

Effect of Four Weeks of Intense Interval Training Along with Tryptophan Supplementation Consumption on Cardiac Damage Index in Diabetic Elderly Rats

اثر چهار هفته تمرین تناوبی شدید همراه با مکمل دهی تریپتوفان بر شاخص‌های آسیب قلبی در موش‌های صحرایی سالمند مبتلا به دیابت

Mansour Farajollahi Moghadam¹,
Seyede Ommolbanin Ghasemian^{2*}

1. Department of Veterinary, Shoushtar Branch, Islamic Azad University, Shoushtar, Iran.

2. Department of Veterinary, Behbahan Branch, Islamic Azad University, Behbahan, Iran.

منصور فرج‌اللهی مقدم^۱، سیده ام‌البنین قاسمیان^{۲*}

۱. گروه دامپزشکی، واحد شوشتر، دانشگاه آزاد اسلامی، شوشتر، ایران.

۲. گروه دامپزشکی، واحد بهبهان، دانشگاه آزاد اسلامی، بهبهان، ایران.

(Received: Jul. 29, 2022 - Accepted: Feb. 16, 2023)

(تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۵/۷ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۲۷)

Abstract

Diabetes mellitus is one of the most serious global health problems, and its occurrence increases with age. Considering the relationship between aging and metabolic disorders, it seems that each year a large number of elderly people die due to cardiovascular diseases caused by these factors. The present study aimed to investigate the effect of four weeks of intense interval training along with the consumption of tryptophan supplementation on cardiac damage index in elderly diabetic rats. In this experimental study, 40 diabetic elderly rats were randomly divided into four groups, each group having 10 rats. These were control, sham, high-intensity interval training (HIIT), and HIIT+tryptophan supplementation (at a dose of 50 mg/kg) groups. The levels of lactate dehydrogenase (LDH), aspartate transaminase (AST), and creatine kinase-MB (CK-MB) was measured in each group. The results showed that the levels of LDH, AST, and CK-MB in the diabetic control group were significantly higher compared to the healthy control group ($P=0.05$). Moreover, the LDH level in the HIIT + tryptophan group was significantly lower than that in the diabetic control group ($P=0.03$). AST levels in the tryptophan, HIIT ($P=0.001$), and HIIT + tryptophan groups ($P=0.001$) were significantly lower compared to the diabetic control group ($P=0.001$). Based on the obtained results, the indicators of heart disease improved with exercise and consumption of tryptophan. However, further studies are recommended to investigate the effects of intensity and type of training as well as the dosage of tryptophan in this regard.

Keywords: Heart Damage index, Interval Training Rats, Tryptophan.

چکیده

دیابت میلنوس یکی از بزرگ‌ترین مشکلات سلامت جهانی است که احتمال بروز آن با افزایش سن بیش‌تر می‌شود. سالانه، تعداد زیادی از سالمندان به دلیل بیماری‌های قلبی عروقی ناشی از ارتباط سالمندی و اختلالات متابولیکی جان خود را از دست می‌دهند. هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر چهار هفته تمرین تناوبی شدید همراه با مکمل تریپتوفان بر شاخص‌های آسیب قلبی شامل لاکتات دهیدروژناز (LDH)، CK-MB، آسپاراتات‌ترانس‌آمیناز (AST) در موش‌های صحرایی سالمند مبتلا به دیابت بود. در این مطالعه تجربی تعداد ۴۰ سر موش صحرایی سالمند مبتلا به دیابت به‌طور تصادفی به چهار گروه ده نفره کنترل، شام، تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) و HIIT به‌علاوه مصرف پودر تریپتوفان تقسیم شدند. مصرف مکمل تریپتوفان با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم صورت گرفت. در نهایت، سطح LDH، AST و کراتین کیناز (CK-MB) بین گروه‌ها مقایسه شد. یافته‌ها حاکی از آن بود که مقادیر LDH، CK-MB و AST در گروه کنترل دیابتی به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل سالم بود ($P=0/05$). مقادیر LDH در گروه HIIT+تریپتوفان به‌طور معنی‌داری کم‌تر از گروه کنترل دیابتی بود ($P=0/03$) و مقادیر AST در گروه‌های تریپتوفان ($P=0/001$)، HIIT ($P=0/001$) و HIIT + تریپتوفان ($P=0/001$) به‌طور معنی‌داری کم‌تر از گروه کنترل دیابتی بود. به‌نظر می‌رسد شاخص‌های نشانگر بیماری قلبی با تمرینات ورزشی و مصرف تریپتوفان بهبود می‌یابد. با این‌حال، در ارتباط با شدت و نوع تمرین و هم‌چنین دوز مصرفی تریپتوفان مطالعات بیش‌تری موردنیاز است.

واژه‌های کلیدی: تمرین تناوبی، تریپتوفان، شاخص‌های آسیب قلبی، موش صحرایی.

مقدمه

دیابت میل‌توس (دیابت)، یکی از بزرگ‌ترین مشکلات سلامت جهانی قرن بیست‌ویکم و یک بیماری متابولیک مزمن است که در اثر کمبود مطلق انسولین یا اختلال اثر انسولین ایجاد می‌شود (Gürücü et al., 2020). براساس یافته‌های فدراسیون بین‌المللی دیابت - اطلس (International Diabetes Federation Diabetes Atlas) در سال ۲۰۱۵، علاوه بر ۴۱۵ میلیون بزرگسال مبتلا به دیابت، ۳۱۸ میلیون بزرگسال با اختلال تحمل گلوکز در معرض خطر ابتلا به دیابت بودند. پیش‌بینی می‌شود که تا سال ۲۰۴۰ از هر ۱۰ نفر یک نفر مبتلا به دیابت باشد (Bilous; Federation).

شیوع دیابت در سالمندی سه برابر سنین جوانی است و از نظر آسیب‌زایی بیماری دیابت وابسته به سن است. به‌طور معمول، سالمندان مبتلا به دیابت نسبت به افراد همسن غیردیابتی خود از کیفیت زندگی پایین‌تر برخوردارند و بیش‌تر به بیماری‌های مزمن مبتلا می‌شوند (Chentli et al., 2015). پاتولوژی دیابت در سالمندان، پیچیده و چندعاملی است و می‌تواند به‌علت کاهش عملکرد جزایر لانگرهانس ناشی از آسیب‌های عروقی ناحیه‌ای در پانکراس و همچنین به‌علت تظاهرات آترواسکلروتیک عمومی باشد. از جمله دلایل کاهش حساسیت به انسولین آدیپوسیتی^۱ و تغییر توزیع چربی در بدن، عادت‌های غذایی بد و عدم تحرک فیزیکی است. در افراد مسن، آزادشدن مختل انسولین در پاسخ به گلوکز از علت‌های مهم اختلال تحمل گلوکز به‌شمار می‌آید (Muroya et al., 2018).

مهم‌ترین عوارض دیابت در سالمندان شامل عوارض میکروواسکولار^۲ (نفروپاتی، رتینوپاتی،

نوروپاتی) و عوارض ماکروواسکولار^۳ یا عوارض قلبی و عروقی (فشار خون، بیماری عروق کرونر)، بیماری عروق محیطی و بیماری عروقی مغزی است (Thorud et al., 2016). در بیماران دیابتی بیماری‌های آترواسکلروتیک^۴ شریان‌ها نیز افزایش می‌یابد و عوارض ناشی از تغییر خون‌رسانی بخش‌های مختلف مانند قلب، مغز یا اندام‌های تحتانی را می‌توان مشاهده کرد. کاردیومیوپاتی دیابتی^۵ یکی از عوارض مهم این بیماری است (Forouhi & Wareham, 2019; Giacco & Brownlee, 2010; Tan et al., 2020). در واقع، علت عمده مرگ‌ومیر مربوط به دیابت، بیماری قلبی و عروقی است که در افراد دیابتی ۲ تا ۵ برابر نسبت به افراد عادی شایع‌تر است (Gæde et al., 2003). عوارض قلبی - عروقی در بیماران دیابتی پیچیده و چندعاملی هستند. چاقی، سن بالا، سابقه خانوادگی دیابت، شدت بالای دیابت، عدم کنترل قندخون، سبک زندگی ناسالم و کیفیت زندگی پایین، مهم‌ترین عوامل خطر دیابت و عوارض آن در افراد مسن می‌باشد.

در بیماران دیابتی، افزایش استرس اکسیداتیو، افزایش التهاب و افزایش مقاومت به انسولین به اختلال متابولیکی در سلول‌های قلبی منجر شده که می‌توانند با اختلال در نشانگرهایی از جمله، آنزیم لاکتات دهیدروژناز^۶ (LDH)، مونوکربوکسیلات ترانسفرازها^۷ (MCT)، ایزوآنزیم اختصاصی قلب^۸ (CK-MB) و آسپاراتات آمینوترانسفراز^۹ (AST) همراه باشد (Lin et al., 2018).

تمرینات ورزشی با مکانیسم افزایش حساسیت به انسولین و جذب گلوکز از مسیرهای غیر وابسته به انسولین، افزایش لیپولیز و افزایش بیورژن میتوکندریایی

3. Macrovascular complications
4. Atherosclerosis diseases
5. Diabetic cardiomyopathy
6. Lactate dehydrogenase
7. Monocarboxylate transporter
8. Cardiac specific isoenzyme
9. Aspartate aminotransferase

1. Adipocyte insulin
2. Microvascular complications

نقص عملکرد و کاهش اسیدهای آمینه‌ای همراه است که نقش بالقوه‌ای در بروز بیماری‌های قلبی در این بیماران دارند. یکی از این پروتئین‌ها اسید آمینه ضروری تریپتوفان (Tryptophan) است که یا توسط آنزیم تریپتوفان-۵ هیدروکسیلاز به سروتونین تبدیل می‌شود یا از طریق مسیر کینورین به کینورین (kynurenine) کاهش می‌یابد. القای IFN- γ توسط سلول‌های T و لکوسیت‌های فعال‌شده، منجر به اکسیداسیون حلقه ایندول با آنزیم ایندولامین-۳،۲-دی‌اکسیژناز (IDO1) و تبدیل تریپتوفان به کینورین می‌شود (King & Thomas, 2007). کمبود تریپتوفان مبنای ایجاد اختلالات افسردگی به‌ویژه در بیماران با نقص ایمنی مزمن است. تریپتوفان رژیمی و متابولیت‌های آن می‌توانند در درمان بیماری‌های قلبی عروقی، عملکرد شناختی، بیماری مزمن کلیه، افسردگی، بیماری التهابی روده، مولتیپل اسکلروزیس و عفونت‌های میکروبی نقش داشته باشند (Shayesteh *et al.*, 2021). با توجه به اثرات مثبت مکمل تریپتوفان و بر برخی نشانگرهای بیوشیمیایی و متابولیکی، به‌نظر می‌رسد استفاده از این مکمل در کنار فعالیت بدنی به بهبود شاخص‌های متابولیکی را منجر می‌شود (Alipanah *et al.*, 2018; Lee *et al.*, 2019).

با توجه به وجود ابهام‌ها در ارتباط با تأثیر تمرین تناوبی شدید در شاخص‌های استرس اکسیداتیو و همچنین عدم وجود مطالعه‌ای که به بررسی اثر هم‌زمان مکمل دهی تریپتوفان بر شاخص‌های آسیب قلبی متعاقب بیماری دیابت پرداخته باشد، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر چهار هفته تمرین تناوبی شدید همراه با مکمل تریپتوفان بر شاخص‌های آسیب قلبی شامل لاکتات دهیدروژناز، CK-MB، AST در موش‌های صحرایی سالمند مبتلا به دیابت، صورت گرفت.

می‌تواند منجر به کاهش التهاب، نکروز و آپوپتوز در سلول گردند (Hosseini *et al.*, 2020). این تمرینات می‌تواند در بالابردن تحمل قند خون مؤثر باشد. افزایش جذب گلوکز، منجر به افزایش سوبسترای متابولیکی برای متابولیسم چربی‌ها شده و به کاهش عوامل خطرزای قلبی عروقی می‌شود. از طرفی، تمرینات ورزشی می‌توانند حداکثر اکسیژن مصرفی را افزایش داده و منجر به کاهش لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL)، فشارخون، درصد چربی و خطر تنگ‌شدن عروق قلبی شوند (Davari *et al.*, 2020). در این راستا، برخی شواهد نشان داده است که در فرایند بهبود مقاومت به انسولین، کنترل متابولیکی و بهبود عملکرد قلب، شدت تمرینات عامل مهم‌تری نسبت به حجم تمرین می‌باشد (Hosseini *et al.*, 2020; Thorud *et al.*, 2016).

در ورزش تناوبی شدید اینترلوکین ۶ از عضله منقبض شده به گردش خون وارد می‌شود و اثرات ضدالتهابی خود را با مهارکردن فاکتور نکروز تومور آلفا^۱ (TNF- α) اعمال کرده و حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد (Eaton *et al.*, 2018). برخی مطالعات نشان دادند که سطوح CK-MB، LDH، AST و نیم‌رخ چربی بلافاصله پس از ورزش شدید تغییر می‌کند. همچنین، برخی یافته‌ها حاکی از افزایش سطوح MB-CK سرم و پیدایش تروپونین I و T قلبی در ضمن فعالیت‌های بلندمدت ورزشی می‌باشد. با این حال، اکثر پژوهش‌ها روی دوندگان، ورزشکاران انجام شده است که الگوی فعالیت مداوم دارند (Dixon, 2010).

علاوه بر تأثیر نقش فعالیت‌های بدنی، به‌نظر می‌رسد رژیم غذایی مناسب در کنار فعالیت‌های ورزشی از نکات دارای اهمیت در کنترل دیابت است. اختلال در متابولیسم سوبستراها بیماران دیابتی با

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه تجربی - آزمایشگاهی بود که روی ۴۰ سر موش صحرایی سالمند که از انستیتو وابسته دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت تهیه شده بودند، انجام شد.

نمونه

تعداد ۴۰ سر موش صحرایی نر سالمند سالم (۱۴ تا ۱۸ ماهه) در محدوده وزنی ۲۷۰ تا ۳۲۰ گرم که از مرکز پرورش و تکثیر خانه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت تهیه و خریداری شده بودند، وارد این مطالعه شدند. همه نمونه‌ها از نژاد اسپراگوداولی (Sprague Dawley) انتخاب شدند. موش‌ها جهت طی شدن یک هفته دوره سازگاری با محیط، در شرایط استاندارد شامل شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی ۶ صبح و خاموشی ۶ عصر)، دمای 22 ± 3 سانتی‌گراد، رطوبت مناسب (50 ± 3 درصد) و تهویه مناسب قرار گرفتند. رژیم غذایی موش‌ها در این دوره غذای آماده استاندارد بود.

گروه‌بندی

نمونه موردبررسی در چهار گروه ده تایی (۱۰ سر موش در هر گروه) فرا گرفتند. در گروه کنترل موش‌ها در طول دوره غذای معمولی دریافت کردند. در گروه دوم (شم) موش‌ها تنها مکمل تریپتوفان (دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت کردند. در گروه تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT)، تنها تمرین تناوبی شدید صورت گرفت و در گروه چهارم تمرین تناوبی شدید + مصرف مکمل پودر تریپتوفان با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تجویز شد.

مداخله (مکمل‌دهی تریپتوفان و پروتکل تمرین)

در این پژوهش، ابتدا موش‌های صحرایی جهت سازگاری با تمرینات تناوبی به مدت یک هفته، با سرعت ۱۰ تا ۱۰ متر بر دقیقه به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه دویند. این میزان در گروه‌های تمرینی به مدت چهار هفته، هر هفته

چهار جلسه صورت گرفت. کل مدت زمان دویند موش‌های صحرایی بر روی نوار گردان ۴۴ دقیقه شامل ۶ دقیقه گرم‌کردن (سرعت ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه)، ۵ دوره تمرین ۴ دقیقه‌ای با تناوب شدید (۷۰ تا ۹۵ درصد سرعت بیشینه) و چهار دوره تمرین ۳ دقیقه‌ای با شدت کم (۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر سرعت بیشینه) و ۶ دقیقه سردکردن بود. همچنین شیب نوار گردان در طول پژوهش صفر درجه بود و تغییری نداشت (Lee et al., 2019). جهت تمرین‌دهی موش‌ها از دستگاه تردمیل مخصوص موش (ساخته شرکت دانش‌سالار ایرانیان، ایران) استفاده شد که شامل بدنه فلزی و چهارگوش به ابعاد (طول ۱۳۵ سانتی‌متر، عرض ۱۱۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۱۲۵ سانتی‌متر)، موتورالکتریکی، تعداد شش محفظه فلزی جداگانه به ابعاد (۱۰۵×۲۰×۱۰ سانتی‌متر)، تسمه نقاله قابل تنظیم در شیب صفر تا ۱۵ درجه و مولد شوک صفر تا ۸۰ ولت بود. مکمل‌دهی تریپتوفان با استفاده از مکمل پودر تریپتوفان ساخت شرکت سیگما و با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در موش‌های صحرایی بود.

نمونه‌برداری

قبل از جراحی وزن موش‌ها اندازه‌گیری شد. مدت ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و در حالت ۱۲ ساعت ناشتایی، موش‌های صحرایی به وسیله تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین ۱۰ درصد (۷۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلوزین ۲ درصد (۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم) (هر دو ساخت شرکت Alfasan، هلند) بی‌هوش شدند. پس از تأیید بی‌هوشی (عدم عقب‌کشیدن پا)، مقدار ۱ میلی‌لیتر خون از بطن راست هر موش، توسط سرنگ گرفته و بلافاصله درون فالتون ۱۵ ریخته شد. محل جراحی به وسیله سانسوسیل و بتادین و وسایل جراحی توسط اتوکلاو استریل شد. برای هر جراحی از یک ست کامل استریل مجزا و دستکش و شان استریل استفاده شد. نمونه‌ها پس از جمع‌آوری به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۶۰۰۰ دور در

واحد بهبهان بررسی و با شناسه اخلاق IR.IAU.BEHBAHAN.REC.1400.008 مصوب شد. همه مراحل نگهداری و کشتار موش‌ها با توجه به ضوابط کمیته اخلاقی حیوانات انجام شد.

نتایج

میانگین آنزیم‌های AST، LDH و آزمایش CPK-MB بعد از ارائه مداخله در گروه‌های مختلف در جدول ۱ نمایش داده شده است. نتایج آزمون بررسی اثربخشی چهار هفته تمرین تناوبی شدید همراه با مکمل‌دهی تریپتوفان بر کاهش AST ($P=0/001$ و $F=11/91$) و LDH ($P=0/004$ و $F=4/74$) موش‌های صحرایی سالمند مبتلا به دیابت حاکی از تفاوت معنی‌دار میان گروه‌های تحقیق بود. همچنین، بررسی اثر بخشی چهار هفته تمرین تناوبی شدید همراه با مکمل‌دهی تریپتوفان بر مقادیر CK-MB حاکی از تفاوت معنی‌دار میان گروه‌های پژوهش بود ($P=0/001$ و $F=6/04$). نتایج آزمون تعقیبی توکی برای تمام متغیرهای AST، LDH و CK-MB در گروه‌های پژوهش در جدول ۲ نمایش داده شده است. نتایج حاکی از آن بود که مقادیر LDH در گروه کنترل دیابتی به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل سالم است ($P=0/01$). همچنین، در گروه HIIT+ تریپتوفان مقادیر LDH به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل دیابتی بود ($P=0/03$). مقادیر LDH بین سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری نداشت ($P<0/05$).

دقیقه (RPM) ساتریفیوژ شدند و سپس سرم خون هر نمونه جدا شد و داخل میکروتیوب ۱/۵ قرار گرفت. در نهایت عضله نعلی استخراج و برای آزمایش‌های سلولی و مولکولی در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد به آزمایشگاه منتقل شد.

در ادامه مقادیر کراتین‌کیناز (بر مقیاس واحد بین‌المللی بر لیتر) در بافت عضله به‌روش ایمونوهیستوشیمی (IHC) با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و پلی‌کلونال برای تشخیص و تعیین و توزیع آنتی‌ژن‌ها، اندازه‌گیری و با استفاده از روش‌های استاندارد کمی‌سازی و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. مقادیر LDH نیز در بافت عضله با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و پلی‌کلونال برای تشخیص و تعیین و توزیع آنتی‌ژن‌ها اندازه‌گیری شد.

تجزیه و تحلیل یافته‌ها

جهت تجزیه و تحلیل یافته‌های پژوهش، داده‌ها وارد نرم‌افزار SPSS (نسخه ۲۲) شد. در بخش آمار توصیفی از میانگین و انحراف استاندارد استفاده شد. جهت بررسی نحوه توزیع یافته‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. آزمون آنالیز واریانس دو راهه جهت تجزیه و تحلیل استنباطی یافته‌ها به‌کار رفت. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

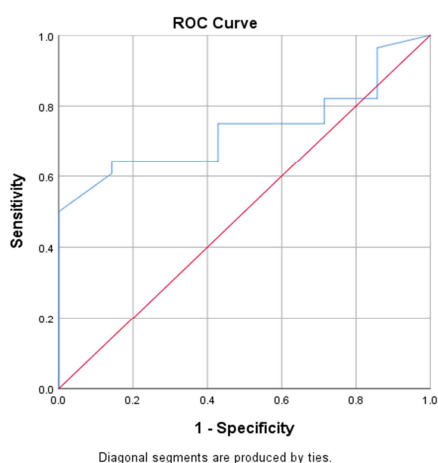
ملاحظات اخلاقی

پژوهش حاضر در کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی -

جدول ۱. میانگین آنزیم کبدی AST، آنزیم لاکتات دهیدروژناز (LDH) و آزمایش CPK-MB در گروه‌های مطالعه

CPK-MB (U/L)		(U/L) LDH		AST (U/L)		گروه‌ها
SD	میانگین	SD	میانگین	SD	میانگین	
۱۶۱/۴۵	۶۹۹/۴۷	۳۴۰/۳۰	۱۰۸۹/۱۹	۱۲/۶۲	۷۰/۶۷	کنترل سالم
۱۲۴/۲۷	۱۱۴۸/۱۷	۳۴۸/۹۱	۱۶۹۱/۴۷	۲۲/۲۲	۱۳۴/۶۵	کنترل دیابتی
۲۴۴/۴۶	۸۷۷/۴۶	۳۴۴/۲۶	۱۲۵۳/۶۹	۲۲/۵۷	۸۵/۰۴	تریپتوفان
۲۸۱/۳۷	۱۱۲۰/۶۹	۳۳۷/۹۷	۱۵۷۳/۵۳	۱۸/۲۶	۷۹/۶۳	HIIT *
۲۳۵/۰۶	۱۱۴۴/۷۵	۱۷۴/۱۵	۱۱۶۹/۲۲	۲۱/۶۲	۷۶/۷۰	HIIT + تریپتوفان

* تمرین تناوبی با شدت بالا



نمودار ۱. آزمون راک تست AST برای بیماری قلبی عروقی متعاقب مصرف تریپتوفان و HIIT در موش‌های دیابتی: محور افقی نشان‌دهنده ویژگی و محور عمودی نشان‌دهنده حساسیت تست است. منحنی راک تقریباً نزدیک به خط نیم‌ساز قرار دارد. بنابراین، مقدار ارزش تشخیص تست مثبت واقعی و مثبت کاذب تقریباً برابر است و تست AST دارای ارزش تشخیصی ضعیف است.

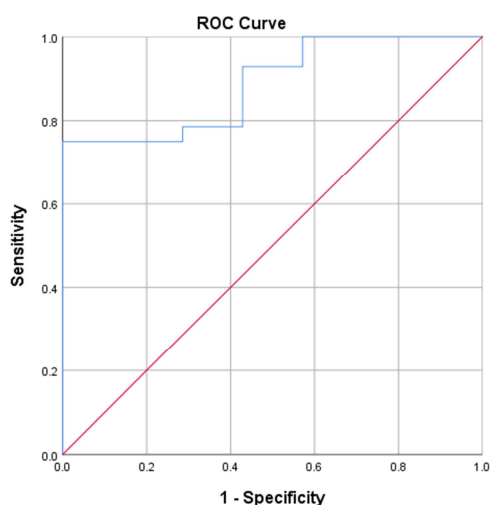
ارزش تشخیصی تست LDH جهت بیماری قلبی عروقی متعاقب مصرف تریپتوفان و HIIT در موش‌های صحرائی مبتلا به دیابت توسط منحنی ROC در نمودار ۲ نمایش داده شده است. محور افقی نشان‌دهنده ویژگی و محور عمودی نشان‌دهنده حساسیت تست می‌باشد.

مقادیر MB-CK در گروه کنترل دیابتی به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل سالم بود ($P=0/005$) و بین سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P>0/05$). همچنین، مقادیر AST در گروه کنترل دیابتی به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل سالم است ($P=0/001$)؛ با این حال، در گروه‌های تریپتوفان HIIT ($P=0/001$) و HIIT+تریپتوفان ($P=0/001$) مقادیر AST به‌طور معنی‌داری کم‌تر از گروه کنترل دیابتی بود. مقادیر AST بین سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری نداشت ($P>0/05$).

ارزش تشخیصی تست AST در بیماری قلبی عروقی متعاقب مصرف تریپتوفان و HIIT در موش‌های مبتلا به دیابت توسط منحنی ROC در نمودار ۱ نمایش داده شده است. محور افقی نشان‌دهنده ویژگی و محور عمودی نشان‌دهنده حساسیت تست می‌باشد. از آنجایی که منحنی راک تقریباً نزدیک به خط نیم‌ساز قرار دارد، مقدار ارزش تشخیص تست مثبت واقعی و مثبت کاذب تقریباً برابر است. بنابراین، این تست دارای ارزش تشخیصی ضعیف در تشخیص بیماری قلبی در موش‌های مبتلا به دیابت می‌باشد (نقطه برش = $71/85$ ؛ $AUC=0/73$ ؛ حساسیت = $0/75$ ؛ $P=0/058$).

جدول ۲. آزمون تعقیبی توکی برای متغیرهای آنزیم لاکتات دهیدروژناز، ایزوآنزیم اختصاصی قلب و آسپارات آمینوترانسفراز در گروه‌های پژوهش

متغیرها	گروه‌ها	کنترل دیابتی		تریپتوفان		تمرین تناوبی با شدت بالا		تمرین تناوبی با شدت بالا + تریپتوفان	
		تفاوت بین میانگین‌ها	P-value	تفاوت بین میانگین‌ها	P-value	تفاوت بین میانگین‌ها	P-value	تفاوت بین میانگین‌ها	P-value
LDH	کنترل سالم	-۵۹۳/۲۸	۰/۰۱	-۱۵۵/۴۹	۰/۸۸	-۴۷۵/۲۳	۰/۰۶	-۷۱/۰۲	۰/۹۹
	کنترل دیابتی	—	—	۴۲۷/۷۸	۰/۰۹	۱۱۷/۹۴	۰/۹۵	۵۲۲/۲۵	۰/۰۳
	تریپتوفان	—	—	—	—	-۳۱۹/۸۴	۰/۳۴	۸۴/۴۷	۰/۹۸
	تمرین تناوبی با شدت بالا	—	—	—	—	—	—	۴۰۴/۳۱	۰/۱۴
CK-MB	کنترل سالم	-۴۴۸/۶۹	۰/۰۰۵	-۱۷۷/۹۹	۰/۵۵	-۴۲۱/۲۱	۰/۰۰۹	-۴۴۵/۲۸	۰/۰۰۵
	کنترل دیابتی	—	—	۲۷۰/۷	۰/۱۶	۲۷/۴۷	۰/۹۹	۳/۴۱	۰/۹۹
	تریپتوفان	—	—	—	—	-۲۴۳/۲۲	۰/۲۴	-۲۶۷/۲۸	۰/۱۷
	تمرین تناوبی با شدت بالا	—	—	—	—	—	—	-۲۴/۰۶	۰/۹۹
AST	کنترل سالم	-۶۳/۹۸	۰/۰۰۱	-۱۴/۳۷	۰/۶۵	-۸/۹۶	۰/۹۱	-۶/۰۳	۰/۹۷
	کنترل دیابتی	—	—	۴۹/۶۱	۰/۰۰۱	۵۵/۰۲	۰/۰۰۱	۵۷/۹۵	۰/۰۰۱
	تریپتوفان	—	—	—	—	۵/۴۱	۰/۹۸	۸/۳۳	۰/۹۳
	تمرین تناوبی با شدت بالا	—	—	—	—	—	—	۲/۹۲	۰/۹۹

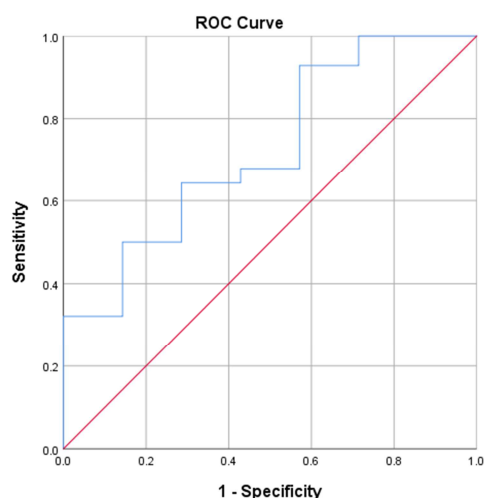


نمودار ۳. آزمون راک تست MB-CK برای بیماری قلبی عروقی متعاقب مصرف تریپتوفان و HIIT در موش‌های صحرایی دیابتی: محور افقی نشان‌دهنده ویژگی و محور عمودی نشان‌دهنده حساسیت تست می‌باشد. منحنی راک بالاتر از خط نیم‌ساز قرار دارد. ارزش تشخیص تست مثبت واقعی بالاتر از مثبت کاذب است؛ بنابراین، تست MB-CK ارزش تشخیصی بالایی در تشخیص بیماری قلبی در موش‌های مبتلا به دیابت دارد.

بحث و نتیجه‌گیری

به‌طور کلی، یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که مقادیر LDH، CK-MB و AST در گروه کنترل HIIT موجب کاهش AST در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت گردید، با این حال، اثری بر مقادیر CK-MB و LDH نداشت. همچنین تست CK-MB دارای ارزش تشخیصی بالایی در تشخیص بیماری قلبی متعاقب مصرف تریپتوفان و HIIT در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت بود.

اختلالات قلبی یکی از مهم‌ترین عوارض دیابت و بیماری ایسکمیک قلب شایع‌ترین شکل اختلال در سالمندان مبتلا به دیابت است که با مرگ‌ومیر بالایی همراه است (Takeda, 2010). اگرچه پاتوژنز دیابت نوع دو دقیقاً مشخص نیست، مدارک موجود اختلال متابولیسم گلوکز و چربی را در این امر دخیل می‌دانند. یافته‌های حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که سطح



نمودار ۲. آزمون راک تست LDH برای بیماری قلبی عروقی متعاقب مصرف تریپتوفان و HIIT در موش‌های دیابتی: منحنی راک تقریباً نزدیک به خط نیم‌ساز قرار دارد، مقدار ارزش تشخیص تست مثبت واقعی و مثبت کاذب تقریباً برابر است و تست LDH دارای ارزش تشخیصی ضعیف است.

از آنجایی که منحنی راک تقریباً نزدیک به خط نیم‌ساز قرار دارد، مقدار ارزش تشخیص تست مثبت واقعی و مثبت کاذب تقریباً برابر است، بنابراین، این تست دارای ارزش تشخیصی ضعیف در تشخیص بیماری قلبی در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت می‌باشد (نقطه برش = ۱۰۷۲؛ $AUC = ۰/۷۲۴$ ؛ حساسیت = $۰/۷۱$ ؛ $P = ۰/۰۷$).

نمودار ۳ ارزش تشخیصی تست MB-CK را جهت بیماری قلبی عروقی متعاقب مصرف تریپتوفان و HIIT در موش‌های مبتلا به دیابت، نمایش می‌دهد. محور افقی نشان‌دهنده ویژگی و محور عمودی نشان‌دهنده حساسیت تست می‌باشد. براساس یافته‌های نمودار ROC، از آنجایی که منحنی راک بالاتر از خط نیم‌ساز قرار دارد، ارزش تشخیص تست مثبت واقعی در فاصله اطمینان ۹۵ درصد و بالاتر از مثبت کاذب بود؛ بنابراین، تست MB-CK ارزش تشخیصی بالایی در تشخیص بیماری قلبی در موش‌های مبتلا به دیابت دارد (نقطه برش = ۷۳۷؛ $AUC = ۰/۸۸$ ؛ حساسیت = $۰/۸۹$ ؛ $P = ۰/۰۰۲$).

ساعت پس از فعالیت گزارش شد (Pavlat, 2002). در مطالعه ما، افزایش فعالیت CK-MB پس از هشت هفته برنامه منظم در هر سه گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل و پیش‌آزمون گزارش شد.

به نظر می‌رسد که فعالیت منظم، آسیب عضله ناشی از تمرین را کاهش می‌دهد. این مسئله ممکن است در اثر افزایش تدریجی فعالیت با توجه به اصل اضافه بار، در جلسات تمرینی باشد. افزایش سطوح CK-MB در عضله اسکلتی می‌تواند در نتیجه افزایش سلول‌های ماهواره‌ای که عضله اسکلتی آسیب‌دیده را بازسازی می‌کنند، رخ دهد. براساس نتایج این مطالعه، سطح آنزیم‌های شاخص آسیب قلبی مانند CK و LDH در گروه سکتته - تمرین نسبت به گروه سکتته پایین‌تر بود. این موضوع نشان‌دهنده میزان آسیب کم‌تر در گروه سکتته - تمرین است که می‌تواند به دلیل اثر محافظتی تمرینات ورزشی در مقابل حملات ایسکمی و انفارکتوس قلبی باشد (Kordi et al., 2018).

مطالعات متعددی افزایش فعالیت آنزیم‌های پلاسمایی مثل ALT، AST و ALP را بعد از انجام فعالیت‌های بدنی تأیید نموده‌اند (Abd El-Kader et al., 2014). چندین فرضیه از جمله فرضیه هیپوکسی، استرس گرمایی و همولیز، ضایعات سلولی ایجادشده توسط فعالیت بدنی ناشی از فرایندهای مکانیکی یا تغییر در نفوذپذیری غشا بعد از انجام فعالیت برای توجیه افزایش فعالیت این آنزیم‌ها وجود دارد. از طرف دیگر، بررسی‌ها نشان می‌دهد که آنزیم‌های ALT، AST و ALP در ساعات مختلف شبانه روز و حتی به صورت فصلی دچار تغییرات می‌شوند (Barzegarzadeh-Zarandi & Dabidy, 2012). احتمالاً افزایش مقادیر آنزیم‌های LDH، AST و CK-MB بعد از فعالیت‌های تناوبی موجب آسیب به سلول‌های عضله اسکلتی می‌شود. باید در نظر داشت که این آنزیم‌ها در سلول‌های سایر اندام‌ها نظیر کبد و قلب نیز وجود دارد. از سوی دیگر،

LDH در گروه دیابتی بیش از گروه کنترل سالم است.

در عضلات سالمند، با افزایش ضخامت لامینای بازال، التهاب مزمن، افزایش استرس اکسیداتیو، تمایل برای تمایز سلول‌های بنیادی موجود در عضله به سمت سلول‌های چربی و فیبروبلاست، افزایش آپوپتوز با کاهش سلول‌های ماهواره‌ای و تغییر ساختار جایگاه آن‌ها همراه است که با کاهش ظرفیت هایپرتروفی و بروز آتروفی همراه است (Lee, 2021). فعالیت‌های ورزشی با شدت‌های متوسط به بالا می‌تواند به اختلال در فعالیت آنزیم‌های AST، کراتین فسفوکیناز (CPK) و LDH منجر شود (Sumien et al., 2018). آنزیم لاکتات دهیدروژناز علاوه بر فعالیت در روند تولید انرژی و لاکتات، در ایجاد شرایط التهابی برای سلول‌های عضلانی نقش مؤثری دارد. همچنین، لاکتات دهیدروژناز از جمله آنزیم‌هایی است که در مسیر غیرهوازی تولید ATP نقش دارند (Yamashiro et al., 2010). از این رو برخی پژوهش‌گران افزایش سطح LDH در اثر فعالیت‌های بدنی را ناشی از آسیب غشای تارهای عضلانی گزارش کرده‌اند (Brentano & Martins Krueel, 2011; Callegari et al., 2017). در مطالعه حاضر افزایش LDH احتمالاً به علت آسیب عضله نیست، زیرا هشت هفته تمرین به سازگاری منجر شد و این دوره تمرینی آسیب عضلانی را در بر نداشت. در همین راستا، نتایج یک مطالعه که روی موش‌های مسن و جوان انجام شد نشان داد که اگرچه همراه با افزایش سن تغییرات متابولیکی رخ می‌دهد، در فعالیت آنزیم LDH تفاوتی ایجاد نمی‌شود (Masuda et al., 2009).

همچنین، مطالعه ما حاکی از افزایش غلظت CK-MB سرم ۴ و ۲۴ ساعت پس از جلسه اول تمرین شدید تناوبی بود. این یافته با نتایج Pavlat (2002) هم‌خوان بود با این تفاوت که آن‌ها اوج غلظت CK-MB را در شش ساعت پس از انجام فعالیت ذکر کرده بودند و غلظت CK-MB، ۲۴ ساعت بعد از فعالیت مشابه چهار

باعث افزایش سایتوکاین‌های IL-6 و عامل نکروزدهنده تومور آلفا می‌شود. این سایتوکاین‌ها با افزایش فعالیت آنزیم ایندول آمین ۲ و ۳ در اکسیژناز در مغز باعث تغییر مسیر متابولیسم تریپتوفان و کاهش تولید سروتونین و افزایش ساخت کابنوریتین در مغز می‌شوند (Moslem Sharifi, 2018).

تأثیر تمرین بر میزان سروتونین مغزی مورد تأیید قرا گرفته است (Melancon *et al.*, 2014). مطالعه Liu *et al.* (2020) نشان داد که استرس، تحریک دستگاه ایمنی و افزایش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی باعث کاهش سروتونین قشر پیش‌پیشانی موش‌ها می‌شود. همچنین، تمرین تناوبی باعث افزایش سروتونین موش‌های در معرض استرس مزمن شد.

احتمالاً تمرین منجر به کنترل تبدیل تریپتوفان به سروتونین در موش‌های سالم می‌شود و کاهش تولید سروتونین از طریق کاهش میزان تریپتوفان هیدروکسیلاز می‌شود، اما در موش‌های دیابتی به‌علت کم‌تر بودن میزان سروتونین، تمرین باعث افزایش میزان تریپتوفان هیدروکسیلاز می‌شود. کاهش گلوکز خون و کاهش گونه‌های آزاد اکسیژن از عواملی است که می‌تواند منجر کاهش میزان تریپتوفان هیدروکسیلاز در مغز موش‌های دیابتی تمرین‌کرده، شود (Amirsasan *et al.*, 2017).

براساس برخی شواهد تمرینات ورزشی به خصوص تمرینات قدرتی به‌طور قابل‌توجهی توان عضلانی را در افراد سالمند افزایش می‌دهد و منجر به بهبود سطوح سروتونین در سالمندان می‌شود (Daly *et al.*, 2008). نتایج مطالعه Melancon *et al.* (2014) حاکی از تأثیرات مفید تمرین بر اضطراب و افسردگی و سطوح سروتونین سرمی بود. فعالیت ورزشی، انتقال سیناپسی آمینوژیک در مغز را افزایش می‌دهد. به بیان دیگر، مونوآمین‌ها در مغز از جمله سروتونین، هنگام فعالیت ورزشی افزایش می‌یابند. ورزش با تنظیم سطوح انتقال‌دهنده‌های عصبی باعث تحریک آزادسازی کلسیم می‌شود و در نتیجه ترشح سروتونین، دوپامین و افزایش

مطالعات نشان داده‌اند انجام تمرینات شدید و طولانی‌مدت بدون توجه به زمان بازیافت مناسب موجب صدمه‌دیدن تارهای عضلانی در طول انقباضات، تجزیه درونی عضلات اسکلتی و بافت هم‌بند می‌شوند که با پاسخ التهابی، نفوذ ماکروفاژها، آنزیم‌های سیتوزومی و سیتوپلاسمی تارهای عضلانی، آزاد شدن آنزیم‌های CK، LDH، AST همراه است و به دنبال آن نشانه درد، محدودیت حرکتی و تغییرات بیوشیمیایی و اسپاسم تارهای عضلانی ظاهر می‌شود (Baird *et al.*, 2012; Radak *et al.*, 2013; Schoenfeld, 2012). افزایش CK و AST، به‌ویژه در طی مراحل تمرین و بازیافت، منعکس‌کننده تراوش پروتئین‌ها و احتمالاً سایر موارد از طریق غشای عضله می‌باشد (Hazar *et al.*, 2015). استرس اکسیداتیو متعاقب فعالیت‌های ورزشی منجر به فعال‌سازی برخی از مکانیسم‌های سلولی مولکولی در بازسازی عضله می‌شوند. برای مثال، فعالیت ورزشی با ایجاد استرس اکسیداتیو منجر به فعال‌شدن مسیرهای ردوکس سلولی، بیئوژنز میتوکندریایی و افزایش کارایی سلول می‌شوند، درحالی‌که استفاده بیش از حد از آنتی‌اکسیدان‌ها با مهار سطوح موردنیاز استرس اکسیداتیو موجب مهار این مسیرهای بیولوژیکی می‌گردد (Bessa *et al.*, 2016; Yoboue & Devin, 2012).

دیگر نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف تریپتوفان موجب کاهش AST در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت شد. اما اثری بر مقادیر CK-MB و LDH نداشت. همچنین HIIT و مصرف هم‌زمان تریپتوفان موجب کاهش LDH و AST در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت گردید. به‌نظر می‌رسد کاهش تریپتوفان پلاسما باعث کاهش سروتونین در مغز موش‌های دیابتی می‌شود، زیرا میزان تریپتوفان مغزی نسبت به سایر اسیدهای آمینه حساسیت بیشتری نسبت به تریپتوفان پلاسما نسبت به اسیدهای آمینه پلاسما دارد (Amirsasan *et al.*, 2017). همچنین مطالعات نشان می‌دهد که التهاب ناشی از دیابت نوع ۲

درگیری ایجاد شده خارج از مدت زمان تمرین، کنترل آسیب‌های احتمالی در هنگام تمرین و کنترل استرس‌های احتمالی وارد شده بر موش‌ها ممکن نبود. با این حال، مطالعه حاضر می‌تواند در انجام مطالعات انسانی مشابه با رعایت جوانب احتیاط و اصول اخلاقی پژوهش راهگشا باشد. همچنین، عدم اندازه‌گیری استرس اکسیداتیو و گونه‌های فعال اکسیژن در شاخص آسیب‌های قلبی از دیگر محدودیت‌های این پژوهش بود. لذا پیشنهاد می‌شود مطالعات آتی متمرکز بر بررسی اثر مکمل‌دهی تریپتوفان بر شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی و استرس اکسیداتیو باشند. همچنین، با توجه به محدودیت اطلاعات در ارتباط با تأثیر دوزهای مختلف مکمل تریپتوفان بر شاخص‌های آسیب قلبی، پیشنهاد می‌شود مطالعات بیش‌تری در موش‌های صحرایی با جنسیت و سنین مختلف دارای اختلالات متابولیک جهت ارزیابی اثر دوزهای مختلف تریپتوفان بر شاخص‌های آسیب قلبی، صورت گیرد.

به نظر می‌رسد شاخص‌های نشانگر تمرین اگرچه با تمرینات ورزشی و مصرف تریپتوفان بهبود می‌یابد. با این حال، در ارتباط با شدت و نوع تمرین و همچنین دوز مصرفی تریپتوفان مطالعات بیش‌تری مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

از زحمات جناب آقای دکتر امیررضا صالحی، تشکر و قدردانی می‌گردد.

سطح استیل کولین می‌شود (Melancon *et al.*, 2014). در مورد افزایش سطوح سروتونین سرمی متعاقب فعالیت ورزشی چندین سازوکار احتمالی می‌توان گفت که اولین آن‌ها فرایند افزایش شلیک نورون‌های سروتونینی است که به افزایش آزادسازی و سنتز سروتونین منجر می‌شود. طی ورزش جریان خون مغز افزایش می‌یابد، در نتیجه سطوح تریپتوفان مغز افزایش می‌یابد و موجب سنتز و متابولیسم سروتونین بیش‌تر می‌شود. بنابراین، با افزایش سنتز و متابولیسم سروتونین، سطح سرمی آن نیز بهبود می‌یابد (Tofighi & Nozad-Gajin, 2016). با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر، پیشنهاد می‌شود جهت پیشگیری از افزایش شاخص‌های آسیب‌های قلبی در شرایط سالمندی و انجام فعالیت‌های ورزشی شدید از مصرف مکمل تریپتوفان استفاده شود.

نقاط قوت و محدودیت‌ها

اگرچه مطالعه حاضر اطلاعات مفیدی را در خصوص تأثیر تمرین تناوبی شدید همراه با مکمل‌دهی تریپتوفان بر شاخص‌های آسیب قلبی ارائه می‌کند، برخی محدودیت‌ها در فرایند مطالعه وجود دارد. تمام موش‌های صحرایی در پژوهش حاضر نر و سالمند بودند، لذا نمی‌توان این اطلاعات را به جوامع مشابه تعمیم داد. همچنین، کنترل دقیق فعالیت‌های هر یک از موش‌های صحرایی، کنترل میزان آسیب‌های بدنی ناشی از

REFERENCES

- Abd El-Kader, S. M.; Al-Jiffri, O. H.; & Al-Shreef, F.M. (2014). Liver enzymes and psychological well-being response to aerobic exercise training in patients with chronic hepatitis C. *Afr Health Sci*, 14(2), 414-419. doi:10.4314/ahs.v14i2.18
- Alipanah, A.; Daneshyar, M.; Farhudmand, P.; & Najafi, G. R. (2018). Effect dietary threonine and tryptophan on performance, blood parameters and mortality in broiler chickens with cold-induced ascites. *Iranian Veterinary Journal*, 13(4), 53-66.
- Amirsasan, R.; Nikokheslat, S.; Karimi, P.; & Esmaeli, A. (2017). The effect of eight weeks of aerobic training on serotonin and tryptophan hydroxylase levels in hippocampus in type 2 diabetic rats. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences*, 22(2).
- Baird, M. F.; Graham, S. M.; Baker, J. S.; & Bickerstaff, G. F. (2012). Creatine-kinase-and exercise-related muscle damage implications for muscle performance and recovery. *Journal of nutrition and metabolism*, 2012.

- Barzegarzadeh-Zarandi, H.; & Dabidy-Roshan, V. (2012). Changes in some liver enzymes and blood lipid level following interval and continuous regular aerobic training in old rats. *Journal of Shahrekord Uuniversity of Medical Sciences*, 14(5), 13-23.
- Bessa, A. L.; Oliveira, V. N.; Agostini, G.G.; Oliveira, R.J.; Oliveira, A.C.; White, G. E.; ... Espindola, F.S. (2016). Exercise intensity and recovery: biomarkers of injury, inflammation, and oxidative stress. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 30(2), 311-319.
- Bilous, E. D.; E. Handbook of Diabetes. (Wiley-Blackwell, 2010).
- Brentano, M.; & Martins Krueel, L. (2011). A review on strength exercise-induced muscle damage: applications, adaptation mechanisms and limitations. *J Sports Med Phys Fitness*, 51(1), 1-10.
- Callegari, G. A.; Novaes, J. S.; Neto, G. R.; Dias, I.; Garrido, N. D.; & Dani, C. (2017). Creatine kinase and lactate dehydrogenase responses after different resistance and aerobic exercise protocols. *Journal of human kinetics*, 58(1), 65-72.
- Chentli, F.; Azzoug, S.; & Mahgoun, S. (2015). Diabetes mellitus in elderly. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 19(6), 744.
- Daly, R. M.; Ahlborg, H. G.; Ringsberg, K.; Gardsell, P.; Sernbo, I.; & Karlsson, M. K. (2008). Association between changes in habitual physical activity and changes in bone density, muscle strength, and functional performance in elderly men and women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(12), 2252-2260.
- Davari, F.; Alimanesh, Z.; Alimanesh, Z.; Salehi, O.; & Hosseini, S. A. (2020). Effect of training and crocin supplementation on mitochondrial biogenesis and redox-sensitive transcription factors in liver tissue of type 2 diabetic rats. *Archives of physiology and biochemistry*, 1-6.
- Dixon, J. B. (2010). The effect of obesity on health outcomes. *Molecular and cellular endocrinology*, 316(2), 104-108.
- Eaton, M.; Granata, C.; Barry, J.; Safdar, A.; Bishop, D.; & Little, J. P. (2018). Impact of a single bout of high-intensity interval exercise and short-term interval training on interleukin-6, FNDC5, and METRN mRNA expression in human skeletal muscle. *Journal of Sport and Health Science*, 7(2), 191-196.
- Federation, I.D.I.D.A. (2015). Retrieved from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html>
- Forouhi, N. G.; & Wareham, N. J. (2019). Epidemiology of diabetes. *Medicine*, 47(1), 22-27.
- Gæde, P.; Vedel, P.; Larsen, N.; Jensen, G. V.; Parving, H.-H.; & Pedersen, O. (2003). Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 348(5), 383-393.
- Giacco, F.; & Brownlee, M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation research*, 107(9), 1058-1070.
- Gürcü, S.; Girgin, G.; Yorulmaz, G.; Kılıçarslan, B.; Efe, B.; & Baydar, T. (2020). Neopterin and biopterin levels and tryptophan degradation in patients with diabetes. *Scientific reports*, 10(1), 1-8.
- Hazar, M.; Otağ, A.; Otağ, İ.; Sezen, M.; & Sever, O. (2015). Effect of increasing maximal aerobic exercise on serum muscles enzymes in professional field hockey players. *Global journal of health science*, 7(3), 69.
- Hosseini, S. A.; Hamzavi, K.; Safarzadeh, H.; & Salehi, O. (2020). Interactive effect of swimming training and fenugreek (*Trigonella foenum graecum* L.) extract on glycemic indices and lipid profile in diabetic rats. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 1-5.

- King, N. J.; & Thomas, S. R. (2007). Molecules in focus: indoleamine 2, 3-dioxygenase. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(12), 2167-2172.
- Kordi, M. R.; Khodayari, B.; Gaeini, A.; & Reza, N. (2018). The comparison of three exercise protocols on specific biochemical markers of cardiac cells in overweight men. *Journal of Applied Exercise Physiology*, 13(26), 41-54.
- Lee, J.-S.; Priatno, W.; Ghassemi Nejad, J.; Peng, D.-Q.; Park, J.-S.; Moon, J.-O.; & Lee, H.-G. (2019). Effect of dietary rumen-protected L-tryptophan supplementation on growth performance, blood hematological and biochemical profiles, and gene expression in Korean native steers under cold environment. *Animals*, 9(12), 1036.
- Lee, J. (2021). The effects of resistance training on muscular strength and hypertrophy in elderly cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Sport and Health Science*.
- Lin, R.; Duan, J.; Mu, F.; Bian, H.; Zhao, M.; Zhou, M.; ... Xi, M. (2018). Cardioprotective effects and underlying mechanism of Radix Salvia miltiorrhiza and Lignum Dalbergia odorifera in a pig chronic myocardial ischemia model. *International Journal of Molecular Medicine*, 42(5), 2628-2640.
- Liu, H.; Li, N.; Jin, M.; Miao, X.; Zhang, X.; & Zhong, W. (2020). Magnesium supplementation enhances insulin sensitivity and decreases insulin resistance in diabetic rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 23(8), 990.
- Masuda, S.; Hayashi, T.; Egawa, T.; & Taguchi, S. (2009). Evidence for differential regulation of lactate metabolic properties in aged and unloaded rat skeletal muscle. *Experimental gerontology*, 44(4), 280-288.
- Melancon, M. O.; Lorrain, D.; & Dionne, I. J. (2014). Changes in markers of brain serotonin activity in response to chronic exercise in senior men. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 39(11), 1250-1256.
- Moslem Sharifi, M. R. H.; Seyed Alireza Hosseini-Kakhak. (2018). The Effect of 8 Weeks of Aerobic, Anaerobic and Resistance Training on some of Endocannabinoid System Agents, Serotonin, Beta-Endorphin and BDNF in Young Men. *Journal of North Khorasan Medical Sciences*, 10(3), 80-73.
- Muroya, Y.; He, X.; Fan, L.; Wang, S.; Xu, R.; Fan, F.; & Roman, R. J. (2018). Enhanced renal ischemia-reperfusion injury in aging and diabetes. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 315(6), F1843-F1854.
- Pavlat, D. J. (2002). *The effects of strenuous exercise on cardiac markers in a sedentary population*: University of Northern Colorado.
- Radak, Z.; Zhao, Z.; Koltai, E.; Ohno, H.; & Atalay, M. (2013). Oxygen consumption and usage during physical exercise: the balance between oxidative stress and ROS-dependent adaptive signaling. *Antioxidants & redox signaling*, 18(10), 1208-1246.
- Schoenfeld, B. J. (2012). Does exercise-induced muscle damage play a role in skeletal muscle hypertrophy? *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 26(5), 1441-1453.
- Shayesteh, S.; Guillemin, G. J.; Rashidian, A.; Faghir-Ghanesefat, H.; Mani, A. R.; Tavangar, S. M.; & Dehpour, A. R. (2021). 1-methyl tryptophan, an indoleamine 2, 3-dioxygenase inhibitor, attenuates cardiac and hepatic dysfunction in rats with biliary cirrhosis. *European Journal of Pharmacology*, 908, 174309.
- Sumien, N.; Shetty, R. A.; & Gonzales, E. B. (2018). Creatine, Creatine Kinase, and Aging. *Subcell Biochem*, 90, 145-168. doi:10.1007/978-981-13-2835-0_6
- Takeda, N. (2010). Cardiac disturbances in diabetes mellitus. *Pathophysiology*, 17(2), 83-88.
- Tan, Y.; Zhang, Z.; Zheng, C.; Wintergerst, K. A.; Keller, B. B.; & Cai, L. (2020). Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. *Nature Reviews Cardiology*, 17(9), 585-607.

- Thorud, J. C.; Plemmons, B.; Buckley, C. J.; Shibuya, N.; & Jupiter, D. C. (2016). Mortality after nontraumatic major amputation among patients with diabetes and peripheral vascular disease: a systematic review. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*, 55(3), 591-599.
- Tofighi, A.; & Nozad-Gajin, J. (2016). Effect of aerobic exercises on general health and serotonin values of inactive veterans. *Res Sport Med Tech*, 21, 75-86.
- Yamashiro, H.; Toyomizu, M.; Kikusato, M.; Toyama, N.; Sugimura, S.; Hoshino, Y.; ... Sato, E. (2010). Lactate and adenosine triphosphate in the extender enhance the cryosurvival of rat epididymal sperm. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 49(2), 160-166.
- Yoboue, E. D.; & Devin, A. (2012). Reactive oxygen species-mediated control of mitochondrial biogenesis. *International journal of cell biology*.