



تأثیر یک دوره بی‌تمرینی به دنبال تمرینات هوازی مداومی و تمرینات تناوبی شدت بالا بر بیان ژن پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونوفسفات قلبی در رت‌های دیابتی شده با آلوکسان

معصومه دولت‌آبادی: دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی قلب و عروق تنفس، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران، **حسن متین‌همایی:** دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی قلب و عروق تنفس، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران (*نویسنده مسئول) hasanmatinhomae@gmail.com
فرشاد غزالیان: دانشیار، گروه تربیت بدنی، علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

دیابت، قلب،
تمرین تناوبی شدت بالا،
بی‌تمرینی،
پروتئین کیناز فعال شده با
آدنوزین مونوفسفات

زمینه و هدف: پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونوفسفات (AMPK) یک ح-سگر انرژی با بیان ناهنجار در بیماری‌های مختلف از جمله دیابت است. با این حال، مطالعات کمی برگشت‌پذیری مزایای ناشی از ورزش را نشان داده‌اند. هدف از انجام تحقیق حاضر تعیین تأثیر یک دوره بی‌تمرینی به دنبال تمرینات هوازی و AMPK قلبی در رت‌های دیابتی بود.

روش کار: برای انجام این تحقیق ۴۸ سر رت نر ویستار ۱۰ هفته‌ای با وزن 220 ± 20 گرم به‌طور تصادفی در شش گروه ۸ تایی تقسیم شدند. یک گروه به عنوان کنترل سالم در نظر گرفته شد و بقیه رت‌ها با استفاده از تک دوز ۹۰ میلی گرم الوکسان به ازای وزن بدن دیابتی شدند. یک گروه به عنوان دیابت کنترل در نظر گرفته شد. و بقیه رت‌ها در دو گروه تمرینات هوازی مداومی و تناوبی شدت بالا تقسیم شدند. پس از ۱۲ هفته تمرینات نصف رت‌های هر گروه قربانی شدند. و بقیه رت‌ها نیز ۲ هفته پس از بی‌تمرینی قربانی شدند. برنامه تمرین هوازی مداومی برای ۵ جلسه در هفته با افزایش تدریجی سرعت (۱۸ الی ۲۶ متر بر دقیقه) و زمان (۱۰ الی ۵۵ دقیقه) انجام گرفت. برنامه تمرین تناوبی شدت بالا نیز شامل ۵ جلسه ۳۰ دقیقه‌ای در هفته در قالب دویدن روی تردمیل با تکرارهای یک‌دقیقه‌ای و استراحت فعال ۲ دقیقه‌ای بین هر تناوب بود. به منظور تجزیه و تحلیل آماری از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد و سطح معنی داری ($P \leq 0.05$) در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد القای دیابت موجب کاهش بیان ژن AMPK قلبی نسبت به گروه کنترل سالم شد ($P < 0.001$). همچنین نتایج نشان داد که پس از ۱۲ هفته تمرین افزایش معنی داری در بیان ژن AMPK قلبی در گروه‌های تمرین نسبت به گروه کنترل دیابت مشاهده شد ($P < 0.001$) ولی تفاوت معنی داری بین دو گروه تمرین مشاهده نشد ($P > 0.05$). همچنین نتایج نشان داد که پس از ۲ هفته بی‌تمرینی کاهش جزئی در بیان ژن AMPK قلبی نسبت به گروه‌های تمرین مشاهده شد و لی این تغییرات معنی دار نبود ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج می‌توان گفت که تمرینات ورزش با بیان ژن AMPK موجب حفاظت قلبی در برابر کاردیومیوپاتی دیابتی می‌شود و این اثر ۲ هفته پس از بی‌تمرینی نیز همچنان باقی می‌ماند.

تعارض منافع: گزارش نشده است.
منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Dolatabadi M, Matinhomae H, Ghazalian F. The Effect of A Detraining Period Following Continuous Aerobic Training and High-Intensity Interval Training on Cardiac Denosine Monophosphate-Activated Protein Kinase Gene Expression in Alloxan-Treated Diabetic Rats. Razi J Med Sci. 2023;29(12): 510-519.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با 3.0 CC BY-NC-SA صورت گرفته است.



Original Article

The Effect of A Detraining Period Following Continuous Aerobic Training and High-Intensity Interval Training on Cardiac Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase Gene Expression in Alloxan-Treated Diabetic Rats

Masoumeh Dolatabadi: PhD Student, Department of Cardiovascular and Respiratory Sports Physiotherapy, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Hasan Matinhomae: Associate Professor, Department of Cardiovascular and Respiratory Sports Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran (*Corresponding Author) hasanmatinhomae@gmail.com

Farshad Ghazalian: Associate Professor, Department of Physical Education, Sports Sciences, Science and Research Unit, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract

Background & Aims: Diabetes mellitus is one of the most common chronic diseases in the world (1). Diabetes and hyperglycemia caused by diabetes lead to disorders in various organs such as lungs, heart, muscles, kidneys, etc. (9, 10). One of the main complications of diabetes is diabetic cardiomyopathy; Diabetic cardiomyopathy is the result of diabetes-induced changes in the structure and function of the heart. Diabetic cardiomyopathy occurs as a result of impaired glucose and lipid metabolism associated with diabetes, which leads to increased oxidative stress and activation of multiple inflammatory pathways that mediate cellular and extracellular damage, pathological remodeling of the heart, and diastolic and systolic dysfunction. Preclinical studies in animal models of diabetes have identified several intracellular pathways involved in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy and potential cardioprotective strategies for disease prevention and treatment, including anti-fibrotic agents, anti-inflammatory agents, and antioxidants (11). Cellular energy homeostasis is a fundamental process that governs the overall health of the cell and is critical for cell survival. Central to this is the control of ATP production and utilization, which is regulated by a myriad of enzymatic reactions controlling cellular metabolism (12). Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) is an energy sensor with aberrant expression in various diseases, including diabetes (12). There is considerable evidence that AMPK is reduced in cardiac tissues of animals and humans with type 2 diabetes or metabolic syndrome compared with non-diabetic controls, and that AMPK stimulation (physiological or pharmacological) can ameliorate diabetes-related cardiovascular complications (14). Considering the role of AMPK in energy metabolism in the heart, as well as the effects of diabetes and exercise on the gene and protein expression of this energy sensor, measuring the changes of this gene can improve our knowledge about the effect of different adaptations caused by different exercises, as well as the effect of lack of exercise. With the aim of investigating the effect of maintaining these adaptations after training (22, 23). However, so far, no research has been done that specifically compares the effect of two common training methods, continuous and intermittent training, followed by no training on cardiac AMPK gene expression in diabetic rats, which shows the necessity of the current research. According to the mentioned information, the present study was conducted with the aim of comparing the effect of a detraining period followed by aerobic and HIIT exercises on cardiac AMPK gene expression in alloxan-treated diabetic rats.

Methods: In this experimental research, 48 male Wistar rats (age: 10-weeks; weigh: 220±20 grams) were randomly divided into six groups (n=8). One group was considered as a healthy control and the rest of the rats were made diabetic using a single dose of 90 mg/kg of alloxan. One group was considered as diabetic control; and the rats were divided into two groups of high-intensity interval training (HIIT) and continuous moderate aerobic training (MICT). After 12 weeks of training, half of the rats in each group were sacrificed; and the rats were sacrificed after 2 weeks of no training. MICT program was performed for 5 sessions per week with a gradual increase in speed (18-26 m/min) and time (10-55 minutes). HIIT program also included 5 30-minute sessions per week in the form of running on a treadmill with one-minute repetitions and 2-minute active rest between each interval. For statistical analysis, one-way analysis of variance and Tukey's post hoc test were used and the significance level ($P \leq 0.05$) was considered.

Keywords

Diabetes,
Heart,
High intensity interval training,
Detraining,
Protein kinase activated by adenosine monophosphate

Received: 07/01/2023

Published: 04/03/2023

Results: The results showed that the induction of diabetes decreased the cardiac AMPK gene expression compared to the healthy control group ($P < 0.001$), also the results showed that after 12 weeks of training, there was a significant increase in the cardiac AMPK gene expression in the training groups compared to the control group. Diabetes control was observed ($P < 0.001$), but no significant difference was observed between the two exercise groups ($P > 0.05$). Also, the results showed that after 2 weeks of non-training, there was a slight decrease in cardiac AMPK gene expression compared to the training groups, and these changes were not significant ($P > 0.05$).

Conclusion: The results of the present study showed that induction of diabetes with alloxan decreased cardiac AMPK gene expression, which was related to hyperglycemia caused by induction of diabetes with alloxan injection. Previous research has also shown that a single dose of alloxan injection with 90 mg/kg body weight of rats induces diabetes (24-26). According to the findings of the present study, 12 weeks of continuous aerobic exercise and HIIT both significantly increased cardiac AMPK gene expression in diabetic rats, but no significant difference was observed between the two types of exercise. Based on the research conducted in animal models, exercise increases cardiac AMPK values, which are consistent with the results of the present study (30, 31). However, comparing the effects of continuous and HIIT exercises, the results of these two studies were different from our findings; In their research comparing the effect of moderate intensity continuous training and HIIT training on AMPK of skeletal and cardiac muscle, Wen et al. reported that the effects of HIIT training on increasing oxidative capacity and AMPK are more obvious (30); The results of Su et al.'s research showed better effects of continuous training on AMPK and PGC-1 α gene expression in the HIIT group than continuous aerobic training (30). As shown in various animal models and patient studies, physical exercise is known to be cardioprotective and can partially compensate for cardiac damage. At the cellular level, exercise counteracts heart disease-related changes in these cellular pathways and can improve heart function (32). AMPK activation leads to the regulation of metabolism, protein transport, transcription factors and/or activators, kinases, and other enzymes and non-enzymatic proteins. AMPK increases substrate uptake and utilization in the heart, enhances mitochondrial biogenesis, and modulates the activity of specific proteins and transcription factors to exert cardioprotective functions (33). Therefore, exercise training can moderate the effects of diabetes on the heart by increasing cardiac AMPK. AMPK also plays an important role in reducing oxidative stress, regulating autophagy and anti-apoptosis of cardiomyocytes (29, 34). Exercise activates signaling molecules and transcriptional networks to promote physiological adaptations such as mitochondrial biogenesis (35). It has been reported that after swimming exercises in rats, the levels of activated AMPK showed a decrease in cardiac fibrosis due to the inhibition of NADPH oxidase (36). This finding has been confirmed as decreased AMPK activity by beta-adrenergic activation exacerbates cardiac fibrosis (37). These changes are important because exercise activates AMPK and thus may be able to inhibit pathological hypertrophy and cardiac fibrosis (38). Other findings of our research showed that 2 weeks of detraining after exercise decreased AMPK in both exercise groups, but this decrease was not statistically significant. In line with the findings of the current research, Cao et al also reported in their research that after the training period, a significant increase in AMPK level was observed, but after stopping training for 10 days, the AMPK level started to decrease, but the changes were not significant (40). Based on the results, it can be said that any two methods of continuous aerobic exercise and HIIT increase the expression of the AMPK gene; Also, after two weeks of detraining, cardiac AMPK gene expression is still high in diabetic rats. However, more research is needed to investigate the longer-term effects of non-exercise on AMPK gene expression and mechanisms related to non-exercise on diabetic cardiomyopathy.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Dolatabadi M, Matinhomae H, Ghazalian F. The Effect of A Detraining Period Following Continuous Aerobic Training and High-Intensity Interval Training on Cardiac Denosine Monophosphate-Activated Protein Kinase Gene Expression in Alloxan-Treated Diabetic Rats. *Razi J Med Sci.* 2023;29(12): 510-519.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

مقدمه

دیابت شیرین یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن در جهان است (۱). در سراسر جهان، بروز انواع دیابت (هم دیابت نوع ۱ و هم دیابت نوع ۲) به سرعت در حال افزایش است و به ویژه در کشورهای با درآمد کم و متوسط به یک چالش جامعه تبدیل شده است (۴-۲) و ۵۳۷ میلیون نفر را در سراسر جهان تحت تاثیر قرار می‌دهد (۵). جمعیت بیماران مبتلا به دیابت به طور مستمر در حال افزایش است و سازمان بهداشت جهانی انتظار دارد تا سال ۲۰۳۰ به ۶۴۳ میلیون نفر و تا سال ۲۰۴۵ به ۷۸۳ میلیون نفر مبتلا شود (۵). دیابت در واقع یک اختلال متابولیکی است که به علت نقص در ترشح انسولین، عملکرد آن و یا هر دو شده و نتیجه آن هیپرگلیسمی همراه با اختلال در متابولیسم درشت مغذی‌ها و ریز مغذی‌ها است (۱، ۶). عوارض طولانی مدت دیابت شامل رتینوپاتی، نفروپاتی، نروپاتی و افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی می‌باشد که مشکلات فراوانی را برای فرد مبتلا به دیابت و دستگاه بهداشتی جامعه به همراه می‌آورد (۷، ۸).

دیابت و هیپرگلیسمی ناشی از دیابت منجر به بروز اختلال در ارگان‌های مختلف از جمله ریه، قلب، عضلات، کلیه‌ها و ... می‌شود (۹، ۱۰). یکی از عوارض اصلی دیابت کاردیومیوپاتی دیابتی است؛ کاردیومیوپاتی دیابتی نتیجه تغییرات ناشی از دیابت در ساختار و عملکرد قلب است. کاردیومیوپاتی دیابتی در نتیجه اختلال در متابولیسم گلوکز و لیپید مرتبط با دیابت رخ می‌دهد که منجر به افزایش استرس اکسیداتیو و فعال شدن مسیرهای التهابی متعددی می‌شود که واسطه آسیب سلولی و خارج سلولی، بازسازی پاتولوژیک قلب، و اختلال عملکرد دیاستولیک و سیستولیک است. مطالعات پیش بالینی در مدل‌های حیوانی دیابت، مسیرهای درون سلولی متعددی را که در پاتوژنز کاردیومیوپاتی دیابتی نقش دارند و استراتژی‌های بالقوه محافظت از قلب برای پیشگیری و درمان بیماری، از جمله عوامل ضد فیبروتیک، عوامل ضد التهابی و آنتی‌اکسیدان‌ها را شناسایی کرده‌اند (۱۱).

هموستاز انرژی سلولی یک فرآیند اساسی است که بر سلامت کلی سلول حاکم است و برای بقای سلول بسیار مهم است. مرکز این امر کنترل تولید و استفاده از

ATP است که توسط تعداد بی شماری از واکنش‌های آنزیمی کنترل کننده متابولیسم سلولی تنظیم می‌شود. در کاردیومیوسیت، ATP تولید شده از کاتابولیسم سوبسترا برای فرآیندهای سلولی متعددی از جمله حفظ هموستاز یونی، ترمیم سلول، سنتز و گردش پروتئین، گردش اندامک‌ها و عملکرد انقباضی استفاده می‌شود. در بسیاری از موارد، بیماری قلبی عروقی با اختلال در انرژی قلبی همراه است و بنابراین سیگنال‌هایی که مسیرهای درگیر در متابولیسم قلب را تنظیم می‌کنند، ممکن است اهداف بالقوه‌ای برای دارویی باشد که برای کمک به درمان بیماری‌های قلبی عروقی طراحی شده است. (۱۲). پروتئین کیناز فعال شده با AMP یک حسگر انرژی با بیان ناهنجار در بیماری‌های مختلف از جمله سرطان، بیماری‌های قلبی عروقی و دیابت است. AMPK یک حسگر انرژی سلولی در نظر گرفته می‌شود و دارای سه زیر واحد منحصر به فرد شامل α ، β و γ است. تنظیم سیگنال دهی AMPK برای تعدیل هموستاز در سلول‌ها حیاتی است. AMPK α دارای دو زیر واحد به عنوان $\alpha 1$ و $\alpha 2$ است؛ همچنین AMPK β دارای دو زیر واحد از جمله $\beta 1$ و $\beta 2$ است. AMPK γ نیز دارای سه زیر واحد شامل $\gamma 1$ ، $\gamma 2$ و $\gamma 3$ است. بیان AMPK خاص بافت است و انواع مختلفی از عوامل، به عنوان مثال استرس، می‌توانند بر بیان AMPK تأثیر بگذارند. PRKA1/2، PRKAB1/2 و PRKAG1/2/3 ژن‌هایی هستند که قادر به رمزگذاری AMPK هستند (۱۳). AMPK نقش مهمی در تنظیم متابولیسم قلبی ایفا می‌کند (۱۲). شواهد قابل توجهی وجود دارد که نشان می‌دهد AMPK در بافت‌های قلبی حیوانات و انسان‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ یا سندرم متابولیک در مقایسه با گروه کنترل غیر دیابتی کاهش می‌یابد و تحریک AMPK (فیزیولوژیکی یا دارویی) می‌تواند عوارض قلبی عروقی مرتبط با دیابت را بهبود بخشد (۱۴).

انعطاف پذیری متابولیک به توانایی انطباق مؤثر متابولیسم بر اساس در دسترس بودن و نیاز به مواد مغذی گفته می‌شود که برای حفظ هموستاز در زمان‌های دریافت بیش از حد کالری یا محدودیت و در طول حالت نیاز به انرژی (مانند فعالیت‌های جسمانی) ضروری است (۱۵). مطالعات پیشین نشان داده است

و HIIT بر بیان ژن AMPK قلبی در مدل رت های دیابتی شده با آلوکسان اجرا شد.

روش کار

در تحقیق تجربی حاضر که با طرح پس آزمون انجام شد؛ از بین رت‌های نر نژاد ویستار با سن ۸ هفته و در محدوده‌ی وزنی ۱۵۰-۲۵۰ گرم که در مرکز انستیتوپاستور تهران نگهداری می‌شدند، تعداد ۶۰ سر رت خریداری شد و به مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تهران جهت منتقل شد. بعد از ده روز از قرار گرفتن رت‌ها در آزمایشگاه جهت سازگاری با محیط جدید، از بین رت‌ها، ۴۸ سر رت نر انتخاب شده و بطور تصادفی در ۶ گروه ۱- کنترل سالم، ۲- کنترل دیابت، ۳- تمرین هوازی تناوبی HIIT دیابت، ۴- تمرین HIIT دیابت، ۵- بی‌تمرینی و ۶- بی‌تمرینی بعد از HIIT دیابتی قرار گرفتند.

رت‌ها در آزمایشگاه با شرایط دمایی ۲۲-۱۸ درجه سانتی‌گراد و تحت یک برنامه‌ی مشخص ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی که شروع روشنایی از ساعت ۹ صبح و شروع تاریکی طبق ساعت ۲۱ انجام شد، قرار گرفتند. لازم به ذکر است جهت القاء دیابت از ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن رت‌ها آلوکاسن پس از حل کردن در سالیین به صورت زیر جلدی در دو محل، زیر مفصل کتف و بالای لگن (بین ران و شکم) استفاده شد. پس از گذشت ۷۲ ساعت از تزریق آلوکسان قند خون رت‌ها توسط دستگاه گلوکومتر اندازه‌گیری شد تا از دیابتی شدن رت‌ها اطمینان حاصل شود (۲۴-۲۶).

برنامه تمرینی هوازی برای مدت ۱۲ هفته به تعداد ۵ جلسه در هفته با افزایش تدریجی سرعت (۱۸ الی ۲۶ متر بر دقیقه) و زمان (۱۰ الی ۵۵ دقیقه) در قالب دویدن هوازی تناوبی روی تردمیل انجام گرفت. برنامه تمرین HIIT نیز به مدت ۱۲ هفته به تعداد ۵ جلسه ۳۰ دقیقه‌ای در هفته در قالب دویدن روی تردمیل با تکرارهای یک دقیقه‌ای و استراحت فعال ۲ دقیقه‌ای بین هر تکرار بود. پس از دوره تمرینات در دو گروه تمرین دوره بی‌تمرینی به مدت ۲ هفته در نظر گرفته شد.

که تمرینات ورزشی موجب افزایش حساسیت محیطی به انسولین می‌شود؛ که با افزایش اکسیداسیون چربی، بهبود انعطاف پذیری متابولیک، کاهش گلوکز پلاسما، و بهبود حساسیت به انسولین همراه است (۱۰، ۱۵، ۱۶). به همین دلیل به عنوان یکی از ارکان اصلی در درمان دیابت بخصوص دیابت نوع ۲ معرفی شده است (۱۷). تمرینات هوازی یکی از کم هزینه‌ترین روش‌های تمرینی است که برای کنترل قند خون و عوارض دیابت پیشنهاد می‌شود (۱۰، ۱۷). فعالیتی که فرد توانایی انجام این فعالیت را برای مدت زمان طولانی داشته باشد و سیستم انرژی غالب در این فعالیت‌ها از طریق سیستم اکسیداتیو یا هوازی باشد، فعالیت هوازی گفته می‌شود (۱۸). در پروتکل‌های تمرینی موش‌ها، می‌توان تمرینات هوازی را به شکل‌های مختلف تناوبی یا تناوبی با شدت‌های مختلف اجرا کرد (۱۹، ۲۰). در مقایسه بین اثر دو نوع تمرین با شدت‌های مختلف تحقیقات زیادی انجام شده است که به مقایسه اثر تمرینات هوازی تناوبی و تمرینات تناوبی شدت بالا پرداخته‌اند (۲۱). تمرین ورزشی منجر به سازگاری‌هایی می‌شود که حساسیت به انسولین را با مکانیسم‌های مختلف تنظیم می‌کند (۱۰، ۱۷). اما زمانی که تمرین ورزشی قطع می‌شود، عوامل مرتبط با هومئوستاز انرژی تمایل دارد به سطح اولیه بازگردد (۲۲، ۲۳).

با توجه به نقش AMPK در متابولیسم انرژی در قلب و همچنین اثرات دیابت و تمرینات بر بیان ژن پروتئین این حسگر انرژی، اندازه‌گیری تغییرات این ژن می‌تواند برای ارتقای دانش ما در خصوص اثر سازگاری‌های مختلف ناشی از تمرینات مختلف و همچنین اثر بی‌تمرینی با هدف بررسی اثر مدت زمان نگهداشت این سازگاری‌ها پس از تمرین در اختیار ما قرار دهد (۲۲، ۲۳). با این حال تاکنون تحقیقی که به طور خاص به مقایسه اثر دو شیوه تمرینی رایج تمرینات تناوبی و تناوبی و به دنبال آن بی‌تمرینی بر بیان ژن AMPK قلبی در موش‌های دیابتی انجام نشده است که ضرورت تحقیق حاضر را نشان می‌دهد.

با توجه به مطالب گفته شده تحقیق حاضر با هدف مقایسه اثر یک دوره بی‌تمرینی به دنبال تمرینات هوازی

قلبی در گروه‌های تحقیق وجود داشت ($P < 0/001$). با توجه به وجود سطح معنی داری برای یافتن محل اختلاف از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد که نتایج آن در جدول ۱ ارایه شده است.

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که القای دیابت با آلوکسان موجب کاهش بیان ژن AMPK قلبی شد که در ارتباط با هیپرگلیسمی ناشی از القای دیابت با تزریق آلوکسان بود. آلوکسان به این علت که توانایی القای دیابت را دارد به طور معمول در حیوانات آزمایشی مورد استفاده قرار می‌گیرد، زیرا اثرات خاصی بر سلول های β پانکراس دارد که منجر به مهار بیوسنتز پرو-انسولین می‌شود. دوز آلوکسان مورد نیاز برای القای دیابت به حیوانات آزمایشی و گونه آنها، نحوه مصرف و وضعیت تغذیه بستگی دارد. دیابت شیرین با درجات مختلف شدت می‌تواند با تغییر دوزهای آلوکسان ایجاد شود. محدوده دوز دیابت زا آلوکسان کاملاً باریک تشخیص داده شده است و حتی مصرف بیش از حد سبک ممکن است به طور کلی سمی باشد و باعث تلف شدن بسیاری از حیوانات شود (۲۴). تحقیقات قبلی نیز نشان داده اند

موش های چهار گروه اول ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین و موش های ۲ گروه دوم یک روز پس از اتمام دوره بی‌تمرینی قر بانی و تشریح شدند و تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی برای به دست آمدن بیان ژن AMPK قلبی انجام شد. بیان ژن از طریق روش RT-Real time PCR اندازه‌گیری شد. نهایتاً از آمار توصیفی (میانگین و انحراف معیار) آمار استنباطی شاپیروویک جهت بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها، تحلیل واریانس یک طرفه و تعقیبی توکی جهت مقایسه گروه ها در سطح معنی داری ($P \leq 0/05$) و نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۶ استفاده شد.

یافته‌ها

نتایج آزمون شاپیروویک نشان داد که داده های به دست آمده دارای توزیع نرمال می‌باشند ($P > 0/05$). همچنین نتایج آزمون لون نیز حاکی از وجود تجانس واریانس ها بین گروه های تحقیق بود ($P > 0/05$). به همین منظور برای مقایسه بین گروهی سطح AMPK از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه استفاده شد. با توجه به نتایج به دست آمده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه تفاوت معنی داری در بیان ژن AMPK

جدول ۱- نتایج آزمون تعقیبی توکی جهت تعیین محل تفاوت برای بیان ژن AMPK قلبی

P-value	گروه	گروه
* 0/001	کنترل دیابتی	کنترل سالم
0/94	تمرین هوازی دیابتی	
0/97	تمرین تناوبی شدید دیابتی	
0/93	بی تمرینی هوازی دیابتی	
0/88	بی تمرینی تناوبی شدید دیابتی	
* 0/001	تمرین هوازی دیابتی	کنترل دیابتی
* 0/001	تمرین تناوبی شدید دیابتی	
* 0/001	بی تمرینی هوازی دیابتی	
* 0/001	بی تمرینی تناوبی شدید دیابتی	
0/97	تمرین تناوبی شدید دیابتی	تمرین هوازی دیابتی
۱	بی تمرینی هوازی دیابتی	
۱	بی تمرینی تناوبی شدید دیابتی	
۱	بی تمرینی هوازی دیابتی	تمرین تناوبی شدید دیابتی
0/99	بی تمرینی تناوبی شدید دیابتی	
۱	بی تمرینی تناوبی شدید دیابتی	بی تمرینی هوازی دیابتی

* نشان دهنده سطح معناداری ($P < 0/05$)

که تزریق تک دوز آلوکسان با تزریق ۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن رت ها موجب القای دیابت می شود (۲۴-۲۶). آلوکسان به طور انتخابی برای سلول های بتای پانکراس سمی است زیرا ترجیحاً به عنوان آنالوگ گلوکز در سلول های بتا تجمع می یابد. علاوه بر این، عمل سیتوتوکسیک آلوکسان عمدتاً با تولید گونه های اکسیژن فعال (ROS) انجام می شود. آلوکسان و محصول احیای آن، اسید دیالوریک، برای ایجاد یک چرخه ردوکس با تشکیل رادیکال های سوپراکسید، که به پراکسید هیدروژن (H_2O_2) تغییر شکل می دهند و رادیکال های هیدروکسیل بسیار واکنش پذیرتر توسط واکنش فنتون تشکیل می شوند، اشاره شده است. علاوه بر این، افزایش شدید غلظت کلسیم سیتوزولی در نهایت باعث تخریب سریع سلول های بتا جزایر پانکراس می شود (۲۷). تعداد فزاینده ای از مطالعات نشان داده اند که هیپرگلیسمی در ایجاد کاردیومیوپاتی دیابتی نقش اساسی دارد، که باعث ایجاد یک سری سیگنال های پایین دستی می شود که منجر به آپوپتوز کاردیومیوسیت و اختلال عملکرد قلب می شود (۲۸). در حمایت از این دیدگاه، مرگ سلول های قلبی ناشی از دیابت در بیماران دیابتی و حیوانات دیابتی مشاهده شده است. هی و همکاران در تحقیقشان نشان دادند که قرار گرفتن سلول های $H9c2$ در معرض گلوکز بالا باعث کاهش فعالیت AMPK شد که با نتایج ما همسو می باشد (۲۹).

بر اساس یافته های پژوهش حاضر، ۱۲ هفته تمرینات هوازی به صورت تناوبی و HIIT، هر دو باعث افزایش معنادار بیان ژن AMPK قلبی در رت های دیابتی شد، اما تفاوت معناداری بین دو نوع تمرین مشاهده نشد. بر اساس تحقیقات انجام شده در مدل های حیوانی، تمرینات ورزشی موجب افزایش مقادیر AMPK قلبی می شود که با نتایج تحقیق حاضر همخوانی دارند (۳۰، ۳۱). با این حال در مقایسه اثر تمرینات به شیوه تناوبی و HIIT نتایج این دو تحقیق با یافته های ما متفاوت بود؛ ون و همکاران در تحقیقشان به مقایسه اثر تمرینات تناوبی با شدت متوسط و تمرینات HIIT بر AMPK عضله اسکلتی و قلبی، گزارش کردند که اثرات تمرینات

HIIT بر افزایش ظرفیت اکسیداتیو و AMPK بارزتر است (۳۰)؛ نتایج تحقیق سو و همکاران نیز نشان دهنده اثرات بهتر تمرینات تناوبی بر بیان ژن AMPK و $PGC-1\alpha$ در گروه HIIT نسبت به تمرینات تناوبی هوازی بود (۳۰). علت احتمالی تفاوت در نتایج ممکن است به خاطر تفاوت در پروتکل های تمرینی و همچنین تفاوت در نمونه های آزمایشگاهی در دو تحقیق باشد چون در تحقیق ما بر خلاف این دو تحقیق که از رت های سالم استفاده کردند، ما از رت های دیابتی شده با آلوکسان استفاده کردیم.

همانطور که در مدل های حیوانی مختلف و مطالعات بیمار نشان داده شده است، ورزش بدنی به عنوان محافظ قلب شناخته شده است و می تواند تا حدی آسیب قلبی را جبران کند. در سطح سلولی ورزش با تغییرات مرتبط با بیماری قلبی در این مسیرهای سلولی مقابله می کند و می تواند عملکرد قلب را بهبود بخشد (۳۲). فعال سازی AMPK منجر به تنظیم متابولیسم، انتقال پروتئین، فاکتورهای رونویسی و/یا فعال کننده ها، کینازها و سایر آنزیم ها و پروتئین های غیر آنزیمی می شود. AMPK جذب سوبسترا و استفاده در قلب را افزایش می دهد، بیوزن میتوکندری را افزایش می دهد، و فعالیت پروتئین های خاص و فاکتورهای رونویسی را برای اعمال عملکرد محافظتی قلب تعدیل می کند (۳۳). بنابراین تمرینات ورزشی می تواند با افزایش AMPK قلبی عوارض دیابت بر قلب را تعدیل کند. AMPK همچنین نقش مهمی در کاهش استرس اکسیداتیو، تنظیم اتوفازای و ضد آپوپتوز کاردیومیوسیت ها دارد (۲۹، ۳۴). ورزش، مولکول های سیگنال دهنده و شبکه رونویسی را فعال می کند تا سازگاری های فیزیولوژیکی مانند بیوزن میتوکندری را تقویت کند (۳۵). گزارش شده است که پس از تمرینات شنا در موش ها سطوح AMPK فعال شده با کاهش فیبروز قلبی را به دلیل مهار NADPH اکسیداز نشان دادند (۳۶). این یافته به عنوان کاهش فعالیت AMPK توسط فعال سازی بتا آدرنرژیک که فیبروز قلبی را تشدید می کند تأیید شده است (۳۷). این تغییرات اهمیت دارد زیرا ورزش AMPK را فعال می کند و در

تواند نشان دهنده نقش ورزش در بازیابی سلامت قلبی با کاهش عوارض کاردیومیوپاتی دیابتی باشد. همچنین نتایج تحقیق ما نشان داد که پس از دو هفته بی تمرینی کاهش جزئی در بیان ژن AMPK در هر دو گروه تمرین پس از قطع تمرینات دیده شد ولی این کاهش معنی دار نبود؛ همچنین تفاوت معنی داری بین دو گروه با روش‌های تمرین مختلف مشاهده نشد. بر اساس نتایج می‌توان گفت که هر دوشیوه تمرینات هوازی تداومی و HIIT به صورت مشابه موجب افزایش بیان ژن AMPK می‌شود؛ همچنین پس از دوهفته بی‌تمرینی همچنان بیان ژن AMPK قلبی در رت‌های دیابتی بالاست. با این حال نیاز به تحقیقات بیشتری برای بررسی اثرات طولانی‌تر بی‌تمرینی بر بیان ژن AMPK و مکانیسم‌های مرتبط با بی‌تمرینی بر کاردیومیوپاتی دیابتی می‌باشد.

References

1. Ghalavand A, Motamedi P, Rajabi H, Khaledi N. Effect of Diabetes Induction and Exercisetraining on the Level of Ascorbic Acid and Muscle SVCT2 in Male Wistar Rats. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci.* 2019;27(12):2149-58.
2. Binh PQ, Thuan ND, Hang VV, Phuong PT, Su PQ, Phu DV, et al. Antidiabetic Activity of *Gomphogyne bonii* Gagnep. Extract against High-Fat Diet and Alloxan-Induced Type 2 Diabetes in Mice. *Evid Based Complementary Alter Med.* 2021;2021.
3. Ghalavand A, Azadi M, Mohammadpour Z, Ghalavand N, Ghalavand M, Ghalavand M, et al. A review of cognitive complications of type 1 diabetes: a narrative review. *Jundishapur Sci Med J.* 2023;21(6):1-10.
4. Ghalavand A, Saki H, Nazem F, Khademitab N, Behzadinezhad H, Behbodi M, et al. The Effect of Ganoderma Supplementation and Selected Exercise Training on Glycemic Control in Boys With Type 1 Diabetes. *J Med Sci.* 2021;20(4):356-65.
5. Aljazzaf B, Regeai S, Elghmasi S, Alghazir N, Balgasim A, Hdud Ismail IM, et al. Evaluation of Antidiabetic Effect of Combined Leaf and Seed Extracts of *Moringa oleifera* (Moringaceae) on Alloxan-Induced Diabetes in Mice: A Biochemical and Histological Study. *Oxid Med Cell Long.* 2023;2023.
6. Ghalavand A, Kardan H, Nasiri M, Delaramnasab M, Masjedi H, Ghobadi MR, et al. The Effect of

نتیجه ممکن است بتواند هیپرتروفی پاتولوژیک و فیبروز قلبی را مهار کند (۳۸).

دیگر یافته‌های تحقیق ما نشان داد که ۲ هفته بی‌تمرینی پس از تمرینات ورزشی موجب کاهش AMPK در هر دو گروه تمرین شد، اما این کاهش به لحاظ آماری معنادار نبود. در مورد بی‌تمرینی نیز، تفاوت معنادار بین مقادیر AMPK بی‌تمرینی هوازی تداومی و بی‌تمرینی HIIT وجود نداشت. مقاومت به انسولین با عوامل خطر متابولیک قلبی مرتبط است و تمرین ورزشی می‌تواند جذب گلوکز را بهبود بخشد (۶، ۳۹). با این حال، مطالعات کمی برگشت‌پذیری مزایای ناشی از ورزش را نشان داده‌اند. همسو با یافته‌های تحقیق حاضر، کائو و همکاران نیز در تحقیقشان گزارش کردند که پس از دوره تمرین افزایش معنی داری در سطح AMPK مشاهده شد ولی پس از قطع تمرین به مدت ۱۰ روز سطح AMPK شروع به کاهش کرد ولی تغییرات آن معنی دار نبود (۴۰). در تحقیق حاضر بی‌تمرینی به مدت ۲ هفته بود که با احتساب زمان یک روز پس از آخرین جلسه بی‌تمرینی اختلاف بین تحقیق ما و تحقیق کائو ۵ روز می‌باشد. لهنن و همکاران نیز در تحقیقی اثرات زمان-پاسخ تمرین ورزشی و بی‌تمرینی را بر محتوای ناقل گلوکز ۴ (GLUT4)، مسیرهای وابسته به انسولین و مستقل از انسولین در بافت‌های عضلانی قلب موش‌های با فشار خون خود به خود بررسی کردند. در پاسخ به تمرین ورزشی، بهبودهایی در مقاومت به انسولین و افزایش محتوای GLUT4، p-IRS-1 قلبی وجود داشت. در پاسخ به بی‌تمرینی GLUT4 و p-IRS-1 کاهش یافت (۴۱).

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که القای دیابت با آلوکسان موجب کاهش AMPK بیان ژن AMPK قلبی می‌شود که در ارتباط با کاردیومیوپاتی دیابتی می‌باشد. با این حال مداخلات تمرینی توانست کاهش بیان ژن AMPK قلبی ناشی از دیابت را تعدیل کند؛ با توجه به اهمیت AMPK در متابولیسم انرژی و سلامت قلبی، افزایش بیان ژن AMPK در قلب می‌

- Pyramid Aerobic Training and Karela Herbal Supplement on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes. *Int J Basic Sci in Med.* 2022;7(3):128-32.
7. Ghalavand A, Shakeriyan S, Rezaee R, Hojat S, Sarshin A. The effect of resistance training on cardio respiratory factors in men with type 2 diabetes. *Alborz Univ Med J.* 2015;4(1):59-67.
8. Ghalavand A, Shakeryan S, Nikbakht A, MEHDIPOUR A, Monazamnezhad A, Delaramnasab M. Effects of aerobic training on cardiorespiratory factors in men with type 2 diabetes. *J Diabetes Nurs.* 2014;2(2):8-17.
9. Ghalavand A, Shakerian S, Zakerkish M, Shahbazian H, Monazam N. The Effect of resistance training on anthropometric characteristics and lipid profile in men with type 2 diabetes referred to Golestan Hospital. *J Sci Med J.* 2015;13(6):709-20.
10. Ghalavand A, Ghobadi MR. Effect of Exercise and Insulin Signaling on Glucose Transporter Type 4 in Skeletal Muscles: A narrative review. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci.* 2023.
11. Tan Y, Zhang Z, Zheng C, Wintergerst KA, Keller BB, Cai L. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. *Nature Rev Cardiol.* 2020;17(9):585-607.
12. Bairwa SC, Parajuli N, Dyck JR. The role of AMPK in cardiomyocyte health and survival. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Mol Bas Dis.* 2016;1862(12):2199-210.
13. Entezari M, Hashemi D, Taheriazam A, Zabolian A, Mohammadi S, Fakhri F, et al. AMPK signaling in diabetes mellitus, insulin resistance and diabetic complications: A pre-clinical and clinical investigation. *Biomed Pharmacother.* 2022;146:112563.
14. Kandula N, Kumar S, Mandlem VKK, Siddabathuni A, Singh S, Kosuru R. Role of AMPK in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury-Induced Cell Death in the Presence and Absence of Diabetes. *Oxid Med Cell Long.* 2022;2022.
15. Kalra S, Unnikrishnan AG, Baruah MP, Sahay R, Bantwal G. Metabolic and energy imbalance in dysglycemia-based chronic disease. *Diabetes Metab Syndr Obes: Targets Ther.* 2021;14:165.
16. Sgrò P, Emerenziani GP, Antinozzi C, Sacchetti M, Di Luigi L. Exercise as a drug for glucose management and prevention in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol.* 2021;59:95-102.
17. Ghalavand A, Mohammadpour M, Ghobadi MR, Motamedi P, Hovsepian A. Changes in the Serum Levels of Metabotropic Biomarkers (Asprosin and BDNF) in Adaptation to Aerobic Interval Training. *J Ilam Univ Med Sci.* 2023;31(2).
18. Jokar M, Ghalavand A. Improving endothelial function following regular pyramid aerobic training in patients with type 2 diabetes. *R J Med Sci.* 2021;28(6):60-9.
19. Ghalavand A, Motamedi P, Rajabi H, Khaledi N. The Effect of Six Weeks of Aerobic Training on Serum and Muscle Levels of Ascorbic Acid and SVCT2 of Soleus Muscle Tissue in Wistar Rats. *J Sci Med J.* 2019;17(5):481-90.
20. Wang X, Song J, Xia P, Lin Q, Chen A, Cheng K, et al. High intensity interval training attenuates osteoarthritis-associated hyperalgesia in rats. *J Physiol Sci.* 2023;73(1):1-10.
21. de Melo Portela PF, Neto VGC, Monteiro ER, da Silva RS, da Silva VF, Nogueira CJ, et al. HIIT is most effective than mict on glycemic control of older people with glucose metabolism impairments: A systematic review and meta-analysis. *Primary Care Diabetes.* 2023.
22. Bae JY, Woo J, Kang S, Shin KO. Effects of detraining and retraining on muscle energy-sensing network and meteorin-like levels in obese mice. *Lipids Health Dis.* 2018;17:1-9.
23. Lehnen A, Angelis K, Markoski M, Schaan BA. Changes in the GLUT4 expression by acute exercise, exercise training and detraining in experimental models. *J Diabetes Metab S.* 2012;10(2).
24. Rahman SS, Yasmin N, Rahman A, Zaman A, Rahman MH, Rouf SMA. Evaluation and optimization of effective-dose of alloxan for inducing type-2 diabetes mellitus in long evans rat. *Indian J Pharma Educ Res.* 2017;51(4):661-6.
25. Yeap SK, Mohd Ali N, Mohd Yusof H, Alitheen NB, Beh BK, Ho WY, et al. Antihyperglycemic effects of fermented and nonfermented mung bean extracts on alloxan-induced-diabetic mice. *BioMed Res Int.* 2012;2012.
26. Daniel AI, Gara TY, Atolagbe SO, Agboola AM, Salisu FE, Tsado R, et al. *Nelsonia canescens* (Acanthaceae) aqueous extract and partitioned fractions ameliorates type-2 diabetes in alloxan-induced diabetic rats. *Future J Pharma Sci.* 2022;8(1):53.
27. Rohilla A, Ali S. Alloxan induced diabetes: mechanisms and effects. *Int J Res Pharma Biomed Sci.* 2012;3(2):819-23.
28. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, Jakoniuk I, Leri A, Maseri A, et al. Myocardial cell death in human diabetes. *Circul Res.* 2000;87(12):1123-32.
29. He C, Zhu H, Li H, Zou M-H, Xie Z. Dissociation of Bcl-2–Beclin1 complex by activated AMPK enhances cardiac autophagy and protects against cardiomyocyte apoptosis in diabetes. *Diabetes.* 2013;62(4):1270-81.
30. Wen T, Liang C, Su H, Shao J, Cao G, Gao Y. The Affection Of Different Weeks Hiit And Moderate Intensity Aerobic Exercise For Cardiac Muscle'S Ampk And Pgc1 α Of Rats: 2120 Board# 39 May 28 3: 00 PM-4: 30 PM. *Med Sci Sports Exerc.* 2020;52(7S):561.
31. Su H, Jiang Z, Cao G, Wen T, Shao J, Li L. OR-005 Effects of HIIT and MICT for 10 weeks on

myocardial AMPK and PGC-1 α in rats: There is no full paper associated with this abstract. *Exerc Biochem Rev.* 2018;1(2).

32. Schüttler D, Clauss S, Weckbach LT, Brunner S. Molecular mechanisms of cardiac remodeling and regeneration in physical exercise. *Cells.* 2019;8(10):1128.

33. Li X, Liu J, Lu Q, Ren D, Sun X, Rousselle T, et al. AMPK: a therapeutic target of heart failure—not only metabolism regulation. *Biosci Rep.* 2019;3:(1)¹BSR20181767.

34. Bertrand L, Ginion A, Beauloye C, Hebert AD, Guigas B, Hue L, et al. AMPK activation restores the stimulation of glucose uptake in an in vitro model of insulin-resistant cardiomyocytes via the activation of protein kinase B. *Am J Physiol Heart Circul Physiol.* 2006;291(1):H239-H50.

35. Spaulding HR, Yan Z. AMPK and the adaptation to exercise. *Ann Rev Physiol.* 2022;84:209-27.

36. Ma X, Fu Y, Xiao H, Song Y, Chen R, Shen J, et al. Cardiac fibrosis alleviated by exercise training is AMPK-dependent. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129971.

37. Wang J, Song Y, Li H, Shen Q, Shen J, An X, et al. Exacerbated cardiac fibrosis induced by β -adrenergic activation in old mice due to decreased AMPK activity. *Clin Experim Pharmacol Physiol.* 2016;43(11):1029-37.

38. Li L, Mühlfeld C, Niemann B, Pan R, Li R, Hilfiker-Kleiner D, et al. Mitochondrial biogenesis and PGC-1 α deacetylation by chronic treadmill exercise: differential response in cardiac and skeletal muscle. *Basic Res Cardiol.* 2011;106:1221-34.

39. Ghalavand A, Behzadinejad H, Movahedrad S, Maleki F, Rhmani Ghobadi M, Fathi K, et al. Relationship between quality of life and cardiorespiratory endurance in patients with type 2 diabetes. *Razi J Med Sci.* 2022;29(9):0.-

40. Cao G, Chen X, Su H. OR-003 Time-sequential Changes of Myocardial AMPK and PGC-1 α Expression during Detraining between High-intensity Interval Training and Moderate-intensity Continuous Training on Wistar Rats: There is no full paper associated with this abstract. *Exerc Biochem Rev.* 2018;1(2).

41. Lehnen AM, Pinto GH, Borges J, Markoski MM, Schaan BD. Adaptations in GLUT4 Expression in Response to Exercise Detraining Linked to Downregulation of Insulin-Dependent Pathways in Cardiac but not in Skeletal Muscle Tissue. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2020;30(4):272-9.