University of Tehran Press

Journal of Sport Biosciences

Online ISSN: 2676-4148

The Combined Effect of High-Intensity Interval Training and Vitamin E on PINK1 and Parkin Protein Levels in Type 2 Diabetic Rats

Elham Allahyari[1], **Mohammad Javad Pourvaghar**[2]✉, **Fatemeh Kazeminasab**[3], Ahmad Reza Moein4

1. Department of Sports Science, Faculty of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran. E-mail: elhamalahyari4@gmail.com
2. Department of Sports Science, Faculty of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran.E-mail: vaghar@kashanu.ac.ir
3. Department of Sports Science, Faculty of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran. E-mail: fkazeminasab@kashanu.ac.ir
4. Department of Sports Science, Faculty of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran. E-mail: ahmadreza.moein@gmail.com

Article Info

Article type:

Research

Article history:
Received:
18 May 2026
Received in revised form:
25 July 2026
Accepted:
5 October 2026
Published online:
19 April 2026

Keywords:
High-Intensity Interval Training,
Mitophagy,
Type 2 Diabetes,
Vitamin E.

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes is associated with mitochondrial dysfunction and impaired mitophagy. The PINK1–Parkin signaling pathway plays a key role in removing damaged mitochondria and maintaining glucose homeostasis. This study aimed to investigate the independent and combined effects of high-intensity interval training (HIIT) and vitamin E on PINK1 and Parkin protein levels in type 2 diabetic rats.

Methods: In this experimental study, 40 male rats were randomly divided into five groups: healthy control, diabetic control, diabetes + exercise, diabetes + vitamin E, and diabetes + exercise + vitamin E. Type 2 diabetes was induced by a high-fat diet followed by intraperitoneal injection of streptozotocin. HIIT was performed for eight weeks. At the end of the intervention period, pancreatic tissue was collected, and PINK1 and Parkin protein levels were measured.

Results: Diabetes induction significantly decreased PINK1 and Parkin protein levels compared with the healthy control group ($P<0.001$). Both HIIT and vitamin E, administered alone or in combination, significantly increased the levels of these proteins compared with the diabetic control group ($P<0.05$). However, no significant difference was observed between the combined intervention group and the groups receiving the individual interventions.

Conclusion: Type 2 diabetes was associated with significantly reduced PINK1 and Parkin protein levels in the pancreas. HIIT and vitamin E supplementation each independently improved these reductions; however, their combination did not produce a significant synergistic effect. These findings indicate that each intervention may play an effective role in improving impaired mitophagy in type 2 diabetes.

Cite this article: Allahyari, E. Pourvaghar, M.J. Kazeminasab, F. Moein, A.R.The Combined Effect of High-Intensity Interval Training and Vitamin E on PINK1 and Parkin Protein Levels in Type 2 Diabetic Rats. *Journal of Sport Biosciences*. 2026; 18(1), 81-92.
DOI: http//doi.org/10/22059/JSB.2026.413957.1705.

Journal of Sport Biosciences by University of Tehran Press is licensed under CC BY-NC 4.0. | Web site: https://jsb.ut.ac.ir/ | Email: jsb@ut.ac.ir.

© The Author(s). Publisher: University of Tehran Press.

University of Tehran Press

Journal of Sport Biosciences

Online ISSN: 2676-4148

Extended Abstract

Introduction

Type 2 diabetes mellitus is fundamentally characterized by chronic hyperglycemia, systemic insulin resistance, and the progressive functional decline of pancreatic β-cells. These cells are particularly vulnerable to oxidative stress due to their high metabolic demands and inherently low expression of antioxidant enzymes, rendering them susceptible to lipoglucotoxicity. A critical mechanism in the pathophysiology of T2DM is the dysfunction of mitochondrial quality control, specifically the impairment of the PINK1-Parkin signaling axis, which governs mitophagy—the selective degradation of damaged mitochondria. Restoring this pathway is essential for maintaining β-cell viability and insulin secretory capacity. High-intensity interval training is recognized for its potent metabolic adaptations, potentially stimulating mitophagic flux through energy-sensing pathways like AMPK activation. Concurrently, Vitamin E acts as a lipophilic antioxidant, protecting cellular membranes from lipid peroxidation. However, the interaction between these interventions remains controversial; specifically, exogenous antioxidants may theoretically scavenge the physiological reactive oxygen species spikes required to trigger exercise-induced adaptive responses—a concept known as "mitohormesis." Therefore, this study aimed to investigate the independent and combined effects of an 8-week HIIT protocol and Vitamin E supplementation on the abundance of PINK1 and Parkin proteins in the pancreatic tissue of T2DM-induced rats.

Methods

In this experimental study, 40 male Wistar rats (aged 6–8 weeks) were randomly assigned to five groups (n=8): Healthy Control, Diabetic Control (HFD+STZ induced), Diabetic+HIIT, Diabetic+Vitamin E, and Diabetic+Combined. HIIT was performed for 8 weeks (5 sessions/week) on a motor-driven treadmill. The protocol intensity was recalibrated at week 4 to ensure progressive overload, increasing high-intensity bouts from 28 m/min to 33 m/min (85–90% Vmax). Vitamin E (300 mg/kg) was administered intraperitoneally three times weekly in the relevant groups. Following the intervention, pancreatic tissue was harvested and homogenized. PINK1 and Parkin protein expression was quantified via Western blotting, using β-actin as a loading control. Protein bands were visualized using chemiluminescence and densitometry. Statistical significance was analyzed using one-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test ($P<0.05$).

Results

T2DM induction led to significant glycemic impairment and a pronounced reduction in PINK1 and Parkin protein levels compared to the healthy control group ($P<0.001$). Both HIIT and Vitamin E, when administered as monotherapies, significantly upregulated PINK1 and Parkin expression compared to the diabetic control ($P<0.05$), indicating a restoration of mitochondrial quality control mechanisms. However, the combined intervention group did not demonstrate a synergistic or additive effect on these proteins compared to the independent intervention groups ($P>0.05$). While all intervention groups showed marked improvements over the diabetic control, the combined treatment failed to elicit superior molecular benefits, suggesting a saturation effect or potential interference between the two strategies.

Conclusion

HIIT and Vitamin E independently rescue pancreatic PINK1 and Parkin expression in T2DM rats, effectively improving mitochondrial quality control. The absence of a synergistic effect in the combined group suggests that high-dose exogenous antioxidants may dampen exercise-induced adaptive signaling (mitohormesis). Consequently, caution is advised when combining antioxidant supplements with high-intensity exercise protocols in therapeutic strategies for T2DM.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines: This study strictly adhered to the institutional ethical guidelines for the care and use of laboratory animals. The experimental protocol was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the University of Kashan (Ethics Code: ERB/2025/006).

Funding: This study was conducted without external financial support.

Authors' contribution: All authors contributed equally to the conceptualization, execution, data analysis, and manuscript drafting.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest regarding this research.

Acknowledgments: The authors acknowledge the technical support provided by the University of Kashan's Animal Laboratory staff.

علوم زیستی ورزشی
انتشارات دانشگاه تهران
شاپا الکترونیکی: ۲۶۷۶-۴۱۴۸

اثر ترکیبی تمرین تناوبی با شدت بالا و ویتامین E بر سطوح پروتئین‌های PINK1 و Parkin در رت‌های دیابتی نوع دو

الهام اله یاری بک[۱]، محمد جواد پوروقار[۲]✉ ، فاطمه کاظمی نسب[۳] احمدرضا معین[۴]

۱.گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران رایانامه: elhamalahyari4@gmail.com
۲.نویسنده مسئول،گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران رایانامه: vaghar@kashanu.ac.ir
۳.گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران رایانامه: fkazeminasab@kashanu.ac.ir
۴.گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران رایانامه: ahmadreza.moein@gmail.com

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/ ۰۲/۲۸
تاریخ بازنگری: ۱۴۰۵/۰۵/۰۳
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۷ /۱۳
تاریخ انتشار: ۱۴۰۵/۰۱ / ۰۱

کلیدواژه‌ها:
تمرین تناوبی با شدت بالا،
دیابت نوع دو،
میتوفاژی،
ویتامین E.

چکیده

مقدمه: دیابت نوع دو با اختلال عملکرد میتوکندری و نقص در میتوفاژی همراه است. مسیر سیگنالینگ PINK1–Parkin نقش کلیدی در حذف میتوکندری‌های آسیب‌دیده و حفظ هموستاز گلوکز دارد. هدف این تحقیق بررسی تأثیرات مستقل و ترکیبی HIIT و ویتامین E بر سطوح پروتئین‌های PINK1 و Parkin در رت‌های دیابتی نوع دو بود.

روش پژوهش: در این تحقیق تجربی، ۴۰ رت نر به‌طور تصادفی به پنج گروه شامل کنترل سالم، دیابت کنترل، دیابت + تمرین، دیابت + ویتامین E و دیابت + تمرین + ویتامین E تقسیم شدند. دیابت نوع دو از طریق رژیم پرچرب و تزریق داخل‌صفاقی استرپتوزوتوسین القا شد. HIIT طی هشت هفته اجرا شد. در پایان دورهٔ مداخله، بافت پانکراس استخراج و سطوح پروتئین‌های PINK1 و Parkin اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: القای دیابت موجب کاهش معنادار سطوح پروتئین‌های PINK1 و Parkin در مقایسه با گروه کنترل سالم (P<۰/۰۰۱) شد. هر دو مداخلهٔ HIIT و ویتامین E، به‌تنهایی و نیز به‌صورت ترکیبی، افزایش معناداری در این پروتئین‌ها نسبت به گروه دیابت کنترل ایجاد کردند (P<۰/۰۵)؛ با این حال، بین گروه ترکیبی و مداخلات منفرد تفاوت معناداری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: دیابت نوع دو با کاهش معنادار سطوح PINK1 و Parkin در پانکراس همراه بود. تمرین HIIT و مکمل ویتامین E هر یک به‌طور مستقل این کاهش را بهبود بخشیدند، اما ترکیب آنها اثر هم‌افزای معناداری نشان نداد. این یافته‌ها حاکی از نقش مؤثر هر یک از این مداخلات در بهبود اختلال میتوفاژی در دیابت نوع دو است.

استناد: اله‌یاری بک، الهام؛ پورقار، محمدجواد؛ کاظمی نسب، فاطمه؛ معین، احمدرضا. اثر ترکیبی تمرین تناوبی با شدت بالا و ویتامین E بر سطوح پروتئین‌های PINK1 و Parkin در رت‌های دیابتی نوع دو. نشریهٔ *علوم زیستی ورزشی*.۱۴۰۵؛ (۱)۱۸، ۸۱-۹۲.

DOI: http//doi.org/10/22059/JSB.2026.413957.1705.

دسترسی به این نشریه علمی، رایگان است و حق مالکیت فکری خود را بر اساس لایسنس کریتیو کامنز (CC BY-NC 4.0) به نویسندگان واگذار کرده است.| آدرس نشریه: https://jsb.ut.ac.ir/ | ایمیل: jsb@ut.ac.ir

ناشر: انتشارات دانشگاه تهران. © نویسندگان.

مقدمه

دیابت نوع دو از شایع‌ترین اختلالات متابولیک است که با مقاومت به انسولین، هیپرگلیسمی مزمن و اختلال تدریجی عملکرد سلول‌های بتای پانکراس مشخص می‌شود. این بیماری علاوه بر کاهش کیفیت زندگی، با افزایش خطر عوارضی مانند بیماری‌های قلبی–عروقی، نفروپاتی، رتینوپاتی و نوروپاتی همراه است [۱]. تداوم هیپرگلیسمی و افزایش نیاز جبرانی به ترشح انسولین می‌تواند فشار متابولیکی شایان وجهی بر سلول‌های بتا وارد کند و در نهایت موجب کاهش ظرفیت ترشح انسولین و پیشرفت بیماری شود[۲].

یکی از سازوکارهای مهم در پاتوفیزیولوژی دیابت نوع دو، افزایش تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر و اختلال در عملکرد میتوکندری است. هیپرگلیسمی مزمن با افزایش استرس اکسیداتیو، کاهش ظرفیت اکسیداتیو و اختلال در بیوژنز میتوکندری همراه است [۲]. از آنجا که سلول‌های بتای پانکراس برای حس کردن گلوکز و ترشح انسولین وابستگی زیادی به عملکرد مناسب میتوکندری دارند، تجمع میتوکندری‌های آسیب‌دیده می‌تواند موجب تشدید اختلال عملکرد این سلول‌ها شود [۳].

میتوفاژی به‌عنوان نوعی اتوفاژی انتخابی، فرایندی کلیدی برای حذف میتوکندری‌های آسیب‌دیده و حفظ هموستازی میتوکندری محسوب می‌شود [۳]. یکی از مسیرهای اصلی تنظیم میتوفاژی، مسیر PINK1/Parkin است. در پاسخ به کاهش پتانسیل غشای میتوکندری، PINK1 بر سطح غشای خارجی میتوکندری تجمع می‌یابد و موجب فعال‌سازی Parkin به‌عنوان یک یوبیکوئیتین لیگاز E3 می‌شود [۴]. فعال‌سازی Parkin به یوبیکوئیتیناسیون پروتئین‌های میتوکندریال و جذب آداپتورهای اتوفاژی مانند p62 منجر می‌شود. این رویدادها در نهایت موجب محصور شدن میتوکندری آسیب‌دیده در اتوفاگوزوم و تخریب لیزوزومی آن می‌شوند [۴, ۵]. بنابراین، اختلال در مسیر PINK1/Parkin می‌تواند با تجمع میتوکندری‌های ناکارامد، افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش بقای سلول‌های بتا همراه باشد[۵].

فعالیت بدنی از مهم‌ترین مداخلات غیردارویی برای مدیریت دیابت نوع دو است. در بین الگوهای مختلف تمرینی، تمرین تناوبی با شدت بالا یا HIIT به‌دلیل زمان اجرای کوتاه و آثار متابولیکی چشمگیر، توجه زیادی را به خود جلب کرده است [۶]. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که HIIT می‌تواند کنترل گلیسمی، حساسیت به انسولین و سلامت قلبی–عروقی را در افراد مبتلا به دیابت نوع دو بهبود بخشد [۷]. از نظر سازوکار مولکولی، نوسانات شدید تقاضای انرژی طی HIIT می‌تواند از طریق افزایش نسبت AMP/ATP، فعال‌سازی AMPKو تعدیل وضعیت اکسیداتیو، مسیرهای مرتبط با کیفیت میتوکندری و میتوفاژی را تحت تأثیر قرار دهد [۸]. با این حال، شدت بالای این نوع تمرین ممکن است تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر را نیز افزایش دهد؛ پاسخی که بسته به شدت، مدت، وضعیت متابولیک و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بافت می‌تواند سازگارانه یا آسیب‌زا باشد[۹].

در این زمینه، آنتی‌اکسیدان‌ها به‌عنوان عواملی که می‌توانند پاسخ‌های اکسیداتیو ناشی از دیابت و تمرین را تعدیل کنند، مورد توجه قرار گرفته‌اند [۱۰]. ویتامین E از مهم‌ترین آنتی‌اکسیدان‌های محلول در چربی است که با مهار پراکسیداسیون لیپیدی و حفاظت از غشاهای سلولی می‌تواند استرس اکسیداتیو را کاهش دهد [۱۱]. در مدل‌های دیابتی، مکمل‌یاری با ویتامین E با بهبود برخی شاخص‌های گلیسمی، کاهش آسیب اکسیداتیو و بهبود عملکرد میتوکندری همراه بوده است [۱۲]. همچنین گزارش شده است که مصرف ویتامین E می‌تواند سطح HbA1c و انسولین ناشتا را در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو کاهش دهد [۱۵]. با این حال، از آنجا که بخشی از سازگاری‌های ناشی از تمرین به سیگنال‌های اکسیداتیو وابسته است، مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها ممکن است پاسخ‌های مولکولی به تمرین را تعدیل کند [۱۰].

با وجود این شواهد، چند نکته همچنان روشن نیست. نخست، بیشتر تحقیقات مربوط به اثر HIIT بر عملکرد میتوکندری و میتوفاژی در دیابت، بر بافت‌هایی مانند عضلهٔ اسکلتی، قلب یا کبد تمرکز داشته‌اند و شواهد دربارهٔ پاسخ پروتئین‌های PINK1 و Parkin در بافت پانکراس محدود است [۶, ۸]. دوم، پژوهش‌های مربوط به ویتامین E اغلب بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو، گلوکز و انسولین متمرکز بوده‌اند و نقش آن در تنظیم پروتئین‌های کلیدی میتوفاژی در پانکراس به‌خوبی مشخص نشده است [۱۰, ۱۳]. سوم، هنوز مشخص نیست

که ترکیب HIIT و ویتامین E در شرایط دیابت نوع دو اثر افزایشی، تعدیلی یا تداخلی بر مسیر PINK1/Parkin دارد یا خیر. بنابراین، بررسی همزمان این دو مداخله می‌تواند به درک بهتر سازوکارهای تنظیم کیفیت میتوکندری در پانکراس دیابتی کمک کند.

بر این اساس، پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیرات مستقل و تعاملی تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) و مکمل‌یاری ویتامین E بر سطوح پروتئین‌های PINK1 و Parkin در بافت پانکراس رت‌های مبتلا به دیابت نوع دو انجام گرفت. فرضیهٔ پژوهش بر این استوار بود که القای دیابت موجب کاهش بیان این پروتئین‌های کلیدی میتوفاژی می‌شود و اعمال هر یک از مداخلات مذکور به‌تنهایی یا در ترکیب با یکدیگر می‌تواند از طریق بهبود وضعیت اکسیداتیو و افزایش تقاضای انرژی، این نقص مهارکننده را بهبود بخشیده یا تعدیل کند.

روش‌شناسی پژوهش

در این تحقیق تجربی، ۴۰ سر موش نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۱۵۰ تا ۲۰۰ گرم و سن شش تا هشت هفته به‌صورت تصادفی انتخاب شدند. سپس حیوانات به پنج گروه (هر گروه هشت موش) تقسیم شدند: گروه سالم (HEALTH)، گروه دیابت–کنترل (D-Con)، گروه دیابت–تمرین (D-EX)، گروه دیابت–ویتامین (D-VIT E) و گروه دیابت–ترکیبی (D-EX & Vit E). حیوانات در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف در محیطی با دمای ۲ ± ۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد، رطوبت ۵ ± ۵۰ درصد و چرخهٔ تاریکی–روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند. گروه سالم (HEALTH) بدون القای دیابت و مابقی گروه‌ها مورد القای دیابت قرار گرفتند. در طول تحقیق، رژیم غذایی استاندارد برای گروه سالم و رژیم غذایی پرچرب برای گروه‌های دیابتی به‌صورت پلت و با دسترسی آزاد ارائه شد. آب نیز از طریق بطری‌های مخصوص به‌صورت آزاد در دسترس بود. تمام مراحل انجام پژوهش با رعایت اصول اخلاق در کار با حیوانات آزمایشگاهی و با تأیید کمیتهٔ اخلاق پژوهشی در لانهٔ حیوانات دانشگاه کاشان با کد تأیید اخلاق [ERB/2025/006] انجام شد.

رژیم غذایی

رژیم‌های غذایی مورد استفاده در این پژوهش شامل رژیم استاندارد (Standard Diet) و رژیم پرچرب (High-Fat Diet; HFD) بود که از نظر ترکیب مواد مغذی و محتوای انرژی با یکدیگر تفاوت داشتند. رژیم غذایی استاندارد حاوی ۲۳ درصد پروتئین، ۵۰/۳ درصد کربوهیدرات و ۴/۵ درصد چربی بود که در مجموع انرژی معادل ۳/۱ کیلوکالری به ازای هر گرم (kcal/g) تأمین می‌کرد و سهم چربی در تأمین کالری کل آن ۱۰ درصد بود. در مقابل، رژیم غذایی پرچرب به‌منظور القای چاقی و مقاومت به انسولین طراحی شد که حاوی ۲۴ درصد پروتئین، ۲۶ درصد کربوهیدرات و ۳۵ درصد چربی بود. این رژیم چگالی انرژی بالاتری معادل ۵/۲ کیلوکالری به ازای هر گرم (kcal/g)داشت و ۶۰ درصد از کالری کل آن از منابع چربی تأمین می‌شد. گروه سالم از رژیم غذای استاندارد و گروه‌های دیابتی از زمان ورود تا آخر پروژه از رژیم غذایی پرچرب استفاده کردند. همهٔ رت‌ها در طول تحقیق دسترسی آزاد به آب داشتند.

القای دیابت

به‌منظور القای دیابت نوع دو تمامی حیوانات به مدت چهار هفته با رژیم پرچرب تغذیه شدند. پس از طی دورهٔ رژیم غذایی پرچرب، رت‌ها به مدت ۱۲ ساعت تحت محرومیت غذایی با دسترسی آزاد به آب قرار گرفتند. سپس استرپتوزوتوسین با دوز ۳۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، محلول در بافر سیترات به‌صورت داخل‌صفاقی تزریق شد. پنج روز پس از تزریق، سطح گلوکز خون از طریق خون‌گیری اندازه‌گیری شد [۱۴]. پس از انجام تست تحمل گلوکز موش‌هایی که سطح گلوکز ناشتای آنها بیش از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود، به‌عنوان دیابتی در تحقیق لحاظ شدند [۱۲].

آزمون فزایندهٔ تعیین حداکثر سرعت دویدن (Vmax)

به‌منظور تعیین توان هوازی و شخصی‌سازی شدت تمرین، پس از تأیید القای دیابت، ابتدا تمامی حیوانات به مدت یک هفته به‌منظور آشنایی با نوار گردان تحت پروتکل سازگاری قرار گرفتند. سپس آزمون فزاینده تا حد واماندگی جهت تعیین حداکثر سرعت اجرا شد. در این آزمون، پس از پنج دقیقه گرم کردن با سرعت ۶ تا ۱۰ متر بر دقیقه، سرعت دستگاه هر ۳ دقیقه ۳ متر بر دقیقه افزایش یافت تا زمانی‌که حیوان علی‌رغم تحریکات مجاز، قادر به ادامهٔ دویدن نبود و واماندگی حاصل شد [۱۵]. برای اعمال اصل اضافه بار و تطبیق شدت تمرین با سازگاری‌های فیزیولوژیک، این آزمون در پایان هفتهٔ چهارم مجدداً تکرار شد و Vmax جدید ملاک شدت تمرین در نیمهٔ دوم دوره قرار گرفت.

پروتکل تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT)

گروه D-EX و D-EX & Vit E به مدت هشت هفته، و هر هفته پنج جلسه تحت پروتکل HIIT قرار گرفتند. هر جلسهٔ تمرین شامل پنج دقیقه گرم کردن (شدت ٪۴۰–۳۰ Vmax)، هشت وهلهٔ فعالیت تناوبی شدید سه‌دقیقه‌ای با شدت ٪۹۰–۸۵ Vmax روی نوار گردان با شیب ۵ درجه، و هشت دورهٔ استراحت فعال دودقیقه‌ای با شدت ٪۴۰–۳۰ Vmax بود. در نهایت، هر جلسه با پنج دقیقه سرد کردن (شدت ٪۴۰–۳۰ Vmax) به پایان رسید. با توجه به بازآزمونی که در میانهٔ دوره انجام شد، سرعت دویدن در وهله‌های شدید از ۲۸ متر بر دقیقه در چهار هفتهٔ اول، به ۳۳ متر بر دقیقه در چهار هفتهٔ دوم افزایش یافت [۱۶]. جزئیات این پروتکل در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱. خلاصه‌ای از شدت تمرینی و پروتکل تمرین در هشت هفته مداخلهٔ ورزشی

هفته	مدت گرم کردن (دقیقه)	سرعت تردمیل گرم کردن (متر/دقیقه)	تعداد تکرار	شدت تمرین (Vmax)	سرعت تردمیل زمان تمرین (متر/دقیقه)	زمان هر دوره تمرین با شدت بالا	شدت کم (Vmax)	سرعت تردمیل زمان کم شدت (متر/دقیقه)	زمان هر دوره کم شدت	مدت سرد کردن (دقیقه)	سرعت تردمیل زمان سرد کردن (متر/دقیقه)
تست Vmax در ابتدا مطالعه و تنظیم شدت تمرینات											
اول تا چهارم	۵	۱۰	هشت دوره شدت زیاد هفت دوره شدت کم	۹۰–۸۵	۲۸	۳	۴۰–۳۰	۱۰	۲	۵	۱۰
تست Vmax در پایان هفتهٔ چهارم تحقیق و تنظیم مجدد شدت تمرینات											
پنجم الی هشتم	۵	۱۰	هشت دوره شدت زیاد هفت دوره شدت کم	۹۰–۸۵	۳۳	۴	۴۰–۳۰	۱۰	۲	۵	۱۰

مداخلهٔ ویتامین E

پودر آلفا–توکوفرول (خلوص ≤٪۹۶، T3251–Sigma-Aldrich) بر اساس دوز ۳۰۰ mg/kg وزن بدن، با ترازوی دیجیتال دقیق وزن‌کشی و در روغن کنجد خالص به‌عنوان حلال حل شد [۱۷, ۱۸]. مخلوط با استفاده از همزن مغناطیسی در دمای ۳۷ درجهٔ سلسیوس به مدت ۱۵–۲۰ دقیقه تا حصول محلول همگن هم زده شد. غلظت نهایی محلول به‌گونه‌ای تنظیم شد که با تزریق داخل‌صفاقی (i.p.) حجمی

معادل ۱/۵ میلی‌لیتر، دوز موردنظر برای هر حیوان (وزن متوسط ۲۵۰ گرم) تأمین شود. محلول‌های آماده‌شده در ویال‌های دربسته، در دمای چهار درجهٔ سلسیوس و در تاریکی نگهداری و پیش از هر تزریق به دمای اتاق رسانده شده و به‌آرامی مخلوط شدند. گروه کنترل و سایر گروه‌های تجربی نیز تنها روغن کنجد را به همان حجم (۱/۵ میلی‌لیتر) و با همان روش دریافت کردند تا اثر حلال در تمامی گروه‌ها یکسان باشد. گروه‌های دیابت–ویتامین (D-Vit E) و دیابت–ترکیبی (D-EX & Vit E) به مدت هشت هفته و سه جلسه در هفته ویتامین E دریافت کردند [۱۹, ۲۰]. پس از اتمام فرایند خون‌گیری، برشی به طول پنج تا شش سانتی‌متر در ناحیهٔ شکمی رت ایجاد شد و بافت پانکراس به‌دقت از بدن رت استخراج شد. پس از آن، بافت پانکراس به‌سرعت در نیتروژن مایع قرار داده شد تا از تخریب آن جلوگیری شود. بافت منجمدشده سپس در فریزر با دمای ۸۰– درجهٔ سانتی‌گراد نگهداری شد تا برای مراحل بعدی جداسازی پروتئین آماده شود.

سنجش نشانگرهای اتوفاژی با روش Western blotting

در این پروتکل، ابتدا بافت پانکراس در بافر لیز همگن‌سازی شد و پس از سانتریفیوژ با سرعت ۱۲،۰۰۰ دور در دقیقه و دمای چهار درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه، محتوای پروتئینی آن استخراج و بررسی شد. غلظت کل پروتئین‌ها با استفاده از روش Lowry تعیین شد. سپس نمونه‌های پروتئینی در بافر مناسب رقیق شده و به مدت پنج دقیقه در دمای ۹۵ درجهٔ سانتی‌گراد حرارت داده شدند. برای جداسازی پروتئین‌ها، الکتروفورز SDS-PAGE با ژل پلی‌اکریلامید ۱۰ درصد و ولتاژ ۱۲۰ ولت انجام گرفت. پس از آن، پروتئین‌ها طی یک تا دو ساعت و با اعمال ولتاژ ۱۰۰ ولت به غشای نیتروسلولزی منتقل شدند. در مرحلهٔ بعد، غشاها در بافر تریس–سالین با pH ۷,۲ حاوی ۰/۱درصد توئین ۲۰ و همچنین در بافر مسدودکنندهٔ حاوی ۵ درصد شیر و ۰/۵درصد BSA به مدت یک ساعت و سپس یک شب در دمای چهار درجهٔ سانتی‌گراد انکوبه و شست‌وشو داده شدند. در ادامه، غشاها با آنتی‌بادی‌های اولیه ضد PINK1، Parkin و β–اکتین انکوبه شدند. برای حذف آنتی‌بادی‌های غیرمتصل، غشاها به مدت یک ساعت با آنتی‌بادی ثانویهٔ کونژوگه‌شده با HRP انکوبه شدند. در نهایت، باندهای پروتئینی با استفاده از کیت ECL (تشخیص لومینسانس شیمیایی پیشرفته) آشکارسازی شده و شدت آنها با دستگاه تراکم‌سنج لیزری تقویت‌شده تحلیل شد.

روش آماری

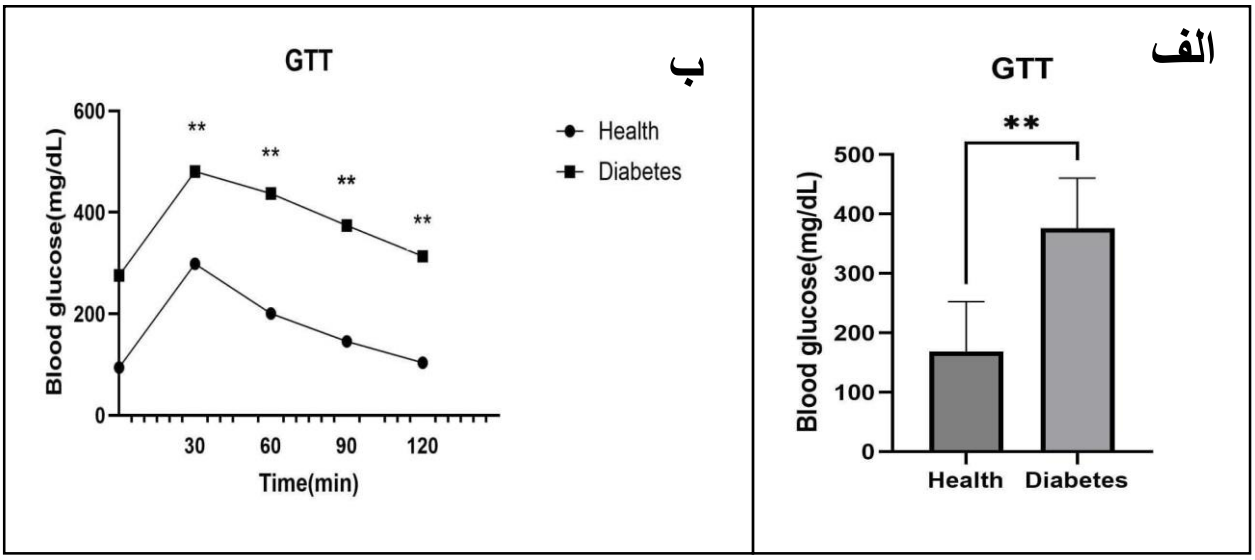
در این تحقیق، برای توصیف داده‌ها از شاخص‌های آماری توصیفی شامل معیارهای گرایش مرکزی و انحراف استاندارد استفاده شد. به‌منظور بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها، آزمون شاپیرو–ویلک انجام گرفت. پس از تأیید توزیع نرمال، برای مقایسهٔ تغییرات متغیرهای پروتئین‌های PINK1 و Parkin بین گروه‌های سالم و دیابتی، از آزمون T مستقل استفاده شد. همچنین به‌منظور تحلیل تغییرات این متغیرها در میان گروه‌های مختلف دیابتی، آنالیز واریانس یکطرفه (one way ANOVA) با سطح معناداری ۰/۰۵ اجرا شد و برای شناسایی تفاوت‌های معنادار بین گروه‌ها، آزمون تعقیبی توکی (Tukey) به‌کار رفت.

یافته‌های پژوهش

جدول ۲. میانگین، انحراف معیار و دامنهٔ تغییرات متغیرها که به‌صورت انحراف معیار و میانگین (mean±sd) نشان داده شده است

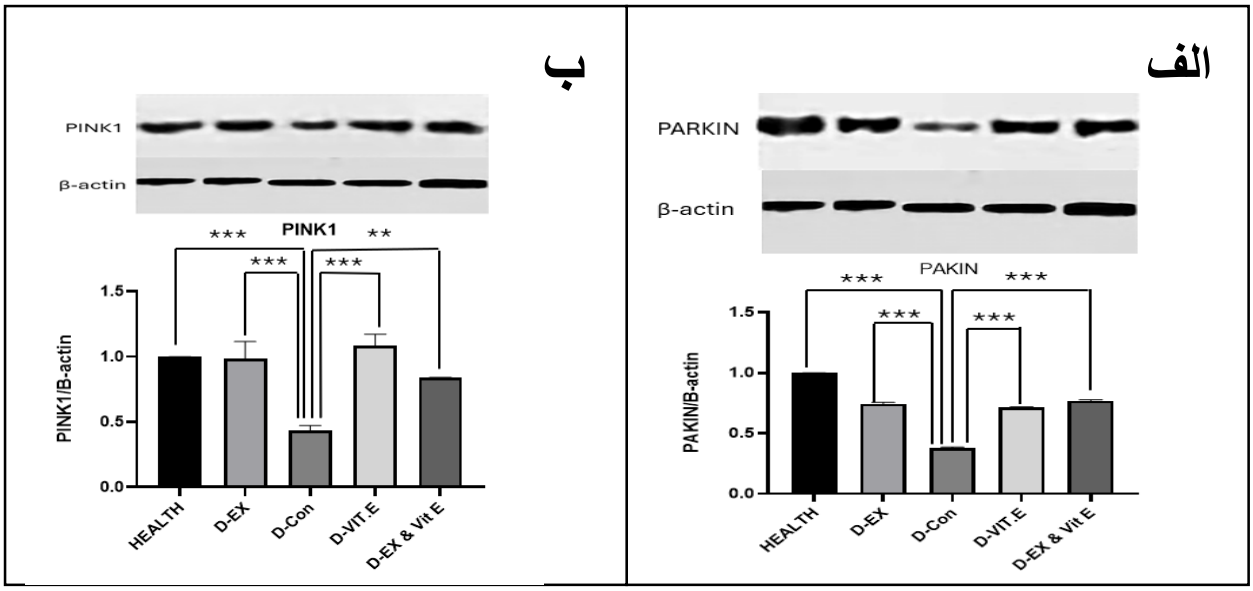
	سالم (HEALTH)	دیابت–کنترل (D-Con)	دیابت–تمرین (D-EX)	دیابت–ویتامین E (D-VIT E)	دیابت–ترکیبی (D-EX & Vit E)
گلوکز ناشتا *mg/dL*	۸۹/۰۰±۱۴/۰۸	۳۴۲/۲۱±۳۷/۷۷	۲۶۳/۰±۱۵/۰۷	۲۷۲/۶۲±۳۱/۴۸	۲۲۰/۰۶±۴۴/۸۱
PINK1	۱/۰۰±۰/۰	۰/۴۳±۰/۰۴	۰/۹۸±۰/۱۳	۱/۰۸±۰/۰۸	۰/۸۳±۰/۰۰۳
PARKIN	۱/۰۰±۰/۰	۰/۳۸±۰/۰۰۶	۰/۷۴±۰/۰۱	۰/۷۱±۰/۰۰۵	۰/۷۶±۰/۰۰۸

تست‌های تحمل گلوکز (GTT) برای گروه‌های غیردیابتی و دیابت کنترل (پس از تزریق استرپتوزوتوسین) انجام گرفت [۲۱]. نتایج GTT و نواحی زیر منحنی برای تمامی گروه‌های مورد بررسی در شکل ۱ ارائه شده است. سطوح گلوکز خون در گروه تغذیه‌شده با رژیم پرچرب و تزریق استرپتوزوتوسین (گروه‌های دیابتی) به‌طور معناداری در مقایسه با گروه تغذیه‌شده با رژیم استاندارد (گروه غیردیابتی) افزایش یافته است (P<۰/۰۰۱) که این یافته تأییدکنندهٔ صحت القای دیابت است.



شکل ۱. نتایج تست تحمل گلوکز. ** تفاوت معنادار در سطح ۰/۰۱ را نشان می‌دهد. همهٔ داده‌ها به‌صورت انحراف معیار و میانگین (mean±sd) نشان داده شده است. الف) مقایسهٔ مساحت زیر منحنی برای تست تحمل گلوکز بین گروه‌های تغذیه‌شده با رژیم غذایی پرچرب و تزریق stz و گروه رژیم استاندارد. ب) تصویر تست تحمل گلوکز بین گروه‌های تغذیه‌شده با رژیم غذایی پرچرب و تزریق stz و گروه رژیم استاندارد.

نتایج نشان داد مصرف چهار هفته رژیم غذایی پرچرب و تزریق استرپتوزوتوسین سبب کاهش معنادار پروتئین PINK1 در بافت پانکراس رت‌های دیابتی نوع دو شد (P<۰/۰۰۱). علاوه بر این، مقدار پروتئین PINK1 در گروه دیابت تمرین نسبت به گروه دیابت کنترل افزایش معناداری داشت (P=۰/۰۰۱). در گروه دیابت ویتامین E نسبت به گروه دیابت کنترل افزایش معناداری مشاهده شد (P=۰/۰۰۲). در گروه ترکیبی نیز نسبت به گروه دیابت کنترل افزایش معناداری مشاهده شد (P=۰/۰۳). معناداری‌های بین‌گروهی پروتئین PINK1 در شکل ۲ نمایش داده شده است. علاوه بر این نتایج نشان داد مصرف چهار هفته رژیم غذایی پرچرب و تزریق استرپتوزوتوسین سبب کاهش معنادار پروتئین Parkin در بافت پانکراس رت‌های دیابتی نوع دو شد (P<۰/۰۰۱). مقدار پروتئین Parkin در گروه دیابت تمرین نسبت به گروه دیابت کنترل افزایش معناداری داشت (P<۰/۰۰۱). در گروه دیابت ویتامین E نسبت به گروه دیابت کنترل افزایش معناداری مشاهده شد (P<۰/۰۰۱). در گروه ترکیبی نیز نسبت به گروه دیابت کنترل افزایش معناداری مشاهده شد (P<۰/۰۰۱). معناداری‌های بین‌گروهی پروتئین Parkin در شکل ۲ نمایش داده شده است.



شکل ۲. میزان نشانگرهای میتوفاژی (الف) Parkin و ب) PINK1) در بافت پانکراس با روش وسترن بلات پس از اتمام پروتکل در پنج گروه سالم(HEALTH)، گروه دیابت–تمرین (D-EX)، گروه دیابت–کنترل(D-Con)، گروه دیابت–ویتامین (D-VIT E) و گروه دیابت–ترکیبی (D-EX & Vit E). *** نمایانگر معناداری در سطح کوچک‌تر از ۰/۰۰۱، ** نمایانگر سطح معناداری ۰/۰۱ و * نمایانگر معناداری در سطح از ۰/۰۵ است. همهٔ داده‌ها به‌صورت انحراف معیار و میانگین (mean±sd) نشان داده شده است.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که القای دیابت نوع دو از طریق رژیم غذایی پرچرب و تزریق STZ، به اختلال شدید در هموستازی گلوکز و کاهش معنادار نشانگرهای کلیدی کنترل کیفیت میتوکندری شامل پروتئین‌های PINK1 و Parkin در بافت پانکراس رت‌ها منجر می‌شود. با این حال، اجرای هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا و مکمل‌یاری ویتامین E، هر یک به‌صورت مستقل، توانستند سطوح این دو پروتئین کلیدی را به‌طور معناداری افزایش دهند و کنترل گلیسمیک را بهبود بخشند. نکتهٔ حائز اهمیت در یافته‌های ما این بود که اثر هم‌افزایی یا انباشتی معناداری نسبت به تأثیرات مستقل هر یک از مداخلات نشان داده نشد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که اگرچه هر دو رویکرد ورزشی و تغذیه‌ای پتانسیل زیادی در بازگرداندن ظرفیت میتوفاژی بافت پانکراس دارند، تداخل مکانیسمی میان آنها در شرایط ترکیبی نیازمند تحلیل دقیق مولکولی است.

کاهش سطوح پروتئین‌های PINK1 و Parkin در گروه کنترل دیابتی نشان‌دهندهٔ تضعیف سیستم پاکسازی میتوکندری‌های آسیب‌دیده (میتوفاژی) در سلول‌های بتای پانکراس است. در شرایط پاتولوژیک دیابت نوع دو، پدیدهٔ سمیت گلوکزی و سمیت لیپیدی ناشی از افزایش اسیدهای چرب آزاد، از طریق فعال‌سازی آبشارهای تولید ROS به آسیب میتوکندریایی منجر می‌شود [۲۲, ۲۳]. در شرایط فیزیولوژیک نرمال، افت پتانسیل غشا به تجمع و تثبیت PINK1 روی غشای خارجی میتوکندری آسیب‌دیده منجر می‌شود که متعاقباً با فراخوانی و فعال‌سازی Parkin، فرایند حذف اتوفاژیک میتوکندری‌های دژنره را کلید می‌زند. با این حال، در افراد دیابتی، اختلال در این آبشار سبب انباشت میتوکندری‌های ناکارامد می‌شود و آبشارهای متابولیکی پایین‌دستی را مختل می‌کند که این امر مقاومت انسولینی را تشدید می‌کند [۲۶، ۲۷]. این یافته با نتایج شرهان و همکاران (۲۰۲۲) مبنی بر نقش محافظتی مسیر PINK1/Parkin در حفظ بقای سلولی و عملکرد ترشحی انسولین همسوست [۲۴]. همچنین جی یانگ و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند که اختلال در میتوفاژی وابسته به مسیرهای بقای سلولی مانند مسیر سیگنالینگ SIRT1-PINK1 پاتوژنز اختلالات بافتی را در شرایط دیابتی تشدید می‌کند که مؤید نتایج ما در خصوص پانکراس دیابتی است [۲۵].

یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد که هشت هفته تمرین HIIT بهبود معناداری در سطوح گلوکز ناشتا ایجاد می‌کند و بیان پروتئین‌های PINK1و Parkin را در بافت پانکراس افزایش می‌دهد. این سازگاری، ظرفیت اکسیداتیو سلول‌های بتا را بهبود می‌بخشد و با کاهش نشت ROS، حساسیت به انسولین و ترشح آن را بازسازی می‌کند. این نتایج همسو با یافته‌های پیشین است که نشان دادند تمرینات ورزشی منظم، اختلالات میتوکندریایی بافتی ناشی از رژیم غذایی پرچرب را تعدیل می‌کنند [۲۶, ۲۷]. با این حال، ناهمسویی با برخی تحقیقات که عدم بهبود تحمل گلوکز را گزارش کرده‌اند، احتمالاً ناشی از تفاوت در حجم، مدت دوره و به‌ویژه شدت تمرینات (ترجیح تمرینات تناوبی شدید بر تمرینات تداومی متوسط در فعال‌سازی مسیرهای میتوکندریایی) است[۲۸].

در خصوص مداخلهٔ تغذیه‌ای، مصرف ویتامین E نیز به کاهش معنادار گلوکز ناشتا و افزایش سطوح پروتئین‌های میتوفاژی در پانکراس رت‌های دیابتی منجر شد. ویتامین E با مهار آبشارهای تولید ROS و فعال‌سازی آبشارهای آنتی‌اکسیدانی مانندNrf2-ARE ، دفاع سلولی در برابر آسیب‌های ناشی از هیپرگلیسمی را ارتقا می‌دهد و عملکرد میتوکندری را بهبود می‌بخشد [۲۹, ۳۰]. اگرچه برخی مطالعات بالینی طولانی‌مدت تأثیرات مثبتی از مکمل‌یاری ویتامین E بر هموگلوبین گلیکوزیه گزارش نکرده‌اند، این ناهمسویی‌ها را می‌توان به تفاوت‌های دوز مصرفی، مدت زمان مداخله و وضعیت پایهٔ استرس اکسیداتیو در نمونه‌های انسانی نسبت داد[۳۱, ۳۲].

مهم‌ترین یافتهٔ تحقیق حاضر، نبود اثر تعاملی یا هم‌افزایی بین تمرین HIIT و مکمل‌یاری ویتامین E در گروه ترکیبی بود. سازوکار توجیهی این پدیده را می‌توان بر اساس نظریهٔ «میتوهورمزیس» تبیین کرد. بر اساس این مفهوم، تولید موقت و کنترل‌شدهٔ ROS در حین تمرینات ورزشی شدید، به‌عنوان یک سیگنال پیام‌رسان ضروری جهت تحریک سازگاری‌های سلولی عمل می‌کند. هنگامی‌که یک آنتی‌اکسیدان قوی مانند ویتامین E همزمان مصرف می‌شود، با خنثی‌سازی زودهنگام این رادیکال‌های آزاد فیزیولوژیک، این سیگنال سازگاری را سرکوب می‌کند و مانع از بروز تأثیرات تجمعی می‌شود. این پدیده با عنوان «پارادوکس آنتی‌اکسیدانی در ورزش» در پژوهش‌های پیشین نیز مطرح شده است [۳۳, ۳۴]. این تحقیق با چند محدودیت همراه بود که باید در تفسیر نتایج لحاظ شود؛ نخست، فقط سطوح پروتئین‌های PINK1 و Parkin بررسی شد، بنابراین ارزیابی کامل شار میتوفاژی امکان‌پذیر نبود؛ دوم، شاخص‌های عملکردی سلول‌های بتای پانکراس اندازه‌گیری نشدند و تفسیر نتایج مولکولی با محدودیت همراه است. در نهایت، استفاده از یک پروتکل تمرینی و دوز مشخصی از ویتامین E ، تعمیم نتایج به سایر شرایط را محدود می‌کند.

یافته‌های این پژوهش نشان داد که القای دیابت نوع دو با تضعیف مسیر کنترل کیفیت میتوکندری (PINK1/Parkin) در پانکراس همراه است. اگرچه مداخلات تمرین HIIT و مکمل‌یاری ویتامین E به‌صورت مستقل توانستند این مسیر را بازیابی کنند، ترکیب این دو مداخله اثر هم‌افزایی نشان نداد که نشان‌دهندهٔ تداخل احتمالی آنتی‌اکسیدان در مسیر سیگنال‌دهی هورمتیک تمرین ورزشی است. از این‌رو، در طراحی پروتکل‌های درمانی، استفادهٔ همزمان از تمرینات شدید و مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی باید با احتیاط علمی انجام گیرد.

References

[1]. 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, 9(th) edition. Diabetes Res Clin Pract. 2019;157:107843.

[2]. Weinberg Sibony R, Segev O, Dor S, Raz I. Overview of oxidative stress and inflammation in diabetes. J Diabetes. 2024;16(10):e70014.

[3]. Fan W. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease. Cardiovasc Endocrinol. 2017;6(1):8-16.

[4]. Wang S, Long H, Hou L, Feng B, Ma Z, Wu Y, et al. The mitophagy pathway and its implications in human diseases. Signal Transduct Target Ther. 2023;8(1):304.

[5]. Springer W, Kahle PJ. Regulation of PINK1-Parkin-mediated mitophagy. Autophagy. 2011;7(3):266-78.

[6]. Xing S, Zhang Y, Chen Y, Feng S, Zhang Y, Moreira P. Comparing the impacts of different exercise interventions on patients with type 2 diabetes mellitus: a literature review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2025;16:1495131.

[7]. Francois ME, Little JP. Effectiveness and safety of high-intensity interval training in patients with type 2 diabetes. Diabetes Spectr. 2015;28(1):39-44.

[8]. Napolitano G, Fasciolo G, Di Meo S, Venditti P. Vitamin E Supplementation and Mitochondria in Experimental and Functional Hyperthyroidism: A Mini-Review. Nutrients. 2019;11(12).

[9]. Kazemi N, Afrasyabi S, Mohamadi Zadeh MA. The effects of high intensity interval training induced H(2)O(2), Nrf2 changes on antioxidants factors in type 2 diabetes. J Diabetes Metab Disord. 2024;23(2):1829-38.

[10]. Deng B, Yang K, Zhang Y, Li Z. Can antioxidant's reactive oxygen species (ROS) scavenging capacity contribute to aged seed recovery? Contrasting effect of melatonin, ascorbate and glutathione on germination ability of aged maize seeds. Free Radic Res. 2017;51(9-10):765-71.

[11]. Xiong Z, Liu L, Jian Z, Ma Y, Li H, Jin X, et al. Vitamin E and Multiple Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-Analyses. Nutrients. 2023;15(15).

[12]. Xia J, Yu J, Xu H, Zhou Y, Li H, Yin S, et al. Comparative effects of vitamin and mineral supplements in the management of type 2 diabetes in primary care: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Pharmacol Res. 2023;188:106647.

[13]. Asbaghi O, Nazarian B, Yousefi M, Anjom-Shoae J, Rasekhi H, Sadeghi O. Effect of vitamin E intake on glycemic control and insulin resistance in diabetic patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutr J. 2023;22(1):10.

[14]. Nath S, Ghosh SK, Choudhury Y. A murine model of type 2 diabetes mellitus developed using a combination of high fat diet and multiple low doses of streptozotocin treatment mimics the metabolic characteristics of type 2 diabetes mellitus in humans. J Pharmacol Toxicol Methods. 2017;84:20-30.

[15]. Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, Oppliger RA, Gisolfi CV. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol. 1979;47(6):1278-83.

[16]. Hafstad AD, Lund J, Hadler-Olsen E, Höper AC, Larsen TS, Aasum E. High- and moderate-intensity training normalizes ventricular function and mechanoenergetics in mice with diet-induced obesity. Diabetes. 2013;62(7):2287-94.

[17]. Yousef MI, Kamel KI, El-Guendi MI, El-Demerdash FM. An in vitro study on reproductive toxicity of aluminium chloride on rabbit sperm: the protective role of some antioxidants. Toxicology. 2007;239(3):213-23.

[18]. El-Demerdash F, Ibrahim Yousef M, Radwan F. Ameliorating effect of curcumin on sodium arsenite-induced oxidative damage and lipid peroxidation in different rat organs. Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association. 2008;47:249-54.

[19]. Reno-Bernstein CM, Oxspring M, Bayles J, Huang EY, Holiday I, Fisher SJ. Vitamin E treatment in insulin-deficient diabetic rats reduces cardiac arrhythmias and mortality during severe hypoglycemia. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2022;323(5):E428-E34.

[20]. Tabebordbar M, Moradi Sarabi M, Vakili S, Zare R, Zal F. Effect of folic acid and vitamin E on promoter DNA methylation and expression of TGF-β1, ESR-1 and CDH-1 in the uterus of STZ-induced diabetic rats. Archives of Physiology and Biochemistry. 2022;128(5):1339-45.

[21]. King AJ. The use of animal models in diabetes research. Br J Pharmacol. 2012;166(3):877-94.

[22]. Cheng Z, Tseng Y, White MF. Insulin signaling meets mitochondria in metabolism. Trends in

Endocrinology & Metabolism. 2010;21(10):589-98.

[23]. Pinti MV, Fink GK, Hathaway QA, Durr AJ, Kunovac A, Hollander JM. Mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an organ-based analysis. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2019.

[24]. Sherkhane B, Kalvala AK, Arruri VK, Khatri DK, Singh SB. Renoprotective potential of myo-inositol on diabetic kidney disease: Focus on the role of the PINK1/Parkin pathway and mitophagy receptors. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology. 2022;36(6):e23032.

[25]. Jiang T, Liu T, Deng X, Ding W, Yue Z, Yang W, et al. Adiponectin ameliorates lung ischemia–reperfusion injury through SIRT1-PINK1 signaling-mediated mitophagy in type 2 diabetic rats. Respiratory Research. 2021;22(1):258.

[26]. Tang S, Geng Y, Lin Q. The role of mitophagy in metabolic diseases and its exercise intervention. Frontiers in Physiology. 2024;15:1339128.

[27]. Vakili J, Sari-Sarraf V, Farajpour Khazaei S. Effects of eight weeks of high-intensity interval training on the expression of Pink1 and Parkin proteins in the liver tissue of type 2 diabetic male rats. Journal of Sport and Exercise Physiology. 2023;16(3):101-9.

[28]. Khosravi P, Shahidi F, Eskandari A, Khoramipour K. High-intensity interval training reduces Tau and beta-amyloid accumulation by improving lactate-dependent mitophagy in rats with type 2 diabetes. Iranian Journal of Basic Medical Sciences. 2024;27(11):1430.

[29]. Zheng H, Zhu H, Liu X, Huang X, Huang A, Huang Y. Mitophagy in diabetic cardiomyopathy: roles and mechanisms. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2021;9:750382.

[30]. Evans WJ. Vitamin E, vitamin C, and exercise. The American journal of clinical nutrition. 2000;72(2):647S-52S.

[31]. Manning PJ, Sutherland WH, Walker RJ, Williams SM, De Jong SA, Ryalls AR, Berry EA. Effect of high-dose vitamin E on insulin resistance and associated parameters in overweight subjects. Diabetes care. 2004;27(9):2166-71.

[32]. Zhao Y, Zhang W, Jia Q, Feng Z, Guo J, Han X, et al. High dose vitamin E attenuates diabetic nephropathy via alleviation of autophagic stress. Frontiers in physiology. 2019;9:1939.

[33]. Jin Y, Yoon H-J, Park K-W, Lee H, Tan Y, Ryu B-J, et al. Effects of Vitamin E Intake and Voluntary Wheel Running on Whole-Body and Skeletal Muscle Metabolism in Ovariectomized Mice. Nutrients. 2025;17(6):991.

[34]. Heydarnia E, Taghian F, Dehkodi KJ, Moghadasi M. Effects of Eight Weeks of Combined Training with Antioxidant Vitamins E and C on Glutathione, Glutathione Peroxidase, and Superoxide Dismutase in the Heart Tissue of Streptozotocin-induced Diabetic Rats. Gene, Cell Tissue. 2021;8(3):e111277.