

The effect of aerobic and interval training with the astaxanthin supplementation on cardiac biomarkers and insulin resistance in type 2 diabetic rats

Nasrin Ebadi^{1*}, Mohammad Reza Zolfaghari¹, Firouz Ghaderi Pakdel²

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Urmia University, Urmia, Iran
2. Department of Physiology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

* Corresponding author e-mail: nasrin.ebadi1988@gmail.com

Citation: Ebadi N, Zolfaghari M.R, Ghaderi Pakdel F. The effect of aerobic and interval training with the astaxanthin supplementation on cardiac biomarkers and insulin resistance in type 2 diabetic rats. *Daneshvar Medicine* 2020; 29(5): 23-36.
doi: [10.22070/DANESHMED.2020.3053](https://doi.org/10.22070/DANESHMED.2020.3053)

Abstract

Background and Objective: With the development of diabetes, natural products such as antioxidants are widely used to reduce the progression of diabetes. Therefore, the present study aimed to investigate the simultaneous effect of two exercise methods with astaxanthin supplement on the levels of cardiac biomarkers and insulin resistance of type 2 diabetic rats.

Materials and Methods: 35 Wistar male rats were randomly divided into seven groups after induction of diabetes, including diabetic control, diabetes sham, diabetes+aerobic exercise+supplement, diabetes+interval exercise+supplement, diabetes+interval, diabetes+aerobic, diabetes+supplement were included. Interval training for eight weeks with five sessions per week with an intensity of 80% vo₂max and aerobic training with an intensity of about 65 to 75% Vo₂max was performed on the treadmill. Supplementary groups received 3 mg of astaxanthin daily by gavage after each training session. Serum levels of NtproBNP and CTnT were measured with ELISA and insulin resistance was measured with HOMA-IR. One-way analysis of variance was used to analyze of the data.

Results: Levels of NtproBNP and CTnT showed significant difference after eight weeks of combination of aerobic and interval training with supplementation as compared to the control group ($P < 0.05$), but the differences compared to the supplementary group and both training methods were not significant ($P > 0.05$). Insulin resistance in all groups except sham group showed a significant difference as compared to the control group ($P < 0.05$).

Conclusion: The results showed that the combination of both exercise and supplement interventions may prevent diabetic cardiomyopathy due to their antioxidant effects by reducing oxidative stress damage, but was not associated with a dual strengthening effect.

Keywords: Exercise, Rat, Diabetes, Astaxanthin, NTproBNP, CTnT

Received: 03 Oct 2020
Last revised: 07 Dec 2020
Accepted: 22 Dec 2020

تأثیر تمرینات هوازی و اینتروال همراه با مصرف مکمل آستاگزانتین بر بیومارکرهای قلبی و مقاومت انسولینی در موش صحرایی نر دیابتی نوع ۲

مقاله پژوهشی

نویسندگان: نسرین عبادی^{۱*}، محمدرضا ذوالفقاری^۱، فیروز قادری پاکدل^۲

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران
۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

*نویسنده مسئول: نسرین عبادی Email: nasrin.ebadi1988@gmail.com

چکیده

مقدمه و هدف: با توسعه چشمگیر دیابت محصولات طبیعی همانند آنتی‌اکسیدان‌ها بطور گسترده‌ای برای کاهش پیشرفت عوارض دیابت به کار برده می‌شوند. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر همزمان دو شیوه تمرین هوازی و اینتروال همراه با مکمل آستاگزانتین بر سطوح بیومارکرهای قلبی و مقاومت انسولینی رت های دیابتی نوع ۲ انجام شد.

مواد و روش‌ها: ۳۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار پس از القای دیابت بطور تصادفی در ۷ گروه شامل دیابتی کنترل، دیابتی شرم، دیابت+هوازی+مکمل، دیابت+اینتروال+مکمل، دیابت+اینتروال، دیابت+هوازی، دیابت+مکمل قرار گرفتند. تمرینات اینتروال به مدت ۸ هفته با ۵ جلسه در هفته با شدت ۸۰ درصد Vo_{2max} و تمرینات هوازی با شدت ۶۵ تا ۷۵ درصد Vo_{2max} روی تردمیل اجرا شد. گروه های مکمل بعد از هر جلسه تمرینی روزانه ۳ میلی‌گرم آستاگزانتین بصورت گاوآژ دریافت کردند. سطوح سرمی پپتید ناتریورتیک نوع پرو B آمینوترمینال و تروپونین قلبی نوع T با الایزا و مقاومت انسولینی با HOMA-IR اندازه گیری شد و برای تجزیه و تحلیل داده ها آزمون آنالیز واریانس یک راهه بکاربرده شد.

نتایج: سطوح NTproBNP و CTnT بعد از هشت هفته ترکیب تمرین هوازی و اینتروال همراه با مصرف مکمل در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی داری نشان داد ($P < 0.05$) اما تفاوت ها نسبت به گروه مکمل و هردو شیوه تمرینی معنی دار نبود ($P > 0.05$). مقاومت انسولینی نیز در همه گروه‌ها به غیر از گروه شرم تفاوت معنی داری را نسبت به گروه کنترل نشان داد ($P < 0.05$). **نتیجه‌گیری:** نتایج نشان داد ترکیب هر دو مداخله تمرین و مکمل ممکن است بواسطه اثرات آنتی‌اکسیدانی خود با کاهش آسیب استرس اکسیداتیو از آسیب کاردیومیوپاتی دیابتی پیشگیری کنند اما با اثر تقویتی مضاعف همراه نبود.

واژه های کلیدی: تمرین، موش صحرایی، دیابت، آستاگزانتین، NTproBNP، CTnT

دریافت: ۱۳۹۹/۰۷/۱۲
آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۹/۰۹/۱۷
پذیرش: ۱۳۹۹/۱۰/۰۲

مقدمه

آسیب‌های قلبی عروقی علت عمده مرگ و میر در جهان بوده و بیماری دیابت یکی از فاکتورهای خطر عمده برای توسعه بیماری‌های قلبی عروقی است. تا سال ۲۰۲۵ انتظار می‌رود دیابت ۳۰۰ میلیون نفر را با شیوع ۵/۴ درصدی تحت تأثیر قرار دهد (۱). مطالعات تجربی و کلینیکی نشان دادند که بیماران دیابتی مستعد کاردیومیوپاتی مستقل از اختلالات میکروواسولار و ماکروواسولار هستند؛ که با اختلالات اولیه در عملکرد دیاستولی مشخص شده و با توسعه هایپرتروفی قلبی، فیبروز و آپوتوز کاردیومیوست ها همراه خواهد بود (۲). هایپرتروفی غیرفیزیولوژیکی قلبی به عنوان یک حالت جبرانی در کاردیومیوپاتی با سطح سلول میوکاردی افزایش یافته، سنتز پروتئین و فعال‌سازی مجدد ژن‌های جنینی (پپتید ناتریورتیک دهلیزی و زنجیره زنگین میوزین b) نشان داده می‌شود که در درازمدت منجر به از دست دادن عملکرد و مرگ کاردیومیوسیت ها شده و نارسایی قلبی را توسعه می‌بخشد؛ بنابراین کشف زودهنگام فاکتورهای پروهایپرتروفیک می‌تواند به تشخیص زودهنگام کاردیومیوپاتی کمک کند (۱).

تغییرات در سطوح سرم یا پلاسمای بیومارکرهای قلبی ممکن است بسیاری از عملکردهای متابولیک و ساختاری میوکارد را آشکار کند. اخیراً پپتید ناتریورتیک نوع B^۱ به عنوان بیومارکر برای بررسی اختلال عملکردی دیاستولیک بطنی در بیماران دیابتی کنترل نشده مورد توجه واقع شده است (۳). کشش دیواره میوکاردی افزایش یافته بواسطه اضافه بار حجمی و فشاری، غلظت خونی BNP و بخش غیرفعال جداشده آن (NT-pro BNP)^۲ را به دلیل کشش میوکاردی افزایش می‌دهد که می‌تواند به عنوان یک مارکر اختلال عملکرد قلبی، ابزار مفیدی در تشخیص و تعیین سطح بیماری‌های قلبی عروقی باشند. BNP استرس دیواره میوکاردی را با افزایش ناتریورز، اتساع عروقی و اثرات

مهاری سمپاتیکی کاهش می‌دهد (۴). پپتیدهای ناتریورتیک نقش کلیدی در تنظیم هزینه کرد انرژی و متابولیسم چربی و همچنین هموستاز قلبی عروقی ایفا می‌کنند (۵) که همه این اعمال بیولوژیکی از طریق گیرنده های ویژه متصل به غشا جفت شده با مسیر سیگنالینگ cGMP تسهیل می‌شود (۶). سطوح بیان بیش از حد BNP آپوتوز سلول‌های میوکاردی را از طریق واسطه گر RNA غیرکدشونده بلند IncRNA LSINCT5 بوسیله فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ کاسپاز ۱/اینترلوکین IL-1b افزایش می‌دهد (۷). مطالعات در موش های پیش دیابتی نشان داد که سطوح NT proBNP می‌تواند هایپرتروفی بطن چپ را تشخیص دهد. سطوح پلاسمایی این هورمون بطور معنی‌داری در موش های دیابتی نوع ۲ با نارسایی قلبی بالا بود (۱). بنابراین امروزه در تعدادی از مطالعات غربالگری برای افراد در معرض خطر بالای نارسایی قلبی همانند افراد دیابتی و افراد مسن، در ابتدا سطوح NT-pro BNP به دلیل دارا بودن حساسیت و ویژگی بالا در تشخیص حمله قلبی مورد آزمایش واقع می‌شود (۸،۹). در بیماران دیابتی مبتلا به نارسایی احتقانی قلب همانند مدل‌های حیوانی، نکروز وسیع سلول‌های قلبی و جایگزینی فیبرهای انقباضی با بافت همبند گزارش شده است. علاوه بر این تغییرات تحت سلولی در سلول‌های عضله قلبی ناشی از تغییرات کیفی در پروتئین های تنظیمی و انقباضی میوکارد می‌باشد. تروپونین های قلبی نوع I^۳ و T ایزوفرم های قلبی از مجموعه پروتئین های کمپلکس تروپونین تروپومیوزین در کاردیومیوسیت ها هستند که بدنبال آسیب میوکاردی در پلاسمای افزایش می‌یابند (۱۰). تروپونین T مارکر حساس و ویژه آسیب میوکارد و استاندارد طلایی برای تشخیص بیوشیمیایی نکروز میوکارد است (۱۱). در مدل‌های آزمایشگاهی کاردیومیوپاتی خصوصاً در موش های دیابتی نوع ۲ با نارسایی قلبی سطوح پلاسمایی تروپونین T بطور برجسته‌ای بالا بود که

^۳ Cardiac troponin I (cTnI) and cardiac troponin T (cTnT)

^۱ Brain-type Natriuretic Peptide (BNP)
^۲ N-terminal pro b-type natriuretic peptide

حلقه یونی همراه با پیوند دوگانه، فعالیت آنتی اکسیدانی قوی آستاگزانتین را شرح می‌دهد (۱۵). یافته‌های جدید نشان می‌دهد که فعالیت هیپوگلیسمی آستاگزانتین به بازسازی سلول‌های بتای پانکراس در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین ارتباط داده می‌شود؛ بنابراین موجب افزایش حساسیت انسولینی و فعالسازی برداشت گلوکز توسط بافت‌های پیرامونی می‌شود (۱۶). در مطالعه‌ای بر روی موش‌های چاق شده بواسطه رژیم غذایی نشان داده شد آستاگزانتین بیان کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز ۱ و ACOX-1 را در عضله اسکلتی همچنین تنظیم کننده رونویسی آنها (PPARα) را که در بهبود اکسیداسیون چربی میتوکندریایی و حساسیت انسولینی در چاقی نقش دارد را افزایش می‌دهد. همچنین سه برابر شدن بیان PGC-1α در موش‌های تغذیه شده با آستاگزانتین افزایش در سطوح PPARα را توجیه می‌کند (۱۷).

با توجه به مقادیر زیاد تشکیل رادیکال‌های آزاد در سلول‌های قلبی افراد دیابتی که منجر به عوارض بالای بیماری‌های قلبی در این افراد می‌شود، مدیریت بالینی دیابت بر کنترل هایپرگلیسمی و مقاومت انسولینی با درمان‌های دارویی و تغذیه‌ای تأکید کرده است؛ بنابراین به کارگیری مکمل‌های تغذیه‌ای مناسب همراه با سبک‌های تمرینی با مدت و شدت متفاوت و اثرگذاری متغیر آنها بر هایپرگلیسمی به منظور تقویت اثرات دارودرمانی، ایجاب می‌کند تا با افزایش سطوح آنتی اکسیدانی قلب و متعاقب آن کاهش سطوح خطرناک بیومارکرهای قلبی بتوان از آثار درازمدت دیابت همچون کاردیومیوپاتی پیشگیری کرد؛ بنابراین هدف مطالعه حاضر بررسی اثرات دو نوع تمرین ورزشی اینتروال و هوازی همراه با مصرف مکمل آستاگزانتین بر بیومارکرهای قلبی و مقاومت انسولینی در موش‌های دیابتی نوع ۲ بود.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش تجربی که در آزمایشگاه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی ارومیه و بر اساس قوانین بین‌المللی حمایت از حیوانات آزمایشگاهی انجام شده و با کد

همسو با نتایج مطالعات فو و همکاران بود که در آن سطوح تروپونین قلبی با حساسیت بالا در بیماران دیابتی نوع ۲ در جمعیت ساکن چین در طول ۵ سال پیگیری افزایش یافت (۱،۱۲).

نتایج یک مطالعه نشان داده است که مداخلات سبک زندگی شامل ورزش شدید و تعدیل رژیم غذایی قادر است خطر توسعه دیابت نوع ۲ را در افراد در معرض خطر بالا به ۵۸ درصد کاهش دهد (۱۳). تمرینات هوازی با بتا اکسیداسیون در بافت چربی کاهش تعداد سلول‌های چربی را به همراه داشته و در نتیجه منجر به کاهش وزن بدن و کنترل سطوح قند خون می‌شود. تمرینات هوازی طولانی مدت منجر به بیان بیشتر Glut 4 و فعالیت بیشتر آنزیم گلیکوژن سنتاز شده و به مبارزه با مقاومت انسولینی کمک می‌کند. در بیماران دیابتی کمبود اکسیژن همزمان با توسعه مقاومت انسولینی منجر به استرس متابولیکی و در نهایت بیماری‌های قلبی عروقی می‌شود. بر این اساس تمرینات اینتروال با تأثیر بر EPOC منجر به فعالیت بیشتر کمپلکس کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز شده که مسئول بخش بیشتری از اکسیداسیون اسیدهای چرب بوده و کاهش توده بدنی و استرس اکسیداتیو و پروتئین‌های التهابی را به همراه دارد. (۱۴).

با توجه به نقش مثبت تمرینات ورزشی در افزایش ظرفیت آنزیمی سیستم آنتی‌اکسیدانی امروزه به منظور هم‌افزایی اثرات تمرینات، استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها به عنوان یک ماده شیمیایی یا تغذیه‌ای با افزایش بیان ژن آنتی‌اکسیدانی و پیشگیری از اکسیداسیون کلسترول LDL به حفاظت مغز و قلب و کبد منجر می‌شود. اخیراً کارتنوئیدها به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی بالا توجه ویژه‌ای را به خود جلب کرده‌اند. آستاگزانتین^۱ یک کارتنوئید از دسته زانتوفیل‌ها با منشأ دریایی است که اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی قوی آن در مطالعات انسانی و حیوانی به اثبات رسیده است. وجود گروه‌های هیدروکسیل و کتونی روی هر

دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه شروع به فعالیت کرده و هر دو هفته شدت فعالیت ۴ متر بر دقیقه و مدت فعالیت ۵ دقیقه افزایش یافت تا در دو هفته آخر موش ها با سرعت ۲۴ متر بر دقیقه و زمان کل ۳۶ دقیقه به دویدن پرداختند. شیب نوار گردان بطور ثابت ۵ درصد در نظر گرفته شد. موش های گروه دیابتی کنترل و غیر دیابتی کنترل نیز در طول دوره هشت هفته بر روی نوارگردان قرار گرفته ولی هیچ فعالیتی انجام ندادند (۲۰). در هر دو پروتکل سه دقیقه برای گرم کردن و سرد کردن با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه اختصاص یافت. بعد از هر جلسه تمرینی گروه های مکمل روزانه ۳ میلی گرم آستاگزاتین به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن محلول در ۰/۳ میلی لیتر روغن زیتون بصورت گاوآذ دریافت می کردند. ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (ناشتایی شبانه) موش های مورد مطالعه بواسطه تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین با دوز ۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم و زایلوزین با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم بی هوش شدند. سپس قفسه سینه حیوان شکافته شده و نمونه خونی بطور مستقیم از قلب گرفته شد. به منظور تهیه سرم موردنیاز جهت اندازه گیری های بعدی، نمونه های خونی با سرعت ۴۰۰۰ دور به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند. پس از پرفیوژ قلب، بافت قلبی بطن چپ برداشته شده و در نیتروژن مایع فریز شده و برای آنالیزهای بعدی بعد از شست و شو در سالین نگه داشته شد. برای تعیین سطوح انسولین از کیت الایزا ساخت شده توسط کمپانی (elabscience E-EL-R246696T) با روش الایزا ساندویچ با حساسیت (۱۹، ng/mL) استفاده شد. برای تعیین سطوح NT-proBNP از کیت الایزا ساخت شده توسط کمپانی (elabscience E-EL-R067096T) با روش الایزا ساندویچ با حساسیت (۱۸،۷۵ pg/mL) استفاده شد. برای تعیین سطوح CTn-T از کیت الایزا ساخت شده توسط کمپانی (cusabio CSB-E16443r) با روش الایزای آنزیم ایمنونواسی ساندویچی با حساسیت کمتر از (۱۲، pg/ml^۳) استفاده شد. برای تعیین سطوح گلوکز از کیت الایزا ساخت شده توسط کمپانی (elabscience E-BC-K234-S) با روش آنزیماتیک GOD-POD با حساسیت (۰،۰۵ mmol/l) استفاده شد. مقاومت انسولینی نیز با شاخص HOMA اندازه گیری شد.

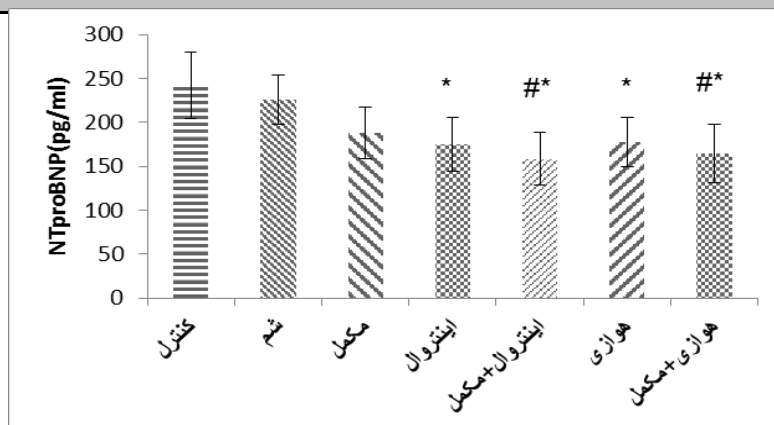
IR.UMSU.REC.1399.068 توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ارومیه مورد تأیید قرار گرفت. در این تحقیق از ۳۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزنی $197/46 \pm 15/55$ گرم استفاده شد که موش ها پس از القای دیابت بطور تصادفی در ۷ گروه (با ۵ سر موش در هر گروه) شامل دیابتی کنترل، دیابتی شم، دیابت+ تمرین هوازی+ مکمل، دیابت + تمرین اینتروال+ مکمل، دیابت+ اینتروال، دیابت+ هوازی، دیابت+ مکمل قرار گرفتند. جهت القای دیابت نوع ۲ از تزریق نیکوتین آمید و استرپتوزوتوسین استفاده شد. ابتدا نیکوتین آمید (۱۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش محلول در سالین) به صورت درون صفاقی تزریق شده و پس از ۱۵ دقیقه، ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم استرپتوزوتوسین که در محلول بافر سیترات ۰/۱ مولار با 5/4 pH حل شده بصورت درون صفاقی تزریق شد. برای تشخیص دیابتی بودن موش ها، ۵ روز پس از تزریق با ایجاد جراحت کوچک توسط لانس در دم حیوان یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار داده شده و مقدار قند خون اندازه گیری و قند خون بالای ۲۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان معیاری برای دیابتی شدن آنها بود (۱۸).

رت های گروه تمرین اینتروال و مکمل اینتروال در یک پروتکل هشت هفته ای با ۵ جلسه در هفته با شدت ۸۰ درصد Vo2max بر روی تردمیل شروع به فعالیت نمودند. لازم به ذکر است یک هفته قبل از شروع تمرینات جهت آشنایی حیوانات با تردمیل آنها با سرعت ۵ متر بر دقیقه و شیب صفر درجه و مدت زمان ۱۰ دقیقه شروع به فعالیت کرده و در پایان جلسه آشنایی به سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و مدت زمان ۱۵ دقیقه رسیدند. در آغاز هر جلسه تمرینی با ۴ ست دو دقیقه ای با سرعت ۱۸ متر بر دقیقه و با ۱ دقیقه استراحت فعال با سرعت ۶ متر بر دقیقه شروع شده و با افزایش ۱۰ درصدی در هر هفته ادامه یافت بطوریکه در آخرین جلسه تمرینی موش ها با نسبت سرعت ۲۰-۳۲ و زمان کل ۲۹ دقیقه به آزمون خاتمه دادند (۱۹). رت های گروه تمرین هوازی نیز در یک پروتکل هشت هفته ای دویدن فزاینده روی تردمیل و به مدت ۵ روز متوالی در هفته با شدت حدود ۶۵ تا ۷۵ درصد Vo2max شرکت کردند. هفته اول موش ها با سرعت ۱۲ متر بر

بین میانگین گروه شم و کنترل ($P=0/96$) و همچنین گروه مکمل با کنترل ($P=0/06$) تفاوتی وجود نداشت. میانگین سطوح NTproBnp در هر دو گروه تمرین هوازی و ایستروال نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی داری را نشان داد (به ترتیب $P=0/01$, $P=0/01$) اما نسبت به گروه مکمل تفاوتی نداشتند (به ترتیب $p=0/99$, $p=0/99$). میانگین سطوح NTproBNP در گروه های تمرینی هوازی مکمل و ایستروال مکمل نیز تفاوت معنی داری با گروه کنترل نشان دادند (به ترتیب $P=0/009$, $P=0/002$) اما نسبت به گروه مکمل این تفاوت معنی دار نبود (به ترتیب $P=0/84$, $P=0/68$) (شکل ۱).

جدول ۱. آمار توصیفی متغیرهای مورد تحقیق بصورت میانگین \pm انحراف استاندارد، کمینه و بیشینه مقادیر

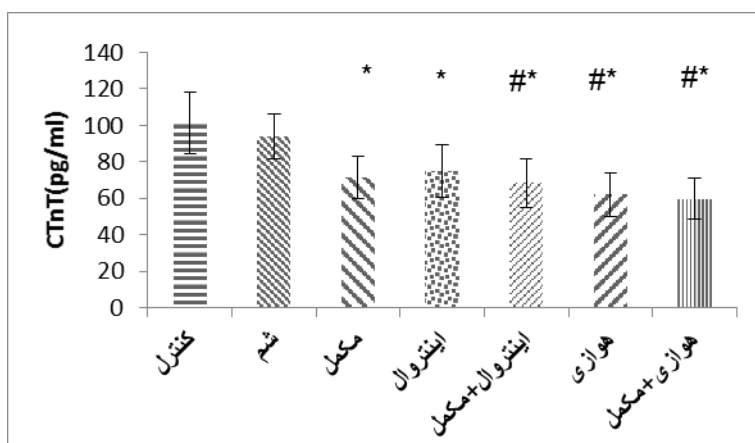
شاخص ها	HOMA-IR			CTnT			NTproBNP		
	Min	Mean \pm SD	Max	Min	Mean \pm SD	Max	Min	Mean \pm SD	Max
کنترل	۴/۷۲	۴/۹۹ \pm ۰/۱۸	۵/۲۸	۷۸/۲۹	۱۰۱/۳۰ \pm ۱۶/۷۳	۱۲۷	۱۹۰/۱	۲۴۲/۵۰ \pm ۳۸/۰۵	۳۰۱
شم	۴/۵۲	۴/۷۸ \pm ۰/۲۴	۵/۲۱	۷۵/۹۷	۹۴/۰۸ \pm ۱۲/۴۵	۱۰۷/۷	۱۸۴/۹	۲۲۶/۱۰ \pm ۲۸/۳۱	۲۵۷
مکمل	۲/۲۷	۲/۵۰ \pm ۰/۱۹	۲/۸۱	۵۳/۱۵	۷۱/۲۶ \pm ۱۱/۶۲	۸۵/۲۵	۱۴۶/۲	۱۸۷/۶۰ \pm ۲۹/۴۸	۲۲۴/۴
هیت	۲/۱۸	۲/۳۱ \pm ۰/۱۳	۲/۵۶	۵۸/۱۸	۷۴/۸۷ \pm ۱۴/۴۰	۹۲/۶۰	۱۴۱/۸	۱۷۴/۷۰ \pm ۳۰/۷۱	۲۲۰
هیت+مکمل	۱/۹۱	۲/۱۰ \pm ۰/۱۶	۲/۳۱	۵۲/۷۶	۶۸/۳۰ \pm ۱۳/۳۹	۹۱/۴۴	۱۲۳/۳	۱۵۸/۶۰ \pm ۳۰/۴۴	۲۱۱/۲
استقامتی	۲/۱۶	۲/۲۵ \pm ۰/۰۹	۲/۴۲	۴۷/۷۳	۶۱/۹۱ \pm ۱۱/۸۶	۷۸/۲۹	۱۴۸/۸	۱۷۷/۶۰ \pm ۲۸/۳۹	۲۲۰
استقامتی+مکمل	۱/۹۹	۲/۰۵ \pm ۰/۰۵	۲/۱۴	۳۹/۲۲	۵۹/۶۶ \pm ۱۱/۴۲	۶۷/۸۴	۱۲۳/۳	۱۶۴/۲۰ \pm ۳۲/۹۹	۲۰۶/۶



شکل ۱. میزان تغییرات سطوح NTproBNP در گروه های مورد مطالعه نسبت به گروه کنترل * تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل، #تفاوت معنی دار نسبت به گروه شم

نشان داد (به ترتیب $P=0/0002$, $P=0/02$) اما نسبت به میانگین گروه مکمل در هر دو گروه تفاوتی وجود نداشت (به ترتیب $P=0/88$, $P=0/99$). میانگین سطوح تروپونین قلبی T در هر دو گروه تمرین هوازی مکمل و ایتروال مکمل نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی داری داشت (به ترتیب $P<0/001$, $P=0/002$) اما نسبت به گروه مکمل تفاوتی نداشتند (به ترتیب $P=0/73$, $P=0/99$). (شکل ۲)

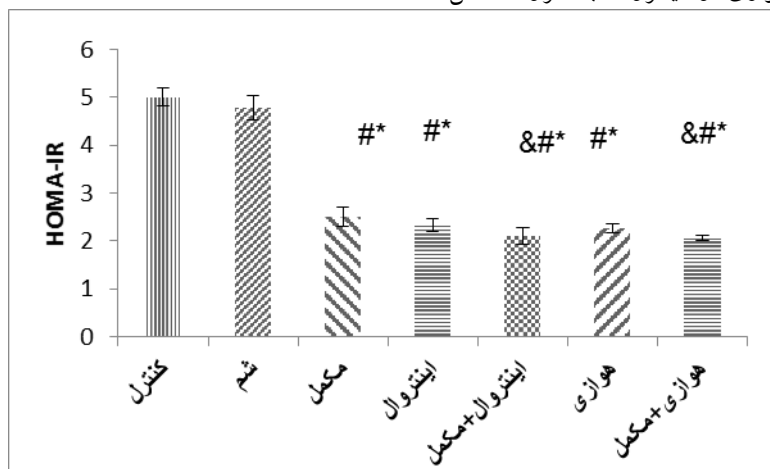
بر اساس نتایج آنالیز واریانس سطوح CTnT نیز تفاوت معنی داری را بین گروه ها نشان داد ($F=8/64$, $P<0/001$). بر اساس نتایج آزمون تعقیبی توکی بین میانگین تروپونین T قلبی گروه شم با گروه کنترل تفاوتی وجود نداشت ($P=0/96$). در مقایسه میانگین گروه مکمل با گروه کنترل اختلاف معنی بود ($P=0/006$). همچنین میانگین این شاخص در هر دو گروه تمرینی هوازی و ایتروال نسبت به گروه کنترل نیز اختلاف معنی داری را



شکل ۲. میزان تغییرات سطوح CTnT در گروه های مورد مطالعه نسبت به گروه کنترل *تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل، #تفاوت معنی دار نسبت به گروه شم

تفاوتی وجود نداشت (به ترتیب $P=0/13$, $P=0/45$) اما نسبت به زمانی که تمرینات ورزشی هوازی و ایتروال با مصرف مکمل همراه گردید این تفاوتها در مقایسه با گروه مکمل معنی دارتر شد (به ترتیب $P=0/0007$, $P=0/002$). (شکل ۳)

شاخص مقاومت انسولینی نیز تفاوت معنی داری را بین گروه ها نشان داد ($F=36/2$, $p<0/001$) بطوریکه بر اساس نتایج توکی به غیر از میانگین گروه شم ($P=0/29$) بین میانگین همه گروه ها با گروه کنترل اختلاف معنی داری وجود داشت ($p<0/001$). همچنین بین میانگین هر دو گروه تمرینی هوازی و ایتروال با گروه مکمل



شکل ۳. میزان مقاومت انسولینی در گروه های مورد مطالعه نسبت به گروه کنترل *تفاوت معنی دار با گروه کنترل، #تفاوت معنی دار با گروه شم، &#تفاوت معنی دار با گروه مکمل

بحث

در مطالعه حاضر سطوح بیومارکرهای آسیب زای قلبی بدنبال هردو شیوه تمرینات ورزشی کاهش محسوسی را نشان داد. اگرچه هردو بیومارکر تروپونین قلبی و پپتید ناتریورتیک مغزی از شاخص های کاردیومیوپاتی هایپرتروفی هستند اما BNP شاخص محسوس تری برای هایپرتروفی بطن چپ نسبت به تروپونین است به دلیل اینکه آستانه ضخامت دیواره برای بالا رفتن سطوح BNP نسبت به بالا رفتن تروپونین قلبی پایین تر هست. علاوه بر این BNP شاخص پیشگوی پارامترهای همودینامیک و علائم بالینی نسبت به تروپونین است اگرچه یک همبستگی بین سطوح بالای تروپونین و سطوح بالای BNP نشان داده شده است اما این رابطه همیشه پایدار نیست (۲۱،۲۲). بر اساس یافته های مطالعه لی و همکاران بدنبال اجرای تمرینات اینتروال و مداوم بر دوندگی های استقامت حالت تمرین همانند شدت آن اثر کمی بر افزایش سطوح تروپونین دارد اما برای دوندگی هایی که با ضربان قلب بالاتر تمرین می کنند تمرینات تناوبی طولانی تأثیر آسیب زایی بیشتری نسبت به تمرینات مداوم بر عضله قلبی دارد. دلیل افزایش بیشتر تروپونین قلبی بدنبال اجرای تمرینات اینتروال در این ورزشکاران ضربان قلب اوج بالاتر در طول اینتروال فعالیت بوده که حتی ضربان قلب پایین در اینتروال استراحت نمی تواند این افزایش ضربان را در شدت های بالا جبران کند اما برای شدت های کم تا متوسط این حالت قابل جبران خواهد بود. آنها افزایش اندکی در سطوح NTproBNP بدنبال هردو شیوه تمرینی مشاهده کردند که این تفاوت ها بین دو گروه تمرینی ناچیز بود. آنها همچنین به نقل از دیگر یافته ها تأثیر عوامل انتهایی را بر افزایش سطوح تروپونین قلبی به دلیل افزایش گذرا بر نفوذپذیری غشای میوکاردی بیان کردند (۲۳). همسو با یافته های ما در مطالعه براری و همکاران بر روی ۲۴ مرد دیابتی نوع ۲، کاهش سطوح تروپونین T بعد از هشت هفته تمرین هوازی توأم با مصرف عصاره زعفران گزارش شد (۲۴). دریانوش و همکاران نیز نشان دادند هشت هفته تمرین هوازی منجر به افزایش تروپونین قلبی T در بافت قلبی رت های سالم نمی شود (۲۵). بر اساس یافته های لیتل و همکاران، انجام تمرینات HIT به دو صورت تک

جلسه و هشت هفته ای مارکرهای عملکردی و در گردش خون مرتبط با سلامت قلبی عروقی همانند تروپونین T را در مردان دیابتی نوع ۲ تغییر نمی دهد. در تناقض با یافته های ما بندا^۱ و همکاران افزایش قابل ملاحظه ای را در تروپونین T و BNP بدنبال اجرای تمرینات مداوم گزارش کردند (۲۶،۲۷). همچنین در مطالعه ای افزایش سطوح تروپونین قلبی با حساسیت بالا در دوندگی های حرفه ای سازگار با تمرینات اینتروال متعاقب اجرای تمرینات اینتروال در مقایسه با تمرینات هوازی مشاهده شد که این افزایش پی آمد ضربان قلبی بالاتر و آسیب های عضلانی بیشتر بعد از تمرینات اینتروال بود (۲۸).

بسیاری از نویسندگان علل احتمالی افزایش NTproBNP در دیابتی ها را عواملی همانند شیوع اختلال دیاستولی بالاتر، افزایش سطوح لیپیدهای خونی و آترواسکلروز پیامد آن، افزایش محتوای کلاژن در عضله قلبی و کاهش استراحت عضله قلب به علت کمبود ATP بیان کردند. یافته ها با تأیید وجود همبستگی مثبت بین NTproBNP و هموگلوبین گلیکولیزه در بیماران دیابتی نوع ۲، ارتباط بین کنترل پایین گلاسمی و استرس میوکاردی را بیان نموده اند. (۲۹). همانگونه که بر اساس یافته های مطالعه حاضر سطوح بالاتر NTproBNP و مقاومت انسولینی در گروه کنترل و کاهش معنی دار مشهود هردو شاخص در گروه های تمرینی تأیید دیگری بر وجود این همبستگی مثبت می باشد، نقش مداخله گری تمرینات ورزشی در این میان قابل توجه خواهد بود. در مطالعه حاضر نیز همراستا با مطالعات قبلی احتمالاً تمرینات ورزشی از طریق بهبود تعادل همودینامیکی در عضله قلبی، پاکسازی NTproBNP توسط گیرنده های کلیه، بهبود عملکرد سیستم تون قلب، کاهش تون عصبی سمپاتیک و بهبود اکسیژن رسانی به بافت عضله قلبی منجر به کاهش سطوح تروپونین قلبی با حساسیت بالا و NTproBNP و ارتقا سلامت قلب می گردد (۳۰،۳۱).

یافته ها نشان داده اند که بزرگی رهائش تروپونین وابستگی بیشتری به شدت تمرین نسبت به مدت تمرین ورزشی دارد. تنش برشی مکانیکی به عنوان پیامد پاسخ مکانیکی به فعالیت ورزشی شدید ممکن است با افزایش نفوذپذیری

متابولیسم گلوکز و اختلال عملکرد سلول‌های بتا با تنظیم **Glut4** تعدیل می‌کند. مصرف آستاگزانتین جابجایی انتقال دهنده **Glut4** و همچنین برداشت گلوکز وابسته به انسولین را همراستا با افزایش فسفوریلاسیون تیروزین **IRS-1** و **Akt** و کاهش فسفوریلاسیون **JNK** و **IRS-1** در سلول‌های عضلانی **L6** افزایش می‌دهد. سیتوکین‌های التهابی همانند **TNFa** و اسیدهای چرب رهاشده از بافت چربی همانند پالمیتات که مسبب تولید سرامیدها هستند، استرس اکسیداتیو و مقاومت انسولینی را تحریک می‌کنند. آستاگزانتین مقاومت انسولینی ناشی از **TNFa** و پالمیتات را جبران کرده و تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی را در سلول‌های عضلانی **L6** کاهش می‌دهد (۳۹،۴۰). در مطالعه حاضر نیز سطوح گلوکز پلاسما و متعاقب آن مقاومت انسولینی کاهش معنی‌داری را در گروه مکمل نسبت به گروه کنترل نشان داد. هم‌راستا با تحقیقات ما در تحقیقات مشهدی و همکاران مصرف آستاگزانتین به میزان ۸ میلی‌گرم در روز به مدت ۸ هفته در بیماران دیابتی توده چربی احشایی، تری‌گلیسیرید سرم، محتوای لیپوپروتئین بسیار کم چگال و کاهش فشار خون سیستولی را باعث شد. علاوه بر آن بطور معنی‌داری فروکتوزامین و محتوای گلوکز پلاسما را کاهش داد (۴۱).

در مطالعه حاضر سطوح تروپونین قلبی بعد از مصرف آستاگزانتین کاهش محسوسی را نشان داد و این کاهش در گروه‌های تمرینی همراه با مکمل اختلاف معنی‌داری را با مقادیر پایه در گروه کنترل نشان داد. در تناقض با یافته‌های ما در مطالعه ای کلیکنبرگ و همکاران بمنظور بررسی اثرات آستاگزانتین بر رهایش تروپونین قلبی بر ۳۲ دوچرخه سوار حرفه‌ای که به مدت چهار هفته با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم وزن بدن با مکمل آستاگزانتین یا دارونما در یک شیوه دوسویه کور تیمار شده بودند، دریافتند که علیرغم افزایش محتوای آستاگزانتین پلاسما سطوح تروپونین قلبی بلافاصله بعد از تمرین افزایش یافت و بر بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در این ورزشکاران حرفه‌ای تأثیر نداشت. ازجمله دلایل احتمالی افزایش استرس اکسیداتیو در اینگونه تمرینات هوازی و آسیب‌های غیرقابل برگشت آن در بافت قلبی بیان شده است. علت عدم بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی نیز بالا بودن ظرفیت آنتی‌اکسیدانی

غشای سلولی منجر به رهایش تروپونین از حوضچه سیتوزولی کاردیومیوسیت‌ها شود (۳۲). در مطالعه حاضر نیز وابسته بودن سطوح **CTnT** به شدت تمرین با توجه به سطوح بالاتر آن در تمرینات ایتروال با تحقیق مارشال و همکاران همسو بود (۳۲).

NTproBNP نیز به عنوان یک نشانگر استرس قلبی از اضافه بار فشاری و حجمی در شرایط بالینی آسیب میوکارد پدیدار می‌شود (۳۳). بزرگی افزایش در این شاخص عمدتاً تابع مدت تمرین و غلظت پایه می‌باشد و به شدت تمرین وابستگی کمتری دارد (۳۴). یافته‌های مطالعه‌ای بر روی رت‌ها نشان داد که بدنبال اجرای سه شیوه تمرینی هوازی، مقاومتی و ترکیبی کاهش معنی‌داری در سطوح **ANP** و **BNP** در مقایسه با حیوانات بی‌تحرك دیده شد که علت این کاهش نیاز بیشتر به مقادیر این پپتیدها در جریان خون برای کنترل پاسخ قلبی عروقی در طول ورزش می‌باشد. در حیوانات تمرین کرده تعداد گرانول‌های بزرگ **BNP** کمتر از گروه کنترل بود بدین معنی که این گرانول‌ها مسئول حفظ فشار خون در سطح رضایت بخش هستند بنابراین با ترشح این گرانول‌ها به داخل جریان خون از مقادیر آن‌ها در کاردیومیوسیت‌ها بعد از تمرینات ورزشی کاسته می‌شود (۳۵). قهرمانی و همکاران نیز بدنبال اجرای شش هفته تمرینات ایتروال در رت‌های مبتلا به انفارکتوس میوکاردی کاهش بیان ژن **NTproBNP** و **BNP** را مشاهده کردند. ازجمله دلایل احتمالی بیان شده کاهش فشار دیواره بطن، افزایش تعداد گیرنده‌های هورمونی نارتیوریتیک پپتیدها، تعدیل ترشح سیتوکین‌های التهابی، تعدیل نیتریک اکسید به دنبال اجرای تمرینات تناوبی بود (۳۶). نتایج یافته‌های محمودی و همکاران نیز کاهش **NTproBNP** را در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن قلبی بدنبال تمرینات ترکیبی مقاومتی هوازی نشان داد. از نقطه نظر فیزیولوژیکی بهبود گردش خون میوکارد و پرشدگی دیاستولی بطن و بازسازی عروق متأثر از تمرینات ورزشی ترکیبی بود (۳۷). نتایج تحقیقات تنورساز و همکاران نیز کاهش سطوح **NT pro BNP** را بدنبال چهار هفته تمرینات هوازی در موش‌های دیابتی نشان داد (۳۸).

آستاگزانتین انباشته شده در عضله اسکلتی هایپرگلیسمی را کاهش داده و ترشح انسولین و حساسیت آن را با بهبود

آن بدنبال ثبات ناشی از ورزش در Nrf2 افزایش آنزیم های آنتی اکسیدانی و کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از ایزوپروترونول و هایپرتروفی قلبی دیده شد (۴۷).

نتیجه گیری

محدودیت هایی در مطالعه حاضر وجود داشت. بر اساس مطالعات برنامه های پیشگیری از دیابت سطوح NTproBNP در گردش با حساسیت انسولینی قبل و در طول مداخلات پیشگیری صرف نظر از اینکه شرکت کنندگان با دارونما، مداخلات سبک زندگی یا متفورمین درمان شدند، مرتبط بود. در مطالعه ای درمان با استاتین منجر به مقاومت انسولینی شده و ارتباط معکوس بین NTproBNP و مقاومت انسولینی در این افراد مشاهده شد (۴۸،۴۹)؛ بنابراین جهت تعمیم نتایج این تحقیق به نمونه های انسانی باید تداخلات دارویی را مدنظر قرار داد. همچنین متفاوت بودن الگوی ترشح و آستانه این بیومارکرها در پاسخ به تمرین در قیاس افراد سالم با بیمار ضرورت ارزیابی سری های زمانی این بیومارکرها را بعد از تمرین به منظور تعیین دقیق اثر متغیرهای مستقل توجیه می کند. با توجه به یافته های تحقیق به نظر می رسد ترکیب تمرین و مکمل استاگزانتین با کاهش استرس اکسیداتیو و متعاقب آن کاهش سطوح بالای بیومارکهای آسیب زای قلبی نسبت به مقادیر پایه گروه کنترل از هایپرتروفی پاتولوژیکال قلبی و در نتیجه کاردیومیوپاتی دیابتی در آینده پیشگیری می کند اما اثر تقویتی مضاعف هر دو عامل نسبت به هرکدام از عوامل بر متغیرهای مورد تحقیق دیده نشد. لازم به ذکر است که مصرف مکمل به تنهایی منجر به سازگاری موردنظر علیرغم کاهش NTproBNP نشد.

منابع

1. Lorenzo-Almoros A, Tunon J, Orejas M, Cortés M, Egido J, Lorenzo Ó. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovascular Diabetology* 2017;16(1):28.

ذاتی در این ورزشکاران حرفه ای بیان شد (۴۲). همچنین در مطالعه حاضر سطوح NTproBNP در گروه مکمل روند کاهشی نشان داد اما این کاهش نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی داری نداشت. همراستا با تحقیقات ما در مطالعه ای بر بیماران نارسایی قلبی با اختلال عملکردی بطن چپ مصرف ۱۲ میلی گرم استاگزانتین به مدت ۳ ماه سطوح BNP پلاسما هیچ تغییری نشان داد اما ظرفیت ورزشی آنها با اجرای ۶ دقیقه پیاده روی مسافتی بدنبال مصرف استاگزانتین افزایش یافت (۴۳). در مطالعه ای بدنبال ایجاد مدل تجربی هایپرتروفی قلبی ناشی از اضافه بار فشاری ایجاد شده بواسطه انقباض عرضی آئورت در موش ها محتوای BNP نسبت به گروه شم ۵ برابر شد و درمان این موش ها با استاگزانتین سبب کاهش آن شد (۴۴). اشاره شده است که استاگزانتین مقاومت انسولینی و عدم تحمل گلوکز را از طریق فعالسازی AMPK در عضله مستقل از عمل آنتی اکسیدانی خود درمان می کند بنابراین استاگزانتین به عنوان ترکیب طبیعی سفارش شده با پتانسیل درمانی برای پیشگیری از توسعه دیابت نوع ۲ و عوارض وابسته به آن همانند کاردیومیوپاتی باشد (۴۵). ولی تاکنون مطالعه ای به بررسی اثر هم افزایی ورزش و مکمل استاگزانتین بر بیومارکهای قلبی در افراد دیابتی که سطوح بالای CTnT و BNP را در مقایسه با افراد سالم که از الگوی مونوفازیک ترشح این بیومارکرها برخوردار هستند، نپرداخته است. در مطالعه ای نشان داده شد که استاگزانتین توانایی بدن را برای مقابله با استرس اکسیداتیو ناشی از اکراتوکسین در بافت قلب موش ها از طریق فعالسازی مسیر سیگنالینگ Keap-1/Nrf2 که در سنتز آنزیم های آنتی اکسیدانی و فاکتورهای ضدالتهابی نقش دارد را افزایش می دهد (۴۶). همسویی اثر استاگزانتین با اثر تمرینات ورزشی در مطالعات شان موگام و همکاران که در

2. Dai B, Li H, Fan J, Zhao Y, Yin Z, Nie X, et al. MiR-21 protected against diabetic cardiomyopathy induced diastolic dysfunction by targeting gelsolin. *Cardiovascular Diabetology* 2018;17(1):123.

3. Lee W-S, Kim J. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2017;32(3):404.
4. Oláh A. Cardiac effects of long-term exercise training and acute exhaustive exercise in rat models: *International Journal of Cardiology* 2015;182:258-66.
5. Hamasaki H. The effects of exercise on natriuretic peptides in individuals without heart failure. *Sports* 2016;4(2):32.
6. Adela R, Banerjee SK. Novel biomarkers to understand cardiovascular complications in diabetes. *Role of Biomarkers in Medicine*. London: InTech 2016; 93-117.
7. Zhang X, Sha M, Yao Y, Da J, Jing D. Increased B-type-natriuretic peptide promotes myocardial cell apoptosis via the B-type-natriuretic peptide/long non-coding RNA LSINCT5/caspase-1/interleukin 1 β signaling pathway. *Molecular Medicine Reports* 2015;12(5):6761-7.
8. Ilbeigi S, Saeedi H, Afzalpour ME, Haghghi A, Heidarian M, Haghghi M, et al. The effect of an exhausting aerobic exercise session on plasma NT-proBNP and galectine-3 levels in male runners. *Journal of Physical Activity and Hormones* 2017;1(3):65-74.
9. Wolsk E, Claggett B, Pfeffer MA, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, et al. Role of B-Type Natriuretic Peptide and N-Terminal Prohormone BNP as Predictors of Cardiovascular Morbidity and Mortality in Patients With a Recent Coronary Event and Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the American Heart Association* 2017;6(6):e004743.
10. Liquori ME, Christenson RH, Collinson PO. Cardiac biomarkers in heart failure. *Clinical Biochemistry* 2014;47(6):327-37.
11. Haji Sadeghi Y, Fartashvand M. Evaluation Of Cardiac Injury Biomarkers Of Serum In Alloxan Induced Diabetic Rats. *Veterinary Clinical Pathology* 2017;11(43):243-9.
12. Fu S, Jin R, Luo L, Ye P. Baseline type 2 diabetes had a significant association with elevated high sensitivity cardiac troponin T levels in Chinese community-dwelling population: a 5-year prospective analysis. *Nutrition & Metabolism* 2017;14(1):73.
13. Wackerhage H. *Molecular exercise physiology: an introduction*: Routledge 2014, 1st Edition.
14. De Sousa RAL. Brief report of the effects of the aerobic, resistance, and high-intensity interval training in type 2 diabetes mellitus individuals. *International Journal of Diabetes in Developing Countries* 2018;38(2):138-45.
15. Hussein A. Cardioprotective effects of astaxanthin against isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats. *Journal of Nutrition & Food Sciences* 2015; 5:1.
16. Al-Bulish MSM, Xue C, Waly MI, Xu J, Wang Y, Tang Q. The Defensive Role of Antioxidants Astaxanthin against Oxidative Damage in Diabetic Rats Injected

- with Streptozotocin. *Journal of Food and Nutrition Research* 2017;5(3):191-6.
17. Kim B, Farruggia C, Ku CS, PhamTX, Yang Y, Bae M, et al. Astaxanthin inhibits inflammation and fibrosis in the liver and adipose tissue of mouse models of diet-induced obesity and nonalcoholic steatohepatitis. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2017;43:27-35.
 18. Eizadi M, Ravasi A, Soori R, Baesi K, Choubineh S. Effect of three months aerobic training on TCF7L2 expression in pancreatic tissue in type 2 diabetes rats induced by streptozotocin-nicotinamide. *Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences* 2017; (21)1:1-8.
 19. Akbarzadeh A, Fattahi bafghi A. The effect of high intensity interval training combined with curcumin supplementation on Plasma glucose concentration and insulin resistance in diabetic rats. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences* 2018;25(12):961-9.
 20. Kazemi F, Zahedi Asl S. Anti-inflammation effect of 8-week aerobic training on apelin plasma concentration in diabetic male rats. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism* 2017;16(2):85-93.
 21. Moreno V, Hernández-Romero D, Vilchez JA, García-Honrubia A, Cambronero F, Casas T, et al. Serum levels of high-sensitivity troponin T: a novel marker for cardiac remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Cardiac Failure* 2010;16(12):950-6.
 22. Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, Yamanaka S, Hirota T, Hoshikawa E, et al. Serum cardiac troponin I is related to increased left ventricular wall thickness, left ventricular dysfunction, and male gender in hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical Cardiology* 2010;33(2):E1-E7.
 23. Li F, Nie J, Zhang H, Fu F, Yi L, Hopkins W, et al. Effects of Matched Intermittent and Continuous Exercise on Changes of Cardiac Biomarkers in Endurance Runners. *Frontiers in Physiology* 2020;11:30.
 24. Barari A, Shirali S, Amini S, Abbassi Daloui A, Golizade Gangraj P. Effect of Saffron Extract and Aerobic Exercises on Troponin T and Heart-Type Fatty Acid Binding Protein in Type 2 Diabetes Patients. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity* 2017;9(1):45-53.
 25. Daryanoosh F, Shadmehri S, Shabani M, Sherafati Moghadam M. The effect of eight weeks aerobic exercise on troponin T and metallothionein levels of cardiac tissue in healthy male rats. *Journal of Physical Activity and Hormones* 2018;2(1):47-60.
 26. Francois ME, Little JP. The impact of acute high-intensity interval exercise on biomarkers of cardiovascular health in type 2 diabetes. *European Journal of Applied Physiology* 2017;117(8):1607-16.
 27. Benda NM, Eijsvogels TM, Van Dijk AP, Hopman MT, Thijssen DH. Changes in BNP and cardiac troponin I after high-intensity interval and endurance exercise in heart failure patients and healthy

- controls. *International Journal of Cardiology* 2015;184:426-7.
28. Wedin JO, Nyberg NS, Henriksson AE. Impact of training specificity on exercise-induced cardiac troponin elevation in professional athletes: A pilot study. *World Journal of Cardiology* 2020;12(1):35.
 29. Mishra A, SanghamitraBhanja S. An Interrelationship Between Nt Pro-Bnp Level, Glycemic Control And Myocardial Ischemia in Type 2 Diabetes Without Overt Cardiac Disease *IOSR Journal of Biotechnology and Biochemistry (IOSR-JBB)* 2018;4(1):12-6.
 30. Berent R, Duvillard SPv, Crouse SF, Auer J, Green JS, Sinzinger H, et al. Short-term residential cardiac rehabilitation reduces B-type natriuretic peptide. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2009;16(5):603-8.
 31. Passino C, Severino S, Poletti R, Piepoli MF, Mammini C, Clerico A, et al. Aerobic training decreases B-type natriuretic peptide expression and adrenergic activation in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;47(9):1835-9.
 32. Marshall L, Lee KK, Stewart SD, Wild A, Fujisawa T, Ferry AV, et al. Effect of Exercise Intensity and Duration on Cardiac Troponin Release. *Circulation* 2020;141(1):83-5.
 33. Kociol RD, Pang PS, Gheorghiane M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin elevation in heart failure: prevalence, mechanisms, and clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;56(14):1071-8.
 34. Serrano-Ostáriz E, Terreros-Blanco J, Legaz-Arrese A, George K, Shave R, Bocos-Terraz P, et al. The impact of exercise duration and intensity on the release of cardiac biomarkers. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 2011;21(2):244-9.
 35. Pianca EV, Krause Neto W, Silva ASd, Gama EF, Souza RRd. Acute effect of different types of exercise on natriuretic peptides of wistar rats. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte* 2019;25(4):310-5.
 36. Ghahramani M, Karbalaefar S. The Effect of Six Weeks of Intensive Periodic Training on NT- pro BNP, ANP, and BNP Gene Expression Levels after Myocardial Infarction. *Sadra Medical Journal* 2018;7(1):1-10.
 37. Mahmoodi Z, Shabani R, Hojjati-ZiDashti Z, Gholipour M. The effect of concurrent aerobic-resistance training on NT-proBNP levels, blood pressure and body composition of patients with chronic heart failure. *Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences* 2019;23(3):269-79.
 38. Tanoorsaz S, Behpoor N, Tadibi V. Changes in Cardiac Levels of Caspase-8, Bcl-2 and NT-proBNP Following 4 Weeks of Aerobic Exercise in Diabetic Rats. *International Journal of Basic Science in Medicine* 2017 2017/12/31;2(4):172-7.
 39. Ishiki M, Nishida Y, Ishibashi H, Wada T, Fujisaka S, Takikawa A,

- et al. Impact of divergent effects of astaxanthin on insulin signaling in L6 cells. *Endocrinology* 2013;154(8):2600-12.
40. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* 1997;389(6651):610-4.
 41. Mashhadi NS, Zakerkish M, Mohammadiasl J, Zarei M, Mohammadshahi M, Haghhighizadeh MH. Astaxanthin improves glucose metabolism and reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 2018;27(2):341.
 42. Klinkenberg LJ, Res PT, Haenen GR, Bast A, van Loon LJ, van Dieijen-Visser MP, et al. Effect of antioxidant supplementation on exercise-induced cardiac troponin release in cyclists: a randomized trial. *PLoS One* 2013;8(11).
 43. Kato T, Kasai T, Yatsu S, Matsumoto H, Murata A, Suda S, et al. Effects of Astaxanthin in Heart Failure Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Journal of Cardiac Failure* 2016;22(9):S197.
 44. Zhang J, Wang Q-z, Zhao S-h, Ji X, Qiu J, Wang J, et al. Astaxanthin attenuated pressure overload-induced cardiac dysfunction and myocardial fibrosis: partially by activating SIRT1. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects* 2017;1861(7):1715-28.
 45. Nishida Y, Nawaz A, Kado T, Takikawa A, Igarashi Y, Onogi Y, et al. Astaxanthin stimulates mitochondrial biogenesis in insulin resistant muscle via activation of AMPK pathway. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2020;11(1):241-58.
 46. Cui G, Li L, Xu W, Wang M, Jiao D, Yao B, et al. Astaxanthin Protects Ochratoxin A-Induced Oxidative Stress and Apoptosis in the Heart via the Nrf2 Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2020.
 47. Shanmugam G, Challa AK, Athmanathan B, Litovsky SH, Davidson C, Devarajan A, et al. Exercise Mediated Nrf2 Signaling Protects the Myocardium From Isoproterenol-Induced Pathological Remodeling. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2019;6:68.
 48. Walford GA, Ma Y, Christophi CA, Goldberg RB, Jarolim P, Horton E, et al. Circulating natriuretic peptide concentrations reflect changes in insulin sensitivity over time in the Diabetes Prevention Program. *Diabetologia* 2014;57(5):935-9.
 49. Wang J-S, Lee C-L, Lee W-J, Lee I-T, Lin S-Y, Lee W-L, et al. Statin treatment is associated with a negative correlation between NT-proBNP and insulin resistance in patients without history of heart failure. *Clinica Chimica Acta* 2016;459:84-8.