

Original Article

The effect of high-intensity interval training and Rutin supplementation on the expression of PGC-1 α , SIRT1, and TFAM Genes in the cardiac tissue of male wistar Rats with type 2 diabetes

Mehran Noroozi , Bahman Mirzaei* 

Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education, University of Guilan, Rasht, Iran

Abstract

Background and Purpose: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a progressive metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia, insulin resistance, and impaired cellular energy homeostasis. Diabetes disrupts mitochondrial biogenesis through downregulation of the genes including PGC-1 α , SIRT1, and TFAM. This impairment in mitochondrial biogenesis reduces cardiac energy availability, promotes contractile dysfunction, and ultimately contributes to the development of diabetic cardiomyopathy and heart failure. Consequently, non-pharmacological interventions such as structured exercise training and natural compounds have received considerable attention as potential and promising therapeutic approaches. High-intensity interval training (HIIT), owing to its intense and intermittent nature, has been shown to stimulate mitochondrial biogenesis and improve energy metabolism. Similarly, rutin, a natural flavonoid with potent antioxidant and anti-inflammatory properties, protects cardiomyocytes against oxidative stress and may also influence mitochondrial biogenesis pathways. Therefore, the present study was conducted to investigate the single and combined effects of HIIT and rutin supplementation on the gene expression of PGC-1 α , SIRT1, and TFAM in the cardiac tissue of male Wistar rats with type 2 diabetes.

Materials and Methods: In this experimental study, 40 male wistar rats with type 2 diabetes (induced by a single intraperitoneal injection of streptozotocin and nicotinamide) were selected and randomly assigned to five groups of eight rats each: 1) Diabetic control (DC), 2) Normal control (NC), 3) High-Intensity Interval Training (D+HIIT), 4) Rutin supplementation (D+R), and 5) High-Intensity Interval Training plus Rutin supplementation (D+HIIT+R). The HIIT groups underwent a 4-week training protocol, consisting of five sessions per week (5-6 bouts of 2-minute running at 80-90% of maximum attained speed, interspersed with 1-minute recovery periods at 30% of maximum attained speed) on a specialized rodent treadmill and the Rutin supplementation groups received 100 mg/kg of Rutin daily via oral gavage for 4 weeks. Data analysis was performed using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's post-hoc test.

Results: Induction of diabetes significantly reduced the expression of PGC1- α , SIRT1, and TFAM genes in the diabetic control (DC) group compared to the normal control (NC) group ($p < 0.05$). Both high-intensity interval training and Rutin supplementation alone, significantly increased the expression of these genes

* Corresponding Author's E-mail: mirzaee@guilan.ac.ir

<https://doi.org/10.48308/joeppa.2025.241113.1389>

Received: 19/08/2025

Revised: 22/09/2025

Accepted: 09/10/2025



Copyright: © 2026 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

(PGC1- α : $p=0.001$; SIRT1: $p=0.001$; TFAM: $p=0.001$). Moreover, the combination of high-intensity interval training and rutin supplementation increased the expression of PGC1- α ($p=0.001$), SIRT1 ($p=0.001$), and TFAM ($p=0.001$), significantly.

Conclusion: High-intensity interval training (HIIT) and rutin supplementation, either alone or in combination, significantly increased the gene expression of PGC-1 α , SIRT1, and TFAM in the cardiac tissue of male Wistar rats with type 2 diabetes. These changes might enhance mitochondrial biogenesis and ATP production, thereby improving myocardial energy metabolism, reducing oxidative stress and blood glucose levels, which may in turn contribute to the prevention or attenuation of diabetic cardiomyopathy complications.

Keywords: Mitochondria, Rutin, HIIT, Type 2 diabetes, Diabetic cardiomyopathy

How to cite this article: Noroozi, M., Mirzaei, B. The effect of high-intensity interval training and Rutin supplementation on the expression of PGC-1 α , SIRT1, and TFAM Genes in the cardiac tissue of male wistar Rats with type 2 diabetes. J Sport Exerc Physiol. 2026;19 (1):124-143.

تأثیر تمرین تناوبی با شدت بالا و مکمل روتین بر بیان ژن‌های SIRT1، PGC1- α و TFAM در بافت قلب موش‌های صحرایی نر مبتلا به دیابت نوع دو

مهران نوروزی[✉]، بهمن میرزایی^{*}

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

چکیده

زمینه و هدف: دیابت نوع دو (T2DM) یک اختلال سوخت‌وسازی پیشرونده است که با هایپرگلیسمی مزمن، مقاومت به انسولین و اختلال در هومئوستاز انرژی سلولی مشخص می‌شود. دیابت با کاهش بیان ژن‌های SIRT1، PGC1- α و TFAM، بیوژنز میتوکندری را مختل می‌سازد. این اختلال در بیوژنز میتوکندری، در دسترس بودن انرژی قلب را کاهش می‌دهد، موجب اختلال در عملکرد انقباضی می‌شود و در نهایت در بروز کاردیومیوپاتی دیابتی و نارسایی قلبی نقش دارد. در نتیجه، مداخلات غیردارویی مانند تمرین ورزشی ساختارمند و ترکیبات طبیعی به‌عنوان رویکردهای درمانی بالقوه و نهفته مورد توجه قرار گرفته‌اند. تمرین تناوبی پرشدت (HIIT) به‌دلیل ماهیت شدید و متناوب خود، نشان داده است که می‌تواند بیوژنز میتوکندری را تحریک کند و سوخت‌وساز انرژی را بهبود بخشد. به‌طور مشابه، روتین به‌عنوان یک فلاونوئید طبیعی با خواص ضدآکسایشی و ضدالتهابی قوی، توانایی محافظت از کاردیومیوسیت‌ها در برابر فشار آکسایشی را دارد و شاید مسیرهای بیوژنز میتوکندری را نیز تحت تأثیر قرار دهد. از این‌رو، این پژوهش با هدف بررسی تأثیرات مستقل و ترکیبی تمرین تناوبی پرشدت و مکمل روتین بر بیان ژن‌های SIRT1، PGC1- α و TFAM در بافت قلب موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش تجربی، ۴۰ سر موش صحرایی نر ویستار دیابتی نوع دو (القاشده با یک بار تزریق درون‌صفاقی استرپتوزوتوسین و نیکوتین آمید) برگزیده و به‌طور تصادفی در پنج گروه هشت سری ۱. کنترل دیابتی (DC)، ۲. کنترل سالم (NC)، ۳. تمرین تناوبی پرشدت (D+HIIT)، ۴. مکمل روتین (D+R) و ۵. تمرین تناوبی پر شدت و مکمل روتین (D+HIIT+R) جایگزین شدند. گروه‌های تمرین تناوبی پر شدت به مدت چهار هفته، پنج جلسه در هفته (۵-۶ وهله دودقیقه‌ای دوییدن با شدت ۸۰-۹۰ درصد سرعت بیشینه دست‌یافته به‌همراه یک دقیقه بازیافت با ۳۰ درصد از سرعت بیشینه دست‌یافته) به تمرین روی نوار گردان ویژه جوندگان پرداختند و گروه‌های دریافت روتین به مدت چهار هفته روزانه ۱۰۰ mg/kg روتین را به‌صورت گاوژ دریافت کردند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی انجام شد ($P < 0.05$).

نتایج: القای دیابت سبب کاهش معنادار بیان ژن‌های SIRT1، PGC1- α و TFAM در گروه کنترل دیابتی (DC) نسبت به گروه کنترل سالم (NC) شد ($P < 0.05$). هریک از مداخلات تمرین تناوبی پرشدت و دریافت مکمل روتین به‌تنهایی موجب افزایش معنادار بیان این ژن‌ها شد (SIRT1: $P = 0.001$ ، PGC1- α : $P = 0.001$ ، TFAM: $P = 0.001$). همچنین ترکیب تمرین تناوبی پرشدت با دریافت روتین اثر معناداری در افزایش بیان ژنی SIRT1 ($P = 0.001$)، PGC1- α ($P = 0.001$) و TFAM ($P = 0.001$) نشان داد.

نتیجه‌گیری: تمرین تناوبی پرشدت (HIIT) و مکمل روتین، به‌تنهایی یا در ترکیب با یکدیگر، بیان ژن‌های SIRT1، PGC1- α و TFAM را در بافت قلب موش‌های صحرایی نر دیابتی نوع دو افزایش می‌دهند. این افزایش شاید بتواند با بهبود بیوژنز میتوکندری

* رایانامه نویسنده مسئول: mirzaee@guilan.ac.ir

و تولید ATP، سبب بهبود سوخت‌وساز انرژی میوکارد، کاهش فشار اکسایشی و قند خون، در راستای پیشگیری یا کاهش عوارض کاردیومیوپاتی دیابتی شود.

واژه‌های کلیدی: تمرین HIIT، روتین، دیابت نوع دو، کاردیومیوپاتی دیابتی، میتوکندری.

نحوه استناد به این مقاله: نوروزی م، میرزایی ب. تأثیر تمرین تناوبی با شدت بالا و مکمل روتین بر بیان ژن‌های PGC1- α ، TFAM و SIRT1 در بافت قلب موش‌های صحرایی نر مبتلا به دیابت نوع دو. نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۹:۱۴۰۵ (۱):۱۲۴-۱۴۳.

مقدمه

بر پایه گزارش انجمن بین‌المللی دیابت، در سال ۲۰۲۱ حدود ۵۳۷ میلیون بزرگسال در دامنه سنی ۲۰-۷۹ سال دچار دیابت بوده‌اند و پیش‌بینی شده شمار افراد مبتلا به دیابت تا سال ۲۰۴۵ به ۷۸۳ میلیون نفر برسد (۱). دیابت نوع دو و قند خون بالا، به‌طور مستقیم به فشار اکسایشی وابسته‌اند. در واقع، تولید بالای گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن (ROS) و تغییر در سطوح ردوکس و هومئوستاز سلولی در دیابت نوع دو توصیف شده‌اند (۲). گفتنی است که بیماران مبتلا به دیابت نوع دو نسبت به بیماران مشابه غیردیابتی در معرض خطر بالای بیماری‌های قلبی وابسته به مرگ‌ومیر قرار دارند. پیشرفت بیماری قلبی-عروقی از جمله زیان‌بارترین پیامدهای دیابت به‌شمار می‌رود و خطر اختلالات قلبی-عروقی در بیماران مبتلا به دیابت در مقایسه با افراد غیردیابتی دو برابر است (۳). بیماران دیابتی بدون علل مشخص و با عروق کرونری سالم از نارسایی قلبی^۲ رنج می‌برند (۴). این یافته‌ها به تعریف نارسایی تازه‌ای به نام کاردیومیوپاتی دیابتی (DCM)^۳ منجر شد. در واقع، ویژگی خاصی از بیماری‌های قلبی-عروقی است که توسط فیبروز قلبی، اختلال در عملکرد دیاستولیک با کسر خروجی و هایپرتروفی بطن چپ مشخص می‌شود (۵). DCM به‌طور غیرطبیعی به رسوب در ماتریس، افزایش فشار اکسایشی و التهاب، ایجاد اختلال در میتوکندری و تغییر در تولید انرژی و سوخت و ساز بدن منجر می‌شود (۶). قلب، به‌عنوان اندامی با اتکای بالا به سوخت‌وساز هوازی به‌طور ویژه‌ای تحت تأثیر اختلال عملکرد میتوکندری قرار دارد (۷). از آنجایی که قلب برای عمل خود به مقادیر زیادی انرژی نیاز دارد، پیشرفت کاردیومیوپاتی دیابتی همواره با اختلال عملکرد میتوکندری، کاهش ATP، هایپرتروفی بطن چپ و افت عملکرد سیستولیک همراه است؛ این یافته‌ها همبستگی بین کاردیومیوپاتی

دیابتی و اختلال عملکرد میتوکندری را مشخص می‌کند. بنابراین، تمرکز بر میتوکندری می‌تواند یک رویکرد به‌گزینی برای بازگرداندن تراز انرژی در بیماران قلبی باشد (۸، ۹).

بیوژنز میتوکندری^۴ فرایندی تنظیم‌شده و چندمرحله‌ای است که طی آن، تولید، تکثیر و جایگزینی میتوکندری‌های تازه در سلول انجام می‌شود. این فرایند برای حفظ ظرفیت اکسایشی سلول به‌ویژه در بافت‌های با هزینه انرژی بالا مانند قلب و ماهیچه اسکلتی حیاتی است. تنظیم بیوژنز میتوکندری توسط شبکه‌ای از عوامل رونویسی و تنظیم‌کننده‌های بالادستی صورت می‌گیرد که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به گیرنده پروکسی‌زوم گامای فعال‌شده به‌وسیله کوآکتیوینور ۱ آلفا (PGC-1α)^۵، سیرتوئین ۱ (SIRT1)^۶ و عامل رونویسی میتوکندری A (TFAM)^۷ اشاره کرد (۱۰). از جمله عواملی که در پیشگیری از تخریب میتوکندری نقش مهمی دارند، سیرتوئین‌ها از جمله SIRT1 است (۱۱). سیرتوئین‌ها، پروتئین‌های کلاس III یک خانواده از آنزیم‌های هیستون داستیلاز هستند (۱۲). در شرایط هایپرگلیسمی و ایجاد مقاومت به انسولین تولید سیرتوئین کاهش و پراکسیداسیون لیپید افزایش می‌یابد. بر پایه برخی یافته‌های پژوهشی، SIRT1 مجموعه‌ای گسترده از تنظیم‌گرهای سوخت‌وسازی از جمله PGC1-α را فعال می‌کند که خود به فعال شدن مسیر بیوژنز میتوکندری منجر می‌شود (۱۵). بیوژنز میتوکندری از طریق رشد و تقسیم میتوکندری‌های موجود تنظیم می‌شود و نیازمند هماهنگی بین هر دو ژن‌های DNA میتوکندری (mtDNA)^۸ و DNA هسته‌ای (nDNA)^۹ است. هر دو این ژن‌ها به طرز شگرفی توسط PGC-1α به‌عنوان تنظیم‌کننده مهم بیوژنز و بلوغ میتوکندری تولید می‌شوند (۱۶). PGC1-α سبب فعال‌سازی TFAM به‌عنوان یک عامل

هم‌رونیس^{۱۰} برای عامل تنفس هسته‌ای ۱ (NRF1)^{۱۱} می‌شود، بنابراین بیوژنز میتوکندری را تنظیم می‌کند (۱۷). TFAM یک پروتئین متصل به DNA است که سوخت‌وساز و اختلال عملکرد میتوکندری را از طریق تنظیم رونویسی ژنوم و سازماندهی mtDNA کنترل می‌کند (۱۸). TFAM برای هردو رونویسی و جایگزینی mtDNA لازم است (۱۹). بنابراین، این سه عامل در کنار یکدیگر نقش محوری در بیوژنز میتوکندری و همچنین پاسخ سلول به محرک‌های سوخت‌وسازی ایفا می‌کنند.

با نگاه به تاریخچه پیشین، می‌توان دید که فعالیت بدنی به‌عنوان راهکاری مؤثر و ارزان برای درمان و کنترل بیماری‌ها در نظر گرفته می‌شود (۲۰). با این حال برخی پژوهش‌ها، به‌طور اختصاصی به تأثیر فعالیت بدنی بر درمان دیابت پرداخته‌اند (۲۱). به‌تازگی تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT)^{۱۲} جایگاه ویژه‌ای در میان پژوهشگران کسب کرده است (۲۲). HIIT شامل تناوب‌های فعالیت ورزشی شدید و وهله‌های استراحتی فعال با شدت متوسط تا کم است که برای افراد مختلف به فراخور موقعیت و شرایط بدنی قابلیت تغییر دارد (۲۳). گمان می‌رود که فعالیت بدنی به بهبود سلامت قلبی-عروقی در بیماران دارای دیابت نوع دو منجر می‌شود، اما تأثیرات آن بر ساختار و عملکرد قلب هنوز ناشناخته است. با این همه، HIIT راهکار درمانی بالقوه و شدنی برای تعدیل خطر قلبی، کاردیومیوپاتی، فشار خون و قند خون است (۲۲). بر خلاف تمرین هوازی مداوم (MICT)^{۱۳}، تمرین HIIT با وارد کردن تنش شدید و کوتاه‌مدت، موجب افزایش بیان ژن‌های وابسته به بیوژنز میتوکندری می‌شود و می‌تواند حتی در مدت زمان کوتاه‌تری نسبت به تمرین سنتی اثرگذار باشد (۲۴). یافته‌ها نشان داده‌اند که تمرین HIIT به افزایش بیان SIRT1 و PGC-1α در ماهیچه‌های قلبی و اسکلتی منجر می‌شود که نتیجه آن افزایش شمار و کیفیت

میتوکندری‌هاست (۲۵). افزون بر این، گزارش شده است که در افراد جوان، بیان پروتئین‌های بیوژنز میتوکندری، به‌ویژه پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوژن (MAPK)^{۱۴}، NRF1-2، TFAM، SIRT1 و PGC-1α به‌طور معناداری به‌دنبال HIIT نسبت به MICT افزایش داشته است (۲۶).

در کنار تمرین، استفاده از مکمل‌های طبیعی با ویژگی ضد اکسایشی، رویکرد نوینی برای بهبود عملکرد میتوکندری در شرایط آسیب‌زا مانند دیابت به‌شمار می‌رود. روتین^{۱۵}، یکی از فلاونوئیدهای^{۱۶} طبیعی موجود در گیاهان دارویی و مرکبات، با داشتن تأثیرات ضد اکسایشی، ضد التهابی و محافظت‌کننده از میتوکندری، می‌تواند در فعال‌سازی مسیرهای بیوژنز موثر واقع شود (۲۷). در چندین گزارش پژوهشی تأثیرات محافظ قلب^{۱۷} روتین در الگوها و روش‌های حیوانی با آسیب قلبی ناشی از دیابت نشان داده شده است. یافته‌های اکوکاردیوگرافیک نشان داده‌اند که روتین شاخص‌های عملکرد سیستولیک و دیاستولیک (از جمله کسر تزریقی) را بهبود می‌بخشد و همین‌طور از تغییر شکل قلب (هایپرتروفی بطن چپ، گشادی بطن چپ، گشادی دهلیز چپ، ضخیم شدن دیواره قلب) در موش‌های دیابتی‌شده با استرپتوزوتوسین جلوگیری می‌کند (۲۸).

روی هم‌رفته، درمان با کمک ترکیبات گیاهی با ویژگی ضد اکسایشی و تمرین ورزشی به‌عنوان رویکردهایی مؤثر برای بهبود دیابت پیشنهاد می‌شوند (۲۹). با توجه به تشابهات ساختاری بین روتین و سایر فلاونوئیدها که بیوژنز میتوکندری را افزایش می‌دهند، همچنین یافته‌های یادشده درباره تأثیر تمرین HIIT بر بیوژنز و عملکرد میتوکندری در سلول‌های قلبی، می‌توان این فرضیه را مطرح کرد که هر دوی روتین و تمرین HIIT می‌توانند سبب افزایش بیوژنز میتوکندری شده و تأثیرات مثبتی را در بهبود عملکرد قلب و جلوگیری از

وقوع یا پیشرفت کاردیومیوپاتی در سلول‌های قلبی بیماران دیابتی ایفا کنند.

با وجود این یافته‌ها، هنوز مشخص نیست که آیا ترکیب تمرین HIIT با روتین می‌تواند تأثیرات بهبودی یا هم‌افزایی بر بیوژنز میتوکندری در بافت قلبی بیماران دیابتی داشته باشد یا خیر؟ در بیشتر پژوهش‌های پیشین، اثر هریک از این مداخلات به‌صورت جداگانه بررسی شده و یافته‌های اندک و کم‌وبیش ناهم‌سویی دربارهٔ آثار ترکیبی آن‌ها در دسترس است. از این‌رو، پژوهش حاضر با هدف پر کردن این شکاف دانشی طراحی شد. بنابراین، اهمیت این پژوهش در آن است که با روشن کردن تأثیرات مستقل و ترکیبی HIIT و روتین بر بیان ژن‌های کلیدی بیوژنز میتوکندری ($PGC-1\alpha$, SIRT1 و TFAM) می‌تواند چشم‌انداز تازه‌ای برای طراحی مداخلات غیردارویی در مهار و پیشگیری از کاردیومیوپاتی دیابتی فراهم آورد. در صورت اثبات، این نتایج می‌توانند زمینه‌ساز توسعهٔ راهکارهای پیش‌بالینی و بالینی جهت بهبود عملکرد قلب در بیماران دیابتی باشند.

در این پژوهش نقش محافظتی تمرین HIIT و دریافت مکمل روتین به‌صورت جداگانه و همزمان بر بیوژنز میتوکندری در بافت قلب موش‌های صحرایی دیابتی‌شده با استرپتوزوتوسین بررسی شد.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: این پژوهش از نوع تجربی در قالب یک طرح پس‌آزمون دوعاملی انجام شد؛ نخست، ۴۸ سر موش صحرایی نر ویستار ۱۴-۱۵ هفته‌ای با میانگین وزنی 15 ± 380 گرم از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی پژوهشگاه رویان خریداری و به حیوان‌خانهٔ شرکت رشد‌آزما منتقل شد. نمونه‌ها در قفس‌های جداگانه از جنس پلی‌اتیلن شفاف، در دمای 22 ± 3 درجهٔ سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۴۰ تا ۶۰ درصد و

چرخهٔ روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. پس از القای دیابت هشت سر از موش‌های صحرایی به‌دلیل مرگ ناشی از عوارض هایپرگلیسمی یا ناکامی در القای دیابت کنار گذاشته شدند. سرانجام ۴۰ سر باقی‌مانده به آزمون راه یافتند. اصول اخلاقی (IR.GuilAN.REC.1403.072) تحقیق بر پایهٔ اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب کمیتهٔ اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی دانشگاه گیلان انجام گرفت. پس از دو هفته سازگاری با محیط تازه موش‌های صحرایی به‌طور تصادفی به پنج گروه مساوی هشت سری به شرح زیر جایگزین شدند: ۱. گروه کنترل سالم (NC)، ۲. گروه کنترل دیابتی (DC)، ۳. گروه دیابتی + مکمل روتین (D+R)، ۴. گروه دیابتی + تمرین تناوبی پرشدت (D+HIIT) و ۵. گروه دیابتی + مکمل روتین + تمرین تناوبی پرشدت (D+R+HIIT).

روش اجرای پژوهش: پیرو سازگاری با شرایط محیطی و پیش از آغاز مداخلات تمرینی، دیابت در چهار گروه از موش‌های صحرایی از طریق تزریق درون‌صفاقی (IP)^{۱۸} استرپتوزوتوسین (STZ)^{۱۹} در یک دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن حل‌شده در بافر سیترات ۰/۰۵ مولار (PH=۴/۵)، و نیکوتین آمید (NA)^{۲۰} ۱۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن حل‌شده در محلول آب نمک القا شد (۳۰). سطوح قند خون ناشتا ۷۲ ساعت پس از تزریق STZ-NA با استفاده از گلوکومتر از یک قطره خون گرفته‌شده از رگ دم اندازه‌گیری شد. قند خون بالاتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۱۱/۱ میلی‌مول در لیتر) به‌عنوان تشخیص دیابت نوع دو در نظر گرفته شد (۳۱).

موش‌های صحرایی موجود در دو گروه (D+R) و (D+R+HIIT) مکمل روتین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند. روتین به‌طور سوسپاشن با کربوکسی متیل سلولز (CMC) ۰/۰۱ گرم

در لیتر از طریق دهان و با لوله داخل معده‌ای به مدت چهار هفته هر روز به موش‌های صحرایی خوراندند شد (۳۲).

به منظور سازگاری با دویدن روی نوار گردان، حیوانات به مدت یک هفته هر روز ۱۰ دقیقه با سرعت دو متر بر دقیقه در روز نخست و سپس با افزایش تدریجی سرعت در روزهای آتی روی نوار گردان دویدند. سرعت بیشینه به دست آمده در پایان هفته با آزمون پلکانی تعدیل شده محاسبه شد. آزمون پلکانی نوار گردان شامل مجموعه‌ای از مراحل پیش‌رونده بود که هر مرحله به مدت دو دقیقه اجرا می‌شد و سرعت نوار گردان در هر مرحله سه متر بر دقیقه افزایش می‌یافت. در همه مراحل شیب نوار گردان صفر درجه بود. سرعت اولیه برای موش‌های صحرایی ۱۰ متر بر دقیقه تعیین شد. آزمون تا رسیدن موش‌های صحرایی به حالت واماندگی کامل ادامه یافت. واماندگی زمانی ثبت می‌شد که موش‌های صحرایی قادر به حفظ سرعت نوار گردان نبودند و به صورت مکرر به انتهای نوار گردان برخورد می‌کردند یا به تحریکات ملایم پاسخ نمی‌دادند. سرعت بیشینه دویدن در مرحله‌ای ثبت می‌شد که موش‌های صحرایی به

واماندگی رسیدند (۳۳). همه موش‌های صحرایی در گروه‌های تمرینی، برنامه HIIT را به مدت چهار هفته و پنج روز در هفته انجام دادند. سرعت بیشینه در روز ششم هر هفته تمرینی اندازه‌گیری مجدد شد. آزمون سرعت بیشینه در پایان هفته چهارم تکرار شد. روش تمرین HIIT از سه بخش گرم کردن، بدنه اصلی و سرد کردن تشکیل شده بود. به ترتیب بخش گرم کردن سه دقیقه‌ای (دویدن با ۳۰ درصد سرعت بیشینه، برابر با ۱۱ متر بر دقیقه)، به دنبال آن بخش اصلی تمرین (دو دقیقه دویدن با شدت بالا به همراه وقفه بازیافت یک دقیقه‌ای با شدت پایین) و سپس سرد کردن سه دقیقه‌ای (دویدن با ۳۰ درصد سرعت بیشینه، برابر با ۱۱ متر بر دقیقه) انجام شد. بخش اصلی تمرین شامل دو دقیقه دویدن با شدت‌های ۸۰ درصد (۲۸ متر بر دقیقه)، ۸۵ درصد (۳۰ متر بر دقیقه) و ۹۰ درصد (۳۲ متر بر دقیقه) سرعت بیشینه دست‌یافته به ترتیب در هفته‌های اول، دوم، سوم و چهارم بود. هر دوره بازیافت با شدت پایین شامل دویدن با ۳۰ درصد سرعت بیشینه دست‌یافته (۱۱ متر بر دقیقه) به مدت یک دقیقه بود (۳۴) (جدول ۱).

جدول ۱. اطلاعات وابسته به شیوه انجام تمرین

هفته‌های تمرینی	مدت زمان اجرای پروتکل (دقیقه)	شمار تناوب در هر جلسه	شدت هر تناوب (٪ از سرعت بیشینه دست‌یافته)	شدت بازیافت (٪ از سرعت گرم کردن و سرد کردن) (٪ از سرعت بیشینه دست‌یافته)	شدت بازیافت (٪ از سرعت گرم کردن و سرد کردن) (٪ از سرعت بیشینه دست‌یافته)
۱	۲۰	۵	۸۰	۳۰	۳۰
۲	۲۰	۵	۸۵	۳۰	۳۰
۳	۲۳	۶	۹۰	۳۰	۳۰
۴	۲۳	۶	۹۰	۳۰	۳۰

برای از بین بردن آثار حاد تمرین و متغیرهای کنترل‌نشده‌ی میزان تنش آزمودنی‌ها در زمان اجرای برنامه تمرینی، ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، موش‌های صحرایی با رعایت اصول اخلاقی و با تزریق درون‌صفافی ترکیبی از کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی گرم بر

کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (سه تا پنج میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، بی‌هوش شدند. سپس بافت ماهیچه قلب از بدن حیوان برداشته شد و در سرم فیزیولوژیک شست‌وشو و بلافاصله با هیدروژن مایع منجمد شد و برای سنجش‌های آتی با دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد

نگهداری شد.

روش‌های آزمایشگاهی: مقدار ۳۰ میلی‌گرم از بافت به منظور استخراج و ایزوله‌سازی RNA بر پایه شیوه‌نامه شرکت سازنده (سیناکلون، ایران) آماده شد. کیفیت و کمیت RNA استخراج‌شده با استفاده از دستگاه نانودراپ (NanoDrop Technologies، آمریکا) در طول موج‌های ۲۶۰ و ۲۸۰ نانومتر ارزیابی شد. نسبت جذب ۲۶۰/۲۸۰ در دامنه ۱/۸ تا ۲ نشان‌دهنده خلوص مناسب RNA بود. پس از استخراج RNA با خلوص بالا از همه نمونه‌های پژوهش، مراحل ساخت cDNA بر پایه شیوه‌نامه شرکت سازنده ExcelRT™ Reverse Transcription Kit (SMOBIO، تابوان) انجام و سپس cDNA ساخته‌شده برای انجام واکنش رونویسی معکوس استفاده شد. سطوح بیان ژنی از طریق آغازگرهای اختصاصی SIRT1، PGC1- α و

TFAM (آغازگرها توسط شرکت Metabion طراحی و ساخت شدند) و توسط واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (qPCR) با استفاده از RealQ Plus 2x Master Mix (Amplicon، دانمارک) و در دستگاه Bio-Rad iQ5 Real-Time PCR (Bio-Rad، آمریکا) انجام شد. سطوح رونویسی ژن‌های هدف نسبت به ژن بتا-۲-میکروگلوبولین (B2M) به عنوان ژن مرجع^{۲۲} هنجارسازی شدند. واکنش تکثیر طی ۴۰ دور بر پایه شیوه‌نامه سازنده کیت به شکل زیر انجام شد: ۹۵ درجه سانتی‌گراد ۱۵ ثانیه و ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۶۰ ثانیه. دناتوراسیون (دوره واشرستی) اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد و زمان ۱۵ دقیقه بود. در نهایت منحنی استاندارد و تکثیر آغازگرها توسط نرم‌افزار موجود در دستگاه تجزیه و تحلیل و رسم شد. از فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ برای کمی‌سازی مقادیر بیان ژن موردنظر استفاده شد.

جدول ۲. فهرست آغازگرهای استفاده‌شده در پژوهش

Genes	Primer sequences	Sizes (bp)
B2M	Forward: 5'-CGTCGTGCTTGCCATTCAG-3' Reverse: 5'-GCAGTTGAGGAAGTTGGGC-3'	۸۸
Pgc1a	Forward: 5'-CTGCCATTGTGAAGACCGAG-3' Reverse: 5'-TGTCTCTGTGGGTTTGGT-3'	۱۴۷
Sirt1	Forward: 5'-TTCAAGGCTGTTGGTTCCAG-3' Reverse: 5'-AGGCGTCATCTTCAGAGTCT-3'	۱۹۹
Tfam	Forward: 5'-TGTGTAGGCACAGTGTGCG-3' Reverse: 5'-CAGATAAGGCTGACAGGCG-3'	۱۷۶

تحلیل آماری: در بخش توصیفی از نشانگرها، میانگین و انحراف استاندارد استفاده شد. برای هنجاریابی داده‌ها و همگنی واریانس‌ها از آزمون‌های شاپیرو-ویلک^{۲۳} و لوین^{۲۴} استفاده شد. در بخش آمار استنباطی، برای مقایسه میانگین متغیرها در گروه‌های مختلف از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه (ANOVA) استفاده شد. در

صورت معنادار بودن آزمون تحلیل واریانس و داشتن تعامل معنادار از آزمون تعقیبی توکی^{۲۵} استفاده شد. سطح معناداری نیز برابر $P < 0.05$ در نظر گرفته شد. به منظور تحلیل آماری از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۵ و برای رسم نمودار بیان نسبی ژن‌ها از GraphPad Prism 10 استفاده شد.

نتایج

در جدول ۳ داده‌های توصیفی وابسته به متغیر قند خون و وزن موش‌های صحرایی در گروه‌های پژوهش ارائه شده است. یافته‌های قند خون نشان داد که تفاوت معناداری در قند خون موش‌های صحرایی میان گروه‌های مختلف پژوهش حاضر وجود دارد ($\eta^2 = 0/89$, $F(4,35) = 75/64$, $P = 0/001$), میانگین قند خون در گروه DC به‌طور معناداری بالاتر از گروه NC ($P = 0/001$) بود. تیمارهای به‌کارگرفته‌شده در این پژوهش سبب کاهش قند خون نسبت به گروه DC شد، به‌طوری‌که در هر سه گروه D+R، D+HIIT و D+R+HIIT میزان قند خون کاهش معناداری نسبت

به گروه DC داشت ($P = 0/001$). از سویی، در این پژوهش دیده شد که میزان قند خون در گروه D+R+HIIT نسبت به سایر گروه‌ها بیشترین میزان کاهش را داشته است. در این پژوهش دیده شد که وزن موش‌های صحرایی در گروه‌های مختلف پژوهش حاضر به‌طور معناداری با هم تفاوت دارند ($\eta^2 = 0/69$, $P = 0/001$). وزن موش‌های صحرایی در گروه DC به‌طور معناداری نسبت به گروه NC کاهش یافته است ($P < 0/05$). تیمارهای اعمال‌شده به افزایش وزن موش‌های صحرایی نسبت به گروه DC منجر شد. با این همه، فقط در گروه D+R+HIIT افزایش وزن معنادار نسبت به گروه DC دیده شد ($P = 0/03$).

جدول ۳. داده‌های توصیفی قند خون و وزن موش‌های صحرایی (میانگین $\pm$ انحراف استاندارد)

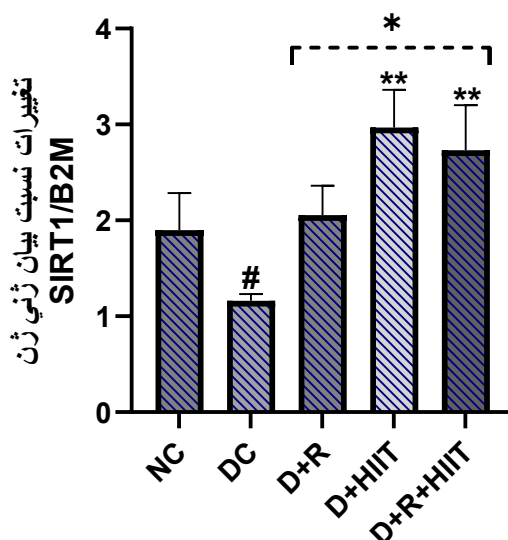
گروه‌ها متغیرها	NC	DC	D+R	D+HIIT	D+R+HIIT
قند خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	$99 \pm 7/50$	$432/87 \pm 56/62^{\#}$	$244/41 \pm 44/3^{\#*}$	$202/37 \pm 34/51^{\#*}$	$177/75 \pm 41/74^{\#*}$
وزن (کیلوگرم)	$415/62 \pm 9/53$	$355/37 \pm 13/56^{\#}$	$367 \pm 17/65^{\#}$	$359/62 \pm 16/08^{\#}$	$378/87 \pm 17/93^{\#*}$

NC: کنترل سالم، DC: کنترل دیابتی، D+R: مکمل روتین، D+HIIT: تمرین تناوبی پر شدت، D+R+HIIT: تمرین + مکمل (#) معناداری نسبت به گروه NC، (*) معناداری نسبت به گروه DC، (A) معناداری نسبت به گروه D+R

بررسی‌های آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه نشان داد تفاوت معناداری در مقادیر بیان ژنی SIRT1 ($\eta^2 = 0/78$, $F(4,35) = 32/90$, $P = 0/001$) و PGC1- α ($\eta^2 = 0/86$, $F(4,35) = 56/92$, $P = 0/001$) و TFAM ($\eta^2 = 0/87$, $F(4,35) = 63/31$, $P = 0/001$) در بین گروه‌های موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع دو وجود دارد. همچنین نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد مقادیر SIRT1 در گروه DC ($P = 0/001$) به‌طور معناداری کمتر از گروه NC بود. در گروه‌های D+R ($P = 0/001$) و D+HIIT ($P = 0/001$) و D+R+HIIT ($P = 0/001$) به‌طور معناداری بالاتر از گروه DC بود، همچنین در گروه‌های D+HIIT ($P = 0/001$) و D+R+HIIT ($P = 0/001$)

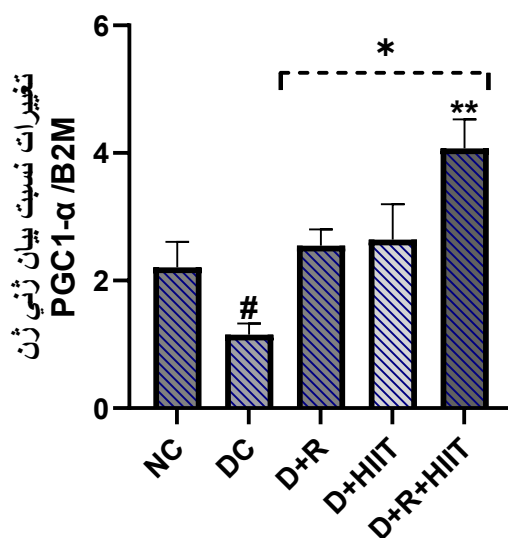
($P = 0/004$) به‌طور معناداری بالاتر از گروه D+R بود، ولی تفاوت معناداری بین گروه D+HIIT و D+R+HIIT دیده نشد ($p = 0/671$) (شکل ۱). مقادیر بیان ژن PGC1- α در گروه DC کاهش معناداری نسبت به گروه NC داشت. در گروه‌های D+R ($P = 0/001$) و D+HIIT ($P = 0/001$) و D+R+HIIT ($P = 0/001$) افزایش معناداری نسبت به گروه DC داشت. در گروه D+R+HIIT ($P = 0/001$) افزایش معناداری نسبت به گروه D+R و D+HIIT دیده شد، اما بین گروه D+R و D+HIIT تفاوت معناداری وجود نداشت ($P = 0/990$) (شکل ۲). میزان بیان ژن Tfam در گروه DC نسبت به NC کاهش

معنادار ($P=0/001$) داشت. در گروه‌های D+R و D+R+HIIT ($P=0/001$) نسبت به گروه D+R افزایش معناداری را نشان دادند، ولی بین گروه‌های D+HIIT و D+R+HIIT تفاوت معناداری ($P=0/128$) دیده نشد. همچنین گروه‌های D+HIIT ($P=0/001$) و D+R+HIIT ($P=0/001$) نسبت به گروه DC افزایش معنادار داشت. (شکل ۳).



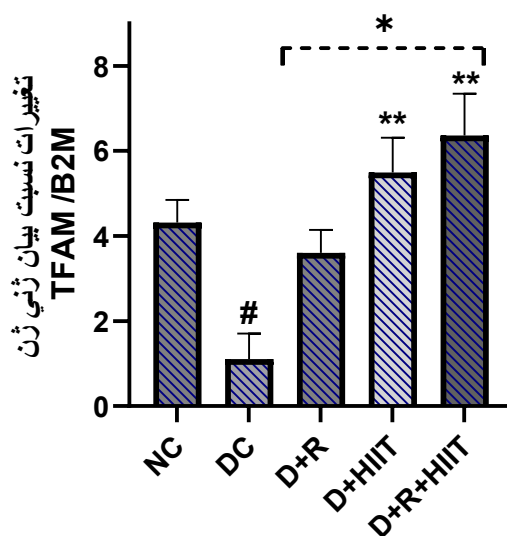
شکل ۱. سطوح بیان ژنی SIRT1 در بافت قلب موش‌های صحرایی در گروه‌های پژوهش، گروه کنترل سالم (NC)، گروه کنترل دیابتی (DC)، گروه دیابت+مکمل (D+R)، گروه دیابت+تمرین تناوبی (D+HIIT)، گروه دیابت+مکمل+تمرین تناوبی (D+R+HIIT). # ($P=0/002$) کاهش معنادار نسبت به گروه NC. * ($P=0/001$) افزایش معنادار نسبت به گروه DC. ** ($P=0/004$)

افزایش معنادار نسبت به گروه D+R



شکل ۲. سطوح بیان ژنی PGC1-α در بافت قلب موش‌های صحرایی در گروه‌های پژوهش، گروه کنترل سالم (NC)، گروه کنترل دیابتی (DC)، گروه دیابت+مکمل (D+R)، گروه دیابت+تمرین تناوبی (D+HIIT)، گروه دیابت+مکمل+تمرین تناوبی (D+R+HIIT). # ($p=0/001$) کاهش معنادار نسبت به گروه NC. * ($P=0/001$) افزایش معنادار نسبت به گروه DC. ** ($P=0/001$)

افزایش معنادار نسبت به گروه D+R و D+HIIT



شکل ۳. سطوح بیان ژن TFam در بافت قلب موش‌های صحرایی در گروه‌های پژوهش، گروه کنترل سالم (NC)، گروه کنترل دیابتی (DC)، گروه دیابت+مکمل (D+R)، گروه دیابت+تمرین تناوبی (D+HIIT)، گروه دیابت+مکمل+تمرین تناوبی (D+R+HIIT). # (P=۰/۰۰۱) کاهش معنادار نسبت به گروه NC. * (P=۰/۰۰۱) افزایش معنادار نسبت به گروه DC. ** (P=۰/۰۰۱) افزایش معنادار نسبت به گروه D+R.

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های این پژوهش نشان داد که هر دو مداخله تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) و مکمل روتین به‌طور جداگانه موجب افزایش بیان ژن‌های کلیدی بیوژنز میتوکندری در بافت قلب موش‌های صحرایی دیابتی شدند (TFAM و SIRT1، PGC-1 α). ترکیب این دو مداخله، اثر چشمگیر و معناداری در بهبود PGC-1 α و TFAM نشان داد، درحالی‌که افزایش SIRT1 در پاسخ به HIIT به‌تنهایی برجسته‌تر بود. همچنین مداخلات با کاهش معنادار قند خون ناشتا و بهبود نسبی وزن بدن همراه بود.

در شرایط دیابت نوع دو، اختلالات سوخت‌وسازی ناشی از مقاومت انسولینی، هایپرگلیسمی مزمن و انباشت اسیدهای چرب، به اختلال در عملکرد میتوکندری منجر می‌شوند که این موضوع به‌ویژه در بافت‌های با هزینه انرژی بالا مانند قلب، با کاهش بیوژنز میتوکندری، افت ظرفیت اکسایشی و افزایش فشار اکسایشی همراه است (۶، ۹). در بررسی‌های حیوانی

الگوهای دیابت نوع دو القایی، اختلال در بیوژنز میتوکندری در بافت قلبی به‌صورت کاهش بیان ژن‌های کلیدی از جمله PGC1- α ، SIRT1، TFAM، NRF1/2 و همچنین AMPK دیده شده است. این تغییرات با کاهش ساخت mtDNA، اختلال در پویایی میتوکندری و افت ظرفیت اکسایشی همراه است و از نشانگرهای پاتولوژیک در ایجاد کاردیومیوپاتی دیابتی به‌شمار می‌روند (۳۵). در چنین شرایطی، فعال‌سازی مسیرهای بیوژنز میتوکندری می‌تواند نقش کلیدی در حفظ عملکرد سلولی، تراز انرژی و مهار پیشرفت کاردیومیوپاتی دیابتی ایفا کند (۹، ۳۶).

بررسی‌های فراوانی درباره اثر مداخلات ورزشی و ترکیبات ضد اکسایشی را بر بیوژنز میتوکندری و پیامدهای سوخت‌وسازی در دیابت نوع دو انجام شده است. در این زمینه وانگ و همکاران (۲۰۱۵) گزارش کردند که هشت هفته تمرین هوازی (پنج روز/هفته، شدت متوسط تا بالا) در موش‌های صحرایی دیابتی بیان ژن PGC1- α را افزایش می‌دهد و عملکرد میتوکندریایی

قلب را بهبود می‌بخشد که با کاهش فشار اکسایشی و بهبود ظرفیت اکسایشی قلب همراه است (۳۰). به‌طور مشابه، کو و همکاران (۲۰۱۸) نشان دادند که هشت هفته تمرین مقاومتی (۳-۵ روز/هفته) بیان PGC-1 α و TFAM را در قلب موش‌های صحرایی دیابتی افزایش می‌دهد و کارایی میتوکندری را بهبود می‌بخشد (۳۷). سمایی و همکاران (۲۰۲۲) نیز نشان دادند که هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط (۷۰ درصد VO₂max، پنج روز/هفته) در موش‌های صحرایی دیابتی القاشده با استرپتوزوتوسین، بیان ژن‌های SIRT1 و PGC-1 α را در بطن چپ به‌طور معناداری افزایش و گلوکز خون و مقاومت به انسولین را کاهش می‌دهد (۳۸). همچنین جوکار و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند که هشت هفته تمرین تناوبی پرشدت (HIIT، چهار روز/هفته) در موش‌های صحرایی نر دیابتی نوع دو (القاشده با STZ-NA) محتوای پروتئین‌های AMPK و PGC-1 α را در بافت قلبی به‌طور معناداری افزایش می‌دهد که می‌تواند بیوژنز میتوکندری و سوخت‌وساز قلب را بهبود بخشد (۳۹). این یافته‌ها با نتایج این پژوهش همراستاست. با این همه، پژوهش حاضر، با استفاده از یک روش HIIT متفاوت، آثار سوخت‌وسازی سریع‌تری را نسبت به تمرین هوازی، مقاومتی یا HIIT به‌تنهایی نشان داد. این یافته شاید به‌دلیل استفاده از HIIT با شدت بالاتر و وقفه‌های بازیافت کوتاه‌تر، اثر هم‌افزایی روتین و همچنین حساسیت بیشتر بافت قلب به این مداخلات باشد.

درباره مداخلات ضداکسایشی و تمرین ورزشی، سئو و همکاران (۲۰۱۵) گزارش کردند که دریافت روتین طی ۱۲ هفته در موش‌های صحرایی تغذیه‌شده با رژیم پرچرب، بیان ژن‌های PGC-1 α ، SIRT1، NRF1 و TFAM را افزایش داد و موجب بهبود محتوای mtDNA شد (۴۰). یافته‌های پژوهش ما نیز افزایش معنادار PGC-1 α ، SIRT1 و TFAM را در گروه روتین نشان

داد. پاسخ‌های سریع‌تر و تا اندازه‌ای برجسته‌تر در بیان ژن‌های این پژوهش می‌تواند ناشی از تفاوت در دوز و مدت زمان دریافت روتین و نحوه خوراندن روتین به موش‌های صحرایی (گاوژ در برابر اضافه شدن به غذا) و همچنین شیوه القای بیماری (دیابت القاشده با STZ-NA در برابر چاقی ناشی از رژیم پرچرب) باشد. در پژوهش حق‌پرست آزاد و همکاران (۲۰۲۲) نشان داده شد که ترکیب گیاهی SGTC^{۲۶} همراه با تمرین استقامتی به مدت هشت هفته در موش‌های صحرایی دیابتی با رژیم پرچرب، بیان PGC-1 α و TFAM را تعدیل کرده و تولید ATP را به‌طور هم‌افزایی افزایش می‌دهد (۴۱). همسویی این نتایج با یافته‌های گروه ترکیبی (D+R+HIIT) در پژوهش حاضر، شاید مؤید آن باشد که ترکیب تمرین و مکمل‌های گیاهی می‌تواند سازوکارهای بیوژنز میتوکندری را بهبود کند. علائی و همکاران (۲۰۲۰) اثر تعاملی هشت هفته تمرین HIIT (شدت ۸۵-۸۰ درصد سرعت بیشینه، سه جلسه/هفته) و LICT (شدت ۵۵-۵۰ درصد سرعت بیشینه، سه جلسه/هفته) همراه با کروسین (۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم روزانه) را بر بیان ژن‌های PGC-1 α و UCP1^{۲۷} در قلب موش‌های دیابتی نوع دو القاشده با رژیم پرچرب و STZ بررسی کردند. یافته‌ها نشان داد که تمرین و کروسین به‌طور معنادار بیان PGC-1 α و UCP1 را افزایش دادند و ترکیب آن‌ها تأثیرات هم‌افزای چشمگیر و معناداری بر این ژن‌ها داشت (۴۲). مقایسه این یافته‌ها با نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد که ترکیب تمرین ورزشی با مکمل‌های پلی‌فنولی می‌تواند به‌صورت هم‌افزا مسیرهای بیوژنز میتوکندری را در بافت قلب دیابتی فعال کند. درحالی‌که علائی و همکاران (۲۰۲۰) این اثر هم‌افزا را بیشتر محدود به PGC-1 α و UCP1 گزارش کردند، نتایج این پژوهش این الگو را به ژن‌های TFAM و SIRT1 نیز گسترش داد و نشان داد که محور AMPK/SIRT1/PGC-1 α /TFAM در قلب دیابتی

به‌طور کامل‌تری فعال شد. بنابراین، شاید بتوان گفت هر دو پژوهش مکمل یکدیگرند و روی هم‌رفته بر ظرفیت بالقوه مداخلات ترکیبی (ورزش به همراه پلی فنول‌ها) در بهبود عملکرد میتوکندریایی و بهبود سوخت‌وساز قلب در شرایط دیابت نوع دو تأکید دارند. رفعتی و همکاران (۲۰۲۲) نشان دادند که ترکیب HIIT (۱۲ هفته، پنج جلسه/هفته) و مکمل کوآنزیم $Q10^{28}$ (۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) در موش‌های صحرایی چاق‌شده با رژیم پرچرب، محتوای میتوکندری، SIRT1 و NRF2 (در گروه HIIT و در گروه ترکیبی) را در ماهیچه نعلی افزایش داد، اما TFAM تغییر معناداری نداشت (۴۳). نبود افزایش TFAM شاید به دلیل تفاوت در نوع بافت (ماهیچه اسکلتی در برابر قلب)، اثر محدود CoQ10 بر مسیر NRF1/TFAM، یا مهار رونویسی mtDNA در شرایط چاقی القا شده وابسته به رژیم پرچرب باشد، که در گزارش رفعتی (۲۰۲۲) به روشنی به آن اشاره نشده است؛ در مقابل، افزایش چشمگیر و معنادار TFAM پژوهش حاضر (به نشانه بهبود عملکرد میتوکندری)، شاید به دلیل اثر تعاملی و هم‌افزای دریافت مکمل روتین همراه با تمرین بر NRF2 و کاهش ROS، باشد.

پرامشا و همکاران (۲۰۲۱) نیز گزارش کردند که در قلب موش‌های صحرایی دیابتی تغذیه شده با رژیم پرچرب، بیان ژن‌های SIRT1 و SIRT3 به‌طور معناداری کاهش می‌یابد، اما هیچ مداخله‌ای را به‌منظور جبران این کاهش بررسی نکردند (۳۵). درحالی‌که پژوهش حاضر با بهره‌گیری از HIIT و روتین، کاهش بیان SIRT1 را جبران کرد و در گروه D+HIIT، بیان این ژن را به بالاترین سطح در مقایسه با سایر گروه‌های مداخله‌ای رساند. در این زمینه ژوان و همکاران (۲۰۲۳) در مروری نظام‌مند و فراتحلیلی گزارش کردند که تمرین با شدت بالا می‌تواند به‌طور حاد بیان ژن SIRT1 را در بافت ماهیچه‌ای افزایش دهد، هرچند شدت پاسخ و زمان بازگشت آن به حالت پایه میان پژوهش‌ها

متفاوت است (۴۴). یافته این پژوهش که نشان داد بیان SIRT1 در گروه (D+HIIT) به‌تنهایی بیشتر از گروه ترکیبی (D+R+HIIT) بود، می‌تواند ناشی از همزمانی نمونه‌برداری با نقطه اوج پاسخ SIRT1 پس از HIIT باشد. به عبارت دیگر، HIIT شاید موجب افزایش سریع و گذرا در سطح SIRT1 شده است، درحالی‌که دریافت مکمل روتین به دلیل ویژگی ضد اکسایشی و توانایی تعدیل مسیرهای پیام‌رسانی وابسته به ROS یا تغییر در نسبت $NAD^+/NADH$ ، شاید شدت یا مدت این پاسخ را کاهش داده باشد.

از طرفی، یافته‌هایی نیز وجود دارند که با نتایج این پژوهش متضاد و ناهمسو هستند. برای نمونه، هولوزی (۲۰۰۵) افزایش معنادار بیان PGC1- α یا TFAM را در قلب موش‌های دیابتی که تحت تمرین مداوم با شدت متوسط قرار گرفته بودند، مشاهده نکرد (۴۵). در پژوهش دیگری، بوتا و همکاران (۲۰۱۳) با بررسی موش‌های صحرایی (db/db) گروه سنی بالا اشاره کردند که اگرچه HIIT به افزایش PGC1- α منجر شد، اما بیان ژن‌های پایین‌دستی مانند TFAM تغییر معناداری نداشت و فعالیت آنزیم‌های تنفسی بهبود نیافت (۴۶). از این‌رو، گمان می‌رود تفاوت در نوع بافت مورد بررسی (ماهیچه اسکلتی در برابر قلبی)، شدت یا حجم تمرین، سطح فشار اکسایشی یا پیشرفت دیابت، دوز و مدت دریافت مکمل می‌تواند از جمله عوامل کلیدی موثر در بروز نتایج متفاوت باشند (۴۷، ۴۸). برای نمونه، در شرایط فشار اکسایشی بالا، سلول‌ها شاید با وجود تحریک مسیرهای بیوژنز قادر به پاسخ مناسب نباشند. از طرفی، تفاوت در گونه‌های حیوانی، روش القای دیابت (استرپتوزوتوسین در برابر رژیم پرچرب) و تفاوت در حساسیت بافتی نیز می‌تواند سبب ایجاد تناقضات شود (۴۶).

در این پژوهش دیده شد که هر سه مداخله HIIT، روتین و ترکیب آن‌ها به کاهش معنادار سطوح قند خون منجر شدند که با یافته‌های پیشین همسوست (۳۰، ۴۰). این

کاهش شاید ناشی از بهبود حساسیت انسولینی، کاهش فشار اکسایشی و فعال شدن مسیرهای تنظیم انرژی باشد. در گروه D+R+HIIT، بیشترین کاهش قند خون دیده شد که با افزایش سطح بیان ژنهای SIRT1 و PGC1- α همراستا بود و بیانگر تأثیرات همافزای مداخلات است. افزون بر این، افزایش وزن معنادار بدن در این گروه نسبت به گروه دیابتی شاید بازتابی از بهبود وضعیت تغذیه‌ای و تراز انرژی باشد که در نتیجه ارتقای عملکرد میتوکندری حاصل شده است.

از جمله سازوکارهای احتمالی اثرگذاری HIIT و دریافت پلی‌فنول‌ها از جمله روتین بر بهبود بیوژنز میتوکندری می‌توان به فعال‌سازی مسیرهای انرژی و تنظیم فشار اکسایشی اشاره کرد. تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) با ایجاد افزایش سریع در مصرف ATP و کاهش نسبت ATP/AMP در سلول‌ها موجب فعال‌سازی (AMPK)^{۲۹} به‌عنوان حسگر اصلی انرژی سلول می‌شود (۴۹). AMPK فعال‌شده، موجب افزایش سطح (NAD⁺)^{۳۰} سلولی می‌شود که این تغییر سوخت‌وسازی به فعال‌سازی SIRT1 (یک داستیلاز وابسته به NAD⁺) منجر می‌شود. SIRT1 پس از فعال شدن با داستیله کردن PGC1- α سبب افزایش پایداری، فعالیت و توانایی اتصال PGC1- α به ژن‌های هدف می‌شود. در نتیجه، بیان ژن‌های پایین‌دستی از جمله TFAM افزایش می‌یابد و بیوژنز میتوکندری تحریک می‌شود. افزون بر این، HIIT می‌تواند با افزایش بیان NRF1 و NRF2 و همچنین کاهش فشار اکسایشی، شرایط بهینه‌ای برای بیوژنز و بهبود عملکرد میتوکندری فراهم آورد (۵۰). پلی‌فنول‌ها از جمله روتین با کاهش تولید ROS و بهینه‌سازی محیط سلولی توانایی فعال‌سازی مستقیم AMPK و بهبود فعالیت PGC1- α و متعاقباً بیوژنز میتوکندری را دارا هستند. همچنین دریافت مکمل روتین با کاهش سایتوکین‌های التهابی^{۳۱} مانند (TNF- α)^{۳۲}، سطح تنش و التهاب سلولی را کاهش می‌دهد و

زمینه را برای بهبود عملکرد میتوکندری‌ها فراهم می‌آورد (۴۰).

از محدودیت‌های اصلی این پژوهش، استفاده از الگوی حیوانی است که تعمیم مستقیم نتایج به انسان را با احتیاط همراه می‌سازد. افزون بر این، در این پژوهش تنها تغییرات بیان ژن‌ها ارزیابی شد و سطوح پروتئینی و فعالیت‌های آنزیمی وابسته به بیوژنز میتوکندری بررسی نشد؛ در نتیجه، استنتاج در مورد پیامدهای عملکردی مسیرهای مولکولی با محدودیت مواجه است. نشانگرهای فیزیولوژیک عملکرد قلبی مانند ظرفیت انقباضی، برون‌ده قلبی یا پارامترهای اکوکاردیوگرافیک نیز اندازه‌گیری نشدند؛ بنابراین، همبستگی و وابستگی مستقیم میان تغییرات مولکولی و بهبود عملکرد قلبی به‌طور کامل روشن نیست. همچنین دوز و مدت زمان مداخله با روتین و شدت تمرین HIIT تنها در یک سطح بررسی شد و امکان تعیین دوز-پاسخ یا شدت-پاسخ وجود ندارد. کوتاه بودن مدت زمان مداخله نیز از دیگر محدودیت‌ها به‌شمار می‌رود که می‌تواند بر پایداری و استمرار تغییرات مولکولی و عملکردی اثرگذار باشد.

بر همین اساس، پیشنهاد می‌شود پژوهش‌های آینده سطوح پروتئین‌ها و فعالیت آنزیم‌های وابسته به بیوژنز میتوکندری و کمپلکس‌های زنجیره تنفسی را به‌طور مستقیم بررسی کنند تا وابستگی ژن-پروتئین-عملکرد به شکل دقیق‌تری تبیین شود. ارزیابی عملکرد قلبی با استفاده از روش‌های پیشرفته تصویربرداری (مانند اکوکاردیوگرافی و MRI قلبی) نیز می‌تواند درک جامعی از پیامدهای عملکردی ایجاد کند. از سوی دیگر، بررسی زمان پاسخ در چندین نقطه زمانی^{۳۳} برای نشانگرهایی مانند SIRT1 اهمیت بسیاری دارد، چراکه یافته‌ها نشان می‌دهند پاسخ این ژن به تمرین شدید شاید سریع و گذرا باشد و بسته به زمان نمونه‌برداری، الگوهای متفاوتی نشان دهد. افزون بر این، بررسی‌های آینده باید بر تعیین دوز و مدت زمان بهینه دریافت

مشارکت نویسندگان

نویسندگان به‌طور یکسان در این پژوهش مشارکت داشتند.

تعارض منافع

نویسندگان پژوهش هیچ‌گونه تعارض منافع ندارند.

پی‌نوشت‌ها

- ¹ Reactive oxygen species
- ² Heart failure
- ³ Diabetic cardiomyopathy
- ⁴ Mitochondrial Biogenesis
- ⁵ Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha
- ⁶ Sirtuin 1
- ⁷ Mitochondrial transcription factor A
- ⁸ Mitochondrial DNA
- ⁹ Nuclear DNA
- ¹⁰ Co-transcription factor
- ¹¹ nuclear respiratory factor 1
- ¹² High intensity interval training
- ¹³ Moderate intensity continuous training
- ¹⁴ mitogen-activated protein kinases
- ¹⁵ Rutin
- ¹⁶ Flavonoids
- ¹⁷ Cardioprotective
- ¹⁸ Intraperitoneal injection
- ¹⁹ Streptozotocin
- ²⁰ Nicotinamid
- ²¹ Beta-2-Microglobulin
- ²² House Keeping Gene
- ²³ Shapiro-Wilk Test
- ²⁴ Levene Test
- ²⁵ Tukey's post-hoc test
- ²⁶ Salvia-Ginseng-Trigonella-Cinnamon
- ²⁷ Uncoupling Protein 1
- ²⁸ Coenzyme Q10
- ²⁹ AMP-activated protein kinase
- ³⁰ Nicotinamide Adenine Dinucleotide
- ³¹ Cytokines
- ³² Tumor necrosis factor
- ³³ Multi time-points

منابع

1. Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo NC, Ruiz PL-D, Sacre JW, Karuranga S, et al. IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. 2022;183:109118. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109118

پلی‌فنول‌ها و شدت‌های مختلف HIIT در الگوها و روش‌های حیوانی و انسانی تمرکز کنند. در نهایت، اجرای پژوهش‌های بلندمدت با طراحی‌های مداخله‌ای گسترده‌تر می‌تواند دیدگاه روشن‌تری نسبت به پایداری تأثیرات دیده‌شده و قابلیت انتقال آن‌ها به کاربردهای بالینی فراهم آورد.

روی‌هم‌رفته، یافته‌های این پژوهش نشان داد که تمرین HIIT و مکمل روتین، هریک به‌تنهایی به افزایش بیان ژن‌های کلیدی بیوزنز میتوکندری (PGC1- α , SIRT1, TFAM) در بافت قلب موش‌های صحرایی دیابتی منجر شدند. ترکیب دو مداخله اثر هم‌افزای چشمگیری به‌ویژه بر PGC1- α و TFAM داشت، درحالی‌که بیان SIRT1 در گروه تمرین تنها برجسته‌تر بود. این یافته‌ها حاکی از آن است که اثر ترکیبی تمرین و روتین به‌صورت گزینشی و مسیر-پایه است و برخی اجزای محور بیوزنز از هم‌افزایی آن‌ها سود بیشتری می‌برند. نتایج بیانگر آن است که مداخلات غیردارویی مانند HIIT و ترکیبات طبیعی ضد اکسایشی همچون روتین می‌توانند در بهبود وضعیت میتوکندریایی قلب و کاهش پیامدهای مخرب دیابت نوع دو مؤثر باشند. هرچند این نتایج در الگوها و روش‌های حیوانی به‌دست آمده‌اند، اما می‌توانند مبنایی برای طراحی پژوهش‌های آینده در الگوها و روش‌های پیش بالینی و بالینی جهت ارزیابی کاربرد بالقوه و نهفته این مداخلات در پیشگیری یا کاهش پیشرفت کاردیومیوپاتی دیابتی باشند.

تشکر و قدردانی

از همه افرادی که در طراحی و انجام این پژوهش ما را یاری کردند، تشکر می‌شود.

حمایت مالی

پژوهش حاضر هیچ‌گونه حمایت مالی از سازمان خاصی دریافت نکرده است.

2. Szendroedi J, Phielix E, Roden MJNRE. The role of mitochondria in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. 2012;8(2):92-103. DOI: 10.1038/nrendo.2011.138
3. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UHJCd. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. 2018;17(1):83. DOI: 10.1186/s12933-018-0728-6
4. Hamby RI, Zoneraich S, Sherman LJJ. Diabetic cardiomyopathy. 1974;229(13):1749-54. DOI: 10.1001/jama.1974.03230510023016
5. Borghetti G, Von Lewinski D, Eaton DM, Sourij H, Houser SR, Wallner MJFip. Diabetic cardiomyopathy: current and future therapies. Beyond glycemic control. 2018;9:1514. DOI: 10.3389/fphys.2018.01514
6. De Rosa S, Arcidiacono B, Chiefari E, Brunetti A, Indolfi C, Foti DPJFie. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease: genetic and epigenetic links. 2018;9:2. DOI: 10.3389/fendo.2018.00002
7. Lesnefsky EJ, Chen Q, Hoppel CLJCr. Mitochondrial metabolism in aging heart. 2016;118(10):1593-611. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307505
8. Beer M, Seyfarth T, Sandstede J, Landschütz W, Lipke C, Köstler H, et al. Absolute concentrations of high-energy phosphate metabolites in normal, hypertrophied, and failing human myocardium measured noninvasively with ³¹P-SLOOP magnetic resonance spectroscopy. 2002;40(7):1267-74. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02160-5
9. Li X, Liu J, Lu Q, Ren D, Sun X, Rousselle T, et al. AMPK: a therapeutic target of heart failure—not only metabolism regulation. 2019;39(1):BSR20181767. DOI: 10.1042/BSR20181767
10. Scarpulla RCJPr. Transcriptional paradigms in mammalian mitochondrial biogenesis and function. 2008;88(2):611-38. DOI: 10.1152/physrev.00025.2007
11. Wan X, Garg NJJFiC, Microbiology I. Sirtuin control of mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in chagas disease models. 2021;11:693051. DOI: 10.3389/fcimb.2021.693051
12. Corbi G, Conti V, Scapagnini G, Filippelli A, Ferrara NJFiB-E. Role of sirtuins, calorie restriction and physical activity in aging. 2012;4(2):768-78. DOI: 10.2741/417
13. González-Montero J, Brito R, Gajardo AI, Rodrigo RJWjoc. Myocardial reperfusion injury and oxidative stress: Therapeutic opportunities. 2018;10(9):74. DOI: 10.4330/wjc.v10.i9.74
14. Guarente L, editor Sirtuins in aging and disease. Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology; 2007: Cold Spring Harbor Laboratory Press. DOI: 10.1101/sqb.2007.72.024
15. Kemp K, Griffiths J, Campbell S, Lovell KJJoCs, Colitis. An exploration of the follow-up up needs of patients with inflammatory bowel disease. 2013;7(9):e386-e95. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.03.001
16. Scarpulla RCJAotNYAoS. Nuclear control of respiratory chain expression by nuclear respiratory factors and PGC-1-related coactivator. 2008;1147(1):321-34. DOI:

- 10.1196/annals.1427.006
17. Zhao Q, Tian Z, Zhou G, Niu Q, Chen J, Li P, et al. SIRT1-dependent mitochondrial biogenesis supports therapeutic effects of resveratrol against neurodevelopment damage by fluoride. 2020;10(11):4822. DOI: 10.7150/thno.42387
 18. Lv J, Bhatia M, Wang XJMD, Diseases. Roles of mitochondrial DNA in energy metabolism. 2017;71-83. DOI: 10.1007/978-981-10-6674-0_6
 19. Larsson N-G, Wang J, Wilhelmsson H, Oldfors A, Rustin P, Lewandoski M, et al. Mitochondrial transcription factor A is necessary for mtDNA maintenance and embryogenesis in mice. 1998;18(3):231-6. DOI: 10.1038/ng0398-231
 20. Yang Q, Wang W-w, Ma P, Ma Z-x, Hao M, Adelusi TI, et al. Swimming training alleviated insulin resistance through Wnt3a/ β -catenin signaling in type 2 diabetic rats. 2017;20(11):1220. DOI: 10.22038/IJBMS.2017.9473
 21. Dotzert MS, Murray MR, McDonald MW, Olver TD, Velenosi TJ, Hennop A, et al. Metabolomic response of skeletal muscle to aerobic exercise training in insulin resistant type 1 diabetic rats. 2016;6(1):26379. DOI: 10.1038/srep26379
 22. Hall KE, McDonald MW, Gris  KN, Campos OA, Noble EG, Melling CJJM. The role of resistance and aerobic exercise training on insulin sensitivity measures in STZ-induced Type 1 diabetic rodents. 2013;62(10):1485-94. DOI: 10.1016/j.metabol.2013.05.012
 23. Gibala MJ, Little JP, MacDonald MJ, Hawley JAJTJop. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. 2012;590(5):1077-84. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.224725
 24. Talanian JL, Galloway SD, Heigenhauser GJ, Bonen A, Spriet LLJJoap. Two weeks of high-intensity aerobic interval training increases the capacity for fat oxidation during exercise in women. 2007. DOI: 10.1152/japplphysiol.01098.2006
 25. Gibala MJ, Little JP, Van Essen M, Wilkin GP, Burgomaster KA, Safdar A, et al. Short-term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. 2006;575(3):901-11. DOI: 10.1113/jphysiol.2006.112094
 26. Torma F, Gombos Z, Jokai M, Takeda M, Mimura T, Radak ZJSM, et al. High intensity interval training and molecular adaptive response of skeletal muscle. 2019;1(1):24-32. DOI: 10.1016/j.smhs.2019.08.003
 27. Ganeshpurkar A, Saluja AKJSpj. The pharmacological potential of rutin. 2017;25(2):149-64. DOI: 10.1016/j.jsps.2016.04.025
 28. Guimaraes JF, Muzio BP, Rosa CM, Nascimento AF, Sugizaki MM, Fernandes AA, et al. Rutin administration attenuates myocardial dysfunction in diabetic rats. 2015;14(1):90. DOI: 10.1186/s12933-015-0255-7
 29. Rahimi G, Heydari S, Rahimi B, Abedpoor N, Niktab I, Safaiejad Z, et al. A combination of herbal compound (SPTC) along with exercise or metformin more

- efficiently alleviated diabetic complications through down-regulation of stress oxidative pathway upon activating Nrf2-Keap1 axis in AGE rich diet-induced type 2 diabetic mice. 2021;18(1):14. DOI: 10.1186/s12986-021-00543-6
30. 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 α and Akt activation. 2015;35(6):2159-68. DOI: 10.1159/000374021
 31. Salwe KJ, Sachdev DO, Bahurupi Y, Kumarappan MJ. Evaluation of antidiabetic, hypolipidemic and antioxidant activity of hydroalcoholic extract of leaves and fruit peel of Punica granatum in male Wistar albino rats. 2015;6(1):56. DOI: 10.4103/0976-9668.149085
 32. Kamalakkannan N, Prince PSMJM, biochemistry c. Rutin improves the antioxidant status in streptozotocin-induced diabetic rat tissues. 2006;293(1):211-9. DOI: 10.1007/s11010-006-9244-1
 33. Leandro CG, Levada AC, Hirabara SM, MANHAS-DE-CASTRO R, De-Castro CB, Curi R, et al. A program of moderate physical training for wistar rats based on maximal oxygen consumption. 2007;21(3):751-6. DOI: 10.1519/R-20155.1
 34. Delfan M, Vahed A, Bishop DJ, Amadeh Juybari R, Laher I, Saeidi A, et al. Effects of two workload-matched high intensity interval training protocols on regulatory factors associated with mitochondrial biogenesis in the soleus muscle of diabetic rats. 2022;13:927969. DOI: 10.3389/fphys.2022.927969
 35. Paramesha B, Anwar MS, Meghwani H, Maulik SK, Arava SK, Banerjee SKJA. Sirt1 and Sirt3 activation improved cardiac function of diabetic rats via modulation of mitochondrial function. 2021;10(3):338. DOI: 10.3390/antiox10030338
 36. Wang SY, Zhu S, Wu J, Zhang M, Xu Y, Xu W, et al. Exercise enhances cardiac function by improving mitochondrial dysfunction and maintaining energy homeostasis in the development of diabetic cardiomyopathy. 2020;98(2):245-61. DOI: 10.1007/s00109-019-01861-2
 37. Ko TH, Marquez JC, Kim HK, Jeong SH, Lee S, Youm JB, et al. Resistance exercise improves cardiac function and mitochondrial efficiency in diabetic rat hearts. 2018;470(2):263-75. DOI: 10.1007/s00424-017-2076-x
 38. Samaie SS, Ravasi AA, Choobineh S, Delfan M. The effect of an aerobic exercise course on the gene expression of Sirt-1 and PGC-1 α in the left ventricle of rats with type 2 diabetes. Research in Sport Physiology and Management. 2022;14(3):141-151. [In Persian]
 39. Jokar M, Mohammad Sherafati Moghadam, and Farhad Daryanoosh. The effect of a period of high-intensity interval training on the content of AMPK and PGC-1 α proteins in the heart muscle tissue of rats with type 2 diabetes. Daneshvar Medicine. 2021; 29(1):23-34. [In Persian] DOI: 10.22070/daneshmed.2021.12950.0
 40. Seo S, Lee M-S, Chang E, Shin Y, Oh S, Kim I-H, et al. Rutin increases muscle mitochondrial biogenesis with AMPK activation in high-fat diet-induced obese rats. 2015;7(9):8152-69. DOI: 10.3390/nu7095385

41. Haghparast Azad M, Niktab, I., Dastjerdi, S., Abedpoor, N., Rahimi, G., Safaeinejad, Z., Peymani, M., Forootan, F.S., Asadi-Shekaari, M., Nasr Esfahani, M.H. and Ghaedi, K. The combination of endurance exercise and SGTC (Salvia-Ginseng-Trigonella-Cinnamon) ameliorate mitochondrial markers' overexpression with sufficient ATP production in the skeletal muscle of mice fed AGEs-rich high-fat diet. *Nutrition & metabolism*. 2022;19(1):1. DOI: 10.1186/s12986-022-00652-w
42. Alaie M, Abbas Ali Gaeini, Reza Nouri, and Siroos Chobineh. Interaction effect of high interval and low intensity continuous trainings with crocin on the expressions of PGC-1 α and UCPI in heart tissue of male diabetic rats. *Res Med*. 2020;44(3):423-9. [In Persian]
43. Rafati M, Jabbar Bashiri, Roghayeh Poozesh Jadidi, and Hassan Pourrazi. Effect of 12 weeks of HIIT and Q10 supplementation on soleus muscle mitochondrial biogenesis in high-fat diet-induced obese rats. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2022;15(2):29-40. [In Persian] DOI: 10.52547/joeppa.15.2.29
44. Juan CG, Kyle B. Matchett, and Gareth W. Davison. A systematic review and meta-analysis of the SIRT1 response to exercise. *Scientific Reports*. 2023;13(1):14752. DOI:10.1038/s41598-023-38843-x
45. Holloszy JO. Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity. 2005;99(1):338-43. DOI: 10.1152/japplphysiol.00123.2005
46. Botta A, Laher I, Beam J, DeCoffe D, Brown K, Halder S, et al. Short term exercise induces PGC-1 α , ameliorates inflammation and increases mitochondrial membrane proteins but fails to increase respiratory enzymes in aging diabetic hearts. 2013;8(8):e70248. DOI: 10.1371/journal.pone.0070248
47. Mathrani A, Yip W, Sequeira-Bisson IR, Barnett D, Stevenson O, Taylor MW, et al. Effect of a 12-week polyphenol rutin intervention on markers of pancreatic β -cell function and gut microbiota in adults with overweight without diabetes. 2023;15(15):3360. DOI: 10.3390/nu15153360
48. Li L, Mühlfeld C, Niemann B, Pan R, Li R, Hilfiker-Kleiner D, et al. Mitochondrial biogenesis and PGC-1 α deacetylation by chronic treadmill exercise: differential response in cardiac and skeletal muscle. 2011;106(6):1221-34. DOI: 10.1007/s00395-011-0213-9
49. Hardie DG. AMP-activated protein kinase: maintaining energy homeostasis at the cellular and whole-body levels. 2014;34(1):31-55. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071812-161148
50. Cantó C, Auwerx J. Targeting sirtuin 1 to improve metabolism: all you need is NAD+? 2012;64(1):166-87. DOI: 10.1124/pr.110.003905
51. Little JP, Safdar A, Wilkin GP, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. A practical model of low-volume high-intensity interval training induces mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle: potential mechanisms. 2010;588(6):1011-22. DOI: 10.1113/jphysiol.2009.181743