



The effect of an incremental training period on cardiomyocyte fibrosis in streptozotocin-diabetic male Wistar rats

Mehdi Fathinia ¹, Mohammad Fathi ^{1*}, Rahim Mirnasouri ¹

¹ Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Humanity Sciences, Lorestan University, Khorramabad, Iran

*Corresponding author: Mohammad Fathi, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Humanity Sciences, Lorestan University Khorramabad, Iran. **Email:** Fathi.m@lu.ac.ir

Received: 26 March 2023 **Revised:** 15 August 2023 **Accepted:** 2 July 2023

Abstract

Background and Aim: Physical activity has an effect on the prevention and control of diabetes and its complications. The aim of the present study was to determine the effect of an incremental training period on cardiomyocyte fibrosis in streptozotocin-diabetic male Wistar rats.

Methods: In this experimental study, 40 male Wistar rats (6-8 weeks) weighing 200 to 250 gr were randomly assigned into four groups: diabetes (n=10), healthy (n=10), diabetes+exercise (n=10) and healthy+exercise (n=10). The diabetes+exercise and healthy+exercise groups participated in an endurance activity program (treadmill running) for 6 weeks, 5 days a week (30 sessions). In this study, 48 hours after the completion of the protocol, rats were anesthetized and under sterile conditions, their heart tissue was isolated to evaluate the expression of collagen and transforming growth factor beta (TGF- β) genes using real-time PCR.

Results: At the end of the research protocol, a significant change was observed in weight (P=0.0001), myocardial TGF- β level (P=0.0001) and myocardial collagen level (P=0.0001).

Conclusion: The findings demonstrate that diabetes increases the expression of collagen and TGF- β genes in the heart tissue of male Wistar rats, while endurance activity reduces the increased expression of these genes.

Keywords: Endurance training, TGF- β , Collagen, Diabetes



تاثیر یک دوره تمرین فزاینده بر فیبروز کاردیومیوسیت‌ها در رت‌های نر نژاد ویستار دیابتی شده با استرپتوزوسین

مهدی فتحی نیا^۱، محمد فتحی^{۱*}، رحیم میرنصوری^۱

^۱ گروه تربیت بدنی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۱/۰۶ اصلاح مقاله: ۱۴۰۲/۰۵/۲۴ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۰۴/۱۱

چکیده

زمینه و هدف: فعالیت بدنی در پیشگیری و کنترل بیماری دیابت و عوارض ناشی از آن تاثیر دارد. هدف پژوهش حاضر تعیین تاثیر یک دوره تمرین فزاینده بر فیبروز کاردیومیوسیت‌ها در رت‌های نر نژاد ویستار دیابتی با استرپتوزوسین بود.

روش‌ها: در این پژوهش تجربی، ۴۰ سر رت نر نژاد ویستار (۸-۶ هفته ای) با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم، به‌طور تصادفی به ۴ گروه دیابت (n=۱۰)، سالم (n=۱۰)، دیابت+ورزش (n=۱۰) و سالم+ورزش (n=۱۰) تخصیص یافتند. گروه دیابت+ورزش و سالم+ورزش به مدت ۶ هفته، و ۵ روز در هفته (۳۰ جلسه) در یک برنامه فعالیت استقامتی (دویدن روی نوار گردان) شرکت کردند. ۴۸ ساعت پس از اتمام پروتکل، رت‌ها بیهوش و تحت شرایط استریل بافت قلب آنها برای ارزیابی بیان ژن‌های کلاژن و TGF- β با استفاده از Real-time PCR جدا شد.

یافته‌ها: پس از پایان پروتکل پژوهشی، تغییر معنی‌داری در وزن ($P=0/0001$)، میزان ژن فاکتور رشدی تغییر شکل‌دهنده بتا (TGF- β) میوکارد ($P=0/0001$) و میزان کلاژن میوکارد ($P=0/0001$) رت‌ها مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که دیابت میزان بیان ژن‌های کلاژن و TGF- β را در بافت قلب موش‌های نر نژاد ویستار را افزایش می‌دهد در صورتی که فعالیت استقامتی میزان بیان افزایش یافته این ژن‌ها را کاهش می‌دهد.

کلیدواژه‌ها: فعالیت استقامتی، TGF- β ، کلاژن، دیابت

مقدمه

مطابق گزارش سازمان بهداشت جهانی از سال ۱۹۸۰ تا ۲۰۱۶ میزان ابتلاء به دیابت ۴ برابر افزایش یافته است. گسترش دیابت و عوارض آن یک تهدید بزرگ برای سلامت جهانی است به طوری که از هر ۱۱ نفر بزرگسال (۲۰ تا ۷۹ سال) ۱ نفر به دیابت مبتلا است. بر اساس همین گزارش پیش‌بینی شده است که این میزان تا سال ۲۰۴۰ به ۶۴۲ میلیون افزایش یابد. مشخص شده که شیوع دیابت از مناطقی با سطوح درآمدی کم به مناطق با درآمد متوسط اقتصادی در حال گسترش است [۱] که منجر به تحمیل هزینه‌های اقتصادی فراوانی به جامعه می‌شود [۲].

از عوارض دیابت، آسیب و تخریب بافت‌های مهم بدن مانند سیستم عصبی و قلبی است که تبعاتی مانند ایسکمی، سکته و انفارکتوس در افراد مبتلا را به دنبال دارد [۳، ۴]. بین دیابت و مرگ ناشی از اختلالات قلبی عروقی همبستگی قوی وجود دارد، به طوری که سهم قابل توجهی از آن ناشی از بیماری دیابت است [۵]. مشخص شده که فعالیت بدنی منظم علاوه بر سازگاری‌های فیزیولوژیکی بر سلامت قلب و عروق تاثیر مطلوبی دارد [۶] و به عنوان یکی از عوامل غیردارویی موثر بر دیابت پیشنهاد شده است. فعالیت‌های هوازی، مقاومتی یا ترکیبی می‌توانند به کنترل دیابت نوع ۲ کمک کند [۷، ۸]. همچنین شواهد قانع‌کننده معینی از تاثیر مطلوب فعالیت بدنی در جوانان مبتلا به دیابت نوع ۱ برای کاهش خطر ابتلا به عوارض قلبی عروقی و مرگ و میر زودرس ارائه شده است [۹]. یکی از تغییرات پاتولوژیک مهم در قلب افراد دیابتی رسوب بیش از حد کلاژن در ماتریکس خارج سلولی (ECM) Extracellular Matrix است. کلاژن I و III اجزای اصلی ECM در قلب هستند که نقش مهمی در حمایت و محافظت از کاردیومیوسیت‌ها و حفظ ساختار و عملکرد طبیعی ترکیب بافت میوکارد دارند [۱۰]. بافت قلب در اثر رسوب کلاژن در ماتریکس خارج سلولی فیروزه می‌شود، این رسوب بیش از اندازه کلاژن در ECM قلب باعث اختلال در عملکرد قلبی شده که در نهایت منجر به هایپرتروفی پاتولوژیک و نارسایی قلبی می‌شود [۱۱]. فاکتور رشدی تغییر شکل‌دهنده بتا ($TGF-\beta$) Transforming Growth Factor Beta در ایجاد نارسایی قلبی و هایپرتروفی نوع پاتولوژیک و نهایتاً القا فیروزه بافت قلب نقش دارد [۱۲]. $TGF-\beta$ محرک قوی برای سنتز کلاژن در ماتریکس خارج سلولی قلب است و باعث تنظیم مثبت بیان کلاژن در ECM قلب می‌گردد [۱۱]. از طرف دیگر، مطالعات نشان دادند که انجام ورزش هوازی عوامل پیشرونده فیروزه میوکارد را مهار می‌کند و در نتیجه خطر فیروزه در قلب دیابتی را کاهش می‌دهد [۱۳]. داده‌ها نشان می‌دهد که افزایش اندک آمادگی جسمانی خطر مرگ و میر در افراد دیابتی را دو برابر کاهش می‌دهد [۱۱]. نتایج تحقیقات حاکی از این است که تمرین هوازی با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی بافت قلب در بهبود شاخص‌های استرس اکسیداتیو قلب موثر است زیرا

علیرغم افزایش مقدار $TGF-\beta$ توانسته با ممانعت از فعالسازی آن مانع از راه‌اندازی مسیر پیام رسانی فیروزه قلب شود که باعث کاهش بیان کلاژن شده است [۱۱]. نتایج این تحقیقات حکایت از اثرات سودمند فعالیت ورزشی بر بهبودی حال بیماران دیابتی و کنترل فاکتورهای فیروزه قلبی از جمله $TGF-\beta$ و کلاژن دارند اما سوال این است که میزان ژن یا پروتئین فاکتورها؟ کدام نوع تمرین؟ و چه مدتی بیشترین تاثیر را می‌گذارد؟ بر این اساس و به دلیل اندک بودن منابع تحقیقاتی در زمینه اثرات فعالیت ورزشی بر متغیرهای تحقیق در بافت قلب بیماران دیابتی ضروری است برای انتخاب شیوه تمرینی مناسب از نظر نوع و مدت آن که در بیماران دیابتی قابلیت اجرا داشته باشد، پژوهش‌های بیشتری صورت گیرد. از این رو تحقیق حاضر با هدف تعیین تاثیر یک دوره تمرین فزاینده بر فیروزه کاردیومیوسیت‌ها در رت‌های نر نژاد ویستار دیابتی شده با استرپتوزوسین انجام شد.

روش‌ها

آزمودنی‌های این پژوهش تجربی ۴۸ رت نر نژاد ویستار با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم، ۶-۸ هفته‌ای بودند که از شرکت علم‌باوران آفتاب لرستان تهیه شد و جهت سازگاری با محیط، به مدت یک هفته با میانگین دمایی 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت در قفس‌های مخصوص از جنس پلی‌کربنات در گروه‌های ۴ تایی با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه رت‌ها (شرکت خوراک دام پارس) نگهداری شدند. رت‌ها به طور تصادفی به ۴ گروه مساوی تقسیم شدند. در طی اجرای پروتکل تعداد ۸ رت به دلیل تلف شدن یا ناتوانی در تکمیل پروتکل، از پژوهش حذف شدند. در نهایت، ۱۰ رت در گروه‌های زیر مورد بررسی قرار گرفتند ($n=40$). گروه سالم ($n=10$)، گروه دیابت ($n=10$)، در این گروه، با تزریق 50 mg/kg استرپتوزوسین (STZ) به صورت درون صفاقی رت‌ها دیابتی شدند، گروه دیابتی + ورزش استقامتی ($n=10$)، در این گروه، حیوانات بعد از دیابتی شدن، ۵ جلسه در هفته و به مدت ۶ هفته (۳۰ جلسه) ورزش استقامتی روی تردمیل طبق جدول ۱- انجام دادند، گروه سالم ورزش استقامتی ($n=10$)، در این گروه، حیوانات ۵ جلسه در هفته و به مدت ۶ هفته (۳۰ جلسه) ورزش استقامتی روی تردمیل طبق جدول ۱ انجام دادند.

پس از اتمام پروتکل آشناسازی به مدت ۲ هفته و پس از ۱۲ ساعت محرومیت از غذا با تزریق درون صفاقی محلول STZ (50 mg/kg (Sigma, St. Louis, MO) حل شده در بافر سیترات تازه ($4/5, 5/0 \text{ mol/L}$) pH) دیابت القاء شد. به رت‌های غیر دیابتی نیز بافر سیترات، معادل حجمی تزریق شد. ۴۸ ساعت پس از تزریق، با ایجاد یک جراحت کوچک توسط لانس بر روی ورید دم، یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار داده شد و نوار توسط دستگاه گلوکومتر (مدل Gluco Easy، شرکت اینفوپیا کره جنوبی)

کارایی (Efficiency) ژن رفرنس (GAPDH) و ژن‌های هدف (Collagen و TGF- β) بررسی شود. میزان کارایی برای این دو ژن در بالاترین میزان خود (یعنی ۱) بود.

در ادامه ارزیابی بیان ژن از تکنیک Real Time PCR و دستگاه شرکت آپلاید بایوسستم (Applied Biosystem) (آمریکا) استفاده شد. سایبرگرین مسترمیکس (SYBR green master mix) استفاده شده در این مرحله متعلق به شرکت تاکارا (کشور ژاپن با Cat # RR820L) بود. طبق دستورالعمل کیت و بررسی میزان کارایی ژن رفرنس و هدف، برای یک نمونه ۱۰ لاندایی ترکیبی از مسترمیکس (۵ لاند) پرایمر (۱ لاند)، cDNA (۱ لاند) و آب مقطر (۳ لاند) در نظر گرفته شد و میزان بیان ژن با استفاده از روش نسبی ارزیابی شد. در هر Run (۴۰ سیکلی) یک نمونه به عنوان کنترل منفی برای تعیین آلودگی مسترمیکس (طبق دستورالعمل شرکت آپلاید بایوسستم نباید CT آن کمتر از ۳۵ باشد) در نظر گرفته شد. بعد از به دست آوردن CT برای هر نمونه میانگین آنها محاسبه شد. بعد از انتقال اطلاعات به نرم افزار Excel طبق فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ میزان بیان ژن TGF- β و Collagen محاسبه شد [۱۴]. مشخصات پرایمرها از جمله ژن رفرنس در جدول ۲ آمده است.

تجزیه و تحلیل آماری

برای بررسی اولیه نرمال بودن داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۲۶ و آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه و دو طرفه (با کنترل وزن اولیه) با توجه به وضعیت داده‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد و سطح معنی‌داری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی

کار با حیوانات بر اساس اصول اخلاقی تایید شده توسط کمیته اخلاق دانشگاه لرستان (با کد LU.ECRA.2022.51) و دستورالعمل‌های سازمان بین‌المللی مطالعه درد و همچنین معاهده هلسینکی انجام پذیرفت.

جدول-۱. خلاصه‌ای از پروتکل تمرین استقامتی اعمال شده در هفته‌های مختلف

هفته تمرینی	۱	۲	۳	۴	۵	۶
مدت زمان تمرین (دقیقه)	۱۰	۲۰	۲۰	۳۰	۳۰	۳۰
سرعت (متر/دقیقه)	۱۰	۱۰	۱۵	۱۵	۱۷-۱۸	۱۷-۱۸

جدول-۲. مشخصات پرایمرهای ژن هدف و ژن رفرنس مورد استفاده

name	Sequence 5-3	NCBI Reference sequence	Product size
GAPDH	ATGCTGGTGCTGAGTATGTC AGTTGTCATATTCTCGTGG	NM_017008.4	124
Collagen	ATCAGCCCAAACCCCAAGGAGA CGCAGGAAGGTCAGCTGGATAG	NM_020190.3	110
TGF- β	TCTTTTGACGTCACTGGAGTTG GTTTGGGACTGATCCCATTGAT	NM_021578.2	118

اندازه‌گیری و رت‌هایی که قند خون آنها بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود به عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند. برای اطمینان از دیابتی شدن آزمودنی‌ها، به صورت منظم قند خون و همچنین وزن بدن آنها اندازه‌گیری شد و به مدت ۲ هفته پس از تزریق STZ، بدون هیچ گونه مداخله‌ای در آزمایشگاه نگهداری شدند.

جهت اجرای پروتکل تمرین استقامتی ۲ گروه از رت‌ها (گروه‌های دیابت + ورزش استقامتی و سالم + ورزش استقامتی) روی نوار گردان با شیب صفر درجه با سرعت و مدت مشخص شده طبق جدول ۱ تمرین کردند. از یک برس نرم، بدون شوک الکتریکی برای تحریک حیوانات و دستیابی به اجرای پروتکل در طول تمرین استفاده شد.

در پایان پروتکل، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، رت‌ها توسط تزریق درون صفاقی ترکیب کتامین (۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) بی‌هوش شدند و تحت شرایط استریل بافت قلب آنها جدا شد. برای تجزیه و تحلیل مطالعات بافتی، قلب حیوان در داخل ظرف محتوی فرمالین ۱۰ درصد نگهداری شد و برای مطالعات مولکولی بافت قلب به فریزر منفی ۸۰ انتقال داده شدند.

ارزیابی بیان ژن‌ها

استخراج RNA با استفاده از کیت شرکت سیناژن، ایران و طبق دستورالعمل آن انجام شد. در پایان این مرحله غلظت و نسبت جذبی نمونه‌ها با استفاده از دستگاه نانو دراپ (طیف سنج پیشرو پژوهش، ایران)، در طول موج ۲۶۰ نانومتر ارزیابی شد که نسبت جذبی $260/280$ نانومتر برای تمام نمونه‌ها بین $1/6$ تا $1/8$ بود. برای حصول اطمینان از اینکه RNA استخراج شده هیچ گونه آلودگی با DNA ندارد، RNA استخراج شده توسط آنزیم DNase شرکت سیناژن و بر اساس دستورالعمل شرکت، تیمار شد.

برای سنتز cDNA از کیت شرکت Takara (Cat# 6121) و طبق دستورالعمل‌های آن انجام شد. قبل از ارزیابی نهایی بیان ژن طبق دستورالعمل تکنیک Real Time PCR نیاز بود که میزان

گروه‌ها دارای تفاوت معنی‌داری است ($P \leq 0.0001$) این موضوع در جدول ۳ و نمودار ۳ ارزیابی شده است.

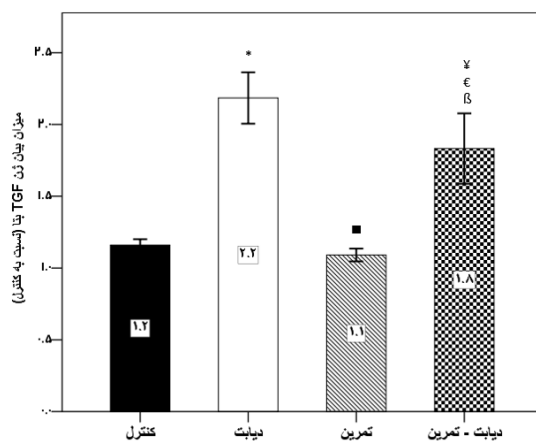
جدول-۳. میانگین وزن اولیه و نهایی (به گرم) رت‌ها

گروه	وزن اولیه	وزن پایانی
کنترل	۲۲۲±۱۹	۲۸۴±۱۵
دیابت	۲۱۷±۲۶	۲۲۳±۱۳
تمرین	۲۲۶±۲۲	۲۷۳±۱۵
دیابت تمرین	۲۱۸±۲۳	۲۲۹±۱۷

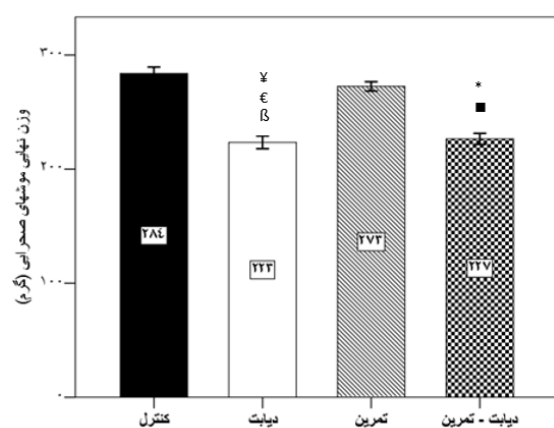
نتایج آزمون شاپیرو-ویلک نشان داد که توزیع داده‌ها نرمال بود، بنابراین از آزمون آنوای یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. قبل از شروع پروتکل تفاوت معنی‌داری در وزن ($P=0.747$) (جدول-۳) و گلوکز خون ($P=0.365$) رت‌ها بین گروه‌ها وجود نداشت اما در پایان پروتکل تفاوت معنی‌داری در وزن ($P \leq 0.0001$) مشاهده شد (جدول-۴ و نمودار-۱).
بین گروه‌ها در بیان ژن TGF- β میوکارد تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($P \leq 0.0001$). این موضوع در جدول-۳ و نمودار-۲ آمده است. همچنین مشخص شد که بیان ژن کلاژن میوکارد در بین

جدول-۴. آزمون آنوای یک طرفه برای وزن، TGF- β میوکارد و کلاژن بافت میوکارد رت‌ها

شاخص‌ها	مجموع مجذورها	درجه آزادی	میانگین مجذورها	مقدار F	سطح معنی‌داری
وزن اولیه	بین گروه	۳	۲۱/۶۹۲		
	درون گروه	۳۶	۵۲/۸۸۶	۰/۴۱۰	۰/۷۴۷
	کل	۳۹	-		
وزن پایانی	بین گروه	۳	۹۶۴۱/۴۹۲		
	درون گروه	۳۶	۵۰/۲۶۴	۱۹۱/۸۱۷	۰/۰۰۰۱
	کل	۳۹	-		
TGF- β	بین گروه	۳	۲/۵۳۱		
	درون گروه	۳۲	۰/۰۴۱	۶۲/۲۵۳	۰/۰۰۰۱
	کل	۳۵	-		
کلاژن	بین گروه	۳	۰/۹۹۹		
	درون گروه	۳۶	۰/۰۲۵	۳۹/۵۷۶	۰/۰۰۰۱
	کل	۳۹	-		



نمودار-۲. میزان بیان ژن TGF- β در بافت قلب موش‌های صحرایی گروه‌های مورد مطالعه بعد از ۶ هفته پروتکل پژوهشی.
نتایج آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی Tukey * تفاوت معنی‌دار ($P < 0.0001$) گروه دیابت با گروه کنترل، ■ تفاوت معنی‌دار ($P < 0.0001$) گروه تمرین با گروه دیابت، ¥ تفاوت معنی‌دار ($P < 0.0001$) گروه تمرین با گروه کنترل، € تفاوت معنی‌دار ($P < 0.0001$) گروه دیابت - تمرین با گروه کنترل، £ تفاوت معنی‌دار ($P < 0.0001$) گروه دیابت - تمرین با گروه تمرین

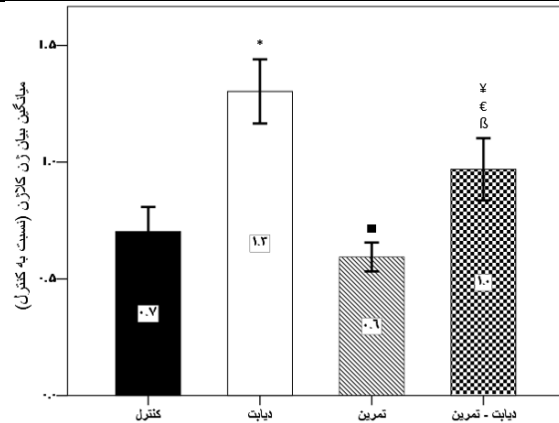


نمودار-۱. تغییرات وزن موش‌های صحرایی گروه‌های مورد مطالعه در پایان ۶ هفته پروتکل پژوهشی. نتایج آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی Tukey * تفاوت معنی‌دار ($P < 0.0001$) گروه دیابت با گروه کنترل، € تفاوت معنی‌دار ($P < 0.0001$) گروه دیابت با گروه تمرین، £ تفاوت معنی‌دار ($P < 0.0001$) گروه دیابت - تمرین با گروه تمرین، ■ تفاوت معنی‌دار ($P < 0.0001$) گروه دیابت - تمرین با گروه کنترل، * تفاوت معنی‌دار ($P < 0.0001$) گروه دیابت - تمرین با گروه تمرین

بعد از القای دیابت و اتمام پروتکل تمرینی ۲۲۳ گرم شد که تقریباً ۳ درصد افزایش داشت. وزن در گروه تمرین ۲۲۶ گرم بود و بعد از اتمام پروتکل تمرینی ۲۷۳ گرم شد که ۲۰ درصد افزایش یافت، و وزن در گروه دیابت-تمرین ۲۱۸ گرم بود که بعد از القای دیابت و اتمام پروتکل تمرینی ۲۲۹ گرم شد که ۵ درصد افزایش یافت. با توجه به نمودار ۲ میزان ژن TGF- β در گروه کنترل ۱/۲ و در گروه دیابت ۲/۲ بود که گروه دیابتی ۸۳ درصد بیشتر است، در گروه تمرین ۱/۱ و در گروه دیابت - تمرین ۱/۸ بود که گروه دیابت - تمرین ۶۴ درصد بیشتر است. میزان ژن TGF- β در گروه کنترل ۹ درصد بیشتر از گروه تمرین است، و در گروه دیابت ۲۲ درصد بیشتر از گروه دیابت و تمرین است. همچنین با توجه به نمودار ۳ میزان ژن کلژن در گروه کنترل ۰/۷ و در گروه دیابت ۱/۳ بود که گروه دیابتی ۸۶ درصد بیشتر است، در گروه تمرین ۰/۶ و در گروه دیابت - تمرین ۱ بود که گروه دیابت - تمرین ۶۷ درصد بیشتر است. میزان ژن کلژن در گروه کنترل ۱۷ درصد بیشتر از گروه تمرین است، و در گروه دیابت ۳۰ درصد بیشتر از گروه دیابت و تمرین است.

نتایج آزمون تحلیل واریانس دو طرفه برای فاکتور فعالیت بدنی و دیابت، با کنترل وزن اولیه نشان داد که بین اثر فعالیت بدنی و دیابت بر میزان بیان ژن کلژن با توجه به کنترل وزن اولیه اثر تعاملی وجود دارد ($P=0/031$). همچنین اثر مستقل هر یک از شاخص های دیابت و فعالیت بدنی به تنهایی بر میزان بیان کلژن با کنترل وزن اولیه تاثیر می گذارد ($P=0/0001$). این موضوع در جدول ۵ و شکل ۴ قابل مشاهده است.

نتایج آزمون تحلیل واریانس دو طرفه برای فاکتور فعالیت بدنی و دیابت، با کنترل وزن اولیه نشان داد که بین اثر فعالیت بدنی و دیابت بر میزان بیان ژن TGF- β با توجه به کنترل وزن اولیه اثر تعاملی وجود دارد ($P=0/046$). همچنین اثر مستقل هر یک از شاخص های دیابت و فعالیت بدنی به تنهایی بر میزان بیان ژن TGF- β با کنترل وزن اولیه تاثیر می گذارد ($P=0/0001$). این موضوع در جدول ۵ و شکل ۴ ارایه شده است.

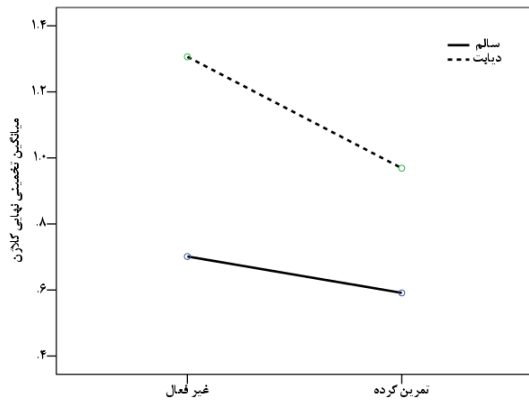


نمودار ۳- میزان بیان ژن کلژن در بافت قلب موش های

صحرائی گروه های مورد مطالعه بعد از ۶ هفته پروتکل پژوهشی

نتایج آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تقییبی Tukey

* تفاوت معنی دار ($P < 0/001$) گروه دیابت با گروه کنترل، † تفاوت معنی دار ($P < 0/001$) گروه دیابت - تمرین با گروه کنترل، ‡ تفاوت معنی دار ($P < 0/001$) گروه دیابت - تمرین با گروه دیابت، § تفاوت معنی دار ($P < 0/001$) گروه دیابت - تمرین با گروه تمرین



شکل ۴- اثر متقابل متغیرهای فعالیت و دیابت با کنترل وزن اولیه برای متغیر وابسته کلژن

با توجه به جدول ۳ وزن در گروه کنترل ۲۲۲ گرم بود و بعد از اتمام پروتکل تمرینی ۲۸۴ گرم شد که تقریباً نسبت به وزن اولیه ۲۸ درصد افزایش یافت. وزن در گروه دیابت ۲۱۷ گرم بود

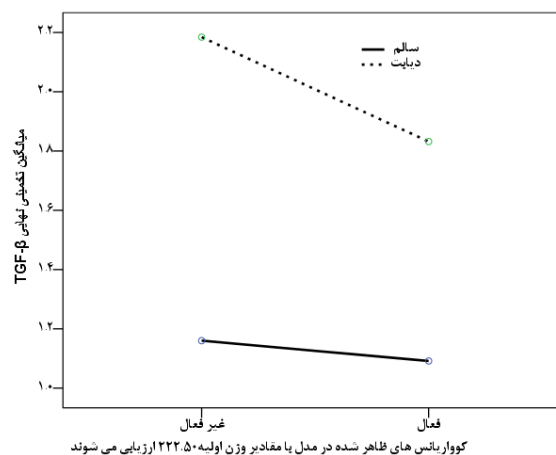
جدول ۵- نتایج آزمون تحلیل واریانس دو طرفه متغیرهای فعالیت و دیابت با کنترل وزن اولیه برای متغیر وابسته کلژن

متغیر وابسته کلژن	مجموع مجذورات	درجه آزادی	میانگین مجذورات	مقدار F	سطح معنی داری
وزن اولیه	۰/۰۱۵	۱	۰/۰۱۵	۰/۵۶۸	۰/۴۵۶
دیابت	۲/۳۹۶	۱	۲/۳۹۶	۹۳/۷۵۹	۰/۰۰۱
فعالیت	۰/۴۹۸	۱	۰/۴۹۸	۱۹/۵۰۲	۰/۰۰۱
دیابت * فعالیت	۰/۱۲۹	۱	۰/۱۲۹	۵/۰۴۷	۰/۰۳۱
خطا	۰/۸۹۴	۳۵	۰/۰۲۶		
کل	۳۵/۷۳۳	۴۰			
مجموع تصحیح شده	۳/۹۰۶	۳۹			

جدول-۶. نتایج آزمون تحلیل واریانس دو طرفه متغیرهای فعالیت و دیابت با کنترل وزن اولیه برای متغیر وابسته TGF-β					
عوامل	مجموع مجذورات	درجه آزادی	میانگین مجذورات	مقدار F	سطح معنی داری
وزن اولیه	۰	۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۵	۰/۹۴۳
دیابت	۶/۹۳	۱	۶/۹۳	۱۶۵/۱۴۵	۰/۰۰۱
فعالیت	۰/۳۹۹	۱	۰/۳۹۹	۹/۵	۰/۰۰۴
دیابت * فعالیت	۰/۱۸۱	۱	۰/۱۸۱	۴/۳۱	۰/۰۴۶
خطا	۱/۳۰۱	۳۱	۰/۰۴۲		
کل	۹۷/۲۸	۳۶			
مجموع تصحیح شده	۸/۸۹	۳۵			

حیوانات دیابتی افزایش حساسیت به انسولین، افزایش Glut4 عضله، افزایش جریان خون، کاهش وزن و کاهش تولید گلوکز کبدی به بهبود کنترل قند خون در دیابت نوع ۲ کمک می‌کند [۱۸].

افزایش ژن TGF-β میوکارد در گروه‌های دیابتی از دیگر یافته‌های این تحقیق بود و این افزایش در گروه‌های دیابتی در مقایسه با گروه سالم معنی‌دار بود، در حالی که تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه سالم+ورزش استقامتی با گروه سالم وجود نداشت که با نتایج تحقیقات طهاکور و همکاران، وانگ و همکاران و Wu و همکاران همسو است [۲۱-۱۹]. طهاکور و همکاران، نشان دادند که بیان TGF-β در قلب موش‌های دیابتی افزایش دارد [۱۹]، این افزایش بیان TGF-β در قلب دیابتی رت‌ها از دلایل همسو بودن با مطالعه حاضر بوده است. وانگ و همکاران، نشان دادند که عملکرد قلب رت‌ها در گروه دیابت در مقایسه با گروه کنترل به وضوح غیرطبیعی بود و سطوح بیان mRNA TGF-β و Smad3 بالاتر بود [۲۰]، بالاتر بودن سطوح بیان TGF-β mRNA در گروه دیابت در مقایسه با گروه کنترل از دلایل همسو بودن با مطالعه حاضر است. Wu و همکاران نیز نشان دادند که بیان TGF-β و پروستین که در فیبروز میوکارد نقش دارند در موش‌های گروه دیابتی در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی افزایش یافته است [۲۱]، افزایش بیان TGF-β در گروه دیابتی در مقایسه با گروه کنترل از دلایل همسو بودن با مطالعه حاضر است. دیابت با اختلال در شاخص‌های تنظیم فیبروز قلبی مانند افزایش سطوح TGF-β و کاهش فعالیت ماتریکس متالوپروتیناز-۲ (MMP-2) همراه است [۲۲]. با توجه به اینکه TGF-β می‌تواند باعث فسفوریلاسیون Smad2/Smad3 (واسطه پایین دست) شود، احتمالاً می‌تواند توسعه فیبروز قلبی را تحریک کند [۱۲]. فعال شدن بیش از حد TGF-β می‌تواند تغییر شکل فیبروبلاست‌های قلبی به میوفیبروبلاست‌ها را افزایش دهد و در نهایت منجر به به افزایش درجه سفتی قلب، فیبروز بینابینی و مرگ قلب شود. مسیر سیگنال‌دهی ماتریکس متالوپروتینازهای ۲/۳ Smad - TGF-β، نقش کلیدی را در تشکیل فیبروز قلبی بازی می‌کند [۲۳]. در گروه‌های ورزشی (دیابت + ورزش استقامتی



شکل-۵. اثر متقابل متغیرهای فعالیت و دیابت با کنترل وزن اولیه برای متغیر وابسته TGF-β

بحث

نتایج حاضر نشان داد که دیابت و استفاده از ورزش باعث ایجاد تغییرات معنی‌داری در وزن بدن، گلوکز خون و همچنین شاخص‌های فیبروز قلبی از جمله TGF-β میوکارد و کلاژن میوکارد در رت‌های دیابتی نر نژاد ویستار می‌شود. همچنین مشخص شد که فعالیت بدنی میزان شاخص‌های فیبروز قلب در رت‌های دیابتی را به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌دهد. نتایج نشان داد که دیابت باعث کاهش آماری معنی‌دار وزن بدن رت‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل شده است. در تحقیقات مختلف استفاده از STZ برای ایجاد دیابت با کاهش وزن در حیوانات همراه بوده است که در این تحقیق نیز مشاهده شد. اما میزان کاهش وزن در گروه دیابت بیشتر بود که با نتایج تحقیقات Howarth و همکاران، ظفر و همکاران و پورناجی و همکاران [۱۷-۱۵] همسو است. همچنین نتایج این تحقیق نشان داد که میزان گلوکز خون در گروه‌های دیابتی در مقایسه با گروه سالم، افزایش آماری معنی‌داری داشته است و انجام فعالیت ورزشی در کاهش میزان گلوکز خون نقش داشته است که احتمالاً در بهبود و کنترل عوارض ناشی از دیابت می‌تواند نقش داشته باشد. در توجیه این یافته می‌توان گفت که ورزش با کاهش تورم و اختلال میتوکندری در

افزایش معنادار میزان کلاژن I میوکارد از دلایل همسو بودن آن با مطالعه حاضر است. فیبروز قلبی از نظر پاتولوژیک با افزایش رسوب کلاژن‌هایی که توسط فیبروبلاست فعال قلب ایجاد می‌شود، مشخص می‌شود [۳۰]. TGF- β محرک قوی برای سنتز کلاژن در ماتریکس خارج سلولی قلب می‌باشد که باعث تنظیم مثبت بیان کلاژن در ECM قلب می‌گردد. بنابراین کاهش بیان TGF- β و مهار پیام‌رسانی آن می‌تواند باعث کاهش بیان ژن‌های دخیل در تولید کلاژن ماتریکس برون سلولی شود [۱۱]. با توجه به اینکه TGF- β سنتز و تخریب فیبرهای کلاژن خارج سلولی در بافت میوکارد را تنظیم می‌کند و از طرفی TGF- β بازدارنده بافتی متالوپروتئینازها و میوفیبروبلاست‌ها برای بالا بردن سنتز کلاژن را فعال می‌کند این بازداری از متالوپروتئینازها و تجزیه کلاژن منجر به عدم تعادل سنتز و تخریب ماتریکس خارج سلولی می‌شود که در نهایت منجر به بازسازی ماتریکس خارج سلولی و فیبروز میوکارد می‌شود [۳۱].

نتایج این پژوهش نشان داد که با کنترل وزن فعالیت بدنی هم در رت‌های دیابتی و هم در رت‌های سالم موجب کاهش میزان بیان ژن کلاژن می‌شود، اما شدت کاهش بیان این ژن در رت‌های دیابتی به مراتب بیشتر بود. همچنین مشاهده شد که در گروه‌های ورزشی (دیابت + ورزش استقامتی و سالم + ورزش استقامتی) میزان رسوب کلاژن میوکارد نسبت به گروه‌های کنترلی (دیابت و سالم) کمتر بود که با نتایج تحقیقات گودرزی و همکاران، گل‌باشی و همکاران و ملو و همکاران همسو است [۱۱، ۳۲، ۳۳]. گودرزی و همکاران، نشان دادند که ۸ هفته تمرین هوازی با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی بافت قلب در بهبود شاخص‌های استرس اکسیداتیو قلب موثر است، زیرا علی‌رغم افزایش مقدار TGF- β توانست با ممانعت از فعالسازی آن مانع از راه‌اندازی مسیر پیام‌رسانی فیبروز قلب شود که باعث کاهش بیان کلاژن در قلب رت‌های سالمند شده است [۱۱]. کاهش بیان کلاژن قلب در رت‌ها پس از ۸ هفته تمرین هوازی از دلایل همسو بودن آن با مطالعه حاضر است. گل‌باشی و همکاران، نشان دادند که یک دوره تمرین تناوبی خیلی شدید (HIIT) با کاهش TGF- β و کلاژن عامل کارآمدی در کاهش فیبروز قلبی و سفتی قلب و بهبود عملکرد قلبی بعد از ایسکمی است [۳۲]. کاهش کلاژن و بهبود عملکرد قلبی پس از یک دوره از دوره تمرین تناوبی خیلی شدید (HIIT) از دلایل همسو بودن آن با مطالعه حاضر است. ملو و همکاران نیز نشان دادند که تمرین شنا سطوح miRNA-29 قلبی را بازیابی می‌کند و از بیان کلاژن IAI و IIIAI در ناحیه مرزی و میوکارد جزئی جلوگیری می‌نماید، که ممکن است به بهبود عملکرد بطنی ناشی از تمرین شنا، پس از سکتته میوکارد کمک کند [۳۳]. جلوگیری از بیان کلاژن در میوکارد رت‌ها پس تمرین شنا از دلایل همسو بودن آن با مطالعه حاضر بوده است.

و سالم + ورزش استقامتی) میزان ژن TGF- β میوکارد نسبت به گروه‌های کنترلی (دیابت و سالم) کمتر بود که با نتایج تحقیقات Liu و همکاران، چن و همکاران و فرزانی همسو است [۲۴-۲۶]. همچنین مشخص شد که با وجود کنترل وزن اولیه آزمودنی‌هایی که فعالیت ورزشی داشتند میزان TGF- β در آنها طی ۶ هفته کاهش قابل ملاحظه‌ای داشت، این موضوع در آزمودنی‌های سالمی که فعالیت بدنی داشتند نیز مشاهده شد اما معنی‌دار نبود. Liu و همکاران، نشان دادند که ورزش شنا می‌تواند به طور موثر از بروز و توسعه فیبروز میوکارد دیابتی جلوگیری کند، که ممکن است به مهار مسیر آنژیوتانسین II/فاکتور رشد تبدیل‌کننده $\beta 1/Smad2$ مرتبط باشد [۲۴]. کاهش فیبروز میوکارد که به واسطه کاهش TGF- $\beta 1$ پس از ورزش شنا رخ داده است از دلایل همسو بودن آن با مطالعه حاضر بوده است. چن و همکاران، نشان دادند که ورزش استقامتی روی تردمیل باعث کاهش معنادار بیان سطوح پروتئین TGF- β و کلاژن I در میوکارد موش‌ها می‌شود، در حالی که ورزش شنا تاثیر معناداری نداشت [۲۵]. کاهش بیان سطوح پروتئین TGF- β در میوکارد موش‌ها از دلایل همسو بودن آن با مطالعه حاضر بوده است. فرزانی نشان داد، القای دیابت موجب افزایش میزان گلوکز، انسولین و TGF- $\beta 1$ شد. پس از ۸ هفته تمرین شنا (۵ روز در هفته) به مدت ۳۰ دقیقه در هر جلسه موجب معکوس شدن این تغییرات نسبت به گروه دیابت شد [۲۶]. کاهش میزان گلوکز و TGF- β پس از ۸ هفته تمرین استقامتی شنا از دلایل همسو بودن آن با مطالعه حاضر است. تمرین ورزشی بیان پروتئین فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ که نقش مهمی در جلوگیری از فیبروز دارد را افزایش می‌دهد، مسیر سیگنالینگ TGF- β - Smad2/3 - MMP2/9 را غیرفعال می‌کند، فیبروز قلبی، استرس اکسیداتیو و آپوپتوز سلولی را کاهش می‌دهد [۲۳]. همچنین تمرین ورزشی که یک ابزار درمانی غیردارویی ایمن برای پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی عروقی است، اثراتی مانند کاهش خطر نارسایی قلبی و بهبود عملکرد قلب را توسعه می‌دهد [۲۷].

افزایش رسوب کلاژن میوکارد در گروه‌های دیابتی از دیگر یافته‌های این تحقیق بود و این افزایش در گروه‌های دیابتی در مقایسه با گروه سالم معنی‌دار بود، در حالی که تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه سالم + ورزش استقامتی با گروه سالم وجود نداشت که با نتایج تحقیقات Sakakibara و همکاران و محمد و همکاران همسو است [۲۸، ۲۹]. Sakakibara و همکاران، نشان دادند که میزان کلاژن میوکارد در بیماران دیابتی کاردیومیوپاتی اتساعی نسبت به بیماران کاردیومیوپاتی اتساعی بدون دیابت به صورت معناداری بیشتر است [۲۸]. افزایش میزان کلاژن میوکارد در گروه دیابتی بیماران کاردیومیوپاتی اتساعی نسبت به گروه غیردیابتی این بیماران از دلایل همسو بودن آن با مطالعه حاضر است. محمد و همکاران نیز نشان دادند که میزان کلاژن I میوکارد در گروه دیابت + کنترل به صورت معناداری افزایش یافت [۲۹].

افزایش یافته این ژن‌ها را کاهش می‌دهد. می‌توان نتیجه گرفت که تمرین ورزشی استقامتی در کاهش میزان فاکتورهای فیبروز قلبی ($TGF-\beta$) میوکارد و رسوب کلاژن میوکارد) در بیماران دیابتی و نزدیک کردن آنها به حد طبیعی نقش دارد. با این وجود، برای تبیین تاثیر فعالیت ورزشی استقامتی، نیاز به انجام تحقیقات بیشتری است.

تشکر و قدردانی: این مقاله مستخرج از پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی ورزشی دانشگاه لرستان می‌باشد که با کد اخلاق توسط کمیته اخلاق دانشگاه لرستان (LU.ECRA.2022.51) ثبت شده است.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(2): 88-98. doi:10.1038/nrendo.2017.151 PMID:29219149
- Jafarvand E, Ataey A, Edalati S. Epidemiology and Death Trends Due to Diabetes in Iran. *Quarterly Horizon Med Sci* 2021; 27(2): 198-213. doi:10.32598/hms.27.2.2764.1
- Niyonkuru, V. Computational Fluid Dynamics (CFD) for blood flow in cardiovascular medical devices and blood damage prediction. *Novel Clin Med* 2023;2(3):136-142. doi:10.22034/ncm.2023.408048.1101.
- Simó R, Hernández C. Treatment of diabetes mellitus: general goals, and clinical practice management. *Revista Espanola de Cardiologia* 2002; 55(8): 845-60. doi:10.1016/S0300-8932(02)76714-6 PMID:12199981
- Sharma A, Mittal S, Aggarwal R, Chauhan MK. Diabetes and cardiovascular disease: inter-relation of risk factors and treatment. *Futur J Pharm Sci* 2020; 6(1): 1-19. doi:10.1186/s43094-021-00395-0
- Fiuza-Luces C, Santos-Lozano A, Joyner M, Carrera-Bastos P, Picazo O, Zugaza JL, et al. Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. *Nat Rev Cardiol* 2018; 15(12): 731-43. doi:10.1038/s41569-018-0065-1 PMID:30115967
- Asano RY, Sales MM, Browne RAV, Moraes JFVN, Júnior HJC, Moraes MR, et al. Acute effects of physical exercise in type 2 diabetes: a review. *World J Diabetes* 2014; 5(5): 659. doi:10.4239/wjdv5.i5.659 PMID:25317243 PMID:PMC4138589

ورزش هوازی باعث کاهش مقدار $TGF-\beta$ می‌شود، همچنین ورزش مزمن با شدت بالا تاثیر مثبتی بر بازسازی قلب دارد که باعث کاهش رسوب کلاژن و بهبود فیبروز قلبی می‌شود [۱۱، ۳۴]. بنابراین، انجام فعالیت ورزشی از طریق کاهش میزان ژن $TGF-\beta$ که محرک قوی برای سنتز کلاژن است باعث کاهش این دو فاکتور در قلب دیابتی می‌شود، و از افزایش فیبروز قلبی در بیماران دیابتی جلوگیری کرده و آن را به حد استاندارد نزدیک می‌نماید. عدم اندازه‌گیری همزمان تمامی بافت‌ها و عدم نمونه‌برداری همزمان از بافت تمامی رت‌ها از محدودیت‌های این تحقیق می‌باشد. برای تحقیقات آتی پیشنهاد می‌شود که از دیگر روش‌های تمرینی مانند تمرین ورزشی مقاومتی همراه با تمرین هوازی استفاده شود.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که فعالیت بدنی استقامتی تاثیر مثبتی بر عوارض دیابت دارد. مشخص شد دیابت میزان بیان ژن‌های کلاژن و $TGF-\beta$ را در بافت قلب موش‌های نر نژاد ویستار را افزایش می‌دهد در صورتی که فعالیت استقامتی میزان بیان

- Pinckard K, Baskin KK, Stanford KI. Effects of exercise to improve cardiovascular health. *Front Cardiovasc Med* 2019; 6: 69. doi:10.3389/fcvm.2019.00069 PMID:31214598 PMID:PMC6557987
- Wu N, Bredin SS, Jamnik VK, Koehle MS, Guan Y, Shellington EM, et al. Association between physical activity level and cardiovascular risk factors in adolescents living with type 1 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1): 1-11. doi:10.1186/s12933-021-01255-0 PMID:33712025 PMID:PMC7955612
- Yang R, Jia Q, Liu XF, Ma SF. Effect of genistein on myocardial fibrosis in diabetic rats and its mechanism. *Molecular Med Reports* 2018;17(2): 2929-36. doi:10.3892/mmr.2017.8268
- Godarzi F, Nikbakht H, Abednatanzi H, Ebrahim K, Ghazalian F. Comparison the effect of aerobic and resistance training on some oxidative parameters and $TGF-\beta$ in cardiac tissue of elderly rats. *Razi J Med Sci* 2020; 27(3): 93-100.
- Saadat S, Nouredini M, Mahjoubin-Tehran M, Nazemi S, Shojaie L, Aschner M, et al. Pivotal role of $TGF-\beta$ /Smad signaling in cardiac fibrosis: non-coding RNAs as effectual players. *Front Cardiovasc Med* 2021; 7: 588347. doi:10.3389/fcvm.2020.588347 PMID:33569393 PMID:PMC7868343
- Samiei A, Behpour N, Tadibi V, Fathi R. Effect of Eight Weeks of Aerobic Training on Some Myocardial Fibrosis Indices in Cardiac Muscle of Diabetic Rats. *Ann Appl Sport Sci* 2018; 6(4): 1-8. doi:10.29252/aassjournal.6.4.1

14. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ Method. *Methods* 2001; 25(4): 402-8. doi:10.1006/meth.2001.1262 PMID:11846609
15. Howarth F, Jacobson M, Shafiullah M, Adeghate E. Long-term effects of streptozotocin-induced diabetes on the electrocardiogram, physical activity and body temperature in rats. *Experimental Physiol* 2005; 90(6): 827-35. doi:10.1113/expphysiol.2005.031252 PMID:16091403
16. Zafar M, Naqvi SN-u-H. Effects of STZ-induced diabetes on the relative weights of kidney, liver and pancreas in albino rats: a comparative study. *Int J Morphol* 2010; 28(1). doi:10.4067/S0717-95022010000100019
17. Pournaghi P, Sadrkhanlou RA, Hasanzadeh S, Foroughi A, editors. An investigation on body weights, blood glucose levels and pituitary-gonadal axis hormones in diabetic and metformin-treated diabetic female rats. *Veterinary research forum*; 2012: Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran.
18. Mohammadi E, Fathi M, Chehel Cheraghi F, Nazari A. The effect of six weeks of endurance training and Empagliflozin consumption on heart weight and electrical changes of the heart in male Wistar rat's diabetic with STZ. *Sci Magazine Yafte* 2021; 23(0): 199-210.
19. Thakur V, Alcoreza N, Delgado M, Joddar B, Chattopadhyay M. Cardioprotective effect of glycyrrhizin on myocardial remodeling in diabetic rats. *Biomolecules* 2021; 11(4): 569. doi:10.3390/biom11040569 PMID:33924458 PMID:PMC8069839
20. Wang X, Mu C, Mu T, Gao L, Zhao Y, Zhang Y, et al. Effects of Tongxinluo on myocardial fibrosis in diabetic rats. *J Chinese Med Assoc* 2016; 79(3): 130-6. doi:10.1016/j.jcma.2015.06.022 PMID:26775602
21. Wu H, Li GN, Xie J, Li R, Chen QH, Chen JZ, et al. Resveratrol ameliorates myocardial fibrosis by inhibiting ROS/ERK/TGF- β /periostin pathway in STZ-induced diabetic mice. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16(1): 1-10. doi:10.1186/s12872-015-0169-z PMID:26750922 PMID:PMC4707778
22. Habibian M, Khosravi M. The effect of 8 weeks regular swimming exercise on the cardiac levels of matrix metalloproteinase-2 and transforming growth factor- β 1 in diabetic rats. *Iran J Diabetes Lipid Disord* 2016; 15(2): 67-74.
23. Ma Y, Kuang Y, Bo W, Liang Q, Zhu W, Cai M, et al. Exercise training alleviates cardiac fibrosis through increasing fibroblast growth factor 21 and regulating TGF- β 1-Smad2/3-MMP2/9 signaling in mice with myocardial infarction. *Int J Mol Sci* 2021; 22(22): 12341. doi:10.3390/ijms222212341 PMID:34830222 PMID:PMC8623999
24. Liu Y, Liu X, Deng P, Ji W, Li J. Exercise effects on myocardial type I, III collagen and angiotensin II/transforming growth factor beta1/Smad2 pathway in diabetic myocardial fibrosis rats. *Chinese J Tissue Engineering Res* 2022; 26(26): 4173.
25. Chen X, Liu B, Yang K, Lu P, Yu H. Treadmill exercise improves the myocardial fibrosis of spontaneous type 2 diabetic mice: an exploration on the functional pathway. *Chinese J Tissue Engineering Res* 2022; 26(8): 1210.
26. Farzanegi P. The effect of regular swim training with two different time periods on serum levels of NO, VEGF, and TGF- β 1 in diabetic male rats. *Pathobiol Res* 2017; 20(2): 37-48.
27. Szabó R, Karácsonyi Z, Börzsei D, Juhász B, Al-Awar A, Török S, et al. Role of exercise-induced cardiac remodeling in ovariectomized female rats. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018. doi:10.1155/2018/6709742 PMID:29636852 PMID:PMC5831964
28. Sakakibara M, Hirashiki A, Cheng XW, Bando Y, Ohshima K, Okumura T, et al. Association of diabetes mellitus with myocardial collagen accumulation and relaxation impairment in patients with dilated cardiomyopathy. *Diabetes Res Clin Practice* 2011; 92(3): 348-55. doi:10.1016/j.diabres.2011.02.023 PMID:21414680
29. Mohamad HE, Askar ME, Hafez MM. Management of cardiac fibrosis in diabetic rats; the role of peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR-gamma) and calcium channel blockers (CCBs). *Diabetol Metab Syndr* 2011; 3(1): 1-12. doi:10.1186/1758-5996-3-4 PMID:21450068 PMID:PMC3074550
30. Hinderer S, Schenke-Layland K. Cardiac fibrosis-A short review of causes and therapeutic strategies. *Adv Drug Deliv Rev* 2019; 146: 77-82. doi:10.1016/j.addr.2019.05.011 PMID:31158407
31. Li S, Liang M, Gao D, Su Q, Laher I. Changes in titin and collagen modulate effects of aerobic and resistance exercise on diabetic cardiac function. *J CardiovascTranslational Res* 2019; 12(5): 404-14. doi:10.1007/s12265-019-09875-4 PMID:30820865
32. Golbashi R, Gaeini A, Kordi MR, Aboutaleb N, Ghardashi Afousi A. Effect of one period of high-intensity interval training on myocardial collagen-I and TGF- β 1 and cardiac function in post ischemia-reperfusion rats. *Daneshvar Med* 2018; 26(2): 65-74.
33. Melo SF, Fernandes T, Baraúna VG, Matos KC, Santos AA, Tucci PJ, et al. Expression of microRNA-29 and collagen in cardiac muscle after swimming training in myocardial-infarcted rats. *Cell Physiol Biochem* 2014; 33(3): 657-69. doi:10.1159/000358642 PMID:24642957
34. Zheng J, Cheng J, Zheng S, Zhang L, Guo X, Zhang J, et al. Physical exercise and its protective effects on diabetic cardiomyopathy: what is the evidence? *Frontiers Endocrinol* 2018; 9: 729. doi:10.3389/fendo.2018.00729 PMID:30559720 PMID:PMC6286969

How to Cite this Article:

Fathinia M, Fathi M, Mirnasouri R. The effect of an increasing training period on cardiomyocytes fibrosis in diabetic male wistar rats by streptozotocin. *Feyz Med Sci J*. 2023; 27(4): 378-87. doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.4.378