

The effect of high intensity interval training on myostatin and SMAD2/3 proteins in the left ventricular tissue of the heart muscle of type 1 diabetic rats

Masoud Jokar¹, Mohammad Sherafati Moghadam^{2*}, Mousa Amirahmadi³

1. Department of Physical Education and Sport Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran
2. Department of Sport Sciences, Apadana Institute of Higher Education, Shiraz, Iran
3. Department of Sport Sciences, School of Education and Psychology, University of Shiraz, Shiraz, Iran

* Corresponding author e-mail: m.sherafati@hiau.ac.ir

Citation: Jokar M, Sherafati Moghadam M, Amirahmadi M. The effect of high intensity interval training on myostatin and SMAD2/3 proteins in the left ventricular tissue of the heart muscle of type 1 diabetic rats. *Daneshvar Medicine* 2021; 29(2):21-30. doi: [10.22070/DANESHMED.2021.13526.1011](https://doi.org/10.22070/DANESHMED.2021.13526.1011)

Abstract

Background and Objective: Disruption of the myostatin/SMAD pathway can lead to heart failure. Diabetes can disrupt this pathway. Therefore, the present study aimed to evaluate the effect of six weeks of high-intensity interval training HIIT (on myostatin and SMAD2/3 proteins in the left ventricular tissue of the heart muscle of type 1 diabetic rats.

Materials and Methods: In this study, 12 Spragodoli male rats (2-month old) with a mean weight of 300 ± 20 g were selected. Through streptozotocin solution, they were randomly divided into 2 groups: diabetic endurance training (6 heads) and diabetic control (6 heads); The training groups performed the training program 4 days a week for 6 weeks, including 5 interval 4-minute with an intensity of 85 to 95% of the maximum speed, and 3-minute active rest periods with an intensity of 50 to 60% of the maximum speed; Independent t-test was used to analyze the data.

Results: Six weeks of HIIT training lead to a significant reduction in myostatin protein content between training and control groups in myocardial tissue ($P=0.044$). Also, HIIT training resulted in a significant decrease in SMAD2/3 protein content between training and control groups in myocardial tissue ($P=0.001$).

Conclusion: It can be said that HIIT training by reducing the content of myostatin and SMAD2/3 proteins in the left ventricle of the heart has been able to prevent cardiac atrophy in type 1 diabetic subjects. This reduction can lead to physiological cardiac hypertrophy.

Keywords: Cardiac muscle, High intensity interval training, Myostatin protein, SMAD2/3 protein, Type 1 diabetes

Received: 20 Feb 2021

Last revised: 16 June 2021

Accepted: 22 June 2021

تأثیر تمرین تناوبی با شدت بالا بر محتوای پروتئین‌های میوستاتین و SMAD2/3 در بافت بطن چپ عضله قلب موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۱

مقاله پژوهشی

نویسندگان: مسعود جوکار^۱، محمد شرافتی مقدم^{۲*}، موسی امیراحمدی^۳

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

۲. گروه علوم ورزشی، موسسه آموزش عالی آپادانا، شیراز، ایران

۳. گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

*نویسنده مسئول: دکتر محمد شرافتی مقدم Email: m.sherafati@hiau.ac.ir

چکیده

مقدمه و هدف: اختلال در مسیر میوستاتین/SMAD می‌تواند منجر به نقص قلبی شود. دیابت می‌تواند در این مسیر اختلال ایجاد کند؛ بنابراین هدف از انجام تحقیق حاضر، تأثیر شش هفته تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر محتوای پروتئین‌های میوستاتین و SMAD2/3 در بافت بطن چپ عضله قلب موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۱ می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، ۱۲ سر موش صحرایی نر ۲ ماهه نر از نژاد اسپرگ‌داولی با میانگین وزن 20 ± 30 گرم انتخاب شدند. پس از القاء دیابت از طریق محلول استرپتوزوتوسین، به روش تصادفی به ۲ گروه، تمرین HIIT دیابتی (۶ سر) و کنترل دیابتی (۶ سر) تقسیم شدند؛ گروه‌های تمرینی ۴ روز در هفته به مدت ۶ هفته برنامه تمرینی را شامل ۵ و ۴ دقیقه‌ای با شدت معادل ۸۵ تا ۹۵ درصد حداکثر سرعت و دوره‌های استراحت فعال ۳ دقیقه‌ای با شدت معادل ۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر سرعت انجام دادند؛ برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون آماری t-مستقل استفاده شد.

نتایج: شش هفته تمرین HIIT، منجر به کاهش معنی‌داری در محتوای پروتئین میوستاتین بین گروه‌های تمرین و کنترل در بافت عضله قلبی شد ($P=0/044$). همچنین، تمرین HIIT منجر به کاهش معنی‌داری در محتوای پروتئین SMAD2/3 بین گروه تمرین و کنترل در بافت عضله قلبی شد ($P=0/001$).

نتیجه‌گیری: می‌توان گفت تمرین HIIT با کاهش محتوای پروتئین‌های میوستاتین و SMAD2/3 در بطن چپ قلبی توانسته است از آتروفی و نقص قلبی در آزمودنی‌های دیابتی نوع ۱ جلوگیری کند. این کاهش می‌تواند منجر به هیپرتروفی فیزیولوژیک قلبی شود.

واژه‌های کلیدی: عضله قلبی، تمرین تناوبی با شدت بالا، پروتئین میوستاتین، پروتئین

SMAD2/3، دیابت نوع ۱

دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۰۲
آخرین اصلاح‌ها: ۱۴۰۰/۰۳/۲۶
پذیرش: ۱۴۰۰/۰۴/۰۱

مقدمه

بروز دیابت در سراسر جهان به عنوان یک موضوع اصلی در حال گسترش برای سلامت است. انتظار می‌رود بیش از ۶۴۰ میلیون نفر در سال ۲۰۴۰ مبتلا به دیابت باشند و در نتیجه این نشان‌دهنده یک بار عمده بهداشتی برای جوامع است. همراه با افزایش شیوع دیابت، گزارش شده است که این بیماری به طور مستقیم مسئول مرگ و میر ۵ میلیون در سال ۲۰۱۵ است؛ در نتیجه نیاز فوری برای درک بهتر پیشرفت این بیماری وجود دارد (۱). دیابت دو تا سه برابر خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی را افزایش می‌دهد. به طور خاص، دیابت با نارسایی قلبی مرتبط است (۲).

اختلال عملکرد قلبی با طیف پیچیده‌ای از تغییرات پاتوفیزیولوژیک همراه است، از جمله کاهش سطوح مویرگی، اختلالات متابولیسم، انسداد سارکومر، تغییرات در کلسیم، التهاب، پیری سلولی، مرگ سلولی و فیبروز. با توجه به چنین پیچیدگی، هیچ رویکرد درمانی ساده برای مدیریت این شرایط مناسب نیست (۳). شواهد روز افزون ارتباط دیابت با نارسایی قلبی باعث شده است که تحقیق‌های به بررسی ویژه علل اختلال عملکرد قلبی ناشی از دیابت و بازسازی آن صورت گیرد که آن کاردیومیوپاتی دیابتی نامیده می‌شود. کاردیومیوپاتی دیابتی به عنوان تغییرات مرتبط با دیابت در ساختار و عملکرد قلب و به طور خاص بطن چپ (LV) می‌باشد (۴).

بیماران مبتلا به دیابت اختلال عملکرد بطن چپ و حتی بیشتر از آن دارند. کاردیومیوپاتی دیابتی به عنوان یک ناهنجاری متعدد ساختاری و عملکردی، اختلال دیاستولیک بطن چپ (و اغلب نیز سیستولیک)، افزایش استرس اکسیداتیو قلب، التهاب قلبی، هیپرتروفی قلبی، فیبروز بینابینی، اتوفازی و آپوپتوز می‌باشد (۵،۶). یکی از این پروتئین‌های فعال یا فاکتورهای رشدی شناخته‌شده جدید، میوستاتین^۱ نام دارد. میوستاتین، نوعی فاکتور ترشحی و عضو خانواده^۲ TGF- β است که نقش تنظیمی منفی و کلیدی در رشد و هموستاز عضلانی دارد و به طور قوی در عضله بیان و سپس به گردش خون ترشح می‌شود (۷). همچنین، در سطح سلول‌های عضلانی با اتصال به گیرنده

اکتینوین^۳ تأثیر مهاری خود (مهاری تکثیر و تمایز سلول‌های ماهواره‌ای) و در نهایت کاهش توده عضلانی را اعمال می‌کند. فعالیت میوستاتین، توسط آنتاگونیست‌های خاصی تنظیم می‌شود (۸).

مسیر سلولی و ملکولی این پروتئین به این صورت است که میوستاتین رونویسی و ترجمه‌شده و سپس توسط پروتئاز شکسته می‌شود و به شکل یک دایمر ترشح می‌شود (۹). میوستاتین تنها زمانی فعال می‌شود که با گیرنده نوع TGF β II متصل شود که گیرنده نوع I را فسفوریله می‌کند و به آن متصل می‌شود و پس از آن SMAD2/3 را در انتهای C-فسفوریله می‌کند. گیرنده‌های SMAD2/3 فسفوریله شده و همراه با SMAD4 وارد هسته می‌شوند. در آنجا، ژن‌های کنترل کننده توده عضلانی را تنظیم می‌کنند (۱۰).

تمرینات قدرتی و استقامتی فواید سلامتی و بالقوه زیادی دارند؛ اما بسیاری از بزرگسالان به علت نداشتن زمان کافی در این تمرینات شرکت نمی‌کنند؛ بنابراین، مطالعه درباره سایر برنامه‌های فعالیت ورزشی جایگزین با سازگاری‌های سوخت و سازی مشابه و بدون تعهد زمانی قابل ملاحظه مورد نیاز است. یکی از پروتکل‌های فعالیت ورزشی که به تازگی مورد توجه پژوهشگران فیزیولوژی ورزش قرار گرفته است تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT)^۴ می‌باشد که شامل تناوب‌های فعالیت‌های ورزشی با شدت بسیار زیاد و وهله‌های استراحتی فعال با شدت خیلی کم می‌باشد. تمرین HIIT مدل بسیار کارآمد زمانی، برای تمرین ورزشی می‌باشد و بسیاری از سازگاری‌های سوخت و سازی با تمرین استقامتی منظم را تحریک می‌کند (۱۱). در تحقیقی کاباک و همکاران (۲۰۱۸) به بررسی تأثیر تمرین HIIT بر میزان پروتئین میوستاتین در خون انسان پرداختند. آزمودنی‌ها آزمون وینگیت را در ۴ تناوب ۳۰ ثانیه‌ای با ۴ دقیقه استراحت بین هر آزمون انجام دادند. میزان سطوح پروتئین میوستاتین بلافاصله بعد از تمرین HIIT افزایش یافته بود؛ اما ۳ ساعت بعد از تمرین HIIT تمایل به برگشت به حالت پایه را نشان داد (۱۲). در تحقیقی دیگر رشیدلمیر و همکاران

³ MSTN-actin IIB receptor (ACTIIB)

⁴ High Intensity Interval Training

¹ Myostatin

² Transforming Growth Factor Beta

اختیار آن‌ها قرار داده شد. اصول اخلاقی (کد اخلاقی IR.SUMS.REC.1396.S1062) مطالعه مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی شیراز مورد توجه قرار گرفت.

روش القاء دیابت

برای ایجاد دیابت نوع ۱ در موش‌ها، محلول استرپتوزوتوسین (STZ) (حل شده در بافر سترات ۰/۱ مولار با $\text{pH}=4/5$) به صورت داخل صفاقی و فقط یک مرتبه با دوز ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن تزریق گردید. جهت اطمینان از دیابتی شدن حیوان‌ها، قند خون آن‌ها ۷۲ ساعت پس از تزریق با کمک گلوکومتر و نمونه خونی گرفته شده از سیاهرگ دمی موش‌ها اندازه‌گیری شد؛ قند خون بالای ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان شاخص دیابتی شدن نوع ۱ در نظر گرفته شد (۱۵، ۱۴). پس از القای دیابت موش‌های صحرایی به روش تصادفی به ۲ گروه: (۱) گروه تمرین HIIT دیابتی (۶ سر) و (۲) گروه کنترل دیابتی (۶ سر) تقسیم شدند.

پروتکل HIIT

موش‌های گروه‌های تمرین برای آشنایی با نوارگردان به مدت یک هفته با سرعت ۵ تا ۱۰ متر بر دقیقه، روی نوارگردان دویدند. برنامه گروه تمرینی به مدت ۶ هفته و هر هفته ۴ جلسه بود. موش‌های تمرینی در شروع هر جلسه با سرعتی حدود ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه گرم می‌کردند. سپس برنامه تمرینی شامل ۵ وهله ۴ دقیقه‌ای با شدت معادل ۸۵ تا ۹۵ درصد حداکثر سرعت و دوره‌های استراحت فعال ۳ دقیقه‌ای با شدت معادل ۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر سرعت انجام شد. در پایان هر جلسه نیز موش‌ها با سرعتی حدود ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه سرد می‌کردند. شیب نوارگردان صفر درجه و در ۶ هفته تغییری نداشت (۱۶).

آزمون اندازه‌گیری حداکثر سرعت

آزمون اندازه‌گیری حداکثر سرعت با سرعت ۵ متر در دقیقه شروع و هر ۳ دقیقه سرعت تدریجی ۵ متر در دقیقه افزایش یافت تا موش‌های صحرایی به خستگی (چسبیدن موش‌ها به انتهای تدریجی) برسند. سرعتی که در آن موش‌های صحرایی به خستگی رسیدند، به عنوان حداکثر

(۲۰۱۶) به بررسی تاثیر تمرین مقاومتی بر بیان ژن میوستاتین عضله قلبی در موش‌های نر ویستار سالم پرداختند. موش‌های گروه تجربی هشت هفته صعود همراه با وزنه از یک نردبان ۲۶ پله‌ای یک‌متری با شیب ۸۵ درجه (به صورت ۳ جلسه در هفته و هر جلسه شامل ۳ ست با ۵ تکرار) را انجام دادند. هشت هفته تمرین مقاومتی در بیان ژن میوستاتین عضله قلبی موش‌های نر ویستار سالم، تغییر معنی‌داری ایجاد نمی‌کند (۱۳).

با این حال، رابطه بین مهار میوستاتین و گیرنده‌های آن طی سازگاری‌های ورزشی به اندازه و عملکرد عضله قلب تعیین نشده است. به طور خاص، آیا مهار میوستاتین توسط تمرین HIIT بر هیپرتروفی فیزیولوژیک عضله قلب تأثیرگذار است؟ بنابراین، با توجه به نقش‌های بسیار مهم پروتئین میوستاتین و گیرنده‌های SMAD2/3 در تنظیم مسیر آتروفی و نقص‌های قلبی، تمرین ورزشی HIIT را می‌توان به عنوان یک عامل محافظتی برای قلب بیماران دیابتی در نظر گرفت. تحقیقات بسیاری نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی، منجر به تغییرات ساختاری و عملکردی قلبی می‌شود؛ بنابراین، هدف از تحقیق حاضر، بررسی تأثیر شش هفته تمرین HIIT بر میزان پروتئین‌های میوستاتین و SMAD2/3 در بافت بطن چپ عضله قلب موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۱ می‌باشد.

مواد و روش‌ها

نمونه و نوع تحقیق

پژوهش حاضر از نوع تجربی-بنیادی می‌باشد که به صورت گروه آزمایش و کنترل انجام گرفت؛ در این پژوهش، ۱۲ سر موش صحرایی نر ۳ ماهه از نژاد اسپراگ‌داولی با میانگین وزن 20 ± 300 گرم انتخاب شدند. موش‌های صحرایی در حیوان‌خانه دانشگاه علوم پزشکی شیراز با دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۰-۵۰ درصد و چرخه تاریکی-روشنایی ۱۲-۱۲ نگهداری شدند. غذای حیوانات به صورت آزادانه و استاندارد مخصوص حیوانات آزمایشگاهی از دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه شد. همچنین آب مورد نیاز حیوانات به صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری ویژه‌ی حیوانات آزمایشگاهی، در

در دمای آزمایشگاه در معرض آنتی‌بادی anti-GDF-8/11 (sc-393335) (H-11) و (Sc- (C-8) anti-SMAD2/3 (133098) رقیق شده (۱/۵۰۰) در محلول پوشاننده به مدت یک شب در دمای ۴ درجه قرار داده شدند. پس از سه بار شستشو با محلول فسفات نمکی توین دار با آنتی‌بادی ثانویه ضد خرگوشی متصل به HRP (sc-2004) در دمای اتاق به مدت یک ساعت مجاور گردیدند. ایمون کمپلکس‌های ایجاد شده با روش پرتوزایی شیمیایی و استفاده از فیلم رادیوگرافی به ظهور رسیدند. دانسیته باندها توسط نرم افزار Image J (نسخه ۱/۸/۰/۱۱۲) اندازه‌گیری شد و نتایج بعد از نرمالیزه شدن در مقابل کنترل داخلی (بتا اکتین) به صورت چند برابر گروه از کنترل ارائه شدند (۱۸).

روش‌های آماری

ابتدا از آزمون کالموگروف اسمیرنوف (KS) برای تعیین نرمالیتی توزیع داده‌های پژوهش استفاده شد. با توجه به نرمال بودن توزیع نمرات در متغیرها، از آزمون پارامتریک t-مستقل برای مقایسه گروه‌ها استفاده شده است. تجزیه و تحلیل داده‌ها، با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۳ انجام گرفته است. سطح معنی‌داری تجزیه و تحلیل آماری تحقیق حاضر، $p \leq 0/05$ در نظر گرفته شده است.

نتایج

در پایان پژوهش، نتایج نشان دادند که به دنبال شش هفته تمرین HIIT، کاهش معنی‌داری در محتوای پروتئین میوستاتین بین گروه‌های تمرین دیابتی و کنترل دیابتی در بافت عضله قلبی وجود دارد ($P=0/044$) (شکل ۱). همچنین، شش هفته تمرین HIIT منجر به کاهش معنی‌داری در محتوای پروتئین SMAD2/3 ($P=0/001$) بین گروه تمرین دیابتی و کنترل دیابتی در بافت عضله قلبی شد (شکل ۲).

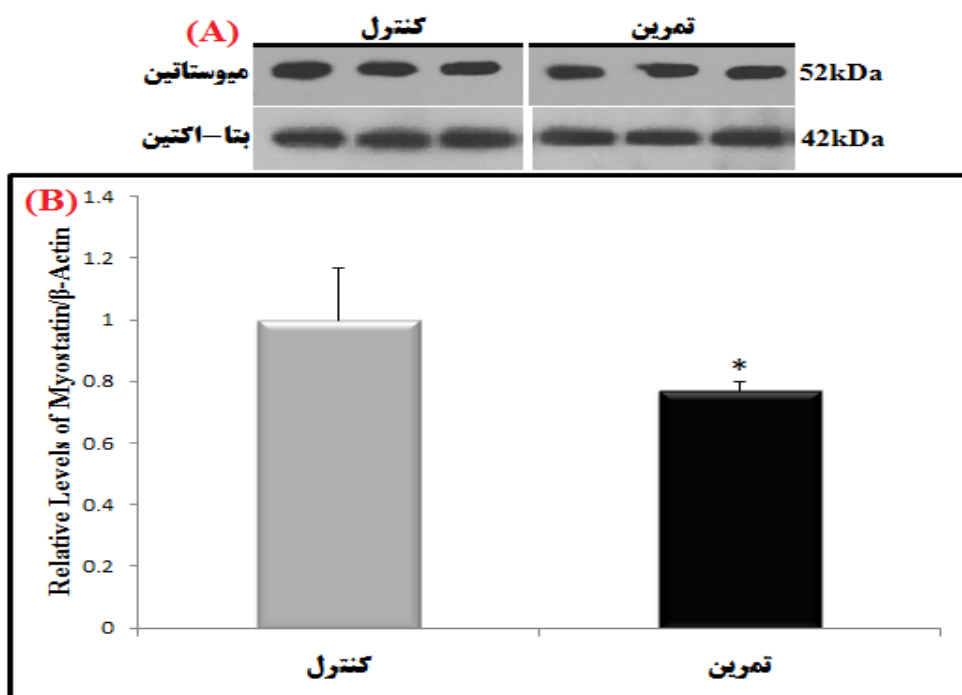
سرعت در نظر گرفته شد (۱۷). در این مدت، گروه کنترل هیچ‌گونه برنامه تمرینی نداشتند. همچنین موش‌های صحرایی هیچ‌گونه درمانی با انسولین را در طول دوره پژوهش نداشتند.

روش بافت برداری

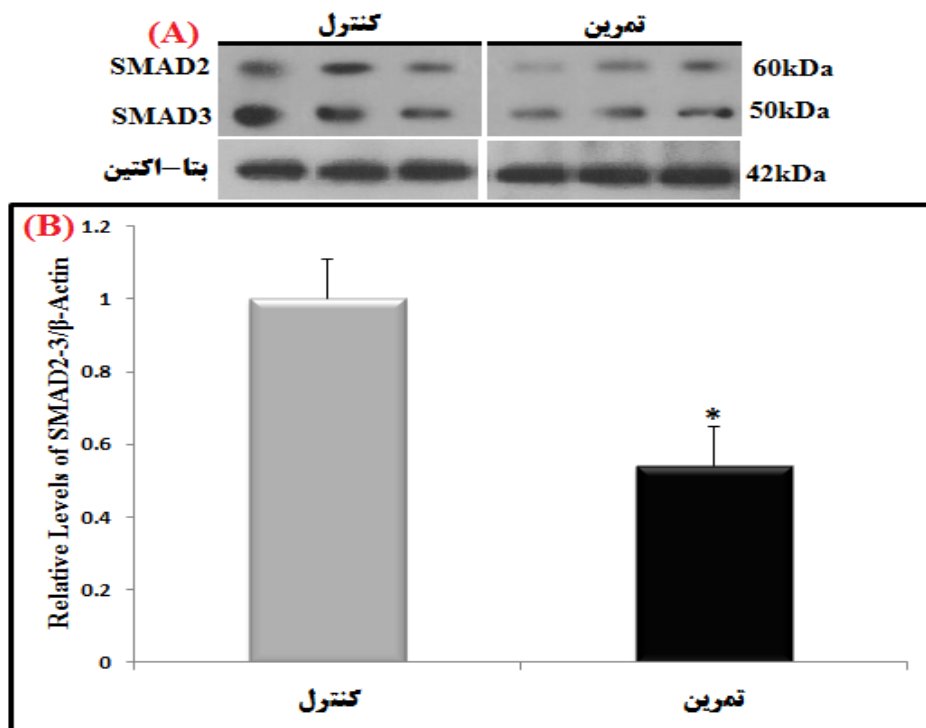
در این مدت، گروه کنترل هیچ‌گونه برنامه تمرینی نداشتند. همچنین موش‌های صحرایی هیچ‌گونه درمانی با انسولین را در طول دوره پژوهش نداشتند. برای از بین بردن آثار حاد تمرین و متغیرهای غیرقابل کنترل استرس آزمودنی‌ها در زمان اجرای برنامه تمرینی، بعد از ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، موش‌ها با رعایت اصول اخلاقی و با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۳ تا ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، بی‌هوش شدند. سپس بافت عضله قلبی از بدن حیوان برداشته شد و در سرم فیزیولوژیک شستشو داده و سپس بلافاصله با استفاده از مایع ازت منجمد و برای سنجش‌های بعدی با دمای ۸۰- فریزر شد.

اندازه‌گیری متغیرهای بیوشیمیایی

با استفاده از روش آزمایشگاهی وسترن-بلات متغیرهای پژوهش اندازه‌گیری شد. در این روش ابتدا مخلوط بافت قلب در لیزکننده RIPA حاوی آنتی پروتئاز کوکتیل (sigma) تهیه شد و پس از سانتیفریژ در ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه و مخلوط کردن با محلول نمونه، با الکتروفورز (مدل عمودی، شرکت BioRad، ساخت آمریکا) در ژل آکریلامید حاوی سدیم دودسیل سولفات (Sodium dodecyl sulfate; SDS) تفکیک شدند. بعد از تفکیک، باندهای پروتئینی بر روی غشا ترانسفر شده (غشاء دیفوریید پلی‌وینیلیدین Polyvinylidene difluoride membrane sigma (PVDF)) و بعد از پوشاندن غشا با محلول سرم آلومین گاو ۳ درصد به مدت یک ساعت



شکل ۱. مقایسه محتوای پروتئین میوستاتین در گروه‌های مورد مطالعه. (A) تصاویر وسترن‌بلات پروتئین میوستاتین و بتا-اکتین (β -actin) به عنوان کنترل داخلی (لودینگ کنترل) در بافت عضله قلب. (B) میانگین و انحراف معیار، نشان دهنده مقادیر کمی شده باندهای پروتئین میوستاتین در مقابل کنترل داخلی (بتا-اکتین) (* تفاوت معنی‌دار بین گروه تمرین نسبت به گروه کنترل).



شکل ۲. مقایسه محتوای پروتئین SMAD2/3 در گروه‌های مورد مطالعه. (A) تصاویر وسترن‌بلات پروتئین SMAD2/3 و بتا-اکتین (β -actin) به عنوان کنترل داخلی (لودینگ کنترل) در بافت عضله قلب. (B) میانگین و انحراف معیار، نشان دهنده مقادیر کمی شده باندهای پروتئین SMAD2/3 در مقابل کنترل داخلی (بتا-اکتین) (* تفاوت معنی‌دار بین گروه تمرین نسبت به گروه کنترل).

بحث

کاهش برگشت پذیری و تغییرات مولکولی را بتواند بهبود دهد و همچنین ممکن است فرایند تخریب عضلانی را در نارسایی مزمن قلب متوقف کند (۲۲). میزان پروتئین میوستاتین بیشتر در خون و عضله اسکلتی اندازه گیری شده است. در این راستا در تحقیقی Kabak و همکاران (۲۰۱۸) به بررسی تاثیر تمرین HIIT بر میزان پروتئین میوستاتین در خون انسان پرداختند. میزان سطوح پروتئین میوستاتین بلافاصله بعد از تمرین HIIT افزایش یافته بود؛ اما ۳ ساعت بعد از تمرین HIIT تمایل به برگشت به حالت پایه را نشان داد (۱۲). در تحقیقی دیگر بیگلری و همکاران (۲۰۱۸) نشان دادند که هشت هفته تمرین HIIT منجر به کاهش معنی داری در بیان پروتئین میوستاتین در عضله دوقلوی موش های نر سالم شده است (۲۳). رفتارهای پیچیده پروتئین میوستاتین به دنبال تمرین های ورزشی بسیار متفاوت است. این رفتارهای متفاوت را می توان در تحقیق Kabak و همکاران و بیگلری و همکاران مشاهده کرد. با وجود اینکه در هر دو تحقیق تمرین از نوع HIIT بوده است اما ما شاهد افزایش، کاهش و عدم تغییر محتوای پروتئین میوستاتین هستیم. در این راستا باید به عوامل مهم تمرین های ورزشی مانند شدت، مدت، دوره ریکاوری، تکرار و دیگر عوامل دقت کرد.

در ارتباط با محتوای پروتئین SMAD2/3 در تحقیقی Launay و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند، ۸ هفته تمرین HIIT با شدت ۹۵ درصد، منجر به کاهش پروتئین های SMAD2/3 در بطن چپ می شود. در این تحقیق کاهش پروتئین های SMAD2/3 از طریق مسیر mTORC1 بود (۲۴). نتایج تحقیق Launay و همکاران با نتایج تحقیق حاضر هم راستا می باشد. در هر دو تحقیق محتوای پروتئین های SMAD2/3 کاهش یافته است. از مسیرهای مهم بر مسیر میوستاتین/SMAD مسیر mTORC1 می باشد. فعال شدن از طریق تمرین های ورزشی می تواند آشکار سیگنالینگ انسولین و فاکتورهای رشدی را فعال و سپس منجر به فعال شدن پروتئین های AKT و mTOR شود؛ فعال شدن این پروتئین ها می تواند بر پروتئین میوستاتین و SMAD تاثیر گذاشته و منجر به غیرفعال شدن این مسیر شود. مسیر mTORC1 برخلاف مسیر میوستاتین/SMAD

نتایج نشان دادند که به دنبال هشت هفته تمرین HIIT، کاهش معنی داری در محتوای پروتئین های میوستاتین و SMAD2/3 بین گروه های تمرین HIIT دیابتی و کنترل دیابتی در بافت بطن چپ عضله قلبی وجود دارد.

تمرینات ورزشی با شدت، مدت و ریکاوری بین هر تلاش منجر به تنظیم یکسری عوامل فیزیولوژیایی از جمله (۱) کشش مکانیکی و کشش عضلات (۲) افزایش هورمون های آنابولیک (۳) تنظیم ROS (۴) افزایش غلظت کلسیم داخل عضلانی و (۵) تغییر "وضعیت" انرژی در سلول می شود که این اشکال مختلف می تواند باعث سازگاری شود (۱۹). بر اساس نتایج تحقیق حاضر در تحقیقی Lenk و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند که بیان پروتئین میوستاتین در موش های دچار نقص قلبی مزمن (CHF)^۱ افزایش ۲/۴ برابری در عضلات اسکلتی و بیش از چهار بار در میوکارد دارد. با این وجود تمرین ورزشی (استقامتی) منجر به کاهش قابل توجهی در بیان پروتئین میوستاتین در عضلات اسکلتی و عضله قلب شد. این محققان بیان کردند این تغییرات در بیان میوستاتین در عضلات اسکلتی و قلب به دنبال تمرین های ورزشی می تواند کمک به توضیح اثرات ضد کاتابولیک مفید تمرین در CHF داشته باشد (۲۰). نتایج تحقیق Lenk و همکاران با نتایج تحقیق حاضر هم راستا می باشد. در هر دو تحقیق تمرین ورزشی منجر به کاهش محتوای میوستاتین شده است. با وجود اختلاف در نوع تمرین ورزشی که در تحقیق حاضر تمرین HIIT و در تحقیق Lenk و همکاران از نوع استقامتی بود؛ اما هر دو تحقیق تمرین های ورزشی توانست محتوای پروتئین میوستاتین را کاهش دهد. نشان داده شده است که در افراد CHF کاهش محتوای عضلانی رخ می دهد. از طرفی تمرین ورزشی با کاهش عوامل خطرزا در این بیماری می تواند از کاهش عضلانی جلوگیری کند (۲۱).

در همین راستا Lenk و همکاران (۲۰۱۲) در تحقیقی دیگر نشان دادند که در عضله اسکلتی، میوستاتین در طول دوره CHF به طور قابل توجهی افزایش می یابد؛ اما بعد از ۱۲ هفته تمرین ورزشی، سطوح میوستاتین در عضله اسکلتی کاهش قابل توجهی یافته بود و نشان داده شد که این

^۱ Congestive Heart Failure

کاهش این پروتئین‌ها در قلب می‌تواند از کاردیومیوپاتی دیابتی جلوگیری کند. شواهد اخیر نشان می‌دهد که میوستاتین ممکن است نقشی در ابتلا به دیابت ایفا کند. نشان داده شده است که پروتئین میوستاتین می‌تواند منجر به کاهش حساسیت به انسولین شود (۲۸).

نتیجه‌گیری

در نهایت نتایج تحقیق حاضر نشان دادند محتوای پروتئین‌های میوستاتین و SMAD2/3 به دنبال تمرین HIIT کاهش یافته است. کاهش یافتن این پروتئین و گیرنده‌های آن می‌تواند در کاهش آتروفی سلول‌های قلبی و همچنین رفع نقص‌های قلبی مؤثر باشد. از طرفی دیگر کاهش میوستاتین و SMAD در بطن چپ موش‌های صحرائی مبتلا به دیابت احتمالاً می‌تواند کاردیومیوپاتی دیابتی را بهبود بخشد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش حاصل تلاش نویسندگان این تحقیق می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی شیراز و دانشگاه شیراز انجام شده است. از تمامی افرادی که در این امر مهم ما را یاری کردند، تشکر می‌شود.

حامی مالی

تمام هزینه‌ها به عهده نویسندگان بوده است.

تعارض منافع

تعارض منافی وجود ندارد

می‌باشد؛ یعنی منجر به هیپرتروفی قلبی یا عضلانی می‌شود (۲۵). البته شایان ذکر است که این احتمال نیز وجود دارد که مسیر میوستاتین/SMAD منجر به کاهش فعالیت مسیر mTOR شود (۲۶). در تحقیق حاضر و تحقیق Launay و همکاران تمرین HIIT توانست محتوای پروتئین‌های SMAD2/3 را کاهش دهد. از عوامل مهم در تمرین‌های HIIT شدت تمرین می‌باشد. اثرات سودمند تمرین‌های HIIT با هر شدتی بر آزمودنی‌های دیابتی مشخص شده است. در تحقیقی دیگر فرشتیان و همکاران (۲۰۲۰) به بررسی مقایسه اثر دو نوع تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن SMAD3 در بطن چپ موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر مبتلا به دیابت نوع ۲ القاء شده با استرپتوزوسین پرداختند. میانگین مقادیر بیان ژن SMAD3 در هر دو گروه تمرین HIIT نسبت به گروه کنترل دیابتی به صورت معناداری کاهش یافته بود. این محققان بر اساس یافته‌های بدست آمده از تحقیق خود چنین نتیجه‌گیری کردند که ۴ هفته تمرین HIIT با تأثیر بر کاهش بیان ژن‌های SMAD3 در بطن چپ موش‌های بزرگ آزمایشگاهی دیابتی بد تنظیمی ژن را تعدیل کرده و احتمالاً می‌تواند کاردیومیوپاتی دیابتی را بهبود بخشد (۲۷). نتایج تحقیق حاضر با نتایج تحقیق فرشتیان و همکاران در یک راستا می‌باشد؛ زیرا در هر دو تحقیق بیان ژن و محتوای پروتئین SMAD3 کاهش یافته است. کاهش محتوای پروتئین SMAD2/3 در تحقیق حاضر به دنبال تمرین HIIT می‌تواند از چسبیدن و فعال‌شدن توسط پروتئین میوستاتین جلوگیری کند. بر میوستاتین منجر به فعال‌شدن پروتئین‌های SMAD می‌شود که نقش مهمی در آتروفی و نقص‌های قلبی دارند. همچنین

1. Ogurtsova K, Da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2017; 128:40-50. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.
2. De Blasio MJ, Huynh N, Deo M, Dubrana LE, Walsh J, Willis A, et al. Defining the progression of diabetic cardiomyopathy in a mouse model of type 1 diabetes. *Frontiers in Physiology* 2020; 11:124. doi: 10.3389/fphys.2020.00124.
3. Shimizu I, Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2016; 97:245-62. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.06.001.
4. Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR, Ritchie RH. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacology & Therapeutics* 2014; 142(3):375-415. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.003.
5. Tate M, Grieve DJ, Ritchie RH. Are targeted therapies for diabetic cardiomyopathy on the horizon?. *Clinical Science* 2017; 131(10):897-915. doi: 10.1042/CS20160491.
6. Marwick TH, Ritchie R, Shaw JE, Kaye D. Implications of underlying mechanisms for the recognition and management of diabetic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2018; 71(3):339-351. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.019.
7. Lee SJ. Myostatin: regulation, function, and therapeutic applications. In *Muscle* Elsevier 2012; 2(8):1077-1084. Doi: 10.1016/B978-0-12-381510-1.00079-X.
8. Santos AR, Lamas L, Ugrinowitsch C, Tricoli V, Miyabara EH, Soares AG, et al. Different resistance-training regimens evoked a similar increase in myostatin inhibitors expression. *International Journal of Sports Medicine* 2015; 36(9):761-8. doi: 10.1055/s-0035-1547219.
9. Kostyunina DS, Ivanova AD, Smirnova OV. Myostatin: Twenty Years Later. *Human Physiology* 2018; 44(1):88-101.
10. Dschietzig TB. Myostatin—from the mighty mouse to cardiovascular disease and cachexia. *Clinica Chimica Acta* 2014; 433:216-24. doi: 10.1016/j.cca.2014.03.021.
11. Rostami M, Gaeini A, Kordi M. The difference of myostatin gene expression in fast and slow twitch healthy male rat after eight weeks of high intensity interval training. *Physiology of Sport and Physical Activity* 2016; 9(1): 1301-1306.
12. Kabak B, Belviranli M, Okudan N. Irisin and myostatin responses to acute high-intensity interval exercise in humans. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation* 2018; 35(3):j/hmbci.2018.35.issue-3/hmbci-2018-0008/hmbci-2018-0008.xml. doi: 10.1515/hmbci-2018-0008.
13. Rashidlamir A, Basami MR, Attarzadeh Hosseini SR, Hejazi K, Motevalli Anberani SM. 8 weeks of resistance training effect on myostatin gene expression of myocardium in healthy male wistar rats. *The Horizon of Medical Sciences* 2016; 22(2):111-116. Doi:10.18869/acadpub.hms.22.2.111.
14. Thakur V, Gonzalez M, Pennington K, Nargis S, Chattopadhyay M. Effect of exercise on neurogenic inflammation in spinal cord of Type 1 diabetic rats. *Brain Research* 2016; 1642:87-94. doi: 10.1016/j.brainres.2016.03.012.
15. Moradi M, Ravasi A, Khalafi M, Talebi V. The effect of a high intensity interval exercise (hiie) on hypothalamic nesfatin-1 gene expression of diabetic male rats.

- Iranian Journal of Diabetes and Metabolism 2018; 17(3):117-124.
16. Burniston JG. Adaptation of the rat cardiac proteome in response to intensity-controlled endurance exercise. *Proteomics* 2009; 9(1):106-15. doi: 10.1002/pmic.200800268.
 17. Garcia NF, Sponton AC, Delbin MA, Parente JM, Castro MM, Zanesco A, et al. Metabolic parameters and responsiveness of isolated iliac artery in LDLr^{-/-}-mice: role of aerobic exercise training. *American Journal of Cardiovascular Disease* 2017; 7(2):64-71. eCollection 2017.
 18. Khani M, Motamedi P, Dehkoda MR, Nikukheslat SD, Karimi P. Effect of thyme extract supplementation on lipid peroxidation, antioxidant capacity, PGC-1 α content and endurance exercise performance in rats. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 2017; 14:11. doi: 10.1186/s12970-017-0167-x.
 19. De Freitas MC, Gerosa-Neto J, Zanchi NE, Lira FS, Rossi FE. Role of metabolic stress for enhancing muscle adaptations: Practical applications. *World Journal of Methodology* 2017; 7(2):46-54. doi: 10.5662/wjm.v7.i2.46.
 20. Lenk K, Schur R, Linke A, Erbs S, Matsumoto Y, Adams V, et al. Impact of exercise training on myostatin expression in the myocardium and skeletal muscle in a chronic heart failure model. *European Journal of Heart Failure* 2009; 11(4):342-8. doi: 10.1093/eurjhf/hfp020.
 21. Furihata T, Kinugawa S, Fukushima A, Takada S, Homma T, Masaki Y, et al. Serum myostatin levels are independently associated with skeletal muscle wasting in patients with heart failure. *International Journal of Cardiology* 2016; 220:483-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.231.
 22. Lenk K, Erbs S, Höllriegel R, Beck E, Linke A, Gielen S, et al. Exercise training leads to a reduction of elevated myostatin levels in patients with chronic heart failure. *European Journal of Preventive Cardiology* 2012; 19(3):404-11. doi: 10.1177/1741826711402735.
 23. Bagheri R, Rashidlamir A, Motevalli MS, Elliott BT, Mehrabani J, Wong A. Effects of upper-body, lower-body, or combined resistance training on the ratio of follistatin and myostatin in middle-aged men. *European Journal of Applied Physiology* 2019;119(9):1921-1931. doi: 10.1007/s00421-019-04180-z.
 24. Launay T, Momken I, Carreira S, Mougnot N, Zhou XL, De Koning L, et al. Acceleration-based training: A new mode of training in senescent rats improving performance and left ventricular and muscle functions. *Experimental Gerontology* 2017; 71-76. doi: 10.1016/j.exger.2017.05.002.
 25. Wackerhage H, editor. *Molecular exercise physiology: an introduction*. Routledge 2014. 711 Third Avenue, New York, NY 10017.
 26. Trendelenburg AU, Meyer A, Rohner D, Boyle J, Hatakeyama S, Glass DJ. Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2009; 296(6):C1258-70. doi: 10.1152/ajpcell.00105.2009.
 27. Fereshtian S, Peeri M, Agha-Alinejad H, Delfan M. Comparison of the effects of two types of high intensity interval training on the gene expression of collagen 1, 2, and SMAD/3 in the left ventricle of male rats in type 2 diabetes induced by streptozotocin. *Daneshvar Medicine* 2020; 28(3):42-54.
 28. Allen DL, Hittel DS, McPherron AC. Expression and function of myostatin in obesity, diabetes, and exercise adaptation. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2011; 43(10):1828-35. doi: 10.1249/MSS.0b013e3182178bb4