Journal of Sport and Exercise Physiology
2026, 19(3)

Original Article

Effects of High-Intensity Interval Training on the SIRT1–FOXO–mTOR Signaling Pathway in the Cardiac Tissue of Type 2 Diabetic Mice

Mehrzad Shabani *, Maryam Janbozorgi, Hassan Darvakh, Zeynab Karami

Department of Sports Physiology, Faculty of Sports Science, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

نسخه پیش انتشار

Abstract

Background and Purpose: Type 2 diabetes is one of the most common metabolic disorders, characterized by insulin resistance, increased oxidative stress, and mitochondrial dysfunction. High-intensity interval training (HIIT) has been proposed as an effective non-pharmacological intervention to improve insulin sensitivity and regulate energy metabolism. However, the precise molecular mechanisms underlying its cardioprotective effects in diabetes remain unclear. This study aimed to investigate the effects of HIIT on the expression of genes and proteins involved in the SIRT1–FOXO–mTOR signaling pathway in the cardiac tissue of adult male mice with type 2 diabetes.

Materials and Methods: In this experimental study, 40 adult male NMRI mice were randomly assigned to four groups: healthy control, healthy training, diabetic control, and diabetic training. Type 2 diabetes was induced by a high-fat diet and a single intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ; 20 mg/kg). The training groups performed HIIT five days per week for eight weeks at 60–90% of maximal running speed (Vmax). At the end of the intervention, blood and cardiac tissue samples were collected to assess insulin resistance (HOMA-IR) and the gene expression of FOXO and mTOR and protein level of SIRT1 using real-time PCR and Western blot analysis.Data were analyzed by one-way ANOVA followed by Tukey's post-hoc test, with statistical significance set at $P < 0.05$.

Results: HIIT significantly increased the protein level of SIRT1 in the cardiac tissue of diabetic mice compared to diabetic controls ($P < 0.05$). Similarly, FOXO expression was significantly upregulated in the diabetic training group compared to the diabetic control group ($P < 0.05$). In contrast, mTOR expression was significantly downregulated in the diabetic training group ($P < 0.05$). HOMA-IR was significantly lower in the diabetic training group compared to diabetic controls ($P < 0.05$), indicating improved insulin sensitivity. No significant changes were observed in the healthy groups.

Conclusion: These findings indicate that HIIT modulates the SIRT1–FOXO–mTOR signaling pathway in the cardiac tissue of diabetic mice. The exercise-induced upregulation of SIRT1 and FOXO and downregulation of mTOR were associated with improved insulin sensitivity, suggesting a potential cardioprotective effect of HIIT in type 2 diabetes. Therefore, this type of exercise could play a role in modulating molecular abnormalities of the heart in type 2 diabetes.

Keywords: Diabetes Mellitus, Type 2, High-Intensity Interval Training, Sirtuin 1, Insulin Resistance, Oxidative Stress

How to cite this article: Shabani, M., Janbozorgi, M., Darvakh, H., Karami, Z. Effects of High-Intensity Interval Training on the SIRT1–FOXO–mTOR Signaling Pathway in the Cardiac Tissue of Type 2 Diabetic Mice
J Sport Exerc Physiol. 2026;19(3):?-?.

*Corresponding Author's E-mail: m.shabani@scu.ac.ir

https://joeppa.sbu.ac.ir/article_107092.html

Received: 00/00/2025 Revised: 00/00/2025 Accepted: 00/00/2025

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/).

نسخه پیش انتشار

نشریهٔ فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی

۱۴۰۵، دورهٔ ۱۹، شمارهٔ ۳، صفحه‌های ؟-؟

مقالهٔ پژوهشی

تأثیر تمرین تناوبی با شدت بالا بر مسیر سیگنالینگ SIRT1–FOXO–mTOR در بافت قلب موش‌های دیابتی نوع ۲

، زینب کرمی ،حسن درواخ ، مریم جانبزرگی مهرزاد شعبانی*

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی ،دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

چکیده

زمینه و هدف: دیابت نوع ۲ یکی از شایع‌ترین اختلالات متابولیکی است که با مقاومت به انسولین، افزایش استرس اکسیداتیو و اختلال در عملکرد میتوکندری مشخص می‌شود. تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) به‌عنوان یک مداخله غیر دارویی مؤثر در بهبود حساسیت به انسولین و تنظیم متابولیسم انرژی مطرح شده است، اما مکانیسم‌های مولکولی دقیق اثرات حفاظتی آن در شرایط دیابت هنوز به‌طور کامل شناخته نشده‌اند. هدف این پژوهش، بررسی تأثیر تمرین HIIT بر بیان ژن‌ها و پروتئین‌های مسیر SIRT1–FOXO–mTOR در بافت قلب موش‌های بالغ نر مبتلا به دیابت نوع ۲ بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۴۰ سر موش نر بالغ نژاد NMRI به‌طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند: کنترل سالم، تمرین سالم، کنترل دیابتی و تمرین دیابتی. دیابت نوع ۲ با استفاده از رژیم غذایی پرچرب و تزریق استرپتوزوتوسین (STZ؛ ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) القا شد. گروه‌های تمرینی به مدت ۸ هفته و پنج روز در هفته، تمرینات HIIT را در شدت‌های ۶۰ تا ۹۰ درصد Vmax انجام دادند. پس از پایان دوره تمرین، نمونه‌های خونی و بافت قلب جمع‌آوری شد تا شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR)و بیان ژن‌های FOXO و mTOR با استفاده از Real-Time PCR و سطح پروتئین SIRT1 با روش وسترن بلات ارزیابی شد. داده‌ها با آزمون ANOVA یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی تحلیل شدند و سطح معنی‌داری برابر با $p<0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج: نتایج نشان داد که در موش‌های دیابتیِ تحت تمرینHIIT ، سطح پروتئین SIRT1 در بافت قلب به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه دیابت کنترل بود ($P < 0.05$) . همچنین، بیان ژن FOXOدر گروه دیابت تمرین نسبت به گروه دیابت کنترل افزایش معنی‌داری نشان داد ($P < 0.05$). در مقابل، بیان ژن mTOR در گروه دیابت تمرین در مقایسه با گروه دیابت کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش یافت($P < 0.05$).

نسخه پیش انتشار

نتیجه‌گیری: نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که تمرین تناوبی با شدت بالا موجب تعدیل مسیر مولکولی SIRT1–FOXO–mTOR در بافت قلب موش‌های دیابتی می‌شود و با بهبود مقاومت به انسولین و کاهش بیان mTOR ، نقش حفاظتی بالقوه‌ای در متابولیسم قلبی دارد. بنابراین، این نوع تمرین می‌تواند در تعدیل اختلالات مولکولی قلب در دیابت نوع ۲ نقش داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: دیابت نوع ۲، تمرین تناوبی با شدت بالا ، سیرتوئین ۱، مقاومت به انسولین، تنش اکسیداتیو

نحوهٔ استناد به این مقاله: شعبانی م، جانبزرگی م، درواخ ح، کرمی ز. تأثیر تمرین تناوبی با شدت بالا بر مسیر سیگنالینگ SIRT1–FOXO–mTOR در بافت قلب موش‌های دیابتی نوع ۲ TFAM . نشریهٔ فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۴۰۵؛۱۹(۳):؟-؟.

* رایانامهٔ نویسندهٔ مسئول:m.shabani@scu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۰/۰۰ تاریخ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۰/۰۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۰/۰۰

مقدمه

دیابت نوع ۲ یکی از شایع‌ترین اختلالات متابولیکی است که شیوع جهانی آن در حال افزایش است و به علت مقاومت به انسولین، اختلال در هموستاز گلوکز، افزایش استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد میتوکندری، با عوارض میکرو و ماکروواسکولار همراه است (۱). مدیریت دیابت نوع ۲، علاوه بر درمان‌های دارویی، نیازمند مداخلات غیر دارویی مانند اصلاح سبک زندگی و تمرینات ورزشی هدفمند است (۱).

تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT[1]) به عنوان یک روش کارآمد فعالیت بدنی، نشان داده شده که قادر است حساسیت به انسولین را بهبود دهد، عملکرد متابولیک کبد و ماهیچه را ارتقاء دهد و عملکرد میتوکندری را بهبود بخشد (۲–۵). مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که HIIT موجب افزایش بیان ژن‌های مرتبط با بیوژنز میتوکندری مانند SIRT1 و PGC-1α[2] در عضله اسکلتی می‌شود که به ارتقای اکسیداسیون چربی و مصرف گلوکز منجر می‌شود (۵،۳). همچنین در مدل‌های دیابتی، HIIT باعث کاهش پروتئین‌های آسیب‌دیده میتوکندریایی، کاهش هیپرتروفی و فیبروز قلبی و افزایش SIRT1 و کاهش p53[3] شده است (۶).

SIRT1[4] یک سیرتوین وابسته به NAD^+ است که نقش مهمی در تنظیم متابولیسم انرژی، بیوژنز میتوکندری، پاسخ به استرس اکسیداتیو و عملکرد سلول‌های β پانکراس دارد (۸،۷). کاهش فعالیت یا سطح SIRT1 در شرایط دیابت با اختلالات متابولیکی همراه است. این پروتئین می‌تواند با دئاستیلاسیون FOXO ها[5]، فعالیت آن‌ها را تنظیم کرده و پاسخ‌های حفاظتی سلولی را در شرایط استرس انرژی تقویت کند(۸،۹).

[1] High-Intensity Interval Training
[2] Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha
[3] Tumor Protein p53
[4] Silent Information Regulator 1
[5] Forkhead Box O

خانوادهFOXO ، به ویژهFOXO1 ، در بافت‌های متابولیک مانند کبد و عضله قلبی نقش کلیدی در تنظیم گلوکونئوژنز، متابولیسم اسیدهای چرب و پاسخ به استرس اکسیداتیو دارند (۱۰،۹)، در دیابت، مقاومت سلول‌ها نسبت به تنظیم FOXO1 توسط مسیرهای فاکتور رشد و انسولین افزایش یافته و فعالیت FOXO1 بالا می‌رود که به تولید بیش از حد گلوکز کبدی کمک می‌کند (۱۰).

mTOR[1] به ویژه کمپلکسmTORC1 ، مسیر کلیدی در تنظیم رشد سلولی، بیوسنتز پروتئین و اتوفاژی است (۱۱). فعال‌سازی بیش از حد mTORC1 می‌تواند اتوفاژی را سرکوب کرده و باعث تجمع پروتئین‌های آسیب‌دیده و میتوکندری‌های ناکارآمد شود؛ وضعیتی که در دیابت مشاهده می‌شود (۱۳،۱۲). مهار یا تعدیل موقت mTOR می‌تواند اتوفاژی و عملکرد متابولیکی سلول‌ها را بهبود دهد (۱۳).

تعامل بین مسیرهایSIRT1 ، FOXO و mTOR نقش محوری در تنظیم وضعیت سلولی دارد. به عنوان مثال، نقص کبدی SIRT1 منجر به اختلال در سیگنال AKT[2]/FOXO1 و افزایش تولید گلوکز کبدی و هایپرگلیسمی می‌شود (۱۵،۱۴). رژیم پرچرب کاهش SIRT1 و افزایش FOXO1 و FOXO3a و التهاب بافت چربی را همراه با فعال‌سازی mTOR/S6K1[3]نشان داده است (۱۶). همچنین HIIT در بافت عضله اسکلتی همراه با تغذیه محدود زمانی، مسیر mTOR-AKT-IGF-1[4]را فعال کرده و ساختار فیبر عضلانی و حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد (۴).

با وجود شواهد فزاینده که HIIT موجب بهبود حساسیت به انسولین، ارتقای متابولیسم انرژی و کاهش استرس اکسیداتیو در شرایط دیابت می‌شود، مکانیسم‌های مولکولی دقیق، به ویژه تعامل بین مسیرهایSIRT1–FOXO–mTOR ، هنوز به طور کامل روشن نشده است (۱۸،۱۷،۵،۲). از آنجا که SIRT1 می‌تواند FOXO را دئاستیله و فعال کرده و از طریق مهار نسبی mTOR اتوفاژی و عملکرد میتوکندری را بهبود دهد، فرض بر این است که HIIT با تغییرات متناوب در وضعیت انرژی و فعال‌سازیAMPK [5]مسیر SIRT1–FOXO–mTOR را تعدیل کرده و تعادل متابولیکی و کنترل گلوکز را بهبود می‌بخشد (۲۱،۱۵،۱۴).

بنابراین، هدف این مطالعه بررسی تأثیر تمرین HIIT بر بیان ژن‌های FOXO و mTOR و سطح پروتئینSIRT1 در بافت قلب موش‌های دیابتی نوع ۲ بود تا نقش این مسیر مولکولی در پاسخ قلبی به HIIT و بهبود اختلالات متابولیکی مرتبط با دیابت مشخص شود.

روش پژوهش

نوع و طرح پژوهش

[1] Mammalian Target of Rapamycin
[2] Protein Kinase B
[3] Ribosomal Protein S6 Kinase 1
[4] Insulin-Like Growth Factor 1
[5] AMP-Activated Protein Kinase

پژوهش حاضر از نوع تجربی و از نظر اجرا به‌صورت آزمایشگاهی انجام شد. نمونه‌گیری به روش تصادفی ساده صورت گرفت. نمونه های تحقیق شامل ۴۰ سر موش آزمایشگاهی نر بالغ از نژاد NMRI (۸ تا ۱۰ هفته، وزن میانگین ۲±۲۶ گرم) بود که از مرکز پژوهشکده زیست‌فناوری رویان اصفهان تهیه شدند. حیوانات پس از انتقال به حیوان‌خانه دانشگاه شهید چمران اهواز در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف به ابعاد ۳۰×۳۰×۳۰ سانتی‌متر (ساخت شرکت رازی‌راد، ایران) در شرایط کنترل‌شده دمایی (۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد)، رطوبت نسبی ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند. در طول پژوهش، غذای استاندارد و آب به‌صورت آزاد در اختیار حیوانات قرار داشت.

القای دیابت و گروه‌بندی نمونه‌ها

موش‌ها به‌طور تصادفی در چهار گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند(۱ .دیابتی – تمرین ؛۲ .دیابتی – کنترل ؛ ۳ .سالم – تمرین ؛ ۴ .سالم – کنترل)، به‌منظور القای دیابت نوع ۲، از ترکیب رژیم غذایی پرچرب (High Fat Diet؛ شامل ۶۰٪ کالری دریافتی از چربی) و تزریق درون‌صفاقی استرپتوزوتوسین (STZ) استفاده شد STZ .با دوز ۲۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن، به‌صورت یک نوبت تزریق درون‌صفاقی و بلافاصله پس از حل شدن در بافر سیترات تازه‌تهیه‌شده با pH=5 به حیوانات تزریق شد. (به‌منظور حفظ پایداری ماده، محلول STZ حداکثر تا ۳۰ دقیقه پس از آماده‌سازی مورد استفاده قرار گرفت). پنج روز پس از تزریقSTZ ، گلوکز خون ناشتای حیوانات پس از یک دوره ناشتایی شبانه اندازه‌گیری شد و موش‌هایی که گلوکز خون ناشتای آن‌ها ≤۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود، به‌عنوان مدل دیابت نوع ۲ در مراحل اولیه در نظر گرفته شدند (۱۷) (جدول ۱)..

جدول ۱. ترکیب درشت‌مغذی‌ها و درصد کالری حاصل از چربی در رژیم‌های غذایی مورد استفاده برای القای دیابت نوع ۲

ترکیبات	غذای پرچرب(%)	غذای استاندارد(%)
پروتئین	۲۴	۲۳
کربوهیدرات	۲۶	۳/۵۰
چربی	۳۵	۱/۵
درصد کالری تأمین‌شده از چربی	۶۰	۱۰–۱۲
درصد کالری کل	۲/۵	۱/۳

رژیم غذایی پرچرب از مرکز پژوهشکده رویان اصفهان تهیه شد و شامل ذرت، کازئین، نشاسته ذرت، گلوتن ذرت، مخلوط روغن‌های حیوانی و گیاهی، کربنات کلسیم، دی‌کلسیم فسفات و پریمیکس ویتامینی–معدنی بود. رژیم غذایی استاندارد مورد استفاده در گروه‌های سالم، مطابق با جیره نگهداری معمول جوندگان آزمایشگاهی بوده و دارای مقدار کم اما فیزیولوژیک چربی (حدود ۱۰–۱۲٪ کالری کل) بود.

دوره سازگاری با نوارگردان

پس از القای دیابت، حیوانات به‌مدت یک هفته تحت دوره سازگاری با نوارگردان قرار گرفتند؛ به‌گونه‌ای که تمرین از سرعت ۵ متر بر دقیقه و مدت ۳۰ دقیقه آغاز شد و با افزایش تدریجی روزانه (۱ متر بر دقیقه به سرعت و ۱۰ دقیقه به مدت تمرین)، در روز ششم به ۶۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه رسید (۱۷).

تعیین سرعت حداکثر(Vmax)

در پایان هفته‌ی سازگاری و همچنین در هفته‌های چهارم و هشتم تمرین، آزمون تعیین سرعت حداکثر (Vmax) اجرا شد. موش‌ها پس از پنج دقیقه گرم‌کردن با سرعت ۶ متر بر دقیقه، هر دو دقیقه با افزایش سرعت دو متر بر دقیقه به دویدن ادامه دادند تا زمانی که قادر به ادامه نبودند. آخرین سرعت ثبت‌شده به‌عنوان Vmax در نظر گرفته شد و برای تنظیم شدت تمرین در مراحل بعدی استفاده شد(۱۸).

پروتکل تمرین تناوبی با شدت بالا(HIIT)

تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) به مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در هفته اجرا شد. هر جلسه تمرینی شامل سه بخش گرم کردن، تمرین تناوبی و سرد کردن بود .در بخش اصلی تمرین، فعالیت‌ها به‌صورت تناوب‌های ۳۰ ثانیه‌ای با شدت ۶۰ تا ۹۰ درصد Vmax و ۶۰ ثانیه استراحت فعال انجام می‌شد. تعداد تناوب‌ها به‌تدریج از ۱۰ به ۱۳ تناوب طی دوره افزایش یافت.

مدت کل هر جلسه تمرینی بین ۶۰ تا ۹۰ دقیقه بود که شامل مجموع زمان گرم کردن، بخش تناوبی و سرد کردن می‌باشد. شدت تمرین در هفته‌های اول تا هشتم به‌صورت افزایشی تنظیم شد و Vmax در ابتدا، هفته چهارم و هفته هشتم مجدداً ارزیابی و بر اساس آن شدت تمرین اصلاح گردید(جدول ۲). به دلیل محدودیت‌های فنی، VO_2maxبه‌طور مستقیم اندازه‌گیری نشد.

جدول ۲. پروتکل تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر اساس درصدی از سرعت بیشینه نوارگردان در موش‌ها

هفته	شدت (%Vmax)	سرعت (متر/دقیقه)	مدت هر وهله فعالیت (ثانیه)	مدت هر وهله استراحت (ثانیه)	تعداد تناوب	مدت کل جلسه (دقیقه)
اول	۶۰٪–۷۰٪	۸	۳۰	۶۰	۱۰	۶۰
دوم	۶۵٪–۷۰٪	۹	۳۰	۶۰	۱۰	۶۰
سوم	۷۰٪–۸۰٪	۱۰	۳۰	۶۰	۱۱	۶۵
چهارم	۷۰٪–۸۰٪	۱۰	۳۰	۶۰	۱۱	۶۵
پنجم	۸۰٪–۸۵٪	۱۱	۳۰	۶۰	۱۲	۷۰
ششم	۸۰٪–۸۵٪	۱۱	۳۰	۶۰	۱۲	۷۵
هفتم	۸۵٪–۹۰٪	۱۲	۳۰	۶۰	۱۳	۸۰
هشتم	۸۵٪–۹۰٪	۱۲	۳۰	۶۰	۱۳	۹۰

شدت تمرین بر اساس درصدی از سرعت بیشینه نوارگردان (Vmax) که از طریق آزمون فزاینده تا واماندگی در موش‌ها تعیین شده بود، تنظیم شد؛

سنجش شاخص مقاومت به انسولین

غلظت گلوکز خون با روش گلوکز اکسیداز (کیت پارس‌آزمون، ایران) و انسولین با استفاده از کیت الایزا (Bioassay Technology، چین) اندازه‌گیری شد. شاخص مقاومت به انسولین با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید:

$$\text{Homa-IR}=(\text{fastingInsulin}(\mu U/ml)\times\text{FastingGlucose}(mmol/L))\div 22/5$$

نمونه‌برداری

چهل و هشت ساعت پس از پایان دوره‌ی تمرین، موش‌ها با تزریق درون‌صفاقی کتامین (۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شدند. نمونه‌های خونی از قلب گرفته و پس از سانتریفیوژ (۵۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۵ دقیقه) سرم جدا شد. بافت قلب نیز جدا و تا زمان انجام آزمایش‌های مولکولی در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

وسترن بلات

سطح پروتئین مورد نظر با استفاده از روش وسترن بلات بررسی شد. ابتدا نمونه‌های بافتی در بافر لیزکننده RIPA حاوی مهارکننده‌های پروتئاز و فسفاتاز هموژنایز شده و پس از سانتریفیوژ با سرعت ۱۲٬۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد، سوپرناتانت جمع‌آوری شد. غلظت پروتئین کل نمونه‌ها با روش برادفورد تعیین گردید.

مقادیر مساوی از پروتئین (۳۰–۴۰ میکروگرم) با بافر نمونه حاوی SDS مخلوط و به مدت ۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد دناتوره شدند. سپس نمونه‌ها روی ژل پلی‌آکریل‌آمید ۱۲٪ حاوی SDS بارگذاری و الکتروفورز در ولتاژ ۸۰ ولت برای ژل متمرکزکننده و ۱۲۰ ولت برای ژل جداکننده انجام شد.

پس از الکتروفورز، پروتئین‌ها به غشای PVDF (فعال‌شده در متانول) منتقل شدند. فرایند انتقال پروتئین‌ها (بلاتینگ) به روش مرطوب، در ولتاژ ۱۰۰ ولت به مدت ۹۰ دقیقه و در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد انجام شد. غشاها سپس به مدت یک ساعت در دمای اتاق با محلول شیر خشک بدون چربی ۵٪ در بافر TBS مسدود شدند.

در ادامه، غشاها با آنتی‌بادی اولیه اختصاصی (Santa Cruz Biotechnology, USA) با رقت ۱:۱۰۰۰ به مدت ۴ ساعت در دمای اتاق انکوبه شدند. پس از سه مرحله شست‌وشو با بافر(TBST هر بار ۱۰ دقیقه)، آنتی‌بادی ثانویه کونژوگه‌شده با HRP (SC-376938؛ رقت ۱:۱۰۰۰) به مدت ۲ ساعت در دمای اتاق به غشاها افزوده شد.

در نهایت، باندهای پروتئینی با استفاده از کیت شیمی‌لومینسانس تقویت‌شده (Abcam, USA،ECL) آشکارسازی شدند. تصاویر باندها توسط اسکنر (JS-2000، BonninTech، چین) ثبت و شدت باندها با استفاده از نرم‌افزار ImageJ تحلیل گردید. سطح پروتئین SIRT1 نسبت به GAPDH به‌عنوان کنترل داخلی نرمال‌سازی شد.

واکنشReal-Time PCR

بیان ژن‌های FOXOو mTORبا استفاده از روش Real-Time PCRو دستگاه Real-Time PCR (DaanGene Ltd Co) مورد ارزیابی قرار گرفت. ابتدا RNA کل از بافت مورد نظر طبق دستورالعمل کیت استخراج RNA استخراج شد و خلوص و غلظت RNA با استفاده از اسپکتروفتومتر در طول موج‌های ۲۶۰ و ۲۸۰ نانومتر بررسی گردید. سپس سنتز cDNAاز RNA استخراج‌شده با استفاده از کیت سنتز cDNA و مطابق با دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد.

طراحی توالی پرایمرهای اختصاصی ژن‌های FOXO و mTOR با استفاده از نرم‌افزار Primer-10انجام گرفت و اختصاصیت پرایمرها پیش از انجام واکنش تأیید شد. واکنش Real-Time PCR در حجم نهایی ۱۵ میکرولیتر شامل Master Mix، پرایمرهای اختصاصی (Forwardو Reverse) و cDNA الگو انجام شد.

برنامه حرارتی واکنش شامل دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه و سپس ۵۱ چرخه تکثیر شامل دناتوراسیون در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه، اتصال پرایمرها در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه و مرحله گسترش در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه بود. در پایان واکنش، منحنی ذوب (Melting curve)جهت بررسی اختصاصیت محصولات تکثیرشده رسم شد.

تمام نمونه‌ها به‌صورت دو تکرار (Duplicate) اجرا شدند و میانگین مقادیر Ctبرای تحلیل نهایی مورد استفاده قرار گرفت. بیان نسبی ژن‌ها با روش $2^{-}\Delta\Delta Ct$و پس از نرمال‌سازی نسبت به ژن مرجع محاسبه شد (جدول ۳).

جدول ۳. توالی آغازگرهای مورد استفاده در مطالعه حاضر

ژن	توالی پرایمر('3→'5) Forward	توالی پرایمر('3→'5) Reverse	اندازه محصول (bp)
FOXO1	CAGACACGGCATGAAAGAGC	TGGTGCTGTTGGTGATGAGA	142
mTOR	AGGAGCAGGAGGAGGAGGAT	CCTGCTGGTAGTGGGAGTGA	155
GAPDH	TGTGTCCGTCGTGGATCTGA	CCTGCTTCACCACCTTCTTGA	140

تمامی توالی‌ها بر اساس ژن‌های Mus musculus طراحی شده‌اند و محصولات PCR بین ۱۴۰ تا ۱۵۵ bp هستند. بیان نسبی ژن‌ها با روش ۲ ^-ΔΔCtو نسبت به GAPDH به‌عنوان ژن مرجع محاسبه شد.

روش‌های آماری

نرمال بودن داده‌ها با آزمون شاپیرو–ویلک و همگنی واریانس‌ها با آزمون لوین بررسی شد. برای مقایسه میانگین متغیرها بین گروه‌ها از تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی (Tukey’s post-hoc test) استفاده گردید. داده‌ها به صورت میانگین ± SEM (خطای معیار میانگین) گزارش شدند تا دقت تخمین میانگین مشخص شود. تمامی تحلیل‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ (IBM Corp., Armonk, NY, USA) انجام گرفت. سطح معنی‌داری برابر با $P<0.05$در نظر گرفته شد.

نتایج

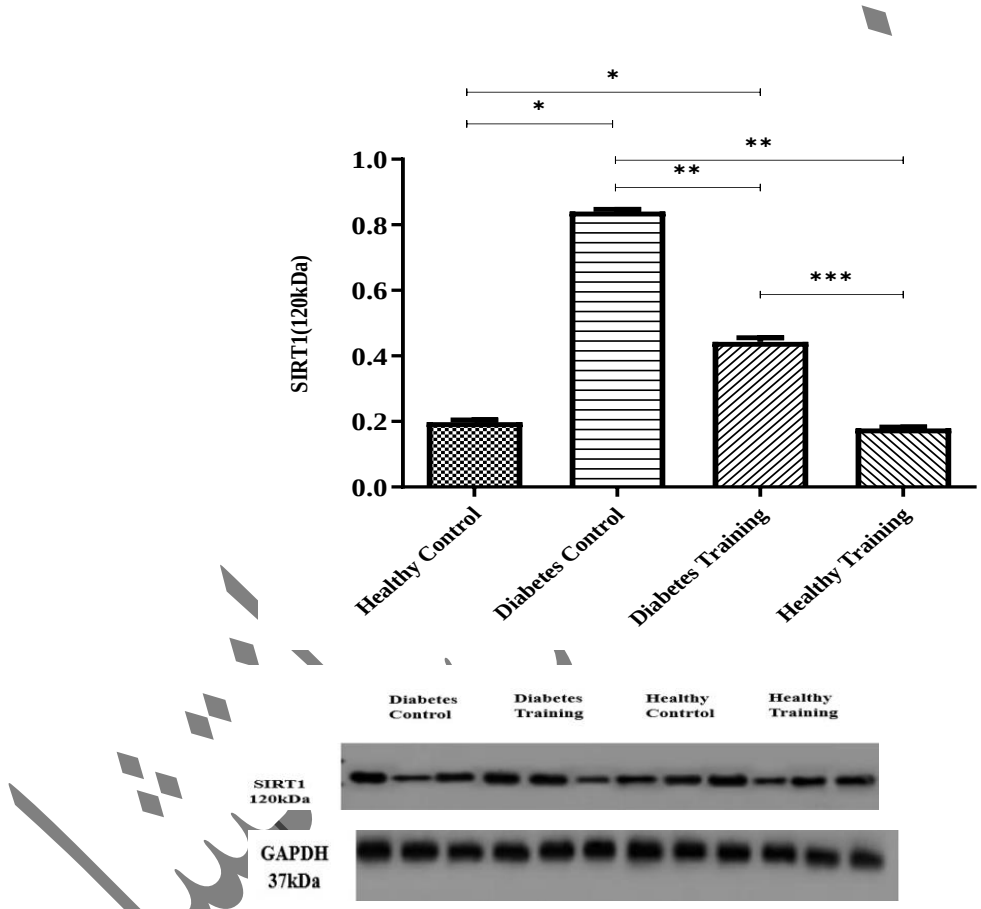
۱. سطح پروتئین SIRT1

نتایج نشان داد که سطح پروتئین SIRT1 در بافت قلب گروه دیابت تمرین به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه دیابت کنترل افزایش یافت .($P = 0.002$) در حالی که در گروه‌های سالم تفاوت معنی‌داری($P > 0.05$) مشاهده نشد(جدول ۴).

جدول ۴. بیان نسبی پروتئین SIRT1 نرمال‌سازی‌شده نسبت به GAPDH در بافت قلب گروه‌های مختلف

گروه	Relative SIRT1/GAPDH expression (Mean ± SEM)	مقایسه آماری	P-value
کنترل سالم	0.50 ± 0.04	مرجع	—

سالم تمرین	0.62 ± 0.06	در مقایسه با کنترل سالم	0.08
دیابت کنترل	0.45 ± 0.05	در مقایسه با کنترل سالم	0.32
دیابت تمرین	0.78 ± 0.07	در مقایسه با دیابت کنترل	0.002



شکل۱. نسبت نسبی SIRT1/GAPDH در بافت قلب.

مقادیر به صورت میانگین ± SEM (خطای معیار میانگین) ارائه شده‌اند. سطح پروتئین SIRT1 نسبت به GAPDH به‌عنوان کنترل داخلی نرمال‌سازی شد و داده‌ها به‌صورت نسبت نسبی SIRT1/GAPDH گزارش شدند.

*: $P < 0.05$ نسبت به گروه کنترل سالم.

**: $P < 0.01$ نسبت به گروه دیابت کنترل.

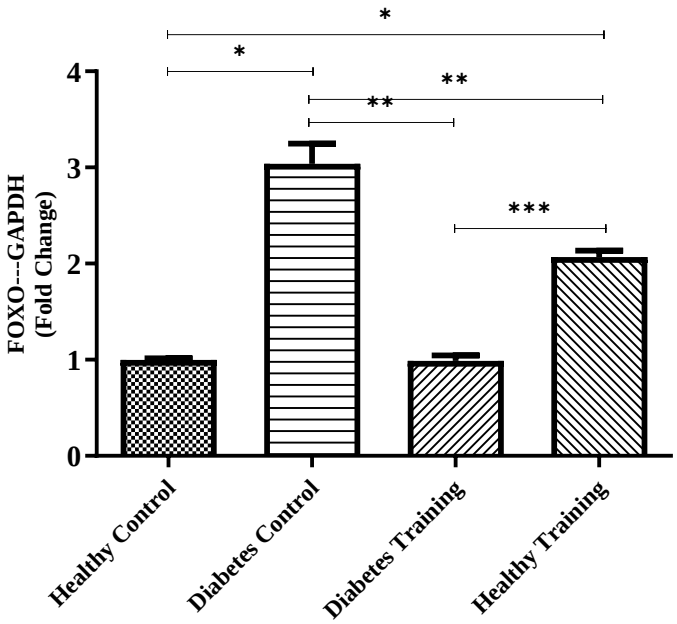
***: $P < 0.001$ نسبت به گروه سالم تمرین.

۲ .بیان ژن FOXO

نتایج نشان داد که بیان ژن FOXO در بافت قلب گروه دیابت تمرین به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه دیابت کنترل افزایش یافت .($P = 0.001$) در گروه‌های سالم تفاوت معنی‌داری ($P > 0.05$) مشاهده نشد (جدول۵).

جدول ۵. بیان نسبی ژن FOXO (Fold Change) در بافت قلب گروه‌های مختلف

گروه	Relative FOXO expression ($2^{-\Delta\Delta Ct}$ Fold Change; Mean ± SEM)	مقایسه آماری	P-value
کنترل سالم	1.00 ± 0.05	مرجع	—
سالم تمرین	1.10 ± 0.05	در مقایسه با کنترل سالم	0.12
دیابت کنترل	0.95 ± 0.06	در مقایسه با کنترل سالم	0.22
دیابت تمرین	1.62 ± 0.08	در مقایسه با دیابت کنترل	0.001



شکل۲. بیان ژن FOXO در بافت قلب گروه‌های مختلف.

مقادیر به صورت میانگین ± SEM ارائه شده و هر نمونه دو بار (duplicate) اجرا شده است Fold Change .نسبت به گروه کنترل سالم با روش ۲ ^-ΔΔCt^محاسبه شده و نسبت به GAPDH نرمال‌سازی شده است.

*: $P < 0.05$ نسبت به گروه کنترل سالم.

**: $P < 0.01$ نسبت به گروه دیابت کنترل.

***: $P < 0.001$ نسبت به گروه سالم تمرین.

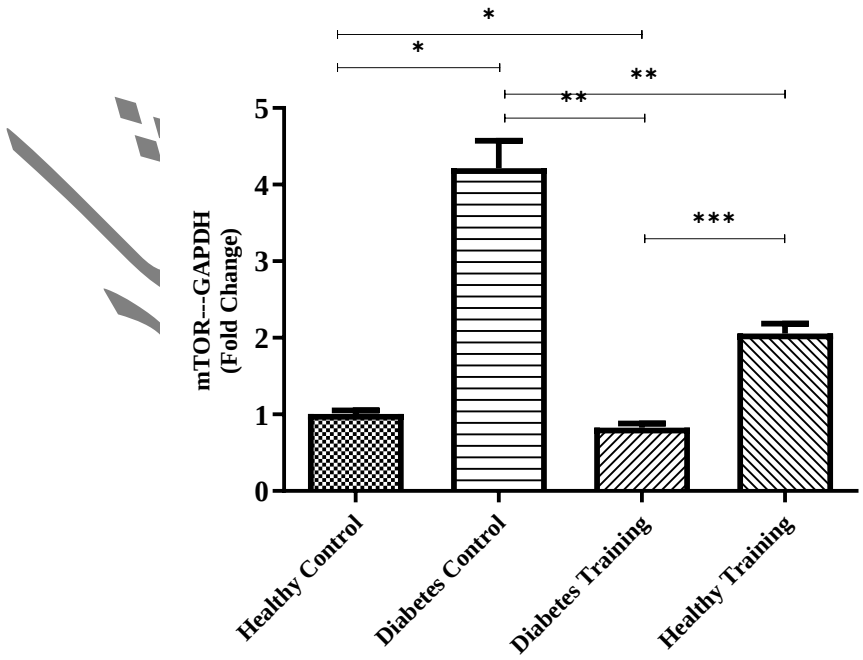
Primer sequences در جدول ۵ گزارش شده است.

۳ .بیان ژن mTOR

نتایج نشان داد که بیان ژن mTOR در بافت قلب گروه دیابت تمرین به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه دیابت کنترل کاهش یافت .($P = 0.004$) در گروه‌های سالم تغییر معنی‌داری ($P > 0.05$) مشاهده نشد (جدول۶).

جدول ۶. بیان نسبی ژن mTOR در بافت قلب گروه‌های مختلف

گروه	Relative mTOR expression ($2^{-\Delta\Delta Ct}$ Fold Change; Mean ± SEM)	مقایسه آماری	P-value
کنترل سالم	1.00 ± 0.04	مرجع	—
سالم تمرین	1.05 ± 0.05	در مقایسه با کنترل سالم	0.28
دیابت کنترل	1.45 ± 0.07	در مقایسه با کنترل سالم	0.003
دیابت تمرین	0.92 ± 0.06	در مقایسه با دیابت کنترل	0.004



شکل ۳. بیان ژن mTOR در بافت قلب گروه‌های مختلف.
مقادیر به صورت میانگین ± SEM ارائه شده و هر نمونه دو بار (duplicate) اجرا شده است .Fold Change نسبت به گروه کنترل سالم با روش ۲ -ΔΔCt^محاسبه شده و نسبت به GAPDH نرمال‌سازی شده است.
P < 0.05 :*نسبت به گروه کنترل سالم.
P < 0.01 :**نسبت به گروه دیابت کنترل.
P < 0.001 :***نسبت به گروه سالم تمرین.

۴ .شاخصHOMA-IR

نتایج نشان داد که شاخص HOMA-IR در گروه دیابت تمرین به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه دیابت کنترل کاهش یافت (P = 0.005).در گروه‌های سالم تفاوت معنی‌داری(P > 0.05) مشاهده نشد (جدول ۷).

جدول۷. شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) در گروه‌های مختلف.

گروه	HOMA-IR(میانگین± SEM)	مقایسه آماری	P-value
کنترل سالم	۱/۱۸ ± ۰/۱۰	مرجع	-
سالم تمرین	۱/۲۰ ± ۰/۱۱	در مقایسه با کنترل سالم	۰/۷۸
دیابت کنترل	۴/۲۵ ± ۰/۳۲	در مقایسه با کنترل سالم	۰/۰۰۱<
دیابت تمرین	۲/۸۷ ± ۰/۲۸	در مقایسه با دیابت کنترل	۰/۰۰۵

مقادیر به صورت میانگین ± SEM ارائه شده و سطح معنی‌داری با ANOVA یک‌طرفه و آزمون توکی محاسبه شده است.
P < 0.05 :*نسبت به گروه کنترل سالم.
P < 0.01 :**نسبت به گروه دیابت کنترل.
P < 0.001 :***نسبت به گروه سالم تمرین.

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) موجب تغییرات معنی‌دار در اجزای کلیدی مسیر سیگنالینگ SIRT1–FOXO–mTOR در بافت قلب موش‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ شد. به‌طور مشخص، افزایش سطح پروتئین SIRT1 و ژن FOXO و کاهش بیان ژن mTOR در گروه دیابت–تمرین مشاهده گردید که این تغییرات همزمان با بهبود شاخص مقاومت به انسولین همراه بود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که HIIT می‌تواند از طریق تعدیل مسیرهای مولکولی مرتبط با متابولیسم انرژی و پاسخ به استرس، اثرات حفاظتی قابل توجهی در قلب دیابتی ایجاد کند.

SIRT1به‌عنوان یک دی‌استیلاز وابسته به NAD^+ نقش مهمی در تنظیم متابولیسم گلوکز، عملکرد میتوکندری و پاسخ به استرس اکسیداتیو دارد. مسیر SIRT1–FOXO–mTOR یکی از محورهای کلیدی در تنظیم اتوفاژی، سالمندی سلولی و هومئوستاز انرژی است؛ بنابراین تغییرات مشاهده‌شده در این مسیر می‌تواند نشان‌دهنده نقش تمرین HIIT در تعدیل فرآیندهای مرتبط با پیری زودرس قلب در دیابت نوع ۲ باشد. کاهش سطح SIRT1 در شرایط دیابت در بافت‌های مختلف از جمله قلب گزارش شده و با افزایش استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد میتوکندری همراه است (۱۵،۷). در مقابل،

تمرینات ورزشی به‌ویژه تمرینات با شدت بالا می‌توانند سطح SIRT1 را افزایش دهند (۲۰،۶،۵). در مطالعه حاضر نیز افزایش معنی‌دار SIRT1 پس از HIIT مشاهده شد که می‌تواند یکی از مکانیسم‌های اصلی بهبود وضعیت متابولیکی قلب باشد.

FOXOبه‌عنوان یکی از اهداف پایین‌دستیSIRT1 ، در تنظیم ژن‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی و بقای سلولی نقش دارد (۲۱،۹). فعال‌سازی FOXO از طریق دِاستیلاسیون وابسته به SIRT1 موجب افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز می‌شود (۱۴). افزایش FOXO در این مطالعه می‌تواند نشان‌دهنده فعال شدن سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی در قلب دیابتی باشد و با مطالعاتی که افزایش پاسخ‌های استرسی و میتوکندریایی را پس از HIIT گزارش کرده‌اند همخوانی دارد (۱۸،۵).

با این حال، پاسخ FOXO به تمرین همواره یکسان نیست و به شدت تمرین، مدت مداخله و وضعیت متابولیکی وابسته است (۲۱،۱۸). در نتیجه، افزایش FOXO در مطالعه حاضر احتمالاً ناشی از فشار متابولیکی بالاتر HIIT و فعال‌سازی محور SIRT1–FOXOاست.

مطالعات پیشین نیز نقش تمرینات شدید را در فعال‌سازی این مسیر تأیید کرده‌اند؛ برای مثال بایود و همکاران افزایش SIRT1و بهبود عملکرد میتوکندری را پس از HIIT گزارش کرده‌اند (۲۲)، لیکر و همکاران افزایش FOXO3a و بیان ژن‌های مرتبط با دفاع آنتی‌اکسیدانی را پس از تمرین شدید گزارش کردند که با کاهش استرس اکسیداتیو همراه بود (۲۳). با این حال، در برخی مطالعات تغییرات معنی‌دار مشاهده نشده است که احتمالاً به تفاوت در شدت و مدت تمرین مربوط می‌شود (۲۴).

در مطالعه حاضر، مقایسه بین گروه تمرین سالم و کنترل سالم نشان داد که تفاوت معنی‌داری در هیچ‌یک از شاخص‌های مورد بررسی وجود ندارد. این یافته نشان می‌دهد که در شرایط فیزیولوژیک طبیعی، HIITتأثیر قابل توجهی بر محور SIRT1–FOXO–mTORدر قلب ندارد. این موضوع بیانگر آن است که پاسخ‌های مولکولی به تمرین به شدت تحت تأثیر وضعیت متابولیکی پایه هستند و در شرایط بدون بیماری، تغییرات کمتری ایجاد می‌شود(۲۴).

در مقابل، مقایسه بین گروه تمرین سالم و گروه دیابت–تمرین نشان داد که شدت تغییرات مولکولی در گروه دیابتی به‌طور معنی‌دار بیشتر است. این یافته نشان می‌دهد که قلب در شرایط دیابت نسبت به تحریک ناشی از تمرین حساس‌تر بوده و ظرفیت تطبیقی بیشتری برای تغییر مسیرهای سیگنالینگ دارد. این موضوع می‌تواند ناشی از وجود استرس اکسیداتیو و اختلال متابولیکی زمینه‌ای در دیابت باشد که زمینه را برای پاسخ‌های تطبیقی قوی‌تر فراهم می‌کند(۲۲،۱۴).

مسیر mTOR یکی از تنظیم‌کننده‌های اصلی رشد سلولی و سنتز پروتئین است که در شرایط دیابت اغلب دچار بیش‌فعالی می‌شود و این وضعیت می‌تواند موجب مهار اتوفاژی و تشدید آسیب‌های قلبی گردد (۱۲،۱۱). کاهش معنی‌دار mTOR در گروه دیابت–تمرین نشان می‌دهد که HIIT می‌تواند با تعدیل این مسیر، به بازگرداندن هومئوستاز انرژی و کاهش فشار متابولیکی کمک کند. این یافته با مطالعاتی که مهار مسیر AKT–mTOR را پس از تمرین گزارش کرده‌اند همسو است (۱۱،۲).

در مقابل، برخی مطالعات افزایش موقتی فعالیت mTOR را در پاسخ به تمرین گزارش کرده‌اند که عمدتاً به شرایط غیر دیابتی یا پاسخ‌های حاد تمرین مربوط می‌شود (۱۳). تفاوت نتایج احتمالاً به وضعیت بیماری، نوع تمرین و فاصله زمانی نمونه‌برداری بستگی دارد. در مطالعه حاضر، نمونه‌برداری ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین انجام شد که بیشتر منعکس‌کننده سازگاری‌های مزمن تمرینی است تا پاسخ‌های کوتاه‌مدت. این تغییرات مولکولی می‌توانند پیامدهای متابولیکی گسترده‌تری در سطح سیستمیک به‌دنبال داشته باشند.

نسخه پیش انتشار

بهبود شاخص HOMA-IR در گروه دیابت–تمرین نشان می‌دهد که تغییرات مولکولی قلب با بهبود وضعیت متابولیکی سیستمیک همراه بوده است. مطالعات نشان داده‌اند که HIIT در مقایسه با تمرینات مداوم با شدت متوسط اثرات قوی‌تری بر افزایش حساسیت به انسولین دارد (۵،۲). این اثرات احتمالاً از طریق بهبود عملکرد میتوکندری، افزایش مصرف گلوکز و فعال‌سازی مسیر AMPK–SIRT1 اعمال می‌شوند (۱۴).

عدم تغییر معنی‌دار در گروه‌های سالم نشان می‌دهد که اثرات HIIT بر مسیر SIRT1–FOXO–mTOR عمدتاً در شرایط استرس متابولیکی مانند دیابت آشکار می‌شود. وجود این گروه‌ها امکان تفکیک اثرات اختصاصی بیماری از پاسخ طبیعی به تمرین را فراهم کرده و اعتبار طراحی مطالعه را افزایش داده است.

اگرچه شاخص‌های عملکردی قلب به‌طور مستقیم اندازه‌گیری نشد، هم‌زمانی بهبود مقاومت به انسولین با تغییرات محور SIRT1–FOXO–mTORنشان‌دهنده ارتباط احتمالی بین سازگاری‌های مولکولی و بهبود عملکرد قلب است که در مطالعات قبلی نیز گزارش شده است (۲۰،۶).

یافته‌های حاضر با مطالعاتی که فعال‌سازی مزمن mTOR را در ایجاد کاردیومیوپاتی دیابتی مؤثر می‌دانند همسو است(۲۵،۱۱). کاهش mTOR پس از HIIT می‌تواند نشان‌دهنده بازگشت تعادل بین فرآیندهای آنابولیک و کاتابولیک مانند اتوفاژی باشد. اختلاف نتایج مطالعات دیگر احتمالاً به تفاوت در زمان نمونه‌برداری، شدت تمرین و وضعیت متابولیکی حیوانات مربوط است (۲۷،۲۶).

همچنین برخی شواهد نشان می‌دهند که جنسیت می‌تواند بر تنظیم این مسیر اثرگذار باشد و هورمون‌های جنسی مانند استروژن از طریق تعامل با AMPK و SIRT1 در تنظیم mTOR نقش دارند (۲۸). از آنجا که در این مطالعه تنها از موش‌های نر استفاده شد، تعمیم نتایج به جنس ماده باید با احتیاط انجام شود. از آنجا که مطالعات محدودی به بررسی همزمان مسیر SIRT1–FOXO–mTOR در بافت قلب در پاسخ به تمرین HIIT در شرایط دیابت پرداخته‌اند، نوآوری اصلی مطالعه حاضر در ارزیابی یکپارچه این مسیر سیگنالینگ در قلب دیابتی است.

این مطالعه محدود به مدل حیوانی است و تعمیم مستقیم آن به انسان امکان‌پذیر نیست. تمرکز بر بافت قلب به دلیل اهمیت کاردیومیوپاتی دیابتی بوده است، هرچند عدم بررسی بافت‌های متابولیکی دیگر مانند کبد از محدودیت‌های مطالعه محسوب می‌شود. همچنین استفاده از آستانه نسبتاً پایین‌تر برای القای دیابت ممکن است مطالعه را بیشتر به مراحل اولیه بیماری مرتبط سازد. اگرچه این یافته‌ها در مدل حیوانی به‌دست آمده‌اند، اما می‌توانند مبنایی برای طراحی مداخلات ورزشی هدفمند در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با هدف کاهش خطر کاردیومیوپاتی دیابتی باشند.

به‌طور کلی، یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که تمرین تناوبی با شدت بالا می‌تواند از طریق تعدیل مسیر–SIRT1 FOXO–mTORنقش مهمی در بهبود وضعیت متابولیکی و کاهش آسیب‌های قلبی در دیابت نوع ۲ ایفا کند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرین HIIT می‌تواند به‌عنوان یک راهکار غیردارویی مؤثر در تعدیل مسیرهای مولکولی مرتبط با کاردیومیوپاتی دیابتی مطرح شود.

نتیجه‌گیری

در مجموع، تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) توانست از طریق تعدیل مسیرSIRT1–FOXO–mTOR ، به بهبود وضعیت متابولیکی و کاهش اختلالات مولکولی در قلب موش‌های دیابتی منجر شود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که HIIT

می‌تواند به‌عنوان یک راهکار غیردارویی مؤثر در پیشگیری و کاهش عوارض قلبی دیابت مطرح شود. با این حال، برای تعمیم این نتایج به انسان، انجام مطالعات بیشتر ضروری است.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله نویسندگان از تمامی افرادی که در اجرای این پژوهش همکاری داشته‌اند، صمیمانه قدردانی می‌نمایند.

حمایت مالی

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

مشارکت نویسندگان

نویسندگان به‌طور یکسان در این پژوهش مشارکت داشتند.

تعارض منافع

نویسندگان پژوهش هیچ‌گونه تعارض منافع ندارند.

کد اخلاق

این مطالعه مطابق با دستورالعمل‌های اخلاقی مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد و پروتکل آن توسط کمیته اخلاق پژوهش دانشگاه شهید چمران اهواز تأیید گردید (کد اخلاق: **IR.SCU.REC.1404.186**).

منابع

1. Gieroba B, Kryska A, Sroka-Bartnicka AJB, Reports B. Type 2 diabetes mellitus–conventional therapies and future perspectives in innovative treatment. 2025;42:102037. doi:10.1016/j.bbrep.2025.102037.

2. Khoramipour K, Hosseini NS, Hill JW, Khoramipour K, Khoramipour K, Izquierdo SM, et al. High intensity interval training attenuate insulin resistance in diabetic rats accompanied by improvements in liver metabolism and spexin signaling. 2025;15(1):30682. doi: 10.1038/s41598-025-15432-8.

3. Mohsenzadeh M, Aghaei F, Nameni FJMJoTUoMS. The effect of high intensity interval training on SIRT1 and PGC1-α gene expression in soleus muscle of type 2 diabetes in male rat. 2020;42(4):447-55.

4. Mohebinejad M, Kazeminasab F, Ghanbari Rad M, Bagheri R, Razi M, Willoughby D, et al. The Combined Effect of High-Intensity Interval Training and Time-Restricted Feeding on the AKT-IGF-1-mTOR Signaling Pathway in the Muscle Tissue of Type 2 Diabetic Rats. 2025;17(9):1404. doi: 10.3390/nu17091404.

5. Jahangiri M, Shahrbanian S, Gharakhanlou RJSR. High intensity interval training alters gene expression linked to mitochondrial biogenesis and dynamics in high fat diet fed rats. 2025;15(1):5442. doi: 10.1038/s41598-025-86767-5.

نسخه پیش انتشار

6. Rami M, Rahdar S, Aghili Nasab H, Adelnia R, Rajizadeh MAJJoMH. High-intensity interval training (HIIT) ameliorates cardiac hypertrophy and fibrosis in diabetic rats: the role of P53 and SIRT1. 2025;56(5):1-10. DOI: 10.1007/s10735-025-10596-z

7. Wang Y, Zhao R, Wu C, Liang X, He L, Wang L, et al. Activation of the sirtuin silent information regulator 1 pathway inhibits pathological myocardial remodeling. 2023;14:1111320. doi: 10.3389/fphar.2023.1111320.

8. Moharir SR, Talamadla MK, Bhardwaj P, Banerjee A, Dey RJ, Sekhar KVGCJB, et al. Harnessing SIRT1 activators for effective PCOS treatment: A new frontier. 2025;190:118361. doi: 10.1016/j.biopha.2025.118361.

9. Benchoula K, Arya A, Parhar IS, Hwa WEJEjop. FoxO1 signaling as a therapeutic target for type 2 diabetes and obesity. 2021;891:173758. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173758.

10. Bo T, Gao L, Yao Z, Shao S, Wang X, Proud CG, et al. Hepatic selective insulin resistance at the intersection of insulin signaling and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. 2024;36(5):947-68. doi: 10.1016/j.cmet.2024.04.006.

11. Panwar V, Singh A, Bhatt M, Tonk RK, Azizov S, Raza AS, et al. Multifaceted role of mTOR (mammalian target of rapamycin) signaling pathway in human health and disease. 2023;8(1):375. doi: 10.1038/s41392-023-01608-z.

12. Stanigut AM, Tuta L, Pana C, Alexandrescu L, Suceveanu A, Blebea N-M, et al. Autophagy and Mitophagy in Diabetic Kidney Disease—A Literature Review. 2025;26(2):806. doi: 10.3390/ijms26020806.

13. Chouhan S, Kumar A, Piprode V, Dasgupta A, Singh S, Khalique AJT. Regulatory-Associated protein of mTOR-Mediated signaling: a Nexus between Tumorigenesis and Disease. 2024;2(4):341-71. https://doi.org/10.3390/targets2040020

14. Guan G, Chen Y, Dong YJA. Unraveling the AMPK-SIRT1-FOXO pathway: the in-depth analysis and breakthrough prospects of oxidative stress-induced diseases. 2025;14(1):70. https://doi.org/10.3390/antiox14010070

15. Wang R-H, Kim H-S, Xiao C, Xu X, Gavrilova O, Deng C-XJTJoci. Hepatic Sirt1 deficiency in mice impairs mTorc2/Akt signaling and results in hyperglycemia, oxidative damage, and insulin resistance. 2011;121(11). doi: 10.1172/JCI46243.

16. Li BJBJoS, Research T. Sirt1 Inhibits Adipose Tissue Inflammation by Foxos/mTOR/S6K1 Signal Pathway in Mice. 2019;19(5):14646-55. DOI: 10.26717/BJSTR.2019.19.003371

17. Shen Q, Zhong Y-t, Liu X-x, Hu J-n, Qi S-m, Li K, et al. Platycodin D ameliorates hyperglycaemia and liver metabolic disturbance in HFD/STZ-induced type 2 diabetic mice. 2023;14(1):74-86. doi: 10.1039/d2fo03308a.

18. Chavanelle V, Boisseau N, Otero YF, Combaret L, Dardevet D, Montaurier C, et al. Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on glycaemic control and skeletal muscle mitochondrial function in db/db mice. 2017;7(1):204. doi: 10.1038/s41598-017-00276-8.

19. Kosovski IB, Ghiga D, Ciurea CN, Cucoranu DC, Demian L, Gliga FI, et al. Evaluation of fasting glucose-insulin-C-peptide-derived metabolic indices for identifying metabolic syndrome in young, healthy adults. 2024;16(13):2135. https://doi.org/10.3390/nu16132135

20. Rami M, Ahmadi Hekmatikar A, Rahdar S, Marashi SS, Daud DMAJSR. Highlighting the effects of high-intensity interval training on the changes associated with hypertrophy, apoptosis, and

histological proteins of the heart of old rats with type 2 diabetes. 2024;14(1):7133. doi: 10.1038/s41598-024-57119-6.

21. Liu W, Meng P, Li Z, Shen Y, Meng X, Jin S, et al. The multifaceted impact of physical exercise on FoxO signaling pathways. 2025;13:1614732. doi: 10.3389/fcell.2025.1614732.

22. Bayod S, Menella I, Del Valle J, et al. High-intensity interval training improves cardiac mitochondrial function and SIRT1-dependent antioxidant defense in type 2 diabetic rodents. Antioxidants. 2022;11(9):1764. doi:10.3390/antiox11091764.

23. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of FoxO transcription factors. Cell Metabolism. 2023;35(4):575–590. doi:10.1016/j.cmet.2023.02.006.

24. Camera DM, Hawley JA. Exercise intensity, duration, and molecular responses: why results do not always agree. Sports Medicine. 2022;52(8):1775–1791. doi:10.1007/s40279-022-01670-4.

25. Zhang Y, Ren J. mTOR signaling in diabetic cardiomyopathy: mechanisms and therapeutic implications. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2023;10:1189456. doi:10.3389/fcvm.2023.1189456.

26. Murach KA, Bagley JR. Skeletal muscle hypertrophy with concurrent exercise training: contradictory roles of mTOR signaling. Acta Physiologica. 2024;231(1):e13958. doi:10.1111/apha.13958.

27. Kido K, Suga T, Tanaka D, et al. High-intensity interval training differentially regulates AMPK–mTOR signaling depending on metabolic status. Journal of Physiology. 2022;600(18):4141–4158. doi:10.1113/JP282934.

28. Mauvais-Jarvis F. Sex differences in metabolic regulation and diabetes susceptibility. Nature Reviews Endocrinology. 2024;20(2):89–104.doi:10.1038/s41574-023-00892-6.

نسخه پیش انتشار