

The combined effect of high-intensity interval training along with vitamin D3 supplementation on mitophagy factors in heart tissue of rats induced to type II diabetes

Hadi Golpasandi¹, Mohammad Rahman Rahimi^{2*}

1. Postdoctoral Researcher of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Humanities and Social Sciences, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran.
2. Associate Professor of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Humanities and Social Sciences, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran.

Abstract

Background and Aim: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) affects mitochondrial integrity and function through chronic hyperglycemia. This study aimed to investigate the combined effect of high intensity interval training (HIIT) and vitamin D3 injection on mitophagy-related proteins in heart tissue of T2DM rats. **Materials and Methods:** Forty Wistar rats were randomly divided into five groups: healthy control (NC), diabetes control (DC), diabetes + HIIT (D+HIIT), diabetes + vitamin D3 (D+VD3), diabetes + HIIT + vitamin D3 (D+HIIT+VD3) were included. T2DM was induced by feeding mice with a high-fat diet followed by streptozotocin injection. The HIIT protocol consisted of running on a treadmill in short bursts of high-intensity activity, 90-85% of maximum running speed and 49 minutes and vitamin D3 was injected subcutaneously weekly (10,000 IU/kg). 48 hours after the intervention, heart tissue samples were collected and PARKIN and PINK-1 proteins were measured using western blot method. In addition, serum glucose level, insulin resistance and time to exhaustion were measured. The research hypotheses were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA) and Bonferroni's post hoc test. **Results:** The results showed that T2DM significantly decreased PARKIN and PINK-1 levels in heart tissue ($P=0.018$, $p=0.036$). However, both HIIT training and vitamin D3 interventions, individually and in combination, significantly increased PARKIN and PINK-1 protein content ($P=0.001$). In addition, the combined intervention of HIIT and vitamin D3 also led to a significant improvement in serum glucose level, insulin resistance and aerobic capacity compared to the diabetic control group ($P=0.001$). **Conclusion:** It seems that the combination of HIIT and vitamin D3 appears to enhance mitophagy, offering a protective effect against mitochondrial and metabolic dysfunctions caused by T2DM. This synergy not only helps mitigate the adverse effects of T2DM but also improves overall metabolic health and physical performance in the animal model.

Keywords: High intensity interval training, Vitamin D3, Cardiac mitophagy, Cardiomyopathy diabetes.



اثر ترکیبی تمرینات تناوبی با شدت بالا به همراه تزریق ویتامین D3 بر عوامل میتوفاژی بافت قلب رت‌های القاء شده به دیابت نوع دو

هادی گلپسندی^۱، محمد رحمان رحیمی^{۲*}

۱. پژوهشگر پسادکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی و اجتماعی، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران.
۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی و اجتماعی، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: دیابت نوع ۲ (T2DM) از طریق هایپرگلاسمی مزمن، بر یکپارچگی و عملکرد میتوکندری را تاثیر می‌گذارد. این مطالعه با هدف بررسی اثر ترکیبی تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) و تزریق ویتامین D3 بر پروتئین‌های مرتبط با میتوفاژی در بافت قلب موش‌های مبتلا به T2DM انجام شد. **روش تحقیق:** تعداد ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به طور تصادفی در پنج گروه کنترل سالم (NC)، کنترل دیابت (DC)، دیابت + HIIT (D+HIIT)، دیابت + ویتامین D3 (D+VD3)، دیابت + HIIT + ویتامین D3 (D+HIIT+VD3) قرار گرفتند. T2DM با تغذیه موش‌ها با رژیم غذایی پرچرب و به دنبال آن، تزریق استریتوزوتوسین القا شد. پروتکل HIIT شامل دویدن روی نوارگردان در قالب وهله‌های کوتاه فعالیت با شدت بالا ۹۰-۸۵ درصد حداکثر سرعت دویدن در مدت زمان ۴۹ دقیقه بود و ویتامین D3 به صورت زیرجلدی هر هفته به میزان ۱۰۰۰۰ واحد بین‌المللی / کیلوگرم تزریق شد. ۴۸ ساعت پس از مداخله، نمونه‌های بافت قلب جمع‌آوری شد و پروتئین‌های پارکین و PINK-1 با استفاده از روش وسترن بلات اندازه‌گیری شدند. علاوه بر این‌ها، سطح گلوکز سرم، مقاومت به انسولین و زمان رسیدن به خستگی هم اندازه‌گیری گردید. تحلیل فرضیه‌های پژوهش با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی بونفرونی، در سطح معنی‌داری (p=۰/۰۰۱) انجام شد. **یافته‌ها:** القاء T2DM به طور قابل توجهی سطوح پارکین و PINK-1 را در بافت قلب کاهش داد (p=۰/۰۱۸ و p=۰/۰۳۶)؛ با این حال، هر دو مداخله تمرین HIIT و ویتامین D3، به صورت جداگانه و ترکیبی، به طور معنادار محتوای پروتئین پارکین و PINK-1 را افزایش دادند (p=۰/۰۰۱). به علاوه، مداخله ترکیبی HIIT و ویتامین D3، منجر به بهبود معنادار در سطح گلوکز سرم، مقاومت به انسولین و ظرفیت هوازی شد (p=۰/۰۰۱). **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد ترکیب HIIT و ویتامین از طریق تقویت میتوفاژی، یک اثر محافظتی در برابر اختلالات میتوکندریایی و متابولیکی ناشی از T2DM ایجاد می‌کند و به بهبود کلی سلامت متابولیک و عملکرد جسمانی در مدل حیوانی القاء شده به T2DM می‌انجامد.

کلمات کلیدی: تمرینات تناوبی با شدت بالا، ویتامین D3، میتوفاژی قلب، دیابت کاربومیوپاتی.

* (نویسنده مسئول): محمد رحمان رحیمی، r.rahimi@uok.ac.ir، کردستان، سنندج، بلوار پاسداران، دانشگاه کردستان، دانشکده علوم انسانی و اجتماعی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی.

دیابت نوع دو^۱ (T2DM) یک اختلال متابولیک است که با هیپرگلیسمی^۲ مزمن، مقاومت به انسولین و اختلال در ترشح انسولین مشخص می‌شود که اغلب ناشی از ترکیبی از عوامل ژنتیکی، محیطی و شیوه زندگی است (وندموکون^۳ و دیگران، ۲۰۲۰). این بیماری به یک اپیدمی جهانی تبدیل شده است و به طور قابل توجهی به بیماری‌های قلبی عروقی، از جمله نارسایی قلبی، انفارکتوس میوکارد و سایر عوارض مربوط به قلب کمک می‌کند (آندریدی^۴ و دیگران، ۲۰۲۲). در میان مکانیسم‌هایی که به اختلال عملکرد قلب در T2DM کمک می‌کنند، اختلال عملکرد میتوکندری به عنوان یک عامل مهم ظاهر شده است (سانگ ونگ^۵ و دیگران، ۲۰۲۰). میتوکندری‌ها اندامک‌های ضروری هستند که مسئول تولید انرژی مورد نیاز برای عملکردهای سلولی هستند و اختلال در آنها می‌تواند منجر به اختلالات متابولیکی قابل توجهی به ویژه در اندام‌های نیازمند انرژی مانند قلب شود (فدریکو^۶ و دیگران، ۲۰۲۱).

یکی از مکانیسم‌هایی که سلول‌ها از طریق آن سلامت میتوکندری را حفظ می‌کنند، از طریق میتوفاژی است، یعنی یک شکل انتخابی اتوفاژی که میتوکندری‌های آسیب‌دیده یا ناکارآمد را حذف می‌کند (اجوول آبادی و دیگران، ۲۰۲۲). میتوفاژی نقش حیاتی در حفظ کیفیت و عملکرد میتوکندری ایفا می‌کند و در نتیجه از استرس و آسیب سلولی محافظت می‌نماید. پارکین^۷ و کیناز ۱ القاء شده با PTEN^۸ (PINK-1) پروتئین‌های کلیدی میتوفاژی هستند که حذف میتوکندری‌های آسیب‌دیده را تنظیم می‌کنند و برای حفظ سلامت میتوکندری ضروری هستند. در قلب، آنها با جلوگیری از اختلال عملکرد میتوکندری، که برای محافظت در برابر استرس و بیماری، به ویژه در شرایطی مانند دیابت نوع ۲، حیاتی است، نقش مهمی در حفظ عملکرد قلب دارند (وو و دیگران^۹؛ ۲۰۲۲). اختلال در میتوفاژی در بیماری‌های متابولیک مختلف، از جمله T2DM، که در پیشرفت کاردیومیوپاتی نقش دارد، دخیل است. بنابراین، مداخلاتی که می‌تواند میتوفاژی را تنظیم کند ممکن است پتانسیل درمانی در کاهش اثرات نامطلوب T2DM بر سلامت قلب ارائه دهد (اجوول آبادی و دیگران، ۲۰۲۲).

تمرینات ورزشی به دلیل اثرات مفید آن به عنوان یک مداخله درمانی در دیابت نوع ۲، بهبود حساسیت به انسولین، متابولیسم گلوکز و سلامت قلب و عروق و در عین حال مقابله با اثرات نامطلوب بیماری مانند التهاب مزمن، مقاومت به انسولین و افزایش خطر ابتلا به عوارض قلبی عروقی شناخته شده است (بالدوسی^{۱۰} و دیگران، ۲۰۱۴). تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) به عنوان یک روش ورزشی موثر برای بهبود سلامت قلب و عروق و عملکرد متابولیک محبوبیت پیدا کرده است. HIIT شامل دوره‌های کوتاه تمرینات شدید همراه با دوره‌های استراحت یا ورزش با شدت کم است که آن را به یک استراتژی کارآمد برای افزایش آمادگی جسمانی تبدیل می‌کند (اتاکان^{۱۱} و دیگران، ۲۰۲۱). مطالعات نشان داده‌اند که HIIT می‌تواند مقاومت به انسولین را بهبود بخشد، چربی بدن را کاهش دهد و عملکرد قلبی عروقی را در افراد مبتلا به T2DM افزایش دهد (نوری مفرد و دیگران، ۲۰۲۲). علاوه بر این، نشان داده شده

¹ . Type 2 diabetes mellitus.

² . Hyperglycemia.

³ . Wondmkun.

⁴ . Andreadi.

⁵ . Sangwung.

⁶ . Federico.

⁷ . Parkinson protein 2, E3 ubiquitin-protein ligase.

⁸ . PTEN-induced kinase 1.

⁹ . Wu.

¹⁰ . Balducci.

¹¹ . High intensity interval trainirg.

¹ . Atakan.

است که HIIT بر بیوزن و عملکرد میتوکندری تأثیر می‌گذارد، که این ممکن است بر میتوفاژی در بافت‌های تحت تأثیر T2DM تأثیر بگذارد (لیتل^۱ و دیگران، ۲۰۱۰). با این حال، مطالعات محدودی به بررسی اثرات تمرینات HIIT بر محتوای پارکین و PINK-1 پرداخته‌اند. اخیراً گزارش شد که فعالیت ورزشی و آمادگی‌ساز باعث افزایش بیان ژن سطوح پارکین و PINK-1 در عضله اسکلتی رت‌ها گردید (پن^۲ و دیگران، ۲۰۲۱). در مطالعه دیگری اثرات تمرینات مقاومتی بر بهبود عملکرد قلبی از طریق تنظیم میتوفاژی بوسیله فعال‌شدن محور سیگنالی آپریزین-پارکین - PINK-1 در رت‌های مدل القاء شده به سکنه قلبی گزارش شد (لی^۳ و دیگران، ۲۰۲۱). در حالی که اثرات مزیت بخش تمرینات استقامتی با شدت متوسط نسبت به تمرینات HIIT در افزایش پارکین در رت‌های القاء شده به سکنه قلبی گزارش شد (عبادی و دیگران، ۲۰۲۱).

علاوه بر ورزش، مداخلات تغذیه‌ای به عنوان استراتژی‌های بالقوه برای کنترل T2DM و عوارض آن مورد بررسی قرار گرفته است. ویتامین D3، یک ویتامین محلول در چربی است که نقش مهمی در هموستاز کلسیم و متابولیسم استخوان ایفا می‌کند، همچنین در فرآیندهای متابولیسمی مختلف نقش دارد. شواهد جدید نشان می‌دهد که کمبود ویتامین D3 با افزایش خطر ابتلا به T2DM و بیماری‌های قلبی عروقی مرتبط است (گالی‌پینسو^۴ و دیگران، ۲۰۲۱). ویتامین D3 اثرات خود را از طریق گیرنده ویتامین D3^۵ (VDR) اعمال می‌کند که در بافت‌های مختلف از جمله قلب بیان می‌شود (گالی‌پینسو و دیگران ۲۰۲۱؛ گلپسندی و دیگران b ۲۰۲۳). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که مکمل ویتامین D3 می‌تواند حساسیت به انسولین را بهبود بخشد، التهاب را کاهش دهد و استرس اکسیداتیو را تنظیم کند و به طور بالقوه اثرات محافظتی در برابر عوارض مربوط به T2DM ارائه دهد (اسپیکارت^۶ و دیگران، ۲۰۲۳). در مطالعات *In vivo* و *In vitro* اثرات ضد التهابی ویتامین D3 از طریق مسیر سیگنالی پارکین/PINK-1/AMPK گزارش گردید (چن^۷ و دیگران، ۲۰۲۲). همچنین کاهش هایپروتروفی قلب از طریق افزایش سطوح PINK-1 در رت‌های سالمند نر نژاد ویستار گزارش گردید (شهیدی و دیگران، ۲۰۲۳). در حالی که اثرات تنظیم کاهشی میتوفاژی و آسیب قلبی از طریق تزریق ویتامین D3 در یک مطالعه *In vitro* گزارش گردید (لی^۸ و دیگران، ۲۰۲۰). با این حال تحقیقات بسیار محدودی در راستای تأثیر ویتامین D3 بر شاخص‌های درگیر در میتوفاژی شامل پارکین و PINK-1 وجود دارد.

با توجه به مزایای فردی HIIT و ویتامین D3، اثر ترکیبی آن‌ها بر فاکتورهای میتوفاژی در بافت قلب مدل‌های T2DM، حوزه تحقیقاتی جالبی را ارائه می‌دهد. گزارش شده است که تمرینات ورزشی با شدت بالا و ویتامین D3 تأثیر مثبتی بر چربی بدن و پروفایل لیپید خون در سالمندان دارای اضافه وزن دارد (دالیرانی^۹ و دیگران، ۲۰۲۲). در حالی که در مطالعه دیگری نشان داده شد که تمرینات HIIT تحمل گلوکز را در بزرگسالان غیردیابتی دارای اضافه وزن و چاق بهبود می‌بخشد، اما مکمل ویتامین D3 هیچ اثر مثبت اضافی بر شاخص‌های اندازه‌گیری شده سلامت متابولیک ارائه نکرد (لیسگوو^{۱۰} و دیگران، ۲۰۱۸). قلب، که یک اندام بسیار وابسته به انرژی است، به ویژه در معرض اختلال عملکرد میتوکندری و استرس اکسیداتیو در زمینه T2DM است. با بررسی تعامل بین این دو مداخله، می‌توان بینشی در مورد اثرات هم افزایی بالقوه آنها بر سلامت میتوکندری و عملکرد کلی قلب به دست آورد. این مطالعه به بررسی

1. Little.

2. Pan.

3. Li.

4. Guia-Galipienso.

5. Vitamin D receptor.

6. Speckaert.

7. Chen.

8. Lee.

9. Dalirani.

10. Lithgow.

اثر ترکیبی تمرین HIIT و مکمل ویتامین D3 بر پروتئین‌های مرتبط با میتوفاژی، به‌ویژه PINK1 و پارکین، در بافت قلب موش‌های صحرایی القا شده با دیابت نوع ۲ از طریق رژیم غذایی چربی و تجویز استرپتوزوتوسین می‌پردازد. نکته جدید در مطالعه حاضر، هدف قرار دادن مسیر میتوفاژی است که برای حفظ کیفیت و عملکرد میتوکندری، به ویژه در زمینه عوارض قلبی مرتبط با دیابت، حیاتی است. در حالی که مطالعات قبلی نقش ورزش یا ویتامین D3 را به طور جداگانه در بهبود سلامت قلبی عروقی مورد بررسی قرار داده‌اند، اما در مطالعه حاضر اثر ترکیبی آنها بر تنظیم میتوفاژی از طریق پروتئین‌های PINK1 و پارکین، در یک مدل دیابتی مورد بررسی قرار گرفت. این تحقیق می‌تواند استراتژی‌های درمانی جدیدی را برای کاهش اختلال عملکرد میتوکندری و در نهایت کاهش خطرات قلبی عروقی مرتبط با دیابت نوع ۲ کشف کند. این رویکرد یکپارچه از ترکیب تمرین HIIT با یک مکمل غذایی خاص می‌تواند یک مدل مداخله جدید برای افزایش سلامت میتوکندری در کاردیومیوپاتی دیابتی ایجاد کند.

روش تحقیق

پژوهش حاضر از نوع تجربی بود. پس از تهیه و آماده‌سازی رت‌های صحرایی نر نژاد ویستار (تعداد ۴۰ سر، میانگین وزن ۲۲۰ گرم، میانگین سن ۶ هفته) از انستیتو پاستور کرج، به آزمایشگاه حیوانی دانشگاه کردستان منتقل شدند. رت‌ها در قفس‌های شفاف پلی‌کربنات قرار گرفتند و در یک محیط کنترل‌شده نگهداری شدند. دمای محیط در 22 ± 2 درجه سانتیگراد با چرخه نور/تاریکی ۱۲ ساعته براساس ریتم طبیعی روز و شب تنظیم شد. حیوانات دسترسی نامحدود به آب داشتند و این اطمینان حاصل شد که در طول مطالعه هیدراته باقی می‌مانند. این شرایط برای به حداقل رساندن استرس و حفظ سلامت و تندرستی رت‌ها در طول آزمایش طراحی شده بود. پس از دوره یک هفته‌ای سازگاری با محیط، رت‌ها به طور تصادفی به یک گروه کنترل سالم (۸ رت) یا یک گروه دیابتی (۳۲ رت) تقسیم شدند (شکل ۱). رویه کار با حیوانات آزمایشگاهی براساس راهنمایی‌های ARRIVE 2.0 انجام گرفته و توسط کمیته تحقیقات حیوانی دانشگاه کردستان تایید شد (IR.UOK.REC.1400.015). موش‌های دیابتی به طور تصادفی به چهار گروه هشت تایی کنترل دیابت (DC)، دیابت با تزریق ویتامین D3 (D+VD3)، دیابت با ورزش هواری (D+HIIT) و دیابت با هر دو ورزش هواری و تزریق ویتامین D3 (D+HIIT+VD3) تقسیم شدند. در پژوهش حاضر، تصادفی‌سازی با هدف تخصیص هر واحد آزمایشی به گروه‌های کنترل و تیمار به‌صورتی انجام شد که ابتدا هر نمونه شماره‌گذاری شد (تگ پشت موش)، سپس با استفاده از تصادفی‌سازی آنلاین، نمونه‌هایی برای گروه‌های مختلف درمانی و گروه کنترل انتخاب شدند (پلوس^۱ و دیگران، ۲۰۱۵). برای تعیین حجم نمونه در هر گروه به صورت آنلاین استفاده شد (پروفیشنال، ۲۰۰۸)، در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ ، ۹۵٪ فاصله اینتروال، توان آماری ۰/۸۰ و اندازه اثر (اثر کوهن) ۰/۵۰، تعداد ۴۰ سر رت بعنوان نمونه انتخاب شدند (شکل ۱).

نحوه القای دیابت نوع II: برای القای دیابت نوع ۲ در رت‌ها به مدت شش هفته از مدل رژیم غذایی پرچرب (HFD) و تزریق استرپتوزوتوسین^۲ (STZ) استفاده شد. رژیم غذایی پرچرب شامل ۴۵٪ چربی، ۳۵٪ کربوهیدرات و ۲۰٪ پروتئین و رژیم غذایی سالم شامل ۱۵٪ چربی، ۶۰٪ کربوهیدرات و ۲۵٪ پروتئین بود. پس از شش هفته استفاده از رژیم غذایی HFD، تزریق داخل صفاقی به میزان ۳۵ میلی‌گرم/کیلوگرم استرپتوزوتوسین در محلول ۰.۱ مول بافر سیترات (pH ۴/۵) به موش‌ها داده شد (علی^۳ و دیگران، ۲۰۲۰). پس از ۷۲ ساعت از زمان تزریق، نمونه خونی از ورید دمی با استفاده از گلوکومتر (Accu Check، آلمان) برای تعیین سطح

1. Plous.

2. Professionals.

3. High fat diet

4. Streptozotocin

5. Ali.

گلوکز ناشتا گرفته شد. موش‌های با سطح گلوکز خون ۳۰۰ میلی گرم در دسی لیتر یا بالاتر، دیابتی در نظر گرفته شدند. موش‌های گروه کنترل با سطح گلوکز طبیعی (۱۰۰-۸۰ میلی گرم در دسی لیتر) در روند ادامه مطالعه حفظ شدند (کانتر^۱ و دیگران، ۲۰۱۷).

پروتکل HIIT: پس از القای دیابت نوع ۲، موش‌های گروه تمرین تحت یک دوره سازگاری یک هفته‌ای قرار گرفتند که شامل پیاده روی و دویدن روی تردمیل با سرعت ۱۰ متر در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه در روز، پنج روز در هفته بود. پس از ارزیابی حداکثر سرعت دویدن با استفاده از آزمون عملکرد درجه‌بندی شده، گروه‌های تمرینی به مدت هشت هفته پنج بار در هفته به تمرین روی نوارگردان پرداختند و در این دوره برای رعایت اصل اضافه بار، به تدریج شدت و مدت زمان تمرین افزایش یافت. آزمون عملکرد درجه‌بندی شده شامل ۱۰ مرحله (هر مرحله ۳ دقیقه) است که با سرعت ۰/۳ کیلومتر در ساعت با شیب صفر شروع می‌شد. سپس سرعت در هر مرحله ۰/۳ کیلومتر در ساعت تا نقطه فرسودگی افزایش یافت. سرعت به دست آمده در آخرین نقطه تکمیل شده به عنوان زمان واماندگی واقعی رت‌ها^۲ (TTE) معادل حداکثر سرعت دویدن (V_{max}) بصورت دقیقه/ثانیه محاسبه گردید (بدفورد^۳ و دیگران، ۱۹۷۹). این آزمون در دو مرحله پیش‌آزمون (قبل از شروع دوره هشت هفته مداخلات تمرین HIIT و تزریق ویتامین D3) و پس‌آزمون (پس از شروع دوره هشت هفته مداخلات HIIT و تزریق ویتامین D3) اجرا شد. بدنه اصلی پروتکل تمرینی HIIT شامل ۴ دقیقه دویدن با ۸۵-۹۰٪ حداکثر سرعت دویدن و ۳ دقیقه دویدن با ۵۰-۶۰٪ حداکثر سرعت دویدن بود که ۷-۴ بار تکرار شد (در مجموع ۴۹ دقیقه تمرین). قبل و پس از جلسه تمرین، ۵ دقیقه گرم کردن و سرد کردن با ۴۰٪ حداکثر سرعت دویدن اجرا شد (لو^۴ و دیگران، ۲۰۱۵) (جدول ۱).

نحوه تزریق ویتامین D3: گروه‌های دریافت‌کننده ویتامین D3، دوز ۱۰۰۰۰ واحد بین‌المللی / کیلوگرم (از شرکت کاسپین تامین - رشت) را دریافت کردند. ویتامین D3 با روغن کنجد رقیق شده و به شیوه زیر جلدی تزریق شد (مهدی‌پور و دیگران، ۲۰۲۱). این روند یک بار در هفته (آخر هفته) به مدت هشت هفته انجام شد (شکل ۱).

جدول ۱. جزئیات پروتکل تمرینی HIIT

هفته	تعداد وهله - دقیقه (شدت وهله فعالیت شدید)	تعداد وهله - دقیقه (شدت وهله استراحت فعال)	درصد VO_{2max} وهله فعال - استراحت	مجموع (زمان به دقیقه)
هفته اول	۴-۴ (۸۵ درصد حداکثر سرعت دویدن)	۳-۴ (۵۰ درصد حداکثر سرعت دویدن)	۳۵_۶۰	۲۸
هفته دوم	۴-۴ (۸۵ درصد حداکثر سرعت دویدن)	۳-۴ (۵۰ درصد حداکثر سرعت دویدن)	۳۵_۶۰	۲۸
هفته سوم	۴-۵ (۸۵ درصد حداکثر سرعت دویدن)	۳-۵ (۵۳ درصد حداکثر سرعت دویدن)	۳۷_۶۰	۳۵
هفته چهارم	۴-۵ (۸۷ درصد حداکثر سرعت دویدن)	۳-۵ (۵۳ درصد حداکثر سرعت دویدن)	۳۷_۶۲	۳۵
هفته پنجم	۴-۶ (۸۷ درصد حداکثر سرعت دویدن)	۳-۶ (۵۶ درصد حداکثر سرعت دویدن)	۴۰_۶۲	۴۲
هفته ششم	۴-۶ (۸۷ درصد حداکثر سرعت دویدن)	۳-۶ (۵۶ درصد حداکثر سرعت دویدن)	۴۰_۶۲	۴۲
هفته هفتم	۴-۷ (۹۰ درصد حداکثر سرعت دویدن)	۳-۷ (۶۰ درصد حداکثر سرعت دویدن)	۴۴_۶۵	۴۹

1. Kanter.

2. Time toeExhaustion.

3. Bedford.

4. Lu.

نمونه برداری و تحلیل بافتی: پس از ۲۴ ساعت از اتمام مداخلات تحقیقاتی (ویتامین D3، HIIT) موش‌ها با تزریق زیر جلدی کتامین (۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) در محیطی آرام و بدون استرس بی‌هوش شدند. پس از بی‌هوشی حیوانات و باز کردن قفسه‌ی سینه، خون به‌طور مستقیم از قلب چپ آن‌ها گرفته شد. نمونه‌های خون جمع‌آوری شده با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه برای جداسازی پلاسما سانتریفیوژ شدند، سپس پلاسما در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد برای اندازه‌گیری سطح گلوکز و انسولین سرم نگهداری شد (شکل یک).

پس از استخراج و همگن‌سازی بافت قلب در نیتروژن مایع، پروتئین‌ها با استفاده از ژل SDS-PAGE جدا شدند و سپس به غشای پلی‌وینیلیدین دی‌فلوراید (PVDF) منتقل گردیدند. غشاها به مدت یک ساعت در دمای اتاق با شیر بدون چربی آنکوبه شدند تا مکان‌های اتصال غیراختصاصی مسدود شوند. نمونه‌ها به مدت یک شب در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد با آنتی‌بادی‌های اولیه پارکین (کد محصول: #۲۱۳۲، شرکت Cell Signalling، ماساچوست، آمریکا) و PINK-1 (کد محصول BC-100-494: شرکت Novus Biological، برند بیوتکین، آمریکا) آنکوبه شدند. روز بعد، غشاها با آنتی‌بادی‌های ثانویه مناسب به مدت یک ساعت در دمای اتاق آنکوبه شده و سپس با استفاده از معرف ECL Plus (Millipore, Billerica, MA) شناسایی شدند. برای پاکسازی ایمونوبلات‌ها، غشاها به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد در بافر (محتویات بافر در جدول دو) قرار داده شده و سپس مجدداً رنگ‌آمیزی شدند تا سطوح کل پارکین و PINK-1 شناسایی شود.

جدول ۲. محتویات بافر لیز کننده بافت‌ها

۵۰۰ میکروواحد بر لیتر، PH = ۸	تریس - هیدروکلراید
۰/۰۰۳ گرم	ادتا
۰/۰۰۸ گرم	سدیم کلراید
۰/۰۲۵ گرم	سدیم دی‌اکسی کولات
۰/۰۱ گرم	صفحه SDS
۱ قرص	کوکتل مهارکننده پروتئاز ^۱
۱۰ میکروواحد در لیتر	تریتون (NP40، یک درصد)

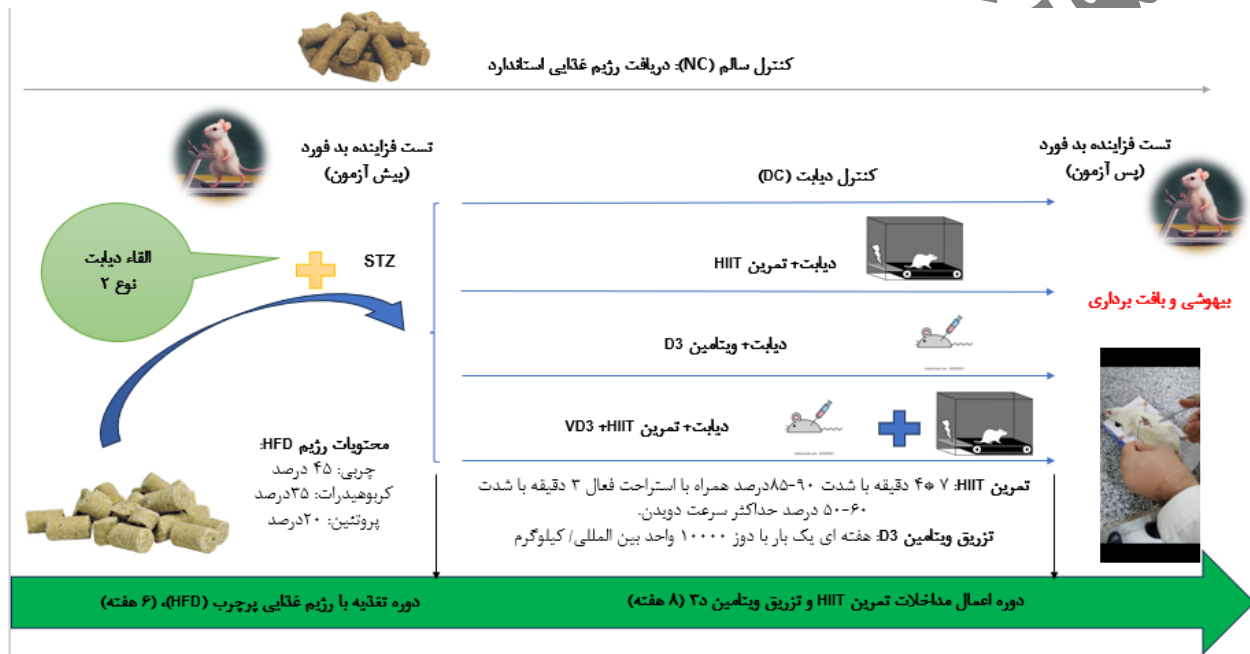
سطح گلوکز سرمی با استفاده از دستگاه Mindrey BS200 به روش رنگ‌سنجی و سطح انسولین با استفاده از کیت الایزا، Alpcو شماره: E1۰، E۰۱-INSRTH-۸۰، حساسیت: ۰/۵۲ نانوگرم/ میلی‌لیتر) اندازه‌گیری شد. شاخص HOMA-IR نیز با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید (آنتونیوس و دیگران، ۲۰۱۶)

$$\text{HOMA-IR} = \frac{22}{5} \div (\text{میلی‌مول بر لیتر}) \text{ گلوکز ناشتا} \times (\text{میلی‌مول بر لیتر}) \text{ انسولین ناشتا}$$

^۱. Protease inhibitor cocktail.

^۲. Antunes.

روش‌های آماری: تحلیل آماری و ترسیم نمودارهای نتایج این مطالعه با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism نسخه ۹ انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین، خطای استاندارد میانگین، انحراف معیار و درصد تغییر میانگین گزارش شدند. برای ارزیابی توزیع طبیعی داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک^۱ استفاده شد. جهت بررسی همگنی واریانس‌ها از آزمون بارتلیت^۲ استفاده گردید. تجزیه و تحلیل واریانس یک راهه^۳ و آزمون تعقیبی بونفرونی^۴ برای شناسایی تفاوت‌های معنی دار بین گروه‌ها انجام شد. سطح معنی‌داری آماری با مقدار $p < 0.05$ تعیین شد.



شکل یک: شماتیک کلی فرآیند اجرایی پژوهش

یافته‌ها

نتایج مربوط به سطوح سرمی گلوکز، انسولین، ویتامین D3، شاخص HOMA-IR و زمان تا رسیدن به خستگی (TTE) بصورت میانگین و انحراف استاندارد در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۳. توصیف (میانگین \pm انحراف استاندارد) و مقایسه شاخص‌های مرتبط با کنترل گلیسمیک و وزن در گروه‌های مختلف.

گروه‌ها متغیرها	NC	DC	D+HIIT	D+VD3	D+HIIT+VD3
وزن (گرم)	۳۹۰/۵ \pm ۱۲/۰۷	۳۸۲/۸ \pm ۱۲/۴۴	۳۲۹/۸ \pm ۱۰/۵۴	۳۶۰/۶ \pm ۱۱/۸۶	۲۸۵/۹ \pm ۱۲/۵۲

۱. Shapiro-Wilk.

۲. Bartlett test.

۳. One-way ANOVA.

۴. Bonferroni

۵. Time to exhaustion.

۱۴/۰۸ ± ۱/۱۸ ^{‡†}	۱۸/۲۳ ± ۱/۳۳ [§]	۱۶/۲۷ ± ۱/۳۹ ^{§†}	۲۲/۴۶ ± ۲/۸۲*	۴/۵۲ ± ۱/۰۱	گلوکز (میلی مول / لیتر)
۰/۲۰ ± ۰/۰۳ [‡]	۰/۳۰ ± ۰/۰۳ [§]	۰/۲۳ ± ۰/۰۴ [‡]	۰/۴۸ ± ۰/۰۵	۰/۲۳ ± ۰/۰۲	انسولین (میلی مول / لیتر)
۰/۱۳ ± ۰/۰۲ ^{‡†}	۰/۲۵ ± ۰/۰۲ [§]	۰/۱۶ ± ۰/۰۳ [‡]	۰/۴۸ ± ۰/۰۷*	۰/۰۴ ± ۰/۰۱	HOMA-IR
۴۲/۰۸ ± ۲/۳۹	۳۷/۲۳ ± ۳/۵۱	۲۹/۶۹ ± ۳/۲۰	۱۶/۱۳ ± ۱/۳۸	۲۳/۳۳ ± ۲/۱۸	ویتامین D3 سرمی (نانوگرم / میلی لیتر)
۲۰/۹۱ ± ۱/۲۸	۲۰/۶۲ ± ۱/۵۹	۲۱/۱۸ ± ۱/۴۵	۲۰/۸۶ ± ۲/۰۳	۲۱/۱۵ ± ۱/۹۵	TTE پیش آزمون
۳۲/۱۹ ± ۲/۵۹	۲۱/۶۸ ± ۲/۱۲	۲۹/۵۶ ± ۳/۱۰	۱۱/۲۴ ± ۲/۱۵	۱۹/۵۹ ± ۲/۱۲	دقیقه پس آزمون

گروه‌های NC: کنترل سالم، DC: کنترل دیابت، D+VD3: دیابت + ویتامین D3، D+HIIT: دیابت + تمرین هوازی و D+HIIT+VD3: دیابت + ویتامین D3 + تمرین هوازی، (*) نشانه تفاوت معنی دار نسبت به گروه (NC)، (§) نشانه تفاوت معنی دار نسبت به گروه (DC)، (†) نشانه تفاوت معنی دار نسبت به گروه (D+HIIT) و (‡) نشانه تفاوت معنی دار نسبت به گروه (D+HIIT+VD3): زمان تا رسیدن به خستگی؛ سطح معنی داری $p < 0.05$.

نتایج مربوط به همگنی واریانس‌ها با استفاده از آزمون بارتلیت، نشان داد که تجانس واریانس در تمامی متغیرها برقرار هست؛ چرا که تمامی مقادیر p بزرگتر از ۰/۰۵ می‌باشد. به‌علاوه نتایج آزمون شاپیروویلیک نشان داد که تمامی داده‌های فاکتورهای مورد بررسی در مطالعه حاضر، دارای توزیع نرمال بودند ($p < 0.05$). نتایج آزمون تحلیل واریانس آن‌وآ مربوط به مقایسه میانگین وزن در جدول ۲ نشان داد که بطور معنی داری در گروه‌های D+HIIT، D+VD3 و D+HIIT+VD3 نسبت به گروه DC پایین‌تر است (به ترتیب با ۱۳/۸۵، ۵/۸۰ و ۲۵/۳۱ درصد، $p = 0.001$) که در این میان، کمترین میانگین وزن در گروه D+HIIT+VD3 نسبت به گروه‌های D+HIIT و گروه D+VD3 مشاهده شد (به ترتیب با ۱۳/۳۱ و ۲۰/۷۲ درصد، $p = 0.001$). این در حالی است که میانگین وزن در گروه D+HIIT بطور معنی داری نسبت به گروه D+VD3 پایین‌تر بود (۸/۵۴ درصد، $p = 0.001$).

نتایج آزمون تحلیل واریانس مربوط مقایسه میانگین گلوکز سرمی نشان داد که تفاوت معنی داری بین گروه‌های مختلف وجود دارد ($F = 221/5$ ، $p = 0.001$ ، $\eta^2 = 0.96$). بطوری که سطوح سرمی گلوکز بطور معنی داری در گروه DC بالاتر از گروه NC بود (۳۹۶/۹۰ درصد، $p = 0.001$)، در حالی که در گروه‌های D+HIIT، D+VD3 و D+HIIT+VD3 نسبت به گروه DC بترتیب؛ ۲۷/۵۶ درصد، ۱۸/۸۳ و ۳۷/۳۱ درصد پایینتر بود ($p = 0.001$)، که کمترین مقدار آن در گروه D+HIIT+VD3 نسبت به گروه‌های D+HIIT (۱۳/۵۱ درصد) و D+VD3 (۲۲/۷۶ درصد) مشاهده گردید ($p = 0.001$)، (جدول سه).

نتایج آزمون تحلیل واریانس مربوط مقایسه میانگین شاخص HOMA-IR نشان داد که در گروه DC بطور معنی داری بالاتر از گروه NC بود (۱۱۰ درصد، $p = 0.001$)، در حالی که در گروه‌های D+HIIT، D+VD3 و D+HIIT+VD3 نسبت به گروه DC پایین‌تر بود (بترتیب؛ ۶۶/۶۷، ۴۷/۹۲ و ۷۲/۹۲ درصد، $p = 0.001$) که در گروه D+HIIT و D+HIIT+VD3 نسبت به گروه D+VD3 بترتیب؛ ۳۶ و ۴۸ درصد پایین‌تر بود ($p = 0.001$)، (جدول سه).

نتایج آزمون تحلیل واریانس مربوط مقایسه میانگین ویتامین D3 سرمی نیز نشان داد که در گروه DC بطور معنی داری پایین‌تر بود (۳۰/۸۶ درصد، $p = 0.001$)، در حالی که در گروه‌های D+HIIT، D+VD3 و D+HIIT+VD3 نسبت به گروه DC بطور معنی داری بالاتر بود (بترتیب؛ ۸۴/۰۷، ۱۳۰/۸۱ و ۱۶۰/۸۸ درصد) که در گروه D+HIIT+VD3 نسبت به گروه‌های D+HIIT و D+VD3 ۴۱/۷۳ درصد و ۱۳/۰۳ درصد بالاتر بود ($p = 0.001$)، (جدول سه).

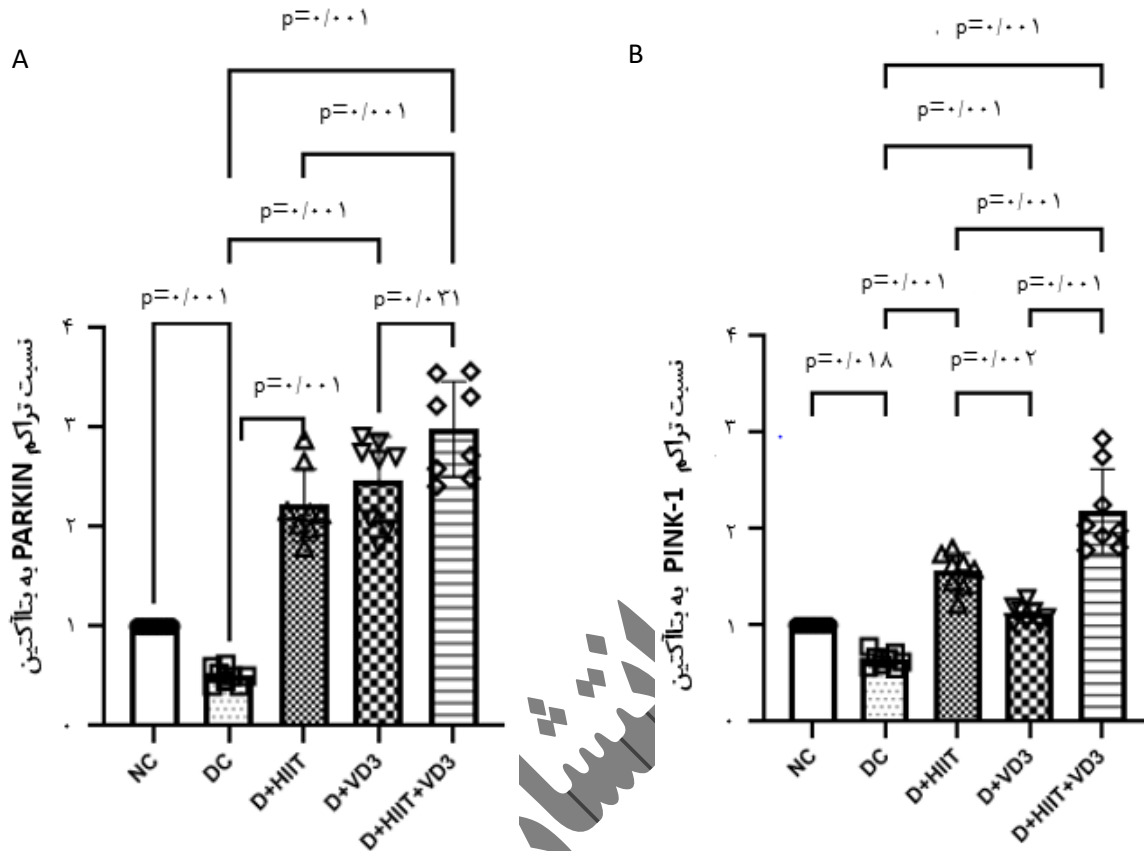
نتایج آزمون تحلیل واریانس مربوط مقایسه میانگین TTE نیز نشان داد که تفاوت معنی داری در اثر زمان ($p = 0.001$)، اثر گروه ($p = 0.001$) و اثر تعامل زمان در گروه ($p = 0.001$) وجود داشت، بطوری که در گروه DC-post بطور معنی داری پایین‌تر از NC-post بود (۴۲/۶۲ درصد)، در حالی که در گروه‌های D+HIIT post، D+VD3-post و D+HIIT+VD3 post نسبت به گروه DC-post بطور معنی

داری پایین تر بود (بترتیب؛ ۱۶۲/۹۹، ۹۲/۸۸ و ۱۸۶/۳۹ درصد) که در گروه D+HIIT+VD3 post نسبت به گروه D+VD3- post بطور معنی داری بالاتر بود (۴۸/۴۸ درصد) در حالی که تفاوت معنی داری بین گروه‌های D+HIIT post و D+HIIT+VD3 post وجود نداشت ($p=0/065$)، (جدول سه).

نتایج آزمون تحلیل واریانس آنوآ مربوط مقایسه میانگین شاخص‌های میتوفاژی در بافت قلب رت‌های القاء شده به دیابت نوع ۲ نشان داد که تفاوت معنی داری در سطوح پروتئینی پارکین در بین گروه‌های مختلف پژوهش حاضر وجود دارد ($F=77/29$ ، $\eta^2=0/89$ و $p=0/001$). سطوح پروتئینی پارکین در گروه DC بطور معنی داری پایین تر از گروه NC بود (۵۰ درصد و $p=0/036$). در حالی که در گروه‌های D+HIIT، D+VD3 و D+HIIT+VD3 بطور معنی داری بالاتر از گروه DC بود (بترتیب؛ ۳۴۴ درصد، ۳۹۴ درصد و ۴۹۶ درصد، $p=0/001$) و در گروه D+HIIT+VD3 نسبت به گروه‌های D+HIIT و گروه D+VD3 بالاتر بود (بترتیب؛ ۳۴/۲۳ درصد و ۲۰/۶۵ درصد، $p=0/001$). در حالی که بین گروه‌های D+HIIT و D+VD3 تفاوت معنی داری وجود نداشت ($p=0/97$) (شکل A، نمودار ۱).

نتایج آزمون تحلیل واریانس مربوط مقایسه سطوح پروتئین PINK-1 نیز نشان داد که تفاوت معنی داری بین گروه‌های مختلف پژوهش حاضر وجود دارد ($F=58/31$ ، $\eta^2=0/86$ و $p=0/001$) در گروه DC بطور معنی داری پایین تر از گروه NC بود (۳۶ درصد، $p=0/018$). در حالی که در گروه‌های D+HIIT، D+VD3 و D+HIIT+VD3 نسبت به گروه DC درصد بطور معنی داری بالاتر بود (بترتیب؛ ۱۴۳/۷۵، ۷۵ و ۲۴۰/۶۳، $p=0/001$) که این در گروه D+HIIT+VD3 نسبت به گروه‌های D+HIIT و گروه D+VD3 بالاتر بود (بترتیب، ۳۹/۷۴ درصد و ۹۴/۶۴ درصد، $p=0/001$). همچنین نتایج نشان دهنده بالاتر بودن سطوح پروتئین در گروه D+HIIT نسبت به گروه D+VD3 بود (۳۹/۲۹ درصد و $p=0/002$)، (شکل B، نمودار ۱).

مجله دانشپژوهی و فناوری پزشکی مشهد



شکل ۱. مقایسه سطوح پروتئینی (A) پارکین و (B) PINK-1 در بافت قلب رت‌های القاء شده به دیابت نوع ۲. گروه‌های (NC): گروه کنترل سالم، (DC): کنترل دیابتی، (D+HIIT): دیابت + تمرین هوازی، (D+VD3): دیابت + تزریق ویتامین D3 و (D+HIIT+VD3): دیابت + تمرین هوازی + تزریق ویتامین D3؛ تحلیل یافته‌ها براساس سطح معنی‌داری $p < 0.001$ در نظر گرفته شد.

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که دیابت نوع II از طریق کاهش سطوح پروتئین‌های پارکین و PINK-1، باعث اختلال در میتوفاژی بافت قلب رت‌ها می‌گردد. در این راستا نتایج پژوهش‌های آپوستواوا^۱ و دیگران (۲۰۲۳) و جی^۲ و دیگران (۲۰۲۲) با نتایج پژوهش حاضر همسو هستند. آنها در پژوهش خود نشان دادند که آسیب میتوکندریایی ناشی از مقاومت به انسولین، التهاب مزمن و استرس اکسیداتیو؛ از طریق تنظیم کاهشی محور PINK-1/پارکین، به عنوان محور کلیدی در میتوفاژی، منجر به تجمع میتوکندری‌های ناکارآمد و تشدید اختلالات متابولیک در دیابت نوع II می‌گردد. از طرف دیگر، نتایج پژوهش‌های بهانسالی^۳ و دیگران (۲۰۱۷) و هی^۴ و دیگران (۲۰۲۰) با نتایج پژوهش حاضر ناهمسو است. در پژوهش آنها با استفاده از مدل‌های تجربی، نشان داده شد که میتوفاژی مختل شده در سلول‌های چربی در دیابت نوع II در قالب میتوفاژی بیش از حد^۵ باعث افزایش محتوای پروتئین PINK-1/

1. Apostolova.

2. Ji.

3. Bahansali.

4. Hi.

5. Excessive mitophagy.

پارکین می‌گردد و از این طریق، مسیرهای سیگنالینگ پیش‌التهابی را هدایت می‌کند و مقاومت به انسولین را تشدید می‌کند. دیابت نوع II با اختلالات متابولیکی مختلفی مرتبط است که می‌تواند به طور قابل توجهی بر عملکرد سلولی، از جمله میتوفاژی (به عنوان فرآیندی حیاتی برای حفظ سلامت میتوکنندری) تأثیر بگذارد (شان¹ و دیگران، ۲۰۲۲). میتوفاژی، تخریب انتخابی میتوکنندری‌های آسیب دیده یا ناکارآمد از طریق مسیر اتوفاژی- لیزوزوم است که به جلوگیری از تجمع میتوکنندری‌های معیوب کمک می‌کند و هموستاز انرژی سلولی را تضمین می‌کند (شان و دیگران، ۲۰۲۲). تعامل پروتئین‌های کلیدی درگیر در میتوفاژی از جمله پارکین و PINK-1، نقش مهمی در حذف میتوکنندری‌های آسیب‌دیده ایفا می‌کنند (لوریو² و دیگران، ۲۰۲۱). در پژوهش حاضر، سطوح کاهش یافته سطح پارکین و PINK-1 ناشی از میتوفاژی مختل شده، احتمالاً منجر به تجمع میتوکنندری‌های آسیب‌دیده می‌شود که به اختلال عملکرد سلولی و به طور بالقوه در ایجاد کاردیومیوپاتی دیابتی کمک می‌کند. از طرفی ارتباط بین دیابت نوع ۲ و میتوفاژی می‌تواند از طریق هیپرگلیسمی و مقاومت به انسولین ایجاد شود، بطوریکه هیپرگلیسمی مزمن، مقاومت به انسولین و دیس‌لیپیدمی ناشی از دیابت نوع ۲ احتمالاً از طریق القای استرس اکسیداتیو و التهاب منجر به اختلالات متابولیک و در نهایت اختلال عملکرد میتوکنندری می‌شود و در این صورت نیاز به میتوفاژی کارآمد را افزایش دهد (هی و دیگران، ۲۰۲۱). در پژوهش حاضر، کاهش مشاهده شده در سطوح پارکین و PINK-1 در گروه DC نشان از آن دارد که T2DM، که احتمالاً با رژیم غذایی پرچرب تشدید می‌شود، منجر به اختلال در بافت قلب می‌شود. این اختلال می‌تواند به پیشرفت اختلال عملکرد قلبی مشاهده شده در کاردیومیوپاتی دیابتی کمک کند. ترکیبی از یک رژیم غذایی پرچرب و اختلالات متابولیکی T2DM یک شرایط خطرناک برای میتوکنندری ایجاد می‌کند که اثربخشی میتوکنندری را کاهش می‌دهد و منجر به تجمع میتوکنندری‌های آسیب‌دیده می‌شود که ممکن است عملکرد قلب را بیشتر به خطر بیندازد (کیوفی³ و دیگران، ۲۰۲۲).

نتایج مطالعه حاضر همچنین نشان داد که هر دو مداخله HIIT و تزریق ویتامین D3، و همچنین اثرات ترکیبی آن‌ها، تأثیرات مفیدی بر پارامترهای فیزیولوژیکی متعدد در موش‌های القا شده به T2DM دارند. این مداخلات نه تنها محتوای پروتئین پارکین و PINK-1 را در بافت قلب افزایش داد، بلکه باعث بهبود سطح گلوکز ناشتای سرمی، کاهش مقاومت به انسولین و افزایش سطح ویتامین D3 شد. این نتایج (پژوهش حاضر) با نتایج مطالعات گلپسندی و دیگران (۲۰۲۳ ب) و لی⁴ و دیگران (۲۰۲۱) همسو است. در مطالعه گلپسندی گزارش شده که هشت هفته تمرین ورزشی تداومی با شدت متوسط با و بدون تزریق ویتامین D3، باعث کاهش معنی دار سطوح گلوکز ناشتا و بهبود مقاومت به انسولین در رت‌های القاء شده به دیابت نوع II می‌گردد. لی نیز در مطالعه خود نشان داد که تمرین ورزشی به طور قابل توجهی میتوفاژی را در بافت میوکاردا، از طریق افزایش محور Irsin/FNDC5-PINK1/Parkin، در موش‌های مبتلا به نارسایی قلبی، افزایش می‌دهد و با بهبود متابولیسم گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین همراه است. این در حالی است که نتایج پژوهش حاضر با نتایج پژوهش باترسون⁵ و دیگران (۲۰۲۳) ناهمسو است. از جمله دلایل این ناهمسوئی، احتمالاً تفاوت در مدت پروتکل HIIT و نوع آزمودنی در مطالعه باترسون اشاره کرد؛ بطوری که در مطالعه آنها، آزمودنی‌های انسان به مدت دو هفته HIIT را انجام دادند و تغییرات معنی داری در سطوح پارکین و PINK-1 مشاهده نشد. اثبات شده است که HIIT، بیوژنز میتوکندریایی را از طریق فعال کردن مسیرهای سیگنالینگ وابسته به پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMPK) و فعال کننده گاما گیرنده فعال

1. Shan.

2. Iorio.

3. Cioffi.

4. Li.

5. Batterson.

6. AMP-activated protein kinase.

شده با تکثیر کننده پراکسی زوم ۱-آلفا^۱ (PGC-1α) تحریک می‌کند (لیتل^۲ و دیگران، ۲۰۱۱). این مسیرها تولید میتوکندری‌های جدید و همچنین مکانیسم‌های کنترل کیفیت میتوکندری را تقویت می‌کنند افزایش بیان این پروتئین‌ها نشان می‌دهد که HIIT توانایی سلول‌ها را برای حفظ میتوکندری سالم با حذف موثر میتوکندری‌های آسیب دیده افزایش می‌دهد. از طرفی ویتامین D3 می‌تواند بیان ژن‌های دخیل در عملکرد میتوکندری و اتوفازی را از طریق نقش آن در هموستاز کلسیم و اثرات ضد التهابی تنظیم کند. ویتامین D3 با کاهش التهاب و تثبیت سطح کلسیم درون سلولی از عملکرد مناسب PINK-1 و Parkin پشتیبانی می‌کند و در نتیجه میتوفازی را افزایش می‌دهد (گارسیا^۳ و دیگران، ۲۰۲۰). تمرینات HIIT و ویتامین D3، هر دو، احتمالاً از طریق تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی و کاهش استرس اکسیداتیو کمتر آسیب میتوکندری را کاهش می‌دهد و منجر به فرآیند میتوفازی موثرتر می‌شود (میرقانی و دیگران، ۲۰۱۹). با این حال، تنظیم مثبت PINK-1 و پارکین احتمالاً نشان دهنده نیاز به کنترل گردش میتوکندری در پاسخ به استرس ناشی از ورزش و افزایش اثربخشی میتوفازی می‌باشد. با این حال، تقویت هم افزایش کنترل کیفیت میتوکندری ناشی از تعامل HIIT و ویتامین D3، با هم شرایطی را برای میتوفازی موثر ایجاد می‌کنند که منجر به افزایش سطح پارکین و PINK-1 می‌شود. در مدل القای T2DM ناشی از رژیم غذایی پرچرب و استرپتوزوتوسین در پژوهش حاضر، بافت قلب احتمالاً به دلیل افزایش استرس اکسیداتیو، التهاب و اختلال در سیگنال دهی انسولین، به ویژه در برابر اختلال عملکرد میتوکندری آسیب پذیر است که این عوامل می‌توانند به اختلال در میتوفازی کمک کنند و منجر به تجمع میتوکندری‌های آسیب دیده گردد که این می‌تواند اختلال عملکرد قلب را تشدید کند (گلپسندی و دیگران، ۲۰۲۳ ب).

در هر دو گروه مداخلات تمرینات HIIT و ویتامین D3، کاهش قابل توجهی در سطح گلوکز سرم در مقایسه با گروه DC مشاهده شد که بر اثربخشی هر مداخله در تنظیم سطح گلوکز خون تأکید می‌کند. این یافته با تحقیقات موجود مطابقت دارد که نشان می‌دهد هم HIIT و هم ویتامین D3 با افزایش حساسیت به انسولین و جذب گلوکز در عضلات اسکلتی، متابولیسم گلوکز را بهبود می‌بخشد (لیسگوو و دیگران، ۲۰۱۸). در پژوهش دیگری نیز گزارش شده که هشت هفته HIIT به همراه مکمل‌سازی ویتامین D3، باعث بهبود سطوح سرمی گلوکز در مردان بزرگسال می‌گردد (شیخ‌الاسلامی وطنی، ۲۰۲۲). ترکیب HIIT و ویتامین D3 بیشترین کاهش را در سطح گلوکز سرم ایجاد کرد که نشان می‌دهد مداخله دوگانه می‌تواند اثرات تکمیلی بر هموستاز گلوکز داشته باشد. HIIT احتمالاً جذب گلوکز توسط عضله را از طریق مسیرهای مستقل از انسولین افزایش می‌دهد، در حالی که ویتامین D3 ممکن است حساسیت به انسولین را از طریق خواص ضد التهابی خود بهبود بخشد، از این رو، ترکیب مداخله HIIT و VD3 اثرات هم‌افزایی در بهبود متابولیسم گلوکز ایجاد می‌کند (لیسگوو و دیگران، ۲۰۱۸). مشابه سطح گلوکز سرمی، شاخص مقاومت به انسولین نیز در هر دو گروه HIIT و ویتامین D3 در مقایسه با گروه DC به طور قابل توجهی کاهش یافت. این احتمالاً نشان دهنده توانایی هر دو مداخله برای افزایش سیگنال‌دهی انسولین و کاهش مقاومت محیطی به انسولین است. گروه تعامل HIIT و ویتامین D3 منجر به کاهش بیشتر شاخص مقاومت به انسولین در مقایسه با هر دو مداخله به تنهایی شد، هر چند که تفاوت معنی داری بین گروه‌های تعامل تمرین HIIT+ و تزریق ویتامین D3 و گروه HIIT به تنهایی وجود نداشت. این نشان می‌دهد که در حالی که هر دو مداخله به طور جداگانه حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشند، اما رویکرد ترکیبی (HIIT+VD3) ممکن است فرآیندهای متابولیکی را به طور بالقوه با تمرکز بر جنبه‌های مختلف سیگنال‌دهی انسولین و تنظیم گلوکز، بیشتر بهینه کند (لیسگوو و دیگران، ۲۰۱۸).

1. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1alpha.

2. Little.

3. García.

نتایج مرتبط با سطوح سرمی ویتامین D3 در پژوهش حاضر نشان داد که سطح سرمی ویتامین D3 در هر سه گروه D+VD3، D+HIIT و D+HIIT+VD3 افزایش قابل توجهی داشت اما این افزایش در گروه‌های D+VD3 و D+HIIT+VD3 بیشتر بود (به ترتیب با ۱۳۰/۸۱ و ۱۶۰/۸۸ درصد). همسو با نتایج پژوهش حاضر، در مطالعه وکیلی و دیگران (۲۰۲۲) نیز افزایش سطوح ویتامین D3 سرمی در افراد سالمند پس از هشت هفته پروتکل HIIT گزارش گردید. این در حالی است که در پژوهش حاضر، تفاوت معناداری بین گروه‌های D+VD3 و گروه ترکیب D+HIIT+VD3 در سطوح سرمی ویتامین D3 وجود نداشت. عدم وجود تفاوت قابل توجهی بین گروه ویتامین D3 و گروه ترکیبی نشان می‌دهد که در حالی که HIIT ممکن است کمی متابولیسم یا جذب ویتامین D3 را افزایش دهد، اما محرک اصلی افزایش سطح ویتامین D3 خود مکمل‌سازی آن است. این یافته‌ها اهمیت مکمل‌سازی ویتامین D3 را در کنترل دیابت، به‌ویژه زمانی که با تمرینات HIIT ترکیب می‌شود، تقویت می‌کند، که ممکن است متابولیسم ویتامین D3 را بیشتر حمایت کند (گلپسندی و دیگران، ۲۰۲۳ الف).

نتایج مربوط به مقایسه اثرات HIIT، تریق ویتامین D3 و ترکیب هر دو بر TTE در پژوهش حاضر، نشان داد که TTE در گروه‌های D+HIIT و D+HIIT+VD3 به‌طور قابل توجهی بهبود یافت، در حالی که تفاوت معناداری در گروه D+VD3 مشاهده نگردید. این یافته همسو با تحقیقات قبلی است که نشان می‌دهد HIIT می‌تواند عملکرد میتوکندری و کارایی انرژی را افزایش داده و به ظرفیت هوازی بیشتر کمک کند (یو^۱ و دیگران، ۲۰۲۲). آلدکوی^۲ و دیگران (۲۰۲۰)، نیز در مطالعه خود نشان دادند که ۱۲ هفته مکمل‌سازی ویتامین D3، باعث افزایش حداکثر سرعت دویدن در مایس‌های تغذیه شده با HFD گردید. عدم تغییرات معنادار در TTE در گروه D+VD3 نیز احتمالاً نشان می‌دهد که افزودن ویتامین D3 ممکن است مستقیماً بر ظرفیت هوازی تأثیر نداشته باشد، اما مزایای متابولیک را بهبود می‌بخشد (فراگ^۳ و دیگران، ۲۰۱۸). این نشان می‌دهد که در حالی که ویتامین D3 برای تنظیم متابولیک و حساسیت به انسولین بسیار مهم است، نقش آن در افزایش عملکرد ورزشی ممکن است نقش ثانویه به اثرات خود ورزش باشد (گلپسندی و دیگران، ۲۰۲۳ b).

نتیجه‌گیری: به‌طور کلی، به نظر می‌رسد ترکیب HIIT و ویتامین D3 یک اثر محافظتی در برابر اختلالات میتوکندری و متابولیک ناشی از T2DM ایجاد می‌کند. این اثر محافظتی نه تنها میتوفاژی قلبی را تقویت می‌کند، بلکه به بهبود کلی سلامت متابولیک و عملکرد جسمانی در مدل حیوانی القاء شده به دیابت نوع ۲ کمک می‌کند.

تعارض منافع

نویسندگان این مطالعه هیچ‌گونه تعارض منافی ندارند.

قدردانی و تشکر

مقاله مذکور مستخرج از طرح پژوهشگر پسادکتری می‌باشد، بدینوسیله نویسندگان مراتب قدردانی و تشکر خود را از معاونت محترم پژوهش، تحقیقات و فناوری دانشگاه کردستان جهت تصویب طرح اعلام می‌نمایند. لازم به ذکر می‌باشد که پژوهش حاضر هیچ‌گونه حمایت مالی از سازمان خاصی دریافت نکرده است.

منابع

1. Yue.

2. Aldekwer.

3. Farag.

- Ajoolabady, A., Chiong, M., Lavandero, S., Klionsky, D. J., & Ren, J. (2022). Mitophagy in cardiovascular diseases: molecular mechanisms, pathogenesis, and treatment. *Trends in Molecular Medicine*, *28*(10), 836-849, DOI: [10.1016/j.molmed.2022.06.007](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.06.007).
- Aldekwer, S., Desiderio, A., Farges, M. C., Rougé, S., Le Naour, A., Le Guennec, D., ... & Talvas, J. (2021). Vitamin D supplementation associated with physical exercise promotes a tolerogenic immune environment without effect on mammary tumour growth in C57BL/6 mice. *European Journal of Nutrition*, *60*, 2521-2535, DOI: [10.1007/s00394-020-02420-z](https://doi.org/10.1007/s00394-020-02420-z).
- Ali, T. M., Abo-Salem, O. M., El Esawy, B. H., & El Askary, A. (2020). The potential protective effects of diosmin on streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in rats. *The American Journal of the Medical Sciences*, *359*(1), 32-41, DOI: [10.1016/j.amjms.2019.10.005](https://doi.org/10.1016/j.amjms.2019.10.005)
- Andreadi, A., Bellia, A., Di Daniele, N., Meloni, M., Lauro, R., Della-Morte, D., & Lauro, D. (2022). The molecular link between oxidative stress, insulin resistance, and type 2 diabetes: A target for new therapies against cardiovascular diseases. *Current Opinion in Pharmacology*, *62*, 85-96, DOI: [10.1016/j.coph.2021.11.010](https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.11.010)
- Antunes, L. C., Elkfury, J. L., Jornada, M. N., Foletto, K. C., & Bertoluci, M. C. (2016). Validation of HOMA-IR in a model of insulin-resistance induced by a high-fat diet in Wistar rats. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, *60*, 138-142, DOI: [10.1590/2359-3997000000169](https://doi.org/10.1590/2359-3997000000169)
- Apostolova, N., Vezza, T., Muntane, J., Rocha, M., & Víctor, V. M. (2023). Mitochondrial dysfunction and mitophagy in type 2 diabetes: pathophysiology and therapeutic targets. *Antioxidants & Redox Signaling*, *39*(4-6), 278-320, DOI: [10.1089/ars.2022.0016](https://doi.org/10.1089/ars.2022.0016)
- Atakan, M. M., Li, Y., Koşar, Ş. N., Turnagöl, H. H., & Yan, X. (2021). Evidence-based effects of high-intensity interval training on exercise capacity and health: A review with historical perspective. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(13), 7201, DOI: [10.3390/ijerph18137201](https://doi.org/10.3390/ijerph18137201)
- Balducci, S., Sacchetti, M., Haxhi, J., Orlando, G., D'Errico, V., Fallucca, S., Menini, S., & Pugliese, G. (2014). Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes/metabolism Research and Reviews*, *30*(S1), 13-23, DOI: [10.1002/dmrr.2514](https://doi.org/10.1002/dmrr.2514)
- Batterson, P. M., McGowan, E. M., Stierwalt, H. D., Ehrlicher, S. E., Newsom, S. A., & Robinson, M. M. (2023). Two weeks of high-intensity interval training increases skeletal muscle mitochondrial respiration via complex-specific remodeling in sedentary humans. *Journal of Applied Physiology*, *134*(2), 339-355, DOI: [10.1152/jappphysiol.00467.2022](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00467.2022)
- Bedford, T. G., Tipton, C. M., Wilson, N. C., Oppliger, R. A., & Gisolfi, C. V. (1979). Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. *Journal of Applied Physiology*, *47*(6), 1278-1283, DOI: [10.1152/jappl.1979.47.6.1278](https://doi.org/10.1152/jappl.1979.47.6.1278).
- Bhansali, S., Bhansali, A., Walia, R., Saikia, U. N., & Dhawan, V. (2017). Alterations in mitochondrial oxidative stress and mitophagy in subjects with prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, *8*, 347, DOI: [10.3389/fendo.2017.00347](https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00347).
- Chen, Y.-C., Sung, H.-C., Chuang, T.-Y., Lai, T.-C., Lee, T.-L., Lee, C.-W., Lee, I. T., & Chen, Y.-L. (2022). Vitamin D3 decreases TNF- α -induced inflammation in lung epithelial cells through a reduction in mitochondrial fission and mitophagy. *Cell Biology and Toxicology*, *38*, 450-427, (3) <https://doi.org/10.1007/s10565-021-09629-6>
- Cioffi, F., Giacco, A., Petito, G., de Matteis, R., Senese, R., Lombardi, A., de Lange, P., Moreno, M., Goglia, F., & Lanni, A. (2022). Altered mitochondrial quality control in rats with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) induced by high-fat feeding. *Genes*, *13*(2), 315, DOI: [10.3390/genes13020315](https://doi.org/10.3390/genes13020315)
- Dalirani, M., Gaeini, A. A., & Kordi, M. (2022). Investigating the Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation Along With High-intensity Circuit Training on Lipid Profile and Body Fat in Overweight Elderly [Original]. *Internal Medicine Today*, *28*(4), 478-497. <https://doi.org/10.32598/hms.28.4.3855.1>

de la Guía-Galipienso, F., Martínez-Ferran, M., Vallecillo, N., Lavie, C. J., Sanchis-Gomar, F., & Pareja-Galeano, H. (2021). Vitamin D and cardiovascular health. *Clinical Nutrition*, *40*(5), 2946-2957, DOI: [10.1016/j.clnu.2020.12.025](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.12.025).

Delrue, C., & Speeckaert, M. M. (2023). Vitamin D and vitamin D-binding protein in health and disease. In (Vol. 24 ,pp. 4642): MDPI, DOI: [10.3390/ijms24054642](https://doi.org/10.3390/ijms24054642)

Ebadi, B., Naderi, N., Darbandi Azar, A., & Damirchi, A. (2021). Interval intensity Exercise improves the levels of Mitophagy-related proteins and ROS in rats with myocardial infarction. *Journal of Exercise and Health Science*, *1*(2), 19-34, DOI: https://jehs.ssrc.ac.ir/article_2621.html.

Farag, H. A. M., Hosseinzadeh-Attar, M. J., Muhammad, B. A., Esmailzadeh, A., & Bilbeisi, A. H. E. (2018). Comparative effects of vitamin D and vitamin C supplementations with and without endurance physical activity on metabolic syndrome patients: a randomized controlled trial. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, *10*, 1-12, DOI: [10.1186/s13098-018-0384-8](https://doi.org/10.1186/s13098-018-0384-8)

Federico, M., De la Fuente, S., Palomeque, J., & Sheu, S. S. (2021). The role of mitochondria in metabolic disease: a special emphasis on heart dysfunction. *The Journal of Physiology*, *599*(14), 3477-3493, DOI: [10.1113/JP279376](https://doi.org/10.1113/JP279376)

García-García, F. J., Monistrol-Mula, A., Cardellach, F., & Garrabou, G. (2020). Nutrition, bioenergetics, and metabolic syndrome. *Nutrients*, *12*(9), 2785, DOI: [10.3390/nu12092785](https://doi.org/10.3390/nu12092785)

Golpasandi, H., Rahimi, M. R., & Ahmadi, S. (2023a). The Interactive Effect of Eight Weeks of Aerobic Training and Vitamin D3 Supplementation on Cardiac Irisin Protein Levels, Insulin Resistance and Lipid Profile in Rats Induced with Type 2 Diabetes [Research]. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders*, *23*(5), 327-337. <http://ijdld.tums.ac.ir/article-1-6251-en.html>

Golpasandi, H., Rahimi, M. R., Ahmadi, S., Łubkowska, B., & Cięższyk, P. (2023b). Effects of Vitamin D3 Supplementation and Aerobic Training on Autophagy Signaling Proteins in a Rat Model Type 2 Diabetes Induced by High-Fat Diet and Streptozotocin. *Nutrients*, *15*(18), 4024, DOI: [10.3390/nu15184024](https://doi.org/10.3390/nu15184024)

He, F., Huang, Y., Song, Z., Zhou, H. J., Zhang, H., Perry, R. J., ... & Min, W. (2021). Mitophagy-mediated adipose inflammation contributes to type 2 diabetes with hepatic insulin resistance. *Journal of Experimental Medicine*, *218*(3), DOI: [10.1084/jem.20201416](https://doi.org/10.1084/jem.20201416)

Iorio, R., Celenza, G., & Petricca, S. (2021). Mitophagy: molecular mechanisms, new concepts on parkin activation and the emerging role of AMPK/ULK1 axis. *Cells*, *11*(1), 30, DOI: [10.3390/cells11010030](https://doi.org/10.3390/cells11010030)

J
i
,

Kanter, M., Aksu, F., Takir, M., Kostek, O., Kanter, B., & Oymagil, A. (2017). Effects of low intensity exercise against apoptosis and oxidative stress in Streptozotocin-induced diabetic rat heart. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, *125*(09), 583-591, DOI: [10.1055/s-0035-1569332](https://doi.org/10.1055/s-0035-1569332)

Lee, T.-L., Lee, M.-H., Chen, Y.-C., Lee, Y.-C., Lai, T.-C., Lin, H. Y.-H., Hsu, L.-F., Sung, H.-C., Lee, C.-W., & Chen, Y.-L. (2020). Vitamin D attenuates ischemia/reperfusion-induced cardiac injury by reducing mitochondrial fission and mitophagy. *Frontiers in Pharmacology*, *11*, 604700, DOI: [10.3389/fphar.2020.604700](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.604700)

Li, H., Qin, S., Liang, Q., Xi, Y., Bo, W., Cai, M., & Tian, Z. (2021). Exercise training enhances myocardial mitophagy and improves cardiac function via Irisin/FNDC5-PINK1/Parkin pathway in MI mice. *Biomedicines*, *9*(6), 701, DOI: [10.3390/biomedicines9060701](https://doi.org/10.3390/biomedicines9060701)

Lithgow, H. M., Florida-James, G., & Leggate, M. (2018). The combined effect of high-intensity intermittent training and vitamin D supplementation on glycemic control in overweight and obese adults. *Physiological Reports*, *6*(9), e13684, DOI: [10.14814/phy2.13684](https://doi.org/10.14814/phy2.13684)

Little, J. P., Safdar, A., Bishop, D., Tarnopolsky, M. A., & Gibala, M. J. (2011). An acute bout of high-intensity interval training increases the nuclear abundance of PGC-1 α and activates mitochondrial biogenesis in human

skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, DOI: [10.1152/ajpregu.00538.2010](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00538.2010)

Little, J. P., Safdar, A., Wilkin, G. P., Tarnopolsky, M. A., & Gibala, M. J. (2010). A practical model of low-volume high-intensity interval training induces mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle: potential mechanisms. *The Journal of Physiology*, **588(6)**, 1011-1022, DOI: [10.1113/jphysiol.2009.181743](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.181743).

Lu, K., Wang, L., Wang, C., Yang, Y., Hu, D., & Ding, R. (2015). Effects of high-intensity interval versus continuous moderate-intensity aerobic exercise on apoptosis, oxidative stress and metabolism of the infarcted myocardium in a rat model. *Molecular Medicine Reports*, **12(2)**, 2374-2382, DOI: [10.3892/mmr.2015.3669](https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3669).

Mehdipoor, M., Damirchi, A., Razavi Tousi, S. M. T., & Babaei, P. (2021). Concurrent vitamin D supplementation and exercise training improve cardiac fibrosis via TGF- β /Smad signaling in myocardial infarction model of rats. *Journal of Physiology and Biochemistry*, **77**, 75-84, DOI: [10.1007/s13105-020-00778-6](https://doi.org/10.1007/s13105-020-00778-6).

Mirghani, S. J., Peeri, M., Yekani, O. Y., Zamani, M., Feizolahi, F., Nikbin, S., Derakhshideh, A., Mousavi, N., Khojasteh, Z., & Nasrollahi, Z. (2019). Role or synergistic interaction of adenosine and vitamin D3 alongside high-intensity interval training and isocaloric moderate intensity training on metabolic parameters: Protocol for an Experimental Study. *JMIR Research Protocols*, **8(1)**, e10753, DOI: [10.2196/10753](https://doi.org/10.2196/10753)

Noori Mofrad, S. R., Golpasandi, H., Sakhaei, M. H., & Khalafi, M. (2022). The effect of high intensity interval training on inflammatory markers in patient with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*, **9(2)**, 123-137, DOI: https://jahssp.azaruniv.ac.ir/article_14453_en.html?lang=fa.

Pan, T., Ji, M., Jiao, J., Yin, F., Qin, C., & Yang, T. (2021). Effects of exhaustive exercise and contusion on autophagy-related factors in skeletal muscle of rats. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, **27(6)**, 563-567, DOI: <https://www.scielo.br/j/rbme/a/XQkXDjmykxb3WzMywRbrSXQ/?lang=en>.

Plous, S. (2015). RESEARCH RANDOMIZER. Urbaniak. <https://randomizer.org/>

professionals, I. (2008). Sample Size Calculator. Maple Tech. International LLC. <https://www.calculator.net/sample-size-calculator.html>

Sangwung, P., Petersen, K. F., Shulman, G. I., & Knowles, J. W. (2020). Mitochondrial dysfunction, insulin resistance, and potential genetic implications: potential role of alterations in mitochondrial function in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocrinology*, **161(4)**, bqaa017, DOI: [10.1210/endo/bqaa017](https://doi.org/10.1210/endo/bqaa017)

Shahidi, S., Ramezani-Aliakbari, K., Komaki, A., Salehi, I., Hashemi, S., Asl, S. S., Habibi, P., & Ramezani-Aliakbari, F. (2023). Effect of vitamin D on cardiac hypertrophy in D-galactose-induced aging model through cardiac mitophagy. *Molecular Biology Reports*, **50(12)**, 10147-10155, DOI: [10.1007/s11033-023-08875-7](https://doi.org/10.1007/s11033-023-08875-7).

Shan, Z., Fa, W. H., Tian, C. R., Yuan, C. S., & Jie, N. (2022). Mitophagy and mitochondrial dynamics in type 2 diabetes mellitus treatment. *Aging (Albany NY)*, **14(6)**, 2902, DOI: [10.18632/aging.203969](https://doi.org/10.18632/aging.203969)

Sheikholeslami-Vatani, D., & Rostamzadeh, N. (2022). Changes in appetite-dependent hormones and body composition after 8 Weeks of high-intensity interval training and vitamin D supplementation in sedentary overweight men. *Frontiers in Nutrition*, **9**, 827630, DOI: [10.3389/fnut.2022.827630](https://doi.org/10.3389/fnut.2022.827630)

Vakili, J., Amirsasan, R., & Baturak, k. (2022). The effect of 8 weeks of high intensity interval training (HIIT) on vitamin D levels and lipid profiles in elderly men [Original research]. *Journal of Gerontology*, **7(2)**, 20-32. <https://doi.org/https://doi.org/10.22034/JOGE.7.2.20>

Wondmkun, Y. T. (2020). Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: associations and therapeutic implications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **3611-3616**, DOI: [10.2147/DMSO.S275898](https://doi.org/10.2147/DMSO.S275898)

Wu, Y., Jiang, T., Hua, J., Xiong, Z., Dai, K., Chen, H., Li, L., Peng, J., Peng, X., & Zheng, Z. (2022). PINK1/Parkin-mediated mitophagy in cardiovascular disease: From pathogenesis to novel therapy. *International Journal of Cardiology*, 361, 61-69, DOI: [10.1016/j.ijcard.2022.05.025](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.05.025)

Yue, T., Wang, Y., Liu, H., Kong, Z., & Qi, F. (2022). Effects of high-intensity interval vs. moderate-intensity continuous training on cardiac rehabilitation in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 845225, DOI: <https://www.frontiersin.org/journals/cardiovascular-medicine/articles/10.3389/fcvm.2022.845225/full>.

نسخه پیش از انتشار ویدئو پیش نشده