



Kharazmi University



## The Effect Of Aerobic Exercise And Quercetin Supplementation On Myostatin And Follistatin Levels In The Heart Tissue Of Rats With Type 2 Diabetes

Mohsen Soltani<sup>1</sup> | Ali Barzegari<sup>2</sup> | Saeid Naghibi<sup>3</sup> | Mohammad Hassan Dashti Khavidaki<sup>4</sup>

1. M.Sc. Department of Physical Education ,Payame Noor University, Tehran, Iran.
2. Assistant professor Payame Noor University ,Department of Physical Education ,Payame Noor University, Tehran, Iran.
3. Assistant professor Payame Noor University ,Department of Physical Education ,Payame Noor University, Tehran, Iran.
4. Assistant professor Payame Noor University ,Department of Physical Education ,Payame Noor University, Tehran, Iran.



CrossMark

corresponding author: [ali\\_barzegari@pnu.ac.ir](mailto:ali_barzegari@pnu.ac.ir)

### ARTICLE INFO

#### Article type:

Research Article

#### Article history:

Received: 14 April 2022

Revised: 9 February 2023

Accepted: 29 May 2023

#### Keywords:

Exercise, Diabetes, Follistatin, Myostatin

#### How to Cite:

Soltani, M. Barzegari, A. Naghibi, S. Dashti Khavidaki, M.H. The Effect Of Aerobic Exercise And Quercetin Supplementation On Myostatin And Follistatin Levels In The Heart Tissue Of Rats With Type 2 Diabetes. *Research In Sport Medicine and Technology*, 2023; 13(26): 1-17.

This study aimed to investigate the effect of quercetin supplementation and training on myostatin and follistatin levels in the heart tissue of diabetic rats. Methods: For this purpose, 50 10-week-old male Wistar rats with an average weight of 237±33 grams were randomly divided into five groups of 10 including: healthy control, diabetes, diabetes+supplement, diabetes+exercise, and diabetes+supplement+exercise. The training protocol includes five sessions per week for eight weeks on a treadmill without a special slope. The rodents ran for 60 minutes at a speed of 25 meters per minute in each session and the supplement groups received 50 mg/kg quercetin daily by gavage. The results showed that the difference in myostatin levels among the groups is significant (P=0.001). There was a significant decrease in myostatin levels between exercise+supplement+diabetes group with diabetes (P=0.002). There was also a significant difference between the supplement+diabetes and exercise+diabetes groups (P=0.009). Also, the results showed that the difference in follistatin levels among the groups is significant (P=0.001). The results showed that follistatin levels in the heart tissue increased significantly between the groups of diabetes, exercise+diabetes, supplement+diabetes and exercise+supplements+diabetes with the control group (respectively: P=0.005; P=0.001; P=0.001; P = 0.001). It seems that moderate intensity aerobic exercise and quercetin supplementation have a positive and beneficial effect on the levels of myostatin and follistatin.



Published by Kharazmi University, Tehran, Iran. Copyright(c) The author(s) This is an open access article under e: CC BY-NC license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)



## تأثیر تمرین هوازی و مکمل کوئرتستین بر سطح مایواستاتین و فول استاتین در بافت قلب رت‌های مبتلا به دیابت نوع دو

محسن سلطانی<sup>۱</sup> | علی برزگری<sup>۲\*</sup> | سعید نقیبی<sup>۳</sup> | محمدحسن دشتی خویدکی<sup>۴</sup>

۱. کارشناسی ارشد، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران
  ۲. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران
  ۳. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران
  ۴. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران
- نویسنده مسئول: علی برزگری [ali\\_barzegari@pnu.ac.ir](mailto:ali_barzegari@pnu.ac.ir)

### چکیده

این مطالعه با هدف تأثیر تمرین و مکمل کوئرتستین بر سطح مایواستاتین و فول استاتین در بافت قلب رت‌های دیابتی صورت گرفت. بدین منظور تعداد ۵۰ سر موش نر ویستار ۱۰ هفته‌ای با میانگین وزنی  $237 \pm 23$  گرم به‌طور تصادفی در پنج گروه ۱۰ تایی شامل: کنترل سالم، دیابت، دیابت+مکمل، دیابت+تمرین و دیابت+مکمل+تمرین قرار گرفتند. پروتکل تمرینی شامل پنج جلسه در هفته به مدت هشت هفته روی نوار گردان بدون شیب ویژه جوندگان به مدت ۶۰ دقیقه و با سرعت ۲۵ متر در دقیقه در هر جلسه دویدند و گروه‌های مکمل نیز به صورت گاوآژ روزانه به مقدار ۵۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن کوئرتستین را دریافت کردند. تغییرات مایواستاتین و فول استاتین بافت قلب رت‌ها با استفاده از روش الایزا مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که اختلاف سطوح مایواستاتین در میان گروه‌ها معنی‌دار است ( $P=0/001$ ). سطوح مایواستاتین بین گروه تمرین+مکمل+دیابت با دیابت کاهش معنی‌داری داشت ( $P=0/002$ ). میان گروه‌های مکمل+دیابت و تمرین+دیابت نیز تفاوت معنی‌داری وجود داشت ( $P=0/009$ ). همچنین نتایج نشان داد که اختلاف سطوح فول استاتین در میان گروه‌ها معنی‌دار است ( $P=0/001$ ). نتایج نشان داد سطوح فول استاتین بافت قلب میان گروه‌های دیابت، تمرین+دیابت، مکمل+دیابت و تمرین+مکمل+دیابت با گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت (به ترتیب:  $P=0/005$ ؛  $P=0/001$ ؛  $P=0/001$ ؛  $P=0/001$ ؛  $P=0/001$ ). به نظر می‌رسد تمرین هوازی با شدت متوسط و مصرف مکمل کوئرتستین تأثیر مثبت و مفیدی بر سطح میواستاتین و فول استاتین دارد.

### اطلاعات مقاله:

نوع مقاله: مقاله پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱/۲۵

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۲/۲/۹

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۳/۸

### واژه‌های کلیدی:

تمرین، دیابت، فول استاتین،

مایواستاتین

### ارجاع:

محسن سلطانی، علی برزگری، سعید نقیبی، محمدحسن دشتی خویدکی.

تأثیر تمرین هوازی و مکمل کوئرتستین بر سطح مایواستاتین و فول استاتین در بافت قلب رت‌های مبتلا به دیابت نوع دو. پژوهش در طب ورزشی و فناوری. ۱۴۰۲: ۱۳(۲۶): ۱-۱۷

## مقدمه

بیماری دیابت به عنوان پنجمین علت مرگومیر در بسیاری از جوامع شناخته شده است که طیف وسیعی از بیماری‌ها از جمله نارسایی قلبی و آترواسکلروز را در برمی‌گیرد (۱، ۲). بیماری دیابت به دلیل شیوع بالا و عوارض متعدد متعاقب آن، حائز اهمیت است (۳). به طوری که شیوع آن در سال ۲۰۱۲ حدود ۳۷۱ میلیون نفر در جهان بوده که پیش‌بینی می‌شود در سال ۲۰۳۰ به حدود ۵۵۲ میلیون نفر افزایش یابد که این افزایش می‌تواند با افزایش سن، تغییر شیوه زندگی، افزایش وزن بدن همراه با کاهش فعالیت بدنی متناسب با شدت (۴). چندین پروسه پاتولوژیکی در پیشرفت دیابت دخیل است که می‌توان از تخریب سلول‌های بتا پانکراس که با کاهش سطوح انسولین و مقاومت به عملکرد انسولین همراه است، نام برد (۵). افزایش قند خون مزمن با آسیب طولانی مدت، اختلال در عملکرد و عدم عملکرد طبیعی اندام‌های مختلف، به ویژه چشم، کلیه، اعصاب، قلب و عروق خونی همراه است (۶). دیابت با افزایش بروز نارسایی قلبی بسیار مرتبط است و به طور مستقیم باعث افزایش هیپرتروفی قلب، فیروز و آپوتوز می‌شود (۷، ۸).

یکی از مواردی که پژوهشگران برای شناخت بیشتر روی بیماری‌های قلبی ناشی از دیابت مطالعه می‌کنند، تغییرات سایتوکاین‌های قلبی است. سایتوکاین‌های ترشح شده از عضله قلبی کاردیوکاین نامیده می‌شوند که نقش مهمی در هوموستاز، عملکرد و پاسخ به آسیب در میوکارد دارند (۹). در این میان، مایواستاتین<sup>۱</sup> و فولاستاتین<sup>۲</sup> دو کاردیوکاین مهم هستند (۵، ۱۰). مایواستاتین که با نام عامل رشد متمایزکننده ۸ (GDF8) نیز شناخته می‌شود، یکی از اعضای خانواده عامل رشد تغییر شکل‌دهنده بتا<sup>۴</sup> (TGF- $\beta$ ) است که مهم‌ترین عملکرد آن مهار رشد عضلانی است. مایواستاتین بیشتر در عضلات اسکلتی و در مقادیر کمتر در بافت قلبی نیز بیان می‌شود (۱۱). سرکوب مایواستاتین در موش‌ها، افزایش معنی‌دار توده عضلانی را به همراه داشت (۱۲)، ضمن این‌که با تغییر کیفیت تارچه‌ای سبب افزایش تعداد تارهای عضلانی تند انقباضی و کاهش تارهای کند انقباض گردید (۱۳). علاوه بر این نشان داده شد که سرکوب بیان مایواستاتین در موش‌هایی که در پاسخ به انسولین حساسیت بیشتری داشتند، می‌تواند مایواستاتین را به عنوان یک هدف جالب توجه برای درمان مقاومت به انسولین که به طور معمول در دیابت نوع دو رخ می‌دهد، تبدیل کند (۱۴).

از طرفی فولاستاتین نیز (پروتئین متصل شونده به اکتیوین) به عنوان مهارکننده اصلی مایواستاتین در تنظیم توده عضلانی، التهاب و نیز متابولیسم گلوکز ایفای نقش می‌کند (۱۵). سطوح سرمی فولاستاتین در بیماری‌های متابولیکی

1. Myostatin
2. Follistatin
3. Growth Differentiation Factor-8
4. Transforming Growth Factor beta

مانند دیابت نوع دو افزایش می‌یابد (۱۶). فول استاتین می‌تواند بر مقاومت به انسولین و التهاب از طریق تعامل با اعضای خانواده TGF- $\beta$  تأثیر بگذارد، به طوری که با اتصال و خنثی کردن مایواستاتین و اکتیوین A همراه است (۱۷). فول استاتین از کاردیوکاین‌های مهم در نوزایی و ترمیم بخش‌های آسیب‌دیده قلب نیز محسوب می‌شود، به طوری که بیان بیش از حد فول استاتین به دنبال آسیب‌های قلبی، آثار محافظتی بارزی از جمله کاهش آپوپتوز ناشی از آسیب ایسکمی در سلول‌های قلبی به همراه دارد (۱۸).

نشان داده است که بیماری دیابت و عوارض ناشی از آن با اصلاح سبک زندگی مانند فعالیت بدنی منظم قابل پیشگیری و درمان است (۱۹). در بیماران دیابتی، تأثیر مفید فعالیت ورزشی بر بازتوانی و بهبود عملکرد قلبی-عروقی همواره مورد توجه پژوهشگران بوده است (۲۰). در یک مطالعه بر روی نمونه‌های حیوانی گزارش شد که تمرین ورزشی با شدت زیاد (۴ هفته، ۵ جلسه در هفته با رعایت الگوی اضافه‌بار فزاینده بر اساس شدت و مدت تمرین) با افزایش بیان mRNA و پروتئین مایواستاتین عضله قلبی همراه بوده است (۲۱). فایف و همکاران (۲۰۱۸) نیز افزایش مایواستاتین عضله قلبی را پس از تمرین ورزشی در رت‌های سالم گزارش کرده‌اند (۱۸)، در حالی که ژی و همکاران (۲۰۱۶) کاهش مایواستاتین عضله قلبی را پس از تمرین ورزشی هوازی در رت‌های مبتلا به افارکتوس قلبی نشان دادند (۲۲). در این راستا، طلوعی آذر و همکاران (۲۰۱۹) به دنبال هشت هفته تمرین مقاومتی در مردان سالمند مبتلا به دیابت نوع دو، افزایش معنی‌دار سطوح سرمی فول استاتین را گزارش کردند (۲۳). آژیر و همکاران (۲۰۲۰) نیز متعاقب هشت هفته تمرینات تناوبی شدید، افزایش معنی‌دار سطوح فول استاتین را در رت‌های نر مبتلا به دیابت نوع دو گزارش کردند (۲۴). در حالی که بیگلری و همکاران (۲۰۱۸)، پس از هشت هفته تمرینات تناوبی شدید، تفاوت معنی‌داری در بیان ژن فول استاتین در عضلات اسکلتی موش‌های صحرائی مشاهده نکردند (۲۵).

علاوه بر انجام فعالیت بدنی، از داروهای شیمیایی و نیز مکمل‌های گیاهی برای کاهش قند خون در بیماران دیابتی استفاده می‌شود. امروزه گرایش به مصرف گیاهان دارویی به خاطر کم بودن عوامل خطرزا و گوناگونی ترکیبات مؤثر موجود در آن‌ها افزایش یافته است (۲۶). یکی از مکمل‌های رایج کوئرستین است که اثر مثبت بر روی متابولیسم دارد و سطوح چربی و گلوکز را کاهش می‌دهد و در نتیجه تحمل گلوکز را افزایش می‌دهد (۲۷) کوئرستین یک آنتی‌اکسیدان از خانواده فلاونونوئیدها است که در مواد غذایی مانند سبزیجات، گوجه‌فرنگی و کلم بروکلی به وفور یافت می‌شود. کوئرستین با اثرات آنتی‌اکسیدانی خود به سلامت عروق کمک می‌کند و از این طریق سبب افزایش انتقال خون

- 
5. Xe
  6. Azhir

اکسیژن‌دار و مواد مغذی به عضلات درگیر حین ورزش می‌شود. فلاونوئیدها نظیر کوئرستین می‌توانند به کاهش خطر آترواسکلروزیس کمک کنند (۲۸). با این وجود، تاکنون هیچ تحقیقی در زمینه اثر مکمل کوئرستین بر سطوح مایواستاتین و فول استاتین در بافت قلب یافت نشده است.

از آنجاکه اثرات نوع، شدت و مدت فعالیت ورزشی بر سطوح مایواستاتین و فول استاتین در بافت قلب بیماران دیابتی به خوبی مشخص نشده است. همچنین نقش این پروتئین‌ها در انواع بیماری‌های مرتبط با چاقی از جمله دیابت نوع دو به همراه مصرف مکمل کوئرستین ناشناخته مانده است؛ بنابراین تحقیقات بیشتری بر مایواستاتین و فول استاتین در سلول‌های بافت قلب مورد نیاز است. با توجه به ویژگی‌های حفاظتی و آنتی‌اکسیدانی فعالیت ورزشی و اثرات متناقض آن بر متغیرهای وابسته مورد مطالعه در بیمارانی که از دیابت و مصرف داروهای شیمیایی به مدت طولانی رنج می‌برند از یک سو و همچنین با توجه به اثر کوئرستین بر تغییرات سطوح التهابی ناشی از بیماری دیابت، سؤال تحقیق این است که آیا تمرین هوازی با شدت متوسط به همراه مکمل کوئرستین بر سطوح مایواستاتین و فول استاتین در بافت قلب رت‌های مبتلا به دیابت نوع دو تأثیر معنی‌داری دارد؟

## مواد و روش‌ها

### محیط پژوهش و غذا

این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه پیام نور با (کد No: IR.PNU.REC.1399.150) تأیید شده است. در این طرح تجربی که در دانشگاه پیام نور استان البرز انجام شد، تعداد ۵۰ سر موش نر ویستار ۱۰ هفته‌ای با میانگین وزن بدن  $270 \pm 30$  گرم به عنوان نمونه تحقیق از انستیتو رازی خریداری شد. موش‌ها در گروه‌های ۱۰ تایی و در محیطی با میانگین دمای  $22 \pm 1/4$  درجه سانتی‌گراد، رطوبت  $55 \pm 4$  درصد و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت در قفس‌های مخصوص از جنس پلی کربنات نگهداری شدند. وزن رت‌ها در ابتدا و پایان پژوهش اندازه‌گیری شد. شرایط نگهداری و کار با حیوانات بر اساس توصیه‌های قوانین حمایت از حیوانات آزمایشگاهی (NIH) انجام گرفت. همچنین حیوانات در طی پژوهش از غذای پلت ساخت شرکت بهپرور کرج روزانه به میزان ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن (با توجه به وزن‌کشی هفتگی) تغذیه شدند و به صورت آزاد از طریق بطری‌هایی به آب مصرفی دسترسی داشتند. پوشال مصرفی جهت استفاده در بستر قفس نگهداری حیوانات، خاک اره درشت از جنس چوب نراد (با رنگ روشن بدون گرد و خاک) در نظر گرفته شد که به ارتفاع ۳ تا ۵ سانتی‌متر از کف قفس قرار داده شد و دو بار در هفته در تمام دوره پژوهش تعویض انجام شدند. آب مصرفی رت‌ها در طول دوره پژوهش بر اساس میانگین مایعات مصرفی هر چهار حیوان در یک قفس و در ۲۴ ساعت ثبت گردید.

## القای دیابت

القای دیابت با یکبار تزریق درون صفاقی محلول استرپتوزوتوسین (STZ) تهیه شده از شرکت سیگما کشور آلمان حل شده در بافر سیترات با  $\text{PH}=4/5$  و غلظت  $0/1$  مولار و با دوز  $55$  میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان انجام شد. تمامی تزریق‌ها پس از  $18$  ساعت ناشتایی انجام شد. اندازه‌گیری گلوکز خون موش‌ها در سه مرحله پیش از تزریق STZ،  $48$  ساعت پس از تزریق و پس از اتمام هشت هفته تمرین ورزش هوازی با شدت متوسط بعد از  $10$  ساعت ناشتایی صورت گرفت. ملاک دیابتی بودن، غلظت گلوکز خون بالاتر از  $250$  میلی گرم بر دسی لیتر بود (۲۹). تمامی موش‌های دریافت‌کننده STZ به دیابت دچار شدند. برای گروه کنترل نیز به منظور یکسان‌سازی اثر تزریق بافر سیترات  $0/1$  مولار با همان حجم مشابه به صورت درون صفاقی تزریق شد (۳۰).

## نحوه مصرف کوئرستین

مکمل کوئرستین دو هفته بعد از ایجاد مدل دیابت نوع دو، روزانه و به مدت هشت هفته به میزان  $50$  میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن به رت‌های گروه مکمل و گروه تمرین + مکمل به صورت گاوآژ خوراندند شد (۲۷).

## پروتکل تمرینی

پس از انتقال موش‌های صحرائی به آزمایشگاه، به مدت یک هفته با نحوه انجام فعالیت روی نوارگردان (شرکت روزان‌آزما ساخت ایران) به صورت  $5$  جلسه راه رفتن و دویدن با سرعت  $5$  تا  $8$  متر در دقیقه و شیب صفر درصد و به مدت  $5$  تا  $10$  دقیقه آشنا شدند. پس از سازگاری با محیط آزمایشگاه، روند دیابتی شدن صورت گرفت.  $96$  ساعت پس از القاء دیابت، رت‌ها به‌طور تصادفی به پنج گروه و در هر گروه  $10$  سر شامل: گروه‌های کنترل سالم، دیابت، دیابت+مکمل، دیابت+تمرین و مکمل+تمرین تقسیم شدند. برای برآورد حداکثر سرعت دویدن آزمون عملکرد ورزشی مدرج با شیب صفر درجه اجرا شد که با سرعت  $10$  متر بر دقیقه آغاز و به ازای هر یک دقیقه، یک متر بر سرعت ترمیم تا زمان واماندگی افزوده شد که این سرعت معادل با سرعت رسیدن به  $\text{VO}_{2\text{max}}$  در نظر گرفته شده و شدت تمرین بر اساس آن کنترل گردید. پس از برآورد حداکثر سرعت، گروه‌های تمرینی پنج جلسه در هفته و به مدت هشت هفته به فعالیت بر روی نوار گردان پرداخته شد. زمان سنج دیجیتالی و صفحه شوک مسی جهت اعمال شوک  $20-100$  ولت برق با شدت جریان آمپر تقویت گردید. کلیه تمرینات در صبح و بر اساس ترتیب مشخص انجام شد. برای رسیدن به شدت تمرینی موردنظر، به مدت دو هفته موش‌ها با یک برنامه افزایشی با سرعت  $16$  متر در دقیقه به مدت  $24$  دقیقه شروع و هر جلسه برای تمرین هوازی با شدت متوسط به مقدار یک متر در دقیقه به سرعت و چهار دقیقه به زمان اضافه شد تا به سرعت

موردنظر برسند. گروه‌های تمرین هوازی با شدت متوسط، پنج جلسه در هفته به مدت هشت هفته روی نوارگردان بدون شیب ویژه جوندگان به مدت ۶۰ دقیقه و با سرعت ۲۵ متر در دقیقه روی نوارگردان جوندگان دویدند (۳۱). برنامه گرم کردن در ابتدای هر جلسه تمرینی به صورت دویدن به مدت سه دقیقه با سرعت هفت متر در دقیقه و سپس افزایش دو متر در دقیقه به سرعت نوارگردان به ازای هر دقیقه، برای رسیدن به سرعت موردنظر انجام شد. برای سرد کردن در انتهای هر جلسه تمرینی نیز سرعت نوارگردان به‌طور معکوس کاهش یافت تا به سرعت اولیه برسد.

### جمع‌آوری نمونه‌ها

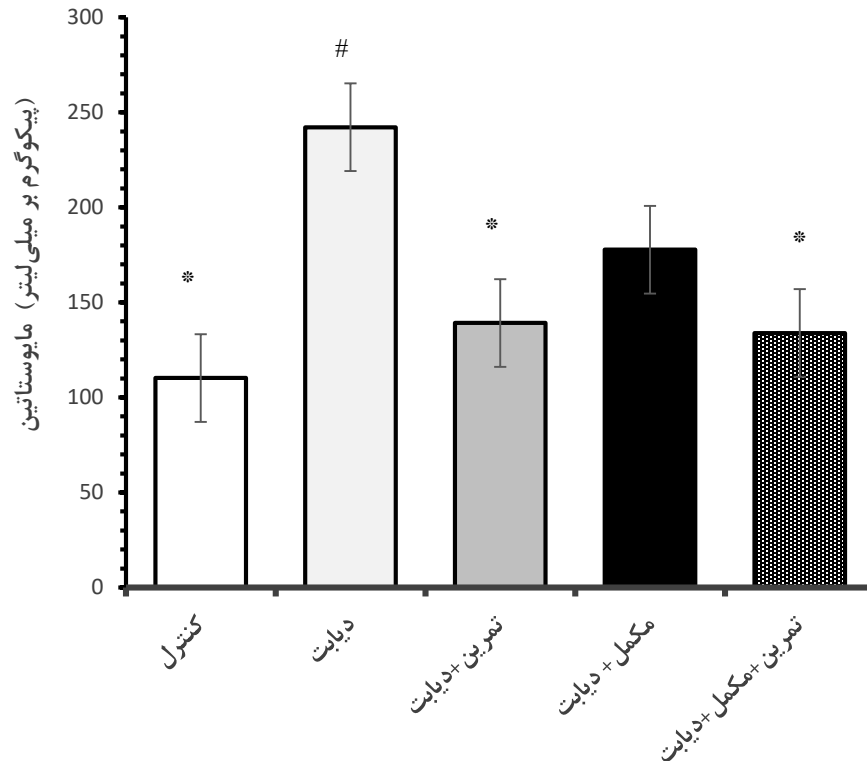
جهت حذف اثر حاد تمرین، نمونه‌برداری از حیوانات ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه مداخله انجام گرفت. بدین منظور ابتدا حیوانات توسط ترکیبی از داروی کتامین و زایلازین (۷۵ به ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت تزریق درون صفاقی بی‌هوش شدند و سپس کشته شدند. پس از شکافتن قفسه سینه، بافت قلب جدا و با استفاده از ترازوی سارتوریوس بی‌ال ۷۱۵۰۰ با دقت ۰/۰۰۱ وزن و در تیوب‌های مخصوص در مایع نیتروژن قرار داده شد، سپس برای نگهداری به فریزر دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد منتقل شد. به منظور تهیه سرم و انجام تحلیل آزمایشگاهی ۱۰۰ میلی‌گرم از بافت قلب با یک میلی‌لیتر بافر PBS ۱۰۰ میلی‌مولار هموژنیزه و به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۶۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد و محلول رویی به‌دست‌آمده برای سنجش شاخص‌های موردنظر، پس از جداسازی با استفاده از یخ خشک به آزمایشگاه منتقل شد. برای سنجش مقادیر شاخص‌های اندازه‌گیری شده در بافت قلب از روش الایزا استفاده گردید. برای سنجش فول استاتین از کیت (FST elisa kit, quantitative competitive, Mybiosource USA) با حساسیت کمتر از 0.1 ng/ml و برای سنجش مایواستاتین نیز از کیت (GDF elisa kit, quantitative, Mybiosource USA) با حساسیت 0.1 ng/ml استفاده شد.

### روش آماری

نرمالیتة داده‌های مورد مطالعه با روش آماری شاپیروویلیک مورد بررسی قرار گرفت. پس از تایید نرمال بودن داده‌ها، برای مقایسه متغیرهای مورد مطالعه از روش آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه استفاده گردید. در صورت معنی‌دار بودن اختلاف بین گروه‌ها، از آزمون تعقیبی توکی برای مشخص کردن معناداری اختلاف این متغیرها بین گروه‌های مورد مطالعه دو به دو استفاده شده است. کلیه محاسبات با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۶ و در سطح معنی‌دار  $P \leq 0/05$  انجام شد.

## یافته‌ها

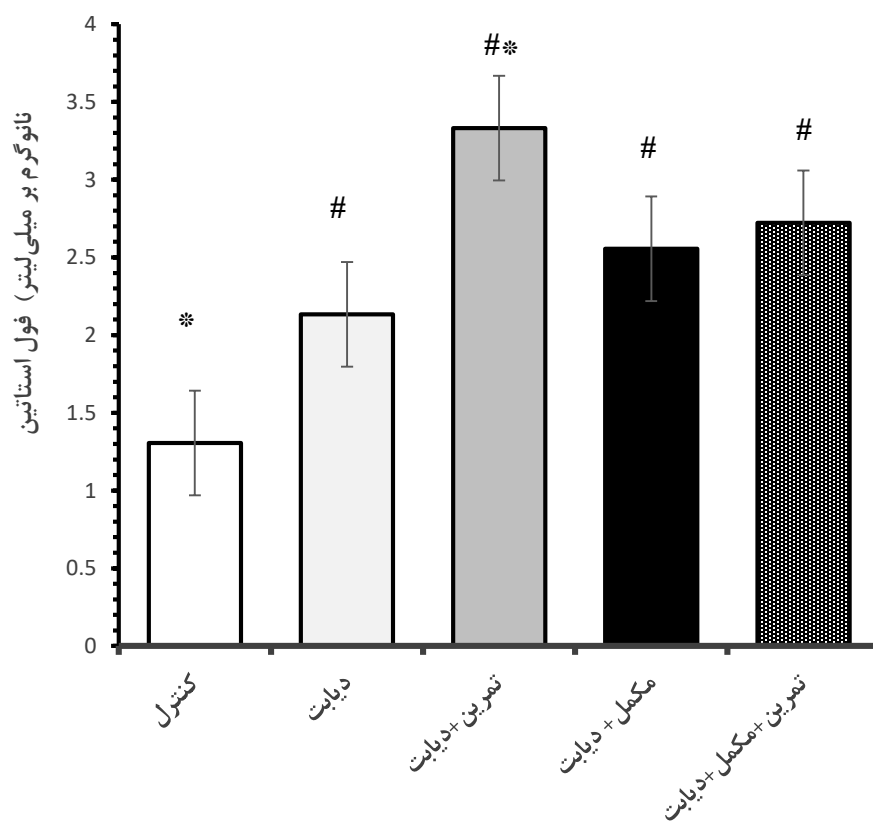
نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که تفاوت معنی‌داری در وزن موش‌های گروه‌های مختلف تحقیق وجود ندارد ( $P=0/867$ ). همچنین یافته‌های حاصل از اجرای آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین پنج گروه پژوهش در سطوح مایواستاتین بافت قلب رت‌های پژوهش وجود دارد ( $P \leq 0/001$ ). مقایسه بین گروهی با آزمون توکی نیز نشان داد که تفاوت معنی‌داری در سطوح مایواستاتین میان گروه دیابت و کنترل وجود دارد ( $P=0/001$ ), به‌طوری که در گروه دیابت به میزان  $119/60$  درصد نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌دار داشته است. درحالی‌که تفاوت معنی‌داری میان سطوح مایواستاتین بافت قلب در گروه‌های تمرین+دیابت، مکمل+دیابت و تمرین+مکمل+دیابت نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد (به ترتیب:  $P=0/769$ ;  $P=0/085$ ;  $P=0/872$ ). همچنین اختلاف معنی‌داری بین گروه تمرین+دیابت نسبت به گروه دیابت مشاهده شد ( $P=0/004$ ), به‌طوری که در گروه تمرین+دیابت به میزان  $42/52$  درصد نسبت به گروه دیابت کاهش معنی‌دار داشته است. درحالی‌که تفاوت معنی‌داری میان سطوح مایواستاتین بافت قلب در گروه‌های تمرین+دیابت نسبت به گروه‌های کنترل، مکمل+دیابت و تمرین+مکمل+دیابت مشاهده نشد (به ترتیب:  $P=0/769$ ;  $P=0/540$ ;  $P=0/999$ ). از نتایج دیگر پژوهش حاضر، عدم اختلاف معنی‌دار در سطوح مایواستاتین بافت قلب بین گروه مکمل+دیابت نسبت به گروه‌های کنترل، دیابت، تمرین+دیابت و تمرین+مکمل+دیابت بود (به ترتیب:  $P=0/085$ ;  $P=0/108$ ;  $P=0/540$ ;  $P=0/417$ ). ضمن این‌که تفاوت معنی‌داری در سطوح مایواستاتین بافت قلب بین گروه‌های تمرین+مکمل+دیابت و دیابت وجود دارد ( $P=0/002$ ), به‌طوری که در گروه تمرین+مکمل+دیابت به میزان  $44/70$  درصد نسبت به گروه دیابت کاهش معنی‌دار داشته است. درحالی‌که تفاوت معنی‌داری میان سطوح مایواستاتین بافت قلب در گروه تمرین+مکمل+دیابت نسبت به گروه‌های کنترل، تمرین+دیابت و مکمل+دیابت مشاهده نشد (به ترتیب:  $P=0/872$ ;  $P=0/999$ ;  $P=0/417$ ) (نمودار ۱).



نمودار ۱. تغییرات مایو استاتین در بافت قلب رت‌های نر ویستار در گروه‌های پژوهش  
\* علامت معنی داری نسبت به گروه دیابت، # علامت معنی داری نسبت به گروه کنترل

از سویی دیگر نتایج حاصل از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که اختلاف معناداری در سطوح فول استاتین بافت قلب رت‌ها میان گروه‌های پژوهش وجود دارد ( $P \leq 0/001$ ). مقایسه بین گروهی با آزمون توکی انجام شد و نتایج نشان داد که تفاوت معنی داری در سطوح فول استاتین بافت قلب میان گروه‌های دیابت، تمرین+دیابت، مکمل+دیابت و تمرین+مکمل+دیابت نسبت به گروه کنترل وجود دارد (به ترتیب:  $P=0/005$ ؛  $P=0/001$ ؛  $P=0/001$ ؛  $P=0/001$ ؛  $P=0/001$ )، به طوری که در گروه دیابت به میزان ۶۳/۸۴ درصد، در گروه تمرین+دیابت به میزان ۲/۰۲۶ درصد، در گروه مکمل+دیابت به میزان ۱۵۶/۱۵ درصد و در گروه مکمل+دیابت به میزان ۹۶/۱۵ درصد و در گروه تمرین+مکمل+دیابت به میزان ۱۰۹/۲۳ درصد نسبت به گروه کنترل افزایش معنی دار داشته است. از سویی دیگر، تفاوت معنی داری نیز میان گروه تمرین+دیابت و کنترل نسبت به گروه دیابت مشاهده شد (به ترتیب:  $P=0/001$ ؛  $P=0/005$ )، به طوری که در گروه تمرین+دیابت به میزان ۵۶/۳۳ درصد افزایش نسبت به گروه کنترل و در گروه کنترل به میزان ۳۸/۹۶ درصد کاهش نسبت به گروه کنترل وجود داشت. با این وجود تفاوت معنی داری میان گروه‌های مکمل+دیابت و تمرین+مکمل+دیابت نسبت به گروه دیابت مشاهده نشد (به ترتیب:

همچنین تفاوت معنی‌داری در سطوح فولاستاتین بافت قلب رت‌ها در گروه‌های کنترل، دیابت و مکمل+دیابت نسبت به گروه تمرین+دیابت مشاهده شد (به ترتیب:  $P=0/001$ ;  $P=0/001$ ;  $P=0/005$ )، درحالی‌که تفاوت معنی‌داری میان گروه‌های تمرین+مکمل+دیابت و تمرین+دیابت مشاهده نشد ( $P=0/051$ ). از سویی دیگر، تفاوت معنی‌داری نیز میان گروه مکمل+دیابت نسبت به گروه‌های تمرین+دیابت و کنترل مشاهده شد (به ترتیب:  $P=0/009$ ;  $P=0/001$ ). به‌طوری‌که در گروه تمرین+دیابت به میزان  $30/58$  درصد افزایش و در گروه کنترل به میزان  $49/01$  درصد کاهش نسبت به گروه مکمل+دیابت داشته است. علاوه بر این تفاوت معنی‌داری در سطوح فول استاتین در بافت قلب رت‌ها میان گروه‌های تمرین+مکمل+دیابت و کنترل مشاهده شد ( $P=0/001$ )، به‌طوری‌که در گروه کنترل به میزان  $52/20$  درصد نسبت به گروه تمرین+مکمل+دیابت کاهش داشته است. درحالی‌که تفاوت معنی‌داری میان گروه‌های دیابت، دیابت+تمرین و مکمل+دیابت نسبت به گروه تمرین+مکمل+دیابت مشاهده نشد (به ترتیب:  $P=0/063$ ;  $P=0/051$ ;  $P=0/924$ ) (نمودار ۲).



نمودار ۲. تغییرات فول استاتین در بافت قلب رت‌های نر ویستار در گروه‌های پژوهش  
\* علامت معنی‌داری نسبت به گروه دیابت، # علامت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل

## بحث و نتیجه گیری

نتایج نشان داد تمرین هوازی با شدت متوسط به همراه مکمل کوئرستین بر سطوح مایواستاتین در بافت قلب رت‌های مبتلا به دیابت تأثیر معنی‌داری دارد. همچنین، مقایسه بین گروهی انجام شد و نتایج نشان داد که تفاوت معنی‌داری در تغییرات مایواستاتین در رت‌های نر ویستار میان گروه تمرین نسبت به گروه دیابتی وجود دارد. به طوری که در گروه تمرین نسبت به گروه دیابت

در این باره، ماتسکاس و همکارانش افزایش مایواستاتین عضله قلبی رت‌های سالم را پس از ۴ هفته تمرین شنا در آب گزارش کرده‌اند (۲۱)، در تحقیقی لینک و همکارانش<sup>۸</sup> نشان دادند که در عضله‌ی اسکلتی، مایواستاتین در طول دوره نقص قلبی مزمن (CHF)<sup>۹</sup> به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. اما بعد از یک هفته تمرین ورزشی، سطوح مایواستاتین در عضله‌ی اسکلتی کاهش قابل توجهی یافته بود و نشان داده شد که این کاهش، برگشت‌پذیری و تغییرات مولکولی را می‌تواند بهبود دهد و همچنین ممکن است فرآیند تخریب عضلانی را در نارسایی مزمن قلب متوقف کند (۳۲). در تحقیقی رشیدلمیر و همکاران<sup>۱۰</sup> به بررسی تأثیر تمرین استقامتی بر بیان ژن پروتئین مایواستاتین در عضله‌ی قلب پرداختند. بیان ژن پروتئین مایواستاتین در گروه تمرین نسبت به کنترل کاهش معنی‌داری یافته بود (۳۷). نتایج تحقیق رشیدلمیر و همکاران با نتایج تحقیق حاضر هم‌راستا است؛ زیرا در هر دو تحقیق ما شاهد کاهش محتوا و بیان ژن پروتئین مایواستاتین هستیم. در هر دو تحقیق تمرین استقامتی توانست محتوای پروتئین مایواستاتین را کاهش دهد و این می‌تواند نشان‌دهنده‌ی این مطلب باشد که تمرین‌های استقامتی می‌تواند منجر به مهار مسیر مایواستاتین و در نتیجه افزایش هیپرتروفی فیزیولوژیک شود.

از طرفی مسیر مایواستاتین SMAD2/ یکی از مسیرهای مهم تنظیم‌کننده آتروفی سلول‌های عضلانی قلب است. دیابت می‌تواند در این مسیر اختلال ایجاد کند؛ از این رو می‌توان گفت تمرین استقامتی با کاهش محتوای پروتئین‌های مایواستاتین و SMAD2/3 در بطن چپ قلبی به احتمال توانسته است از آتروفی قلبی در آزمودنی‌های دیابتی جلوگیری کند. این کاهش می‌تواند منجر به هیپرتروفی فیزیولوژیک قلبی شود (۳۶). وانگ و همکاران<sup>۱۱</sup> با بررسی تأثیر تمرین هوازی با شدت متوسط بر محتوای پروتئین‌های SMAD2/3 نشان داد که فیروز میوکارد در موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو از طریق مهار استرس اکسیداتیو و مسیر TGF-β1/Smad کاهش یابد (۳۸). یکی دیگر از یافته‌های مهم تحقیق حاضر بهبود سطوح مایواستاتین در گروه مکمل و گروه تمرین+ مکمل است. نتایج تحقیق حاضر در خصوص کاهش سطوح مایواستاتین در

8. Lenk et al
9. chronic heart failure
10. Rashidlamir Et al
11. Wang Et al

گروه هوازی + مکمل و مکمل بود. مطالعات نشان داد بعد از دوره مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها سطح کاردیومیوسیت‌ها افزایش یافت (۴۳). از آنجایی که کوئرتستین دارای خواص آنتی‌اکسیدانی است، بر این اساس مصرف این مکمل اثرات حفاظتی بر بافت‌های مختلف بدن دارد و در جهت کاهش استرس اکسیداتیو مؤثر عمل کند و منجر به افزایش سطوح کاردیومیوسیت‌ها می‌گردد. بنابراین اگرچه کوئرتستین دارای مزایای بیولوژیکی متعددی از جمله جلوگیری از آتروفی عضلانی است، اما تاکنون گزارشی در مورد اثرات پیشگیرانه و مولکولی منتشر نشده است. بنابراین، به نظر می‌رسد که نتایج متفاوت گزارش شده از اثر مصرف کوئرتستین بر مایواستاتین تا حد زیادی به دوز و مدت زمان مصرف مکمل کوئرتستین و همچنین به نوع، شدت و مدت زمان تمرین تجربی وابسته است.

نتایج نشان داد تمرین هوازی با شدت متوسط به همراه مکمل کوئرتستین بر سطوح فول استاتین در بافت قلب رت‌های مبتلا به دیابت تأثیر معنی‌داری دارد. همچنین مقایسه بین گروهی انجام شد و نتایج نشان داد که تفاوت معنی‌داری در تغییرات فول استاتین در رت‌های نر ویستار میان گروه تمرین نسبت به گروه دیابتی، کنترل سالم، مکمل و گروه تمرین + مکمل وجود دارد، به طوری که در گروه تمرین نسبت به گروه دیابت، نسبت به گروه کنترل سالم، نسبت به گروه مکمل، نسبت به گروه تمرین + مکمل، افزایش داشته است. در تحقیقی رشیدلمیر و همکاران دریافتند که ورزش مقاومتی و هوازی می‌تواند باعث کاهش مایواستاتین و افزایش سطح فول استاتین شود، بنابراین از بسیاری از اختلالات فیزیولوژیکی عضلانی مانند آرتروز و ضعف عضلانی جلوگیری می‌کند (۳۷). نتایج پژوهش حاضر نشان داد به‌طور کلی تمرین ورزشی شاخص‌های عملکردی قلب را در رت‌های مبتلا به دیابت بهبود می‌بخشد و به احتمال زیاد یکی از سازوکارهای اصلی این بهبود عملکرد قلبی، ریشه در تغییرات عوامل تنظیم‌کننده رشد عضله قلبی از جمله کاردیومیوکاین‌ها دارد (۳۲). در این خصوص نتایج پژوهش حاضر نشان داد در گروه‌های تمرین ورزشی مقادیر پروتئینی فول استاتین در مقایسه با گروه دیابت افزایش معناداری داشت. بنابراین، در این بخش نتایج پژوهش حاضر را در مقایسه با نتایج سایر پژوهش‌ها از نظر سازوکارهای فیزیولوژیکی به بحث و بررسی می‌گذاریم. در بیماران دیابتی، تأثیر مفید فعالیت ورزشی بر بازتوانی و بهبود عملکرد قلبی - عروقی همواره مورد توجه پژوهشگران بوده است. همسو با یافته‌های ما درباره عملکرد قلبی، ژی و همکارانش<sup>۱۲</sup> با روش مشابهی در رت‌های نر اسپراگ-دالی<sup>۱۳</sup> نشان دادند ۴ هفته تمرین تناوبی و تمرین ویریشن مکانیکی، افت عملکرد بطن چپ و افزایش فیروز بطنی ناشی از دیابت را بهتر می‌کنند. همچنین این پژوهشگران اظهار کردند، تمرین تناوبی هوازی آثار قوی‌تری در مقایسه با تمرین ویریشن بر افزایش عملکرد و کاهش فیروز بطنی دارد. به علاوه، ژی و

12. Xi ET AL

13. Sprague-Dawley

همکارانش نشان دادند، بیان فول استاتین-۱ میوکارد پس از ۴ هفته تمرین تناوبی هوازی افزایش یافت (۲۲). در واقع، نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد، تمرین ورزشی می‌تواند بیان فول استاتین-۱ عضله اسکلتی و قلبی هر دو- را افزایش و به نوبه خود باعث افزایش فول استاتین خون شود (۲۲). جالب توجه است، که میزان بیان فول استاتین-۱ در عضله اسکلتی با سطوح در گردش آن و عملکرد قلبی ارتباط دارد. این یافته‌ها نشان می‌دهند، به احتمال زیاد تمرین ورزشی با افزایش تولید و ترشح فول استاتین ۱ در عضله اسکلتی و میوکارد آثار محافظتی خود بر قلب را القا می‌کند (۱۲). با وجود این، اگرچه پروتکل‌های تمرین ورزشی مورد استفاده در مطالعه ژئی و همکارانش با پروتکل‌های تمرینی پژوهش حاضر تفاوت دارد، اما با توجه به روش کار بخشی از همسویی نتایج ژئی و همکارانش با یافته‌های ما وابسته به شدت بیشتر تمرین هوازی در مقایسه با تمرین ویبریشن است. با این حال، با توجه به نتایج پژوهش‌های قلبی و بهتر شدن عملکرد قلبی در پژوهش حاضر با رعایت احتیاط می‌توان گفت، افزایش پروتئین فول استاتین در اثر تمرین هوازی با افزایش پروتئین  $GDF15$ ، مهار التهاب و همچنین خنثی کردن عمل اکتیوین و مایواستاتین منجر به افزایش رشد، ترمیم و نوزایی عضله قلبی و در نتیجه بهبود عملکرد شود (۳۲). بنابراین، کاهش بیان مایواستاتین میوکارد پس از تمرین هوازی می‌تواند ریشه در آثار مهار فول استاتین بر بیان و سنتز درون سلولی آن داشته باشد. همچنین مایواستاتین پس از ترشح به گیرنده خود یعنی گیرنده نوع  $2B$  اکتیوین ( $ActRIIB$ ) متصل می‌شود و در ادامه با فعال کردن مسیر پیام‌رسانی  $SMAD2/3$  باعث افزایش بیان ژن‌های  $COL1A1$  و  $COL1A5$  می‌شود و در نتیجه به افزایش تشکیل بافت فیبروزی منجر می‌شود (۲۷). از طرفی  $SMAD2/3$  با مهار فعالیت مسیر  $Akt/mTOR$  رشد و هایپر تروفی عضله قلبی را مهار می‌کند (۴۷). در عوض فول استاتین با افزایش فعالیت  $AKT/mTOR$ ، کاهش فعالیت مسیر پیام‌رسانی  $SMAD2/3$  و خنثی کردن عمل مایواستاتین و سرکوب التهاب با آثار مایواستاتین مقابله می‌کند و نوزایی کاردیومیوسیت‌ها و در نتیجه عملکرد قلبی را بهتر می‌کند (۳۷).

از سویی، مکمل کوئرستین از مهم‌ترین پلی‌فنول‌های تغذیه‌ای است که مشخص شده می‌تواند بر بایوژنز میتوکندریایی، تولید انرژی و عملکرد زنجیره انتقال الکترون، تعدیل تولید  $ROS^{15}$  و تعدیل نقص میتوکندریایی تأثیر بگذارد و مانع ایجاد آتروفی شود (۵۲). به نظر می‌رسد مکمل کوئرستین نقش بسزایی در فرایند بایوژنز میتوکندریایی دارد و موجب بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی، پیشگیری از انواع سرطان، افزایش پاسخ ایمنی و فعالیت ضد التهابی شود. در همین زمینه می‌توان به تحقیق دیوایس و همکاران اشاره کرد آن‌ها نشان دادند مصرف مکمل کوئرستین، یک عامل تحریکی برای افزایش سطوح

14. collagen type I alpha 1 chain

15. radical oxidative stres

PGC-1 $\alpha$  است و در صورت مصرف این مکمل، سرعت مسیرهای درگیر در آتروفی عضلانی کاهش و میزان بیان-SIRT1 و PGC-1 $\alpha$  افزایش می‌یابد(۵۳). پژوهش حاضر نشان داد، سطوح فول‌استاتین در گروه سوم (تمرین+مکمل) در مقایسه با گروه اول (تمرین) و دوم (مکمل) باعث افزایش بیشتری در فول‌استاتین می‌شود که به نظر می‌رسد آثار تمرین ورزشی نسبت به مصرف هم‌زمان کوئرستین با تمرین تأثیر بهتری دارد. به علاوه نشان داده شده است که سطوح فول‌استاتین در گروه اول (تمرین) در مقایسه با گروه دوم (مکمل) افزایش بیشتری در فول‌استاتین به همراه داشته است. به نظر می‌رسد تمرین از راه تحریک مکانیکی و افزایش عوامل رشدی همچون IGF-1 و MGF آثار بهتری نسبت به کوئرستین داشته باشد(۵۴). به علاوه نتایج پژوهش حاضر نشان داد، زمانی که تمرین با مصرف کوئرستین به صورت هم‌زمان باشد، آثار تمرین بهتر از تمرین + مکمل کوئرستین می‌شود و باعث افزایش بیشتر در فول‌استاتین می‌شود. اشاره شده است تمرین درمانی ممکن است مزایای رویکرد استفاده از دارو به تنهایی به جهت داشتن تأثیرات فیزیولوژیک بیشتر و بدون عوارض جانبی داشته باشد(۵۵).

در حال حاضر، استراتژی استفاده از مکمل تغذیه‌ای مناسب و ترکیب آن با تمرین به نظر می‌رسد که بهترین رویکرد در پیشگیری یا حتی تا حدودی بهبود عملکرد قلبی در بیماران دیابتی باشد. با توجه به نتایج حاصل از تحقیق حاضر به نظر می‌رسد تمرین هوازی با شدت متوسط و مصرف مکمل کوئرستین تأثیر مثبت و مفیدی بر سطح مایواستاتین و فول‌استاتین دارد و از این رو ممکن است تأثیرات مفیدی نیز در جلوگیری از آتروفی عضلانی و به ویژه آتروفی قلبی داشته باشد. ولی با این حال به نظر می‌رسد مکمل کوئرستین بیشتر نقش تعدیل‌کننده داشته ولی بررسی‌های بیشتر در این زمینه لازم است؛ بنابراین با توجه به یافته‌های پژوهش حاضر کاهش مایواستاتین میوکارد به موازات افزایش فول‌استاتین، می‌تواند نقش متضاد این دو کاردوکاین مهم قلبی را بهتر نشان داد.

## References

1. Antosik K, Borowiec M. Genetic Factors of Diabetes. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. 2016;64(Suppl 1):157-60.
2. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*. 2010;87(1):4-14.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care*. 2004;27(5):1047-53.
4. Guariguata L. By the numbers: new estimates from the IDF Diabetes Atlas Update for 2012. *Diabetes research and clinical practice*. 2012;98(3):524-5.
5. Camarca ME, Mozzillo E, Nugnes R, Zito E, Falco M, Fattorusso V, et al. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Italian journal of pediatrics*. 2012;38(1):1-7.

6. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2014;37(Supplement 1):S81-S90.
7. Chen L, Chen R, Wang H, Liang F. Mechanisms linking inflammation to insulin resistance. *International journal of endocrinology*. 2015;2015.
8. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *The Lancet*. 2014;383(9922):1068-83.
9. Balducci S, Zanuso S, Cardelli P, Salvi L, Mazzitelli G, Bazuro A, et al. Changes in physical fitness predict improvements in modifiable cardiovascular risk factors independently of body weight loss in subjects with type 2 diabetes participating in the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1347-54.
10. Belfiore A, Malaguarnera R. Insulin receptor and cancer. *Endocrine-related cancer*. 2011;18(4):R125-R47.
11. Jones M, Wilson S, Mullin B, Mead R, Watts G, Stuckey B. Polymorphism of the follistatin gene in polycystic ovary syndrome. *MHR: Basic science of reproductive medicine*. 2007;13(4):237-41.
12. Sidis Y, Mukherjee A, Keutmann H, Delbaere A, Sadatsuki M, Schneyer A. Biological activity of follistatin isoforms and follistatin-like-3 is dependent on differential cell surface binding and specificity for activin, myostatin, and bone morphogenetic proteins. *Endocrinology*. 2006;147(7):3586-97.
13. Grusch M, Drucker C, Peter-Vörösmarty B, Erlach N, Lackner A, Losert A, et al. Deregulation of the activin/follistatin system in hepatocarcinogenesis. *Journal of hepatology*. 2006;45(5):673-80.
14. Lambert-Messerlian G, Eklund E, Pinar H, Tantravahi U, Schneyer AL. Activin subunit and receptor expression in normal and cleft human fetal palate tissues. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2007;10(6):436-45.
15. Jones KL, Mansell A, Patella S, Scott BJ, Hedger MP, de Kretser DM, et al. Activin A is a critical component of the inflammatory response, and its binding protein, follistatin, reduces mortality in endotoxemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(41):16239-44.
16. Hansen J, Rinnov A, Krogh-Madsen R, Fischer C, Andreasen A, Berg R, et al. Plasma follistatin is elevated in patients with type 2 diabetes: relationship to hyperglycemia, hyperinsulinemia, and systemic low-grade inflammation. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2013;29(6):463-72.
17. de Kretser DM, O'Hehir RE, Hardy CL, Hedger MP. The roles of activin A and its binding protein, follistatin, in inflammation and tissue repair. *Molecular and cellular endocrinology*. 2012;359(1-2):101-6.
18. Fife E, Kostka J, Kroc Ł, Guligowska A, Pięłowska M, Sołtysik B, et al. Relationship of muscle function to circulating myostatin, follistatin and GDF11 in older women and men. *BMC geriatrics*. 2018;18(1):1-10.
19. Karami M, Hosseini SM. Prevalence of chronic complications and related risk factors of diabetes in patients referred to the diabetes center of Hamedan Province. *Avicenna Journal of Nursing and Midwifery Care*. 2017;25(2):69-74.
20. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011;43(7):1334-59.
21. Matsakas A, Bozzo C, Cacciani N, Caliaro F, Reggiani C, Mascarello F, et al. Effect of swimming on myostatin expression in white and red gastrocnemius muscle and in cardiac muscle of rats. *Experimental physiology*. 2006;91(6):983-94.
22. Xi Y, Gong D-W, Tian Z. FSTL1 as a potential mediator of exercise-induced cardioprotection in post-myocardial infarction rats. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-11.
23. toloueiazar j, Tofighi A, alizadeh r. The Effect of High Intensity Interval Training on Serum Levels of FGF21, Insulin Resistance and Lipid Profile in Sedentary Obese Women. *Journal of Sport Biosciences*. 2019;10(4):449-64.

24. Azhir S, Alijani E, Mohsenzadeh M. Effect of 8 weeks HIIT exercise on myostatin, follistatin and follistatin gene expression ratios on myostatin in male rats with type 2 diabetes. *Majallah-i pizishki-i Danishgah-i Ulum-i Pizishki va Khadamat-i Bihdashti-i Darmani-i Tabriz*. 2020;42(2):117-25.
25. Biglari S, Gaeini AA, Kordi MR, Ghardashi Afousi A. The effect of 8 weeks high-intensity interval training on myostatin and follistatin gene expression in gastrocnemius muscle of the rats. *Journal of Arak University of Medical Sciences*. 2018;21(1):1-10.
26. Asgharpour F, Pouramir M, Moghadamnia A. Evaluation of viscosity of traditional medicinal antihyperglycemic plant extracts and relationship with glucose diffusion in vitro. *Journal of Medicinal Plants*. 2012;11(41):166-76.
27. Shi G-J, Li Y, Cao Q-H, Wu H-X, Tang X-Y, Gao X-H, et al. In vitro and in vivo evidence that quercetin protects against diabetes and its complications: A systematic review of the literature. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;109:1085-99.
28. Ebrahimipour S, Zakeri M, Esmaeili A. Crosstalk between obesity, diabetes, and alzheimer's disease: Introducing quercetin as an effective triple herbal medicine. *Ageing research reviews*. 2020;62:101095.
29. Mythili MD, Vyas R, Akila G, Gunasekaran S. Effect of streptozotocin on the ultrastructure of rat pancreatic islets. *Microscopy research and technique*. 2004;63(5):274-81.
30. Bugger H, Abel ED. Rodent models of diabetic cardiomyopathy. *Disease models & mechanisms*. 2009;2(9-10):454-66.
31. rezaee s, barari a, ahmadi m. Effect of eight weeks aerobic training on the levels of antioxidant enzymes in the heart tissue of type 2 diabetic rats. 2020;13(4):49-60.
32. Lenk K, Erbs S, Höllriegel R, Beck E, Linke A, Gielen S, et al. Exercise training leads to a reduction of elevated myostatin levels in patients with chronic heart failure. *European journal of preventive cardiology*. 2012;19(3):404-11.
33. Beigi M, Jamshid B, Saeed K, Hamid Z. The Effect of a Period of Moderate Endurance Training and High Interval Training on Activin Receptor Type II in Heart, and Plasma Levels of Myostatin in Male Rats. *JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL (IUMS)*. 2019;37(544):1111.
34. Slimestad R, Fossen T, Vågen IM. Onions: a source of unique dietary flavonoids. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2007;55(25):10067-80.
35. De Blasio MJ, Huynh N, Deo M, Dubrana LE, Walsh J, Willis A, et al. Defining the progression of diabetic cardiomyopathy in a mouse model of type 1 diabetes. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:124.
36. Jokar M, Amirahmadi M, Sherafati Moghadam M. The effect of endurance training on the content of myostatin and SMAD2/3 proteins in the left ventricular tissue of heart muscle of type 1 diabetic rats.. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders*. 2021;20(3):191-9.
37. Rashidlamir A, Attarzadeh Hosseini SR, Hejazi K, Motevalli Anberani SM. The effect of eight weeks resistance and aerobic training on myostatin and follistatin expression in cardiac muscle of rats. *Journal of cardiovascular and thoracic research*. 2016;8(4):164-9.
38. Wang S-Q, Li D, Yuan Y. Long-term moderate intensity exercise alleviates myocardial fibrosis in type 2 diabetic rats via inhibitions of oxidative stress and TGF- $\beta$ 1/Smad pathway. *The Journal of Physiological Sciences*. 2019;69(6):861-73.
39. Phillips SA, Mahmoud AM, Brown MD, Haus JM. Exercise interventions and peripheral arterial function: implications for cardio-metabolic disease. *Progress in cardiovascular diseases*. 2015;57(5):521-34.
40. Wang R, Jiao H, Zhao J, Wang X, Lin H. Glucocorticoids enhance muscle proteolysis through a myostatin-dependent pathway at the early stage. *PloS one*. 2016;11(5):e0156225.
41. McCroskery S, Thomas M, Maxwell L, Sharma M, Kambadur R. Myostatin negatively regulates satellite cell activation and self-renewal. *The Journal of cell biology*. 2003;162(6):1135-47.
42. Wolfman NM, McPherron AC, Pappano WN, Davies MV, Song K, Tomkinson KN, et al. Activation of latent myostatin by the BMP-1/tolloid family of metalloproteinases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(26):15842-6.

43. Zhang J, Cao L, Wang W, Huo Y, Zheng Y, Wu F, et al. Protective effect of antioxidants on cardiac function in adult offspring exposed to prenatal overnutrition. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2022;1-9.
44. Seo M-J, Lee Y-J, Hwang J-H, Kim K-J, Lee B-Y. The inhibitory effects of quercetin on obesity and obesity-induced inflammation by regulation of MAPK signaling. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2015;26(11):1308-16.
45. Rivera L, Morón R, Sánchez M, Zarzuelo A, Galisteo M. Quercetin ameliorates metabolic syndrome and improves the inflammatory status in obese Zucker rats. *Obesity*. 2008;16(9):2081-7.
46. Kim C, Hwang J-K. Flavonoids: nutraceutical potential for counteracting muscle atrophy. *Food Sci Biotechnol*. 2020;29(12):1619-40.
47. Lenk K, Schur R, Linke A, Erbs S, Matsumoto Y, Adams V, et al. Impact of exercise training on myostatin expression in the myocardium and skeletal muscle in a chronic heart failure model. *European journal of heart failure*. 2009;11(4):342-8.
48. Hansen J, Brandt C, Nielsen AR, Hojman P, Whitham M, Febbraio MA, et al. Exercise induces a marked increase in plasma follistatin: evidence that follistatin is a contraction-induced hepatokine. *Endocrinology*. 2011;152(1):164-71.
49. Dutra DB, Bueno PG, Silva RN, Nakahara NH, Selistre-Araújo HS, Nonaka KO, et al. Expression of myostatin, myostatin receptors and follistatin in diabetic rats submitted to exercise. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2012;39(5):417-22.
50. Farzanegi P, Zamani M, Khalili A, Dehghani H, Fotuhi R, Ghanbarpour MR, et al. Effects of upper- and lower-extremity resistance training on serum vascular endothelial growth factor, myostatin, endostatin and follistatin levels in sedentary male students. *Science & Sports*. 2021;36(2):139.e1-.e6.
51. Khanjani H, Esmaelzadeh Toloe M. The effect of six weeks of high-intensity interval training (HIIT) and endurance on blood glucose and Follistatin protein content in the left ventricular tissue of the heart of male rats with type 1 diabetes. *Journal of Sport Biosciences*. 2021;13(3):351-65.
52. REZVANI RAD M, Daryanoosh F, Hemmatinafar M, Jamhiri I. The Effect of Consumption of Quercetin Supplement on Gene Expression of PGC-1 $\alpha$  during Sedentary Period in Active Rats after a HIIT Course. *Sport Physiology & Management Investigations*. 2019;11(2):53-62.
53. Davis JM, Murphy EA, Carmichael MD, Davis B. Quercetin increases brain and muscle mitochondrial biogenesis and exercise tolerance. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2009;296(4):R1071-R7.
54. Mafi F, Gaeini A, Kordi M, Biglari S, Sarabi S, Honarmand nasab Y. Comparison of the effect of dark chocolate extract supplementation with eight weeks resistance training on plasma Follistatin level in older adults. *Journal of Gerontology*. 2018;2(4):64-72.
55. Woo J. Sarcopenia. *Clinics in geriatric medicine*. 2017;33(3):305-14.