



## Effect of aerobic training supplementation with the hydroalcoholic extract of Qaraqat fruit on glycemic indices and MiR-195 expression in the cardiac tissue of type II diabetic rats

Elaheh Piralaiy<sup>1\*</sup>, Gholamreza Hamidian<sup>2</sup>, Zahra Mehri Rokh<sup>3</sup>, Alireza Rashidpour<sup>4</sup>, Morteza Nikkhesa<sup>5</sup>

1. Assistant Professor at Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran. E-mail: [epiralaiy@tabrizu.ac.ir](mailto:epiralaiy@tabrizu.ac.ir)
2. Associate Professor at Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran. E-mail: [hamidian@tabrizu.ac.ir](mailto:hamidian@tabrizu.ac.ir)
3. MSc s in Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran. E-mail: [zahhramh@gmail.com](mailto:zahhramh@gmail.com)
4. MSc s in Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran. E-mail: [rashidpour.a1400@ms.tabrizu.ac.ir](mailto:rashidpour.a1400@ms.tabrizu.ac.ir)
5. PhD in Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Science, University of Tabriz, Tabriz, Iran. E-mail: [m\\_nikkhesal@tabrizu.ac.ir](mailto:m_nikkhesal@tabrizu.ac.ir)

### Abstract

**Background and Aim:** Recently, microRNAs and some antioxidant supplements have been proposed as new therapeutic targets for cardiovascular complications and hyperglycemia caused by diabetes. So the aim of this study was investigating the effect of aerobic exercise supplemented with the hydroalcoholic extract of qaraqat fruit on glycemic indices and miR-195 expression in cardiac tissue of rats with type 2 diabetes. **Methods:** Male Wistar rats (n=24, mean weight 200±20 grams and eight weeks old) were randomly divided into four groups: diabetic, diabetic+supplementation, diabetic+exercise, diabetic+supplementation+exercise. To induce type 2 diabetes, rats were given a high-fat diet (60%) for two weeks, followed by a fasting streptozocin injection. The rats in the supplemented groups received 250 mg of qaraqat fruit extract per kilogram of body weight daily. Aerobic training consisted of treadmill exercise reaching 18-24 m/min for 30-60 minutes during the last week and was performed five days per week for eight weeks. After eight weeks, all rats were anesthetized with a combination of ketamine and xylazine solution. Glucose, insulin, insulin resistance and miR-195 of the cardiac tissue were measured. To analyze the data, a one-way analysis of variance was performed at a significance level of  $p < 0.05$ . **Results:** Fasting blood glucose and insulin resistance decreased significantly after eight weeks of intervention in all groups compared to the diabetic group ( $p < 0.01$ ). In addition, a significant decrease in insulin levels was observed in the groups consuming dietary supplements compared to the diabetic and diabetic+exercise groups. In addition, the

---

\* Corresponding Author, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran. E-mail: [epiralaiy@tabrizu.ac.ir](mailto:epiralaiy@tabrizu.ac.ir)



expression levels of miR-195 showed a significant decrease in the diabetic+supplement+exercise group compared to the diabetic+exercise group after eight weeks of intervention ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** According to the results, aerobic exercise and qaraqat supplementation alone or in combination with each other lead to an improvement in glycemic indices and miR-195 expression. However, supplementation of qaraqat together with aerobic exercise has more favorable effects on the expression of miR-195 in cardiac tissue of rats with type 2 diabetes.

**Keywords:** Aerobic training, mir-195, Qaraqat, Type II diabetes.

تأثیر تمرین هوازی با مکمل عصاره هیدروالکلی میوه قره‌قات بر شاخص‌های گلیسمیک و بیان miR-195 در بافت قلب موش‌های صحرایی دیابتی شده نوع دو

الهه پیرعلائی<sup>۱\*</sup>، غلامرضا حمیدیان<sup>۲</sup>، زهرا مهری‌رخ<sup>۳</sup>، علیرضا رشیدپور<sup>۴</sup>، مرتضی نیک‌خصال<sup>۵</sup>

۱. استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران. رایانامه:

[epiralaiy@tabrizu.ac.ir](mailto:epiralaiy@tabrizu.ac.ir)

۲. دانشیار گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران. رایانامه: [hamidian@tabrizu.ac.ir](mailto:hamidian@tabrizu.ac.ir)

۳. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران. رایانامه:

[zahhramh@gmail.com](mailto:zahhramh@gmail.com)

۴. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران. رایانامه:

[rashidpour.a1400@ms.tabrizu.ac.ir](mailto:rashidpour.a1400@ms.tabrizu.ac.ir)

۵. دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران. رایانامه:

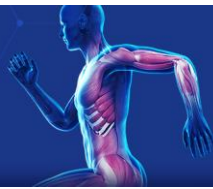
[m\\_nikkhesal@tabrizu.ac.ir](mailto:m_nikkhesal@tabrizu.ac.ir)

#### چکیده

**زمینه و هدف:** اخیراً *microRNAs* و برخی مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی به عنوان اهداف درمانی جدید برای عوارض قلبی-عروقی و هایپرگلیسمی ناشی از دیابت پیشنهاد شده‌اند. بنابراین، این مطالعه با هدف بررسی تأثیر تمرین هوازی با مکمل عصاره هیدروالکلی میوه قره‌قات بر شاخص‌های گلیسمیک و بیان miR-195 در بافت قلبی موش‌های صحرایی دیابتی شده نوع دو انجام شد. **روش پژوهش:** موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار ( $n=24$ )، میانگین وزنی  $20 \pm 20$  گرم و هشت هفته سن) به طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند: کنترل دیابتی، دیابتی+مکمل، دیابتی+تمرین و دیابتی+مکمل+تمرین. برای القاء دیابت نوع دو، رژیم غذایی پرچرب (۶۰ درصد) به مدت دو هفته و سپس تزریق استرپتوزوسین در حالت ناشتا صورت گرفت. موش‌های صحرایی گروه‌های مکمل، روزانه ۲۵۰ میلی‌گرم عصاره میوه قره‌قات به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند. تمرین هوازی شامل دویدن روی تردمیل بود که در هفته آخر به ۱۸-۲۴ متر در دقیقه برای ۶۰-۳۰ دقیقه رسید که به مدت هشت هفته و پنج روز در هفته اجرا شد. پس از هشت هفته، تمام موش‌های صحرایی با ترکیبی از محلول کتامین و زایلازین بی‌هوش شدند. گلوکز، انسولین، مقاومت به انسولین و miR-195 بافت قلبی اندازه‌گیری شد. برای تحلیل داده‌ها از آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌راهه با استفاده از نرم‌افزار SPSS در سطح معنی‌داری

<sup>۱</sup> نویسنده مسئول، آدرس تبریز، دانشگاه تبریز، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی؛ پست الکترونیک:

[epiralaiy@tabrizu.ac.ir](mailto:epiralaiy@tabrizu.ac.ir)



$p < 0.05$  استفاده شد. یافته‌ها: مقادیر گلوکز خون ناشتا و مقاومت به انسولین پس از هشت هفته مداخله در تمام گروه‌ها نسبت به گروه دیابتی کاهش معنی‌داری یافت ( $p < 0.01$ ). همچنین کاهش معنی‌داری در مقادیر انسولین در گروه‌های مصرف‌کننده مکمل نسبت به گروه‌های دیابتی و دیابتی+تمرین مشاهده گردید ( $p < 0.05$ ). علاوه بر این مقادیر بیان *miR-195* پس از هشت هفته مداخله در گروه دیابتی+مکمل+تمرین نسبت به گروه دیابتی+تمرین کاهش معنی‌داری نشان داد ( $p < 0.05$ ). نتیجه‌گیری: طبق نتایج، تمرین هوازی و مکمل‌دهی قره‌قات به تنهایی یا در ترکیب با یکدیگر منجر به بهبود شاخص‌های گلیسمیک و بیان *miR-195* می‌شوند؛ با این حال مکمل‌دهی قره‌قات همراه با تمرین هوازی اثرات مطلوب‌تری بر بیان *miR-195* بافت قلبی موش‌های صحرایی دیابتی نوع دارد.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، دیابت نوع دو، قره‌قات، *miR-195*

#### مقدمه

بیماری‌های قلبی-عروقی ناشی از دیابت به عنوان یکی از مهمترین علل مرگ و میر در دنیا کاملاً به اثبات رسیده است (ملکی‌پویا و خان‌سوزی<sup>۱</sup>، ۲۰۲۳). در سال ۲۰۱۹، آخرین داده‌های جهانی از فدراسیون بین‌المللی دیابت<sup>۲</sup> (IDF) شیوع ۴۶۳ میلیون نفری را که در حال حاضر مبتلا به دیابت هستند، تخمین زده است. این آمار احتمالاً در طول زمان با افزایش پیش‌بینی شده دیابت در آفریقا (۱۴۳ درصد)، خاورمیانه و شمال آفریقا (۹۶ درصد)، آسیای جنوب شرقی (۷۴ درصد) و آمریکای جنوبی و مرکزی (۵۵ درصد) تا سال ۲۰۴۵ بدتر خواهد شد (سعیدی<sup>۳</sup> و دیگران، ۲۰۱۹).

اخیراً *microRNAs* به عنوان اهداف درمانی جدید برای عوارض قلبی-عروقی ناشی از دیابت پیشنهاد شده‌اند (ژنگ<sup>۴</sup> و دیگران، ۲۰۱۵). طبق مطالعات بیان تنظیم نشده *microRNAs* با تعدادی از شرایط پاتولوژیک میکروکارداژ جمله هایپرتروفی، فیبروز، آپوپتوز، آریتمی و نارسایی قلبی مرتبط است (فیدلر<sup>۵</sup> و دیگران، ۲۰۱۱؛ لی<sup>۶</sup> و دیگران، ۲۰۱۳). در همین راستا مطالعات قلبی نشان داده‌اند که *miR-195* با نارسایی و هایپرتروفی قلبی مرتبط است (چن<sup>۷</sup> و دیگران، ۲۰۱۲؛ پورلو<sup>۸</sup> و دیگران، ۲۰۱۱). مهار *miR-195* از آپوپتوز در کاردیومیوسیت‌های تحریک شده با پالمیتات جلوگیری می‌کند و بیان بیش از حد *miR-195* باعث نارسایی و هایپرتروفی قلبی می‌شود (ژنگ و دیگران، ۲۰۱۵). غیرفعال‌سازی *miR-195* با مداخله دارویی، هایپرتروفی میکروکارداژ را کاهش می‌دهد و جریان خون کرونر و عملکرد میکروکارداژ را در دیابت حداقل تا حدی با کاهش آسیب اکسیداتیو، مهار آپوپتوز، ترویج رگ‌زایی و کاهش فیبروز، بهبود می‌بخشد (دینگ<sup>۹</sup> و دیگران، ۲۰۲۱؛ ژنگ و دیگران، ۲۰۱۵). بنابراین، *miR-195* ممکن است یک هدف درمانی جایگزین برای بیماری‌های قلبی-دیابتی باشد (دینگ<sup>۱۰</sup> و دیگران، ۲۰۲۱؛ ژنگ و دیگران، ۲۰۱۵).

<sup>1</sup> Malekipooya & Khansooz

<sup>2</sup> International Diabetes Federation

<sup>3</sup> Saeedi

<sup>4</sup> Zheng

<sup>5</sup> Fiedler

<sup>6</sup> Li

<sup>7</sup> Chen

<sup>8</sup> Porrello

<sup>9</sup> Ding

<sup>10</sup> Ding



به طور کلی اهداف درمانی در دیابت عمدتاً شامل کاهش مقاومت به انسولین و تحریک ترشح انسولین از طریق اصلاح غذایی، فعالیت ورزشی و درمان دارویی است. تمرین هوازی به دلیل اثرات مفید آن بر نیم‌رخ گلیسمی و چربی (رحیمی و حسینی<sup>۱</sup>، ۲۰۱۶) و کاهش استرس اکسیداتیو (فشانی<sup>۲</sup> و دیگران، ۲۰۱۱) یک استراتژی درمانی پذیرفته شده در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو (T2DM) در نظر گرفته می‌شود. علاوه بر این، اثربخشی ورزش منظم با افزایش عوامل آنتی‌اکسیدانی و احتمالاً نوروژنز در حفظ و بهبود عملکرد قلب مرتبط است (نوروزی و رحمانی<sup>۳</sup>، ۲۰۲۳). برعکس، نشان داده شده است که ورزش مصرف اکسیژن را افزایش می‌دهد و باعث تشکیل رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن می‌شود. علاوه بر این، خستگی ناشی از تمرینات هوازی نیز با استرس اکسیداتیو و تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن همراه است (مرادی<sup>۴</sup> و دیگران، ۲۰۲۰).

این در حالی است که *miR-195* در تنظیم استرس اکسیداتیو در دیابت نقش دارد. به عبارتی بیش‌تنظیمی *miR-195* در دیابت می‌تواند منجر به افزایش سطح استرس اکسیداتیو، التهاب و آسیب اندوتلیال شود (لزهرانی<sup>۵</sup> و دیگران، ۲۰۲۰). علاوه بر این، *miR-195* با پاسخ سلولی به استرس ناشی از گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) در دیابت مرتبط است (قدیر<sup>۶</sup> و دیگران، ۲۰۱۹). تعامل متقابل بین *miR-195* و استرس اکسیداتیو در دیابت نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو بر بیوژنز و عملکرد *miR-195* تأثیر می‌گذارد، در حالی که اختلال در بیان *miR-195* می‌تواند سطوح استرس اکسیداتیو را افزایش دهد (گریکو<sup>۷</sup> و دیگران، ۲۰۱۹). درک نقش *miR-195* در استرس اکسیداتیو ممکن است بینش‌هایی را در مورد پاتوژنز دیابت و عوارض آن ارائه دهد و به طور بالقوه منجر به توسعه مداخلات درمانی هدفمند شود (وزا<sup>۸</sup> و همکاران، ۲۰۲۱؛ فردریش<sup>۹</sup> و دیگران، ۲۰۲۰).

طبق مطالعات قبلی فعالیت ورزشی بر متابولیسم *miR-195* و گلوکز تأثیر دارد. در مطالعه‌ای مشخص شد که *miR-195* در آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال عروقی ناشی از محرومیت اکسیژن-گلوکز<sup>۱۱</sup> (OGD) نقش دارد (رولندز<sup>۱۲</sup> و دیگران، ۲۰۱۴). این مطالعه نشان داد که بیان بیش از حد *miR-195* دارای اثر تکثیر و ضدآپوپتوز روی سلول‌های اندوتلیال تیمار شده با OGD است که این کار را به طور بالقوه از طریق هدف قرار دادن مسیر *NF-kB* با واسطه *IKKα* انجام می‌دهد. مطالعه دیگری مکانیسم تنظیمی *miR-195-5p/SGK1/Nedd4-2/hERG* را در کاردیومیوسیت‌های موش تحت استرس با گلوکز بالا مورد بررسی قرار داد (یانگ<sup>۱۳</sup> و دیگران، ۲۰۲۱). این مطالعه نشان داد که *miR-195-5p* در پاتوژنز کاردیومیوپاتی دیابتی نقش دارد و می‌تواند یک هدف بالقوه برای استراتژی‌های درمانی باشد. علاوه بر این، مطالعه‌ای توسط کرن و همکاران نشان داد که تمرینات استقامتی منظم بیان *microRNAs* در گردش را تغییر می‌دهد، از جمله *miR-532-5p*، که در تعدیل پاسخ متابولیک به در دسترس بودن گلوکز بالا نقش دارد (شی<sup>۱۴</sup> و دیگران، ۲۰۲۰). این یافته‌ها نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی می‌تواند بر متابولیسم *miR-195* و گلوکز تأثیر بگذارد و به طور بالقوه بینش‌های جدیدی را در مورد توسعه استراتژی‌های تشخیصی و درمانی برای شرایطی مانند T2DM ارائه می‌کند.

بنابراین از یک سو وجه اشتراک T2DM و *miR-195* در التهاب و استرس اکسیداتیو که در صورت عدم کنترل صحیح می‌تواند اثرات نامطلوب قلبی-عروقی به همراه داشته باشد، و از سوی دیگر ضرورت تمرین ورزشی برای مبتلایان به T2DM، که در صورت اجرای

<sup>1</sup> Rahimi & Hosseini

<sup>2</sup> Feshani

<sup>3</sup> Type-2 diabetes mellitus

<sup>4</sup> Norouzi & Rahmani

<sup>5</sup> Moradi

<sup>6</sup> Alzahrani

<sup>7</sup> Qadir

<sup>8</sup> Grieco

<sup>9</sup> Veza

<sup>10</sup> Friedrich

<sup>11</sup> Oxygen-glucose deprivation

<sup>12</sup> Rowlands

<sup>13</sup> Yang

<sup>14</sup> Shi





غیراصولی، به ویژه در مبتلایان به *T2DM*، می‌تواند افزایش التهاب و استرس اکسیداتیو و به دنبال آن آسیب بافت‌های حیاتی همچون سیستم قلبی-عروقی را به همراه داشته باشد، لذا استفاده از مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی پیشنهاد می‌شود (طاهرخانی<sup>۱</sup> و دیگران، ۲۰۲۱).

مصرف مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی ممکن است به کاهش استرس اکسیداتیو در شرایط *T2DM* کمک کند. یکی از مکمل‌های گیاهی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی بالا که اخیراً مورد توجه محققین قرار گرفته است، قره‌قات می‌باشد. قره‌قات حاوی محتوای اسید فنولیک منحصر به فرد و ترکیبات فنلی مختلفی است که می‌تواند به عنوان آنتی‌اکسیدان عمل کند (خرم‌شاهی<sup>۲</sup> و دیگران، ۲۰۱۷). شواهد تجربی اثر قره‌قات را بر کاهش گلوکز و تری‌گلیسیرید خون در بیماران مبتلاء به *T2DM* نشان می‌دهد (شفیعی<sup>۳</sup> و دیگران، ۲۰۱۱). مکانیسم‌های پیشنهادی برای کاهش قند توسط این گیاه عبارتند از: مهار جذب گلوکز از دستگاه روده، مهار گلوکونوژنز در کبد، مهار تجزیه گلیکوژن و افزایش جذب گلوکز توسط سلول‌ها (فشانی و دیگران، ۲۰۱۱). مکانیسم احتمالی دیگر افزایش گزارش نشده ترشح انسولین از سلول‌های بتا است (آلن<sup>۴</sup>، ۱۹۲۷). با این حال طبق جستجوهای ما تاکنون مطالعه‌ای به بررسی اثرات مکمل قره‌قات با یا بدون تمرین هوازی بر *miR-195* بافت قلبی موش‌های صحرایی *T2DM* نپرداخته است.

در نهایت، با توجه به اثرات نامطلوب *miR-195* در بافت قلبی مبتلایان به *T2DM* از یک سو و از سوی دیگر اثرات آنتی‌اکسیدانی تمرین هوازی و نیز مکمل‌دهی قره‌قات در مبتلایان به *T2DM* که مدنظر آنهاست، این سؤال مطرح است که آیا تمرین هوازی دوییدن همراه با مکمل‌دهی قره‌قات آیا می‌تواند منجر به کاهش بیان *miR-195* در موش‌های صحرایی مبتلاء به *T2DM* گردد یا خیر، که طبق جستجوهای ما تاکنون چنین مطالعه‌ای صورت نگرفته است. لذا هدف از مطالعه حاضر بررسی اثرات تمرین دوییدن همراه با مکمل عصاره هیدروالکلی میوه قره‌قات بر شاخص‌های گلیسمیک و بیان *miR-195* در بافت قلبی موش‌های صحرایی مبتلاء به *T2DM* بود.

## روش‌شناسی پژوهش

**طرح پژوهش:** این مطالعه یک مداخله تجربی-کاربردی در قالب طرح پس‌آزمون تک‌عاملی چند گروهی با گروه‌های کنترل در دانشکده دامپزشکی دانشگاه تبریز از فروردین تا مرداد ۱۴۰۲ بر اساس آیین‌نامه نحوه کار با حیوانات آزمایشگاهی پس از تایید کمیته اخلاق دانشگاه تبریز با شناسه (IR. TABRIZU. REC. 1402. 022) انجام شد. در مطالعه حاضر، موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی  $20 \pm 20$  گرم و سن هشت هفته در مرکز اصلاح نژاد دام دانشکده دامپزشکی دانشگاه تبریز مورد استفاده قرار گرفتند. ۲۴ موش صحرایی به طور تصادفی به چهار گروه ( $N=6$  شامل ۱) کنترل دیابتی (دیابتی)، ۲) دیابتی همراه با مکمل (دیابتی+مکمل)، ۳) دیابتی همراه با تمرین (دیابتی+تمرین) و ۴) دیابتی همراه با مکمل و تمرین (دیابتی+مکمل+تمرین) تقسیم شدند. طی دوره آشنایی با محیط جدید و اجرای پروتکل، موش‌های صحرایی در قفس پلی‌اتیلن نگهداری شدند. دمای محیط ۲۲-۲۰ درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، رطوبت هوا ۵۵-۶۵ درصد و تهویه مناسب بود. حیوانات در ابتدا دارای سن هشت هفته بودند. در طول دوره غذای موش‌ها به شکل پلت‌های استاندارد (ذرت، کازئین، نشاسته ذرت، ساکارز، گلوتن ذرت، مخلوط روغن‌های حیوانی و گیاهی، کربنات کلسیم، دی‌کلسیم فسفات و پریمیکس ویتامین و مواد معدنی) با دسترسی آزاد ارائه شد. به منظور القاء مقاومت به انسولین پس از یک هفته دوره آشنایی، به مدت دو هفته رژیم غذایی پرچرب ۶۰ درصد خریداری شده از رویان فود اصفهان به موش‌های صحرایی ارائه شد (جدول ۱). سپس با تزریق درون صفاقی استرپتوزوسین به میزان ۳۵ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن حل شده در بافر سترات ۰/۱ مولار ( $PH=4/5$ ) بعد از شش ساعت ناشتایی اعمال گردید (ساسیدهاران<sup>۵</sup>، ۲۰۱۳). گلوکز خون ناشتای ۷۲ ساعت پس از تزریق اندازه‌گیری شد (گلوکز خون بالای ۲۵۰ به معنای *T2DM* تشخیص داده شد).

<sup>1</sup> Taherkhani

<sup>2</sup> Khoramshahi

<sup>3</sup> Shafiee

<sup>4</sup> Allen

<sup>5</sup> Sasidharan



جدول ۱. ترکیبات رژیم غذایی استاندارد موش‌های صحرایی به ازای هر ۱۰۰ گرم از پلت

| پروتئین (%) | کربوهیدرات (%) | چربی (%) | چربی (کیلوکالری %) | % کالری (کیلوکالری / گرم) |
|-------------|----------------|----------|--------------------|---------------------------|
| ۲۳          | ۵۰/۳           | ۵/۱      | -                  | ۳/۱                       |
| ۲۴          | ۴۱             | ۵۴       | ۴۵                 | ۴/۸                       |
| ۲۴          | ۲۶             | ۳۵       | ۶۰                 | ۵/۲                       |

جدول ۲. میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد مقادیر وزن موش‌های صحرایی در گروه‌های مورد مطالعه

| متغیر                    | زمان | گروه مورد مطالعه   |                    |                    |
|--------------------------|------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                          |      | دیابتی             | دیابتی+مکمل        | دیابتی+تمرین       |
| وزن موش‌های صحرایی (گرم) | پیش  | ۲۵۴/۴۳ $\pm$ ۱۷/۸۵ | ۲۵۱/۸۶ $\pm$ ۸/۷۰  | ۲۵۳/۸۹ $\pm$ ۱۷/۲۲ |
|                          | پس   | ۳۴۵/۹۱ $\pm$ ۳۸/۱۷ | ۳۵۴/۴۲ $\pm$ ۳۵/۲۸ | ۳۲۰/۱۸ $\pm$ ۱۷/۱۲ |

**برنامه تمرینی:** گروه‌های تمرین هوازی برنامه تمرینی را روی تردمیل پنج روز در هفته به مدت هشت هفته انجام دادند (جدول ۳). در ابتدای هر جلسه تمرین پنج دقیقه برای گرم کردن (سرعت ۱۰ متر در دقیقه و شیب صفر درجه) در نظر گرفته شد. در پایان هر جلسه، برای سرد کردن به مدت پنج دقیقه، سرعت تردمیل به صورت معکوس کاهش یافت تا به سرعت اولیه بازگردد (بنزی و استرین<sup>۱</sup>، ۱۹۹۶). به منظور تحریک موش‌ها برای دویدن، از محرک صوتی (ضربه به دیواره تردمیل) استفاده شد، بدین صورت که در جلسات اول از محرک الکتریکی ولتاژ کم همراه با محرک صوتی استفاده و پس از شرطی نمودن موش‌ها در سایر جلسات به منظور رعایت نکات اخلاقی کار با حیوان آزمایشگاهی، فقط از محرک صوتی استفاده شد. در طی هشت هفته، موش‌های صحرایی گروه کنترل نیز برای آشنایی با تردمیل، به صورت بدون حرکت روی تردمیل قرار گرفتند (نیکوکسل<sup>۲</sup> و همکاران، ۲۰۲۳).

جدول ۳. پروتکل تمرین هوازی هشت هفته‌ای (پنج جلسه در هفته)

| هفته ها   | سرعت (متر/دقیقه) | زمان (دقیقه) | شیب |
|-----------|------------------|--------------|-----|
| اول       | ۵-۱۰             | ۱۰-۱۵        | ۱۰  |
| دوم       | ۱۰-۱۴            | ۲۰           | ۱۰  |
| سوم       | ۱۴-۱۸            | ۳۰           | ۱۰  |
| چهارم     | ۱۸-۲۴            | ۴۰           | ۱۰  |
| پنجم-ششم  | ۱۸-۲۴            | ۶۰           | ۱۰  |
| هفتم-هشتم | ۱۸-۲۴            | ۶۰           | ۱۰  |

<sup>1</sup> Benzie & Strain<sup>2</sup> Nikookheslat



**تهیه عصاره هیدرو-الکلی قره‌قات:** برای تهیه عصاره هیدرو-الکلی قره‌قات، ابتدا میوه‌های خشک شده قره‌قات تهیه و پودر شد. این پودر به مدت یک هفته در اتانول ۷۰ درصد و در ظرف در بسته خیسانده شد و در این مدت ظرف روزی چند بار به شدت تکان داده شد. سپس با گذراندن چندین باره محلول از کاغذ صافی و با ریختن بر سطح صاف و قرار دادن در معرض هوای آزاد به دور از تابش مستقیم نور خورشید جهت حذف حلال و خشک شدن کنار گذاشته شد (پارخ و چاندا<sup>۱</sup>، ۲۰۰۷). برای تعیین ترکیبات موجود در عصاره از دستگاه کروماتوگراف گازی اسپکترومتر جرمی (GC/MC)، طبق پروتکل‌های مربوطه استفاده شد (اسپارکمن<sup>۲</sup> و دیگران، ۲۰۱۱). سپس عصاره گیاه با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم از وزن بدن هر روزه به صورت گاوآژ به موش‌های صحرایی تغذیه شد. تمام مراحل در آزمایشگاه‌های تخصصی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تبریز صورت گرفت.

**روش‌های اندازه‌گیری متغیرها:** برای اندازه‌گیری متغیرهای تحقیق، موش‌ها پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی، با رعایت اصول اخلاقی و با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، به روش بدون درد توسط متخصصین کارآموده بی‌هوش و جراحی شدند (نیکوخلت و همکاران، ۲۰۲۳). اندازه‌گیری سطح بیان miR-195 از قسمت کورتکس بافت قلبی با استفاده از Real-time PCR کمی‌سازی شد. RNA کل با استفاده از واکنش دهنده plus-RNX (سیناژن، ایران) استخراج شد. بعد از آن، کیت رونویسی معکوس (تاکارا، ژاپن) برای سنتز cDNA ژن miR-195 و ژن کنترل داخلی U6 استفاده شد. واکنش‌های RT-PCR با استفاده از سیستم ABI step one RT-PCR (Applied Biosystems, Foster City CA USA) با استفاده از سایبرگرین (SYBR Premix Ex Taq) انجام شد. سطوح بیان نسبی RNA با استفاده از مقادیر سیکل آستانه<sup>۳</sup> (Ct) محاسبه گردید و سطح بیان ژن هدف با توجه به ژن مرجع کنترل U6 نرمال شد.

همچنین غلظت گلوکز خون ناشتا با کیت مخصوص دستگاه سنجش قند خون کلور چک مدل TD-4230 به روش گلوکز اکسیداز اندازه‌گیری شد. غلظت انسولین خون ناشتا از طریق کیت الیزا، محصول شرکت Mercodia با روش ایمنی‌سنجی مبتنی بر روش الیزای ساندوچی اندازه‌گیری شد. برای محاسبه مقادیر مقاومت به انسولین از فرمول HOMA-IR به صورت زیر استفاده شد (نیکوخلت و همکاران، ۲۰۲۳).

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Glucose (mg/dl)} \times \text{insulin (mU/L)}] / 405$$

**روش‌های آماری:** توزیع نرمال داده‌ها از طریق آزمون شاپیرو-ویلک تایید شد. سپس از آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه به منظور تفاوت‌های بین گروهی و به دنبال آن از آزمون تعقیبی بونفرونی برای مشاهده تفاوت‌های موجود استفاده شد. تمامی تحلیل‌ها در سطح معنی‌داری  $P \leq 0.05$  و با استفاده از نرم افزار SPSS (نسخه ۲۶) صورت گرفت.

#### یافته‌ها

با توجه به آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه (جدول ۴)، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها در تمام شاخص‌های مورد مطالعه مشاهده شد (گلوکز خون ناشتا:  $F_{3,9} = 20.9/4.9, P < 0.001$ ; انسولین:  $F_{3,9} = 31/8.7, P < 0.001$ ; مقاومت به انسولین:  $F_{3,9} = 10.3/2.7, P < 0.001$ ; miR-195:  $F_{3,9} = 19/3.3, P < 0.001$ )؛ لذا آزمون تعقیبی بونفرونی به منظور مشاهده محل‌های اختلاف، مورد استفاده قرار گرفت.

جدول ۴. نتایج حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه به منظور بررسی تفاوت‌های بین گروهی

| شاخص | منبع | جمع مربعات | درجه آزادی | میانگین مربع | آزمون F | معنی‌داری |
|------|------|------------|------------|--------------|---------|-----------|
|------|------|------------|------------|--------------|---------|-----------|

<sup>1</sup> Parekh & Chanda

<sup>2</sup> Sparkman

<sup>3</sup> Cycle of threshold



|        |         |           |    |            |           |                   |
|--------|---------|-----------|----|------------|-----------|-------------------|
| ۰/۰۰۱* | ۲۰۹/۴۹۴ | ۸۶۴۳۱/۷۸۳ | ۳  | ۲۵۹۲۹۵/۳۵۰ | بین گروه  | گلوکز خون ناشتا   |
|        |         | ۴۱۲/۵۷۵   | ۱۶ | ۶۶۰۱/۲۰۰   | درون گروه |                   |
|        |         |           | ۱۹ | ۲۶۵۸۹۶/۵۵۰ | کل        |                   |
| ۰/۰۰۱* | ۳۱/۸۶۶  | ۱/۳۳۷     | ۳  | ۴/۰۱۱      | بین گروه  | انسولین خون ناشتا |
|        |         | ۰/۰۴۲     | ۱۶ | ۰/۶۷۱      | درون گروه |                   |
|        |         |           | ۱۹ | ۴/۶۸۳      | کل        |                   |
| ۰/۰۰۱* | ۱۰۳/۲۷۲ | ۵/۶۷۶     | ۳  | ۱۷/۰۲۷     | بین گروه  | مقاومت به انسولین |
|        |         | ۰/۰۵۵     | ۱۶ | ۰/۸۷۹      | درون گروه |                   |
|        |         |           | ۱۹ | ۱۷/۹۰۶     | کل        |                   |
| ۰/۰۰۱* | ۱۹/۳۲۸  | ۷/۸۲۲     | ۳  | ۲۳/۴۶۵     | بین گروه  | miR-195           |
|        |         | ۰/۴۰۵     | ۱۶ | ۶/۴۷۵      | درون گروه |                   |
|        |         |           | ۱۹ | ۲۹/۹۴۱     | کل        |                   |

\* نشانه سطح معنی داری کمتر از  $P \leq 0.05$ 

با توجه به آزمون تعقیبی بونفرونی (جدول ۵)، کاهش معنی دار مقادیر گلوکز خون ناشتا (شکل ۱) و مقاومت به انسولین (شکل ۳) در گروه‌های مداخله نسبت به گروه دیابتی مشاهده شد ( $P < 0.01$ ). همچنین کاهش معنی داری در مقادیر انسولین خون (شکل ۲) در گروه‌های دیابتی+مکمل و دیابتی+مکمل+تمرین نسبت به گروه‌های دیابتی و دیابتی+تمرین مشاهده گردید ( $P < 0.05$ ). علاوه بر این در مقادیر بیان *miR-195* (شکل ۴) کاهش معنی داری در گروه‌های مورد مطالعه با گروه دیابتی و نیز در گروه دیابتی+مکمل+تمرین نسبت به گروه دیابتی+تمرین مشاهده شد ( $P < 0.05$ ).

جدول ۵. نتایج حاصل از آزمون تعقیبی بونفرونی به منظور بررسی محل تفاوت‌های بین گروهی

| شاخص‌ها  | گروه        | گروه              | اختلاف میانگین | معنی داری |
|--|-------------|-------------------|----------------|-----------|
| گلوکز خون ناشتا<br>(میلی گرم/دسی لیتر)         | دیابتی      | دیابتی+مکمل       | ۲۵۲/۴۰         | ۰/۰۰۱*    |
|  |             | دیابتی+تمرین      | ۲۶۳/۰۰         | ۰/۰۰۱*    |
|  |             | دیابتی+مکمل+تمرین | ۲۷۲/۰۰         | ۰/۰۰۱*    |
|  | دیابتی+مکمل | دیابتی+تمرین      | ۱۰/۶۰          | ۱/۰۰      |
|  |             | دیابتی+مکمل+تمرین | ۱۹/۶۰          | ۰/۸۸۰     |
|  |             | دیابتی+مکمل+تمرین | ۹/۰۰           | ۱/۰۰۰     |
| انسولین خون ناشتا<br>(میکرو واحد در میلی لیتر) | دیابتی      | دیابتی+مکمل       | ۱/۱۲           | ۰/۰۰۱*    |
|  |             | دیابتی+تمرین      | ۰/۳۸           | ۰/۵۶۱     |
|  |             | دیابتی+مکمل+تمرین | ۰/۹۵           | ۰/۰۰۱*    |
|  | دیابتی+مکمل | دیابتی+تمرین      | ۰/۷۴           | ۰/۰۰۱*    |
|  |             | دیابتی+مکمل+تمرین | ۰/۱۶           | ۱/۰۰۰     |
|  |             | دیابتی+مکمل+تمرین | ۰/۵۸           | ۰/۰۰۲*    |
| مقاومت به انسولین                              | دیابتی      | دیابتی+مکمل       | ۲/۱۷           | ۰/۰۰۱*    |
|  |             | دیابتی+تمرین      | ۱/۹۸           | ۰/۰۰۱*    |
|  |             | دیابتی+مکمل+تمرین | ۲/۲۱           | ۰/۰۰۱*    |
|  | دیابتی+مکمل | دیابتی+تمرین      | ۰/۱۹           | ۱/۰۰۰     |
|  |             | دیابتی+مکمل+تمرین | ۰/۰۳           | ۱/۰۰۰     |

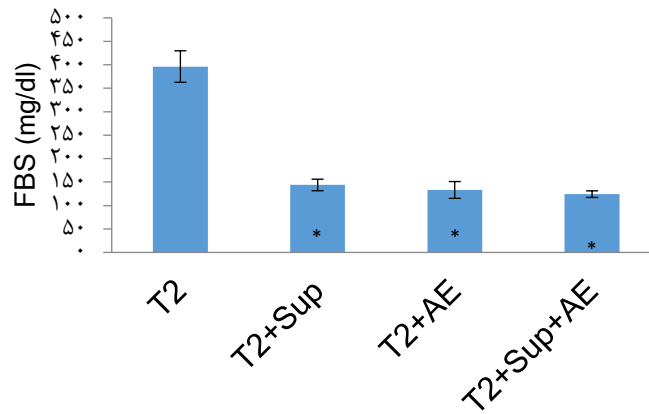




|        |      |                   |              |                                 |
|--------|------|-------------------|--------------|---------------------------------|
| ۰/۹۲۵  | ۰/۲۲ | دیابتی+مکمل+تمرین | دیابتی+تمرین | <b>miR-195</b><br>(Fold change) |
| ۰/۰۰۱* | ۲/۴۶ | دیابتی+مکمل       | دیابتی       |                                 |
| ۰/۰۱۴* | ۱/۴۵ | دیابتی+تمرین      |              |                                 |
| ۰/۰۰۱* | ۲/۷۸ | دیابتی+مکمل+تمرین | دیابتی+مکمل  |                                 |
| ۰/۱۳۶  | ۱/۰۱ | دیابتی+تمرین      |              |                                 |
| ۱/۰۰۰  | ۰/۳۲ | دیابتی+مکمل+تمرین | دیابتی+تمرین |                                 |
| ۰/۰۲۷* | ۱/۳۳ | دیابتی+مکمل+تمرین |              |                                 |

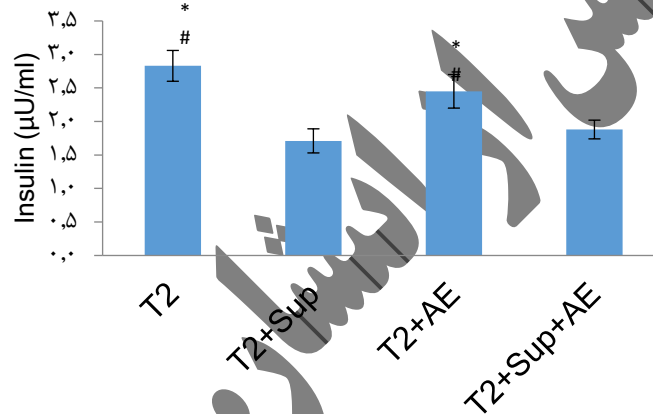
\* سطح معنی داری کمتر از  $P \leq 0.05$

نسخه پیش از انتشار ویدئو پیش نشده



شکل ۱. مقادیر گلوکز خون ناشتا در گروه‌های مورد مطالعه (T2: دیابتی؛ Sup: مکمل؛ AE: تمرین هوازی)

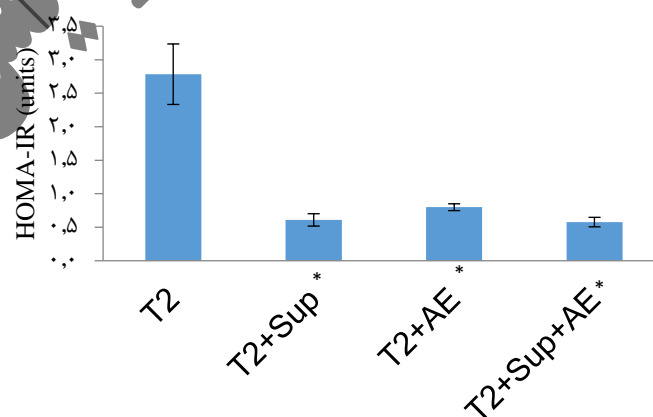
\* نشانه سطح تفاوت معنی‌دار با گروه دیابتی



شکل ۲. مقادیر انسولین در گروه‌های مورد مطالعه (T2: دیابتی؛ Sup: مکمل؛ AE: تمرین هوازی)

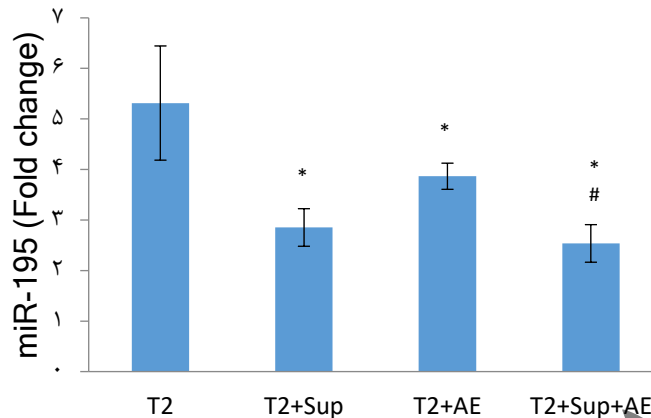
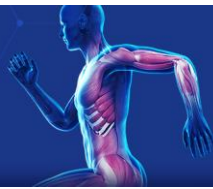
\* سطح تفاوت معنی‌دار با گروه دیابتی+مکمل

# سطح تفاوت معنی‌دار با گروه دیابتی+مکمل+تمرین



شکل ۳. مقادیر مقاومت به انسولین در گروه‌های مورد مطالعه (T2: دیابتی؛ Sup: مکمل؛ AE: تمرین هوازی)

\* سطح تفاوت معنی‌دار با گروه دیابتی



شکل ۴. مقادیر *miR-195* در گروه‌های مورد مطالعه (*T2*: دیابتی؛ *Sup*: مکمل؛ *AE*: تمرین هوازی)

\* سطح تفاوت معنی‌دار با گروه دیابتی  
# سطح تفاوت معنی‌دار با گروه دیابتی+تمرین

#### بحث

طبق نتایج مطالعه حاضر در مقادیر گلوکز خون ناشتا تفاوت معنی‌داری بین گروه دیابتی با سایر گروه‌ها مشاهده شد. به عبارتی دیگر هشت هفته مداخله تمرین هوازی یا مکمل‌دهی قره‌قات به تنهایی یا در ترکیب با یکدیگر منجر به کاهش معنی‌دار مقادیر گلوکز خون ناشتا در موش‌های صحرایی *T2DM* شد. همچنین در مقادیر انسولین خون ناشتا هشت هفته مداخله تمرین هوازی تغییر معنی‌داری نسبت به گروه دیابتی اعمال نکرد. با این حال مکمل‌دهی قره‌قات به تنهایی یا در ترکیب با تمرین هوازی منجر به کاهش معنی‌دار مقادیر انسولین خون موش‌های صحرایی *T2DM* شد. در واقع تمرین هوازی دویدن حداقل در هشت هفته نتوانست مقادیر انسولین را به طور معنی‌داری نسبت به گروه دیابتی کاهش دهد در حالی که مکمل قره‌قات این تأثیر را اعمال نمود. از سوی دیگر طبق نتایج مطالعه حاضر، مقاومت به انسولین افزایش یافته در موش‌های صحرایی *T2DM*، از طریق تمرین هوازی یا مکمل‌دهی قره‌قات به تنهایی یا در ترکیب با یکدیگر کاهش معنی‌داری یافت. با توجه به تشابه نتایج مقاومت به انسولین با گلوکز خون، به نظر می‌رسد مقاومت به انسولین بیشتر از گلوکز خون ناشتا متأثر بوده است تا انسولین خون ناشتا.

همراستا با نتایج مطالعه حاضر اغلب مطالعات قبلی اثرات فعالیت ورزشی بر کاهش مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی مبتلاء به *T2DM* را نشان داده‌اند (جایرامان<sup>۱</sup> و دیگران، ۲۰۲۱؛ مانی<sup>۲</sup> و دیگران، ۲۰۱۲). طبق برخی از مطالعات تمرین هوازی همراه با مکمل قره‌قات منجر به کاهش بیشتر چربی، تری‌گلیسیرید، کلسترول، *LDL* و مقاومت به انسولین و همچنین افزایش بالاتر *HDL* در مقایسه با تمرین هوازی و مصرف مکمل به تنهایی می‌شود (یوسفی<sup>۳</sup> و دیگران، ۲۰۱۷). علاوه بر این، مطالعه‌ای با مقایسه اثرات تمرین هوازی و مکمل قره‌قات به تنهایی و به صورت ترکیبی، بر کنترل قند خون در مردان مبتلاء به *T2DM* نشان داد که هر دو مداخله تأثیر مثبتی بر کنترل قند خون داشتند؛ هرچند که اثرات ترکیب مکمل‌دهی قره‌قات و تمرین هوازی بیشتر بود (دباغ<sup>۴</sup> و دیگران، ۲۰۱۶). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که هم ورزش هوازی و هم مکمل قره‌قات می‌تواند به طور مؤثری شاخص‌های گلیسمی را در افراد دیابتی کاهش

<sup>1</sup> Jayaraman

<sup>2</sup> Jani

<sup>3</sup> Yosefi

<sup>4</sup> Dabagh



دهد. علاوه بر این (تاکیکاوا<sup>۱</sup> و دیگران، ۲۰۱۰) یکی از مکانیسم‌های ضروری برای کاهش مقاومت به انسولین از طریق مکمل‌دهی قره‌قات به بهبود هایپرگلیسمی را ناشی از فعال شدن AMPK در موش‌های مبتلاء به T2DM می‌دانند (تاکیکاوا و دیگران، ۲۰۱۰). علاوه بر این به غیر از آنتوسیانین‌ها، قره‌قات همچنین حاوی اسید کلروژنیک و میریستین است که ممکن است از طریق مکانیسم‌های مختلف مسئول اثر ضد هایپرگلیسمی باشد. اسید کلروژنیک ممکن است با مهار سنتز گلوکز در کبد و با کاهش جذب گلوکز غذایی در روده، گلوکز خون را کاهش دهد. علاوه بر این، میریستین ممکن است با تحریک استفاده از گلوکز و همچنین با مهار جذب گلوکز در رژیم غذایی، گلوکز خون را کاهش دهد (کیان‌بخت و حاجی‌قایی، ۲۰۱۳).

از سوی دیگر، بیان miR-195 در بافت قلبی موش‌های صحرایی مبتلاء به T2DM نسبت به سایر گروه‌ها بالاتر بود. در واقع مکمل‌دهی قره‌قات یا تمرین هوازی دویدن یا ترکیب هر دو منجر به کاهش بیان miR-195 در موش‌های صحرایی مبتلاء به T2DM شد. به طوری که مکمل‌دهی قره‌قات زمانی که با تمرین هوازی دویدن ترکیب (گروه دیابتی+مکمل+تمرین) شد باعث کاهش معنی‌دار بیان miR-195 نسبت به گروه تمرین هوازی دویدن به تنهایی (گروه دیابتی+تمرین) و نه گروه مکمل‌دهی قره‌قات به تنهایی (گروه دیابتی+مکمل) شد. به عبارتی دیگر کاهش بیان miR-195 هنگام ترکیب تمرین هوازی دویدن و مکمل‌دهی قره‌قات بیشتر بود.

در هر حال، طبق جستجوهای ما مطالعه‌ای برای بررسی اثر ترکیبی تمرین هوازی دویدن و مکمل‌دهی قره‌قات بر بیان miR-195 در بافت قلبی موش‌های صحرایی مبتلاء به T2DM یافت نشد. با این حال، نشان داده شده است که چندین microRNA در فرآیندهای مرتبط با استرس اکسیداتیو که منجر به نارسایی قلبی می‌شود، از جمله یکپارچگی و عملکرد میتوکندری، دفاع آنتی‌اکسیدانی، اضافه بار آهن، فروپتوز و مسیرهای بقا، درگیر هستند (کلیمچاک<sup>۲</sup> و دیگران، ۲۰۲۲؛ خو<sup>۳</sup> و دیگران، ۲۰۲۰). چند microRNA بر اساس مدل‌های حیوانی در نارسایی قلبی شناسایی و مشخص شده‌اند که miR-195 یکی از مهمترین آنهاست. در این راستا، تزریق anti-miR-195 در مدل موش با نارسایی قلبی (مدل اضافه بار فشاری) باعث بهبود عملکرد قلب و التهاب، استرس اکسیداتیو و آسیب قلبی شد (کلیمچاک و دیگران، ۲۰۲۲). مکانیسم‌های احتمالی مرتبط با آن را می‌توان به تنظیم مثبت گیرنده کمواین نوع ۴ (CXCR4)، هدف مستقیم miR-195، افزایش SOD و متعاقب آن مهار فعال‌سازی ژانوس کیناز (JAK)/مبدل سیگنال و فعال کننده رونویسی (STAT) مرتبط دانست (شن<sup>۴</sup> و دیگران، ۲۰۲۰). برخلاف این گزارش‌ها، miR-195 با هدف قرار دادن TLR4 و مسدود کردن مسیر kB-NF، آزادسازی عوامل التهابی را کاهش داده و از تکثیر ماکروفاژها جلوگیری می‌کند و در نتیجه علائم موش‌های مبتلاء به نوروپاتی دیابتی را کاهش می‌دهد (ژو<sup>۵</sup> و دیگران، ۲۰۲۱). علاوه بر این نشان داده شده است که هر دوی تمرین تداومی و تمرین تناوبی شدید در موش‌های مبتلاء به T2DM منجر به کاهش بیان miR-195 شده و از آن جهت بهبود عملکرد میوکارد را موجب می‌شود (خاکدان<sup>۶</sup> و دیگران، ۲۰۲۰). گذشته از این موارد در مطالعه دیگری نشان داده شده است که مصرف کربوهیدرات پس از تمرین هوازی، بیان miR-195 را کاهش می‌دهد و از این طریق منجر به بهبود ریکواری در عضلات اسکلتی می‌شود (مارگولیس<sup>۷</sup> و دیگران، ۲۰۲۲). به طور کلی در ارتباط با اثرات مکمل‌دهی قره‌قات بر miR-195 به تنهایی یا در ترکیب با تمرین هوازی طبق جستجوهای ما مطالعه‌ای صورت نگرفته است. با این حال در ارتباط با اثرات مکمل‌دهی قره‌قات بر microRNAs، گزارش شده است که پس از ۴۲ روز از مصرف مکمل قره‌قات، بیان miR-27b در بافت کبد موش‌های دیابتی نوع ۱ (T1DM)<sup>۸</sup> به طور معنی‌داری افزایش یافت (سالیانی<sup>۹</sup> و دیگران،

<sup>1</sup> Takikawa

<sup>2</sup> Klimczak

<sup>3</sup> Xu

<sup>4</sup> Shen

<sup>5</sup> Zhu

<sup>6</sup> Khakdan

<sup>7</sup> Margolis

<sup>8</sup> Type one diabetes Mellitus

<sup>9</sup> Saliani



۲۰۲۳). بنابراین به منظور بررسی اثرات مکمل قره‌قات همراه با تمرین هوازی بر بیان *miR-195* در بافت قلبی موش‌های صحرایی *T2DM* به مطالعات بیشتری نیاز است.

**نتیجه‌گیری:** طبق نتایج مطالعه حاضر هشت هفته مداخله مکمل‌دهی قره‌قات به تنهایی یا در ترکیب با تمرین هوازی مقادیر گلوکز خون و مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی مبتلاء به *T2DM* را به یک میزان کاهش داد. اما در مقادیر انسولین خون استفاده از مکمل قره‌قات کاهش بیشتری را نسبت به تمرین به تنهایی اعمال کرد. همچنین هشت هفته مداخله تمرین هوازی یا مکمل‌دهی قره‌قات به تنهایی بیان ژن *miR-195* را به طور معنی‌داری در موش‌های صحرایی مبتلاء به *T2DM* کاهش داد که این کاهش هنگام ترکیب مکمل قره‌قات با تمرین هوازی در مقایسه با تمرین هوازی به تنهایی به طور معنی‌داری بیشتر بود. بنابراین استفاده از مکمل قره‌قات همراه با تمرین هوازی به منظور بهبود شاخص‌های گلیسمیک و نیز کاهش بیان *miR-195* در نمونه‌های مبتلاء به *T2DM* توصیه می‌شود.

#### تعارض منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

#### قدردانی و تشکر

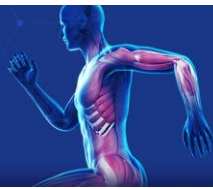
.....

پایان پذیرش از انتشار ویدئو این نشریه





- Allen, F. M. (1927). Blueberry leaf extract: physiologic and clinical properties in relation to carbohydrate metabolism. *Journal of the American Medical Association*, 89(19), 1577–1581. <https://doi.org/10.1001/jama.1927.02690190015005>
- Alzahrani, S. , Ajwah, S. M. , Alsharif, S. Y. , Said, E. , El-Sherbiny, M. , Zaitone, S. A. , ... Elsherbiny, N. M. (2020). Isoliquiritigenin downregulates miR-195 and attenuates oxidative stress and inflammation in STZ-induced retinal injury. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 393, 2375–2385. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01948-5>
- Benzie, I. F. F. , & Strain, J. J. (1996). The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. *Analytical Biochemistry*, 239(1), 70–76. <https://doi.org/10.1006/abio.1996.0292>
- Chen, H. , Untiveros, G. M. , McKee, L. A. K. , Perez, J. , Li, J. , Antin, P. B. , & Konhilas, J. P. (2012). Micro-RNA-195 and-451 regulate the LKB1/AMPK signaling axis by targeting MO25. *PLoS One*, 7(7), e41574. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041574>
- Dabagh Nikookheslat, S. , amirsasan, ramini, Khani, M. , & Nikkhesal, M. (2023). The effect of eight weeks of high-intensity interval training on p-mTOR, T-mTOR and fibrosis of cardiac tissue and insulin resistance in diabetic male Wistar rats. *Journal of Sport and Exercise Physiology*, 16(1), 56–66. <http://doi.org/10.52547/joeppa.16.1.56> <https://doi.org/10.7752/jpes.2018.s176> [In Persian]
- Dabagh, S. , & Nikbakht, M. (2016). Glycemic control by exercise and *Urtica dioica* Supplements in men with type 2 diabetes. *Jundishapur Journal of Chronic Disease Care*, 5(1). <https://doi.org/10.17795/jjcdc-31745> [In Persian]
- Ding, H. , Yao, J. , Xie, H. , Wang, C. , Chen, J. , Wei, K. , ... Liu, L. (2021). MicroRNA-195-5p downregulation inhibits endothelial mesenchymal transition and myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy by targeting Smad7 and inhibiting transforming growth factor beta 1-Smads-Snail pathway. *Frontiers in Physiology*, 12, 709123. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.709123>
- Feshani, A. M. , Kouhsari, S. M. , & Mohammadi, S. (2011). Vaccinium arctostaphylos, a common herbal medicine in Iran: molecular and biochemical study of its antidiabetic effects on alloxan-diabetic Wistar rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 133(1), 67–74. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.09.002>
- Fiedler, J. , Jazbutyte, V. , Kirchmaier, B. C. , Gupta, S. K. , Lorenzen, J. , Hartmann, D. , ... Sohn-Lee, C. (2011). MicroRNA-24 regulates vascularity after myocardial infarction. *Circulation*, 124(6), 720–730. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039008>



- Friedrich, J. , & Krenning, G. (2020). MicroRNAs linking oxidative stress and diabetes. In *Diabetes* (pp. 97–106). Elsevier. [https://doi.org/ 10.1016/B978-0-12-815776-3.00010-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815776-3.00010-3)
- Grieco, G. E. , Brusco, N. , Licata, G. , Nigi, L. , Formichi, C. , Dotta, F. , & Sebastiani, G. (2019). Targeting microRNAs as a therapeutic strategy to reduce oxidative stress in diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(24), 6358. [https://doi.org/ 10.3390/ijms20246358](https://doi.org/10.3390/ijms20246358)
- Jayaraman, S. , Devarajan, N. , Rajagopal, P. , Babu, S. , Ganesan, S. K. , Veeraraghavan, V. P. , ... Chandrasekar, K. (2021). B-Sitosterol circumvents obesity induced inflammation and insulin resistance by down-regulating IKKB/NF-kB and JNK signaling pathway in adipocytes of type 2 diabetic rats. *Molecules*, 26(7), 2101. [https://doi.org/ 10.3390/molecules26072101](https://doi.org/10.3390/molecules26072101)
- Khakdan, S. , Delfan, M. , Heydarpour Meymeh, M. , Kazerouni, F. , Ghaedi, H. , Shanaki, M. , ... Rahimipour, A. (2020). High-intensity interval training (HIIT) effectively enhances heart function via miR-195 dependent cardiomyopathy reduction in high-fat high-fructose diet-induced diabetic rats. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 126(3), 250–257. <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1511599>
- Khoramshahi, S. H. , (2017). Effect of five weeks of high-intensity interval training on the expression of miR-23a and Atrogin-1 in gastrocnemius muscles of diabetic male rats. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 18(5). [In Persian]
- Kianbakht, S. , & Hajiaghaee, R. (2013). Anti-hyperglycemic effects of vaccinium arctostaphylos L. fruit and leaf extracts in alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Medicinal Plants*, 12(45), 43–50. [In Persian]
- Klimczak-Tomaniak, D. , Haponiuk-Skwarlinska, J. , Kuch, M. , & Paczek, L. (2022). Crosstalk between microRNA and oxidative stress in heart failure: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23), 15013. <https://doi.org/10.3390/ijms232315013>
- Li, R. -C. , Tao, J. , Guo, Y. -B. , Wu, H. -D. , Liu, R. -F. , Bai, Y. , ... Wang, M. (2013). In vivo suppression of microRNA-24 prevents the transition toward decompensated hypertrophy in aortic-constricted mice. *Circulation Research*, 112(4), 601–605. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.300806>
- Malekipooya, M. , (2023). The Response of Exercise Rehabilitation Combined with Electrical Stimulation on the Serum Levels of ICAM and VCAM in rats with Experimental Myocardial Infarction. *Razi J Med Sci*, 30(6), 127–138. [In Persian]
- Mani, M. , Zahra Mehdizadeh, T. , Hamidreza, R. , Mohammad Asghari, J. , & Zahra Mirfeizi, S. (2012). The effects of whortleberry on controlling of blood glucose



and lipids in patients with type II diabetes: a randomized controlled trial.  
<https://doi.org/10.1111/1753-0407.12342>

- Margolis, L. M. , Carrigan, C. T. , Murphy, N. E. , DiBella, M. N. , Wilson, M. A. , Whitney, C. C. , ... Rivas, D. A. (2022). Carbohydrate intake in recovery from aerobic exercise differentiates skeletal muscle microRNA expression. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 323(5), E435–E447.  
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00110.2022>
- Moradi, S. , Habibi, A. , Shakerian, S. , & Tabande, M. R. (2020). The effect of continuous and interval aerobic exercise on the levels of malondialdehyde, dopamine and glutathione peroxidase in the hippocampus of rats with pseudo-parkinsonism diseases. *Jundishapur Scientific Medical Journal*, 19(2), 187–201.  
<https://doi.org/10.22118/JSMJ.2020.209771.1904> [In Persian]
- Norouzi, H. R. , & Rahmani, A. (2023). The Effect of High Intensity Interval Training and Endurance Training Along With Jujube Supplement Consumption on the State of Oxidative Stress and Antioxidant Capacities of Testicular Tissue of Immature Male Wistar Rats. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*, 10(1), 67–82. <https://doi.org/10.22049/JAHSSP.2022.28004.1498> [In Persian]
- Parekh, J. , & Chanda, S. (2007). In vitro antibacterial activity of the crude methanol extract of *Woodfordia fruticosa* Kurz. flower (Lythraceae). *Brazilian Journal of Microbiology*, 38, 204–207. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822007000200004>
- Porrello, E. R. , Johnson, B. A. , Aurora, A. B. , Simpson, E. , Nam, Y. -J. , Matkovich, S. J. , ... Olson, E. N. (2011). MiR-15 family regulates postnatal mitotic arrest of cardiomyocytes. *Circulation Research*, 109(6), 670–679.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.248880>
- Qadir, M. M. F. , Klein, D. , Álvarez-Cubela, S. , Domínguez-Bendala, J. , & Pastori, R. L. (2019). The role of microRNAs in diabetes-related oxidative stress. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(21), 5423.  
<https://doi.org/10.3390/ijms20215423>
- Rahimi, M. G. R. , & Hosseini Attarzadeh, S. R. (2016). Effect of Aerobic Training and Diet on Insulin Resistance and Quality of Life in Type II Diabetic Patients TT. *QHMS*, 22(1), 57–64. <http://doi.org/10.18869/acadpub.hms.22.1.57>  
<https://doi.org/10.18869/acadpub.hms.22.1.57> [In Persian]
- Rowlands, D. S. , Page, R. A. , Sukala, W. R. , Giri, M. , Ghimbovschi, S. D. , Hayat, I. , ... Sheard, P. W. (2014). Multi-omic integrated networks connect DNA methylation and miRNA with skeletal muscle plasticity to chronic exercise in Type 2 diabetic obesity. *Physiological Genomics*, 46(20), 747–765.  
<https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00024.2014>



- Saeedi, P. , Petersohn, I. , Salpea, P. , Malanda, B. , Karuranga, S. , Unwin, N. , ... Ogurtsova, K. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *157*, 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- Saliani, N. , Sh, M. K. , & Izad, M. (2023). The potential hepatoprotective effect of *Vaccinium arctostaphylos* L. fruit extract in diabetic rat. *Cell J*, *25*(10), 717–726. <https://doi.org/10.22074/CELLJ.2023.2004742.1328> [In Persian]
- Sasidharan, S. R. , Joseph, J. A. , Anandakumar, S. , Venkatesan, V. , Ariyattu Madhavan, C. N. , & Agarwal, A. (2013). An experimental approach for selecting appropriate rodent diets for research studies on metabolic disorders. *BioMed Research International*, *2013*(752870), 9. <https://doi.org/10.1155/2013/752870>
- Shafiee-Nick, R. , Parizadeh, S. M. R. , Zokaei, N. , & Ghorbani, A. (2011). Effect of hydro-alcoholic extract of *Vaccinium arctostaphylos* on insulin release from rat-isolated langerhans islets. *Koomesh*, *12*(4). [In Persian]
- Shen, Y. , Zhang, W. , Lee, L. , Hong, M. , Lee, M. , Chou, G. , ... Chou, B. (2020). RETRACTED: Down-regulated microRNA-195-5p and up-regulated CXCR4 attenuates the heart function injury of heart failure mice via inactivating JAK/STAT pathway. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106225>
- Shi, Y. , Yan, C. , Li, Y. , Zhang, Y. , Zhang, G. , Li, M. , ... Zhao, X. (2020). Expression signature of miRNAs and the potential role of miR- 195- 5p in high- glucose– treated rat cardiomyocytes. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, *34*(2), e22423. <https://doi.org/10.1002/jbt.22423>
- Sparkman, O. D. , Penton, Z. , & Kitson, F. G. (2011). *Gas chromatography and mass spectrometry: a practical guide*. Academic press.
- Taherkhani, S. , Valaei, K. , Arazi, H. , & Suzuki, K. (2021). An overview of physical exercise and antioxidant supplementation influences on skeletal muscle oxidative stress. *Antioxidants*, *10*(10), 1528. <https://doi.org/10.3390/antiox10101528>
- Takikawa, M. , Inoue, S. , Horio, F. , & Tsuda, T. (2010). Dietary anthocyanin-rich bilberry extract ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity via activation of AMP-activated protein kinase in diabetic mice. *The Journal of Nutrition*, *140*(3), 527–533. <https://doi.org/10.3945/jn.109.118216>
- Veza, T. , de Mara n, A. M. , Canet, F. , Díaz-Pozo, P. , Marti, M. , D'Ocon, P. , ... Víctor, V. M. (2021). MicroRNAs and oxidative stress: an intriguing crosstalk to be exploited in the management of type 2 diabetes. *Antioxidants*, *10*(5), 802. <https://doi.org/10.3390/antiox10050802>





- Xu, Y. , Jiang, W. , Zhong, L. , Li, H. , Bai, L. , Chen, X. , ... Zheng, D. (2020). miR-195-5p alleviates acute kidney injury through repression of inflammation and oxidative stress by targeting vascular endothelial growth factor A. *Aging (Albany NY)*, 12(11), 10235. <https://doi.org/10.18632/aging.103160>
- Yang, X. -L. , Cao, C. -Z. , & Zhang, Q. -X. (2021). MiR-195 alleviates oxygen–glucose deprivation/reperfusion-induced cell apoptosis via inhibition of IKK $\alpha$ -mediated NF- $\kappa$ B pathway. *International Journal of Neuroscience*, 131(8), 755–764. <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1754212>
- Yosefi, A. , Abedi, B. , & Sayyah, M. (2017). Effect of eight weeks of aerobic training with Moqlenjan supplementation on lipid profile and glycemic indices of overweight men. *Report of Health Care*, 3(3), 71–80. [In Persian]
- Zheng, D. , Ma, J. , Yu, Y. , Li, M. , Ni, R. , Wang, G. , ... Lacefield, J. C. (2015). Silencing of miR-195 reduces diabetic cardiomyopathy in C57BL/6 mice. *Diabetologia*, 58, 1949–1958. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3622-8>
- Zhu, L. -L. , Wang, H. -Y. , & Tang, T. (2021). Effects of miR-195 on diabetic nephropathy rats through targeting TLR4 and blocking NF- $\kappa$ B pathway. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 25(3). [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202102\\_24860](https://doi.org/10.26355/eurrev_202102_24860)