

Research Article

Synergistic Effect of a Course of Swimming Training in Hot and Cold Water Along with the Consumption of Cinnamon Supplement on Apoptotic Indices of The Cardiac Tissue in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

Ali Amani ¹, Rahmatullah Khanmohammadi ¹, Seyedeh Ommolbanin Ghasemian ^{2*}

¹ Department of Sport Physiology, Behbahan Branch, Islamic Azad University, Behbahan, Iran

² Department of Veterinary, Behbahan Branch, Islamic Azad University, Behbahan, Iran

Key Words

Apoptotic indexes
Cinnamon
Diabetes
Exercise
Heart

Abstract

Introduction: Recent findings have demonstrated that physical activity and the use of antioxidants can mitigate the consequences of diabetes. The present study aimed to investigate the effect of swimming training in hot and cold water in combination with cinnamon supplementation on the expression of apoptotic indices of heart tissue (Bax and Bcl-2) in diabetic rats.

Materials & Methods: The present study was experimental basic research with a post-test design along with a control group, which was conducted on 49 female mice of the Spraguedauli breed. The number of 7 mice as a control group and 42 healthy mice in groups 1) control, 2) training, training at 5°C, 3°C, selection and consumption of cinnamon, 4) selection and training in the swimming temperature of 5 °C and consumption of cinnamon, 5) heat the training exercise at the temperature of 36 °C and 6 °C. The training was done for 8 weeks in water with a temperature of 5 and 36 degrees Celsius. Aqueous extract of cinnamon is prescribed at a dose of 200 mg per meal of the animal's body weight. The expression of Bax and Bcl2 genes was measured using polymerase chain reaction.

Results: Cinnamon consumption, swimming exercise, and a combination of these two interventions had a significant effect on BAX and BCL2 genes in the heart tissue of diabetic rats. The mean expression of the BAX gene in the diabetic group + exercise in cold temperature (P=0.03; MD=-0.259), diabetic group + exercise in hot water (P=0.001, MD=-0.875), group Diabetic+exercise in cold temperature+cinnamon (P=0.001; MD=1.291), and diabetic group+exercise in hot temperature+cinnamon (P=0.001; MD=1.673) significantly decreased compared to diabetic rats in control group.

Conclusion: As evidenced by the obtained results, it seems that eight weeks of intense repetitive exercise could reduce the apoptosis in the left ventricle by decreasing the BAX gene expression and increasing the BCL-2 gene in the myocardium of diabetic rats and possibly improve diabetic cardiomyopathy.

Article info

* Corresponding Author's email:
ommolbanin.ghasemian@iaau.ac.ir

Received: 20 February 2024

Reviewed: 22 March 2024

Revised: 22 May 2024

Accepted: 24 June 2024

مقاله علمی - پژوهشی

تاثیر یک دوره هم‌افزایی تمرین شنا در آب گرم و سرد به همراه مصرف مکمل دارچین بر برخی شاخص‌های آپوتوزی بافت قلب رت‌های دیابتی توسط استرپتوزوتوسین

علی امانی^۱، رحمت‌اله خانمحمدی^۱، سیده‌ام‌البنین قاسمیان^{۲*}

^۱ گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد بهبهان، دانشگاه آزاد اسلامی، بهبهان، ایران

^۲ گروه دامپزشکی، واحد بهبهان، دانشگاه آزاد اسلامی، بهبهان، ایران

کلمات کلیدی

چکیده

دارچین
دیابت
تمرین
شاخص‌های آپوتوزی
موش صحرایی

مقدمه: یافته‌های اخیر نشان داده است که فعالیت بدنی و استفاده از آنتی اکسیدان‌ها می‌توانند منجر به کاهش عواقب ناشی از بیماری دیابت گردند. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر هم‌افزایی یک دوره تمرین شنا در آب گرم و سرد و مکمل‌دهی با دارچین بر بیان شاخص‌های آپوتوزی بافت قلب (Bax و Bcl-2) در رت‌های دیابتی، صورت گرفت.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر یک تحقیق بنیادی تجربی با طرح پس‌آزمون همراه با گروه کنترل بود که روی ۴۹ موش ماده نژاد اسپراگوداولی (Sprague Dawley) بالغ صورت گرفت. تعداد ۷ سر موش به عنوان گروه کنترل سالم و ۴۲ سر موش دیابتی (شده در گروه‌های ۱) کنترل دیابتی، ۲) دیابتی تمرین شنا در دمای ۵ درجه سانتی‌گراد، ۳) دیابتی و مصرف دارچین، ۴) دیابتی و تمرین شنا در دمای ۵ درجه سانتی‌گراد و مصرف دارچین، ۵) دیابتی تمرین شنا در دمای ۳۶ درجه سانتی‌گراد و ۶) دیابتی و تمرین شنا در دمای ۳۶ درجه سانتی‌گراد و مصرف دارچین قرار گرفتند. تمرین شنا به مدت ۸ هفته در آب با دمای ۵ و ۳۶ درجه سانتی‌گراد صورت گرفت. عصاره آبی دارچین با دوز ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن حیوانات به صورت خوراکی تجویز شد. اندازه‌گیری بیان ژن‌های Bax و Bcl2 با استفاده از واکنش زنجیره ایی پلیمرز (Real time PCR) صورت گرفت.

نتایج: مصرف دارچین، تمرین شنا و ترکیب این دو مداخله بر میزان ژن‌های BAX و BCL2 بافت قلب رت‌های دیابتی شده اثر معنی‌دار داشت. میانگین بیان ژن BAX در گروه دیابتی + تمرین در دمای سرد ($P=0/03$; $MD=-0/259$)، گروه دیابتی + تمرین در آب گرم ($P=0/001$; $MD=-0/875$)، گروه دیابتی + تمرین در دمای سرد + دارچین ($P=0/001$; $MD=1/291$) و گروه دیابتی + تمرین در دمای گرم + دارچین ($P=0/001$; $MD=-1/673$) کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل دیابتی داشت.

بحث و نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که هشت هفته تمرین تناوبی شدید می‌تواند با کاهش بیان ژن BAX و افزایش ژن BCL-2 در میوکارد موش‌های مبتلا به دیابت، آپوتوز را در بطن چپ کاهش داده و احتمالاً کاردیومیوپاتی دیابتی را بهبود بخشد.

* پست الکترونیکی نویسنده مسئول:

ommolbanin.ghasemian@iaui.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱ اسفند ۱۴۰۲

تاریخ داوری: ۳ فروردین ۱۴۰۳

تاریخ اصلاح: ۲ خرداد ۱۴۰۳

تاریخ پذیرش: ۴ تیر ۱۴۰۳

مقدمه

دیابت قندی بیماری متابولیکی شایعی است که با افزایش قند خون ناشی از کمبود ترشح انسولین، مقاومت انسولینی و یا ترکیب هر دو رخ می‌دهد (۱). دیابت سالانه منجر به مرگ حدود ۴ میلیون می‌شود (۲). شیوع جهانی این بیماری در سال ۲۰۱۰ در بزرگسالان ۶/۴ درصد معادل ۲۸۵ میلیون نفر و در سال ۲۰۱۲ حدود ۳۷۱ میلیون نفر بود که تخمین زده می‌شود تا سال ۲۰۳۰ به حدود ۵۵۲ میلیون نفر برسد (۳، ۴). پیر شدن جمعیت، تغییرات سبک زندگی همراه با توسعه اقتصادی و افزایش میزان چاقی منجر به افزایش شیوع این بیماری گردیده است (۵). بیش‌ترین نگرانی که بیماری دیابت ایجاد می‌کند عوارض متعدد آن از قبیل نارسایی مزمن کلیوی، نوروپاتی، رتینوپاتی و نارسایی مزمن قلبی عروقی می‌باشد. مطالعات متعددی اثر منفی دیابت شیرین را بر عضله قلب نشان داده‌اند (۶). بیماری‌های قلبی و عروقی نه تنها به دلیل بیماری عروق کرونر و پر فشارخونی، بلکه به دلیل عوارض جانبی دیابت بر قلب و مستقل از سایر عوامل پاتولوژیک علت اصلی مرگ و میر در بیماران مبتلا به دیابت هستند (۷). آپوپتوز نقش عمده‌ای در فرآیند شکل‌گیری بیماری‌های قلبی ایفا می‌کند. القای آپوپتوز به‌عنوان یکی از آسیب‌های دیابت بر میوکارد توسط فعال‌سازی اجزای مسیر آپوپتوز و فعالیت کاسپاز رخ می‌دهد (۸، ۹). مرگ سلول‌های میوکاردی یک رویداد جدی در پیشرفت آسیب قلبی ناشی از دیابت است. آپوپتوز پس به‌طور کلی دو مسیر در تحریک مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی نقش دارد. مسیر بیرونی که به واسطه تحریک گیرنده‌های غشایی مرگ فعال می‌شود و مسیر میتوکندریایی که توسط اعضای خانواده Bcl-۲ تنظیم می‌شود (۱۰، ۱۱). پروتئین‌های خانواده Bcl-۲ به‌عنوان یک نقطه کنترل بین سطح سلول و سیگنال‌های درونی جهت شکل‌گیری آپوپتوز و فعال‌سازی آبشار کاسپازی، نقشی حیاتی را بر عهده دارند. پروتئین Bcl-۲ می‌تواند هم در ایجاد و هم در ممانعت از آپوپتوز نقش اساسی بازی کند. افزایش پروتئین Bcl-۲ به سلول‌ها اجازه مقابله بهتر با رادیکال‌های آزاد را می‌دهد و این امر در نتیجه افزایش فعالیت آنزیم‌های سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی به‌دست می‌آید (۱۲). با توجه به شیوع بالای بیماری دیابت و هزینه‌های هنگفتی که به سیستم مالی هر کشور تحمیل می‌کند ارزیابی روش‌های جدیدی که حاوی کم‌ترین عوارض باشند، جهت درمان بیماری دیابت ضروری است. امروزه فعالیت بدنی علاوه بر حفظ سلامت و تندرستی، یکی از راهکارهای مکمل درمان در بسیاری از بیماری‌ها قلمداد می‌شود. فعالیت بدنی از مؤثرترین راهبردهای کاهش پیشرفت کاردیومیوپاتی و کاهش بروز عوارض قلبی-عروقی و مرگ و میرهای ناشی از دیابت

است (۱۳). همراه با فعالیت بدنی، استفاده از عوامل آنتی‌اکسیدان نقش به‌سزایی در کاهش عواقب ناشی از بیماری دیابت دارد. آنتی‌اکسیدان‌ها موجب غیرفعال شدن رادیکال‌های آزاد می‌شوند و اثر حفاظتی روی غشاهای سلولی و اندامک‌های درون غشایی در مقابل اکسیدان‌ها دارند (۱۴). از جمله مواد طبیعی و در دسترس که حاوی خاصیت قوی آنتی‌اکسیدان می‌باشد دارچین است. گروه‌های پلیمرهای پلی‌فنولیک موجود در دارچین به‌عنوان آنتی‌اکسیدان در عملکرد ترشح انسولین فعالیت می‌کند (۱۵). یافته‌های یک پژوهش نشان داده است که مصرف عصاره دارچین به تنهایی و نیز در ترکیب با تمرین هوازی طولانی مدت باعث بهبود عملکرد قلب، افزایش سطح لیپو پروتئین با چگالی بالا، کاهش چربی‌های بد خون و سطح کلسترول تام و هم‌چنین سطح مالون دی آلدئید (MDA) می‌شود (۱۶). نتایج دیگر مطالعات حاکی از آن بود که مصرف دارچین باعث افزایش فعالیت انسولین، کاهش گلوکز و بهبود فراسنجه‌های چربی خون در موش‌های صحرایی دیابتی می‌گردد (۱۷، ۱۸). با توجه به کمبود مطالعه در خصوص اثر آنتی‌اکسیدانی دارچین به‌همراه فعالیت ورزشی در بیماران دیابتی، مطالعه حاضر با بررسی اثر هم‌افزایی یک دوره تمرین شنا در آب گرم و سرد و مکمل‌دهی با دارچین بر بیان شاخص‌های آپوپتوزی بافت قلب (Bcl-2 و Bax) در موش‌های صحرایی ماده دیابتی، صورت گرفت.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک تحقیق بنیادی تجربی همراه با طرح پس آزمون همرا با گروه کنترل بود که روی موش‌های صحرایی موجود در مرکز تکثیر و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد مرودشت، صورت گرفت. راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی در جمهوری اسلامی ایران به‌طور دقیق خوانده شده و تمامی مراحل به‌صورت کاملاً استاندارد در نظر گرفته شد و در دانشگاه آزاد اسلامی- واحد بهبهان بررسی و با کد رهگیری ۱۵۷۸۵۲ در تاریخ ۱۳۹۸/۱۲/۱۲ مصوب گردید.

نمونه آماری: در این مطالعه، نمونه‌های مورد نظر از خانه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت تهیه شدند. نمونه آماری متشکل از ۴۹ موش صحرایی ماده نژاد اسپراگوداولی موجود در مرکز تکثیر و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد مرودشت بود. میانگین وزن اولیه موش‌ها ۱۵۰ تا ۲۰۰ گرم و میانگین سنی آن‌ها ۸ هفته بود. **شرایط نگهداری:** موش‌های صحرایی در طول دوره تحقیق در قفس‌هایی با جنس پلی‌کربنات شفاف با قابلیت اتوکلاو که در داخل آن‌ها تراشه و بریده‌های چوب استریل برای جذب ادرار و مدفوع حیوانات و راحتی آن‌ها وجود داشت، نگهداری شدند. شستشوی قفس‌ها

دوز ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن حیوانات به صورت خوراکی (در آب آشامیدنی) دریافت نمودند. دوز انتخابی براساس یافته‌های مطالعات قبلی تعیین گردید. با توجه به مطالعات قبلی هورمون‌های جنسی ماده تأثیری در یافته‌های این تحقیق نداشتند (۲۰). ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، نمونه‌ها با ۱۶ ساعت ناشتایی با تزریق داخل صفاقی کتامین و زایلوزین (نسبت ۳ به ۱) بی‌هوش شدند. پس از تشخیص بی‌هوشی کامل با آزمون‌های رفلکس درد با فشردن دم و اطمینان از بی‌دردی کامل توسط متخصصین آزمایشگاه، قفسه سینه موش‌ها شکافته شد و بافت قلب استخراج و پس از توزین بلافاصله در دمای ۸۰- فریز شد.

استخراج RNA و سنتز cDNA: استخراج RNA به وسیله QIAzol Lysis Reagent و کلروفرم (شرکت Qiagen، آلمان) به روش دستی و طبق دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد. حدود ۵۰ میلی گرم از بطن چپ قلب ۶ سر موش از هر گروه به صورت جداگانه، برای استخراج RNA کل به نسبت ۱ به ۱۰ در QIAzol Lysis Reagent به روش هاون کوبی هموژنایز شد. سنتز cDNA با استفاده از QuantiTect Reverse Transcription kit و براساس دستورالعمل شرکت سازنده صورت گرفت (شرکت Qiagen، آلمان). به دنبال سنتز cDNA واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) صورت گرفت.

واکنش زنجیره‌ای پلیمرز Real time-PCR: تمام واکنش‌های Real-time PCR در دستگاه iCycler iQ5 (کمپانی Bio Rad آمریکا) انجام شد. برای تایید تکثیر قطعات اختصاصی هر ژن و عدم حضور محصولات غیراختصاصی و جفت شدن پرایمرها در مطالعات ابتدایی از الکتروفورز با ژل آگارز ۲ درصد و به صورت روتین از منحنی ذوب استفاده شد. برنامه زمانی-دمایی دستگاه در سه مرحله تنظیم گردید. همان‌طور که در جدول ۱ نمایش داده شده است. بیان ژن‌ها با روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ (Livak) اندازه‌گیری شد. پرایمرهای ژن‌های آپوپتوتیک (Bcl2, Bax) و ژن رفرنس (B-actin) در جدول ۲ توصیف شده است.

جدول ۱: برنامه زمانی-دمایی دستگاه

مرحله اول	منجر به واسرشتگی (denaturation) مولکول‌های cDNA می‌شود (۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳ دقیقه).
مرحله دوم	۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه برای واسرشتگی، ۳۵ ثانیه در دماهای مختلف اتصال برای جفت شدن (annealing)، و ۳۰ ثانیه در ۷۲ سانتی‌گراد در ۴۰ سیکل متوالی بود.
مرحله سوم	۳ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای کشیدگی (extension) انجام شد.

و تعویض تراشه‌های چوپ یک روز در میان انجام شد. حیوانات در دمای استاندارد (۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی حدود ۵۵ تا ۶۵ درصد) نگه داری شدند. چرخه روشنایی-تاریکی هر ۱۲ ساعت یک‌بار به طور دقیق توسط تنظیم‌کننده الکترونیکی نور کنترل شد. غذای مورد نیاز آزمودنی‌ها (خوراک آماده یا پلت)، از خانه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت تهیه شد و به صورت نامحدود در اختیار نمونه مورد بررسی قرار گرفت. آب مورد نیاز نیز به صورت آزاد در بطری‌هایی با حجم ۲۵۰ میلی لیتر ویژه حیوانات آزمایشگاهی تأمین شد.

طراحی مطالعه: یک هفته پس از سازگاری با محیط جدید، تعداد ۷ سر موش به صورت تصادفی انتخاب و به عنوان گروه کنترل سالم تحت تزریق با نرمال سالین قرار گرفتند. تعداد ۴۲ سر موش دیگر تحت تزریق درون صفاقی استروپتوزتوسین (ساخت شرکت سیگمای آمریکا) با دوز ۵۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن قرار گرفتند. دوز انتخابی براساس یافته‌های مطالعات قبلی تعیین گردید (۱۹). پس از گذشت ۴ روز قند خون نمونه‌ها به روش پانچ کردن دم اندازه‌گیری شد. موش‌های صحرایی دیابتی شده (قند خون ناشتا ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر) در گروه‌های (۱) کنترل دیابتی، (۲) دیابتی تمرین شنا در دمای ۵ درجه سانتی‌گراد، (۳) دیابتی و مصرف دارچین، (۴) دیابتی و تمرین شنا در دمای ۵ درجه سانتی‌گراد و مصرف دارچین، (۵) دیابتی تمرین شنا در دمای ۳۶ درجه سانتی‌گراد و (۶) دیابتی و تمرین شنا در دمای ۳۶ درجه سانتی‌گراد و مصرف دارچین قرار گرفتند.

مداخله شامل تمرین و مصرف دارچین: در ابتدا، موش‌های صحرایی به صورت تمرینی در آب با دمای ۵ درجه سانتی‌گراد شنا کردند. تمام فعالیت‌های موش‌های صحرایی هنگام شنا کردن به مدت ۲ دقیقه تا زمان تلاش برای رهایی از آن موقعیت مورد مشاهده شد قرار گرفت و مشاهدات مذکور ثبت گردید. این عمل برای سه بار در هفته جهت آشناسازی موش‌های صحرایی با شرایط تمرین انجام شد. تمرین شنا در هفته اول به مدت ۲ دقیقه صورت گرفت. در ادامه، تمرین شنا به مدت ۸ هفته (آب با دمای 5 ± 2 درجه سانتی‌گراد و 36 ± 2 درجه سانتی‌گراد) صورت گرفت. در هر جلسه تمرین ۳۰ ثانیه به زمان تمرین اضافه شد تا زمانی که مدت تمرین به ۴ دقیقه (آخر هفته هشتم) رسید. زمان تمرین پنج روز در هفته و در ساعات ۹ الی ۱۲ صبح انجام شد. شنای موش‌های صحرایی در تانک ویژه شنا به ابعاد طول ۱۰۰ سانتی متر و هم‌چنین پهنا و عمق ۵۰ سانتی متر انجام شد (۹). در طول دوره تمرین، موش‌های صحرایی گروه‌های مصرف دارچین و تمرین به همراه دارچین، عصاره آبی دارچین را با

جدول ۲: پرایمرهای مورد استفاده برای بررسی بیان ژن به روش Real time PCR		
Sizes (bp)	Primer Sequences	Genes
122	Forward: 5'-TCTATCCTGGCCTCACTGTC-3' Reverse: 5'-AACGCAGCTCAGTAACAGTCC-3'	Actin, Beta
174	Forward: 5'-CTGCAGAGGATGATTGCTGA-3' Reverse: 5'-GATCAGCTCGGGCACTTTAG-3'	Bax
134	Forward: 5'-ATCGCTCTGTGGATGACTGAGTAC-3' Reverse: 5'-AGAGACAGCCAGGAGAAATCAAAC-3'	Bcl-2

روش‌ها و ابزار تجزیه و تحلیل داده‌ها: در پایان، داده‌ها وارد نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ و سپس تجزیه و تحلیل شد. آزمون شاپیرو ویلک جهت بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها استفاده شد. در صورت نرمال بودن داده‌ها، آزمون t مستقل برای مقایسه گروه‌های کنترل سالم و کنترل دیابتی به کار رفت. در ادامه با حذف گروه کنترل سالم، جهت بررسی اثرات متغیرهای مستقل بر متغیرهای وابسته از آزمون آنالیز واریانس دوطرفه استفاده شد. آزمون تعقیبی بونفرونی جهت ارزیابی تفاوت بین گروه‌ها و نوع تاثیرمداخله مورد استفاده قرار گرفت. سطح معنی‌داری داده‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. روش محاسبه بیان ژن نیز به صورت fold change بیان شد که موجب گردید تا بیان ژن چند برابر تغییر کند.

دیابتی حاکی از تفاوت معنی‌دار ژن‌های BAX ($t=4/87$)، BCL-2 و ($P=0/001$) ($t=8/84$) بین دو گروه بود. تحلیل واریانس دو طرفه جهت ارزیابی ژن‌های BAX و BCL2 در گروه‌های مختلف در جدول ۲ نمایش داده شده است. یافته‌ها حاکی از آن بود که متغیر دارچین ($F=61/79$, $P=0/001$, $Eta=0/68$)، تمرین شنا ($F=29/38$, $P=0/001$, $Eta=0/67$) و ترکیب این دو مداخله ($F=15/29$, $P=0/001$, $Eta=0/51$) بر میزان ژن BAX بافت قلب رت‌های ماده دیابتی شده اثر معنی‌دار دارد. هم‌چنین، اثر معنی‌دار دارچین ($F=12/974$, $P=0/001$, $Eta=0/302$)، تمرین شنا ($F=46/57$, $P=0/001$, $Eta=0/37$) و ترکیب این دو مداخله ($F=8/87$, $P=0/001$) بر میزان ژن BCL2 بافت قلب رت‌های ماده دیابتی شده تایید شد.

نتایج

میانگین ژن‌های BAX و BCL2 در گروه‌های مختلف در شکل ۱ نمایش داده شده است. مقایسه دو گروه کنترل سالم و کنترل



شکل ۱: میانگین ژن‌های BAX و BCL2 در گروه‌های مختلف

جدول ۲: تحلیل واریانس دو راهه جهت ارزیابی بیان ژن‌های BAX و BCL2 در گروه‌ها				
متغیر	گروه	F	P-value	اندازه اثر
BAX	دارچین	61/794	0/001	0/681
	تمرین شنا	29/389	0/001	0/670
	تمرین شنا+دارچین	15/294	0/001	0/513
BCL-2	دارچین	12/974	0/001	0/302
	تمرین شنا	46/571	0/001	0/756
	تمرین شنا+دارچین	8/877	0/001	0/372

جدول ۳ نتیجه آزمون تعقیبی بونفرونی را برای مقایسه زوجی میانگین‌های BAX و BCL2 بین گروه‌ها را نمایش می‌دهد. یافته‌ها حاکی از آن بود که میانگین بیان ژن BAX در گروه دیابتی + تمرین در دمای سرد ($P=0/03$; $MD=-0/259$) و دیابتی + تمرین در آب گرم ($P=0/01$; $MD=-0/875$) کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل دیابتی داشت. همچنین، میانگین BAX در گروه تمرین در آب گرم کم‌تر از گروه تمرین در آب سرد بود ($P=0/01$; $MD=-0/616$). میانگین بیان ژن BAX در گروه دیابتی + تمرین در دمای سرد به همراه مصرف دارچین ($P=0/01$; $MD=1/291$) و گروه دیابتی + تمرین در دمای گرم به همراه مصرف دارچین ($P=0/01$; $MD=-1/673$) کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل دیابتی داشت. همچنین، مشخص شد بین تاثیر تمرین شنا در آب گرم، مصرف دارچین و تمرین شنا در آب سرد و گرم و مصرف دارچین بر بیان ژن Bax بافت قلب رت‌های دیابتی شده تفاوت معنی‌داری وجود ندارد ($P<0/05$). میانگین بیان ژن Bcl-2 در گروه دیابتی + تمرین در دمای سرد

($P=0/01$; $MD=-0/525$) و دیابتی + تمرین در آب گرم ($P=0/01$; $MD=-1/343$) کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل دیابتی داشت. همچنین، میانگین بیان ژن Bcl-2 در گروه تمرین در آب گرم کم‌تر از گروه تمرین در آب سرد بود ($P=0/01$; $MD=-0/815$). علاوه بر این، میانگین بیان ژن Bcl-2 در گروه دیابتی + تمرین در دمای سرد به همراه مصرف دارچین ($P=0/01$; $MD=-1/275$) و گروه دیابتی + تمرین در دمای گرم به همراه مصرف دارچین ($P=0/01$; $MD=-1/153$) افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل دیابتی داشت. همچنین، مشخص شد بین تاثیر تمرین شنا در آب گرم ($P=0/01$; $MD=1/151$) و سرد ($P=0/01$; $MD=-0/635$)، به علاوه مصرف دارچین بر بیان ژن Bcl-2 در بافت قلب رت‌های دیابتی شده تفاوت معنی‌داری وجود دارد در نهایت، بین تاثیر تمرین در آب گرم به تنهایی و ترکیب تمرین در آب سرد و دارچین و تمرین در آب گرم و دارچین بر بیان ژن Bcl-2 در بافت قلب رت‌های دیابتی شده تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P<0/05$).

جدول ۳: مقایسه زوجی میانگین بیان ژن‌های BAX و BCL2 بین گروه‌ها

Bcl-2		BAX		متغیر	
P-value	MD*	P-value	MD*	نسبت به سایر گروه‌ها	گروه
0/002	0/525	0/03	-0/259	تمرین در 5°	بدون تمرین
0/001	-1/343	0/001	0/875	تمرین در 35°	
0/045	-0/64	0/001	1/433	دارچین	
0/001	-1/275	0/001	1/291	تمرین در 5° و دارچین	
0/001	-1/533	0/001	-1/673	تمرین در 35° و دارچین	
0/001	-0/815	0/001	-0/616	تمرین در 35°	تمرین در 5°
>0/99	-0/22	0/001	-0/773	دارچین	
0/002	-0/855	0/007	-0/631	تمرین در 5° و دارچین	
0/001	-1/113	0/001	-1/013	تمرین در 35° و دارچین	
0/001	1/151	>0/99	0/076	دارچین	تمرین در 35°
0/212	-0/516	>0/99	-0/218	تمرین در 5° و دارچین	
>0/99	0/258	>0/99	0/163	تمرین در 35° و دارچین	
0/048	-0/635	>0/99	-0/141	تمرین در 5° و دارچین	دارچین
0/001	-0/893	>0/99	0/24	تمرین در 35° و دارچین	
>0/99	-0/258	0/471	0/382	تمرین در 35° و دارچین	تمرین در 5° و دارچین

*تفاوت میانگین‌ها

بحث

به‌طور کلی یافته‌های این مطالعه نشان داد که القای دیابت باعث افزایش بیان ژن BAX و کاهش بیان ژن BCL-2 در بافت قلب موش‌های صحرایی می‌گردد. درمان با دارچین و تمرین شنا در دمای

سرد و گرم به مدت هشت هفته منجر به کاهش بیان ژن BAX و افزایش بیان ژن BCL-2 در بافت قلب موش‌های صحرایی دیابتی گردید. همچنین، تمرین شنا در دمای گرم در مقایسه با تمرین در دمای سرد، بیان ژن BAX را کاهش و بیان ژن BCL-2 را در بافت قلب رت‌های دیابتی افزایش داد. شواهد به دست آمده از مطالعات

قبلی نشان داده است که عوارض دیابت با افزایش میزان واکنش‌های اکسیداتیو ارتباط دارد. افزایش تشکیل رادیکال‌های آزاد به علت هیپرگلیسمی در پاتوژنز و پیشرفت عوارض ناشی از دیابت نقش عمده‌ای دارد. هم‌چنین، دیابت میزان آپوپتوز را در سلول‌های قلبی به میزان چشمگیری افزایش می‌دهد (۲۱، ۲۲). برخی یافته‌ها تاثیر ترکیبات آنتی‌اکسیدان موجود در عصاره‌های الکلی دارچین را بر روی اکسیژن‌های واکنش‌پذیر مانند آنیون‌های سوپراکسید و رادیکال‌های هیدروکسیل و سایر رادیکال‌های آزاد نشان داده‌اند که این فرضیه را به ذهن متبادر می‌کند که احتمالاً دارچین می‌تواند در برابر آسیب‌های شیمیایی از سلول محافظت کند (۱۷). ترکیبات موجود در دارچین باعث تقویت عمل انسولین و کاهش مقاومت انسولینی می‌شود. یافته‌های یک مطالعه نشان داده است که عصاره دارچین از طریق افزایش ترشح انسولین و افزایش برداشت گلوکز باعث کاهش مقاومت انسولینی در موش‌هایی که تحت رژیم غذایی غنی از فروکتوز بودند، گردید (۲۳). پلی‌فنل دارچین متابولیسم گلوکز را در سلول‌های چربی موش تا چندین برابر افزایش می‌دهد. دارچین آنزیم گلیکوژن سنتاز را فعال و فعالیت آنزیم گلیکوژن سنتاز کیناز ۳ را مهار می‌کند و از این طریق منجر به افزایش جذب گلوکز می‌شود (۲۴). مکانیسم اثر دارچین شامل تحریک ترشح انسولین و جلوگیری از افزایش مقاومت سلولی نسبت به انسولین است. برخی یافته‌های آزمایشگاهی نشان داده‌اند که عصاره دارچین باعث افزایش فعالیت فسفوریلاسیون گیرنده بتای انسولین شده و از طرفی باعث کاهش فعالیت تیروزین فسفاتاز می‌شود و بدین ترتیب خاصیت شبه انسولینی خود را نشان می‌دهد. پلی‌فنل‌های دارچین باعث تحریک برداشت گلوکز می‌شوند و بیوسنتز گلیکوژن را از طریق فعال کردن آنزیم گلیکوژن سنتاز کیناز، تسهیل می‌کنند (۲۵). اکثر مطالعات صورت گرفته حاکی از اثرات مفید مکمل دارچین و تمرین‌های ورزشی در افزایش حساسیت انسولین، کاهش قند خون، تنظیم نیمرخ چربی خون می‌باشد که می‌تواند مرگ سلول بافت‌های درگیر را کاهش دهد (۲۶، ۲۷، ۲۸). هر چند در تحقیقات مختلف دوزهای گوناگونی از دارچین مورد استفاده قرار گرفته است و داده کافی در خصوص میزان دوز موثر دارچین بر شاخص‌های آپوپتوزی در دست نیست. هم‌چنین، مطالعات نشان دادند که فعالیت بدنی با تغییرات در بیان ژن‌های ضدآپوپتوز و پیش‌برنده آپوپتوز و مداخله هر دو مسیر داخلی و خارجی یعنی مسیر وابسته به میتوکندری و مسیر وابسته به گیرنده مرگ منجر به تغییرات در آپوپتوز سلول می‌شود (۲۹، ۳۰). فعالیت بدنی می‌تواند با اثرات مطلوبی بر سطوح شاخص‌های دفاع آنتی‌اکسیدانتی همراه باشد. نتایج تحقیق حاضر نشان داد انجام ۸ هفته تمرین شنا در آب سرد و گرم بیان ژن‌های BAX و Bcl-۲ را در موش‌های دیابتی بهبود داد. فرآیند آپوپتوز

سلولی توسط برخی پروتئین‌های میتوکندریایی شامل پروتئین‌های خانواده B-cell lymphoma-۲ شامل پروتئین‌های ضدآپوپتوتیک (Bcl-۲) و پروتئین‌های پیش‌برنده آپوپتیک (BAX) کنترل می‌شود (۳۱). Bcl-۲ علاوه بر جلوگیری از آزادسازی سیتوکروم c از میتوکندری، از طریق حفظ یکپارچگی غشای میتوکندری با خارج ساختن یون‌های H⁺ به عامل فعال‌سازی پروتئاز آپوپتوز (apaf-1) متصل می‌شود و فعال‌سازی کاسپاز-۹ را مهار می‌کند (۳۱، ۳۲). یافته‌های یک مطالعه مشابه توسط Salehi و همکاران نشان داد که ۸ هفته تمرین تناوبی و تداومی همراه با مصرف روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم باعث کاهش سطوح Bax و افزایش Bcl-۲ در بافت قلب موش‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی می‌گردد (۳۳). یافته‌های یک مطالعه دیگر حاکی از افزایش بیان ژن Bcl-۲ پس از انجام تمرین منظم بود (۳۴). مشابه مطالعه حاضر، Santana و همکاران نشان دادند که تمرین روزانه هوازی با شدت متوسط به مدت ۱۳ هفته و ۶۰ دقیقه باعث افزایش ژن Bcl-۲ در موش‌های صحرایی نژاد ویستار گردید (۳۵). در مطالعه Kwak و همکاران نیز، ۱۲ هفته تمرین روزانه با شدت متوسط (۵ روز در هفته و ۶۰ دقیقه) نسبت به Bcl-۲ به BAX را افزایش داد (۳۶). به نظر می‌رسد که تمرین استقامتی از قلب در مقابل آپوپتوز محافظت می‌نماید. مکانیسم‌های احتمالی تاثیر تمرین منظم بر بیان ژن‌های Bcl-۲ و BAX عبارتند از قابلیت محافظت از سطح سلول به وسیله بهبود خون و اکسیژن‌رسانی به قلب و تولید آنزیم‌های هوازی. این امر می‌تواند از ایجاد مرگ سلولی بافت قلب در بیماران دیابتی جلوگیری کند زیرا سیگنال‌دهی داخل سلولی در پاسخ به محرک تمرین به وسیله راه‌اندازی پروتئین PI3K و مصرف گلوکز با راه‌اندازی کلسیم درون سلولی و مسیرهای وابسته به آن نسبت ATP/ADP را تنظیم می‌کند. هم‌چنین پروتئین PI3K و مصرف گلوکز از فرایند مرگ سلولی به وسیله مهار ژن BAX و افزایش در سنتز و عملکرد ژن Bcl-۲ پیشگیری می‌کند که متعاقباً منجر به پیشگیری از وقوع نکروز و آپوپتوز در میوسیت می‌گردد (۳۷). با این حال یافته‌های یک مطالعه نشان داد که ۸ هفته تمرین تناوبی (۵ جلسه در هفته به مدت ۴۰ دقیقه) بر کاهش پروتئین BAX و افزایش Bcl-۲ اثری ندارد (۳۸). هم‌چنین، مطالعه دیگر نشان داد که هر چند تمرین هوازی میان مدت موجب کاهش معنی‌دار sFas/FasL شد اما بر میزان FasL، Fas و Bcl-۲ بافت عضلانی قلب موش‌های صحرایی دیابتی شده تاثیری نداشت (۳۹). هم‌چنین، Kerkick و همکاران مدعی شدند یک وهله فعالیت حاد محرک تولید BAX شد و آپوپتوز را افزایش داد (۴۰). تناقض در یافته‌های مطالعات مختلف می‌تواند به دلیل تفاوت در طول دوره تمرین، شدت تمرین و هم‌چنین برخی فاکتورهای مداخله‌گر نظیر تفاوت در ویژگی‌های نمونه ارزیابی شده، باشد. یکی از عوامل استرس‌زا در

بیان ژن BAX و افزایش ژن Bcl-۲ در میوکارد موش‌های مبتلا به دیابت، آپوپتوز را در بطن چپ کاهش داده و احتمالاً کاردیومیوپاتی دیابتی را بهبود بخشد. همچنین، تمرین شنا در دمای گرم در مقایسه با تمرین در دمای سرد، بیان ژن BAX را کاهش و بیان ژن Bcl-۲ را در بافت قلب رت‌های دیابتی افزایش می‌دهد.

منابع

1. Desbois, A.C. and Cacoub, P., 2017. Diabetes mellitus, insulin resistance and hepatitis C virus infection: a contemporary review. *World journal of gastroenterology*. 23(9): 1697.
2. Shaw, J.E., Sicree, R.A. and Zimmet, P.Z., 2010. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*. 87(1): 4-14.
3. Whiting, D.R., Guariguata, L., Weil, C. and Shaw, J., 2011. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*. 94(3): 311-321.
4. Guariguata, L., 2012. New estimates from the id diabetes atlas update for 2. *The Global Campaign*. 57 p.
5. Association, A.D., 2013. Economic costs of diabetes in the US in 2012. *Diabetes care*. 36(4): 1033-1046.
6. Boudina, S. and Abel, E.D., 2010. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 11: 31-39.
7. Ernande, L. and Derumeaux, G., 2012. Diabetic cardiomyopathy: myth or reality? *Archives of cardiovascular diseases*. 105(4): 218-225.
8. Farhadi, L., Hojati, V., Khaksari, M. and Vaezi, G., 2022. The Effect of Crocin on Cognition and Necrosis Cell Death in the Hippocampus Area in the Model of Fetal Alcohol Spectrum Disorders in Male Rats. *Journal of Animal Environment*. 14(3): 103-110. (In Persian)
9. Rahanandeh, M., Salehi, Z. and Asghari, S.M., 2019. The effect of anti-angiogenesis peptides on expression of Caspase-3 and Caspase-9 genes in Balb/c mouse model of breast cancer induced by 4T1 cell line. *Journal of Animal Environment*. 11(4): 83-88. (In Persian)
10. Shah, M.S. and Brownlee, M., 2016. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circulation research*. 118(11): 1808-1829.
11. Wang, K., 2014. Molecular mechanisms of liver injury: apoptosis or necrosis. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 66(8): 351-356.
12. Hildeman, D.A., Mitchell, T., Aronow, B., Wojciechowski, S., Kappler, J. and Marrack, P., 2003. Control of Bcl-2 expression by reactive oxygen species. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 100(25): 15035-15040.
13. Le Douairon Lahaye, S., Rebillard, A., Zguira, M.S., Malardé, L., Saïag, B. and Gratas-Delamarche, A., 2011. Effects of exercise training combined with insulin treatment on cardiac NOS1 signaling pathways in type 1 diabetic rats. *Molecular and cellular biochemistry*. 347: 53-62.
14. Björklund, G. and Chirumbolo, S., 2017. Role of oxidative stress and antioxidants in daily nutrition and human health. *Nutrition*. 33: 311-321.

محیط فیزیولوژیکی و روانشناختی که باعث ایجاد واکنش تنظیم حرارتی فیزیکی و شیمیایی می‌شود، قرار گرفتن در معرض محیط سرد و تحریک سرما در انواع مختلف درمان است. مطالعه حاضر نشان داد که تمرین شنا در دمای گرم در مقایسه با تمرین در دمای سرد، به طور معنی داری توانست بیان ژن BAX را کاهش و بیان ژن Bcl-۲ را در بافت قلب رت‌های دیابتی افزایش دهد. براساس یافته‌های یک مطالعه، استرس مکرر سرما باید به عنوان یک مدل جهت مطالعه مکانیسم درد مزمن عضلات و درمان آن در نظر گرفته شود (۲۰). مطالعه دیگری که جهت بررسی تأثیر تمرین شنا در آب سرد و گرم بر فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی و پراکسیداسیون لیپیدها در گلبول‌های قرمز موش‌های صحرایی نر و ماده پیر انجام شد، نشان داد که به نسبت تمرین در آب گرم، تمرین در آب سرد باعث افزایش فعالیت سوپراکسید گلبول قرمز و گلوکاتیون موش‌های ماده شد (۴۱). به نظر می‌رسد تمرین در دمای پایین باعث افزایش تولید گرما همراه با افزایش تنفس، مصرف اکسیژن و تولید گونه‌های اکسیژن (ROS) می‌شود که باعث آسیب اکسیداتیو سلولی، اختلال در حالت اکسایش/آنتی اکسیدانی و آپوپتوز می‌شود. با این حال، با توجه به این که در ادبیات علمی یافته کافی جهت تایید یا رد تأثیر دمای هوا بر شاخص‌های آپوپتوزی یافت نشد، مطالعات بیش تر در این خصوص مورد توصیه است. دیگر یافته‌های این پژوهش نشان داد ترکیب تمرین شنا و دارچین در مقایسه با تأثیر هر کدام از این متغیرها به تنهایی باعث کاهش معنی دار در بیان ژن BAX و افزایش معنی دار بیان ژن Bcl-۲ شد. یافته‌های یک مطالعه نشان داد که ترکیب کروسین و فعالیت بدنی اثر محافظتی در برابر استرس اکسیداتیو در قلب رت‌های دیابتی شده دارد (۴۲). از آنجایی که تاکنون پژوهش مشابهی اثرات هم افزایی ترکیب تمرین و مکمل دارچین را بر عوارض قلبی دیابت بررسی نکرده است، ما به داده کافی جهت تایید یا رد یافته‌های این مطالعه دسترسی نداریم. بنابراین، انجام مطالعات بیش تر در این زمینه را توصیه می‌کنیم. از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به عدم اندازه گیری پروتئین ژن‌های BAX و Bcl-۲ به دلیل کمبود بودجه پژوهش اشاره کرد. عدم کنترل دقیق فعالیت‌های روزانه هریک از موش‌های صحرایی و عدم کنترل آسیب‌های احتمالی در هنگام تمرین از دیگر محدودیت‌های این مطالعه بود. یکی دیگر از محدودیت‌های مطالعه حاضر عدم انجام پیش‌آزمون بین دو گروه در ابتدای مطالعه بود که سبب تایید عدم وجود تغییرات قبل از مداخله تمرینی می‌شد. با این حال، به دلیل عدم امکانات کافی به گروه کنترل بسنده شد. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده مقایسه مدل تمرینی مذکور با تمرین مقاومتی و به طور گسترده تر بررسی گردد. به نظر می‌رسد که ۸ هفته تمرین تناوبی شدید می‌تواند با کاهش

29. Phaneuf, S. and Leeuwenburgh, C., 2001. Apoptosis and exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 33(3): 393-336.
30. Krüger, K. and Mooren, F.C., 2014. Exercise-induced leukocyte apoptosis. *Exercise immunology review*. 20 p.
31. Marzetti, E., Privitera, G., Simili, V., Wohlgemuth, S.E., Aulisa, L. and Pahor, M., 2010. Multiple pathways to the same end: mechanisms of myonuclear apoptosis in sarcopenia of aging. *The Scientific World Journal*. 10: 340-349.
32. Youle, R.J. and Strasser, A., 2008. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nature reviews Molecular cell biology*. 9(1): 47-59.
33. Salehi, A., Farzanegi, P. and Abbaszadeh, H., 2020. The effect of interval and continuous training with resveratrol on the selected oxidative markers of heart tissue in type 2 diabetic rats. *Razi Journal of Medical Sciences*. 27(5): 108-118.
34. Aboutaleb, N., Shamsaei, N., Khaksari, M., Erfani, S., Rajabi, H. and Nikbakht, F., 2015. Pre-ischemic exercise reduces apoptosis in hippocampal CA3 cells after cerebral ischemia by modulation of the Bax/Bcl-2 proteins ratio and prevention of caspase-3 activation. *The Journal of Physiological Sciences*. 65(5): 435-443.
35. Santana, E.T., Serra, A.J., Silva Junior, J.A., Bocalini, D.S., Barauna, V.G. and Krieger, J.E., 2014. Aerobic exercise training induces an anti-apoptotic milieu in myocardial tissue. *Motriz: Revista de Educação Física*. 20: 233-238.
36. Kwak, H.B., 2013. Effects of aging and exercise training on apoptosis in the heart. *Journal of exercise rehabilitation*. 9(2): 212.
37. Newton, K., Dugger, D., Maltzman, A., Greve, J., Hedehus, M. and Martin-McNulty, B., 2016. RIPK3 deficiency or catalytically inactive RIPK1 provides greater benefit than MLKL deficiency in mouse models of inflammation and tissue injury. *Cell Death & Differentiation*. 23(9): 1565-1576.
38. Kim, D.Y., Jung, S.Y., Kim, C.J., Sung, Y.H. and Kim, J.D., 2013. Treadmill exercise ameliorates apoptotic cell death in the retinas of diabetic rats. *Molecular medicine reports*. 7(6): 1745-1750.
39. Tanoorsaz, S., Behpour, N. and Tadibi, V., 2018. Investigating the Effect of mid-term of aerobic exercise on apoptosis biomarkers in the cardiomyocytes of streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Fasa University of Medical Sciences*. 7(4):488-497. (In Persian)
40. Kerkick, C., Taylor, L., Harvey, A. and Willoughby, D., 2008. Gender-related differences in muscle injury, oxidative stress, and apoptosis. *Medicine+ Science in Sports+ Exercise*. 40(10): 1772.
41. Lubkowska, A., Bryczkowska, I., Gutowska, I., Rotter, I., Marczuk, N. and Baranowska-Bosiacka, I., 2019. The effects of swimming training in cold water on antioxidant enzyme activity and lipid peroxidation in erythrocytes of male and female aged rats. *International journal of environmental research and public health*. 16(4): 647.
42. Shekariz, H., Galedari, M., Khorsandi, L. and Nikbakht, M., 2020. Protective effects of aerobic training and Crocin on Doxorubicin induced heart tissue oxidative stress in male rats. *Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology*. 15(2): 11-20. (In Persian)
15. Talaei, B., Amouzegar, A., Sahranavard, S., Hedayati, M., Mirmiran, P. and Azizi, F., 2017. Effects of cinnamon consumption on glycemic indicators, advanced glycation end products, and antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrients*. 9(9): 991.
16. Badalzadeh, R., Shaghghi, M., Mohammadi, M., Dehghan, G. and Mohammadi, Z., 2014. The effect of cinnamon extract and long-term aerobic training on heart function, biochemical alterations and lipid profile following exhaustive exercise in male rats. *Advanced pharmaceutical bulletin*. 4(2): 515.
17. Ranasinghe, P., Perera, S., Gunatilake, M., Abeywardene, E., Gunapala, N. and Premakumara, S., 2012. Effects of *Cinnamomum zeylanicum* (Ceylon cinnamon) on blood glucose and lipids in a diabetic and healthy rat model. *Pharmacognosy research*. 4(2): 73.
18. Mahmood, S., Talat, A., Karim, S., Khurshid, R. and Zia, A., 2011. Effect of cinnamon extract on blood glucose level and lipid profile in alloxan induced diabetic rats. *Pakistan Journal of Physiology*. 7(1): 13-16.
19. Eskandari Mehrabadi, M. and Salemi, Z., 2016. Comparison of serum nesfatin-1 level in type 1 and 2 diabetic rats. *Journal of Arak University of Medical Sciences*. 19(8): 1-7. (In Persian)
20. Bryczkowska, I., Baranowska-Bosiacka, I. and Lubkowska, A., 2017. Effect of repeated cold water swimming exercise on adaptive changes in body weight in older rats. *Central European Journal of Sport Sciences and Medicine*. 18: 77-87.
21. Shen, E., Li, Y., Li, Y., Shan, L., Zhu, H. and Feng, Q., 2009. Rac1 is required for cardiomyocyte apoptosis during hyperglycemia. *diabetes*. 58(10): 2386-2395.
22. Guleria, R.S., Choudhary, R., Tanaka, T., Baker, K.M. and Pan, J., 2011. Retinoic acid receptor-mediated signaling protects cardiomyocytes from hyperglycemia induced apoptosis: Role of the renin-angiotensin system. *Journal of cellular physiology*. 226(5): 1292-1307.
23. Kim, S.H., Hyun, S.H. and Choung, S.Y., 2006. Anti diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice. *Journal of ethnopharmacology*. 104(1-2): 119-123.
24. Rashidlamir, A., Alizadeh, A., Ebrahimiatri, A. and Dastani, M., 2013. The effect of four-week period of aerobic exercise with cinnamon consumption on lipoprotein indicators and blood sugar in diabetic female patients (type 2). *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*. 20(5): 605-614. (In Persian)
25. Ghandehari Yazdi, A.M., Nikoe, A. and Sedaghat Broujeni, L., 2014. An overview of the medicinal and practical properties of cinnamon. *Journal of medicinal plants*. 5(6): 127-135. (In Persian)
26. Liu, Y., Cotillard, A., Vatie, C., Bastard, J.P., Fellahi, S. and Stevant, M., 2015. A dietary supplement containing cinnamon, chromium and carnosine decreases fasting plasma glucose and increases lean mass in overweight or obese pre-diabetic subjects: a randomized, placebo-controlled trial. *PLoS one*. 10(9): e0138646.
27. Otto, A.D., 2010. Cinnamon as a supplemental treatment for impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Current diabetes reports*. 10(3): 170-172.
28. Namazi, N., Khodamoradi, K., Khamechi, S.P., Heshmati, J., Ayati, M.H. and Larijani, B., 2019. The impact of cinnamon on anthropometric indices and glycemic status in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Complementary therapies in medicine*. 43: 92-101.