

## ***Effect of Moderate-Intensity Aerobic Exercise on Selected Indicators of Mitochondrial Biogenesis in the Myocardial Tissue of Diabetic Male Wistar Rats***

Sadegh Jafari<sup>1</sup>,  
Farzad Nazem<sup>2</sup>,  
Hesam Parsa<sup>3</sup>

<sup>1</sup> PhD Student in Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamedan, Iran

<sup>2</sup> Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamedan, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamedan, Iran

(Received February 26, 2025; Accepted April 20, 2025)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Impaired mitochondrial biogenesis in heart tissue is one of the contributing factors to the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Physical activity represents a non-pharmacological intervention for enhancing the mitochondrial biogenesis pathway. The present study aimed to investigate the effect of aerobic exercise on the expression of genes associated with key indicators of mitochondrial biogenesis in the heart tissue of diabetic rats.

**Methods & Materials:** A laboratory-based experimental study was conducted on 32 male Wistar rats, randomly assigned to four groups: control, sham, diabetic, and intervention diabetic (with aerobic exercise for either 3 or 5 days per week). Diabetes was induced using streptozotocin (60 mg/kg). Exercise training was performed on a treadmill for 10 weeks (3 or 5 days per week, 30 to 55 minutes per day). Blood and heart tissue samples were collected for biochemical analyses and gene expression studies using qRT-PCR, focusing on *PGC-1 $\alpha$* , *NRF1*, *NRF2*, and *TFAM* genes. Data were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA).

**Results:** The expression of *PGC-1 $\alpha$*  and *NRF2* genes in the heart tissue of the sham diabetic group was reduced compared to the control group, accompanied by a significant increase in fasting blood sugar (FBS) and HbA1c levels ( $P < 0.05$ ). However, the expression of *NRF1* and *TFAM* genes did not show a significant difference between these groups. The effect of aerobic exercise on diabetic rats demonstrated that, in the intervention group with three alternating days of exercise per week, the expression levels of *PGC-1 $\alpha$* , *NRF2*, and *TFAM* genes in cardiac tissue significantly increased compared to the sham group ( $P < 0.05$ ). In contrast, no significant difference was observed in the levels of these genes in the intervention group with five days of exercise per week, compared to the sham group. Furthermore, *NRF1* gene expression did not differ significantly in any of the training groups compared to the sham group ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion:** Moderate-intensity aerobic exercise performed three days per week plays a beneficial role in enhancing the mitochondrial biogenesis pathway in the myocardium of diabetic rats by upregulating the expression of *PGC-1 $\alpha$* , *NRF2*, and *TFAM* genes in heart tissue.

**Keywords:** aerobic exercise, type 2 diabetes, *PGC-1 $\alpha$* , *NRF1*, *NRF2*, *TFAM*

**J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 35 (245): 1-14 (Persian).**

**Corresponding Author: Farzad Nazem** - Faculty of Sport Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamedan, Iran.  
(E-mail: s.jafari56@yahoo.com)

# مداخله برنامه تمرینات هوازی شدت متوسط بر شاخص های منتخب بیوژن میتوکندریایی بافت میوکار درت های نر ویستار دیابتی شده

صادق جعفری<sup>۱</sup>

فرزاد ناظم<sup>۲</sup>

حسام پارسا<sup>۳</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** اختلال در فرآیند بیوژن میتوکندریایی بافت قلب، از مسیرهای ایجاد پاتوژن T2DM است. فعالیت بدنی از مداخلات غیر دارویی در بهبود مسیر بیوژن میتوکندریایی است. لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر تمرینات هوازی بر بیان ژن های برخی شاخص های بیوژن میتوکندریایی بافت قلب رت های دیابتی، انجام پذیرفت.

**مواد و روش ها:** این مطالعه آزمایشگاهی، بر روی ۳۲ رت نر ویستار، در چهار گروه کنترل، دیابتی شم، دیابتی مداخله با ۳ و ۵ روز ورزش در هفته، انجام شد. بیماری دیابت با استرپتوزوتوسین (60 mg/kg) القا شد. پروتکل تمرین ورزشی روی تردمیل برای ۱۰ هفته (۳ و ۵ روز در هفته و مدت ۳۰ تا ۵۵ دقیقه در روز) اجرا گردید. نمونه گیری خون و بافت قلب برای تحلیل های بیوشیمیایی، qRT-PCR و مطالعه ژن های *PGC-1α*، *NRF1*، *NRF2* و *TFAM* انجام شد. داده ها به روش آماری ANOVA یک طرفه تحلیل شدند.

**یافته ها:** نتایج نشان داد، بیان ژن های *PGC-1α* و *NRF2* در بافت قلب گروه شم نسبت به گروه کنترل کاهش و در مقابل سطوح FBS و HbA1c افزایش معنی دار داشت ( $P < 0/05$ ). اما بیان ژن های *NRF1* و *TFAM* بافت قلب بین این گروه ها تفاوت معنی داری نشان نداد. مداخله تمرین هوازی بر رت های دیابتی آشکار نمود که در گروه مداخله با ۳ روز ورزش در هفته، سطوح بیان ژن های *PGC-1α*، *NRF2* و *TFAM* بافت قلب به طور معنی داری نسبت به گروه شم افزایش داشت ( $P < 0/05$ )، اما سطوح این ژن ها در گروه مداخله با ۵ روز ورزش در هفته با گروه شم تفاوت معنی داری به دست نیامد. هم چنین اندازه بیان ژن *NRF1* در هیچ یک از گروه های تمرینی، تفاوت معنی دار نسبت به گروه شم مشاهده نشد ( $P > 0/05$ ).

**استنتاج:** تمرینات هوازی با شدت متوسط ۳ روز در هفته با افزایش در بیان ژن های *PGC-1α*، *NRF2* و *TFAM* بافت قلب رت های دیابتی می تواند در بهبود مسیر بیوژن میتوکندریایی میوکار دیابتی نقش مثبت داشته باشد.

**واژه های کلیدی:** تمرینات هوازی، دیابت نوع ۲، *PGC-1α*، *NRF1*، *NRF2*، *TFAM*

## مقدمه

دیابت، یک اختلال متابولیکی مزمن است که نقص در ترشح انسولین، عملکرد آن و یا هر دو عامل منجر به افزایش سطح قند خون می گردد. دیابت نوع ۲ (T2DM) ارتباط نزدیکی با چاقی،

E-mail: f.nazem@basu.ac.ir

**مؤلف مسئول:** فرزاد ناظم - همدان، بلوار احمدی روشن، دانشگاه بوعلی سینا، دانشکده علوم ورزشی

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران

۲. استاد، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران

۳. استادیار، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۲/۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۴/۱/۱۷ تاریخ تصویب: ۱۴۰۴/۱/۳۱

سبک زندگی کم تحرک و مقاومت به انسولین دارد. دیابت سلامت کارکرد دستگاه قلب و عروق را نیز تحت تاثیر قرار می دهد. یکی از عوارض دیابت، کاردیومیوپاتی است. در سطح سلولی نیز، از عوامل کلیدی تاثیر گذار در پاتوفیزیولوژی DCM نقص عملکرد میتوکنندری است (۱). میتوکنندری در نقش "نیروگاه سلول" از طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو به تولید انرژی مورد نیاز سلول از جمله در بافت قلب می پردازد. حدود ۶۰ درصد انرژی مصرفی بافت قلب از مسیر اکسیداسیون اسیدهای چرب و ۲۰ تا ۴۰ درصد از متابولیسم کربوهیدرات ها به دست می آید. تراکم اندامک میتوکنندری معادل یک سوم سلول های عضلانی قلبی را تشکیل می دهد. هم چنین میتوکنندری در تنظیم گونه های واکنشی اکسیژن (ROS)، آپوپتوز و هموستاز کلسیم ایفای نقش می کند. در شرایط T2DM، عملکرد میتوکنندری مختل شده و به دنبال آن، اختلال در فیزیولوژی بافت قلب را تحت تاثیر قرار می دهد (۲، ۳). با این که اثرات ورزش مقاومتی بر بیوژنز میتوکنندری متفاوت گزارش شده است، به نظر می رسد تمرینات هوازی تأثیر بیش تر بر بهبود عملکرد میتوکنندری افراد دیابتی دارند، اما مداخله این نوع تمرینات بر بیان ژن های خاص میتوکندریایی متناقض است (۴).

ژن *PGC-1 $\alpha$*  از تنظیم کننده های اصلی در شمار و محتوای میتوکنندری ها و متابولیسم انرژی بوده و در بافت های قلب و عضلات اسکلتی که نیاز به انرژی بیش تر دارند، نقش برجسته در پاسخ های سلولی به تغییرات متابولیکی و محیطی دارند. در این میان، از مسیرهایی که *PGC-1 $\alpha$*  عملکرد خود را انجام می دهد، فعالسازی عوامل رونویسی *NRF1* و *NRF2* انجام می شود که به فعالسازی *TFAM* می انجامد. *TFAM* به نوبه خود تکثیر، محافظت و رونویسی DNA میتوکندریایی (mtDNA) را تنظیم کرده و سرانجام باعث گسترش هماهنگ شبکه میتوکندریایی می شود (۵). در شرایط T2DM، اغلب بیان و فعالیت *PGC-1 $\alpha$*  کاهش می یابد. سطوح پایین *PGC-1 $\alpha$*  با کاهش رخداد

بیوژنز میتوکنندری، ظرفیت اکسیداتیو کم تر و افزایش ROS در بافت های حساس به انسولین مانند عضلات اسکلتی و قلب مرتبط است. این وضعیت باعث مقاومت به انسولین و سایر اختلالات متابولیکی در T2DM می شود. در شرایط DCM (Dilated Cardiomyopathy) اختلال در تنظیم *PGC-1 $\alpha$*  نقش برجسته دارد. فعالیت ضعیف *PGC-1 $\alpha$*  موجب اختلال در عملکرد میتوکنندری، افت انرژی و استرس اکسیداتیو فزاینده شده که در مجموع پیشرفت DCM را تشدید می کند. بنابراین، بازگشت عملکرد *PGC-1 $\alpha$*  می تواند هدف درمانی بالقوه برای کاهش عوارض قلبی در شرایط دیابت باشد (۵، ۶).

فعالیت بدنی و ورزش از مداخلات موثر غیر دارویی در بهبود عملکرد میتوکنندری و سلامت متابولیک گزارش شده است (۴). فعالیت ورزشی بیان ژن *PGC-1 $\alpha$*  را در عضلات اسکلتی و میوکاردا افزایش داده و بدین ترتیب روند بیوژنز میتوکنندری و ظرفیت اکسیداتیو را تقویت می کند (۷). این سازگاری فیزیولوژیک برای بهبود استقامت، حساسیت به انسولین و سلامت کلی متابولیک در بافت ضروری است. الگوهای اجرای فعالیت بدنی اثرات متفاوت بر فعالیت *PGC-1 $\alpha$*  دارند (۸). شواهد علمی آشکار می کند که ورزش منظم هوازی می تواند تا حدی بیان ژن *PGC-1 $\alpha$*  را بازیابی کرده و به دنبال آن بیوژنز میتوکنندری را در بافت های مقاوم به انسولین بهبود بخشد (۹).

بنابراین می توان گفت، دیابت به عنوان یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در جهان است، هم چنین از جمله عوارض دیابت، اختلال در کنترل کیفیت میتوکنندری و کاردیومیوپاتی می باشد که نارسایی های قلبی عروقی را به دنبال داشته و به عنوان مهم ترین عامل مرگ و میر در دنیا شناخته می شوند. از طرفی در سال های اخیر تمرینات ورزشی از جمله تمرینات استقامتی به عنوان یک مداخله غیر دارویی مؤثر در پیشگیری از آسیب های ناشی از دیابت شناخته می شود. بنابراین ضرورت دارد مکانیزم های فیزیولوژیکی که به واسطه تمرینات ورزشی

اتفاق می افتد، شناسایی شوند. با این وجود اثر شدت های مختلف تمرین استقامتی بر عملکرد میتوکندری در بیماران دیابتی نوع دو مشخص نیست و ضرورت مطالعات بیش تر را می طلبد. لذا با ملاحظه اهمیت حفظ هموستاز میتوکندری برای عملکرد بافت قلب در شرایط بیماری T2DM، مطالعه حاضر مداخله تمرینات هوازی شدت متوسط بر بیان ژن *PGC-1 $\alpha$*  و برخی عوامل پایین دست آن (چند شاخص منتخب بیوزن میتوکندری بافت قلب) در رت های مبتلا به T2DM را مورد بررسی قرار داده است.

### پروتکل هوازی

پس از ۱۰ روز از القا دیابت و تایید دیابتی شدن رت ها پروتکل تمرین آغاز شد. برنامه تمرین هوازی فراینده (زیر آستانه لاکتات) روی تردمیل جوندگان به مدت ۱۰ هفته با اندازه حجم تمرین دو گانه (۵ روز و ۳ روز متناوب در هفته) انجام گرفت. ابتدا ظرف ۲ هفته آشنایی رت ها با تمرین صورت گرفت، سپس در شروع برنامه مداخله در هفته اول مدت ۲۰ دقیقه با سرعت ۱۵ متر در دقیقه (معادل ۵۰ درصد  $VO_2$  max) در نظر گرفته شد که به تدریج در هفته های ششم تا دهم به ۵۰ تا ۵۵ دقیقه رسید. سرعت نهایی نیز به ۲۶ متر در دقیقه (معادل ۷۵-۸۰ درصد  $VO_2$  max) رسید (۱۱). برای هر نوبت اجرای تمرین، پنج دقیقه گرم کردن با سرعت ۵ تا ۱۰ متر در دقیقه و مدت ریکاوری مشابه لحاظ گردید. شیب دستگاه تردمیل در فرایند مداخله ورزش معادل صفر درجه بود (جدول شماره ۱) (۱۲).

### نمونه برداری از بافت قلب

در انتهای برنامه مداخله با رعایت ناشتایی ۱۲ ساعته، متعاقب بیهوشی با تزریق کتامین 50 mg/kg (Germany, Bremer Pharma) و زایلازین ۱۰ mg/kg (Nederland, Alfasan)، خون گیری از ورید اجوف تحتانی رت ها، جهت انجام تست های بیوشیمیایی (FBS و HbA1c) انجام گرفت. از بافت قلب نمونه برداری و به میزان مورد استفاده در سرم فیزیولوژی شسته و در نیتروژن مایع فریز شد که تا زمان آنالیز، داده ها در یخچال منهای ۸۰ درجه سانتی گراد نگهداری گردید.

## مواد و روش ها

مطالعه حاضر از نوع بنیادی و به صورت تجربی - آزمایشگاهی است. جامعه آماری رت های نر نژاد ویستار با سن هشت هفته و دامنه وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم تشکیل می دهد. نمونه های تحت مطالعه در آزمایشگاه حیوانات دانشگاه بوعلی سینا و تحت شرایط کنترل شده محیطی با درجه حرارت  $22 \pm 2$  درجه سانتی گراد، رطوبت نسبی ۵۰ درصد و چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شد. رت ها دسترسی آزادانه به آب و غذای مخصوص جوندگان داشتند. ۳۲ سر رت به روش تصادفی ساده در چهار گروه مستقل و هر گروه ۸ سر به صورت گروه سالم بدون تمرین (گروه کنترل)، گروه دیابتی بدون تمرین (گروه دیابتی شم)، گروه اول مداخله دیابتی با حجم تمرین ۳ روز ورزش در هفته و گروه دوم مداخله دیابتی با حجم تمرین ۵ روز ورزش در هفته تفکیک شدند. این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه بوعلی سینا، با کد اخلاق IR.BASU.REC.1403.013 مورد تصویب قرار گرفت.

### القای دیابت نوع ۲

برای القای T2DM، رت ها بعد از ۱۲ ساعت ناشتا بودن، از نیکوتین آمید با دوز 110 mg/kg ( $\sigma$ -Sigma) با محلول نرمال سالین و بعد از ۱۵ دقیقه از استرپتوزوتوسین (STZ) با دوز 60 mg/kg

جدول شماره ۱: پروتکل تمرین هوازی فزاینده روی تریدمیل جونندگان

هفته ۱۰	هفته ۹	هفته ۸	هفته ۷	هفته ۶	هفته ۵	هفته ۴	هفته ۳	هفته ۲	هفته ۱	آشنایی با تمرین	سرعت (متر بر دقیقه)	مدت (دقیقه)
۲۶	۲۶	۲۶	۲۶	۲۴	۲۴	۲۲	۲۲	۲۰	۲۰	۱۵		
۵۵	۵۵	۵۰	۵۰	۵۰	۴۵	۴۰	۴۰	۳۵	۳۰	۲۰		

اندازه‌گیری *FBS* و *HbA1c*

مقدار 5 ml خون از رت‌های مورد مطالعه جهت جداسازی سرم و 5 ml به صورت خون کامل گرفته شد. سرم جداسازی شده جهت اندازه‌گیری *FBS* توسط دستگاه اتوآنالایزر (Model 7600, HITACHI, Japan) و بر اساس دستورالعمل کیت *Biomed* (شرکت آتیه آنالیز تشخیص، ایران) استفاده شد و خون کامل جهت اندازه‌گیری *HbA1c* توسط دستگاه *Premier Hb9210 HbA1c Analyzer* (Trinity Biotech, USA) و بر اساس کیت *Trinity (Kit Reactivos HbA1c Premier Hb9210 Biotech, USA)* به کار برده شد.

برای طراحی پرایمر هر یک از ژن‌های مورد مطالعه، از نرم افزار (primer3) و هم‌چنین جهت بررسی امکان تشکیل ساختمان سنجاق سری، همودیمر و هترو دیمر از نرم‌افزار (IDT) نیز استفاده گردید. سپس برای حصول اطمینان از اختصاصی بودن اتصال، پرایمرها با استفاده از نرم‌افزار *Primer blast* بررسی و تأیید گردید. در این مطالعه، ژن *GAPDH* به عنوان ژن رفرانس لحاظ شد. *QRT-PCR* با دستگاه *Light Cycler 96* (Germany, Roche) انجام گرفت. شرایط انجام واکنش شامل ترکیب مواد لازم و برنامه زمانی آن‌ها در جداول شماره ۳ و ۴ ارائه شده است. سطوح بیان ژن مطابق روش  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  محاسبه شد.

## اندازه‌گیری بیان ژن‌ها

بیان ژن‌های *NRF1*، *NRF2*، *TFAM*، *PGC-1 $\alpha$*  بافت قلب رت‌های مورد مطالعه به روش *QRT-PCR* اندازه‌گیری شدند (جدول شماره ۲). 100 mg از نمونه قلب فریز شده رت در محلول *RNX-plus* (*Sinaclon*)، *IRAN* انکوبه شد و مطابق دستورالعمل سازنده، استخراج *RNA* انجام گرفت. کیفیت نمونه‌های *RNA* با ژل الکتروفورز و غلظت آن‌ها توسط دستگاه نانودراپ (*Bio Tek Epoch*) بررسی شد. در ادامه بر اساس دستورالعمل کیت (*IRAN, Parstous*)، نمونه‌های *cDNA* ساخته شد.

## تجزیه و تحلیل آماری

نتایج این مطالعه آزمایشگاهی با بهره‌گیری از نرم افزار *GraphPad Prism* نسخه ۱۰ ارزیابی گردید. نخست از آمار توصیفی در بخش *Descriptive Statistic* و سپس در بررسی رابطه احتمالی میان متغیرهای منتخب متعاقب واری و توزیع طبیعی داده‌ها و همگنی واریانس‌ها به روش لون، از آزمون پارامتریک تحلیل واریانس یک سویه (*ANOVA*) و *Post Hoc* توکی در سطح  $P < 0/05$  استفاده گردید.

جدول شماره ۲: مشخصات پرایمرهای مورد استفاده در واکنش *qRT-PCR*

Gene	Primer
<i>GAPDH</i>	5'-AGACAGCCGCATCTTCTGT-3' (forward)
	5'-CTTGCCGTGGGTAGAGTCAT-3' (reverse)
<i>PGC-1<math>\alpha</math></i>	5'-CAGACCTAGATTCAAACTCAGACG-3' (forward)
	5'-AAATCCAGAGATCATACTTGCTC-3' (reverse)
<i>NRF1</i>	5'-AGCCCATCTCTGACCATCAC-3' (forward)
	5'-TCGTCTGGATGGTCAATTCA-3' (reverse)
<i>NRF2</i>	5'-CACATCCAGACAGACACCAGT-3' (forward)
	5'-CTACAAATGGGAATGTCTCTGC-3' (reverse)
<i>TFAM</i>	5'-AGAAAGCACAAATCAAGAGGAGAG-3' (forward)
	5'-CAATTTCCCTGAGCTGACTCATC-3' (reverse)

جدول شماره ۳: مواد لازم برای QRT-PCR

نام ماده	مقدار
Distilled Water	10/5 µl
Sina Green HS-qPCRMix, 2x (NO ROX)	12/5 µl
Primer mix (Forward & Reverse)	1 µl
cDNA	1 µl
Total	25 µl

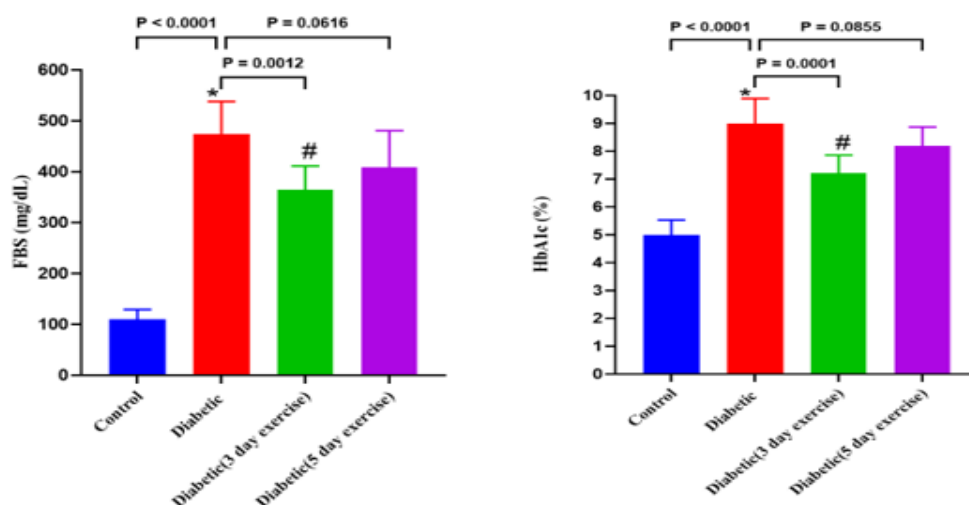
جدول شماره ۴: برنامه آنالیز QRT-PCR

Step	Cycles	Duration of cycle	Temperature
Pre denaturation	1	15 minutes	95 °C
denaturation	40	15 – 30 seconds	95 °C
Annealing		30 seconds	55 – 65 °C
Extension		30 seconds	72 °C

## یافته‌ها

نتایج به‌دست آمده در بررسی پارامترهای بیوشیمیایی رت های مورد مطالعه در جدول شماره ۵ نشان می‌دهد که میانگین هر دو متغیر FBS و HbA1c در گروه دیابتی شم نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌دار کاهش داشت ( $P < 0/05$ ). هم‌چنین میانگین FBS و HbA1c در گروه مداخله ۳ روز ورزش در هفته، نسبت به گروه شم، افزایش معنی‌داری به‌دست آمد ( $P < 0/05$ ). این تغییرات در گروه مداخله ۵ روز ورزش در هفته، نسبت به گروه شم، معنی‌دار نبود ( $P > 0/05$ ) (نمودار شماره ۱).

در بررسی بیان ژن‌ها، مقایسه بیان ژن‌های مورد مطالعه در بافت قلب گروه‌های کنترل و دیابتی شم نشان داد که اندازه بیان ژن‌های *PGC-1α* و *NRF2* در گروه دیابتی شم کاهش معنی‌دار دارد ( $P < 0/05$ ). اما هیچ تفاوت معنی‌دار در بیان ژن‌های *NRF1* و *TFAM* بین این دو گروه سالم و شم مشاهده نگردید (نمودار شماره ۲). به منظور ارزیابی اثر مداخله برنامه تمرین هوازی، بیان ژن‌ها در گروه‌های مداخله و شم، نتایج حاکی از آن بود که میانگین اندازه بیان ژن‌های *PGC-1α* و *NRF2* در گروه مداخله با برنامه تمرین ۳ روز در هفته نسبت به گروه شم افزایش معنی‌دار داشت ( $P < 0/05$ ). این تغییرات فزاینده در بیان این دو ژن در گروه مداخله (برنامه ورزش تمرین ۵ روز در هفته) نسبت به گروه شم معنی‌دار نبود ( $P > 0/05$ ). در مقابل، بیان ژن *NRF1* هر دو گروه مداخله تمرین، تفاوت معنی‌دار با گروه دیابتی شم مشاهده نشد ( $P > 0/05$ ). از سوی دیگر، میانگین بیان ژن *TFAM* در الگویی مشابه با تغییرات بیان ژن‌های *PGC-1α* و *NRF2*، در گروه مداخله (تمرینات هوازی ۳ روز در هفته) نسبت به گروه دیابتی شم افزایش معنی‌دار داشت ( $P < 0/05$ ). اما تغییرات بیان این ژن، در گروه‌های مداخله ۵ روز در هفته و شم، معنی‌دار نبود ( $P > 0/05$ ) (نمودار شماره ۲).



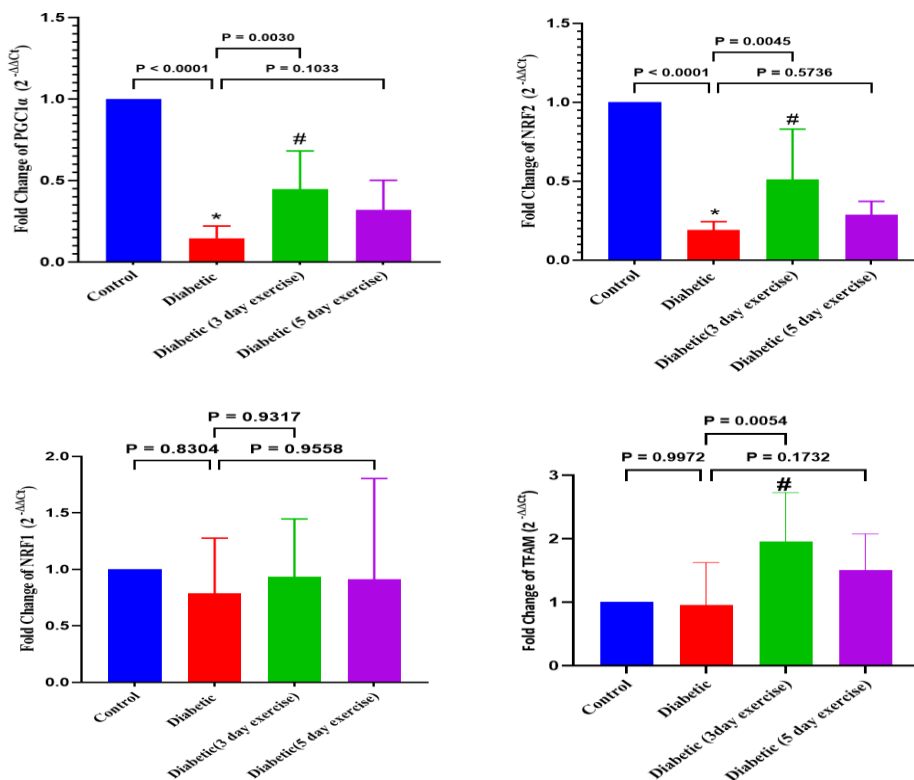
نمودار شماره ۱: مقایسه میانگین پارامترهای FBS و HbA1c در گروه‌های تحت مطالعه،\*: وجود تفاوت معنی‌دار گروه دیابتی شم نسبت به گروه سالم کنترل، #: وجود تفاوت معنی‌دار گروه‌های مداخله ورزش در مقایسه با گروه دیابتی شم

جدول شماره ۵: میانگین پارامترهای بیوشیمیایی FBS و HbA1c در چهار گروه مورد مطالعه

Groups	Control group	Diabetic group	3 days exercise-Diabetic group	5 days exercise-Diabetic group
FBS	۶۸/۱۹ ±۴۸/۱۰۹	*۲۸/۶۴ ±۷۷/۴۷۳	۶۲/۴۶ ±۷۹/۳۶۴	۲۴/۷۲ ±۷۰/۴۰۸
HbA1c	۵۴/۰۰ ±۹۹/۴	*۹۰/۰۰ ±۹۹/۸	*۶۶/۰۰ ±۲۰/۷	۶۷/۰۰ ±۲۰/۸

FBS: Fasting Blood Sugar; HbA1c: Hemoglobin A1c

\*: وجود تفاوت معنی دار گروه دیابتی شم در مقایسه با گروه سالم کنترل، #؛ وجود تفاوت معنی دار گروههای مداخله ورزش در مقایسه با گروه دیابتی شم



نمودار شماره ۲: الگوی تغییرات در بیان ژن های مورد مطالعه، \*: وجود تفاوت معنی دار گروه دیابتی شم در مقایسه با گروه سالم کنترل، #؛ وجود تفاوت معنی دار گروه های مداخله ورزش در مقایسه با گروه دیابتی

## بحث

گروه بافت قلب رت های گروه

شم و سالم تغییرات معنی داری مشاهده نشد.

بروز کاهش چشمگیر در بیان ژن های *PGC-1α* و *NRF2* میوکارد در گروه دیابتی شم مطالعه حاضر با گزارش های قبلی که اثرات مخرب هیپر گلیسمی و استرس اکسیداتیو بر بیوژنز میتوکندری، همخوانی دارد (۱۲-۲۲). *PGC-1α* تنظیم کننده اصلی بیوژنز میتوکندری و متابولیسم انرژی است (۸). بنابراین کاهش بیان این ژن در شرایط دیابت معمولاً با اختلال عملکرد میتوکندری و افزایش تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS) (Reactive Oxygen Species) همراه است (۸).

نتایج این مطالعه آشکار نمود که بیان ژن *PGC-1α*

( Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ ) بافت قلب گروه دیابتی شم کاهش معنی داری نسبت به گروه سالم داشت. این یافته احتمالاً نقش موثر بیان ژن *PGC-1α* بافت قلب رت ها در پاتوژنز T2DM را خاطر نشان می کند (۸). از سوی دیگر میانگین بیان ژن *NRF2* هم چون تغییرات بیان ژن *PGC-1α* در گروه دیابتی شم کاهش معنی داری داشت. اما در تغییرات بیان ژن های *NRF1* ( Nuclear Respiratory Factor2) و *TFAM* (Transcription Factor 2) تفاوت معنی داری مشاهده نشد.

احتمالاً نشان دهنده افزایش حساسیت به استرس اکسیداتیو و تخریب بافت میوکارد است (۲۷).

در این مطالعه، تغییرات معنی دار بیان ژن های *NRF1* و *TFAM* در گروه های کنترل و دیابتی ششم مشاهده نشد. این یافته با اغلب نتایج قبلی که نشان از کاهش معنی دار این دو ژن در شرایط دیابتی داشت، مطابقت ندارد (۳۰-۲۸). *NRF1* یک فاکتور رونویسی است که ژن های دخیل در رونویسی و تکثیر DNA میتوکندریایی را تنظیم می کند و *TFAM* نقش تثبیت و رونویسی DNA میتوکندریایی را بر عهده دارد. در شرایط دیابت نوع ۲، اگر چه بیان این ژن ها به اندازه *PGC-1α* و *NRF2* تحت تأثیر قرار نمی گیرد، اما هرگونه کاهش فعالیت آن ها می تواند به کاهش ظرفیت میتوکندری میوکارد و اختلال در عملکرد عضله قلب منجر شود (۳۱). با غیر فعال شدن *NRF1*، مهار بیان ژن *TFAM* رخ داده و در نتیجه می توان گفت *NRF1* یک فاکتور تنظیم گر حساس برای *TFAM* در شرایط Redox است (۳۲). به نظر می رسد نتایج مطالعه حاضر پیرامون عدم تغییرات بارز در بیان ژن های *NRF1* و *TFAM* می تواند ارتباط مکانیسم مستقیم میان این دو متغیر را آشکار کند. این یافته بر خلاف مطالعات قبلی، احتمالاً به دلیل مکانیسم های تنظیمی آن ها باشد. اگر چه *PGC-1α* بیان ژن های *NRF1* و *TFAM* را به طور غیر مستقیم تنظیم می کند، اما سطح پایه بیان ژنی در این دو متغیر ممکن است نسبتاً پایدار باقی بماند، مگر آن که شرایط دیابت به مرحله پیشرفته تر رسیده باشد. این پایداری در سطح پایه اندازه یان ژن ممکن است نشان گر یک مکانیسم جبرانی باشد که برخی مسیرهای بیوژنز میتوکندریایی، سعی در حفظ عملکرد آن ها را دارند (۳۳، ۳۴).

پیشینه های علمی خاطر نشان می کند که اجرای فعالیت ورزشی، تقاضای انرژی سلولی را افزایش می دهد و از طرفی افزایش موقت فیزیولوژیکی ROS که تحت تأثیر عوامل مختلف از جمله فعالیت بالای زنجیره انتقال الکترون صورت می گیرد، می تواند با

اما *NRF2* به عنوان یک فاکتور رونویسی حیاتی در پاسخ های آنتی اکسیدانی، با بروز دیابت کاهش یافته و این به تشدید آسیب اکسیداتیو می انجامد (۲۳). *PGC-1α* از طریق فعال سازی فاکتورهای رونویسی *NRF1* و *NRF2* نقش اصلی در بیوژنز میتوکندریایی را ایفا می کند (۶، ۲۴). بنابراین به نظر می رسد که کاهش بیان این ژن در بافت قلب متعاقب ایجاد دیابت نوع ۲، می تواند باعث کاهش ظرفیت میتوکندریایی و اختلال در تولید انرژی شود که احتمالاً در نهایت به کاردیومیوپاتی دیابتی منجر شود (۲۴). *PGC-1α*، فاکتورهای رونویسی *NRFs* و *PPARγ* را فعال ساخته و بدین ترتیب باعث افزایش بیان ژن های میتوکندریایی می شود. در شرایط دیابت، التهاب مزمن و استرس اکسیداتیو، مسیریایی مانند کیناز JNK ( Peroxisome proliferator-activated receptor gamma) و فاکتور *NF-κB* (Nuclear factor-κB) را فعال کرده و در نتیجه بیان ژن *PGC-1α* را سرکوب می کنند. از طرف دیگر، *NRF2* که تحت تنظیم کمپلکس KEAP1-CUL3 (Kelch-like ECH-associated protein 1) قرار دارد، با بروز هیپرگلیسمی، آسیب دیده و از انتقال آن به هسته و افزایش رونویسی آنزیم های آنتی اکسیدانی SOD (Superoxide dismutase) و GPx (Glutathione Peroxidase) جلوگیری می شود (۵). از سوی دیگر، *PGC-1α* در بافت قلب از طریق مسیرهای AMPK (AMP-activated protein kinase) و *PPARγ* فعال می شود. دیابت نوع ۲ با ایجاد اختلال در سیگنالینگ *Nicotinamide NAD<sup>+</sup>*، کاهش تولید *NAD<sup>+</sup>* (Nicotinamide adenine dinucleotide) و مهار فعالیت *SIRT1* (Sirtuin 1) می تواند بیان ژن *PGC-1α* را سرکوب نماید. برآیند این تغییرات موجب کاهش بیوژنز میتوکندری و افزایش استرس اکسیداتیو در بافت قلب می شود (۲۵، ۲۶). بعلاوه، در مطالعه حاضر کاهش موازی بیان ژن *NRF2* و *PGC-1α* در گروه دیابتی ششم تایید می شود. کاهش بیان ژن *NRF2* در شرایط دیابت،

در مطالعه حاضر، بیان ژن *TFAM* نیز با تمرین سه روز در هفته به طور معنی داری افزایش یافت اما در تمرینات هوازی با حجم پنج روز در هفته تغییر معنی داری نداشت. در ارتباط میان *PGC-1 $\alpha$*  و *TFAM* در فرایند بیوژنز میتوکندری می توان گفت که *PGC-1 $\alpha$*  به عنوان تنظیم کننده بالادستی *TFAM* از مسیر فعال سازی *NRF1* و *NRF2* عمل می کند (۵). یافته های مطالعه حاضر نشان می دهد که ورزش هوازی با حجم متوسط تأثیر بارز بر بیان ژن *TFAM* گروه دیابتی دارد. مداخله ورزش از جنبه شدت و زمان اجرا، مسیرهایی را فعال می کند که به طور خاص باعث افزایش بیان *TFAM* در شرایط دیابت می شوند. در مطالعه حاضر از دلایل محتمل افزایش بیان ژن *TFAM* در گروه مداخله برنامه سه روز ورزش در هفته، شاید افزایش متناسب بیان ژن های *PGC-1 $\alpha$*  و *NRF2* باشد. زیرا در وضعیت دیابت، اختلال عملکرد میتوکندری شایع بوده و آن با کاهش بیوژنز میتوکندری و اختلال در فسفریلاسیون اکسیداتیو همراه است (۵). بنابراین افزایش بیان ژن *TFAM* در گروه دیابتی مداخله ورزشی، احتمالاً یک پاسخ جبرانی سازگار شونده برای مقابله با این نقص های میتوکندریایی باشد، بطوری که به بهبود همانندسازی و رونویسی DNA میتوکندری در افراد دیابتی کمک می کند. اما این که بیان ژن *TFAM* در برنامه تمرینی ۵ روز در هفته تغییر معنی داری نداشت، احتمالاً این فرضیه را مطرح می کند که در برنامه تمرین های شدید و مزمن، مسیر سیگنال دهی فوق مختل شده و در نتیجه به بروز اختلال در سازگاری های فیزیولوژیک میتوکندریایی و افت بهبود عملکرد آن می انجامد (۳۹).

هم چنین بیان ژن *NRF1* بدون توجه به میزان شدت تمرین هوازی تغییر معنی دار در گروه های دیابتی مداخله نداشت. در حالی که برنامه ورزش مستقیماً *PGC-1 $\alpha$*  و *NRF2* را تعدیل می کند، در نتیجه بیان *NRF1* ممکن است نیاز به مداخله طولانی مدت تری داشته تا تغییرات قابل توجهی نشان دهد.

فعال سازی AMPK و MAPK (p38) Mitogen- (activated protein kinase) *PGC-1 $\alpha$*  را فسفریله و فعال سازد که منجر می شود *NRF2* از کمپلکس KEAP1 رها شده و به هسته سلول انتقال یافته و در نتیجه بیان آنزیم های آنتی اکسیدانی میتوکندری را افزایش دهد و سرانجام بهبود عملکرد میتوکندری درون سلولی را به دنبال داشته باشد (۳۴، ۳۵).

در مطالعه حاضر اهمیت فعالیت هوازی متوسط با دو حجم تمرین روزانه روی رت های دیابتی نشان داد که در گروه رت های نرو استار با سه روز تمرین در هفته، بیان ژن های *PGC-1 $\alpha$* ، *NRF2* و *TFAM* نسبت به گروه دیابتی شش افزایش معنی داری داشت. اما تغییرات همسانی در برنامه مداخله ۵ روز تمرین در هفته، رخ نداد. در این راستا نتایج بررسی باقریان و همکاران (۲۰۲۰)، Wang و همکاران (۲۰۲۰) نشان داد که بافت قلب رت های نر دیابتی، به دنبال فعالیت ورزشی بیان ژن *PGC-1 $\alpha$*  افزایش داشت (۱۶، ۳۶). هم چنین گزارش سیفی و همکاران (۲۰۲۳) نشان داد که بدنبال ۶ هفته تمرین استقامتی میزان پروتئین *PGC-1 $\alpha$*  و *NRF2* افزایش می یابد که با نتایج تحقیق حاضر همسو بودند (۲۱)، اما این نتایج با یافته های Chavanelle و همکاران (۲۰۱۷) همسو نبود (۳۷). هم چنین مطالعه طاهری گندمانی و همکاران (۱۴۰۱) در بیان ژن *TFAM* رت های نر که تحت تأثیر دو مداخله تمرینی، تغییر معنی داری را نشان نداد (۳۸). به نظر می رسد اجرای ورزش بیش از حد ممکن است مسیره های استرس زا مانند JNK را فعال کرده یا از طریق افزایش تولید ROS بدون بازیافت کافی، *NRF2* را به طور مزمن سرکوب کند (۳۹). این موضوع ممکن است نشان دهنده یک اثر آستانه ای باشد که در آن مختصات برنامه تمرین مفرط در هر دو مولفه حجم و شدت کار، استرس اکسیداتیو و التهاب طولانی مدتی ایجاد می کند که احتمالاً مزیت های سازگاری های فیزیولوژیک ناشی از ورزش های با حجم و شدت بالا را کم رنگ کند.

در شرایط T2DM به دلیل ایجاد شرایط استرس اکسیداتیو، التهاب و اختلال در فرایند متابولیسم انرژی، یک عامل خطر بالقوه برای سلامت دستگاه قلب می باشد و کاهش در بیان ژن های *NRF2* و *PGC-1 $\alpha$*  به عنوان عوامل برجسته در مسیر بیوژنز و عملکرد میتوکندری، می تواند به کاهش ظرفیت میتوکندری و افزایش آسیب های اکسیداتیو بیانجامد. به نظر می رسد که مداخله حجم بار متوسط تمرینات ورزش هوازی می تواند از طریق فعالسازی ژن های در گیر، عملکرد میتوکندری و مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو را در بافت قلب بهبود بخشد.

در پرتو مطالعات آتی سایر محققین، با ترکیب مداخله ورزش هوازی متوسط همراه داروهای فعال کننده AMPK، چشم انداز جدید در مسیر ارزیابی عملکرد قلبی بیماران T2DM گشوده خواهد شد. هم چنین امکان بررسی مداخله ورزش تناوبی بیشینه (HIIT) بر بیان ژن های منتخب بیوژنز میوکارد رت های دیابتی می تواند توسط سایر پژوهشگران در حیطه علوم آزمایشگاهی راه گشا باشد.

### سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان نامه دکتری آقای صادق جعفری در دانشکده علوم ورزشی دانشگاه بوعلی سینا می باشد، از اساتید گران قدر که در مراحل مختلف این پژوهش، با راهنمایی های ارزنده و سازنده خود اینجانب را یاری فرمودند و از هیچ کوششی در این زمینه دریغ نمودند کمال تشکر و قدردانی به عمل می آید.

در راستای تحلیل نتایج مولکولی مطالعه حاضر، پارامترهای منتخب بیوشیمیایی نیز در گروه تمرینی ۳ روز ورزش هوازی متوسط در هفته تغییرات معنی دار در FBS (Fasting Blood Sugar) و HbA1c (Hemoglobin A1c) حاصل شد که تقریباً بیانگر تاثیر مداخله ورزش در افزایش مصرف گلوکز در عضلات اسکلتی فعال است (۴۴-۴۰). فعالیت ورزش موجب انتقال GLUT4 از ذخایر درون سلولی به سمت غشا می شود. مداخله ورزش این عمل انتقال را با فعال ساختن AMPK انجام می دهد. علاوه بر این، ورزش باعث انقباض عضلات اسکلتی فعال و افزایش یون کلسیم در شبکه سارکوپلاسمی می شود. این افزایش در کلسیم سلولی نیز GLUT4 (Glucose transporter type 4) را به سمت غشا هدایت می کند. هم چنین عامل ورزش باعث افزایش حساسیت به انسولین از مسیر افزایش فعالسازی مسیر PI3K/Akt و کاهش سطوح گلوکاگون و نیز فعالسازی AMPK در بافت کبد می شود (۴۵، ۴۶). کاهش HbA1c در طی ورزش را می توان به دلایلی هم چون کاهش سطوح پایه گلوکز خون و بهبود در عملکرد سیستم قلبی عروقی و جریان سیستمیک و در نتیجه افزایش سرعت جایگزینی هموگلوبین نسبت داد (۴۷، ۴۸). در مقابل، افزایش حجم تمرین به پنج روز در هفته که منجر به تغییر معنی دار در سطوح FBS و HbA1c نشد. این احتمال هست که مداخله ورزش با حجم کار بیش تر، اندازه خستگی عضلانی و افزایش ROS و به دنبال آن اثرات متابولیکی منفی نیز می تواند نقش ایفا کند. به طور کلی به نظر می رسد که درک جزئیات مکانیسم بیوشیمیایی و شناسایی عوامل موثر در بروز سطح تغییرات این دو پارامتر متابولیک به مطالعات بیش تر نیاز باشد.

## References

1. Ramaccini D, Montoya-Urbe V, Aan FJ, Modesti L, Potes Y, Wieckowski MR, et al. Mitochondrial function and dysfunction in dilated cardiomyopathy. *Front Cell Dev Biol* 2021; 8: 624216. PMID: 33511136.
2. Galloway CA, Yoon Y. Mitochondrial dynamics in diabetic cardiomyopathy. *Antioxid Redox Signal* 2015; 22(17): 1545-1562. PMID: 25738230.

3. Kaludercic N, Di Lisa F. Mitochondrial ROS formation in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med* 2020; 7: 12. PMID: 32133373.
4. Memme JM, Erlich AT, Phukan G, Hood DA. Exercise and mitochondrial health. *J Physiol* 2021; 599(3): 803-817. PMID: 31674658.
5. Quan Y, Xin Y, Tian G, Zhou J, Liu X. Mitochondrial ROS-Modulated mtDNA: a potential target for cardiac aging. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020: 9423593. PMID: 32308810.
6. Chen L, Qin Y, Liu B, Gao M, Li A, Li X, et al. PGC-1 $\alpha$ -mediated mitochondrial quality control: molecular mechanisms and implications for heart failure. *Front Cell Dev Biol* 2022; 10: 871357. PMID: 35721484.
7. Vainshtein A, Tryon LD, Pauly M, Hood DA. Role of PGC-1 $\alpha$  during acute exercise-induced autophagy and mitophagy in skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 2015; 308(9): C710-C719. PMID: 25673772.
8. Halling JF, Pilegaard H. PGC-1 $\alpha$ -mediated regulation of mitochondrial function and physiological implications. *Appl Physiol Nutr Metab* 2020; 45(9): 927-936. PMID: 32516539.
9. Hadjispyrou S, Giannopoulos A, Philippou A, Theos A. Mitochondrial dysfunction and sarcopenic obesity: the role of exercise. *J Clin Med* 2023; 12(17): 5628. PMID: 37685695.
10. Punitha I, Rajendran K, Shirwaikar A, Shirwaikar A. Alcoholic stem extract of *Cosciniumfenestratum* regulates carbohydrate metabolism and improves antioxidant status in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2005; 2(3): 375-381. PMID: 16136216.
11. Najafi M, Asad MR, Rahimi M, Souri R, Ahvar A. The effect of exercise with different intensity on glucose transporter 4 (GLUT4) gene expression in skeletal muscle of obese male rats. *J Arak Univ Med Sci* 2018; 21(4): 98-108.
12. Ebrahimnezhad N, Nayebifar S, Soltani Z, Khoramipour K. High-intensity interval training reduced oxidative stress and apoptosis in the hippocampus of male rats with type 2 diabetes: The role of the PGC1 $\alpha$ -Keap1-Nrf2 signaling pathway. *Iran J Basic Med Sci* 2023; 26(11): 1313-1320.
13. Gureev AP, Shaforostova EA, Popov VN. Regulation of mitochondrial biogenesis as a way for active longevity: interaction between the Nrf2 and PGC-1 $\alpha$  signaling pathways. *Front Genet* 2019; 10: 435. PMID: 31139208.
14. Whitman SA, Long M, Wondrak GT, Zheng H, Zhang DD. Nrf2 modulates contractile and metabolic properties of skeletal muscle in streptozotocin-induced diabetic atrophy. *Exp Cell Res* 2013; 319(17): 2673-2683. PMID: 23896025.
15. Miao W, Chen M, Chen M, Cui C, Zhu Y, Luo X, et al. Nrf2 Overexpression Aggravates Ferroptosis and Mitochondrial Dysfunction by Regulating the PGC-1 $\alpha$  Signaling in Diabetes-Induced Heart Failure Mice. *Mediators Inflamm* 2022; 2022: 8373389. PMID: 36081650.
16. Zhu N, Yan X, Li H, Wang H. Clinical significance of serum PGC-1 alpha levels in diabetes mellitus with myocardial infarction patients and reduced ROS-oxidative stress in diabetes mellitus with myocardial infarction model. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020; 13: 4041-4049. PMID: 33149643.
17. Khayampour N, Peeri M, Azarbayjani MA, Delfan M. Effects of High Intensity Interval

- Training on the Gene Expression of PGC1-A, CS and P-53 in the Cardiomyocyte of Male Obese Rats in Type 2 Diabetes. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci* 2020; 28(5): 3029-3041.
18. Samaie SS, Ravasi AA, Choobineh S, Delfan M. The effect of an aerobic exercise course on the genes expression of Sirt-1 and PGC-1 $\alpha$  in the left ventricle of rats with type 2 diabetes. *Sport Physiol Manag Investig* 2022; 14(3): 141-151.
19. Fallahpour Nooshabadi S, Kazemzadeh Y, Gorzi A. The effect of eight weeks of daily normobaric hypoxia (60 minutes) on PGC1 $\alpha$  content of soleus muscle, insulin resistance, and fasting glucose in type 2 diabetic rats. *Ebnesina* 2020; 22(4): 89-94.
20. Jokar M, Sherafati Moghadam M, Salesi M. The effect of endurance exercise on the content of ampk and pgc-1 $\alpha$  proteins in the left ventricular heart tissue of rats with type 2 diabetes. *Iran J Diabetes Metab* 2020; 19(5): 252-260.
21. Nabilpour M, Sifi-Skishahr F, PourRahim A. The effect of high-intensity interval training with sodium citrate on the expression of PGC-1 $\alpha$  and NRF2 in soleus muscle of rats. *Stud Med Sci* 2023; 34(6): 299-307.
22. Ebrahimpour M, Farajtabar Behrestaq S. The effect of aerobic exercise and aqueous garlic extract on markers of cardiac mitochondrial biogenesis in diabetic rats. *Feyz* 2024; 28(3): 253-260.
23. Dinkova-Kostova AT, Abramov AY. The emerging role of Nrf2 in mitochondrial function. *Free Radic Biol Med* 2015; 88: 179-188. PMID: 25975984.
24. Jiang Q, Ji A, Li D, Shi L, Gao M, Lv N, et al. Mitochondria damage in ambient particulate matter induced cardiotoxicity: Roles of PPAR alpha/PGC-1 alpha signaling. *Environ Pollut* 2021; 288: 117792. PMID: 34280742.
25. Mehrpuya E, Keshavarz S, Banitalebi E, Naghizadeh H, Ramezani J. Effect of aerobic exercise on the expression of Ppargc-1 $\alpha$  and SIRT1 in cardiac muscle of diabetic male wistar rats. *Res Mol Med* 2021; 9(4): 259-266.
26. Ramadhan AY, Soetikno V. Molecular Adaptation of Cardiac Remodeling in Metabolic Syndrome: Focus on AMPK, SIRT1 and PGC-1 $\alpha$ . *Mol Cell Biomed Sci* 2024; 8(1): 15-22.
27. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15019. PMID: 27189025.
28. 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- $\alpha$  and NRF-1 genes in the heart tissue of obese diabetic male rats. *Feyz* 2024; 28(1): 58-67.
29. 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 Pract Stud Biosci Sport* 2022; 10(21): 8-18.
30. Longo M, Zatterale F, Spinelli R, Naderi J, Parrillo L, Florese P, et al. Altered H3K4me3 profile at the TFAM promoter causes mitochondrial alterations in preadipocytes from first-degree relatives of type 2 diabetics. *Clin Epigenetics* 2023; 15(1): 144. PMID: 37679776.
31. Yu S, Lu X, Li C, Han Z, Li Y, Zhang X, et al. TFAM and Mitochondrial Protection in Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2024; 17: 4355-4365.

32. Wang Y, Wang J, Tao SY, Liang Z, Xie R, Liu NN, et al. Mitochondrial damage-associated molecular patterns: A new insight into metabolic inflammation in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2024; 40(2): e3733. PMID: 37823338.
33. Palmeira CM, Rolo AP, Berthiaume J, Bjork JA, Wallace KB. Hyperglycemia decreases mitochondrial function: the regulatory role of mitochondrial biogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 225(2): 214-220. PMID: 17761203.
34. Asmann YW, Stump CS, Short KR, Coenen-Schimke JM, Guo Z, Bigelow ML, et al. Skeletal muscle mitochondrial functions, mitochondrial DNA copy numbers, and gene transcript profiles in type 2 diabetic and nondiabetic subjects at equal levels of low or high insulin and euglycemia. *Diabetes* 2006; 55(12): 3309-3319. PMID: 17130474.
35. Norrbom J, Sundberg CJ, Ameln H, Kraus WE, Jansson E, Gustafsson T. PGC-1 $\alpha$  mRNA expression is influenced by metabolic perturbation in exercising human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2004; 96(1): 189-194. PMID: 12972445.
36. Bagherian M, Banaeifar A, Arshadi S, Azarbayjani M. The effect of exercise type on the expression of PGC-1 $\alpha$  and heart tissue triglyceride content in rats with fatty liver (NAFLD). *Stud Med Sci* 2020; 31(4): 282-294.
37. 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 Rep* 2017; 7: 204. PMID: 28303003.
38. Taheri Gandmani R, Demirchi A, Mirzaei B. The effect of high and moderate resistance training intensities on the gene expression of AMPK, PGC-1 $\alpha$ , TFAM and cytochrome-C of cardiac myocytes in elderly Wistar rats. *Iran J Physiol Pharmacol* 2022; 6: 1-9.
39. Radak Z, Chung HY, Goto S. Exercise and hormesis: oxidative stress-related adaptation for successful aging. *Biogerontology* 2005; 6: 71-75. PMID: 15834665.
40. Yousefipoor P, Tadibi V, Behpoor N, Parnow A, Delbari M, Rashidi S. Effects of aerobic exercise on glucose control and cardiovascular risk factor in type 2 diabetes patients. *Med J Mashhad Univ Med Sci* 2015; 57(9): 976-984.
41. Ramezani S, Poorrahim A, Yaghoubi M, Rasuli M. The effect of different types of exercise on indicators related to type 2 diabetes: A systematic review. *Feyz* 2023; 27(3): 340-354.
42. Siavoshy H, Heidarianpour A. Effects of three type exercise training programs on FBS and HbA1C of elderly men with type 2 diabetes. *Iran J Diabetes Obes* 2017; 9(1): 14-19.
43. Mahmoudi Y, Gholami M, Nikbakht H, Ebrahim K, Bakhtiyari S. Effect of high intensity interval training with metformin on lipid profiles and HbA1c in diabetic rats. *Iran J Diabetes Obes* 2018; 10(3): 144-150.
44. Olayaki LA, Okesina KB, Jesubowale JD, Ajibare AJ, Odetayo AF. Orange peel extract and physical exercise synergistically ameliorate type 2 diabetes mellitus-induced dysmetabolism by upregulating GLUT4 concentration in male wistar rats. *J Med Food* 2023; 26(7): 470-479. PMID: 37379466.
45. Kumar AS, Maiya AG, Shastry B, Vaishali K, Ravishankar N, Hazari A, et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-

- analysis. *Ann Phys Rehabil Med* 2019; 62(2): 98-103. PMID: 30553010.
46. Karstoft K, Pedersen BK. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. *Immunol Cell Biol* 2016; 94(2): 146-150. PMID: 26568029.
47. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305(17): 1790-1799. PMID: 21540423.
48. Fajriyah N, Sudiana IK, Wahyuni ED. The effects from physical exercise on the blood glucose levels, HbA1c and quality of life of type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. *J Ners* 2020; 15(1): 486-496.