

Original Article

Attenuation of TGF- β 1/SMAD-4 signaling pathway following high-intensity interval training in the heart of streptozotocin diabetic rats**Zahra Karimi Khuzani¹, Zeinab Rezaee^{1*}, Sayyed Mohammad Marandi¹,
Maryam Radahmadi²**¹ Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran² Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Science, Isfahan, Iran**Abstract**

Background and Purpose: Diabetes mellitus is a common and lifelong health-threatening disease that affects vital organs such as the heart, kidneys, liver, and central and peripheral nervous systems by disrupting glucose metabolism and energy homeostasis. Exercise is one of the important interventions for reducing complications of diabetes, including cardiomyopathy, which produces different effects depending on the type of exercise program. In this study, we examined the effects of 8 weeks of high-intensity interval training on blood glucose, weight, and fibrosis indices in the heart tissue of diabetic rats.

Materials and Methods: Twenty-eight male Wistar rats (8-week-old) weighing approximately 200 $\pm$ 50 grams were divided into four groups: 1) Control, 2) Exercise, 3) Diabetes, and 4) Diabetes + Exercise. Diabetic groups received a single dose of streptozotocin intraperitoneally. The exercise groups began progressive interval running on a treadmill at 85% of maximum speed for 8 weeks, so that the intensity of activity increased by 5% each week until the fifth week, while, the speed remained constant for the final 3 weeks. The duration of activity also increased from 38 minutes in the first week to 60 minutes in the eighth week. Active rest intervals between high-intensity exercise intervals were 1 minute and at a speed of 10 m/min. Fasting blood glucose and weight changes were recorded before diabetes induction, and 3, 5, and 8 weeks later. At the end of the training sessions, the expression of TGF- β 1/SMAD-4 genes was evaluated using qRT-PCR by extracting heart tissue. One-way ANOVA was used to analyze the gene expression data, and the analysis of variance (4x4) design was used to examine the data for weight and blood glucose at . The level of significance was set at $p \leq 0.05$.

Results: The diabetic groups showed significant ($p < 0.05$) increases in blood glucose and fibrotic gene expression compared to healthy groups. Additionally, the weight change pattern showed a decreasing trend compared to healthy groups and also compared to pre-disease conditions. In addition, exercise in diabetic rats caused significant improvement in blood glucose from the fifth week after the disease onset. Weight recovery was also observed in the Diabetes+Exercise group compared to the non-exercised diabetic group. Furthermore, expression of fibrotic genes TGF- β 1/SMAD-4 was significantly ($p < 0.05$) reduced in this

* Corresponding Author's E-mail: z.rezaee@spr.ui.ac.ir

<https://doi.org/10.48308/joeppa.2025.239858.1358>

Received: 07/05/2025

Revised: 26/07/2025

Accepted: 13/08/2025



Copyright: © 2025 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/>.

group. However, there remained significant differences in the examined factors between healthy and diabetic groups ($p \leq 0.05$).

Conclusion: Although longer exercise duration would likely have greater effects on improving diabetes-related complications, 8 weeks of high-intensity interval training can be effective in improving cardiac fibrosis indices in diabetic rats and probably could improve disease-related disorders through controlling glucose metabolism and weight homeostasis.

Keywords: Diabetic rats, Cardiac fibrosis, TGF- β 1, Weight loss, HIIT

How to cite this article: Karimi Khuzani, Z. Rezaee, Z. Marandi, S.M. Radahmadi, M. Attenuation of TGF- β 1/Smad4 signaling pathway following high-intensity interval training in streptozotocin-induced diabetic rats. J Sport Exerc Physiol. 2025;18(4):56-69.

تضعیف مسیر پیام‌رسانی TGF- β 1/SMAD-4 به دنبال تمرین تناوبی با شدت بالا در قلب موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوسین

زهرا کریمی خوزانی^۱، زینب رضایی^{۱*}، سید محمد مرندی^۲، مریم راداحمدی^۲

^۱ گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

^۲ گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

چکیده

زمینه و هدف: دیابت قندی از بیماری‌های شایع و تهدیدکننده سلامتی در طول زندگی است که با اختلال در سوخت‌وساز گلوکز و هومئوستاز انرژی، اندام‌های حیاتی بدن مانند قلب، کلیه، کبد، دستگاه عصبی مرکزی و محیطی را درگیر می‌کند. فعالیت ورزشی یکی از مداخلات مهم برای کاهش عوارض ناشی از دیابت از جمله کاردیومیوپاتی است که با توجه به نوع برنامه تمرینی تأثیرات متفاوتی ایجاد می‌کند. در این پژوهش اثر هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا روی نوار گردان بر تغییرات گلوکز خون، وزن و نشانگرهای فیبروز در بافت قلب موش‌های صحرایی دیابتی بررسی می‌شود.

مواد و روش‌ها: به این منظور ۲۸ سر موش صحرایی نر هشت‌هفته‌ای، با وزن تقریبی 20.0 ± 5.0 گرم از نژاد ویستار به چهار گروه ۱. کنترل، ۲. ورزش، ۳. دیابت و ۴. دیابت+ورزش تقسیم شدند. گروه‌های دیابتی یک دوز استرپتوزوسین داخل‌صفاقی دریافت کردند. گروه‌های ورزش به مدت هشت هفته و به‌صورت پیشرونده دوییدن تناوبی روی نوار گردان با شدت ۸۵ درصد سرعت بیشینه را آغاز کردند، تا هفته پنجم هر هفته شدت فعالیت پنج درصد افزایش یافت و در سه هفته پایانی سرعت فعالیت ثابت باقی ماند. مدت فعالیت نیز از ۳۸ دقیقه در هفته اول به ۶۰ دقیقه در هفته هشتم رسید. تناوب استراحتی فعال بین تناوب‌های تمرین با شدت بالا نیز یک دقیقه و با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه بود. در بازه‌های زمانی پیش از القای دیابت، و سه، پنج و هشت هفته پس از آن گلوکز خون ناشتا و تغییرات وزن ثبت شد. در پایان جلسات تمرینی با استخراج بافت قلب، بیان ژن‌های TGF- β 1/SMAD-4 به روش qRT-PCR ارزیابی شد. برای تحلیل یافته‌های بیان ژن از نرم‌افزار SPSS و روش آماری آنوای یکطرفه استفاده شد و طرح تحلیل واریانس (۴*۴) برای بررسی تغییرات وزن و گلوکز خون استفاده شد. سرانجام از طریق آزمون تعقیبی توکی یافته‌ها در سطح معناداری $P \leq 0.05$ ارزیابی شدند.

نتایج: گروه‌های دیابتی افزایش گلوکز خون و بیان ژن‌های فیبروتیک را نسبت به گروه‌های سالم نشان دادند، همچنین الگوی تغییرات وزن در بازه مورد بررسی نسبت به گروه‌های سالم و نسبت به شرایط پیش از ابتلا به بیماری روند کاهشی داشت. با این همه، ورزش در موش‌های صحرایی سبب بهبود معنادار گلوکز خون از هفته پنجم پس از ابتلا به بیماری شد. بازیابی وزن نسبت به گروه دیابت بدون تمرین نیز در گروه دیابت+ورزش دیده شد. همچنین بیان ژن‌های فیبروتیک TGF- β 1/SMAD-4 به‌طور معناداری در این گروه کاهش یافت. به‌طور کلی اختلاف معناداری در تمامی عوامل مورد بررسی بین گروه‌های سالم و بیمار وجود داشت ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: هشت هفته ورزش تناوبی با شدت بالا می‌تواند در بهبود نشانگرهای فیبروز قلبی در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوسین مؤثر باشد و با کنترل سوخت‌وساز گلوکز و هومئوستاز وزن در بهبود اختلالات ناشی از بیماری مؤثر باشد.

* رایانامه نویسنده مسئول: z.rezaee@spr.ui.ac.ir

واژه‌های کلیدی: موش‌های صحرایی دیابتی، فیبروز قلبی، TGF-B، کاهش وزن، HIIT

نحوه استناد به این مقاله: کریمی خوزانی ز. رضایی ز، مرندي س م، راداحمدی م. تضعیف مسیر پیام‌رسانی TGF- β 1/SMAD-4 به دنبال تمرین تناوبی با شدت بالا در قلب موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوسین. نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۴۰۴؛ ۱۸(۴): ۵۶-۶۹.

مقدمه

دیابت قندی یکی از چالش‌های مهم حوزه سلامت در این سال‌هاست که افزون بر تحمیل بار اقتصادی فراوان، منشأ بروز بسیاری بیماری‌های سوخت‌وسازی دیگر است و با کاهش کیفیت زندگی و طول عمر جوامع را تهدید می‌کند. سازمان بهداشت جهانی با توجه به آمار رو به افزایش بیماری دیابت در جهان آن را به‌عنوان همه‌گیری نهفته گزارش کرده و پیش‌بینی شده است شمار مبتلایان به دیابت از ۱۳۵ میلیون نفر در سال ۱۹۹۵ به ۳۸۰ میلیون نفر در سال ۲۰۲۵ خواهد رسید (۱). اختلال در سوخت‌وساز گلوکز و انسولین، سوخت‌وساز مواد مغذی، تعادل اکساینده و ضد اکساینده‌ها، انباشت بنیان‌های آزاد این بیماری را به خطر جدی تهدیدکننده سلامت تبدیل کرده است (۲). بیماری قلبی-عروقی عامل اصلی مرگ‌ومیر حاصل از دیابت است و نارسایی قلبی را که به دنبال دیابت ایجاد می‌شود، کاردیومیوپاتی دیابتی (DCM)^۱ می‌گویند (۳). اختلالات سوخت‌وسازی و هیپرگلیسمی در دیابت به عوارضی چون آپوپتوز میوکارد^۲، اختلال در عملکرد آندوتلیال و فشار اکسایشی در بافت قلب منجر می‌شود و در نهایت به DCM خواهد انجامید. همچنین قرار گرفتن درازمدت در معرض فشار اکسایشی سبب التهاب مزمن و فیبروز قلبی^۳ می‌شود (۴). فیبروز زمانی ایجاد می‌شود که عدم تعادل در رسوب و تخریب ماتریکس (ماده زمینه) خارج سلولی (ECM)^۴ وجود داشته باشد. رسوب بیش از حد ECM به زخم و ضخیم شدن بافت آسیب‌دیده منجر می‌شود و با هومئوستاز بافت و اندام تداخل می‌کند (۵). بسیاری از لیگاند‌های تبدیل‌کننده عامل رشد بتا محرک قوی رسوب ECM هستند و میل طبیعی به ECM دارند و یک مجموعه متمرکز از عوامل فیبروتیک را در محل آسیب ایجاد می‌کنند (۶). افزایش فشار اکسایشی ناشی از دیابت سبب فعال‌سازی عامل رشد تغییردهنده بتا (TGFB)^۵ وابسته به گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)^۶ می‌شود و در

وقوع کاردیومیوپاتی دیابتی (DCM)^۷ بسیار مهم است (۳). در واقع، TGF-B1، یکی از ایزوفرم‌های عوامل رشدی است که به دنبال نارسایی قلبی در میوکارد بیان شده و موجب سختی و سفتی میوکارد، اختلال عملکرد دیاستول، آپوپتوز، القای رسوب کلاژن از طریق فیبروبلاست‌ها و نارسایی قلب می‌شود (۶). فعالیت‌های فیبروتیک TGF-B1 از طریق فسفوریلاسیون ایزوفرم‌های SMAD، راه‌اندازی می‌شود. اتصال TGF-B1 به ژن پایین دست آن SMAD-4 به‌طور چشمگیری در افراد چاق و دیابتی به سبب سفتی قلبی-عروقی و مرگ‌ومیر منجر می‌شود (۷). با افزایش پیام‌رسانی ناشی از اتصال TGF-B1 به SMAD-4 پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی مانند فیبرونکتین I انباشت می‌یابند و مسیر اندوتلین I و آنژیوتانسین II به تولید کلاژن منجر می‌شود، در نتیجه تخریب بازگشت‌ناپذیر ناشی از فیبروز بافتی ایجاد می‌شود (۲). همچنین یافته‌ها نشان می‌دهد افزایش TGF-B1 سبب مقاومت به انسولین می‌شود و سطوح گلوکز خون ناشتا را افزایش می‌دهد. در بیماری دیابت، همبستگی بین عدم تحمل گلوکز با افزایش بیان TGF-B1 در بافت‌های مختلف از جمله کلیه، کبد، قلب و بخش‌هایی از مغز گزارش شده است (۸)، با این همه سازوکارهای پیچیده‌ای در بروز این اختلالات مؤثر است که باید بررسی شود.

ورزش یکی از روش‌های کمک‌درمانی مهم برای کنترل چاقی و دیابت است. انقباض ماهیچه‌های اسکلتی طی ورزش با تولید گونه‌های آزاد اکسیژن و ایجاد تنش در رتیکولوم اندوپلاسمیک، سبب تحریک بیان آنزیم‌های ضد اکساینده، مهار آپوپتوز و تخریب سلولی می‌شود (۹). شدت برنامه ورزشی در بروز پاسخ‌های التهابی به‌طور چشمگیری اثرگذار است. لی^۸ و همکاران (۲۰۰۷) گزارش کردند فعالیت ورزشی سنگین سبب افزایش بیان نشانگرهای التهابی مانند TGF-B1 در بافت قلب و سرم

موش‌های صحرایی می‌شود (۱۰)، با این همه، فعالیت‌های درازمدت با ایجاد سازگاری در کاهش بیان عوامل آپوپتیک مؤثر است (۱۱). چنگجی^۹ و همکاران (۲۰۱۹) اثر ۶۰ دقیقه دویدن روی نوار گردان با شیب ۱۰ درجه را در سرعت پایین (۲۱ m/min) و بالا (۳۴ m/min) در قلب موش‌های صحرایی مقایسه و گزارش کردند دویدن به‌ویژه با سرعت بالا سبب کاهش بیان عوامل آپوپتیک و فشار اکسایشی در قلب موش‌های صحرایی نسبت به گروه دیابت بی‌تحرك می‌شود (۹). هیو^{۱۰} و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند ۱۲ هفته تمرین شنا در موش‌های صحرایی سبب کاهش گلوکز خون سرم و کاهش بیان TGF-B1 در بافت قلب موش‌های صحرایی می‌شود. بنابراین، کنترل بیان و فعالیت این عامل افزون بر بهبود سوخت‌وساز گلوکز در کاهش اختلالات ناشی از نفروپاتی، نوروپاتی و کاردیومیوپاتی نیز می‌تواند مؤثر باشد.

یکی از سازوکارهای مقابله با افزایش پیام‌رسانی TGF-B/SMAD، بیش‌تنظیمی PGC-1 α ^{۱۱}، به‌عنوان عاملی مؤثر در بیوژنز میتوکندریایی و هومئوستاز سلول است که به‌خوبی تحت تأثیر برنامه ورزشی قرار دارد (۷). به‌طور جالب، گزارش شده است که ترکیب تمرین مقاومتی و هوازی در تحریک پیام‌های مهار آپوپتوز مؤثرتر از سایر انواع تمرینی در تنظیم پاسخ‌های قلبی-عروقی مؤثر است، با این همه، تمرین تناوبی شدید مقاومتی^{۱۲} در مقایسه با تمرین تناوبی هوازی^{۱۳} می‌تواند سبب تحریک پاسخ‌های التهابی شود (۵). با توجه به اهمیت کنترل و مهار پیام‌های تحریک‌کننده فیبروز در اندام‌های مختلف افراد مبتلا به دیابت، تنظیم شدت، مدت و طراحی برنامه تمرینی مناسب در نمونه‌های انسانی و حیوانی، به‌عنوان یک روش غیردارویی و مؤثر، همواره مورد توجه است تا با کاهش چالش‌های موجود در یافته‌ها، سبب بهبود اختلالات ناشی از این بیماری شود. به این ترتیب در این پژوهش اثر هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر تغییرات گلوکز خون ناشتا و مسیر پیام‌رسانی TGF-

B1/SMAD-4 در قلب موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوسین ارزیابی می‌شود.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: پیش از آغاز مداخله پژوهشی همه رت‌ها به‌منظور ارزیابی آمادگی اولیه و آشنایی با نوار گردان، به مدت یک هفته روی نوار گردان با سرعت ۱۰ متر/دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه دویدند تا موش‌های صحرایی که نمی‌توانند دوسوم جلویی نوار گردان را هنگام دویدن حفظ کنند و در یک دقیقه بیش از سه بار به انتهای نوار گردان و قسمت شوک الکتریکی می‌رسند، حذف شوند (۱۳). هیچ‌یک از نمونه‌ها چنین شرایطی نداشتند، به این ترتیب، ۲۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (هشت‌هفته‌ای) با وزن تقریبی 200 ± 50 گرم از انستیتو پاستور ایران خریداری شد. موش‌ها در لانه حیوانات علوم ورزشی دانشگاه اصفهان، در شرایط کنترل‌شده نور (۱۲ ساعت روشنایی/تاریکی)، دما 23 ± 1 درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۵۰ درصد در قفس‌های مخصوص و با دسترسی آزادانه به آب و غذای استاندارد نگهداری شدند. همه روش‌های آزمایشی مطابق با شیوه‌نامه‌های ملی مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی و کمیته اخلاق دانشگاه اصفهان (IR.U.I.REC.1403.038) انجام گرفت.

روش اجرای پژوهش: پیش از شروع مداخله پژوهشی گلوکز خون ناشتا (FBG)^{۱۴} پس از ۱۲ ساعت ناشتایی ارزیابی شد. به این منظور یک قطره خون، از طریق جراحی سطحی روی ورید دم توسط لانس و دستگاه گلوکومتر (روشه، آلمان)، گرفته شد و میزان گلوکز خون از طریق کیت‌های گلوکومتر ثبت شد. در ادامه رت‌ها به چهار گروه (n=۷) تقسیم شدند: ۱. کنترل-سالین (Con)، ۲. ورزش-سالین (EXE)، ۳. کنترل-دیابت (D) و ۴. ورزش-دیابت (D+EXE). گروه‌های دیابتی پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، نمونه‌ها با تزریق درون صفاقی استرپتوزوسین (STZ) (۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن

بدن، محلول در بافر سیترات سدیم با pH=4.5 تحریک شدند (۱۴) و گروه‌های کنترل به روش مشابهی سالیन دریافت کردند. سطوح FBG به روشی که ذکر شد ۷۲ ساعت پس از تزریق STZ مجدد ارزیابی و القای مدل دیابت با سطوح گلوکز خون بالاتر از ۲۰۰ mg/dl تأیید شد (۱۵). این ارزیابی در تناوب‌های سه، پنج و هشت هفته پس از تزریق STZ نیز انجام گرفت. در تناوب‌های یادشده وزن‌کشی نیز از همه نمونه‌ها انجام شد.

نخست موش‌های صحرایی روی نوار گردان به مدت پنج دقیقه با سرعت شش متر/دقیقه گرم شدند. سپس برای تعیین سرعت بیشینه دویدن نمونه‌ها، برنامه‌ای اجرا شد که در آن سرعت به‌صورت فزاینده و هر دو دقیقه یک‌بار

به میزان دو متر در دقیقه افزایش یافت. شیب نوار گردان ۱۰ درجه طی این مرحله حفظ شد تا زمانی که نمونه‌ها قادر به ادامه دویدن نباشند (۱۳). سپس برنامه اصلی شامل هشت هفته تمرین (پنج جلسه در هفته) با شیب صفر درجه، به این ترتیب اجرا شد (۱۶، ۱۷): هفته اول با ۸۵ درصد سرعت بیشینه، به مدت دو دقیقه و شش تکرار، و هر هفته پنج درصد به این سرعت اضافه شد تا هفته پنجم و در سه هفته پایانی، برنامه تمرینی با مدت فزاینده و سرعت ثابت ادامه یافت (جدول ۱). فاصله‌های استراحت فعال یک‌دقیقه‌ای و سرعت ۱۰ متر در دقیقه بین تناوب‌های تمرین اجرا شد. مدت گرم کردن و سرد کردن در هر جلسه ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه بود.

جدول ۱. طراحی تمرین تناوبی گروه‌های ورزشی

سرعت (متر بر دقیقه)	تعداد تکرارهای دودقیقه‌ای	هفته‌های تمرین
۲۲	۶	اول
۲۲/۵	۷	دوم
۲۳/۷	۸	سوم
۲۵	۹	چهارم
۲۶/۲	۱۰	پنجم
۲۶/۲	۱۱	ششم
۲۶/۲	۱۲	هفتم
۲۶/۲	۱۳	هشتم

روش‌های آزمایشگاهی: ۷۲ ساعت پس از پایان آخرین جلسه ورزشی، نمونه‌ها با تزریق درون‌صفافی کلرال هیدرات چهار درصد به مقدار ۲۵ میلی‌لیتر بر کیلوگرم، بی‌هوش شدند (۱۸)، سپس بافت قلب استخراج و تا جمع‌آوری همه نمونه‌ها در دمای ۸۰- درجه فریز شدند. بافت قلب از طریق هموژنیزه کردن (۴۰، ۱۱۰۰۰ rpm)، برای استخراج RNA آماده شد و بر پایه شیوه‌نامه کیت RNA-Plus (شرکت سیناژن)، جداسازی RNA انجام گرفت. به‌منظور پاکسازی محلول RNA استخراج‌شده، از هرگونه آلودگی به DNA و آنزیم‌های مخرب RNA از کیت DNaseI (شرکت فرمنتاز آلمان) استفاده شد. از هر نمونه، به میزان سه

میکروگرم mRNA برای ساخت نخستین رشته cDNA با استفاده از کیت c سنتتاز شرکت فرمنتاز به‌کار گرفته شد. پس از پایان واکنش چرخه آستانه CT برای هر نمونه مشخص شد و با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ سطح بیان mRNA ژن‌های موردنظر نسبت به بیان ژن خانه‌دار (Gapdh) محاسبه شد.

تحلیل آماری: تجزیه و تحلیل آماری ژن‌های موردنظر با استفاده از روش آنوای یکطرفه با آزمون تعقیبی توکی انجام شد و تغییرات گلوکز خون و وزن با استفاده از طرح تحلیل واریانس (چهار گروه) در (چهار نوبت اندازه‌گیری) از طریق نرم‌افزار SPSS-23 و در سطح معناداری $P \leq 0.05$ بررسی شد.

جدول ۲. توالی ژن‌های موردنظر و ژن خانه‌دار

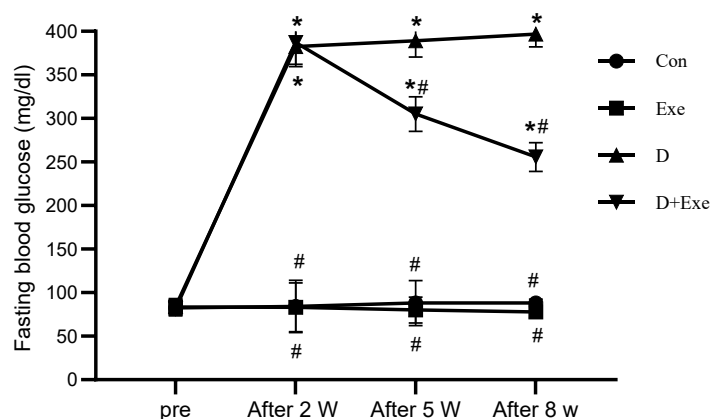
Gene names	Forward sequences	Reverse sequences
TGF- β 1	ATGTGCAGGATAATTGCTGCC	TGGTGTGTGTACAGGCTGAGG
SMAD-4	TGGTGCGTGGTGGCATACTGG	GACTCTTGTGTGCCGAATTGAGCT
Gapdh	TCAGGTCATCACTATCGGCAAT	AAAGAAAGGGTGTAACGCA

نتایج

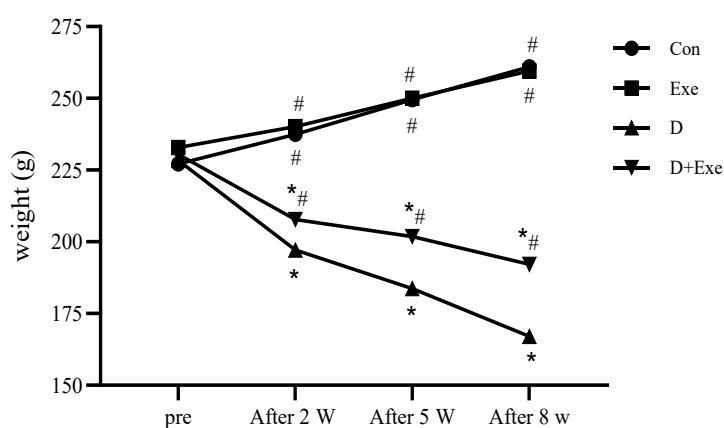
همان‌طور که شکل ۱ نشان می‌دهد، اختلاف معناداری بین گروه‌ها در سطوح گلوکز خون ناشتا پیش از تحریک با STZ وجود ندارد ($F(3, 27)=0/2$ و $P=0/8$). القای دیابت سبب افزایش معنادار FBG در هر دو گروه دیابتی نسبت به شرایط پایه و نسبت به گروه‌های سالم می‌شود ($P<0/01$). با این همه، انجام هشت هفته تمرین تناوبی در گروه دیابتی، سبب کاهش معنادار گلوکز خون ناشتا از هفته پنجم تا هشتم، نسبت به گروه دیابت کنترل می‌شود ($P<0/01$). اما در اندازه‌گیری‌های مربوط به دو هفته پس از القای دیابت این اختلاف وجود ندارد ($P\leq 0/05$).

وزن‌کشی در زمان‌های موردنظر نشان می‌دهد گروه‌های تحریک‌شده با STZ، در همهٔ مراحل اندازه‌گیری روند کاهشی در مقایسه با دو گروه دیگر داشتند. با این همه، از هفته دوم تا هشتم، کاهش معنادار وزن در گروه دیابت D نسبت به گروه D+Exe وجود دارد ($P<0/01$)، به‌نحوی که در اندازه‌گیری هفته هشتم نسبت به هفته

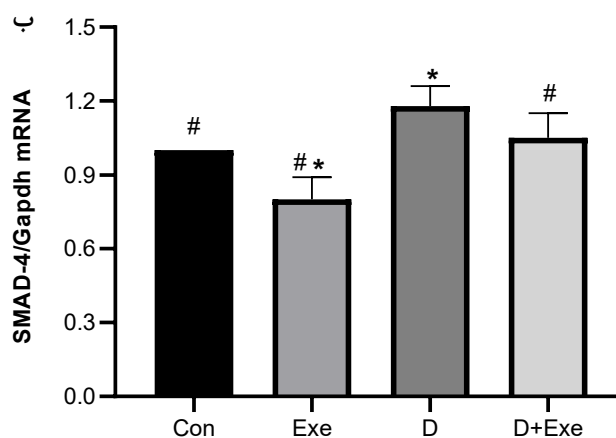
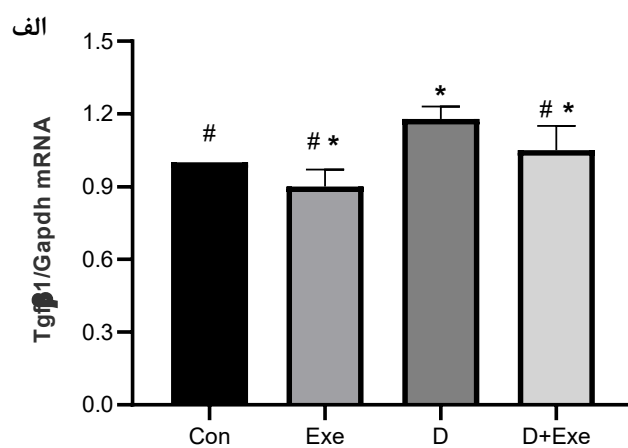
دوم اختلاف بین این دو گروه بیشتر می‌شود (شکل ۲). یافته‌های شکل ۳ الف نشان می‌دهد میانگین بیان ژن TGF- β 1 در گروه دیابت نسبت به سایر گروه‌ها به‌طور معناداری بالاتر است. ورزش در گروه دیابت+ورزش سبب کاهش معنادار آن نسبت به گروه کنترل دیابت می‌شود، اما نسبت به سایر گروه‌ها همچنان افزایش معنادار وجود دارد. افزون بر این، کمترین میزان بیان ژن TGF- β 1 در موش‌های صحرایی سالم که ورزش کردند (گروه EXE)، دیده شد ($F(3, 27)=43/2$ و $P\leq 0/01$). همچنین بر اساس شکل ۳ ب، میانگین بیان ژن SMAD-4 در گروه دیابت (D) نسبت به سایر گروه‌ها افزایش معنادار و در گروه ورزش (Exe) نسبت به سایر گروه‌ها کاهش معنادار نشان می‌دهد ($F(3, 27)=27/4$ و $P\leq 0/05$). ورزش در گروه دیابت+ورزش سبب کاهش بیان ژن SMAD-4 نسبت به گروه دیابت کنترل (D) می‌شود، به‌طور جالب، بین گروه دیابت+ورزش و گروه کنترل (Con) اختلاف معنادار در بیان ژن SMAD-4 وجود ندارد.



شکل ۱. تغییرات گلوکز خون ناشتا در مراحل مختلف اندازه‌گیری. Pre: پیش از القای دیابت. After 2 W: دو هفته پس از القای دیابت. After 5 W: پنج هفته پس از القای دیابت. After 8 W: هشت هفته پس از القای دیابت. Con: گروه کنترل. Exe: گروه ورزش. D: گروه دیابت. D+Exe: گروه دیابت+تمرین. *: اختلاف معنادار با Con. #: اختلاف معنادار با D.



شکل ۲. تغییرات وزن در مراحل مختلف اندازه‌گیری. Pre: پیش از القای دیابت. After 2 W: دو هفته پس از القای دیابت. After 5 W: پنج هفته پس از القای دیابت. After 8 W: هشت هفته پس از القای دیابت. Con: گروه کنترل. Exe: گروه ورزش. D: گروه دیابت. D+Exe: گروه دیابت+تمرین. #: اختلاف معنادار با Con. *: اختلاف معنادار با D.



شکل ۳. تغییرات بیان ژن TGF- β 1 و SMAD-4 در گروه‌های مورد بررسی. Con: گروه کنترل. Exe: گروه ورزش. D: گروه دیابت. D+EXE: گروه دیابت+ورزش. #: اختلاف معنادار با Con. *: اختلاف معنادار با D.

بحث و نتیجه‌گیری

در این پژوهش، نتایج اندازه‌گیری‌های قند خون نشان داد که یک دوره تمرین HIIT سبب کاهش سطح گلوکز خون ناشتا در موش‌های صحرایی می‌شود. یافته‌ها نشان می‌دهد تمرین تناوبی با شدت بالا در کاهش مقاومت به انسولین و افزایش پروتئین GLUT4 به‌عنوان شاخص حساسیت به انسولین مؤثر است و به کاهش FBG، ۴۸ تا ۷۲ ساعت پس از ورزش منجر می‌شود (۱۹). افزایش قند خون در الگوی القای دیابت قندی سبب کاهش در قدرت انقباضی، شل‌شدگی و همچنین افزایش سفتی بطن چپ می‌شود، تعادل پویای ساخت و تخریب کلاژن در ماتریکس خارج سلولی میوکارد را مختل می‌کند و به رسوب کلاژن نوع I و III منجر می‌شود (۱۶). در پاسخ به تنش، فشار خون بالا، هایپرتروفی پاتولوژیک و آسیب میوکارد در نمونه‌های دیابتی، تخریب سلول‌های قلب و اختلال در پتانسیل عمل سلول‌های ضربان‌ساز آغاز می‌شود، در نتیجه کاردیومیوپاتی به‌عنوان یکی از مهم‌ترین عارضه‌های همراه با دیابت ایجاد می‌شود (۲۰). در واقع، هایپرگلیسمی درازمدت یکی از عوامل اصلی تشکیل ROS (گونه‌های فعال اکسیژن)، مقاومت به انسولین و اختلال در تنظیم کلسیم سیتوپلاسمی است که سلول‌های عضله قلب را مستعد مرگ سلولی می‌کند و در نهایت به تغییرات در انقباض ماهیچه‌های اسکلتی و نارسایی قلبی منجر می‌شود (۹). با این همه، تمرین HIIT می‌تواند به‌عنوان عامل مهمی در افزایش مرگ سلولی نیز عمل کند. در واقع، شدت بالای فعالیت در تمرین HIIT، شاید با تضعیف دستگاه دفاعی ضد اکسایشی بدن، فشار اکسایشی و آسیب سلولی را افزایش دهد و پیام‌های کاردیومیوپاتی را تقویت کند (۲۱). این وضعیت می‌تواند ناشی از افزایش مصرف انرژی و اختلال در سوخت‌وساز و سنتز ATP باشد، در نتیجه فسفوریلاسیون میتوکندریایی و اکسیژن‌رسانی به بافت‌ها کاهش می‌یابد و آسیب اکسایشی تحریک

می‌شود (۲۲). بنابراین، تعیین شدت در تمرین تناوبی با شدت بالا موضوع چالشی مهمی است که در تحقیقات دیگر نیز باید بررسی شود. در این پژوهش القای دیابت سبب کاهش وزن نمونه‌ها نسبت به حالت پایه و همچنین نسبت به نمونه‌های سالم شد، با این همه تمرین HIIT در نمونه‌های دیابتی توانست کاهش وزن را تا اندازه‌ای کنترل کند (شکل ۳). در این زمینه، در برخی پژوهش‌ها به اختلال سوخت‌وساز گلوکز و افزایش انباشت بافت چربی، افزایش وزن را به‌دنبال القای دیابت قندی اشاره شده است (۵، ۲۳)، با این همه، تزریق STZ، می‌تواند با افزایش مقاومت به انسولین، گلیکونئوز و لیپولیز را تحریک کند و به کاهش توده ماهیچه اسکلتی، افزایش کاتابولیسم پروتئین و کاهش وزن منجر شود (۲۴). افزایش گلوکوکورتیکوئیدها مانند هیدروکورتیزون و کاهش بیان نوروپپتیدهای اشتها‌آور می‌تواند در کاهش وزن بدن و مصرف غذا در موش‌های صحرایی دیابتی مؤثر باشد (۲۵). اگرچه افزایش بیان TGF- β 1 با تبدیل چربی سفید به قهوه‌ای، افزایش بیوزن میتوکندریایی و بهبود اکسایش اسیدهای چرب، بر نرخ سوخت‌وساز تأثیر می‌گذارد و می‌تواند در کاهش وزن و بهبود تحمل گلوکز در القای دیابت قندی مؤثر باشد (۲۶)، با این همه، پان^{۱۵} و همکاران (۲۰۲۳) نشان دادند بیش‌تنظیمی بیان این عامل با اختلال در سوخت‌وساز انرژی و کاهش وزن همراه است. در واقع افزایش بیان TGF- β 1 با افزایش التهاب در هیپوتالاموس، سبب اختلال در بیان عوامل تنظیم‌کننده اشتها مانند لپتین می‌شود و از این طریق در رفتار خوردن اختلال ایجاد می‌کند. TGF- β 1 همچنین می‌تواند با تحریک NF- κ B مسیر پیام‌رسانی آپوپتوز و آتروفی ماهیچه‌ای را تقویت کند (۲۷). در این میان، روش‌های درمانی و کمک‌درمانی مانند ورزش می‌توانند مسیرهای پروتئین‌سازی را بهبود بخشند و به‌طور بالقوه (و نهفته) کاهش وزن را در نمونه‌های دیابتی مهار کنند. به‌نظر

می‌رسد افزایش حساسیت به انسولین، کاهش کاتابولیسم پروتئین و بهبود دستگاه دفاعی بدن و مهار پاسخ‌های التهابی، در بازیابی وزن موش‌های صحرایی دیابتی به دنبال ورزش مؤثر باشد (۱۶).

در این پژوهش، نشانگرهای کلیدی در فعال‌سازی فیبروبلاست‌ها و رسوب ECM در میوکارد رت‌های تحریک‌شده با STZ از طریق بیان TGF- β 1 و واسطه حیاتی آن در پیام‌رسانی آپوپتیک، SMAD-4، بررسی شد. افزایش فعالیت مسیرهای پیش‌فیبروتیک از جمله آبشار TGF- β 1/SMAD-4 در قلب موش‌های صحرایی دیابتی (شکل ۴)، می‌تواند ناشی از سطوح بالای گلوکز باشد که به نوبه خود موجب تکثیر و تمایز فیبروبلاست‌های قلبی به میوفیبروبلاست‌ها و در نتیجه ساخت کلاژن و سایر پروتئین‌های ECM شود (۲۸)، به‌طوری‌که سلول‌های اندوتلیال به فیبروبلاست‌ها تبدیل می‌شوند و فیبروز را تحریک می‌کنند (۲۹، ۳۰). تشکیل کمپلکس SMAD-4 با ایزوفرم‌های SMAD2 و SMAD3 سبب فسفریله شدن این پروتئین می‌شود که پس از اتصال به TGF- β 1 سبب رونویسی از ژن‌های مرتبط با فیبروز از جمله کلاژن و فیبرونکتین می‌شود. به‌طوری‌که مهار SMAD-4 در القای دیابت قندی موجب کاهش فیبروز شده که نشان‌دهنده اهمیت آن در مسیر آپوپتوز است (۳۱). وانگ^{۱۶} و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند تمرین درازمدت با شدت متوسط، با کاهش فسفوریلاسیون ایزوفرم‌های SMAD، افزایش ظرفیت ضد اکساینده و تحریک عوامل مؤثر در بقای نورونی و عملکرد میتوکندریایی، با کاهش بیان TGF- β 1 در کنترل مسیرهای محرک آپوپتوز و فیبروز اثرگذار است (۳۲). کاهش فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی TGF- β 1/SMAD در همه موش‌های صحرایی دیابتی ناشی از تمرین HIIT نیز قبلاً گزارش شده است (۱۱). ژانگ^{۱۷} و همکاران (۲۰۲۰) در بررسی تمرین HIIT در کبد موش‌های صحرایی نشان دادند که این نوع تمرین،

فسفوریلاسیون SMAD-4 را از طریق فعال‌سازی SMAD7 مهار می‌کند و با کاهش عوامل اکساینده در بهبود عوارض ناشی از هپاتوپاتی مؤثر است (۳۳). با این همه، تنظیم شدت و مدت تمرین، همچنین شدت ابتلا به بیماری و زمان شروع به فعالیت ورزشی پس از ابتلا از عوامل مهم اثرگذار در نتایج هستند. یزدانی^{۱۸} و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند تمرین تناوبی با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد Vo2max در کاهش پیام‌های فیبروتیک قلبی و کنترل گلوکز خون مؤثرتر از تمرین تناوبی با شدت بالا (۹۰ تا ۹۵ درصد Vo2max) است (۳۴). SMAD-4 به‌طور چشمگیری دریافت رژیم غذایی پرچرب در کنار تحریک با STZ عامل مهمی است که می‌تواند روی نتایج حاصل از ایجاد مدل دیابتی در نمونه‌های حیوانی اثرگذار باشد. همچنین ارزیابی‌های انجام‌شده در این پژوهش در سطح mRNA است؛ پژوهش‌های دیگری برای ارزیابی سایر عوامل مؤثر در مسیر فیبروز، تعیین بیان سطوح پروتئین و همچنین تحلیل‌های بیوشیمیایی روی بافت می‌تواند اطلاعات دقیق‌تری را فراهم کند، از این‌رو، تعمیم این یافته‌ها به بررسی‌های انسانی نیازمند پژوهش‌های بیشتر برای تأیید اثربخشی و ایمنی در بیماران دیابتی است. با این همه، در این پژوهش تمرین HIIT پتانسیل امیدوارکننده‌ای در تعدیل مسیر TGF- β 1/SMAD-4 در بافت قلب و تنظیم گلوکز خون و وزن نمونه‌های دیابتی را نشان می‌دهد و انتظار می‌رود بهبود عملکرد قلبی و کاهش عوارض ناشی از کاردیومیوپاتی حاصل شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از کسانی که در اجرای این پژوهش همکاری داشتند، قدردانی می‌کنند.

حمایت مالی

این پژوهش برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته

Circulation research. 2018;122(4):624-38.

4. Davarpanah M, Shokri-mashhadi N, Ziaei R, Saneei P. A systematic review and meta-analysis of association between brain-derived neurotrophic factor and type 2 diabetes and glycemic profile. Scientific Reports. 2021;11(1):13773.

5. Batrakoulis A, Jamurtas AZ, Metsios GS, Perivoliotis K, Liguori G, Feito Y, et al. Comparative Efficacy of 5 Exercise Types on Cardiometabolic Health in Overweight and Obese Adults: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of 81 Randomized Controlled Trials. Circulation Cardiovascular quality and outcomes. 2022;15(6):e008243.

6. Ikeuchi M, Tsutsui H, Shiomi T, Matsusaka H, Matsushima S, Wen J, et al. Inhibition of TGF- β signaling exacerbates early cardiac dysfunction but prevents late remodeling after infarction. Cardiovascular research. 2004;64(3):326-35.

7. Wang L, Wang H-L, Liu T-T, Lan H-Y. TGF-beta as a master regulator of diabetic nephropathy. International journal of molecular sciences. 2021;22(15):7881.

8. Heydarpour F, Sajadimajd S, Mirzarazi E, Haratipour P, Joshi T, Farzaei MH, et al. Involvement of TGF- β and Autophagy Pathways in Pathogenesis of Diabetes: A Comprehensive Review on Biological and Pharmacological Insights. Frontiers in pharmacology. 2020;11:498758.

9. Chengji W, Xianjin F. Exercise protects against diabetic cardiomyopathy by the inhibition of the endoplasmic reticulum stress pathway in rats. Journal of cellular physiology. 2019;234(2):1682-8.

علوم ورزشی، گرایش فیزیولوژی ورزشی است و بدون هیچ‌گونه حمایت مالی انجام گرفته است.

مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان در طراحی، اجرا و روند پژوهش، تحلیل یافته‌ها مشارکت داشتند.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافی وجود ندارد.

پی‌نوشت‌ها

- ¹ Dilated cardiomyopathy
- ² Myocardial apoptosis
- ³ Cardiac fibrosis
- ⁴ Extracellular matrix
- ⁵ Transforming growth factor beta
- ⁶ Oxygen free radicals
- ⁷ Diabetic cardiomyopathy
- ⁸ Li
- ⁹ Chengji
- ¹⁰ Huo
- ¹¹ Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator (PGC)-1alpha
- ¹² High-intensity resistance training (HIRT)
- ¹³ High-intensity interval training (HIIT)
- ¹⁴ Fasting Blood Glucose
- ¹⁵ Pan
- ¹⁶ Wang
- ¹⁷ Zhang
- ¹⁸ Yazdani

منابع

1. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes care. 2020;43(Suppl 1):S14-s31.
2. Yoo J, Hwang J, Choi J, Ramalingam M, Jeong H, Jang S, et al. The effects of resistance training on cardiovascular factors and anti-inflammation in diabetic rats. Heliyon. 2024;10(17):e37081.
3. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity.

10. Li Q, Sun S-z, Wang Y, Tian Y-j, Liu M-h. The roles of MMP-2/TIMP-2 in extracellular matrix remodelling in the hearts of STZ-induced diabetic rats. *Acta Cardiol.* 2007;62(5):485-91.
11. Faramarziyan N, Salesi M, Rezaei R, Kooshki Jahromi M. Effects of Six Weeks High-Intensity Interval Training on TGF- β 1 and SMAD7 Genes Expression in the Kidney Tissue of Elderly Diabetic Male Wistar Rats. *The Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences.* 2023;30(12):6185-98.
12. Yang CR, Liang R, Liu Y, Meng FJ, Zhou F, Zhang XY, et al. Upregulation of proBDNF/p75NTR signaling in immune cells and its correlation with inflammatory markers in patients with major depression. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* 2024;38(1):e23312.
13. Høydal MA, Wisløff U Fau - Kemi OJ, Kemi Oj Fau - Ellingsen O, Ellingsen O. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(6):753-60.
14. Brito AdF, Silva AS, de Oliveira CVC, de Souza AA, Ferreira PB, de Souza ILL, et al. *Spirulina platensis* prevents oxidative stress and inflammation promoted by strength training in rats: dose-response relation study. *Scientific Reports.* 2020;10(1):6382.
15. Alkhudhayri S, Sajini R, Alharbi B, Qabbani J, Al-Hindi Y, Fairaq A, et al. Investigating the beneficial effect of aliskiren in attenuating neuropathic pain in diabetic Sprague-Dawley rats. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism.* 2021;4(2):e00209.
16. Rami M, Rahdar S, Ahmadi Hekmatikar A, Awang Daud DM. Highlighting the novel effects of high-intensity interval training on some histopathological and molecular indices in the heart of type 2 diabetic rats. *Frontiers in endocrinology.* 2023;14:1175585.
17. Thomas C, Bishop D, Moore-Morris T, Mercier J. Effects of high-intensity training on MCT1, MCT4, and NBC expressions in rat skeletal muscles: influence of chronic metabolic alkalosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293(4):E916-22.
18. Takamatsu Y, Inoue T, Nishio T, Soma K, Kondo Y, Mishima T, et al. Potential effect of physical exercise on the downregulation of BDNF mRNA expression in rat hippocampus following intracerebral hemorrhage. *Neuroscience Letters.* 2024;824:137670.
19. Adams OP. The impact of brief high-intensity exercise on blood glucose levels. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy.* 2013;6:113-22.
20. Marchini GS, Cestari IN, Salemi VMC, Irigoyen MC, Arnold A, Kakoi A, et al. Early changes in myocyte contractility and cardiac function in streptozotocin-induced type 1 diabetes in rats. *PloS one.* 2020;15(8):e0237305.
21. 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. *Oxidative medicine and cellular longevity.* 2017;20
22. Askari R, Azarniveh MS, Haghighi AH, Shahrabadi H, Gentil P. High-intensity

- interval training, but not Spirulina supplementation, changes muscle regeneration signaling proteins in aged rats with obesity and diabetes. *European journal of translational myology*. 2024;34(4).
23. Azarniveh Ms, Askari R, Haghighi A. The Effect of Eight Weeks of High-Intensity Interval Exercise with Spirulina Supplementation on Weight Changes and Glycemic Indices in Obese Elderly Diabetic Rats. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2022;29(1):10-22.
 24. Al-Achi A, Greenwood R. A brief report on some physiological parameters of streptozocin-diabetic rat. *Drug development and industrial pharmacy*. 2001;27(5):465-8.
 25. Salama N, M. T, M. T, and Kagawa S. Transforming growth factor ($\beta 1$) in testes of aged and diabetic rats: correlation with testicular function. *Archives of Andrology*. 2001;47(3):217-26.
 26. Tan CK, Chong HC, Tan EH, Tan NS. Getting 'Smad' about obesity and diabetes. *Nutrition & diabetes*. 2012;2(3):e29.
 27. Pan Q, Ai W, Chen Y, Kim DM, Shen Z, Yang W, et al. Reciprocal Regulation of Hepatic TGF- $\beta 1$ and Foxo1 Controls Gluconeogenesis and Energy Expenditure. *Diabetes*. 2023;72(9):1193-206.
 28. Tuleta I, Hanna A, Humeres C, Aguilan JT, Sidoli S, Zhu F, et al. Fibroblast-specific TGF- β signaling mediates cardiac dysfunction, fibrosis, and hypertrophy in obese diabetic mice. *Cardiovascular research*. 2024;120(16):2047-63.
 29. Tian J, Zhang M, Suo M, Liu D, Wang X, Liu M, et al. Dapagliflozin alleviates cardiac fibrosis through suppressing EndMT and fibroblast activation via AMPK α /TGF- β /Smad signalling in type 2 diabetic rats. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2021;25(16):7642-59.
 30. Zhang P, Wang F, Song J, Su F, Liu Y. Fasudil attenuates myocardial fibrosis in rats with diabetes mellitus via TGF- $\beta 1$ /Smad signaling pathway. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*. 2023;69(10):233-8.
 31. Dong L, Li JC, Hu ZJ, Huang XR, Wang L, Wang HL, et al. Deletion of Smad3 protects against diabetic cardiomyopathy in db/db mice. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2021;25(10):4860-9.
 32. Wang SQ, Li D, Yuan Y. Long-term moderate intensity exercise alleviates myocardial fibrosis in type 2 diabetic rats via inhibitions of oxidative stress and TGF- $\beta 1$ /Smad pathway. *The journal of physiological sciences : JPS*. 2019;69(6):861-73.
 33. Zhang Q, Shen F, Shen W, Xia J, Wang J, Zhao Y, et al. High-Intensity Interval Training Attenuates Ketogenic Diet-Induced Liver Fibrosis in Type 2 Diabetic Mice by Ameliorating TGF- $\beta 1$ /Smad Signaling. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2020;13:4209-19.
 34. 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. *Journal of physiology and biochemistry*. 2020;76(2):291-9.