

مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
 دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
 دوره‌ی بیست و پنجم، شماره‌ی ۱، صفحه‌های ۵۵ - ۴۴ (فروردین - اردیبهشت ۱۴۰۲)

مقایسه اثر MICT یا HIIT بر برخی از عوامل ساختاری قلب در دو نوع مدل حیوانی پیش‌دیابت و دیابت نوع دو

دکتر مجید کاشف^۱، دکتر انسیه حاجی زاده صفار^۲، دکتر مجتبی صالح‌پور^۱، سودا محرم‌زاده^۱

(۱) گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی، تهران، ایران، (۲) گروه سلول‌های بنیادی و زیست‌شناسی تکوینی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، پژوهشکده زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران، نشانی مکاتبه با نویسنده‌ی مسئول: تهران، خیابان شعبانلو، دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی، دکتر مجید کاشف؛
[e-mail: kashef1337@gmail.com](mailto:e-mail:kashef1337@gmail.com)

چکیده

مقدمه: هدف از مطالعه حاضر، بررسی تأثیر تمرین ورزشی و دو شدت متفاوت آن بر برخی از عوامل ساختاری قلب در موش‌های مبتلا به پیش‌دیابت و دیابت نوع دو است. مواد و روش‌ها: به این منظور ۳۹ سر موش نر C57b1/6j به دو گروه رژیم غذایی پرچرب (HFD) و رژیم غذایی معمولی (ND) تقسیم شدند. پس از ۲۰ هفته رژیم غذایی حاوی ۶۰٪ چربی برای موش‌های گروه HFD و غذای معمولی برای موش‌های گروه ND به ۱۲ سر از موش‌های HFD استرپتوزوتوسین (STZ) تزریق شد. سپس هر گروه به سه زیرگروه شاهد، تمرین تناوبی شدید (HIIT) و تمرین تداومی متوسط (MICT) تقسیم شده و موش‌های گروه‌های تمرین ورزشی به مدت هشت هفته تمرین کردند. در پایان متغیرهای بافتی مورد نظر؛ شامل وزن قلب، چگالی عروقی، فیبروز، استئاتوز و تحلیل رفتگی در بافت قلب موش‌ها بررسی شد. از تحلیل واریانس یک طرفه و فراوانی درصدی برای بررسی و گزارش نتایج استفاده شد. یافته‌ها: رژیم غذایی پرچرب موجب کاهش چگالی عروقی (۳۰٪) و تحلیل بافتی، و تزریق STZ باعث کاهش چگالی عروقی (۳۳٪)، بروز فیبروز و استئاتوز می‌گردد. هر دو تمرین ورزشی با بهبود علائم، شامل وزن قلب، فیبروز، استئاتوز و تحلیل رفتن بافت همراه بود. در مورد قند خون، فیبروز، استئاتوز و تغییرات دژنراتیو بافت قلب، MICT تأثیر قوی‌تری نسبت به HIIT ایجاد کرد. نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این مطالعه، HFD با یا بدون STZ، با بروز تغییرات آسیب‌شناختی بافت قلب همراه است و MICT می‌تواند اثرات قوی‌تری نسبت به HIIT در کاهش این تغییرات ایجاد کند.

واژگان کلیدی: تمرین ورزشی تناوبی شدید، تمرین ورزشی تداومی متوسط، شدت تمرین ورزشی، دیابت ملیتوس، کاردیومیوپاتی دیابتی

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۴/۱۸ - دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۲/۷/۲۲ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۸/۷

مقدمه

دیابت، تغییرات ساختاری در کاردیومیوسیت‌ها است که به طور اولیه در اثر سوء تنظیم متابولیسم گلوکز و چربی در بافت قلب ایجاد می‌شود.^۱ اگرچه هم‌دیابت نوع یک و هم‌دیابت نوع دو می‌تواند منجر به تغییرات آسیب‌شناختی کاردیومیوسیت‌ها شود، اما علت‌شناسی و علائم بالینی این دو باهم تفاوت دارد.^۲ برخی از محققین معتقدند که اگر بررسی دقیق تغییرات ساختاری منجر به نارسایی قلبی در بیماران مبتلا به دیابت امکان‌پذیر باشد، می‌توان گفت کاردیومیوپاتی^۱ ایجاد شده در افراد مبتلا به دیابت نوع یک،

بیماری دیابت یکی از شایع‌ترین بیماری‌ها در سراسر جهان است که بیش از ۵۰۰ میلیون نفر به آن مبتلا هستند و پیش‌بینی می‌شود که تا سال ۲۰۴۵ این رقم به بیش از ۷۸۳ میلیون نفر برسد.^۱ بیماری دیابت علاوه بر این که به خودی خود می‌تواند یک بیماری ناتوان‌کننده باشد، یکی از عوامل مهم ایجاد انواع مشکلات قلبی-عروقی، مانند سوء عملکرد اندوتلیال و مشکلات ساختاری در قلب نیز می‌باشد.^۲ یکی از مهم‌ترین تغییرات آسیب‌شناختی ایجاد شده در قلب در اثر

حال، اخیراً شدت تمرین، به عنوان یکی از مؤثرترین متغیرهای تمرین در ایجاد پاسخ‌های فیزیولوژیک ناشی از آن، بسیار مورد توجه قرار گرفته است. در راهنمای تجویز فعالیت ورزشی کالج آمریکایی طب ورزش (ACSM^{iv})، به گنجاندن تمرین هوازی شدید و به طور ویژه تمرین شدید تناوبی (HIIT^v) در برنامه تمرینی بیماران مبتلا به دیابت، با رعایت جوانب احتیاط توصیه شده است.^{۱۱} بنابراین پرسش دومی مطرح می‌شود که آیا بین تأثیر تمرین تناوبی شدید و تمرین تداومی متوسط (MICT^{vi})، بعنوان شکل سنتی تمرین تجویزی به بیماران مبتلا به بیماری قلبی و دیابت، در ایجاد تغییرات ساختاری قلب، تفاوتی وجود دارد؟ و بالاخره این که آیا پاسخ به این دو نوع تمرین ورزشی، به لحاظ متغیرهای ساختاری قلب و عروق، در حیوانات تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب، بسته به دریافت یا عدم دریافت STZ، متفاوت است؟

مطالعاتی که تا کنون انجام شده‌اند، نتوانسته‌اند به سه پرسش فوق پاسخ دهند؛ در حالی که پاسخ به این پرسش‌ها، می‌تواند علاوه بر توضیح دادن یکی از اصلی‌ترین علت‌های عدم توافق نتایج مطالعات مختلف، یعنی مدل حیوانی استفاده شده، گامی مهم در راستای طراحی برنامه تمرین مناسب در بیماران مبتلا به دیابت و کسب نتایج مورد انتظار از آن بردارد. در همین راستا، مطالعه حاضر، با هدف مقایسه تأثیر دو نوع تمرین MICT و HIIT بر برخی متغیرهای ساختاری قلب در دو مدل موشی پیش دیابت و دیابت نوع دو، طراحی و اجرا شد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه تجربی مداخله‌ای، با استفاده از مدل حیوانی می‌باشد. به این منظور، ۳۹ سر موش نر C57b1/6j (پژوهشگاه رویان، تهران)، پس از خریداری، در شرایط استاندارد، شامل چرخه تاریکی و روشنایی ۱۲ ساعته، دمای ۱۷/۸ تا ۲۶/۱ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۳۰ تا ۷۰ درصد، در آزمایشگاه حیوانات پژوهشگاه رویان اسکان داده شدند. این موش‌ها در سن ۵ هفتگی خریداری شده و پس از یک هفته آشنایی با محیط جدید، در سن ۶ هفتگی وارد مطالعه شدند. هنگام ورود به مطالعه،

از نظر علائم بالینی، با سایر انواع کاردیومیوپاتی یکسان است؛ در حالی که دیابت نوع دو می‌تواند علائم منحصر به فردی از نوع مجزایی از کاردیومیوپاتی ایجاد کند^۱ که با نام کاردیومیوپاتی دیابتی (DCMⁱ) شناخته می‌شود.^۲ مطالعات، بسته به معیارهایی که برای کاردیومیوپاتی دیابتی تعیین کرده‌اند، شیوع آن را بین ۱۱ تا ۶۷ درصد، در بین بیماران دیابتی تخمین زده‌اند.^۳

در حال حاضر متداول‌ترین روش مورد استفاده در پیشگیری و درمان کاردیومیوپاتی دیابتی، درمان دارویی بوسیله داروهای رایج در درمان بیماری‌های قلبی-عروقی^۴ و داروهای کنترل بیماری دیابت^۵ است. با این حال، مطالعات انجام شده نشان می‌دهند که تمرین ورزشی، به طور بالقوه می‌تواند از قلب، در برابر کاردیومیوپاتی دیابتی محافظت کند.^۶ اگرچه به دلیل محدودیت در روش‌های ارزیابی ساختارهای میکروسکوپی میوکارد در انسان در حال حاضر امکان ارزیابی مستقیم تأثیر تمرین ورزشی بر کاردیومیوپاتی دیابتی عملاً وجود ندارد، اما مطالعات حیوانی متعددی برای بررسی این مورد اجرا شده است.^۷ با این حال، باید توجه داشت که مدل حیوانی دیابت مورد استفاده در این مطالعات با یکدیگر متفاوت هستند. بیشترین مدل حیوانی مورد استفاده برای القای دیابت، شامل تزریق استرپتوزوتوسینⁱⁱ (STZ) به موش یا موش صحرایی است که در مدل دیابتی نوع دو، با مصرف چند هفته رژیم غذایی پرچرب، پیش از تزریق STZ (مدل HFDⁱⁱⁱ+ STZ) همراه می‌شود.^۸

برخی از محققین معتقدند که آنچه در اثر دیابت، در قلب رخ می‌دهد، ناشی از اختلال متابولیک در قلب است^۱ و با همین استدلال، برای بررسی تأثیر مداخلات مختلف، از جمله تمرین ورزشی بر میوکارد، تنها به رژیم غذایی پرچرب (HFD) بسنده می‌کنند.^۹ بنابراین، پرسش اولی که ایجاد می‌شود این است که آیا در تغییرات ساختاری ایجاد شده در میوکارد، بین مدل حیوانی HFD و HFD+STZ تفاوتی وجود دارد؟

مطالعات مختلفی که پیش‌تر به بررسی تأثیر تمرین ورزشی بر کاردیومیوپاتی دیابتی پرداخته‌اند، عمدتاً نتایجی به نفع بهبود ساختار و عملکرد قلب بدست آورده‌اند.^{۱۰} با این

iv-American College of Sport medicine
v-High Intensity Interval Training
vi-Moderate Intensity Continues Training

i-Diabetic Cardiomyopathy
ii-Streptozotocin
iii-High Fat Diet

بر دقیقه دویند. سپس، برنامه اصلی فعالیت ورزشی برای هر یک از گروه‌های HIIT و MICT، به صورت دویدن بر روی تردمیل و مطابق جدول ۱ انجام شد. شدت فعالیت هدف که از هفته سوم به دست آمد، در موش‌های گروه‌های MICT، معادل ۶۵ تا ۷۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی و در گروه HIIT، معادل ۸۵ تا ۹۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی بود.^{۱۲} کل مدت زمان تمرین ورزشی موش‌ها، هشت هفته به طول انجامید. در طی این مدت، موش‌های گروه‌های شاهد، بدون تمرین ورزشی، در کنار بقیه موش‌ها به رژیم غذایی خود ادامه دادند.

بافت‌برداری و رنگ‌آمیزی بافت

چهل و هشت ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی در موش‌های گروه‌های تمرین، همه موش‌ها آماده کشتار شدند. به این منظور، از تزریق صفاقی ترکیبی از کتامین (۸۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۵ تا ۱۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم) برای بیهوش کردن حیوانات استفاده شد. در حالت بی‌هوشی، طول استخوان تیبیا^v در آن‌ها اندازه‌گیری شد. سپس، خون قلب موش‌ها تخلیه شده و قلب به صورت کامل خارج، توزین و به مدت ۲۴ ساعت در فرمالین ۱۰٪ نگهداری شد و سپس در پردازش‌گر بافتی قرار گرفت. از بافت‌های قلب، بلوک پارافینی تهیه و قسمت بطن‌ها جدا و به قطعات ۶ میکرومتری برش داده شد. سپس این قطعات پارافینه شده و ابتدا به وسیله هماتوکسیلین و ائوزین (H&E^{vi}) و سپس به روش ماسونز تریکروم (MT^{vii}) رنگ‌آمیزی شد. لام‌های رنگ‌آمیزی شده برای بررسی در اختیار آسیب‌شناس قرار گرفت. وزن نسبی قلب حیوانات با محاسبه نسبت وزن قلب (گرم) به طول استخوان تیبیا (میلی‌متر) به دست آمد.

ارزیابی متغیرهای بافتی

متغیرهای بافتی قلب ارزیابی شده در این مطالعه شامل استئاتوز میوکارد^{viii} (رسوب چربی نابجا در بافت عضلانی قلب^{۱۳})، فیبروز بافت قلب^{ix} (افزایش بافت اسکار کلاژنی قلب^{۱۴})، چگالی عروقی بافت قلب و دژنراسیون کاردیویوسیت‌ها (التهاب همراه با تخریب یا مرگ سلول‌های عضلانی قلب^{۱۵}) بود.

موش‌ها وزن بین ۱۵ تا ۲۵ گرم و قند خون بین ۷۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر داشتند.

اولین گروه‌بندی پس از هفته اول آشناسازی موش‌ها انجام گرفت و طی آن موش‌ها به صورت تصادفی به دو گروه «رژیم غذایی پرچرب» (HFD) شامل ۶۰٪ چربی (شرکت ریسرچ دایتز، کانادا) و «رژیم غذایی معمولی» (ND)ⁱⁱ (پژوهشگاه رویان، ایران) تقسیم شدند. پس از ۲۰ هفته اعمال رژیم غذایی، قند خون ناشتا در موش‌های گروه HFD بین ۱۵۰ تا ۲۲۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود که نشان‌دهنده وضعیت پیش‌دیابتⁱⁱⁱ در این موش‌ها بود که با توجه به دامنه قند خون در موش‌های گروه کنترل که بین ۸۰ تا ۱۱۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود، افزایش یافته بود. در این مرحله دومین گروه‌بندی انجام گرفت که طی آن، گروه HFD به دو زیر گروه «دیابتی» و «پیش‌دیابتی» تقسیم شدند و به موش‌های گروه دیابتی، STZ، با سه دوز ۳۰، ۳۵ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، با فاصله یک هفته از هم تزریق شد.^۹ یک هفته پس از تزریق سوم، قند خون ناشتا در موش‌های دیابتی، بین ۳۶۰ تا ۴۱۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. سپس، سه سر از موش‌های گروه دیابتی، برای تأیید ابتلا به دیابت، از طریق بررسی وضعیت سلول‌های بتای پانکراس^{iv} توسط آسیب‌شناس، قربانی شدند. در آخرین مرحله از گروه‌بندی، هر یک از گروه‌های «دیابتی»، «پیش‌دیابتی» و ND به سه زیر گروه شاهد (C)، تمرین ورزشی تناوبی شدید (HIIT) و تمرین ورزشی مداومی متوسط (MICT) تقسیم شدند. در نهایت، موش‌ها در نه گروه، شامل ND-C، ND-HIIT، ND-MICT، HFD+STZ-C، HFD-MICT، HFD-HIIT، HFD-C، MICT، HFD+STZ-HIIT و HFD+STZ-MICT قرار گرفتند و موش‌های گروه‌های ND-MICT، ND-HIIT، HFD-HIIT، HFD-MICT، HFD+STZ-MICT و HFD+STZ-HIIT وارد برنامه ورزشی مخصوص خود شدند.

برنامه تمرین ورزشی

پس از تعیین نهایی گروه‌ها، موش‌های گروه‌های تمرین ورزشی، به مدت یک هفته، در سه روز غیر متوالی و در هر جلسه به مدت ۳۰ دقیقه، بر روی تردمیل موش (مدل T.S9000، شرکت برج صنعت آزما، ایران) قرار گرفته و به منظور آشنایی با تردمیل، در هر جلسه با سرعت ۵ تا ۱۰ متر

v-Tibia bone

vi-Hematoxylin & Eosin

vii-Masson's Trichrome Method

viii-Myocardial Steatosis

ix-Fibrosis

i-Research diets

ii-Normal Diet

iii-Pre-diabetes

iv-Pancreatic Beta-cells

جدول ۱- برنامه تمرین MICT و HIIT به مدت هشت هفته، پس از القای دیابت به موش‌های گروه HFD^{۱۲،۴۶}

هفته	HIIT			MICT		
	سرعت	شیب	تعداد تناوب	سرعت در فاز شدید	زمان	شیب
اول	۹	۱۰	۳	۱۶	۲۵	۱۰
دوم	۱۱	۲۰	۳	۲۲	۳۵	۲۰
سوم	۱۳	۲۵	۴	۲۴	۴۵	۲۵
چهارم	۱۳	۲۵	۴	۲۴	۴۵	۲۵
پنجم	۱۳	۲۵	۴	۲۴	۴۵	۲۵
ششم	۱۳	۲۵	۴	۲۴	۴۵	۲۵
هفتم	۱۳	۲۵	۴	۲۴	۴۵	۲۵
هشتم	۱۳	۲۵	۴	۲۴	۴۵	۲۵

MICT: تمرین ورزشی تداومی متوسط (Moderate intensity continuous training); HIIT: تمرین ورزشی تناوبی شدید (high intensity interval training); HFD: رژیم غذایی پرچرب (High fat diet)

روش شبه پارامتری بوت استرپینگⁱⁱⁱ با ۵۰۰۰ داده استفاده شد و فاصله اطمینان (CI^{iv}) هایی که شامل عدد صفر نبودند، معنی دار در نظر گرفته شدند. هم‌چنین مقایسه میانگین‌های داده‌های کمی در گروه‌ها، با آمار ناپارامتریک انجام و با نتایج بدست آمده به روش بوت استرپینگ مقایسه شد. به این منظور، مقایسه زیرگروه‌ها به وسیله آزمون کروسکال-والیس^v و مقایسه دو به دو به وسیله آزمون من-ویتنی یو^{vi} انجام شد. سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. تحلیل آماری، با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۷ انجام شد.

یافته‌ها

مقادیر متغیرهای متابولیک مورد بررسی در جدول ۲ ارائه شده است. در مقایسه وزن گروه‌های شاهد با یکدیگر، مقایسه دو به دو با آزمون من-ویتنیو نشان داد که وزن موش‌ها در هر دو گروه HFD-C و HFD+STZ-C، به ترتیب به میزان ۴۳٪ و ۴۶٪، نسبت به گروه ND-C بیشتر بود (P=۰/۰۲۹). این تفاوت معنی دار توسط بوت استرپینگ نیز بدست آمد (به ترتیب CI=۱۰/۹۱-۱۵/۲۰ و CI=۱۷/۰۰-۱۰/۳۳). به طور مشابهی، در مقایسه با ND-C، قند خون به طور معنی داری در موش‌های HFD-C و HFD+STZ-C، به ترتیب به میزان ۱۲۴٪ و ۳۱۳٪ بیشتر بود (P=۰/۰۲۹) که

برای ارزیابی‌های این متغیرهای بافتی، نمونه‌های بافتی، پس از رنگ آمیزی به روش H&E و MT، با ترکیبی از روش‌های مختلف^{۱۶-۱۹} توسط متخصص آسیب شناسی مورد ارزیابی قرار گرفت. به این منظور، جهت ارزیابی استئاتوز، میزان انفیلتراسیون سلول‌های چربی به بافت عضله قلبی بصورت درصد گزارش شد. چگالی عروقیⁱ در HPFⁱⁱ2 شمارش و مجموع آن به صورت عددی گزارش شد. میزان فیبروز بافت قلب به صورت درصد کیفی ارزیابی شده و به شرح زیر، یک امتیاز به آن اختصاص یافت: عدم وجود فیبروز: صفر؛ زیر ۱۰٪؛ ۱؛ بین ۱۰ تا ۳۰٪؛ ۲ و بالای ۳۰٪؛ ۳ امتیاز.

میزان تغییرات ساختاری آسیب شناختی، شامل دژنراسیون کاردیومیوسیت نیز، به صورت کیفی بررسی و به شرح زیر امتیازبندی شد: عدم وجود: صفر؛ خفیف: ۱؛ خفیف تا متوسط: ۱/۵؛ متوسط: ۲؛ متوسط تا شدید: ۲/۵ و شدید: ۳ امتیاز.

لازم به ذکر است تمامی بررسی‌های کیفی توسط متخصص آسیب شناسی انجام گرفت.

روش آماری

جهت توصیف داده‌های کمی، از میانگین و انحراف معیار (استاندارد) استفاده شد و توصیف داده‌های کیفی، با فراوانی و درصد انجام گرفت. به دلیل کم بودن حجم نمونه‌ها، از

iii-Bootstrapping
iv-Confident Interval
v-Kruskal-Wallis
vi-Mann-Whitney U test

i-Vascular Density
ii-High-power Field

کروسکال-والیس نشان‌دهنده وجود اختلافی معنی‌دار بود. مقایسه دو به دو با بوت استرپینگ و آزمون من ویتنی یو نشان داد که در مقایسه با ND-C، هم در موش‌های HFD-C و هم در موش‌های HFD+STZ-C، چگالی عروقی به طور معنی‌داری، به ترتیب به میزان ۲۰٪ و ۲۳٪ کاهش یافته بود ($P=0/029$ و به ترتیب، $CI=0/04-0/07$ و $CI=0/03-0/07$).

بررسی فیبروز قلبی در موش‌ها، نشان داد که از بین موش‌های گروه‌های شاهد، در هر چهار رأس موش HFD+STZ، فیبروز قلبی مشاهده شده است، در حالی که هیچ‌یک از موش‌های ND-C و HFD-C دچار فیبروز میوکارد نشدند. با این حال، زیر گروه‌های تمرین ورزشی HFD+STZ، وضعیت بهتری داشتند؛ به طوری که سه سر از موش‌های HFD+STZ-HIIT و تنها یک سر از موش‌های HFD+STZ-MICT دچار فیبروز میوکارد بودند.

بررسی تغییرات دژنراتیو میوکارد در موش‌ها، نشان داد که در خلاف موش‌های ND-C، در دو سر از موش‌های HFD-C و سه سر از موش‌های HFD+STZ-C، تغییرات دژنراتیو مشاهده شده است. در زیر گروه‌های HFD، علی‌رغم این که این نسبت، در موش‌های HIIT حفظ شده بود، هیچ‌یک از موش‌های MICT دچار تغییرات دژنراتیو در میوکارد نبودند. همین‌طور در موش‌های HFD+STZ-HIIT به نسبت مشابهی با HFD+STZ-C این تغییرات مشاهده شد؛ در حالی که از چهار رأس موش HFD+STZ-MICT تنها در دو سر موش تغییرات دژنراتیو خفیف مشاهده شد. اطلاعات تکمیلی در جدول ۳ ارائه شده است.

میزان استئاتوز میوکارد مشاهده شده در موش‌ها، در جدول ۴ ارائه شده است. خلاف موش‌های ND-C و HFD-C، در دو سر از موش‌های HFD+STZ-C استئاتوز شدید (بالتر از ۳۰٪) مشاهده شد. مقایسه این موش‌ها با زیر گروه‌های تمرین ورزشی HFD+STZ، نشان می‌دهد که علی‌رغم وجود استئاتوز خفیف‌تر در دو سر از موش‌های HFD+STZ-HIIT، در هیچ‌یک از موش‌های HFD+STZ-MICT استئاتوز میوکارد مشاهده نمی‌شود. هم‌چنین، خلاف دو زیر گروه دیگر HFD، در دو سر موش‌های HFD-HIIT، استئاتوز حدود ۱۰٪ مشاهده شد.

تفاوت توسط بوت استرپینگ نیز تأیید شد (به ترتیب ۹/۰۹ - $CI=6/91$ و $CI=17/21-22/73$). هم‌چنین، در مقدار قند خون بین دو گروه HFD-C و HFD+STZ-C تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($P=0/029$ و $CI=14/79-9/21$) و موش‌هایی که STZ دریافت کرده بودند به میزان ۸۳٪ قند خون بالاتری داشتند. مقایسه بین زیر گروه‌های HFD، هم به وسیله بوت استرپینگ و هم به وسیله آزمون من ویتنی یو انجام و نشان داده شد که قند خون موش‌های HIIT و MICT در مقایسه با گروه C، هر دو به میزان ۲۹٪ پایین‌تر بود ($P=0/029$ و به ترتیب، $CI=2/54-4/67$ و $CI=3/25-5/43$). به طور مشابه در گروه HFD+STZ، مقایسه زیر گروه‌ها نشان داد که در مقایسه با موش‌های C، قند خون گروه‌های HIIT و MICT به ترتیب به میزان ۱۸٪ و ۵۳٪ پایین‌تر بود ($P=0/029$ و به ترتیب، $CI=11/21-17/02$ و $CI=1/88-7/83$). هم‌چنین، بین دو زیر گروه HFD+STZ-HIIT و HFD+STZ-MICT در مقدار قند خون تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($P=0/029$ و $CI=7/44-11/02$) و قند خون موش‌های MICT به میزان ۴۳٪ کمتر بود.

مقایسه وزن قلب بین سه گروه شاهد با آزمون کروسکال-والیس، نشان‌دهنده تفاوت در حد نزدیک به سطح معنی‌داری بود ($P=0/057$). مقایسه دو به دو با به روش بوت استرپینگ و استفاده از آزمون من ویتنی یو نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین موش‌های HFD-C و HFD+STZ-C بود ($P=0/029$ و $CI=0/04-0/07$) و قلب موش‌های HFD-C به میزان ۴۳٪ سنگین‌تر از قلب موش‌های HFD+STZ-C بود. هم‌چنین، تفاوت وزن نسبی قلب موش‌های گروه‌های سه گروه شاهد با آزمون کروسکال-والیس بررسی شد و معنی‌دار نبود ($P=0/087$). مقایسه وزن قلب بین زیر گروه‌ها نشان داد که در زیر گروه‌های HFD+STZ، وزن قلب موش‌های MICT نسبت به موش‌های C و HIIT، به ترتیب به میزان ۳۷٪ و ۲۲٪، به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P=0/029$ و به ترتیب، $CI=0/03-0/07$ و $CI=0/04-0/07$). هم‌چنین مقایسه دو به دو وزن نسبی قلب در زیر گروه‌های HFD+STZ، به طور مشابهی نشان‌دهنده افزایش معنی‌دار در موش‌های MICT نسبت به C و HIIT، به ترتیب به میزان ۲۹٪ و ۲۵٪ بود ($P=0/029$ و به ترتیب، $CI=0/01-0/02$ و $CI=0/01-0/03$).

همان‌طور که در جدول ۲ نشان داده شده است، مقایسه چگالی عروق قلب در سه گروه شاهد توسط آزمون

جدول ۲- بررسی متغیرهای متابولیک و قلبی در نمونه‌ها

گروه های شاهد				HFD+STZ				HDF				ND				متغیرهای مورد مطالعه
*p-value	HFD+STZ-C	HFD-C	ND-C	*p-value	MICT	HIIT	C	p-value*	MICT	HIIT	C	p-value*	MICT	HIIT	C	
۰/۰۲۲	۴۲/۵±۱/۵	۴۲/۷۵±۱/۵	۲۹/۷۵±۱/۱	۰/۱۲۶	۳۹/۲۵±۱/۰۳	۴۰/۵±۱/۵۶	۴۲/۵±۱/۵	۰/۱۶۲	۳۸/۵±۱/۶	۴۱/۷۵±۱/۱۹	۴۲/۷۵±۱/۵	۰/۸۸۳	۲۹/۵±۱/۹	۲۹/۷۵±۱/۸	۲۹/۷۵±۱/۱	وزن بعد از تمرین (گرم)
۰/۰۰۷	۲۶/۲۵±۱/۴	۱۴/۳۳±۱/۵	۶/۳۸±۱/۴	۰/۰۰۷	۱۲/۲۵±۱/۶	۲۱/۶±۱/۸	۲۶/۳۵±۱/۴	۰/۰۱۸	۱۰/۰۸±۱/۳	۱۰/۰۸±۱/۴	۱۴/۳۳±۱/۵	۰/۹۹۵	۶/۳۵±۱/۳	۶/۳۸±۱/۴	۶/۳۸±۱/۴	قند خون (میلی مول/لیتر)
۰/۰۰۷	۰/۱۶±۱/۰۱	۰/۲۲±۱/۰۱	۰/۱۸±۱/۰۲	۰/۰۲۳	۰/۲۲±۱/۰۲	۰/۱۷±۱/۰۱	۰/۱۶±۱/۰۱	۰/۰۷۷	۰/۲±۱/۰۱	۰/۱۸±۱/۰۴	۰/۲۲±۱/۰۱	۰/۱۱۵	۰/۱۶±۱/۰۲	۰/۱۸±۱/۰۱	۰/۱۸±۱/۰۲	قلب (گرم)
۰/۳۹۸	۲/۵±۱/۰۲	۲/۶±۱/۰۲	۲/۵±۱/۰۲	۰/۲۶۵	۲/۵±۱/۰۹	۲/۶±۱/۰۸	۲/۵±۱/۰۲	۰/۵۱۴	۲/۵±۱/۰۸	۲/۵±۱/۰۲	۲/۶±۱/۰۲	۰/۸۶۸	۲/۵±۱/۰۸	۲/۵±۱/۰۸	۲/۵±۱/۰۲	تیبا (میلی متر)
۰/۰۸۷	۰/۶۷±۱/۰۳	۰/۸۸±۱/۱۱	۰/۷۱±۱/۱۵	۰/۰۱۵	۰/۸۷±۱/۰۹	۰/۶۴±۱/۰۳	۰/۶۷±۱/۰۳	۰/۱۹۹	۰/۷۵±۱/۰۴	۰/۷۵±۱/۰۲	۰/۸۸±۱/۱۱	۰/۱۱۹	۰/۶۳±۱/۰۵	۰/۷۲±۱/۰۴	۰/۷۱±۱/۱۵	وزن نسبی قلب
۰/۰۲۳	۴/۴±۱/۵۱	۴/۶±۱/۵	۶/۶±۱/۹	۰/۴۰۸	۵/۴±۱/۶	۴/۹±۱/۱۸	۴/۴±۱/۵۱	۰/۳۰۲	۵/۳±۱/۶	۵/۲±۱/۸	۴/۶±۱/۵	۰/۱۴۸	۶/۳۸±۱/۲	۵/۲۳±۱/۹	۶/۶±۱/۹	چگالی عروقی قلب

ND: رژیم غذایی معمولی (Normal Diet); HFD: رژیم غذایی پرچرب (High fat diet); HFD+STZ: رژیم غذایی پرچرب به همراه تزریق استرپتوزوتوسین; C: شاهد; HIIT: تمرین تناوبی شدید (High intensity interval training); MICT: تمرین تناوبی متوسط (Moderate intensity continuous training).
 *پدست آمده از آزمون کروسکال-والیس. سطح معنی داری ۰/۰۵ می باشد. نمایش اعداد بصورت میانگین±انحراف معیار (استاندارد) می باشد.

جدول ۳- مقایسه فیبروز قلبی و تغییرات دژنراتیو بافت قلب در سه گروه

HFD+STZ			HDF			ND			نمره	متغیرهای مورد مطالعه
MICT	HIIT	C	MICT	HIIT	C	MICT	HIIT	C		
(۳/۷۵)٪	(۱/۲۵)٪	(۰)٪	(۴/۱۰۰)٪	(۳/۷۵)٪	(۴/۱۰۰)٪	(۴/۱۰۰)٪	(۴/۱۰۰)٪	(۴/۱۰۰)٪	نمره ۰	فیبروز قلبی
(۱/۲۵)٪	(۳/۷۵)٪	(۳/۷۵)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	نمره ۱	
(۰)٪	(۰)٪	(۱/۲۵)٪	(۰)٪	(۱/۲۵)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	نمره ۲	
(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	نمره ۳	
(۲/۵۰)٪	(۱/۲۵)٪	(۱/۲۵)٪	(۴/۱۰۰)٪	(۲/۵۰)٪	(۲/۵۰)٪	(۳/۷۵)٪	(۳/۷۵)٪	(۴/۱۰۰)٪	نمره ۰	تغییرات دژنراتیو بافت قلب
(۲/۵۰)٪	(۳/۷۵)٪	(۲/۵۰)٪	(۰)٪	(۱/۲۵)٪	(۱/۲۵)٪	(۱/۲۵)٪	(۱/۲۵)٪	(۰)٪	نمره ۱	
(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۱/۲۵)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	نمره ۱/۵	
(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۱/۲۵)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	نمره ۲	
(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	نمره ۲/۵	
(۰)٪	(۰)٪	(۱/۲۵)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	(۰)٪	نمره ۳	

ND: رژیم غذایی معمولی (Normal Diet); HFD: رژیم غذایی پرچرب (High fat diet); HFD+STZ: رژیم غذایی پرچرب به همراه تزریق استرپتوزوتوسین; C: شاهد; HIIT: تمرین تناوبی شدید (High intensity interval training); MICT: تمرین تناوبی متوسط (Moderate intensity continuous training). نمایش اعداد بصورت فراوانی (درصد) می باشد. تعداد نمونه در هر زیر گروه = ۴ موش و در هر گروه = ۱۲ موش

جدول ۴ - مقایسه استئاتوز قلبی در سه گروه

HFD+STZ			HDF			ND			درصد استئاتوز بافت قلب
MICT	HIIT	C	MICT	HIIT	C	MICT	HIIT	C	
۴ (٪۱۰۰)	۲ (٪۵۰)	۲ (٪۵۰)	۴ (٪۱۰۰)	۲ (٪۵۰)	۴ (٪۱۰۰)	۴ (٪۱۰۰)	۴ (٪۱۰۰)	۴ (٪۱۰۰)	۱۰-٪۰
۰ (٪۰)	۱ (٪۲۵)	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)	۲ (٪۵۰)	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)	۲۰-٪۱۰
۰ (٪۰)	۱ (٪۲۵)	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)	۳۰-٪۲۰
۰ (٪۰)	۱ (٪۰)	۲ (٪۵۰)	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)	≥ ٪۳۰

ND: رژیم غذایی معمولی (Normal Diet); HFD: رژیم غذایی پرچرب (High fat diet); HFD+STZ: رژیم غذایی پرچرب به همراه تزریق استرپتوزوتوسین؛ C: شاهد؛ HIIT: تمرین تناوبی شدید (High intensity interval training); MICT: تمرین تداومی متوسط (Moderate intensity continuous training). نمایش اعداد بصورت فراوانی (درصد) می‌باشد. تعداد نمونه در هر زیر گروه = ۴ موش و در هر گروه = ۱۲ موش

بحث

رژیم غذایی، STZ تزریق شد. STZ یک ماده شیمیایی است که با حمله به DNA سلول‌هایی که GLUT2ⁱⁱ (حامل گلوکز نوع دو) را بیان می‌کنند، باعث مرگ این سلول‌ها می‌شوند. از جمله این سلول‌ها، سلول‌های بتای پانکراس هستند که مرگ آن‌ها، با کاهش ترشح انسولین، باعث افزایش قند خون شده و علائم بالینی دیابت را ایجاد می‌کند.^{۲۰} ابتلا به دیابت، در اثر کاهش یا توقف ترشح انسولین توسط پانکراس، ویژگی دیابت نوع یک می‌باشد و در انسان، دیابت نوع دو با این فرآیند اتفاق نمی‌افتد. برای رفع این مشکل و شبیه کردن هر چه بیشتر مدل حیوانی به دیابت نوع دو، اولین بار ریدⁱⁱⁱ و همکاران (۲۰۰۰)، ابتدا با دو هفته رژیم غذایی پرچرب در موش‌های صحرایی، باعث ایجاد مقاومت انسولینی شده و سپس با تزریق STZ با دوز پایین موجب از بین رفتن بخشی از سلول‌های بتای پانکراس شدند. مطالعه آن‌ها نشان داد که مدل مذکور می‌تواند برخی ویژگی‌های دیابت نوع دو، مانند مقاومت انسولینی در بافت چربی و اختلال نیم‌رخ چربی خون را در موش‌های صحرایی ایجاد کند.^{۲۱} بعدها مطالعات دیگری نیز در صدد برآمدند تا مدل رید را اصلاح کرده و بتوانند آن را به فرآیندی که در بدن انسان در زمان ابتلا به دیابت طی می‌شود، نزدیک‌تر کنند و بسته به نوع مطالعه، بتوانند عوارض دیابت نوع دو را در مدل مذکور مشاهده کنند.^{۲۲} در همین راستا، برخی از محققان، با دستکاری اندک در مدل HFD+STZ، از آن برای مطالعه مداخلات مختلف، بر عوارض قلبی-عروقی دیابت نوع دو استفاده کردند^{۲۳} که مطالعات مربوط به کاردیومیوپاتی دیابتی نیز از آن دسته هستند.^{۲۴،۲۵} بر اساس نتایج مطالعه حاضر، ۲۸ هفته رژیم غذایی پرچرب باعث افزایش وزن قلب شد، در حالی که تزریق STZ با کاهش وزن قلب نسبت به موش‌های HFD بدون تزریق STZ همراه بود؛ البته تغییرات مشاهده شده در وزن قلب در اثر القای پیش دیابت و دیابت، نزدیک به معنی‌داری بود (P=۰/۰۵۷) و تنها تفاوت وزن قلب بین گروه‌های HFD-C و HFD+STZ-C از نظر آماری معنی‌دار بود. مطالعات پیشین نشان داده است که ابتلا به دیابت و رژیم غذایی پرچرب می‌تواند باعث تغییرات وزن مطلق و نسبی قلب شود،^{۲۶،۲۷} که می‌تواند نشانی از هایپرتروفی^{iv} و آتروفی^v

در مطالعه حاضر تأثیر دو برنامه تمرین ورزشی HIIT و MICT را در دو مدل حیوانی پیش دیابت و دیابت نوع دو، بر چگالی عروقی میوکارد، فیبروز بافت قلب، تغییرات دژنراتیو بافت قلب و استئاتوز میوکارد بررسی و مقایسه گردید. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که هر دو مدل پیش دیابت و دیابت نوع دو باعث بروز تغییرات زمینه‌ساز بیماری‌زایی در قلب می‌شود. در موش‌های HFD، علاوه بر افزایش قند خون، کاهش چگالی عروقی و تغییرات دژنراتیو در بافت قلب (در ۵۰٪ موش‌ها) مشاهده شد و در موش‌های HFD+STZ علاوه بر ۸۰٪ افزایش قند خون، نسبت به موش‌های HFD، کاهش چگالی عروقی، بروز فیبروز (در ۱۰۰٪ موش‌ها)، تغییرات دژنراتیو (در ۷۵٪ موش‌ها) و استئاتوز میوکارد (در ۵۰٪ موش‌ها) گزارش شد. در مورد تأثیر تمرین ورزشی، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که هر دو برنامه تمرینی با کاهش قند خون در موش‌های HFD و افزایش وزن قلب و کاهش بروز فیبروز در موش‌های HFD+STZ همراه بود. همچنین مقایسه دو برنامه تمرینی HIIT و MICT نشان داد که در موش‌های دیابتی، HIIT به میزان ۴۳٪ بیشتر از MICT با کاهش قند خون همراه بود. با این حال وزن قلب در موش‌های دیابتی در اثر MICT به میزان ۳۲٪ بیشتر از HIIT افزایش یافته بود. همچنین در موش‌های دیابتی، سه سر از موش‌های HIIT (۷۵٪) همچنان دچار فیبروز بودند، در حالی که این مورد در موش‌های MICT، تنها در یک سر (۲۵٪) مشاهده شد. بعلاوه، موش‌های HIIT، هم در گروه‌های پیش دیابتی و هم دیابتی، به نسبت مشابهی نسبت به گروه‌های شاهد خود دچار تغییرات دژنراتیو قلب بودند، در حالی که موش‌های MICT، از لحاظ بروز تغییرات دژنراتیو در قلب، در گروه پیش دیابتی ۱۰۰٪ سالم و در گروه دیابتی ۵۰٪ درصد سالم بودند. همچنین استئاتوز میوکارد در زیر گروه‌های HFD+STZ، در موش‌های HIIT با همان نسبت موش‌های شاهد، اما با شدت کمتر نمایان شد، در حالی که هر چهار رأس موش دیابتی MICT از این نظر سالم بودند.

در این مطالعه، از رژیم غذایی پرچرب برای ایجاد مقاومت انسولینی استفاده شد که با توجه به دامنه قند خون موش‌ها، پیش دیابتی در نظر گرفته شدند (جدول ۱). همچنین برای القای دیابت نوع دو، به موش‌های HFD پس از ۲۰ هفته

i-Deoxyribonucleic Acid

ii-Glucose Transporter 2

iii-Reed

iv-Hypertrophy

v-Atrophy

هایپراینسولینمی^{vii}، مقاومت انسولینی همراه با چاقی، اختلالات چربی و فشار خون و هایپرتروفی فزاینده کاردیومیوسیت‌هاست.^{۳۲} با توجه به این که استئاتوز میوکارد نیز، مانند فیروز، در موش‌های HFD-C مشاهده نشد، به نظر می‌رسد این مورد نیز در سطوح پیشرفته‌تری از اختلال متابولیسم گلوکز ایجاد می‌شود.

بر خلاف فیروز و استئاتوز، تغییرات دژنراتیو در کاردیومیوسیت‌ها، هم در موش‌های HFD-C و هم در موش‌های HFD+STZ-C مشاهده شد؛ هرچند در موش‌هایی که STZ دریافت کرده بودند، شدیدتر بود. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که هم رژیم غذایی پرچرب^{۳۳} و هم تزریق STZ^{۳۴} می‌تواند باعث بروز تغییرات دژنراتیو در میوکارد شود که هم‌راستا با نتایج مطالعه حاضر بود. کاردیومیوپاتی دیابتی، به عنوان یکی از اصلی‌ترین عوارض دیابت نوع دو، به وسیله ناهنجاری‌های ریخت‌شناسی و ساختاری در کاردیومیوسیت‌ها شناخته می‌شود که به طور ثانویه منجر به بروز ناهنجاری‌های عملکردی می‌شود. تغییرات دژنراتیو در کاردیومیوسیت‌ها، به عنوان اصلی‌ترین تغییر بافت قلب، در سطح سلولی و در اثر ابتلا به دیابت، عمدتاً از استرس اکسیداتیو ناشی از اختلال متابولیسم گلوکز در سلول‌های قلبی ناشی می‌شود.^{۳۴}

تمرین ورزشی، به عنوان قوی‌ترین عامل حمایت‌کننده غیر دارویی دستگاه قلبی-عروقی در برابر انواع آسیب‌های قلبی-عروقی، از جمله بیماری‌های متابولیک قلبی شناخته شده است.^{۳۵} هم‌چنین باید توجه داشت که شدت تمرین ورزشی تجویز شده برای بیماران، یکی از مهم‌ترین عوامل تعیین‌کننده حداکثر بازده تمرینی در این افراد است.^{۳۶} پیشتر اثرات قلبی-عروقی و متابولیکی تمرین HIIT و MICT، چه در افراد سالم و چه در بیماران، مطالعه شده است. بیشتر مطالعات فراتحلیل نشان‌دهنده عدم تفاوت معنی‌دار بین HIIT و MICT یا برتری HIIT در اثرات قلبی-عروقی بودند.^{۳۷،۳۸} با این حال مطالعه فراتحلیلی که اخیراً تأثیرات متابولیکی HIIT و MICT را مقایسه کرده بود، برتری هیچ‌یک را تأیید نکرد^{۳۹} و البته توسط فراتحلیل‌های قبل‌تر نیز چنین نتایجی بدست آمده بود.^{۴۰} نتایج مطالعه حاضر نشان داد که در موش‌های دیابتی که STZ دریافت کرده بودند، MICT نسبت به HIIT، تأثیر بیشتری بر کاهش قند خون داشت. هم‌چنین باعث

مرضی قلب باشد که بسته به پیشرفت آسیب میوکارد، می‌تواند هر دو مورد اتفاق بیفتد.^{۲۸} هم‌چنین مطالعه حاضر نشان داد که ۲۸ هفته رژیم غذایی پرچرب، می‌تواند باعث کاهش چگالی عروقی قلب شود که این مورد با تزریق STZ تغییری نکرد. کاهش چگالی عروقی یکی از علائم بروز کاردیومیوپاتی دیابتی است که با سوءعملکرد قلبی و نارسایی فزاینده قلب همراه است.^{۲۹}

علی‌رغم این که کاهش چگالی عروقی در هر دو گروه از موش‌های HFD-C و HFD+STZ-C مشاهده شده بود، اما فیروز بافت قلب تنها در موش‌هایی مشاهده شد که STZ دریافت کرده بودند. فیروز میوکارد، یکی از اصلی‌ترین تغییرات قلبی همراه با کاردیومیوپاتی دیابتی است که می‌تواند منجر به کاهش سازگاری قلبیⁱ، سوءعملکرد سیستولی و دیاستولیⁱⁱ و در نهایت نارسایی قلبیⁱⁱⁱ شود.^{۳۰} با توجه به نتایج مطالعه حاضر، به نظر می‌رسد، بروز فیروز قلبی، نیاز به قرار گرفتن بافت قلب، در معرض سطح بالاتری از قند خون دارد. یکی از اصلی‌ترین سازوکارهای ایجاد فیروز در قلب، ناهنجاری‌های متابولیکی، از جمله چاقی و دیابت است. بروز ناهنجاری در متابولیسم گلوکز، با افزایش میزان AGE^{iv}ها، سبب افزایش اتصالات تارهای کلاژن و نیز فعال شدن سازوکارهای پروفیبروتیک^v می‌شود.^{۳۱} هم‌چنین مسمومیت قند و چربی ناشی از دیابت در کاردیومیوسیت‌ها، در کنار تغییر در پیام‌رسانی انسولین ناشی از دیابت، منجر به افزایش استرس اکسیداتیو^{vi} و فعال شدن مسیرهای التهابی و در نتیجه استئاتوز میوکارد، کاهش چگالی مویرگی و بروز فیروز میوکارد می‌شود که این آسیب درون سلولی و خارج سلولی، در نهایت منجر به تغییر ساختاری آسیب‌شناختی و از نظر عملکردی، باعث سوء عملکرد سیستولی و دیاستولی قلب می‌گردد.^۲

هم‌راستا با بروز فیروز میوکارد در موش‌های گروه HFD+STZ-C، استئاتوز میوکارد نیز در این موش‌ها مشاهده شد. استئاتوز میوکارد، یکی از اصلی‌ترین شاخصه‌های کاردیومیوپاتی دیابتی ناشی از دیابت نوع دو است که معمولاً در دیابت نوع یک مشاهده نمی‌شود. علت بروز استئاتوز میوکارد در دیابت نوع دو، بروز

- i-Cardiac Compatibility
- ii-Systolic and Diastolic Dysfunction
- iii-Heart Failure
- iv-Advanced Glycated End Products
- v-Profibrotic
- vi-Oxidative Stress

عوامل آپوپتوتیک، کاهش فیبروز، بهبود انقباض پذیری قلبⁱⁱⁱ، بهبود عملکرد متابولیک و بهبود عملکرد میتوکندریایی^{iv} است.^{۸،۴۵}

در مجموع، مطالعه حاضر نشان داد که ابتلا به دیابت، به عنوان یک شرایط آسیب شناختی شناخته شده که با کاهش عملکرد سلول‌های بتای پانکراس مشخص می‌شود، می‌تواند باعث بروز اختلالات ساختاری در قلب، شامل ایجاد فیبروز و استئاتوز، کاهش چگالی عروقی و ایجاد تغییرات دژنراتیو در قلب شود که بسیاری از این تغییرات با چاقی صرف بروز نمی‌کند. همچنین این مطالعه نشان داد که MICT نسبت به HIIT دارای مزیت‌هایی در ارتباط با اثرات حمایتی قلبی در بیماری دیابت نوع دو است. با این حال، تعداد نمونه‌ها در این مطالعه، به دلیل طولانی بودن مدت زمان مداخله و از بین رفتن موش‌ها در طی آن، کم بود که این مورد به عنوان محدودیت مطالعه، نتیجه‌گیری بر اساس نتایج آن را مشکل می‌کند. همچنین در این مطالعه عوامل مولکولی برای بررسی چگالی عروقی و تغییرات دژنراتیو قلبی، مورد اندازه‌گیری قرار نگرفت. پیشنهاد می‌شود مطالعات مشابهی با تعداد نمونه‌های بیشتر در هر گروه و با اندازه‌گیری عوامل سلولی و مولکولی، در کنار تصویربرداری بافتی، طراحی و انجام شود.

سپاس‌گزاری: از کلیه افرادی که در به انجام رسیدن پژوهش حاضر همکاری داشتند، بالاخص کارکنان محترم پژوهشگاه رویان، تشکر و قدردانی می‌شود.

تأییدیه اخلاقی: پژوهش حاضر مورد بررسی کار گروه/کمیته اخلاق در پژوهش پژوهشگاه رویان - جهاد دانشگاهی قرار گرفت و توسط این کمیته تأیید شد (IR.ACECR.ROYAN.REC.1400.074).

حامی / حامیان مالی

بخشی از پژوهش حاضر با حمایت مالی و بهره‌گیری از تجهیزات آزمایشگاهی پژوهشگاه رویان انجام یافته است.

تعارض منافع: هیچ‌گونه تعارض منافعی توسط نویسندگان بیان نشده است.

افزایش معنی‌دار وزن قلب، نسبت به HIIT، در این موش‌ها شده بود که نسبت به موش‌های ND-MICT نیز معنی‌دار بود. قرار دادن این مشاهدات در کنار فیبروز و استئاتوز مشاهده شده در موش‌های HFD+STZ-HIIT و HFD+STZ-MICT، محقق را به این نتیجه می‌رساند که اگر چه هر دو برنامه تمرینی تأثیرات قابل توجهی در جهت بهبود ساختار سلولی میوکارد در موش‌های گروه‌های HFD+STZ داشته است، اما احتمالاً MICT توانسته اثرات قوی‌تری ایجاد کند. با این حال این نتایج با نتایج برخی از مطالعات مشابه پیشین در تضاد است. به طوری که مطالعه گریپⁱ و همکاران (۲۰۲۱) نشان داد که چهار هفته HIIT باعث بهبود هشت فاکتور کاردیومتابولیک منتخب، از جمله قند ناشتا می‌شود، در حالی که چهار هفته MICT تنها سه فاکتور منتخب محقق را بهبود داد.^{۴۱} البته از آنجایی که مدت زمان تمرین در مطالعه آن‌ها کوتاه بود، این احتمال وجود دارد که در زمان طولانی‌تر، مانند مطالعه حاضر، نتایج متفاوتی مشاهده شود. در زمینه تأثیر دو برنامه تمرینی بر عوامل دژنراتیو میوکارد، مطالعه دلفان و همکاران (۲۰۲۲) نشان داد که پنج هفته HIIT در کاهش عوامل آپوپتوتیکⁱⁱ قلبی، بر MICT برتری دارد.^{۴۲} علی‌رغم این که نتایج مطالعات آن‌ها خلاف مطالعه حاضر بود، اما باید توجه داشت که نمونه‌های مطالعه آن‌ها مبتلا به دیابت نوع یک بودند و همان‌طور که پیش‌تر نیز اشاره شد، آسیب‌شناسی کاردیومیوپاتی در دیابت نوع یک و نوع دو متفاوت است و احتمالاً می‌تواند تأثیرات متفاوتی از یک نوع تمرین بپذیرند. اگرچه مطالعات دیگری نیز اخیراً انجام شده‌اند که برتری HIIT نسبت به MICT را در تغییرات ساختاری قلبی نمونه‌های مبتلا به دیابت نوع دو تأیید کرده‌اند،^{۴۳} اما مطالعه یزدانی و همکاران (۲۰۲۲) نشان داد که هشت هفته MICT در کاهش عوامل مرتبط با کاردیومیوپاتی دیابتی، از جمله فیبروز میوکارد، بر HIIT برتری دارد،^{۴۴} که هم‌راستا با نتایج مطالعه حاضر بود. علی‌رغم این که مجموع مطالعات انجام شده، بر تأثیرگذاری هر دو برنامه HIIT و MICT بر ساختار قلب در بیماری دیابت تأکید می‌کنند، اما به نظر می‌رسد مطالعات برای تعیین برتری هر کدام از این برنامه‌ها نسبت به دیگری کافی نیست. با این حال، سازوکارهای پیشنهادی برای تأثیرات فیزیولوژیک هر دو این برنامه‌های تمرینی، شامل کاهش استرس اکسیداتیو، کاهش

iii-Myocardial Contractability
iv-Mitochondrial Function

i-Gripp
ii-Apoptotic Factors

References

- IDF. IDF Diabetes Atlas, 10th Edition. International Diabetes Federation 2022. Available from: URL: <http://europepmc.org/article/NBK/nbk581934>
- Hölscher ME, Bode C, Bugger H. Diabetic cardiomyopathy: does the type of diabetes matter? *Int J Mol Sci* 2016; 17: 2136.
- Tan Y, Zhang Z, Zheng C, Wintergerst KA, Keller BB, Cai L. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 585-607.
- Litwin SE. Diabetes and the heart: is there objective evidence of a human diabetic cardiomyopathy? *Diabetes* 2013; 62: 3329-30.
- Segar MW, Khan MS, Patel KV, Butler J, Tang WW, Vaduganathan M, et al. Prevalence and prognostic implications of diabetes with cardiomyopathy in community-dwelling adults. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 1587-98.
- Marwick TH, Ritchie R, Shaw JE, Kaye D. Implications of underlying mechanisms for the recognition and management of diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 339-51.
- Nesti L, Natali A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: A review of experimental and clinical data. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017; 27: 657-69.
- 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? *Front Endocrinol* 2018; 9: 729.
- Gheibi S, Kashfi K, Ghasemi A. A practical guide for induction of type-2 diabetes in rat: Incorporating a high-fat diet and streptozotocin. *Biomed Pharmacother* 2017; 95: 605-13.
- 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. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 2896.
- Bayles MP. ACSM's exercise testing and prescription: Lippincott Williams & Wilkins; 2023.
- Kemi OJ, Loennechen JP, Wisløff U, Ellingsen Ø. Intensity-controlled treadmill running in mice: cardiac and skeletal muscle hypertrophy. *J Appl Physiol* 2002; 93: 1301-9.
- Wei J, Nelson MD, Szczepaniak EW, Smith L, Mehta PK, Thomson LE, et al. Myocardial steatosis as a possible mechanistic link between diastolic dysfunction and coronary microvascular dysfunction in women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 310: H14-H9.
- Hinderer S, Schenke-Layland K. Cardiac fibrosis—A short review of causes and therapeutic strategies. *Adv Drug Deliv Rev* 2019; 146: 77-82.
- Pucéat M. Pharmacological approaches to regenerative strategies for the treatment of cardiovascular diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 189-92.
- Galati G, Leone O, Pasquale F, Olivetto I, Biagini E, Grigioni F, et al. Histological and histometric characterization of myocardial fibrosis in end-stage hypertrophic cardiomyopathy: a clinical-pathological study of 30 explanted hearts. *Circ Heart Fail* 2016; 9: e003090.
- Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, Nakamura K, Nakao K, Suda M, et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4239-44.
- Ramadan MS, Russo V, Nigro G, Durante-Mangoni E, Zampino R. Interplay between heart disease and metabolic steatosis: a contemporary perspective. *J Clin Med* 2021; 10: 1569.
- Sachdeva J, Dai W, Kloner RA. Functional and histological assessment of an experimental model of Takotsubo's cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000921.
- Axmann G, Tschoepe C, Walther T. What does streptozotocin do in mice? *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50: 151.
- Reed M, Meszaros K, Entes L, Claypool M, Pinkett J, Gadbois T, et al. A new rat model of type 2 diabetes: the fat-fed, streptozotocin-treated rat. *Metabolism* 2000; 49: 1390-4.
- Skovsø S. Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin. *J Diabetes Investig* 2014; 5: 349-58.
- Binh DV, Dung NTK, Thao L, Nhi N, Chi P. Macro- and microvascular complications of diabetes induced by high-fat diet and low-dose streptozotocin injection in rats model. *Int J Diabetes Res* 2013; 2: 50-5.
- Velagic A, Li M, Deo M, Li JC, Kiriazis H, Donner DG, et al. A high-sucrose diet exacerbates the left ventricular phenotype in a high fat-fed streptozotocin rat model of diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol - Heart Circ* 2023; 324: H241-H57.
- Riehle C, Bauersachs J. Of mice and men: models and mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2018; 114: 2.
- Zhang Y, Wang Y, Yanni J, Qureshi MA, Logantha SJR, Kassab S, et al. Electrical conduction system remodeling in streptozotocin-induced diabetes mellitus rat heart. *Front Physiol* 2019; 10: 826.
- Pavillard LE, Cañadas-Lozano D, Alcocer-Gómez E, Marín-Aguilar F, Pereira S, Robertson AA, et al. NLRP3-inflammasome inhibition prevents high fat and high sugar diets-induced heart damage through autophagy induction. *Oncotarget* 2017; 8: 99740-56.
- Greaves P. Histopathology of preclinical toxicity studies: interpretation and relevance in drug safety evaluation, Chapter 7: cardiovascular system: Amsterdam, the Netherlands: Academic Press; 2011.
- Zeng H, He X, Hou X, Li L, Chen J-X. Apelin gene therapy increases myocardial vascular density and ameliorates diabetic cardiomyopathy via upregulation of sirtuin 3. *Am J Physiol - Heart Circ* 2014; 306: H585-H97.
- Russo I, Frangogiannis NG. Diabetes-associated cardiac fibrosis: cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *J Mol Cell Cardiol* 2016; 90: 84-93.
- López B, Ravassa S, Moreno MU, José GS, Beaumont J, Gonzalez A, et al. Diffuse myocardial fibrosis: mechanisms, diagnosis and therapeutic approaches. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18: 479-98.
- Lorenzo-Almorós A, Tuñón J, Orejas M, Cortés M, Egidio J, Lorenzo Ó. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 28.
- Rasheed R, Othman M, Hussein U. The possible ameliorative influence of quercetin on cardiac muscle changes induced by high fat diet in adult male albino rats: light and electron microscopic study. *Egypt J Histol* 2022; 45: 937-48.
- Yildirim SS, Akman D, Catalucci D, Turan B. Relationship between downregulation of miRNAs and increase of oxidative stress in the development of diabetic cardiac dysfunction: junctin as a target protein of miR-1. *Cell Biochem Biophys* 2013; 67: 1397-408.
- Alhumaid W, Small SD, Kirkham AA, Becher H, Pituskin E, Prado CM, et al. A contemporary review of the

- effects of exercise training on cardiac structure and function and cardiovascular risk profile: insights from imaging. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 753652.
36. Sabbahi A, Canada JM, Babu AS, Severin R, Arena R, Ozemek C. Exercise training in cardiac rehabilitation: Setting the right intensity for optimal benefit. *Prog Cardiovasc Dis* 2022; 70: 58-65.
37. Way KL, Sultana RN, Sabag A, Baker MK, Johnson NA. The effect of high intensity interval training versus moderate intensity continuous training on arterial stiffness and 24 h blood pressure responses: A systematic review and meta-analysis. *J Sci Med Sport* 2019; 22: 385-91
38. Leal JM, Galliano LM, Del Vecchio FB. Effectiveness of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training in hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep* 2020; 22: 26.
39. Mateo-Gallego R, Madinaveitia-Nisarre L, Giné-Gonzalez J, Bea AM, Guerra-Torrecilla L, Baila-Rueda L, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose metabolism, cardiorespiratory fitness and weight control in subjects with diabetes: systematic review a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 190: 109979.
40. de Mello MB, Righi NC, Schuch FB, Signori LU, da Silva AMV. Effect of high-intensity interval training protocols on VO₂max and HbA_{1c} level in people with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med* 2022; 65: 101586.
41. Gripp F, Nava RC, Cassilhas RC, Esteves EA, Magalhães COD, Dias-Peixoto MF, et al. HIIT is superior than MICT on cardiometabolic health during training and detraining. *Eur J Appl Physiol* 2021; 121: 159-72.
42. Delfan M, Amadeh Juybari R, Gorgani-Firuzjaee S, Høiriis Nielsen J, Delfan N, Laher I, et al. High-intensity interval training improves cardiac function by miR-206 dependent HSP60 induction in diabetic rats. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 927956.
43. Pei Z, Zhou R, Yao W, Dong S, Liu Y, Gao Z. Different Exercise Training Intensities Prevent Type 2 Diabetes Mellitus-induced Myocardial Injury in Male Mice. *iScience* 2023; 26: 107080.
44. Yazdani F, Shahidi F, Karimi P. The effect of 8 weeks of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on cardiac angiogenesis factor in diabetic male rats. *J Physiol Biochem* 2020; 76: 291-9.
45. Seo DY, Ko JR, Jang JE, Kim TN, Youm JB, Kwak H-B, et al. Exercise as a potential therapeutic target for diabetic cardiomyopathy: insight into the underlying mechanisms. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 6284.
46. Wang N, Liu Y, Ma Y, Wen D. High-intensity interval versus moderate-intensity continuous training: Superior metabolic benefits in diet-induced obesity mice. *Life Sci* 2017; 191: 122-31.

Original Article

Comparative Effect of Moderate-intensity Continuous Training (MICT) or High-intensity Interval Training (HIIT) on Some Structural Parameters of the Heart in Two Types of Animal Models of Pre-diabetes and Type 2 Diabetes

Kashef M¹ , Hajizadeh-Saffar E² , Salehpour M¹ , Moharamzadeh S¹ 

¹Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Science, Teacher Teaching Shahid Rajaei University, Tehran, Iran. ²Department of Stem Cells and Developmental Biology, Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, ACECR, Tehran, I.R. Iran

e-mail: kashef1337@gmail.com

Received: 09/07/2023 Accepted: 29/10/2023

Abstract

Introduction: The purpose of this study was to investigate the effect of exercise training with two different intensity levels on some structural parameters of the heart in mice with pre-diabetes and type 2 diabetes. **Materials and Methods:** For this purpose, 39 male C57bl/6j mice were divided into two groups: High-fat Diet (HFD) and Normal Diet (ND). After 20 weeks of a 60% fat diet for HFD mice and normal food for ND mice, 12 of the HFD mice were injected with streptozotocin (STZ) and then divided into three subgroups: control (C), High-intensity Interval Training (HIIT), and Moderate-intensity Continuous Training (MICT). The mice of the exercise training groups were trained for eight weeks. Then, tissue factors, including heart weight, vascular density, fibrosis, steatosis, and degenerative changes in the heart, were examined. One-way analysis of variance and percentage frequency were used to analyze and report the results. **Results:** A high-fat diet decreased vascular density (30%) and degenerative changes, and STZ injection decreased vascular density (33%), myocardial fibrosis, and steatosis. Both exercise training types were associated with improvement of symptoms, including heart weight, fibrosis, steatosis, and degenerative changes. However, MICT had a stronger effect than HIIT on most factors. **Conclusion:** A high-fat diet, with or without STZ, was associated with cardiac pathological changes. It seems that MICT can produce stronger effects in reducing these symptoms than HIIT.

Keywords: High-intensity Interval Training, Moderate-intensity Continuous Training, Exercise Training Intensity, Diabetes Mellitus, Diabetic Cardiomyopathy