

علوم زیستی ورزشی - پاییز ۱۴۰۰
دوره ۱۳، شماره ۳، ص: ۳۶۵-۳۵۱
نوع مقاله: علمی - پژوهشی
تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۳/۰۳
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۷/۱۳

تأثیر شش هفته تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) و استقامتی بر میزان قند خون و محتوای پروتئین فولیستاتین در بافت بطن چپ قلب موش‌های صحرایی نر مبتلا به دیابت نوع ۱

هاجر خانجانی^۱ - محمدرضا اسماعیل زاده طلوعی^{۲*}

۱. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شمال، آمل، ایران. ۲. استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شمال، آمل، ایران

چکیده

فولیستاتین یک پروتئین کلیدی در تنظیم هیپرتروفی عضلانی (قلبی و اسکلتی) است که بیماری دیابتی نوع ۱ می‌تواند به نقص در عملکرد آن منجر شود. بنابراین، هدف از تحقیق حاضر، بررسی تأثیر ۶ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) و استقامتی بر میزان قند خون و محتوای پروتئین فولیستاتین در بافت بطن چپ قلب موش‌های صحرایی نر مبتلا به دیابت نوع ۱ است. در این تحقیق، ۱۸ سر موش صحرایی نر ۲ ماهه نر از نژاد اسپراگ‌داولی با میانگین وزن 30.0 ± 2.0 گرم انتخاب شدند. پس از دیابتی شدن نوع ۱ از طریق محلول استرپتوزوتوسین، به روش تصادفی به ۳ گروه: ۱. تمرین HIIT ۲. تمرین استقامتی و ۳. کنترل (هر گروه ۶ سر) تقسیم شدند. گروه‌های تمرینی ۴ روز در هفته مطابق با برنامه‌های تمرینی HIIT و استقامتی به مدت ۶ هفته به تمرین ورزشی پرداختند. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون آنوای یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. ۶ هفته تمرین HIIT و استقامتی به کاهش معنادار میزان قند خون ($P=0/0001$) و افزایش معنادار محتوای پروتئین فولیستاتین ($P=0/0001$) نسبت به گروه کنترل منجر شد. تمرین HIIT و استقامتی، سطوح قند خون را کاهش داد که نشان‌دهنده این مطلب است، که این دو نوع تمرینی می‌تواند راه درمانی مناسب و غیرتهاجمی برای کنترل دیابت باشد. همچنین تمرین استقامتی و تمرین HIIT به افزایش محتوای درون سلولی پروتئین فولیستاتین منجر شد که این افزایش در گروه استقامتی بیشتر بوده است که می‌تواند جهت هیپرتروفی فیزیولوژیک و کاهش عوارض پاتولوژیک قلبی از جمله کاردیومیوپاتی دیابتی مفید باشد.

واژه‌های کلیدی

تمرین استقامتی، تمرین تناوبی با شدت بالا، دیابت، فولیستاتین، قلب، قند خون.

مقدمه

دیابت شیرین از بیماری‌های مزمن فراوان در سراسر جهان است که به سرعت و به‌طور چشمگیری در حال افزایش است. با توجه به آمار سازمان بهداشت جهانی دیابت هفتمین علت مرگ سال ۲۰۳۰ خواهد بود (۱). دیابت نوع ۱، بیماری خودایمنی مزمن است که با کمبود انسولین و هیپرگلیسمی حاصل می‌شود. هیپرگلیسمی در نهایت به بسیاری از بیماری‌های سیستمیک مانند نوروپاتی، نفروپاتی، رتینوپاتی و بیماری‌های قلبی-عروقی منجر می‌شود. در سطح جهانی، دیابت نوع ۱ با افزایش کلی سالانه در بروز حدود ۲-۳ درصد در سال در حال افزایش است (۲).

بیماری‌های قلبی عروقی شایع‌ترین علت مرگ‌ومیر در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ است. این شیوع نارسایی در ارتباط با دیابت است که اغلب به دلیل عدم درک سازوکارهای پاتوفیزیولوژیک و فیزیولوژیک درگیر در پیشرفت کاردیومیوپاتی دیابتی است (۳،۴). کاردیومیوپاتی دیابتی از مهم‌ترین عوارض ناشی از دیابت است. کاردیومیوپاتی دیابتی را بیماری ویژه عضله قلب می‌دانند (۵). این بیماری علت مرگ‌ومیر در بیماران دیابتی است که در دیابت نوع ۱ یا نوع ۲ اتفاق می‌افتد (۶). این عارضه از طریق مجموعه‌ای از ناهنجاری‌های ساختاری و عملکردی در قلب بیماران دیابتی از جمله اختلال در انقباض دیاستولیک و سیستولیک، هیپرتروفی کاردیومیوسیت، آپوتوز و فیبروز قلبی مشخص می‌شود (۷). در بررسی‌های اخیر روی افراد مبتلا به دیابت نشان داده شده است که قلب این افراد بر اثر کاردیومیوپاتی دیابتی منجر به نارسایی قلبی می‌شود و در بافت قلبی آنها نکروز و آپوتوز (مرگ سلولی) افزایش می‌یابد (۸).

بیماری‌های قلبی نشان‌دهنده بیشتر بیماری‌های قلبی عروقی است و معمولاً با ضایعات در میوکارد و عروق قلبی همراه است. همه‌ساله تلاش‌های بی‌شماری برای روشن شدن سازوکارهای مولکولی بیماری‌های قلبی انجام گرفته است. بر این اساس، در سال‌های اخیر تلاش زیادی برای روشن شدن سازوکارهای سلولی و مولکولی هیپرتروفی و آتروفی قلبی صورت گرفته است که از جمله می‌توان به بیان و/یا فعالیت عامل رشد مکانیکی (MGF)^۲، مسیر Akt/mTOR^۳، لیگندهای E3^۴، عامل رشد/تمایزی-۸

-
1. Diabetic Cardiomyopathy(DC)
 2. Mechano-Growth Factor (MGF)
 3. Akt/mTOR Pathway
 4. E3 ligases

(GDF-8) (که به‌عنوان مایوستاتین (MSTN) نیز شناخته می‌شود) و فولیستاتین^۳ اشاره کرد (۹، ۱۰). فولیستاتین، یک پروتئین پیوندی ترشحی منومریک از خانواده عامل تغییر شکل رشدی بتاست. فولیستاتین به‌عنوان «پروتئین متصل‌شونده به گیرنده‌های اکتیوین» هم شناخته می‌شود و پروتئینی است که در انسان توسط ژن "FST" کدگذاری می‌شود (۱۱). این پروتئین، گلیکوپروتئین اوتوکراین است، که وظیفه اصلی این آن، اتصال و خنثی‌سازی اعضای خانواده بزرگ TGF- β و به ویژه میوستاتین و اکتیوین است (۱۲). فولیستاتین تقریباً از تمام بافت‌های بدن ترشح می‌شود و قوی‌ترین عامل ضد میوستاتین است، که می‌تواند با پیوند به گیرنده‌های میوستاتین (اکتیوین IIb) فعالیت میوستاتین را مهار کند. با وجود این، بیان ژن پروتئین فولیستاتین، تحت تأثیر شرایط گوناگون فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی از جمله آتروفی عضلانی، سکتة قلبی، بی‌وزنی و فعالیت ورزشی قرار می‌گیرد (۱۳).

فعالیت ورزشی از روش‌های مهم برای پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی است. ورزش و تمرین می‌تواند موجب تأثیر مثبت بر فیزیولوژی و مورفولوژی بافت قلب شود (۱۴). فعالیت ورزشی استقامتی که در مقابل بیماری‌های قلبی-عروقی راه‌حل کاربردی مناسبی به‌شمار می‌رود، سبب کاهش عوامل خطرزای قلبی، جلوگیری از تخریب میوکارد و افزایش عملکرد قلب می‌شود. سازگاری سلولی به فعالیت بدنی می‌تواند به عوامل سلولی و مولکولی مربوط باشد و با ایجاد هیپرتروفی و تجدید کاردیومیوسیت‌ها به رشد قلبی منجر شود (۱۵).

یکی دیگر از انواع تمرینات، تمرینات تناوبی (HIIT) است. امروزه تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) به‌عنوان یکی از روش‌های تمرینی سودمند مورد توجه قرار گرفته است؛ همچنین هنوز تأثیرات فیزیولوژیکی تمرینات HIIT که به‌واسطه آنها عملکرد بهبود می‌یابد، به‌خوبی درک نشده است (۱۶). تمرینات HIIT به تلاش‌های تکراری با فعالیت‌های تناوبی به نسبت کوتاه با شدت زیاد یا شدتی نزدیک به شدتی که VO_{2peak} به‌دست می‌آید ($VO_{2peak} \geq 90\%$) نسبت داده می‌شود. با توجه به شدت تمرینات، یک تلاش HIIT ممکن است از چند ثانیه تا چندین دقیقه طول بکشد که تلاش‌های گوناگون به‌وسیله چند دقیقه استراحت یا فعالیت با شدت پایین از هم جدا می‌شوند (۱۷). تحقیقات نشان می‌دهد می‌توان با تمرین ورزشی با شدت بالا (۸۵ تا ۹۰ درصد VO_{2max}) در مقایسه با تمرین ورزشی با شدت متوسط (۶۵-۷۰ درصد

1. Growth and Differentiation Factor 8(GDF-8)
2. Myostatin (MSTN)
3. Follistatin
4. High-Intensity Interval Training

VO_{2max} دو برابر تأثیر قلبی به دست آورد (۱۸). تمرین HIIT به بهبود عملکرد قلبی-عروقی و ظرفیت هوازی در انسان و جوندگان منجر می‌شود. این یافته‌ها همچنین بازسازی قلبی-عروقی را به‌عنوان یک پاسخ سازگار به‌طور بالقوه قابل تغییر با HIIT برجسته می‌کند (۱۹).

در خصوص تحقیقات ورزشی روی پروتئین فولیستاتین در تحقیقی بیگری و همکاران (۱۳۹۷) به بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین تناوبی خیلی شدید (HIIT) بر پروتئین فولیستاتین در عضله دوقلوی موش‌های نر سالم پرداختند و تغییر معناداری در بیان فولیستاتین گروه HIIT در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نشد (۲۰). اما در تحقیقی دیگر نشان داده شد که ۸ هفته تمرین مقاومتی و تمرین هوازی به افزایش معنادار محتوای پروتئین فولیستاتین نسبت به گروه کنترل در عضله قلب موش صحرایی منجر شد (۲۱). در طول سال‌های گذشته، تحقیقات اساسی شبکه‌ای پیچیده از سازوکارهای تنظیمی از مسیرها و پروتئین‌ها را نشان داده‌اند که در کنترل آبشار سیگنالینگ انسولین بسیار مهم‌اند. شناسایی رفتار پروتئین‌ها در هیپرتروفی قلب برای آریتمی، نارسایی قلبی و مرگ ناگهانی مفید است. هدف قرار دادن عملکردهای پروتئین فولیستاتین در پی تمرینات ورزشی مبهم است، که شناسایی این عوامل مبهم می‌تواند ابزار قدرتمندی در درمان بیماری قلبی فراهم کند. از طرف دیگر بیماران دیابتی مستعد عارضه کاردیومیوپاتی و مرگ سلولی در قلب خود هستند. بنابراین، تمرینات ورزشی می‌تواند عامل غیردارویی مهمی به‌عنوان یک عامل محافظتی برای قلب بیماران دیابتی در نظر گرفته شود. تحقیقات بسیار کمی، نقش سازوکار سلولی پروتئین فولیستاتین را به‌دنبال دو روش تمرینی تناوبی و تداومی در قلب افراد دیابت نوع ۱ بررسی کرده‌اند که نتایج آنها اندکی متناقض است؛ بنابراین، هدف از تحقیق حاضر، بررسی تأثیر یک دوره تمرین تناوبی و تداومی بر میزان قند خون و محتوای پروتئین فولیستاتین در بافت بطن چپ قلب موش‌های صحرایی نر مبتلا به دیابت نوع ۱ است.

روش تحقیق

در این پژوهش، ۲۴ سر موش صحرایی نر ۲ ماهه نژاد اسپراگ‌داولی با میانگین وزن 30.0 ± 2.0 گرم به‌صورت تصادفی انتخاب شدند. موش‌های صحرایی از مرکز نگهداری از حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شیراز خریداری و در دانشکده فارماکولوژی دانشگاه شیراز با دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۰-۵۰ درصد و چرخه تاریکی-روشنایی ۱۲-۱۲ نگهداری شدند. غذای استاندارد (به‌صورت پلت) و آب (در بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری) مورد نیاز حیوانات به‌صورت آزادانه در اختیار موش‌های صحرایی قرار

داده شد.

ایجاد دیابت نوع ۱

برای ایجاد دیابت نوع ۱ در موش‌ها، محلول استرپتوزوتوسین (STZ) (حل شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار با pH=۴/۵) به صورت داخل صفاقی و فقط یک مرتبه با دوز ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن تزریق شد. برای اطمینان از دیابتی شدن حیوان‌ها، قند خون آنها ۷۲ ساعت پس از تزریق با کمک گلوکومتر و نمونه خونی گرفته شده از سیاهرگ دمی موش‌ها اندازه‌گیری شد؛ قند خون بالای ۳۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان شاخص دیابتی شدن نوع ۱ در نظر گرفته شد (۲۲).

برنامه‌های تمرینی

یک هفته پس از القای دیابت بعد از آشنایی سازی موش‌های گروه‌های تمرین با نوار گردان به مدت یک هفته با سرعت ۵ تا ۱۰ متر بر دقیقه، به روش تصادفی به ۳ گروه: ۱. گروه تمرین تناوبی دیابتی، ۲. گروه تمرین تداومی دیابتی و ۳. گروه کنترل دیابتی (هر گروه ۶ سر) تقسیم شدند. برنامه‌های گروه تمرینی به مدت ۶ هفته و هر هفته ۴ جلسه بود.

تمرین HIIT موش‌های تمرینی در شروع هر جلسه با سرعتی حدود ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه گرم کردند. سپس برنامه تمرینی شامل ۵ وهله ۴ دقیقه‌ای با شدت معادل ۸۵ تا ۹۵ درصد حداکثر سرعت و دوره‌های استراحت فعال ۳ دقیقه‌ای با شدت معادل ۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر سرعت انجام گرفت. در پایان هر جلسه نیز موش‌ها با سرعتی حدود ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه سرد کردند. کل مدت زمان دویدن موش‌های صحرائی در هر جلسه روی نوار گردان ۴۴ دقیقه بود. شیب نوار گردان صفر درجه بود و در ۸ هفته تغییری نداشت (۲۳). تمرین استقامتی، دویدن روی نوار گردان با مدت زمان ۴۴ دقیقه، شامل ۶ دقیقه گرم کردن (۳۲ تا ۵۰ درصد حداکثر سرعت)، ۳۲ دقیقه تمرین استقامتی (۵۰ تا ۷۰ درصد حداکثر سرعت) و ۶ دقیقه سرد کردن (۳۰ تا ۵۰ درصد حداکثر سرعت) بود. شیب نوار گردان صفر درجه و در هشت هفته تغییری نداشت (۲۴).

آزمون اندازه‌گیری حداکثر سرعت (آزمون افزایشی حداکثر)

آزمون اندازه‌گیری حداکثر سرعت با سرعت ۵ متر در دقیقه شروع شد و هر ۳ دقیقه سرعت ترمیم ۵ متر در دقیقه افزایش یافت تا موش‌های صحرائی به خستگی (چسبیدن موش‌ها به انتهای ترمیم) رسیدند. سرعتی که در آن موش‌های صحرائی به خستگی رسیدند، به عنوان حداکثر سرعت در نظر گرفته شد (۲۵).

بافت برداری

در این مدت، گروه کنترل هیچ‌گونه برنامه‌ی تمرینی نداشتند. همچنین موش‌های صحرایی هیچ‌گونه درمانی با انسولین را در طول دوره‌ی پژوهش نداشتند. برای از بین بردن آثار حاد تمرین و متغیرهای کنترل‌نشده‌ی استرس آزمودنی‌ها در زمان اجرای برنامه‌ی تمرینی، پس از ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین، موش‌ها با رعایت اصول اخلاقی و با تزریق درون‌صفاقی ترکیبی از کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۳ تا ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، بی‌هوش شدند. سپس بافت بطن چپ عضله‌ی قلبی بدن حیوان برداشته شد و در سرم فیزیولوژیک شست‌وشو داده شده و سپس بلافاصله با استفاده از مایع ازت منجمد (از بخش فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه شد) و برای سنجش‌های بعدی با دمای ۸۰- در فریزر گذاشته شد (۲۶).

روش آزمایشگاهی وسترن بلات

با استفاده از روش آزمایشگاهی وسترن-بلات متغیرهای پژوهش اندازه‌گیری شد. در این روش ابتدا هموژنه‌ی بافت بطن چپ در لیز بافر RIPA حاوی آنتی پروتئاز کوکتیل (sigma) تهیه شد و پس از سانتریفیوژ در ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه و مخلوط کردن با سمپل Loading بافر، با الکتروفورز (مدل عمودی، شرکت BioRad، ساخت آمریکا) در ژل آکرلامید حاوی سدیم دودسیل سولفات (SDS) تفکیک شدند. پس از تفکیک، باندهای پروتئینی روی غشا انتقال داده شده و بعد از بلوکه کردن غشا با محلول سرم آلبومین گاوی ۳ درصد به مدت یک ساعت در دمای آزمایشگاه با آنتی‌بادی اولیه‌ی خرگوشی TORC1 رقیق‌شده (۱/۵۰۰) در محلول بلاکینگ به مدت یک شب در دمای ۴ درجه پروب شدند. پس از سه بار شست‌وشو با بافر فسفات نمکی توین‌دار با آنتی‌بادی ثانویه‌ی کونژوگه با HRP (sc-2004) در دمای اتاق به مدت یک ساعت مجاور شدند. کمپلکس‌های ایمنی ایجادشده با روش کمی لومینسانس و استفاده از فیلم رادیوگرافی به ظهور رسیدند. دانسیته باندها از طریق نرم‌افزار Image J (نسخه ۱/۸/۰/۱۱۲) اندازه‌گیری شد و نتایج بعد از نرمالیزه شدن در مقابل کنترل داخلی (بتا اکتینین) به صورت چند برابر گروه کنترل ارائه شدند (۲۷).

تجزیه و تحلیل داده‌ها

ابتدا از آزمون کولموگروف اسمیرنوف (KS) برای تعیین توزیع طبیعی داده‌های تحقیق استفاده شد. با توجه

1. Sodium Dodecyl Sulfate

به طبیعی بودن توزیع داده‌ها در متغیرها، به منظور بررسی تفاوت‌های بین گروهی از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه و در صورت معنادار بودن، برای مشخص کردن تفاوت میانگین بین گروه‌ها به صورت جفت از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معناداری ($P \leq 0/05$) در نظر گرفته شد. تمامی روش‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ انجام گرفت.

یافته‌ها

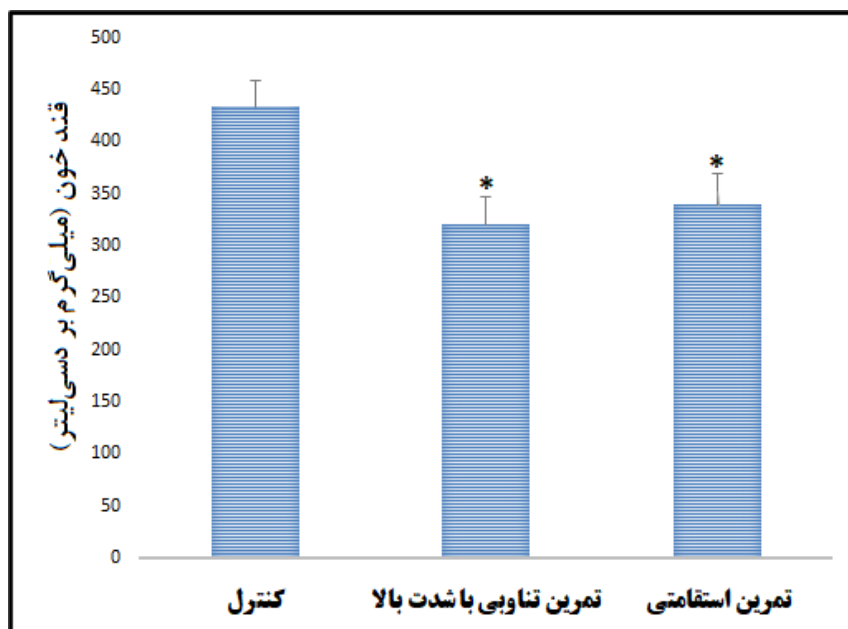
جدول ۱. آمار توصیفی وزن (گرم)

متغیر	گروه	میانگین	انحراف استاندارد
وزن هفته اول (گرم)	کنترل	۲۹۶/۵۰	۹/۰۲
	تمرین HIIT	۲۹۹/۸۳	۱۱/۲۱
	تمرین استقامتی	۳۰۳/۵۰	۱۰/۵۹
وزن هفته ششم (گرم)	کنترل	۲۱۶/۸۳	۱۵/۹۴
	تمرین HIIT	۲۴۵/۶۷	۵/۴۶
	تمرین استقامتی	۲۴۶/۳۳	۵/۸۵

در پایان پژوهش، نتایج نشان دادند که شش هفته تمرین HIIT و استقامتی بر میزان قند خون موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۱ تأثیر معناداری دارد ($P=0/0001$, $\text{Partial}\eta^2=0/76$) (جدول ۲). همچنین آزمون تعقیبی توکی نشان داد که این تفاوت در میزان قند خون بین گروه‌های کنترل با تمرین HIIT ($P=0/0001$)، و تمرین استقامتی ($P=0/0001$) معنادار است (شکل ۱).

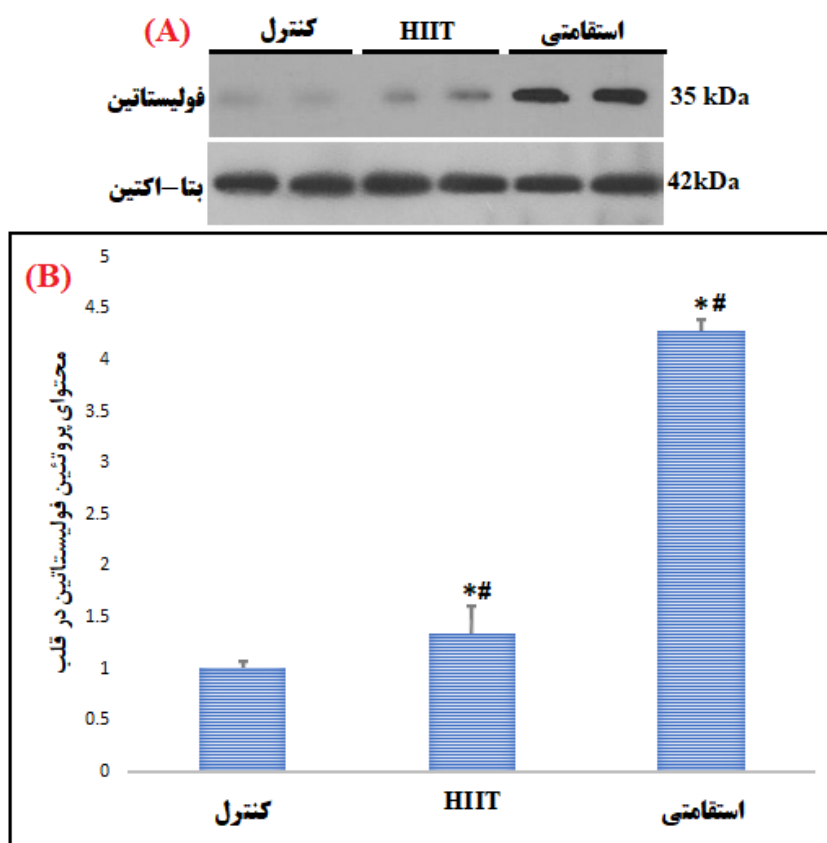
جدول ۲. آزمون تحلیل واریانس یکطرفه برای مقایسه قند خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) در گروه‌های مختلف

متغیر	گروه	میانگین	انحراف استاندارد	F	سطح معناداری
قند خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	کنترل	۴۳۳/۳۳	۲۵/۳۴	۳۶/۸۵	۰/۰۰۰۱
	تمرین HIIT	۳۲۰/۵۰	۲۶/۴۲		
	تمرین استقامتی	۳۳۹/۶۷	۲۹/۴۶		



شکل ۱. مقایسه (میانگین و انحراف استاندارد) میزان قند خون در گروه‌های مورد مطالعه (* نشان‌دهنده تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل)

همچنین، نتایج نشان داد که شش هفته تمرین HIIT و استقامتی بر محتوای پروتئین فولیستاتین در بافت بطن چپ قلبی موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۱ تأثیر دارد ($\text{Partial}\eta^2 = 0/98$), ($P=0/0001$) (شکل ۲، A و B). با توجه به اندازه اثر زیاد و معنادار گروه، آزمون تعقیبی توکی نشان داد که این تفاوت در پروتئین فولیستاتین بین گروه‌های کنترل و تمرین HIIT ($P=0/01$)، کنترل و تمرین استقامتی ($P=0/0001$) و همچنین بین جفت گروه‌های تمرین HIIT و تمرین استقامتی معنادار بوده است ($P=0/0001$).



شکل ۲. مقایسه محتوای پروتئین فولیستاتین در گروه‌های مورد مطالعه

(A). تصاویر وسترن بلات پروتئین فولیستاتین و بتا-اکتین (β -actin) به عنوان کنترل داخلی (لودینگ کنترل) در بافت بطن چپ قلب؛ (B). نمودار ستونی (میانگین و انحراف معیار) نشان‌دهنده مقادیر کمی شده باندهای پروتئین فولیستاتین در مقابل کنترل داخلی؛ (* نشان‌دهنده تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل)؛ (# نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین گروه تمرین استقامتی و HIIT)

بحث و نتیجه‌گیری

در تحقیق حاضر، پس از تجزیه و تحلیل میزان قند خون مشخص شد، که کاهش معناداری در میزان قند خون موش‌های صحرایی بین گروه‌های تمرین (HIIT و استقامتی) نسبت به گروه کنترل وجود دارد. همچنین محتوای پروتئین فولیستاتین، در پی ۶ هفته تمرین HIIT و استقامتی افزایش معناداری را در بافت بطن چپ عضله قلبی موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۱ نشان داد.

در سال‌های اخیر، تمرین‌های ورزشی به‌خصوص تمرین استقامتی و به‌تازگی تمرین HIIT به‌عنوان یک روش درمانی ورزشی مؤثر معرفی شده است که می‌تواند منافع‌های همانند روش‌های درمانی دارویی داشته باشد (۲۸). پژوهش‌های پیشین نشان داده‌اند که تمرین‌های ورزشی استقامتی و HIIT به سازگاری‌های مفیدی در متابولیسم عضلات اسکلتی، آمادگی قلبی-عروقی و بهبود شاخص‌های توده بدنی منجر شده است. همچنین مشخص شده است تمرین‌های ورزشی استقامتی و HIIT می‌تواند آثار مفیدتری برای بهبود کنترل قند خون داشته باشد (۲۹). در این زمینه در تحقیقی محمدی و همکاران (۲۰۲۰) به بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین استقامتی بر میزان قند خون در موش‌های صحرایی دیابتی پرداختند. تمرین استقامتی کاهش معناداری در سطوح گلوکز خون ایجاد کرد (۳۰). در تحقیقی دیگر فرشتیان و همکاران (۲۰۲۰) به بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین HIIT بر میزان قند خون در موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۱ پرداختند. تمرین HIIT به کاهش میزان قند خون منجر شده بود (۳۱، ۳۲). نتایج تحقیق محمدی و همکاران و همچنین فرشتیان و همکاران با نتایج تحقیق حاضر در یک راستاست، زیرا در هر سه تحقیق شاهد کاهش قند خون گروه‌های تمرین (استقامتی و HIIT) نسبت به گروه کنترل دیابتی هستیم. عوامل مختلفی از جمله شدت، مدت زمان و نوع تمرین‌های ورزشی می‌تواند بر میزان قند خون تأثیرگذار باشد؛ اما در کل در بیشتر مطالعات شاهد بهبود تنظیم سوخت‌وساز قند خون در پی انجام تمرین‌های ورزشی هستیم.

پاسخ فیزیولوژیکی انواع فعالیت ورزشی به شدت، حجم و تکرارهای تمرین و گروه عضلانی درگیر بستگی دارد. میزان کاهش گلیکوژن مستقیماً با شدت فعالیت ورزشی متناسب است، چراکه گلیکوژنولیز هنگام فعالیت ورزشی با شدت بالا در پاسخ به افزایش سطح کاتاکولامین‌ها، تسریع می‌شود. سازوکار کنترل قند خون در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ متعاقب تمرین‌های استقامتی، احتمالاً همانند پاسخ‌های سازگاری به تمرین در افراد سالم است (۳۳). با توجه به نتایج پژوهشی مختلف، به نظر می‌رسد حجم و ظرفیت کار بدنی با سطوح کنترل قند خون مرتبط است و خود تا حدی علت تأثیرات مثبت ورزش در

این بیماران را توضیح می‌دهد. بر این مبناست که طبق بیانیه «انجمن دیابت آمریکا»، کودکان و بزرگسالان مبتلا به دیابت باید حداقل ۶۰ دقیقه یا بیشتر، از شدت متوسط تا شدید، فعالیت روزانه داشته باشند. همچنین به بزرگسالان توصیه می‌شود که حداقل ۱۵۰ دقیقه در هفته به مدت ۳ تا ۷ روز در هفته با شدت متوسط تا شدید ورزش کنند (۵۰ تا ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب؛ ۵۰ تا ۸۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) (۳۴، ۳۵).

در تحقیق حاضر افزایش محتوای پروتئین فولیستاتین به دنبال تمرینات HIIT و استقامتی داشته‌ایم که این افزایش در گروه تمرینات استقامتی بیشتر بوده است. نتایج پژوهش عربزاده و همکاران (۲۰۲۰) نیز به نتایج این تحقیق نزدیک است. آنها به بررسی تأثیر فعالیت ورزشی هوازی با شدت متوسط بر محتوای پروتئین فولیستاتین در عضله قلب موش‌های صحرایی دیابتی پرداختند و نشان دادند تمرین ورزشی استقامتی به افزایش معنادار محتوای پروتئین فولیستاتین منجر شد (۳۶). از عوامل مهم مشترک بین دو تحقیق (عربزاده و تحقیق حاضر) شدت تمرین می‌تواند باشد. در تحقیق حاضر دو نوع شدت را تجربه کردیم که در تمرین استقامتی کم-متوسط و در تمرین HIIT شدت تمرین بالا بود و در تحقیق عربزاده و همکاران شدت تمرین متوسط در نظر گرفته شده بود؛ بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که میزان پروتئین فولیستاتین در شدت‌های کم-متوسط تا زیاد می‌تواند دستخوش تغییر شود که بیشتر به سمت افزایش است. بدین معنی که افزایش پروتئین فولیستاتین می‌تواند در هیپرتروفی فیزیولوژیک قلب موش‌های دیابتی مؤثر باشد. عامل مهم دیگر مدت زمان انجام تمرین در هر جلسه می‌تواند باشد که در تمرین استقامتی در هر دو تحقیق حدود ۳۰ دقیقه بوده است. البته در تحقیق حاضر مدت زمان کل تمرین نسبت به تمرین عربزاده و همکاران دو هفته بیشتر بوده است.

پژوهشی که به‌طور مستقیم محتوای پروتئین فولیستاتین را در قلب آزمودنی‌های دیابتی اندازه‌گیری کرده باشد، مشاهده نشد. با این حال در تحقیقی الیوت و همکاران (۲۰۱۷) به بررسی تأثیر تمرین HIIT روی سطوح سرمی پروتئین فولیستاتین در مردان پرداختند و تفاوت معناداری را پیش و پس از تمرین HIIT مشاهده نکردند (۳۷). عمده‌ترین علت نتایج متفاوت در دو تحقیق، همان‌طور که ذکر شد، اندازه‌گیری سرمی فولیستادین به‌صورت کلی بوده و منبع ترشح پروتئین فولیستاتین مشخص نیست. در صورتی که در تحقیق حاضر، افزایش محتوای پروتئین فولیستاتین بافت قلب مشاهده شد. علاوه بر عوامل کلیدی مانند شدت، مدت زمان و زمان ریکاوری، به نوع و وضعیت سلامت آزمودنی‌ها نیز می‌توان اشاره کرد. در تحقیق الیوت و همکاران، آزمودنی‌ها انسان و سالم بودند، در حالی که در تحقیق حاضر آزمودنی‌ها

موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۱ بودند و متغیر دیابت خود می‌تواند عامل کلیدی بسیار مهمی باشد که بر مسیرهای متابولیکی پروتئین‌های مختلف اثرگذار است. به هر حال، تمرینات HIIT با شدت، مدت و ریکاوری بین هر تلاش می‌تواند همراه با تأثیرات فیزیکی و فیزیولوژیکی از جمله ۱. کاهش مکانیکی درون سلولی و کشش عضلات، ۲. افزایش هورمون‌های آنابولیک، ۳. تغییر سطح گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر، ۴. افزایش غلظت کلسیم درون سلولی و ۵. تغییر وضعیت انرژی در سلول باشد، که این فرم‌های متفاوت می‌تواند سبب پاسخ‌ها و سازگاری عضلانی شود. علاوه بر این، با توجه به ماهیت برنامه‌های تمرینی (برای مثال، شدت، حجم و نوع فعالیت ورزشی) بیان شده است که احتمالاً تمرینات HIIT سبب تغییر پروتئوم مختلف در عضله می‌شود که این امر معمولاً به یک تغییر مفید در بیان پروتئین‌ها منجر می‌شود (۳۸).

در نهایت، نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ۶ هفته تمرین استقامتی و تمرین HIIT به کاهش سطوح قند خون در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۱ منجر شده است. بنابراین این دو نوع تمرین ورزشی می‌تواند برای آزمودنی‌های دیابتی جهت تنظیم قند خون راه درمانی مناسبی به غیر از داروهای کنترل‌کننده قند خون باشد. همچنین ۶ هفته تمرین استقامتی و تمرین HIIT به افزایش محتوای درون سلولی پروتئین فولیستاتین منجر شد که البته اثر تمرینات استقامتی بیشتر بوده است. این پاسخ افزایشی فولیستادین به تمرین می‌تواند به‌منظور هیپرتروفی فیزیولوژیک و کاهش عوارض پاتولوژیک قلبی از جمله کاردیومیوپاتی دیابتی مفید باشد.

منابع و مآخذ

1. Yang, J.-S., et al., Autophagy and its link to type II diabetes mellitus. *Biomedicine*, 2017. 7(2).
2. DiMeglio, L.A., C. Evans-Molina, and R.A. Oram, Type 1 diabetes. *The Lancet*, 2018. 391(10138): p. 2449-2462.
3. Konduracka, E., et al., Myocardial dysfunction and chronic heart failure in patients with long-lasting type 1 diabetes: a 7-year prospective cohort study. *Acta diabetologica*, 2013. 50(4): p. 597-606.
4. Gilbert, R.E. and H. Krum, Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *The Lancet*, 2015. 385(9982): p. 2107-2117.
5. Miki, T., et al., Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart failure reviews*, 2013. 18(2): p. 149-166.

6. Chavali, V., S.C. Tyagi, and P.K. Mishra, Predictors and prevention of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 2013. 6: p. 151.
7. Huynh, K., et al., Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacology & therapeutics*, 2014. 142(3): p. 375-415.
8. Boudina, S. and E.D. Abel, Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2010. 11(1): p. 31-39.
9. Egan, B. and J.R. Zierath, Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell metabolism*, 2013. 17(2): p. 162-184.
10. Murton, A. and P. Greenhaff, Resistance exercise and the mechanisms of muscle mass regulation in humans: acute effects on muscle protein turnover and the gaps in our understanding of chronic resistance exercise training adaptation. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 2013. 45(10): p. 2209-2214.
11. Hansen, J.S., et al., Circulating follistatin is liver-derived and regulated by the glucagon-to-insulin ratio. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016. 101(2): p. 550-560.
12. Castonguay, R., et al., Follistatin-288-Fc fusion protein promotes localized growth of skeletal muscle. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2019. 368(3): p. 435-445.
13. Jensky, N.E., et al., Exercise does not influence myostatin and follistatin mRNA expression in young women. *Journal of strength and conditioning research/National Strength & Conditioning Association*, 2010. 24(2): p. 522.
14. Giallauria, F., et al., Exercise training early after acute myocardial infarction reduces stress-induced hypoperfusion and improves left ventricular function. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2013. 40(3): p. 315-324.
15. Tao, L., et al., Exercise for the heart: signaling pathways. *Oncotarget*, 2015. 6(25): p. 20773.
16. Khoramshahi, S., Effect of five weeks of high-intensity interval training on the expression of miR-23a and Atrogin-1 in gastrocnemius muscles of diabetic male rats. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2017. 18(5): p. 361-367.
17. Cassidy, S., et al., High-intensity interval training: a review of its impact on glucose control and cardiometabolic health. *Diabetologia*, 2017. 60(1): p. 7-23.
18. Gibala, M.J., et al., Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *The Journal of physiology*, 2012. 590(5): p. 1077-1084.
19. Trilk, J.L., et al., Effect of sprint interval training on circulatory function during exercise in sedentary, overweight/obese women. *European journal of applied physiology*, 2011. 111(8): p. 1591-1597.
20. Biglari, S., et al., The effect of 8 weeks high-intensity interval training on myostatin and follistatin gene expression in gastrocnemius muscle of the rats. *Journal of Arak University of Medical Sciences*, 2018. 21(1): p. 1-10.

21. Rashidlamir, A., et al., The effect of eight weeks resistance and aerobic training on myostatin and follistatin expression in cardiac muscle of rats. *Journal of cardiovascular and thoracic research*, 2016. 8(4): p. 164.
22. Aghaei, N., et al., the effect of 4 weeks' aerobic training on the content of mtorc1 signaling pathway proteins in heart tissue of type 1 diabetes rats. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*, 2019. 18(3): p. 116-125.
23. Jokar, M., M. Sherafati Moghadam, and M. Salesi, The effect of endurance exercise on the content of ampk and pgc-1 α proteins in the left ventricular heart tissue of rats with type 2 diabetes. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*, 2020. 19(5): p. 252-260.
24. Jokar, M. and M. Sherafati Moghadam, High intensity interval training inhibits autophagy in the heart tissue of type 2 diabetic rats by decreasing the content of FOXO3a and Beclin-1 proteins. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*, 2019. 18(6): p. 292-299.
25. Garcia, N.F., et al., Metabolic parameters and responsiveness of isolated iliac artery in LDLr^{-/-} mice: role of aerobic exercise training. *American journal of cardiovascular disease*, 2017. 7(2): p. 64.
26. Zarei, F., et al., the effects of 4 weeks high intensity interval training on mammalian rapamycin target protein (mtor) and sterol transcription factor regulatory protein-1 (srebp1) proteins content in diabetics obese rats adipose tissue. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*, 2019. 19(1): p. 26-35.
27. Shabani, M., M. Sherafati Moghadam, and K. Moghaddami, The effect of endurance training on protein kinase-b and mechanical target of rapamycin in the left ventricle of the heart of diabetic rats induced by streptozotocin and nicotinamide. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*, 2020. 19(6): p. 309-317.
28. Little, J.P., et al., Effects of high-intensity interval exercise versus continuous moderate-intensity exercise on postprandial glycemic control assessed by continuous glucose monitoring in obese adults. *Applied physiology, nutrition, and metabolism*, 2014. 39(7): p. 835-841.
29. Hafstad, A.D., et al., High-and moderate-intensity training normalizes ventricular function and mechanoenergetics in mice with diet-induced obesity. *Diabetes*, 2013. 62(7): p. 2287-2294.
30. Mohammadi, E. and F. Nikseresht, Effect of 8 Weeks of Incremental Endurance Training on Antioxidant Enzymes and Total Antioxidant Status of Cardiac Tissue in Experimental Diabetic Rats. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*, 2020.
31. Fereshtian, S., et al., Comparison of the effects of two types of high intensity interval training on the gene expression of collagen 1, 2, and SMAD/3 in the left ventricle of male rats in type 2 diabetes induced by streptozotocin. *Daneshvar Medicine: Basic and Clinical Research Journal*, 2020. 28(3): p. 42-54.
32. Golshan, H., et al., Effect of Different HIIT Protocols on the Glycemic Control and Lipids Profile in Men with type 2 diabetes: A Randomize Control Trial. *Iranian journal of diabetes and obesity*, 2020.

33. Codella, R., I. Terruzzi, and L. Luzi, Why should people with type 1 diabetes exercise regularly? *Acta diabetologica*, 2017. 54(7): p. 615-630.
34. Chiang, J.L., et al., Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 2014. 37(7): p. 2034-2054.
35. Colberg, S.R., et al., Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 2016. 39(11): p. 2065-2079.
36. Arabzadeh, E., et al., Alteration of follistatin-like 1, neuron-derived neurotrophic factor, and vascular endothelial growth factor in diabetic cardiac muscle after moderate-intensity aerobic exercise with insulin. *Sport Sciences for Health*, 2020: p. 1-9.
37. Elliott, B.T., et al., Lifelong exercise, but not short-term high-intensity interval training, increases GDF 11, a marker of successful aging: a preliminary investigation. *Physiological reports*, 2017. 5(13): p. e13343.
38. Francois, M.E. and J.P. Little, Effectiveness and safety of high-intensity interval training in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum*, 2015. 28(1): p. 39-44.

The effect of six weeks of high-intensity interval training (HIIT) and endurance on blood glucose and Follistatin protein content in the left ventricular tissue of the heart of male rats with type 1 diabetes

Hajar Khanjani¹ - Mohammedreza Esmaelzadeh Toloe^{*2}

1. Master of Exercise Physiology, Sport Sciences Faculty, Shomal University, Amol, Iran 2. Assistant Professor. Department of Exercise Physiology, Sport Sciences Faculty, Shomal University, Amol, Iran.

(Received : 24/05/2021; Accepted : 05/10/2021)

Abstract

Follistatin is a key protein in the regulation of muscles (heart and Skeletal) hypertrophy that type 1 diabetes can lead to dysfunction. Therefore, the aim of the present study was to investigate the effect of six weeks of high-intensity interval training (HIIT) and endurance on blood glucose and Follistatin protein content in the left ventricular tissue of the heart of male rats with type 1 diabetes. In this study, 18 head 2 Sprague-Dawley male rats with a mean weight of 300 ± 20 g were selected. After becoming type 1 diabetic through streptozotocin solution, they were randomly divided into 3 groups: 1) HIIT training 2) endurance training and 3) control (6 heads per group). Exercise groups exercised 4 days a week for 6 weeks according to HIIT and endurance training programs. One-way ANOVA and Tukey post hoc test were used to analyze the data. Six weeks of HIIT and endurance training resulted in a significant decrease in blood glucose levels ($p=0.0001$) and a significant increase in Follistatin protein content ($p=0.0001$) compared to the control group. HIIT and endurance training lowered blood glucose levels, indicating that these two types of training could be appropriate and non-invasive treatment for control diabetes. Also, endurance training and HIIT training increased the intracellular content of Follistatin protein, which can be useful for physiological hypertrophy and reduction of cardiac pathological complications, including diabetic cardiomyopathy.

Keywords

Blood Glucose, Diabetes, Heart, Endurance Training, Follistatin, High-Intensity Interval Training

* Corresponding Author: Email: r.toloe@yahoo.com ; Tel: +989111275643