Journal of Sport Biosciences
University of Tehran Press
Online ISSN: 2676-4148

The Effect of Eight Weeks of Aerobic Training on miR-30c Gene Expression and Glycemic Indices in Heart Tissue of Type 2 Diabetic Rats

Badrkhan Rashwan Ismael[1], Elahe Piralaiy[2]✉, Saeid Nikoukheslat[3], Gholamreza Hamidiyan[4]

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran. E-mail: rashwan ismael.b@tabrizu.ac.ir
2. Corresponding Author, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran. E-mail: epiralaiy@tabrizu.ac.ir
3. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran. E-mail: nikokheslat@tabrizu.ac.ir
4. Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran. E-mail: hamidian@tabrizu.ac.ir

Article Info

Article type:
Research

Article history:
Received:
9 January 2024
Received in revised form:
10 February 2024
Accepted:
24 May 2024
Published online:
18 December 2024

Keywords:
aerobic training,
heart tissue,
mir-30c,
type-2 diabetes.

ABSTRACT

ntroduction: This study aimed to investigate the effect of eight weeks of aerobic training on miR-30c gene expression and glycemic indices in the heart tissue of Type-2 Diabetic Mellitus (T2DM) rats.

Methods: Twenty male Wistar rats (239±28 g and 6-8 weeks old) were randomly divided into four groups (n=5) including Diabetic Control, Healthy Control, Diabetic Training, and Healthy Training. The training protocol was conducted on the treadmill for five days per week following the overload principle: in the first week at a speed of 5-10 m/min for 10-15 minutes and in the eighth week at a speed of 18-24 m/min for 60 minutes. Glucose concentration was measured using the glucose oxidase method. Fasting blood insulin concentration was measured by ELISA kit and miR-30c gene expression was checked by Real-time PCR method. Data analysis was done with a one-way analysis of variance and Tukey's post hoc tests at a significance level of $P \leq 0.05$.

Results: Eight weeks of induction of T2DM led to a significant increase in glucose, insulin, and insulin resistance ($P=0.001$). Eight weeks of aerobic training led to a significant decrease in glucose levels and insulin resistance ($P=0.001$). Also, diabetes led to a significant reduction in miR-30c gene expression compared to the healthy control group ($P=0.023$). Although this reduction was somewhat improved with eight weeks of aerobic training compared to the diabetic control group, this improvement was not significant ($P>0.05$).

Conclusion: It seems that the duration or intensity of training applied in the present study is still insufficient to increase the levels of the miR-30c gene expression, which requires more research in this field.

Cite this article: Rashwan Ismael, B., Piralaiy, E., Nikoukheslat, S., & Hamidiyan, GH. The Effect of Eight Weeks of Aerobic Training on miR-30c Gene Expression and Glycemic Indices in Heart Tissue of Type 2 Diabetic Rats. *Journal of Sport Biosciences*. 2023; 16 (3):21-38.

DOI: http//doi.org/10.22059/JSB.2024.370737.1624.

Journal of Sport Biosciences by University of Tehran Press is licensed under CC BY-NC 4.0.
| Web site: https://jsb.ut.ac.ir/ | Email: jsb@ut.ac.ir.

© The Author(s). Publisher: University of Tehran Press.

University of Tehran Press

Journal of Sport Biosciences

Online ISSN: 2676-4148

Extended Abstract

Introduction

Type-2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the most important risk factors for cardiovascular disease (CVD) [1] and a chronic disorder that leads to hyperglycemia caused by malfunction and abnormal insulin secretion [2]. MiR-30c is one of the microRNAs that interact with other genes involved in glucose homeostasis and insulin signaling [10]. MiR-30c is involved in various aspects of the pathophysiology of T2DM, including insulin signaling, lipogenesis, and pancreatic beta-cell function [12]. Also, the expression of miR-30c in the heart is vital for maintaining normal heart function and protecting against cardiovascular disease [13]. Aerobic training has been proven to be one of the strategies to deal with T2DM, which also plays a role in the improvement of other chronic diseases with vascular problems such as CVD [6]. Aerobic training through AMPK activation mechanisms by inhibiting the mTOR/p70S6K pathway leads to a decrease in blood glucose and insulin resistance in T2DM [19, 20]. On the other hand, aerobic training is associated with an increase in miR-30c, but no studies have been conducted to achieve this goal. Therefore, since the mechanisms of miR-30c gene expression in cardiac tissue involved in T2DM in interaction with aerobic training are unclear, this study aimed to investigate the effect of eight weeks of aerobic training on miR-30c gene expression in heart tissue and glycemic indices in type 2 diabetic rats.

Methods

The present study was conducted as an empirical-fundamental intervention after approval by the Ethics Committee of the University of Tabriz with the ID (IR. TABRIZU. REC.1402.022). Twenty male Wistar rats weighing approximately 239±28 g and 6-8 weeks of age were randomly divided into four groups of five rats (1- Diabetic Control, 2- Healthy Control, 3- Diabetic Aerobic Training, and 4- Healthy Aerobic Training). Ten rats first consumed 60% high-fat food purchased from Royan Food in Isfahan to develop diabetes after two weeks. Then intraperitoneal injection (STZ) with a low dose containing 0.1 M sodium citrate buffer solution with pH=4.5 was conducted next to ice. The aerobic training consisted of three stages: warm-up, main body, and cool-down. The warm-up and cool-down phase was conducted for five minutes (with a 0% slope and an intensity of 30-40% VO2 max). The main body of aerobic training (with a slope of 10% and intensity of 50-60% VO2max) started from the first week with a speed of 5-10 (m/min) until it reached a speed of 18-24 at the end of the eighth week. Also, the training started from 10-15 minutes in the first week and increased to 60 minutes in the eighth week. 48 hours after the last training session, all rats were anesthetized using ketamine and xylazine solution [23]. Glucose concentration was measured using the glucose oxidase method. Fasting blood insulin concentration was measured by ELISA kit and miR-30c gene expression was checked by Real-time PCR method. Data analysis was done with a one-way analysis of variance and Tukey's post hoc tests at a significance level of $P<0.05$.

Results

Eight weeks of T2DM significantly increased glucose, insulin, and insulin resistance ($P=0.001$). Eight weeks of aerobic training significantly decreased glucose levels and insulin resistance ($P=0.001$). Also, having diabetes led to a significant decrease in miR-30c gene expression compared to the healthy control group ($P=0.023$). Although this reduction was somewhat improved with eight weeks of aerobic training compared to the diabetic control group, this increase was not significant ($P>0.05$).

Conclusion

The results of the present study showed that aerobic running training significantly modulates the disturbed state of glycemic indices induced by T2DM to a great extent that has been observed in most studies. However, because there are not many studies related to the effects of aerobic training on the miR-30c gene expression, and even it seems that according to our searches, this is the first study to investigate the effect of aerobic training on the miR-30c gene expression in the heart tissue of rats with T2DM, so the intensity, duration, and type of training may be involved in the response of miR-30c. This could be the reason for the lack of significant effects of aerobic running training on the miR-30c gene expression in the heart tissue of healthy rats, which requires further studies in this field.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines: The study was considered Following the ethical principles of working with laboratory animals in the Ethics Committee of Tabriz University with ID (IR.TABRIZU.REC.1402.022).

Funding: This article is derived from a master's thesis. All expenses were provided by the authors.

Authors' contribution: All authors contributed equally to the preparation of the article.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments: We are grateful to all participants who helped us in this research.

علوم زیستی ورزشی
انتشارات دانشگاه تهران
شاپا الکترونیکی: ۲۶۷۶-۴۱۴۸

تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر بیان ژن miR-30c و شاخص‌های گلایسمیک بافت قلب در موش‌های دیابتی نوع دو

بدرخان رشوان اسماعیل[۱]، الهه پیرعلائی[۲]✉، سعید نیکوخصلت[۳]، غلامرضا حمیدیان[۴]

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران. رایانامه: rashwan ismael.b@tabrizu.ac.ir
۲. نویسندهٔ مسئول، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران. رایانامه: epiralaiy@tabrizu.ac.ir
۳. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران. رایانامه: nikokheslat@tabrizu.ac.ir
۴. گروه علوم پایه، دانشکدهٔ دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران. رایانامه: hamidian@tabrizu.ac.ir

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۰/۱۹
تاریخ بازنگری: ۱۴۰۲/۱۱/۲۱
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۳/۰۴
تاریخ انتشار: ۱۴۰۳/۰۹/۲۸

کلیدواژه‌ها:
بافت قلبی، تمرین هوازی، دیابت نوع دو، miR-30c.

چکیده

مقدمه: این تحقیق با هدف بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر بیان ژن miR-30c و شاخص‌های گلایسمیک بافت قلب موش‌های T2DM انجام گرفت.

روش پژوهش: ۲۰ سر موش صحرایی نر ویستار (۲۸±۲۳۹ گرم و ۶–۸ هفته‌ای) به‌طور تصادفی به چهار گروه (n=۵) کنترل دیابتی، کنترل سالم، تمرین دیابتی، تمرین سالم تقسیم شدند. پروتکل تمرین دویدن روی تردمیل پنج روز در هفته با رعایت اصل اضافه بار در هفتهٔ اول با سرعت ۵–۱۰ متر در دقیقه به مدت ۱۰–۱۵ دقیقه و در هفتهٔ هشتم با سرعت ۱۸–۲۴ متر در دقیقه به مدت ۶۰ دقیقه به‌دست آمد. غلظت گلوکز با روش گلوکز اکسیداز و غلظت انسولین خون ناشتا از طریق کیت الایزا و برای بررسی بیان ژن miR-30c از روش Real-time PCR مشخص شد. تجزیه‌وتحلیل داده‌ها با آزمون‌های تحلیل واریانس یکراهه و تعقیبی توکی، در سطح معناداری P≤۰/۰۵ صورت گرفت.

یافته‌ها: هشت هفته ابتلا به T2DM به افزایش معنادار گلوکز، انسولین و مقاومت به انسولین منجر شد (P=۰/۰۰۱). هشت هفته تمرین هوازی به کاهش معنادار مقادیر گلوکز و مقاومت به انسولین منجر شد (P=۰/۰۰۱). همچنین ابتلا به دیابت سبب کاهش معنادار بیان ژن miR-30c نسبت به گروه کنترل سالم شد (P=۰/۰۲۳) که این کاهش هرچند با هشت هفته تمرین هوازی تا حدودی نسبت به گروه کنترل دیابتی افزایش یافت، اما این افزایش معنادار نبود (P≥۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد مدت یا شدت تمرینی اعمال‌شده در تحقیق حاضر همچنان برای افزایش مقادیر بیان ژن miR-30c ناکافی است که در این زمینه به تحقیقات بیشتری نیاز است.

استناد: رشوان اسماعیل، بدرخان؛ پیرعلائی، الهه؛ نیکوخصلت، سعید؛ و حمیدیان، غلامرضا. تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر بیان ژن miR-30c بافت قلبی و شاخص‌های گلایسمیک در موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو. نشریهٔ *علوم زیستی ورزشی*.۱۴۰۲؛ (۳)۱۶؛ ۳۸–۲۱.
DOI: http//doi.org/10.22059/JSB.2024.370737.1624.

دسترسی به این نشریه علمی، رایگان است و حق مالکیت فکری خود را بر اساس لایسنس کریتیو کامنز (CC BY-NC 4.0) به نویسندگان واگذار کرده است.| آدرس نشریه: https://jsb.ut.ac.ir/ | ایمیل: jsb@ut.ac.ir

ناشر: انتشارات دانشگاه تهران.

© نویسندگان

مقدمه

دیابت نوع دو[1](T2DM) یکی از مهم‌ترین عوامل خطر برای بیماری‌های قلبی-عروقی[2](CVD) [۱] و یک اختلال مزمن است که به هیپرگلیسمی ناشی از سوء عملکرد و ترشح غیرطبیعی انسولین منجر می‌شود. به گزارش سازمان بهداشت جهانی[3](WHO)، تعداد بیماران T2DM انتظار می‌رود تا سال ۲۰۴۰ به ۶۴۲ میلیون نفر برسد [۲]. داده‌های اپیدمیولوژیک نشان داده است که تقریباً ۳۲/۲ درصد بیماران مبتلا به T2DM به بیماری‌های قلبی-عروقی مبتلا هستند [۳]. به‌نظر می‌رسد درمان هیپرگلیسمی ممکن است خطر CVD را در بیماران جوان‌تر مبتلا به T2DM که به‌تازگی شناسایی شده است کاهش دهد، اما در مبتلایان مسن‌تر تأثیری اعمال نکند [۴]. از همین رو اطلاعات در این زمینه ضد و نقیض است؛ حتی یک مطالعهٔ متاآنالیز نظام‌مند نشان داد که درمان شدید کاهش‌دهندهٔ گلوکز[4]هیچ تأثیر مثبتی بر کاهش مرگ‌ومیر ناشی از علل قلبی-عروقی در بیماران مبتلا به T2DM نداشت[۵]. در نتیجه، فعالیت ورزشی به‌عنوان یکی از اولین راهبردهای مدیریتی برای بهبود گلیکومتابولیسم برای مزایای قلبی-عروقی توصیه شده است[۶].

از سوی دیگر، به مدت چندین دهه آزمایش‌های زیادی در سطح مولکولی برای روشن‌تر ساختن سازوکارهای مولکولی درگیر در آپوپتوزیس کاردیومیوسیت‌ها[5] در بیماران T2DM انجام گرفته است. در سال‌های اخیر، پژوهشگران موفق به کشف و شناسایی microRNAs شدند که نه‌تنها ظهور کاردیومیوپاتی[6]را مشخص می‌کند، بلکه می‌تواند در آینده نشانگری جدید برای شناسایی زودتر و احتمالاً جلوگیری از کاردیومیوپاتی دیابتی باشد [۷]. اخیراً نشان داده شده است که اختلال در تنظیم miRNAها از مراحل اولیه در بافت قلب دیابتی، پایه و اساس ناهنجاری‌های عملکردی و ساختاری را در مراحل بعدی ایجاد می‌کند[۸]. در بیماران T2DM، بیان برخی از microRNAها افزایش چشمگیری می‌یابد که احتمالاً به‌دلیل گلوکز بالا در این بیماران است. این الگوی بیان متفاوت می‌تواند سبب تغییرات ساختاری و عملکردی در قلب بیماران T2DM شود[۹]. یکی از این microRNAsها، miR-30c است که با سایر ژن‌های دخیل در هموستاز گلوکز و پیام‌رسانی انسولین تعامل دارد[۱۰]. برای مثال مشخص شده است که بیان سوبسترای گیرندهٔ انسولین ۲[7](IRS-2) را سرکوب می‌کند، پروتئینی که واسطهٔ تأثیرات انسولین است و در سوخت‌وساز گلوکز نقش دارد. این تعامل بیشتر نقش miR-30c را در تنظیم هموستاز گلوکز برجسته می‌کند [۱۰, ۱۱]. علاوه بر این، miR-30c می‌تواند اتوفاژی، فرایند سلولی که اجزای سلولی غیرضروری یا ناکارامد را در سلول‌های بتای پانکراس بازیافت می‌کند، تنظیم کند. بنابراین miR-30c در جنبه‌های مختلف پاتوفیزیولوژی T2DM، از جمله پیام‌رسانی انسولین، چربی‌زایی و عملکرد سلول‌های بتا پانکراس نقش دارد [۱۲]. همچنین بیان miR-30c در قلب برای حفظ عملکرد طبیعی قلب و محافظت در برابر بیماری‌های قلبی-عروقی حیاتی است. بیان miR-30c در قلب از طریق عوامل مختلفی از جمله استرس، التهاب و آسیب اکسایشی تنظیم می‌شود. فعال شدن miR-30c می‌تواند به فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ پایین‌دستی و توقف چرخهٔ سلولی، آپوپتوز و ترمیم DNA شود [۱۳]. در تبیین مشاهدات موجود، باید گفت که miR-30c با تأثیر بر تنظیم IRS-1 با مهار بیان ژن‌هایی که پیام‌رسانی انسولین را تنظیم می‌کنند، حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد و در نتیجه نقش کلیدی در بهبود پاتوفیزیولوژی T2DM دارد [۱۴].

با توجه به اینکه بافت قلب نسبت به سایر بافت‌ها میتوکندری بیشتری دارد، سوخت‌وساز آن در حین ورزش چندین برابر افزایش می‌یابد. این شرایط می‌تواند بافت قلب را پس از یک جلسه فعالیت ورزشی مستعد آسیب اکسایشی کند. آسیب‌های برگشت‌ناپذیر ناشی از فشار اکسایشی در بافت قلب می‌تواند به اختلالات شدیدتر مانند اختلال در سلول‌های طبیعی قلب، آسیب به سلول‌های میوکارد و ایجاد و پیشرفت نارسایی قلبی منجر شود [۱۵].

---

1. type 2 diabetes
2. Cardiovascular diseases
3. World Health Organization
4. Intensive glucose lowering treatment
5. Apoptosis of cardiomyocytes
6. Cardiomyopathy
7. Insulin receptor substrate 2

در هر حال، تمرین ورزشی به‌عنوان یکی از راهکارهای مقابله با T2DM به اثبات رسیده است که همچنین در بهبود سایر بیماری‌های مزمن با علت عروقی همچون CVD نقش دارد [۶]. در تحقیق روی موش‌ها، مشخص شد که ورزش با شدت کم با کاهش اپوپتوز و حفظ یکپارچگی میوکارد، اثر محافظتی درمانی در دیابت دارد [۱۶]. انجام تمرین‌های ورزشی از طریق اثرگذاری در برخی ژن‌ها، موجب کاهش آثار این بیماری بر سیستم قلبی–عروقی می‌شود [۱۷]. در همین خصوص مشاهده شده است که ورزش ساختاریافته بیان miR-30 درگیر در مسیرهای مرتبط با دیابت را تعدیل می‌کند [۱۳, ۱۸]. تمرینات هوازی از طریق سازوکارهای فعال‌سازی AMPK با مهار مسیر mTOR/p70S6K به کاهش گلوکز خون و مقاومت به انسولین در T2DM منجر می‌شود [۱۹, ۲۰]. همچنین با افزایش حامل‌های گلوکز (GLUT4) به درون سلول‌های عضلانی و سوبستراهای گیرندهٔ انسولین (IRS) و همچنین افزایش تودهٔ عضلانی سبب پاسخ‌دهی بدن به انسولین می‌شود [۲۱]. بنابراین، یکی دیگر از سازوکارهای تأثیر تمرین هوازی بر کاهش سطوح سرمی شاخص‌های گلایسمیک احتمالاً افزایش بیان ژن miR-30c است که رابطهٔ معکوس با گلوکز دارد.

در تحقیق مجیدی و همکاران (۱۴۰۱) تأثیر تمرین تناوبی شدید و کورکومین بر محتوای کاسپاز ۳ و بیان ژن miR-30، miR-199a و miR-874 قلب موش‌ها بررسی شد. ۴۸ سر موش به مدت شش هفته (پنج روز در هفته) تمرین ورزشی با شدت بالا انجام دادند. یافته‌ها نشان داد که پس از شش هفته تمرین ورزشی با شدت بالا کاهش بیان miR-30 تشدید نشد [۲۲]. طبق پژوهش‌های قبلی شواهد زیادی وجود دارد که بیان ژن miR-30c با دیابت ارتباط دارد. همچنین در پژوهش‌ها نشان داده شده است فعالیت‌های ورزشی و انجام تمرینات منظم می‌تواند یکی از راهبردهای درمانی و پیشگویی‌کنندهٔ مؤثر و مقرون به‌صرفه جهت دستیابی به سلامتی در مقیاس جهانی و پیشگیری از ابتلا به بیماری‌های مزمن از جمله دیابت باشد. انجام تمرینات ورزشی منظم نه‌تنها با تأثیر مستقیم بر شاخص‌های گلایسمیک و پروفایل لیپیدی، بلکه از طریق تأثیر بر بافت چربی و آدیپوکین‌های مترشحه از آن به بهبود مقاومت به انسولین در افراد مبتلا به دیابت نوع دو کمک می‌کند. با وجود این، با توجه به گستردگی خانوادهٔ miR-30، تحقیقات در زمینهٔ زیربخش‌های این خانواده بسیار محدود است، به‌طوری‌که همچنان سازوکارهای تأثیرگذار و نیز عملکردهای محتمل miR-30c ناشی از T2DM و فعالیت ورزشی و به‌خصوص تمرینات هوازی در بافت‌های مختلف به‌ویژه بافت قلبی بررسی نشده است. این در حالی است که تمرین هوازی شکل مؤثری از فعالیت ورزشی است که تأثیرات سودمندی بر بهبود عملکرد قلبی–عروقی دارد. علاوه بر این جالب توجه است که افزایش miR-30c به بهبود وضعیت هایپرگلایسمی و مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به T2DM (فعلاً مطالعات نمونه‌های حیوانی بررسی شده است) منجر می‌شود [۱۴]. از سوی دیگر تمرین هوازی با افزایش miR-30c همراه است، اما تاکنون تحقیقی با این هدف صورت نگرفته است. بنابراین با توجه به اینکه سازوکارهای بیان ژن miR-30c بافت قلبی دخیل در T2DM در تعامل با تمرین هوازی مشخص نیست، ازاین‌رو هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر بیان ژن miR-30c بافت قلبی و شاخص‌های گلایسمیک در موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو بود.

روش تحقیق

پژوهش حاضر به‌صورت مداخله‌ای تجربی–بنیادی بر اساس مقررات نحوهٔ کار با حیوانات آزمایشگاهی، پس از تصویب در کمیتهٔ اخلاق دانشگاه تبریز با شناسهٔ (IR.TABRIZU.REC.1402.022) انجام شد. بر همین اساس ۲۰ سر موش نر نژاد ویستار در محدودهٔ وزنی تقریبی ۲۸±۲۳۹ گرم و سن ۶–۸ هفته‌ای تکثیرشده در مرکز پرورش حیوانات دانشکدهٔ دامپزشکی دانشگاه تبریز، به‌طور تصادفی به چهار گروه پنج سری شامل (دیابتی کنترل، سالم کنترل، دیابتی تمرین هوازی، سالم تمرین هوازی) تقسیم شدند. به‌منظور ایجاد سازگاری با محیط، جلوگیری از استرس و تغییر شرایط فیزیولوژی، تمامی مداخلات پس از گذشت دست‌کم دو هفته استقرار موش‌های صحرایی در آزمایشگاه ویژهٔ حیوانات با شرایط محیطی و همچنین دورهٔ اجرای پروتکل در قالب گروه‌های چهار سر موش در قفس‌های پلی‌اتیلن در حیوان‌خانهٔ دانشکدهٔ دامپزشکی دانشگاه تبریز در دمای محیطی با ۲۰ تا ۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد، با کمترین سروصدا و چرخهٔ روشنایی به

تاریکی ۱۲:۱۲ ساعته و رطوبت هوای ۵۵ تا ۶۵ درصد نگهداری شدند. سپس به مدت دو هفته ۱۰ سر از موش‌های صحرایی دیابتی شدند. در طول دو هفته دورهٔ سازگاری با محیط آزمایشگاه موش‌های صحرایی (به‌غیر از گروه‌های کنترل سالم و کنترل دیابتی) به مدت یک هفته تحت برنامهٔ آشناسازی با نحوهٔ فعالیت روی نوار گردان قرار گرفتند. طی دورهٔ آشناسازی، شیب نوار گردان صفر درصد، سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و مدت تمرین نیز ۵–۱۰ دقیقه در روز بود. در پایان این دوره، موش‌های صحرایی در چهار گروه پنج سری قرار گرفتند. به‌منظور القای دیابت بعد از دو هفته، تعداد ۱۰ سر از موش‌های صحرایی (گروه‌های کنترل دیابتی و تمرین دیابتی)، ابتدا غذای پرچرب ۶۰ درصد خریداری‌شده از رویان فود اصفهان را مصرف کردند. سپس تزریق درون‌صفاقی دوز پایین استروپتوزوسین[1](STZ) حاوی محلول بافری سیترات سدیم ۰/۱ مولار با pH= ۴/۵ در کنار یخ، صورت گرفت. به‌منظور القای دیابت تجربی پس از تعیین وزن و قند خون موش‌های صحرایی ناشتا، ناحیهٔ تزریق با الکل ضدعفونی شده و محلول آماده‌شده استرپتوزوتوسین به روش داخل‌صفاقی با سرنگ انسولین به موش‌های صحرایی تزریق شد. ۷۲ ساعت پس از تزریق استرپتوزوتوسین با اندازه‌گیری قند خون ناشتا از ورید دمی از القای T2DM اطمینان حاصل شد و حیواناتی با قند خون بالاتر از ۲۵۰ mg/dl به‌عنوان موش‌های صحرایی مبتلا به T2DM برای ادامهٔ تحقیق در نظر گرفته شدند، وزن موش‌ها در مرحلهٔ ابتدایی و انتهایی دورهٔ هشت‌هفته‌ای پروتکل تحقیق اندازه‌گیری شد.

روش تمرینی

گروه‌های تمرینی برای پنج روز در هفته (شنبه، یکشنبه، سه‌شنبه، چهارشنبه و پنجشنبه) به مدت هشت هفته در یک برنامهٔ تمرین هوازی روی نوار گردان الکترونیکی چهار خطی هوشمند حیوانی قرار گرفتند. روش تمرین هوازی شامل سه مرحله گرم کردن، بدنهٔ اصلی تمرین و سرد کردن بود. تمرینات در مرحلهٔ گرم و سرد کردن به مدت پنج دقیقه (با شیب صفر درصد و شدت ۳۰–۴۰ درصد VO_{2max}) در نظر گرفته شد. بدنهٔ اصلی تمرین هوازی (با شیب ۱۰ درصد و شدت ۵۰–۶۰ درصد VO_{2max}) از هفتهٔ اول با سرعت ۵–۱۰ متر بر دقیقه شروع شد تا اینکه در پایان هفتهٔ هشتم به ۱۸–۲۴ متر بر دقیقه رسید. همچنین زمان تمرین در هفتهٔ اول از ۱۰–۱۵ دقیقه شروع شد و در هفتهٔ هشتم به ۶۰ دقیقه رسید (جدول ۱). بدین‌صورت که در جلسات اول از محرک الکتریکی ولتاژ کم همراه با محرک صوتی استفاده شد و پس از شرطی کردن موش‌ها به‌همراه بودن دو محرک، در سایر جلسات به‌منظور رعایت نکات اخلاقی کار با حیوان آزمایشگاهی، فقط از محرک صوتی استفاده شد. طی این هشت هفته، موش‌های گروه کنترل نیز بدون حرکت روی تردمیل قرار گرفتند تا با تردمیل آشنا شوند. تمام مراحل تمرین با رعایت اصل اضافه بار با افزایش سرعت و مدت اجرا ش.

جدول ۱. جزئیات پروتکل تمرین هوازی با رعایت اصل اضافه بار

هفته	سرعت (متر بر دقیقه)	زمان (دقیقه)	شیب
اول	۱۰–۵	۱۵–۱۰	۱۰
دوم	۱۴–۱۰	۲۰	۱۰
سوم	۱۸–۱۴	۳۰	۱۰
چهارم	۲۴–۱۸	۴۰	۱۰
پنجم/ششم	۲۴–۱۸	۶۰	۱۰
هفتم/هشتم	۲۴–۱۸	۶۰	۱۰

به‌منظور آبرسانی بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری تأمین‌کنندهٔ آب مورد نیاز هر کدام از قفس‌های این تحقیق به‌طور روزانه تعویض و پر شد. حیوانات گروه دیابتی با غذا و پلت تجاری استاندارد (ذرت، کازئین، نشاستهٔ ذرت، ساکارز، گلوتن ذرت، مخلوط روغن‌های حیوانی و گیاهی،

[1]. Streptozotocin

کربنات کلسیم، دی‌کلسیم فسفات و پریمیکس ویتامین و مواد معدنی) و حیوانات گروه سالم با جیرهٔ غذایی معمولی (ذرت، نشاستهٔ ذرت، گلوتن ذرت، کربنات کلسیم، دی کلسیم فسفات، پریمیکس ویتامین و مواد معدنی) تغذیه شدند (جدول ۲).

جدول ۲. ترکیبات رژیم غذایی استاندارد موش‌های صحرایی به ازای هر ۱۰۰ گرم از پلت

	پروتئین (٪)	کربوهیدرات (٪)	چربی	چربی (kcal%)	کالری (Kcal/g)
طبیعی	۲۳	۵۰/۳	۵/۱	–	۳/۱
رژیم غذایی پرچرب ۴۵ درصد	۲۴	۴۱	۵۴	۴۵	۴/۸
رژیم غذایی پرچرب ۶۰ درصد	۲۴	۲۶	۳۵	۶۰	۵/۲

نمونه‌برداری و ارزیابی آزمایشگاهی

با رعایت مسائل اخلاقی، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین در پایان هفتهٔ هشتم (به‌منظور حذف اثر حاد تمرینات)، همهٔ موش‌ها در تمامی گروه‌ها، وزن‌کشی شدند، سپس موش‌ها با استفاده از محلول کتامین و زایلازین، با تزریق سه واحد محلول کتامین (۸۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به روش بدون درد توسط متخصصان کارآزموده بی‌هوش و جراحی شدند [۲۳]. ابتدا با سرنگ‌های آغشته به هپارین به‌طور مستقیم از قلب خون‌گیری به‌عمل آمد و به لوله‌های آزمایش منتقل و در سانتریفیوژ با دور ۲۵۰۰–۳۰۰۰ rpm به مدت ۱۰–۱۵ دقیقه سرم جدا شد. سرم جداشده تا زمان سنجش سطح قند و انسولین در فریزر ۸۰– درجهٔ سانتی‌گراد نگهداری شد. پس از خون‌گیری کل بافت قلب خارج و درون میکروتیوپ در مجاورت ازت مایع به سرعت منجمد شده و تا زمان ارزیابی مولکولی در فریزر ۸۰– درجهٔ سانتی‌گراد نگهداری شد. وزن آزمودنی‌ها با استفاده از ترازوی دیجیتال (SDS-3031) با حداکثر ظرفیت ۳۰ کیلوگرم و حداقل پنج گرم وزن‌کشی با ابعاد ۴۳/۵×۳۹/۰۵ سانتی‌متر و ارتفاع ترازو ۲۵ سانتی‌متر ساخت ایران اندازه‌گیری شد. غلظت گلوکز خون ناشتا با کیت سنجش قند خون کلور چک مدل (TD-4230) به روش گلوکز اکسیداز اندازه‌گیری شد. غلظت انسولین خون ناشتا از طریق کیت الایزای مخصوص رت، محصول شرکت شانگهای کرایواستات دی‌بیوتیک چین با روش ایمنی‌سنجی مبتنی بر روش الایزای ساندویچی اندازه‌گیری شد. برای محاسبهٔ میزان مقاومت به انسولین از شاخص HOMA-IR با رابطهٔ زیر استفاده شد [۱۹]:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Glucose (mg/dL)} \times \text{insulin (mU/L)}] / 405$$

نحوهٔ استخراج RNA: استخراج RNA به‌وسیلهٔ دو کیت ۵۰ ری اکشن استخراج RNA ساخت شرکت EURX لهستان از تمامی نمونه‌های بافت طبق دستورالعمل کیت صورت گرفت، پیش از شروع آزمایش‌های تمامی وسایل مورد استفاده شامل پنس، فویل‌های آلومینیومی، هاون چینی، فالکون‌ها و... در داخل ظرف حاوی آب تیمارشده با دی اتیل پیرو کربنات[1](DEPC)، خنثی‌نشده قرار گرفت تا آنزیم ریبونوکلئاز[2]RNase احتمالی موجود روی آنها خنثی شود و در نهایت پس از ۲۴ ساعت با هدف خنثی کردن DEPC دو بار به مدت ۱۵ دقیقه وسایل ذکرشده اتوکلاو شد. DEPC با اتصال به گروه هیستیدین (Histidine) موجود در جایگاه فعال آنزیم‌ها و RNase سبب غیرفعال شدن این آنزیم‌ها می‌شود و از تجزیهٔ RNA استخراج‌شده جلوگیری می‌کند.

رونویسی معکوس، سنتز cDNA[3] و RT-PCR: سنتز cDNA برای miRNA به‌صورت اختصاصی و با استفاده از کیت اختصاصی (PrimeScript tm 1st Strand cDNA Synthesis Kit) محصول شرکت تجاری Takara انجام گرفت. برای ساخت cDNA ابتدا لازم است محلول RNA استخراج‌شده از هرگونه آلودگی به DNA و آنزیم‌های تخریب‌کنندهٔ RNA حذف شود. بنابراین، یک میکروگرم

[1]. Diethyl pyrocarbonate [2]. Complementary DNA [3]. Deoxyribonuclease

از محلول استخراج‌شدهٔ RNA با آنزیم[1]DNase بافر و بازدارندهٔ RNase به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد تیمار شد. پس از آن اتیلن‌دی آمین تتراستیک اسید[2](EDTA) به نمونه‌ها اضافه شد و در دمای ۶۵ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه انکوبه شد تا آنزیم DNase غیرفعال شود. cDNAهای سنتزشده با استفاده از ترکیبات و طبق دستورالعمل کیت جهت واکنش RT-PCR آماده شدند. پس از اتمام تقسیم‌بندی هر نمونه به درون دستگاه RT-PCR فرایند سنجش آغاز شد. همهٔ اندازه‌گیری‌ها سه بار روی هر نمونه انجام گرفت.

برای انجام واکنش Real Time PCR از دستگاه (Corbet Rotor gene 6000) استفاده شد. پروتکل Real time PCR برای اندازه‌گیری عوامل بر مبنای روش سایبرگرینشامل چهار دقیقه و با دمای ۹۵ درجهٔ سانتی‌گراد ۴۰ تا ۴۵ سیکل مشتمل بر ۱۰ ثانیه (۹۵ درجهٔ سانتی‌گراد)، ۶۰ ثانیه (۵۷ درجهٔ سانتی‌گراد)، ۳۰ ثانیه (۷۲ درجهٔ سانتی‌گراد) و در نهایت مرحله ذوب شدن در دمای ۶۵–۹۵ درجهٔ سانتی‌گراد بود. برای تعیین سطح نسبی miR-30c از دستگاه Real- time PCR مدل Mastercyclr gradient، ساخت شرکت Bms (bio molecular system) استرالیا، به روش RT-PCR نیمه‌کمی و با استفاده از کیت NORGENکانادا با شمارهٔ تولید ۲۸۳۲۳و بر اساس دستورالعمل کارخانهٔ مربوطه استفاده شد. پرایمری ژن مورد بررسی با استفاده از نرم‌افزارهای موجود (Primer 3) و (Primer Express®) بررسی توالی‌های مربوط در Gene Bank پرایمر و طراحی و انتخاب و سپس با نرم‌افزار oligo 7 و از لحاظ ارزیابی اختصاصی در nebi/primer blast چک شدند (جدول ۳). ارزش‌های چرخه‌های آستانه[3](Ct) میکرو RNA با استفاده از کنترل درونی U6 snRNA نرمال شدند. به‌طور ویژه، مقدار بیان mRNA نسبی از حاصل تفریق ct مربوط به U6 snRNA از Ct مربوط به mRNA موردنظر به‌دست آمد که باز از مقدار به‌دست‌آمده در نمونهٔ مرجع (کنترل) کسر شد. fold change با استفاده از معادلهٔ 2-ΔΔCt محاسبه شد [۲۴].

جدول ۳. توالی، طول محصول و دمای ذوب پرایمر استفاده‌شده

نام ژن	کد ژن	توالی پرایمر (3’ -5’)	طول محصول (bp)	دمای ذوب GC%
miR-30c	NC_051345.1	Forward: 5’- TTCCGAGAGCTGAATGAGGC -3’ Reverse: 5’- ACGATGGACATCTGGTGGAG -3’	۱۸۵ bp	۵۹/۸۲ ۵۹/۱۷

روش آماری

نتایج بر اساس تغییر فولد ژن‌خانهٔ GAPDH مشخص و نسبت به گروه کنترل نرمال‌سازی شد. داده‌های مورد نیاز پس از جمع‌آوری، از طریق نرم‌افزار SPSS نسخهٔ ۲۷ و همهٔ نتایج به‌صورت (Mean±SEM) بیان و در سطح معناداری P<۰/۰۵ تجزیه‌وتحلیل شد. پس از اطمینان از طبیعی بودن توزیع متغیرهای پژوهش با استفاده از آزمون شاپیروویلک، از آزمون آماری تحلیل واریانس یکطرفه برای مقایسهٔ میانگین‌های چهار گروه استفاده شد و در صورت معناداری از آزمون تعقیبی توکی برای روشن کردن محل اختلاف استفاده شد.

یافته‌های پژوهش

جدول ۴. نتایج آزمون آماری آنوای یکطرفه شاخص‌های مورد بررسی در گروه‌های مختلف در پایان هفتهٔ هشتم

متغیر	گروه‌ها	میانگین	انحراف استاندارد	مقدار F	مقدار P	اندازهٔ اثر
	کنترل سالم	۲۵۲	۲۳/۳۲			
وزن هفتهٔ اول	تمرین سالم	۲۵۴	۱۹/۳۹	۱/۹۰۵	۰/۱۶۹	۰/۲۶
(گرم)	کنترل دیابتی	۲۳۰/۴۰	۳۶/۳۹			
	تمرین دیابتی	۲۲۱/۲۰	۲۲/۳۴			
	کنترل سالم	۲۹۵/۶۰	۱۸/۸۳			

[1]. Ribonuclease [2]. Ethylenediaminetetraacetic acid [3]. cycle threshold

وزن هفتهٔ هشتم	تمرین سالم	۳۰۶	۲۳/۱۹		
(گرم)	کنترل دیابتی	۲۱۲	۶۴/۲۳	۷/۸۶۵	۰/۰۰۲**	۰/۵۹
	تمرین دیابتی	۲۱۷/۲۰	۳۶/۵۶			
	کنترل سالم	۹۲/۲	۹/۴۹			
گلوکز خون ناشتا	تمرین سالم	۸۸/۲	۹/۹۵	۲۶۴/۵۹۵	۰/۰۰۱*	۰/۹۸
(mg/dl)	کنترل دیابتی	۳۹۶/۲	۳۳/۵۸			
	تمرین دیابتی	۱۳۳/۲	۱۷/۹۲			
	کنترل سالم	۲/۰۱	۰/۲۴			
انسولین خون ناشتا	تمرین سالم	۲/۸۳	۰/۲۲	۱۹/۴۱۷	۰/۰۰۱*	۰/۷۸
(mU/L)	کنترل دیابتی	۱/۷۶	۰/۲۴			
	تمرین دیابتی	۲/۴۵	۰/۲۴			
	کنترل سالم	۰/۴۵	۰/۰۹			
مقاومت به انسولین	تمرین سالم	۰/۳۸	۰/۰۹	۱۱۵/۲۵۰	۰/۰۰۱*	۰/۹۵
(HOMA-IR)	کنترل دیابتی	۲/۷۷	۰/۴۴			
	تمرین دیابتی	۰/۷۹	۰/۰۴			
	کنترل سالم	۱/۰۰	۰/۰۵			
بیان نسبی ژن	تمرین سالم	۱/۰۹	۰/۱۰	۱۲/۶۱۷	۰/۰۰۱*	۰/۷۰
miR-30c به U6	کنترل دیابتی	۰/۸۵	۰/۰۳			
(Fold change)	تمرین دیابتی	۰/۸۸	۰/۰۵			

* معناداری در سطح P<۰/۰۰۱ ** معناداری در سطح P<۰/۰۰۵

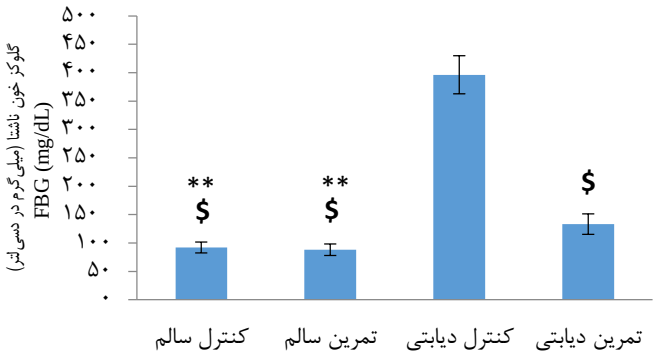
جدول ۵. نتایج آزمون تعقیبی توکی به‌منظور بررسی اختلاف بین گروه‌ها

گروه	متغیر	گلوکز خون ناشتا	انسولین خون ناشتا	مقاومت به انسولین	بیان نسبی ژن miR-30c
تمرین دیابت	کنترل دیابت	۰/۰۰۱*	۰/۱۰۰	۰/۰۰۱*	۰/۹۳۱
	تمرین سالم	۰/۰۱۴**	۰/۰۰۲**	۰/۰۶۰	۰/۰۰۱*
	کنترل سالم	۰/۰۲۶**	۰/۰۴۶**	۰/۱۴۴	۰/۰۷۲
کنترل دیابت	تمرین سالم	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*
	کنترل سالم	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*	۰/۰۲۳**
تمرین سالم	کنترل سالم	۰/۹۸۹	۰/۳۸۹	۰/۹۶۲	۰/۱۷۶

* معناداری در سطح P<۰/۰۰۱ ** معناداری در سطح P<۰/۰۰۵

الف) بررسی مقادیر گلوکز خون ناشتا

بررسی‌ها نشان داد مقادیر گلوکز خون بین گروه کنترل سالم و تمرین سالم تفاوت معناداری نداشت (P=۰/۹۸۹). از سوی دیگر، بین گروه تمرین سالم و کنترل دیابت تفاوت معناداری مشاهده شد (P=۰/۰۰۱). به‌عبارت دیگر ورزش با کاهش مقادیر گلوکز همراه بود. همچنین تفاوت معناداری در گروه تمرین دیابت با گروه‌های تمرین سالم (P=۰/۰۱۴) و کنترل سالم (P=۰/۰۲۶) مشاهده شد. همچنین داده‌های تحقیق نشان‌دهندهٔ وجود تفاوت معنادار بین گروه تمرین دیابت با گروه کنترل دیابت است (P=۰/۰۰۱). به‌عبارت دیگر، اجرای هشت هفته دویدن روی نوار گردان مقدار آن را کاهش داد (شکل ۱).

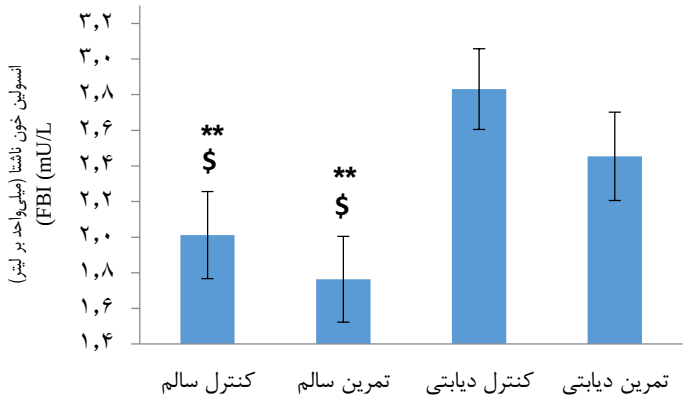


شکل ۱. مقادیر گلوکز خون ناشتا در بافت قلب گروه‌های مورد بررسی

$ نشانهٔ کاهش معنادار در مقایسه با گروه کنترل دیابت P<۰/۰۱ ** نشانهٔ کاهش معنادار در مقایسه با گروه تمرین دیابتی P<۰/۰۵

ب) بررسی مقادیر انسولین خون ناشتا

بررسی‌ها نشان داد مقادیر انسولین خون بین گروه کنترل سالم و تمرین سالم تفاوت معناداری نداشت (P=۰/۳۸۹). از سوی دیگر، بین گروه تمرین سالم و کنترل دیابت و کنترل سالم تفاوت معناداری مشاهده شد (P=۰/۰۰۱). به‌عبارت دیگر ورزش با کاهش مقادیر انسولین خون همراه بود. داده‌های تحقیق نشان‌دهندهٔ تفاوت معنادار در گروه تمرین دیابت به گروه‌های تمرین سالم (P=۰/۰۰۲) و کنترل سالم (P=۰/۰۴۶) و تفاوت غیرمعنادار بین گروه تمرین دیابت و گروه کنترل دیابت است (P=۰/۱۰۰). به‌عبارت دیگر، اجرای هشت هفته دویدن روی نوار گردان نتوانست مقدار آن را به‌طور معنادار کاهش دهد (شکل ۲).



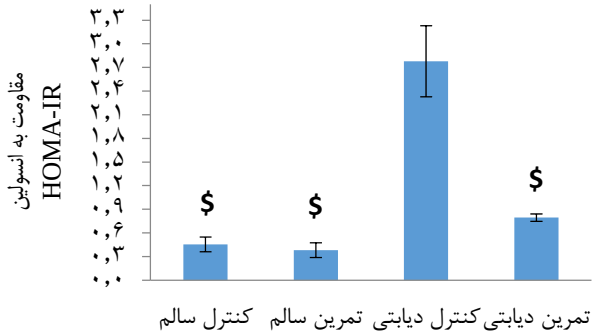
شکل ۲. مقادیر انسولین خون ناشتا در بافت قلب گروه‌های مورد بررسی

$ نشانهٔ کاهش معنادار در مقایسه با گروه کنترل دیابت P<۰/۰۱ ** نشانهٔ کاهش معنادار در مقایسه با گروه تمرین دیابتی P<۰/۰۵

ج) بررسی مقادیر مقاومت به انسولین

بررسی‌ها نشان داد مقادیر مقاومت به انسولین بین گروه کنترل سالم و تمرین سالم تفاوت معناداری نداشت (P=۰/۹۶۲). از سوی دیگر، بین گروه تمرین سالم و کنترل دیابت تفاوت معناداری مشاهده شد (P=۰/۰۰۱) به‌عبارت دیگر ورزش با کاهش مقادیر مقاومت به انسولین

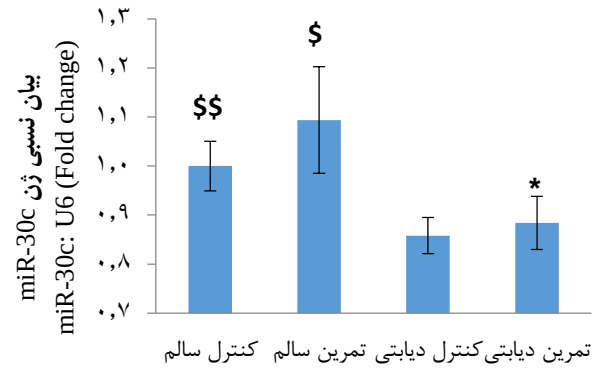
همراه بود. همچنین داده‌های تحقیق نشان‌دهندهٔ وجود تفاوت معنادار بین گروه تمرین دیابت و گروه کنترل دیابت است (P=۰/۰۰۱). به عبارت دیگر، اجرای هشت هفته دویدن روی نوار گردان مقدار آن را کاهش داد (شکل ۳).



شکل ۳. مقادیر مقاومت به انسولین (HOMA-IR) در بافت قلب گروه‌های مورد بررسی.
$ نشانهٔ کاهش معنادار در مقایسه با گروه کنترل دیابت P<۰/۰۱

د) بررسی مقدار نسبت بیان ژن miR-30c به U6

بررسی‌ها نشان داد مقدار بیان miR-30c بین گروه کنترل سالم و تمرین سالم تفاوت معناداری نداشت (P=۰/۱۷۶). از سوی دیگر، بین گروه تمرین سالم و کنترل دیابت تفاوت معناداری مشاهده شد (P=۰/۰۰۱). به‌عبارت دیگر ورزش با افزایش مقدار بیان miR-30c همراه بود. داده‌های تحقیق نشان‌دهندهٔ تفاوت غیرمعنادار بین گروه تمرین دیابت و گروه کنترل دیابت بود (P=۰/۹۳۱). به‌عبارت دیگر، اجرای هشت هفته دویدن روی نوار گردان نتوانست مقدار آن را به‌طور معنادار افزایش دهد (شکل ۴).



شکل ۴. بیان نسبتی ژن miR-30c در بافت قلب گروه‌های مورد بررسی
$ و $$ نشانهٔ افزایش معنادار در مقایسه با گروه کنترل دیابت P<۰/۰۱ و P<۰/۰۵
*** نشانهٔ کاهش معنادار در مقایسه با گروه تمرین سالم P<۰/۰۱**

بحث و نتیجه‌گیری

در تحقیق حاضر بین مداخلهٔ تمرین هوازی و ابتلا به T2DM پس از هشت هفته در مقادیر متغیرهای miR-30c، مقاومت به انسولین، گلوکز و انسولین تعامل معناداری مشاهده شد. نتایج نشان داد که مقادیر گلوکز خون ناشتا، انسولین خون ناشتا و مقاومت به انسولین در گروه کنترل دیابتی به‌طور معناداری نسبت به سایر گروه‌ها (به‌جز گروه تمرین دیابتی در شاخص انسولین) افزایش یافت. همچنین هشت

هفته تمرین هوازی در موش‌های سالم و دیابتی سبب کاهش معناداری مقادیر گلوکز، انسولین (فقط در گروه تمرین سالم) و مقاومت به انسولین شد. نتایج یافته‌های بین‌گروهی نشان داد سطوح سرمی شاخص‌های گلایسمیک بین گروه تمرین سالم و کنترل سالم تفاوت معناداری نداشت. مطالعات محدودی همراستا با تحقیق حاضر وجود دارد، برای مثال ایزدی و همکاران (۱۳۹۸) نشان دادند که هشت هفته تمرین هوازی اثر معناداری بر شاخص‌های گلایسمیک در مردان ندارد [۲۵]. نکتهٔ جالب توجه در این تحقیق آن است که مقادیر مقاومت به انسولین در گروه تمرین دیابت تفاوت معناداری با گروه‌های تمرین سالم و کنترل سالم نداشت و در واقع تمرین هوازی به‌خوبی توانست مقاومت به انسولین را تقریباً به میزان سطوح پایه بازگرداند. پاپاگیانی[1] و همکاران (۲۰۲۳) در مرور نظام‌مند و متاآنالیز کاهش گلوکز با تمرین هوازی [۲۶] و گالگو[2] و همکاران (۲۰۲۲) در مطالعهٔ مروری تحلیلی روی ۱۹ مطالعه، کاهش مقادیر گلوکز خون ناشتا، کاهش انسولین و مقاومت به انسولین در گروه T2DM با مداخلهٔ تمرین ورزشی به‌طور معنادار نشان دادند [۲۷]. پژوهش‌های مذکور از نظر گلوکز خون و مقاومت به انسولین مطابقت داشتند و در زمینهٔ انسولین خون با نتایج تحقیق حاضر همخوانی نداشتند. بنابراین، نیکوخصلت و همکاران (۱۴۰۱) نشان دادند که هشت هفته تمرین تناوبی شدید در انسولین خون موش‌های T2DM تفاوتی معناداری با گروه کنترل دیابتی ندارد [۲۰].

در تفسیر این مشاهدات اغلب پژوهش‌ها نشان داده‌اند که تمرینات هوازی از طریق سازوکارهای فعال‌سازی AMPK به کاهش گلوکز خون و مقاومت به انسولین در موش‌های T2DM منجر می‌شود [۲۰]. یکی از مهم‌ترین سازوکارهای عملکرد AMPK در ارتباط با کاهش مقاومت به انسولین مهار مسیر mTOR/p70S6K است [۱۹]. پروتئین کیناز فعال‌شده با AMP (AMPK) آنزیمی است که ورود گلوکز به عضله را به روشی مستقل از انسولین امکان‌پذیر می‌کند [۲۸]. همچنین تمرین هوازی می‌تواند با افزایش حامل‌های گلوکز (GLUT4) به درون سلول‌های عضلانی و سوبستراهای گیرندهٔ انسولین (IRS) و همچنین افزایش تودهٔ عضلانی (بیش از ۷۵ درصد برداشت گلوکز ناشی از تحریک انسولین مربوط به بافت عضلانی است) سبب پاسخ‌دهی بدن به انسولین شود. اسیدهای چرب تولیدشده از بافت چربی با تجمع در سلول‌های عضلانی، انتقال GLUT4 به سطح این سلول‌ها را مختل می‌کنند؛ نیز تمرین هوازی با افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب از تجمع آنها در سلول عضلانی جلوگیری می‌کند. ازاین‌رو تغییرات شیوهٔ زندگی با تمرکز بر کاهش وزن و افزایش فعالیت بدنی از راهکارهای اصلی مقابله با بروز عوامل خطرزای بیماری‌های دیابتی و قلبی–عروقی است [۲۱]. بنابراین، یکی دیگر از سازوکارهای تأثیر تمرین هوازی بر کاهش سطوح سرمی شاخص‌های گلایسمیک احتمالاً افزایش بیان ژن miR-30c است که با گلوکز رابطهٔ معکوس دارد.

از سوی دیگر، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که مقادیر بیان ژن miR-30c بافت قلبی در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم به‌طور معنادار کمتر بود. در واقع هشت هفته ابتلا به T2DM به کاهش معنادار بیان ژن miR-30c بافت قلبی موش‌های صحرایی سالم منجر شد که با نتایج تحقیقات گائو[3] و همکاران (۲۰۲۰)، تونیان[4] و همکاران (۲۰۲۱) همسو بود [۲۹، ۳۰]. در این تحقیقات کاهش معنادار بیان miR-30c در موش‌های T2DM نشان داده شد. یکی از دلایل کاهش miR-30c احتمالاً افزایش سطح گلوکز در موش‌های دیابتی است، زیرا نتایج تحقیق راوت و همکاران (۲۰۱۵) نشان داد که گلوکز بالا بیان miR-30c را در قلب موش‌ها کاهش می‌دهد [۳۱]. سطوح بالای گلوکز خون با افزایش رونویسی پایداری mRNA و ترجمه در سلول‌های β پانکراس به افزایش تولید انسولین منجر می‌شود [۳۲]. miRNAهای مختلف از خانوادهٔ miR-30 در تنظیم رونویسی و ترجمهٔ انسولین در پاسخ به گلوکز بالا نقش دارند [۳۳]. از طرفی سرکوب miR-30c ناشی از هیپرگلیسمی، بیان PAI-1 و تشکیل ترومبوز را در T2DM افزایش می‌دهد [۳۴]. در همین زمینه، پرویس[5] و همکاران (۲۰۲۱) بیان کردند که ابتلا به T2DM در یک مدل موش دیابتی‌شده، سبب ایجاد اختلال در تنظیم miR-30c-5p مرتبط با بقا، تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی شد، که در پی آن بیان بیش‌ازحد miR-30c سبب کاهش مرگ سلولی ناشی از T2DM شد [۳۵]. علاوه بر این، بیان ژن miR-30c با هدف قرار دادن ژن‌ها و مسیرهای مختلف در بافت قلبی هر دو نمونهٔ حیوانی و انسانی مبتلا به T2DM به‌ویژه در کاردیومیوپاتی دیابتی نقش دارد، کاهش miR-30c سبب افزایش اتوفاژی می‌شود و به پاتوژنز کاردیومیوپاتی دیابتی

1. Papagianni
2. Gallego
3. Guo
4. Tonyan
5. Purvis

کمک می‌کند [۳۶]. به‌طوری‌که نقش محافظتی miR-30c در سوخت‌وساز قلبی در دیابت از طریق هدف‌گیری PGC-1β نشان داده و بیان شده است که تعدیل PGC-1β توسط miR-30c ممکن است یک رویکرد درمانی برای T2DM ارائه دهد [۱۰].

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که هشت هفته تمرین هوازی در گروه تمرین سالم توانست سبب افزایش بیان ژن miR-30c در بافت قلب موش‌ها نسبت به گروه کنترل سالم شود. اما این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود. همسو با نتایج این تحقیق جکسون[1](۲۰۲۲) در یک دوره حاد ورزش در ۱۲ فرد سالم ۲۴ ساله پس از ورزش و گونزالو[2]و همکاران (۲۰۱۵) در نمونه‌های سرم ۹ مرد میانسال فعال بلافاصله پیش و پس از مسابقات ۱۰ کیلومتری، نیمه ماراتن و ماراتن افزایش معناداری در پاسخ miR-30c مشاهده نکردند [۳۷، ۳۸]. بر خلاف نتایج حاضر، پولیرو[3]و همکاران (۲۰۲۰) کاهش غیرمعناداری در miR-30c در ۳۵ فرد سالم ۵۷ ساله در طول ۴۵ دقیقه تمرین پیاده‌روی با شدت متوسط روی تردمیل مشاهده کردند [۳۹]. با وجود این، ناهمسو با تحقیق حاضر مهدوی و همکاران (۱۴۰۲) افزایش معناداری را در بیان ژن miR-30 با هشت هفته تمرین تناوبی شدید و ژائو[4]و همکاران (۲۰۱۶) با هشت هفته تمرین ورزشی شنا در قلب موش‌های صحرایی نشان دادند [۴۰، ۴۱]. البته هیچ‌یک از پژوهش‌های ذکرشده روی موش‌های T2DM انجام نشده است. ازاین‌رو از جمله دلایل اختلاف نتایج تحقیق حاضر با پژوهش‌های ذکرشده عدم ابتلا به T2DM نمونهٔ حیوانی، نوع پروتکل تمرینی، بافت موردنظر و نیز تفاوت در سنجش زیربخش‌های خانوادهٔ miR-30 است. بنابراین، ایمپروتا-کاریا[5]و همکاران (۲۰۲۴) در تحقیقات خود به این نتیجه رسیدند که تمرین ورزشی می‌تواند بیان miRNAها، به‌ویژه miR-30c را تعدیل کند و مشخص شده است که در بیماری‌های مختلف قلبی- عروقی مفید است و فرایندهای فیبروز قلبی را کاهش می‌دهد. آنها همچنین در بسیاری از فرایندهای بیولوژیکی مانند چرخهٔ سلولی، تکثیر، آپوپتوز و تمایز نقش دارند [۴۲]. در تبیین مشاهدات موجود باید گفت که تمرینات ورزشی با افزایش بیان miR-30c سبب دستکاری ژن‌های مربوط به تکثیر و مرگی سلولی و بروز هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب و تغییر در ساختار ماتریکس برون‌سلولی قلب [۴۳] و کاهش پیام‌رسانی مسیر آپوپتوز قلبی می‌شود [۴۱]. همچنین افزایش سطوح miR-30c از طریق کاهش ترشح کلسترول موجب کاهش چربی‌های پلاسما [۴۴] و کاهش تشکیل پلاک می‌شود [۴۵]. miR-30c با مهار بیان ژن‌هایی که پیام‌رسانی انسولین را تنظیم می‌کنند، حساسیت به انسولین را از طریق تأثیر بر تنظیم IRS-1 افزایش می‌دهد و از این طریق در بهبود پاتوفیزیولوژی T2DM نقش اساسی دارد [۱۴]. در همین زمینه، تحقیقات مختلف miR-30c را با هایپرتروفی بافت قلبی همراه دانسته‌اند. به‌طوری‌که اثرگذاری و اثرپذیری miR-30c در هایپرتروفی فیزیولوژیک قلبی ناشی از فعالیت ورزشی منظم با هایپرتروفی پاتولوژیک (مرضی) ناشی از بیماری‌های مختلف همچون T2DM متفاوت است [۴۰، ۴۳]. این امر با فعال‌سازی مسیرهای پیام‌رسانی کلسیم، آپوپتوز و اتوفاژی ناشی از کاهش بیان miR-30 در هایپرتروفی پاتولوژیک [۴۶] و نیز افزایش بیان miR-30 ناشی از تمرینات ورزشی در هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب مشخص می‌شود [۴۳]. مطالعات مسیرهای مرتبط نشان داده است که بیان متفاوت miR-30 و ژن‌های هدف آن اغلب از طریق پیام‌رسانی PI3K/Akt/mTOبه‌طورPK نگاشت شده‌اند. به‌طور خلاصه، تنظیم miR-30 با پتانسیل تنظیم پاتوفیزیولوژی T2DM می‌تواند یکی از عوامل کلیدی اصلی در تعیین هایپرتروفی پاتولوژیک یا فیزیولوژیک با کنترل فیبروز، آپوپتوز و سازوکارهای مرگ سلولی باشد [۴۰، ۴۳].

در هر حال نتایج تحقیق حاضر به‌خصوص زمانی‌که تفاوت معناداری بین گروه تمرین دیابتی و کنترل سالم مشاهده نشد، نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی به‌خصوص تمرین هوازی، می‌تواند بیان miR-30c بافت قلبی را در موش‌های T2DM افزایش یا حداقل تعدیل کند و احتمالاً به‌طور بالقوه به آثار مفید ورزش بر کاردیومیوپاتی دیابتی کمک کند. این نتایج نشان می‌دهد که miR-30c رابطهٔ منفی با کنترل قند خون دارد، زیرا در شرایطی که هموستاز گلوکز مختل می‌شود، این miRNA افزایش می‌یابد [۴۷] و می‌تواند حساسیت به انسولین و هموستاز گلوکز را بهبود بخشد، بنابراین اثر محافظتی برای بافت قلبی در برابر T2DM ارائه می‌دهد [۴۸]. اعضای خانوادهٔ miR-30 متداول‌ترین میکروRNAها در قلب هستند که از طریق چندین سازوکار شامل اتوفاژی، آپوپتوز، استرس اکسایشی و التهاب در هیپرتروفی قلبی نقش ایفا می‌کنند [۴۹]. همچنین miR-30 نقش مهمی در تغییر شکل ماتریکس برون‌سلولی میوکارد دارد [۵۰]. تغییر شکل یک

[1]. Jackson
[2]. Gonzalo
[3]. Pulliero
[4]. Zhao
[5]. Improta-Caria

فرایند پاتولوژیک پیچیده شامل آپوپتوز بطنی سلول‌های قلبی، هیپرتروفی قلبی و فیبروز میوکارد است که اغلب توسط بیماری‌های قلبی مختلف مانند ایسکمی، پرفشارخونی، سکتهٔ قلبی و نارسایی قلبی ایجاد می‌شود [۴۹].

هرچند در خصوص تغییرات بیان ژن miR-30c موش‌های صحرایی T2DM مطالعات مختلفی صورت گرفته است، اما طبق جست‌وجوهای ما تحقیقی که در پی بررسی تأثیر تمرین هوازی بر بیان ژن miR-30c موش‌های صحرایی T2DM در هر بافتی به‌ویژه بافت قلبی باشد، مشاهده نشد. بنابراین از این منظر پژوهش ما دارای نوآوری است. با این حال، به‌عنوان یکی از مهم‌ترین محدودیت‌های این تحقیق باید اشاره شود که در خصوص توجیه سازوکارهای مختص به تمرین هوازی امکان ارائهٔ اطلاعات زیادی وجود ندارد، بنابراین کسب اطلاعات بیشتر در خصوص سازوکارهای خاص تمرین هوازی، نیازمند فراهم شدن تحقیقات بیشتر است. می‌توان گفت که عدم کنترل میزان دقیق مصرف مواد غذایی، عدم کنترل میزان خواب و میزان دقیق فعالیت و حساسیت به استرپتوزوسین (STZ) و نبود امکان کنترل شرایط استرس‌های ناشی از مداخله در طول اجرای تحقیق از محدودیت‌های تحقیق حاضر بود. پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آتی مصرف غذا، فعالیت و خواب تا حد امکان کنترل و سطوح بیان ژن miR-30c در بافت‌های متخلف اندازه‌گیری و بررسی شود.

نتیجه

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمرین هوازی دویدن به‌خوبی وضعیت به‌هم‌ریختهٔ شاخص‌های گلایسمیک ناشی از T2DM را تا حدود زیادی تعدیل می‌کند. همچنان‌که در اغلب پژوهش‌ها نیز چنین مشاهده شده است. با وجود این با توجه به اینکه مطالعات چندانی در خصوص تأثیر تمرین هوازی بر بیان ژن miR-30c وجود ندارد و حتی به‌نظر می‌رسد طبق جست‌وجوهای ما این اولین تحقیقی است که اثر تمرین هوازی بر بیان ژن miR-30c در بافت قلبی موش‌های صحرایی مبتلا به T2DM بررسی می‌شود، ازاین‌رو این احتمال به قوت خود باقی است که شدت، مدت و نوع تمرین در چگونگی پاسخ miR-30c دخیل است و همین مورد می‌تواند دلیلی بر عدم مشاهدهٔ تأثیر مفید تمرین هوازی دویدن بر بیان ژن miR-30c در بافت قلبی موش‌های صحرایی سالم باشد، که در این زمینه به پژوهش‌های بیشتری نیاز است.

تقدیر و تشکر

پژوهش حاضر مستخرج از پایان‌نامهٔ کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تبریز است که با هزینهٔ شخصی دانشجو انجام شده است. نویسندگان از آزمایشگاه دانشکدهٔ دامپزشکی دانشگاه تبریز به‌سبب همکاری صمیمانه برای در اختیار گذاشتن و نگهداری حیوانات تشکر می‌کنند. در پایان از تمامی افرادی که ما را در انجام این تحقیق یاری کردند کمال تشکر را داریم.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

References

[1]. K.-S. Kim, S. Hong, K. Han, and C.-Y. Park, “Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease and all-cause death in patients with type 2 diabetes mellitus: a nationwide population-based study,” BMJ, vol. 384, p. e076388, Feb. 2024, doi: 10.1136/BMJ-2023-076388.

[2]. M. Mirzaei, M. Rahmaninan, M. Mirzaei, A. Nadjarzadeh, and A. A. Dehghani Tafti, “Epidemiology

of diabetes mellitus, pre-diabetes, undiagnosed and uncontrolled diabetes in Central Iran: Results from Yazd health study," BMC Public Health, vol. 20, no. 1, 2020, doi: 10.1186/s12889-020-8267-y.

[3]. T. R. Einarson, A. Acs, C. Ludwig, and U. H. Panton, "Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017," Cardiovascular Diabetology, vol. 17, no. 1. 2018. doi: 10.1186/s12933-018-0728-6.

[4]. M. S. Kirkman, H. Mahmud, and M. T. Korytkowski, "Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus," Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, vol. 47, no. 1. 2018. doi: 10.1016/j.ecl.2017.10.002.

[5]. Rémy Boussageon, Theodora Bejan, Mitra Saadatian-Elahi, Claire Bergeonneau, Behrouz Kassaï, Sylvie Erpeldinger, et al. "Effect of intensive glucose lowering treatment on all-cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: Meta-analysis of randomized controlled trials," BMJ (Online), vol. 343, no. 7817, 2011, doi: 10.1136/bmj.d4169.

[6]. Yixiao Ma, Hua Liu, Yong Wang, Junjie Xuan, Xing Gao, Huixian Ding, et al. "Roles of physical exercise-induced MiR-126 in the cardiovascular health of type 2 diabetes," Diabetology and Metabolic Syndrome, vol. 14, no. 1. 2022. doi: 10.1186/s13098-022-00942-6.

[7]. X. TANG, G. TANG, and S. OZCAN, "Role of microRNAs in diabetes," Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms, vol. 1779, no. 11, pp. 697–701, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.bbagrm.2008.06.010.

[8]. Shruti Rawal, Pujika Emani Munasinghe, Amol Shindikar, Jono Paulin, Vicky Cameron, Patrick Manning, et al., "Down-regulation of proangiogenic microRNA-126 and microRNA-132 are early modulators of diabetic cardiac microangiopathy," Cardiovasc Res, vol. 113, no. 1, pp. 90–101, Jan. 2017, doi: 10.1093/CVR/CVW235.

[9]. K. Park and M. S. Lee, "Current Status of Autophagy Enhancers in Metabolic Disorders and Other Diseases," Frontiers in Cell and Developmental Biology, vol. 10. 2022. doi: 10.3389/fcell.2022.811701.

[10]. Zhongwei Yin, Yanru Zhao, Mengying He, Huaping Li, Jiahui Fan, Xiang Nie, et al., "MiR-30c/PGC-1β protects against diabetic cardiomyopathy via PPARα," Cardiovasc Diabetol, vol. 18, no. 1, 2019, doi 10.1186/s12933-019-0811-7.

[11]. Y. Luo, C. Cui, X. Han, Q. Wang, and C. Zhang, "The role of miRNAs in polycystic ovary syndrome with insulin resistance," Journal of Assisted Reproduction and Genetics, vol. 38, no. 2. 2021. doi: 10.1007/s10815-020-02019-7.

[12]. D. P. Bartel, "MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function," Cell, vol. 116, no. 2. 2004. doi: 10.1016/S0092-8674(04)00045-5.

[13]. C. Guay and R. Regazzi, "Circulating microRNAs as novel biomarkers for diabetes mellitus," Nat Rev Endocrinol, vol. 9, no. 9, pp. 513–521, Sep. 2013, doi: 10.1038/NRENDO.2013.86.

[14]. Maria Enoia Dantas da Costa E Silva, Evelise Regina Polina, Daisy Crispim, Renan Cesar Sbruzzi, Daniel Lavinsky, Felipe Mallmann, et al., "Plasma levels of miR-29b and miR-200b in type 2 diabetic retinopathy," J Cell Mol Med, vol. 23, no. 2, 2019, doi: 10.1111/jcmm.14030.

[15]. N. V. Margaritelis, V. Paschalis, A. A. Theodorou, A. Kyparos, and M. G. Nikolaidis, "Antioxidants in personalized nutrition and exercise," Advances in Nutrition, vol. 9, no. 6. 2018. doi: 10.1093/ADVANCES/NMY052.

[16]. M. Kanter, F. Aksu, M. Takir, O. Kostek, B. Kanter, and A. Oymagil, "Effects of Low-Intensity Exercise Against Apoptosis and Oxidative Stress in Streptozotocin-induced Diabetic Rat Heart," Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes, vol. 125, no. 9, 2017, doi: 10.1055/s-0035-1569332.

[17]. O. Tavana and W. Gu, “Modulation of the p53/MDM2 interplay by HAUSP inhibitors,” Journal of Molecular Cell Biology, vol. 9, no. 1. 2017. doi: 10.1093/jmcb/mjw049.

[18]. A. C. I. Caria, C. K. V. Nonaka, C. S. Pereira, M. B. P. Soares, S. G. Macambira, and B. S. de F. Souza, “Exercise training-induced changes in microRNAs: Beneficial regulatory effects in hypertension, type 2 diabetes, and obesity,” International Journal of Molecular Sciences, vol. 19, no. 11. 2018. doi: 10.3390/ijms19113608.

[19]. S. Dabagh Nikookheslat, Ramin amirsasan, M. Khani, and M. Nikkhesal, “The effect of eight weeks of high-intensity interval training on p-mTOR, T-mTOR and fibrosis of cardiac tissue and insulin resistance in diabetic male Wistar rats,” Journal of Sport and Exercise Physiology, vol. 16, no. 1, 2023, doi: 10.52547/joeppa.16.1.56 [In Persian].

[20]. S. Dabagh Nikookheslat, R. Amirsasan, M. Khani, and M. Nikkhesal, “The effect of eight weeks of high-intensity interval training on cardiac tissue of p-AMPK, T-AMPK and fibrosis and glycemic index in male Wistar diabetic rats,” Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology, vol. 11, no. 1, pp. 23–38, Mar. 2024, doi: 10.22049/JAHSSP.2022.27979.1494 [In Persian].

[21]. Kam S. Woo, Ping Chook, Chung W. Yu, Rita Y.T. Sung, Mu Qiao, Sophie S.F. Leung, et al., “Effects of Diet and Exercise on Obesity-Related Vascular Dysfunction in Children,” Circulation, vol. 109, no. 16, 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000126599.47470.BE.

[22]. A. Majidi, R. New apology, c. Bashiri, M. A. R. Nur Azar, and K. Azali Alamdari, "Effect of intense intermittent exercise and curcumin on caspase 3 content and gene expression of miR-30, miR-199a and miR-874 in the heart of rats exposed to arsenic," Physiology and Management Research in Sports, vol. 14, no. 1, pp. 25–42, May 2022. doi:20.1001.1.1735.5354.1401.14.1.2..677 [In Persian].

[23]. K. Mehri, G. Hamidian, S. Babri, F. Farajdokht, and Z. Zavvari Oskuye, “Exercise and insulin glargine administration in mothers with diabetes during pregnancy ameliorate function of testis in offspring: Consequences on apelin-13 and its receptor,” Life Sci, vol. 342, p. 122517, Apr. 2024, doi: 10.1016/J.LFS.2024.122517.

[24]. Cheryl D. Waring, Carla Vicinanza, Angela Papalamprou, Andrew J. Smith, Saranya Purushothaman, David F. Goldspink, et al., “The adult heart responds to the increased workload with physiologic hypertrophy, cardiac stem cell activation, and new myocyte formation,” Eur Heart J, vol. 35, no. 39, 2014, doi: 10.1093/eurheartj/ehs338.

[25]. A. Maliha, p. Omidreza, H. Seyed Ali, F. Fatima, and b. Ali, "Effect of eight weeks of exercise and two weeks of non-exercise in the workplace on vaspin and sugar indices of male employees," Iran Occupational Health, vol. 16, no. 100273. Work Health of Iran, pp. 13–22, Jan. 01, 2019. Available: https://sid.ir/paper/393151/fa [In Persian].

[26]. G Papagianni, C Panayiotou, M Vardas, N Balaskas, C Antonopoulos, D Tachmatzidis, et al., “The anti-inflammatory effects of aerobic exercise training in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis,” Cytokine, vol. 164. 2023. doi 10.1016/j.cyto.2023.156157.

[27]. R Mateo-Gallego, L Madinaveitia-Nisarre, J Giné-Gonzalez, Ana María Bea, L Guerra-Torrecilla, Baila-Rueda, et al., “The effects of high-intensity interval training on glucose metabolism, cardiorespiratory fitness and weight control in subjects with diabetes: Systematic review a meta-analysis,” Diabetes Research and Clinical Practice, vol. 190. 2022. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109979.

[28]. Biplab Dasgupta, Jeong Sun Ju, Yo Sasaki, Xiaona Liu, Su-Ryun Jung, Kazuhiko Higashida, et al., “The AMPK β2 Subunit Is Required for Energy Homeostasis during Metabolic Stress,” Mol Cell Biol, vol. 32, no. 14, 2012, doi: 10.1128/mcb.05853-11.

[29]. R. Guo and S. Nair, “Role of microRNA in diabetic cardiomyopathy: From mechanism to intervention,” Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease, vol. 1863, no. 8. 2017.

doi: 10.1016/j.bbadis.2017.03.013.

[30]. Z. N. Tonyan, Y. A. Nasykhova, M. M. Danilova, and A. S. Glotov, “Genetics of macrovascular complications in type 2 diabetes,” World J Diabetes, vol. 12, no. 8, pp. 1200–1219, Aug. 2021, doi: 10.4239/wjd.v12.i8.1200.

[31]. Satish K Raut, Akhilesh Kumar, Gurinder B Singh, Uma Nahar, Vibhuti Sharma, Anupam Mittal et al., “miR-30c Mediates Upregulation of Cdc42 and Pak1 in Diabetic Cardiomyopathy,” Cardiovasc Ther, vol. 33, no. 3, 2015, doi: 10.1111/1755-5922.12113.

[32]. Matthew N Poy, Lena Eliasson, Jan Krutzfeldt, Satoru Kuwajima, Xiaosong Ma, Patrick E Macdonald, et al., “A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion,” Nature, vol. 432, no. 7014, 2004, doi: 10.1038/nature03076.

[33]. X. Tang, L. Muniappan, G. Tang, and S. Özcan, “Identification of glucose-regulated miRNAs from pancreatic β cells reveals a role for miR-30d in insulin transcription,” RNA, vol. 15, no. 2, pp. 287–293, Feb. 2009, doi: 10.1261/rna.1211209.

[34]. Mao Luo, Rong Li, Meiping Ren, Ni Chen, Xin Deng, Xiaoyong Tan, Yongjie Li, et al., “Hyperglycaemia-induced reciprocal changes in miR-30c and PAI-1 expression in platelets,” Sci Rep, vol. 6, 2016, doi: 10.1038/srep36687.

[35]. Nima Purvis, Sweta Kumari, Dhananjie Chandrasekera, Jayanthi Bellae Papannarao, Sophie Gandhi, Isabelle van Hout et al., “Diabetes induces dysregulation of microRNAs associated with survival, proliferation and self-renewal in cardiac progenitor cells,” Diabetologia, vol. 64, no. 6, 2021, doi: 10.1007/s00125-021-05405-7.

[36]. Chen Chen, Shenglan Yang, Huaping Li, Zhongwei Yin, Jiahui Fan, Yanru Zhao, et al., “Mir30c Is Involved in Diabetic Cardiomyopathy through Regulation of Cardiac Autophagy via BECN1,” Mol Ther Nucleic Acids, vol. 7, pp. 127–139, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.omtn.2017.03.005.

[37]. J. Jackson, “The Response of miRNA-26b, miRNA-30b, and miRNA-30c to an Acute Bout of Exercise,” 2022.

[38]. D Gonzalo-Calvo, A Dávalos, A Montero, Á García-González, I Tyshkovska, A González-Medina, et al., “Circulating inflammatory miRNA signature in response to different doses of aerobic exercise,” J Appl Physiol, vol. 119, no. 2, 2015, doi: 10.1152/japplphysiol.00077.2015.

[39]. A Pulliero, M You, P Chaluvally-Raghavan, B Marengo, C Domenicotti, B Banelli, et al., “Anticancer effect of physical activity is mediated by modulation of extracellular microRNA in blood,” Oncotarget, vol. 11, no. 22, 2020, doi: 10.18632/oncotarget.27609.

[40]. A. Mahdavi, R. Pouzesh Jadidi, and K. Azali Alamdari, “Effect of High-Intensity Interval Training and Curcumin Supplementation on Cardiac Tissue HSP60 and HSP20 Levels and Gene Expression levels of miR-21 and miR-30 in Rats Exposed to Arsenic,” Metabolism and Exercise, vol. 12, no. 1, pp. 35–58, Sep. 2022, doi: 10.22124/JME.2023.21057.223 [In Persian].

[41]. Y. Zhao and Z. Ma, “Swimming training affects apoptosis-related microRNAs and reduces cardiac apoptosis in mice,” Gen Physiol Biophys, vol. 35, no. 04, pp. 443–450, 2016, doi: 10.4149/gpb_2016012.

[42]. A. C. Improta-Caria, L. F. Rodrigues, V. H. A. Joaquim, R. A. L. De Sousa, T. Fernandes, and E. M. Oliveira, “MicroRNAs regulating signaling pathways in cardiac fibrosis: potential role of the exercise training,” American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, vol. 326, no. 3. 2024. doi: 10.1152/ajpheart.00410.2023.

[43]. S. Ramasamy, G. Velmurugan, K. Shanmugha Rajan, T. Ramprasath, and K. Kalpana, “MiRNAs with Apoptosis Regulating Potential Are Differentially Expressed in Chronic Exercise-Induced Physiologically Hypertrophied Hearts,” PLoS One, vol. 10, no. 3, p. e0121401, Mar. 2015, doi:

10.1371/journal.pone.0121401.

[44]. N. Rotllan, N. Price, P. Pati, L. Goedeke, and C. Fernández-Hernando, “microRNAs in lipoprotein metabolism and cardiometabolic disorders,” Atherosclerosis, vol. 246. 2016. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.025.

[45]. J. Soh, J. Iqbal, J. Queiroz, C. Fernandez-Hernando, and M. M. Hussain, “MicroRNA-30c reduces hyperlipidemia and atherosclerosis in mice by decreasing lipid synthesis and lipoprotein secretion,” Nat Med, vol. 19, no. 7, 2013, doi: 10.1038/nm.3200.

[46]. R. Kabir, “Investigating Inorganic Arsenic Exposure and Cardiac Hypertrophy.” Apr. 30, 2020. Accessed: Available: http://jhir.library.jhu.edu/handle/1774.2/62639

[47]. A. Léniz, D. Martínez-Maqueda, A. Fernández-Quintela, J. Pérez-Jiménez, and M. P. Portillo, “Potential relationship between the changes in circulating microRNAs and the improvement in glycaemic control induced by grape pomace supplementation,” Foods, vol. 10, no. 9, 2021, doi 10.3390/foods10092059.

[48]. X Wang, H Wangb, Y Lia, M Hafnerd, N Banerjeeb, S Tanga, et al., “MicroRNAs are biomarkers of oncogenic human papillomavirus infections,” Proc Natl Acad Sci U S A, vol. 111, no. 11, 2014, doi: 10.1073/pnas.1401430111.

[49]. X Zhang, S Dong, Q Jia, Ao Zhang, Y Li, Y Zhu, et al., “The microRNA in ventricular remodeling: The MIR-30 family,” Biosci Rep, vol. 39, no. 8, 2019, doi: 10.1042/BSR20190788.

[50]. R Duisters, A Tijsen, B Schroen, J Leenders, V Lentink, I Made, et al., “MiR-133 and miR-30 Regulate connective tissue growth factor: Implications for a role of microRNAs in myocardial matrix remodeling,” Circ Res, vol. 104, no. 2, 2009, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.182535.