پژوهش‌نامهٔ فیزیولوژی ورزشی کاربردی **مقاله پژوهشی**
سال هجدهم/ شماره سی و پنجم/بهار و تابستان ۱۴۰۱

دریافت: ۱۴۰۱/۴/۲۳ پذیرش: ۱۴۰۱/۹/۱۴ ص ص: ۱۱۱-۹۷

بیان پروتئین های PPARα و PGC1α در بافت قلبی موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲ متعاقب تمرینات تناوبی با شدت بالا

مژگان دستیار[۱]، محمد رمی[۲]، عبدالحمید حبیبی [۳]

چکیده

اهداف: فعالیت بدنی در بیماران مبتلا به دیابت می‌تواند ساختار و عملکرد میوکارد را تحت تأثیر قرار دهد، لذا هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر ۸ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر بیان پروتئین‌های PPARα و PGC1α در بافت قلب موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار مبتلا به دیابت نوع ۲ بود.

روش مطالعه: در پژوهش حاضر ۲۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۸ هفته‌ای به صورت تصادفی به ۴ گروه سالم کنترل، سالم تمرین، دیابت کنترل و دیابت تمرین تقسیم شدند. پس از یک دوره رژیم غذایی پرچرب و القاء دیابت، موش‌های صحرایی در گروه‌های سالم تمرین و دیابت تمرین پروتکل تمرینی HIIT را به مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در هفته انجام دادند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی بافت قلب خارج شد و با استفاده از روش وسترن بلات سطوح پروتئین‌های PGC-1α و PPARα بررسی شد. سپس داده‌ها با استفاده از آزمون آنوای یک راهه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری P<۰/۰۵ مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج پژوهش نشان داد سطوح بیان پروتئین PGC-1α در گروه دیابت کنترل نسبت به گروه سالم کنترل کاهش معناداری پیدا کرد (P=۰/۰۰۱) و در گروه دیابت تمرین نسبت به گروه دیابت کنترل به صورت معناداری افزایش یافت (P=۰/۰۰۱). همچنین، سطوح بیان پروتئین PPARα در گروه‌های دیابت کنترل و دیابت تمرین نسبت به گروه‌های سالم به صورت معناداری افزایش یافت (P=۰/۰۰۱). و مقدار پروتئین PPARα در گروه دیابت تمرین نسبت به گروه دیابت کنترل کاهش معناداری نشان داد (P=۰/۰۰۱).

نتیجه گیری: تمرینات HIIT احتمالاً می‌تواند نقش موثری در تنظیم مسیر سیگنالی PPARα/PGC1α داشته و تغییرات نامطلوب ناشی از بیماری دیابت را در این مسیر سیگنالیِ مرتبط با بیوژنز میتوکندریایی تعدیل کند.

واژه‌های کلیدی: دیابت، HIIT، میتوکندری، قلب، کاردیومیوپاتی

[۱] دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

[۲] استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران. **نویسنده مسئول:** M.Rami@scu.ac.ir

[۳] استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

مقدمه

دیابت نوع ۲ (T2DM)، یکی از شایع‌ترین اختلالات متابولیک است که به دلیل ترکیبی از دو عامل اصلی ایجاد می‌شود: ترشح معیوب انسولین توسط سلول‌های β پانکراس و ناتوانی بافت‌های حساس به انسولین برای پاسخ مناسب به انسولین (۱). شیوع دیابت نوع ۲ در حال رسیدن به ابعاد همه گیر است و تخمین زده شده است که تا سال ۲۰۴۵ نزدیک به ۶۴۲ نفر تحت تأثیر دیابت قرار خواهند گرفت (۲). بیماران مبتلا به دیابت در معرض افزایش خطر مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی هستند. شواهد اخیر نشان می‌دهد که اختلال عملکرد قلب در بیماران دیابتی با ناهنجاری‌های متابولیک و اغلب با اختلال در عملکرد میتوکندری مرتبط است (۳). میتوکندری‌ها نقش مهمی در فرآیندهای تنفسی سلولی، متابولیسم، تولید انرژی، سیگنال‌دهی درون سلولی، تولید رادیکال‌های آزاد و آپوپتوز دارند و منبع اصلی انرژی برای فعالیت سلولی، توسط تولید ATP از طریق فسفوریلاسیون اکسیداتیو هستند(۴). اختلالات عملکردی قلبی عروقی در بیماران دیابتی ناشی از مکانیسم‌های پاتولوژیک متعددی می‌باشد و جالب توجه است که همه این مکانیسم‌ها با آسیب میتوکندری مرتبط هستند، که به عنوان یک علت زمینه‌ای در پاتوفیزیولوژی بیماری قلبی دیابتی پیشنهاد شده است(۵). تغییرات فراساختاری و دینامیک میتوکندری به ایجاد کاردیومیوپاتی دیابتی (DCM[1]) کمک می‌کند، زیرا اختلالات در عملکرد میتوکندری با اختلال در انقباض قلب همراه است (۶). براساس پژوهش‌های انجام شده، گیرنده گاما هماهنگ کننده ۱ آلفا فعال شده با تکثیرکننده پراکسی زوم (PGC-1α[2]) بیوژنز و عملکرد میتوکندری را در قلب پس از تولد کنترل می‌کند (۷). عدم وجود PGC-1α عرضه ATP موجود را کاهش می‌دهد و منجر به نقص انقباضی قابل توجهی می‌شود و از طرفی بیان بیش از حد PGC-1α در قلب‌های طبیعی منجر به کاردیومیوپاتی دیابتی می‌شود که با قطع بیان PGC-1α قابل برگشت است (۸). سیگنال‌دهی PGC-1α از طریق فعال‌سازی PPAR ها، مولکول‌های درگیر در چرخه اسید سیتریک میتوکندری و زنجیره انتقال الکترون را کنترل می‌کند(۹). PGC-1α مستقیماً گیرنده α فعال شده با تکثیر کننده پراکسی زوم (PPARα[3]) را فعال می‌کند و اثرات آن را همزمان با فعال کردن سایر فاکتورهای رونویسی دخیل در بیوژنز میتوکندری افزایش می‌دهد(۱۰). PPARα که عمدتاً در مکان‌هایی با ظرفیت بالایی برای اکسیداسیون اسیدهای چرب، مانند قلب بیان می‌شود(۱۱) نه تنها در تنظیم متابولیسم لیپید و هموستاز گلوکز بلکه در کنترل کلسیم، التهاب و استرس اکسیداتیو در قلب نیز نقش دارد(۱۲). یافته‌ها نشان می‌دهند که در شرایط دیابتی، بیان بیش از حد PPARα منجر به افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب (FAs) از طریق فعال کردن بیان ژن‌های مرتبط می‌شود. در این شرایط، تجمع واسطه‌های FAs منجر به سمیت چربی در میوکارد می‌شود. علاوه بر این، اکسیداسیون بالای FA نیاز به اکسیژن را افزایش می‌دهد و تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) افزایش می‌یابد که باعث استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری، مرگ سلولی و در نهایت منجر به آسیب قلبی می‌شود (۱۳)، همچنین توسط داده‌های تجربی تأیید شده است که بیان بیش از حد PPARα منجر به ایجاد کاردیومیوپاتی دیابتی (DCM) شدید در موش‌ها می‌شود، در حالی که مهار بیان بیش از حد PPARα از توسعه DCM جلوگیری می‌کند (۱۴). جالب توجه است که PPARα به نوبه خود قادر به فعال کردن پروموتر PGC-1α در انواع سلول‌های خاص است، که نشان می‌دهد یک حلقه خودتنظیمی بین PPARα و PGC-1α

1 Diabetic Cardiomyopathy
2 Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Coactivator
3 Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α

وجود دارد (۱۵). در حال حاضر میتوکندری به عنوان یک هدف احتمالی برای پیشگیری و درمان اختلالات متابولیک مزمن در نظر گرفته می‌شود. در این زمینه، تمرینات ورزشی به طور معمول برای مهار کاهش بیوژنز میتوکندریایی استفاده می‌شود (۱۶). نتایج مطالعات پیشین تأیید می‌کند که تمرین ورزشی از طریق تنظیم مثبت مسیرهای سیگنالینگ PGC-1α، که رویکردی نوظهور برای درمان بیماری‌های قلبی ارائه می‌کند، اختلال عملکرد میتوکندری را در قلب کاهش می‌دهد (۱۷). مطالعات همچنین بیان کردند که تمرین ورزشی پر شدت در موش‌ها منجر به کاهش اکسیداسیون اسیدهای چرب میوکارد و افزایش اتکا به اکسیداسیون گلوکز شد که با کاهش بیان PPARα و افزایش ژن‌های گلیکولیتیک همراه بود (۱۸). نتایج مطالعات گذشته نشان داده است که تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) تأثیر عمیق‌تری بر عملکرد قلبی عروقی و ظرفیت هوازی نسبت به تمرین با شدت کم و متوسط با کالری یکسان در افراد سالم و جوندگان و همچنین در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی دارد (۱۹). از طرفی دیگر مطالعات اخیر نشان داده است که شدت بالای تمرین خود می‌تواند عامل مهمی برای افزایش مرگ سلولی باشد و ورزش‌های شدید با نقش مثبتی که در کنار ایجاد سازگاری‌های فیزیولوژیک دارند، ممکن است با سیستم دفاع ضد اکسایشی ناکارآمد بدن همراه شود و موجب ایجاد استرس اکسیداتیو و آسیب‌های سلولی گردد (۲۱،۲۰). در این راستا تحقیقات نشان داده‌اند تمرینات HIIT ممکن است به علت مصرف بیش از حد اکسیژن و همچنین متابولیسم بی‌هوازی زیاد، خود منجر به تولید RNS[1]، و NADPH اکسیداز، که یک آنزیم مسئول تولید ROS در عروق است، شده و سبب ری‌پرفیوژن ایسکیمیک و تغییرات هموستاز کلسیم گردد (۲۱). در کل بر حسب روش‌های تمرینی مختلف، تفاوت در مدت، شدت و تکرار جلسات تمرینی، نوع جمعیت مورد مطالعه، سن یا تفاوت‌های فردی و الگوی زندگی، نمی‌توان نتایج مطالعات مختلف را مطابقت یا تعمیم داد که نیاز به بررسی بیشتری در این خصوص ضرورت دارد (۲۲). بنابراین هدف ما از این مطالعه بررسی تاثیر هایپرگلیسمی ناشی از عارضه دیابت نوع دو بر مسیر PPARα/PGC-1α اثرگذار در بیوژنز میتوکندریایی بافت قلبی بوده و اینکه آیا فعالیت بدنی HIIT به عنوان یک راهبرد غیر دارویی می‌تواند تنظیم و تعدیل کننده این مسیر سیگنالی باشد و بیان پروتئین های PGC-1α و PPARα را تحت تاثیر قرار دهد؟

روش‌شناسی تحقیق

نمونه‌های پژوهش: در پژوهش حاضر تعداد ۲۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۸ هفته‌ای با میانگین وزنی ۱۵/۲۰±۱۸۶/۲۸ گرم از دانشکده دام پزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز خریداری شده و در خانه حیوانات دانشکده دام پزشکی و در محیطی با میانگین دمای ۱/۴±۲۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۴±۵۰ و چرخه روشنایی تاریکی ۱۲:۱۲ در قفس‌های مخصوص جوندگان از جنس پلی‌کربنات نگهداری شدند. دسترسی حیوانات به آب و غذای مخصوص حیوانات آزمایشگاهی آزادانه بود. موش‌های صحرایی پس از آشناسازی با محیط آزمایشگاه به صورت تصادفی به ۴ گروه سالم کنترل، دیابت کنترل، سالم تمرین و دیابت تمرین تقسیم شدند. پس از القاء دیابت، حیوانات در گروه‌های سالم تمرین و دیابت تمرین به مدت ۸ هفته در اتاق تمرین خانه حیوانات دانشکده دام پزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز پروتکل تمرینی را انجام دادند. پژوهش حاضر براساس مصوبه کمیته اخلاق پژوهش بر حیوانات دانشگاه شهید چمران اهواز با شماره EE/1400.2.24.32884/scu.ac.ir انجام گرفت.

1 Reactive Nitrogen Species

روش اجرای پژوهش: برای القای دیابت نوع ۲ موش‌های صحرایی به مدت ۲ ماه رژیم غذایی پرچرب (HFD) که شامل ترکیبات زیر است را مصرف کردند: ۵۵ درصد انرژی از چربی های Lard و روغن سویا، ۳۱ درصد از کربوهیدرات و ۱۴ درصد از پروتئین (۵/۲ kcal/g). پس از تایید القاء دیابت موش‌های صحرایی دیابتی به مانند موش‌های صحرایی سالم رژیم غذایی معمولی معادل ۱۰ درصد چربی‌هایی نظیر روغن سویا، ۷۶ درصد کربوهیدرات و ۱۴ درصد پروتئین را مصرف کردند (۳/۸ kcal/g)، (جدول ۱)(۲۳).

جدول ۱: رژیم غذایی معمولی و پرچرب

نوع رژیم غذایی	چربی	کربوهیدرات	پروتئین
رژیم غذایی معمولی	۱۰ درصد	۷۶ درصد	۱۴ درصد
رژیم غذایی پرچرب	۵۵ درصد	۳۱ درصد	۱۴ درصد

بعد از این مدت، حیوانات در حالت ۱۲ ساعت ناشتا قرار گرفته و سپس یک دوز mg/kg ۳۵ استرپتوزوتوسین (STZ) در بافر سیترات (pH: ۴/۴) به صورت درون صفاقی تزریق شد. ۲ هفته بعد از تزریق STZ ، با استفاده از دستگاه گلوکومتر(Roche Diagnostics K.K., Tokyo, Japan)، از ورید دم موش‌های صحرایی قند خون اندازه‌گیری شد. حیواناتی که قند خون ناشتا (FBG) بالاتر از mg/dl ۲۱۰ داشتند را به عنوان دیابتی در نظر گرفته و وارد تحقیق شدند (۲۴). به موش‌های صحرایی گروه کنترل معادل حجمی بافر سیترات تزریق شد.

پس از القاء دیابت نوع ۲ ابتدا به منظور سازگاری با محیط آزمایشگاه و شرایط تمرین، موش‌های صحرایی بر روی نوارگردان به مدت ۳ تا ۴ روز در هفته و هر روز ۵ دقیقه با سرعت ابتدایی ۱۵ متر بر دقیقه و شیب ۱۰ درصد فعالیت کردند و این سرعت به تدریج در مدت دو روز به ۲۵ متر بر دقیقه رسید. پس از دوره آشناسازی و پیش از شروع پروتکل تمرینی اصلی، موش‌های صحرایی جهت تعیین اوج سرعت (peak speed) یک آزمون فزاینده را تا سر حد خستگی انجام دادند. این آزمون با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه با شیب ۱۵ درصد آغاز و هر دو دقیقه ۳ متر بر دقیقه به سرعت نوار گردان افزوده شد. معیار خستگی موش‌های آزمایشگاهی عدم توانایی آنها در ادامه فعالیت حتی با وجود اعمال شوک الکتریکی بود(۲۵). در نهایت پروتکل تمرینی در هفته اول با ۸۰ درصد اوج سرعت آغاز شد و هر هفته ۱۰ درصد به این سرعت اضافه گردید. در هفته پایانی جهت حفظ سازگاری‌های به دست آمده سرعت تغییر نکرد. این تمرین به مدت ۸ هفته و هر هفته ۵ جلسه انجام شد. تناوب‌های تمرینی شامل ۶ وهله ۲ دقیقه‌ای در هفته اول بوده و تا ۱۲ وهله ۲ دقیقه‌ای در هفته هفتم و هشتم ادامه یافت. پس از هر وهله تمرین یک دقیقه استراحت فعال با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه انجام شد (جدول ۲)(۲۶). در این مدت، گروه‌های کنترل هیچ گونه برنامه تمرینی نداشتند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، رت‌ها با تزریق درون صفاقی ترکیب کتامین ۸۰ و زایلازین ۱۰ میلی‌گرم بیهوش شدند. سپس در شرایط استریل بافت قلب جداسازی شده و بلافاصله به فریزر منفی ۷۰ انتقال داده شد تا در مراحل بعد جهت اندازه گیری های پروتئین ها مورد استفاده قرار گیرد.

جدول ۲. پروتکل تمرین تناوبی شدید

هفته	تعداد جلسه	تعداد تناوب	زمان هر تناوب شدید (دقیقه)	سرعت در تناوب شدید (درصد سرعت بیشینه)	زمان هر تناوب استراحت (دقیقه)	سرعت در تناوب استراحت (درصد سرعت بیشینه)	زمان کل تمرین (دقیقه)
۱	۵	۶	۲	۸۰	۱	۱۰	۱۲
۲	۵	۷	۲	+٪۱۰	۱	۱۰	۱۴
۳	۵	۸	۲	+٪۱۰	۱	۱۰	۱۶
۴	۵	۹	۲	+٪۱۰	۱	۱۰	۱۸
۵	۵	۱۰	۲	+٪۱۰	۱	۱۰	۲۰
۶	۵	۱۱	۲	+٪۱۰	۱	۱۰	۲۲
۷	۵	۱۲	۲	+٪۱۰	۱	۱۰	۲۴
۸	۵	۱۲	۲	+٪۱۰	۱	۱۰	۲۴

روش آزمایشگاهی: متغیرهای مورد پژوهش با استفاده از روش وسترن بلات اندازه‌گیری شدند. در ابتدا از نمونه‌های بافت فریز شده به وسیله بافر لیزکننده هموژن بافتی تهیه شد. به این صورت که به ازای هر ۱۰۰ میلی‌گرم بافت ۲۰۰ میکرولیتر بافر لیزکننده سرد افزوده و نمونه‌ها به مدت ۲ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد با استفاده از دستگاه هموژنایزر (Speed Mill plus ، analytikjena، آلمان) و با دور ۲۵۰۰۰ دور در دقیقه (rpm) هموژن شدند. در مرحله بعد نمونه‌ها با سرعت ۱۴۰۰۰ rpm بمدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند و مایع رویی به میکروتیوب جدید منتقل شد. به منظور تعیین مقدار پروتئین در هموژن بافتی، از روش برادفورد استفاده شد. قبل از انجام الکتروفورز، نمونه‌های پروتئینی با بافر نمونه (Loading Buffer) 2x با نسبت یک به یک بر اساس غلظت‌های به دست آمده در روش برادفورد مخلوط و به مدت ۵ دقیقه جوشانده شدند. در این وضعیت، پروتئین‌ها حالت خطی پیدا می‌کنند. سپس برای از بین رفتن بخار ایجاد شده، ۵ ثانیه سانتریفیوژ سریع انجام شد و نمونه درون یخ قرار گرفت. این کار سبب می‌شود تا بخارات پایین بیایند و محلول یکدست شود. پس از ریختن نمونه‌ها در چاهک‌های الکتروفورز، جریان الکتریسیته ابتدا به مدت ۱۵ دقیقه با ولتاژ ۶۰V و سپس به مدت یک ساعت باولتاژ ۱۰۰v برقرار شد. در هر ران الکتروفروز، یک چاهک به پروتئین مارکر (Ladder) اختصاص داشت. پس از الکتروفورز پروتئین‌ها با استفاده از روش SDS-PAGE، ژل به مدت ۱۰ الی ۱۵ دقیقه در بافر انتقال قرار داده شد. ساندویچی متشکل از ۵ لایه شامل دو لایه اسفنج، دو لایه کاغذ واتمن در دو طرف، یک لایه کاغذ نیترو سلولز و یک لایه ژل تهیه شدند. کلیه ترکیبات قبل از آماده سازی بمدت ۱۵ دقیقه در بافر انتقال غوطه ور شده بودند. پس از اطمینان از عدم وجود حباب در ژل، ساندویچ بهمراه پایه کاست در تانک بلاتینگ که از قبل با بافر انتقال پر شده بود قرار داده شد بطوری که کاغذ بلات در سمت کاتد و ژل در سمت آند قرار گرفت. پس از آن، فرایند انتقال با ولتاژ ۶۰ و به مدت ۱۰۵ دقیقه انجام شد. پس از عمل انتقال، کاغذ سه مرتبه و هر بار به مدت ۵ دقیقه با PBS شستشو داده شد. در مرحله بعد نمونه با آنتی بادی‌های اولیه PGC-1α (sc-517380,

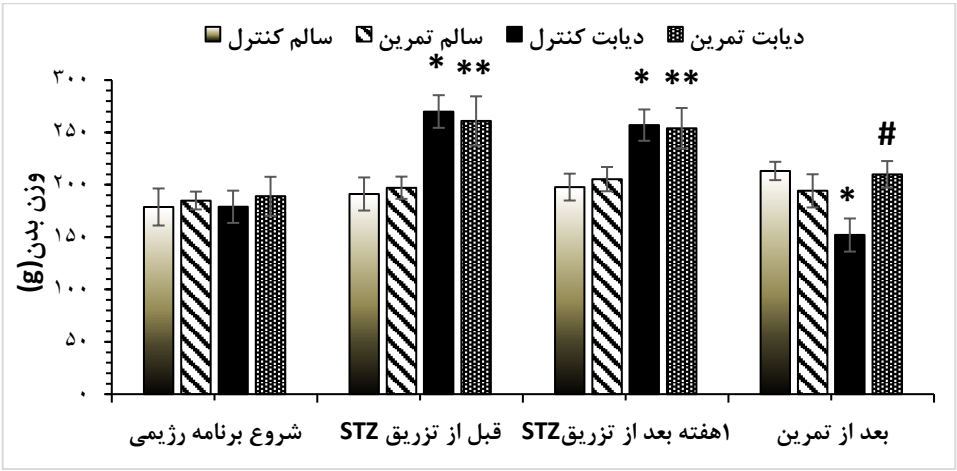
sc-47778,) β-actin و (sc-398394, SANTA CRUZ) PPARα و (SANTA CRUZ SANTA CRUZ) با رقت ۱/۲۰۰۰ تا ۱/۵۰۰۰ در بافر PBS مورد بررسی قرار گرفتند. در مورد هر ژن عمل بلاتینگ به تفکیک انجام گردید. از آنتی بادی‌های ثانویه (sc-2357, SANTA CRUZ) نیز با رقت ۱/۲۰۰۰ در بافر PBS برای اتصال به آنتی بادی اولیه به مدت ۱ ساعت استفاده شد. پس از آن در اتاق تاریک در زیر نور قرمز با استفاده از کیت ECL (abcam، ۱۳۳۴۰۸، آمریکا) به مدت ۱ دقیقه کاغذ را به محلول ظهور آغشته کرده و پس از خروج از محلول، کاغذها در محیط خشک شده سپس درون کاست محافظ پلاستیکی حاوی فیلم حساس قرار داده شدند و در دستگاه پردازشگر X-RAY (LD-14، چین) ظهور باندها انجام شد. کاغذهای حساس به نور با استفاده از دستگاه اسکنر JS 2000 (BonninTech، چین) اسکن و دانسیته باندها توسط نرم افزار دستگاه JS 2000 مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌های آماری: به منظور بررسی طبیعی بودن داده‌ها از آزمون Shapiro-Wilk و برای بررسی همگنی واریانس‌ها از آزمون Levene استفاده شد. برای بررسی تغییرات گلوکز و وزن در مراحل مختلف تمرین از آزمون تحلیل واریانس مرکب استفاده شد. به منظور بررسی تفاوت میانگین‌ها در متغیرهای مورد مطالعه از آزمون آنوای یک راهه استفاده گردید و در مرحله بعد از آزمون توکی به عنوان آزمون تعقیبی استفاده شد. سطح معناداری نیز P≤۰/۰۵ در نظر گرفته شد. داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۵ و نرم افزار اکسل نسخه 2016 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

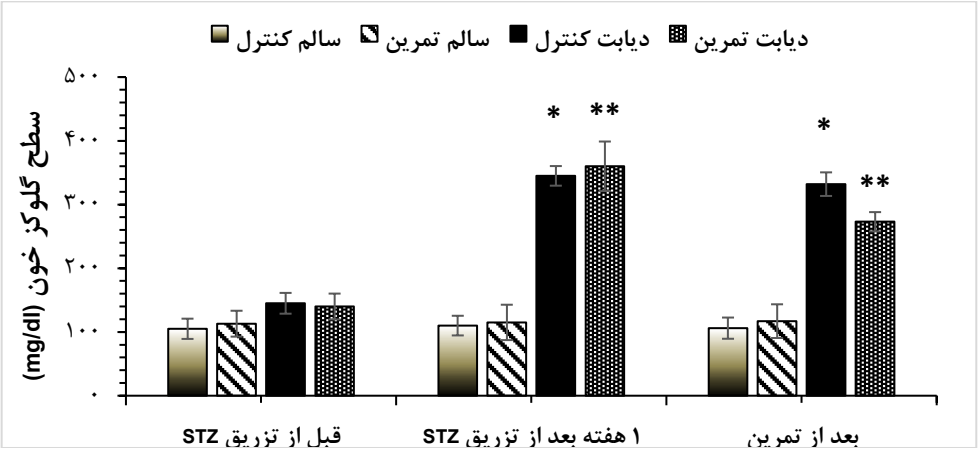
یافته‌ها

با توجه به نتایج آزمون تحلیل واریانس (شکل ۱) وزن بدن موش‌های صحرایی در گروه‌های دیابت کنترل و دیابت تمرین از زمان شروع برنامه رژیمی تا زمان قبل از تزریق STZ افزایش معناداری یافته است (P=۰/۰۰۱) و در زمان پایان برنامه تمرینی کاهش معناداری را نشان می‌دهد (P=۰/۰۰۱). علاوه بر این، شکل ۱ نشان می‌دهد که بعد از به پایان رسیدن پروتکل تمرینی، وزن بدن موش‌های صحرایی در گروه کنترل دیابت نسبت به سایر گروه‌ها کاهش بیشتری داشته است (P=۰/۰۰۱).

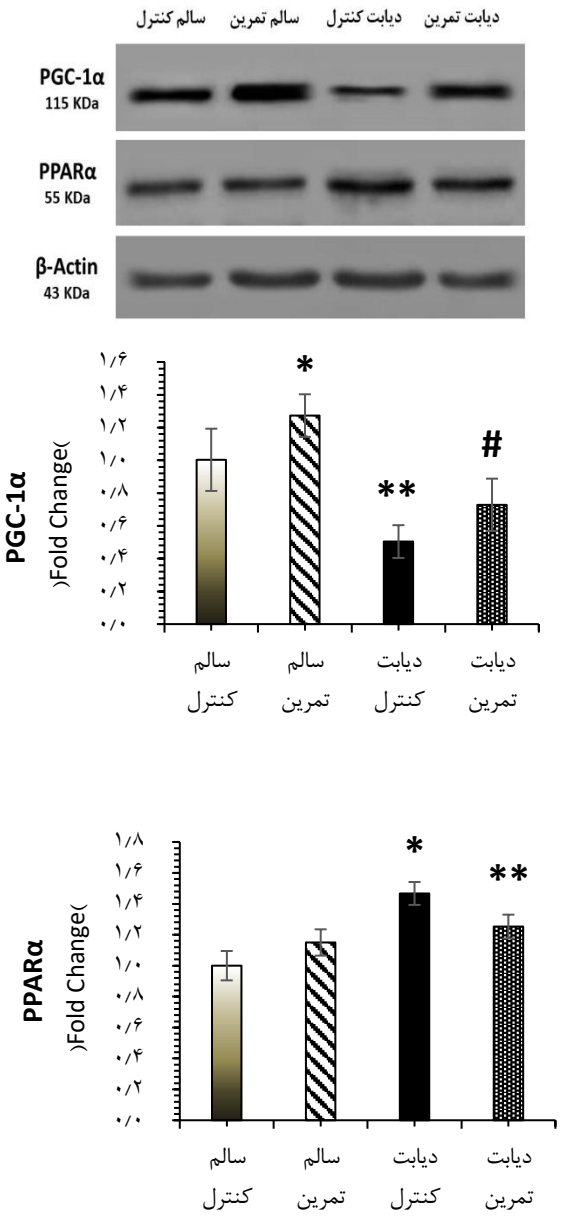
شکل ۲ تغییرات میانگین سطح گلوکز خون موش‌های صحرایی در مراحل مختلف پروتکل تمرینی را نشان می‌دهد. با توجه به نتایج آزمون تحلیل واریانس مرکب، سطح گلوکز خون موش‌های صحرایی در گروه‌های دیابتی در زمان یک هفته پس از تزریق STZ نسبت به مرحله پیش از تزریق افزایش معناداری را نشان می‌دهد (P=۰/۰۰۱) و بعد از پایان تمرین سطح گلوکز خون در گروه دیابت تمرین نسبت به زمان یک هفته بعد از تزریق STZ کاهش معناداری یافته است (P=۰/۰۰۱).



شکل۱. نتایج آزمون تحلیل واریانس مرکب وزن بدن موش‌های صحرایی در مراحل مختلف پروتکل تمرینی. * تفاوت معنی‌دار گروه دیابت کنترل در مراحل پیش از تزریق STZ و یک هفته پس از تزریق STZ با مراحل پس از تمرین و زمان شروع رژیم غذایی، همچنین تفاوت معنی‌دار گروه دیابت کنترل با گروه‌های سالم کنترل و سالم تمرین در مراحل پیش از تزریق STZ و یک هفته پس از تزریق STZ . ** تفاوت معنی‌دار گروه دیابت تمرین در مراحل پیش از تزریق STZ و یک هفته پس از تزریق STZ با مراحل پس از تمرین و زمان شروع رژیم غذایی، همچنین تفاوت معنی‌دار گروه دیابت تمرین با گروه‌های سالم کنترل و سالم تمرین در مراحل پیش از تزریق STZ و یک هفته پس از تزریق STZ. # تفاوت معنی‌دار گروه دیابت تمرین در مرحله پس از پایان تمرین با مرحله زمان شروع رژیم غذایی و همچنین تفاوت معنی‌دار گروه دیابت تمرین با گروه دیابت کنترل در مرحله پس از پایان تمرین (P<۰/۰۵).



شکل۲. نتایج آزمون تحلیل واریانس مرکب در متغیر سطح گلوکز خون موش‌های صحرایی در گروه‌های مختلف در مراحل مختلف پروتکل تمرینی. * تفاوت معنی‌دار سطح گلوکز خون در گروه دیابت کنترل در مراحل یک هفته بعد از تزریق STZ و بعد از تمرین با مرحله قبل از تزریق STZ، همچنین تفاوت معنی‌دار سطح گلوکز خون در گروه دیابت کنترل با گروه‌های سالم کنترل و سالم تمرین در مرحله یک هفته بعد از تزریق STZ و تفاوت معنی‌دار با سایر گروه‌ها در مرحله بعد از تمرین. ** تفاوت معنی‌دار گروه دیابت تمرین با گروه‌های سالم کنترل و سالم تمرین در مرحله یک هفته بعد از تزریق STZ و تفاوت معنی‌دار با سایر گروه‌ها در مرحله بعد از تمرین، همچنین تفاوت معنی‌دار سطح گلوکز خون در گروه دیابت تمرین در تمام مراحل برنامه تمرینی (P<۰/۰۵).



شکل ۳. مقادیر پروتئین‌های PGC-1α و PPARα در گروه‌های مختلف * تفاوت معنادار بین گروه دیابت کنترل با سایر گروه‌ها. ** تفاوت معنادار بین گروه دیابت تمرین با سایر گروه‌ها (P<۰/۰۵). # تفاوت معناداری بین گروه سالم تمرین و سالم کنترل در پروتئین PGC-1α، (P<۰/۰۵).

میانگین محتوای پروتئین‌های PGC-1α و PPARα بافت قلب موش‌های صحرایی در شکل ۳ نشان داده شده است. با توجه به معنادار شدن آزمون آنوای یک راهه در بررسی تغییرات بین گروهی پروتئین‌های PGC-1α و PPARα (P=۰/۰۰۱)، نتایج حاصل از آزمون تعقیبی توکی نشان داد که سطوح نسبی پروتئین PGC-1α در گروه‌های دیابت کنترل و دیابت تمرین نسبت به گروه‌های سالم به طور معناداری کاهش پیدا کرده و PPARα در گروه‌های دیابت کنترل و دیابت تمرین نسبت به گروه‌های سالم کنترل و سالم تمرین به طور معناداری افزایش یافته است (P=۰/۰۰۱) علاوه بر این، با توجه به نتایج، میزان پروتئین PGC-1α در گروه دیابت تمرین نسبت به گروه دیابت کنترل افزایش معناداری یافته است (P=۰/۰۰۱).

بحث و بررسی:

میتوکندری‌ها به عنوان نیروگاه سلول عمل می‌کنند، گزارش‌های اخیر نشان می‌دهد که آسیب میتوکندری نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی بیماری قلبی دیابتی دارد. میتوکندری‌های ناکارآمد می‌توانند باعث تولید بیشتر ROS و آزادسازی فاکتورهای مرگ و میر مانند سیتوکروم C، عامل القا کننده آپوپتوز شوند. بنابراین استراتژی‌های کاهش آسیب میتوکندری می‌تواند یک هدف درمانی بالقوه برای بیماران قلبی دیابتی باشد (۲۶). محور PPARα/PGC-1α رونویسی ژن‌های اکسیداسیون اسیدهای چرب را تحریک کرده و بیوژنز میتوکندری و ظرفیت اکسیداتیو را تنظیم می‌کند (۲۷). از این رو، هدف ما در این مطالعه بررسی اثر یک دوره تمرین تناوبی با شدت بالا بر محتوای پروتئین‌های PGC-1α و PPARα در بافت قلب موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار مبتلا به دیابت نوع ۲ بود. در مطالعه حاضر، نتایج ما نشان داد که محتوای پروتئین PGC-1α در موش‌های صحرایی گروه دیابت در مقایسه با گروه‌های سالم به طور معناداری کاهش پیدا کرد. همسو با این نتایج، مطالعات پیشین کاهش شدید بیان PGC-1α را در بیماران مبتلا به دیابت نشان داده‌اند (۲۸،۲۹). همچنین نتایج مطالعه فنگ و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد که دیابت القاء شده با رژیم غذایی پرچرب همراه با تزریق STZ باعث کاهش شدید سطح رونویسی PGC-1α در موش‌های صحرایی شد (۳۰). کمبود PGC-1α در موش‌ها باعث کاهش ذخایر انرژی قلبی، کاهش ضربان قلب و عملکرد انقباضی می‌شود. آنها همچنین به استرس‌های فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیک واکنش ضعیفی نشان می‌دهند. علاوه بر این، کاهش PGC-1α به ایجاد کاردیومیوپاتی، عمدتاً در نتیجه یک سوئیچ متابولیک، کمک می‌کند. مکانیسم‌های مرتبط می‌تواند شامل کاهش حداکثر ظرفیت برای سنتز ATP میتوکندری و اکسیداسیون اسیدهای چرب و افزایش تری گلیسیرید باشد (۱۷). مطالعه ما همچنین نشان داد که محتوای پروتئین PPARα در گروه دیابت نسبت به گروه‌های سالم افزایش معناداری یافته است. در تایید این نتایج، یین و همکاران (۲۰۱۹) در مطالعه خود بیان کردند در قلب موش‌های دیابتی فعالیت رونویسی PPARα افزایش پیدا می‌کند، تنظیم مثبت PPARα و ژن‌های هدف آن به نوبه خود به ناهنجاری‌های متابولیک و سمیت چربی در قلب، از جمله افزایش جذب و اکسیداسیون FA، کاهش مصرف گلوکز، اختلال در تولید ATP و متعاقباً آپوپتوز کاردیومیوسیت و اختلال عملکرد قلبی کمک می‌کند (۳۱). مشخص شده است که فعالیت بدنی و ورزش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی و سندرم متابولیک را کاهش می‌دهد و فعالیت بدنی منظم با بهبود طول عمر و کاهش بار عوارض دیابت مرتبط است. بنابراین، مداخلات ورزشی توجه دانشمندان علوم پزشکی و ورزش را برای پیشگیری و کنترل نارسایی قلبی بیماران مبتلا به دیابت به خود جلب کرده است (۳۲). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که ۸ هفته تمرین تناوبی پر شدت (HIIT) باعث افزایش معنادار در سطح پروتئین PGC-1α و کاهش معناداری در سطح پروتئین

PPARα در موش‌های صحرایی دیابتی شد. امروزه تمرین ورزشی یک استراتژی غیردارویی مفید برای درمان بیماری‌های قلبی عروقی است. اثر محافظتی قلبی ورزش نه تنها با کاهش عوامل خطر قلبی عروقی مرتبط است، بلکه با بهبود ظرفیت آنتی اکسیدانی و زنده ماندن میتوکندری و رشد فیزیولوژیکی فعال قلب که توسط مکانیسم‌های سلولی و مولکولی متمایز از هیپرتروفی پاتولوژیک واسطه می‌شود، مرتبط می‌باشد (۳۳). ورزش مکانیسم‌های تنظیمی رونویسی، ترجمه و پس از ترجمه را تحریک می‌کند که منجر به بازسازی ساختاری بافت قلب و در نتیجه بهبود قدرت انقباضات قلبی می‌شود (۳۴). همسو با نتایج تحقیق ما، مطالعه وانگ و همکاران (۲۰۲۰) نشان داد ۱۶هفته تمرین تردمیل با افزایش بیان PGC-1α میتوکندری و کاهش PPARα در قلب موش‌های دیابتی همراه بود (۳۵). در بیماران مبتلا به دیابت، افزایش میزان اسیدهای چرب اکسید شده توسط میتوکندری نسبت به اکسیداسیون کربوهیدرات، موجب کاهش کارایی قلب و اختلال در عملکرد قلب می‌شود. پژوهش‌های پیشین نشان دادند در موش‌های دیابتی تمرین کرده، ورزش متابولیسم انرژی قلبی را از متابولیسم اسیدهای چرب به اکسیداسیون گلوکز در قلب‌های دیابتی تغییر می‌دهد (۳۵). هافستد و همکارانش (۲۰۱۱) در مطالعه خود بیان کردند که تمرینات اینتروال پر شدت با افزایش ۱/۴ برابری در اکسیداسیون گلوکز میوکارد و کاهش ۳۷ درصدی همزمان در اکسیداسیون اسیدهای چرب باعث تغییر در استفاده از سوبسترای میوکارد در قلب موش‌ها می‌شود (۱۹). همسو با مطالعه حاضر، مطالعه دِسوسا (۲۰۱۸) نشان داد تمرین HIIT آنزیمی به نام پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMPK) را فعال می‌کند که نقش مهمی در هموستاز انرژی سلولی ایفا می‌کند و بیان PGC-1α را افزایش می‌دهد که به عنوان تنظیم کننده بیوژنز میتوکندریایی عمل کرده و به افزایش ظرفیت هوازی کمک می‌کند (۳۶). همچنین طبق مطالعه جوکار و همکارانش (۲۰۲۱) هشت هفته تمرین HIIT منجر به افزایش محتوای پروتئین‌های AMPK و PGC-1α در قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود (۳۷).

نتیجه گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمرینات HIIT احتمالاً می‌تواند نقش موثری در تنظیم مسیر سیگنالی PPARα/PGC1α داشته و تغییرات نامطلوب ناشی از بیماری دیابت را در این مسیر سیگنالیِ مرتبط با بیوژنز میتوکندریایی تعدیل کند. برای مطالعه بیشتر و بررسی اثرات سایر متغیرها و مسیرهای سیگنالی بر متابولیسم قلبی بیماران دیابتی نیاز به تحقیقات بیشتر در این زمینه احساس می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل پروژه پایان نامه کارشناسی ارشد بوده و با استفاده از اعتبار پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز به شماره SCU.SS1400.266 انجام گرفته است. بدین وسیله از همکاری و پشتیبانی معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز و گروه فیزیولوژی ورزشی دانشکده علوم ورزشی و همچنین آزمایشگاه سلولی و مولکولی بخش علوم پایه دانشکده دام پزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز تشکر و قدردانی می‌شود

مشارکت نویسندگان

در این پژوهش خانم مژگان دستیار در انتخاب موضوع، تحقیق و جمع آوری منابع نظری، اجرای کار حیوانی و نگارش مقاله؛ آقای محمد رمی در بخش های انتخاب موضوع، تنظیم روش کار و اجرای کار حیوانی، انجام روش وسترن بلات برای ارزیابی محتوای پروتئین و آنالیز آن، آنالیز آماری نتایج تحقیق و نگارش مقاله؛ و آقای عبدالحمید

حبیبی در تحقیق و جمع آوری منابع نظری، تنظیم روش کار و نگارش مقاله مشارکت داشتند. تمامی نویسندگان نسخه نهایی مقاله را مطالعه و تأیید کرده‌اند.

تعارض منافع

در پایان نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ گونه تعارض منافعی وجود ندارد.

منابع

1 Shahavand, H., Hosseinpour Delavar, S., Behpoor, N., Safikhani, H., & Azizi, M. (2021). Effect of aerobic exercise on vascular endothelial growth factor-B (VEGF-B) gene expression and total tissue antioxidant status (TAS) in diabetic rats. Journal of Applied Exercise Physiology, 17(33), 5-6.

2 Monzemi, A. H., Etemad, Z., Nazari, A., & Mohammadi, M. (2022). The effect of eight weeks of endurance training along with cinnamon extract consumption on expression of angiogenic markers in endothelial dysfunction of the coronary arteries in streptozotocin-diabetic male rats. Journal of Sport and Exercise Physiology, 15(1), 11-20.

3 Lathief, S., & Inzucchi, S. E. (2016). Approach to diabetes management in patients with CVD. Trends in cardiovascular medicine, 26(2), 165-179.

4 Filosto, M., Scarpelli, M., Cotelli, M. S., Vielmi ,V., Todeschini, A., Gregorelli, V., . . . Padovani, A. (2011). The role of mitochondria in neurodegenerative diseases. Journal of neurology, 258(10), 1763-1774.

5 Schilling, J. D. (2015). The mitochondria in diabetic heart failure: from pathogenesis to therapeutic promise. Antioxidants & redox signaling, 22(17), 1515-1526.

6 Montaigne, D., Marechal, X., Coisne, A., Debry, N., Modine, T., Fayad, G., . . . Sebti, Y. (2014). Myocardial contractile dysfunction is associated with impaired mitochondrial function and dynamics in type 2 diabetic but not in obese patients. Circulation, 130(7), 554-564.

7 Yang, X., Yuan, H., Li, J., Fan, J., Jia, S., Kou, X., & Chen, N. (2016). Swimming intervention mitigates HFD-induced obesity of rats through PGC-1α-irisin pathway. European review for medical and pharmacological sciences, 20(10), 2123-2130.

8 Wang, H., Yan, W.-J., Zhang, J.-L., Zhang, F.-Y., Gao, C., Wang, Y.-J., . . . Tao, L. (2017). Adiponectin partially rescues high glucose/high fat-induced impairment of mitochondrial biogenesis and function in a PGC-1α dependent manner.

9 Finck, B. N., & Kelly, D. P. (2007). Peroxisome proliferator–activated receptor γ coactivator-1 (PGC-1) regulatory cascade in cardiac physiology and disease. Circulation, 115(19), 2540-2548 .

10 Castro, V., Grisdale-Helland, B., Helland, S. J., Torgersen, J., Kristensen, T., Claireaux, G., . . . Takle, H. (2013). Cardiac molecular-acclimation mechanisms in response to swimming-induced exercise in Atlantic salmon. PloS one, 8(1), e55056.

11 Ko, T. H., Marquez, J. C., Kim, H. K., Jeong, S. H., Lee, S., Youm, J. B., . . . Won, D. N. (2018). Resistance exercise improves cardiac function and mitochondrial efficiency in diabetic rat hearts. Pflügers Archiv-European Journal of Physiology, 470(2), 263-275 .

12 Lee, T.-I., Kao, Y.-H., Chen, Y.-C., Huang, J.-H., Hsiao, F.-C., & Chen, Y.-J. (2013). Peroxisome proliferator-activated receptors modulate cardiac dysfunction in diabetic cardiomyopathy. Diabetes research and clinical practice, 100(3), 330-339.

13 Yang, S., Chen, C., Wang, H., Rao, X., Wang, F., Duan, Q., . . . Zou, M.-H. (2012). Protective effects of Acyl-coA thioesterase 1 on diabetic heart via PPARα/PGC1α signaling. PloS one, 7(11), e50376.

14 Wu, L., Wang, K., Wang, W., Wen, Z., Wang, P., Liu, L., & Wang, D. W. (2018). Glucagon-like peptide-1 ameliorates cardiac lipotoxicity in diabetic cardiomyopathy via the PPAR α pathway. Aging cell, 17(4), e12763.

15 Duncan, J. G., Bharadwaj, K. G., Fong, J. L., Mitra, R ,.Sambandam, N., Courtois, M. R., . . . Kelly, D. P. (2010). Rescue of cardiomyopathy in PPARα transgenic mice by deletion of lipoprotein lipase identifies sources of cardiac lipids and PPARα activators. Circulation, 121(3), 426.

16 Granata, C., Jamnick, N. A., & Bishop, D. J. (2018). Principles of exercise prescription, and how they influence exercise-induced changes of transcription factors and other regulators of mitochondrial biogenesis. Sports Medicine, 48(7), 1541-1559.

17 Di, W., Lv, J., Jiang, S., Lu, C., Yang, Z., Ma, Z., . . . Xu, B. (2018). PGC-1: the energetic regulator in cardiac metabolism. Current issues in molecular biology, 28(1), 29-46.

18 Kolwicz Jr, S. C. (2018). An “exercise” in cardiac metabolism. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 5, 66 .

19 Hafstad, A. D., Boardman, N. T., Lund, J., Hagve, M., Khalid, A. M., Wisløff, U., . . . Aasum, E. (2011). High intensity interval training alters substrate utilization and reduces oxygen consumption in the heart. Journal of applied physiology, 111(5), 1235-1241.

20 Lu, Z., Xu, Y., Song, Y., Bíró, I., & Gu, Y. (2021). A mixed comparisons of different intensities and types of physical exercise in patients with diseases related to oxidative stress: a systematic review and network meta-analysis. Frontiers in Physiology, 12.

21 Wang, L., Lavier, J., Hua, W., Wang, Y., Gong, L., Wei, H., . . . Zhang, Y. (2021). High-intensity interval training and moderate-intensity continuous training attenuate oxidative damage and promote myokine response in the skeletal muscle of ApoE KO mice on high-fat diet. Antioxidants, 10(7), 992.

22 Li, M., Li, W., Yoon, J.-H., Jeon, B. H., & Lee, S. K. (2015). Resistance exercise training increase activation of AKT-eNOS and Ref-1 expression by FOXO-1 activation in aorta of F344 rats. Journal of exercise nutrition & biochemistry, 19(3), 165 .

23 de Bem, G. F., Costa, C. A., Santos, I. B., Cristino Cordeiro, V. d. S., de Carvalho, L. C. R. M., de Souza, M. A. V., . . . Resende, A. C. (2018). Antidiabetic effect of Euterpe oleracea Mart.(açaí) extract and exercise training on high-fat diet and streptozotocin-induced diabetic rats: A positive interaction. PloS one, 13(6), e0199207 .

24 Subhasree, N., Kamella, A., Kaliappan, I., Agrawal, A., & Dubey, G. P. (2015). Antidiabetic and antihyperlipidemic activities of a novel polyherbal formulation in high fat diet/streptozotocin induced diabetic rat model. Indian journal of pharmacology, 47(5), 509 .

25 Henderson, K. K., Wagner, H., Favret, F., Britton, S. L., Koch, L. G., Wagner, P. D., & Gonzalez, N. C. (2002). Determinants of maximal O2 uptake in rats selectively bred for endurance running capacity. Journal of applied physiology, 93(4), 1265-1274 .

26 Thomas, C., Bishop, D., Moore-Morris, T., & Mercier, J. (2007). Effects of high-intensity training on MCT1, MCT4, and NBC expressions in rat skeletal muscles: influence of chronic metabolic alkalosis. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 293(4), E916-E922 .

27 Elezaby, A., Sverdlov, A .L., Tu, V. H., Soni, K., Luptak, I., Qin, F., . . . Schaffer, J. E. (2015). Mitochondrial remodeling in mice with cardiomyocyte-specific lipid overload. Journal of molecular and cellular cardiology, 79, 275-283 .

28 Chang, L.-T., Sun, C.-K., Wang, C.-Y., Youssef, A. A., Wu, C.-J., Chua, S., & Yip, H.-K. (2006). Downregulation of Peroxisme Proliferator Activated Receptor Gamma Co-Activator 1α in Diabetic Rats Role of Pharmacomodulation. International heart journal, 47(6), 901-910 .

29 Nasab, H. R., Habibi, A., Nikbakht, M., Rashno, M., & Shakerian, S. (2021). Changes in Serum Levels and Gene Expression of PGC١-α in The Cardiac Muscle of Diabetic Rats: The Effect of Dichloroacetate and Endurance Training. Cell Journal (Yakhteh), 22(4), 425 .

30 Fang, W.-j., Wang, C.-j., He, Y., Zhou, Y.-l., Peng, X.-d., & Liu, S.-k. (2018). Resveratrol alleviates diabetic cardiomyopathy in rats by improving mitochondrial function through PGC-1α deacetylation. Acta Pharmacologica Sinica, 39(1), 59-73 .

31 Yin, Z., Zhao, Y., He, M., Li, H., Fan, J., Nie, X., . . . Wang, D. W. (2019). MiR-30c/PGC-1β protects against diabetic cardiomyopathy via PPARα. Cardiovascular diabetology, 18(1), 1-15.

32 Cai, H., Chen, S., Liu, J., & He, Y. (2019). An attempt to reverse cardiac lipotoxicity by aerobic interval training in a high-fat diet-and streptozotocin-induced type 2 diabetes rat model. Diabetology & Metabolic Syndrome, 11(1), 1-12 .

33 Wang, H., Bei, Y., Lu, Y., Sun, W., Liu, Q., Wang, Y., . . . Kong, X. (2015). Exercise prevents cardiac injury and improves mitochondrial biogenesis in advanced diabetic cardiomyopathy with PGC-1α and Akt activation. Cellular physiology and biochemistry, 35(6), 2159-2168 .

34 Cassidy, S., Thoma, C., Houghton, D., & Trenell, M. I. (2017). High-intensity interval training: a review of its impact on glucose control and cardiometabolic health. Diabetologia, 60(1), 7-23.

35 Wang, S. Y., Zhu, S., Wu, J., Zhang, M., Xu, Y., Xu, W., . . . Liu, J. (2020). Exercise enhances cardiac function by improving mitochondrial dysfunction and maintaining energy homoeostasis in the development of diabetic cardiomyopathy. Journal of Molecular Medicine, 98(2), 245-261 .

36 De Sousa, R. A. L. (2018). Brief report of the effects of the aerobic, resistance, and high-intensity interval training in type 2 diabetes mellitus individuals. International Journal of Diabetes in Developing Countries, 38(2), 138-145 .

37 Jokar, M., Sherafati Moghadam, M., & Daryanoosh, F. (2021). The effect of a period of high-intensity interval training on the content of AMPK and PGC-1α proteins in the heart muscle tissue of rats with type 2 diabetes. Daneshvar Medicine, 29(1), 23-34.

.

Expression of PPARα and PGC1α proteins in cardiac tissue of male rats with type 2 diabetes after high intensity interval training

Mozhgan Dastyar, Mohammad Rami *, Abdolhamid Habibi

Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.

***Corresponding author**: M.rami@scu.ac.ir

Abstract

Objectives: Physical activity in patients with diabetes can affect myocardial structure and function, the aim of this study was to evaluate the effect of 8 weeks of high intensity interval training (HIIT) on expression of PPARα and PGC1α proteins in the heart tissue of male Wistar rats with type 2 diabetes.

Methods: In the present study, 28 male Wistar rats were randomly divided into four groups Control Healthy, Exercise Healthy, Diabetes Control, and Diabetes Exercise. After a period of high-fat diet and then after induction of diabetes, animals in Diabetes Exercise and Exercise Healthy groups performed the HIIT training protocol for 8 weeks and 5 sessions per week. 48 hours after the last training session, cardiac tissue was extracted and the levels of PGC-1α and PPARα proteins were assessed using Western blotting. Data were analyzed using one-way ANOVA and Tukey post hoc test at a significance level of $P<0.05$.

Results: The results showed that the expression levels of PGC-1α protein in the Diabetes Control group decreased significantly compared to the Control Healthy group ($P=0.001$) and increased significantly in the Diabetes Exercise group compared to the Diabetes Control group ($P=0.001$). Also, expression levels of PPARα protein in the Diabetes Control and Diabetes Exercise groups increased significantly compared to the healthy groups ($P=0.001$). Moreover, the amount of PPARα protein showed a significant decrease in the Diabetes Exercise group compared to the Diabetes Control group ($P=0.001$).

Conclusion: HIIT exercises can probably play an effective role in regulating the PPARα/PGC1α signaling pathway and modulate the adverse changes caused by diabetes in this signaling pathway related to mitochondrial biogenesis.

Key words: Diabetes, HIIT, Mitochondria, Cardiac, Cardiomyopathy.