

Received: 2023/10/2

Accepted: 2024/2/13

How to cite:

Ahmadi P, Ghahramani M. A review of apoptosis in diabetic patients with the approach of exercise activity.

EBNESINA 2024;26(3):86-99.

DOI: 10.22034/26.3.86

Review Article

A review of apoptosis in diabetic patients with the approach of exercise activity

Pouria Ahmadi¹, Mehran Ghahramani²✉

Abstract

Background and aims: Exercise activities can help to reduce and control apoptosis-related damage in patients with diabetes. This research aimed to review studies investigating the effects of exercise on apoptosis in diabetic patients.

Methods: We conducted a search for studies examining the response of apoptosis signaling pathways to aerobic, resistance, and high-intensity interval training (HIIT) exercise in diabetic patients. This was accomplished using scientific national and international databases focusing on keywords such as "The role of apoptosis in diabetes," "Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis," "aerobic exercise and apoptosis," and "resistance and high-intensity interval training in diabetic patients."

Results: Our review covered three articles related to the intrinsic pathway of apoptosis, three on the extrinsic pathway, and five addressing apoptosis specifically in diabetic patients. We identified six articles discussing the effects of aerobic exercise on apoptosis signaling pathways, one article on resistance exercises, and five on the implications of HIIT on apoptosis across various types of diabetes. The findings suggest that aerobic, resistance, and HIIT exercise interventions increase Bcl-2 expression while decreasing the expression of Bax, Bcl-xL, p53 protein, and caspase-3, ultimately delaying the process of apoptosis in diabetic patients.

Conclusion: Regular participation in aerobic, resistance, and HIIT activities appears to have beneficial effects on anti-apoptotic biomarkers in diabetic patients, thereby controlling apoptosis. Consequently, a combination of HIIT and aerobic exercises is recommended as an effective non-pharmacological strategy to manage apoptosis in patients with diabetes.

Keywords: Apoptosis, Diabetes Mellitus, Exercises

EBNESINA - IRIAF Health Administration

(Vol. 26, No. 3, Serial 88 Autumn 2024)

1. MSc student in Exercise Physiology, Eslamabad-e-Gharb Branch, Islamic Azad University, Eslamabad-e-Gharb, Iran

2. Assistant professor, Department of Exercise Physiology, Gilan-e-Gharb Branch, Islamic Azad University, Gilan-e-Gharb, Iran

✉ Corresponding Author:

Mehran Ghahramani

Address: Department of Exercise Physiology, Gilan-e-Gharb Branch, Islamic Azad University, Gilan-e-Gharb, Iran

Tel: +98 (83) 43228483

E-mail:

mehran.physiology@gmail.com



Copyright© 2024. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: <http://www.ebnesina.ajaums.ac.ir>

مروری بر آپویتوز در بیماران دیابتی با رویکرد فعالیت ورزشی

پوریا احمدی^۱، مهران قهرمانی^۲✉

چکیده

زمینه و اهداف: فعالیت ورزشی می‌تواند آسیب‌های ناشی از آپویتوز را در بیماران مبتلا به دیابت کاهش داده و کنترل کند. هدف از پژوهش حاضر، مروری بر مطالعات انجام شده جهت بررسی اثر فعالیت‌های ورزشی بر آپویتوز در بیماران مبتلا به دیابت بود.

روش بررسی: در این مطالعه مروری، پاسخ مسیرهای سیگنالیک آپویتوز در انواع فعالیت‌های ورزشی هوازی، مقاومتی و تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) در بیماران مبتلا به دیابت در مقالات منتشر شده در پایگاه‌های داده ملی و بین‌المللی با استفاده از کلید واژه‌های «آپویتوز، مسیرهای درونی و بیرونی آپویتوز، پروتئین‌های ضدآپویتوز، دیابت شیرین، تمرینات ورزشی، فعالیت بدنی، کاسپازها، تمرین تناوبی با شدت بالا و ورزش مقاومتی» جستجو شد.

یافته‌ها: در مطالعات مربوط به مسیر ذاتی آپویتوز، ۳ مقاله، مسیر بیرونی آپویتوز، ۳ مقاله، آپویتوز در بیماران دیابتی، ۵ مقاله و در مطالعات مربوط به تأثیر فعالیت ورزشی هوازی بر مسیرهای سیگنالیک آپویتوز در بیماران دیابتی، ۶ مقاله، تأثیر تمرینات مقاومتی بر آپویتوز در بیماران دیابتی، ۱ مقاله و تأثیر HIIT بر روند آپویتوز در انواع دیابت، ۵ مقاله بررسی شد. به نظر می‌رسد فعالیت‌های ورزشی هوازی، مقاومتی و HIIT باعث افزایش بیان Bcl-2 و کاهش بیان Bcl-xl، Bax و کاهش پروتئین p53 و کاسپاز ۳ می‌شود و روند آپویتوز در بیماران دیابتی را به تأخیر می‌اندازد.

نتیجه‌گیری: بررسی‌ها نشان می‌دهد فعالیت‌های ورزشی هوازی، مقاومتی و HIIT به صورت منظم اثرات مفیدی بر روی نشانگرهای ضدآپویتوز در بیماران دیابتی دارد که باعث کنترل آپویتوز در بیماری دیابت می‌شود. بنابراین ترکیب ورزش هوازی و تناوبی با شدت متوسط و بالا جهت کنترل آپویتوز در بیماران مبتلا به دیابت به عنوان یک راه حل غیردارویی مؤثر توصیه می‌شود.

کلمات کلیدی: آپویتوز، دیابت ملیتوس، فعالیت‌های ورزشی

فصلنامه علمی پژوهشی ابن‌سینا / اداره بهداشت، امداد و درمان نهجا
(سال بیست و ششم، شماره سوم، پاییز ۱۴۰۳، مسلسل ۸۸)
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۲۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۷/۱۰

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، واحد اسلام آباد غرب، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلام آباد غرب، ایران
۲. استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد گیلان غرب، دانشگاه آزاد اسلامی، گیلان غرب، ایران

✉ نویسنده مسئول: مهران قهرمانی
آدرس: گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد گیلان غرب، دانشگاه آزاد اسلامی، گیلان غرب، ایران
تلفن: +۹۸ (۸۳) ۴۳۲۲۸۴۸۳
ایمیل: mehran.physiology@gmail.com

مقدمه

آپوپتوز فرایند مرگ سلولی از پیش برنامه‌ریزی شده و یک پاسخ طبیعی فیزیولوژیکی مرگ سلولی به طیفی از محرک‌ها اعم از عفونت‌ها است [۱] که این امر در راستای رها شدن از سلول‌های آسیب دیده یا عفونی است که در عملکرد طبیعی بدن اختلال ایجاد کرده و بقای چند سلولی‌ها را با خطر مواجه می‌کند [۲]. آپوپتوز فرایندی است که طی آن یک سلول، رشد و تقسیم را متوقف می‌کند و وارد فرایندی می‌شود که در نهایت منجر به مرگ کنترل شده سلول بدون ریختن محتویات آن می‌شود. آپوپتوز با چندین تغییر مورفولوژیک مشخص در ساختار سلول توأم با تعدادی از فرایندهای بیوشیمیایی وابسته به آنزیم همراه است. آپوپتوز می‌تواند توسط خود سلول زمانی آغاز شود که آسیب از طریق تعدادی از سنسورهای درون سلولی تشخیص داده شود که این مکانیسم به عنوان مسیر ذاتی (میتوکندریایی) آپوپتوز شناخته می‌شود. همچنین آپوپتوز می‌تواند از تعامل بین یک سلول سیستم ایمنی و یک سلول آسیب دیده ناشی شود که به عنوان مسیر بیرونی آپوپتوز شناخته می‌شود [۳]. کاسپازها آنزیم‌هایی از خانواده سیستئین پروتئازها هستند که به طور جدایی ناپذیری با فرایند آپوپتوز مرتبط هستند [۴]. آبشار آپوپتوز از کاسپازها به صورت مرکزی جهت جدا کردن یک سری از بسترها که منجر به مرگ سلولی می‌شود، استفاده می‌کند. کاسپازهای آپوپتوز بسته به نقطه فعالسازی و مکانیسم آنها، به عنوان آغازگر بالادست کاسپاز ۸ و ۹ یا جلا د پائین دست کاسپاز ۳، ۶ و ۷ دسته‌بندی می‌شوند. فعالسازی کاسپاز توسط اعضای خانواده لِنفوما ۲ لِنفوسیت بی (Bcl-2) تنظیم می‌شود. فعالیت کاسپاز را می‌توان توسط پروتئین‌های بازدارنده آپوپتوز (IAPs) مهار کرد [۵]. کاسپازها در اکثر سلول‌ها به صورت زیموژن‌های غیرفعال وجود دارند و فعال شدن آنها به تشکیل یک کمپلکس پروتئینی به نام آپوپتوزوم بستگی دارد که کاسپازهای آغازگر را می‌شکافد و فعال می‌کند و این امر منجر به برش فعالسازی کاسپازهای جلا د می‌شود که می‌تواند چندین بستر را پروتئولیز کند که در

نهایت منجر به از بین رفتن سلول می‌شود. علی‌رغم نقش کشنده کاسپازها، این آنزیم‌ها می‌توانند برای تعدادی از فرایندهای غیرآپوپتوز استفاده شوند که برای فرایندهای حیاتی، ضروری هستند [۶].

مسیر ذاتی آپوپتوز: پروتئین‌های Bcl-2 تنظیم کننده‌های اصلی مسیر ذاتی آپوپتوز هستند. هریک از اعضای این خانواده شامل یک یا چند دامنه مشابه Bcl-2 یعنی BH1 تا BH4 است. آپوپتوز توسط آگونیست مرگ دامنه برهمکنش BH3 که توسط ژن BID کدگذاری می‌شود ایجاد می‌گردد. همچنین پروتئین p53 که توسط BBC3 کدگذاری شده است، رونویسی ژن‌های پرو آپوپتوز BAX و BAK که توسط BAK1 کدگذاری شده است را فعال می‌کند [۷]. BAK اساساً در غشای خارجی میتوکندری (OMM) قرار دارد، در حالی که BAX غیرفعال عمدتاً در سیتوزول نگهداری می‌شود. در پاسخ به محرک‌های آپوپتوز، BAX به OMM منتقل شده و الیگومرهایی را تشکیل می‌دهد که منافذ پروتئولیبیدی را تولید می‌کنند. این منافذ، پروتئین‌های فضای بین غشایی پرو آپوپتوز (IMS) یعنی Smac/DIABLO و سیتوکروم c بین چند ثانیه تا چند دقیقه آزاد می‌کنند. سیتوکروم c سیتوزولی، کاسپازهای جلا د را فعال و Smac، پروتئین بازدارنده کاسپاز درونزا (XIAP) را مهار می‌کند [۸]. استرس درون سلولی با القای آزادسازی سیتوکروم c از میتوکندری به داخل سیتوزول باعث آپوپتوز می‌شود و فاکتور فعال کننده پروتئاز آپوپتوز ۱ (Apaf-1) که یک مولکول کلیدی در مسیر میتوکندریایی آپوپتوز است، در پاسخ به انتشار سیتوکروم c الیگومریزه می‌شود و کمپلکس آپوپتوزوم را تشکیل می‌دهد. پروکاسپاز ۹ توسط آپوپتوزوم جذب و فعال می‌شود و منجر به پردازش کاسپاز ۳ می‌شود [۹].

مسیر بیرونی آپوپتوز: هر فاکتور از ابر خانواده لیگاند TNF با حداقل یک گیرنده از خانواده TNFR در تعامل است. برخی از عوامل TNF چندین گیرنده را متصل می‌کنند، مثلاً TNF- α به تعامل با دو گیرنده سطح سلولی مجزا، TNFR1 و TNFR2 شناخته شده است. TNF- α یک سیتوکین مربوط به

دیابت نوع یک بیماری خودایمنی مزمن است که با افزایش سطح گلوکز خون مشخص می‌شود که به دلیل کمبود انسولین است و در نتیجه از بین رفتن سلول‌های بتا پانکراس رخ می‌دهد و یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غدد درون‌ریز و متابولیک است که در دوران کودکی رخ می‌دهد [۱۵]. دیابت نوع دو یکی از شایع‌ترین اختلالات متابولیک در سراسر جهان است و عمدتاً به علت ترکیبی از دو عامل اصلی ترشح ناقص انسولین توسط سلول‌های بتا پانکراس و ناتوانی بافت‌های حساس به انسولین در پاسخ به انسولین ایجاد می‌شود [۱۶].

دیابت بارداری یک اختلال تحمل گلوکز است که در دوران بارداری شروع می‌شود. در دوران بارداری، نیاز جفت به انسولین افزایش می‌یابد و هیپرپلازی در پانکراس ایجاد می‌شود تا این افزایش را تحمل کند. زمانی که این سازگاری در پانکراس نتواند نیاز به انسولین افزایش یافته را رفع کند، دیابت بارداری رخ می‌دهد [۱۷].

آپوپتوز در بیماران دیابتی: مسیر بیرونی با بستن گیرنده مرگ سطح سلولی فعال می‌شود و مکانیسم پائین‌دستی که توسط کاسپازها تنظیم شده است را فعال می‌کند. Fas، مونتاژ DISC، FADD و پروکاسپاز را تحریک می‌کند. اتصال لیگاند گیرنده باعث تجمع DISC و فعال شدن پروکاسپاز ۸ می‌شود. کاسپاز ۸، کاسپاز ۳ را فعال می‌کند، یک اندونوکلیتاز آزاد می‌شود و DNA را به قطعات الیگونوکلیتوزومی (۱۸۰ جفت باز) برش می‌دهد [۱۸]. افزایش و بیان طولانی مدت TNF- α در دیابت و در جهت اختلال در بهبودی نقش دارد [۱۹]. کاسپاز ۳ در هر دو مسیر بیرونی و ذاتی آپوپتوز فعال می‌شود. در مسیر ذاتی، سیتوکروم c از میتوکندری در ترکیب با کاسپاز ۹، Apaf-1 و ATP جهت پردازش پروکاسپاز ۳ عمل می‌کند. پروتئین‌های خانواده Bcl-2 می‌توانند آپوپتوز را توسط اعضای پرو آپوپتوز (Bad، Bid، Bik، Bak) القا کنند یا آپوپتوز را از طریق اعضای ضد آپوپتوز (Bcl-2، Bcl-x1، Bcl-w) مهار کنند [۲۰]. پروتئین‌های ضد آپوپتوز دارای دامنه‌های BH یک تا چهار هستند و یکپارچگی غشای خارجی میتوکندری را با مهار

ابر خانواده لیگاند TNF است که در تنظیم مرگ سلولی و بقای سلولی نقش دارد [۱۰]. مسیر بیرونی توسط گیرنده‌های مرگ آغاز می‌شود که زیرمجموعه‌ای از ابرخانواده گیرنده فاکتور نکروز تومور (TNFR) هستند. TNFRها معمولاً پروتئین‌های گیرنده گذرنده نوع ۱ هستند که دارای ۲ تا ۴ حوزه خارج سلولی غنی از سیستئین و یک دامنه سیتوپلاسمی ۷۰ اسید آمینه موسوم به «دامنه مرگ» هستند. شش گیرنده مرگ

TNFR1 (TNFRSF1A)، Fas/Apo1/CD95، TNFRSF6 (TNFRSF6)، DR3 (TNFRSF25)، DR4، TNFRSF10A (TNFRSF10A)، DR5 (TNFRSF10B) و DR6، TNFRSF21 (TNFRSF21) شناسایی شده‌اند که می‌توانند به طور مستقیم یا غیرمستقیم، آپوپتوز را تنظیم کنند [۱۱]. TNF- α به دامنه خارج سلولی TNFR1 متصل شده و منجر به اتصال پروتئین آداپتور TRADD می‌شود. این اتصال، آبشارهای سیگنالیکی پیش‌التهابی و پروآپوپتوز را آغاز و فاکتور هسته‌ای کاپا- β (NF-kappa β) را ادغام می‌کند. لیگاند FasL به گیرنده FasR متصل شده، تریمرها را تشکیل می‌دهد، پروتئین آداپتور FADD را به سمت سیتوپلاسمی جذب و یک آبشار آپوپتوز را آغاز می‌کند، پروتئین‌ها یک مجموعه سیگنالیکی مرگ (DISC) را تشکیل می‌دهند. DISC منجر به دایمر شدن و فعال شدن پروکاسپاز ۸ می‌شود، سپس کاسپاز ۸ و ۱۰ فعال و کاسپازهای ۳، ۶ و ۷ را فعال می‌کنند [۱۲].

دیابت ملیتوس (شیرین) مجموعه‌ای از اختلالات خودایمنی، ژنتیکی و متابولیک است که در یک ویژگی بنیادی یعنی هیپرگلیسمی مشترک هستند. دیابت یک اختلال واحد نیست و تعریف آن به دیدگاه شخص بستگی دارد. توصیه شده است که دیابت به عنوان «آترواسکلروز زودرس همراه با هیپرگلیسمی مکرر» تعریف شود [۱۳]. در حال حاضر حدود ۳۹۰ میلیون نفر در سراسر جهان به دیابت مبتلا هستند و انتظار می‌رود این رقم تا سال ۲۰۳۵ به ۵۹۰ میلیون نفر برسد [۱۴].

اگرچه اکثر بیماران دیابتی، غیرفعال هستند. بیماران دیابتی می‌توانند با داشتن یک برنامه غذایی سالم، ورزش متداوم و کاهش وزن، قند خون را به سطح کنترل شده‌ای برسانند، اگرچه ممکن است برخی به استفاده از انسولین آگزوزن نیاز داشته باشند [۲۸]. فعالیت ورزشی به عنوان یک مداخله‌گر اساسی در کنترل دیابت شناخته شده است که باعث افزایش حساسیت به انسولین و بهبود عملکرد کلیه‌ها می‌شود [۲۹]. فعالیت بدنی با حفظ عملکرد سلول‌های بتای پانکراس از نارسایی در ترشح انسولین جلوگیری می‌کند و کنترل متابولیسم را بهبود می‌بخشد [۳۰]. فعالیت ورزشی باعث افزایش حساسیت کبدی و محیطی به انسولین می‌شود و عملکرد سلول‌های بتا پانکراس را بهبود می‌بخشد. همچنین شواهد ثابتی از اثرات مفید فعالیت ورزشی طولانی مدت بر هموگلوبین گلیکولیزه A1c (HbA1c) وجود دارد [۳۱]. ورزش هوازی باعث مهار Bax و افزایش سطح Bcl-2 می‌شود، تکه تکه شدن DNA و بیان کاسپاز ۳ را مهار می‌کند [۳۲]. کاردیومپاتی دیابتی یکی از دلایل اصلی مرگ در افراد دیابتی است که حدود ۵۵٪ افراد دیابتی به آن مبتلا هستند. ورزش از طریق چند مکانیسم مولکولی، تأثیر محافظتی قلبی را در قلب سالم تحریک می‌کند. تأثیرات مفید ورزش با کاهش عوامل خطر، افزایش زنده ماندن میتوکندری و دفاع آنتی‌اکسیدانی و تحریک رشد فیزیولوژیکی قلب از طریق مکانیسم‌های سلولی که با هیپرتروفی پاتولوژیک متفاوت است، مرتبط است [۳۳]. فعالیت ورزشی استرس اکسیداتیو و آپوتوز را در قلب کاهش می‌دهد و نقش محافظتی در قلب در برابر عوارض دیابت دارد. همچنین فعالیت ورزشی قبل از ایسکمی باعث کاهش نسبت پروتئین‌های پروآپتوز و پروتئین‌های ضدآپتوز و کاهش سیگنال‌دهی فعال شدن مسیر کاسپازها به خصوص کاسپاز ۳ می‌شود [۳۴]. فعالیت ورزشی هوازی به دلیل افزایش Bcl-2، کاهش Bax و کاهش گونه‌های فعال اکسیژن، باعث مهار آزادسازی سیتوکروم c و مانع فعال شدن کاسپازهای ۹ و ۳ می‌شود که در نهایت باعث مهار روند آپوتوز می‌شود [۳۵]. ورزش شنای استقامتی با

اعضای پروآپتوز حفظ می‌کنند. سرنوشت یک سلول به تعادل سطوح پروتئین خانواده Bcl-2 بستگی دارد که در آن سیگنال‌دهی سلولی می‌تواند بیان پروتئین‌های پرو یا ضدآپتوتیک را تعدیل کند تا تعادل را به سمت بقا یا مرگ هدایت کند [۲۱]. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که هیپرگلیسمی طولانی مدت در بیماران دیابتی باعث القای آپوتوز کاردیومیوسیت می‌شود و آپوتوز کاردیومیوسیت منجر به از دست دادن سلول‌ها برای کاهش عملکرد انقباضی و ارتقاء بازسازی قلب می‌شود [۲۲].

پروتئین‌های ضدآپتوز: لنفوم سلول بی بسیار بزرگ (Bcl-xl) یکی از پروتئین‌های ضدآپتوز از خانواده Bcl-2 و یکی از تنظیم کننده‌های کلیدی آپتوز است که در میتوکندری قرار دارد. این پروتئین می‌تواند انتقال Ca^{2+} به میتوکندری و تولید ATP را افزایش دهد، رشد عصبی و شکل‌پذیری سیناپسی را تنظیم و سمیت عصبی را کنترل کند [۲۳]. از دست دادن عملکرد شیمیایی و ژنتیکی Bcl-2 و Bcl-xl، سیگنال‌های متابولیک و Ca^{2+} وابسته به گلوکز را در سلول‌های بتای پانکراس اولیه افزایش می‌دهد. تضاد Bcl-2/Bcl-xl توسط دو ترکیب مولکولی کوچک متمایز، به سرعت میتوکندری‌های سلول‌های بی را هیپرپلاریزه می‌کند، Ca^{2+} سیتوزولی را افزایش می‌دهد و آزادسازی انسولین را از طریق مسیر وابسته به ATP در سلول بی تحت شرایط گلوکز تحریک می‌کند [۲۴]. Bcl-xl با مکانیسم‌های مختلفی از جمله مهار Bax، آپوتوز را مهار می‌کند [۲۵]. Bcl-w در کروموزوم ۱۴q۱۱ یافت می‌شود و به شکل پروتئین غشای محیطی در میتوکندری قرار دارد، توالی مشابهی با Bcl-xl و انعطاف‌پذیری ساختاری بالاتری دارد. Bcl-w در فرایند آپوتوز به ساختار غشای میتوکندری وارد می‌شود [۲۶].

تأثیرات فعالیت ورزشی بر آپوتوز در بیماران دیابتی: فعالیت ورزشی به عنوان راه حلی آسان و اقتصادی برای بهبود رفاه کلی جامعه در نظر گرفته شده است [۲۷]. ثابت شده است که ورزش منظم می‌تواند دیابت و عوارض آن را به تأخیر بیندازد،

کاهش فعالیت کاسپاز ۳، کاهش بیان فاکتور القاکننده آپوپتوز، Bax و سیتوکروم c، اثرات ضد التهابی، آنتی اکسیدانی و ضد آپوپتوز دارد [۳۶]. اینترلوکین-۱ بتا ($IL-1\beta$) در آسیب سلول های بتای پانکراس نقش دارد در حالی که $TNF-\alpha$ مولکولی کلیدی در مقاومت به انسولین محیطی است. ورزش باعث تحریک $IL-1\beta$ می شود که اثرات ضد التهابی را با مهار $TNF-\alpha$ اعمال و سیگنال دهی $IL-1\beta$ را محدود می کند [۳۷]. ورزش های هوازی باعث افزایش فعالیت کاتالاز و کاهش کاسپاز ۹ و شاخص های آپوپتوز می شود، بنابراین می تواند میزان مقاومت به انسولین را بهبود بخشد [۳۸]. تمرینات هوازی با شدت متوسط، مقاومت به انسولین در بیماری دیابت را کاهش می دهد [۳۹]. در شرایط دیابتی، هیپرگلیسمی می تواند منجر به آپوپتوز از طریق مسیر ذاتی با بیان بیشتر پروتئین های پرو آپوپتوز شود و فعالیت ورزشی هوازی با استفاده از پروبیوتیک ها از آپوپتوز عضله با کاهش گلوکز خون جلوگیری کند [۴۰]. فعالیت ورزشی هوازی باعث افزایش FasL و Bcl-2 و کاهش sFas/FasL در موش های دیابتی نوع یک می شود و یکی از راهکارهای کلیدی جهت کاهش بروز آسیب های قلبی و مرگ و میر در طول دیابت است [۴۱]. علاوه بر این فعالیت ورزشی حساسیت لکوسیت ها به آپوپتوز را کاهش می دهد [۴۲]. محققین نشان داده اند که فعالیت های ورزشی باعث بهبود جذب گلوکز از طریق افزایش حساسیت به انسولین در بافت های چربی و عضلات اسکلتی می شود [۴۳]. به دلیل اینکه این فعالیت ها اتصال انسولین را به گیرنده های پروتئین ناقل گلوکز نوع ۴ (GLUT4) تسهیل می کنند و مقاومت به انسولین را کاهش می دهند. همچنین به دنبال فعالیت های ورزشی هوازی، بافت قلب می تواند با افزایش برداشت و بهبود متابولیسم گلوکز، میزان گلوکز پلاسمایی را کاهش دهد [۴۴]. تمرینات مقاومتی باعث کاهش بیان کاسپاز ۳ در هیپوکامپ و کاهش بیان پروتئین Bax می شود [۴۵]. تمرینات مقاومتی باعث کاهش نسبت کاسپاز ۱ به پروکاسپاز ۱ و همچنین کاهش بیان پروتئین های Bcl-2 و Bcl-x1 و کاهش نسبت Bad/Bcl-2 و

کاهش محتوای کاسپاز ۳ می شود [۴۶]. تمرینات مقاومتی سطح سیتوکروم c را در سیتوزول کاهش اما سطح آن را در میتوکندری افزایش می دهد [۴۷]. تمرینات مقاومتی باعث بهبود HbA1c، کاهش Apaf-1 و Bax می شود و عملکرد سیستمولیک را بهبود می بخشد [۴۸]. این تمرینات عملکرد سلول های بتا پانکراس را در افراد دیابتی بهبود می بخشد، حساسیت به انسولین را افزایش و میزان گلوکز را کاهش می دهد [۴۹]. تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) باعث افزایش چشمگیر بیان Bcl-2 و کاهش بیان Bax در دیابت نوع دو می شود [۵۰]. HIIT مقاومت به انسولین را کاهش می دهد و باعث بهبود قابل توجه دیابت می شود، بیوژنز میتوکندری را تنظیم می کند و ظرفیت استرس اکسیداتیو را در بیماران دیابتی کاهش می دهد [۵۱]. این تمرینات همچنین بیان فاکتور رشد شبه انسولین ۱ ($IGF-1$) و $IGF-1R$ را القا می کند و بیان پروتئین های آپوپتوتیک را کاهش می دهد [۵۲]. HIIT باعث کاهش فعالیت کاسپاز ۳ در افراد دیابتی می شود [۵۳]. با توجه به مطالب ذکر شده، انتظار می رود که فعالیت ورزشی، آسیب های ناشی از آپوپتوز را در بیماران مبتلا به دیابت کاهش داده و کنترل کند. بنابراین پژوهش حاضر به دنبال پاسخ این پرسش است که آیا فعالیت های ورزشی در بیماران دیابتی باعث کنترل و بهبود آسیب ها و عوارض فرایند آپوپتوز خواهد شد؟

روش بررسی

در پژوهش حاضر، به صورت مروری سیستماتیک بر مطالعات حیوانی، مقالات مربوطه با جستجو در پایگاه های داده بین المللی^۱ و پایگاه های فارسی^۲ مشخص شد. مطالعات از ۲۷ خرداد ۱۳۹۱ (۱۶ ژوئن ۲۰۱۲) تا ۱۹ تیر ۱۴۰۲ (۱۰ جولای ۲۰۲۳) با استفاده از کلمات مترادف و جملات نزدیک به هم

1. High-intensity interval training
2. PubMed, Google Scholar, Science Direct, MDPI, Web of science, Directory of Open Access Journals, Refseek
3. Magiran, SID, Civilica, Noormagz

مقاله نشان داد که ورزش هوازی باعث افزایش سطح Bcl-2، مهار بیان کاسپاز ۳ و بهبود متابولیسم گلوکز می‌شود. در مطالعات مربوط به تأثیر تمرینات مقاومتی بر آپوتوز در دیابت، یک مقاله ثابت کرد تمرینات مقاومتی باعث کاهش بیان کاسپاز ۳ و افزایش Bcl-2 می‌شود. همچنین از ۵ مقاله مربوط به تأثیر HIIT بر روند آپوتوز در بیماران مبتلا به دیابت، ۲ مقاله نشان داد که این نوع تمرینات باعث کاهش بیان کاسپاز ۳ و Bax، ۲ مقاله ثابت کرد که تمرین تناوبی با شدت بالا باعث کاهش مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی می‌شود. یک مطالعه نشان داد که HIIT با افزایش بیان Bcl-2 همراه است. ۲ مطالعه در بخش تأثیر تمرینات ترکیبی اسکاتمی و مقاومتی بر روند آپوتوز در موش‌های نر ویستار دیابتی نشان داد که این نوع تمرین موجب کاهش بیان Bax، کاهش نسبت Bax به Bcl-2 و افزایش بیان Bcl-2 می‌گردد. همچنین از ۲ مطالعه مربوط به تعیین اثر تمرینات اسکاتمی بر فرایند آپوتوز در موش‌های دیابتی، یک مقاله بیان کرد که تمرین اسکاتمی به تنهایی باعث سرکوب بیان Bax، افزایش Bcl-2 و کاسپاز ۳ مثبت و افزایش سطح p-Akt می‌شود. دو مطالعه بررسی شده تمرینات HIIT+CT نشان دادند که فعالیت‌های تناوبی پرشدت و تمرین مداوم CT سبب افزایش Bcl-2، کاهش سنتز پروتئین p53، کاهش فیروز و کاهش اختلال عملکرد بافت قلب دیابتی و در نهایت کاهش کاردیومیپاتی دیابتی می‌شود.

بحث و نتیجه‌گیری

سازمان جهانی بهداشت به افراد در سنین مختلف توصیه می‌کند که مدت زمان کم تحرکی را محدود کنند و فعالیت‌های بدنی با شدت متوسط تا شدید را برای کاهش اثرات منفی بی‌تحرکی انجام دهند [۵۴]. فعالیت ورزشی سنگ بنای درمان و کنترل دیابت نوع دو است. دیابت تقریباً ۸/۳٪ از جمعیت جهان را درگیر کرده و همچنان در حال افزایش است. دستورالعمل‌ها فعالیت ورزشی را به عنوان یک استراتژی درمانی

مانند Intrinsic and Extrinsic pathways، Apoptosis، Diabetes، Anti-apoptotic proteins، of apoptosis، Physical Activity، Exercise Training، Mellitus، Caspases، Resistance exercise و HIIT جستجو شد. مقالاتی که به بررسی آپوتوز در بیماری دیابت و تأثیر فعالیت ورزشی بر فرایند آپوتوز در این بیماری پرداخته بودند، انتخاب گردید. پس از بررسی چکیده مقالات با هدف این تحقیق، از بین مقالات مرتبط با مسیرهای ذاتی و بیرونی آپوتوز و پروتئین‌های ضدآپوتوز و تأثیر فعالیت‌های ورزشی مختلف بر مسیرهای سیگنالیک آپوتوز در بیماران دیابتی انتخاب و مقالات بی‌ارتباط حذف شدند. مقالاتی که از نظر کیفیت شرایط ورود به مطالعه را داشتند با استفاده از چک لیست‌های پژوهشگر ساخته شدند. در مجموع از تمامی مقالات منتخب، ۲۰۷ مقاله به عنوان مرجع انتخاب شدند که پس از غربالگری، متن کامل ۸۴ مقاله بررسی شد و در نهایت ۳۰ مقاله که از نظر کیفی مناسب بودند و معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، مورد تشریح و بررسی قرار گرفتند و مجوز ورود به مطالعه را کسب کردند. هیچ محدودیت زبانی یا محدودیت دیگری در هیچ یک از جستجوها اعمال نشد. خارج از عبارات جستجوی تعریف شده در پایگاه‌های داده فوق، منابع دیگری جستجو نشد.

یافته‌ها

جدول ۱ تأثیر تمرینات مختلف را در انواع دیابت نشان می‌دهد. مطالعات مربوط به مسیر ذاتی آپوتوز (۳ مقاله)، مسیر بیرونی آپوتوز (۳ مقاله)، آپوتوز در بیماران دیابتی (۵ مقاله) و مطالعات مربوط به تأثیر فعالیت ورزشی هوازی بر مسیرهای سیگنالیک آپوتوز در بیماران دیابتی (۶ مقاله)، تمرین ترکیبی هوازی و مقاومتی (۱ مقاله)، تمرین ترکیبی اسکاتمی و مقاومتی (۲ مقاله)، تمرینات مقاومتی (۱ مقاله)، تمرینات اسکاتمی (۲ مقاله)، تأثیر HIIT بر روند آپوتوز در انواع دیابت (۵ مقاله) و تمرینات HIIT+CT (۲ مقاله) بررسی شدند. در بین ۶ مطالعه مربوط به تأثیر فعالیت‌های ورزشی هوازی، ۳

جدول ۱- بررسی تأثیر انواع تمرین بر آپوپتوز در انواع دیابت

| نویسنده اول / سال [منبع] | نوع مقاله | نوع تمرین | تعداد آزمودنی‌ها / نوع دیابت / روش القای دیابت / | بافت مورد بررسی | نتایج مشاهده شده |
|--------------------------|----------------------------|-------------------------------|--|--------------------------------|---|
| نجف‌آبادی (۲۰۲۲) [۴۱] | پژوهشی | هوازی با شیره انگور | ۴۰ / نوع STZ/۱ | قلب | تمرین هوازی همراه با شیره انگور باعث افزایش بیشتری در میزان FasL و Bcl-2 نسبت به گروه کنترل شد که روند آپوپتوز در موارد دیابتی را کاهش می‌دهد. |
| تنورساز (۲۰۱۷) [۳۴] | پژوهشی | هوازی | ۴۰ / STZ/ | قلب | تمرین هوازی باعث افزایش Bcl-2 کاهش آپوپتوز شد. |
| سوزا (۲۰۱۹) [۳۹] | پژوهشی | هوازی | ۲۴ / نوع STZ/۱ | تخمندان | تمرین هوازی یک اثر محافظتی علیه پیشرفت بیماری کلیوی در موارد دیابتی دارد. |
| رسولی (۲۰۲۲) [۳۹] | پژوهشی | هوازی | ۱۹ / STZ/ | قلب | تمرین هوازی با شدت متوسط با کاهش آنزیم کاتالاز و تأثیر بر شاخص‌های ضدآپوپتوزی بر کاهش عوارض دیابت در سلول‌های قلبی اثر گذار است. |
| تنورساز (۲۰۱۸) [۶۲] | پژوهشی | هوازی | ۴۰ / STZ/ | قلب | تمرین هوازی موجب کاهش FasL و sFas و کاهش sFas/FasL و افزایش Bcl-2 می‌شود که نشانگرهای آپوپتوز در موش‌های دیابتی را کاهش می‌دهد. |
| لیو (۲۰۲۱) [۵۹] | پژوهشی | هوازی | ۳۰ / -/ | قشر مغز | تمرین هوازی سبب کاهش BAX, BAK, BAD و سیتوکروم C شده که روند آپوپتوز در بیماران دیابتی را کند می‌کند. |
| جانسون (۲۰۲۲) [۶۹] | مروری سیستماتیک و متآنالیز | مقاومتی | ۱۱۷۳ / نوع ۲/ | - | تمرین مقاومتی باعث کاهش میزان قند خون و هموگلوبین گلیکولیزه در افراد دیابتی می‌شود. |
| دولتیار (۲۰۲۳) [۶۵] | مروری سیستماتیک | هوازی و مقاومتی | ۳۰۰۸۷ / نوع ۲/ | قلب | تمرینات هوازی و مقاومتی موجب بهبود شاخص‌های لیپیدی و کاهش بیماری‌های قلبی عروقی می‌شود. |
| طالقانی (۲۰۲۲) [۶۶] | پژوهشی | استقامتی و مقاومتی | ۳۰ / -/ نیکوتین امید و STZ | قلب | ورزش استقامتی و مقاومتی سبب کاهش بیان BAX, Bcl-2/BAX افزایش بیان Bcl-2 و کاسپاز ۸ می‌شود که مانع از پیشرفت آپوپتوز در موش‌های صحرایی دیابتی شد. |
| مرادی (۲۰۱۹) [۷۱] | پژوهشی | LICT و HIIT | ۴۹ / نوع ۲/ رژیم غذایی پر چرب و STZ | عضله سولئوس | تمرینات مقاومتی با شدت بالا به طور قابل توجهی سطح Bcl-2 را افزایش و بیان BAX و پروتئین p53 را کاهش می‌دهد که اثرات ضد آپوپتوتیکی بر موش‌های دیابتی را به دنبال دارد. |
| صدافت (۲۰۲۱) [۳۳] | پژوهشی | استقامتی و مقاومتی با تاوورین | ۴۰ / STZ/ | قلب | تمرین استقامتی و مقاومتی همراه با تاوورین نسبت BAX/Bcl-2 را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد. |
| بنتنس (۲۰۲۰) [۳۱] | مروری سیستماتیک | استقامتی | ۲۲۰۳ / نوع ۲/ | - | تمرین استقامتی طولانی مدت جهت کاهش پیشرفت تنوع گلیسمی در بیماران دیابتی مؤثر است. |
| صبوری (۲۰۲۱) [۷۲] | پژوهشی | HIIT | ۵۹ / نوع ۲/ | - | تمرین HIIT باعث کاهش TNF- α و اینترلوکین ۶ (IL-6) می‌شود. |
| جلیمن (۲۰۱۵) [۷۵] | مروری سیستماتیک و متآنالیز | HIIT | ۶۲۶۹ / نوع ۲/ | - | تمرین HIIT باعث کاهش مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی و کاهش اثرات دیابت می‌شود. |
| صفرزاد (۲۰۲۰) [۷۴] | پژوهشی | CT و HIIT | ۳۴ / نوع ۲/ رژیم غذایی پرچرب | قلب | تمرین HIIT باعث افزایش چشمگیر بیان Bcl-2 نسبت به تمرین CT شد و بیان BAX در هر دو نوع تمرین کاهش معناداری داشت که روند آپوپتوز را به تأخیر می‌اندازد. |
| کیم (۲۰۱۳) [۳۲] | پژوهشی | هوازی | ۳۲ / STZ/ | ششکجه چشم | تمرین هوازی به مدت ۳۰ دقیقه در روز و ۵ روز در هفته موجب کاهش بیان کاسپاز ۳ و BAX و افزایش سطح Bcl-2 در ششکجه چشم موش‌های دیابتی می‌شود. |
| رضائی (۲۰۱۹) [۵۰] | پژوهشی | HIIT | ۲۰ / نوع STZ/۲ | قلب | تمرین HIIT بیان Bcl-2 را به طور معنی‌داری افزایش و بیان BAX را به طور چشمگیری کاهش می‌دهد که این امر مانع پیشروی نشانگرهای آپوپتوز در بافت قلب موش‌های دیابتی می‌شود. |
| کیا (۲۰۲۲) [۵۳] | پژوهشی | HIIT و مکمل کورکومین | ۴۰ / نوع STZ/۲ | قلب | در گروه تمرین HIIT به همراه مصرف کورکومین کاهش سطح BAX و افزایش بیان Bcl-2 بسیار مشهود بود. همچنین کاسپاز ۳ کاهش معنی‌داری داشت. |
| الرواف (۲۰۲۳) [۵۱] | پژوهشی | HIIT | ۳۰ / نوع STZ/۲ | محتوای میتوکندری و بافت عضلانی | تمرین HIIT آپوپتوز سلولی، استرس اکسیداتیو و قند خون در دیابت نوع دو را بهبود می‌بخشد. |

CT: تمرین مداوم؛ HIIT: تمرین تناوبی با شدت بالا؛ LICT: تمرین مداوم با شدت کم؛ STZ: استرپتوزوسین

می‌دهد [۵۸]. لیو و همکاران نشان دادند ۱۲ هفته ورزش هوازی به مدت ۶۰ دقیقه دویدن در روز بر روی تردمیل، فاکتور القا کننده آپوپتوز (AIF)، لیگاند Fas، گیرنده مرگ Fas، TNF- α ، دامنه مرگ مرتبط با Fas، کاسپاز ۸ فعال و کاسپاز ۳ فعال و همچنین Bid-t، Bax، Bad، Bak، سیتوکروم c و کاسپاز ۹ فعال را در قشر مغز موش‌های صحرایی با فشار خون بالا کاهش می‌دهد که نشان دهنده اثرات درمانی ورزش هوازی جهت پیشگیری از آپوپتوز است [۵۹]. بر اساس نتایج، ورزش هوازی باعث افزایش سطح Bcl-2 می‌شود. که با یافته‌های وانگ و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که فعالیت‌های ورزشی هوازی باعث کاهش بیان کاسپاز ۳ و افزایش سطوح Bcl-2/Bax در دیابت نوع دو می‌شود [۶۰]، همسو است. در همین راستا در پژوهشی که ماهری‌نیا و

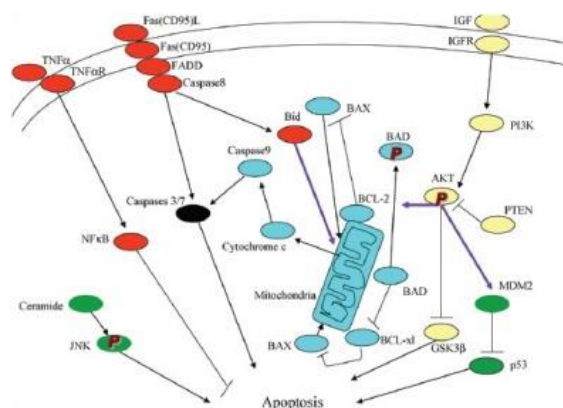
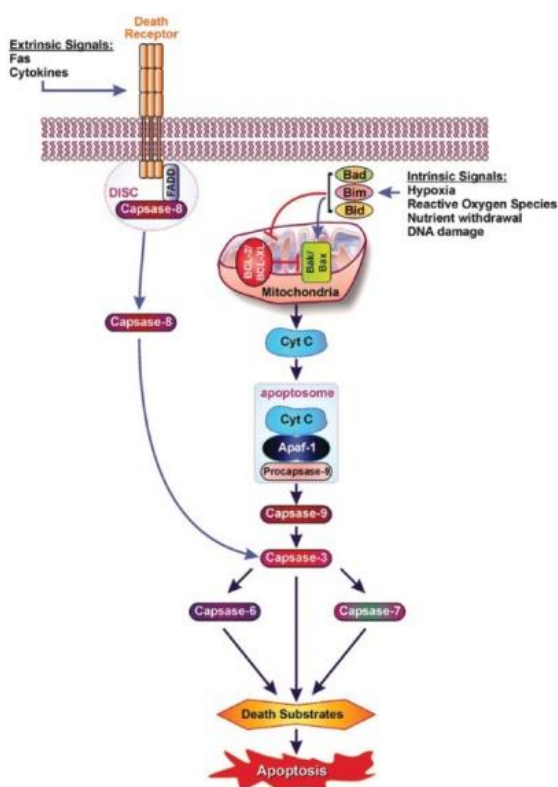
غیر دارویی جهت درمان و کنترل دیابت توصیه می‌کنند زیرا حساسیت به انسولین، پروفایل لیپیدی و فشار خون را بهبود می‌بخشد. این در حالی است که اکثر بیماران دیابتی به ورزش منظم نمی‌پردازند [۵۵].

فعالیت ورزشی دارای فواید سلامتی بی‌شماری است و نقش کلیدی در درمان اختلالات و بیماری‌های مزمن دارد که از مهمترین آنها می‌توان به بهبود بخشیدن کنترل گلوکز اشاره کرد [۵۶]. ورزش داوطلبانه می‌تواند یک مداخله‌گر بالقوه غیر دارویی برای مدیریت آسیب‌های عصبی محیطی ناشی از دیابت باشد [۵۷]. ورزش‌های هوازی می‌تواند جذب گلوکز عضلانی را تا پنج برابر از طریق مکانیسم‌های مستقل از انسولین افزایش دهد و تمرین منظم، چگالی مویرگی، متابولیسم لیپید، سیگنال‌دهی انسولین و پروتئین و ظرفیت اکسیداتیو را افزایش

شدت متوسط باعث کاهش سطوح سرمی $TNF-\alpha$ در زنان غیرفعال می‌شود [۶۷]. در همین راستا در پژوهشی، یعقوبیان و همکاران نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین مقاومتی با شدت بالا باعث کاهش قابل توجهی در سطح $TNF-\alpha$ و کاهش مقاومت به انسولین در زنان یائسه چاق می‌شود [۶۸]. در مروری سیستماتیک و متآنالیز که بر روی ۱۱۷۲ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو انجام شد نشان داده شد که تمرینات مقاومتی به طور قابل توجهی $HbA1c$ را در بزرگسالان مبتلا به T2DM کاهش می‌دهد [۶۹]. HIIT شامل فعالیت‌هایی است که با استفاده از توده بزرگ عضلانی (مانند راه رفتن سریع در سربالایی، دویدن یا دوچرخه سواری) در شدت‌های نزدیک به حداکثر ضربان قلب (۹۵-۸۵٪) یا ۹۰-۸۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2peak}) به مدت ۴ دقیقه انجام می‌شود و دوره‌های استراحتی شامل پیاده روی یا دویدن با شدت‌های بسیار پایین‌تر (۶۰-۷۰٪ حداکثر ضربان قلب) به مدت ۲ تا ۳ دقیقه است [۷۰]. در پژوهش مرادی و همکاران که ۳ جلسه در هفته به مدت ۸ هفته HIIT با شدت ۸۵-۸۰٪ و تمرین مداوم با شدت کم (LICT) با شدت ۵۵-۵۰٪ بر روی ۴۹ موش بالغ مبتلا به دیابت نوع دو انجام شد، نشان داده شد که HIIT و LICT به طور قابل توجهی $Bcl-2$ را افزایش و Bax و $Bax/Bcl-2$ را کاهش می‌دهند [۷۱]. در مطالعه‌ای که بر روی ۵۹ بیمار دیابتی در ۴ گروه (تمرین مقاومتی، HIIT، تمرین مقاومتی + HIIT، کنترل) به مدت ۱۲ هفته انجام شد، نشان داده شد که $TNF-\alpha$ به طور معناداری در سه گروه تمرین کاهش یافت [۷۲].

همچنین نتایج یک پژوهش نشان داد که HIIT با کاهش موضعی بیان نشانگرهای پروآپتوز (Bax و Bad) و افزایش نشانگرهای ضدآپتوز ($Bcl-2$ و $Bcl-x1$) همراه است و HIIT با تعدیل مسیرهای سیگنال‌دهی آپتوز، اثرات محافظت‌کننده بیشتری نسبت به تمرینات سنتی ارائه می‌دهد [۷۳]. در همین

همکاران بر روی موش‌های دیابتی انجام دادند، نشان داده شد که ورزش هوازی باعث کاهش کاسپاز ۳ می‌شود [۶۱]. از طرفی دیگر، تنورساز و همکاران نشان دادند که چهار هفته تمرین هوازی باعث بهبود متابولیسم گلوکز و حساسیت به انسولین می‌شود ولی تغییری در سطح $Bcl-2$ در کاردیومیوسیت‌های رت‌های دیابتی به وجود نمی‌آورد [۶۲]. که با نتایج مطالعه حاضر ناهمسو است. در یک مطالعه ناهمسوی دیگر که رفیعی و همکاران بر روی ۱۶ ماده موش انجام دادند، ثابت شد که تمرین هوازی بیان سیتوکروم c ، $Apaf-1$ ، کاسپاز ۹ و کاسپاز ۳ را به طور معناداری افزایش می‌دهد [۶۳]. باید توجه نمود دلیل متناقض بودن نتایج ممکن است تفاوت در شدت، مدت و نوع تمرینات باشد. تمرین مقاومتی در اکثر ورزش‌ها به عنوان یک جز مهم برنامه تمرینی گنجانده می‌شود و از طریق افزایش قدرت عضلانی، استقامت عضلانی، تعادل و هماهنگی، افزایش قدرت و سرعت نقش مهمی در بهبود عملکرد ورزشی دارد [۶۴]. دولت‌پوری و همکاران در مروری سیستماتیک که بر روی ۱۴ مقاله مروری و متآنالیز انجام شد نشان دادند که تمرینات مقاومتی و هوازی باعث بهبود پروفایل لیپیدی و کاهش عوامل خطرزای قلبی عروقی در افراد مبتلا به دیابت می‌شود و می‌تواند به عنوان یک راه حل مفید جهت پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی و عروقی در افراد مبتلا به دیابت در نظر گرفته شود [۶۵]. طالقانی و همکاران در پژوهشی نشان دادند که تمرینات مقاومتی باعث افزایش $Bcl-2$ و کاسپاز ۸ در بافت قلب موش‌های صحرایی دیابتی می‌شود و عوامل دخیل در آپتوز را در مسیرهای ذاتی و خارجی کاهش دهد [۶۶]. در مطالعه‌ای دیگر مشاهده شد که هشت هفته تمرین مقاومتی با شدت ۶۰٪ یک تکرار بیشینه بیان $Bcl-2$ ، $Bcl-x1$ و کاسپاز ۳، همینطور $Bad/Bcl-2$ در سلول‌های تک هسته‌ای خون عروق محیطی را کاهش می‌دهد و فرایند آپتوز در افراد مسن را به تأخیر می‌اندازد [۴۶]. در پژوهش سهیلی و همکاران در تأیید فعال شدن آپتوز از طریق مسیری غیر از مسیر میتوکندری، ثابت شد که ۱۲ هفته تمرین مقاومتی با



شکل ۱- مسیرهای بیرونی (با واسطه گیرنده، قرمز) و ذاتی (محور میتوکندری، آبی) [۷۶]

رابطه در مطالعه‌ای که بر روی ۲۴ موش نر دیابتی به مدت ۸ هفته انجام شده بود، نشان داد که HIIT باعث افزایش قابل توجه بیان Bcl-2 و کاهش چشمگیر بیان پروتئین Bax می‌شود که ممکن است باعث بهبود آپوپتوز در بطن چپ شود [۷۴]. در مطالعه متاآنالیز که جلیمن و همکاران بر روی ۵۰ مطالعه انجام دادند، نتایج نشان داد که کاهش مقاومت به انسولین به دنبال HIIT در شرکت‌کنندگان در معرض خطر دیابت یا مبتلا به دیابت نوع دو رخ می‌دهد و HIIT در بهبود سلامت متابولیک در این افراد، مؤثر است [۷۵]. در مرور حاضر نیز، انواع فعالیت‌های ورزشی هوازی، مقاومتی و تناوبی با شدت بالا توانسته است از طریق افزایش انتقال گلوکز به عضله مقاومت به انسولین را کاهش دهد و با کاهش نشانگرهای پروآپوپتوز، روند آپوپتوز در بیماران مبتلا به دیابت را به طور قابل توجهی آهسته می‌کند.

شکل ۱ و شکل ۲ مسیر بیرونی و مسیر ذاتی آپوپتوز را نشان می‌دهد.

به نظر می‌رسد فعالیت‌های ورزشی هوازی، مقاومتی و HIIT به صورت منظم اثرات مفیدی بر روی نشانگرهای ضدآپوپتوز در بیماران دیابتی دارد که باعث کنترل آپوپتوز در بیماری دیابت می‌شود. تمرین هوازی تأثیر بسزایی بر افزایش پروتئین‌های آنتی آپوپتوز دارد. همچنین تمرین مقاومتی منجر به کاهش بیان ژن Bax و کاسپاز-۳ و تمرین HIIT نیز بیان ژن Bax و نسبت Bcl-2 به Bax می‌شود که روند آپوپتوز در دیابت را آهسته می‌کند. مشارکت منظم افراد مبتلا به دیابت در

شکل ۲- مسیرهای ذاتی و بیرونی منجر به آپوپتوز از طریق سیتوکروم c و آپوپتوزوم می‌شود.

مسیر ذاتی: پروتئین‌های پروآپوپتیک Bcl (Bad, Bid, Bik, Bim) فعال و به میتوکندری (جایی که پروتئین‌های Bcl را متصل یا غیرفعال می‌کند یا منافذی را در غشای میتوکندری تشکیل می‌دهند که آزاد شدن سیتوکروم c را به سیتوزول تسهیل می‌کند) منتقل می‌شوند. زمانی که سیتوکروم c در سیتوزول انباشته می‌شود، با آپوکاسپاز ۹ و Apaf-1 کمپلکس می‌شود و آپوپتوزوم را تشکیل می‌دهد که به نوبه خود کاسپاز ۳ را فعال می‌کند.

مسیر بیرونی: اتصال Fas-FasL به DISC (جایی که کمپلکس DISC-Caspase-8 فعال می‌شود) منجر به فعالسازی کاسپاز ۳ می‌شود [۷۷].

برنامه‌های ورزشی، به ویژه تمرینات تناوبی با شدت متوسط و بالا اثرات محافظتی درمانی دارد. بنابراین ترکیب ورزش هوازی و تناوبی با شدت متوسط و بالا به مدت حداقل ۱۵۰ دقیقه در هفته جهت کنترل آپوپتوز در بیماران مبتلا به دیابت به عنوان یک راه حل غیر دارویی مؤثر توصیه می‌شود.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که در این پژوهش هیچ گونه تعارض منافی وجود ندارد.

سهم نویسندگان

همه نویسندگان در ایده‌پردازی و انجام طرح، همچنین

نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بوده‌اند و همه با تأیید نهایی مقاله حاضر مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

منابع مالی

این پژوهش هیچ گونه حمایت مالی نداشته است.

References

- Morana O, Wood W, Gregory CD. The apoptosis paradox in cancer. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(3):1-19. doi:10.3390/ijms23031328
- Bauer G, Sersenová D, Graves DB, Machala Z. Cold atmospheric plasma and plasma-activated medium trigger RONS-Based tumor cell apoptosis. *Scientific Reports*. 2019;9(1):14210. doi:10.1038/s41598-019-50291-0
- D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biology International Reports*. 2019;43(6):582-592. doi:10.1002/cbin.11137
- Julien O, Wells JA. Caspases and their substrates. *Cell Death & Differentiation*. 2017;24(8):1380-1389. doi:10.1038/cdd.2017.44
- Anson F, Thayumanavan S, Hardy JA. Exogenous Introduction of Initiator and Executioner Caspases Results in Different Apoptotic Outcomes. *JACS Au*. 2021;1(8):1240-1256. doi:10.1021/jacsau.1c00261
- Pérez-Garijo A. When dying is not the end: Apoptotic caspases as drivers of proliferation. *Seminars in cell & developmental biology*. 2018;82:86-95. doi:10.1016/j.semcdb.2017.11.036
- Singh R, Letai A, Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins. *Nature reviews. Molecular cell biology*. 2019;20(3):175-193. doi:10.1038/s41580-018-0089-8
- Wang TS, Coppens I, Saorin A, Brady NR, Hamacher-Brady A. Endolysosomal targeting of mitochondria is integral to bax-mediated mitochondrial permeabilization during apoptosis signaling. *Developmental cell*. 2020;53(6):627-645 e627. doi:10.1016/j.devcel.2020.05.014
- Shakeri R, Kheirollahi A, Davoodi J. Apaf-1: Regulation and function in cell death. *Biochimie*. 2017;135:111-125. doi:10.1016/j.biochi.2017.02.001
- Park YH, Jeong MS, Jang SB. Death domain complex of the TNFR-1, TRADD, and RIP1 proteins for death-inducing signaling. *Biochemical and biophysical research communications*. 2014;443(4):1155-1161. doi:10.1016/j.bbrc.2013.12.068
- Nair P, Lu M, Petersen S, Ashkenazi A. Apoptosis initiation through the cell-extrinsic pathway. *Methods Enzymol*. 2014;544:99-128. doi:10.1016/b978-0-12-417158-9.00005-4
- Kashyap D, Garg VK, Goel N. Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis: Role in cancer development and prognosis. *Advances in protein chemistry and structural biology*. 2021;125:73-120. doi:10.1016/bs.apcsb.2021.01.003
- Egan AM, Dinneen SF. What is diabetes? *Medicine*. 2019;47(1):1-4. doi:10.1016/j.mpmed.2018.10.002
- Cannata F, Vadalà G, Russo F, Papalia R, Napoli N, Pozzilli P. Beneficial effects of physical activity in diabetic patients. *Journal of functional morphology and kinesiology*. 2020;5(3):1-11. doi:10.3390/jfkm5030070
- Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nature reviews. Disease primers*. 2017;3:17016. doi:10.1038/nrdp.2017.16
- Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(17):1-34. doi:10.3390/ijms21176275
- Doğan H, Demir Çaltekin M. Plantar sensation, proprioception, and balance levels in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Clinical biomechanics (Bristol, Avon)*. 2023;107:106016. doi:10.1016/j.clinbiomech.2023.106016
- Tomita T. Apoptosis in pancreatic β -islet cells in Type 2 diabetes. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2016;16(3):162-179. doi:10.17305/bjbm.2016.919
- Arya AK, Tripathi R, Kumar S, Tripathi K. Recent advances on the association of apoptosis in chronic non healing diabetic wound. *World journal of diabetes*. 2014;5(6):756-762. doi:10.4239/wjcd.v5.i6.756
- Tomita T. Apoptosis of pancreatic β -cells in Type 1 diabetes. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2017;17(3):183-193. doi:10.17305/bjbm.2017.1961
- Opferman JT, Kothari A. Anti-apoptotic BCL-2 family members in development. *Cell death and differentiation*. 2018;25(1):37-45. doi:10.1038/cdd.2017.170
- Chen Y, Hua Y, Li X, Arslan IM, Zhang W, Meng G. Distinct types of cell death and the implication in diabetic cardiomyopathy. *Frontiers in pharmacology*. 2020;11:42. doi:10.3389/fphar.2020.00042
- Li M, Wang D, He J, Chen L, Li H. Bcl-X(L): A multifunctional anti-apoptotic protein. *Pharmacological research* 2020;151:104547. doi:10.1016/j.phrs.2019.104547
- Luciani DS, White SA, Widenmaier SB, Saran VV, Taghizadeh F, Hu X, et al. Bcl-2 and Bcl-xL suppress glucose signaling in pancreatic β -cells. *Diabetes*. 2013;62(1):170-182. doi:10.2337/db11-1464
- Stevens M, Oltean S. Modulation of the apoptosis gene Bcl-x Function through alternative splicing. *Frontiers in genetics*. 2019;10:804. doi:10.3389/fgene.2019.00804
- Qian S, Wei Z, Yang W, Huang J, Yang Y, Wang J. The role of BCL-2 family proteins in regulating apoptosis and cancer therapy. *Frontiers in oncology*. 2022;12:985363. doi:10.3389/fonc.2022.985363

27. Zhu X, Zhao L, Chen J, Lin C, Lv F, Hu S, et al. The effect of physical activity on glycemic variability in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:767152. doi:10.3389/fendo.2021.767152
28. Shah SZA, Karam JA, Zeb A, Ullah R, Shah A, Haq IU, et al. Movement is improvement: The therapeutic effects of exercise and general physical activity on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2021;12(3):707-732. doi:10.1007/s13300-021-01005-1
29. Souza CS, de Sousa Oliveira BS, Viana GN, Correia TML, de Bragança AC, Canale D, et al. Preventive effect of exercise training on diabetic kidney disease in ovariectomized rats with type 1 diabetes. *Experimental biology and medicine*. 2019;244(9):758-769. doi:10.1177/1535370219843830
30. Amaral LSB, Souza CS, Volpini RA, Shimizu MHM, de Bragança AC, Canale D, et al. Previous exercise training reduces markers of renal oxidative stress and inflammation in streptozotocin-induced diabetic female rats. *Journal of diabetes research*. 2018;2018:6170352. doi:10.1155/2018/6170352
31. Bennetsen SL, Feineis CS, Legaard GE, Lyngbæk MPP, Karstoft K, Ried-Larsen M. The impact of physical activity on glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Frontiers in endocrinology*. 2020;11:486. doi:10.3389/fendo.2020.00486
32. Kim DY, Jung SY, Kim CJ, Sung YH, Kim JD. Treadmill exercise ameliorates apoptotic cell death in the retinas of diabetic rats. *Molecular medicine reports*. 2013;7(6):1745-1750. doi:10.3892/mmr.2013.1439
33. Sedaghat M. Cardiac remodeling, apoptosis-related process (Bax, Bcl-2), and their ratio (Bax/Bcl-2) in cardiomyocytes of diabetic rats after combined exercise training and taurine supplementation. *Comparative Clinical Pathology*. 2021;30(5):801-810. doi:10.1007/s00580-021-03275-4
34. Tanoorsaz S, Behpoor N, Tadibi V. Changes in Cardiac Levels of Caspase-8, Bcl-2 and NT-proBNP Following 4 Weeks of Aerobic Exercise in Diabetic Rats. *International Journal of Basic Science in Medicine*. 2017;2(4):172-177. doi:10.15171/ijbsm.2017.32
35. Lai CH, Ho TJ, Kuo WW, Day CH, Pai PY, Chung LC, et al. Exercise training enhanced SIRT1 longevity signaling replaces the IGF1 survival pathway to attenuate aging-induced rat heart apoptosis. *Age (Dordrecht, Netherlands)*. 2014;36(5):9706. doi:10.1007/s11357-014-9706-4
36. Qin L, Yao ZQ, Chang Q, Zhao YL, Liu NN, Zhu XS, et al. Swimming attenuates inflammation, oxidative stress, and apoptosis in a rat model of dextran sulfate sodium-induced chronic colitis. *Oncotarget*. 2017;8(5):7391-7404. doi:10.18632/oncotarget.14080
37. Karstoft K, Pedersen BK. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. *Immunology and cell biology*. 2016;94(2):146-150. doi:10.1038/icb.2015.101
38. Zarrinkalam E, Choobdari H, Emami M, Rasouli M, Ranjbar K. Effect of aerobic exercise training on left ventricular apoptotic and antioxidant indices in high fat diet and streptozotocin-induced type 2 diabetic rat model. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2021;23(5):319-328. [Persian]
39. Rasuli M, Zarrinkalam E. The effect of four weeks of aerobic training on the activity of left ventricular catalase enzyme and insulin resistance index in male rats treated with streptozotocin and exposed to a high-fat diet. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders*. 2022;22(4):255-264. [Persian]
40. Rezaee N, Rahmani-Nia F, Delfan M, Ghahremani R. Exercise training and probiotic supplementation effects on skeletal muscle apoptosis prevention in type-I diabetic rats. *Life sciences*. 2021;285:119973. doi:10.1016/j.lfs.2021.119973
41. Ghaur Najaf Abadi A, Keshavarz S, Kargarfard M, Banaii Boroujeni J. Effect of grape seed extract consumption along with moderate intensity aerobic training on some biomarkers of apoptosis of cardiomyocytes in wistar rats with type 1 diabetes. *Journal of Basic Research in Medical Sciences*. 2022;9(2):16-24.
42. Dimauro I, Sgura A, Pittaluga M, Magi F, Fantini C, Mancinelli R, et al. Regular exercise participation improves genomic stability in diabetic patients: an exploratory study to analyse telomere length and DNA damage. *Scientific reports*. 2017;7(1):4137. doi:10.1038/s41598-017-04448-4
43. Grace A, Chan E, Giallauria F, Graham PL, Smart NA. Clinical outcomes and glycaemic responses to different aerobic exercise training intensities in type II diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular diabetology*. 2017;16(1):37. doi:10.1186/s12933-017-0518-6
44. Kurniawati Y, Baridah HA, Kusumawati MD, Wabula I. Effectiveness of physical exercise on the glycemic control of type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. *Jurnal Ners*. 2020;14(3):199-204. doi:10.20473/jn.v14i3.17059
45. Lee MK, Jung CS, Yoon JH, Lee N. Effects of resistance exercise on antioxidant enzyme activities and apoptosis-related protein expression of hippocampus in OLETF rats. *Technology and health care : Official journal of the european society for engineering and medicine*. 2018;26(3):457-467. doi:10.3233/thc-181183
46. Mejías-Peña Y, Estébanez B, Rodríguez-Miguel P, Fernandez-Gonzalo R, Almar M, de Paz JA, et al. Impact of resistance training on the autophagy-inflammation-apoptosis crosstalk in elderly subjects. *Aging (Albany NY)*. 2017;9(2):408-418. doi:10.18632/aging.101167
47. Luo L, Lu AM, Wang Y, Hong A, Chen Y, Hu J, et al. Chronic resistance training activates autophagy and reduces apoptosis of muscle cells by modulating IGF-1 and its receptors, Akt/mTOR and Akt/FOXO3a signaling in aged rats. *Experimental gerontology*. 2013;48(4):427-436. doi:10.1016/j.exger.2013.02.009
48. Cassidy S, Thoma C, Hallsworth K, Parikh J, Hollingsworth KG, Taylor R, et al. High intensity intermittent exercise improves cardiac structure and function and reduces liver fat in patients with type 2 diabetes: A randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2016;59(1):56-66. doi:10.1007/s00125-015-3741-2

49. Madsen SM, Thorup AC, Overgaard K, Jeppesen PB. High Intensity Interval Training Improves Glycaemic Control and Pancreatic β Cell Function of Type 2 Diabetes Patients. *PLoS One*. 2015;10(8):e0133286. doi:10.1371/journal.pone.0133286
50. Ramezani N, Vanaky B, Shakeri N, Soltanian Z, Fakhari Rad F, Shams Z. Evaluation of Bcl-2 and Bax Expression in the Heart of Diabetic Rats after Four Weeks of High Intensity Interval Training. *Medical Laboratory Journal*. 2019;13(1):15-20. doi:10.29252/mlj.13.1.15
51. Al-Rawaf HA, Gabr SA, Iqbal A, Alghadir AH. High-Intensity interval training improves glycemic control, cellular apoptosis, and oxidative stress of type 2 diabetic patients. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(7):1-16. doi:10.3390/medicina59071320
52. Delfan M, Delphan M, Kordi MR, Ravasi AA, Safa M, Gorgani-Firuzjaee S, et al. High intensity interval training improves diabetic cardiomyopathy via miR-1 dependent suppression of cardiomyocyte apoptosis in diabetic rats. *Journal of diabetes and metabolic disorders*. 2020;19(1):145-152. doi:10.1007/s40200-019-00485-0
53. Kia H, Peeri M, Delfan M. The effect of high intensity interval training with curcumin supplementation on the genes expression of bax, Bcl-2 and Caspase-3 in cardiomyocytes of type 2 diabetic rats. *Journal of Jiroft University of Medical Sciences*. 2022;9(1):875-885. [Persian]
54. Okely AD, Kontsevaya A, Ng J, Abdeta C. 2020 WHO guidelines on physical activity and sedentary behavior. *Sports medicine and health science*. 2021;3(2):115-118. doi:10.1016/j.smhs.2021.05.001
55. Mendes R, Sousa N, Almeida A, Subtil P, Guedes-Marques F, Reis VM, et al. Exercise prescription for patients with type 2 diabetes-a synthesis of international recommendations: narrative review. *British journal of sports medicine*. 2016;50(22):1379-1381. doi:10.1136/bjsports-2015-094895
56. Aldahr MHS, Abd El-Kader SM. Impact of exercise on renal function, oxidative stress, and systemic inflammation among patients with type 2 diabetic nephropathy. *African health sciences*. 2022;22(3):286-295. doi:10.4314/ahs.v22i3.30
57. Ghaderpour S, Keyhanmanesh R, Hamidian G, Heydari H, Ghiasi F. The effects of voluntary exercise on histological and stereological changes of sciatic nerve, nitric oxide levels, and peripheral neuropathy caused by high-fat diet-induced type 2 diabetes in male rats. *Behavioural brain research*. 2023;451:114507. doi:10.1016/j.bbr.2023.114507
58. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical activity/exercise and diabetes: A position statement of the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065-2079. doi:10.2337/dc16-1728
59. Liu YJ, Cui ZY, Yang AL, Jallow AW, Huang HL, Shan CL, et al. Anti-apoptotic and pro-survival effect of exercise training on early aged hypertensive rat cerebral cortex. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(16):20495-20510. doi:10.18632/aging.203431
60. Wang L, Ma J, Wu W, Fang Y, Liu F, Yang Q, et al. Effect of aerobic exercise as a treatment on type 2 diabetes mellitus with depression-like behavior zebrafish. *Life sciences*. 2022;300:120578. doi:10.1016/j.lfs.2022.120578
61. Maherinia H, Peeri M, Azarbayjani MA, Delfan M. Aerobic exercise training combined with probiotic supplement improves antioxidant defence of cardiomyocytes by regulating Nrf2 and caspase3 gene expression in type 2 diabetic rats. *Comparative Exercise Physiology*. 2022;18(3):255-263. doi:https://doi.org/10.3920/CEP200089
62. Tanoorsaz S, Behpour N, Tadibi V. Investigating the effect of mid-term of aerobic exercise on apoptosis biomarkers in the cardiomyocytes of streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Advanced Biomedical Sciences*. 2017;7(4):488-497. [Persian]
63. Rafiei MM, Soltani R, Kordi MR, Nouri R, Gaeini AA. Gene expression of angiogenesis and apoptotic factors in female BALB/c mice with breast cancer after eight weeks of aerobic training. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2021;24(9):1196-1202. doi:10.22038/ijbms.2021.55582.12427
64. Ezabadi A, Peeri M, Azarbayjani MA, Hosseini SA. The effects of resistance training and berberine chloride supplementation on oxidative stress markers in the cerebellum tissue of diazinon-poisoned rats. *Middle East Journal Of Rehabilitation And Health Studies*. 2019;6(3):e92870. doi:10.5812/mejrh.92870
65. Kaikhosro Doulatyari P, Ghahramani M, Mozaffari K. Investigating the effect of aerobic and resistance training on insulin resistance and some cardiovascular disease risk factors in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. *Journal Of Clinical Research In Paramedical Sciences*. 2023;12(1):e134510. doi:10.5812/jcrps-134510
66. Montazery Taleghani H, Shakeri N, Ebrahim K, Soori R, Gholami M. The effect of endurance and resistance training on apoptosis activity and collagen deposition in heart tissue of diabetic rats. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences*. 2022;22(2):186-203. [Persian] doi:10.52547/jarums.22.2.186
67. Soheily S, Yadegari Hemat Abadi E, Shakeri N. The effect of endurance and resistance training on interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in overweight young women. *Journal of Sport Biosciences*. 2016;8(2):263-276. [Persian] doi:10.22059/jsb.2016.59100
68. Yaghoubian A, Peeri M, Azarbayjani MA. Different intensity circuit resistance training effect on the plasma level of the inflammatory cytokines, IL-6 and TNF- α in postmenopausal women. *Journal of Basic Research in Medical Sciences*. 2022;9(1):40-49.
69. Jansson AK, Chan LX, Lubans DR, Duncan MJ, Plotnikoff RC. Effect of resistance training on HbA1c in adults with type 2 diabetes mellitus and the moderating effect of changes in muscular strength: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open diabetes research & care*. 2022;10(2):1-8. doi:10.1136/bmjdr-2021-002595
70. Karlsten T, Aamot IL, Haykowsky M, Rognmo Ø. High intensity interval training for maximizing health outcomes. *Progress in cardiovascular diseases*. 2017;60(1):67-77. doi:10.1016/j.pcad.2017.03.006
71. Moradi A, Hosseini SA, Nikbakht M. Anti-apoptotic effects of interval and continued training and crocin on the muscle tissue of the rats with type ii diabetes induced by a high-fat diet. *Journal of Nutrition, Fasting and Health*. 2019;7(3):130-137. doi:10.22038/jnfh.2019.39346.1186

72. Sabouri M, Hatami E, Pournemati P, Shabkhiz F. Inflammatory, antioxidant and glycemic status to different mode of high-intensity training in type 2 diabetes mellitus. *Molecular Biology Reports*. 2021;48(6):5291-5304.
[doi:10.1007/s11033-021-06539-y](https://doi.org/10.1007/s11033-021-06539-y)
73. Oliveira CA, Mercês É AB, Portela FS, De Benedictis JM, De Benedictis LM, da Silva AVB, et al. Benefits of high-intensity interval training compared to continuous training to reduce apoptotic markers in female rats with cisplatin nephrotoxicity - possible modulatory role of IL-11. *Apoptosis*. 2023;28(3-4):566-575.
[doi:10.1007/s10495-023-01816-6](https://doi.org/10.1007/s10495-023-01816-6)
74. Safar nezhad A, Peeri M, Matin Homae H. Effect of high intensity interval training and continous training on the gene expression of Bcl2, Bax and P-53 protein in the left ventricle type 2 diabetes of male rats. *Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences*. 2020;63(5):2769-2881. [Persian]
[doi:10.22038/mjms.2021.17582](https://doi.org/10.22038/mjms.2021.17582)
75. Jelleyman C, Yates T, O'Donovan G, Gray LJ, King JA, Khunti K, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obesity reviews*. 2015;16(11):942-961.
[doi:10.1111/obr.12317](https://doi.org/10.1111/obr.12317)
76. Lee SC, Pervaiz S. Apoptosis in the pathophysiology of diabetes mellitus. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007;39(3):497-504.
[doi:10.1016/j.biocel.2006.09.007](https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.09.007)
77. Emamaullee JA, Shapiro AMJ. Interventional strategies to prevent β -Cell apoptosis in islet transplantation. *Diabetes*. 2006;55(7):1907-1914.
[doi:10.2337/db05-1254](https://doi.org/10.2337/db05-1254)