



تأثیر تمرین تنابی شدید و عسل آویشن بر شاخص مقاومت به انسولین و بیان ژن GATA4 در بافت قلب رت‌های دیابتی نوع دو

مهندیه کوشان: دانشجوی دکتری، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

حسین عابد نظری: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران (* نویسنده مسئول) h-abednatanzy@srbiau.ac.ir

ماندانا غلامی: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

فرشاد غزالیان: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

تمرین تنابی شدید،
آنستی اکسیدان،
مقاومت به انسولین،
GATA4
دیابت

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۱/۱۹
تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۰۳/۲۰

زمینه و هدف: فعالیت بدنی در بهبود دیابت نوع دو تأثیر بسزایی دارد. هدف تحقیق حاضر تعیین تأثیر مداخله تمرین تنابی شدید و عسل آویشن بر شاخص مقاومت به انسولین و بیان ژن GATA4 بافت قلب رت‌های دیابتی نوع دو بود.

روش کار: این مطالعه تجربی روی ۳۶ رت نر نژاد ویس-تار که پس از ۲۰ هفته تنفسی به بازیم پرچرب و با تزریق درون صفاقی ۲۵ml/kg استرپتوزوتوسین (STZ) دیابتی شدند، انجام شد. رت‌ها به طور تصادفی در چهار گروه کنترل دیابتی (۸ سر)، تمرین تنابی (۱۰ سر)، عسل آویشن (۸ سر)، تمرین تنابی و مصرف عسل آویشن (۱۰ سر) تقسیم شدند مداخله تمرینی بهصورت هشت هفته HIIT، شامل ۲ تا ۸ تناوب دو دقیقه‌ای با شدت ۸۰ تا ۹۰ درصد $\text{VO}_{2\text{max}}$ و استراحت یک دقیقه‌ای با شدت ۵۰ تا ۵۶ درصد $\text{VO}_{2\text{max}}$ ، به مدت ۵ جلسه در هفته اجرا شد. علاوه بر این، ۳ گرم بر کیلوگرم عسل آویشن، ۵ روز در هفته مصرف شد. بیان ژن GATA4 تو سطح روش واکنش زنجیره‌ای پلیمر از رونویسی معکوس (RT-PCR) اندازه‌گیری شد. از آزمون تحیلی واریانس یک راهه جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده گردید.

یافته‌ها: نتایج نشان داد HIIT بر شاخص مقاومت انسولین معنادار است ولی مصرف عسل آویشن و نیز انجام HIIT همراه مصرف عسل آویشن بر شاخص مقاومت انسولین معنادار نیست ($p > 0.05$). همچنین تمرین تنابی شدید و مصرف عسل آویشن بیان ژن GATA4 را به طور معنی‌داری افزایش می‌دهد درحالی که اجرای HIIT به همراه مصرف عسل توانسته است بر بیان ژن GATA4 اثر معناداری داشته باشد.

نتیجه‌گیری: تمرین تنابی شدید با کاهش ریسک فاکتورهای متابولیکی و شاخص مقاومت به انسولین و نیز با محافظت از قلب در برابر آپوپتوز، نکروز و تحریک هایپرتروفی از طریق افزایش فاکتور رونویسی GATA4 می‌تواند به فعال شدن CSCs منجر شود.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Kosha M, Abednatanzi H, Gholami M, Ghazalian F. The Effect of High-Intensity Interval Training and Thyme Honey Intervention on Insulin Resistance Index and the Expression of GATA4 in the Heart Tissue of Type 2 Male Diabetic Rats. Razi J Med Sci. 2023;30(3): 23-35.

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



Original Article

The Effect of High-Intensity Interval Training and Thyme Honey Intervention on Insulin Resistance Index and the Expression of GATA4 in the Heart Tissue of Type 2 Male Diabetic Rats

Mahdie Kosha: PhD student, Department of Physical Education and Sports Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Hossein Abednatanz: Department of Physical Education and Sports Science, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran (* Corresponding author) h-abednatanz@srbiau.ac.ir

Mandana Gholami: Department of Physical Education and Sports Science, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Farshad Ghazalian: Department of Physical Education and Sport Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract

Background & Aims: Diabetes mellitus is a disease that, is affected by environment and also genetics. The pathophysiological changes of diabetes are caused by dysfunction of peripheral β cells and ROS-dependent inflammation produced by tissues, all of these factors underlie insulin resistance and chronic inflammation, which gradually impairs blood glucose control (1). GATA4 is a cardiac-enriched transcription factor that is essential for various physiological and adaptive responses of cardiomyocytes. Recent studies have shown that GATA4 was able to protect cardiomyocytes from DOX-induced apoptosis, indicating that GATA4 also conveys a survival signal for cardiomyocytes (4). Recent studies have shown that physical activity has a significant effect on improving type 2 diabetes, reducing the risk of insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes, and improving insulin sensitivity (8). Many studies show that by consuming more energy and training intensities, including high-intensity intermittent exercise, there is a greater response to insulin sensitivity throughout the body. During exercise, with muscle contraction and increased AMPK activity, stimulation of insulin sensitivity increases. After exercise, an increase in Akt inactivates TCB1D4 and thus increases the transport of glucose transporter (GLUT4) to the cell membrane, resulting Increases in absorption glucose (9). In recent years, in addition to the emphasis on exercise and physical activity, attention has been paid to dietary supplements and some herbs for the treatment of diabetes, among which there is great interest in the use of honey (15). Honey is primarily rich in carbohydrates and is also abundant in flavonoids and phenolic acids; thus, it is a promising therapeutic antioxidant for various disorders. It is a promising antidiabetic agent. Although the use of honey due to its therapeutic and nutritional value has long been considered and approved in scientific texts, but its use in modern medical sciences is debatable (17). Therefore, considering the known physiological positive effects and protection of the heart, periodic exercise and thyme honey, as well as their positive role in improving cardiac function and the possibility of stimulating GATA4 gene expression in line with positive physiological adaptations of the heart, especially cardiomyocyte hypertrophy, we hypothesized that: 1- HIIT, Thyme honey and The combination of both can be effective in increasing the expression of GATA4 gene in male type 2 diabetic rats. Therefore, the aim of the present study was to investigate the effects of eight weeks of HIIT and thyme honey on GATA4 gene expression in male type 2 diabetic rats.

Methods: In this experimental study, 36 young male Wistar rats, as a statistical sample, were purchased from Royan Research Institute and were move to the Razi Laboratory of Azad University of Science and Research. After two weeks of getting acquainted with the laboratory environment and reaching a weight of 197 ± 20 , undergo a high-fat diet (HFD) for 20 weeks on a high-fat diet prepared by the Royan Biotechnology Research Institute, which 45% HFD was given for 3 months and 60% HFD was given for 2 months (20, 21). Then Rats were randomly divided into four groups: control (n=8), HIIT (n=10), thyme honey (n=8) and HIIT*thyme honey (n=10) groups. At the end of the protocol, 28 rats were survived. In each group 2 rats died. To induce diabetes, a high-fat diet is used for 20 weeks and then intraperitoneal injection (25 mg / kg) of STZ solution is used. The HIIT training intervention of 8 weeks, with 2 min running at 80-90% VO_{2max} and 1 min at 50-56% VO_{2max}, was performed for 5 sessions per week including 2 to 8 intervals 16 Up to 34 minutes was done running on a treadmill, so that running time increased from 16 minutes in the first week to 34 minutes in last week. Additionally, during the 8 weeks

Keywords

HIIT,
Antioxidant,
Insulin resistance,
GATA4,
Diabetes

Received: 08/04/2023

Published: 10/06/2023

of intervention, 3 g/kg of diluted thyme honey consumed, 5 days/week in supplement groups, honey and HIIT*honey groups.

Cardiac tissue was isolated and transferred to a negative 80 freezer to measure the expression of genes. In the next step, the RNA is extracted by RiboEX Total RNA isolation solution (GeneAll) and finally the quantitative and qualitative study of the RNA by Nanodrop device is evaluated. After ensuring the quality of RNA, it was extracted, cDNA made using the TAKARA kit and transferred to negative 20 freezer. AMPLIQON Master Mix Cybergreen was used for real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (real-time RT-PCR). In the present study, the GAPDH reference gene was used as a house keeping gene and the Delta Delta CT method was used to quantitatively analyze the Real Time PCR data. The expression of the GATA4 genes in heart tissue. The primers used in this study were designed by Allel ID6 software and synthesized by Sinaclon Biotechnology Company. The sequence of primers is given in Table 2. Temperature gradient was set. All samples were repeated 2 times in a real-time PCR machine. Also, the temperature and time program of Real Time PCR reaction in the present study is according to Table 3. Data were analyzed using SPSS22 software. Shapiro-Wilk test to determine the normality of data distribution and Levin test for homogeneity of variances and inferential statistics of one-way analysis of variance and tukey post hoc test were used to compare the differences between groups. Significance level in the tests was considered α 0.05.

Results: According to the results of descriptive statistics, the scores of HIIT in the insulin resistance index are lower than the other groups. Also, the GATA4 scores in the HIIT and Theym honey are higher than the other groups. ANOVA Analysis revealed that there was a significant difference between the groups in the variable of HOMA-IR ($P = 0.001$) and GATA4 gene expression ($P = 0.016$). The results of Tukey post hoc test showed that HOMA-IR was significantly decreased only in HIIT group when compared with other groups, whereas this finding was not repeated in other intervention groups ($p > 0.05$). and expression of GATA4 gene was significantly increased in HIIT and Theym honey ($p < 0.05$).

Conclusion: The aim of this study was to evaluate the effect of HIIT and thyme honey on insulin resistance index and expression of GATA4 gene in heart tissue of type 2 male diabetic rats. The results of the present study revealed that HOMA-IR were significantly decrease on the HIIT group when compared with others groups, though, there were no significant difference on the insulin resistance index in thyme honey and HIIT*thyme honey groups. These results were consistent with the study of Nova et al. (2017), Farazmandi and Rezaian (1399), Jelstad et al. (2021). also, Su et al. (2011) showed that exercise and physical activity can significantly reduce the insulin resistance index (34). Azimi Dokht et al. (2015) also showed in a study that eight weeks of intermittent exercise has a positive effect on fat profile and insulin resistance in type 2 diabetic men (35). Although, in concern with expression of GATA4 gene there are significantly increase in HIIT group in compared others group, there is no significant difference in the other intervention groups. These results are consistent with the findings of Hemmati et al. (2019), Xu et al. (2018), Naderi et al. (2019), Xiao et al. (2014). Xu et al. (2018) demonstrated GATA4 had a protective effect against endothelial dysfunction induced by hyperglycemia. Overexpression of GATA4 was demonstrated to lead to increased expression of NOX4 mRNA and protein. Furthermore, GATA4 overexpression resulted in increased nitric oxide (NO) production through the upregulation of endothelial NO synthase phosphorylation (38). Exercise imposes a higher cardiac workload, inducing angiogenesis and hypertrophy of cardiomyocytes, and GATA4 triggers this physiological process. However, overexpression of GATA4 is also associated with decompensated cardiac hypertrophy, as it occurs in neuroendocrine overactivation-induced HF. On the other hand, in postnatal hearts, GATA4 is essential for cardiomyocyte survival after injury or stress (38).

For years, people have believed that diabetics cannot consume honey because honey is high in sugar. Regarding honey, it should be noted that according to the standard, the acceptable limit for the ratio of fructose to glucose of honey is a minimum of 0.9 (40). Due to the fact that the glycemic index of fructose is very low. These findings show that honey causes fewer changes in blood sugar compared to glucose and can prevent the adverse effects of postprandial hypertension (41) and therefore this ability It increases the expression of GATA4 gene. Therefore, it seems that interval exercise and consumption of thyme honey can be used in type 2 diabetes.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Kosha M, Abednatanzi H, Gholami M, Ghazalian F. The Effect of High-Intensity Interval Training and Thyme Honey Intervention on Insulin Resistance Index and the Expression of GATA4 in the Heart Tissue of Type 2 Male Diabetic Rats. Razi J Med Sci. 2023;30(3): 23-35.

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

مقدمه

رو، شناسایی مکانسیم‌های اثرات شبه دارویی تمرین در متابولیسم بدن است (۶). مطالعات اخیر نشان داد که فعالیت بدنی در بهبود دیابت نوع ۲ تأثیر بسزایی دارد، خطر مقاومت به انسولین، سندروم متابولیک و دیابت نوع ۲ را کاهش می‌دهد و ورزش حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد (۷). بسیاری از مطالعات نشان می‌دهند که با مصرف انرژی بیشتر و شدت‌های تمرینی بالاتر، از جمله تمرینات تنابوی با شدت بالا پا سخ بی‌شتری در حسا سیت به انسولین کل بدن ایجاد می‌کند. در طول ورزش، با انقباض عضلانی و با افزایش فعالیتAMPK، تحریک حسا سیت انسولینی افزایش می‌یابد که پس از تمرین، افزایش Akt باعث غیرفعال شدن TCB1D4 و GLUT4 (GLUT4) به غشاء سلولی می‌شود و در نتیجه جذب گلوکز را افزایش می‌دهد (۸).

تمرین استقامتی در کنترل دیابت مؤثر است اما به علت سبک زندگی‌های امروزه، کمبود وقت مانع مهمی برای عدم فعالیت ورزشی است. بنابراین تمرینات پر شدت با زمان کمتر (HIIT) یک شیوه کارآمد است که تقریباً همان سازگاری‌های فیزیولوژیکی را در مدت زمان کمتر سبب می‌شود (۹). اجرای HIIT علاوه بر بهبود مقاومت به انسولین، متابولیسم چربی و گلوکز عضلانی، منجر به بهبود ظرفیت و عملکرد میتوکندریایی می‌شود بخشی از این سازگاری‌های عضله اسکلتی وابسته به فعال‌سازی PGC-1 α است که نقش محوری در سازگاری‌های عضلانی و فعال‌سازی مسیرهای سیگنالی ایفا می‌کند. به نظر می‌رسد تمرینات HIIT به عنوان یک عامل فعال‌کننده قوی برای بیوزن میتوکندری باشد و این اثر می‌تواند با تحریک بیان ژن‌های مختلف رخ دهد (۱۰).

در همین راستا نادری و همکاران (۲۰۱۹) در تحقیقی نشان دادند که تمرین ورزشی در شدت‌های مختلف باعث بهبود عملکرد قلب و سطح نشانگرهای سلول‌های بنیادی و کاردیومیوسیت و کاهش اندازه انفارکتوس شد. همچنین مشخص شد که سطوح در GATA4، در تمام گروه‌های تمرینی‌مبلا به آنفارکتوس میو کارد افزایش معنی‌داری داشت و گروه تمرین با شدت کم و متوسط افزایش نسبت به گروه تمرین با شدت کم و متوسط افزایش بی‌شتری در بیان ژن GATA4 داشت (۱۱). در مطالعه

دیابت میلتوس یک بیماری است که علاوه بر محیط، ژنتیک نیز بر آن مؤثر است. تغییرات پاتوفیزیولوژیکی دیابت با اختلال در عملکرد سلول‌های β محیطی و التهاب وابسته به ROS تولید شده تو سطح بافت‌ها یا به دلیل تعامل سلول‌های ایمنی با گیرنده انسولین و نیز مسیرهای سیگنالینگ پایین‌دستی آن‌ها ایجاد می‌شود و در عدم پاسخ کافی به سطح انسولین مشخص می‌شود. همه این عوامل اساس مقاومت به انسولین و التهاب مزمن هستند که به تدریج کنترل گلوکز خون را مختل می‌کند (۱). مقاومت به انسولین، شرایطی را در بر می‌گیرد که سلول‌های بدن به انسولین پاسخ مناسب نمی‌دهند و اختلال در جذب گلوکز بوجود می‌آید همچنین سبب بالارفتن میزان قندخون می‌شود و نقش پاتوفیزیولوژیکی مهمی در ایجاد دیابت دارد (۲). در بسیاری از بیماران دیابتی، جهت حفظ سطح گلوکز، میزان سطح انسولین در گردش افزایش می‌یابد که این موضوع خود موجب طیف وسیعی از تظاهرات از قبیل هیپرتانسیون، اختلال لیپیدی، دیابت نوع دو و گلوبولین قلبی-عروقی می‌گردد (۳).

GATA4 در افراد دیابتی، مشخص شده است که بافت قلب، نقش محافظتی در بسیاری از بیماری‌های قلبی عروقی دارد. به عنوان مثال، بیان بیش از حد GATA4 برای حمایت از پاسخ‌های انطباقی قلبی و بقا گزارش شده است، در حالی که کاهش GATA4 باعث آپوپتوز کاردیومیو سیت و اختلال عملکرد قلب می‌شود. علاوه بر این، GATA4 برای محافظت از کاردیومیو سیت‌ها در برابر مرگ سلولی ناشی از دوکسوروبیوسین نشان داده شد (۴). GATA4 یکی از فاکتورهای رونویسی است که سلول‌های قلب را تشکیل می‌دهد و توانایی قلب را برای عملکرد صحیح تحت فشار نشان می‌دهد. فاکتور رونویسی GATA-4 محدود شده توسط سلول قلبی، یک عامل بقا است که می‌تواند چرخه معیوب نارسایی قلبی پس از MI را از طریق افزایش رگ زایی میوکارد، کاهش آپوپتوز و افزایش تولید سلول‌های c-kit بشکند (۵).

اخیراً فواید استفاده از فعالیت بدنی جهت درمان غیردارویی و بهبود بیماری‌های متابولیکی مورد تأثیر قرار گرفته است؛ از این‌رو از مهم‌ترین چالش‌های پیش

همکاران (۲۰۲۰) در تحقیقی نشان دادند که مصرف عسل آویشن می‌تواند به کاهش آنزیمهای کبدی و بهبود عملکرد کبد در موشهای صحرایی دیابتی کمک کنند (۱۸). هرچند مصرف عسل به دلیل ارزش درمانی و غذایی آن از قدیم و در متون علمی مورد توجه و تأیید قرار گرفته است ولی استفاده از آن در علوم پزشکی جدید جای بحث و کار دارد (۱۶).

از اینرو با توجه به تاثیرات مثبت شناخته شده فیزیولوژیکی و محافظت از قلب تمرین تناوبی و عسل آویشن و همچنین نقش مثبت آنها در بهبود عملکرد قلبی و احتمال تحريك بیان ژن GATA4 در راستای سازگاری‌های مثبت فیزیولوژیک قلبی، بخصوص هایپرتروفی کاردیومیوسیت‌ها، ما چنین فرض کردیم که: ۱- تمرین تناوبی شدید می‌تواند در افزایش بیان ژن GATA4 در رت‌های نر دیابتی نوع دو موثر باشد. ۲- عسل آویشن می‌تواند در افزایش بیان ژن GATA4 در رت‌های نر دیابتی نوع دو مفید باشد. ۳- ترکیب مداخلات تمرین تناوبی شدید و عسل آویشن می‌تواند نقش موثرتری در بهبود بیان ژن GATA4 در رت‌های نر دیابتی نوع دو داشته باشند. بنابراین، هدف از تحقیق حاضر بررسی اثرات هشت هفته تمرین تناوبی شدید و عسل آویشن بر بیان ژن GATA4 در رت‌های نر دیابتی نوع دو بود.

روش کار

در این پژوهش تجربی، بر اساس روش برابرسازی منابع بر اساس راهنمای اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی و رعایت بیانیه‌ها سینگی تعداد ۳۶ رت نر نژاد ویستار جوان که در پایان تعداد ۲۸ سر باقی ماند، به عنوان نمونه آماری از پژوهشگاه رویان خریداری و به حیوان خانه آزمایشگاه رازی دانشگاه آزاد علوم و تحقیقات انتقال داده شدند. رت‌ها با دامنه سنی ۳۵ تا ۴۵ روز و میانگین وزنی 110 ± 10 گرم بودند. پس از دو هفته آشنایی با محیط آزمایشگاه روسیدن به وزن میانگین $65/9$ به دست آمده که در مقایسه با گلوكز بطور معنی‌داری کمتر است که نشان‌دهنۀ ارزش بسیار بالای این مداده غذایی می‌باشد (۱۷).

همتی نفر و همکاران (۲۰۱۹) مشخص شد که مداخله تمرین ورزشی باعث بهبود عملکرد ورزشی رت‌های مبتلا به MI می‌شود اما در گروه کنترل سالم این mRNA افزایش عملکرد معنادارتر بود. در مقادیر Gata4 در گروه تمرینی کم شدت نسبت به دو شدت دیگر تمرینی افزایش معناداری داشت ولی مقادیر mRNA Tbx5 در هیچ گروه تمرینی افزایش نیافت فقط در گروه کنترل سالم نسبت به گروه‌های مبتلا به MI افزایش معناداری یافت (۱۲). در مطالعه تبری و همکاران اثر ۱۲ هفته تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) و متوسط بر α PGC-1 α عضله اسکلتی و مقاومت به انسولین در رت‌های نر دیابتی نوع دو نشان داد هر دو نوع تمرین باعث کاهش معنادار سطوح سرمی گلوكز، شاخص مقاومت به انسولین و افزایش انسولین در گروه‌های تمرینی نسبت به گروه کنترل دیابتی شد در حالی که تفاوت معنیداری بین دو پروتکل تمرینی وجود نداشت (۱۳).

در سال‌های اخیر علاوه بر تأکید بر ورزش و فعالیت بدنی، توجه به مکمل‌های غذایی و برخی گیاهان دارویی نیز برای درمان دیابت مورد توجه قرار گرفته است که از بین آنها علاقه زیادی به استفاده از عسل وجود دارد (۱۴). عسل فراتر از یک منبع کربوهیدرات است. عسل شامل مواد بی‌شماری از قبیل آنتی اکسیدان، ضد التهاب و ضد میکروبی از جمله پلی فنول‌ها، فلاونوئیدها، آنزیمهای ویتامین‌ها و عناصر کمیاب است (۱۵). با توجه به اینکه از زمان‌های قدیم عسل به عنوان ماده شیرین و ارزش بالای غذایی و درمانی مورد توجه بیماران دیابتی بوده است؛ بنابراین، تأثیر آن بر پارامترهای قندخون، بهویژه برای بیماران دیابتی و کسانی که از عدم تحمل گلوكز رنج می‌برند بسیار مهم است (۱۶). عسل آویشن به عنوان یک عسل تک گل در طب سنتی جهت درمان دیابت بکار گرفته شده است و در مطالعات مختلف شاخص گلیسمی آن مورد بررسی قرار گرفته که در پژوهش شیشه بر و همکاران (۲۰۱۳) نمایه قند عسل آویشن 197 ± 20 تحت رژیم پرچرب (HFD) قرار گرفته‌اند. پس از ۲۰ هفته تغذیه با رژیم پرچرب و دستررسی آزاد به مواد غذایی و آب، به ۴ گروه کنترل

جدول ۱- ترکیب امولسیون پرچرب جهت گاواز به موش‌های صحرایی

ماده	کالری (Kcal/g)	چربی (%)	غذای رایج	۴۵% HFD	۶۰% HFD
کربوهیدرات (%)			۵۰/۰۳	۴۱	۲۶
پروتئین (%)			۲۳	۲۴	۲۴
چربی (%)			۵/۱	۲۴	۳۵
(Kcal%)			-	۴۵	۶۰
(Kcal/g)			۳/۱	۴/۸	۵/۲

از STZ در سرم فیزیولوژیکی استفاده شد (۱۸ و ۲۱). یک هفته پس از تزریق، با ایجاد جراحت کوچک در دم رتها یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار گرفت و گلوکز خون ناشتاپی توسط دستگاه گلوکومتر اندازه گیری گردید، قند خون بین ۱۵۰ تا ۴۰۰ میلی گرم/دسمی لیتر به عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای رتها به دیابت در نظر گرفته شد.

آماده سازی و مصرف عسل آویشن: به میزان ۳ کیلوگرم گیاه آویشن شیرازی در آب مقطر ریخته شد. این ترکیب ۴۸ ساعت در دستگاه شیکر ماند سپس از طریق غربال، دوبار از صافی رد شد. در نهایت این عصاره فیلتر شده از طریق تبخیر در دمای ۳۵۸ درجه سانتی گراد به یک خمیر غلیظ تبدیل شد. عصاره آبی آویشن در آب حل شد و در اختیار کلنی زنبورستانی واقع در طالقان که پوشش عمده آن منطقه نیز گیاه آویشن بود قرار داده شد که عسل آویشن خالص استحصال گردد. سپس عسل آویشن بصورت گاواز طبق پروتکل زیر به رتها داده شد (۲۲ و ۲۳). طی دوره آزمایش به رتها گروه عسل آویشن و گروه عسل آویشن-تمرين تناوبی، عسل آویشن با دوز ۳ گرم بر کیلوگرم رقيق شده در آب مقطر، به روش گاواز خورانده شد (۲۴ و ۲۵).

آزمون تمرين دویden با سرعت حداقل برای تعیین شدت تمرين (Maximal Exercise Test): برای تعیین سرعت حداقل (MERT) (Running Test) از پروتکل رودریگز و همکاران (۲۰۰۷) استفاده شد. برای اندازه گیری حداقل اکسیژن مصرفی (VO_{2max}) به دلیل عدم دسترسی به ابزار مستقیم (مانند دستگاه آنالیز گازهای تنفسی) و با توجه به پژوهش‌های انجام شده، پروتکل غیرمستقیم با دقت زياد اجرا شد. به اين

دیابتی (۸ سر)، تمرين تناوبی (۱۰ سر)، عسل آویشن (۸ سر)، تمرين تناوبی و عسل آویشن (۱۰ سر) تقسيم شدند که در پایان پروتکل ۲۸ سر در ۴ گروه کنترل دیابتی (۶ سر)، تمرين تناوبی (۸ سر)، عسل آویشن (۶ سر)، تمرين تناوبی و عسل آویشن (۸ سر) باقی ماندند.

شیوه نگهداری موش‌های صحرایی: برای نگهداری موش‌های صحرایی از قفس‌های جنس پلی کربنات شفاف با قابلیت اتوکلاو استفاده شد. دمای مطلوب محل نگهداری حیوانات ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی گراد و رطوبت نسبی حدود ۶۵ تا ۵۵ درصد بود. چرخه رو شناختی نیز هر ۱۲ ساعت یک بار به طور دقیق تو سط تنظیم کننده الکترونیکی نور سالن نگهداری حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد. جهت تغذیه رتها از رژیم پرچرب استاندارد استفاده شد (۱۹). دسترسی آنها به غذا به صورت نامحدود بود و آب در بطری‌های ۵۰۰ میلی‌لیتری در تمامی قفس‌ها وجود داشت.

روش چاق کردن رتها با رژیم پرچرب: بدین منظور، پس از آشنا سازی و سازگاری با محیط جدید، تمامی رتها به مدت ۲۰ هفته تحت رژیم غذایی پرچرب تهیه شده توسط پژوهشکده زیست فناوری رویان قرار گرفتند که شامل ۴۵ درصد انرژی کل از چربی مشتق شده از روغن حیوانی (حاوی ۲۴ گرم چربی، ۲۴ گرم پروتئین و ۴۱ گرم کربوهیدرات در هر ۱۰۰ گرم می‌باشد. رژیم پرچرب ۴۵ درصد به مدت ۳ ماه و رژیم پرچرب ۶۰ درصد به مدت ۲ ماه داده شد (۲۰).

روش دیابتی کردن رتها از طریق تزریق استرپتوزتوفین (STZ): برای القای دیابت از رژیم غذایی پرچرب به مدت ۲۰ هفته و سپس تزریق داخل صفاقی (۲۵ میلی گرم/کیلوگرم) محلول تازه تهیه شده

جدول ۲- پروتکل تمرین تناوبی

زمان کل (دقیقه)	شدت سردکردن ۵ دقیقه	شدت تناوب استراحت ۱۰ دقیقه	زمان تناوب استراحت	سرعت تناوب شدید (سرعت بیشینه)	زمان تناوب شدید	تعداد تناوب شدید (دقیقه)	شدت گرم کردن ۵ دقیقه	هفته
۱۶		۱۰ متر در دقیقه	۱۰ %۵۰ (۱۶ متر در دقیقه)	۱	۳۰ %۸۰ (۳۰ متر در دقیقه)	۲	۱۰ متر در دقیقه	۱ و ۲
۲۲		۱۰ متر در دقیقه	۱۸ %۵۲ (دقیقه)	۱	۳۲ %۸۵ (۳۲ متر در دقیقه)	۴	۱۰ متر در دقیقه	۴ و ۳
۲۸		۱۰ متر در دقیقه	۲۰ %۵۴ (دقیقه)	۱	۳۴ %۹۰ (۳۴ متر در دقیقه)	۶	۱۰ متر در دقیقه	۵ و ۶
۳۴		۱۰ متر در دقیقه	۲۲ %۵۶ (دقیقه)	۱	۳۶ %۹۵ (۳۶ متر در دقیقه)	۸	۱۰ متر در دقیقه	۷ و ۸

از ۱۲ ساعت ناشستایی رت‌ها توسط ترکیب داروی زایلازین (۱۰ mg/kg) و کاتامین (۷۵ mg/kg) محصول شرکت آلفاسان هلند به صورت تزریق درون صفاقی بی‌هوش و قربانی شدند. نمونه‌های خون از طریق خون‌گیری از قلب جمع‌آوری شد و در ۵ ماه ۲۰-۲۶ نگهداری شد. مقادیر گلوکز خون با استفاده از کیت ویژه گلوکز ساخت شرکت پارس آزمون ایران با حساسیت ۵ میلی‌گرم در دسی لیتر، با استفاده از دستگاه اتو آنالایزر سنجیده شد (۲۷).

روش بیان ژن GATA4 بافت قلب از طریق PCR بافت قلب به‌منظور اندازه‌گیری بیان ژن جدا و همراه بخ به فریزر منفی ۸۰ منتقل شد. در مرحله بعد RNA با استفاده از محلول Total RNA RiboEX استخراج شد و در نهایت isolation solution (GeneAll) بررسی کمی و کیفی RNA با استفاده از دستگاه نانودارپ سنجیده شد. پس از اطمینان از خلوص و کیفیت RNA استخراج شده، cDNA با استفاده از کیت TAKARA ساخته شد و به فریزر منفی ۲۰ انتقال داده شد. برای انجام Realtime PCR از مستر میکس سایبرگرین AMPLIQON استفاده شد. در پژوهش حاضر از ژن مرجع GAPDH به عنوان ژن خانه‌دار استفاده شد و همچنین برای آنالیز کمی داده‌های Real Time PCR، از روش دلتا دلتا سی تی استفاده شد (۲۸). سپس برای بررسی بیان ژن GATA4 بافت قلب، پرایمرهای مورداستفاده در این پژوهش توسط نرم‌افزار Allel ID6 طراحی شد و توسط شرکت

ترتیب که هر دو هفته یکبار رت‌ها در یک وهله تمرینی پس از پنج دقیقه گرم کردن با سرعت ۱۰ متر در دقیقه سپس با سرعت ۱۵ متر در دقیقه به مدت دو دقیقه شروع به دویدن کردند و هر سه دقیقه سه متر در دقیقه به سرعت افزوده شد تا اینکه هر کدام از رت‌ها که نتوانستند ادامه دهند و روی شوکر باقی ماندند و به واماندگی ر سیدند، آن سرعت به عنوان سرعت حداکثر آنان در نظر گرفته شد و سرعت حداکثر برای شدت تمرین بین ۸۰ تا ۹۵ درصد MERT در نظر گرفته شد که حداکثر اکسیژن مصرفی از این روش به ۵ دست آمد. (۲۶).

پروتکل تمرین تناوبی: برنامه هشت هفته تمرین تناوبی، پنج جلسه در هفته با افزایش تدریجی تناوب شدید از سرعت ۳۰ تا ۳۶ متر بر دقیقه (۸۰ تا ۹۵ درصد VO_{2max}) و تناوب استراحت با سرعت ۱۶ تا ۲۲ متر در دقیقه (۵۰ تا ۵۶ درصد VO_{2max}) زمان ۱۶ تا ۳۴ دقیقه به صورت دویدن روی تردمیل انجام شد، به طوری که زمان دویدن از ۱۶ دقیقه در هفته اول، به ۳۴ دقیقه در هفته هشتم افزایش یافت. رت‌ها یک هفته قبل از شروع پروتکل به‌منظور آشنایی با تردمیل سه روز در هفته با سرعت پنج متر در دقیقه با شبیه صفر درصد با زمان ۱۰ و ۱۲ و ۱۵ دقیقه روی تردمیل راه رفتند. گروه کنترل نیز در طول اجرای پروتکل آشنایی به همین ترتیب روی تردمیل راه رفتند (۲۶).

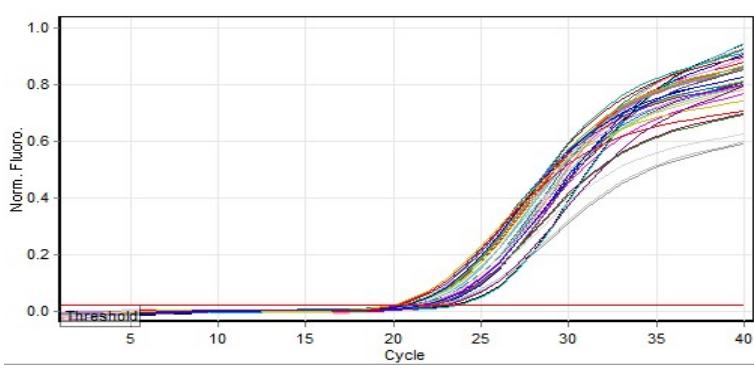
نمونه‌گیری: با خاتمه دوره تمرینی و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین گروه‌های تجربی تمرینی و پس

جدول ۳- توالی پرایمرهای ژن‌های هدف و مرجع

نام ژن	توالی پرایمر مستقیم ۵'-۳'	توالی پرایمر معکوس ۵'-۳'	اندازه ژن (bp)
GATA4	AGACTTACCAACCACACTG	TCAGATTCTGGGCTCCGT	۱۵۳
GAPDH	ATCACTGCCACTCAGAAGAC	ACATTGGGGTAGGAACAC	۱۲۵

جدول ۴- برنامه دمایی و زمانی R-T PCR ژن GATA4

مرحله	دما	مدت چرخه	تعداد تکرار
Hold	۹۵°C	۱ دقیقه	۱
Denaturation	۹۵ °C	۳۰ ثانیه	۴۰
annealing, and extension	۵۹ °C	۳۰ ثانیه	
melting curve	۷۲ °C	۳۰ ثانیه	



شکل ۱- سیکل دمایی ژن GATA4

تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

نتایج مربوط به میانگین و انحراف معیار متغیرهای تحقیق (شاخص مقاومت به انسولین و GATA4) در جدول شماره ۵ آورده شده است.

مطابق با نتایج جدول ۵ نمرات گروه تمرین تنابوی شدید (HIIT) در شاخص مقاومت به انسولین نسبت به دیگر گروه‌ها پایین‌تر است. همچنانی نمرات متغیر GATA4 در گروه تمرین تنابوی (HIIT) و گروه عسل آویشن نسبت به دیگر گروه‌ها بالاتر می‌باشد.

جهت مقایسه بین گروه‌ها در متغیرهای تحقیق (شاخص مقاومت به انسولین و GATA4) از آزمون تحلیل واریانس یک راهه (آنوا) استفاده شد که نتایج آن در جدول شماره ۶ آورده شده است.

نتایج جدول شماره ۶ نشان داد که در متغیر شاخص

بیوتکنولوژی سیناکلون سنتز گردید. توالی پرایمرهای مورداستفاده در جدول ۳ آورده شده است. گرادیانت دمایی گذاشته شد، دمای ۶۰ درجه مناسب‌ترین دما بوده است. در شکل ۱ سیکل ژن GATA4 نشان داده شده است. همه نمونه‌ها به صورت ۲ مرتبه تکرار در دستگاه ریل تایم پی سی آر گذاشته شد. همچنانی بر نا مهد مایی و زمانی واکنش Real Time PCR در پژوهش حاضر مطابق جدول ۴ است.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها: برای توصیف داده‌ها از آمار توصیفی (میانگین و انحراف استاندارد) استفاده شد. آزمون شاپیرو ویلک جهت تعیین طبیعی بودن توزیع داده‌ها و آزمون لوین برای تجانس واریانس‌ها و از آمار استنباطی تحلیل واریانس یک راهه (آنوا) و آزمون تعقیبی توکی جهت مقایسه تفاوت بین گروه‌ها استفاده گردید. سطح معناداری در آزمون‌ها $p < 0.05$ درنظر گرفته شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS22

جدول ۵- نتایج آمار توصیفی مربوط به شاخص مقاومت به انسولین و GATA4

گروه	تعداد نهایی	شاخص مقاومت به انسولین	انحراف استاندارد	میانگین	GATA4
کنترل دیابتی	۶	۳/۱۸	۰/۳۳	۱	انحراف استاندارد
	۸	۲/۰۴	۰/۳۵	۱/۸۸	میانگین
	۶	۳/۸۱	۰/۷۱	۱/۸۹	انحراف استاندارد
	۸	۳/۴۱	۰/۵۰	۰/۹۹	میانگین
HIIT					۰/۴۹
عسل آویشن					۱/۳۷
+ عسل آویشن HIIT					۰/۶۶

جدول ۶- نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه (آنوا) بر شاخص مقاومت انسولین و بیان ژن GATA4

شاخص	منبع	مجموع مجذورات	df	میانگین مجذورات	F	سطح معناداری
شاخص	بین گروهی	۱۲/۶۲	۳	۰/۰۰۱	۱۷/۶۲	۰/۰۰۱
	درون گروهی	۵/۷۲	۲۴	۰/۲۳		
	کل	۱۸/۳۵	۲۷			
	بین گروهی	۵/۵۶	۳	۱/۸۵	۳/۰۹	۰/۰۱۶
GATA4	درون گروهی	۱۴/۳۶	۲۴	۰/۵۹		
	کل	۱۹/۹۲	۲۷			

جدول ۷- نتایج آزمون تعقیبی توکی جهت مقایسه شاخص مقاومت به انسولین و بیان ژن GATA4 در رت‌ها

متغیر/شاخص آماری	گروه	تفاوت میانگین‌ها	سطح معنی‌داری
Bیان ژن GATA4	کنترل	تمرين	۰/۰۰۱*
	عسل	عسل	۰/۱۴۳
	تمرين*عسل	۰/۲۳	۰/۸۱۹
	عسل	۰/۷۶	۰/۰۰۱*
	تمرين*عسل	۰/۳۶	۰/۰۰۱*
	عسل	۰/۴۰	۰/۴۴۴
	تمرين	۰/۰۸	۰/۰۱۵*
	عسل	۰/۰۹	۰/۰۱۶*
	تمرين*عسل	۰/۰۱	۰/۹۹۰
	عسل	۰/۰۱	۰/۹۷۷
	تمرين*عسل	۰/۸۸	۰/۰۱۳*
	عسل	۰/۹۰	۰/۰۱۱*

*عسل (۱)، تفاوت معنادار وجود دارد ($P=0/001$, $p<0/05$). ولی بین گروه کنترل با عسل، کنترل با تمرين*عسل و نیز عسل با تمرين*عسل تفlot معنادار وجود ندارد ($p>0/05$).

همچنین در متغیر GATA4 بین گروه کنترل با تمرين تناوبی ($P=0/015$), بین گروه کنترل با عسل ($P=0/016$), بین گروه تمرين با تمرين*عسل ($P=0/013$), و همچنین بین گروه عسل با تمرين*عسل ($P=0/011$), تفاوت معنادار وجود دارد ($p<0/05$). ولی بین گروه کنترل با تمرين*عسل ($P=0/013$), و

مقاومت به انسولین ($P=0/001$) و همچنین بیان ژن GATA4 ($P=0/016$) بین گروه‌ها تفاوت معنادار وجود دارد ($p<0/05$). در ادامه جهت مشخص نمودن جایگاه تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی (جهت کنترل خطای نوع یک) استفاده شد که نتایج آن در جدول شماره ۷ آورده شده است.

مطابق با نتایج جدول ۷ مشخص شد که در شاخص مقاومت به انسولین، بین گروه تمرين تناوبی (HIIT) با گروه کنترل (۱), ($P=0/001$), بین گروه تمرين با عسل ($P=0/001$), و همچنین بین گروه تمرين با تمرين

پیتیدی تر شح شده از آدیپو سیتها از قبیل آدیپونکتین و عامل نکروزدهنده تومور آلفا میانجی گری شود (۳۲). بطور کلی می توان گفت که تجمع چربی اضافی از طریق آسیب یا مرگ سلول های بتای پانکراس در اثر تجمع اسیدهای چرب آزاد و نیز دگرگون شدن سیگنانلینگ انسولین با سایتوکاین های تر شح شده از بافت چربی موجب مقاومت به انسولین می شود، اما تمرينات ورزشی از قبیل HIIT با کاهش تجمع چربی، احتمالاً ضمن کاهش تجمع اسیدهای چرب و تغییر در میزان برخی از آدیپو کاینهای از مقاومت به انسولین پیشگیری کرده و موجب بهبود شاخص حساسیت به انسولین می شود (۳۳).

در راستای نتایج این قسمت از تحقیق سو و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند که تمرينات ورزشی و انجام فعالیت بدنی می تواند موجب کاهش معنادار شاخص مقاومت به انسولین گردد (۳۴). همچنین عظیمی دخت و همکاران (۲۰۱۵) نیز در تحقیقی نشان دادند که هشت هفته تمرين تناوبی بر نیمرخ چربی و مقاومت به انسولین در مردان دیابتی نوع ۲ تأثیر مثبت دارد (۳۵).

دیگر نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمرين تناوبی بر بیان ژن GATA4 بافت قلبی گروه های مورد مطالعه معنادار و بیان این ژن را بطور معناداری افزایش می دهد. این نتایج با یافته های همتی نفر و همکاران (۲۰۱۹)، زو و همکاران (۲۰۱۸)، نادری و همکاران (۲۰۱۹) ژیانو و همکاران (۲۰۱۴) همخوان می باشد. همتی نفر و همکاران (۱۲) در طی تحقیقی که بر روی رت های نر مبتلا به آنفارکتوس میوکارد انجام دادند بدین نتیجه رسیدند که ۳۰ جلسه مداخله تمرين ورزشی می تواند موجب افزایش مقادیر GATA4 گردد که این نتایج در راستای نتایج تحقیق حاضر می باشد. زو و همکاران (۲۰۱۸) در تحقیقی نشان داند که GATA4، اختلال عملکرد اندوتیال ناشی از هیپر گلیسیمی را در مدل موش دیابت مهار کرد. همچنین مشخص شد که بیان mRNA بیش از حد GATA4 منجر به افزایش بیان NOX4 پروتئین می شود. علاوه بر این، بیان بیش از حد GATA4 منجر به افزایش تولید اکسید نیتریک (NO) از طریق افزایش در فسفوریلا سیون NO سنتاز

همچنین تمرين با عسل ($P=0.997$), تفاوت معنادار وجود ندارد ($p>0.05$).

بحث

هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر تمرين تناوبی شدید و عسل آویشن بر شاخص مقاومت به انسولین و بیان ژن GATA4 در بافت قلب رت های دیابتی نوع ۲ بود. نتایج مطالعات حاضر نشان داد که HIIT بر شاخص مقاومت به انسولین گروه های مورد مطالعه معنادار است ولی مصرف آویشن به تنها و نیز انجام HIIT به همراه مصرف عسل آویشن بر شاخص مقاومت انسولین گروه های مورد مطالعه معنادار نیست. این نتایج با مطالعه نووا و همکاران (۲۰۱۷)، فرازنده و رضاییان (۱۳۹۹)، جلستاد و همکاران (۲۰۲۱) همسو بود. نووا و همکاران (۲۰۱۷) بررسی کردند که آیا HIIT می تواند سازگاری های بد نا شی از دیابت را معکوس کند؟ نتایج تحقیق آنها نشان دادند که در رت های دیابتی، وزن گروه دیابتی بی تحرک و دیابتی تمرين کرده کمی کاهش یافت. همچنین در گروه دیابتی ورزش کرده در مقایسه با دیابتی بی تحرک گلوکز پلاسمای کاهش یافت (۲۹). در مطالعه فرازنده و رضاییان (۱۳۹۹) مشخص شد که ۸ هفته تمرين تناوبی شدید باعث کاهش معنادار سطوح سرمی پروگرانولین، وزن، شاخص توده بدن، درصد چربی، و نیز کاهش غیر معنادار گلوکز خون، انسولین و شاخص مقاومت به انسولین در زنان تمرين نکرده چاق شده است (۳۰). جلستاد نشان داد که دوچرخه سواری با شدت ۸۳ درصد ضربان قلب بیشینه، ۳ جلسه در هفته به مدت ۶۰ دقیقه بر مردان ۴۶-۴۴ سال با BMI بالا، باعث بهبود هومئو ستاز گلوکز شد و گلوکز خون ناشتا کاهش یافت (۳۱).

در چند دهه اخیر در کنار تغذیه و دارو، فعالیت ورزشی نیز به عنوان یک راهکار مناسب جهت کنترل دیابت و کاهش مقاومت به انسولین مورد توجه قرار گرفته است. شاخص مقاومت به انسولین به کاهش در عملکرد مطلوب سلول عضلانی برای جذب گلوکز در پاسخ به انسولین تعریف می شود و بطور بالقوه ممکن است به واسطه تغییر در عملکرد چندین واسطه

باشد؛ به نحوی که در مطالعه حاضر از رتهای مبتلا به دیابت نوع ۲ استفاده شد در حالی که آزمودنی‌های مطالعه وارینگ رتهای سالم بودند (۳۹). در توجیه این ناهمخوانی باید به این مطلب اشاره کرد که اعتقاد بر این است که تمرین ورزشی از نوع HIIT در رتهای مبتلا به دیابت نوع ۲ احتمالاً می‌تواند موجب تحریک بهتر مسیر پیامرسانی نوزایی قلبی از قبلی ژن Gata4 HIIT گردد. از طرفی دیگر در تحقیق حاضر از تمرین استفاده شد در حالی که در تحقیق وارینگ از تمرینات تداومی استفاده شده بود که این موضوع نیز می‌تواند دلیلی بر ناهمخوانی نتایج تحقیق حاضر با تحقیق وارینگ باشد.

دیگر نتایج تحقیق ما نشان داد که مصرف عسل نیز می‌تواند باعث افزایش بیان ژن GATA4 شود. عبدالارد کانی و همکاران (۲۰۲۰) در تحقیقی همخوان نشان دادند که مصرف عسل به تنها یک می‌تواند بر روی آنزیمهای کبدی ALT و AST در مosh‌های صحرایی دیابتی نوع ۲ تأثیر مثبت داشته باشد (۱۸). سال‌هاست که مردم معتقد بودند که بیماران دیابتی نمی‌توانند عسل مصرف کنند به دلیل اینکه عسل قند بالایی دارد. در خصوص عسل بایستی اشاره کرد که بر اساس استاندارد حد قابل قبول برای نسبت فروکتوز به گلوکز عسل کمینه ۰/۹ می‌باشد (۴۰). با توجه به این که شاخص گلیسمی فروکتوز بسیار پایین است. هر چه این نسبت بیشتر باشد نمایه قند خون عسل کمتر خواهد بود. زیرا فروکتوز از راه انتشار تسهیل شده در روده جذب می‌شود و باید قبیل از ورود به جریان خون، در کبد به گلوکز تبدیل شود. بنابراین انتظار می‌رود هر چه نسبت فروکتوز به گلوکز عسل بیشتر باشد، نمایه قند خون آن کمتر است. این یافته‌ها نشان می‌دهد عسل در مقایسه با گلوکز تغییرات کمتری در قند خون ایجاد می‌کند و می‌تواند از اثرات نامطلوب افزایش قند خون پس از غذا پیش‌گیری کند (۴۱) و از این‌رو این توانایی را دارد که موجب افزایش بیان ژن GATA4 گردد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به دست آمده در تحقیق حاضر

اندوتلیال شد (۳۶). ژیائو و همکاران نیز در طی تحقیقی نشان دادند که تمرین ورزشی ۲۱ روزه بر روی موش‌های می‌تواند موجب افزایش GATA4 گردد (۳۷). همچنین نادری و همکاران در تحقیقی نشان دادند که تمرین ورزشی در شدت‌های مختلف باعث بهبود عملکرد قلب و سطح نشانگرهای سلول‌های بنیادی و کاردیومیوسیت و کاهش اندازه انفارکتوس شد. همچنین مشخص شد که سطوح GATA4 در تمام گروه‌های تمرینی مبتلا به آنفارکتوس میوکارد افزایش معنی‌داری داشت و گروه تمرین با شدت بالا (HIIT) نسبت به گروه تمرین با شدت کم و متوسط افزایش بیشتری در بیان ژن GATA4 داشت (۱۱) که این نتایج همخوان با نتایج تحقیق حاضر می‌باشد.

GATA4 بیشتر به عنوان ژن مارکر خاص قلب عمل می‌کند و به عنوان فاکتور رونویسی برای عملکرد منا سب سلول‌هایی می‌باشد. این پروتئین بخشی از یک شبکه از فاکتورهای رونویسی می‌باشد که برای عملکرد سلول‌های قلبی با فاکتورهای دیگر تعامل نزدیکی دارد (۱۹). در توجیه این نتایج می‌توان گفت که تمرین ورزشی به قلب باز بیشتری وارد می‌کند که این موضوع باعث رگزایی و هیپرتروفی قلب می‌شود و GATA4 این فرآیند فیزیولوژیکی را تحریک می‌کند. با این حال، بیان بیش از حد GATA4 با هیپرتروفی غیر جبران شده قلبی همراه است، که در نارسایی قلبی ناشی از فعالیت بیش از حد نرواندوکرین رخ می‌دهد (۳۸). از طرفی پس از تولد، GATA4 در قلب برای بقای قلب پس از آسیب یا استرس ضروری است و نیز اثرات محافظتی قلب با استفاده از تمرینات ورزشی به صورت کاهش بازسازی پاتولوژیک، تنظیم مثبت نیتریک اکسید سنتز (iNOS) اندوتلیال، کاهش سطح گونه‌های فعال اکسیژن و بهبود کارایی انرژی مکانیکی ثبت شده است (۳۸). همانگونه که در تحقیق حاضر نیز اثرات مثبت تمرینات HIIT در بهبود بیان ژن GATA4 مشخص گردید.

از طرفی نتایج این قسمت از تحقیق در مطالعه ما، با یافته‌های تحقیق وارینگ (۲۰۱۲) ناهمخوان می‌باشد. شاید یکی از دلایل این ناهمخوانی در نوع آزمودنی‌ها

6. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature*. 2012 Aug;488(7413):E9-10.
7. Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, Van Dam RM. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2007 Mar 1;30(3):744-52.
8. Bird SR, Hawley JA. Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open*. 2017;7(1):e000143.
9. Winding KM, Munch GW, Iepsen UW, Van Hall G, Pedersen BK, Mortensen SP. The effect on glycaemic control of low-volume high-intensity interval training versus endurance training in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018 May;20(5):1131-9.
10. Tabari E, Mohebbi H, Karimi P, Moghaddami K, Khalafi M. The effects of interval training intensity on skeletal muscle pgc-1α in type2 diabetic male rats. *Iran J Diabetes Metab*. 2019;18(4):179-88.
11. Naderi N, Hemmatinifar M, Gaeini AA, Bahramian A, Ghardashi-Afousi A, Kordi MR, Darbandi-Azar A, Karimzade F, Mohebbi H, Barati M. High-intensity interval training increase GATA4, CITED4 and c-Kit and decreases C/EBPβ in rats after myocardial infarction. *Life Sci*. 2019 Mar 15;221:319-26.
12. Hemati Nafar M, Gaeini A, Gaeini A, Choobineh S, Karimzade F. The Effect of Exercise Training Intensity on Cardiac Regeneration Capacity in Rats with Myocardial Infarction. *J Sport Biosci*. 2019;11(1):17-34.
13. Tabari E, Mohebbi H, Karimi P, Moghaddami K, Khalafi M. The effects of interval training intensity on skeletal muscle pgc-1α in type2 diabetic male rats. *IJDLD*. 2019;18(4):179-188. (Persian)
14. Erejuwa OO. Effect of honey in diabetes mellitus: matters arising. *J Diabetes Metab Disord*. 2014 Dec;13(1):1-4.
15. El-Soud NHA, Helmy N. Honey between traditional uses and recent medicine. *Macedonian J Med Sci*. 2012;5(2):205-14.
16. Meo SA, Ansari MJ, Sattar K, Chaudhary HU, Hajjar W, Alasiri S. Honey and diabetes mellitus: obstacles and challenges—road to be repaired. *Saudi J Biol Sci*. 2017 Jul 1;24(5):1030-3.
17. Shishehbor F, Tehrani M, TAHĀ JM, Latifi M. Comparison of glycemic indices of two varieties of Iranian honey with different fructose to glucose ratios. *Iran J Endocrinol Metab*. 2013;14(5):479-83.
18. Abdi Ardekani M, Banaeifar A, Arshadi S, Abed Natanzi H. Effect of High-Intensity Interval Training and Thyme honey on liver enzymes of type II diabetic rats. *J Diabetes Nurs*. 2020 Aug 10;8(3):1160-74.

می‌توان نتیجه‌گیری کرد که انجام هشت هفته تمرین تناوبی شدید (HIIT) می‌تواند بر شاخص مقاومت به انسولین تأثیر مثبت داشته باشد و همچنین تمرین تناوبی شدید (HIIT) و مصرف عسل آویشن نیز می‌تواند بر روی بیان ژن GATA4 در دیابت نوع ۲ تأثیر مثبت داشته باشد. از این‌رو به نظر می‌رسد که احتمالاً می‌توان از تمرین تناوبی و مصرف عسل آویشن در بیماری دیابت نوع دو بهره گرفت. با توجه به اینکه در تحقیق حاضر تعدادی از مושـها در طـی فرایـند تـحقیـق اـز بـین رـفتـنـدـ پـیـشـنـهـادـ مـیـشـودـ کـهـ درـ تـحقـیـقـاتـ آـتـیـ اـزـ تـعـدـادـ نـمـونـهـهـاـ بـیـشـترـیـ استـفـادـهـ شـودـ. وـ نـیـزـ شـدـتـ هـایـ مـتـفـاـوتـ اـزـ تـمـرـينـاتـ اـيـنـتـرـواـلـ وـ مـقـادـيرـ مـخـتـلـفـ عـسلـ درـ بـیـمـارـانـ مـخـتـلـفـ قـلـبـیـ،ـ جـهـتـ بـرـرسـیـ تـاثـیرـ آـنـهاـ بـرـ بـهـبـودـ عملـکـردـ قـلـبـ استـفـادـهـ گـرـددـ.

تقدیر و تشکر

این مقاله مستخرج از رساله دکتری بود و با کد اخلاقی IR.SSRC.REC.1399.080 پژوهشگاه تربیت بدنی تایید شد لذا از تمام همکاران پژوهشی و پرسنل آزمایشگاهی تقدیر و تشکر می‌شود.

References

1. Pasupuleti VR, Arigela CS, Gan SH, Salam SKN, Krishnan KT, Rahman NA, et al. A review on oxidative stress, diabetic complications, and the roles of honey polyphenols. *Oxid Med Cell Long*. 2020;2020.
2. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes*. 2010 May 15;1(2):36.
3. Bonakdaran S, Barazandeh Ahmadabadi F. Assessment of insulin resistance in idiopathic hirsutism in comparison with polycystic ovary syndrome (PCOS) patients and healthy individuals. *Med J Mashhad Univ Med Sci*. 2014;56(6):340-346.
4. Kobayashi S, Lackey T, Huang Y, Bisping E, Pu WT, Boxer LM, et al. Transcription factor gata4 regulates cardiac BCL2 gene expression in vitro and in vivo. *FASEB J*. 2006;20(6):800-2.
5. Zhou P, He A, Pu WT. Regulation of GATA4 transcriptional activity in cardiovascular development and disease. *Curr Topics Dev Biol*. 2012 Jan 1;100:143-69.

19. Carrasco M, Delgado I, Soria B, Martín F, Rojas A. GATA4 and GATA6 control mouse pancreas organogenesis. *J Clin Invest.* 2012;122(10):3504-15.
20. Kobayashi S, Lackey T, Huang Y, Bisping E, Pu WT, Boxer LM, et al. Transcription factor gata4 regulates cardiac BCL2 gene expression in vitro and in vivo. *FASEB J.* 2006;20(6):800-2.
21. Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, Kaul CL, Ramarao P. Combination of highfat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacol Res.* 2005; 52(4): 313-20.
22. Yaghmaie P, Heydarian E, Poorbahman N. The regenerative effects of Thymus vulgaris extract on beta cells of pancreas of streptozotocin induced diabetic Wistar rats. *Med Sci J.* 2011;21(3):162-7.
23. Mehran M, Hoseini H, Hatami A, Taghizade M. Investigation of components of seven Species of Thyme Essential oils and comparison of their antioxidant properties. *J Med Plants.* 2016;15(58):134-40.
24. Erejuwa OO, Sulaiman SA, Wahab MSA, Sirajudeen KN, Salleh MSM, Gurtu S. Differential responses to blood pressure and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic wistar-kyoto rats and spontaneously hypertensive rats: effects of antioxidant (Honey) treatment. *Int J Mol Sci.* 2011;12(3):1888-907.
25. Eimen-Shahidi M, Hosseinzadeh H. Animal models of diabetes. *Iran J Diabetes Lipid Disord.* 2003;2(1):1-10.
26. Rezaei R, Norshahi M, Bigdeli M, Khodagoli F, Haghparast A. Effect of eight weeks of continuous and interval intense aerobic exercise on VEGFR-2 and VEGF-A values in the brain tissue of wistar rats. *J Exerc Physiol Act.* 2015;8(2):1213-21.
27. Yeylaghi Ashrafi MR, Abednatanzi H, Ghazalian F. The effect of eight weeks of high intensity interval training and n-chromosomal royal jelly on G6Pase gene expression in hepatocytes, glucose levels and insulin resistance in type 2 diabetic rats. *Razi J Med Sci.* 2020;27(4):0-0.
28. Peinnequin A, Mouret C, Birot O, Alonso A, Mathieu J, Clarençon D, et al. Rat pro-inflammatory cytokine and cytokine related mRNA quantification by real-time polymerase chain reaction using SYBR green. *BMC Immunol.* 2004;5(1):1-10.
29. Novoa U, Arauna D, Moran M, Nuñez M, Zagmutt S, Saldivia S, Valdes C, Villaseñor J, Zambrano CG, Gonzalez DR. High-intensity exercise reduces cardiac fibrosis and hypertrophy but does not restore the nitroso-redox imbalance in diabetic cardiomyopathy. *Oxid Med Cell Long.* 2017 Jun 18;2017.
30. Farazmandi A, Rezaeian N. Effect of High Intensity Interval Training on Serum Levels of Progranulin and Insulin Resistance Index in Young Sedentary Overweight and Obese Women. *J Appl Exerc Physiol.* 2020;16(31):167-79.
31. Jelstad S, Ditta Valsdottir T, Johansen EI, Jensen Jr. Eight sessions of endurance training decrease fasting glucose and improve glucose tolerance in middle-aged overweight males. *Arch Physiol Biochem.* 2021;127(1):12-9.
32. Souri R, Khosravi N. A comparison of moderate intensity continuous training and high intensity interval training on serum levels of resistin and insulin resistance in type-2 diabetic obese women. *J Sport Biosci.* 2016 Oct 22;8(3):365-80.
33. Kim ES, Im JA, Kim KC, Park JH, Suh SH, Kang ES, Kim SH, Jekal Y, Lee CW, Yoon YJ, Lee HC. Improved insulin sensitivity and adiponectin level after exercise training in obese Korean youth. *Obesity.* 2007 Dec;15(12):3023-30.
34. Suh S, Jeong I, Kim M, Kim Y, Shin S, Kim S, et al. Effects of Resistance Training and Aerobic Exercise on Insulin Sensitivity in Overweight Korean Adolescents: A Controlled Randomized Trial. *Diabetes Metab J.* 2011;35(4):418-426.
35. Azimidokht S, Mogharnasi M, Kargar shouroki M, Zarezade mehrizi A. The effect of 8 weeks interval training on insulin resistance and lipid profiles in type 2 diabetic men treated with metformin. *J Sport Biosci.* 2015;7(3):461-476.
36. Xu H, Wang Z, Sun Z, Ni Y, Zheng L. GATA4 protects against hyperglycemia-induced endothelial dysfunction by regulating NOX4 transcription. *Mol Med Rep.* 2018;17(1):1485-92.
37. Xiao J, Xu T, Li J, Lv D, Chen P, Zhou Q, et al. Exercise-induced physiological hypertrophy initiates activation of cardiac progenitor cells. *Int J Clin Experim Pathol.* 2014;7(2):663.
38. Gomes-Santos IL, Jordão CP, Passos CS, Brum PC, Oliveira EM, Chammas R, et al. Exercise Training Preserves Myocardial Strain and Improves Exercise Tolerance in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8(200).
39. Waring CD, Vicinanza C, Papalamprou A, Smith AJ, Purushothaman S, Goldspink DF, et al. The adult heart responds to increased workload with physiologic hypertrophy, cardiac stem cell activation, and new myocyte formation. *Eur Heart J.* 2012;35(39):2722-31.
40. Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes Care.* 2008;31(12):2281-3.
41. Galarregui C, Zuleta MÁ, Cantero I, Marín-Alejandre BA, Monreal JI, Elorz M, et al. Interplay of glycemic index, glycemic load, and dietary antioxidant capacity with insulin resistance in subjects with a cardiometabolic risk profile. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3662.