

## تأثیر ۶ هفته تمرین استقامتی و مصرف امپاگلیفلوزین بر شاخص‌های التهابی و ارتباط آن با ساختار و عملکرد قلب رت‌های نر دیابتی

افتخار محمدی<sup>۱</sup>، محمد فتحی<sup>۱\*</sup>، فرزانه چهل چراغی<sup>۲</sup>، افشین نظری<sup>۳</sup> و<sup>۴</sup>

### چکیده

**مقدمه:** هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین استقامتی و مصرف امپاگلیفلوزین بر شاخص‌های التهابی و ارتباط آنها با ساختار و عملکرد قلب در رت‌های نر دیابتی است.

**روش‌ها:** ۴۰ سر موش نر نژاد ویستار به صورت تصادفی به پنج گروه کنترل سالم، کنترل دیابتی، دیابتی+امپاگلیفلوزین، دیابتی+تمرین استقامتی و دیابتی+تمرین استقامتی+امپاگلیفلوزین تقسیم شدند. گروه‌ها پس از انجام پروتکل تمرینی و دریافت دارو، بیهوش و عملکرد قلبی و شاخص‌های TNF- $\alpha$  و TGF- $\beta$  با آزمون‌های آماری آنوای یک‌طرفه و همبستگی پیرسون بررسی شد.

**یافته‌ها:** تفاوت معنی‌دار در ضخامت پایان سیستولی بطن چپ ( $P=0/011$ )، حجم پایان سیستولی بطن چپ ( $P=0/008$ )، TNF- $\alpha$  ( $P=0/014$ ) و TGF- $\beta$  ( $P=0/001$ ) بین گروه‌های پژوهش مشاهده شد. ارتباط منفی معنی‌داری بین TGF- $\beta$  با وزن بدن، درصد کوتاه شدن الیاف قلب و کسر تزریقی و ارتباط مثبت معنی‌دار با سطوح گلوکز، ضخامت پایان سیستولی بطن چپ و حجم پایان سیستولی بطن چپ نشان داد. به‌علاوه، ارتباط منفی معنی‌داری بین TGF- $\beta$  با کسر تزریقی مشاهده شد ( $P\leq0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** به‌نظر می‌رسد تمرین هوازی خارج از تأثیر مضاعف امپاگلیفلوزین موجب بهبود وضعیت التهابی، ساختار و عملکرد بافت قلب دیابتی می‌شود.

**واژگان کلیدی:** تمرین هوازی، امپاگلیفلوزین، التهاب، قلب، دیابت

۱- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده‌ی ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران

۲- گروه علوم تشریح و بافت‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران

۳- گروه فیزیولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران

۴- مرکز تحقیقات قلب و عروق، بیمارستان شهید رحیمی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران

\***نشانی:** لرستان، خرم‌آباد، کیلومتر ۵ جاده‌ی تهران، دانشگاه لرستان، دانشکده‌ی ادبیات و علوم انسانی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی،

کدپستی: ۴۴۳۱۶-۶۸۱۵۱، صندوق پستی: ۶۵، تلفن: ۰۶۶-۳۳۱۲۰۰۹۷، پست الکترونیک: fathi.m@lu.ac.ir

## مقدمه

دیابت به‌عنوان یک بیماری‌های غیر واگیر با اختلالات سوخت و سازی مزمن و پیش‌رونده همراه است. دیابت همچنین به‌عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ‌ومیر در جهان به‌شمار می‌رود [۱]. دیابت، یک عامل خطر عمده برای سایر بیماری‌ها از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی، کبد چرب، بیماری‌های عصبی، بینایی، و غیره شناخته می‌شود [۲، ۳]. براساس آمار موجود احتمال ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی در بیماران دیابتی سه برابر بیشتر از همتایان سالم خود است [۴]. از طرفی بیماری‌های قلبی-عروقی یکی از مهم‌ترین دلایل مرگ‌ومیر در بین بیماران مبتلا به دیابت است [۵، ۶]. براساس آمار و اطلاعات موجود حدود ۶۵ درصد مرگ‌ومیر بیماران دیابت نوع دو به‌دلیل بیماری‌های قلبی-عروقی است. نتایج نشان می‌دهد خطر بروز نارسایی قلبی و خطر سکته‌ی مغزی و خطر مرگ بر اثر بیماری عروق کرونر در بیماران دیابتی ۲ تا ۵ برابر بیشتر از همتایان سالم خود است [۷، ۸]. ابتلا به دیابت نوع دو به‌طور معمول با هایپرتروفی بطن چپ، اختلال در عملکرد دیاستولی بطن چپ همراه با افزایش ماتریس خارج سلولی و کاهش تراکم مویرگی<sup>۱</sup> همراه است [۹]. دیابت به‌عنوان یک عامل مستقل باعث ایجاد تغییر در انواع سلول‌های قلب، از جمله فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اندوتلیال می‌شود. این تغییرات نامطلوب منجر به فیبروز قلبی، آپوتوز قلب و هایپرتروفی مرضی میوکارد می‌شود [۱۰]. در حقیقت، در بیماران مبتلا به دیابت شکل منحصر به فردی از نارسایی قلبی ایجاد می‌شود که در اصطلاح کاردیومیوپاتی دیابتی<sup>۲</sup> نامیده می‌شود [۱۱]. کاردیومیوپاتی به‌معنای وجود ساختار غیرطبیعی میوکارد (با افزایش هایپرتروفی، آپوتوز و فیبروز قلب مشخص می‌شود) و عملکرد غیرطبیعی میوکارد بدون حضور هم‌زمان فشار خون، بیماری عروق کرونر و بیماری دریچه‌ی قلب است [۱۰]. التهاب مزمن سیستمیک یکی از ویژگی‌های دیابت نوع دو است. مشخص شده است که سایتوکاین‌ها و عوامل التهابی متعدد در بیماران دیابتی به شدت افزایش می‌یابد. در این بین، افزایش سطوح عامل نکروز تومور آلفا<sup>۳</sup> (TNF- $\alpha$ ) در دیابت در سطح سلولی

موجب تحریک فسفوریلاسیون دنباله‌های سرینی در گیرنده‌ی انسولینی می‌شود و به‌طور مستقیم بر مقاومت به انسولین تأثیر می‌گذارد [۱۲]. همچنین، مشخص شده است که فاکتور تبدیل رشد بتا<sup>۴</sup> (TGF- $\beta$ ) به‌عنوان یک تنظیم‌کننده‌ی خارج سلولی در نمونه‌های دیابتی افزایش می‌یابد [۱۳]. علاوه بر این، مشخص شده است که افزایش TNF- $\alpha$  در دیابت با افزایش شدید خطر سندرم حاد میوکارد، انفارکتوس میوکارد، میوکاردیت، کاردیومیوپاتی و نارسایی احتقانی قلب همراه است [۱۴]. TGF- $\beta$  در نمونه‌های دیابتی نیز با افزایش تشکیل بافت فیبروزی در میوکارد، سفتی عضله‌ی قلب و اختلال در عملکرد دیاستول همراه بوده است [۱۵].

اما از طرف مقابل، فعالیت ورزشی منظم خطر بروز آسیب‌های قلبی را محدود می‌کند، وقایع ایسکمیک کشنده را به‌دلیل بیماری عروق کرونر کاهش می‌دهد [۱۶]، عملکرد قلب را حفظ می‌کند و از آپوتوز و فیبروز میوکارد جلوگیری می‌کند [۱۷]. مشخص شده است که تمرین ورزشی با شدت متوسط و بالا باعث افزایش وزن قلب و نسبت وزن قلب به وزن بدن در موش می‌شود [۱۸]. به علاوه، هایپرتروفی مفید بطن چپ در نمونه‌های حیوانی به‌دنبال تمرین ورزشی در مطالعات مختلف گزارش شده است [۱۹، ۲۰]. همچنین، فعالیت ورزشی از طریق کاهش TNF- $\alpha$  [۱۲] و TGF- $\beta$  [۲۱] می‌تواند از طریق بهبود وضعیت التهابی موجب کنترل و بهبود عوارض قلبی ناشی از دیابت شود [۲۲]. داروهای کاهنده‌ی قند خون نیز می‌توانند از پیشرفت نارسایی قلبی در بیماران دیابتی جلوگیری کنند [۵]. مهارکننده‌های انتقال دهنده‌ی سدیم-گلوکز-۲ (SGLT2) (امپاگلیفلوزین)، که یک مهار کننده‌ی بسیار انتخابی است و خطر مرگ‌ومیر و بستری شدن برای نارسایی قلبی در بیماران دیابتی را کاهش داده است [۲۳، ۲۴]. امپاگلیفلوزین منجر به دفع سدیم، ادرار اسمزی، کاهش حجم پلاسما و کاهش فشار خون و سفتی شریانی می‌شود [۲۵]. مطالعات نشان داده‌اند که امپاگلیفلوزین قادر به تنظیم سطح بالای گلوکز در موش‌های کاردیومیوپاتی دیابتی است و می‌تواند آپوتوز کاردیومیوسیت را کاهش دهد و عملکرد میوکارد را بهبود بخشد [۲۶]. از دیگر مزایای

<sup>4</sup> Transforming growth factor beta

<sup>5</sup> Sodium-dependent glucose cotransporters-2

<sup>1</sup> capillary rarefaction

<sup>2</sup> Diabetic cardiomyopathy

<sup>3</sup> Tumor Necrosis Factor Alpha

قلبی-عروقی امپاگلیفلوزین نیز می‌توان به کاهش بار بطن چپ، کاهش فیبروز و التهاب قلب و بهبود تولید انرژی میوکارد اشاره کرد [۲۷]. همچنین، مشخص شده است که مصرف امپاگلیفلوزین موجب بهبود وضعیت فیروز قلبی از طریق مهار سیگنالینگ TNF- $\alpha$  [۲۸] و TGF- $\beta$  [۲۹] می‌شود. بنابراین، با توجه به افزایش شاخص‌های التهابی در دیابت و تأثیر التهاب بر ساختار و عملکرد قلب و از طرف مقابل اثرات ضد التهابی فعالیت ورزشی و امپاگلیفلوزین بر بیماری دیابت و کاردیومیوپاتی دیابتی، هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر تمرین استقامتی و مصرف امپاگلیفلوزین بر شاخص‌های التهابی و ارتباط آن با ساختار و عملکرد قلب رت‌های نر دیابتی است.

## روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر از نوع تجربی با مداخله‌ی تمرین استقامتی و داروی امپاگلیفلوزین است. جهت اجرای پژوهش تعداد ۴۰ سر رت نر نژاد ویستار (وزن  $12/92 \pm 253/09$  گرم، سن ۸-۱۰ هفته) از شرکت علم باوران آفتاب لرستان خریداری گردید و به مدت دو هفته در شرایط آزمایشگاهی (میانگین دمایی  $22 \pm 2$  درجه‌ی سانتی‌گراد، چرخه‌ی روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، گروه‌های چهار تایی، دسترسی آزاد به آب و غذا) نگهداری شدند [۳۰]. نگه‌داری حیوانات براساس کلیه‌ی اصول اخلاقی تأیید شده توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه لرستان انجام پذیرفت و دارای کد اخلاق به شماره (LU.ECRA.2021.63) از دانشگاه علوم پزشکی لرستان است. رت‌ها به صورت تصادفی به ۵ گروه مساوی ۸ تایی (۱) گروه کنترل سالم (۲) گروه کنترل دیابتی، (۳) گروه دیابتی+امپاگلیفلوزین، (۴) گروه دیابتی+تمرین استقامتی و (۵) دیابتی+تمرین استقامتی+امپاگلیفلوزین تقسیم شدند.

القاء دیابت پس از اتمام پروتکل آشناسازی به مدت دو هفته و پس از ۱۲ ساعت محرومیت از غذا با تزریق درون صفاقی محلول استرپتوزوسین (STZ) به میزان ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم انجام شد [۳۱]. اندازه‌گیری قند خون توسط دستگاه گلوکومتر (مدل Easy Gluco ساخت شرکت اینفویپا کره جنوبی) انجام شد و رت‌هایی که گلوکز سرم آنها بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم/دسی لیتر بود، به عنوان

دیابتی در نظر گرفته شدند. در گروه‌های مصرف دارو امپاگلیفلوزین روزانه ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم امپاگلیفلوزین به صورت گاوژ خوراکی و به مدت شش هفته خوراندند شد [۳۲]. برنامه‌ی تمرین استقامتی برای گروه‌های تمرینی روی نوار گردان با شیب صفر درجه برای ۵ جلسه در هفته و به مدت ۶ هفته (۳۰ جلسه) با سرعت و مدت مشخص (به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۱۰ متر در دقیقه در هفته اول، به مدت ۳۰ دقیقه و با سرعت ۱۸ متر در دقیقه در هر جلسه تمرین در هفته ششم) طبق جدول ۱ اجرا شد [۳۳]. برای تحریک حیوانات و دستیابی به حداکثر تلاش در طول تمرین از یک برس نرم، بدون شوک الکتریکی استفاده شد.

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین، با تزریق درون صفاقی ترکیب کتامین ۱۰ درصد و زایلازین ۲ درصد، رت‌ها بیهوش شده [۳۰]، و پس از بیهوشی کامل، اکوکاردیوگرافی از رت‌ها انجام شد. این کار با دستگاه اکوکاردیوگرافی M-Mode مدل (GE-VIVID-7, Version-5, USA) مجهز به ترانس دیوسر 10MHz و در نمای محور بلند قلب اندازه‌گیری‌های مورد نظر صورت گرفت [۳۴]. تصاویر قلب توسط VHS videotapes ثبت شد و نتایج نهایی به وسیله میانگین سه سیکل متفاوت عملکرد میوکارد محاسبه شد. تعیین اندازه‌های شاخص‌های مختلف اکوکاردیوگرافی بر پایه‌ی پیشنهاد انجمن کاردیوگرافی آمریکا انجام گرفت. ضخامت پایان دیاستولی بطن چپ، ضخامت پایان سیستولی بطن چپ، حجم پایان دیاستولی بطن چپ، حجم پایان سیستولی بطن چپ، حجم ضربه ای، درصد کوتاه شدن لیف‌های عضلانی، کسر تزریقی، زمان کوتاه شدن لیاف قلب و ضخامت دیواره‌ی بین بطنی اندازه‌گیری شد.

سپس نمونه‌گیری خونی انجام شد و پس از آن قلب رت‌ها در بیهوشی عمیق جدا و با مجزا کردن ریشه‌ی عروق از قلب وزن خالص قلب توسط ترازوی دیجیتال اندازه‌گیری شد و با تقسیم وزن خالص قلب بر وزن بدن، اندکس قلبی محاسبه شد. در نهایت بافت قلب داخل ظرف محتوی فرمالین ۱۰ درصد نگهداری شد و برای مطالعات مولکولی بافت قلب به فریزر منفی ۸۰ انتقال داده شدند. جهت سنجش سطوح پروتئین‌های TNF- $\alpha$  و TGF- $\beta$ ، بافت قلبی هموژنایز و سپس سانتی‌فیوژ شد. مایع سطحی از مواد ته نشین جدا شده و با استفاده از کیت بوستر ساخت کشور چین (BOSTER ELISA kit, cat number: EK0526) سطوح پروتئین

های  $TNF-\alpha$  و  $TGF-\beta$ ، با دقت ۱ میکروگرم/ میلی‌لیتر اندازه‌گیری شد. برای تعیین نرمال بودن داده‌ها از آزمون کولموگروف-اسمیرونوف و شاپیرو-ویلک و برای بررسی برابری واریانس‌ها از آزمون لون استفاده شد. جهت مقایسه‌های بین گروهی از آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه، استفاده شد. در صورت معنی‌داری آزمون آنوای یک راهه، از آزمون تعقیبی توکی جهت مقایسه‌های جفتی استفاده شد. همچنین از آزمون همبستگی پیرسون جهت بررسی ارتباط بین شاخص‌ها استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزارهای آماری Spss 27 و Graph Pad Prism 9 انجام شد. سطح معنی‌داری نیز  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در این تحقیق، توزیع داده‌ها نرمال و واریانس‌ها برابر بود. نتایج پژوهش حاضر نشان دهنده تفاوت معنی‌دار در تغییرات وزن بدن رت‌های دیابتی در گروه‌های مختلف بود ( $P=0.001$ ). نتایج آزمون تعقیبی نشان دهنده کاهش معنی‌دار وزن بدن در گروه‌های کنترل دیابتی، دیابت+امپاگلیفلوزین، دیابت+تمرین و دیابت+تمرین+

امپاگلیفلوزین (همه،  $P=0.001$ ). نسبت به گروه کنترل سالم بود. همچنین تفاوت معنی‌داری در تغییرات گلوکز رت‌های دیابتی در گروه‌های مختلف مشاهده شد ( $P=0.001$ ). نتایج آزمون تعقیبی نشان دهنده افزایش معنی‌دار سطوح گلوکز در گروه‌های کنترل دیابتی ( $P=0.001$ )، دیابت+ امپاگلیفلوزین ( $P=0.002$ )، دیابت+تمرین ( $P=0.001$ ) و دیابت+تمرین+ امپاگلیفلوزین ( $P=0.002$ ) نسبت به گروه کنترل سالم بود. همچنین کاهش معنی‌داری در سطوح گلوکز خون در گروه‌های دیابت+ امپاگلیفلوزین ( $P=0.011$ ) و دیابت+تمرین ( $P=0.011$ ) نسبت به گروه کنترل دیابتی مشاهده شد. همچنین، تفاوت معنی‌داری در وزن قلب گروه‌های مختلف مشاهده شد ( $P=0.023$ ). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد وزن قلب در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم به طور معنی‌داری کمتر بود ( $P=0.022$ ). به‌علاوه نسبت وزن قلب به وزن بدن در بین گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری نشان داد ( $P=0.040$ ). نتایج آزمون تعقیبی نشان دهنده افزایش معنی‌دار نسبت وزن قلب به وزن بدن در گروه دیابت+تمرین+ امپاگلیفلوزین نسبت به گروه کنترل دیابتی بود ( $P=0.047$ ) (جدول ۱).

جدول ۱-مقایسه‌ی تغییرات وزن بدن، گلوکز، وزن قلب و نسبت وزن قلب به وزن بدن گروه‌های پژوهش

| متغیر                                  | کنترل سالم     | کنترل دیابتی   | دیابتی+امپاگلیفلوزین | دیابتی+تمرین استقامتی | دیابتی+تمرین استقامتی+امپاگلیفلوزین | سطح معنی‌داری |
|--|----------------|----------------|----------------------|-----------------------|-------------------------------------|---------------|
| وزن بدن (گرم)                          | ۲۵۰/۱۶±۸۷/۴۵   | ۲۵۵/۱۲±۲۰/۷۳   | ۲۴۸/۹±۷۰/۸۸          | ۲۵۸/۱۲±۰/۴۴           | ۲۵۲/۱۳±۷۰/۰۹                        | ۰/۰۰۱         |
| گلوکز (میلی پیش آزمون)                 | ۸۹/۹±۳۷/۳۸     | ۹۰/۶±۰/۳۲      | ۸۸/۶±۴/۴۵            | ۸۷/۸±۲۰/۳۶            | ۸۷/۸±۶/۸۰                           | a             |
| گرم بر دسی (لیتر)                      | ۹۱/۸±۱۲/۸۵     | ۴۴۹/۸۶±۷۰/۱۴   | ۲۸۷/۱۳۵±۷۰/۷۹        | ۲۸۶/۱۰۹±۶۰/۴۵         | ۳۶۲/۱۱۶±۷۰/۵۲                       | ۰/۰۰۱         |
| نسبت وزن قلب به وزن بدن                | ۱/۰±۰/۶۱۰      | ۰/۰±۷۷/۱۵      | ۰/۰±۸۲/۱۲            | ۰/۰±۹۶/۱۹             | ۰/۰±۸۹/۰۸                           | ۰/۰۲۳         |
| ضخامت پایان دیاستولی بطن چپ (میلی متر) | ۰/۰±۰/۰۳۴/۰۰۰۴ | ۰/۰±۰/۰۳۳/۰۰۰۵ | ۰/۰±۰/۰۳۹/۰۰۰۳       | ۰/۰±۰/۰۳۵/۰۰۰۳        | ۰/۰±۰/۰۴۱/۰۰۰۵                      | ۰/۰۴۰         |
|  | ۶/۱±۵۲/۱۲      | ۶/۰±۱۱/۹۶      | ۶/۱±۵۱/۱۷            | ۶/۱±۰/۶۲۶             | ۶/۰±۰/۴۷۷                           | ۰/۹۰۰         |

ادامه جدول در صفحه بعد

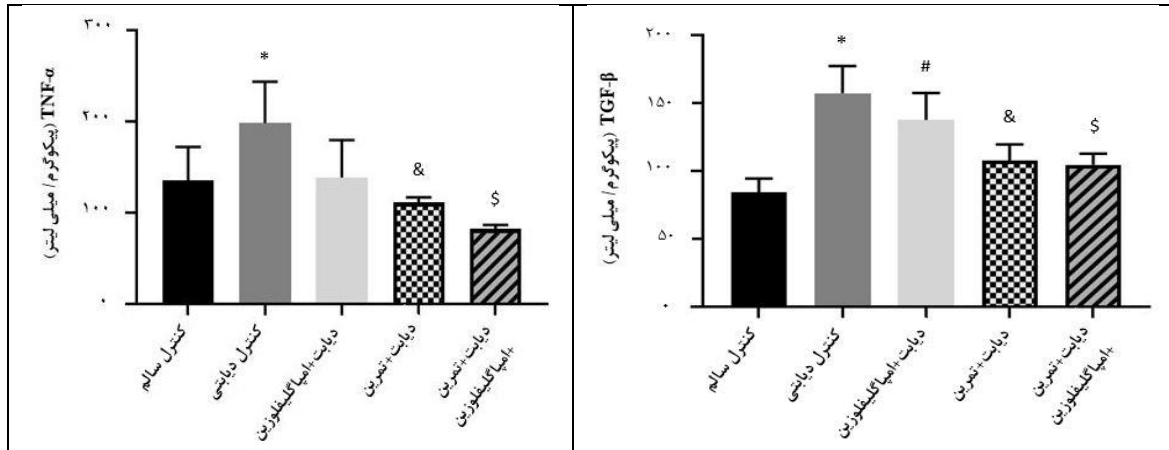
ادامه جدول صفحه‌ی قبل

|       |                  |               |              |                  |              |   |
|-------|------------------|---------------|--------------|------------------|--------------|---|
| ۰/۰۱۱ | ۳/۰±۱۴/۶۷<br>e   | ۳/۰±۵۴/۳۱     | ۳/۰±۵۰/۴۲    | ۴/۰±۰۷/۴۰<br>b   | ۳/۰±۰۶/۲۲    | ضخامت پایان سیستولی بطن چپ (میلی متر)     |
| ۰/۸۹۷ | ۱۸۶/۵۰±۳۲/۱۹     | ۱۹۲/۱۰۲±۸۳/۰۴ | ۲۲۴/۸۸±۷۲/۶۰ | ۱۹۳/۶۵±۰۳۴/۹۱    | ۲۲۴/۸۹±۴۶/۱۸ | حجم پایان دیاستولی بطن چپ (میلی متر مکعب) |
| ۰/۰۰۸ | ۴۱/۲۰±۳۲/۵۷<br>e | ۵۳/۱۱±۰۰/۴۲   | ۵۱/۱۴±۷۲/۹۰  | ۷۳/۱۶±۸۷/۴۲<br>b | ۳۷/۶±۱۵/۲۵   | حجم پایان سیستولی بطن چپ (میلی متر مکعب)  |
| ۰/۱۹۱ | ۴۶/۱۵±۸۲/۹۱      | ۳۹/۱۲±۴۸/۵۷   | ۴۴/۱۵±۵۰/۰۳  | ۳۲/۸±۵۲/۶۹       | ۵۱/۹±۸۰/۲۷   | کوتاه شدن الیاف قلب (درصد/)               |
| ۰/۱۹۹ | ۷۴/۱۷±۸۲/۰۹      | ۶۷/۱۲±۵۹/۷۴   | ۷۲/۱۹±۳۸/۳۱  | ۵۹/۱۱±۱۵/۶۴      | ۸۱/۸±۲۲/۱۲   | کسر تزریقی (درصد/)                        |
| ۰/۷۱۹ | ۱۴۴/۵۹±۹۹/۷۲     | ۱۳۹/۱۰۷±۸۲/۸۶ | ۱۷۲/۹۰±۹۹/۹۰ | ۱۱۹/۶۰±۱۵/۸۹     | ۱۸۷/۹۰±۳۱/۰۶ | حجم ضربه ای (میلی متر مکعب)               |
| ۰/۱۲۲ | ۰/۰±۱۱۸/۰۱۴      | ۰/۰±۰۹۵/۰۲۲   | ۰/۰±۱۰۵/۰۱۰  | ۰/۰±۱۱۵/۰۱۹      | ۰/۰±۰۹۷/۰۱۱  | زمان کوتاه شدن الیاف قلب (ثانیه)          |
| ۰/۶۳۳ | ۱/۰±۴۲/۲۰        | ۱/۰±۵۲/۱۷     | ۱/۰±۴۰/۰۶    | ۱/۰±۴۹/۰۵        | ۱/۰±۴۴/۱۱    | ضخامت دیواره ی بین بطنی (میلی متر)        |

a: کاهش معنی دار نسبت گروه کنترل سالم. b: افزایش معنی دار نسبت به گروه کنترل سالم. c: کاهش معنی دار نسبت به گروه کنترل دیابتی. d: افزایش معنی دار نسبت به گروه کنترل دیابتی. e: کاهش معنی دار نسبت به گروه کنترل دیابتی

درصد کوتاه شدن لیف‌های عضلانی ( $P=0/191$ )، کسر تزریقی ( $P=0/199$ )، زمان کوتاه شدن الیاف قلب ( $P=0/122$ ) و ضخامت دیواره بین بطنی ( $P=0/633$ ) مشاهده نشد (جدول ۱).  
 به‌علاوه نتایج آزمون آماری نشان دهنده تفاوت معنی دار در TNF- $\alpha$  بود ( $P=0/014$ ). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد TNF- $\alpha$  در گروه کنترل دیابتی نسبت به کنترل سالم به شکل معنی داری بالاتر بود ( $P=0/043$ ). از طرف مقابل TNF- $\alpha$  در گروه دیابت+تمرین ( $P=0/048$ ) و گروه دیابت+تمرین+امپاگلیفلوزین ( $P=0/009$ ) به شکل معنی داری کمتر از گروه کنترل دیابتی بود. همچنین، تفاوت معنی دار در TGF- $\beta$  بود ( $P=0/001$ ). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد TGF- $\beta$  در گروه کنترل دیابتی ( $P=0/001$ ) و گروه دیابت+امپاگلیفلوزین ( $P=0/009$ ) نسبت به کنترل سالم به شکل معنی داری بالاتر بود. از طرف مقابل TGF- $\beta$  در گروه دیابت+تمرین ( $P=0/015$ ) و گروه دیابت+تمرین+امپاگلیفلوزین ( $P=0/010$ ) به شکل معنی داری کمتر از گروه کنترل دیابتی بود (شکل ۱).

همچنین، برای شاخص‌های تصویر برداری و اکوکاردیوگرافی قلب نشان دهنده تفاوت معنی دار در ضخامت پایان سیستولی بطن چپ بود ( $P=0/011$ ). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد ضخامت پایان سیستولی بطن چپ در گروه کنترل دیابتی نسبت به کنترل سالم به شکل معنی داری بالاتر بود ( $P=0/012$ ). از طرف مقابل ضخامت پایان سیستولی بطن چپ در گروه دیابت+تمرین+امپاگلیفلوزین به شکل معنی داری کمتر از گروه کنترل دیابتی بود ( $P=0/020$ ).  
 همچنین تفاوت معنی داری در حجم پایان سیستولی بطن چپ بین گروه‌های پژوهش مشاهده شد ( $P=0/008$ ). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد حجم پایان سیستولی بطن چپ در گروه کنترل دیابتی نسبت به کنترل سالم به شکل معنی داری بالاتر بود ( $P=0/006$ ). از طرف مقابل حجم پایان سیستولی بطن چپ در گروه دیابت+تمرین+امپاگلیفلوزین به شکل معنی داری کمتر از گروه کنترل دیابتی بود ( $P=0/017$ ). تفاوت معنی داری در سایر شاخص‌ها از جمله ضخامت پایان دیاستولی بطن چپ ( $P=0/900$ )، حجم پایان دیاستولی بطن چپ ( $P=0/897$ )، حجم ضربه ای ( $P=0/719$ )،



شکل ۱- مقایسه تغییرات TNF-α و TGF-β گروه‌های پژوهش پس از ۶ هفته تمرین استقامتی و مصرف مکمل امپاگلیفلوزین

چپ ( $P=0/043, R=0/529$ )، حجم پایان سیستولی بطن چپ ( $P=0/043, R=0/529$ )، نشان داد. به علاوه، ارتباط منفی معنی داری بین TGF-β با کسر تزریقی ( $P=0/036, R=-0/544$ ) مشاهده شد. در مورد سایر شاخص‌ها ارتباط معنی داری مشاهده نشد ( $P \geq 0/05$ ) (جدول ۲).

نتایج آزمون همبستگی پیرسون ارتباط منفی معنی داری بین TGF-β با وزن بدن ( $P=0/010, R=-0/643$ )، درصد کوتاه شدن الیاف قلب ( $P=0/040, R=-0/535$ ) و کسر تزریقی ( $P=0/027, R=-0/568$ ) و ارتباط مثبت معنی دار با سطوح گلوکز ( $P=0/010, R=0/638$ )، ضخامت پایان سیستولی بطن

جدول ۲- ارتباط بین شاخص‌های عملکردی و ساختاری قلب با سطوح TNF-α و TGF-β

| TGF-β      | TNF        | شاخص                                      |
|------------|------------|---|
| $R=-0/643$ | $R=-0/073$ | وزن بدن (گرم)                             |
| $P=0/010*$ | $P=0/795$  |   |
| $R=0/638$  | $R=0/259$  | گلوکز (میلی گرم بر دسی لیتر)              |
| $P=0/010*$ | $P=0/352$  |   |
| $R=-0/473$ | $R=-0/321$ | وزن قلب (گرم)                             |
| $P=0/075$  | $P=0/243$  |   |
| $R=-0/110$ | $R=-0/245$ | نسبت وزن قلب به وزن بدن (درصد)            |
| $P=0/697$  | $P=0/379$  |   |
| $R=0/529$  | $R=0/366$  | ضخامت پایان دیاستولی بطن چپ (میلی متر)    |
| $P=0/043*$ | $P=0/179$  |   |
| $R=-0/065$ | $R=-0/204$ | ضخامت پایان سیستولی بطن چپ (میلی متر)     |
| $P=0/817$  | $P=0/466$  |   |
| $R=0/529$  | $R=0/351$  | حجم پایان دیاستولی بطن چپ (میلی متر مکعب) |
| $P=0/043*$ | $P=0/200$  |   |
| $R=-0/535$ | $R=-0/512$ | حجم پایان سیستولی بطن چپ (میلی متر مکعب)  |
| $P=0/040*$ | $P=0/051$  |   |
| $R=-0/568$ | $R=-0/544$ | کوتاه شدن الیاف قلب (درصد/)               |
| $P=0/027*$ | $P=0/036*$ |   |
| $R=-0/201$ | $R=-0/295$ | کسر تزریقی (درصد/)                        |
| $P=0/473$  | $P=0/286$  |   |
| $R=0/228$  | $R=0/186$  | حجم ضربه‌ای (میلی متر مکعب)               |
| $P=0/415$  | $P=0/506$  |   |
| $R=-0/010$ | $R=0/268$  | زمان کوتاه شدن الیاف قلب (ثانیه)          |
| $P=0/973$  | $P=0/335$  |   |

\* ارتباط معنی دار است.

## بحث

هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر تمرین استقامتی و مصرف امپاگلیفلوزین بر شاخص‌های التهابی و ارتباط آن با ساختار و عملکرد قلب رت‌های نر دیابتی بود. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که القای دیابت موجب افزایش گلوکز خون و سطوح پروتئین‌های  $TNF-\alpha$  و  $TGF-\beta$  در بافت قلبی رت‌های دیابتی نسبت به کنترل سالم بود. در طرف مقابل، تمرین ورزشی و تمرین ورزشی+امپاگلیفلوزین موجب کاهش معنی‌دار این دو پروتئین در مقایسه با گروه کنترل دیابتی شد. همچنین کاهش معنی‌داری در سطوح گلوکز خون در گروه‌های دیابت+امپاگلیفلوزین و دیابت+تمرین نسبت به گروه کنترل دیابتی مشاهده شد. نتایج پژوهش حاضر در مورد شاخص‌های آناتومیکی و عملکردی قلب نیز نشان داد القای دیابت موجب افزایش معنی‌دار ضخامت پایان سیستولی بطن چپ و حجم پایان سیستولی بطن چپ در مقایسه با کنترل سالم شد. در مقابل ترکیب تمرین ورزشی+مصرف امپاگلیفلوزین موجب کاهش معنی‌دار در این شاخص‌های عملکردی شد. نسبت وزن قلب به وزن بدن در گروه تمرین+امپاگلیفلوزین به شکل معنی‌داری افزایش داشت.

نتایج مطالعه‌ی حاضر همچنین ارتباط معنی‌داری بین  $TGF-\beta$  با گلوکز خون، وزن بدن، ضخامت پایان دیاستولی بطن چپ، حجم پایان سیستولی و دیاستولی بطن چپ و درصد کوتاه شدن ایفای قلب نشان داد. در حالی که  $TNF-\alpha$  تنها با درصد کوتاه شدن ایفای قلبی ارتباط معنی‌داری نشان داد.

با توجه به جستجوی ما تا کنون تنها یک مطالعه اثرات ترکیبی فعالیت ورزشی و مصرف داروی امپاگلیفلوزین SGLT2 را در نمونه‌های دیابتی مورد بررسی قرار داده است. Linden و همکاران (۲۰۱۹)، گزارش کردند که ۱۲ هفته تمرین ورزشی همراه با مصرف SGLT2 (۳ میلی‌گرم/کیلوگرم) موجب کاهش وزن بدن و درصد چربی و گلوکز خون و افزایش انرژی مصرفی و توانایی فعالیت زیر بیشینه می‌شود [۳۵]. نتایج این مطالعه با پژوهش حاضر مخالف است چرا که در پژوهش حاضر هر چند مصرف جداگانه امپاگلیفلوزین و تمرین هوازی موجب بهبود

سطوح قند خون شد، با این وجود تأثیر مضاعفی از ترکیب هر دو مشاهده نشد. البته اثرات ترکیبی امپاگلیفلوزین و تمرین هوازی در پژوهش حاضر موجب بهبود معنی‌دار نسبت وزن قلب به وزن بدن، ضخامت پایان سیستولی بطن چپ و حجم پایان سیستولی بطن چپ شد.

اما اثرات تمرین ورزشی و امپاگلیفلوزین به تنهایی در مطالعات مورد ارزیابی قرار گرفته است. موافق با نتایج پژوهش حاضر Azizzadeh و همکاران (۱۴۰۰)، نشان دادند که هر دو روش تمرین هوازی تداومی و تناوبی به مدت ۸ هفته موجب کاهش معنی‌دار  $TNF-\alpha$  در بافت قلبی رت‌های دیابتی می‌شود، با این وجود تأثیر مضاعفی از مکمل استاگزانتین مشاهده نکردند [۳۶].

همچنین Soltanian و همکاران (۲۰۱۹)، نشان دادند که ۸ هفته تمرین مقاومتی موجب کاهش معنی‌دار بیان ژن  $TNF-\alpha$  قلبی در موش‌های دیابتی همراه بوده است [۳۷]. از طرف مقابل Safarzadeh و همکاران (۲۰۱۲)، بیان کردند که ۴ هفته تمرین مقاومتی تأثیر معنی‌داری بر سطوح  $TNF-\alpha$  موش‌های دیابتی ندارد [۱۲]. به نظر می‌رسد علت تناقض در نتایج Safarzadeh و همکاران، طول مدت پروتکل ورزش یعنی ۴ هفته باشد. همچنین موافق با نتایج پژوهش حاضر Roozbayani و همکاران (۲۰۱۶) گزارش کردند که ۵ هفته تمرین تداومی هوازی نسبت به تمرین تناوبی شدید موجب کاهش معنی‌دار  $TGF-\beta$  بافت قلبی رت‌های دیابتی می‌شود [۳۸]. Goodarzi و همکاران (۱۳۹۹)، نیز نشان دادند که هشت هفته تمرین هوازی و مقاومتی هر دو موجب کاهش معنی‌دار  $TGF-\beta$  در رت‌های سالمند می‌شود [۳۹]. علاوه بر این، گلباشی و همکاران (۱۳۹۷)، نشان دادند که ۸ هفته تمرین تناوبی شدید موجب کاهش معنی‌دار  $TGF-\beta$  همراه با بهبود عملکرد قلبی می‌شود [۴۰]. در پژوهش حاضر نیز علاوه بر کاهش سطوح  $TGF-\beta$  بهبود معنی‌داری در شاخص‌های عملکردی قلب مشاهده شد.

در مورد مصرف امپاگلیفلوزین در پژوهش حاضر تأثیر معنی‌داری مشاهده نشد. مطالعات، نشان داده‌اند که مصرف امپاگلیفلوزین موجب بهبود وضعیت فیروز قلبی از طریق مهار سیگنالینگ  $TNF-\alpha$  [۲۸] و  $TGF-\beta$  [۲۹] می‌شود. در مطالعات مختلف دوزهایی بین ۳ میلی‌گرم [۳۵] تا ۲۵ میلی‌گرم [۴۱] مورد

را می‌توان بیان کرد. مشخص شده است که تمرین ورزشی با شدت متوسط و بالا باعث افزایش وزن قلب و نسبت وزن قلب به وزن بدن در موش می‌شود [۱۸] که در مطالعه‌ی حاضر نیز این تغییرات قابل توجه بود. همچنین، هایپرتروفی مفید بطن چپ در نمونه‌های حیوانی به‌دنبال تمرین ورزشی در مطالعات مختلف گزارش شده است [۲۰، ۱۹] و در مطالعه‌ی حاضر نیز تغییرات ساختاری و عملکردی در بطن چپ مورد بررسی قرار گرفت که اثرات مثبت فعالیت ورزشی مشاهده شد. همچنین، فعالیت ورزشی از طریق کاهش  $TNF-\alpha$  [۱۲] و  $TGF-\beta$  [۲۱] می‌تواند از طریق بهبود وضعیت التهابی و از طرف دیگر از طریق بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی و آپوپتوزی بافت قلب [۳۳]، موجب کنترل و بهبود عوارض عوارض قلبی ناشی از **دیابت** می‌شود [۲۲]. بنابراین در پژوهش حاضر بهبود شاخص‌های التهابی، عملکردی و ساختاری قلب می‌تواند در نتیجه هر سه سازگار مطرح شده ایجاد شده باشد. از طرف دیگر در مطالعات پیشین مشخص شده است که داروهای کاهنده‌ی قند خون از نارسایی قلبی در بیماران دیابتی جلوگیری کنند [۵]. امپاگلیفلوزین، یک مهار کننده بسیار انتخابی است که در مطالعات گذشته به‌خوبی خطر مرگ‌ومیر و بستری شدن برای نارسایی قلبی در بیماران دیابتی را کاهش داده است [۲۳، ۲۴]. امپاگلیفلوزین از طریق دفع سدیم، ادرار اسمزی، کاهش حجم پلاسما و کاهش فشار خون و سفتی شریانی می‌تواند موجب کاهش قند خون، کاهش التهاب و آپوپتوز و بهبود عملکرد قلب شود [۲۵]. امپاگلیفلوزین موجب تنظیم سطوح گلوکز در رت های کاردیومیوپاتی دیابتی شده و آپوپتوز کاردیومیوسیت را کاهش داده و عملکرد میوکارد را بهبود می‌بخشد [۲۶]. علاوه بر این، امپاگلیفلوزین موجب کاهش بار بطن چپ، کاهش فیروز و التهاب قلب و بهبود تولید انرژی میوکارد می‌شود [۲۷]. با توجه به کلیه‌ی این موارد در پژوهش حاضر، تأثیر قابل توجهی از مصرف امپاگلیفلوزین مشاهده نشد. با توجه به نتایج پژوهش حاضر به‌نظر می‌رسد تمرین هوازی موجب بهبود وضعیت التهابی، عملکردی و ساختاری قلب در نمونه‌های دیابتی می‌شود. در این زمینه تأثیر مضاعفی از مصرف امپاگلیفلوزین و فعالیت ورزشی مشاهده نشد. بنابراین با توجه به تناقض در نتایج

بررسی قرار گرفته و در همه‌ی موارد اثرات مثبت گزارش شده است که با نتایج پژوهش حاضر مخالف هستند. به‌نظر می‌رسد هم دوز مصرف و هم طول دوره‌ی مصرف از موارد تأثیرگذار بر نتایج باشد. در مطالعه‌ای مشخص شده است که ۳ میلی‌گرم/کیلوگرم امپاگلیفلوزین به‌مدت ۱۲ هفته اثرات مثبتی بر عوامل خطر کاردیومیوپاتی دیابتی (وزن بدن و درصد چربی و گلوکز خون و انرژی مصرفی) دارد [۳۵]. از این‌رو عدم تأثیر معنی‌دار در پژوهش حاضر می‌تواند دوره‌ی کوتاه‌تر مصرف امپاگلیفلوزین باشد. از طرف دیگر در مطالعه‌ی دیگری اثرات مثبت امپاگلیفلوزین در دوز بالا یعنی ۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم مشاهده شده است [۴۱] به همین ترتیب عدم تأثیر معنی‌دار در پژوهش حاضر می‌تواند دوز پایین‌تر یعنی ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم باشد. به‌طور کلی در پژوهش حاضر ما تأثیر معنی‌داری از فعالیت ورزشی و ترکیب فعالیت ورزشی با امپاگلیفلوزین بر سطح گلوکز خون، شاخص‌های، پروتئین‌های  $TNF-\alpha$  و  $TGF-\beta$  در بافت قلب و شاخص‌های ساختاری و عملکردی قلب مشاهده کردیم. همچنین، ارتباط معنی‌داری بین  $TNF-\alpha$  و  $TGF-\beta$  با شاخص‌های ساختاری و عملکردی مشاهده کردیم که در  $TGF-\beta$  برجسته‌تر بود.

دیابت با التهاب مزمن سیستمیک همراه است. در این زمینه مشخص شده است که در نتیجه‌ی دیابت، سایتوکاین‌ها و عوامل التهابی افزایش خواهند یافت. در این بین، افزایش  $TNF-\alpha$  در دیابت به‌عنوان یک شاخص التهابی در سطح سلولی موجب تحریک فسفوریلاسیون دنباله‌های سرینی در گیرنده‌ی انسولینی می‌شود و به‌طور مستقیم بر مقاومت به انسولین تأثیر می‌گذارد [۱۲].  $TGF-\beta$  نیز در مطالعات مختلف به‌عنوان یک تنظیم‌کننده‌ی خارج سلولی در نمونه‌های دیابتی شناخته شده است که افزایش آن با افزایش فیروز بافتی در بافت عضله‌ی قلبی و کاردیومیوپاتی قلبی ارتباط دارد [۴۲، ۱۳]. از سوی دیگر، مداخلات فعالیت ورزشی خطر بروز بیماری‌های قلبی - عروقی از جمله، وقایع ایسکمیک کشنده‌ی ناشی از بیماری عروق کرونر را کاهش می‌دهد [۱۶]، عملکرد قلب را حفظ می‌کند و از آپوپتوز و فیروز میوکارد جلوگیری می‌کند [۱۷]. دلایل و سازکارهای متعددی برای تأثیر ورزش بر کاردیومیوپاتی دیابتی

### سیاسگزاری

مقاله‌ی حاضر برگرفته از رساله‌ی دکتری نویسنده‌ی اول در رشته فیزیولوژی ورزشی دانشگاه لرستان است. از تمام کسانی که در انجام این رساله همکاری کردند، تقدیر و تشکر می‌شود.

پژوهش حاضر با مطالعات گذشته توصیه می‌شود مطالعات دیگری با دوزهای بالاتر از ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم و دوره‌های طولانی مدت تر مورد استفاده قرار گیرد.

### مآخذ

- Banitalebi E, Faramarzi M, Nasiri S, Mardaniyan M, Rabiee V. Effects of different exercise modalities on novel hepatic steatosis indices in overweight women with type 2 diabetes. *Clinical and molecular hepatology* 2019; 25(3):294.
- Cho N, Shaw J, Karuranga S, Huang Yd, da Rocha Fernandes J, Ohlrogge A, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice* 2018; 138:271-81.
- Zheng J, Cheng J, Zheng S, Zhang L, Guo X, Zhang J, et al. Physical exercise and its protective effects on diabetic cardiomyopathy: what is the evidence? *Frontiers in endocrinology* 2018; 9:729.
- Banitalebi E, Faramarzi M, Earnest C. Sprint interval training vs. combined aerobic+ resistance training in overweight women with type 2 diabetes. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 2020.
- Grubić Rotkvić P, Planinić Z, Liberati Pršo A-M, Šikić J, Galić E, Rotkvić L. The Mystery of Diabetic Cardiomyopathy: From Early Concepts and Underlying Mechanisms to Novel Therapeutic Possibilities. *International Journal of Molecular Sciences* 2021; 22(11):5973.
- Banitalebi E, Ghahfarrokhi MM, Faramarzi M, Nasiri S. The effects of 10-week different exercise interventions on Framingham risk score and metabolic syndrome severity scores in overweight women with type 2 diabetes. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences* 2018; 21(1):1-8.
- Rashidi Z, Beigi R, Ghahfarrokhi MM, Faramarzi M, Banitalebi E, Jafari T, et al. Effect of elastic band resistance training with green coffee extract supplementation on adiposity indices and TyG-related Indicators in Obese Women. *Obesity Medicine* 2021; 24:100351.
- Bell DS. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes care* 2003; 26(8):2433-41.
- Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000; 101(19):2271-6.
- Lee W-S, Kim J. Application of Animal Models in Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes & Metabolism Journal* 2021; 45(2):129-45.
- Abdi-Ali A, Miller RJ, Southern D, Zhang M, Mikami Y, Knudtson M, et al. LV mass independently predicts mortality and need for future revascularization in patients undergoing diagnostic coronary angiography. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2018; 11(3):423-33.
- Safarzadeh A, Gharakhanlou R, Hedayati M, TALEBI GE. The effect of 4 weeks resistance training on serum vaspin, Il-6, CRP and TNF-A concentrations in diabetic rats. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism (IJEM)* 2012; 14(1(SN61)):68-74.
- Habibian M, Saghafi MR, Farzanegi P. The Effect of Regular Swimming Exercise on the Levels of Renal Matrix Mettaloproteinase-2 and Transforming Growth Factor-β1 in Rats with Diabetes. *Journal of Kerman University of Medical Sciences* 2016; 23(4):446-56.
- 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). *Diabetology & metabolic syndrome* 2011; 3(1):1-12.
- McKarns SC, Schwartz RH. Distinct effects of TGF-β1 on CD4+ and CD8+ T cell survival, division, and IL-2 production: a role for T cell intrinsic Smad3. *The Journal of Immunology* 2005; 174(4):2071-83.
- Fogante M, Agliata G, Basile MC, Compagnucci P, Volpato G, Falanga U, et al. Cardiac Imaging in Athlete's Heart: The Role of the Radiologist. *Medicina* 2021; 57(5):455.
- Chengji W, Xianjin F. Exercise protects against diabetic cardiomyopathy by the inhibition of the endoplasmic reticulum stress pathway in rats. *Journal of cellular physiology* 2019; 234(2):1682-8.
- Gunadi JW, Tarawan VM, Setiawan I, Lesmana R, Wahyudianingsih R, Supratman U. Cardiac hypertrophy is stimulated by altered training intensity and correlates with autophagy modulation in male Wistar rats. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation* 2019; 11(1):1-9.
- Oláh A, Kovács A, Lux Á, Tokodi M, Braun S, Lakatos BK, et al. Characterization of the dynamic changes in left ventricular morphology and function induced by exercise training and detraining. *International journal of cardiology* 2019; 277:178-85.
- Verboven M, Cuypers A, Deluyker D, Lambrechts I, Eijnde BO, Hansen D, et al. High intensity training improves cardiac function in healthy rats. *Scientific reports* 2019; 9(1):1-8.

21. Silva VR, Katashima CK, Lenhare L, Silva CG, Morari J, Camargo RL, et al. Chronic exercise reduces hypothalamic transforming growth factor- $\beta$ 1 in middle-aged obese mice. *Aging (Albany NY)* 2017; 9(8):1926.
22. Crisafulli A, Pagliaro P, Roberto S, Cugusi L, Mercurio G, Lazou A, et al. Diabetic cardiomyopathy and ischemic heart disease: prevention and therapy by exercise and conditioning. *International journal of molecular sciences* 2020; 21(8):2896.
23. Cahn A, Cernea S, Raz I. An update on DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Expert opinion on emerging drugs* 2016; 21(4):409-19.
24. Steiner S. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *Zeitschrift für Gefassmedizin* 2016; 13(1):17-8.
25. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circulation research* 2018; 122(4):624-38.
26. Zhou Y, Wu W. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, empagliflozin, protects against diabetic cardiomyopathy by inhibition of the endoplasmic reticulum stress pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2017; 41(6):2503-12.
27. Verma S. Potential mechanisms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor-related cardiovascular benefits. *The American journal of cardiology* 2019; 124:S36-S44.
28. Juni RP, Kuster DW, Goebel M, Helmes M, Musters RJ, van der Velden J, et al. Cardiac microvascular endothelial enhancement of cardiomyocyte function is impaired by inflammation and restored by empagliflozin. *JACC: Basic to Translational Science* 2019; 4(5):575-91.
29. Shentu Y, Li Y, Xie S, Jiang H, Sun S, Lin R, et al. Empagliflozin, a sodium glucose cotransporter-2 inhibitor, ameliorates peritoneal fibrosis via suppressing TGF- $\beta$ /Smad signaling. *International Immunopharmacology* 2021; 93:107374.
30. Mohammadi E, Nikseresht F. Effect of 8 weeks of incremental endurance training on the activity of superoxide dismutase enzyme and malondialdehyde levels of cardiac tissue of rats with type 2 diabetes. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism* 2020; 19(5):261-8.
31. King AJ. The use of animal models in diabetes research. *British journal of pharmacology* 2012; 166(3):877-94.
32. Luippold G, Klein T, Mark M, Grempler R. Empagliflozin, a novel potent and selective SGLT- 2 inhibitor, improves glycaemic control alone and in combination with insulin in streptozotocin- induced diabetic rats, a model of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012; 14(7):601-7.
33. Mohammadi E, Nikseresht F. Effect of 8 Weeks of Incremental Endurance Training on Antioxidant Enzymes and Total Antioxidant Status of Cardiac Tissue in Experimental Diabetic Rats. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences* 2020.
34. Mihm MJ, Seifert JL, Coyle CM, Bauer JA. Diabetes related cardiomyopathy time dependent echocardiographic evaluation in an experimental rat model. *Life sciences* 2001; 69(5):527-42.
35. Linden MA, Ross TT, Beebe DA, Gorgoglione MF, Hamilton KL, Miller BF, et al. The combination of exercise training and sodium-glucose cotransporter-2 inhibition improves glucose tolerance and exercise capacity in a rodent model of type 2 diabetes. *Metabolism* 2019; 97:68-80.
36. Azizzadeh T, Zolfaghari MR, Fattahi A, Khademvatani K. Effect of moderate-intensity continuous training and high-intensity interval training with astaxanthin supplementation on inflammatory factors of cardiac tissue in type 2 diabetic rats. *EBNESINA*. 2021; 23(3):12-22.
37. Soltanian, Z., et al., Effect of Eight Weeks Resistance Training On Gene Expression of TNF-A and IL10 in the Heart of Type II Diabetic Male Rats. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*, 2019.
38. Roozbayani M, Peeri M, Agha-Alinejad H, Azarbayjani MA. Effect of Continues Training and High Intensity Interval Training on miR-29a and CTGF Gene Expression in Male Wistar Diabetic Rats' Heart Tissue. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity* 2016; 8(3):142-50.
39. Goodarzi F, Nikbakht H, Abednatanzi H, Ebrahim K, Ghazaliyan F. Aerobic and resistance training on some oxidative markers and TGF- $\beta$  in cardiac tissue of elderly rats. *Razi journal of medical sciences journal of Iran university of medical sciences, online* 2020; 27(3):93-100.
40. Golbashi R, Gaeini A, Kordi MR, Aboutaleb N, Ghardashi Afousi A. Effect of one period of high-intensity interval training on myocardial collagen-1 and TGF- $\beta$ 1 and cardiac function in post ischemia-reperfusion rats. *Daneshvar Medicine: Basic and Clinical Research Journal* 2018; 26(2):65-74.
41. Fitchett DH, Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, Anker SD, Pocock S, et al. Effect of Empagliflozin on Total Events of Myocardial Infarctions by Subtype in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation* 2020; 142(Suppl\_3):A14959-A.
42. Gulsin GS, Athithan L, McCann GP. Diabetic cardiomyopathy: prevalence, determinants and potential treatments. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism* 2019; 10:2042018819834869.

## Effect of a Six-Week Endurance Exercise and Empagliflozin Consumption on Some Structural and Functional Indices of the Heart in Male Diabetic Rats

Eftekhari Mohammadi<sup>1</sup>, Mohammad Fathi<sup>\*1</sup>, Farzaneh Chehel Cheraghi<sup>2</sup>, Afshin Nazari<sup>3,4</sup>

1. Department of Physical Education and Sports Science, Faculty of Literature and Humanities, Lorestan University, Khorramabad, Iran
2. Department of Anatomy and histology, School of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad Iran
3. Department of Medical Physiology, Razi Herbal Medicine Research Center, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran
4. Cardiovascular Research Center, Shahid Rahimi Hospital, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

### ABSTRACT

**Background:** The aim of this study was to evaluate the effect of eight weeks of endurance training and Empagliflozin consumption on inflammatory markers and their relationship with heart structure and function of diabetic male Rats.

**Methods:** 40 male Wistar rats were randomly divided into five groups: healthy control, diabetic control, diabetic + empagliflozin, diabetic + endurance training and diabetic + endurance training + empagliflozin. The groups were anesthetized and their cardiac function and TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$  indices were evaluated by one-way ANOVA and Pearson correlation tests after performing the training protocol and receiving medication.

**Results:** There were significant differences in left ventricular end systolic thickness ( $P = 0.011$ ), left ventricular end systolic volume ( $P = 0.008$ ), TNF- $\alpha$  ( $P = 0.014$ ) and TGF- $\beta$  ( $P = 0.001$ ) was observed between the research groups. Also, there was a significant negative relationship between TGF- $\beta$  with body weight, heart fiber shortening percentage and injection fraction and a significant positive relationship with glucose levels, left ventricular end systolic thickness and left ventricular end systolic volume. In addition, a significant negative correlation was observed between TGF- $\beta$  and the injection fraction ( $P \leq 0.05$ ).

**Conclusion:** Aerobic exercise seems to improve the inflammatory status, structure and function of diabetic heart tissue beyond the dual effect of Empagliflozin.

**Keywords:** Aerobic Exercise, Empagliflozin, Inflammation, Heart, Diabetes

\* Lorestan University, Faculty of Literature and Humanities, Department of Physical Education and Sports Science, 5 km Tehran Road, Khorramabad, Lorestan, Iran. Postal Code: 44316-68151, PO Box: 465, Tel: +9866-33120097, Email: fathi.m@lu.ac.ir

