



The changes in the Antioxidant Defense System and Lipid Peroxidation Markers to Eight Weeks of Combined and Aerobic Training in the Cardiac Tissue of Overweight Aged Diabetic Male Rats

Mahnaz Nourozi¹, Sedigheh Hosseinpour Delavar², Mehran Ghahramani³, Gelalavij Mahmoodi⁴

1. Ph.D Student, Department of Exercise Physiology, Ker.C., Islamic Azad University, Kermanshah, Iran mahnaznourozi96@gmail.com
2. Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Ker.C., Islamic Azad University, Kermanshah, Iran. delavar@iau.ac.ir
3. Corresponding Author, Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Ker.C., Islamic Azad University, Kermanshah, Iran mehran.ghahramani@iau.ac.ir
4. Assistant Professor, Department of Biology, Ker.C., Islamic Azad University, Kermanshah, Iran, 5969508373@iau.ir

Article Information

Article type: Research Article

Vol: 17

No: 34

P: 28-38

Received: 2026-04-23

Revised: 2026-07-09

Accepted: 2026-07-14

Cite this Article:

Nourozi Mahnaz., Hosseinpour Delavar Sedigheh., Ghahramani Mehran & Mahmoodi Gelalavij_The changes in the Antioxidant Defense System and Lipid Peroxidation Markers to Eight Weeks of Combined and Aerobic Training in the Cardiac Tissue of Overweight Aged Diabetic Male Rats. *Journal of Sport and Biomotor Sciences*. 2026; 17(34): 28-38.

Publisher: Hakim Sabzevari University

Authors retain the
copyright and full
publishing rights.



Abstract

Introduction and Purpose: Oxidative stress is a major factor in diabetic cardiomyopathy, especially with aging. Regular exercise is known to enhance antioxidant defenses and reduce oxidative damage. This study compared the effects of eight weeks of aerobic and combined training on antioxidant enzyme activity and lipid peroxidation in the cardiac tissue of overweight aged diabetic rats.

Materials and Methods: Thirty aged male Wistar rats (24–28 months) with induced diabetes were randomly assigned to control, aerobic training, or combined training groups. Aerobic training consisted of running at 60–75% of Vmax, five sessions per week for eight weeks. Combined training included aerobic running plus resistance training (ladder climbing at 60–80% 1RM). Forty-eight hours after the final session, cardiac tissue was collected for measurement of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPX), and malondialdehyde (MDA) using ELISA. Data were analyzed using one-way ANOVA and Tukey's post hoc test ($P \leq 0.05$).

Results: Significant group differences were observed in SOD, CAT, GPX, and MDA levels ($P < 0.001$). Both aerobic and combined training increased antioxidant enzyme activity and decreased MDA compared with control ($P < 0.001$). Combined training produced greater improvements than aerobic training alone ($P < 0.001$).

Conclusion: Eight weeks of exercise, particularly combined training, enhances antioxidant capacity and reduces oxidative stress in the cardiac tissue of aged diabetic rats. Combined training may be an effective strategy for reducing oxidative damage and improving cardiac health in aging and diabetes.

Key Words: Aerobic Training, Combined Training, Oxidative Stress, Antioxidant Enzymes, Diabetes.

Extended Abstract

1. Introduction and Objective

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the most prevalent metabolic disorders worldwide. Its incidence has increased dramatically in recent decades, positioning it as a major risk factor for cardiovascular disease. T2DM is characterized by chronic hyperglycemia which, through mechanisms such as exacerbated oxidative stress, chronic inflammation, and mitochondrial dysfunction, can lead to structural and functional damage in vital organs, particularly the heart. Indeed, many diabetes-related cardiovascular complications result from an imbalance between the production of reactive oxygen species (ROS) and the capacity of antioxidant defense systems—a state defined as oxidative stress. Oxidative stress is a primary driver of diabetic cardiomyopathy, especially in the aging population. Regular physical activity is recognized as a non-pharmacological strategy to bolster antioxidant defenses and mitigate oxidative damage. This study aimed to compare the effects of eight weeks of aerobic and concurrent training on the activity of antioxidant enzymes and lipid peroxidation in the cardiac tissue of elderly, overweight, diabetic male rats.

2. Materials and Methods

This experimental study was conducted on 30 elderly male Wistar rats (aged 24–28 months; mean weight approximately 320 g). Animals were housed under standardized laboratory conditions: temperature 20–22°C, humidity 55–65%, and a 12:12-hour light-dark cycle. They had ad libitum access to water and standard pellet feed, sourced from Khallaghan-e Teb Pouya (Tehran, Iran). The feed was verified for chemical and microbial quality and formulated with high-quality proteins, essential fatty acids, vitamins, and minerals, without synthetic preservatives. After diabetes induction, the rats were randomly assigned to three groups: Control, Aerobic Training (AT), and Concurrent Training (CT). The AT protocol consisted of running at an intensity of 60–75% of V_{max} , five sessions per week for eight weeks. The CT protocol combined aerobic running with resistance training (ladder climbing at 60–80% of one-repetition maximum). Forty-eight hours after the final training session, cardiac tissue samples were collected. The levels of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPX), and malondialdehyde (MDA) were measured using ELISA kits. Data were analyzed using one-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test ($P \leq 0.05$).

3. Findings

Significant differences in SOD, CAT, GPX, and MDA levels were observed among the groups ($P < 0.001$). Both training modalities increased antioxidant enzyme activity and decreased MDA levels compared to the control group ($P < 0.001$). Furthermore, concurrent training induced greater improvements than aerobic training alone ($P < 0.001$).

4. Conclusions

Comparing the two training modalities, improvements in all measured indices were significantly more pronounced in the concurrent training group than in the aerobic training group. This finding suggests that integrating resistance training into an aerobic exercise program provides significant added value in promoting anti-inflammatory and antioxidant adaptations in cardiac tissue. The observed changes, supported by physiological principles, may be attributed to several cellular and molecular mechanisms: Activation of the Nrf2/ARE pathway: Exercise enhances the phosphorylation and nuclear translocation of the Nrf2 transcription factor, upregulating antioxidant genes such as SOD2, CAT, and GPX in cardiomyocytes. Enhanced mitochondrial biogenesis: Activation of the AMPK/PGC-1 α signaling pathway promotes mitochondrial biogenesis in cardiomyocytes, thereby reducing electron leakage from the respiratory chain and subsequent reactive oxygen species (ROS) production. Reduction of oxidative stress and lipid peroxidation: The coordinated upregulation of SOD, CAT, and GPX leads to more effective neutralization of ROS, preventing lipid peroxidation of cell membranes, as evidenced by reduced MDA levels. In conclusion, eight weeks of exercise training, particularly concurrent training, enhances the antioxidant capacity and attenuates oxidative stress in the cardiac tissue of elderly diabetic rats. Concurrent training appears to be an effective strategy for mitigating oxidative damage and improving cardiac health in the context of diabetes and aging.

5. Acknowledgment & Funding

This article is not sponsored

6. Ethical Considerations

This research was approved by the ethics committee with the ethical code of IR.IA.AEC.1404.087.

7. Authors' Contributions

All authors have actively participated in the process of the study and writing the article.

8. Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

تغییرات سیستم آنتی اکسیدانی و شاخص های پراکسیداسیون لیپیدی به هشت هفته تمرین ترکیبی و هوازی در بافت قلب رت های نر سالمند دیابتی دارای اضافه وزن

مهناز نوروزی^۱، صدیقه حسین پور دلاور^۲، مهران قهرمانی^{۳*}، گلاویژ محمودی^۳

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمانشاه، ایران. mahnaznorozi96@gmail.com
۲. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمانشاه، ایران. delavar@iau.ac.ir
۳. نویسنده مسئول دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمانشاه، ایران. ghahramani@iau.ac.ir
۴. استادیار گروه زیست شناسی، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمانشاه، ایران. 5969508373@iau.ir

اطلاعات مقاله

چکیده

نوع مقاله: پژوهشی

دوره:

۱۷

شماره:

۳۴

صفحه:

۲۸-۳۸

تاریخ دریافت:

۱۴۰۵/۰۲/۰۳

تاریخ ویرایش:

۱۴۰۵/۰۴/۱۸

تاریخ پذیرش:

۱۴۰۵/۰۴/۲۳

نحوه ارجاع به این مقاله:

نوروزی، مهناز، حسین پور دلاور، صدیقه. قهرمانی، مهران و محمودی، گلاویژ. تغییرات سیستم آنتی اکسیدانی و شاخص های پراکسیداسیون لیپیدی به هشت هفته تمرین ترکیبی و هوازی در بافت قلب رت های نر سالمند دیابتی دارای اضافه وزن. نشریه ورزش و علوم زیست حرکتی. ۱۴۰۵؛ ۱۷ (۳۴): ۲۸-۳۸.

ناشر: دانشگاه حکیم سبزواری

مقدمه و هدف: استرس اکسیداتیو یکی از عوامل اصلی در بروز کاردیومیوپاتی دیابتی به ویژه در دوران سالمندی است. فعالیت ورزشی منظم به عنوان یک راهکار غیر دارویی برای تقویت دفاع آنتی اکسیدانی و کاهش آسیب اکسیداتیو شناخته می شود. این مطالعه با هدف مقایسه تأثیر هشت هفته تمرینات هوازی و ترکیبی بر فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی و پراکسیداسیون لیپیدی در بافت قلبی موش های صحرایی نر سالمند دیابتی دارای اضافه وزن انجام شد.

مواد و روش ها: موش های صحرایی نر ویستار سالمند (۲۴ تا ۲۸ ماهه) مبتلا به دیابت القا به صورت تصادفی در سه گروه کنترل، تمرین هوازی و تمرین ترکیبی قرار گرفتند. پروتکل تمرین هوازی شامل دویدن با شدت ۶۰ تا ۷۵ درصد V_{max} ، پنج جلسه در هفته به مدت هشت هفته بود. تمرین ترکیبی شامل دویدن هوازی همراه با تمرین مقاومتی (بالارفتن از نردبان با شدت ۶۰ تا ۸۰ درصد یک تکرار بیشینه) بود. چهل و هشت ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، نمونه های بافت قلب جمع آوری شد و مقادیر سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT)، گلوکاتایون پراکسیداز (GPX) و مالون دی آلدئید (MDA) با روش الایزا اندازه گیری شد. داده ها با آزمون ANOVA یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی تحلیل شدند ($P \leq 0.05$).

یافته ها: بین گروه ها در مقادیر SOD، CAT، GPX و MDA اختلاف معنی دار مشاهده شد ($P < 0.001$). هر دو نوع تمرین موجب افزایش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی و کاهش MDA نسبت به گروه کنترل گردیدند ($P < 0.001$). همچنین، تمرین ترکیبی نسبت به تمرین هوازی بهبودهای بیشتری ایجاد کرد ($P < 0.001$).

نتیجه گیری: هشت هفته تمرین ورزشی، به ویژه تمرین ترکیبی، موجب تقویت ظرفیت آنتی اکسیدانی و کاهش استرس اکسیداتیو در بافت قلبی موش های سالمند دیابتی می شود. به نظر می رسد تمرین ترکیبی می تواند راهکار مؤثرتری برای کاهش آسیب اکسیداتیو و بهبود سلامت قلب در شرایط دیابت و سالمندی باشد.

واژه های کلیدی: تمرین هوازی، تمرین ترکیبی، استرس اکسیداتیو، آنزیم های آنتی اکسیدانی، دیابت.



نویسندگان حق نشر و حقوق انتشار کامل را حفظ می کنند.

مقدمه

دیابت نوع دو یکی از شایع ترین اختلالات متابولیکی در جهان است که شیوع آن به ویژه در دهه های اخیر به طور چشمگیری افزایش یافته و به یکی از مهم ترین عوامل خطر بیماری های قلبی-عروقی تبدیل شده است (۱). این بیماری با هیپرگلیسمی مزمن مشخص می شود و از طریق مکانیسم های مختلفی از جمله افزایش استرس اکسیداتیو، التهاب مزمن و اختلال عملکرد میتوکندری می تواند منجر به آسیب ساختاری و عملکردی در بافت های حیاتی بدن به ویژه قلب شود (۲). در واقع، بسیاری از عوارض قلبی-عروقی مرتبط با دیابت در نتیجه عدم تعادل بین تولید گونه های فعال اکسیژن و ظرفیت سیستم های دفاع آنتی اکسیدانی ایجاد می شود که این وضعیت به عنوان استرس اکسیداتیو شناخته می شود (۳).

در شرایط طبیعی، سیستم دفاع آنتی اکسیدانی بدن از طریق مجموعه ای از آنزیم ها از جمله سوپراکسید دیسموتاز (SOD)^۱، کاتالاز و گلوکاتایون پراکسیداز (GPX)^۲ نقش مهمی در خنثی سازی گونه های فعال اکسیژن و حفظ تعادل اکسیدان-آنتی اکسیدان ایفا می کند. با این حال، در دیابت نوع دو افزایش تولید رادیکال های آزاد و کاهش فعالیت این آنزیم ها می تواند منجر به اختلال در هموستاز اکسیداتیو و در نهایت آسیب سلولی در بافت قلب شود (۴). یکی از پیامدهای مهم افزایش استرس اکسیداتیو، پراکسیداسیون لیپیدی است که با تخریب لیپیدهای غشایی همراه بوده و شاخص هایی نظیر مالون دی آلدئید (MDA)^۳ به عنوان نشانگرهای مهم آن مورد استفاده قرار می گیرند. افزایش این شاخص ها در بافت قلب می تواند بیانگر شدت آسیب اکسیداتیو و اختلال عملکرد سلول های عضله قلب باشد (۳).

در این میان، سالمندی و اضافه وزن به عنوان دو عامل مهم تشدیدکننده استرس اکسیداتیو در نظر گرفته می شوند. سالمندی با کاهش ظرفیت سیستم های آنتی اکسیدانی، اختلال در عملکرد میتوکندری و افزایش تولید رادیکال های آزاد همراه است. از سوی دیگر، اضافه وزن و چاقی از طریق افزایش التهاب سیستمیک، مقاومت به انسولین و اختلال در متابولیسم انرژی می توانند تولید گونه های فعال اکسیژن را افزایش دهند. ترکیب این عوامل با دیابت نوع دو می تواند منجر به تشدید آسیب های اکسیداتیو در بافت قلب و افزایش خطر ابتلا به کاردیومیوپاتی دیابتی شود (۵ و ۶).

در سال های اخیر، فعالیت بدنی منظم به عنوان یکی از مؤثرترین راهکارهای غیر دارویی برای پیشگیری و کنترل عوارض دیابت مورد توجه قرار گرفته است. تمرینات ورزشی از طریق بهبود عملکرد میتوکندری، افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی و تنظیم مسیرهای سیگنال دهی سلولی می توانند نقش مهمی در کاهش استرس اکسیداتیو ایفا کنند. شواهد نشان می دهد که تمرینات هوازی با شدت متوسط قادرند بیان آنزیم های آنتی اکسیدانی مانند SOD، کاتالاز و GPX را افزایش داده و در نتیجه مقاومت سلول ها در برابر آسیب های اکسیداتیو را تقویت کنند (۴). علاوه بر این، تمرینات ورزشی می توانند از طریق فعال سازی مسیرهای سیگنال دهی مرتبط با تنظیم سیستم آنتی اکسیدانی از جمله مسیر Nrf2، موجب افزایش ظرفیت دفاعی سلول ها در برابر استرس اکسیداتیو شوند (۵).

در کنار تمرینات هوازی، تمرینات مقاومتی نیز اثرات قابل توجهی بر بهبود کنترل گلوکز، افزایش حساسیت به انسولین و کاهش التهاب سیستمیک نشان داده اند. بر همین اساس، برخی پژوهشگران پیشنهاد کرده اند که ترکیب تمرینات هوازی و مقاومتی ممکن است اثرات هم افزا بر شاخص های متابولیکی و اکسیداتیو داشته باشد. تمرین ترکیبی از طریق بهبود همزمان عملکرد قلبی-عروقی و افزایش توده عضلانی می تواند موجب ارتقای ظرفیت آنتی اکسیدانی و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در بافت های مختلف بدن شود (۵ و ۶).

با وجود شواهد موجود، بررسی متون علمی نشان می دهد که بسیاری از مطالعات انجام شده در این حوزه بر مدل های حیوانی جوان یا جمعیت های فاقد اضافه وزن تمرکز داشته اند (۷-۸) و تحقیقات محدودی به بررسی همزمان اثر سالمندی، دیابت و اضافه وزن بر پاسخ های اکسیداتیو قلب پرداخته اند. از سوی دیگر، در بسیاری از پژوهش ها تنها اثر یک نوع تمرین ورزشی بررسی شده (۷ و ۹) و مقایسه مستقیم بین تمرین هوازی و تمرین ترکیبی بر شاخص های سیستم آنتی اکسیدانی و پراکسیداسیون لیپیدی در بافت قلب به ویژه در مدل های حیوانی سالمند دیابتی دارای اضافه وزن کمتر مورد توجه قرار گرفته است. آنچه این تغییرات بیوشیمیایی را از یک یافته آزمایشگاهی صرف به یک مسئله بالینی مهم تبدیل می کند، ارتباط مستقیم آن ها با سندرم های قابل تشخیص قلبی در انسان است. در جمعیت سالمند دیابتی دارای اضافه وزن، افزایش استرس اکسیداتیو و التهاب مزمن در بافت قلب با پاتوژنز کاردیومیوپاتی دیابتی (نوعی نارسایی قلبی مستقل از بیماری عروق کرونر) ارتباط مستقیم دارد (۱۰). همچنین، این اختلالات نقش کلیدی در ایجاد نارسایی

1. Superoxide dismutase (SOD)

2. Glutathione peroxidase (GPX)

3. Malondialdehyde (MDA)

قلبی با کسر جهشی حفظ شده (HFPEF)^۱ دارند که شایع‌ترین نوع نارسایی قلبی در زنان سالمند دیابتی است و گزینه‌های درمانی محدودی برای آن وجود دارد (۱۱). از منظر بالینی، اندازه‌گیری شاخص‌هایی مشابه آنچه در این پژوهش در بافت قلب رت سنجیده شده است امروزه به عنوان بیومارکرهای پیش‌بینی‌کننده خطر حوادث قلبی-عروقی در بیماران دیابتی مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۲). بنابراین، یافته‌های این مطالعه می‌تواند مبنایی برای طراحی پروتکل‌های ورزشی هدفمند در برنامه‌های توانبخشی قلبی و پیشگیری ثانویه در بیماران دیابتی سالمند قرار گیرد.

از آن‌جا که شناخت دقیق اثرات انواع تمرینات ورزشی بر سیستم آنتی‌اکسیدانی قلب می‌تواند نقش مهمی در طراحی مداخلات غیر دارویی مؤثر برای پیشگیری از عوارض قلبی دیابت داشته باشد، بررسی این موضوع از اهمیت علمی و کاربردی ویژه‌ای برخوردار است؛ بنابراین، پژوهش حاضر با هدف بررسی و مقایسه اثر هشت هفته تمرین ترکیبی و تمرین هوازی بر پاسخ سیستم آنتی‌اکسیدانی و شاخص‌های پراکسیداسیون لیپیدی در بافت قلب رت‌های نر سالمند دیابتی دارای اضافه‌وزن انجام می‌شود تا بتواند شواهد علمی دقیق‌تری درباره نقش انواع تمرینات ورزشی در تعدیل استرس اکسیداتیو قلب ارائه دهد.

روش‌شناسی

پژوهش حاضر از نوع پژوهش‌های تجربی بود که با استفاده از مدل حیوانی انجام گرفت. تمام مراحل مربوط به کار با حیوانات با توجه به دستورالعمل اخلاقی و مجوز معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمانشاه، با کد اخلاق IR.IA.AEC.1404.087 انجام گرفت.

این مطالعه به صورت تجربی و با طرح کنترل شده آزمایشگاهی بر روی ۳۰ سر رت نر نژاد ویستار سالمند با سن ۲۴ تا ۲۸ ماه و وزن تقریبی ۳۲۰ گرم انجام شد. حیوانات در شرایط استاندارد شامل دمای ۲۲-۲۰ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۵-۶۵ درصد و چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی - ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند و به غذای پلت استاندارد و آب به طور آزاد دسترسی داشتند. غذای پلت استاندارد مورد استفاده از شرکت خلایقان طب پویا (تهران، ایران) تهیه گردید. استاندارد بودن این خوراک بر اساس کنترل کیفیت شیمیایی و میکروبی هر سری تولیدی، وجود فرمولاسیون اختصاصی حاوی پروتئین باکیفیت، اسیدهای چرب ضروری، ویتامین‌ها و مواد معدنی و عدم استفاده از مواد نگهدارنده مصنوعی تأیید شده است. پس از دو هفته دوره سازگاری، حیوانات به صورت تصادفی در سه گروه ۱۰ تایی شامل

گروه کنترل، گروه تمرین هوازی و گروه تمرین ترکیبی قرار گرفتند. وزن بدن با استفاده از ترازوی دیجیتال با دقت ۱/۰ گرم و طول بینی-مقعد (فاصله از نوک بینی تا مخرج) با استفاده از کولیس دیجیتال با دقت ۱/۰ میلی‌متر اندازه‌گیری شد. بر اساس مطالعات معتبر جدید، مقدار شاخص لی بیشتر از ۳۰ گرم به توان ۳/۱ بر سانتی‌متر (۳۰۰) به عنوان معیار اضافه وزن در رت‌ها در نظر گرفته می‌شود (۱۳). در پژوهش حاضر، رت‌هایی که شاخص لی آن‌ها بیشتر از ۳۰۵ و کمتر از ۳۱۰ گرم به توان ۳/۱ بر سانتی‌متر بود، به عنوان رت‌های «دارای اضافه وزن» طبقه‌بندی شدند. کلیه اندازه‌گیری‌های قند خون در حالت ناشتا (۱۲-۱۴ ساعت) و در ساعات یکسان روز (بین ۸ تا ۱۰ صبح) انجام شد تا اثرات چرخه شبانه‌روزی بر قند خون کنترل شود. دسترسی به آب آشامیدنی در طول ناشتایی آزاد بود (۱۴).

برای القای دیابت نوع دو، استرپتوزوتوسین با دوز ۳۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بدون دوره پیش‌تغذیه با رژیم پرچرب به صورت داخل‌صفاقی تزریق شد. این ماده در بافر سیترات سدیم ۰/۱ مولار با pH برابر ۵/۴ حل گردید. ۷۲ ساعت پس از تزریق، قند خون ناشتا از ورید دم اندازه‌گیری شد و حیواناتی با گلوکز بیش از ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به عنوان دیابتی وارد مطالعه شدند. وجود شرایط «سالمندی و اضافه وزن» در رت‌ها تا حدی مقاومت به انسولین زمینه‌ای را تأمین می‌کرد؛ اما پروتکل استاندارد طلایی برای القای دیابت نوع دو در مدل‌های حیوانی، ترکیب رژیم پرچرب (HFD)^۲ به مدت ۲-۴ هفته همراه با STZ با دوز پایین (۳۵-۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) است (۱۵). عدم استفاده از رژیم پرچرب ممکن است باعث شود مدل دیابتی ایجاد شده بیشتر به دیابت نوع ۵/۱ (LADA) یا دیابت نوع ۱ با شروع در بزرگسالی شباهت داشته باشد تا دیابت نوع ۲ کلاسیک.

قبل از شروع تمرینات، موش‌ها طی پنج روز با دستگاه تردمیل آشنا شدند. تعیین حداکثر سرعت دویدن (V_{max}) با آزمون فزاینده روی تردمیل انجام گرفت. همچنین، حداکثر قدرت عضلانی ($RM1$) با آزمون بالا رفتن از نردبان دارای وزن‌های افزایشی تعیین شد.

برای تعیین V_{max} ، از آزمون فزاینده وامانده‌ساز روی تردمیل استفاده شد. پس از ۵ دقیقه گرم‌کردن با سرعت ۸ متر بر دقیقه، سرعت هر ۳ دقیقه به میزان ۳ متر بر دقیقه افزایش یافت تا حیوان به مرحله واماندگی برسد (۱۶ و ۱۷). واماندگی به عنوان ناتوانی رت در ادامه دویدن علی‌رغم دریافت محرک‌های الکتریکی خفیف (۰/۲ میلی‌آمپر) تعریف شد آخرین سرعتی که رت توانست حداقل ۳ دقیقه کامل بدود، به عنوان V_{max} ثبت گردید (۱۸). این آزمون در ابتدای مطالعه (پیش از شروع پروتکل

¹. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFPEF)

². High-Fat Diet (HFD)

تمرینی) و مجدداً در هفته چهارم (برای تنظیم مجدد شدت تمرینات) انجام شد.

تعیین یک تکرار بیشینه (RM_1) با استفاده از آزمون حمل بار بیشینه روی نردبان: رت ها با وزنه اولیه ۷۵٪ وزن بدن از نردبان بالا رفتند. در هر مرحله ۳۰ گرم به وزنه اضافه شد تا جایی که رت تنها بتواند ۳ بار متوالی بالا برود (نقطه «شکست»). این وزن به عنوان RM_1 در نظر گرفته می شود (۱۹).

پروتکل تمرینی طی هشت هفته و پنج جلسه در هفته اجرا گردید. در گروه تمرین ترکیبی، هر جلسه شامل ۳۰ دقیقه دویدن با شدت ۶۰ تا ۷۵ درصد V_{max} و سپس تمرین مقاومتی بالا رفتن از نردبان با شدت ۶۰ تا ۸۰ درصد RM_1 در سه ست ۸ تا ۱۰ تکراری بود. در گروه تمرین هوازی، حیوانات در هر جلسه به مدت ۶۰ دقیقه با شدت ۶۰ تا ۷۵ درصد V_{max} روی تردمیل دویدند. گروه کنترل هیچ گونه فعالیت ورزشی نداشت و تنها در شرایط آزمایشگاهی نگهداری شد (جدول ۱).

جدول ۱. پروتکل تمرین

گروه ها	مدت تمرین	تعداد جلسات	نوع تمرین
گروه تمرین ترکیبی	۸ هفته	۵ جلسه در هفته	هر جلسه شامل ۳۰ دقیقه دویدن با شدت ۶۰ تا ۷۵ درصد V_{max} و سپس تمرین مقاومتی بالا رفتن از نردبان با شدت ۶۰ تا ۸۰ درصد RM_1 در سه ست ۸ تا ۱۰ تکراری
گروه تمرین هوازی	۸ هفته	۵ جلسه در هفته	هر جلسه به مدت ۶۰ دقیقه با شدت ۶۰ تا ۷۵ درصد V_{max} روی تردمیل
گروه کنترل	بدون تمرین	بدون تمرین	بدون فعالیت ورزشی- نگهداری در شرایط آزمایشگاهی

۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، حیوانات بیهوش شده و بافت قلب خارج گردید. بافت قلب بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد شده و سپس در فریزر -۸۰- درجه سانتی گراد تا زمان انجام آزمایش ها نگهداری شد (۲۰، ۲۱). مقدار ۱۰۰-۱۵۰ میلی گرم از بافت بطنی با استفاده از هموژنایزر دستی (پلیترون، مدل PT 1200 E، سوئیس) در ۱ میلی لیتر بافر لیز (RIPA buffer) حاوی مهارکننده های پروتئاز و فسفاتاز هموژن شد. هموژنه حاصل به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی گراد سانتریفیوژ شد. سوپرناتانت جدا شده و در فریزر -۸۰- درجه نگهداری گردید (۲۲، ۲۳). غلظت پروتئین تام با روش برادفورد (کیت Bio-Rad Protein Assay، شرکت Bio-Rad، آمریکا، دقت ۱/۱۰ میکروگرم بر میلی لیتر و حساسیت ۰/۲ میکروگرم بر میلی لیتر) و دستگاه الایزا ریدر (Synergy HTX Biotek) در طول موج ۵۹۵ نانومتر اندازه گیری شد.

چهل و هشت ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، حیوانات با ترکیب کتامین (۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند و بافت قلب استخراج گردید. نمونه ها بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد و تا زمان آزمایش در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی گراد نگهداری شدند. شاخص های استرس اکسیداتیو شامل سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلووتاتیون پراکسیداز و مالون دی آلدئید با استفاده از کیت های تجاری

اندازه گیری شدند. قرائت ها با دستگاه اسپکتروفتومتر UV-Vis انجام شد. این مطالعه مطابق دستورالعمل های بین المللی مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد و تمام تلاش جهت کاهش استرس و آسیب غیرضروری به حیوانات صورت گرفت. تجزیه و تحلیل داده ها با نرم افزار SPSS نسخه ۲۷ انجام شد. طبیعی بودن داده ها با آزمون شاپیرو-ویلک و همگنی واریانس ها با آزمون لوین بررسی گردید. برای مقایسه میانگین متغیرها بین گروه ها از آزمون ANOVA یک راهه و در صورت وجود اختلاف معنی دار از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معنی داری $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

در جدول «۳» ویژگی های توصیفی رت ها شامل سن، وزن و گلوکز خون ناشتا در سه گروه کنترل، تمرین هوازی و تمرین ترکیبی ارائه شده است. بر اساس نتایج تحلیل واریانس یک طرفه، بین سه گروه از نظر سن تفاوت معنی داری مشاهده نشد ($P > 0.05$). با این حال، وزن بدن و سطح گلوکز ناشتا بین گروه ها اختلاف معنی داری داشت ($P < 0.001$)، به طوری که هر دو گروه تمرینی وزن و گلوکز خون پایین تری نسبت به گروه کنترل نشان دادند.

جدول ۲. اطلاعات توصیفی سن، وزن و گلوکز ناشتا در گروه‌های مختلف مطالعه.

متغیر	گروه	میانگین	انحراف معیار	F	sig
سن (ماه)	کنترل	۲۴/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۱/۰۰
	هوازی	۲۴/۰۰	۰/۰۰		
	ترکیبی	۲۴/۰۰	۰/۰۰		
وزن (گرم)	کنترل	۴۷۰/۰۳	۱۳/۲۴	۱۰/۹۳	۰/۰۰۱
	هوازی	۴۴۵/۷۸	۱۱/۴۲		
	ترکیبی	۴۳۷/۷۶	۲۱/۶۳		
گلوکز ناشتا (mg/dL)	کنترل	۳۲۰/۱۳	۲۵/۸۹	۲۴/۹۳	۰/۰۰۱
	هوازی	۲۷۷/۱۶	۲۶/۳۰		
	ترکیبی	۲۴۵/۲۰	۱۸/۳۹		

گروه کنترل: رت‌های سالمند دیابتی بدون مداخله تمرینی؛ گروه تمرین هوازی: رت‌های تحت پروتکل تمرین هوازی؛ گروه تمرین ترکیبی: رت‌های تحت پروتکل تمرین هوازی-مقاومتی. مقادیر به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار از سنجش تعداد ۱۰ رت در هر گروه گزارش شده‌اند. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری آماری در نظر گرفته شد.

در جدول «۳»، مقادیر توصیفی شاخص‌های استرس اکسیداتیو شامل سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلوکاتایون پراکسیداز و مالون دی‌آلدئید به همراه نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه ارائه شده است. پیش از تحلیل، مفروضه‌های نرمال بودن داده‌ها و همگنی واریانس‌ها با آزمون شاپیرو-ویلک و آزمون لوین بررسی شد و در تمامی متغیرها برقرار بود ($P > 0.05$).

جدول ۳. آماره‌های توصیفی متغیرهای وابسته و نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه در گروه‌های مختلف مطالعه

متغیر	گروه	انحراف معیار $\pm$ میانگین	F	sig
SOD (U/mg protein)	کنترل	۳۱/۳۰ $\pm$ ۱/۲۶	۱۴۳۶/۲۸	۰/۰۰۱
	تمرین هوازی	۴۵/۸۱ $\pm$ ۱/۱۱		
	تمرین ترکیبی	۵۸/۸۷ $\pm$ ۱/۰۶		
CAT (U/mg protein)	کنترل	۱۸/۳۴ $\pm$ ۰/۵۱	۸۵۵/۲۳	۰/۰۰۱
	تمرین هوازی	۲۵/۹۲ $\pm$ ۱/۰۱		
	تمرین ترکیبی	۳۴/۸۳ $\pm$ ۱/۰۴		
GPX (U/mg protein)	کنترل	۲۱/۵۳ $\pm$ ۰/۸۵	۱۰۲۴/۶۲	۰/۰۰۱
	تمرین هوازی	۳۲/۹۸ $\pm$ ۱/۳۶		
	تمرین ترکیبی	۴۲/۲۵ $\pm$ ۰/۶۹		
MDA (nmol/mg protein)	کنترل	۶/۹۸ $\pm$ ۰/۴۴	۲۶۴/۸۷	۰/۰۰۱
	تمرین هوازی	۴/۸۲ $\pm$ ۰/۳۰		
	تمرین ترکیبی	۳/۲۷ $\pm$ ۰/۳۱		

گروه کنترل: رت‌های سالمند دیابتی بدون مداخله تمرینی؛ گروه تمرین هوازی: رت‌های تحت پروتکل تمرین هوازی؛ گروه تمرین ترکیبی: رت‌های تحت پروتکل تمرین هوازی-مقاومتی. SOD: سوپراکسید دیسموتاز، CAT: کاتالاز، GPX: گلوکاتایون پراکسیداز، MDA: مالون دی‌آلدئید. مقادیر به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار گزارش شده‌اند. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری آماری در نظر گرفته شد.

نتایج تحلیل واریانس یک‌راهه نشان داد که سطوح SOD، CAT و GPX تفاوت معنی‌داری بین سه گروه داشتند ($P < 0.001$). مقدار آماره F در تمامی این متغیرها بسیار بالا بود که بیانگر اختلاف مشخص بین گروه‌هاست. همچنین سطح MDA نیز اختلاف معنی‌داری را بین سه گروه نشان داد ($P < 0.001$). برای تعیین محل دقیق اختلاف‌ها، آزمون تعقیبی توکی اجرا شد که نتایج آن در جدول «۴» گزارش شده است.

جدول ۴. نتایج آزمون تعقیبی توکی برای تعیین جایگاه اختلاف بین گروه ها در متغیرهای وابسته.

متغیر	گروه	گروه	اختلاف میانگین	sig
SOD (U/mg protein)	کنترل	تمرین هوازی	-۱۴,۵۱	۰/۰۰۱
		تمرین ترکیبی	-۲۷,۵۷	۰/۰۰۱
	تمرین هوازی	تمرین ترکیبی	-۱۳,۰۵	۰/۰۰۱
CAT (U/mg protein)	کنترل	تمرین هوازی	-۷,۵۷	۰/۰۰۱
		تمرین ترکیبی	-۱۶,۴۹	۰/۰۰۱
	تمرین هوازی	تمرین ترکیبی	-۸,۹۱	۰/۰۰۱
GPX (U/mg protein)	کنترل	تمرین هوازی	-۱۱,۴۵	۰/۰۰۱
		تمرین ترکیبی	-۲۰,۷۱	۰/۰۰۱
	تمرین هوازی	تمرین ترکیبی	-۹,۲۶	۰/۰۰۱
MDA (nmol/mg protein)	کنترل	تمرین هوازی	۲,۱۵	۰/۰۰۱
		تمرین ترکیبی	۳,۷۰	۰/۰۰۱
	تمرین هوازی	تمرین ترکیبی	۱,۵۴	۰/۰۰۱

افزایش معنی دار فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی و کاهش معنی دار غلظت MDA در بافت قلب شدند. همچنین نتایج نشان داد که میزان بهبود در مقادیر SOD، CAT، GPX و MDA در گروه تمرین ترکیبی نسبت به تمرین هوازی بیشتر بود. نتایج پژوهش حاضر با برخی مطالعات پیشین همسو است. مهری و همکاران (۱۳۹۹) نشان دادند تمرین هوازی موجب افزایش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی به ویژه GPX و کاهش MDA در بافت قلب رت های دیابتی می شود (۷). همچنین پیرعلایی و همکاران (۱۴۰۳) افزایش آنزیم های آنتی اکسیدانی و کاهش استرس اکسیداتیو در بافت قلب رت های دیابتی پس از تمرین هوازی را گزارش کردند (۲۰). در همین راستا، مطالعات انسانی نیز نشان داده اند که تمرینات ورزشی منظم می تواند ظرفیت سیستم آنتی اکسیدانی را افزایش داده و شاخص های استرس اکسیداتیو را کاهش دهند (۲۴، ۲۵). در مقابل، برخی مطالعات نتایج متفاوتی گزارش کرده اند. به عنوان مثال، راداک و همکاران (۲۰۱۸) گزارش کردند که در برخی شرایط، به ویژه در تمرینات بسیار شدید یا کوتاه مدت، ممکن است تغییر معنی داری در برخی آنزیم های آنتی اکسیدانی مشاهده نشود یا حتی به طور موقت افزایش شاخص های استرس اکسیداتیو رخ دهد (۲۶). این تفاوت ها می تواند ناشی از تفاوت در شدت و مدت تمرین، نوع بافت مورد بررسی و ویژگی های آزمودنی ها باشد. از منظر ساز و کارهای فیزیولوژیک، بهبود فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی احتمالاً ناشی از تحریک پاسخ هورمونی توسط تمرین است. تمرین ورزشی با ایجاد افزایش خفیف و کنترل شده ROS، موجب فعال سازی مسیر Nrf2 و افزایش بیان ژن های آنتی اکسیدانی می شود (۲۷). این مکانیسم در شرایط دیابت اهمیت ویژه ای دارد، زیرا دیابت با افزایش تولید ROS در زنجیره تنفسی، فعال سازی

گروه کنترل: رت های سالمند دیابتی بدون مداخله تمرینی؛ گروه تمرین هوازی: رت های تحت پروتکل تمرین هوازی؛ گروه تمرین ترکیبی: رت های تحت پروتکل تمرین هوازی-مقاومتی. SOD: سوپراکسید دیسموتاز، CAT: کاتالاز، GPX: گلوکاتیون پراکسیداز، MDA: مالون دی آلدئید. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری آماری در نظر گرفته شد.

بر اساس نتایج آزمون توکی، فعالیت آنزیم های SOD، CAT و GPX در گروه تمرین هوازی و گروه تمرین ترکیبی به صورت معنی داری بیشتر از گروه کنترل بود ($P < 0.001$). همچنین این مقادیر در گروه تمرین ترکیبی در مقایسه با گروه تمرین هوازی نیز افزایش معنی داری داشتند ($P < 0.001$). در مقابل، سطح MDA به طور معنی داری در هر دو گروه تمرینی کمتر از گروه کنترل بود ($P < 0.001$) و این کاهش در گروه تمرین ترکیبی بیشتر از گروه تمرین هوازی مشاهده گردید ($P < 0.001$).

به طور کلی نتایج مطالعه نشان داد که هر دو نوع تمرین ورزشی موجب افزایش معنی دار فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی و کاهش معنی دار پراکسیداسیون لیپیدی در بافت قلب رت های سالمند دیابتی می شوند. با این حال، تمرین ترکیبی در مقایسه با تمرین هوازی اثرات قوی تری در بهبود ظرفیت آنتی اکسیدانی و کاهش استرس اکسیداتیو داشت.

بحث

هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی و تمرین ترکیبی بر شاخص های آنتی اکسیدانی (SOD، CAT، GPX) و شاخص پراکسیداسیون لیپیدی (MDA) در بافت قلب رت های نر سالمند دیابتی دارای اضافه وزن بود. یافته های پژوهش نشان داد که تمرین هوازی و تمرین ترکیبی موجب

مطالعات آزمایشگاهی و انسانی سازگاری دارد و می‌تواند مبنایی برای توسعه برنامه‌های تمرینی هدفمند در مدیریت عوارض قلبی-عروقی دیابت باشد. همچنین توصیه می‌شود در پژوهش‌های آتی، برای شبیه‌سازی دقیق‌تر دیابت نوع دو، از پروتکل ترکیبی STZ + HFD استفاده شود.

نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر، هشت هفته تمرین ورزشی (چه به صورت هوازی و چه به صورت ترکیبی) در رت‌های نر سالمند دیابتی دارای اضافه وزن، منجر به تغییرات معناداری در وضعیت استرس اکسیداتیو و کاهش استرس اکسیداتیو در بافت قلب رت‌های نر سالمند دیابتی دارای اضافه وزن می‌گردد. همچنین تمرین ترکیبی (در مقایسه با تمرین هوازی تنها) با ایجاد تغییرات گسترده‌تر و عمیق‌تر در شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی بافت قلب، می‌تواند به عنوان یک مداخله غیردارویی مؤثرتر برای کاهش آسیب‌های قلبی مرتبط با دیابت، سالمندی و اضافه وزن مورد توجه قرار گیرد. از آنجا که تغییرات مشاهده شده در سطح بافت قلب (محلی) بوده است، این یافته‌ها اهمیت توجه به سازگاری‌های موضعی قلب در پاسخ به تمرینات ورزشی را بیش از پیش آشکار می‌سازد. توصیه می‌شود در آینده، مطالعات بالینی در انسان با اندازه‌گیری مستقیم شاخص‌های عملکردی قلب (مانند کسر جهشی، عملکرد دیاستولیک و فیروز میوکارد با استفاده از اکوکاردیوگرافی یا MRI) برای تأیید این یافته‌ها انجام شود؛ بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که استفاده از برنامه‌های تمرینی منظم، به ویژه تمرین ترکیبی، می‌تواند به عنوان یک روش مؤثر و غیر دارویی در کاهش آسیب‌های اکسیداتیو قلب و بهبود سلامت قلب در شرایط دیابت و سالمندی مورد توجه قرار گیرد.

محدودیت‌های تحقیق

یکی از محدودیت‌های روش‌شناختی این پژوهش، عدم وجود گروه کنترل سالمند سالم (بدون دیابت) بود. اگرچه هدف اصلی مطالعه، مقایسه اثر دو نوع تمرین (ترکیبی در مقابل هوازی) در شرایط دیابت + سالمندی + اضافه وزن بود و برای این هدف، وجود گروه کنترل دیابتی بدون تمرین کفایت می‌کرد؛ اما نبود یک گروه سالمند غیردیابتی (سالم) باعث می‌شود نتوانیم به طور دقیق تفکیک کنیم که چه نسبتی از تغییرات مشاهده شده در شاخص‌های التهابی و اکسیداتیو، ناشی از خود فرآیند سالمندی و چه نسبتی ناشی از دیابت است. یکی دیگر از محدودیت‌های این پژوهش، عدم استفاده از رژیم پرچرب پیش از تزریق STZ بود.

مسیرهایی از جمله AGE-RAGE، پلی‌آل و هگزوزآمین و اختلال در کارکرد میتوکندری منجر به استرس اکسیداتیو پایدار می‌شود (۲۸). کاهش سطح مالون‌دی‌آلدئید در مطالعه حاضر نیز نشان‌دهنده کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و در نتیجه کاهش آسیب غشای سلولی است. هم‌زمانی افزایش SOD، CAT و GPX با کاهش MDA نشان می‌دهد که کاهش آسیب اکسیداتیو احتمالاً ناشی از تقویت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی و بهبود عملکرد میتوکندری بوده است؛ یافته‌ای که با مطالعات تجربی بر روی بافت قلب و کبد دیابتی همخوانی دارد (۲۹). یکی از نتایج مهم این مطالعه، اثرات قوی‌تر تمرین ترکیبی نسبت به تمرین هوازی است. تمرین ترکیبی به دلیل درگیر کردن هم‌زمان مسیرهای هوازی و مقاومتی، طیف گسترده‌تری از سازگاری‌های متابولیکی و مولکولی را فعال می‌کند. این نوع تمرین موجب افزایش بیوژنز میتوکندری، بهبود سنتز پروتئین‌های انقباضی، افزایش برداشت گلوکز و کاهش فعالیت مسیرهای مولد ROS می‌شود (۳۰). بنابراین، جامعیت پاسخ‌های تطبیقی ناشی از تمرین ترکیبی ممکن است علت کارایی بیشتر آن در بهبود وضعیت آنتی‌اکسیداتیو میوکارد در شرایط دیابتی باشد.

در مقایسه دو نوع تمرین می‌توان گفت در تمامی شاخص‌های اندازه‌گیری‌شده، تغییرات در گروه تمرین ترکیبی (هوازی + مقاومتی) به طور معناداری چشمگیرتر از گروه تمرین هوازی بود. این یافته نشان می‌دهد که افزودن مؤلفه تمرین مقاومتی به برنامه تمرین هوازی، ارزش افزوده قابل توجهی در ایجاد سازگاری‌های ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی در بافت قلب دارد. دلایل تغییرات مشاهده شده می‌توانند ناشی از چندین مکانیسم سلولی و مولکولی باشند: فعال‌سازی مسیر Nrf2/ARE؛ تمرینات ورزشی با افزایش فسفریلاسیون و جابه‌جایی هسته‌ای فاکتور رونویسی Nrf2، بیان ژن‌های آنتی‌اکسیدانی مانند SOD2، CAT و GPX را در کاردیومیوسیت‌ها افزایش می‌دهند (۳۱). بهبود بیوژنز میتوکندری؛ فعال شدن مسیر AMPK/PGC-1 α در اثر تمرینات ورزشی، بیوژنز میتوکندری در کاردیومیوسیت‌ها را افزایش داده و با کاهش نشت الکترون از زنجیره تنفسی، تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) را کاهش می‌دهد (۳۲). کاهش استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی؛ افزایش هماهنگ فعالیت آنزیم‌های SOD، CAT و GPX منجر به خنثی‌سازی مؤثرتر گونه‌های فعال اکسیژن شده و در نتیجه از پراکسیداسیون لیپیدهای غشای سلولی جلوگیری می‌کند که کاهش سطح MDA گواه این ادعا است (۳۳).

به طور کلی، نتایج پژوهش حاضر اهمیت استفاده از تمرینات ورزشی به ویژه تمرین ترکیبی را به عنوان یک راهبرد غیردارویی برای بهبود وضعیت ردوکس قلب و کاهش استرس اکسیداتیو در دیابت نوع ۲ برجسته می‌کند. این یافته‌ها با بدنه وسیعی از

تشکر و قدردانی

کارکنان آزمایشگاه و بخش نگهداری حیوانات که اجرای دقیق مراحل پژوهش را تسهیل کردند، قدردانی می‌شود.

بدین‌وسیله از اساتید راهنما، استاد مشاور و تمامی افرادی که در انجام این پژوهش همکاری و همراهی داشتند، همچنین از

منابع

1. Su X, Chen X, Jiang T, et al. Effects of aerobic exercise plus resistance training on inflammatory factors in elderly women with type 2 diabetes mellitus. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2022;27(6):e12996.
2. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *N Engl J Med*. 2001;345(5):367-374.
3. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 2015.
4. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. Diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2003;24(6):561-576.
5. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev*. 2008;88(4):1243-1276.
6. Gomez-Cabrera MC, Domenech E, Viña J. Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radic Biol Med*. 2008;44(2):126-131.
7. Mehri A, Hosseinpour Delavar S, Azizi M, Azarbayjani MA, Farzanegi P. Effect of 8 weeks of aerobic exercise and resveratrol supplementation on oxidative and antioxidant markers (SOD and GPX) in cardiomyocyte tissue of streptozotocin-induced diabetic male rats. *Q J Anim Physiol Dev*. 2020;13(3):97-108. **[In Persian]**
8. Rezaei Kalaj S, Abbasi Deloui A, Barari A, Ahmadi M. Effect of eight weeks of aerobic exercise on antioxidant enzyme levels in the heart tissue of type 2 diabetic rats. *Q J Anim Physiol Dev*. 2020;13(4):49-60. **[In Persian]**
9. Amirashjei Eslami N, Nasirzadeh M, Rahmani Kahnouyi J. Effect of oleuropein on kidney tissue oxidative stress status and some serum inflammatory factors in streptozotocin-induced diabetic male rats. *J Jiroft Univ Med Sci*. 2021;8(4):770-778. **[In Persian]**
10. Jia, G., Hill, M. A., & Sowers, J. R. Diabetic cardiomyopathy: An update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018;71(3), 339–351. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.025>.
11. Packer, M., & Kitzman, D. W. Obesity-related heart failure with a preserved ejection fraction: the mechanistic rationale for combining inhibitors of aldosterone, neprilysin, and sodium-glucose cotransporter-2. *JACC: Heart Failure*, 2018; 6(8), 633-639.
12. Marwick, T. H., Hordern, M. D., Miller, T., Chyun, D. A., Bertoni, A. G., Blumenthal, R. S., ... & Rocchini, A. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2009;119(25), 3244-3262.
13. Aliabadi, M., Saghebjo, M., Yakhchali, B., & Shariati, V. Interaction between high-intensity interval training and high-protein diet on gut microbiota composition and body weight in obese male rats. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 2023; 48(11), 808-828.
14. Qinna, N. A., & Badwan, A. A. Impact of streptozotocin on altering normal glucose homeostasis during insulin testing in diabetic rats compared to normoglycemic rats. *Drug design, development and therapy*, 2015; 2515-2525.
15. Kaydash, O. A., Ivanov, V. V., Vengerovsky, A. I., Buyko, E. E., & Schepetkin, I. A. The experimental model of type 2 diabetes mellitus caused by a high-fat diet with low-dose streptozotocin in rats. *Bulletin of Siberian Medicine*, 2020;19(2), 41-47.
16. Høydal, M. A., Wisløff, U., Kemi, O. J., & Ellingsen, Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2007;14(6), 753-760.
17. Wisloff, U., Helgerud, J., Kemi, O. J., & Ellingsen, O. Intensity-controlled treadmill running in rats: VO2max and cardiac hypertrophy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2001; 280(3), H1301-H1310.

18. He, X., Zheng, S., & Chan, A. W. (2020). Diabetes, oxidative stress and inflammation: A mechanistic link to cardiovascular complications. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020; 1–14. <https://doi.org/10.1155/2020/>.
19. Lourenço Í, Krause Neto W, dos Santos Portella Amorim L, Moraes Munhoz Ortiz V, Lopes Geraldo V, Henrique da Silva Ferreira G, Chagas Caperuto É, Florencio Gama E. Muscle hypertrophy and ladder-based resistance training for rodents: A systematic review and meta-analysis. *Physiological reports*. 2020 Sep;8(17):e14502.
20. Piralaee A, Badrkhan Rashvan O. Aerobic exercise: an approach to regulate oxidative stress in the heart tissue of diabetic rats. *Appl Stud Health Sport Physiol*. 2024;11(2):128-140. **[In Persian]**
21. Lino Rodrigues, K., Vieira Dias Da Silva, V., Nunes Goulart da Silva Pereira, E., Rangel Silveiras, R., Peres de Araujo, B., Eduardo Ilaquita Flores, E., ... & Daliry, A. Aerobic exercise training improves microvascular function and oxidative stress parameters in diet-induced type 2 diabetic mice. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 2022;2991-3005.
22. Sadeghi, R., keshavarz, S., Kargarfard, M., banaii, J. The Effects of Aerobic, Resistance, and Combined Exercise on Adiponectin and CTRP-9 Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*, 2022; 9(2): 173-187. doi: 10.22049/ jahssp. 2021.27336.1374. **[In Persian]**
23. Su, X., He, J., Cui, J., Li, H., & Men, J. The effects of aerobic exercise combined with resistance training on inflammatory factors and heart rate variability in middle-aged and elderly women with type 2 diabetes mellitus. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 2022;27(6), e12996.
24. Chang S, Liu H. Effects of combined resistance training and Tai Chi on oxidative stress, blood glucose and lipid metabolism and quality of life in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Res Sports Med*. 2024;32(5):871-884.
25. Powers SK, Radak Z, Ji LL. Exercise-induced oxidative stress: Past, present and future. *J Physiol*. 2020;598(22):5081-5095.
26. Radak Z, Zhao Z, Koltai E, Ohno H, Atalay M. Exercise-induced adaptation and oxidative stress. *Physiol Rev*. 2017;97(2):487-528.
27. Merry TL, Ristow M. Do antioxidant supplements interfere with skeletal muscle adaptation to exercise training? *J Physiol*. 2016;594(18):5135-5147.
28. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-1625.
29. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The role of therapy. *Diabetes Care*. 2004;27(3):791-802.
30. Hawley JA. Molecular responses to endurance and resistance exercise. *J Sci Med Sport*. 2009;12(1):15-2.
31. Pashaei, Z., Jafari, A., Alivand, M. The Effect of High Intensity Interval Training on Lipid Profile and Glucose Homeostasis in Overweight / Obese Middle-Aged Women. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*, 2020; 6(2): 56-64. doi: 10.22049/jassp.2020.14018. **[In Persian]**
32. Rosety-Rodríguez, M., Camacho, A., Rosety, M. Á., Fornieles, G., Diaz, A. J., Rosety, I., ... & Ordonez, F. J. A short-term training program reduced oxidative damage in elderly diabetic rats. *Revista de Investigación Clínica*, 2013; 65(4), 331-335.
33. Powers, S. K., Radak, Z., & Ji, L. L. Exercise-induced oxidative stress: Past, present and future. *The Journal of Physiology*, 2020;598(22), 5081–5095.