

The effect of exercise and crocin supplementation on markers of mitochondrial biogenesis and cell protection in diabetes with emphasis on the role of PGC-1 α and HSP70: A Narrative review

Meysam Rozestan ¹, Khalid Mohamadzadeh Salamat ^{2*1}, Seyed Ali Hosseini ³, Kamal Azizbeigi ²

1-PhD student, Department of Physical Education and Sports Sciences, Sa.C, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran.

2- Associate Professor, Department of Physical Education & Sports Sciences, Sa.C, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran

3- Professor of Sports Physiology, Department of Sport Physiology, Ma.C, Islamic Azad University, Marovdasht, Iran

Received: 03 September 2024; Accepted: 21 December 2024, Published: 21 June 2025

Abstract

Background and Purpose: Mitochondrial biogenesis is a complex cycle that includes the coordination between the expression of mitochondrial genes and nuclear genes, then the entry of products into the organelle and the continuation of this cycle. Mitochondrial defects or defects in any of the pathways involved in mitochondrial biogenesis can lead to diabetes. One of the ways to control and manage diabetes is to engage in sports activities. Although the role of physical activity and antioxidants on heart health has been shown. However, the interactive effect of various sports exercises with crocin on markers of cell protection of heart tissue is not well known. Sports training with different intensity regulates the metabolism at the cellular level by regulating the expression of genes involved in the generation of mitochondria in the myocardium of diabetic patients. Therefore, the aim of this study was to review the effects of endurance training with different intensities and crocin supplementation on mitochondrial biogenesis markers and cell protection in diabetes, emphasizing the role of PGC-1 α and HSP70.

Materials and methods: In this narrative review, Google Scholar, PubMed, Tormex, Megiran, SID were searched for the keyword's sports, *Crocin*, *Saffron*, mitochondrial biogenesis, PGC-1 α , HSP70 in the years between 2000 to 2024. Among all the articles found, the most relevant ones, which were about 70 articles, were first divided into the categories of exercise+mitochondrial biogenesis, crocin+mitochondrial biogenesis, and the interaction of exercise+crocin+mitochondrial biogenesis in diabetes conditions.

Results: Among the 1300 articles found with the keywords exercise, mitochondrial biogenesis, crocin, mitochondrial biogenesis, 91 articles related to exercise, crocin, mitochondrial biogenesis were used. The results of the studies generally showed that endurance exercise is more stimulating to PGC-1 α and crocin has more limited effects on mitochondrial biogenesis and more antioxidant effect than exercise. Also, the interaction of endurance training and crocin supplementation improves the process of mitochondrial biogenesis in diabetic patients.

Conclusion: In general, it seems that the use of crocin as an antioxidant and a potential stimulator of mitochondrial biogenesis from separate pathways with endurance training can lead to an increase in mitochondrial biogenesis markers such as PGC-1 α , HSP70 in diabetes conditions. Therefore, it is recommended to use crocin along with exercise to control diabetes and improve physical performance.

Keywords: Endurance training, Crocin, PGC-1 α , HSP70, Diabetes

¹. Corresponding author

Khalid Mohamadzadeh Salamat

Address: Department of Physical Education & Sports Sciences, Sanandaj Branch, Islamic Azad University

Tel: 09128330422

Email: kh.mohamadzadeh@iau.ac.ir

اثر ورزش و مکمل کروسین بر نشانگرهای بیوژنز میتوکندری و محافظت سلولی در بیماری دیابت با تاکید بر نقش PGC-1 α و HSP70: یک مطالعه مروری نظامند

میثم روزستان^۱، خالد محمدزاده سلامت^{۱*}، سید علی حسینی^۲، کمال عزیزبیگی^۳

۱- دانشجوی دکتری، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران

۲- دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران

۳- استاد فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد مرودشت، دانشگاه آزاد اسلامی، مرودشت، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۶/۱۳، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۰۱، تاریخ چاپ: ۱۴۰۴/۰۳/۳۱

چکیده

هدف: بیوژنز میتوکندری یک چرخه پیچیده است که شامل هماهنگی بین بیان ژن‌های میتوکندری و ژن‌های هسته‌ای، سپس ورود محصولات به اندامک و تداوم گردش این چرخه می‌باشد. نقص میتوکندری و یا نقص در هر یک از مسیرهای درگیر در بیوژنز میتوکندری، می‌تواند منجر به بیماری دیابت شود. یکی از راه‌های کنترل و مدیریت بیماری دیابت پرداختن به فعالیت‌های ورزشی می‌باشد. اگرچه نقش فعالیت‌های بدنی و آنتی اکسیدان‌ها بر سلامت قلب نشان داده شده است. اما اثر تعاملی تمرینات مختلف ورزشی همراه با کروسین بر نشانگرهای محافظت سلولی بافت قلب به خوبی مشخص نیست. تمرینات ورزشی با شدت متفاوت، با تنظیم بیان ژن‌های دخیل در زایش میتوکندری میوکارد بیماران دیابتی، متابولیسم را در سطح سلولی تنظیم می‌کند. بنابراین هدف مطالعه حاضر بررسی مروری بر اثر تمرینات استقامتی با شدت‌های مختلف و مکمل کروسین بر نشانگرهای بیوژنز میتوکندری و محافظت سلولی در بیماری دیابت با تاکید بر نقش PGC-1 α و HSP70 بود.

مواد و روش‌ها: در مطالعه مروری حاضر، تحقیقات منتشر شده از سال ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۴ که در ارتباط با فعالیت‌های ورزشی، مکمل کروسین، نشانگرهای بیوژنز میتوکندری و محافظت سلولی در بیماری دیابت بودند مورد بررسی قرار گرفتند. جستجوی مطالعات لاتین با استفاده از پایگاه داده‌های PubMed، ScienceDirect و Google scholar با کلید واژه‌های Endurance، HSP70 Diabetes، PGC-1 α ، Crocin، training، SID و گوگل اسکولار، با کلید واژه‌های ورزش، کروسین، زعفران، بیوژنز میتوکندریایی، PGC-1 α ، HSP70 انجام شد. از بین تمام مقالات پیدا شده مرتبط‌ترین آنها که در حدود ۹۱ مقاله مرتبط با کلیدواژه‌ها بودند ابتدا به دسته‌های تمرین+بیوژنز میتوکندریایی، کروسین+بیوژنز میتوکندریایی و تعامل تمرین+کروسین+بیوژنز میتوکندریایی در شرایط دیابت تقسیم شدند.

نتایج: از بین ۲۵۰ مقاله پیدا شده با کلیدواژه‌های تمرین، بیوژنز میتوکندریایی، کروسین، بیوژنز میتوکندریایی تعداد ۹۱ مقاله که مرتبط با تمرین، کروسین، بیوژنز میتوکندریایی بودند مورد استفاده قرار گرفتند. بررسی نتایج مطالعات به طور کلی نشان داد تمرین استقامتی بیشتر محرک PGC-1 α می‌باشد و کروسین اثرات محدود تری بر بیوژنز میتوکندریایی و اثر آنتی اکسیدانی بیشتری نسبت به تمرین دارد. همچنین تعامل تمرین استقامتی و مکمل کروسین روند بیوژنز میتوکندری را در بیماران دیابتی بهبود می‌بخشد.

نتیجه‌گیری: به طور کلی به نظر می‌رسد استفاده از کروسین به عنوان یک آنتی اکسیدان و محرک بالقوه بیوژنز میتوکندریایی از مسیرهای جداگانه با تمرین استقامتی می‌تواند منجر به افزایش نشانگرهای بیوژنز میتوکندریایی مانند PGC-1 α ، HSP70 در شرایط بیماری دیابت شود. از این رو استفاده از کروسین در کنار تمرینات ورزشی برای کنترل بیماری دیابت و بهبود عملکرد جسمانی توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: تمرین استقامتی، مکمل کروسین، PGC-1 α ، HSP70، دیابت

^۱ . نویسنده مسؤول

خالد محمدزاده سلامت

نشانی: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی

تلفن: ۰۹۱۲۸۳۳۰۴۲۲

ایمیل: kh.mohamadzadeh@iaua.ac.ir

مقدمه

مقاومت به انسولین در عضله ی اسکلتی از طریق اختلال در متابولیسم اسید چرب به واسطه سیگنالینگ انسولین ایجاد می شود (۱،۲). بنابراین، کاهش ظرفیت اکسیداتیو چربی و نیز کاهش متابولیسم میتوکندری زمینه ساز گسترش مقاومت به انسولین ناشی از چربی است (۳). افزایش استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد میتوکندری به عنوان سازوکار مهمی بین چاقی با سایر بیماری های متابولیکی از جمله دیابت نوع دو و مقاومت به انسولین شناخته شده است (۴). دیابت نوع ۲ از جمله بیماری های متابولیکی است که به واسطه هایپرگلیسمی با مشخصه بارز مقاومت به انسولین شناخته می شود. که از دلایل ابتلا به چاقی، کم تحرکی و استرس محیطی ذکر شده است (۵). افزایش استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد میتوکندری به عنوان سازوکار مهمی بین چاقی با سایر بیماری های متابولیکی از جمله دیابت نوع دو و مقاومت به انسولین شناخته شده است (۴). به نظر می رسد پس از مقاومت به انسولین، تخریب میتوکندری هدف دوم دیابت باشد (۶). با توجه به اینکه اختلال بیوژنز میتوکندری، اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب و اختلال میتوکندری نقش مهمی در کاهش تولید ATP بافت قلب ناشی از چاقی است. علاوه بر این، هیپرگلیسمی می تواند سلول های قلب را مستعد مرگ سلولی و اختلال در عملکرد و بیوژنز میتوکندری گردد، که می تواند باعث اختلال در عملکرد میوکارد و تخریب تدریجی سلول های بنیادی قلب می شود (۷،۸). پروتئین $PGC-1\alpha$ یکی از مهمترین تنظیم کننده های بیوژنز میتوکندریایی است که در بیماران دیابت نوع دو هم کاهش معنی داری پیدا می کند (۹). مشاهده شده است که افزایش $PGC-1\alpha$ به طرز قابل توجهی متابولیسم چربی و قندها را بهبود می بخشد و موجب افزایش عملکرد میتوکندریایی می شود. به نظر می رسد مسیر سیگنالی مشترک بین افزایش فسفوریلاسیون $PGC-1\alpha$ و کاهش مقاومت به انسولین، $AMPK^2$ ، $MAPK^3$ و $SIRT1^4$ باشد (۱۰). از طرفی پروتئین شوک گرمایی بخشی از یک خانواده پروتئینی هستند که به عنوان پروتئین های استرسی شناخته شده و بیان ژنی آنها ناشی از طیف گستردهای از عوامل استرس زا مانند استرس اکسیداتیو، تنش های حرارتی، سکتة قلبی، ورزش، استرس متابولیکی و بسیاری از موارد دیگر می باشد. پروتئین شوک گرمایی-۷۰ ($HSP-70$)^۵ دارای دو نقش التهابی و ضد التهابی است (۱۱). از طرفی $PGC-1\alpha$ بسیار تحت تأثیر فعالیت بدنی افزایش می یابد که می تواند منجر به بهبود مقاومت به انسولین و عملکرد میتوکندریایی شود (۱۲). علاوه بر این، فعالیت ورزشی می تواند منجر به تحریک بیوژنز برای افزایش محتوی و کیفیت میتوکندری شود (۱۳،۱۴). نتایج مطالعات نشان می دهند که تمرین ورزشی می تواند منجر به تغییرات قابل توجهی در رمودولینگ میتوکندریایی شود (۱۵). نشان داده شده است، تمرینات استقامتی باعث افزایش محتوای میتوکندری و بیوژنز میتوکندری همراه با فعال سازی $PGC-1\alpha$ می شوند. با این حال، شدت فعالیت ورزشی مهمترین مؤلفه در تنظیم و فعال سازی مسیرهای پیام رسان عضله ی اسکلتی است (۱۶). بر اساس نتایج مطالعات تانگ^۶ و همکاران (۲۰۰۶) یک جلسه اجرای تمرینات استقامتی موجب افزایش معنی دار بیان ژن $PGC-1\alpha$ در مردان جوان شد (۱۷). اکیدا^۷ و همکاران (۲۰۰۶) گزارش کردند در اثر هشت هفته تمرین اختیاری موش های صحرایی روی نوار گردان، تغییری در میزان بیان ژن $PGC-1\alpha$ مشاهده نشد (۱۸). برگومستر^۸ و همکاران (۲۰۰۸) بیان داشتند اجرای ۶ هفته تمرینات استقامتی سنتی موجب سازگاری های

¹ peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

² AMP-activated protein kinase

³ Mitogen-activated protein kinase

⁴ Sirtuin 1

⁵ Heat shock protein-70

⁶ Tang

⁷ Ikeda

⁸ Burgomaster

متابولیک و افزایش PGC-1 α می شود (۱۹). همچنین تمرینات ورزشی با تغییراتی در دمای مرکزی بدن تاثیرات متفاوتی بر HSPها دارند و از این مسیر می توانند موجب تغییراتی در عملکرد سلول و بیوژنز میتوکندریایی شوند؛ به عبارتی سازگاری با تمرینات ورزشی در بلند مدت می تواند منجر به افزایش برخی از HSP ها مانند HSP70 و HSP72 شوند و این امر با بهبود بیوژنز میتوکندریایی و پروتئینهای SIRT1، SIRT3 و نیتریک اکسید سنتتازاندوتلیالی (eNOS)^۱ گردند (۲۰). همچنین پالاسیوس^۲ و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند تمرینات ورزشی استقامتی و رژیم غذایی کم چرب موجب افزایش بیان PGC1- α ، HSP70 در عضله اسکلتی گردد (۲۱). پاولسن^۳ و همکاران (۲۰۱۲) گزارش کردند تمرین قدرتی شدید با شدت ۷۰ الی ۸۰ درصد یک تکرار بیشینه افزایش معنادار HSP70 را در پی داشته است (۲۲). در مقابل اوگاو^۴ و همکاران (۲۰۱۰) گزارش کردند دوازده هفته تمرین مقاومتی با شدت پایین موجب کاهش HSP70 در زنان سالمند شد (۲۳). اخیراً از برخی گیاهان دارویی به عنوان مکمل های ورزشی استفاده شده است و نیز مطالعاتی اثر آنتی اکسیدانی و ضد التهابی بر متابولیسم بدن را با استفاده علمی از این گیاهان با و بدون مداخله تمرین ورزشی تایید کرده اند (۲۴). کروسین ها که گلیکوزیدهایی متشکل از کاروتنوئیدی به نام کروسین و قندها هستند، مسوول رنگ زعفران بوده و کاروتنوئیدهای دیگری مانند بتاکاروتن، لیکوپن و گزانتین و ویتامین ها به خصوص ریبو فلاوین و تیامین نیز در زعفران یافت می شوند (۲۵). کروسین می تواند حساسیت به انسولین را افزایش داده و سطح گلوکز سرم را کاهش دهد. کروسین همچنین دارای اثرات آنتی اکسیدانی، ضد دیابتی و ضد التهابی است (۲۶). با توجه به نقش تمرین استقامتی با شدت های مختلف در تحریک روندهای نشانگرهای بیوژنز میتوکندری و محافظت سلولی و همچنین تاثیر مصرف کروسین به عنوان یک آنتی اکسیدان در بیماران دیابتی توجه به این نکته باعث بهبود عملکرد بیوژنز میتوکندری و محافظت سلولی می شود، هدف این مطالعه بررسی مروری بر اثر تمرینات استقامتی با شدت های مختلف و مکمل کروسین بر نشانگرهای بیوژنز میتوکندری و محافظت سلولی در بیماری دیابت با تاکید بر نقش PGC-1 α و HSP70 باشد.

مواد و روش ها

در مطالعه مروری حاضر، تحقیقات منتشر شده از سال ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۴ که در ارتباط با فعالیت های ورزشی، مکمل کروسین، نشانگرهای بیوژنز میتوکندری و محافظت سلولی در بیماری دیابت بودند مورد بررسی قرار گرفتند. جستجوی مطالعات لاتین با استفاده از پایگاه داده های PubMed، ScienceDirect و Google scholar با کلید واژه های Endurance، Crocin، training، PGC-1 α ، HSP70 Diabetes و جستجو در مطالعات فارسی مرتبط در پایگاه های تخصصی فارسی مگیران، SID و گوگل اسکولار، با کلید واژه های ورزش، کروسین، زعفران، بیوژنز میتوکندریایی، HSP70، PGC-1 α انجام شد. معیارهای ورود مقالات: ۱- مقالات، اصیل علمی - پژوهشی باشند، ۲- مقالات دارای گروه های کنترل و تمرین باشند، ۳- مقالاتی که نمونه های آن ها صرفاً از نمونه های حیوانی گرفته شده باشد، ۴- نمونه های مورد مطالعه به غیر از بیماری دیابت نوع ۲، مبتلا به هیچ گونه بیماری دیگر نبوده باشند، مقالاتی که داده های مرتبط با PGC-1 α ، HSP70 را در زمان پیش و پس از دوره تمرینی بررسی کرده باشد. تمامی مطالعات توسط متخصصان فیزیولوژی ورزشی مطالعه و بررسی شدند. از بین تمام مقالات پیدا شده مرتبط ترین آنها که در حدود ۹۱ مقاله مرتبط با کلیدواژه ها بودند ابتدا به دسته های

¹ Endothelial nitric oxide synthase

²Palacios

³ Paulsen

⁴ Ogawa

تمرین+بیوژنز میتوکندریایی، کروسین+بیوژنز میتوکندریایی و تعامل تمرین+کروسین+بیوژنز میتوکندریایی در شرایط دیابت تقسیم شدند. در جستجوی اولیه تعداد ۲۵۰ مقاله (۱۵۰ مقاله فارسی و ۱۰۰ مقاله انگلیسی) یافت شد، که ۳۴ مقاله تکراری پس از بررسی اولیه با توجه به عنوان و چکیده آن ها توسط ۲ نفر از نویسندگان حذف گردید. در غربالگری مرحله دوم که توسط تمامی نویسندگان انجام شد بر اساس معیارهای ورود ۱۵۹ مقاله غیرمرتبط با موضوع مورد نظر نیز از بررسی خارج شدند و در نهایت بر اساس اصول استاندارد، تعداد و نوع نمونه ها، روش کار ۹۱ مقاله بررسی نهایی گردید.

اثر ورزش بر بیوژنز میتوکندری

علاوه بر این، ترکیب تمرینات استقامتی و مقاومتی ممکن است با کاهش آپوپتوز و افزایش بیوژنز میتوکندریایی در سلول های قلب، نقش محافظتی در برابر عوارض دیابت ایفا کند (۲۷). علاوه بر این، تمرینات استقامتی و مقاومتی مؤثرترین روش برای کاهش قند خون ناشتا، بهبود عملکرد میتوکندری و مقاومت به انسولین، افزایش بتا اکسیداسیون است (۲۸). برخی تحقیقات انجام شده در این خصوص نشان داده است که ورزش ممکن است یک محرک قوی برای تولید HSPs باشد (۲۹). پائولسن و همکاران با بررسی اثر سه نوع برنامه تمرینی، درونگرا، برونگرا و برونگرای مکرر دریافتند که بیشترین افزایش HSP70 در برنامه تمرینی برونگرای مکرر که بالاترین آسیب عضلانی ایجاد شده بود رخ داد (۳۰). تحقیقات نشان می دهد شدت تمرین عامل مهمی در میزان تولید HSP70 است. در تحقیقی نشان داده شد که در حین تمرین طولانی وامانده ساز بیان ژن HSP70 افزایش می یابد. همچنین تحقیقات افزایش میزان HSP70 را در اثر اجرای فعالیت ورزشی بلند مدت و تخلیه ذخایر گلیکوژنی گزارش کرده اند (۳۱). لذا به نظر می رسد یکی از عوامل مؤثر در افزایش HSP70 در حین تمرینات طولانی مدت می تواند کاهش در دسترس بودن گلوکز و تخلیه گلیکوژن باشد. نتایج تحقیقات مختلف افزایش میزان HSP70 پس از یک وهله تمرین با الگوها و شدت های مختلف را نشان داده است (۳۲). اما سازگاری بلند مدت در مطالعات روی آزمودنی های حیوانی و انسانی، کاهش HSP70 را نشان داده است (۳۳). در رابطه به مکانیزم های سلولی مولکولی برای افزایش برداشت گلوکز توسط انسولین با تمرین ورزشی می توان گفت ممکن است این کار تا حدودی به افزایش بیان و فعالیت پروتئین های کلیدی شناخته شده برای تنظیم متابولیسم گلوکز در عضلات و کبد مرتبط باشد (۳۴،۳۵). شواهد جمع آوری شده نشان داده است که PGC-1 α در تنظیم دیابت نوع ۲ درگیر است. بنابراین درک بهتر از نقش PGC-1 α ممکن است افق روشنی از استراتژی درمانی کارآمد را باز کند (۳۶). اثرات سودمند افزایش بیان ژن PGC-1 α در عضله اسکلتی شامل افزایش تنفس سلولی و تمایل به ایجاد دگرگونی در تارهای عضلانی از نوع تند به کند می شود. در غیاب PGC-1 α ، محتوا و عملکرد تنفسی میتوکندریایی کاهش می یابد، عملکرد استقامتی رو به وخامت می گراید و میتوکندری ها بیشتر مستعد رهايش پروتئین های پیش آپوپتوزی می شوند (۳۷). با این حال بیوژنز میتوکندریایی در طول فعالیت ورزشی تا آن حد هم مختل نمی شود، زیرا حیواناتی که PGC-1 α آن ها از بین رفته است هنوز هم می توانند با شرکت در تمرینات استقامتی با بیوژنز میتوکندریایی را افزایش دهند (۳۸). این امر پیشنهاد می کند پروتئین های تنظیمی دیگری وجود دارند که فقدان PGC-1 α در مدت محرک فعالیت ورزشی را جبران می کنند. با این حال، درک کامل از چگونگی تنظیم بیان PGC-1 α و کنترل فعالیت آن به تحقیقات بیشتری نیاز دارد تا درک ما از روند کلی بیوژنز و عملکرد میتوکندریایی در طول سلامت، بیماری و فعالیت ورزشی را جامع تر کند (۳۹،۴۰،۴۱). در مورد تأثیر فعالیت ورزشی بر شاخص PGC-1 α پژوهش هایی انجام شده است که در بیشتر آن ها فعالیت ورزشی تأثیر مثبتی بر بیان این شاخص داشته است. در یکی از این پژوهش ها سیدی و همکارانش (۲۰۲۲) نشان دادند، ۶ هفته تمرین استقامتی باعث افزایش میزان پروتئین PGC-1 α و NRF2 شده است (۴۲). نتایج پژوهش وانگ و

همکارانش (۲۰۲۰) نیز نشان داد ۱۶ هفته تمرین استقامتی باعث افزایش بیان پروتئین های PGC-1 α و AMPK شده است (۴۳). همچنین، پژوهش با قدم و همکارانش (۲۰۱۹) مؤثر بودن ۸ هفته تمرین هوازی را در افزایش معنادار بیان ژن PGC-1 α بافت قلب رت های دیابتی گزارش کرده اند (۴۴). بنابراین، تأثیر مؤثر فعالیت ورزشی بر عوامل بایوژنز میتوکندریایی مشهود است (۴۴).

اثر کروسین بر بایوژنز میتوکندریایی

نشان داده شده که گیاهان دارویی با خواص بیولوژیکی مختلف به دلیل نبود عوارض جانبی، اثرات محافظتی را در برابر سمیت های ایجاد شده توسط مواد شیمیایی دارند (۴۵). کروسین از اجزای مؤثر موجود در گیاه زعفران است که تنها کاروتنوئید آب دوست موجود در طبیعت به شمار می رود. مطالعات قبلی اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی قوی این ترکیب را به خوبی نشان داده اند (۴۶). مشخص شد عصاره آبی زعفران و کروسین در پیشگیری از آسیب اکسیداتیو ناشی از ایسکمی ریپرفیوژن جریان خون در موش های صحرایی مفید هستند (۴۷). همچنین مشخص شد کروسین موجود در زعفران، قلب موش های صحرایی را در برابر اثرات توکسیک ایزوپروترونول از طریق تعدیل تنش های اکسیداتیو محافظت می کند (۴۸). کروسین، استرس اکسیداتیو را عمدتاً با از بین بردن رادیکال های آزاد و تحریک بیان آنزیم های آنتی اکسیدانی و کاهش مالونیل آلدهید و لیپیدهای غشای پراکسید شده تعدیل می کند. مطالعات نشان داده اند که استفاده از عوامل آنتی اکسیدانی طبیعی مانند کروسین، عملکرد نادرست ناشی از استرس اکسیداتیو را تعدیل می کند. طبق مطالعات انجام شده کروسین از طریق مسیرهای سیگنال دهی در اندوتلیوم، اختلال عملکردی میتوکندری را بهبود می بخشد که منجر به کاهش تولید گونه های فعال اکسیژن می شود (۴۹). کروسین نقش محافظتی در میوسیت های قلبی جدا شده در معرض غلظت بالای گلوکز از طریق تأثیرگذاری بر مسیرهای اتوفژی و آپوپتوز دارد. لازم به تأکید است که این نتایج نشان می دهد که کروسین از طریق مهار آپوپتوز و عادی سازی اتوفژی در میوسیت های قلبی می تواند عملکرد قلب را در بیماران دیابتی بهبود بخشد (۵۰). مطالعات مقایسه ای نشان داده اند که کروسین در مقایسه با اسید گالیک، اسید اسکوربیک و کامفرول دارای فعالیت مهار رادیکال و پتانسیل آنتی اکسیدانی بالاتری است (۵۱). نقش اصلی سم زدایی رادیکال های آزاد کروسین به دلیل وجود بخش های هیدروکسیل و گلوکز به عنوان اهدا کنندگان بالقوه الکترون است که با رادیکال های آزاد واکنش می دهند و ظرفیت آنتی اکسیدانی ضروری را فراهم می کنند (۵۲). همچنین کروسین می تواند از تجمع لاکتات و آمونیاک جلوگیری کنند و به علت بالا بردن بایوژنز میتوکندریایی، تولید انرژی هوازی را بهبود بخشیده و وقوع خستگی مرکزی و محیطی را به تأخیر اندازند (۵۳).

اثر دیابت بر اختلالات بایوژنز میتوکندریایی

به فرآیند افزایش تعداد سلول های میتوکندریایی بایوژنز میتوکندری می گویند، که این امر خود مستلزم تعادل بین ادغام (fusion) و شکافت (fission) می باشد. بایوژنز میتوکندریایی برای رخدادهایی هم چون تولید انرژی، سوخت و ساز سلول، تولید گونه های واکنشگر اکسیژن (ROS)، سیگنالینگ کلسیم، چرخه پیری و مرگ سلولی ضروری است. بایوژنز میتوکندری چرخه ای است که از بدو تولد وجود دارد و از تنفس هوازی بافت های گوناگون بدن نوزاد، پس از تولد شروع می شود. اگر چه مسیر کامل کنترل بایوژنز میتوکندری به وضوح روشن نشده اما پیشرفت های زیادی در شناسایی کلیدهای اصلی در چند سال گذشته معرفی شده است (۵۴). PGC-1 α به عنوان عامل فعال کننده مستقیماً به DNA متصل نمی شود

بلکه از طریق برهمکنش با طیف وسیعی از عوامل رونویسی که در متابولیسم انرژی سلولی دخیل هستند جذب می‌شود. با تنظیم فعالیت‌های این عوامل رونویسی، PGC-1 α به‌عنوان یک سوئیچ مولکولی برای چندین فرآیند سلولی، از جمله بیوژنز و تنفس میتوکندری، انتقال گلوکونئوز و انتقال گلوکز، گلیکونولیز، اکسیداسیون اسیدهای چرب، بازسازی پراکسیزومال، تغییر نوع تار عضلانی و فسفوریلاسیون اکسیداتیو عمل می‌کند (۵۵). PGC-1 α نقش محوری در بیوژنز میتوکندری دارد و تنظیم کننده اصلی محسوب می‌شود. PGC-1 α از طریق فعال کردن فاکتورهای رونویسی ویژه ای به نام های فاکتورهای تنفسی هسته ای ۱ و ۲ (Nuclear NRF1&2) نقش خود را ایفا می‌کند. این عوامل رونویسی سبب افزایش بیان ژنهای میتوکندریایی کد شونده توسط هسته و نیز افزایش بیان فاکتور رونویسی میتوکندری A¹ می‌گردند (۵۶). PGC-1 α یکی از مهمترین کواکتیوتورهای (همانگ کننده های) رونویسی است که به طور مثبتی بیان ژن های مرتبط با سازگاری های متابولیکی و میتوکندریایی را تنظیم می‌کند و در نتیجه بر انتخاب سوبسترای قلبی، عملکرد میتوکندری، ظرفیت تولید ATP و نیز تولید گونه های واکنشی اکسیژن (ROS)^۲ تأثیر می‌گذارد (۵۷). HSP70 از خانواده پروتئین های شوک حرارتی است و پروتئین هایی با ساختار تقریبی مشابهی در بیشتر ارگان های زنده هستند. HSP70 می‌تواند سلول ها را از استرس اکسایشی یا گرمایی محافظت کند (۵۸). این استرس های اکسایشی یا گرمایی محافظت کند. این استرس ها به پروتئین ها آسیب می‌رسانند که می‌توانند به نوعی سبب رهایی و تجمع آن ها در پلاسما شوند. HSP70 توسط باند شدن موقتی به باقیمانده هیدروفوبیک که در معرض استرس واقع شده اند، از تغییر ماهیت و تجمع پروتئین ها در پلاسما جلوگیری می‌نماید. علاوه بر بهبود یکپارچگی پروتئین ها، HSP70 به طور مستقیم از آپوپتوز سلول ها جلوگیری می‌کند (۵۹). اگرچه پروتئین های شوک حرارتی به طور عمده مولکول های داخل سلولی هستند، هنگامی که در پاسخ به استرس ها بیش از حد بیان شوند، می‌توانند نقل مکان کرده و در غشای سلولی قرار گیرند و توسط سیستم ایمنی شناسایی شوند و به عنوان یک اتو آنتی ژن عمل کنند. آن ها همچنین می‌توانند از سلول ها به داخل خون آزاد شوند و فعالیت بیولوژیک داشته باشند. مطالعات نشان داده است که HSP70 خارج سلولی، فعالیت دوگانه ای را هم به عنوان سیتوکاین و هم به عنوان چاپرون (ملازم) ایفا می‌کند (۶۰). منشأ HSP70 خارج سلولی، هنوز به روشنی مشخص نشده است اما یافته های قبلی حاکی از آن است که HSP70 در سرم افراد سالم، در بیماریهای عروق کلیوی و عروق محیطی، آترواسکلروز، دیابت نوع ۱ و ۲ و بعد از جراحی در سرم یافت می‌شود و از سلول های تومورال، سلول های تک هسته ای خون محیطی، لنفوسیت B و T، سلولهای مایع آمنیوتیک و ماکروفاژ آزاد می‌شود (۶۱). در مطالعاتی که در مورد دیابت و سطح سلولی HSP70 انجام شده، نشان داده شده است که پروتئین های چاپرونی قادر به محافظت در برابر مقاومت به انسولین مرتبط با چاقی در سلول های جوندگان از طریق محدود کردن استرس های سلولی هستند و القای HSPs1/HSF یک راهبرد درمانی مهیج برای دیابت و سندرم متابولیک ها است، زیرا افزایش پاسخ به استرس باعث کاهش التهاب مرتبط با چاقی و مقاومت به انسولین می‌شود (۶۲). در بیماران دارای مقاومت به انسولین و بستگان درجه اول آن ها به طور قابل توجهی سطح HSP70 در عضلات اسکلتی کاهش می‌یابد و همچنین در مطالعات invitro پیشنهاد شده است که بازیابی سطوح HSPs در بافت های حساس به انسولین می‌تواند باعث کاهش مقاومت به انسولین و التهاب شود. HSP70 یک پروتئین قابل القا توسط استرس است و افزایش سطح HSP70 القا شده توسط شوک حرارتی، حساسیت سلول های جزیره ای را به سمیت نیتریک اکساید کاهش می‌دهد و در نتیجه پیشنهاد شده است که نقش محافظتی در برابر استرس های اکسیداتیو بازی می‌کند (۶۳). در مطالعات حیوانی نشان داده شده است که سطح سرمی HSP70 در رت های دیابتی کاهش می‌یابد، بالعکس مطالعات انسانی نشان داده اند که سطح HSP70 در

¹ Mitochondrial transcription factor, A mtTFA

² Reactive oxygen species

سلول های تک هسته ای افراد دیابتی به طور قابل توجهی بالاتر از افراد سالم است (۶۴). همچنین مکمل اسید فولیک باعث کاهش سطح سرمی HSP70 و هموسیستین و افزایش گلویتاتون و به طور کلی بهبود وضعیت استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتی نوع ۲ که تحت درمان با انسولین نبودند، می شود (۶۱).

اثر تمرینات ورزشی بر بیوژنز میتوکندریایی در دیابت

تمرینات ورزشی باعث سازگاری هایی از جمله افزایش ظرفیت آنتی اکسیدان، اندازه میتوکندری و بهبود سیگنالینگ انسولین شده و در نهایت عملکرد عضله را بهبود بخشیده و باعث محافظت از افزایش اختلالات متابولیکی می شود. یکی از مکانیسم هایی که فعالیت ورزشی می تواند باعث سازگاری در عضلات اسکلتی شود، از طریق افزایش فشار اکسایشی می باشد. PGC-1 α به عنوان تنظیم کننده اصلی بیوژنز میتوکندری ناشی از فعالیت ورزشی و پاسخ ضد اکسیدان می باشد (۶۵). از سوی دیگر اجرای تمرینات ورزشی منظم نقش درمانی مؤثری در ارتقای سلامت افراد دیابتی دارد. در همین رابطه نشان داده شد که ورزش منظم و متوسط از طریق افزایش دفاع آنتی اکسیدانی منجر به کاهش استرس اکسیداتیو و کاهش عوارض دیابت خواهد شد (۶۶). در تحقیق بستروم و همکاران مشخص شد که سه هفته تمرین شنا منجر به افزایش ۶۵ برابری ژن HSP70 در بافت چربی شکمی گردید (۶۷). وودهید و همکاران در پژوهشی که به بررسی پپتیدهای مشتق از میتوکندری و فعالیت پرداختند، نشان دادند که ورزش حاد، به ویژه ورزش های هوازی، تقاضای انرژی عضله اسکلتی را افزایش می دهد که باعث استرس میتوکندری و سازگاری های مرتبط با میتوکندری می شود که مشخصه تمرینات ورزشی است (۶۸). وتور و همکاران (۲۰۱۳) نیز در تایید این فرضیات نشان داد که بعد از شش هفته تمرین شنا، بیان eNOS و PGC-1 α در بافت قلب افزایش پیدا می کند که پیامد آن افزایش بیوژنز میتوکندری بود (۶۹). با این حال نوع تاثیر تمرینات ورزش بر مکانیسم های حفاظتی و بیوژنز میتوکندری سلول وابسته به نوع و شدت تمرین است، به گونه ای که در مطالعه داوری و همکاران، تفاوت هایی بین دو نوع تمرین تناوبی و تداومی بر برخی نشانگرهای ردوکس سلولی و التهابی گزارش دادند (۷۰). با توجه به اینکه مطالعات مختلفی در حال حاضر به نقش فعالیت های ورزشی بر بهبود و پیشگیری بیماری های قلبی عروقی ناشی از دیابت انجام شده است، اما نتایج متناقضی در ارتباط با تاثیر شدت های مختلف تمرین ورزشی بر سطوح PGC-1 α و HSP70 گزارش شده است (۷۱). برای مثال ۱۱ هفته تمرینات قدرتی با شدت بالا و ۲۷ جلسه تمرین هوازی با شدت ۵۰ تا ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی، موجب افزایش سطوح HSP70 گردید؛ ولی ۱۲ هفته تمرین مقاومتی کم شدت و یک جلسه تمرین با دوچرخه کارسنج موجب کاهش سطوح HSP70 گردید. از سویی پژوهشگران نشان دادند بیان پروتئین PGC-1 α بوسیله تمرین ورزشی در عضله اسکلتی افزایش می یابد که در نتیجه باعث بهبود بیوژنز میتوکندریایی سلول می شود (۷۰).

تاثیر کروسین بر بیوژنز میتوکندریایی در دیابت

پژوهش ها نشان می دهند، قدیمی ترین راه درمان دیابت، استفاده از گیاهان بوده است (۷۲). یکی از اثرگذارترین گیاهان دارویی که برای کنترل قند خون استفاده می شود، زعفران است (۷۳). کروسین و کروسین موجود در زعفران می توانند آترواسکلروز و بیماری های وابسته مثل هایپرکلسترولمی، فشارخون بالا، مقاومت به انسولین، هایپرلیپیدمی، هایپرانسولینمی و هایپرگلیسمی را کاهش دهند. کروسین، مقادیر لیپاز پانکراس و معده ای را مهار میکند. در مجموع، به نظر میرسد زعفران و اجزای آن (به ویژه کروسین و کروسین) از عملکرد دستگاه قلبی محافظت می کنند، که عمده این عملکرد را می توان به خواص آنتی اکسیدانی آن ها نسبت داد (۷۴). با توجه به این که راه حل های فعلی برای درمان دیابت کمتر از حد مطلوب

است، کشف برخی اهداف نوین درمانی و نیز ترویج اقدام های پیشگیرانه مانند رویکردهای وابسته به رژیم غذایی و فعالیت بدنی، اولویت و اهمیت زیادی دارد (۷۵). کروسین ها که گلیکوزیدهایی متشکل از کاروتنوئیدی به نام کروسین و قندها هستند، مسوول رنگ زعفران بوده و کاروتنوئیدهای دیگری مانند بتاکاروتن، لیکوپن و گزانتین و ویتامین ها به خصوص ریبو فلاوین و تیامین نیز در زعفران یافت می شوند (۷۶). کروسین می تواند حساسیت به انسولین را افزایش داده و سطح گلوکز سرم را کاهش دهد. کروسین همچنین دارای اثرات آنتی اکسیدانی، ضد دیابتی و ضد التهابی است (۷۷). در مطالعه ای که توسط حسینی و همکاران انجام شد، نشان دادند که کروسین می تواند با بهبود سطح سرمی گلوکز و پروفایل لیپیدی مقاومت به انسولین و آسیب های بافتی را کاهش دهد (۷۶). در مطالعه ی کارآزمایی بالینی که بهروز و همکاران انجام دادند، مشخص شد که دریافت ۱۵ میلی گرم کروسین به صورت دو بار در روز می تواند منجر به کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به دیابت گردد (۷۸). در مطالعه دیگری که توسط آلتینوز و همکاران انجام شد، نتایج نشان داد که تجویز ۵۰ میلی گرم کروسین به موش های دیابتی، می تواند باعث کاهش استرس اکسیداتیو و در نتیجه بهبود علائم دیابت گردد (۷۹). کیانیخت و همکاران بیان نموده اند که دوزهای ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن موش های صحرایی کروسین اثر معنی داری بر بهبود موج های قلبی و آنتی اکسیدان های سرمی در موش های صحرایی دیابتی دارد (۷۸). در مطالعه ای مشخص گردیده کروسین سبب افزایش میزان انسولین سرمی در رت های دیابتی می گردد (۷۹). اخیراً نقش حفاظتی کروسین در کاهش صدمات هیستوپاتولوژیکی نظیر احتقان، التهاب و نکروز توبولار در بافت کلیه رت های دیابتی گزارش گردیده است (۸۰). استفاده طولانی مدت از داروهای شیمیایی برای درمان دیابت و عوارض ناخواسته این داروها باعث شده است تا توجه محققان به سمت داروهای گیاهی که طبیعی بوده و عوارض جانبی کمتری دارند معطوف گردد. کروسین به عنوان جزء بیولوژیکی اصلی و فعال زعفران شناخته شده است (۸۱) امروزه مشخص شده که زعفران می تواند حساسیت به انسولین را افزایش داده و مقادیر گلوکز سرم را کاهش دهد و دارای خواص آنتی اکسیدانتی می باشد (۸۲).

اثر کروسین و ورزش بر بیوژنز میتوکندری در دیابت

در رابطه با اثرات کاهنده چربی و شاخص های قندی زعفران همراه با فعالیت های ورزشی ۷ مطالعه مورد بررسی قرار گرفت. به جز یک مورد (عدم اثر تعاملی تمرین و کروسین بر بهبود انسولین) تمامی مطالعات حاکی از وجود اثرات تعاملی فعالیت های ورزشی و زعفران (و همچنین مواد مؤثر آن از قبیل کروسین) در بهبود شاخص های قندی و چربی خون بودند. گزارش شده است مصرف ۲۵ میلی گرم بر لیتر زعفران منجر به بهبود گلوکز، انسولین و هموگلوبین گلیکوزیله در موش های صحرایی دیابتی شد همچنین تمرین مقاومتی همراه با زعفران نسبت به تمرین مقاومتی اثر مطلوب تری بر بهبود گلوکز ناشتا داشت (۸۳). در مطالعه ای دیگر ۴ هفته مصرف ۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن همراه با تمرین شنا منجر به بهبود شاخص های گلاسمیک (گلوکز، انسولین و مقاومت به انسولین) در موش های صحرایی دیابتی شد و مصرف زعفران همراه با تمرین شنا نسبت به تمرین شنا اثرات بهتری بر بهبود شاخص های گلاسمیک داشت (۸۴). مصرف ۴۰۰ میلی گرم پودر سرگل زعفران همراه با فعالیت ورزشی به مدت دو ماه منجر به بهبود سطوح سرمی گلوکز ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله شد. به طوری که تمرین هم زمان با مصرف زعفران نسبت به تمرین و مصرف زعفران به تنهایی اثرات مطلوب تری داشت (۸۵). در همین راستا گزارش شد که مصرف ۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن کروسین همراه با تمرین استقامتی به مدت ۸ هفته به طور معنی داری سطوح مقاومت به انسولین را در موش های صحرایی دیابتی چاق بهبود بخشید با وجود این اثر معنی داری بر بهبود انسولین نداشت (۸۶). زعفران از ترکیب آنتی اکسیدان هایی همچون کروسین و کروسین تشکیل شده است و اهمیت این

ترکیبات در بیوژنز میتوکندری از مسیر PGC-1 α توسط شارما و همکاران (۲۰۱۵) (۸۷) نشان داده شده است، از طرفی الگوهای متفاوت ورزشی نیز موجب افزایش بیوژنز میتوکندری شده است. به خوبی مشخص شده است که تمرینات استقامتی همراه با مصرف کروسین باعث افزایش قابل توجه در تراکم میتوکندریایی و فعالیت آنزیم های اکسایشی می شوند، اما دارای محدودیت هایی نیز می باشد که از آن جمله بر روی ظرفیت آنزیم های گلیکولیتیکی و همچنین آنزیم های ضد اکسایشی تأثیر بسزایی ندارند و همچنین نیازمند زمان بالایی می باشد (۸۸). در مطالعات نشان داده شده است که تمرین ورزشی همراه با مصرف کروسین آپوتوز را همراه با بهبود ظرفیت آنتی اکسیدانی کاهش می دهد. تمرینات منظم هوازی همراه با کروسین عملکرد میتوکندریایی را با کاهش سطح گونه های اکسیژن (ROS) و بیوژنز میتوکندریایی تقویت می کند و باعث افزایش ذخیره گلیکوژن و ساخت زنجیره انتقال الکترون می شود (۸۹). مرادی و همکاران (۲۰۱۹) به بررسی تأثیر تمرینات شنا و مصرف کروسین بر مسیر آپوتوز ذاتی در رت ها پرداختند و نشان دادند، مصرف کروسین همراه با تمرین می تواند بر آپوتوز تأثیرگذار باشد و از آن جلوگیری کند (۹۰). در مطالعه حسن پور و همکاران (۲۰۱۷)، به بررسی همزمان فعالیت ورزشی و مصرف مکمل کروسین بر ژن های پروآپتوتیک پرداخته شد و نتایج بیانگر افزایش بیان ژن Bcl-2 و کاهش بیان ژن P53 در بافت قلب در اثر تمرین استقامتی همراه با مصرف کروسین بود (۹۱).

نتیجه گیری

اگر چه نمی توان به صورت قطعی در مورد مصرف آنتی اکسیدان کروسین در ارتباط با بیوژنز میتوکندری اظهار نظر کرد، ولی با توجه به نتایج تحقیق به نظر می رسد ۷۰٪ درصد نتایج نشان می دهد مکمل کروسین همراه با تمرین استقامتی با شدت های مختلف در بیان ژن PGC-1 α و HSP70 مؤثر است و بیوژنز میتوکندری را افزایش می دهد که این افزایش می تواند در بهبود عملکرد ورزشکار استقامتی مؤثر باشد. مصرف مکمل های غنی از آنتی اکسیدان و تمرین استقامتی با شدت ها مختلف سبب کاهش میزان گلوکز خون و از سویی باعث بهبود بیوژنز میتوکندری در موش های مبتلا به دیابت نوع دو شده است. از سویی، تمرین ترکیبی و مکمل آنتی اکسیدانت اثر بیشتری در روند بهبودی دیابت نوع دو نسبت به اثر هر کدام از آن ها به تنهایی داشته است. براساس نتایج تحقیق حاضر، تمرین استقامتی توانست میزان پروتئین های PGC-1 α و HSP70 را افزایش معنی داری دهند؛ بنابراین، به احتمال زیاد افزایش این پروتئین ها می تواند منجر به تولید انرژی و افزایش بیوژنز میتوکندریایی شود.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از پایان نامه دکتری آقای میثم روزستان دانشجوی دکتری دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج می باشد. از تمامی اساتید و کسانی که ما را در اجرای این رساله یاری رساندند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

حامی مالی

مقاله حاضر فاقد حامی مالی می باشد.

تعارض منافع

نویسندگان تأیید می کنند که مقاله حاضر فاقد تعارض منافع می باشد.

منابع

1. Chavez, J. A., & Summers, S. A. (2003). Characterizing the effects of saturated fatty acids on insulin signaling and ceramide and diacylglycerol accumulation in 3T3-L1 adipocytes and C2C12 myotubes. *Archives of biochemistry and biophysics*, 419(2), 101-109.
2. Montell, E., Turini, M., Marotta, M., Roberts, M., Noé, V., Ciudad, C. J., ... & Gómez-Foix, A. M. (2001). DAG accumulation from saturated fatty acids desensitizes insulin stimulation of glucose uptake in muscle cells. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 280(2), E229-E237.
3. Youn, J. Y., Siu, K. L., Lob, H. E., Itani, H., Harrison, D. G., & Cai, H. (2014). Role of vascular oxidative stress in obesity and metabolic syndrome. *Diabetes*, 63(7), 2344-2355.
4. Summermatter, S., & Handschin, C. (2012). PGC-1 α and exercise in the control of body weight. *International journal of obesity*, 36(11), 1428-1435.
5. Fealy, C. E., Mulya, A., Axelrod, C. L., & Kirwan, J. P. (2018). Mitochondrial dynamics in skeletal muscle insulin resistance and type 2 diabetes. *Translational Research*, 202, 69-82.
6. Seale P, Kajimura S, Yang W, Chin S, Rohas LM, Uldry M, et al. Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16. *Cell metabolism*. 2007;6(1):38-54.
7. Duan J, Zhang H-Y, Adkins SD, Ren BH, Norby FL, Zhang X, et al. Impaired cardiac function and IGF-I response in myocytes from calmodulin-diabetic mice: role of Akt and RhoA. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism* 2003; 284(2):E366-E76.
8. Turan B, Tuncay E. Enhanced Antioxidant-Defense Preserves Cardiac Dysfunction via Regulation of Cytosolic Levels of Zn and Ca Ions in Hyperglycemic Cardiomyocytes. *Free Radical Biology and Medicine* 2016;100:S178-S9.
9. Krako Jakovljevic N, Pavlovic K, Jotic A, Lalic, K, Stoiljkovic M, Lukic L, Milicic T, Macesic M, Stanarcic Gajovic J, Lalic NM. Targeting Mitochondria in Diabetes. *Int. J. Mol. Sci* 2021; 22, 6642.
10. Sergi D, Naumovski N, Heilbronn LK, Abeywardena M, O'Callaghan N, Lionetti L and Luscombe-Marsh N. Mitochondrial (Dys) function and Insulin Resistance: From Pathophysiological Molecular Mechanisms to the Impact of Diet. *Front. Physiol* 2019; 10:532.
11. Fathi I, Nourshahi M, Haghparast A, Fallahi HH. Effect of eight-week aerobic continuous and high intensity interval training on levels of SIRT3 in skeletal muscle tissue of Wistar rats. *JSEP*. 2015; 1277-1289. [In Persian]
12. Mulyani WRW, Sanjiwani MID, Prabawa IPY, Lestari AAW, Wihandani DM, Suastika K, et al. Chaperone-based therapeutic target innovation: Heat shock protein 70 (HSP70) for Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2020;13:559.
13. Gaster M, Rustan AC, Aas V, Beck-Nielsen H. Reduced lipid oxidation in skeletal muscle from type 2 diabetic subjects maybe of genetic origin: Evidence from cultured myotubes. *Diabetes* 2004; 53:542-548.
14. Hernández-Alvarez MI, Thabit H, Burns N, Shah S, Brema I, Hatunic M, et al. Subjects with early-onset type 2 diabetes show defective activation of the skeletal muscle PGC-1 α /mitofusin-2 regulatory pathway in response to physical activity. *Diabetes care* 2010;33(3):645-51.
15. Ding H, Jiang N, Liu H, Liu X, Liu D, Zhao F, et al. Response of mitochondrial fusion and fission protein gene expression to exercise in rat skeletal muscle. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects* 2010;1800(3):250-6.
16. Wright DC, Geiger PC, Han D-H, Jones TE, Holloszy JO. Calcium induces increases in peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α and mitochondrial biogenesis by a pathway leading to p38 mitogen-activated protein kinase activation. *Journal of Biological Chemistry* 2007;282(26):18793-9.
17. Tang JE, Hartman JW, Phillips SM. Increased muscle oxidative potential following resistance training induced fiber hypertrophy in young men. *Appl Physiol Nutr Metab* 2006;31(5):495-501.
18. Ikeda S, Kawamoto H, Kasaoka K, Hitomi Y, Kizaki T, Sankai Y, et al. Muscle type-specific response of PGC-1 α and oxidative enzymes during voluntary wheel running in mouse skeletal muscle. *J Acta Physiol (Oxf)* 2006;188: 217-23.

19. Burgomaster KA, Howarth KR, Phillips SM, Rakobowchuk M, MacDonald MJ, McGee SL, et al. Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans. *J Physiol* 2008;586(1):151-6.
20. Hodge T, Starnes J, Feger B, Hixson L, Harris MB. Effects of exercise and body temperature on eNOS, SIRT1, SIRT3 and Hsp70 expression in rat plantaris muscles (1164.6). *FASEB J*. 2014;28:1164-6.
21. Palacios OM, Carmona JJ, Michan S, Chen KY, Manabe Y, Ward III JL, et al. Diet and exercise signals regulate SIRT3 and activate AMPK and PGC-1 α in skeletal muscle. *Aging (Albany NY)*. 2009;1(9):771.
22. Paulsen G, Hanssen K, Rønnestad B, Kvamme N, Ugelstad I, Kadi F, et al. Strength training elevates HSP27, HSP70 and α B-crystallin levels in musculus vastus lateralis and trapezius. *European journal of applied physiology*. 2012;112(5):1773-82.
23. Ogawa K, Sanada K, Machida S, Okutsu M, Suzuki K. Resistance exercise training-induced muscle hypertrophy was associated with reduction of inflammatory markers in elderly women. *Mediators of inflammation*. 2010;2010.
24. Thevis M, Koch A, Sigmund G, Thomas A, Schänzer W. Analysis of octopamine in human doping control samples. *Biomedical Chromatography*. 2012; 26(5):610-5.
25. Singla RK, Bhat VG. Crocin: an overview. *Glo J Pharmaceu Sci* 2011; 1: 281-6. 17. Bathaie SZ, Bolhassan A, Tamanoi F. Anticancer effect and molecular targets of saffron carotenoids. *Enzymes* 2014; 36: 57-86.
26. Hosseini SA, Nik bakht H, Azarbayjani MA. The effect of aqua extract of saffron with resistance training on glycemic indexes of streptozotocin induced diabetic rats. *Armaghane Danesh* 2013; 18(4): 284-294.
27. Wright DC, Geiger PC, Han D-H, Jones TE, Holloszy JO. Calcium induces increases in peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α and mitochondrial biogenesis by a pathway leading to p38 mitogen-activated protein kinase activation. *Journal of Biological Chemistry* 2007;282(26):18793-9.
28. Schwingshackl L, Missbach B, Dias S, König J, Hoffmann G. Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia* 2014; 57(9):1789-97.
29. Rohde M, Dugaard M, Jensen M H, Helin K, Nylandsted J, Jäätelä M. Members of the heat-shock protein 70 family promote cancer cell growth by distinct mechanisms. *Genes & development* 2005; 19(5): 570-582.
30. Paulsen G, Lauritzen F, Bayer M L, Kalhovde J M, Ugelstad I, Owe SG, et al. Subcellular movement and expression of HSP27, α B-crystallin, and HSP70 after two bouts of eccentric exercise in humans. *Journal of applied physiology* 2009; 107(2): 570-582.
31. Whitham M, Laing S J, Jackson A, Maassen N, Walsh N P. Effect of exercise with and without a thermal clamp on the plasma heat shock protein 72 response. *Journal of applied physiology* 2007; 103(4): 1251-1256.
32. Dabidiroshan Z AH, Mousavi S G. Effect of increasing endurance training and weight training session in response to heat shock protein active young women. *Journal of Movement Science & Sports* 2008; 12(2): 77-86.
33. Marshall H C, Ferguson R A, Nimmo M A. Human resting extracellular heat shock protein 72 concentration decreases during the initial adaptation to exercise in a hot, humid environment. *Cell stress & chaperones* 2006; 11(2): 129.
34. Ghasemi Kahrizsangi A HMR, Kazemi A, Ravasi A A, Dehkhoda M R. The effect of glucose and glutamine supplementation on serum HSP72 in non-athlete men during four weeks exhausting endurance-intermittent training. *Res in Sport Med & Technol* 2014; 7(23): 1-12.
35. Aoi W, Ichiishi E, Sakamoto N, Tsujimoto A, Tokuda H, Yoshikawa T. Effect of exercise on hepatic gene expression in rats: a microarray analysis. *Life Sci* 2004;75(26):3117-28.
36. Ropelle ER, Pauli JR, Prada PO, De Souza CT, Picardi PK, Faria MC, et al. Reversal of diet-induced insulin resistance with a single bout of exercise in the rat: the role of PTP1B and IRS-1 serine phosphorylation. *J Physiol* 2006;577(3):997-1007.

37. Corona JC, Duchen MR. PPAR γ and PGC-1 α as therapeutic targets in Parkinson's. *Neurochem Res* 2015;40(2):308-16.
38. Etebari M, Sajjadi SE, Jafarian-Dehkordi A, Panahi M. Antigenotoxic Effects of Methanolic and Aqueous Extracts of *Kelussia Odoratissima* Mozaffarian against Damage Induced by Methyl Methanesulfonate. *Journal of Isfahan Medical School*. 2013; 30(215):2062-71.
39. Leick L, Wojtaszewski JF, Johansen ST, Kiilerich K, Comes G, Hellsten Y, et al. PGC-1 α is not mandatory for exercise-and training-induced adaptive gene responses in mouse skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2008; 294(2):E463-74.
40. Adhihetty PJ, Uguccioni G, Leick L, Hidalgo J, Pilegaard H, Hood DA. The role of PGC-1 α on mitochondrial function and apoptotic susceptibility in muscle. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*. 2009; 297(1):C217-25.
41. Farrell PA, Joyner MJ, Caiozzo V. ACSM's advanced exercise physiology. King's College, London: Wolters Kluwer Health Adis (ESP); 2011.
42. Seyyidi SM, Tofighi A, Rahmati M, Azar JT. Exercise and *Urtica Dioica* extract ameliorate mitochondrial function and the expression of cardiac muscle Nuclear Respiratory Factor 2 and Peroxisome proliferator-activated receptor Gamma Coactivator 1- α in STZ-induced diabetic rats. *Gene*. 2022;822:146351.
43. Wang SY, Zhu S, Wu J, Zhang M, Xu Y, Xu W, et al. Exercise enhances cardiac function by improving mitochondrial dysfunction and maintaining energy homeostasis in the development of diabetic cardiomyopathy. *Journal of Molecular Medicine*. 2020;98:245-61.
44. Baghdadam M, Azizbeidi K, Baesi K. The Effect Of 8 Weeks Aerobic Training On Cardiac Pgc-1 α And Plasma Irisin In Stz-Induced Diabetics' rats. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*. 2019;18(5):228-35.[In Persian]
45. 32.Orazizadeh M, Khorsandi L, Absalan F, Hashemitabar M, Daneshi E. Effect of beta-carotene on titanium oxide nanoparticles-induced testicular toxicity in mice. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2014; 31(5):561-8.
46. 33.Ordoudi SA, Tsimidou MZ. Measuring antioxidant and prooxidant capacity using the Crocin bleaching assay (CBA). In: Armstrong D, editor. advanced protocols in oxidative stress iii. *Methods in molecular biology*. New York: Humana Press; 2015.
47. 34.Salem M, Shaheen M, Tabbara A, Borjac J. Saffron extract and Crocin exert anti-inflammatory and anti-oxidative effects in a repetitive mild traumatic brain injury mouse model. *Scientific Reports*. 2022; 12(1):5004.
48. 35.Goyal S, Arora S, Sharma A, Joshi S, Ray R, Bhatia J, et al. Preventive effect of Crocin of crocus sativus on hemodynamic, biochemical, histopathological and ultrastructural alterations in isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats. *Phytomedicine*. 2010; 17(3-4):227-32.
49. 36- Radmanesh E, Dianat M, Badavi M, Goudarzi G, Mard SA, Radan M. Protective effect of crocin on hemodynamic parameters, electrocardiogram parameters, and oxidative stress in isolated hearts of rats exposed to PM10. *Iran J Basic Med Sci*. 2022 Apr;25(4):460-467.
50. 37- Munirah MP, Norhayati MN, Noraini M. Crocus Sativus for Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Sep 16;19(18):11658.
51. 38- Kocaman G, Altinoz E, Erdemli ME, Gul M, Erdemli Z, Zayman E, Bag HGG, Aydın T. Crocin attenuates oxidative and inflammatory stressrelated periodontitis in cardiac tissues in rats. *Adv Clin Exp Med*. 2021 May;30(5):517-524.
52. 39- Asghari N, Irani S, Pezeshki-Moddaress M, Zandi M, Mohamadali M. Neuronal differentiation of mesenchymal stem cells by polyvinyl alcohol/Gelatin/ crocin and beta-carotene. *Mol Biol Rep*. 2022 Apr;49(4):2999-3006.
53. 40- Peyravi A, Yazdanpanahi N, Nayeri H, Hosseini SA. The effect of endurance training with crocin consumption on the levels of MFN2 and DRP1 gene expression and glucose and insulin indices in the muscle tissue of diabetic rats. *Journal of Food Biochemistry*. 2020; 44(2):e13125.
54. Sato T, Esaki M, Fernandez JM, Endo T. Comparison of the protein-unfolding pathways between mitochondrial protein import and atomic-force microscopy measurements. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 17999-8004.
55. Corona JC, Duchen MR. PPAR γ and PGC-1 α as therapeutic targets in Parkinson's. *Neurochemical research*. *Neurochem Res* 2015;40(2):308-16.

56. Liang H, Ward WF. PGC-1 α : a key regulator of energy metabolism. *Adv Physiol Educ* 2006;30:145- 51.
57. Damirchi A, Ebadi B. The effects of the intensity of interval training on mitochondrial dynamics-related proteins in the heart of male rats with myocardial infarction. *Journal of Applied Exercise Physiology* 2019; 14(28): 159-172.
58. Ghalavand A, Delaramnasab M, Afshounpour M, Zare A. Effects of continuous aerobic exercise and circuit resistance training on fasting blood glucose control and plasma lipid profile in male patients with type II diabetes mellitus. *Journal of diabetes and nursing*. 2016;4(1):8-19.
59. Liu Y, Lormes W, Wang L, Reissnecker S, Steinacker JM. Different skeletal muscle Hsp70 responses to high intensity strength training and low-intensity endurance training. *Eur J Appl Physiol* 2004; 91(2-3):330-5.
60. Zhu J., Quyyumi AA., WU H., Sako GC., Rott D., Zalles- Ganley A., et al. Increased serum levels of heat shock protein 70 are associated with low risk of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 23:1055- 1059.
61. Krause M, Heck TG, Bittencourt A, Scmazzon SP, Newsholme P, Curi R, et al. The chaperone balance hypothesis: the importance of the extracellular to intracellular HSP70 ratio to inflammation-driven type 2 diabetes, the effect of exercise, and the implications for clinical management. *Mediators of inflammation*. 2015;2015.
62. Molvarec A, Rigó J, Nagy B, Walentin S, Szalay J, Füst G, et al. Serum heat shock protein 70 levels are decreased in normal human pregnancy. *Journal of reproductive immunology*. 2007;74(1):163-9.
63. Chung J, Nguyen A-K, Henstridge DC, Holmes AG, Chan MS, Mesa JL, et al. HSP72 protects against obesity-induced insulin resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(5):1739-44.
64. Nakhjavani M, Morteza A, Khajeali L, Esteghamati A, Khalilzadeh O, Asgarani F, et al. Increased serum HSP70 levels are associated with the duration of diabetes. *Cell Stress and Chaperones*. 2010;15(6):959-64.
65. Gomez-Cabrera MC, Salvador-Pascual A, Cabo H, Ferrando B, Viña J. Redox modulation of mitochondriogenesis in exercise. Does antioxidant supplementation blunt the benefits of exercise training? *Free Radic Biol Med*. 2015; 86: 37-46.
66. Mahmudzadeh T, Saghebjo M, Seghatol Eslami A, Hedayati M. Effect of aerobic training and pistacia atlantica extract consumption on pancreatic β -cells function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Iran J Diabetes Metab*. 2014;13(3):252-62.
67. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brownfat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463-8.
68. Woodhead JST, Merry TL. Mitochondrial-derived peptides and exercise. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2021;1865(12):130011.
69. Vettor R, Valerio A, Ragni M, Trevellin E, Granzotto M, Olivieri M, et al. Exercise Training Boosts Enos-Dependent Mitochondrial Biogenesis in Mouse Heart: Role in Adaptation of Glucose Metabolism. *Am J Physiol-Endocrinol Metabol* 2014; 306(5): E519-E28.
70. Huynh FK, Muoio DM, Hirschey MD. SIRT3 directs carbon traffic in muscle to promote glucose control. *Diabetes*. 2015;64(9):3058–60.
71. Tashakori Zade M, Mogharnasi M. A study of the effect of 10 weeks of resistance training on HSP70 and insulin resistance in type 2 diabetic women. *J Sport Biosci*. 2016;8(3):341–51.
72. Hosseini S E, Tavakoli F, Karami M. Medicinal Plants in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Clin Exc*. 2014; 2 (2) :64-89
73. Hosseini S, Nikbakht H, Azarbayjani M. The Effect of Aqua Extract of Saffron with Resistance Training on Glycemic Indexes of Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Armaghane danesh*. 2013; 18 (4) :284-294.
74. Milajerdi A, Mahmoudi M. Review on the effects of saffron extract and its constituents on factors related to nervous system, cardiovascular and gastrointestinal diseases. *Clin Exc*. 2014; 3 (1) :108-127.

75. Sing Leung P. The potential of irisin as a therapeutic for diabetes. *Future Med. Chem.* 2017; 529–532.
76. Singla RK, Bhat VG. Crocin: an overview. *Glo J Pharmaceu Sci* 2011; 1: 281-6. 17. Bathaie SZ, Bolhassan A, Tamanoi F. Anticancer effect and molecular targets of saffron carotenoids. *Enzymes* 2014; 36: 57-86.
77. Hosseinzadeh, H., and Nassiri-Asl, M. 2013. Avicenna's (Ibn Sina) the Canon of Medicine and Saffron (*Crocus sativus* L.): A Review. *Phytotherapy Research* 27:475-83.
78. Hosseinzadeh, H., and Nassiri-Asl, M. 2013. Avicenna's (Ibn Sina) the Canon of Medicine and Saffron (*Crocus sativus* L.): A Review. *Phytotherapy Research* 27:475-83.
79. Kianbakht S, Hajiaghaee R. Anti-hyperglycemic effects of saffron and its Active constituents, Crocin and safranal, in alloxan-induced diabetic rats. *J Med Plants* 2011;10:39-45.
80. Altinoz E, Oner Z, Elbe H, Cigremis Y, Turkoz Y. Protective effects of saffron (its active constituent, crocin) on nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Hum Exp Toxicol* 2015;34 (2):127- 34.
81. Loskutov AV, Beninger CW, Hosfield GL, Sink KC. Development of an improved procedure for extraction and quantitation of safranal in stigmas of *Crocus sativus* L. using high performance liquid chromatography. *Food chem* 2000;69:87-95.
82. Sadoughi SD.[Comparing the effect of safranal and crocin on serum levels of adiponectin, lipid profile and glucose in healthy and type one diabetic rats (Persian)]. *Pars J Med Sci.* 2017; 15(3):49-59.
83. Zar A, Hoseini SA, javedan F, Edalatmanesh MA. [Effect of 15 days cinnamon supplementation on hematocrit and blood pressure response in one session aerobic exercise (Persian)]. *Complementary Medicine Journal.* 2016; 6(3):1571-82.
84. Azarian F, Farsi S, Hosseini SA, Azarbayjani MA. The effect of endurance training and crocin consumption on anxiety-like behaviors and aerobic power in rats with alzheimer's. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences.* 2019; 13(4):e89011.
85. Hoseini A, Zar A, Mansouri A. [Effect of aloevera with swimming training on the alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels of diabetic rats (Persian)]. *Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology.* 2017; 11(4):29-38.
86. Azarian F, Farsi S, Hosseini SA, Azarbayjani MA. Effect of endurance training with saffron consumption on PGC1- α gene expression in hippocampus tissue of rats with alzheimer's disease. *Annals of Military and Health Sciences Research.* 2020; 18(1):e99131.
87. Sharma DR, Sunkaria A, Wani WY, Sharma RK, Verma D, Priyanka K, et al. Quercetin protects against aluminium induced oxidative stress and promotes mitochondrial biogenesis via activation of the PGC-1 α signaling pathway. *Neurotoxicology.* 2015;51:116-37.
88. Koral J, Oranchuk DJ, Herrera R, Millet GY. Six Sessions of Sprint Interval Training Improves Running Performance in Trained Athletes. *conditioning research.* 2018;32(3):617-23.
89. 47- Mallikarjuna K, Shanmugam KR, Nishanth K, Wu MC, Hou CW, Kuo CH, et al. Alcohol-induced deterioration in primary antioxidant and glutathione family enzymes reversed by exercise training in the liver of old rats. *Alcohol* 2010;44:523-9.
90. Moradi A, Hosseini SA, Nikbakht M. Effect of swimming training and crocin consumption on intrinsic apoptosis pathway in muscle tissue of high-fat diet-induced obese rats. *Middle East J Rehabil Health Stud* 2019; 31;6. (persian)
91. Hassanpour G, Azarbayjani MA, Shakeri N, Abednazari H. The Effect of Interval and Continued Trainings with Crocin on Apoptotic Markers in the Heart Tissue of High-Fat Diet and Streptozotocin Induced Type 2 Diabetic Rats. *Rep Health Care* 2017; 1;3:58-70. (persian)