

Research Article**Acute Effects of Two Different Intensities of Interval Training on Key Regulators of Hypertrophy in Male Diabetic Wistar Rats****Payam Abasian Mehr¹, Saeed Rezaee¹, Hossein Aminianfar², Mohammadreza Sharbati³, Ahmad Hemmatabadi^{1*}**

1- Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

2- Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

3- Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran.

*Corresponding author: ah.hematabadi@mail.um.ac.ir

Received: 05 July 2025

Accepted: 04 September 2025

DOI: 10.60833/ASCIJ.2026.1211141

Abstract

Type 2 diabetes is a growing global health challenge often accompanied by skeletal muscle atrophy. In recent years, considerable attention has been directed toward physical activity as an effective strategy for mitigating diabetes-induced muscle atrophy. This study aimed to investigate the acute effects of a single session of interval training—at moderate and high intensities—on the levels of follistatin, myostatin, and atrogen-1 (key regulators of muscle hypertrophy) as well as selected metabolic indicators in diabetic Wistar rats. This experimental study was conducted on 24 male Wistar rats, randomly divided into four groups. Type 2 diabetes was induced using nicotinamide and streptozotocin (STZ). The high-intensity interval training (HIIT) protocol consisted of one session at 100% $\text{VO}_{2\text{max}}$, while the moderate-intensity interval training (MIIT) protocol was performed at 70% $\text{VO}_{2\text{max}}$. Both sessions lasted one hour. Gene expression was analyzed using quantitative real-time polymerase chain reaction (RT-qPCR). Statistical analyses were performed using one-way ANOVA followed by the least significant difference (LSD) post hoc test. Diabetes induction in rats led to an increase in atrophy factors (myostatin and atrogen-1) and a decrease in the hypertrophy factor (follistatin) compared to the healthy control group. However, no significant differences were observed in follistatin, myostatin, and atrogen-1 expression among the DHIIT, DMIIT, and diabetic control (DC) groups. Both DHIIT and DMIIT significantly reduced blood glucose, insulin levels, and HOMA-IR in diabetic rats, with no significant differences between the two exercise protocols. A single session of acute interval training, irrespective of intensity, can significantly improve metabolic indicators in a type 2 diabetes animal model.

Keywords: Type 2 diabetes, Myostatin, Follistatin, Interval training, Hypertrophy.



تأثیر حاد دو شدت متفاوت تمرینات تناوبی بر برخی عوامل کنترل‌کننده هایپرتروفی و آتروفی در رت‌های ویستار دیابتی نر

پیام عباسیان مهر^۱، سعید رضایی^۱، حسین امینیان‌فر^۲، محمدرضا شربتی^۳، احمد همت‌آبادی^{۱*}

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

۲- گروه آسیب‌شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۳- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

*مسئول مکاتبات: ah.hematabadi@mail.um.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۱۳

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۴/۱۴

DOI: 10.60833/ASCIJ.2026.1211141

چکیده

دیابت نوع ۲ یک چالش جهانی روبه‌رشد است که اغلب با تحلیل عضلانی (آتروفی) همراه است. در سال‌های اخیر، توجه زیادی به فعالیت ورزشی به‌عنوان یک راهکار مؤثر برای کاهش آتروفی عضلانی ناشی از دیابت نوع ۲ معطوف شده است. این پژوهش با هدف بررسی تأثیر یک جلسه تمرین تناوبی حاد (با شدت متوسط و بالا) بر سطوح فول‌استاتین، میوستاتین و آتروژین-۱ (عوامل کنترل‌کننده هایپرتروفی عضلانی) و برخی شاخص‌های متابولیک در رت‌های ویستار دیابتی انجام شد. این مطالعه‌ی تجربی بر روی ۲۴ رت نر ویستار انجام شد که به‌صورت تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند. دیابت نوع ۲ با استفاده از نیکوتین‌آمید و استرپتوزوتوسین القا شد. در این پژوهش، تمرین تناوبی شدید شامل یک جلسه تمرین متناوب با شدت ۱۰۰ درصد VO_{2max} و تمرین تناوبی با شدت متوسط شامل یک جلسه تمرین متناوب با شدت ۷۰ درصد VO_{2max} بود، که هر دو پروتکل به‌مدت یک ساعت انجام شدند. بیان ژن با استفاده از روش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز در زمان واقعی (RT-qPCR) مورد بررسی قرار گرفت. تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از آزمون آنوای یک‌طرفه و سپس آزمون تعقیبی LSD انجام شد. القای دیابت در رت‌ها منجر به افزایش فاکتورهای آتروفی (مایوستاتین و آتروژین-۱) و کاهش فاکتورهای هایپرتروفی (فول‌استاتین) نسبت به گروه کنترل سالم شد. با این حال مقایسه بین گروه‌های مداخله‌ای DHIIT و DMIIT و گروه کنترل دیابتی (DC) در سه شاخص مولکولی فول‌استاتین، مایوستاتین و آتروژین-۱ تفاوت آماری معناداری نشان نداد. هر دو پروتکل تمرینی DHIIT و DMIIT منجر به کاهش معنادار گلوکز خون، سطح انسولین و شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) در رت‌های دیابتی شدند. تفاوتی از نظر آماری بین اثر دو نوع تمرین بر این شاخص‌های متابولیکی مشاهده نشد. یک جلسه تمرین تناوبی حاد، صرف‌نظر از شدت، می‌تواند بهبود قابل توجهی در شاخص‌های متابولیک در مدل حیوانی دیابت نوع ۲ ایجاد کند.

کلمات کلیدی: دیابت نوع ۲، میوستاتین، فول‌استاتین، تمرین تناوبی، هایپرتروفی.

مقدمه

دیابت نوع ۲ یکی از چالش‌های مهم سلامت در قرن ۲۱ محسوب می‌شود و شیوع فزاینده آن در سراسر جهان، به‌ویژه در کشورهای در حال توسعه، زنگ خطر مهمی برای نظام‌های سلامت عمومی به‌صدا درآورده

است. این بیماری متابولیک مزمن، با اختلال در تنظیم گلوکز خون به دلیل مقاومت به انسولین و یا نقص در ترشح انسولین شناخته می‌شود (۱، ۲). در کنار مشکلات متابولیکی، یکی از پیامدهای کمتر مورد توجه اما بسیار مهم دیابت نوع ۲، آتروفی یا تحلیل رفتن عضلات اسکلتی است که تأثیر چشمگیری بر کیفیت زندگی، عملکرد حرکتی و استقلال بیماران دارد. تحلیل عضلانی نه تنها خطر زمین‌خوردگی و بستری شدن را افزایش می‌دهد، بلکه با کاهش توده عضلانی، مقاومت به انسولین را نیز تشدید می‌کند و در نتیجه به یک چرخه معیوب در مدیریت دیابت منجر می‌شود (۳، ۴). در سال‌های اخیر، تمرینات ورزشی به‌عنوان یکی از مؤثرترین و کم‌هزینه‌ترین مداخلات غیر دارویی برای مدیریت دیابت نوع ۲ مورد توجه ویژه قرار گرفته‌اند (۵). در این میان، تمرین تناوبی (IT) به‌ویژه در قالب دو نوع شدت متفاوت یعنی تمرین تناوبی با شدت متوسط (MIIT) و تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT) به‌دلیل اثربخشی بالا، زمان کم‌تر و قابلیت تنظیم شدت، جایگاه برجسته‌ای یافته‌اند. HIIT با تکرار دوره‌های کوتاه و شدید تمرین به همراه فواصل استراحت، باعث افزایش چشمگیر در حساسیت به انسولین، تنظیم قند خون، و حتی افزایش ظرفیت هوازی می‌شود، در حالی که MIIT نیز با شدت کمتر اما به‌صورت پیوسته، می‌تواند مزایای متعددی برای بیماران دیابتی فراهم کند (۶، ۷). با این حال، بیشتر مطالعات بر آثار مزمن تمرینات ورزشی تمرکز داشته‌اند و آثار حاد (یک‌جلسه‌ای) تمرینات تناوبی، به‌ویژه بر مسیرهای مولکولی مرتبط با آتروفی و هایپرتروفی عضلانی، کمتر مورد بررسی قرار گرفته‌اند و همین موضوع شکاف مهمی در ادبیات پژوهشی ایجاد کرده است. در دیابت نوع ۲، کاهش توده عضلانی و آتروفی اسکلتی از طریق مسیرهای مولکولی مختلفی رخ

می‌دهد. از جمله فاکتورهای کلیدی در این زمینه، میوستاتین و آتروژن-۱ هستند که به‌عنوان بازدارنده‌های رشد عضلانی شناخته می‌شوند و افزایش بیان آن‌ها با تحلیل عضلانی همراه است (۸، ۹). در مقابل، فولیستاتین به‌عنوان یک آنتاگونیست طبیعی میوستاتین، نقش مهمی در تحریک هایپرتروفی عضلات دارد. این فاکتورها از طریق مسیرهای سیگنال‌دهی مهمی مانند مسیر Akt/mTOR و FOXO، فرآیندهای تحلیل یا رشد عضلانی را تنظیم می‌کنند (۹). در شرایط دیابتی، معمولاً تعادل این فاکتورها به نفع مسیرهای آتروفی به‌هم می‌خورد، بنابراین، بررسی تأثیر مداخلات ورزشی بر این فاکتورها می‌تواند درک بهتری از نقش ورزش در جلوگیری از کاهش توده عضلانی در بیماران دیابتی ارائه دهد (۱۰). در عین حال، شاخص‌های متابولیکی نظیر سطح گلوکز، انسولین و مقاومت به انسولین نیز اطلاعات مکملی در مورد اثربخشی مداخله‌های ورزشی فراهم می‌کنند و می‌توانند تصویری جامع از وضعیت فیزیولوژیکی بدن در پاسخ به تمرین نشان دهند (۱۱). با توجه به این‌که بیشتر مطالعات گذشته بر آثار طولانی‌مدت تمرینات تمرکز داشته‌اند، بررسی تأثیر تمرین ورزشی حاد و تنها یک جلسه‌ای بر فاکتورهای مولکولی و متابولیکی مرتبط با تحلیل عضلانی، موضوعی نوظهور، کاربردی و ضروری به‌شمار می‌رود. در حال حاضر، شکاف مشخصی در ادبیات علمی پیرامون تأثیرات حاد انواع مختلف تمرینات تناوبی بر بیان ژن‌های عضلانی در شرایط دیابتی مشاهده می‌شود. با توجه به موارد ذکرشده، هدف این پژوهش، بررسی تأثیر (حاد) یک جلسه تمرین تناوبی با دو شدت متفاوت MIIT و HIIT بر بیان ژن‌های میوستاتین، فولیستاتین، آتروژن-۱ و سطوح گلوکز، انسولین و شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) در رت‌های نر دیابتی نوع ۲ است.

مواد و روش‌ها

طراحی آزمایش و مدل حیوانی: مطالعه حاضر بر روی ۲۴ رت ویستار نر ۵ هفته‌ای (وزن ۲۰۰-۲۲۰ گرم) انجام شد که از مؤسسه پاستور تهیه شدند. رت‌ها در شرایط استاندارد آزمایشگاهی (دما ۲۳-۲۵ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۲۵-۳۰ درصد، چرخه نور/تاریکی ۱۲ ساعته) با دسترسی آزاد به غذا و آب نگهداری شدند. کلیه مراحل کار با حیوانات مطابق با دستورالعمل‌های اخلاقی NIH (انتشار شماره ۸۵-۲۳) و با تأیید کمیته اخلاق مؤسسه تحقیقات علوم ورزشی (کد REC.SSRI-۲۳۰۵-۲۲۰۹) انجام شد. رت‌ها پس از یک هفته سازگاری با محیط آزمایشگاه (دانشگاه تهران)، به صورت تصادفی به چهار گروه ۶ تایی تقسیم شدند: گروه دیابتی با تمرینات HIIT، گروه دیابتی با تمرینات MIIT، گروه کنترل دیابتی و گروه کنترل سالم. اندازه نمونه با استفاده از نرم‌افزار $G*Power$ ($\alpha=0.05$ ، توان = ۰/۸، اندازه اثر = ۰/۷) تعیین شد. با این حال، در طول مطالعه، تعداد رت‌های هر گروه به ۵ عدد کاهش یافت (به دلیل مشکلات تطابق، ناتوانی در تمرین، آسیب، یا ملاحظات اخلاقی). در این پژوهش، تمامی مراحل مربوط به نگهداری و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی مطابق با دستورالعمل‌های اخلاقی مؤسسات ملی سلامت NIH (شماره انتشار ۸۵-۲۳) و با تأیید کمیته اخلاق مؤسسه تحقیقات علوم ورزشی (کد REC-2305-SSRI) انجام شد. در طول دوره پژوهش، تلاش گردید تا شرایط نگهداری مناسب برای تمامی حیوانات فراهم شود و هرگونه درد و ناراحتی به حداقل رسانده شود. خاتمه دادن به زندگی حیوانات نیز با روش یوتانازی و مطابق با پروتکل‌های استاندارد و به منظور کاهش هرگونه رنج صورت پذیرفت.

القای دیابت: دیابت با تزریق داخل‌صفافی استرپتوزوتوسین به میزان ۶۵ میلی‌گرم/کیلوگرم (حل شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار، pH=۵/۴) پس از ۱۲ ساعت ناشتایی القا شد (۱۲). پانزده دقیقه بعد، نیکوتین آمید نیز با دوز ۱۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت داخل‌صفافی تزریق گردید (۱۲). ۷۲ ساعت پس از تزریق، سطح گلوکز خون با گلوکومتر (IME-DC، آلمان) اندازه‌گیری شد و رت‌های با سطح گلوکز < ۱۲۶ میلی‌گرم/دسی‌لیتر دیابتی تشخیص داده شدند (۱۲).

سازگاری با تردمیل و پروتکل تمرینی: ۲۴ ساعت پس از تأیید دیابت، رت‌ها به مدت ۵ روز (هر روز ۵۰ دقیقه روی تردمیل هموار) با سرعت تدریجی (روز ۱: ۵ متر/دقیقه، افزایش ۱ متر/دقیقه روزانه) با تردمیل سازگار شدند (۱۳، ۱۴). در روز ششم، تست خستگی برای تعیین حداکثر سرعت هوازی (MAS) انجام شد (شروع با ۵ متر/دقیقه، افزایش ۱ متر/دقیقه در هر دقیقه تا خستگی). خستگی به عنوان ناتوانی در حفظ سرعت برای ۱ دقیقه تعریف شد. ۴۸ ساعت پس از تست MAS، پروتکل‌های تمرینی آغاز شد (۵ دقیقه گرم کردن و ۵ دقیقه سرد کردن با سرعت ۵ متر/دقیقه) (۱۳، ۱۴). DMIIT: ۱ دقیقه دویدن با ۷۰٪ MAS و ۱ دقیقه استراحت فعال با ۵۰٪ MAS، به مدت ۴۰ دقیقه (۱۳، ۱۴). DHIIT: ۱ دقیقه دویدن با ۹۰٪ MAS و ۱ دقیقه استراحت فعال با ۵۰٪ MAS، به مدت ۴۰ دقیقه (۱۳، ۱۴). گروه کنترل: (DC) ۵۰ دقیقه قرار گرفتن روی تردمیل بدون تمرین. گروه کنترل سالم: (C) ۵۰ دقیقه قرار گرفتن روی تردمیل بدون تمرین.

نمونه‌برداری بافتی و تحلیل بیوشیمیایی: جمع‌آوری بافت و تحلیل‌های بیوشیمیایی: ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و ۱۲ ساعت ناشتایی، رت‌ها با تزریق کتامین (۸۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۱۰

منحنی ذوب تأیید شد. سطوح بیان ژن با روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ - کمی‌سازی شد.

$$\Delta\Delta CT = (CT_{\text{target}} - CT_{\text{reference}})_{\text{Time X}} - (CT_{\text{target}} - CT_{\text{reference}})_{\text{Time 0}}$$

منحنی استاندارد برای هر ژن با ۵ رقیق‌سازی لگاریتمی از کنترل‌های مثبت ایجاد شد. طراحی پرایمرها با Primer3 انجام و اختصاصیت آن‌ها با BLAST-Primer تأیید شد. توالی پرایمرها در جدول ۱ ارائه شده است.

تحلیل آماری داده‌ها: در مطالعه حاضر، تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ و در سطح معناداری ۰/۰۵ انجام شد. به منظور بررسی توزیع داده‌ها، ابتدا آزمون شاپیرو-ویلک (Shapiro-Wilk) به کار گرفته شد تا از نرمال بودن توزیع فراوانی داده‌ها اطمینان حاصل شود. پس از تأیید نرمال بودن داده‌ها، برای بررسی همگنی واریانس‌ها بین گروه‌ها از آزمون لون (Levene's Test) استفاده شد. پس از تأیید پیش‌فرض‌های نرمال بودن و همگنی واریانس‌ها، جهت تعیین تفاوت‌های بین گروه‌ها در متغیرهای وابسته، آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-Way ANOVA) انجام گرفت. همچنین، برای بررسی تفاوت‌های زوجی بین گروه‌ها، از آزمون تعقیبی توکی (Tukey's HSD) استفاده شد.

میلی‌گرم/کیلوگرم) بیهوش و سپس یوتانازی شدند (۱۷-۱۵). عضله گاستروکنمیوس بلافاصله استخراج، در نیتروژن مایع منجمد و در ۸۰- درجه سانتی‌گراد ذخیره شد (۱۸). نمونه‌های خون در لوله‌های EDTA جمع‌آوری و پلاسما با سانتریفیوژ (۴ درجه سانتی‌گراد، ۳۰۰۰ دور در دقیقه، ۱۵ دقیقه) جدا و در ۸۰- درجه سانتی‌گراد ذخیره شد. غلظت گلوکز سرم با آنالیزر خودکار، غلظت انسولین سرم با ELISA (کیت RayBiotech)، و شاخص IR-HOMA محاسبه شد.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Fasting Glucose (mmol/L)} \times \text{Fasting Insulin (\mu U/mL)}}{22.5}$$

تحلیل واکنش زنجیره‌ای پلیمرز کمی در زمان واقعی (RT-qPCR): کل RNA از عضله گاستروکنمیوس استخراج و با DNase I تیمار شد. غلظت و خلوص RNA با نانودراپ بررسی شد. cDNA با استفاده از پرایمر Oligo (dT) و آنزیم ترانس‌کریپتاز معکوس سنتز شد. تکثیر PCR با مسترمیکس و Green SYBR انجام شد (۴۰ چرخه: ۹۴°C برای ۲۰ ثانیه، ۵۸-۶۰°C برای ۳۰ ثانیه، ۷۲°C برای ۳۰ ثانیه). اختصاصیت محصولات PCR با آنالیز

جدول ۱- توالی پرایمرها برای واکنش زنجیره‌ای پلیمرز کمی در زمان واقعی (RT-qPCR)

Table 1- Primer sequences for real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR)

Gene	FORWARD	REVERSE
Myostatin	AGACTTTGGATGGGACTGGA	AAGGGGAGACATTTTGTGG
Follistatin	GCTCTCTCCCAGGTCACATT	GACTCATCCAGTAGACCACA
Atrogin-1	AGGGCAGGTGGATTGGAAGAAGA	GTTGGGGTGAAAGTGAGACGGAG
GAPDH	CATACTCAGCACCAGCATCACC	AAGTTCAACGGCACAGTCAAGG

نتایج

استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک و همگنی واریانس‌ها با آزمون لون مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این آزمون‌ها نشان داد که توزیع داده‌ها نرمال بوده و

در این پژوهش، پیش از انجام آزمون آنوا، به‌منظور اطمینان از رعایت پیش‌فرض‌های تحلیل و صحت استنتاج آماری، ابتدا نرمال بودن توزیع داده‌ها با

واریان‌ها در گروه‌های مختلف همگن هستند؛ بنابراین، شرایط لازم برای اجرای آزمون آنوا برقرار بود. مطابق با جدول ۲، آزمون آنوا یک‌طرفه برای بررسی تفاوت میان سه گروه تمرین تناوبی با شدت زیاد (DHIIT)، تمرین تناوبی با شدت متوسط (DMIIT) و گروه کنترل دیابتی (DC) در سه متغیر گلوکز خون، انسولین و شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) انجام شد. نتایج آزمون آنوا تفاوت معناداری بین گروه‌ها را برای هر سه متغیر تأیید کرد؛ به‌طوری‌که سطح معناداری برای گلوکز و HOMA-IR برابر با ۰/۰۰۱ و برای انسولین برابر با ۰/۰۰۶ گزارش شد که همگی کمتر از سطح آلفای متعارف (۰/۰۵) هستند. این نتایج نشان‌دهنده تأثیر تمرینات تناوبی حاد با شدت‌های متفاوت بر بهبود شاخص‌های متابولیک در رت‌های دیابتی است. از نظر مقدار، بیشترین میانگین گلوکز (۴۷۸/۶ میلی‌گرم/دسی‌لیتر)، انسولین (۴/۱۲۸ میکروواحد بین‌المللی/میلی‌لیتر) و مقاومت به انسولین (۴/۸۹۸) در گروه کنترل دیابتی (DC) مشاهده شده که هیچ‌گونه مداخله تمرینی دریافت نکرده‌اند. در مقابل، کمترین میزان گلوکز (۴/۳۰۸ میلی‌گرم/دسی‌لیتر) و HOMA-IR (۲/۲۱۶) در گروه تمرین تناوبی با شدت زیاد (DHIIT) دیده می‌شود که نشان‌دهنده اثربخشی بیشتر تمرین شدید در مقایسه با تمرین متوسط و عدم تمرین است. همچنین، کمترین میانگین انسولین (۲/۸۹۹ میکروواحد بین‌المللی/میلی‌لیتر) در گروه DMIIT گزارش شده، که هرچند اختلاف آن با گروه DHIIT ناچیز است، اما از نظر آماری تفاوت معناداری با گروه کنترل دارد. همچنین با توجه به جدول ۲، آزمون آنوا یک‌طرفه جهت بررسی تفاوت میان چهار گروه شامل تمرین تناوبی با شدت زیاد، تمرین تناوبی با شدت متوسط، گروه کنترل دیابتی و گروه کنترل سالم در سه متغیر فولیستاتین، مایوستاتین و آتروژین-۱ به کار

گرفته شد. نتایج آنوا نشان داد که در هیچ‌یک از این متغیرها تفاوت آماری معناداری بین گروه‌ها وجود ندارد؛ به‌طوری‌که سطح معناداری برای فولیستاتین برابر با ۰/۱۰۲، برای مایوستاتین برابر با ۰/۲۲۵ و برای آتروژین-۱ برابر با ۰/۶۵۳ گزارش شده است، که همگی بالاتر از سطح آلفای ۰/۰۵ هستند. بنابراین، تمرینات تناوبی حاد، چه با شدت زیاد و چه با شدت متوسط، تأثیر معناداری بر بیان ژن‌های مورد بررسی نداشته‌اند. با این حال، بررسی مقادیر میانگین بین گروه‌ها نکات مهمی را آشکار می‌کند. بیشترین میانگین فولیستاتین که یکی از عوامل هایپرتروفی است، در گروه DMIIT (۲۴/۸۱) و سپس DHIIT (۲۴/۴۲) مشاهده شد، در حالی که کمترین میانگین فولیستاتین در گروه کنترل سالم (۲۲/۵۹) و کنترل دیابتی (۲۲/۸۸) گزارش شده است. این الگو نشان می‌دهد که تمرین حتی در یک جلسه ممکن است تمایل به افزایش فولیستاتین داشته باشد، هرچند از نظر آماری معنادار نیست. در مورد مایوستاتین که به‌عنوان یک عامل کلیدی آتروفی شناخته می‌شود، بیشترین میانگین در گروه کنترل سالم (۲۴/۷۶) و کمترین مقدار در گروه کنترل دیابتی (۲۱/۷۸) مشاهده شده است. این یافته از نظر اولیه شاید غیرمنتظره به‌نظر برسد، اما در مطالعات قبلی نیز نشان داده شده که در مراحل اولیه دیابت یا مدل‌های خاص، تنظیم مجدد بیان ژن‌ها می‌تواند متفاوت باشد. مقدار مایوستاتین در گروه‌های تمرینی DHIIT و DMIIT بین این دو حد قرار گرفته است. در متغیر آتروژین-۱، که یکی دیگر از نشانگرهای مهم آتروفی عضلانی است، بیشترین میانگین مربوط به گروه کنترل سالم (۲۹/۲۵) و کمترین میانگین مربوط به گروه کنترل دیابتی (۲۶/۲۶) بوده است، در حالی که گروه‌های تمرینی مقادیر میانی داشته‌اند. مقایسه مستقیم بین گروه کنترل سالم و کنترل دیابتی نشان می‌دهد که در

گروه دیابتی، میزان فولیستاتین کاهش یافته (۲۲/۸۸ در مقابل ۲۲/۵۹) و در عین حال مایوستاتین و آتروژین-۱ کاهش یافته‌اند، که از نظر تئوریک ممکن است نشان‌دهنده یک پاسخ تطابقی زود هنگام بدن به استرس دیابتی باشد یا به دلیل شرایط خاص مدل حیوانی باشد. با این وجود، یافته‌ها به‌طور کلی نشان می‌دهند القای دیابت به‌درستی انجام شده است و با تغییراتی در مسیرهای مولکولی مرتبط با تحلیل عضلانی همراه بوده است؛ به‌گونه‌ای که نشان‌دهنده افزایش عوامل آتروفی و کاهش عوامل هایپرτροφی در بافت عضله در شرایط دیابتی می‌باشد. براساس جدول ۴ و نتایج آزمون تعقیبی توکی، در مورد گلوکز خون، بین گروه DC و گروه DMIIT تفاوت معناداری به میزان ۱۲۵/۶ واحد مشاهده شد ($P = ۰.۰۴/۰$) و این تفاوت بین گروه DC و گروه DHIIT حتی بیشتر و برابر با ۱۷۰/۲ واحد بود ($P = ۰.۰۱/۰$). اما تفاوت بین MIIT و HIIT برابر با ۴۴/۶ بود که از نظر آماری معنادار نشد ($P = ۰.۳۳۸/۰$). این یافته‌ها نشان می‌دهند که هر دو نوع تمرین توانسته‌اند گلوکز خون را به‌طور مؤثری کاهش دهند، اما تمرین با شدت زیاد اثربخشی بیشتری داشته، اگرچه اختلاف بین دو نوع تمرین از نظر آماری چشمگیر نبوده است. در شاخص انسولین خون، مقایسه گروه DC با گروه‌های تمرینی نیز تفاوت معناداری را نشان داد؛ تفاوت DC با MIIT

برابر با ۱/۲۲۸ واحد ($P = ۰.۱۲/۰$) و با HIIT برابر با ۱/۲۰۷ واحد ($P = ۰.۱۳/۰$) بود، که بیانگر کاهش معنی‌دار سطح انسولین در نتیجه تمرین است. اما تفاوت بین دو گروه تمرینی MIIT و HIIT ناچیز بوده و از نظر آماری معنادار نیست ($P = ۰.۹۹۸/۰$)، که نشان می‌دهد هر دو نوع تمرین اثر نسبتاً مشابهی بر کاهش انسولین دارند. در مورد مقاومت به انسولین (HOMA-IR)، تفاوت معناداری بین DC و MIIT (میانگین تفاوت = ۲/۳۷۶، $P = ۰.۰۱/۰$) و بین DC و HIIT (میانگین تفاوت = ۲/۶۸۲، $P = ۰.۰۱/۰$) مشاهده شد. برخلاف دو شاخص قبلی، تفاوت بین MIIT و HIIT نیز از نظر آماری معنادار گزارش شده (میانگین تفاوت = ۰/۳۰۶، $P = ۰.۰۱/۰$)، که نشان می‌دهد تمرین با شدت زیاد به‌طور معناداری مؤثرتر از تمرین با شدت متوسط در کاهش مقاومت به انسولین بوده است. نتایج آزمون تعقیبی توکی به‌روشنی نشان می‌دهد که انجام تنها یک جلسه تمرین تناوبی، چه با شدت متوسط و چه با شدت زیاد، به‌طور معناداری منجر به بهبود شاخص‌های متابولیکی در رت‌های دیابتی شده است. با این حال، تمرین با شدت زیاد (HIIT) اثربخشی بیشتری بر کاهش گلوکز و مقاومت به انسولین داشته، اگرچه در کاهش انسولین تفاوت آن با تمرین متوسط معنادار نبوده است.

جدول ۳- آمار توصیفی و نتایج آزمون آنووا یک‌طرفه برای بیان ژن فولیستاتین، مایوستاتین و آتروژین-۱ در رت‌های ویستار دیابتی و سالم
 نر پس از تمرین تناوبی حاد (میانگین $\pm$ انحراف معیار)

Table 3- Descriptive statistics and one-way ANOVA results for gene expression of follistatin, myostatin, and Atrogin-1 in male diabetic and healthy Wistar rats after acute interval training (Mean $\pm$ SD)

Variable	DHIIT Group	DMIIT Group	DC Group	C Group	ANOVA Significance Level	Effect Size
Follistatin	24.434 $\pm$ 1.139	24.81 $\pm$ 2.356	22.88 $\pm$ 0.821	22.592 $\pm$ 0.87	0.102	0.18
Myostatin	22.684 $\pm$ 0.945	22.302 $\pm$ 2.33	21.786 $\pm$ 0.746	24.762 $\pm$ 0.901	0.225	0.09
Atrogin-1	27.540 $\pm$ 0.332	27.518 $\pm$ 1.950	26.260 $\pm$ 0.919	29.25 $\pm$ 0.648	0.653	0.00

جدول ۳- آمار توصیفی و نتایج آزمون آنووا یک‌طرفه برای گلوکز، انسولین و HOMA-IR در رت‌های دیابتی تحت تمرین یک‌جلسه‌ای HIIT، MIIT و گروه کنترل (میانگین $\pm$ انحراف معیار)

Table 4- Descriptive statistics and one-way ANOVA results for glucose, insulin, and HOMA-IR in diabetic rats under single-session HIIT, MIIT, and control groups (Mean $\pm$ SD)

Variable	DHIIT Group	DMIIT Group	DC Group	ANOVA Significance Level	Effect Size
Glucose (mg/dl)	308.4 $\pm$ 64.352	353 $\pm$ 36.728	478.6 $\pm$ 37.286	0.001	0.680
Insulin (mIU/L)	2.92 $\pm$ 0.524	2.899 $\pm$ 0.686	4.128 $\pm$ 0.429	0.006	0.619
HOMA-IR	2.216 $\pm$ 0.669	2.522 $\pm$ 0.608	4.898 $\pm$ 0.855	0.001	0.73

جدول ۴- نتایج آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه زوجی شاخص‌های متابولیکی (گلوکز، انسولین و HOMA-IR) بین گروه‌های دیابتی تحت تمرین تناوبی با شدت متفاوت و گروه کنترل (میانگین تفاوت $\pm$ خطای استاندارد)

Table 5- Results of Tukey's post hoc test for pairwise comparison of metabolic parameters (glucose, insulin, and HOMA-IR) among diabetic groups under different intensity interval training and the control group (Mean Difference $\pm$ Standard Error)

Index	Group Comparison	Mean Difference	Standard Error	Significance Level
Glucose (mg/dl)	DHIIT vs. DC	125.6	30.288	0.004
	DMIIT vs. DC	170.2	30.288	0.001
	DHIIT vs. DMIIT	44.6	30.288	0.338
Insulin (mIU/L)	DHIIT vs. DC	1.228	0.352	0.012
	DMIIT vs. DC	1.207	0.352	0.013
	DHIIT vs. DMIIT	0.020	0.352	0.998
HOMA-IR	DHIIT vs. DC	2.376	0.454	0.001
	DMIIT vs. DC	2.682	0.454	0.001
	DHIIT vs. DMIIT	0.306	0.454	0.001

بحث

به شرایط دیابتی است (۲۰). با این حال، برخی مطالعات نتایج متفاوتی گزارش کرده‌اند. برای مثال، مطالعه‌ای نشان داد که در عضله دراز بازکننده انگشتان رت‌های دیابتی، بیان آتروژن-۱ کاهش یافته است، در حالی که در عضلات سولئوس، بیان این ژن کاهش معناداری نداشت (۲۱). این تفاوت‌ها ممکن است به نوع عضله، مدت زمان دیابت و شرایط خاص مطالعه بستگی داشته باشد (۱۸). به‌طور کلی، یافته‌های ما با بسیاری از مطالعات پیشین همسو است و نشان می‌دهد که القای دیابت با STZ منجر به تغییرات معنادار در بیان ژن‌های مرتبط با آتروفی و هایپرتروفی عضلانی می‌شود. این تغییرات می‌توانند به‌عنوان شاخص‌های مولکولی برای ارزیابی اثربخشی مداخلات درمانی، از جمله تمرینات ورزشی، در نظر گرفته شوند. یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که

مطالعه حاضر نشان داد که القای دیابت نوع ۲ با استفاده از نیکوتین‌آمید و استرپتوزوتوسین (STZ) در رت‌های ویستار نر منجر به افزایش بیان ژن‌های مرتبط با آتروفی عضلانی مانند مایوستاتین و آتروژن-۱ و کاهش بیان ژن فولیستاتین، به‌عنوان عامل هایپرتروفی، نسبت به گروه کنترل سالم شد. این نتایج با یافته‌های مطالعه‌ای که توسط Chen و همکاران در سال ۲۰۰۹ انجام شد، همسو است؛ آن‌ها افزایش بیان مایوستاتین را در مراحل اولیه دیابت نوع ۱ القاشده با STZ گزارش کردند، که با کاهش وزن بدن و افزایش بیان آتروژن-۱ همراه بود (۱۹). همچنین در مطالعه‌ای دیگر Fortes و همکاران در سال ۲۰۱۵ نشان داد که در عضله دراز بازکننده انگشتان و سولئوس رت‌های دیابتی، بیان فولیستاتین افزایش و بیان مایوستاتین کاهش یافته است، که نشان‌دهنده پاسخ جبرانی عضله

یک جلسه تمرین تناوبی، چه با شدت متوسط و چه با شدت بالا، می‌تواند منجر به تغییرات مطلوب در شاخص‌های متابولیک گلوکز خون، انسولین و مقاومت به انسولین (IR-HOMA) در رت‌های ویستار دیابتی شود. کاهش سطح گلوکز خون و شاخص IR-HOMA در گروه‌های تمرین در مقایسه با گروه کنترل دیابتی، حاکی از تأثیر مثبت یک جلسه تمرین بر بهبود کنترل قند خون و کاهش مقاومت به انسولین است. این یافته‌ها با مطالعات پیشین در زمینه اثرات متابولیکی تمرین در مدل‌های دیابتی هم‌راستا هستند. به عنوان نمونه، مطالعه‌ای توسط Santiago و همکاران در سال ۲۰۱۷، کاهش ۲۷/۴ درصدی گلوکز پس از تمرین تناوبی با شدت متوسط و ۲۶/۹ درصدی در شدت بالا را گزارش کرد که نشان‌دهنده تأثیر مشابه هر دو شدت تمرین در بهبود کنترل گلوکز است (۲۲). همچنین در مطالعه Mendes و همکاران در سال ۲۰۱۹ مشخص شد که تمرین تناوبی با شدت بالا نسبت به تمرین مداوم تأثیر بیشتری بر کاهش گلوکز دارد (۷)؛ که با کاهش مشاهده‌شده در شاخص‌های متابولیکی در مطالعه حاضر هم‌راستا است. یکی از مکانیسم‌های اصلی مسئول افزایش جذب گلوکز پس از فعالیت بدنی، به احتمال زیاد افزایش حساسیت گیرنده انسولین (IR) است. بنابراین، اثرات مفید پروتکل تمرین تناوبی بر حساسیت به انسولین که در مطالعه ما استفاده شد، تا حدی به دلیل افزایش احتمالی در بیان و فعالیت مولکول‌های مهم درون سلولی در مسیر سیگنالینگ انسولین مانند IRS/PI3K/Akt است. همچنین ممکن است به دلیل افزایش انتقال دهنده‌های گلوکز (GLUT4) به غشای پلاسمایی باشد (۲۳، ۲۴). با توجه به ماهیت حاد مداخله تمرینی در پژوهش حاضر، لازم به ذکر است که ادبیات پژوهشی پیرامون اثرات تمرینات تک جلسه‌ای، به ویژه با تمرکز بر

شاخص‌های مولکولی هایپرتروفی عضلانی در مدل‌های حیوانی دیابت نوع ۲، نسبتاً محدود است. در مطالعه ما یک جلسه تمرین تناوبی حاد با هیچ یک از شدت‌های مورد بررسی، تأثیر معناداری بر سطوح عوامل مرتبط با هایپرتروفی عضلانی (فول استاتین، آتروژن-۱ و مایوستاتین) در این مدل حیوانی دیابتی نداشت. این عدم تغییر معنادار ممکن است به عوامل مختلفی از جمله حاد بودن مداخله تمرینی (تنها یک جلسه)، زمان کوتاه پس از تمرین برای اندازه‌گیری این شاخص‌ها، یا مکانیسم‌های تنظیمی پیچیده‌تر این عوامل در پاسخ به تمرین حاد در شرایط دیابتی مرتبط باشد. عدم مشاهده تغییر معنی‌دار در بیان مایوستاتین و فولیستاتین می‌تواند به دلیل ماهیت حاد تمرین مورد استفاده در این مطالعه باشد. مطالعاتی مانند Azhir و همکاران در سال ۲۰۲۲ و Ataei و همکاران در سال ۲۰۲۲ کاهش مایوستاتین و افزایش فولیستاتین را گزارش کرده‌اند، اما اغلب این یافته‌ها در پاسخ به تمرینات مزمن یا چندجلسه‌ای مشاهده شده‌اند، یا در زمان‌های متفاوت پس از تمرین نمونه‌برداری صورت گرفته است (۲۵، ۲۶). Pugh و همکاران در سال ۲۰۱۵ در یک مطالعه حاد کاهش سطح میوستاتین را در ۲ ساعت و ۶ ساعت پس از تمرین مشاهده کردند (۲۷). در مطالعه حاضر، نمونه‌برداری بلافاصله پس از یک جلسه تمرین انجام شده که ممکن است زمان کافی برای بروز تغییرات در سطح بیان این ژن‌ها فراهم نکرده باشد. در همین راستا، مطالعاتی مانند Pugh و همکاران (۲۰۱۵) و Rahimi و همکاران (۲۰۲۳) نیز کاهش بیان آتروژن و مایوستاتین را پس از چند هفته تمرین تناوبی در رت‌های دیابتی گزارش کرده‌اند (۲۷، ۲۸). همچنین مطالعه Biglari و همکاران (۲۰۲۰) نشان داد که تمرین مزمن می‌تواند از طریق فعال‌سازی مسیرهای IGF-1/Akt/mTOR و مهار مسیر مایوستاتین/Smad باعث رشد عضلانی

شود (۲۹)، که احتمالاً در تمرینات حاد به صورت کامل فعال نمی‌شوند. با وجود طراحی دقیق این پژوهش و رعایت اصول علمی در اجرای مداخله و جمع‌آوری داده‌ها، این مطالعه نیز مانند سایر پژوهش‌های تجربی، با چندین محدودیت مواجه بود که می‌تواند بر تعمیم‌پذیری و تفسیر نتایج تأثیرگذار باشد. نخستین و مهم‌ترین محدودیت مربوط به اندازه کوچک نمونه است؛ با توجه به استفاده از تنها ۲۴ رت نر دیابتی نوع ۲ در چهار گروه، توان آماری برای شناسایی تفاوت‌های ظریف در بیان ژن‌ها ممکن است محدود شده باشد. افزایش حجم نمونه در پژوهش‌های آینده می‌تواند قدرت آماری را تقویت کرده و موجب افزایش اعتبار نتایج شود. دومین محدودیت به زمان نمونه‌برداری مربوط می‌شود. در این مطالعه، نمونه‌برداری از عضله دوقلو ۴۸ ساعت پس از تمرین و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی انجام گرفت. هرچند این بازه زمانی برای مشاهده برخی تغییرات متابولیکی مناسب است، اما ممکن است تغییرات زودگذر و سریع در بیان ژن‌ها که در ساعت‌های اولیه پس از تمرین رخ می‌دهند، از دید محققان پنهان مانده باشند. بنابراین، بررسی پاسخ زمانی چندمرحله‌ای در ساعات مختلف پس از تمرین (مانند ۲، ۶، ۱۲، ۲۴ و ۴۸ ساعت) در پژوهش‌های آینده پیشنهاد می‌شود تا دینامیک دقیق‌تر پاسخ ژنتیکی و مولکولی به تمرین روشن گردد. سوم آن‌که، این مطالعه صرفاً به بررسی اثرات حاد و یک‌جلسه‌ای تمرین تناوبی پرداخت. اگرچه بررسی اثرات فوری دارای ارزش علمی است، اما نتایج نمی‌تواند به طور مستقیم به آثار مزمن یا پایدار تمرینات ورزشی تعمیم داده شوند. انجام پژوهش‌های آینده با طرح‌های مداخله‌ای بلندمدت برای تحلیل پاسخ‌های تطبیقی بلندمدت تمرین ورزشی بر بیان ژن‌ها و مقاومت به انسولین ضروری است. چهارم، تنها سه ژن

(مایوستاتین، فولیستاتین و آتروژین-۱) به عنوان نشانگرهای تحلیل و رشد عضلانی مورد بررسی قرار گرفتند. اگرچه این ژن‌ها اهمیت بالایی در مسیرهای آتروزی و هایپرتروفی دارند، اما بررسی عوامل مورفولوژیکی و سطوح پروتئین این متغیرها می‌تواند درک عمیق‌تری از پاسخ‌های مولکولی تمرین ورزشی در شرایط دیابتی ارائه دهد. همچنین ارزیابی مستقیم تغییرات توده عضلانی، حجم عضله و عملکرد عضله می‌تواند یافته‌های مولکولی را با داده‌های عملکردی تکمیل نماید.

نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های به دست آمده، می‌توان نتیجه گرفت که یک جلسه تمرین تناوبی حاد، چه با شدت متوسط و چه با شدت بالا، اثرات متابولیکی مثبتی را به همراه دارد. به طور مشخص، هر دو نوع تمرین منجر به کاهش معنادار سطح گلوکز خون و شاخص مقاومت به انسولین در مقایسه با گروه کنترل دیابتی حاد شدند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که حتی یک نوبت فعالیت ورزشی کوتاه‌مدت می‌تواند در بهبود کنترل قند خون و کاهش مقاومت به انسولین در شرایط دیابتی حاد موثر باشد. به نظر می‌رسد فعال‌سازی متابولیک ناشی از تمرین، صرف نظر از شدت آن در این محدوده، برای ایجاد این تغییرات سودمند کافی است. در مجموع، یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که حتی یک جلسه تمرین تناوبی با شدت متوسط یا بالا می‌تواند منجر به بهبود سریع شاخص‌های متابولیکی در رت‌های دیابتی شود. با این حال، تنظیم بیان ژن‌های عضلانی به‌ویژه ژن‌های مرتبط با رشد و تحلیل عضله، به نظر می‌رسد نیازمند تحریک‌های مکرر و مزمن ناشی از تمرینات طولانی‌مدت باشد. بنابراین، برای بررسی دقیق‌تر پاسخ‌های مولکولی عضله، مطالعات آینده باید

8. Jun L, Ding XW, Robinson M, Jafari H, Knight E, Geetha T et al. Targeting molecular mechanisms of obesity- and type 2 diabetes mellitus-induced skeletal muscle atrophy with nerve growth factor. *Int J Mol Sci*. 2024;25(8):4307.

9. Rodriguez J, Vernus B, Chelh I, Cassar-Malek I, Gabillard JC, Hadj Sassi A, Seiliez I, Picard B, Bonnieu A. Myostatin and the skeletal muscle atrophy and hypertrophy signaling pathways. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(22):4361-4371.

10. Szczerbinski L, Golonko A, Taylor M, Puchta U, Konopka P, Paszko A, Citko A, Szczerbinski K, Gorska M, Zabielski P, Błachnio-Zabielska A, Larsen S, Kretowski A. Metabolomic profile of skeletal muscle and its change under a mixed-mode exercise intervention in progressively dysglycemic subjects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:778442.

11. Buresh R. Exercise and glucose control. *J Sports Med Phys Fitness*. 2014;54(4):373-382.

12. Elamin N, Fadlalla I, Omer SH, Ibrahim, Abdullahi I. Histopathological alteration in STZ-nicotinamide diabetic rats, a complication of diabetes or a toxicity of STZ?. *Int J Diabetes Clinl Res*. 2018;5(3):1-8.

13. Pereira F, de Moraes R, Tibiriçá E, Nóbrega AC. Interval and continuous exercise training produce similar increases in skeletal muscle and left ventricle microvascular density in rats. *Biomed Res Int*. 2013;2013:752817.

14. Souza Neto EG, Peixoto JVC, Rank Filho C, Petterle RR, Fogaça RTH, Wolska BM, Dias FAL. Effects of high-intensity interval training and continuous training on exercise capacity, heart rate variability and isolated hearts in diabetic rats. *Arq Bras Cardiol*. 2023;120(1):e20220396.

15. Rezaee S, Moazzami M., Bijeh N, Hosseini Kakhk A, Mosaferi Ziaaldini M. Comparison of continuous training with and without caloric restriction on leptin and adiponectin gene expression in adipose

زمان‌بندی دقیق‌تر نمونه‌برداری پس از تمرین و همچنین تأثیر تمرینات مزمن را مدنظر قرار دهند.

منابع

1. Jaacks LM, Siegel KR, Gujral UP, Narayan KM. Type 2 diabetes: A 21st century epidemic. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(3):331-43.

2. Reed J, Bain S, Kanamarlapudi V. A review of current trends with type 2 diabetes epidemiology, aetiology, pathogenesis, treatments and future perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021;14:3567-3602.

3. Lopez-Pedrosa JM, Camprubi-Robles M, Guzman-Rolo G, Lopez-Gonzalez A, Garcia-Almeida JM, Sanz-Paris A, et al. The vicious cycle of type 2 diabetes mellitus and skeletal muscle atrophy: Clinical, biochemical, and nutritional bases. *Nutrients*. 2024;16(1):172.

4. Shen Y, Li M, Wang K, Qi G, Liu H, Wang W, et al. Diabetic Muscular Atrophy: Molecular Mechanisms and Promising Therapies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:917113.

5. Kirwan, J.P., J. Sacks, and S. Nieuwoudt. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. *Cleve Clin J Med*, 2017;84(7):S15-S21.

6. Niyazi A, Yasrebi SMA, Yazdanian M, Mohammad Rahimi GR. High-Intensity Interval Versus Moderate-Intensity Continuous Exercise Training on Glycemic Control, Beta Cell Function, and Aerobic Fitness in Women with Type 2 Diabetes. *Biol Res Nurs*. 2024;26(3):449-459.

7. Mendes R, Sousa N, Themudo-Barata JL, Reis VM. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training in middle-aged and older patients with type 2 diabetes: A randomized controlled crossover trial of the acute effects of treadmill walking on glycemic control. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(21):4163.

- continuous and interval aerobic exercise in patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(2):179-185.
23. Maarbjerg SJ, Sylow L, Richter EA. Current understanding of increased insulin sensitivity after exercise - emerging candidates. *Acta Physiol (Oxf)*, 2011; 202(3):323-35.
 24. Cartee GD. Mechanisms for greater insulin-stimulated glucose uptake in normal and insulin-resistant skeletal muscle after acute exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015;309(12):E949-959.
 25. Ataieinosrat A, Saeidi A, Abednatanzi H, Rahmani H, Abbassi Dalooi A, Pashaei Z, et al. Intensity Dependent Effects of Interval Resistance Training on Myokines and Cardiovascular Risk Factors in Males With Obesity. *Front Endocrinol*. 2022;13: 895512.
 26. Azhir S, Alijani E, Martinez H, Amni H, Baker J, Farhani F. Effects of exercise intensity on soleus muscle myostatin and follistatin levels of hyperglycaemic rats. *Retos: Nuevas Tendencias en Educación Física, Deporte y Recreación*. 2022;44:889-896.
 27. Pugh JK, Faulkner SH, Jackson AP, King JA, Nimmo MA. Acute molecular responses to concurrent resistance and high-intensity interval exercise in untrained skeletal muscle. *Physiol Rep*. 2015;3(4): e12364.
 28. Rahimi A, Delfan M, Daneshyar S. The effect of metformin along with high-intensity interval training on gene expression of FoxO1 and Atrogin-1 in type 2 diabetic mice. *J Shahrekord Univ Med Sci*, 2023;25(3):124-129.
 29. Biglari S, Afousi AG, Mafi F, Shabkhiz F. High-intensity interval training-induced hypertrophy in gastrocnemius muscle via improved IGF-I/Akt/FoxO and myostatin/Smad signaling pathways in rats. *Physiol Int*. 2020;107(2):220-230.
 - tissue and insulin resistance in elderly rats. *Daneshvar Medicine*, 2025;32(5):11-22.
 16. Dewi C, Qurnianingsih E, Lukitasari L, Setiawan Hayuris, Othman Z, Herawati L. Both High-Intensity Interval and Moderate-Intensity Continuous Training Decrease Fetuin-A Levels in High Fat Diet Fed Male Rats. *Retos*. 2024;56:208-215.
 17. Rajizadeh MA, Khoramipour K, Joukar S, Darvishzadeh-Mahani F, Iranpour M, Bejeshk MA, Zaboli MD. Lung molecular and histological changes in type 2 diabetic rats and its improvement by high-intensity interval training. *BMC Pulm Med*. 2024 17;24(1):37.
 18. Cardiel-Gutierrez S, Villicaña-Gómez E, Márquez-Gamiño S, Vera-Delgado K, Sotelo-Barroso F, Caudillo-Cisneros C et al Sánchez-Duarte, Elizabeth. Moderate-intensity Training Reduces The Expression Of Atrogin-1 And Murf-1 In Gastrocnemius Muscle Of Diabetic Rats. *Med Sci Sports Exerc*. 2021;53:467-467.
 19. Chen Y, Cao L, Ye J, Zhu D. Upregulation of myostatin gene expression in streptozotocin-induced type 1 diabetes mice is attenuated by insulin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;388(1):112-116.
 20. Fortes MA, Pinheiro CH, Guimarães-Ferreira L, Vitzel KF, Vasconcelos DA, Curi R. Overload-induced skeletal muscle hypertrophy is not impaired in STZ-diabetic rats. *Physiol Rep*. 2015;3(7):e12457.
 21. Pinheiro-Dardis CM, Gutierrez VO, Assis RP, Peviani SM, Delfino GB, Durigan JLQ, Salvini TF, Baviera AM, Brunetti IL. Insulin treatment reverses the increase in atrogin-1 expression in atrophied skeletal muscles of diabetic rats with acute joint inflammation. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:275-286.
 22. Santiago E, Delevatti R, Bracht C, Netto N, Lisboa S, Vieira A et al. Acute glycemic and pressure responses of