Journal of Ilam University of Medical Sciences

P-ISSN: 1563-4728
E-ISSN: 2588-3135

Investigating the Effect of Aerobic training on the Gene Expression of AKT and FOXO in the Sarcopenia Signaling Pathway, Beclin-1 and LC3 Genes in the Autophagy Pathway, and Inflammatory Markers TNF-α and IL-1β in the Muscle Tissue Soleus of Rats with Type 2 Diabetes

Mohammad Hossein Rabbani [1], **Parvin Farzanegi** [2*], **Mohammad Ali Azarbayjani** [1]

[1] Dept of Sport Physiology.CT.C. , Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2] Dept of Sport Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

Article Info

Article type:
Research article

Article History:
Received: Oct. 28, 2024
Received in revised form: Apr. 05, 2025
Accepted: Apr. 20, 2025
Published Online: Jul. 27, 2025

**** Correspondence to:***
Parvin Farzanegi
Dept of Sport Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

Email:
parvin.farzanegi@gmail.com

A B S T R A C T

Introduction: Aerobic training, recognized as a non-pharmacological therapy, can have beneficial effects on improving metabolic conditions and reducing inflammation in patients with type 2 diabetes. This study aimed to investigate the effects of aerobic training on the expression of genes related to sarcopenia signaling pathways, autophagy, and inflammatory markers in a type 2 diabetic rat model.

Materials & Methods: In this experimental study, 30 male Wistar rats aged 12 months, with an average weight of 390 grams (ranging between 380 and 400 grams, ±5 grams SD), were randomly divided into three groups of 10: healthy control, diabetic control (diabetic), and diabetic with exercise. Diabetes was induced using streptozotocin at a dose of 50 mg/kg body weight. The exercise group underwent a moderate-intensity treadmill running program for eight weeks, five sessions per week. Gene expression levels of AKT, FOXO3, Beclin-1, LC3, TNF-α, and IL-1β in the soleus muscle tissue were measured using quantitative real-time PCR. Data analyzed by SPSS V.18 at significance less than 0.05.

Results: Significant differences in the expression levels of AKT, FOXO3, Beclin-1, LC3, TNF-α, and IL-1β among the groups (P=0.000). Gene expression levels were significantly elevated in the diabetic group compared to the healthy group (P=0.000). FOXO3 expression significantly increased in the diabetic group compared to the healthy group and significantly decreased in the exercise group compared to the diabetic group (P=0.000).

Conclusion: Aerobic training can improve muscle function and reduce cell atrophy in type 2 diabetes patients by affecting inflammatory and autophagy pathways, thus serving as an effective strategy for improving metabolic status and preventing cellular damage.

Keywords: Autophagy, Sarcopenia, Atrophy, Type 2 Diabetes, inflammation

Cite this paper: Rabbani MH, Farzanegi P, Azarbayjani MA. Investigating the Effect of Aerobic training on the Gene Expression of AKT and FOXO in the Sarcopenia Signaling Pathway, Beclin-1 and LC3 Genes in the Autophagy Pathway, and Inflammatory Markers TNF-α and IL-1β in the Muscle Tissue Soleus of Rats with Type 2 Diabetes. *Journal of Ilam University of Medical Sciences*. 2025;33(3):82-96.

Introduction

The advancement of technology and mechanization of daily activities has led to a sedentary lifestyle, which can result in weight gain, increased adipocyte size, and a gradual decline in muscle and bone mass (1). These physiological and metabolic changes can contribute to the development of metabolic disorders such as type 2 diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases (1). In individuals with type 2 diabetes and insulin resistance, the expression of glucose transporters remains at a normal level, but the translocation of these proteins to the cell membrane is impaired (2). Aging is associated with a decline in autophagic capacity, leading to the accumulation of damaged cellular components and an increased risk of type 2 diabetes-related complications (2). Aerobic exercise, as a stimulator of autophagy, may reverse this decline and exert beneficial effects

© The Author(s)
Publisher: Ilam University of Medical Sciences

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

on energy regulation and inflammation (3). In both type 2 diabetic and aging conditions, impaired autophagy pathways can lead to increased accumulation of damaged materials, oxidative stress, and inflammation (3). TNF-α, a major pro-inflammatory cytokine secreted by immune cells, plays a key role in this process (4). Aerobic exercise has been proposed as a potential intervention to modulate these pathways and reduce diabetes-related complications (4). Resistance training activates anabolic signaling pathways, including PI3K/AKT/mTOR, mTOR/UNC-51-like kinase 1, and AKT/forkhead box O3 (5). Activation of AKT signaling by insulin or insulin-like growth factor-1 leads to suppression of FOXO-dependent transcription, which plays a key role in catabolic processes (5). Autophagy acts as a protective mechanism by reducing inflammation and oxidative stress in patients with metabolic disorders, including type 2 diabetes (5). This research focuses on evaluating the expression of the AKT gene in the sarcopenia-related signaling pathway, the FOXO gene in the osteoporosis pathway, the autophagy markers Beclin-1 and LC3, and inflammatory cytokines such as TNF-α and IL-1β in aged rats with type 2 diabetes.

Methods

T This study is applied in nature and was conducted as experimental research with a control-test group design in a laboratory setting. A total of 30 twelve-month-old male Wistar rats, with an average weight of 390 g (weight range: 380–400 g, ±5 g standard deviation), were obtained from the Laboratory Animal Breeding and Maintenance Center at Islamic Azad University, Sari Branch. The rats were randomly assigned into three groups (n=10 per group): healthy control, diabetic control, and diabetic + exercise. After being transferred to the laboratory, the animals were housed in polycarbonate cages under controlled environmental conditions: a temperature of 22 ± 2°C, relative humidity of 55 ± 5%, and a 12:12 hour light-dark cycle with adequate ventilation. The diabetic control and diabetic + exercise groups were fed a high-fat diet for 6 weeks based on the protocol by Zou et al. (12). This diet included a fat emulsion administered daily by oral gavage at a dosage of 10 mL/kg of body weight. To induce type 2 diabetes, streptozotocin (STZ) was administered intraperitoneally at a dose of 50 mg/kg body weight following the diet intervention. Prior to initiating the main exercise protocol, the rats in the exercise group underwent a one-week familiarization phase, during which they ran on a treadmill for five minutes per day at a speed of 8–10 m/min, five sessions per week, with a 0° incline. The aerobic exercise program began in the first week with 5 minutes of treadmill running at a speed of 15 m/min. Each subsequent week, the speed was increased by 1–2 m/min, and the running duration was gradually extended by 1–2 minutes per session. The study used SPSS V.18 software for statistical analysis, with descriptive statistics and one-way analysis of variance to determine differences between variables and their interactions. If significant ($p < 0.05$), Tukey's post hoc test was used to determine the difference between groups, with a significance level of 0.05.

Results

The findings revealed statistically significant differences among the study groups in the expression levels of AKT, FOXO, Beclin-1, LC3, TNF-α, and IL-1β genes in the soleus muscle tissue ($p = 0.000$). Gene expression levels were significantly elevated in the diabetic group compared to the healthy control group ($p = 0.000$). Specifically, the expression level of FOXO3 was significantly higher in the diabetic group than in the healthy controls ($p = 0.000$), while it showed a significant reduction in the exercise group compared to the diabetic group ($p = 0.000$).

Conclusion

The results of this study demonstrated that regular aerobic exercise can modulate inflammatory and autophagy-related signaling pathways. These effects, mediated through the upregulation and downregulation of specific biological signals, contribute to the reduction of cellular atrophy and enhance both muscular and metabolic function. These findings are particularly significant for individuals with type 2 diabetes, as they commonly experience chronic inflammation and impaired autophagy. Therefore, aerobic exercise may serve as an effective intervention for improving metabolic status and preventing cellular damage in this patient population. Although the present study focused on type 2 diabetes, similar benefits of aerobic training may also extend to other conditions characterized by chronic

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

inflammation and metabolic dysfunction. However, further research is needed to generalize these findings to broader clinical populations and disease states.

Authors' Contribution

Conceptualization, Methodology, Supervision: PF, MA, Validation, Data Curation: PF, MA, MR

Formal Analysis, Investigation, Software, Resources, Writing – Original Draft Preparation, Writing – Review & Editing, Visualization: MR, Project Administration: PF.

Ethical Statement

This study was approved by the Ethics Committee for Animal Research of Islamic Azad University, Sari Branch, Iran (IR.IAU.SARI.REC.1403.074). The authors avoided data fabrication, falsification, plagiarism, and any form of research misconduct.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

This research received no financial support.

Acknowledgment

The present article was extracted from the Ph.D. thesis written by Mohammad Hossein Rabbani. The authors thank the all of participants and persons who help in this project.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام

JIUMS

شاپای چاپی : ۱۵۶۳-۴۷۲۸

شاپای الکترونیک : ۲۵۸۸-۳۱۳۵

بررسی اثر تمرین هوازی بر بیان ژن‌های AKT وFOXO در مسیر سیگنالینگ سارکوپنی، ژن‌های Beclin-1 وLC3 در مسیر اتوفاژی و شاخص‌های التهابی TNF-α وIL-1β در بافت عضلانی نعلی رت‌های دارای دیابت نوع ۲

محمدحسین ربانی [۱]، پروین فرزانگی [۲*]، محمد علی آذربایجانی [۱]

[۱] گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

[۲] گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۸/۰۷

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۱/۱۶

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۱/۳۱

تاریخ انتشار: ۱۴۰۴/۰۵/۰۵

نویسنده مسئول:

پروین فرزانگی

گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

Email:

parvin.farzanegi@gmail.com

چکیده

مقدمه: تمرین هوازی به‌عنوان یک درمان غیر دارویی شناخته‌شده می‌تواند آثار مفیدی بر بهبود شرایط متابولیکی و کاهش التهاب در بیماران دیابت نوع ۲ داشته باشد. این تحقیق با هدف بررسی تأثیر تمرین هوازی بر تغییرات بیان ژن‌های مرتبط با مسیر سیگنالینگ سارکوپنی، اتوفاژی و شاخص‌های التهابی در رت‌های دارای دیابت نوع ۲ انجام‌شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعهٔ تجربی، تعداد ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن ۱۲ ماه و میانگین وزن ۳۹۰ گرم (با دامنهٔ وزنی ۳۸۰ تا ۴۰۰ گرم و ۵± گرم انحراف معیار) انتخاب شدند و در ۳ گروه ۱۰تایی کنترل سالم، کنترل دیابتی و دیابتی+تمرین قرار گرفتند. برای دیابتی کردن رت¬ها از داروی استرپتوزوتوسین با دوز ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن استفاده گردید. گروه تمرین تحت یک برنامهٔ تمرینی با شدت متوسط، به مدت ۸ هفته و هفته‌ای ۵ جلسه دویدن روی تردمیل قرار گرفتند. سطح بیان ژن‌های AKT، FOXO، Beclin-1، LC3، TNF-α وIL-1β در بافت عضلهٔ نعلی به روش PCR کمی اندازه‌گیری شدند. تجزیه‌وتحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS vol.18 و آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ انجام گردید.

یافته‌های پژوهش: نتایج نشان داد که میان گروه‌های مختلف پژوهش در سطوح بیان ژن‌های AKT، FOXO، Beclin-1، LC3، TNF-α وIL-1β در بافت عضلهٔ نعلی تفاوت معناداری به لحاظ آماری وجود داشت ($P<0.05$). میزان بیان ژن‌ها در گروه دیابتی نسبت به گروه سالم افزایش معناداری نشان داد ($P<0.05$). میزان بیان ژن FOXO3 در گروه دیابتی نسبت به گروه سالم افزایش معنادار ($P<0.05$) و در گروه تمرین نسبت به گروه دیابتی کاهش معناداری ($P<0.05$) داشت.

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج تحقیق نشان داد، انجام تمرین‌های هوازی منظم می‌تواند بر مسیرهای التهابی و اتوفاژی تأثیر بگذارد. این تأثیرات از طریق تغییر در برخی سیگنال‌های بیولوژیک موجب کاهش آتروفی سلول‌ها می‌شود و به بهبود عملکرد عضلانی در بیماری دیابت نوع ۲ کمک می‌کند؛ بنابراین، تمرین‌های هوازی می‌تواند راه‌حل مؤثری برای بهبود وضعیت متابولیکی و پیشگیری از آسیب‌های سلولی در این گروه از بیماران باشد.

واژه‌های کلیدی: اتوفاژی، سارکوپنی، آتروفی، دیابت نوع ۲، التهاب

استناد: ربانی محمدحسن،فرزانگی پروین، آذربایجانی محمدعلی. بررسی اثر تمرین هوازی بر بیان ژن‌هایAKT وFOXO در مسیر سیگنالینگ سارکوپنی، ژن‌هایBeclin-1 وLC3 در مسیر اتوفاژی و شاخص‌های التهابیTNF-α وIL-1β در بافت عضلانی نعلی رت‌های دارای دیابت نوع ۲. *مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام*، مرداد ۱۴۰۴؛ ۳۳(۳): ۹۶-۸۲

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

CC BY NC

حق‌مؤلف © نویسندگان

مقدمه

پیشرفت فناوری و ماشینی شدن فعالیت‌ها، کم‌تحرکی افراد جامعه را به همراه دارد که می‌تواند به افزایش وزن و اندازهٔ سلول‌های چربی و همچنین کاهش تدریجی در تودهٔ عضلانی و استخوانی منجر شود (۱). این تغییرات فیزیولوژیکی و متابولیکی می‌تواند باعث بروز بیماری‌های متابولیکی ازجمله دیابت نوع ۲، سندروم متابولیک و بیماری‌های قلبی_عروقی گردد (۲).

دیابت نوع ۲ یا دیابت غیروابسته به انسولین از شایع‌ترین بیماری‌های سوخت‌وساز شناخته‌شده در جهان و علت اصلی مرگ‌ومیر در بسیاری از کشورهاست که هرساله افراد فراوانی را درگیر می‌کند (۳). در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ و مقاوم به انسولین، بیان حامل‌های گلوکز در سطح طبیعی باقی می‌ماند؛ اما انتقال این پروتئین‌ها به غشای سلول کاهش می‌یابد. این وضعیت به هیپرانسولینمی و درنهایت هیپرگلیسمی منجر می‌شود (۴).

اتوفاژی یک فرایند سلولی محافظتی است که طی آن، سلول‌ها اجزای آسیب‌دیده یا مازاد مانند پروتئین‌های تخریب‌شده و اندامک‌های ناقص را از طریق لیزوزوم‌ها بازیافت می‌کنند. این فرایند برای حفظ تعادل متابولیکی و جلوگیری از تجمع مواد مضر ضروری است (۵). با افزایش سن، ظرفیت اتوفاژی سلولی کاهش می‌یابد که به تجمع مواد آسیب‌زا و افزایش خطر بیماری‌های مرتبط با دیابت نوع ۲ منجر می‌گردد. تمرین‌های هوازی، به‌عنوان یک عامل محرک اتوفاژی می‌توانند این کاهش را معکوس کنند و آثار مثبتی بر تنظیم انرژی و التهاب داشته باشند (۵).

در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ و در شرایط پیری، اختلال در مسیر اتوفاژی می‌تواند به افزایش تجمع مواد آسیب‌زا، استرس اکسیداتیو و التهاب منجر شود. یکی از عوامل مهم در این فرایند، عامل نکروز توموری-آلفا (TNF-α)است که به‌عنوان یک سیتوکین پیش‌التهابی اصلی توسط سلول‌های ایمنی مانند ماکروفاژها ترشح می‌گردد. TNF-α از طریق تحریک مسیرهای التهابی، تولید سایر سیتوکین‌های التهابی مانند اینترلوکین-۱ بتا (IL-1β) و اینترلوکین-۶ (IL-6) را تقویت می‌کند که این امر به تشدید آسیب‌های سلولی و اختلالات متابولیکی منجر می‌شود. این مسیرها، به‌ویژه در زمینهٔ دیابت نوع ۲ و پیری، نقش مهمی در پیشرفت التهاب مزمن و عوارض مرتبط با آن دارند و کنترل آن‌ها می‌تواند تأثیر چشمگیری بر کاهش عوارض بیماری داشته باشد (۲). بدین منظور، تمرین‌های هوازی به‌عنوان یک مداخلهٔ بالقوه برای بهبود این مسیرها و کاهش آسیب‌های مرتبط با دیابت نوع ۲ بررسی می‌گردد. اخیراً مطالعات نشان داده‌اند که فعال‌سازی روند اتوفاژی در عضلهٔ اسکلتی بستگی به شدت و مدت فعالیت هوازی دارد (۶).

ورزش مقاومتی موجب فعال‌سازی مسیر سیگنال‌دهی آنابولیک فسفوانیوزیتید ۳-کیناز/پروتئین کیناز B/ هدف مکانیکی راپامایسین (PI3K/AKT/mTOR)، هدف مکانیکی راپامایسین/کیناز شبه Unc-51 (mTOR/ULK1) و پروتئین کیناز B/ فاکتور رونویسی فورک‌هد O3 (AKT/FOXO3) می‌شود. فعال شدن سیگنال‌دهی پروتئین کیناز B (AKT) توسط انسولین یا فاکتور رشد شبه‌انسولین ۱(IGF-1)، به غیرفعال‌سازی رونویسی وابسته به فاکتور فورک‌هد (FOXO) منجر می‌گردد. این مسیرهای سیگنال‌دهی باعث افزایش سنتز پروتئین، کاهش تجزیهٔ پروتئین عضلانی، مهار فرایند اتوفاژی، جلوگیری از تخریب پروتئین در عضلات اسکلتی و درنهایت، حفظ هیپرتروفی عضلانی می‌شوند (۹-۷).

کاندیا و همکاران (۵) در مطالعه‌ای نشان داده‌اند که اتوفاژی می‌تواند به‌عنوان یک فرایند محافظتی سلولی، به کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو در افراد مبتلا به بیماری‌های متابولیکی ازجمله دیابت نوع ۲ کمک کند. جانگ و همکاران (۱۰) به بررسی آثار تمرین‌های هوازی بر مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با اتوفاژی پرداخته‌اند و نشان داده‌اند که این تمرینات می‌توانند اتوفاژی را در عضلات اسکلتی افزایش دهند و به کاهش آسیب‌های سلولی و جلوگیری از سارکوپنی و استئوپروز کمک کنند. نادری و همکاران (۱۱) در تحقیق خود به تأثیرات تمرین‌های هوازی بر کاهش التهاب و بهبود متابولیسم در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداخته‌اند و نشان داده‌اند که تمرین‌های هوازی می‌توانند از

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

طریق کاهش سطح سیتوکین‌های التهابی، مانندTNF-α و IL-1β، به بهبود وضعیت متابولیکی کمک کنند. درحالی‌که مطالعات فراوانی دربارهٔ آثار تمرین‌های هوازی بر سلامت عضلات و استخوان‌ها وجود دارد، تحقیقاتی که به‌طور خاص به تأثیر تمرین‌های هوازی بر بیان ژن‌های AKT، FOXO و شاخص‌های اتوفاژی و التهابی در نمونه‌های دیابت نوع ۲ و پیری پرداخته باشند، محدود است. در بیشتر مطالعات، تنها به بررسی آثار تمرین هوازی بر یک یا دو مؤلفه پرداخته‌شده است که در این مطالعه، به‌طور جامع‌تر به بررسی چندین مسیر سیگنالینگ پرداخته‌ایم. نتایج این تحقیق می‌تواند به طراحی برنامه‌های ورزشی مؤثر کمک کند که از طریق آن‌ها، افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ و مشکلات مرتبط با پیری بتوانند کیفیت زندگی خود را بهبود دهند و از عوارض بیماری‌ها پیشگیری کنند.

هدف از انجام پژوهش حاضر بررسی تأثیر تمرین هوازی بر بیان ژنAKT در مسیر سیگنالینگ سارکوپنی، ژنFOXO در مسیر سیگنالینگ استئوپروز و همچنین بررسی اثر آن بر شاخص‌های اتوفاژی شامل بکلین-۱ (Beclin-1) و میکروتوبول-همبند پروتئین ۱ سبک زنجیره‌ای ۳ (LC3)و شاخص‌های التهابی مانند TNF-α وIL-1β در رت‌های مسن نمونهٔ دیابت نوع ۲ است. این تحقیق به شفاف‌سازی نقش تمرین‌های هوازی در بهبود متابولیسم سلولی و کاهش التهاب در این نمونه‌ها می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نظر هدف، کاربردی و از نظر روش اجرا، مطالعه‌ای تجربی با طراحی گروه‌های کنترل و آزمون است که در محیط آزمایشگاهی انجام‌شده است. در این پژوهش، تعداد ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن ۱۲ ماه و وزن ۳۹۰ گرم (دامنهٔ وزنی: ۳۸۰ تا ۴۰۰ گرم، ۵±گرم انحراف معیار) از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری انتخاب شدند؛ سپس ¬نمونه‌ها در ۳ گروه ۱۰تایی به‌صورت تصادفی قرار گرفتند که شامل کنترل سالم، کنترل دیابتی و دیابتی+تمرین است. این مطالعه توسط کمیتهٔ اخلاق کار با حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری با شناسهٔ اخلاق IR.IAU.SARI.REC.1403.074 تائید گردید.

پس از انتقال حیوانات به آزمایشگاه در قفس¬هایی از جنس پلی‌کربنات، دمای ۲±۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد، رطوبت ۵±۵۵ درصد و چرخهٔ روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ با تهویهٔ مناسب قرار گرفتند. آزمودنی‌های دو گروه کنترل دیابتی و دیابتی+تمرین، به مدت ۶ هفته، تحت رژیم غذایی پرچرب به روش زو و همکاران (۱۲) قرار گرفتند. این رژیم شامل امولسیون چربی بود که هرروز صبح به میزان ۱۰ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از طریق گاواژ به رت‌ها داده شد. ترکیب رژیم پرچرب به‌صورت دستی در آزمایشگاه تهیه گردید که شامل ۷۷ درصد چربی (روغن ذرت)، ۱۰ درصد کلسترول و ۲ درصد کولین بود و برای القای دیابت نوع ۲ طراحی‌شده است. در همهٔ مراحل پژوهش، آب موردنیاز حیوان به‌صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری ویژهٔ حیوانات آزمایشگاهی در دسترس آن‌ها قرار گرفت (۱۱). پس از گروه‌بندی نمونه‌ها، برای دیابتی کردن رت¬ها از داروی استرپتوزوتوسین (STZ) با دوز ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن استفاده شد. داروی استرپتوزوتوسین از شرکت‌های معتبر دارویی تهیه گردید که به‌صورت پودر خشک در دمای منفی۲۰ درجهٔ سانتی‌گراد نگهداری می‌شد. پیش از استفاده،STZ با آب مقطر یا محلول نمکی فیزیولوژیک به دوز مدنظر رقیق گردید و به‌صورت درون‌صفاقی به رت‌ها تزریق شد. به‌منظور تشخیص دیابتی بودن رت‌ها، از گوشهٔ چشم (۱۴، ۱۳) آن‌ها نمونه‌های خونی تهیه گردید و میزان گلوکز خون با استفاده از دستگاه گلوکومتر مدل OneTouch آمریکایی اندازه‌گیری و میزان گلوکز بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به‌عنوان دیابتی در نظر گرفته شد. به‌منظور انجام تمرین‌های هوازی پیش از شروع دستورالعمل اصلی، برای آشنایی با فعالیت، رت¬ها به مدت یک هفته با تواتر پنج جلسه و به مدت پنج دقیقه با سرعت ۸ تا ۱۰ متر بر دقیقه با شیب صفر از تردمیل استفاده کردند. برنامهٔ تمرین هوازی رت‌ها در هفتهٔ اول، پنج دقیقه دویدن روی تردمیل با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه بود؛ سپس هر هفته سرعت

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

۱ تا ۲ متر بر دقیقه افزایش می‌یافت و مدت‌زمان دویدن نیز به‌تدریج ۱ تا ۲ دقیقه افزوده می‌شد. تعداد جلسات تمرین تداومی پنج مرتبه در هر هفته انجام گردید (۱۲). دستورالعمل تمرین در جدول شمارهٔ ۱ نشان داده‌شده است.

جدول شمارهٔ ۱. دستورالعمل تمرین هوازی طراحی‌شده برای رت‌های گروه دیابت+تمرین در طول هشت هفته

هفته	مدت‌زمان دویدن (دقیقه)	سرعت دویدن (متر بر دقیقه)	تعداد جلسات در هفته
۱	۵	۱۵	۵
۲	۷	۱۷	۵
۳	۹	۱۹	۵
۴	۱۱	۲۱	۵
۵	۱۳	۲۳	۵
۶	۱۵	۲۵	۵
۷	۱۷	۲۷	۵
۸	۱۹	۲۹	۵

نحوهٔ جداسازی نمونه‌های بافتی: در این پژوهش، بافت عضلهٔ نعلی به‌عنوان نمونهٔ بافتی انتخاب شد؛ زیرا این بافت نقش مهمی در متابولیسم انرژی و کنترل گلوکز خون دارد. عضلات اسکلتی به‌ویژه در دیابت نوع ۲ تأثیرات تمرین‌های هوازی را به‌خوبی نشان می‌دهند؛ همچنین این بافت به سبب نقش آن در فرایندهای اتوفاژی و التهاب، انتخاب مناسبی برای بررسی پاسخ‌های فیزیولوژیکی به ورزش است. به‌این‌ترتیب، عضلهٔ نعلی به‌طور خاص برای مطالعهٔ تغییرات متابولیکی و آثار تمرین بر دیابت مناسب است (۱۵).

پس از پایان یک دورهٔ تمرینی به مدت هشت هفته، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرینی، با ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه با تزریق درون‌صفاقی ترکیبی از کتامین و زایلازین رت¬ها بیهوش و نمونه‌گیری بافتی انجام شد. بدین ترتیب، بافت عضله جدا و در محیط ۸۰- درجهٔ سانتی¬گراد نگهداری و سپس به آزمایشگاه برای اندازه‌گیری متغیرها ارسال گردید. بافت‌ها با استفاده از یک میلی‌مول محلول تریزول لیز و با دستگاه همگن‌کنندهٔ بافت هموژن شدند. در مرحلهٔ بعد، جداسازی از فاز آبی به کمک ۰/۲۵ میلی‌لیتر کلروفرم صورت گرفت. RNA استخراج‌شده با یک میلی‌لیتر اتانول سرد ۷۰ درصد شستشو و خشک گردید؛ سپس به آن آب استریل (۱/۵ میکرولیتر بر میلی‌گرم بافت) اضافه شد. برای سنجش کمی RNA استخراج‌شده از دستگاه بایوفتومر با طول‌موج ۲۶۰ نانومتر استفاده گردید. میانگین جذب نوری (OD) خوانده‌شده ۱/۷۷ بود که نشان‌دهندهٔ کارایی مناسب RNA استخراج‌شده است. استخراج cDNA برای هر نمونه در سه مرحلهٔ ساخت cDNA انجام گرفت. بدین ترتیب که در ابتدا، ۸ میکروگرم از RNA استخراج‌شده با ۰/۸ میکرولیتر از آنزیم Dnase I و ۲ میکرولیتر از بافر x10 آن و آب DEPC خورده مخلوط گردید و حجم نمونه به ۲۰ میکرولیتر رسانده شد. محصول ایجادشده بدون ورتکس کردن به‌آرامی مخلوط گردید و سپس با برنامه¬ریز در دستگاه ترموسایکر مدلThermo Fisher Scientific ساخت آمریکا انکوبه شد (۵ دقیقه در دمای ۵۵ درجهٔ سانتی‌گراد، ۱۵ دقیقه در دمای ۲۵ درجهٔ سانتی‌گراد، ۳۰ دقیقه در دمای ۴۲ درجهٔ سانتی‌گراد، ۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجهٔ سانتی-گراد). پس از پایان مراحل ترموسایکلر، ۲۸۰ میکرولیتر آب تزریقی اضافه گردید و برای استفاده در واکنش زنجیره‌ای پلیمراز در زمان واقعی (QPCR) در دمای ۲۰- درجهٔ سانتی‌گراد نگهداری شد. برای هر نمونهٔ cDNA نیز، یک نمونهٔ کنترل مثبت با پرایمر b2m به‌عنوان کنترل داخلی، برای آزمون حضور cDNA تهیه گردید. نمونه‌ها به‌آرامی و بدون ورتکس مخلوط شد و در دستگاه PCR-RT مدل Applied Biosystems 7500 ساخت

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

آمریکا با برنامه‌ریز PCR قرار گرفت (۱۰ دقیقه در دمای ۹۵ درجهٔ سانتی¬گراد، ۱۰ ثانیه در دمای ۹۵ درجهٔ سانتی¬گراد، ۱۵ ثانیه در دمای ۶۰ درجهٔ سانتی¬گراد، ۲۰ ثانیه در دمای ۷۲ درجهٔ سانتی¬گراد) واکنش از مرحلهٔ دوم به بعد برای ۴۰ سیکل تکرار می‌شود. Cts مربوط به واکنش‌ها توسط نرم‌افزار دستگاه PCR-RT استخراج و درنهایت CT Mean سه مرتبه ثبت گردید. برای کمی‌سازی مقادیر بیان ژن هدف مدنظر از فرمول ۲ به توان منفی CTΔΔ استفاده شد. مشخصات پرایمرهای استفاده‌شده برای بررسی بیان ژن‌ها در جدول شمارهٔ ۲ نشان داده‌شده است.

جدول شمارهٔ ۲. مشخصات پرایمرهای استفاده‌شده برای بررسی بیان ژن‌ها

ژن هدف	توالی پرایمر (۵'→۳')	اندازهٔ محصول (bp)	دمای اتصال (°C)
AKT	F: AGGATGGCTGGTGACTCCTAC	120	60°C
	R: CTCGGTGTCATCTTGAAGGCT		
FOXO	F: TGACTGCTTCTTCGACTTCCT	115	60°C
	R: CGGATCAGTCTTGGCACTGAT		
Beclin-1	F: ATGGAGGGGTCTAAGGCGTG	130	60°C
	R: AGAGCTCCATATAGCTGCGGA		
LC3	F: AAGTTAGTGTTGAGGTGGAAC	140	58°C
	R: TTCGAGAGTGGGATTAGGCG		
TNF-α	F: GACCCCGACTACGTGCTCCT	150	62°C
	R: GGCAAGGTGTGGGTCTGGTC		
IL-1β	F: TGCAGAGTTCCCCAACTGTG	155	60°C
	R: CTGGTGAGTCTCATGGAGAG		

تجزیه‌وتحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS vol.18 انجام شد. برای توصیف داده¬های این پژوهش از آمار توصیفی استفاده گردید. برای تعیین تفاوت میانگین ژن‌ها میان گروه‌های مختلف از تحلیل واریانس یک‌طرفه استفاده شد. در مواردی که نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه معنادار بود (P<0.05)، از آزمون تعقیبی توکی برای تعیین تفاوت‌های زوجی استفاده گردید. سطح معناداری برای این آزمون ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌های پژوهش

در این پژوهش، داده‌های جمع‌آوری‌شده تجزیه‌وتحلیل آماری گردید و نتایج پژوهشی در قالب جداول مربوط به آن‌ها ارائه‌شده است. در جدول شمارهٔ ۳ میانگین و انحراف معیار متغیرهای پژوهش به تفکیک گروه¬ها نشان داده‌شده است. ستون آخر نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه را نشان می‌دهد که میزان تفاوت معنی‌دار میان گروه‌ها برای هر شاخص را (با سطح معناداری ۰/۰۵) گزارش می‌کند. برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو_ویلک استفاده شد. نتایج نشان داد که همهٔ متغیرهای بررسی‌شده توزیع طبیعی داشتند(P>0.05).

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

جدول شمارهٔ ۳. شاخص‌های مرکزی و پراکندگی ژن‌های مختلف به تفکیک گروه‌های مختلف پژوهش

متغیر	گروه سالم (انحراف معیار±میانگین)	گروه دیابتی (انحراف معیار±میانگین)	گروه تمرین (انحراف معیار±میانگین)
LC3	۰/۰±۰۱۴۰۲۲/۰۰۲۱۷	۰/۰±۰۲۹/۰۰۹	۰/۰±۰۱۷۴۲/۰۰۲
BECLIN-1	۰/۰±۰۰۲۷/۰۰۰۸۷	۰/۰±۰۱۶/۰۰۴۱	۰/۰±۰۰۸۷/۰۰۱۷
TNF-α	۰/۰±۰۷۴/۰۶۷	۰/۰±۳۷۶/۰۷۲	۰/۰±۲۰۳/۰۸۴
IL-1β	۰/۰±۰۶۳/۰۲۸	۰/۰±۷۸/۰۱۳۹	۰/۰±۳۶/۰۱۹
AKT	۰/۰±۰۱۳۷/۰۰۸۲	۰/۰±۰۰۳۰۳/۰۰۰۳۴	۰/۰±۰۰۷۰۴/۰۰۰۱
FOXO3	۰/۰±۰۰۲/۰۰۰۱	۰/۰±۰۰۰۳۳/۰۰۰۰۱	۰/۰±۰۰۰۶۴/۰۰۰۱

به‌منظور بررسی تفاوت معنادار میان گروه‌ها، از تحلیل واریانس یک‌طرفه استفاده گردید؛ همچنین برای بررسی تفاوت میان گروه‌ها در صورت معنادار بودن آزمون، از آزمون تعقیبی توکی بهره گرفته شد. همهٔ مقادیر P-value در سطح کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردیدند.

جدول شمارهٔ ٤. نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه برای بیان ژن‌های مختلف میان سه گروه پژوهش

متغیر	F	P-value
LC3	180.442	< 0.001
Beclin-1	6.393	0.001
TNF-α	4.008	0.009
IL-1β	595.046	< 0.001
AKT	8.763	< 0.001
FOXO3	95.307	< 0.001

نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که میزان بیان ژن LC3 در گروه دیابتی نسبت به گروه سالم افزایش معناداری داشت (P<0.05)؛ همچنین در گروه تمرین نسبت به گروه دیابتی، کاهش معناداری در سطح بیان این ژن مشاهده شد (P<0.05). از سوی دیگر، مقایسهٔ گروه تمرین با گروه سالم نشان داد که میزان بیان ژن LC3 در گروه تمرین نسبت به گروه سالم افزایش معناداری داشته است (P<0.05) که نشان‌دهندهٔ اثر مثبت تمرین بر افزایش بیان این ژن است.

بر اساس نتایج آزمون تعقیبی توکی، در مقایسه گروه دیابتی با گروه سالم، بیان ژن Beclin-1 به‌طور معناداری افزایش‌یافته است (P<0.05)؛ همچنین در گروه تمرین نسبت به گروه دیابتی، کاهش معناداری در سطح بیان ژن Beclin-1 مشاهده شد (P=0.009). از سوی دیگر، مقایسهٔ گروه تمرین با گروه سالم نشان داد که تفاوت معناداری در سطح بیان ژن Beclin-1 وجود ندارد (P=0.157) که نشان‌دهندهٔ نزدیک شدن بیان این ژن به شرایط سالم تحت تأثیر تمرین هوازی است.

بر اساس نتایج آزمون تعقیبی توکی، میزان بیان ژنTNF-α در گروه دیابتی نسبت به گروه سالم تفاوت معناداری داشت (P=0.024)؛ همچنین در گروه تمرین نسبت به گروه دیابتی، کاهش معناداری مشاهده شد (P=0.003). مقایسهٔ گروه تمرین با گروه سالم نشان داد که میزان بیان ژن TNF-α در گروه تمرین نسبت به گروه سالم تفاوت معناداری ندارد (P=0.685) که نشان‌دهندهٔ کاهش آثار التهابی در اثر تمرین هوازی است.

بر اساس نتایج آزمون تعقیبی توکی، میزان بیان ژنIL-1β در گروه دیابتی نسبت به گروه سالم افزایش معناداری داشت (P<0.05)؛ همچنین در گروه تمرین نسبت به

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

گروه دیابتی، کاهش معناداری در سطح بیان ژن IL-1β مشاهده شد (P<0.05). مقایسهٔ گروه تمرین با گروه سالم نشان داد که میزان بیان ژنIL-1β در گروه تمرین نسبت به گروه سالم تفاوت معناداری ندارد (P<0.05) که نشان‌دهندهٔ اثر مثبت تمرین بر کاهش التهاب در گروه دیابتی است.

نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که میزان بیان ژن AKT در گروه دیابتی نسبت به گروه سالم افزایش معناداری داشت (P<0.05)؛ همچنین در گروه تمرین نسبت به گروه دیابتی، کاهش معناداری در سطح بیان این ژن مشاهده شد (P=0.003). مقایسهٔ گروه تمرین با گروه سالم نشان داد که میزان بیان ژنAKT در گروه تمرین نسبت به گروه سالم تفاوت معناداری ندارد (P=0.848) که نشان‌دهندهٔ اثر مثبت تمرین بر کاهش فعالیت ژن AKT در گروه دیابتی است.

بر اساس نتایج آزمون تعقیبی توکی، میزان بیان ژنFOXO3 در گروه دیابتی نسبت به گروه سالم افزایش معناداری داشت (P<0.05)؛ همچنین در گروه تمرین نسبت به گروه دیابتی، کاهش معناداری در سطح بیان این ژن مشاهده شد (P<0.05). مقایسهٔ گروه تمرین با گروه سالم نشان داد که میزان بیان ژنFOXO3 در گروه تمرین نسبت به گروه سالم تفاوت معناداری نداشت (P=0.039) که نشان‌دهندهٔ تأثیر مثبت تمرین در کاهش بیان این ژن در گروه دیابتی است.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که تمرین هوازی تأثیر معناداری بر تغییر سطح بیان ژن‌های مختلف در رت‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ داشت، به‌ویژه در گروه تمرین نسبت به گروه دیابتی، کاهش معناداری در سطح بیان ژن‌هایBeclin-1 نمایندهٔ اتوفاژی، LC3 علامت‌گذار اتوفاژی،TNF-α و-IL 1β (سیتوکین‌های التهابی) مشاهده شد. این کاهش در سطح بیان ژن‌ها به‌ویژه در ژن‌هایTNF-α و IL-1β، نشان‌دهندهٔ کاهش التهاب و بهبود وضعیت متابولیک ناشی از تمرین‌های هوازی است. علاوه بر این، ژن‌هایAKT وFOXO3 نیز تحت تأثیر قرار گرفتند و تغییرات معناداری در مسیرهای سیگنالینگ آنابولیک و ضد آتروفی در پاسخ به تمرین‌های هوازی مشاهده گردید.

مطالعهٔ حاضر نشان داد که تمرین‌های هوازی به کاهش معنادار سطح بیان ژنBeclin-1 ، به‌عنوان یکی از نماینده‌های شاخص اتوفاژی، در گروه تمرین نسبت به گروه دیابتی منجر شد. این نتایج با مطالعهٔ جوکار و همکاران همسو است که در آن نشان داده شد، چهار هفته تمرین تناوبی منجر به کاهش معنادار محتوای پروتئینBeclin-1 در گروه تمرین دیابتی شد (۱۶). این کاهش می‌تواند نشان‌دهندهٔ کاهش فعالیت اتوفاژی ناشی از تمرینات باشد که به‌طور بالقوه به کاهش استرس سلولی و بهبود شرایط متابولیکی در دیابت نوع ۲ کمک می‌کند.

در مطالعهٔ سان و همکاران، ۸ هفته تمرین استقامتی باعث افزایش فعالیت‌های اتوفاژی و افزایش معنادارBeclin-1 گردید (۱۷). این مغایرت ممکن است به علت تفاوت‌های نوع تمرین (استقامتی در مقابل هوازی) و شدت آن‌ها باشد. در مطالعهٔ حاضر، کاهش Beclin-1 در گروه تمرین مشاهده شد که ممکن است ناشی از شدت تدریجی تمرین‌های هوازی و آثار خاص آن بر مسیرهای اتوفاژی باشد.

مطالعهٔ لی و همکاران تأثیر شدت‌های مختلف تمرین‌های هوازی را بر سطح پروتئینBeclin-1 در قلب رت‌های صحرایی بررسی کرد (۱۸). نتایج نشان داد که تمرینات با شدت متوسط تغییر معناداری در سطح پروتئین Beclin-1 ایجاد نکرده است؛ اما تمرینات با شدت بالا به افزایش معنادار این پروتئین منجر گردیده است. این یافته‌ها با نتایج مطالعهٔ حاضر هم‌خوانی ندارد؛ زیرا در پژوهش حاضر، کاهش معنادار سطح بیان ژنBeclin-1 در گروه تمرین هوازی مشاهده شد. علل احتمالی این مغایرت می‌تواند به تفاوت در شدت تمرینات، طراحی دستورالعمل‌ها و محل نمونه‌گیری (قلب در مقابل عضلهٔ نعلی) مرتبط باشد. مطالعهٔ لی همچنین از اصطلاح «کینتوفاژی» برای اشاره به اتوفاژی وابسته به فعالیت ورزشی استفاده کرده است که نشان می‌دهد، کاهش Beclin-1 ممکن است در فرایند تنظیم اتوفاژی نقش داشته باشد (۱۹).

نتایج مطالعهٔ حاضر نشان داد که تمرین‌های هوازی در نمونه موش‌های دیابتی نوع ۲ به کاهش معناداری در سطح

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

بیان ژن‌های مرتبط با اتوفاژی ازجمله LC3 و Beclin-1 منجر شد. این یافته‌ها با بخشی از نتایج مطالعهٔ جعفری و همکاران با عنوان «تأثیر تمرین تناوبی شدید (HIIT) با و بدون تجویز کافئین بر بیان ژن‌های مرتبط با مسیر میتوفاژی در عضلهٔ سولئوس موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲» همسو است (۲۰)، البته تنها در شرایطی که مکمل کافئین استفاده‌نشده باشد. این همسویی نشان می‌دهد، تمرین‌های هوازی می‌توانند از طریق تنظیم مسیرهای اتوفاژی به بهبود شرایط متابولیکی در نمونه‌های دیابت نوع ۲ کمک کنند. بااین‌حال، تفاوت در شدت تمرین و نوع عضلهٔ مطالعه شده ممکن است توضیح‌دهندهٔ اختلافات جزئی در میزان تغییرات باشد.

نتایج مطالعهٔ حاضر نشان داد که در گروه تمرین نسبت به گروه دیابتی، کاهش معناداری در بیان ژن IL-1β وجود دارد. این یافته‌ها با نتایج مطالعهٔ نیل‌پور و صادقی همسو است (۲۱). در آن مطالعه نیز، کاهش معنادار سطوح IL-1β در عضلهٔ سولئوس رت‌های دیابتی پس از تمرین‌های هوازی گزارش‌شده است. شباهت این نتایج احتمالاً به سبب شباهت در نوع تمرینات، مدت‌زمان مداخله و نمونهٔ حیوانی است. هر دو مطالعه از تمرین‌های هوازی به مدت هشت هفته استفاده کرده‌اند که این مدت‌زمان برای مشاهدهٔ آثار ضدالتهابی ورزش بر شاخص‌های مرتبط با دیابت نوع ۲ کافی به‌نظر می‌رسد؛ همچنین استفاده از گروه دیابت نوع ۲ در هر دو مطالعه، شرایط مشابهی برای بررسی آثار ورزش بر کاهش عوامل التهابی ازجمله IL-1β ایجاد کرده است. کاهش معنادار IL-1β در هر دو مطالعه نشان‌دهندهٔ تأثیر مثبت تمرین‌های هوازی بر کاهش التهاب مزمن ناشی از دیابت است.

نتایج مطالعهٔ حاضر نشان داد، در گروه تمرین نسبت به گروه دیابتی، کاهش معناداری در سطح بیان ژن TNF-α وجود دارد. برزگری و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی تأثیر دو شیوهٔ تمرین هوازی با شدت‌های مختلف بر سطوح TNF-α در بافت قلب رت‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداختند که میزان سطوح TNF-α در گروه تمرینی با شدت بالا نسبت به گروه دیابتی، کاهش معناداری را نشان داد (۲۲). این نتایج با مطالعهٔ حاضر همسو است، درحالی‌که این تغییرات در گروه تمرینی با شدت متوسط، نسبت به گروه دیابت، کاهش غیرمعنادار بوده است. این نتایج با مطالعه ناهمسو است. علل احتمالی این مغایرت می‌تواند به تفاوت در شدت تمرینات، طراحی دستورالعمل‌ها و محل نمونه‌گیری (قلب در مقابل عضلهٔ نعلی) مرتبط باشد.

در مطالعهٔ حاضر، تغییرات معناداری در سطح بیان ژن‌های AKT و FOXO3 مشاهده شد. AKT در گروه تمرین نسبت به گروه دیابتی افزایش و FOXO3 کاهش معناداری داشت. نتایج مطالعهٔ جوکار و همکاران نشان داد که تمرین‌های هوازی می‌تواند تأثیر چشمگیری بر مسیرهای سیگنالینگ آنابولیک و ضدآتروفی در نمونه‌های حیوانی دیابتی داشته باشد (۲۳). در این مطالعه، آنان به بررسی آثار تمرین‌های هوازی بر بیان ژن‌های AKT و FOXO3 پرداختند و نتایج نشان داد، تمرین‌های هوازی باعث افزایش معنادار در بیان ژن AKT و کاهش معنادار در FOXO3 می‌شود. این تغییرات نشان‌دهندهٔ تنظیم مثبت مسیرهای آنابولیک و کاهش روند آتروفی در عضلات است. جوکار و همکاران برای انجام این تحقیق، از گونهٔ رت‌های دیابتی نوع ۲ استفاده کردند که تحت دستورالعمل تمرینی هوازی به مدت ۸ هفته قرار گرفتند. این نتایج با مطالعهٔ حاضر همسو است؛ ازاین‌رو، هر دو مطالعه نشان‌دهندهٔ این هستند که تمرین‌های هوازی می‌توانند تأثیر مثبتی بر تقویت مسیرهای سیگنالینگ آنابولیک (AKT) و کاهش فرایندهای آتروفی (FOXO3) در گروه‌های دیابتی داشته باشند. این همسویی نشان می‌دهد که تأثیرات تمرین هوازی بر تغییرات آنابولیک و ضد آتروفی در گروه‌های دیابتی می‌تواند با افزایش فعالیت AKT و کاهش FOXO3 در مسیرهای سیگنالینگ عضلانی همراه باشد و این مسیرها می‌توانند به بهبود عملکرد عضلانی و کاهش آتروفی در شرایط دیابت نوع ۲ کمک کنند.

در مطالعهٔ حاضر، کاهش معناداری در سطح بیان ژنFOXO3 در گروه تمرین نسبت به گروه دیابتی نوع ۲ مشاهده شد که این یافته‌ها با نتایج مطالعهٔ کاوازیس و همکاران همسو است که به بررسی تأثیر تمرین‌های هوازی بر بیان ژنFoxO در عضلهٔ قلب و اسکلتی رت‌ها پرداخته‌اند (۲۴).

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

هر دو تحقیق نشان می‌دهند که تمرین‌های هوازی می‌توانند با کاهش فعالیت‌های ژن FoxO، از بروز آتروفی عضلانی جلوگیری کنند و سلامت عضلات را حفظ نمایند. علت همسو بودن این دو مطالعه می‌تواند به تأثیرات عمومی تمرین‌های هوازی بر مسیرهای سیگنالینگ پروتئینی و بهبود وضعیت فیزیولوژیکی در شرایط مختلف، ازجمله دیابت نوع ۲ و استرس‌های سلولی مرتبط با دوکسوروبیسین مربوط باشد.

سازوکارهای احتمالی تغییرات مشاهده‌شده در سطح بیان ژن‌های Beclin-1 و LC3 ممکن است ناشی از آثار مثبت تمرین‌های هوازی بر کاهش استرس اکسیداتیو و فعال‌سازی فرایندهای بازسازی سلولی باشد. تمرین‌های هوازی قادرند به‌طور مستقیم بر مسیرهای اتوفاژی تأثیر بگذارند و موجب تسریع تجزیه و بازسازی مواد زائد سلولی شوند که درنتیجه، به حفظ سلامت و بهبود عملکرد سلول‌ها کمک می‌کند. این فرایندها نه‌تنها به کاهش آسیب‌های سلولی در شرایط دیابت نوع ۲ کمک می‌کنند، بلکه باعث بهبود توانایی سلول‌ها در مقابله با شرایط آسیب‌زا و حفظ عملکرد بهینهٔ آن‌ها می‌شوند.

کاهش سطح TNF-α و IL-1β ممکن است به سبب کاهش تجمع چربی‌های احشایی و بهبود حساسیت به انسولین در اثر تمرین‌های هوازی باشد. این تغییرات به کاهش التهاب مزمن و بهبود وضعیت متابولیک منجر می‌گردند. تمرین‌های هوازی از طریق تنظیم متابولیسم چربی‌ها و کاهش التهاب می‌توانند آثار مثبتی بر کاهش پاسخ‌های التهابی بدن داشته باشند.

مسیر سیگنالینگ سنتز پروتئین در فعالیت‌های هوازی باعث ترشح IGF-1 و به‌دنبال آن، فعال شدن مسیرهای مولکولی و برقراری تعادل میان اجزای درون سلول برای تجزیه و سنتز پروتئین می‌شود. در این میان، FOXO3 به‌عنوان یک عامل رونویسی از طریق Atrogin 1 باعث آتروفی عضلات می‌گردد (۲۵).

افزایش بیان ژن AKT و کاهش بیان FOXO3 در اثر تمرین‌های هوازی نشان‌دهندهٔ فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ آنابولیک و مهار مسیرهای کاتابولیک است. این تغییرات می‌توانند به جلوگیری از آتروفی عضلات و بهبود عملکرد عضلانی و استخوانی کمک کنند. درواقع، فعال شدن مسیر AKT باعث افزایش سنتز پروتئین‌های عضلانی از طریق تحریک عامل‌های آنابولیک مانندmTOR می‌شود و درعین‌حال، کاهش FOXO3 از طریق مهار پروتئین‌های کاتابولیک مانند Atrogin-1 وMuRF-1، روند تخریب پروتئین‌های عضلانی را کاهش می‌دهد (۲۶). این تغییرات به‌ویژه در بهبود سنتز پروتئین و جلوگیری از تخریب آن در عضلات و استخوان‌ها نقش دارند که درنهایت می‌تواند به بهبود سلامت و عملکرد عضلات و استخوان‌ها در شرایط دیابتی و پیری کمک کند.

بااین‌حال، از محدودیت‌های این پژوهش می‌توان به استفاده از نمونهٔ حیوانی و بررسی نکردن آثار بلندمدت تمرین‌های هوازی بر این مسیرها اشاره کرد؛ همچنین مطالعهٔ حاضر تنها به برخی از نشانگرهای بیولوژیک مانند TNF-α و IL-1β پرداخته است و ممکن است برخی دیگر از عوامل مؤثر در مسیرهای اتوفاژی و التهاب نادیده گرفته‌شده باشند؛ بنابراین، تحقیقات آینده باید به بررسی جامع‌تری از تغییرات مولکولی در پاسخ به تمرین‌های هوازی و آثار بلندمدت آن بپردازند.

نتایج تحقیق نشان داد که انجام تمرین‌های هوازی منظم می‌تواند بر مسیرهای التهابی و اتوفاژی تأثیر بگذارد. این تأثیرات از طریق افزایش و کاهش برخی سیگنال‌های بیولوژیک موجب کاهش آتروفی سلول‌ها می‌شود و به بهبود عملکرد عضلانی و متابولیک کمک می‌کند. این یافته‌ها به‌ویژه در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ اهمیت فراوانی دارد؛ زیرا این بیماران معمولاً با التهاب مزمن و اختلالات اتوفاژی مواجه هستند؛ بنابراین، تمرین‌های هوازی می‌تواند راه‌حل مؤثری برای بهبود وضعیت متابولیکی و پیشگیری از آسیب‌های سلولی در این گروه از بیماران باشد. اگرچه نتایج این مطالعه بر دیابت نوع ۲ متمرکز است، آثار مشابه این تمرینات ممکن است در سایر شرایط مرتبط با التهاب مزمن و اختلالات متابولیک نیز مشاهده شود. بااین‌حال، برای تعمیم این نتایج به دیگر شرایط و بیماری‌ها، تحقیقات بیشتر لازم است.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

سپاس‌گزاری

این مقاله منتج از رساله مقطع دکتری رشته تربیت بدنی گرایش فیزیولوژی ورزش که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز به تصویب رسیده است و بدین وسیله از زحمات کلیه افراد که در انجام پژوهش ما را یاری نمودند تشکر و قدردانی بعمل می‌آید.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که تضاد منافعی در این مقاله وجود ندارد.

کد اخلاق

این مطالعه توسط کمیته اخلاق کار با حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری با شناسه اخلاق IR.IAU.SARI.REC.1403.074 تائید شد.

حمایت مالی

این پژوهش هیچ گونه حمایت مالی دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی و روش‌شناسی مطالعه توسط پروین فرزنگی و محمدعلی آذربایجانی انجام شد. فرایند اعتبارسنجی داده‌ها و نتایج توسط پروین فرزنگی، محمدعلی آذربایجانی و محمدحسین ربانی صورت گرفت. تحلیل رسمی داده‌ها، انجام تحقیقات، تهیه نرم‌افزارها و منابع توسط محمدحسین ربانی انجام شد. مسئولیت تنظیم و ساماندهی داده‌ها به طور مشترک بر عهده پروین فرزنگی، محمدعلی آذربایجانی و محمدحسین ربانی بود

نگارش پیش‌نویس اولیه مقاله، بازبینی و ویرایش نهایی متن، همچنین ترسیم و تجسم مفاهیم تحقیق توسط محمدحسین ربانی انجام شد. وظیفه نظارت کلی بر اجرای پروژه را پروین فرزنگی و محمدعلی آذربایجانی بر عهده داشتند و مدیریت اجرایی پروژه نیز توسط پروین فرزنگی انجام شد.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

References

1. Wullems JA, Degens H, Verschueren SM, Morse CI, Grant DM, Onambélé-Pearson GL. Sedentary behaviour (especially accumulation pattern) has an independent negative impact on skeletal muscle size and architecture in community-dwelling older adults. PLoS One. 2024;19:e0294555. doi: 10.1371/journal.pone.0294555.
2. Pouzesg Jadidi J, Pouzesh Jadidi R, Seifi Skishahr F, Azadi B. Effect of eight weeks of upper body, lower body, and concurrent resistance training on the levels of homocysteine, adiponectin, and insulin resistance in healthy untrained females. SJRM. 2020;9:83-92. doi:10.22037/jrm.2019.111786.2098.
3. Sefal Manesh SS, Khaledi N, Rajabi H, Askari H. The comparison of the effect of high-intensity interval and progressive resistance training on activated transcription factor 3 myocardial gene expression in male diabetic rats. J Sports Physiol Exerc. 2021;14:67-76. doi:10.52547/joeppa.14.2.67.
4. Naderi L, Banaei Borojeni J, Kargarfard M, Keshavarz S. Comparison of interval and continuous training on growth differentiation factor 15, pancreatic beta cell function, and insulin resistance in women with type 2 diabetes. Med J Mashhad Univ Med Sci. 2021;64:2681-91.
5. Park SS, Seo YK, Kwon KS. Sarcopenia targeting with autophagy mechanism by exercise. BMB Rep. 2019;52:64-69. doi:10.5483/BMBRep.2019.52.1.292.
6. Laker RC, Drake JC, Wilson RJ, Lira VA, Lewellen BM, Ryall KA, et al. AMPK phosphorylation of ULK1 is required for targeting of mitochondria to lysosomes in exercise induced mitophagy. Nat Commun. 2017;8:548. doi:10.1038/s41467-017-00520-9.
7. Bahrami SA, Bakhtiari N. Ursolic acid regulates aging process through enhancing of metabolic sensor protein levels. Biomed Pharmacother. 2016;82:8-14. doi:10.1016/j.biopha.2016.04.047.
8. Bakhtiari N, Hosseinkhani S, Soleimani M, Hemmati R, Noori Zadeh A, Javan M, et al. Short term ursolic acid promotes skeletal muscle rejuvenation through enhancing SIRT1 expression and satellite cells proliferation. Biomed Pharmacother. 2016;78:185-96. doi:10.1016/j.biopha.2016.01.010.
9. Alizadeh Pahlavani H. Exercise therapy for people with sarcopenic obesity: Myokines and adipokines as effective actors. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:811751. doi:10.3389/fendo.2022.811751.
10. Li N, Shi H, Guo Q, Gan Y, Zhang Y, Jia J, et al. Aerobic exercise prevents chronic inflammation and insulin resistance in skeletal muscle of high fat diet mice. Nutrients. 2022;14:3730. doi:10.3390/nu14183730.
11. Zou Y, Li J, Lu C, Wang J, Ge J, Huang Y, et al. High fat emulsion induced rat model of nonalcoholic steatohepatitis. Life Sci. 2006;79:1100-7. doi:10.1016/j.lfs.2006.07.039.
12. Luzzi M, Skoumbourdis E, Baumans V, Conte A, Sherwin C, Kerwin A, et al. Collecting blood from rodents: A discussion by the Laboratory Animal Refinement and Enrichment Forum. Anim Technol Welfare. 2005;4:99-102. doi:10.4236/ape.2014.42011.
13. Harikrishnan VS, Hansen AK, Abelson KS, Sørensen DB. A comparison of various methods of blood sampling in mice and rats: Effects on animal welfare. Lab Anim. 2018;52:253-64. doi:10.1177/0023677217741332.
14. Lu Y, Bu FQ, Wang F, Liu L, Zhang S, Wang G, et al. Recent advances on the molecular mechanisms of exercise-induced improvements in cognitive dysfunction. Transl Neurodegener. 2023;12:9. doi:10.1186/s40035-023-00341-5.
15. Jokar M, Sherafati Moghadam M. The effect of 4 weeks high intensity interval training (HIIT) on the content of FOXO3a and Beclin 1 proteins in the left ventricular heart tissue in type 2 diabetic rats. Feyz Med Sci J. 2020;24:160-9.
16. Sun M, Huang C, Wang C, Zheng J, Zhang P, Xu Y, et al. Ginsenoside Rg3 improves cardiac mitochondrial population quality: Mimetic exercise training. Biochem Biophys Res Commun. 2013;441:169-74. doi:10.1016/j.bbrc.2013.09.065.
17. Li FH, Li T, Su YM, Ai JY, Duan R, Liu TCY. Cardiac basal autophagic activity and increased exercise capacity. J Physiol Sci. 2018;68:729-42. doi:10.1007/s12576-018-0611-9.
18. Lee Y, Kang EB, Kwon I, Cosio-Lima L, Cavnar P, Javan GT. Cardiac kinetophagy coincides with activation of anabolic signaling. Med Sci Sports Exerc. 2016;48:219-26. doi:10.1249/MSS.0000000000000768.
19. Afshar Jafari A, Ali Zarghami Khameneh A, Saeid Nikookheslat S, Pooran Karimi P. The effect of high-intensity interval training (HIIT) with and without caffeine injection on expression of myocardial autophagy-related proteins in diabetic rats. Iran J Diabetes Lipid Disord. 2020;19:183-94. doi:10.5812/ijdld.104315.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

20. Maqsoud NP, Abbas S. Impact of eight weeks of moderate-intensity continuous aerobic training on IL-1β and IL-13 levels in soleus muscle tissue of diabetic male rats. J Diabetes Metab Disord. 2021;20:1-9. doi:10.1007/s40200-021-00704-6.
21. Barzegari M, Naghibi SA, Safaei H, Khavidaki D, Salehi M. Comparison of two aerobic training protocols on SOD and TNF-α levels in cardiac tissue of type 2 diabetic rats. Res Sports Med Tech. 2023;20:43-56. doi:10.22124/rsmt.2023.6021.
22. Jokar M, Sherafati Moghadam M. High-intensity interval training inhibits autophagy in the heart tissue of type 2 diabetic rats by decreasing FOXO3a and Beclin-1 protein content. Iran J Diabetes Metab. 2019;18:292-9. doi:10.18869/acadpub.ijdm.18.6.292.
23. Kavazis AN, Smuder AJ, Powers SK. Effects of short-term endurance exercise training on acute doxorubicin-induced FoxO transcription in cardiac and skeletal muscle. J Appl Physiol. 2014;117:223-30. doi:10.1152/japplphysiol.00620.2013.
24. Wang X, Hu S, Liu L. Phosphorylation and acetylation modifications of FOXO3a: Independently or synergistically? Oncol Lett. 2017;13:2867-72. doi:10.3892/ol.2017.5911.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]