



اثر محافظتی تمرین هوازی همراه با مکمل رزوراترول بر بیان برخی شاخص‌های آتروفی کاردیومیوسیت‌های رت‌های دیابتی

بنت الهدی اسماعیلی^۱، احمد عبدی^{۱*}، پروین فرزنانگی^۲، آسیه عباسی دلویی^۱

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران
 ۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

چکیده	مقاله پژوهشی اصیل
<p>مقدمه</p> <p>هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر تمرین هوازی همراه با مصرف رزوراترول بر بیان FOXO3a و MuRF1 بافت قلب رت‌های نر دیابتی می‌باشد.</p> <p>مواد و روش‌ها</p> <p>۴۰ سر رت نر ویستار، به طور تصادفی به گروه‌های کنترل- سالم (CN)، دیابت (DM)، دیابت-رزوراترول (RDM)، دیابت-تمرین هوازی (TDM)، دیابت-تمرین هوازی-رزوراترول (TRDM) تقسیم شدند. گروه‌های تمرینی به مدت ۸ هفته برنامه تمرینی دویدن را روی تردمیل انجام دادند. به گروه‌های RDM و TRDM (۲۰ میلی گرم/کیلوگرم) رزوراترول تزریق شد. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، رت‌ها کشتار شدند، بافت قلب برداشته و بلافاصله در محلول نیترژن فریز و در دمای ۸۰- برای اندازه‌گیری شاخص‌ها نگهداری شد. برای تجزیه و تحلیل آماری از تحلیل واریانس در سطح معنی‌داری $p \leq 0.05$ استفاده شد.</p> <p>یافته‌ها</p> <p>نتایج پژوهش حاضر نشان دهنده کاهش بیان FOXO3a ($p=0.0001$) و MuRF1 ($p=0.0001$) کاردیومیوسیت‌ها در گروه‌های TDM نسبت به گروه DM بود. بیان FOXO3a ($p=0.045$) و MuRF1 ($p=0.037$) در گروه RDM نسبت به گروه DM کاهش معنی‌داری داشت. همچنین بیان FOXO3a ($p=0.026$) و MuRF1 ($p=0.007$) کاردیومیوسیت‌ها در گروه‌های TRDM نسبت به گروه DM نیز کاهش معنی‌داری داشت.</p> <p>نتیجه‌گیری</p> <p>یافته‌های ما نشان داد تمرین هوازی با و بدون رزوراترول احتمالاً باعث مهار شاخص‌های آتروفی کاردیومیوسیت‌های رت‌های دیابتی می‌شود.</p> <p>کلیدواژه‌ها</p> <p>تمرین، گیاه دارویی، FOXO3a، MuRF1، رت‌های دیابتی</p>	<p>تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۱/۱۸</p> <p>تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۴/۲۳</p> <p>*نویسنده مسئول: احمد عبدی، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران تلفن: ۰۹۱۱۳۰۰۱۹۶۰ پست الکترونیک: a.abdi58@gmail.com</p>



مقدمه

دارد (۹). FOXO3a واسطه اصلی در فرایند آتروژنز است و در صورتی که فعال شود از سیتوزول هسته جابه‌جا شده و سبب فعال کردن دو پروتئین تخریب کننده بافت عضلانی یعنی MAFbx^۴ و MuRF1^۵ می‌گردد و در نتیجه تخریب آغاز می‌گردد (۶). مطالعات نشان داده که فعالیت ورزشی منظم باعث جلوگیری از تخریب عضلانی شده و همراه با رژیم غذایی به عنوان راهکار مناسب برای مدیریت دیابت توصیه شده است. فعالیت‌های ورزشی در بیماران دیابتی دارای اثرات مفید قلبی-عروقی به طور مستقیم از طریق بهبود در وضعیت سلول‌های میوکارد و همچنین به طور غیر مستقیم از طریق کاهش در هیپرگلیسمی دارد (۱۰). مطالعات نشان دادند که فعالیت‌های ورزشی در آزمودنی‌های دیابتی دارای اثر مفیدی بر DCM ناشی از هیپرگلیسمی طولانی مدت دارد (۱۱). به نظر فعالیت‌های ورزشی باعث افزایش PGC1 α در عضلات می‌شود (۱۲). پروتئین تجزیه کننده بافت عضلانی FOXO، با کوفاکتور حیاتی در بیوزنز میتوکندری یعنی PGC1 α اثر متقابلی دارد و سطوح بالای PGC1 α می‌تواند سبب مهار این فاکتور تخریب کننده پروتئین عضلانی شود (۷). از طرف دیگر مسیر PI3K/Akt نیز می‌تواند سبب مهار FOXO و در نتیجه جلوگیری از آتروفی شود (۱۳). همچنین مطالعات نشان داده که رزورترول (RSV) که در پوست انگور و شراب قرمز یافت می‌شود، اثرات محافظتی بر التهاب (۱۴)، پیری (۱۵)، سرطان (۱۶)، بیماری‌های قلبی عروقی (۱۷)، ROS و دیابت (۱۸) دارد. مکانیسم‌های سلولی اثرات محافظتی RSV در دیابت شامل فعال سازی سوپراکسید دیسموتاز، نیتریک

خطر ابتلا به عوارض قلبی-عروقی در بیماران دیابتی ۵۰-۸۰ درصد می‌باشد. یکی از این عوارض قلبی-عروقی، کاردیومیوپاتی دیابتی^۱ می‌باشد (۱). DCM عارضه‌ی جدی است که علت آن هنوز مشخص نیست (۲). احتمالاً یکی از عوامل بروز DCM، آپوپتوز ناشی از هیپرگلیسمی می‌باشد (۳). هیپرگلیسمی طولانی مدت یکی از علل اصلی تشکیل گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، اختلال در متابولیسم چربی‌ها، مقاومت به انسولین و اختلال در تنظیم کلسیم سیتوپلاسمی بوده که منجر به مرگ سلول شده؛ در نتیجه نارسایی‌های قلبی ایجاد می‌شود (۴). از بین رفتن توده عضلانی (آتروفی) یکی از عواقب معمول دیابت می‌باشد. در این شرایط تجزیه پروتئین افزایش و سنتز آن کاهش می‌یابد (۵). از آنجا که انواع مختلف آتروفی از نظر سازگاری‌های رونویسی اشتراک‌های زیادی دارند، به نظر می‌رسد محرک‌های شروع کننده آتروفی از مکانیزم‌های سیگنالینگ معمولی عمل کرده و بر عوامل رونویسی مشترکی اثر دارند. میزان پایین انسولین و احتمالاً IGF-1، همراه با افزایش میزان گلوکوکورتیکوئیدها، از دست دادن پروتئین عضلانی را در آزمودنی‌های دیابتی تحریک می‌کند (۶). مشخص شده است که پروتئین تجزیه کننده عضلات به نام FOXO^۲ فاکتور آغاز کننده تخریب پروتئین در فرایند آتروفی می‌باشد (۷). پروتئین FOXO زیر مجموعه‌ای از خانواده بزرگ فاکتورهای نسخه برداری شده است. این خانواده به وسیله دومین‌های متصل به DNA شناسایی می‌شوند (۸). مطالعات نشان داده است که FOXO3 در کنترل تنظیم مسیره‌های درگیر در فرایند آتروفی یعنی UPP^۳ و اتوفاژی^۳ لیزوزوم نقش

^۴ Muscle Atrophy F-box^۵ Muscle RING-Finger Protein 1^۶ Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha^۱ Diabetic Cardiomyopathy (DCM)^۲ Forkhead box O^۳ Autophagy



شدند. حیوانات در دمای 22 ± 2 درجه سانتی گراد، رطوبت 5 ± 55 درصد و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند. در تمام مدت آب و غذا (به صورت پلت) به اندازه کافی و آزادانه دریافت کردند. موازین اخلاقی کار با حیوانات مطابق کمیته اخلاقی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری رعایت و تایید شد. پس از انتقال رت‌ها به آزمایشگاه، القای دیابت و آشنایی با فعالیت ورزشی روی تردمیل مخصوص جوندگان، به طور تصادفی به پنج گروه تقسیم شدند. گروه‌های مورد مطالعه در این پژوهش شامل: کنترل- سالم (CN)، دیابت (DM)، دیابت-رزوراترول (RDM)، دیابت-تمرین هوازی (TDM)، دیابت-تمرین هوازی-رزوراترول (TRDM) بودند. رت‌های گروه تمرین، یک برنامه هشت هفته‌ای (۵ روز هفته) تمرین هوازی را اجرا کردند، در حالی که دیگر رت‌ها در هیچ برنامه تمرینی شرکت داده نشدند.

روش القای دیابت

در این مطالعه رت‌ها با استفاده از داروی استرپتوزوتوسین^۱ دیابتی شدند. القای دیابت با تزریق تک دوز 50 mg/kg استرپتوزوتوسین بصورت داخل صفاقی صورت گرفت. برای تشخیص دیابتی بودن رت‌ها، ۵ روز پس از تزریق با ایجاد جراحت کوچک توسط لانس در دم حیوان یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار داده شد و مقدار قند خون اندازه‌گیری شد که قند خون 250 میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، حاکی از دیابتی شدن آنها بوده است.

برنامه تمرینی

قبل از شروع تمرین اصلی و به منظور آشنایی با چگونگی فعالیت توسط تردمیل، رت‌های گروه‌های تمرین و گروه

اکسید سنتاز، سیتوئین، پروتئین کیناز C، $\text{PPAR}\alpha$ ، اثرات ضد التهابی و اتوفازی می‌باشد (۱۹، ۲۰). مطالعات نشان داده که RSV با مسیر سیگنال PI3K/Akt همراه است (۲۱، ۲۲) و موجب فعال کردن گیرنده انسولین و مسیرهای سیگنالینگ FoxO3a می‌شود (۱۸). با توجه به این که مطالعات نشان داده RSV دارای اثراتی شبیه تمرین بوده و سازگاری‌های مشابه‌ای در عضلات اسکلتی و قلبی دارد، درمان با آن می‌تواند به اندازه تمرین ورزشی در درمان نارسایی قلبی مفید باشد (۲۳). از طرف دیگر محقق نتوانست پژوهشی را که به بررسی همزمان تمرین هوازی همراه با مکمل رزوراترول بر آتروفی قلب نمونه‌های دیابتی انجام شده را پیدا کند. فرض محقق این است که تمرین هوازی همراه با مکمل رزوراترول اثر بهتری نسبت به هر کدام به تنهایی بر شاخص‌های آتروفی کاردیومیوسیت‌ها داشته باشد. بنابراین هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر محافظتی تمرین هوازی همراه با مکمل رزوراترول بر بیان برخی شاخص‌های آتروفی کاردیومیوسیت‌های رت‌های دیابتی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

نمونه‌ها

روش پژوهش از نوع تجربی با طرح پس‌آزمون می‌باشد. در تعیین حجم نمونه، با توجه به فرمول حجم نمونه برای نمره‌های پیوسته، در صورتی که تفاوت‌های مورد انتظار برابر با $1/5$ باشد، با توان آزمون 80 درصد در سطح معنی‌داری $\alpha=0/05$ ، تعداد آزمودنی‌های هر گروه برابر هشت می‌باشد (۲۴). در این پژوهش تعداد 40 سر رت نر هشت هفته‌ای از نژاد ویستار به عنوان نمونه انتخاب و به مرکز پژوهش منتقل

^۱ Strptozotosin

^۲ Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α



میلی گرم/ کیلوگرم) بی‌هوش شدند. بافت مورد نظر بلافاصله پس از جداسازی و شست و شو با سالین فوراً در تیوب‌های حاوی RNA later جهت جلوگیری از تخریب RNA قرار داده شده و به نیتروژن مایع منتقل و سپس در یخچال در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری نگهداری شد. ژن‌های MuRF1 و FOXO3a به روش Real time-PCR اندازه‌گیری شد.

تجزیه و تحلیل آماری

پس از تأیید توزیع نرمال داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو ویلک، برای تجزیه و تحلیل آماری از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تمام داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شد. محاسبات با استفاده از نرم‌افزار آماری spss نسخه ۱۶ انجام شد و سطح معنی‌داری آزمون‌ها $p \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که تفاوت معنی‌دار در میزان تغییرات بیان FOXO3a کاردیومیوسیت‌ها بین گروه‌های مختلف وجود داشت ($p=0.0001$) (جدول ۱). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد بین گروه‌های کنترل-سالم با دیابت ($p=0.0001$) و رزوراترول-دیابت ($p=0.020$) تفاوت معنی‌داری وجود دارد. همچنین بین گروه دیابت با رزوراترول-دیابت ($p=0.045$)، تمرین-دیابت ($p=0.0001$) و تمرین-رزوراترول-دیابت ($p=0.0001$) و بین گروه رزوراترول-دیابت با تمرین-رزوراترول-دیابت ($p=0.026$) اختلاف معنی‌داری مشاهده شد (شکل ۱).

از دیگر نتایج پژوهش حاضر تفاوت معنی‌دار در میزان تغییرات بیان MuRF1 کاردیومیوسیت‌ها بین گروه‌های

مکمل-تمرین در یک هفته طی پنج جلسه، به مدت پنج دقیقه با سرعت ۸-۱۰ متر بر دقیقه با شیب صفر فعالیت داشتند. برنامه تمرین اصلی به مدت هشت هفته بود بدین صورت انجام شد که در هفته آغازین با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه، زمان ۵ دقیقه شروع و هر هفته به سرعت، ۱-۲ متر بر دقیقه و به زمان نیز ۱-۲ دقیقه افزوده شد به طوری که در هفته چهارم سرعت به ۲۰ متر بر دقیقه و زمان به ۶۰ دقیقه رسید. شدت و زمان تمرین تا هفته آخر ثابت ماند (۲۵).

نحوه تهیه و مصرف رزوراترول

میزان یک گرم پودر رزوراترول (شرکت نوترابیو آمریکا، با درجه فارماکولوژی و خلوص ۹۹/۸۷ درصد) با غلظت ۱۰ میلی‌گرم/میلی‌لیتر به عنوان استوک ساخته شد. برای هر بار تجویز رزوراترول، ۱۰۰ میکرولیتر اتانول ۷ درصد یا DMSO ۱۰ درصد در آب به ازای هر رت تهیه و رزوراترول را در آن معلق نموده و تجویز شد. برای کاهش درصد خطا برای کلیه آزمودنی‌ها محلول به صورت یک جا تهیه شد و در گروه‌های دیابت-رزوراترول (RD) و دیابت-تمرین هوازی-رزوراترول (RTD) با دوز ۲۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن (راس ساعت ۹ صبح) به صورت درون صفاقی به مدت ۸ هفته تزریق شد (۲۶).

روش نمونه‌گیری از بافت قلب و اندازه‌گیری متغیرها

پس از اعمال متغیر مستقل، تمام نمونه‌ها با شرایط کاملاً مشابه و در شرایط پایه (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی) با تزریق داخل صفاقی ترکیبی از کتامین^۱ (۶۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم) و زایلازین^۲ (۵

^۱ Ketamine

^۲ Xylazine

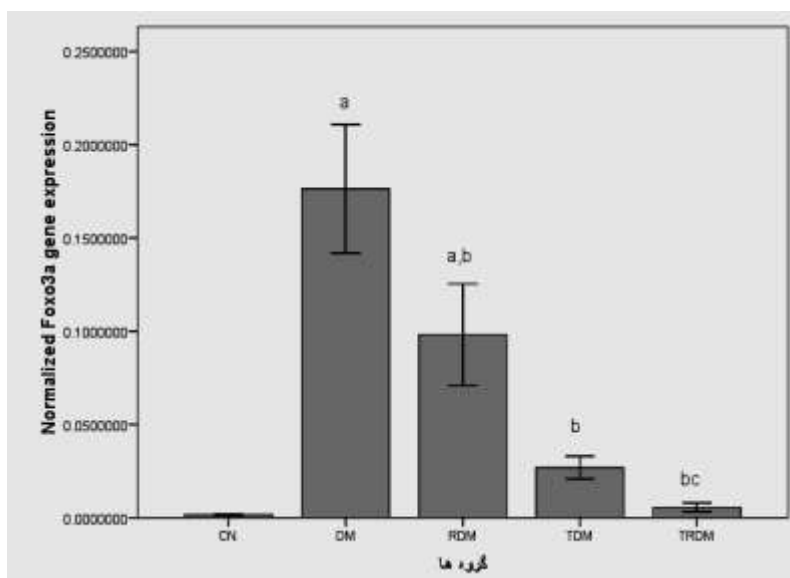


مختلف بود ($p=0/0001$) (جدول ۱). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد بین گروه‌های کنترل-سالم با دیابتی ($p=0/0001$) تفاوت معنی‌داری وجود دارد. همچنین بین گروه دیابت با رزوراترول-دیابت ($p=0/037$)، تمرین دیابت ($p=0/0001$) و تمرین-رزوراترول-دیابت ($p=0/007$) اختلاف معنی‌داری مشاهده شد (شکل ۲).

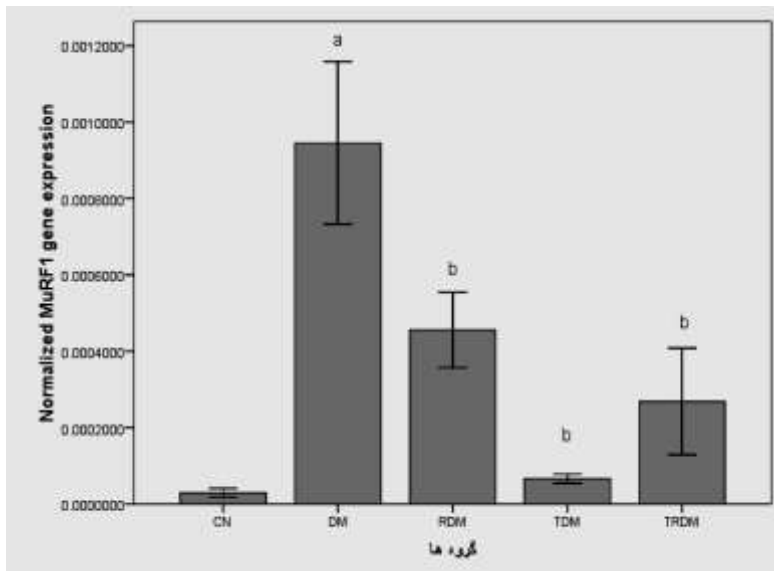
جدول ۱- نتایج آزمون تحلیل واریانس مربوط به

متغیرهای تحقیق در گروه‌های مختلف مطالعه

متغیر	df	نسبت F	Sig
FOXO3a	بین گروه‌ها	۹/۲۶۲	۰/۰۰۰
	درون گروه		۳۹
MuRF1	بین گروه‌ها	۱۴/۲۶۲	۰/۰۰۰
	درون گروه		۳۹



شکل ۱- تغییرات بیان FOXO3a کاردیومیوسیت‌ها در گروه‌های مختلف
 a تفاوت با گروه کنترل-سالم، b تفاوت با گروه دیابت، c تفاوت با گروه رزوراترول-دیابت



شکل ۲- تغییرات بیان MuRF1 کاردیومیوسیت‌ها در گروه‌های مختلف
a تفاوت با گروه کنترل-سالم، b تفاوت با گروه دیابت

دیابت، روزه‌داری و نارسایی‌های کلیوی مشاهده شده است (۳۰، ۳۱). MuRF1 در تجزیه چندین پروتئین‌های کلیدی سارکومر از قبیل تیتین، MHC، نبولین، NRAP، TnT، MLC-2، مایوتیلین و T-cap نقش دارد (۳۲، ۳۳). به نظر می‌رسد آتروفی ناشی از دیابت به شکل بالقوه به وسیله مهار مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT و فعال شدن محور مقابل آن یعنی FoxO/MAFbx/MuRF1 رخ می‌دهد (۳۴).

از دیگر نتایج پژوهش حاضر کاهش بیان FOXO3a و MuRF1 کاردیومیوسیت‌ها در گروه‌های تمرین-دیابت نسبت به گروه دیابت بود. در این راستا برخی مطالعات کاهش بیان ژن و پروتئین MuRF1 را به دنبال تمرین در انسان‌ها و حیوان‌ها گزارش کرده‌اند (۳۵، ۳۶). مهار مسیر FOXO3a یک هدف بالقوه برای محافظت از عضله در برابر آتروفی است (۳۷). مطالعات محدودی به بررسی اثر تمرین هوازی بر سلامت عضلات قلبی بویژه تجزیه پروتئین

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که دیابت ناشی از STZ باعث افزایش معنی‌دار بیان FOXO3a و MuRF1 کاردیومیوسیت‌ها شد. پناهی و همکاران نیز نشان دادند که این روش دیابتی کردن باعث افزایش بیان MuRF1، یکی از لیگازهای موثر در مسیر آتروفی عضله در رت‌های دیابتی می‌شود (۲۷). اختلال در متابولیسم قلبی از عوامل مهم تاثیر گذار بر پاسخ هایپرتروفی است و در واقع اختلال متابولیک، عامل اصلی اختلالات ساختاری و عملکرد عضلات قلب است (۲۸). فعال شدن FOXO3a سبب فعال کردن پروتئین‌های تخریب کننده عضلات مثل MuRF1 می‌شود (۶). در مطالعه‌ای نشان داده شده که تنظیم افزایشی FOXO1 و MuRF1 در کار دیومیوسیت‌ها منجر به کاهش هایپرتروفی می‌شود (۲۹). همچنین افزایش رونویسی MuRF1 در مدل‌های مختلف آتروفی از قبیل بی‌حرکی،



انجام می‌دهد (۴۷). همچنین مطالعات نشان داده که رزوراترول باعث تنظیم کاهشی $TNF-\alpha$ و آتروفی از طریق تنظیم افزایشی AKT ، $p70S6K$ ، $mTOR$ و $4E-BP1$ شده و اثر محافظتی بر آتروفی ناشی از دگزامتازون با مهار بیان $atrogin1$ و $MuRF1$ از مسیر $SIRT1$ و $PGC-1\alpha$ دارد (۴۵). (۴۶). در مدل رت‌های دیابتی القا شده با استرپتوزوتوسین، تجویز رزوراترول باعث افزایش حساسیت به انسولین، افزایش فعالیت پروتئین کیناز AMP ($AMPK$) و فعالیت $SIRT1$ شده، همچنین بیان سایتوکاین‌های التهابی ($IL-1$ و $IL-6$) و $NF-Kb$ را کاهش می‌دهد (۴۷). علاوه بر این، درمان با رزوراترول در بیماران COPD^۱ سطح $TNF-\alpha$ را کاهش می‌دهد و بیان $SIRT1$ را افزایش داده که در نهایت $AMPK$ را فعال می‌کند و تحلیل عضله را کنترل می‌کند (۴۸). مطالعات فارماکولوژی نشان داد که دوزهای بالای رزوراترول (۱۰۰ میلی‌گرم / کیلوگرم در روز تا ۷۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) در رت‌ها اثرات نامطلوبی را نشان نمی‌دهد (۴۹). به طور کلی استفاده از رزوراترول باعث کاهش از دست دادن توده عضلانی از طریق AKT ، $AMPK$ و $SIRT1$ در نمونه‌های دیابتی/COPD و آتروفی ناشی از دگزامتازون می‌شود (۵۰).

از محدودیت‌های پژوهش حاضر عدم استفاده از تکنیک‌های دیگر مثل اکوکاردیوگرافی برای بررسی تغییرات بافت قلب به دلیل نداشتن امکانات و همچنین هزینه‌ها می‌باشد. از آنجای که بیماری دیابت به صورت دراز مدت تاثیرات خود را به جای می‌گذارد، شاید طول دوره پژوهش در تحقیق حاضر از محدودیت‌های مهم دیگر برای بررسی دقیق اثرات این بیماری بر مسیر هایپرتروفی قلب باشد. بنابراین توصیه می‌-

عضلانی در مدل‌های دیابتی پرداخته‌اند. لیو و همکاران نشان دادند که فعالیت ورزشی با شدت متوسط باعث کاهش آتروفی ناشی از دیابت در موش‌های db/db می‌شود (۳۸). همچنین تمرین هوازی باعث تنظیم کاهشی بیان $MuRF1$ می‌شود (۳۹). در مطالعه‌ای روی مدل رت‌های دیابتی نشان داده شد که هشت هفته تمرین استقامتی بیان $MuRF1$ را کاهش داد. پژوهش‌گران در این مطالعه بیان کردند که کاهش بیان $MuRF1$ در رت‌های دیابتی مرتبط با کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از تمرین ورزشی می‌باشد (۴۰). بیان بیش از حد $MuRF1$ در کاردیومیوسیت‌ها مانع از هایپرتروفی در محیط آزمایشگاهی می‌شود (۴۱) در حالی که در رت‌های که $MuRF1$ کمتری دارند، در پاسخ به اضافه بار، افزایش هایپرتروفی قلب به وجود می‌آید (۴۲). علاوه بر این، $MuRF1$ برای برگشت هایپرتروفی قلبی مورد نیاز است (۴۳).

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بیان $FOXO3a$ و $MuRF1$ در گروه رزوراترول-دیابت نسبت به گروه دیابت کاهش معنی‌داری داشت. همچنین بیان $FOXO3a$ و $MuRF1$ کاردیومیوسیت‌ها در گروه‌های ترکیبی نسبت به گروه دیابتی نیز کاهش معنی‌داری داشت. عملکرد بیولوژیکی فلاونوئیدها به عنوان ضد التهاب، ضد دیابت و ضد چاقی گزارش شده است (۴۴). لیو و همکاران در پژوهشی نشان دادند که الیگونول (فلاونوئید) با تنظیم کاهشی بیان $MuRF1$ و $Atrogin-1$ باعث کاهش از دست دادن عضلات شده و تشکیل توبول‌های عضلانی را بهبود می‌بخشد (۳۷). رزوراترول اثرات محافظتی بر تحلیل عضلات در شرایط کاتابولیک از جمله سکنه قلبی و عوارض ناشی از آن دارد (۴۵، ۴۶). علاوه بر این نشان داده شده که رزوراترول اثرات خود را با مهار بیان $NF-kb$ و $MuRF1$

^۱ Chronic obstructive pulmonary disease

شود در پروتکل‌های بعدی از دوره‌های طولانی‌تر استفاده شود.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که دیابت باعث افزایش بیان برخی شاخص‌های آتروفی کاردیومیوسیت‌های رت‌های دیابتی می‌شود و تمرین هوازی با و بدون رزوراترول باعث کاهش بیان این شاخص‌ها می‌شود. بنابراین استفاده از تمرین هوازی و مصرف رزوراترول در نمونه‌های دیابتی می‌تواند تا حدودی اثرات آتروفی قلبی ناشی از دیابت را

مهار کند.

تشکر و قدردانی

این تحقیق در قالب رساله دکتری در دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی انجام شد. بدین وسیله، نویسندگان تشکر و قدردانی خود را از این واحد دانشگاهی اعلام می‌دارند.

تعارض منافع

در این پژوهش هیچ گونه تضاد منافی برای نویسندگان وجود ندارد.

References

1. Wang ZV, Hill JA. Diabetic cardiomyopathy: catabolism driving metabolism. *Circulation* 2015; 131(9): 771-3.
2. Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR, Ritchie RH. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacol Ther* 2014;142(3):375-415.
3. van Empel VP, De Windt LJ. Myocyte hypertrophy and apoptosis: a balancing act. *Cardiovasc Res* 2004;63(3):487-99.
4. Farag YM, Gaballa MR. Diabetes: an overview of a rising epidemic. *Nephrol Dial Transplant* 2010;26(1):28-35.
5. Kelleher AR, Fairchild TJ, Kessler S. STZ-induced skeletal muscle atrophy is associated with increased p65 content and downregulation of insulin pathway without NF- κ B canonical cascade activation. *Acta Diabetol* 2010;47(4):315-23.
6. Sandri M, Sandri C, Gilbert A, Skurk C, Calabria E, Picard A, *et al.* Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell* 2004; 30;117(3):399-412.
7. Puigserver P, Rhee J, Donovan J, Walkey CJ, Yoon JC, Kitamura Y, *et al.* Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1-PGC-1 α interaction. *Nature* 2003;423(6939):550-5.
8. Johnson ML, Robinson MM, Nair KS. Skeletal muscle aging and the mitochondrion. *Trends Endocrinol Metab* 2013;24(5):247-56.
9. 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.
10. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, *et al.* Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes care* 2010;33(12):e147-e67.
11. Moien-Afshari F, Ghosh S, Elmi S, Khazaei M, Rahman MM, Sallam N, *et al.* Exercise restores coronary vascular function independent of myogenic tone or hyperglycemic status in db/db mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295(4):H1470-H80.
12. Hood DA, Irrcher I, Ljubcic V, Joseph A-M. Coordination of metabolic plasticity in skeletal muscle. *J Exp Biol* 2006;209(12):2265-75.
13. Henríquez-Olguín C, Díaz-Vegas A, Utreras-Mendoza Y, Campos C, Arias-Calderón M, Llanos P, *et al.* NOX2 inhibition impairs early muscle gene expression induced by a single exercise bout. *Front Physiol* 2016;7:282.
14. Jimenez-Gomez Y, Mattison JA, Pearson KJ, Martin-Montalvo A, Palacios HH, Sossong AM, *et al.* Resveratrol improves adipose insulin signaling and reduces the inflammatory response in adipose tissue of rhesus monkeys on high-fat, high-sugar diet. *Cell Metab* 2013;18(4):533-45.
15. Park SJ, Ahmad F, Philp A, Baar K, Williams T, Luo H, *et al.* Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases. *Cell* 2012;148(3):421-33.



16. Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, *et al.* Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997;275(5297):218-20.
17. Petrovski G, Gurusamy N, Das DK. Resveratrol in cardiovascular health and disease. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1215:22-33.
18. Sadi G, Pektaş MB, Koca HB, Tosun M, Koca T. Resveratrol improves hepatic insulin signaling and reduces the inflammatory response in streptozotocin-induced diabetes. *Gene* 2015;570(2):213-20.
19. Wang B, Yang Q, Sun Yy, Xing Yf, Wang Yb, Lu Xt, *et al.* Resveratrol-enhanced autophagic flux ameliorates myocardial oxidative stress injury in diabetic mice. *J Cell Mol Med* 2014;18(8):1599-611.
20. Turan B, Tuncay E, Vassort G. Resveratrol and diabetic cardiac function :focus on recent in vitro and in vivo studies. *J Bioenerg Biomembr* 2012;44(2):281-96.
21. Liu M-H, Yuan C, He J, Tan T-P, Wu S-J, Fu H-Y, *et al.* Resveratrol protects PC12 cells from high glucose-induced neurotoxicity via PI3K/Akt/FoxO3a pathway. *Cell Mol Neurobiol* 2015;35(4):513-22.
22. Lin C-H, Lin C-C, Ting W-J, Pai P-Y, Kuo C-H, Ho T-J, *et al.* Resveratrol enhanced FOXO3 phosphorylation via synergetic activation of SIRT1 and PI3K/Akt signaling to improve the effects of exercise in elderly rat hearts. *Age* 2014;36(5):9705.
23. Dolinsky VW, Rogan KJ, Sung MM, Zordoky BN, Haykowsky MJ, Young ME, *et al.* Both aerobic exercise and resveratrol supplementation attenuate doxorubicin-induced cardiac injury in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;305(2):E243-E53.
24. Moher D, Dulberg CS, Wells GA. Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trials. *JAMA* 1994;272(2):122-4.
25. Batacan Jr RB, Duncan MJ, Dalbo VJ, Connolly KJ, Fenning AS. Light-intensity and high-intensity interval training improve cardiometabolic health in rats. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016;41(9):945-52.
26. 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.
27. Panahi S, Agha-Alinejad H, Gharakhanloo R, Fayazmilani R, Hedayati M, Safarzadeh A, *et al.* The Effect of 4 Weeks Resistance Training on Murf1 Gene Expression and Muscle Atrophy in Diabetic Wistar Rats. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences and Health Services* 2016;38(2):6-13.
28. Kundu BK, Zhong M, Sen S, Davogustto G, Keller SR, Taegtmeier H. Remodeling of glucose metabolism precedes pressure overload-induced left ventricular hypertrophy: review of a hypothesis. *Cardiology*. 2015;130(4):211-20.
29. Chen B-l, Ma Y-d, Meng R-s, Xiong Z-j, Wang H-n, Zeng J-y, *et al.* Activation of AMPK inhibits cardiomyocyte hypertrophy by modulating of the FOXO1/MuRF1 signaling pathway in vitro. *Acta Pharmacol Sin* 2010;31(7):798-804.
30. Gomes MD, Lecker SH, Jagoe RT, Navon A, Goldberg AL. Atrogin-1, a muscle-specific F-box protein highly expressed during muscle atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(25):14440-5.
31. Bodine SC, Latres E, Baumhueter S, Lai VK-M, Nunez L, Clarke BA, *et al.* Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science* 2001;294(5547):1704-8.
32. Witt SH, Granzier H, Witt CC, Labeit S. MURF-1 and MURF-2 target a specific subset of myofibrillar proteins redundantly: towards understanding MURF-dependent muscle ubiquitination. *J Mol Biol* 2005;350(4):713-22.
33. Clarke BA, Drujan D, Willis MS, Murphy LO, Corpina RA, Burova E, *et al.* The E3 Ligase MuRF1 degrades myosin heavy chain protein in dexamethasone-treated skeletal muscle. *Cell metab* 2007;6(5):376-85.
34. Foletta VC, White LJ, Larsen AE, Léger B, Russell AP. The role and regulation of MAFbx/atrogin-1 and MuRF1 in skeletal muscle atrophy. *Pflugers Arch* 2011;461(3):325-35.
35. Zanchi NE, de Siqueira Filho MA, Lira FS, Rosa JC, Yamashita AS, de Oliveira Carvalho CR, *et al.* Chronic resistance training decreases MuRF-1 and Atrogin-1 gene expression but does not modify Akt, GSK-3 β and p70S6K levels in rats. *Eur J Appl Physiol* 2009;106(3):415-23.
36. Murton A, Constantin D, Greenhaff P. The involvement of the ubiquitin proteasome system in human skeletal muscle remodelling and atrophy. *Biochim Biophys Acta* 2008;1782(12):730-43.
37. Liu H-W, Chen Y-J, Chang Y-C, Chang S-J. Oligonol, a low-molecular weight polyphenol derived from lychee, alleviates muscle loss in diabetes by suppressing atrogin-1 and MuRF1. *Nutrients* 2017;9(9):1040.

38. Liu H-W, Chang S-J. Moderate exercise suppresses NF- κ B signaling and activates the SIRT1-AMPK-PGC1 α axis to attenuate muscle loss in diabetic db/db mice. *Front Physiol* 2018;9:636.
39. Ostler JE, Maurya SK, Dials J, Roof SR, Devor ST, Ziolo MT, *et al.* Effects of insulin resistance on skeletal muscle growth and exercise capacity in type 2 diabetic mouse models. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014;306(6):E592-E605.
40. Chen G-Q, Mou C-Y, Yang Y-Q, Wang S, Zhao Z-W. Exercise training has beneficial anti-atrophy effects by inhibiting oxidative stress-induced MuRF1 upregulation in rats with diabetes. *Life Sci* 2011;89(1-2):44-9.
41. Arya R, Kedar V, Hwang JR, McDonough H, Li H-H, Taylor J, *et al.* Muscle ring finger protein-1 inhibits PKC ϵ activation and prevents cardiomyocyte hypertrophy. *J Cell Biol* 2004;167(6):1147-59.
42. Willis MS, Ike C, Li L, Wang D-Z, Glass DJ, Patterson C. Muscle ring finger 1, but not muscle ring finger 2, regulates cardiac hypertrophy in vivo. *Circ Res* 2007; 2;100(4):456-9.
43. Willis MS, Rojas M, Li L, Selzman CH, Tang R-H, Stansfield WE, *et al.* Muscle ring finger 1 mediates cardiac atrophy in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;296(4):H997- 1006.
44. Liu HW, Wei CC, Chen YJ, Chen YA, Chang SJ. Flavanol-rich lychee fruit extract alleviates diet-induced insulin resistance via suppressing mTOR/SREBP-1 mediated lipogenesis in liver and restoring insulin signaling in skeletal muscle. *Mol Nutr Food Res* 2016;60(10):2288-96.
45. Alamdari N, Aversa Z, Castillero E, Gurav A, Petkova V, Tizio S, *et al.* Resveratrol prevents dexamethasone-induced expression of the muscle atrophy-related ubiquitin ligases atrogin-1 and MuRF1 in cultured myotubes through a SIRT1-dependent mechanism. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;417(1):528-33.
46. Wang D-T, Yin Y, Yang Y-J, Lv P-J, 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.
47. Shadfar S, Couch ME, McKinney KA, Weinstein LJ, Yin X, Rodríguez JE, *et al.* Oral resveratrol therapy inhibits cancer-induced skeletal muscle and cardiac atrophy in vivo. *Nutr Cancer* 2011; 63(5): 749–62.
48. Qi Y, Shang J-y, Ma L-j, Sun B-b, Hu X-g, Liu B, *et al.* Inhibition of AMPK expression in skeletal muscle by systemic inflammation in COPD rats. *Respir Res* 2014;15(1):156.
49. Williams LD, Burdock GA, Edwards JA, Beck M ,Bausch J. Safety studies conducted on high-purity trans-resveratrol in experimental animals. *Food Chem Toxicol* 2009;47(9):2170-82.
50. Dutt V, Gupta S, Dabur R, Injeti E, Mittal A. Skeletal muscle atrophy: potential therapeutic agents and their mechanisms of action. *Pharmacol Res* 2015;99:86-100.



Protective Effect of Aerobic Training along with Resveratrol on the Expression of some Atrophic Biomarkers of Cardiomyocytes in Diabetic rats

Bentollhoda Esmaili¹, Ahmad Abdi^{*1}, Parvin Farzanegi², Asiéh Abbassi Daloi¹

1- Department of Exercise Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, amol, Iran

2- Department of Exercise Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

Original Article

Received: 7 Apr, 2019

Accepted: 14 Jul, 2019

***Corresponding Author:**

Ahmad Abdi, Department of Exercise Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, amol, Iran

TEL: +98 9113001960

Email: a.abdi58@gmail.com

ABSTRACT

Introduction

The aim of the present study was to examine the effect of aerobic training along with resveratrol on cardiac expression of FOXO3a and MuRF1 in diabetic male rats.

Materials and Methods

Forty Wistar male rats were randomly classified into Control-Normal (CN), Diabetes Mellitus (DM), Resveratrol-Diabetes Mellitus (RDM), Training-Diabetes Mellitus (TDM) and Training-Resveratrol-Diabetes Mellitus (TRDM) groups. Training groups have performed a running program on a motor-driven treadmill for eight weeks. Resveratrol (20 mg/kg) was injected into the RDM and TRDM groups. Forty-eight hours after the last training session, rats were sacrificed; hearts were excised and immediately frozen in liquid nitrogen and stored at -80 °C for measuring the indexes. Statistical analysis was performed using a one-way analysis of variance, and significance was accepted at $p \leq 0.05$.

Results

The results of this study showed a reduction in the expression of FOXO3a ($p=0.0001$) and MuRF1 ($p=0.0001$) cardiomyocytes in the TDM group compared to the DM group. The expression of FOXO3a ($p=0.045$) and MuRF1 ($p=0.037$) in the RDM group was significantly decreased in comparison to the DM group. Also, the expression of FOXO3a ($p=0.026$) and MuRF1 ($p=0.007$) cardiomyocytes in the TRDM groups also had a significant decrease compared to the DM group.

Conclusion

Our findings show that an aerobic training with and without resveratrol maybe inhibits atrophic biomarkers of cardiomyocytes in diabetic male rats.

Keywords

Exercise, herbs, FOXO3a, MuRF1, Diabetic rats

► **Please cite this article as:** Esmaili B, Abdi A, Farzanegi P, Abbassi Daloi A. Protective Effect of Aerobic Training along with Resveratrol on the Expression of some Atrophic Biomarkers of Cardiomyocytes in Diabetic rats. J Neyshabur Univ Med Sci 2019;7(3):27-37.