

Research Paper:

Effect of an Eight-week High-intensity Interval Training Program on Serum Cardiac Troponin I Level of Streptozotocin-induced Diabetic Rats



Najmeh Miraghaee¹, *Abbas Sadeghi², Navid Mohammadi^{3,4}

1. Department of Sport Sciences, Allameh Qazvini Institute of Higher Education, Qazvin, Iran.
2. Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Social Sciences, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran.
3. Children Growth Research Center, Research Institute for Prevention of Non-communicable Diseases, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.
4. Canada Optimax Access Consultation, Ottawa, Canada.



Citation Miraghaee N, Sadeghi A, Mohammadi N. Effect of an Eight-week High-intensity Interval Training Program on Serum Cardiac Troponin I Level of Streptozotocin-induced Diabetic Rats. Journal of Inflammatory Diseases. 2020; 24(5):386-397. <https://doi.org/10.32598/IQUMS.24.5.1>

doi <https://doi.org/10.32598/IQUMS.24.5.1>



Received: 23 Aug 2020

Accepted: 13 Oct 2020

Available Online: 01 Dec 2020

Keywords:

Heart, Diabetes, Cardiac troponin, High-intensity interval training

ABSTRACT

Background One of the complications of diabetes, as a chronic metabolic disorder, is cardiovascular diseases.

Objective This study aims to investigate the effect of an eight-week High-Intensity Interval Training (HIIT) program on serum Cardiac troponin I (CtnI) level in streptozotocin-induced diabetic rats.

Methods In this experimental clinical trial, 30 rats were randomly assigned into three groups of healthy Control (C), Diabetic (D), and diabetic+training (D+T). The third group performed the training which included a treadmill running at an intensity of 85%-90% of maximum speed in 6-12 sessions of 2 min for 8 weeks, 5 days per week. Blood glucose level and high-sensitive CtnI levels were measured 48 hours after the last training session and 12 hours of fasting. One-way ANOVA and Tukey's test were used to analyze the collected data, considering a significance level of $P < 0.05$.

Findings The induction of diabetes caused a significant increase in blood glucose ($P = 0.01$) and high-sensitive CtnI ($P = 0.01$) levels in the D group. Also, a significant difference was observed in the blood glucose level of D+T group compared to the D group ($P = 0.001$). The CtnI level also slightly reduced (11%) in the D+T group compared to the D group, but it was not statistically significant ($P = 0.591$).

Conclusion The HIIT program can reduce the fasting blood glucose and increase the serum level of high-sensitive CtnI to some extent in diabetic rats; therefore, it can be an appropriate strategy for diabetics. However, there is a need for more studies in this area.

Extended Abstract

1. Introduction

In addition to having numerous complications, diabetes increases the risk of coronary heart disease and death [2]. Identifying people at risk of cardiovascular diseases based on specific criteria can improve their monitoring and treatment. One of the most important indicators is Cardiac

Troponin I (CtnI) as a biomarker of myocardial damage [5]. Cardiac troponins increase in myocardial damage earlier than other paraclinical markers and remain in the blood longer [7]. The American College of Sports Medicine (ACSM) has recommended exercise as a best way to prevent heart disease. Adaptation to aerobic exercise is associated with increased maximum oxygen consumption, cardiac output and ultimately left ventricular mass size [12]. Due to the relationship between physical activity and cardiorespiratory fitness, determining the effect of duration and intensity

*** Corresponding Author:**

Abbas Sadeghi

Address: Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Social Sciences, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran.

Tel: +98 (28) 33901782

E-Mail: sadeghi@soc.ikiu.ac.ir

of exercise on the risk index of myocardial infarction can help provide an appropriate model for improving the health of people and prevent cardiovascular diseases, especially in diabetic patients.

2. Materials and Methods

This experimental study was conducted for this study according to the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki on 30 male Wistar rats (Weight=225-300 g; age=3 months) randomly divided into three groups of 10 rats including healthy Control (C), Diabetic (D), and Diabetic+Training (D+T).

Diabetes induction

A high-fat diet was provided to the animals for two weeks. Then, they received a single dose of 35 mg/kg Streptozotocin (STZ) by intraperitoneal injection after six hours of fasting [13]. A week after diabetes induction, blood samples were collected from their caudal vein. Those with a blood glucose level above 250 mg/dL were considered diabetic.

Training protocol

An incremental High-intensity Interval Training (HIIT) protocol on the treadmill was implemented to assess the maximum speed, starting at 10 m/min and then increased by 3 m/min every 2 minutes until exhaustion. The main exercise included 6-12 sessions of 2-min high-intensity exercise with a speed of 85-90% of maximum speed with 1-min low-intensity exercise at 10 m/min. The running speed increased by about 10% every week throughout the study. Since handling animals on the treadmill may induce stress, sedentary control animals were also trained on the treadmill once a week to familiarize with handling and treadmill environment [15].

Blood glucose and high-sensitive CtnI assay

All animals were intraperitoneally anesthetized with ketamine (90 mg/kg-1) and xylazine (10 mg/kg-1) and sacrificed 48 h after the last training session. A sufficient amount of blood was taken from the left ventricle of the heart by a syringe. All blood samples were immediately centrifuged (3000rpm, 15 min, 4°C) and stored at -80°C until analysis to extract the serum. Fasting blood sugar levels were measured by a colorimetric glucose-oxidase procedure. Serum CtnI level was measured by the ELISA method using a High-Sensitive (HS) enzyme-linked assay kit specific for rat CtnI (Cloud-Clone Corp, USA), according to the instructions. All statistical analyses were performed in SPSS V. 24 software, considering a statistical significance level of $P < 0.05$.

3. Results

The Shapiro-Wilk test results showed that the data were normally distributed. The STZ-induced diabetes resulted in a significant increase in blood glucose ($P=0.001$) and HS-CtnI levels ($P=0.001$) in group D. There was also a significant difference in blood glucose level in the D+T group compared to group D ($P=0.001$), indicating a significant decrease in fasting blood glucose level after exercise in this group. Although the HS-CtnI level in the D+T group slightly decreased (11%) compared to the D group, this decrease was not significant ($P=0.591$).

4. Discussion and Conclusion

The results of this study showed that the 8 weeks of HIIT significantly reduced the blood glucose level of diabetic rats by 36.93%. Recent studies that have used the HIIT in diabetic patients suggest that the exercise intensity may play a key role in managing diabetes [19]. The mechanisms for the effect of HIIT on the glycemic index of diabetic patients are not fully understood. The hepatic glucose production induced by exercise can also be improved following the fasting blood glucose reduction. On the other hand, the HIIT can use muscle fibers and deplete muscle glycogen faster [20]. Therefore, it may further increase the insulin sensitivity of muscle cells after exercise. It seems that the effectiveness of HIIT in increasing the insulin sensitivity and reducing the blood glucose level is higher.

In the present study, the induction of diabetes in rats increased the serum level of CtnI significantly. This finding suggests that diabetes can damage to the myocardial tissues [22, 34]. The HIIT reduced the serum levels of CtnI in diabetic rats to some extent (11%), which indicates the protective effect of this training program against cardiac tissue damage, although it was not significant. However, it is too early to comment definitively on the effect of such exercises on the specific markers of heart cell damage, and more research is needed to determine the impact of this type of exercise. Regular exercise increases myocardial adaptation and tolerance against ischemic injury [29]. The long-term exercise increases the activity of antioxidant enzymes in protecting the heart [31]. Other possible mechanisms are increased number of mitochondria, increased nitric oxide, and consequently increased endothelial nitric oxide synthase [33].

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

The research was approved by the Ethics Committee of the Allameh Qazvini Institute of Higher Education (Code: 97/K.A/1012) and the principles and codes of ethics in the research have been followed.

Funding

The present paper was extracted from the MA. thesis of the first author, Department of Sport Sciences, Allameh Qazvini Institute of Higher Education, Qazvin.

Authors' contributions

Conceptualization and finalization: Najmeh Miraghaee, Abbas Sadeghi and Navid Mohammadi; Methodology: Abbas Sadeghi; Data collection: Najmeh Mir Aghae; Data analysis and interpretation: Abbas Sadeghi; Preparation of draft article: Najmeh Miraghaee; Critical editing and review of the text and content of the draft: Abbas Sadeghi and Navid Mohammadi; Project supervision and management: Abbas Sadeghi and Navid Mohammadi.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments

The author would like thank the officials of Allameh Qazvini Institute of Higher Education and the Sarai Cell Research Clinic.

تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید (HIIT) بر سطوح سرمی تروپونین قلبی (HS-CtnI) موش‌های دیابتی القا شده با استرپتوزوتوسین

نجمه میرآقایی^۱، عباس صادقی^۲، نوید محمدی^{۳،۴}

۱. گروه علوم ورزشی، موسسه آموزش عالی علامه قزوینی، قزوین، ایران.
۲. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم اجتماعی، دانشگاه بین‌المللی امام خمینی (ره)، قزوین، ایران.
۳. مرکز تحقیقات رشد کودکان، پژوهشکده پیشگیری از بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.
۴. مؤسسه تحقیقاتی مشاوران اوپتیما آکسس، اتاوا، کانادا.

چکیده

تاریخ دریافت: ۰۲ شهریور ۹۹
تاریخ پذیرش: ۲۲ مهر ۹۹
تاریخ انتشار: ۱۱ آذر ۱۳۹۹

زمینه: دیابت به عنوان یک اختلال متابولیکی منجر به بیماری‌های قلبی عروقی می‌شود.

هدف: تحقیق حاضر با هدف بررسی تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید (HIIT) بر سطوح سرمی تروپونین قلبی (HS-CtnI) موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی تجربی سی سر موش صحرایی دیابتی شده به طور تصادفی به سه گروه کنترل سالم (C)، کنترل دیابتی (D)، دیابتی با تمرین (D+T) تقسیم شدند. برنامه تمرین دویدن با شدت ۸۵-۹۰ درصد سرعت بیشینه در شش تا دوازده وهله ۲ دقیقه‌ای، پنج روز در هفته به مدت هشت هفته بود. سطوح گلوکز و HS-CtnI سرم موش‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و ۱۲ ساعت ناشتایی اندازه‌گیری و تحلیل آماری متغیرها با آزمون‌های آنوای یک‌طرفه و توکی انجام شد.

یافته‌ها: این مطالعه نشان داد در درجه اول القای دیابت باعث افزایش معنی‌دار گلوکز خون ($P=0/001$) و نیز مقادیر HS-CtnI ($P=0/001$) در موش‌های گروه D شد. همچنین تفاوت معنی‌داری در میزان گلوکز خون گروه D+T در مقایسه با گروه D مشاهده شد ($P=0/001$) و در نهایت مقادیر HS-CtnI در گروه D+T در مقایسه با D تا حدودی (۱۱ درصد) کاهش داشت ولی معنی‌دار نبود ($P=0/591$).

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج مطالعه حاضر می‌توان عنوان کرد که تمرینات تناوبی شدید می‌تواند در بهبود وضعیت گلوکز و تا حدودی HS-CtnI سرمی موش‌های صحرایی مؤثر باشد؛ بنابراین می‌تواند به عنوان یک راهکار درمانی مناسب برای بیماران مبتلا به دیابت مدنظر قرار گیرد، ولی اظهار نظر صریح در این زمینه نیازمند مطالعات بیشتری است.

کلیدواژه‌ها:

قلب، دیابت، تروپونین قلبی، تمرین تناوبی شدید

مقدمه

کاهش مرگ‌ومیر قلبی عروقی در بیماران مبتلا به دیابت با توجه به شیوع فزاینده آن در سرتاسر جهان از اولویت‌های بهداشت عمومی است. از سوی دیگر، پیش‌آگاهی بیماری‌های قلبی عروقی در افراد مبتلا به دیابت بسیار ناگوارتر از افراد غیردیابتی است؛ به گونه‌ای که پس از کنترل تمامی ریسک‌فاکتورهای قلبی عروقی، آمار مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲، دو برابر بیشتر از غیردیابتی‌هاست. این موضوع زمانی نگران‌کننده‌تر می‌شود که بدانیم همین آمار در مورد زنان تا چهار برابر افزایش می‌یابد [۳].

گزارش‌ها نشان داده که افزایش سیستماتیک قند خون در

سرعت رو به رشد دیابت در جهان موجب شده است تا این بیماری به عنوان یکی از مسائل و مشکلات مهم سلامتی در نظر گرفته شود. کنترل و درمان دیابت و جلوگیری از عوارض حاد و مزمن آن، نیازمند صرف هزینه‌های قابل توجهی از سوی بیماران و نظام بهداشتی درمانی جامعه است [۱]. در کنار عوارض متعدد دیابت، این اختلال خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر و مرگ در اثر بیماری قلبی را افزایش می‌دهد و مشخص شده که کنترل دقیق سطح گلوکز خون باعث کاهش خطرات میکرو و اسکولار در بیماران دیابتی می‌شود [۲].

* نویسنده مسئول:

عباس صادقی

نشانی: قزوین، دانشگاه بین‌المللی امام خمینی (ره)، دانشکده علوم اجتماعی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی.

تلفن: ۰۹۸ (۲۸) ۳۳۹۰۱۷۸۲

رایانامه: sadeghi@soc.ikiu.ac.ir

از سوی دیگر، با توجه به پیشنهاد کالج پزشکی ورزشی آمریکا، بهترین راه درمان و پیشگیری بیماری قلبی فعالیت ورزشی است و نشان داده شده که فعالیت‌های ورزشی هوازی (تداومی) عملکرد قلبی را بهبود می‌بخشد؛ زیرا سازگاری ناشی از فعالیت‌های هوازی با افزایش حداکثر اکسیژن مصرفی، افزایش برون‌ده قلبی و درنهایت با افزایش اندازه توده بطن چپ قلب ارتباط دارد [۱۲].

با توجه به ارتباط بین فعالیت بدنی و آمادگی قلبی-تنفسی، تعیین تأثیر مدت و شدت فعالیت بدنی بر شاخص پیش‌آگاهی ریسک آسیب میوکارد قلبی می‌تواند به ارائه الگوی مناسب در جهت ارتقای سلامتی افراد جامعه کمک شایانی کند و همین امر موجب پیشگیری از مشکلات قلبی-عروقی خصوصاً در بیماران دیابتی شده که درنهایت منجر به کاهش هزینه‌های درمانی می‌شود. بدین منظور پژوهش حاضر به بررسی تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدیدی^۲ بر میزان HS-Ctnl سرمی در قلب موش‌های مدل دیابتی پرداخته است.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع مطالعات حیوانی بالینی مداخله‌ای و بخشی از یک پروژه تحقیقاتی است. کلیه مراحل تیمار موش‌های صحرایی و آزمایش‌های تجربی در محل آزمایشگاه مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام شد. در این مطالعه اصول و کدهای اخلاق در پژوهش و مفاد بیانیه هلسینکی و کلیه موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی طبق قوانین مصوب کمیته اخلاق در پژوهش‌های پزشکی رعایت شده است. با توجه به شرایط مناسب مدل حیوانی برای مطالعه حاضر، سی سر موش صحرایی نر سفید سه‌ماهه و یستار از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تهیه و به طور تصادفی به سه گروه مساوی ده‌تایی به شرح زیر گروه‌بندی شدند: گروه کنترل سالم (C)؛ گروه کنترل دیابتی (D) و گروه دیابتی+تمرین (D+T).

به منظور ایجاد حالت سازش با محیط، جلوگیری از استرس و تغییر شرایط فیزیولوژیکی، آزمودنی‌ها در محیط آزمایشگاهی ویژه حیوانات با دارا بودن شرایط دمای ۲۰±۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵۰±۵ درصد، با کمترین سروصدا و چرخه روشنایی تاریکی ۱۲:۱۲ ساعته قرار گرفتند. سه تا پنج موش در هر قفس از جنس پلی‌کربنات شفاف با قابلیت اتوکلاو قرار گرفتند. در طی این دوره هشت‌هفته‌ای تمامی حیوانات به آب و غذای استاندارد حیوانی (پلت تهیه‌شده از شرکت خوراک‌سازان اصفهان) که به‌صورت دقیق اندازه‌گیری و ثبت شده بود، دسترسی آزاد داشتند.

دیابت ملیتوس می‌تواند ضایعات شدیدی را در رگ‌های کوچک ساختار قلب و عروق القا کند. همچنین نشان داده شده که عرضه مقادیر بالای گلوکز به سلول‌های قلبی منجر به تجمع گونه‌های فعال اکسیژن در آن‌ها و افزایش قابل توجه مرگ سلول‌های قلبی می‌شود. تجمع این رادیکال‌های آزاد در قلب نشان‌دهنده این واقعیت است که کاردیومیوپاتی دیابتیک می‌تواند به‌طور مستقیم مرتبط با استرس اکسیداتیو باشد [۴]. شناسایی افراد دیابتی در معرض خطر بیماری قلبی-عروقی با استفاده از برخی شاخص‌ها می‌تواند باعث بهبود نظارت و درمان آن‌ها شده و حتی به عنوان یک استراتژی برای پیشگیری از این بیماری باشد. یکی از این شاخص‌های مهم تروپونین قلبی^۱ (Ctnl) است که به عنوان یک نشانگر بیولوژیکی ایجاد آسیب قلبی شناخته شده است [۵].

تروپونین‌ها، پروتئین‌هایی هستند که به اشکال مختلف در عضلات قلبی و اسکلتی دیده می‌شوند. در حال حاضر، یک ایزوفرمی از تروپونین به نام تروپونین قلبی (Ctnl) با وزن مولکولی ۲۴ کیلو دالتون به عنوان مارکر اصلی آسیب بافت ماهیچه قلبی شناخته می‌شود. تروپونین ۱ به آکتین متصل می‌شود و دسترسی تروپونین C را به کلسیم کاهش می‌دهد؛ بنابراین سبب مهار اتصال آکتین میوزین می‌شود [۶]. تروپونین‌های قلبی تقریباً همیشه در بیماری‌های عضلانی غیرقلبی مقادیر نرمال داشته و در آسیب عضله قلبی زودتر از سایر نشانگرهای پاراکلینیکی مانند کراتین کیناز^۲ و لاکتات دهیدروژناز^۳ افزایش می‌یابند و مدت‌زمان بیشتری در خون باقی می‌مانند [۷].

سنجش تروپونین قلبی با حساسیت بالا^۴ برای اندازه‌گیری Ctnl در همه افراد سالم توصیه شده است؛ زیرا حساسیت افزایش‌یافته اندازه‌گیری، اجازه شناسایی زود هنگام آسیب میوکارد در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد و همچنین شناسایی بیماران در معرض خطر حوادث قلبی و مرگ زودرس را فراهم می‌کند [۸]. در بیماران دچار انفارکتوس حاد میوکارد^۵، ۳ تا ۶ ساعت پس از حمله قلبی، تست HS-Ctnl به عنوان مؤثرترین شاخص آزمایشگاهی جهت تشخیص این بیماری استفاده می‌شود و تا ۸ ساعت پس از حمله نیز قابل اندازه‌گیری است و به عنوان یک نشانگر زیستی پیش‌آگاهی می‌تواند مقادیر بسیار خفیف عارضه را هم تشخیص دهد [۹]. آزمون سنجش HS-Ctnl برای آسیب ماهیچه قلبی بسیار اختصاصی است و میزان حساسیت آن در مقایسه با آزمون اندازه‌گیری ایزو آنزیم کراتین کیناز بیشتر است [۱۰]. اندازه‌گیری تروپونین به جای CK-MB حدود ۲۳۵ درصد توانایی شناسایی صدمات ثانویه قلبی را افزایش می‌دهد. البته این امر به روش مورد استفاده در اندازه‌گیری بستگی دارد [۱۱].

1. Cardiac Troponin I
2. Creatine Kinase Myocardial Band (CK-MB)
3. Lactate Dehydrogenase (LDH)
4. High-Sensitivity Cardiac Troponin I (HS-Ctnl)
5. Acute Myocardial Infarction (AMI)

6. American College of Sports Medicine (ACSM)
7. High-Intensity Interval Training (HIIT)

روش دیابتی کردن موش‌ها

استراحت فعال که شامل دویدن‌های ادامه‌دار روی نوار گردان با سرعت ۱۰ متر در دقیقه بود در میان وهله‌های فعالیتی اعمال شد (جدول شماره ۱) [۱۴، ۱۵]. همچنین به منظور تحریک موش‌ها برای دویدن نیز از محرک الکتریکی با ولتاژ کم که در قسمت عقبی نوار گردان تعبیه شده بود استفاده شد [۱۵].

نمونه‌گیری خونی و آنالیز پارامترهای بیوشیمیایی

تمامی موش‌های صحرایی، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی، با تزریق داخل صفاقی کتامین (۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به روش بدون درد توسط متخصصین کارآموده بی‌هوش و جراحی شدند و پس از آن بخش اعظم خون (حدود ۴ تا ۵ سی‌سی) مستقیماً از بطن چپ قلب جمع‌آوری شد. نمونه‌های خون به منظور تهیه سرم با دستگاه سانتریفیوژ به مدت ۱۵ دقیقه با سه هزار دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند و سرم آن‌ها جدا شد. سپس سرم حاصل تا زمان آزمایش‌های بیوشیمیایی در فریژر و در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. میزان گلوکز ناشتا با روش کالری متری آنزیمی با فناوری گلوکزآکسیداز با استفاده از کیت گلوکز (شرکت یاخته‌پژوهان سارای ایران) مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. جهت سنجش HS-Ctnl در نمونه‌های سرمی، مقادیر HS-Ctnl به روش الایزا^{۱۰} توسط کیت الایزای با حساسیت بالا^{۱۰} و مختص موش صحرایی^{۱۱} (شرکت کلاد کلون آمریکا)^{۱۲} بر حسب پیکوگرم بر میلی‌لیتر اندازه‌گیری و گزارش شد.

یافته‌ها

بر اساس نتایج حاصل از آزمون شاپیرو ویلک، اختلاف معنی‌داری بین نمونه در دسترس با جامعه مورد نظر مشاهده نشد؛ بنابراین توزیع داده‌های جمع‌آوری شده نرمال بود و منحنی مربوط به این نمونه طبیعی فرض شد. سپس تحلیل آماری متغیرها با آزمون‌های آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست تعقیبی توکی و در سطح معناداری $P < 0/05$ انجام شد. شاخص‌های ارزیابی‌شده در موش‌های صحرایی مورد مطالعه در جدول شماره ۲ ارائه شده است.

نتایج حاصل از تحلیل واریانس نشان داد که القای دیابت توسط استرپتوزوتوسین باعث افزایش معنی‌دار گلوکز خون در موش‌های صحرایی گروه D ($P = 0/001$) و نیز مقادیر HS-Ctnl ($P = 0/001$) در این گروه شد. همچنین تفاوت معنی‌داری در میزان گلوکز خون گروه D+T در مقایسه با گروه D مشاهده شد ($P = 0/001$) که حاکی از کاهش معنی‌دار سطح گلوکز ناشتا در اثر تمرینات در این گروه است (جدول شماره ۲). اگرچه مقادیر HS-Ctnl در گروه D+T در مقایسه با گروه D تا حدودی (۱۱)

پس از گذشت دو هفته از شرایط سازگاری موش‌ها با محیط آزمایشگاه، برای القای دیابت، طبق روش مطالعات موجود، دو هفته مصرف غذای پرچرب (۴۵ درصد چربی، ۲۱ درصد پروتئین و ۳۴ درصد کربوهیدرات) که توسط محققان و با همکاری شرکت خوراک‌سازان اصفهان تهیه شد در دستور کار گرفت. سپس تزریق درون‌صفاقی^۸ استرپتوزوتوسین (شرکت سیگما آلدریج، آمریکا) در یک دُز ۳۵ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن و حل‌شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار (PH=۴/۵) بعد از شش ساعت ناشتایی به صورت تک‌وهله‌ای انجام شد [۱۳]. یک هفته پس از روش دیابتی کردن، میزان گلوکز نمونه خونی از ورید دمی حیوان جمع‌آوری و با استفاده از روش آنزیمی گلوکز آکسیداز بررسی شد. موش‌های با غلظت گلوکز خون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به عنوان موش‌های صحرایی دیابتی‌شده با استرپتوزوتوسین وارد تحقیق شدند. به منظور کنترل بیشتر، وزن موش‌های صحرایی در مراحل مختلف تحقیق توسط ترازوی دیجیتالی اندازه‌گیری شد (جدول شماره ۱).

پروتکل تمرینی (HIIT)

در ابتدا نمونه‌های گروه D+T به مدت هفت روز تحت برنامه آشنایی با نحوه فعالیت روی نوار گردان قرار گرفتند. در طی این دوره، شیب نوار گردان صفر درصد، سرعت ۱۰-۱۵ متر بر دقیقه و مدت تمرین ۱۰-۱۵ دقیقه در روز بود. همچنین برای ایجاد شرایط کاملاً یکسان با گروه تمرینی، گروه‌های C و D که در هیچ‌گونه برنامه فعالیتی شرکت نداشتند، پنج روز در هفته هر جلسه به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه برای سازگاری با محیط بر روی نوار گردان بی‌حرکت قرار داده شدند. قبل از اجرای پروتکل تمرینی، آزمون رسیدن به واماندگی برای محاسبه بیشینه سرعت موش‌ها انجام گرفت؛ به طوری که سرعت دویدن با ۱۰ متر بر دقیقه شروع شد و تا زمان واماندگی موش‌ها ادامه یافت. در هر ۲ دقیقه یک‌بار، سرعتی معادل با ۳ متر بر دقیقه به آن اضافه شد. زمان خستگی با عدم توانایی موش‌ها در دویدن روی نوار گردان با وجود ایجاد شوک الکتریکی مشخص شد. آزمودنی‌های گروه تمرینی تحقیق حاضر برای پنج روز در هفته (شنبه، یکشنبه، سه‌شنبه، چهارشنبه و پنجشنبه) و به مدت هشت هفته در محدوده ساعت ۱۶-۱۸ عصر روی نوار گردان الکترونیکی هوشمند حیوانی قرار گرفتند. روش تمرین HIIT شامل سه مرحله گرم کردن، بدنه اصلی تمرین و سرد کردن بود. تمرینات در مرحله گرم و سرد کردن به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه (برابر با شدت ۳۰-۴۰ درصد VO_{2max}) برای موش‌ها در نظر گرفته شد. بدنه اصلی تمرین نیز برابر با شدت ۸۵-۹۰ درصد سرعت بیشینه در شش تا دوازده وهله بود که هر هفته یک نوبت به وهله‌های فعالیتی حیوانات اضافه می‌شد. به علاوه، تناوب‌های یک‌دقیقه‌ای

9. ELISA

10. High sensitive enzyme-like assay kit

11. Rat Cardiac Troponin I

12. Cloud-Clone Corp, USA

8. Intra Protaneal (IP)

جدول ۱. وزن اولیه (قبل از مداخله) و وزن ثانویه (بعدها مداخله و قبل قربانی کردن) در بین گروه‌های مورد مطالعه

شاخص	میانگین \pm انحراف استاندارد		
	گروه	کنترل سالم	کنترل دیابتی
وزن اولیه (گرم)	۲۹۹/۱۲ \pm ۱۵/۸۸	۳۰۸/۸۵ \pm ۲۷/۶۱	۳۰۱/۸۱ \pm ۲۷/۱۵
وزن نهایی (گرم)	۳۲۹/۲۵ \pm ۲۴/۰۴	۳۱۶/۱۴ \pm ۱۸/۴۹	۳۱۲/۸۵ \pm ۲۹/۰۳

مجله
بیماری‌های التهابی

جدول ۲. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه HS-Ctnl و گلوکز خون

متغیر	مجموع مجذورات	میانگین مجذورات	درجه آزادی	F	سطح معنی داری
HS-Ctnl	۱۸۴/۲۸	۰۹۲/۱۴	۲	۹۸۱/۱۰	<۰/۰۰۱
گلوکز خون	۵۲/۵۱۵۴	۳۴/۱۲۸۸	۲	۴۵/۴۶	<۰/۰۰۱

مجله
بیماری‌های التهابی

۳۶/۹۳ درصدی گلوکز خون موش‌های صحرایی نر مدل دیابتی شد. پیش‌تر نیز نشان داده شده است که تمرینات ورزشی مقاومتی و هوازی موجب بهبود شاخص‌های گلاسمیک در بیماران دیابتی می‌شود [۱۷].

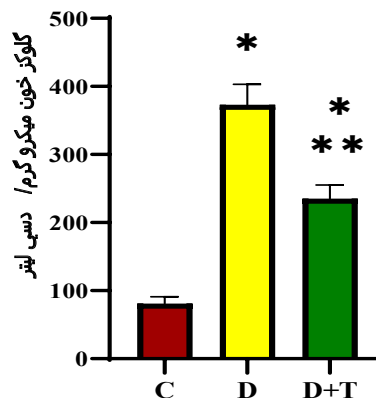
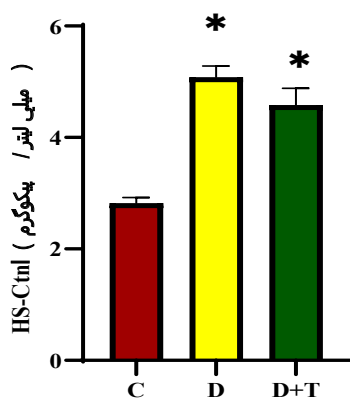
اگرچه فعالیت‌های تناوبی با شدت بالا همانند فعالیت‌های تداومی سنتی از طریق بهبود سازگاری‌های سازشی ساختاری و بیوشیمیایی می‌توانند ظرفیت فیزیولوژیک و عملکردی برخی اندام‌های بدن را افزایش دهد [۱۸]، اما تعداد پژوهش‌های انجام‌شده در مورد تأثیر تمرینات HIIT بر این شاخص‌ها چندان زیاد نیست. هم‌راستا با نتایج مطالعه حاضر، آلوارز^{۱۳} و همکاران اشاره داشتند که تمرینات تناوبی با شدت بالا می‌توانند به عنوان یک مداخله درمانی مفید در بیماران دیابتی مورد استفاده قرار

13. Alvarez

درصد) کاهش داشت؛ ولی این کاهش معنی‌دار نبود ($P=۰/۵۹۱$). بین مقادیر HS-Ctnl گروه D+T و گروه C اختلاف معنی‌داری وجود داشت ($P=۰/۰۰۵$) (شکل شماره ۱).

بحث و نتیجه‌گیری

عوارض قلبی‌عروقی در بیماران مبتلا به دیابت شامل بیماری عروق کرونر، انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی، نارسایی احتقانی قلبی و بیماری عروق محیطی است [۱۶]. همان‌طور که در بخش مقدمه اشاره شد مقادیر بالای گلوکز در سلول‌های قلبی منجر به تجمع گونه‌های فعال اکسیژن در سلول‌های عضله قلب شده و در نهایت منجر به مرگ سلول‌های قلبی می‌شود [۴]. در رابطه با گلوکز، نتایج این تحقیق نشان داد که هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا موجب کاهش چشمگیر



شکل ۱. مقایسه میانگین HS-Ctnl و گلوکز خون میان گروه‌های مورد مطالعه * تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه C ($P<۰/۰۵$); ** تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه D ($P<۰/۰۵$)

مجله
بیماری‌های التهابی

است که این امر منجر به تجمع لیپیدها در میوکارد می‌شود [۲۴]. این مسمومیت لیپیدی (لیپوتوکسیسیته) به ایجاد تغییراتی در سطوح سیتوکین‌های التهابی ختم گشته و به دنبال آن آبخاری از تغییرات معیوب ایجاد کرده و در نهایت با القای آپوپتوز در سلول‌های قلبی، منجر به بروز بیماری‌های قلبی می‌شود [۲۵].

اعمال مداخله پروتکل تمرینی HIIT در گروه موش‌های صحرایی دیابتی تمرینی مقادیر سرمی CtnI را در موش‌های دیابتی تا حدودی (۱۱ درصد) کاهش داد؛ هرچند این کاهش معنی‌دار نبود، ولی خود می‌تواند تا حدودی مؤید خاصیت حفاظتی این پروتکل تمرینی از بافت قلب در برابر این نوع آسیب قلبی باشد. در یک مطالعه مشخص شد که تمرینات اینتروال با شدت متوسط مقادیر سرمی CtnI را در موش‌های تحت ایسکمی القایی به طور معنی‌داری کاهش داد که حاکی از نقش محافظتی این نوع تمرین در برابر آسیب ایسکمیک قلب است [۲۶]. این موضوع نشان می‌دهد این نوع تمرینات ممکن است به نکرور سلول‌های قلبی و یا تغییر در نفوذپذیری غشای آن سلول‌ها منجر نشود. البته اظهار نظر قطعی در مورد تأثیر چنین تمریناتی بر شاخص‌های ویژه آسیب سلول‌های قلبی زود است و تحقیقات بیشتری لازم است تا آثار این نوع تمرینات معلوم شود.

با وجود این، افزایش سطوح سرمی CtnI در ورزشکاران مسابقات استقامتی و بازیکنان فوتبال حرفه‌ای که حاکی از آسیب بافت قلب بوده نیز گزارش شده است [۲۷]. با اینکه دلیل افزایش ترشح CtnI پس از فعالیت استقامت شدید و طولانی مدت هنوز به طور قطع روشن نیست، اما افزایش آن می‌تواند ناشی از استرس اکسیداتیو، هیپوکسی و یا نشت سیتوزولی به دلیل ایسکمی ناپایدار در بافت قلب باشد. افزایش CtnI ناشی از ورزش می‌تواند در پاسخ به فشارهای همودینامیکی و فیزیولوژیکی قلب تحت شرایط ویژه و در ورزشکاران سالم البته بدون اهمیت پاتولوژیکی و یا خستگی قلبی به هنگام چنین فعالیت‌های استقامتی اتفاق افتاده باشد [۲۸].

در حال حاضر مکانیسم‌های مسئول حفاظت قلبی تمرینات ورزشی به عنوان یک موضوع قابل بحث است، اما تمرینات منظم و مداوم باعث سازگاری و افزایش تحمل میوکارد در مقابل آسیب ایسکمی می‌شود [۲۹]. مکانیسم‌های سازگاری ناشی از تمرین در مقابل آسیب ایسکمی شامل توسعه انشعابات عروقی، استرس حرارتی، بهبود و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی است [۳۰]. در تمرینات درازمدت افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در حفاظت از قلب دیده می‌شود [۳۱]. کاهش فعالیت آنزیم‌های سوپر اکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوکاتایون پراکسیداز در موش‌های تحت آسیب ایسکمی به طور معنی‌داری توسط انجام ورزش منظم و فزاینده هوازی طولانی‌مدت، بهبود می‌یابد. این نتایج نشان می‌دهد که ورزش منظم هوازی طولانی‌مدت می‌تواند سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی میوکارد را علیه استرس اکسیداتیو تقویت

گیرند. نتایج مطالعه آن‌ها حاکی از آن بود که شانزده هفته تمرین تناوبی با شدت بالا موجب بهبود چشمگیر گلوکز خون ناشتا، HbA1c و سایر شاخص‌های خطر قلبی متابولیکی در بیماران دیابتی شد [۱۹]. نکته مهم در مورد اثرگذاری تمرینات مختلف ورزشی بر شاخص‌های گلاسمیک، حجم، مدت و شدت تمرینات است. مطالعات اخیر که از برنامه تمرین HIIT در بیماران دیابتی استفاده کرده بودند، اشاره داشتند که شدت فعالیت ورزشی ممکن است نقش کلیدی در مدیریت بیماری دیابت داشته باشد. در این راستا، برنامه‌های تمرین HIIT در مقایسه با برنامه‌های تمرین تداومی موجب بهبود بیش‌تری در HbA1c، انسولین ناشتا و گلوکز خون بیماران دیابتی شدند [۱۹، ۲۰]. مکانیسم‌های مربوط به تأثیر تمرینات HIIT بر شاخص‌های گلاسمیک بیماران دیابتی به طور کامل و دقیق مشخص نیست. در درجه اول، با توجه به کاهش ۳۶/۹۳ درصدی گلوکز خون ناشتا در مطالعه حاضر، بهبود برون‌ده گلوکز کبدی ناشی از تمرینات چندان دور از انتظار نیست. از طرفی، تمرین HIIT توانایی بیشتری برای به‌کارگیری تارهای عضلانی و تخلیه سریع‌تر گلیکوژن عضلانی دارد [۲۰]. بنابراین ممکن است باعث افزایش بیشتری در حساسیت انسولین سلول‌های عضلانی پس از تمرین ورزشی شود. افزایش حساسیت انسولین حتی حدود ۴۸-۲۴ ساعت پس از یک جلسه فعالیت ورزشی هم رخ می‌دهد [۲۰]. اما به نظر می‌رسد احتمالاً کارایی تمرین HIIT (به‌ویژه در یک دوره طولانی‌مدت دو الی چهار ماهه) در افزایش حساسیت انسولین و کاهش گلوکز خون در بیماران دیابتی بالاتر باشد.

در مطالعه حاضر القای دیابت در گروه موش‌های صحرایی دیابتی‌شده با استرپتوزوتوسین، مقادیر سرمی تروپونین قلبی (CtnI) را به طور معنی‌داری (حدود دو برابر نمونه‌های گروه کنترل سالم) افزایش داد. این پروتئین شاخص بسیار حساس و ویژه از آسیب سلول‌های قلبی بوده و تا حد زیادی پس از آسیب یا خستگی قلب به پلاسما می‌خون ترشح می‌شود. CtnI در بیماری‌های حاد قلبی نیز تا حد زیادی در خون افزایش می‌یابد [۲۱]. این یافته بیانگر القای آسیب در بافت میوکارد قلب است. این نتایج با مقادیر گزارش شده در مطالعات دیگر هم‌خوانی کاملی را نشان می‌دهد [۲۲].

در خصوص پاتوفیزیولوژی آسیب‌های قلبی ناشی از دیابت ملیتوس گزارش شده است که مدیریت نامناسب اختلالات متابولیسمی رخ داده به‌خصوص در متابولیسم لیپیدها و پروتئین‌ها در بیماری دیابت ملیتوس منجر به ایجاد بیماری‌های قلبی و عروقی و متعاقباً افزایش میزان مرگ‌ومیر در مبتلایان به دیابت ملیتوس می‌شود. دیس لیپیدمی، استرس اکسیداتیو و ضایعات التهابی ایجاد شده در دیابت، جزء عوامل مهم دخیل در توسعه کاردیومیوپاتی بوده و به عنوان فاکتورهای محرک در ایجاد و توسعه اترواسکلروز، نارسایی عروق کرونری و در نهایت انفارکتوس میوکارد هستند [۲۳]. از نظر متابولیکی، ویژگی مهم قلب دیابتی کاهش مصرف گلوکز و افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب

نجمه میرآقایی مصوب مؤسسه آموزش عالی علامه قزوینی بوده و برای انجام آن از منابع مالی خاصی استفاده نشده است.

مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی مطالعه و نهایی‌سازی: نجمه میرآقایی، عباس صادقی و نوید محمدی؛ روش‌شناسی: عباس صادقی؛ جمع‌آوری داده‌ها: نجمه میرآقایی؛ تحلیل و تفسیر داده‌ها: عباس صادقی؛ آماده‌سازی پیش‌نویس مقاله: نجمه میرآقایی؛ ویرایش و مرور منتقدانه متن و محتوای پیش‌نویس: عباس صادقی و نوید محمدی؛ نظارت و مدیریت پروژه: عباس صادقی و نوید محمدی.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مطالعه هیچ‌گونه تعارض منافی برای نویسندگان نداشته است.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از مساعدت و همکاری صمیمانه مسئولین مؤسسه آموزش عالی علامه قزوینی و کلیه عزیزانی که در انجام این پژوهش نویسندگان را یاری کرده‌اند؛ به‌ویژه از کلینیک یاخته‌پژوهان ساری برای آنالیز نمونه‌ها قدردانی می‌شود.

کند. همچنین، نشان داده شده است که میزان پراکسیداسیون لیپیدی با شدت آسیب غشاهای سلولی تارهای عضلانی قلب و غیرفعال شدن آنزیم‌ها در ارتباط است [۳۲]. به عوامل دیگری چون افزایش تعداد میتوکندری، افزایش نیتریک اکساید و به تبع آن افزایش eNOS^{۱۴} در این زمینه نیز به عنوان مکانیسم‌های احتمالی اشاره شده است [۳۳].

طبق بررسی‌های ما، این تنها مطالعه‌ای است که تاکنون در مورد اثر تمرینات تناوبی شدید بر میزان پروتئین HS-CtnI در قلب موش‌های مدل دیابتی انجام شده است و تأیید یا رد کامل نتایج آن مستلزم مطالعات بیشتر در این زمینه است. از طرفی، این مطالعه چندین محدودیت داشت، از جمله اینکه امکان بررسی موضوع و تکرار مطالعه در مدل تجربی دیگری از دیابت و شیوه‌های مختلف تمرینی میسر نشد. در این مطالعه به علت محدودیت‌های مالی تنها HS-CtnI به عنوان شاخص آسیب سلول‌های عضله قلبی سنجیده شد که مسلماً سنجش شاخص‌های دیگر در این زمینه چون HS-CtnT و سایر فاکتورهای مرتبط با آن چون ایزو آنزیم کراتین کیناز (MB-CK) در ارزیابی دقیق‌تر تشخیص، ایسکمی و ریسک انفارکتوس مؤثرتر است.

ابتلا به دیابت ملیتوس با استرپتوزوتوسین با القای استرس اکسیداتیو سبب ایجاد آسیب قلبی در موش‌های صحرایی شد که با افزایش تروپونین I همراه بود. انجام تمرینات HIIT با کاهش معنی‌دار میزان گلوکز همراه بود و مقادیر HS-CtnI اگرچه کاهش داشت، ولی این کاهش معنی‌دار نبود که مدت‌زمان تمرینات و میزان شدت از عوامل احتمالی آن است. با توجه به یافته‌های این مطالعه و نتایج بررسی‌های سایر محققین چنین استنباط می‌شود که انجام تمرینات HIIT منظم و طولانی مدت احتمالاً با تحریک سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی، عضله قلب موش‌های صحرایی را در برابر آسیب اکسیداتیو ناشی از ایسکمی محافظت می‌کند؛ بنابراین انجام این گونه تمرینات منظم و طولانی مدت با توجه به بهبود شاخص گلاسمی و برای پیشگیری از آسیب‌های اکسیداتیو میوکارد و کاهش شاخص ریسک انفارکتوس به افراد دیابتی توصیه می‌شود. هرچند توصیه دقیق‌تر نیازمند انجام تحقیقات بیشتر در این زمینه است.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مقاله دارای کد اخلاق ۱۰۱۲ / ۱ / ۱۳۹۷ کمیته اخلاق مؤسسه آموزش عالی علامه قزوینی است و در جریان آن اصول و کدهای اخلاق در پژوهش و پروتکل کار با حیوانات آزمایشگاهی مراعات شده است.

حامی مالی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد خانم سیده

14. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS)

References

- [1] American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*. 2018; 41(5):917-28. [DOI:10.2337/dci18-0007] [PMID] [PMCID]
- [2] Rezende PC, Everett BM, Brooks MM, Vlachos H, Orchard TJ, Frye RL, et al. Hypoglycemia and elevated troponin in patients with diabetes and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(15):1778-86. [DOI:10.1016/j.jacc.2018.07.067] [PMID]
- [3] American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2016; 39(Suppl 1):S13-22. [DOI:10.2337/dc16-S005]
- [4] Liu Q, Wang Sh, Cai L. Diabetic cardiomyopathy and its mechanisms: Role of oxidative stress and damage. *J Diabetes Investig*. 2014; 5(6):623-34. [DOI:10.1111/jdi.12250] [PMID] [PMCID]
- [5] Karar T, Elfaki EM, Qureshi Sh. Determination of the serum levels of troponin I and creatinine among Sudanese type 2 diabetes mellitus patients. *J Nat Sci Biol Med*. 2015; 6(Suppl 1):S80-4. [DOI:10.4103/0976-9668.166092] [PMID] [PMCID]
- [6] Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J*. 2011; 32(4):404-11. [DOI:10.1093/eurheartj/ehq456] [PMID]
- [7] Bellia C, Lombardo M, Della-Morte D. Use of troponin as a predictor for cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 2020; 507:54-61. [DOI:10.1016/j.cca.2020.04.007] [PMID]
- [8] Eggers KM, Venge P, Lindahl B, Lind L. Cardiac troponin I levels measured with a high-sensitive assay increase over time and are strong predictors of mortality in an elderly population. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(18):1906-13. [DOI:10.1016/j.jacc.2012.12.048] [PMID]
- [9] Apple FS, Collinson PO, IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Lab Med Online*. 2014; 4(1):55-62. [In Korean] [DOI:10.3343/lmo.2014.4.1.55]
- [10] Jaffe AS. In search of specificity: The troponins. *ACC Curr J Rev*. 1995; 4(1):29-33. [DOI:10.1016/1062-1458(95)94006-L]
- [11] Wells SM, Sleeper M. Cardiac troponins. *J Vet Emerg Crit Care*. 2008; 18(3):235-45. [DOI:10.1111/j.1476-4431.2008.00307.x]
- [12] Shafer KM, Janssen L, Carrick-Ranson G, Rahmani S, Palmer D, Fujimoto N, et al. Cardiovascular response to exercise training in the systemic right ventricle of adults with transposition of the great arteries. *J Physiol*. 2015; 593(11):2447-58. [DOI:10.1113/JP270280] [PMID] [PMCID]
- [13] Sasidharan SR, Joseph JA, Anandakumar S, Venkatesan V, Madhavan CNA, Agarwal A. An experimental approach for selecting appropriate rodent diets for research studies on metabolic disorders. *Biomed Res Int*. 2013; 2013:752870. [DOI:10.1155/2013/752870] [PMID] [PMCID]
- [14] Asgari Hazaveh D, Riyahi Malayeri Sh, Babaei S. Effect of eight weeks high intensity interval training and medium intensity interval training and Aloe vera intake on serum vaspin and insulin resistance in diabetic male rats. *J Arak Univ Med Sci*. 2018; 20(11):67-75. [In Persian] <http://jams.arakmu.ac.ir/article-1-5406-en.html>
- [15] Thomas C, Bishop D, Moore-Morris T, Mercier J. Effects of high-intensity training on MCT1, MCT4, and NBC expressions in rat skeletal muscles: Influence of chronic metabolic alkalosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 293(4):E916-22. [DOI:10.1152/ajpendo.00164.2007] [PMID]
- [16] Long AN, Dagogo-Jack S. Comorbidities of diabetes and hypertension: Mechanisms and approach to target organ protection. *J Clin Hypertens*. 2011; 13(4):244-51. [DOI:10.1111/j.1751-7176.2011.00434.x] [PMID] [PMCID]
- [17] Umpierre D, Ribeiro PAB, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti ATN, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011; 305(17):1790-9. [DOI:10.1001/jama.2011.576] [PMID]
- [18] Burgomaster KA, Howarth KR, Phillips SM, Rakobowchuk M, MacDonald MJ, McGee SL, et al. Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans. *J Physiol*. 2008; 586(1):151-60. [DOI:10.1113/jphysiol.2007.142109] [PMID] [PMCID]
- [19] Alvarez C, Ramirez-Campillo R, Martinez-Salazar C, Mancilla R, Flores-Opazo M, Cano-Montoya J, et al. Low-volume high-intensity interval training as a therapy for type 2 diabetes. *Int J Sports Med*. 2016; 37(9):723-9. [DOI:10.1055/s-0042-104935] [PMID]
- [20] Francois ME, Little JP. Effectiveness and safety of high-intensity interval training in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Spectr*. 2015; 28(1):39-44. [DOI:10.2337/diaspect.28.1.39] [PMID] [PMCID]
- [21] Babuin L, Jaffe AS. Erratum: Troponin: The biomarker of choice for the detection of cardiac injury (Canadian Medical Association Journal (2005) 173, 10 (1191-1202)). *CMAJ*. 2006; 174(3):353. <https://mayoclinic.pure.elsevier.com/en/publications/erratum-troponin-the-biomarker-of-choice-for-the-detection-of-car-2>
- [22] Badole SL, Chaudhari SM, Jangam GB, Kandhare AD, Bodhankar SL. Cardioprotective activity of *Pongamia pinnata* in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:403291. [DOI:10.1155/2015/403291] [PMID] [PMCID]
- [23] Reasner CA. Reducing cardiovascular complications of type 2 diabetes by targeting multiple risk factors. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008; 52(2):136-44. [DOI:10.1097/FJC.0b013e31817ffe5a] [PMID]
- [24] Zhou G, Li X, Hein DW, Xiang X, Marshall JP, Prabhu SD, et al. Metallothionein suppresses angiotensin II-induced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activation, nitrosative stress, apoptosis, and pathological remodeling in the diabetic heart. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(8):655-66. [DOI:10.1016/j.jacc.2008.05.019] [PMID]
- [25] Kumar SD, Vijaya M, Samy RP, Dheen ST, Ren M, Watt F, et al. Zinc supplementation prevents cardiomyocyte apoptosis and congenital heart defects in embryos of diabetic mice. *Free Radic Biol Med*. 2012; 53(8):1595-606. [DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2012.07.008] [PMID]
- [26] Marefati H, Aminizadeh S, Najafipour H, Dabiri Sh, Shahouzehi B. The effects of moderate-intensity interval training on the

- resistance to induced cardiac ischemia in adult male rats. *Qom Univ Med Sci J.* 2016; 10(4):1-9. [In Persian] <http://journal.muq.ac.ir/article-1-923-en.html>
- [27] Löwbeer C, Seeberger A, Gustafsson SA, Bouvier F, Hulting J. Serum cardiac troponin T, troponin I, plasma BNP and left ventricular mass index in professional football players. *J Sci Med Sport.* 2007; 10(5):291-6. [DOI:10.1016/j.jsams.2006.10.002] [PMID]
- [28] Sato Y, Kita T, Takatsu Y, Kimura T. Biochemical markers of myocyte injury in heart failure. *Heart.* 2004; 90(10):1110-3. [DOI:10.1136/hrt.2003.023895] [PMID] [PMCID]
- [29] Gatta L, Armani A, Iellamo F, Consoli C, Molinari F, Caminiti G, et al. Effects of a short-term exercise training on serum factors involved in ventricular remodelling in chronic heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2012; 155(3):409-13. [DOI:10.1016/j.ijcard.2010.10.045] [PMID]
- [30] Lee IM, Sesso HD, Paffenbarger Jr RS. Physical activity and coronary heart disease risk in men: Does the duration of exercise episodes predict risk? *Circulation.* 2000; 102(9):981-6. [DOI:10.1161/01.CIR.102.9.981] [PMID]
- [31] French JP, Quindry JC, Falk DJ, Staib JL, Lee Y, Wang KKW, et al. Ischemia-reperfusion-induced calpain activation and SERCA2a degradation are attenuated by exercise training and calpain inhibition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 290(1):H128-36. [DOI:10.1152/ajpheart.00739.2005] [PMID]
- [32] Tofighi A, Ebrahimi Kalan A, Jamali Qaraghanlou B. The effect of resveratrol supplementation and aerobic training on cardiac tissue alteration of rats with acute myocardial infarction. *Iran J Physiol Pharmacol.* 2017; 1(4):211-21. [In Persian] <http://ijpp.phypha.ir/article-1-273-en.html>
- [33] Powers SK, Smuder AJ, Kavazis AN, Quindry JC. Mechanisms of exercise-induced cardioprotection. *Physiology.* 2014; 29(1):27-38. [DOI:10.1152/physiol.00030.2013] [PMID] [PMCID]
- [34] Brouwers O, de Vos-Houben MJM, Niessen PMG, Miyata T, van Nieuwenhoven F, Janssen BJA, et al. Mild oxidative damage in the diabetic rat heart is attenuated by glyoxalase-1 overexpression. *Int J Mol Sci.* 2013; 14(8):15724-39. [DOI:10.3390/ijms140815724] [PMID] [PMCID]

This Page Intentionally Left Blank