

The effect of moderate-intensity aerobic training on reducing cardiac tissue inflammation in male diabetic Wistar rats

Received:

2025/07/16

Accepted:

2025/12/07

Online ISSN

3060-7078

Rahil Atashgahian¹

1. PhD Student, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Rajaei Teacher Training University, Tehran, Iran.

Majid kashef²

2. Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Rajaei Teacher Training University, Tehran, Iran.

Mojtaba Salehpour³

3. Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Rajaei Teacher Training University, Tehran, Iran

Arezoo eskandari shahrabi⁴

Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Rajaei Teacher Training University, Tehran, Iran

*Correspondence: **Majid kashef**

Email: Kashef@sru.ac.ir

ABSTRACT**Introduction:**

Myocardial inflammation is an effective factor in the development of diabetic cardiomyopathy, which increases the risk of mortality in patients. The aim of the present study was to investigate the effect of moderate-intensity aerobic training on reducing cardiac tissue inflammation in male diabetic Wistar rats.

Materials and Methods:

18 male Wistar rats weighing (180±20) grams were divided into 3 groups: healthy control (6 rats), diabetic control (6 rats), and diabetic with aerobic training (6 rats). Moderate-intensity aerobic training was performed by running on a treadmill with zero incline for 6 weeks, 5 days a week. NF-κB protein levels were measured by Western blotting. For statistical data analysis, paired t-test, one-way analysis of variance, and Tukey's post hoc test were used at P≤0.05 level using SPSS22 software.

Results:

The results showed that six weeks of moderate-intensity aerobic training resulted in a significant decrease in fasting blood sugar in the diabetic group with training from (131±377) to (81±249) mg/dL (P=0.017). This decrease was not observed in the other two groups. The level of NF-κB protein in the aerobic training group (1.18±0.007) was significantly reduced compared to the diabetic control group (1.88±0.09) (P ≤0.001) and its values were close to the healthy group.

Conclusion:

Aerobic exercise reduced fasting blood glucose and NF-κB protein levels in male diabetic Wistar rats. These results suggest that aerobic training may be a promising non-pharmacological approach to diabetes management by modulating cardiac inflammatory signaling and improving blood glucose control.

Keywords:

Cardiomyopathy, aerobic training, hyperglycemia, NF-κB

Extended Abstract

Introduction:

Diabetes mellitus is one of the most prevalent metabolic disorders worldwide and is characterized by chronic hyperglycemia and disturbances in carbohydrate, lipid, and protein metabolism. Persistent hyperglycemia can lead to numerous complications affecting different organs, particularly the cardiovascular system. Among these complications, diabetic cardiomyopathy is recognized as a distinct clinical condition characterized by structural and functional abnormalities of the myocardium in diabetic individuals independent of coronary artery disease or hypertension. Increasing evidence suggests that chronic inflammation plays a crucial role in the initiation and progression of cardiac damage in diabetes.

Inflammatory signaling pathways contribute significantly to the pathological remodeling of cardiac tissue in diabetic conditions. One of the most important molecular regulators involved in inflammatory responses is nuclear factor kappa B (NF- κ B), a transcription factor that regulates the expression of numerous genes associated with inflammation and cellular stress. Activation of the NF- κ B pathway leads to the production of pro-inflammatory cytokines and other mediators that promote inflammatory processes in cardiac cells. In diabetic conditions, hyperglycemia and oxidative stress can activate NF- κ B signaling, thereby increasing inflammatory responses in myocardial tissue and contributing to progressive deterioration of cardiac function.

Regular physical activity, particularly aerobic exercise, has been recognized as an effective non-pharmacological strategy for the prevention and management of diabetes and its complications. Aerobic exercise can improve insulin sensitivity, enhance glucose uptake, reduce oxidative stress, and modulate inflammatory responses. Despite these benefits, limited information is available regarding the effects of aerobic exercise on inflammatory signaling pathways in cardiac tissue under diabetic conditions. Therefore, the present study aimed to investigate the effect of six weeks of moderate-intensity aerobic training on the expression of NF- κ B protein in the cardiac tissue of diabetic male Wistar rats.

Methodology:

This experimental study was conducted using eighteen male Wistar rats with an average body weight of 180 ± 20 grams and an age of approximately eight to twelve weeks. The animals were obtained from the Pasteur Institute of Karaj and were maintained under standard laboratory conditions including controlled temperature, humidity, and a twelve-hour light–dark cycle. The rats had free access to standard laboratory chow and water. The animals were randomly divided into three groups: healthy control, diabetic control, and diabetic with aerobic training.

Diabetes was induced by a single intraperitoneal injection of streptozotocin at a dose of 50 mg/kg body weight following twelve hours of fasting. Seventy-two hours after injection, fasting blood glucose levels were measured using a glucometer, and rats with blood glucose levels equal to or greater than 250 mg/dL were considered diabetic.

Before the training program, a graded treadmill test was performed to determine peak running speed (V_{peak}), which was used to set exercise intensity. The aerobic training protocol was performed on a treadmill with zero incline for six weeks, five sessions per week, at an intensity corresponding to approximately 60–70% of V_{peak} . Exercise duration gradually increased from ten minutes in the first week to thirty minutes in the final weeks, with warm-up and cool-down periods included in each session.

Twenty-four hours after the final training session, the animals were anesthetized and cardiac tissue samples were collected. The samples were immediately frozen and stored at -80 °C until analysis. The expression of NF- κ B protein in cardiac tissue was measured using the Western blot

technique, with β -actin used as an internal control. Statistical analysis was performed using one-way analysis of variance followed by Tukey's post hoc test, with significance set at $P \leq 0.05$.

Results:

The results demonstrated that six weeks of moderate-intensity aerobic training significantly reduced fasting blood glucose levels in diabetic rats. In the training group, fasting blood glucose decreased from 377 ± 131 mg/dL before the intervention to 249 ± 81 mg/dL after the training period. No significant changes were observed in the healthy control or diabetic control groups. Furthermore, NF- κ B protein expression in cardiac tissue was significantly higher in the diabetic control group compared with the healthy control group. Aerobic training significantly reduced NF- κ B levels in the diabetic training group compared with the diabetic control group, indicating attenuation of inflammatory signaling in cardiac tissue.

Discussion:

In conclusion, the findings of this study suggest that moderate-intensity aerobic exercise can exert protective effects on cardiac tissue in diabetic conditions by reducing blood glucose levels and modulating inflammatory pathways. The reduction in NF- κ B protein expression indicates that regular aerobic training may suppress inflammation-related molecular signaling in the myocardium. These results highlight the potential of aerobic exercise as an effective non-pharmacological strategy for reducing inflammation and preventing cardiovascular complications associated with diabetes.

اثر تمرین هوازی با شدت متوسط بر کاهش التهاب بافت قلب رت‌های نر دیابتی نژاد ویستار

چکیده	<p>تاریخ ارسال: ۱۴۰۴/۰۴/۲۵</p> <p>تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۹/۱۶</p> <p>شاپا الکترونیکی ۳۰۶-۷۰۷۸</p>
<p>مقدمه:</p> <p>التهاب میوکارد، عامل موثر در توسعه کاردیومیوپاتی دیابتی است که خطر مرگ و میر مبتلایان را افزایش می‌دهد. هدف پژوهش حاضر اثر تمرین هوازی با شدت متوسط بر کاهش التهاب بافت قلب رت‌های نر دیابتی نژاد ویستار بود.</p>	
<p>روش تحقیق:</p> <p>۱۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن (180 ± 20) گرم به ۳ گروه کنترل سالم (۶ رت)، کنترل دیابتی (۶ رت)، دیابتی با تمرین هوازی (۶ رت)، تقسیم شدند. تمرین هوازی با شدت متوسط با دویدن روی نوارگردان با شیب صفر، به مدت ۶ هفته و ۵ روز در هفته انجام شد. میزان پروتئین NF-κB با روش وسترن بلات اندازه‌گیری شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌های آماری، از روش آماری t همبسته و تحلیل واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی در سطح $P \leq 0.05$ و با استفاده از نرم افزار spss22 استفاده گردید.</p>	<p>را حیل آتسگایان^۱</p> <p>۱. دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی تهران، ایران</p> <p>مجید کاشف^۲</p> <p>۲. استاد گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی تهران، ایران.</p>
<p>یافته‌ها:</p> <p>نتایج نشان داد شش هفته تمرین هوازی با شدت متوسط منجر به کاهش معنی‌دار قند خون ناشتا در گروه دیابتی با تمرین از (377 ± 131) به (249 ± 81) میلی‌گرم بر دسی‌لیتر شد ($P=0.017$). این کاهش نسبت به دو گروه دیگر مشاهده نگردید. میزان پروتئین NF-κB در گروه تمرین هوازی ($1/18 \pm 0.07$) در مقایسه با گروه کنترل دیابتی ($1/88 \pm 0.09$) کاهش معنی‌داری داشت ($P \leq 0.001$) و مقادیر آن نزدیک به گروه سالم بود.</p>	<p>مجتبی صالح پور^۳</p> <p>۳. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی تهران، ایران.</p> <p>آرزواسکندری شهرابی^۴</p> <p>استادیار، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی تهران، ایران.</p>
<p>نتیجه‌گیری:</p> <p>تمرین هوازی موجب کاهش قند خون ناشتا و کاهش میزان پروتئین NF-κB در رت‌های نر دیابتی نژاد ویستار شد. این نتایج نشان می‌دهد: فعالیت هوازی می‌تواند با تعدیل سیگنال التهابی قلب و بهبود کنترل قند خون، به‌عنوان یک رویکرد غیردارویی امیدوارکننده در مدیریت دیابت مطرح شود.</p>	<p>* نویسنده مسئول: مجید کاشف ایمیل: Kashef@sru.ac.ir</p>
<p>واژگان کلیدی:</p> <p>کاردیومیوپاتی، تمرین هوازی، هایپرگلاسمی، NF-κB</p>	

مقدمه:

دیابت نوع دو، بیماری متابولیک پیچیده و مزمن با علل متعدد است که با هایپرگلیسمی مزمن و اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، پروتئین و چربی مشخص می‌گردد (۱). مقاومت به انسولین مهم‌ترین عامل در به وجود آمدن دیابت نوع دو و ایجاد عوارض مربوطه در آن شناخته شده است که در آن کاهش کارکرد سلول‌های عضلانی برای جذب گلوکز در پاسخ به انسولین تعریف می‌شود (۲). اختلالات قلبی عروقی به دلیل مقاومت انسولین، عامل مرگ و میر (بیش از ۵۰ درصد) در بیماران دیابتی است که در بیشتر از ۷۵ درصد از بیماران، بدون علامت است (۳). عوارض دیابت می‌تواند ناتوان‌کننده و یا حتی تهدیدکننده زندگی باشد. کیفیت در سبک زندگی مبتلایان دیابت به دلیل درگیری بافت‌های مختلف بدن تغییر می‌کند. تحقیقات گزارش کرده‌اند: ۹/۸ درصد از افراد دیابتی دچار حمله قلبی، ۹/۷ درصد دچار نارسایی قلبی، ۹/۱ درصد درگیر بیماری عروق کرونری قلب می‌شوند و ۶۶ درصد بیماران دیابتی بر اثر بیماری‌های قلبی جان خود را از دست می‌دهند (۴). کاردیومیوپاتی دیابتی^۱، یک موقعیت بالینی است که در آن نقص عملکردی بطنی مستقل از آترواسکلروز عروق کرونر و فشار خون بالا در بیماران مبتلا به دیابت رخ می‌دهد. در واقع، اختلال عملکرد متابولیکی و تخریب شکل ظاهری میوکارد است که به دلیل تغییر همئوستاز گلوکز ناشی از این بیماری رخ می‌دهد (۵). استرس اکسیداتیو و التهاب، به عنوان مکانیسم پاتولوژی مرتبط با دیابت شناخته شده‌اند که خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی را ۲ تا ۴ برابر افزایش می‌دهند.^۲ اختلال در قلب، ناشی از اختلال متابولیک است و تحت شرایط پاتوفیزیولوژیک و اختلال در میتوکندری، محصولات اکسایشی به وجود می‌آید و غلظت بالای گلوکز، باعث فعال شدن عامل هسته‌ای تقویت‌کننده زنجیره سبک کاپابی^۳ (NF-κB) می‌شود^۳ که [۶] در ارتباط با فرایندهایی مانند: استرس اکسیداتیو، التهاب، اختلال اندوتلیال، فیبروز، هایپرتروفی و آپوپتوز است و در بسیاری از بیماری‌های قلبی عروقی و کاردیومیوپاتی دیابتی افزایش می‌یابد. NF-κB، یک فاکتور رونویسی است که در سیتوپلاسم غیرفعال و پس از ورود به هسته فعال می‌شود و باعث رونویسی و بیان ژن‌های بسیاری می‌شود که درهایپرتروفی پاتولوژیک، التهاب و فیبروز نقش دارند و سبب اختلال در عملکرد قلبی و در نهایت کاردیومیوپاتی دیابتی می‌گردد (۶). کاردیومیوپاتی^۳ (DCM) ناشی از التهاب و عملکرد NF-κB است که موجب التهاب سیستمیک، افزایش استرس اکسیداتیو، کاهش سوخت و ساز هوازی، افزایش بیش از حد گونه‌های فعال اکسیژن^۴ (ROS)، در دیابت می‌شود (۷).

مداخلات غیردارویی، گزینه‌ای مهم در کنترل دیابت هستند و فعالیت ورزشی یکی از مداخلات موثر در این بیماری است. فرناندز و همکاران^۵ (۲۰۱۹) اذعان داشتند: میزان انبساط میوکارد و بهبود عملکرد دیاستولیک، بعد از تمرینات هوازی افزایش می‌یابد (۸). لیو و همکاران^۶ (۲۰۲۳) متعاقب ۸ هفته تمرین هوازی در موش‌های دیابتی اذعان داشتند با کاهش پاسخ التهابی ناشی از NF-κB، مسیر TGF-β1/Smad مهار شده و فیبروز میوکارد بهبود می‌یابد (۹). تحقیقات مختلف اعلام داشته‌اند تمرین هوازی به عنوان بهترین روش تمرینی می‌تواند در مداخلات در ارتباط با بیماران دیابتی مورد استفاده قرار گیرد و یک فعالیت درمانی برای مدیریت هایپرگلیسمی در دیابت است (۱۰). در این تمرینات چون گروه‌های عضلانی بزرگ به کارگرفته

¹ Diabetic cardiomyopathy (DCM)

² Nuclear factor-κB (NF-κB)

³ Dilated cardiomyopathy

⁴ Reactive Oxygen Species

⁵ Filipe Fernandes Stoye-Conti

⁶ Jingjing Liu a

می‌شوند، می‌توانند باعث بهبود برخی از عوارض بیماری دیابت شوند ژانگ و همکاران^۷ (۲۰۲۴) پس از ۴ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط گزارش کردند: تمرین هوازی نه تنها می‌تواند به طور مؤثر آسیب میوکارد، آزادسازی فاکتورهای التهابی و بیان NF- κ B را در موش با آسیب قلبی کاهش دهد، بلکه عملکرد قلب و متابولیسم گلوکولپید را نیز بهبود می‌بخشد که مکانیسم آن احتمالاً مربوط به مهار مسیر سیگنالینگ NF- κ B است (۱۱). برخلاف بیشتر پژوهش‌ها که کاهش معنی‌دار NF- κ B را در پاسخ به تمرین هوازی گزارش کرده‌اند، رامی و همکاران (۲۰۲۳) پس از ۸ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا افزایش NF- κ B را در قلب موش‌های نر دیابتی نژاد ویستار گزارش کردند (۱۲).

لذا با توجه به عوارض جدی بیماری دیابت نوع ۲ و کمبود مطالعات در ارتباط با نقش فعالیت ورزشی و نتایج ضد و نقیض و تاثیرات مختلف فعالیت‌های ورزشی بر پروتئین‌های تنظیم‌کننده در مسیر کنترل گلوکز و بایوژنز میتوکندری، این تحقیق در نظر دارد اثر تمرین هوازی با شدت متوسط بر کاهش التهاب بافت قلب رت‌های نر دیابتی نژاد ویستار را بررسی نماید.

روش تحقیق:

۱۸ موش صحرایی سالم با میانگین سن ۸ تا ۱۲ هفته، وزن (180 ± 20) گرم از انستیتو پاستور کرج خریداری شدند و در حیوان‌خانه دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی تهران تحت شرایط استاندارد نور (۱۲ ساعت چرخه روشنایی و تاریکی)، میانگین دما (22 ± 5) و میانگین رطوبت (40 ± 5) قرار گرفتند و دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند. غذای کلیه گروه‌ها مشابه و از شرکت بهرپور ایران بود. تعداد رت‌ها در هر گروه بر مبنای مطالعات پیشین و کد ۴۰۲ راهنمای اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی با تاکید بر استفاده از حداقل تعداد حیوانات در پژوهش انتخاب شدند (۱۳). موش‌ها به صورت تصادفی ساده به ۳ گروه کنترل سالم، کنترل دیابتی و دیابتی با تمرین هوازی تقسیم شدند.

۱. گروه کنترل سالم: ۶ موش صحرایی سالم که هیچ‌گونه تمرینی نداشتند.

۲. گروه کنترل دیابتی: ۶ موش صحرایی دیابتی که تمرینات ورزشی را انجام نمی‌دادند

۳. گروه دیابتی با تمرین هوازی: ۶ موش صحرایی دیابتی که پروتکل تمرین هوازی را انجام می‌دهند.

روش القای دیابت: برای القای دیابت، موش‌ها ۱۲ ساعت ناشتا بودند و دسترسی آزادانه به آب داشتند. از استرپتوزوتوسین^۸ (سیگما آلدریج) برای القای دیابت استفاده شد. از محلول بافری سیترات ۰/۵ مولار با $PH=4/5$ برای تزریق STZ استفاده شد. مقدار دوز STZ، ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن موش بود که به صورت تک‌دوز و درون صفاقی تزریق شد (۱۴، ۱۵).

روش اندازه‌گیری قندخون (FBS): برای تایید دیابت، ۷۲ ساعت بعد از تزریق STZ، نمونه خونی از انتهای دم موش گرفته شد و با استفاده از دستگاه گلوکومتر Accu Chek Active قندخون ناشتا ارزیابی شد. سطح گلوکز مساوی یا بیشتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر برای القای دیابت و معتبر در نظر گرفته شد (۱۶، ۱۷).

آزمون Vpeak: آزمون فزاینده و وامانده ساز بدفورد برای سنجش Vpeak یا سرعت اوج دویدن موش‌ها بلافاصله قبل از واماندگی استفاده شد که کاربرد آن استفاده به عنوان متغیر تثبیت‌کننده است. به این صورت که موش‌ها هر یک در یک خط از نوارگردان قرار می‌گرفتند. آزمون با سرعت پنج متر در دقیقه برای زمان سه دقیقه برای مرحله اول آغاز می‌شد و در مراحل بعد که هر یک ۳ دقیقه هستند، سرعت نوارگردان پنج متر در دقیقه افزایش می‌یافت. این افزایش تا جایی ادامه پیدا می‌کرد تا

⁷ Zhang

⁸ Streptozotocin (STZ)

موش‌ها به واماندگی برسند و علامت واماندگی آنها در تمرین دویدن هوازی نشستن روی قسمت شوک الکتریکی نوارگردان بود. در این زمان، بدون خاموش کردن نوار گردان با بازکردن به موقع درب محفظه دویدن، موش وامانده از نوارگردان خارج می‌گردید و سرعت دستگاه در لحظه واماندگی هر موش، به عنوان سرعت اوج یا Vpeak همان موش یادداشت می‌شد (۱۸). Vpeak به عنوان متغیر تثبیت‌کننده در قبل از شروع تمرین ۱۵ متر بر دقیقه و بعد از پایان تمرینات به ۳۷ متر بر دقیقه رسید که تفاوت معنی‌داری با قبل تمرین داشت ($P=0/016$) که نشان‌دهنده بهبود آمادگی هوازی درموش‌ها است. شدت تمرینات هوازی در طول شش هفته بر اساس درصدی از Vpeak اولیه و متناسب با توان هر حیوان تنظیم شد تا در محدوده شدت متوسط (حدود ۶۰٪ تا ۷۰٪ Vpeak) قرار گیرد. جدول ۱ پروتکل تمرینی را نشان می‌دهد که در هفته‌های نخست، تمرین با سرعت ۱۰ متر در دقیقه به مدت ۱۰-۲۰ دقیقه آغاز شد و به تدریج تا ۱۵ و سپس ۱۸ متر در دقیقه در هفته‌های پایانی افزایش یافت. این دامنه‌ی سرعت حدود ۵۰-۷۰٪ از سرعت اوج موش‌ها را پوشش می‌دهد و برای حفظ شدت متوسط تمرین و جلوگیری از واماندگی کامل انتخاب شد.

پروتکل تمرین هوازی: نحوه انجام پروتکل تمرین هوازی در جدول ۱ آمده است. تمرین هوازی، با شدت متوسط به مدت شش هفته و پنج روز در هفته اجرا شد. مرحله گرم کردن و سرد کردن به ترتیب هر کدام ۳ دقیقه بود و در تمام جلسات تمرینی شیب تردمیل صفر و بدون تغییر بود (۱۵).

جدول ۱. پروتکل تمرین هوازی [۱۵].

Table 1. Aerobic exercise protocol

هفته ششم / Week 6	هفته پنجم / Week 5	هفته چهارم / Week 4	هفته سوم / Week 3	هفته دوم / Week 2	هفته اول / Week 1	هفته‌ها / Weeks
30	30	30	20	20	10	Time (minutes) / زمان (دقیقه)
17-18	17-18	15	15	10	10	Speed (meters per minute) / سرعت (متر بر دقیقه)

نمونه برداری بافت قلب:

۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی، موش‌ها با تزریق درون صفاقی کتامین (۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند و بافت قلب استخراج و پس از توزین در نیتروژن مایع منجمد گردید و تا زمان آنالیز در فریزر با دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد (۱۵). میزان پروتئین NF- κ B با روش وسترن بلات اندازه‌گیری و بر مبنای کیلودالتون گزارش گردید.



شکل ۱. دویدن موش‌ها روی نوارگردان

شکل ۲. تشریح رت

سنجش میزان پروتئین NF-κB با روش وسترن بلات:

در استخراج پروتئین، ۱۰۰ میکرولیتر از محلول لیز سلولی (iNtRON Biotechnology, Korea) Pro-PRETTM را بر روی سلول‌ها ریخته و عمل لیز سلول‌ها را با کمک هموژنایزر بر روی یخ انجام دادیم. برای جلوگیری از اثر مخرب دما بر روی ساختار پروتئین‌ها، ظروف حاوی سلول‌ها در حین استخراج پروتئین‌ها بر روی کیسه‌ی یخ قرار داده می‌شدند. سپس طبق دستور مندرج در دستورالعمل محلول لیز سلولی، تعلیق سلولی به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری می‌شدند. سرانجام، عصاره را با ۱۳۰۰۰ دور در دقیقه (Hettich universal 320R, Germany) به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد سانتریفیوژ کرده و محلول بالایی یک‌دست هموژن برداشت می‌شد. محلول فوقانی توسط روش پروتئین‌سنجی با استفاده از روش پروتئین‌سنجی (iNtRON Biotechnology, Korea) BCA و دستگاه اسپکتوفوتومتری (Smartspec Plus spectrophotometer, Bio-Rad) اندازه‌گیری شد. برای انجام وسترن بلاتینگ در این مطالعه از سیستم عمودی ۱۰۰ (Scie-Plas Ltd, UK) TV با یونیت‌های ژلی ۱۰×۱۰ سانتی‌متری و دستگاه مولد برق (Sigma) Consort-EV202 استفاده شد (۱۹،۲۰).

الکتروفورز (حرکت پروتئین‌ها در طول ژل پلی‌آکریلامید بر اساس وزن مولکولی)

ابتدا ژل تحتانی یا جدا کننده با غلظت ۱۰٪ (آب مقطر، بیس-آکریلامید ۳۰٪، Tris-base ۱/۵ مولار با pH=۸/۸ SDS ۱۰٪، آمونیوم پرسولفات ۱۰٪ و TMED) را به اندازه تقریبی ارتفاع ۷ سانتی‌متری ریخته و بعد از سفت شدن با استفاده از ۲۵ میکرولیتر ایزوبوتانول (Merck, Germany) سطح فوقانی را هموار می‌کردیم. سپس بر روی آن ژل فوقانی هم تراز کننده ۵٪ (آب مقطر، بیس-آکریلامید ۳۰٪، Tris-base ۱ مولار با pH=۶/۸ SDS ۱۰٪، آمونیوم پرسولفات ۱۰٪ و TMED) را ریخته و قبل از سفت شدن شانه‌گذاری کردیم. بعد از سفت شدن، شانه‌ها را خارج نموده و سپس رک وسترن را در تانک الکتروفورز حاوی ۱۲۰۰ میلی‌لیتر محلول الکتروفورز (۲۵ میلی‌مول Tris base، ۱۹۰ میلی‌مول گلیسین، و ۰/۱٪ SDS با pH=۸) قرار دادیم. مقدار ۵۰ میکروگرم از محلول‌های پروتئینی برداشته و بعد از ۵ دقیقه جوشیدن در بافر لاملی دو برابر غلظت (۴٪ SDS، ۲-مرکاپتواتانول ۱۰٪، گلیسرول ۲۰٪، بروموفنول ۰/۰۰۴٪ و ۰/۱۲۵ مول Tris HCl) تحت شرایط احیاء با استفاده از سوزن هامیلتون بر گودی ژل SDS-PAGE (ژل فوقانی) بارگذاری شدند. در یکی از گودی‌ها پروتئین مارکر pre-stained (Fermentas, USA) نیز بارگذاری و با ولتاژ اولیه ۸۰ و سپس ۱۸۰ پروتئین‌ها بر روی ژل ران شدند (۱۹،۲۰).

ترانسفرینگ

در این مرحله پروتئین‌های ران شده در طول ستون عمودی ژل به غشاهای ۰/۲ میکرومتری پی-وی-دی-اف (PVDF) شرکت Bio-Rad انتقال داده شدند. بعد از اتمام مرحله الکتروفورز، ژل خارج و توسط اسپیسرها ژل فوقانی هم‌ترازکننده جدا گردید. ژل به همراه غشاء PVDF بین اسفنج و کاغذهای فیلتری (Bio-Rad) به صورت ساندویچی لایه‌گذاری شد. رک ترانسفر در تانک ترانسفر حاوی بافر ترانسفر با pH = ۳/۸، Tris-base ۴/۱۴، گرم گلیسین و ۱۵۰ میلی‌لیتر متانول در ۱۰۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر فرو برده و به مدت ۷۵ دقیقه با جریان آمپر ۳۰۰ میلی‌آمپر قرار دادیم. بعد از این مدت برای ارزیابی کیفیت انتقال پروتئین ژل را با محلول قرمز رنگ پُسنه-آ-اس (۰/۵٪ پودر پُسنه-آ-اس، ۰/۸٪ درصد محلول اسید استیک) به مدت ۵ دقیقه قرار دادیم. سپس با استفاده از محلول ۱-۲٪ اسید استیک تا زمان زایل شدن رنگ اضافی و بی‌رنگ شدن ژل رنگ‌زدایی شد (در صورت عدم ترانسفر باندهای قرمز رنگ بر روی ژل متظاهر می‌گردد). با توجه به آنتی‌بادی‌های مورد استفاده در این مطالعه و توصیه کارخانه سازنده غشاء PVDF با استفاده محلول تریس بافر سالین و پلی‌سوربات ۲۰ یک درصد

(TBST(Tween)) و آلبومین سرم گاوی ۵ درصد (BSA) (Sigma) یا پودر شیر خشک بدون چربی (Merck) به مدت ۱ ساعت در دمای آزمایشگاه بلوک شدند (در این مطالعه با توجه به توصیه کارخانه سازنده به علت واکنش غیر اختصاصی آنتی بادی مختص پروتئین‌های فسفات‌دار، آنتی Tie2 فسفریله، برای بلوک کردن غشاء فقط از آلبومین سرم گاوی استفاده شد). غشاء از محلول TBST بلوک کننده خارج و در مجاورت غلظت مناسب آنتی بادی اولیه برحسب توصیه کارخانه سازنده به مدت ۱ ساعت در دمای آزمایشگاه قرار داده شدند. در مرحله بعدی، غشاها به منظور حذف آنتی بادی‌های اضافی DAB توسط محلول TBST خالی، ۳ بار هر کدام به مدت ۱۰ دقیقه، شستشو و سرانجام آنتی بادی‌های ثانویه کونژوگه با HRP با غلظت مناسب بر روی غشاء ریخته و به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق انکوبه شدند. سپس جهت ظاهر شدن باندها، به بلات‌ها محلول ECL می زنییم و به محض مشاهده نور فیلم رادیوگراف را روی بلات گذاشته و سپس فیلم رادیوگراف را در محلول ظهور و سپس ثبوت قرار گرفته شد. در نهایت توسط نرم افزار Gel analyseru باندهای ظاهر شده آنالیز شد. سپس مساحت زیر سطح منحنی برای هر فاکتور و کنترل بتاکتین محاسبه شده و شدت نسبی با تقسیم مساحت زیر سطح منحنی پروتئین NF-kB به مساحت زیر سطح منحنی بتا اکتین به دست آمد. نتایج با گروه کنترل برای هر کدام از سلول‌ها مقایسه گردید (۱۹،۲۰).

روش‌های آماری

از میانگین و انحراف استاندارد برای گزارش توصیفی داده‌ها استفاده شد. پس از اینکه نرمال بودن داده‌ها با آزمون شاپیروویلیک تأیید شد و با اجرای آزمون همگنی واریانس‌ها (لوین)، واریانس‌ها نیز همگن بود. برای تعیین معنی‌دار بودن تفاوت میانگین متغیرها، از آزمون‌های t همبسته و تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید. اطلاعات مورد نیاز پس از جمع‌آوری، توسط نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۲۲ و در سطح معنی‌داری $P \leq 0/05$ تحلیل شدند.

یافته‌ها:

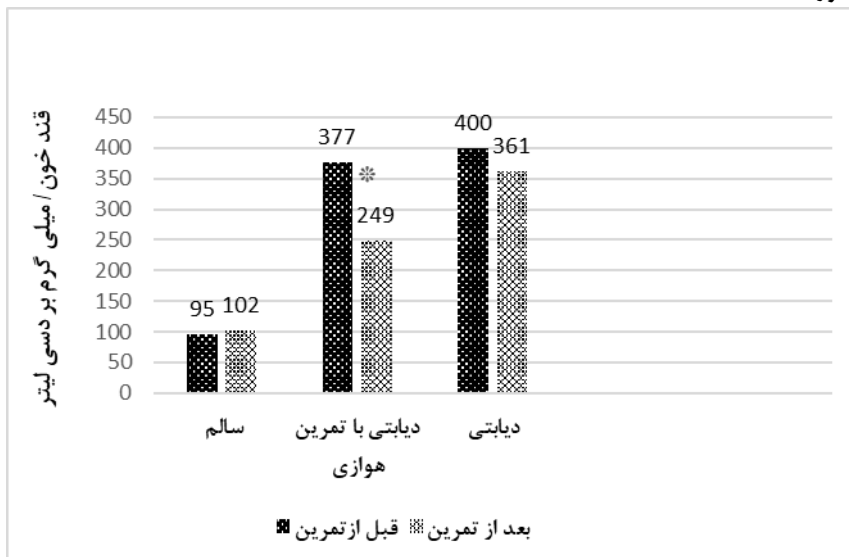
نتایج به صورت توصیفی و استنباطی بررسی شدند. در جدول ۲ میانگین و انحراف استاندارد قندخون ناشتا (میلی‌گرم بر دسی لیتر) گروه‌ها درج شده است.

جدول ۲. میانگین و انحراف استاندارد نتایج FBS

FBS / Table 2. Mean and standard deviation of FBS results

FBS (میلی‌گرم بر دسی لیتر) / FBS (mg/dL)	زمان اندازه‌گیری / Measurement time	گروه‌ها / Groups
95 ± 12	پیش از شروع دوره تمرین / Before exercise period	گروه کنترل سالم / Healthy control group
102 ± 8	پایان دوره تمرینی / After exercise period	
377 ± 131	پیش از شروع دوره تمرین / Before exercise period	گروه دیابتی با تمرین هوازی / Diabetic with aerobic exercise group
249 ± 81	پایان دوره تمرینی / After exercise period	
400 ± 121	پیش از شروع دوره تمرین / Before exercise period	گروه کنترل دیابتی / Diabetic control group
361 ± 59	پایان دوره تمرینی / After exercise period	

نتایج آزمون t همبسته در میانگین قندخون ناشتا نشان داد: کاهش قندخون بعد از تمرینات هوازی با شدت متوسط معنی‌دار بوده است ($t=3/489, p=0/017$). در صورتی که میانگین قندخون ناشتا بعد از دوره تمرین در گروه کنترل سالم ($t=-1/22, p=0/31$) و گروه کنترل دیابتی ($t=0/59, p=0/58$) معنی‌دار نبود. در نمودار ۱ میانگین قندخون گروه‌ها پیش از شروع دوره تمرین و بعد از آن آورده شده است.



نمودار ۱. میانگین قندخون در گروه‌ها

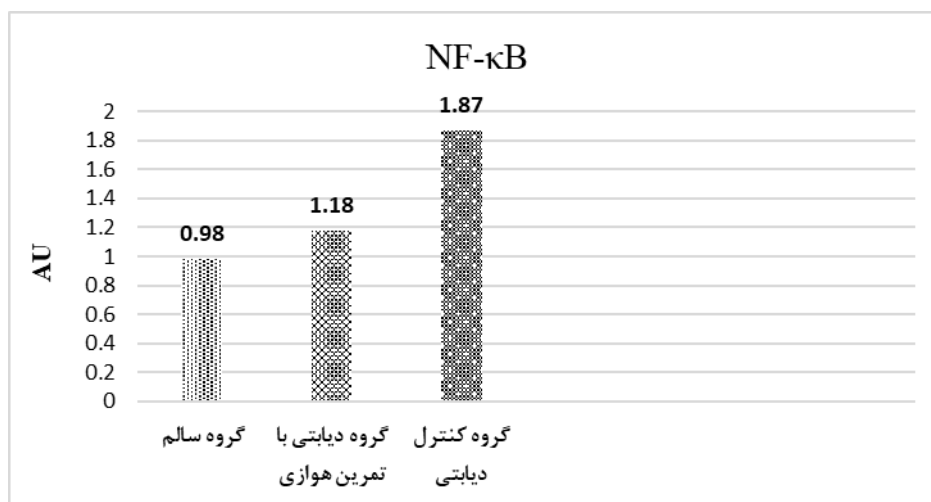
مقدار پروتئین NF-κB بافت قلب در جدول ۲ آمده است. همانطور که در جدول مشخص است، گروه کنترل سالم کمترین و گروه کنترل دیابتی بالاترین میانگین پروتئین را دارند.

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار مقدار پروتئین NF-κB بر حسب kDa

Table 2. Mean and standard deviation of NF-κB protein amount in kDa.

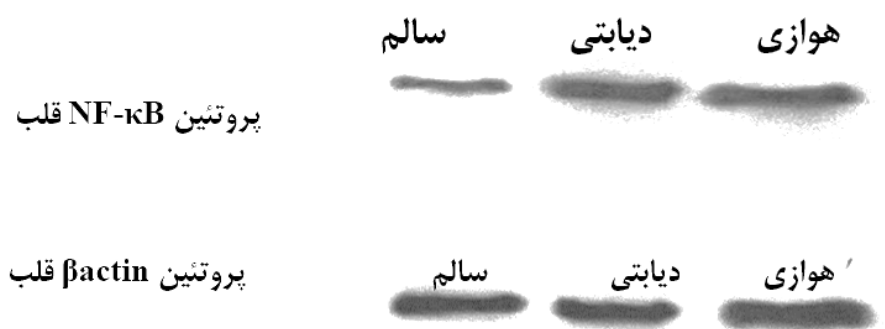
گروه کنترل سالم (میانگین ± انحراف معیار) / Healthy control group (Mean ± SD)	گروه هوازی (میانگین ± انحراف معیار) / Aerobic exercise group (Mean ± SD)	گروه کنترل دیابتی (میانگین ± انحراف معیار) / Diabetic control group (Mean ± SD)	پروتئین NF-κB / NF-κB Protein
0.98 ± 0.12	1.18 ± 0.007	1.87 ± 0.08	بافت قلب / Cardiac tissue

مقادیر پروتئین NF-κB در نمودار ۲ آمده است. همانطور که در نمودار مشخص است مقادیر پروتئین NF-κB در گروه تمرین، نزدیک به میانگین گروه کنترل سالم است.



نمودار ۲. میانگین پروتئین NF-κB در گروه‌ها

نتایج وسترن بلات پروتئین بتا اکتین و NF-κB بافت قلب گروه‌ها در شکل ۱ آمده است.



شکل ۳. تصویر نتایج وسترن بلات پروتئین بتا اکتین و NF-κB بافت قلب

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه نشان داد بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری در مقدار پروتئین NF-κB وجود داشت (پس از مشاهده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها در آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه، برای تعیین محل دقیق اختلاف‌ها، آزمون تعقیبی توکی انجام شد. نتایج این آزمون نشان داد که میزان پروتئین NF-κB در بافت قلب گروه دیابتی تمرین به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل دیابتی بود ($p = 0/001$). همچنین بین گروه تمرین هوازی و گروه کنترل سالم تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p = 0/10$). این نتایج نشان می‌دهد که تمرین باعث کاهش اثر دیابت شده و بر میزان پروتئین NF-κB بافت قلب تاثیرگذار بوده است زیرا مقادیر این پروتئین در گروه تمرین هوازی با گروه کنترل دیابتی تفاوت معنی‌داری داشت. این درحالی است که بین مقادیر پروتئین در گروه دیابتی تمرین با گروه کنترل سالم تفاوتی وجود نداشت و نشان می‌دهد تمرین اثر دیابت را حذف کرده، به طوری که مقادیر پروتئین در گروه تمرین هوازی همانند گروه سالم شده‌اند.

بحث:

نتایج این مطالعه نشان داد که دیابت با افزایش سطح گلوکز خون و نیز افزایش میزان پروتئین التهابی NF-κB در بافت قلب

همراه بود که بیانگر نقش دیابت در القای استرس التهابی قلب است. همچنین، شش هفته تمرین هوازی با شدت متوسط موجب کاهش معنی‌دار قند خون و کاهش مقادیر پروتئین NF- κ B گردید. این یافته‌ها نشان می‌دهد: تمرین هوازی با شدت متوسط می‌تواند با بهبود کنترل گلوکز و تعدیل مسیر التهاب، آثار زیان‌بار دیابت بر بافت قلب را کاهش دهد. نتایج این مطالعه با یافته‌های پژوهش‌های پیشین هم‌راستا بوده و تأیید می‌کند که تمرینات هوازی نقش مؤثری در کاهش سطح گلوکز خون دارند. هایپرگلیسمی مجموعه‌ای از فرآیندهای داخل سلولی را آغاز می‌کند که از طریق التهاب و فیبروز منجر به آسیب می‌شود. متابولیسم تغییر یافته گلوکز داخل سلولی، محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته، گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر و فعال‌سازی پروتئین کیناز C و مسیرهای JAK-STAT را تولید می‌کند (۲۱). هایپرگلیسمی، از طریق اختلال در وضعیت اکسیدان/آنتی‌اکسیدان که منجر به تشکیل رادیکال‌های آزاد می‌شود، بر قلب تأثیرگذار است و منجر به هایپرتروفی، سفتی و فیبروز بطنی می‌شود که با کاردیومیوپاتی و نارسایی قلبی به پایان می‌رسد. هایپرگلیسمی مزمن عمدتاً ناشی از کمبود یا مقاومت به انسولین است و میوکارد را از طریق کاهش بیان ترانسپورترهای گلوکز، افزایش بیان مهارکننده پیرووات دکربوکسیلاز، پیرووات دهیدروژناز کیناز-۴^۹، و افزایش جریان گلوکز به مسیرهای هگزوزآمین، پنتوز و پلیول آسیب می‌زند. این تغییرات متابولیکی بار محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته را افزایش داده و تولید انرژی را محدود به اسیدهای چرب^{۱۰} می‌کند. اثرات مضر محصولات گلیکاسیون (AGEs) مربوط به توانایی آن‌ها در ترویج پیوندهای عرضی کلاژن و فیبروز میوکارد یا فعال‌سازی استرس اکسیداتیو و سیگنال‌دهی پروالتهابی گیرنده AGE (RAGE) و NF- κ B است. همچنین، اختلال در متابولیسم لیپیدها به‌طور گسترده‌ای به عنوان آسیب‌زننده‌ترین تأثیر دیابت بر قلب شناخته شده است. جذب FA ممکن است از ظرفیت استفاده قلبی فراتر رفته و باعث رسوب تری‌گلیسیریدها و سرامیدها شود که به هایپرتروفی و استئاتوز کاردیومیوست منجر می‌شود. به‌طور هم‌زمان، افزایش اکسیداسیون FA منجر به مصرف بیشتر اکسیژن، تولید بیش از حد گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن و نیتروژن (ROS/RNS)، استرس رتیکولوم اندوپلاسمی (ER) و جداسازی میتوکندری می‌شود. آسیب میتوکندری و افزایش ROS مهم‌ترین محرک‌ها برای اختلال در مدیریت کلسیم، آپوپتوز کاردیومیوست‌ها و التهاب مزمن کم‌درجه در کاردیومیوپاتی دیابتی هستند (۲۲). التهاب میوکارد یکی از عوامل مؤثر در توسعه کاردیومیوپاتی دیابتی است که بسیاری از مسیرهای سیگنالینگ التهابی را فعال می‌کند (۲۳).

تمرین هوازی با سازوکار کاهش وزن می‌تواند با بهبود ترکیب بدن و فعال‌سازی کیناز فعال‌شونده با AMP^{۱۲} منجر به افزایش حساسیت انسولینی گردد. در تمرین هوازی، اضافه بار متابولیکی می‌تواند باعث افزایش فعال شدن مسیر cAMP/AMPK/PGC1 α شود (۲۴) این تمرین با کاهش تری‌گلیسیریدهای درون سلول و افزایش اکسیداسیون چربی، باعث افزایش عملکرد انسولین (اکسیداسیون چربی، جنبه کلیدی بهبود عملکرد انسولین) و متعاقب آن افزایش جذب گلوکز می‌شود (۲۵). از جمله سازوکارهای احتمالی تمرین هوازی با شدت متوسط، جلوگیری از استرس سلولی با به کارگیری مسیر انسولین و انتقال ناقل گلوکز GLUT-4، و رهایش کلسیم درون سیتوزولی است (۲۶). تمرین هوازی عملکرد سلولهای بتا پانکراس را بهبود می‌بخشد و تمرین متوسط می‌تواند فعالیت گلیکوژن سنتتاز و بیان پروتئین GLUT4 را بهبود بخشد (۲۷). اولین ویژگی دیابت، هایپرگلیسمی پایدار و مداوم به علت کمبود انسولین و اختلالات در عملکرد آن و عدم تحمل گلوکز است که در نهایت می‌تواند باعث افزایش در فعالیت اکسیداسیون گلوکز و اکسیداسیون چربی، تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی و افزایش فعالیت

⁹ Dehydrogenase kinase-4 (PDK4)

¹⁰ Fatty acids

¹¹ Advanced Glycation End-Products

¹² activated protein kinase

NF-κB شود. این پروتئین باعث اختلال در مسیر پیام رسانی انسولین می‌شود و در ابتلا و تشدید دیابت و عوارض آن تاثیرگذار است و می‌تواند باعث فیروز شود و در ایجاد نارسایی قلبی در افراد مبتلا به دیابت نقش داشته باشد. شایان ذکر است که فعال سازی NF-κB می‌تواند توسط گیرنده شبه تول^{۱۳} (TLR2) تحریک شود، که به نوبه خود توسط آنزیم NADPH اکسیداز^{۱۴} افزایش می‌یابد و منجر به تشدید فیروز و شروع اختلال عملکرد میوکارد می‌شود (۲۸).

برخی پژوهش‌ها اذعان داشته‌اند که تمرینات ورزشی با مسدود کردن مسیر پیام‌رسانی NF-κB و متعاقب آن کاهش فاکتورهای التهابی مانند فاکتور نکروز توموری - آلفا^{۱۵} (TNF-α) از آسیب رساندن به سلول‌های بتای پانکراس جلوگیری می‌کند و از عوارض دیابت جلوگیری می‌کند (۲۹). تمرین هوازی در مطالعه حاضر، منجر به کاهش پروتئین NF-κB بافت قلب موش‌های تمرین کرده نسبت به گروه دیابتی گردید، و به مقادیر گروه کنترل سالم نزدیک‌تر بود که با نتایج تحقیق ابراهیمی و همکاران (۲۰۲۳) که اعلام داشتند بر اثر تمرین تناوبی و مداومی، بیان ژن NF-κB کاهش داشت (۳۰) و با تحقیق لیو و همکاران (۲۰۲۳) که متعاقب ۸ هفته تمرین هوازی در موش‌های دیابتی، کاهش پاسخ التهابی ناشی از NF-κB در میوکارد را معنی‌دار گزارش دادند، همسو است (۹) رامی و همکاران (۲۰۲۳) در مطالعه خود عنوان کردند: تمرینات تناوبی شدید تاثیر معنا-داری بر کاهش NF-κB موش‌های دیابتی ندارد (۱۲) که با تحقیق حاضر مغایرت دارد. از دلایل ناهم‌سویی می‌توان به شدت فعالیت اشاره داشت، استرس اکسیداتیو تاثیر مستقیمی بر NF-κB دارد، احتمالاً تمرین تناوبی با شدت بالا به علت مصرف اکسیژن بیش از حد، منجر به تولید RNS و NADPH اکسیداز که مسئول افزایش ROS هستند شده، و در نتیجه باعث افزایش NF-κB گردید، زیرا NF-κB تحت تاثیر شدت بالای فعالیت افزایش می‌یابد (۳۱). کاهش مشاهده شده در میزان پروتئین NF-κB در این تحقیق می‌تواند به دلیل کاهش در مقادیر AGE ها، آنزیم NADPH اکسیداز و پروتئین جعبه‌ای گروه تحرک بالا-۱^{۱۶} (HMGB1) به دنبال تمرینات ورزشی باشد. مطالعات نشان داده‌اند که بر اثر تمرینات هوازی میزان AGE ها در سیستم گردش خون رت‌های مسن و فعالیت آنزیم NADPH اکسیداز در بافت قلبی موش‌های مبتلا به دیابت کاهش می‌یابد، همچنین کاهش در میزان پروتئین HMGB1 نیز متعاقب تمرینات ورزشی تایید شده است. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که AGE و HMGB1 در اتصال با گیرنده‌های خود باعث فعال شدن NF-κB از طریق مسیرهای مختلف در بافت‌های مختلف بیماران مبتلا به دیابت می‌گردند، همچنین مشخص شده است که NADPH اکسیداز با تولید گونه‌های اکسیژن فعال می‌تواند در فعال سازی و انتقال NF-κB به هسته سلول موثر باشد و به نظر می‌رسد کاهش این موارد، متعاقب فعالیت ورزشی، می‌تواند در کاهش NF-κB تأثیرگذار باشند (۳۰). از طرفی این تمرینات باعث فعال سازی AMPK شده که تبدیل PIP2 به PIP3 را که توسط فسفاتاز و همولوگ تنسین (PTEN) انجام می‌شود، مهار می‌کند و در نتیجه فسفریلاسیون پروتئین کیناز^{۱۷} B افزایش می‌یابد که باعث کاهش بیان PTEN و در نتیجه کاهش التهاب سلول‌های اندوتلیال می‌شود. فعال سازی AKT، فسفریلاسیون طیف وسیعی از اهداف پایین‌دستی را فعال می‌کند که فرآیندهای مختلف سلولی مانند التهاب عروقی، آپوپتوز و التهاب را سرکوب می‌کند (۳۲).

در مجموع، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد تمرین هوازی با شدت متوسط می‌تواند آثار زیان‌بار دیابت بر بافت قلب را از طریق کاهش قند خون و مهار مسیر التهابی تعدیل کند. به نظر می‌رسد استفاده از این نوع تمرین می‌تواند در برنامه‌های پیشگیری و درمان دیابت، به‌ویژه برای بهبود سلامت قلب، رویکردی مؤثر و کم‌هزینه باشد. مطالعات آینده باید با بررسی تغییرات مولکولی

¹³ Toll-Like Receptor 2

¹⁴ NADPH Oxidase 1

¹⁵ Tumor Necrosis Factor-α

¹⁶ High Mobility Group Box 1

¹⁷ Protein kinase

دقیق‌تر و نیز ارزیابی طولانی‌مدت اثرات تمرین، این یافته‌ها را تکمیل کنند.

نتیجه گیری:

نتایج این تحقیق نشان داد که تمرین هوازی با شدت متوسط باعث کاهش معنی‌دار سطح گلوکز خون و نیز کاهش میزان پروتئین التهابی NF- κ B در بافت قلب موش‌های دیابتی گردید. بر این اساس، تعدیل سیگنال التهابی از طریق فعالیت ورزشی می‌تواند یک راهکار مؤثر و امیدوارکننده برای بهبود وضعیت التهابی و کنترل قندخون در دیابت محسوب شود.

تضاد منافع:

این مقاله منتج از رساله دکتری فیزیولوژی ورزشی دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی تهران می‌باشد و هیچ گونه حامی مالی ندارد.

ملاحظات اخلاقی:

کلیه ملاحظات اخلاقی این مطالعه، براساس بیانیه هلسینکی و با کد اخلاق IR.SSRC.REC.1402.085 از پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی رعایت شده است.

تشکر و قدردانی:

نویسندگان بدین وسیله از کلیه بزرگوارانی که در اجرای این پژوهش ما را یاری رساندند، تشکر و قدردانی می‌کنند.

منابع:

1. Gharakhanlou BJ, Bonab SB. The effect of 12 weeks of training in water on serum levels of *SIRT1* and *FGF-21*, glycemic index, and lipid profile in patients with type 2 diabetes. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2022;42:727-734. [In Persian]
2. Rezaeimanesh D, Farsani PA. The effect of an 8-week selected aquatic aerobic training period on plasma *Leptin* and insulin resistance in men with type 2 diabetes. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research* | Apr-Jun. 2019;19(S2):121-124. [In Persian]
3. Bai T, Wang F, Mellen N, Zheng Y, Cai L. Diabetic cardiomyopathy: role of the *E3 ubiquitin ligase*. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2016;310(7):E473-E83.
4. Trikkalinou A, Papazafiropoulou AK, Melidonis A. Type 2 diabetes and quality of life. *World journal of diabetes*. 2017;8(4):120-129.
5. Wu Q-J, Zhang T-N, Chen H-H, Yu X-F, Lv J-L, Liu Y-Y, et al. The *sirtuin* family in health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7(1):402.
6. Angel Gallego-Selles A, Galvan-Alvarez V, Martinez-Canton M, Garcia-Gonzalez E, Morales-Alamo D, Santana A, et al. Fast regulation of the *NF- κ B* signalling pathway in human skeletal muscle revealed by high-intensity exercise and ischaemia at exhaustion: Role of oxygenation and metabolite accumulation. *Redox Biology*. 2022;55:102398.
7. Lorenzo O, et al. Potential role of *nuclear factor B* in diabetic cardiomyopathy. *Mediators of inflammation*. 2011;652097:1-9. doi:10.1155/2011/652097.
8. Filipe Fernandes Stoye-Conti, Maria-Claudia Irigoyen, Michelle Sartori, Amanda Aparecida Ribeiro, Fernando dos Santos, Jacqueline Freire Machi, Diego Mendrot Taboas Figueroa, Bruno Rodrigues and

- Kátia De Angelis. *Aerobic Training Is Better Than Resistance Training on Cardiac Function and Autonomic Modulation in Female ob/ob Mice*. *Frontiers in Physiology*. 2019;10(1464):1-10.
9. Jingjing Liu, Jiao Lu, Liumei Zhang, Yuting Liu, Yuan Zhang, Yaran Gao, Ximeng Yuan, Mengqi Xiang, Qiang Tang. The combination of exercise and metformin inhibits *TGF-β1/Smad* pathway to attenuate myocardial fibrosis in *db/db* mice by reducing *NF-κB*-mediated inflammatory response. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;157(114080):1-9.
 10. Liu HW, Kao HH, Wu CH. Exercise training upregulates *SIRT-1* to attenuate inflammation and metabolic dysfunction in kidney and liver of diabetic *db/db* mice. *Nutrition & metabolism*. 2019;16(1):1-10.
 11. Shaowu Zhang, Guohui Yu, Maohua Ping, Qing Du, Xia Guo. Effects of aerobic exercise on myocardial injury, *NF-B* expression, glucolipid metabolism and inflammatory factors in rats with coronary heart disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 2024;79:100386. doi:10.1016/j.clinsp.2024.100386.
 12. Rami M, Azimpour M, Khoramipour K. The effect of 8 weeks of high intensity interval training on the levels of *Wnt* and *NF-κB* proteins in the heart tissue of male wistar rats with type 2 diabetes. *J Sport Exe Physiol*. 2022;15(4):19-30. [in Persian]. [DOI: 10.52547/JOEPPA.15.4.19]
 13. Mobasher M, Sasani P, Al-e-Davood SJ, Aramesh K, Larijani B. Revision of the guideline for ethical use of animals. *IJMEHM*. 2012;5:70-111. [In Persian]
 14. Brian L. Furman. *Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats*. *Curr Protoc*. 2021;1(e78):1-21. [doi: 10.1002/cpz1.78]
 15. Khajehlandi M, Bolboli L, Siahkuhian M, Rami M, Tabandeh M, Khoramipour K, et al. Endurance Training Regulates Expression of Some *Angiogenesis*-Related Genes in Cardiac Tissue of Experimentally Induced Diabetic Rats. *Biomolecules*. 2021;11(498):1-9. [In Persian]
 16. Khakdan S, Delfan M, Heydarpour Meymeh M, Kazerouni F, Ghaedi H, Shanaki M, et al. High-intensity interval training (*HIIT*) effectively enhances heart function via *miR-195* dependent cardiomyopathy reduction in high-fat high-fructose diet-induced diabetic rats. *Arch Physiol Biochem*. 2018;126(3):250-7. [In Persian]
 17. Sharma M, Chan Hor, Charlie A. Lavilla Jr, Mylene M. Uy, Froemming G Ruth, et al. Induction of a single dose of *streptozotocin* (50 mg) in rat model causes insulin resistance with type 2 diabetes mellitus. *Fundam Clin Pharmacol*. 2023;37:769–778. [DOI: 10.1111/fcp.12892]
 18. Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, Oppliger RA, Gisolfi CV. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. *J Appl Physiol*. 1979;47(6):1278-83. [DOI: 10.1152/jappl.1979.47.6.1278]
 19. Babaei H, Alibabrdel M, Asadian S, Siavashi V, Jabarpour M, Nassiri SM. Increased circulation mobilization of endothelial progenitor cells in preterm infants with retinopathy of prematurity. *Jcb*. 2018;119:6575-6583. [in Persian]. [DOI: 10.1002/jcb.26777]
 20. Jabarpour M, Siavashi V, Asadian S, Babaei H, Jafari SM, Nassiri SM. Hyperbilirubinemia-induced pro-angiogenic activity of infantile endothelial progenitor cells. *Microvasc Res*. 2018;118:49-56. [In Persian] [DOI: 10.1016/j.mvr.2018.02.005]
 21. Katherine R. Tuttle, Rajiv Agarwal, Charles E. Alpers, George L. Bakris, Frank C. Brosius, Peter Kolkhof and Jaime Uribarri. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease. *Kidney International*. 2022;102:248–260.
 22. Jesús Fuentes-Antrás, Belén Picatoste, Elisa Ramírez, Jesús Egido, José Tuñón and Óscar Lorenzo. Targeting metabolic disturbance in the diabetic heart. *Cardiovascular Diabetology*. 2015;14(17):1-11.
 23. Bergantin LB. Diabetes and inflammatory diseases: An overview from the perspective of *Ca²⁺/3'-5'-cyclic adenosine monophosphate* signaling. *World J Diabetes*. 2021;12(6):767-779.
 24. Rahmati M, Taherabadi SJ. The effects of exercise training on *Kinesin* and *GAP-43* expression in skeletal muscle fibers of *STZ*-induced diabetic rats. *Scientific reports*. 2021;11(1):1-9. [in Persian]
 25. Nikrooa H, Attarzadeh Hosseinia SR, Fathia M, Sardarb MA, Khzaeic M. The effect of aerobic, resistance, and combined training on *PPAR-α*, *SIRT1* gene expression, and insulin resistance in high-fat diet-induced *NAFLD* male rats. *J physbeh*. 2020;227:1-7. [in Persian]

26. Cunha VN, de Paula Lima M, Motta-Santos D, Pesquero JL, de Andrade RV, de Almeida JA, et al. Role of exercise intensity on *GLUT4* content, aerobic fitness and fasting plasma glucose in type 2 diabetic mice. *Cell Biochem Funct.* 2015;33(7):435-42.
27. Sheri R. Colberg, Ronald J. Sigal, Bo Fernhall, Judith G. Regensteiner, Bryan J. Blissmer, Richard R. Rubin, Lisa Chasan-Taber, Ann L. Albright, Barry Braun. Exercise and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(12):e147–e167.
28. Aryan Rezaee, Parham Rahmanian, Amirreza Nemati, Farima Sohrabifard, Fatemeh Karimi, Ali Elahinia, Ali Ranjbarpazuki, Rozhin Lashkarbolouki, Sadaf Dezfulian, Mohammad Arad Zandieh, Shokoooh Salimimoghadam, Noushin Nabavi, Mohsen Rashidi, Afshin Taheriazam, Mehrdad Hashemi, Kiavash Hushmandi. *NF-κB* axis in diabetic neuropathy, cardiomyopathy and nephropathy: A roadmap from molecular intervention to therapeutic strategies. *Heliyon.* 2024;10(9):e29871.1-19.
29. Hou J, Zheng D, Fung G, Deng H, Chen L, Liang J, Hu Y. Mangiferin suppressed advanced glycation end products (*AGEs*) through *NF-κB* deactivation and displayed anti-inflammatory effects in streptozotocin and high fat diet-diabetic cardiomyopathy rats. *Can j physiol pharmacol.* 2015;94(3):332-340.
30. Ebrahimi M, Asgharpour H, Rezaeshirazi R, Farzanegi P. The effect of one period of regular exercise training and atorvastatin drug on the expression of *NF-κB* gene in heart tissue of diabetic rats. *Journal of Physiology of Movement & Health.* 2023;3(2):38-48. [in Persian]
31. Wang L, Lavier J, Hua W, Wang Y, Gong L, Wei H, et al. High-intensity interval training and moderate-intensity continuous training attenuate oxidative damage and promote myokine response in the skeletal muscle of *ApoE KO* mice on high-fat diet. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(992):1-14. [DOI: 10.3390/antiox10070992]
32. Ruo-Ying Li, Liang Guo. Exercise in Diabetic Nephropathy: Protective Effects and Molecular Mechanism. *Int J Mol Sci.* 2024;25:3605.