

اثر شش هفته تمرینات هوازی بر شاخص‌های التهابی و آسیب قلبی در رت‌های نر دیابتی نوع یک

علی اصغر سلیمانی^۱، علیرضا رحیمی^{۱*}، عیدی علیجانی^۱، امیر سرشین^۱

چکیده

مقدمه: بیماری قلبی عروقی عامل اصلی مرگ و میر در بیماران مبتلا به دیابت نوع یک است و خطر قلبی عروقی حتی در بیماران دیابت نوع ۱ با کنترل متابولیک خوب همچنان بالا است. هدف از این تحقیق تعیین اثر شش هفته تمرینات هوازی بر شاخص‌های التهابی و آسیب قلبی در رت‌های نر دیابتی نوع یک بود.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی تجربی، ۱۹ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (میانگین وزن ۲۰۰-۲۵۰ گرم) به‌طور تصادفی در چهار گروه تمرین هوازی، شام، کنترل و سالم قرار گرفتند. در این مطالعه، القای دیابت نوع یک با تزریق تک دوز استرپتوزوتوسین حل شده در بافر سدیم سترات به روش درون صفاقی انجام شد. تمرین هوازی با شدت ۵۰-۶۰ درصد VO_{2max} ، ۵ روز در هفته به مدت ۶ هفته انجام شد. پس از بیهوشی، کالبد شکافی انجام و بطن چپ قلب برداشته شد. سطح فاکتور نکروز تورمور آلفا ($TNF-\alpha$)، گیرنده‌ی آلفا-۱ فعال‌کننده‌ی تکثیر پروکسی‌زوم ($PGC-1\alpha$) و کراتین کیناز (CK) بافت قلب رت‌ها با استفاده از روش وسترن بلات اندازه‌گیری شد. داده‌ها به روش آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که شش هفته تمرین هوازی منجر به کاهش معنی‌دار $TNF-\alpha$ و CK و افزایش معنی‌دار $PGC-1\alpha$ در بافت قلب موش‌های دیابتی نوع یک شد ($P < 0.001$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج، به نظر می‌رسد تمرینات هوازی می‌تواند به بهبود شاخص‌های التهابی و آسیب قلبی در دیابت نوع یک کمک کند.

واژگان کلیدی: دیابت، تمرین هوازی، $TNF-\alpha$ ، $PGC-1\alpha$ ، CK، موش‌های صحرایی

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

***نشانی:** رجائی شهر، بلوار موزن، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، نمابر: ۰۲۶۱۴۴۱۸۱۵۶، تلفن: ۰۹۱۲۳۱۰۴۹۶۵

پست الکترونیک: a_r_rahimi@hotmail.com

مقدمه

دیابت نوع یک، یک بیماری خود ایمن است که با از دست دادن پیشرونده سلول‌های بتا پانکراس و وابستگی مادام‌العمر به انسولین درمانی مشخص می‌شود [۱]. بیش از ۱۳ میلیون نفر مبتلا به دیابت نوع یک هستند و میزان بروز آن بین ۳ تا ۴ درصد در سال در سراسر جهان افزایش می‌یابد [۲]. بیماری قلبی-عروقی عامل اصلی مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به دیابت نوع یک است و خطر قلبی-عروقی حتی در بیماران دیابت نوع یک با کنترل متابولیک خوب همچنان بالا است [۳]. سازکارهای زمینه‌ای هنوز به خوبی درک نشده‌اند و به نظر می‌رسد عوامل خطر شناخته شده در بیماران دیابتی نوع یک و دیابتی نوع دو متفاوت عمل می‌کنند.

با این حال بر اساس شواهد ارزیابی و مدیریت خطرات قلبی-عروقی در بیماران دیابت نوع یک، مشارکت ژن‌ها و پروتئین‌های مختلف در پاتوژنز دیابت نوع یک از لحاظ نظری برای مدت طولانی فرض شده و پذیرفته شده است. گیرنده‌ی آلفا-۱ فعال‌کننده‌ی تکثیر پروکسی‌زوم^۱ (PGC-1 α) یک فعال‌کننده‌ی رونویسی با ارتباط نزدیک با متابولیسم انرژی بدن است که نقش مهمی در تولید گرما، بدن، سنتز میتوکندری، متابولیسم گلوکز و لیپیدها و تبدیل نوع تار عضلات اسکلتی ایفا می‌کند [۴]. PGC-1 α به‌طور عمده در بافت‌های غنی از میتوکندری، مانند قلب بیان می‌شود و به نظر می‌رسد که نقش مهمی در مهار مقاومت به انسولین و دیابت نوع دو داشته باشد. PGC-1 α به دلیل نیاز بالای بافت قلب برای آدنوزین تری فسفات (ATP)، تنظیم‌کننده‌ی مهم متابولیسم اکسیداتیو در قلب است. گلوکز می‌تواند سوبسترای برای اکسیداسیون میتوکندری باشد [۵]. کمبود PGC-1 α در قلب به معنای ذخایر قلبی کوچک‌تر در پاسخ به تحریک شیمیایی یا الکتریکی است و بنابراین، در پاسخ به تقاضای بیشتر، قلب قادر به انجام کار نیست [۶]. در موش‌های مبتلا به کمبود PGC-1 α ، اختلال در عملکرد بطن چپ و ضربان قلب غیر طبیعی بعد از ورزش نیز مشاهده شده است [۷]. فعالیت

PGC-1 α ارتباط نزدیکی با فرآیندهای التهابی دارد. در شرایط التهابی، سطح PGC-1 α کاهش می‌یابد که به افزایش پاسخ التهابی کمک می‌کند [۸، ۹]. نقش کلیدی سایتوکاین‌ها در تنظیم سطح PGC-1 α در شرایط التهابی گزارش شده است. مشخص شده است که فاکتور نکروز تومور آلفا^۲ (TNF- α) سطح PGC-1 α در سلول‌های قلب را کاهش می‌دهد [۱۰، ۱۱]. TNF- α توسط ماکروفاژهای فعال شده، سلول‌های کشنده‌ی طبیعی، نوتروفیل‌ها، ماست سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها تولید می‌شود، این سایتوکاین در التهاب سیستمیک نقش دارد و منجر به واکنش فاز حاد می‌شود [۱۲]. سطح سرمی TNF- α در بیماران دیابتی نوع یک به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد [۱۳]. از طرف دیگر، شواهد نشان می‌دهد که افزایش سایتوکین‌های التهابی مانند TNF- α در آسیب‌های قلبی ممکن است سبب افزایش کراتین کیناز^۳ (CK) شود. کراتین کیناز قلبی (CK-MB)، یکی از سه ایزوآنزیم کراتین کیناز که بیشتر در قلب یافت می‌شود و به عنوان بهترین نشانگر زیستی برای تشخیص آسیب میوکارد در نظر گرفته می‌شود [۱۴].

اثرات مفید فعالیت ورزشی منظم در برابر بیماری‌های مختلف از جمله بیماری قلبی در بیماران دیابتی نوع یک مشخص شده است. فعالیت ورزشی منظم با بهبود شاخص‌های قلبی در بیماران دیابتی نوع یک همراه است [۱۳]. در مطالعه‌ی Jokar و همکاران (۲۰۲۰) روی موش‌های دیابتی، ۸ هفته تمرین استقامتی با شدتی حدود ۵۰ تا ۷۰ درصد حداکثر سرعت منجر به افزایش معنی‌داری در میزان پروتئین PGC-1 α شد [۱۵]. همچنین در مطالعه‌ی Vahdani و همکاران (۲۰۱۳) کاهش معنی‌دار سطوح CK-MB سلول‌های قلبی پس از هشت هفته تمرین استقامتی در موش‌های دیابتی گزارش شد [۱۶]. در مطالعه‌ی دیگر، Bakhtiari و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که چهار هفته تمرین هوازی سطوح فاکتور نکروز دهنده‌ی تومور آلفا (TNF- α) در بافت قلب موش‌های صحرایی دیابتی را کاهش داد [۱۷]. با این حال در مطالعه‌ی Magalhães و همکاران (۲۰۲۰) عدم تغییر معنی‌دار

³ Creatine kinase

¹ Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator

² Tumour necrosis factor α

TNF- α پس از تمرین با شدت متوسط و بالا در بیماران دیابتی نوع یک گزارش شده است [۱۸].

دیابت نوع یک بار سنگینی بر اقتصاد هم در رابطه با هزینه‌های واقعی درمان و مراقبت‌های بهداشتی و هم به دلیل مرگ‌ومیر و عوارض مرتبط با دیابت دارد. هزینه‌ی دیابت نوع یک بیشتر ناشی از عوارض بیماری قلبی-عروقی است. بنابراین کنترل درست دیابت نوع یک و مدیریت عوارض قلبی آن مهم است. فعالیت بدنی یا شیوه‌ی زندگی فعال به‌عنوان یک رژیم درمانی مؤثر برای هم‌افزایی اثرات دارودرمانی در مدیریت دیابت و کاهش چشمگیر خطرات حوادث قلبی-عروقی توصیه شده است، اگرچه سازکارهای مولکولی نامشخص است. با توجه به اینکه در زمینه‌ی اثر فعالیت ورزشی بر شاخص‌های التهابی و آسیب قلبی در دیابت نوع یک تحقیقات بسیار اندکی انجام شده و معدود تحقیقات صورت گرفته به نتایج متناقضی دست یافته اند، بنابراین، پژوهش حاضر قصد دارد به بررسی اثر شش هفته تمرینات هوازی بر شاخص‌های التهابی و آسیب قلبی در رت‌های نر دیابتی نوع یک بپردازد.

روش‌ها

پژوهش حاضر، یک مطالعه‌ی تجربی است. در این تحقیق تعداد ۱۹ سر موش نر نژاد ویستار با میانگین وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم دامنه‌ی سنی ۱۰ تا ۱۲ هفته از دانشکده‌ی دامپزشکی دانشگاه تهران خریداری شده و در حیوانخانه دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی تحت شرایط استاندارد نور، دما و رطوبت قرار گرفتند. حجم نمونه با در نظر گرفتن $\alpha = 0.05$ و $\beta = 0.1$ استفاده از فرمول زیر محاسبه شد:

$$\frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{\Delta^2}$$

معیار انتخاب به مطالعه‌ی حاضر شامل نر بودن موش‌ها و قرار گرفتن در محدوده‌ی وزنی مورد نظر بود. معیار خروج از مطالعه عدم اجرای پروتکل تمرینی و مصرف نکردن مکمل، مؤنث بودن و آسیب حین اجرای تمرین بود. آزمودنی‌ها با توجه به ماهیت و

اهداف مطالعه به صورت تصادفی در چهار گروه شامل تمرین هوازی (شامل شش رت مبتلا به دیابت نوع یک)، شش (شامل شش رت مبتلا به دیابت نوع دو بودند که استرس تمرین به آنها وارد شد)، کنترل (شامل ۴ رت مبتلا به دیابت نوع دو بودند که هیچ‌گونه تمرین و استرسی به آنها داده نشد)، و سالم (شامل ۳ رت که دیابتی نبودند و هیچ‌گونه تمرینی به آنها داده نشد) قرار گرفتند. رت‌ها دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند. غذای آنها از نوع فشرده و آماده‌ی مخصوص رت بود. رت‌ها با تزریق تک دوز استرپتوزوتوسین حل شده در بافر سدیم سیترات با PH=4.5 به مقدار ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدنشان به روش درون صفاقی دیابتی نوع یک شدند [۱۹]. برای تأیید دیابت، چهار روز پس از تزریق با ایجاد جراحت کوچک در دم رت یک قطره خون بر روی نوار دستگاه گلوکومتر (Accu chek active) قرار دادیم و توسط دستگاه گلوکومتر نوار خوانده شد و سطوح گلوکز خون بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به‌عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد. جهت اندازه‌گیری شاخص HOMA-IR (مقاومت به انسولین) از فرمول مربوطه استفاده شد. در هفته‌ی اول تمرین رت‌های گروه کنترل به دلیل عدم مصرف دارو و عدم انجام فعالیت جهت کاهش قند خون مردند و به‌طور کلی گروه کنترل حذف شد.

پروتکل تمرین هوازی

پس از سازگاری با محیط دو روز مانده به شروع تمرین با سرعت ۵ متر بر دقیقه تردمیل روشن شده و رت‌های گروه هوازی در تردمیل قرار داده شدند تا با تمرین آشنا شوند. تمرین هوازی به مدت ۶ هفته و پنج روز در هفته و هر جلسه تمرین به مدت ۴۰-۲۰ دقیقه انجام می‌شد. یک روز قبل از شروع تمرین تست Vvo2max از رت‌ها گرفته شد، سپس با شروع هر جلسه تمرین، ۵ دقیقه (سرعت ۱۰ متر در دقیقه و شیب صفر) جهت گرم کردن در نظر گرفته شد [۲۰]. در پایان هر جلسه به‌منظور سرد کردن، در مدت ۵ دقیقه، سرعت نوارگردان به‌طور معکوس کاهش می‌یافت تا به سرعت اولیه برسد. به‌منظور تحریک موش‌ها برای دویدن، از محرک صوتی (ضربه به دیواره‌ی تردمیل) استفاده شد. در جدول ۱، پروتکل تمرین هوازی نشان داده شده است.

جدول ۱- پروتکل تمرین هوازی

هفته	سرعت (متر در دقیقه)	زمان (دقیقه)	شیب (درجه)
اول	۱۰	۲۰	صفر
دوم	۱۰	۲۰	۵
سوم	۲۰	۳۰	۵
چهارم	۲۰	۴۰	۵
پنجم و ششم	۲۰	۴۰	۵

دیگر ارتباط دارد از هم جدا می‌کند. تراکم باندهای پروتئین با استفاده از نرم‌افزار ژل آنالایزر نسخه‌ی ۲۰۱۰ محاسبه شد به گونه‌ای که درصد مساحت زیر منحنی هر باند بر اساس درصد زیر منحنی باند مربوط به اکتین تقسیم می‌شود. برای اطمینان از طبیعی بودن توزیع متغیرها، از آزمون شاپیرو ویلک استفاده شد. بعد از این که طبیعی بودن توزیع داده‌ها مشخص گردید، جهت بررسی مقایسه میانگین تغییرات سطح بیان ژن گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای تغییرات درون گروهی و آزمون تعقیبی توکی برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها استفاده شد. سطح معنی‌داری در همه‌ی موارد $P \leq 0/05$ در نظر گرفته شد. تمام عملیات آماری با نرم افزارهای SPSS نسخه‌ی ۲۶ به اجرا درآمد.

یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار تغییرات انسولین، FBS و HOMA در گروه‌های مختلف در جدول ۲ آورده شده است. نتایج نشان داد که میانگین انسولین در همه‌ی گروه‌ها قبل و بعد از تمرین تغییر معنی‌داری نداشت. میزان گلوکز خون ناشتا (FBS) در گروه‌های دیابتی افزایش داشت، میزان گلوکز خون ناشتا در گروه هوازی بعد از تمرین کاهش معنی‌داری نشان داد. همچنین نتایج نشان داد که شاخص HOMA پس از دوره‌ی مداخله به‌طور معنی‌داری کاهش یافت.

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرینی (۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا)، رت‌های مورد مطالعه در هر گروه با تزریق درون صفاقی کتامین (۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. سپس بطن چپ قلب رت‌ها نمونه‌برداری شده و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های ۱/۸ حاوی مایع RNAlater™ با نسبت ۲۰ درصد غوطه‌ور گردیده و جهت انجام آزمایش‌ها به آزمایشگاه انتقال داده شد. در تکنیک وسترن بلات ابتدا پروتئین‌ها از ترکیبات سلولی جدا شدند و بافت با لیزر RIPA همراه با قرص‌های مهار کننده‌ی پروتئاز و قرص‌های کوکتل بازدارنده‌ی فسفاتاز در یخ به مدت ۳۰ دقیقه لیز شد. در لیز پروتئین محتویات سلول‌ها توسط سانتریفیوژ در ۱۴۰۰ دور در دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه به گردش در آمد. در نهایت یک سوپرناتانت آبی که شامل پروتئین‌های حل شده در آن هستند و در زیر آنها رسوبی قرار داشته که شامل غشاء، اندامک‌ها، نوکلئیک اسید و هر پروتئین غیر قابل حل بوده به وجود آمد. در مرحله‌ی بعد از کیت کمی پروتئین BCA طبق دستورالعمل سازنده استفاده شد. در اینجا آنتی‌بادی $TNF\alpha$ ، $PGC-1\alpha$ ، CK و بتا انکوپه شدند که به مدت یک ساعت در دمای اتاق قرار گرفتند. پس از آن غشاهای سه بار توسط TBST شسته شدند و سپس آنتی‌بادی‌های ثانویه IgGH&L انکوپه شدند. آنتی‌بادی ثانویه با اتصال به آنتی‌بادی متصل به پروتئین مورد نظر کمپلکس پروتئین و آنتی‌بادی را تشکیل داده و درون لایست پروتئین رسوب کرده و از آن جدا می‌شود. با این روش پروتئین مورد نظر را که با پروتئین‌های

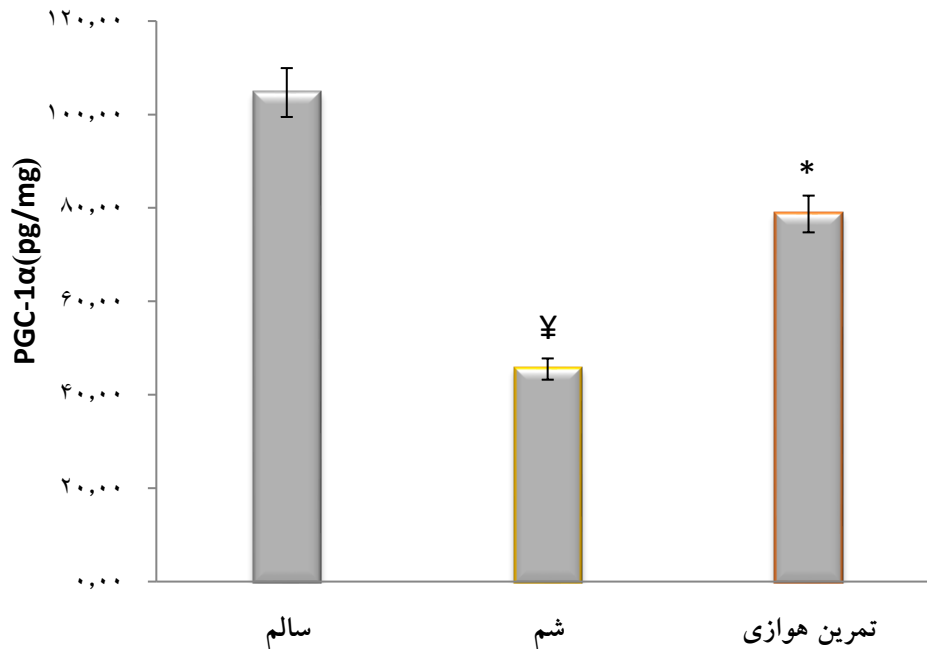
¹ Supernatant

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار تغییرات انسولین، FBS و HOMA در گروه‌های مختلف

متغیرها	انسولین (mu/l)	FBS (mg/dl)	HOMA
هوازی	قبل از تمرین	۲/۳۳ ± ۰/۴۴	۲/۷۱ ± ۰/۸۶
	بعد از تمرین	۲/۴۱ ± ۰/۳۴	۰/۹۹ ± ۰/۴۶
شم	قبل از تمرین	۲/۴۵ ± ۰/۳۰	۲/۳۸ ± ۰/۷۰
	بعد از تمرین	۲/۸۷ ± ۰/۳۸	۰/۸۳ ± ۰/۳۲
سالم	قبل از تمرین	۲/۴۶ ± ۰/۵۸	۱۰۷/۶۶ ± ۸/۵۰
	بعد از تمرین	۲/۰۳ ± ۰/۳۲	۷۷/۰۰ ± ۹/۵۳

داد تغییرات بیان ژن PGC-1 α بافت قلب در گروه تمرین نسبت به گروه شم به طور معنی‌داری بیشتر بود (P=۰/۰۰۱) (نمودار ۱).

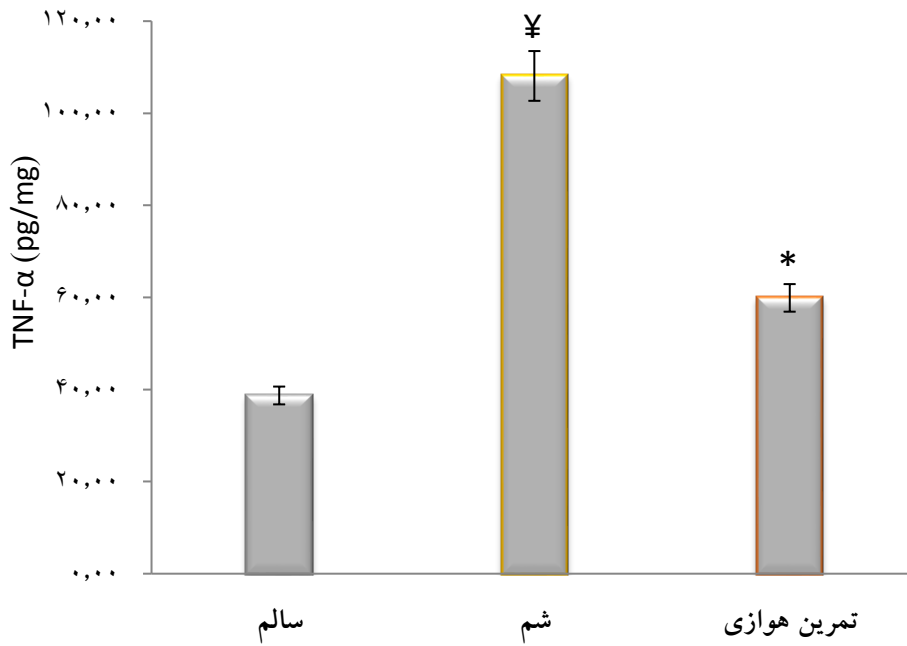
تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که بین میانگین بیان ژن PGC-1 α بافت قلب موش‌های دیابتی در گروه‌های مختلف تحقیق، تفاوت وجود دارد (P=۰/۰۰۰). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان

نمودار ۱- میزان بیان ژن PGC-1 α بافت قلب موش‌های دیابتی در گروه‌های مختلف

† تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه سالم؛ * تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه شم (P \leq ۰/۰۵).

داد تغییرات بیان ژن TNF- α بافت قلب در گروه تمرین نسبت به گروه شم به‌طور معنی‌داری کمتر بود (P=۰/۰۰۱) (نمودار ۲).

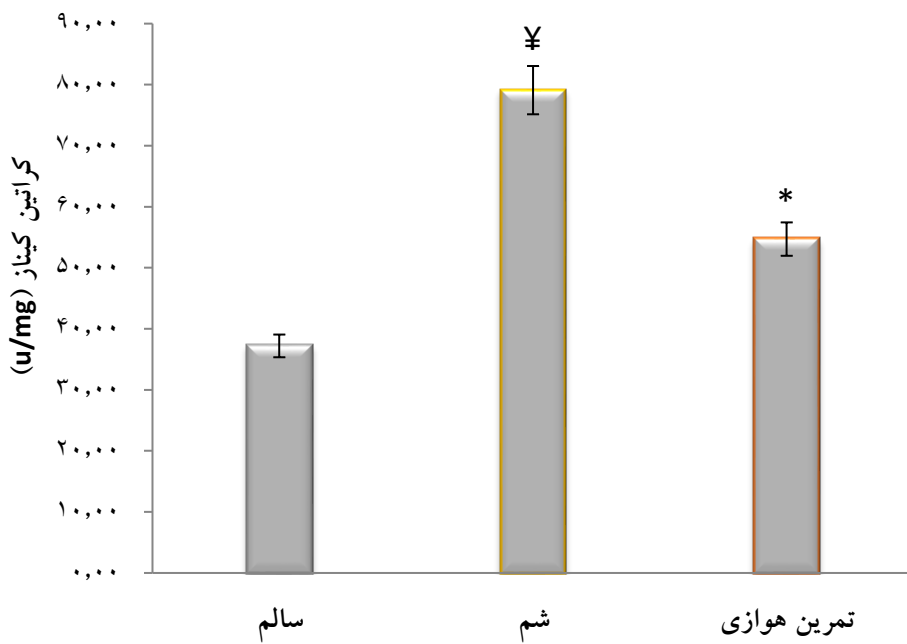
تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که بین میانگین بیان ژن TNF- α بافت قلب موش‌های دیابتی در گروه‌های مختلف تحقیق، تفاوت وجود دارد (P=۰/۰۰۰). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان



نمودار ۲- میزان بیان ژن TNF-α بافت قلب موش های دیابتی در گروه های مختلف
 ≠ تفاوت معنی دار نسبت به گروه سالم؛ * تفاوت معنی دار نسبت به گروه شم (P ≤ ۰/۰۵).

تغییرات بیان ژن CK بافت قلب در گروه تمرین نسبت به گروه شم به طور معنی داری کمتر بود (P=۰/۰۰۱) (نمودار ۳).

تجزیه و تحلیل داده ها نشان داد که بین میانگین بیان ژن CK بافت قلب موش های دیابتی در گروه های مختلف تحقیق، تفاوت وجود دارد (P=۰/۰۰۰). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد



نمودار ۳- میزان بیان ژن CK بافت قلب موش های دیابتی در گروه های مختلف
 ≠ تفاوت معنی دار نسبت به گروه سالم؛ * تفاوت معنی دار نسبت به گروه شم (P ≤ ۰/۰۵).

بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که شش هفته تمرین هوازی منجر به کاهش معنی‌دار $TNF-\alpha$ و CK و افزایش معنی‌دار $PGC-1\alpha$ در بافت قلب موش‌های دیابتی نوع یک شد. نتایج برخی مطالعات قبلی نشان می‌دهد که مداخله‌ی ورزش می‌تواند کاهش التهاب و آسیب قلب در نمونه‌های دیابتی را به همراه داشته باشد که با نتایج مطالعه‌ی ما همخوان هستند [۱۵-۱۷]. هم‌راستا با نتایج مطالعه‌ی ما، در تحقیقی هشت هفته تمرین هوازی با سرعت ۱۰ تا ۲۵ متر در دقیقه موجب افزایش معنی‌دار غلظت $PGC-1\alpha$ بافت قلب رت‌های دیابتی شد [۲۱]. برخی مسیرهای سیگنالینگ خانواده $PGC-1\alpha$ را تنظیم می‌کنند. این مسیرهای سیگنالینگ شامل تنظیم مسیرها کلسیم، کالسیورین و پروتئین کیناز وابسته به کلسیم-کالمودولین^۱ (CaMK)، پروتئین کیناز فعال شده توسط AMP^۲ (AMPK) و p38 و همچنین فعال شدن b2-گیرنده‌های آدرنژیک است [۲۳، ۲۲]. همچنین مشخص شده است که تمام ایزوفرم‌های $PGC-1\alpha$ بعد از ورزش بدون در نظر گرفتن نوع تمرین، افزایش می‌یابد. با این حال، نوع تمرین می‌تواند به اثربخشی چنین رویکردی مربوط باشد [۲۴]. AMPK نیز $PGC-1\alpha$ را تحریک می‌کند و می‌تواند موجب افزایش هم‌زمان آن پس از مداخله‌ی ورزش در بافت قلب باشد [۲۵، ۲۶]. در همین زمینه‌ی Wang و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که ۱۶ هفته تمرین هوازی میزان AMPK و $PGC-1\alpha$ بافت قلب رت‌های دیابتی را افزایش می‌دهد [۲۶]. تغییرات $PGC-1\alpha$ می‌تواند به درک سازگاری‌های قلبی افراد مبتلا به دیابت طی تمرین کمک کند. پاسخ $PGC-1\alpha$ به فعالیت ورزشی می‌تواند تحت تأثیر عوامل گوناگونی از جمله سابقه‌ی تمرینی آزمودنی‌ها، شدت و مدت فعالیت و یا تأثیر فعالیت‌های تکراری تغییر کند. بنابراین به نظر می‌رسد پروتکل تمرین هوازی در تحقیق حاضر، می‌تواند موجب افزایش معنی‌دار $PGC-1\alpha$ در بافت قلب موش‌های دیابتی نوع یک شود و مزایایی برای بافت قلب طی دیابت به همراه داشته باشد. نشان داده شده است که افزایش $TNF-\alpha$ با بیماری‌زایی مستقیم در متابولیسم گلوکز و همچنین

در نارسایی سلول‌های β مرتبط است [۲۷]. شواهد بیشتر نشان می‌دهد که $TNF-\alpha$ به‌طور مستقیم جذب گلوکز تحریک شده توسط انسولین را از طریق مهار فسفوریلاسیون سوسترای Akt مختل می‌کند [۲۸]. این شرایط پاتولوژیک مرتبط با مقاومت به انسولین است. $TNF-\alpha$ از طریق اثرات پاراکراین و اثرات تنظیمی که در مقاومت انسولین در سطح بافت دارد عمل می‌کند و موجب افزایش مقاومت انسولین می‌شود [۲۹]. بنابراین، لازم است سطح غیر طبیعی $TNF-\alpha$ در دیابت کاهش یابد. مطالعه‌ی ما نشان می‌دهد که تمرین هوازی می‌تواند سطح $TNF-\alpha$ بافت قلب را در موش‌های دیابتی نوع یک به میزان قابل توجهی کاهش دهد که می‌تواند حالت التهابی دیابت و آسیب $TNF-\alpha$ را در سلول‌های قلبی کاهش دهد. بهبود حالت التهابی با درجه‌ی پایین می‌تواند به‌طور مؤثری از تشدید دیابت و عوارض ناشی از آن در بافت قلب جلوگیری کرده و وضعیت دیابت را تا حدودی بهبود بخشد. سازگار بالقوه‌ی اثرات تمرینات ورزشی در کاهش $TNF-\alpha$ شامل کاهش توده‌ی چربی و انباشتگی ماکروفاژها در بافت چربی، کاهش تولید IL-6 که موجب مهار مقادیر $TNF-\alpha$ می‌شود و مسیر ضدالتهابی کولینژریکی است [۳۰]. محرک اولیه‌ای که منجر به کاهش $TNF-\alpha$ در بافت قلب می‌شود به‌طور کامل شناخته نشده است. بنابراین در مطالعه‌ی ما احتمالاً تمرین هوازی از طریق تأثیر بر عوامل فوق منجر به کاهش $TNF-\alpha$ در بافت قلب موش‌های دیابتی نوع یک شده است؛ از آنجا که تمرین هومئوستاز سلولی را به‌طور قابل توجهی تحت تأثیر قرار می‌دهد، بنابراین سطوح سایتوکین‌هایی همچون $TNF\alpha$ پس از سازگاری با ورزش کاهش می‌یابد. سازگار و الگوی تغییرات آنزیم کراتین کیناز متعاقب فعالیت‌های هوازی متفاوت از سایر روش‌های تمرینی است. به‌طوری که افزایش غلظت این آنزیم متعاقب فعالیت هوازی و استقامتی بیش‌تر در اثر نشت ناشی از افت انرژی و ناپایداری یا آسیب ناشی از پراکسیداسیون فسفولیپیدهای غشای سلولی است [۳۱]. در پژوهش حاضر به‌نظر می‌رسد تمرین هوازی از شدت و مدت کافی برخوردار بوده و توانسته سطوح CK در بافت قلب در

² AMP-activated protein kinase

¹ Calmodulin-dependent protein kinase

نمونه‌های دیابتی اشاره کرد. پیشنهاد می‌شود که تحقیقی مشابه با اندازه‌گیری پروتئین واکنشی C و لاکتات دهیدروژناز در نمونه های دیابتی متعاقب تمرین هوازی انجام شود.

نتیجه گیری

به‌طور خلاصه، نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که شش هفته تمرین هوازی منجر به کاهش معنی‌دار TNF- α و CK و افزایش معنی‌دار PGC-1 α در بافت قلب موش‌های دیابتی نوع یک شد. بنابراین، به نظر می‌رسد تمرینات هوازی می‌تواند به بهبود شاخص‌های التهابی و آسیب قلبی در دیابت نوع یک کمک کند.

سپاسگزاری

این پژوهش حاصل رساله‌ی دکتری با تأییدیه‌ی اخلاق شماره‌ی IR.IAU.K.REC.1399.069 است که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج انجام شده است. از تمامی افرادی که در این امر مهم ما را یاری کردند، تشکر می‌شود.

نمونه‌ها را کاهش دهد. اجرای برنامه‌های ورزشی هوازی منظم باعث سازگاری‌های درون سلولی شده و با توجه به ماهیت تمرین هوازی، سبب سازگاری‌هایی در تمامی سطوح از جمله درون عضلانی و خون‌رسانی بهتر شده و به نوبه‌ی خود موجب کاهش سطح آنزیم CK شده است. مخالف با یافته‌های مطالعه‌ی ما، در تحقیقی عدم تغییر معنی‌دار TNF- α پس از تمرین با شدت متوسط و بالا در بیماران دیابتی نوع یک مشاهده شد [۱۸]. احتمالاً عدم هم‌خوانی نتایج این تحقیق با یافته‌های فوق را بتوان به نوع آزمودنی‌ها و بافت مورد مطالعه نسبت داد. ممکن است پاسخ بافت قلب به تمرین نسبت به سطح این نشانگر در خون متفاوت باشد. به‌هرحال، هنوز باید تحقیقات بیشتری در این زمینه انجام شود. تمرین هوازی از نقاط قوت تحقیق حاضر بود؛ چراکه این نوع تمرینات، پاسخ‌ها و سازگاری‌های متفاوتی نسبت به برنامه‌های تمرینی دیگر می‌تواند به همراه داشته باشد. محدودیت‌هایی نیز در تحقیق حاضر وجود داشت که از جمله می‌توان به عدم اندازه‌گیری دیگر شاخص‌های التهابی همچون پروتئین واکنشی C و آسیب بافت قلب (لاکتات دهیدروژناز) در

مآخذ

- Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014; 37:2034-2054.
- Imperatore G, Mayer-Davis EJ, Orchard TJ, Zhong VW. Prevalence and incidence of type 1 diabetes among children and adults in the United States and comparison with non-U.S. countries. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, et al., eds. *Diabetes in America*. 3rd ed. Bethesda, MD: *National Institutes of Health* 2018:2-1-2-17.
- Schofield J, Ho J, Soran H. Cardiovascular Risk in Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes therapy* 2019; 10(3):773-789.
- Andrzejewski S, Klimcakova E, Johnson RM, Tabariès S, Annis MG, McGuirk S, et al. PGC-1 α Promotes Breast Cancer Metastasis and Confers Bioenergetic Flexibility against Metabolic Drugs. *Cell metabolism* 2017; 26(5):778-787.e5.
- Rodgers JT, Lerin C, Haas W, Gygi SP, Spiegelman BM, Puigserver P. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 α and SIRT1. *Nature* 2005; 434(7029):113-8.
- Arany Z, He H, Lin J, Hoyer K, Handschin C, Toka O, et al. Transcriptional coactivator PGC-1 α controls the energy state and contractile function of cardiac muscle. *Cell metabolism* 2005;1(4):259-71
- Leone TC, Lehman JJ, Finck BN, Schaeffer PJ, Wende AR, Boudina S, et al. PGC-1 α deficiency causes multi-system energy metabolic derangements: muscle dysfunction, abnormal weight control and hepatic steatosis. *Public Library of Science* 2005;3(4): e101.
- Kadlec AO, Chabowski DS, Ait-Aissa K, Gutterman DD. Role of PGC-1 α in Vascular Regulation: Implications for Atherosclerosis, thrombosis, and vascular biology 2016;36(8):1467-74.
- Eisele PS, Handschin C. Functional crosstalk of PGC-1 coactivators and inflammation in skeletal muscle pathophysiology. *Semin Immunopathol* 2014; 36(1):27-53
- Schilling J, Lai L, Sambandam N, Dey CE, Leone TC, Kelly DP. Toll-like receptor-mediated inflammatory signaling reprograms cardiac energy metabolism by repressing peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 signaling. *Circulation. Heart failure* 2011; 4(4):474-82.
- Palomer X, Alvarez-Guardia D, Rodríguez-Calvo R, Coll T, Laguna JC, Davidson MM, Chan TO,

- Feldman AM, Vázquez-Carrera M. TNF-alpha reduces PGC-1alpha expression through NF-kappaB and p38 MAPK leading to increased glucose oxidation in a human cardiac cell model. *Cardiovascular research* 2009; 81(4):703-12.
12. Gahring LC, Carlson NG, Kulmar RA, Rogers SW. Neuronal expression of tumor necrosis factor alpha in the murine brain. *Neuroimmunomodulation* 1996; 3(5):289-303
 13. Qiao YC, Chen YL, Pan YH, Tian F, Xu Y, Zhang XX, et al. The change of serum tumor necrosis factor alpha in patients with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12(4):e0176157.
 14. Wu YW, Ho SK, Tseng WK, Yeh HI, Leu HB, Yin WH, et al. Potential impacts of high-sensitivity creatine kinase-MB on long-term clinical outcomes in patients with stable coronary heart disease. *Scientific reports* 2020;10(1):5638
 15. Jokar M, Sherafati Moghadam M, Salesi M. the effect of endurance exercise on the content of AMPK and PGC-1 α proteins in the left ventricular heart tissue of male rats with type 2 diabetes. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism* 2020; 19 (5) :252-260
 16. Vahdani A, Kordi MR. *Comparison of the effect of eight weeks of endurance training on some inflammatory markers and CK_MB of heart cells in healthy and diabetic mice*. Thesis for receiving a master's degree from the University of Tehran. 2013.
 17. Bakhtiari F, Homae H M, Ghazalian F. The Effect of Aerobic Training on Tumor Necrosis Factor alpha, Hypoxia-Inducible Factor-1 alpha & Vascular Endothelial Growth Factor Gene Expression in Cardiac Tissue of Diabetic Rats. *IJDO* 2020; 12 (2) :90-97
 18. Magalhães JP, Santos DA, Correia, IR, Hetherington-Rauth M, Ribeiro R, Raposo J, et al. Impact of combined training with different exercise intensities on inflammatory and lipid markers in type 2 diabetes: a secondary analysis from a 1-year randomized controlled trial. *Cardiovascular Diabetology* 2020; 19: 169.
 19. Furman BL. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Current protocols in pharmacology*. 2015; 70:5.47.1-5.
 20. 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* 2(4):172-177
 21. Baghdadam M, Mohamadzadeh salamat K, Azizbeidi K, Baesi K. The effect of 8 weeks aerobic training on cardiac PGC-1 α gene expression and plasma irisin in STZ-induced diabetics' rats. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism* 2019; 18 (5) :228-235.
 22. Tadaishi M, Miura S, Kai Y, Kano Y, Oishi Y, Ezaki O. Skeletal muscle-specific expression of PGC-1 α -b, an exercise-responsive isoform, increases exercise capacity and peak oxygen uptake. *PLoS ONE* 2011; 6(12): 341-357.
 23. Chinsomboon J, Ruas J, Gupta RK, Thom R, Shoag J, Rowe GC, et al., The transcriptional coactivator PGC-1alpha mediates exercise-induced angiogenesis in skeletal muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009; 106(50):21401-6.
 24. Lundberg TR, Fernandez-Gonzalo R, Norrbom J, Fischer H, Tesch PA, Gustafsson T. Truncated splice variant PGC-1 α 4 is not associated with exercise-induced human muscle hypertrophy. *Acta physiologica* 2014;212(2):142-51.
 25. Wang L, Jia Y, Rogers H, Suzuki N, Gassmann M, Wang Q, et al. Erythropoietin contributes to slow oxidative muscle fiber specification via PGC-1 α and AMPK activation. *The international journal of biochemistry & cell biology* 2013; 45(7):1155-64.
 26. Wang SY, Zhu S, Wu J, Zhang M, Xu Y, Xu W, et al. Exercise enhances cardiac function by improving mitochondrial dysfunction and maintaining energy homeostasis in the development of diabetic cardiomyopathy. *Journal of Molecular Medicine* 2020:1-7.
 27. Karstoft K, Pedersen BK. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. *Immunology and cell biology*. 2016;94(2):146-50.
 28. Plomgaard P, Bouzakri K, Krogh-Madsen R, Mittendorfer B, Zierath JR, Pedersen BK. Tumor necrosis factor-alpha induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes* 2005; 54(10):2939-45.
 29. Rajkovic N, Zamaklar M, Lalic K, Jotic A, Lukic L, Milicic T, Singh S, Stosic L, Lalic NM. Relationship between obesity, adipocytokines and inflammatory markers in type 2 diabetes: relevance for cardiovascular risk prevention. *International journal of environmental research and public health* 2014; 11(4):4049-65.
 30. Woods JA, Vieira VJ, Keylock KT. Exercise, Inflammation, And Innate Immunity. *Immunology and allergy clinics of North America* 2009; 29(2):381-93.
 31. Rostami A, Jafari A, Sary V. The impact of short-term supplementation of coenzyme Q10 and creatine kinase, total serum plasma laktat healthy boy after a bout of aerobic activity. *Metabolism and Exercise* 2012; 2: 13-23.

The Effect of Six Weeks of Aerobic Exercise on Inflammation and Damage Indicators of Heart Tissue in Type 1 Diabetic Male Rats

Ali Asghar Soleymani¹, Alireza Rahimi*¹, Eidi Alijani¹, Amir Sarshin¹

1. Department of Physical Education and Sport Science, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran

ABSTRACT

Background: Cardiovascular disease is a major cause of death in patients with type 1 diabetes, and cardiovascular risk remains high even in patients with type 1 diabetes with good metabolic control. The aim of this study was to evaluate the effect of six weeks of aerobic exercise on inflammation and damage indicators of heart tissue in type 1 diabetic male rats.

Methods: In this experimental study, 19 male Wistar rats (mean weight 200-250 g) were randomly divided into four groups: aerobic training, sham, control and healthy. In this study, induction of type 1 diabetes was performed by injecting a single dose of streptozotocin dissolved in sodium citrate buffer intraperitoneally. Aerobic exercise program was performed with intensity of 50-60% VO₂max, 5 days a week for 6 weeks. After anesthesia, an autopsy was performed and left ventricle of the heart was removed. Levels of Tumour necrosis factor α (TNF- α), Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator (PGC-1 α) and Creatine kinase (CK) in rat heart tissue were measured by Western blotting. Data were analyzed by One-way ANOVA and Tukey post hoc test at the P<0.05.

Results: The results showed that six weeks of aerobic training led to significant decrease in TNF- α and CK and significant increase in PGC-1 α of the heart tissue in type 1 diabetic rats (P<0.001).

Conclusion: According to the results, it seems that aerobic training can help improve the inflammation and damage indicators of heart in type 1 diabetes.

Keywords: Diabetes, Aerobic training, TNF- α , PGC-1 α , CK, Rats

Intersection of Moazen and Esteghlal Blvd, end of Rajai Shahr, Amir Almonin University Complex, Karaj, Iran. Tel: +989123104965, E-mail: a_r_rahimi@hotmail.com

