تاثیر شش هفته تمرین استقامتی و دریافت امپاگلیفلوزین بر وزن و تغییرات الکتریکی قلب با استفاده از الکتروکاردیوگرام در رت های نر نژاد ویستار دیابتی شده با STZ

افتخار محمدی[1]، محمد فتحی[2*]، فرزانه چهل چراغی[3]، افشین نظری[4و5]

۱-دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران

۲-دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران

۳-استادیار،گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۴-دانشیار، گروه فیزیولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۵-مرکز تحقیقات قلب و عروق، بیمارستان شهید رحیمی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

یافته / دوره ۲۳ / شماره ۱ / ویژه نامه ۱۴۰۰

چکیده

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۶/۲۷ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۸/۱۹

مقدمه: یک فاکتور خطر برای بیماری قلبی، دیابت نوع۲ می باشد که در مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی سهم عمده‌ای دارد. هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر شش هفته تمرین استقامتی و دریافت امپاگلیفلوزین بر برخی از شاخص‌های فعالیت الکتریکی قلب در رت های نر دیابتی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: تعداد ۴۰ سر موش نر نژاد ویستار (۲۵۰±۲۰گرم) به صورت تصادفی به گروه‌های ۱) دیابت+ تمرین ۲) دیابت+تمرین+امپاگلیفلوزین ۳) دیابت+امپاگلیفلوزین ۴) دیابت کنترل و ۵) کنترل سالم تقسیم و در شرایط آزمایشگاهی نگهداری شدند، گروه های دیابت+ تمرین و دیابت+تمرین+امپاگلیفلوزین به مدت ۶ هفته و ۵ روز در هفته به تمرین استقامتی پرداختند.گروه‌های دیابت+امپاگلیفلوزین و دیابت+تمرین+امپاگلیفلوزین نیز به صورت روزانه به مدت ۶ هفته امپاگلیفلوزین از طریق گاواژ دریافت کردند. ۴۸ ساعت پس از اتمام پروتکل، رت‌ها بیهوش شدند و الکتروکاردیوگرام(ECG)ثبت و سپس بافت قلب جدا و تشریح گردید. برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از آزمون های آماری آنوای یک طرفه و کروسکال والیس و آزمون‌های تعقیبی توکی، جیمز-هوئل و دان استفاده شد.

یافته‌ها: میانگین وزن و گلوکز خون در ابتدای مطالعه، در ۵ گروه تفاوت معنی داری نداشت اما پس از پایان پروتکل، تغییر معنی‌داری در وزن ، وزن قلب، گلوکز سرم ،کمپلکس QRS ،فاصله QTو زمان قطعه ST رت ها مشاهده شد.

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تمرینات ورزشی استقامتی و ترکیب تمرین ورزشی استقامتی با دریافت امپاگلیفلوزین می‌توانند بر جریان هدایت الکتریکی قلب رت‌های دیابتی تاثیر مثبتی داشته باشند.

واژه‌های کلیدی: تمرین استقامتی، دیابت، امپاگلیفلوزین، قلب.

*آدرس مکاتبه: خرم آباد، دانشگاه لرستان، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، گروه فیزیولوژی ورزشی.

پست الکترونیک: fathi.m@lu.ac.ir

مقدمه

دیابت یکی از بزرگترین مشکلات بهداشت در سطح جهان و یکی از ده علت اصلی مرگ و میر در دنیا است که شیوع آن در دهه‌های اخیر در حال افزایش است (۱) با این وجود، بسیاری از برنامه ریزان بهداشت عمومی هنوز از بزرگی و جدی بودن عوارض آن بی اطلاع هستند (۲).

سازمان بهداشت جهانی دیابت را به عنوان یک اختلال متابولیکی چندگانه، که با هایپرگلیسیمی مزمن همراه با اختلالات متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین ناشی از نقص در ترشح انسولین، عملکرد انسولین یا هر دو مشخص می‌شود ، تعریف کرده است (۳).

دیابت خطر ابتلا به عوارض جدی مانند سکته قلبی، سکته مغزی، بیماری شریان محیطی، نوروپاتی، رتینوپاتی و نفروپاتی و میزان مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی را افزایش می‌دهد (۴).

همچنین بیماران دیابتی مستعد ابتلا به کاردیومیوپاتی دیابتی و نارسایی قلبی هستند و داروهای کاهنده گلوکز می‌توانند بر توسعه و پیشرفت نارسایی قلبی در دیابت تأثیر بگذارند. به بیان دقیق‌تر، مهارکننده‌های SGLT۲ (Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors) به عنوان داروهای تحریک کننده دفع گلوکز در ادرار، میزان مرگ و میر در دیابت نوع ۲ را به میزان قابل توجهی از طریق پیشگیری از نارسایی قلبی کاهش داده‌اند(۱) و امپاگلیفلوزین (Empagliflozin) که یک مهارکننده قدرتمند و رقابتی SGLT۲ با بیشترین انتخاب در مقایسه با سایر مهارکننده‌های SGLT۲ می‌باشد(۵) منجر به دفع سدیم، ادرار اسمزی ، کاهش حجم پلاسما، کاهش فشار خون، سفتی شریانی و کاهش توده بطن چپ می‌شود، سازوکارهایی که ممکن است کاردیومیوپاتی دیابتی و نارسایی قلبی را کاهش دهند(۶،۷).

از طرف دیگر، فعالیت ورزشی به عنوان یک درمان مهم غیر دارویی برای دیابت با اثربخشی بالا و عوارض جانبی کم شناخته شده است که می‌تواند از بروز و ایجاد عوارض دیابتی بکاهد(۸) و ریسک فاکتورهای آسیب‌های قلبی را محدود و وقایع ایسکمیک کشنده را کاهش دهد(۹). تحقیقات نشان داده است که انجام فعالیت ورزشی به طور قابل توجهی سطح تورم و اختلال میتوکندری ناشی از دیابت را معکوس می‌کند و سطح گلوکز پلاسما را کاهش می‌دهد که منجر به کاهش استرس اکسیداتیو و بهبود وضعیت قلبی می شود (۱۰).

نوروپاتی خودکار قلب و عروق، یک عارضه نسبتاً شایع و مضر دیابت است (۱۱) و برخی از تحقیقات نشان داده‌اند که نقص‌های هدایت الکتریکی قلب در دیابت قبل از بروز تغییرات ساختاری در قلب ایجاد می‌شود و این تغییرات ظریف الکتریکی قلب ممکن است عامل ایجاد بیماری‌های قلبی عروقی در دیابت باشد(۱۲).

تغییراتی الکتریکی قلب، توسط الکتروکاردیوگرافی (ECG) اندازه گیری می‌شود و یکی از رایج ترین تست‌ها و یک ابزار حیاتی غیر تهاجمی در طب بالینی است که برای ارزیابی افراد مبتلا به درد قفسه سینه و آریتمی قلبی بکار برده می‌شود (۶).

در واقع،مکانیسم‌های خاصی در قلب، سبب حفظ ریتم قلبی و پتانسیل های عمل می‌شوند و قلب را دارای فعالیت الکترومکانیکی می‌کنند که این فعالیت، با دستگاه الکتروکاردیوگرافی قابل ثبت و مشاهده است. فاصله QT از آغاز کمپلکس QRS که نشان دهنده دپلاریزاسیون بطن و تا پایان موج T که نشان دهنده رپلاریزاسیون بطن در الکتروکاردیوگرام، نمایانگر رپلاریزاسیون بطن چپ در طول مرحله دیاستولیک است. رایج‌ترین شاخص ناهمگونی در رپلاریزاسیون بطنی میزان پراکندگی فواصل QT است. کوتاه شدن یا طولانی شدن QT خطر به وجود آمدن آریتمی را افزایش و ارتباط بالایی با مرگ‌های قلبی ناگهانی دارد QT و ضربان قلب به صورت معکوس با هم ارتباط دارند اما این ارتباط در ضربان قلب تند و کند از بین می‌رود. برای غلبه بر این مشکل از QT اصلاح شده (QTc) استفاده می‌شود.

QTc می‌تواند با استفاده از فرمولهای متنوعی مانند فرمول Bazett محاسبه شود (۸).

در واقع، فواصل QT و QTc پیش بینی کننده‌های معتبر بیماری قلبی و آریتمی بطنی کشنده هستند(۴) و تغییر این فواصل با افزایش خطر مرگ ناگهانی و آریتمی‌های بطنی همراه است(۱۱) که در افراد دیابتی این فواصل در مقایسه با افراد غیردیابتی طولانی‌تر است و تغییر در مدت زمان کمپلکس QRS از دیگر شاخص‌های اولیه پیشرفت بیماری‌های قلبی عروقی هستند (۱۳).

از طرف دیگر، ورزش نیز تغییراتی الکتریکی در بافت قلب ایجاد می کند. نوار قلب معمولی رایج در ورزشکاران شامل دامنه QRS بالا با معیارهای ولتاژ برای هایپرتروفی بطن چپ، برادی کاردی سینوسی ، آریتمی سینوسی و درجه بلوک دهلیزی – بطنی مرتبط با تمرین است و تفسیر نوار قلب در ورزشکاران نیاز به تجزیه و تحلیل دقیق دارد تا تغییرات فیزیولوژیکی مربوط به قلب ورزشکار را از یافته هایی که حاکی از یک بیماری زمینه‌ای قلبی است تشخیص دهد(۱۴).

بیشتر مطالعات، ارتباط بهبود عملکرد پاراسمپاتیک ناشی از ورزش و کاهش جریان سمپاتیک (عصبی هورمونی) را با کاهش مرگ و میر قلبی و عروقی نشان داده است(۱۵). با این وجود، تاثیر تمرین ورزشی استقامتی همراه با مصرف امپاگلیفلوزین بر تغییرات الکتریکی قلب تا کنون بررسی نشده است. لذا هدف این تحقیق بررسی تاثیر ورزش و تعامل ورزش با امپاگلیفلوزین بر وزن و تغییرات الکتریکی قلب در رت‌های نر نژاد ویستار دیابتی شده با STZ است.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نظر هدف بنیادی- کاربردی و از نظر روش اجرا مطالعه تجربی می‌باشد. در این پژوهش تعداد ۵۵ رت نر نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۰ ±۲۵۰ گرم ، ۸-۱۰ هفته‌ای از شرکت علم باوران آفتاب لرستان خریداری شد و جهت سازگاری با محیط به مدت دو هفته با میانگین دمایی ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت در قفس‌های مخصوص از جنس پلی کربنات در گروه‌های چهار تایی با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژۀ رت‌ها از شرکت خوراک دام پارس نگهداری شدند.

کار با حیوانات بر اساس کلیه اصول اخلاقی تائید شده توسط کمیته اخلاق دانشگاه لرستان و دستورالعمل‌های سازمان بین المللی مطالعه درد (International Association for the Study of Pain) انجام پذیرفت. سپس رت‌های مورد مطالعه بطور تصادفی به ۵ گروه مساوی تقسیم شدند. در طی اجرای پروتکل تعداد ۱۵ رت از پژوهش به دلیل تلف شدن یا ناتوانی در تکمیل پروتکل، از پژوهش حذف شدند. در نهایت، از هر گروه تعداد ۸ رت (n=۴۰) در گروه‌های زیر مورد بررسی قرار گرفتند.

۱) کنترل سالم

۲) کنترل دیابتی: در این گروه، با تزریق 50mg/kg استرپتوزوسین(Streptozocin=STZ) (Sigma, St. Louis, MO) به صورت درون صفاقی رت‌ها دیابتی شدند

۳) دیابت + امپاگلیفلوزین: در این گروه، حیوانات بعد از دیابتی شدن روزانه به مقدار 10mg/kg و به مدت ۶ هفته (۴۲ روز) داروی امپاگلیفلوزین(ساخت ایران، داروخانه دکتر عبیدی، گلوریپا 25mg) به صورت گاواژ دریافت کردند.

۴) دیابت + ورزش استقامتی: در این گروه، حیوانات بعد از دیابتی شدن، ۵ جلسه در هفته و به مدت ۶ هفته (۳۰ جلسه) ورزش استقامتی روی تردمیل طبق جدول شماره ۱ انجام دادند.

۵) دیابت + ورزش استقامتی + امپاگلیفلوزین: در این گروه، حیوانات بعد از دیابتی شدن، ۵ جلسه در هفته و به مدت ۶ هفته (۳۰ جلسه) ورزش استقامتی انجام دادند و به صورت همزمان نیز روزانه به مقدار 10mg/kg و به مدت ۶ هفته (۴۲ روز) امپاگلیفلوزین به صورت گاواژ دریافت کردند.

پس از اتمام پروتکل آشنا سازی به مدت دو هفته و پس از ۱۲ ساعت محرومیت از غذا با تزریق درون صفاقی محلول STZ به میزان 50mg/kg (حل شده در بافر سیترات تازه ۰/۰۵ :pH, ۴/۵ mol/L) دیابت القاء شد. ۴۸ ساعت پس از تزریق STZ، قند خون توسط دستگاه گلوکومتر (مدلEasyGluco ساخت کره جنوبی) اندازه‌گیری شد و رت‌هایی که گلوکز سرم آنها بالاتر از ۳۰۰ mg/dl بود، به عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند. وزن و گلوکز خون رت‌ها به صورت منظم اندازه‌گیری شد. جهت اجرای پروتکل تمرین استقامتی،گروه‌های دیابت + ورزش استقامتی و دیابت + ورزش استقامتی + امپاگلیفلوزین روی نوار گردان با شیب صفر درجه با سرعت و مدت مشخص شده طبق جدول شماره ۱ تمرین کردند. از یک برس نرم، بدون شوک الکتریکی برای تحریک حیوانات و دستیابی به حداکثر تلاش در طول تمرین استفاده شد.

در پایان پروتکل تمرینی، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، رت‌ها توسط تزریق درون صفاقی ترکیب کتامین۱۰درصد (mg/kg ۵۰) و زایلازین ۲ درصد(mg/kg ۱۰) بیهوش شده و پس از بیهوشی کامل نوار قلب رت‌ها با استفاده از دستگاه پاورلب و لید II الکتروکاردیوگرام حداقل به مدت ۵ دقیقه ضبط شد. سپس نمونه‌گیری خونی انجام شد و قلب حیوانات در بیهوشی عمیق جدا گردید. شاخص‌های الکتروکاردیوگرام (اعم از تعداد ضربان قلب، فاصله ها و...) با استفاده از برنامه Chart ۵ محاسبه شد و اطلاعات حاصل در برنامه Excel ثبت شد.

جدول ۱. نمایش عددی پروتکل تمرین استقامتی در هفته های مختلف (۱۶)

هفته تمرینی	۱	۲	۳	۴	۵	۶
سرعت	۱۰	۱۰	۱۵	۱۵	۱۸	۱۸
مدت زمان تمرین	۱۰	۲۰	۲۰	۳۰	۳۰	۳۰

تجزیه و تحلیل آماری

نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک و برای بررسی برابری واریانس‌ها از آزمون بارتلت استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌های تحقیق با استفاده از نرم‌افزارهای آماری SPSS version ۲۷ و GraphPad Prism version ۹ و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه، کروسکال والیس و با توجه به وضعیت داده ها از نظر نرمال بودن و برابری واریانس‌ها از آزمون های تعقیبی توکی، جیمز-هوئل و دان استفاده شد و سطح معنی‌داری نیز $p< ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج آزمون شاپیرو-ویلک نشان داد که توزیع داده‌های کمپلکس QRS و قطعه ST غیرنرمال بود که از آزمون آماری کروسکال والیس و آزمون تعقیبی دان استفاده شد. توزیع سایر داده‌ها نرمال بود که از آزمون آنوای یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد ولی واریانس داده های گلوکز سرم در پایان پروتکل نابرابر بود که از آزمون آنوای ولچ و آزمون تعقیبی جیمز-هوئل برای آنالیز این شاخص استفاده شد.

قبل از شروع پروتکل تفاوت معنی‌داری در وزن و گلوکز سرم رت‌ها بین گروه‌ها وجود نداشت اما در پایان پروتکل تفاوت معنی‌داری در تمام گروه‌ها در مقایسه با گروه کنترل سالم وجود داشت($p< ۰/۰۰۱$). همچنین تفاوت معنی‌داری بین وزن قلب گروه دیابت کنترل در مقایسه با گروه کنترل سالم مشاهده شد($p< ۰/۰۵$). تغییرات وزن، وزن قلب و گلوکز سرم در جدول ۲ ذکر شده است.

جدول ۲. مشخصات وزن و گلوکز سرم در ابتدا و انتهای پروتکل و وزن قلب

گروه شاخص	کنترل	دیابت کنترل	دیابت+امپاگلیفلوزین	دیابت+ورزش	دیابت+امپاگلیفلوزین+ورزش
وزن۱ (گرم)	۲۵۰±۱۶/۴	۲۵۵±۱۲/۷	۲۴۸±۹/۹	۲۵۸±۲/۴۵	۲۵۲±۱۳/۱
وزن۲ (گرم)	۲۹۹±۱۹/۶	۲۲۵±۱۵/۷***	۲۱۲±۱۸/۵***	۲۲۷±۲۳/۶***	۲۱۵±۱۶/۸***
گلوکز (میلی‌گرم بر دسی لیتر)	۸۹/۱±۸/۳	۹۰±۶/۳	۸۸/۴±۶/۴	۸۷/۲±۸/۳	۸۷/۶±۸/۸
گلوکز۲(میلی‌گرم بر دسی لیتر)	۹۱/۱±۸/۸	۴۴۹/۷±۸۶/۲***	۲۸۷/۷±۱۳۵/۸***	۲۸۶/۶±۱۰۹/۵***	۳۶۲/۷±۱۱۶***
وزن قلب (گرم)	۱/۰۶±/۱	۰/۷۷۲±/۱۵*	۰/۸۲±/۱۲	۰/۹۵±/۱۸	۰/۸۸۶±/۰۸

متغیرها به صورت میانگین و انحراف استاندارد نمایش داده شدند.

۱= قبل از تزریق STZ ، ۲= در پایان هفته ششم. * وجود تفاوت معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل در سطح (p< ۰/۰۵).

*** وجود تفاوت معنی‌داری در مقایسه با کنترل در سطح (p< ۰/۰۰۱)

آنالیز پارامترهای الکتریکی قلب با استفاده از روش‌های آماری آنوای یک طرفه و کروسکال والیس نشان داد که که تفاوت معنی‌داری بین تعداد ضربان قلب (p=۰/۲۷)، فاصله R-R (p= ۰/۱۴) ، فاصله P-R (p= ۰/۱۶)، ارتفاع موجP (p= ۰/۸۹)، مدت زمان P(p= ۰/۹۹) و شاخص QTc (p= ۰/۱۶) در گروه‌های مختلف وجود ندارد. اما در کمپلکس QRS، افزایش آماری معنی‌داری بین گروه دیابت کنترل با گروه کنترل سالم (p= ۰/۰۱۶) و گروه دیابت+ورزش استقامتی+ امپاگلیفلوزین با گروه کنترل سالم (p= ۰/۰۰۷) و در فاصله QT بین گروه دیابت+ورزش استقامتی با گروه کنترل سالم وجود داشت (p= ۰/۰۰۰۲) (F = ۳/۴۴) و کاهش آماری معنی‌داری بین گروه دیابت کنترل در مقایسه با گروه کنترل سالم در ارتفاع قطعه ST مشاهده شد (p=۰/۰۵). تغییرات پارامترهای الکتریکی قلب در جدول ۳ نشان داده شده است.

جدول ۳: تغییرات شاخص‌های هدایت الکتریکی قلب

گروه	تعداد ضربان قلب (متر بر ثانیه)	فاصله R-R (متر بر ثانیه)	کمپلکسQRS (متر بر ثانیه)	فاصله QT (متر بر ثانیه)	QTc (متر بر ثانیه)	قطعه ST (متر بر ثانیه)
کنترل	۲۳۷±۴۹	۲۶۱±۴۸	۱۷/۸±۱/۴	۵۶/۵±۱۰/۵	۱۱۴±۳۲	۷۹/۶±۵۲/۵
دیابت کنترل	۲۱۷±۹۱	۳۱۹±۱۰۹	۲۲/۸±۵/۲*	۶۵/۸±۲۳	۱۳۰±۵۴	-۶۹/۵±۱۱۰*
دیابت+امپاگلیفلوزین	۲۳۱±۸۶	۲۹۶±۱۰۴	۱۹/۸±۳/۶	۶۹±۲۲	۱۱۳±۵۰	-۱۴/۳±۱۰۴
دیابت+ورزش	۱۷۴±۳۲	۳۸۴±۵۱	۲۰/۶±۲/۱۳	۸۶/۶±۶***	۱۵۴±۷	۴/۱۳±۷۴
دیابت+امپاگلیفلوزین+ورزش	۱۹۱±۴۸	۳۶۱±۸۶	۲۳/۴±۵/۱	۷۶/۸±۱۸/۲	۱۴۲±۲۵	-۵/۲۵±۳۶۸

متغیرها به صورت میانگین و انحراف استاندارد می‌باشند. * وجود تفاوت معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل در سطح p< ۰/۰۵ .

** وجود تفاوت معنی‌داری در مقایسه با کنترل در سطح p< ۰/۰۱. *** وجود تفاوت معنی‌داری در مقایسه با کنترل در سطح p< ۰/۰۰۱.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق نشان داد که دیابت و استفاده از ورزش و داروی امپاگلیفلوزین که مهار کننده انتقال دهنده سدیم-گلوکز ۲ می‌باشد، باعث ایجاد تغییرات آماری معنی‌دار در وزن بدن، وزن قلب، گلوکز سرم و همچنین پارامترهای الکتریکی قلب از جمله کمپلکس QRS، فاصله QT و قطعه ST در رت‌های دیابتی نر نژاد ویستار شده است

نتایج تحقیق نشان داد که دیابت باعث کاهش آماری معنی‌دار وزن بدن رت‌های دیابتی در تمام گروه‌ها در مقایسه با گروه کنترل شده است. در تحقیقات مختلف، استفاده از STZ برای ایجاد دیابت با کاهش وزن در حیوانات همراه بوده است

که در این تحقیق نیز مشاهده شد. اما میزان کاهش وزن در گروه‌های دیابت +امپاگلیفلوزین و دیابت+ورزش +امپاگلیفلوزین بیشتر بود. که با نتایج این تحقیقات(۱۷–۱۹) همسو می باشد.

همچنین نتایج این تحقیق نشان داد که میزان گلوکز سرم در گروه‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم، افزایش آماری معنی داری داشته است و انجام فعالیت ورزشی، دریافت امپاگلیفلوزین و ترکیب آنها در کاهش میزان گلوکز سرم نقش داشته‌اندکه احتمالاً در بهبود و کنترل عوارض ناشی دیابت می‌تواند نقش داشته باشند در توجیه این یافته می توان گفت که ورزش با کاهش تورم و اختلال میتوکندری در حیوانات دیابتی (۵،۱۰،۱۸،۲۰) افزایش حساسیت به انسولین ، افزایش Glut۴ عضله، افزایش جریان خون کاهش وزن، و کاهش تولید گلوکز کبدی (۲۰) به بهبود کنترل قند خون در دیابت نوع ۲ کمک می کند(۵). از طرف دیگر، امپاگلیفلوزین از طریق دفع گلوکز در ادرار، منجر به بهبود سطح گلوکز خون و همچنین کاهش وزن بدن می‌شود و می‌تواند به عنوان درمان تکی یا در کنار سایر درمان‌های کاهش دهنده گلوکز برای درمان دیابت نوع ۲ استفاده شود(۱،۱۸).

کاهش وزن قلب در گروه‌های دیابتی از دیگر یافته‌های این تحقیق بود و این کاهش در گروه دیابت کنترل در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار بود در حالیکه تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌های دیابت +امپاگلیفلوزین، دیابت+ورزش +امپاگلیفلوزین و دیابت+ورزش با گروه کنترل وجود نداشت. در واقع، تمرین ورزشی روی تردمیل باعث افزایش وزن قلب بدن می‌شود و فرایند هایپرتروفی قلب متفاوتی در موش‌های صحرایی نر ایجاد می‌کند(۲۱). در این تحقیق هم، وزن قلب گروه دیابت+ورزش بیشتر از سایر گروه‌ها بود که بخشی از این تغییرات را می‌توان به هایپرتروفی قلب نسبت داد. از طرف دیگر، امپاگلیفلوزین نیز ساختار و عملکرد میوکارد دیابتی را بهبود می‌بخشد(۲۲) که به نظر می‌رسد ورزش و امپاگلیفلوزین و تعامل آنها برروی وزن قلب موثر باشند.

کاهش آماری غیر معنی‌دار در شاخص تعداد ضربان قلب در تمام گروه‌های دیابتی از دیگر یافته‌های این تحقیق بود که می‌تواند ناشی از نقص در مکانیسم‌های کنترلی ذاتی و یا اکتسابی قلب باشد(۱۷) و در گروه دیابت+ورزش بیشترین کاهش مشاهده شد. در واقع، ورزش باعث کاهش تعداد ضربان قلب ناشی از افزایش تنظیمات اعصاب پاراسمپاتیک می‌شود و تغییری در خواص ذاتی گره سینوسی دهلیزی ایجاد نمی‌کند(۲).

بهبود تنظیم پاراسمپاتیک قلب با تمرینات ورزشی منظم، از قلب در برابر آریتمی های بدخیم محافظت می‌کند و می‌تواند ظرفیت بازسازی میوکارد را تا حدی بهبود بخشد و به طور مستقیم یا غیر مستقیم برای سلامت قلب و عروق مفید است(۹). می‌توان گفت یکی از دلایل کاهش بیشتر تعداد ضربان قلب در گروه دیابت+ورزش در مقایسه با گروه دیابت کنترل مربوط به هایپرتروفی قلب ناشی از فعالیت ورزشی و افزایش حجم پلاسما می باشد که با توجه به اجرای تمرین ورزشی استقامتی، چنین سازگاری محتمل می‌باشد و بخشی دیگر از این کاهش را می‌توان با دیابت مرتبط دانست.

از طرف دیگر، تعداد ضربان قلب در گروه‌هایی که امپاگلیفلوزین مصرف کرده بودند، نزدیک به گروه کنترل سالم بود، که نشان می‌دهد این دارو تعداد ضربان قلب را به حالت عادی نزدیک کرده و تحقیقات هم نشان داده که امپاگلیفلوزین ساختار و عملکرد میوکارد در دیابت نوع ۲ را از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و فیبروز میوکارد بهبود می بخشد (۲۲) در نتیجه می‌توان گفت این دارو، کاهش تعداد ضربان قلب در رت‌های دیابتی که از عوارض تزریق STZ است را به ضربان قلب گروه کنترل سالم نزدیک کرده است.

نتایج تحقیق نشان داد که دیابت با افزایش معنی‌دار مدت زمان کمپلکسQRS در گروه دیابت کنترل در مقایسه با گروه کنترل سالم بوده است که با یافته‌های دیگر تحقیقات (۱۲،۱۷) همخوانی دارد. نتایج تحقیقات مختلف نشان داده است که فاصله QRS در موش‌هایی که با STZ دیابتی شده بودند،

افزایش می‌یابد. Gupta و همکاران(۲۰۱۸) بیان داشتند که افزایش فاصله QRS در موش‌های دیابتی شده با STZ، افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی را پیش بینی می‌کند و نشان دهنده آسیب بافت قلب می‌باشد(۲۳) که این افزایش فاصله احتمالاً به دلیل تغییرات ساختاری ایجاد شده در بافت قلب به دلیل عوارض ناشی از دیابت باشد.

نتایج تحقیق نشان داد که دیابت با افزایش معنی‌دار مدت زمان کمپلکس QRS در گروه‌های دیابت + ورزش + امپاگلیفلوزین و دیابت کنترل در مقایسه با گروه کنترل سالم بوده است که با یافته‌های تحقیقات (۱۲،۱۷) همخوانی دارد. گروه دیابت+ورزش+ امپاگلیفلوزین افزایش آماری معنی‌داری در فاصله QRS در مقایسه با گروه کنترل داشت. تحقیق مشابهی که به بررسی تاثیر ورزش و امپاگلیفلوزین بر فاصله QRS پرداخته باشد، یافت نشد. لذا بررسی تاثیر جداگانه ورزش و امپاگلیفلوزین بر فاصله QRS می تواند مفید واقع شود.

تحقیقات نشان داده است که نوار قلب معمولی رایج در ورزشکاران با کمی افزایش در فاصله QRS همراه است که مرتبط با تمرین ورزشی می‌باشد(۱۴،۲۴،۲۵) به نظر می‌رسد که تمرین ورزشی روی تردمیل از طریق ایجاد هایپرتروفی و کاهش آپپتوز میوکارد، تاثیر مثبتی بر بافت قلب داشته باشد(۳).

بنابراین، انجام فعالیت ورزشی از طریق بهبود ساختار قلب و افزایش قدرت انقباضی آن از افزایش مرضی فاصله QRS جلوگیری کرده و آن را به حد استاندارد نزدیک می‌نماید. تحقیقات نشان داده است که مصرف امپاگلیفلوزین به طور قابل توجهی ویژگی‌های الکتروفیزیولوژیک را در کاردیومیوپاتی دیابتی بهبود می‌بخشد و ممکن است مزیت‌های قلبی برای بیماران دیابتی داشته باشد(۲۶). که ممکن است به دلیل کاهش فیبروز، استرس اکسیداتیو، آپپتوز، فعالیت عصب سمپاتیک و سایتوکاین‌های التهابی مانند TNF-α وTGF-β باشد (۲۷).

با توجه فواید اشاره شده ورزش و امپاگلیفلوزین بر بافت قلب، به نظر می رسد که افزایش فاصله QRS ناشی از بهبود قدرت انقباضی بطن چپ و بهبود ساختار قلب باشد. با این وجود، یکی از شاخص‌های اولیه پیشرفت بیماری‌های قلبی عروقی، افزایش فاصله QRS است (۱۳). بنابراین جهت تعیین تاثیر تعامل ورزش و مصرف امپاگلیفلوزین بر فاصله QRS نیاز به استفاده از تکنیک‌های آزمایشگاهی دیگر از جمله بافت شناسی و اکوکاردیوگرافی می‌باشد.

نتایج تحقیق نشان داد که افزایش آماری معنی‌داری در فاصله QT بین گروه دیابت+ورزش در مقایسه با گروه کنترل سالم وجود دارد، که با یافته‌های سایر تحقیقات مانند (۱۷،۱۹،۲۱،۲۴،۲۸،۲۹) همخوانی دارد. در توجیه این یافته می‌توان گفت که فعالیت ورزشی با کاهش تعداد ضربان قلب به دلیل افزایش فعالیت دستگاه پاراسمپاتیک و هایپرتروفی بطن چپ همراه است که به عنوان فاصله QT طولانی‌تر ظاهر می‌شود.

نتایج این تحقیق نشان داد که ارتفاع ST در همه گروه‌های دیابتی سقوط کرده بود ولی تفاوت آماری معنی‌دار، فقط بین گروه دیابت کنترل با گروه کنترل سالم مشاهده شد که نشان می‌دهد تمرین ورزشی استقامتی و مصرف امپاگلیفلوزین و تاثیر تعاملی آن‌ها از سقوط بیشتر ارتفاع ST جلوگیری کرده است. در توجیه این یافته می‌توان گفت که تزریق STZ و عوارض ناشی از هایپرگلیسیمی منجر به ایجاد آریتمی‌های قلبی در رت‌های دیابتی شده و بهتر شدن این شاخص در گروه‌هایی که به دلیل تمرین ورزشی استقامتی انجام داده‌اند را می توان به بهتر شدن ساختار و عملکرد بافت قلب مانند کاهش آپپتوز و افزایش جریان خون نسبت داد(۳) و امپاگلیفلوزین نیز با مکانیزم‌هایی از قبیل کاهش گلوکز سرم، بهبود سوخت و ساز قلبی، کاهش آپپتوز و... در بهبود ساختار و عملکرد بافت قلب تاثیر دارد و تعامل امپاگلیفلوزین و انجام فعالیت ورزشی استقامتی نیز تاثیر در جلوگیری از سقوط بیشتر ارتفاع ST نقش داشته‌اند با این وجود جهت بررسی‌های

دقیق‌تر، نیاز به استفاده از تکنیک‌های آزمایشگاهی دیگر از جمله بافت شناسی و اکوکاردیوگرافی می‌باشد که از جمله محدودیت‌های این تحقیق می باشد و موضوع تحقیقات آتی محققان نیز می باشد و پیشنهاد می‌شود که در تحقیقات آتی از دیگر روش‌های تمرینی مانند تمرین ورزشی قدرتی و تناوبی استفاده شود.

با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر و سایر پژوهش‌ها می‌توان نتیجه گرفت که دریافت امپاگلیفلوزین و همچنین تمرین ورزشی استقامتی و تاثیر تعامل دریافت امپاگلیفلوزین و انجام فعالیت ورزشی استقامتی در تعدیل شاخص‌های الکتریکی قلب (مانند کمپلکس QRS، فاصله QT، ارتفاع ST) و وزن قلب به حد طبیعی و یا قلب ورزشی نقش دارند. با این وجود، برای تبیین تاثیر فعالیت ورزشی استقامتی و دریافت امپاگلیفلوزین، نیاز به انجام تحقیقات بیشتری است.

تشکر و قدردانی

از کلیه افرادی که در جمع آوری داده‌های این مطالعه کمک نموده‌اند، سپاسگزاری می‌کنیم. این مقاله مستخرج از رساله دکتری رشته فیزیولوژی ورزشی دانشگاه لرستان با کد اخلاق به شماره (LU.ECRA.2021.63) می‌باشد.

References

1. Grubić Rotkvić P, Planinić Z, Liberati Pršo AM, Šikić J, Galić E, Rotkvić L. The mystery of diabetic cardiomyopathy: From early concepts and underlying mechanisms to novel therapeutic possibilities. Int J Mol Sci. 2021;22(11).
2. Billman GE. Counterpoint: Exercise training-induced bradycardia: The case for enhanced parasympathetic regulation. J Appl Physiol. 2017;123(3):686–8.
3. Cheedipudi SM, Hu J, Fan S, Yuan P, Karmouch J, Czernuszewicz G, et al. Exercise restores dysregulated gene expression in amouse model of arrhythmogenic cardiomyopathy. Cardiovasc Res. 2021;116(6):1199–213.
4. Garcia-Ropero A, Badimon JJ, Santos-Gallego CG. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018;14(12):1287–302.
5. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: Joint position statement. Diabetes Care. 2010;33(12).
6. Fogante M, Agliata G, Basile MC, Compagnucci P, Volpato G, Falanga U, et al. Cardiac imaging in athlete's heart: The role of the radiologist. Med. 2021;57(5).
7. Mason TC. The Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass and Myocardial Extracellular Volume in Patients with Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. University of Toronto; 2020.
8. Zheng J, Cheng J, Zheng S, Zhang L, Guo X, Zhang J, et al. Physical Exercise and Its Protective Effects on Diabetic Cardiomyopathy: What Is the Evidence? Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9(December).
9. Fiuza-Luces C, Santos-Lozano A, Joyner M, Carrera-Bastos P, Picazo O, Zugaza JL, et al. Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. Nat Rev Cardiol. 2018;15(12):731–43.
10. Searls YM, Smirnova I V., Fegley BR, Stehno-Bittel L. Exercise attenuates diabetes-induced ultrastructural changes in rat cardiac tissue. Med Sci Sports Exerc. 2004;36(11):1863–70.
11. Erbaş O, Solmaz V, Taşkiran D. Granulocyte colony-stimulating factor provides protection against cardiovascular autonomic neuropathy in streptozotocin-induced diabetes in rats. Diabetes Res Clin Pract. 2015;107(3):377–83.
12. Omanwar S. ECG Alterations Precedes Cardiac Hypertrophy in Rat Model of Diabetes. Open Access J Toxicol. 2018;2(5):1–5.
13. Giunti S, Bruno G, Lillaz E, Gruden G, Lolli V, Chaturvedi N, et al. Incidence and risk factors of prolonged QTc interval in type 1 diabetes: The EURODIAB prospective complications study. Diabetes Care. 2007;30(8):2057–63.

14. Drezner JA. Standardised criteria for ECG interpretation in athletes: A practical tool. Br J Sports Med. 2012;46(SUPPL. 1):6–8.
15. Howarth FC, Jacobson M, Naseer O, Adeghate E. Short-term effects of streptozotocin-induced diabetes on the electrocardiogram, physical activity and body temperature in rats. Exp Physiol. 2005;90(2):237–45.
16. Rahmati M G R, Movahedin M, Mowla S J, Khazani A, Fouladvand M JGS. Treadmill Training Modifies KIF5B Motor Protein in the STZ-induced Diabetic Rat Spinal Cord and Sciatic Nerve. Arch Iran Med. 2015;18(2):94–101.
17. Howarth FC, Jacobson M, Shafiullah M, Adeghate E. Long-term effects of streptozotocin-induced diabetes on the electrocardiogram, physical activity and body temperature in rats. Exp Physiol. 2005;90(6):827–35.
18. White JR. Empagliflozin, an SGLT2 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of the Evidence. Ann Pharmacother. 2015;49(5):582–98.
19. Zhou Y, Wu W. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, empagliflozin, protects against diabetic cardiomyopathy by inhibition of the endoplasmic reticulum stress pathway. Cell Physiol Biochem. 2017;41(6):2503–12.
20. Riahi S, Riyahi F, Yaribeygi H. Diabetes and Role of Exercise on its Control; A systematic Review. Heal Res J. 2016;1(2):113–21.
21. Gunadi JW, Tarawan VM, Setiawan I, Lesmana R, Wahyudianingsih R, Supratman U. Cardiac hypertrophy is stimulated by altered training intensity and correlates with autophagy modulation in male Wistar rats. BMC Sports Sci Med Rehabil. 2019;11(1):1–9.
22. Li C, Zhang J, Xue M, Li X, Han F, Liu X, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. Cardiovasc Diabetol. 2019;18(1):1–13.
23. Gupta C, Omanwar S, Bubber P, Saidullah B. ECG Alterations Precedes Cardiac Hypertrophy in Rat Model of Diabetes. J Toxicol. 2018;2(5).
24. Soeria Santoso DI, Redjeki PS, Siregar NC, Pawitan JJ. Prolonged QTc Interval in Rat after Long-term High-Intensity Interval Training and Detraining. eJournal Kedokt Indones. 2018;6(3):177–82.
25. Nakos I, Kadoglou NPE, Gkeka P, Tzallas AT, Giannakeas N, Tsalikakis DG, et al. Exercise training attenuates the development of cardiac autonomic dysfunction in diabetic rats. In Vivo (Brooklyn). 2018;32(6):1433–41.
26. Lee TI, Chen YC, Lin YK, Chung CC, Lu YY, Kao YH, et al. Empagliflozin attenuates myocardial sodium and calcium dysregulation and reverses cardiac remodeling in streptozotocin-induced diabetic rats. Int J Mol Sci. 2019;20(7).
27. Hussein AM, Eid EA, Taha M, Elshazli RM, Bedir RF, Lashin LS. Comparative study of the effects of GLP1 analog and SGLT2 inhibitor against diabetic

cardiomyopathy in type 2 diabetic rats: Possible underlying mechanisms. Biomedicines. 2020;8(3).

28. Veglio M, Borra M, Stevens LK, Fuller JH, Perin PC. The relation between QTc interval prolongation and diabetic complications. The EURODIAB IDDM Complication Study Group. Diabetologia. 1999;42(1):68-75.

29. VanHoose L, Sawers Y, Loganathan R, Vacek JL, Stehno-Bittel L, Novikova L, et al. Electrocardiographic changes with the onset of diabetes and the impact of aerobic exercise training in the Zucker Diabetic Fatty (ZDF) rat. Cardiovasc Diabetol. 2010;9.

The effect of six weeks of endurance training and Empagliflozin intake on weight and electrical changes of the heart in male Wistar rat's diabetic with STZ

Mohammadi E [1], Fathi M [2*], ChehelCheraghi F [3], Nazari A [4,5]

1. PhD student in Sports Physiology, Faculty of Literature and Humanities, Lorestan University, Khorramabad, Iran

2. Associate Professor, Physiology of Sport, Faculty of Literature and Humanities, Lorestan University, Khorramabad, Iran, fathi.m@lu.ac.ir

3. Assistance Professor, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

4. Associate Professor, Razi Herbal Medicines Research Center, Department of Physiology, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

5. Cardiovascular Research Center, Shahid Rahimi Hospital, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

Abstract

Background: One risk factor for heart disease is type 2 diabetes, which plays a major role in mortality from cardiovascular disease. The aim of this study was to investigate the effect of six weeks of endurance training and ampagliflozin intake on weight and some indicators of electrical heart activity in male diabetic rats.

Materials and Methods: 40 male Wistar rats (250±20 g) were randomly divided into groups 1) diabetes+exercise 2) diabetes+exercise+Empagliflozin 3) diabetes+Empagliflozin 4) control diabetes 5) healthy control and kept laboratory conditions, Diabetes+ Exercise and Diabetes + Exercise + Empagliflozin groups performed endurance training for 6 weeks and 5 days a week. The diabetes+Empagliflozin and diabetes+exercise+Empagliflozin groups also received Empagliflozin daily by gavage for 6 weeks. 48 hours after the completion of the protocol, rats were anesthetized and an electrocardiogram (ECG) was recorded and then cardiac tissue was isolated and dissected. One-way ANOVA and Kruskal-Wallis statistical tests and Tukey, Games-Howell and Dunn post hoc tests were used for statistical analysis.

Results: Mean weight and blood glucose at the beginning of the study were not significantly different in the 5 groups, but after the end of the protocol, significant changes were observed in weight, heart weight, serum glucose, QRS complex, QT interval and ST segment time of rats.

Conclusion: The results of the present study showed that endurance exercise and the combination of endurance exercise with ampagliflozin can have a positive effect on the electrical conduction current of the heart of diabetic rats.

Keywords: Endurance exercise, Diabetes, Empagliflozin, Heart.

Citation: Mohammadi E, Fathi M, Chehel Cheraghi F, Nazari A. The effect of six weeks of endurance training and Empagliflozin intake on weight and electrical changes of the heart in male Wistar rat's diabetic with STZ. Yafte. 2021; 23(1):199-210.