



Kharazmi University

## Research in Sport Medicine and Technology

Print ISSN: 2252 - 0708 Online ISSN: 2588 - 3925

Homepage: <https://jsmt.khu.ac.ir>

# Compare of Two Aerobic Training Methods on SOD and TNF- $\alpha$ levels in the Heart Tissue of Type 2 Diabetic Rats

Ali Barzegari<sup>1</sup> | Saeid Naghibi<sup>2</sup> | Samaneh Safayi<sup>3</sup> | Mohammadhasan Dashti Khovidaki<sup>4</sup> | Anahita Salehi<sup>5</sup>

1. Ph.D, Assistant Professor Payame Noor University, Department of physical education, Payame Noor University, Tehran, Iran.
2. Ph.D, Assistant Professor Payame Noor University, Department of physical education, Payame Noor University, Tehran, Iran.
3. Department of physical education, Payame Noor University, Tehran, Iran.
4. Ph.D, Assistant Professor Payame Noor University, Department of physical education, Payame Noor University, Tehran, Iran.
5. Ph.D, Assistant Professor Tabari University, Department of physical education, Tabari University, Babol, Iran.

corresponding author: Ali Barzegari; [ali\\_barzegari@pnu.ac.ir](mailto:ali_barzegari@pnu.ac.ir)

CrossMark

### ARTICLE INFO

#### Article type:

Research Article

#### Article history:

Received: October 2, 2022

Revised: February 19, 2023

Accepted: March 6, 2023

#### Keywords:

Diabetes, MIT, HIT, SOD, TNF- $\alpha$ 

#### How to Cite:

Barzegari, Naghibi, Safayi, Dashti Khovidaki, Salehi . **Compare of Two Aerobic Training Methods on SOD and TNF- $\alpha$  levels in the Heart Tissue of Type 2 Diabetic Rats.** *Research In Sport Medicine and Technology*, 2022; 12(24): 43-56

### Abstract

The purpose of this study was to compare two methods of aerobic exercise on the levels of SOD and TNF- $\alpha$  in the heart tissue of diabetic rats. 40 male Wistar rats aged ten weeks were randomly divided into four groups of 10: healthy control, diabetes, diabetes+MIT and diabetes+HIT. The moderate intensity training group ran 5 sessions per week for 8 weeks on the treadmill for 60 minutes at a speed of 25 meters per minute, and the high intensity training group also 5 sessions per week for 8 weeks with a training time of 60 minutes and at a speed of 34 meters per minute. The heart tissue of rats was examined to determine the amount of changes in SOD and TNF- $\alpha$  using ELISA method. To investigate the difference between groups of variables, one-way analysis of variance and Tukey's post hoc statistical tests were used at the significance level of  $P \geq 0.05$ . The results showed that there was a significant difference in the levels of TNF- $\alpha$  and SOD in the heart tissue of rats among the four research groups ( $P \leq 0.001$ ). The levels of TNF- $\alpha$  in the HIT training group also showed a significant decrease compared to the diabetic group ( $P=0.001$ ), While these changes in the MIT exercise group compared to the diabetes group was a non-significant decrease ( $P=0.117$ ), the amount of SOD levels between the MIT and HIT exercise groups also showed a significant increase compared to the diabetic group ( $P=0.001$ ). It seems, aerobic exercise with different intensities can improve SOD and TNF- $\alpha$  levels. Although the intensity of exercise in periodic exercise has been an effective factor in changing the values of both variables.



Published by Kharazmi University, Tehran, Iran. Copyright(c) The author(s) This is an open access article under e: CC BY-NC license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)



## پژوهش در طب ورزشی و فناوری

شاپا چاپی: ۲۲۵۲-۰۷۰۸ شاپا الکترونیکی: ۲۵۸۸-۳۹۲۵

Homepage: <https://jsmt.khu.ac.ir>



### مقایسه دو شیوه تمرین هوازی بر سطوح SOD و TNF- $\alpha$ در بافت قلب رتهای مبتلا به دیابت نوع دو

علی برزگری<sup>۱\*</sup> | سعید نقیبی<sup>۱</sup> | سمانه صفایی<sup>۱</sup> | محمد حسن دشتی خویدکی<sup>۱</sup> | آناهیتا صالحی<sup>۲</sup>

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران.

۲. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه طبری، بابل، ایران.

نویسنده مسئول: علی برزگری [ali\\_barzegari@pnu.ac.ir](mailto:ali_barzegari@pnu.ac.ir)

#### چکیده

هدف از این مطالعه مقایسه دو شیوه تمرین هوازی بر سطوح SOD و TNF- $\alpha$  در بافت قلب رت های مبتلا به دیابت صورت گرفت. ۴۰٪ سر رت نر نژاد ویستار ده هفته ای به صورت تصادفی در چهار گروه ۱۰ تایی کنترل سالم، دیابت، دیابت MIT و دیابت HIT قرار گرفتند. گروه تمرینی شدت متوسط، ۵ جلسه در هفته به مدت ۸ هفته روی نوارگردان به مدت ۶۰ دقیقه و با سرعت ۲۵ متر در دقیقه و گروه تمرینی شدت بالا نیز ۵ جلسه در هفته به مدت ۸ هفته با زمان تمرین ۶۰ دقیقه و با سرعت ۳۴ متر در دقیقه دویدند. بافت قلب رت ها جهت تعیین میزان تغییرات SOD و TNF- $\alpha$  با استفاده از روش الیزا مورد بررسی قرار گرفت. جهت بررسی تفاوت بین گروهی متغیرها از آزمون های آماری تحلیل واریانس یک طرفه و تعقیبی توکی در سطح معناداری  $P \leq 0.05$  استفاده شد. نتایج نشان داد که اختلاف معناداری در سطوح TNF- $\alpha$  و SOD بافت قلب رت ها میان چهار گروه پژوهش وجود داشت ( $P \leq 0.001$ ) میزان سطوح TNF- $\alpha$  در گروه تمرینی HIT نسبت به گروه دیابتی نیز کاهش معناداری را نشان داد ( $P = 0.001$ ) در صورتی که این تغییرات در گروه تمرینی MIT نسبت به گروه دیابت کاهش غیرمعنادار بوده است ( $P = 0.117$ ) میزان سطوح SOD میان گروه های تمرینی MIT و HIT نسبت به گروه دیابتی نیز افزایش معناداری را نشان دادند ( $P = 0.001$ ). به نظر می رسد، تمرینات هوازی با شدت های مختلف سبب بهبود سطوح SOD و TNF- $\alpha$  می شود، گرچه شدت تمرین در تمرینات تناوبی عامل موثری در تغییرات سطوح هر دو متغیر بوده است.

#### اطلاعات مقاله:

نوع مقاله: مقاله پژوهشی

تاریخ دریافت: مهر ماه ۱۴۰۱

تاریخ ویرایش: بهمن ماه ۱۴۰۱

تاریخ پذیرش: اسفندماه ۱۴۰۱

#### واژه های کلیدی:

دیابت، HIT، MIT.

SOD، TNF- $\alpha$

#### ارجاع:

برزگری، نقیبی، صفایی، دشتی خویدکی و صالحی. مقایسه دو شیوه تمرین هوازی بر سطوح SOD و TNF- $\alpha$  در بافت قلب رتهای مبتلا به دیابت نوع دو. پژوهش در طب ورزشی و فناوری.

۱۲، ۱۴۰۱ (۲۴): ۴۳-۵۶

## مقدمه

دیابت یک بیماری متابولیک مزمن است (۱) که باعث کاردیومیوپاتی دیابتی می شود. تحقیقات نشان داده که پاتوفیزیولوژی کاردیومیوپاتی دیابتی منجر به افزایش تجمع چربی، هیپرگلیسمی، تولید بیش از حد گونه‌های فعال اکسیژن، التهاب قلبی و تجمع فیروز قلبی می شود و وجود استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتی بدیهی است (۲) و استرس اکسیداتیو ممکن است در دیابت به دلیل تولید بیش از حد گونه های اکسیژن فعال (ROS) مانند  $\text{O}_2\cdot\text{OH}$  و  $\text{H}_2\text{O}_2$  افزایش یابد. و/یا کمبود در سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی رخ دهد (۳). از طرفی، مشخص شده است که افزایش برخی سایتوکین های التهابی مانند تومور نکروز فاکتور آلفا ( $\text{TNF-}\alpha$ )، پروتئین واکنشگر C، اینترلوکین شش (-IL-6) و فیبرینوژن با گسترش دیابت به ویژه دیابت نوع دو همراه هستند.  $\text{TNF-}\alpha$  یک **سایتوکین** پیش التهابی است که به عنوان میانجی مقاومت به انسولین به ویژه در چاقی شناخته شده است (۴). افزایش ترشح  $\text{TNF-}\alpha$  به ویژه از ماکروفاژها به افزایش التهاب موضعی منجر میشود، طوریکه این سایتوکین التهابی به ویژه عملکرد قلبی-عروقی و مورفولوژی قلبی-عروقی را متأثر میکند (۵). پترسون بیان کرد که ورزش منظم به واسطه سرکوب  $\text{TNF-}\alpha$  و افزایش اینترلوکین ۱۰ به کاهش مقاومت انسولین ناشی از  $\text{TNF-}\alpha$  در بیماران دیابتی نوع دو کمک می کند (۶). در مطالعه دیگری نیز سه ماه تمرین استقامتی به کاهش سطوح رزیستین،  $\text{TNF-}\alpha$  و گلوکز در مردان مبتلا به دیابت نوع دو منجر شد (۷) و موجب مهار انتقال انسولین شده و بر متابولیسم گلوکز تأثیر می گذارد (۷). از طرفی، مطالعاتی نیز عدم تغییر سایتوکین های پیش التهابی مانند  $\text{TNF-}\alpha$  را به واسطه برنامه های تمرینی طولانی مدت در مردان و زنان چاق دیابتی یا غیردیابتی گزارش کرده اند. به طوریکه در مطالعه نسبتاً جدیدتر، درحالیکه ۱۲ هفته تمرین هوازی با کاهش معنادار وزن بدن در بیماران دیابتی نوع دو همراه بود، اما سطوح  $\text{TNF-}\alpha$  دستخوش تغییر معناداری نشد (۴). علاوه بر این، سایتوکین های التهابی احتمالاً با افزایش استرس اکسیداتیو، تغییر بیان کانال کلسیم و فعالیت و افزایش بیان سیکلواکسیژناز، مستقیماً باعث ایجاد اختلال در عملکرد قلب و عروق می شوند (۸).

استرس اکسیداتیو نیز نقش اساسی در آسیب سلولی ناشی از هایپرگلیسمی در دیابت دارد. سطح بالای گلوکز می تواند تولید رادیکال های آزاد را تحریک کند. سیستم دفاعی ضعیف بدن قادر به خنثی کردن تولید افزایش یافته ROS نیست و در نتیجه شرایط عدم تعادل بین ROS و محافظت از آنها اتفاق می افتد که منجر به تسلط بر شرایط استرس اکسیداتیو می شود (۹). از اینرو سوپراکسید دیسموتاز (SOD) که آنزیم آنتی اکسیدانی است نقش مهمی در محافظت در برابر آسیب های سلولی و بافت شناسی دارد (۱۰). تحقیقات نشان داده است بیماری دیابت و عوارض ناشی از آن با اصلاح سبک زندگی مانند فعالیت بدنی منظم قابل پیشگیری و درمان است (۱۱) و گزارش کرده اند ورزش می تواند موجب چندین اثر مفید از جمله بهبود عملکردهای قلبی و عوارض دیابت با افزایش آنزیم های آنتی اکسیدانی مانند SOD و تا حدی کاهش استرس اکسیداتیو شود (۱۲). گرچه انواع تمرینات ورزشی از جمله هوازی و بی هوازی حاد (یک جلسه تمرین) بطور بالقوه می تواند استرس اکسایش را بطور معناداری افزایش دهد، اما استرس اکسایشی در افراد تمرین کرده نسبت به افراد تمرین نکرده پایین تر است (۱۳) که دلیل این امر، ایجاد سازگاری در سیستم دفاعی آنتی

اکسیدانی بدن بعد از تمرینات ورزشی هوازی و بی‌هوازی می‌باشد. هرچه دفاع آنتی‌اکسیدانی درون‌زاد وضعیت مطلوب‌تری داشته باشد سطوح استرس اکسایشی پایین‌تر است (۱۴). ورزش منظم با شدت متوسط می‌تواند از طریق بهبود دفاع آنتی‌اکسیدانی موجب کاهش استرس اکسایشی و به دنبال آن کاهش عوارض دیابت شود. اکثر مطالعات نشان داده‌اند که تمرینات استقامتی با شدت پایین تا متوسط سبب افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی می‌شود، بطوریکه رمی و همکاران (۲۰۱۸) با بررسی اثر ۶ هفته تمرین استقامتی بر فعالیت SOD بافت هیپوکمپ رت‌های مبتلا به دیابت دریافتند که میزان SOD در دو گروه تمرینی سالم و دیابتی افزایش معنادار و در گروه کنترل دیابتی کاهش معنادار داشت (۱۵). ویتتی و همکاران (۲۰۱۵)، تاثیر ۱۲ ماه تمرینات نظارتی (تمرینات هوازی، مقاومتی و انعطاف پذیری) را روی بیماران دیابتی مورد مطالعه قرار دادند و دریافتند که اینگونه تمرینات می‌تواند موجب بهبود ذخیره آنتی‌اکسیدانی شود (۱۶). در مقابل، پری‌یرا و همکاران (۲۰۱۶) اثر هشت هفته تمرین شنای یک ساعته را روی موش‌های دیابتی بررسی کرده و گزارش کردند که تمرین شنا موجب کاهش گلوکز خون و سطح SOD در موش‌های دیابتی نسبت به گروه کنترل می‌شود (۱۷).

از اینرو فعالیت بدنی یک پاسخ التهابی کوتاه مدت ایجاد می‌کند که همراه با افزایش استرس اکسایشی و سطح CRP در پلاسما است که این پاسخ پیش‌التهابی با یک اثر طولانی مدت ضدالتهابی همراه است به طوری که فعالیت بدنی منظم موجب کاهش CRP، IL-6، TNF- $\alpha$  می‌شود (۱۸). در نتایج مطالعات، صبوری و همکاران، تفاوت معنی‌داری در غلظت SOD، GPX، TAC، و IL-6 در بین تمام گروه‌های تمرینی (HIIT، قدرتی و قدرتی + HIIT) نشان داد که مزایای فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی مختلف از HIIT، صرف نظر از نوع پروتکل تمرینی، ناشی می‌شود و نشان دادند که HDL، LDL، DBP، GPX، SOD، IL-6، TAC و HDL به طور قابل توجهی در گروه‌های تمرینی در مقایسه با گروه کنترل بهبود یافته و بیان کردند از دیدگاه بالینی عملی، عملکرد HIIT + ST برای بیماران T2D مزایایی خوبی دارد (۸). بنابراین شدت و مدت فعالیت بدنی متغیرهای مهمی هستند که می‌توانند در نوع پروتکل ورزشی، حجم تمرین و نیز بر شاخص‌های استرس اکسایشی موثر باشند و با توجه به ویژگی‌های حفاظتی و آنتی‌اکسیدانی فعالیت ورزشی و اثرات متناقض آن در بیمارانی که از دیابت و عوارض ناشی از آن و مصرف داروهای شیمیایی به مدت طولانی رنج می‌برند از یک سو و نیز با توجه به نقش‌های بسیار مهم این دو فاکتور در بیماری دیابت نوع دو از سوی دیگر، هدف از این مطالعه مقایسه دو شیوه تمرین هوازی با شدت‌های مختلف بر سطوح پلاسمایی SOD و TNF- $\alpha$  در بافت قلب رت‌های مبتلا به دیابت نوع دو است.

## روش پژوهش

### حیوانات

در این طرح تجربی که در دانشگاه پیام نور استان البرز انجام شد، تعداد ۴۰ سر موش نر ویستار ۱۰ هفته‌ای با میانگین وزن بدن  $27.0 \pm 3.0$  گرم به عنوان نمونه تحقیق از انستیتو رازی خریداری شد. موش‌ها در گروه‌های ۱۰ تایی و در محیطی با میانگین دمای  $22 \pm 1/4$  درجه سانتی‌گراد، رطوبت  $55 \pm 4$  درصد و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت در

قفس‌های مخصوص از جنس پلی کربنات نگهداری شدند. وزن رت‌ها در ابتدا و پایان پژوهش اندازه‌گیری شد. همچنین حیوانات در طی پژوهش از غذای پلت ساخت شرکت به‌پرور کرج روزانه به میزان ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن (با توجه به وزن کشی هفتگی) تغذیه شدند و به صورت آزاد از طریق بطری‌هایی به آب مصرفی دسترسی داشتند. پوشال مصرفی جهت استفاده در بستر قفس نگهداری حیوانات، خاک اره درشت از جنس چوب نراد (با رنگ روشن بدون گرد و خاک) در نظر گرفته شد که به ارتفاع ۳ تا ۵ سانتی متر از کف قفس قرار داده شد و دو بار در هفته در تمام دوره پژوهش تعویض انجام شدند. آب مصرفی رت‌ها در طول دوره پژوهش بر اساس میانگین مایعات مصرفی هر چهار حیوان در یک قفس و در ۲۴ ساعت ثبت گردید. شرایط نگهداری و کار با حیوانات براساس توصیه‌های قوانین حمایت از حیوانات آزمایشگاهی (NIH) انجام گرفت. ضمن این که پژوهش حاضر توسط کمیته اخلاق دانشگاه پیام نور با (کد No: IR.PNU.REC.1400.056) تایید و به ثبت رسیده است.

#### الفای دیابت

الفای دیابت با یکبار تزریق درون صفاقی محلول استرپتوزوتوسین (STZ) تهیه شده از شرکت سیگما کشور آلمان حل شده در بافر سیترات با  $\text{pH}=4/5$  و غلظت  $0/1$  مولار و با دوز ۵۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان انجام شد. تمامی تزریق‌ها پس از ۱۸ ساعت ناشتایی انجام شد. اندازه‌گیری گلوکز خون موش‌ها در سه مرحله پیش از تزریق STZ، ۴۸ ساعت پس از تزریق و پس از اتمام ۸ هفته تمرین ورزش هوازی بعد از ۱۰ ساعت ناشتایی صورت گرفت. ملاک دیابتی بودن، غلظت گلوکز خون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. تمامی موش‌های دریافت کننده STZ به دیابت دچار شدند. برای گروه کنترل نیز به منظور یکسان‌سازی اثر تزریق بافر سیترات  $0/1$  مولار با همان حجم مشابه به صورت درون صفاقی تزریق شد (۱۹).

#### پروتکل تمرینی

پس از انتقال موش‌های صحرایی به آزمایشگاه، به مدت یک هفته با نحوه انجام فعالیت روی نوارگردان (شرکت روژان آزما ساخت ایران) به صورت ۵ جلسه راه رفتن و دویدن با سرعت ۵ تا ۸ متر در دقیقه و شیب صفر درصد و به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه آشنا شدند. پس از سازگاری با محیط آزمایشگاه، روند دیابتی شدن صورت گرفت. ۹۶ ساعت پس از القاء دیابت، رت‌ها به طور تصادفی به چهار گروه و در هر گروه ۱۰ سر شامل: گروه‌های کنترل سالم، دیابت، دیابت+تمرین MIT و دیابت+تمرین HIT تقسیم شدند. یک محرک الکتریکی (۴-۵ میلی آمپر، مدت زمان ۱ ثانیه، با فاصله ۳ ثانیه بین هر تکرار) روی دم موش‌ها اعمال شد تا اطمینان حاصل شود که موش‌ها می‌توانند به شدت تمرین در هر گروه دست یابند (۲۰). براساس تحقیق هویدال و همکاران (۲۰۰۷) هر رت ابتدا به مدت ۱۰ دقیقه با شدت ۱۰ متر در دقیقه مرحله گرم کردن را سپری می‌کردند، سپس آزمون فزاینده ورزشی آغاز می‌شد، هر دو دقیقه سرعت ترمیم  $0/03$  متر بر ثانیه به صورت خودکار افزایش می‌یافت، تا زمانی که رت‌ها قادر به ادامه فعالیت ورزشی نبودند. فاصله دویده شده توسط هر رت به عنوان شاخص ظرفیت ورزشی در نظر گرفته شده است (۲۰، ۲۱). پس از برآورد ظرفیت ورزشی با توجه به فرمول  $y=162x-1$  برای رت‌ها مقادیر  $\text{VO}_2\text{max}$  محاسبه و شدت تمرینی بر

این اساس تنظیم شد (۲۰). کلیه تمرینات در صبح و بر اساس ترتیب مشخص انجام شد. برای رسیدن به شدت تمرینی مورد نظر، به مدت ۲ هفته موش‌ها با یک برنامه افزایشی با سرعت ۱۶ متر در دقیقه به مدت ۲۴ دقیقه شروع و هر هفته برای شدت متوسط به مقدار یک متر در دقیقه به سرعت و ۴ دقیقه به زمان و برای شدت بالا هر هفته ۲ متر در دقیقه و ۴ دقیقه به زمان آنها اضافه شد تا به سرعت مورد نظر برسند. گروه تمرینی شدت متوسط، ۵ جلسه در هفته به مدت ۸ هفته روی نوارگردان بدون شیب ویژه جوندگان به مدت ۶۰ دقیقه و با سرعت ۲۵ متر در دقیقه و گروه تمرینی شدت بالا نیز ۵ جلسه در هفته به مدت ۸ هفته با زمان تمرین ۶۰ دقیقه و با سرعت ۳۴ متر در دقیقه روی نوارگردان جوندگان دویدند (۲۲) (جدول ۱). برنامه گرم کردن در ابتدای هر جلسه تمرینی به صورت دویدن به مدت سه دقیقه با سرعت هفت متر در دقیقه و سپس افزایش دو متر در دقیقه به سرعت نوارگردان به ازای هر دقیقه، برای رسیدن به سرعت مورد نظر انجام شد. برای سرد کردن در انتهای هر جلسه تمرینی نیز سرعت نوارگردان به طور معکوس کاهش یافت تا به سرعت اولیه برسد. در این مطالعه برای اطمینان از ایزولود بودن تمرین در گروه‌های تمرینی بر اساس روش روکنمو و همکاران (۲۰۰۴) عمل شد. بر اساس این روش، زمان خالص تمرین در هر گروه بر اساس زمان، شدت و تکرار وهله‌های کار محاسبه و یکسان گردید (۲۳).

جدول ۱. پروتکل تمرینی

تمرین با شدت بالا		تمرین با شدت متوسط		جلسه	هفته
مدت تمرین	سرعت تمرین	مدت تمرین	سرعت تمرین		
(دقیقه)	(متر بر دقیقه)	(دقیقه)	(متر بر دقیقه)		
۲۴	۱۶	۲۴	۱۶	۱	۱
۲۸	۱۸	۲۸	۱۷	۲	
۳۲	۲۰	۳۲	۱۸	۳	
۳۶	۲۲	۳۶	۱۹	۴	
۴۰	۲۴	۴۰	۲۰	۵	
۴۴	۲۶	۴۴	۲۱	۱	۲
۴۸	۲۸	۴۸	۲۲	۲	
۵۲	۳۰	۵۲	۲۳	۳	
۵۶	۳۲	۵۶	۲۴	۴	
۶۰	۳۴	۶۰	۲۵	۵	
۶۰	۳۴	۶۰	۲۵	۵-۱	۸-۳



**جمع آوری نمونه‌ها**

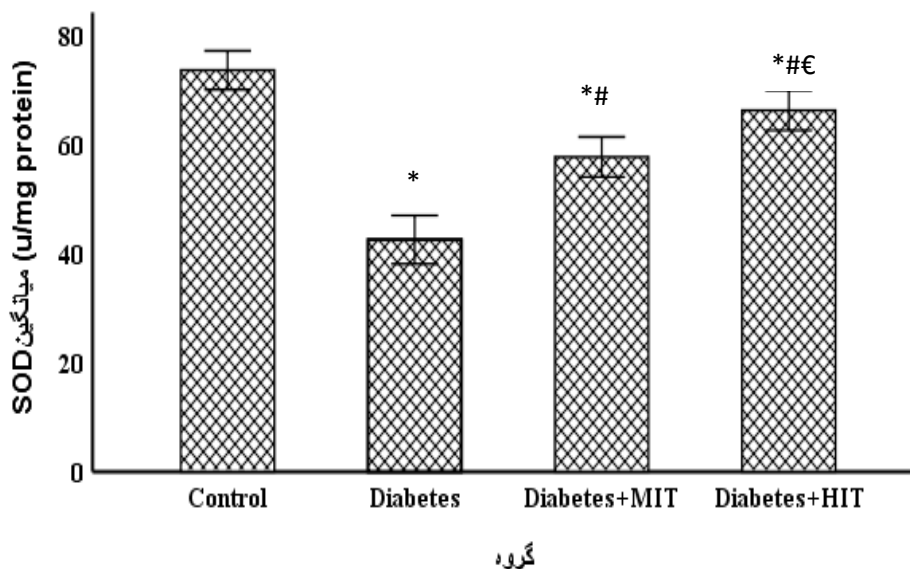
جهت حذف اثر حاد تمرین، نمونه‌برداری از حیوانات ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه مداخله انجام گرفت. بدین منظور ابتدا حیوانات توسط ترکیبی از داروی کتامین و زایلازین (۷۵ به ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت تزریق درون صفاقی بی‌هوش شدند و سپس کشته شدند. پس از شکافتن قفسه سینه، بافت قلب جدا و با استفاده از ترازوی سارتوریوس بی‌ال ۱۱۵۰۰ با دقت ۰/۰۰۱ وزن و در تیوب‌های مخصوص در مایع نیتروژن قرار داده شد، سپس برای نگه‌داری به فریزر دمای ۷۰- درجه سانتیگراد منتقل شد. به منظور تهیه سرم و انجام تحلیل آزمایشگاهی ۱۰۰ میلی‌گرم از بافت قلب با یک میلی‌لیتر بافر PBS ۱۰۰ میلی‌مولار هموژنیزه و به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۶۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد و محلول رویی به دست آمده برای سنجش شاخص‌های مورد نظر، پس از جداسازی با استفاده از یخ خشک به آزمایشگاه منتقل شد. برای سنجش سطوح SOD و TNF- $\alpha$  بافت قلب از کیت‌های ZellBio GmbH به ترتیب (Catalog ID: ZX-44108-96) و (Catalog ID: RK00027-96) ساخت کشور آلمان به روش الیزا بر اساس دستورالعمل کیت استفاده شد.

**روش آماری**

نرمالیده داده‌های مورد مطالعه با روش آماری شاپیروویلیک مورد بررسی قرار گرفت. پس از تایید نرمال بودن داده‌ها، برای مقایسه متغیرهای مورد مطالعه از روش آماری آنالیز واریانس یک طرفه استفاده گردید. در صورت معنادار بودن اختلاف بین گروه‌ها، از آزمون تعقیبی توکی برای مشخص کردن معناداری اختلاف این متغیرها بین گروه‌های مورد مطالعه دو به دو استفاده شده است. کلیه محاسبات با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۶ و در سطح معنی دار  $P \leq 0/05$  انجام شد.

**یافته‌ها**

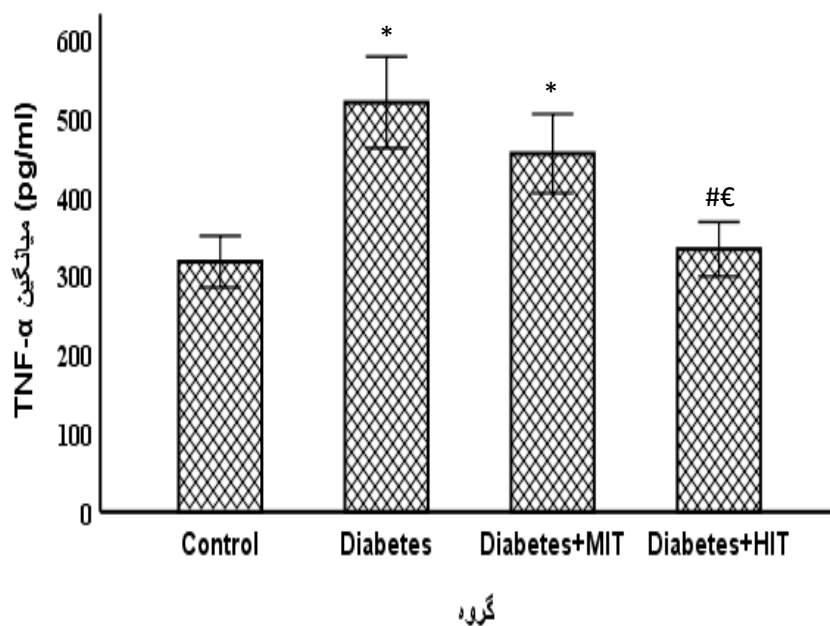
نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که تفاوت معناداری در وزن موش‌های گروه‌های مختلف تحقیق وجود ندارد ( $P=0/867$ ). همچنین یافته‌های حاصل از اجرای آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که اختلاف معناداری بین چهار گروه پژوهش در سطوح SOD بافت قلب رت‌های پژوهش وجود دارد ( $P \leq 0/001$ ). مقایسه بین گروهی با آزمون توکی نیز نشان داد که تغییرات SOD در رت‌های نر و بیستار در گروه دیابت نسبت به گروه کنترل به میزان ۴۲/۲۰٪ کاهش معنادار داشته است. میزان سطوح SOD میان گروه‌های تمرینی MIT و HIT نسبت به گروه دیابتی نیز تفاوت معناداری را نشان دادند ( $P=0/001$ )، به طوری که در گروه تمرینی MIT به میزان ۲۸/۵۸٪ و در گروه تمرینی HIT به میزان ۷۴/۵۵٪ نسبت به گروه دیابت افزایش معنادار داشته‌اند. در حالی که این تغییرات نسبت به گروه کنترل سالم به ترتیب به میزان ۲۱/۶۰٪ و ۹/۹۹٪ کاهش غیرمعنادار داشت ( $P=0/769$ ). تغییرات SOD بین گروه‌های تمرینی MIT و HIT نیز تفاوت معناداری داشته است ( $P=0/006$ )، بطوریکه مقادیر SOD در گروه تمرینی HIT به میزان ۱۴/۸۲٪ بیشتر از گروه تمرینی MIT بوده است (نمودار ۱).



نمودار ۱. تغییرات SOD (U/mg protein) در رت‌های نروبیستار در گروه‌های پژوهش  
\* علامت معناداری نسبت به گروه کنترل، # علامت معناداری نسبت به گروه دیابت، € علامت معناداری نسبت به گروه دیابت+MIT

از سویی دیگر نتایج حاصل از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که اختلاف معناداری در سطح  $TNF-\alpha$  بافت قلب رت‌ها میان چهار گروه پژوهش وجود دارد ( $P \leq 0/001$ ). مقایسه بین گروهی با آزمون توکی نیز نشان داد که تغییرات  $TNF-\alpha$  در رت‌های نروبیستار در گروه دیابت نسبت به گروه کنترل به میزان  $63/65\%$  افزایش معنادار داشته است. میزان سطح  $TNF-\alpha$  در گروه تمرینی HIT نسبت به گروه دیابتی نیز تفاوت معناداری را نشان داد ( $P = 0/001$ ), به طوری که به میزان  $35/83\%$  نسبت به گروه دیابت کاهش معنادار داشته است. در صورتی که این تغییرات در گروه تمرینی MIT نسبت به گروه دیابت کاهش غیرمعنادار بوده است ( $P = 0/117$ ). تغییرات  $TNF-\alpha$  در گروه تمرینی MIT نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنادار ( $P = 0/001$ ) و در گروه تمرینی HIT نسبت به گروه کنترل سالم افزایش غیرمعنادار داشت ( $P = 0/942$ ). تغییرات  $TNF-\alpha$  بین گروه‌های تمرینی MIT و HIT نیز تفاوت معناداری داشته است ( $P = 0/001$ ), بطوریکه مقادیر  $TNF-\alpha$  در گروه تمرینی HIT به میزان  $26/65\%$  بیشتر از گروه تمرینی MIT بوده است (نمودار ۲).





نمودار ۲. تغییرات TNF-α (pg/ml) در رت های نر و بیستار

\*علامت معناداری نسبت به گروه کنترل، #علامت معناداری نسبت به گروه دیابت، €علامت معناداری نسبت به گروه دیابت+MIT

## بحث

در تحقیق حاضر مقایسه دو شیوه تمرین هوازی با شدت های مختلف بر سطوح TNF-α و SOD در بافت قلب رت های مبتلا به دیابت نوع دو مورد بررسی قرار گرفت. نتایج تحقیق حاضر نشان داد اختلاف معناداری در سطوح TNF-α بافت قلب رت ها میان چهار گروه پژوهش وجود دارد و اینکه میزان سطوح TNF-α در گروه های تمرینی HIT نسبت به گروه دیابتی نیز تفاوت معناداری را نشان داد. در صورتی که این تغییرات در گروه تمرینی MIT نسبت به گروه دیابت کاهش غیرمعنادار بوده است.

همسو با نتایج تحقیق حاضر، در مطالعه صبوری و همکاران، تفاوت معنی داری در غلظت TNF-α و IL-6 را در بین تمام گروه های تمرینی (HIIT، قدرتی و قدرتی + HIIT) با گروه کنترل نشان داده شد (۸) مطالعات قبلی ارتباط قابل توجهی را بین التهاب و استرس اکسیداتیو گزارش کرده اند که به عنوان آبشار اکسیداتیو التهابی در دیابت شیرین نوع ۲ (T2DM)<sup>۲</sup> نامیده می شود. از سوی دیگر، اثرات ضد التهابی و استرس اکسیداتیو ورزش اخیرا مورد بحث قرار گرفته است. در این رابطه محمدی زاده و همکاران. نشان داد که ۱۲ هفته HIIT باعث کاهش پارامترهای پیش التهابی و بهبود عوامل ضد التهابی در دیابت نوع دوم شد (۲۴). خانان و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند که ورزش ترکیبی (هوازی + مقاومتی) در مقایسه با تمرینات هوازی یا مقاومتی به تنهایی تأثیر بیشتری بر کاهش TNF-α، CRP، IL-1β و IL-6

<sup>2</sup> - Type 2 diabetes mellitus

دارد (۲۵). نتایج مطالعه سلیمانی و همکاران نشان داد که شش هفته تمرین هوازی منجر به کاهش معنی‌دار  $TNF-\alpha$  در بافت قلب موش‌های دیابتی نوع یک شد (۲۶). اما،  $HIIT$  و  $MICT$  هیچ اثر حادی بر استرس اکسیداتیو و بیومارکرهای التهابی در بیماران مبتلا به  $T2D$  نداشتند (۲۷). مکانیسم دقیق اثر ضد التهابی تمرین مشخص نیست. با توجه به تحقیقات قبلی، به نظر می‌رسد کاهش وزن برای تعدیل عوامل التهابی لازم است (۸). سایتوکاین‌های التهابی، از جمله  $TNF-\alpha$  و  $CRP$ ، حساسیت به انسولین را افزایش داده و عوارض دیابت را کاهش می‌دهند (۲۸). از اینرو، پس از مداخله ورزشی، کاهش توده چربی احشایی و تولید میوکین‌های ضد التهابی عضلانی برای بهبود وضعیت التهابی پیشنهاد شده است (۲۹). یا مکاتیسیم دیگری که می‌توان به آن اشاره کرد این است که تمرینات استقامتی منظم از طریق کاهش تحریک سمپاتیکی و نیز افزایش سایتوکاین‌های ضد التهابی، موجب مهار رهایش سایتوکاین  $TNF-\alpha$  از بافت چربی و به دنبال آن کاهش غلظت مولکول چسبان بین سلولی  $ICAM-1$  می‌شود. تحقیقات نشان داده است که فعالیت‌های استقامتی منظم با کاهش چربی‌های مضر مانند  $TC$ ،  $TG$  و  $LDL-C$  و افزایش چربی‌های مفید همچون  $HDL-C$ ، خطر بیماری‌های قلبی عروقی را کاهش می‌دهند (۳۰). همچنین گزارش شده است بنابراین، احتمالاً، برنامه تمرینی  $HIIT$  با افزایش لیپولیز و کاهش توده چربی و افزایش توده بدون چربی بدن همراه بوده که می‌تواند سازوکاری برای کاهش سایتوکاین‌های پیش التهابی باشد (۳۰).

در تحقیق حاضر مقایسه دو شیوه تمرین هوازی ( $MIT$  و  $HIT$ ) بر سطوح  $SOD$  در بافت قلب رت‌های مبتلا به دیابت نوع دو مورد بررسی قرار گرفت. نتایج تحقیق حاضر نشان داد اختلاف معناداری در سطوح  $SOD$  بافت قلب رت‌ها میان چهار گروه پژوهش وجود دارد و اینکه میزان سطوح  $SOD$  میان گروه‌های تمرینی  $MIT$  و  $HIT$  نسبت به گروه دیابتی نیز افزایش معناداری را نشان دادند.

همسو با نتایج تحقیق حاضر، گنجی فراک والا و همکاران در مطالعه خود به نقش استرس اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی رتینوپاتی دیابتی پرداخته‌اند که با افزایش فعالیت  $SOD$  و کاهش سطح کل آنتی‌اکسیدان مشهود است، بنابراین  $SOD$  را به عنوان یک نشانگر زیستی استرس اکسیداتیو معرفی کردند (۳۱) یا با نتایج مطالعه پیرا و همکاران در سال نیز همسو است. این محققان با بررسی اثر ۸ هفته تمرین ورزشی شنا با شدت متوسط روی میزان  $SOD$  خون رت‌های مبتلا به دیابت نشان دادند که فعالیت  $SOD$  در رت‌های دیابتی کمتر از رت‌های گروه کنترل و تمرینی بود و فعالیت بدنی هوازی با شدت متوسط توانست این پارامتر را بازیابی کند (۱۷). در مقابل، فرهنگی و همکاران، نشان دادند با وجود افزایش مقادیر  $GPX$  و  $CAT$ ، تغییرات قابل توجهی در فعالیت  $SOD$  بافت قلبی موش‌های دیابتی مشاهده نگردید و اجرای ۸ هفته تمرین ورزشی استقامتی روی نوارگردان الکتریکی بر مقادیر  $SOD$  و کاتالاز بافت قلبی تاثیری نداشت (۳۲). یک مطالعه مشابه در افراد مبتلا به دیابت نوع دوم نشان داد که انواع مختلف تمرینات (تمرینات قدرتی، تمرینات هوازی، و تمرینات ترکیبی) افزایش قابل توجهی در آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در دیابت نوع دوم ایجاد می‌کند (۳۳) یا صبوری و همکاران در مطالعات خود مشاهده کردند،  $SOD$ ،  $GPX$  و  $TAC$  در تمرینات،  $HIIT$ ، قدرتی و قدرتی +  $HIIT$  نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌دار است (۸). میترانون و همکاران افزایش  $GPx$  و کاهش  $MDA$

پس از تمرین HIIT، نه تمرین ورزشی سنتی مشاهده کردند (۳۴). ملارد و همکاران نشان داد که تمرین HIIT قادر است ظرفیت آنتی اکسیدانی را افزایش دهد در حالی که تمرین مداوم این کار را نمی کند که نشان دهنده اثر برتر HIIT با زمان طولانی مدت است (۲۷). تأثیر تمرین طولانی مدت بر استرس اکسیداتیو در بیماران T2DM به طور کامل مورد بررسی قرار نگرفته است. گزارش شده است که مدت و شدت ورزش نقش اساسی در افزایش سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی دارد (۳۵). در این راستا، HIIT یک پروتئین کیناز فعال شده را فعال می کند که به طور قابل توجهی با هموستاز انرژی سلولی مرتبط است و باعث بیان مقادیر پرواکسی زوم گامای ۱ آلفا (PGC-1 $\alpha$ ) می شود (۳۶) و با افزایش در PGC1- $\alpha$  از تخریب سلول پیشگیری کرده و با کاهش ROS از ساختار قلب محافظت می کند (۳۷). علاوه بر این، نشان داد که ورزش هوازی با شدت بالا در بهبود آمادگی قلبی تنفسی در بیماران T2D نسبت به تمرینات با شدت پایین برتری داشته و فعالیت بدنی منظم حساسیت به انسولین را احتمالاً با کاهش تولید ROS و عوامل التهابی افزایش می دهد (۸) و تمرینات ورزشی ظرفیت آنتی اکسیدانی را افزایش می دهد که با نتایج مطالعه حاضر همسو بود.

هرچند نتایج این پژوهش از آثار محافظتی تمرین HIT نسبت به گروه تمرینات هوازی با شدت متوسط بر بهبود سطوح SOD و TNF- $\alpha$  حمایت میکند، ولی باید به برخی محدودیتهای این پژوهش نیز توجه داشته باشیم. استفاده از نمونه های حیوانی از محدودیتهایی است که تعمیم یافته های تحقیقی این پژوهش را به نمونه های انسانی با مشکل رو به رو میکند. تفاوت های فیزیولوژیکی و چرخه زندگی برخی از دلایلی است که میتواند این محدودیتهای را توضیح دهد. همچنین، هرچند بررسی سطوح SOD و TNF- $\alpha$  با انواع تمرینات ارزشمند است، اما توجه به سایر عوامل مؤثر بر مسیر تأثیرگذاری آنها نظیر مسیر پیامرسانی SOD و TNF- $\alpha$  در این پژوهش سنجیده نشده اند که میتوان در پژوهشهای بعدی با بررسی تغییرات آنها دانش موجود در این حوزه را تقویت کرد.

### نتیجه گیری

در مجموع نتایج این پژوهش نشان داد با توجه به حساسیت و دقت بیشتر شاخص های التهابی جدید، اندازه گیری این شاخص ها ابزار سودمندی در تشخیص التهاب و اختلالات عروقی است و از طرفی تمرینات استقامتی منظم و طولانی مدت (۵۵ تا ۸۵ درصد Vo2max) با کاهش مقادیر شاخص های التهابی می تواند در پیش گیری، کنترل و کاهش آترواسکلروز نقش موثری ایفا نماید. به نظر می رسد، تمرینات هوازی با شدت های مختلف سبب بهبود سطوح SOD و TNF- $\alpha$  می شود، گرچه شدت تمرین در تمرینات تناوبی عامل موثری در تغییرات سطوح هر دو متغیر بوده است، بطوریکه تأثیر بیشتر تمرینات هوازی با شدت بالاتر در تنظیم تعادل اکسایشی و نیز کنترل عوامل التهابی در رت های دیابتی نشان داده شد.

## تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از نتایج پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد است که مراتب قدردانی خود را از همکاران محترم مطالعه به سبب همکاری صمیمانه در اجرای این طرح اعلام می‌داریم.

## تعارض منافع

تعارض منافع وجود ندارد.

## References

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*. 2010;87(1):4-14.
2. Sharma M, Afaque A, Dwivedi S, Jairajpuri ZS, Shamsi Y, Khan MF, et al. Cichorium intybus attenuates streptozotocin induced diabetic cardiomyopathy via inhibition of oxidative stress and inflammatory response in rats. *Interdiscip Toxicol*. 2019;12(3):111.
3. Ahmed D, Sharma M, Kumar V, Bajaj HK, Verma A. 2 $\beta$ -hydroxybetulinic acid 3 $\beta$ -caprylate: an active principle from *Euryale Ferox Salisb.* seeds with antidiabetic, antioxidant, pancreas & hepatoprotective potential in streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of food science and technology*. 2015;52(9):5427-41.
4. Eizadi M, Haji Rasouli M, Khorshidi D. The Effect of 3 Months of Aerobic Training on TNF- $\alpha$  and Insulin Resistance in Obese Men with Type 2 Diabetes. *Journal of Sport Biosciences*. 2019;11(3):253-69.
5. Norouzpour M, Marandi SM, Ghanbarzadeh M, Zare Mayavan AA. The effect of combined training on serum concentrations of inflammatory cytokines and factors associated with metabolic syndrome in elderly women with fatty liver. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2022;15(2):64-75.
6. Wagenmakers AJ, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control. *Essays in biochemistry*. 2006;42:105-17.
7. Wenning P, Kreutz T, Schmidt A, Opitz D, Graf C, Voss S, et al. Endurance exercise alters cellular immune status and resistin concentrations in men suffering from non-insulin-dependent type 2 diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2013;121(08):475-82.
8. Sabouri M, Hatami E, Pournemati P, Shabkhiz F. Inflammatory, antioxidant and glycemic status to different mode of high-intensity training in type 2 diabetes mellitus. *Molecular Biology Reports*. 2021;48(6):5291-304.
9. Pandey KB, Mishra N, Rizvi SI. Protein oxidation biomarkers in plasma of type 2 diabetic patients. *Clinical biochemistry*. 2010;43(4-5):508-11.
10. Davari S, Talaei SA, Alaei H. Probiotics treatment improves diabetes-induced impairment of synaptic activity and cognitive function: behavioral and electrophysiological proofs for microbiome-gut-brain axis. *Neuroscience*. 2013;240:287-96.
11. Kennedy A, Nirantharakumar K, Chimen M, Pang TT, Hemming K, Andrews RC, et al. Does exercise improve glycaemic control in type 1 diabetes? A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(3):e58861.
12. Brocardo PS, Boehme F, Patten A, Cox A, Gil-Mohapel J, Christie BR. Anxiety-and depression-like behaviors are accompanied by an increase in oxidative stress in a rat model of fetal alcohol spectrum disorders: Protective effects of voluntary physical exercise. *Neuropharmacology*. 2012;62(4):1607-18.
13. Bloomer RJ, Fisher-Wellman KH. Blood oxidative stress biomarkers: influence of sex, exercise training status, and dietary intake. *Gender medicine*. 2008;5(3):218-28.

14. Elosua R, Molina L, Fito M, Arquer A, Sanchez-Quesada J, Covas M, et al. Response of oxidative stress biomarkers to a 16-week aerobic physical activity program, and to acute physical activity, in healthy young men and women. *Atherosclerosis*. 2003;167(2):327-34.
15. Rami M, Habibi A. Effect of 6-weeks of endurance training on the activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase enzymes in the hippocampus of experimental diabetic male Wistar rats. *SSU\_Journals*. 2018;26(6):483-94.
16. Vinetti G, Mozzini C, Desenzani P, Boni E, Bulla L, Lorenzetti I, et al. Supervised exercise training reduces oxidative stress and cardiometabolic risk in adults with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Scientific reports*. 2015;5(1):1-7.
17. Pereira AdS, Spagnol AR, Luciano E, Leme JACdA. Influence of aerobic exercise training on serum markers of oxidative stress in diabetic rats. *Journal of physical education*. 2016;27.
18. Plaisance EP, Grandjean PW. Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein. *Sports medicine*. 2006;36(5):443-58.
19. Dashti Khavidaki MH, Faramarzi M, Azamian Jazi A, Banitalebi E. Effect of endurance training intensity (low, moderate and high) on the expression of skeletal muscle ATGL protein and serum levels of insulin and glucose in male diabetic rats. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences*. 2018;23(2):92-102.
20. Bo H-X, Li W, Yang Y, Wang Y, Zhang Q, Cheung T, et al. Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China. *Psychological medicine*. 2020:1-2.
21. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2007;14(6):753-60.
22. Fathi Zadeh M, alimoradi s. THE EFFECT OF AEROBICS EXERCISE ON DEPRESSION, ANXIETY, AND STRESS IN WOMEN WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM. *Nursing and Midwifery Journal*. 2019;17(9):749-57.
23. Rognmo Ø, Hetland E, Helgerud J, Hoff J, Slørdahl SA. High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2004;11(3):216-22.
24. Asle Mohammadi Zadeh M, Kargarfard M, Marandi SM, Habibi A. Diets along with interval training regimes improves inflammatory & anti-inflammatory condition in obesity with type 2 diabetes subjects. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2018;17(2):253-67.
25. Hopps E, Canino B, Caimi G. Effects of exercise on inflammation markers in type 2 diabetic subjects. *Acta diabetologica*. 2011;48(3):183-9.
- 26.. !!! INVALID CITATION !!! {Sabouri, 2021 #4140;Soleymani, 2022 #4491}.
27. Mallard AR, Hollekim-Strand SM, Coombes JS, Ingul CB. Exercise intensity, redox homeostasis and inflammation in type 2 diabetes mellitus. *Journal of science and medicine in sport*. 2017;20(10):893-8.
28. Teixeira de Lemos E, Oliveira J, Páscoa Pinheiro J, Reis F. Regular physical exercise as a strategy to improve antioxidant and anti-inflammatory status: benefits in type 2 diabetes mellitus. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012.
29. rajabi a, akbarnejad a, siahkohian M, yari m. The response of TNF- $\alpha$ , IL-6 serum levels and lipid profiles to two aerobic training frequencies with the same volume in obese middle-aged women with type 2 diabetic. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2021;14(1):59-72.
30. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*. 2002;105(7):804-9.
31. FA G, Joseph J, George G. Serum total superoxide dismutase enzyme activity in type 2 diabetic

- patients with retinopathy in Mthatha region of the Eastern Cape Province of South Africa. *Biomedical Research*. 2017;28(2):532-8.
32. Farhangi N, Nazem F, Zehsaz F. Effect of endurance exercise on antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation in the heart of the streptozotocin-induced diabetic rats. *SSU\_Journals*. 2017;24(10):798-809.
33. Oliveira VNd, Bessa A, Jorge MLMP, Oliveira RJdS, de Mello MT, De Agostini GG, et al. The effect of different training programs on antioxidant status, oxidative stress, and metabolic control in type 2 diabetes. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2012;37(2):334-44.
34. Mitranun W, Deerochanawong C, Tanaka H, Suksom D. Continuous vs interval training on glycemic control and macro-and microvascular reactivity in type 2 diabetic patients. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2014;24(2):e69-e76.
35. de Moraes R, Van Bavel D, Gomes MdB, Tibiriçá E. Effects of non-supervised low intensity aerobic excise training on the microvascular endothelial function of patients with type 1 diabetes: a non-pharmacological interventional study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016;16(1):1-9.
36. De Sousa RAL. Brief report of the effects of the aerobic, resistance, and high-intensity interval training in type 2 diabetes mellitus individuals. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2018;38(2):138-45.
37. Khayampour N, Peeri M, Azarbayjani MA, Delfan M. Effects of High Intensity Interval Training on the Gene Expression of PGC1-A, CS and P-53 in the Cardiomyocyte of Male Obese Rats in Type 2 Diabetes. *The Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*. 2021;28(11):3215-25.