



Research Article

The Effect of Six Weeks Increasing Endurance Training and Consuming L-Carnitine on Apoptotic Factors of Bax, Bcl-2 and Bax / Bcl-2 in the Hippocampus of Diabetic Rats

Alireza Shahsavar ^{1,*} , Hamid Rajabi ² , Reza Gharakhanlou ³ , Mohammad Reza Dehkoda ⁴

¹ PhD Student of Exercise Physiology, Kharazmi University, Tehran, Iran

² Professor of Exercise Physiology, Kharazmi University, Tehran, Iran

³ Professor of Exercise Physiology, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

⁴ Associate Professor of Exercise Physiology, Kharazmi University, Tehran, Iran

* **Corresponding author:** Alireza Shahsavar, Department of Exercise Physiology, Kharazmi University, Tehran, Iran. E-mail: shahsavar6@gmail.com

DOI: [10.29252/nkjmd-110409](https://doi.org/10.29252/nkjmd-110409)

How to Cite this Article:

Shahsavar A, Rajabi H, Gharakhanlou R, Dehkoda MR. The Effect of Six Weeks Increasing Endurance Training and Consuming L-carnitine on Apoptotic Factors of Bax, Bcl-2 and Bax / Bcl-2 in the Hippocampus of Diabetic Rats. *J North Khorasan Univ Med Sci.* 2020;**11**(4):64-70. DOI: 10.29252/nkjms-110409

Received: 18 Feb 2019

Accepted: 01 Jun 2019

Keywords:

Increasing Endurance Training
L-Carnitine
Diabetes
Hippocampus
Apoptosis
Bax +Bcl-2

© 2020 North Khorasan Medical Sciences

Abstract

Introduction: Exercise is an effective factor in the prevention, treatment and rehabilitation of many metabolic disorders. The purpose of this study was to determine the effect of six weeks' endurance training and consuming L-carnitine on apoptotic factors in the hippocampus of diabetic rats.

Methods: In this experimental study, 45 Wistar male rats, weighing between 250 and 300 grams, were randomly divided into six groups. Rats became diabetic by being injected with 95 mg nicotinic amide and after 15 minutes, 55mg streptozotocin (STZ). Rats receiving Lcarnitine, daily received 100 milligrams of l-carnitine orally. The endurance training protocol consisted of five sessions, starting with 20 minutes at 10 speeds in 0 degrees slope in the first week, and 40 minutes at 20 speed in 5 degrees slope in the sixth week. The variables were measured 24 hours after the last exercise session by ELISA and in brain tissue. One-way ANOVA and Tukey's post hoc test were used to analyze the data.

Results: The results showed that aerobic exercise and L-carnitine consumption had a significant effect on BAX, Bcl-2 and Bax / Bcl2 ratio of hippocampus in rats ($P = 0.001$). It was also found that in all three variables, the diabetic control group with sham groups ($P = 0.001$), aerobic training ($P = 0.001$), supplementation of l-carnitine ($P = 0.036$), exercise and supplementation $P = 0.001$; between the aerobic exercise group and the complementary groups of l-carnitine ($P = 0.025$), aerobic exercise and supplementation of l-carnitine ($P = 0.001$) and complementary group with aerobic training group and complement of l-carnitine ($P = 0.001$) there is a significant difference.

Conclusions: Regarding the combined effect of endurance training and the use of L-carnitine on exercise and exercise versus the complement of L-carnitine on the research factors endurance training are recommended to diabetics. But since the use of the supplement may have side effects, the use of l-carnitine is advised by physicians.



تأثیر شش هفته تمرین استقامتی فزاینده و مصرف ال کارنیتین بر فاکتورهای آپوتوزی Bax، Bcl-2 و Bcl-2 در هیپوکامپ موش صحرایی دیابتی

علیرضا شهسوار^{۱*}، حمید رجبی^۲، رضا قراخلو^۳، محمدرضا دهخدا^۴

^۱ دانشجوی دکتری گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

^۲ استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

^۳ استاد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

^۴ دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

* نویسنده مسئول: علیرضا شهسوار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران. ایمیل: shahsavar6@gmail.com

DOI: 10.29252/nkjms-110409

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۱/۲۹	چکیده
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۳/۱۱	مقدمه: ورزش عامل موثری بر پیشگیری، درمان و توانبخشی بسیاری از اختلالات متابولیک می‌باشد. هدف از انجام پژوهش حاضر تعیین تأثیر شش هفته تمرین استقامتی و مصرف ال کارنیتین بر فاکتورهای آپوتوزی هیپوکامپ موش دیابتی بود.
واژگان کلیدی: تمرین استقامتی فزاینده ال کارنیتین هیپوکامپ دیابت آپوتوز Bcl-2, Bax	روش کار: در این مطالعه تجربی، ۴۵ سررت نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم، بطور تصادفی به شش گروه تقسیم شدند. رت‌ها با تزریق ۹۵ میلی‌گرم نیکوتین آمید و پس از ۱۵ دقیقه تزریق ۵۵ میلی‌گرم استرپتوزوتوسین دیابتی شدند. رت‌های دریافت کننده ال کارنیتین روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم ال کارنیتین به صورت خوراکی دریافت کردند. پروتکل تمرین استقامتی شامل پنج جلسه، از ۲۰ دقیقه، سرعت ۱۰ و شیب صفر درجه در هفته اول شروع شده و در هفته ششم به ۴۰ دقیقه، سرعت ۲۰ و شیب ۵ درجه رسید. متغیرهای مورد نظر ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین به وسیله دستگاه الایزا و در بافت مغز اندازه‌گیری شدند. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد.
تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی محفوظ است.	یافته‌ها: نتایج نشان داد، تمرین هوازی و مصرف ال کارنیتین بر Bax، Bcl-2 و نسبت Bax/Bcl2 هیپوکامپ موش‌های صحرایی تأثیر معنی داری دارد ($P = 0/001$) همچنین مشخص شد، در هر سه متغیر بین گروه کنترل دیابتی با گروه‌هایش ($P = 0/001$)، تمرین هوازی ($P = 0/001$)، مکمل ال کارنیتین ($P = 0/036$)، تمرین و مکمل ($P = 0/001$)، بین گروه تمرین هوازی با گروه‌های مکمل ال کارنیتین ($P = 0/025$) تمرین هوازی و مکمل ال کارنیتین ($P = 0/001$) و گروه مکمل با گروه تمرین هوازی و مکمل ال کارنیتین ($P = 0/001$) تفاوت معنی داری وجود دارد.
	نتیجه‌گیری: با توجه به تأثیر بیشتر مداخله ترکیبی نسبت به تمرین و تمرین نسبت به ال کارنیتین بر فاکتورهای تحقیق، تمرینات استقامتی به افراد دیابتی توصیه می‌شود. اما از آنجا که مصرف این مکمل ممکن است عوارض جانبی داشته باشد، استفاده از ال-کارنیتین توسط پزشکان توصیه می‌شود.

مقدمه

دیابت یک مشکل جدی پزشکی است که شیوع آن در سراسر جهان به طور چشمگیری در حال افزایش است. بطوریکه حدود ۳۷۰ میلیون انسان در سراسر دنیا از این بیماری رنج می‌برند و پیش‌بینی شده است تا سال ۲۰۳۰، تعداد مبتلایان به این بیماری به ۵۵۲ میلیون نفر برسد. افزایش قند خون مشخصه اصلی این بیماری بوده و در طولانی مدت سبب آسیب به بافت‌های مختلف بدن می‌شود (۱). دیابت همچنین می‌تواند باعث صدمه بافتی و مرگ سلولی یا آپوتوز در بافت‌های مختلف از جمله بافت مغز شود (۲). تحقیقات نشان می‌دهند که نقص در مسیر آپوتوز می‌تواند باعث تجمع سلول‌های جهش یافته و در نهایت مرگ بیمار شود (۳). یکی از مشکلاتی که اخیراً گریبانگیر جامعه شده و ارتباط نزدیکی با دستگاه عصبی و مغز دارد دیابت است. دیابت اختلالی است متابولیکی که به وسیله هیپرگلیسمی مشخص و به دنبال نقص

در ترشح انسولین، مقاومت به عمل انسولین یا هر دو ایجاد می‌گردد و در دراز مدت با عوارض چشمی، کلیوی، قلبی و عصبی همراه می‌باشد (۲). یکی از قسمت‌های مهم مغز که به نظر می‌رسد تحت تأثیر دیابت قرار دارد، هیپوکامپ است. مکانیسم‌های تخریب سلول‌های عصبی ناشی از دیابت در هیپوکامپ کاملاً مشخص نیست، اما آتروفی دندریتی، تنظیم کاهشی گیرنده‌های فاکتور رشد شبه انسولینی (IGFR)، کاهش ناقلین انسولین و القای آپوتوز در این خصوص مطرح شده است (۴). سرکوب آپوتوز میتوکندریایی مکانیسم دیگری است که مورد بحث می‌باشد. از جمله فاکتورهایی که در سرکوب آپوتوز میتوکندریایی نقش دارند می‌توان به راساگیلین (Rasagiline) اشاره کرد که با استفاده از مهار کاسپاز ۳، توقف باز شدن نفوذ پذیر میتوکندری، زنجیره

هسته‌ای، فعالسازی پلیمرز ۱ و توقف جابجایی گلیسرول آلدھید ۳ فسفات دی هیدرو ژناز مانع از تکه تکه شدن هسته می‌شود. راساجیلین موجب افزایش بیان پروتئین‌های ضد آپوپتیکی سلول‌های (Bcl-2) و (Bcl-xL) از طریق پروتئین کیناز C شده، علاوه بر آن با کاهش تنظیم پیش ساز آپوپتوتیک ماینوسایکلین‌ها که آپوپتوز را حمایت می‌کنند، باعث جلوگیری از پاسخ التهابی شده و از مرگ سلولی جلوگیری می‌کند (۵).

با توجه به مطالب فوق و اختلاف در نتایج تحقیقات در رابطه با تأثیر تمرین استقامتی و ال کارنیتین بر آپوپتوز از یک طرف، عدم انجام تحقیقی در زمینه موضوع پژوهش بر روی هیپوکامپ از طرف دیگر و کشف راهی جهت به حداقل رساندن عوارض منفی دیابت به ویژه آپوپتوز و آن هم در هیپوکامپ، محقق به دنبال پاسخ این سؤال است که آیا فعالیت استقامتی فزاینده و مصرف ال کارنیتین بر فاکتورهای آپوپتوزی هیپوکامپ موش صحرایی دیابتی تأثیری دارد یا خیر؟

روش کار

پژوهش حاضر از نوع تجربی و آزمایشگاهی است که در آن اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی از قبیل در دسترس بودن آب و غذا، و شرایط نگهداری مناسب مد نظر قرار گرفت و چگونگی کشتار موش‌ها رعایت شد. همچنین پروتکل پژوهش مورد تأیید کمیته اخلاق پژوهشگاه تربیت بدنی وزارت علوم، تحقیقات و فناوری، قرار گرفت و کد اخلاق نیز صادر شد. در این پژوهش ۴۵ سر موش در محدوده وزنی ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم که در مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی سرم‌سازی رازی تهیه و به مرکز تحقیقات منتقل شدند. حیوانات پس از آشنایی یک هفته‌ای با محیط جدید، به صورت تصادفی به شش گروه (۱) گروه ششم تزریق (۵ سر رت)، (۲) گروه کنترل سالم (۸ سر رت)، (۳) گروه کنترل دیابتی (۸ سر رت)، (۴) گروه دیابتی دریافت کننده ال کارنیتین (۸ سر رت)، (۵) گروه دیابتی تمرین هوازی (۸ سر رت) (۶) گروه دیابتی تمرین هوازی و دریافت کننده ال کارنیتین (۸ سر رت) تقسیم شدند. در طول پژوهش حیوانات در قفس حیوانات، چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت هوا ۵۵ تا ۶۵ درصد نگهداری شده و با خوراک دام شدند. ۳۲ سر از رت‌ها با تزریق نیکوتین آمید (۹۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و پس از ۱۵ دقیقه تزریق استریتوزوسین (۵۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) دیابتی شدند. رت‌های گروه‌های کنترل به همان میزان بافر دریافت کردند. ۵ روز بعد از تزریق با استفاده از جراحی کوچک توسط لنست در دم حیوان یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار داده شد و رت‌هایی که گلوکز سرم آنها از ۳۰۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر بالاتر بود به عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند. رت‌های دریافت کننده ال کارنیتین روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم ال کارنیتین (۱۳) را به صورت محلول در آب دریافت کردند. گروه‌های تمرین هوازی نیز برنامه تمرینی شامل تمرین هوازی روی نوارگردان، ۵ روز در هفته، از ساعت ۹ تا ساعت ۱۱ صبح، به مدت شش هفته و ۵ جلسه در هفته (۱۵) به این ترتیب انجام دادند که تمرین با سرعت ۱۰ متر، زمان ۱۰ دقیقه و شیب صفر درجه شروع شده و در طول پژوهش بطور تدریجی و با رعایت اصل اضافه بار در هفته آخر به ۲۰ متر، ۴۰ دقیقه و شیب ۵ درجه رسید.

در منابع، این شدت تمرین برای موش‌های دیابتی، معادل شدت در آستانه لاکتات (۱۴، ۱۵) و معادل تقریباً ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (۱۶) در نظر گرفته شده است، که شدت نسبتاً بالایی برای موش‌های دیابتی می‌باشد (۱۷). جهت تحریک موش‌ها برای دویدن، از محرک صوتی (ضربه به دیواره تردمیل) استفاده شد، در طول پروتکل،

با این حال و با توجه به آثار منفی دیابت بر سیستم‌های مختلف بدن از جمله هیپوکامپ از یک طرف و صدمات جبران‌ناپذیر بر جامعه از طرف دیگر، محققین همیشه در پی کشف بهترین روش برای پیشگیری و درمان این عارضه خطرناک هستند. بنابراین اهداف درمانی در دیابت بطور عمده شامل کاهش مقاومت به انسولین و تحریک ترشح انسولین از طریق اصلاح تغذیه، ورزش و درمان دارویی می‌باشد (۶). در همین رابطه برخی پژوهش‌ها گزارش کرده‌اند فعالیت ورزشی شدید موجب آپوپتوز لنفوسیت روده‌ای موش آزمایشگاهی می‌شود اما دویدن اختیاری بر روی تردمیل آپوپتوز را کاهش می‌دهد، در حالی که تمرین ورزشی اجباری سطوح آنتی اکسیدان‌ها را افزایش می‌دهد بنابراین تأثیر فعالیت ورزشی بر القا یا مهار آپوپتوز در بافت‌های مختلف هنوز مورد تردید است (۷).

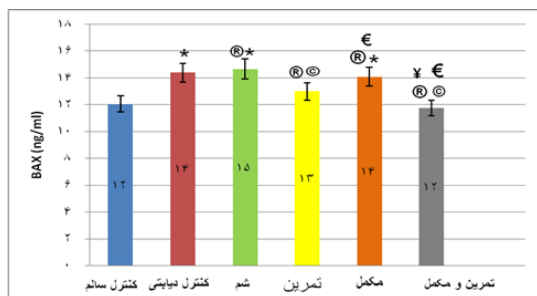
در زمینه تأثیر ورزش بر دیابت، مدت‌های طولانی است که تمرین ورزشی به عنوان یک مکمل در درمان دارویی، در مدیریت دیابت مورد استفاده قرار گرفته است. اما اینکه فعالیت ورزشی تا چه اندازه بر آپوپتوز ناشی از دیابت در هیپوکامپ تأثیر دارد سوالی است که ذهن محققین را به خود جلب کرده است (۸).

یکی دیگر از روش‌هایی که جهت کاهش آثار منفی دیابت مورد توجه محققین قرار گرفته است استفاده از مکمل‌های آنتی اکسیدانی از قبیل ال کارنیتین می‌باشد. که ترکیب چهارتایی آمونیوم در آب است که از ترکیب اسیدهای آمینه ضروری متیونین و لیزین در کبد، کلیه و مغز پستانداران سنتز می‌شود. کارنیتین و استرهای آن از تجمع سمی اسیدهای چرب جلوگیری می‌کند (۹). بطور کلی تحقیقات مختلفی در زمینه تأثیر فعالیت بدنی و مکمل بر فاکتورهای آپوپتوزی در بافت‌های مختلف انجام شده و نتایج ضد و نقیضی هم به دست آمده است (۱۰).

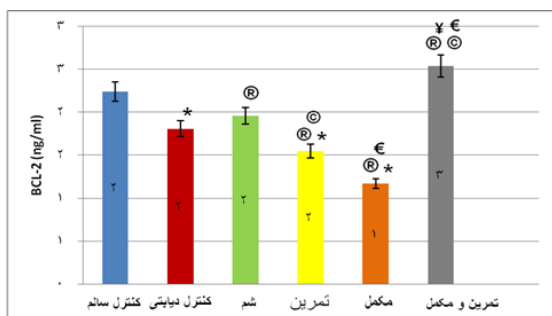
در همین رابطه جعفری انارکی و همکاران (۲۰۰۸)، پژوهشی با عنوان بررسی اثرات انسولین و اسید اسکوربیک بر بیان ژن‌های خانواده B-Cell Lymphoma در ناحیه هیپوکامپ موش صحرایی دیابتی شده توسط استریتوزوسین انجام داده و نتیجه گرفتند که استفاده از انسولین و اسیداسکوربیک به تنهایی و به صورت ترکیبی احتمالاً می‌تواند از طریق افزایش میزان بیان ژن‌های Bcl-2 و Bcl-x و کاهش میزان بیان ژن BCL-Associated X، آپوپتوز را در هیپوکامپ موش صحرایی دیابتی مهار کنند. مهار آپوپتوز احتمالاً می‌تواند نقص در یادگیری و حافظه ناشی از تخریب هیپوکامپ را در دیابت کاهش دهد (۴).

نبی شمسانی و همکاران (۲۰۱۷)، به بررسی اثر یک دوره تمرین تداومی بر نکرز و آپوپتوز هیپوکامپ موش صحرایی دیابتی پرداخته و نتیجه گرفتند که تمرین هوازی اثرات محافظتی در برابر نوروپاتی دیابتی ایجاد می‌کند (۱۱). جعفری و همکاران (۲۰۱۵)، پژوهشی تحت عنوان تأثیر تمرین ورزشی بر بیان ژن Bcl-2 و Bax در قلب موش انجام داده و نتیجه گرفتند، بیان ژن Bax و نسبت BCL-Associated

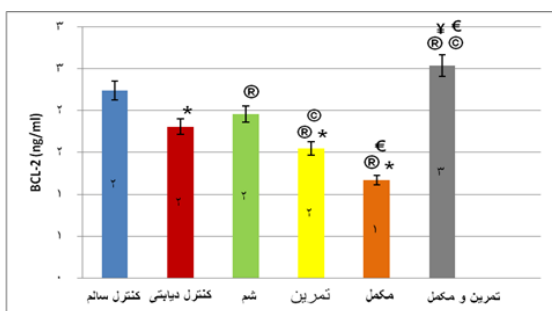
کارنیتین ($P = 0/001$)؛ بین گروه کنترل دیابتی با گروه هایشم ($0/001$)
 $P = 0/001$)، تمرین هوازی ($P = 0/001$)، مکمل ال کارنیتین ($0/036$) =
 $P = 0/001$)، تمرین هوازی و مکمل ال کارنیتین ($P = 0/001$)؛ بین گروه هشتم
 با گروه‌های تمرین هوازی ($P = 0/001$) و تمرین هوازی و مکمل ال
 کارنیتین ($P = 0/001$)؛ بین گروه تمرین هوازی با گروه‌های مکمل ال
 کارنیتین ($P = 0/001$) و تمرین هوازی و مکمل ال کارنیتین ($0/001$)
 $P = 0/001$) و گروه مکمل با گروه تمرین هوازی و مکمل ال کارنیتین ($0/001$)
 $P = 0/001$) تفاوت معنی‌داری وجود دارد (شکل ۳).



شکل ۱. میانگین و انحراف معیار BAX در گروه‌های مورد مطالعه، * = تفاوت با گروه کنترل سالم، Ⓜ = تفاوت با گروه کنترل دیابتی، Ⓞ = تفاوت با گروه هشتم، € = تفاوت با گروه تمرین هوازی، ¥ = تفاوت با گروه مکمل



شکل ۲. میانگین و انحراف معیار BCL-2 در گروه‌های مورد مطالعه، * = تفاوت با گروه کنترل سالم، Ⓜ = تفاوت با گروه کنترل دیابتی، Ⓞ = تفاوت با گروه هشتم، € = تفاوت با گروه تمرین هوازی، ¥ = تفاوت با گروه مکمل



شکل ۳. میانگین و انحراف معیار BAX/BCL-2 در گروه‌های مورد مطالعه، * = تفاوت با گروه کنترل سالم، Ⓜ = تفاوت با گروه کنترل دیابتی، Ⓞ = تفاوت با گروه هشتم، € = تفاوت با گروه تمرین هوازی، ¥ = تفاوت با گروه مکمل

بحث

در پژوهش حاضر تأثیر تمرین هوازی و مصرف ال کارنیتین بر Bax هیپوکامپ موش‌های دیابتی بررسی شد. بر اساس نتایج مداخله ترکیبی تمرین استقامتی و مکمل ال کارنیتین بر Bax هیپوکامپ موش‌های

موش‌های گروه کنترل نیز برای آشنایی با تردمیل، یک جلسه در هفته، به مدت ۵ دقیقه، با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و با شیب صفر، روی تردمیل راه رفتند. بعد از ۶ هفته، تمام رت‌ها با کلروفروم از راه تنفسی بیهوش شده و مجسمه آنها در طول خط وسط باز و مغز رت‌ها خارج شد، سپس بافت استخراج شده روی تخته برش یخ بسته قرار داده شد و پرده‌های مننژ به دقت برداشته و سپس هیپوکامپ به دقت تشریح و جدا شد و به تانک ازت مایع منتقل و در دمای ۷۰ - سانتی‌گراد برای انجام آزمایشات ذخیره شد. در نهایت غلظت پروتئین Bax، Bcl-2 و Bax/Bcl-2 با استفاده از کیت الایزا شرکت زلبایو آلمان با حساسیت ۰/۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر سنجیده شد. برای توصیف داده‌ها از شاخص‌های گرایی مرکزی (میانگین و انحراف معیار) و از آزمون شپرو ویلک، تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ در سطح معنی‌داری $P \leq 0/05$ برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد. در نهایت برای رسم نمودارها نیز از نرم‌افزار Excel استفاده شد.

یافته‌ها

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد یک دوره تمرین استقامتی فزاینده و مصرف ال کارنیتین بر Bax هیپوکامپ موش صحرایی دیابتی تأثیر معنی‌داری دارد ($P = 0/001$) بر اساس آزمون تعقیبی توکی بین گروه کنترل سالم با گروه‌های کنترل دیابتی ($0/001$)، $P = 0/001$)، شم ($P = 0/001$)، تمرین هوازی ($P = 0/001$)، مکمل، $P = 0/001$)، تمرین و مکمل ($P = 0/001$)؛ بین گروه هشتم با گروه‌های تمرین هوازی ($P = 0/001$) و تمرین هوازی و مکمل ال کارنیتین ($P = 0/001$)؛ بین گروه تمرین هوازی با گروه‌های مکمل ال کارنیتین ($P = 0/009$) و تمرین هوازی و مکمل ال کارنیتین ($P = 0/001$) تفاوت معنی‌داری وجود دارد (شکل ۱).

آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد یک دوره تمرین استقامتی فزاینده و مصرف ال کارنیتین بر Bcl-2 هیپوکامپ موش صحرایی دیابتی تأثیر معنی‌داری دارد ($P = 0/001$) بر اساس آزمون تعقیبی توکی بین گروه کنترل سالم با گروه‌های کنترل دیابتی ($P = 0/001$)، تمرین هوازی ($P = 0/001$) و مکمل ال کارنیتین ($P = 0/001$)؛ بین گروه کنترل دیابتی با گروه‌های شم ($P = 0/001$)، تمرین هوازی ($P = 0/001$)، مکمل ال کارنیتین ($P = 0/036$)، تمرین و مکمل ($P = 0/001$)؛ بین گروه‌های تمرین هوازی ($0/013$) = $P = 0/001$)، تمرین هوازی و مکمل ال کارنیتین ($P = 0/001$)؛ بین گروه تمرین هوازی با گروه‌های مکمل ال کارنیتین ($P = 0/025$) و تمرین هوازی و مکمل ال کارنیتین ($P = 0/001$) و گروه مکمل با گروه تمرین هوازی و مکمل ال کارنیتین ($P = 0/001$) تفاوت معنی‌داری وجود دارد (شکل ۲).

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد یک دوره تمرین استقامتی فزاینده و مصرف ال کارنیتین بر Bax/Bcl2 هیپوکامپ موش صحرایی دیابتی تأثیر معنی‌داری دارد ($P = 0/001$) بر اساس آزمون تعقیبی توکی بین گروه کنترل سالم با گروه‌های کنترل دیابتی ($0/001$)، $P = 0/001$)، شم ($P = 0/001$)، تمرین هوازی ($P = 0/001$) و مکمل ال کارنیتین ($P = 0/001$)

دنبال فعاليت ورزشي در تحقيق حاضر با نتايج تحقيقات جعفري و همكاران (۲۰۱۵)، لي و همكاران (۲۰۱۶)، سان و همكاران (۲۰۱۶) و سانتانا و همكاران (۲۰۱۴) همخوان نمي‌باشد (۱۲، ۲۴، ۲۷، ۲۸). در همين راستا، سئو و همكاران (۲۰۱۶) به بررسي تاثير فعاليت اختياري (چرخ دوار) بر عوامل درگير در آپوتوز و کاهش استرس پرداخته و تفاوت معني داري در سطح بيان كبدي Bcl-2 مشاهده نكردند (۲۹). علت تناقض پژوهش حاضر با يافته فوق نيز احتمالاً بافت محل اندازه‌گيري، نوع آزمودني‌ها، شرايط آزمودني‌ها و نوع پروتكل تمريني باشد.

ديابت از نظر باليني يكي از مهم‌ترين عوامل بروز اختلالاتي مثل نفروپاتي، رتينوپاتي، نوروپاتي و بيماري‌هاي قلبي عروقي است (۲۹) اگرچه مكانيسم دقيق آپوتوز هنوز مشخص نيست، اما ممكن است با توجه به نوع سلول و نوع تحريكات متفاوت باشد. نشان داده شده است كه تمرين ورزشي سبب القا آپوتوز مي‌شود كه يك روند طبيعي براي از بين بردن سلول‌هاي آسيب ديده است كه در آن واكنش‌هاي التهابي چشمگيري رخ نمي‌دهد. اين روند باعث حصول اطمينان از عملکرد طبيعي بدن مي‌شود (۳۰). مكانيسم‌هاي حفاظت در برابر آپوتوز به علت پيشگيري ممكن است توسط فاكٲور هسته‌اي تقويت‌كننده زنجيره سبك كاٲا از لنفوسيت‌هاي بي فعال شده (NF-Kb متاثر شود، كه مانع از حساسيت به آپوتوز مي‌شود و مي‌تواند تنظيم افزايش سلول‌هاي ضد آپوتوتيك Bcl-2 را تقويت كند (۳۱). بيان بالاي عامل ضد آپوتوزي Bcl-2 موجب کاهش آسيب هيپوكامٲ و بهبود عملکرد مغز مي‌شود. اگرچه مكانيسم‌هاي دقيق تاثير فعاليت ورزشي بر تنظيم مسير آپوتوزي ناشي از ديابت به درستي مشخص نيست، اما تحقيقات نشان داده‌اند كه فعاليت ورزشي مي‌تواند از طريق کاهش پروتئين پروآپتوتيك Bax و افزايش پروتئين ضد آپوتوتيك Bcl-2 در نتيجه مهار آزادسازي سيتوكروم c مانع فعال شدن كاسپاز ۹ شود. كاسپاز ۹ نيز با فعال سازي كاسپاز ۳ مي‌تواند منجر به تنظيم مثبت روند آپوتوز شود (۳۲).

بطور كلي افزايش Bcl-2 با تحكيم ديواره ميتوكندري، جلوگيري از رهاسازي سيتوكروم c، تنظيم كلسيم رهاشده از ساركوپلاسميك و کاهش اثر ROS ناشي از فعاليت ورزشي، ايمني سلول را بالا مي‌برد و از آپوتوز ناشي از استرس جلوگيري مي‌كند Bcl-2. يك پروتئين ضد آپوتوزي است كه در مسير داخلي آپوتوز نقش دارد و مانع فعاليت كاسپاز-۳ مي‌شود (۳۳). با توجه به اينكه در پژوهش حاضر از پروتكل شش هفته‌اي استفاده شد بنابر اين احتمال دارد سازگاري‌هاي ناشي از تمرين سبب فعال سازي مسيرهاي ضد آپوتوزي شده باشد. نهايتاً اينكه عملکرد اصلي ال-كارنيتين تسهيل اكسيداسيون چربي توسط حمل اسيدهاي چرب زنجيره طولاني به ميتوكندري يعني جايي است كه در آنها بتا اكسيداسيون انجام مي‌شود. از اين رو، اكثر ليپيدهاي رژيمي با استفاده از كارنيتين در بدن مي‌توانند به عنوان يك منبع انرژي استفاده شوند (۳۴). گزارش شده است كه ال-كارنيتين چاقاي ايجاد شده به علت رژيم غذايي با چربي بالا را کاهش مي‌دهد و كارنيتين اضافي، افزايش تري گليسريد و ليپيد تام را مهار مي‌كند (۳۴).

احتمالاً ميزان دوز مصرفي ال كارنيتين استفاده شده در پژوهش حاضر با افزايش ميزان Bcl2 موجب بهبود عملکرد هيپوكامٲ مي‌شود. نشان داده شده است كه عامل نكروز تومور آلفا (TNF- α) آپوتوز را از طريق

ديابتي تاثير معني‌داري داشته و موجب کاهش معني‌دار Bax شد. اين يافته با نتايج تحقيقات كاي و همكاران (۲۰۱۵)، همسواس (۱۸). ولي با نتايج تحقيقات مارش و همكاران (۲۰۰۵)، ولي و همكاران (۲۰۱۳) ناهمسو است (۱۸، ۱۹). در همين راستا، كاي و همكاران (۲۰۱۵) نشان دادند تمرين اينترنال با شدت بالا و تمرينات تداومي با شدت متوسط هر دو موجب کاهش بيان ژن Bax در مقايسه با گروه كنترل شد (۲۰). همچنين نتايج لي و همكاران (۲۰۱۳)، حاكي از آن است كه ميزان ليگاند و گيرنده Fas، فعاليت كاسپاز-۳ و كاسپاز ۸، ميزان پروتئين Bax و نسبت Bax به Bcl-2 در موش‌هاي چاق تمرين كرده در مقايسه با موش‌هاي چاق كم تحرک به طور چشمگيري كمتر است (۱۹). پژوهش‌ها نشان داده‌اند كه تمرينات ورزشي هوازي ميزان چربي احشائي را به طور معني‌داري کاهش و مقاومت به انسولين را بهبود مي‌بخشد (۲۱). علاوه بر اين، تمرين هوازي منظم باعث کاهش سطوح تري گليسريد، كلسترول و LDL مي‌شود و همچنين سطوح HDL را افزايش مي‌دهد. اين تغييرات متابوليك مثبت ناشي از تمرين هوازي در نهايت ممكن است بهبود وضعيت هيپوكامٲ را به دنبال داشته باشد كه اين بهبود مي‌تواند با کاهش سطح آپوتوز بافت هيپوكامٲ مشخص شود (۲۲). همانطور كه در پژوهش حاضر نيز نشان داده شد پس از يك دوره تمرينات استقامتي سطح Bax هيپوكامٲ موش‌هاي مبتلا به ديابت کاهش يافت. همچنين تمرينات استقامتي باعث تقويت ظرفيت ضد اكسايشي بدن مي‌شود كه بدین طريق ممكن است باعث کاهش آسيب سلولي در سطح سلول‌هاي هيپوكامٲ شود. مخالف با اين يافته پژوهش حاضر، لاجوبي و همكاران (۲۰۰۴)، نشان دادند كه تمرينات هوازي موجب افزايش BAX ميوكارد در بافت قلب موش‌هاي مبتلا به پرفشار خوني گرديد (۲۳). مارش و همكاران (۲۰۰۵)، نيز نشان دادند كه تمرينات هوازي بلند مدت (۱۴ هفته) تاثيري بر ميزان Bcl-2 و Bax/Bcl-2 سلول‌هاي اندوتليال موش‌هاي نر ويستار ندارد (۱۸). همچنين لي و همكاران (۲۰۱۶)، نشان دادند كه انجام فعاليت ورزشي بلافاصله پس از سخته مغزي از طريق افزايش Bax و کاهش Bcl-2 موجب افزايش چشمگير ميزان آپوتوز در مغز موش‌هاي مبتلا به ايسكمي مغزي مي‌شود (۲۴). همانطور كه ملاحظه مي‌شود مطالعات بسيار اندكي در خصوص اثر فعاليت ورزشي روي Bax انجام شده است كه با توجه به تفاوت اندازه‌گيري‌ها از بافت‌هاي مختلف و تفاوت در نوع و شدت فعاليت، آزمودني‌هاي مختلف و زمان اندازه گيري نتايج ناهمسويي گزارش شده است.

در پژوهش حاضر مداخله تركيبی تمرين استقامتي فزاينده و مكمل ال كارنيتين موجب افزايش Bcl2 هيپوكامٲ موش‌هاي ديابتي شد. همچنين مشخص شد بين گروه كنترل ديابتي با گروه‌هايشم، تمرين هوازي، مكمل ال كارنيتين، تمرين و مكمل، بين گروه تمرين هوازي با گروه‌هاي مكمل ال كارنيتين و تمرين هوازي و مكمل ال كارنيتين و گروه مكمل با گروه تمرين هوازي و مكمل ال كارنيتين تفاوت معني داري وجود دارد. اين يافته با نتايج حبيبي و همكاران (۲۰۱۶)، كاي و همكاران (۲۰۱۵)، لاجوبي و همكاران (۲۰۰۴)، و دلچف و همكاران (۲۰۰۵)، كه نشان دادند تمرين منجر به افزايش سطوح Bcl-2 مي‌شود، همخوان مي‌باشد (۲۰، ۲۳، ۲۵، ۲۶) در همين راستا حبيبي و همكاران (۲۰۱۶) نشان دادند ۸ هفته تمرينات شنا موجب افزايش معنادار Bcl-2 در موش‌هاي ويستار مي‌شود (۲۵). افزايش Bcl-2 به

و جلوگیری از رها سازی سیتوکروم c و همچنین سرکوب فاکتورهای خارجی مثل TNF- α و ROS، نسبت Bax/Bcl2 را به نفع حیات سلول‌ها بالا برده و می‌تواند اثر محافظتی در ایجاد آپوپتوز داشته باشد (۳۷). با این وجود، نتایج پژوهش حاضر با نتایج لاجویی و همکاران (۲۰۰۴)، و مارش و همکاران (۲۰۰۵)، ناهمسوست (۱۹،۲۳). همانطور که ملاحظه می‌شود مطالعات بسیار اندکی در خصوص اثر فعالیت ورزشی روی Bax در هیپوکامپ انجام شده است که با توجه به تفاوت اندازه‌گیری‌ها از بافت‌های مختلف و تفاوت در نوع و شدت فعالیت و نمونه‌های مختلف نتایج ناهمسویی گزارش شده است (۱۱). علاوه بر این مداخله ترکیبی تمرین استقامتی و مکمل ال-کارنیتین موجب کاهش نسبت Bax/Bcl2 بافت هیپوکامپ موش‌های دیابتی شد بنابراین ترکیب تمرین و مکمل ال-کارنیتین احتمالاً می‌تواند به عنوان یک راهبرد مناسب برای کاهش آپوپتوز هیپوکامپ در نمونه‌های دیابتی در نظر گرفته شود.

نتیجه‌گیری

بطور کلی نتایج پژوهش حاضر نشان داد، شش هفته تمرین استقامتی فزاینده به تنهایی، مکمل ال کارنیتین به تنهایی و مداخله ترکیبی آنها بر فاکتورهای آپوپتوزی بافت هیپوکامپ موش صحرایی دیابتی تأثیر دارند. لذا جهت کاهش آثار دیابت پیشنهاد می‌شود افراد دیابتی جهت کاهش آپوپتوز از تمرینات استقامتی استفاده کنند. همچنین پیشنهاد می‌شود بیماران دیابتی با مشورت پزشک و با احتیاط از ال کارنیتین استفاده کنند.

تقدیر و تشکر

پژوهش حاضر بخشی از رساله دکتری نویسنده مسئول به راهنمایی آقایان دکتر رجیبی و دکتر قراخانو می‌باشد، که مورد تأیید کمیته اخلاق پژوهشگاه تربیت بدنی وزارت علوم، تحقیقات و فناوری بوده و کد اخلاق IR.SSRI.REC.1397.337 را دریافت کرده است.

References

- Mora C, Navarro JF. Inflammation and pathogenesis of diabetic nephropathy. *Metabolism*. 2004;53(2):265-266; author reply 266-267. doi: 10.1016/j.metabol.2003.11.005 pmid: 14767884
- Douster Y, Mohajeri D, Rezaei A, Hashemi M. The role of endurance swimming sport on occurrence of apoptosis in experimental rat diabetic myopathy. *J Islamic Azad Univ Tabriz Branch*. 2011;3(4):629-663.
- Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, Jakoniuk I, Leri A, Maseri A, et al. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res*. 2000;87(12):1123-1132. doi: 10.1161/01.res.87.12.1123 pmid: 11110769
- Jafari Anarkooli I, Sankian M, Vahedi F, Bonakdaran S, Varasteh AR, Haghiri H. Evaluation of insulin and ascorbic acid effects on expression of Bcl-2 family proteins and caspase-3 activity in hippocampus of STZ-induced diabetic rats. *Cell Mol Neurobiol*. 2009;29(1):133-140. doi: 10.1007/s10571-008-9305-y pmid: 18758938
- Seidl SE, Potashkin JA. The promise of neuroprotective agents in Parkinson's disease. *Front Neurol*. 2011;2:68. doi: 10.3389/fneur.2011.00068 pmid: 22125548
- Jimmin A, Caminada K, Hunfeld NGM, Touw DJ. Clinical Toxicology of Citalopram After Acute Intoxication With the Sole Drug or in Combination With Other Drugs: Overview of 26

بیمار اسید نیتریک اکسید سننار (iNOS) و نیتریک اکسید (NO) افزایش می‌دهد (۳۵)، ممکن است تمرین به همراه مکمل ال-کارنیتین از طریق کاهش عامل نکروز تومور آلفا سیگنال دهی مرتبط با آن به بهبود روند آپوپتوزی در پژوهش حاضر کمک کرده باشد. به هر حال افزایش عامل ضد آپوپتوزی Bcl-2 هیپوکامپ با تمرین به همراه مکمل ال-کارنیتین ممکن است مربوط به اثرات تعاملی آنتی اکسیدانی و کاهنده چربی ال-کارنیتین و تمرین باشد (۳۶).

در پژوهش حاضر مشخص شد که، یک دوره تمرین استقامتی فزاینده و مصرف ال کارنیتین بر Bax/Bcl2 هیپوکامپ موش صحرایی دیابتی تأثیر معنی‌داری دارد. بر اساس آزمون تعقیبی توکی بین گروه کنترل دیابتی با گروه‌هایش، تمرین هوازی، مکمل ال کارنیتین، تمرین هوازی و مکمل ال کارنیتین؛ بین گروه تمرین هوازی با گروه‌های مکمل ال کارنیتین و تمرین هوازی و مکمل ال کارنیتین و گروه مکمل با گروه تمرین هوازی و مکمل ال کارنیتین، تفاوت معنی‌داری وجود دارد. این نتیجه با یافته‌های دلچف و همکاران (۲۰۰۶) و لی و همکاران (۲۰۱۳)، همخوان می‌باشد (۲۶، ۱۸). در همین راستا، دلچف و همکاران (۲۰۰۶)، به ارزیابی نقش تمرینات هوازی با شدت پایین بر بیان پروتئین‌های Bax و Bcl-2 قلب رت‌های ویستار پرداختند. نتایج نشان داد که تمرینات هوازی موجب افزایش Bcl-2 و افزایش نسبت Bax/Bcl2 شد. این تغییرات نشان داد که تمرینات ورزشی از طریق مسیر میتوکندری موجب فعال شدن فرایند آپوپتوز نمی‌شود (۲۶). لی و همکاران (۲۰۱۳)، نیز نشان دادند که میزان لیگاند و گیرنده Fas، فعالیت کاسپاز-۳ و کاسپاز-۸، میزان پروتئین Bax و نسبت Bax به Bcl-2 در رت‌های چاق تمرین کرده در مقایسه با رت‌های چاق کم تحرک به طور چشمگیری کمتر است. تعادل بین Bax / Bcl-2 به عنوان یک عامل مهم در تعیین افزایش آپوپتوز می‌باشد (۱۹).

سلول‌های پروتئینی تنظیمی آپوپتوز متعادل هستند و یک توازن پیچیده بین عوامل ایجاد کننده آپوپتوز و عوامل متضاد با آپوپتوز وجود دارد. کاهش نسبت Bax/Bcl2 در پژوهش حاضر به این موضوع اشاره دارد که ورزش احتمالاً با تعدیل فاکتورهای القای آپوپتوز داخلی Bax

- Cases. *Ther Drug Monit*. 2008;30(3):365-371. doi: 10.1097/FJC.0b013e3181379ef6
- Effect of endurance swimming training during pregnancy on histology and apoptotic index of rats' liver 2015 [cited 2020]. Available from: <http://ismj.bpums.ac.ir/article-1-648-en.html>.
- Howarth FC, Marzouqi F, Al Saedi A, Hameed RS, Adeghate E. The effect of a heavy exercise program on the distribution of pancreatic hormones in the streptozotocin-induced diabetic rat. *JOP J Pancreas*. 2009;10(5):485-491.
- Buyse J, Janssens GP, Decuyper E. The effects of dietary L-carnitine supplementation on the performance, organ weights and circulating hormone and metabolite concentrations of broiler chickens reared under a normal or low temperature schedule. *Br Poult Sci*. 2001;42(2):230-241. doi: 10.1080/00071660120048492 pmid: 11421333
- Shokrzadeh M, Ahangar N, Abdollahi M, Shadboorestan A, Omid M. Evaluating the Effects of Diazinon on Hepatic Glutathione Levels in Rats and Protective Roles of Selenium and L-Carnitine. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2012;22(91):31-38.
- Shamsaei N, Abdi H, Shamsi M. The Effect of a Continuous Training on Necrosis and Apoptosis Changes in the Hippocampus of Diabetic Rats. *j ilam univ med sci*. 2017;25(1):1-11. doi: 10.29252/sjimu.25.1.1

12. Jafari A, Pourrazi H, Nikookheslat S, Baradaran B. Effect of Exercise Training on Bcl-2 and Bax Gene Expression in the Rat Heart. *Gene, Cell Tissue*. 2015;**2**(4). doi: 10.17795/gct-32833
13. Bodea F, Bocea A, Decea N. L-carnitine decreases oxidative stress induced by experimental hypobaric hypoxia. *Pediatr Endocrinol Diabetes Met*. 2010;**16**(2):78-81.
14. Kim HJ, So B, Son JS, Song HS, Oh SL, Seong JK, et al. Resistance training inhibits the elevation of skeletal muscle derived-BDNF level concomitant with improvement of muscle strength in Zucker diabetic rat. *J Exerc Nutr Biochem*. 2015;**19**(4):281-288. doi: 10.5717/jenb.2015.15112402 pmid: 27274460
15. ET EN, de Oliveira PR, de Souza LP, Pereira FD, Delbin MA, Zanesco A, et al. The action of aminoguanidine on the liver of trained diabetic rats. *J Diabetes Metab Disord*. 2013;**12**:40. doi: 10.1186/2251-6581-12-40 pmid: 23837632
16. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;**27**(6):1487-1495. doi: 10.2337/diacare.27.6.1487 pmid: 15161807
17. Falah S, Kordi M, Ahmadzadeh S, Ravasi A, Hedayati M. Effect of 8 weeks of endurance training on rest levels and response of visfatin and insulin resistance index to acute endurance exercise in diabetic rats. *Sport Physiol Manage Invest*. 2012(8):83-93.
18. Marsh SA, Laursen PB, Pat BK, Gobe GC, Coombes JS. Bcl-2 in endothelial cells is increased by vitamin E and alpha-lipoic acid supplementation but not exercise training. *J Mol Cell Cardiol*. 2005;**38**(3):445-451. doi: 10.1016/j.yjmcc.2004.11.026 pmid: 15733904
19. Lee SD, Shyu WC, Cheng IS, Kuo CH, Chan YS, Lin YM, et al. Effects of exercise training on cardiac apoptosis in obese rats. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;**23**(6):566-573. doi: 10.1016/j.numecd.2011.11.002 pmid: 22402061
20. Cai MX, Shi XC, Chen T, Tan ZN, Lin QQ, Du SJ, et al. Exercise training activates neuregulin 1/ErbB signaling and promotes cardiac repair in a rat myocardial infarction model. *Life Sci*. 2016;**149**:1-9. doi: 10.1016/j.lfs.2016.02.055 pmid: 26892146
21. Davoodi M. The effect of eight weeks selected aerobic exercise on liver parenchyma and liver enzymes (AST, ALT) of fat liver patients. *J Shahrekord Univ Med Sci*. 2012;**14**(1): 84-90.
22. Effect of hydroalcoholic extract of Salvia officinalis L. on the activity of catalase and superoxide dismutase enzymes in exposure to oxidative stress induced by intraperitoneal sperozotocin in male rats 2013 [cited 2020]. Available from: <http://ppj.phypha.ir/>.
23. Lajoie C, Calderone A, Beliveau L. Exercise training enhanced the expression of myocardial proteins related to cell protection in spontaneously hypertensive rats. *Pflugers Arch*. 2004;**449**(1):26-32. doi: 10.1007/s00424-004-1307-0 pmid: 15290300
24. Li B, Lang N, Cheng ZF. Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor Are Associated with Diabetes Risk, Complications, and Obesity: a Cohort Study from Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *Mol Neurobiol*. 2016;**53**(8):5492-5499. doi: 10.1007/s12035-015-9461-2 pmid: 26454822
25. Habibi P, Alihemmati A, NourAzar A, Yousefi H, Mortazavi S, Ahmadiasl N. Expression of the Mir-133 and Bcl-2 could be affected by swimming training in the heart of ovariectomized rats. *Iran J Basic Med Sci*. 2016;**19**(4):381-387. pmid: 27279981
26. Delchev SD, Georgieva KN, Koeva YA, Atanassova PK. Bcl-2/Bax ratio, mitochondrial membranes and aerobic enzyme activity in cardiomyocytes of rats after submaximal training. *Folia Med (Plovdiv)*. 2006;**48**(2):50-56. pmid: 17408077
27. Sun Y, Cui D, Zhang Z, Zhang T, Shi J, Jin H, et al. Attenuated Oxidative Stress following Acute Exhaustive Swimming Exercise Was Accompanied with Modified Gene Expression Profiles of Apoptosis in the Skeletal Muscle of Mice. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;**2016**:8381242. doi: 10.1155/2016/8381242 pmid: 27143996
28. Santana ET, Serra AJ, Silva Junior JA, Bocalini DS, Barauna VG, Krieger JE, et al. Aerobic exercise training induces an anti-apoptotic milieu in myocardial tissue. *Motriz: Revista de Educação Física*. 2014;**20**(2):233-238. doi: 10.1590/s1980-65742014000200015
29. Seo H, Park CH, Choi S, Kim W, Jeon BD, Ryu S. Effects of voluntary exercise on apoptosis and cortisol after chronic restraint stress in mice. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2016;**20**(3):16-23. doi: 10.20463/jenb.2016.09.20.3.3 pmid: 27757383
30. Mooren FC, Bloming D, Lechtermann A, Lerch MM, Volker K. Lymphocyte apoptosis after exhaustive and moderate exercise. *J Appl Physiol (1985)*. 2002;**93**(1):147-153. doi: 10.1152/jappphysiol.01262.2001 pmid: 12070198
31. Maulik N, Sasaki H, Addya S, Das DK. Regulation of cardiomyocyte apoptosis by redox-sensitive transcription factors. *FEBS Lett*. 2000;**485**(1):7-12. doi: 10.1016/S0014-5793(00)02174-8
32. Chen KC, Peng CC, Hsieh CL, Peng RY. Exercise ameliorates renal cell apoptosis in chronic kidney disease by intervening in the intrinsic and the extrinsic apoptotic pathways in a rat model. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;**2013**:368450. doi: 10.1155/2013/368450 pmid: 24106522
33. Honardoust M, Soleimanjahi H, Rajei F. Apoptosis: Planned cell death. *J Qazvin Univ Med Sci* 2014;**3**:49-57.
34. Cha YS. Effects of L-carnitine on obesity, diabetes, and as an ergogenic aid. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;**17** Suppl 1:306-308. pmid: 18296364
35. Song W. Tumor necrosis factor- α induces apoptosis via inducible nitric oxide synthase in neonatal mouse cardiomyocytes. *Cardiovasc Res*. 2000;**45**(3):595-602. doi: 10.1016/S0008-6363(99)00395-8
36. Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, Willcox MD, Garrett Q. Role of carnitine in disease. *Nutr Metab (Lond)*. 2010;**7**:30. doi: 10.1186/1743-7075-7-30 pmid: 20398344
37. Deminice R, Rosa FT, Franco GS, Jordao AA, de Freitas EC. Effects of creatine supplementation on oxidative stress and inflammatory markers after repeated-sprint exercise in humans. *Nutrition*. 2013;**29**(9):1127-1132. doi: 10.1016/j.nut.2013.03.003 pmid: 23800565