Research on Medicine Original Article

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences 2020 ;Vol.44; No 2

Effect of high intensity interval training (HIIT) on the ge ne expression of MMP-2, COL-III and myocardial function in type 2 diabetic rats

Neda Akbari[1], Maghsoud peeri[1*], Mohammad Ali Azarbayjani[1], Maryam Delfan[2]

Department of exercise physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
-2 Department of Exercise phyiology, faculty of sport sciences, alzahra university, Tehran ,Iran.

(Received: 2019/07/14 Accept:2019/11/5)

Abstract

Background: *Regular exercise training the blood glucouse level fluctuates, modulates gene expression and reduse diabetic cardiomyopathy. The purpose of this study was to determine the effect of High intensity Interval training (HIIT) on the gene expression of MMP2- , COL-III and myocardial function in type 2 diabetic rats.*

Materials and Methods: *This is an experimental study. For this purpose, 16 male diabetic rats were divided into 2 groups of numbers 8; High intensity Interval training (HIIT) and Control (C). Diabetes was induced in a pellet with a high-fat diet (%30 fat and %25 fructose) for 24 weeks. After the last training session and afterwards recovery, subjects were sacrificed and their left ventricle was extracted. PCR-Real time was used to determine the expression of MMP2- and COL-III genes and for the assessment of cardiac function was used M- mode echocardiography. to compare the groups independent t-test was used at alpha level of 05/0.*

Results: *genes expression of MMP2- and COL-III in the training group respectively showed a significant decrease compared to the control group (P= 0.001) and (p=0.02). Weight did not significantly change in any of the groups. Glucose, insulin and insulin resistance index in the training group showed a significantly change compared to the control group.Ejection fraction(EF) and shortening fraction(SF) in training group respectively were sinificantly increase compared to the control group(P=0.001) and (P=0.01).*

Conclusion: *It seems that,HIIT training possibely can with decreases the expression of MMP2- and COL-III genes in diabetic cardiomyopathy and improves cardiac function.*

Keywords: *High intensity Interval training, MMP2-, COL-III, Insulin resistance, M-mode echocardiography*

** Corresponding: Maqsoud Peeri*
Email:m.peeri@iautcb.ac.ir

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-09-15]

پژوهش در پزشکی
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
مقاله پژوهشی
دور ٤٤، شماره ٢، ١٣٩٩، صفحات ٤١٥ تا ٤٢١

تاثیر تمرین تناوبی شدید (HIIT) بر بیان ژن‌های COL-III ، MMP-2 و عملکرد قلبی موش های صحرایی مبتلا به دیابت نوع۲

ندا اکبری[۱]، مقصود پیری*[۱]، محمد علی آذربایجانی[۱]، مریم دلفان[۲]

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، تهران، ایران
۲- دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه الزهرا (س) تهران، ایران

تاریخ دریافت مقاله:۱۳۹۸/۰۴/۲۳ تاریخ پذیرش مقاله:۱۳۹۸/۰۸/۱۴

چکیده:

سابقه و هدف: تمرینات ورزشی منظم با حجم متفاوت در سطح گلوکز خون نوسان ایجاد کرده، بیان ژن را تعدیل می کند و کاردیومیوپاتی دیابتی را کاهش می دهد. هدف از این مطالعه تعیین تاثیر تمرین تناوبی شدید (*HIIT*) بر بیان ژن‌های *COL-III* ، *MMP-2* و عملکرد قلبی میوکارد موش های صحرایی مبتلا به دیابت نوع۲ بود.

مواد و روش ها: پژوهش حاضر از نوع تجربی است. بدین منظور ۱۶ سر موش نر دیابتی به دو گروه ۸ تایی: تمرین تناوبی شدید (*HIIT*) و کنترل (*C*) تقسیم شدند. القاء دیابت به صورت پلت با رژیم غذایی پرچرب (۳۰ درصد چربی و ۲۵ درصد فروکتوز) به مدت ۲۴ هفته انجام شد. پس از آخرین جلسه تمرین و ریکاوری بعد از آن، آزمودنی‌ها قربانی و بطن چپ آن ها استخراج شد. جهت تعیین بیان ژن های *MMP-2* و *COL-III* از روش *PCRReal time-* و برای سنجش عملکرد قلبی از *M-mode* ۱کوکاردیوگرافی استفاده شد. جهت مقایسه گروه ها از آزمون *t* مستقل در سطح آلفای ۰/۰۵ استفاده شد.

یافته ها: بیان ژن های *MMP-2* و *COL-III* در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل به ترتیب (*P*=۰/۰۰۱) و (*P*=۰/۰۲)کاهش معناداری را نشان دادند. وزن در هیچ یک از گروه ها تغییر معناداری نداشت. گلوکز، انسولین و شاخص مقاومت به انسولین در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل تغییر معناداری را نشان دادند. کسر تخلیه ای *(EF)*و کسر کوتاه شدگی(*FS*) به ترتیب (*P*=۰/۰۰۱) و (*P*=۰/۰۱) در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشتند.

نتیجه گیری: به نظر می رسد که احتمالا تمرین *HIIT* می تواند با کاهش بیان ژن های *MMP-2* و *COL-III* کاردیومیوپاتی دیابتی را کاهش داده و عملکرد قلب را بهبود بخشد.

واژگان کلیدی: تمرین تناوبی شدید، *COL-III* ، *MMP-2*، مقاومت به انسولین، *M-mode* ۱کوکاردیوگرافی

مقدمه

کاردیومیوپاتی دیابتی نوعی اختلال در ساختار و عملکرد میوسیت است که به دلیل تشکیل محصولات گلیکوزیله باعث جهش ژنی بالا در غشاء فیبریلی قلب می شود (۱). هایپرگلایسمی طولانی مدت موجب محدودیت خونرسانی به قلب شده، ظرفیت هوازی را کاهش می دهد (۲). کاهش در خونرسانی به قلب نوعی پاسخ جبرانی ایجاد می کند و قلب دچار هایپرتروفی پاتولوژی می شود که بعد از آن نکروز ایجاد می گردد اما به سرعت بهبود می یابد (۱, ۳). پس از آن حرکت و رسوب مواد پریواسکولار از سطح غشاء به داخل عروق کرونر باعث می شود ضایعاتی شبیه به تاول در شبکه بینابینی سلول های میوسیت ظاهر شود که فیبروز نامیده می شود (۳). همچنین تعادل متالوپروتئینازها که جزء آنزیمهای پروتئولیتیک می باشند بر هم می ریزد و دچار بیش تنظیمی می شوند که از این میان متالوپروتئیناز 2 (MMP-2)[1]افزایش بالاتری دارد (۶). پاتوژنز در این مسیر مستقل از پرفشار خونی و سایر بیماری های عروق کرونر پیچیده بوده وموجب بیش تنظیمی در بیان ژن در سطح ماتریکس خارج سلولی از قبیل کلاژن های نوع ۱ , ۲, ۳ و ۴ می شود که از بین آنها کلاژن نوع ۳ (COL- III)[2] باعث سفت شدن سطح بیرونی غشاء قلب می شود این روند گلیکاسیون غیر آنزیمی نامیده می شود (۷). غشاء ماتریکس خارج سلولی توسط MMP-۲ به وسیله حرکت مولکول های سیگنالدهی شده تجزیه می گردد و فنوتیپ سلول را به سمت

1- Metoloproteinase 2
2 - Colajen iii

نویسنده مسئول: مقصود پیری
پست الکترونیک: Email:m.peeri@iautcb.ac.ir

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-09-15]

تغییرات فیبروزی می کشاند (۶). همه این تغییرات متعاقب مقاومت به انسولین , خود اکسایشی گلوکز و گلیکوزیله شدن پروتئین ها , پراکسیداسیون لیپید , تولید محصولات نهایی گلیکاسیون ۳(AGE) و در نهایت تولید رادیکال آزاد می باشد(۹). پس از این تغییرات فشار در بطن چپ افزایش می یابد که اختلال در عملکرد سیستول و نهایتا اختلال در کسر تخلیه ای و کسر کوتاه شدگی ایجاد میشود (۱۰). تمرین(HIIT) به دلیل تولید فاکتور القای هایپوکسی(HIF-1a)۴ و افزایش متسع کننده های عروقی خونرسانی به قلب را افزایش می دهد به این دلیل در افزایش ضخامت بطن چپ موثر است(۲۵). تمرین با هر دو شدت متوسط و بالا تراکم مویرگی بیشتری ایجاد می کند(۱۳). از طرف دیگر تمرین تناوبی با شدت بالا به دلیل راه اندازی مسیر کلسیم، حرکت ناقل گلوکز به سمت غشاء سلول، تنظیم در بیان ژن، فعالسازی آنزیم های میتوکندریایی ظرفیت هوازی را افزایش داده و از اختلال ایسکمی و آریتمی قلبی پیشگیری می کند(۲۰،۲۳). هنوز تکنیک های مداخله گر بیولوژیکی – مولکولی جهت بهبود این اختلال عملکردی بطن چپ به طور دقیق شناسایی نشده است (۱۰, ۱۱). با این حال به نظر می رسد مداخلات ورزشی می تواند به عنوان نوعی مکمل درمانی جهت کنترل آن موثر باشد(۱۱, ۱۲). از طرفی به حجم تمرین در مصرف انرژی و ایجاد سازگاری قلبی توجه ویژه ای شده است (۱۲, ۱۳). تناوب شدت در این نوع تمرین بر تعدیل بیان ژن در ماتریکس خارج سلولی تاثیر بیشتری می گذارد(۹). به تازگی عنوان شده شدت تمرین عامل موثر تری در کاهش تغییرات بالینی در آزمودنی های انسانی و مدل های حیوانی می باشد (۱۳). با این حال مطالعات قطعی در رابطه با تاثیر تمرینات ورزشی تناوبی بر بیماران دیابتی نوع ۲ که در خطر ابتلاء به کاردیومیوپاتی هستند محدود و متناقض می باشد(۱۱). هر چند مطالعات مختلف بالینی شدت تمرین را عامل موثر تری در ایجاد سازگاری های قلبی- عروقی می دانند(۱۳،۱۶،۲۵) و از آنجائی که در اثربخشی تمرین , شدت , مدت و حجم عضلات درگیر در فعالیت دخالت دارند(۱۶،۱۳،۳). بر این اساس مطالعه حاضر در پاسخ به تاثیر تمرین تناوبی شدید (HIIT) بر بیان ژن های MMP-۲ ، COL-III و عملکرد قلبی میوکارد موشهای صحرائی مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد.

مواد وروش‌ها

مطالعه حاضر از نوع تجربی – بنیادی و نمونه گیری تصادفی ساده می باشد. جهت انجام پژوهش ۱۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار سن ۵ تا ۶ هفته، وزن ۱۶۰ تا ۱۸۰ گرم از مؤسسه تحقیقات رازی تهیه و به آزمایشگاه دانشگاه علوم پزشکی ایران انتقال داده شدند و نگهداری آنها در دمای ۲۳ تا ۲۵ درجهٔ سانتی گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۰ درصد و سیکل روشنایی – تاریکی۱۲:۱۲، در قفس های مخصوص با دسترسی آزادانه به آب و غذای استاندارد حیوانات به صورت پلت بود . تمام مراحل با رعایت اصول اخلاقی کاربا حیوانات آزمایشگاهی (برابر پروتکل هلیسنگی ۲۰۰۶) مصوب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با اخذ کد اخلاق (IR.SBMU.RETECH.REC.۱۳۹۵،۸۸۳) تصویب و انجام شد.

نحوه القاء دیابت

موش ها به مدت ۲۴ هفته (۷ ماه) با غذای پر چرب و حاوی فروکتوز تغذیه شدند. قبل از این مدت با پلت استاندارد تغذیه میشدند و در طول دوره تمرین نیز با همین رژیم تغذیه میکردند. تهیه غذا در انستیتوی رازی برای ساخت ۱۰۰کیلوگرم پلت پرچرب، ۴۵ کیلوگرم پودر پلت استاندارد، ۳۰ کیلوگرم چربی حیوانی حاصل از آب کردن دنبه گاو و ۲۵ کیلوگرم فروکتوز بود که به شکل پلت استاندارد قالب زده شد. به منظور تایید القای دیابت نوع۲، میزان قند خون ناشتا با گلوکومتر mini-۰۱ ARKRAY (ساخت کشور ژاپن) و با نمونهگیری خون از دم موش ها اندازه-گیری شد و سطوح گلوکز بیشتر از ۲۰۰ میلیگرم بر میلی لیتر به عنوان مشخصه القای دیابت نوع۲ در نظر گرفته شدند(۲۶). پس از تایید القای دیابت، موشها هیچگونه درمان با انسولین را در طول دوره پژوهش نداشتند و در انتهای مطالعه سه سر موش تلف شدند.

3 - Advance glycation end products

4- hypoxia – inducible factor 1a

برنامه تمرین

پس از القاء دیابت به شیوه ذکر شده , موش ها به شکل تصادفی به ۲ گروه ۸ تایی تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) و کنترل (C) تقسیم بندی شدند. سپس آزمودنی ها یک هفته به مدت ۳ تا ۱۰ دقیقه با سرعت ۶ تا ۱۰ متر بر دقیقه با تردمیل ویژه جوندگان آشنا شدند. برای ارزیابی توان هوازی محاسبه سرعت بیشینه در زمان رسیدن به حد اکثر اکسیژن مصرفی و محاسبه تعیین شدت تمرین با استفاده از آزمون فزاینده (۱۷) بدین صورت انجام شد: پس از ۳ دقیقه گرم با سرعت ۵ متر بر دقیقه توسط تغییر درسرعت نوار گردان با شیب صفر درجه در هر دو دقیقه یکبار و به مقدار ۴ متر بر دقیقه افزایش یافت. بر این اساس تعیین حد اکثر سرعت بیشینه زمانی بود که موش ها حد اقل ۱ تا ۳ دقیقه نتوانند با سرعت ثابت بدوند پس از آن با بالا بردن سرعت قادر به دویدن نباشند .بعد از یک هفته آشنا سازی موش های گروه تمرین به مدت ۸ هفته برنامه تمرینی خود را اجرا کردند. در این مطالعه قبل از اجرای برنامه تمرین، پروتکل تمرین تناوبی شدید (HIIT) شامل ۵ دقیقه گرم و سرد کردن با شدت ۳۰ درصد سرعت بیشینه (۵ متر بر دقیقه) و تناوب تمرین با شدت ۸۰ درصد سرعت بیشینه (۱۲ متر بر دقیقه) در هفته اول، ۹۰ درصد سرعت بیشینه (۱۶ متر بر دقیقه) از هفته دوم تا پایان هفته هشتم اجرا شد . لازم به ذکر است با توجه به سازگاری ایجاد شده حد اکثر سرعت بیشینه به ۲۸ متر بر دقیقه رسید . تناوب با شدت پائین۳۰ درصد سرعت بیشینه (۱۰ متر بر دقیقه)، تعداد تناوب با شدت بالا در هفته اول با ۲ تکرار و در هفته های دوم و سوم با ۳ تکرار و از هفته چهارم تا هفته هشتم ۴ تکرار بود . زمان تناوب با هر دو شدت بالا و پائین ۲ دقیقه بود(جدول ۲) (۳). درروز ششم هر دو هفته یک بار سرعت بیشینه موش ها اندازه گیری و شدت تمرین بر اساس آن تعیین گردید (۳, ۱۷). در این مدت جهت ایجاد شرایط کاملا یکسان، گروه کنترل نیز ۵ بار در هفته به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه بر روی نوار گردان بی حرکت قرار می گرفتند. در تمام دوره های تمرین نیز موش ها همچنان تغذیه پر چرب را دریافت می کردند.

سنجش متغیر های پژوهش:

بعد از آخرین جلسهٔ تمرینی و ریکاوری پس از آن، موش ها به وسیله تزریق درون صفاقی کتامین (mg/kg۹۰) و زایلازین (mg/kg ۱۰) بیهوش شدند . نمونه خونی به طور مستقیم از قلب موش ها جمع‌آوری و جداسازی پلاسما با سانترفیوژ کردن در دمای ۱۵ درجهٔ سانتیگراد به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۲۵۰۰ دور در دقیقه انجام شد . سپس بافت بطن چپ بلافاصله استخراج و در نیتروژن ۲۰- منجمد و برای سنجش بیان ژن در فریزر ۸۰- نگه داری شد. جهت سنجش بیان ژن MMP-۲ و COL-III از روش Realtime-PCR با Premix Extaqit و از GAPDH به عنوان ژن کنترل استفاده گردید و اندازه گیری مقدار بیان این ژن به صورت توأمان با هر یک از ژن ها به وسیله کیت Mir nasy mini kit(qiagene ساخت آلمان) و طبق دستور العمل انجام شد . برای استخراج RNA میزان ۵۰ میلی گرم بافت منجمد قلب موش هموژن کرده و طبق دستورالعمل شرکت سازنده کیت محلول RNAاز آن استخراج شد، و با آنزیم DNaseIازهرگونه آلودگی به DNAو آنزیم های تخریب کننده RNA پاکسازی شد. از هرکدام از نمونه ها ۲ میکروگرمmRNA برای سنتز اولین رشته cDNAاستفاده شد. مقدار نسبی بیان ژنی ژنهای مورد مطالعه در قلب با کمک پرایمرهای اختصاصی آن ها اندازه گیری شد. نسبت جذبی ۲۶۰ تا ۲۸۰ نانوگرمی برای تمام نمونه های استخراج شده ۱/۸ تا ۲ بود . جهت بررسی کیفیت RNA استخراج شده از روش الکتروفروز و ژل آگارز۱ درصد استفاده شد . قبل از سنجش cDNA برای اطمینان از نبودDNA در نمونه استخراج شده DNAs treatment (thermos scientific، ساخت آلمان) انجام شد . سنتز cDNA با کیت transe criptor first strand cDNAsinthesis kit (roch ، ساخت آلمان) طبق دستورالعمل کیت ها انجام شد.برنامه Real time PCR به وسیله دستگاه Rotrogene ,۶۰۰۰ corbet") ساخت آلمان انجام گرفت.این برنامه بر اساس SYBER Green (ampligon ،ساخت دانمارک) با دور ۹۵ درجه سانتی گراد به مدت ۱۵ دقیقه و بلافاصله ۴۰ چرخه با ۹۵ درجه سانتی گراد به مدت

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-09-15]

۱۵ ثانیه و ۶۰ درجه سانتی گراد به مدت ۶۰ ثانیه با پرایمر طراحی شده (ساخت نیکا زیست ژن ایران) انجام شد. سنجش گلوکز پلاسما به روش گلوکز اکسیداز (شرکت پارس آزمون) و اندازه گیری مقادیر انسولین از روش الایزا (Crystal chem ساخت کانادا) با ضریب تغییر۰،۰۵ و حساسیت ۱ ml/dl بررسی گردید. شاخص مقاومت به انسولین به روش HOMA-IR با فرمول زیر اندازه گیری شد.

HOMA-IR (انسولین ناشتا) = [µU/mL(گلوکز ناشتا) × (mmol/L)]/22.5

جدول ۱- توالی پرایمری نسبت بیان ژنهای مورد مطالعه به میزان GAPDH

ژن		توالی پرایمر (′3 → ′5)
MMP-2	Forward	AAGGACAAGTGGTCCGAGTAAAG
	Reserve	AGCCATATTTGCCGTCCTTCTC
COL-III	Forward	CTAGAGGATGGCTGCACTAAACAC
	Reserve	AAGCAAACAGGGCCAATGTC

اکوکاردیوگرافی

۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین، پس از یک ناشتای شبانه، موشهای صحرایی بی هوش شده، سپس اکوکاردیوگرافی دوبعدی، روی قفسه سینه به روش M mode انجام شد. اندازه گیری های اکوکاردیوگرافی میانگین دست کم سه چرخه قلبی مجزا بود. پس از بیهوشی سطحی با تزریق درون صفاقی تیوپنتال سدیم (۳۰ip mg/kg)، ابتدا ناحیه قفسه سینه تراشیده شده سپس حیوان به سمت راست و پشت خوابانده شد، اندازه گیری اکوکاردیوگرافی یک روز بعد از پایان تمرینات با دستگاه اکوکاردیوگرافی M-mode مدل (Vivid-GE-۷, Version-۵, USA) مجهز به ترانس دیوسر ۱۰MHz در نمای محور بلند قلب به دست آمد. با استفاده از این روش، ضخامت بطن راست، ابعاد داخلی بطن راست، ضخامت دیواره بین بطنها (سپتوم)، ابعاد داخلی بطن چپ (LV) در حین سیستول (LVESD) و دیاستول (LVEDD) و ضخامت دیواره خلفی بطن چپ اندازه گیری شد و برپایه این شاخص ها، حجم ضربه ای (SV)، کسر تزریقی (EF) و کسر کوتاه شدگی لیف های عضله قلبی (FS) با استفاده از فرمول های مرسوم برآورد شد.

تجزیه و تحلیل آماری:

کمی سازی بیان ژن های مورد نظرتوسط فرمول $-\Delta\Delta ct$ ۲و مقادیر change fold محاسبه شد . نرمال بودن توزیع داده ها با استفاده از آزمون شاپیروویلک مشخص شد. جهت تعیین اختلاف بین گروهها از آزمون t مستقل استفاده شد. رسم نودارها با نرم افزار Graph pad prism نسخه ۸ در سطح معنی داری $P\leq$ ۰/۰۵ و حجم نمونه با در نظر گرفتن β = 1% و α = 5% با استفاده از نرم افزارآماری SPSS نسخه ۲۴ محاسبه شد.

یافته‌ها

تغییرات وزن، گلوکز و مقادیر انسولین در جدول ۳ نشان داده شده است . تغییرات مقدار وزن بعد از گذشت هشت هفته تمرین به لحاظ آماری معنادار نشد. اما تغییرات مقادیر گلوکز، انسولین و شاخص مقاومت به انسولین در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل معنا دار بود(جدول۳). تغییرات بیان ژنی MMP-۲ در گروه تمرین HIIT کاهش معناداری را نسبت به گروه کنترل نشان داد (P=۰/۰۰۱). (نمودار۱). مقادیر بیان ژنی COL-III نیز در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری را نشان داد(P=۰/۰۲). (نمودار۲).

نتایج حاصل از اکوکاردیوگرافی نشان داد دو مولفه حجم کسر تخلیه ای و کسر کوتاه شدگی در گروه تمرین HIIT نسبت به گروه کنترل به ترتیب (P=۰/۰۰۱) و (P=۰/۰۱) افزایش معناداری داشتند(نمودار۳).

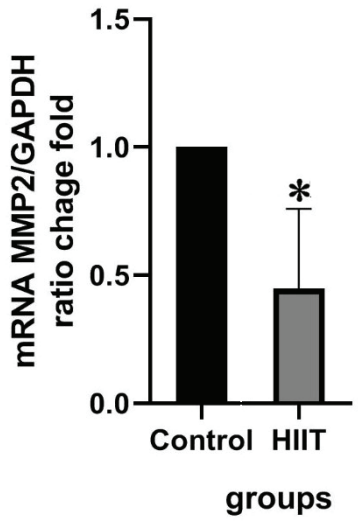
						HIIT		
هفته‌های تمرین	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸
تعداد شدت تناوب در هرجلسه	۳	۳	۳	۴	۳	۳	۴	۳
تناوب با شدت بالا(m/min)	۱۲	۱۶	۱۸	۸۱	۲۱	۲۳/۵	۲۳/۵	۲۶
تناوب با شدت پائین (m/min)	۵	۶	۶	۶	۸	۸	۸	۱۰
سرعت بیشینه در زمان رسیدن به VO2max (ml/min)	۱۵	۱۸	۲۰	۲۰	۲۳	۲۶	۲۶	۲۹

جدول ۲ . برنامه تمرین گروه HIIT را طی دوره ۸ هفته ای نشان می دهد.

جدول ۳ . تغییرات وزن, مقادیرگلوکز و انسولین را به تفکیک گروه ها نشان می دهد.

متغیر	گروه کنترل	HIIT
وزن (گرم)	۳۵±۳۵۱	۲۵±۲۷۳
گلوکز (میلی گرم/دسی لیتر)	۲۵±۳۰۵	۴۵±۱۴۵ *
انسولین(میلی گرم/دسی لیتر)	۵۶/۰±۲۸/۸	۸۰/۰±۴۲/۴*
شاخص مقاومت به انسولین	۰/۰±۱۸/۰۴	۰/۰±۱۴/۰۳*

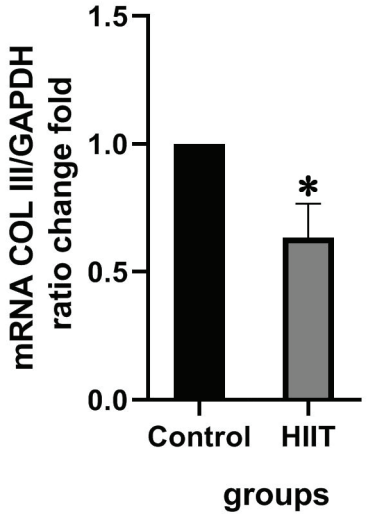
اعداد به شکل میانگین $\pm$ انحراف استاندارد بیان شده اند، * نشانهٔ معناداری نسبت به گروه کنترل می باشد.



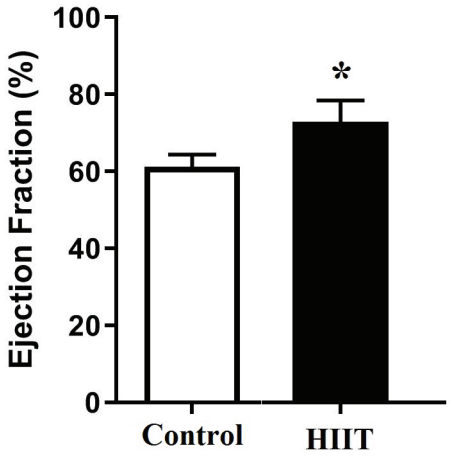
نمودار ۱: نسبت بیان ژن MMP-۲ به میزان GAPDH بر حسب گروه ها

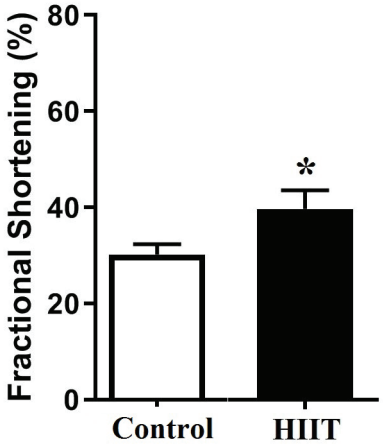
[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-09-15]

است. در سطح معناداری (۰/۰۵) (*) نشانه تفاوت معنادار با گروه کنترل



نمودار ۲: نسبت بیان ژن COL-III به میزان GAPDH بر حسب گروه ها می باشد. در سطح معناداری (۰/۰۵) (*) نشانه تفاوت معنادار با گروه کنترل





نمودار۳: نمودار حجم کسر تخلیه ای (EF) و کسر کوتاه شدگی(FS) در سنجش اکوکاردیوگرافی برای گروه ها
است. در سطح معناداری (۰/۰۵) (*) نشانه تفاوت معنادار با گروه کنترل

بحث:

تحقیق حاضر به بررسی تاثیر تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن های MMP-۲ و COL-III در میوکارد موش صحرائی نر مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداخت. بر طبق یافته های به دست آمده ژن MMP-۲ در گروه تمرین HIIT کاهش معنا داری نشان داد. علی رغم کاهش مقادیر انسولین و گلوکزخون ، مقدار وزن در گروه تمرین ثابت باقی ماند. مصرف تغذیه پر چرب در اجرای پروتکل می تواند دلیلی باشد جهت عدم کاهش وزن در گروه تمرین . درخصوص عوارض قند خون بالا در بیماران مبتلا به دیابت واکنش های گلیکوزیله، دربافت همبند شبکه میوسیت های بینابینی عضله قلب است زیرا سنتز پروتئین در مقابل تجزیه بیشتر می شود و بافت سطح غشاء سخت می شود که در نهایت قلب با فشار پس بار مواجه شده و فعالیت انقباضی قلب دچار نقصان می شود(۱۸). پیش فیبروزیس در ابتدا توسط تغییرات نکروز میوسیت در چندین مسیر ساختار طبیعی قلب را از بین می برد که شروعی است برای تغییرات فیبروزی سیگنالدهی اولیه به وسیله پروتئین هایی از خانواده سرین تروئونین کینازی۵(۳/RIP۱) باعث فعالیت فاکتور رشد هسته ای کاپایB(NF-KB۶) خواهد شد که به موجب آن آپوپتوز و نروپتروزیس در میوسیت آغاز می شود که به سرعت در سطح غشاء منتشر می شود(۴). راه دیگر از طریق فسفوریلاسیون STAT۳ و تولید ROS در میتوکندری بافت قلب ایجاد می شود که زمینه ساز نارسائی قلبی در ایسکمی طولانی مدت است (۵). هایپرگلایسمی موجب تولید و رهاسازی سایتوکاین های التهاب زای فاکتور نکروز دهنده تومور(TNF-a)، اینترلوکین بتای یک (۱B-IL)، اینترلوکین شش (۶-IL) می شود که تولید مجدد و افزایش متالوپروتئینازها را در پی دارد (۸). سپس سنتز نیتریک اکساید (NO) کاهش یافته وازودیلاتاسیون عروق نیز کاهش می یابد، خون و اکسیژن رسانی به قلب تضعیف می شود و موجب اختلال در عملکرد دیاستول می شود(۹،۶). همانطوری که عنوان شد بیشترین نقصان در کارکرد سیستول مشاهده می شود و دلیل آن آبشارهای پیام رسان گلیکاسیونی در افزایش سطوح فاکتور های میتوژن فعال شده توسط پروتئین کیناز(MAPK)، پروتئین کیناز(PKC) C)، فسفاتیدیل اینوزیتول کیناز۳(P۳۸)، (MAPK-PI۳K) و (CAMK-II) بیان شده است (۱۹،۲۰). بالا رفتن سنتز ATP نسبت به تجزیه آن موجب افزایش MMP-۲ در غشاء سلول می شود و موجب می شود رادیکال آزاد نیتریک اکساید (۲-NOX) افزایش یابد بعد از آن تولید (ROS) بیشتر می شود که منجر به افزایش التهاب و استرس اکسایشی در میوسیت می گردد، از طرفی وازودیلاسیون عروق اندوتلیال کاهش می یابد و فیبروز گسترش می یابد (۲۱). طراحی برنامه های مختلف تمرین منظم رویکردی موثر در بهبود نارسایی های مختلف قلب با علل گوناگون ذکر شده است (۲۲). حجم تمرین در مصرف انرژی، تنظیم بیان ژن و ایجاد سازگاری قلبی تاثیر بالاتری دارد(۱۲،۱۳،۱۴). در این خصوص عنوان شده اثرگذاری تمرینات تناوبی شدید (HIIT) به دلیل تناوب در شدت اجرا ، باعث تولید فاکتور القای هایپوکسی ۷(۱a-HIF) می شود که بعد از اجرا به دلیل تولید NO خون رسانی به قلب افزایش می یابد و باعث فعالسازی آنزیم های میتوکندریایی ، مصرف چربی های آدیپوسایت، افزایش حساسیت به انسولین و کاهش قند خون می شود (۱۴). مکانیسم اثر تمرین (HIIT) با رها سازی کلسیم از شبکه سارکوپلاسمی و پیوند آن با کالمودولین (CAMC-II) است که موجب حرکت ناقل گلوکز (۴-GLUT) به سطح غشاء سلول در عضله فعال می شود به دلیل راه اندازی مسیر پروتئین کیناز(MAPK-P۳۸) مصرف ATP بالا می رود و از مسیر متابولیسم هوازی آنزیمهای سیترات سینتاز ۸(CS) و سیتوکروم اکسیداز۹(SO) ظرفیت قلب و عروق را در پذیرش خون و اکسیژن بالا می برد به دنبال آن ایسکمی و آریتمی کاهش می یابد (۲۰, ۲۳). فسفریلاسیون

5 - Recertore-interacting protein kinase1/3

6- Nuclear factore – KB،

7- Hypoxia inducible factor 1 alpha

8- Citrate synthase

9 sytochrome oxidase

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-09-15]

پروتئین ها در انقباضات عضلانی حین تمرین موجب میشود خون و اکسیژن بیشتری به میوسیت برسد و از ساختار قلب در برابر آسیب های اکسایشی محافظت شود (۱۳). همچنین تمرین (HIIT) به دلیل تناوب شدید با استراحت فعال و شدت کم از تولید (ROS) از راه کاهش بیان پروتئین های مسیر سرین تروئونین ۳/RIP۱ مرگ سلولی را از به وسیله مهار نکروز کاهش داده و ایسکمی قلبی را بهبود می بخشد (۱۵, ۱۶). در پژوهشی که توسط شون و همکاران (۲۰۱۱) بر روی موش هایی که تحت رژیم غذایی پر چرب قرار گرفته بودند انجام شد آنها دریافتند ۱۰ هفته تمرین هوازی تداومی با شدت کم و متوسط مقدارMMP-۲ را در هردو گروه شبیه به هم کاهش داد (۲). در حالیکه مطالعه دیگری که توسط لیت و همکاران (۲۰۱۳) بر روی موش هایی که تحت رژیم غذایی پرچرب به مدت ۲۴ هفته قرار داشتند به همراه ۱۲ هفته تمرین مقاومتی مقدار MMP-۲ افزایش یافت (۲۴). که با نتایج مطالعه حاضر ناهمسو می باشد. نتایج مطالعه کادوگلو و همکاران (۲۰۱۳) نشان داد یک دوره ۶ هفته ای تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط برموش های مبتلا به دیابت با تغذیه پرچرب MMP-۲ را کاهش داد (۳). که این نتایج با یافته های مطالعه حاضر همسو است. مطالعه ای که توسط هالووی و همکاران (۲۰۱۵) بر روی رت های مبتلا به فیبروز بطن چپ انجام شد انجام شد ۸ هفته تمرین (HIIT) موجب کاهش ضخامت عرضی بطن چپ به مقدار ۲۰ درصد شد که از دلایل آن کاهش القای هایپوکسی (HIF-۱a) و افزایش نیتریک اکساید(eNOS) در عروق اندوتلیال[10] عنوان شده است (۲۵). مطالعه دیگری که توسط وربان و همکاران (۲۰۱۹) بر روی موش های صحرائی مبتلا به فیبروز انجام شد نشان داد ۱۳ هفته تمرین HIIT و MIT مقادیر کلاژن را در بافت قلب کاهش می دهد همینطور پارامترهای عملکرد قلب با هر دو نوع تمرین شبیه به هم بهبود یافتند در حالیکه تراکم مویرگی و بهبود خونرسانی در گروه تمرین HIIT بیشتر از تمرین MIT گزارش شد (۱۳). علت تناقض در نتایج حاصل از این مطالعه و سایر مطالعات در رابطه با تاثیر تمرین برکاردیومیوپاتی دیابتی می تواند به تفاوت در شیوه های مختلف تمرین(شدت و مدت) و سایر عوامل چون سلامت آزمودنی ها , مقدار عضلات درگیر در فعالیت و مصرف تغذیه اشاره کرد. همچنین عوامل متعددی در بروز و پیشگیری از کاردیومیوپاتی موثرند و احتمالا تمرین تناوبی شدید با راه اندازی بالاتر متابولیسم انرژی , راه اندازی مسیر های ضد التهاب در بهبود فیبروز می تواند از شاخصهای موثر در پیشگیری از پیشرفت اختلال قلب ناشی از دیابت باشد. هنوز به مطالعات بیشتری در این زمینه نیاز است تا نتایج قطعیتری گزارش شود.

10 - Endotelial nitric oxide synthase

نتیجه گیری:

به نظر می رسد که احتمالا تمرین HIIT می تواند با کاهش بیان ژن های MMP-۲ و COL-III کاردیومیوپاتی دیابتی را کاهش داده و عملکرد قلب را بهبود بخشد. با این حال جهت ارائه نتایج قطعی تر به مطالعات گسترده تری در این زمینه نیازمندیم.

تقدیر و تشکر:

مقاله حاضربخشی از رساله دکتری فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی می باشد. بدین وسیله از همه اساتید بزرگوار که در اجرای تحقیق راهنمائی های لازم را مبذول داشته و عزیزانی که ما را یاری رساندند تشکر و قدر دانی می نمائیم.

منابع:

1.Lu K, Shen Y, He J, Liu G, Song W. Berberine inhibits cardiac fibrosis of diabetic rats. Xi bao yu fen zi mian yi xue za zhi= Chinese journal of cellular and molecular immunology. 2016;32(10):1352-5.

2.Shon S-M, Park J-H, Nahrendorf M, Schellingerhout D, Kim J-Y, Kang B-T, et al. Exercise attenuates matrix metalloproteinase activity in preexisting atherosclerotic plaque. Atherosclerosis. 2011;216(1):67-73.

3.Kadoglou N, Vrabas I, Sailer N, Kapelouzou A, Fotiadis G, Noussios G, et al. Exercise ameliorates serum MMP-9 and TIMP-2 levels in patients with type 2 diabetes. Diabetes & metabolism. 2010;36(2):144-51.

4.Christofferson DE, Yuan J. Necroptosis as an alternative form of programmed cell death. Current opinion in cell biology. 2010;22(2):263-8.

5.Shulga N, Pastorino JG. Retraction: Grim-19-mediated translocation of stat3 to mitochondria is necessary for tnf-induced necroptosis. The Company of Biologists Ltd; 2016.

6.Sirish P, Li N, Liu J-Y, Lee KSS, Hwang SH, Qiu H, et al. Unique mechanistic insights into the beneficial effects of soluble epoxide hydrolase inhibitors in the prevention of cardiac fibrosis. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2013;110(14):5618-23.

7.Westermann B. Mitochondrial fusion and fission in cell life and death. Nature reviews Molecular cell biology. 2010;11(12):872.

8. Yoshioka K, Okada H. Useful application of the Neuropad test for assessment of diabetic polyneuropathy. Internal Medicine. 2012;51(23):3241-5.

9.Kleber ME, Koller L, Goliasch G, Sulzgruber P, Scharnagl H, Silbernagel G, et al. Von Willebrand factor improves risk prediction in addition to N-terminal pro–B-type natriuretic peptide in patients referred to coronary angiography and signs and symptoms of heart failure and preserved ejection fraction. Circulation: Heart Failure. 2015;8(1):25-32.

10.Shimizu M, Umeda K, Sugihara N, Yoshio H, Ino H, Takeda R, et al. Collagen remodelling in myocardia of patients with diabetes. Journal of clinical pathology. 1993;46(1):32-6.

11.Gimenes C, Gimenes R, Rosa C, Xavier N, Campos D, Fernandes A, et al. Low intensity physical exercise attenuates cardiac remodeling and myocardial oxidative stress and dysfunction in diabetic rats. Journal of diabetes research. 2015;2015.

12.Collaborative E. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). Bmj. 2004;328(7433):189.

13.Verboven M, Cuypers A, Deluyker D, Lambrichts I, Eijnde BO,

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-09-15]

Hansen D, et al. High intensity training improves cardiac function in healthy rats. Scientific reports. 2019;9(1):5612.

14.Kravitz L. HigH-intensity interval training. American College of Sports Medicine. 2011.

15.Luedde M, Lutz M, Carter N, Sosna J, Jacoby C, Vucur M, et al. RIP3, a kinase promoting necroptotic cell death, mediates adverse remodelling after myocardial infarction. Cardiovascular research. 2014;103(2):206-16.

16.Newton K, Dugger D, Maltzman A, Greve J, Hedehus M, Martin-McNulty B, et al. RIPK3 deficiency or catalytically inactive RIPK1 provides greater benefit than MLKL deficiency in mouse models of inflammation and tissue injury. Cell death and differentiation. 2016;23(9):1565.

17.Leandro CG, Levada AC, Hirabara SM, Manhães-de-Castro R. A program of moderate physical training for Wistar rats based on maximal oxygen consumption. Journal of strength and conditioning research. 2007;21(3):751.

18.Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 1999;100(10):1134-46.

19.Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, et al. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. Circulation. 2002;106(6):666-71.

20.Burgomaster KA, Howarth KR, Phillips SM, Rakobowchuk M, MacDonald MJ, McGee SL, et al. Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans. The Journal of physiology. 2008;586(1):151-60.

21.Pingitore A, Lima GPP, Mastorci F, Quinones A, Iervasi G, Vassalle C. Exercise and oxidative stress: potential effects of antioxidant dietary strategies in sports. Nutrition. 2015;31(7-8):916-22.

22.Santos MHH, Higuchi MdL, Tucci PJ, Garavelo SM, Reis MM, Antonio EL, et al. Previous exercise training increases levels of PPAR-α in long-term post-myocardial infarction in rats, which is correlated with better inflammatory response. Clinics. 2016;71(3):163-8.

23.Schram K, De Girolamo S, Madani S, Munoz D, Thong F, Sweeney G. Leptin regulates MMP-2, TIMP-1 and collagen synthesis via p38 MAPK in HL-1 murine cardiomyocytes. Cellular & molecular biology letters. 2010;15(4):551.

24.Leite RD, Durigan RdCM, de Souza Lino AD, de Souza Campos MV, das Graças Souza M, Selistre-de-Araújo HS, et al. Resistance training may concomitantly benefit body composition, blood pressure and muscle MMP-2 activity on the left ventricle of high-fat fed diet rats. Metabolism. 2013;62(10):1477-84.

25.Holloway TM, Bloemberg D, da Silva ML, Simpson JA, Quadrilatero J, Spriet LL. High intensity interval and endurance training have opposing effects on markers of heart failure and cardiac remodeling in hypertensive rats. PloS one. 2015;10(3):e0121138.

26.Khakdan S, Delfan M, Heydarpour Meymeh M, Kazerouni F, Ghaedi H, Shanaki M, et al. High-intensity interval training (HIIT) effectively enhances heart function via miR-195 dependent cardiomyopathy reduction in high-fat high-fructose diet-induced diabetic rats. Archives of physiology and biochemistry. 2018:1-8.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-09-15]