

## Effect of a Six-week Endurance Exercise Program and Empagliflozin Consumption on Some Structural and Functional Indices of the Heart in Male Diabetic Rats

Eftekhar Mohammadi<sup>1</sup>, Mohammad Fathi<sup>2\*</sup>, Farzaneh Chehel Cheraghi<sup>3</sup>, Afshin Nazari<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Dept of General Courses & Basic Sciences, Faculty of Economics & Maritime Management, Khorramshahr University of Marine Science and Technology, Khorramshahr, Iran

<sup>2</sup> Dept of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Literature and Humanities, Lorestan University, Khorramabad, Iran

<sup>3</sup> Dept of Anatomical Sciences, School of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

<sup>4</sup> Dept of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

<sup>5</sup> Cardiovascular Research Center, Shahid Rahimi Hospital, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

### Article Info

#### Article type:

Research article

#### Article History:

Received: 03 November 2021

Revised: 25 December 2021

Accepted: 03 January 2022

Published Online: 23 July 2022

#### \* Correspondence to:

Mohammad Fathi

Dept of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Literature and Humanities, Lorestan University, Khorramabad, Iran

Email: fathi.m@lu.ac.ir

### ABSTRACT

**Introduction:** Type 2 diabetes is a major risk factor for cardiovascular diseases. Endurance training and empagliflozin were reported to have notable effects on heart structure and function. This study aimed to investigate the effect of six weeks of endurance training and empagliflozin intake on some structural and functional indicators of the heart in diabetic male rats.

**Material & Methods:** In this study, a total of 40 male Wistar rats (mean±SD weight: 253.09±12.92 g, aged: 8-10 weeks) were randomly divided into five equal groups, 1) healthy control, 2) diabetic control, 3) diabetic+empagliflozin, 4) diabetic+endurance training, and 5) diabetic+endurance training+empagliflozin and kept in laboratory conditions. Induction of diabetes was performed in rats after completion of the familiarization protocol for two weeks and after 12 h of food deprivation by intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) solution at a dose of 50 mg/kg. The glucose level of 300 mg/dL was considered diabetic. The training groups practiced endurance training, five days per week for six weeks. The drug groups also received empagliflozin (10 mg/kg) daily by gavage. The animals were anesthetized 48 h after the end of the protocol and cardiac function was recorded using echocardiography. Subsequently, cardiac tissue was isolated and dissected. One-way analysis of variance (ANOVA) and Kruskal-Wallis tests were used for statistical analysis of data in SPSS software (version 27) and Graph Pad Prism software (version 9). (Ethic code: LU.ECRA.2021.63)

**Findings:** The results showed significant differences between study groups in terms of left ventricular end-systolic thickness (P=0.011) and left ventricular end-systolic volume (P=0.008). The results of the post-hoc test showed that left ventricular end-systolic thickness in the diabetic control group was significantly higher, compared to the healthy control group (P=0.012). On the other hand, left ventricular end-systolic thickness in diabetes+exercise+empagliflozin was significantly lower, compared to the diabetic control group (P=0.020). Moreover, left ventricular end-systolic volume in the diabetic control group was significantly higher, compared to healthy controls (P=0.006), and left ventricular end-systolic volume in the diabetes+exercise+empagliflozin group was significantly lower than that in the diabetic control group (P=0.017). No significant differences were observed in other structural and functional indices of the heart (P≥0.05).

**Discussion & Conclusion:** The results of the present study showed that the combination of empagliflozin use and endurance training has a positive impact on the structure and function of the heart compared to the adoption of each (empagliflozin use and training) alone.

**Keywords:** Diabetes, Empagliflozin, Endurance training, Heart anatomy, Heart function

### How to cite this paper

Mohammadi E, Fathi M, Chehel Cheraghi F, Nazari A. Effect of a Six-week Endurance Exercise Program and Empagliflozin Consumption on Some Structural and Functional Indices of the Heart in Male Diabetic Rats. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2022;30(3): 1-11.



© The Author(s)

Publisher: Ilam University of Medical Sciences

## تأثیر شش هفته تمرین استقامتی و دریافت امپاگلیفلوزین بر شاخص‌های ساختاری و

### عملکردی قلب رت های نر دیابتی شده با STZ

افتخار محمدی<sup>۱</sup>، محمد فتحی<sup>۲\*</sup>، فرزانه چهل چراغی<sup>۳</sup>، افشین نظری<sup>۴،۵</sup>

<sup>۱</sup> گروه علوم پایه و عمومی، دانشکده اقتصاد و مدیریت دریا، دانشگاه علوم و فنون دریایی خرمشهر، خرمشهر، ایران

<sup>۲</sup> گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران

<sup>۳</sup> گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران

<sup>۴</sup> گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران

<sup>۵</sup> مرکز تحقیقات قلب و عروق، بیمارستان شهید رحیمی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران

#### چکیده

#### اطلاعات مقاله

#### نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۸/۱۲

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۰/۱۰/۰۴

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۰/۱۳

تاریخ انتشار: ۱۴۰۱/۰۵/۰۱

#### نویسنده مسئول:

محمد فتحی

گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده

ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه

لرستان، خرم‌آباد، ایران

Email: fathi.m@lu.ac.ir

**مقدمه:** دیابت نوع ۲ به‌عنوان عامل خطر اصلی بیماری‌های قلبی-عروقی مطرح است. تأثیرات چشمگیری از تمرین استقامتی و امپاگلیفلوزین بر ساختار و عملکرد قلب وجود دارد؛ بنابراین، هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر شش هفته تمرین استقامتی و دریافت امپاگلیفلوزین بر برخی از شاخص‌های ساختاری و عملکردی قلب در رت‌های نر دیابتی است.

**مواد و روش‌ها:** تعداد ۴۰ سر موش نر نژاد ویستار (وزن  $253/09 \pm 12/92$  گرم، سن ۸-۱۰ هفته) به‌صورت تصادفی به پنج گروه مساوی ۱. گروه کنترل سالم، ۲. گروه کنترل دیابتی، ۳. گروه دیابتی+امپاگلیفلوزین، ۴. گروه دیابتی+تمرین استقامتی و ۵. دیابتی+تمرین استقامتی+امپاگلیفلوزین تقسیم و در شرایط آزمایشگاهی نگهداری شدند. القای دیابت پس از پایان دستورالعمل آشناسازی به مدت دو هفته و پس از ۱۲ ساعت محرومیت از غذا، با تزریق درون صفاقی محلول STZ به میزان ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم صورت گرفت و سطح گلوکز ۳۰۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر به‌عنوان دیابتی در نظر گرفته شد. گروه‌های تمرینی به‌صورت ۵ روز در هفته و به مدت ۶ هفته به تمرین استقامتی پرداختند. گروه‌های مصرف‌کننده دارو نیز ۶ هفته به‌صورت روزانه از طریق گاواژ ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم امپاگلیفلوزین دریافت کردند. ۴۸ ساعت پس از پایان دستورالعمل، حیوانات بیهوش شدند و عملکرد قلبی با استفاده از اکوکاردیوگرافی ثبت و سپس بافت قلب جدا و تشریح گردید. از آزمون‌های آماری ANOVA یک‌طرفه و کروسکال والیس از طریق نرم‌افزارهای SPSS vol.27 و Graph Pad Prism vol.9 برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها استفاده شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار در ضخامت پایان سیستولی بطن چپ ( $P=0.011$ ) و حجم پایان سیستولی بطن چپ ( $P=0.008$ ) میان گروه‌های پژوهش بود. نتایج آزمون تعقیبی نشان داد، قطر پایان سیستولی بطن چپ در گروه کنترل دیابتی نسبت به کنترل سالم، به شکل معناداری بالاتر ( $P=0.012$ ) و از سوی دیگر، قطر پایان سیستولی بطن چپ در گروه دیابتی+تمرین+امپاگلیفلوزین به شکل معناداری، کمتر از گروه کنترل دیابتی بود ( $P=0.020$ )؛ همچنین نتایج آزمون تعقیبی نشان داد، حجم پایان سیستولی بطن چپ در گروه کنترل دیابتی نسبت به کنترل سالم، به‌صورت معنی‌داری بالاتر ( $P=0.006$ ) و از سوی دیگر، حجم پایان سیستولی بطن چپ در گروه دیابتی+تمرین+امپاگلیفلوزین به شکل معنی‌داری کمتر از گروه کنترل دیابتی بود ( $P=0.017$ ). تفاوت معناداری در سایر شاخص‌ها ساختاری و عملکردی قلب مشاهده نشد ( $P \geq 0.05$ ).

**بحث و نتیجه‌گیری:** نتایج مطالعه حاضر نشان داد که استفاده هم‌زمان از امپاگلیفلوزین و انجام تمرین استقامتی به کسب مزیت‌های بیشتر در ساختار و عملکردی قلب، در مقایسه با ورزش و مصرف امپاگلیفلوزین به‌تنهایی منجر می‌شود.

**واژه‌های کلیدی:** آناتومی قلب، امپاگلیفلوزین، تمرین استقامتی، دیابت، عملکرد قلب

✎ **استناد:** محمدی، افتخار؛ فتحی، محمد؛ چهل چراغی، فرزانه؛ نظری، افشین. تأثیر شش هفته تمرین استقامتی و دریافت امپاگلیفلوزین بر شاخص‌های

ساختاری و عملکردی قلب رت های نر دیابتی شده با STZ. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، شهریور ۱۴۰۱، ۳۰(۳): ۱-۱۱.



دیابت به‌عنوان یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غیرواگیر و یک اختلال سوخت‌وسازی مزمن و پیش‌رونده شناخته‌شده است و نیز یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ‌ومیر در جهان به‌شمار می‌رود (۱). ابتلا به دیابت خطر ابتلا به سایر بیماری‌ها از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی، کبد چرب، بیماری‌های عصبی، بینایی و... را به‌شدت افزایش می‌دهد (۲، ۳). بر اساس اطلاعات موجود، احتمال ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی در بیماران دیابتی سه برابر بیشتر از هم‌تایان سالم خود است (۴). از سویی، بیماری‌های قلبی عروقی یکی از مهم‌ترین علل مرگ‌ومیر در میان بیماران مبتلا به دیابت است (۶، ۵). آمارها نشان داده است که حدود ۶۵ درصد مرگ‌ها در دیابت نوع دو به علت بیماری‌های قلبی عروقی است. دیابت مسئول افزایش ۲-۵ برابر نارسایی قلبی و خطر سکتۀ مغزی ۲-۴ برابر و درنهایت، خطر مرگ به‌سبب بیماری عروق کرونر ۲-۴ برابر در افراد دیابتی بیشتر از افراد غیر دیابتی است (۷، ۸).

ابتلا به دیابت نوع ۲ عموماً با هایپرتروفی بطن چپ (Left ventricular hypertrophy) (افزایش توده بطن چپ، ضخامت دیواره بطن چپ)، اختلال در عملکرد دیاستولی بطن چپ همراه با افزایش ماتریس خارج سلولی و کاهش تراکم مویرگی (Capillary rarefaction) همراه است (۹)؛ بنابراین، قلب بیماران مبتلا به دیابت تحت تأثیرات نامطلوبی قرار می‌گیرد که درنهایت ممکن است به افزایش خطر نارسایی قلبی و مرگ منجر شود (۱۰). جرم بطن چپ (Left ventricular mass) یک شاخص ثابت‌شده و پیش‌بینی‌کننده نیرومند عوارض قلبی-عروقی از جمله انفارکتوس میوکارد و نارسایی قلبی است (۹). تحقیقات در این باره نشان داده است که هر  $10 \text{ g/m}^2$  افزایش در شاخص توده بطن چپ با ۶ درصد افزایش خطر مرگ‌ومیر همراه است؛ اما دیابت به‌عنوان عاملی مستقل باعث ایجاد تغییر در انواع سلول‌های قلب از جمله فیبروبلاست‌ها و سلول‌های

اندوتلیال می‌شود. این تغییرات نامطلوب به فیروز قلبی، آپوتوز قلب و هایپرتروفی مرضی میوکارد منجر می‌گردد (۱۱). در حقیقت، در بیماران مبتلا به دیابت شکل منحصربه‌فردی از نارسایی قلبی ایجاد می‌شود که در اصطلاح آن را کاردیومیوپاتی دیابتی می‌نامند. کاردیومیوپاتی به معنای وجود ساختار غیرطبیعی میوکارد (با افزایش هایپرتروفی، آپوتوز و فیروز قلب مشخص می‌شود) و عملکرد غیرطبیعی آن، وجود هم‌زمان فشارخون، بیماری عروق کرونر و بیماری دریچه قلب است. پاتوفیزیولوژی آن چندعاملی است و علی‌رغم اهمیت بالینی فراوانی که دارد، قابل‌درک نیست؛ زیرا خطر ابتلا به نارسایی قلبی (یک پیامد مهم در بیماران دیابتی) در بیماران دیابتی را بیشتر می‌کند (۱۲).

از سوی دیگر، مشخص‌شده است که داروهای کاهنده قند خون می‌توانند از پیشرفت نارسایی قلبی در بیماران دیابتی جلوگیری کنند (۵). مهارکننده‌های انتقال‌دهنده‌های سدیم-گلوکز ۲- (Sodium-glucose Cotransporter-2; SGLT2) یکی از جدیدترین درمان‌های دارویی برای دیابت نوع ۲ هستند (۱۳). امپاگلیفلوزین یک مهارکننده بسیار انتخابی SGLT2 است که خطر مرگ‌ومیر و بستری شدن برای نارسایی قلبی در بیماران دیابتی را کاهش داده است (۱۴، ۱۵). امپاگلیفلوزین به دفع سدیم، ادرار اسمزی، کاهش حجم پلاسما و کاهش فشارخون و سفتی شریانی منجر می‌شود. همه این سازوکارها ممکن است کاردیومیوپاتی دیابتی و نارسایی قلبی را کاهش و متابولیسم سلول را از گلوکز به اکسیداسیون اسید چرب تغییر دهد و با ساختن بیشتر اجسام کتون، B-هیدروکسی بوتیرات، یک سوسترای بسیار کارآمد برای متابولیسم قلب فراهم کند (۱۶). مطالعات نشان داده است که امپاگلیفلوزین قادر به تنظیم سطح بالای گلوکز در موش‌های کاردیومیوپاتی دیابتی است و می‌تواند آپوتوز کاردیومیوسیت را کاهش دهد و عملکرد میوکارد را بهبود بخشد (۱۷)؛ همچنین

امپاگلیفلوزین باعث کاهش حوادث قلبی-عروقی و بستری شدن ناشی از نارسایی قلبی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ از طریق بهبود کنترل قند خون، تکرر ادرار، کاهش وزن و کاهش فشارخون می‌شود (۱۹، ۱۸). از دیگر مزایای قلبی-عروقی مهارکننده‌های SGLT2 نیز می‌توان به کاهش بار بطن چپ، کاهش فیروز و التهاب قلب و بهبود تولید انرژی میوکارد اشاره کرد (۲۰). از طرف دیگر، تأثیر فعالیت ورزشی در جلوگیری از بروز بیماری‌های قلبی-عروقی مشخص شده است. به‌طور ویژه فعالیت ورزشی منظم خطر بروز آسیب‌های قلبی را محدود می‌کند، وقایع ایسکمیک کشنده را به علت بیماری عروقی کرونر کاهش می‌دهد (۲۱)، عملکرد قلب را حفظ و از آپوتوز و فیروز میوکارد جلوگیری می‌نماید (۲۲). مشخص شده است که تمرین استقامتی با شدت متوسط و بالا باعث افزایش وزن قلب و نسبت وزن قلب به وزن بدن در موش می‌شود (۲۳)؛ همچنین نشان داده شده است که تمرین ورزشی پس از ۱۲ هفته، به افزایش ضخامت پایان دیاستولی بطن چپ، ضخامت دیواره خلفی بطن چپ، حجم ضربه‌ای و کسر تخلیه در پسران ۱۵-۱۳ سال سالم منجر می‌گردد (۲۴). علاوه بر این، هایپرتروفی مفید بطن چپ در نمونه‌های حیوانی به دنبال تمرین استقامتی و شنا در مطالعات مختلف گزارش شده است (۲۴، ۲۵).

به‌خوبی مشخص است که مصرف امپاگلیفلوزین با سازوکارهای مختلفی مانند کاهش فیروز، آپوتوز و بهبود مصرف انرژی بر بافت قلب بیماران دیابتی همراه است (۱۶) و انجام فعالیت ورزشی نیز آثار مفیدی بر ساختار و عملکرد قلب دارد و با هایپرتروفی مفید بطن چپ همراه است (۲۳). از سویی، ارزیابی بالینی با استفاده از الکتروکاردیوگرام و اکوکاردیوگرافی، از مهم‌ترین مراحل برای تشخیص اختلالات قلبی-عروقی است که اندازه‌گیری دقیق و قابل تکرار از آناتومی و عملکرد قلب را امکان‌پذیر می‌کند و برای تشخیص افتراقی میان هایپرتروفی ورزشی و کاردیومیوپاتی دیابتی استفاده می‌شود (۲۴)؛ بنابراین، با توجه به موارد بالا، هدف

پژوهش حاضر بررسی تأثیر شش هفته تمرین استقامتی و مصرف امپاگلیفلوزین و اثر تعاملی آن‌ها بر شاخص‌های ساختاری و عملکردی رت‌های نر دیابتی با استفاده از فن اکوکاردیوگرافی است.

## مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع تجربی، با مداخله تمرین استقامتی و داروی امپاگلیفلوزین است. همه مراحل پژوهش به تأیید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه لرستان رسیده و با کد اخلاق توسط کمیته اخلاق دانشگاه لرستان به شماره LU.ECRA.2021.63 صورت گرفته است. برای اجرای پژوهش، تعداد ۴۰ سر رت نر نژاد ویستار (وزن  $253/09 \pm 12/92$  گرم، سن ۸-۱۰ هفته) از شرکت علم باوران آفتاب لرستان خریداری گردید و به مدت دو هفته در شرایط آزمایشگاهی (میانگین دمایی  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲/۱۲ ساعت، گروه‌های چهارتایی و دسترسی آزاد به آب و غذا) نگهداری شدند (۲۶). نگهداری حیوانات بر اساس همه اصول اخلاقی تأیید شده توسط کمیته اخلاق دانشگاه لرستان انجام گردید. رت‌ها به‌صورت تصادفی، به ۵ گروه مساوی ۱. گروه کنترل سالم (۸ سر)، ۲. گروه کنترل دیابتی (۸ سر)، ۳. گروه دیابتی+امپاگلیفلوزین (۸ سر)، ۴. گروه دیابتی+تمرین استقامتی (۸ سر) و ۵. دیابتی+تمرین استقامتی+امپاگلیفلوزین (۸ سر) تقسیم شدند.

القای دیابت پس از پایان دستورالعمل آشناسازی به مدت دو هفته و پس از ۱۲ ساعت محرومیت از غذا، با تزریق درون صفاقی محلول STZ به میزان ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم صورت گرفت (۲۷). اندازه‌گیری قند خون توسط دستگاه گلوکومتر (مدل Easy Gluco ساخت شرکت اینفویا کره جنوبی) انجام گردید و رت‌هایی که گلوکز سرم آن‌ها بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر بود، به‌عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند. در گروه‌های مصرف داروی امپاگلیفلوزین، روزانه ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم امپاگلیفلوزین به‌صورت گاوآژ خوراکی و به مدت شش

به ۱۷-۱۸ متر در دقیقه برای ۳۰ دقیقه در هفته پنجم افزایش پیدا کرد. برای رسیدن سازگاری‌های به‌دست‌آمده به حالت یکنواخت، همه متغیرهای تمرینی، شدت (سرعت و زمان) در هفته پایانی (هفته ششم) ثابت نگه‌داشته می‌شوند (جدول شماره ۱). در طول تمرین تردمیل، از طریق شرطی‌سازی با صدا، بدون شوک الکتریکی برای تحریک حیوانات و دستیابی به بیشینه تلاش در طول آزمایش استفاده شد. ساعات تمرین ورزشی روی نوار گردان از ساعت ۸ تا ۱۰ صبح بود.

هفته خورانده گردید (۲۸). برنامه تمرین استقامتی برای گروه‌های تمرینی روی نوار گردان با شیب صفر درجه برای ۵ جلسه در هفته و به مدت ۶ هفته (۳۰ جلسه)، با سرعت و مدت مشخص طبق جدول شماره ۱ اجرا شد (۲۹). هر جلسه تمرینی با ۳ دقیقه گرم کردن شروع و با ۳ دقیقه سرد کردن به پایان رسید. سرعت و مدت تمرین نوار گردان به تدریج افزایش یافت و از ۱۰ متر در دقیقه برای ۱۰ دقیقه در هفته اول، ۱۰ متر در دقیقه برای ۲۰ دقیقه در هفته دوم، ۱۵ متر در دقیقه برای ۲۰ دقیقه در هفته سوم، ۱۵ متر در دقیقه برای ۳۰ دقیقه در هفته چهارم،

جدول شماره ۱. دستورالعمل تمرین استقامتی

متغیر	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم
مدت تمرین (دقیقه)	۱۰	۲۰	۲۰	۳۰	۳۰	۳۰
سرعت (متر/دقیقه)	۱۰	۱۰	۱۵	۱۵	۱۷-۱۸	۱۷-۱۸

جدول شماره ۲. مقایسه تغییرات وزن بدن (گرم)، گلوکز (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)، وزن قلب (گرم) و نسبت وزن قلب به وزن بدن (گرم بر کیلوگرم) گروه‌های پژوهش

شاخص	زمان	کنترل سالم	کنترل دیابتی	دیابت+امپاکلیفلوزین	دیابت+تمرین	دیابت+تمرین+امپاکلیفلوزین	P-value
وزن بدن	پیش‌آزمون	۲۵۰/۸۷±۱۶/۴۵	۲۵۵/۲۰±۱۲/۷۳	۲۴۸/۷۰±۹/۸۸	۲۵۸/۰۰±۱۲/۴۴	۲۵۲/۷۰±۱۳/۰۹	۰/۰۰۱
	پس‌آزمون	۲۹۹/۵۰±۱۹/۶۰	۲۲۵/۰۰±۱۵/۷۵	a	a۲۲۶/۸۰±۲۳/۶۳	a۲۱۵/۴۰±۱۶/۸۲	
گلوکز خون	پیش‌آزمون	۸۹/۳۷±۹/۳۸	۹۰/۰۰±۶/۳۲	۸۸/۴۰±۶/۴۵	۸۷/۲۰±۸/۳۶	۸۷/۶۰±۸/۸۰	۰/۰۰۱
	پس‌آزمون	۹۱/۱۲±۸/۸۵	b	b,c۲۸۷/۷۰±۱۳۵/۷۹	b,c	b۳۶۲/۷۰±۱۱۶/۵۲	
وزن قلب (گرم)		۱/۰۶±۰/۱۰	۰/۷۷±۰/۱۵	۰/۸۲±۰/۱۲	۰/۹۶±۰/۱۹	۰/۸۹±۰/۰۸	۰/۰۲۳
نسبت وزن قلب به وزن بدن		۰/۰۰۳۴±۰/۰۰۰۴	۰/۰۰۳۳±۰/۰۰۰۵	۰/۰۰۳۹±۰/۰۰۰۳	۰/۰۰۳۵±۰/۰۰۰۳	d۰/۰۰۴۱±۰/۰۰۰۵	۰/۰۴۰

a. کاهش معنادار نسبت گروه کنترل سالم؛ b. افزایش معنادار نسبت به گروه کنترل سالم؛ c. کاهش معنادار نسبت به گروه کنترل دیابتی؛ d. افزایش معنادار نسبت به گروه کنترل دیابتی

ترانس دیوسر MHz10 و در نمای محور بلند قلب، اندازه‌گیری‌های مدنظر صورت گرفت (۳۰). تصاویر قلب توسط VHS videotapes ثبت گردید و نتایج نهایی به‌وسیله میانگین سه سیکل متفاوت عملکرد میوکارد محاسبه شد. تعیین اندازه‌های شاخص‌های مختلف اکوکاردیوگرافی بر پایه پیشنهاد انجمن کاردیوگرافی

در نهایت، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، با تزریق درون صفاقی ترکیب کتامین ۱۰ درصد و زایلازین ۲ درصد، رت‌ها بیهوش گردیدند (۲۶) و پس از بیهوشی کامل، اکوکاردیوگرافی از رت‌ها انجام شد. پس از بیهوشی با استفاده از دستگاه اکوکاردیوگرافی M-Mode مدل (GE-VIVID-7, Version-5, USA) مجهز به

آمریکا صورت گرفت. ضخامت پایان دیاستولی بطن چپ (LVEDd)، ضخامت پایان سیستولی بطن چپ (LVESd)، حجم پایان دیاستولی بطن چپ (LVEDv)، حجم پایان سیستولی بطن چپ (LVESv)، حجم ضربه‌ای (SV)، درصد کوتاه شدن لیف‌های عضلانی (SF)، کسر تخلیه (EF)، زمان کوتاه شدن الیاف قلب (ST) و ضخامت دیوارهٔ بین‌بطنی (Septum) اندازه‌گیری شد.

برای تعیین طبیعی بودن داده‌ها از آزمون شاپرو-ویلک و برای بررسی برابری واریانس‌ها از آزمون لون استفاده گردید. برای مقایسه‌های بین گروهی از آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه بهره گرفته شد. در صورت معناداری آزمون آنوای یک‌راهه، از آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه‌های جفتی استفاده گردید. تجزیه و تحلیل داده‌های با استفاده از نرم‌افزارهای آماری SPSS vol.27 و Graph Pad Prism vol.9 صورت گرفت. سطح معنی‌داری نیز  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد.

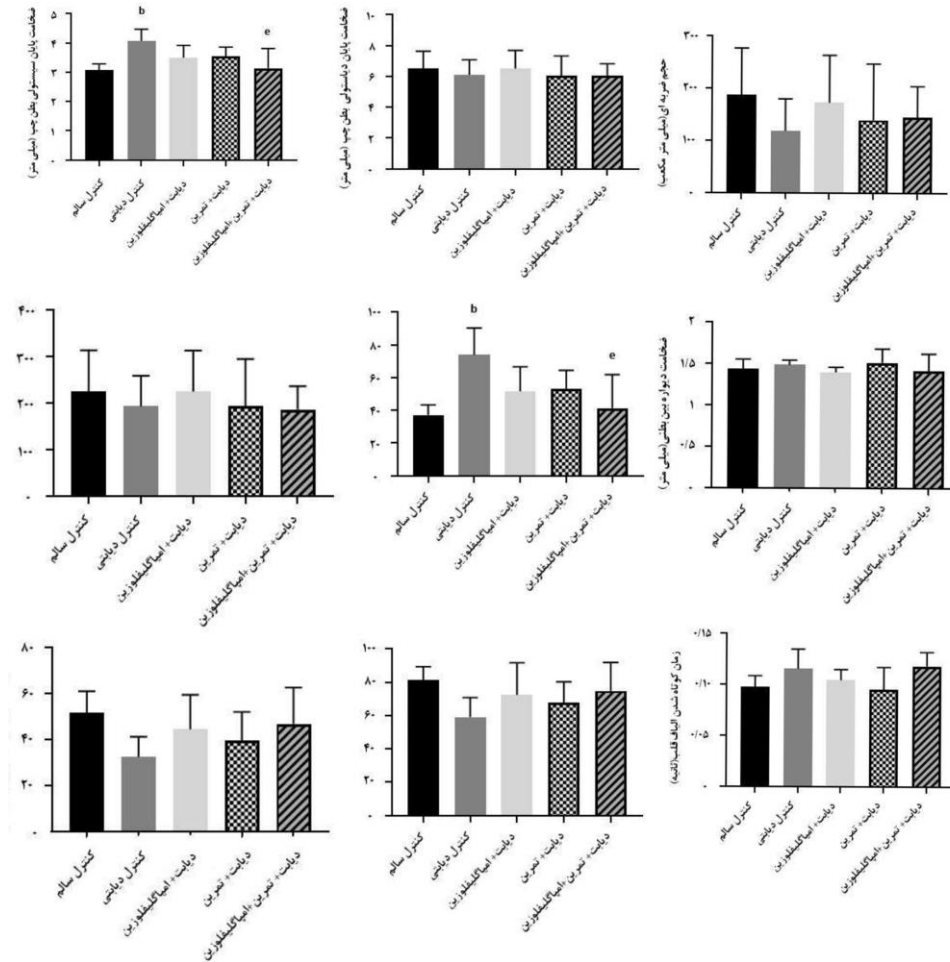
### یافته‌ها

نتایج پژوهش حاضر نشان‌دهندهٔ تفاوت معنی‌دار در تغییرات وزن بدن رت‌های دیابتی در گروه‌های مختلف بود ( $P=0.001$ ). نتایج آزمون تعقیبی نشان‌دهندهٔ کاهش معنی‌دار وزن بدن در گروه‌های کنترل دیابتی، دیابت+امپاگلیفلوزین، دیابت+تمرین و دیابت+تمرین+امپاگلیفلوزین (همه،  $P=0.001$ ) نسبت به گروه کنترل سالم بود؛ همچنین تفاوت معناداری در تغییرات گلوکز رت‌های دیابتی در گروه‌های مختلف مشاهده گردید ( $P=0.001$ ). نتایج آزمون تعقیبی نشان‌دهندهٔ افزایش معنی‌دار سطوح گلوکز در گروه‌های کنترل دیابتی ( $P=0.001$ )، دیابت+امپاگلیفلوزین ( $P=0.002$ )، دیابت+تمرین ( $P=0.001$ ) و دیابت+تمرین+امپاگلیفلوزین ( $P=0.002$ ) نسبت به گروه کنترل سالم بود؛ همچنین کاهش معنی‌داری در سطوح گلوکز خون در گروه‌های دیابت+امپاگلیفلوزین ( $P=0.011$ ) و دیابت+تمرین ( $P=0.011$ ) نسبت به گروه

کنترل دیابتی دیده شد؛ همچنین تفاوت معنی‌داری در وزن قلب گروه‌های مختلف مشاهده گردید ( $P=0.023$ ). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد، وزن قلب در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم، به‌طور معناداری کمتر بود ( $P=0.022$ ). علاوه بر این، نسبت وزن قلب به وزن بدن در میان گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری نشان داد ( $P=0.040$ ). نتایج آزمون تعقیبی نشان‌دهندهٔ افزایش معنادار نسبت وزن قلب به وزن بدن در گروه دیابت+تمرین+امپاگلیفلوزین نسبت به گروه کنترل دیابتی بود ( $P=0.047$ ) (جدول شمارهٔ ۲).

نتایج آزمون آماری برای شاخص‌های تصویربرداری و اکوکاردیوگرافی قلب نشان‌دهندهٔ تفاوت معنی‌دار در ضخامت پایان سیستولی بطن چپ بود ( $P=0.011$ ). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد که ضخامت پایان سیستولی بطن چپ در گروه کنترل دیابتی نسبت به کنترل سالم، به شکل معناداری بالاتر بود ( $P=0.012$ ). از سوی دیگر، ضخامت پایان سیستولی بطن چپ در گروه دیابت+تمرین+امپاگلیفلوزین به شکل معنی‌داری کمتر از گروه کنترل دیابتی بود ( $P=0.020$ )؛ همچنین تفاوت معنی‌داری در حجم پایان سیستولی بطن چپ میان گروه‌های پژوهش مشاهده شد ( $P=0.008$ ). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد، حجم پایان سیستولی بطن چپ در گروه کنترل دیابتی نسبت به کنترل سالم، به شکل معنی‌داری بالاتر بود ( $P=0.006$ ). از سوی دیگر، حجم پایان سیستولی بطن چپ در گروه دیابت+تمرین+امپاگلیفلوزین به شکل معنی‌داری کمتر از گروه کنترل دیابتی بود ( $P=0.017$ ). تفاوت معنی‌داری در سایر شاخص‌ها از جمله ضخامت پایان دیاستولی بطن چپ ( $P=0.900$ )، حجم پایان دیاستولی بطن چپ ( $P=0.897$ )، حجم ضربه‌ای ( $P=0.719$ )، درصد کوتاه شدن لیف‌های عضلانی ( $P=0.191$ )، کسر تزریقی ( $P=0.199$ )، زمان کوتاه شدن الیاف قلب ( $P=0.122$ ) و ضخامت دیوارهٔ بین‌بطنی ( $P=0.633$ ) مشاهده نشد (شکل شمارهٔ ۱).





شکل شماره ۱. مقایسه شاخص‌های تصویربرداری و اکوکاردیوگرافی قلب در گروه‌های پژوهش؛ b. افزایش معنادار نسبت به گروه کنترل سالم؛ e. کاهش معنادار نسبت به گروه کنترل دیابتی

## بحث و نتیجه‌گیری

هدف اصلی پژوهش حاضر بررسی تأثیر شش هفته تمرین استقامتی و مصرف امپاگلیفلوزین و اثر تعاملی آن‌ها بر شاخص‌های ساختاری و عملکردی رت‌های نر دیابتی بود. نتایج پژوهش حاضر نشان داد، رت‌های دیابتی همه گروه‌ها در مقایسه با گروه کنترل سالم، کاهش معنی داری در وزن بدن داشتند. در تحقیقات مختلف، همسو با پژوهش حاضر نشان داده شده است که القای دیابت در حیوانات آزمایشگاهی با کاهش وزن در حیوانات همراه بوده است (۳۲، ۳۱)؛ همچنین کاهش وزن در گروه‌های دیابت+امپاگلیفلوزین و دیابت+تمرین+امپاگلیفلوزین که مصرف داروی امپاگلیفلوزین داشتند، بیشتر بود. می‌توان این گونه بیان

کرد که کاهش وزن با مهارکننده‌های SGLT2، اغلب به علت از دست دادن توده چربی احشایی و زیر جلدی (بدون تأثیر بر توده بدون چربی یا تراکم معدنی استخوان) است که پیش از این، از طریق مطالعات تصویربرداری ارزیابی شده است (۳۴، ۳۳). این کاهش توده چربی ممکن است با افزایش ترشح اسید چرب از بافت چربی برای برآوردن نیاز بیشتر به بتا اکسیداسیون اسید چرب آزاد صورت گیرد (۳۵).

همچنین نتایج پژوهش حاضر افزایش معنی داری در شاخص گلوکز سرم در همه گروه‌های دیابتی نشان داد. با وجود این، میزان افزایش گلوکز سرم در گروه‌های دیابت+ورزش، دیابت+امپاگلیفلوزین و دیابت+ورزش+امپاگلیفلوزین نسبت به گروه کنترل

دیابتی کمتر بود که نشان می‌دهد فعالیت ورزشی و مصرف امپاگلیفلوزین و تعامل هر دو در کاهش میزان گلوکز سرم نقش دارند. مشخص شده است که کاهش گلوکز سرم تا حدودی در بهبود و کنترل عوارض ناشی از دیابت مانند عوارض قلبی-عروقی نقش دارد. نتایج نشان داده است که فعالیت ورزشی با کاهش اختلالات میتوکندریایی در حیوانات دیابتی، پیامدهای عملکردی مفیدی را به همراه دارد (۳۶). از سوی دیگر، تمرین استقامتی به افزایش حساسیت به انسولین، کاهش وزن، افزایش Glut4 عضله، افزایش جریان خون، کاهش تولید گلوکز کبدی (۳۷)، افزایش سطوح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی تام و کاهش استرس اکسیداتیو منجر می‌شود (۲۹) و همچنین فعالیت ورزشی در بهبود کنترل قند خون و جلوگیری یا به تأخیر انداختن دیابت نوع ۲ نقش دارد (۳۸). در نهایت، برخی از مطالعاتی نشان می‌دهد که تمرین ورزشی با شدت متوسط، برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بی‌خطر است و یک راهبرد اصلی درمان غیردارویی است که سطح قند خون را به تدریج پایین می‌آورد (۳۹، ۴۰). از سوی دیگر، امپاگلیفلوزین به بهبود سطح گلوکز خون منجر می‌گردد و می‌تواند به‌عنوان یک درمان دارویی، در کنار سایر درمان‌های کاهش‌دهنده گلوکز برای درمان دیابت نوع ۲ استفاده شود (۳۲). بیان SGLT2 به‌طور اختصاصی در کلیه صورت می‌گیرد و با بیان آن، دیابت به‌طور چشمگیری افزایش می‌یابد و مهار SGLT2 به افزایش دفع سدیم، ادرار اسمزی، کاهش حجم پلاسما و کاهش فشارخون و سفتی شریانی منجر می‌گردد که این سازوکارها ممکن است عوارض ناشی از دیابت از جمله کاردیومیوپاتی دیابتی و نارسایی قلبی را کاهش دهند (۱۶). علاوه بر این، درمان با مهارکننده SGLT2 می‌تواند متابولیسم سلول را از گلوکز به اکسیداسیون اسیدهای چرب تغییر دهد؛ بنابراین، آثار مفید قلبی SGLT2 ممکن است شامل ساختن بیشتر اجسام کتون و B-هیدروکسی بوتیرات باشد که می‌تواند یک سوبسترای بسیار کارآمد

برای متابولیسم قلب باشد (۱۷). بر اساس این، مصرف امپاگلیفلوزین علاوه بر کاهش گلوکز خون، تأثیرات مثبتی هم بر بافت قلب می‌گذارد.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که وزن قلب در گروه‌های دیابتی کاهش می‌یابد و این کاهش، تنها در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم، از نظر آماری معنی‌دار بود، درحالی‌که تفاوت آماری معناداری میان سایر گروه‌های دیابتی با گروه کنترل سالم وجود نداشت. این نتایج نشان می‌دهد، ورزش استقامتی و مصرف امپاگلیفلوزین کاهش وزن قلب را جبران می‌کنند. در این باره می‌توان گفت که تمرین ورزشی استقامتی با افزایش وزن قلب و هایپرتروفی بطن چپ همراه است (۲۳). در کنار فعالیت ورزشی، امپاگلیفلوزین نیز ساختار و عملکرد قلب در نمونه‌های دیابتی را بهبود می‌بخشد؛ بنابراین، بازسازی قلب در نتیجه مصرف امپاگلیفلوزین را می‌توان در جبران کاهش وزن قلب رت‌های دیابتی مؤثر دانست (۴۱).

در نهایت، نتایج پژوهش حاضر نشان داد، القای دیابت موجب افزایش معنادار در شاخص‌های ضخامت پایان سیستولیک و حجم پایان سیستولیک در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم شد. در مقابل، کاهش معنی‌داری در شاخص‌های ضخامت پایان سیستولیک و حجم پایان سیستولیک، تنها در گروه دیابت+تمرین+امپاگلیفلوزین مشاهده گردید که نشان می‌دهد، تعامل فعالیت ورزشی استقامتی و امپاگلیفلوزین از هایپرتروفی مرضی بطن چپ و حجم پایان سیستولیک بطن چپ جلوگیری کرده است. تغییر معنی‌داری در سایر شاخص‌های قلبی از جمله ضخامت و حجم پایان دیاستولی بطن چپ، حجم ضربه‌ای، درصد کوتاه شدن لیف‌های عضلانی، کسر تزریقی، زمان کوتاه شدن لیاف قلب و ضخامت دیواره بین‌بطنی مشاهده نشد. در این باره می‌توان گفت که فعالیت ورزشی به ایجاد قلب ورزشکار منجر می‌گردد که دقیقاً نقطه مقابل هایپرتروفی مرضی است. قلب ورزشکار با همه



منجر می‌شود که این آثار می‌تواند از طریق کاهش بار بطن چپ، کاهش فیبروز و التهاب قلب و بهبود تولید انرژی میوکارد، مزایای قلبی عروقی ایجاد کند و ساختار و عملکرد میوکارد را بهبود می‌بخشد (۴۱، ۲۰).

پژوهش حاضر نیز همچون سایر پژوهش‌ها، محدودیت‌هایی داشت. از این میان می‌توان به اندازه‌گیری نکردن شاخص‌های بیوشیمیایی در کنار این شاخص‌های ساختاری و عملکردی قلب اشاره کرد که می‌تواند دید وسیع‌تری از تأثیرات تمرین استقامتی و مصرف مکمل امپاگلیفلوزین در اختیار ما قرار دهد؛ همچنین دیگر محدودیت پژوهش حاضر اندازه‌گیری نکردن بیان ژن‌های مرتبط با بافت عضله قلبی است که در این صورت می‌توانست مکمل مناسبی در کنار شاخص‌های ساختاری و عملکردی باشد.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که انجام تمرین استقامتی همراه با مصرف امپاگلیفلوزین، علاوه بر بهبود گلوکز خون، کاهش وزن بدن، حفظ وزن عضله قلب و افزایش نسبت وزن قلب به وزن بدن، بر شاخص‌های ضخامت و حجم پایان سیستمیک بطن چپ رت‌های دیابتی تأثیر مثبت می‌گذارد؛ بنابراین، استفاده ترکیبی تمرین استقامتی و مصرف امپاگلیفلوزین به‌عنوان یک درمان ترکیبی و با اثر تعاملی، علاوه بر جلوگیری از عوارض دیابت، به تغییرات مثبت ساختاری و عملکردی قلب منجر می‌شود.

### تشکر و قدردانی

مقاله حاضر برگرفته از رساله دکتری نویسنده اول با کد اخلاق: LU.ECRA.2021.63 از دانشگاه لرستان می‌باشد

کد اخلاق: LU.ECRA.2021.63

## References

- Mohammadi E, Fathi M, ChehelCheraghi 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 (۲۱). افزایش حجم قلب و هایپرتروفی قلب همراه با کاهش مقاومت سیستمیک شریانی که از ویژگی‌های اصلی قلب ورزشکار است، از افزایش بیش‌ازحد ضخامت پایان سیستمیک جلوگیری می‌کند و هایپرتروفی قلب به انقباض قوی‌تر بطنی و در نتیجه، کاهش حجم پایان سیستمیک در بطن چپ منجر می‌گردد (۴۲).

بهبود عملکرد بطن چپ تحت تأثیر عملکرد سلول‌های قلبی است و فعالیت ورزشی می‌تواند بر انعطاف‌پذیری و ساختار سلول‌های قلبی تأثیر بگذارد؛ برای مثال، نتایج نشان داده است که ورزش به‌طور چشمگیری درصد آپوتوز سلول‌های قلب را کاهش می‌دهد و مؤلفه‌های عملکردی قلب را بهبود می‌بخشد (۲۲)؛ همچنین نتایج پژوهش دیگری نشان داد که کاهش کسر خروجی و کوتاه شدن عضلات قلبی در موش‌های دیابتی، با انجام تمرینات ورزشی معکوس شد و از کاردیومیوپاتی دیابتی با تمرینات ورزشی جلوگیری گردید؛ بنابراین، نتیجه گرفتند که ورزش عملکرد قلب را حفظ می‌کند، از آپوتوز و فیبروز میوکارد جلوگیری می‌نماید و در مراحل پایانی کاردیومیوپاتی دیابتی، بیوژنز میتوکندری را بهبود می‌بخشد (۴۲). از سوی دیگر، تحقیقات نشان داده است که مصرف امپاگلیفلوزین با کاهش هایپرتروفی کاردیومیوسیت‌ها، فیبروز و استرس اکسیداتیو میوکارد و با تنظیم اکسیداسیون گلوکز و اسیدهای چرب، افزایش استفاده از اجسام کتونی در میوکارد در موش‌های صحرایی همراه است (۴۳)؛ همچنین مصرف امپاگلیفلوزین به جلوگیری از افزایش مرضی توده بطن چپ، کاهش التهاب، استرس اکسیداتیو، سفتی شریان و فشارخون

training and Empagliflozin intake on weight and electrical changes of the heart in male Wistar rat's

- diabetic with STZ. *Yafte* 2021; 23:199-210.
2. Cho N, Shaw J, Karuranga S, Huang Yd, da Rocha Fernandes J, Ohlrogge A, et al. *IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045*. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;138:271-81. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
  3. 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;9:729. doi: 10.3389/fendo.2018.00729.
  4. Banitalebi E, Ghahfarrokhi MM, Faramarzi M, Earnest C. Sprint interval training vs. combined aerobic+resistance training in overweight women with type 2 diabetes. *J Sports Med Phys Fitness* 2020; 61:712-24. doi: 10.23736/S0022-4707.20.11105-8.
  5. Grubić Rotkvić P, Planinić Z, Liberati Pršo A-M, 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;22:5973. doi: 10.3390/ijms22115973
  6. Banitalebi E, Ghahfarrokhi MM, Faramarzi M, Nasiri S. The effects of 10-week different exercise interventions on Framingham risk score and metabolic syndrome severity scores in overweight women with type 2 diabetes. *J Shahrekord Uni Med Sci* 2019;21:1-8. doi: 10.34172/jsums.2019.01
  7. Rashidi Z, Beigi R, Ghahfarrokhi MM, Faramarzi M, Banitalebi E, Jafari T, et al. Effect of elastic band resistance training with green coffee extract supplementation on adiposity indices and TyG-related Indicators in Obese Women. *Obesity Med* 2021;24:100351. doi :10.1016/j.exger.2020.110884
  8. Bell DS. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes care* 2003;26:2433-41. doi: 10.2337/diacare.26.8.2433.
  9. Devereux RB, Roman MJ, Parancas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000;101:2271-6. doi: 10.1161/01.cir.101.19.2271.
  10. Shah AM, Hung C-L, Shin SH, Skali H, Verma A, Ghali JK, et al. Cardiac structure and function, remodeling, and clinical outcomes among patients with diabetes after myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both. *Am Heart J* 2011;162:685-91. doi: 10.1016/j.ahj.2011.07.015.
  11. Abdi-Ali A, Miller RJ, Southern D, Zhang M, Mikami Y, Knudtson M, et al. LV mass independently predicts mortality and need for future revascularization in patients undergoing diagnostic coronary angiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:423-33. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.04.012.
  12. Lee W-S, Kim J. Application of Animal Models in Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes Metab J* 2021;45:129-45. doi: 10.4093/dmj.2020.0285
  13. Kuhre RE, Ghiasi SM, Adriaenssens AE, Albrechtsen NJW, Andersen DB, Aivazidis A, et al. No direct effect of SGLT2 activity on glucagon secretion. *Diabetologia* 2019;62:1011-23. doi : 10.1007/s00125-019-4849-6
  14. Cahn A, Cernea S, Raz I. An update on DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Expert Opin Emerg Drugs* 2016;21:409-19. doi: 10.1080/14728214.2016.1257608
  15. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 26:373:2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
  16. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res* 2018;122 :624-38. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
  17. 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;41:2503-12. doi: 10.1159/000475942.
  18. Joshi SS, Singh T, Newby DE, Singh J. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure. *Heart* 2021;107:1032-8. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318060
  19. Pham D, Rocha NDA, McGuire DK, Neeland IJ. Impact of empagliflozin in patients with diabetes and heart failure. *Trends Cardiovasc Med* 2017;27:144-51. doi: 10.1016/j.tcm.2016.07.008.
  20. Verma S. Potential mechanisms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor-related cardiovascular benefits. *Am J Cardiol* 2019;124:S36-S44. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.10.028.
  21. 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. *Medicina* 2021;57:455. doi: 10.3390/medicina57050455
  22. Chengji W, Xianjin F. Exercise protects against diabetic cardiomyopathy by the inhibition of the endoplasmic reticulum stress pathway in rats. *J Cell Physiol* 2019;234:1682-8. doi: 10.1002/jcp.27038.
  23. 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;11:1-9. doi: 10.1186/s13102-019-0121-0
  24. Oláh A, Kovács A, Lux Á, Tokodi M, Braun S, Lakatos BK, et al. Characterization of the dynamic changes in left ventricular morphology and function induced by exercise training and detraining. *Int J Cardiol* 2019;277:178-85. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.10.092
  25. Verboven M, Cuyppers A, Deluyker D, Lambrichts I, Eijnde BO, Hansen D, et al. High intensity training improves cardiac function in healthy rats. *Sci Rep* 2019;9:1-8. doi: 10.1038/s41598-019-42023-1
  26. Mohammadi E, Nikseresht F. Effect of 8 Weeks of Incremental Endurance Training on the Activity of Superoxide Dismutase Enzyme and Malondialdehyde Levels of Cardiac Tissue of Rats with Type 2 Diabetes. *ijdl* 2020; 19:261-68
  27. King AJ. The use of animal models in diabetes research. *Br J Pharmacol* 2012;166:877-94. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01911.x.

28. Luippold G, Klein T, Mark M, Grempler R. Empagliflozin, a novel potent and selective SGLT- 2 inhibitor, improves glycaemic control alone and in combination with insulin in streptozotocin- induced diabetic rats, a model of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:601-7. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01569.x.
29. Mohammadi E, Nikseresh F. Effect of 8 Weeks of Incremental Endurance Training on Antioxidant Enzymes and Total Antioxidant Status of Cardiac Tissue in Experimental Diabetic Rats. *JSSU* 2020; 28 :2490-2501
30. Mihm MJ, Seifert JL, Coyle CM, Bauer JA. Diabetes related cardiomyopathy time dependent echocardiographic evaluation in an experimental rat model. *Life Sci* 2001;69:527-42. doi: 10.1016/s0024-3205(01)01141-9
31. Howarth F, Jacobson M, Shafullah M, Adeghate E. Long- term effects of streptozotocin- induced diabetes on the electrocardiogram, physical activity and body temperature in rats. *Exp Physiol* 2005;90:827-35. doi: 10.1113/expphysiol.2005.031252
32. White Jr JR. Empagliflozin, an SGLT2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a review of the evidence. *Ann Pharmacother* 2015;49:582-98. doi: 10.1177/1060028015573564.
33. Lee H-C, Shiou Y-L, Jhuo S-J, Chang C-Y, Liu P-L, Jhuang W-J, et al. The sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:1-13. doi: 10.1186/s12933-019-0849-6.
34. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde A, Sjöström C, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:159-69. doi: 10.1111/dom.12189.
35. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:422-34. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.031.
36. Searls YM, Smirnova IV, Fegley BR, Stehno-Bittel L. Exercise attenuates diabetes-induced ultrastructural changes in rat cardiac tissue. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:1863-70 doi: 10.1249/01.mss.0000145461.38224.ec.
37. Riyahi F, Riyahi S, Yaribeygi H. Diabetes and role of exercise on its control; A systematic. *Health Res J* 2016;1:113-21. doi:org/10.20286/hrj-010204
38. 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:e147-e67. doi: 10.2337/dc10-9990
39. Chiang SL, Heitkemper MM, Hung YJ, Tzeng WC, Lee MS, Lin CH. Effects of a 12-week moderate-intensity exercise training on blood glucose response in patients with type 2 diabetes: A prospective longitudinal study. *Medicine* 2019;98. doi: 10.1097/MD.00000000000016860
40. Nery C, De Moraes SRA, Novaes KA, Bezerra MA, Silveira PVDC, Lemos A. Effectiveness of resistance exercise compared to aerobic exercise without insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Braz J Phys Ther* 2017;21:400-15. doi: 10.1016/j.bjpt.2017.06.004
41. Forero R, Nahidi S, De Costa J, Mohsin M, Fitzgerald G, Gibson N, et al. Application of four-dimension criteria to assess rigour of qualitative research in emergency medicine. *BMC Health Serv Res* 2018;18:1-11. doi: 10.1186/s12913-018-2915-2
42. Wang H, Bei Y, Lu Y, Sun W, Liu Q, Wang Y, et al. Exercise prevents cardiac injury and improves mitochondrial biogenesis in advanced diabetic cardiomyopathy with PGC-1 $\alpha$  and Akt activation. *Cell Physiol Biochem* 2015;35:2159-68. doi: 10.1159/000374021.
43. Yurista SR, Silljé HH, Oberdorf- Maass SU, Schouten EM, Pavez Giani MG, Hillebrands JL, et al. Sodium–glucose co- transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non- diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2019;21:862-73. doi: 10.1002/ehf.1473.