

The effect of eight weeks of high intensity interval training on cardiac tissue of p-AMPK, T-AMPK and fibrosis and glycemic index in male Wistar diabetic rats

Saeed Dabagh Nikookheslat^{1*}, Ramin Amirsasan², Mostafa Khani³, Morteza Nikkhesal⁴

Receive 2022 August 30; Accepted 2022 October 02

Abstract

Aim: Intense interval training (HIIT) activates metabolic factors by increasing the cell's need for energy in the shortest time; However, its role in AMPK activation and subsequent reduction of cardiac tissue fibrosis in type 2 diabetes (T2DM) patients is unclear. Therefore, the present study was conducted to determine the effect of eight weeks of High intensity interval training on AMPK levels and cardiac tissue fibrosis, fasting blood glucose and insulin, and insulin resistance in streptozocin-induced diabetic rats. **Methods:** In this experimental study, 20 heads (293.16 ± 49.96 g) of adult white Wistar rats were divided into four groups (n=5): healthy control, diabetic control, healthy exercise, and diabetic exercise. The HIIT protocol was performed on a treadmill for eight weeks (five sessions per week including three phases of warm-up, main body of exercise and cool-down in each session). The training intensity was 85-90% of the maximum speed (~27-30 m/min) in 6-12 two-minute intervals with a three-minute active rest, including continuous running at an intensity of 30% of the maximum speed on the treadmill. Shapiro-Wilk, 2x2 two-way analysis of variance, one-way analysis of variance and Bonferroni's post hoc tests at a significance level of <0.05 were used to analyze the data. **Results:** A significant increase in p-AMPK and p-AMPK/T-AMPK values of heart tissue was observed in healthy exercise rats compared to other groups ($p<0.05$). Also, cardiac tissue fibrosis in the diabetic exercise group was significantly reduced compared to the diabetic control group ($p<0.05$). However, in the diabetic exercise group, the values of p-AMPK and p-AMPK/T-AMPK in cardiac tissue were not affected ($p>0.05$) and Also, T-AMPK showed a significant increase in the diabetic control group compared to other groups ($p<0.05$). **Conclusions:** Probably, reduction of cardiac tissue fibrosis in T2DM rats, at least during eight weeks of HIIT, is independent of AMPK.

Keywords: AMPK, Fibrosis, High intensity interval training, Type 2 diabetes, Insulin sensitivity.



Scan this QR code to see the accompanying video, or visit jahssp.azaruniv.ac.ir

1. Associate Professor, Department of Sports Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran (Corresponding Author):

Email: Nikookheslat@tabrizu.ac.ir

2. Associate Professor, Department of Sports Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

3. Associate Professor, Department of Sports Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

4. PhD Student of the Department of Sports Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

Cite as: Saeed Dabagh Nikookheslat, Ramin Amirsasan, Mostafa Khani, Morteza Nikkhesal. The effect of eight weeks of high intensity interval training on cardiac tissue of p-AMPK, T-AMPK and fibrosis and glycemic index in male Wistar diabetic rats. Applied Health Studies in Sport Physiology. 2024; 11(1): 23-38.

Owner and Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

Journal ISSN (online): 2676-6507

Access Type: Open Access

DOI: 10.22049/JAHSSP.2022.27979.1494

DOR:



Extended abstract

Background

Modulation of cardiovascular complications caused by T2DM such as cardiac tissue fibrosis has always been considered through aerobic exercise interventions. However, investigating the effects of HIIT with intermediate aerobic and anaerobic approaches including high energy demand in a short period of time through AMPK activation on reducing cardiac tissue fibrosis caused by T2DM is unclear. In fact, how AMPK functions as a body energy sensor and one of its main regulators in facing fibrosis with stressful conditions of HIIT and T2DM at the same time is still controversial. Therefore, the present study was conducted to determine the effect of eight weeks of HIIT on p-AMPK, T-AMPK and fibrosis of cardiac tissue and glycemic indices of diabetic male Wistar rats.

Methodology

The present study was conducted based on the regulations of working with laboratory animals. Therefore, 20 white male Wistar rats, which had a serum glucose level of less than 250 mg/dL under normal conditions without fasting, were collected from the animal laboratory of Iran University of Medical Sciences, aged about three months and weighing 225-300 grams. (293.16±49.96 grams) were prepared. All interventions were started after at least two weeks of animal settlement with temperature conditions of 20 ± 2 °C, relative humidity of $50 \pm 5\%$, minimum noise and light-dark cycle of 12:12 hours. Rats were divided into four groups of five series including healthy control, diabetic control, healthy training and diabetic training. Then, for two weeks, 10 rats from diabetic control and diabetic training groups became diabetic. At the same time, in order to induce T2DM, high-fat food (45% fat, 21% protein and 34% carbohydrates) was consumed for two weeks, and then IP-STZ injection was applied after six hours of fasting. One week after making the blood glucose concentration higher than 250 mg/dL, rats with T2DM were included in the study. The training method included eight weeks of HIIT for five days a week on a treadmill. The HIIT method consisted of three phases: warm-up, the main part of the exercise, and cool-down. Exercises in the warm-up and cool-down phase were considered for five minutes at a speed of 10 meters per minute (equal to the intensity of 30-40% VO_{2max}). The main part of the exercise was performed with 85-90% of maximum speed (~27-30 m/min), which was gradually increased from 6 to 12 two-minute intervals from the first week to the eighth week of the research project. Three-minute intervals of active rest with 30% VO_{2max} equal to a speed of 10 meters per minute were applied between high intensity activity periods. The total training time increased from 38 to 68 minutes during the training period. Also, the healthy control group, which did not participate in any activity program, was placed on a stationary treadmill five days a week for 10 to 15 minutes per session to create the same conditions as the other training groups. After the last training session, the body weight of all the groups was measured immediately. 48 hours after the last training session (12 to 14 hours of fasting), blood samples were taken and all rats were subjected to pain-free surgery by intraperitoneal injection of a combination of Ketamine and Xylazine. After washing, the removed tissue was frozen and then stored in a freezer at -70 degrees Celsius for further measurements. In the following, western blot method was used to evaluate the expression level of p-AMPK and T-AMPK proteins of cardiac tissue. Cardiac tissue Fibrosis was also determined using Masson's Trichrome staining method. In addition, fasting blood glucose was measured by glucose oxidase method, fasting blood insulin concentration was measured by ELISA method, and insulin resistance values were measured using HOMA-IR formula. Finally, Shapiro-Wilk test was used in connection with statistical methods in order to check the normal distribution of data. Also, in order to investigate the interaction between the independent variables of the research (HIIT and T2DM), the 2x2 two-way analysis of variance test was used, and for pairwise comparison, the one-way analysis of variance test and subsequently Bonferroni's post hoc test were used. All statistical operations were performed using SPSS_{V26} software under Windows, at a significance level of less than 0.05.

Results

The findings showed that eight weeks of T2DM significantly decreased fasting blood insulin levels and increased T-AMPK and fibrosis of cardiac tissue, blood insulin resistance and fasting blood glucose. However, no significant difference was observed in the values of cardiac tissue p-AMPK of rats with T2DM compared to the healthy control group. Also, in healthy rats, eight weeks of HIIT significantly led to a decrease in fasting blood glucose levels and an increase in cardiac tissue p-AMPK and fasting blood insulin levels compared to the healthy control group; However, no difference was observed in the values of T-AMPK and fibrosis of cardiac tissue and blood insulin resistance compared to the healthy control group. In addition, eight weeks of HIIT in rats suffering from T2DM led to a decrease in cardiac tissue fibrosis and fasting blood glucose levels and no change in cardiac tissue p-AMPK and T-AMPK values, insulin resistance and fasting blood insulin compared to the healthy control group.

Conclusion

According to the results of the present study, it seems, in the condition of T2DM, the reduction of insulin resistance values, improvement of glycemic status and finally reduction of the process of cardiac tissue fibrosis caused by eight weeks of HIIT observed in the diabetic training group, should be independent of the AMPK pathway of cardiac tissue; However, in healthy rats, the situation can be the opposite, so that the observed improvements can be related to the increase of AMPK in the cardiac tissue.

Keywords

AMPK, Fibrosis, High intensity interval training, Type 2 diabetes, Insulin sensitivity.

مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال یازدهم، شماره اول؛

بهار و تابستان ۱۴۰۳؛ صفحات ۲۳-۳۸

Open Access

مقاله پژوهشی

تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید بر مقادیر p-AMPK، T-AMPK و فیبروز بافت قلبی و

شاخص‌های گلايسمیک موش‌های دیابتی شده‌ی نر نژاد ویستار

سعید دباغ نیکوخصلت^{۱*}، رامین امیرساسان^۲، مصطفی خانی^۳، مرتضی نیک‌خصلت^۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۶/۰۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۷/۱۰

چکیده

هدف: تمرین تناوبی شدید (HIIT)، با افزایش نیاز سلول به انرژی در کوتاه‌ترین زمان، عوامل متابولیکی را فعال می‌سازد؛ با این حال نقش آن در فعال‌سازی AMPK و متعاقباً کاهش فیبروز بافت قلبی مبتلایان به دیابت نوع دو (T2DM) نامشخص است. لذا پژوهش حاضر جهت تعیین تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید بر مقادیر AMPK و فیبروز بافت قلبی، گلوکز و انسولین خون ناشتا و مقاومت به انسولین موش‌های دیابتی شده از طریق استرپتوزوسین صورت گرفت. **روش شناسی:** در مطالعه تجربی حاضر ۲۰ سر (۲۹۳/۱۶±۴۹/۹۶ گرم) موش صحرایی نر بالغ سفید نژاد ویستار در چهار گروه (n=۵) کنترل سالم، کنترل دیابتی، تمرین سالم و تمرین دیابتی قرار گرفتند. پروتکل HIIT به مدت هشت هفته (پنج جلسه در هفته شامل سه مرحله گرم کردن، بدنه اصلی تمرین و سرد کردن در هر جلسه) روی نوارگردان صورت گرفت. شدت تمرین برابر با ۹۰-۸۵٪ سرعت بیشینه (۳۰-۲۷ متر بر دقیقه) در ۱۲-۶ تناوب دو دقیقه‌ای با استراحت فعال سه دقیقه‌ای شامل دوییدن‌های ادامه‌دار در شدت ۳۰٪ سرعت بیشینه روی نوارگردان انجام پذیرفت. از آزمون‌های شاپیرو-ویلک، آنالیز واریانس دو راهه ۲×۲، آنالیز واریانس یک راهه و تعقیبی بونفرونی در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ < . به‌منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد. **یافته‌ها:** افزایش معنی‌دار مقادیر p-AMPK/T- و p-AMPK AMPK بافت قلبی در موش‌های تمرین سالم نسبت به سایر گروه‌ها مشاهده شد (p<0/05). همچنین فیبروز بافت قلبی در گروه تمرین دیابتی کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل دیابتی یافت (p<0/05). با این حال در گروه تمرین دیابتی مقادیر p-AMPK/T-AMPK و p-AMPK/T-AMPK بافت قلبی تحت تأثیر قرار نگرفت (p>0/05) و نیز T-AMPK در گروه کنترل دیابتی افزایش معنی‌داری نسبت به سایر گروه‌ها معنی‌داری نشان داد (p<0/05). **نتیجه‌گیری:** احتمالاً کاهش فیبروز بافت قلبی موش‌های T2DM، حداقل در طول هشت هفته HIIT، مستقل از AMPK عمل می‌کند.

واژه‌های کلیدی: تمرین تناوبی شدید، دیابت نوع دو، فیبروز، مقاومت به انسولین، AMPK.



با اسکن QR فوق می‌توانید جزئیات مقاله حاضر را در سایت www.jahssp.azaruniv.ac.ir/ مشاهده کنید.

۱. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران. (نویسنده مسئول): Nikookheslat@tabrizu.ac.ir
۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.
۳. استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.
۴. دانشجوی دکتری بیوشیمی و متابولیسم فعالیت ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

نحوه ارجاع: سعید دباغ نیکوخصلت، رامین امیرساسان، مصطفی خانی، مرتضی نیک‌خصلت. "تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید بر مقادیر p-AMPK، T-AMPK و فیبروز بافت قلبی و شاخص‌های گلايسمیک موش‌های دیابتی شده‌ی نر نژاد ویستار". مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. ۱۴۰۳؛ ۱۱ (۱): ۱-۱۰.

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

شاپای الکترونیکی: ۶۵۰۷-۲۶۷۶

نوع دسترسی: آزاد

DOI: 10.22049/JAHSSP.2022.27979.1494

DOR: 20.1001.



Copyright ©The authors

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

(۲۰). در همین راستا تمرین ورزشی به مدت هشت روز شامل دویدن موش‌های صحرایی بر روی تردمیل با سرعت ۲۰ تا ۳۰ متر بر دقیقه تا رسیدن به واماندگی منجر به افزایش معنی‌دار محتوای پروتئین AMPK در بافت قلبی دارای نارسایی می‌شود (۲۱). با این حال اخیراً گرایش به تمرینات تناوبی شدید^۳ (HIIT) به جهت جایگاه ویژه‌ای که در بهبود توان هوازی و بی‌هوازی و به عبارتی اعمال اثرات همزمان هر دو تمرین استقامتی و مقاومتی دارد، افزایش یافته است (۲۲،۲۳). در حین HIIT، سلول در مدت زمان کوتاهی با نیاز به حداکثر انرژی مواجه می‌شود و AMPK که به عنوان سنسور حساس به استرس انرژی و تنظیم‌کننده تعادل انرژی سلولی به شمار می‌رود (۲۴) را از طریق تغییر نسبت ATP/AMP فعال می‌سازد (۲۳). فعال‌سازی AMPK با مهار پروتئین هدف مکانیسمی راپامایسین^۴ (mTOR) به عنوان مسیر پایین دست انسولین و هورمون‌های مرتبط با رشد (۲۵)، منجر به افزایش پیام‌رسانی انسولین و متعاقباً کاهش گلوکز و مقاومت به انسولین می‌شود (۳).

با توجه به مطالب ذکر شده به نظر می‌رسد اثرات مفید AMPK در کاهش مقاومت به انسولین و پیامدهای درمانی بالقوه آن برای T2DM (۲۶) و نارسایی قلبی ناشی از آن مشخص شده است (۳،۲۷). با این حال همچنان اثرات متقابل HIIT بر مقادیر AMPK بافت قلبی به‌طور کامل مشخص نشده است (۱۵) که اختلافات احتمالی مشاهده شده ممکن است ناشی از مدت و شدت تمرین، بافت مورد سنجش و نیز نحوه اندازه‌گیری شاخص‌ها باشد (۲). لذا به نظر می‌رسد با توجه به جایگاه HIIT در بهبود توان هوازی و بی‌هوازی (۲۲) و همچنین افزایش رویکردهای سنتز پروتئین و متعاقباً عملکرد بافت قلبی (۱۰)، می‌توان با تعیین اثرات HIIT بر AMPK در قیاس با فیبروز بافت قلبی موش‌های T2DM، راهکارها و رویکردهای مناسبی را در خصوص مهار و یا تقویت مسیرهای پیام‌رسانی مرتبط با فیبروز بافت قلبی پیش‌بینی نمود و در این راستا در خصوص کاهش عوارض ناشی از T2DM اقدامات مناسبی را در زمینه طراحی تمرینات ورزشی از لحاظ شدت و مدت با ویژگی بهبود وضعیت قلبی-عروقی افراد مبتلاء به T2DM، اتخاذ نموده و مطالعاتی با رویکردهای جدید تمرینی و حتی تغذیه‌ای و دارویی صورت داد. بنابراین مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر هشت هفته HIIT بر مقادیر AMPK فسفریله (p-AMPK)، AMPK کل (T-AMPK) و فیبروز بافت قلبی و مقاومت به انسولین و HbA1c موش‌های دیابتی شده نر نژاد ویستار صورت گرفت.

روش پژوهش

مقدمه

تنظیم متابولیسم بدن به ویژه انرژی درون سلولی، به شکل مطلوب، از مهمترین عوامل دخیل در کنترل دیابت نوع دو^۱ (T2DM) محسوب می‌شود که در فعالیت ورزشی به شکل کارآمدی صورت می‌پذیرد (۱). شواهد قانع‌کننده‌ای از مطالعات بالینی و اپیدمیولوژیک وجود دارد که نشان می‌دهد، اختلال مسیر تنظیمی پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونوفسفات^۲ (AMPK) به دلایلی که همچنان به خوبی روشن نیست (۲)، می‌تواند مقاومت به انسولین و متعاقباً کاهش جذب گلوکز خون و استفاده از آن به نفع اکسیداسیون اسیدهای چرب در ایجاد اختلال عملکرد قلب ناشی از T2DM را تشدید نموده و احتمال ابتلاء به T2DM را افزایش دهد (۳). از همین روی اختلال مسیر تنظیمی AMPK، مشکلات بعدی ناشی از T2DM همچون افزایش فیبروز (۴) را می‌تواند مستقل از بیماری‌های عروق کرونر و فشار خون بالا القاء نماید (۳).

از سوی دیگر فیبروز بافت قلبی به عنوان یکی از مهمترین نشان‌گرهای اختلال عملکرد بافت قلبی ناشی از T2DM به شمار می‌رود (۵) که با افزایش ضخامت غیرطبیعی حفره‌های قلبی ناشی از تکثیر نابجای فیبروبلاست‌های قلب و رسوب کلاژن مشخص می‌شود و منجر به کاهش عملکرد سیستمیک و دیاستولیک و نهایتاً کاهش خاصیت ارتجاعی بافت قلبی می‌شود (۶،۷). در همین رابطه AMPK یک پروتئین محوری است که اثرات محافظتی گسترده‌ای در برابر فیبروز بافت قلبی دارد و از فرآیند فیبروز تجزیه‌ناپذیر می‌کند یا آن را به تأخیر می‌اندازد (۸،۹). بخشی از این نتایج از طریق مشاهده اثرات ضدفیبروتیک بافت قلبی ناشی از داروهای فعال‌کننده AMPK همچون متفورمین (۳،۱۰) قابل توضیح است (۹،۱۰). در واقع AMPK با پیام‌رسانی‌های ضدفیبروتیک مانند سرکوب مسیرهای Akt/mTOR و TGF-β/SMAD3 (۱۱،۱۲) از فیبروز بینابینی بافت قلبی جلوگیری می‌کند (۹).

از سوی دیگر مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی با افزایش فعال-سازی AMPK بافت قلبی (۱۳) اثرات سودمندی بر بازسازی بافت قلبی اعمال می‌کند (۱۴). به‌طور حاد و مزمن، در نمونه‌های سالم، فعال‌سازی مسیرهای پیام‌رسانی AMPK در هر دو نوع فعالیت‌های ورزشی استقامتی و مقاومتی گزارش شده است (۱۵-۱۷) که پیامدهای متعددی از جمله تحریک جذب گلوکز خون مستقل از انسولین (۳) و نیز افزایش حساسیت به انسولین را به دنبال دارد (۱۸،۱۹). همچنین در شرایط بیماری، افزایش محتوای پروتئین AMPK ناشی از فعالیت ورزشی در بافت قلبی موش‌های صحرایی مبتلاء به نارسایی قلبی گزارش شده است

۳. High intensity interval training

۴. Mechanistic target of rapamycin

۱. Type 2 diabetes

۲. Adenosine monophosphate protein kinase



دیابتی کردن، میزان گلوکز نمونه خونی از ورید دمی حیوان جمع‌آوری و با استفاده از گلوکومتر بررسی و غلظت گلوکز خون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به‌عنوان موش‌های صحرایی مبتلاء به T2DM وارد مطالعه شدند (۲۹). وزن موش‌های صحرایی جهت تعیین دوزهای تزریقی STZ ویژه هر یک از موش‌ها، همچنین کنترل وزن موش‌ها در طول مطالعه از ترازوی دیجیتال استفاده شد.

روش تمرینی: روش تمرینی مطالعه حاضر برگرفته از پژوهش براون^{۱۰} و همکاران (۲۰۱۷) بود (۳۰). بنابراین هشت هفته HIIT برای پنج روز در هفته (شنبه، یکشنبه، سه‌شنبه، چهارشنبه و پنج‌شنبه) روی نوارگردان صورت پذیرفت. آزمون تعیین سرعت بیشینه هنگام حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max})^{۱۱} در موش‌های صحرایی با استفاده از آزمون فزاینده استاندارد بی‌درد^{۱۲} و همکاران (۱۹۷۹) اجرا شد (۳۱) که به وسیله کارول گویز لیندرو^{۱۳} و همکاران (۲۰۰۷) جهت موش‌های صحرایی نژاد ویستار استانداردسازی شده است (۳۲). از هر موش صحرایی به‌طور جداگانه آزمون گرفته شد. آزمون شامل ۱۰ مرحله سه دقیقه‌ای است، به‌طوری‌که، سرعت دویدن با پنج متر بر دقیقه شروع و در هر سه دقیقه یکبار، سرعتی معادل با سه متر بر دقیقه تا زمان رسیدن به حالت واماندگی افزوده می‌شود. زمان رسیدن به خستگی با عدم توانایی موش‌های صحرایی در دویدن روی نوارگردان با وجود ایجاد شوک الکتریکی مشخص می‌شود. از حیوانات هر دو هفته یکبار آزمون واماندگی گرفته شد و شدت تمرین با توجه به مقادیر جدید آزمون تعیین گردید (۳۲). روش HIIT شامل سه مرحله گرم کردن، بدنه اصلی تمرین و سرد کردن بود. تمرینات در مرحله گرم و سرد کردن به مدت پنج دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه (برابر با شدت ۴۰-۳۰٪ VO_{2max}) در نظر گرفته شد. بدنه اصلی تمرین با شدت ۹۰-۸۵٪ سرعت بیشینه (۳۰-۲۷ متر بر دقیقه) اجرا شد که به صورت فزاینده از شش به ۱۲ تناوب دو دقیقه‌ای از هفته اول تا هفته هشتم طرح تحقیقی افزایش یافت. تناوب‌های سه دقیقه‌ای استراحت فعال با شدت ۳۰٪ VO_{2max} برابر با سرعت ۱۰ متر در دقیقه میان وهله‌های فعالیت شدید اعمال شد. زمان کل تمرین از ۳۸ به ۶۸ دقیقه در طول دوره تمرینی رسید (۳۰). همچنین، گروه کنترل سالم که در هیچ‌گونه برنامه فعالیتی شرکت نکرد، برای ایجاد شرایط کاملاً یکسان با سایر گروه‌های تمرینی، پنج روز در هفته به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه روی نوارگردان بی‌حرکت قرار گرفتند.

تغذیه موش‌های صحرایی: روزانه حدود ۲۰ گرم پلت در اختیار هر موش موجود در قفس قرار داده شد. با این حال، مقدار غذای مصرفی

طرح تحقیق: تحقیق حاضر از نوع مطالعات کاربردی-تجربی (دو متغیر مستقل HIIT و T2DM) در قالب یک طرح پس‌آزمون دو عاملی است که بر اساس مقررات نحوه کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. برای این منظور، تعداد ۲۰ سر موش صحرایی نر سفید نژاد ویستار که در شرایط طبیعی بدون برقراری حالت روزه‌داری، میزان گلوکز سرم پائین‌تر از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشتند، به روش در دسترس از آزمایشگاه حیوانی دانشگاه علوم پزشکی ایران با سن حدود سه ماه و در محدوده وزنی ۲۲۵ الی ۳۰۰ گرم (۲۹۳/۱۶±۴۹/۹۶ گرم) تهیه شدند و در همان آزمایشگاه مورد مطالعه قرار گرفتند تمامی مداخلات پس از گذشت دست کم دو هفته استقرار حیوانات با شرایط دمایی ۲±۲۰ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵±۵ درصد، با کمترین سروصدا و چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ ساعته (شروع روشنایی از ساعت ۷:۰۰ صبح الی ۱۹:۰۰ عصر) به‌صورت سه تا پنج عدد موش در هر قفس شروع شد. موش‌ها در چهار گروه پنج سری (تخمین حجم نمونه با نرم‌افزار G*Power^{v3.1.9.2}) شامل کنترل سالم (بدون HIIT) و بدون T2DM، کنترل دیابتی (بدون HIIT و همراه با T2DM)، تمرین سالم (همراه با HIIT و بدون T2DM) و تمرین دیابتی (همراه با HIIT و T2DM) قرار گرفتند. سپس به مدت دو هفته ۱۰ سر از موش‌های گروه‌های کنترل دیابتی و تمرین دیابتی، دیابتی شدند. در طول مطالعه تمامی حیوانات به‌صورت آزادانه^۵ به آب و غذای استاندارد حیوانی دسترسی داشتند که به‌صورت دقیق اندازه‌گیری و ثبت شد. سپس نمونه‌ها (به غیر از گروه‌های کنترل سالم و کنترل دیابتی) به‌مدت پنج روز تحت برنامه آشنایی با نحوه فعالیت روی نوارگردان قرار گرفتند. طی دوره آشنایی، شیب نوارگردان صفر درصد، سرعت ۱۰ متر در دقیقه و مدت تمرین ۱۰-۵ دقیقه در روز بود. اصول اخلاقی (IR.TABRIZU.REC.1400.061) مطالعه مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی تبریز مورد توجه قرار گرفت.

روش القاء دیابت: برای القاء T2DM، طبق روش گروه مطالعاتی ساسیدهاران^۶ و همکاران (۲۰۱۳)، دو هفته مصرف غذای پرچرب (۴۵٪ چربی، ۲۱٪ پروتئین و ۳۴٪ کربوهیدرات) (تولید شرکت خوراک‌سازان اصفهان) صورت گرفت و سپس تزریق درون صفاقی (IP) ۲ سم استرپتوزوسین^۸ (STZ) (شرکت سیگما آلدریج^۷، آمریکا) در یک دوز ۳۵ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن حل شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار (PH=۴/۵) بعد از شش ساعت ناشتایی اعمال گردید. یک هفته پس از

10. Brown

11. Maximal oxygen consumption

12. Bedford

13. Leandro

۵. Ad libitum

6. Sasidharan

7. Intraperitoneal injection

۸. Streptozotocin

۹. Sigma-Aldrich



به b-actin گروه کنترل سالم به دست آمد. در نهایت مقادیر هر گروه آزمایشی نسبت به گروه کنترل سالم در اشکال مورد استفاده قرار گرفت. همچنین علاوه بر گزارش مقادیر p-AMPK و T-AMPK به صورت منفرد، مقادیر p-AMPK/T-AMPK نیز ارائه شد (۳۶). فیروز بافت قلبی به روش رنگ آمیزی تری کروم ماسون روی بخش‌های پارافین پنج مترمربع تعیین شد. تصویربرداری از سلول‌ها و برش‌های بافتی بعد از رنگ آمیزی هیستوشیمیایی و ایمنوهیستوشیمیایی با استفاده از میکروسکوپ نوری و فلورسنت AXIOM ساخت کشور آلمان صورت گرفت. میزان و درجه فیروز با استفاده از نرم افزار Image J مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. غلظت گلوکز خون ناشتا به روش گلوکز اکسیداز و نیز غلظت انسولین ناشتا از طریق الایزا و به روش ساندویچ اندازه‌گیری شد. همچنین برای محاسبه مقاومت انسولینی از فرمول HOMA-IR استفاده گردید (۳۷، ۶).

تجزیه و تحلیل آماری: به منظور بررسی تعامل بین متغیرهای مستقل پژوهش شامل HIIT و T2DM از آزمون تحلیل واریانس دو راهه ۲×۲ و نیز به منظور مقایسه زوجی از آزمون تحلیل واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. تمامی عملیات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS 26 تحت ویندوز، در سطح معنی داری ۰/۰۵ < صورت گرفت.

یافته‌ها

میانگین \pm انحراف استاندارد و نیز نتایج حاصل از آزمون تحلیل واریانس دو راهه ۲×۲ شاخص‌های مورد مطالعه به تفکیک گروه‌های پژوهشی به ترتیب در جداول ۱ و ۲ ارائه شده است.

با توجه به نتایج آزمون تحلیل واریانس دو راهه ۲×۲، صرف نظر از نوع گروه از لحاظ ابتلاء به T2DM یا سالم بودن، تأثیر هشت هفته تمرین بر مقادیر p-AMPK (p=0.023) و فیروز بافت قلبی (p<0.001) و نیز مقاومت به انسولین، انسولین و گلوکز خون ناشتا (p<0.001) معنی‌دار اما بر مقادیر p-AMPK/T-AMPK (p=0.011) و T-AMPK بافت قلبی (p=0.099) غیرمعنی‌دار بود. همچنین تأثیر ابتلاء به T2DM صرف نظر از نوع گروه از لحاظ تمرین کرده یا نکرده، بر مقادیر تمام شاخص‌ها معنی‌دار بود (p<0.001). علاوه بر این تعامل معنی‌داری بین تأثیر تمرین و ابتلاء به تمام شاخص‌ها مشاهده شد (p<0.001).

از سوی دیگر با توجه به نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه در تمام

روزانه آنها به‌طور دقیق اندازه‌گیری و با افزایش وزن حیوانات به مرور زمان به میزان غذای آنها افزوده گردید. لازم به ذکر است که در هر ۱۰۰ گرم از پلت تغذیه شده موش‌های صحرایی، کربوهیدرات (نشاسته ذرت و ساکاروز)، چربی (دنبه)، پروتئین (کازئین)، ویتامین و مواد معدنی و فیبر به ترتیب برابر با ۴۴، ۴، ۱۸، ۵ و ۱۰ گرم بود که در مجموع انرژی معادل با ۳۰۴ کالری را برای موش‌ها تامین می‌کرد. بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری تأمین کننده آب به‌طور روزانه پُر شد (۲۹).

روش اندازه‌گیری شاخص‌ها: پس از آخرین جلسه تمرینی، بلافاصله وزن بدن موش‌های تمام گروه‌های مورد مطالعه اندازه‌گیری شد. نمونه‌های خون جمع‌آوری شده از آنورت شکمی به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق نگهداری و به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. سپس سرم‌ها برای تجزیه و تحلیل بعدی در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد ذخیره گردید (۳۳). تمامی موش‌های صحرایی، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی، با رعایت اصول اخلاقی و با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کانامین (۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلانین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، به روش بدون درد بی‌هوش و جراحی شدند. سپس بخشی از بافت قسمت آپکس بطن چپ آزمودنی‌ها با دقت برداشته شده و پس از شستشو با سرم نرمال سالین در نیتروژن مایع (C° -۱۹۶) (تانک ازت) منجمد (برای انتقال به فریزر) و سپس برای سنجش‌های بعدی با دمای ۷۰- درجه سلسیوس در فریزر نگهداری شدند (۳۴). با استفاده از روش آزمایشگاهی وسترن بلات مقادیر AMPK فسریله (p-AMPK) و نیز AMPK کل (T-AMPK) مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. برای این منظور جهت لیز کردن بافت‌ها یا استخراج پروتئین‌های بافت قلبی از Lysis buffer حاوی ۰/۰۵ میلی‌مولار بافر تریس^{۱۴} (pH برابر ۸)، ۰/۰۳ گرم EDTA، ۰/۰۸ گرم NaCl، ۰/۰۲۵ گرم سدیم دئوکسی کولات^{۱۵}، ۰/۰۱ گرم سدیم دودسیل سولفات^{۱۶} (SDS)، یک تبلت^{۱۷} آنتی پروتئاز کوکتیل^{۱۸} و ۱۰ میکرولیتر Triton NP-40 یک درصد استفاده شد و سپس نمونه‌ها در دستگاه سانتریفیوژ مدل Eppendorph 5415 R در دمای چهار درجه سانتی‌گراد و با سرعت ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شد؛ پس از آن مایع رویی تحت الکتروفورز نهایی SDS-Polyacrylamide و وسترن بلات قرار گرفت (۳۴). آنتی بادی اولیه و ثانویه Thr p-AMPK α 1/2 (T-AMPK α 1/2 (D-6): Sc-74461, 172): Sc- 33524 و β -actin (C4): Sc-47778 که همگی متعلق به شرکت سانتا کروز^{۱۹}، ساخت کشور آمریکا بودند، مورد استفاده قرار گرفت (۲۳، ۳۵). نتایج وسترن بلات مقادیر پروتئین p-AMPK و T-AMPK نسبت

۱۷. Tablet

۱۸. Protease inhibitor cocktail

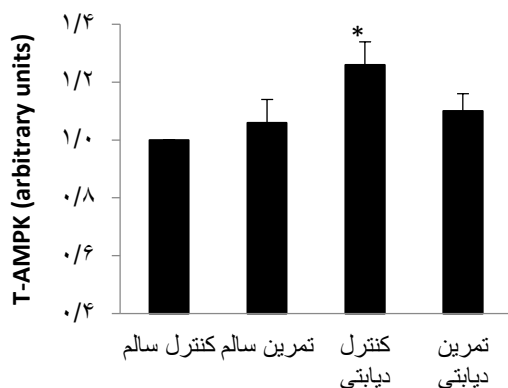
19. Santa cruz

۱۴. Tris-HCL

۱۵. Sodium Deoxycholate

۱۶. Sodium dodecyl sulfat

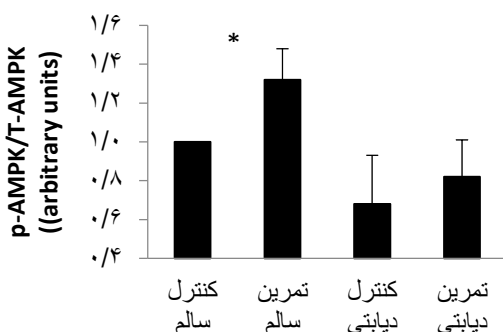




شکل ۲. مقادیر T-AMPK بافت قلبی موش‌های نر نژاد ویستار

پس از هشت هفته (مقادیر نسبت به گروه کنترل سالم).

* تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل دیابتی نسبت به سایر گروه‌ها.

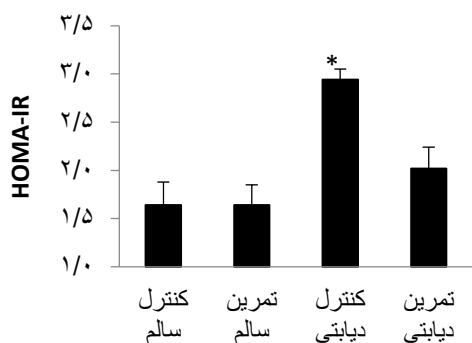


شکل ۳. مقادیر p-AMPK/T-AMPK بافت قلبی موش‌های نر

نژاد ویستار پس از هشت هفته (مقادیر نسبت به گروه کنترل

سالم).

* تفاوت معنی‌دار بین گروه تمرین سالم نسبت به گروه‌های کنترل دیابتی و تمرین دیابتی.



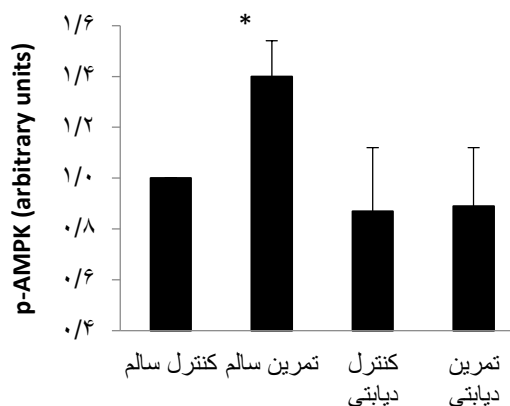
شکل ۴. مقادیر مقاومت به انسولین خون موش‌های نر نژاد

ویستار پس از هشت هفته.

* تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل دیابتی نسبت به سایر گروه‌ها.

شاخص‌های مورد مطالعه بین تمام گروه‌ها تفاوت معنی‌داری مشاهده شد ($p < 0.001$). بنابراین با انجام آزمون تعقیبی بونفرونی مشاهده شد که مقادیر p-AMPK بافت قلبی در گروه تمرین سالم نسبت به سایر گروه‌ها ($p < 0.05$) (شکل ۱)، مقادیر T-AMPK بافت قلبی در گروه کنترل دیابتی نسبت به سایر گروه‌ها ($p < 0.05$) (شکل ۲)، مقادیر p-AMPK/T-AMPK بافت قلبی در گروه تمرین سالم نسبت به سایر گروه‌های کنترل دیابتی و تمرین دیابتی ($p < 0.05$) (شکل ۳)، مقادیر مقاومت به انسولین خون در گروه کنترل دیابتی نسبت به سایر گروه‌ها ($p < 0.05$) (شکل ۴)، مقادیر انسولین خون ناشتا در گروه تمرین سالم نسبت به سایر گروه‌ها ($p < 0.05$) (شکل ۵)، مقادیر فیبروز بافت قلبی در گروه کنترل دیابتی نسبت به سایر گروه‌ها و نیز در گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه‌های تمرین سالم و کنترل سالم ($p < 0.05$) (شکل ۶)، به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ($p < 0.05$). همچنین مقادیر مقاومت به انسولین خون در گروه کنترل دیابتی نسبت به سایر گروه‌های کنترل سالم و تمرین سالم به‌طور معنی‌داری کمتر بود ($p < 0.001$) (شکل ۵). علاوه بر این مقادیر گلوکز خون ناشتا در تمام گروه‌ها تفاوت معنی‌داری نسبت به یکدیگر داشتند ($p < 0.05$) (شکل ۶). در سایر موارد تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p > 0.05$).

همچنین با استفاده از نرم‌افزار G*Power_{v3.1.9.2} اندازه اثر مداخله تمرینی و توان آزمون متغیر p-AMPK/T-AMPK (به عنوان شاخص اصلی مطالعه حاضر)، به ترتیب برابر با ۰/۸۲ و ۰/۷۹ به‌دست آمد که نشان می‌دهد که نشان می‌دهد تعداد پنج سر موش صحرائی برای هر یک از گروه‌ها مناسب بوده است.



شکل ۱. مقادیر p-AMPK بافت قلبی موش‌های نر نژاد ویستار

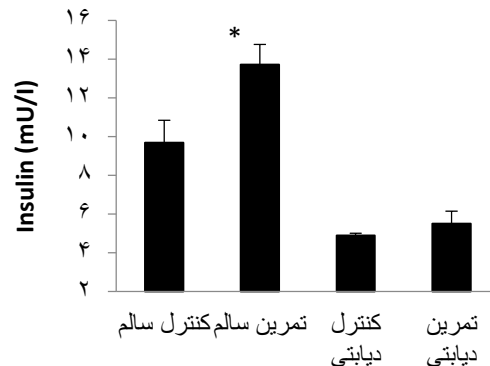
پس از هشت هفته (مقادیر نسبت به گروه کنترل سالم).

* تفاوت معنی‌دار بین گروه تمرین سالم نسبت به سایر گروه‌ها.

تفاوت معنی‌دار بین گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه تمرین سالم.

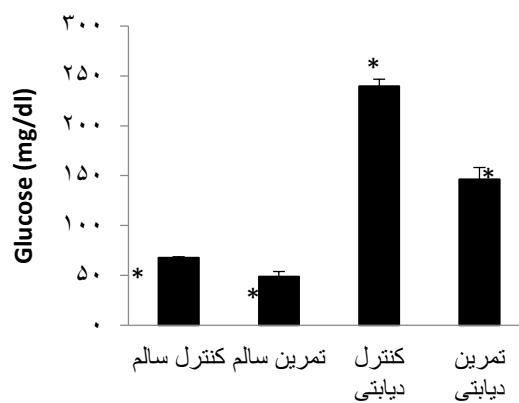
بحث

در مطالعه حاضر بین مداخله HIIT و ابتلاء به T2DM پس از هشت هفته در مقادیر متغیرهای p-AMPK، T-AMPK و p-AMPK/T-AMPK، فیروز، مقاومت به انسولین، گلوکز و انسولین تعامل معنی‌داری مشاهده شد. با توجه به نتایج مطالعه حاضر در بررسی مقادیر p-AMPK، افزایش معنی‌داری در مقادیر p-AMPK بافت قلبی تنها در گروه تمرین سالم نسبت به سایر گروه‌ها پس از هشت هفته HIIT مشاهده شد. بنابراین علی‌رغم مداخله HIIT مقادیر p-AMPK در گروه تمرین دیابتی تقریباً در سطوح گروه کنترل دیابتی باقی ماند. این در حالی است که مقادیر p-AMPK/T-AMPK بافت قلبی در گروه تمرین سالم نسبت به گروه‌های تمرین دیابتی و کنترل دیابتی افزایش معنی‌داری یافت اما این افزایش نسبت به گروه کنترل سالم معنی‌دار نبود. از همین روی به نظر می‌رسد توجه به مقادیر p-AMPK و T-AMPK به‌طور منفرد حائز اهمیت است. از همین روی در ارتباط با مقادیر T-AMPK بافت قلبی، افزایش معنی‌داری در شرایط ابتلاء به T2DM مشاهده شد. با این حال تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های کنترل سالم، تمرین سالم و تمرین دیابتی مشاهده نشد که به نظر می‌رسد هشت هفته HIIT حتی در شرایط ابتلاء به T2DM، تا حدودی توانسته است مقادیر T-AMPK بافت قلبی را در سطوح طبیعی حفظ نماید. به‌طور کلی یکی از نکات حائز اهمیت در مطالعه حاضر این است که زمانی که مقادیر p-AMPK نسبت به T-AMPK بافت قلبی گزارش می‌شود، مداخله HIIT نمی‌تواند به‌طور معنی‌داری افزایش مقادیر T-AMPK/p-AMPK بافت قلبی گروه تمرین سالم نسب به گروه کنترل سالم را حداقل در طول هشت هفته نشان دهد. همسو با مطالعه حاضر ژو^{۲۰} و همکاران (۲۰۱۵)، پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی افزایش معنی‌داری در بیان p-AMPK بافت قلبی موش‌های سالم مشاهده کردند. همچنین آنها افزایش معنی‌دار مقادیر T-AMPK بافت قلبی را نشان دادند که ناهمسو با مطالعه حاضر بود (۳۸). علاوه بر این افزایش معنی‌دار مقادیر T-AMPK بافت قلبی با هشت هفته HIIT روی موش‌های T2DM توسط جوکار و همکاران (۲۰۲۱) (۲۳) و نیز با هشت هفته تمرین مقاومتی روی موش‌های سالم سالمند توسط گندمانی و همکاران (۲۰۲۲) مشاهده شد (۱۷) که ناهمسو با مطالعه حاضر بود. از سوی دیگر در ارتباط با p-AMPK/T-AMPK، همسو با مطالعه حاضر چاوانل^{۲۱} و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند که مداخله HIIT به مدت ۵ روز در هفته و به طول ۱۰ هفته مقادیر p-AMPK Thr172/AMPK بافت عضلانی موش‌های



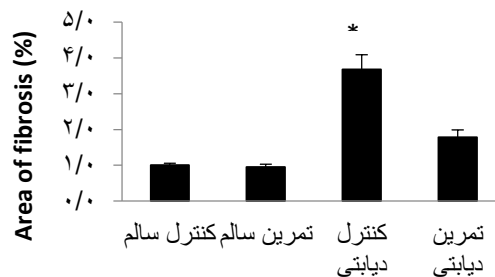
شکل ۵. مقادیر انسولین خون ناشتا موش‌های نر نژاد ویستار پس از هشت هفته.

* تفاوت معنی‌دار بین گروه تمرین سالم نسبت به سایر گروه‌ها.
تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه‌های تمرین سالم و کنترل سالم.



شکل ۶. مقادیر گلوکز خون ناشتا موش‌های نر نژاد ویستار پس از هشت هفته.

* تفاوت معنی‌دار بین تمام گروه‌ها.



شکل ۷. مقادیر فیروز بافت قلبی موش‌های نر نژاد ویستار پس از هشت هفته.

* تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل دیابتی نسبت به سایر گروه‌ها.

جدول ۱. میانگین \pm انحراف استاندارد مقادیر AMPK و فیروز بافت قلبی، مقاومت به انسولین و گلوکز و انسولین خون ناشتا موش‌های صحرائی پس از هشت هفته

گروه متغیر	کنترل سالم	کنترل دیابتی	تمرین سالم	تمرین دیابتی
p-AMPK (AU)	1±0.00	0.87±0.25	1.4±0.14	0.89±0.23
T-AMPK (AU)	1±0.00	1.26±0.18	1.06±0.08	1.1±0.06
p-AMPK/T-AMPK (AU)	1±0.00	0.68±0.19	1.32±0.16	0.82±0.25
مقاومت به انسولین (HOMA-IR)	1.64±0.24	2.94±0.11	1.64±0.21	2.02±0.22
انسولین (mU/I)	9.68±1.15	4.88±0.13	13.72±1.04	5.5±0.64
گلوکز خون ناشتا (mg/dl)	67.8±0.84	339.6±7.16	48.8±0.81	146.4±11.70
فیروز بافت قلبی (%)	1.0±0.06	3.68±0.41	0.95±0.08	1.78±0.21

مقادیر p-AMPK و T-AMPK بافت قلبی نسبت به گروه سالم ارائه شده است.

جدول ۲. نتایج تحلیل واریانس دو راهه ۲×۲ شاخص‌های مورد مطالعه در چهار گروه کنترل سالم، کنترل دیابتی، تمرین سالم و تمرین دیابتی

شاخص	منبع تغییر	Df	F	Sig	شاخص	منبع تغییر	Df	F	Sig
p-AMPK	تمرین	1	6/371	0.023*	انسولین	تمرین	1	38/151	0.001*
	دیابت	1	15/205	0.001*		دیابت	1	297/822	0.001*
	تمرین در دیابت	1	5/269	0.036*		تمرین در دیابت	1	20/549	0.001*
T-AMPK	تمرین	1	3/067	0.099	گلوکز	تمرین	1	282/895	0.001*
	دیابت	1	27/959	0.001*		دیابت	1	1630/929	0.001*
	تمرین در دیابت	1	15/337	0.001*		تمرین در دیابت	1	123/722	0.001*
p-AMPK/T-AMPK	تمرین	1	3/07	0.009	فیروز	تمرین	1	47/859	0.001*
	دیابت	1	27/959	0.001*		دیابت	1	154/782	0.001*
	تمرین در دیابت	1	15/337	0.001*		تمرین در دیابت	1	43/176	0.001*
مقاومت به انسولین	تمرین	1	26/286	0.001*					
	دیابت	1	87/652	0.001*					
	تمرین در دیابت	1	26/286	0.001*					

* معنی‌داری بین گروهی (P≤0.05).

سهم HIIT برای افزایش مقادیر p-AMPK در مقایسه با T-AMPK بافت قلبی بیشتر بوده است و احتمالاً مدت زمان تمرینی هشت هفته برای افزایش مقادیر p-AMPK بافت قلبی موش‌های سالم کافی باشد. همچنین به نظر می‌رسد در موش‌های T2DM به‌منظور مشاهده افزایش مقادیر p-AMPK و p-AMPK/T-AMPK بافت قلبی به مدت زمان بیشتر از هشت هفته HIIT نیاز باشد که احتمالاً حاکی از مهار مسیرهای مرتبط با فعال‌سازی AMPK بافت قلبی و عدم پاسخ به افزایش گلوکز خون به دلیل افزایش مقاومت به انسولین در موش‌های T2DM است (۱۷،۲۳) که در مطالعه حاضر افزایش مقادیر مقاومت به

دیابتی را تحت تأثیر قرار نداد (۳۹). در هر حال اغلب مطالعات افزایش معنی‌دار مقادیر p-AMPK و T-AMPK بافت قلبی موش‌ها را نشان داده‌اند که تناقض مشاهده شده با مطالعه حاضر احتمالاً به تفاوت در نوع نمونه حیوانی، وضعیت نمونه حیوانی از نظر بیماری یا سلامتی و نیز تنوع روش‌های تمرینی از نظر مدت، شدت و نوع مربوط است. چرا که در ارتباط با تأثیر HIIT بر مقادیر AMPK بافت قلبی موش‌های صحرائی T2DM بسیار محدود است. در تبیین نتایج حاصل از مطالعه حاضر به نظر می‌رسد در موش‌های سالم،

شده، مهار مسیر mTOR/p70S6K که نقش مؤثری در فسفوریلاسیون و مهار سوسترای گیرنده انسولین-1 (IRS1) داشته و منجر به خاموش شدن پاسخ انسولین به روش بازخورد منفی و متعاقباً ایجاد مقاومت به انسولین می‌شود، عنوان شده است (۳).

در ارتباط با فیروز بافت قلبی نتایج مطالعه حاضر نشان داد که هشت هفته HIIT منجر به کاهش معنی‌دار روند فیروز بافت قلبی موش‌های T2DM نسبت به گروه کنترل دیابتی شد اما همچنان نسبت به گروه‌های کنترل سالم و تمرین سالم به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. با این حال همسو با مطالعه حاضر نووا^{۲۳} و همکاران (۲۰۱۷) پس از چهار هفته HIIT (۴۶) و سوری^{۲۴} و همکاران (۲۰۲۲) پس از شش هفته HIIT (۴۷)، کاهش معنی‌دار فیروز بافت قلبی را مشاهده کردند. با این حال ناهمسو با مطالعه حاضر هلووی^{۲۵} و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند که چهار هفته تمرین استقامتی، در بطن چپ بافت قلبی موش‌های مبتلاء به پرفشاری خون، منجر به کاهش فیروز و افزایش نسبت مویرگی به فیبر شد. در مقابل، در گروه HIIT افزایش توده، همزمان با عدم کاهش فیروز بطن چپ بافت قلبی مشاهده شد. آنها با توجه به نتایج خود عنوان کردند که HIIT یک سازگاری پاتولوژیک را در بطن چپ بافت قلبی در حضور پرفشاری خون ترویج کرد که نیاز به تحقیقات بیشتر در مورد اثرات گسترده HIIT در حضور بیماری را گوش‌زد می‌کند (۱۵). با این حال اثرات مثبت HIIT بر کاهش روند فیروز بافت قلبی موش‌های T2DM از طریق افزایش هایپوکسی (۴۸) و متعاقباً افزایش عوامل رشد رگ‌زایی همچون عامل رشد فیبروبلاست^{۲۶} (FGF) و عامل رشد اندوتلیال عروقی^{۲۷} (VEGF) و نیز بهبود عملکرد انسولین از طریق فعال‌سازی برخی هورمون‌ها همچون آدروپین^{۲۸} که استفاده از گلوکز را به عنوان یک سوخت متابولیک برای عضلات ترویج می‌کند، گزارش شده است (۴۷).

در تبیین نتایج مطالعه حاضر افزایش مقادیر فیروز بافت قلبی، گلوکز خون و مقاومت به انسولین در موش‌های T2DM را می‌توان به افزایش التهاب (۴۹،۵۰)، افزایش فشار خون احتمالی ناشی از افزایش گلوکز خون (۵۱،۵۲)، افزایش ویسکوزیته خون (۵۳) و نیز کاهش جریان خون ناشی از T2DM مرتبط دانست (۵۴،۵۵-۵۶). در تحقیقات قبلی رابطه در دسترس بودن گلوکز خون و فعالیت AMPK بافت قلبی موش‌های T2DM گزارش شده است (۵۷،۵۸)؛ به‌طوری‌که فعال‌سازی AMPK ناشی از HIIT در موش‌های T2DM باعث کاهش سطح گلوکز خون ناشتا، بهبود مقاومت به انسولین و فشار خون، همچنین بهبود عملکرد بافت قلبی شده است (۵۷-۵۹). از همین روی پتانسیل درمانی AMPK بافت قلبی برای بیماری‌های متابولیکی همچون T2DM تأیید شده است

انسولین به میزان ۴۴ و ۱۸ درصد به ترتیب در گروه‌های کنترل دیابتی و تمرین دیابتی می‌تواند این رابطه را تأیید نماید.

در ارتباط با مقادیر گلوکز و انسولین خون ناشتا و نیز مقاومت به انسولین خون، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که هشت هفته HIIT منجر به کاهش معنی‌دار مقادیر گلوکز خون حتی در شرایط T2DM شد که نشان‌گر افزایش میزان برداشت گلوکز خون با مداخله HIIT است. با این حال مقادیر گلوکز خون گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه تمرین سالم به‌طور معنی‌داری بالا بود. از سوی دیگر مقادیر انسولین خون در موش‌های سالم پس از هشت هفته HIIT نسبت به سایر گروه‌ها به‌طور معنی‌داری افزایش یافت و این در حالی است که در شرایط T2DM علی‌رغم مداخله هشت هفته‌ای HIIT، کاهش معنی‌دار مقادیر انسولین خون تقریباً تا سطح گروه کنترل دیابتی مشاهده شد. علاوه بر این در ارتباط با مقادیر مقاومت به انسولین مشاهده عدم تفاوت معنی‌دار بین دو گروه تمرین سالم و تمرین دیابتی علی‌رغم افزایش در گروه کنترل دیابتی، نشان می‌دهد که هشت هفته HIIT به خوبی منجر به کاهش معنی‌دار مقادیر مقاومت به انسولین حتی در شرایط T2DM شده است.

همسو با مطالعه حاضر امری و همکاران (۲۰۱۹) پس از ۱۰ هفته HIIT کاهش معنی‌دار مقادیر گلوکز خون ناشتا و مقاومت به انسولین و نیز افزایش معنی‌دار مقادیر انسولین خون ناشتا در موش‌های T2DM را مشاهده کردند (۴۰). تبری و همکاران (۲۰۱۹) نیز نشان دادند که ۱۰ هفته HIIT در شرایط T2DM منجر به کاهش معنی‌دار گلوکز خون ناشتا نسبت به گروه T2DM می‌شود که همسو با مطالعه حاضر بود اما در مقادیر انسولین خون ناشتا و مقاومت به انسولین تفاوت معنی‌داری نسبت به شرایط T2DM مشاهده نکردند که ناهمسو با مطالعه حاضر بود (۴۱). همچنین گالگو^{۲۲} و همکاران (۲۰۲۲) در مطالعه مروری تحلیلی کاهش معنی‌دار مقادیر گلوکز خون ناشتا، انسولین و مقاومت به انسولین افراد T2DM با مداخله HIIT را نشان دادند (۴۲) که در ارتباط با گلوکز خون و مقاومت به انسولین، همسو و در ارتباط با انسولین خون، ناهمسو با مطالعه حاضر بود.

در هر حال تقریباً اغلب مطالعات نشان داده‌اند که HIIT از طریق سازوکارهای مختلفی همچون فعال‌سازی AMPK (۱۵) منجر به افزایش برداشت گلوکز خون مستقل (۴۳) و غیرمستقل از انسولین (۳) و بهبود وضعیت انسولین غالباً از طریق افزایش مقادیر آن (احتمالاً به دلیل تحریک سازوکارهای آنابولیکی انسولین ناشی از HIIT) و نهایتاً افزایش حساسیت به انسولین (۱۸،۱۹) در موش‌های T2DM می‌شود (۴۴،۴۵). یکی از مهمترین مکانیسم‌های عملکرد AMPK در ارتباط با موارد ذکر

۲۶. Fibroblast growth factor

۲۷. Vascular endothelial growth factor

۲۸. Adropin

۲۲. Gallego

۲۳. Novoa

۲۴. Soori

۲۵. Holloway



دیابتی جستجو نمود. با این حال افزایش برداشت گلوکز خون در شرایط T2DM از طریق هشت هفته HIIT، علی‌رغم عدم افزایش معنی‌دار انسولین خون می‌تواند مربوط به کاهش مقادیر مقاومت به انسولین باشد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج مطالعه حاضر به نظر می‌رسد در شرایط T2DM، فعالیت AMPK بافت قلبی تقریباً کاهش یافت که وضعیت نامطلوب فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی را تا حدودی نشان داد (۱۲۶۱) و احتمالاً به نوعی منجر به کاهش انسولین خون نشنا و نیز افزایش گلوکز خون نشنا، مقاومت به انسولین و فیبروز بافت قلبی شد که تا حدودی در مطالعات قبلی نیز مشاهده شده بود (۶۲). همچنین به نظر می‌رسد در شرایط T2DM، کاهش مقادیر مقاومت به انسولین، بهبود وضعیت گلاسمیک و نهایتاً کاهش روند فیبروز بافت قلبی ناشی از هشت هفته HIIT که در گروه تمرین دیابتی مشاهده گردید، جدای از مسیر AMPK بافت قلبی باشد؛ با این حال در موش‌های سالم، وضعیت می‌تواند برعکس باشد به شکلی که بهبودی‌های مشاهده شده را بتوان با افزایش p-AMPK و p-AMPK/T-AMPK بافت قلبی مرتبط دانست. در هر صورت با توجه به محدودیت‌های مطالعه حاضر مبنی بر عدم اندازه‌گیری شاخص‌های مؤثر (فعال‌کننده و غیرفعال‌کننده) بر هر دو متغیر AMPK و فیبروز بافت قلبی در شرایط T2DM، پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی این عوامل حداقل امکان به صورت یکپارچه مورد بررسی قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

از کسانی که ما را در اجرای این مطالعه یاری رساندند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

signaling in triple-negative breast cancer. *Oxid Med Cell Longev*. Hindawi; 2018;2018.

- Horman S, Beauloye C, Vanovershelde J-L, Bertrand L. AMP-activated protein kinase in the control of cardiac metabolism and remodeling. *Curr Heart Fail Rep*. Springer; 2012;9(3):164-73.
- Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF. Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev*. Springer; 2012;17(3):325-44.

(۵۷).

در هر صورت با توجه به نتایج مطالعه حاضر، موش‌های گروه کنترل دیابتی دارای مقادیر کمتری از p-AMPK بافت قلبی بودند، در حالی بیشترین مقادیر T-AMPK بافت قلبی در مقایسه با سایر گروه‌ها را داشتند. در واقع به نظر می‌رسد موش‌های گروه کنترل دیابتی با نوعی عدم توانایی تبدیل T-AMPK بافت قلبی به شکل فسفریله یا فعال آن (p-AMPK) مواجهند که به نوعی در شرایط ابتلاء به T2DM احتمالاً بهره‌مندی از عملکردهای مثبت p-AMPK شامل افزایش برداشت گلوکز، حساسیت به انسولین و بهبود عملکرد قلبی همچون کاهش فیبروز بافت قلبی دچار مشکل می‌شوند (۵۷-۶۰). با این حال حتی افزایش ناچیز در مقادیر p-AMPK بافت قلبی موش‌های گروه تمرین دیابتی احتمالاً توانایی تسریع کاهش روند فیبروز بافت قلبی را اعمال می‌کند. چراکه مطالعات قبلی در شرایط ناک اوت AMPK بافت قلبی موش‌های دچار بیماری قلبی، علی‌رغم انجام فعالیت ورزشی، افزایش فیبروز بافت قلبی را نشان دادند. در حالی که در موش‌های دارای AMPK، فعالیت ورزشی، فیبروز بافت قلبی را با مهار مسیر NADPH اکسیداز-ROS به واسطه فعال‌سازی AMPK کاهش داد؛ هرچند که فعالیت ورزشی از نوع تمرین هوازی شنا بود (۶۰). از سوی دیگر در موش‌های سالم، کاهش مقادیر مقاومت به انسولین در اثر هشت هفته HIIT، علی‌رغم افزایش انسولین خون، مربوط به کاهش سطوح گلوکز پایه، تقریباً تا پنج برابر، بود. بنابراین مداخله HIIT احتمالاً رویکرد آنالوژیکی خود را با افزایش انسولین در موش‌های سالم نشان داده است که این وضعیت با افزایش p-AMPK بافت قلبی موش‌های سالم نیز می‌تواند به نوعی رابطه نشان دهد. علاوه بر این به دلیل بالا بودن مقادیر انسولین خون در گروه تمرین سالم این احتمال که تغییرات مقادیر p-AMPK بافت قلبی با مقادیر انسولین خون رابطه مثبتی نشان دهد تقویت می‌شود. از سوی دیگر در شرایط ابتلاء به T2DM به نظر می‌رسد یک مقاومت در برابر برداشت گلوکز خون وجود داشته است و چنین امری را می‌توان در پایین بودن مقادیر انسولین خون و p-AMPK بافت قلبی در گروه‌های کنترل دیابتی و تمرین

Reference

- Zanuso S, Sacchetti M, Sundberg CJ, Orlando G, Benvenuti P, Balducci S. Exercise in type 2 diabetes: genetic, metabolic and neuromuscular adaptations. A review of the evidence. *Br J Sports Med*. BMJ Publishing Group Ltd and British Association of Sport and Exercise Medicine; 2017;51(21):1533-8.
- Agostini D, Natalucci V, Baldelli G, De Santi M, Donati Zeppa S, Vallorani L, et al. New insights into the role of exercise in inhibiting mTOR



- Role of PI3K p110 α / γ -Akt-mTOR-Mediated Activation of Proangiogenic Signaling. *Am Heart Assoc*; 2008.
15. Holloway TM, Bloemberg D, Da Silva ML, Simpson JA, Quadrilatero J, Spriet LL. High intensity interval and endurance training have opposing effects on markers of heart failure and cardiac remodeling in hypertensive rats. *PLoS One*. Public Library of Science San Francisco, CA USA; 2015;10(3):e0121138.
 16. Rahmani M, Sadeghi A, Pourrazi H, Ghiyami SH. The Effect of Eight-Week High Intensity Interval Training (HIIT) and Caffeine Intake On The p38 α and hsp70 Protein expression in liver in Diabetic rats induced streptozotocin. *J Appl Heal Stud Sport Physiol*. Azarbaijan Shahid Madani University; 2022;9(1):83–99.
 17. Gandmani RT, Demirchi A, Mirzaei B. The effect of high and moderate resistance training intensities on the gen expression of AMPK, PGC-1 α , TFAM and cytochrome-C of cardiac myocytes in elderly Wistar rats. *Iran J Physiol Pharmacol*. 2022;6(16):1–9.
 18. Wahl P, Bloch W, Proschinger S. The Molecular Signature of High-intensity Training in the Human Body. *Int J Sports Med*. Georg Thieme Verlag KG; 2022;43(03):195–205.
 19. Kido K, Sase K, Yokokawa T, Fujita S. enhanced skeletal muscle insulin sensitivity after acute resistance-type exercise is upregulated by rapamycin-sensitive mtoR complex I inhibition. *Sci Rep*. Nature Publishing Group; 2020;10(1):1–12.
 20. Sun X, Lessard SJ, An D, Koh H, Esumi H, Hirshman MF, et al. Sucrose nonfermenting AMPK-related kinase (SNARK) regulates exercise-stimulated and ischemia-stimulated glucose transport in the heart. *J Cell Biochem*. Wiley Online Library; 2019;120(1):685–96.
 21. Liu H-T, Pan S-S. Late exercise preconditioning promotes autophagy against exhaustive exercise-induced myocardial injury through the activation of the AMPK-mTOR-ULK1 pathway. *Biomed Res Int*. Hindawi; 2019;2019.
 22. Ziemann E, Grzywacz T, Luszczuk M, Laskowski R, Olek RA, Gibson AL. Aerobic and anaerobic changes with high-intensity interval training in
 5. Singh VP, Le B, Khode R, Baker KM, Kumar R. Intracellular angiotensin II production in diabetic rats is correlated with cardiomyocyte apoptosis, oxidative stress, and cardiac fibrosis. *Diabetes*. *Am Diabetes Assoc*; 2008;57(12):3297–306.
 6. Nikookheslat Dabbagh S, Novin N, Karimi P. Effect of Six Week High Intensity Interval Training (HIIT) with Chia Seed Supplementation on VEGF and Cardiac Fibrosis in Male Wistar Diabetic [Theses]. 2018;169. (In Persian).
 7. Atabakhshian R, Raygan F, Kazerouni F. Galectin-3 in fibrosis and heart failure. *Clin Excell. Clinical Excellence*; 2014;2(2):36–49.
 8. Jiang S, Li T, Yang Z, Yi W, Di S, Sun Y, et al. AMPK orchestrates an elaborate cascade protecting tissue from fibrosis and aging. *Ageing Res Rev*. Elsevier; 2017;38:18–27.
 9. Daskalopoulos EP, Dufeys C, Bertrand L, Beauloye C, Horman S. AMPK in cardiac fibrosis and repair: actions beyond metabolic regulation. *J Mol Cell Cardiol*. Elsevier; 2016;91:188–200.
 10. Cheng D, Xu Q, Wang Y, Li G, Sun W, Ma D, et al. Metformin attenuates silica-induced pulmonary fibrosis via AMPK signaling. *J Transl Med*. *BioMed Central*; 2021;19(1):1–18.
 11. Zhao Y, Sun D, Chen Y, Zhan K, Meng Q, Zhang X, et al. Si-Miao-Yong-An Decoction attenuates isoprenaline-induced myocardial fibrosis in AMPK-driven Akt/mTOR and TGF- β /SMAD3 pathways. *Biomed Pharmacother*. Elsevier; 2020;130:110522.
 12. Woo JH, Shin KO, Lee YH, Jang KS, Bae JY, Roh HT. Effects of treadmill exercise on skeletal muscle mTOR signaling pathway in high-fat diet-induced obese mice. *J Phys Ther Sci*. The Society of Physical Therapy Science; 2016;28(4):1260–5.
 13. Kemi OJ, Ceci M, Wisloff U, Grimaldi S, Gallo P, Smith GL, et al. Activation or inactivation of cardiac Akt/mTOR signaling diverges physiological from pathological hypertrophy. *J Cell Physiol*. Wiley Online Library; 2008;214(2):316–21.
 14. Nagata K, Miyachi M, Kato MF, Yazawa H, Ohtake M, Tsuboi K, et al. Exercise Training Alters Left Ventricular Geometry and Improves Heart Failure in Dahl Salt-Sensitive Hypertensive Rats:

31. Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, Oppliger RA, Gisolfi C V. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. *J Appl Physiol.* 1979;47(6):1278–83.
32. PITHON-CURI TNIAC. Aprogram Of Moderate Physical Training For Wistar Rats Based On Maximal Oxygen Consumption. *J strength Cond Res.* 2007;21(3):0.
33. Liao J, Li Y, Zeng F, Wu Y. Regulation of mTOR pathway in exercise-induced cardiac hypertrophy. *Int J Sports Med.* © Georg Thieme Verlag KG; 2015;36(05):343–50.
34. Jokar M, Zarei F, Moghadam MS, Palavani HA. Effect of 8-Week Endurance Training on the Content of Mtor and SREBP1 Proteins in Subcutaneous Fat Tissue in Obese Type 2 Diabetic Male Sprague-Dawley Rats. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci.* 2020;28(6):2755–65. (In Persian).
35. Khalafi M, Mohebbi H, Symonds ME, Karimi P, Akbari A, Tabari E, et al. The impact of moderate-intensity continuous or high-intensity interval training on adipogenesis and browning of subcutaneous adipose tissue in obese male rats. *Nutrients.* MDPI; 2020;12(4):925.
36. Łukaszuk B, Białuk I, Górski J, Zajączkiewicz M, Winnicka MM, Chabowski A. A single bout of exercise increases the expression of glucose but not fatty acid transporters in skeletal muscle of IL-6 KO mice. *Lipids.* Springer; 2012;47(8):763–72.
37. Dela F, Ploug T, Handberg A, Petersen LN, Larsen JJ, Mikines KJ, et al. Physical training increases muscle GLUT4 protein and mRNA in patients with NIDDM. *Diabetes.* Am Diabetes Assoc; 1994;43(7):862–5.
38. Zhu X-J, Chen L-H, Li J-H. The effects of aerobic exercise on plasma adiponectin level and adiponectin-related protein expression in myocardial tissue of ApoE^{-/-} mice. *J Sports Sci Med.* Dept. of Sports Medicine, Medical Faculty of Uludag University; 2015;14(4):877.
39. Chavanelle V, Boisseau N, Otero YF, Combaret L, Dardevet D, Montaurier C, et al. Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on glycaemic control and skeletal muscle mitochondrial function in db/db mice. *Sci Rep.* Nature Publishing Group; 2017;7(1):1–10.
23. Jokar M, Sherafati Moghadam M, Daryanoosh F. The effect of a period of high-intensity interval training on the content of AMPK and PGC-1 α proteins in the heart muscle tissue of rats with type 2 diabetes. *Daneshvar Med. Shahed University;* 2021;29(1):23–34.
24. Torma F, Gombos Z, Jokai M, Takeda M, Mimura T, Radak Z. High intensity interval training and molecular adaptive response of skeletal muscle. *Sport Med Heal Sci.* Elsevier; 2019;1(1):24–32.
25. Ghahramani MH, Agha-Alinejhad H, Molanouri Shamsi M. Effect of Different Concurrent Training Protocols on Muscle Strength, Serum Testosterone and Cortisol Level in Young Wrestlers. *J Appl Heal Stud Sport Physiol.* Azarbaijan Shahid Madani University; 2022;9(1):1–11.
26. Violette B, Horman S, Leclerc J, Lantier L, Foretz M, Billaud M, et al. AMPK inhibition in health and disease. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* Taylor & Francis; 2010;45(4):276–95.
27. Kundu BK, Zhong M, Sen S, Davogusto G, Keller SR, Taegtmeier H. Remodeling of glucose metabolism precedes pressure overload-induced left ventricular hypertrophy: review of a hypothesis. *Cardiology.* Karger Publishers; 2015;130(4):211–20.
28. Menz V, Marterer N, Amin SB, Faulhaber M, Hansen AB, Lawley JS. Functional vs. Running low-volume high-intensity interval training: Effects on vo2max and muscular endurance. *J Sports Sci Med.* Dept. of Sports Medicine, Medical Faculty of Uludag University; 2019;18(3):497.
29. Sasidharan SR, Joseph JA, Anandakumar S, Venkatesan V, Ariyattu Madhavan CN, Agarwal A. An experimental approach for selecting appropriate rodent diets for research studies on metabolic disorders. *Biomed Res Int.* Hindawi; 2013;2013.
30. Brown MB, Neves E, Long G, Graber J, Gladish B, Wiseman A, et al. High-intensity interval training, but not continuous training, reverses right ventricular hypertrophy and dysfunction in a rat model of pulmonary hypertension. *Am J Physiol Integr Comp Physiol.* American Physiological Society Bethesda, MD; 2017;312(2):R197–210.



48. Shi X, Chen X, Qiu X, Luo W, Luo X, Liu H, et al. Effect of High-Intensity Interval Training, Moderate Continuous Training, or Guideline-Based Physical Activity on Peak Oxygen Uptake and Myocardial Fibrosis in Patients With Myocardial Infarction: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Front Cardiovasc Med. Frontiers Media SA*; 2022;9.
49. Mack M. Inflammation and fibrosis. *Matrix Biol. Elsevier*; 2018;68:106–21.
50. Nishida K, Otsu K. Inflammation and metabolic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res. Oxford University Press*; 2017;113(4):389–98.
51. Han S, Chandel NS. Lessons from cancer metabolism for pulmonary arterial hypertension and fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol. American Thoracic Society*; 2021;65(2):134–45.
52. Salvador Jr DB, Gamba MR, Gonzalez-Jaramillo N, Gonzalez-Jaramillo V, Raguindin PFN, Minder B, et al. Diabetes and myocardial fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Imaging. American College of Cardiology Foundation Washington DC*; 2022;15(5):796–808.
53. Mellor KM, Bell JR, Young MJ, Ritchie RH, Delbridge LMD. Myocardial autophagy activation and suppressed survival signaling is associated with insulin resistance in fructose-fed mice. *J Mol Cell Cardiol. Elsevier*; 2011;50(6):1035–43.
54. Hill MA, Yang Y, Zhang L, Sun Z, Jia G, Parrish AR, et al. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. *Metabolism. Elsevier*; 2021;119:154766.
55. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol. Springer*; 2018;17(1):1–14.
56. Luneva EB, Vasileva AA, Karelkina E V, Boyarinova MA, Mikhaylov EN, Ryzhkov A V, et al. Simple Predictors for Cardiac Fibrosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Circulating Biomarkers and Pulse Wave Velocity. *J Clin Med. MDPI*; 2022;11(10):2843.
57. Zhou G, Sebat IK, Zhang BB. AMPK activators—potential therapeutics for metabolic and other
40. Amri J, Parastesh M, Sadegh M, Latifi SA, Alaei M. High-intensity interval training improved fasting blood glucose and lipid profiles in type 2 diabetic rats more than endurance training; possible involvement of irisin and betatrophin. *Physiol Int. Akadémiai Kiadó Budapest*; 2019;106(3):213–24.
41. Tabari E, Mohebbi H, Karimi P, Moghaddami K, Khalafi M. The effects of interval training intensity on skeletal muscle pgc-1 α in type2 diabetic male rats. *Iran J Diabetes Metab. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*; 2019;18(4):179–88.
42. Mateo-Gallego R, Madinaveitia-Nisarre L, Giné-Gonzalez J, Bea AM, Guerra-Torrecilla L, Baila-Rueda L, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose metabolism, cardiorespiratory fitness and weight control in subjects with diabetes: systematic review a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract. Elsevier*; 2022;109979.
43. Azali Alamdari K, Khodaei O. The effect of high intensity interval training on serum adiponectin, insulin resistance and markers of metabolic syndrome in men with metabolic syndrome. *J Appl Heal Stud Sport Physiol. Azarbaijan Shahid Madani University*; 2018;5(1):69–76.
44. Winding KM, Munch GW, Iepsen UW, Van Hall G, Pedersen BK, Mortensen SP. The effect on glycaemic control of low-volume high-intensity interval training versus endurance training in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab. Wiley Online Library*; 2018;20(5):1131–9.
45. Mahmoudi Y, Gholami M, Nikbakht H, Ebrahim K, Bakhtiyari S. Effect of high intensity interval training with metformin on lipid profiles and HbA1c in diabetic rats. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity*; 2018;10(3):144–50.
46. Novoa U, Arauna D, Moran M, Nuñez M, Zagmutt S, Saldivia S, et al. High-intensity exercise reduces cardiac fibrosis and hypertrophy but does not restore the nitroso-redox imbalance in diabetic cardiomyopathy. *Oxid Med Cell Longev. Hindawi*; 2017;2017.
47. Soori R, Amini AA, Choobineh S, Eskandari A, Behjat A, Ghram A, et al. Exercise attenuates myocardial fibrosis and increases angiogenesis-related molecules in the myocardium of aged rats. *Arch Physiol Biochem. Taylor & Francis*; 2022;128(1):1–6.

diseases. *Acta Physiol.* Wiley Online Library; 2009;196(1):175-90.

58. Coughlan KA, Valentine RJ, Ruderman NB, Saha AK. AMPK activation: a therapeutic target for type 2 diabetes? *Diabetes, Metab Syndr Obes targets Ther.* Dove Press; 2014;7:241.
59. Steneberg P, Lindahl E, Dahl U, Lidh E, Straseviciene J, Backlund F, et al. PAN-AMPK activator O304 improves glucose homeostasis and microvascular perfusion in mice and type 2 diabetes patients. *JCI insight.* American Society for Clinical Investigation; 2018;3(12).
60. Ma X, Fu Y, Xiao H, Song Y, Chen R, Shen J, et al. Cardiac fibrosis alleviated by exercise training is AMPK-dependent. *PLoS One.* Public Library of Science San Francisco, CA USA; 2015;10(6):e0129971.
61. Zhao D, Yang J, Yang L. Insights for oxidative stress and mTOR signaling in myocardial ischemia/reperfusion injury under diabetes. *Oxid Med Cell Longev.* Hindawi; 2017;2017.
62. Sciarretta S, Forte M, Frati G, Sadoshima J. New insights into the role of mTOR signaling in the cardiovascular system. *Circ Res.* Am Heart Assoc; 2018;122(3):489-505.