز پلاسما در آزمودنی‌های پژوهش حاضر شد. در این بین تفاوت میان سطوح گلوکز پلاسما در گروه ورزش+ دیابت+ رزوراترول در مقایسه با گروه دیابت+ رزوراترول کاهش بیشتری را نشان داد که این احتمالاً می‌تواند به‌دلیل اثر هم‌افزایی ورزش و مکمل رزوراترول باشد. در خصوص تأثیر این مکمل بر روی سطح قندخون در مطالعات پیشین نیز ما به این مهم دست یافته بودیم که تمرین تداومی به‌مدت هشت هفته به همراه تجویز رزوراترول باعث کاهش معنادار در سطح گلوکز خون موش‌های دیابتی می‌شود [۲۹، ۳۰]. از آنجا که دیابت باعث فعال شدن مولکول‌های تنظیمی مسیر یوبیکویتین-پروتئازوم و در نتیجه تسهیل پدیدهٔ آتروفی می‌گردد، انتظار هم براین بود که با وجود شرایط دیابتیک بیان ژنی آتروژین-۱ که از جمله مهم‌ترین پروتئین‌های این مسیر است فعالیت قابل ملاحظه‌تری داشته باشد. بر اساس نمودار ۲ تفاوت معناداری در سطوح این پروتئین بین گروه کنترل دیابت و دیگر گروه‌های پژوهش دیده می‌شود. اما پس از اعمال پروتکل تمرین و استفاده از مکمل، شاهد تغییرات در سطوح آتروژین گروه‌های مورد مطالعه شدیم. اگرچه کاهش معنادار فقط در گروه تمرین+ رزوراترول+ دیابت در مقایسه با گروه کنترل دیابت به لحاظ آماری معنادار بود. این نتیجه شاید بدان معنا باشد که تمرین‌های استقامتی به همراه نوع تغذیه نقش کلیدی در مسیر آتروفی عضلانی داشته باشد. به‌نظر می‌رسد رزوراترول باعث افزایش فسفوریلاسیون مسیر cAMP در بافت قلب در معرض گلوکز بالا و در نتیجه فعال‌سازی مسیر mTOR شده باشد که در کنار فعالیت استقامتی منجر به کاهش بیان ژنی آتروژین-۱ شد [۲۷]. هرچند برای اثبات این فرضیه همچنان مطالعات دقیق‌تر براساس شواهد ژنتیکی و سازِکار متقابل متغیرها ضروری است. از این‌رو به‌طور کلی شاید بتوان اینگونه برداشت کرد که تمرین تداومی اثر مثبتی بر این دو شاخص بافت قلب داشته باشد.

همچنین از جمله محدودیت‌هایی موجود در پژوهش حاضر عدم بررسی دیگر عوامل مرتبط با کاردیومایوپاتی دیابتی، اکوکاردیوگرافی قلب و اندازه‌گیری ابعاد بافت قلب از یک‌سو و از سوی دیگر تعداد کم آزمودنی‌ها، عدم اندازه‌گیری سایر شاخص‌های استرس اکسیداتیو و شاخص‌های التهابی بوده که احتمالاً با انجام این موارد می‌توانست درک روشن‌تری از تغییرات ناشی از مصرف مکمل و ورزش بر گروه‌های مختلف تمرین به تصویر می‌کشید. لذا پیشنهاد می‌گردد در تحقیقات آیندهٔ پژوهشگران این موارد را نیز مورد توجه قرار دهند.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج برآمده از مطالعه حاضر به‌نظر می‌رسد ۸ هفته تمرین تداومی با شدت متوسط با تغییر در بیان ژن‌های درگیر در مسیر آتروفی بافت بطن چپ قلب موش‌های دیابتی اثرگذار بوده است. بنابراین احتمالاً می‌تواند به‌عنوان یک راهکار کمکی و غیردارویی مؤثر در فرایند درمان بیماران کاردیومایوپاتی دیابتی مورد توجه قرار گیرد.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامهٔ دوره کارشناسی ارشد گرایش فیزیولوژی ورزش با کُد اخلاق IR.ABADANUMS.REC.1401.071 دانشگاه آزاد اسلامی واحد آبادان است، که با حمایت معنوی این واحد انجام شد.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

مآخذ

1. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2008; 117, 2544–2565.
2. Kannel WB, Hjortland M and Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. *Am. J. Cardiol*. 1974 34, 29–34.
3. Kundu BK, Zhong M, Sen S, Davogustto G, Keller SR, Taegtmeyer H. Remodeling of glucose metabolism precedes pressure overload-induced left ventricular hypertrophy: review of a hypothesis. *Cardiology*. 2015; 130(4): 211-20.
4. Li HH, Willis MS, Lockyer P, Miller N, McDonough H, Glass DJ, et al. Atrogin-1 inhibits Akt-dependent cardiac hypertrophy in mice via ubiquitin-dependent coactivation of Forkhead proteins. *J Clin Invest*. 2007; 117(11): 3211-23.
5. Bodine SC, Latres E, Baumhueter S, Lai VK, Nunez L, Clarke BA, et al. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science*. 2001; 294(5547): 1704-8.
6. Johnson ML, Robinson MM, Nair KS. Skeletal muscle aging and the mitochondrion. *Trends Endocrinol Metab*. 2013; 24(5):247-56.
7. West DW, Burd NA, Churchward-Venne TA, Camera DM, Mitchell CJ, Baker SK, et al. Sex-based comparisons of myofibrillar protein synthesis after resistance exercise in the fed state. *J Appl Physiol*. 2012 ;112(11):1805-13.
8. Schick EE, McLoughlin TJ, Lee A, Pizza FX, Dong F, Komuniecki P. *The effect of Foxo1 on glycemic control and skeletal muscle glucose uptake and lipid metabolism*. Dissertation. Ph.D for Exercise Science. College of Graduate Studies. The University of Toledo. 2014
9. Azad M, Khaledi N, Hedayati M. Effect of acute and chronic eccentric exercise on FOXO1 mRNA expression as fiber type transition factor in rat skeletal muscles. *Gene*. 2016; 584(2): 180-84. doi: 10.1016.
10. Baehr LM, West DW, Marcotte G, Marshall AG, De Sousa LG, Baar, K, Bodine SC. Age-related deficits in skeletal muscle recovery following disuse are associated with neuromuscular junction instability and ER stress, not impaired protein synthesis. *Aging*. 2016; 8 (1), 127–146.
11. Li HH, Kedar V, Zhang C, McDonough H, Arya R, Wang DZ and Patterson C. Atrogin-1/muscle atrophy F-box inhibits calcineurin-dependent cardiac hypertrophy by participating in an SCF ubiquitin ligase complex. J Clin Invest 2004; 114,1058-1071.
12. MedlinePlus, *National Library of Medicine, US National Institutes of Health*. Retrieved 22 September 2019.
13. Wang DT, Yin Y, Yang YJ, Lv PJ, Shi Y, Lu L, et al. Resveratrol prevents TNF-α-induced muscle atrophy via regulation of Akt/mTOR/Foxo1 signaling in C2C12 myotubes. *Int Immunopharmacol*. 2014; 19(2): 206-13.
14. Sun YP, Lu NC, Parmley WW, Hollenbeck CB. Effects of cholesterol diets on vascular function and atherogenesis in rabbits. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000; 224(3): 166-71.
15. Melissa A, Justin A, Fletcher E, Matthew M, Meers M, Harold Laughlin, Frank W. James R. Sowers Jamal A et al. Treating NAFLD in OLETF Rats with Vigorous-Intensity Interval Exercise Training. *Med Sci Sports Exerc*. 2015; 47(3): 556–567.
16. Hajighasem A, Farzanegi P, Mazaheri Z. Effects of combined therapy with resveratrol, continuous and interval exercises on apoptosis, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in the liver of old rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Arch Physiol Biochem*. 2019;125(2):142-9.
17. Sanchez AM. Foxo transcription factors and endurance training: a role for Foxo1 and Foxo3 in exercise-induced angiogenesis. *J Physiol*. 2015; 593(Pt 2): 363-64.
18. Chen B, Zhou W, Zhao W, Yuan P, Tang C, Wang G, Leng J, Ma J, Wang X, Hui Y, et al: Oxaliplatin reverses the GLP-1R-mediated promotion of intrahepatic cholan-giocarcinoma by altering Foxo1 signaling. *Oncol Lett*. 2019; 18: 1989-1998.
19. Reyna SR, Tantiwong P, Cersosimo E, De Fronzo RA, Sriwijitkamol A, Musi N. Short-term exercise training improves insulin sensitivity but does not inhibit inflammatory pathways in immune cells from insulin-resistant subjects. *J Diab Res*. 2013; 2013:1-8.
20. Slopack D, Roudier E, Liu ST, Nwadozi E, Birot O, Haas TL. Forkhead BoxO transcription factors restrain exercise-induced angiogenesis. *J Physiol*. 2014; 592(18):4069-82
21. Sandri M, Sandri C, Gilbert A, Skurk C, Calabria E, Picard A, Walsh K, Schiaffino S, Lecker SH, Goldberg AL. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell*. 2004; 117 (3), 399–412.
22. Baskin KK, Rodriguez MR, Kansara S, Chen W, Carranza S, Frazier OH, et al. MAFbx/Atrogin-1 is required for atrophic remodeling of the unloaded heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2014; 72: 168-76.
23. Karimi M, Eizadi M. The effect of interval training on FOXO1 expression in pancreas tissue of diabetic ratswith high fat diet and STZ. *Razi J Med Sci*. 2019; 26(6):95-104
24. Ngarestani HR, Hosseinpour-Delavar S, Azizi M, Azarbaijani MA, Farzangi P. The effect of combination of regular continuous exercise and resveratrol supplementation on some regulatory and executive factors of hepatocytic apoptosis in male diabetic rats. *Feyz*. 2020; 23(6): 605-14.
25. Mehri A, Hosseinpour Delaware S, Azizi M, Azarbaijani MA, Farzangi P. The effect of aerobic

training and resveratrol on some regulatory and executive factors of cardiomyocytes apoptosis in STZ-diabetic male rats. Medical Science Journal of Islamic Azad University, *Tehran Medical Branch.* 2020; 30(1): 59-66.
26. Hashemi Chashmi SZ, Haidari S, Jalali Dehkordi K. Effects of 8 weeks of continuous and intermittent aerobic training with resveratrol supplementation on Beclin-1 and LC3I-II genes expression in heart tissue of diabetic male rats. *Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2021; 8 (2),61-69.
27. Hasanpour Kh, Abedi B, Moradi L. Effect of eight-week moderate intensity continuous training (MICT) and high-intensity interval training (HIIT) on FOXO1 gene expression in the heart tissue of aged rats. *Daneshvar Medicine*. 2022; 30(5):90-99.
28. Aghaei Bahmanbeglou N, Salboukhi R, Sherafati Moghadam M. The Effect of Protein Kinase-B on FOXO Autophagy Family Proteins (FOXO1 and FOXO3a) Following High Intensity Interval Training in the Left Ventricle of the Heart of Diabetic Rats by Streptozotocin and Nicotinamide. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*. 2021; 21(2):119-28.
29. Kränkel N, Bahls M, Van Craenenbroeck EM, Adams V, Serratosa L, Solberg EE, et al. Exercise training to reduce cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: How does it work? *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019; 26(7):701-8.
30. Pahlavani HA. Exercise-induced signaling pathways to counteracting cardiac apoptotic processes. Front. Cell Dev. *Biol*. 2022. 10:950927.

The Effect of Combination of Continuous Exercise and Resveratrol Supplementation on Foxo-1 and Atrogin-1 Gene Expression in Cardiomyocytes of Diabetic Male Wistar Rats

Reza Salboukhi[1], Masoumeh Azizi[2*], Ali Zavari[1], Nagmadin Espandar[3]

1. *Abadan University of Medical Sciences, Abadan, Iran*
2. *Department of Physical Education And Sport, Abadan Branch, Islamic Azad University, Abadan, Iran*
3. *Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Urmia University, Urmia, Iran*

ABSTRACT

Background: Expression of FoxO transcription factors whould increase during certain forms of atrophy. In a dephosphorylated state, FoxOs participate in ubiquitin-mediated proteasomal degradation through the transcriptional activation of E3-ubiquitin ligases such as MAFbx/atrogin-1. Therefore, the study aimed to determine the effect of combination of continuous exercise and resveratrol supplementation on foxo-1 and Atrogin-1 gene expression in the left ventricular tissue of male Wistar rats**.**
Methods: In this study, 25 male Wistar rats with 180-250 g weight were randomly classified into 5 groups, including healthy control (n=5), diabetic control (n=5), diabetic resveratrol (n=5), diabetic-continuous exercise (n=5), and resveratrol+ continuous exercise+ diabetes (n=5). After inducing diabetes by intraperitoneal injection of streptozotocin, animals in expremental groups were carried out an 8-week exercise program on a treadmill with 60-75% Vo2max. One-way ANOVA and Tukey test with statistical level ($P<0.05$) was used to compare the differences between groups.
Results*:* The results showed that gene expression of Atrodin-1 were significantly markedly in the ARDM group compared to the DM group ($P= 0.02$) but the gene expression of foxo-1 only was significantly changed ($P= 0.001$) in ARDM group to compared with the other groups ($P>0.05$).
Conclusion*:* It seems that the Foxo1 gene expression fluctuations along with the significant decrease in the expression of the atherogen-1 gene can be improving the diabetic heart as a non-pharmacological method.

Keywords: Continues Exercise, Type 2 diabetes, FOXO1, Atrogin-1, Cardiac Tissue

* Islamic Azad University, Abadan Branch, against Taleghani Hospital, Station No12, Parastar Square, Abadan, Iran, Tel: +986153360112-9, Postal code: 6317836531, Email: masoumehAzizi@iac.ac.ir

Copyright © 2023 Iranian Journal of Diabetes and Metabolism and Tehran University of Medical Sciences. Published by Tehran University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.