Feyz Medical Sciences Journal
2024, Volume 28, Issue 1
Pages: 58-67
Doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.1.58
Original Article

The effect of eight weeks of high-intensity interval and moderate-intensity continuous training with quercetin supplementation on the expression of PGC1-α and NRF-1 genes in the heart tissue of obese diabetic male rats

Mojdeh Khajehlandi [1*], Lotfali Bolboli [1]

[1] Department of Exercise Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

[*]**Corresponding author:** Mojdeh Khajehlandi, Department of Exercise Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran
Email: Mojdeh.khajehlandi@gmail.com

Received: 14 November 2023 **Revised:** 6 February 2024 **Accepted:** 6 February 2024

Abstract

Background and Aim: Diabetes is more prevalent in obese individuals compared to non-obese individuals. This study aimed to examine the effects of eight weeks of high-intensity interval training (HIIT) and moderate-intensity continuous training (MICT) combined with quercetin supplementation on the gene expression levels of peroxisome gamma coactivator alpha-1 (PGC1-α) and nuclear respiratory factor-1 (NRF-1) in the heart tissue of obese male diabetic rats.

Methods: In this experimental study, 35 male rats were randomly assigned to seven groups of five: Diabetic control, healthy control, quercetin control, HIIT, MICT, HIIT with quercetin, and MICT with quercetin. The training protocols were conducted daily for eight weeks. Additionally, intraperitoneal injections of quercetin (15 mg/kg) were administered for eight weeks (5 days in each week) in the supplement groups. The expression levels of PGC1-α and NRF-1 genes in rat heart tissue were assessed using the qRT-PCR method.

Results: Following the 8-week intervention, a significant decrease in blood glucose levels was observed in the quercetin control group and the four other training groups ($P<0.05$). Moreover, the expression levels of PGC1-α and NRF-1 genes in the heart tissue of rats significantly increased in both the training groups with and without quercetin supplementation ($P<0.05$).

Conclusion: The findings of the present study indicate that the combination of quercetin injection with HIIT and MICT resulted in a significant increase in the expression levels of PGC1-α and NRF-1 genes in the heart tissue of rats, along with effective blood glucose level control.

Keywords: High-intensity interval training (HIIT), Moderate-intensity continuous training (MICT), Quercetin, Diabetes

Copyright© 2024. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: http://feyz.kaums.ac.ir/

مجله علوم پزشکی فیض
دوره ۲۸، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت ۱۴۰۳
صفحات: ۶۷-۵۸
Doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.1.58
اصیل پژوهشی

تاثیر تمرینات ۸ هفته‌ای تناوبی با شدت بالا و استقامتی با شدت متوسط به همراه مکمل کوئرستین بر میزان بیان ژن‌های PGC1-α و NRF-1 در بافت قلب رت‌های نر چاق دیابتی

مژده خواجه لندی [1*]، لطفعلی بلبلی [1]

[1] گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان شناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۸/۲۳ اصلاح مقاله: ۱۴۰۲/۱۱/۱۷ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۱۱/۱۷

چکیده

زمینه و هدف: میزان شیوع دیابت در افراد چاق بیش از افراد غیرچاق است. در مطالعه حاضر تاثیر تمرینات ۸ هفته‌ای تناوبی با شدت بالا و استقامتی با شدت متوسط به همراه مصرف مکمل کوئرستین بر میزان بیان ژن‌های پراکسی‌زوم گاما کواکتیواتور آلفا-۱ (PGC1-α) و فاکتور تنفسی هسته‌ای-۱ (NRF-1) در بافت قلب رت‌های نر چاق دیابتی ارزیابی شد.

روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۳۵ رت نر به‌طور تصادفی در ۷ گروه ۵تایی؛ کنترل دیابتی، کنترل سالم، کنترل کوئرستین، تمرین تناوبی با شدت بالا، تمرین استقامتی با شدت متوسط، تمرین تناوبی با شدت بالا به‌همراه کوئرستین، تمرین استقامتی با شدت متوسط به‌همراه کوئرستین قرار گرفتند. پروتکل‌های تمرینی به مدت ۸ هفته (۵ روز در هفته) انجام شد. تزریق روزانه داخل صفاقی کوئرستین (۱۵ mg/kg) نیز به مدت ۸ هفته در گروه‌های مکمل انجام گرفت. میزان بیان ژن‌های PGC1-α و NRF-1 در بافت قلب رت‌ها با روش qRT-PCR سنجش شد.

یافته‌ها: پس از ۸ هفته مداخله، سطوح گلوکز خون در گروه کنترل کوئرستین و ۴ گروه تمرینی دیگر کاهش معنی‌دار ($P<۰/۰۵$) و میزان بیان ژن‌های PGC1-α و NRF-1 در بافت قلب رت‌ها در گروه‌های تمرینی با و بدون مکمل کوئرستین افزایش معناداری داشت ($P<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که تزریق کوئرستین همزمان با تمرینات تناوبی با شدت بالا و استقامتی با شدت متوسط منجر به افزایش معناداری در میزان بیان ژن‌های PGC1-α و NRF-1 در بافت قلب رت‌ها و همچنین کنترل سطوح گلوکز خون گردد.

کلیدواژه‌ها: تمرین تناوبی با شدت بالا، تمرین استقامتی با شدت متوسط، کوئرستین، دیابت.

*نویسنده مسئول: **مژده خواجه لندی.** پست الکترونیک: Mojdeh.khajehlandi@gmail.com
آدرس: گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان شناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

مقدمه

خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی آترواسکلروتیک، شامل نارسایی قلبی، فیبریلاسیون دهلیزی، بیماری عروق کرونر قلب و مرگ ناگهانی قلبی، در بیماران دیابتی نوع ۲ (T2DM) Type 2 diabetes mellitus دو برابر بوده و دلیل اصلی مرگ زودرس در این بیماران است [۳-۱]. علاوه بر بهینه‌سازی قند خون، تشخیص به موقع و کنترل دقیق عوامل خطرزای قلبی- عروقی برای افراد مبتلا به دیابت شیرین Diabetes mellitus (DM) ضروری است. ازآنجایی‌که میتوکندری‌ها منبع اصلی آدنوزین تری فسفات برای رفع نیازهای سوخت و ساز قلب هستند اختلال در عملکرد آنها عامل اصلی اختلال سوخت و ساز در بیماری‌های قلبی- عروقی مرتبط با مقاومت به انسولین و بیماری دیابت می‌باشد [۴]. بنابراین، تمرکز بر بیوژنز میتوکندری می‌تواند یک انتخاب مناسب برای بازگرداندن تعادل انرژی در بیماری‌های قلبی- عروقی مرتبط با بیماری دیابت باشد. ازجمله تنظیم‌کنندگان مهم در ساخت میتوکندری، گیرنده فعال شده با تکثیرکننده پراکسی زوم گاما کواکتیواتور آلفا-۱ Peroxisome proliferator-(PGC1-α) activated receptor gamma coactivator 1-alpha است که سوخت و ساز اکسایشی را در برخی از بافت‌ها به خوبی تنظیم می‌کند [۵]. ژن مهم دیگری که در فرایند بیوژنز نقش دارد فاکتور تنفسی هسته‌ای-۱ Nuclear Respiratory Factor 1 (NRF-1) می‌باشد [۶] که نقش حیاتی در هماهنگی بیان ژن میتوکندری و هسته دارد. همچنین NRF-1 یکی از فاکتورهای نسخه برداری میتوکندریایی بوده که در ارتباط با PGC1-α عمل می‌کند [۷].

از آنجایی‌که دیابت موجب طیف وسیعی از اختلالات می‌شود؛ بنابراین، پیدا کردن روش‌های بدون عوارض جانبی برای درمان این بیماری یکی از اهداف مهم پژوهشگران فعال در این زمینه است. گزینه‌های درمانی شامل سبک زندگی سالم، درمان دارویی- گیاهی و درمان هدفمند این بیماری است [۱]. وجود داروهای جدید، وسایل کنترلی بهتر، درک بهتر از تأثیر فعالیت‌های ورزشی و کنترل تغذیه در درمان این بیماری، مدیریت آن را تغییر داده است که از جمله آن استفاده از مکمل‌ها برای کنترل این بیماری می‌باشد. اخیراً مواد شیمیایی گیاهی مقرون به صرفه، از جمله کوئرستین به دلیل انواع فعالیت‌های بیولوژیکی و دارویی به عنوان راهبردی مؤثر در بهبود دیابت و عوارض آن مورد توجه قرار گرفته است. کوئرستین اثرات ضد دیابتی قابل توجهی دارد و ممکن است در کاهش قند خون و افزایش حساسیت به انسولین مفید باشد [۸]. به نظر می‌رسد کوئرستین بر بسیاری از عوامل و مسیرهای سیگنال‌دهی درگیر در مقاومت به انسولین و پاتوژنز T2DM تأثیر می‌گذارد. علاوه بر این، می‌تواند در پیشگیری و بهبود عوارض دیابت از جمله نفروپاتی دیابتی، عوارض قلبی- عروقی، نوروپاتی، تأخیر در بهبود زخم و رتینوپاتی مؤثر باشد و مکانیسم‌های کلیدی درگیر در پاتوژنز عوارض این بیماری را تحت تأثیر قرار دهد. این اثرات مثبت کوئرستین ممکن است به خواص ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی آن مربوط شود [۹].

علاوه بر استفاده از داروها و مکمل‌ها برای کنترل دیابت شیرین، تمرینات ورزشی منظم نیز عامل کاربردی مؤثری برای کنترل و درمان دیابت و کاهش مقاومت به انسولین است [۱۰]. فعالیت‌های ورزشی، با افزایش کنترل قند خون و افزایش حساسیت به انسولین به‌عنوان راهبرد مؤثری در درمان و پیشگیری بیماری دیابت نوع دو به‌شمار می‌رود [۱۱]. بر اساس بررسی‌ها به نظر می‌رسد مکانیسم تمرینات ورزشی در بهبود عملکرد سوخت و ساز به نوع، شدت و طول دوره تمرین وابسته است چرا که تمرینات تداومی و تناوبی با سیستم‌های مجزا در متابولیسم سلول‌ها نقش دارند [۱۲]. نتایج پژوهش‌های زیادی نشان می‌دهند که تمرین استقامتی با شدت متوسط (MICT) Moderate-intensity continuous training بر کنترل و درمان دیابت و افزایش فعالیت آنزیم‌های میتوکندریایی و افزایش حداکثر اکسیژن مصرفی آن مؤثر است [۱۳]. هرچند امروزه تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) High-intensity interval training به عنوان یکی از روش‌های تمرینی سودمند مورد توجه قرار گرفته است. با این حال، تأثیرات سلولی مولکولی تمرینات HIIT که به واسطه آنها، عملکرد بهبود می‌یابد، به‌خوبی درک نشده است. برخی مطالعات HIIT را به عنوان یک روش تمرینی که از نظر زمانی در مقایسه با تمرین‌های استقامتی سنتی مقرون به صرفه است برای بیماران دیابتی توصیه کرده‌اند [۱۴]، اما برخی دیگر نیز عنوان کرده‌اند که تفاوتی بین تمرین MICT و HIIT در رابطه با تغییر در سطوح عوامل التهابی و مقاومت به انسولین وجود ندارد [۱۵]. بنابراین، اختلاف نظرها در مورد نوع تمرین ورزشی برای کنترل بیماری دیابت هنوز پابرجا است. هدف از مطالعه حاضر ارزیابی میزان رونویسی از ژن‌های PGC1-α و NRF-1 در بافت قلب رت‌های چاق دیابتی پس از ۸ هفته تمرینات HIIT و MICT به همراه مصرف مکمل کوئرستین بود.

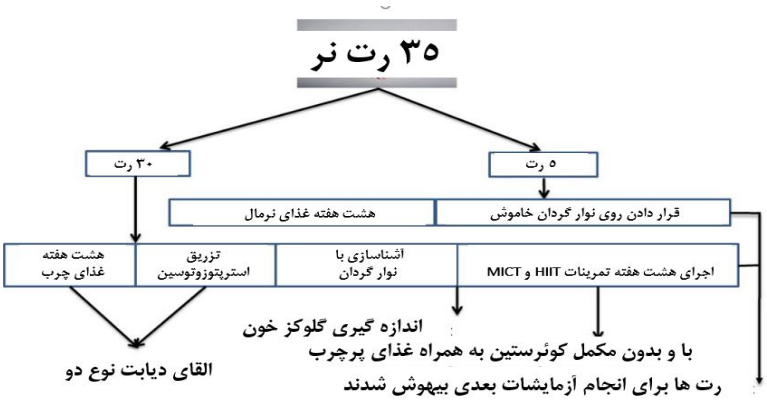
روش‌ها

در این مطالعه تجربی، ۳۵ رت نر (سن ۸ هفته) از مرکز نگهداری حیوانات دانشگاه محقق اردبیلی خریداری شد. پس از ۸ هفته رژیم غذایی پرچرب و همچنین آشنایی با محیط آزمایشگاه و نوار گردان، ۳۰ رت مورد القای دیابت قرار گرفت. برای القای دیابت نوع ۲ از رژیم غذایی پرچرب به مدت ۸ هفته و سپس محلول استرپتوزوتوسین Streptozotocin (STZ) [۱۶] (STZ: Sigma, St. Louis, MO) ۵۰ mg/Kg تازه تهیه شده حل شده در بافر سیترات با pH=۴/۵ به صورت داخل صفاقی [۱۷] با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم استفاده شد. به رت‌های غیردیابتی نیز معادل حجمی، بافر سیترات تزریق شد [۱۶]. برای تهیه غذای پرچرب به غذای استاندارد ۱ درصد پودر کلسترول و ۱ درصد روغن ذرت ۱۰۰

درصد خالص اضافه شد (جدول ۱). یک هفته پس از تزریق، با ایجاد یک جراحت کوچک توسط لانست بر روی ورید دم، یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار داده شد و نوار توسط دستگاه گلوکومتر اندازه‌گیری و رت‌هایی که قند خون آنها بین ۲۰۰ mg/dL تا ۴۰۰ mg/dL بود به‌عنوان نمونه‌های دیابتی در نظر گرفته شدند. برای اطمینان از عدم بازگشت قند خون در پایان برنامه تمرینی نیز قند خون رت‌ها اندازه‌گیری و بعد از تایید دیابتی شدن آنها، تیمار انجام شد. رت‌ها در ۷ گروه ۵ تایی: دیابت کنترل (Diabetic control(DC، سالم کنترل (Healthy control(HC، کوئرستین کنترل (Quercetin control(QC، تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT)، تمرین استقامتی با شدت متوسط (MICT)، تمرین HIIT به همراه کوئرستین (High-intensity (QHIIT interval training with quercetin و تمرین MICT به‌همراه کوئرستین (Moderate-intensity continuous (QMICT training with quercetin قرار گرفتند (شکل ۱). تمامی رت‌ها در شرایط کنترل شده بودند. به این صورت که میانگین دمای محیطی ۳±۲۲ درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت بود. حیوانات با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه رت‌ها نگهداری شدند. کوئرستین هر روز در طی این ۸ هفته به رتها تزریق شد و به گروه دیابت کنترل نیز همین مقدار نرمال سالین تزریق گردید. کوئرستین مصرفی در این پژوهش به صورت پودر از شرکت سیگما با خلوص ۸۵ درصد خریداری و با دوز ۱۵ mg/kg و به صورت سوسپانسیون در کربوکسی متیل سلولز (CMC) ۰/۵ درصد استفاده شد [۱۸].

جدول ۱. غذای استاندارد و پرچرب

ترکیبات	روغن ذرت ۱۰۰ درصد	پودر کلسترول	ویتامین	مواد معدنی	فیبر	رپوتئین	چربی	کربوهیدرات
غذای استاندارد	----------	----------	۵۰	۵۰	۵۰	۲۰	۱۰	۷۰
غذای پرچرب	۱٪	۱٪	۵۰	۵۰	۵۰	۲۰	۱۰	۷۰



شکل ۱. مراحل اجرای تحقیق

پروتکل تمرینی

تمرین MICT شامل ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت ۳۳ تا ۴۹ درصد از حداکثر سرعت هوازی (Maximal Aerobic (MAS Speed و به دنبال آن ۵۰ دقیقه دویدن روی نوارگردان با شدت ۶۵ درصد MAS آنها بود. تمرین با ریکاوری فعال ۳ دقیقه با شدت ۲۰ تا ۳۰ درصد از MAS آنها به پایان رسید که در مجموع ۶۳ دقیقه تمرین برای این گروه در هر جلسه بود [۱۹]. حداکثر سرعت رت‌ها همان‌طور که قبلاً در مطالعه دیگری توضیح داده شد اندازه‌گیری گردید. به این ترتیب، پروتکل آزمون MAS شامل یک جلسه تمرین بود که در آن سرعت شروع ۱۰ متر در دقیقه بوده و به تدریج هر ۶۰ ثانیه به میزان ۳/۳۳ متر در دقیقه افزایش می‌یافت تا اینکه به ۲۶/۷ متر در دقیقه رسید و سپس ۱/۷ متر در دقیقه تا زمانی که رت‌ها دیگر قادر به دویدن نبودند افزایش می‌یافت [۲۰]. در پایان هر دو هفته، حداکثر MAS هر موش تعیین شد.

پروتکل HIIT شامل ۸ هفته برنامه تمرینی روی تردمیل با فرکانس ۵ بار در هفته، مجموعاً ۴۰ جلسه تمرینی بود. قبل و بعد از هر جلسه HIIT، فعالیت ۵ دقیقه‌ای با شدت ۴۰ درصد از MAS آنها انجام شد [۲۱]. جلسات HIIT شامل ۷ تا ۱۰ جلسه تمرینی با شدت بین ۸۰ تا ۹۵ درصد MAS و استراحت فعال بین مراحل ۶۰ ثانیه با شدت ۴۵ تا ۵۰ درصد MAS بود. شدت تمرین به تدریج بین گروه‌ها افزایش یافت. گروه‌های کنترل نیز هر روز به اتاق دویدن آورده می‌شدند تا شرایط یکسانی (از مرکز حیوانات به اتاق دویدن آزمایشگاه) داشته باشند و این موش‌ها نیز روی تردمیل خاموش قرار داده شدند.

بافت‌برداری و اندازه‌گیری میزان رونویسی ژن‌های PGC1-α و NRF-1

در نهایت ۴۸ ساعت پس از اتمام ۸ هفته مداخلات تمرینی و کوئرستین، به‌دنبال یک شب ناشتایی با هدف از بین بردن اثر کوتاه مدت تمرین، رت‌ها با تزریق زیرجلدی ۳۰-۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین ۱۰ درصد و ۳-۲ میلی‌گرم در کیلوگرم زایلازین ۲ درصد بی‌هوش شدند. لازم به ذکر است که بررسی بیان ژن در تحقیق حاضر فقط در سطح تغییرات mRNA بود. سپس بافت قلب سریع جدا و پس از شستشو با سرم فیزیولوژی در میکروتیوب‌های عاری از RNAase و DNAase جهت جلوگیری از هرگونه آلودگی قرار داده شد و برای انجام تخلیص mRNA و RT-PCR در نیتروژن مایع منجمد گردید. استخراج RNA با استفاده از معرف Total RNA Extraction kit و طبق دستورالعمل شرکت سازنده (پارس طوس، ایران) صورت پذیرفت. برای اندازه‌گیری بیان mRNA از روش Real-time PCR استفاده، با استفاده از دستگاه Lava 96 Real-time PCR Detection System (Daan Gene Co Ltd) صورت پذیرفت و کیت مورد استفاده در پژوهش نیز 2X SYBR Green Real Time PCR (پارس طوس، ایران) بود. واکنش Real-time PCR با ۶/۲۵ میکرولیتر Master Mix، ۰/۲۵ میکرولیتر پرایمر Forward، ۰/۲۵ میکرولیتر پرایمر Reverse، ۳ میکرولیتر cDNA به همراه ۲/۷۵ میکرولیتر آب انجام شد. مقادیر مقایسه‌ای میزان رونویسی ژن‌های PGC1-α و NRF-1 در مقایسه با بیان GAPDH در هر بافت توسط نرم افزار Light Cycler SW1.1 مورد ارزیابی قرار گرفت و براساس رابطه $2^{-\Delta\Delta Ct}$ گزارش گردید [۲۲]. توالی پرایمرها در جدول ۱ آمده است. واکنش Real-time PCR در زمان حقیقی بر روی نمونه‌ها مطابق مطالبی که قبلاً شرح داده شد با تکرار ۲ بار برای هر نمونه و در مورد هر ژن انجام شد و مقادیر میانگین Ct رقت‌های مختلف در دو بار تکرار محاسبه گردید. به‌منظور اعتبارپذیر بودن کاربرد روش فوق ضروری است که کارایی تکثیر ژن هدف و ژن کنترل داخلی تقریباً برابر باشد. بدین منظور اقدام به رسم نمودن منحنی استاندارد log مقادیر استاندارد رقت‌سازی شده هر ژن (log input) در برابر مقادیر Ct گردید. با استفاده از نرم افزار Excel با قرار دادن log مقادیر رقت‌ها بر روی محور x و مقادیر Ct هر ژن بر روی محور y نمودار XYscatter رسم گردید. سپس فرمول خط متناسب با فرمول y = ax + b استخراج و کارایی تکثیر ژن هدف و ژن کالیبراتور با استفاده از فرمول $E=10^{-(1/slope)}$ محاسبه شد. در این فرمول E برابر با کارایی تکثیر است. چنانچه کارایی تکثیر ژن‌های هدف و مرجع با درنظر گرفتن CI=95% مشابه باشد، کارایی تکثیر ژن‌های هدف مورد تأیید می‌باشد. طراحی پرایمر توسط شرکت آوین بیان ژن صورت گرفت.

جدول-۲. توالی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

ژن‌ها	رفت	برگشت	طول
GAPDH	AGTTCAACGGCACAGTCAAG	TACTCAGCACCAGCATCACC	۱۱۹
PGC-1α	GCAACATGCTCAAGCCAAAC	TGCAGTTCCAGAGAGTTCCA	۱۳۳
NRF-1	TCGGAAACTCAGAGCCACATT	GTACTTGCGCACCACATTCT	۱۴۲

محاسبات آماری

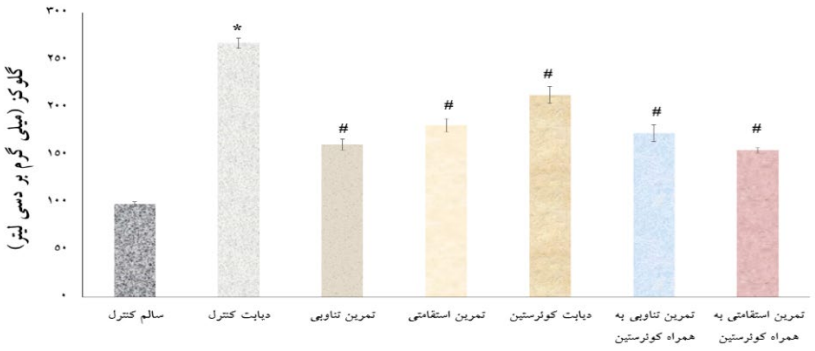
داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۶ تجزیه و تحلیل شد. از آزمون تحلیل واریانس دو راهه (با سطح معناداری P<۰/۰۵) برای مقایسه میزان رونویسی ژن‌های PGC1-α و NRF-1 در بین ۴ گروه تمرینی با و بدون مصرف کوئرستین و از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه با آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه ۲ به ۲ کل گروه‌های تحقیق استفاده شد. برای بررسی تغییرات گلوکز و وزن موش‌های صحرایی از آزمون تحلیل واریانس ترکیبی با آزمون تعقیبی توکی (با سطح معناداری P<۰/۰۵) استفاده شد.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه تجربی حاضر در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه محقق اردبیلی به شماره IR.UMA.REC.1402.042 به ثبت رسیده است و مطابق با معاهده هلسینکی انجام شد.

نتایج

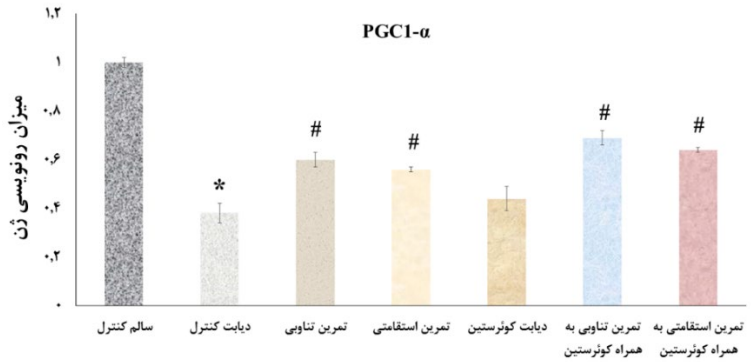
در شروع پروتکل تمرینی سطح گلوکز خون پس از القاء دیابت توسط STZ در موش‌های گروه‌های دیابتی به صورت معناداری افزایش یافت (P=۰/۰۰۱) که این نتیجه از مقایسه گروه DC با گروه HC به دست آمد. پس از ۸ هفته مداخله، سطوح گلوکز خون در مقایسه با گروه سالم کنترل همچنان از اختلاف معناداری برخوردار بود (P<۰/۰۵). اما باید بیان کرد که در پایان ۸ هفته مداخلات تمرینی و تزریق مکمل کوئرستین، غلظت گلوکز خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) در گروه‌های QC، HIIT، MICT، QHIIT و QMICT نسبت به گروه DC به صورت معناداری پایین‌تر بود (P=۰/۰۰۱) (نمودار ۱).



نمودار ۱. تغییرات گلوکز خون پس از ۸ هفته مداخله در گروه‌های مختلف (۷ گروه شامل ۵ رت)

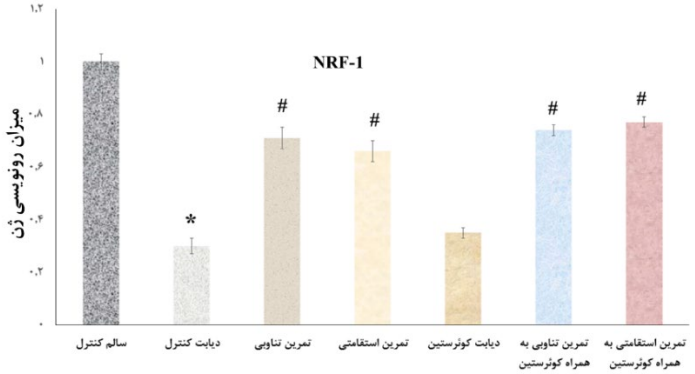
* نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین گروه دیابت کنترل با گروه سالم کنترل و # نشان‌دهنده تفاوت معنادار گروه‌های دیابت کوئرستین و ۴ گروه تمرینی با گروه دیابت کنترل بر اساس آزمون آماری واریانس ترکیبی و آزمون تعقیبی توکی است (P<۰/۰۵).

نتایج آزمون آماری تحلیل واریانس دو راهه نشان داد که برای میزان رونویسی ژن‌های PGC1-α و NRF-1 بین ۴ گروه تمرینی با و بدون مصرف کوئرستین تفاوت آماری معناداری مشاهده نشد (P>۰/۰۵). در ادامه بر اساس نتیجه آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی مشخص گردید (جدول ۳) که دیابت تأثیر منفی بر میزان رونویسی دو ژن داشته است و باعث کاهش معنادار میزان رونویسی ژن‌ها در گروه DC نسبت به HC گردیده است (P=۰/۰۰۱)، اما پس از ۸ هفته مداخله، میزان رونویسی ژن‌ها در تمام گروه‌های تمرینی نسبت به گروه DC افزایش معناداری داشت (P<۰/۰۵) (نمودارهای ۲ و ۳).



نمودار ۲. میزان رونویسی ژن PGC1-α پس از ۸ هفته مداخله در گروه‌های مختلف (۷ گروه شامل ۵ رت)

* نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین گروه دیابت کنترل با گروه سالم کنترل و # نشان‌دهنده تفاوت معنادار ۴ گروه تمرینی با گروه دیابت کنترل بر اساس آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی است (P<۰/۰۵).



نمودار ۳. میزان رونویسی ژن NRF-1 پس از ۸ هفته مداخله در گروه‌های مختلف (۷ گروه شامل ۵ رت)

* نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین گروه دیابت کنترل با گروه سالم کنترل و # نشان‌دهنده تفاوت بین ۴ گروه تمرینی با گروه دیابت کنترل بر اساس آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی است (P<۰/۰۵).

جدول ۳. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی

فاکتورها	تحلیل واریانس یک راهه P		آزمون تعقیبی PGC1-α گروه‌ها	P		آزمون تعقیبی NRF-1 گروه‌ها	P
PGC1-α	*۰/۰۰۱	DC	HC	*۰/۰۰۱	DC	HC	*۰/۰۰۱
			DQ	۰/۷۳۵		DQ	۰/۹۸۵
			DTH	*۰/۰۰۱		DTH	*۰/۰۰۱
			DTM	*۰/۰۰۶		DTM	*۰/۰۰۵
			DTQH	*۰/۰۰۱		DTQH	*۰/۰۰۱
			DTQM	*۰/۰۰۱		DTQM	*۰/۰۰۱
			HC	*۰/۰۰۱	DTM	HC	*۰/۰۰۱
NRF-1	*۰/۰۰۱		DQ	۰/۲۰۶		DQ	*۰/۰۰۲
			DTH	۰/۹۷۷		DTQH	۰/۲۴۴
			DTQH	۰/۱۸۵		DTQM	۰/۷۲۷
			HC	*۰/۰۰۱	DTQH	HC	*۰/۰۰۳
			DQ	*۰/۰۰۲		DQ	*۰/۰۰۱
			DTH	۰/۵۶۴		DTH	۰/۹۹۸
			DTQM	۰/۹۶۶		DTQM	۰/۹۵۹
			HC	*۰/۰۰۱	DTQM	HC	*۰/۰۰۱
			DQ	*۰/۰۱۰		DQ	*۰/۰۰۱
			DTH	۰/۹۶۶		DTH	۰/۷۵۹
			DTM	۰/۶۰۴		DTM	۰/۷۲۷

*نشان‌دهنده تفاوت معنادار P<۰/۰۵. علائم اختصاری HC، DC، DQ، DTH، DTM، DTQH و DTQM به ترتیب نشان‌دهنده گروه‌های سالم کنترل، دیابت کنترل، دیابت مکمل کوئرستین، دیابت تمرینات HIIT، دیابت تمرینات MICT، دیابت کوئرستین تمرینات HIIT و دیابت کوئرستین تمرینات MICT

بحث

مطالعات نشان داده‌اند که اختلالات سوخت‌وسازی مانند مقاومت به انسولین، چاقی و T2DM با کاهش محتوا، اختلال و کاهش نشانگرهای بیوژنز میتوکندری همراه است [۲۳]. کوئرستین، یکی از فلاونوئیدهای گیاهی، به‌عنوان یک عامل مؤثر در کاهش خطر T2DM در تحقیقات اپیدمیولوژیک گزارش شده است [۲۴]. چنین اثر بالقوه ضد دیابتی کوئرستین در تحقیقات آزمایشگاهی انسانی و حیوانی مشاهده شده که شامل چندین سازوکار اساسی از جمله تحریک ترشح انسولین، محافظت ضد اکسیداتیو و ضد التهابی از پانکراس است [۱۸]. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ۸ هفته رژیم غذای پرچرب و تزریق STZ که موجب القای T2DM می‌شود باعث افزایش سطوح سرمی گلوکز خون در جوندگان دیابتی شده و تزریق کوئرستین به‌مدت ۸ هفته باعث کاهش و کنترل سطوح سرمی آن گردیده است. در مورد اثر تمرینات HIIT و MICT بر سطوح سرمی گلوکز نیز نتایج نشان داد که اجرای هر دو نوع تمرینات به تنهایی باعث کاهش سطوح گلوکز گردیده و هنگامی‌که اجرای تمرینات همراه با مصرف کوئرستین بوده بهبود سطوح آن چشمگیرتر بوده است. هر دو نوع پروتکل تمرینی به تنهایی و همراه با تزریق کوئرستین، افزایش معناداری در میزان رونویسی از ژن‌های PGC1-α و NRF-1 میتوکندریایی قلب رت‌ها نشان داد که بیانگر تاثیر هم‌افزایی کوئرستین و تمرینات HIIT و MICT در بهبود میزان رونویسی ژن‌های PGC1-α و NRF-1 میتوکندریایی قلب رت‌های دیابتی نوع ۲ است. کوئرستین به واسطه ساختار شیمیایی پلی‌فنولی خود دارای خاصیت رادیکال گیرندگی و آنتی‌اکسیدانی و ویژگی‌های ضد ویروسی، ضد آترواسکلروزی، تقویت کننده قلبی، ضد دیابتی، ضد اکسیدانی و ضد التهابی است [۲۵-۲۷]. همراستا با نتیجه پژوهش حاضر در تحقیق دیگری نیز مشاهده شد که مداخله با کوئرستین در موش‌های تحت رژیم پرچرب- پرکربوهیدرات باعث کاهش معنادار قند خون گردیده است [۲۸]. در مطالعه دیگری در موش‌های دیابتی طی ۳۰ روز مداخله با کوئرستین، گلوکز پلاسما به طور معناداری کاهش یافته و همچنین به‌طور معناداری محتوای گلیکوژن بافت عضلانی و کبدی و فعالیت آنزیم هگزوکیناز افزایش یافته که نشان‌دهنده بهبود حساسیت انسولینی می‌باشد [۲۹]. به طور کلی پلی‌فنول‌ها اثرات کاهندگی مقاومت به انسولین را از طریق افزایش انتقال ناقل گلوکز شماره ۴ (GLUT4) به غشای سلولی بافت عضلانی و چربی، همراه با القای مسیر پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMPK) و بازدارنده فسفواینوزیتید ۳-کیناز (PI3K) اعمال می‌کنند [۳۰]. در مطالعه دیگری مشاهده شد که دوز ۲۵ میلی‌گرم کوئرستین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز در رت‌ها موجب کاهش هایپرانسولینمی می‌شود که در نتیجه افزایش آدیپونکتین و کاهش بیان گیرنده فعال‌شده با تکثیرکننده پراکسی زوم (PPARγ) در بافت چربی است. اثر دوز پاسخی برای

کوئرستین در کاهش مقاومت انسولین در رتهای مبتلا به کبد چرب غیرالکلی نیز شناسایی شده است [۳۱].

بیشتر مطالعات نتایج نشان‌دهنده اثر معنادار تمرینات MICT بر بیوژنز میتوکندری است [۳۲-۳۴]. همان‌گونه که مشاهده شد در تحقیق حاضر تمرینات MICT به‌تنهایی باعث تغییر میزان رونویسی ژن‌های PGC1-α و NRF-1 میتوکندریای قلب رت‌های دیابتی گردید. این یافته با نتایج برخی مطالعات ناهمسو [۳۵] و با برخی دیگر همسو [۳۲-۳۴] می‌باشد. در مطالعه Chavanelle و همکاران اجرای ۱۰ هفته‌ای تمرین (۵ جلسه در هفته) MICT روی نوار گردان با شدت ۷۰-۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی باعث تغییر شاخص‌های عملکردی میتوکندری از جمله PGC1-α در رت‌های دیابتی نوع دو نشد [۳۵]. با این حال، در مطالعه شباب و همکاران مشاهده گردید که تمرینات MICT و HIIT باعث افزایش سطوح PGC1-α در نمونه‌های دیابتی دارای بیماری نارسایی قلبی شده است [۳۲]. در مطالعه باقدم و همکاران نیز میزان پروتئین‌های AMPK و PGC1-α در گروه تمرین دیابتی افزایش معناداری نسبت به گروه کنترل دیابتی داشت [۳۳]. در مطالعه Wang و همکاران تمرین هوازی موجب افزایش معنادار غلظت PGC1-α بافت قلب شد [۳۴] که با نتایج مطالعه حاضر همسو است. علت تفاوت‌ها و ناهمسویی ممکن است مربوط به روش اندازه‌گیری شاخص‌ها، شدت، زمان اجرای تمرین، پروتکل تمرینی و نوع آزمودنی باشد. در مورد تمرینات HIIT مشاهده گردید که این نوع از تمرینات باعث افزایش میزان رونویسی ژن‌های PGC1-α و NRF-1 میتوکندریایی قلب رت‌های چاق دیابتی شده است. به نظر می‌رسد که تمرینات HIIT یک فعال-کننده قوی بایوژنز میتوکندری هستند و این اثر می‌تواند با تحریک بیان شاخص بایوژنزی مهم یعنی PGC1-α وساطت شود [۳۶]. این یافته با نتایج برخی مطالعات همسو [۷،۳۷] و با برخی دیگر ناهمسو [۳۸،۳۹] است. در مطالعه Téglás و همکاران مقادیر پروتئینی NRF-1 پس از ۲ هفته تمرین HIIT تغییری پیدا نکرد [۳۹] که ازجمله دلایل آن می‌توان به نوع آزمودنی و دوره تمرینی اشاره نمود. در مطالعه دیگری مشاهده شد که در رت‌ها، چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب باعث کاهش محتوای میتوکندری و کاهش محتوای PGC1-α در بافت چربی شده است و در مقابل نشان داده شد که اجرای دو برنامه تمرینات تناوبی با شدت متوسط و بالا باعث افزایش محتوای میتوکندری و بیان پروتئین مذکور گردیده است [۳۷]. از جمله سازوکارهای احتمالی این است که فعالیت ورزشی منجر به فعال شدن AMPK می‌شود که این امر می‌تواند به صورت مستقیم PGC1-α را فسفریله کند و این عمل برای القاء PGC1-α از پیش‌ساز آن ضروری است [۴۰]. بدین ترتیب، این افزایش به واسطه تنظیم سوخت و ساز درون سلولی، ممکن است به بهبود مقاومت انسولینی در نمونه‌های دیابتی منجر شود [۳۷]. در تحقیق حاضر میزان رونویسی ژن NRF-1 افزایش معناداری پیدا کرد که نشان‌دهنده نقش موثر این نوع تمرینات در افزایش تنفس میتوکندری نسبت به محتوی میتوکندری است. همان‌طور که اختلال عملکرد میتوکندری با مقاومت به انسولین مرتبط می‌باشد در نتیجه، بهبود عملکرد میتوکندری ممکن است پیام‌رسانی انسولین را بازیابی کند [۴۱]. فعالیت‌های ورزشی همچنین باعث تحریک فعال‌سازی گیرنده‌های β2 آدرنرژیکی توسط کاتکولامین‌ها می‌شود که این مورد خود منجر به افزایش cAMP و در نتیجه فعال شدن فاکتورهای رونویسی CREB می‌گردد که در نهایت میزان رونویسی ژن PGC1-α را افزایش می‌دهند. افزایش بیان PGC1-α در تمرینات HIIT احتمالاً سازوکاری برای تعدیل جریان‌های سوخت و سازی در پاسخ به کاهش سطوح ATP و تغییرات نیازهای سوختی ناشی از محدودیت کالری یا فعالیت ورزشی است [۴۲]. از سازوکارهای سلولی مهم در تنظیم پروتئین PGC1-α در دیابت کاهش در چرخه کلسیم است، چرا که این کاهش موجب فعالیت کلسیم کالمودولین کیناز و همچنین کاهش بیان سیرتوئین می‌شود که می‌تواند منجر به مهار فعالیت PGC1-α گردد. در مقابل فعالیت‌های ورزشی می‌تواند از طریق تعدیل کلسیم و افزایش بیان کلسیم کالمودولین کیناز و نیز افزایش بیان سرتوئین منجر به تحریک فعالیت PGC1-α گردد که این خود منجر به تنظیم بسیاری از پروتئین‌های مهم و محرک‌های داخل سلولی مانند NRF1، NRF2، PPARγ، تنظیم کننده بیان ژن ERR و فاکتور رونویسی Yin Yang1(YY1) می‌شود و در تنظیم سازگاری سوخت و ساز اکسیداتیو سلولی نقش دارند [۴۳].

ازجمله محدودیت‌های پژوهش حاضر عدم اندازه‌گیری و بررسی میزان پروتئینی ژن‌های مورد نظر و سایر عوامل دخیل در محتوا، آنژیوژنز و تنفس میتوکندریایی و همچنین عوامل اکسیدانی، آنتی‌اکسیدانی و التهابی بافت قلب در رت‌های دیابتی بود.

نتیجه‌گیری

اجرای ۸ هفته تمرینات HIIT و MICT با و بدون مکمل کوئرستین و همچنین تزریق کوئرستین به‌تنهایی باعث کنترل سطوح گلوکز خون شده است. با این حال، اجرای هر دو نوع تمرین به تنهایی بر میزان رونویسی ژن‌های مذکور اثرگذار بوده است و هنگامی‌که اجرای این تمرینات همراه با مصرف مکمل کوئرستین باشد بهبود میزان رونویسی ژن‌ها چشمگیرتر خواهد بود. بنابراین، می‌توان بیان داشت که احتمالاً تمرینات ورزشی به همراه تزریق مکمل کوئرستین با خاصیت ضد التهابی و ضد اکسایشی می‌توانند از عملکرد و زنده ماندن سلول‌های بتا پانکراس در برابر استرس اکسیداتیو محافظت نمایند و ترشح انسولین را تحریک کنند که جزایر لانگرهانس را بازسازی نماید و بدین‌ترتیب در کنترل سطوح خونی نمونه‌های دیابتی و بهبود میزان رونویسی ژن‌های دخیل در بیوژنز میتوکندری دخیل باشند. با این حال، باید این نکته مورد توجه قرار گیرد که وضعیت روانی، فیزیولوژیک و شیوه زندگی می‌تواند نتایج متفاوتی را در مطالعات انسانی در بر داشته باشد.

تشکر و قدردانی: از تمام کسانی که در اجرای این تحقیق همکاری داشته‌اند کمال تشکر و قدردانی را داریم. این مطالعه برگرفته از طرح پسادکتری مژده خواجه لندی با حمایت مالی بنیاد ملی نخبگان، صندوق حمایت از پژوهشگران و فناوران کشور (INSF) و دانشگاه محقق اردبیلی بوده که با شماره ۴۰۱۴۲۷۸ در INSF به ثبت رسیده است.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Araki E, Tanaka A, Inagaki N, Ito H, Ueki K, Murohara T, et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Cardiovascular Diseases in People with Type 2 Diabetes and Prediabetes-A Consensus Statement Jointly From the Japanese Circulation Society and the Japan Diabetes Society-. Circ J. 2020;85(1):82-125. doi:10.1253/circj.CJ-20-0865
2. Brandts J. Lipidmanagement zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Typ-2-Diabetes. Die Diabetologie. 2023:1-7.
3. Dzhumatovich AS, Zholdybayevna YN, Kouchek M, Miri M. Cardiopulmonary resuscitation (CPR) - an urgent need for public education in Iran as a developing country. Novel Clin Med 2023;2(1):1-2. doi: 10.22034/ncm.2023.383473.1071
4. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. Reviews in Endocrine Metab Disord. 2010;11:31-9. doi:10.1007/s11154-010-9131-7 PMid:20180026 PMCid:PMC2914514
5. Arany Z. PGC-1 coactivators and skeletal muscle adaptations in health and disease. Current opinion in genetics & development. 2008;18(5):426-34. doi:10.1016/j.gde.2008.07.018 PMid:18782618 PMCid:PMC2629557
6. Fernandez-Marcos PJ, Auwerx J. Regulation of PGC-1α, a nodal regulator of mitochondrial biogenesis. Am J Clin Nutr. 2011;93(4):884S-90S. doi:10.3945/ajcn.110.001917 PMid:21289221 PMCid:PMC3057551
7. Abdollahi M, Hosseini M, Riyahi Malayeri S. The Effect of High Intensity Training and Beetroot Consumption on NRF1 and TFAM in Visceral Adipose Tissue of Aged Type 2 Diabetic Rats. Iran J Diabetes Metab. 2023;22(6):361-71.
8. Liu D, Ban T, Jiang S. Mechanisms and Research Progress of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Hepatic Complications. MEDS Clin Med. 2023; 4(5):95-105. doi:10.23977/medsc.2023.040514
9. Yan L, Vaghari-Tabari M, Malakoti F, Moein S, Qujeq D, Yousefi B, et al. Quercetin: An effective polyphenol in alleviating diabetes and diabetic complications. Crit Rev Food Sci Nutr. 2022:1-24. doi:10.1080/10408398.2022.2067825 PMid:35468007
10. Almutawa AM, Al-Sowayan NS. Effect of Physical Activityon Insulin Resistance in Diabetes Mellitus. 2023.
11. Tayebi SM, Golmohammadi M, Eslami R, Shakiba N, Costa PB. The Effects of Eight Weeks of Circuit Resistance Training on Serum METRNL Levels and Insulin Resistance in Individuals with Type 2 Diabetes. J Diabetes Metab Disord. 2023:1-8. doi:10.61186/aassjournal.1283
12. Shykholeslami Z, Abdi A, Hosseini SA, Barari A. Effect of Continuous Aerobic Training with Citrus Aurantium L. on Mitogen-Activated Protein Kinase and Phosphatidylinositol 3-Kinases Gene Expression in the Liver Tissue of the Elderly Rats. J Ilam Univ Med Sci. 2022; 29(6). doi:10.52547/sjimu.29.6.81
13. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. Cell Metab. 2013;17(2):162-84. doi:10.1016/j.cmet.2012.12.012 PMid:23395166
14. Phillips A, Cobbold C. A comparison of the effects of aerobic and intense exercise on the type 2 diabetes mellitus risk marker adipokines, adiponectin and retinol binding protein-4. Int J Chronic Dis. 2014; 2014. doi:10.1155/2014/358058 PMid:26464853 PMCid:PMC4590916
15. Ahmadizad S, Avansar AS, Ebrahim K, Avandi M, Ghasemikaram M. The effects of short-term high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on plasma levels of nesfatin-1 and inflammatory markers. Horm Mol Biol Clin Investig. 2015; 21(3):165-73. doi:10.1515/hmbci-2014-0038 PMid:25581765
16. Ahmadi M, Kazemzadeh Y, Mirzayan S, Shahedi V, Eizadi M. Improvement of glucose levels and insulin resistance in the absence of change in adiponectin expression in subcutaneous adipose tissue in response to intence interval training in obese diabetic rats. Razi J Med Sci. 2021; 28(8):33-43.
17. Khajehlandi M. A comparison of the effect of endurance training on the activities of glutathione peroxidase and superoxide dismutase in the cardiac tissue of healthy and diabetic rats. Yafteh. 2020; 21(4).
18. Eitah HE, Maklad YA, Abdelkader NF, El Din AAG, Badawi MA, Kenawy SA. Modulating impacts of quercetin/sitagliptin combination on streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. Toxicol Appl Pharmacol. 2019;365:30-40. doi:10.1016/j.taap.2018.12.011 PMid:30576699
19. Pengam M, Goanvec C, Moisan C, Simon B, Albacète G, Féray A, et al. Moderate intensity continuous versus high intensity interval training: Metabolic responses of slow and fast skeletal muscles in rat. Plos One. 2023;18(10):e0292225. doi:10.1371/journal.pone.0292225 PMid:37792807 PMCid:PMC10550171
20. Dupas J, Feray A, Guernec A, Pengam M, Inizan M, Guerrero F, et al. Effect of personalized moderate exercise training on Wistar rats fed with a fructose enriched water. Nutr Metab. 2018; 15(1):1-12. doi:10.1186/s12986-018-0307-6 PMid:30305835 PMCid:PMC6171221
21. Li B, Liang F, Ding X, Yan Q, Zhao Y, Zhang X, et al. Interval and continuous exercise overcome memory deficits related to β-Amyloid accumulation through modulating mitochondrial dynamics. Behav Brain Res.

2019; 376: 112171. doi:10.1016/j.bbr.2019.112171 PMid:31445975
22. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2−ΔΔCT method. Methods. 2001; 25 (4):402-8. doi:10.1006/meth.2001.1262 PMid:11846609
23. Tabari E, Mohebbi H. The effects of high and moderate intensity interval training on skeletal muscle of TFAM and NRF1 in type 2 diabetic male rats. J Practical Studies Biosciences Sport. 2022; 10(21):8-18.
24. Yao Z, Gu Y, Zhang Q, Liu L, Meng G, Wu H, et al. Estimated daily quercetin intake and association with the prevalence of type 2 diabetes mellitus in Chinese adults. Eur J Nutr. 2019;58:819-30. doi:10.1007/s00394-018-1713-2 PMid:29754250
25. Prior RL, Wu X. Anthocyanins: structural characteristics that result in unique metabolic patterns and biological activities. Free Radical Res. 2006;40 (10):1014-28. doi:10.1080/10715760600758522 PMid:17015246
26. Li W-G, Zhang X, Wu Y, Tian X. Anti-inflammatory effect and mechanism of proanthocyanidins from grape seeds. Acta Pharmacologica Sinica. 2001;22(12):1117-20.
27. Williams RJ, Spencer JP, Rice-Evans C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? Free Radical Biol Med. 2004;36(7):838-49. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2004.01.001 PMid:15019969
28. Panchal SK, Poudyal H, Brown L. Quercetin ameliorates cardiovascular, hepatic, and metabolic changes in diet-induced metabolic syndrome in rats. J Nutr. 2012;142(6):1026-32. doi:10.3945/jn.111.157263 PMid:22535755
29. Babujanarthanam R, Kavitha P, Pandian MR. Quercitrin, a bioflavonoid improves glucose homeostasis in streptozotocin-induced diabetic tissues by altering glycolytic and gluconeogenic enzymes. Fundam Clin Pharmacol. 2010;24(3):357-64. doi:10.1111/j.1472-8206.2009.00771.xPMid:19689449
30. Bahadoran Z, Golzarand M, Mirmiran P, Saadati N, Azizi F. The association of dietary phytochemical index and cardiometabolic risk factors in adults: Tehran Lipid and Glucose Study. J Human Nutr Dietetics. 2013; 26:145-53. doi:10.1111/jhn.12048 PMid:23581519
31. Wein S, Behm N, Petersen RK, Kristiansen K, Wolffram S. Quercetin enhances adiponectin secretion by a PPAR-γ independent mechanism. European J Pharmaceutical Sci. 2010;41(1):16-22. doi:10.1016/j.ejps.2010.05.004 PMid:20580672
32. Shabab S, Mahmoudabady M, Gholamnezhad Z, Niazmand S, Fouladi M, Emadi ZM. Endurance Exercise Prevented Diabetic Cardiomyopathy through the Inhibition of Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in Rats. Available at SSRN 4548502.
33. Baghadam M, Azizbeidi K, Baesi K. The effect of 8 weeks aerobic training on cardiac pgc-1α and plasma irisin in stz-induced diabetics'rats. Iran J Diabetes Metab. 2019;18(5):228-35.
34. 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 homoeostasis in the development of diabetic cardiomyopathy. J Mol Med. 2020;98: 245-61. doi:10.1007/s00109-019-01861-2 PMid:31897508
35. 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. Sci Reports. 2017;7(1):204. doi:10.1038/s41598-017-00276-8 PMid:28303003 PMCid:PMC5427962
36. Szendroedi J, Phielix E, Roden M. The role of mitochondria in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2012;8(2):92-103. doi:10.1038/nrendo.2011.138 PMid:21912398
37. Khalafi M, Mohebbi H, Symonds ME, Karimi P, Akbari A, Tabari E, et al. The impact of moderate-intensity continuous or high-intensity interval training on adipogenesis and browning of subcutaneous adipose tissue in obese male rats. Nutrients. 2020;12(4):925. doi:10.3390/nu12040925 PMid:32230849 PMCid:PMC7231004
38. Samjoo IA, Safdar A, Hamadeh MJ, Glover AW, Mocellin NJ, Santana J, et al. Markers of skeletal muscle mitochondrial function and lipid accumulation are moderately associated with the homeostasis model assessment index of insulin resistance in obese men. PLoS One. 2013;8(6): e66322. doi:10.1371/journal.pone.0066322 PMid:23776659 PMCid:PMC3680409
39. Téglás T, Ábrahám D, Jókai M, Kondo S, Mohammadi R, Fehér J, et al. Exercise combined with a probiotics treatment alters the microbiome, but moderately affects signalling pathways in the liver of male APP/PS1 transgenic mice. Biogerontology. 2020;21:807-15. doi:10.1007/s10522-020-09895-7 PMid:32812166 PMCid:PMC7541368
40. Shirvani H, Aslani J. The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on serum irisin and expression of skeletal muscle PGC-1α gene in male rats. Tehran University Med J TUMS Publications. 2017; 75(7):513-20.
41. Hesselink MK, Schrauwen-Hinderling V, Schrauwen P. Skeletal muscle mitochondria as a target to prevent or treat type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2016;12(11):633-45. doi:10.1038/nrendo.2016.104 PMid:27448057
42. Novelle MG, Contreras C, Romero-Picó A, López M, Diéguez C. Irisin, two years later. Int j endocrinol. 2013;2013. doi:10.1155/2013/746281 PMid:24298283 PMCid:PMC3835481
43. Scarpulla RC, Vega RB, Kelly DP. Transcriptional integration of mitochondrial biogenesis. Trends Endocrinol Metab. 2012; 23(9): 459-66. doi:10.1016/j.tem.2012.06.006 PMid:22817841 PMCid:PMC3580164

How to Cite this Article:
Khajehlandi M, Bolboli L. The effect of eight weeks of high-intensity interval and moderate-intensity continuous training with quercetin supplementation on the expression of PGC1-α and NRF-1 genes in the heart tissue of obese diabetic male rats. Feyz Med Sci J. 2024;28(1):58-67. doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.1.58