

اثر هشت هفته شنای منظم بر سطوح قلبی ماتریکس متالوپروتئیناز-۲ و فاکتور رشد تبدیل-بتا ۱ در رت‌های دیابتی

معراج خسروی^۱، معصومه حبیبیان^{۲*}

چکیده

مقدمه: فعالیت ورزشی منظم یک شیوه غیردارویی موثر در پیشگیری از مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی در بیماران دیابتی است. لذا هدف از تحقیق حاضر، بررسی اثر ۸ هفته تمرین شنا بر سطوح قلبی ماتریکس متالوپروتئیناز-۲ (MMP-2) و فاکتور رشد تبدیل-بتا یک (TGF-1) در رت‌های دیابتی بود.

روش‌ها: ۲۸ سر موش صحرایی نر ویستار به صورت تصادفی به ۴ گروه (۷ تایی) کنترل، دیابت، تمرین، دیابت-تمرین تقسیم شدند. دیابت با تزریق درون صفاقی آلوکسان (تزریق داخلی صفاقی یک دوز، ۹۰ میلی گرم/کیلوگرم) القا شد. حیوانات با تمرین شنا به مدت ۵ تا ۳۰ دقیقه در روز به مدت ۸ هفته ورزش داده شدند و ۷۲ ساعت پس از آخرین مداخله‌ها کشته شدند. فعالیت MMP-2 و سطوح TGF-1 قلبی به ترتیب به روش زیموگرافی و الایزا تعیین شد. از آزمون آنالیز واریانس یک راهه برای آنالیز داده‌ها استفاده شد ($p < 0.05$).

یافته‌ها: القا دیابت منجر به افزایش معنی‌دار سطوح TGF-1 ($P < 0.001$) و کاهش فعالیت MMP-2 ($P < 0.001$) قلبی در مقایسه با گروه کنترل شد. به علاوه ۸ هفته تمرین منظم شنا سطوح TGF-1 ($P = 0.001$) را به طور معنی‌داری کاهش داد و فعالیت MMP-2 ($P = 0.001$) را در رت‌های دیابتی تمرین نرمال نمود ($P = 0.005$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرین منظم شنا پتانسیل درمانی زیادی در مقابل آسیب قلبی ناشی از دیابت از طریق سرکوب افزایش TGF-1 و تنظیم مثبت فعالیت MMP-2 دارد.

واژگان کلیدی: تمرین شنا، فاکتور رشد تبدیل-بتا یک، ماتریکس متالوپروتئیناز-۲، دیابت

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری، ساری، ایران

۲- گروه تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قائم‌شهر، قائم‌شهر، ایران

* **نشانی:** قائم‌شهر، بلوار بسیج، کیلومتر ۷ جاده نظامی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قائم‌شهر، کد پستی: ۴۷۶۵۱۶۱۹۶، تلفن:

۰۱۱۴۲۱۱۵۵۰۲۵، پست الکترونیک: habibian_m@yahoo.com

مقدمه

افزایش قند خون سیستمیک ناشی از دیابت می‌تواند منجر به آسیب طولانی مدت اندام‌های متعدد و عوارض شدید در آن‌ها شود [۱]. کاردیومیوپاتی دیابتی یکی از عوامل افزایش مرگ و میر در بیماران دیابتی است [۲] که با اختلال عضله قلبی [۲]، هم‌چنین اختلال در عمل سیستول و دیاستول قلب به علت کاهش انقباض‌پذیری و افزایش زمان شل شدگی قلب [۳] در بیماران مبتلا به دیابت همراه است. سازوکارهای بیماری‌زای مختلفی از جمله تغییر در ترکیب ماتریکس خارج سلولی همراه با افزایش در فیروز قلبی و افزایش سطوح برخی از سایتوکین‌ها در بروز آن دخالت دارند [۲]. اخیراً فیروز ماده بینابینی به‌عنوان یک پاتوژن مهم اختلال در یکپارچگی عملکردی قلب دیابتی مورد توجه می‌باشد [۳]. فاکتور تبدیل رشد بتا^۱ (TGF-β¹) یک سایتوکاین قلبی است که توسط آنژیوتانسین II تحریک می‌شود [۲] و تشکیل بافت فیروزی را تسهیل می‌کند [۴]. TGF-β به صورت سه ایزوفرم TGF-1، TGF-2 و TGF-3 در انسان وجود دارد ولی TGF-1 به دلیل وجود در سلول‌های اپیتلیال و عضلات صاف عروقی، میوفیبروبلاست‌ها و ماکروفاژها، به‌عنوان ایزوفرم اصلی TGF-β در سیستم قلبی عروقی شناخته شده است [۵]. به‌علاوه TGF-β¹ با تنظیم مثبت بیان کلاژن از طریق تحریک ماتریکس خارج سلولی منجر به فیروز میوکاردی و یا عروقی می‌شود [۳]. از سوی دیگر فیروز قلبی حاصل از افزایش بیان ژنی ترکیبات ماتریکس خارج سلولی از قبیل کلاژن و TGF-β¹ منجر به افزایش سختی قلبی و در نتیجه اختلال دیاستولی می‌شود [۶]. علاوه بر گلیکوزیلاسیون غیر آنزیمی کلاژن، اختلال در تنظیم ماتریکس متالوپروتئینازهای (MMPs) تخریب‌کننده کلاژن و مهارکننده‌های آن‌ها عامل مهم دیگری برای فیروز قلبی در دیابت پیشنهاد شده است [۲]. MMPs یک خانواده اندروژنز از آنزیم‌های پروتئولیتیک هستند که نقش مهمی را در بازگردش ماتریکس خارج سلولی و تغییر ساختاری^۳ قلب ایفا می‌کنند [۳]. MMP-2 دارای توانایی تجزیه پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی در تمام بدن از

جمله سیستم قلبی عروقی می‌باشد [۷] و توسط کاردیو میوسیت‌ها، فیبروبلاست‌های قلبی و سلول‌های اندوکاردیال تولید می‌شود [۳]. هم‌چنین MMP-2 در پاتوژنز طیف وسیعی از اختلالات قلبی مداخله دارد و به‌عنوان یک میانجی‌گر مستقیم در تغییر ساختاری بطن و اختلالات سیستولی شناخته شده است [۸]. در تحقیقات قلبی کاهش بیان و یا فعالیت MMP-2 و افزایش بیان و یا سطوح TGF-β¹ در بافت قلبی رت‌های دیابتی مشاهده شد [۹، ۸، ۳]. هم‌چنین Signorelli و همکاران سطوح پلاسمایی بالاتر MMP-2 در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و آترواسکلروز مشاهده نمودند [۱۰].

امروزه فعالیت ورزشی منظم به‌عنوان یک شیوه غیر دارویی و نوعی درمان کمکی در نارسایی قلبی با علل مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۱]. مطالعات بالینی نشان می‌دهند که فعالیت ورزشی بلند مدت با شدت متوسط تغییر ساختاری غیر طبیعی قلب را کاهش می‌دهد و ظرفیت عملکردی، مدت ورزش، و کیفیت زندگی را در نارسایی مزمن قلبی توسعه می‌دهد [۱۲]. علاوه بر این در شرایط دیابت نیز مشاهده شد که فعالیت ورزشی عوامل خطرزای قلبی عروقی را کاهش داده و ظرفیت عملکردی، قدرت عضلانی و قند خون را بهبود می‌بخشد [۱۵-۱۳]. در مطالعات قلبی کاهش سطوح پلاسمایی MMP-2 در بیماران دیابتی پس از انجام تمرینات منظم ورزشی [۱۶] و افزایش فعالیت قلبی MMP-2 و کاهش سطوح قلبی TGF-1 در رت‌های دیابتی به‌دنبال تیمار مزمن با مداخله درمانی غیر ورزشی [۱۷، ۳] مشاهده شده است. اما علی‌رغم مطالعات انجام شده، اطلاعاتی در خصوص مزایای فعالیت ورزشی شنا بر تغییرات قلبی برخی از عوامل مداخله‌گر در کاردیومیوپاتی دیابتی و در نتیجه فیروزیس بافت قلب از جمله MMP-2 و TGF-1، مشاهده نشد. لذا با توجه به مشاهده تغییرات MMP-2 و TGF-β¹ در بافت قلبی دیابتی [۹، ۸، ۳] از یک سو و هم‌چنین تاثیر مثبت فعالیت‌های ورزشی بر بهبود عملکرد و کاهش تغییر ساختار قلبی ناشی از دیابت [۱۲] از سوی دیگر، در مطالعه پیش رو اثر هشت هفته تمرین منظم شنا بر MMP-2 و TGF-1 بافت قلب با استفاده از یک مدل القای دیابت در رت‌های نر مورد بررسی قرار گرفت.

¹ Transforming growth factor- 1

² Matrix metalloproteinases

³ Remodeling

روش‌ها

آزمودنی‌ها: پژوهش تجربی حاضر با استفاده از طرح پس‌آزمون همراه با گروه کنترل، بر روی ۲۸ سررت نر بالغ ۸ هفته‌ای نژاد ویستار و میانگین وزنی ۱۹۵ - ۲۲۰ گرم انجام شد. حیوانات پس از خریداری از انستیتو پاستور تهران و انتقال به مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی و سازگاری دو هفته‌ای با محیط جدید به صورت تصادفی به ۴ گروه کنترل، دیابت، تمرین و دیابت-تمرین تقسیم شدند (۷ سررت در هر گروه). حیوانات در طی پژوهش، به صورت ۴ سررت در قفس پلی اتیلنی ۱۵×۱۵×۳۰ سانتی‌متری، دمای ۲۲±۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵±۵ درصد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ نگهداری شدند و آزادانه به آب و غذای پلت (ساخت شرکت بهرور کرج، به مقدار ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن) دسترسی داشتند که با توجه به وزن کشی هفتگی، غذای مصرفی در اختیار حیوانات قرار می‌گرفت. کلیه مراحل تحقیق فوق با تایید کمیته اخلاق با مجوز شماره ۱۷-۱۳۹۴ در دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری انجام شد.

الفای دیابت: دیابت با تزریق داخل صفاقی یک دوز آلوکسان مونوهیدرات (۹۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن رت، پس از حل نمودن در سالیین ۰/۹ درصد) در شرایط ۱۲ ساعت ناشتایی در گروه‌های دیابت و دیابت-تمرین القا شد. به منظور تشخیص دیابتی شدن حیوانات، یک قطره خون از سینوس چشم در حالت ناشتایی و بعد از ۷۲ ساعت از تزریق آلوکسان گرفته شد و با استفاده از دستگاه گلوکومتر، گلوکز خون رت‌ها اندازه‌گیری شد. غلظت گلوکز خون بیشتر از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به عنوان دیابتی شدن موش‌ها در نظر گرفته شد [۱۸]. به گروه‌های کنترل و تمرین نیز سالیین ۰/۹ درصد با همان حجم تزریق شد.

برنامه تمرینی: موش‌های گروه‌های تمرینی قبل از شروع پروتکل اصلی، به مدت یک هفته (پنج روز) هر بار به مدت پنج دقیقه به منظور آشنایی با آب، تمرین داده شدند. برنامه تمرینی اصلی برای گروه‌های تمرین و دیابت-تمرین شامل شنا کردن در تانکر ویژه جوندگان به مدت ۶ هفته و ۵ جلسه در هفته، بود که در هفته اول با ۵ دقیقه تمرین شروع شد و با افزایش تدریجی زمان شنا به ۳۰ دقیقه در ابتدای هفته

چهارم رسید و تا هفته هشتم ادامه یافت [۱۹]. پروتکل تمرینی شنا در ساعات ۱۰ تا ۱۲ صبح اجرا شد. بافت برداری و هموژنیزه: ۷۲ ساعت بعد از آخرین مداخله‌ها حیوانات با استفاده از تزریق درون صفاقی کتامین (۹۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بی‌هوش و سپس فدا شدند. پس از شکافتن قفسه سینه بافت قلب به دقت جدا و تا زمان بررسی‌های آزمایشگاهی در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. بافت فریز شده پس از پودر شدن در بافر پروتئاز (PBS, PH 7.4) هموژنیزه شد [۱۸] سطوح TGF-β1 بافت قلبی، با استفاده از کیت تجاری‌های ویژه (Rat TGF beta 1 ELISA Kit) شرکت باستر به روش الیزا با حساسیت کمتر از ۱ پیکوگرم/میلی‌لیتر سنجیده شد. فعالیت MMP-2 قلبی به روش زیموگرافی تعیین شد. به‌طور خلاصه برای تشخیص فعالیت MMP-2 در نمونه‌ها، محتوای پروتئین هموژنیزه توسط یک نمونه بافری نرمال شد. نمونه‌ها پس از رقیق شدن، بر روی ژل الکتروفورز حاوی ۱ میلی‌گرم/میلی‌لیتر از ژلاتین، تحت شرایط غیراحیایی لود شدند. زیموگرام‌های حاصله توسط دانسیومتری تجزیه و تحلیل شدند و نتایج به‌عنوان میزان دانسیته نوری (optical OD: density) در ۱ میلی‌گرم/میلی‌لیتر از محتوای پروتئین گزارش شد [۲۰].

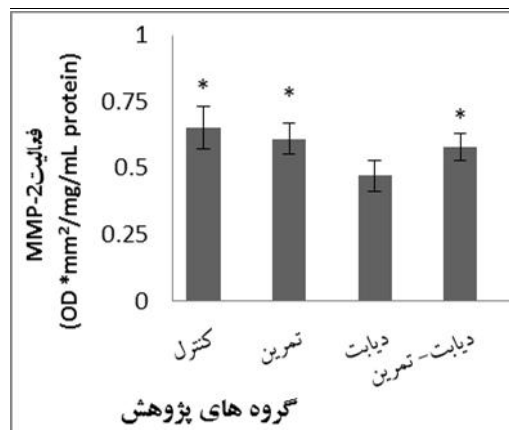
تجزیه و تحلیل‌های آماری: از آزمون‌های شاپیروویلیک و لوین به ترتیب برای تعیین توزیع نرمال داده‌ها و تجانس واریانس‌ها استفاده شد. جهت بررسی تاثیر ۸ هفته تمرین هوازی بر متغیرهای پژوهش از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و در صورت معنی‌داری اختلاف بین گروه‌ها، جهت روشن نمودن محل اختلاف از آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید. تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ P انجام شد.

یافته‌ها

با توجه به نتایج حاصل از تحلیل واریانس یک طرفه و ارزش F محاسبه شده برای داده‌های MMP-2 و TGF-β1 (به ترتیب ۸/۳۱۰ و ۵۳/۲۴۷)، بین میانگین متغیرهای پژوهش در پس‌آزمون تفاوت معنی‌داری مشاهده شد (P=۰/۰۰۰). بنابراین از آزمون تعقیبی توکی جهت تعیین محل اختلاف میانگین‌ها

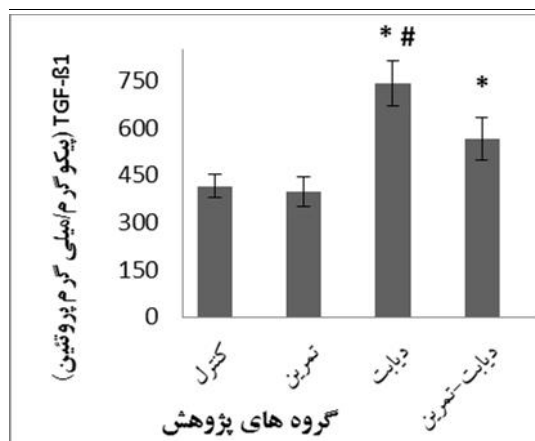
قلبی رت‌های دیابتی را افزایش معنی‌داری بخشید ($P=0/005$ ؛ شکل ۱) به طوری که اختلاف معنی‌داری بین میانگین فعالیت MMP-2 در موش‌های دیابتی تمرین کرده ($0/58 \pm 0/05$) در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نشد ($P=0/324$). هم‌چنین سطوح TGF- β 1 قلبی در رت‌های دیابتی پس از ۸ هفته تمرین شنا ($565/57 \pm 66/87$) پیکوگرم/گرم پروتئین) کاهش معنی‌داری یافت شد ($P=0/001$ ؛ شکل ۲).

استفاده شد. نتایج نشان داد که پس از ۸ هفته القای دیابت، فعالیت MMP-2 قلبی در رت‌های دیابتی ($0/47 \pm 0/06$) در مقایسه با رت‌های گروه کنترل ($0/64 \pm 0/08$) به طور معنی‌داری کمتر بود ($P=0/000$ ؛ $0/26/56$). در حالی که سطوح TGF- β 1 قلبی در رت‌های دیابتی شده ($742/29 \pm 73/20$) پیکوگرم/گرم پروتئین) به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل ($414/71 \pm 37/00$) بود ($P=0/000$ ؛ $0/78/99$). با این وجود تمرینات مزمن شنا فعالیت MMP-2



شکل ۱- مقایسه میانگین فعالیت MMP-2 بافت قلبی در گروه‌های مختلف

*: معنی‌داری تفاوت نسبت به گروه دیابت. داده‌ها براساس میانگین و انحراف معیار نشان داده شده است



شکل ۲- مقایسه میانگین TGF- β 1 بافت قلبی در گروه‌های مختلف

*: معنی‌داری تفاوت نسبت به گروه‌های کنترل و تمرین؛ #: معنی‌داری تفاوت نسبت به گروه دیابت-تمرین

داده‌ها براساس میانگین و انحراف معیار نشان داده شده است

($P=0/001$). علاوه بر این، ۸ هفته تمرین شنا منجر به تغییر معنی‌دار در فعالیت MMP-2 ($0/61 \pm 0/06$) و سطوح TGF- β 1 ($398/43 \pm 47/80$) پیکوگرم/گرم پروتئین) قلبی رت‌های سالم

اما علی‌رغم این تغییرات، سطوح TGF- β 1 در بافت قلب رت‌های دیابتی تمرین کرده در مقایسه با گروه کنترل همچنان به طور معنی‌داری بالاتر بود ($0/36/37$ ؛

بیان ژنی TGF- β 1 و کاهش MMP-2 قلبی را در رت‌های آلبینو دیابتی شده مشاهده نمودند [۳]. به علاوه در مطالعات متعدد دیگر نیز فیروز قلبی همراه با کاهش بیان و یا فعالیت MMP-2 در کاردیومیوپاتی دیابتی تایید شد [۲۱، ۲۲]. MMP-2 قادر به تخریب چندین پروتئین خارج سلولی مانند کلاژن نوع IV است و کاهش فعالیت آن می‌تواند به کاهش تخریب پپتیدهای کلاژن فیبریلار و در نتیجه افزایش فیروز قلبی منجر شود [۸]. از سوی دیگر TGF- β 1 هم می‌تواند از طریق تنظیم مثبت فاکتور رشد بافت پیوندی، به عنوان یک سایتوکاین فیبروزنیک عمل نماید [۲۳] و منجر به فیروزیس قلبی در شرایط دیابت شود [۲۴]. بنابراین تجمع فیروز قلبی می‌تواند ناشی از تولید بیش از حد کلاژن توسط فیبروبلاست‌ها و کاهش تخریب کلاژن توسط MMP-2 باشد [۲]. با مقایسه و بررسی نتایج مورد بحث و یافته‌های تحقیق حاضر به نظر می‌رسد اجرای تمرینات ورزشی هوازی شنا ممکن است از مسیر افزایش فعالیت MMP-2 از یک سو و هم‌چنین تنظیم منفی TGF- β 1 از سوی دیگر به ترتیب منجر به تخریب کلاژن یا کاهش تولید کلاژن و در نتیجه کاهش فیروز قلبی در رت‌های دیابتی تحقیق حاضر شده باشد. هرچند در رت‌های دیابتی فعالیت MMP-2 تا مقادیر نزدیک به نرمال افزایش یافت، ولی سطوح TGF- β 1 به‌طور معنی‌داری بالاتر از رت‌های سالم باقی ماند. اگرچه مطالعات انجام شده در خصوص تاثیر فعالیت‌های ورزشی بر شاخص‌های مورد بحث اندک است که می‌تواند از محدودیت‌های تحقیق حاضر نیز محسوب شود، از طرفی Kwak و همکاران نشان دادند ۱۲ هفته تمرین هوازی به مدت ۴۵ دقیقه در هر جلسه و ۵ روز در هفته منجر به افزایش فعالیت MMP-2، کاهش سطوح TGF- β در بافت بطن چپ رت‌های پیر شد [۲۵]. Silva و همکاران نیز نشان دادند که مقادیر کلیدی TGF- β 1 در موش‌های صحرایی دیابتی در مقایسه با موش‌های صحرایی سالم بالاتر بود که پس از ۸ هفته تمرین مقاومتی با شدت ۵۰ تا ۸۰ درصد بار حداکثر، کاهش معنی‌داری یافت [۲۶]. در بررسی مداخله‌های غیر ورزشی نیز مشاهده شد که ۸ هفته تیمار با آنتی‌اکسیدانت تمپول

گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل نشد (به ترتیب $P=0/969$ و $P=0/672$).

بحث

تجمع کلاژن در میوکارد به عنوان شاخص فیروز قلبی شناخته شده است و MMP-2 و TGF- β 1 از جمله شاخص‌های کلیدی در تنظیم تولید کلاژن در کاردیومیوپاتی دیابتی می‌باشند [۱۷]. لذا در تحقیق حاضر اثر ۸ هفته تمرین شنا بر شاخص‌های تنظیم فیروزیس TGF- β 1 و MMP-2 در بافت قلب رت‌های دیابتی مورد بررسی قرار گرفت. براساس یافته‌های پژوهش القای دیابت با افزایش معنی‌دار سطوح TGF- β 1 و کاهش فعالیت MMP-2 قلبی همراه بود که این تغییرات پس از ۸ هفته تمرین شنا معکوس شد. این نتایج بیانگر تاثیر حمایتی تمرینات هوازی از قبیل شنا به واسطه کاهش احتمالی فیروز شدن قلب دیابتی و سرکوب عوارض احتمالی ناشی از آن از طریق افزایش فعالیت MMP-2 و کاهش سطوح TGF- β 1 است. به‌طور جالبی ۸ هفته تمرین شنا منجر به تغییری در سطوح TGF- β 1 و یا فعالیت MMP-2 قلبی در رت‌های سالم نشد. پروتکل تمرینی در تحقیق حاضر، با در نظر گرفتن القا شرایط دیابت، به مدت زمان ۵ دقیقه شنا در هفته اول شروع و تا ۳۰ دقیقه در هفته سوم افزایش یافت، سپس به مدت ۸ هفته ادامه یافت. به نظر می‌رسد که برنامه تمرینی فوق سبب القا سازگاری‌های کافی و در نتیجه تغییر در شاخص‌های فوق در بافت قلبی موش‌های سالم نشد که این موضوع احتمالاً به کافی نبودن شدت و هم‌چنین مدت تمرین و یا تنظیم نرمال این شاخص‌ها در بافت قلبی رت‌های سالم در مقایسه با رت‌های دیابتی [۲] مربوط شود.

همسو با نتایج تحقیق حاضر، افزایش شاخص‌های فیروز قلبی با دیابت توسط محققین دیگر نیز تایید شد. در این راستا Westermann و همکاران نشان دادند که افزایش سختی دیاستولی در رت‌های دیابتی، با افزایش فیروز و سطوح TGF- β 1 و هم‌چنین کاهش فعالیت MMP-2 قلبی همراه بود [۲]. Mohamad و همکاران نیز افزایش

محدودیت های دیگر این تحقیق نیز محسوب شود؛ اما کاهش استرس اکسایشی در بافت قلبی رت های دیابتی متعاقب ۸ هفته تمرین شنای منظم به مدت یک ساعت در روز [۳۱] و هم چنین کاهش سطوح آنژیوتانسین II در رت های چاق زوکر پس از ۱۰ هفته تمرین شنا [۳۲] توسط محققین دیگر گزارش شد. هرچند سازوکارهای دقیق تاثیر تمرین هوازی شنا بر فعالیت MMP-2 و سطوح TGF- β 1 قلب دیابتی مشخص نیست ولی به نظر می رسد که تمرین شنای منظم ممکن است مشابه با مداخله های دارویی، از طریق کاهش استرس اکسایشی و آنژیوتانسین II و یا مهار گیرنده نوع آن منجر به کاهش سطوح TGF- β 1 و افزایش فعالیت MMP-2 در رت های دیابتی تحقیق حاضر شده باشد.

نتیجه گیری

به طور خلاصه یافته های پژوهش حاضر نشان داد که دیابت با اختلال در شاخص های تنظیم فیروز قلبی مانند افزایش سطوح TGF- β 1 و کاهش فعالیت MMP-2 همراه است و مزایای بالقوه ورزش شنا در کاهش فیروز قلبی ناشی از دیابت، ممکن است تا اندازه ای از طریق کاهش سطوح TGF- β 1 و افزایش فعالیت پروتئولیتیکی MMP-2 قلبی میانجی گری می شود. از این جهت برای درک بهتر این سازوکارها به عنوان اهداف درمانی در مدیریت فیروز قلبی ناشی از دیابت نیاز به مطالعات بیشتری است.

منجر به نرمال سازی سطوح افزایش یافته TGF- β 1 قلبی و کاهش فعالیت MMP-2 همراه با کاهش استرس اکسایشی در رت های دیابتی شده شد [۸]. از سوی دیگر Dong و همکاران گزارش نمودند که ۴ هفته تیمار مزمن با لوسارتان، افزایش بیان TGF- β 1 و کاهش فعالیت MMP-2 القا شده با دیابت را رت های دیابتی شده را معکوس نمود که با کاهش هیپرتروفی، فیروز و تغییر ساختاری بطن چپ نیز همراه بود [۱۷]. به علاوه کاهش سطوح TGF- β 1 و افزایش فعالیت MMP-2 متعاقب تیمار با آتاگونست های گیرنده نوع یک آنژیوتانسین [۲] و تنظیم منفی فعالیت MMP-2 در فیروبلست های قلبی کشت داده شده با گلوکز زیاد و آنژیوتانسین II نیز گزارش شده است [۲۷]. در شرایط دیابت، افزایش سطوح گلوکز منجر به تولید آنژیوتانسین II در میوسیت ها و فیروبلست های قلبی می شود که با تنظیم مثبت سنتز کلاژن و تولید TGF- β 1 در بافت قلبی همراه است [۲۸].

Sarkar Sarkar و همکاران نیز نشان دادند که میوسیت ها در حضور آنژیوتانسین II ممکن است TGF- β 1 را ترشح نمایند و TGF- β 1 نیز با تحریک تولید ایتروکین ۶ در فیروبلست ها منجر به سنتز افزایش کلاژن می شود [۲۹]. بنابراین سطوح زیاد آنژیوتانسین II، گلوکز [۳۰] و استرس اکسایشی [۸] ممکن است از طریق کاهش فعالیت MMP-2 و افزایش TGF- β 1 منجر به تغییر ساختاری و فیروز قلبی شوند. اگرچه سطوح آنژیوتانسین II و شاخص های استرس اکسایشی در بافت قلبی رت های دیابتی مطالعه حاضر تعیین نشد، که می تواند از

مآخذ

- Liu Q, Wang S, Cai L. Diabetic cardiomyopathy and its mechanisms: Role of oxidative stress and damage. *J Diabetes Investig* 2014; 5(6):623-34.
- Westermann D, Rutschow S, Jager S, Linderer A, Anker S, Riad A, et al. Contributions of inflammation and cardiac matrix metalloproteinase activity to cardiac failure in diabetic cardiomyopathy: the role of angiotensin type 1 receptor antagonism. *Diabetes* 2007; 56(3):641-6.
- Mohamad HE, Askar ME, Hafez MM. Management of cardiac fibrosis in diabetic rats; the role of peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR-gamma) and calcium channel blockers (CCBs). *Diabetol Metab Syndr* 2011; 3(1):1-12.
- González-Vilchez F, Ayuela J, Ares M, Pi J, Castillo L, Martìn-Durán R. Oxidative stress and fibrosis in incipient myocardial dysfunction in type 2 diabetic patients. *Int J Cardiol* 2005, 101:53-58.

5. Aihara K, Ikeda Y, Yagi S, Akaike M, Matsumoto T. Transforming Growth Factor- 1 as a Common Target Molecule for Development of Cardiovascular Diseases, Renal Insufficiency and Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pract* 2011; 2011: 175381.
6. McKarns SC, Schwartz RH. Distinct effects of TGF-beta 1 on CD4+ and CD8+ T cell survival, division, and IL-2 production: a role for T cell intrinsic Smad3. *J Immunol* 2005; 174:2071-2083.
7. Kandasamy AD, Chow AK, Ali MA, Schulz R. Matrix metalloproteinase-2 and myocardial oxidative stress injury: beyond the matrix. *Cardiovasc Res* 2010; 85(3):413-23.
8. Taye A, Abouzied MM, Mohafez OM. Tempol ameliorates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats: role of oxidative stress in diabetic cardiomyopathy. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2013; 386(12):1071-80.
9. Li Q, Sun SZ, Wang Y, Tian YJ, Liu MH. The roles of MMP-2/TIMP-2 in extracellular matrix remodelling in the hearts of STZ-induced diabetic rats. *Acta Cardiol* 2007; 62(5):485-91.
10. Signorelli SS, Malaponte G, Libra M, Di Pino L, Celotta G, Bevelacqua V, et al. Plasma levels and zymographic activities of matrix metalloproteinases 2 and 9 in type II diabetics with peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2005; 10(1):1-6.
11. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004; 328(7433):189.
12. Gimenes C, Gimenes R, Rosa CM, Xavier NP, Campos DHS, Fernandes AAH, et al. Low Intensity Physical Exercise Attenuates Cardiac Remodeling and Myocardial Oxidative Stress and Dysfunction in Diabetic Rats. *J Diabetes Res*. 2015; Article ID 457848, in press.
13. Schwingshackl L, Missbach B, Dias S, Konig J, Hoffmann G. Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia* 2014; 57(9):1789-97.
14. Reyna SM, Tantiwong P, Cersosimo E, Defronzo RA, Sriwijitkamol A, Musi N. Short-term exercise training improves insulin sensitivity but does not inhibit inflammatory pathways in immune cells from insulin-resistant subjects. *J Diabetes Res* 2013; 2013:107805
15. Sacre JW, Jellis CL, Jenkins C, Haluska BA, Baumert M, Coombes JS, et al. A six-month exercise intervention in subclinical diabetic heart disease: effects on exercise capacity, autonomic and myocardial function. *Metabolism* 2014; 63(9):1104-14.
16. Farzanegi P. Impact of the Synchronization of portulaca oleracea and Aerobic Training on Levels of MMP2 and MMP9 and TIMP1 in Diabetic Women Type II. *Res Mol Med* 2014; 2 (2): 1-6. [Persian].
17. Dong B, Yu QT, Dai HY, Gao YY, Zhou ZL, Zhang L, et al. Angiotensin-converting enzyme-2 overexpression improves left ventricular remodeling and function in a rat model of diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(8):739-47.
۱۸. حبیبیان م، فرزانی پ، عظیمی غ. اثر درمانی شنا و مکمل آربوتین بر استرس اکسیداتیو کلیوی ناشی از دیابت. مجله دانشور پزشکی دانشگاه شاهد ۱۳۹۳؛ دوره ۲۲ (شماره ۱۱۴): ص ۱۳-۲۱.
19. Peng CC, Chen KC, Hsieh CLan, Peng RY. Swimming Exercise Prevents Fibrogenesis in Chronic Kidney Disease by Inhibiting the Myofibroblast Transdifferentiation. *PLoS ONE* 2012; 7(6): e37388:1-17.
20. Palladini G, Ferrigno A, Rizzo V, Tarantola E, Bertone V, Freitas I, et al. Lung Matrix Metalloproteinase Activation following Partial Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury in Rats. *Scientific World Journal* 2014; 2014:1-10.
21. Bollano E, Omerovic E, Svensson H, Waagstein F, Fu M. Cardiac remodeling rather than disturbed myocardial energy metabolism is associated with cardiac dysfunction in diabetic rats. *Int J Cardiol* 2007; 114:195-201.
22. Van Linthout S, Seeland U, Riad A, Eckhardt O, Hohl M, Dhayat N, et al. Reduced MMP-2 activity contributes to cardiac fibrosis in experimental diabetic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2008; 103(4):319-27.
23. Massague J, Chen YG. Controlling TGF-beta signaling. *Genes Dev* 2000; 14:627-644.
24. Martin J, Kelly DJ, Mifsud SA, Zhang Y, Cox AJ, See F, et al. Tranilast attenuates cardiac matrix deposition in experimental diabetes: role of transforming growth factor-beta. *Cardiovasc Res* 2005; 65:694-701.
25. Kwak HB, Kim JH, Joshi K, Yeh A, Martinez DA, Lawler JM. Exercise training reduces fibrosis and matrix metalloproteinase dysregulation in the aging rat heart. *FASEB J* 2011; 25(3):1106-17.
26. Silva KAS, de Alcantara Santos R, Arlotti MR, Jorge L, da Silva Luiz R, Rosseto R, et al. Progressive Resistance Exercise Training Attenuated Renal Damages, but did not improve Muscle Force in STZ-Induced Diabetic Rats. *J Diabetes Metab* 2014; 5:461.
27. Asbun J, Manso AM, Villarreal FJ. Profibrotic influence of high glucose concentration on cardiac fibroblast functions: effects of losartan and vitamin E. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288(1):H227-H234.
28. Singh VP, Baker KM, Kumar R. Activation of the intracellular renin-angiotensin system in cardiac fibroblasts by high glucose: role in

- extracellular matrix production. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294(4):H1675-84.
29. Sarkar S, Vellaichamy E, Young D, Sen S. Influence of cytokines and growth factors in ANG II-mediated collagen upregulation by fibroblasts in rats: role of myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287(1):H107-17.
 30. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2004; 25(4):543-567.
 31. صالحی ا، محمدی م. تاثیر شنای منظم بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو قلب و ارتباط آن با دیابت در رت. مجله علوم پزشکی دانشگاه اراک ۱۳۸۸؛ دوره ۱۲ (شماره ۳)، ص ۶۷-۷۶
 32. Barretti DL, Magalhães Fde C, Fernandes T, do Carmo EC, Rosa KT, Irigoyen MC, et al. Effects of aerobic exercise training on cardiac renin-angiotensin system in an obese Zucker rat strain. *PLoS One*. 2012;7(10):e46114

THE EFFECT OF 8 WEEKS REGULAR SWIMMING EXERCISE ON THE CARDIAC LEVELS OF MATRIX METTALOPROTEINASE-2 AND TRANSFORMING GROWTH FACTOR- 1 IN DIABETIC RATS

Mearaj khosravi¹, Masoumeh Habibian^{2*}

1. Department of Physical Education and Sports Sciences, sari Branch, Islamic Azad University, sari, Iran

2. Department of Physical Education and Sports Sciences, Qaemshahar Branch, Islamic Azad University, Qaemshahar, Iran

ABSTRACT

Background: Regular exercise training is an effective nonpharmacological strategy in the prevention of mortality and morbidity due to cardiovascular disease in patients with diabetes. Therefore, the aim of this study was to assess the effect of 8 weeks regular swimming exercise intervention on the cardiac levels of Matrix mettalo proteinase-2(MMP-2) and transforming growth factor- 1 (TGF- 1) in diabetic rats.

Methods: Twenty eight male Wistar rats with were randomly divided into 4 groups (7 rats per group) of control, diabetes, exercise, diabetes-exercise. Diabetes induced whit alloxan (90 mg/k g, intraperitoneally, ip) in rats. The animals exercised by swimming training at 5 min to 30 min per day, five days a week over 8 weeks. The rats were killed 72 h after the last treatments and cardiac MMP-2 activity and TGF- 1 levels were evaluated by Zymography and ELIZA method. A one-way analysis of variance was used to data analysis ($P<0.05$).

Results: The results showed that the inducing of diabetes resulted in a significant increase in the levels of cardiac TGF- 1 ($P<0.001$) and a decrease in the MMP-2 activity ($P<0.001$) compared with control group. Furthermore 8 weeks swimming training significantly attenuated the levels TGF- 1 ($P=0.001$) and normalized MMP-2 activity ($P=0.005$) in trained diabetic rats.

Conclusion: It seems that regular swimming exercise may have great therapeutic potential in the treatment of diabetes-induced cardiac injury by suppressing elevation the levels of TGF- 1 and upregulation of MMP-2 activity.

Keywords: Swimming Exercise, Transforming Growth Factor- 1, Matrix Mettalo proteinase-2, Diabetes.

* Basij Boulevard, 7 Km of Nezami road, Islamic Azad University Qaemshahr, Qaemshahr, Iran. Postal code:4765161964, Tel:+981142155025, Email:habibian_m@yahoo.com