JME **https://jme.guilan.ac.ir/**
https://doi.org. 10.22124/jme.2024.27067.354

دوفصلنامه سوخت‌وساز و فعالیت ورزشی
سال چهاردهم، جلد چهاردهم، شماره ۲

Open Access **مقاله پژوهش**

تاثیر هشت هفته تمرین هوازی تناوبی با شدت بالا بر سطوح پروتئین‌های SERCA2a و Aktکاردیومیوسیت‌های موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲

علی شعبانی فرد[۱] ، محسن قنبرزاده[۲] ، علی اکبر علی زاده[۳]*. روح اله رنجبر[٤]

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۲/۲۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۴/۱۴ تاریخ چاپ: ۱۴۰۳/۱۰/۳۰

چکیده

مقدمه: هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر سطوح پروتئین‌های SERCA2a و Akt بافت قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع دو بود. **روش شناسی:** در مطالعه حاضر ۴۰ سر موش صحرایی نر با سن ۸ هفته و میانگین وزن ۲۰۰-۲۲۰گرم، به چهار گروه ۱-کنترل سالم؛ ۲-کنترل دیابت؛ ۳-گروه سالم تمرین و ۴-گروه تمرین دیابت تقسیم شدند. پس از هشت هفته رژیم غذایی پر چرب و سپس القاء دیابت با STZ (یک دوز ۳۵mg/kg)، برنامه تمرین را به مدت ۸هفته و ۵جلسه در هفته انجام دادند. ۴۸ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین، بافت قلب استخراج و بررسی سطوح پروتئین‌ها با استفاده از روش وسترن‌بلات انجام گرفت. برای تحلیل داده‌ها پس از انجام آزمون آنوای دوراهه برای بررسی اثر تعاملی دیابت و تمرین، از آزمون آنوای یک‌طرفه و همچنین آزمون تعقیبی توکی برای بررسی تغییرات بین گروه‌ها استفاده شد. سطح معناداری $P<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. از نرم افزار SPSS نسخه ۲۵ برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد. **یافته‌ها:** بیان پروتئین SERCA2a و Akt به طور معناداری در بافت قلب موش‌های دیابتی در مقایسه با موش‌های سالم کمتر شد($P<0.0001$). هشت هفته تمرین بیان پروتئین SERCA2a و Akt را در گروه‌های دیابتی و سالم به طور معناداری نسبت به گروه‌های کنترل بیشتر کرد. **نتیجه‌گیری:** نتایج این پژوهش به طور کلی نشان داد که تمرینات HIIT احتمالاً می‌تواند تغییرات نامطلوب ناشی از دیابت را در بیان این پروتئین‌ها تعدیل کند و به عنوان یک راهبرد غیردارویی امیدوارکننده باشد.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۲، قلب، SERCA2a ، Akt

۱ . دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژ ی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران. ۲ . دانشیار گروه فیزیولوژ ی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران. ۳ . استادیار گروه فیزیولوژ ی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران. ٤. دانشیار گروه فیزیولوژ ی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

* نویسنده مسئول: **A.alizadeh@scu.ac.ir**

Copyright © The Authors Publisher: University of Guilan

https://doi.org/ 10.22124/jme.2024.27067.354

مقدمه

دیابت نوع ۲ یک بیماری متابولیک پیچیده است که به دلیل وجود مقاومت به انسولین و همچنین اختلال در عملکرد سلول‌های بتا پانکراس ایجاد شده و سبب بالا رفتن سطح قند خون می‌شود(۱). تحقیقات نشان می‌دهد که اکثر بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ چاق هستند و اپیدمی‌چاقی تا حد زیادی افزایش چشمگیر در بروز و شیوع دیابت نوع ۲ را تفسیر می‌کند(۲). دیابت یکی از شناخته شده ترین عوامل خطرزا برای افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی است و حتی دردیابت نوع پیشرفته، باعث مرگ زودرس می‌شود(۳). به لطف پیشرفت در روش‌های تشخیصی و درمانی و ارائه مراقبت¬های بهداشتی، مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی در جمعیت عمومی طی دهه‌های گذشته کاهش یافته است و روند مشابهی در افراد دیابتی نیز مشاهده می‌شود. با این حال، علی‌رغم این پیشرفت‌ها، دیابت همچنان یکی از علل مرگ و میر بیماران قلبی عروقی در تمام گروه‌های سنی و هر دو جنس است (۴). در مطالعه ای که پریس و همکاران (۲۰۰۹) طی سال‌های متمادی به آن پرداختند به این نتیجه رسیدند که بیماران مبتلا به دیابت نسبت به نمونه‌های غیر دیابتی سه تا چهار برابر بیشتر در معرض بیماری‌های قلبی عروقی قرار دارند (۵). افزایش قند خون و مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ سبب می¬شود عضله قلب از لحاظ ملکولی، ساختاری و شکل ظاهری دستخوش تغییرات غیر طبیعی شود که منجر به پیشرفت بیماری‌های قلبی و عروقی در این بیماران می¬شود(۶, ۷). از جمله این بیماری¬ها، کاردیومیوپاتی دیابتی می‌باشد که به عنوان یک نارسایی قلبی مزمن در بیماران دیابتی تعریف می¬شود. که از جمله عوارض آن هایپرتروفی، آپوپتوز، فیبروز شدید و اختلال در سیستول و دیاستول قلب می‌باشد. پیشگیری و درمان آسیب میوکارد در دیابت به یک چالش جهانی تبدیل شده است(۸). پروتئین Akt، که به عنوان پروتئین کیناز B نیز شناخته می‌شود، نقش مهمی در فرآیندهای مختلف قلبی و مسیرهای سیگنالینگ، به ویژه در قلب، ایفا می‌کند. در تنظیم بقای سلولی، رشد، تکثیر و متابولیسم نقش دارد و برای حفظ عملکرد و ساختار قلب ضروری است و قدرت انقباضی قلب را افزایش می¬دهد. Akt یک جزء کلیدی از مسیر سیگنالینگ PI3K/ Akt است که در آسیب میوکارد، انفارکتوس میوکارد، نارسایی قلبی، هایپرتروفی قلب، کاردیومیوپاتی و آسیب قلبی و آپوپتوز کاردیومیوسیت نقش دارد(۹, ۱۰). رشد فیزیولوژیکی قلب که به عنوان هایپرتروفی فیزیولوژیکی شناخته می‌شود، یک ویژگی رشد طبیعی پس از تولد است که با افزایش قطر سلول عضله قلب بدون فیبروز بینابینی، فعال شدن ژن جنین یا آپوپتوز میوسیت مشخص می‌شود. در مقابل، رشد پاتولوژیک قلب که با عنوان هیپرتروفی پاتولوژیک شناخته می¬شود در شرایطی مانند دیابت، فشار خون بالا یا بیماری دریچه‌ای قلب رخ می‌دهد که ویژگی‌های مولکولی متمایز از رشد فیزیولوژیکی را نشان می‌دهد. بیشتر تحقیقات در این زمینه در درجه اول بر روشن‌کردن مکانیسم‌های زمینه ساز رشد پاتولوژیک قلب متمرکز شده است که با فیبروز بینابینی، فعال شدن ژن‌های جنینی و آپوپتوز میوسیت مرتبط است، در مقابل، تنظیم مولکولی رشد فیزیولوژیکی قلب، که با افزایش قطر سلول‌های عضله قلب بدون بروز ویژگی‌های پاتولوژیک مشخص می‌شود، کمتر درک شده

Copyright © The Authors

https://jme.guilan.ac.ir/
https://doi.org. 10.22124/jme.2024.27067.354

است و در تحقیقات کمتر مورد توجه قرار گرفته است(۱۱-۱۳). همچنین تحقیقات انجام گرفته در این زمینه نقش سیگنال‌دهی Akt را در ارتقاء رشد فیزیولوژیکی و مهار هایپرتروفی پاتولوژیک را روشن می‌کند و اهمیت Akt را در حفظ سلامت قلب و تعادل بین رشد فیزیولوژیکی و پاتولوژیک قلبی برجسته می‌کند. سیگنال دهی Akt در قلب، برای حفظ هموستاز قلبی با افزایش رشد فیزیولوژیکی و مهار هایپرتروفی پاتولوژیک و تضمین عملکرد مناسب قلب بسیار مهم است(۱۱, ۱۳). تحقیقات نشان می¬دهد موش‌های دارای کمبود Akt یک پاسخ رشد اغراق‌آمیز به محرک‌های پاتولوژیک نشان دادند و مشخص شد کمبود Akt در قلب منجر به افزایش سنتز پروتئین در پاسخ به درمان با اندوتلین-۱ می‌شود و سبب بروز هایپرتروفی پاتولوژیک می‌شود. از طرف دیگر مشخص شده سیگنال دهی Akt به طور فعال مسیرهایی را که باعث افزایش هایپرتروفی پاتولوژیک می‌شود را سرکوب می‌کند و رشد فیزیولوژیکی را تقویت می‌کند، که نشان‌دهنده نقش مهم آن در تنظیم نوع هایپرتروفی قلب است(۱۴, ۱۵). بررسی متون علمی مشخص می¬کند یون کلسیم(Ca^{2+}) نقش حیاتی در بسیاری از فعالیت¬های آنزیمی درون‌سلولی ایفا می‌کند و اختلال در تنظیم یون Ca^{2+} در عضله قلب سبب آریتمی، هایپرتروفی پاتولوژیک و نارسایی قلبی می¬شود. Ca^{2+} داخل سلولی، هماهنگ کننده حیاتی جنبه‌های مختلف فیزیولوژی سلولی است. به طور فزاینده‌ای آشکار است که تغییرات در دینامیک Ca^{2+} سلولی در تنظیم انتقال سیگنال طبیعی و پاتولوژیک موثر بوده و رشد و بقای سلول را کنترل می‌کند. اختلالات در هموستازCa^{2+} در طیف وسیعی از شرایط پاتولوژیک، مانند بیماری‌های قلبی عروقی و دیابت رخ می-دهد. غلظت‌های Ca^{2+} داخل سلولی به شدت توسط تعدادی از آنزیم، پروتئین‌ها، کانال‌ها و انتقال دهنده‌های Ca^{2+} که در غشای پلاسمایی و همچنین شبکه سارکوپلاسمی(SR) قرار دارند، تنظیم می‌شود. مهمترین آن‌ها پمپ ATPase کلسیمی شبکه سارکوپلاسمی (SERCA) است که به طور فعال Ca^{2+} آزاد شده در سیتوزول در جریان انقباض عضله قلب را دوباره به شبکه سارکوپلاسمی برمی¬گرداند، بنابراین هموستاز Ca^{2+} را حفظ می‌کند. حداقل ۱۴ ایزوفرم مختلف SERCA وجود دارد که بیان آن‌ها مختص گونه و بافت مخصوص خود است. تغییر بیان و فعالیت SERCA منجر به بدخیمی سلولی و القای استرس آندوپلاسمی و آپوپتوز می‌شود. Ca^{2+} یک شمشیر دو لبه برای زندگی و مرگ است و شواهد تجربی نشان می¬دهد هموستاز Ca^{2+} و فعالیت SERCA عاملی مهم در کنترل بقای سلول است. هدف‌گیری فارماکولوژیک یا ژنتیکی این محور یک پتانسیل درمانی بسیار مهم برای درمان بیماری‌های مختلف را پیش¬ روی محققان قرار داده است(۱۶). یکی از ایزوفورم¬های مهم SERCA در قلب SERCA2a می¬باشد که یک تنظیم کننده مرکزی عملکرد قلب است و تغییرات آن می‌تواند انقباض و استراحت قلب را تحت تاثیر قرار دهد(۱۷). در نمونه‌های حیوانی دیابت نوع ۱ و نوع ۲ عملکرد SERCA2a کاهش پیدا می¬کند در نتیجه زمان استراحت قلب طولانی‌تر و انقباض آن نیز مختل می‌شود. همچنین اختلال در تنظیم SERCA2a در نارسایی قلبی و کاردیومیوپاتی نقش دارد. از این‌رو محققان بر اهمیت SERCA2a و مکانیسم‌های عملکردی آن به عنوان یک هدف درمانی برای کاردیومیوپاتی

Copyright © The Authors

https://doi.org/ 10.22124/jme.2024.27067.354

تأکید می‌کنند(۱۸,۱۹). مطالعات نشان می‌دهد کاهش سطوح SERCA2a بدلیل شرایط التهابی چون بالا رفتن میزان NF-κB در قلب سبب بروز هایپرتروفی پاتولوژیک شده که این شرایط سبب افزایش ضخامت میوکارد، افزایش ضخامت بطن چپ و افزایش ضخامت دیواره بین بطنی و همچنین کاهش حجم حفره بطن چپ می‌شود. همچنین بیان شده افزایش فعالیت SERCA2a می‌تواند سبب کاهش هایپرتروفی پاتولوژیک بطن چپ و افزایش هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب و بهبود عملکرد آن شود(۲۰). ورزش، یک استراتژی غیر دارویی مفید برای پیشگیری از دیابت نوع ۲ و چاقی بوده و در نتیجه منجر به جلوگیری از بیماری‌های قلبی عروقی می‌شود(۲۱, ۲۲). تحقیقات نشان داده است که فعالیت ورزشی به واسطه کاهش مقادیر گلوکز و مهار آپوپتوز در سلول‌های قلبی، از قلب در برابر عوارض ناشی از بیماری دیابت محافظت می‌کند(۱۳). بررسی تحقیقات انجام گرفته در زمینه تاثیر فعالیت ورزشی بر مسیرهای سیگنالینگ قلبی مانند Akt نشان می‌دهد یکی از عوامل موثر در پاسخ‌های این مسیر سیگنالینگ شدت انجام فعالیت ورزشی می¬باشد به طوری که در برخی تحقیقات شدت بالا را یک عامل مهم در فعال سازی Akt بیان کرده¬اند(۲۳). همچنین بررسی تحقیقات انجام شده بر روی SERCA2a نشان می‌دهد که شدت انجام فعالیت ورزشی می‌تواند بر روی تغییرات سطوح SERCA2a موثر باشد. استامرز و همکاران(۲۰۱۵) کاهش سطوح SERCA2a به دنبال فعالیت زیربیشینه (۲۴) و فارل و همکاران(۲۰۱۱) افزایش در سطوح SERCA2a در نتیجه فعالیت‌های بیشینه را گزارش کرده¬اند(۲۵). بنابراین در مطالعه حاضر با توجه به اثرات بیماری دیابت بر کارکرد طبیعی قلب، تلاش می‌شود تا اثرات فعالیت ورزشی HIIT بر تغییرات سطوح پروتئین‌های SERCA2a و Akt بافت قلب موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار مبتلا به دیابت نوع ۲ مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار گیرد.

روش کار

این پژوهش از نوع تجربی و به صورت پس آزمون با گروه کنترل انجام شد. در این پژوهش ۴۰ سر موش نر نژاد ویستار ۸ هفته ای با میانگین وزنی ۲۰±۲۰۰ گرم خریداری و در محیطی با میانگین دمای ۱/۴±۲۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۴±۵۰ درصد و چرخه روشنایی تاریکی ۱۲:۱۲ در قفس‌های مخصوص از جنس پلی‌کربنات نگهداری شدند. تمامی حیوانات به آب و غذای مخصوص موش دسترسی آزادانه داشتند. حیوانات پس از دو هفته آشناسازی با محیط آزمایشگاه به طور تصادفی به چهار گروه (هر گروه شامل ۱۰ موش، دلیل بالا بودن تعداد موش‌ها در هر گروه احتمال تلفات ناشی از تزریق STZ می باشد) دیابت تمرین تناوبی با شدت بالا ، سالم تمرین تناوبی با شدت بالا، کنترل دیابت و کنترل سالم تقسیم بندی شدند. پس از پروتکل تمرینی ۵ نمونه از هرگروه برای آنالیز پروتئین‌ها استفاده شد.

روش القاء دیابت نوع ۲:

حیوانات به مدت ۲ ماه با رژیم غذایی پرچرب (HFD) ۶۰ درصد تغذیه شدند. بعد از ۲ ماه، حیوانات در حالت ۱۲ ساعت ناشتا قرار گرفته و سپس یک دوز ۳۵mg/kg استرپتوزوتوسین (STZ) به صورت داخل صفاقی تزریق شد. سه روز بعد از تزریق، با استفاده از دستگاه گلوکومتر، قند خون حیوانات اندازه‌گیری شد. حیواناتی که

Copyright © The Authors Publisher: University of Guilan

https://jme.guilan.ac.ir/
https://doi.org. 10.22124/jme.2024.27067.354

دارای قند خون ناشتا (FBS) بالای mg/dl ۳۰۰ بودند، به عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند(۲۶). با توجه به اینکه در این تحقیق ۲ سر موش صحرایی در گروه‌های دیابتی تلف شد، ۱۸ سر موش صحرایی باقیمانده وارد وارد فرایند تحقیق شدند. گروه‌های دیابتی تا انتهای پروتکل تمرینی به مصرف غذای پر چرب ادامه دادند.

رژیم غذایی پرچرب (HFD) از پژوهشکده رویان اصفهان خریداری شد که شامل ترکیبات زیر بود: ۶۰ درصد چربی (۲۴۵ گرم Lard و ۲۵ گرم روغن سویا)، ۲۰ درصد کربوهیدرات (۱۲۵ گرم Lodex۱۰ و ۷۲.۸ گرم سوکروز)، ۲۰ درصد پروتئین (۲۰۰ گرم کازئین و ۳ گرم سیستئین)، فیبر ۵۰ گرم (Solca Floc)، ۵۰ گرم مواد معدنی، ۳ گرم ویتامین و ۰/۵ گرم رنگ(۲۷, ۲۸). ترکیب رژیم غذایی معمولی مشابه با ترکیب بیان شده برای رژیم پرچرب است، با این تفاوت که مقدار ترکیبات دو نوع رژیم غذایی با هم متفاوت است (۲۹). (جدول۱)

پروتکل تمرین

موش‌های آزمایشگاهی به مدت ۵ روز در مرحله سازگاری ۱۰ دقیقه در روز با سرعت ۸ متر در دقیقه و شیب صفر بر روی تردمیل راه رفتند. پس از دوره سازگاری موش‌ها تست سرعت بیشینه (Vmax) را انجام دادند. در این تست ابتدا به مدت۲ دقیقه با سرعت ۶ متر بر دقیقه دویدند و هر ۲ دقیقه یکبار ۲ متر بر دقیقه به سرعت تردمیل اضافه شد تا موقعی که قادر به نگهداری این سرعت نبودند. تلاش آخر هر موش به عنوان سرعت بیشینه در نظر گرفته شد. در پایان ،پروتکل تمرینی (جدول ۲) به مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در هفته اجرا شد. . نسبت کار به استراحت در هر هفته به صورت ۲:۱ در هر تناوب بود.

در شروع و پایان هر جلسه موش‌ها به مدت ۵ دقیقه با شدت ۵۰-۴۰ درصد سرعت بیشینه برای گرم کردن و سردکردن روی نوار گردان دویدند. لازم به ذکر است که سرعت حداکثری موش‌ها در اول هر هفته مجدداً اندازه‌گیری می‌شد و شدت تمرین بر اساس سرعت بیشینه اندازه‌گیری شده در هر هفته، طراحی شده و اصل اضافه بارطبق آن رعایت می‌شد(۳۰). ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی موش‌ها با تزریق درون صفاقی ترکیب کتامین و زایلازین به ترتیب ۸۰ و ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم بیهوش شدند. سپس در شرایط استریل بافت قلب جداسازی شده و بلافاصله به فریزر منفی ۷۰ درجه سانتی‌گراد انتقال داده شدند.

ارزیابی سطوح پروتئین‌ها

بررسی سطوح بیان پروتئین‌های Akt و SERCA2a با استفاده از روش وسترن بلات انجام گرفت. در ابتدا به ازای هر ۲۰۰ میلی گرم بافت ۱۰۰ میکرو لیتر بافر لیزکننده سرد (لایزیس بافر) شامل Tris-Hcl (0.3 گرم، ۵۰ میلی مول در لیتر)، تریتون X-100 (۰/۰۲ گرم، ۰/۱ درصد)، سدیم دِاوکسی سولفات (۰/۰۲ گرم، ۰/۱ درصد)، اسید اتیلن دی آمین تراستیک (EDTA، ۵/۸۴ گرم) که در ۲۰ میلی‌لیتر آب مقطر با pH=۷/۴ مخلوط شده بود به نمونه‌های بافت قلبی افزوده و با ۲۵۰۰۰ دور در دقیقه با دستگاه هموژنایزر هموژن شدند (analytikjena، Speed Mill plus، آلمان). در مرحله بعد، پس از ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدن نمونه‌ها با سرعت ۱۴۰۰۰ دور در دقیقه و انتقال

Copyright © The Authors Publisher: University of Guilan

https://doi.org/ 10.22124/jme.2024.27067.354

مایع رویی به میکروتیوپ جدید، از یک قرص مهارکننده پروتئاز به ازای هر ۱۰ میلی لیتر (X10)استفاده شد. در مرحله بعد با استفاده از کیت براد فورد غلظت سوپرنیتان به دست آمده مورد بررسی قرار گرفت. سپس نمونه‌ها با نسبت یک به یک (بر اساس برآورد غلظت با روش برادفورد) با بافر نمونه ۲ X (Loading Buffer) مخلوط و ۵ دقیقه جوشانده شدند تا ساختارهای مولکولی پروتئینی حالت خطی پیدا کنند. بخارات ایجاد شده در این حالت با ۵ ثانیه ورتکس سریع و قرار دادن نمونه در یخ از بین می‌رود. در این مرحله، نمونه‌ها در چاهک‌های الکتروفروز که حاوی ژل SDS-PAGE است ریخته شده و سپس فرآیند الکتروفروز با ولتاژ ۶۰ V به مدت ۱۵ دقیقه و در ادامه با ولتاژ ۱۰۰ Vبه مدت ۶۰ دقیقه انجام گرفت. سپس در فرآیند انتقال پروتئین‌ها به مدت ۱۵ دقیقه با ولتاژ ۶۰ V ، در مدت زمان ۱۰۵ دقیقه و در درون بافر انتقال، بر روی کاغذ نیترو سلولز منتقل شدند. در مرحله بعد با آنتی بادی‌های اولیه Akt (A-11): sc-377457, (SANTA CRUZ BIOTECHNOLOGY, INC) و SERCA2a (F-1): sc- 376235, SANTA CRUZ BIOTECHNOLOGY, INC) و β-Actin (C4): sc-47778, SANTA CRUZ BIOTECHNOLOGY, INC) مورد آزمایش قرار گرفتند(رقت ۱/۲۰۰۰ تا ۱/۵۰۰۰ در بافر PBS). از بادی‌های ثانویه mouse anti-rabbit IgG-HRP: sc-2357, SANTA CRUZ BIOTECHNOLOGY, INC) نیز با رقت ۱/۲۰۰۰ در بافر PBS به مدت ۱ ساعت برای اتصال به آنتی بادی اولیه استفاده شد. سپس کاغذها درون کاست محافظ پلاستیکی حاوی فیلم حساس قرار داده می‌شدند و در دستگاه پردازشگر(X-RAY (LD-14 China ، و با استفاده ازکیت ECL ظهور باندها انجام می‌شد. سپس دانسیته باندهای پروتئینی با استفاده از نرم افزار JS2000 مورد بررسی قرار گرفت.

روش آماری

داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ تجزیه و تحلیل شدند. از آزمون‌های شاپیروویلک و لوِن برای بررسی نرمال بودن داده‌ها و همگنی واریانس‌ها استفاده شد. برای بررسی تغییرات گلوکز و وزن در طول هفته‌های تمرین از آزمون میکس آنوا استفاده شد. همچنین برای بررسی تغییرات پروتئین‌ها ابتدا از آزمون آنوای دو طرفه برای بررسی اثرات تعاملی بیماری دیابت و تمرین ورزشی استفاده شد. سپس با استفاده از آزمون آنوای یک طرفه و سپس آزمون تعقیبی توکی به بررسی بیشتر تفاوت بین گروه‌ها پرداخته شد. همه نتایج به عنوان میانگین (±SD) ارائه شده است.

یافته‌ها

تاثیر القای دیابت و تمرین بر مشخصات عمومی

تغییرات وزن موش‌ها و مقادیر قند خون موش‌ها در گروه‌های پژوهش از هفته اول تا هفته هشتم ، در شکل‌های ۱ و ۲ نشان داده شده است. شکل ۱ نشان می‌دهد که وزن اولیه گروه‌ها اختلاف معناداری با یکدیگر نداشتند ($p<۰/۰۵$). اما درهفته پایانی پژوهش، میانگین تغییرات وزن موش‌های گروه‌های دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم به صورت معناداری کمتر بود ($p<۰/۰۵$).

Copyright © The Authors Publisher: University of Guilan

https://jme.guilan.ac.ir/
https://doi.org. 10.22124/jme.2024.27067.354

همچنین القاء دیابت(شکل ۲)، سطوح گلوکز خون را به صورت معناداری در گروه‌های دیابتی افزایش داد ((p<۰/۰۵) و این اختلاف تا پایان دوره پژوهش در مقایسه با گروه کنترل سالم معنی دار بود((p<۰/۰۵).

تاثیر فزاینده تمرین بر سطوح پروتئین‌هایAkt وSERCA2a

نتایج آزمون آنوای دوراهه نشان داد که اثر تعاملی تمرین ورزشی و بیماری دیابت معنادار است (p<۰/۰۵). در مرحله بعد با انجام آزمون آنوای یک راهه و سپس آزمون تعقیبی توکی به بررسی تفاوت بین گروه‌ها پرداختیم. نتایج تحقیق نشان داد که بیان پروتئین SERCA2a به طور معناداری در بافت قلب موش‌های دیابتی کنترل در مقایسه با گروه کنترل سالم کمتر شد (شکل شماره ۳). نتایج ما نشان داد که هشت هفته تمرین بیان پروتئین SERCA2a را در گروه‌های دیابتی و سالم به طور معناداری نسبت به گروه دیابتی کنترل و سالم کنترل به ترتیب بیشتر شد.

همچنین در تایید اهمیت مسیر PI3K/Akt برای محافظت از میوکارد، بیان پروتئین Akt اندازه‌گیری شد. همچنان‌که شکل شماره ۳ (ب) نشان می‌دهد بیان پروتئین Akt در گروه دیابت نسبت به گروه کنترل به شدت کمتر شد. همچنین تمرین در گروه دیابت تمرین و سالم تمرین توانست سبب افزایش معنادار آن در مقایسه با گروه کنترل دیابت شود.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که وزن بدن موش‌هایی که مورد القای دیابت قرار گرفته بودند پس از دوره رژیم HFD به صورت معنی‌داری افزایش یافت و پس از تزریق STZ و ابتلا به دیابت، کاهش قابل توجهی پیدا کردند؛ اما روند کاهش وزن موش‌های دیابتی که تمرین HIIT انجام دادند به صورت قابل توجهی کمتر از گروه دیابت کنترل بود که احتمالا به دلیل انجام فعالیت HIIT و تقویت عضلانی ناشی از آن بوده است که سبب شده است کاهش وزن کمتری را تجربه کنند. علاوه بر این، نتایج نشان داد که سطوح قند خون در گروه دیابت تمرین نسبت به گروه کنترل دیابتی، پس از اجرای فعالیت HIIT با کاهش معنی داری همراه بود. این یافته با مطالعه کرد و همکاران همسو است(۳۱).

آن‌ها نشان دادند که سطوح قند خون در موش‌های دیابتی تمرین کرده به صورت قابل توجهی کمتر از موش‌های دیابتی بی‌تمرین است. همچنین نتایج پژوهش حاضر نشان داد هشت هفته تمرین HIIT سبب افزایش میزان Akt و SERCA2a در بافت قلب موش‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ شد. مطالعه تحقیقات گذشته در زمینه هایپرتروفی قلب نشان می‌دهد که بطور کلی هایپرتروفی قلب به دو صورت پاتولوژیک وفیزیولوژیک مشاهده می‌گردد. درهایپرتروفی پاتولوژیک افزایش در ضخامت بطن خصوصا بطن چپ در پاسخ به هرنوع نقص و بیماری مانند دیابت، افزایش فشار خون و پس بار در قلب رخ می‌دهد که همراه با افزایش کلاژن و کاهش SERCA2a در بافت میوکارد و کاهش عملکرد در انتقال خون توسط قلب می‌باشد.

Copyright © The Authors

https://doi.org/ 10.22124/jme.2024.27067.354

جدول ۲. پروتکل تمرین تناوبی شدید

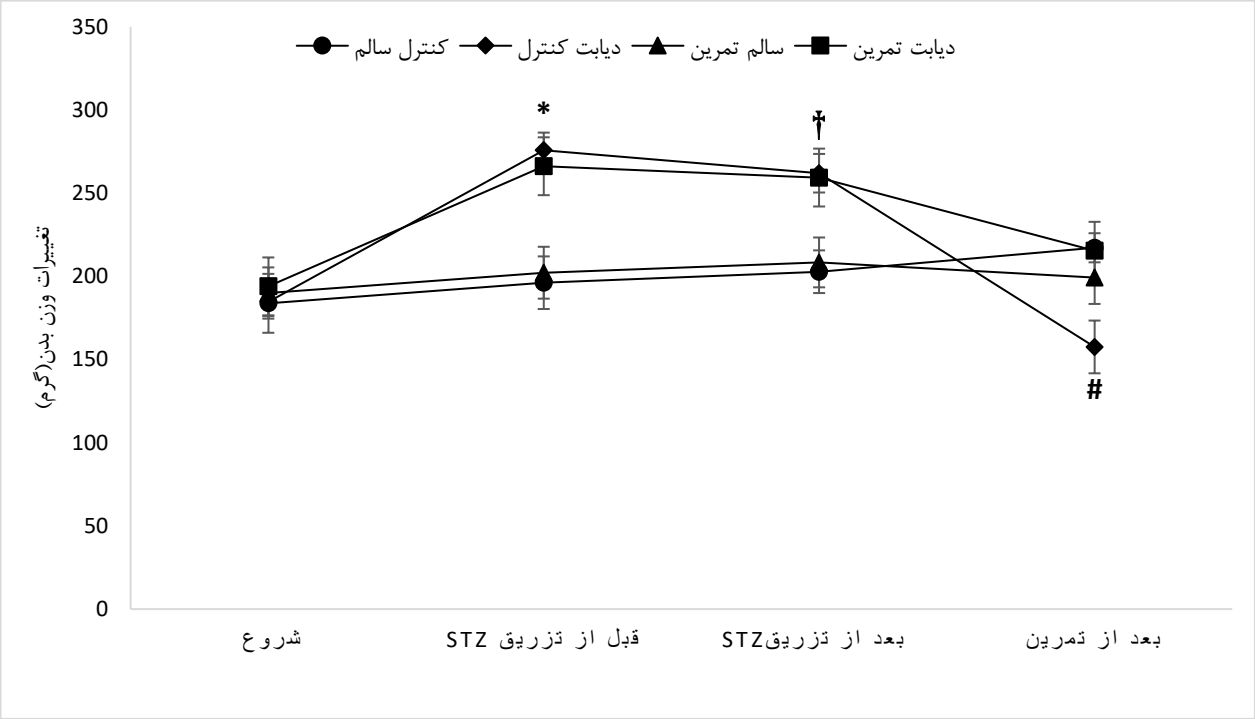
جدول ۱: رژیم غذایی معمولی و پرچرب

نوع رژیم غذایی	چربی	کربوهیدرات	پروتئین	فیبر	مواد معدنی	ویتامین
رژیم غذایی معمولی	۱۰ درصد	۷۰ درصد	۲۰ درصد	۵۰ گرم	۵۰ گرم	۳ گرم
رژیم غذایی پرچرب	۶۰ درصد	۲۰ درصد	۲۰ درصد	۵۰ گرم	۵۰ گرم	۳ گرم

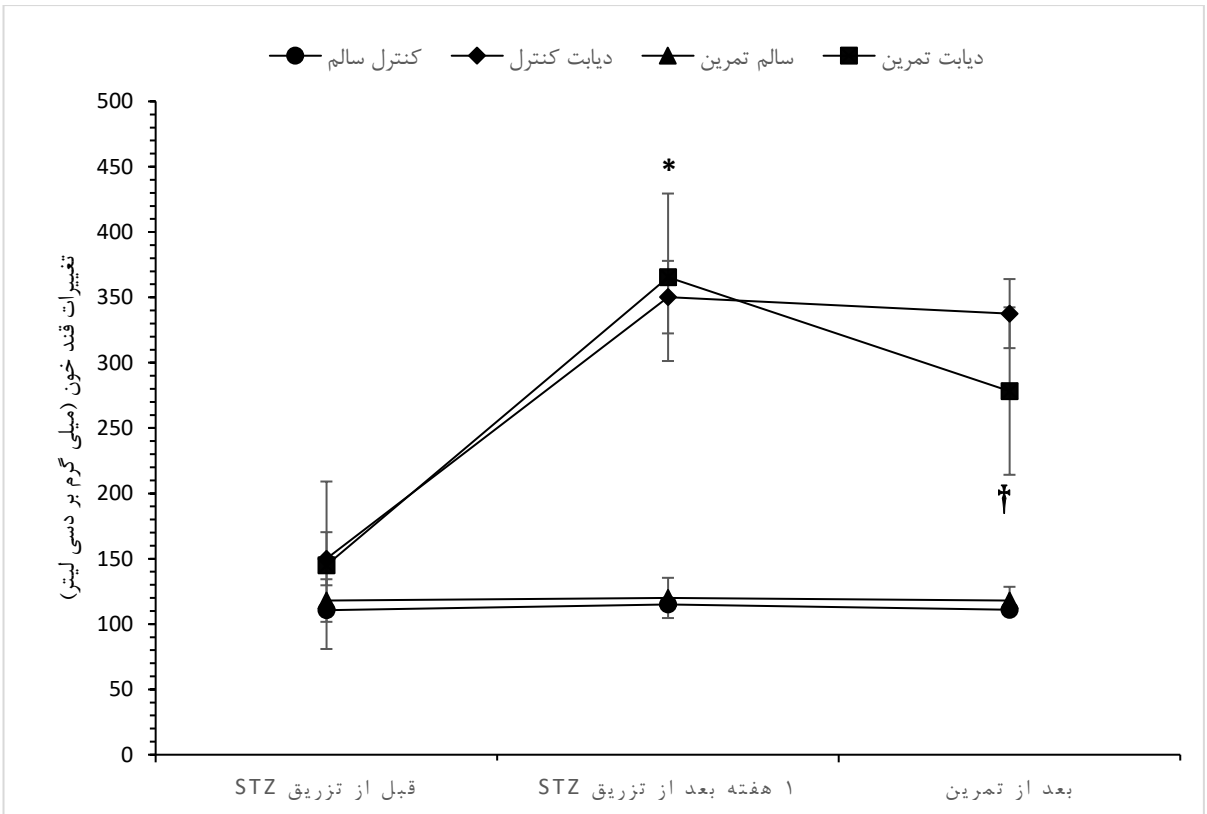
هفته	شیب	تعداد جلسات در هفته	تعداد تناوب	زمان هر تناوب شدید (دقیقه)	سرعت در تناوب شدید (درصد سرعت بیشینه)	زمان هر تناوب استراحت (دقیقه)	سرعت در تناوب استراحت (درصد سرعت بیشینه)	زمان کل تمرین (دقیقه)
۱	۰	۵	۴	۲	۸۰	۱	۵۰	**۱۱**
۲	۰	۵	۴	۲	۸۰	۱	۵۰	**۱۱**
۳	۰	۵	۶	۲	۸۵	۱	۵۰	**۱۷**
۴	۰	۵	۶	۲	۸۵	۱	۵۰	**۱۷**
۵	۰	۵	۸	۲	۹۰	۱	۵۰	**۲۳**
۶	۰	۵	۸	۲	۹۰	۱	۵۰	**۲۳**
۷	۰	۵	۱۰	۲	۹۵	۱	۵۰	**۲۹**
۸	۰	۵	۱۰	۲	۹۵	۱	۵۰	**۲۹**

Copyright © The Authors Publisher: University of Guilan

https://doi.org. 10.22124/jme.2024.27067.354



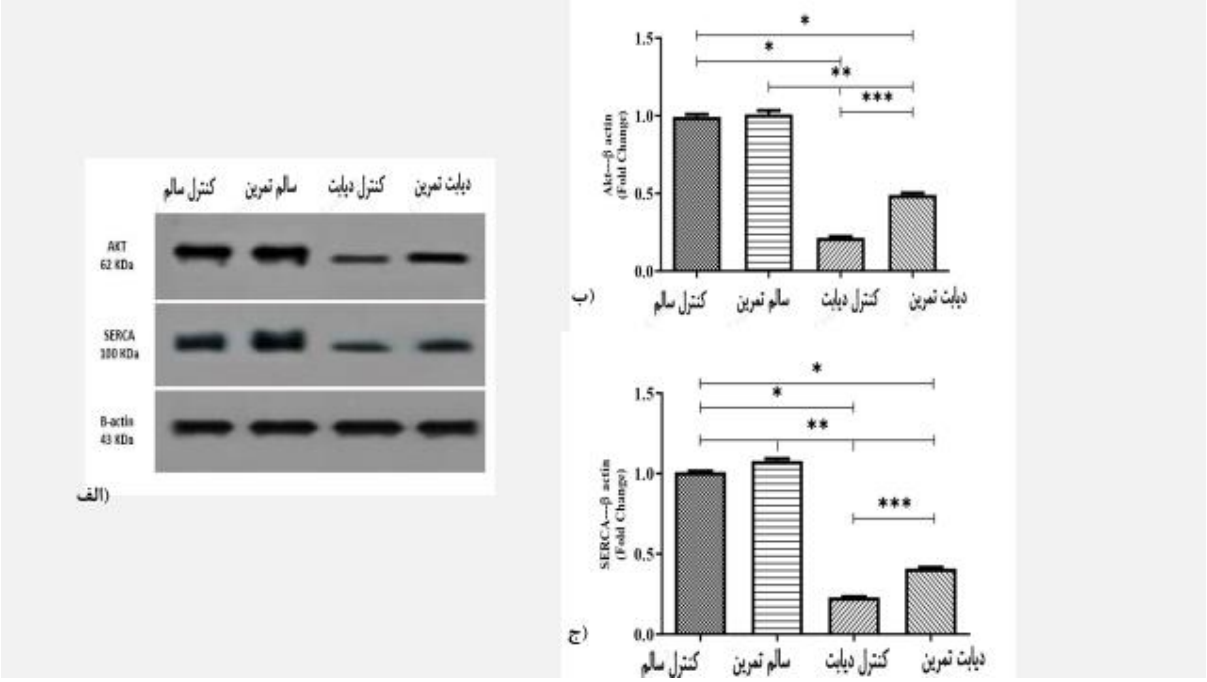
شکل ۱. مقایسه تغییرات وزن گروه‌های مختلف موش در مراحل مختلف پروتکل .*نشانه تفاوت معنی دار گروه‌های دیابت کنترل و دیابت تمرین با گروه‌های کنترل سالم و تمرین سالم در مرحله قبل از تزریقSTZ. †نشانه تفاوت معنی دار گروه‌های دیابت کنترل و دیابت تمرین در مرحله بعد از تزریق STZ. # نشانه تفاوت معنی داری در گروه دیابت کنترل در مقایسه با سایر گروه‌ها در مرحله بعد از تمرین. معنی داری در سطح ((p<۰/۰۵).



Copyright © The Authors Publisher: University of Guilan

https://doi.org/ 10.22124/jme.2024.27067.354

شکل ۲. مقایسه تغییرات سطوح گلوکز خون گروه‌های مختلف موش در مراحل مختلف پروتکل تمرینی.* نشانه تفاوت معنی دار در گروه‌های دیابت کنترل و دیابت تمرین با گروه‌های کنترل سالم و تمرین سالم در مرحله بعد از تزریق STZ . † نشانه تفاوت معنی دار گروه دیابت تمرین با سایر گروه‌ها در مرحله بعد از تمرین. معنی داری در سطح ((p<۰/۰۵).



شکل ۳: بیان پروتیین SERCA2a و Akt پس از القای دیابت و تمرین ورزشی در قلب موش‌ها. الف) باندهای وسترن بلات پروتئین‌های Akt و SERCA2a و پروتئین معیار β اکتین در بافت قلب موش‌ها، ب و ج)نمودارهای سطوح پروتئین‌های Akt و SERCA2a در بافت قلب موش‌ها، * تفاوت معنی دار گروه کنترل سالم با گروه‌های دیابتی کنترل و تمرینی؛ ** تفاوت معنی دار گروه سالم تمرین با گروه‌های دیابتی کنترل و تمرینی؛ * تفاوت معنی دار گروه کنترل دیابت و دیابت تمرین، (p<۰/۰۵).**

Copyright © The Authors Publisher: University of Guilan

https://doi.org. 10.22124/jme.2024.27067.354

اما هایپرتروفی فیزیولوژیک که در نتیجه فعالیت‌های ورزشی و همچنین افزایش فعالیت هورمون‌های تیروئیدی رخ می‌دهد، با افزایش سطوح SERCA2a و سطوح زنجیره سنگین میوزین آلفا و همچنین کاهش سطوح زنجیره سنگین میوزین بتا همراه می‌باشد، که منجر به افزایش ضخامت بطن چپ و رگ‌زایی در آن می‌شود و توانایی پمپاژ خون توسط قلب را افزایش می‌دهد(۱۲, ۱۳).مسیرهای سیگنالینگی که باعث ایجاد هایپرتروفی در قلب می‌شوند متفاوت می‌باشد. یکی از نمونه‌های ارائه شده برای هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب اتصال IGF1 به گیرنده‌های آن درسلول‌های قلبی می‌باشد، که سبب فعال سازی PI3K و به دنبال آن فسفوریلاسون Akt می‌شود که درنهایت منجر به تغییر دربیان ژن‌ها و بروز هایپرتروفی فیزیولوژیک می‌گردد(۳۲). در تحقیق حاضر افزایش در میزان Akt و SERCA2a به دنبال تمرینات HIIT می‌تواند به دلیل فعال شدن مسیر IGF1/PI3K/AKT در عضله قلب موش‌های دیابتی باشد. چن و همکاران در سال ۲۰۲۲ بیان کردند که مسیر IGF1/PI3K/Akt در هایپرتروفی فیزیولوژیکی قلبی ناشی از ورزش و محافظت قلبی ناشی از آن نقش دارد و مسیر سیگنالینگ آن به این صورت است که ورزش باعث ترشح IGF1 می‌شود که تیروزین کیناز IGF1R را فعال می‌کند و به دنبال آن PI3K فعال‌می‌شود. PI3K از طریق تبدیل PIP2 به PIP3 در غشای پلاسمایی، منجر به فعال‌سازی PDK1 و Akt می‌شود. فعال‌سازی این مسیر سیگنالینگ برای میانجی‌گری هایپرتروفی فیزیولوژیکی قلبی ناشی از ورزش از طریق افزایش رشد کاردیومیوسیت ضروری است. همچنین فعال شدن Akt در این مسیر سیگنالینگ به دنبال فعالیت ورزشی می‌تواند از طریق افزایش قدرت انقباض قلب، افزایش بقا همراه با کاهش آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها، مهار هایپرتروفی پاتولوژیک، افزایش فعالیت SERCA2a و گسترش رگ زایی، می‌تواند اثر محافظتی در برابر کاردیومیوپاتی دیابتی داشته باشد(۳۳). یکی دیگر از مسیرهای سیگنالینگ که با افزایش Akt در تمرین حاضر می‌توان مورد توجه قرار گیرد، مسیرC/EBPβ/CITED4 و نقش آن در هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب می‌باشد. ورزش منجر به کاهش فاکتور رونویسی C/EBPβ می‌شود که با افزایش فعالیت Akt در قلب مرتبط است. C/EBPβ با اتصال SRF به محرک‌های ژن‌های قلبی (مانند GATA4 و a-MHC) و CITED4 تعامل دارد و منجر به تنظیم رونویسی منفی این ژن‌ها می‌شود. افزایش CITED4 می‌تواند به عنوان تنظیم کننده سیگنال دهی mTOR با افزایش

Copyright © The Authors

https://doi.org/ 10.22124/jme.2024.27067.354

فسفوریلاسیون p70S6K، ULK1/2 و 4E-BP1 عمل کند و از این مسیر سبب هایپرتروفی فیزیولوژیکی قلب شود. افزایش CITED4به دنبال افزایش Akt در نتیجه فعالیت ورزشی همچنین قادر به جلوگیری از هایپرتروفی پاتولوژیک از طریق فعال کردن مسیر mTOR و تنظیم مثبت miR-30d ضد فیبروتیک می‌باشد(۳۳-۳۵). تحقیقات نشان می‌دهد مسدود شدن سیگنال VEGFکه فاکتوری مهم در فرایند رگ‌زایی است، در فاز اولیه پس از فعال سازی Akt منجر به اختلال در رگ زایی عروق کرونری و انتقال اولیه از هایپرتروفی فیزیولوژیکی به پاتولوژیک می‌شود. بنابراین، تعادل نسبی بین رشد قلبی و رگ زایی عروق کرونری یک عامل تعیین کننده حیاتی برای هایپرتروفی فیزیولوژیکی در مقابل هایپرتروفی پاتولوژیک است(۳۶). در تحقیق حاضر افزایش SERCA2a همراه با افزایش Akt در نتیجه تمرینات HIIT رخ داد که این موضوع از این منظر مهم می‌باشد که مطالعات نشان می‌دهد SERCA2a می‌تواند با افزایش هماهنگی بین سلول‌های اندوتلیال و ماکروفاژها سبب افزایش رگ‌زایی در سلول‌های قلبی شود و این امر می‌تواند سبب افزایش هایپرتروفی فیزیولوژیک و کاهش هایپرتروفی پاتولوژیک در نتیجه فعالیت Akt در سلول‌های قلبی گردد و یکی از عوارض کاردیومیوپاتی را کاهش دهد(۳۷). همچنین سنتز NO توسط نوسانات Ca^{2+} داخل سلولی کنترل می‌شود و افزایش فعالیت SERCA2a باعث افزایش تولید NO در سلول‌های اندوتلیال می‌شود. ساکاتا و همکاران نشان دادند که افزایش SERCA2a باعث افزایش جریان خون کرونر به دلیل افزایش تولید NO می‌شود. بنابراین افزایش SERCA2a به دنبال فعالیت ورزشی علاوه بر افزایش هایپرتروفی فیزیولوژیک و کاهش هایپرتروفی پاتولوژیک ممکن است یک مزیت هم افزایی بر بیماری قلبی عروقی در نتیجه خون رسانی بهتر به میوکارد در نتیجه افزایش جریان خون کرونری در بیماران دیابتی داشته باشد(۳۸). از طرفی کاهش سطوح SERCA2a در بیماران دیابتی می‌تواند سبب کاهش انقباض پذیری قلب، اختلال در عملکرد کانال‌های راینودین و کانال‌های کلسیمی نوع L و به دنبال آن کاهش در رهاسازی Ca^{2+} در هنگام سیستول قلبی و کاهش در دوره استراحت قلبی به دلایل سطوح بالای استراحتی Ca^{2+} در دوره دیاستول باشد. بنابراین افزایش SERCA2a در نتیجه تمرینات HIIT احتمالا می‌تواند شرایط را به حالت طبیعی خود تغییر داده و عملکرد کانال‌های راینودین و همچنین و کانال‌های کلسیمی نوع L را که در رهاسازی Ca^{2+} در جریان انقباض قلب نقش دارند بهبود دهد و از این طریق قدرت انقباض پذیری قلب را در افراد دیابتی افزایش

Copyright © The Authors Publisher: University of Guilan

https://doi.org. 10.22124/jme.2024.27067.354

دهد(۳۹). همچنین پروتئین کیناز وابسته به کلسیم کالمادولین۲[1] (CaMKII) یکی از کینازهای تنظیمی حیاتی است که مسئول فسفوریلاسیون پروتئین‌های کلیدی در فرایند جفت شدن تحریک - انقباض و فعال سازی هایپرتروفی پاتولوژیک در سلول‌های قلبی است(۴۰, ۴۱). پارک و همکاران در سال ۲۰۲۱ بیان کردند CaMKII در وضعیت عادی غیر فعال است، اما با افزایش Ca^{2+} سیتوزولی بدلیل اختلال در عملکرد SERCA2a و بالا رفتن میزان گونه‌های واکنش پذیر اکسیژن (ROS) ، فعال می‌شود. CaMKII به عنوان یک مولکول سیگنالینگ بیماری‌زا در قلب در نظر گرفته می‌شود و به نظر می‌رسد که تنظیم مثبت فعالیت و بیان CaMKII یک نشانه مشترک کاردیومیوپاتی با علل مختلف در بیماران و مدل‌های حیوانی است، که نشان می‌دهد CaMKII یک مولکول سیگنال دهنده در کاردیومیوپاتی است(۴۲). در شرایط کاردیومیوپاتی دیابتی اختلال در عملکرد SERCA2a در کاردیوسیت‌ها سبب افزایش Ca^{2+} سیتوزولی و فعال شدن کالمودولین و به دنبال آن کلسی نورین می‌شود. این امر سبب فعال شدن فاکتور هسته ای سلول‌هایT فعال شده۲ (NFAT) می‌شود. NFAT سبب فعال شدن هایپرتروفی پاتولوژیک و برخی دیگر از اختلالات قلبی می‌گردد(۴۳). بنابراین به نظر می‌رسد افزایش سطوح SERCA2a در نتیجه فعالیت ورزشی با کاهش Ca^{2+} سیتوزولی و انتقال آن به شبکه سارکوپلاسمی‌سبب کاهش CaMKII و به دنبال آن کاهش هایپرتروفی پاتولوژیک و کاردیومیوپاتی دیابتی می‌گردد. همچنین افزایش سطوح استرس اکسیداتیو سبب کاهش فعالیت SERCA2a در سلول‌های قلبی می‌شود که این امر می‌تواند سبب افزایش سطوح Ca^{2+} سیتوزولی گردد، افزایش سطوح Ca^{2+} سیتوزولی بر فرایند جفت‌شدن تحریک -انقباض در عضله قلب تاثیر گذاشته و نیروی تولیدی قلب را کاهش می‌دهد. همچنین افزایش Ca^{2+} سیتوزولی سبب اختلال در هومئوستاز Ca^{2+} میتوکندریایی می‌شود که این امر باعث افزایش انتشار گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن با منشا میتوکندریایی(mtROS) به درون سیتوزول شده و به دنبال آن افزایش بیشتر استرس اکسیداتیو و اختلال بیشتر در عملکرد SERCA2a می‌شود(۴۴). به نظر می‌رسد

1. Ca^{2+}/Calmodulin-dependent kinase II

2. Nuclear factor of activated T cells

Copyright © The Authors

https://doi.org/ 10.22124/jme.2024.27067.354

یکی از دلایل افزایش SERCA2a به دنبال فعالیت ورزشی به دلیل سازگاری ایجاد شده در دفاع ضداکسایشی در عضله قلب موش‌های دیابتی باشد(۴۵). همچنین در تحقیق حاضر ،کاهش میزان گلوکز و مقاومت به انسولین می‌تواند از جمله عوامل موثر بر تغییرات Akt و SERCA2a بافت قلب موش‌های دیابتی بعد از هشت هفته تمرینHIIT باشد. زیرا تحقیقات نشان می‌دهد این دو فاکتور تحت تاثیر تغییرات گلوکز قرار می‌گیرند و فعالیت آن‌ها کاهش پیدا می‌کند و بهبود هومئوستاز گلوگز می‌تواند سبب افزایش میزان Akt و SERCA2aدر عضله قلب گردد(۴۶, ۴۷).

نتیجه گیری

با توجه به نتایج تحقیقات اخیر به نظر می-رسد هر عاملی که سبب بهبود عملکرد SERCA2a در قلب شود می‌تواند به عنوان یک عامل کمک کننده در درمان کاردیومیوپاتی دیابتی محسوب شود و سبب بهبود عملکردهای الکتروفیزیولوژی و مکانیکی قلب گردد(۹, ۴۸, ۴۹). به طور کلی براساس موارد ذکر شده افزایش در میزان Akt و SERCA2a به دنبال تمرینات HIIT در تحقیق حاضر احتمالا می‌تواند در کاهش کاردیومیوپاتی دیابتی و همچنین ایجاد هایپرتروفی فیزیولوژیک در بافت قلب دیابتی موثر باشد و از این منظر مورد توجه بیشتر محققان قرار بگیرد(۵۰).

تضاد منافع

مولفان اظهار می دارند که منافع متقابلی از تالیف و یا انتشار این مقاله ندارند.

Copyright © The Authors Publisher: University of Guilan

منابع

1. Lohrasebi M, Edalat Manesh MA, Hosseini SA, Farkhaie F, Salehi OR, Khazemi N. Lipid lowering effects of coriandrum sativum extract and endurance training in streptozotocin induced diabetic rats. Report of Health Care. 2016;2(2):25-34.
2. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, Nathan DM, Schwartz MW, et al. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011;96(6):1654-63.
3. Lewandowski KC, Banach E, Bieńkiewicz M, Lewiński A. Matrix metalloproteinases in type 2 diabetes and non-diabetic controls: effects of short-term and chronic hyperglycaemia. Archives of medical science: AMS. 2011;7(2):294.
4. Aronson D, Edelman ER. Coronary artery disease and diabetes mellitus. Cardiology clinics. 2014;32(3):439-55.
5. Preis SR, Hwang S-J, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino Sr RB, Savage PJ, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. Circulation. 2009;119(13):1728-35.
6. Sanches IC, Buzin M, Conti FF, Dias DdS, Santos CPd, Sirvente R, et al. Combined aerobic and resistance exercise training attenuates cardiac dysfunctions in a model of diabetes and menopause. PLoS One. 2018;13(9):e0202731.
7. Lew JKS, Pearson JT, Schwenke DO, Katare R. Exercise mediated protection of diabetic heart through modulation of microRNA mediated molecular pathways. Cardiovascular diabetology. 2017;16:1-20.
8. Khakdan S, Delfan M, Heydarpour Meymeh M, Kazerouni F, Ghaedi H, Shanaki M, et al. High-intensity interval training (HIIT) effectively enhances heart function via miR-195 dependent cardiomyopathy reduction in high-fat high-fructose diet-induced diabetic rats. Archives of physiology and biochemistry. 2020;126(3):250-7.
9. Ghafouri-Fard S, Khanbabapour Sasi A, Hussen BM, Shoorei H, Siddiq A, Taheri M, et al. Interplay between PI3K/AKT pathway and heart disorders. Molecular biology reports. 2022;49(10):9767-81.
10. Walkowski B, Kleibert M, Majka M, Wojciechowska M. Insight into the role of the PI3K/Akt pathway in ischemic injury and post-infarct left ventricular remodeling in normal and diabetic heart. Cells. 2022;11(9):1553.
11. DeBosch B, Treskov I, Lupu TS, Weinheimer C ,Kovacs A, Courtois M, et al. Akt1 is required for physiological cardiac growth. Circulation. 2006;113(17):2097-104.
12. Dillmann W. Cardiac hypertrophy and thyroid hormone signaling. Heart failure reviews. 2010;15:125-32.
13. Walsh K. Akt signaling and growth of the heart. Am Heart Assoc; 2006. p. 2032-4.
14. Zimmermann S, Moelling K. Phosphorylation and regulation of Raf by Akt (protein kinase B). Science. 1999;286(5445):1741-4.
15. Rommel C, Clarke BA, Zimmermann S, Nunez L, Rossman R, Reid K, et al. Differentiation stage-specific inhibition of the Raf-MEK-ERK pathway by Akt. Science. 1999;286(5445):1738-41.

Copyright © The Authors Publisher: University of Guilan

https://doi.org/ 10.22124/jme.2024.26320.342

16. Chemaly ER, Troncone L, Lebeche D. SERCA control of cell death and survival. Cell calcium. 2018;69:46-61.
17. Fearnley CJ, Roderick HL, Bootman MD. Calcium signaling in cardiac myocytes. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2011;3(11):a004242.
18. Kralik PM, Ye G, Metreveli NS, Shen X, Epstein PN. Cardiomyocyte dysfunction in models of type 1 and type 2 diabetes. Cardiovascular toxicology.۹۲-۲۸۵:(۳)۵;۲۰۰۵ .
19. Mareedu S, Million ED, Duan D, Babu GJ. Abnormal calcium handling in Duchenne muscular dystrophy: mechanisms and potential therapies. Frontiers in physiology. 2021;12:647010.
20. Marcadet L, Juracic ES, Khan N, Bouredji Z, Yagita H ,Ward LM, et al. RANKL inhibition reduces cardiac hypertrophy in mdx mice and possibly in children with duchenne muscular dystrophy. Cells. 2023;12(11):1538.
21. Zanuso S, Jimenez A, Pugliese G, Corigliano G, Balducci S. Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. Acta diabetologica. 2010;47:15-22.
22. Lancaster GI, Febbraio MA. The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. Trends in immunology. 2014;35(6):262-9.
23. Castorena CM, Arias EB, Sharma N, Cartee GD .Postexercise improvement in insulin-stimulated glucose uptake occurs concomitant with greater AS160 phosphorylation in muscle from normal and insulin-resistant rats. Diabetes. 2014;63(7):2297-308.
24. Stammers AN, Susser SE, Hamm NC, Hlynsky MW, Kimber DE, Kehler DS, et al. The regulation of sarco (endo) plasmic reticulum calcium-ATPases (SERCA). Canadian journal of physiology and pharmacology. 2015;93(10):843-54.
25. Farrell PA, Joyner MJ, Caiozzo V. ACSM's advanced exercise physiology: Wolters Kluwer Health Adis (ESP); 2011.
26. Sugimoto K, Rashid IB, Shoji M, Suda T, Yasujima M. Early changes in insulin receptor signaling and pain sensation in streptozotocin-induced diabetic neuropathy in rats. The Journal of pain. 2008;9(3):237-45.
27. Mu J, Petrov A ,Eiermann GJ, Woods J, Zhou Y-P, Li Z, et al. Inhibition of DPP-4 with sitagliptin improves glycemic control and restores islet cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. European journal of pharmacology. 2009;623(1-3):148-54.
28. Chen C, Zhang Y, Huang C. Berberine inhibits PTP1B activity and mimics insulin action. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2010;397(3):543-7.
29. Calegari L, Nunes RB, Mozzaquattro BB, Rossato DD, Dal Lago P. Exercise training improves the IL-10/TNF-α cytokine balance in the gastrocnemius of rats with heart failure. Brazilian journal of physical therapy. 2018;22(2):154-60.
30. Ramezani N, Vanaky B, Shakeri N, Soltanian Z, Fakhari Rad F, Shams Z. Evaluation of Bcl-2 and Bax Expression in the Heart of Diabetic Rats after Four Weeks of High Intensity Interval Training. Medical Laboratory Journal. 2019;13(1):15-20.
31. Kurd M, Valipour Dehnou V, Tavakoli SA, Gahreman DE. Effects of endurance training on hippocampus DJ-1, cannabinoid receptor type2 and blood glucose concentration in diabetic rats. Journal of Diabetes Investigation. 2019;10(1):43-50.

Copyright © The Authors Publisher: University of Guilan

32. Wakatsuki T, Schlessinger J, Elson EL. The biochemical response of the heart to hypertension and exercise. Trends in biochemical sciences. 2004 Nov 1;29(11):609-17.
33. Chen H, Chen C, Spanos M, Li G, Lu R, Bei Y, et al. Exercise training maintains cardiovascular health: signaling pathways involved and potential therapeutics. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2022;7(1):306.
34. Boström P, Mann N ,Wu J, Quintero PA, Plovie ER, Panáková D, et al. C/EBPβ controls exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. Cell. 2010;143(7):1072-83.
35. Bezzerides VJ, Platt C, Lerchenmüller C, Paruchuri K, Oh NL, Xiao C, et al. CITED4 induces physiologic hypertrophy and promotes functional recovery after ischemic injury. JCI insight. 2016;1(9.(
36. Shiojima I, Walsh K. Regulation of cardiac growth and coronary angiogenesis by the Akt/PKB signaling pathway. Genes & development. 2006;20(24):3347-65.
37. Mei Y, Thompson MD, Shiraishi Y, Cohen RA, Tong X. Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca2+ ATPase C674 promotes ischemia-and hypoxia-induced angiogenesis via coordinated endothelial cell and macrophage function. Journal of molecular and cellular cardiology. 2014;76:275-82.
38. Hadri L, Lipskaia L, Kawase Y, Clement N, Plenge T, Lebeche D. Transcoronary gene transfer of SERCA2a increases coronary blood flow trought an increase of eNOS activity in endothelial cells. Circ Res. 200:١٠١;٧E65.
39. Lipskaia L, Chemaly ER, Hadri L, Lompre A-M, Hajjar RJ. Sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase as a therapeutic target for heart failure. Expert opinion on biological therapy. 2010;10(1):29-41.
40. Maier LS, Zhang T, Chen L, DeSantiago J, Brown JH, Bers DM. Transgenic CaMKIIδC overexpression uniquely alters cardiac myocyte Ca^{2+} handling: reduced SR Ca^{2+} load and activated SR Ca^{2+} release. Circulation research. 2003 May 2;92(8):904-11.
41. Zhang M, Hagenmueller M, Riffel JH, Kreusser MM, Bernhold E, Fan J, et al. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II couples Wnt signaling with histone deacetylase 4 and mediates dishevelled-induced cardiomyopathy. Hypertension. 2015;65(2):335-44.
42. Park J-H, Kho C. MicroRNAs and calcium signaling in heart disease. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(19):10582.
43. Harvey PA, Leinwand LA. Cellular mechanisms of cardiomyopathy. Journal of Cell Biology. 2011;194(3):355-65.
44. Qin F, Siwik DA, Lancel S, Zhang J, Kuster GM, Luptak I, et al. Hydrogen peroxide–mediated SERCA cysteine 674 oxidation contributes to impaired cardiac myocyte relaxation in senescent mouse heart. Journal of the American Heart Association. 2013;2(4):e000184.
45. Kleindienst A, Battault S, Belaidi E, Tanguy S, Rosselin M ,Boulghobra D, et al. Exercise does not activate the β 3 adrenergic receptor–eNOS pathway, but reduces inducible NOS expression to protect the heart of obese diabetic mice. Basic research in cardiology. 2016;111:1-12.
46. Falcao-Pires I, Hamdani N, Borbély A, Gavina C, Schalkwijk CG, van der Velden J, et al. Diabetes mellitus worsens diastolic left ventricular dysfunction in aortic stenosis through altered myocardial structure and cardiomyocyte stiffness. Circulation. 2011;124(10):1151-9.

Copyright © The Authors Publisher: University of Guilan

https://doi.org/ 10.22124/jme.2024.26320.342

47. Zhang R-H, Guo H, Kandadi MR, Wang X-M, Ren J. Ca+ 2/calmodulin-dependent protein kinase mediates glucose toxicity-induced cardiomyocyte contractile dysfunction. Journal of Diabetes Research. 2012;2012.
48. Xu H, Van Remmen H. The SarcoEndoplasmic Reticulum Calcium ATPase (SERCA) pump: a potential target for intervention in aging and skeletal muscle pathologies. Skeletal Muscle. 2021;11(1):25.
49. Motloch LJ, Cacheux M, Ishikawa K, Xie C, Hu J, Aguero J, et al. Primary effect of SERCA 2a gene transfer on conduction reserve in chronic myocardial infarction. Journal of the American Heart Association. 2018;7(18):e009598.
50. Hosseinzadeh Barkoursaraei, Z., Akef, Atefeh, Arazi, H., Mehrabani, J., Rahmaninia, F. The Effect of Eight Weeks of Superand Compound Resistance Training on Salivary Cortisol and Testosterone Hormones, Muscle Function and Fat Percentage in Active Young Women. *Journal Of Metabolism and Exercise*, 2023; 13(2): 1-10. doi: 10.22124/JME.2023.25028.311. (in persian)

Copyright © The Authors Publisher: University of Guilan

Metabolism and Exercise
A biannual journal

Vol 14, Number 2, 2024

University Of Guilan

The effect of eight weeks of high-intensity intermittent aerobic training on the levels of SERCA2a and Akt proteins Cardiomyocytes of rats with type 2 diabetes

Ali Shabani Fard[1], Mohsen Ghanbarzadeh[2], Ali Akbar Alizadeh*[3]. Ruhollah Ranjbar[4]

Received: 19/03/2024 Accepted: 07/04/2024 Published: 19/03/2025

Abstract

Introduction: The purpose of this study was to investigate the effect of eight weeks of high intensity interval training (HIIT) on the levels of SERCA2a and Akt proteins in the heart tissue of rats with type 2 diabetes. **Methodology**: In the present study, 40 male rats with an age of 8 weeks and an average weight of 200-220 grams were divided into four groups: 1- healthy control (saline); 2- diabetes control; 3- Healthy exercise group and 4- Diabetic exercise group. After eight weeks of high-fat diet and then induction of diabetes with STZ (one dose of 35 mg/kg), they did the exercise program for 8 weeks and 5 sessions per week. 48 hours after the last training session, heart tissue was extracted and protein levels were checked using western blot method. To analyze the data, after performing the two-way ANOVA test to investigate the interactive effect of diabetes and exercise, one-way ANOVA test was used to investigate the changes between groups. A significance level of $P<0.05$ was considered. SPSS version 25 software was used for data analysis. **Results**: The protein expression of SERCA2a and Akt decreased significantly in the heart tissue of diabetic rats compared to healthy rats ($P<0.0001$). Eight weeks of training significantly increased SERCA2a and Akt protein expression in diabetic and healthy groups compared to control groups. **Conclusion**: The results showed that HIIT exercises can possibly moderate the adverse changes caused by diabetes in the expression of these proteins and is promising as a non-pharmacological strategy.

Key words: type 2 diabetes, heart, SERCA2a, Akt

1. PhD Student, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran. 2. Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran. 3. Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran. 4. Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.Iran) *** Corresponding author: A.alizadeh@scu.ac.ir**

Copyright © The Authors Publisher: University of Guilan