DOI: 10.48305/jims.v44.i878.1731

مجله دانشکده پزشکی اصفهان — سال چهل و چهارم/شماره‌ی ۸۷۸/هفته‌ی اول آبان ۱۴۰۵

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۳/۰۸ — تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۷/۲۲ — تاریخ چاپ: ۱۴۰۵/۰۸/۰۷

اثر ۸ هفته تمرین استقامتی بر میزان برخی پروتئین‌های مرتبط با کاردیومیوپاتی دیابتی بافت قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت

رضوان مفتخر[۱]، عبدالحمید حبیبی[۲]، محمد رمی[۳]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: دیابت نوع ۲، شایع‌ترین اختلالات متابولیک است. تمرینات ورزشی منظم، عامل کاربردی مؤثری برای کنترل و درمان دیابت است. لذا هدف از مطالعه‌ی حاضر، بررسی ۸ هفته تمرین استقامتی بر محتوای برخی پروتئین‌های مرتبط با مسیرهای کاردیومیوپاتی دیابتی بود.

روش‌ها: در پژوهش تجربی حاضر، ۳۲ سر موش صحرایی نر بالغ ۸ هفته‌ای به چهار گروه شامل دیابت کنترل، دیابت تمرین، کنترل سالم، و تمرین سالم؛ تقسیم شدند. پس از دو ماه استفاده از رژیم غذایی پرچرب و سپس تزریق استرپتوزوتوسین (۳۵mg/kg) در گروه‌های دیابتی، حیوانات به مدت ۸ هفته با ۶۵ درصد Vmax بر روی تردمیل فعالیت کردند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، بافت قلب استخراج شد و بررسی پروتئین‌ها با استفاده از روش وسترن بلات انجام گرفت.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که محتوای پروتئین‌های AMPK و LKB1 در گروه‌های دیابت کنترل و دیابت تمرین به صورت معنی‌دار نسبت به گروه‌های سالم کاهش یافت (۰/۰۵ > P)؛ اما محتوای پروتئین‌های mTORC1 و MuRF1 در گروه دیابت کنترل نسبت به گروه کنترل سالم به صورت معنی‌دار افزایش پیدا کرد (۰/۰۰۱ = P). این در حالی بود که محتوای این پروتئین‌ها در گروه دیابت تمرین نسبت به گروه دیابت کنترل با کاهش معنی‌دار همراه بود (۰/۰۰۱ = P).

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که اجرای هشت هفته تمرینات استقامتی با شدت متوسط باعث بهبود تغییرات پروتئین های مرتبط با کاردیومیوپاتی دیابتی شده است که نشان‌دهنده‌ی این است که فعالیت‌های ورزشی با شدت متوسط به عنوان یک راهبرد غیردارویی در بیماران مبتلا به دیابت می تواند امیدوارکننده باشد.

واژگان کلیدی: تمرین استقامتی؛ کاردیومیوپاتی؛ دیابت؛ قلب

ارجاع: مفتخر رضوان، حبیبی عبدالحمید، رمی محمد. **اثر ۸ هفته تمرین استقامتی بر میزان برخی پروتئین‌های مرتبط با کاردیومیوپاتی دیابتی بافت قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۵؛ ۴۴ (۸۷۸): ۱۷۳۱- ۱۷۴۲.

مقدمه

شیوه‌ی زندگی امروزی با کاهش فعالیت بدنی و افزایش در مصرف غذاهای پرچرب ترکیب شده است که با عارضه‌های سوخت و سازی مثل سندرم متابولیک، دیابت و چاقی همراه است. همواره برای مقابله با اضافه وزن و چاقی افزایش مصرف کالری و کاهش دریافت کالری توصیه می‌شود (۱). دیابت نوع ۲ (T2DM)، یک اختلال مزمن متابولیک بسیار شایع است که با مقاومت به انسولین و نقص تدریجی در ترشح انسولین مشخص می‌شود و به طور قابل توجهی بار بیماری‌های غیرواگیر در جهان را افزایش داده است. این بیماری نه تنها باعث اختلال در تنظیم قند خون می‌شود، بلکه با فعال‌کردن مسیرهای بیوشیمیایی متعدد و آسیب مزمن به اندام‌ها و بافت‌های مختلف، منجر به عوارض میکروواسکولار و ماکروواسکولار می‌گردد. از جمله مهم‌ترین پیامدهای کلینیکی این فرآیند، افزایش خطر بیماری‌های قلبی- عروقی و مرگ‌ومیر مرتبط با آن در افراد مبتلا به T2DM است (۲). T2DM می‌تواند به‌صورت مستقیم عملکرد و ساختار بافت قلب را تحت تأثیر قرار دهد. این وضعیت قلب به‌عنوان کاردیومیوپاتی دیابتی شناخته می‌شود. شواهد گوناگونی نشان می‌دهند که التهاب عضله‌ی قلبی، در گسترش میوپاتی‌های قلبی

۱- کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۲- استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۳- استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: عبدالحمید حبیبی: استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

Email: a.habibi@scu.ac.ir

در بیماران دیابتی، نقش کلیـــدی دارد (۳). در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، قرارگیری مزمن در معرض هیپرگلیسمی، مقاومت به انسولین و سایر عوامل متابولیک نامطلوب منجر به فعال‌سازی پایدار مسیرهای التهابی می‌شـــود که با افزایش بیان ســـایتوکاین‌های پرو–التهابی، کموکاین‌ها و واسطه‌های پروفیبروتیک همراه است؛ این پاسخ‌های التهابی می‌توانند مسیرهای پیام‌رسانی سلولی را تحریک کنند که به بازآرایی میوکارد، هایپرتروفی کاردیومیوسیت‌ها، فیبروز بافتی و مرگ برنامه‌ریزی‌شـده سـلولی کمک می‌کنند و در نتیجه به کاردیومیوپاتی دیابتی و نقص عملکرد قلبی می‌انجامند (٤، ٥).

یکی از مســیرهای کلیدی تنظیم رشـــد و ســـنتز پروتئین در کاردیومیوسیت‌ها، مسیر سیگنال‌دهی AKT–mTORC1 است که از طریق فعال‌کردن عوامل پایین‌دســتی مانند S6K1 و E-BP1٤ ســـنتز پروتئین و هایپرتروفی سـلولی را تسـهیل می‌کند و نقش مهمی هم در هایپرتروفی فیزیولوژیک و هم پاتولوژیک قلب دارد. در زمینه دیابت نوع ۲، شـــرایط متابولیک نامطلوب مانند هیپرگلیســـمی و مقاومت به انســـولین می‌توانـد بـاعـث دیس‌رتولاســـیون و تغییر در فعـالیـت mTORC1 شـــود که به‌نوبه خود با کاردیومیوپاتی دیابتی و نقص عملکرد قلبی مرتبط است و ممکن است مسیرهای تنظیمی رشد قلبی را مختل کند. این اختلال در ســـیگنال‌دهی mTORC1/AKT نه‌تنها ســـنتز پروتئین را تغییر می‌دهد بلکه با التهاب، اســـترس اکســـیداتیو و فیبروز میوکارد همراه است (٦).

ســـازوکار دقیق مربوط به کاردیومیوپاتی در بیماران دیابتی هنوز به‌خوبی شناخته نشده است؛ اما سازوکارهای گوناگونی ازقبیل ظهور نقص در بیان پروتئین¬های مسیر هدف mTOR، اختلال در سوخت و ساز انسولین و ناهنجاری¬های میوفیلامنت‌ها در بروز این عارضه را دخیل هستند (۷). اختلال در مسیر متابولیسم سیگنالینگ انسولین در قلب، کلیـد اصـــلی در پـاتوفیزیولوژیـک اختلالات مرتبط بـا کاردیومیوپاتی دیابتی است. اختلال سیگنالینگ در مسیرهای مرتبط با سیگنالینگ انسولین می‌تواند مسیر بسیار مهمی مانند mTOR را دچار اختلال کند (۸).

AMPK یک حس‌گر اصـــلی وضـــعیت انرژی ســـلولی و یک بازدارنده قوی فعالیت mTORC1 اســـت. فعالیت کیناز AMPK توسط نسبت درون‌سلولی ATP در مقابل AMP/ADP تنظیم می‌شود و به عنوان یک حسـگر کلیدی برای اسـترس انرژی عمل می‌کند (۹). برخلاف mTORC1، AMPK نقشـی تکاملی در مهار رشـد و تکثیر سـلولی در پاسـخ به محدودیت‌های موجود در انرژی سـلولی دارد. علاوه بر این، حذف LKB1 (یک فعال کننده AMPK بالادســـت) با القای مسیر mTORC1، تکثیر و جرم سلول‌های β را افزایش می‌دهد و در نتیجه برونده انسولین را افزایش می‌دهد (۱۰).

پروتئین دیگری که در مسیر هایپرتروفی مورد توجه قرار می‌گیرد، MuRF1 می‌باشـــد: یوبیکوئیتین لیگاز MuRF1 مخصـــوص قلب، کاتابولیســـم عضـــلانی را در طی حالات تحلیل رفتن مزمن تنظیم می‌کند، اگرچه نقش آن در متابولیســـم عمومی کمتر مورد مطالعه قرار گرفته است (۱۱). در واقع، شـاخص رونوشـت MuRF1 به‌طور قابل توجهی در طول حالت‌های تحلیل عضـلانی تنظیم مثبت می‌شـود، در نتیجه کاتابولیســـم عضـــلانی تقویت‌شـده با فعال‌ســـازی ســـیســـتم یوبی‌کوئیتین– پروتئازوم و توسعه آتروفی توسط کاهش مسیر IGF-1/Akt/mTOR دیـده می‌شـــود (۱۲). بنـابراین اهمیـت بررســـی پروتئین‌هـای AMPK، mTORC1،MuRF1 و LKB1 در مســـیر هایپرتروفی پاتوفیزیولوژیک نمایان می‌شود.

تمرینات ورزشـــی منظم، عامل کاربردی مؤثری برای کنترل و درمان دیابت و کاهش مقاومت به انســـولین اســـت (۱۳). به‌خوبی مشـخص شـده اسـت که فعالیت ورزشـی روشـی اسـت تا بسـیاری از بیماری‌ها به‌خصـــوص بیماری دیابت را کنترل و از گســـترش آن جلوگیری کند(١٤). فعالیت‌های ورزشـی، با افزایش کنترل قند خون و افزایش حســـاســـیت به انســـولین به‌عنوان راهبرد موثری در درمان و پیشگیری بیماری DM به‌شمار می‌رود (۱۵).

همچنین، تمرینات ورزشـی به سـازگاری‌های سـوخت و سـاز در سـوبسـتراهای انرژی، چگالی میتوکندری و عملکرد عضـله‌ی اسـکلتی منجر می‌شـود (١٦). علیرغم بررسـی‌ها، به نظر می‌رسـد مکانیسـم تمرینات ورزشـی در بهبود عملکرد عضـلانی و متابولیسم به نوع، شـدت و طول دوره تمرین وابسـته اسـت. نتایج پژوهش‌های زیادی نشـان می‌دهند که تمرین اسـتقامتی با شـدت متوسـط (MICT) بر کنترل و درمان بیماری دیابت و افزایش فعالیت آنزیم‌های میتوکندریایی و افزایش حداکثر اکسـیژن مصـرفی آن می‌شـود (۱۷، ۱۸). بنابراین، MICT مورد توجه این دسـته از بیماران قرار گرفته اسـت. مطالعات محدودی به بررسـی اثرات تمرینات MICT بر سـلامت عضـله‌ی قلب دیابتی به‌ویژه پروتئین‌های عضـلانی این بافت پرداخته‌اند. از این‌رو، هدف از مطالعه‌ی حاضـر این اسـت که آیا اجرای هشـت هفته تمرینات MICT بر بیان پروتئین‌های AMPK، mTORC1،MuRF1 و LKB1 قلب موش‌های صحرایی در شرایط بیماری دیابت اثرگذار است؟

روش‌ها

در پژوهش تجربی حاضـر، ۳۲ سـر موش صـحرایی نر بالغ ۸ هفته‌ای اسـتفاده شـد. موش‌ها در آزمایشـگاه جوندگان به مدت دو هفته به منظور سازگاری با محیط نگهداری شدند. این حیوانات پس از آشنایی با نحوهٔ فعالیت بر روی تردمیل مخصوص جوندگان به ٤ گروه تقسیم شـدند که عبارت هسـتند از: گروه کنترل سـالم، گروه سـالم +تمرین،

گروه کنترل بیمار، گروه بیمار+تمرین. تمامی گروه‌های تحقیق به آب و غذا دسترسی آزادانه داشتند. وزن کشی آزمودنی‌ها در ابتدا، در طول آزمایش و انتهای آزمایش انجام شد. گروه‌های بیمار با مصرف غذای پرچرب (HFD) و STZ به T2DM مبتلا شدند. سپس پروتکل هشت هفته‌ای تمرین آغاز شد. همچنین موش‌ها در محیطی با دمای ۲۰ الی ۲۲ درجهٔ سانتیگراد و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با رطوبت نسبی ۴۵-۵۵ درصد نگهداری شدند. تمامی مراحل تحقیق حاضر تحت نظارت کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه شهید چمران اهواز با کد اخلاق scu.ec.ss.403.1109 انجام شد.

روش القای دیابت نوع دو

موش‌های آزمایشگاهی گروه دیابت به مدت دو ماه HFD شامل ۵۵ درصد انرژی از چربی‌های Lard و روغن سویا، ۳۱ درصد از کربوهیدرات و ۱۴ درصد از پروتئین را مصرف کردند. رژیم غذایی موش‌های صحرایی سالم معادل ۱۰ درصد چربی‌هایی نظیر روغن سویا، ۷۶ درصد کربوهیدرات و ۱۴ درصد پروتئین می‌باشد. بعد از این مدت، موش‌های گروه دیابت در حالت ۱۲ ساعت ناشتا قرار گرفته و سپس یک دوز ۳۵ mg/kg محلول STZ (شرکت سیگما، آلمان) به صورت درون صفاقی تزریق شد. دو هفته بعد از تزریق STZ با استفاده از دستگاه گلوکومتر (Diagnostics K.K., Roche Tokyo, Japan)، از طریق وریدِ دم موش‌ها قند خون حیوانات اندازه‌گیری شد. حیواناتی که دارای قند خون ناشتا (FBG) بالاتر از ۲۱۰ mg/dl بود به عنوان دیابتی در نظر گرفته و وارد تحقیق می شدند (۱۹). به موش‌های صحرایی گروه کنترل معادل حجمی بافر سیترات تزریق شد.

پروتکل تمرینی

موش‌های گروه تمرینی قبل از شروع برنامه ورزشی اصلی و بعد از یک هفته تمرین با سرعت‌های ۱۰، ۸، ۶ متر بر دقیقه به‌عنوان مرحله آشنایی با نوارگردان و الگوی دویدن با استفاده از پروتکل استاندارد تعیین حداکثر سرعت، حداکثر سرعت دویدن در هر موش تا رسیدن به واماندگی ثبت شد و به دلیل چاق بودن موش‌ها پروتکل با شیب صفر به پایان رسید. پس از ثبت حداکثر سرعت رسیدن به واماندگی در هر موش، میانگین سرعت در تمامی موش‌های گروه‌های تمرین به‌دست آمد و سپس برنامه‌ی ورزشی طراحی شد و موش‌ها روی تردمیل قرار گرفتند و با حداکثر سرعت تا نقطه‌ی خستگی به کار خود ادامه دادند. به‌دنبال ثبت حداکثر سرعت در هنگام خستگی برای هر موش، مقدار متوسط سرعت موش‌های گروه های مختلف محاسبه شد. تمرین استقامتی با شدت متوسط ۶۵ درصد Vmax و به مدت ۲۰ دقیقه و با گرم کردن به مدت ۳ دقیقه با شدت ۱۰ متر در دقیقه و ۲ دقیقه با شدت ۱۵ متر و سرد کردن به مدت ۱ دقیقه با شدت ۱۵ متر در دقیقه ۲ دقیقه با شدت ۱۰ متر در دقیقه به پایان رسید(۲۰). به منظور رعایت اصل اضافه بار، هر هفته ۵ دقیقه به مدت زمان دویدن اضافه میشد.

نحوه‌ی نمونه‌گیری

۲۴ ساعت بعد از پس از آخرین جلسه‌ی تمرین، موش‌های صحرایی مورد نمونه‌گیری قرار گرفتند. ابتدا به موش‌ها به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدنشان ۰/۱ میلی‌گرم از مخلوط (۱۰ میلی‌گرم کتامین و ۱/۵ میلی‌گرم زایلازین) تزریق شد و سپس موش‌ها آسان کشی شده و بافت قلب استخراج شد و بلافاصله به فریزر منفی ۷۰ انتقال داده شد.

سنجش پروتئین‌ها با استفاده از روش وسترن بلات

ابتدا نمونه‌ها به وسیله‌ی بافر لیزکننده با استفاده از دستگاه هموژنایزر (Speed Mill plus ،analytikjena، آلمان) و با دور ۲۵۰۰۰ دور در دقیقه (rpm) هموژن شدند. در مرحله بعد نمونه‌ها با سرعت ۱۴۰۰۰ rpm به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند و مایع رویی به میکروتیوب جدید منتقل شد. به منظور تعیین مقدار پروتئین در هموژن بافتی، از روش برادفورد استفاده شد. پس از انتقال نمونه‌ها در چاهک‌های الکتروفورز، جریان الکتریسیته ابتدا به مدت ۱۵ دقیقه با ولتاژ ۶۰V و سپس به مدت یک ساعت باولتاژ ۱۰۰v برقرار شد. پس از الکتروفورز پروتئین‌ها با استفاده از روش SDS-PAGE، ژل به مدت ۱۰ الی ۱۵ دقیقه در بافر انتقال قرار داده شد. ساندویچی متشکل از ۵ لایه شامل دو لایه اسفنج، دو لایه کاغذ واتمن در دو طرف، یک لایه کاغذ نیترو سلولز و یک لایه ژل تهیه شدند. ساندویچ به همراه پایه کاست در تانک بلاتینگ قرار داده شد. پس‌ازآن، فرایند انتقال با ولتاژ ۶۰ و به مدت ۱۰۵ دقیقه انجام شد. پس از شستشو با PBS، در مرحله بعد نمونه با آنتی بادی‌های اولیه AMPKα (AMPKα (D63G4) Rabbit mAb: Cell Signaling Technology)، mTORC1 (mTOR (7C10) Rabbit mAb: Cell Signaling Technology)، MuRF1 (Anti-MURF1 antibody [HL1450]: ab313852: abcam) و LKB1 (LKB1 (D60C5) Rabbit mAb #3047: Cell Signaling Technology) با رقت ۱/۲۰۰۰ تا ۱/۵۰۰۰ در بافر PBS موردبررسی قرار گرفتند. از آنتی‌بادی ثانویه (mouse anti-rabbit IgG-HRP: sc-2357) نیز با رقت ۱/۲۰۰۰ در بافر PBS برای اتصال به آنتی‌بادی اولیه به مدت ۱ ساعت استفاده شد. پس‌ازآن در اتاق تاریک در زیر نور قرمز با استفاده از کیت ECL (abcam، ۱۳۳۴۰۸، آمریکا) به مدت ۱ دقیقه کاغذ را به محلول ظهور آغشته کرده، سپس درون کاست محافظ پلاستیکی حاوی فیلم حساس قرار داده شدند و در دستگاه پردازشگر X-RAY (LD-14، چین) ظهور باندها انجام شد. کاغذهای حساس به نور با استفاده از دستگاه اسکنر JS 2000 (BonninTech، چین) اسکن و دانسیته باندها توسط نرم‌افزار دستگاه JS 2000 موردبررسی قرار گرفت.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

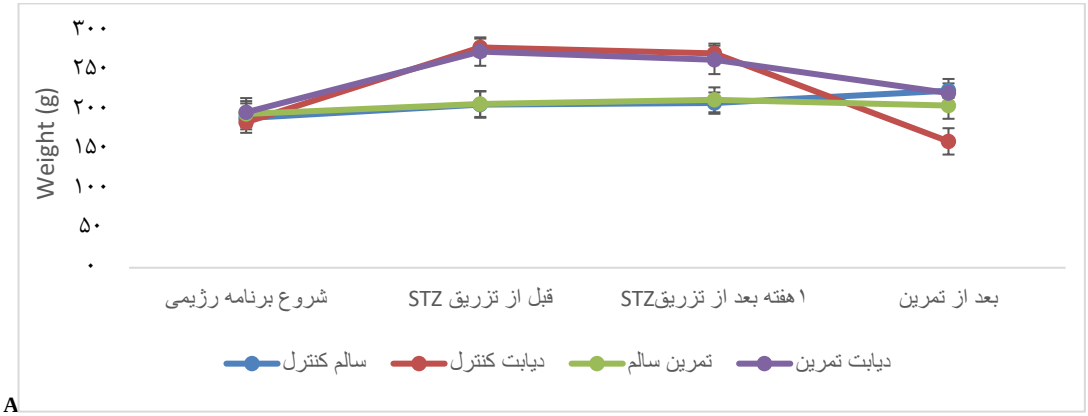
برای تجزیه و تحلیل آماری اطلاعات از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۶ (version 26, IBM Corporation, Armonk, NY) و برای ترسیم نمودار از نرم‌افزار Excel استفاده خواهد شد. همچنین سطح معنی‌داری برای تمام روش‌های آماری در سطح احتمال ($P \leq ۰/۰۵$) و برای تعیین طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون Shapiro-Wilk در سطح معنی‌داری ($P \leq ۰/۰۵$) استفاده خواهد شد. همچنین برای تجزیه و تحلیل آماری از روش ANOVA یک راهه و آزمون‌های تعقیبی Tukey استفاده خواهد شد.

یافته‌ها

در شکل ۱، میانگین تغییرات وزن بدن موش‌های صحرایی در مراحل مختلف برنامه‌ی تمرینی به تصویرکشیده شده است. نتایج نشان داد که وزن بدن در گروه‌های دیابتی با شروع پروتکل و مصرف رژیم غذایی پرچرب، تا پیش از تزریق ماده STZ، افزایش و در پایان برنامه‌ی تمرینی کاهش نشان داد. پس از پایان تمرین، وزن موش‌های صحرایی در گروه دیابت کنترل نسبت به تمام گروه‌ها کمتر بود.

همچنین میزان گلوکز خون موش‌های صحرایی در گروه‌های دیابت کنترل و دیابت تمرین یک هفته پس از تزریق STZ به کاملاً افزایش نشان داد، اما پس از پایان برنامه‌ی تمرینی در گروه دیابت، تمرین کاهش یافت (شکل ۱).

میانگین و انحراف معیار متغیرهای مورد مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه در مورد مقایسه میانگین مقادیر پروتئین‌های AMPK، mTORC1، MuRF1 و LKB1 بافت قلب موش‌های صحرایی در گروه‌های مختلف بیانگر تفاوت معنی‌دار در مقادیر این پروتئین‌ها در گروه های مختلف بود ($P = ۰/۰۰۱$). بر اساس نتایج آزمون تعقیبی Tukey، محتوای پروتئین‌های AMPK و LKB1 در گروه‌های دیابت کنترل و دیابت تمرین به صورت معنی‌دار نسبت به گروه‌های سالم کاهش یافت ($P > ۰/۰۵$)؛ اما محتوای پروتئین‌های mTORC1 و MuRF1 در گروه دیابت کنترل نسبت به گروه کنترل سالم به صورت معنی‌دار افزایش پیدا کرد ($P = ۰/۰۰۱$). این در حالی بود که محتوای این پروتئین‌ها در گروه دیابت تمرین نسبت به گروه دیابت کنترل با کاهش معنی‌دار همراه بود ($P = ۰/۰۰۱$) (شکل۲).



A

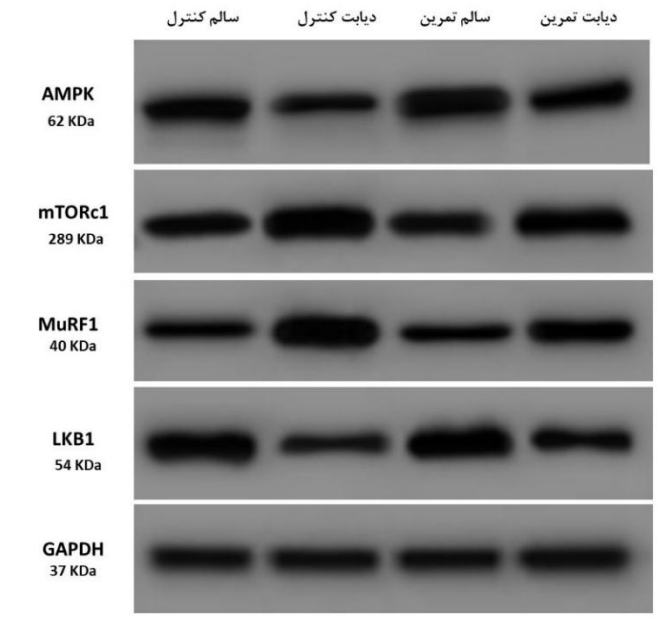


B

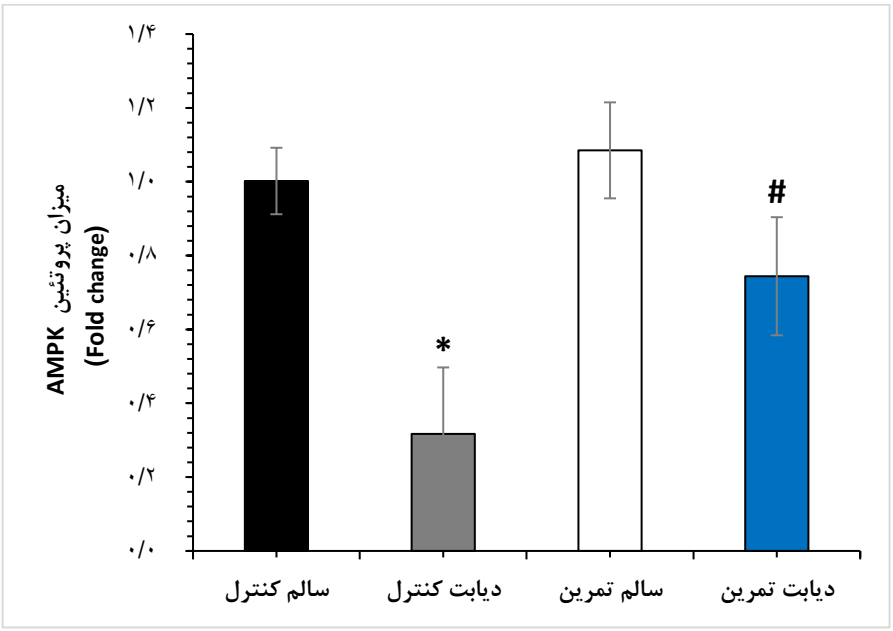
شکل ۱. میانگین تغییرات وزن (A) و میزان گلوکز خون(B) گروه‌های مختلف موش‌های صحرایی شرکت کننده در مراحل مختلف پروتکل تمرینی.

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار متغیرهای مورد آزمایش در گروه‌های مختلف (واحدها به صورت **fold change** می‌باشد).

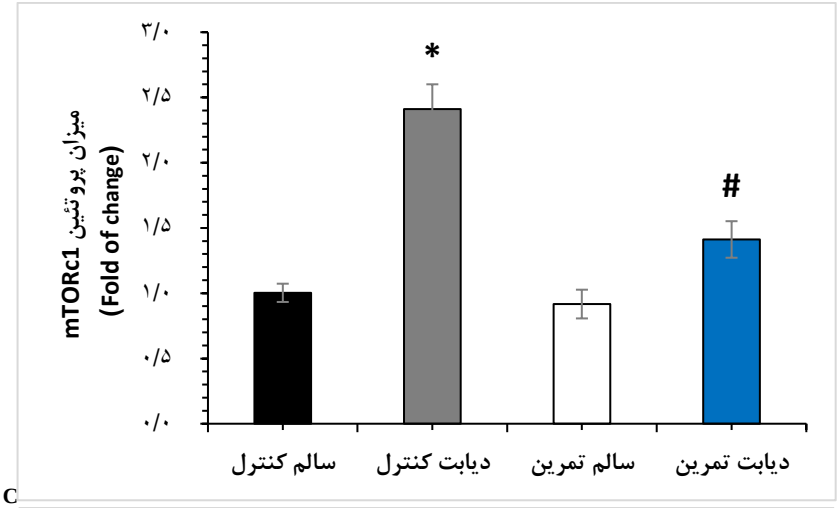
متغیر / گروه	سالم+کنترل	دیابت+کنترل	سالم+تمرین	دیابت+تمرین
	میانگین ± انحراف معیار			
AMPK	۱/۰۰۳ ± ۰/۰۹	۰/۳۱۷ ± ۰/۱۸	۱/۰۸۵ ± ۰/۱۳	۰/۷۴۴ ± ۰/۱۶
mTORC1	۱/۰۰۱ ± ۰/۰۱	۲/۴۱۱ ± ۰/۱۹	۰/۹۱۷ ± ۰/۱۱	۱/۴۱۲ ± ۰/۱۴
MuRF1	۱/۰۰۲ ± ۰/۱۱	۴/۴۳۷ ± ۰/۲۴	۰/۸۹۲ ± ۰/۳۱	۲/۰۵۵ ± ۰/۱۹
LKB1	۱/۰۰۱ ± ۰/۰۳	۰/۳۷۴ ± ۰/۱۱	۱/۸۴۱ ± ۰/۲۱	۰/۶۱۲ ± ۰/۱۷

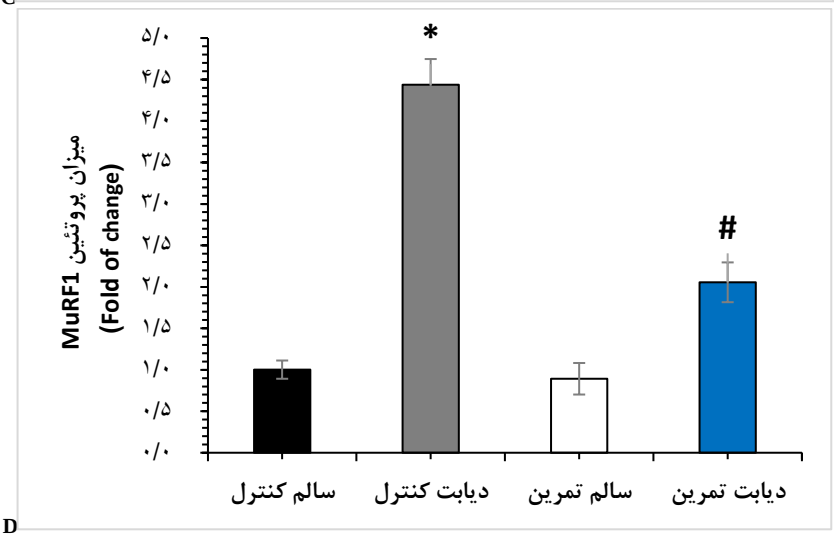


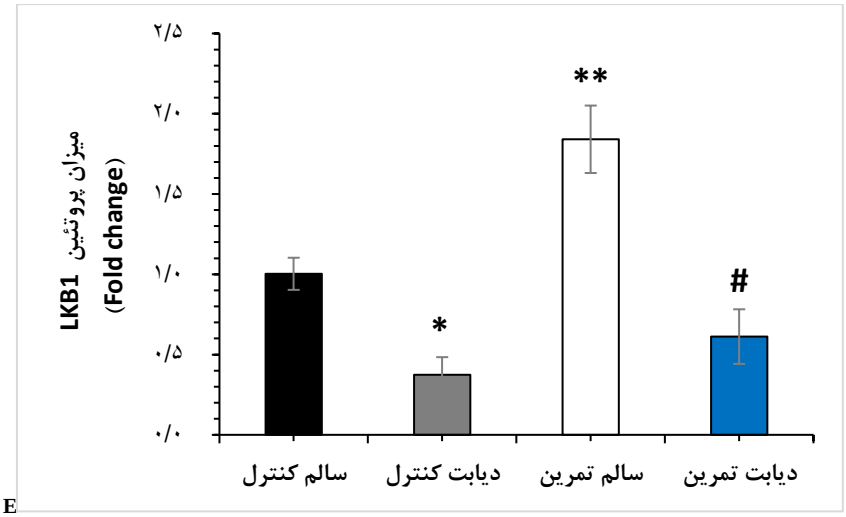
A



B







شکل ۲. A) محتوای پروتئین‌های AMPK، mTORC1، MuRF1 و LKB1 در چهار گروه شرکت‌کننده با استفاده از روش وسترن بلات. B، C، D و E) تجزیه و تحلیل باندهای وسترن بلات پروتئین‌های AMPK، mTORC1، MuRF1 و LKB1 در گروه‌های مختلف. *: نشانه‌ی تفاوت معنی‌دار بین گروه دیابت کنترل با سایر گروه‌ها؛ #: نشانه‌ی تفاوت معنی‌دار بین گروه دیابت تمرین با گروه دیابت کنترل و گروه‌های سالم؛ **: نشانه تفاوت معنی‌دار بین گروه سالم تمرین با گروه کنترل سالم و گروه‌ای دیابتی؛ سطح معنی‌داری ۰/۰۵ > P.

بحث

شـواهد اخیر نشـان می‌دهد که فعالیت جسـمانی منظم به‌عنوان یک مداخله غیردارویی مؤثر در مدیریت T2DM شـناخته می‌شـود، زیرا باعث بهبود کنترل گلیسـمی، افزایش حسـاسـیت به انسـولین، بهبود عوامل خطر قلبی- عروقی و تغییرات مثبت در شـاخص‌های متابولیک می‌گردد. تمرینات هوازی، مقاومتی و تمرینات ترکیبی به‌طور قابل توجهی HbA1c و مقاومت انسـولینی را کاهش می‌دهند و ظرفیت اکسیداتیو و حداکثر مصرف اکسیژن (VO_2max) را بهبود می‌بخشند، که نشـان‌دهنده‌ی بهبود عملکرد میتوکندری و سـلامت قلبی- عروقی در افراد مبتلا به T2DM است (۲۱).

نتایج تحقیقات نشـان داد، یک دوره فعالیت ورزشـی منظم اسـتقامتی/هوازی با شـدت متوسـط، منجر به کاهش معنی‌دار میانگین سطح گلوکز خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود؛ مطالعه‌های اخیر نیز با تحلیل داده‌های متعدد گزارش کرده‌اند که تمرینات هوازی سـاختارمند ۲۰-۶۰ دقیقه با شـدت متوسـط تا زیاد می‌توانند به بهبود کنترل گلیسـمی ۲۴ سـاعته و کاهش سـطح گلوکز در افراد با T2DM کمک کنند، که نشـان‌دهنده‌ی اثر مثبت ورزش بر کنترل متابولیکی این بیماران است. این اثرات شامل کاهش سطح گلوکز پلاسما در طول دوره تمرین و بهبود پاسـخ انسـولینی می‌شـود که می‌تواند به پیشـگیری از عوارض مزمن مرتبط با هیپرگلیسمی کمک کند (۲۲).

همچنین Feng و همکاران نیز در مطالعه‌ی خود بیان کردند که هر دو نوع تمرین با شـدت متوسـط و تمرین تناوبی با شـدت بالا (HIIT) می‌توانند باعث کاهش قابل توجه در کنترل گلیسـمی و سـطوح گلوکز خون در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ شـوند. در یک بررسـی نظام‌مند و متاآنالیز مشـخص شـده اسـت که HIIT نسـبت به تمرینات مداوم با شـدت متوسـط، بهبودی چشـمگیرتر در متابولیسـم گلوکز ناشـتا و کنترل HbA1c ایجاد می‌کند، و به‌طور کلی تمرینات هوازی منظم با شـدت‌های متفاوت اثرات مثبتی روی کنترل قند خون و حساسیت به انسولین دارند (۲۳).

فعالیت بدنی منظم باعث فعال‌سـازی پاسـخ‌های هورمونی شـامل کاتکولامین‌ها و هورمون رشد می‌شود که به حفظ سطح گلوکز خون در طول ورزش کمک می‌کند و از افت قند خون جلوگیری می‌کند. در عین حال، این فرآیند نشـان‌دهنده‌ی آن اسـت که در شـرایطی که تولید گلوکز درون‌زاد کافی نیسـت، فعالیت بدنی می‌تولند مصـرف گلوکز را افزایش دهد و به بهبود متابولیسـم انرژی کمک کند. در زمینه‌ی قلبی، AMPK به‌عنوان یک سـنسـور انرژی سـلولی کلیدی، نقش حیـاتی در حفظ هموسـتـاز انرژی و محـافظـت قلبی دارد. فعال‌سـازی AMPK می‌تواند فیبروز میوکارد را کاهش داده، پاسـخ قلب به اسـترس اکسـیداتیو و آسـیب را تعدیل کند و مسـیرهای سیگنال‌دهی مانند eNOS را تحریک نماید تا دسترسی زیستی نیتریک اکساید و عملکرد قلبی- عروقی حفظ شود (۲۴).

نتایج مطالعه‌ی حاضـر نشـان داد که بیماری DM موجب کاهش معنادار در محتوای پروتئینی AMPK در موش‌های گروه کنترل بیمار شـد. اما، اجرای هشـت هفته تمرین اسـتقامتی موجب افزایش معناداری در سـطوح پروتئینی AMPK در موش‌های گروه تمرین بیمار در مقایسـه با گروه‌های کنترل بیمار و کنترل سـالم شـد. عامل اصـلی در تنظیم سـوخت و سـاز میوکارد، AMPK اسـت که یک کیناز عمده‌ی نظارتی و مسئول کنترل مسیرهای متابولیکی متعدد است. در این راستا تحقیق انجام شـده توسـط Sun و همکاران که به بررسـی تأثیر اجرای یک دوره تمرینات اسـتقامتی بر محتوای پروتئینی AMPK در بافت قلب موش‌های صـحرایی مبتلا به ایسـکمی پرداخته شـد، نشـان داد که موش‌هایی که تمرینات ورزشـی دویدن روی تردمیل را به مدت زمان ۱۰ ، ۳۰ و ۶۰ دقیقه با سرعت ۰/۶ مایل در ساعت، ۱۲/۵ درصد انجام دادند میزان پروتئین AMPK در زمان‌های ۱۰ ، ۳۰ و ۶۰ دقیقه نسبت به زمان صـفر افزایش معناداری داشـته اسـت (۲۵). نتایج این مطالعه با نتایج مطالعه‌ی حاضـر همسـو می‌باشـد؛ چراکه در هر دو تحقیق تمرینات ورزشـی باعث افزایش محتوای پروتئین AMPK در شـرایط پاتولوژیک شـده اسـت. ازجمله اقدامات فیزیولوژیکی AMPK که موجب بهبود فرایندهای کاتابولیک می‌شود تولید بیشتر ATP است.

سـنتز پروتئین بخشـی از فرآیندی است که منجر به مصرف ATP می‌شـود. میانجی کلیدی هایپرتروفی قلبی، سـنتز پروتئین توسـط فرایند مصرف انرژی بوده که از کشیدگی پپتید زنجیرهای در ریبوزوم کنترل می‌شـود (۲۶). AMPK قادر به فسـفریله کردن تعدادی زیادی آنزیم می‌شـود و از این مسـیر سـنتز پروتئین را مهار می‌کند. فعال‌سـازی درون‌زا یا دارویی AMPK می‌تولند هایپرتروفی قلبی (پاتولوژیک) را معکوس کند (۲۷). یکی از این مسیرهای مهم، مسیر mTORC1 بوده که نقش مهمی در سـاخت پروتئین دارد. بنابراین، پروتئین AMPK با مهار این مسیر از هایپرتروفی قلبی جلوگیری می‌کند.

همچنین مسـیر mTORC1 در T2DM از طریق فعال‌سـازی پروتئین ULK1 باعث مرگ سـلولی یا اتوفاژی بیش از اندازه‌ی سـلول‌های قلبی می‌شـود که فعال شـدن پروتئین AMPK باعث مهار مسـیر mTORC1 و در نتیجه مهـار پروتئین ULK1 و اتوفـاژی می‌شـود. عمل AMPK برای تنظیم سـوخت و سـاز سـلولی بسـیار مربوط به بیماری‌های قلبی- عروقی اسـت که در آن اختلال در تعادل انرژی می‌تواند به اختلال در عملکرد انقباضـی بافت قلب و مرگ سلولی منجر شود. به‌طور معمول، بافت قلب در حفظ هموستاز انرژی برای تولید ATP، در درجه‌ی اول وابسـته به اکسـیداسـیون مواد میتوکندری می‌باشد (۲۸).

فعالیت بدنی و فعالیت ورزشی موجب افزایش مصرف ATP می‌شود و مصرف ATP در عضلات، خود کاهش نسبت ATP/AMP و افزایش فعالیت AMPK را به دنبال دارد. نتیجه‌ی این واکنش‌ها، افزایش جابجایی GLUT4 از درون سلول به سطح غشاء است. آنزیم هتروتریمریک AMPK، از مسیر افزایش جابجایی و بیان GLUT4 به بهبود برداشت گلوکز کمک می‌کند (۲۹). از میان مسیرهای مهم سنتز پروتئین در هایپرتروفی قلبی مسیر mTOR در قلب مورد توجه قرار گرفته است که می‌تولند منجر به هر دو نوع هایپرتروفی فیزیولوژیک یا پاتولوژیک شود. افزایش مزمن فعالیت mTOR در T2DM باعث مقاومت به انسولین می‌شود که به هایپرانسولینمی و هایپرگلایسمی کمک می‌کند. اختلال سیگنالینگ در مسیرهای مرتبط با سیگنالینگ انسولین می‌تواند مسیر بسیار مهمی مانند mTOR را دچار اختلال کند (۸).

نتایج مطالعه‌ی Kloth و همکاران نشان داد که دیابت نوع ۲ باعث افزایش بیان پروتئین mTORC1 در کاردیومیوسیت‌ها می‌شود، در حالی که اجرای یک دوره‌ی تمرین استقامتی منظم به مدت هشت هفته منجر به کاهش معنی‌دار این افزایش در موش‌های دیابتی شد. شواهد اخیر نشان می‌دهند که مسیر AKT/mTORC1 از طریق غیرفعال‌سازی کمپلکس TSC1/2 و فعال‌سازی Rheb کنترل می‌شود و نقش کلیدی در تنظیم سنتز پروتئین، رشد سلولی و پاسخ قلبی به استرس متابولیک دارد. تمرینات استقامتی می‌توانند با تعدیل این مسیر، پاسخ‌های هایپرتروفیک پاتولوژیک را کاهش داده و محافظت قلبی ایجاد کنند (۳۰).

مسیر سیگنال‌دهی mTORC1 با تنظیم فسفریلاسیون پروتئین‌های بالادست مانند IGF-1 و AKT و پروتئین‌های پایین‌دست از جمله E-BP1٤ و P70S6K، کنترل دقیق سنتز پروتئین و رشد سلولی را در کاردیومیوسیت‌ها اعمال می‌کند. این مسیر نقش مهمی در تعیین نوع هایپرتروفی قلب (فیزیولوژیک یا پاتولوژیک) و پاسخ قلب به استرس متابولیک دارد و می‌تولند هدف تمرینات ورزشی یا مداخلات دارویی برای محافظت قلبی باشد (۳۱).

نشان داده شده است که فعالیت تنظیم‌کننده‌های منفی مسیر mTOR مانند AMPK با تمرینات هوازی با شدت‌های گوناگون، کاهش یا افزایش می‌یابد (۳۲).

Cheng و همکاران، در یک مرور جدید درباره‌ی مکانیزم‌های تنظیم‌کننده‌ی هایپرتروفی قلب ناشی از ورزش تأکید کردند که ورزش موجب فعال‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهی از جمله IGF-1/PI3K/AKT می‌شود و این مسیر نقش مهمی در القای هایپرتروفی قلبی فیزیولوژیک و افزایش سنتز پروتئین دارد (۳۳).

پروتئین دیگری که در مسیر هایپرتروفی مورد توجه قرار می‌گیرد، MuRF1 می‌باشد: یوبیکوئیتین لیگاز MuRF1 مخصوص قلب، کاتابولیسم عضلانی را در طی حالات تحلیل رفتن مزمن تنظیم می‌کند، اگرچه نقش آن در متابولیسم عمومی کمتر مورد مطالعه قرار گرفته است (۱۲).

نتایج مطالعات نشان می‌دهد که MuRF1 تا کنون نقش ناشناخته‌ای در متابولیسم قلب و پیشرفت کاردیومیوپاتی دیابتی ایفا می‌کند. با این حال، هیچ نقش بافتی خاص MuRF1 در قلب در مقابل عضله‌ی اسکلتی in-vivo تاکنون به طور تجربی مورد توجه قرار نگرفته است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که پروتئین MuRF1 به‌عنوان یک تنظیم‌کننده منفی هایپرتروفی قلب عمل می‌کند و با مهار مسیرهای سیگنال‌دهی پرو-هایپرتروفیک از جمله فعالیت Serum Response Factor و مسیرهای وابسته به JNK و AKT، بیان ژن‌های مرتبط با رشد کاردیومیوسیت‌ها را کاهش می‌دهد؛ این مکانیسم‌های ضدهایپرتروفیک نشان می‌دهد که MuRF1 می‌تواند به‌طور مستقیم با فاکتورهای رونویسی مانند SRF تعامل داشته باشد و از پیشرفت هایپرتروفی پاتولوژیک جلوگیری کن (۳٤).

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که بیماری DM موجب افزایش معناداری در سطوح پروتئینی MuRF1 در موش‌های گروه کنترل بیمار شد. اما، اجرای هشت هفته تمرین استقامتی موجب کاهش معناداری در سطوح پروتئینی MuRF1 در موش‌های گروه تمرین بیمار در مقایسه با گروه‌های کنترل بیمار شد.

نتایج مطالعه‌ی سیدی و همکاران، نشان داد که محتوای پروتئین MuRF1 به‌دنبال هشت هفته HIIT در بافت بطن چپ عضله‌ی قلبی دیابتی کاهش معناداری را نشان داد (۳۵). این کاهش معنادار بین گروه‌های تمرین دیابتی نسبت به کنترل دیابتی با نتیجه مطالعه‌ی حاضر همسو بود. عارضه‌های مولکولی و پاتولوژیک ناشی از دیابت باعث توسعه و در نهایت بدتر شدن اختلالات قلبی می‌شود.

مطالعات محدودی درباره مسیر آتروفی وابسته پروتئین MuRF1 وجود دارد. با این وجود در تحقیقی شیبانی و همکاران به بررسی تأثیر HIIT بر بیان ژن MAFbx و MuRF1 در عضله‌ی نعلی و قلبی رت‌های نر پرداختند. نتایج نشان دادند که میزان بیان ژن پروتئین MuRF1 در عضله‌ی نعلی تغییری ندارد، اما در قلب کاهش معناداری را نشان داد. بیان ژن پروتئین MAFbx در هر دو عضله‌ی نعلی و قلب کاهش معناداری را نشان داد. این محققان بیان کردند که در کاردیومیوسیت‌ها مانند عضله‌ی اسکلتی، پروتئین FoxO3a نسخه‌برداری از پروتئین MAFbx را فعال می‌کند که باعث کندکردن یا جلوگیری از هایپرتروفی می‌شود. اما میزان تغییرات در MuRF1 نشان داد که احتمالاً مسیر FoxO3a/MuRF1 در عضله‌ی اسکلتی و قلبی سازکارهای تنظیم‌کننده‌ی متفاوتی دارند و به شکل متفاوتی واکنش نشان می‌دهند (۳٦).

اخیراً گزارش شده است که LKB1 از نظر بیوشیمیایی برای فعال کردن AMPK در شـرایط آزمایشـگاهی مورد نیاز اسـت و از نظر ژنتیکی برای فعال‌سازی AMPK توسط استرس انرژی در تعدادی از رده‌های سلولی پستانداران نیز مورد نیاز است. به دلیل این ارتباط قوی با AMPK، این احتمال وجود دارد که LKB1 ممکن اسـت به طور معمول به‌عنوان یک تنظیم کننده‌ی مرکزی متابولیسـم ارگانیسـم عمل کند (۳۷).

نتایج مطالعه‌ی حاضـر نشـان داد که بیماری DM موجب کاهش معناداری در سـطوح پروتئینی LKB1 در موش‌های گروه کنترل بیمار شـد. اما، پس از اجرای هشـت هفته تمرین اسـتقامتی موجب افزایش معناداری در سطوح پروتئینی LKB1 در موش‌های گروه تمرین بیمار در مقایسـه با گروه‌های کنترل بیمار شـد. نشـان داده شـده اسـت که حذف LKB1 مخصـوص قلب منجر به کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک، اختلال عملکرد انقباضـی بطن چپ و افزایش خطر فیبریلاسـیون دهلیزی می‌شود (۳۸). علاوه بر این، حذف LKB1 (یک فعال کننده‌ی AMPK بـالادسـت) بـا القـای مسـیر mTORC1، تکثیر و جرم سلول‌های β را افزایش می‌دهد و در نتیجه برونده انسولین را افزایش می‌دهد (۱۰). اگرچه سـیگنال‌دهی LKB1/AMPK به احتمال زیاد نقش مهمی در تنظیم محتوای میتوکندری ایفا می‌کند، نقش خاص و ضرورت LKB1 ماهیچه‌ی اسکلتی برای بیان پروتئین میتوکندری پایه و تمرین ناشـی از تمرین هنوز نامشـخص اسـت. همچنین مشـخص نیسـت که آیا LKB1 برای بهبود ظرفیت تمرینی پس از تمرین مزمن مورد نیاز است یا خیر.

نتیجه‌ی مطالعه‌ای نشـان داد که ناک اوت اختصـاصـی LKB1 عضـلات اسـکلتی منجر به ۱) کاهش ظرفیت تمرینی و محتوای پروتئین میتوکنـدری در عضـلـه بی‌تحرک، ۲) اختلال در تجمع پروتئین‌های میتوکندری بعد از تمرین ورزشـی مزمن، و ۳) کاهش ظرفیت تمرینی پس از تمرین مزمن در تمرین می‌شـود (۳۹). در کل باید بیان نمود که از آنجایی که در زمینه بررسی اثر تمرینات ورزشی بر تغییرات پروتئینی LKB1 ظاهراً تحقیقی انجام نشده است بحث در مورد این پروتئین با محدودیت مواجه شده است.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج پژوهش حاضر، به نظر می‌رسد که بیماری DM باعث تغییر AMPK، mTOR، MuRF1 و LKB1 در بافت قلب موش‌های دیابتی شـده اسـت، اما اجرای هشـت هفته تمرینات اسـتقامتی با شـدت متوسط باعث بهبود تغییرات پروتئینی شاخص‌های مذکور شده است که نشان‌دهنده‌ی اثر مثبت فعالیت‌های ورزشـی با شـدت متوسـط در مقابل بی‌تحرکی در بیماری DM و شـرایط فیزیولوژیک اسـت. از این‌رو انجام تمرین اسـتقامتی با شـدت متوسـط را می‌توان به عنوان یک استراتژی مهم در راستای بهبود ساختار و عملکرد بافت قلب توصیه نمود.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع کارشـناسـی ارشـد رشـته‌ی فیزیولوژی ورزشـی می‌باشـد که در دانشـگاه شـهید چمران اهواز به تصـویب رسـیده و با حمایت مالی/اعتبار پژوهشـی دانشـگاه شـهید چمران اهواز به شـماره SCU.SS1403.539 به انجام رسـیده اسـت. بدین‌وسـیله از زحمات و پشـتیبانی‌های معاونت پژوهشـی دانشـگاه شـهید چمران اهواز و گروه فیزیولوژی ورزشـی دانشـکده‌ی علوم ورزشی دانشگاه شهید چمران اهواز تقدیر و تشکر می‌شود.

References

1. Daneshyar S, Pouyandeh Ravan A, Khosravi A, Fourotan Y. The Long-Term Effect of High Fat Diet and Regular Aerobic Exercise Training on Gene Expression of Isoforms of Mitochondrial Creatine Kinase (Ckmt1, 2) in White Adipose Tissue of Mice: An Experimental Study [in Persian]. J Rafsanjan Univ Med Sci 2020; 19(6): 619-32.
2. Hussain, A. Chronic hyperglycemia and cardiovascular dysfunction: an in-depth exploration of metabolic and cellular pathways in type 2 diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol Endocrinol Rep 2025; 11: 39.
3. Ramezani-Aliakbari F, Shakibaei D, Khoshnam S, Ramezani-Aliakbari K. Investigation of cardiac hypertrophy in different animal models of diabetes: a narrative review [in Persian]. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism 2023; 25(3): 262-72.
4. Kaur N, Guan Y, Raja R, Ruiz-Velasco A, Liu W. Mechanisms and Therapeutic Prospects of Diabetic Cardiomyopathy Through the Inflammatory Response. Front Physiol 2021; 12: 694864.
5. Prandi FR, Evangelista I, Sergi D, Palazzuoli A, Romeo F. Mechanisms of cardiac dysfunction in diabetic cardiomyopathy: molecular abnormalities and phenotypical variants. Heart Fail Rev 2023; 28(3): 597-606.
6. Saha S, Fang X, Green CD, Das A. mTORC1 and SGLT2 Inhibitors-A Therapeutic Perspective for Diabetic Cardiomyopathy. Int J Mol Sci 2023; 24(20): 15078.
7. Davogustto GE, Salazar RL, Vasquez HG, Karlstaedt A, Dillon WP, Guthrie PH, et al. Metabolic remodeling precedes mTORC1-mediated cardiac hypertrophy. J Mol Cell Cardiol 2021; 158: 115-27.
8. Aghaei N, Sherafati Moghadam M, Daryanoosh F, Shadmehri S, Jahani Golbar S. The effect of 4 weeks'aerobic training on the content of mtorc1 signaling pathway proteins in heart tissue of type 1

diabetes rats [in Persian]. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism 2019; 18(3): 116-25.
9. Li Y, Chen C, Yao F, Su Q, Liu D, Xue R, et al. AMPK inhibits cardiac hypertrophy by promoting autophagy via mTORC1. Arch Biochem Biophys 2014; 558: 79-86.
10. Jaafar R, Tran S, Shah AN, Sun G, Valdearcos M, Marchetti P, et al. mTORC1-to-AMPK switching underlies β cell metabolic plasticity during maturation and diabetes. J Clin Invest 2019; 129(10): 4124-37.
11. Parry TL, Desai G, Schisler JC, Li L, Quintana MT, Stanley N, et al. Fenofibrate unexpectedly induces cardiac hypertrophy in mice lacking MuRF1. Cardiovasc Pathol 2016; 25(2): 127-40.
12. Labeit S, Hirner S, Bogomolovas J, Cruz A, Myrzabekova M, Moriscot A, et al. Regulation of glucose metabolism by MuRF1 and treatment of myopathy in diabetic mice with small molecules targeting MuRF1. nt J Mol Sci 2021; 22(4): 2225.
13. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. Diabetes Care 2010; 33(12): e147-e67.
14. Melmer A, Kempf P, Laimer M. The role of physical exercise in obesity and diabetes. Praxis (Bern 1994) 2018; 107(17-18): 971-6.
15. Evans PL, McMillin SL, Weyrauch LA, Witczak CA. Regulation of skeletal muscle glucose transport and glucose metabolism by exercise training. Nutrients 2019; 11(10): 2432.
16. Islam H, Bonafiglia JT, Granata C, Gurd BJ. Exercise-Induced Mitochondrial Biogenesis: Molecular Regulation, Impact of Training, and Influence on Exercise Performance. The Routledge Handbook on Biochemistry of Exercise: Routledge; 2020. p. 143-61.
17. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. Cell Metab 2013; 17(2): 162-84.
18. Parastesh M, Yousefvand Z, Moghadasi S. Comparison of the effect of moderate-intensity interval training (MICT) and high-intensity interval training (HIIT) on testicular structure, serum level of malondialdehyde and total antioxidant capacity of male diabetic rats [in Persian]. Daneshvar Medicine 2020; 27(2): 27-40.
19. de Bem GF, Costa CA, Santos IB, Cristino Cordeiro VdS, de Carvalho LCRM, de Souza MAV, et al. Antidiabetic effect of Euterpe oleracea Mart.(açaí) extract and exercise training on high-fat diet and streptozotocin-induced diabetic rats: A positive interaction. PLoS One 2018; 13(6): e0199207.
20. Ferreira JC, Rolim NP, Bartholomeu JB, Gobatto CA, Kokubun E, Brum PC. Maximal lactate steady state in running mice: effect of exercise training. Clin Exp Pharmacol Physiol 2007; 34(8): 760-5.
21. Amare F, Kiflu A, Taddese A. Effects of concurrent continuous aerobic and short rest resistance exercise training on metabolic biomarkers in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. Diabetol Metab Syndr 2025; 17(1): 290.
22. Wang C, Tang S. The effects of aerobic exercise on 24-hour mean blood glucose levels measured by continuous glucose monitoring in type 2 diabetes: a meta-analysis. Front Physiol 2024; 15: 1496271.
23. Feng J, Zhang Q, Chen B, Chen J, Wang W, Hu Y, Yu J, Huang H. Effects of high-intensity intermittent exercise on glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2024; 15: 1360998.
24. Zhao R, Shen Y, Zhao C, Wu C, Liu Y, Wan H, Lu Z. A rapid screening platform for antibiotic susceptibility testing based on a simple colorimetric method. Analyst 2023; 148(17): 4148-55.
25. Sun XL, Lessard SJ, An D, Koh HJ, Esumi H, Hirshman MF, et al. Sucrose nonfermenting AMPK-related kinase (SNARK) regulates exercise-stimulated and ischemia-stimulated glucose transport in the heart. J Cell Biochem 2019; 120(1): 685-96.
26. Fassett JT, Hu X, Xu X, Lu Z, Zhang P, Chen Y, et al. AMPK attenuates microtubule proliferation in cardiac hypertrophy. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2013; 304(5): H749-H58.
27. Xie Z, He C, Zou M-H. AMP-activated protein kinase modulates cardiac autophagy in diabetic cardiomyopathy. Autophagy 2011; 7(10): 1254-5.
28. Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. Nat Rev Mol Cell Biol 2018; 19(2): 121-35.
29. Qomi M, Arshadi S, Banayifar A, Kazemzadeh Y. The effect of eight weeks aerobic and resistance training on AMP-activated protein kinase (AMPK) gene expression in soleus muscle and insulin resistance of STZ-induced diabetic rat [in Persian]. JMCIRI 2019; 37(2): 81-7.
30. Kloth C, Wezel F, Breining T, Beck A. Prostataentzündung mit fatalen Folgen MMW Fortschr Med 2022; 164(16): 11.
31. Xie Y, Zhao G, Lei X, Cui N, Wang H. Advances in the regulatory mechanisms of mTOR in necroptosis. Front Immunol 2023; 14: 1297408.
32. Rose AJ, Bisiani B, Vistisen B, Kiens B, Richter EA. Skeletal muscle eEF2 and 4EBP1 phosphorylation during endurance exercise is dependent on intensity and muscle fiber type. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2009; 296(2): R326-R33.
33. Cheng P, Zhang X, Si Y, Yin Q, Chen L, Ru Q, Wu Y. Regulatory mechanisms of exercise-induced physiological cardiac hypertrophy: progress and prospects. Front Cardiovasc Med 2025; 12: 1657950.
34. Peris-Moreno D, Taillandier D, Polge C. MuRF1/TRIM63, Master Regulator of Muscle Mass. Int J Mol Sci 2020; 21(18): 6663.
35. Seidi AN, Aghaei Bahmanbeglou N, Asgharpour H, Ahmadi M. The effect of long-term high-intensity interval training on the intracellular content of mafbx and murf1 proteins in the left ventricular of the heart of rats with type 2 diabetes [in Persian]. Iran J Diabetes Metab 2022; 22(3): 175-84.
36. Sheibani S, Daryanoosh F, Tanideh N, Rahimi M, Jamhiri I, Refahiat M-A. Effect of high intensity interval training and detraining on gene expression of AKT/FoxO3a in cardiac and soleus muscle of male rats [in Persian]. Ebnesina 2020; 22(2): 15-23.

37. Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, Koo S-H, Bardeesy N, DePinho RA, et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. Science 2005; 310(5754): 1642-6.

38. Molaei A, Molaei E, Sadeghnia H, Hayes AW, Karimi G. LKB1: An emerging therapeutic target for cardiovascular diseases. Life Sci 2022; 306: 120844.

39. Tanner CB, Madsen SR, Hallowell DM, Goring DM, Moore TM, Hardman SE, et al. Mitochondrial and performance adaptations to exercise training in mice lacking skeletal muscle LKB1. Am J Physiol Endocrinol Metab 2013; 305(8): E1018-E29.

DOI: *10.48305/jims.v44.i878.1731*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 44, No. 878, 1st Week, November 2026**

Received: 29.05.2025 Accepted: 14.10.2026 Published: 29.10.2026

The Effect of 8 Weeks of Endurance Training on the Levels of Some Proteins Associated with Diabetic Cardiomyopathy in the Heart Tissue of Diabetic Rats

Rezvan Moftakhar[1], Abdolhamid Habibi[2], Mohammad Rami[3]

Original Article

Abstract

Background: Type 2 diabetes is one of the most prevalent metabolic disorders. Regular exercise is a highly effective and practical approach for managing and treating diabetes. This study aimed to investigate the effects of eight weeks of endurance training on the content of certain proteins associated with diabetic cardiomyopathy pathways.

Methods: In this experimental study, 32 eight-week-old adult male Wistar rats were divided into four groups: diabetic control, diabetic exercise, healthy control, and healthy exercise. After two months of a high-fat diet, followed by a 35 mg/kg streptozotocin injection in the diabetic groups, the animals exercised on a treadmill at 65% Vmax for eight weeks. Forty-eight hours after the final training session, heart tissue was extracted, and protein analysis was performed using the Western blot method.

Findings: The results showed a significant decrease in the protein content of AMPK and LKB1 in both the diabetic control and diabetic exercise groups compared to the healthy groups ($P < 0.05$). However, the protein content of mTORC1 and MuRF1 significantly increased in the diabetic control group compared to the healthy control group ($P = 0.001$). Notably, the content of these proteins significantly decreased in the diabetic exercise group compared to the diabetic control group ($P = 0.001$).

Conclusion: The findings indicate that eight weeks of moderate-intensity endurance training improved the changes in proteins related to diabetic cardiomyopathy. This suggests that moderate-intensity exercise can be a promising non-pharmacological strategy for patients with diabetes.

Keywords: Endurance Training, Cardiomyopathy, Diabetes, Heart

Citation: Moftakhar R, Habibi A, Rami M. **The Effect of 8 Weeks of Endurance Training on the Levels of Some Proteins Associated with Diabetic Cardiomyopathy in the Heart Tissue of Diabetic Rats.** J Isfahan Med Sch 2026; 44(878): 1731-42.

1- MSc, Department of Sport Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
2- Professor, Department of Sport Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
3- Assistant professor, Department of Sport Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
Corresponding Author: Abdolhamid Habibi, Professor, Department of Sport Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran; Email: a.habibi@scu.ac.ir