



اثر حفاظتی تمرین تداومی و تناوبی همراه با مصرف آتورواستاتین بر بیان PGC1 α و TFAM میوسیت‌های قلبی رت‌های سالمند

مجتبی رسولیان: دانشجوی دکتری، مرکز تحقیقات طب ورزشی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران
جمشید بنایی بروجنی: استادیار، مرکز تحقیقات طب ورزشی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران (* نویسنده مسئول) Jamshid.banaei@gmail.com
پروین فرزانه‌گی: استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

تمرین تناوبی و تداومی،
آتورواستاتین،
بیویژنر میتوکندریایی،
دیابت

زمینه و هدف: یکی از شایع‌ترین مشکلات جسمی در دوران سالمندی بیماری مزمن دیابت است. این مسأله از شدت و حساسیت بیشتری برخوردار است؛ بنابراین، پژوهش حاضر با هدف تعیین اثر حفاظتی تمرین تداومی و تناوبی همراه با مصرف آتورواستاتین بر بیان PGC1 α و TFAM میوسیت‌های قلبی رت‌های سالمند انجام شد.

روش کار: در این مطالعه تجربی، ۳۵ سر موش صحرایی نر م سن به ۷ گروه مساوی: دیابتی، کنترل سالم، تداومی + دیابتی، تناوبی + دیابتی، آتورواستاتین + دیابتی، تناوبی + آتورواستاتین + دیابتی، تداومی + آتورواستاتین + دیابتی تقسیم شدند. دیابت نوع دو با استرپتوزوتو سین (STZ) در موش‌ها القا شد. گروه‌های تمرینی به مدت هشت هفته برنامه تمرینی دویدن را روی تردمیل انجام دادند. تمرین تداومی هفته اول با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه مدت پنج دقیقه سپس هر هفته با افزایش سرعت ۱ تا ۲ متر بر دقیقه به مدت ۱ تا ۲ دقیقه به زمان دویدن افزوده شد. تمرین تناوبی شامل ۲۹-۲۵ دقیقه دویدن روی تردمیل بدون شیب و با سرعت ۱۵ متر در دقیقه برای هفته اول بود. هر هفته یک متر بر دقیقه اضافه شد تا در هفته هشتم به ۲۲ متر بر دقیقه رسید. به گروه‌های آتورواستاتین و آتورواستاتین تمرین (۲ میلی گرم/کیلوگرم) آتورواستاتین تزریق شد. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، موش‌های صحرایی تشریح شدند؛ برای تجزیه و تحلیل آماری از تحلیل واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی داری $P \leq 0.05$ استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد القای دیابت نوع دو باعث کاهش بیان PGC1 α و TFAM ($p=0.000$) در گروه‌های دیابتی، تداومی + دیابتی، تناوبی + دیابتی، آتورواستاتین + دیابتی، تناوبی + آتورواستاتین + دیابتی، تداومی + آتورواستاتین + دیابتی نسبت به گروه سالم شد. تجویز آتورواستاتین به تنهایی و یا همراه با تمرین ورزشی سبب افزایش معنی داری در بیان ژن‌های PGC1 α و TFAM ($p=0.000$) میوسیت‌های قلبی گردید؛ اما اختلاف معنی داری بین گروه‌های تمرینی با هم و با گروه آترو استاتین مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: احتمالاً ترکیبی از تمرین تناوبی و تداومی و آتورواستاتین ممکن است بیان ژن‌های مرتبط با بیویژنر میتوکندریایی را در بیماری دیابتی به طور مثبتی تنظیم کند و موجب افزایش ظرفیت متابولیکی در این بیماران شود.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Rasoolian M, Banaei Borojeni J, Farzanegi P. Effect of Two Types of Exercise Combined with Atorvastatin on PGC1 α and TFAM Expression of Cardiac Myositis in Elderly Rats. Razi J Med Sci. 2022;29(6):155-168.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با 3.0 CC BY-NC-SA صورت گرفته است.



Original Article

Effect of Two Types of Exercise Combined with Atorvastatin on PGC1 α and TFAM Expression of Cardiac Myositis in Elderly Rats

Mojtaba Rasoolain: PhD Candidate, Sport Medicine Research Center, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran

Jashid Banaei Borojeni: Assistant Professor, Sport Medicine Research Center, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran (* Corresponding author) email? Jamshid.banaei@gmail.com

Parvin Farzanegi: Assistant Professor, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

Abstract

Background & Aims: Diabetes mellitus is a common metabolic disease that occurs with high blood sugar due to a lack of insulin secretion, insulin resistance, or a combination of both (1). One of the possible mechanisms for resistance to insulin and type 2 diabetes is dysfunction and impaired mitochondrial biogenesis (3). Mitochondrial density and function are associated with cardiovascular disease, sarcopenia, insulin resistance and type 2 diabetes, the aging process, and aerobic capacity (5, 6). Today, a complete understanding of mitochondrial biogenesis is associated with an understanding of various cellular pathological conditions (7). Mitochondria play a role in increasing mitochondrial function. Quality, mitochondria represent an improvement in mitochondrial biogenesis. In tissues with high oxidative capacity, such as skeletal muscle, activated by gamma receptor joint proliferator, an alpha activated by peroxisome proliferator (PGC-1 α) is considered to be the most important regulator of biogenesis and mitochondrial function (3). TFAM is a transcription and replication agent for mitochondrial DNA and plays an important role in mitochondrial biogenesis processes (8). A study by Madrasa (2018) showed that decreased expression of this group of genes is associated with decreased capacity, whole body aerobics in patients with type 2 diabetes and decreased expression of PGC-1 α and nuclear genes encoding mitochondria in individuals. Insulin resistance can mean that these people have low levels of aerobic exercise (3). Exercise can play an important role in accelerating mitochondrial biogenesis, possibly leading to a reduction in mitochondrial dysfunction that occurs during the aging process, metabolic diseases such as type 2 diabetes, and conditions of muscle inactivity resisting fatigue and increasing the quality of life (7). The method of training is in the form the although metabolic control is available in type2 diabetes (25). The effect of aerobic exercise and the chemical drug atrostatin on the expression of genes affecting the mitochondrial biogenesis of cardio myositis in samples with type 2 diabetes has not been studied and because of its importance in controlling mitochondrial function following diabetes. Type 2 is impaired, it is necessary to study it, so the aim of the present study was to investigate the protective effect of continuous and intermittent exercise with atrostatin on some markers of mitochondrial biogenesis signaling myositis (PGC-1 α and TFAM) in diabetic elderly rats.

Methods: Thirty-five male rats (20 weeks old) weighing between 300 and 350 g were randomly divided into 7 groups. Diabetes was induced in 6 groups. To make diabetic mice, streptozotocin (STZ) was injected intraperitoneally at a dose of 50 mg per kg body weight (26). Atorvastatin was taken orally after a meal at a dose of 2 mg per kg body weight (27). The first week of continuous training program at a speed of 15 meters per minute for five minutes, the rats started running on the treadmill. Then, every week, increasing the speed by 1 to 2 meters per minute for 1 to 2 minutes increases the running time. 48 hours after the last training session with 10 to 12 hours of night fasting, intraperitoneal injection of a combination of ketamine and xylazine was performed in anesthetized mice and tissue samples were taken. Their heart tissue was isolated and stored at -80 ° C and then transferred to a laboratory for genetic testing. To investigate the significant changes in each of the research changes between different groups, one-way analysis of variance was used and if a statistically significant difference was observed to determine the location of ANOVA, Tukey post hoc test was used. Significance level P <0.05 was considered for all calculations.

Results: In the present study, the effect of continuous and intermittent exercise combined with atorvastatin administration on PGC-1 α and TFAM gene expression in cardiac myocytes of elderly diabetic rats was investigated. The first finding of the present study showed that the expression of

Keywords

Mitochondrial
Biogenesis,
Atorvastatin,
Training

Received: 25/06/2022

Published: 27/08/2022

PGC-1 α gene in cardiac myocytes of rats with type 2 diabetes was significantly reduced compared to the healthy control group, while after 8 weeks of intervention, the mean PGC-1 α to significantly decreased compared to the healthy control group, while after 8 weeks of intervention, the mean PGC-1 α increased in the exercise and atorvastatin groups, but in the combined intervention group, this increase was significantly greater.

Conclusion: It seems that taking atorvastatin with 8 weeks of continuous and intermittent physical activity has been able to make changes beyond taking atorvastatin alone or continuous and intermittent exercise. In this regard, Baghdad et al. (2019) by examining the effect of 8 weeks of aerobic exercise on the expression of RGC-1 α gene in heart tissue in diabetic rats, concluded that aerobic exercise significantly increases the concentration of PGC-1 α in heart tissue (29). However, in contrast to the findings of Chavanel et al. (2017) showed that exercise has no significant effect on the level of PGC-1 α mRNA or other mitochondrial biogenesis regulators such as TFAM (30). One of the most important reasons for inconsistency in Chavanel research with the results of the present study may be the age, sex and race of the subjects as well as the type of training protocol.

PGC-1 α is one of the most important transcriptional coordinator coagulators that positively regulates the expression of genes associated with metabolic and mitochondrial adaptations, thus influencing cardiac substrate selection, mitochondrial function, ATP production capacity, and species production. Reacts to oxygen (ROS). (31) Physical activity is one of the factors that trigger these messaging pathways. In other words, mitochondrial biogenesis in the cell is induced by environmental stimuli such as physical activity (30). Another result of the present study was the decrease in TFAM gene expression in cardiac myocytes of elderly diabetic rats compared to the healthy control group, while after 8 weeks of intervention, a significant increase in TFAM gene expression was observed in atorvastatin and combination groups compared to the patient group. This increase was greater in the combination of diabetic + atorvastatin + periodic exercise. It seems that when the volume of training is the same, the intensity of training can be an effective factor in the expression of TFAM; Therefore, this study showed that with a constant volume of periodic training is more effective than continuous training in the expression of TFAM gene. The present study showed that intermittent and continuous exercise with atorvastatin increased TFAM in the heart cells of elderly diabetic rats, which decreased due to diabetes and aging. Consistent with the results of the present study, Popo et al. Examined the effect of two months of aerobic exercise on skeletal muscle TFAM in human diabetic specimens and reported a significant increase (37). Therefore, the effect of the training period is enhanced at higher intensities. Exercise frequency is also one of the effective factors in increasing mitochondrial biogenesis. Chavanel et al. (2017) have shown that exercise has no significant effect on the level of mRNA PGC-1 α or other mitochondrial biogenesis regulators including TFAM (30). One of the most important reasons for inconsistency in Chavanel research with the results of the present study may be in the condition of the subject and the type of muscle fiber as well as the type of training protocol. TFAM is a high-mobility transcription factor group responsible for replication and transcription of mitochondrial DNA. Impairment of the TFAM target specifically in cardiac tissue leads to a significant reduction in electron transport capacity, spontaneous cardiomyopathy, and heart failure. In contrast, increased TFAM expression in cardiac tissue protects against heart failure due to myocardial infarction.

Another finding of the present study was the positive and significant effect of atorvastatin on the expression of TFAM and PGC-1 α genes in mice with type 2 diabetes. Studies show that atorvastatin improves mitochondrial function and prevents apoptosis in myocardial hypertrophy (41). In the present study, Chen et al. (2018) inhibited the decrease in the expression of PGC-1 α and UCP3 in mice with myocardial insufficiency by treatment with atorvastatin (42). According to the results obtained in the present study, the effects of atorvastatin may be fundamentally different in different patients and with different races, and also its effects may vary depending on the dose or duration of use and the type of statin used. However, the effect of co-administration of atorvastatin and exercise with TFAM and PGC-1 α on cardiac tissue has not been investigated. Reduces oxidative stress and inflammation in a variety of metabolic syndrome diseases such as diabetes and therefore improves these diseases by inhibiting mitochondrial damage (45). The combined use of both has more effective therapeutic effects on type 2 diabetes. The results of this study on improving heart function have been confirmed by previous studies.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Rasoolian M, Banaei Borojeni J, Farzanegi P. Effect of Two Types of Exercise Combined with Atorvastatin on PGC1 α and TFAM Expression of Cardiac Myositis in Elderly Rats. Razi J Med Sci. 2022;29(6):155-168.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

مقدمه

دیابت ملیتوس بیماری متابولیکی شایعی است که با افزایش قند خون ناشی از کمبود ترشح انسولین، مقاومت انسولینی و یا ترکیب هر دو مورد رخ می‌دهد (۱). مطالعات نشان داده‌اند که خطر ابتلا به دیابت با افزایش سن افزایش می‌یابد؛ به همین دلیل به این نوع از بیماری، دیابت بزرگسالان نیز گفته می‌شود (۲). یکی از مکانیسم‌های احتمالی برای مقاومت، به انسولین و دیابت نوع دو ناکارآمدی و اختلال در بیوژنز میتوکندری است (۳). اصلی‌ترین نقش میتوکندری، در متابولیسم سلول است که باعث شده میتوکندری به عنوان بازیگر کلیدی در عملکردهای متعدد و مسائل مربوط به سلامت نقش ایفاء نماید (۴) تراکم و عملکرد میتوکندری با بیماری قلبی عروقی، سارکوپنیا، مقاومت انسولین و دیابت نوع ۲، فرآیند پیری و ظرفیت هوازی (۵،۶)، مرتبط می‌باشد. امروزه درک کامل از بیوژنز میتوکندری با فهم شرایط مختلف پاتولوژیک سلول مرتبط است (۷). برای افزایش عملکرد میتوکندری دو عامل کمیته کیفیت، میتوکندری نقش دارند. کمیت، میتوکندری در ارتباط با تعداد و اندازه میتوکندری است که از طریق دو فرآیند فیوژن و فوژن انجام می‌شود؛ اما کیفیت، میتوکندری به منزله بهبود در بیوژنز میتوکندری است. در بافت‌هایی با ظرفیت، اکسیداتیو بالا مانند عضله اسکلتی، فعال شده با تکثیر کننده مشترک گیرنده گاما یک آلفا فعال شده با تکثیر کننده پراکسی زوم (PGC-1 α) (peroxisome proliferator-activated receptor-coactivator-1 α) به عنوان مهمترین تنظیم کننده بیوژنز و عملکرد میتوکندری در نظر گرفته می‌شود (۳). TFAM عامل رونویسی و همانند سازی DNA میتوکندری است و نقش مهمی را در فرایند های بیوژنز میتوکندریایی برعهده دارد (۸). TFAM پروتئینی است که قدرت اتصال، پیچاندن و باز کردن مارپیچ DNA را دارا می‌باشد. این پروتئین چنین اعمالی را بدون داشتن توالی اختصاصی انجام می‌دهد (۹). در شرایط پایدار، محتوای میتوکندریایی عضله، همراه با کیفیت منابع و عملکرد این اندامک، حاصل مسیرهای سنتز (بیوژنز) و تخریب (میتوفاژی) است. در مطالعه ای مدرسا (Madrasa) (۲۰۱۸) نشان داده شد که کاهش بیان این گروه از ژن‌ها با کاهش ظرفیت،

هوازی کل بدن در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو همراه است و کاهش بیان PGC-1 α و ژن‌های هسته‌ای کد کننده میتوکندری در افراد مقاوم به انسولین می‌تواند بدین معنی باشد که این افراد از سطح پایین تمرین هوازی برخوردارند (۳).

تمرینات ورزشی می‌توانند نقش مهمی در شتاب بخشیدن به میزان بیوژنز میتوکندری داشته باشند، احتمالاً می‌تواند منجر به کاهش عملکرد بد میتوکندری شود که در طی فرآیند پیری، بیماری‌های متابولیک مانند دیابت نوع دو و شرایط بی‌فعالیتی عضلانی رخ می‌دهد و این نقش از طریق مقاومت در برابر خستگی و افزایش کیفیت زندگی انجام شود (۷). باید اذعان نمود که در حال حاضر هیچ راه درمانی برای بهبود قطعی دیابت نوع دو شناخته نشده است؛ اما در مراحل اولیه با تغییر شیوه زندگی اعم از تغذیه سالم، فعالیت بدنی و نیز کنترل استرس قابل درمان خواهد بود (۱۰). اجرای تمرینات هوازی به عنوان جزء ضروری در درمان دیابتی نوع دو به منظور بهبود سلامت قلب و عروق در این افراد در نظر گرفته می‌شود (۱۱). در بیماران مبتلا به دیابت بیماری‌های قلبی عروقی افزایش دارد (۱۲). مداخله‌های فعالیت‌های بدنی منظم، رژیم‌های غذایی، مشاوره‌های بهداشتی و دارو درمانی، از جمله راه‌هایی است که تا به حال برای پیشگیری و درمان بیماری قلبی-عروقی مطرح شده‌اند (۱۳). در این میان، اگرچه اکثر متخصصان بهداشتی و علوم تندرستی، در مورد روش فعالیت بدنی و رژیم غذایی به عنوان اصولی‌ترین و علمی‌ترین روش کاهش علائم بیماری‌های قلبی-عروقی اتفاق نظر دارند (۱۴). قلب اندامی است که سطح بالایی از ATP را نیاز دارد و یک سوم حجم سیتوپلاسم سلول‌های قلبی را میتوکندری اشغال کرده است. مشخص شده است که عدم تولید انرژی کافی، عامل مهمی در ارتباط با اختلالات قلبی محسوب می‌شود. هیپرتروفی عروق بطنی و هیپرتروفی همراه با افزایش حجم میتوکندری پاسخ جبرانی مهم در این گونه موارد می‌باشد (۱۵). با توجه به عوارض خطرناک و متعددی که دیابت بر بافت‌های مختلف مثل قلب می‌گذارد، ضرورت بررسی راه‌های درمان، کاهش و پیشگیری از آن بیشتر احساس می‌شود. در مطالعه‌ای پاتاناکار (Pattanakuhar) و همکاران (۲۰۱۸) تأثیر تمرین‌های ترکیبی بر

دیابتی نوع دو باید تمرینات ورزشی منظم برای افزایش حساسیت انسولینی، کاهش غلظت گلوکز خون و کاهش چربی بدن داشته باشد (۲۴). اگرچه کنترل متابولیک در دیابت نوع دو در دسترس است (۲۵)؛ اما به طور مشخص اثر تمرین هوازی و داروی شیمیایی آتورواستاتین بر بیان ژن‌های تاثیرگذار بر فرآیند بیوژنز میتوکندری کاردیومیوسیت‌های قلبی در نمونه‌های مبتلا به دیابت نوع دو تا کنون بررسی نشده و به دلیل اهمیت آن در کنترل عملکرد میتوکندری که در پی ابتلا به دیابت نوع دو دچار اختلال می‌شود، لزوم بررسی آن احساس می‌شود که آیا بیوژنز میتوکندری در نمونه‌های دیابتی نوع دو نیز دچار اختلال می‌شود یا خیر؟ بنابراین با توجه به نبود اطلاعات درباره تاثیر ابتلا به دیابت نوع دو و تمرینات تداومی و تناوبی بر بیوژنز میتوکندری کاردیومیوسیت‌های قلبی، هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر دو شیوه تمرینی (تداومی و تناوبی) به همراه مصرف آتورواستاتین بر برخی از مارکرهای سیگنالینگ بیوژنز میتوکندریایی میوسیت‌های قلبی PGC1 α و TFAM) رت‌های دیابتی بود.

روش کار

مطالعه حاضر تجربی و از نوع بنیادی است که به شیوه آزمایشگاهی انجام گرفته است. ۳۵ سررت نر ویستار مسن (۲۰ هفته‌ای) با میانگین وزنی بین ۳۰۰ تا ۳۵۰ گرم به منظور شرکت در مطالعه در مرکز پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری تکثیر شدند. در ادامه رت‌های مورد مطالعه به شیوه تصادفی در ۷ گروه قرار گرفتند. به ۶ گروه دیابت القا شد (گروه کنترل دیابتی، دیابتی+تمرین تداومی، دیابتی+تمرین تناوبی، دیابتی+آتورواستاتین، دیابتی+تمرین تداومی+آتورواستاتین، دیابتی+تمرین تناوبی+آتورواستاتین)

روش القای دیابت: نحوه دیابتی کردن موش‌ها به این صورت بود که به دلیل مسن بودن موش‌ها داروی استرپتوزوتوسین (STZ) با دوز ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت درون صفاقی به آنان تزریق شد و برای اطمینان از دیابتی بودن موش‌ها از گوشه چشم نمونه‌های خونی تهیه گردید و میزان گلوکز

عملکردهای انقباضی و میتوکندری را در عضلات اسکلتی موش‌های چاق مقاوم به انسولین مورد مطالعه قرار دادند. بررسی‌ها نشان داد درمان‌های ترکیبی در موش‌های تغذیه شده با HFD عملکرد عضلات اسکلتی (بیوژنز میتوکندری، PGC1 α و CPT1) را ترمیم کرد (۱۶). خلفی و همکاران (۱۳۹۷) در پژوهشی به بررسی تاثیر تمرین تناوبی با شدت بالا و تمرین تداومی با شدت متوسط بر محتوای میتوکندری و PGC-1 α چربی زیر پوستی در رت‌های نر چاق شده با رژیم غذایی پرچرب پرداختند. نتایج تحلیل داده‌ها نشان داد که HIIT و MICT، به افزایش شایان توجه محتوای پروتئینی PGC-1 α و بیان mtDNA منجر شد. HIIT اثرات بیشتری داشت. به طور کلی، به نظر می‌رسد که HIIT و MICT به افزایش بیوژنز میتوکندری در چربی زیرپوستی منجر شد (۱۷). امروزه تلاش گسترده‌ای برای استفاده از درمان‌های ترکیبی می‌شود (۱۸، ۱۹). درمان‌های ترکیبی روش درمانی در بسیاری از بیماری‌ها مانند دیابت شیرین، بدخیمی‌ها و بسیاری از بیماری‌های دیگر است (۲۰، ۱۹). پژوهش‌های اخیر، علاوه بر ورزش، اثرات بسیار سودمندی از داروهای گروه استاتین‌ها را در جلوگیری از اختلالات قلبی - عروقی در برخی شرایط بیماری‌زایی مانند دیابت را مستقل از اثرات کاهندگی کلسترول خون گزارش کرده‌اند. استاتین‌ها مهارکننده آنزیم ۳- هیدروکسی ۳- متیل گلووتاریل کوآنزیم-آ (HMG-CoA) ردوکتاز هستند به طور گسترده برای کاهش سنتز کلسترول در کبد استفاده می‌گردند. این داروها مسیر تبدیل مولونات به HMG-CoA را مهار می‌کنند و در نتیجه تولید کلسترول را کاهش می‌دهند (۲۱، ۲۲). یکی از ترکیب‌های خانواده استاتین‌ها، آتورواستاتین می‌باشد که نسبت به دیگر اعضای این خانواده عوارض جانبی کمتر و اثر بخشی بیشتری دارد (۲۳). آتورواستاتین می‌تواند عملکرد سلول‌های بتا را با تغییر سطح لیپوپروتئین‌های پروپتوتوتیک و ضد آپوپتوزی تعدیل کند و همچنین می‌تواند در مقاومت به انسولین تاثیر داشته باشد (۲۲). با پژوهش‌های متفاوتی که در زمینه تاثیر فعالیت‌های هوازی و استفاده از داروهای شیمیایی در بیماران دیابتی انجام شده بیماران

جدول ۱- برنامه تمرین تداومی

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
مدت (دقیقه)	۵	۷-۹	۱۰-۱۲	۱۳-۱۴	۱۵-۱۶	۱۷-۱۸	۱۹-۲۰	۲۱-۲۲
سرعت (متر بر دقیقه)	۱۵	۱۶-۱۷	۱۸-۱۹	۲۰-۲۱	۲۲-۲۳	۲۴-۲۵	۲۶-۲۷	۲۸-۲۹

جدول ۲- برنامه تمرین تناوبی

جلسات	عوامل تمرینی	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم	هفته هفتم	هفته هشتم
اول	سرعت (m/min)	۱۵	۱۶	۱۷	۱۸	۱۹	۲۰	۲۱	۲۲
	مدت (min)	۲۵	۳۰	۳۵	۴۰	۴۵	۵۰	۵۵	۶۰
دوم	سرعت (m/min)	۱۵	۱۶	۱۷	۱۸	۱۹	۲۰	۲۱	۲۲
	مدت (min)	۲۶	۳۱	۳۶	۴۱	۴۶	۵۱	۵۶	۶۱
سوم	سرعت (m/min)	۱۵	۱۶	۱۷	۱۸	۱۹	۲۰	۲۱	۲۲
	مدت (min)	۲۷	۳۲	۳۷	۴۲	۴۷	۵۲	۵۷	۶۲
چهارم	سرعت (m/min)	۱۵	۱۶	۱۷	۱۸	۱۹	۲۰	۲۱	۲۲
	مدت (min)	۲۸	۳۳	۳۸	۴۳	۴۸	۵۳	۵۸	۶۳
پنجم	سرعت (m/min)	۱۵	۱۶	۱۷	۱۸	۱۹	۲۰	۲۱	۲۲
	مدت (min)	۲۹	۳۴	۳۹	۴۴	۴۹	۵۴	۵۹	۶۴

از سویی دیگر برنامه تمرین تناوبی شامل ۲۵-۲۹ دقیقه دویدن روی تردمیل بدون شیب و با سرعت ۱۵ متر در دقیقه برای هفته اول بود و هر هفته یک متر بر دقیقه اضافه شد تا در هفته هشتم به ۲۲ متر بر دقیقه رسید. مدت جلسه اول ۲۵ دقیقه بود که هر جلسه یک دقیقه اضافه شد تا در هفته هشتم به ۶۴ دقیقه رسید؛ که با رعایت اصل اضافه بار به صورت پیشرونده برنامه تمرین به مدت پنج روز در هفته و هشت هفته ادامه داشت (جدول ۲).

جمع آوری نمونه‌ها: ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی به منظور از بین رفتن پاسخ داد آخرین جلسه فعالیت ورزشی رت های مورد مطالعه در هر گروه با ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین و زایلازین موش‌ها بی‌هوش شده و نمونه‌گیری‌های بافتی انجام گرفت. بدین ترتیب بافت قلب آنها جدا و در محیط ۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری و سپس به آزمایشگاه انتقال داده شد.

اندازه‌گیری بیان ژن: استخراج RNA با استفاده از ۵۰ میلی‌گرم بافت قلب انجام گرفت. بافت با تیغ جراحی به

سنگش گردید که بالاتر از ۱۲۶ میلی‌گرم بر دسی لیتر به عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای موش‌ها به دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد (۲۶).

نحوه مصرف آتورواستاتین: آتورواستاتین در گروه‌های آتورواستاتین و آتورواستاتین+ تمرین، بصورت روزانه بعد از وعده غذایی با دوز ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن محلول در نرمال سالین به صورت خوراکی و با استفاده از گاوآژ دریافت کردند (۲۷).

روش اجرا: برنامه تمرینی اصلی به مدت هشت هفته انجام گرفت که شامل دو پروتکل تمرین تداومی و تناوبی بود. برنامه تمرین تداومی هفته اول با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه برای مدت زمان پنج دقیقه موش شروع به دویدن روی تردمیل کردند. سپس هر هفته با افزایش سرعت ۱ تا ۲ متر بر دقیقه به مدت ۱ تا ۲ دقیقه بر زمان دویدن افزوده می‌شود. به طوریکه در هفته چهارم سرعت به ۲۰ متر بر دقیقه و زمان دویدن به ۱۳ تا ۱۴ دقیقه می‌رسید و در هفته هشتم سرعت دویدن به ۲۸ تا ۲۹ متر بر دقیقه و مدت زمان ۲۱ تا ۲۲ بود. تعداد جلسات تمرین تداومی پنج مرتبه در هر هفته انجام می‌شد (جدول ۱).

صورت مشاهده تفاوت معنی‌دار آماری جهت تعیین محل ANOVA از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معنی‌داری $P < 0.05$ برای تمام محاسبات در نظر گرفته شد. کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS20 انجام شد. کد اخلاق مطالعه IR.IAU.NAJAFABAD.REC.1400.078 می‌باشد.

یافته‌ها

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد، تفاوت معنی‌دار در میزان تغییرات بیان PGC1 α میوسیت‌ها بین گروه‌های مختلف وجود داشت ($F=24/859, P=0/000$) (جدول ۳).

نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد بین گروه کنترل سالم با دیابتی ($P=0/000$) تفاوت معنی‌داری وجود دارد. پس از هشت هفته مداخله افزایش معنی‌داری در گروه‌های دیابتی+ تمرین تداومی ($P=0/000$) و دیابتی+تمرین تناوبی+آتورواستاتین ($P=0/000$)، دیابتی+تمرین تداومی+آتورواستاتین ($P=0/000$) نسبت به گروه دیابتی مشاهده شد. در گروه دیابتی+آتورواستاتین دیابتی+تمرین تناوبی افزایش کمی مشاهده شد معنی‌دار نبود. همچنین بین گروه‌های تمرینی و آتورواستاتین اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (تصویر ۱).

از دیگر نتایج پژوهش حاضر با استفاده از آزمون آنالیز

قطعات ریز تبدیل کرده و در یک میلی‌لیتر محلول ترايزول حل کرده و با دستگاه همگن‌کننده بافت هموزن شد. برای فاز آبی از ۲۰۰ از میکروگرم کلروفرم استفاده شد. مایع رویی را برداشته و به حجم آن ایزوپروپانول سرد به هدف خالص سازی RNA اضافه کرده و بعد از سانتریفوژ، رسوب شفاف انتهای تیوب را با اتانول ۷۰٪ استریل شسته و در ۲۰ میکرولیتر آب تزریقی حل شد. برای سنجش کمی RNA از دستگاه بیوفتومتر با طول ۲۶۰ نانومتر استفاده شد. میانگین OD خوانده شده ۱/۷۷ بود که نشانگر کارایی مناسب RNA استخراج شده بود. سنتز cDNA هم با استفاده از کیت thermo و براساس دستور شرکت سازنده انجام شد. جهت ارزیابی ژن‌های PGC1 α و TFAM واکنش Real time PCR بر روی cDNAهای سنتز شده با استفاده از Amplicon 2x master mix انجام گرفته و از دستگاه ترموسایکلر step one با استفاده از برنامه زیر استفاده شد: ۱۵ دقیقه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد، ۲۰ ثانیه در ۶۹ درجه سانتی‌گراد و ۶۰ ثانیه در ۶۰ درجه سانتی‌گراد که واکنش محل دوم به بعد ۴۰ بار تکرار شد. میزان بیان ژن مورد نیاز با روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ محاسبه شد.

آنالیزهای آماری: توصیف کمی داده‌ها به صورت میانگین و انحراف استاندارد انجام شد. برای بررسی تغییرات معنی‌داری هر یک از تغییرهای تحقیق، بین گروه‌های مختلف، از روش آنالیز واریانس یک راهه و در

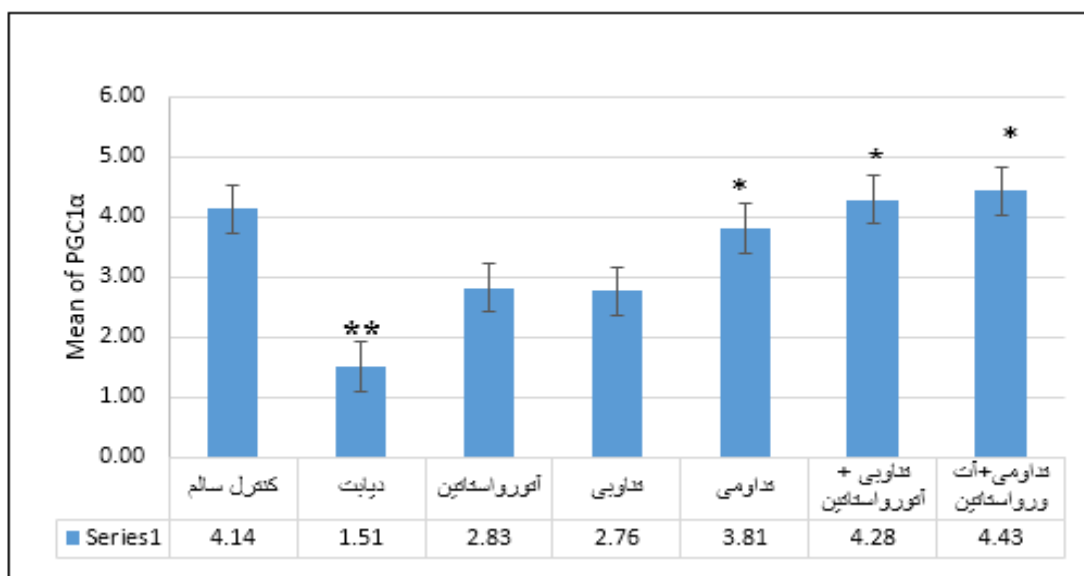
جدول ۳- میانگین و انحراف استاندارد وزن بدن رت‌ها در گروه‌ها (گرم)

گروه	کنترل سالم	دیابتی	دیابتی+تمرین تداومی	دیابتی+تمرین تناوبی	دیابتی+ تمرین تناوبی + آتورواستاتین	دیابتی+تمرین تداومی + آتورواستاتین	متغیر
وزن پیش از مداخلات	۴۴۵/۳۳±۵۰/۱۹	۴۴۲/۲۷±۲/۸	۴۳۴/۲۷±۱/۸	۳۷±۴۳۲/۹	۴۴۷۴/۰۹±۲۴	۴۲۲/۵۸±۴۵/۴۶	وزن پیش از مداخلات
وزن پس از ۸ هفته	۴۴۱/۲۳±۸۷/۹	۴۴۴/۳۷±۱/۶	۴۳۴/۳۵±۶	۳۸±۴۳۶/۷	۴۳۴/۱۵±۸۸/۶۷	۴۲۲/۴۸±۲۵/۴۳	وزن پس از ۸ هفته

جدول ۴- مقایسه متغیرها بین گروه

متغیر	df	F	Sig
PGC1 α	۶	۲۴۸۵۹	*,***
TFAM	۶	۹,۹۹۳	*,***

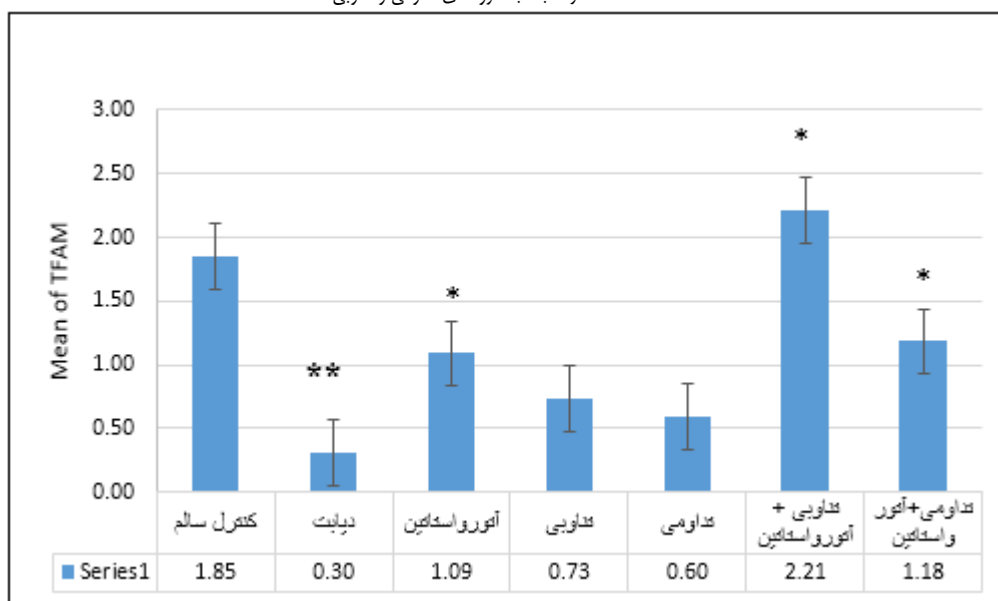
* معنی‌داری آماری در آزمون تحلیل واریانس یک طرفه



تصویر ۱- مقایسه میانگین بیان PGC1α mRNA در بین گروه‌ها (داده‌ها براساس فولد تغییر نسبت به GAPDH)

** اختلاف معنادار نسبت به گروه کنترل سالم؛ اختلاف معنادار نسبت به گروه بیمار و آتورواستاتین

‡: اختلاف معنادار نسبت به گروه‌های تداومی و تناوبی



تصویر ۲- مقایسه میانگین بیان TFAM mRNA در بین گروه‌ها (داده‌ها براساس فولد تغییر نسبت به GAPDH)

** اختلاف معنادار نسبت به گروه کنترل سالم؛ اختلاف معنادار نسبت به گروه بیمار و آتورواستاتین

‡: اختلاف معنادار نسبت به گروه‌های تداومی و تناوبی

هشت هفته تمرین و مصرف آتورواستاتین بین گروه‌های دیابتی با آتورواستاتین ($P=0/015$)، دیابتی + تمرین تداومی + آتورواستاتین ($P=0/005$) و دیابتی + تمرین تناوبی + آتورواستاتین ($P=0/000$) تفاوت معنی داری مشاهده شد. همچنین مقایسه بین گروه‌های ترکیبی و

واریانس یک طرفه، تفاوت معنی دار در میزان تغییرات بیان TFAM میوسیت‌ها بین گروه‌های مختلف بود ($F=9,993$ ، $P=0,000$) (جدول ۳). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد بین گروه‌های کنترل سالم با دیابتی ($P=0/000$) کاهش معنی داری وجود دارد، اما پس از

تمرینی با آتورواستاتین ختلاف معنی‌داری را نشان نداد (تصویر ۲).

بحث

در پژوهش حاضر، تاثیر تمرین ورزشی تداومی و تناوبی همراه با تجویز آتورواستاتین بر بیان ژن PGC-1 α و TFAM میوسیت‌های قلبی رت‌های سالمند دیابتی مورد بررسی قرار گرفته است. اگر چه مطالعات بر روی درمان هابرایدیابت متمرکز شده است، تاکنون هیچ عامل دارویی جهت درمان کامل آن تایید نشده است. بنابراین، اکثریت تلاش‌های بالینی در حال حاضر تمرکز خود را به استراتژی‌های مرتبط با سندرمد متابولیک: چاقی، دیابت، دیس لیپیدمی و فشار خون بالا متمرکز کرده‌اند (۲۸). اولین یافته پژوهش حاضر نشان داد که بیان ژن PGC-1 α میوسیت‌های قلبی رت‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل سالم کاهش یافته است، در حالیکه بعد از ۸ هفته مداخله، میانگین PGC-1 α به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل سالم کاهش یافته است، در حالیکه بعد از ۸ هفته مداخله، میانگین PGC-1 α در گروه‌های تمرین و آتورواستاتین افزایش یافت ولیکن در گروه مداخله ترکیبی این افزایش به طور چشمگیری بیشتر بود. به نظر می‌رسد مصرف آتورواستاتین همراه با ۸ هفته فعالیت بدنی تداومی و تناوبی توانسته تغییراتی را فراتر از مصرف مجزای آتورواستاتین یا تمرین تداومی و تناوبی ایجاد کند. در همین راستا باغدام (Baghadam) و همکاران (۲۰۱۹) با بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین هوازی بر بیان ژن RGC-1 α بافت قلب در رت‌های دیابتی شده با شروع فعالیت از ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و به صورت تدریجی به ۴۰ دقیقه با سرعت ۲۵ متر در دقیقه در هفته هشتم رسید. به این نتایج دست یافتند که تمرین هوازی موجب افزایش معنی‌دار غلظت PGC-1 α بافت قلب می‌شود (۲۹)؛ اما در مقابل یافته‌های چاوانل و همکاران (۲۰۱۷) نشان داده است که تمرین ورزشی تأثیر معناداری بر سطح mRNA PGC-1 α یا دیگر تنظیم‌کننده‌های بیوژنز میتوکندری از جمله TFAM ندارد.

در این تحقیق تعداد ۲۵ سر موش نر دیابتی با سن شش هفته به سه گروه تمرین اینتروال شدید، تمرین مداوم با شدت متوسط و کنترل تقسیم شدند. جوندگان گروه‌های تمرین پنج روز در هفته به مدت ۱۰ هفته روی تردمیل دویدند. موش‌های گروه تمرین مداوم با شدت متوسط به مدت ۸۰ دقیقه با شیب صفر درجه و با ۶۰-۵۰ درصد حداکثر سرعت دویدند. گروه تمرین اینتروال شدید ۱۳ بار به مدت چهار دقیقه با شیب ۲۰ درجه با ۹۰-۸۵ درصد حداکثر سرعت دویدند، به گونه‌ای که بین هر پروتکل دو دقیقه استراحت می‌کردند. در همه گروه‌ها، نشانگرهای عملکرد میتوکندری ارزیابی شد اما تفاوتی در سطوح PGC-1 α ، TFAM وجود نداشت و فقط پروتئین‌های زنجیره انتقال الکترون به میزان کمی در گروه تمرین اینتروال شدید نسبت به گروه کنترل افزایش یافت (۳۰). یکی از مهمترین دلایل عدم هم‌خوانی در تحقیق چاوانل با نتایج تحقیق حاضر ممکن است در سن، جنس و نژاد آزمودنی‌ها و همچنین نوع پروتکل تمرینی باشد.

PGC-1 α یکی از مهم‌ترین کوآکتیویتورهای هماهنگ‌کننده‌های رونویسی است که به طور مثبتی بیان ژن‌های مرتبط با سازگاری‌های متابولیکی و میتوکندریایی را تنظیم می‌کند و در نتیجه بر انتخاب سوپسترای قلبی، عملکرد میتوکندری، ظرفیت تولید ATP و نیز تولید گونه‌های واکنشی اکسیژن (ROS) تأثیر می‌گذارد (۳۱).

بیان ژن PGC-1 α در انسان و موش تحت تاثیر شرایط مختلف محیطی به ویژه وضعیت و فراهمی انرژی سلول قرار می‌گیرد. در نمونه‌های انسانی و بیماری‌های مرتبط با اختلال اندازه و عمل عضله اسکلتی مثل دیابت نوع دو، سارکوپنیا، بیان ژن‌های درگیر در بیوژنز میتوکندری کاهش می‌یابد. به نظر می‌رسد مسیرهای پیغام‌دهی متعددی بیان و عملکرد پروتئین PGC-1 α را در پاسخ به سیگنال‌های استرسی درون و برون سلولی تعدیل می‌کنند (۳۰). انجام فعالیت بدنی یکی از عواملی است که باعث راه‌اندازی این مسیرهای پیغام‌دهی می‌شود؛ به عبارت دیگر بیوژنز میتوکندری در سلول به وسیله محرک‌های محیطی مانند فعالیت

بدنی القا می‌شود (۳۰).

PGC-1 α یکی از مهم‌ترین کواکتیویتورهای (هماهنگ کننده‌های) رونویسی است که به طور مثبتی بیان ژن‌های مرتبط با سازگاری‌های متابولیکی و میتوکندریایی را تنظیم می‌کند و در نتیجه بر انتخاب سوبسترای قلبی، عملکرد میتوکندری، ظرفیت تولید ATP و نیز تولید گونه‌های واکنشی اکسیژن (ROS) تأثیر می‌گذارد (۳۰). در کل سازوکارهای سلولی و مولکولی تغییرات در عملکرد بافت، قلبی به دنبال تمرینات ورزشی به درستی بررسی و درک نشده است که این درک ضعیف نیاز به تحقیقات بیشتری دارد. فعالیت‌های ورزشی را می‌توان به عنوان یک عامل محافظتی برای قلب بیماران دیابتی در نظر گرفت. تحقیقات بسیاری نشان داده‌اند که هنگام فعالیت ورزشی، تغییرات ساختاری و عملکردی بطنی نسبت به سایر بخش‌های قلب بیشتر است (۳۲).

ارتباط بین کاهش سطح PGC-1 α با افزایش سطح انسولین ناشتا و نیز افزایش نمایه‌ی توده‌ی بدنی در افراد مستعد به دیابت مشاهده شده است (۳۳). بنابراین به نظر می‌رسد PGC-1 α نقش مهمی در علت مقاومت به انسولین در ماهیچه‌های اسکلتی انسان دارد. این ارتباط با این واقعیت تقویت می‌شود که در مدل‌های حیوانی منتخب مقاوم به انسولین و مبتلا به دیابت، PGC-1 α کاهش می‌یابد (۳۴). در این خصوص در مطالعات بیماران مبتلا به دیابت و نیز افراد بدون علامت با سابقه‌ی خانوادگی دیابت نوع دو، به طور میانگین ۲۰ تا ۳۶ درصد کاهش بیان PGC-1 α mRNA مشاهده شده است (۳۵).

از دیگر نتایج پژوهش حاضر، کاهش بیان ژن TFAM میوسیت‌های قلبی رت‌های سالمند دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم بود، در حالی که بعد از ۸ هفته مداخله افزایش معنی‌داری در بیان ژن TFAM در گروه‌های آتورواستاتین و ترکیبی نسبت به گروه بیمار مشاهده شد. این افزایش در گروه ترکیبی دیابتی+آتورواستاتین+تمرین تناوبی بیشتر بود؛ که به نظر می‌رسد وقتی که حجم تمرین یکسان باشد شدت تمرین می‌تواند عامل مؤثری در بیان TFAM باشد؛

بنابراین این تحقیق نشان داد که با یک حجم ثابت تمرین تناوبی نسبت به تمرین مداومی در بیان ژن TFAM مؤثرتر است.

افزایش رونویسی PGC1 α عامل تنفس هسته‌ای را تحریک کرده و منجر به افزایش بیان عامل رونویسی میتوکندریایی TFAM و سایر زیر واحدهای میتوکندریایی زنجیره انتقال الکترون می‌شود (۳۶). پژوهش حاضر نشان داد که تمرین تناوبی و مداومی به‌مراه مصرف آتورواستاتین باعث افزایش TFAM در سلول‌های قلبی موش‌های سالمند دیابتی می‌شود که در اثر دیابت و افزایش سن کاهش یافته بود. همسو با نتایج تحقیق حاضر پوپو و همکاران تأثیر دو ماه تمرین هوازی را بر TFAM عضله اسکلتی در نمونه‌های انسانی دیابتی را بررسی کرده و افزایش معنادار آن را گزارش کردند (۳۷). ایسلام و همکاران نیز نتایج مشابهی را گزارش کردند (۳۸). همچنین بختیاری و همکاران (۲۰۱۹) به مقایسه ۱۲ هفته تمرین تناوبی شدید (HIIT) و مداومی با شدت متوسط (MICT) بر بیان پروتئین‌های میتوکندریایی PGC-1 α و TFAM در عضله دوقلو رت‌های سالمند پرداختند. تعداد ۴۵ رت نژاد ویستار سالمند ۲۲ ماهه (۳۷۵-۳۲۵ گرم) تصادفی به سه گروه HIIT، تمرین مداومی با MICT و گروه کنترل تقسیم شدند. تمرین ورزشی در گروه HIIT در هفته اول ۲۰ دقیقه (۲ دقیقه با شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد VO_{2max} و ۲ دقیقه بازیافت) با شدت ۴۵ تا ۵۰ درصد VO_{2max} آغاز شد و در هفته دوازدهم به ۴۸ دقیقه رسید. برنامه تمرینی در گروه MICT با ۲۰ دقیقه (با شدت ۶۵ تا ۷۰ درصد VO_{2max} آغاز و در هفته دوازدهم به ۴۸ دقیقه رسید. بیان پروتئین PGC-1 α در دو گروه HIIT و MICT در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری داشت. همچنین، مقادیر پروتئین PGC-1 α در گروه HIIT در مقایسه با گروه MICT افزایش معناداری داشت. بیان پروتئین TFAM در گروه HIIT و MICT در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری داشت. HIIT در مقایسه با MICT به افزایش بیشتر بیان پروتئین‌های PGC-1 α و TFAM در عضله دوقلو رت‌های سالمند منجر شده است (۳۹).

نقل الکترونی، کاردیومیوپاتی خود به خودی و نارسایی قلبی می شود. در مقابل، افزایش بیان TFAM در بافت قلبی باعث محافظت از نارسایی قلبی ناشی از انفارکتوس میوکارد شده است. مطالعات نشان داده که ROS از طریق اتصال به mtDNA منجر به تخریب و کاهش عملکرد آن می شود. فاکتور رونویسی میتوکندری (TFAM)، به mtDNA متصل و آن را می پوشاند و در حالی که عملکرد میتوکندری را افزایش می دهد، از ROS و تخریب آن محافظت می کند. ورزش از طریق افزایش PGC1 α باعث افزایش TFAM شده و بیوژنز میتوکندریایی را افزایش می دهد. با این حال سالمندی و بی تمرینی می تواند این روند را معکوس کند.

از دیگر یافته پژوهش حاضر، اثر مثبت و معنی دار آتورواستاتین بر بیان ژن های TFAM و PGC-1 α موش های مبتلا به دیابت نوع ۲ بود. مطالعات نشان می دهد آتورواستاتین عملکرد میتوکندری را بهبود می بخشد و از آپوپتوز در هیپرتروفیک میو کارد جلوگیری می کند (۴۱). در راستای پژوهش حاضر چن و همکاران (۲۰۱۸) کاهش در بیان PGC-1 α و UCP3 را در موش هایی با نارسایی میوکارد با درمان با آتورواستاتین مهار کردند (۴۲). کرم پور از ایران نیز نشان داد که استاتین ها در ترکیب با روی در حیوانات آزمایشگاهی موجب کاهش آسیب به بافت پانکراس می شوند و در نهایت موجب کاهش قند خون می شوند (۴۳) با توجه به نبود مطالعات در مورد اثرات آتورواستاتین بر بیوژنز میتوکندریایی میوسیت قلبی دیابتی نمی توان مطالعات مشابه را در این بحث ذکر کرد. اما با توجه به نتایج بدست آمده در تحقیق حاضر ممکن است اثرات آتورواستاتین در بیماران مختلف و با نژادهای متفاوت اصولاً متفاوت باشد و هم چنین اثرات آن وابسته به دوز و یا مدت زمان مصرف و نیز نوع استاتین مصرف شده متفاوت باشد. یکی از مکانیسم های تأثیر آتورواستاتین بر متابولیسم قند خون از طریق بهبود عملکرد سلول های اندوتلیال و کاهش روند التهاب و افزایش آنژیوژنز می باشد (۴۴).

با این وجود، اثر مصرف توام آتورواستاتین و تمرین ورزشی بر TFAM و PGC-1 α بافت قلب بررسی نشده است با توجه به نتایج حاصل از این تحقیقات،

یافته های این تحقیق در بخش تاثیر تمرین با شدت های مختلف بر بیان پروتئین های میتوکندریایی PGC-1 α و TFAM همخوانی دارد، اما در بخش مقایسه بین دو شدت تمرین همخوانی ندارد. در این تحقیق تمرین با شدت بالا موجب بیشترین افزایش در بیان PGC-1 α و TFAM شده است در حالی که در تحقیق حاضر تمرین تداومی بیشترین افزایش را در بیان PGC-1 α و TFAM داشته است. علت این تفاوت در نتایج ممکن است بخاطر نوع بافت مورد بررسی، پروتکل تمرینی، مدت زمان که این تحقیق به مدت ۱۲ هفته انجام گرفت و تحقیق حاضر در ۸ هفته انجام شد باشد.

بنابراین، اثر دوره تمرینی در شدت بالاتر تقویت می شود. فرکانس تمرینی نیز یکی از عوامل موثر در افزایش زیست زایی میتوکندریایی است. چاوانل و همکاران (۲۰۱۷) نشان داده است که تمرین ورزشی تاثیر معناداری بر سطح mRNA PGC-1 α یا دیگر تنظیم کننده های بیوژنز میتوکندری از جمله TFAM ندارد (۳۰). یکی از مهمترین دلایل عدم همخوانی در تحقیق چاوانل با نتایج تحقیق حاضر ممکن است در وضعیت آزمودنی و نوع تار عضلانی و همچنین نوع پروتکل تمرینی باشد. تبری و همکاران (۲۰۲۱) در بررسی خود اثر تمرینات تناوبی با شدت بالا و متوسط بر TFAM و NRF-1 عضله اسکلتی در رت های نر دیابتی نوع ۲ را مورد مطالعه قرار دادند. نتایج پژوهش آن ها نشان داد که سطوح پروتئینی TFAM پس از القاء دیابت نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری کاهش یافت؛ اما پس از ۱۲ هفته و ۵ جلسه در هفته، برنامه تمرین تناوبی شدت متوسط شامل ۱۳ وهله فعالیت ۴ دقیقه ای با شدت ۷۰-۶۵ درصد VO2max و برنامه تمرین تناوبی شدید شامل ۱۰ وهله فعالیت ۴ دقیقه ای با شدت ۹۰-۸۵ درصد VO2max با دوره های استراحتی فعال ۲ دقیقه ای، این فعالیت ها بر TFAM اثر معنی داری نداشت (۴۰). که با یافته های تحقیق حاضر همسو نمی باشد. TFAM، یک گروه فاکتور رونویسی تحرک بالا بوده و مسئول تکثیر و رونویسی DNA میتوکندری است. اختلال در هدف TFAM به طور خاص در بافت قلبی منجر به کاهش قابل توجهی در ظرفیت حمل و

2017;23(9):1697-711.

2. De Groot P, Hjeltnes N, Heijboer A, Stal W, Birkeland K. Effect of training intensity on physical capacity, lipid profile and insulin sensitivity in early rehabilitation of spinal cord injured individuals. *Spinal Cord*. 2003;41(12):673-9.

3. Madrasa MA. The effect of light and moderate endurance training protocols on mitochondrial dysfunction in type 2 diabetic male mice. PhD Thesis - Biochemistry and Sports Metabolism, Faculty of Sports Sciences, Ferdowsi University of Mashhad. 2018.

4. Nisoli E, Clementi E, Carruba MO, Moncada S. Defective mitochondrial biogenesis: a hallmark of the high cardiovascular risk in the metabolic syndrome? *Circ Res*. 2007 Mar 30;100(6):795-806.

5. Szendroedi J, Frossard M, Klein N, Bieglmayer C, Wagner O, Pacini G, Decker J, Nowotny P, Müller M, Roden M. Lipid-induced insulin resistance is not mediated by impaired transcapillary transport of insulin and glucose in humans. *Diabetes*. 2012 Dec;61(12):3176-80.

6. Gafari A. The effect of intermittent aerobic exercise with and without vitamin D supplementation on mitochondrial function in tumor tissue of breast cancer mice. PhD Thesis. 1397. Kurdistan University, Faculty of Humanities and Social Sciences. 2018.

7. Hood DA, Saleem A. Exercise-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle, Elsevier J. 2007.

8. Ping Z, Zhang LF, Cui YJ, Chang YM, Jiang CW, Meng ZZ, et al. The Protective Effects of Salidroside from Exhaustive Exercise-Induced Heart Injury by Enhancing the PGC-1 alpha - NRF1/NRF2 Pathway and Mitochondrial Respiratory Function in Rats. *Oxid Med Cell Long*. 2015;2015:876825.

9. Jornayvaz FR, Shulman GI. Regulation of mitochondrial biogenesis. *Essays Biochem*. 2010;47:69-84

10. Ahmadizad S, Haghghi AH, Hamedinia MR. Effects of resistance versus endurance training on serum adiponectin and insulin resistance index. *Eur J Endocrinol*. 2007; 157(5): 625-31.

11. Stewart KJ. Role of exercise training on cardiovascular disease in persons who have type 2 diabetes and hypertension. *Cardiology clinics*. 2004; 22(4): 569-86.

12. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal medicine. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 17th ed, 2008; vol 2.1365:1581.

13. Buttar HS, Li T, Ravi N. Prevention of cardiovascular diseases: Role of exercise, dietary interventions, obesity and smoking cessation. *Experim*

آتورواستاتین با داشتن خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی و محافظتی در برخی شرایط پاتولوژیک بالای خود، شرایط استرس اکسیداتیو و التهاب را در انواعی از بیماری‌های سندرم متابولیک نظیر دیابت کاهش داده و لذا با مهار آسیب میتوکندری سبب بهبود این بیماری‌ها می‌گردد (۴۵)، بنابراین به نظر می‌رسد با توجه به اثرات مثبت تمرین ورزشی و آتورواستاتین به تنهایی و استفاده ترکیبی از هر دو، اثرات درمانی موثرتری بر روی بیماری دیابت نوع ۲ داشته باشد همچنین نتایج این مطالعه بر بهبود کارایی قلب توسط مطالعات پیشین نیز تایید شده است.

نتیجه‌گیری

در مجموع یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که دیابت با کاهش سطح بیان ژن‌های TFAM، PGC1 α ، میتوکندری قلبی همراه بود. اما هشت هفته تمرینات تناوبی، تناوبی و آتورواستاتین موجب افزایش معنادار این ژن‌ها شد. همچنین مداخله تمرین+آتورواستاتین در مقایسه با تمرین مجزا یا مصرف آتورواستاتین موجب اثربخشی بیشتر شده است؛ بنابراین انجام تمرینات بلند مدت هوازی همراه با استفاده از آتورواستاتین به افزایش بیشتر شاخص‌های بیوژنز میتوکندریایی، در مدت زمان معین در مقایسه با انجام فعالیت بدنی به تنهایی می‌شود. همچنین از فواید احتمالی این روش، می‌توان به تحریک سازوکارهای تأثیرگذار در روند بیوژنز میتوکندریایی بافت قلبی و کاهش عوارض قلبی در بیماران دیابتی (از طریق افزایش بیوژنز میتوکندریایی و افزایش هزینه انرژی) اشاره کرد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان از تمام اعضاء مراکز همکاری کننده تقدیر و تشکر می‌نمایند.

References

1. Desbois AC, Cacoub P. Diabetes mellitus, insulin resistance and hepatitis C virus infection: A contemporary review. *World J Gastroenterol*.

Clin Cardiol. 2005;10(4): 229.

14. Kromhout D, Menotti A, Kesteloot H, Sans S. Prevention of coronary heart disease by diet and lifestyle evidence from prospective cross-cultural, cohort, and intervention studies. *Circulation*. 2002;105(7):893-8.

15. Lesnefsky EJ, Moghaddas S, Tandler B, Kerner J, Hoppel CL. Mitochondrial dysfunction in cardiac disease: ischemia-reperfusion, aging, and heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33(6):1065-89.

16. Pattanakuhar S, Sutham W, Sripetchwandee J, Minta W, Mantor D, Palee S, Pratchayasakul W, Chattipakorn N, Chattipakorn SC.(2018). Combined exercise and calorie restriction therapies restore contractile and mitochondrial functions in skeletal muscle of obese-insulin resistant rats. *Nutrition*. 2019;62:74-84.

17. Khalfi M, Mohebbi H, Karimi P, Faridnia M, Tabari A. The effect of high-intensity intermittent exercise and moderate-intensity continuous exercise on mitochondrial and PGC-1 α subcutaneous fat content in obese male rats on a high-fat diet. *Sports Life Sci (Movement)*. 1397 [cited 2021October28];10(3):297-315. Available from: <https://www.sid.ir/fa/journal/ViewPaper.aspx?id=528188>

18. Chen X, Hu X, Zou Y, Pi R, Liu M, Wang T, et al. Combined treatment with minocycline and prednisone attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis in C57 BL/6 mice. *Journal of neuroimmunology*. 2009 May 29;210(1):22-9.

19. Conway D, Cohen JA. Combination therapy in multiple sclerosis. *The Lancet Neurol*. 2010 Mar 31;9(3):299-308.

20. Mosayebi G, Ghazavi A, Ghasami K, Jand Y, Kokhaei P. Therapeutic effect of vitamin D3 in multiple sclerosis patients. *Immunol Invest*. 2011 Jan 1;40(6):627-39.

21. Goyal A, Singh S, Tandon N, Gupta N, Gupta YK. Effect of atorvastatin on pancreatic Beta-cell function and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus patients: a randomized pilot study. *Can J Diabetes*. 2014;38(6):466-72.

22. Mohammadi MT, Amini R, Jahanbakhsh Z, Shekarforoush S. Effects of atorvastatin on the hypertension-induced oxidative stress in the rat brain. *Iran Biomed J*. 2013 Jul 1;17(3):152.

23. Li J, Sun YM, Wang LF, Li ZQ, Pan W, Cao HY. Comparison of effects of simvastatin versus atorvastatin on oxidative stress in patients with coronary heart disease. *Clin Cardiol*. 2010 Apr 1;33(4):222-7.

24. Adamo M, Codella R, Casiraghi F, Ferrulli A, Macri C, Bazzigaluppi E, et al. Active subjects with autoimmune diabetes have better metabolic profiles than sedentary controls. *Cell Transplant*. 2017;26(1):23-32.

25. Codella R, Terruzzi I, Luzi L. Why should

people with type 1 diabetes exercise regularly? *Acta Diabetol*. 2017;54:7.30-615.

26. Mozafari M, Pharm D; Ali Akbar Nekooeian, Mohammad Reza Panjeshahin1, Hamid Reza Zare. The Effects of Resveratrol in Rats with Simultaneous Type 2 Diabetes and Renal Hypertension: a Study of Antihypertensive Mechanism. *Iran J Med Sci*. March 2015;40 (2):152-160.

27. Abdi, Hadi, Azamian Jazi A, Hafezi MK, Shamsaei N. Combined effect of endurance training and different doses of atorvastatin on structural deformation of the heart after myocardial infarction in male rats. *J Knowl Health Basic Med Sci*. 2015;11(1):32-40.

28. Dietrich CG, Rau M, Jahn D and Geier A: Changes in drug transport and metabolism and their clinical implications in non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13:625-40.

29. Baghdadam M, Mohamadzadeh salamat K, Azizbeidi K, Baesi K. The effect of 8 weeks aerobic training on cardiac pgc-1 α and plasma irisin in stz-induced diabetics' rats. *Iran J Diabetes Metab*. 2019;18(5):228-235.

30. 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 Mar 16;7(1):204.

31. Demirchi, Arsalan, Ebadi, Babak. Effects of Intensity Exercise Intensity on Proteins Related to Mitochondrial Dynamics in the Heart of Male Rats with Myocardial Infarction. *J Appl Sports Physiol*. 2019;14(28):159-172.

32. Mohammadi R, Matin Homaei H, Azarbayjani MA, Baesi K. The Effects of 12 week Endurance Training on glucose amount, Blood insulin and Heart Structure in type 2 diabetic Rats. *Community Health J*. 2015;9(3):29-36.

33. Arya R, Blangero J, Almasy L, O'Connell P, Stern M, Duggirala R, editors. A major locus for body mass index (BMI) on chromosome 4p in Mexican Americans. *Obes Res*. 2001;9:70S-70S.

34. Sriwijitkamol A, Ivy JL, Christ-Roberts C, DeFronzo RA, Mandarino LJ, Musi N. LKB1/AMPK signaling in muscle from obese insulin-resistant Zucker rats and effects of training. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290(5):E925-E32.

35. Mootha VK, Lindgren CM, Eriksson K-F, Subramanian A, Sihag S, Lehar J, et al. PGC-1 α -responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nature Genet*. 2003;34(3):267-73

36. Wang C, Li Z, Lu Y, Du R, Katiyar S, Yang J, et al. Cyclin D1 repression of nuclear respiratory factor 1 integrates nuclear DNA synthesis and mitochondrial

function. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Aug 1;103(31):11567-72.

37. Popov DV, Lysenko EA, Bokov RO, Volodina MA, Kurochkina NS, Makhnovskii PA, et al. Effect of aerobic training on baseline expression of signaling and respiratory proteins in human skeletal muscle. *Physiol Rep*. 2018;6(17):e13868.

38. Islam H, Edgett BA, Gurd BJ. Coordination of mitochondrial biogenesis by PGC-1 α in human skeletal muscle: A re-evaluation. *Metabolism*. 2018 Feb;79:42-51. Bakhtiari, Ali, Gaini, Abbas Ali, Choobineh, Sirus, Kurdi, Mohammad Reza, Hedayati, Mehdi. Comparison of twelve weeks of intense and continuous intermittent training with moderate intensity on the expression of mitochondrial proteins PGC1 α and Tfam in the twin muscles of elderly rats. *J Anim Biol*. 2019;11 (4): 11-20

39. Tabari, Alma, Mohebbi, Hamid. The effect of high and medium intensity interval training on TFAM and NRF-1 skeletal muscle in male diabetic male rats type 2. *Appl Stud Life Sci Sports*. 2021.

40. Chen Y, Chang Y, Zhang N, Guo X, Sun G, Sun Y. Atorvastatin Attenuates Myocardial Hypertrophy in Spontaneously Hypertensive Rats via the C/EBP β /PGC-1 α /UCP3 Pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2018;46(3):1009-1018.

41. Karampour-Qibchag Z, Heidari R. The effect of combined Atorvastatin and zinc sulfate on serum level of insulin, glucose, and histology of pancreas in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci*. 2018;25(11):864-877.

42. Tello A, Marín F, Roldán V, García-Herola A, Lorenzo S, Climent VE, et al. Effect of maximum dose of atorvastatin on inflammation, thrombogenesis and fibrinolysis in high-risk patients with ischemic heart disease. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(8):934-40.

43. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin and risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation*. 1998;98(9): 839-44.

44. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45: 89-118.