Jundishapur
Scientific Medical Journal
January & February 2025. Vol 23. No 6

Research Paper

The Effect of Six Weeks' Melatonin Supplementation and Aerobic Training on Modulating Interleukin-6 gene Expression in Heart Tissue of Male Diabetic Model Rats (Interactive Effect of Aerobic Exercise and Melatonin Supplementation on Interleukin-6 in Diabetic Cardiomyopathy)

Sara Salavati[1], Marina Shariati[2*]

1. MSc in Sport Nutrition, Department of Physical Education and Sports Sciences, Ahvaz Branch, Islamic Azad University, Ahvaz, Iran.
2. Department of Physical Education and Sports Sciences, Ahvaz Branch, Islamic Azad University, Ahvaz, Iran.

Use your device to scan and read the article online

Citation Salavati S. Shariati M, Sarkarian M. [The Effect of Six Weeks' Melatonin Supplementation and Aerobic Training on Modulating Interleukin-6 gene Expression in Heart Tissue of Male Diabetic Model Rats (Interactive Effect of Aerobic Exercise and Melatonin Supplementation on Interleukin-6 in Diabetic Cardiomyopathy))(Persian)].JundishapurScientific Medical Journal. 2025; 23(6):560-572. 10.32592/jsmj.23.6.560

https://doi.org/10.32592/jsmj.23.6.560

ABSTRACT

Background and Objectives The relationship between heart diseases and oxidative stress has been determined. The aim of this research was to determine the effect of aerobic training along with melatonin on the expression of interleukin-6 (IL-6) gene in the heart tissue of diabetic male rats.

Subjects and Methods In this experimental research, 64 eight-week-old male Wistar rats (weight range: 204 ± 11.3 grams) were randomly were placed into eight groups: diabetes control, diabetes+melatonin, diabetes+exercise,diabetes+melatonin+exercise.Healthy+melatonin,healthy+exercise,healthy+melatonin+exercise and healthy controls. Diabetes was induced by injecting streptozotocin 50 mg/kg of rat weight. Then, the exercise groups performed six weeks of continuous aerobic training on the treadmill. Also, melatonin was injected at a dose of 10 mg/kg of weight daily for 6 weeks. The level of IL-6 gene expression in heart tissue was measured by real time technique. One-way analysis of variance and Tukey's post hoc test were used for statistical analysis and the significance level ($P \geq 0.05$) was considered.

Results The results showed that the induction of diabetes caused a significant increase in IL-6 in the diabetic groups compared to the healthy groups ($P<0.05$). Also, there was a significant decrease in IL-6 gene expression in the diabetes+melatonin+exercise group compared to the control diabetes group ($P<0.05$).

Conclusion Based on the results of aerobic exercise along with melatonin supplementation can reduce inflammation in the heart tissue of diabetic rats by reducing IL-6 and thus prevent diabetic cardiomyopathy.

Keywords Diabetes, Cardiomyopathy, Aerobic training, Melatonin, Interleukin-6.

Received: 12 july 2024
Accepted: 08 september 2024
Available Online: 10 march2025

**** Corresponding Author:***
Marina Shariati
Address: Department of Physical Education and Sports Sciences, Ahvaz Branch, Islamic Azad University, Ahvaz, Iran.
Tel: +989166174528
E-Mail: marina.shariati@yahoo.com

Jundishapur
Scientific Medical Journal

Extended Abstract

Introduction

Diabetic cardiomyopathy is the result of diabetes-induced changes in the structure and function of the heart. Hyperglycaemia affects several pathways in the heart of people with diabetes. Diabetic cardiomyopathy is induced in part by chronic systemic inflammation associated with hyperglycaemia, hyperlipidaemia, hyperinsulinaemia and insulin resistance. Myocardial injury from myocarditis, myocardial infarction or metabolic stress induces innate and adaptive immune responses in the heart, including increased levels of inflammatory cytokines such as interleukin-6 (IL-6). Exercise has been shown to be a valuable therapeutic option for people with type 1 and type 2 diabetes. One of the recommended exercises to improve cardiometabolic disorders and cardiovascular health is aerobic exercise. Previous studies have shown that moderate-intensity aerobic exercise, in addition to improving physical fitness by reducing hyperglycaemia, may help reduce the complications of diabetes. Regular physical activity protects against a variety of chronic diseases associated with low-grade inflammation and may be a useful and cost-effective treatment option for a wide range of chronic diseases, including diabetes; aerobic exercise has also been proposed as an intervention to reduce the complications of diabetes, including cardiovascular complications. However, more research is needed to understand the mechanisms involved. Another treatment for diabetes is the use of complementary medicine; it has been reported that melatonin supplementation may have a protective effect on cardiac function in a diabetic mouse model, and as an inexpensive and well-tolerated drug, it may be a new treatment option for cardiovascular disease. Since IL-6 is a biomarker associated with diabetic cardiomyopathy, it is necessary to monitor this cytokine in interventional studies. On the other hand, no study has been specifically designed to investigate the interactive effect of exercise training with melatonin consumption on IL-6 in diabetic cardiomyopathy, which justifies the need for the present study. Considering the above information regarding the role of IL-6 in diabetic cardiomyopathy (8) and the therapeutic potential of aerobic exercise and melatonin supplementation in diabetes, the present study was conducted to investigate the interactive effect of melatonin supplementation and aerobic exercise on IL-6 gene expression in cardiac tissue of diabetic Wistar rats.

Methods

In the present experimental study, which was conducted with a post-test design, 64 male Wistar rats at the age of eight weeks with a weight range of 204±11.3 g were obtained from the Laboratory Animal Reproduction Center of Ahvaz Jundishapour University of Medical Sciences and were kept in groups of 4 in standard polycarbonate cages at a temperature of 22±2°C under a 12:12 h light-dark cycle. Body weight was recorded weekly and rats had free access to water and special rat chow provided by Pars Animal Feed Company, Tehran. After one week of acclimatisation to the laboratory environment, treadmill familiarisation and manipulation, the mice were randomly divided into eight groups of equal number (n=8) including diabetic control, diabetic + melatonin, diabetic + exercise, diabetic + melatonin + exercise, healthy + melatonin, healthy + exercise, healthy + melatonin + exercise and healthy control, and finally entered into the next stages of the study. Diabetes was induced by intraperitoneal injection of 55 mg/kg body weight of streptozotocin solution (STZ; Sigma, St. Louis, MO). Two weeks after diabetes induction, an endurance training protocol and melatonin injections were performed for six weeks. All training sessions took place between 16:00 and 18:00 hrs. Melatonin supplementation was administered intraperitoneally at a dose of 10 mg/kg body weight dissolved in ethanolic saline daily for six weeks. Treadmill running was performed for six weeks at a frequency of five sessions per week 48 h after the last exercise session, mice were anaesthetised by intraperitoneal injection of a combination of ketamine (90 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg). To study biochemical variables, the heart tissue of the mice was immediately isolated as a sample, washed in nitrogen at -80°C, frozen and stored in a -80°C freezer until molecular experiments were performed, under sterile conditions and under the supervision of a PhD in anatomy. Real-time PCR was used to assess IL-6 gene expression.

Results

There was a significant increase in blood glucose levels in diabetic mice 48 hours after induction of diabetes by streptozotocin injection ($P<0.001$). Blood glucose levels in the exercise and melatonin groups were significantly higher than in the healthy groups after 6 weeks of intervention ($P<0.001$). The results of the statistical analysis also showed that at the end of the exercise programme and melatonin injection, the blood glucose concentrations in the diabetes + exercise, diabetes + melatonin and diabetes + exercise + melatonin groups were significantly lower than in the diabetic control group ($P<0.001$). Our results also showed that diabetes induction caused a significant increase in IL-6 gene expression in heart tissue in the diabetic group compared to the healthy groups ($P<0.05$). There was also a significant decrease in IL-6 gene expression in

the diabetes + melatonin + exercise group compared to the diabetic control group ($P<0.05$).

Conclusion

The results of the present study showed that diabetes induction caused hyperglycaemia and also increased IL-6 expression compared with the control group. Chiang et al. (29) and Lao et al. (30) reported that diabetes induction by streptozotocin injection increased IL-6 expression. Yousef et al. also found that streptozotocin injection caused an adaptive increase in cardiac IL-6 in diabetic mice and was associated with hyperglycaemia and cardiomyopathy symptoms. Although in the present study there was no significant difference in IL-6 gene expression in the diabetes + exercise and diabetes + melatonin groups compared to the control diabetes group, a significant decrease in cardiac IL-6 gene expression was observed in the diabetes + melatonin + exercise group compared to the control diabetes group. Aerobic exercise, by increasing fat oxidation, reduces lipotoxicity in heart tissue, which may reduce elevated levels of inflammatory and pro-inflammatory cytokines such as IL-6. Aerobic exercise has been shown to be effective in improving cardiac function and pathological cardiac remodelling in diabetes by reducing fibrosis and optimising mitochondrial capacity. On the other hand, the anti-inflammatory activity of melatonin may have beneficial effects, especially against chronic inflammation. Many in vitro and in vivo studies have shown that melatonin has anti-inflammatory activity in a number of chronic diseases affecting different organs under different conditions. Cho et al. also reported in their study that melatonin had significant anti-inflammatory effects on IL-6. It has been reported that the combination of melatonin and exercise increases cardiac superoxide dismutase, glutathione peroxidase with a decrease in malondialdehyde and an increase in total antioxidant capacity compared to diabetic mice. The interaction of exercise and melatonin also reduces tumour necrosis factor alpha in diabetic mice. This supports the results of the present study. Based on the results of the present study, aerobic exercise combined with melatonin consumption may be a good inhibitor to control the overexpression of IL-6 in cardiac tissue, possibly by modulating hyperglycaemic conditions. Therefore, it appears that aerobic exercise combined with melatonin consumption can reduce inflammation and consequently ameliorate diabetes-induced cardiomyopathy in diabetic mouse models by modulating IL-6.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

Approved by the Ethics Committee of the Islamic University of Ahvaz Branch (Ethics Code: IR.IAU.AHVAZ.REC.1400.067)

Funding

No financial sponsor.

Authors contributions

Sara Salavati wrote and revised the manuscript. Marina Shariati performed the statistical analysis and prepared the tables and data. All authors have read and approved the article.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no competing interests.

Acknowledgements

This article is the result of a master's thesis registered at the Islamic Azad University of Ahvaz Branch; the authors thank and appreciate all those who collaborated in conducting this research.

مقاله پژوهشی

اثر شش هفته مصرف مکمّل ملاتونین و تمرین هوازی بر تعدیل بیان ژن اینترلوکین-6 در بافت قلب موش‌های صحرایی نر مدل دیابتی (اثر تعاملی تمرین هوازی و مکمّل ملاتونین بر اینترلوکین-6 در کاردیومیوپاتی دیابتی)

سارا صلواتی[1]، مارینا شریعتی[2*]

1. کارشناس‌ارشد تغذیه ورزشی، گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، واحد اهواز، دانشگاه آزاد اسلامی، اهواز، ایران
2. استادیار گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، واحد اهواز، دانشگاه آزاد اسلامی، اهواز، ایران

Use your device to scan and read the article online

Citation Citation Salavati S. Shariati M, Sarkarian M. [The Effect of Six Weeks' Melatonin Supplementation and Aerobic Training on Modulating Interleukin-6 gene Expression in Heart Tissue of Male Diabetic Model Rats (Interactive Effect of Aerobic Exercise and Melatonin Supplementation on Interleukin-6 in Diabetic Cardiomyopathy))(Persian)].JundishapurScientific Medical Journal. 2025; 23(6):560-572. 10.32592/jsmj.23.6.560

https://doi.org/10.32592/jsmj.23.6.560

چکیده

زمینه و هدف ارتباط بیماری‌های قلبی با استرس اکسیداتیو مشخص شده است. هدف از پژوهش حاضر تعیین تأثیر تمرین هوازی به همراه مصرف ملاتونین بر بیان ژن اینترلوکین-6 (IL-6) در بافت قلب موش‌های صحرایی نر دیابتی بود.

روش بررسی در تحقیق تجربی حاضر، تعداد 64 سر موش صحرایی نر ویستار هشت‌هفته‌ای (محدوده وزنی 11/3±204 گرم) به‌طور تصادفی در هشت گروه دیابت کنترل، دیابت+ ملاتونین، دیابت+ تمرین، دیابت+ ملاتونین+ تمرین، سالم+ ملاتونین، سالم+ تمرین، سالم+ ملاتونین+ تمرین و سالم کنترل شدند. دیابت با تزریق استرپتوزوتوسین 50 میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن موش القا شد. سپس بر روی گروه‌های تمرین، شش هفته تمرین هوازی تداومی روی تردمیل اجرا شد. همچنین، ملاتونین با دُز 10 میلی گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن به‌طور روزانه و به مدت 6 هفته تزریق گردید. میزان بیان ژن IL-6 بافت قلب با تکنیک ریل تایم اندازه‌گیری شد. آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی برای تحلیل آماری استفاده گردید و سطح معنی‌داری ($P \leq 0/05$) در نظر گرفته شد.

یافته‌ها نتایج نشان داد که القای دیابت موجب افزایش معنی‌دار IL-6 در گروه دیابتی نسبت به گروه‌های سالم شد ($P<0/05$). همچنین کاهش معنی‌داری در میزان بیان ژن IL-6 در گروه دیابت+ ملاتونین+ تمرین نسبت به گروه دیابت کنترل شد ($P<0/05$).

نتیجه‌گیری براساس نتایج، تمرین هوازی به همراه مصرف مکمّل ملاتونین می‌تواند با کاهش IL-6 موجب کاهش یافتن التهاب در بافت قلب رت‌های دیابتی و درنتیجه موجب پیشگیری از کاردیومیوپاتی دیابتی شود.

کلیدواژه ها دیابت، کاردیومیوپاتی، تمرین هوازی، ملاتونین، اینترلوکین-6

تاریخ دریافت: 22 تیر 1403
تاریخ پذیرش: 18 شهریور 1403
تاریخ انتشار: 20 اسفند 1403

نویسنده مسئول:
مارینا شریعتی
نشانی: استادیار گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، واحد اهواز، دانشگاه آزاد اسلامی، اهواز، ایران
تلفن: 09166174528
رایانامه: marina.shariati@yahoo.com

مجله علمی پزشکی
جنـــدی‌شـــاپور

مقدمه

دیابت یک بیماری مزمن متابولیک است و زمانی ایجاد می‌شود که تولید انسولین کافی نباشد یا انسولین تولیدشده در بدن استفاده نشود و درنتیجه اختلال متابولیک طولانی‌مدت ایجاد شود [1]. این بیماری به‌شدت در حال گسترش است و تخمین زده می شود که تا سال 2030 میلادی، 643 میلیون نفر در سراسر جهان به دیابت مبتلا خواهند شد. همچنین پیش‌بینی می‌شود که تا سال 2045 میلادی به 783 میلیون نفر افزایش خواهد یافت [2]. یکی از عوارض اصلی دیابت بروز بیماری‌های کاردیومتابولیک است [3]. همچنین داده‌های اپیدمیولوژیک و کارآزمایی های بالینی، میزان بروز و شیوع بالای نارسایی قلبی در دیابت را تأیید کرده‌اند [4]. اصطلاح کاردیومیوپاتی دیابتی ساختار و عملکرد غیرطبیعی قلب را به‌دلیل اختلال عملکرد ماهیچه قلب، مستقل از سایر بیماری‌های همراه عروقی نشان می‌دهد. کاردیومیوپاتی دیابتی، 50 تا 80 درصد مرگ‌ومیر بیماران دیابتی را به خود اختصاص می‌دهد و یک مشکل جهانی برای سلامت انسان و اقتصاد است [5].

کاردیومیوپاتی دیابتی نتیجه تغییرات ناشی از دیابت در ساختار و عملکرد قلب است. هیپرگلیسمی مزمن سیرهای متعددی را در قلب بیماران دیابتی تحت‌تأثیر قرار می‌دهد، اما تولید بیش‌ازحدّ گونه‌های اکسیژن فعال[1] (ROS) و استرس اکسیداتیو مخرج مشترک مرتبط با بازسازی نامطلوب بافت است. درواقع، فرایندهای کلیدی درزمینه بازسازی قلب در دیابت، ازجمله التهاب، اختلال عملکرد اندامک، تغییر در هموستازیون، هیپرتروفی قلب، آپوپتوز، فیبروز و اختلال عملکرد انقباضی، حساس به ردوکس هستند [6]. کاردیومیوپاتی دیابتی تاحدّی توسط التهاب سیستمیک مزمن که در ارتباط با هیپرگلیسمی، چربی خون، هیپرانسولینمی و مقاومت به انسولین است، القا می‌شود [7]. آسیب میوکارد ناشی از میوکاردیت، انفارکتوس میوکارد یا استرس متابولیک باعث ایجاد پاسخ ایمنی ذاتی و سازگار در قلب ازجمله افزایش سایتوکین‌های مرتبط با التهاب مانند اینتروکین-6 (IL-6) می شود [7، 8]. سیتوکین‌های التهابی آزادشده به انفیلتراسیون قلبی لکوسیت‌ها منجر می شوند که باعث تحریک پاسخ ترمیمی در قلب می شود [7]. در سال های اخیر، مطالعه اینترلوکین‌ها، سیتوکین‌های حیاتی درگیر در پاسخ ایمنی و التهاب، توجه قابل‌توجهی را در حوزه بیماری‌های قلبی‌عروقی به خود جلب کرده است [9]. گزارش شده است که ناک‌اوت کردن IL-6 قادر به کاهش فیبروز میوکارد و بهبود عملکرد قلبی موش‌های دیابتی است و این مکانیسم شامل تنظیم IL-6 در مسیر TGFβ1 است [8].

نشان داده شده است که ورزش یک گزینه درمانی ارزشمند برای افراد مبتلا به دیابت نوع 1 و 2 است [1، 10]. براساس توصیه‌های مراکز مرتبط با سلامت، تمرینات ورزشی برای بهبود عملکرد قلب و کنترل قند خون در افراد منتخب مبتلا به دیابت و اختلال عملکرد میوکارد توصیه می‌شود [11–13]. یکی از تمرینات که با هدف بهبود اختلالات کاردیو-متابولیک و سلامت قلب‌وعروق توصیه شده است، تمرینات هوازی است. تمرینات هوازی به فعالیت‌هایی گفته می شود که سیستم غالب انرژی غالب در آن سیستم اکسیداتیو یا هوازی باشد [14، 15]. تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که تمرین هوازی با شدت متوسط می‌تواند جزء مهمی از برنامه درمانی در دیابت باشد و علاوه‌بر ارتقای آمادگی جسمانی، با کاهش هیپرگلیسمی به کاهش عوارض ناشی از دیابت کمک کند [15–17]. فعالیت بدنی منظم محافظتی را در برابر انواع بیماری‌های مزمن مرتبط با التهاب با درجه پایین ارائه می‌کند و ممکن است به‌عنوان گزینه درمانی مفید و کم‌هزینه برای طیف وسیعی از بیماری‌های مزمن ازجمله دیابت باشد [18]. همچنین، تمرینات هوازی به‌عنوان یک مداخله برای کاهش عوارض دیابت، ازجمله عوارض قلبی‌عروقی، پیشنهاد شده است [19]. بااین‌حال، نیاز به تحقیقات بیشتری برای توضیح مکانیسم‌های مرتبط است [20].

یکی دیگر از مداخلات مرتبط با درمان دیابت استفاده از مکمّل‌ها ازجمله ملاتونین است. ملاتونین یک مولکول با توزیع گسترده در طبیعت است و توسط بسیاری از موجودات زنده تولید می‌شود. در انسان، غده صنوبری محلّ اصلی تولید ملاتونین و به میزان کمتری توسط شبکیه، لنفوسیت‌ها، مغز استخوان، دستگاه گوارش و تیموس است. ملاتونین به‌عنوان یک هورمون عصبی در گردش خون آزاد می‌شود که در آن به تمام بافت‌های بدن نفوذ می‌کند. همچنین، مشخص شده است که ملاتونین به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان عمل می‌کند و رادیکال‌های آزاد بیش‌ازحد تولید شده در بدن را با خواص ضدّتحریکی و ضدّالتهابی از بین می‌برد [21]. گزارش شده است که مکمّل ملاتونین ممکن است اثر محافظتی بر عملکرد قلب در مدل موش‌های دیابتی داشته باشد [22] و به‌عنوان یک داروی ارزان‌قیمت و قابل‌تحمل می‌تواند یک گزینه درمانی جدید برای بیماری‌های قلبی‌عروقی باشد [23].

براساس مطالب گفته شده، هم تمرینات هوازی و هم مصرف ملاتونین به‌عنوان دو مداخله ارزان برای پیشگیری و درمان کاردیومیوپاتی دیابتی مفید هستند. همچنین، گزارش شده است که ورزش [19] و ملاتونین

[1] reactive oxygen species

[22] برای سـلامت قلب مفید هسـتند و اسـتفاده ترکیبی از آن‌ها نیز می‌تواند اثرات مضـر شـرایط دیابت بر قلب را ازطریق تنظیم پروفایل لیپیدی، ظرفیت آنتی‌اکسـیدانی، آپوپتوز و التهاب کاهش دهد [24]. با توجه به اینکه IL-6 به‌عنوان یک بیومارکر مرتبط با کاردیومیوپاتی دیابتی است، مانیتورینگ این سایتوکین در تحقیقات مداخله‌ای ضرورت دارد. ازطرفی، تحقیقی به‌طور خاص به بررسی اثر تعاملی تمرین ورزشی به همراه مصرف ملاتونین بر IL-6 در کاردیومیوپاتی دیابتی انجام نشده است که ضرورت تحقیق حاضر را توجیه می‌کند.

با توجه به مطالب گفته‌شـده درخصـوص نقش IL-6 در کاردیومیوپاتی دیابتی [8] و پتانسـیل درمانی تمرینات هوازی و همچنین مکمّل ملاتونین در دیابت، تحقیق حاضر با هدف بررسی اثر تعاملی مکمّل‌دهی ملاتونین و تمرینات هوازی بر بیان ژن IL-6 در بافت قلب موش‌های ویستار مدل دیابتی اجرا شد.

روش بررسی

در تحقیق حاضر تجربی که با طرح پس‌آزمون انجام شد، تعداد 64 سر موش صـحرایی نر نژاد ویسـتار در سـنّ هشـت‌هفتگی با محدوده وزنی 11/3±204 گرم از مرکز تکثیر حیوانات آزمایشـگاهی دانشـگاه علوم‌پزشـکی جندی‌شـاپور اهواز تهیه شـدند و در گروه‌های چهارتایی در قفس‌های استاندارد پلی‌کربنات در شرایط دمایی 2±22 درجه سانتی‌گراد تحت سیکل 12:12 ساعت تاریکی- روشنایی نگهداری شدند. وزن بدن به‌طور هفتگی ثبت شد و موش‌ها با دسترسی آزاد به آب و غذای مخصوص رت که از شـرکت خوراک دام پارس تهران تهیه شـده بود، در دسـترس حیوانات قرار داشت. بعد از گذشت یک هفته سازگاری با محیط آزمایشگاه، آشنا سازی با نوارگردان و دست‌کاری، موش‌ها به‌طور تصادفی به هشت گروه با تعداد مسـاوی (n=8) شـامل دیابت کنترل، دیابت+ ملاتونین، دیابت+ تمرین، دیابت+ ملاتونین+ تمرین، سالم+ ملاتونین، سالم+ تمرین، سالم+ ملاتونین+ تمرین و سالم کنترل براساس وزن همسان سازی و درمهایت وارد مراحل بعدی تحقیق شدند. در پژوهش حاضر، کلّیه اصول اخلاقی کار با حیوانات توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهواز با کد IR.IAU.AHVAZ.REC 1400.067 بررسی و تأیید شد.

القای دیابت: پس از اتمام پُروتُکل آشـناسـازی، پس از 12 سـاعت محرومیت از غذا، القای دیابت با تزریق درون صفاقی 55 میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن محلول استروپتوزوتوسین (STZ; Sigma, St. Louis, MO) انجام شـد. به موش‌های غیردیابتی نیز معادل حجمی بافرسـیترات به‌صورت درون صفاقی تزریق شد [25، 26]. چهل‌وهشت ساعت پس از تزریق، با ایجاد یک جراحت کوچک توسط لانست بر روی ورید دم، یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار داده شـد و نوار توسـط دسـتگاه گلوکومتر (گلوکوترند 2، شـرکت روشـه آلمان) اندازه‌گیری و موش‌های صـحرایی که قند خون آن‌ها بالاتر از 250 میلی‌گرم بر دسـی‌لیتر بود، به‌عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند. دو هفته پس از القای دیابت، پُروتُکل تمرین استقامتی و تزریق ملاتونین به مدت شش هفته انجام گرفت. تمام جلسات تمرین بین ساعت 16 تا 18 عصر برگزار شد.

تزریق ملاتونین: دو هفته پس از القای دیابت، مکمّل ملاتونین با دُز 10 میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن، به‌صـورت درون‌صـفاقی، حل‌شده در سالین حاوی اتانول، به‌طور روزانه و به مدت شش هفته تزریق شد [27].

پُروتُکل تمرین استقامتی

پس از اطمینان یافتن از حصـول دیابت در موش‌های صـحرایی، پُروتُکل تمرین اسـتقامتی به مدت شـش هفته انجام شـد (جدول 1). در پژوهش حاضر، پُروتُکل تمرین استقامتی با شدت و مدت پیش‌رونده و با رعایت اصل اضافه بار تدریجی استفاده شد و گروه‌های تمرین تمرینات ورزشی دویدن روی نوار گردان را با تواتر تمرین پنج جلسه در هفته، به مدت شش هفته انجام دادند. تمام جلسات تمرینی بین ساعت 16 تا 18 عصر برگزار شد. به‌منظور رعایت اصل اضافه‌بار فزاینده، سرعت و مدت تمرین به‌تدریج افزایش یافت و سرعت دویدن از 10 متر در دقیقه به مدت 10 دقیقه در هفته اوّل شروع شد؛ در هفته دوم با 10 متر در دقیقه برای 20 دقیقه، در هفته سـوم و چهارم سـرعت دویدن به 14 تا 15 متر در دقیقه افزایش یافت و مدت تمرین به ترتیب 20 برای هفته سوم و 30 دقیقه برای هفته چهارم بود؛ در هفته پنجم و ششم سرعت تمرین به 18-17 متر در دقیقه افزایش یافت و زمان دویدن 30 دقیقه بود [28].

جدول 1- برنامه تمرین هوازی

هفته	سرعت (متر بر دقیقه)	مدت (دقیقه)
اوّل	10	10
دوم	10	20
سوم	15-14	20
چهارم	15-14	30
پنجم	18-17	30
ششم	18-17	30

مجله علمی پزشکی
جنـــدی‌شـــاپور

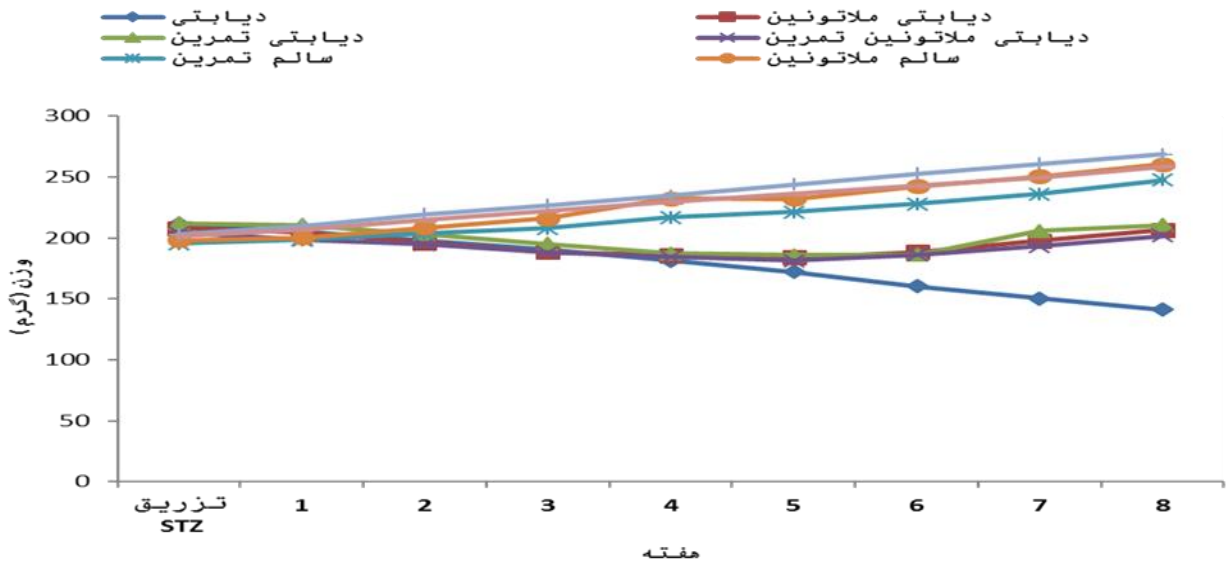
نمونه‌برداری آزمایشـــگاه: در پایان شـــش هفته برنامه تمرینی، 48 ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، موش‌ها به‌وسیله تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (90 میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (10 میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شدند. برای بررسی متغیّرهای بیوشیمیایی، تحت شرایط استریل و با نظارت دکتری آناتومی، به سرعت بافت قلب موش‌ها به‌عنوان نمونه جدا گردید و پس از شستو شو در نیتروژن 80- درجه سانتی‌گراد منجمد و نمونه‌ها تا زمان انجام آزمایشات مولکولی در فریزر 80- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

ریل تایم- پی‌ســـی‌آر: برای ارزیابی بیان ژن متغیّرهای پژوهش با استفاده، از روش ریل تایم- پی سی‌آر استفاده شد. حدود 50 میلی‌گرم از بافت قلب جهت استخراج RNA کل به نسبت 1 به 10 با استفاده از کیت QIAzol Lysis Reagent هموژن گردید. به‌منظور برداشـــتن اجزای پروتئینی، محصول در دمای 4 درجه سانتی‌گراد به مدت 10 دقیقه با دور 12000 g سانتریفیوژ شد. سپس به نسبت 1 به 0/5 با محلول کلروفرم مخلوط و به مدت 15 ثانیه به‌شدت تکان داده شد. محصول در دمای 4 درجه سانتی‌گراد به مدت 15 دقیقه با دور 12000g سانتریفیوژ گردید و بخش معدنی و آبی از هم جدا شدند. بخش محتوی RNA برداشته و با نسبت یک به 0/5 با محلول ایزوپروپانول مخلوط و به مدت 10 دقیقه در دمای اتاق گذاشته شد و سپس در دمای 4 درجه سانتی‌گراد به مدت 10 دقیقه با دور 12000 g سانتریفیوژ شد. Pellet حاوی RNA در محلول اتانول شستو شو داده شد و در 20 µL آب RNasw-free حل گردید. غلظت RNA موردسـنجش واقع گردید. طبق شـرکت (Eppendorf - Germany) و به نسبت 260 به 280 بین 1/8 تا 2 به‌عنوان تلخیص مطلوب تعریف شـد. سـنتز cDNA تک‌رشـته‌ای از پرایمر (Oligo dt MWG-Biotech, Germany) و آنزیم نســـخه برداری معکوس (Fermentas) و براساس پُروتُکل مربوط انجام شد. از تکنیک RT-qPCR جهت تأیید بیان ژن IL-6 به‌صورت کمّی استفاده شد، هر واکنش PCR با اســـتفاده از دســـتگاه (PCR master mix Applied Biosystems) و SYBR Green در دستگاه ABI Step One (Applied Biosystems, Sequence Detection Systems.Foster City, CA). طبق پُروتُکل شرکت سازنده انجام گرفت. چهل سیکل برای هر Real-Time PCR در نظر گرفته شد و دماهای هر سیکل شامل 94 درجه سانتی‌گراد برای 20 ثانیه، 60-58 درجه سانتی‌گراد برای 30 ثانیه و 72 درجه سانتی‌گراد برای 30 ثانیه تنظیم شدند، ضمن اینکه از GAPDH به‌عنوان ژن کنترل اسـتفاده شـد. نسـبت بیان ژن‌های موردبررسـی در این مطالعه با روش مقایسـه‌ای چرخه آسـتانه (Thereshold Cycle) ارزیابی شـدند. با استفاده از قرار دادن داده‌ها در فرمول $R=2^{-(\Delta\Delta CT)}$ میزان بیان ژن هدف با ژن مرجع نرمالیز شده و بیان ژن‌های گروه سالم به‌عنوان کالیبراتور در نظر گرفته شد.

روش تجزیه‌وتحلیل آماری داده‌ها: به‌منظور تجزیه‌وتحلیل آماری، از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید. سطح معناداری $P\leq 0/05$ در نظر گرفته شد. کلّیه برر سی‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه 22 انجام گرفت.

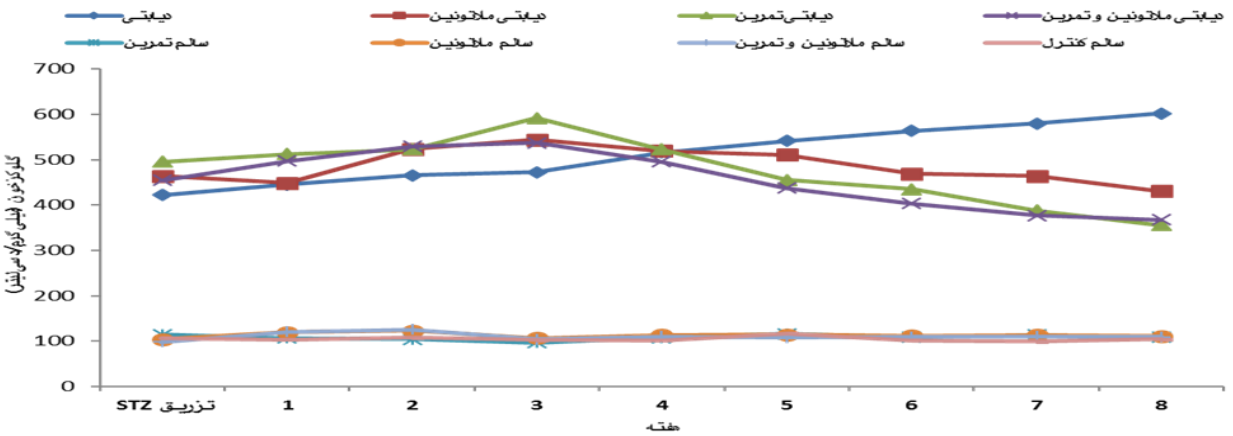
یافته‌ها

نمودار 1 مربوط به تغییرت وزن موش‌ها در طول تحقیق است. وزن اوّلیه گروه‌ها اختلاف معناداری با یکدیگر نداشـــتند ($P<0/05$)، اما در هفته‌های پایانی پژوهش، میانگین تغییرات وزن موش‌های گروه دیابتی نسبت به گروه سالم کنترل به صورت معناداری کمتر بود ($P<0/05$). ازطرفی، شـش هفته تمرین هوازی و مصـرف مکمّل ملاتونین مانع از کاهش وزن ناشی از القای دیابت شد و میانگین تغییرات وزن گروه‌های دیابتی ملاتونین، دیابتی تمرین، دیابتی ملاتونین و تمرین در هفته‌های پایانی نسـبت به گروه دیابتْ بیشـتر و ازنظر آماری معنی‌دار بود ($P<0/05$). همچنین، نتایج تحلیل‌های آماری نشـان داد که میانگین تغییرات وزن گروه‌های سالم تمرین، سالم ملاتونین، سالم ملاتونین و تمرین نسبت به کنترل سالم معنادار نبود ($P>0/05$).



نمودار 1- مقایسه میزان تغییرات وزن بدن موش‌ها در گروه‌های مختلف

همان‌گونه که در نمودار 2 نشان داده شده است، سطح گلوکز خون به صورت معناداری 48 ساعت پس از القای دیابت توسط تزریق استرپتوزوتوسین در موش‌های گروه‌های دیابتی افزایش یافت ($P<0/001$) و پس از 6 هفته تمرین استقامتی و تزریق ملاتونین در مقایسه با گروه‌های سالم همچنان از اختلاف معنی‌داری برخوردار بود ($P<0/001$). همچنین نتایج تحلیل آماری نشان داد که در پایان برنامه تمرینی و تزریق ملاتونین، غلظت گلوکز خون گروه دیابت+ تمرین، گروه دیابت+ ملاتونین و گروه دیابت+ تمرین+ ملاتونین نسبت به گروه کنترل دیابت به‌صورت معناداری پایین‌تر بود ($P<0/001$).



نمودار 2- مقایسه میزان تغییرات سطوح گلوکز خون موش‌ها در گروه‌های مختلف

با توجه به وجود پیش‌شـــرط‌های نرمال بودن و تجانس واریانس‌ها به ترتیب از آزمون‌های شاپیرو- ویلک و لوین استفاده شد که با توجه به سطح معنی‌داری بیشتر از 0/05، این پیش شرط‌ها برقرار بودند و برای مقایسه IL-6 از آزمون پارامتریک تحلیلی واریانس یک‌طرفه استفاده شد (جدول 1).

مجله علمی پزشکی
جنـــدی‌شـــاپور

جدول 1- نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه برای مقایسه بیان ژن اینترلوکین-6 قلبی

منبع	مجموع مربع‌ها	df	میانگین مربع	F	P
بین‌گروهی	1/217	7	0/174	9/277	0/001
درون‌گروهی	0/300	56	0/019		
کل	1/517	63			

جدول 2- نتایج آزمون تعقیبی توکی برای برای مقایسه بیان ژن اینترلوکین-6 قلبی

گروه (I)	گروه (J)	اختلاف میانگین	P	گروه (I)	گروه (J)	اختلاف میانگین	P
دیابت کنترل	دیابت+ ملاتونین	0/12	0/302	دیابت+ تمرین	دیابت+ ملاتونین+ تمرین	0/15	0/204
	دیابت+ تمرین	0/18	0/122		سالم کنترل	0/27	0/031*
	دیابت+ ملاتونین+ تمرین	0/33	0/009*		سالم+ ملاتونین	0/41	0/002*
	سالم کنترل	0/45	0/001*		سالم+ تمرین	0/42	0/002*
	سالم+ ملاتونین	0/59	<0/001*		سالم+ ملاتونین+ تمرین	0/44	0/001*
	سالم+ تمرین	0/60	<0/001*	دیابت+ ملاتونین+ تمرین	سالم کنترل	0/12	0/311
	سالم+ ملاتونین+ تمرین	0/62	<0/001*		سالم+ ملاتونین	0/26	0/035*
دیابت+ ملاتونین	دیابت+ تمرین	0/06	0/579		سالم+ تمرین	0/27	0/028*
	دیابت+ ملاتونین+ تمرین	0/21	0/077		سالم+ ملاتونین+ تمرین	0/29	0/020*
	سالم کنترل	0/33	0/010*	سالم کنترل	سالم+ ملاتونین	0/14	0/225
	سالم+ ملاتونین	0/47	0/001*		سالم+ تمرین	0/15	0/190
	سالم+ تمرین	0/48	0/001*		سالم+ ملاتونین+ تمرین	0/17	0/142
	سالم+ ملاتونین+ تمرین	0/50	<0/001*	سالم+ ملاتونین	سالم+ تمرین	0/01	0/916
سالم+ تمرین	سالم+ ملاتونین+ تمرین	0/02	0/861		سالم+ ملاتونین+ تمرین	0/02	0/861

* سطح معنی‌داری ($p\leq 0/05$)

بحث

تحقیق حاضر با هدف تعیین اثر شش هفته مصرف مکمّل ملاتونین و فعالیت هوازی بر تعدیل بیان ژن IL-6 در بافت قلب موش‌های صحرایی نر مدل دیابتی اجرا شد. یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد که القای دیابت موجب ایجاد هیپرگلیسمی و همچنین افزایش بیان IL-6 نسبت به گروه کنترل شد. چیانگ و همکاران [29] و لائو و همکاران [30]، گزارش کردند که القای دیابت به‌وسیله تزریق استرپتوزوتوسین به ترتیب موجب افزایش بیان IL-6 می‌شود. یوسف و همکاران نیز عنوان کردند که تزریق استرپتوزوتوسین موجب افزایش تطبیقی IL-6 قلبی در موش‌های دیابتی می شود و در ارتباط با هیپرگلیسمی و علائم کاردیومیوپاتی است [31]. هیپرگلیسمی مداوم می‌تواند تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) را افزایش دهد. ROS باعث افزایش استرس اکسیداتیو و افزایش بیان IL-6 به‌عنوان نشانگر التهابی می‌شود [32]. بیان بیش‌ازحد IL-6 آبشارهای سیگنالینگ MEK5/ERK5، JAK2/STAT3 و MAPK را در موش‌های دیابتی القا می‌کند که به عوارض قلبی دیابت منجر می شود [29]. درواقع، سمّیت مرتبط با اختلالات در سطح گردش گلوکز و انسولین یا اسیدهای چرب به تغییرات در ساختار قلب، سیگنال‌دهی قلب و متابولیسم، فیبروز بافت، مرگ سلول‌های میوسیت، اختلال عملکرد انقباضی و استرس اکسیداتیو منجر می‌شود [5].

اگرچه در تحقیق حاضر تفاوت معنی‌داری در میزان بیان ژن IL-6 در گروه‌های دیابت+ تمرین و دیابت+ ملاتونین نسبت به گروه دیابت کنترل مشاهده نشد، کاهش معنی‌داری در بیان ژن IL-6 قلبی در گروه دیابت+ ملاتونین+ تمرین نسبت به گروه دیابت کنترل مشاهده گردید. کیم و همکاران و حسین‌پور دلاور و همکاران نیز گزارش کردند که تمرینات ورزشی موجب کاهش IL-6 به‌عنوان یک بیومارکر مرتبط با التهاب سیستمیک در بیماران دیابتی شد [18، 33]. التهاب سیستمیک التهاب مزمن درجه پایین یکی از ویژگی‌های دیابت است و به نظر می‌رسد که نقش بیماری‌زایی در مقاومت به انسولین ایفا می‌کند. به‌خوبی شناخته شده است که سیتوکین‌ها علاوه‌بر نقش تنظیم‌کننده ایمنی، بازیگران مهمی در متابولیسم هستند [34]. تمرینات هوازی با افزایش اکسیداسیون چربی موجب کاهش لیپوتوکسیتی در بافت قلب می‌شوند که می‌تواند موجب کاهش سطوح افزایش‌یافته سایتوکین‌های التهابی و پیش‌التهابی مانند IL-6 شود [35]. نشان داده شده است که تمرینات هوازی با کاهش فیبروز و بهینه سازی ظرفیت میتوکندری در بهبود عملکرد قلبی و بازسازی پاتولوژیک قلب در دیابت مؤثر هستند [36]. ورزش منظم باعث اثرات ضدّالتهابی می شود [37]. در طول ورزش، IL-6 توسط فیبرهای عضلانی تولید می‌شود. مطالعات مکانیسمی در انسان نشان می‌دهد که افزایش حادّ متوسط IL-6 که توسط ورزش تحریک می شود، اثرات ضدالتهابی مستقیمی را با مهار TNF-α و با تحریک IL-1ra (آنتاگونیست گیرنده IL-1) اعمال می‌کند و درنتیجه IL-1β را محدود می‌کند. علاوه‌براین، IL-6 تأثیر مستقیمی بر متابولیسم گلوکز و لیپید دارد. همچنین، اثرات ضدّالتهابی غیرمستقیم ورزش ممکن است ازطریق بهبود، به‌عنوان‌مثال، در ترکیب بدن و همچنین کاهش هیپرگلیسمی ناشی از دیابت ایجاد شود [38]. ازطرف‌دیگر، فعالیت ضدّالتهابی ملاتونین می‌تواند اثرات مفیدی بر مصرف، به‌ویژه در برابر التهاب مزمن، داشته باشد. بسیاری از مطالعات in vitro و in vivo در نشان می‌دهند که ملاتونین در تعدادی از بیماری‌های مزمن که اندام‌های مختلف را در شرایط مختلف تحت‌تأثیر قرار می‌دهند، فعالیت ضدّالتهابی دارد [39]. چو و همکاران نیز در تحقیقشان گزارش کردند که ملاتونین اثرات ضدّالتهابی معنی‌داری بر IL-6 داشت [40]. ملاتونین به‌طور مؤثر آسیب میوکارد دیابتی، آپوپتوز را بهبود می‌بخشد، عوامل خطر متابولیک را کاهش می‌دهد و مراحل مهمی را در مسیرهای بیرونی و درونی آپوپتوز تعدیل می‌کند [41]. به نظر می‌رسد تجمیع اثرات ضدّالتهابی ملاتونین و تمرینات ورزشی به‌صورت تعاملی در موش‌های دیابتی موجب کاهش بیشتر IL-6 بافت قلب شده است. رهبرقاضی و همکاران نیز گزارش کردند که تعامل ملاتونین و ورزشی می‌تواند ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را با فعال کردن آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در مقایسه با گروه‌های دیابتی کنترل بهبود بخشد [24] که با نتایج تحقیق حاضر همخوانی دارد. گزارش شده است که ترکیب ملاتونین و ورزش باعث افزایش سوپراکسید دیسموتاز قلبی، گلوتاتیون پراکسیداز با کاهش مالون‌دی‌آلدئید و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل در مقایسه با موش‌های دیابتی می‌شود. همچنین، تعامل تمرین و ملاتونین موجب کاهش فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا در موش‌های دیابتی می‌شود [42] که نتایج تحقیق حاضر را تأیید می‌کند.

نتیجه‌گیری

براساس یافته‌های تحقیق حاضر، تمرین هوازی به همراه مصرف ملاتونین احتمالاً به‌واسطه تعدیل شرایط هایپرگلیسمی می‌تواند مهارکننده خوبی برای کنترل بیان بیش‌ازاندازه IL-6 در بافت قلب باشد. بنابراین به نظر می‌رسد تمرین هوازی به همراه مصرف ملاتونین با تعدیل IL-6 می‌تواند موجب کاهش التهاب و درنتیجه بهبود کاردیومایوپاتی ناشی از دیابت در موش‌های مدل دیابتی شود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

کمیته اخلاق مصوّب دانشگاه اسلامی واحد اهواز (کد اخلاق: IR.IAU.AHVAZ.REC.1400.067)

حامی مالی

مجله علمی پزشکی
جنـــدی‌شـــاپور

حامی مالی ندارد.

مشارکت نویسندگان

سارا صلواتی نسخه خطّی را نگارش و آن را اصلاح کرد. مارینا شریعتی تجزیه‌وتحلیل آماری را انجام دادند و جداول و داده‌ها را تهیه کردند. همه نویسندگان مقاله را خوانده و تأیید کرده‌اند.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافعی وجود ندارد.

تشکّر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد ثبت شده در دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهواز می باشد؛ نویسندگان از تمامی کسانی که در انجام این تحقیق همکاری داشتند، تشکر و قدردانی می کنند.

References

[1] Ghalavand A, Saki H, Nazem F, Khademitab N, Behzadi Nezhad H, Behbodi M, Zeighami F. The effect of ganoderma supplementation and selected exercise training on glycemic control in boys with type 1 diabetes. Jundishapur Scientific Medical Journal. 2021 Sep 23;20(4):356-65.

[2] Kumar A, Gangwar R, Ahmad Zargar A, Kumar R, Sharma A. Prevalence of diabetes in India: A review of IDF diabetes atlas 10th edition. Current diabetes reviews. 2024 Jan 1;20(1):105-14. [10.2174/1573399819666230413094200] [PMID]

[3] Haye A, Ansari MA, Rahman SO, Shamsi Y, Ahmed D, Sharma M. Role of AMP-activated protein kinase on cardio-metabolic abnormalities in the development of diabetic cardiomyopathy: a molecular landscape. European Journal of Pharmacology. 2020 Dec 5;888:173376. [10.1016/j.ejphar.2020.173376] [PMID]

[4] Asghar O, Al-Sunni A, Khavandi K, Khavandi A, Withers S, Greenstein A, Heagerty AM, Malik RA. Diabetic cardiomyopathy. Clinical science. 2009 May 1;116(10):741-60. [10.1042/CS20080500] [PMID]

[5] Filardi T, Ghinassi B, Di Baldassarre A, Tanzilli G, Morano S, Lenzi A, Basili S, Crescioli C. Cardiomyopathy associated with diabetes: the central role of the cardiomyocyte. International journal of molecular sciences. 2019 Jul 5;20(13):3299. [10.3390/ijms20133299] [PMID]

[6] Kaludercic N, Di Lisa F. Mitochondrial ROS formation in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2020 Feb 18;7:12. [10.3389/fcvm.2020.00012] [PMID]

[7] Kaur N, Guan Y, Raja R, Ruiz-Velasco A, Liu W. Mechanisms and therapeutic prospects of diabetic cardiomyopathy through the inflammatory response. Frontiers in Physiology. 2021 Jun 21;12:694864.. [10.3389/fphys.2021.694864] [PMID]

[8] Zhang Y, Wang JH, Zhang YY, Wang YZ, Wang J, Zhao Y, Jin XX, Xue GL, Li PH, Sun YL, Huang QH. Deletion of interleukin-6 alleviated interstitial fibrosis in streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy of mice through affecting TGFβ1 and miR-29 pathways. Scientific reports. 2016 Mar 14;6(1):23010. [10.1038/srep23010] [PMID]

[9] Abubakar M, Rasool HF, Javed I, Raza S, Abang L, Hashim MM, Saleem Z, Abdullah RM, Faraz MA, Hassan KM, Bhat RR. Comparative roles of IL-1, IL-6, IL-10, IL-17, IL-18, 1L-22, IL-33, and IL-37 in various cardiovascular diseases with potential insights for targeted immunotherapy. Cureus. 2023 Jul;15(7). [10.7759/cureus.42494] [PMID]

[10] Ghalavand A, Shakeryan S, Nikbakht A, Mehdipour AM, Monazamnezhad A, Delaramnasab M. Effects of aerobic training on cardiorespiratory factors in men with type 2 diabetes.

[11] Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH, Malin SK, Rodriguez NR, Crespo CJ, Kirwan JP, Zierath JR. Exercise/physical activity in individuals with type 2 diabetes: a consensus statement from the American College of Sports Medicine. Medicine and science in sports and exercise. 2022 Feb 2;54(2):353. [10.1249/MSS.0000000000002800] [PMID]

[12] Franklin BA, Eijsvogels TM, Pandey A, Quindry J, Toth PP. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and cardiovascular health: A clinical practice statement of the American Society for Preventive Cardiology Part II: Physical activity, cardiorespiratory fitness, minimum and goal intensities for exercise training, prescriptive methods, and special patient populations. American Journal of Preventive Cardiology. 2022 Dec 1;12:100425. [10.1016/j.ajpc.2022.100425] [PMID]

[13] Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, Horton ES, Castorino K, Tate DF. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes care. 2016 Nov;39(11):2065. [10.2337/dc16-1728] [PMID]

[14] Jokar M, Ghalavand A. Improving endothelial function following regular pyramid aerobic training in patients with type 2 diabetes.

[15] Rao P, Belanger MJ, Robbins JM. Exercise, physical activity, and cardiometabolic health: insights into the prevention and treatment of cardiometabolic diseases. Cardiology in review. 2022 Jul 1;30(4):167-78. [10.1097/CRD.0000000000000416] [PMID]

[16] Delevatti RS, Bracht CG, Lisboa SD, Costa RR, Marson EC, Netto N, Kruel LF. The role of aerobic training variables progression on glycemic control of patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis. Sports medicine-open. 2019 Dec;5:1-7 [10.1186/s40798-019-0194-z] [PMID]

[17] Miele EM, Headley SA. The effects of chronic aerobic exercise on cardiovascular risk factors in persons with diabetes mellitus. Current diabetes reports. 2017 Oct;17:1-7.. [10.1007/s11892-017-0927-7] [PMIDhttps://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28900818/]

[18] Hosseinpour Delavar S, Boyerahmadi A, Soleymani A, Ghalavand A. Effect of eight weeks of aerobic interval training and urtica dioica supplement on some inflammatory indicators and glycemic control in men with type 2 diabetes. Jundishapur Scientific Medical Journal. 2020 Jun 21;19(2):123-35.

[19] Shabab S, Mahmoudabady M, Gholamnezhad Z, Fouladi M, Asghari AA. Diabetic cardiomyopathy in rats was attenuated by endurance exercise through the inhibition of inflammation and apoptosis. Heliyon. 2024 Jan 15;10(1). [10.1016/j.heliyon.2023.e23427] [PMID]

[20] Heutinck JM, de Koning IA, Vromen T, Thijssen DH, Kemps HM. Exercise-based cardiac rehabilitation in stable angina pectoris: a narrative review on current evidence and underlying physiological mechanisms. Netherlands Heart Journal. 2024 Jan;32(1):23-30. [10.1007/s12471-023-01830-y] [PMID]

[21] Ahmad SB, Ali A, Bilal M, Rashid SM, Wani AB, Bhat RR, Rehman MU. Melatonin and health: insights of melatonin action, biological functions, and associated disorders. Cellular and Molecular Neurobiology. 2023 Aug;43(6):2437-58. [10.1007/s10571-023-01324-w] [PMID]

[22] Akgun-Unal N, Ozyildirim S, Unal O, Gulbahce-Mutlu E, Mogulkoc R, Baltaci AK. The effects of resveratrol and melatonin on biochemical and molecular parameters in diabetic old female rat hearts. Experimental Gerontology. 2023 Feb 1;172:112043. [10.1016/j.exger.2022.112043] [PMID]

[23] Martins MM, Venturin CM, Castello RC, Peres JP, Rangel V, Gioia LN, Pontes BB, Santos AP, Oliveira FE. Effects of melatonin in the prevention of cardiovascular diseases: a

systematic review. International Journal of Nutrology. 2023 Jun 30;16(2).

[24] Martins MM, Venturin CM, Castello RC, Peres JP, Rangel V, Gioia LN, Pontes BB, Santos AP, Oliveira FE. Effects of melatonin in the prevention of cardiovascular diseases: a systematic review. International Journal of Nutrology. 2023 Jun 30;16(2).

[25] Ghalavand A, Motamedi P, Rajabi H, Khaledi N. Effect of diabetes induction and exercisetraining on the level of ascorbic acid and muscle SVCT2 in male Wistar rats. Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences. 2020 May 19.

[26] Akbarzadeh A, Norouzian D, Mehrabi MR, Jamshidi SH, Farhangi A, Verdi AA, Mofidian SM, Rad BL. Induction of diabetes by streptozotocin in rats. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 2007 Sep;22:60-4. [10.1007/BF02913315] [PMID]

[27] Shirazi A, Asadi-Amoli F, Sakhaee S, Ghazi-Khansari M, Avand A. Radioprotective effect of melatonin in reducing oxidative stress in rat lenses. Cell Journal (Yakhteh). 2011;13(2):79. [PMID]

[28] Chae CH, Jung SL, An SH, Jung CK, Nam SN, Kim HT. Treadmill exercise suppresses muscle cell apoptosis by increasing nerve growth factor levels and stimulating p-phosphatidylinositol 3-kinase activation in the soleus of diabetic rats. Journal of physiology and biochemistry. 2011 Jun;67:235-41. [10.1007/s13105-010-0068-9] [PMID]

[29] Chiang CJ, Chao YP, Ali A, Day CH, Ho TJ, Wang PN, Lin SC, Padma VV, Kuo WW, Huang CY. Probiotic Escherichia coli Nissle inhibits IL-6 and MAPK-mediated cardiac hypertrophy during STZ-induced diabetes in rats. Beneficial Microbes. 2021 Jun 15;12(3):283-93. [10.3920/BM2020.0094] [PMID]

[30] Lau J, Börjesson A, Holstad M, Sandler S. Prolactin regulation of the expression of TNF-α, IFN-γ and IL-10 by splenocytes in murine multiple low dose streptozotocin diabetes. Immunology letters. 2006 Jan 15;102(1):25-30. [10.1016/j.imlet.2005.06.006] [PMID]

[31] Youssef ME, Abdelrazek HM, Moustafa YM. Cardioprotective role of GTS-21 by attenuating the TLR4/NF-κB pathway in streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in rats. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. 2021 Jan;394:11-31. 10.1007/s00210-020-01957-4 [PMID]

[32] Zulaikhah ST, Wahyuwibowo J, Suharto MN, Enggartiasto BH, Ortanto MI, Pratama AA. Effect of tender coconut water (TCW) on TNF-α, IL-1 and IL-6 in streptozotocin (STZ) and nicotinamid (NA) induced diabetic rats. Pharmacognosy Journal. 2021;13(2).

[33] Kim KB. Effect of different training mode on Interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. Journal of exercise nutrition & biochemistry. 2014 Dec;18(4):371. [10.5717/jenb.2014.18.4.371] [PMID]

[34] Pedersen BK. IL-6 signalling in exercise and disease. Biochemical Society Transactions. 2007 Nov 1;35(5):1295-7. [10.1042/BST0351295] [PMID]

[35] Kostić M, Korićanac G, Tepavčević S, Stanišić J, Romić S, Ćulafić T, Ivković T, Stojiljković M. Low-intensity exercise affects cardiac fatty acid oxidation by increasing the nuclear content of pparα, foxo1, and lipin1 in fructose-fed rats. Metabolic Syndrome and Related Disorders. 2023 Mar 1;21(2):122-31. [10.1089/met.2022.0078] [PMID]

[36] D'Haese S, Verboven M, Evens L, Deluyker D, Lambrichts I, Eijnde B, et al. Moderate-and High-Intensity Endurance Training Alleviate Diabetes-Induced Cardiac Dysfunction in Rats. Nutrients. 2023;.3950:(18)15. [10.3390/nu15183950] [PMID]

[37] Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. European journal of clinical investigation. 2017 Aug;47(8):600-11. [10.1111/eci.12781] [PMID]

[38] Karstoft K, Pedersen BK. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. Immunology and cell biology. 2016 Feb;94(2):146-50. [10.1038/icb.2015.101] [PMID]

[39] Nabavi SM, Nabavi SF, Sureda A, Xiao J, Dehpour AR, Shirooie S, Silva AS, Baldi A, Khan H, Daglia M. Anti-inflammatory effects of Melatonin: A mechanistic review. Critical reviews in food science and nutrition. 2019 Jun 27;59(sup1):S4-16. [10.1080/10408398.2018.1487927] [PMID]

[40] Cho JH, Bhutani S, Kim CH, Irwin MR. Anti-inflammatory effects of melatonin: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Brain, behavior, and immunity. 2021 Mar 1;93:245-53. [10.1016/j.bbi.2021.01.034] [PMID]

[41] Amin AH, El-Missiry MA, Othman AI. Melatonin ameliorates metabolic risk factors, modulates apoptotic proteins, and protects the rat heart against diabetes-induced apoptosis. European journal of pharmacology. 2015 Jan 15;747:166-73. [10.1016/j.ejphar.2014.12.002] [PMID]

[42] Rahbarghazi A, Siahkouhian M, Rahbarghazi R, Ahmadi M, Bolboli L, Mahdipour M, Haghighi L, Hassanpour M, Nasimi FS, Keyhanmanesh R. Melatonin and prolonged physical activity attenuated the detrimental effects of diabetic condition on murine cardiac tissue. Tissue and Cell. 2021 Apr 1;69:101486. [10.1016/j.tice.2021.101486] [PMID]

©2025 by the authors. Licensee AJUMS, Ahvaz, Iran. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0 license) (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).