

## اثر هم‌افزایی تمرین تناوبی شدید (HIIT) و مکمل کورکومین بر بیان ژن Bcl-2 و Bax در

### عضله‌ی نعلی رت‌های نر دیابتی

مریم دلفان<sup>\*</sup>، ملیحه ربیعی<sup>۱</sup>، راحله آماده جویباری<sup>۱</sup>

#### چکیده

مقدمه: عدم تعادل عوامل آپوپتوزی نقش مهمی در بیماری‌زایی دیابت دارد. با توجه به نقش مکمل کورکومین و تمرینات تناوبی شدید (HIIT) بر این عوامل، هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر چهار هفته اجرا HIIT به همراه مکمل‌یاری کورکومین بر بیان ژن Bax و Bcl-2 در عضله‌ی نعلی رت‌های نر دیابتی بود.

روش‌ها: پژوهش حاضر از نوع تجربی بود. در این مطالعه ۳۰ سر رت نر نژاد ویستار به یک گروه کنترل سالم (NC)، و چهار گروه دیابتی: کنترل (DC)، مکمل (SDC)، تمرین تناوبی شدید (DHIIT) و مکمل تمرین تناوبی شدید (SDHIIT) تقسیم شدند. پروتکل تمرینی پنج روز در هفته به مدت چهار هفته اجرا شد که شامل پنج تا هفت تناوب دو دقیقه‌ای با شدت ۸۰ تا ۹۰ درصد حداکثر توان تا واماندگی و بازیافت یک دقیقه‌ای با شدت ۳۰ درصد حداکثر توان تا واماندگی بود. هم‌زمان روزانه گاوژ کورکومین به میزان ۱۰۰ mg/kg انجام شد. میزان بیان ژن Bcl-2 و Bax به روش qReal-TimePCR اندازه‌گیری و تجزیه و تحلیل داده‌ها با آزمون تحلیل واریانس دوطرفه در سطح معناداری  $p \leq 0/05$  انجام شد.

یافته‌ها: بیان ژن Bcl-2 در گروه‌های DHIIT و SDHIIT نسبت به گروه DC افزایش معناداری داشت ( $P=0/000$ ). همچنین کاهش معنادار بیان ژن Bax در گروه‌های DHIIT و SDHIIT نسبت به گروه DC مشاهده شد ( $P=0/000$ ). بین دو گروه DHIIT و SDHIIT در بیان ژن Bcl-2 ( $P=0/000$ ) و Bax ( $P=0/013$ ) تفاوت معناداری وجود داشت.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که اجرا HIIT به همراه مکمل‌یاری کورکومین در بهبود تعادل عوامل آپوپتوزی از هر یک از این مداخلات به تنهایی، مؤثرتر است.

واژگان کلیدی: دیابت، انسولین، تمرینات تناوبی شدید، کورکومین، آپوپتوز

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه الزهراء، تهران، ایران

\* نشانی: تهران، خیابان ده ونک، میدان شیخ بهایی، دانشگاه الزهراء، دانشکده‌ی علوم ورزشی، کدپستی: ۱۹۹۳۸۹۳۹۷۳، تلفن: ۰۲۱۸۵۶۹۲۶۶۸، نمابر: ۰۲۱۸۸۰۳۵۱۸۷، پست الکترونیک: m.delfan@alzahra.ac.ir

## مقدمه

دیابت یکی از شایع‌ترین و پرهزینه‌ترین بیماری‌های غدد درون ریز در سراسر جهان به شمار می‌رود و شیوع آن در اغلب کشورها به‌طور چشمگیری افزایش یافته است [۱]. به‌طوری که پیش‌بینی می‌شود تعداد افراد مبتلا به دیابت تا سال ۲۰۴۵ به ۶۲۹ میلیون نفر برسد [۲]. شناسایی ویژگی‌های بیوشیمیایی و عوامل موثر بر این بیماری، ممکن است فرصت‌هایی را جهت مداخله به موقع فراهم آورد. یکی از اصلی‌ترین مشخصه‌های بیوشیمیایی دیابت، هایپرگلیسمی و اختلال در متابولیسم است که در اثر نقص در ترشح انسولین و یا مقاومت نسبت به انسولین به وجود می‌آید [۳]. ناهنجاری‌های متابولیسمی از طریق ایجاد استرس‌های مختلف درون سلولی از جمله استرس اکسیداتیو، استرس شبکه آندوپلاسمی و آپوپتوز منجر به تشدید عوارض دیابت می‌گردند [۴]. افزایش سطوح ROS ناشی از هایپرگلیسمی، با کاهش عملکرد سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی منجر به استرس اکسیداتیو [۵] و به دنبال آن اختلال در شبکه‌ی آندوپلاسمی و میتوکندری می‌شود. در نهایت این اندامک‌های آسیب دیده منجر به افزایش آبخارهای سیگنالینگ آپوپتوز می‌شوند [۶]. استرس شبکه‌ی آندوپلاسمی، القا آپوپتوز را از طریق آبخارهای سیگنالینگ خاصی با درگیری کاسپازها، به روشی مستقل از سیتوکروم C (Cyto) تحریک می‌کند [۵]. از سوی دیگر در شرایط هایپرگلیسمی تمامیت غشای میتوکندری کاهش یافته و در پی آن نشت CytoC به داخل سیتوزول منجر به فعال‌سازی کاسپاز ۳ و آپوپتوز سلول‌های بتا می‌شود [۷]. این سازوکارها حاکی از تعامل بین هایپرگلیسمی و آپوپتوز در پیشرفت دیابت است. این در حالی است که برخی از پژوهش‌ها کاهش پروتئین‌های ضد آپوپتوتیک و افزایش پروتئین‌های پیش آپوپتوتیک را در بیماران دیابتی گزارش کرده‌اند [۸]. خانواده‌ی Bcl-2، به‌عنوان یکی از تنظیم‌کننده‌های اصلی آپوپتوز هستند که شامل پروتئین‌های ضد آپوپتوتیک (Bcl-2 و Bcl-xL) و پیش آپوپتوتیک (Bax و Bad) هستند [۹]. پروتئین Bcl-2 معمولاً به‌عنوان یک عامل ضد آپوپتوزی شناخته می‌شود. Bcl-2 با جلوگیری از دپلاریزاسیون غشای میتوکندری و مهار رهاسازی CytoC، آپوپتوز را متوقف

می‌کند. در مقابل Bax پیش آپوپتوز بوده و با تعامل با Bcl-2 آن را غیرفعال کرده و موجب القا آپوپتوز می‌گردد [۱۰]. علی‌رغم پیشرفت فن‌آوری در زمینه‌ی تولید مواد شیمیایی جدید جهت درمان دیابت، شیوع و عوارض مرتبط با این بیماری همچنان در حال افزایش است که این مسئله نشان دهنده‌ی نیاز مبرم به گزینه‌های درمانی جدید با اثربخشی کافی است [۲]. اخیراً مواد شیمیایی گیاهی مقرون به صرفه، از جمله کورکومین به‌دلیل انواع فعالیت‌های بیولوژیکی و دارویی به‌عنوان راهبردی مؤثر در بهبود دیابت و عوارض آن مورد توجه قرار گرفته‌اند [۱۱]. کورکومین یک پلی‌فنول طبیعی و از اصلی‌ترین ترکیبات ریشه‌ی گیاه *Curcuma longa* است. مطالعات نشان داده‌اند که کورکومین دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد دیابتی و ضد آپوپتوزی است و می‌تواند منجر به کاهش وزن بدن، کاهش قند خون و بهبود هایپرلیپیدمیا شود [۱۲، ۱۳]. افزون بر این، در آزمایشات انجام شده بر روی مدل‌های مختلف حیوانی، تأثیر کورکومین در جلوگیری از مرگ سلول‌های بتا پانکراس و کاهش مقاومت به انسولین اثبات شده است [۱۴]. کورکومین می‌تواند از طریق مهار پاسخ التهابی و سیگنال‌های استرس سلولی در شبکه آندوپلاسمی و میتوکندری، از آپوپتوز جلوگیری کند و اختلال در عملکرد سلول‌های پانکراس را بهبود ببخشد [۱۵]. در واقع کورکومین کاهش آپوپتوز را از طریق افزایش نسبت Bcl-2/Bax و کاهش میزان بیان کاسپازها موجب می‌شود [۱۶]. اخیراً Júnior و همکاران در یک مرور سیستماتیک گزارش کردند که تمرین ورزشی همراه با مکمل‌یاری کورکومین از طریق فعالیت ضد التهابی، بهبود دفاع آنتی‌اکسیدانی و مهار استرس اکسیداتیو می‌تواند در مدیریت دیابت مؤثر باشد [۱۷]. از این‌رو به‌نظر می‌رسد مصرف مکمل کورکومین در کنار تمرینات ورزشی تأثیر به‌سزایی در کاهش آپوپتوز داشته باشد. از طرفی، پژوهش‌ها نشان می‌دهند که فعالیت ورزشی در افراد دیابتی ممکن است منجر به افزایش سطوح Bcl-2 و کاهش Bax شود [۱۸، ۱۹]. تمرینات ورزشی نوآوارنه با صرفه‌جویی در زمان از جمله تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT)، می‌تواند به‌عنوان جایگزینی برای تمرینات سنتی در نظر گرفته شوند. این نوع تمرینات شامل دوره‌های متناوب کوتاه نزدیک به بیشینه یا بیشینه با دوره‌های استراحت فعال با شدت کم هستند [۲۰، ۲۱].

ضمن اینکه برخی از مطالعات نشان دادند تمرینات ورزشی شدید با مهار کاسپاز-۳ و کاسپاز-۹ موجب کاهش استرس شبکه آندوپلاسمی و به دنبال آن کاهش آپوپتوز در رت‌های دیابتی می‌شود [۲۲]. همچنین، علی‌رغم کاهش حجم کار، HIIT اثرات مثبتی بر کنترل گلوکز خون، حساسیت به انسولین [۲۳]، افزایش بیان GLUT-4 و جذب گلوکز در عضله‌ی اسکلتی دارد [۲۴].

با وجود اثبات اثرات سودمند HIIT و مصرف کورکومین به‌عنوان عوامل مؤثر بر بهبود سطوح گلوکز و عوارض ناشی از دیابت، تأثیر هم‌زمان این دو عامل بر تعادل فرآیند آپوپتوز در بیماران دیابتی تا به حال مورد بررسی قرار نگرفته است. از این رو شفاف نمودن تأثیر متقابل و هم‌زمان HIIT و مکمل کورکومین بر بیان عوامل پیش آپوپتوزی و ضد آپوپتوزی را جهت یافتن دانشی جدید در زمینه‌ی دیابت ضروری دانستیم. براساس یافته‌ها میزان بیان ژنی Bcl-2 و Bax و نسبت بین آنها می‌تواند الگو آپوپتوز را مشخص کند، بنابراین هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر HIIT به همراه مکمل یاری کورکومین بر بیان ژن Bcl-2 و Bax در عضله‌ی نعلی رت‌های نر دیابتی بود.

## روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی-آزمایشگاهی بود که بر روی مدل حیوانی انجام شد. جهت انجام پژوهش ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (سن ۸ هفته، میانگین وزن  $270 \pm 10$  گرم) از موسسه‌ی تحقیقاتی رازی تهیه شدند و به آزمایشگاه حیوانات دانشگاه تربیت مدرس انتقال داده شدند. تمام مراحل پژوهش با رعایت اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی تهران و با اخذ کد اخلاق IR.SSRI.REC.1398.548 مورد تأیید کمیته‌ی اخلاق پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی اجرا شد. همه‌ی حیوانات در قفس‌های مخصوص و شرایط استاندارد حیوانات آزمایشگاهی (دمای  $22 \pm 3$  درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵-۵۰ درصد، چرخه‌ی روشنایی تاریکی ۱۲:۱۲) نگه‌داری شدند و در کل مدت پژوهش به‌وسیله پلت استاندارد مخصوص حیوانات آزمایشگاهی و بدون محدودیت تغذیه شدند.

**القا دیابت:** جهت القا دیابت در همه‌ی رت‌ها به جز گروه کنترل سالم، تزریق استرپتوزوتوسین-نیکوتین آمید (STZ-NA) (Sigma Aldrich، آمریکا) پس از ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه انجام شد. ابتدا تزریق درون صفاقی (IP) نیکوتین آمید (۱۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن به‌صورت حل شده در نرمال سالین) و ۱۵ دقیقه بعد تزریق IP استرپتوزوتوسین (۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به‌صورت حل شده در بافر ۰/۰۵ مول سیترات PH=۴/۵) انجام شد، گروه کنترل سالم به همان میزان، تنها بافر سیترات دریافت کردند. جهت تأیید القاء دیابت، ۷۲ ساعت پس از تزریق STZ-NA، میزان قند خون ناشتا با استفاده از گلوکومتر (Glucocard 01، ژاپن) با نمونه‌گیری از ناحیه‌ی ورید دمی آزمودنی‌ها اندازه‌گیری شد و سطوح قند خون ناشتا بیش از ۱۲۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر یا ۷ میلی‌مول بر لیتر به‌عنوان معیار دیابتی شدن در نظر گرفته شد.

**گروه‌های پژوهش:** در پژوهش حاضر مداخله‌ی تمرینی و مداخله‌ی دارویی (کورکومین) صورت گرفت. لذا، نمونه‌ها به شکل تصادفی به پنج گروه شش تایی شامل: کنترل سالم NC؛ کنترل دیابتی DC؛ مکمل کورکومین دیابتی SDC؛ تمرین تناوبی شدید دیابتی DHIIT؛ مکمل کورکومین و تمرین تناوبی شدید دیابتی SDHIIT تقسیم شدند.

**روش اجرا پروتکل تمرینی:** آشناسازی آزمودنی‌های گروه‌های تمرینی با پروتکل ورزشی، با پنج جلسه تمرین در یک هفته انجام شد. در ابتدا رت‌ها با نهایت دقت و آرامش روی تردمیل قرار داده شدند و با سرعت بسیار پایین و یکنواخت با نحوه‌ی دویدن بر روی تردمیل مخصوص جوندگان آشنا شدند. سپس تمرین اصلی به‌مدت چهار هفته اجرا شد. گروه‌های NC، DC، SDC در هیچ‌گونه برنامه‌ی تمرینی شرکت نکردند، ولی برای ایجاد شرایط کاملاً یکسان پنج بار در هفته به‌مدت پنج دقیقه در هر جلسه بر روی نوارگردان بدون حرکت قرار داده شدند.

**ارزیابی حداکثر توان هوازی:** جهت ارزیابی حداکثر توان هوازی رت‌ها از پروتکل غیرمستقیم و با استفاده از آزمون فزاینده به شرح زیر مورد استفاده قرار گرفت [۲۵]:

پس از سه دقیقه گرم کردن با سرعت پنج متر بر دقیقه و شیب صفر درجه، سرعت نوارگردان هر دو دقیقه یک بار به میزان چهار

روش الیزا و با استفاده از کیت Ultra-Sensitive Rat Insulin ELISA Kit (Mercodia, سوئد) انجام شد. جهت بررسی تغییرات بیان ژن Bax/Bcl-2 از روش qReal-TimePCR استفاده شد. بدین منظور ابتدا RNA بافت عضله‌ی نعلی استخراج شد و سپس در طی مراحل DNase I treatment, با DNase I تیمار شد. در این روش در صورت وجود DNA اضافی در نمونه استخراج شده، DNA حذف می‌شود. در نهایت cDNA ساخته شد و واکنش‌های qReal Time-PCR انجام شد. برای سنتز cDNA از کیت Transcriptor first strand cDNA synthesis kit (Roche, آلمان) طبق دستورالعمل کیت مذکور استفاده شد. واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR) با استفاده از Master Mix (ampliqon, دانمارک) در دستگاه Real Time PCR (Corbett, Rotor-Gene 6000, آلمان) انجام شد. واکنش‌های تکثیر در طی ۴۰ سیکل براساس دستورالعمل سازنده‌ی کیت به شکل زیر انجام شد: ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه و ۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۶۰ ثانیه. لازم به ذکر است که دناتوراسیون اولیه دما ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد و زمان ۱۵ دقیقه بود. در نهایت منحنی استاندارد و تکثیر پرایمرها توسط نرم‌افزار موجود در سیستم تجزیه تحلیل و رسم شد. از GAPDH به‌عنوان ژن کنترل داخلی و از فرمول  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  برای کمی‌سازی مقادیر بیان ژن مورد نظر استفاده شد.

**تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها:** در بخش آمار توصیفی از انحراف معیار، میانگین و نمودار استفاده شد. جهت بررسی نرمال بودن داده‌ها از آزمون شاپیروویلیک استفاده شد. برای تعیین اختلافات بین گروه کنترل سالم و کنترل دیابت از آزمون آماری T مستقل و بین گروه‌های دیابتی پژوهش از آزمون آنالیز واریانس دو طرفه و برای تعیین جایگاه معناداری از آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید. تمامی تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار 8 GraphPad Prism در سطح معناداری  $p < 0.05$  انجام شد.

### یافته‌ها

در جدول ۱ میانگین مقادیر مربوط به تغییرات وزن، سطوح گلوکز و انسولین پلاسما در گروه‌های پژوهش ارائه شده است. در

متر بر دقیقه افزایش یافت، حداکثر توان تا واماندگی زمانی است که رت‌ها حداقل یک تا سه دقیقه نتوانند با یک سرعت ثابت بدون و بلافاصله پس از آن با افزایش سرعت قادر به دویدن نباشند. ارزیابی حداکثر توان هوازی رت‌ها هر دو هفته یک‌بار اجرا شد.

**پروتکل اجرای HIIT:** سه دقیقه گرم کردن با ۳۰ درصد حداکثر توان تا واماندگی و سپس تناوب با شدت بالا، با ۸۰ درصد حداکثر توان تا واماندگی در هفته‌ی اول و ۸۵ درصد حداکثر توان تا واماندگی در هفته‌ی دوم و ۹۰ درصد حداکثر توان تا واماندگی در هفته‌ی سوم و چهارم بود. تناوب با شدت پایین، ۳۰ درصد حداکثر توان تا واماندگی بود. تعداد تکرار تناوب با شدت بالا در هفته‌ی اول و دوم پنج تکرار و در هفته‌ی سوم و چهارم به هفت تکرار رسید. زمان تناوب با شدت بالا دو دقیقه و با شدت پایین یک دقیقه بود. در انتها هر جلسه‌ی تمرینی با سه دقیقه سرد کردن با ۳۰ درصد حداکثر توان تا واماندگی به پایان می‌رسید.

**گاواژ کورکومین:** به مدت چهار هفته روزانه در گروه‌های SDHIIT و SDC گاواژ کورکومین (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت محلول در حلال کربوکسی متیل اولئات ۴ درصد) و به منظور یکسان بودن استرس ناشی از گاواژ در همه‌ی رت‌ها، در گروه‌های DC، NC، DHIT در همین زمان گاواژ آب، انجام شد. **نمونه‌گیری و سنجش متغیرهای پژوهش:** نمونه‌های مورد آزمایش ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین و پس از ناشتای شبانه، ابتدا به‌واسطه‌ی تزریق درون صفاقی کتامین (۹۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) بیهوش شده و سپس نمونه‌ی خون مستقیم از قلب آنها جمع‌آوری و در لوله‌های حاوی هپارین ریخته شد و برای جداسازی سرم به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۱۵ درجه سانتی‌گراد با سرعت ۳۰۰۰ rpm سانتریفیوژ (Eppendorf ساخت آلمان) شد. سپس عضله‌ی نعلی آنها استخراج شد و در ازت مایع منجمد و برای تجزیه و تحلیل بعدی در فریزر -۸۰ نگه داری شد. سنجش گلوکز پلاسما به روش گلوکز اکسیداز و به وسیله‌ی کیت تشخیص کمی گلوکز پلاسما (شرکت پارس آزمون) با حساسیت ۵ mg/dl و اندازه‌گیری مقادیر انسولین به

به گروه SDC سطوح گلوکز پلاسما به طور معناداری کاهش یافت ( $P=0/043$ ). اما نتایج آزمون تعقیبی توکی تفاوت معناداری را در میزان گلوکز پلاسما بین گروه SDC با گروه کنترل دیابتی نشان نداد ( $P=0/054$ )، همچنین بین گروه SDC و DHIIT اختلاف معناداری مشاهده نشد ( $P=0/153$ ). علاوه بر این، بین دو گروه DHIIT و SDHIIT نسبت به یکدیگر هیچ تفاوت معناداری مشاهده نشد ( $P=0/009$ ).

بررسی آماری مقادیر گلوکز پلاسما، تفاوت معناداری بین گروه کنترل دیابتی و گروه کنترل سالم مشاهده شد ( $P=0/000$ )، که این تفاوت حاکی از مؤثر بودن شیوهی القاء دیابت در نمونه‌ها بوده است. نتایج حاصل از آزمون آنالیز واریانس دو طرفه تفاوت معناداری را در میزان گلوکز پلاسما بین گروه‌ها نشان داد ( $P=0/041$ )، به طوری که سطوح گلوکز پلاسما در گروه‌های DHIIT ( $P=0/048$ ) و SDHIIT ( $P=0/012$ ) به طور معناداری کمتر از گروه کنترل دیابتی بود. همچنین در گروه SDHIIT نسبت

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار مقادیر وزن بدن، گلوکز و انسولین پلاسما در گروه‌های پژوهش

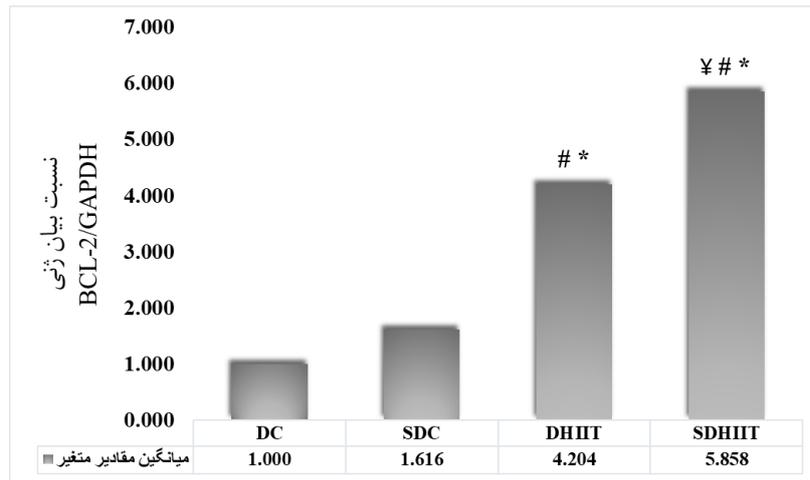
متغیر	NC	DC	SDC	DHIIT	SDHIIT
وزن بدن (g)	۳۷۶/۱±۳۳/۸	۲۸۲/۵±۳۹/۳	۲۶۷/۸±۴۰/۵	۲۷۷/۱±۲۱/۰	۲۴۴/۰±۴۲/۱
گلوکز پلاسما (mg/dl)	۱۸۵/۵±۱۲/۴۷	۵۶۷/۳±۶۲/۵	۵۳۷/۳±۱۳۸/۷	۴۶۵/۸±۴۷/۴۳	۴۳۳/۵±۴۸/۹#
انسولین (mg/dl)	۲/۲۹۸±۰/۴۲	۰/۳۸۸±۰/۱۵۷	۰/۶۶۳±۰/۵۸۲	۱/۲۸۸±۰/۵۶۸#	۱/۳۱۱±۰/۲۰۳#

اعداد به شکل میانگین ± خطای معیار بیان شده‌اند. \* نشانه معناداری نسبت به گروه کنترل سالم. † نشانه معناداری نسبت به گروه کنترل دیابتی.

# نشانه معناداری نسبت به گروه SDC

( $P=0/019$ )، و القاء دیابت موجب کاهش معنادار بیان ژن Bcl-2 در نمونه‌های گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم شد. مطابق با نتایج آزمون تحلیل واریانس دو طرفه، اختلاف بین گروهی در میزان بیان ژنی Bcl-2 از لحاظ آماری معنادار بود ( $P=0/000$ ). در نتایج به دست آمده از آزمون تعقیبی توکی، افزایش معنادار بیان ژن Bcl-2 در دو گروه DHIIT ( $P=0/000$ ) و SDHIIT ( $P=0/000$ ) نسبت به گروه کنترل دیابتی مشاهده شد، همچنین در مقایسه با گروه SDC بیان این ژن در گروه‌های DHIIT ( $P=0/000$ ) و SDHIIT ( $P=0/000$ ) افزایش معناداری داشت. اما بین دو گروه کنترل دیابتی و SDC اختلاف معناداری مشاهده نشد ( $P=0/155$ ). افزون بر این، بررسی اختلاف بین گروهی نشان داد تفاوت معناداری بین گروه‌های DHIIT و SDHIIT وجود دارد ( $P=0/000$ )، در واقع افزایش بیان ژن Bcl-2 در گروه SDHIIT نسبت به گروه DHIIT بارزتر بود (نمودار ۱).

یافته‌های به دست آمده از آزمون T مستقل اختلاف معناداری را در میزان انسولین پلاسما بین گروه کنترل دیابتی و گروه کنترل سالم نشان داد ( $P=0/000$ ). نتایج آزمون تحلیل واریانس دو طرفه، وجود اختلاف معناداری را در مقادیر انسولین بین گروه‌ها نشان داد ( $P=0/002$ ). نتایج بررسی بین گروهی حاصل از آزمون تعقیبی توکی نشان داد که سطوح انسولین در دو گروه DHIIT ( $P=0/002$ ) و SDHIIT ( $P=0/001$ ) در مقایسه با گروه کنترل دیابتی افزایش معناداری یافت. همچنین در گروه‌های DHIIT ( $P=0/02$ ) و SDHIIT ( $P=0/016$ ) نسبت به گروه SDC افزایش معناداری مشاهده شد. این در حالی بود که مصرف کورکومین به تنهایی بر میزان انسولین پلاسما تاثیر معناداری نداشت و بین گروه کنترل دیابتی و SDC تفاوت معناداری مشاهده نشد ( $P=0/277$ ). افزون بر این، بین دو گروه DHIIT و SDHIIT در میزان انسولین پلاسما اختلاف معناداری وجود نداشت ( $P=0/925$ ). (جدول ۱). نتایج آزمون T مستقل وجود تفاوت معنادار در بیان ژن Bcl-2 عضله‌ی نعلی بین گروه کنترل دیابتی و گروه کنترل سالم نشان داد

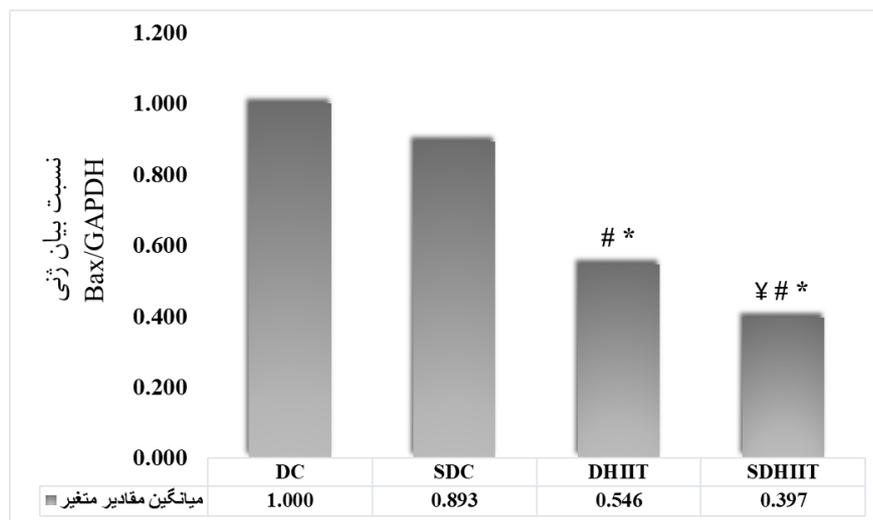


نمودار ۱- تغییرات بیان ژن Bcl-2 در گروه‌های پژوهش

\*معناداری نسبت به گروه DC، # معناداری نسبت به گروه SDC، ¥ معناداری نسبت به گروه DHIIT (برابر تغییر نسبت به گروه کنترل)

نسبت به گروه کنترل دیابتی بود و مطابق با نتایج نمودار ۲، این کاهش به‌طور معناداری در گروه SDHIIT بیشتر بود (P=۰/۰۱۳). علاوه بر این، کاهش بیان این ژن در دو گروه DHIIT (P=۰/۰۰۰) و SDHIIT (P=۰/۰۰۰) در مقایسه با گروه SDC معنادار بود. اما بین گروه SDC و گروه کنترل دیابتی در بیان ژن Bax تفاوت معناداری مشاهده نشد (P=۰/۰۹۹) (نمودار ۲).

تجزیه و تحلیل نتایج آزمون T مستقل نشان داد تفاوت معناداری در بیان ژن Bax عضله‌ی نعلی بین گروه کنترل دیابتی و گروه کنترل سالم وجود دارد (P=۰/۰۰۰)، در واقع القا دیابت منجر به افزایش میزان بیان ژن Bax در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم شد. بررسی انجام شده بر روی نتایج بیان ژنی Bax تفاوت معناداری را بین گروه‌ها نشان داد (P=۰/۰۰۰). به‌طوری که نتایج آزمون تعقیبی توکی حاکی از کاهش معنادار بیان ژن Bax در دو گروه DHIIT (P=۰/۰۰۰) و SDHIIT (P=۰/۰۰۰)



نمودار ۲- تغییرات بیان ژن Bax در گروه‌های پژوهش

\*معناداری نسبت به گروه DC، # معناداری نسبت به گروه SDC، ¥ معناداری نسبت به گروه DHIIT (برابر تغییر نسبت به گروه کنترل)

## بحث و نتیجه گیری

پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر اجرا چهار HIIT به همراه مکمل یاری کورکومین بر بیان ژن Bax و Bcl-2 در عضله ی نعلی رت های دیابتی انجام شد. نتایج پژوهش نشان داد که اجرا پنج جلسه در هفته HIIT همراه با مکمل کورکومین، تأثیر هم افزایی بر افزایش بیان ژن Bcl-2 و کاهش بیان ژن Bax داشته است. در واقع، شاهد بهبود معنادار این فاکتورها در گروه تمرین مکمل دیابتی نسبت به سایر گروه ها بوده ایم.

طبق یافته های به دست آمده، چهار هفته HIIT به طور مستقل و یا همراه با مصرف کورکومین بر بهبود گلوکز پلاسما مؤثر بوده است، با این حال بین دو گروه تمرین دیابتی و تمرین مکمل دیابتی اختلاف معناداری مشاهده نشد. در واقع، در این مطالعه مداخله ی تمرینی نقش به سزایی در کاهش سطوح گلوکز پلاسما این دو گروه نسبت به گروه کنترل دیابتی داشته است. همسو با پژوهش حاضر Farinha و همکاران بهبود سطوح گلوکز پلاسما را در بیماران دیابتی به دنبال اجرا HIIT گزارش کرده اند [۲۶]. سازوکارهای احتمالی کنترل قند خون در اثر HIIT شامل افزایش جذب وابسته و یا مستقل از انسولین گلوکز در عضله ی اسکلتی، افزایش محتوای GLUT-4 و افزایش فعالیت گلیکوکوژن سنتاز است [۲۷]. پژوهش های انجام شده بر روی نمونه های حیوانی دیابتی گویای آن است که HIIT می تواند با کاهش توده ی چربی و افزایش فسفوریلاسیون پروتئین کیناز B (Akt) مقاومت به انسولین را به طور مؤثرتری کاهش دهد و متابولیسم گلوکز را در عضله ی اسکلتی بهبود بخشد [۲۸، ۲۹].

در پژوهش حاضر افزایش سطوح گلوکز در رت های دیابتی ممکن است با تخریب سلول های بتا پانکراس همراه بوده باشد [۳۰]. بنابراین، این سلول ها قادر به تولید انسولین نبوده و شاهد کاهش مقادیر انسولین در گروه دیابتی بوده ایم. از طرفی، سطوح انسولین پلاسما در گروه های تمرین دیابتی و مکمل تمرین دیابتی نسبت به کنترل دیابتی افزایش یافت. در پژوهشی که اخیراً انجام شد مشخص شد که به دنبال اجرا ۱۰ هفته HIIT و تمرینات قدرتی میزان دوز مورد نیاز روزانه انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع یک کاهش یافت [۳۱، ۳۲]. از آنجا که برخی از

داروهای فعلی دیابت برای افزایش سطوح انسولین (تزریق انسولین و سولفونیل اوره) تجویز می شوند [۳۲]، این بررسی ها نشان می دهد که اجرا فعالیت ورزشی در کنار سایر مراحل درمانی، نقش به سزایی در بهبود سطوح انسولین دارد. در رابطه با تأثیر کورکومین بر سطوح انسولین و گلوکز پلاسما مطالعات مختلفی صورت گرفته که نتایج همسو و ناهمسو را نشان داده اند [۳۳]. در پژوهشی که توسط Rashid و همکاران انجام شد، نشان داده شد که کورکومین در افزایش سطوح انسولین پلاسما رت های دیابتی مؤثر است [۳۴]، که این یافته با پژوهش حاضر همخوانی نداشت. ممکن است اختلاف به وجود آمده بین نتایج، مربوط به تفاوت در طول دوره مکمل یاری باشد که نسبت به پژوهش کنونی بیشتر بوده است و به نظر می رسد در مطالعه حاضر چهار هفته مکمل یاری، برای اثرگذاری مناسب بر سطوح انسولین و گلوکز پلاسما مدت زمان کافی نبوده باشد. علاوه بر این، شواهدی وجود دارد که نشان می دهد بسیاری از اثرات کورکومین وابسته به دوز هستند [۱۴] و به دلیل جذب کم و حذف سریع فراهمی زیستی کمی دارد [۳۵].

نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که اجرا چهار هفته HIIT به تنهایی و یا همراه با مکمل کورکومین منجر به تنظیم افزایشی ژن ضد آپوپتیک Bcl-2 و تنظیم کاهشی ژن آپوپتیک Bax می گردد. از جمله نتایج قابل توجه، وجود اختلاف معنادار در بیان این ژن ها بین دو گروه تمرین دیابتی و مکمل تمرین دیابتی بود، به طوری که شاهد هم افزایی تأثیر HIIT و کورکومین بر بهبود بیان ژن های Bcl-2 و Bax در گروه مکمل تمرین دیابتی بودیم. پژوهش های مختلفی همسو با پژوهش حاضر افزایش بیان ژن Bcl-2 و کاهش بیان ژن Bax را به دنبال تمرینات ورزشی در موش های صحرایی نشان دادند [۳۶، ۳۷]. در پژوهشی نشان داده شده است که تمرین ورزشی می تواند از طریق مهار مسیر آپوپتوزی وابسته به گیرنده Fas TNF- $\alpha$ ، TNFR1، کاسپاز ۸ و کاسپاز ۳ و مسیر آپوپتوزی وابسته به میتوکندری (Bax، bad و bak، کاسپاز ۳، کاسپاز ۹، CytoC) از آپوپتوز قلبی جلوگیری کند [۱۹]. افزایش سطوح ROS می تواند موجب باز شدن منافذ غشاء میتوکندری و در پی آن مرگ سلولی شود [۳۸، ۳۹]. در واقع، در پاسخ به فشارهای مختلف سلولی که به آزادسازی یون های  $Ca^{2+}$

اثرات ممکن است توسط مسیر سیگنالینگ JAK2/STAT3 و PI3K/Akt میانجی‌گری شود [۱۶]. Akt معمولاً با غیرفعال‌سازی کاسپاز-۳ و آگونیست مرگ سلولی مرتبط با BCL-2 (Bad) از کاردیومیوسیت در برابر آپوپتوز محافظت می‌کند [۴۳].

بر اساس سازوکارهای ملکولی عنوان شده، بهبودی در پارامترهای Bax و Bcl-2 در گروه تمرینی تیمار شده با کورکومین نسبت به سایر گروه‌ها را می‌توان به سازگاری‌های ناشی از HIIT همراه با نقش مؤثر کورکومین بر تنظیم بیان این ژن‌ها و در پی آن کاهش آپوپتوز نسبت داد. به‌طور کلی HIIT علاوه بر اینکه می‌تواند به تنهایی یک راهبرد درمانی برای کاهش عوارض ناشی از دیابت باشند، استفاده از مشتقات گیاهی مانند کورکومین در کنار آن می‌تواند تأثیر هم‌افزایی بر کاهش عوارض ناشی از دیابت به‌خصوص کاهش آپوپتوز عضله‌ی نعلی داشته باشد.

### سپاسگزاری

پژوهش حاضر حاصل بخشی از پایان‌نامه در مقطع کارشناسی ارشد است که با حمایت دانشگاه الزهرا (س) اجرا شد.

از شبکه‌ی آندوپلاسمی منجر می‌شود، نفوذپذیری غشاء میتوکندری افزایش می‌یابد [۳۶، ۴۰]. باز شدن منافذ انتقال منجر به از دست دادن پتانسیل غشا و تورم میتوکندری می‌شود، که این فرآیند در نهایت با پارگی غشای خارجی میتوکندری باعث افزایش آزادسازی فاکتورهای آپوپتوز می‌شود [۴۱]. به‌نظر می‌رسد فعالیت بدنی با کاهش ROS و جلوگیری رهاسازی CytoC از میتوکندری در کاهش آپوپتوز نقش داشته باشد [۳۶]. علاوه بر این، تمرینات ورزشی می‌توانند سطوح Bax، شکست کاسپاز-۳، نسبت Bax/Bcl-2 و باز شدن منافذ میتوکندریایی را کاهش داده و از طرفی سطح پروتئین Bcl-2 افزایش دهند [۴۱]. افزایش سطوح Bcl-2 با تداخل در الیگومریزاسیون Bax/Bak به نوبه‌ی خود از آزاد شدن CytoC جلوگیری می‌کند [۱۳]. محققان پیشنهاد کرده‌اند که کورکومین با فعالیت آنتی‌اکسیدانی خود از طریق مهار تولید ROS از پتانسیل غشای میتوکندری محافظت می‌کند [۳۹]. همچنین، از طریق تنظیم افزایشی heme HO-1 (oxygenase-1) موجب محافظت سلول‌های بتا در برابر محرک‌های مختلف آپوپتوز می‌شود [۳۴، ۴۲]. از جمله اساسی‌ترین اقدامات ضد آپوپتوزی کورکومین که در بسیاری از مطالعات مود بررسی قرار گرفته است افزایش بیان Bcl-2 و نسبت Bcl-2/Bax و کاهش Bax و کاسپاز-۳ بوده است. پیشنهاد شده است که این

### مآخذ

1. Ren Bc, Zhang Yf, Liu Ss, Cheng Xj, Yang X, Cui Xg, et al. Curcumin alleviates oxidative stress and inhibits apoptosis in diabetic cardiomyopathy via Sirt1-Foxo1 and PI3K-Akt signalling pathways. *J Cell Mol Med* 2020;24(21):12355-12367.
2. Xia Z-H, Zhang S-y, Chen Y-S, Li K, Chen W-B, Liu Y-Q. Curcumin anti-diabetic effect mainly correlates with its anti-apoptotic actions and PI3K/Akt signal pathway regulation in the liver. *Food and Chemical Toxicology* 2020; 146:111803.
3. Tang C, Li L, Shi J, Wu D, Wang M, Wu Y, et al. Curcumin in age-related diseases. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences* 2020; 75(11):534-9.
4. Keshk WA, Elseady WS, Sarhan NI, Zineldeen DH. Curcumin attenuates cytoplasmic/endoplasmic reticulum stress, apoptosis and cholinergic dysfunction in diabetic rat hippocampus. *Metabolic Brain Disease* 2020:1-11.
5. Wojcik M, Krawczyk M, Zieleniak A, Mac Marcjanek K, Wozniak LA. Associations of high blood sugar with oxidative stress and inflammation in patients with type 2 diabetes. *Dietary Sugar, Salt and Fat in Human Health: Elsevier* 2020: 305-23.
6. Rashid K, Chowdhury S, Ghosh S, Sil PC. Curcumin attenuates oxidative stress induced NFκB mediated inflammation and endoplasmic reticulum dependent apoptosis of splenocytes in diabetes. *Biochemical pharmacology*; 2017; 143:140-55.
7. Tesauro M, Mazzotta FA. *Pathophysiology of diabetes. Transplantation, Bioengineering, and Regeneration of the Endocrine Pancreas: Elsevier*; 2020; P:37-47.
8. 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* 2013; 167(2):478-85.
9. Pouraminaei M, Mirzaiey MR, Khoshdel A, Hajizadeh MR, Mahmoodi M, Fahmidehkar MA. The effect of *Cressa Cretica* hydroalcoholic extract on apoptosis and the expression of Bcl2, Bax and P53 genes in hepatoma cell line HepG2. *Gene Reports* 2020; 100692.
  10. Ahmad MM, Rezk NA, Fawzy A, Sabry M. Protective effects of curcumin and silymarin against paracetamol induced hepatotoxicity in adult male albino rats. *Gene* 2019; 712:143966.
  11. Hussein YA, Al-sarraf AM, Alfaluji WL. Modulation of oxidative stress, inflammatory and apoptotic response by curcumin against cerebral ischemia reperfusion injury in a mouse model. *Interdisciplinary Neurosurgery* 2020;100741.
  12. Lee ES, Kwon M-H, Kim HM, Woo HB, Ahn CM, Chung CH. Curcumin analog CUR5-8 ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in mice with high-fat diet-induced obesity. *Metabolism* 2020;103:154015.
  13. Yao Q, Ke Z-q, Guo S, Yang X-s, Zhang F-x, Liu X-f, et al. Curcumin protects against diabetic cardiomyopathy by promoting autophagy and alleviating apoptosis. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2018; 124:26-34.
  14. Vaiserman A, Koliada A, Zayachkivska A, Lushchak O. Curcumin: A therapeutic potential in ageing-related disorders. *PharmaNutrition* 2020;100226.
  15. Kong M, Xie K, Lv M, Li J, Yao J, Yan K, et al. Anti-inflammatory phytochemicals for the treatment of diabetes and its complications: Lessons learned and future promise. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2020; 133:110975.
  16. Jiang S, Han J, Li T, Xin Z, Ma Z, Di W, et al. Curcumin as a potential protective compound against cardiac diseases. *Pharmacological research* 2017;119:373-83.
  17. Júnior ASS, Aida FJ, e Silva AMdO, Lima FB, dos Santos JL, Marçal AC. Analysis of the Effects of Curcuma Longa Supplementation and Physical Exercise in Patients With Diabetes: Systematic Review. *Nutrients* 2021; 13, 124.
  18. de Sousa RAL, Caria ACI, Silva FMDJ, e Magalhães COD, Freitas DA, Lacerda ACR, et al. High-intensity resistance training induces changes in cognitive function, but not in locomotor activity or anxious behavior in rats induced to type 2 diabetes. *Physiology & Behavior* 2020; 112998.
  19. Huang C-Y, Lin Y-Y, Hsu C-C, Cheng S-M, Shyu W-C, Ting H, et al. Antiapoptotic effect of exercise training on ovariectomized rat hearts. *Journal of applied physiology* 2016; 121(2):457-65.
  20. Shanaki M, Khosravi M, Khoshdooni-Farahani A, Dadashi A, Heydari MF, Delfan M, et al. High-Intensity Interval Training Reversed High-Fat Diet-Induced M1-Macrophage Polarization in Rat Adipose Tissue via Inhibition of NOTCH Signaling. *Journal of Inflammation Research* 2020; 13:165.
  21. Zinn S, Nelis P, Minnebeck K, Hinder J, Eter N, Brand S-M, et al. Effect of high-intensity interval training in patients with type 1 diabetes on physical fitness and retinal microvascular perfusion determined by optical coherence tomography angiography. *Microvascular Research* 2020; 132:104057.
  22. Chengji W, Xianjin F. Exercise protects against diabetic cardiomyopathy by the inhibition of the endoplasmic reticulum stress pathway in rats. *Journal of cellular physiology*. 2019;234(2):1682-8.
  23. Adams OP. The impact of brief high-intensity exercise on blood glucose levels. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy* 2013; 6:113.
  24. Jiménez-Maldonado A, García-Suárez PC, Rentería I, Moncada-Jiménez J, Plaisance EP. Impact of high-intensity interval training and sprint interval training on peripheral markers of glycemic control in metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 2020; 165820.
  25. PITHON-CURI TNC. Aprogram Of Moderate Physical Training For Wistar Rats Based On Maximal Oxygen Consumption. *Journal of strength and conditioning research* 2007; 21(3):000-.
  26. Farinha JB, Ramis TR, Vieira AF, Macedo RC, Rodrigues-Krause J, Boeno FP, et al. Glycemic, inflammatory and oxidative stress responses to different high-intensity training protocols in type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Journal of Diabetes and its Complications* 2018; 32(12):1124-32.
  27. Dela F, Ingersen A, Andersen NB, Nielsen MB, Petersen HH, Hansen CN, et al. Effects of one-legged high-intensity interval training on insulin-mediated skeletal muscle glucose homeostasis in patients with type 2 diabetes. *Acta Physiologica* 2019; 226(2):e13245.
  28. Korman N, Armour M, Chapman J, Rosenbaum S, Kisely S, Suetani S, et al. High Intensity Interval training (HIIT) for people with severe mental illness: A systematic review & meta-analysis of intervention studies—considering diverse approaches for mental and physical recovery. *Psychiatry Research* 2020; 284:112601.
  29. Chavanelle V, Boisseau N, Otero YF, Combaret L, Dardevet D, Montaurier C, et al. Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on glycaemic control and skeletal muscle mitochondrial function in db/db mice. *Scientific reports* 2017; 7(1):1-10.
  30. Abu-Taweel GM, Attia MF, Hussein J, Mekawi EM, Galal HM, Ahmed EI, et al. Curcumin nanoparticles have potential antioxidant effect and restore tetrahydrobiopterin levels in experimental diabetes. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2020; 131:110688.

31. Gutierrez VO, Assis RP, Arcaro CA, Oliveira JO, Lima TFO, Beretta ALRZ, et al. Curcumin improves the effect of a reduced insulin dose on glycemic control and oxidative stress in streptozotocin-diabetic rats. *Phytotherapy Research* 2019; 33(4):976-88.
32. Al-Salami H, Butt G, Fawcett JP, Tucker IG, Golocorbin-Kon S, Mikov M. Probiotic treatment reduces blood glucose levels and increases systemic absorption of gliclazide in diabetic rats. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics* 2008; 33(2):101-6.
33. Su L-q, Chi H-y. Effect of curcumin on glucose and lipid metabolism, FFAs and TNF- $\alpha$  in serum of type 2 diabetes mellitus rat models. *Saudi journal of biological sciences* 2017; 24(8):1776-80.
34. Rashid K, Sil PC. Curcumin enhances recovery of pancreatic islets from cellular stress induced inflammation and apoptosis in diabetic rats. *Toxicology and applied pharmacology* 2015; 282(3):297-310.
35. Den Hartogh DJ, Gabriel A, Tsiani E. Antidiabetic Properties of Curcumin I: Evidence from In Vitro Studies. *Nutrients* 2020; 12(1):118.
36. Ghajari H, Hosseini SA, Farsi S. The effect of endurance training along with cadmium consumption on Bcl-2 and Bax gene expressions in heart tissue of rats. *Annals of Military and Health Sciences Research* 2019; 17(1).
37. Lee S-D, Shyu W-C, Cheng I-S, Kuo C-H, Chan Y-S, Lin Y-M, et al. Effects of exercise training on cardiac apoptosis in obese rats. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2013; 23(6):566-73.
38. Delfan M, Delphan M, Kordi MR, Ravasi AA, Safa M, Gorgani-Firuzjaee S, et al. High intensity interval training improves diabetic cardiomyopathy via miR-1 dependent suppression of cardiomyocyte apoptosis in diabetic rats. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2020:1-8.
39. Wu X, Huang L, Zhou X, Liu J. Curcumin protects cardiomyopathy damage through inhibiting the production of reactive oxygen species in type 2 diabetic mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2020; 530(1):15-21.
40. Khakdan S, Delfan M, Heydarpour Meymeh M, Kazerouni F, Ghaedi H, Shanaki M, et al. High-intensity interval training (HIIT) effectively enhances heart function via miR-195 dependent cardiomyopathy reduction in high-fat high-fructose diet-induced diabetic rats. *Archives of physiology and biochemistry* 2020; 126(3):250-7.
41. No M-H, Heo J-W, Yoo S-Z, Kim C-J, Park D-H, Kang J-H, et al. Effects of aging and exercise training on mitochondrial function and apoptosis in the rat heart. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology* 2020; 472(2):179-93.
42. Abdel Aziz MT, El-Asmar MF, El Nadi EG, Wassef MA, Ahmed HH, Rashed LA, et al. The effect of curcumin on insulin release in rat-isolated pancreatic islets. *Angiology* 2010; 61(6):557-66.
43. Sedaghat M, Choobineh S, Ravasi AA. Taurine with combined aerobic and resistance exercise training alleviates myocardium apoptosis in STZ-induced diabetes rats via Akt signaling pathway. *Life Sciences* 2020; 258:118225.

## **SYNERGISTIC EFFECT OF HIGH INTENSITY INTERVAL TRAINING (HIIT) COMBINED WITH CURCUMIN ON BAX AND BCL-2 GENE EXPRESSION IN SOLEUS MUSCLE OF DIABETIC RATS**

Maryam Delfan<sup>1\*</sup>, Malihe Rabiee<sup>1</sup>, Raheleh Amadeh Juybari<sup>1</sup>

*1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Alzahra University, Tehran, Iran*

### **ABSTRACT**

**Background:** Imbalance of apoptotic factors plays important role in pathogenesis of diabetes. Considering the role of curcumin supplementation and high-intensity interval training (HIIT) on these factors, the aim of this study was to investigate effects of four weeks of HIIT with curcumin supplementation on Bax and Bcl-2 gene expression in the soleus muscle of diabetic rats.

**Methods:** Present study was experimental research. 30 male Wistar rats were divided into one normal control (NC), and four diabetic groups: control (DC), supplement (SDC), high-intensity interval training (DHIIT) and high-intensity interval training supplement (SDHIIT). The training protocol was performed five days a week for four weeks, which included five to seven two-minute intervals at 80 to 90% of maximum power until exhaustion and one-minute recovery at 30% of maximum power until exhaustion. At the same time, Curcumin gavage at a dose of 100 mg/kg was performed daily. Bax and BCL-2 gene expression levels were measured by the qReal-TimePCR method and data were analyzed by two-way analysis of variance at a significant level of  $p \leq 0.05$ .

**Results:** Bcl-2 gene expression was significantly increased in DHIIT and SDHIIT groups compared to DC ( $P = 0.000$ ). Also, a significant decrease in Bax gene expression was observed in DHIIT and SDHIIT groups compared to DC ( $P = 0.000$ ). There was a significant difference between DHIIT and SDHIIT in Bcl-2 ( $P = 0.000$ ) and Bax ( $P = 0.013$ ) gene expression.

**Conclusion:** It seems that HIIT in combination with curcumin supplementation, is more effective in improving the balance between apoptosis factors than any of these interventions alone.

**Keywords:** Diabetes, Insulin, High Intensity Interval Training, Curcumin, Apoptosis

---

\* Alzahra University, North Sheikh Bahae St., Deh-e Vanak, Tehran, Iran. Tel: +982185692668, Fax: +982188035187, Email: m.delfan@alzahra.ac.ir