



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 Piralaity^{1*}, Gholamreza Hamidian², Zahra Mehri Rokh³, Alireza Rashidpour⁴, Morteza Nikkhesa⁵

1. Associate Professor at Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran.
2. Associate Professor at Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran.
3. MSc in Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran.
4. PhD Student in Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Science, University of Tabriz, Tabriz, Iran.
5. PhD in Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Science, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

Extended Abstract

Background and Aim: Cardiovascular diseases linked to diabetes are among the leading causes of mortality worldwide (1). According to the latest global data from the International Diabetes Federation (IDF) in 2019, approximately 463 million people are living with diabetes. This figure is expected to rise substantially by 2045, with projected increases of 143% in Africa, 96% in the Middle East and North Africa, 74% in Southeast Asia, and 55% in South and Central America (2).

Recently, microRNAs have emerged as promising therapeutic targets for diabetes-induced cardiovascular complications (3). Research indicates that dysregulated microRNA expression is associated with various pathological conditions of the myocardium, including hypertrophy, fibrosis, apoptosis, arrhythmia, and heart failure (4). Notably, miR-195 has been associated with cardiac failure and hypertrophy, with its inhibition preventing apoptosis in palmitate-stimulated cardiomyocytes while its overexpression leads to cardiac failure and hypertrophy (5).

The interaction between miR-195 and oxidative stress in diabetes suggests a bidirectional relationship, where oxidative stress influences miR-195 biogenesis and function, while dysregulated miR-195 expression exacerbates oxidative stress levels. Gaining a deeper understanding of miR-195's role in oxidative stress could offer valuable insights into the pathogenesis of diabetes and its complications, potentially paving the way for targeted therapeutic interventions.

Cite this article:

Piralaity E, Hamidian GR, Mehri Rokh Z, Rashidpour A, Nikkhesa M. 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. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2025;13(33):62-77.

*Corresponding Author Address: Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran;
Email: epiralaity@tabrizu.ac.ir

 <https://doi.org/10.22077/jpsbs.2024.7037.1842>



Materials and Methods: This experimental-applied intervention study was conducted at the Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, between April to August 2023. Twenty-four male Wistar rats (weight: 200 ± 20 g, age: 8 weeks) were randomly assigned to four groups ($n=6$ per group): diabetic control (DC), diabetic + supplementation (DS), diabetic + exercise (DE), and diabetic + supplementation + exercise (DSE). The animals were housed in polyethylene cages under controlled conditions, including a temperature of $20\text{--}22^\circ\text{C}$, a 12:12-hour light-dark cycle, and humidity levels of 55–65%. Type II diabetes was induced by feeding the rats a high-fat diet (60% fat) for two weeks, followed by an intraperitoneal injection of streptozotocin (35 mg/kg body weight). Diabetes was confirmed when fasting blood glucose levels exceeded 250 mg/dL.

The exercise protocol involved treadmill running for eight weeks, five days per week. Each session consisted of a five-minute warm-up and cool-down period, with the main exercise intensity progressively increasing from 18 to 24 m/min over 30–60 minutes (26). The supplemented groups received a daily oral gavage of hydroalcoholic Qaraqat fruit extract (250 mg/kg body weight).

For tissue analysis, the rats were anesthetized with a combination of ketamine (90 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg) after 12–14 hours of fasting period. Cardiac tissue samples were collected for miR-195 expression analysis using real-time PCR. Blood glucose levels were measured using the glucose oxidase method, while insulin concentrations were determined via ELISA. Insulin resistance was calculated using the HOMA-IR formula.

Findings: The eight-week intervention period led to significant improvements across multiple parameters.

Glycemic Control: Fasting blood glucose levels significantly decreased in all intervention groups compared to the diabetic control group ($p=0.001$), with the combined intervention group showing the greatest reduction. Both supplementation groups demonstrated better glycemic control than the exercise-only group.

Insulin Parameters: Insulin levels were significantly reduced in the supplementation groups compared to both the diabetic control and exercise-only groups ($p=0.001$, $p=0.002$, respectively). Insulin resistance (HOMA-IR) significantly decreased in all intervention groups compared to the diabetic control group ($p=0.001$), with the combined intervention showing the most favorable effects on insulin sensitivity.

Cardiac miR-195 Expression: A significant decrease in miR-195 expression was observed in all intervention groups compared to the diabetic control group ($p=0.001$, $p=0.01$, $p=0.001$ for the supplementation, exercise, and combined groups, respectively). The combined intervention group demonstrated a more pronounced reduction in miR-195 expression than the exercise-only group ($p=0.02$). Additionally, supplementation alone had a stronger effect on miR-195 expression compared to exercise alone (Fig 1).

Body Weight and Physical Parameters: The exercise groups showed better weight management compared to the non-exercise groups. No adverse effects were observed in any of the intervention groups, and all interventions were well tolerated by the animals.

Conclusion: The findings of this study demonstrate that both aerobic exercise and Qaraqat supplementation, whether administered separately or in combination, could effectively improve glycemic indices and reduce miR-195 expression in the cardiac tissue of type II diabetic rats. Notably, the combined intervention exhibited a more pronounced effect on cardiac miR-195 expression compared to individual treatments, suggesting a potential synergistic effect.

The significant reduction in miR-195 expression, particularly in the combined intervention group, highlights a possible protective mechanism against diabetes-induced cardiac complications. This effect, alongside improved glycemic control and enhanced insulin sensitivity, suggests that the integration of aerobic exercise with Qaraqat supplementation could serve as a comprehensive

therapeutic strategy for managing type II diabetes and mitigating its cardiovascular complications.

These findings carry important clinical implications, indicating that incorporating regular aerobic exercise with Qaraqat supplementation may provide an effective approach for diabetes management and cardiovascular disease prevention.

Keywords: Aerobic Training, miR-195, Qaraqat, Type II Diabetes, Cardiac Tissue.

Ethical Considerations: This study was conducted following laboratory animal work guidelines and with approval from the University of Tabriz Ethics Committee (IR.TABRIZU.REC.1402.022). All procedures were performed in accordance with ethical standards for animal research.

Funding: No external funding was received for this research.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Relative Expression of miR-195 in Cardiac Tissue

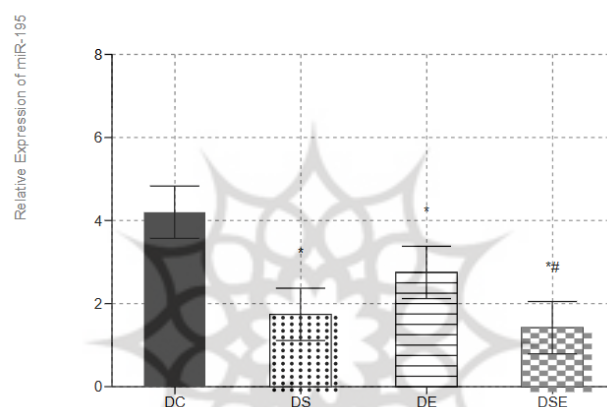


Figure 1. Relative expression of miR-195 in cardiac tissue across different intervention groups. Values are presented as mean $\pm$ SD. $p < 0.05$ compared to diabetic control group, $\#p < 0.05$ compared to exercise-only group.

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
رتال جامع علوم انسانی



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

الهه پیرعلائی^{۱*}، غلامرضا حمیدیان^۲، زهرا مهری‌رخ^۳، علیرضا رشیدپور^۴، مرتضی نیک‌خصال^۵

۱. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

۲. دانشیار گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

۳. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

۴. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

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

چکیده

زمینه و هدف: میکرو RNAها و مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی به‌عنوان اهداف درمانی بالقوه برای عوارض قلبی‌عروقی و هایپرگلیسمی ناشی از دیابت مطرح شده‌اند. این مطالعه به بررسی اثر تمرین هوازی همراه با عصاره هیدروآلکلی میوه قره‌قات بر شاخص‌های گلیسمیک و بیان miR-195 در بافت قلبی رت‌های مبتلا به دیابت نوع دو پرداخته است. **روش تحقیق:** تعداد ۲۴ موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار (میانگین وزنی 200 ± 20 گرم و سن هشت هفته) به‌طور تصادفی به چهار گروه کنترل دیابتی، دیابتی+مکمل، دیابتی+تمرین، و دیابتی+مکمل+تمرین تقسیم شدند. دیابت نوع دو با تغذیه رژیم پرچرب و تزریق استرپتوزوتوسین القا شد. گروه‌های دریافت‌کننده مکمل، روزانه ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از وزن بدن عصاره قره‌قات دریافت کردند. پروتکل تمرینی شامل دویدن روی نوارگردان با سرعت ۱۸ تا ۲۴ متر در دقیقه، به مدت ۳۰ تا ۶۰ دقیقه به مدت هشت هفته و پنج روز در هفته اجرا شد. پس از پایان مداخله، 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 $p < 0.05$ استفاده شد. **یافته‌ها:** پس از هشت هفته مداخله، گلوکز خون ناشتا و مقاومت به انسولین در تمامی گروه‌های مداخله نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش معنی‌داری نشان داد ($p = 0.001$). سطح انسولین در گروه‌های دریافت‌کننده مکمل نسبت به گروه‌های دیابتی و تمرین به‌تنهایی، به‌طور معنی‌داری کاهش یافت (به ترتیب با $p = 0.002$ ، $p = 0.001$). بیان miR-195 در تمامی گروه‌های دیابتی+مکمل، دیابتی+تمرین و دیابتی+مکمل+تمرین؛ نسبت به گروه کنترل دیابتی، کاهش معنی‌داری داشت (به ترتیب با $p = 0.001$ ، $p = 0.001$ ، $p = 0.001$). **نتیجه‌گیری:** هر دو مداخله تمرین هوازی و مکمل‌دهی قره‌قات باعث بهبود شاخص‌های گلیسمیک و بیان miR-195 می‌شوند؛ و ترکیب مکمل‌دهی قره‌قات با تمرین هوازی اثرات مطلوب‌تری بر بیان miR-195 بافت قلبی موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو دارد.

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

مقدمه

دهد (۱۱). درک نقش miR-195 در فشار اکسیداتیو ممکن است بینش‌هایی را در مورد پاتوژنز دیابت و عوارض آن ارائه دهد و به‌طور بالقوه، منجر به توسعه مداخلات درمانی هدفمند شود (۱۲، ۱۳).

به‌طور 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 به‌دلیل اثرات مفید آن بر نیمرخ گلیسمیک و چربی (۱۴) و کاهش فشار اکسیداتیو (۱۵)، یک استراتژی درمانی پذیرفته شده در بیماران مبتلاء به دیابت نوع دو (T2DM) در نظر گرفته می‌شود. علاوه بر این، اثربخشی ورزش منظم با افزایش عوامل آنتی‌اکسیدانی و احتمالاً نورونز، در حفظ و بهبود عملکرد قلب موثر است (۱۶). برعکس، نشان داده شده است که ورزش، مصرف اکسیژن را افزایش می‌دهد و باعث تشکیل رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن^۳ (ROS) می‌شود. علاوه بر این، خستگی ناشی از تمرینات هوازی نیز با فشار اکسیداتیو و تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن همراه است (۱۷).

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^۴ (OGD) نقش دارد (۱۸). این مطالعه نشان داد که بیان بیش از حد miR-195 دارای اثر تکثیر و ضدآپوپتوزی در سلول‌های اندوتلیال تیمار شده با OGD است و این کار را به‌طور بالقوه از طریق هدف قرار دادن مسیر عامل هسته‌ای کاپا-بی^۵ (NF-kB) با واسطه کیناز مهارکننده کاپا-بی آلفا^۶ (IKK) انجام می‌دهد. مطالعه دیگری مکانیسم تنظیمی miR-195-5p/SGK1/Nedd4-2/hERG را در کاردیومیوسیت‌های موش تحت فشار با گلوکز بالا مورد بررسی قرار داده است (۱۹). 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 شی^۷ و دیگران (۲۰۲۰) نشان داد که تمرینات استقامتی منظم بیان mi-croRNAs در گردش را تغییر می‌دهد، از جمله miR-532-5p که در تعدیل پاسخ متابولیک به در دسترس بودن

بیماری‌های قلبی-عروقی مرتبط با دیابت به‌عنوان یکی از عوامل اصلی مرگ‌ومیر در سطح جهانی شناخته شده‌اند. (۱). در سال ۲۰۱۹، آخرین داده‌های جهانی از فدراسیون بین‌المللی دیابت^۱ (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 (۲). اخیراً microRNAs به‌عنوان اهداف درمانی جدید برای عوارض قلبی-عروقی ناشی از دیابت پیشنهاد شده‌اند (۳). طبق مطالعات، بیان تنظیم نشده microRNAs با تعدادی از شرایط پاتولوژیک میوکارد از جمله هایپرتروفی، فیبروز، آپوپتوز، آریتمی و نارسایی قلبی همراه است (۴، ۵). در همین راستا مطالعات قبلی نشان داده‌اند که miR-195 با نارسایی و هایپرتروفی قلبی مرتبط است (۶، ۷) مهار miR-195 از آپوپتوز در کاردیومیوسیت‌های تحریک شده با پالمیتات جلوگیری می‌کند و بیان بیش از حد آن، باعث نارسایی و هایپرتروفی قلبی می‌شود (۳). غیرفعال‌سازی miR-195 با مداخله دارویی، هایپرتروفی میوکارد را کاهش می‌دهد و جریان خون کرور و عملکرد میوکارد را در دیابت حداقل تا حدی با کاهش آسیب اکسیداتیو، مهار آپوپتوز، توسعه رگ‌زایی و کاهش فیبروز، بهبود می‌بخشد (۳، ۸). بنابراین، miR-195 ممکن است یک هدف درمانی جایگزین برای بیماری‌های قلبی-دیابتی باشد (۳، ۸). گزارش‌های قبلی نشان داده‌اند که miR-195 در تنظیم فشار اکسیداتیو ناشی از دیابت نقش دارد (۳، ۸). به عبارت دیگر، افزایش سطح بیان miR-195 در دیابت ممکن است باعث تشدید فشار اکسیداتیو، التهاب و آسیب به بافت‌های اندوتلیال شود (۹). علاوه بر این، miR-195 با پاسخ سلولی به فشار ناشی از گونه‌های اکسیژن فعال (در دیابت) همراه است (۱۰). تعامل متقابل بین miR-195 و فشار اکسیداتیو در دیابت نشان می‌دهد که فشار اکسیداتیو بر بیوزنز و عملکرد miR-195 تأثیر می‌گذارد، در حالی که اختلال در بیان miR-195 می‌تواند سطوح فشار اکسیداتیو را افزایش

1. International diabetes federation

2. Type-2 diabetes mellitus

3. Reactive oxygen species

4. Oxygen-glucose deprivation

5. Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

6. Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase

subunit alpha

7. Shi

در بافت قلبی موش‌های صحرایی مبتلا به T2DM شود یا خیر؟ بر اساس جستجوهای انجام‌شده، مطالعه‌ای که تاکنون به‌طور خاص این موضوع را بررسی کرده باشد، گزارش نشده است. بنابراین، هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر تمرین هوازی دوییدن همراه با مصرف عصاره هیدروالکلی میوه قره‌قات بر شاخص‌های گلیسمیک و بیان miR-195 در بافت قلبی موش‌های صحرایی مبتلا به T2DM بود.

روش تحقیق

طرح پژوهش: این مطالعه یک مداخله تجربی-کاربردی در قالب طرح پس آزمون تک عاملی چند گروهی با گروه‌های کنترل، در دانشکده دامپزشکی دانشگاه تبریز از فروردین تا مرداد ۱۴۰۲ بر اساس آیین نامه نحوه کار با حیوانات آزمایشگاهی و پس از تایید کمیته اخلاق دانشگاه تبریز (با شناسه IR. TABRIZU. REC. 1402. 022) اجرا شد. در مطالعه حاضر، موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی 20 ± 20 گرم و سن هشت هفته در مرکز اصلاح نژاد دام دانشکده دامپزشکی دانشگاه تبریز مورد استفاده قرار گرفتند. ۲۴ موش صحرایی به‌طور تصادفی به چهار گروه (n=۶ 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 پلی اتیلن نگه‌داری شدند. دمای محیط ۲۲-۲۰ درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت هوا ۵۵-۶۵ درصد تنظیم شد. در طول دوره، غذای موش‌ها به شکل پلت‌های استاندارد (ذرت، کازین، 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 داده شد (جدول یک). سپس تزریق درون صفاقی استرپتوزوسین به میزان ۳۵ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن حل شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار (PH=۴/۵)، بعد از شش ساعت ناشتایی

گلوکز بالا نقش دارد (۲۰). این یافته‌ها نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی می‌تواند بر متابولیسم miR-195 و گلوکز تأثیر بگذارد و به‌طور بالقوه، بینش‌های جدیدی را در مورد توسعه استراتژی‌های تشخیصی و درمانی برای شرایطی مانند T2DM ارائه می‌کند.

ارتباط بین T2DM و miR-195 از طریق مسیرهای التهابی و فشار اکسیداتیو مشترک است که در صورت کنترل نشدن، می‌تواند به عوارض قلبی-عروقی منجر شود. گرچه فعالیت ورزشی برای بیماران مبتلا به T2DM ضروری است، اما اجرای نامناسب آن می‌تواند موجب تشدید التهاب و فشار اکسیداتیو شده و در نتیجه، به آسیب بافت‌های حیاتی، به‌ویژه سیستم قلبی-عروقی منجر شود. بنابراین، استفاده از مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی می‌تواند به عنوان یک راهکار محافظتی مطرح باشد (۲۱).

مصرف مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی می‌تواند در کاهش استرس اکسیداتیو در شرایط T2DM مؤثر باشد. یکی از مکمل‌های گیاهی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی بالا که اخیراً مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته، قره‌قات است. این گیاه حاوی ترکیبات فنلی متنوع و اسیدهای فنولیک منحصر به فردی است که می‌تواند به عنوان یک عامل آنتی‌اکسیدانی عمل کند (۲۲). شواهد تجربی نشان داده‌اند که مصرف قره‌قات می‌تواند به کاهش سطح گلوکز و تری‌گلیسیرید خون در بیماران مبتلا به T2DM کمک کند (۲۳). مکانیسم‌های پیشنهادی برای این اثرات شامل مهار جذب گلوکز در روده، مهار گلوکونوژنز کبدی، کاهش تجزیه گلیکوژن و افزایش برداشت گلوکز توسط سلول‌ها است (۱۵). علاوه بر این، افزایش ترشح انسولین از سلول‌های بتا نیز به عنوان یک مکانیسم احتمالی مطرح شده است (۲۴). با این حال، بر اساس بررسی‌های ما، تاکنون مطالعه‌ای به‌طور خاص اثرات مکمل‌یاری قره‌قات همراه یا بدون تمرین هوازی بر miR-195 در بافت قلبی موش‌های صحرایی مبتلا به T2DM را ارزیابی نکرده است.

با توجه به اثرات نامطلوب miR-195 در بافت قلبی افراد مبتلا به T2DM و از سوی دیگر، نقش آنتی‌اکسیدانی تمرین هوازی و مکمل‌یاری با قره‌قات، این پرسش مطرح می‌شود که آیا ترکیب تمرین هوازی دوییدن با مصرف مکمل قره‌قات می‌تواند منجر به کاهش بیان miR-195

اعمال گردید. گلوکز خون ناشتای ۷۲ ساعت پس از تزریق تشخیص داده شد (۲۵). اندازه‌گیری شد (گلوکز خون بالای ۲۵۰ به معنای T2DM)

جدول ۱. ترکیب رژیم غذایی استاندارد موش‌های صحرایی به‌ازای هر ۱۰۰ گرم از پلت

پروتئین (درصد)	کربوهیدرات (درصد)	چربی (درصد)	% کالری (کیلوکالری / گرم)
۲۳	۵۰/۳	۵/۱	۳/۱
۲۴	۴۱	۵۴	۴/۸
۲۴	۲۶	۳۵	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	دیابتی + مکمل + تمرین
وزن موش‌های صحرایی (گرم)	پیش آزمون	۲۵۴/۴۳ $\pm$ ۱۷/۸۵	۲۵۱/۸۶ $\pm$ ۸/۷۰	۲۵۳/۸۹ $\pm$ ۱۷/۲۲	۲۵۶/۱۶ $\pm$ ۵/۴۵
	پس آزمون	۳۴۵/۹۱ $\pm$ ۳۸/۱۷	۳۵۴/۴۲ $\pm$ ۳۵/۲۸	۳۲۰/۱۸ $\pm$ ۱۷/۱۲	۳۱۸/۱۲ $\pm$ ۵۴/۰۸

صوتی استفاده شد. علاوه بر این، موش‌های گروه کنترل نیز در طول هشت هفته، برای آشنایی با نوارگردان، بدون حرکت روی دستگاه قرار گرفتند (۲۷).

تهیه عصاره هیدرو-آلکلی قره‌قات: برای تهیه عصاره هیدرو-آلکلی 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. برای تعیین ترکیبات موجود در عصاره از دستگاه کروماتوگراف گازی اسپکترومتر جرمی^۱ (GC/MC)، طبق پروتکل‌های مربوطه استفاده شد (۲۸). سپس عصاره

نحوه اجرای برنامه تمرینی: گروه‌های تمرین هوازی، برنامه تمرینی خود را به مدت هشت هفته، پنج روز در هفته، روی نوارگردان انجام دادند (جدول سه). هر جلسه با یک مرحله گرم کردن پنج دقیقه‌ای آغاز شد که طی آن، موش‌ها با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و شیب صفر درجه روی نوارگردان حرکت می‌کردند. در پایان هر جلسه، یک مرحله سرد کردن پنج دقیقه‌ای در نظر گرفته شد که طی آن، سرعت نوارگردان به‌صورت تدریجی کاهش یافته و به مقدار اولیه بازمی‌گشت (۲۶). برای تحریک موش‌ها به دویدن، از محرک صوتی (ضربه به دیواره نوارگردان) استفاده شد. در جلسات اولیه، ترکیبی از محرک الکتریکی با ولتاژ پایین و محرک صوتی برای شرطی‌سازی موش‌ها به کار رفت. با این حال، در جلسات بعدی و به‌منظور رعایت اصول اخلاقی در پژوهش‌های حیوانی، تنها از محرک

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

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 (شرکت آپلاید بایوسستمز، فوستر سیتی، کالیفرنیا، ایالات متحده آمریکا^۱) و کیت سایبرگرین^۲ انجام شد. سطوح بیان نسبی RNA با استفاده از مقادیر سیکل آستانه^۳ (Ct) محاسبه گردید و سطح بیان ژن هدف با توجه به ژن مرجع کنترل U6 نرمال شد.

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 مرکودیا^۴ با روش ایمنی‌سنجی مبتنی بر روش الیزای ساندویچی اندازه‌گیری شد. برای محاسبه مقادیر مقاومت به انسولین از فرمول HOMA-IR به صورت زیر استفاده شد (۲۷).

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

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 چهار) کاهش معنی‌داری در گروه‌های مورد مطالعه با گروه دیابتی و نیز در گروه دیابتی+مکمل+تمرین نسبت به گروه دیابتی+تمرین مشاهده شد ($p < 0.05$).

بحث

براساس نتایج مطالعه حاضر، مقادیر گلوکز خون ناشتا در گروه دیابتی به‌طور معنی‌داری بالاتر از سایر گروه‌ها بود. مداخله تمرین هوازی، مکمل‌دهی قره‌قات و ترکیب این دو روش به‌مدت هشت هفته، منجر به کاهش معنی‌دار گلوکز خون ناشتا در موش‌های صحرایی مبتلا به T2DM شد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که هر دو مداخله به‌تنهایی یا به‌صورت ترکیبی، تأثیر مثبتی بر کنترل گلیسمیک دارند. با این حال، بررسی مقادیر انسولین خون ناشتا نشان داد که تمرین هوازی به‌تنهایی تغییر معنی‌داری در این شاخص نسبت به گروه کنترل دیابتی ایجاد نکرد. در مقابل، مصرف مکمل قره‌قات، چه به‌صورت مستقل و چه در ترکیب با تمرین هوازی، منجر به کاهش معنی‌دار مقادیر انسولین

گیاه با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم از وزن بدن روزانه به صورت گاوژ به موش‌های صحرایی خوراند 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 کارآزموده بی‌هوش و جراحی شدند (۲۷). 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،

روش‌های آماری: توزیع طبیعی داده‌ها از طریق آزمون شاپیرو-ویلک^۵ تایید شد. سپس از آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه به منظور تفاوت‌های بین گروهی و به دنبال آن، از آزمون تعقیبی بونفرونی^۶ برای مشاهده تفاوت‌های زوجی استفاده شد. تمامی تحلیل‌ها در سطح معنی‌داری $p < 0.05$ و با استفاده از نرم افزار SPSS (نسخه ۲۶) صورت گرفت.

یافته‌ها

با توجه به نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه (جدول چهار)، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها در شاخص‌های گلوکز خون ناشتا ($F_{3,19} = 209.49$, $p < 0.001$)؛ انسولین ($F_{3,19} = 31.87$, $p < 0.001$)؛ مقاومت به انسولین ($F_{3,19} = 19.33$, $p < 0.001$)؛ miR-195 ($F_{3,19} = 103.27$) مشاهده شد؛ لذا آزمون تعقیبی بونفرونی به منظور مشاهده محل‌های اختلاف، مورد استفاده قرار گرفت.

با توجه به آزمون تعقیبی بونفرونی (جدول پنج)، کاهش معنی‌دار مقادیر گلوکز خون ناشتا (شکل یک) و مقاومت به انسولین (شکل سه) در گروه‌های مداخله نسبت به گروه دیابتی مشاهده شد ($p < 0.01$). همچنین کاهش معنی‌داری در مقادیر انسولین خون (شکل دو) در گروه‌های

1. Applied Biosystems, Foster City, CA, USA

2. SYBR Premix Ex Taq

3. Cycle of threshold

4. Mercodia

5. Shapiro-Wilk

6. Bonferroni

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

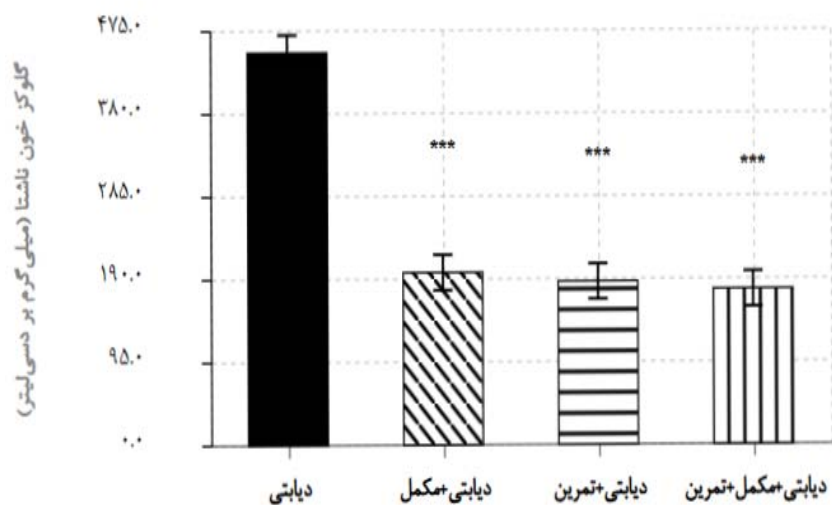
شاخص	منبع	جمع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربع	F	P
گلوکز خون ناشتا (میلی گرم بر دسی لیتر)	بین گروه	۲۵۹۲۹۵/۳۵	۳	۸۶۴۳۱/۷۸	۲۰۹/۴۹	۰/۰۰۱*
	درون گروه	۶۶۰۱/۲۰۰	۱۶	۴۱۲/۵۷		
	کل	۲۶۵۸۹۶/۵۵	۱۹			
انسولین خون ناشتا (میکرو واحد بر میلی لیتر)	بین گروه	۴/۰۱	۳	۱/۳۳	۳۱/۸۶	۰/۰۰۱*
	درون گروه	۰/۶۷	۱۶	۰/۰۴۲		
	کل	۴/۶۸۳	۱۹			
HOMA-IR	بین گروه	۱۷/۰۲	۳	۵/۶۷	۱۰۳/۲۷	۰/۰۰۱*
	درون گروه	۰/۸۷	۱۶	۰/۰۵۵		
	کل	۱۷/۹۰	۱۹			
بیان نسبی miR-195	بین گروه	۲۳/۴۶	۳	۷/۸۲	۱۹/۳۲	۰/۰۰۱*
	درون گروه	۶/۴۷	۱۶	۰/۴۰		
	کل	۲۹/۹۴	۱۹			

* نشانه تفاوت معنی دار بین گروه‌ها در سطح $P \leq 0/05$.

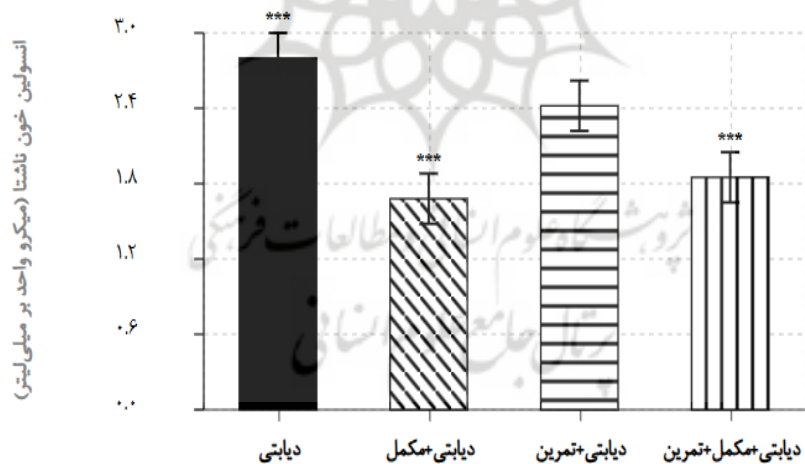
جدول ۵. نتایج حاصل از آزمون تعقیبی بونفرونی به منظور بررسی محل تفاوت‌های بین گروهی

شاخص‌ها	گروه‌ها	اختلاف میانگین	P
گلوکز خون ناشتا (میلی گرم/دسی لیتر)	دیابتی	دیابتی+مکمل	۰/۰۰۱*
		دیابتی+تمرین	۰/۰۰۱*
		دیابتی+مکمل+تمرین	۰/۰۰۱*
	دیابتی+مکمل	دیابتی+تمرین	۱/۰۰
		دیابتی+مکمل+تمرین	۰/۸۸۰
		دیابتی+مکمل+تمرین	۱/۰۰
انسولین خون ناشتا (میکرو واحد در میلی لیتر)	دیابتی	دیابتی+مکمل	۰/۰۰۱*
		دیابتی+تمرین	۰/۵۶
		دیابتی+مکمل+تمرین	۰/۰۰۱*
	دیابتی+مکمل	دیابتی+تمرین	۰/۰۰۱*
		دیابتی+مکمل+تمرین	۱/۰۰
		دیابتی+مکمل+تمرین	۰/۰۰۲*
HOMA-IR	دیابتی	دیابتی+مکمل	۰/۰۰۱*
		دیابتی+تمرین	۰/۰۰۱*
		دیابتی+مکمل+تمرین	۰/۰۰۱*
	دیابتی+مکمل	دیابتی+تمرین	۱/۰۰
		دیابتی+مکمل+تمرین	۱/۰۰
		دیابتی+مکمل+تمرین	۰/۹۲
بیان نسبی miR-195	دیابتی	دیابتی+مکمل	۰/۰۰۱*
		دیابتی+تمرین	۰/۰۱*
		دیابتی+مکمل+تمرین	۰/۰۰۱*
	دیابتی+مکمل	دیابتی+تمرین	۰/۱۳
		دیابتی+مکمل+تمرین	۱/۰۰
		دیابتی+مکمل+تمرین	۰/۰۲*

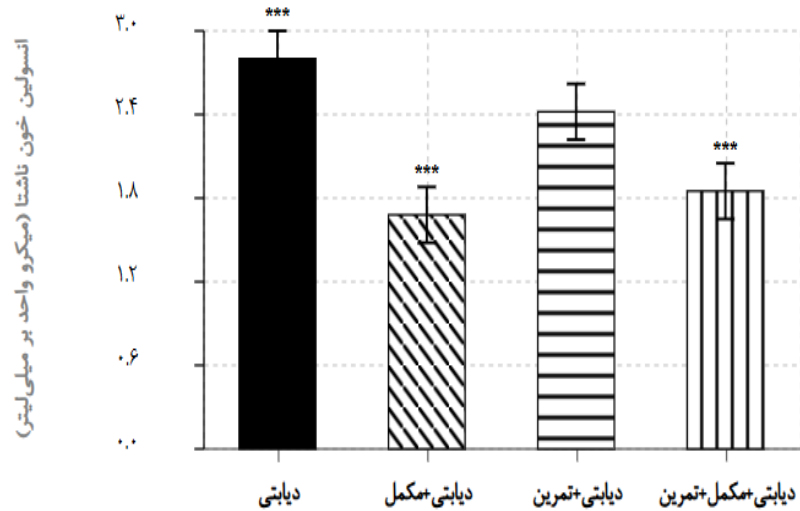
* نشانه تفاوت معنی دار بین گروه‌ها در سطح $P \leq 0/05$.



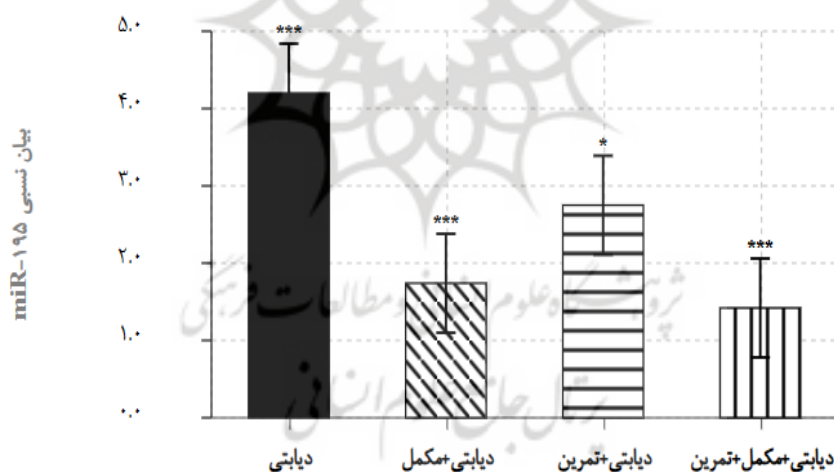
شکل ۱. مقایسه اثر مکمل و تمرین بر سطح گلوکز خون ناشتا در موش‌های صحرایی دیابتی. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد میانگین (SEM) نمایش داده شده‌اند. *** نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل دیابتی در سطح $p < 0.001$ است.



شکل ۲. مقایسه اثر مکمل و تمرین بر سطح انسولین خون ناشتا در موش‌های صحرایی دیابتی. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد میانگین (SEM) نمایش داده شده‌اند. *** نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل دیابتی در سطح $p < 0.001$ است.



شکل ۳. مقایسه اثر مکمل و تمرین هوازی بر شاخص مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی دیابتی. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد میانگین (SEM) نمایش داده شده‌اند. *** نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل دیابتی در سطح $p < 0.001$ است.



شکل ۴. مقایسه اثر مکمل و تمرین هوازی بر بیان نسبی miR-195 در موش‌های صحرایی دیابتی. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد میانگین (SEM) نمایش داده شده‌اند. * نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل دیابتی در سطح $p < 0.05$; *** نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل دیابتی در سطح $p < 0.001$.

در بهبود وضعیت انسولین مؤثر باشد که احتمالاً ناشی از اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی ترکیبات فعال آن است. همچنین، مطالعه حاضر نشان داد که مقاومت به انسولین در موش‌های دیابتی به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است،

این نتایج نشان می‌دهد که اگرچه تمرین هوازی تأثیر قابل توجهی بر کاهش گلوکز خون دارد، اما به‌تنهایی قادر به کاهش معنی‌دار سطح انسولین ناشتا نبود. در مقابل، مکمل قره‌قات توانست

صحرایی مبتلاء به T2DM نسبت به سایر گروه‌ها بالاتر بود. در واقع مکمل‌دهی قره‌قات یا تمرین هوازی دوییدن 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 دوییدن ترکیب (گروه دیابتی+مکمل+تمرین) شد، باعث کاهش معنی‌دار بیان miR-195 نسبت به گروه تمرین هوازی دوییدن به تنهایی (گروه دیابتی+تمرین) و نه گروه مکمل‌دهی قره‌قات به تنهایی (گروه دیابتی+مکمل) گردید. به عبارتی دیگر، کاهش بیان miR-195 هنگام ترکیب تمرین هوازی دوییدن و مکمل‌دهی قره‌قات، بیشتر بود.

در هر حال، طبق جستجوهای ما مطالعه‌ای برای بررسی اثر ترکیبی تمرین هوازی دوییدن 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 فشار اکسیداتیو که منجر به نارسایی قلبی می‌شود، از جمله یکپارچگی و عملکرد میتوکندری، دفاع آنتی‌اکسیدانی، اضافه بار آهن، و مسیرهای بقا، درگیر هستند (۳۵، ۳۶). 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، فشار اکسیداتیو و آسیب قلبی شد (۳۵). سازوکارهای احتمالی مرتبط با آن را می‌توان به تنظیم مثبت گیرنده کموکاین نوع ۴ (CXCR4)، هدف مستقیم miR-195، افزایش سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و متعاقب آن، مهار فعال‌سازی ژانوس کیناز (JAK) / مبدل سیگنال و فعال‌کننده رونویسی (STAT) مرتبط دانست (۳۷). برخلاف این گزارش‌ها، miR-195 با هدف قرار دادن گیرنده‌های شبه گذرگاهی شماره ۴ (TLR4) و مسدود کردن مسیر NF-κB، آزادسازی عوامل التهابی را کاهش داده و از تکثیر ماکروفاژها جلوگیری می‌کند و در نتیجه، علائم موش‌های مبتلاء به نوروپاتی دیابتی را کاهش می‌دهد (۳۸). علاوه بر این، نشان داده شده است که هر دوی تمرین تداومی و

اما این شاخص در اثر تمرین هوازی و مکمل‌دهی قره‌قات، چه به صورت مستقل و چه در ترکیب با یکدیگر، به طور قابل توجهی کاهش یافت. این یافته حاکی از آن است که هر دو مداخله می‌توانند نقش مهمی در بهبود حساسیت به انسولین ایفا کنند.

همراستا با نتایج مطالعه حاضر، اغلب مطالعات قبلی اثر فعالیت ورزشی بر کاهش مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی مبتلا به T2DM را نشان داده‌اند (۲۹، ۳۰). طبق برخی از مطالعات تمرین هوازی همراه با مکمل قره‌قات منجر به کاهش بیشتر چربی، تری‌گلیسیرید، کلسترول، لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL) و مقاومت به انسولین؛ و همچنین افزایش بالاتر لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) در مقایسه با تمرین هوازی و مصرف مکمل به تنهایی می‌شود (۳۱). 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 دارند؛ هرچند که اثرات ترکیب مکمل‌دهی قره‌قات و تمرین هوازی بیشتر بود (۳۲). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که هم ورزش هوازی و هم مکمل قره‌قات می‌تواند به طور مؤثری شاخص‌های گلیسمی را در افراد دیابتی کاهش دهد. علاوه بر این، فعال‌سازی مسیر پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونوفسفات (AMPK) به عنوان یکی از مکانیسم‌های کلیدی در کاهش مقاومت به انسولین از طریق مصرف مکمل قره‌قات در موش‌های مبتلا به T2DM گزارش شده است (۳۳). ترکیبات زیست‌فعال موجود در قره‌قات، از جمله آنتوسیانین‌ها، اسید کلروژنیک و میریستین، می‌توانند از طریق مسیرهای مختلف در کاهش هایپرگلیسمی نقش داشته باشند. اسید کلروژنیک احتمالاً با مهار فرآیند گلوکونوژنز در کبد و کاهش جذب گلوکز از دستگاه گوارش، موجب کاهش قند خون می‌شود. همچنین، میریستین ممکن است از طریق تقویت مصرف گلوکز و مهار جذب آن در دستگاه گوارش، در تنظیم سطح گلوکز خون مؤثر باشد (۳۴).

از سوی دیگر، بیان miR-195 در بافت قلبی موش‌های

1. Low-density lipoproteins
2. High-density lipoproteins
3. C-X-C chemokine receptor type 4

4. Superoxide dismutase
5. Janus kinase
6. Signal transducer and activator of transcrip-

tion
7. Toll-like receptor 4

بر بهبود شاخص‌های گلیسمیک (گلوکز خون ناشتا، انسولین و مقاومت به انسولین) و کاهش بیان miR-195 در بافت قلب موش‌های صحرایی T2DM دارد. با این حال، اثرات ترکیبی تمرین هوازی و مکمل‌یاری قره‌قات نسبت به کاربرد مجزای هر یک از این مداخلات، منجر به پاسخ‌های سازگاری بیشتری در کاهش بیان miR-195 و بهبود شاخص‌های گلیسمیک می‌گردد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که ترکیب تمرین هوازی با مکمل عصاره هیدروالکلی میوه قره‌قات می‌تواند به عنوان یک رویکرد درمانی موثر در مدیریت T2DM و عوارض قلبی ناشی از آن مورد توجه قرار گیرد. با این وجود، مطالعات بیشتری برای درک مکانیسم‌های مولکولی دقیق و تعیین دوز بهینه مکمل و شدت مناسب تمرین، مورد نیاز است.

تعارض منافع

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

قدردانی و تشکر

نویسندگان از همکاری صمیمانه آزمایشگاه دانشکده دامپزشکی دانشگاه تبریز در تهیه و نگهداری حیوانات تشکر می‌کند.

تمرین تناوبی شدید در موش‌های مبتلاء به T2DM، منجر به کاهش بیان miR-195 شده و بهبود عملکرد میوکارد را موجب می‌شود (۳۹). 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 ریکاوری در عضلات اسکلتی می‌شود (۴۰). 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 یک، به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد (۴۱). 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 با توجه به یافته‌های پژوهش حاضر، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که هشت هفته تمرین هوازی و مصرف مکمل عصاره هیدروالکلی میوه قره‌قات، چه به صورت مجزا و چه به صورت ترکیبی، تأثیر معنی‌داری

منابع

1. MalekiPooya M, Khansooz M. The response of exercise rehabilitation combined with electrical stimulation on the serum levels of ICAM and VCAM in rats with experimental myocardial infarction. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2023;30(6):127-38. [In Persian]. <http://rjms.iums.ac.ir/article-1-7878-fa.html>
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. 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*. 2019;157:107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
3. Zheng D, Ma J, Yu Y, Li M, Ni R, Wang G, et al. Silencing of miR-195 reduces diabetic cardiomyopathy in C57BL/6 mice. *Diabetologia*. 2015;58:1949-58. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3622-8>
4. Fiedler J, Jazbutyte V, Kirchmaier BC, Gupta SK, Lorenzen J, Hartmann D, et al. MicroRNA-24 regulates vascularity after myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124(6):720-30. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.039008>
5. Li R-C, Tao J, Guo Y-B, Wu H-D, Liu R-F, Bai Y, et al. In vivo suppression of microRNA-24 prevents the transition toward decompensated hypertrophy in aortic-constricted mice. *Circulation Research*. 2013;112(4):601-5. <https://doi.org/10.1161/circresaha.112.300806>

6. Chen H, Untiveros GM, McKee LA, Perez J, Li J, Antin PB, et al. Micro-RNA-195 and-451 regulate the LKB1/AMPK signaling axis by targeting MO25. *PLoS One*. 2012;7(7): e41574. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041574>
7. Porrello ER, Johnson BA, Aurora AB, Simpson E, Nam Y-J, Matkovich SJ, et al. MiR-15 family regulates postnatal mitotic arrest of cardiomyocytes. *Circulation Research*. 2011;109(6):670-9. <https://doi.org/10.1161/circresaha.111.248880>
8. Ding H, Yao J, Xie H, Wang C, Chen J, Wei K, et al. 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*. 2021;12:709123. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.709123>
9. Alzahrani S, Ajwah SM, Alsharif SY, Said E, El-Sherbiny M, Zaitone SA, et al. Isoliquiritigenin downregulates miR-195 and attenuates oxidative stress and inflammation in STZ-induced retinal injury. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2020;393:2375-85. <https://doi.org/10.1007/s00210-023-02742-9>
10. Qadir MMF, Klein D, Álvarez-Cubela S, Domínguez-Bendala J, Pastori RL. The role of microRNAs in diabetes-related oxidative stress. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(21):5423. <https://doi.org/10.3390/ijms20215423>
11. Grieco GE, Brusco N, Licata G, Nigi L, Formichi C, Dotta F, et al. Targeting microRNAs as a therapeutic strategy to reduce oxidative stress in diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(24):6358. <https://doi.org/10.3390/ijms20246358>
12. Vezza T, de Maraón AM, Canet F, Díaz-Pozo P, Marti M, D'Ocon P, et al. MicroRNAs and oxidative stress: an intriguing crosstalk to be exploited in the management of type 2 diabetes. *Antioxidants*. 2021;10(5):802. <https://doi.org/10.3390/antiox10050802>
13. Friedrich J, Krenning G. MicroRNAs linking oxidative stress and diabetes. *Diabetes: Elsevier*; 2020. p. 97-106. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-815776-3.00010-3>
14. Mohammad Rahimi G.R, Attarzadeh Hosseini S.R. Effect of Aerobic Training and Diet on Insulin Resistance and Quality of Life in Type II Diabetic Patients. *Internal Medicine Today*. 2016;22(1):57-64. <https://doi.org/10.18869/acadpub.hms.22.1.57>
15. Feshani AM, Kouhsari SM, Mohammadi S. Vaccinium arctostaphylos, a common herbal medicine in Iran: molecular and biochemical study of its antidiabetic effects on alloxan-diabetic Wistar rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2011;133(1):67-74. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.09.002>
16. Karimiasl A, Ghasemikalateh F, Rahmani A, Norouzi HR. 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*. 2023;10(1):67-82. <https://doi.org/10.52547/joeppa.16.1.104>
17. Moradi S, Habibi A, Shakerian S, Tabande MR. 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*. 2020;19(2):187-201. [In Persian]. <https://doi.org/10.18502/ssu.v27i3.1185>

18. Rowlands DS, Page RA, Sukala WR, Giri M, Ghimbovschi SD, Hayat I, et al. Multi-omic integrated networks connect DNA methylation and miRNA with skeletal muscle plasticity to chronic exercise in Type 2 diabetic obesity. *Physiological Genomics*. 2014;46(20): 747-65. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00024.2014>
19. Yang X-L, Cao C-Z, Zhang Q-X. MiR-195 alleviates oxygen-glucose deprivation/reperfusion-induced cell apoptosis via inhibition of IKK α -mediated NF-KB pathway. *International Journal of Neuroscience*. 2021;131(8):755-64. <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1754212>
20. Shi Y, Yan C, Li Y, Zhang Y, Zhang G, Li M, et al. Expression signature of miRNAs and the potential role of miR-195-5p in high-glucose-treated rat cardiomyocytes. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2020;34(2):e22423. <https://doi.org/10.1002/jbt.22423>
21. Taherkhani S, Valaei K, Arazi H, Suzuki K. An overview of physical exercise and antioxidant supplementation influences on skeletal muscle oxidative stress. *Antioxidants*. 2021;10(10):1528. <https://doi.org/10.3390/antiox10101528>
22. Khoramshahi S, Kordi M, Delfan M, Gaeini A, Safa M. 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*. 2017;18(5):367-398. [In Persian]. <http://ijem.sbmu.ac.ir/article-1-2091-en.pdf>
23. ShafieNik R, Parizad SMR, Zokaei N, Ghorbani A. Effect of hydro-alcoholic extract of *Vaccinium arctostaphylos* on insulin release from rat-isolated langerhans islets. *Koomesh*. 2011;12(4) 447-51. [In Persian].
24. Allen FM. Blueberry leaf extract: physiologic and clinical properties in relation to carbohydrate metabolism. *Journal of the American Medical Association*. 1927;89(19) 1577-81. <https://doi.org/10.1001/jama.1927.02690190015005>
25. Sasidharan SR, Joseph JA, Anandakumar S, Venkatesan V, Ariyattu Madhavan CN, Agarwal A. An experimental approach for selecting appropriate rodent diets for research studies on metabolic disorders. *Biomed Res Int*. 2013;2013. <https://doi.org/10.1155/2013/752870>
26. Nakos I, Kadoglou NPE, Gkeka P, Tzallas AT, Giannakeas N, Tsalikakis DG, et al. Exercise training attenuates the development of cardiac autonomic dysfunction in diabetic rats. *In Vivo*. 2018;32(6):1433-41. <https://doi.org/10.21873/invivo.11396>
27. Dabagh Nikookheslat S, Amirsasan R, Khani M, Nikkhesal M. 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*. 2023;16(1):56-66. <https://doi.org/10.52547/joeppa.16.1.56>
28. Sparkman OD, Penton Z, Kitson FG. Gas chromatography and mass spectrometry: a practical guide: Academic press; 2011. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-373628-4.00002-2>
29. Jayaraman S, Devarajan N, Rajagopal P, Babu S, Ganesan SK, Veeraraghavan VP, et al. β -sitosterol circumvents obesity induced inflammation and insulin resistance by down-regulating IKK β /NF-KB and JNK signaling pathway in adipocytes of type 2 diabetic rats. *Molecules*. 2021;26(7):2101. <https://doi.org/10.3390/molecules26072101>
30. Mani M, Zahra Mehdizadeh T, Hamidreza R, Mohammad Asghari J, Zahra Mirfeizi S. The effects of whortleberry on controlling of blood glucose and lipids in patients with type II diabetes: a randomized controlled trial. *Annals of Military and Health Sciences Research*. 2012;10(3):225-231. [In Persian].

31. Yosefi A, Abedi B, Sayyah M. Effect of eight weeks of aerobic training with Moqlenjan supplementation on lipid profile and glycemic indices of overweight men. Report of Health Care. 2017;3(3):71-80. [In Persian]. https://jrhc.marvdasht.iau.ir/article_2951.html
32. Dabagh S, Nikbakht M. Glycemic control by exercise and *Urtica dioica* Supplements in men with type 2 diabetes. Jundishapur Journal of Chronic Disease Care. 2016;5(1): e31745. [In Persian]. <https://doi.org/10.17795/jjcdc-31745>
33. Takikawa M, Inoue S, Horio F, Tsuda T. Dietary anthocyanin-rich bilberry extract ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity via activation of AMP-activated protein kinase in diabetic mice. The Journal of Nutrition. 2010;140(3):527-33. <https://doi.org/10.3945/jn.109.118216>
34. Kianbakht S, Hajiaghaee R. Anti-hyperglycemic effects of *vaccinium arctostaphylos* L. fruit and leaf extracts in alloxan-induced diabetic rats. Journal of Medicinal Plants. 2013;12(45):43-50. <http://jmp.ir/article-1-108-en.html>
35. Klimczak-Tomaniak D, Haponiuk-Skwarlińska J, Kuch M, Pączek L. Crosstalk between microRNA and oxidative stress in heart failure: A systematic review. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(23):15013. <https://doi.org/10.3390/ijms232315013>
36. Xu Y, Jiang W, Zhong L, Li H, Bai L, Chen X, et al. miR-195-5p alleviates acute kidney injury through repression of inflammation and oxidative stress by targeting vascular endothelial growth factor A. Aging (Albany NY). 2020;12(11):10235. <https://doi.org/10.18632/aging.103160>
37. Shen Y, Zhang W, Lee L, Hong M, Lee M, Chou G, et al. RETRACTED: down-regulated microRNA-195-5p and up-regulated CXCR4 attenuates the heart function injury of heart failure mice via inactivating JAK/STAT pathway. International Immunopharmacology. 2020;82: 106225 <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106225>
38. Zhu L-L, Wang H-Y, Tang T. Effects of miR-195 on diabetic nephropathy rats through targeting TLR4 and blocking NF-KB pathway. European Review for Medical & Pharmacological Sciences. 2021;25(3):1522-1529. https://doi.org/10.26355/eurev_202102_24860
39. Khakdan S, Delfan M, Heydarpour Meymeh M, Kazerouni F, Ghaedi H, Shanaki M, et al. 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. 2020;126(3):250-7. <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1511599>
40. Margolis LM, Carrigan CT, Murphy NE, DiBella MN, Wilson MA, Whitney CC, et al. Carbohydrate intake in recovery from aerobic exercise differentiates skeletal muscle microRNA expression. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2022;323(5): E435-E47. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00110.2022>
41. Saliani N, Kouhsari SM, Izad M. The potential hepatoprotective effect of *Vaccinium arctostaphylos* L. fruit extract in diabetic rat. Cell Journal (Yakhteh). 2023;25(10):717. <https://doi.org/10.22074/CELLJ.2023.2004742.1328>