



Ministry of Science, Research and Technology
Sport Sciences Research Institute

Sport Physiology

Journal homepage: <https://spj.ssric.ac.ir>



Original Article

The Effect of High-Intensity Interval Training and Metformin Administration on some Markers of Myocardial Tissue Injury in Type 2 Diabetic Rats

Tara Maleki¹, Khalid Mohamadzadeh Salamat^{*2} , Kamal Azizbeigi² 

1. PhD Student in Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Sa.C., Islamic Azad University, Sanandaj, Iran
2. Associate Professor of Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Sa.C., Islamic Azad University, Sanandaj, Iran

Received: 7-Nov-2025 | Accepted: 13-Feb-2026 | Available Online: 13-Feb-2026

*Corresponding Author: Khalid Mohamadzadeh Salamat, E-mail: kh.mohamadzadeh@iau.ac.ir

How to Cite: Maleki, T; Mohamadzadeh Salamat, KH; Azizbeigi K. (2026). The Effect of High-Intensity Interval Training and Metformin Administration on some Markers of Myocardial Tissue Injury in Type 2 Diabetic Rats. *Sport Physiology*, 18(70):91-109. (In Persian). Doi: [10.22089/spj.2026.18775.2415](https://doi.org/10.22089/spj.2026.18775.2415)

Extended Abstract

Background and Purpose

One of the most serious cardiac complications of diabetes is diabetic cardiomyopathy, which is characterized by structural and functional changes in the myocardium. The loss of cardiomyocytes is a pathological process that triggers an unfavorable myocardial remodeling cascade, which may ultimately lead to heart failure. Damage to cardiac myocytes in diabetic cardiomyopathy leads to the release of specific biomarkers into the bloodstream. The activity of the creatine kinase-MB (CK-MB) and lactate dehydrogenase (LDH), as well as troponin I enzymes, are used as key indicators for assessing cell membrane integrity and cardiac cell damage. In addition to protein levels, changes in the expression of genes encoding these proteins, such as the troponin gene, can indicate pathological rearrangement at the molecular level and the cell's attempt to adapt or be a sign of disease progression. The aim of the present study was to investigate the effect of high-intensity interval training (HIIT) and metformin consumption on the expression of the troponin I gene and the activity of creatine kinase-MB (CK-MB) and lactate dehydrogenase (LDH) enzymes in the myocardium of type 2 diabetic rats.

Materials and Methods

The present study was experimental in design. Thirty 10-week-old male Wistar rats (250-300 grams) were divided into six groups of five: healthy control, diabetic control, placebo, metformin, HIIT, and HIIT+metformin. To induce diabetes, rats were fed a high-fat diet (58% fat, 25%



Copyright: © 2026 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

protein, 17% carbohydrate as a percentage of total calories). They were provided with a commercially available rat pellet diet for 2 weeks and then 35 mg/kg streptozocin (STZ, Sigma-Aldrich, USA) dissolved in citrate buffer (0.1 M) pH=4.5 was injected intraperitoneally. Based on previous studies, rats with blood glucose levels above 250 mg/dl 48 hours after injection were considered diabetic. Metformin was obtained from Osvah Pharmaceutical Company (Iran) and was added to the rats' food at a dose of 2.5 g per kilogram of food before pelletizing. Thus, the rats in the metformin and HIIT+metformin groups consumed metformin with their food during the second phase of the intervention. Before the main exercise training began, the rats in the exercise group underwent an adaptation period for one week (5 sessions) on a treadmill, running for 5 minutes at a speed of 6-8 meters per minute with zero incline. The main training protocol lasted for eight weeks, with five sessions per week, starting at 80% of peak speed in the first week and increasing by 10% each week. The speed remained constant in the last two weeks to maintain adaptations. The training sessions consisted of 6x2-minute intervals in the first week, increasing up to 12x2-minute intervals in the seventh and eighth weeks. After each exercise bout, one minute of active recovery at 10 meters per minute was performed. After the intervention, the rats' myocardium was used to measure the expression of the troponin I gene and the activity of the biomarkers CK-MB and LDH. The activity of CK-MB and LDH biomarkers was measured using the spectrophotometric (UV kinetic) method in U/L (activity). Troponin I gene expression was assessed using the RT-PCR method. mRNA levels were normalized to the reference gene GAPDH, and gene expression levels were estimated using the $2^{-\Delta\Delta CT}$ formula. After confirming the normal distribution of data using the Shapiro-Wilk test and the homogeneity of variances using Levene's test, one-way analysis of variance (ANOVA) and Tukey's post hoc test were used for statistical analysis. Calculations were performed using SPSS version 30 and GraphPad Prism version 10 software, and the significance level was set at $p < 0.05$.

Results

Data analysis showed that blood glucose levels were significantly increased in the diabetic control and placebo groups compared to the healthy control group ($p < 0.001$). The metformin, HIIT, and HIIT+metformin groups showed a significant decrease compared to the diabetic control and placebo groups ($p < 0.001$). The HIIT+metformin group had a significant decrease compared to the HIIT group ($p = 0.003$). When comparing the three intervention groups, no significant difference in blood glucose was observed between the metformin, HIIT, and HIIT+metformin groups ($p > 0.05$). The results for troponin I gene expression in cardiac myocytes of diabetic rats also showed a significant increase in the diabetic control and placebo groups compared to the healthy control group ($p < 0.001$). The metformin, HIIT, and HIIT+metformin groups showed a significant decrease compared to the diabetic control and placebo groups ($p < 0.001$). When comparing the three intervention groups, the results showed that the HIIT+metformin group was significantly lower than the metformin group ($p < 0.001$). However, other pairwise group comparisons showed no significant difference ($p > 0.05$). The mean activity of CK-MB in cardiac myocytes of diabetic rats showed a significant increase in the diabetic control and placebo groups compared to the healthy control group ($p < 0.001$). The metformin, HIIT, and HIIT+metformin groups showed a significant decrease compared to the diabetic control and placebo groups ($p < 0.001$). The HIIT+metformin group showed a significant decrease compared to the metformin group ($p < 0.001$). The HIIT group also showed a significant decrease compared to the metformin group ($p = 0.037$). When comparing the three intervention groups, no significant difference in CK-MB was observed between the metformin, HIIT, and HIIT+metformin groups ($p > 0.05$). The mean activity of LDH in cardiac myocytes of diabetic rats showed a significant increase in the diabetic

control and placebo groups compared to the healthy control group ($p < 0.001$). The metformin ($p = 0.010$, $p = 0.004$), HIIT ($p = 0.002$, $p < 0.001$), and HIIT+metformin ($p < 0.001$, $p < 0.001$) groups showed a significant decrease compared to the diabetic control and placebo groups, respectively. When comparing the three intervention groups, no significant difference in LDH was observed between the metformin, HIIT, and HIIT+metformin groups ($p > 0.05$).

Conclusion

The present study showed that the induction of diabetes in rats led to a significant increase in cardiac troponin I gene expression and plasma levels of myocardial damage markers, including CK-MB and LDH. These findings indicate the induction of stress and damage in cardiac myocytes due to hyperglycemia. More importantly, the results of the study showed that two different therapeutic interventions, namely high-intensity interval training as a lifestyle modification strategy and metformin administration as a standard drug treatment, were both effective in reducing these indicators and exerting protective effects on the heart. Overall, the findings of this study confirm that the induction of diabetes is associated with damage to cardiac cells. However, the results of the present study show that interval exercise training and metformin medication, both independently and in combination, are able to attenuate these destructive effects and have high potential as therapeutic strategies for protecting the heart in diabetic patients. This synergistic effect not only helps reduce the overall burden of cardiovascular disease in these patients through direct improvement of cardiac indicators but also by optimizing blood glucose control. These results emphasize the importance of a dual approach, including lifestyle modification and optimal drug therapy, for preventing and reducing the burden of cardiovascular disease in the growing population of diabetic patients.

Key Words: High-Intensity Interval Training, Metformin, Cardiomyopathy, Type 2 Diabetes.

Article Message

This study investigated the effects of High-Intensity Interval Training (HIIT) and Metformin consumption on myocardial tissue damage in rats with type 2 diabetes. Diabetes leads to elevated levels of cardiac cell injury markers, such as CK-MB, LDH, and Troponin I. The results demonstrated that eight weeks of HIIT, Metformin administration, or a combination of both significantly reduced blood glucose levels, myocardial injury biomarkers, and Troponin I gene expression. However, the combination of exercise and medication did not yield a synergistic effect compared to individual interventions. Consequently, both approaches, whether applied alone or combined, are effective strategies for protecting the heart against diabetic complications.

Ethical Considerations

In this study, the principles of animal care were established based on international laws for the protection of laboratory animals and were approved by the Ethics Committee of Islamic Azad University, Sanandaj Branch, with the ID number [IR.IAU.SDJ.REC.1404.109](https://doi.org/10.24212/IR.IAU.SDJ.REC.1404.109).

Authors' Contributions

Conceptualization: Tara Maleki and Khalid Mohamadzadeh Salamat

Data Collection: Tara Maleki and Khalid Mohamadzadeh Salamat

Data Analysis: Tara Maleki and Khalid Mohamadzadeh Salamat

Manuscript Writing: Tara Maleki and Khalid Mohamadzadeh Salamat

Review and Editing: Khalid Mohamadzadeh Salamat and Kamal Azizbeigi

Responsible for Funding: Tara Maleki

Literature Review: Tara Maleki and Khalid Mohamadzadeh Salamat

Project Manager: Khalid Mohamadzadeh Salamat

Conflict of Interest

No conflicts of interest have been declared by the authors.

Acknowledgments

This research is derived from the doctoral dissertation of Ms. Tara Maleki and has no financial support. We would like to thank and acknowledge all those who contributed to the research.



Ministry of Science, Research and Technology
Sport Sciences Research Institute

فیزیولوژی ورزشی

وبگاه نشریه: <https://spj.ssric.ac.ir>



مقاله پژوهشی

اثر تمرین تناوبی شدید و مصرف متفورمین بر برخی نشانگرهای آسیب بافت میوکارد موش‌های دیابتی نوع ۲

تارا ملکی^۱، خالد محمدزاده سلامت^{۲*}، کمال عزیزیگی^۳

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران

۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۸/۱۶ | تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۱/۲۴ | تاریخ انتشار آنلاین: ۱۴۰۴/۱۱/۲۴

*نویسنده مسئول: خالد محمدزاده سلامت، ایمیل: kh.mohamadzadeh@iau.ac.ir

نحوه ارجاع دهی: ملکی، تارا؛ محمدزاده سلامت، خالد و عزیزیگی، کمال. (۱۴۰۵). اثر تمرین تناوبی شدید و مصرف متفورمین بر برخی نشانگرهای آسیب بافت میوکارد موش‌های دیابتی نوع ۲. فیزیولوژی ورزشی، ۱۸ (۷۰): ۹۱-۱۰۹.

چکیده

هدف: فعالیت آنزیم‌های کراتین کیناز (CK-mb)، لاکتات دهیدروژناز (LDH) و تروپونین I، به عنوان شاخص‌های کلیدی در ارزیابی یکپارچگی غشای سلولی و آسیب سلول‌های قلبی استفاده می‌شود. هدف پژوهش حاضر بررسی اثر تمرین تناوبی شدید (HIIT) و مصرف متفورمین بر بیان ژن تروپونین I، فعالیت آنزیم‌های کراتین کیناز (CK-mb) و لاکتات دهیدروژناز (LDH) میوکارد موش‌های صحرایی دارای دیابت نوع ۲ بود.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش تجربی، ۳۰ سر موش صحرایی نر ده‌هفته‌ای نژاد ویستار (۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم)، در شش گروه پنج سری شامل کنترل سالم (بدون هر گونه مداخله تا پایان پژوهش)، کنترل دیابتی (القای دیابت، با رژیم غذایی پرچرب و تزریق درون صفاقی ۳۵ mg/kg STZ)، شم، متفورمین، HIIT و HIIT+متفورمین قرار گرفتند. گروه‌های تمرین به مدت هشت هفته، پنج جلسه در هفته روی نوارگردان دوی‌دند. گروه‌های متفورمین روزانه ۲/۵ گرم بر کیلوگرم وزن بدن از متفورمین را به صورت ترکیب با غذا دریافت کردند. به گروه شم (برای کنترل اثر استرس تزریق STZ) نرمال سالین (۰/۹ درصد) تزریق شد. ۴۸ ساعت پس از مداخله میوکارد موش‌ها برای اندازه‌گیری بیان ژن تروپونین I و فعالیت بیومارکرهای CK-mb و LDH استفاده شد. تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی در نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۳۰ در سطح معناداری $P < 0.05$ انجام شد.

یافته‌ها: پس از القای دیابت، تأیید آسیب بافت قلب با مقایسه نشانگرهای آسیب قلبی گروه کنترل-دیابتی با گروه کنترل-سالم انجام گرفت که در هر سه شاخص میوکاردی افزایش معناداری دیده شد ($P < 0.001$). قندخون گروه‌های کنترل دیابتی و شم در مقایسه با گروه کنترل سالم افزایش معناداری داشت ($P < 0.001$). پس از مداخله قندخون گروه‌های متفورمین، HIIT و HIIT+متفورمین در مقایسه با گروه‌های کنترل دیابتی و شم به طور معناداری کمتر بود ($P < 0.001$). همچنین بیان ژن تروپونین I و فعالیت CK-mb و LDH گروه‌های متفورمین، HIIT و HIIT+متفورمین در مقایسه با گروه‌های کنترل-دیابتی و شم به طور معناداری کمتر بود ($P < 0.001$). هنگام مقایسه سه گروه مداخله نتایج نشان داد که تنها بیان ژن تروپونین I در گروه HIIT+متفورمین در مقایسه با گروه متفورمین به طور معناداری کمتر بود ($P < 0.001$).



نتیجه‌گیری: تمرین تناوبی شدید و مصرف متفورمین هر دو به کاهش آسیب بافت میوکارد در موش‌های صحرایی دیابتی منجر می‌شوند، هرچند تأثیر هم‌افزایی این دو مداخله مشاهده نشد.

واژگان کلیدی: تمرین تناوبی شدید، متفورمین، کاردیومیوپاتی، دیابت نوع ۲.

مقدمه

دیابت نوع ۲ یکی از شایع‌ترین بیماری‌های متابولیک در سراسر جهان است و عامل خطر اصلی برای بروز بیماری‌های قلبی عروقی شناخته می‌شود (۱). یکی از جدی‌ترین عوارض قلبی دیابت، کاردیومیوپاتی دیابتی است که با تغییرات ساختاری و عملکردی در میوکارد، مستقل از بیماری عروق کرونر یا فشارخون بالا، مشخص می‌شود (۲). پاتوفیزیولوژی کاردیومیوپاتی دیابتی پیچیده است که شامل فرایندهایی نظیر استرس اکسیداتیو، التهاب، اختلال در هموستاز کلسیم، آپوپتوز و فیبروز می‌شود (۳). دیابت باعث ایجاد اشکال مختلف مرگ قلبی می‌شود (۴)، اما پاتوژنز کاردیومیوپاتی دیابتی به طور کامل شناخته نشده است. از دست دادن کاردیومیوسیت‌ها، فرایندی پاتولوژیک است که باعث ایجاد آبشار بازسازی نامطلوب میوکارد می‌شود و ممکن است در نهایت منجر به نارسایی قلبی شود (۲)؛ بنابراین مهار مرگ قلب می‌تواند استراتژی مؤثری برای کاهش عوارض قلبی دیابت باشد.

آسیب به میوسیت‌های قلبی در کاردیومیوپاتی دیابتی به آزاد شدن بیومارکرهای اختصاصی به جریان خون منجر می‌شود (۵). فعالیت آنزیم‌های کراتین کیناز (CK-mb)، لاکتات دهیدروژناز (LDH) و تروپونین I، به‌عنوان شاخص‌های کلیدی در ارزیابی یکپارچگی غشای سلولی و آسیب سلول‌های قلبی استفاده می‌شود (۶). علاوه بر سطوح پروتئینی، تغییر در بیان ژن‌های کدکننده این پروتئین‌ها مانند ژن تروپونین، می‌تواند نشان‌دهنده بازآرایی پاتولوژیک در سطح مولکولی و تلاش سلول برای سازگاری یا نشانه‌ای از پیشرفت بیماری باشد (۷).

در سال‌های اخیر، راهکارهای درمانی فراتر از کنترل صرف قندخون، بر محافظت از ارگان‌های هدف مانند قلب متمرکز شده‌اند. از طرفی، متفورمین یک داروی بالینی پرمصرف با فواید بی‌شمار است که از طریق مسیرهای سیگنال‌دهی مختلف عمل می‌کند. درخورتوجه‌ترین ویژگی متفورمین، ضدهیپرگلیسمی بودن آن است (۸). مطالعات سلولی و حیوانی نشان داده‌اند که متفورمین بیان ژن‌های گلوکونوژنیک را در مسیر وابسته به AMPK یا مسیر مستقل، مهار می‌کند تا تولید گلوکز کبدی را سرکوب کند (۹). علاوه بر این، متفورمین از طریق اختلال در استفاده از لاکتات برای گلوکونوژنز، افزایش انتقال و جذب گلوکز، یا تغییر میکروبیوتای روده، سطح گلوکز را کاهش می‌دهد (۱۰)؛ با این حال، شناخت نحوه عملکرد متفورمین و اثرات آن نیازمند مطالعات بیشتری است. به هر حال، با توجه به ایمنی نسبی شناخته‌شده و استفاده طولانی‌مدت آن در انسان، متفورمین در حال تبدیل شدن به گزینه درمانی امیدوارکننده‌ای برای بسیاری از بیماری‌ها از جمله کاردیومیوپاتی ناشی از دیابت است.

از طرف دیگر، تمرینات ورزشی هم می‌تواند به‌عنوان عاملی مؤثر در پیشگیری و درمان چاقی و عوارض ناشی از آن مانند بیماری‌های قلبی عروقی و دیابت، نقش مهمی ایفا کند (۱۱-۱۳). با توجه به تجمع چربی، اضافه‌وزن، امکان ابتلا به سندرم متابولیک، بیماری‌های قلبی عروقی و آترواسکلروزیس، تعیین شدت مناسب تمرین برای بیماران دیابتی اهمیت بسیاری دارد. از طرفی گزارش شده است که حداقل شدت تمرینی برای تأثیرگذاری بیشتر بر لیپیدها، فعالیت

بدنی با شدت ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب است (۱۴). تمرینات تناوبی شدید (HIIT) به عنوان یک روش تمرینی جدیدتر با حجم کمتر تمرین در مقایسه با روش های دیگر، منجر به بهبود ظرفیت عملکردی شده (۱۵) و آسیب بافت قلبی را نیز کاهش می دهد (۱۶). مطالعات نشان دادند که تمرین HIIT می تواند گردش خون عروق کرونر را بهبود بخشد، عملکرد میتوکندری را افزایش دهد، سلول های اندوتلیال عروقی را ترمیم کند، فیبروز را کاهش دهد، سطح مقطع عضلانی را افزایش دهد و عملکرد فیزیکی را بهبود بخشد (۱۷). برخی مطالعات چنین عنوان کردند، انجام تمرینات با شدت بالا ممکن است برای افراد دیابتی مضر باشند (۱۸)، اما این روش تمرین به عنوان راهکار غیردارویی مؤثر، توانایی خود را در بهبود عملکرد قلب، کاهش آپوتوز و مقابله با بازسازی نامطلوب قلبی در شرایط دیابتی به اثبات رسانده است (۱۹). دلفان و همکاران نشان دادند که هر دو پروتکل ورزشی HIIT و MICT، پتانسیل کاهش کاردیومیوپاتی دیابتی را با تغییر بیان miR-206 و اهداف پایین دست آن در آپوتوز دارند؛ با این حال، به نظر می رسد که HIIT حتی در تعدیل این نشانگرهای مولکولی از MICT نیز مؤثرتر است (۲۰).

با وجود شواهد فراوان در مورد اثرات مثبت هریک از مداخلات به صورت جداگانه، اطلاعات محدودی درباره تأثیرات همزمان و هم افزای تمرین HIIT و مصرف متفورمین بر شاخص های مولکولی آسیب قلبی وجود دارد (۲۱، ۲۲). فعال سازی بررسی این تعامل می تواند به بهینه سازی پروتکل های درمانی برای بیماران دیابتی و در پیشگیری و توقف پیشرفت کاردیومیوپاتی در آن ها کمک کند؛ بنابراین هدف از مطالعه حاضر، بررسی تأثیر یک دوره تمرین تناوبی شدید به همراه مصرف متفورمین بر بیان ژن تروپونین I و فعالیت آنزیم های کراتین کیناز (CK-mb) و لاکتات دهیدروژناز (LDH) در بافت میوکارد رت های نر دیابتی شده بود.

روش پژوهش

پژوهش حاضر با توجه به روش اجرا از نوع تجربی و آزمایشگاهی بود. در این پژوهش اصول نگهداری حیوانات براساس قوانین بین المللی حمایت از حیوانات آزمایشگاهی تنظیم و با شناسه IR.IAU.SDJ.REC.1404.109 به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد سمنان رسید. تعداد ۳۰ سر موش صحرایی نر ده هفته ای نژاد ویستار با میانگین وزن اولیه ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم، از مؤسسه پاستور تهیه شده و به مرکز تحقیقاتی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری منتقل شدند. دمای محیط 22 ± 2 درجه سانتی گراد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت بود. تمامی حیوانات در طی پژوهش با رژیم غذایی استاندارد تغذیه شدند که شامل ۱۵ درصد کیلوکالری چربی، ۲۵ درصد کیلوکالری پروتئین و ۶۰ درصد کیلوکالری کربوهیدرات بود. مجموع کالری غذای استاندارد برابر با ۳/۸ کیلوکالری بر گرم بود (۲۳). همچنین به صورت آزاد از طریق بطری های به آب مصرفی دسترسی داشتند. بعد از دو هفته سازگاری با شرایط محیطی جدید، موش های صحرایی به طور تصادفی در شش گروه پنج سری شامل (۱) کنترل سالم، (۲) کنترل دیابتی، (۳) شم، (۴) متفورمین، (۵) HIIT و (۶) HIIT+متفورمین قرار گرفتند.

القای دیابت

برای القای دیابت، موش‌های صحرایی با رژیم غذایی پرچرب (۵۸ درصد چربی، ۲۵ درصد پروتئین، ۱۷ درصد کربوهیدرات به‌عنوان درصدی از کل کالری) تغذیه شدند. به مدت دو هفته رژیم غذایی پلت موش موجود در بازار در اختیارشان قرار گرفت و سپس ۳۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم استرپتوزوسین^۱ (STZ، شرکت سیگما-آلد ریچ، آمریکا) محلول در بافر سیترات (۰/۱ مولار) با pH= ۴/۵ به صورت داخل‌صفاقی تزریق شد (۱۹). برای کنترل اثر احتمالی استرس ناشی از تزریق، در گروه شم، نرمال سالین (۰/۹ درصد) تزریق شد.

تجویز متفورمین

داروی متفورمین از شرکت داروسازی عبیدی (ایران) تهیه شد. قبل از پلت کردن غذا به میزان ۲/۵ گرم بر کیلوگرم به غذای موش‌ها افزوده شد؛ به این ترتیب، موش‌های صحرایی گروه‌های متفورمین و HIIT+متفورمین، در فاز دوم مداخله پژوهش به همراه خوردن غذا، روزی یک بار داروی متفورمین مصرف کردند و وعده‌های بعدی بدون دارو بود (۲۳).

پروتکل تمرین ورزشی تناوبی

یک تست عملکرد ورزشی از موش‌ها گرفته شد تا پروتکل تمرینی تدوین شود. قبل از شروع، موش‌ها یک دوره آشنایی دو هفته‌ای با تردمیل را طی کردند. سپس ابتدا موش‌ها روی تردمیل قرار گرفتند و به مدت ۵ دقیقه با سرعت شش متر در دقیقه گرم شدند. سپس سرعت هر ۲ دقیقه با گام‌های دو متر در دقیقه افزایش یافت تا زمانی که موش‌ها به‌رغم تحریک خفیف با عصای چوبی قادر یا مایل به ادامه نبودند. در کل طول آزمایش، شیب ۲۰ درجه بود. پس از تعیین شدت و سرعت موش‌ها، پروتکل تمرینی آغاز شد. این پروتکل شامل هشت هفته تمرین (پنج جلسه در هفته) بود که در آن تمرین با ۸۰ درصد از سرعت اوج در هفته اول شروع شد و هر هفته ۱۰ درصد به این سرعت اضافه شد. سرعت در دو هفته آخر ثابت ماند تا سازگاری‌ها حفظ شود. جلسات تمرینی شامل شش نوبت تمرین دو دقیقه‌ای در هفته اول بود و در هفته‌های هفتم و هشتم به دوازده نوبت تمرین دو دقیقه‌ای ادامه یافت. پس از هر تمرین، ۱ دقیقه استراحت فعال با سرعت ۱۰ متر در دقیقه انجام می‌شد. در کل طول پروتکل تمرینی، شیب صفر درجه بود (جدول ۱) (۲۴).

نمونه‌گیری خون و بافت قلب

پس از اتمام دوره پژوهش، تمام حیوانات با شرایط کاملاً مشابه و به دنبال ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، با تزریق داخل‌صفاقی کتامین (۶۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم) و زایلوزین (۵ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن) با نسبت ۵ به ۲ بیهوش شدند. نمونه‌های خون (به مقدار ۵ تا ۷ سی‌سی) از بخش آئورت موش‌ها توسط سرنگ استریل برداشته شده و به سرعت به لوله‌های هپارینه انتقال داده شدند تا برای جداسازی پلاسما و اندازه‌گیری غلظت گلوکز بررسی شوند. همچنین نمونه‌های بافت قلب در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد ذخیره شدند تا برای بررسی‌های بعدی به‌منظور اندازه‌گیری بیومارکرهای قلبی و بررسی بیان ژن مطالعه شوند. برای جلوگیری از تأثیر آهنگ شبانه، نمونه‌گیری از ساعت ۸ آغاز و ۱۱:۳۰ پایان یافت.

1. Streptozocin

جدول ۱- برنامه تمرین تناوبی شدید

Table 1- The high-intensity interval training program

تناوب‌های استراحت Rest Intervals	مدت (دقیقه) Duration (min)	سرعت (متر بر دقیقه) Speed (m/min)	شدت تناوب (درصد حداکثر سرعت) Interval Intensity (%Max Speed)	هفته Week
1 دقیقه در هر تناوب با سرعت 10 متر در دقیقه Active rest 1 min with 10 m/min	6 نوبت 2 دقیقه‌ای (12 دقیقه) 6 sets × 2 min	26	80%	1
	7 نوبت 2 دقیقه‌ای (14 دقیقه) 7 sets × 2 min	28	+10%	2
	8 نوبت 2 دقیقه‌ای (16 دقیقه) 8 sets × 2 min	31	+10%	3
	9 نوبت 2 دقیقه‌ای (18 دقیقه) 9 sets × 2 min	36	+10%	4
	10 نوبت 2 دقیقه‌ای (20 دقیقه) 10 sets × 2 min	40	+10%	5
	11 نوبت 2 دقیقه‌ای (22 دقیقه) 11 sets × 2 min	44	+10%	6
	12 نوبت 2 دقیقه‌ای (24 دقیقه) 12 sets × 2 min	48	+10%	7
	12 نوبت 2 دقیقه‌ای (24 دقیقه) 12 sets × 2 min	48	-	8

اندازه‌گیری فعالیت بیومارکرهای LDH و CK-mb

بخشی از بافت قلب (حدود ۲۵۰ میلی گرم) در فسفات بافر (با pH برابر با ۷) در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد توسط دستگاه هموژنیزر هموژنیزه شد و سپس در دور ۶۰۰۰ rpm با دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شد. سپس محلول رویی جمع‌آوری شد و برای بررسی‌های بعدی سنجش متغیرها به کار رفت. اندازه‌گیری فعالیت بیومارکرهای LDH و CK-mb با روش طیف‌سنجی (کینتیک UV) با واحد U/L (فعالیت) اندازه‌گیری شد.

روش RT-PCR

باقیمانده بافت فریزشده قلب پس از پودر شدن (ساییده شدن) در نیتروژن مایع، در بافر پروتئاز (pH=۴/۷, PBS) هموژنیزه شد و سپس به مدت ۲۰ دقیقه با سرعت ۱۲ هزار دور در دقیقه در دمای ۴°C سانتریفیوژ شد. در فرایند اندازه‌گیری mRNA متغیر Troponin I مقدار ثابتی از محلول هموژنیزه‌شده بافتی در داخل میکروتیوب RNase free منتقل شد و روی آن یک سی‌سی تراپزول (شرکت THERMO) اضافه شد. برای جداسازی RNA از فاز پروتئین و DNA حدود ۲۰۰ میکرولیتر کلروفرم به داخل هر میکروتیوب اضافه شد و برای رسوب RNA از ایزوپروپانول استفاده شد. برای تعیین غلظت RNA استخراج‌شده و اطمینان از آلوده نبودن به DNA و پروتئین از دستگاه نانودراپ

(شرکت THERMO FISHER) استفاده شد. غلظت RNA به دست آمده بین ۲۰۰۰ تا ۵۰۰۰ نانوگرم بر میکرولیتر بود که برای اطمینان از خلوص آن، محصول به دست آمده روی آگارز ۱/۲ درصد الکتروفورز شد. همچنین برای اطمینان از آلوده نبودن RNA تام، نمونه‌ها با آنزیم DNase تیمار شدند. در روش RT-PCR، با استفاده از دستورالعمل کیت ساخت کشور امریکا (با شماره کاتالوگ: Hs00165957_m1) ابتدا cDNA از mRNA استخراج شد و فرایند محصول تکمیل شد. سطوح mRNA متناسب با ژن مرجع GAPDH و برآورد سطوح بیان ژن با فرمول 2^{-CT} در نظر گرفته شد. توالی پرایمرهای استفاده شده در جدول (۲) آورده شده است.

جدول ۲- توالی پرایمرهای استفاده شده در پژوهش

Table 2- Primer sequences used in the study

Gene ژن	Forward	Reverse
I Troponin I	5'-CAGACCAAGCAGAGGAGAGA-3'	5'-GTCGTTGCTCTTGCCTTTCT-3'
GAPDH	5'-GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-3'	5'-GAAGATGGTGGATGGGATTTC-3'

تجزیه و تحلیل داده‌ها

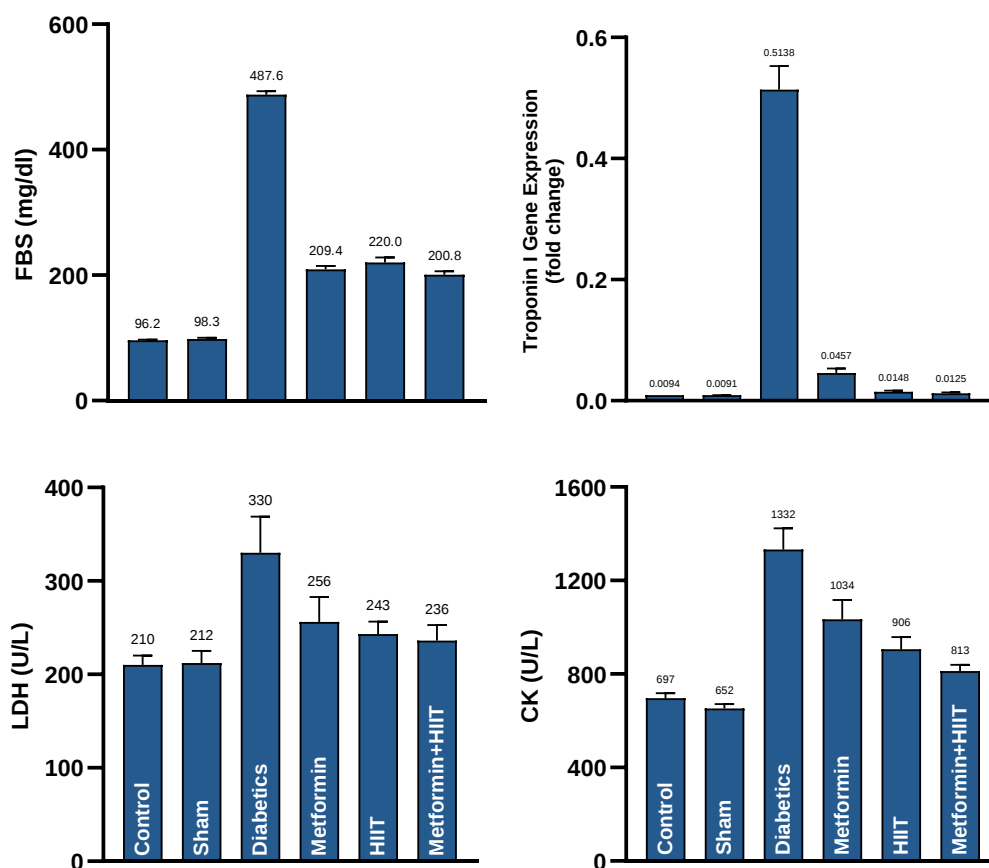
پس از تأیید نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک و تجانس واریانس‌ها توسط آزمون لون، برای تجزیه و تحلیل آماری از آنالیز واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. محاسبات با استفاده از نرم‌افزارهای آماری SPSS نسخه ۳۰ و Graph Pad prism 10 انجام شد و سطح معناداری آزمون‌ها $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که میزان قندخون در گروه‌های کنترل دیابتی و شم در مقایسه با گروه کنترل سالم افزایش معناداری داشت ($P < 0.001$). گروه‌های متفورمین، HIIT و HIIT+متفورمین در مقایسه با گروه‌های کنترل دیابتی و شم کاهش معناداری یافتند ($P < 0.001$). هنگام مقایسه سه گروه مداخله تنها گروه HIIT+متفورمین در مقایسه با گروه HIIT کاهش معناداری داشت ($P = 0.003$) (شکل ۱).

نتایج مربوط به بیان ژن تروپونین I در میوسیت‌های قلبی موش‌های صحرایی دیابتی نیز افزایش معناداری در گروه‌های کنترل دیابتی و شم در مقایسه با گروه کنترل سالم داشت ($P < 0.001$). گروه‌های متفورمین، HIIT و HIIT+متفورمین در مقایسه با گروه‌های کنترل دیابتی و شم کاهش معناداری یافتند ($P < 0.001$) (شکل ۱). هنگام مقایسه سه گروه مداخله نتایج نشان داد، تنها گروه HIIT+متفورمین در مقایسه با گروه متفورمین به طور معناداری کمتر بود ($P < 0.001$). میانگین فعالیت CK-mb در میوسیت‌های قلبی موش‌های صحرایی دیابتی افزایش معناداری در گروه‌های کنترل دیابتی و شم در مقایسه با گروه کنترل سالم داشت ($P < 0.001$). گروه‌های متفورمین، HIIT و HIIT+متفورمین در مقایسه با گروه‌های کنترل دیابتی و شم کاهش معناداری یافتند ($P < 0.001$). گروه HIIT+متفورمین در مقایسه با گروه متفورمین کاهش معناداری داشت ($P < 0.001$). گروه HIIT نیز در مقایسه با گروه متفورمین کاهش معناداری داشت ($P = 0.037$) (شکل ۱).

میانگین فعالیت LDH در میوسیت‌های قلبی موش‌های صحرایی دیابتی افزایش معناداری در گروه‌های کنترل دیابتی و شم در مقایسه با گروه کنترل سالم داشت ($P < 0.001$). گروه متفورمین ($P = 0.004$ ، $P = 0.010$)، HIIT ($P = 0.002$)، HIIT+متفورمین ($P < 0.001$ ، $P < 0.001$) در مقایسه با گروه‌های کنترل دیابتی و شم کاهش معناداری یافتند. هنگام مقایسه سه گروه مداخله، تفاوت معناداری در LDH بین گروه‌های HIIT+متفورمین با متفورمین ($P = 0.999$) و HIIT ($P = 0.987$) مشاهده نشد (شکل ۱).



شکل ۱- مقایسه متغیرهای پژوهش در گروه‌های پژوهش

Figure 1- Comparison of research variables between groups

بحث و نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد که القای دیابت در موش‌های صحرایی منجر به افزایش معنادار بیان ژن تروپونین I قلبی و سطوح پلاسمایی نشانگرهای آسیب میوکارد شامل CK-mb و LDH شد. این یافته‌ها حاکی از ایجاد استرس و آسیب در میوسیت‌های قلبی ناشی از هایپرگلیسمی است (۵). مهم‌تر آنکه، نتایج پژوهش نشان داد که دو مداخله درمانی متفاوت یعنی تمرین تناوبی شدید به‌عنوان یک راهکار اصلاح سبک زندگی و تجویز متفورمین به‌عنوان درمان دارویی استاندارد، هر دو به طور مؤثری قادر به کاهش این شاخص‌ها و اعمال اثرات محافظتی بر قلب هستند.

افزایش نشانگرهای زیستی آسیب میوکارد در گروه‌های دیابتی، با برخی از مطالعات پیشین که کاردیومیوپاتی دیابتی را عارضه‌ای جدی و مستقل از بیماری عروق کرونر معرفی می‌کنند، همخوانی دارد (۲۴). هایپرگلیسمی مزمن از طریق تشدید استرس اکسیداتیو، لیپوتوکسیسیتی و التهاب، به طور مستقیم به ساختار و عملکرد سلول‌های قلبی آسیب می‌رساند (۲۵، ۲۶). استرس اکسیداتیو با افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن و آسیب به غشای سلولی، منجر به نشت آنزیم‌های داخل سلولی مانند LDH و CK-mb به جریان خون می‌شود که به عنوان نشانگرهای کلاسیک آسیب میوکارد شناخته می‌شوند (۲۷، ۲۸). مطالعات متعدد در مدل‌های حیوانی دیابت ناشی از استرپتوزوتوسین (STZ) نیز افزایش درخور توجه این آنزیم‌ها را گزارش کرده‌اند (۲۸، ۲۹). به طور مشابه، افزایش بیان ژن تروپونین I قلبی می‌تواند پاسخی جبرانی به استرس وارد شده به سلول‌های قلبی یا نشانه‌ای از آسیب در سطح مولکولی باشد (۲۵). این نتایج با مطالعات متعددی همسوست که دیابت را با ایجاد کاردیومیوپاتی و افزایش حساسیت میوکارد به آسیب مرتبط می‌دانند (۲۶، ۳۰). مکانیسم‌های احتمالی این آسیب می‌تواند شامل استرس اکسیداتیو ناشی از هایپرگلیسمی، التهاب سیستمیک، محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته^۱ (AGEs) و اختلال در متابولیسم لیپیدها باشد (۲۷).

نتایج این پژوهش نشان داد که تمرین تناوبی شدید به طور مؤثری توانست نشانگرهای آسیب قلبی را کاهش دهد. این یافته، اهمیت تمرینات ورزشی، به ویژه HIIT را در مدیریت عوارض قلبی دیابت برجسته می‌کند. تمرینات ورزشی با بهبود حساسیت به انسولین و کنترل بهتر قندخون، یکی از اصلی‌ترین عوامل آسیب‌زا به قلب را مهار می‌کنند (۳۱، ۳۲). علاوه بر این، ورزش منظم دارای اثرات ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی است و می‌تواند سیستم دفاعی بدن در برابر استرس اکسیداتیو را تقویت کند (۲۹). پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند که تمرین HIIT می‌تواند با کاهش فیبروز و هایپرتروفی پاتولوژیک و مهار آپوپتوز در کاردیومیوسیت‌ها، عملکرد قلب را در مدل‌های دیابتی بهبود بخشد (۲۰، ۲۹)؛ بنابراین کاهش مشاهده شده در بیان تروپونین و سطوح CK-mb و LDH در گروه تمرین، احتمالاً نتیجه ترکیبی از کنترل متابولیک بهتر و اثرات مستقیم محافظتی ورزش بر سلول‌های قلبی است. چن و همکاران در مطالعه‌ای مروری نشان دادند که اثرات محافظتی قلبی ناشی از ورزش را می‌توان از طریق کاهش مقاومت به انسولین و کاهش التهاب میوکارد و همچنین بهبود تحمل گلوکز به دست آورد. علاوه بر این، اثر مفید ورزش بر تسکین کاردیومیوپاتی دیابتی شامل مکانیسم‌های مولکولی مختلفی است و سلول‌های هدف ورزش شامل کاردیومیوسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال قلبی، فیبروبلاست‌های قلبی، ماکروفاژها و سلول‌های NK هستند. گزارش شده است که ورزش، حفظ هموستاز گلوکز میوکارد را تنظیم می‌کند و میکروRNAها را برای ورود به قلب به شکل وریکول‌های خارج سلولی برای ایفای نقش محافظتی قلبی، تحریک می‌کند. علاوه بر این، نشان داده شده است که آدیپوکین‌ها، میوکین‌ها و متابولیت‌های آزاد شده پس از ورزش، کاردیومیوپاتی دیابتی را کاهش می‌دهند (۳۳). مطالعه کاسیدی و همکاران روی بیماران دیابت نوع ۲ نیز نشان داد که HIIT به طور مؤثری ساختار بطن چپ و کنترل قندخون را بهبود می‌بخشد (۳۴). درمقابل برخی مطالعات نشان داده‌اند که ورزش شدید می‌تواند به صورت حاد (موقتی) باعث نشت تروپونین قلبی شود. این موضوع

1. Advanced glycation end products (AGEs)

لزوماً به معنای نکرور نیست، اما نشان می‌دهد که مکانیسم همیشه کاهشی نیست و ممکن است فشار مکانیکی بر سلول‌ها وارد کند (۳۵). برخی مقالات مروری هشدار می‌دهند که در بیماران دیابتی با نوروپاتی اتونوم قلبی یا بیماری عروق کرونر پنهان، شدت بالای تمرین (HIIT) ممکن است خطر ایسکمی یا آریتمی را افزایش دهد و همواره ایمن نیست (۱۴).

متفورمین به عنوان یکی از پرمصرف‌ترین داروهای درمان دیابت نوع ۲، به طور مستقیم در محافظت از قلب نقش دارد (۲۱، ۳۶). نتایج برخی مطالعات نیز همسو با نتایج پژوهش حاضر، با کاهش شاخص‌های آسیب قلبی در گروه تحت درمان با متفورمین، این موضوع را تأیید می‌کند (۲۴، ۳۷). مکانیسم اصلی اثرات قلبی-محافظتی متفورمین، فعال‌سازی آنزیم کلیدی پروتئین کیناز فعال‌شده با AMP (AMPK)^۱ است (۲۱، ۲۲). فعال‌سازی AMPK در سلول‌های قلبی به مهار مسیرهای التهابی، کاهش استرس اکسیداتیو و بهبود متابولیسم انرژی در میتوکندری‌ها منجر می‌شود (۳۰، ۳۸). مطالعات نشان داده‌اند که متفورمین می‌تواند از طریق مسیر AMPK، آپوپتوز و التهاب ناشی از دامنه پیرین خانواده NLR حاوی ۳ (NLRP3)^۲ را در کاردیومیوسیت‌های در معرض گلوکز بالا مهار کند (۲۲، ۳۰). این اثرات مستقیم بر سلول‌های قلبی، متفورمین را گزینه درمانی جذابی نه تنها برای کنترل دیابت، بلکه برای پیشگیری از عوارض قلبی آن نیز کرده است (۲۹). مطالعه هارادا و همکاران نشان داد که درمان با متفورمین در افراد چاق دیابتی ریسک سکته قلبی را در مقایسه با سایر درمان‌ها کاهش می‌دهد (۳۹). درمقابل، برخی مطالعات متآنالیز نشان داده‌اند که متفورمین ایمن است، اما برخلاف داروهای جدیدتر، تأثیر قوی بر کاهش بستری شدن ناشی از نارسایی قلبی یا مرگ‌ومیر قلبی عروقی در همه بیماران ندارد (۴۰).

شواهد روبه‌رشد نشان می‌دهند که ترکیب تمرینات تناوبی با شدت بالا و داروی متفورمین می‌تواند اثرات هم‌افزایی قدرتمندی در بهبود سلامت قلب، به‌ویژه در شرایط دیابتی داشته باشد (۴۱). مطالعاتی که به طور هم‌زمان هر سه متغیر بیان ژن تروپونین، CK-mb و LDH را در این مدل ترکیبی بررسی کرده باشند محدود است، اما داده‌های موجود از مطالعات مختلف به این نتیجه‌گیری قوت می‌بخشند (۲۳، ۴۲، ۴۳). مطالعه‌ای جامع روی رت‌های دیابتی نشان داد که ترکیب تمرینات HIIT با متفورمین، در مقایسه با هریک از این مداخلات به‌تنهایی، بهبود بیشتری در شاخص‌های عملکردی قلب (مانند کسر تزریقی^۳) و شاخص‌های ساختاری (کاهش هایپرتروفی و فیبروز) ایجاد می‌کند (۴۴). در پژوهش حاضر، ترکیب HIIT و متفورمین توانست بیان ژن تروپونین و سطوح CK-mb و LDH را بهبود بخشد که این امر نشان‌دهنده مهار قوی‌تر فرایندهای آسیب قلبی توسط درمان ترکیبی است. مطالعات دیگر نیز این اثرات هم‌افزایی را تأیید می‌کنند (۲۳، ۴۲، ۴۳)؛ مثال، نشان داده شده است که ترکیب HIIT و متفورمین در بهبود پروفایل لیپیدی و کنترل قندخون (HbA1c) در رت‌های دیابتی مؤثرتر از هریک از آن‌ها به‌تنهایی عمل می‌کند (۴۳). این بهبود در پروفایل متابولیک به طور غیرمستقیم به کاهش استرس متابولیک روی قلب کمک شایانی می‌کند (۲۳، ۴۲). تحقیقات در سطح مولکولی نیز به روشن شدن این مسیر کمک کرده‌اند. تمرینات HIIT به‌تنهایی می‌تواند بیان

1. AMP-activated protein kinase (AMPK)

2. NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3)

3. Ejection Fraction

ژن‌های مرتبط با سلامت قلب را افزایش دهند و از بافت قلب در برابر آسیب‌های ناشی از دیابت محافظت کنند (۴۵). از سوی دیگر، متفورمین نیز به‌عنوان داروی کاهنده قندخون، با افزایش حساسیت به انسولین و کاهش تولید گلوکز کبدی، به بهبود وضعیت متابولیک بیماران دیابتی کمک می‌کند (۴۶)؛ بنابراین ترکیب این دو روش درمانی می‌تواند از مسیرهای مختلفی به تقویت سلامت قلب منجر شود.

نکته حائز اهمیت در یافته‌های پژوهش حاضر، مشاهده نشدن تفاوت آماری معنادار میان سه گروه مداخله (تمرین تناوبی شدید، مصرف متفورمین و ترکیب این دو) در کاهش شاخص‌های آسیب قلبی بود؛ به عبارت دیگر، هر سه استراتژی به طور مؤثری به بهبود بیان ژن تروپونین I و سطوح CK-mb و LDH منجر شدند، اما هیچ‌یک بر دیگری برتری قطعی نداشتند. این یافته می‌تواند نشان دهد که تمرینات HIIT و داروی متفورمین احتمالاً از طریق مسیرهای سلولی و مولکولی مشترک یا هم‌پوشان، اثرات محافظتی خود را اعمال می‌کنند.

یکی از اصلی‌ترین این مسیرهای مشترک، فعال‌سازی AMPK است. هم تمرینات ورزشی شدید و هم متفورمین، هر دو به‌عنوان محرک‌های قوی این آنزیم شناخته می‌شوند (۲۱، ۲۲)؛ بنابراین احتمال دارد که هریک از این مداخلات به‌تنهایی، آستانه پاسخ فیزیولوژیک لازم برای کاهش نشانگرهای آسیب را تحریک کرده باشند و در نتیجه هم‌افزایی در گروه ترکیبی به حد معناداری نرسیده است (۴۷، ۴۸).

علاوه بر این، طول دوره مداخله (هشت هفته) نیز می‌تواند عاملی در نبود تفاوت بین‌گروهی باشد. ممکن است برای مشاهده برتری احتمالی درمان ترکیبی بر تک‌درمانی، به دوره‌های طولانی‌تر تمرین یا دوزهای متفاوت دارو نیاز باشد؛ با این حال، تشابه نتایج گروه تمرین با گروه متفورمین حامل پیام بالینی بسیار مهمی است: تمرینات HIIT می‌توانند به‌عنوان یک استراتژی غیردارویی، اثربخشی مشابه با خط اول درمان دارویی (متفورمین) در محافظت از قلب دیابتی داشته باشند. این یافته برای بیمارانی بسیار نویدبخش است که ممکن است دچار عوارض جانبی داروها شوند یا تمایل به کاهش وابستگی دارویی دارند (۴۹).

در نهایت، برتری نداشتن گروه ترکیبی در مقایسه با گروه‌های تک‌عاملی در این مطالعه، با نتایج برخی پژوهش‌ها که بر تداخلات احتمالی تمرین و متفورمین اشاره دارند، همخوانی دارد. برخی شواهد نشان داده‌اند که متفورمین ممکن است برخی از سازگاری‌های مطلوب ناشی از ورزش (مانند بهبود عملکرد میتوکندریایی) را از طریق تداخل در سیگنال‌دهی گونه‌های فعال اکسیژن تعدیل کند که این امر می‌تواند توجیه‌کننده مشاهده نشدن اثر هم‌افزایی فراتر از اثرات هریک به‌تنهایی باشد (۵۰).

با وجود نقاط قوتی مانند ارزیابی تأثیر هم‌زمان راهکار غیردارویی (تمرین تناوبی شدید) و داروی استاندارد (متفورمین) بر آسیب قلبی ناشی از دیابت و اشاره به احتمال وجود مسیرهای مشترک مانند فعال‌سازی AMPK در اثرات محافظتی هر دو مداخله، که از نظر فیزیولوژیک توجیه‌شدنی است، این مطالعه دارای نقاط ضعف و محدودیت‌هایی نیز بود. از آنجاکه این پژوهش روی مدل حیوانی انجام شده است، تعمیم مستقیم نتایج به انسان باید با احتیاط صورت گیرد. همچنین در این مطالعه تنها به بررسی نشانگرهای آسیب سلولی پرداخته شد و برای درک عمیق‌تر، ارزیابی عملکرد

مکانیکی قلب (مانند اکوکاردیوگرافی) و بررسی مسیرهای سیگنالینگ مولکولی (مانند سنجش سطح فسفوریلاسیون AMPK) می‌تواند بسیار راهگشا باشد.

درمجموع، یافته‌های این پژوهش تأیید می‌کند که القای دیابت با آسیب به سلول‌های قلبی همراه است؛ با این حال، نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد که تمرین ورزشی تناوبی و داروی متفورمین، هر دو به صورت مستقل و همچنین ترکیب آن‌ها قادر به تضعیف این اثرات مخرب هستند و پتانسیل زیادی به‌عنوان استراتژی‌های درمانی برای محافظت از قلب در بیماران دیابتی دارند. این اثر هم‌افزایی نه‌تنها از طریق بهبود مستقیم شاخص‌های قلبی، بلکه با بهینه‌سازی کنترل قندخون، به کاهش بار کلی بیماری‌های قلبی-عروقی در این بیماران کمک می‌کند. این نتایج بر اهمیت رویکردی دوگانه شامل اصلاح سبک زندگی و درمان دارویی بهینه برای پیشگیری و کاهش بار بیماری‌های قلبی-عروقی در جمعیت روبه‌رشد بیماران دیابتی تأکید می‌کند.

پیام مقاله

این پژوهش به بررسی تأثیر تمرینات تناوبی شدید (HIIT) و مصرف متفورمین بر آسیب بافت قلب در موش‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداخته است. دیابت باعث افزایش نشانگرهای تخریب سلولی قلب (مانند CK-MB، LDH و تروپونین I) می‌شود. نتایج نشان داد که هشت هفته تمرین HIIT، مصرف متفورمین و یا ترکیب این دو، همگی توانستند ضمن کاهش قندخون، سطح بیومارکرهای آسیب میوکارد و بیان ژن تروپونین I را به طور معناداری کاهش دهند؛ با این حال، ترکیب ورزش و دارو اثر تقویتی مضاعفی در مقایسه با حالت تکی نداشت؛ درنتیجه هر دو روش به‌تنهایی یا ترکیبی راهکارهای مؤثری برای محافظت از قلب در برابر عوارض دیابت هستند.

ملاحظات اخلاقی

در این پژوهش اصول نگهداری حیوانات براساس قوانین بین‌المللی حمایت از حیوانات آزمایشگاهی تنظیم و با شناسه IR.IAU.SDJ.REC.1404.109 به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنجید رسید.

مشارکت نویسندگان

ایده‌پردازی: تارا ملکی و خالد محمدزاده سلامت

جمع‌آوری و تحلیل داده‌ها: تارا ملکی و خالد محمدزاده سلامت

نگارش مقاله: تارا ملکی و خالد محمدزاده سلامت

بازبینی و ویرایش: تارا ملکی، خالد محمدزاده سلامت و کمال عزیزیگی

مرور ادبیات: تارا ملکی، خالد محمدزاده سلامت

مدیر پروژه: خالد محمدزاده سلامت

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله از رساله دکتری خانم تارا ملکی استخراج شده و حامی مالی نداشته است. از تمام افرادی که در انجام پژوهش همکاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: An update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res*. 2018;122(4):624–38. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.311586>
2. Del Re DP, Amgalan D, Linkermann A, Liu Q, Kitsis RN. Fundamental mechanisms of regulated cell death and implications for heart disease. *Physiological Reviews*. 2019;99(4):1765–817. <https://doi.org/10.1152/physrev.00022.2018>
3. Dillmann WH. Diabetic cardiomyopathy: What is it and can it be fixed? *Circulation Research*. 2019;124(8):1160–2. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.31466>
4. Wei J, Zhao Y, Liang H, Du W, Wang L. Preliminary evidence for the presence of multiple forms of cell death in diabetes cardiomyopathy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2022;12(1):1–17. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.08.026>
5. Kazemi Nesab F, Zafarmand O. Comparison of the effects of high-intensity intermittent training and moderate-intensity continuous training on cardiometabolic factors in type 2 diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Feyz Medical Sciences Journal*. 2024;28(1):96–109 <https://doi.org/10.48307/FMSJ.2024.28.1.98>
6. Aydin S, Ugur K, Aydin S, Sahin İ, Yardim M. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vascular health and Risk Management*. 2019;1–10. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S166157>
7. Marston SB. How do mutations in contractile proteins cause the primary familial cardiomyopathies? *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2011;4(3):245–55. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12265-011-9266-2>
8. Li N, Zhou T, Fei E. Actions of metformin in the brain: a new perspective of metformin treatments in related neurological disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(15):8281. <https://doi.org/10.3390/ijms23158281>
9. Dutta S, Shah RB, Singhal S, Dutta SB, Bansal S, Sinha S, et al. Metformin: a review of potential mechanism and therapeutic utility beyond diabetes. *Drug design, Development and Therapy*. 2023;1907–32. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S409373>
10. Goel S, Singh R, Singh V, Singh H, Kumari P, Chopra H, et al. Metformin: Activation of 5' AMP-activated protein kinase and its emerging potential beyond anti-hyperglycemic action. *Frontiers in Genetics*. 2022;13:1022739. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1022739>
11. Riddell MC, Davis EA, Mayer-Davis EJ, Kahkoska A, Zaharieva DP. Advances in exercise and nutrition as therapy in diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2021;23(S2):S–131–S–42. <https://doi.org/10.1089/dia.2021.2509>
12. King AC, Powell KE, Kraus WE. The US physical activity guidelines advisory committee report-introduction. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(6):1203–5. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001946>
13. Baghadam M, Mohamadzadeh salamat K, Azizbeidi K, Baesi K. THE effect of 8 weeks aerobic training on cardiac PGC-1A and plasma irisin in stz-induced diabetics' rats. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders*. 2019;18(5):228–35.
14. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065. <https://doi.org/10.2337/dc16-1728>

15. Dong G, Ryan TE, Esser KA. Animal models of exercise and cardiometabolic disease. *Circulation Research*. 2025;137(2):139–62. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.124.325704>
16. Kazemi A, Eslami R, Karimghasemi L. The effect of high-intensity interval training on tumor necrosis factor-alpha levels in visceral and subcutaneous adipose tissue and insulin resistance in male Rats. *Sport Physiology*. 2016;8(32):17–30. <https://doi.org/10.22089/spj.2016.860>
17. Kanter M, Aksu F, Takir M, Kostek O, Kanter B, Oymagil A. Effects of low intensity exercise against apoptosis and oxidative stress in Streptozotocin-induced diabetic rat heart. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2017;125(09):583–91. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1569332>
18. Teixeira de Lemos E, Pinto R, Oliveira J, Garrido P, Sereno J, Mascarenhas-Melo F, et al. Differential effects of acute (extenuating) and chronic (training) exercise on inflammation and oxidative stress status in an animal model of type 2 diabetes mellitus. *Mediators of Inflammation*. 2011;2011(1):253061. <https://doi.org/10.1155/2011/253061>
19. Yazdani F, Shahidi F, Karimi P. The effect of 8 weeks of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on cardiac angiogenesis factor in diabetic male rats. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2020;76(2):291–9. <https://link.springer.com/article/10.1007/s13105-020-00733-5>
20. Delfan M, Delphan M, Kordi MR, Ravasi AA, Safa M, Gorgani-Firuzjaee S, et al. High intensity interval training improves diabetic cardiomyopathy via miR-1 dependent suppression of cardiomyocyte apoptosis in diabetic rats. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2020;19(1):145–52. <https://link.springer.com/article/10.1007/S40200-019-00485-0>
21. Yang Z, Wang M, Zhang Y, Cai F, Jiang B, Zha W, et al. Metformin ameliorates diabetic cardiomyopathy by activating the PK2/PKR pathway. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:425. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00425>
22. Wang Y, Sun H, Zhang J, Xia Z, Chen W. Streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in rats: ameliorative effect of PIPERINE via Bcl2, Bax/Bcl2, and caspase-3 pathways. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 2020;84(12):2533–44. <https://doi.org/10.1080/09168451.2020.1815170>
23. Badri Z, Delfan M, Daneshyar S. The combined effect of high-intensity interval training and metformin on gene expression of myogenin and myostatin in skeletal muscle of type 2 diabetic mice. 2022.
24. 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>
25. Liu Q, Wang S, Cai L. Diabetic cardiomyopathy and its mechanisms: role of oxidative stress and damage. *Journal of diabetes investigation*. 2014;5(6):623–34. <https://doi.org/10.1111/jdi.12250>
26. Peng M-l, Fu Y, Wu C-w, Zhang Y, Ren H, Zhou S-s. Signaling pathways related to oxidative stress in diabetic cardiomyopathy. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:907757. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.907757>
27. De Geest B, Mishra M. Role of oxidative stress in diabetic cardiomyopathy. *Antioxidants*. 2022;11(4):784. <https://doi.org/10.3390/antiox11040784>
28. Sabahi Z, Khoshnoud MJ, Hosseini S, Khoshraftar F, Rashedinia M. Syringic acid attenuates cardiomyopathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*. 2021;2021(1):5018092. <https://doi.org/10.1155/2021/5018092>
29. Yang F, Qin Y, Wang Y, Meng S, Xian H, Che H, et al. Metformin inhibits the NLRP3 inflammasome via AMPK/mTOR-dependent effects in diabetic cardiomyopathy. *International Journal of Biological Sciences*. 2019;15(5):1010. <https://doi.org/10.7150/ijbs.29680>

30. Xu N, Liu S, Zhang Y, Chen Y, Zuo Y, Tan X, et al. Oxidative stress signaling in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy and the potential therapeutic role of antioxidant naringenin. *Redox Report*. 2023;28(1):2246720. <https://doi.org/10.1080/13510002.2023.2246720>
31. D'Haese S, Verboven M, Evens L, Deluyker D, Lambrichts I, Eijnde B, et al. Moderate-and high-intensity endurance training alleviate diabetes-induced cardiac dysfunction in rats. *Nutrients*. 2023;15(18):3950. <https://doi.org/10.3390/nu15183950>
32. Patel SS, Goyal RK. Prevention of diabetes-induced myocardial dysfunction in rats using the juice of the Emblica officinalis fruit. *Experimental & Clinical Cardiology*. 2011;16(3):87.
33. Chen H, Guo L. Exercise in Diabetic Cardiomyopathy: Its Protective Effects and Molecular Mechanism. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(4):1465. <https://doi.org/10.3390/ijms26041465>
34. Cassidy S, Thoma C, Houghton D, Trenell MI. High-intensity interval training: a review of its impact on glucose control and cardiometabolic health. *Diabetologia*. 2017;60(1):7–23. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-016-4106-1>
35. MH Eijsvogels T, Shave R, van Dijk A, TE Hopman M, HJ Thijssen D. Exercise-induced cardiac troponin release: real-life clinical confusion. *Current Medicinal Chemistry*. 2011;18(23):3457–61. <https://doi.org/10.2174/092986711796642526>
36. Dziubak A, Wójcicka G, Wojtak A, Beltowski J. Metabolic effects of metformin in the failing heart. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(10):2869. <https://doi.org/10.3390/ijms19102869>
37. Salman IM, Inamdar MN. Effect of gliclazide on cardiovascular risk factors involved in split-dose streptozotocin induced neonatal rat model: a chronic study. 2012.
38. Shabab S, Mahmoudabady M, Gholamnezhad Z, Niazmand S, Fouladi M, Emadi ZM. Endurance exercise prevented diabetic cardiomyopathy through the inhibition of fibrosis and hypertrophy in rats. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2024;25(5):173. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2505173>
39. Harada N. Effects of metformin on blood glucose levels and bodyweight mediated through intestinal effects. *Journal of Diabetes Investigation*. 2020;11(6):1420. <https://doi.org/10.1111/jdi.13301>
40. Kułaczowska ZM, Wróbel M, Rokicka D, Gąsior M, Strojek K. Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: a review. *Endokrynologia Polska*. 2021;72(2):163–70. <https://doi.org/10.5603/EP.a2021.0033>
41. Azimidokht SMA, Mogharnasi M, Kargar Shouroki MK, Zarezade Mehrizi AA. The effect of 8 weeks interval training on insulin resistance and lipid profiles in type 2 diabetic men treated with metformin. *Journal of Sport Biosciences*. 2015;7(3):461–76. <https://doi.org/10.22059/jsb.2015.56260>
42. Rangraz TM, Nikbakht M, Ranjbar R, Daryanoosh F, Ghanbarzadeh M. Effect of eight weeks high intensity interval training (HIIT) on asprosin, lipid profile and insulin resistance in type 2 diabetic male rats. 2023.
43. Ghalavand A, Delaramnasab M, Afshounpour M, Zare A. Effects of continuous aerobic exercise and circuit resistance training on fasting blood glucose control and plasma lipid profile in male patients with type II diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Nursing*. 2016;4(1):8–19.
44. Shahidi F, Kashef M, Namdari M. The effect of a period of low-volume and high-intensity aerobic interval training on the response of structural and functional indicators of the heart in patients with myocardial infarction. 2023.
45. Rostami N, Afroundeh R, Seifi-skishahr F. Effect of Moderate Intensity Interval Training on the Expression of Genes Related to Necroptosis of Heart Tissue in Male Heart Attack Model Rats. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*. 2024. <https://doi.org/10.18502/ssu.v32i8.16857>

46. Rami M, Rahdar S, Azimpour M, Khoramipour K. The effect of high intensity interval training on FOXO3, PI3K and AKT proteins content in heart muscle of type two diabetic rats. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2023;11(27):8–21. <https://doi.org/10.22077/jpsbs.2022.5485.1733>
47. Malin SK, Braun B. Impact of metformin on exercise-induced metabolic adaptations to lower type 2 diabetes risk. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 2016;44(1):4–11. <https://doi.org/10.1249/jes.0000000000000070>
48. Boulé NG, Kenny GP, Larose J, Khandwala F, Kuzik N, Sigal RJ. Does metformin modify the effect on glycaemic control of aerobic exercise, resistance exercise or both? *Diabetologia*. 2013;56(11):2378–82. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3026-6>
49. Ashcroft SP, Stocks B, Egan B, Zierath JR. Exercise induces tissue-specific adaptations to enhance cardiometabolic health. *Cell Metabolism*. 2024;36(2):278–300. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.12.008>
50. Kulkarni AS, Peck BD, Walton RG, Kern PA, Mar JC, Windham ST, et al. Metformin alters skeletal muscle transcriptome adaptations to resistance training in older adults. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(20):19852. <https://doi.org/10.18632/aging.104096>