



Ministry of Science, Research and Technology
Sport Sciences Research Institute

Sport Physiology

Journal homepage: <https://spj.ssric.ac.ir>



Original Article

The Effect of A Period of High-Intensity Interval Training on The Levels of Some Proteins Involved in Lysosomal Dysfunction in The Heart Tissue of Rats with Diabetic Cardiomyopathy

Hadi Golpasandi¹, Mohammad Rahman Rahimi*¹,
Mohammad Bagher Mavaeian¹

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Humanities and Social Sciences, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran.

Received: 22-Sep-2025 | Accepted: 24-Nov-2025 | Available Online: 31-Jan-2026

*Corresponding Author: Mohammad Rahman Rahimi, E-mail: r.rahimi@uok.ac.ir

How to Cite: Golpasandi, H; Rahimi, MR; Mavaeian MB. (2026). The Effect of A Period of High-Intensity Interval Training on The Levels of Some Proteins Involved in Lysosomal Dysfunction in The Heart Tissue of Rats with Diabetic Cardiomyopathy. *Sport Physiology*, 18(69):64-80. (In Persian). Doi: [10.22089/spj.2025.18501.2400](https://doi.org/10.22089/spj.2025.18501.2400)

Extended Abstract

Background and Purpose

Diabetic cardiomyopathy (DCM) is a serious and prevalent complication of type 2 diabetes (T2D), characterized by structural and functional alterations in the myocardium, independent of coronary artery disease or hypertension. Key pathophysiological mechanisms underlying DCM include oxidative stress, inflammation, apoptosis, and impaired cellular clearance systems. Among these, the autophagy-lysosomal pathway is a vital system for the degradation and recycling of damaged cellular components, such as defective mitochondria (mitophagy), playing a crucial role in maintaining cardiomyocyte homeostasis. The optimal function of this system depends on the health and integrity of the lysosomal organelle. Lysosomal membrane proteins, particularly Lysosome-Associated Membrane Proteins 1 and 2 (LAMP1 and LAMP2), are essential for protecting the lysosomal membrane from enzymatic degradation and for the fusion of lysosomes with autophagic vacuoles. Furthermore, the Transcription Factor EB (TFEB), a master regulator of lysosomal biogenesis and autophagy, coordinates the expression of genes related to lysosomal function and autophagic processes. Evidence indicates that in diabetic conditions, the function of this pathway is suppressed, leading to the accumulation of cellular debris and ultimately heart failure. As non-pharmacological interventions are considered complementary strategies for managing diabetic complications, exercise training has been a focus of research due to its well-known metabolic and cardiovascular benefits. Among various exercise regimens, High-Intensity Interval Training (HIIT) has gained significant interest due to its time efficiency and superior ability to induce metabolic and mitochondrial adaptations. However, the



Copyright: © 2026 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

precise effects of this type of exercise on the lysosomal pathway in heart tissue under diabetic cardiomyopathy conditions are not well understood. Therefore, this study aimed to investigate the effect of an eight-week HIIT program on the expression of LAMP1, LAMP2, and TFEB proteins in the heart tissue of rats with diabetic cardiomyopathy.

Materials and Methods

This experimental study was conducted on male Wistar rats weighing approximately 200-250 grams. Type 2 diabetes was induced in rats by high-fat diet feeding followed by streptozotocin injection. Rats were randomly divided into three groups ($n = 8$ each): normal control (NC), diabetic control (DC, no exercise), and diabetic + HIIT. The HIIT program was performed for eight weeks, five sessions per week, on a rodent-specific treadmill. The protocol included a 5-minute warm-up and cool-down at low intensity. The main exercise session consisted of intervals of running at maximum speed (approximately 85-90% of VO_2 max) for 4 minutes, followed by active recovery periods at low intensity (approximately 50-60% of VO_2 max) for 1 minute. This cycle was repeated for 5 to 7 repetitions per session. At the end of the intervention period, the animals were fasted overnight, anesthetized, and their blood and heart tissue samples were collected. Metabolic indices, including fasting blood glucose and the Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), were measured. To evaluate the expression of the target proteins, Western Blot analysis was employed. Total proteins were extracted from heart tissue, separated by electrophoresis, transferred to a membrane, and incubated with specific primary antibodies against LAMP1, LAMP2, and TFEB. The resulting signals were quantified using ImageJ software and normalized to a housekeeping protein (such as β -Actin). Finally, the data were analyzed using an independent t-test or one-way analysis of variance (ANOVA), GraphPad prism statistical software, with a significance level set at $p < 0.05$.

Results

The results from biochemical assessments confirmed the successful induction of the T2D model, leading to hyperglycemia and insulin resistance in the rats. Fasting blood glucose and HOMA-IR index were significantly higher in the diabetic control group compared to healthy groups. The implementation of the HIIT protocol led to a significant improvement in these metabolic indices in the exercise group compared to the sedentary diabetic control group. At the molecular level, the findings revealed that diabetes induction had a profound impact on the expression of key lysosomal proteins in the heart tissue. The expression of all three proteins LAMP1, LAMP2, and TFEB was significantly decreased in the diabetic control group compared to the healthy group (with $p = 0.028$, $p = 0.021$, and $p = 0.005$, respectively). The HIIT exercise program had a significant compensatory effect on this decreased expression. The levels of these proteins in the trained group showed a remarkable increase compared to the diabetic control group. Statistical analyses confirmed a significant increase in the expression of LAMP1 ($p = 0.001$), LAMP2 ($p = 0.001$), and TFEB ($p = 0.001$) following the training. Quantitatively, this increase was substantial, with protein levels rising by approximately 155%, 150%, and 187% for LAMP1, LAMP2, and TFEB, respectively, compared to the diabetic control group. These results clearly demonstrate that HIIT was able to activate the suppressed lysosomal pathway in the diabetic heart and improve cellular clearance function.

Conclusion

The findings of this study conclusively show that a period of High-Intensity Interval Training (HIIT) not only improves metabolic indices, including hyperglycemia and insulin resistance, in

diabetic rats but also, by upregulating the expression of critical lysosomal proteins (LAMP1, LAMP2) and the master transcription factor governing lysosomal biogenesis (TFEB), can restore the function of the autophagy-lysosomal system in heart tissue. This molecular adaptation appears to be a potential protective mechanism of HIIT against the accumulation of cellular debris and oxidative stress in diabetic cardiomyocytes, ultimately leading to improved cardiac structure and function and the prevention or delay of diabetic cardiomyopathy progression. Therefore, HIIT can be considered an effective and promising non-pharmacological strategy to help maintain cardiac health in patients with type 2 diabetes. However, further clinical studies are essential to translate these findings to human models. Investigating complementary downstream mechanisms and the effects of exercise protocols with different intensities and durations is also recommended.

Keywords: Diabetic Cardiomyopathy, High-Intensity Interval Training, Lysosome, LAMP1, TFEB, Autophagy.

Article Message

Diabetes can lead to cardiomyopathy and impaired cardiac lysosomal function. This study investigated the effect of an eight-week HIIT program session on the levels of key proteins related to lysosomal function in the heart tissue of rats with diabetic cardiomyopathy. Our findings showed that HIIT resulted in upregulation of lysosomal markers and improved autophagy. These results suggest that HIIT may provide a protective strategy against diabetes-induced cardiac complications by improving mitochondrial clearance and reducing oxidative stress, and has significant therapeutic potential.

Ethical Considerations

This study was approved by the Ethics Committee of the University of Kurdistan under the code: IR.UOK.REC.1400.015

Authors' Contributions

All authors contributed to the design, implementation, and writing of all parts of the present study.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Acknowledgments

The authors would like to express their sincere gratitude to the University of Kurdistan, Department of Exercise Physiology for providing the necessary facilities and support to conduct this research.



Ministry of Science, Research and Technology
Sport Sciences Research Institute

فیزیولوژی ورزشی

وبگاه نشریه: <https://spj.ssric.ac.ir>



مقاله پژوهشی

اثر یک دوره تمرینات تناوبی با شدت بالا بر سطوح برخی پروتئین‌های درگیر در اختلال لیزوزومی در بافت قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت کاردیومیوپاتی

هادی گلپسندی^۱، محمدرحمان رحیمی^{۲*}، محمدباقر مأوائیان^۳

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.
۳. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی و اجتماعی، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۶/۳۱ | تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۹/۰۳ | تاریخ انتشار آنلاین: ۱۴۰۴/۱۱/۱۱

*نویسنده مسئول: محمد رحمان رحیمی، ایمیل: r.rahimi@uok.ac.ir

نحوه ارجاع دهی: گلپسندی، هادی؛ رحیمی، محمدرحمان و مأوائیان، محمدباقر. (۱۴۰۵). اثر یک دوره تمرینات تناوبی با شدت بالا بر سطوح برخی پروتئین‌های درگیر در اختلال لیزوزومی در بافت قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت کاردیومیوپاتی. فیزیولوژی ورزشی، ۱۸(۶۹): ۶۴-۸۰.

چکیده

هدف: دیابت نوع دو با تغییرات متابولیکی و ساختاری در قلب از جمله کاردیومیوپاتی دیابتی، فرایند پاکسازی سلولی از طریق اتوفاژی-لیزوزوم را مختل می‌کند. پروتئین‌های LAMP1، LAMP2 و TFEB در حفظ هموستاز و بیوژنز لیزوزوم نقش اساسی دارند. در این مطالعه تأثیر تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر بیان این پروتئین‌ها در قلب موش‌های مبتلا به دیابت بررسی شد.

مواد و روش‌ها: موش‌های نر ویستار به صورت تصادفی به سه گروه هشت‌تایی تقسیم شدند: کنترل سالم (NC، بدون مداخله)؛ کنترل دیابتی (DC، دیابت نوع دو بدون تمرین)؛ دیابت+HIIT (دیابت نوع دو همراه با تمرین HIIT). برنامه تمرینی HIIT به مدت هشت هفته، پنج جلسه در هفته اجرا شد. پس از پایان مداخله، شاخص‌های متابولیکی مانند گلوکز و HOMA-IR اندازه‌گیری شدند و بیان پروتئین‌های LAMP1، LAMP2 و TFEB در بافت قلب با روش وسترن بلات بررسی شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری تحلیل واریانس یک‌راهه (آنوا) انجام شد.

یافته‌ها: براساس نتایج، دیابت نوع دو باعث کاهش معنادار بیان پروتئین‌های لیزوزومی LAMP1، LAMP2 و TFEB در قلب رت‌ها شد (به ترتیب $P=0/028$ ، $P=0/021$). تمرینات HIIT توانست این کاهش را جبران کند و بیان این پروتئین‌ها افزایش معناداری داشت ($P=0/001$)؛ به طوری که مقادیر آن‌ها به ترتیب ۱۵۵، ۱۵۰ و ۱۸۷ درصد در مقایسه با گروه DC بیشتر بود. دیابت نوع دو باعث افزایش ۳/۹۵ برابری در سطوح گلوکز سرمی شد ($P=0/001$)؛ در حالی که تمرین HIIT باعث کاهش ۲۷ درصد گلوکز سرمی شد ($P=0/001$). همچنین موجب کاهش ۶۲/۵۰ درصد در شاخص HOMA-IR در مقایسه با گروه DC شد ($P=0/001$).

نتیجه‌گیری: درمجموع، HIIT احتمالاً به‌عنوان یک استراتژی درمانی غیردارویی مؤثر، با بازسازی عملکرد اتوفاژی لیزوزومی و بهبود متابولیسم گلوکز، پتانسیل حفاظت قلبی-عروقی در برابر عوارض دیابت نوع دو را آشکار می‌کند.

واژگان کلیدی: کاردیومیوپاتی دیابتی، تمرین تناوبی با شدت بالا، لیزوزوم، LAMP1، TFEB، اتوفاژی.



Copyright: © 2026 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

مقدمه

دیلبت نوع دو، بیماری مزمن و پیش‌رونده متابولیکی است که با افزایش گلوکز خون، مقاومت به انسولین و التهاب سیستمیک مزمن مشخص می‌شود (۱). این بیماری به طور فزاینده‌ای با بروز عوارض قلبی عروقی همراه است و یکی از مهم‌ترین این عوارض، کاردیومیوپاتی دیابتی^۱ (DCM) است (۲). این اختلال با نارسایی عملکرد قلب، هایپرتروفی بطن چپ، افزایش فیبروز بینابینی و کاهش ظرفیت تطابق سلول‌های قلبی شناخته می‌شود و برخلاف سایر بیماری‌های قلبی، مستقل از فشارخون بالا یا بیماری عروق کرونر روی می‌دهد (۳). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که در پاتوفیزیولوژی DCM، علاوه بر اختلالات متابولیکی و التهابی، تغییرات عمیق در عملکرد لیزوزوم‌ها و مسیر اتوفاژی-لیزوزومی نقش کلیدی دارند (۴). این مسیر نقش حیاتی در حفظ هموستاز سلولی، بازیافت اندامک‌های آسیب‌دیده، پاکسازی پروتئین‌های تجمع‌یافته و پاسخ به استرس‌های سلولی ایفا می‌کند (۵). اختلال در این مسیر منجر به تجمع مواد سمی، افزایش استرس اکسیداتیو، التهاب و در نهایت پیشرفت، آسیب میوکارد می‌شود (۶). در این میان، دو شاخص مهم عملکرد لیزوزومی یعنی پروتئین ۱ غشاء وابسته به لیزوزوم^۲ (LAMP) و پروتئین ۲ غشاء وابسته به لیزوزوم^۳ (LAMP2) به عنوان پروتئین‌های غشایی لیزوزوم، نقش کلیدی در پایداری ساختاری لیزوزوم، فیوژن اتوفاگوزوم با لیزوزوم و فرایند پاکسازی سلولی دارند (۷). کاهش بیان یا اختلال در عملکرد این پروتئین‌ها منجر به نارسایی عملکرد لیزوزومی، تجمع اتوفاگوزوم‌ها و تخریب عملکرد طبیعی سلول‌های قلبی در شرایط دیابتی می‌شود (۸). همچنین مطالعات کاهش بیان LAMP2 را با بیماری‌های قلبی، نارسایی عضله قلب و اختلالات ذخیره‌سازی لیزوزومی مرتبط دانسته‌اند (۹). در کنار LAMP1 و LAMP2، پروتئین^۴ TFEB به عنوان یکی از تنظیم‌کننده‌های اصلی بیوژنز لیزوزومی شناخته می‌شود که با تنظیم بیان ژن‌های مرتبط با لیزوزوم‌ها و اتوفاژی، نقش مهمی در پاسخ‌های تطابقی سلول به استرس متابولیکی دارد (۱۰). فعالیت TFEB به‌ویژه در شرایطی مانند دیابت یا استرس اکسیداتیو، دچار مهار می‌شود و این موضوع می‌تواند در کاهش ظرفیت پاکسازی سلولی و افزایش آسیب‌پذیری سلول‌های قلبی مؤثر باشد (۱۱). تمرینات ورزشی تناوبی با شدت بالا^۵ (HIIT) به عنوان مداخله‌ای مؤثر در بهبود شاخص‌های متابولیکی و عملکرد قلب در شرایط دیابتی مدنظر قرار گرفته است (۱۲). HIIT با فعال‌سازی مسیرهای حساس به انرژی مانند AMPK، SIRT1 و mTOR می‌تواند مسیر اتوفاژی را تقویت کرده و تنظیم فعالیت TFEB و بیان پروتئین‌های لیزوزومی را تسهیل کند (۱۳). شواهد نشان می‌دهند که HIIT نه تنها موجب کاهش گلوکز خون و افزایش حساسیت به انسولین می‌شود، بلکه ممکن است از طریق تنظیم مولکولی مسیر اتوفاژی-لیزوزومی، نقشی محافظتی در بافت قلب در دیابت نیز ایفا کند (۱۴). در مطالعه دیگری گزارش شد که دیابت نوع دو باعث افزایش شاخص‌های ULK-1، NF-κB و IL-6 در بافت قلب می‌شود که بیانگر اتوفاژی بیش‌ازحد و التهاب است (۱۵)؛ با این حال، هشت هفته تمرین HIIT

-
1. Diabetic Cardiomyopathy
 2. Lysosomal-Associated Membrane Protein 1
 3. Lysosomal-Associated Membrane Protein 2
 4. Transcription Factor EB
 5. High Intensity Interval Training

همراه یا بدون تزریق ویتامین D3 به طور معناداری این شاخص‌ها را کاهش داد و ترکیب این دو مداخله بیشترین اثر را داشت. همچنین این مداخلات موجب بهبود قندخون و مقاومت به انسولین شدند؛ در نتیجه می‌توان گفت که احتمالاً HIIT راهبردی مؤثر برای کاهش التهاب و اتوفازی قلبی و پیشگیری از عوارض قلبی عروقی در بیماران دیابت نوع دو است (۱۵).

با این حال، اثر تمرین HIIT بر سطوح LAMP1، LAMP2 و TFEB در بافت قلب در مدل‌های حیوانی دیابت کاردیومیوپاتی، هنوز به طور کافی بررسی نشده است و خلأ مطالعاتی در این زمینه وجود دارد. درک دقیق این اثرات می‌تواند افق‌های تازه‌ای را برای استفاده از تمرینات ورزشی در پیشگیری یا کنترل آسیب‌های قلبی مرتبط با دیابت فراهم آورد؛ بر این اساس، مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر یک دوره تمرین تناوبی با شدت بالا بر سطوح پروتئین‌های LAMP1، LAMP2 و TFEB در بافت قلب رت‌های مبتلا به کاردیومیوپاتی دیابتی طراحی شد. در صورت مشاهده تغییرات معنادار در این نشانگرهای کلیدی مرتبط با عملکرد لیزوزوم و اتوفازی، یافته‌های این تحقیق می‌تواند گامی در جهت روشن کردن سازوکارهای سلولی مؤثر بر ایجاد کاردیومیوپاتی دیابتی بردارد و زمینه را برای مطالعات آتی به‌منظور توسعه مداخلات غیردارویی نویدبخش فراهم آورد.

روشی پژوهش

رت‌های نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۲۰ تا ۲۵۰ گرم و سن هشت هفته، جامعه آماری این پژوهش را تشکیل دادند. این حیوانات از مرکز حیوانات دانشگاه کردستان تهیه شده و در شرایط کنترل‌شده (دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت 50 ± 5 درصد، چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی/۱۲ ساعت تاریکی) نگهداری شدند. دسترسی به آب و غذا به صورت آزاد برای حیوانات فراهم بود. تمامی اقدامات آزمایشگاهی مطابق با دستورالعمل‌های اخلاقی مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد و پروتکل پژوهش به تأیید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه با کد IR.UOK.REC.1400.015 رسید.

تعیین حجم نمونه

برای تعیین حجم نمونه، از نرم‌افزار G*Power نسخه ۳.۱ استفاده شد. با فرض سطح معناداری ۰/۰۵، توان آزمون ۰/۸۰ و اندازه اثر متوسط تا بزرگ ($F=0/34$) برای تحلیل واریانس آنوای یک‌طرفه با سه گروه (کنترل سالم، کنترل دیابتی، دیابت+تمرینات HIIT)، حجم نمونه کل، ۳۰ سر رت برآورد شد (۱۰ سر رت در هر گروه). این تعداد، حداقل حجم نمونه لازم برای تشخیص تفاوت‌های معنادار با توان آماری مناسب است. با توجه به احتمال حذف نمونه‌ها به دلیل مرگ و میر یا پاسخ غیرطبیعی، تعداد ورودی اولیه در هر گروه، ۱۰ سر رت در نظر گرفته شد که پس از حذف موارد نامناسب، تحلیل آماری روی ۳۰ سر رت انجام گرفت.

گروه‌بندی و تخصیص نمونه‌ها

پس از یک هفته آشنایی با محیط نگهداری، حیوانات به صورت تصادفی ساده با استفاده از نرم‌افزار اکسل به سه گروه مساوی تقسیم شدند: ۱. گروه کنترل سالم (NC)=۱۰ سر؛ ۲. گروه کنترل دیابتی بدون تمرین (DC)=۱۰ سر؛ ۳. گروه دیابتی+تمرین تناوبی شدید (D+HIIT)=۱۰ سر.

القای دیابت کاردیومیوپاتی

برای القای دیابت نوع دو، ابتدا به مدت چهار هفته، رژیم پرچرب (۶۰ درصد چربی، ۲۰ درصد پروتئین، ۲۰ درصد کربوهیدرات) به حیوانات گروه‌های دیابتی DC و D+HIIT داده شد (۱۶). رژیم پرچرب با انرژی ۵/۲۴ kcal/g به مدت چهار هفته (روزانه ۱۶۰-۱۸۰ گرم غذا) در هر قفس شامل چهار موش گذاشته شد که معادل ۸۳۷-۹۴۳ kcal/قفس/روز بود. سپس تزریق تک‌دوز استرپتوزوتوسین^۱ (STZ) با دوز ۳۰ میلی گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی انجام شد. STZ در محلول سیترات بافر ۰/۱ مولار (pH=۴/۵) تازه حل شد و ظرف ۱۵ دقیقه تزریق شد. یک هفته پس از تزریق، سطح گلوکز خون با استفاده از گلوکومتر از انتهای دم رت‌ها اندازه‌گیری شد و حیواناتی که دارای گلوکز ناشتا بیش از ۲۵۰ میلی گرم/دسی‌لیتر بودند، به‌عنوان مدل دیابت نوع دو در نظر گرفته شدند (۱۷). برای القای DCM، پس از القای دیابت، حیوانات به مدت هشت هفته دیگر (در طول دوره مداخله) رژیم پرچرب دریافت کردند. هیپرگلیسمی (گلوکز ناشتا < ۲۵۰ mg/dL پس از تزریق STZ) و مقاومت به انسولین (افزایش شاخص HOMA-IR بیش از ۵۰ درصد در مقایسه با گروه کنترل سالم)، به‌عنوان شاخص‌های استاندارد القای کاردیومیوپاتی دیابتی در مدل HFD+STZ در نظر گرفته شدند.

پس از تزریق STZ، به دلیل مرگ‌ومیر ناشی از شدت مدل القایی دیابت، دو سر رت از گروه کنترل دیابتی و دو سر رت از گروه دیابت+تمرینات HIIT حذف شدند. همچنین، دو سر رت از گروه کنترل سالم به دلیل پاسخ غیرطبیعی پس از دوره رژیم غذایی استاندارد، از مطالعه خارج شدند؛ در نتیجه تعداد نهایی در هر گروه به هشت سر رت کاهش یافت (در مجموع ۲۴ سر رت).

محاسبات حجم نمونه با نرم‌افزار G*Power نسخه ۳.۱ نشان داد که با سطح معناداری ۰/۰۵، توان آزمون ۰/۸۰ و اندازه اثر متوسط تا بزرگ (F=۰/۳۸)، ۲۴ سر رت (هشت در هر گروه) حداقل تعداد لازم برای تشخیص تفاوت‌های معنادار در تحلیل آنوا است؛ بنابراین تحلیل‌های آماری نهایی روی هشت سر رت در هر گروه انجام گرفت.

آشنایی با نوارگردان و آزمون فزاینده برای تعیین سرعت بیشینه

تمامی رت‌ها به مدت پنج روز متوالی، روزانه ۱۰ دقیقه با سرعت ۵ متر بر دقیقه با نوارگردان حیوانی آشنا شدند تا اضطراب ناشی از دستگاه کاهش یابد. پس از این مرحله، تست فزاینده برای تعیین سرعت بیشینه^۲ اجرا شد: آزمون با

-
1. Streptozotocin
 2. Maximal Running Speed

سرعت ۶ متر/دقیقه آغاز شد و هر ۳ دقیقه، ۳ متر/دقیقه به سرعت افزوده شد، تا زمانی که حیوان دیگر قادر به ادامه حرکت نباشد. این نقطه به عنوان حداکثر سرعت دویدن^۱ (V_{max}) برای هر موش ثبت شد (۱۷).

پروتکل تمرین HIIT

بدنه اصلی پروتکل تمرینی HIIT شامل ۴ دقیقه دویدن با ۸۵-۹۰ درصد حداکثر سرعت دویدن و ۳ دقیقه دویدن با ۵۰-۶۰ درصد حداکثر سرعت دویدن بود که هفت بار تکرار شد (درمجموع ۴۹ دقیقه تمرین). قبل و بعد از جلسه تمرین، ۵ دقیقه گرم شدن و سرد شدن با ۴۰ درصد حداکثر سرعت دویدن اعمال شد (۱۸). شدت تمرین در طول هفته‌های مداخله به صورت تدریجی متناسب با پیشرفت حیوانات تنظیم می‌شد و در پایان هر دو هفته، مجدد تست تعیین V_{max} انجام شد (جدول ۱).

جدول ۱- پروتکل تمرین تناوبی با شدت بالا

Table 1- High-Intensity Interval Training (HIIT) Protocol

هفته week	تعداد-دقیقه (شدت) هر وهله فعالیت شدید	تعداد-دقیقه (شدت) وهله استراحت فعال	حجم تمرین/جلسه (متر)	مجموع زمان (دقیقه)
	Number-duration (min) and intensity of HIIT bouts	Number- duration (min), and intensity of active-recovery bouts	Training volume per session (m)	Total duration (min)
1	۴-۴ (۸۵٪ حداکثر سرعت دویدن) 4-4 (85% of maximal running speed)	۴-۳ (۵۰٪ حداکثر سرعت دویدن) 3-4 (50% of maximal running speed)	627.2	28
2	۴-۴ (۸۵٪ حداکثر سرعت دویدن) 4-4 (85% of maximal running speed)	۴-۳ (۵۰٪ حداکثر سرعت دویدن) 3-4 (50% of maximal running speed)	627.2	28
3	۵-۴ (۸۵٪ حداکثر سرعت دویدن) 4-5 (85% of maximal running speed)	۵-۳ (۵۳٪ حداکثر سرعت دویدن) 3-5 (53% of maximal running speed)	796.8	35
4	۵-۴ (۸۷٪ حداکثر سرعت دویدن) 4-5 (87% of maximal running speed)	۵-۳ (۵۳٪ حداکثر سرعت دویدن) 3-5 (53% of maximal running speed)	811.2	35
5	۶-۴ (۸۷٪ حداکثر سرعت دویدن) 4-6 (87% of maximal running speed)	۶-۳ (۵۶٪ حداکثر سرعت دویدن) 3-6 (56% of maximal running speed)	879.3	42
6	۶-۴ (۸۷٪ حداکثر سرعت دویدن) 4-5 (87% of maximal running speed)	۶-۳ (۵۶٪ حداکثر سرعت دویدن) 3-6 (56% of maximal running speed)	879.3	42
7	۷-۴ (۹۰٪ حداکثر سرعت دویدن) 4-7 (90% of maximal running speed)	۷-۳ (۶۰٪ حداکثر سرعت دویدن) 3-7 (60% of maximal running speed)	1209.6	49
8	۷-۴ (۹۰٪ حداکثر سرعت دویدن) 4-7 (90% of maximal running speed)	۷-۳ (۶۰٪ حداکثر سرعت دویدن) 3-7 (60% of maximal running speed)	1209.6	49

1. Velocity Maximum

نمونه‌برداری و آنالیز پروتئین‌ها

پس از گذشت ۴۸ ساعت از آخرین جلسه تمرینی، حیوانات با تزریق ترکیبی کتامین-زایلازین بیهوش شده و با رعایت اصول اخلاقی کشته شدند. بلافاصله بافت قلب خارج شد، در نیتروژن مایع فریز شد و در ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. سطوح پروتئین‌های LAMP1 (sc-20011، شرکت Santa Cruz، ایالت تگزاس، کشور آمریکا)، LAMP2 (sc-18822، شرکت Santa Cruz، ایالت تگزاس، کشور آمریکا) و TFEF (sc-166736، شرکت Santa Cruz، ایالت تگزاس، کشور آمریکا) با استفاده از روش وسترن بلات ارزیابی شد. استخراج پروتئین کلی، سنجش غلظت با روش BCA، الکتروفورز SDS-PAGE، انتقال به غشای PVDF و آشکارسازی با آنتی‌بادی اختصاصی هر پروتئین انجام گرفت.

تجزیه و تحلیل آماری

برای تحلیل داده‌ها از آزمون آنوا استفاده شد. در صورت مشاهده تفاوت معنادار بین گروه‌ها، آزمون تعقیبی بونفرونی برای مقایسه‌های زوجی به کار رفت. سطح معناداری در همه تحلیل‌ها برابر با ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism 9 انجام شد.

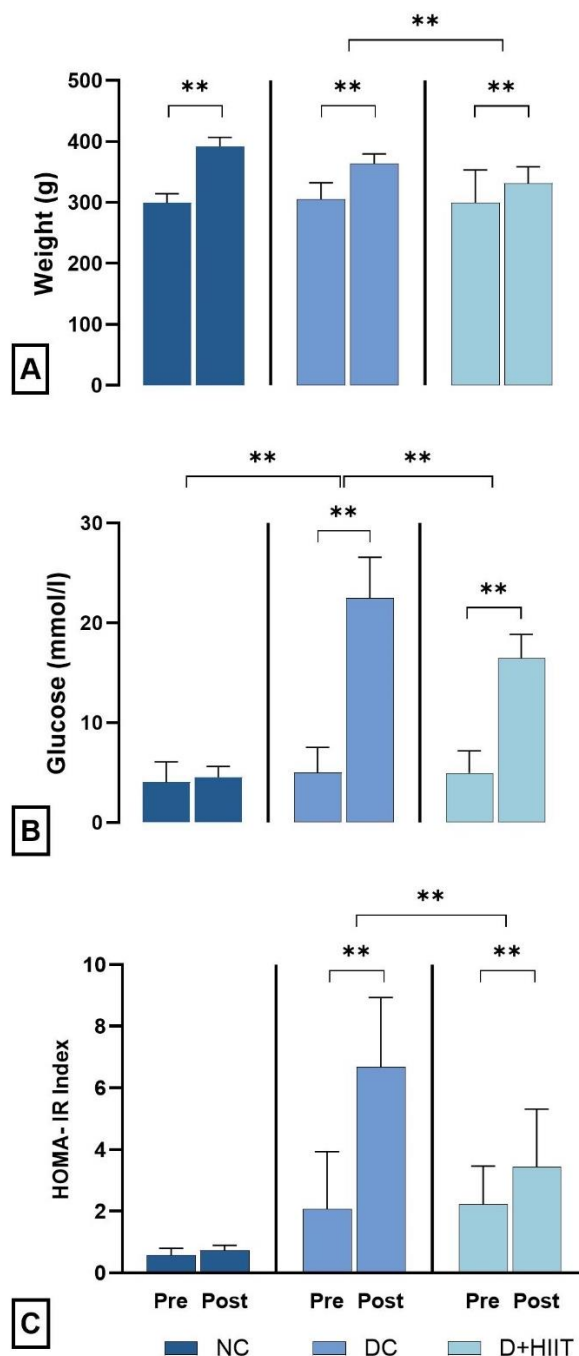
نتایج

در جدول (۲) متغیرهای مرتبط با کنترل گلیسمیک رت‌ها، به صورت میانگین و انحراف استاندارد ارائه شده است.

جدول ۲- ویژگی‌های شاخص کنترل گلیسمیک موش‌ها
Table 2- Characteristics of glycemic control indices in mice

P	D+HIIT	DC	NC	مرحله Phase	متغیر Variable
0.006	299.8 ± 19.50	301.5 ± 14.30	298.2 ± 18.15	قبل از مداخله Before intervention	وزن (گرم) Weight (g)
	331.4 ± 25.25	362.9 ± 22.66	391.5 ± 20.11	بعد از مداخله After intervention	
0.001	4.95 ± 2.10	5.02 ± 2.36	4.05 ± 1.91	قبل از مداخله Before intervention	سطوح گلوکز Glucose levels (mmol/dL)
	16.43 ± 2.25	22.48 ± 3.82	4.54 ± 1	بعد از مداخله After intervention	
0.001	2.23 ± 1.15	2.14 ± 1.89	0.53 ± 0.18	قبل از مداخله Before intervention	شاخص HOMA-IR HOMA-IR Index
	3.42 ± 1.76	6.54 ± 2.23	0.70 ± 0.15	بعد از مداخله After intervention	

نتایج مربوط به میانگین وزن، نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین سه گروه کنترل سالم (NC، میانگین ۳۹۱/۵ گرم)، کنترل دیابت (DC، میانگین ۳۶۲/۹ گرم) و دیابت با تمرین HIIT (D+HIIT، میانگین ۳۳۱/۴ گرم) بود ($P=0/001$) (جدول ۱، شکل ۱ A). آمار F برابر با ۷/۸۸۴ (درجه آزادی: ۲ و ۲۱) و مقدار اندازه اثر ($\eta^2=0/4286$) نشان داد که ۴۲/۸۶ درصد



شکل ۱- میانگین و انحراف استاندارد متغیرها. ** معنی داری در

سطح $p < 0.001$

Figure 1- Mean and SD of variables. ** Significant at $p < 0.001$

۹۵٪: ۱۹/۶۳ تا ۱۶/۲۴-)؛ در حالی که گروه D+HIIT در مقایسه با گروه DC کاهش معنادار ۲۶٪/۹۱ ($P < 0.001$) در

از واریانس وزن توسط تفاوت بین گروه‌ها توضیح داده می‌شود. توان آماری آزمون ۹۸/۵ درصد بود که نشان‌دهنده قدرت زیاد آزمون در تشخیص تفاوت‌ها است. نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که وزن در گروه DC در مقایسه با گروه NC به طور معناداری (۷/۳۱ درصد، $P = 0.003$) کاهش یافت (تفاوت میانگین: ۲۸/۶۳، فاصله اطمینان ۹۵٪: ۹/۱۲۰ تا ۴۸/۱۳) و گروه D+HIIT در مقایسه با گروه DC، کاهش معنادار ۸/۶۸ درصد ($P = 0.001$) در وزن داشت (تفاوت میانگین: ۳۱/۵۰، فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱۱/۹۹ تا ۵۱/۰۱). این نتایج تأیید می‌کند که دیابت نوع دو باعث کاهش وزن می‌شود و تمرین HIIT این کاهش را به طور معناداری تشدید می‌کند.

نتایج میانگین سطوح سرمی گلوکز، تفاوت معناداری بین سه گروه کنترل سالم (NC)، میانگین ۴/۵۴، کنترل دیابت (DC)، میانگین ۲۲/۴۸ و دیابت با تمرین HIIT (D+HIIT)، میانگین ۱۶/۴۳ را نشان داد ($P < 0.001$) (جدول ۲، شکل ۱ B). آمار F برابر با ۳۳۸/۲۷ (با درجه آزادی ۲ و ۲۱) و اندازه اثر ($\eta^2 = 0.91$) حاکی از تأثیر بسیار قوی گروه‌ها بر سطوح گلوکز بود؛ به طوری که ۹۱ درصد واریانس توسط تفاوت گروه‌ها توضیح داده شد. توان آماری آزمون ۱۰۰ درصد بود که نشان‌دهنده قدرت زیاد آزمون در تشخیص تفاوت‌ها است. نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که سطوح گلوکز در گروه DC در مقایسه با گروه NC به طور معناداری ۳/۹۴ برابر ($P < 0.001$) افزایش یافت (تفاوت میانگین: ۱۷/۹۳، فاصله اطمینان

سطوح گلوکز داشت (تفاوت میانگین: $6/05$ ، فاصله اطمینان 95% : $4/53$ تا $7/74$). این نتایج نشان می‌دهد که دیابت نوع دو به طور درخور توجهی سطوح گلوکز را افزایش می‌دهد، اما تمرین HIIT می‌تواند این افزایش را به طور معناداری کاهش دهد. نتایج میانگین شاخص HOMA-IR، نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین سه گروه NC، DC و D+HIIT بود ($P=0/001$). آمار F برابر با $136/9$ (درجه آزادی: ۲ و ۲۱) نشان داد که $92/88$ درصد از واریانس HOMA-IR توسط تفاوت بین گروه‌ها توضیح داده می‌شود (جدول ۲، شکل ۱ C). توان آماری آزمون 100 درصد بود که نشان‌دهنده توان زیاد آزمون در تشخیص تفاوت‌ها است. نتایج آزمون آماری براون-فورسایت^۱ ($F=3/737$ ، $P=0/0409$) و بارتلت^۲ ($F=13/63$ ، $P=0/001$) نشان داد که انحراف معیار گروه‌ها به طور معناداری متفاوت بود ($P=0/05$) که حاکی از ناهمگنی واریانس‌ها است.

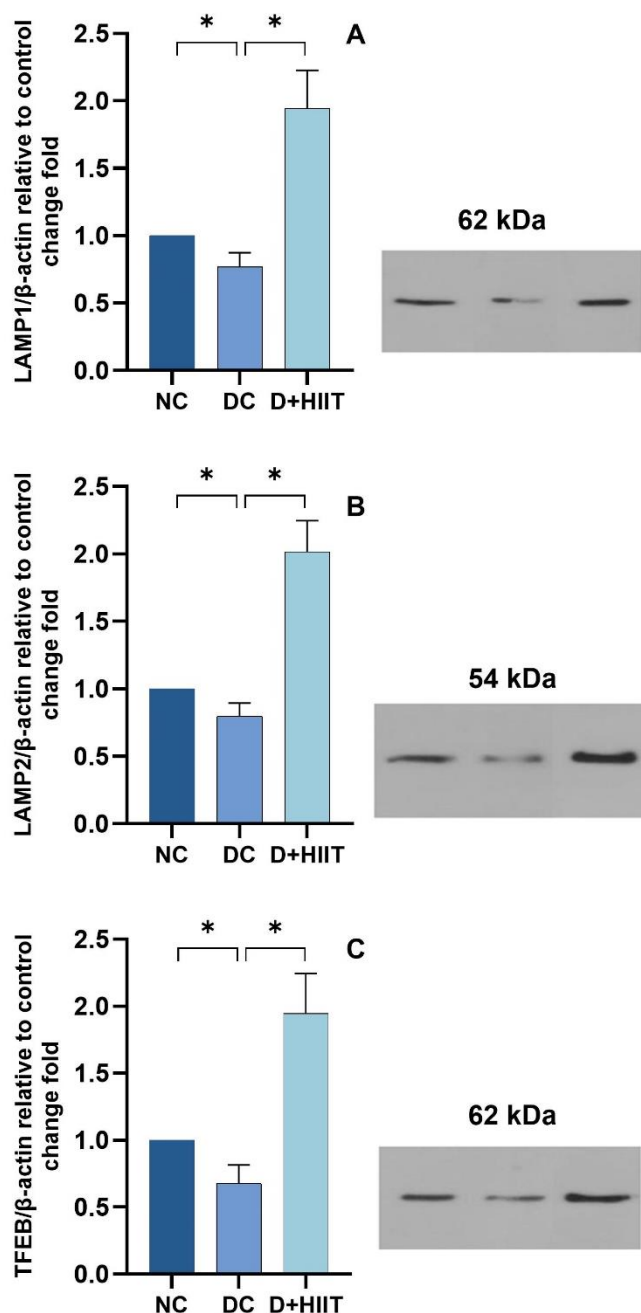
اثرات تمرین HIIT بر محتوای پروتئینی LAMP1 در رت‌های القاشده به دیابت نوع دو

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی بونفرونی پروتئین LAMP1 نشان داد که میانگین این شاخص در گروه کنترل سالم ($1/000$)، گروه دیابتی ($0/868$) و گروه دیابتی همراه با تمرین تناوبی شدید ($1/945$) به طور درخور توجهی متفاوت است. کاهش معنادار LAMP1 در گروه دیابتی در مقایسه با گروه سالم مشاهده شد ($P=0/028$). در مقابل، اجرای تمرین تناوبی شدید در رت‌های دیابتی منجر به افزایش چشمگیر LAMP1 شد؛ به طوری که اختلاف میانگین نسبت به گروه دیابتی برابر با $1/18$ بود و این تغییر با $P=0/001$ بسیار معنادار گزارش شد. براساس درصد تغییرات، مقدار LAMP1 در گروه دیابتی در مقایسه با گروه سالم حدود 24 درصد کاهش داشت و در گروه دیابت+تمرین تناوبی شدید در مقایسه با گروه دیابتی حدود 155 درصد افزایش داشت که نشان‌دهنده اثر بارز و مثبت مداخله ورزشی بر بهبود بیان این پروتئین است (شکل ۲ A).

اثرات تمرین HIIT بر محتوای پروتئینی LAMP2 در رت‌های القاشده به دیابت نوع دو

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی بونفرونی پروتئین LAMP2 نشان داد که میانگین این شاخص در گروه کنترل سالم ($1/000$)، گروه دیابتی ($0/80$) و گروه دیابتی همراه با تمرین تناوبی شدید ($2/00$)، به طور معناداری متفاوت است. کاهش LAMP2 در گروه دیابتی در مقایسه با گروه سالم با اختلاف میانگین $0/20$ و مقدار $P=0/021$ معنادار بود که نشان‌دهنده افت واقعی این شاخص در شرایط دیابت است. همچنین اجرای تمرین تناوبی شدید در بیماران دیابتی منجر به افزایش بسیار چشمگیر LAMP2 شد؛ به طوری که اختلاف میانگین نسبت به گروه دیابتی $1/20$ بود و این تغییر با $P=0/001$ از نظر آماری بسیار معنادار گزارش شد. براساس درصد تغییرات، مقدار LAMP2 در گروه دیابتی در مقایسه با گروه سالم حدود 20 درصد کاهش داشت و در گروه دیابت+تمرین تناوبی شدید در مقایسه با گروه دیابتی حدود 150 درصد افزایش داشت که بیانگر نقش بارز مداخله ورزشی در بهبود بیان این پروتئین است (شکل ۲ B).

1. Brown-Forsythe
2. Bartlett



شکل ۲- مقادیر محتوای پروتئینی در بافت قلب رت‌های القاشده به دیابت

کاردیومیوپاتی

Figure 2- Protein content in cardiac tissue of rats with diabetes-induced cardiomyopathy

پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر یک دوره تمرینات تناوبی با شدت بالا بر سطوح برخی پروتئین‌های درگیر در اختلال لیزوزومی در بافت قلب رت‌های مبتلا به دیابت کاردیومیوپاتی انجام شد. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که دیابت نوع

اثرات تمرین HIIT بر محتوای پروتئینی TFEB در رت‌های القاشده به دیابت نوع دو

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی بونفرونی پروتئین TFEB نشان داد که میانگین این شاخص در گروه کنترل سالم (۱/۰۰)، گروه دیابتی (۰/۶۷۷) و گروه دیابتی همراه با تمرین تناوبی شدید (۱/۹۴۶)، به طور معناداری متفاوت است. کاهش TFEB در گروه دیابتی در مقایسه با گروه سالم با اختلاف میانگین ۰/۳۲۲ و مقدار $P=0/005$ معنادار بود که نشان‌دهنده افت واقعی این شاخص در شرایط دیابت است. همچنین اجرای تمرین تناوبی شدید در بیماران دیابتی منجر به افزایش بسیار چشمگیر TFEB شد؛ به طوری که اختلاف میانگین نسبت به گروه دیابتی ۱/۲۶۹- بود و این تغییر با $P=0/001$ از نظر آماری بسیار معنادار گزارش شد. براساس درصد تغییرات، مقدار TFEB در گروه دیابتی در مقایسه با گروه سالم حدود ۳۲ درصد کاهش داشت و در گروه دیابت+تمرین تناوبی شدید در مقایسه با گروه دیابتی حدود ۱۸۷ درصد افزایش داشت که بیانگر نقش بارز مداخله ورزشی در بهبود بیان این پروتئین است (شکل ۲ C).

بحث و نتیجه‌گیری

دو با کاهش وزن بدن، افزایش چشمگیر سطوح گلوکز و HOMA-IR و نیز افت بیان پروتئین‌های مرتبط با عملکرد لیزوزومی شامل LAMP1، LAMP2 و TFEB در بافت قلب همراه است.

لو و همکاران در راستای اثرات تمرینات HIIT بر سطوح LAMP1، گزارش کردند که فعالیت ورزشی وامانده‌ساز باعث افزایش سطوح آن و اتوفازی انتخابی در عضله اسکلتی رت‌ها شد؛ در حالی که ترکیب تمرینات HIIT+فعالیت ورزشی وامانده‌ساز باعث کاهش سطوح آن شد (۱۹) که در افزایش سطوح LAMP1 ناشی از تمرینات HIIT خالص با نتایج مطالعه حاضر همسو بود؛ در حالی که بخش دوم یعنی سطوح کاهش‌یافته آن در ترکیب تمرینات HIIT و فعالیت ورزشی وامانده‌ساز ناهمسو بود. این ناهمسوئی احتمالاً ناشی از اضافه‌بار متابولیک و سرکوب بیوزنی لیزوزوم در پروتکل ترکیبی در مطالعه مذکور، درمقابل تعادل استرس-بازسازی در HIIT خالص در مطالعه حاضر، اختلال اتوفازی پایه در دیابت که HIIT با فعال‌سازی AMPK و بهبود مقاومت انسولینی آن را جبران می‌کند (برخلاف رت‌های سالم) و همچنین تفاوت بافتی است؛ زیرا قلب در دیابت تحت استرس اکسیداتیو شدید قرار دارد و HIIT اتوفازی محافظتی را فعال می‌کند؛ در حالی که عضله اسکلتی پاسخ متفاوتی به بار تمرینی نشان می‌دهد. این یافته‌ها بر لزوم شخصی‌سازی تمرین براساس وضعیت متابولیک و نوع بافت تأکید دارد (۲۰). این یافته‌ها با شواهد گسترده‌ای هم‌راستاست که بیان می‌کنند دیابت علاوه‌بر اختلال در متابولیسم گلوکز و لیپید، موجب بروز تغییرات ساختاری و عملکردی در قلب ازجمله کاردیومیوپاتی دیابتی می‌شود (۲۱، ۲۰).

یکی از مکانیسم‌های کلیدی در این آسیب‌ها، اختلال در هموستاز لیزوزومی و فرایندهای اتوفازی است (۲۲). کاهش بیان پروتئین‌های LAMP1 و LAMP2 به‌عنوان اجزای اصلی غشای لیزوزوم و همچنین افت TFEB به‌عنوان فاکتور رونویسی تنظیم‌کننده ژن‌های لیزوزومی، حاکی از نقص در مسیر پاکسازی سلولی و تجمع پروتئین‌های آسیب‌دیده و اندامک‌های معیوب است که درنهایت به اختلال عملکرد قلبی منجر می‌شود (۲۳-۲۵). در مطالعه هوانگ و همکاران نشان داده شد که تمرین ورزشی با فعال‌سازی مسیر AMPK-SIRT1 و انتقال هسته‌ای TFEB، سیستم اتوفازی-لیزوزوم را تقویت می‌کند (۱۳). مهار SIRT1 رونویسی ژن‌ها را کاهش می‌دهد، اما بر انتقال TFEB تأثیر ندارد. ورزش طولانی‌مدت در مقایسه با ورزش کوتاه‌مدت، اثر قوی‌تری بر فعال‌سازی این سیستم نشان می‌دهد (۱۳). با توجه به اثرگذار نبودن تمرینات ورزشی بر سطوح TFEB و تقویت آن توسط تمرینات HIIT در مطالعه هوانگ و همکاران، می‌توان گفت که احتمالاً شدت تمرین می‌تواند عاملی اثرگذار بر پروتئین‌های درگیر در عملکرد لیزوزومی بافت قلب باشد (۲۶). اجرای تمرینات HIIT در رت‌های دیابتی در این پژوهش منجر به بهبود شاخص‌های متابولیکی و مولکولی شد. کاهش معنادار گلوکز خون و بهبود HOMA-IR نشان‌دهنده تأثیر HIIT بر افزایش حساسیت به انسولین و بهبود کنترل قندخون است که این امر پیشتر نیز در مطالعات انسانی و حیوانی گزارش شده است (۲۷، ۲۸). افزون بر این، در مطالعه حاضر، تمرین HIIT سبب افزایش چشمگیر بیان LAMP1، LAMP2 و TFEB شد. این تغییرات بیانگر فعال شدن مسیرهای مرتبط با بیوزن لیزوزومی و بهبود کارایی اتوفازی-لیزوزومال است؛ فرایندی که نقش اساسی در حذف تجمع متابولیت‌های سمی، حفظ هموستاز سلولی و پیشگیری از آپوپتوز یا نکروز ناشی از استرس اکسیداتیو ایفا می‌کند (۲۹). افزایش ۱۵۵ تا ۱۸۷ درصدی پروتئین‌های مطالعه‌شده پس از مداخله ورزشی، نشان می‌دهد که HIIT علاوه‌بر

بهبود متابولیسم گلوکز، قادر است اختلالات ساختاری قلب دیابتی را در سطح مولکولی معکوس کند. مکانیسم احتمالی این اثرات می‌تواند شامل فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ AMPK و PGC-1 α ، بهبود بیوزنز میتوکندری، و افزایش ترشح میوکاین‌های مفید باشد که همگی به تحریک TFEB و افزایش بیان ژن‌های لیروزومی منجر می‌شوند (۳۰). همچنین شدت بالای تمرین و ماهیت تناوبی آن، از طریق ایجاد استرس متابولیکی کنترل‌شده و افزایش جریان کلسیم داخل سلولی، ممکن است به طور مستقیم مسیرهای تنظیمی اتوفاژی و پاکسازی لیروزومی را فعال کند (۳۱). با وجود نتایج ارزشمند این مطالعه، چندین محدودیت وجود دارد که باید در تفسیر یافته‌ها مدنظر قرار گیرد؛ نخست، استفاده از مدل حیوانی (رت‌های دیابتی القاشده با استرپتوزوتوسین یا ترکیبات مشابه) ممکن است تعمیم‌پذیری نتایج به انسان را محدود کند؛ زیرا پاسخ‌های فیزیولوژیک و مولکولی حیوانات آزمایشگاهی همواره معادل کامل وضعیت بالینی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو نیست؛ دوم، بررسی صرفاً در بافت قلب انجام شد و سایر بافت‌های متابولیک مانند عضله اسکلتی یا کبد که می‌توانند به طور همزمان در روند بیماری و پاسخ تمرینی دخیل باشند، مطالعه نشدند. سوم، استفاده نشدن از گروه‌های تمرینی با شدت‌های مختلف باعث شد نتوان به طور دقیق نقش شدت تمرین بر تغییرات پروتئین‌های لیروزومی مانند LAMP1، LAMP2 و TFEB را تعیین کرد. افزون بر این، اندازه نمونه نسبتاً محدود و پایش نشدن طولانی‌مدت پس از پایان تمرینات، امکان ارزیابی پایداری اثرات مشاهده‌شده را کاهش داد. این عوامل نشان می‌دهند که برای تأیید و گسترش یافته‌های حاضر، مطالعات آینده باید با طراحی‌های جامع‌تر، گروه‌های تمرینی متنوع و بررسی چندبافتی و چندمسیره انجام شوند.

به طور کلی، یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد که HIIT نه تنها موجب کاهش وزن و بهبود کنترل قندخون در دیابت می‌شود، بلکه با اصلاح اختلالات لیروزومی در قلب، ظرفیت ترمیم سلولی و عملکرد قلبی را نیز بهبود می‌بخشد. این نتایج می‌تواند مبنایی برای توسعه راهبردهای درمانی غیردارویی در مدیریت کاردیومیوپاتی دیابتی باشد. با توجه به اثرات بارز تمرین HIIT بر پروتئین‌های کلیدی LAMP1، LAMP2 و TFEB، مطالعات آتی باید به بررسی تغییرات طولانی‌مدت این پروتئین‌ها و ارتباط آن‌ها با بهبود شاخص‌های عملکرد قلب و بقای سلولی بپردازند.

پیام مقاله

دیابت قادر است باعث ایجاد کاردیومیوپاتی و اختلال در عملکرد لیروزوم‌ها در قلب شود. در این مطالعه، تأثیر هشت هفته تمرینات HIIT بر سطوح پروتئین‌های مهم مرتبط با عملکرد لیروزومی در بافت قلب موش‌های مبتلا به کاردیومیوپاتی دیابتی بررسی شد. نتایج نشان داد که HIIT باعث افزایش نشانگرهای لیروزومی و بهبود فرآیند اتوفاژی می‌شود.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه کردستان با کد [IR.UOK.REC.1400.015](https://doi.org/10.21860/IR.UOK.REC.1400.015) تأیید شد.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در طراحی، اجرا و نگارش تمامی بخش‌های این مطالعه مشارکت داشتند.

تعارض منافع

نویسندگان این مطالعه هیچ گونه تعارض منافی ندارند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان صمیمانه از دانشگاه کردستان/گروه فیزیولوژی ورزش به خاطر ارائه امکانات و حمایت‌های لازم برای انجام این تحقیق قدردانی می‌کنند.

منابع

1. Hameed I, Masoodi SR, Mir SA, Nabi M, Ghazanfar K, Ganai BA. Type 2 diabetes mellitus: from a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World journal of diabetes*. 2015;6(4):598. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i4.598>
2. Ghosh N, Chacko L, Bhattacharya H, Vallamkondu J, Nag S, Dey A ,et al. Exploring the complex relationship between diabetes and cardiovascular complications: understanding diabetic cardiomyopathy and promising therapies. *Biomedicines*. 2023;11(4):1126. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041126>
3. Salvatore T, Pafundi PC, Galiero R, Albanese G, Di Martino A, Caturano A, et al. The diabetic cardiomyopathy: the contributing pathophysiological mechanisms. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:695792. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.695792>
4. Caragnano A, Aleksova A, Bulfoni M, Cervellin C, Rolle IG, Veneziano C, et al. Autophagy and inflammasome activation in dilated cardiomyopathy. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(10):1519. <https://doi.org/10.3390/jcm8101519>
5. Gómez-Virgilio L, Silva-Lucero M-d-C, Flores-Morelos D-S, Gallardo-Nieto J, Lopez-Toledo G, Abarca-Fernandez A-M, et al. Autophagy: a key regulator of homeostasis and disease: an overview of molecular mechanisms and modulators. *Cells*. 2022;11(15):2262. <https://doi.org/10.3390/cells11152262>
6. Liu X, Hussain R, Mehmood K, Tang Z, Zhang H, Li Y. Mitochondrial-endoplasmic reticulum communication-mediated oxidative stress and autophagy. *BioMed Research International*. 2022;221(1):6459585. <https://doi.org/10.1155/2022/6459585>
7. Cui L, Zhao L-P, Ye J-Y, Yang L, Huang Y, Jiang X-P, et al. The lysosomal membrane protein Lamp2 alleviates lysosomal cell death by promoting autophagic flux in ischemic cardiomyocytes. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;8:31. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00031>
8. Zheng HJ, Zhang X, Guo J, Zhang W, Ai S, Zhang F, et al. Lysosomal dysfunction-induced autophagic stress in diabetic kidney disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020;24(15):8276-90. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15301>
9. Nair V, Belanger EC, Veinot JP. Lysosomal storage disorders affecting the heart: a review. *Cardiovascular Pathology*. 2019;39:12-24. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2018.11.002>
10. Franco-Juárez B, Coronel-Cruz C, Hernández-Ochoa B, Gómez-Manzo S, Cárdenas-Rodríguez N, Arreguin-Espinosa R, et al. TFEB; beyond its role as an autophagy and lysosomes regulator. *Cells*. 2022;11(19):3153. <https://doi.org/10.3390/cells11193153>
11. Trivedi PC, Bartlett JJ, Perez LJ, Brunt KR, Legare JF, Hassan A, et al. Glucolipotoxicity diminishes cardiomyocyte TFEB and inhibits lysosomal autophagy during obesity and

- diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2016;1861(12):1893-910. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2016.09.004>
12. Hollekim-Strand SM, Bjørgaas MR, Albrektsen G, Tjønnå AE, Wisløff U, Ingul CB. High-intensity interval exercise effectively improves cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus and diastolic dysfunction: a randomized controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(16):1758-60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.971>
 13. Huang J, Wang X, Zhu Y, Li Z, Zhu YT, Wu JC, et al. Exercise activates lysosomal function in the brain through AMPK-SIRT1-TFEB pathway. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2019;25(6):796-807. <https://doi.org/10.1111/cns.13114>
 14. Golpasandi H, Rahimi MR. The effect of vitamin D3 injection combined with high-intensity interval training on excessive autophagy in the heart tissue of type 2 diabetes-induced rats: an analysis of the mTOR-Beclin-1-Fyco-1-Cathepsin D pathway. *Cardiovascular Therapeutics*. 2025;2025(1):8817195. <https://doi.org/10.1155/cdr/8817195>
 15. Golpasandi H, Rahimi MR. The effect of high intensity interval training along with vitamin D3 injection on inflammation caused by excessive autophagy in heart tissue of type 2 diabetic rats. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2024. <https://doi.org/10.22049/jahssp.2024.29952.1679>
 16. Ali TM, Abo-Salem OM, El Esawy BH, El Askary A. The potential protective effects of diosmin on streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in rats. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2020;359(1):32-41. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2019.10.005>
 17. Kanter M, Aksu F, Takir M, Kostek O, Kanter B, Oymagil A. Effects of low intensity exercise against apoptosis and oxidative stress in Streptozotocin-induced diabetic rat heart. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2017;125(09):583-91. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1569332>
 18. Lu K, Wang L, Wang C, Yang Y, Hu D, Ding R. 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*. 2015;12(2):2374-82. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3669>
 19. Lu J, Zhang L-m, Liu J-j, Liu Y-t, Lin X-y, Wang X-q, et al. High-intensity interval training alleviates exhaustive exercise-induced HSP70-assisted selective autophagy in skeletal muscle. *The Journal of Physiological Sciences*. 2023;73(1). <https://doi.org/10.1186/s12576-023-00884-2>
 20. Bayeva M, Sawicki KT, Ardehali H. Taking diabetes to heart—deregulation of myocardial lipid metabolism in diabetic cardiomyopathy. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(6):e000433. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000433>
 21. An D, Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2006;291(4):H1489-H506. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00278.2006>
 22. Kanamori H, Naruse G, Yoshida A, Minatoguchi S, Watanabe T, Kawaguchi T, et al. Morphological characteristics in diabetic cardiomyopathy associated with autophagy. *Journal of Cardiology*. 2021;77(1):30-40. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2020.05.009>
 23. Song T-T, Cai R-S, Hu R, Xu Y-S, Qi B-N, Xiong Y-A. The important role of TFEB in autophagy-lysosomal pathway and autophagy-related diseases: a systematic review.

- European Review for Medical & Pharmacological Sciences. 2021;25(3).
https://doi.org/10.26355/eurrev_202102_24875
24. Shariq M, Khan MF, Raj R, Ahsan N, Kumar P. PRKAA2, MTOR, and TFEB in the regulation of lysosomal damage response and autophagy. Journal of Molecular Medicine. 2024;102(3):287-311. <https://doi.org/10.1007/s00109-023-02411-7>
25. Huang J, Wang J. Selective protein degradation through chaperone-mediated autophagy: Implications for cellular homeostasis and disease. Molecular Medicine Reports. 2024;31(1):13. <https://doi.org/10.3892/mmr.2024.13378>
26. Li F-H, Li T, Su Y-m, Ai J-y, Duan R, Liu TC-y. Cardiac basal autophagic activity and increased exercise capacity. The journal of physiological sciences. 2018;68(6):729-42. <https://doi.org/10.1007/s12576-018-0592-x>
27. Jolleyman C, Yates T, O'Donovan G, Gray LJ, King JA, Khunti K, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. Obesity Reviews. 2015;16(11):942-61. <https://doi.org/10.1111/obr.12317>
28. Marcinko K, Sikkema SR, Samaan MC, Kemp BE, Fullerton MD, Steinberg GR. High intensity interval training improves liver and adipose tissue insulin sensitivity. Molecular Metabolism. 2015;4(12):903-15. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.09.006>
29. Moore MN. Lysosomes, autophagy, and hormesis in cell physiology, pathology, and age-related disease. Dose-Response. 2020;18(3):1559325820934227. <https://doi.org/10.1177/1559325820934227>
30. Palabiyik AA, Palabiyik E. Pharmacological approaches to enhance mitochondrial biogenesis: focus on PGC-1A, AMPK, and SIRT1 in cellular health. Molecular Biology Reports. 2025;52(1):270. <https://doi.org/10.1007/s11033-025-10368-8>
31. Vainshtein A, Hood DA. The regulation of autophagy during exercise in skeletal muscle. Journal of Applied Physiology. 2016;120(6):664-73. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00550.2015>