علوم زیستی ورزشی – زمستان ۱۴۰۰
دورهٔ ۱۳، شمارهٔ ۴، ص: ۴۸۸ –۴۷۳
نوع مقاله : علمی – پژوهشی
تاریخ دریافت : ۰۳ / ۰۲ / ۱۴۰۰
تاریخ پذیرش : ۱۳/ ۱۰ / ۱۴۰۰

تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید بر شاخص کلسیفیکاسیون عروقی و نیمرخ لیپیدی در موش‌های مبتلا به بیماری دیابت نوع دو

الهام خانی سانیج[۱] – خسرو ابراهیم*[۲] – محمدابراهیم رضوانی[۳] – حسین عزیزیان [۴]

۱.دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی دانشکدهٔ علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. استاد دانشکدهٔ علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران۳. استاد گروه فیزیولوژی، دانشکدهٔ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران۴. دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشکدهٔ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

چکیده

دیابت نوع دو نوعی بیماری مزمن متابولیکی است که با کلسیفیکاسوین عروقی و اختلال در میزان کربوهیدرات‌ها، لیپیدها و کمبود یا کاهش حساسیت به انسولین مشخص می‌شود. از طرفی به‌نظر می‌رسد نقش فعالیت ورزشی در کاهش میزان کلسیفیکاسوین عروقی مورد توجه است. در تحقیق حاضر به این مسئله پرداخته شد که آیا ۸ هفته تمرین تناوبی شدید (HIIT)به کاهش کلسیفیکاسیون عروقی و بهبود نیمرخ لیپیدی در موش‌های مبتلا به دیابت نوع دو منجر می‌شود. پژوهش حاضر از نوع بنیادی و روش آن تجربی است. در این مطالعه۴۰ سر رت نر نژاد ویستار پس از آشناسازی با محیط آزمایشگاه به‌طور تصادفی به چهار گروه دیابت (T2D, n=۱۰) دیابت- ورزش (EX-T2D, n=۱۰)، ورزش- کنترل (EX,CON n=۱۰) و کنترل (CON, n=۱۰) تقسیم شدند. طی ۵ هفته مراحل القای دیابت به حیوانات در گروه دیابت انجام گرفت. تمرینات اینتروال ۳ جلسه در هفته به مدت ۸ هفته با ۱۰۰ درصد حداکثر سرعت دویدن روی نوار گردان اجرا شد. برای بررسی بیان ژنRUNX2 از روش, Real time PCR و روش کالیمتریک به‌منظور ارزیابی انسولین و گلوکز و شاخص‌های نیمرخ لیپیدی استفاده شد. حیوانات در گروه T2D در مقایسه با گروه کنترل افزایش در میزان گلوکز، تری‌گلیسرید، کلسترول (P≤ ۰/۰۰۱) و LDL (P≤ ۰/۰۵) همچنین کاهش انسولین و HDL (۰/۰۵ ≥P) را نشان دادند. در گروه ورزش بیان RUNX2 نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری داشت (۰/۰۵ ≥P). همچنین میزان تری گلسیرید و کلسترول در گروه EX-T2D در مقایسه با گروه دیابت کمتر بود (۰/۰۵ ≥P) . نتایج تحقیق حاضر نشان داد تمرین تناوبی شدید منجر به کاهش کلسیفیکاسیون عروقی و بهبود شاخص‌های نیم‌رخ لیپیدی در موش‌های مبتلا به دیابت نوع دوم شد. با این حال مطالعات بیشتری مورد نیاز است

واژه‌های کلیدی

RUNX2، انسولین، تمرین تناوبی شدید، دیابت نوع دو ، کلسیفیکاسیون عروقی.

* نویسندهٔ مسئول: تلفن: ۰۹۱۲۱۱۶۴۰۱۶ Email:k-ebrahim@sbu.ac.ir

مقدمه

دیابت نوع دو نوعی بیماری سندروم متابولیکی مزمن است که با هایپرگلیسمی ناشی از نقص در ترشح انسولین مشخص می‌شود. هایپرگلیسمی مزمن با اختلال در عملکرد و نارسایی اندام‌های مختلف به‌ویژه چشم‌ها، کلیه‌ها، اعصاب، قلب و رگ‌های خونی همراه است (۱). براساس تحقیقات انجام‌گرفته، ریسک بیماری‌های قلبی در بیماران دیابتی ۲-۴ برابر است که سازوکار پاتوژنیک این بیماری، شواهد بالینی و گزینه‌های مدیریت و کنترل در بیماران قلبی دیابتی تا حدی متفاوت نسبت به مبتلایان قلبی غیردیابتی بوده و سن پایین شیوع دیابت و پیش‌روندگی بالای بیماری‌های قلبی دیابتی روزبه‌روز در حال افزایش است و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۳۰، ۵۷۲ میلیون نفر برابر ۱۰/۲ درصد مردم جهان مبتلا خواهند شد (۲). براساس نتایج تحقیقات این بیماری پیامدهای متابولیکی و پاتولوژیکی مختلفی دارد و دیابت نوع دو، از عوامل بسیار مهم در ایجاد کلسیفیکاسیون عروقی است (۳). کلسیفیکاسیون براساس محل رخداد به دو نوع اینتیمال و مدیال تقسیم می‌شود که کلسیفیکاسیون مدیال از مشخصه‌های آترواسکلروزیس و سختی دیواره‌های عروقی بوده و بیشتر در بیماری‌هایی مانند دیابت رایج است (۴).

کلسیفیکاسیون به‌دلیل تجمع غیرطبیعی مواد دیوارهٔ شریان ایجاد می‌شود. این مواد اغلب از ماکروفاژها تشکیل شده‌اند و حاوی لیپیدها، کلسیم و بافت همبند فیبری هستند. در واقع کلسیفیکاسیون ممکن است به سفت شدن رگ یا در نهایت پارگی منجر شود (۵, ۶). اگرچه کلسیفیکاسیون عروقی پدیده‌ای جدید نیست، با وجود این پاتوژنز این پیامد و سازوکار خاص مسئول کلسیفیکاسیون آئورت و در پی آن تخریب عملکردی قلبی عروقی هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است (۴). عوامل متعددی سبب ایجاد و تحریک در فرایند کلسیفیکاسیون عروقی می‌شوند و در سال‌های اخیر به‌طور گسترده مطالعه شده‌اند. این عوامل شامل نیروهای داخل شریانی، سلول‌های T و ماکروفاژها، استرس اکسیداتیو، انسولین، غلظت بالای گلوکز، افزایش سن، ROS و LDL هستند (۱۲-۷). کلسیفیکاسیون ناشی از هایپرگلیسمی به‌علت کاهش سطوح انسولین و افزایش مقاومت انسولین سبب افزایش سختی عروق، کاهش کامپلیانس عروقی، بسیاری از حوادث قلبی و عروقی و مرگ می‌شود (۱۳, ۱۴). تحقیقات متعددی همبستگی مثبتی را بین سطوح لیپوپروتئین‌ها و کلسیفیکاسیون عروقی نشان داده‌اند (۱۵). هایپرلیپیدمیا موجب تجمع لیپوپروتئین‌ها در فضای زیر اندوتلیال بافت‌های قلبی عروقی و در نتیجه شکل‌گیری فسفولیپازهای اکسیدشده از فاکتورهای فعال زیستی در کلسیفیکاسیون عروقی می‌شود (۱۶) و از آنجا که بیماری دیابت با دیس لیپیدمیا ارتباط بالایی دارد، به‌عنوان ریسک‌فاکتور قلبی عروقی در بیماران دیابتی مورد توجه

است (۱۷). در این زمینه در تحقیقی با بررسی ارتباط نیمرخ لیپیدی خون بر مسیر کلسیفیکاسیون عروق، بیان شده است افزایش HDL سبب کاهش بیان استئوکلسین مونوسیت‌ها از فاکتورهای مسیر کلسیفیکاسیون تحت تأثیر RUNX2 شده که استئوکلسین مونوسیت‌ها در اثر افزایش لیپیدهای اکسیدشده ناشی از دیابت افزایش می‌یابد (۱۸).

یکی از عوامل بسیار مهم در ایجاد کلسیفیکاسیون عروقی RUNX[1] است. RUNX2 اولین فاکتور نسخه‌برداری استئوبلاستی است که در تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی شناخته شده و با تغییر فنوتایپ استئوژنیک در سلول‌های عضلهٔ صاف عروق (SMC)، عامل اصلی پدیدهٔ کلسیفیکاسیون است (۱۹, ۲۰). مطالعات جدید این فاکتور را به‌عنوان ترکیب مهم و جدیدی در پاسخ به آسیب DNA، جفت کردن سیگنال آسیب DNA با هر دو مسیر بیان ژن استئوژنیک و آپوپتوزیز محسوب می‌کنند که عامل فراهم شدن و تسریع سازوکار کلسیفه شدن در سالمندی و بیماری‌های مزمن است (۲۱). براساس نتایج تحقیقات در شرایط بیماری‌های سندروم متابولیک به‌ویژه دیابت و کلیه، میزان کلسیفیکاسیون عروقی به طرز چشمگیری افزایش می‌یابد (۲۲). برای مثال اورفانیدو و همکاران (۲۰۱۰) در تحقیقی نشان دادند فاکتور رشد فیبروبلاست۲۱ (FGF21) به‌عنوان محافظ سیستم قلبی- عروقی از طریق مهار افزایش فعالیت RUNX2 به کاهش کلسیفیکاسیون عروقی و اختلال عملکرد عروقی منجر می‌شود (۲۳). در تحقیق دیگری بیان کردند RUNX2 به‌عنوان یک زیرواحد عامل اتصال هستهٔ آلفا در تمایز سلول‌های دیوارهٔ عروقی به سلول‌های شبه‌استئوکندروسیت نقش دارد و نتیجهٔ تحقیق حاکی از نقش حیاتی عملکرد RUNX2 در کلسیفیکاسیون عروق بیماران دیابتی است. بنابراین تنظیم افزایشی RUNX2 در بیماران دیابتی سبب افزایش بیان کلاژن ۱ و در نتیجه فیبروز آئورتی می‌شود (۲۴). همچنین در مطالعه‌ای به‌منظور بررسی کلسیفیکاسیون ناشی از دیابت محققان اظهار داشتند فعالیت ماکروفاژها در اثر افزایش سطوح گلوکز درر بیماران دیابتی به افزایش ترشح S100A9 و بیان پروتئین RAGE منجر شده است که یک مسیر پیش‌کلسیفه‌ای برای افزایش فاکتورهای استئوژنیک مانند RUNX2 در کلسیفیکاسیون عروقی است (۱۷).

با توجه با نقش RUNX2 در افزایش میزان کلسیفیکاسیون عروقی ناشی از بیماری دیابت، مطالعات همواره به‌دنبال راهکارهایی برای سرکوب و کاهش RUNX2 در مطالعات انسانی و حیوانی بوده‌اند. به‌نظر

1 . Runt-related transcription factor 2

می‌رسد توجه به نقش فعالیت ورزشی به‌عنوان روش پیشگیری و حتی درمان در این زمینه بسیار شایان توجه است. تحقیقات انجام‌گرفته در خصوص نقش فعالیت ورزشی بر میزان RUNX2 بسیار محدود است. با این حال، نشان داده شده که فعالیت ورزشی به‌عنوان روش درمانی و توانبخشی مؤثر برای افراد مبتلا به دیابت در نظر گرفته شده است (۲۷-۲۵).

در خصوص تأثیر فعالیت ورزشی بر فاکتورهای درگیر در کلسیفیکاسیون عروقی، چن و همکاران (۲۰۱۱) به بررسی تأثیر تمرین تردمیل بر کاهش بافت چربی و افزایش فرایند استوژنز از طریق تنظیم فاکتور گیرنده‌های تکثیرکنندهٔ پروکسیزوم گاما (PPARγ) و فاکتور استئوژنیک فاکتور رونویسی مربوط به مسیر (RUNX) در مدل پوکی استخوان پرداختند. نتایج نشان داد تمرین ورزشی از طریق افزایش PPARγ و کاهش RUNX2 به حفظ تودهٔ استخوانی منجر شد (۲۸). در این زمینه در تحقیق دیگری دلانیه و همکاران (۲۰۱۳) به بررسی ارتباط فعالیت جسمانی و شیوع کلسیفیکاسیون پرداختند. نتایج نشان داد با افزایش فعالیت جسمانی و پرهیز از کم‌تحرکی، می‌توان از شیوع کلسیفیکاسیون عروقی که پیش‌فاکتور آترواسکلوروزیس و بیماری‌های قلبی-عروقی است، جلوگیری کرد. همچنین به‌نظر می‌رسد تمرینات با شدت بالا تأثیرات بهتری در کاهش کلسیفیکاسیون عروقی دارد (۲۹). در تحقیق دیگری پیرالیس و همکاران (۲۰۱۸) با بیان نقش کلیدی مسیر استخوانی - عروقی در گسترش بیماری‌های قلبی و شکستگی‌های ناشی از دیابت تحت تأثیر مسیرهای پاتوژنیک مشترک شامل OPG/RANK/RANKL، محور FGF23/Klotho , هورمون‌های کلسیوتروپیک و سلول‌های استئوژنیک در حال گردش، افزایش فعالیت جسمانی مناسب و رژیم کنترل‌شده در مدیریت و کمک به بیماران دیابتی را حائز اهمیت دانستند (۳۰). از آنجا که تمرین‌های اینتروال با شدت بالا در عین کارایی بیشتر با توجه به زمان، جایگزین مناسبی نسبت به تمرین‌های هوازی بوده و تحقیقات بیانگر پیشرفت بیشتر فاکتورهای سلامتی آمادگی قلبی تنفسی و شاخص‌های گلایسمیک است، لیو و همکاران (۲۰۱۸) در مقالهٔ مروری خود بیان داشتند این تمرین به‌عنوان راهکار کلینیکال می‌تواند در جهت بهبود بیماران دیابتی مورد توجه قرار بگیرد (۳۱).

همان‌طورکه مطرح شد، کاسیفیکاسیون عروقی از پیامدهای متابولیکی و پاتولوژیکی در بیماری دیابت نوع دو است. از طرفی به‌نظر می‌رسد فعالیت ورزشی در درمان دیابت و پیشگیری از کلسیفیکاسیون عروقی ناشی از افزایش RUNX2 شناخته شده است. بنابراین تحقیق حاضر در پی پاسخگویی به این پرسش است که آیا تمرین تناوبی دویدن در موش‌های دیابتی، می‌تواندبه جلوگیری از کلسیفیکاسیون عروقی و بهبود شاخص‌های نیمرخ لیپیدی در موش‌های مبتلا به دیابت نوع دو منجر شود؟

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع بنیادی و روش آن تجربی است. در این پژوهش ۴۰ سر موش نر ویستار ۷-۸ هفته‌ای با میانگین وزنی ۲۰±۲۰۰ گرم از آزمایشگاه حیوانات پردیس بین‌الملل دانشگاه علوم پزشکی یزد خریداری و در محیطی با میانگین دمای ۱/۴±۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد و رطوبت ۴±۵۰ و چرخهٔ روشنایی تاریکی ۱۲:۱۲ در قفس‌های مخصوص از جنس پلی‌کربنات نگهداری شدند. تمامی حیوانات به آب و غذای مخصوص موش دسترسی آزاد داشتند. تمامی مراحل نگهداری و تشریح موش‌ها براساس کمیتهٔ اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران و با شناسهٔ اخلاق IR.SBU.REC.1400.026 انجام گرفت. حیوانات پس از آشناسازی با محیط آزمایشگاه به‌طور تصادفی به چهار گروه دیابت، دیابت تمرین، تمرین کنترل و کنترل تقسیم شدند . طی ۵ هفته مراحل القای دیابت به حیوانات در گروه دیابت انجام گرفت. در گروه‌های تمرینی موش‌ها ۸ هفته تمرین تناوبی بر تردمیل را اجرا کردند.

پروتکل تمرین

در ابتدا در مرحلهٔ آشناسازی موش‌ها دو بار در روز و به مدت ۵ روز و هر روز ۱۰ دقیقه با شیب صفر و سرعت ۸ متر بر دقیقه روی تردمیل راه رفتند. پس از پایان دورهٔ آشناسازی، موش‌ها آزمون فزایندهٔ پلکانی را اجرا کردند که این کار به‌منظور به‌دست آوردن حداکثر سرعت موش‌ها در نظر گرفته شد. ابتدا به مدت ۴ دقیقه با سرعت ۶ متر بر دقیقه برای گرم کردن روی تردمیل راه رفتند و سپس پروتکل اصلی با سرعت ۸ متر بر دقیقه به مدت ۲ دقیقه شروع شد و پس از هر ۲ دقیقه ۲ متر بر دقیقه به سرعت تردمیل اضافه شد تا زمانی‌که قادر به حفظ این شدت نبودند. آخرین تلاش هر موش به‌عنوان حداکثر سرعت در نظر گرفته شد. در نهایت پروتکل تمرینی به مدت ۸ هفته ۳ جلسه در هفته اجرا شد. در ابتدا به مدت ۵ دقیقه با شدت ۴۰-۵۰ درصد سرعت بیشینه برای گرم کردن و پس از آن با شدت ۵۰-۴۰ درصد حداکثر سرعت برای سرد کردن روی نوار گردان دویدند (۲۸) (جدول۱).

جدول ۱. پروتکل تمرین تناوبی

هفته	وهله‌های تمرین و استراحت
۱	۲ دقیقه با ۱۰۰ درصد حداکثر سرعت دویدن / ۱ دقیقه استراحت
۲	۲ دقیقه با ۱۰۰ درصد حداکثر سرعت دویدن+ ۱متر بر دقیقه / ۱ دقیقه استراحت
۳	۲ دقیقه با ۱۰۰ درصد حداکثر سرعت دویدن+ ۲ متر بر دقیقه / ۱ دقیقه استراحت
۴	۲ دقیقه با ۱۰۰ درصد حداکثر سرعت دویدن+ ۳ متر بر دقیقه / ۱ دقیقه استراحت
۵	۲ دقیقه با ۱۰۰ درصد حداکثر سرعت دویدن+ ۴ متر بر دقیقه / ۱ دقیقه استراحت
۶	۲ دقیقه با ۱۰۰ درصد حداکثر سرعت دویدن+ ۵ متر بر دقیقه / ۱ دقیقه استراحت
۷	۲ دقیقه با ۱۰۰ درصد حداکثر سرعت دویدن+ ۶ متر بر دقیقه / ۱ دقیقه استراحت
۸	۲ دقیقه با ۱۰۰ درصد حداکثر سرعت دویدن+ ۷ متر بر دقیقه / ۱ دقیقه استراحت

نحوهٔ القا

دیابت موش‌ها به مدت ۴ هفته با رژیم غذایی پرچرب و سپس تزریق STZ با دوز ۳۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به بیماری دیابت نوع دو مبتلا شدند.

ارزیابی قند خون ناشتای موش‌ها

به‌منظور اطمینان از القای بیماری ۷۲ ساعت پس از تزریق دوم، سنجش گلوکز از نمونهٔ خونی ورید دمی انجام گرفت. سطح گلوکز خون باید بیشتر از mg/dl۱۲۶ باشد.

حیوانات در گروه‌های تحقیق گروه دیابت (T2D, n= ۷)، دیابت-ورزش (EX-T2D, n=۷)، ورزش (EX, n= ۵) و ورزش-کنترل (EX-CON, n=۱۰)، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرینی با تزریق درون‌صفاقی ترکیبی از کتامین و زایلوزین بی‌هوش شدند و نمونهٔ خون به‌طور مستقیم از قلب حیوان گرفته شد و در ادامه بافت آئورت به‌منظور بررسی بیان ژن RUNX2 برداشته شد.

Real time PCR

پس از اجرای مراحل استخراج RNA کیفیت و غلظت RNA استخراج‌شده تعیین شد. پس از مشخص شدن غلظت و خلوص RNA های استخراج‌شده و حصول اطمینان از نبود آلودگی فنولی، پروتئین و DNA در محلول استخراجی اقدام به سنتز CDNA با استفاده از کیت سنتز cDNA شرکت TAKARA طی مراحل زیر و در حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر شد. میزان بیان ژن RUNX2 و ژن u6 به‌عنوان کنترل داخلی با استفاده از دستگاه Light Cycler 96 و رنگ syber green I تعیین شد. جفت پرایمرهای مربوط به هر ژن با استفاده از نرم‌افزار oligo7 طراحی و توسط شرکت Roche سنتز شد (۳۲).

سنجش شاخص‌های لیپیدی

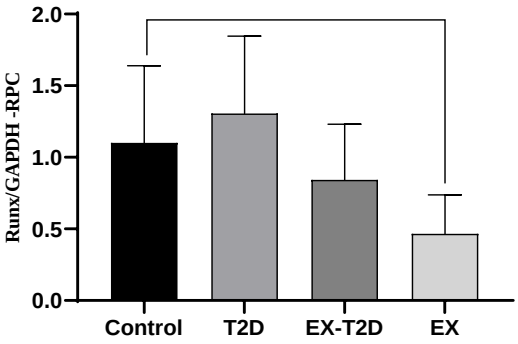
به‌منظور ارزیابی تری‌گلیسیرید، کلسترول، گلوکز، LDL و HDL از کیت‌های تشخیصی شرکت پارس‌آزمون ساخت ایران با حساسیت ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و ضریب تغییرات درون‌آزمون ۱/۴۷ درصد و ضریب تغییرات برون‌آزمون ۱/۰۶ درصد برای اندازه‌گیری تری‌گلیسیرید، با حساسیت ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و ضریب تغییرات درون‌آزمون ۰/۶۲ درصد و ضریب تغییرات برون‌آزمون ۰/۹۳ درصد به‌منظور اندازه‌گیری کلسترول، با حساسیت ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و ضریب تغییرات درون‌آزمون ۱/۴۹ درصد و ضریب تغییرات برون‌آزمون ۰/۶۹ درصد برای اندازه‌گیری گلوکز، با حساسیت ۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و ضریب تغییرات درون‌آزمون ۰/۸۲ درصد و ضریب تغییرات برون‌آزمون ۱/۰۸ درصد برای اندازه‌گیری HDL و با حساسیت ۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و ضریب تغییرات درون‌آزمون ۰/۶۷ درصد و ضریب تغییرات برون‌آزمون ۱/۴۵ درصد برای اندازه‌گیری LDL استفاده شد. همچنین مقادیر سرمی انسولین با استفاده از روش آزمایشگاهی ELISA و کیت کریتیو دایاگنوستیک با شمارهٔ کاتالوگDEIA1897 ساخت آمریکا اندازه‌گیری شد.

روش تجزیه‌وتحلیل آماری

تجزیه‌وتحلیل داده‌های تحقیق با استفاده از نرم‌افزار آماری Prism با نسخه ۸ انجام گرفت. طبیعی بودن داده‌ها به‌وسیلهٔ آزمون کولموگروف-اسمیرنوف مشخص شد. برای بررسی اختلاف معناداری بیان ژن RUNX2، و شاخص‌های نیمرخ لیپیدی در گروه‌های تحقیق از آزمون One way ANOVA با آزمون تعقیبی توکی و به‌منظور ارزیابی میزان گلوکز و تغییرات وزن از آزمون t تست مستقل استفاده شد. سطوح معناداری P≤ ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج تحقیق حاضر نشان داد ۸ هفته تمرین اینتروال شدید به کاهش در بیان ژن RUNX2 در گروه ورزش در مقایسه با گروه کنترل منجر شد ($F_{3,17}$=13.08, P=۰/۰۴). در خصوص تغییرات RUNX2 پس از القا مدل دیابت با مقایسهٔ بین گروه‌ها، آزمون تعقیبی توکی نشان داد در مقایسه با گروه کنترل، گروه دیابت افزایش معناداری در غلظت RUNX2 نشان نداد (P=۰/۹). همچنین بیان ژن RUNX2 در گروه EX-T2D در مقایسه با گروه دیابت پایین‌تر بود، اما به لحاظ آماری معنادار نبود (P≤ ۰/۰۵) (شکل ۱).

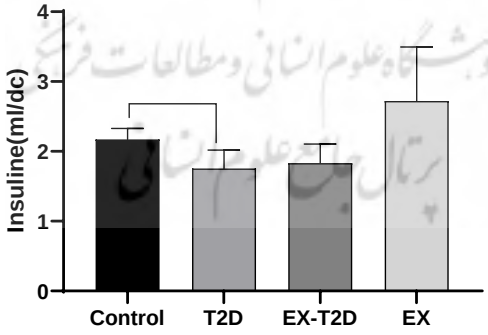


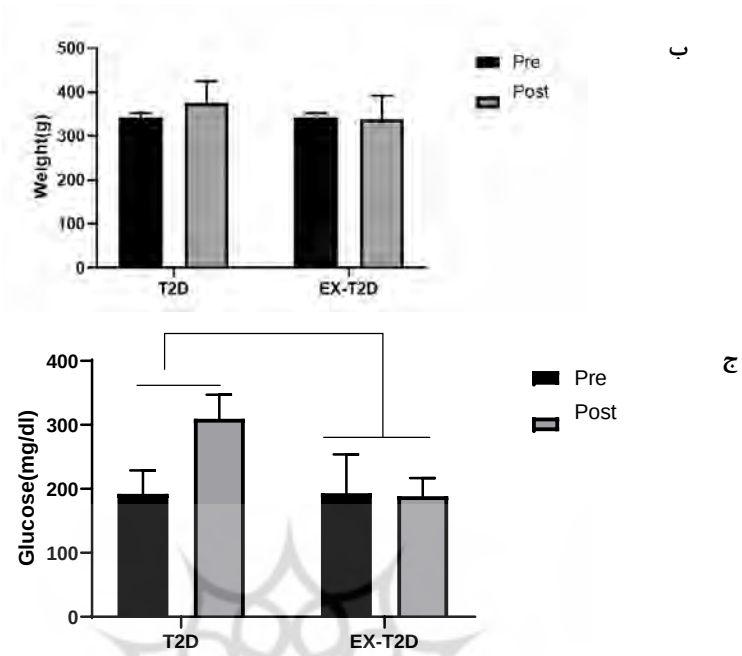
شکل ۱. بیان RUNX2 توسط Real time PCR انجام گرفت. بیان RUNX2 در گروه دیابت در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت. همچنین بیان RUNX2 در گروه EX در مقایسه با کنترل کمتر بود. مقادیر به‌عنوان میانگین ± SD گزارش شد (P≤ ۰/۰۵)

نتایج تحقیق حاضر نشان داد ۸ هفته تمرین اینتروال شدید به افزایش میزان انسولین در گروه ورزش در مقایسه با گروه کنترل منجر شد، اما به لحاظ آماری معنادار نبود (P=۰/۴). میزان انسولین در گروه دیابت به‌طور معناداری در مقایسه با گروه کنترل کمتر بود (P=۰/۰۲، $F_{۳,۲۳}$=۶/۵). همچنین میزان آن در گروه EX-T2D در مقایسه با گروه دیابت بیشتر بود، اما معنادار نبود (P=۰/۴) (شکل ۲-الف).

در خصوص تغییرات گلوکز و وزن در پیش و پس از ۸ هفته تمرین نتایج تحقیق کاهش میزان گلوکز در گروه EX-T2D در مقایسه با گروه T2D نشان داد (t=۴/۹،P=۰/۰۰۱). همچنین تغییرات وزن در گروه دیابت در مقایسه با هر دو گروه EX-T2D معنادار نبود (P=۰/۷، t=۱/۹) (شکل ۲- ج، د).

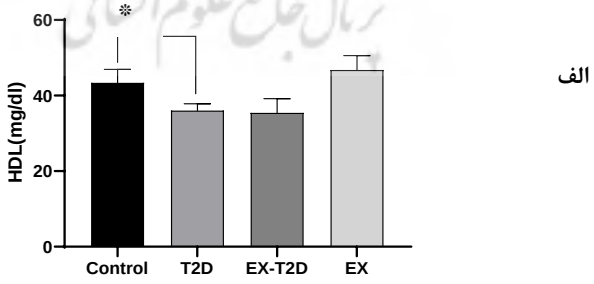
الف

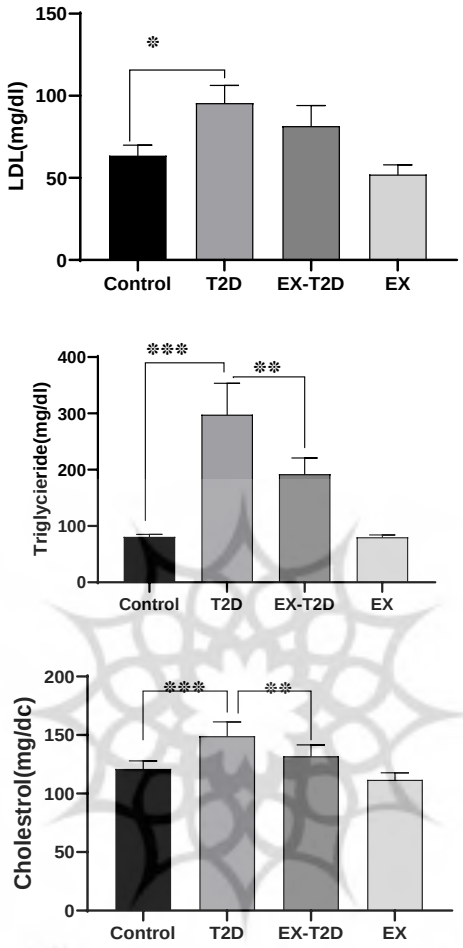




شکل ۲. سطوح انسولین و گلوکز در پیش و پس از ۸ هفته تمرین تناوبی با روش کلورمتریک ارزیابی شد. میزان انسولین به‌طور چشمگیری در گروه دیابت در مقایسه با گروه کنترل کاهش (۲- الف) و مقادیر گلوکز افزایش یافت (۲- ب). میانگین تغییرات گلوکز در گروه دیابت در مقایسه با گروه EX-T2D بالاتر بود. تغییرات وزن پس از ۸ هفته تمرین تناوبی بین گروه دیابت و دیابت ورزش معنادار نبود. مقادیر به‌عنوان میانگین ± SD گزارش شد (P≤ ۰/۰۵)

در خصوص تغییرات HDL ،LDL ، تری‌گلیسیرید و کلسترول پس از القای دیابت نتایج آزمون تعقیبی توکی کاهش میزان HDL (P=۰/۰۳) ، افزایش تری‌گلیسیرید، کلسترول و (P=۰/۰۰۱) و LDL در گروه دیابت نسبت به گروه کنترل را نشان داد (P=۰/۰۳) . همچنین میزان تری‌گلیسیرید و کلسترول در گروه EX-T2D در مقایسه با گروه دیابت کمتر بود (P=۰/۰۱)(شکل 3, C, D).





شکل ۴. ارزیابی مقادیر نیمرخ لیپیدی به روش کلورمتریک در گروه‌های تحقیق. میزان HDL در گروه دیابت در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت (الف). میزان LDL (ب) تری‌گلیسیرید (ج) و کلسترول (د) بیشتری در گروه دیابت نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. همچنین میزان تری‌گلیسیرید و کلسترول در گروه EX-T2D نسبت به گروه دیابت به‌طور معناداری کمتر بود. مقدار به‌عنوان میانگین ± SD گزارش شد.

بحث

هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر بیان فاکتور درگیر در سفتی عروق و شاخص‌های نیمرخ لیپیدی در موش‌های مبتلا به دیابت نوع دو بود. در خصوص کلسیفیکاسیون عروقی ناشی از بیماری دیابت و تغییرات RUNX2 ، نتایج نشان داد بیان ژن RUNX2 در گروه دیابت

نسبت به گروه کنترل افزایش معنادار نداشت (شکل ۱). براساس مطالعات انجام‌گرفته RUNX2 عامل اصلی پدیدهٔ کلسیفیکاسیون عروقی در بیماری‌های سندروم متابولیک است (۱۹, ۲۰). نتایج تحقیقات نشان دادند هایپرگلیسمیا ناشی از دیابت ملتیوس با تأثیر بر AKT و فسفوریلاسیون آن در جایگاه S473 عروق موش‌های دیابتی، سبب افزایش فعالیت RUNX2 و کلسیفیکاسیون عروقی می‌شود (۳). غیرهمسو با تحقیق حاضر جینار و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند در حیوانات دیابتی مقدار RUNX2 افزایش یافت و زمانی‌که حیوانات تحت درمان با چای سبز قرار گرفتند، مصرف چای سبز به کاهش عوامل التهابی و RUNX2 منجر شد (۳۳). افزون بر این به‌نظر می‌رسد افزایش شدید قند خون و در پی آن هایپرگلایسمی ایجادشده به افزایش میزان RUNX2 به‌عنوان شاخص کلسیفیکاسیون عروقی منجر می‌شود. در تحقیق حاضر میزان گلوکز در گروه دیابت به‌طور معناداری افزایش یافت (شکل ۲-ب)، اما افزایش معناداری در میزان RUNX2 دیده نشد. از آنجا که عوامل ظهور این فاکتور و مسیرهای سیگنالی مؤثر و مرتبط آن در حال بررسی است، در تحقیقی جدید نشان داده شده است افزون‌بر هایپرگلایسمیا، نوسانات بالای غلظت گلوکز در افزایش RUNX2 از مسیر سیگنالی p38 MAPK در کلسیفیکاسیون عروقی نسبت به سطح بالای ثابت گلوکز اهمیت بیشتری دارد (۲۴). علاوه‌بر این، مطالعات نشان داده‌اند که کمبود فاکتوری به نام کلوتو احتمالاً در بیماری‌های دریچهٔ آئورت به‌دلیل کاهش فعالیت AMPK موجب افزایش در بیان RUNX2 و پروتئین کلاژن نوع یک می‌شود (۳۴). همچنین در تحقیقات اخیر دیگر بیان شده است افزون‌بر هایپرگلیسمیا، نقش افزایش پروتئین‌های گلیکوزیله‌شده با AGEs و تغییر شکل جزئی O-linked β-N-acetylglucosamine در افزایش مسیرهای پاتولوژیک داخل‌سلولی و گسترش تمایز استئوژنیک و کلسیفیکاسیون سلول‌های عضلهٔ صاف عروقی شایان توجه است (۳۵). احتمالاً بتوان گفت صرفاً افزایش در قند خون به‌تنهایی به‌عنوان فاکتور مؤثر بر تغییرات RUNX2 کافی نیست. مطالعات انجام‌گرفته در زمینهٔ نقش فعالیت ورزشی بر RUNX2 بسیار محدود است. تحقیق حاضر تغییر معنادار در میزان RUNX2 در گروه ورزش در مقایسه با گروه کنترل را نشان داد (شکل ۱). طبق نتایج تحقیقات انجام‌گرفته می‌توان گفت احتمالاً تمرین تناوبی شدید به کاهش نسبت ATP به ADP و افزایش AMPK (۳۶) و افزایش در میزان AMPK به کاهش بیان RUNX2 در هر دو گروه تمرینی منجر شده است که در گروه کنترل این کاهش معنادار بود. در این زمینه لیو و همکاران (۲۰۲۱) در تحقیق مروری بیان داشتند تغییرات معنادار سلول‌های عضلهٔ صاف عروق پس از بیشتر از ۱۲ هفته تمرین با شدت بالا ایجاد خواهد شد (۳۷).

از دیگر نتایج تحقیق حاضر کاهش میزان گلوکز همسو با نتایج تحقیق ژنگ و همکاران (۲۰۲۰) در گروه دیابت تمرین تحت تأثیر ۸ هفته تمرین تناوبی شدید بود. یکی از دلایل این تغییر با توجه به نتایج تحقیقات مبنی بر کاهش محتوای GLUT4 عضله در موش‌های مبتلا به دیابت نوع دو و افزایش آن با تمرین تناوبی شدید است (۳۸). علت افزایش GLUT4 می‌تواند مستقل از انسولین و تحت تأثیر پروتئین AS 160یکی از لایه‌های فرعیAKT باشد که نقش کلیدی در برداشت گلوکز توسط عضله دارد (۳۹). همچنین از دیگر نتایج تحقیق حاضر کاهش انسولین در گروه دیابت در مقایسه با گروه کنترل بود (شکل (۲- الف) که در اثر تزریق STZ و تخریب عملکرد سلول‌های بتای پانکراس، سبب کاهش میزان انسولین تولیدی می‌شود (۴۰). در این تحقیق تغییر معناداری در غلظت انسولین در گروه دیابت تمرین در مقایسه با گروه دیابت مشاهده نشد و در گروه تمرین کنترل همسو با تحقیق سوری و همکاران (۲۰۱۹) با بررسی اثر ۱۲ هفته تمرینات تناوبی شدید و مقاومتی در موش‌های دیابتی افزایش غلظت انسولین مشاهده شد (۴۱). کاهش میزان انسولین یا مقاومت به انسولین در دیابت نوع دو توانایی سلول‌های عضلانی را در گرفتن گلوکز و تری‌گلیسیرید و سایر شاخص‌های نیمرخ لیپیدی مختل می‌کند، که در نهایت به سطح بالای این شاخص‌ها در خون می‌انجامد (۴۲). به‌منظور ارزیابی شاخص‌های نیمرخ لیپیدی نتایج تحقیق حاضر نشان داد در موش‌های دیابتی میزان تری‌گلیسیرید، کلسترول، HDL و LDL در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معناداری افزایش یافت (شکل ۳- الف،ب،ج،د). این تغییرات می‌تواند ناشی از تخریب حساسیت انسولین در سلول‌های عضلهٔ اسکلتی و دیگر بافت‌های بدن و عدم تنظیم سطوح گلوکز در بیماران دیابتی و بنابراین نقص در سوخت‌وساز گلیکوپروتئین‌ها باشد. همسو با ونگ و همکاران (۲۰۱۷) در گروه‌های تمرین کلسترول و تری‌گلیسیرید کاهش معناداری را نسبت به گروه‌های کنترل نشان داد. با توجه به نتایج مطالعات انجام‌گرفته تمرینات تناوبی شدید بیان ژن‌های تخریب‌شده درگیر در بتا اکسیداسیون (PPARa، CPT1a و HAD) و لیپوژنز (SREBP1، ACC1 و FAS) در اثر رژیم غذایی چرب را بازسازی می‌کند و سبب بهبود نیمرخ لیپیدی می‌شود (۴۳). درحالی‌که در تحقیق حاضر تغییرات کاهشی میزان LDL و افزایشی HDL، غیرهمسو با مطالعهٔ بیان‌شده و همسو با نتایج تحقیق ژنگ و همکاران (۲۰۲۰) پس از ۸ هفته تمرین تناوبی شدید در موش‌های دیابتی، معنادار نبود و می‌توان علت این اختلاف نتایج را ناشی از مدل حیوان انتخابی در تحقیقات انجام‌گرفته دانست (۳۸). شایع‌ترین اختلال لیپیدی در دیابت نوع دو افزایش تری‌گلیسیرید، کلسترول خون و کاهش HDL است که از عوامل تشخیص بیماری‌های سندروم متابولیک و دیابت هستند. در خصوص تأثیر فعالیت ورزشی بر شاخص‌های نیمرخ

لیپیدی می‌توان گفت احتمالاً تمرین تناوبی با تأثیر بر فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز (LPL) به کاهش تری‌گلیسیرید و تبدیل VLDL به HDL منجر شده، و در نهایت مقدار HDL افزایش یافته است. همچنین به‌نظر می‌رسد فعالیت تناوبی شدید به افزایش میزان هورمون‌های کاتکولامینی و هورمون رشد منجر شده است که این هورمون‌ها نیز می‌توانند سطح لیپولیز را افزایش دهند (۴۴, ۴۵) و بهبود مشاهده‌شده در نیمرخ لیپیدی را در تحقیق حاضر توجیه کنند. افزون‌بر این احتمال می‌رود که سازوکارهای بهبود عملکرد انسولین که سبب تغییراتی در سطوح چربی و لیپوپروتئین‌های خونی می‌شوند، از عوامل دیگر بهبود نیمرخ لیپیدی هستند.

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد تمرین تناوبی شدید به‌عنوان مداخلهٔ مثبت به کاهش RUNX2 به عنوان شاخص کلسیفیکاسیپن عروقی در موش‌های مبتلا به دیابت نوع دو منجر شد. به‌طور کلی به‌نظر می‌رسد اجرای تمرینات تناوبی شدید با کاهش سطوح شاخص‌های کلسیفیکاسیون و نیمرخ لیپیدی احتمالاً نقش مؤثری در کنترل بیماری دیابت نوع دو دارد.

منابع و مآخذ

1.Mellitus D. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2005;28(S37):S5-S10

2.Rajbhandari J, Fernandez CJ, Agarwal M, Yeap BXY, Pappachan JM. Diabetic heart disease: A clinical update. World Journal of Diabetes. 2021;12(4):383

3.Rogers MA, Aikawa E. Modifying vascular calcification in diabetes mellitus: contribution of O-GlcNAcylation. Am Heart Assoc; 2014

4.Singh A, Tandon S, Tandon C. An update on vascular calcification and potential therapeutics. Molecular Biology Reports. 2021. 1-10.

5.Berliner J, Navab M, Fogelman A, Frank J, Demer L, Edwards P, et al. Atherosclerosis: Basic Mechanisms: Oxidation, Inflammation, and Genetics. ACC Current Journal Review. 1996;3(5):37

6.Campbell G, Campbell J. Vascular smooth muscle and aterial calcification. Zeitschrift für Kardiologie. 2000;89(2):S054-S62

7.Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism. 2004;286(5):E686-E96

8.Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. Circulation research. 2004;95(11):1046-57

9.Giachelli CM, Speer MY, Li X, Rajachar RM, Yang H. Regulation of vascular calcification: roles of phosphate and osteopontin. Circulation research. 2005;96(7):717-22

10.Hofbauer L, Brueck C, Shanahan C, Schoppet M, Dobnig H. Vascular calcification and osteoporosis—from clinical observation towards molecular understanding. Osteoporosis International. 2007;18(3):251-9

11.Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. Circulation research. 2006;99(10):1044-59

12.Kay AM, Simpson CL, Stewart JA. The role of AGE/RAGE signaling in diabetes-mediated vascular calcification. Journal of diabetes research. 2016;2016

13.Boström KI. Where do we stand on vascular calcification? Vascular pharmacology. 2016;84:8-14

14.Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, Mori H, Romero ME, Finn AV, et al. Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2017;37(2):191-204

15.Ong KL, McClelland RL, Allison MA, Cushman M, Garg PK, Tsai MY, et al. Lipoprotein (a) and coronary artery calcification: prospective study assessing interactions with other risk factors. Metabolism. 2021;116:154706

16.Tintut Y, Hsu JJ, Demer LL. Lipoproteins in cardiovascular calcification: potential targets and challenges. Frontiers in cardiovascular medicine. 2018;5:172

17.Kawakami R, Katsuki S, Travers R, Romero DC, Becker-Greene D, Passos LSA, et al. S100A9-RAGE Axis Accelerates formation of macrophage-mediated extracellular vesicle microcalcification in diabetes mellitus. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2020;40(8):1838-53

18. Maddaloni E, Xia Y, Park K, D'Eon S, Tinsley LJ, St-Louis R, et al. High density lipoprotein modulates osteocalcin expression in circulating monocytes: a potential protective mechanism for cardiovascular disease in type 1 diabetes. Cardiovascular diabetology. 2017;16(1):1-11

19.Lin M-E, Chen T, Leaf EM, Speer MY, Giachelli CM. Runx2 expression in smooth muscle cells is required for arterial medial calcification in mice. The American journal of pathology. 2015;185(7):1958-69

20.Banerjee C, McCabe LR, Choi JY, Hiebert SW, Stein JL, Stein GS, et al. Runt homology domain proteins in osteoblast differentiation: AML3/CBFA1 is a major component of a bone-specific complex. Journal of cellular biochemistry. 1997;66(1):1-8

21.Cobb AM, Yusoff S, Hayward R, Ahmad S, Sun M, Verhulst A, et al. Runx2 (Runt-Related Transcription Factor 2) Links the DNA Damage Response to Osteogenic Reprogramming and Apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cells. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2021;41(4):1339-57

22.Mencke R, Hillebrands J-L, consortium N. The role of the anti-ageing protein Klotho in vascular physiology and pathophysiology. Ageing research reviews. 2017;35:124-46

23.Orfanidou T, Iliopoulos D, Malizos KN, Tsezou A. Involvement of SOX-9 and FGF-23 in RUNX-2 regulation in osteoarthritic chondrocytes. Journal of cellular and molecular medicine. 2009;13(9b):3186-94

24.Zhang Z-Y, Wang N, Qian L-L, Miao L-F, Dang S P, Wu Y, et al. Glucose fluctuations promote aortic fibrosis through the ROS/p38 MAPK/Runx2 signaling pathway. Journal of vascular research. 2020;57(1):24-33

25.Codella R, Terruzzi I, Luzi L. Why should people with type 1 diabetes exercise regularly? Acta diabetologica. 2017;54(7):615-30

26.Pan B, Ge L, Xun Y-q, Chen Y-j, Gao C-y, Han X, et al. Exercise training modalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity. 2018;15(1):72

27.Kirwan JP, Sacks J, Nieuwoudt S. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. Cleveland Clinic journal of medicine. 2017;84(7 Suppl 1):S15

28.Chen Y, Wang S, Bu S, Wang Y, Duan Y, Yang S. Treadmill training prevents bone loss by iiii ii tinn ff PPARγ exrr essinn btt ttt rr mmtt igg ff Runx2 expression in ovariectomized rats. European journal of applied physiology. 2011;111(8):1759-67.

29.Delaney JA, Jensky NE, Criqui MH, Whitt-Glover MC , Ima JA, Allison MA. The association between physical activity and both incident coronary artery calcification and ankle brachial index progression: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Atherosclerosis. 2013;230(2):278-83

30.Pieralice S, Vigevano F, Del Toro R, Napoli N, Maddaloni E. Lifestyle management of diabetes: implications for the bone-vascular axis. Current diabetes reports. 2018;18(10):1-13

31.Jing-Xin L, Lin Z, Pei-Jun L, Ning L, Yan-Bing X. Effectiveness of high-intensity interval training on glycemic control and cardiorespiratory fitness in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. 2018

32.Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time aaatt itative PCR add tee −− ΔΔCT met.... metssss . 00;;; ((( )) :422-8

33.Gennaro G, Claudino M, Cestari TM, Ceolin D, Germino P, Garlet GP, et al. Green tea modulates cytokine expression in the periodontium and attenuates alveolar bone resorption in type 1 diabetic rats. PLoS One. 2015( ) ;; e0134784

34.Chen J, Lin Y, Sun Z. Deficiency in the anti-aging gene Klotho promotes aortic valve fibrosis trr gggh AMPK α-mediated activation of RUNX 2. Aging cell. 2016;15(5):853-60

35. Chen Y, Zhao X, Wu H. Arterial stiffness: a focus on vascular calcification and its link to bone mineralization. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2020;40(5):1078-93

36.MacInnis MJ, Gibala MJ. Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. The Journal of physiology. 2017;595(9):2915-30.

37.Liu Y, Sun Z, Chen T, Yang C. Does exercise training improve the function of vascular smooth muscle? A systematic review and meta-analysis. Research in Sports Medicine. 2021:1-16

38.Zheng L, Rao Z, Guo Y, Chen P, Xiao W . High-intensity interval training restores glycolipid metabolism and mitochondrial function in skeletal muscle of mice with type 2 diabetes. Frontiers in Endocrinology. 2020;11

39. Iaccarino G, Franco D, Sorriento D, Strisciuglio T, Barbato E, Morisco C . Modulation of insulin sensitivity by exercise training: implications for cardiovascular prevention. Journal of Cardiovascular Translational Research. 2021;14(2):256-70

40. Gheibi S, Kashfi K, Ghasemi A. A practical guide for induction of type-2 diabetes in rat: Incorporating a high-fat diet and streptozotocin. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2017;95:605-13

41. Soori R, Ravasi A, Choobineh S, Motiee M, Sohrabi F, Baesi K, et al. The response of insulin signaling proteins IRS1 and PTP-1B to endurance, HIIT and resistance training in rats with experimental diabetes. Science & Sports. 2019;34(3):e229-e33

42. Misra A, Alappan NK, Vikram NK, Goel K, Gupta N, Mittal K, et al. Effect of supervised progressive resistance-exercise training protocol on insulin sensitivity, glycemia, lipids, and body composition in Asian Indians with type 2 diabetes. Diabetes care. 2008;31(7):1282-7

43.Wang N, Liu Y, Ma Y, Wen D. High-intensity interval versus moderate-intensity continuous training: Superior metabolic benefits in diet-induced obesity mice. Life sciences. 2017;191:122-31

44.Esfarjani F, Rashidi F, Marandi SM. The effect of aerobic exercise on blood glucose, Lipid Profile and Apo. Journal of Ardabil University of Medical Sciences. 2013;13(2):132-41

45.Rashidlamir A, Alizadeh A, Ebrahimiatri A, Dastani M. The effect of four-week period of aerobic exercise with cinnamon consumption on lipoprotein indicates and blood sugar in diabetic female patients (type 2). SSU_Journals. 2013;20(5):605-14

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی

The effect of 8 weeks of high-intensity interval training on vascular calcification index in mice with type 2 diabetes

Elham Khani Sanij[1] - Khosrou Ebrahim*[1] - Mohammad Ebrahim Rezvani[2] - Hossein Azizian[2]

1.Student, Faculty of Sport Sciences and Health. Shahid Beheshti University, Tehran, Iran 2. Professor, Faculty of Sport Sciences and Health. Shahid Beheshti University, Tehran, Iran 3. Professor, Department of Physiology, School of Medicine Shahid Sadoughi University of Medical Sciences. Yazd. Iran4. Associated Professor, Department of Physiology, School of Medicine Shahid Sadoughi University of Medical Sciences. Yazd. Iran

(Received: 2021/05/24; Accepted:2022/01/03)

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disease characterized by vascular classification and impaired carbohydrates, lipids, and lack of insulin secretion or decreased sensitivity to insulin metabolic effects. on the other hand, it seems the effect of exercise on vascular classification is an important issue. In the present study, we evaluated whether 8 weeks of high-intensity interval training (HIIT) decrease vascular calcification and improvement lipid profile in rats. Main Methods: 40 Male Wistar rats were randomly divided into diabetic (T2D), exercise-diabetic (EX-T2D), exercise (EX-CON), and control (CON) groups. After 5 weeks, diabetes was induced in all the T2D and the EX-T2D group. The EX-T2D group trained for 8 weeks. Real-time PCR and colorimetric were performed to investigate the expression of RUNX2 and lipid profile Key Findings: Rat in the T2D group had a significant increase in gluoo,,, triglyrrr id,, hholttt erol (p≤0.001), add LDL(≤≤0)))) as well as eeceased in issulin add HDL (≤≤0)))) . cmmaared to tee cnntrol gr.... .n exercise, groups of rats had a significant decrease in RUNX2 expression cmmaared to tee cnntrll grppp (≤≤000) . in additi,,, Triglyceriee add cholesterol levels were lower in the EX-T2D group compared to the diabetes grppp (P≤)))))) Sigii ficacce: Our aata eemsss trate taat HIIT eecreased vascular calcification and improved lipid profile in a mouse model of diabetes. However, further research is required to examine potential clinical relevance.

Keyword

Vascular calcification, High intensity interval training, RUNX2, Insulin.

* Corresponding Author:Email: k-ebrahim@sbu.ac.ir; Tel: +989121164016