The effect of high-intensity interval training (HIIT) on the content of eIF2α, ATF4 and CHOP proteins in the left ventricle of obese diabetic rats

Hamed Alizadeh Pahlavani[1*], Mohammad Sherafati Moghadam[2], Fatemeh Solhdoust[2]

1. Department of Physical Education, Farhangian University, Tehran, Iran
2. Department of Sport Sciences, Apadana Institute of Higher Education, Shiraz, Iran

Corresponding author e-mail: ha.alizadeh@cfu.ac.ir

Abstract

Background and Objective: The prevalence of obesity and diabetes is an epidemic and poses risks to public health. Therefore, the aim of the present study was to determine the effect of HIIT on the content of eIF2α, ATF4 and CHOP proteins in the left ventricle of obese diabetic rats.

Materials and Methods: The present study was experimental-basic. Twelve 2-month-old male Sprague-Dawley rats weighing 180±20 g were purchased. To induce type 2 diabetes, nicotinamide and streptozotocin solutions were injected at doses of 110 and 60 mg/kg, respectively. Blood sugar between 126 and 260 mg/dl was considered an index of type 2 diabetes. Rats were divided into control and HIIT groups. The HIIT group trained for 8 weeks, 3 days a week, with 5 4-minute sessions at an intensity of 85-95% of maximum speed, followed by 3-minute active rest periods at an intensity of 50-60% of maximum speed. After 48 hours from the last training session, the rats were anesthetized and left ventricular tissue was removed and the desired proteins were measured by Western blotting. The Shapiro-Wilk test and independent t-test were used to examine the data, and a significance level of $P < 0.05$ was considered.

Results: After 8 weeks of HIIT, the content of eIF2α (P=0.001), ATF4 (P=0.001), and CHOP (P=0.001) proteins in the left ventricle of the heart showed a significant increase compared to the control group.

Conclusion: The effects of HIIT on eIF2B, ATF4, and CHOP proteins likely induce cellular adaptations that could be an effective treatment for obese diabetic rats through the interaction of these proteins

Keywords: Diabetes, HIIT program, Obesity, Left ventricle, eIF2 α ،ATF4 ،CHOP

Received: Nov 10, 2024 **Revised:** Jan 05, 2025 **Accepted:** Jan 25, 2025

How to cite this article: Alizadeh Pahlavani H, Sherafati Moghadam M, Solhdoust F. The effect of high-intensity interval training (HIIT) on the content of eIF2α, ATF4 and CHOP proteins in the left ventricle of obese diabetic rats. Daneshvar Medicine 2025; 32(6):41-52. doi: 10.22070/daneshmed.2025.19909.1573

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

تاثیر تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر محتوای پروتئین‌های α eIF2، ATF4 و CHOP در بطن چپ قلب موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی چاق مبتلا به دیابت

حامد علیزاده پهلوانی[1*]، محمد شرافتی مقدم[2]، فاطمه صلح‌دوست[2]

۱. گروه آموزش تربیت بدنی، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران
۲. گروه علوم ورزشی، مؤسسه‌ی آموزش عالی آپادانا، شیراز، ایران

*نویسنده مسئول: حامد علیزاده پهلوانی **Email: ha.alizadeh@cfu.ac.ir**

چکیده

مقدمه و هدف: شیوع چاقی و دیابت یک اپیدمی است و خطراتی را برای بهداشت عمومی ایجاد می‌کند. از این رو هدف از مطالعه حاضر تاثیر تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر پروتئین‌های eIF2α، ATF4 و CHOP در بطن چپ قلب موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی دیابتی چاق بود.

مواد و روش ها: تحقیق حاضر تجربی-بنیادی بود. ۱۶ موش سفید بزرگ آزمایشگاهی ۲ ماهه نر اسپراگوداولی با وزن ۲۰±۱۸۰ گرم خریداری شدند. برای القای دیابت نوع ۲، محلول نیکوتین‌آمید و استرپتوزوتوسین با دوز ۱۱۰ و ۶۰ mg/kg تزریق شد. قند خون بین ۱۲۶ تا ۲۶۰ mg/dl شاخص دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد. موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی به گروه کنترل و HIIT تقسیم شدند. گروه HIIT به مدت ۸ هفته و ۳ روز در هفته و در هر جلسه ۵ نوبت ٤ دقیقه‌ای با شدت معادل ۸۵-۹۵٪ حداکثر سرعت همراه با دوره‌های استراحت فعال ۳ دقیقه‌ای با شدت معادل ۵۰-۶۰٪ درصد حداکثر سرعت تمرین کردند. بعد از ٤٨ ساعت از آخرین جلسه تمرین، موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی بی‌هوش شدند و بافت بطن چپ برداشته شد و با روش وسترن بلات پروتئین‌های مورد نظر سنجش شدند. آزمون شاپیرو-ویلک و t-مستقل برای بررسی داده‌ها استفاده شد و سطح معناداری P≤۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج: پس از ۸ هفته HIIT، محتوای پروتئین eIF2α (P=۰/۰۰۱)، ATF4 (P=۰/۰۰۱) و پروتئین CHOP (P=۰/۰۰۱) افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل در بطن چپ قلب نشان داد.

نتیجه‌گیری: اثرات HIIT بر روی پروتئین‌های eIF2B، ATF4 و CHOP احتمالاً سازگاری‌های سلولی را القا می‌کند که می‌تواند از طریق تعامل این پروتئین‌ها یک روش موثر برای موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی دیابتی چاق باشد.

واژه های کلیدی: دیابت، برنامه HIIT، چاقی، بطن چپ، eIF2α، ATF4

وصول مقاله: ۱۴۰۳/۰۸/۲۰
اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۳/۱۰/۱۶
پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۰۶

مقدمه

شیوع چاقی و دیابت در سطح جهانی به ابعاد اپیدمی رسیده است و خطرات و چالش‌های قابل‌توجهی را برای سیستم‌های بهداشت عمومی ایجاد می‌کند. چاقی، که با تجمع بیش از حد چربی مشخص می‌شود، یک عامل خطر اصلی برای ایجاد دیابت نوع ۲ (T2DM)[1] و بیماری‌های قلبی عروقی مرتبط (CVD)[2] است (۱). تعامل بین چاقی، دیابت و سلامت قلب پیچیده است و مکانیسم‌های مولکولی و سلولی مختلفی را در بر می‌گیرد که به پاتوفیزیولوژی بیماری قلبی کمک می‌کند. یکی از مسیرهای حیاتی که در پاسخ استرس سلول‌های قلبی دخیل است، پاسخ پروتئین بازشده (UPR) است که در پاسخ به استرس شبکه آندوپلاسمی (ER) فعال می‌شود (۲). این پاسخ برای حفظ هموستاز سلولی، به ویژه در قلب، که در آن سنتز پروتئین و تاخوردگی اهمیت بالایی دارد، بسیار مهم است. پروتئین‌های کلیدی درگیر در UPR عبارتند از فاکتور ۲ شروع کننده ترجمه یوکاریوتی آلفا (eIF2α)[3]، فاکتور ٤ رونویسی فعال کننده (ATF4)[4] و پروتئین همولوگ C/EBP (CHOP)[5] است (٤،۳). این پروتئین‌ها نقش مهمی در تنظیم پاسخ‌های استرس سلولی دارند و با اختلال عملکرد قلبی در زمینه چاقی و دیابت مرتبط هستند (۵).

فاکتور eIF2α یک تنظیم‌کننده حیاتی سنتز پروتئین، به طور ویژه در زمینه UPR است. این پروتئین به عنوان یک عامل تبادل نوکلئوتید گوانین برای eIF2 عمل می‌کند که در شروع ترجمه نقش دارد (٦, ۷). تحت شرایط استرس، مانند موارد تجربه شده در چاقی و دیابت، فعالیت eIF2α را می‌توان مهار کرد که منجر به کاهش سنتز پروتئین سراسری می‌شود در حالی که امکان ترجمه انتخابی پروتئین‌های پاسخ به استرس را فراهم می‌کند (٦). تعدیل eIF2α و اثرات پایین‌دستی آن بر سنتز پروتئین برای سلول‌های قلبی جهت سازگاری با استرس متابولیک حیاتی است و آن را به پروتئین مهمی برای مطالعه در زمینه بیماری قلبی تبدیل می‌کند (۷،٦). ATF4 یک فاکتور رونویسی است که در طول استرس ER تنظیم می‌شود و به عنوان ترویج بیان ژن‌های دخیل در متابولیسم اسیدآمینه، تنظیم ردوکس و آپوپتوز شناخته می‌شود (۸). در قلب، نشان داده شده است که ATF4 نقش دوگانه‌ای دارد. ATF4 می‌تواند بقای سلولی را در شرایط استرس خفیف افزایش دهد، اما همچنین می‌تواند منجر به آپوپتوز تحت استرس شدید یا طولانی مدت، به ویژه در زمینه چاقی و دیابت شود (۱۰،۹). CHOP، همچنین به عنوان DDIT3 شناخته می‌شود، پروتئین مهم دیگری در مسیر UPR است که در پاسخ به استرس شدید ER تنظیم می‌شود. به عنوان تقویت آپوپتوز شناخته می‌شود و در پاتوژنز بیماری‌های قلبی عروقی مختلف نقش دارد (۱۲،۱۱). تعادل بین سیگنالینگ ATF4 و CHOP در تعیین سرنوشت سلول در شرایط استرس بسیار مهم است (۱۳). بنابراین، درک تنظیم آنها در زمینه چاقی و دیابت برای روشن کردن مکانیسم‌های اختلال عملکرد قلبی ضروری است.

عدم تحرک بدنی عامل مهمی در چاقی و دیابت است و مداخلات ورزشی نشان داده است که سلامت متابولیک و عملکرد قلبی عروقی را بهبود می‌بخشد (۱۵،۱٤). در میان روش‌های مختلف ورزشی، تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) به دلیل کارایی و اثربخشی آن در بهبود آمادگی قلبی عروقی، حساسیت به انسولین و ترکیب بدن مورد توجه قرار گرفته است (۱٦). HIIT شامل دوره‌های کوتاه تمرین شدید و به دنبال آن دوره‌های استراحت یا تمرینات با شدت کمتر است که منجر به بهبود ظرفیت هوازی و بی‌هوازی در یک بازه زمانی نسبتاً کوتاه می‌شود (۱۷, ۱۸). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که HIIT ممکن است اثرات مفیدی بر سلامت قلب، به‌ویژه در جمعیت‌های مبتلا به چاقی و دیابت داشته باشد که در معرض خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی هستند. نشان داده شده است که HIIT باعث ایجاد سازگاری مطلوب در ساختار و عملکرد قلب، از جمله بهبود عملکرد بطن چپ و کاهش هیپرتروفی قلب می‌شود (۱۸–۲۰). این سازگاری‌ها ممکن است از طریق مسیرهای سیگنالینگ مختلف، از جمله مسیرهای مربوط به eIF2α، ATF4 و CHOP انجام شوند. در تحقیقی

[1] Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM)
[2] Cardiovascular Disease (CVD)
[3] Eukaryotic Initiation Factor 2
[4] Activating Transcription Factor 4
[5] C/EBP-Homologous Protein (CHOP)

جهانی و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که القای دیابت نوع ۲ سبب افزایش مرگ سلولی آپوپتوتیک و نکروزی می‌گردد و انجام تمرین‌های ورزشی هوازی تداومی و HIIT موجب تعدیل مرگ سلولی آپوپتوتیک می‌شود. در این تمرین سطوح CHOP تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (۲۱). با توجه به نقش حیاتی eIF2α، ATF4 و CHOP در پاسخ به استرس قلبی، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات HIIT بر بیان این پروتئین‌ها در بطن چپ موش‌های صحرایی چاق مبتلا به دیابت است. با روشن کردن مکانیسم‌های مولکولی زیربنای مزایای قلبی HIIT، این تحقیق ممکن است بینش‌هایی را در مورد استراتژی‌های درمانی بالقوه برای مدیریت اختلال عملکرد قلبی در افراد مبتلا به چاقی و دیابت ارائه دهد. درک تأثیر HIIT بر محتوای eIF2α، ATF4 و CHOP در قلب از اهمیت بالایی برخوردار است، زیرا ممکن است اهداف درمانی جدیدی را برای بهبود سلامت قلب در افراد چاق مبتلا به دیابت نشان دهد. این یافته‌ها می‌تواند به حجم رو به رشد ادبیات حمایت از ورزش به عنوان یک مداخله کلیدی برای کاهش اثرات نامطلوب چاقی و دیابت بر سلامت قلب و عروق کمک کند.

مواد و روش‌ها

تحقیق حاضر از نوع تجربی-بالینی بود که تعداد ۱۶ موش سفید بزرگ آزمایشگاهی ۲ ماهه نر از نژاد اسپراگ‌داولی با وزن متوسط ۲۰±۱۸۰ گرم به صورت تصادفی خریداری شدند. سپس موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی به آزمایشگاه حیوانی انتقال یافتند و در اتاقی مخصوص برای نگهداری موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی با دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۰ تا ۵۰ درصد و چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲-۱۲ که به صورت خودکار تنظیم می‌شدند، قرار گرفتند. غذای موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی به صورت آزاد و استاندارد برای حیوانات آزمایشگاهی از دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه شد. همچنین آب مورد نیاز موش‌ها به صورت آزاد در بطری‌های ۵۰۰ میلی‌لیتری مخصوص حیوانات آزمایشگاهی در دسترس آن‌ها بود. شایان ذکر است این مطالعه دارای کد اخلاق IR.US.PSYEDU.REC.1403.042 می‌باشد.

به وزن رساندن موش‌های صحرایی

موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی به‌مدت ٤ هفته تحت غذای کنترل‌شده پرچرب در قالب پلت، ترکیبی از پودر غذای استاندارد موش سفید بزرگ آزمایشگاهی (۳٦٥ گرم/کیلوگرم)، چربی گوسفندی (۳۱۰ گرم/کیلوگرم)، مخلوط ویتامین‌ها و مواد معدنی (٦۰ گرم/کیلوگرم)، DL میتونین (سه گرم/کیلوگرم)، پودر مخمر (۱ گرم/کیلوگرم) و کلریدسدیم (یک گرم/کیلوگرم) قرار گرفتند تا به میانگین وزن ۲۰±۳۰۰ گرم رسیدند (۲۲).

روش القای دیابت نوع ۲

برای ایجاد دیابت نوع ۲ دو مرحله تزریق به موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی انجام شد. مرحله اول، محلولی از نیکوتین‌آمید با دوز ۱۱۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن را به صورت داخل صفاقی تزریق شد. مرحله دوم، ۱۵ دقیقه بعد از اولین تزریق، محلولی از استرپتوزوتوسین (STZ) حل شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار با PH= ٤/٥ بود با دوز ٦۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن را به صورت داخل صفاقی تزریق شد. برای مطمئن شدن از دیابتی شدن موش سفید بزرگ آزمایشگاهی، سه روز بعد از تزریق، قند خون آن‌ها را با دستگاه اندازه‌گیری قند خون اکتیو (Active)، ساخته شرکت آکواچک (Accu-Chek) ساخت آلمان، از نمونه خون گرفته شده از سیاهرگ دم موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی، سنجیده شد. قند خون بین ۱۲٦ تا ۲٦۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر را نشانه‌ای از دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد (۲۳, ۲٤). سپس موش سفید بزرگ آزمایشگاهی به ۲ گروه ۱) گروه کنترل (۸ سر) و ۲) گروه تمرین (۸ سر) تقسیم شدند.

مؤلفه‌های تمرین تناوبی با شدن بالا (HIIT)

آزمون اندازه‌گیری حداکثر سرعت

قبل از شروع برنامه تمرین اصلی HIIT، آزمون اندازه‌گیری حداکثر سرعت بر روی گروه پایلوت (۵ سر) که حدوداً یک هفته جلوتر از گروه تمرین اصلی بودند، جهت تنظیم و کنترل سرعت موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی گروه تمرین اصلی انجام می‌گیرد. این موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی گروه پایلوت با سرعت ۵ متر بر دقیقه شروع به دویدن می‌کنند و هر ۳ دقیقه

سرعت نوارگردان ۵ متر بر دقیقه افزایش می‌یابد تا موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی به خستگی برسند. معیار خستگی موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی چسبیدن به انتهای تردمیل می‌باشد. سرعتی که در آن موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی به خستگی می‌رسیدند، به‌عنوان حداکثر سرعت در نظر گرفته شد (۲۵).

پروتکل اصلی HIIT

موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی گروه تمرینی در شروع هر جلسه با سرعتی حدود ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه (معادل ۳۰ تا ۵۰ درصد حداکثر سرعت) گرم کردند. سپس برنامه تمرینی شامل ۵ نوبت ٤ دقیقه‌ای با شدت معادل ۸۵ تا ۹۵ درصد حداکثر سرعت (معادل ۲۰ تا ۳۲ متر بر دقیقه) و دوره‌های استراحت فعال ۳ دقیقه‌ای با شدت معادل ۵۰ تا ٦۰ درصد حداکثر سرعت (معادل ۱۵ تا ۱۸ متر بر دقیقه) انجام شد. در پایان هر جلسه نیز موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی با سرعتی حدود ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه (معادل ۳۰ تا ۵۰ درصد حداکثر سرعت) سرد کردند (۲٦). مدت زمان تمرین ۸ هفته و سه روز در هر هفته نظر گرفته شد.

روش بافت‌برداری

در گروه HIIT تعداد ۲ سر از موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی انجام تمرین را به مدت هشت هفته تحمل نکردند و از بین رفتند و بر این اساس برای همانندسازی تعداد موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی ۲ سر از گروه کنترل حذف شد و در نهایت برای هر گروه شش سر قربانی شدند. برای از بین بردن آثار حاد تمرین و متغیرهای غیرقابل کنترل استرس، موش‌های سفید بزرگ ازمایشگاهی بعد از ٤۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین با رعایت اصول اخلاقی و با تزریق درون صفاقی ترکیب کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۳ تا ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، بی‌هوش شدند. سپس بافت بطن چپ قلب بدن حیوان برداشته و بعد از شستشو در سرم فیزیولوژیک، بلافاصله در تانک ازت منجمد شد. سپس نمونه‌های بافتی برای سنجش‌های بعدی با دمای ۸۰- در فریزر گذاشته شد.

روش آزمایشگاهی وسترن‌بلات

از روش وسترن‌بلات برای سنجش میزان eIF2α، ATF4 و CHOP در بافت بطن چپ قلب استفاده شد. اندازه‌گیری روش وسترن‌بلات برای هر گروه شامل ٦ سر موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی بود. برای لیز کردن بافت‌ها از Lysis buffer استفاده شد و سپس نمونه‌ها سانتریفیوژ شدند. از BSA برای اندازه‌گیری میزان پروتئین استفاده شد. شیشه‌های حاوی ژل، درون تانک الکتروفوز قرار داده شدند. بافر الکتروفور اضافه گردید و سپس ابتدا مارکر پروتئین رنگی به میزان دو میکرولیتر در چاهک اول و نمونه‌ها در سایر چاهک‌ها به میزان ۱۲ میکرولیتر توسط سرنگ همیلتون لود شد. سپس الکترودها را به دستگاه مولد جریان وصل کرده و تا رسیدن پروتئین‌ها به ژل پایین، حدود ٤۵ دقیقه جریان با ولتاژ ۱۲۰ برقرار شد. انتقال نمونه‌ها از ژل به کاغذ توسط جریان الکتریکی صورت گرفت. بعد از اتمام الکتروفوز ژل به آرامی از شیشه‌ها جداشده و در بافر انتقال قرار گرفت. در نهایت دستگاه و با ولتاژ ۱۲۰ میلی ولت به مدت یک ونیم ساعت به منبع مولد جریان متصل گشت و پروتئین‌های موجود در ژل به کاغذ منتقل گردید. محلول بلاکینک به منظور پوشاندن کاغذ برای جلوگیری از واکنش غیراختصاصی آنتی‌بادی اولیه به کار رفت. پس از پایان یافتن زمان بلاکینگ کاغذ با آنتی‌بادی اولیه‌ای که با محلول بلاکینگ به مقدار معین آنتی‌بادی اولیه بتا-اکتین مخلوط و رقیق شده، به مدت ۱٦ تا ۱۸ ساعت انکوبه گردید. پس از شست‌وشوی نهایی مرحله قبل آب اضافی کاغذ PVDF روی سلفون قرار گرفت. کاغذ در سلفون گذاشته شد و درون کاست فیلم قرار داده شد. برای مشاهده باند پروتئینی مورد نظر فیلم عکاسی را بر کاغذ دارای پوشش نایلونی گذاشته و در کاست بسته شد. مدت زمان باقی ماندن فیلم در کاست به نوع آنتی‌بادی و شدت نور دیده شده از باند پروتئینی بستگی داشت. در مورد آنتی‌بادی‌های اصلی زمان‌های ٦۰ تا ۸۰ ثانیه و در مورد آنتی‌بادی بتا-اکتین ۱۰، ثانیه زمان مناسبی بود. سپس در تشتک آب فیلم را به مدت ۲۰ ثانیه شسته و بعد از آن به مدت ۲۰ ثانیه در محلول ثبوت تکان داده شد. سپس مجدداً فیلم را با آب جاری شسته و با گیره آویزان کرده تا خشک شدند.

تجزیه و تحلیل آماری

نرمال بودن داده‌ها از طریق آزمون آماری شاپیرو–ویلک بررسی شد. با توجه به نرمال بودن داده‌ها، داده‌های متغیرهای تحقیق حاضر از طریق آزمون‌های آماری t– مستقل تجزیه و تحلیل شدند. بررسی داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزارهای SPSS نسخه ۲۹ و گراف‌پد پریسم نسخه ۱۰/۲/۳ انجام گرفت. اندازه اثر از طریق آزمون Choen'd بررسی شد. شکل ۱ از طریق نرم‌افزار ادوبی ایندیزاین نسحه ۲۰۲۳ و شکل ۲ از طریق نرم‌افزار گراف‌پد پریسم طراحی شد. طراحی شد سطح معناداری P≤۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

آمار توصیفی وزن (گرم) و قند خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی در جدول ۱ گزارش شده است.

تجزیه و تحلیل محتوای پروتئین eIF2α به دنبال ۸ هفته HIIT افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل در بطن چپ قلب نشان داد (t=۱٦/۲۱، P=۰/۰۰۱) (شکل A،۱). اندازه اثر Choen'd، برای پروتئین eIF2α برابر با ۹/۳٦ بود.

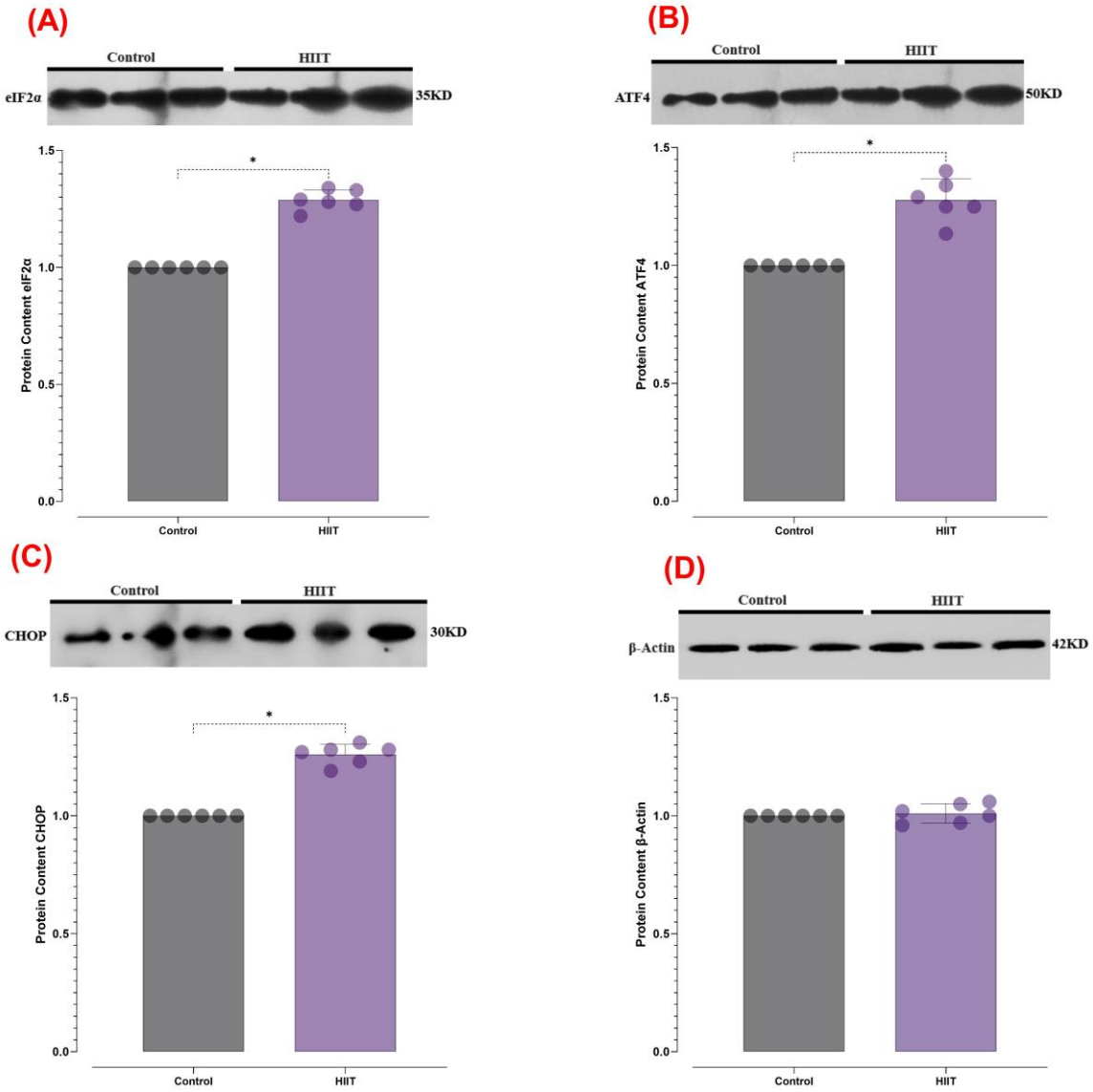
همچنین افزایش معنی‌داری در محتوای پروتئین ATF4 به دنبال ۸ هفته HIIT نسبت به گروه کنترل در بطن چپ قلب مشاهده شد (t=۷/۵۲، P=۰/۰۰۱) (شکل B،۱). اندازه اثر Choen'd، برای پروتئین ATF4 برابر با ٤/۳٤ بود.

از طرفی محتوای پروتئین CHOP به دنبال ۸ هفته HIIT افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل در بطن چپ قلب نشان داد (t=۱٤/۸٤، P=۰/۰۰۱) (شکل C،۱). اندازه اثر Choen'd، برای پروتئین CHOP برابر با ۸/۵۲ بود.

در مقابل محتوای پروتئین β-Actin به دنبال ۸ هفته HIIT تغییر معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل در بطن چپ قلب نشان نداد (t=۰/۵۹، P=۰/۵٦) (شکل D،۱). اندازه اثر Choen'd، برای پروتئین β-Actin برابر با ۰/۲۲ بود.

جدول ۱. آمار توصیفی میزان وزن (گرم) و قند خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی

متغیر	هفته	گروه‌ها	میانگین	انحراف استاندارد
وزن (گرم)	اول	کنترل	۳۱۳/۵۰	۵/۷۸
		HIIT	۳۸۷/۳۲	۱٤/۱٦
	هشتم	کنترل	۳۱۵/۳۰	۳/۷۷
		HIIT	۳۲۳/۱۷	۲۱/۷۲
قند خون (mg/dl)	اول	کنترل	۲۲۲/۳۳	۲٦/۸۰
		HIIT	٤۳۸/۰۰	۲۳/٦٦
	هشتم	کنترل	۲۳٤/٦۷	۱۸/۸۸
		HIIT	۲۵٤/٦۷	۳۰/٦٤



شکل ۱. مقایسه‌ی محتوای پروتئین‌ها در گروه‌های **HIIT** و کنترل در بطن چپ قلب.

(A). نمودار ستونی نشان‌دهنده‌ی مقادیر کمی شده و تصاویر وسترن‌بلات محتوای پروتئین **eIF2α**.

(B). نمودار ستونی نشان‌دهنده‌ی مقادیر کمی شده و تصاویر وسترن‌بلات محتوای پروتئین **ATF4**.

(C). نمودار ستونی نشان‌دهنده‌ی مقادیر کمی شده و تصاویر وسترن‌بلات محتوای پروتئین **CHOP**.

(D). نمودار ستونی نشان‌دهنده‌ی مقادیر کمی شده و تصاویر وسترن‌بلات محتوای پروتئین **β-Actin**

(* وجود تفاوت معنی‌دار بین گروه **HIIT** نسبت به گروه کنترل در سطح $P\leq ۰/۰۵$)

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد فعل و انفعالات بین پروتئین‌های eIF2α، ATF4 و CHOP نقش اساسی در پاسخ‌های انطباقی و سازگاری بطن چپ در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی دیابتی چاق، به ویژه تحت تأثیر HIIT دارد. این مطالعه نشان داد HIIT به عنوان یک مداخله قوی ظاهر شده است که می‌تواند فعالیت eIF2α را افزایش دهد و در نتیجه پاسخ‌های تطبیقی را در قلب تقویت کند. تحقیقات نشان می‌دهند که HIIT می‌تواند عملکرد میتوکندری را بهبود بخشد و استرس اکسیداتیو را کاهش دهد (۲۷, ۲۸)، که برای حفظ فعالیت eIF2α بسیار مهم است زیرا فسفوریلاسیون eIF2α در پاسخ به استرس سلولی رخ می‌دهد. این امر ممکن است به عنوان یک مکانیسم تنظیمی عمل کند که سنتز پروتئین عضلات قلبی را در طول ورزش افزایش می‌دهد (۲۹).

در تحقیقی D'Hulst و همکاران (۲۰۲۲) نشان دادند که انجام تمرین مقاومتی منجر به افزایش قابل توجه فسفوریلاسیون eIF2α و ATF4 بلافاصله و بعد از ٤٨ ساعت تمرین ورزشی می‌شود. این محققان بیان کردند ورزش حاد منجر به بیان پایدار فاکتور ATF4 می‌شود که یک تنظیم‌کننده اصلی ژن‌های ناقل اسید آمینه و متابولیسم است و سرکوب mTORC1 را با استفاده از راپامایسین ATF4 مهار نمی‌کند. آنها همچنین نشان دادند ATF4 از طریق مسیرهای پاسخگو به استرس فعال می‌شود (۳۰). در تحقیقی دیگر توسط Kim و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند که دویدن روی تردمیل با ۵۰ یا ۸۰ درصد VO2max منجر به افزایش بیان ژن ATF3 و ATF4 در بافت کبد موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی می‌شود (۳۱). از این رو، نتایج تحقیق D'Hulst و همکاران و همچنین نتایج تحقیق Kim و همکاران در راستای نتایج تحقیق حاضر است. با افزایش اثرات محافظتی eIF2α، HIIT ممکن است به کاهش پیامدهای نامطلوب چاقی و دیابت بر سلامت قلب کمک کند. در زمینه چاقی و دیابت، قلب در معرض عوامل استرس‌زا از جمله استرس اکسیداتیو و اختلالات متابولیک قرار می‌گیرد که می‌تواند منجر به اختلال در سنتز پروتئین و اختلال عملکرد قلب شود (۳۲). مطالعه دیگر نشان داد که فعالیت eIF2α در مدل‌های دیابتی به خطر می‌افتد و به تشدید آسیب قلبی کمک می‌کند، زیرا ترجمه ناقص یا ناکافی پروتئین منجر به تولید محصولات پروتئینی معیوب و اختلال در هموستاز پروتئین می‌شود و در نتیجه باعث آسیب‌شناسی قلب می‌گردد (۳۳). مکانیسم‌های سلولی نشان داده‌اند که فسفوریلاسیون eIF2α در سلول‌های پستانداران بر اثر استرس اکسیداتیو حاد با واسطه H2O2 کاهش می‌یابد و ترجمه پروتئین سرکوب می‌شود. این مشاهده نشان می‌دهد که کاهش شروع ترجمه وابسته به eIF2α از طریق اکسیداسیون مستقیم ROS، و به طور ویژه H2O2 اتفاق می‌افتد (۳۳). تحقیق دیگر نشان می‌دهد که eIF2α برای تنظیم سنتز پروتئین و پاسخ‌های استرس سلولی، به ویژه در شرایط اختلال متابولیک، مانند چاقی و دیابت، حیاتی است؛ زیرا کمپلکس eIF2α در شرایط استرس باعث بیان ژن‌های پاسخ استرس می‌شود. سرکوب یا توقف eIF2α احتمالاً منجر به پاسخ پروتئین تا نشده و مرگ سلولی می‌شود و جهش‌های جدید eIF2α به عنوان یک علت جدید دیابت دائمی در کبد آشکار می‌گردد (٦). همچنین نشان داده شده است که تمرینات ورزشی عملکرد عضله اسکلتی را بهبود می‌بخشد و سیگنالینگ IGF-1 از طریق مسیر AKT و mTOR برای افزایش توده عضلانی و سنتز پروتئین عمل می‌کند. زیرا کاهش GSK3β از طریق Akt می‌تواند سرکوب فاکتور eIF2α را کاهش دهد و سنتز پروتئین را تقویت کند (٣٤). بنابراین، به نظر می‌رسد موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی تحت تمرین ورزشی منجر به افزایش سطوح mTOR و eIFs مربوط به سنتز پروتئین در هیپرتروفی میوکارد می‌شوند (۳۵). در تایید نتایج مطالعه حاضر، تحقیقی نشان داد HIIT از استرس شبکه آندوپلاسمی ناشی از هیپوکسی قلب جلوگیری می‌کند، به طوری که با فسفوریلاسیون PERK و eIF2α، و بیان ATF4 و CHOP نشان داده شده است. در نهایت، این محققان نتیجه گرفتند HIIT همچنین از افزایش کاسپاز ۳ ناشی از هیپوکسی جلوگیری می‌کند (۳٦). بنابراین به نظر می‌رسد افزایش eIF2α ناشی از HIIT می‌تواند بر قلب موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی دیابتی نقش محافظتی اعمال کند.

ATF4، یک فاکتور رونویسی است که تحت شرایط استرس فعال می‌شود، و بیان ژن‌های دخیل در متابولیسم اسیدآمینه و هموستاز ردوکس را تنظیم می‌کند. یک مطالعه نشان داده است HIIT در بهبود محتوای تری گلیسیرید کبد و افزایش فعالیت آنزیمی میتوکندری موثرتر از تمرین با شدت متوسط (MICT) در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی چاق است. این مطالعه ذکر کرد هر دو HIIT و MICT خواص مفیدی از طریق بهبود فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی و کاهش استرس ER کبدی اعمال می‌کنند، که ممکن است توسط مسیر PERK-ATF4-CHOP انجام شده باشد (۳۷). به نظر می‌رسد تنظیم مثبت ATF4 در پاسخ به استرس ER یک مکانیسم محافظتی در برابر آسیب سلولی را نشان می‌دهد که می‌تواند به طور ویژه در زمینه اختلال عملکرد قلبی مرتبط با چاقی مفید باشد. در تایید این موضوع گزارش شده است ATF4 برای مقابله با استرس اکسیداتیو قلب در برابر نارسایی قلبی نقش محافظتی دارد (۹). با این حال، ذکر شده است فعال‌سازی طولانی‌مدت فاکتور رونویسی ATF4، بیان ژن‌های استرس سلولی و مرگ کاردیومیوسیت‌ها را در مدل سلولی فیبریلاسیون دهلیزی تقویت می‌کند (۱۰). از این رو نقش ATF4 یک نقش دوگانه است که اگر به صورت موقت مثلا در شرایط ورزش فعال بشود می‌تواند مفید واقع شود و اگر به طور طولانی مدت فعال گردد می‌تواند نقش مخرب آپوپتوزی داشته باشد. از طرف دیگر، به نظر می‌رسد HIIT ممکن است بیان و فعالیت ATF4 را به طور موقت فعال کند و اثرات محافظتی آن را افزایش دهد و در عین حال پیامدهای مضر بالقوه آن را به حداقل برساند (۳۸-۴۰). از این رو احتمالاً با بهینه‌سازی سیگنال‌دهی ATF4، HIIT می‌تواند انعطاف پذیری قلب را در مواجهه با چالش‌های متابولیک افزایش دهد. در تحقیقی ذوالفقاری و همکاران (۲۰۲۲) افزایش محتوای پروتئین ATF4 را در گروه‌های تمرین مقاومتی و استقامتی نسبت به گروه کنترل دیابتی و کنترل سالم نشان دادند که با نتایج تحقیق حاضر هم‌راستا است. زیرا هر دو تمرین مقاومتی و استقامتی در تحقیق ذوالفقاری و همکاران و HIIT در تحقیق حاضر منجر به افزایش محتوای پروتئین ATF4 در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی دیابتی شده است. این امر نشان می‌دهد که تمرین‌های ورزشی برای آزمودنی‌های دیابتی می‌تواند علاوه بر تنظیم و افزایش سوخت و ساز گلوکز و افزایش حساسیت به انسولین منجر به پاکسازی سلول‌ها یا اندامک‌های ناقص حاصل از بیماری دیابت شود (۴۱). در مقابل، مطالعه دیگری اثر HIIT را بر سطح پروتئین CHOP در کبد بررسی کرد و نشان داد پس از ۸ هفته سطح پروتئین CHOP در گروه تمرینی دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری دارد. محققان نتیجه گرفتند ۸ هفته HIIT می‌تواند اثرات مفیدی در کاهش استرس ER بافت کبد ناشی از دیابت نوع ۲ در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی دیابتی داشته باشد (۴۲). شایان ذکر است CHOP یک بازیکن کلیدی در UPR است که در پاسخ به استرس طولانی مدت ER فعال می‌شود. در حالی که فعال شدن آن می‌تواند در کوتاه مدت منجر به سازگاری‌های محافظتی شود، اما بیان مزمن CHOP با آپوپتوز و مرگ سلولی، به ویژه در کاردیومیوسیت‌ها همراه است (۳۹). از رو به نظر می‌رسد HIIT ممکن است اثرات فعال‌سازی CHOP را با ترویج یک UPR مطلوب‌تر افزایش دهد و در نتیجه انعطاف‌پذیری قلبی را در مدل‌های دیابتی چاق افزایش دهد. در مجموع، این یافته‌ها بر اهمیت eIF2B، ATF4 و CHOP در پاسخ قلبی به استرس متابولیک تاکید می‌کند و پتانسیل درمانی HIIT را در تعدیل این مسیرها برای بهبود سلامت قلب در افراد دیابتی چاق برجسته می‌کند. در تایید این موضوع، تحقیقی در سال ۲۰۱۹ انجام شد که به اثرات یک تمرین مقاومتی بر عملکرد UPR و میتوکندری در زنان و مردان سالم پرداخت. گروه تمرین مقاومتی ۸ هفته‌ای نسبت به گروه کنترل بیان پروتئین ATF4 را به طور قابل توجهی افزایش داد، در حالی که بیان AFT6 و CHOP بدون تغییر باقی ماند. این محققان بیان کردند به نظر می‌رسد تمرین مقاومتی ۸ هفته‌ای UPR را فعال می‌کند، بیوژنز میتوکندری را تحریک می‌نماید، پویایی میتوکندری را حفظ می‌کند و از فعال‌سازی میتوفاژی توسط پروتئین‌های بازشده جلوگیری می‌کند (۴۳). لذا اثرات مفید HIIT بر روی پروتئین‌های eIF2B، ATF4 و CHOP احتمالاً از طریق مسیرهای متعدد انجام می‌شود؛ زیرا HIIT

سازگاری‌های متابولیکی را القا می‌کند که بیوژنز میتوکندری را افزایش می‌دهد و ظرفیت اکسیداتیو را بهبود می‌بخشد، که برای حفظ هموستاز سلولی در قلب بسیار مهم است. در نهایت به نظر می‌رسد برنامه HIIT می‌تواند از طریق تعامل این پروتئین‌ها یک روش موثر برای موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی دیابتی باشد.

نتیجه‌گیری

در حالی که نقش فعلی پروتئین‌های eIF2B، ATF4 و CHOP تحت تاثیر برنامه HIIT امیدوارکننده است، اما تحقیقات بیشتری برای روشن کردن مکانیسم‌های دقیق آن مورد نیاز است. مطالعات طولی که اثرات شدت‌ها و مدت‌های مختلف تمرین را بر سلامت قلب در مدل‌های دیابتی چاق بررسی می‌کنند، بینش ارزشمندی را ارائه خواهند داد. علاوه بر این، تعمیم این یافته‌ها به مطالعات انسانی برای تایید اثربخشی HIIT به عنوان یک مداخله درمانی ضروری است. به طور خلاصه، HIIT این پتانسیل را دارد که اثرات محافظتی eIF2B و ATF4 را افزایش دهد و در عین حال اثرات مضر CHOP را کاهش دهد. همانطور که تحقیقات برای کشف مکانیسم‌های مولکولی زیربنایی این تعاملات ادامه دارد، HIIT ممکن است به عنوان یک مداخله مهم برای بهبود سلامت قلب در افراد مبتلا به چاقی و دیابت ظاهر شود.

ملاحظات اخلاقی

تمام مدت پژوهش اصل اصول و رعایت موازین اخلاقی با حیوانات بر اساس دستورالعمل‌های کمیته ملی اخلاق در تحقیقات زیست پزشکی با شماره کد اخلاق IR.SSRC.REC.1403.037 انجام شد.

تعارض و منافع

نویسندگان مقاله اعلام می دارند که هیچ گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

منابع

1. La Sala L, Pontiroli AE. Prevention of diabetes and cardiovascular disease in obesity. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(21):8178.
2. Ren J, Bi Y, Sowers JR, Hetz C, Zhang Y. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in cardiovascular diseases. Nature Reviews Cardiology. 2021;18(7):499-521.
3. Zhou Y, Murugan DD, Khan H, Huang Y, Cheang WS. Roles and therapeutic implications of endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in cardiovascular diseases. Antioxidants. 2021;10(8):1167.
4. AL O, EX F, RIMENTAL P, ICAL BME, IEN S. Cellular Response to Endoplasmic Reticulum Stress: Focus on XBP, elF2, ATF4, and CHOP. Journal of Experimental and Basic Medical Sciences. 2023;4(2):122-33.
5. Amen OM, Sarker SD, Ghildyal R, Arya A. Endoplasmic reticulum stress activates unfolded protein response signaling and mediates inflammation, obesity, and cardiac dysfunction: therapeutic and molecular approach. Frontiers in Pharmacology. 2019;10:977.
6. De Franco E, Caswell R, Johnson MB, Wakeling MN, Zung A, Dũng VC, et al. De novo mutations in EIF2B1 affecting eIF2 signaling cause neonatal/early-onset diabetes and transient hepatic dysfunction. Diabetes. 2020;69(3):477-83.
7. Weiss CS, Ochs MM, Hagenmueller M, Streit MR, Malekar P, Riffel JH, et al. DYRK2 negatively regulates cardiomyocyte growth by mediating repressor function of GSK-3β on eIF2Bε. PLoS One. 2013;8(9):e70848.
8. Matsumoto H, Miyazaki S, Matsuyama S, Takeda M, Kawano M, Nakagawa H, et al. Selection of autophagy or apoptosis in cells exposed to ER-stress depends on ATF4 expression pattern with or without CHOP expression. Biology Open. 2013;2(10):1084-90.
9. Wang X, Zhang G, Dasgupta S, Niewold EL, Li C, Li Q, et al. ATF4 protects the heart from failure by antagonizing oxidative stress. Circulation Research. 2022;131(1):91-105.
10. Freundt JK, Frommeyer G, Wötzel F, Huge A, Hoffmeier A, Martens S, et al. The transcription factor ATF4 promotes expression of cell stress genes and cardiomyocyte death in a cellular model of atrial fibrillation. BioMed Research International. 2018;2018(1):3694362.
11. Olivares-Silva F, Espitia-Corredor J, Letelier A, Vivar R, Parra-Flores P, Olmedo I, et al. TGF-β1 decreases CHOP expression and prevents cardiac fibroblast apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. Toxicology In Vitro. 2021;70:105041.
12. Nam D-H, Han J-H, Lee T-J, Shishido T, Lim JH, Kim G-Y, et al. CHOP deficiency prevents methylglyoxal-induced myocyte apoptosis and cardiac dysfunction. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2015;85:168-77.

13. Liu Y. Hydrogen peroxide induces nucleus pulposus cell apoptosis by ATF4/CHOP signaling pathway. Experimental and Therapeutic Medicine. 2020;20(4):3244-52.
14. Pahlavani HA, Khozani MN, Bahmanbeglouu NA, Zouhal H. Simultaneous effects of high-speed circuit training (HSCT) and high-speed interval training (HSIT) on physical fitness and lung volumes of males after coronavirus disease. Journal of Bodywork and Movement Therapies. 2024.
15. Daryanoosh F, Moghadam MS, Pahlavani HA, Bahmanbeglou NA, Mirzaei S. The effect of high-intensity interval training (HIIT) on the expression of proteins involved in autophagy, apoptosis, and atrophy pathways in the myocardium of male rats with type 2 diabetes. 2022. DOI: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2105962/v1.
16. Sherafati-Moghadam M, Pahlavani HA, Daryanoosh F, Salesi M. The effect of high-intensity interval training (HIIT) on protein expression in Flexor Hallucis Longus (FHL) and soleus (SOL) in rats with type 2 diabetes. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. 2022;21(2):1499-508.
17. Alizadeh Palavani H, Yaghmaei M, Mirzaee Moghamir S, Salboukhi R. The Effect of High-Intensity Interval Training on the Amount of BECLIN1/2 Family Autophagy Proteins in the Left Ventricle of the Heart in Rats with Type 1 Diabetes. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism. 2023;23(4):236-44.
18. Alizadeh Pahlavani H, Marezloo M, Aghaei Bahmanbeglou N, Asgharpour H. The effect of high-intensity interval training (HIIT) on the contents of dynamin-like protein 1 (DRP1) and optic atrophy 1 (OPA1) in the left ventricle of aged male rats. Journal of Isfahan Medical School. 2024.
19. Pahlavani HA, Rajabi H, Nabiuni M, Motamedi P, Khaledi N. The effect of anaerobic exercise with melatonin consumption on the expression of Bax and Bcl-2 markers in rat myocardium after ischemic-reperfusion. Majallah-i pizishki-i Danishgah-i Ulum-i Pizishki va Khadamat-i Bihdashti-i Darmani-i Tabriz. 2019;41(3):68-77.
20. Alizadeh Pahlavani H, Rajabi H, Nabiuni M, Motamedi P, Khaledi N. The effect of anaerobic exercise with melatonin consumption on the expression of Bax and Bcl-2 markers in rat myocardium after ischemic-reperfusion. Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences and Health Services. 2019;41(3):68-77.
21. Jahani M, Matinhomaie H, Farzanegi P. Changes Of Perk And Chop Proteins In Endoplasmic Reticulum Of Cardiac Myocytes And Tnf In Diabetic Wistar Rats Following Continuous And Interval Exercise. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism. 2020;19(4):195-204.
22. Fathi R, Ebrahimi M, Khenar Sanami S. Effects of High Fat Diet and High Intensity Aerobic Training on Interleukin 6 Plasma Levels in Rats. Pathobiology Research. 2015;18(3):109-16.
23. Safhi MM, Anwer T, Khan G, Siddiqui R, Sivakumar SM, Alam MF. The combination of canagliflozin and omega-3 fatty acid ameliorates insulin resistance and cardiac biomarkers via modulation of inflammatory cytokines in type 2 diabetic rats. The Korean Journal of Physiology & Pharmacology. 2018;22(5):493-501.
24. Khalili A, Nekooeian AA, Khosravi MB. Oleuropein improves glucose tolerance and lipid profile in rats with simultaneous renovascular hypertension and type 2 diabetes. Journal of Asian Natural Products Research. 2017;19(10):1011-21.
25. Garcia NF, Sponton AC, Delbin MA, Parente JM, Castro MM, Zanesco A, et al. Metabolic parameters and responsiveness of isolated iliac artery in LDLr-/-mice: role of aerobic exercise training. American Journal of Cardiovascular Disease. 2017;7(2):64.
26. 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).
27. Alizadeh Pahlavani H, Laher I, Knechtle B, Zouhal H. Exercise and mitochondrial mechanisms in patients with sarcopenia. Frontiers in Physiology. 2022;13:1040381.
28. Pahlavani HA. Exercise-induced signaling pathways to counteracting cardiac apoptotic processes. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2022;10:950927.
29. Kim Y-A, So W-Y. Effects of a single bout of aerobic exercise on skeletal muscle protein turnover in mice. Journal of Men's Health. 2018;14(1):e6-e15.
30. D'Hulst G, Masschelein E, De Bock K. Resistance exercise enhances long-term mTORC1 sensitivity to leucine. Molecular Metabolism. 2022;66:101615.
31. Kim KH, Kim SH, Min Y-K, Yang H-M, Lee J-B, Lee M-S. Acute exercise induces FGF21 expression in mice and in healthy humans. PloS One. 2013;8(5):e63517.
32. Zlobine I, Gopal K, Ussher JR. Lipotoxicity in obesity and diabetes-related cardiac dysfunction. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids. 2016;1861(10):1555-68.
33. Ghosh A, Shcherbik N. Effects of oxidative stress on protein translation: Implications for cardiovascular diseases. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(8):2661.
34. Ghafouri-Fard S, Abak A, Khademi S, Shoorei H, Bahroudi Z, Taheri M, et al. Functional roles of non-coding RNAs in atrophy. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2021;141:111820.
35. Pelozin BR, Soci UP, Gomes JL, Oliveira EM, Fernandes T. mTOR signaling-related microRNAs as cardiac hypertrophy modulators in high-volume endurance training. Journal of Applied Physiology. 2022;132(1):126-39.
36. Bourdier G, Flore P, Sanchez H, Pepin J-L, Belaidi E, Arnaud C. High-intensity training reduces intermittent hypoxia-induced ER stress and myocardial infarct size. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2016;310(2):H279-H89.
37. Yuan Z, Xiao-Wei L, Juan W, Xiu-Juan L, Nian-Yun Z, Lei S. HIIT and MICT attenuate high-fat diet-induced hepatic lipid accumulation and ER

stress via the PERK-ATF4-CHOP signaling pathway. Journal of Physiology and Biochemistry. 2022;78(3):641-52.
38. Pasini AMF, Stranieri C, Rigoni AM, De Marchi S, Peserico D, Mozzini C, et al. Physical exercise reduces cytotoxicity and up-regulates nrf2 and upr expression in circulating cells of peripheral artery disease patients: an hypoxic adaptation? Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2018;25(9):808-20.
39. Marafon BB, Pinto AP, Ropelle ER, de Moura LP, Cintra DE, Pauli JR, et al. Muscle endoplasmic reticulum stress in exercise. Acta Physiologica. 2022;235(1):e13799.
40. Kim K, Kim Y-H, Lee S-H, Jeon M-J, Park S-Y, Doh K-O. Effect of exercise intensity on unfolded protein response in skeletal muscle of rat. The Korean Journal of Physiology & Pharmacology: Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology. 2014;18(3):211.
41. Zolfaghari M, Faramarzi M, Hedayati M, Ghaffari M. The effect of resistance and endurance training with ursolic acid on atrophy-related biomarkers in muscle tissue of diabetic male rats induced by streptozotocin and a high-fat diet. Journal of Food Biochemistry. 2022;46(8):e14202.
42. Bayat H, Gholami M, Rajabi H, Abed Natanzi H. The effect of high-intensity interval training on the expressions of CHOP and ATF6 in liver tissue in rats with type 2 diabetes. Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology. 2024;11(1):96-110.
43. Estébanez B, Moreira OC, Almar M, de Paz JA, Gonzalez-Gallego J, Cuevas MJ. Effects of a resistance-training programme on endoplasmic reticulum unfolded protein response and mitochondrial functions in PBMCs from elderly subjects. European Journal of Sport Science. 2019;19(7):931-40.