



Research Paper

The effect of eight weeks of high-intensity interval training on hypertrophy-related proteins in the heart tissue of male rats with type 2 diabetes

Esmaeil Sharafi Mooliz^{1*}, Saeed Shakerian², Ali Akbar Alizadeh³, Saeed Ahmadi Barati⁴

Received: Oct 14, 2024

Revised: May 09, 2025

Accepted: May 11, 2025

Article info

1. PhD Student in Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.
2. Professor at Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.
3. Associate Professor at Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.
4. Instructor at Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.

*Corresponding Author Address:

Department of Exercise Physiology,
Faculty of Sport Sciences, Shahid
Chamran University of Ahvaz, Ahvaz,
Iran;

Email: e-sharafimooliz@stu.scu.ac.ir

Extended abstract

Background and Aim: Diabetes is a major health concern characterized by elevated high blood glucose levels resulting from either insufficient insulin production by pancreatic cells or impaired insulin utilization by body tissues. One of the primary causes of mortality in individuals with diabetes is cardiovascular complications, such as heart damage due to atherosclerosis and diabetes-related cardiomyopathy. Increasing physical activity and improving dietary habits in the form of low-calorie diets are particularly important for the control of type 2 diabetes. Regular exercise training is widely recognized as a non-pharmacological strategy and an adjunct therapy for heart failure. Researchers report that cardiovascular, muscular, and metabolic adaptations following exercise in healthy and diseased populations are dependent on exercise intensity, and that the beneficial effects of high intensity interval training (HIIT) are more evident than those of continuous endurance training for cardioprotection. Therefore, the present study aimed to investigate the effect of HIIT on changes in the levels of phosphatidylinositol-3 kinases (PI3K)/ protein kinase B (AKT)/ mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway proteins associated with physiological and pathological hypertrophy in the heart tissue of mice with type 2 diabetes.

Materials and Methods: Forty male Wistar rats, (eight weeks old, weighing 191±16 g) were obtained from the faculty of veterinary medicine, Shahid Chamran university of Ahvaz. The rats were housed in polycarbonate rodent cages (five rats per cage) at a temperature of 22±2 °C, a humidity of 45±5%, and a 12:12 light-dark cycle. After a

Cite this article:

Sharafi Mooliz E, Shakerian S, Alizadeh A.A, Ahmadi Barati S. The effect of eight weeks of high-intensity interval training on hypertrophy-related proteins in the heart tissue of male rats with type 2 diabetes. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2026;14(38):102-117. <https://doi.org/10.22077/jpsbs.2025.8033.1918>



one-week acclimation period, the rats were randomly assigned to four groups (n=10 per group): healthy control, healthy exercise, diabetic control, and diabetic exercise. Diabetes was induced in the diabetic groups through a combination of dietary manipulation and streptozotocin (STZ) administration. Subsequently, the exercise groups performed a HIIT program for eight weeks, consisting of five sessions per week based on maximum running speed. The maximum running speed of the rats was reassessed every two weeks, and the training protocol for the subsequent period was adjusted accordingly to ensure the application of the overload principle. Forty-eight hours after the last training session, all rats were anesthetized by intraperitoneal injection of a combination of Ketamine (80 mg/kg of body weight) and Xylazine (10 mg/kg of body weight). Then, the heart tissue was removed from the animal's body, washed with normal saline, and immediately frozen at -70°C for protein measurement. The normality of data distribution was assessed using the Shapiro–Wilk test, and homogeneity of variances was verified using Levene's test. Changes in body weight and blood glucose levels were analyzed using two-way analysis of variance (ANOVA). One-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test was used to evaluate differences between groups. Statistical significance was set at $p < 0.05$. Data analysis was performed using SPSS software (version 25) and Microsoft Excel (2016).

Findings: The results of the two-way ANOVA test showed that the body weight in the diabetic groups increased significantly following the initiation of the high-fat diet and prior to streptozotocin (STZ) injection ($p = 0.001$ for both groups). However, a significant reduction in body weight was observed at the end of the HIIT program in both diabetic groups ($p = 0.001$). Furthermore, after completion of the HIIT program, the body weight of rats in the diabetic control group was significantly lower than that of the other groups ($p = 0.001$ for all comparisons).

Blood glucose levels in the diabetic groups increased significantly one week after STZ injection ($p = 0.001$ for both groups). However, following the HIIT intervention, blood glucose levels in the diabetic exercise group decreased significantly compared to the levels measured one week after STZ injection ($p = 0.001$).

The results of one-way ANOVA showed that the mean levels of PI3K, AKT, and mTOR proteins in rat heart tissue were significantly different between the different groups ($p = 0.001$, $p = 0.001$, and $p = 0.003$, respectively) (Table 1). According to the results of Tukey's post hoc test, the relative levels of PI3K, AKT, and mTOR proteins in the diabetic control group were significantly reduced compared to the healthy control group ($p = 0.001$ for all); while the levels of these proteins in the diabetic exercise group were significantly increased compared to the diabetic control group ($p = 0.03$, $p = 0.009$, and $p = 0.04$, respectively).

Conclusion: The findings suggest that eight weeks of HIIT may improve cardiac remodeling in type 2 diabetes by upregulating

Table 1. Results of one-way ANOVA test for comparison of dependent variables between groups

Variables	Groups	Mean±SD	F	P
Phosphatidyl inositol-3 kinase (Fold change)	Healthy Control	1.00 ± 0.18	413.27	0.001*
	Healthy Exercise	1.25 ± 0.11		
	Diabetes Control	0.56 ± 0.08		
	Diabetes Exercise	0.73 ± 0.15		
Protein kinase B (Fold change)	Healthy Control	1.00 ± 0.20	389.70	0.01*
	Healthy Exercise	1.02 ± 0.11		
	Diabetes Control	0.42 ± 0.08		
	Diabetes Exercise	0.67 ± 0.07		
Mammalian target of rapamycin (Fold change)	Healthy Control	1.00 ± 0.09	29.83	0.003*
	Healthy Exercise	1.26 ± 0.12		
	Diabetes Control	0.46 ± 0.09		
	Diabetes Exercise	1.00 ± 0.18		

*sign of significant difference between groups at the level $p \leq 0.05$.

the protein expression of PI3K, AKT, and mTOR in heart tissue. Activation of this signaling pathway appears to shift pathological hypertrophy toward a more physiological form and may reduce apoptosis in cardiomyocytes. Furthermore, the hypoglycemic effects of HIIT may indirectly influence downstream molecular pathways involved in fibrosis and extracellular matrix remodeling. Adaptive responses in cardiac cells may vary depending on the type, intensity, and duration of exercise, as peak changes in certain signaling proteins often occur during or shortly after the final training session. In this context, two possibilities can be considered: first, that the response of hypertrophy-related proteins is transient and time-dependent; and second, that the underlying mechanisms are influenced by exercise intensity and modality, suggesting that different training protocols elicit distinct molecular and structural adaptations in the diabetic heart. Evidence suggests that regular HIIT can positively regulate the PI3K/AKT/mTOR signaling axis while suppressing pathological pathways. In addition, reductions in hyperglycemia and inhibition of pro-apoptotic signaling may decrease the expression of genes associated with cardiac fibrosis and dysfunction. Since the molecular and genetic adaptations induced by HIIT may differ from those resulting from continuous or resistance training, specific cellular signaling pathways and gene expression profiles are likely activated depending on the exercise protocol. Therefore, regular HIIT appears to be an effective non-pharmacological strategy for managing type 2 diabetes and its associated cardiac complications. It may attenuate pathological cardiac remodeling while promoting physiological hypertrophy. These findings also highlight the importance of targeted exercise interventions as safe, cost-effective, and non-pharmacological approaches for the prevention and management of diabetic cardiomyopathy.

Keywords: High-intensity interval training, Type 2 diabetes, Cardiac hypertrophy.

Ethical Considerations: This study received ethical approval from the Research Ethics Committee of Shahid Chamran University of Ahvaz (Ethical Code: EE/1401.1.2.24.222048/scu.ac.ir). The research was conducted using the minimum number of rats necessary and adhered to optimal laboratory animal conditions (12:12 light-dark cycle, 45±5% relative humidity, and 22±2 °C temperature). Non-invasive and low-pain methods, minimizing distress, were employed. All researchers completed mandatory training courses on animal handling and ethical principles.

Compliance with ethical guideline: Alternative methods to animal experimentation were considered whenever feasible, and laboratory procedures were designed to minimize pain and suffering.

Funding: This article is not sponsored.

Conflicts of interest: There is no conflict of interest.

تاثیر هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر پروتئین‌های مرتبط با هایپر تروفی در بافت قلب
موش‌های صحرایی نر مبتلا به دیابت نوع دواسماعیل شرفی مولیز^{۱*}، سعید شاکریان^۲، علی اکبر علی‌زاده^۳، سعید احمدی براتی^۴

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۲/۲۱

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۴/۰۲/۱۹

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۷/۲۳

اطلاعات مقاله

چکیده

زمینه و هدف: بیماری دیابت از شایع‌ترین بیماری‌های متابولیک است که موجب عوارض متعددی در بافت قلب می‌گردد. امروزه اثر رویکردهای مختلف درمانی از جمله فعالیت ورزشی بر بافت قلب مورد توجه قرار گرفته است. هدف این پژوهش بررسی تاثیر هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر سطوح پروتئین‌های مسیر پیام‌دهی فسفاتیدیل اینوزیتول 3 کیناز (PI3K)، پروتئین کیناز بی (AKT) و هدف پستانداران راپاماسین (mTOR) در بافت قلب موش‌های صحرایی نر مبتلا به دیابت نوع دو بود.

روش تحقیق: در این مطالعه تجربی، ۴۰ سر موش صحرایی هشت‌هفته‌ای با میانگین وزنی 191 ± 16 گرم به طور تصادفی به چهار گروه سالم کنترل، سالم تمرین، دیابت کنترل و گروه دیابت تمرین تقسیم شدند. ابتدا دیابت از طریق ترکیب رژیم غذایی پرچرب و تزریق استرپتوزوتوسین القا شد. سپس برنامه‌ی تمرینی به مدت هشت هفته، شامل تمرین تناوبی با شدت بالا روی نوارگردان، با توالی پنج جلسه در هفته اجرا گردید؛ مدت زمان هر جلسه از ۱۲ دقیقه در هفته اول شروع و در هفته آخر به ۳۰ دقیقه رسید. در نهایت، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، حیوانات قربانی شدند و سطوح پروتئین‌های AKT، PI3K و mTOR با روش وسترن بلات سنجش شد. از روش آماری تحلیل واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری $p < 0.05$ برای تحلیل داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: بیماری دیابت سبب کاهش معنی‌دار مقادیر پروتئین‌های AKT، PI3K و mTOR در بافت قلب موش‌های صحرایی دیابتی گردید (هر سه متغیر $p = 0.001$). با این حال، هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا، افزایش معنی‌دار مقادیر پروتئین‌های PI3K ($p = 0.003$)، AKT ($p = 0.001$) و mTOR ($p = 0.004$) در بافت قلب موش‌های صحرایی دیابتی را به همراه داشت. نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرین تناوبی با شدت بالا نقش مفیدی در تنظیم و کنترل مسیرهای پیام‌دهی مرتبط با هایپر تروفی قلب در موش‌های مبتلا به دیابت نوع دو داشته باشد.

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.
۲. استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.
۳. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.
۴. مربی گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

* آدرس نویسنده مسئول:
اهواز، دانشگاه شهید چمران
اهواز، دانشکده علوم ورزشی، گروه
فیزیولوژی ورزشی؛
پست الکترونیک:

e-sharafimooliz@stu.scu.ac.ir

واژه‌های کلیدی: تمرین تناوبی با شدت بالا، دیابت نوع دو، هایپر تروفی قلب.

مقدمه

دیابت نوع دو یک مشکل بزرگ سلامتی در سراسر جهان است. این بیماری به دلیل سطوح بالای گلوکز خون در نتیجه ناتوانی سلول‌های در پانکراس برای تولید انسولین کافی یا استفاده ناکارآمد از انسولین توسط سلول‌های بدن ایجاد می‌شود (۱). یکی از دلایل اصلی مرگومیر در بیماران دیابتی، مشکلات قلبی - عروقی مانند آسیب قلبی ناشی از آترواسکلروز^۱ و کاردیومیوپاتی^۲ مرتبط با دیابت است (۲). افزایش فعالیت بدنی و بهبود عادات تغذیه‌ای در قالب رژیم‌های کم‌کالری برای کنترل عوارض دیابت نوع دو، اهمیت ویژه‌ای دارد (۳). تمرینات ورزشی منظم با تغییرات تطبیقی در قلب، هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب را به همراه دارد. بر اساس شواهد علمی، فعال شدن هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب می‌تواند به طور مؤثر، خطر بیماری‌های قلبی - عروقی را کاهش دهد و برای حفظ عملکردهای طبیعی و فیزیولوژیک دستگاه قلبی - عروقی مفید باشد (۴). هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب فرآیندی است که طی آن، اندازه قلب در پاسخ به افزایش بار کاری؛ مانند ورزش، بدون آسیب‌رساندن به قلب افزایش می‌یابد. این نوع هایپرتروفی برگشت پذیر است و منجر به نارسایی قلبی نمی‌شود (۵). مکانیسم‌های مولکولی زیربنایی هایپرتروفی فیزیولوژیک شامل فعال‌سازی مسیرهای پیام‌دهی از جمله مسیر فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز^۳ / پروتئین کیناز B^۴ (AKT/PI3K) است. این مسیر منجر به افزایش سنتز پروتئین و رشد سلولی در کاردیومیوسیت‌ها^۵ می‌شود (۶). در مقابل، هایپرتروفی پاتولوژیک قلب ناشی از فشارخون، جهش‌های ژنتیکی و سایر بیماری‌ها است که معمولاً سطح بالایی از اختلال عملکرد قلب، بازسازی قلب و فیبروز^۶ قلبی را نشان می‌دهد. در نهایت، هایپرتروفی پاتولوژیک قلب، اغلب به سمت نارسایی قلبی پیش می‌رود که می‌تواند مرگومیر بیماران را افزایش دهد (۷). براساس شواهد پیشین، برخی از عوامل مهم درون سلولی، هایپرتروفی فیزیولوژیک و پاتولوژیک قلب را تنظیم می‌کنند. به‌عنوان مثال، مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT، مسیر پیام‌دهی p38 و هدف پستانداران راپامایسین^۷ (mTOR) از طریق تنظیم رونویسی

ژن، ترجمه پروتئین و متابولیسم، در تعدیل هایپرتروفی قلبی تأثیر گذارند (۷). همچنین تحریک مکانیکی همانند انجام فعالیت ورزشی می‌تواند عامل رشد شبه انسولین-۱^۸ (IGF-1) و Akt را فعال کند و از این طریق سبب فعال شدن، هایپرتروفی بافت قلب شود (۷). هایپرگلیسمی^۹ مداوم و تولید بیش از حد یا حذف ناکافی گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن^{۱۰} (ROS) در بدن منجر به بروز استرس اکسیداتیو می‌شود که یک عامل تأثیرگذار کلیدی آسیب عروق کوچک^{۱۱} در افراد دیابتی است و همچنین یکی از دلایل اصلی کاردیومیوپاتی دیابتی به شمار می‌رود (۸). هایپرگلیسمی مزمن ناشی از دیابت می‌تواند منجر به استرس اکسیداتیو، التهاب و فعال شدن مسیرهای پیام‌دهی پرو آپوپتوتیک^{۱۲} شود که در نهایت، به مرگ سلول‌های بتا و سایر سلول‌های تولیدکننده انسولین منجر می‌شود (۹). تمرینات ورزشی منظم، راهبردی غیردارویی است که به‌عنوان یکی از عوامل مؤثر در جهت کاهش عوارض ناشی از بیماری دیابت و درمان کمکی در نارسایی قلبی استفاده می‌شود (۱۰). تمرین‌های تناوبی با شدت بالا^{۱۳} (HIIT)، به‌عنوان یکی از شیوه‌های جدید تمرین ورزشی، نسبت به تمرینات هوازی و مقاومتی سنتی تأثیر بیشتری بر ترکیب بدن، کاهش درصد چربی و مقاومت به انسولین دارد (۱۱). با توجه به تنوع بالا برنامه‌های HIIT (شدت و مدت‌های مختلف)، این تمرینات مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته‌اند (۱۱). محققان گزارش می‌دهند که سازگاری‌های قلبی - عروقی، عضلانی و متابولیکی به دنبال فعالیت ورزشی در جمعیت‌های سالم و بیمار وابسته به شدت تمرین هستند و نتایج مفید ناشی از HIIT در مقایسه با تمرین استقامتی مداومی، برای محافظت از قلب مشهودتر است (۱۲). از سوی دیگر، ناهمسو با این یافته گزارش شده است شدت بالای تمرین ممکن است افزایش مرگ سلولی را به همراه داشته باشد (۱۳). براساس مطالعات پیشین، فعالیت بدنی با شدت‌های بالا علاوه بر ایجاد سازگاری‌های فیزیولوژیک، ممکن است با دستگاه دفاع آنتی‌اکسیدانی ناکارآمد بدن همراه شود و به استرس اکسیداتیو و آسیب‌های سلولی منجر شود (۱۳). نتایج مطالعات اخیر در این زمینه نشان داده‌اند

1. Atherosclerosis
2. Cardiomyopathy
3. Phosphatidylinositol-3 kinases
4. Protein kinase B
5. Cardiomyocytes

6. Fibrosis
7. Mammalian target of rapamycin
8. Insulin-like growth factor 1
9. Hyperglycemia
10. Reactive oxygen species.

11. Microangiopathy
12. Pro-apoptotic
13. High-intensity interval training

موش‌های صحرایی نر مبتلا به دیابت نوع دو بود.

روش تحقیق

نمونه‌های پژوهش: در این پژوهش تجربی، از ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن هشت هفته و میانگین وزن بدن 191 ± 16 استفاده شد که از دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز تهیه شدند. موش‌های صحرایی با دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت 45 ± 5 درصد و چرخه روشنایی تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت در قفس‌های مخصوص جوندگان از جنس پلی‌کربنات نگهداری شدند (هر قفس پنج سر موش) و در طول پژوهش به‌صورت آزادانه به آب و غذای مخصوص و استاندارد حیوانات، دسترسی داشتند. موش‌های صحرایی در محل نگهداری ابتدا به مدت یک هفته با شرایط محیط سازگار شدند و بعد به‌صورت تصادفی به چهار گروه (هر گروه ۱۰ سر موش) شامل گروه‌های سالم‌کنترل، سالم‌تمرین، دیابت‌کنترل و دیابت‌تمرین تقسیم شدند. پس از ایجاد دیابت در گروه‌های دیابتی، گروه‌های تمرینی به مدت هشت هفته برنامه تمرینی را انجام دادند. تمامی مراحل نگهداری و کشتار موش‌های صحرایی براساس دستورالعمل نگهداری حیوانات آزمایشگاهی و کمیته اخلاق دانشگاه شهید چمران اهواز (با شماره EE/1401.1.2.24.222048/scu. انجام شد. (ac.ir

روش ایجاد دیابت: برای ایجاد دیابت نوع دو در گروه‌های دیابتی، موش‌های صحرایی ابتدا به مدت دو ماه (مطابق جدول یک) از رژیم غذایی پرچرب که از پژوهشکده رویان اصفهان خریداری شد، استفاده کردند (۱۹). سپس یک دوز استرپتوزوتوسین^۶ (STZ) (۳۵ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) در حالتی که موش‌ها به مدت ۱۲ ساعت ناشتا بودند، به‌صورت درون صفاقی تزریق شد. برای اطمینان از دیابتی‌شدن موش‌های صحرایی، ۷۲ ساعت پس از تزریق STZ، میزان قند خون سیاهرگ دمی با استفاده از دستگاه گلوکومتر مدل روچ^۷ ساخت کشور ژاپن اندازه‌گیری شد و موش‌هایی وارد پژوهش شدند که سطح قند خون ناشتا بالای ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشتند (۲۰). در طول این دوره، تغذیه گروه‌های سالم استفاده از رژیم غذایی عادی بود.

که HIIT، به دلیل افزایش اکسیژن مصرفی و سطح بالای سوخت‌وساز بی‌هوازی سبب تولید گونه‌های واکنش پذیر نیتروژن^۱ (RNS) و آنزیم نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات اکسیداز^۲ می‌شود که یک آنزیم مسئول تولید ROS در عروق است. علاوه بر این، تغییر در تعادل کلسیم درون سلولی را همزمان با بروز فرآیند آسیب خون‌رسانی مجدد^۳ به دنبال دارد (۱۳). همچنین، گزارش شده است مهار و فعال‌شدن فرایند مرگ سلولی، تحت‌تأثیر میزان شدت انجام فعالیت ورزشی قرار می‌گیرد (۱۴). در یک مطالعه گزارش شده هشت هفته HIIT و تمرین تناوبی با شدت متوسط با افزایش محتوای پروتئین PI3K، AKT، کاهش پروتئین جعبه سرچنگالی^۴ (FOXO3) و بیان ژن کاسپاز-۸^۵ در بافت قلب؛ از آسیب آن محافظت می‌کند و هر دو تمرین تأثیر قابل توجهی بر کاردیومیوپاتی دیابتی دارند (۱۵). با این حال، در مطالعه‌ای دیگر گزارش شده چهار هفته HIIT، منجر به تغییر معنی‌داری در میزان پروتئین AKT و mTOR در بطن چپ موش‌های چاق دیابتی نوع دو در مقایسه با گروه کنترل دیابتی نمی‌شود (۱۶). از یک سو تحقیقات بیان می‌کنند که تمرین با شدت بالا می‌تواند سبب سازگاری در دستگاه قلبی و عروقی و کنترل هایپرگلیسمی گردد (۱۲)، و از سوی دیگر، برخی تحقیقات خطر افزایش مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی به دنبال افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و فرآیندهای التهابی را پس از تمرینات با شدت بالا گزارش کرده‌اند (۱۳، ۱۸). با توجه به گزارش‌های متفاوت و متناقض درباره اثر HIIT بر سازگاری‌های قلبی، هنوز درک دقیقی از نقش این نوع تمرین در تغییرات مولکولی مرتبط با هایپرتروفی قلبی وجود ندارد. از سوی دیگر، در شرایط پاتولوژیک مانند دیابت نوع دو، تغییر در مسیرهای پیام‌دهی سلولی از جمله مسیر PI3K/AKT/mTOR می‌تواند منجر به بروز هایپرتروفی غیرطبیعی و اختلال عملکرد قلب شود. بنابراین، روشن شدن این موضوع که آیا HIIT قادر است از طریق تعدیل این مسیر پیام‌رسانی در جهت شکل‌گیری هایپرتروفی فیزیولوژیک اثرگذار باشد یا خیر؟، از اهمیت بالایی برخوردار است. بر این اساس، هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر هشت هفته HIIT بر تغییرات سطوح پروتئین‌های مسیر پیام‌دهی PI3K/AKT/mTOR در بافت قلب

1. Reactive nitrogen species

2. NADPH oxidase

3. Ischemia-reperfusion

4. Forkhead box subclass O3

5. Caspase 8

6. Streptozotocin

7. Roche

جدول ۱. محتوای رژیم‌های غذایی عادی و پرچرب

ویتامین	فیبر	مواد معدنی	پروتئین	کربوهیدرات	چربی	مواد تشکیل دهنده رژیم غذایی
۳ گرم	۵۰ گرم	۵۰ گرم	۲۰ درصد	۷۰ درصد	۱۰ درصد	رژیم غذایی عادی
۳ گرم	۵۰ گرم	۵۰ گرم	۲۰ درصد	۲۰ درصد	۶۰ درصد	رژیم غذایی پرچرب

که محرکی برای دویدن هستند، بیش از ۱۰ ثانیه بمانند، در این لحظه خستگی، زمان و سرعت ثبت شد (۲۱). در نهایت برنامه اصلی تمرین به مدت هشت هفته (هر هفته شامل پنج جلسه تمرین) بر اساس درصدی از V_{max} مطابق جدول دو اجرا شد (۲۲)، به گونه‌ای که V_{max} موش‌های صحرایی هر دو هفته یکبار اندازه‌گیری شد و بر اساس آن برنامه تمرینی برای دو هفته بعد طراحی می‌شد تا به این شکل اصل اضافه‌بار نیز رعایت شود.

نحوه اجرای HIIT: قبل از شروع تمرین ورزشی، مرحله آشناسازی موش‌ها شامل پنج روز تمرین روی نوارگردان، هر روز ۱۰ دقیقه با سرعت هشت متر بر دقیقه و شیب صفر بود و بعد برای به‌دست‌آوردن سرعت بیشینه^۱ (V_{max})، موش‌ها با سرعت هشت متر بر دقیقه روی نوارگردان شروع به دویدن کردند و هر دو دقیقه تا زمان خستگی، یک متر بر دقیقه بر سرعت افزوده شد. شیب نوارگردان در تمام طول تمرین صفر بود. خستگی به‌گونه‌ای بود که در آن موش‌ها به‌جای دویدن، روی شوکرهای نوارگردان

جدول ۲. جزئیات برنامه HIIT

هفته	تعداد تناوب‌ها	مدت زمان فعالیت با شدت بالا (دقیقه)	استراحت فعال بین تناوب‌ها (دقیقه)	شدت تمرین (V_{max} درصد)	شدت استراحت (V_{max} درصد)	کل زمان تمرین در یک جلسه (دقیقه)
۱	۴	۲	۱	۸۰	۵۰	۱۲
۲	۴	۲	۱	۸۵	۵۰	۱۲
۳	۶	۲	۱	۸۵	۵۰	۱۸
۴	۶	۲	۱	۹۰	۵۰	۲۱
۵	۸	۲	۱	۹۰	۵۰	۲۴
۶	۸	۲	۱	۹۵	۵۰	۲۴
۷	۱۰	۲	۱	۹۵	۵۰	۳۰
۸	۱۰	۲	۱	۱۰۰	۵۰	۳۰

پارافین جاسازی شد. بعد نمونه‌ها با ضخامت پنج میکرون به وسیله دستگاه میکروتوم لیکاً^۳ ساخت کشور آلمان برش خوردند و بعد این برش‌ها روی اسلاید شیشه‌ای تثبیت شدند. برای رنگ‌آمیزی، ابتدا مقاطع بافتی در ظرف زایلنول به مدت پنج دقیقه و سپس در غلظت‌های نزولی الکل، در هر ظرف به مدت دو دقیقه قرار داده شدند. پس از دو دقیقه غوطه‌وری در آب مقطر، نمونه‌ها در رنگ هماتوکسیلین به مدت ۱۵ دقیقه قرار گرفتند و سپس به مدت پنج دقیقه با آب جاری شست‌وشو شدند. در این مرحله، نمونه‌ها در اتوزین به مدت چهار دقیقه قرار گرفتند و سپس به مدت پنج دقیقه با آب جاری شست‌وشو شدند. در مرحله بعد مقاطع بافتی در الکل اتیلیک با غلظت‌های صعودی ۷۰، ۸۰،

نحوه استخراج بافت قلب: در زمان ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، تمام موش‌های صحرایی با تزریق درون صفاقی، ترکیبی از کتامین (۸۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شدند. سپس بافت قلب از بدن حیوان خارج و با نرمال سالین شست‌وشو داده شد و برای سنجش پروتئین‌ها بلافاصله در دمای منفی ۷۰ درجه سانتی‌گراد فریز گردید.

روش رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین - اتوزین^۲ (H&E): بافت قلب توسط اتانول (۷۰ درصد به مدت ۲۴ ساعت، ۹۰ درصد به مدت یک ساعت و ۱۰۰ درصد به مدت یک ساعت) ابتدا آب‌زدایی و سپس با زایلنول^۳ پاک‌سازی گردید و در

1. Maximum velocity

3. Xylenol

2. Hematoxylin and Eosin staining

4. Leica RM2025

مرحله بعد نمونه‌ها با سرعت ۱۴۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند و مایع رویی به میکروتیوب جدید منتقل شد. به منظور تعیین مقدار پروتئین در هموزن بافتی، از روش برادفورد^۱ با کیت سنجش پروتئین (شرکت Bio-Rad، آمریکا؛ شماره کاتالوگ ۵۰۰۰۰۶) استفاده شد. در این روش، نمونه‌ها با بافر نمونه^{۱۰} 2X با نسبت یک‌به‌یک مخلوط و به مدت پنج دقیقه جوشانده شدند تا پروتئین‌ها حالت خطی پیدا کنند. سپس برای از بین رفتن بخار ایجاد شده، پنج ثانیه سانتریفیوژ سریع انجام و درون یخ قرار گرفت. در این مرحله، نمونه‌ها در چاهک‌های الکتروفورز حاوی ژل پلی‌آکریل آمید-سدیم دودسیل فسفات^{۱۱} (SDS-PAGE) ریخته شدند و ابتدا به مدت ۱۵ دقیقه با ولتاژ ۶۰ و سپس به مدت یک ساعت، با ولتاژ ۱۰۰ ولت فرآیند الکتروفورز انجام شد. سپس در مرحله انتقال پروتئین‌ها با ولتاژ ۶۰ و به مدت ۱۰۵ دقیقه در درون بافر انتقال روی کاغذ نیترو-سلولز منتقل شدند. پس از عمل انتقال سه مرتبه و هر مرتبه به مدت پنج دقیقه با PBS شست‌وشو داده شد. عمل مسدودسازی توسط بافر بلاک‌کننده به مدت یک شب در یخچال و در دمای چهار درجه سانتی‌گراد انجام شد. کاغذ نیترو-سلولز با آنتی‌بادی‌های اولیه PI3K (Abcam, ab32406)، AKT (SANTA CRUZ, sc-377457)، mTOR (Cell Signaling Tech-), β -Actin (SANTA CRUZ, sc-47778) با رقت ۱/۲۰۰۰ تا ۱/۵۰۰۰ در بافر PBS به مدت یک ساعت در دمای محیط روی شیکر با ۶۵ دور در دقیقه انکوبه گردید. از آنتی‌بادی‌های ثانویه با رقت ۱/۲۰۰۰ در بافر PBS به مدت یک ساعت برای اتصال به آنتی‌بادی‌های اولیه استفاده شد. در این مرحله کاغذها با دو محلول کیت لومینسانس^{۱۲} شیمیایی تقویت‌شده^{۱۳} (ECL) (با شماره سریال ۱۳۳۴۰۸ ساخت آمریکا) در اتاق تاریک و زیر نور قرمز، به مدت یک دقیقه آغشته و پس از خشک‌شدن در محیط، کاغذها درون کاست محافظ پلاستیکی حاوی فیلم حساس قرار داده و در دستگاه پردازشگر ایکس-رای (مدل LD-14، ساخت چین) ظهور باندها انجام شد. سرانجام کاغذهای حساس به نور با استفاده از دستگاه اسکنر اس-جی^{۱۴} (مدل BonninTech،

۹۰، ۱۰۰ درصد هر کدام به مدت دو دقیقه قرار گرفتند و در آخر نمونه‌ها درون دو ظرف حاوی زایلنول، هر کدام به مدت ۲۰ دقیقه قرار گرفتند. برای حفظ برش و ثابت ماندن روی لام از لامل و چسب کانادا بالزام^۱ استفاده شد (۲۳).
روش رنگ‌آمیزی تانل^۲: آپپتوزیس با روش تانل با استفاده از کیت DeadEnd™ Fluorometric TUNEL System (شرکت پرومگا، آمریکا؛ شماره کاتالوگ G3250) مطابق دستورالعمل سازنده استفاده شد. در این روش برش‌های قلبی تهیه شده، با ۵۰ میکرولیتر پروتئیناز K^۳ به مدت ۳۰ دقیقه در یک محفظه مرطوب انکوبه شدند و سپس با بافر فسفات سالین^۴ (PBS) شسته شدند. سپس ۱۰۰ میکرولیتر محلول کار DNase I روی لام اضافه شد و در دمای اتاق به مدت ۳۰-۱۰ دقیقه انکوبه شد. بافر تعادل با H₂O/dd رقیق شد. سپس ۱۰۰ میکرولیتر بافر تعادل به هر لام اضافه و در دمای اتاق به مدت ۳۰ دقیقه انکوبه شد و هر مرحله با شست‌وشوی PBS انجام گردید. مایع اطراف بافت روی اسلایدها با کاغذ جاذب خشک شد و سپس DAPI (یک رنگ آبی فلورسنت است که به مناطق غنی از DNA متصل می‌شود و در غلظت‌های بالا به سلول نفوذ می‌کند) اضافه شد و در دمای اتاق به مدت پنج دقیقه انکوبه شد. بخش‌های تیمار شده با DNase I به عنوان کنترل مثبت در نظر گرفته شد. بخش‌هایی که در آن‌ها تیمار پروتئیناز K با PBS جایگزین شد، به عنوان کنترل منفی در نظر گرفته شد. بعد، برش‌ها با میکروسکوپ فلورسنت الیمپوس^۵ و دوربین دیجیتال میکروبین ۲۰ مشاهده شد و سلول‌های تانل مثبت با استفاده از نرم‌افزار ImageJ مورد ارزیابی قرار گرفت و به صورت تغییرات چندبرابری^۶ گزارش شد (۲۴).
روش تعیین متغیرهای وابسته: برای سنجش پروتئین‌ها از روش آزمایشگاهی وسترن-بلات^۷ استفاده شد. به‌ازای هر ۱۰۰ میلی‌گرم بافت ۲۰۰ میکرولیتر بافر لیزکننده سرد افزوده و نمونه‌ها در دمای چهار درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. نمونه‌ها به مدت دو دقیقه در دمای چهار درجه سانتی‌گراد با استفاده از دستگاه اسپید میل پلاس^۸ ساخت آلمان و با سرعت ۲۵۰۰۰ دور در دقیقه هموزن شدند. در

1. Canada Balsam

2. TUNEL

3. Proteinase K

4. Phosphate-buffered saline

5. Olympus BX50 Microscope fluorescent

6. Fold of control

7. Western blots

8. SpeedMill PLUS, Analytik Jena

9. Bradford

10. Loading buffer

11. Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel

12. Luminescence

13. Enhanced chemiluminescence

دو ($p=0/001$) و یک هفته بعد از تزریق STZ (هر دو $p=0/001$) افزایش پیدا کرد.

مطابق شکل دو، نتایج آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر نشان داد که میزان قند خون موش‌های صحرایی گروه‌های دیابتی، یک هفته بعد از تزریق STZ افزایش یافته است ($p=0/001$)؛ اما بعد از اتمام برنامه تمرین، میزان قند خون گروه دیابت تمرین نسبت به یک هفته بعد از تزریق STZ کاهش پیدا کرد ($p=0/001$).

نتایج حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک راهه نشان داد که میانگین میزان پروتئین‌های PI3K ($F_{(3,26)}=413/27$, $p=0/001$) و AKT ($F_{(3,26)}=389/70$, $p=0/001$) و mTOR ($F_{(3,26)}=29/83$) بافت قلب موش‌های صحرایی در گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری پیدا کرده است. بر اساس نتایج آزمون تعقیبی توکی، میزان نسبی پروتئین‌های AKT، PI3K و mTOR در گروه دیابت کنترل نسبت به گروه کنترل سالم، به‌صورت معنی‌داری کاهش یافت (هر سه $p=0/001$)؛ در حالی که میزان این پروتئین‌ها در گروه دیابت تمرین نسبت به گروه دیابت کنترل، افزایش معنی‌داری (به ترتیب $p=0/003$, $p=0/009$ و $p=0/004$) پیدا کرد (شکل پنج).

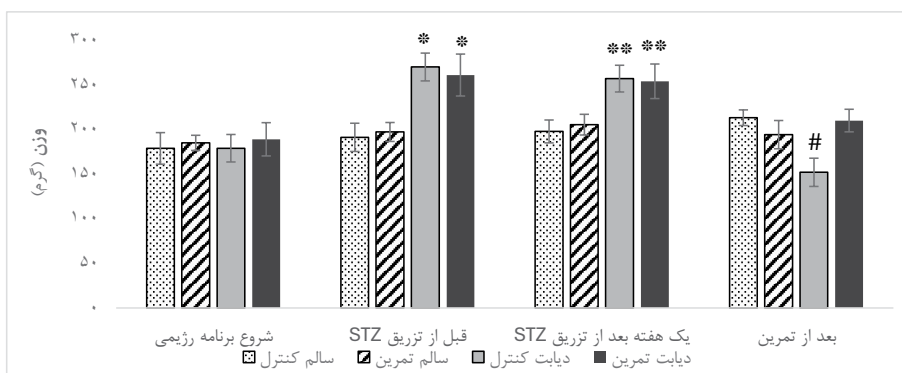
شکل سه تغییرات هیستولوژیک هایپر تروفی ناشی از بیماری دیابت و اجرای HIIT بافت قلب موش‌های صحرایی در گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد. برش‌ها به دو صورت برش عرضی (A) و طولی (B) هستند. فرآیند اندازه‌گیری نمونه‌های بافتی برای بررسی میزان هایپر تروفی قلبی با استفاده از نرم‌افزار داینوکپچر^۶ و عدسی Dino-Eye Micro-

ساخت چین) اسکن شده و دانسیته باندها توسط نرم‌افزار دستگاه JS 2000 مورد بررسی قرار گرفت.

تحلیل آماری: برای اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌ها، از آزمون شاپیرو-ویلک^۲ استفاده شد. با استفاده از آزمون لون^۳ همگن بودن واریانس‌ها تأیید شد و همچنین با استفاده از آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر تغییرات وزنی و سطح قند خون مورد بررسی قرار گرفت. از آزمون تحلیل واریانس یک راهه^۴ و سپس از آزمون تعقیبی توکی^۵ به منظور بررسی تفاوت میان گروه‌ها استفاده شد. داده‌ها از طریق نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۵ و نرم‌افزار اکسل نسخه ۲۰۱۶ در سطح معنی‌داری $p \leq 0/05$ پردازش و تحلیل شدند.

یافته‌ها

مطابق شکل یک، نتایج آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر نشان داد که وزن بدن موش‌های صحرایی در گروه‌های دیابتی قبل از شروع برنامه تمرینی و مصرف رژیم غذایی پرچرب تا قبل از تزریق STZ، افزایش معنی‌دار (هر دو $p=0/001$)؛ اما در پایان برنامه تمرین کاهش (هر دو $p=0/001$) معنی‌داری یافته است. همچنین، پس از پایان هشت هفته مداخله، وزن موش‌های صحرایی در گروه دیابت کنترل نسبت به سایر گروه‌ها کم‌تر بود (هر سه $p=0/001$). به علاوه، وزن بدن گروه دیابت کنترل نسبت به گروه‌های سالم، در مرحله قبل از تزریق STZ (هر دو $p=0/001$) و یک هفته بعد از تزریق STZ (هر دو $p=0/001$) افزایش یافت. همچنین، وزن بدن در گروه دیابت تمرین نسبت به گروه‌های سالم، در مراحل قبل از تزریق STZ (هر



شکل ۱. مقایسه تغییرات وزن بدن در گروه‌های پژوهش در چهار مرحله مداخله

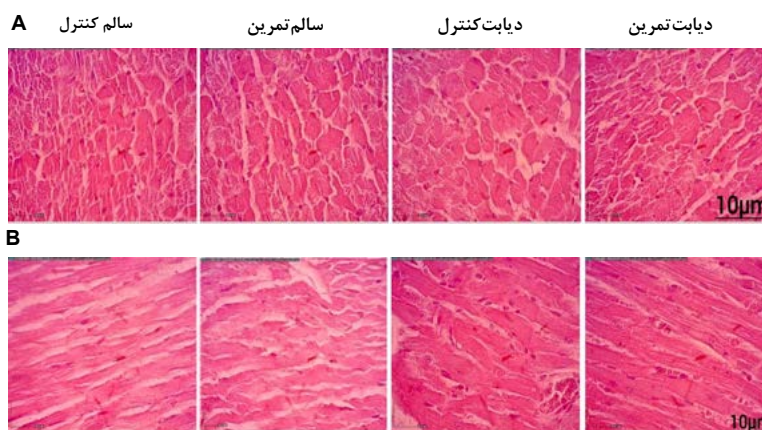
* نشانه تفاوت معنی‌دار گروه‌های دیابتی با گروه‌های سالم در مرحله قبل از تزریق STZ؛ ** نشانه تفاوت معنی‌دار گروه‌های دیابتی با گروه‌های سالم در مرحله یک هفته بعد از تزریق STZ؛ # نشانه تفاوت معنی‌دار گروه دیابت کنترل با سایر گروه‌ها در مرحله بعد از تمرین؛ سطح معنی‌داری $p < 0/05$.



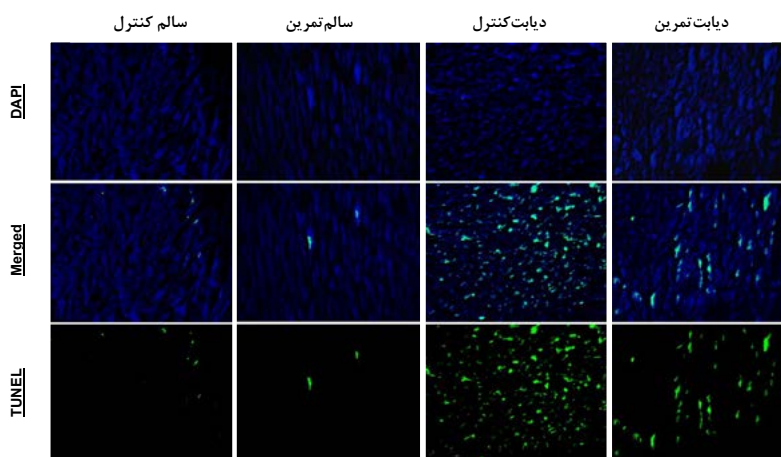
شکل ۲. مقایسه تغییرات قند خون در گروه‌های پژوهش در سه مرحله مداخله. * نشانه تفاوت معنی‌دار گروه‌های دیابتی با گروه‌های سالم در مرحله یک هفته بعد از تزریق STZ؛ ** نشانه تفاوت معنی‌دار گروه دیابت‌تمرین با سایر گروه‌ها در مرحله بعد از تمرین؛ سطح معنی‌داری $p < 0.05$.

استفاده از میکروسکوپ فلوروسنت^۱ و دوربین دیجیتال^۲ به صورت سبز رنگ قابل نمایان هستند. با استفاده از ارزیابی دانسیته سلول‌های آپوپتوزیسی از طریق نرم‌افزار Image J، میزان آپوپتوزیسی مشخص شد (میزان بزرگ‌نمایی X400).

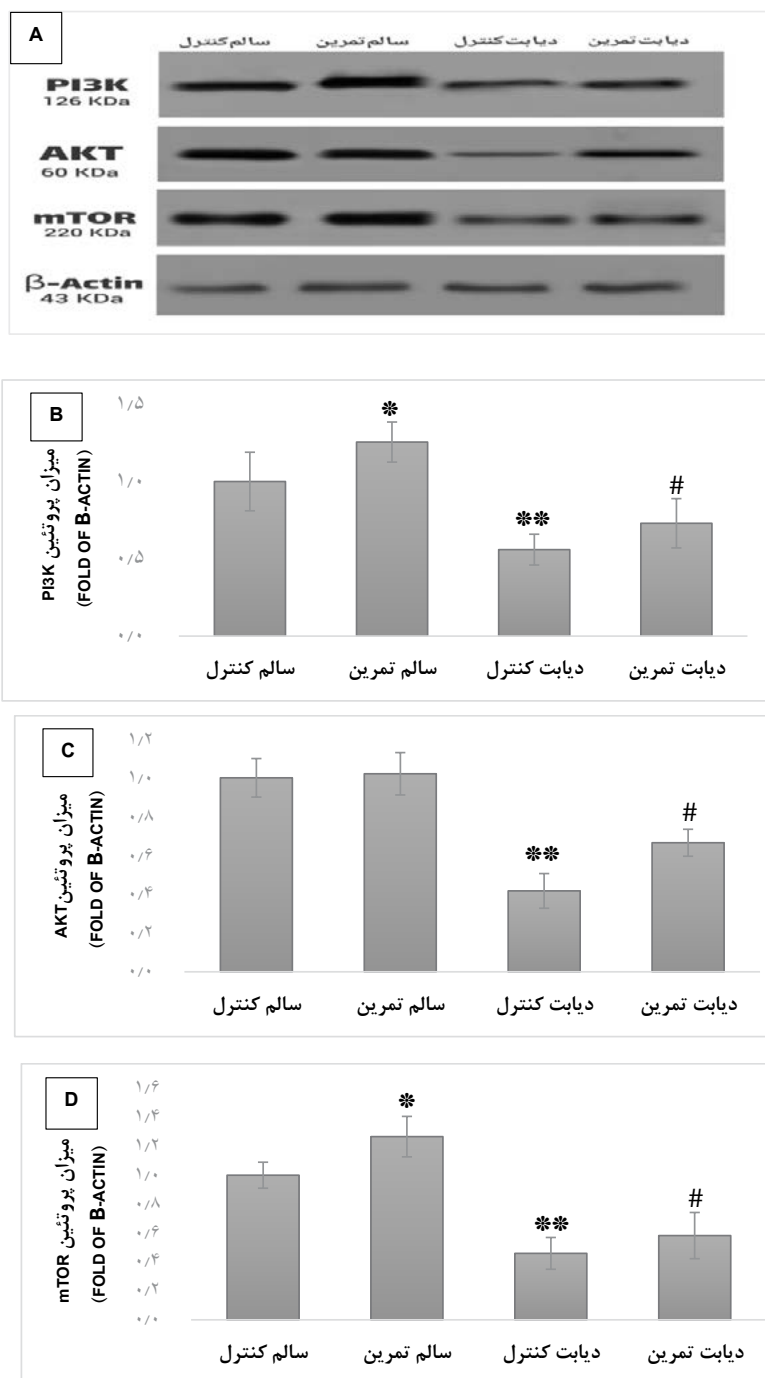
scope AM- 423X (مدل ANMO، تایوان) استفاده شد. شکل چهار میزان تغییرات آپوپتوزیسی ناشی از بیماری دیابت و HIIT بافت قلب موش‌های صحرایی در گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد. با استفاده از رنگ‌آمیزی DAPI سلول‌های زمینه به رنگ آبی رنگ‌آمیزی شده و سلول‌های تانل با



شکل ۳. رنگ‌آمیزی بافت قلب با روش هماتوکسیلین و انوزین؛ نوار سیاه رنگ نشان‌دهنده مقیاس ۱۰ میکرومتر.



شکل ۴. میزان تغییرات آپوپتوزیسی بافت قلب در گروه‌های مختلف با استفاده از رنگ‌آمیزی تانل.



شکل ۵. A: مقایسه مقادیر پروتئین‌های PI3K، AKT و mTOR در گروه‌های مختلف با استفاده از روش‌های وسترن بلات. B: تجزیه و تحلیل باندهای وسترن بلات پروتئین‌های PI3K، AKT و mTOR در گروه‌های مختلف. * نشانه افزایش معنی‌دار گروه سالم تمرین با سایر گروه‌ها. ** نشانه کاهش معنی‌دار گروه دیابت کنترل با سایر گروه‌ها. # نشانه تفاوت معنی‌دار گروه دیابت تمرین با سایر گروه‌ها؛ سطح معنی‌داری $p < 0.05$.

بحث

از انجام هشت هفته HIIT، علاوه بر این که هایپرتروفی پاتولوژیک در موش‌های صحرایی دیابتی کنترل شد، در موسیت‌های قلب موش‌های صحرایی نیز هایپرتروفی فیزیولوژیک ایجاد گردید. همسو با این نتایج، نووا^۱ و دیگران (۲۰۱۷) گزارش کردند HIIT ضخامت و سطح مقطع

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بیماری دیابت سبب افزایش معنی‌دار طول و ضخامت سلول‌های میوسیت قلب می‌شود. این فرآیند هایپرتروفی پاتولوژیک است که به دلیل بیماری، در قلب موش‌های صحرایی می‌شود. پس

ساز و سنتز پروتئین‌ها از طریق مسیر پیام‌دهی PI3K/AKT می‌شود. هنگامی که بیماری دیابت کنترل نشود در سنتز پروتئین عضلات، اختلال ایجاد می‌شود و تجزیه پروتئین افزایش می‌یابد (۳۰).

به‌علاوه، این پژوهش نشان داد که HIIT منجر به افزایش معنی‌دار میزان پروتئین‌های PI3K، AKT و mTOR در قلب موش‌های صحرایی می‌شود. همسو با این نتایج، در مطالعه‌ای بیان شده است که با بررسی اثر فعالیت ورزشی بر قلب موش‌های دیابتی، هشت هفته HIIT می‌تواند مسیر پیام‌دهی PI3K/AKT را در قلب فعال کند و همین امر منجر به هایپرتروفی فیزیولوژیک می‌شود (۳۱). فعالیت ورزشی PI3K و AKT را فعال می‌کند و AKT سوبستراهای پایین‌دستی را فسفریله می‌کند که در تنظیم عملکردهای مختلف سلولی از جمله آپوپتوزیس، متابولیسم و پیشرفت چرخه سلولی نقش دارند (۳۲). همچنین در مطالعه کمی^۳ و دیگران (۲۰۰۸) بیان شده که HIIT مسیر پیام‌دهی AKT/mTOR را در قلب فعال می‌کند و فعال شدن این مسیر، منجر به رشد فیزیولوژیک قلب می‌شود. در مقابل، هنگام هایپرتروفی پاتولوژیک که تقریباً وزن قلب دو برابر می‌شود، این مسیر پیام‌دهی غیرفعال است (۳۳). بررسی میکروRNAهای مرتبط با پیام‌دهی mTOR، در بطن چپ موش‌های صحرایی نشان داده که AKT به‌عنوان پروتئین بالادست mTOR فعال می‌شود و احتمالاً هایپرتروفی بطن چپ در اثر تمرین با حجم بالا افزایش می‌یابد که می‌تواند تاثیر مطلوبی بر عملکرد قلبی داشته باشد (۳۴). مکانیسم‌های مولکولی هایپرتروفی فیزیولوژیک منجر به افزایش سنتز پروتئین و رشد سلولی در کاردیومیوسیت‌ها می‌شود که در نهایت سبب افزایش اندازه قلب می‌شود (۶). با این حال، در مطالعه‌ای ناهمسو، آقایی بهمن بگلو و دیگران (۲۰۲۱) بیان کردند که چهار هفته HIIT بر محتوای تام پروتئین‌های AKT1 و mTOR بطن چپ موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت تأثیری ندارد. در این مطالعه، با توجه به این که مدت زمان تمرین چهار هفته بوده و در کل پژوهش فقط یک‌بار از موش‌های صحرایی Vmax گرفته شده است، احتمالاً دلیل تناقض مربوط به مدت زمان مداخله، شدت تمرین و Vmax باشد (۱۶).

نتایج این مطالعه در کنار سایر مطالعات انجام‌شده نشان می‌دهد که بیماری دیابت سبب هایپرتروفی پاتولوژیک

سلول‌های میوسیت قلب را در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت کنترل می‌کند (۲۵).

نتایج این پژوهش نشان داد که بیماری دیابت منجر به افزایش معنی‌دار میزان قند خون موش‌های صحرایی دیابتی نسبت به گروه‌های سالم می‌شود، درحالی‌که پس از انجام HIIT در گروه دیابت‌تمرین، میزان قند خون به‌صورت معنی‌داری کاهش یافت. همسو با این نتایج، در مطالعه‌ای بیان شده که سطح گلوکز خون گروه دیابت‌کنترل و دیابت‌تمرین یک هفته بعد از تزریق STZ، به‌صورت معنی‌دار افزایش پیدا می‌کند، درحالی‌که پس از اجرای HIIT در گروه دیابت‌تمرین با کاهش معنی‌دار همراه است (۲۶). همچنین، در مطالعه امری و دیگران (۲۰۱۹) HIIT با تمرینات استقامتی مقایسه شد و نتایج نشان داد HIIT منجر به کاهش قابل توجهی در قند خون ناشتا در مقایسه با تمرینات استقامتی موش‌های دیابتی ناشی از STZ می‌شود (۲۷). یکی از عوامل بروز کاردیومیوپاتی، آپوپتوزیس ناشی از هایپرگلیسمی و اختلال در گلوکز پلازما و میزان انسولین است، به شکلی که هایپرگلیسمی مزمن یکی از علت‌های اصلی اختلال در تنظیم کلسیم سیتوپلاسمی، ROS و مقاومت به انسولین شمرده می‌شود که سلول‌های قلب را مستعد مرگ سلولی می‌کند و در نهایت بافت قلب دچار نارسایی و تغییر در انقباض می‌شود (۲۷).

یافته‌های دیگر این پژوهش نشان داد که بیماری دیابت منجر به کاهش معنی‌دار میزان پروتئین‌های PI3K، AKT و mTOR در قلب موش‌های صحرایی می‌شود. همسو با این نتایج، در مطالعه لی^۱ و دیگران (۲۰۲۵) بیان شده است که مسیر PI3K/AKT عملکردهای مهمی در تکثیر سلولی دارد. فعال شدن این مسیر انقباض قلب را بهبود می‌بخشد و آپوپتوزیس قلب را کاهش می‌دهد. درحالی‌که بیماری دیابت مسیر PI3K/AKT را مختل می‌کند (۲۸). همچنین در مطالعه لاکشمیپاتی^۲ و دیگران (۲۰۱۶) بیان شده که بیماری دیابت فعالیت mTOR را در قلب سرکوب می‌کند و این درحالی است که فعالیت mTOR می‌تواند در تنظیم اتوفاژی بیماران نارسایی قلبی نقش مهمی را ایفا کند (۲۹). در این زمینه مطالعه ناهمسویی یافت نشد. مقاومت به انسولین در دیابت نوع دو منجر به اختلال در سوخت و

پروتئین و هایپرتروفی فیزیولوژیک هدایت می‌شود. علاوه بر این، ارزیابی‌های هیستومورفومتری نشان داد که تمرینات HIIT توانسته است به عنوان یک راهکار بالقوه برای مدیریت عوارض قلبی-عروقی مرتبط با دیابت عمل کند. پیشنهاد می‌شود تحقیقات آتی بر شناسایی سایر عوامل و مسیرهای پیام‌دهی دخیل در این فرآیند متمرکز شوند تا در نهایت بتوان از ورزش به عنوان یک راهکار غیردارویی مؤثر در کنترل دیابت و عوارض آن بهره برد.

تعارض منافع

هیچ تعارض منافی بین نویسندگان مقاله وجود ندارد.

قدردانی و تشکر

بدینوسیله از افرادی که ما را در این پژوهش یاری نمودند صمیمانه، تقدیر و تشکر می‌گردد.

می‌شود در صورتی که HIIT علاوه بر کاهش قند خون در موش‌های صحرایی دیابتی، منجر به هایپرتروفی فیزیولوژیک می‌گردد. در این مطالعه اگر همراه با متغیرهای پژوهش، عوامل اکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی، طول و ضخامت بافت قلب و همچنین رنگ‌آمیزی‌های تخصصی پیکروسایروس رد¹ و تری کروم ماسون²، میزان فیروز در بافت قلب مورد بررسی و سنجش قرار می‌گرفت، با اطمینان بیشتری امکان تجزیه و تحلیل نتایج بود.

نتیجه‌گیری: نتایج این پژوهش نشان داد که هشت هفته HIIT قادر است سطوح قند خون و مقادیر پروتئین‌های کلیدی مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT/mTOR را در بافت قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت تنظیم کند. این مداخله ورزشی از طریق این تنظیمات مولکولی، از هایپرتروفی پاتولوژیک جلوگیری کرده و به سمت سنتر

منابع

1. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine*. 1998;15(7):539-53. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9136\(199807\)15:7%3C539::aid-dia668%3E3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9136(199807)15:7%3C539::aid-dia668%3E3.0.co;2-s).
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28-e292. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000441139.02102.80>.
3. Schwingshackl L, Hoffmann G. Comparison of the long-term effects of high-fat v. low-fat diet consumption on cardiometabolic risk factors in subjects with abnormal glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Nutrition*. 2014;111(12):2047-58. <https://doi.org/10.1017/s0007114514000464>.
4. Deloux R, Vitiello D, Mougnot N, Noirez P, Li Z, Mericskay M, et al. Voluntary exercise improves cardiac function and prevents cardiac remodeling in a mouse model of dilated cardiomyopathy. *Front in Physiology*. 2017;8:899. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00899>.
5. McMullen JR, Jennings GL. Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*. 2007;34(4):255-62. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04585.x>.
6. Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nature Reviews Cardiology*. 2018;15(7):387-407. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0007-y>.
7. Shimizu I, Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2016;97:245-62. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.06.001>.

1. Picro-Sirius red

2. Trichrome masson

8. Lu S, Liao Z, Lu X, Katschinski DM, Mercola M, Chen J, et al. Hyperglycemia acutely increases cytosolic reactive oxygen species via O-linked GlcNAcylation and CaMKII activation in mouse ventricular myocytes. *Circulation Research*. 2020;126(10):e80-e96. <https://doi.org/10.1161/circresaha.119.316288>.
9. Wang L-H, Wang Y-Y, Liu L, Gong Q. From diabetes to diabetic complications: role of autophagy. *Current Medical Science*. 2023;43(3):434-44. <https://doi.org/10.1007/s11596-023-2727-4>.
10. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-52. <https://doi.org/10.1161/cir.0b013e31829e8807>.
11. Mohammadi S, Monazzami A. Effects of eight-week high-intensity interval training on some metabolic, hormonal and cardiovascular indices in women with PCOS: a randomized controlled trial. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*. 2023;15(1):1-11. <https://doi.org/10.1186/s13102-023-00653-z>.
12. Gibala MJ, Little JP, MacDonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *The Journal of Physiology*. 2012;590(5):1077-84. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.224725>.
13. Lu Z, Xu Y, Song Y, Bíró I, Gu Y. A mixed comparisons of different intensities and types of physical exercise in patients with diseases related to oxidative stress: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:700055. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.700055>.
14. Quindry JC, Miller L, McGinnis G, Kliszczewicz B, Irwin JM, Landram M, et al. Ischemia reperfusion injury, KATP channels, and exercise-induced cardioprotection against apoptosis. *Journal of Applied Physiology* (1985). 2012;113(3):498-506. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00957.2011>.
15. Khajehlandi M, Bolboli L. The role of quercetin and exercise in modulating apoptosis and cardiomyopathy via PI3K/AKT/FOXO3 pathways in diabetic obese rats. *Cell Journal*. 2025;26(9):559-68. <https://doi.org/10.22074/cellj.2024.2042044.1682>.
16. Aghaei Bahman Beglou N, Shadmehri S, Jahani Golbar S, Sharafati Moghadam M. The effect of four weeks high-intensity interval training (HIIT) on the content of AKT1, mTOR, P70S6K1, 4EBP1 proteins in the Left ventricular muscle tissue of the heart obese rats with type 2 diabetic. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2021;14(1):85-94. [In Persian]. <https://doi.org/10.52547/joeppa.14.1.85>.
17. 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. *International Journal of Sports Medicine*. 2016;37(9):723-9. <https://doi.org/10.1055/s-0042-104935>.
18. Hansen D, Dendale P, Jonkers RA, Beelen M, Manders RJ, Corluy L, et al. Continuous low- to moderate-intensity exercise training is as effective as moderate- to high-intensity exercise training at lowering blood HbA(1c) in obese type 2 diabetes patients. *Diabetologia*. 2009;52(9):1789-97. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1354-3>.
19. Lee MR, Kim JE, Choi JY, Park JJ, Kim HR, Song BR, et al. Anti-obesity effect in high-fat-diet-induced obese C57BL/6 mice: Study of a novel extract from mulberry (*Morus alba*) leaves fermented with *Cordyceps militaris*. *Experimental and*

- Therapeutic Medicine. 2019;17(3):2185-93. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7191>.
20. Eliza J, Daisy P, Ignacimuthu S, Duraipandiyan V. Antidiabetic and antilipidemic effect of eremanthin from *Costus speciosus* (Koen.) Sm., in STZ-induced diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions*. 2009;182(1):67-72. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2009.08.012>.
21. Marcinko K, Sikkema SR, Samaan MC, Kemp BE, Fullerton MD, Steinberg GR. High intensity interval training improves liver and adipose tissue insulin sensitivity. *Molecular Metabolism*. 2015;4(12):903-15. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.09.006>.
22. Orumiyehei A, Khoramipour K, Rezaei MH, Madadzadeh E, Meymandi MS, Mohammadi F, et al. High-intensity interval training-induced hippocampal molecular changes associated with improvement in anxiety-like behavior but not cognitive function in rats with type 2 diabetes. *Brain Sciences*. 2022;12(10):1280. <https://doi.org/10.3390/brainsci12101280>.
23. Bancroft JD, Gamble M. *Theory and practice of histological techniques*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences. 2008. <https://doi.org/10.1016/b978-0-443-10279-0.50004-x>.
24. Kanashiro-Takeuchi RM, Takeuchi LM, Rick FG, Dulce R, Treuer AV, Florea V, et al. Activation of growth hormone releasing hormone (GHRH) receptor stimulates cardiac reverse remodeling after myocardial infarction (MI). *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(2):559-63. <https://doi.org/10.1016/b978-0-443-10279-0.50004-x>.
25. 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. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;2017:7921363. <https://doi.org/10.1155/2017/7921363>.
26. Rami M, Rahdar S, Ahmadi Hekmatikar A, Awang Daud DM. Highlighting the novel effects of high-intensity interval training on some histopathological and molecular indices in the heart of type 2 diabetic rats. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1175585. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1175585>.
27. 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. *Physiology International*. 2019;106(3):213-24. <https://doi.org/10.1556/2060.106.2019.24>.
28. Li H, Luo ZR, Huang MY, Cai H, Lu PP, Xu YW, et al. Modified taohong siwu decoction improved cardiac function after myocardial infarction by activating PI3K/Akt signaling pathway. *Current Pharmaceutical Design*. 2025. <https://doi.org/10.2174/0113816128341178241028062518>.
29. Lakshmi pathi J, Alvarez-Perez JC, Rosselot C, Casinelli GP, Stamateris RE, Rausell-Palamos F, et al. PKC ζ is essential for pancreatic β -Cell replication during insulin resistance by regulating mTOR and cyclin-D2. *Diabetes*. 2016;65(5):1283-96. <https://doi.org/10.2337/db15-1398>.
30. Liu PJ, Hu YS, Wang MJ, Kang L. Nutrient weight against sarcopenia: regulation of the IGF-1/PI3K/Akt/FOXO pathway in quinoa metabolites. *Current Opinion in Pharmacology*. 2021;61:136-41. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.10.001>.
31. Yuan G, Qin Y, Peng P. High-intensity interval training for treating pathological cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats: effects and mechanisms. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*. 2020;24(23):3708. <https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.2692>.

32. Huang X, Liu G, Guo J, Su Z. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. *International Journal of Biological Sciences*. 2018;14(11):1483. <https://doi.org/10.7150/ijbs.27173>.
33. 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. *Journal of Cellular Physiology*. 2008;214(2):316-21. <https://doi.org/10.1002/jcp.21197>.
34. Pelozin BR, Soci UP, Gomes JL, Oliveira EM, Fernandes T. mTOR signaling-related microRNAs as cardiac hypertrophy modulators in high-volume endurance training. *Journal of Applied Physiology*. 2022;132(1):126-39. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00881.2020>.