Research Paper

Investigating the Effect of an Aerobic Exercise Course on Malondialdehyde, Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase in Heart Tissue of Male Rats with Diabetes

Zohre Mirzavand[1], Mohammad Fathi[*2], Mustafa Bahrami[3]

1. Master's student in exercise physiology, faculty of humanities, Lorestan University, Khorramabad, Iran
2. Associate Professor, Physiology of Sport, Faculty of Humanities, Lorestan University, Khorramabad, Iran
3. Assistant Professor, Sports Physiology, Faculty of Human Sciences, Lorestan University, Khorramabad, Iran

Received: 2023/06/29 **Accepted:** 2024/01/02

Abstract

Introduction: Inactivity plays a role in diabetes and increasing tissue oxidative stress and this study aimed to investigate the effect of a period of aerobic exercise on malondialdehyde, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase in the heart tissue of male diabetic rats.

Materials and Methods: 44 male Wistar rats (200-250 grams) were randomly divided into 4 ten groups of healthy, diabetic, training, and diabetes+ training. After 12 hours of food deprivation, diabetes was induced by intraperitoneal injection of STZ solution, The training groups did aerobic exercise 5 days a week for 6 weeks. 48 hours after completion of the protocol, anesthetized animals and heart tissue were removed. ELISA method was used to measure the amount of superoxide dismutase, malondialdehyde, and glutathione peroxide. Data were analyzed with one-way ANOVA, Tukey's post hoc tests, SPSS, and GraphPad software.

Results: The results showed that superoxide dismutase and glutathione peroxide in the diabetes group were significantly lower than the control, exercise, and diabetes+exercise groups ($p \leq 0.0001$). Also, superoxide dismutase and glutathione peroxide were significantly higher in the diabetes+exercise group than in the control and exercise groups ($p \leq 0.0001$). Malondialdehyde in the diabetes group was significantly higher than in the diabetes+exercise group, the exercise group, and the control group ($p \leq 0.0001$). Malondialdehyde was significantly higher in the diabetes+exercise group than in the diabetes and control groups ($p \leq 0.0001$).

Conclusion: aerobic training can have a positive effect on the heart tissue in diabetic rats by reducing oxidative stress.

***Corresponding Author:** Mohammad Fathi
Address: Lorestan University, Khorramabad, Lorestan, Iran
Tel: 33120097
E-mail: fathi.m@lu.ac.ir

Keywords: aerobic training, diabetes, inflammatory factors, myocardium.

How to cite this article: Mirzavand Z., Fathi M., Bahrami M. Investigating the effect of an aerobic exercise course on malondialdehyde, superoxide dismutase and glutathione peroxidase in heart tissue of male rats with diabetes, Journal of Sabzevar University of Medical Sciences, 2024; 31(1):60-72.

Copyright © 2024 Sabzevar University of Medical Sciences. This work is licensed under a Creative Commons Attribution- Non Commercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.
Published by Sabzevar University of Medical Sciences.

Introduction

Diabetes is one of the most common non-communicable diseases, the prevalence of which is increasing rapidly. About 463 million adults (20-79 years old) were diagnosed with diabetes in 2019, which caused 4.2 million deaths and caused about 760 billion dollars in costs. By 2045, about 700 million people will be affected by this disease. Environmental factors such as inactivity, obesity, stress, and genetic factors are among the most important causes of diabetes, and dysfunction in pancreatic beta cells or increased insulin resistance disrupts homeostasis. It affects the structure and function of some body systems, including the cardiovascular system. Vascular has a negative effect and is associated with dangerous and irreparable complications. The increase in oxidative stress is one of the other complications of diabetes, which disrupts the balance between the production of oxidants and antioxidants, and as a result, is associated with a considerable accumulation of oxidants. Malondialdehyde (ADM) is often used as a lipid-specific oxidative stress marker and is implicated in conditions such as cardiovascular disease, diabetes, and metabolic syndrome, and tissue antioxidant factors, including superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPX) are essential components. They are the heart tissue's defense line against oxidative stress's effects.

Methodology

In this experimental research with ethical code LU.ECRA.2022.62 from Lorestan University, 44 male Wistar rats with an average weight of 200-250 grams were purchased from Alam Bavaran Aftab Company. They were kept at suitable conditions) temperature of 22°±2 and a light-dark cycle of 12:12 hours), with free access to water and special food from Pars Feed Company. Then the studied rats were randomly divided into four groups (1) control-healthy (TH), (2) control-diabetic (CD), (3) diabetes-exercise (TD), and (4) healthy-exercise (TH). Diabetes was induced by intraperitoneal injection of STZ solution (50 mg/kg). Blood glucose was measured by a glucometer (EasyGluco model manufactured by Infopia South Korea), and rats with more than 300 mg.dl were considered diabetic. TD and TH groups performed a period of physical activity on the treadmill. The training protocol consisted of 5 sessions per week for six weeks, and each training session started with a 3-minute warm-up and ended with a 3-minute cool-down session. The speed and duration of the treadmill exercise gradually increased from 10 meters per minute for 10 minutes in the first week, 10 meters per minute for 20 minutes in the second week, 15 meters per minute for 20 minutes in the third week, 15 meters per minute for 30 minutes in the fourth week, increased to 17-18 meters per minute for 30 minutes in the fifth week. To achieve the obtained adaptations to a uniform state, all training variables, intensity (speed and time), were kept constant in the final week (sixth week). During treadmill training, a soft brush, without electric shock, stimulated the animals and maximized effort during the test. The Kolomorov-Smironov test was used to check the normality of the data, and the Lune test was used for the equality of variances. Research data analysis was done using GraphPad Prism version 9 statistical software and statistical tests of one-way analysis of variance and Tukey's post hoc tests. The significance level was also considered P≤0.05.

Results

Before the start of the protocol, there was no significant difference in the weight and serum glucose of the rats between the groups. However, a statistically significant difference was observed at the end of the research protocol. Tukey's post hoc test results showed a statistically significant difference between the weight and serum glucose of rats in the control diabetes and exercise diabetes groups compared to the healthy control group (P≤0.001). However, there is a statistically significant difference between the HC and HT groups in the weight index. (P≤0.485) Furthermore, blood glucose (P≤0.997) was not found. The results of the one-way analysis of variance showed a statistically significant difference in MDA, SOD, and GPX indices (P≤0.0001). Tukey's post hoc test showed a statistically significant increase in the SOD index between DC, HC, and HT groups (P≤0.0001). However, this difference between HT and HC groups was insignificant (P≤0.393). Also, Tukey's post hoc test results showed a statistically significant increase in the GPX index between the groups of DC with HT, DT with HC, DT with HT, and DC with HC (P≤0.0001). However, no statistically significant difference was observed between the HT and HC groups (1148 /0P≤). Tukey's post hoc test results showed a statistically significant decrease in the MDA index between the groups DT with DC, DT with HC, DT with HT, DC

with HC, and DC with HT (P≤0.001). However, a statistically significant difference was observed between the HT and HC groups. Not possible (P≤0.8717).

Discussion

The results of this research showed that exercise training diabetes causes significant changes in body weight, serum glucose, malondialdehyde, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase in male Wistar diabetic rats, and diabetes and exercise leads to changes in oxidative stress indices—heart tissue during the implementation of the protocol. The diabetic control group had the highest value in the MDA index and the lowest value in SOD and GPX indexes compared to other groups. The results of this research are consistent with some studies that have shown that an increasing training period is associated with an increase in the activity of the antioxidant enzymes DOS and XPG and a decrease in the amount of MDA in the myocardial tissue. Since diabetes has a negative effect on the heart tissue by increasing oxidative stress, and regular exercise, as observed in this study, is associated with an increase in antioxidants, it can improve oxidative stress and reduce its complications. Reducing blood glucose levels in rats is one of the body's other mechanisms to prevent the worsening of oxidative stress, achieved by increasing exercise. It seems that the improvement in the heart and respiratory system and the increase in the efficiency of these systems by doing more sports training have also improved the oxidative stress of the heart tissue. Among other possible mechanisms, we can mention the improvement in energy supply devices and molecular adaptations, especially at the level of mitochondria, due to increased sports training. Among the other findings of this research, it can be pointed out that doing intensive exercise in the oxidative stress indicators in the diabetes group brought them closer to the healthy control group, and in the healthy groups, doing intensive exercise led to the improvement of these indicators. Therefore, it has not only positively affected diabetic rats but also improved these indicators in healthy subjects.

Conclusion

Increasing exercise training seems to help diabetic subjects as a treatment method with fewer complications.

Acknowledgment

This article is taken from the master's thesis in sports physiology at Lorestan University.

Conflict of Interest: The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

مقاله پژوهشی

بررسی تأثیر یک دوره تمرین هوازی بر مالون دی‌آلدهید، سوپراکسیددیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز بافت قلب رت‌های نر مبتلا به دیابت

زهره میرزاوند[۱]، محمد فتحی[۲*]، مصطفی بهرامی[۳]

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد. ایران
۲. دانشیار، فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد. ایران
۳. استادیار، فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد. ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۰۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۱۲

* نویسندهٔ مسئول: محمد فتحی
نشانی: دانشگاه لرستان، دانشکده علوم انسانی خرم‌آباد، لرستان، ایران
تلفن: ۳۳۱۲۰۰۹۷
رایانامه: fathi.m@lu.ac.ir
شناسه ORCID: 0000-0002-2113-365X
شناسه ORCID نویسنده اول: 0009-0003-9396-9047

کلیدواژه‌ها:
تمرین هوازی، دیابت، فاکتورهای التهابی، میوکارد.

چکیده

زمینه و هدف: کم‌تحرکی در بروز دیابت و استرس اکسیداتیو بافت‌ها نقش دارد، هدف این مطالعه، بررسی تأثیر یک دوره تمرین هوازی بر مالون دی آلدهید، سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز بافت قلب رت‌های نر مبتلا به دیابت بود.

مواد و روش‌ها: ۴۴ رت نر نژاد ویستار (۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم) به‌صورت تصادفی به چهار گروه ۱۰تایی سالم، دیابتی، تمرین هوازی و دیابت+ تمرین هوازی تقسیم شدند. پس از ۱۲ ساعت محرومیت از غذا، با تزریق درون صفاقی STZ القای دیابت برای گروه‌های دیابتی انجام شد. گروه‌های تمرینی (۵ روز در هفته، به مدت ۶ هفته) به تمرین هوازی پرداختند. ۴۸ ساعت پس از اتمام پروتکل، حیوانات بیهوش شدند و بافت قلب خارج شد. از روش الایزا برای سنجش مقادیر سوپراکسیددیسموتاز، مالون دی آلدئید و گلوتاتیون پراکسید استفاده شد. با آزمون‌های آنوای یک‌طرفه، تعقیبی توکی، نرم‌افزار SPSS و GraphPad داده‌ها تجزیه‌وتحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسید در گروه دیابت به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل، تمرین و دیابت+تمرین بود ($p\leq۰/۰۰۰۱$). سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسید در گروه دیابت+تمرین نسبت به گروه تمرین و کنترل به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ($p\leq۰/۰۰۰۱$). مالون دی آلدئید در گروه دیابت نسبت به گروه دیابت+تمرین، گروه تمرین و گروه کنترل به‌طور معنی‌داری بالاتر بود ($p\leq۰/۰۰۰۱$). مالون دی آلدئید در گروه دیابت+تمرین نسبت به گروه دیابت و کنترل به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ($p\leq۰/۰۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: انجام تمرین هوازی از طریق کاهش استرس اکسیداتیو می‌تواند تأثیر مطلوبی بر بافت قلب در رت‌های مبتلا به دیابت داشته باشد.

مقدمه

شیوع دیابت به شدت در حال افزایش است، برآوردها نشان داده که در سال ۲۰۱۹ حدود ۴۶۳ میلیون نفر از افراد بزرگ‌سال (۷۹-۲۰ ساله) دیابت دارند که پیش‌بینی شده این تعداد تا سال ۲۰۴۵ به حدود ۷۰۰ میلیون نفر خواهد رسید (۱). عوامل متعددی در ابتلا به دیابت دخیل هستند، عواملی مانند چاقی، استرس، فاکتورهای ژنتیکی و بی‌تحرکی از مهم‌ترین دلایل ابتلا به دیابت به‌حساب می‌آیند (۲). دیابت با اختلال در عملکرد سلول‌های بتای پانکراس یا افزایش حساسیت سلول‌های عضلانی به انسولین، همراه است که بر عملکرد و ساختار سیستم قلبی- عروقی تأثیر منفی می‌گذارد (۳, ۴). از دیگر عوارض دیابت، افزایش استرس

Copyright © 2024 Sabzevar University of Medical Sciences. This work is licensed under a Creative Commons Attribution- Non Commercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.
Published by Sabzevar University of Medical Sciences.

اکسیداتیو[1] است که توازن بین تولید رادیکال‌های آزاد و خنثی‌شدن آن‌ها توسط آنتی‌اکسیدان‌ها را مختل می‌کند و در نتیجه با تجمع بیش‌ازحد رادیکال‌های آزاد و محصولات آنها در سلول همراه است (۵, ۶) در هیپرگلیسمی مزمن، مکانیسم اصلی استرس اکسیداتیو ایجاد بیش‌ازحد انواع اکسیژن واکنشی، اکسیداسیون خودبه‌خودی گلوکز و همچنین سنتز محصولات زنجیره گلیکاسیون می‌باشد (۷, ۸). این گونه‌های اکسیژن فعال موجب اکسیداسیون لیپیدها در غشای سلول می‌شود که مالون دی آلدئید[2] یکی از نشانگرهای آن محسوب می‌شود، مشخص شده است که میزان آن در بیماران قلبی- عروقی و افراد مبتلا به دیابت و سندرم متابولیک افزایش می‌یابد (۹-۱۱).

در برابر عوامل اکسایشی، آنتی‌اکسیدانی مانند سوپراکسید دیسموتاز[3] و گلوتاتیون پراکسیداز[4] جزء مهمی از خط دفاعی بافت‌ها در برابر عوارض استرس اکسیداتیو هستند (۱۲) که فعالیت بدنی، ضمن تقویت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدان بافت‌ها (۱۳) در پیشگیری و درمان دیابت و عوارض ناشی از آن مؤثر است (۴) به‌طوری که با افزایش حساسیت به انسولین، نیاز به مصرف داروها برای کنترل سطح گلوکز خون را کاهش می‌دهد (۱۴). کاهش فشارخون، درصد چربی بدن، تری‌گلیسرید خون، ضربان قلب استراحت و بهبود عملکرد قلب افراد سالم و افراد مبتلا به دیابت نیز از پیامدهای فعالیت‌های هوازی محسوب می‌شود (۱۵, ۱۶). این موضوع در وضعیت آنتی‌اکسیدانی تام، کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش سطوح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی بافت قلبی رت‌های دیابتی نیز دیده شد (۱۷)، هرچند خود فعالیت‌های هوازی با تشکیل رادیکال‌های آزاد (۱۸, ۱۹) ممکن است باعث آسیب بافتی در نمونه‌های دیابتی شود، موضوعی است که به‌نظر می‌رسد با دانسته‌های عمومی ما در مورد آثار مثبت فعالیت‌های هوازی به‌خصوص در مبتلایان به دیابت در تعارض باشد. در برخی تحقیقات مشخص شده است که با کاهش فعالیت گلوتاتیون پراکسید و افزایش میزان مالون دی آلدئید بافت قلبی بیشتر در معرض استرس اکسایشی قرار می‌گیرد (۲۰). همچنین مشخص شده است که فعالیت هوازی موجب کاهش مالون دی آلدئید در بافت قلب رت‌های دیابتی می‌شود (۲۱)، هرچند نتایج برخی پژوهش‌ها متفاوت بود (۲۲). بررسی شاخص‌های اکسیدان و آنتی‌اکسیدانی بافت قلب نمونه‌های دیابتی در اثر فعالیت‌های هوازی کمتر مورد توجه قرار گرفته است. از این رو هدف مقاله حاضر، بررسی تأثیر تمرین ورزشی بر سطوح سوپراکسیددیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیدو مالون دی آلدئید بافت قلب رت‌های مبتلا به دیابت می‌باشد.

۲. مواد و روش

در این پژوهش تجربی با کد اخلاق LU.ECRA.2022.62 از دانشگاه لرستان، ۴۴ سر رت نر نژاد ویستار با دامنه وزنی ۲۰۰-۲۵۰ گرم از شرکت علم باوران آفتاب تهیه شد. برای سازگاری با محیط آزمایشگاه (دما ۲± ۲۲ درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه رت) در قفس‌های مخصوص از جنس پلی‌کربنات (چهار سر در یک قفس) به مدت دو هفته نگهداری شدند. سپس رت‌های موردمطالعه به‌صورت تصادفی در چهار گروه (۱) کنترل سالم، (۲) دیابت، (۳) دیابت + ورزش و (۴) ورزش گروه‌بندی شدند. بعد از گذشت دو هفته و پس از ۱۲ ساعت محرومیت از غذا، به‌طور تصادفی دو گروه با تزریق درون‌صفاقی محلول STZ به میزان ۵۰ mg/Kg وزن بدن دیابت القا شد. اندازه‌گیری قند خون توسط دستگاه گلوکومتر صورت گرفت (مدل EasyGluco ساخت شرکت اینفوپیا کره جنوبی) و رت‌هایی که گلوکز سرم آن‌ها بالاتر از ۳۰۰mg/dl بود، به‌عنوان مبتلا به دیابت درنظر گرفته شد. سپس یکی از گروه‌های مبتلا به دیابت و یکی از گروه‌های سالم به‌صورت تصادفی برای اجرای متغیر مستقل در معرض تمرینات هوازی قرار گرفتند. این دو گروه پروتکل روی نوارگردان با شیب صفر درجه مطابق با جدول ۱ اجرا شدند.

جدول ۱. پروتکل تمرینی

متغیر	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم
زمان تمرین (دقیقه)	۱۰	۲۰	۲۰	۳۰	۳۰	۳۰
سرعت (متر/دقیقه)	۱۰	۱۰	۱۵	۱۵	۱۷-۱۸	۱۷-۱۸

1. Oxidative Stress
2. Malondialdehyde
3. Superoxide dismutase
4. Glutathione Peroxidase

گروه‌های تمرینی، تمرین هوازی روی نوارگردان را برای ۵ جلسه در هفته و به مدت ۶ هفته اجرا کردند. هر جلسه تمرینی با ۳ دقیقه گرم‌کردن شروع و با ۳ دقیقه سردکردن پایان یافت. به‌منظور رسیدن به سازگاری در هفته‌های پایانی، سرعت و زمان ثابت ماند. در طول تمرین از یک برس نرم برای تحریک حیوانات و دستیابی به حداکثر تلاش، استفاده شد. ۴۸ ساعت پس از انجام آخرین جلسه تمرین، حیوانات با تزریق درون‌صفاقی کتامین (۹۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بیهوش شدند و در حال بی‌هوشی کامل با شکافتن قفسه سینه، بافت عضله قلب در شرایط استریل جدا شد. نمونه‌هایی از بطن چپ بافت قلب، در میکروتیوب‌های نشانه‌گذاری‌شده قرار داده شدند.

۱.۲. اندازه‌گیری سوپراکسیددیسموتاز

اندازه‌گیری میزان سوپراکسیددیسموتاز با استفاده از کیت Randox انجام شد. در این روش از گزانتین و گزانتین اکسیداز برای تولید رادیکال‌های سوپراکسید استفاده می‌شود. این رادیکال‌ها با 2-(4-iodophenyl)-3- Chloride (4-nitrophenol)-5-phenyltetrazolium واکنش می‌دهند و رنگ فرمز فورمازان تولید می‌کنند. میزان فعالیت سوپراکسیددیسموتاز برحسب میزان مهار این واکنش مشخص می‌شود (۲۳)

۲.۲. اندازه‌گیری گلوتاتیون پراکسیداز

میزان گلوتاتیون پراکسید با توجه به روش توصیفی Alisik و همکاران (۲۰۱۹) مورد سنجش قرار گرفت (۲۴). اساس اندازه‌گیری گلوتاتیون دی‌سولفید با این روش، احیای گلوتاتیون دی‌سولفید موجود در نمونه به گلوتاتیون پراکسیداز در حضور عوامل احیاکننده (سدیم تترا هیدروبورات و سدیم هیدروکسید) محاسبه گلوتاتیون تام و سپس محاسبه مقدار گلوتاتیون دی‌سولفید بر اساس اختلاف گلوتاتیون پراکسیداز تام و گلوتاتیون پراکسیداز اولیه در نمونه می‌باشد (۲۵). به‌منظور انجام آزمایش، ابتدا محتوای گلوتاتیون پراکسیداز مطابق روش توصیف‌شده در بخش قبل اندازه‌گیری شد. به‌منظور انجام تست ۶۰ میکرولیتر نمونه هموژن بافتی با ۱۵ میکرولیتر معرف احیاکننده (سدیم تترا هیدرو بورات ۳/۴۵ مولار و سدیم هیدروکسید ۱/۵ مولار در آب-متانول؛ ۵۰:۵۰ حجم/حجم) مخلوط شد. پس از ۱۵ دقیقه با افزودن ۱۰ میکرولیتر هیدروکلریک اسید ۶ مولار، واکنش متوقف شد. سپس غلظت گلوتاتیون پراکسیداز تام اندازه‌گیری شد. محتوای گلوتاتیون پراکسیداز اولیه بافتی از کل محتوای گلوتاتیون پراکسیداز (گلوتاتیون + گلوتاتیون دی‌سولفید) کم و مقدار گلوتاتیون دی‌سولفید نهایی محاسبه شد (۲۴).

۳.۲. سنجش پراکسیداسیون لیپیدی با اندازه‌گیری میزان مالون دی آلدئید (مالون دی آلدئید)

۵۰ میکرولیتر از نمونه هموژن بافتی با ۲۵۰ میکرولیتر محلول حاوی ۲۰ درصد تری کلرواستیک اسید و ۱۰۰ میکرولیتر تیوباربیتوریک اسید ۰/۶ درصد مخلوط و به مدت حداقل ۲۰ دقیقه در حمام آب جوش حرارت داده شدند. سپس نمونه‌ها سرد و با دور ۵۰۰۰ در دقیقه به مدت ۵ دقیقه به‌منظور حذف ناخالصی‌ها و شفاف‌شدن مایع رویی، سانتریفیوژ شدند. سپس از هر نمونه مقدار ۲۰۰ میکرولیتر از مایع رویی به پلیت انتقال و جذب نمونه‌ها در مقابل بلانک (۲۰۰ میکرولیتر آب به‌جای نمونه) در طول موج ۵۳۵ نانومتر توسط اسپکتروفتومتر (Bio-Tek, Winooski, VT, USA) قرائت گردید. به‌منظور محاسبه میزان مالون دی آلدئید تولیدشده، از منحنی استاندارد غلظت‌های مختلف تترا اتوکسی پروپان استفاده شد. بدین ترتیب ابتدا یک محلول یک میلی‌مولار تراتیل فسفات تهیه و با ۵۰ میلی‌لیتر سولفوریک اسید ۱ درصد مخلوط و به مدت یک ساعت انکوبه گردید. سپس بر اساس غلظت استوک رقت‌های ۱۰۰، ۵۰، ۲۵، ۱۲/۵، ۰/۶۳ نانومول بر میلی‌لیتر، تراتیل فسفات تهیه گردید و مشابه نمونه‌ها مراحل آماده‌سازی بر روی آن‌ها انجام شد. سپس جذب نمونه‌های استاندارد در طول موج ۵۳۵ نانومتر قرائت و از قراردادن مقادیر جذب در مقابل غلظت استاندارد مالون دی آلدئید، نمودار استاندارد و فرمول خط به‌دست آمد. سپس غلظت نمونه‌ها با استفاده از شیب نمودار استاندارد محاسبه گردید (۲۶).

ابتدا از آزمون کولموگروف- اسمیرونوف[1] و آزمون لون[2] به‌ترتیب برای بررسی نرمال‌بودن داده‌ها و همگنی واریانس‌ها استفاده شد. از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی برای بررسی فرضیات پژوهش و تفاوت بین گروه‌ها استفاده شد. تمام تحلیل‌های آماری این پژوهش با استفاده از نرم‌افزارهای آماری SPSS نسخه ۲۰ و Graphpad Prism نسخه ۹ صورت گرفت. حداقل سطح معنی‌داری $p \leq ۰/۰۵$ درنظر گرفته شد.

۳. یافته‌ها

تغییرات وزن و گلوکز خون در جدول ۲ درج شده است. پیش از شروع پروتکل، تفاوت معنی‌داری در وزن و گلوکز

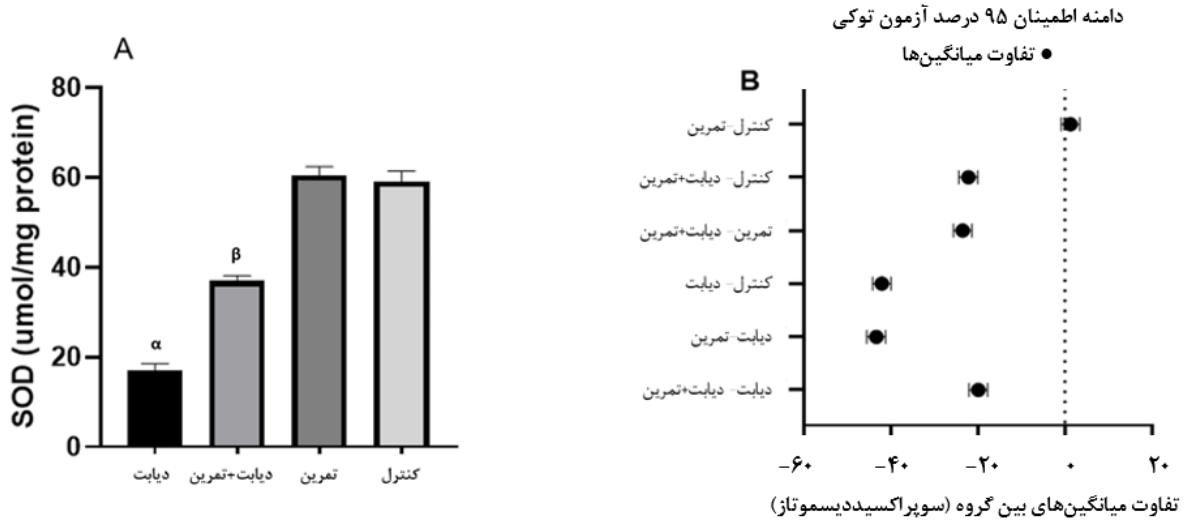
1. Kolmogorov–Smirnov test
2. Levene's test

سرم رت‌ها بین گروه‌ها وجود نداشت اما در پایان پروتکل پژوهشی، تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده شد. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان دادند که وزن و گلوکز سرم رت‌های گروه‌های دیابت و دیابت ورزش در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری بیشتر بود (p≤۰/۰۰۱). تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه کنترل با گروه تمرین در شاخص وزن (p≤۰/۴۸۵) و گلوکز خون (p≤۰/۹۹۷) یافت نشد.

جدول ۲. مقایسه گروه‌ها در وزن و گلوکز خون قبل و بعد از تزریق STZ و فعالیت ورزشی (در پایان هفته ششم). * تفاوت معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل در سطح p≤۰/۰۰۱.**

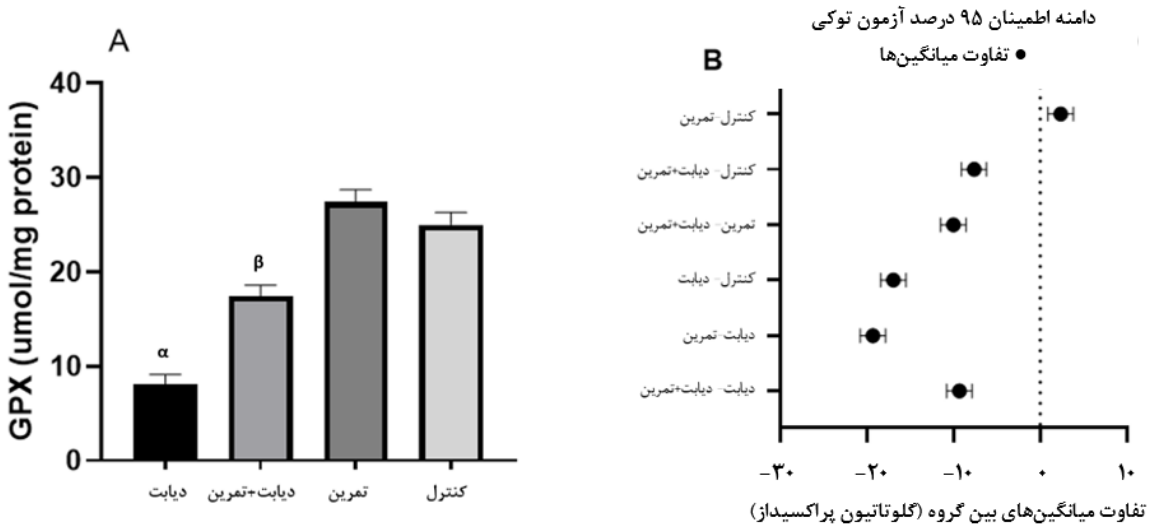
گروه میانگین و انحراف استاندارد	کنترل	دیابت	دیابت+تمرین	تمرین
وزن قبل (میلی‌گرم)	۱۶±۲۵۰/۴	۱۲±۲۵۵/۷	۱۱±۲۵۸/۴	۱۳±۲۶۷/۴
وزن بعد (میلی‌گرم)	۱۶±۲۸۹/۶	۱۵±۲۵۵/۷***	۲۳±۲۲۷/۶***	۱۳±۲۷۸/۸
گلوکز قبل (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۸۶/۹±۶/۶	۸۸/۹±۵/۷	۸۵/۷±۸/۷	۸±۸۸/۴
گلوکز بعد (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۸۷/۹±۵/۴	۳۸۳/۵±۷۵/۲***	۳۲۹/۹±۴۳/۵***	۸۴/۶±۵/۶

نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه، تفاوت آماری معنی‌داری را در شاخص‌های سوپراکسید دیسموتاز (شکل ۱) نشان داد، به این صورت که میزان این شاخص در گروه کنترل، گروه تمرین و گروه دیابت + تمرین به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه دیابت بود (p≤۰/۰۰۰۱). میزان این شاخص در گروه دیابت + تمرین نسبت به گروه کنترل و تمرین به‌طور معنی‌داری کمتر بود (p≤۰/۰۰۰۱). تفاوت معنی‌داری بین گروه کنترل و گروه تمرین دیده نشد (p≤۰/۳۹۳).



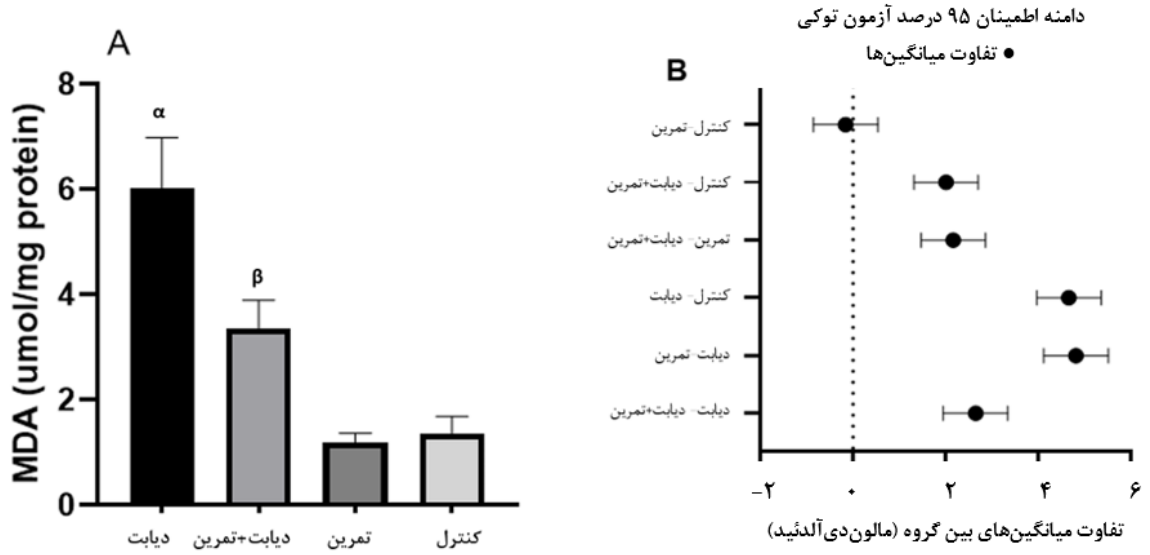
شکل ۱. نمودار تغییرات آنزیم سوپراکسید دیسموتاز در بین گروه‌ها بعد از اعمال پروتکل پژوهش. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه قسمت A، نتایج آزمون تعقیبی توکی که تفاوت بین گروه‌ها را به‌صورت دوبه‌دو نشان می‌دهد قسمت B، α تفاوت معنی‌داری با گروه دیابت + تمرین، گروه تمرین و گروه کنترل. β تفاوت معنی‌داری با گروه تمرین و گروه کنترل (p≤۰/۰۰۰۱).

نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه، تفاوت آماری معنی‌داری را در شاخص‌های گلوتاتیون پراکسید (شکل ۲) نشان داد؛ به این صورت که میزان این شاخص در گروه کنترل، گروه تمرین و گروه دیابت + تمرین به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه دیابت بود (p≤۰/۰۰۰۱). میزان این شاخص در گروه دیابت + تمرین نسبت به گروه کنترل و تمرین به‌طور معنی‌داری کمتر بود (p≤۰/۰۰۰۱). تفاوت معنی‌داری بین گروه کنترل و گروه تمرین دیده نشد (p≤۰/۱۱۴).



شکل ۲. نمودار تغییرات آنزیم گلوتاتیون پراکسید در بین گروه‌ها بعد از اعمال پروتکل پژوهش. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه قسمت A، قسمت B. تفاوت معناداری بین گروه‌ها. α تفاوت معنی‌داری با گروه دیابت+تمرین، گروه تمرین و گروه کنترل. β تفاوت معنی‌داری با گروه تمرین و گروه کنترل (p≤۰/۰۰۰۱).

نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه در شاخص مالون دی آلدئید (شکل ۳) نشان داد که میزان این شاخص در گروه کنترل، تمرین و دیابت + تمرین به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه دیابت بود (p≤۰/۰۰۰۱). میزان این شاخص در گروه دیابت + تمرین نسبت به گروه کنترل و تمرین به طور معنی‌داری بیشتر بود (p≤۰/۰۰۰۱). تفاوت معنی‌داری بین گروه کنترل و گروه تمرین دیده نشد (p≤۰/۸۷).



شکل ۳. نمودار تغییرات میزان مالون دی آلدئید در بین گروه‌ها پس از اعمال پروتکل پژوهش. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه قسمت A، قسمت B. تفاوت معناداری بین گروه تمرین با کنترل، α تفاوت معنی‌داری با گروه دیابت + تمرین، گروه تمرین و گروه کنترل. β تفاوت معنی‌داری با گروه تمرین و گروه کنترل (p≤۰/۰۰۰۱).

٤. بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این پژوهش نشـــان داد که هم دیابت و هم تمرین هوازی باعث ایجاد تغییرات معنی‌داری در شـــاخص‌های وزن بدن، گلوکز ســـرم، مالون دی آلدهید، ســـوپراکســـید دیســـموتاز و گلوتاتیون پراکســـیداز در رت‌های دیابتی نر نژاد ویســـتار می‌شـــود، همچنین دیابت و تمرین هوازی منجر به ایجاد تغییرات شـــاخص‌های اســـترس اکســـیداتیو بافت قلب طی اجرای پروتکل نیز می‌شـــود. گروه مبتلا به دیابت در شاخص مالون دی آلدئید، بیشترین مقدار و در شـاخص‌های سـوپراکسـید دیسـموتاز و گلوتاتیون پراکسـید کمترین مقدار را در مقایسه با سایر گروه‌ها داشت. یعنی مشخص شد که دیابت به‌تنهایی موجب کاهش معنی‌دار آنتی‌اکسیدان‌ها و افزایش مالون دی آلدئید می‌شود. از طرف دیگر مشخص شد که میزان مالون دی آلدئید گروه مبتلابه دیابت که تمرین هوازی هم داشـــت نســـبت بـه گروه مبتلا بـه دیـابـت کـاهش و میزان آنتی‌اکسیدان‌های آن افزایش یافته بود. مشخص شد که دیابت با افزایش میزان اسیدهای چرب، هایپوگلیسمی، افزایش مقاومت به انسولین و لیپوتوکسی، موجب کاهش عملکرد متابولیسم، افزایش استرس اکسایشی، کاهش عملکرد میتوکندری، افزایش فیبروز و کـاهش عملکرد عروق‌ریز موجـب تغییر ســـاختـار قلـب و کاردیومیوپاتی می‌شـود (۲۷). از طرف دیگر مداخلات غیردارویی، مانند افزایش فعالیت بدنی و ورزش منظم، ســـلامت و کیفیت زندگی را در بیماران مبتلا به چاقی یا دیابت نوع ۲ و عوارض مرتبط با آن را بهبود می‌بخشـد (۲۸). ورزش منظم ضـمن بهبود عملکرد قلب دارای اثرات محافظتی در برابر بیماری‌های قلبی-عروقی و آسـیب ایسـکمیک اسـت (۲۹). همچنین از طریق رشـد ســـلول‌های قلب هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب را القا می‌کند که طبعاً سـبب بهبود متابولیسـم و عملکرد قلب می‌شـود (۳۰). علاوه بر این، ورزش منظم، آپوپتوز کاردیومیوســـیت و فیبروز میوکارد را مهار می‌کند و اختلالات همودینامیک ناشـــی از هیپرگلیســـمی مرتبط با دیابت نوع ۲ را بهبود می‌بخشـــد (۳۱) زیرا ورزش با تنظیم گلوکز خون، حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد در حالی که فیبروز قلبی و اسـترس اکسـیداتیو را کاهش می‌دهد که منتج به کاهش عوامل خطرزای بیماری قلبی- عروقی می‌شـــود (۳۲). در مجموع، نتایج این مطالعات نشـــان می‌دهد که ورزش، نقش اساسی در تنظیم عملکرد قلب دارد و ممکن است یک هدف بالقوه برای مدیریت درمانی کاردیومیوپاتی باشد. نتایج این تحقیق همســو با ســایر پژوهش‌ها (۳۶-۳۳) نشـان می‌دهد که یک دوره تمرین فزاینده هوازی با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکســـیدانی مانند سـوپراکسـید دیسـموتاز و گلوتاتیون پراکسـید و کاهش میزان مالون دی آلدئید در بافت میوکارد همراه اسـت که درنهایت منجر به کاهش استرس اکسیداتیو می‌شود.

هرچند این رادیکال توسـط کاتالاز[1] و آنزیم گلوتاتیون پراکسـید نیز خنثی می‌شوند (۳۷) اما سوپراکسید دیسموتاز در خنثی‌کردن رادیکال‌های آزاد، به ویژه رادیکال سـوپراکسـید و پراکسـید، نقش اسـاسـی دارد (۲۱)، ضـمن اینکه سـوپراکسـید دیسـموتاز در برابر تأثیرات مخرب پراکســـی نیتریت می‌تولند از لندوتلیوم محافظت کند و از افزایش نفوذپذیری عروقی و تجمع پلاکت‌های ناشـــی از رادیکال ســـوپراکســـید جلوگیری کند (۳۸, ۳۹). از آن‌جایی که دیابت با افزایش اسـترس اکسـیداتیو بر روی بافت قلب تأثیر منفی می‌گذارد انجام فعالیت هوازی منظم با افزایش آنزیم گلوتاتیون پراکسید و سوپراکسید دیسموتاز می‌تواند منجر به بهبود وضعیت اسـترس اکسـیداتیو شـود و عوارض آن را کاهش دهد و احتمالاً از این طریق در برابر افزایش رادیکال‌های آزاد نـاشـــی از دیـابـت جلوگیری کند (۹). در تأیید این موضـــوع نتایج برخی پژوهش‌ها نشـــان داده‌اند تمرین هوازی منظم باعث افزایش ســـیســـتم دفاع آنتی‌اکســـیدانی و غلظت ســـایر آنزیم‌ها مرتبط می‌شـــود که نتیجه نهایی آن بهبود در وضـعیت اسـترس اکسـیداتیو می‌شـود (۴). هرچند برخی پژوهش‌ها نتایج متفاوتی را گزارش کرده‌اند (۳۷) و در تناقض با یافته‌های این پژوهش نشـان داده‌اند که سـطح مالون دی آلدئید در بافت قلب موش‌های ســـالم تمرین‌کرده تحت تأثیر تمرینـات حـاد وامانده‌ســـاز قرار نمی‌گیرد یا فعالیت آنزیم‌های گلوتاتیون پراکســـیداز با ورزش و تمرین حاد کاهش می‌یابد. همچنین در حالی که فعالیت سوپراکسید دیسموتاز با ورزش حاد در موش‌های تمرین‌نکرده کاهش یافته بود اما این کاهش در موش‌های تمرین‌کرده مشاهده نشد (۴۰). نتایج متناقض می‌تواند در اثر نوع تمرین یا میزان ســـلامت آزمودنی‌ها مطالعه شـــود زیرا مشـــخص شـــد قلب آزمودنی‌های ســـالم به اندازه کافی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی دارد که ممکن است تحت تأثیر فعالیت‌های هوازی قرار نگیرد (۴۰) اما در نمونه‌های دیابتی ممکن اسـت این ظرفیت در اثر ابتلا بـه دیـابـت کـاهش یـابـد و در نتیجـه این تنـاقض در پژوهش‌ها دیده شود.

یکی دیگر از مکـانیزم‌هـایی کـه فعـالیـت هوازی از طریق آن می‌تواند در برابر استرس اکسیداتیو عمل کند کاهش میزان گلوکز خون است که با انجام فعالیت‌های هوازی، محقق می‌شود (۷, ۱۱) زیرا مشـــخص شـــده که بهبود در دســـتگاه‌های تأمین انرژی و سازگاری‌های مولکولی و به‌خصوص در سطح میتوکندری ناشی از

1. Catalase

انجام تمرین فزاینده ورزشی، در اثر فعالیت‌های هوازی رخ می‌دهد و این موجب کاهش گونه‌های اکسیژن واکنشی و در نتیجه کاهش عوامل اکسایشی می‌شود، هرچند مشخص شده که خود فعالیت هوازی منجر به افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود (۴۱) اما هم‌زمان موجب تقویت سیستم‌های دفاع ضداکسایشی نیز می‌شود (۴۲). ضمن اینکه میزان استرس اکسیداتیو با ورزش تحت تأثیر عوامل متعددی مانند مدت فعالیت، شدت فعالیت، نوع تمرین ورزشی، شرایط تمرینی و تکنیک‌های استفاده‌شده برای دیابتی‌کردن حیوانات قرار می‌گیرد از این‌رو تفاوت در این شرایط، منجر به تفاوت در یافته‌ها می‌شود. از دیگر یافته‌های این پژوهش می‌توان به این موضوع اشاره کرد که انجام تمرین فزاینده ورزشی در شاخص‌های استرس اکسیداتیو گروه دیابت و ورزش را به گروه کنترل سالم نزدیک کرد و در گروه‌های سالم نیز با انجام تمرین فزاینده ورزشی منجر به بهبود این شاخص‌ها شد.

یافته‌های این پژوهش نشان داد که انجام تمرین هوازی فزاینده به‌صورت منظم و با رعایت اصول تمرین منجر به افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بافت قلب در رت‌های مبتلا به دیابت می‌شود. با توجه به اینکه بروز مشکلات قلبی و نارسایی‌های قلبی در بین بیماران مبتلا به دیابت ازجمله مشکلات رایج است که سلامتی و حیات آنان را تهدید می‌کند، به‌نظر می‌رسد که انجام تمرین هوازی می‌تواند به‌عنوان یک روش درمانی کم‌عارضه به این بیماران کمک کند.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی ورزش دانشگاه لرستان می‌باشد.

ملاحظات اخلاقی

این پژوهش با مجوز کد اخلاق LU.ECRA.2022.62 از دانشگاه لرستان صورت گرفت.

سهم نویسندگان

تمام نویسندگان در اجرای این پژوهش سهیم بودند.

حمایت مالی

این مطالعه حامی مالی ندارد.

تضاد منافع

تعارض منافعی بین نویسندگان وجود ندارد.

References

[1]. Yazdan Shenas N, Peeri M, Delfan M. The effect of 10 weeks endurance training on protein levels of NF-kB and gene expression of Atrogin-1 and MuRF-1 in cardiac myocytes of female. Med J Tabriz Uni Med Sciences. 2021;43(1):134-41. 10.34172/mj.2021.038

[2]. Zheng J, Cheng J, Zheng S, Zhang L, Guo X, Zhang J, et al. Physical Exercise and Its Protective Effects on Diabetic Cardiomyopathy: What Is the Evidence? Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:729. https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00729

[3]. Murea M, Ma L, Freedman BI. Genetic and environmental factors associated with type 2 diabetes and diabetic vascular complications. Rev Diabet Stud. 2012;9(1):6-22. 10.1900/RDS.2012.9.6

[4]. Zahalka SJ, Abushamat LA, Scalzo RL, Reusch JEB. The Role of Exercise in Diabetes. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA)2000. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31751111.

[5]. Mittermayer F, Pleiner J, Krzyzanowska K, Wiesinger GF, Francesconi M, Wolzt M. Regular physical exercise normalizes elevated asymmetrical dimethylarginine concentrations in patients with type 1 diabetes mellitus. Wien Klin Wochenschr. 2005;117(23-24):816-20. 10.1007/s00508-005-0476-y.

[6]. Pittaluga M, Casini B, Parisi P. Physical activity and genetic influences in risk factors and aging: a study on twins. Int J Sports Med. 2004;25(5):345-50. 10.1055/s-2004-815847.

[7]. Gillery P. [Oxidative stress and protein glycation in diabetes mellitus]. Ann Biol Clin (Paris). 2006;64(4):309-14. PMID: 16829472.

[8]. Wolff SP, Jiang ZY, Hunt JV. Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing. Free Radic Biol Med. 1991;10(5):339-52. 10.1016/0891-5849(91)90040-a.

[9]. Slatter DA, Bolton CH, Bailey AJ. The importance of lipid-derived malondialdehyde in diabetes mellitus. Diabetologia. 2000;43(5):550-7. 10.1007/s001250051342

[10]. Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, Kirabo A. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. Int J Mol Sci. 2023;24(9). 10.3390/ijms24097898

[11]. Leisegang K. Oxidative Stress in Men with Obesity, Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus: Mechanisms and Management of Reproductive Dysfunction. Adv Exp Med Biol. 2022;1358:237-56. 10.1007/978-3-030-89340-8_11

[12]. Kisaoglu A, Borekci B, Yapca OE, Bilen H, Suleyman H. Tissue damage and oxidant/antioxidant balance. Eurasian J Med. 2013;45(1):47-9. 10.5152/eajm.2013.08.

[13]. Simioni C, Zauli G, Martelli AM, Vitale M, Sacchetti G, Gonelli A, et al. Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. Oncotarget. 2018;9(24):17181-98. 10.18632/oncotarget.24729

[14]. Balkau B, Mhamdi L, Oppert JM, Nolan J, Golay A, Porcellati F, et al. Physical activity and insulin sensitivity: the RISC study. Diabetes. 2008;57(10):2613-8. 10.2337/db07-1605

[15]. Schilling R, Colledge F, Puhse U, Gerber M. Stress-buffering effects of physical activity and cardiorespiratory fitness on metabolic syndrome: A prospective study in police officers. PLoS One. 2020;15(7):e0236526. 10.1371/journal.pone.0236526

[16]. Myers J, Kokkinos P, Nyelin E. Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and the Metabolic Syndrome.

Nutrients. 2019;11(7). 10.3390/nu11071652

[17]. Mahjoub S, Masrour-Roudsari J. Role of oxidative stress in pathogenesis of metabolic syndrome. Caspian J Intern Med. 2012;3(1):386-96. PMCID: PMC4600138

[18]. Vina J, Gomez-Cabrera MC, Lloret A, Marquez R, Minana JB, Pallardo FV, et al. Free radicals in exhaustive physical exercise: mechanism of production, and protection by antioxidants. IUBMB Life. 2000;50(4-5):271-7. 10.1080/713803729.

[19]. Kumar TC, Reddy KV, Anuradha D, Reddanna P. Enhanced production of LTB4 and free radicals in rat lung by exhaustive physical exercise. Biochem Mol Biol Int. 1997;41(3):641-6. 10.1080/15216549700201681.

[20]. Farhangi MA, Nameni G, Hajiluian G, Mesgari-Abbasi M. Cardiac tissue oxidative stress and inflammation after vitamin D administrations in high fat- diet induced obese rats. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17(1):161. 10.1186/s12872-017-0597-z.

[21]. Naderi R, Mohaddes G, Mohammadi M, Ghaznavi R, Ghyasi R, Vatankhah AM. Voluntary Exercise Protects Heart from Oxidative Stress in Diabetic Rats. Adv Pharm Bull. 2015;5(2):231-6. 10.15171/apb.2015.032

[22]. Roh HT, So WY. The effects of aerobic exercise training on oxidant-antioxidant balance, neurotrophic factor levels, and blood-brain barrier function in obese and non-obese men. J Sport Health Sci. 2017;6(4):447-53. 10.1016/j.jshs.2016.07.006

[23]. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). J Biol Chem. 1969;244(22):6049-55. PMID: 5389100

[24]. Alisik M, Neselioglu S, Erel O. A colorimetric method to measure oxidized, reduced and total glutathione levels in erythrocytes. Journal of Laboratory Medicine. 2019;43(5):269-77. https://doi.org/10.1515/labmed-2019-0098

[25]. Hu ML. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. Methods Enzymol. 1994;233:380-5. 10.1016/s0076-6879(94)33044-1

[26]. Satoh K. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. Clin Chim Acta. 1978;90(1):37-43. 10.1016/0009-8981(78)90081-5

[27]. Lee MMY, McMurray JJV, Lorenzo-Almoros A, Kristensen SL, Sattar N, Jhund PS, et al. Diabetic cardiomyopathy. Heart. 2019;105(4):337-45. 10.1136/heartjnl-2016-310342

[28]. Le Douairon Lahaye S, Bekono FR, Broderick T. Physical activity and diabetic cardiomyopathy: myocardial adaptation depending on exercise load. Curr Diabetes Rev. 2014;10(6):371-90. 10.2174/1573399811666141229151421

[29]. Broderick TL, Poirier P, Gillis M. Exercise training restores abnormal myocardial glucose utilization and cardiac function in diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2005;21(1):44-50. 10.1002/dmrr.479

[30]. Mitka M. Study: Exercise may match medication in reducing mortality associated with cardiovascular disease, diabetes. JAMA. 2013;310(19):2026-7. 10.1001/jama.2013.281450

[31]. McGavock JM, Eves ND, Mandic S, Glenn NM, Quinney HA, Haykowsky MJ. The role of exercise in the treatment of cardiovascular disease associated with type 2 diabetes mellitus. Sports Med. 2004;34(1):27-48. 10.2165/00007256-200434010-00004

[32]. Hansen D, Dendale P, van Loon LJ, Meeusen R. The impact of training modalities on the clinical benefits of exercise intervention in patients with cardiovascular disease risk or type 2 diabetes mellitus. Sports Med. 2010;40(11):921-40. 10.2165/11535930-000000000-00000

[33]. Chengji W, Xianjin F. Treadmill exercise alleviates diabetic cardiomyopathy by suppressing plasminogen activator inhibitor expression and enhancing eNOS in streptozotocin-induced male diabetic rats. Endocr Connect. 2018;7(4):553-9. 10.1530/EC-18-0060

[34]. Wang SQ, Li D, Yuan Y. Long-term moderate intensity exercise alleviates myocardial fibrosis in type 2 diabetic rats via inhibitions of oxidative stress and TGF-beta1/Smad pathway. J Physiol Sci. 2019;69(6):861-73. 10.1007/s12576-019-00696-3

[35]. Seo DY, Ko JR, Jang JE, Kim TN, Youm JB, Kwak HB, et al. Exercise as A Potential Therapeutic Target for Diabetic Cardiomyopathy: Insight into the Underlying Mechanisms. Int J Mol Sci. 2019;20(24). 10.3390/ijms20246284

[36]. McCurley L. The effects of endurance training on cardiac function, mitochondrial respiration and oxidative stress level in type 2 diabetic mice: University of Arkansas; 2008. https://doi.org/10.1113/EP091309

[37]. Nazem F, Farhangi N, Neshat-Gharamaleki M. Beneficial Effects of Endurance Exercise with Rosmarinus officinalis Labiatae Leaves Extract on Blood Antioxidant Enzyme Activities and Lipid Peroxidation in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. Can J Diabetes. 2015;39(3):229-34. 10.1016/j.jcjd.2014.11.003

[38]. Chavez MD, Lakshmanan N, Kavdia M. Impact of superoxide dismutase on nitric oxide and peroxynitrite levels in the microcirculation--a computational model. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2007:1022-6. 10.1109/IEMBS.2007.4352468

[39]. Quijano C, Romero N, Radi R. Tyrosine nitration by superoxide and nitric oxide fluxes in biological systems: modeling the impact of superoxide dismutase and nitric oxide diffusion. Free Radic Biol Med. 2005;39(6):728-41. 10.1016/j.freeradbiomed.2005.04.014

[40]. Gul M, Demircan B, Taysi S, Oztasan N, Gumustekin K, Siktar E, et al. Effects of endurance training and acute exhaustive exercise on antioxidant defense mechanisms in rat heart. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 2006;143(2):239-45. 10.1016/j.cbpa.2005.12.001

[41]. Huang WC, Wei CC, Huang CC, Chen WL, Huang HY. The Beneficial Effects of Lactobacillus plantarum PS128 on High-Intensity, Exercise-Induced Oxidative Stress, Inflammation, and Performance in Triathletes. Nutrients. 2019;11(2). 10.3390/nu11020353

[42]. Soltysik BK, Karolczak K, Kostka T, Stephenson SS, Watala C, Kostka J. Contribution of Physical Activity to the Oxidative and Antioxidant Potential in 60-65-Year-Old Seniors. Antioxidants (Basel). 2023;12(6). 10.3390/antiox12061200