

## تأثیر شش هفته تمرین استقامتی بر برخی از miRهای مرتبط با کاردیومیوپاتی دیابتی، FBS و شاخص مقاومت به انسولین رت‌های نر نژاد ویستار

مجید کاشف<sup>۱</sup>، مجتبی صالح پور<sup>۱</sup>، فرشته شهیدی<sup>۱</sup>، نعمت اله نجاتمند<sup>۲\*</sup>

### چکیده

**مقدمه:** عامل اصلی مرگ دیابتی‌ها، بیماری‌های قلبی است. تمرین ورزشی سبب بهبود مقاومت به انسولین و کاهش مرگ‌ومیر بیماران دیابتی می‌گردد. هدف این تحقیق تأثیر شش هفته تمرین استقامتی بر برخی از miRهای مرتبط با کاردیومیوپاتی دیابتی، FBS و شاخص مقاومت به انسولین رت‌های نر نژاد ویستار بود.

**روش‌ها:** رت‌های نر نژاد ویستار با میانگین وزن ۲۰۰ گرم و سن ۸ هفته، پس از القاء دیابت به‌طور تصادفی در چهار گروه شم، کنترل، تمرین استقامتی و سالم طبقه‌بندی شدند. تمرین استقامتی به‌مدت ۶ هفته اجرا شد. نحوه بیان ژن با استفاده از PCR-Real Time بررسی شد. آزمون‌های آماری این پژوهش One Way Anova و T همبسته بود. داده‌ها با روش GapDh و  $2^{-\Delta\Delta CT}$  نرمال شدند.

**یافته‌ها:** تمرین استقامتی منجر به کاهش معنادار FBS ( $P=0/001$ ) و شاخص مقاومت به انسولین ( $P=0/001$ ) و افزایش معنادار VO<sub>2</sub>peak اثر تمرین منجر به افزایش بیان miR-373 ( $P=0/04$ ) و کاهش بیان miR-195 ( $P=0/09$ ) شده بود. اما ( $P=0/001$ ) شد. سطح بیان miR-373 و miR-195 گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل دیابتی، تغییرات معناداری نداشت ( $P=0/05$ ). اما اثر تمرین منجر به افزایش بیان miR-373 ( $P=0/04$ ) و کاهش بیان miR-195 ( $P=0/09$ ) شده بود.

**نتیجه‌گیری:** تمرین هوازی توان هوازی گروه تمرین را بهبود بخشید. ضمناً تمرین منجر به بهبود نسبی عوارض دیابت (افزایش سطح بیان miR-373 و کاهش سطح بیان miR-195) شد. بنابراین توصیه می‌شود بیماران مبتلا به کاردیومیوپاتی، به سمت تمرین‌های هوازی گرایش پیدا کنند.

**واژگان کلیدی:** ورزش، تمرین استقامتی، کاردیومیوپاتی دیابتی، میکرو RNAها

۱- گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی، تهران، ایران

۲- دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی، تهران، ایران

\***نشانی:** تهران، لویزان، سه راه شعبانلو، دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی، دانشکده علوم ورزشی، تلفن: ۰۲۱۲۲۹۷۰۰۶۰، پست الکترونیک:

nnmoallem@gmail.com

## مقدمه

دیابت یک بیماری بسیار شایع در تمام کشورهاست، به طوری که انتظار می‌رود تا سال ۲۰۲۵ بیش از ۳۰۰ میلیون نفر تحت تأثیر این بیماری قرار بگیرند [۱، ۲]. هایپرگلیسمی و مقاومت به انسولین میوکارد را از لحاظ مولکولی، ساختاری و شکل ظاهری دستخوش تغییرات غیر طبیعی می‌کند که منجر به پیشرفت بیماری‌های قلبی عروقی می‌گردد [۳، ۴]. بیماری قلب دیابتی (DHD) اصطلاحی است که برای تشریح منحصر به فرد بیماری قلبی در افراد دیابتی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۵]. کاردیومیوپاتی دیابتی (DCM) یکی از این نوع بیماری‌هاست که به‌عنوان یک نارسایی قلبی مزمن در بیماران دیابتی تعریف می‌شود و مشخصه آن نارسایی بطن چپ بدون وجود آترواسکلروز و فشار خون است [۳، ۶]. هایپرتروفی و آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها، فیبروز شدید، اختلال کارکرد سیستول و دیاستول، همگی از علائم کاردیومیوپاتی دیابتی هستند [۵]. در سال‌های اخیر، پژوهشگران موفق به کشف و شناسایی بالقوه MicroRNAs شدند که نه تنها ظهور کاردیومیوپاتی را مشخص می‌کند، بلکه می‌تواند در آینده نشانگری جدید برای شناسایی زودتر و احتمالاً جلوگیری از کاردیومیوپاتی دیابتی باشد [۷]. miRها یک طبقه جدید از مولکول‌های کوتاه RNA تنظیم کننده و بدون کُد هستند که طولی برابر ۲۵-۱۸ نوکلئوتید دارند. هر miR می‌تواند یک یا چند ژن را در سطوح ترجمه‌ای یا پس ترجمه‌ای از طریق اتصال به نواحی ترجمه نشده 3' mRNA (UTRs)، سرکوب کند و از این طریق فرایندهای متنوعی مثل تمایزپذیری، تکثیر و آپوپتوزیس سلولی و بیماری‌هایی مانند دیابت و کاردیومیوپاتی دیابتی را تنظیم کند [۸-۱۰]. تحقیقات گذشته یکی از عوامل اصلی ایجاد کاردیومیوپاتی دیابتی را بیان غیرمنظم miRs عنوان کرده‌اند [۱۱]. تاکنون بیش از ۱۵۰۰ miR در ژنوم انسان شناسایی شده است که ثبات و پایداری آنها درون خون به‌عنوان یک نشانه مهم تعیین کننده پیشرفت بیماری است. بعضی از آنها در عموم بافت‌ها و بعضی به شکل اختصاصی در بافتی معین وجود دارد [۷، ۸، ۱۲]. miR-195 و miR-373 به‌عنوان یکی از جدیدترین miRهای مرتبط با کاردیومیوپاتی دیابتی در نظر گرفته می‌شوند [۵]. این دو miR به‌علت اینکه الگوی بیان آنها خاص قلب

است، ارزش تشخیصی بالایی دارند [۱۳، ۱۴]. نکته شایان توجه، تفاوت در الگوی بیان این miRها بین افراد سالم و بیماران دیابتی است [۷]. اخیراً گزارش شده است در طول دوران دیابت، سطح بیان miR195 و miR-373 در کاردیومیوسیت‌ها به ترتیب افزایش و کاهش می‌یابد، که احتمالاً به دلیل گلوکز بالا در این بیماران است. تغییر سطوح بیان این دو miR منجر فعال‌سازی یا غیرفعال‌سازی سایر miRها می‌شود. افزایش بیان miR-195 منجر به کاهش بیان Sirt1 و BCL2 و کاهش بیان miR-373 منجر به فعال‌سازی فاکتور افزایش دهنده میوسیت نوع دو (MEF2c) می‌شود، که می‌تواند سبب تغییرات ساختاری و عملکردی در قلب بیماران دیابتی شوند. MEF2c یک فاکتور رونویسی کلیدی برای هایپرتروفی میوکارد و واسطه فیبروز قلبی از طریق فعال‌سازی ژن P300 است [۱۳، ۱۴، ۱۵، ۱۶].

از سوی دیگر با توجه به سرعت در حال رشد هزینه‌های درمان دیابت و عوارض بالینی آن به‌خصوص کاردیومیوپاتی دیابتی، به نظر می‌رسد مداخلات غیردارویی در کنترل این بیماری گزینه‌ای ضروری و مهم باشد. مطالعات نشان دادند، شیوع بیماری‌های قلبی و عروقی و مرگ‌ومیرهای ناشی از آن در افرادی که از سطح فعالیت بدنی مناسب‌تری برخوردارند کمتر است [۱۵]. بنابراین فعالیت بدنی نه تنها وسیله‌ای برای حفظ یک سبک زندگی سالم بلکه همچنین به‌عنوان یک روش بی‌خطر و غیردارویی برای پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی و عروقی است [۱۶]. لذا تغییر شیوه زندگی سبب کاهش معنادار سطح گلوکز خون بیماران دیابتی می‌شود [۱۷، ۱۸]. پژوهش‌های مرتبط با این زمینه نیز به تغییرات سودمند ورزش از قبیل بهبود عملکرد میتوکندریایی و اکسیداسیون گلوکز اشاره کرده‌اند [۱۸]. نکته قابل تأمل درباره نوع تمرین ورزشی، حجم و شدت آن است. برنامه تمرینی پایدار و طولانی مدت در درمان اختلالات قلبی و عروقی افراد دیابتی به‌عنوان یک اثرگذار قوی ظاهر شده است [۴]. مطالعات گذشته زیادی اثرات مطلوب تمرین‌های ورزشی بر miRهایی که طی کاردیومیوپاتی دیابتی دچار کاهش تنظیم بیان ژن می‌شوند را نشان داده‌اند. Fernandes و همکاران (۲۰۱۱) اثرات تمرین‌های هوازی شنا بر میوکاردی که به‌علت کاهش miR-29a و miR-29c

<sup>1</sup> Untranslated regions Messenger RNA 3

<sup>2</sup> Myocyte Enhancer Factor 2c

استفاده قرار گرفت. سطح گلوکز بزرگتر یا مساوی با mg/dl ۲۰۰ (۱۱/۱ mM/l) و شاخص همای بزرگتر یا مساوی با ۳/۵ به عنوان اعتبار القای دیابت در نظر گرفته شد [۵]. میزان قند خون رت‌ها به صورت هفتگی کنترل می‌شد. برای تأیید اعتبار القاء دیابت، در انتهای هفته ششم، دو نمونه رت قربانی و بعد از استخراج نمونه‌های خون از بافت قلب، توسط دستگاه گلوکومتر Accu chek active مورد ارزیابی قرار گرفت و به عنوان اعتبار القاء دیابت در نظر گرفته شد. رت‌های دیابتی هیچ‌گونه درمان با انسولین در طول دوره پژوهش نداشتند. شاخص هما با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید [۲۳، ۲۲].

$$(HOMA - IR) = \frac{FBS (Mmol/L) \times F Insulin \left(\frac{mU}{L}\right)}{22/5}$$

بر اساس مطالعات گذشته برای بروز عارضه کاردیومیوپاتی دیابتی، رت‌ها باید برای مدت سه ماه به دیابت مبتلا باشند [۲۴]. پس از گذشته سه ماه، دو رت به صورت تصادفی قربانی شدند و سطح miR-373 و miR-195 آنها مورد ارزیابی قرار گرفت. ارزیابی‌ها نشان داد که سطح miR-373 و miR-195 به ترتیب دچار افزایش و کاهش شدیدی نسبت با رت‌های سالم شده بود. این مورد بیانگر بروز عارضه مذکور است. سپس رت‌ها به صورت تصادفی در سه گروه شش تایی: شم (Sham)، کنترل (C) و تمرین استقامتی (AT) طبقه‌بندی شدند. یک گروه سالم (n=۶): نیز جهت مقایسه با گروه دیابتی در نظر گرفته شد. سپس در طول یک هفته، رت‌ها با محل نگهداری و محیط تمرین آشنا شدند.

**گروه سالم (n=۶):** رت‌های غیردیابتی که هیچ فعالیت ورزشی نداشتند.

**گروه شم دیابتی (n=۳):** این رت‌ها هیچ تمرینی نداشتند، اما برای اینکه از لحاظ روانی تحت استرس تمرین قرار بگیرند، ۵ بار در هفته به مدت ۱۰ الی ۱۵ دقیقه به صورت بی‌حرکت بر روی تردمیل قرار می‌گرفتند.

**گروه کنترل دیابتی (n=۶):** رت‌های دیابتی که هیچ فعالیت ورزشی نداشتند.

**گروه تمرین استقامتی دیابتی (n=۶):** پس از آشناسازی با محیط، به مدت یک هفته (هر جلسه ۱۵ دقیقه) با تردمیل

دچار فیروز شده بود را مورد بررسی قرار دادند. تمرین‌های شنا با افزایش بیان miR-29a و miR-29c، مسیر کلاژن آلفا-۱ نوع ۱ و کلاژن آلفا-۱ نوع ۳ را هدف قرار می‌دهد و منجر به بهبود عوارض فیروز شد [۱۹]. Liu و همکاران (۲۰۱۵) تأثیر تمرین‌های هوازی دو و میدانی و شنا بر میوکاردی که به علت کاهش miR-222 دچار آسیب قلبی شده بود را مورد بررسی قرار دادند. این نوع تمرین‌ها با افزایش بیان miR-222 مسیر p27, HIPK1, HMBOX1 را هدف قرار می‌دهد و منجر به افزایش رشد قلب شد [۲۰]. محمدی و همکاران (۲۰۱۶) نیز در تحقیقی دیگر نتیجه گرفتند شرکت در ورزش‌های منظم شدید موجب افزایش ضخامت دیواره بطن چپ و اندازه حفره‌ها می‌شود که یک تغییر فیزیولوژیکی ناشی از تمرین‌های ورزشی است [۲]. با توجه به نقش ورزش در کنترل گلوکز بالا و عدم بررسی آن در سازکارهای ریزمولکولی مؤثر بر آپوپتوزیس و هایپرتروفی قلبی و فشار اکسایشی بیماران دیابتی و همچنین مطالعات بسیار کم در رابطه با miR-373 و miR-195 این سؤال مطرح است که آیا تمرین‌های ورزشی هوازی می‌تواند با هدف قرار دادن این دو miR و سرکوب آن، مداخله‌ای مؤثر برای بهبود کاردیومیوپاتی دیابتی باشد.

## روش‌ها

برای انجام این تحقیق ۲۴ رت صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزن (۲۰±۲۰۰ گرم) و سن ۸ هفته، از مؤسسه تحقیقی پاستور تهران (ایران) خریداری و شرایط استاندارد آزمایشگاهی (دمای ۲۳ - ۱۸ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۰ - ۴۰ درصد، سیکل روشنایی - تاریکی ۱۲ : ۱۲) نگهداری شدند. همه رت‌ها آزادانه به غذای استاندارد مخصوص حیوانات آزمایشگاهی و آب دسترسی داشتند. تمامی اصول اخلاقی مطالعه مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفت. القاء دیابت به واسطه تزریق STZ ۵۰ mg/kg (برند Sigma Alderich -) در محلول ۰/۱ مولار بافر سترات (PH: 4/5) به صورت تک دوز و داخل صفاقی در ۱۸ رت ایجاد شد [۲۱]. برای تأیید ایجاد دیابت، ۷۲ ساعت پس از تزریق STZ، یک قطره خون از ناحیه انتهای دم رت‌ها گرفته شد و جهت ارزیابی میزان قند خون ناشتا به وسیله گلوکومتر Accu chek active مورد

آخرین جلسه تمرینی، رت‌ها به وسیله تزریق درون صفاقی کتامین (۹۰ mg/kg) و زایلازین (۱۰ mg/kg) بی‌هوش شدند، نمونه خونی مستقیم از قلب رت‌ها جمع‌آوری و جداسازی پلاسما با سانتریفیوژ کردن در دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه انجام گرفت. همچنین بافت بطن چپ بلافاصله استخراج و پس از وزن شدن در نیتروژن مایع منجمد شد، تا زمان تجزیه و تحلیل پلاسما بافت استخراج شده در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شد.

شیب صفر و سرعت ۷ متر بر دقیقه) آشنا شدند. در انتهای همین هفته،  $V_{VO_2peak}$  این رت‌ها ارزیابی شد. پروتکل تمرین استقامتی (جدول ۱) به مدت شش هفته (پنج روز در هفته) اجرا شد که در روزهای سه شنبه و جمعه تمرین انجام نشد [۲۵، ۲۶]. شایان ذکر است که در طول دوره پژوهش از شوک الکتریکی استفاده نشد و فقط با لمس دم رت‌ها، دویدن آنها هدایت شد. در آخرین جلسه تمرین مجدد  $V_{VO_2peak}$  رت‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. ۲۴ ساعت پس از

جدول ۱- پروتکل تمرین استقامتی (دویدن بر روی تردمیل)

هفته	سرعت و زمان	شنبه	یکشنبه	دوشنبه	چهارشنبه	پنجشنبه
اول	سرعت (متر بر دقیقه)	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵
	زمان (دقیقه)	۲۵	۲۶	۲۷	۲۸	۲۹
دوم	سرعت (متر بر دقیقه)	۱۶	۱۶	۱۶	۱۶	۱۶
	زمان (دقیقه)	۳۰	۳۱	۳۲	۳۳	۳۴
سوم	سرعت (متر بر دقیقه)	۱۷	۱۷	۱۷	۱۷	۱۷
	زمان (دقیقه)	۳۵	۳۶	۳۷	۳۸	۳۹
چهارم	سرعت (متر بر دقیقه)	۱۸	۱۸	۱۸	۱۸	۱۸
	زمان (دقیقه)	۴۰	۴۱	۴۲	۴۳	۴۴
پنجم	سرعت (متر بر دقیقه)	۱۹	۱۹	۱۹	۱۹	۱۹
	زمان (دقیقه)	۴۵	۴۶	۴۷	۴۷	۴۸
ششم	سرعت (متر بر دقیقه)	۲۰	۲۱	۲۲	۲۳	۲۴
	زمان (دقیقه)	۴۹	۵۰	۵۱	۵۲	۵۳

منجمد شد، تا زمان تجزیه و تحلیل پلاسما بافت استخراج شده در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شد.

#### استخراج RNA و mRNA و سنتز cDNA

استخراج RNA و microRNA به وسیله miRNeasy Mini Kit ساخت شرکت Qiagen (آلمان) و طبق دستورالعمل کیت انجام گرفت. نسبت جذبی ۲۸۰/۲۶۰ نانومتر برای تمامی نمونه‌های استخراج شده بین ۱/۸ تا ۲ بود، سپس برای بررسی کیفیت RNA استخراج شده از روش الکتروفورز و ژل آگارز ۱ درصد استفاده شد. قبل از سنتز cDNA برای اطمینان از نبود DNA در نمونه استخراج شده، DnaS Treatment انجام گرفت. پس از مرحله PCR، برای مطالعه ویژگی پرایمرها (جدول ۲) از دماهای ۵۰ تا ۹۹ درجه سانتی‌گراد برای تهیه منحنی ذوب استفاده گردید.

پروتکل تمرین استقامتی (جدول ۱) به مدت شش هفته (پنج روز در هفته) اجرا شد که در روزهای سه شنبه و جمعه تمرین انجام نشد [۲۵، ۲۶]. شایان ذکر است که در طول دوره پژوهش از شوک الکتریکی استفاده نشد و فقط با لمس دم رت‌ها، دویدن آنها هدایت شد. در آخرین جلسه تمرین مجدد  $V_{VO_2peak}$  رت‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، رت‌ها به وسیله تزریق درون صفاقی کتامین (۹۰ mg/kg) و زایلازین (۱۰ mg/kg) بی‌هوش شدند، نمونه خونی مستقیم از قلب رت‌ها جمع‌آوری و جداسازی پلاسما با سانتریفیوژ کردن در دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه انجام گرفت. همچنین بافت بطن چپ بلافاصله استخراج و پس از وزن شدن در نیتروژن مایع

جدول ۲- توالی پرایمرها

ژن	توالی پرایمر
miR – 373	Primer : 5'-ACGCCGGAAGTGCTTCGA-3' Reverse : 3'-AGCTTCGTGAAGGCCGCA-5' Length : 18 nt
miR – 195	Primer : 5'-ACGCCGTAGCAGCACAGAAA-3' Reverse : 3'-AAAGACACGACGATGCCGCA-5' Length : 20 nt
GapDH	Primer : 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCC-3' Reverse : 3'-CCTGGGACGTGACCTATGCTG-5' Length : 21 nt

نتایج ما نشان داد که پس از تزریق STZ، شاخص‌های FBS و HOMA-IR (%) در رت‌های دیابتی در مقایسه با رت‌های گروه سالم، به‌طور قابل توجهی بالاتر بود. این امر بیان گر القای دیابت به‌واسطه تزریق STZ بود. بعد از شش هفته، پروتکل تمرین استقامتی منجر به کاهش معنادار ( $P \leq 0/05$ ) گلوکز خون ناشتا (FBS) و شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR%) در مقایسه با رت‌های گروه کنترل دیابتی شد (جدول ۳).

بیان miR-373 و miR-195 جهت بررسی سازگار مولکولی اثرات سودمند ورزش بر کاردیومیوپاتی دیابتی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. همان‌طور که در شکل ۱ نشان داده شده است، بیان miR-373 به‌طور قابل توجهی در گروه‌های کنترل و شم دیابتی در مقایسه با گروه سالم کاهش یافته است. یافته‌های ما نشان داد که بعد از شش هفته تمرین، بیان miR-373 در گروه تمرین استقامتی، در مقایسه با گروه کنترل دیابتی به‌طور قابل توجهی افزایش یافت اما این افزایش معنادار نبود ( $P > 0/05$ ). در شکل ۲ نیز نشان داده شده است، بیان miR-195 در گروه کنترل و شم دیابتی در مقایسه با گروه سالم به‌طور قابل توجهی افزایش یافته است. یافته‌های ما نشان داد که پس از شش هفته تمرین، بیان miR-195 در گروه استقامتی نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش یافت. اما این کاهش معنی‌دار نبود ( $P < 0/05$ ). ما این حقیقت را تأیید کردیم که نوع و مدت تمرین‌های ورزشی تأثیر قابل توجهی بر افزایش تنظیم بیان miR-373 و miR-195 داشت و تمرین‌های استقامتی نقش مؤثری در افزایش بیان miR-373 و کاهش بیان miR-195 داشت.

### نحوه انجام PCR – Real time

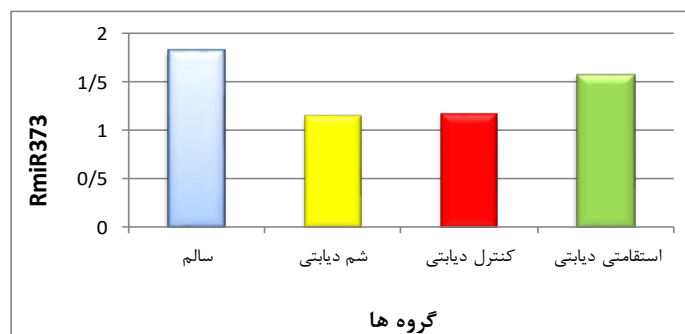
۵۰ میلی‌گرم از بافت بطن چپ برای تجزیه و تحلیل بیان mRNA در تریزول هموژنیزه شد. با استفاده از کیت سنتز cDNA ایزی (Easy cDNA Synthesis Kit) (Cat: A101162 و Cat: A101161) ساخت آلان (RNA تام یا mRNA به cDNA تک رشته‌ای تبدیل شد. PCR با استفاده از دستگاه Real Time (Rotogene 6000, Corbet) انجام گرفت. برنامه Real Time برای بررسی میزان بیان miR-373 براساس SYBR® Green Real Time PCR Kit (Cat: C101021 و C101022) از شرکت Qiagen (آلمان) و شامل یک چرخه با ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه و به دنبال آن ۴۰ چرخه با ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه، ۵۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه و ۷۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه انجام گرفت. تغییرات بیان در هر یک از گروه‌های ورزشی نسبت به گروه کنترل برای ژن miR-373 و miR-195 با ژن خانه‌داری GapDh، با استفاده از روش  $2^{-\Delta\Delta CT}$  محاسبه شد.

### تحلیل آماری

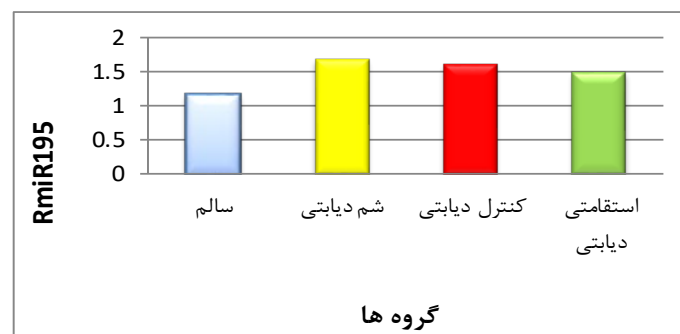
تمامی داده‌ها به‌صورت میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد توصیف شده‌اند. به‌منظور تعیین طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو ویلک ( $P \geq 0/05$ : طبیعی بودن داده‌ها) استفاده شد. همچنین همسان بودن واریانس‌ها با آزمون Leven سنجیده شد. با توجه به طبیعی بودن توزیع داده‌ها (با استفاده از آزمون لوین) از آزمون آماری One Way Anova به‌منظور تعیین معنادار بودن تفاوت بین متغیرها در ۵ گروه و آزمون T همبسته و ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. همچنین با توجه به برابر بودن تعداد نمونه‌ها در گروه‌ها از آزمون تعقیبی شفه استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS ورژن ۲۶ در سطح معناداری  $P \leq 0/05$  انجام گرفت.

جدول ۳- مقادیر میانگین  $\pm$  انحراف معیار FBS، شاخص هما، R miR-373 و R miR-195 گروه‌های مختلف

متغیر	گروه‌ها	سالم	کنترل دیابتی	شم دیابتی	استقامتی دیابتی
FBS (mg/dl) ( قند ناشتا )	قبل از STZ	97/2 $\pm$ 19	102/6 $\pm$ 18	109/8 $\pm$ 19	102/6 $\pm$ 9
	بعد از STZ	97/5 $\pm$ 20	110 $\pm$ 110	117 $\pm$ 79	120 $\pm$ 442*
	روز نهایی	98 $\pm$ 20	106 $\pm$ 118	80 $\pm$ 114	20 $\pm$ 231*
HOMA-IR (شاخص هما)	قبل از STZ	1 $\pm$ 0/2	1/2 $\pm$ 0/1	1/2 $\pm$ 0/2	1/1 $\pm$ 0/1
	بعد از STZ	1 $\pm$ 0/25	0/8 $\pm$ 4/3*	0/4 $\pm$ 3/8*	0/6 $\pm$ 4/1*
	روز نهایی	1/1 $\pm$ 0/2	0/7 $\pm$ 4/3	0/4 $\pm$ 3/8	0/3 $\pm$ 2/4*
R miR-195		1/15 $\pm$ 0/7	1/6 $\pm$ 1/4	1/6 $\pm$ 1/1	1/4 $\pm$ 0/9
R miR-373		1/8 $\pm$ 0/5	1/1 $\pm$ 0/6	1/1 $\pm$ 0/7	1/5 $\pm$ 1
BMI (gr/cm2) روز نهایی		0/76 $\pm$ 0/1	0/58 $\pm$ 0/08	0/75 $\pm$ 0/1	0/42 $\pm$ 0/08



شکل ۱- تأثیر ورزش و دیابت بر بیان miR-373، نرمال شدن سطوح miR-373 به وسیله GapDh تعداد هر گروه: 6



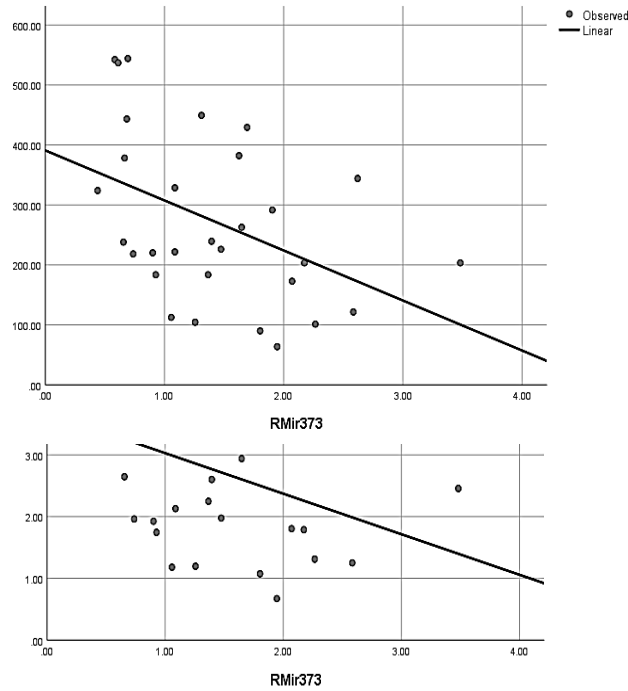
شکل ۲- تأثیر ورزش و دیابت بر بیان miR-195، نرمال شدن سطوح miR-195 به وسیله GapDh تعداد هر گروه: 6

به همین دلیل از ضریب همبستگی پیرسون برای ارزیابی همبستگی بین miR-373 و miR-195 با شاخص‌های مرتبط با دیابت استفاده شد. همان‌طور که در شکل ۳ نشان داده شده است، همبستگی معکوسی بین miR-373 با شاخص‌های

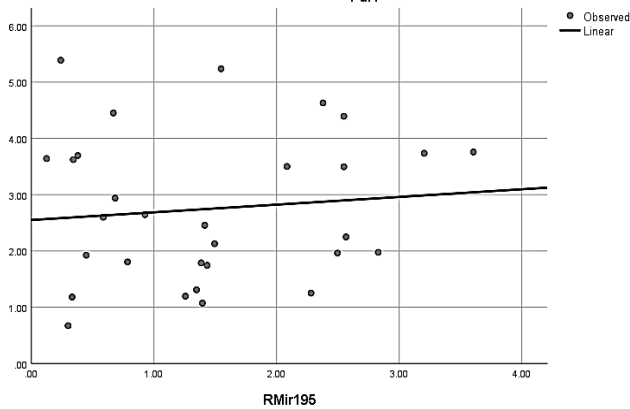
همبستگی بین miR-373 و miR-195 با FBS و شاخص مقاومت به انسولین در چندین مطالعه عنوان شده بود که در طول بیماری دیابت، بیان miR-373 کاهش و بیان miR-195 افزایش می‌یابد.

اثر تمرین استقامتی بر  $V_{VO2peak}$  تمرین‌های استقامتی به ترتیب منجر به افزایش معنادار متغیر تثبیت کننده ( $P \leq 0/05$ )  $V_{VO2peak}$  رت‌های گروه تمرین شد (جدول ۴).

در کاردیومیوسیت‌های رت‌ها HOMA-IR (%) و FBS مشاهده شد. در شکل ۴ نیز نشان داده شده است، یک همبستگی مثبت بین شاخص‌های miR-195 و HOMA-IR در کاردیومیوسیت موش مشاهده شد.



شکل ۳- همبستگی معکوس بین Rmir-373 با FBS و HOMA-IR%



شکل ۴- همبستگی معکوس بین Rmir-195 با HOMA-IR%

جدول ۴- نتایج آزمون T همبسته

P	T	df	تعداد رت	میانگین $\pm$ انحراف معیار		شاخص
				قبل از تمرین	بعد از تمرین	
۰/۰۰۱	-۷/۶	۵	۶	$۲۸ \pm ۵$	$۴۰ \pm ۵$	$V_{VO2peak}$ (متر بر ثانیه)



آزمون VVO<sub>2</sub>peak

این آزمون یک بار قبل از شروع تمرین‌های گرفته می‌شود تا میزان استقامت قلبی تنفسی را قبل تمرین و بعد از تمرین مورد بررسی قرار گیرد. برای انجام این آزمون ابتدا رت‌ها به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۶ متر بر دقیقه گرم می‌کنند، سپس به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۱۱ متر بر دقیقه به فعالیت ادامه می‌دهند. اگر این توانایی را داشتند که همچنان بعد از ۳ دقیقه به فعالیت ادامه دهند ۵ متر بر دقیقه به سرعت اضافه می‌شود. این کار آنقدر ادامه پیدا می‌کند که رت‌ها به خستگی برسند و سرعت نهایشان ثبت شود [۲۷].

## بحث

نتایج ما نشان داد که پس از تزریق STZ، شاخص‌های FBS و HOMA-IR (%) در رت‌های دیابتی در مقایسه با رت‌های گروه سالم، به طور قابل توجهی بالاتر بود. این امر بیان گر الفاء دیابت به واسطه تزریق STZ بود. استریتوزوتوسین به دلیل شباهت ساختمانی با مولکول گلوکز، به وسیله ناقل گلوکز یا همان ترانسپورتر گلوکز (GLUT4) وارد سلول بتا پانکراسی می‌شود. سازکار اثر آن تولید رادیکال آزاد است که باعث آکسیلاسیون DNA (قطعه قطعه نمودن DNA) می‌گردد. آسیب DNA به واسطه متیلاسیون القایی توسط استریتوزوتوسین، باعث فعال سازی فرآیند ترمیمی پلی ADP ریبوزیلاسیون می‌شود که باعث افزایش فعالیت آنزیم‌هایی از قبیل گلوکز ۶ فسفاتاز کبدی و دیابت‌زایی استریتوزوتوسین می‌شود. این فرآیند باعث تخلیه سلول از NAD گزانتین اکسیداز می‌گردد. در پی فعالیت این آنزیم، رادیکال‌های آزاد تولید می‌شود که سبب تخریب بافتی پانکراس می‌شود. در نهایت این کار منجر به هایپرگلیسمی و عدم ترشح انسولین در پلاسما می‌شود [۲۸، ۲۱].

از دیگر یافته‌های تحقیق حاضر، کاهش معنادار ( $P \leq 0/05$ ) گلوکز خون ناشتا (FBS) و شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR%) بعد از شش هفته تمرین استقامتی بود. تمرین‌های ورزشی به طور مستقیم از طریق تنظیم مولکول‌های میوکاردا یا غیرمستقیم از طریق کاهش هایپرگلیسمی، فواید قابل توجهی برای قلب بیماران دیابتی دارد [۵]. مهار فسفوریلاسیون AKT که در قلب دیابتی اتفاق می‌افتد به طور معناداری با تمرین‌های ورزشی معکوس می‌گردد و سبب افزایش GLUT4 در سارکولمای کاردیومیوسیت‌ها می‌شود، لذا متابولیسم گلوکز در قلب مبتلا به دیابت را تسهیل می‌کند [۲۹].

از طرفی اسیدهای چرب تولید شده از بافت چربی با تجمع در سلول‌های عضلانی، انتقال GLUT4 به سطح این سلول‌ها را مختل می‌کند. فعالیت بدنی سبب اکسایش اسیدهای چرب می‌شود و از تجمع آنها در سلول عضلانی جلوگیری کرده و انتقال GLUT4 را به سطح سلول تسهیل می‌کند، این عمل منجر به کاهش هایپرگلیسمی می‌گردد [۳۰].

از داده‌های مطالعه حاضر، به وضوح فهمیده می‌شود که در رت‌های گروه کنترل دیابتی سطوح سرمی FBS و HOMA-IR (%) در مقایسه با رت‌های گروه سالم به شدت افزایش یافته است و با بیان miR-373 همبستگی معکوس و با بیان miR-195 همبستگی مستقیم دارند.

بیان miR-373 به طور قابل توجهی در گروه‌های کنترل و شم دیابتی در مقایسه با گروه سالم کاهش یافته است. اما بیان miR-195 به طور قابل توجهی به ترتیب در گروه‌های کنترل و شم دیابتی در مقایسه با گروه سالم افزایش یافته است. تاکنون سازکارهای اساسی مسئول اثرات تمرینات مقاومتی و هوازی بر بهبود متابولیسم گلوکز و لیپید به ندرت گزارش شده است. یک مطالعه نشان داد که تمرین HIIT<sup>۱</sup> به طور قابل توجهی سطوح mRNA و حداکثر فعالیت آنزیم‌های فسفوفروکتوکیناز ۱ و کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز ۱ را در مقایسه با تمرین CMT افزایش داد [۳۱]. مطالعه دیگری نشان داد که تمرین Hiit در مقایسه با تمرین MICT می‌تواند به طور مؤثر مقاومت به انسولین را با افزایش فسفوریلاسیون Akt و بهبود متابولیسم گلوکز در عضلات اسکلتی موش (db/db) کاهش دهد [۳۲].

شش هفته تمرین، بیان miR-373 و miR-195 را در گروه استقامتی، در مقایسه با گروه کنترل دیابتی به ترتیب به طور قابل توجهی افزایش و کاهش داده است ( $P > 0/05$ ). ما این حقیقت را تأیید کردیم که نوع و مدت تمرین‌های ورزشی تأثیر قابل توجهی بر افزایش تنظیم بیان miR-373 و miR-195 داشت و تمرین‌های استقامتی نقش مؤثری در افزایش بیان miR-373 و کاهش بیان miR-195 داشت. miR-373 به دلیل اینکه الگوی بیان آن خاص قلب است، ارزش تشخیصی بالایی دارد. ژنی (miRNA) که تحت کنترل این miR قرار دارد، فاکتور افزایش دهنده میوسیت نوع ۲ (MEF2c) است. این عامل یک فاکتور رونویسی کلیدی برای هایپرتروفی میوکاردا و واسطه فیبروز قلبی از طریق

<sup>1</sup> High Intensity Interval Training



ناهنجاری‌های قلبی و بازسازی را در موش‌های (db/db) کاهش داد. با پیشرفت کاردیومیوپاتی دیابتی (DCM)، PGC1 $\alpha$  کاهش می‌یابد. اما ورزش با شدت متوسط به‌طور قابل توجهی سیگنالینگ PGC1 $\alpha$  را در قلب موش‌های دیابتی فعال می‌کند. ارتباط مستقیمی بین PGC1 $\alpha$  و بیورژنر میتوکندری وجود دارد. این بیورژنر میتوکندری، آپوپتوز و فیبروز میوکارد را کاهش می‌دهد [۲۸]. کاهش miR-195 از طریق سازکارهای متعدد، اختلال عملکرد قلبی را در کاردیومیوسیت‌ها کاهش می‌دهد. یکی از این سازکارها مسیری است که هدف مستقیم miR-195 است. یکی از آنها مسیر SIRT1 است که در آن miR-195 جریان پایین دست این پروتئین را با اثر مستقیم بر SIRT1 تنظیم می‌کند و از استرس شبکه آندوپلاسمی و آپوپتوز جلوگیری می‌کند [۳۰]. BCL2 دومین مسیری است که هدف مستقیم miR-195 است. افزایش بیان miR-195 در قلب دیابتی با بیان BCL2 همبستگی معکوس دارد [۲۹]. BCL2 مسئول کنترل مرگ و تکثیر سلولی است [۳۳]. SIRT1 متعلق به خانواده پروتئین‌های سیرتوئین (SIRT) است که یک پروتئین استیلز است که فعالیت آن به NAD یا ریوسیل ADP ترانسفراز بستگی دارد. این پروتئین فرآیندهای بیولوژیکی مختلف مانند ترمیم DNA، تثبیت ژنوم و هموستاز گلوکز و لیپید را تنظیم می‌کند [۱۳]. SIRT1 در هسته قرار دارد و در سیتوپلاسم و میتوکندری قرار دارد. این پروتئین استرس اکسیداتیو و اختلالات اندوتلیال را کاهش می‌دهد و بیورژنر میتوکندری را افزایش می‌دهد و در نتیجه کاردیومیوپاتی دیابتی را بهبود می‌بخشد [۱۳، ۳۴، ۳۵]. بنابراین افزایش بیان SIRT1 و BCL2 باعث کاهش آپوپتوز و بهبود کاردیومیوپاتی دیابتی می‌شود.

تمرین‌های هوازی منجر به افزایش VO<sub>2peak</sub> رت‌های دیابتی گروه تمرین شد. فعالیت ورزشی استقامتی موجب تحریک هایپرتروفی قلبی از راه افزایش پیام‌رسانی PI3K و PKB/AK و کاهش پیام‌رسانی C/EBP $\beta$  می‌شود که باعث هایپرتروفی فیزیولوژیکی بطن چپ با حفظ کسر تزریقی می‌شود. در نتیجه، حجم ضربه‌ای، برون ده قلبی و VO<sub>2max</sub> افزایش می‌یابد که آن را هایپرتروفی فیزیولوژیکی قلبی یا قلب ورزشکار می‌شناسند [۳۲].

در نتیجه مطالعه حاضر نشان داد که تمرین مقاومتی بالقوه راهبرد درمانی بهتری نسبت به تمرین هوازی برای بهبود شاخص‌های مرتبط با دیابت (کاهش miR-195، افزایش عملکرد قلب، کنترل

فعال‌سازی ژن P300 است [۱۴، ۱۳]. افزایش فعالیت فاکتور MEF2 منجر به هایپرتروفی می‌گردد. هایپرتروفی به دو صورت فیزیولوژیک و پاتولوژیک وجود دارد. تمرین‌های ورزشی هوازی با فعال‌سازی NFAT، CaMKII (مانع فعالیت هیستون د استیلز می‌شود) و MAPK باعث افزایش رونویسی فاکتور MEF2 می‌گردد. که هایپرتروفی فیزیولوژیک را در پی دارد. از طرفی ازدیاد گلوکز در میوکارد منجر به هایپرتروفی پاتولوژیک میوکارد می‌گردد [۳۳]. طی دیابت بیان miR-373 کاهش می‌یابد. نشان داده شده است کاهش بیان miR373 طی دیابت، به‌وسیله مسیر پیام‌رسانی P38MAPK انجام می‌گیرد [۱۳]. P38 یک عضو از مسیر پیام‌رسانی پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (MAPK) است [۳۴]. که در مرحله هایپرتروفی سلول‌های قلبی ناشی از گلوکز بالا بیان miR373 را تنظیم می‌کند [۵]. با کاهش miR-373 طی دیابت، فعالیت MEF2c بیش از حد طبیعی زیاد شده و منجر به هایپرتروفی پاتولوژیک میوکارد می‌گردد [۳۱، ۳۴]. اما تمرین‌های ورزشی بالاخص تمرین‌های هوازی با افزایش بیان miR-373 منجر به سرکوب MEF2c شده و از هایپرتروفی ناشی از گلوکز بالای میوکارد محافظت می‌کند [۳۴]. به‌نظر می‌رسد که کاهش بیان miR373 طی کاردیومیوپاتی دیابتی، ناشی از استرس اکسیداتیو ناشی از هایپر گلیسمی در قلب است [۱۳].

همچنین، این مطالعه نشان داد که میزان بیان miR-195 به‌طور قابل توجهی در کاردیومیوسیت‌های موش‌های صحرایی گروه کنترل دیابتی افزایش یافته است که مطابق با انتظارات ما و مطالعات قبلی بود [۵]. اخیراً خاموش کردن miR-195 با استفاده از miRZip195 برای کاهش هایپرتروفی قلب و آپوپتوز پیشنهاد شده است. جریان خون کرونر و عملکرد قلب را بهبود می‌بخشد و در نهایت کاردیومیوپاتی دیابتی ناشی از تزریق STZ را در موش‌های دیابتی نوع یک بهبود می‌بخشد [۲۴]. در این مطالعه تأثیر تمرین استقامتی بر بیان miR-195 در قلب موش‌های صحرایی دیابتی مورد بررسی قرار گرفت. سازکارهای مولکولی دیگری که اثرات مفید تمرین‌های هوازی را بر کاهش بیان miR-195 قلبی نشان می‌دهند، به‌خوبی شناسایی نشده‌اند و همچنان مبهم هستند و شناسایی آن به آینده موکول می‌شود. تاکنون مطالعات اندکی برای ارزیابی تأثیر تمرین‌های هوازی بر کاردیومیوپاتی دیابتی انجام شده است. یکی از این مطالعات گذشته مربوط به ورزش طولانی مدت با شدت متوسط بود که از طریق فعال‌سازی PGC1 $\alpha$  و AKT،

نتیجه دقت خوشه‌بندی کامیانه، بسیار بالاتر از آنچه است که سایر پژوهشگران در مطالعات مشابه به دست آورده‌اند. همچنین، در مقایسه با نتایج به دست آمده از الگوریتم‌های دیگر، مدل رگرسیون لجستیک در سطح بهبود یافته‌ای در پیش‌بینی شروع دیابت اجرا شد. مزیت واقعی دیگر این است که مدل ما توانایی مدل‌سازی موفقیت‌آمیز یک مجموعه داده جدید را دارد. در کل، رویکرد پیشنهادی در پیش‌بینی و تشخیص زودهنگام دیابت می‌تواند به‌طور مؤثر مورد استفاده قرار گیرد.

#### تأییدیه اخلاقی

این پژوهش پس از تصویب، در کارگروه اخلاق در پژوهش پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی بررسی و از جنبه موازین اخلاق در پژوهش، با کُد IR.SSRC.REC.1401.126 مورد تأیید واقع شده است.

#### سپاسگزاری

از تمام دانشجویانی (آقایان دوچوبه، طاهری، یوسفی و خانم محمدی) که نویسندگان را در انجام این تحقیق کمک کردند تشکر و قدردانی می‌گردد.

قند خون، کاهش مقاومت به انسولین، کاهش شاخص هما و پروفایل لیپیدی) بود.

#### نتیجه‌گیری

هدف از این مقاله طراحی یک مدل کارا بود که دیابت را پیش‌بینی کند. پس از بررسی دقیق سایر کارهای منتشر شده، یک مدل جدید پیشنهاد شد که شامل استفاده از تکنیک تحلیل مؤلفه‌های اصلی برای کاهش ابعاد، تکنیک کامیانه برای خوشه‌بندی و مدل رگرسیون لجستیک برای طبقه‌بندی بود. با قصد بهبود نتایج تکنیک کامیانه استفاده شده توسط سایر پژوهشگران، در ابتدا تکنیک تحلیل مؤلفه‌های اصلی در مجموعه داده‌ها به کار گرفته شد. اگرچه تحلیل مؤلفه‌های اصلی یک تکنیک شناخته شده است، اما به کارایی آن در بهبود خوشه‌بندی کامیانه و به لحاظ مدل طبقه‌بندی رگرسیون لجستیک توجه کافی نشده است. با توجه به آزمایش ما نشان داده شد که طراحی یک مدل رگرسیون لجستیک بهبود یافته برای پیش‌بینی دیابت با استفاده از یکپارچه‌سازی تکنیک‌های تحلیل مؤلفه‌های اصلی و کامیانه امکان‌پذیر است. دستاوردهای به دست آمده از این مطالعه نشان می‌دهد توانایی به دست آوردن

#### مآخذ

1. Roozbayani M, Peeri M, Agha-Alinejad H, Azarbayjani M A. Type of Aerobic Training Effect on Cardiac Muscles MIR29A and Collagen I Gene Expression in Diabetic Male Rats. *IJDO*. 2016; 8(4): 183 – 190.
2. Mohammadi R, Azarbaijani H, Hamani M, et al. The effect of 12 weeks of resistance training on cardiac hypertrophy, glucose, insulin and insulin resistance index in STZ-treated diabetic rats. *Jmuq*. 2016; 11(2): 45-38.
3. Sanches I, Buzin M. Combined aerobic and resistance exercise training attenuates cardiac dysfunctions in a model of diabetes and menopause. *PLos one*. 2018; 13(9): 1-15.
4. Sheng Lew J, Pearson J. Exercise mediated protection of diabetic heart through modulation of microRNA mediated molecular pathways. *Cardio Diabetology*. 2017; 16(10): 1-20.
5. Khakdan S, Delfan M, Heydarpour Meymeh M, Kazerouni F, Ghaedi H, et al. High-intensity interval training (HIIT) effectively enhances heart function via miR-195 dependent cardiomyopathy reduction in high-fat highfructose diet-induced diabetic rats. *Arch Physiol Biochem*. 2018; 126(3): 250-257.
6. Seo Dae Y, Ko Jeong R, Jang Jung E, Kim Tae N, Youm Jae B, et al. Exercise as A Potential Target for Diabetic Cardiomyopathy : Insight into the Underlying Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2019. 12; 20(24): 62-84.
7. Delfan M, Kurdi M, Ravasi A, Safa M. The effect of a period of intense intermittent and continuous endurance training on Mir1 and IGF1 gene expression in cardiomyocytes of diabetic male rats. *JSBio*. 2014; 13(1): 11 – 23
8. Dlouha D, Hubacek J. Regulatory RNAs and Cardiovascular Disease – With a Special Focus on Circulating MicroRNAs. *Physiol Res*. 2017; 66(1): 21-38
9. Tang X, Tang G, Ozcan S. Role of MicroRNAs in Diabetes. *Biochim Biophys Acta*. 2008; 1779(11): 697–701.
10. Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature*. 2004 ; (7006)5: 350-431.
11. Zhou Q. MicroRNAs in diabetic cardiomyopathy and clinical perspectives. *Front Gene*. 2014; 5( ) : 185-197.
12. Westermeier F, Riquelme JA, Pavez M, Garrido V, Diaz A, et al. New Molecular Insights of Insulinin

- Diabetic Cardiomyopathy. *Front Physiol.* 2016; 7(125): 3 – 13.
13. Guo R, Nair S. Role of microRNA in diabetic cardiomyopathy : from mechanism to intervention. *BBA – MolBDis.* 2017; 1863(8): 2070 – 2077.
  14. Ghosh, N and Katare, R. Molecular mechanism of diabetic cardiomyopathy and modulation of microRNA function by synthetic oligonucleotides. *Cardio Diabet* 2018; 17(43): 1-25.
  15. Golbidi, S and Laher, I. Exercise and the cardiovascular system. *Cardiol Res Pract.* 2012; 2012: 210852.
  16. Bei Y, Tao L, Cretoiu D, Cretoiu SM, Xiao J. MicroRNAs Mediate Beneficial Effects of Exercise in Heart. In: Xiao, J. (eds) Exercise for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1000. Springer, Singapore, 2017.
  17. Wei M, Gibbons L, Kampert J, Nichaman M, Blair S. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2000; 132(8):605-11.
  18. Zanuso S, Jimenez A, Pugliese G, Corigliano G, Balducci S. Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. *Acta Diabetol.* 2010; 47(1):15-22.
  19. Soci UP, Fernandes T, Hashimoto NY, Mota GF, Amadeu MA, Rosa KT, et al. MicroRNAs29 are involved in the improvement of ventricular compliance promoted by aerobic exercise training in rats. *Physiol Genomics.* 2011;43:665–73.
  20. Li J, Zhang H, Zhang C. Role of inflammation in the regulation of coro-nary blood flow in ischemiaandre perfusion : mechanisms and therapeutic implications. *J Mol Cell Cardiol.* 2012; 52:865–72.
  21. Hosseinzadeh H, Shahidi M. Animal models of diabetes. *Journal of diabetes and lipids.* 2002; 2 : 1 - 10.
  22. Antunes L. Validation of HOMA-IR in a model of insulinresistance induced by a high-fat diet in Wistar rats. *Archives of endocrinology and metabolism.* 2016; 60 (2), 138–142.
  23. Nourzad F, Shahidi F, Saleh pour M. The effect of aerobic and resistance training on insulin resistance index (HOMA-IR) and BCL-2/BAX ratio in apoptotic pathway in the heart tissue of male wistar diabetic rats. *Journal of Sport and Exercise Physiology.* 2021; 15(1): 69 - 82
  24. Zheng, D. Silencing of miR-195 reduces diabetic cardiomyopathy in C57BL/6 mice. *Diabetologia.* 2015; 58(8):1949-58.
  25. Tanoorsaz S, Behpoor N, Tadibi V. Changes in Cardiac Levels of Caspase 8, Bcl2 and NT – proBNP Following 4 Weeks of Aerobic Exercise in Diabetic Rats. *Int J Basic Sci Med.* 2017; 2(4): 172-177.
  26. Karimian J, Khazaei M, Shekarchizadeh P. Effect of resistance training on capillary density around slow and fast twitch muscle fibers in diabetic and normal rats. *Asian J Sports Med.* 2015; 6(4):24-40.
  27. Picoli C, Romero P, Gilio G. Peak velocity as an alternative method for training prescription in mice. *Front Physiol.* 2018; 6(9):42.
  28. Amini A, Parto P, Yousufvand N. The effect of induced diabetes and its treatment with zinc sulfate & vanadium on reproductive system in rat. *Studies in Medical Sciences.* 2016; 27 (6) :476-485.
  29. Wang H. Exercise prevents cardiac injury and improves mitochondrial biogenesis in advanced diabetic cardiomyopathy with PGC-1 $\alpha$  and Akt activation. *Cell Physiol Biochem.* 2015;35(6):2159-68.
  30. Ramzany N, Gaeini A, Choobineh S, Kordi M, Hedayati M. Changes in RBP-4 and insulin resistance after 8 weeks of aerobic exercise in male type 2 diabetic rats. *Metabo and exeR.* 2016 ; 5(2) : 89-98
  31. Doresa H, Freitasd A, Malhotra A, Mendes M, Sharma S. The hearts of competitive athletes: An up-to-date overview of exercise-induced cardiac adaptations. *Rev Port Cardiol.* 2015;34(1):51-64.
  32. Gaeni A, Hemmatifar M, Toloeazar J. An introduction to the activities of molecular sports physiology. 1. Tehran. Samt. 2016. 96 and 150
  33. Papait R, Serio S, Condorelli G. Role of the Epigenome in Heart Failure. *Physiol Rev.* 2020; 100(4):1753-1777.
  34. Veeranki S, Givvimani S, Kundu S. Metreveli, N and et al. Moderate intensity exercise prevents diabetic cardiomyopathy associated contractile dysfunction through restoration of mitochondrial function and connexin 43 levels in db/db mice. *J Mol Cell Cardiol.* 2016; 92():163-173.
  35. Rawal S, Manning P, Katare R. Cardiovascular microRNAs: as modulators and diagnostic biomarkers of diabetic heart disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2014; 13-44.

## The Effect of Six Weeks of Endurance Training on Some Mirs Related to Diabetic Cardiomyopathy, FBS and Insulin Resistance Index in Male Wistar Rats

Majid Kashef<sup>1</sup>, Mojtaba Salehpour<sup>1</sup>, Fereshteh Shahidi<sup>1</sup>, Nemat allh Nejatmand<sup>2\*</sup>

1. Department of Sports Physiology, Shahid Rajaei Teacher Training University, Tehran, Iran

2. Shahid Rajaei Teacher Training University, Tehran, Iran

### ABSTRACT

**Background:** The main cause of death of diabetic patients is heart disease. Exercise improves insulin resistance and reduces the mortality of diabetic patients. The aim of this research was the effect of six weeks endurance training on some miRs related to diabetic cardiomyopathy, FBS and insulin resistance index in male Wistar rats.

**Methods:** After induction of diabetes, male Wistar rats with an average weight of 200gr and age of 8 weeks were randomly classified into four groups: sham, control, endurance training and healthy. Endurance training was performed for 6 weeks. Gene expression was investigated using Real Time PCR. The statistical tests of this research were One Way Anova and T Correlated. The data were normalized by GapDh method and  $2^{-(\Delta\Delta CT)}$ .

**Results:** Endurance training leads to a significant decrease in FBS (P: 0.00) and insulin resistance index (P: 0.00) and there was a significant increase in VO<sub>2</sub>peak (P: 0.001). The expression levels of miR-373 and miR-195 in the exercise group did not change significantly compared to the diabetic control group (P > 0.05). But the effect of training led to an increase in the expression of miR-373 (P: 0.4) and a decrease in the expression of miR-195 (P: 0.9).

**Conclusion:** Aerobic exercise improved the aerobic capacity of the exercise group. In addition, exercise led to the relative improvement of diabetes complications (increasing the expression level of miR-373 and decreasing the expression level of miR-195). Therefore, it is recommended that patients with cardiomyopathy should focus on aerobic exercises.

**Keywords:** Exercise, Endurance Training, Diabetic Cardiomyopathies, MicroRNAs

\* Tehran, Lavizan, Shabanlu Road, Shahid Rajae Tarbiat University, Faculty of Sports Sciences, Tel: 02122970060, Email: nmmoallem@gmail.com

