

## Original Article

## The effect of eight weeks of high-intensity interval training on p-mTOR, T-mTOR and fibrosis of cardiac tissue and insulin resistance in diabetic male Wistar rats

Saeed Dabagh Nikookheslat\*,<sup>ORCID</sup> Ramin Amirsasan, Mostafa Khani, Morteza Nikkhesal

Department of Sports Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

### Abstract

**Background and Purpose:** The mechanistic target of rapamycin (mTOR) protein complex increases in response to resistance training with a histological approach and decreases in aerobic training with a metabolic approach. These changes can be discussed in the conditions of type 2 diabetes (T2DM) and with exercise. Therefore, taking into account exercises such as high-intensity interval training (HIIT) with aerobic and anaerobic characteristics and on the other hand T2DM intervention can depict the possible interaction of mTOR with glycemic and histopathological indicators of the cardiac. So, the present study was conducted to determine the effect of eight weeks of HIIT on p-mTOR, T-mTOR and fibrosis of cardiac tissue and insulin resistance on diabetic rats through STZ injection.

**Materials and Methods:** Twenty male adult white Wistar rats were divided into four groups (N=5): healthy control, diabetic control, healthy workout and diabetic workout. The HIIT protocol was carried out five sessions a week for eight weeks on a treadmill. One-way analysis of variance was used for statistical analysis at a significance level of  $P < 0.05$ .

**Results:** The results showed that eight weeks of HIIT did not lead to significant changes in the amount of p-mTOR and T-mTOR in the cardiac tissue of rats with T2DM ( $P > 0.05$ ); However, it caused a significant decrease in insulin resistance (31.2% compared to the diabetic control group) and cardiac tissue fibrosis (51.6% compared to the diabetic control group) in rats with T2DM ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** According to the results, it seems that eight weeks of HIIT is enough to observe the increase in amount of cardiac tissue mTOR in healthy rats, but it is insufficient in rats with T2DM. Also, it is possible that the reduction of cardiac tissue fibrosis in rats with T2DM, at least during eight weeks of HIIT, is independent of cardiac tissue mTOR.

**Keywords:** Fibrosis, High-intensity interval training, Insulin resistance, mTOR, Type 2 diabetes.

How to cite this article: Dabagh Nikookheslat S, Amirsasan R, Khani M, Nikkhesal M. The effect of eight weeks of high-intensity interval training on p-mTOR, T-mTOR and fibrosis of cardiac tissue and insulin resistance in diabetic male Wistar rats. *Journal of Sport and Exercise Physiology* 2023;16(1):56-66.

\*Corresponding Author; E-mail: [nikookheslat@tabrizu.ac.ir](mailto:nikookheslat@tabrizu.ac.ir)  
<https://doi.org/10.52547/joeppa.16.1.56>

Received: 27/08/2022

Revised: 09/01/2023

Accepted: 23/01/2023



Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

مقاله پژوهشی

## تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید بر مقادیر p-mTOR، T-mTOR و فیبروز بافت قلبی و مقاومت به انسولین موش‌های صحرایی دیابتی شده نر نژاد ویستار

سعید دباغ نیکوخلصت\*<sup>1</sup>، رامین امیرساسان، مصطفی خانی، مرتضی نیک‌خصال

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

### چکیده

**زمینه و هدف:** مجموعه پروتئینی mTOR در پاسخ به تمرینات مقاومتی با رویکردی هیستولوژیکی افزایش و در تمرینات هوازی با رویکردی سوخت‌وسازی کاهش می‌یابد. این تغییرات در شرایط ابتلا به دیابت نوع دو و همراه با تمرینات ورزشی می‌تواند قابل بحث باشد. بدین منظور لحاظ کردن تمریناتی مانند تمرین تناوبی شدید با دارا بودن ویژگی‌های هوازی و بی‌هوازی و از طرفی مداخله دیابت نوع دو می‌تواند تعامل احتمالی mTOR همراه با شاخص‌های گلیسمیک و هیستوپاتولوژیکی قلب را به تصویر بکشد. از این رو پژوهش حاضر برای تعیین تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید بر مقادیر p-mTOR، T-mTOR و فیبروز بافت قلبی و مقاومت به انسولین موش‌های صحرایی دیابتی شده از طریق تزریق استریتوزوسین انجام گرفت.

**مواد و روش‌ها:** ۲۰ سر موش صحرایی نر بالغ سفید نژاد ویستار در چهار گروه (n=۵) کنترل سالم، کنترل دیابتی، تمرین سالم و تمرین دیابتی قرار گرفتند. قرارداد تمرین تناوبی شدید پنج جلسه در هفته و به مدت هشت هفته روی نوارگردان صورت گرفت. آزمون تحلیل واریانس یکراهه در سطح معناداری  $P < 0/05$  به منظور تجزیه و تحلیل آماری استفاده شد.

**نتایج:** هشت هفته تمرین تناوبی شدید به تغییرات معنادار در p-mTOR و T-mTOR بافت قلبی موش‌های مبتلا به دیابت نوع دو منجر نشد ( $P > 0/05$ )؛ با این حال، سبب کاهش معنادار مقادیر مقاومت به انسولین (۳۱/۲ درصد نسبت به گروه کنترل دیابتی) و فیبروز بافت قلبی (۵۱/۶ درصد نسبت به گروه کنترل دیابتی) موش‌های مبتلا به دیابت نوع دو شد ( $P < 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج به نظر می‌رسد هشت هفته تمرین تناوبی شدید برای مشاهده افزایش مقادیر mTOR بافت قلبی در موش‌های سالم کافی، ولی در موش‌های مبتلا به دیابت نوع دو ناکافی است. همچنین احتمالاً کاهش میزان فیبروز بافت قلبی موش‌های مبتلا به دیابت نوع دو، دست‌کم در طول هشت هفته تمرین تناوبی شدید، مستقل از mTOR بافت قلبی عمل می‌کند.

**واژه‌های کلیدی:** تمرین تناوبی شدید، دیابت نوع دو، فیبروز، مقاومت به انسولین، mTOR.

\* نویسنده مسئول: رایانامه: nikookheslat@tabrizu.ac.ir

## مقدمه

مجموعه هدف مکانیسمی را پامایسین (mTOR) از تأثیرگذارترین عوامل تنظیم‌کننده رشد، تکثیر، تحرک، بقا، اتوفازی، رونویسی و سنتز پروتئین به شمار می‌رود که از دو مجتمع پروتئینی مجزا به نام‌های mTORC1 و mTORC2 تشکیل می‌شود (۱) و در هر دو شرایط فعالیت ورزشی و آغاز فرایند ابتلا به T2DM افزایش می‌یابد (۲). افزون بر این تنظیم مسیر پیام‌رسانی mTOR به شکل نابجا و در اغلب موارد همراه با بیش‌تنظیمی، یکی از سازوکارهای اصلی است که سبب پاتوژنز، رشد تومور و فعال شدن مسیرهای سلولی التهابی می‌شود که می‌تواند تأثیر منفی بر دستگاه قلبی-عروقی بر جای گذارد (۳). در همین زمینه در کنار اهمیت تنظیم‌کنندگی سوخت‌وساز و سایر عملکردهای mTOR، وجود یک حلقه بازخورد منفی توسط mTOR که بستر گیرنده انسولین (IRS) را غیرفعال می‌کند، تقریباً ثابت شده است (۴) که از این طریق به ضعف پیام‌رسانی انسولین منجر می‌شود. افزون بر این پیام‌رسانی mTOR در طول دیابت نوع دو (T2DM) ممکن است به هایپرتروفی قلب منجر شود، برخی از تأثیرات بد هیپرلپتینمی را افزایش دهد و با توجه به توانایی mTOR در ترویج آنژیوژنز، رتینوپاتی دیابتی را نیز افزایش دهد (۵).

از سوی دیگر فیروز قلبی از عوامل مهم بیماری‌زا در اختلال عملکرد دیاستولیک ناشی از T2DM به شمار می‌رود (۶) که با افزایش فعالیت mTOR ناشی از فعال‌سازی AKT و PI3K وابسته به هیپرگلیسمی در ارتباط است (۷) و با افزایش ضخامت غیرطبیعی حفره‌های قلبی که ناشی از تکثیر نابجای فیبروبلاست‌های قلب و رسوب کلاژن است، مشخص می‌شود (۸، ۹). بنابراین در شرایط هیپرگلیسمی که مقدم بر مقاومت به انسولین است، احتمالاً mTOR، از یک سو برداشت گلوکز خون را مختل می‌سازد و از سوی دیگر فرایند فیروز بینابینی را تسریع می‌کند.

اگرچه تحقیقات، پیام‌رسانی مسیر IRS/Akt/mTOR ناشی از فعالیت ورزشی را گزارش کرده‌اند (۸، ۱۰، ۱۱)، با این حال این افزایش، بیشتر به فعالیت ورزشی مقاومتی (RE) نسبت داده شده است تا فعالیت ورزشی هوازی (AE). هنگام انجام AE فعال‌سازی پروتئین کیناز فعال شده توسط AMP (AMPK) به غیرفعال شدن mTOR منجر می‌شود (۱۰)؛ در حالی که هنگام انجام RE، فعال‌سازی

mTOR به‌ویژه در عضلات اسکلتی به‌خوبی به اثبات رسیده است (۱۱). با این حال با توجه به تأثیرات تقریباً مخالفی که هر دو AE و RE در ارتباط با تعامل mTOR-AMPK بر یکدیگر اعمال می‌کنند، تمرین تناوبی شدید (HIIT) می‌تواند با افزایش فعالیت AMPK ناشی از افزایش تقاضای انرژی سلولی (افزایش نسبت ADP/ATP و AMP/ATP) از یک سو (۱۲) و افزایش فعالیت مسیر بی‌هوازی فسفاژن از سوی دیگر، mTOR را فعال کند. بنابراین HIIT تقریباً هر دو تأثیرات AE و RE را می‌تواند اعمال کند و از همین روی به‌تازگی در T2DM نیز تجویز می‌شود (۸، ۱۲).

در هر صورت اغلب تحقیقات به‌صورت کلی نتایج شرایط بیماری‌زا مانند دیابت را در ارتباط با فعالیت ورزشی و مسیر پیام‌رسانی mTOR به اشکال مختلف و ضدونقیضی گزارش کرده‌اند (۱۳) که به‌نظر می‌رسد به وضعیت‌های عملکردی پیچیده mTOR و نیز مقادیر فسفوریله یا کل در شرایط مختلف مربوط است و نیاز به تحقیقات بیشتر از جوانب مختلفی دارد که در پژوهش حاضر نیز تأثیرات HIIT بر mTOR در شرایط T2DM بررسی شده است. به‌طور کلی در رویکرد HIIT که به‌نوعی از هر دو دستگاه بی‌هوازی و هوازی استفاده می‌شود و از طرفی با توجه به پاسخ افزایشی mTOR به فعالیت‌های ورزشی مقاومتی، این پرسش مطرح می‌شود که تعامل HIIT با mTOR چگونه خواهد بود؟ همچنین با ورود شرایط پاتولوژیکی ناشی از T2DM که فعالیت mTOR را کاهش می‌دهد، تعامل mTOR در پاسخ به HIIT چگونه خواهد بود؟ آیا mTOR تعاملی بین تمرین و وضعیت پاتولوژیکی ناشی از T2DM نشان خواهد داد؟ پاسخ روند فیروز در شرایط مختلف چگونه خواهد بود؟

## روش پژوهش

**نمونه‌های پژوهش:** پژوهش حاضر از نوع تحقیقات کاربردی و تجربی (دو متغیر مستقل) در قالب طرح پس‌آزمون دوعاملی است که بر اساس مقررات نحوه کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفت. نرم‌افزار  $G^*Power_{v3.1.9.2}$  به‌منظور برآورد حجم نمونه در چهار گروه با دو متغیر مستقل استفاده شد. نتایج نشان داد که تعداد پنج سر موش صحرایی در هر گروه مورد نیاز است (اندازه اثر بیشتر از ۰/۵۵، احتمال خطای کمتر از ۰/۰۵، سطح آلفای دودنباله و توان ۰/۸۰) (۱۴). شایان ذکر

است پس از اجرای پژوهش، اندازه اثر و توان آزمون طرح پژوهشی برای متغیر p-mTOR (به عنوان یکی از شاخص‌های اصلی پژوهش) به ترتیب برابر با ۰/۹۴ و ۰/۹۰ به دست آمد که نشان می‌دهد تعداد پنج سر موش صحرایی برای هر یک از گروه‌ها مناسب بوده است. بنابراین ۲۰ سر موش صحرایی نر سفید نژاد ویستار به روش در دسترس از آزمایشگاه حیوانی دانشگاه علوم پزشکی ایران با حدود سنی دو تا سه ماه و در محدوده وزنی ۲۲۵ - ۳۰۰ گرم تهیه شد.

**روش اجرای پژوهش:** به منظور ایجاد حالت سازش با محیط، جلوگیری از استرس و تغییر شرایط فیزیولوژیایی، همه مداخلات پس از گذشت دست کم دو هفته استقرار حیوانات و آغاز چرخه شبانه در آزمایشگاه حیوانات صورت گرفت. به طوری که نمونه‌ها در محیط آزمایشگاهی ویژه حیوانات با دارا بودن شرایط دمایی  $20 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی  $50 \pm 5$  درصد، با کمترین سروصدا و چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ ساعته (شروع روشنایی از ساعت ۷:۰۰ صبح تا ۱۹:۰۰ عصر در محیط بدون پنجره) به صورت سه تا پنج عدد موش صحرایی در هر قفس از جنس پلی‌کربنات شفاف با قابلیت اتوکلاو قرار داده شدند. پس از گذشت دو هفته سازگاری، گروه بندی تصادفی شامل چهار گروه پنج سری کنترل سالم (بدون ابتلا به T2DM و بدون HIIT)، کنترل دیابتی (با ابتلا به T2DM و بدون HIIT)، تمرین سالم (بدون ابتلا به T2DM و همراه با HIIT)، و تمرین دیابتی (با ابتلا به T2DM و همراه با HIIT) صورت گرفت. سپس نمونه‌های گروه‌های کنترل دیابتی و تمرین دیابتی در قرارداد دو هفته‌ای ابتلا به T2DM و همزمان تحت برنامه آشنایی (به مدت پنج روز) با نحوه فعالیت روی نوار گردان با شیب صفر درصد، سرعت ۱۰ متر بر دقیقه (برابر با شدت ۳۰٪ سرعت بیشینه) و مدت تمرین ۵-۱۰ دقیقه در روز قرار گرفتند. در نهایت پس از گذشت یک ماه دوره سازگاری، ابتلا به T2DM و آشناسازی قرارداد HIIT آغاز شد.

به منظور القای T2DM، طبق روش گروه مطالعاتی ساسیدهاران و همکاران (۲۰۱۳)، دو هفته مصرف غذای پرچرب (۵۷ درصد چربی، ۲۳ درصد پروتئین و ۲۰ درصد کربوهیدرات؛ ۵/۷ کیلوکالری به ازای هر کیلوگرم) که توسط پژوهشگران و با مشاوره شرکت مدزیست کرج تهیه شد، انجام پذیرفت و پس از آن تزریق درون صفاقی (IP) استرپتوزوسین (STZ) (شرکت سیگما آلد ریچ، آمریکا) در

یک دوز ۳۵ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن حل شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار (PH=۴/۵) پس از شش ساعت ناشتایی اعمال شد. یک هفته پس از ابتلا به T2DM، نمونه خونی پس از ۱۲ ساعت ناشتایی از ورید دمی حیوان اخذ و مقادیر گلوکز خون با استفاده از گلوکومتر (مدل Clever Chek TF-4230، ساخت تایوان) اندازه‌گیری شد که غلظت بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان نمونه‌های مبتلا به T2DM وارد پژوهش شدند (۱۵). به منظور اندازه‌گیری وزن نمونه‌ها برای تعیین و تهیه دقیق دوزهای تزریقی STZ ویژه هر یک از آن‌ها، همچنین کنترل وزن نمونه‌ها در ابتدا، وسط و انتهای پژوهش از ترازوی دیجیتال استفاده شد.

روش تمرینی پژوهش برگرفته از تحقیق براون و همکاران (۲۰۱۷) بود (۱۶). بنابراین نمونه‌ها پنج روز در هفته (شنبه، یکشنبه، سه‌شنبه، چهارشنبه و پنج‌شنبه) به مدت هشت هفته در یک قرارداد HIIT روی نوار گردان الکترونیکی هوشمند حیوانی شرکت کردند. قرارداد HIIT شامل سه مرحله گرم کردن، بدنه اصلی تمرین و سرد کردن بود. تمرینات در مرحله گرم و سرد کردن به مدت پنج دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه (برابر با شدت ۳۰-۴۰ درصد سرعت بیشینه) برای موش‌های صحرایی در نظر گرفته شد. بدنه اصلی تمرین با سرعت ۲۷-۳۰ متر بر دقیقه (برابر با شدت ۸۵-۹۰ درصد سرعت بیشینه) صورت پذیرفت که به صورت فزاینده از هفته اول تا هشتم از شش به ۱۲ و هله دودقیقه‌ای افزایش یافت. همچنین تناوب‌های سه دقیقه‌ای استراحت فعال میان و هله‌های فعالیت HIIT شامل دویدن‌های ادامه‌دار با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه (برابر با شدت ۳۰ درصد سرعت بیشینه) روی نوار گردان بود (۱۶). در این مدت، نمونه‌های گروه‌های کنترل سالم و کنترل دیابتی که در هیچ‌گونه برنامه‌ی فعالیت شرکت نکردند، به منظور ایجاد شرایط کاملاً یکسان با سایر گروه‌های تمرینی، پنج روز در هفته به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه برای سازگاری با محیط روی نوار گردان بی حرکت، قرار داده شدند. به منظور تحریک موش‌ها برای دویدن از محرک الکتریکی با ولتاژ کم تعبیه شده در قسمت عقبی نوار گردان، استفاده شد.

پیش از اجرای قرارداد هشت هفته‌ای HIIT، آزمون تعیین سرعت بیشینه هنگام اکسیژن مصرفی بیشینه ( $VO_{2max}$ ) در موش‌های صحرایی با استفاده از آزمون فزاینده استاندارد بیدفورد و همکاران (۱۹۷۹) اجرا شد (۱۷)

روش بافت‌برداری: همهٔ موش‌های صحرایی، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرینی (برای از بین بردن تأثیرات حاد تمرین) و پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی، با رعایت اصول اخلاقی و با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، به روش بدون درد توسط متخصصان کارآموده بی‌هوش و جراحی شدند. سپس بافت قلبی موش‌ها خارج و پس از شست‌وشو با سرم نرمال سالین در نیتروژن مایع (۱۹۶ °C-) (تانک ازت) منجمد و برای سنجش‌های بعدی با دمای ۷۰- درجهٔ سلسیوس نگهداری شدند (۲۰).

روش اندازه‌گیری mTOR بافت قلبی: با استفاده از روش آزمایشگاهی وسترن بلات مقادیر mTOR فسفریله (p-mTOR) و نیز mTOR کل (T-mTOR) اندازه‌گیری شد. برای این منظور برای لیز کردن بافت‌ها یا استخراج پروتئین‌های بافت قلبی از Lysis buffer حاوی ۰/۰۵ میلی‌مولار بافر تریس (pH برابر ۸)، ۰/۰۳ گرم EDTA، ۰/۰۸ گرم NaCl، ۰/۰۲۵ گرم سدیم دئوکسی کولات، ۰/۰۱ گرم سدیم دودسیل سولفات (SDS)، یک تبلت آنتی‌پروتئاز کوکتیل و ۱۰ میکرولیتر Triton NP-40 یک درصد استفاده شد، سپس نمونه‌ها در سانتریفیوژ مدل Eppendorph 5415 R در دمای چهار درجهٔ سانتی‌گراد و با سرعت ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند. مایع شفاف حاوی پروتئین، استخراج و در دمای ۲۰- نگهداری شد. سپس هموزن به دست آمده به نسبت ۱:۱ با نمونهٔ لودینگ بافر مخلوط شد. در ادامه، نمونه‌ها پنج دقیقه جوشانده شدند تا تمام پروتئین‌ها کاملاً دناتوره شوند. پروتئین‌ها با استفاده از ژل الکتروفورز SDS-Polyacrylamide جدا شده و به غشای نیترو سلولز منتقل شدند. غشا به مدت یک ساعت در پنج درصد BSA در Tris-Buffered Saline و ۱/۰ درصد بافر تریس سالین توئین-۲۰ (TBS-T) مسدود و در آنتی‌بادی اولیه (۱۰۰۰:۱) آنکوبه شد. آنکوباسیون در آنتی‌بادی ثانویه روز بعد به مدت یک ساعت در دمای اتاق در چهار درصد TBS-T انجام گرفت. پروتئین‌ها با یک واکنش شیمیایی لومینسانس (ECL) و با استفاده از فیلم رادیوگرافی به ظهور رسیدند و با تجزیه و تحلیل چگالی سنجی با نرم‌افزار Image J اندازه‌گیری شدند. نتایج پس از نرمالیزه شدن در مقابل Loading کنترل (بتا اکتین) به صورت چند برابر گروه کنترل ارائه شدند (۲۰). آنتی‌بادی اولیه

که توسط کارول گویز لندرو و همکاران (۲۰۰۷) برای موش‌های صحرایی نژاد ویستار استانداردسازی شده است (۱۸). این آزمون شامل ۱۰ مرحلهٔ سه دقیقه‌ای است، به طوری که سرعت دویدن با پنج متر بر دقیقه شروع و در هر سه دقیقه یک بار، سرعتی معادل با سه متر بر دقیقه تا رسیدن به حالت واماندگی افزوده می‌شود. زمان رسیدن به واماندگی با ناتوانی نمونه‌ها در دویدن روی نوار گردان با وجود ایجاد شوک الکتریکی مشخص می‌شود. در طول دو ماه دورهٔ تمرینی از حیوانات هر دو هفته یک بار آزمون وامانده‌ساز گرفته شد و شدت تمرین با توجه به مقادیر جدید آزمون تعیین شد (۱۸). در طول دورهٔ سه ماهه پژوهش، همهٔ حیوانات به صورت آزادانه به آب و غذای استاندارد حیوانی (پلت تهیه شده از شرکت خوراک سازان اصفهان) دسترسی داشتند، که روزانه حدود ۲۰-۲۵ گرم پلت در اختیار هر حیوان موجود در قفس (هر قفس دارای چهار حیوان) قرار داده شد (مقدار توصیه شده برابر با ۱۰ گرم پلت به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن حیوان در روز است). مقدار غذای مصرفی روزانهٔ موش‌ها به طور تقریبی و به صورت هفتگی اندازه‌گیری و با افزایش وزن حیوانات به مرور زمان به میزان غذای آن‌ها افزوده شد. همچنین بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری تأمین‌کنندهٔ آب مورد نیاز هر کدام از قفس‌ها به طور روزانه تعویض و پر شد. شایان ذکر است که در هر ۱۰۰ گرم از پلت تغذیه شدهٔ موش‌های صحرایی، کربوهیدرات (نشاستهٔ ذرت و ساکاروز)، چربی (دنبه)، پروتئین (کازئین) و ویتامین و مواد معدنی به ترتیب برابر با ۴۴، ۴، ۱۸، ۵ و ۱۰ گرم بود که در مجموع انرژی معادل با ۳۰۴ کالری را برای موش‌ها تأمین می‌کرد (۱۵). اصول اخلاقی (IR.TABRIZU. REC.1400.061) تحقیق مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی تبریز مورد توجه قرار گرفت.

**روش‌های آزمایشگاهی:** پس از آخرین جلسهٔ تمرینی، وزن بدن هر گروه به سرعت محاسبه شد. نمونه‌های خون جمع‌آوری شده از آنورت شکمی به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق نگهداری و به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. سپس سرم‌ها برای تجزیه و تحلیل بعدی در دمای ۲۰- درجهٔ سانتی‌گراد ذخیره شد. همچنین نمونه‌های خونی گروه‌های کنترل سالم و کنترل دیابتی مراحل مشابهی را دنبال کردند (۱۹).



غلظت انسولین ناشتا از طریق الایزا و به روش ساندویچ اندازه‌گیری شد. همچنین برای محاسبه مقاومت به انسولین از فرمول HOMA-IR به صورت زیر استفاده شد (۲۲،۸):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Glucose (mg/dl)} \times \text{insulin (mU/L)}] / 405$$

**تحلیل آماری:** تجزیه و تحلیل داده‌ها از طریق آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه و متعاقباً آزمون تعقیبی بنفرونی صورت پذیرفت. همه عملیات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS<sub>v26</sub> تحت ویندوز، در سطح معناداری  $P < 0/05$  صورت گرفت.

### نتایج

میانگین و انحراف استاندارد مقادیر وزن موش‌های صحرایی و متغیرهای مورد پژوهش به ترتیب در جداول ۱ و ۲ گزارش شده است.

و ثانویه p-mTOR (Sc-293089، T-)) Ser 2481 55.42): Sc-293089، T-)) p-mTOR (Sc-517464 (30): Sc-47778 و (C4): Sc-47778)  $\beta$ -actin) شرکت سانتا کروز (ساخت آمریکا) استفاده شد (۲۱). روش اندازه‌گیری فیبروز بافت قلبی: فیبروز بافت قلبی به روش رنگ‌آمیزی تری کروم ماسون روی بخش‌های پارافین پنج متر مربع تعیین شد. تصویربرداری از سلول‌ها و برش‌های بافتی پس از رنگ‌آمیزی هیستوشیمیایی و ایمنو هیستوشیمیایی با استفاده از میکروسکوپ نوری و فلورسنت AXIOM (ساخت آلمان) صورت گرفت. همچنین تصویربرداری از نمونه‌های سلولی و بافتی با استفاده از دوربین میکروسکوپ ساخت چین انجام پذیرفت. میزان و درجه فیبروز با استفاده از نرم‌افزار Image J تجزیه و تحلیل شد.

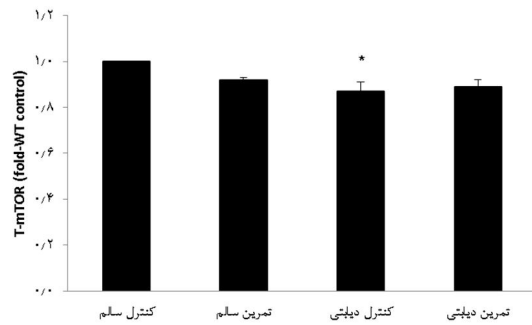
روش‌های اندازه‌گیری شاخص‌های گلیسمیک: غلظت گلوکز خون ناشتا به روش گلوکز اکسیداز و نیز

جدول ۱. میانگین ± انحراف استاندارد مقادیر وزن، گلوکز و انسولین موش‌های صحرایی مورد بررسی

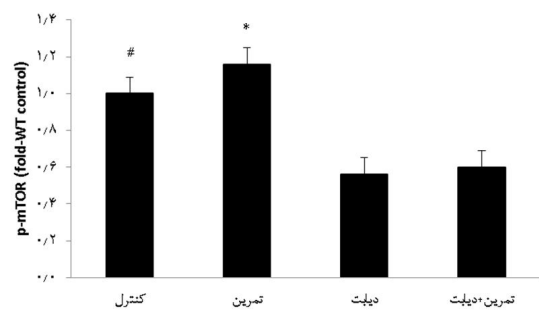
گروه مورد بررسی				زمان	متغیر
تمرین دیابتی	کنترل دیابتی	تمرین سالم	کنترل سالم		
۲۴۷/۵۴±۵/۹۸	۲۵۶/۹۸±۱۷/۲۴	۲۵۰/۸۶±۸/۷۰	۲۵۶/۵۲±۱۹/۷۵	پیش	وزن موش‌های صحرایی (گرم)
۳۱۷/۶۸±۵۳/۰۹	۳۱۹/۴۸±۴۶/۱۹	۳۵۲/۴۲±۳۳/۲۸	۳۴۳/۸۲±۲۷/۰۷	پس	گلوکز خون ناشتا (mg/dl)
۲۸۳/۰۴±۳/۹۰	۲۷۷/۵۲±۴/۷۰	۸۱/۰۷±۲/۶۲	۷۳/۱۲±۱/۵۱	پیش	انسولین (mU/l)
۱۴۸/۴۰±۱۱/۷۰	۲۵۲/۶۰±۷/۱۶	۵۸/۸۰±۵/۸۱	۷۵/۸۰±۱/۸۴	پس	
۵/۵۰±۰/۶۴	۴/۸۸±۰/۱۳	۱۳/۷۲±۱/۰۴	۹/۶۸±۱/۱۵		

بیشتر بود (شکل ۱). همچنین مقادیر p-mTOR در گروه کنترل سالم نسبت به گروه‌های کنترل دیابتی و تمرین دیابتی به طور معناداری بیشتر بود ( $P < 0/001$ ) (شکل ۱). در خصوص T-mTOR، مقادیر گروه کنترل سالم نسبت به گروه کنترل دیابتی ( $P = 0/020$ ) به طور معناداری بیشتر بود (شکل ۲). افزون‌براین، در خصوص فیبروز و مقاومت به انسولین مقادیر گروه کنترل دیابتی نسبت به سایر گروه‌ها ( $P < 0/001$ ) به طور معناداری بیشتر بود (شکل‌های ۳ و ۴). در نهایت مقادیر فیبروز در گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه‌های کنترل سالم ( $P = 0/027$ ) و تمرین سالم ( $P = 0/019$ ) به طور معناداری بیشتر بود (شکل ۳).

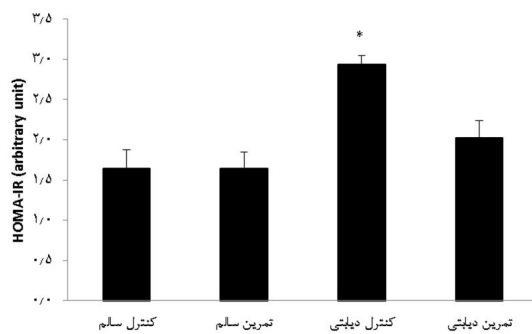
با توجه به نتایج حاصل از تحلیل واریانس یک‌راهه مقادیر p-mTOR ( $F_{3,19} = 78/5$  و  $P < 0/001$ )، T-mTOR ( $F_{3,19} = 4/41$  و  $P < 0/019$ )، فیبروز ( $P < 0/001$ ) و مقاومت به انسولین ( $F_{3,19} = 81/9$  و  $P < 0/001$ ) مقادیر p-mTOR، T-mTOR و فیبروز به ترتیب برابر با ۰/۹۴ و ۰/۹۰، برای T-mTOR به ترتیب برابر با ۰/۶۶ و ۰/۵۷، برای فیبروز به ترتیب برابر با ۰/۹۴ و ۰/۸۹، و برای مقاومت به انسولین به ترتیب برابر با ۰/۹۲ و ۰/۸۸ به دست آمد. از سوی دیگر با انجام آزمون تعقیبی بنفرونی مشاهده شد که مقادیر p-mTOR در گروه تمرین سالم نسبت به گروه‌های کنترل سالم ( $P = 0/024$ )، کنترل دیابتی ( $P < 0/001$ ) و تمرین دیابتی ( $P < 0/001$ ) به طور معناداری



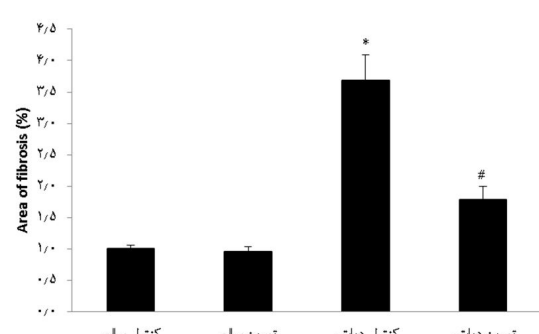
شکل ۲. مقادیر T-mTOR بافت قلبی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار پس از هشت هفته (مقادیر نسبت به گروه کنترل سالم) \* تفاوت معنادار بین گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم



شکل ۱. مقادیر p-mTOR بافت قلبی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار پس از هشت هفته (مقادیر نسبت به گروه کنترل سالم) \* تفاوت معنادار بین گروه تمرین سالم نسبت به سایر گروه‌ها # تفاوت معنادار بین گروه کنترل سالم نسبت به گروه‌های کنترل دیابتی و تمرین دیابتی



شکل ۴. مقادیر مقاومت به انسولین خون موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار پس از هشت هفته \* تفاوت معنادار بین گروه تمرین سالم با سایر گروه‌ها



شکل ۳. مقادیر فیبروز بافت قلبی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار پس از هشت هفته \* تفاوت معنادار بین گروه تمرین سالم نسبت به سایر گروه‌ها # تفاوت معنادار بین گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه‌های کنترل سالم و تمرین سالم

### بحث و نتیجه‌گیری

چهار هفته مشاهده نکردند (۲۴). با این حال، ناهمسو با پژوهش حاضر پیری و همکاران (۲۰۲۰) افزایش معنادار p-mTOR بافت قلبی موش‌های T2DM پس از شش هفته HIIT را نشان دادند (۲۵). آقایی و همکاران (۲۰۲۱) نیز نشان دادند که چهار هفته HIIT به افزایش معنادار p-mTOR بافت قلبی موش‌های T1DM منجر می‌شود (۲۱).

در خصوص T-mTOR، ابتلا به T2DM به کاهش معنادار مقادیر T-mTOR بافت قلبی منجر شد و هشت هفته HIIT نتوانست تغییرات معناداری در مقادیر T-mTOR بافت قلبی موش‌های صحرایی مبتلا به T2DM و حتی سالم ایجاد کند. همسو با تحقیق حاضر شادمهری و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند که چهار هفته HIIT بر T-mTOR بافت قلبی موش‌های T2DM اثر معناداری

در تحقیق حاضر هشت هفته ابتلا به T2DM به کاهش معنادار مقادیر p-mTOR بافت قلبی موش‌های صحرایی منجر شد. با این حال مداخله هشت هفته‌ای HIIT، نتوانست مقادیر p-mTOR بافت قلبی کاهش یافته در موش‌های صحرایی مبتلا به T2DM را افزایش دهد و حتی جبران کند؛ هرچند در موش‌های سالم، افزایش این شاخص با هشت هفته HIIT مشاهده شد. همسو با تحقیق حاضر لونی و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند که هشت هفته HIIT با فعال کردن مسیر IGF-I/mTOR / Akt و تنظیم مسیره‌های Smad2/3 به هایپرتروفی بافت قلبی موش‌های سالم منجر می‌شود (۲۳). همراستا با تحقیق حاضر شادمهری و همکاران (۲۰۲۱) اثر معنادار HIIT بر p-mTOR بافت قلبی موش‌های T2DM را پس از

اعمال نمی‌کند (۲۴). همچنین میرسپاسی و همکاران (۲۰۱۹) در تحقیقی در خصوص بیان ژن T-mTOR بطن چپ بافت قلبی موش های صحرایی، کاهش معناداری در گروه کنترل دیابتی نسبت به کنترل سالم مشاهده کردند که همسو با تحقیق حاضر بود. با این حال آن‌ها افزایش معنادار بیان ژن T-mTOR بطن چپ بافت قلبی با ۱۲ هفته مداخله HIIT در گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی را نشان دادند که ناهمسو با پژوهش حاضر بود. آن‌ها نتیجه‌گیری کردند که احتمالاً یک دوره ۱۲ هفته‌ای HIIT، با افزایش بیان ژن T-mTOR بافت قلبی به بهبود عملکرد قلبی منجر می‌شود (۲۶). افزون بر این ناهمسو با تحقیق حاضر آقایی و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند که مدت زمان کوتاه چهار هفته‌ای HIIT به افزایش معنادار T-mTOR بافت قلبی موش های T1DM منجر می‌شود (۲۱).

در تبیین نتایج مشاهده شده چندین نکته را می‌توان مورد توجه قرار داد: ۱. به نظر می‌رسد در موش های سالم، مدت زمان تمرینی هشت هفته برای افزایش p-mTOR بافت قلبی کافی باشد و احتمالاً سهم HIIT در افزایش p-mTOR در مقایسه با T-mTOR بافت قلبی بیشتر است؛ ۲. ممکن است در موش های سالم تعامل ترکیبی معنادار بین p-mTOR و T-mTOR بافت قلبی (افزایش p-mTOR در قبال کاهش T-mTOR) وجود داشته باشد که می‌تواند به منزله عامل تشخیصی بین موش های تمرین کرده و تمرین نکرده برای پژوهش های آتی در نظر گرفته شود؛ ۳. تأثیرات HIIT بر تغییرات p-mTOR و T-mTOR بافت قلبی موش های دیابتی، از نوع دیابت، مدت زمان ابتلا به دیابت، مدت زمان دوره HIIT و عواملی از این دست متأثر می‌شود (۲). از همین رو در شرایط ابتلا به T2DM ممکن است برای مشاهده افزایش p-mTOR و T-mTOR بافت قلبی با مداخله HIIT، به مدت زمان بیشتر از هشت هفته نیاز باشد که سازوکارهای مربوطه احتمالاً حاکی از مهار مسیرهای مرتبط با mTOR بافت قلبی مانند فعال شدن AMPK ناشی از HIIT (۲۷)، کاهش انسولین و همزمان حساسیت به انسولین در موش های T2DM باشد (۲۸)؛ ۴. به دلیل ماهیت بسیار پیچیده و عملکرد چندبخشی mTOR، نتایج مطالعات مختلف می‌تواند بسیار متفاوت با یکدیگر باشد؛ گواه بر این دلیل آن است که مجموعه mTOR از زیربخش های متعددی همچون Raptor، mTOR

و مجموعه Tti1 / Tel2 و Deptor، PRAS۴۰، mLST۸ شده است که هر یک از آنها نقش متفاوتی دارند و می‌توانند بر نقش کلی مجموعه mTOR اثرگذار باشند (۲۹). از سوی دیگر نتایج تحقیق حاضر در خصوص فیبروز بافت قلبی نشان داد که مداخله HIIT در موش های T2DM به کاهش روند فیبروز بافت قلبی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی منجر می‌شود که البته نسبت به گروه های کنترل سالم و تمرین سالم همچنان بیشتر بود. تحقیقات مختلفی چون لونوا و همکاران (۲۰۲۲)، چانگی و همکاران (۲۰۱۹) و نووا و همکاران (۲۰۱۷) افزایش فیبروز بافت قلبی از طریق T2DM را نشان داده‌اند (۳۰-۳۲). در همین زمینه همسو با تحقیق حاضر نووا و همکاران (۲۰۱۷) پس از چهار هفته HIIT کاهش فیبروز و هایپرتروفی بافت قلبی موش های T2DM را مشاهده کردند (۳۱). سوری و همکاران (۲۰۲۲) نیز در پژوهش دیگری پس از شش هفته HIIT کاهش فیبروز بافت قلبی موش های T2DM را نشان دادند (۳۳). افزایش فیبروز بافت قلبی در گروه کنترل دیابتی را می‌توان به افزایش التهاب، افزایش فشار خون احتمالی ناشی از افزایش گلوکز خون، افزایش ویسکوزیته خون و نیز کاهش جریان خون ناشی از T2DM مرتبط دانست (۳۴). با این حال تأثیرات مثبت HIIT بر کاهش روند فیبروز بافت قلبی موش های T2DM را می‌توان در افزایش هایپوکسی (۳۵) و در پی افزایش عوامل رشد رگ‌زایی همچون عامل رشد فیبروبلاست (FGF) و عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و نیز بهبود عملکرد انسولین از طریق برخی هورمون‌ها همچون آدروپین که استفاده از گلوکز را به عنوان یک سوخت متابولیک برای عضلات ترویج می‌کند، جست‌وجو کرد (۳۳). با توجه به نتایج تحقیق حاضر، به نظر می‌رسد فیبروز بافت قلبی افزایش یافته در گروه کنترل دیابتی می‌تواند ناشی از کاهش رویکرد آنابولیکی در بافت قلبی باشد که این وضعیت با عدم افزایش mTOR بافت قلبی تبیین شدنی است. بنابراین احتمالاً کاهش فیبروز بافت قلبی موش های T2DM، حداقل در طول هشت هفته HIIT، مستقل از mTOR بافت قلبی عمل می‌کند و مواردی مانند بهبود رویکرد اکسیژن‌رسانی و آنژیوژنز مناسب می‌تواند این مقوله را توجیه کند (۳۶).

در خصوص مقاومت به انسولین، در پژوهش حاضر مداخله HIIT به کاهش معنادار مقادیر گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی انجامید؛



**مشارکت نویسندگان**

تمام نویسندگان در نگارش مقاله مشارکت یکسان داشته اند.

**تعارض منافع**

بر اساس نظر نویسندگان، هیچ‌گونه تعارض منافی در این پژوهش وجود ندارد.

**منابع**

1. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. Cell. Elsevier; 2017;168(6):960-76.
2. Kido K, Sase K, Yokokawa T, Fujita S. enhanced skeletal muscle insulin sensitivity after acute resistance-type exercise is upregulated by rapamycin-sensitive mTOR complex 1 inhibition. Sci Rep. Nature Publishing Group; 2020;10(1):1-12.
3. Zhang Y, Huang B, Wang H-Y, Chang A, Zheng XFS. Emerging role of microRNAs in mTOR signaling. Cell Mol Life Sci. Springer; 2017;74(14):2613-25.
4. Ye Y, Liu H, Zhang F, Hu F. mTOR signaling in Brown and Beige adipocytes: implications for thermogenesis and obesity. Nutr Metab (Lond). BioMed Central; 2019;16(1):1-14.
5. Chong ZZ, Maiese K. Mammalian target of rapamycin signaling in diabetic cardiovascular disease. Cardiovasc Diabetol. Springer; 2012;11(1):1-8.
6. Singh VP, Le B, Khode R, Baker KM, Kumar R. Intracellular angiotensin II production in diabetic rats is correlated with cardiomyocyte apoptosis, oxidative stress, and cardiac fibrosis. Diabetes. Am Diabetes Assoc; 2008;57(12):3297-306.
7. Salem MM, Abdulazim DO. Recent Advances in Management of Diabetic Nephropathy. J Clin Exp Nephrol. 2017;2(2):35.
8. Nikookheslat Dabbagh S, Novin N, Karimi P. Effect of Six Week High Intensity Interval Training (HIIT) with Chia Seed Supplementation on VEGF and Cardiac Fibrosis in Male Wistar Diabetic [Theses]. 2018;169. (In Persian).
9. Atabakhshian R, Raygan F, Kazerouni F. Galectin-3 in fibrosis and heart failure. Clin Excell. Clinical Excellence; 2014;2(2):36-49.
10. Torre-Villalvazo I, Alemán-Escondrillas G, Valle-Ríos R, Noriega LG. Protein intake and amino acid supplementation regulate exercise recovery and performance through the modulation of mTOR, AMPK, FGF21, and immunity. Nutr Res. Elsevier; 2019;72:1-17.
11. Nemati J, Samadi M, Hadidi V, Macintosh B. Effect of Resistance Training on Mtor and P70s6k Signaling Pathway in Skeletal Muscle of Rats. Journal of Sport and Exercise Physiology; 2015;8(1):1149-56. (In Persian).

به طوری که نزدیک به مقادیر سطوح طبیعی حفظ شد. همسو با تحقیق حاضر می‌توان به پژوهش‌های امری و همکاران (۲۰۱۹) و نیز گالگو و همکاران (۲۰۲۲) اشاره کرد. امری و همکاران (۲۰۱۹) در پژوهش خود پس از ۱۰ هفته HIIT کاهش معنادار مقاومت به انسولین در موش‌های T2DM را مشاهده کردند که نسبت به تمرینات استقامتی این اثرگذاری به طور معناداری بیشتر بود (۳۷). همچنین گالگو و همکاران (۲۰۲۲) در تحقیق مروری تحلیلی خود روی ۱۹ مطالعه، کاهش معنادار مقاومت به انسولین افراد T2DM در گروه تمرین نسبت به گروه سالم را نشان دادند؛ با این حال بین دو گروه HIIT و تمرین تناوبی با شدت متوسط (MICT) تفاوت معناداری مشاهده نشد (۳۸). بنابراین با توجه به مشاهده تحقیقات مختلف کاهش مقاومت به انسولین خون ناشی از HIIT در مبتلایان به T2DM دور از انتظار نیست (۳۸، ۳۷).

در جمع‌بندی نتایج به دست آمده، هشت هفته ابتلا به T2DM به کاهش معنادار p-mTOR و T-mTOR بافت قلبی و نیز افزایش معنادار فیبروز بافت قلبی و مقاومت به انسولین خون موش‌های صحرایی منجر شد. در حالی که هشت هفته HIIT در موش‌های صحرایی سالم به افزایش معنادار p-mTOR بافت قلبی و نیز عدم تفاوت معنادار T-mTOR و فیبروز بافت قلبی و مقاومت به انسولین خون انجامید. همچنین هشت هفته HIIT در موش‌های صحرایی مبتلا به T2DM به کاهش معنادار فیبروز بافت قلبی و نیز عدم تفاوت معنادار T-mTOR، p-mTOR بافت قلبی و مقاومت به انسولین خون منجر شد. در نهایت با توجه به یافته‌ها می‌توان چنین استنباط کرد که احتمالاً کاهش مقاومت به انسولین، بهبود وضعیت گلیسمیک و در نهایت کاهش روند فیبروز بافت قلبی ناشی از مداخله هشت هفته‌ای HIIT در موش‌های مبتلا به T2DM جدای از مسیر mTOR بافت قلبی است.

**حامی / حامیان مالی**

این پژوهش برگرفته از رساله دکتری نویسنده چهارم در دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تبریز است و تمام هزینه‌های اجرا و نگارش آن توسط پژوهشگران تأمین شده است.

12. Torma F, Gombos Z, Jokai M, Takeda M, Mimura T, Radak Z. High intensity interval training and molecular adaptive response of skeletal muscle. *Sport Med Heal Sci. Elsevier*; 2019;1(1):24–32.
13. Agoštini D, Natalucci V, Baldelli G, De Santi M, Donati Zeppa S, Vallorani L, et al. New insights into the role of exercise in inhibiting mTOR signaling in triple-negative breast cancer. *Oxid Med Cell Longev. Hindawi*; 2018;2018:1–19.
14. Batrakoulis A, Fatouros IG, Chatzinikolaou A, Draganidis D, Georgakouli K, Papanikolaou K, et al. Dose-response effects of high-intensity interval neuromuscular exercise training on weight loss, performance, health and quality of life in inactive obese adults: Study rationale, design and methods of the DoIT trial. *Contemp Clin Trials Commun. Elsevier*; 2019;15:100386.
15. Sasidharan SR, Joseph JA, Anandakumar S, Venkatesan V, Ariyattu Madhavan CN, Agarwal A. An experimental approach for selecting appropriate rodent diets for research studies on metabolic disorders. *Biomed Res Int. Hindawi*; 2013;2013(752870):9.
16. Brown MB, Neves E, Long G, Graber J, Gladish B, Wiseman A, et al. High-intensity interval training, but not continuous training, reverses right ventricular hypertrophy and dysfunction in a rat model of pulmonary hypertension. *Am J Physiol Integr Comp Physiol. American Physiological Society Bethesda, MD*; 2017;312(2):R197–210.
17. Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, Oppliger RA, Gisolfi C V. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. *J Appl Physiol*. 1979;47(6):1278–83.
18. PITHON-CURI TNIAC. A program Of Moderate Physical Training For Wištar Rats Based On Maximal Oxygen Consumption. *J strength Cond Res*. 2007;21(3):38–43.
19. Liao J, Li Y, Zeng F, Wu Y. Regulation of mTOR pathway in exercise-induced cardiac hypertrophy. *Int J Sports Med*. © Georg Thieme Verlag KG; 2015;36(05):343–50.
20. Jokar M, Zarei F, Moghadam MS, Palavani HA. Effect of 8-Week Endurance Training on the Content of Mtor and SREBP1 Proteins in Subcutaneous Fat Tissue in Obese Type 2 Diabetic Male Sprague-Dawley Rats. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci*. 2020;28(6):2755–65. (In Persian).
21. Jokar M, Sherafati Moghadam M, Daryanoosh F. The effect of a period of high-intensity interval training on the content of AMPK and PGC-1 $\alpha$  proteins in the heart muscle tissue of rats with type 2 diabetes. *Daneshvar Med. Shahed University*; 2021;29(1):23–34.
22. Dela F, Ploug T, Handberg A, Petersen LN, Larsen JJ, Mikines KJ, et al. Physical training increases muscle GLUT4 protein and mRNA in patients with NIDDM. *Diabetes. Am Diabetes Assoc*; 1994;43(7):862–5.
23. Launay T, Momken I, Carreira S, Mougnot N, Zhou X-L, De Koning L, et al. Acceleration-based training: A new mode of training in senescent rats improving performance and left ventricular and muscle functions. *Exp Gerontol. Elsevier*; 2017;95:71–6.
24. Shadmehri S, Sharafati Moghadam M. The effect of four weeks high-intensity interval training (HIIT) on the content of AKT1, mTOR, P70S6K1, 4EBP1 proteins in the Left ventricular muscle tissue of the heart obese rats with type 2 diabetic. *Journal of Sport and Exercise Physiology*; 2021;14(1):85–94. (In Persian).
25. Peeri M, Azarbayjani M-A. The Effect of De-training High Intensity Interval Training on the Expression of AKT1 and mTORc1 Genes in the Left Ventricle of Diabetic Rats. *Iran J Diabetes Obes*. 2020;12(1):37–46. (In Persian).
26. Mirsepasi M, Baneifar AA, Azarbayjani MA, Arshadi S. The Effects of High Intensity Interval Training on Gene Expression of AKT1 and mTORc1 in the Left Ventricle of Type 2 Diabetic Rats: An Experimental Study. *J Rafsanjan Univ Med Sci. Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*; 2019;17(12):1119–30. (In Persian).
27. Dreyer HC, Fujita S, Cadenas JG, Chinkes DL, Volpi E, Rasmussen BB. Resistance exercise increases AMPK activity and reduces 4E-BP1 phosphorylation and protein synthesis in human skeletal muscle. *J Physiol. Wiley Online Library*; 2006;576(2):613–24.
28. Medeiros C, Frederico MJ, da Luz G, Pauli JR, Silva ASR, Pinho RA, et al. Exercise training reduces insulin resistance and upregulates the mTOR/p70S6k pathway in cardiac muscle of diet-induced obesity rats. *J Cell Physiol. Wiley Online Library*; 2011;226(3):666–74.
29. Sanches-Silva A, Teštai L, Nabavi SF, Battino M, Devi KP, Tejada S, et al. Therapeutic potential of polyphenols in cardiovascular diseases: Regulation of mTOR signaling pathway. *Pharmacol Res. Elsevier*; 2020;152:104626.
30. Chengji W, Xianjin F. Exercise protects against diabetic cardiomyopathy by the inhibition of the endoplasmic reticulum stress pathway in rats. *J Cell Physiol. Wiley Online Library*; 2019;234(2):1682–8.
31. Novoa U, Arauna D, Moran M, Nuñez M, Zagmutt S, Saldivia S, et al. High-intensity exercise reduces cardiac fibrosis and hypertrophy but does not restore the nitroso-redox imbalance in diabetic cardiomyopathy. *Oxid Med Cell Longev. Hindawi*; 2017;2017(7921363):11.
32. Luneva EB, Vasileva AA, Karelkina E V, Boyarinova MA, Mikhaylov EN, Ryzhkov A V, et al.

- Simple Predictors for Cardiac Fibrosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Circulating Biomarkers and Pulse Wave Velocity. *J Clin Med*. MDPI; 2022;11(10):2843.
33. Soori R, Amini AA, Choobineh S, Eskandari A, Behjat A, Ghram A, et al. Exercise attenuates myocardial fibrosis and increases angiogenesis-related molecules in the myocardium of aged rats. *Arch Physiol Biochem*. Taylor & Francis; 2022;128(1):1–6.
34. Salvador Jr DB, Gamba MR, Gonzalez-Jaramillo N, Gonzalez-Jaramillo V, Raguindin PFN, Minder B, et al. Diabetes and myocardial fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Imaging*. American College of Cardiology Foundation Washington DC; 2022;15(5):796–808.
35. Shi X, Chen X, Qiu X, Luo W, Luo X, Liu H, et al. Effect of High-Intensity Interval Training, Moderate Continuous Training, or Guideline-Based Physical Activity on Peak Oxygen Uptake and Myocardial Fibrosis in Patients With Myocardial Infarction: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Front Cardiovasc Med*. Frontiers Media SA; 2022;9:860071.
36. Verboven M, Cuypers A, Deluyker D, Lambrechts I, Eijnde BO, Hansen D, et al. High intensity training improves cardiac function in healthy rats. *Sci Rep*. Nature Publishing Group; 2019;9(1):1–8.
37. Amri J, Parastesh M, Sadegh M, Latifi SA, Alaei M. High-intensity interval training improved fasting blood glucose and lipid profiles in type 2 diabetic rats more than endurance training; possible involvement of irisin and betatrophin. *Physiol Int*. Akadémiai Kiadó Budapest; 2019;106(3):213–24.
38. 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*. Elsevier; 2022;16(11):942–61.