



Comparison of the effects of aerobic and combined training on the expression of key genes of the IRS1/PI3K/AKT pathway in adipose tissue of obese male rats with type 2 diabetes

Sadegh Cheragh-Birjandi^{1*}, Sara Asghari², Reyhaneh Gholami³

1. Corresponding Author, Assistant Professor at Department of Physical Education and Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran. s_birjandi2001@yahoo.com
2. PhD in Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran. saraasghari1664@gmail.com
3. PhD candidate in Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran. reyhangholami668899@gmail.com

Article Information

Article type: Research Article

Vol: 18

No: 35

P: 1-13

Received: 2025-11-15

Revised: 2026-02-09

Accepted: 2026-02-13

Cite this Article:

Cheragh-Birjandi, Sadegh., Asghari, Sara. & Gholami, Reyhaneh. Comparison of the effects of aerobic and combined training on the expression of key genes of the IRS1/PI3K/AKT pathway in adipose tissue of obese male rats with type 2 diabetes. *Journal of Sport and Biomotor Sciences*. 2026; 18(35): 1-13.

Publisher: Hakim Sabzevari University

Authors retain the
copyright and full
publishing rights.



Abstract

Introduction and Purpose: This study investigated the effects of aerobic and combined exercise on the expression of key IRS1/PI3K/Akt pathway genes in the adipose tissue of rats with type 2 diabetes and obesity. This pathway plays a central role in beta-cell function, hepatic glucose metabolism, and type 2 diabetes pathogenesis.

Materials and Methods: Twenty-four male Wistar rats were rendered obese using a high-fat diet, after which 18 rats were induced with type 2 diabetes via streptozotocin injection. The diabetic rats were divided into three groups of six: diabetic control, aerobic exercise, and combined exercise (alternating aerobic and resistance training). The exercise protocol was carried out over eight weeks, five days per week. At the end, gene expression was measured using the Real-Time PCR method, and the data were analyzed with appropriate statistical tests.

Results: The expression of IRS1, PI3K, and AKT genes in adipose tissue showed a significant difference among the groups ($P=0.001$). The expression of these genes was significantly lower in the diabetic control group compared to the obese control group ($P=0.001$). Both aerobic and combined exercise interventions led to a significant increase in the expression of these genes relative to the diabetic control group ($P=0.001$). However, no significant difference was observed between the two exercise groups in this regard ($P=0.08$).

Conclusion: Exercise training is an effective therapeutic strategy for ameliorating obesity and type 2 diabetes-related metabolic disorders by positively modulating the IRS1/PI3K/AKT pathway in adipose tissue.

Key Words: IRS1, PI3K, AKT.

Extended Abstract

1. Introduction and Objective

Obesity, as a complex metabolic disorder, has emerged as a global challenge alongside the escalating crisis of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). This condition is characterized by insulin resistance and chronic systemic inflammation, where disruptions in key insulin signaling pathways play a fundamental role. The most classic of these is the Insulin Receptor Substrate (IRS)/Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/Protein Kinase B (AKT) pathway. The activation of this molecular cascade begins following insulin binding to its receptor (InsR), ultimately leading to the translocation of the glucose transporter GLUT4 to the cell membrane and facilitating glucose uptake. While regular physical activity is a vital non-pharmacological strategy for improving glycemic control, the precise molecular mechanisms and the comparative effectiveness of different exercise modalities—specifically Aerobic Training (AT), focusing on cardiorespiratory endurance, versus Combined Training (CT), which integrates AT with Resistance Training (RT)—on this specific pathway in adipose tissue remain poorly understood. Given the central role of IRS1/PI3K/AKT signaling impairment in the pathology of obesity and T2DM, this study aimed to compare the effects of AT and CT on the expression of these key genes in the adipose tissue of obese diabetic male rats.

2. Materials and Methods

This study utilized 24 male Wistar rats with an initial mean weight of 187.5 ± 9.37 grams, maintained under standard laboratory conditions. Following a one-week acclimatization period, the animals were fed a high-fat diet (HFD) containing 60% fat, 20% carbohydrate, and 20% protein for eight weeks. Obesity was confirmed using the Lee Index (values > 310). Six rats were randomly assigned to the Obese Control (OC) group, while the remaining 18 were induced with T2DM via an intraperitoneal injection of Streptozotocin (STZ, 50 mg/kg) post-HFD. Diabetic status was confirmed by fasting blood glucose levels between 150 to 400 mg/dL and assessment of HOMA-IR. These rats were then randomly divided into three groups: Diabetic Control (DC), Combined Training (CT), and Aerobic Training (AT). All groups continued the HFD throughout the eight-week intervention. The AT protocol involved treadmill running 5 days/week at 40-60% of maximum velocity for 60 minutes. The CT protocol consisted of resistance exercise (15 reps of ladder climbing at 40-60% 1RM) followed by 30 minutes of aerobic exercise

at the same intensity. Adipose tissue was harvested 48 hours after the final session, and gene expression of IRS1, PI3K, and AKT was analyzed using qRT-PCR and the Delta/Delta Ct method, with results normalized to β -actin. Statistical analysis was performed using one-way ANOVA and Tukey's post-hoc test ($P < 0.05$).

3. Findings

The results of the one-way ANOVA revealed significant differences in the expression levels of IRS1, PI3K, and AKT genes across the study groups ($P = 0.001$). Post-hoc analysis indicated that the expression of these genes was significantly lower in the DC group compared to the OC group ($P = 0.001$). Conversely, both exercise intervention groups (AT and CT) demonstrated a significant increase in the expression of these target genes compared to the DC group ($P = 0.001$). However, no statistically significant difference was observed between the AT and CT groups ($P > 0.05$).

4. Conclusions

In conclusion, the findings suggest that both aerobic and combined exercise training can serve as effective therapeutic strategies for mitigating metabolic disorders associated with obesity and T2DM by upregulating the IRS1/PI3K/AKT signaling pathway in adipose tissue.

5. Acknowledgment & Funding

We express our gratitude to the Research Deputy and the Department of Physical Education at the Bojnourd Islamic Azad University for their support.

6. Ethical Considerations

All animal procedures were conducted in strict accordance with the established ethical guidelines and under the approval of the Research Vice-Chancellor of the Islamic Azad University, Bojnourd Branch, with the ethical code IR.IAU.BOJNOURD.REC.1402.016.

7. Authors' Contributions

All authors have significantly contributed to the development and execution of this study. Each author has thoroughly reviewed, revised, and approved the final version of the manuscript for publication.

8. Conflict of Interest

The authors declare that there are no financial or personal conflicts of interest regarding the research, authorship, or publication of this article.

مقایسه اثرات تمرین هوازی و ترکیبی بر بیان ژن های کلیدی مسیر IRS1/PI3K/AKT در بافت چربی موش های صحرایی نر چاق مبتلا به دیابت نوع دو

صادق چراغ بیرجندی^{۱*}، سارا اصغری^۲، ریحانه غلامی^۳

۱. نویسنده مسئول، استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران. s_birjandi2001@yahoo.com
۲. دکترای فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران. saraasghari1664@gmail.com
۳. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران. reyhangelami668899@gmail.com

اطلاعات مقاله	چکیده
نوع مقاله: پژوهشی	مقدمه و هدف: مسیر سیگنالینگ IRS1/PI3K/Akt که توسط انسولین فعال می شود، نقش محوری در عملکرد سلول های بنای پانکراس، متابولیسم گلوکز در کبد و پاتوژن دیابت نوع دو دارد. هدف این مطالعه، بررسی تأثیر تمرینات هوازی و ترکیبی بر بیان ژن های کلیدی این مسیر (PI3K، IRS1 و AKT) در بافت چربی موش های مبتلا به دیابت نوع دو و چاقی بود.
دوره: ۱۸	مواد و روش ها: ۲۴ سر موش صحرایی نر ویستار با رژیم پرچرب چاق شده و سپس ۱۸ موش با تزریق استرپتوزوتوسین به دیابت نوع دو مبتلا شدند. موش های دیابتی به سه گروه شش تایی تقسیم شدند: کنترل دیابتی، تمرین هوازی و تمرین ترکیبی (ترکیب متناوب هوازی و مقاومتی). پروتکل تمرینی به مدت هشت هفته و پنج روز در هفته اجرا شد. در پایان، بیان ژن ها با روش Real-Time PCR اندازه گیری و داده ها با آزمون های آماری مناسب تحلیل شدند.
شماره: ۳۵	یافته ها: بیان ژن های IRS1، PI3K و AKT در بافت چربی بین گروه ها تفاوت معناداری داشت ($P=0/001$). بیان این ژن ها در گروه کنترل دیابتی به طور قابل توجهی کمتر از گروه کنترل چاق بود ($P=0/001$). هر دو نوع تمرین هوازی و ترکیبی باعث افزایش معنادار بیان این ژن ها نسبت به گروه کنترل دیابتی شدند ($P=0/001$). با این حال، بین دو گروه تمرینی از این نظر تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P=0/08$).
صفحه: ۱-۱۳	نتیجه گیری: تمرینات ورزشی با تعدیل مثبت مسیر سیگنال دهی IRS1/PI3K/AKT در بافت چربی، می تواند به عنوان یک راهبرد درمانی مؤثر برای کاهش اختلالات متابولیک ناشی از چاقی و دیابت نوع دو در نظر گرفته شوند.
تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۸/۲۴	
تاریخ ویرایش: ۱۴۰۴/۱۱/۲۰	
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۱/۲۴	

نحوه ارجاع به این مقاله:

چراغ بیرجندی، صادق، اصغری، سارا، و غلامی، ریحانه. مقایسه اثرات تمرین هوازی و ترکیبی بر بیان ژن های کلیدی مسیر IRS1/PI3K/AKT در بافت چربی موش های صحرایی نر چاق مبتلا به دیابت نوع دو. نشریه ورزش و علوم زیست حرکتی. ۱۴۰۵؛ ۱۸(۳۵): ۱-۱۳.

ناشر: دانشگاه حکیم سبزواری

واژه های کلیدی: سوبسترای گیرنده انسولین، فسفاتیدیل اینوزیتول-۳-کیناز، پروتئین کیناز B



نویسندگان حق نشر و حقوق انتشار کامل را حفظ می کنند.

مقدمه

چاقی، یک بیماری متابولیک پیچیده، به یک چالش جهانی تبدیل شده و با بحران رو به رشد دیابت نوع دو^۱ (T2DM) همراه گشته است (۱). پیش دیابت مرحله پیش از تشخیص T2DM است و می توان آن را هشدار تلخی کرد که در آن سطح گلوکز خون بالاتر از حد طبیعی است؛ اما این افزایش به اندازه ای نیست که به عنوان دیابت طبقه بندی شود. بر اساس آخرین برآوردهای فدراسیون بین المللی دیابت در سال ۲۰۲۱، ۵۴۱ میلیون بزرگسال در سراسر جهان به پیش دیابت مبتلا بودند و در معرض خطر ابتلا به T2DM قرار داشتند. در ایران نیز، نتایج یک مطالعه نشان می دهد که ۲۵/۴ درصد از جمعیت ۳۰ تا ۷۰ ساله کشور مبتلا به پیش دیابت بوده اند (۲). T2DM، به عنوان یک تهدید جدی، با محوریت مقاومت به انسولین^۲ و التهاب سیستمیک مزمن تعریف می گردد. فراتر از نقش شناخته شده انسولین در تنظیم هموستاز گلوکز، این هورمون نقش اساسی در مدولاسیون عملکرد سیستم ایمنی ایفا می کند؛ به گونه ای که اختلال در سیگنالینگ متابولیک، مستقیماً با بروز پاسخ های ایمنی ناهنجار مرتبط است (۳). مقاومت به انسولین، وضعیتی که در آن بافت های هدف پاسخ بیولوژیکی طبیعی به انسولین را از دست می دهند، عمدتاً در بافت های حساس به انسولین مانند کبد، ماهیچه اسکلتی و بافت چربی رخ می دهد. اختلال در مسیرهای سیگنالینگ انسولین، دلیل اصلی بروز این پدیده است. مسیر سوبسترای گیرنده انسولین^۳ (IRS) / فسفاتیدیل اینوزیتول-۳-کیناز^۴ (PI3K) / پروتئین کیناز B^۵ (AKT)، کلاسیک ترین و شناخته شده ترین مسیر سیگنال دهی انسولین محسوب می شود. فعال شدن این مسیر با اتصال انسولین به گیرنده خود^۶ (InsR) روی غشای سلول آغاز می شود. این اتصال منجر به فسفوریلاسیون تیروزین در سوبستراهای گیرنده انسولین، عمدتاً IRS-1 و IRS-2 می گردد. IRS فسفریله شده سپس مسیر PI3K را فعال می کند که به نوبه خود، Akt را تحریر می نماید. Akt فعال شده توسط انسولین، انتقال گلوکز به درون سلول را از طریق جابه جایی وزیکول های حاوی حامل گلوکز GLUT4 به غشای پلاسمایی تسهیل می کند. به طور خلاصه، سیگنالینگ انسولین از طریق یک آبشار مولکولی متشکل از InsR، IRS-1/2، PI3K، Akt و در نهایت

GLUT4 صورت می پذیرد و اختلال در هر یک از این اجزا می تواند به مقاومت به انسولین منجر شود (۴).

گزارش های معتبر، از جمله گزارش های منتشر شده توسط سازمان جهانی بهداشت (WHO) بر نقش فعالیت بدنی منظم به عنوان یک راهبرد مؤثر در سطح جمعیت برای پیشگیری و به تأخیر انداختن شروع دیابت تأکید دارند. داده های اپیدمیولوژیک و کارآزمایی های بالینی به طور قاطعانه نشان می دهند که ورزش ساختاریافته، یک مداخله غیردارویی حیاتی برای بهبود کنترل قند خون و کاهش مقاومت به انسولین در افراد مبتلا به T2DM است. شدت تمرینات ورزشی، یک عامل تعیین کننده کلیدی در موفقیت این مداخله به شمار می رود (۴). ورزش ها عموماً بر اساس مؤلفه های هوازی (مانند دویدن و دوچرخه سواری) با تأکید بر سیستم قلبی-تنفسی، و مؤلفه های مقاومتی (مانند وزنه برداری و ورزش های ژیمناستیک) با هدف تقویت قدرت عضلانی دسته بندی می شوند. با این حال، رویکرد ترکیبی که در آن این دو مؤلفه تلفیق می شوند - چه در قالب برنامه های تلفیقی (مانند ترکیب دویدن و تمرین با وزنه) و چه در قالب ورزش های ذاتاً ترکیبی (مانند راگبی و بوکس) - به عنوان یک طبقه بندی مستقل مورد توجه قرار گرفته است. برنامه های ترکیبی به طور مشخص به مداخلاتی اطلاق می شود که در آن ها نیازهای هوازی و مقاومتی در سطح متعادل و مشابهی ارائه می شوند. این طبقه بندی دقیق تر، امکان تحلیل هدفمندتر اثرات تمرینات ترکیبی را در مقایسه با سایر انواع ورزش فراهم می سازد (۵). به جرأت می توان گفت که تمرینات هوازی^۷ (AT)، از جمله مداخلات ورزشی به خوبی مطالعه شده در حوزه دیابت هستند. این نوع تمرین با فعال کردن گروه های عضلانی بزرگ، قادر است بسیاری از عوارض این بیماری، شامل نوروپاتی محیطی، نفروپاتی، میوپاتی و نیز عوارض قلبی-عروقی نظیر هیپرتروفی پاتولوژیک را تعدیل کند (۶). همچنین انجمن دیابت آمریکا و کالج پزشکی ورزشی آمریکا تأکید دارند که برنامه های توان بخشی برای بیماران دیابتی می بایست تلفیقی از تمرینات هوازی و مقاومتی باشد تا مزایای هر دو نوع تمرین را به همراه داشته باشد. مطالعات نشان می دهند که برنامه های ترکیبی هوازی-مقاومتی^۸ (CT) در مقایسه با اجرای جداگانه هر یک از این تمرینات، تأثیر بیشتری در کاهش شاخص های التهابی دارند (۷).

1. Type 2 diabetes

2. Insulin resistance

3. Insulin receptor substrate

4. Phosphatidylinositol-3-kinases

5. Protein kinase B

6. Insulin receptor

7. Aerobic training

8. Combined training

کسب مجوز از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد انجام پذیرفت. در این پژوهش، ۲۴ سر موش صحرایی نر سالم از نژاد ویستار با میانگین سنی هشت هفته و میانگین وزن $9/37 \pm 187/5$ گرم از انستیتو پاستور رازی مشهد تهیه شد. حیوانات در شرایط استاندارد آزمایشگاهی شامل دمای 25 ± 3 درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت ۳۵ تا ۵۵ درصد نگهداری شدند. پیش از آغاز مطالعه، یک هفته دوره سازگاری برای عادت‌پذیری حیوانات با شرایط محیطی و رژیم غذایی در نظر گرفته شد. سپس به مدت هشت هفته، رژیم غذایی پرچرب (حاوی ۶۰٪ چربی، ۲۰٪ کربوهیدرات و ۲۰٪ پروتئین) که توسط واحد پلت‌سازی انستیتو رازی تهیه شده بود، در اختیار موش‌ها قرار داده شد (مشخصات کامل رژیم در جدول ۱ ارائه شده است) (۱۱). برای ارزیابی میزان چاقی حیوانات، از شاخص لی (Lee Index) که از فرمول [(ریشه سوم وزن بدن بر حسب گرم) / (طول بدن بر حسب سانتی‌متر)] $\times 1000$ محاسبه می‌شود، استفاده شد و مقادیر بالاتر از ۳۱۰ به عنوان معیار چاقی در نظر گرفته شد (۱۲). از بین موش‌های چاق، شش سر به صورت تصادفی در گروه کنترل چاق (OC) قرار داده شدند. سپس ۱۸ سر باقی‌مانده از موش‌های چاق از طریق تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین^۳ (STZ)، تحت القای دیابت قرار گرفتند و به صورت تصادفی در سه گروه شش‌تایی شامل گروه کنترل دیابتی (DC)، گروه تمرین ترکیبی (CT) و گروه تمرین هوازی (AT) توزیع شدند. گروه‌های تمرینی به مدت هشت هفته، پروتکل‌های ورزشی مربوطه را اجرا کردند. با توجه به هدف پژوهش که بررسی اثر مستقل تمرین ورزشی بود، تمام گروه‌های چاق تا پایان مطالعه، رژیم غذایی پرچرب دریافت کردند (۱۳). در طول دوره پژوهش، گروه‌های کنترل چاق و کنترل دیابتی بدون دریافت هیچ‌گونه برنامه تمرینی در قفس‌های معمولی نگهداری شدند.

مطالعه پرس و همکاران (۲۰۰۵) نشان داد که تمرینات استقامتی با فعال‌سازی مسیر IRS/PI3K/Akt، پاسخ به انسولین را در آدیپوسیت‌های ایزوله شده بهبود می‌بخشد (۸). فنگ و همکاران (۲۰۲۱) نیز نشان دادند که ساپونین‌های آنمارنا^۱ با تقویت انتقال سیگنال انسولین از طریق مسیر IRS-1/PI3K/AKT، قادر به کاهش آسیب‌های ناشی از مقاومت به انسولین هستند (۹)؛ اما ونگ و همکاران (۲۰۲۱) در مطالعه خود نشان دادند که، اگرچه بیان ژن IRS2 تحت تأثیر ورزش با شدت بالا و قرار گرفتن در معرض TCDD^۲ به طور قابل توجهی تغییر یافت؛ اما بررسی‌ها نشان می‌دهد که نقش واسطه‌ای مسیر IRS2/PI3K/AKT کبدی در تأثیر این دو فاکتور بر متابولیسم گلوکز، بسیار محدود است. بنابراین، به نظر می‌رسد که مسیرهای دیگری در مکانیسم عملکرد انسولین دخیل هستند که هنوز باید به طور کامل شناسایی و بررسی شوند (۴). اگرچه مطالعات حاضر حاکی از آن است که اختلال در مسیرهای سیگنال‌دهی انسولین از جمله مسیر IRS1/PI3K/AKT در بافت چربی از عوامل اصلی بروز مقاومت به انسولین و T2DM است؛ اما ساز و کارهای دقیق مولکولی این فرآیند به طور کامل شناخته نشده است (۱۰). لذا با توجه به افزایش شیوع چاقی و T2DM و نقش کلیدی اختلال در مسیر سیگنالینگ IRS1/PI3K/AKT در پاتولوژی این بیماری، انجام پژوهش حاضر با هدف مقایسه اثربخشی مداخلات ورزشی مختلف در سطح مولکولی، یک ضرورت علمی و کاربردی محسوب می‌شود.

روش‌شناسی

این مطالعه از نوع تجربی و با استفاده از مدل حیوانی انجام شد. کلیه مراحل کار با حیوانات مطابق با دستورالعمل‌های اخلاقی (کد اخلاق: IR.IAU.BOJNOURD.REC.1402.016) و با

جدول ۱. ترکیب مواد غذایی

ترکیبات		رژیم غذایی پرچرب	
	چربی	درصد	گرم
	کربوهیدرات	۶۰	۳۴/۹
	پروتئین	۲۰	۲۶/۳
	اجزاء مواد غذایی	۲۰	۲۶/۲
	کالری	رژیم غذایی پرچرب	
	کالری	گرم	کیلوکالری
	کالری	۲۰۰	۸۰۰
	سیستین	۱۲	۳
	نشاسته ذرت	۰	۰

۱. Anemarrhena saponins

۲. Tetrachlorodibenzo-p-dioxin

۳. Streptozotocin

ترکیبات	رژیم غذایی پرچرب	
مالتودکسترین	۵۰۰	۱۲۵
ساکارز	۲۷۵/۵	۶۸/۸
سلولز	۰	۵۰
روغن سویا	۲۲۵	۲۵
چربی گوسفند	۲۲۰/۵	۲۴۵
ترکیبات مواد معدنی	۰	۱۰
دی کلسیم فسفات	۰	۱۳
کربنات کلسیم	۰	۵/۵
پتاسیم سیترات	۰	۱۶/۵
ترکیب ویتامین	۴۰	۱۰
کولین بیتارتات	۰	۲

روش ایجاد دیابت

برای القای T2DM، از یک رژیم غذایی پر چرب به مدت هشت هفته و سپس تزریق داخل صفاقی STZ با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم استفاده شد. محلول STZ تازه و در بافر سیترات (pH = ۴/۵) تهیه گردید. به موش‌های گروه کنترل چاق، معادل حجمی بافر سیترات با همان شرایط تزریق شد. یک هفته پس از تزریق STZ، سطح گلوکز خون با دستگاه گلوکومتر آلفا کلاسیک Autolysate اندازه‌گیری شد. نمونه‌هایی با قند خون بین ۱۵۰ تا ۴۰۰ میلی گرم بر دسی‌لیتر به عنوان موش‌های دیابتی در نظر گرفته شدند. همچنین، انسولین پلاسما با روش الایزا و کیت اختصاصی انسولین موش صحرائی (ZellBio GmbH-Germany) سنجش شد. در نهایت، شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) با استفاده از مدل ارزیابی هوموئستاز و بر اساس فرمول زیر محاسبه گردید:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Fasting insulin (mU/ml)} \times \text{fasting glucose (mg/dl)}}{450}$$

پروتکل تمرین هوازی

با توجه به عدم دسترسی به ابزار مستقیم مانند دستگاه تجزیه و تحلیل گازهای تنفسی، از یک روش غیرمستقیم برای تعیین میانگین حداکثر سرعت دویدن موش‌ها استفاده شد. بدین منظور، پس از ۵ دقیقه گرم کردن با شدت کم (معادل سرعت هشت متر در دقیقه روی تردمیل مخصوص جوندگان)، آزمون ورزشی فزاینده‌ای تا رسیدن به حد خستگی انجام گرفت. این آزمون با سرعت اولیه ۱۰ متر در دقیقه آغاز شد و هر سه دقیقه، سه متر بر دقیقه به سرعت آن افزوده می‌شد تا زمانی که حیوانات دیگر قادر به ادامه دویدن نباشد. سپس میانگین بیشینه سرعت موش‌ها در گروه تمرینات هوازی برای طراحی برنامه تمرینی محاسبه شد. برنامه اصلی تمرینات هوازی شامل دویدن روی تردمیل با شدت

کم تا متوسط (۴۰ تا ۶۰ درصد سرعت بیشینه به دست آمده در آزمون)، به مدت ۶۰ دقیقه در هر جلسه و بدون شیب بود (۱۴).

پروتکل تمرین ترکیبی

پروتکل تمرین ترکیبی هوازی و مقاومتی به مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در هفته، در روزهای متناوب و در ساعتی ثابت از روز اجرا گردید (۱۴). پروتکل گروه تمرین ترکیبی به این صورت بود که در هر جلسه، فاز مقاومتی در نیمه اول و فاز هوازی در نیمه دوم اجرا می‌گردید. تقدم تمرین مقاومتی بر تمرین هوازی به طور خاص برای اجتناب از بروز خستگی زودرس در نظر گرفته شده بود (۱۵). پروتکل تمرین هوازی در گروه ترکیبی، عیناً مشابه گروه تمرین هوازی بود، با این تفاوت که به دلیل ملاحظات همسان‌سازی حجم تمرین، مدت آن به نصف کاهش یافت. گروه کنترل در طول دوره پژوهش هیچ‌گونه مداخله ورزشی دریافت نکرد (۱۶).

پروتکل تمرین مقاومتی

برای برآورد حداکثر قدرت موش‌ها از آزمون حمل بار بیشینه^۱ استفاده شد. در جلسه اول، موش‌ها در حالی از نردبان بالا می‌رفتند که وزنه‌ای معادل ۷۵ درصد وزن بدن به دم آن‌ها متصل شده بود. پس از این که هر موش توانست یک بار با موفقیت از نردبان بالا برود، یک وزنه ۳۰ گرمی به وزنه اولیه اضافه می‌شد و آزمون تکرار می‌شد. فرآیند افزودن تدریجی وزنه‌های ۳۰ گرمی تا جایی ادامه می‌یافت که هر موش تنها قادر به انجام سه مرتبه صعود موفقیت‌آمیز متوالی باشد و به نقطه «شکست» برسد. در این مرحله، مجموع وزنه حمل‌شده توسط موش به‌عنوان بار بیشینه آن در نظر گرفته شد. تمرینات مقاومتی شامل بالا رفتن از نردبان مخصوص جوندگان بود که در طول آن وزنه‌ای معادل ۴۰ تا ۶۰ درصد از بار بیشینه به دم موش متصل می‌شد. مدت زمان هر

¹. Maximum Carrying Load Test

سانتی‌گراد) قرار گرفتند. در نهایت، نمونه‌ها به منظور تحلیل بیان ژن، در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. برای ارزیابی تغییرات بیان ژن‌های IRS1، PI3K و AKT از روش qRT-PCR استفاده شد. استخراج RNA و سنتز cDNA با استفاده از کیت ساخت شرکت Addbio کره انجام پذیرفت. پرایمرهای اختصاصی ژن‌های مورد مطالعه به گونه‌ای طراحی شدند که ناحیه اتصال اگزون-اگزون^۱ را پوشش دهند. طراحی پرایمرها با بهره‌گیری از نرم‌افزار Primer3 و ابزار آنالین IDT صورت گرفت و نمونه‌ها جهت سنتز به شرکت مشهد ژن آزما سفارش داده شدند. توالی و سایر مشخصات این پرایمرها در جدول ۲ ارائه شده است. در نهایت، داده‌ها با روش $\Delta\Delta Ct$ تجزیه و تحلیل و میزان بیان نسبی ژن‌های هدف با استفاده از ژن مرجع Actin β نرمالیزه شد.

جلسه تمرین مقاومتی حدود ۴۵ دقیقه و شامل ۱۵ تکرار بالا رفتن از نردبان با فواصل استراحت ۱ دقیقه‌ای بین هر تکرار بود. برای ترغیب موش‌ها به دویدن روی تردمیل یا بالا رفتن از نردبان، از هیچ‌گونه محرک تنبیهی مانند شوک الکتریکی یا محرومیت غذایی استفاده نشد و تنها در موارد ضروری، انتهای دم آن‌ها به صورت ملایم لمس می‌شد (۱۴).

بافت برداری

برای نمونه‌برداری، موش‌ها ۴۸ ساعت پس از پایان دوره تمرینی، تحت بیهوشی با تزریق درون‌صفاقی کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) قرار گرفتند. پس از ایجاد برش در ناحیه شکم، بافت چربی زیرپوستی برداشته شد. نمونه‌ها شست‌وشوی سرم فیزیولوژیک شده و جهت انجماد سریع در نیتروژن مایع (۲۰- درجه

جدول ۲. مشخصات پرایمرهای ژن

پرایمر معکوس	پرایمر پیش‌رو	نام ژن
GGATGCAGGGATGATGTTCT	TGCACCACCAACTGCTTAGC	Actin β
GGGAAGGGTAGTCATGCTAAGTGCC	GACCATTGGCTGCGCTAACCC	IRS1
GTGACCAGCACAGCCCAGAAGAGG	AGTCAGCTTGCGAAGGCAGATCCCG	PI3K
ATACCCACCATCACACCCTG	CGCGAGTACAACCTTCTTGC	AKT

توکی» استفاده گردید. کلیه تحلیل‌ها در سطح معناداری $P < 0.05$ انجام شد.

یافته‌ها

داده‌های توصیفی مربوط به وزن بدن، گلوکز، انسولین و شاخص مقاومت به انسولین در جدول ۳ ارائه گردیده است. تغییرات بیان ژن‌های IRS1، PI3K و AKT موش‌های صحرایی نیز در شکل‌های ۱ تا ۳ نشان داده شده است.

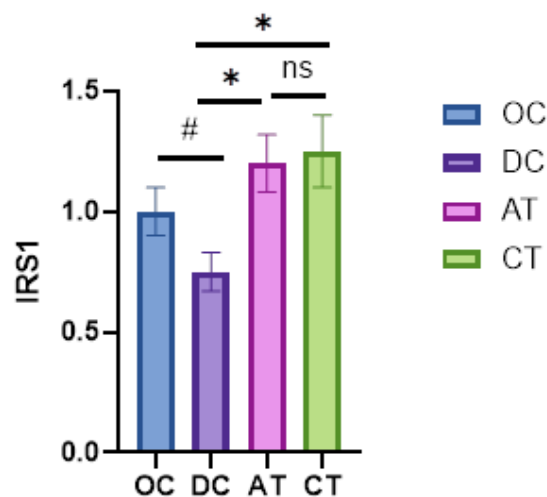
روش‌های آماری

پس از جمع‌آوری داده‌ها و ورود آن‌ها به نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۷، داده‌های خام مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. پس از تأیید نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک، همگنی واریانس‌ها نیز با آزمون لون بررسی شد. در بخش آمار استنباطی، برای آزمون فرضیه‌های پژوهش از «آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه (ANOVA)» و به دنبال آن، از «آزمون تعقیبی

جدول ۳. توصیف (میانگین $\pm$ انحراف استاندارد) وزن، شاخص گلوکز، مقدار انسولین و مقاومت به انسولین در گروه‌های پژوهش

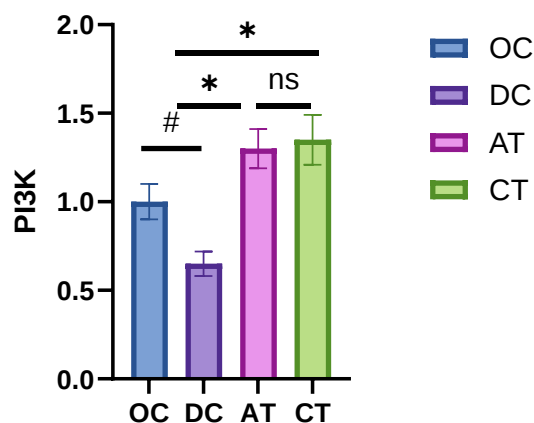
نام	کنترل چاق	کنترل دیابتی	تمرین هوازی	تمرین ترکیبی
وزن اول (گرم)	۳۴۴/۴۴ $\pm$ ۳۶/۰۶	۳۵۰/۸ $\pm$ ۴۷/۶۵	۳۴۸/۱۰ $\pm$ ۱۳/۳	۳۴۶/۱۰ $\pm$ ۱۲/۳۱
وزن آخر (گرم)	۳۸۸/۳۷ $\pm$ ۵۵/۹۴	۳۶۵/۲۰ $\pm$ ۳۸/۹۵	۳۱۲/۸۸ $\pm$ ۳۲/۰۰	۳۰۱/۳۲ $\pm$ ۳۱/۱۲
گلوکز (mg/dl)	۱۳۹/۵ $\pm$ ۳۳/۴۸	۳۰۳/۴۸ $\pm$ ۱۴/۲	۱۹۵/۳۱ $\pm$ ۳۸/۹۱	۱۷۰/۰۱ $\pm$ ۳۲
انسولین (μ IU/ml)	۱/۸۷ $\pm$ ۰/۲۳	۳/۶۸ $\pm$ ۱/۸۷	۱/۱۹ $\pm$ ۰/۴۳	۱/۵۴ $\pm$ ۰/۴۶
مقاومت به انسولین (HOMA-IR)	۰/۷۲ $\pm$ ۰/۲۸	۱/۲۱ $\pm$ ۰/۱۱	۰/۸۵ $\pm$ ۰/۰۸	۰/۶۹ $\pm$ ۰/۱۹

¹. Exon junction



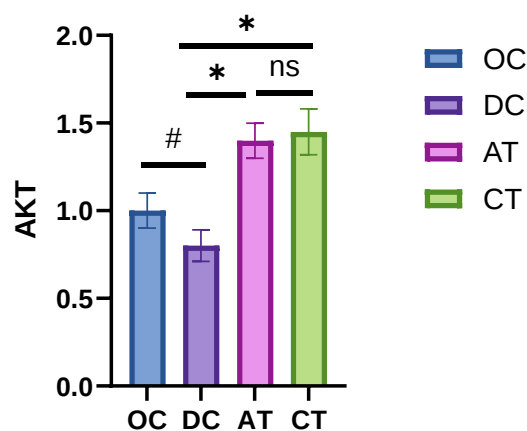
شکل ۱. مقایسه بیان ژن IRS1 در گروه‌های مورد بررسی؛ * تفاوت معنادار گروه تمرین هوازی و ترکیبی با کنترل دیابتی؛ # تفاوت معنادار گروه کنترل دیابتی با کنترل چاق؛

اختلاف معناداری در سطح $P < 0.05$



شکل ۲. مقایسه بیان ژن PI3K در گروه‌های مورد بررسی؛ * تفاوت معنادار گروه تمرین هوازی و ترکیبی با کنترل دیابتی؛ # تفاوت معنادار گروه کنترل دیابتی با کنترل چاق؛

اختلاف معناداری در سطح $P < 0.05$



شکل ۳. مقایسه بیان ژن AKT در گروه‌های مورد بررسی؛ * تفاوت معنادار گروه تمرین هوازی و ترکیبی با کنترل دیابتی؛ # تفاوت معنادار گروه کنترل دیابتی با کنترل چاق؛

اختلاف معناداری در سطح $P < 0.05$

خاص و سطوح بیان ژن IRS1 به عنوان یکی از مکانیسم‌های مولکولی کلیدی در حساسیت به انسولین - متمرکز شده‌اند (۱۹). پس از تمرین ورزشی، فعالیت مولکولی در بخش بالادستی مسیر سیگنال‌دهی انسولین به طور قابل توجهی تغییر می‌کند و از این طریق، توانایی مسیر سیگنال‌دهی AMPK را در انتقال GLUT4 به طور چشمگیری افزایش می‌دهد. در این میان، پروتئین IRS به عنوان یک مولکول رله‌ای بسیار مهم در بخش بالادست مسیر انسولین شناخته می‌شود. در بدن انسان، پروتئین‌های IRS (سوبسترای گیرنده انسولین) دارای انواع مختلفی هستند. IRS1 یکی از این انواع است که نقش اصلی آن در سیگنال‌دهی انسولین در بافت عضلانی است. این پروتئین کلیدی در تنظیم جذب گلوکز در عضلات عمل می‌کند (۲۱). مطالعه ژنگ و همکاران (۲۰۲۵) نشان داد که تمرین ورزشی رونویسی یا تولید پروتئین IRS1 را افزایش نمی‌دهد؛ بلکه کارایی عملکردی هر مولکول IRS1 را بهبود می‌بخشد. این بهبود به افزایش اثربخشی آن در انتقال سیگنال به مسیرهای پایین‌دستی منجر می‌شود (۲۱). از آنجا که فعالیت PI3K پس از ورزش به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد، این مولکول می‌تواند سیگنال‌های دریافتی از IRS1 را برای تقویت جذب گلوکز به کار گیرد. افزایش فعالیت PI3K پس از ورزش نیز با بهبود جذب گلوکز مرتبط است. فعال‌سازی هم‌زمان IRS1 و PI3K پس از ورزش رخ می‌دهد و IRS1 به عنوان حامل اصلی سیگنال انسولین در طول ورزش، نقش محوری در فعال‌سازی PI3K ایفا می‌کند (۲۱). در بیماران مبتلا به T2DM، مسیر سیگنال‌دهی انسولین که از طریق گیرنده‌های انسولین (IRS) و فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز (PI3K) عمل می‌کند، دچار اختلال شده است. این اختلال به کاهش جذب گلوکز وابسته به انسولین در بافت عضلانی اسکلتی می‌انجامد. در مقابل، مسیر سیگنال‌دهی غیروابسته به انسولین از طریق AMPK در این بیماران سالم باقی می‌ماند. مطالعات نشان می‌دهند که ورزش منظم می‌تواند با افزایش مصرف گلوکز و بهبود متابولیسم در عضله اسکلتی، به کاهش مقاومت به انسولین و تنظیم قند خون کمک کند. این اثرات از طریق کاهش قند خون ناشتا و سطح هموگلوبین گلیکوزیله در بیماران دیابتی قابل مشاهده است. با این حال، مکانیسم‌های مولکولی مسئول این بهبودها به طور کامل شناخته نشده‌اند و بررسی دقیق‌تر این فرآیندها در مطالعات آینده ضروری است (۲۱).

در ادامه با توجه به نتایج به دست آمده، بیان ژن PI3K در هر دو گروه تحت تمرین (هوازی و ترکیبی) در مقایسه با گروه کنترل دیابتی افزایش معناداری داشت. همچنین، سطح بیان این ژن در گروه کنترل دیابتی به طور قابل توجهی کمتر از گروه

نتایج حاصل از تحلیل واریانس یک‌راهه نشان داد که سطح بیان ژن‌های IRS1، PI3K و AKT در بافت چربی موش‌های صحرایی نر، تحت تأثیر مداخلات مطالعه حاضر قرار گرفته و بین گروه‌ها تفاوت معناداری وجود دارد ($P=0/001$). بر اساس آزمون تعقیبی توکی، بیان این ژن‌ها در گروه کنترل دیابتی به طور معناداری کمتر از گروه کنترل چاق بود ($P=0/001$). در مقابل، هر دو گروه تمرینی (هوازی و ترکیبی) افزایش معناداری را در بیان ژن‌های مذکور نسبت به گروه کنترل دیابتی نشان دادند ($P=0/001$)؛ اما بین دو گروه تمرینی تفاوت آماری معناداری مشاهده نشد ($P>0/05$).

بحث

هدف این پژوهش، بررسی تأثیر تمرینات هوازی و ترکیبی بر مسیر سیگنال‌دهی IRS1/PI3K/AKT در بافت چربی موش‌های چاق مبتلا به دیابت نوع دو بود.

با توجه به نتایج به دست آمده، بیان ژن IRS1 در هر دو گروه تحت تمرین (هوازی و ترکیبی) در مقایسه با گروه کنترل دیابتی افزایش معناداری داشت. همچنین، سطح بیان این ژن در گروه کنترل دیابتی به طور قابل توجهی کمتر از گروه کنترل چاق بود. همسو با پژوهش حاضر، لول و همکاران (۲۰۲۲) نشان دادند که ورزش و درمان با اگزنا تید^۱، روش‌های درمانی مؤثری هستند که کاهش معنادار درجه استاتوز^۲ و افزایش سطح بیان IRS1 را به دنبال دارند (۱۷). سوری و همکاران (۲۰۱۹) نیز گزارش کردند که بیان ژن IRS1 در موش‌های صحرایی نر ویستار دیابتی، تحت تمرینات هوازی و تناوبی شدید، افزایش معناداری یافت (۱۸). بهمنی و همکاران (۲۰۲۰) گزارش کردند که هشت هفته تمرین تناوبی هوازی و تناوبی شدید، منجر به افزایش بیان ژن IRS1 در کبد موش‌های صحرایی مبتلا به T2DM در مقایسه با گروه کنترل شد؛ با این حال، بین دو گروه تمرینی اختلاف معناداری مشاهده نشد (۱۹). این نتایج با مطالعه بابایی و همکاران (۲۰۲۱) همخوانی نداشت. پژوهش آنان نشان داده بود که یک دوره چهار هفته‌ای تمرین تناوبی شدید با شدت ۸۵ درصد سرعت بیشینه، موجب کاهش معنادار بیان ژن IRS1 در کاردیومیوسیت‌های موش‌های چاق دیابتی شده است (۲۰). به نظر می‌رسد تفاوت در نتایج مطالعات را بتوان به عواملی مانند نوع تمرین، تناوب و حجم تمرینی، روند تغییرات وزن، ترکیب بدن، توده چربی کل، سطح گلوکز خون در طول دوره مطالعه و نیز مدل مورد استفاده نسبت داد. اگرچه شناسایی دقیق مسیرهای مولکولی مؤثر در پاتوژنز T2DM از اهمیت بالایی برخوردار است، اما تعداد محدودی از مطالعات بر بررسی مسیرهای سیگنالینگ

¹ Exenatide

² Degree of steatosis

کنترل چاق بود. همسو با پژوهش حاضر، پورسلطانی و همکاران (۲۰۲۵) دریافتند که تمرین هوازی تناوبی منجر به افزایش معنادار PI3K در سلول‌های کبدی موش‌های صحرایی چاق گردید (۲۲). نتایج مطالعه اسلامی و همکاران (۲۰۲۵) حاکی از آن است که بهبود سطح گلوکز و مقاومت به انسولین در پاسخ به تمرینات هوازی، احتمالاً با افزایش بیان PI3K در عضله نعلی رت‌های دیابتی نوع دو مرتبط است (۲۳). یافته‌های میلی (۲۰۲۴) نشان داد که ورزش هوازی با افزایش بیان فاکتور رشد شبه انسولین ۱^۱ (IGF-1) و گیرنده آن (IGF-1R) در عضله اسکلتی موش‌های چاق، مسیر PI3K/Akt را فعال می‌کند که این امر به مهار التهاب و در نتیجه بهبود آتروفی عضلانی منجر می‌شود (۲۴). بررسی احمد (۲۰۲۵) نشان داد که مقاومت به انسولین توسط یک عامل واحد ایجاد نشد؛ بلکه در نتیجه ترکیبی از ناهنجاری‌های مولکولی مختلف پدید آمد. این ناهنجاری‌ها شامل اختلال در عملکرد گیرنده انسولین (از جمله کاهش فعالیت تیروزین کیناز)، تنظیم نامناسب گیرنده‌های هسته‌ای، اختلال در مسیر سیگنال‌دهی IRS، اختلال در عملکرد PI3K، اختلال در عملکرد پروتئین AKT و همچنین استرس التهابی بود. درک این مکانیسم‌ها و همچنین شناسایی عوامل و فرآیندهای ناشناخته، زمینه را برای توسعه درمان‌های هدفمند فراهم کرد تا با بازیابی تعادل متابولیک، پیشرفت T2DM را به تأخیر اندازد (۲۵). دستیار و همکاران (۲۰۲۵) نیز نشان دادند که تمرینات مقاومتی با القای هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب در موش‌های صحرایی دیابتی همراه بوده و این بهبود احتمالاً از طریق تعدیل مسیر سیگنال‌دهی PI3K/AKT1 صورت می‌پذیرد (۲۶).

بر اساس نتایج این پژوهش، سطح بیان ژن AKT در هر دو گروه تحت تمرین (هوازی و ترکیبی) افزایش معناداری را در مقایسه با گروه کنترل دیابتی نشان داد. علاوه بر این، میزان بیان این ژن در گروه کنترل دیابتی به طور قابل توجهی پایین‌تر از گروه کنترل چاق بود. نتایج مطالعه ربانی و همکاران (۲۰۲۵) با یافته‌های این پژوهش همسو بود. آن‌ها گزارش دادند که سطح بیان ژن AKT در بافت عضلانی نعلی موش‌های صحرایی مبتلا به T2DM، در گروه تحت تمرین هوازی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی، افزایش معناداری داشته است (۲۷). وو و همکاران (۲۰۲۵) نشان دادند که تمرین ورزشی با تعدیل مسیر سیگنال‌دهی IGF-1/PI3K/AKT، موجب بهبود ساختار و عملکرد جزایر پانکراس در موش‌های صحرایی دیابتی شده و

پتانسیل درمانی آن را در مدیریت دیابت برجسته می‌سازد (۲۸). ما و همکاران (۲۰۲۵) نشان دادند که تنظیم متابولیسم گلوکز و لیپید در بیماری کبدی استئاتوتیک مرتبط با اختلال عملکرد متابولیک^۲ (MASLD) وابسته به دیابت، توسط پروتئین BRCA1^۳ و از طریق واسطه‌گری مسیر سیگنال‌دهی PI3K/Akt انجام می‌شود (۲۹). همچنین بر اساس مطالعه نادى و همکاران (۲۰۲۱)، به نظر می‌رسد هشت هفته تمرین هوازی می‌تواند محرک قدرتمندی برای افزایش بیان ژن‌های PI3K و AKT باشد (۳۰).

در نهایت، نقش محوری با مسیر سیگنال‌دهی IRS1/PI3K/AKT است که به تفصیل بررسی می‌شود. مسیر PI3K/AKT به عنوان یکی از مهم‌ترین مسیرهای پایین‌دست سیگنالینگ انسولین، نقش محوری در تنظیم متابولیسم گلوکز و لیپید ایفا می‌کند. فعال شدن این مسیر با اتصال انسولین به گیرنده خود آغاز شده و از طریق فسفریلاسیون IRS1 و فعال‌سازی متوالی PI3K و AKT ادامه می‌یابد. AKT با فسفریله کردن کینازها و فاکتورهای رونویسی متعدد، فرآیندهای سلولی از جمله سنتز گلیکوژن، متابولیسم لیپید و انتقال گلوکز را از طریق فعال‌سازی GLUT4 تنظیم می‌کند. اختلال در این محور سیگنالینگ می‌تواند به مقاومت به انسولین، متابولیسم غیرطبیعی گلوکز و در نهایت بروز T2DM و چاقی منجر شود (۳۱). در مطالعه ژوانگ و همکاران (۲۰۲۵)، به نظر می‌رسد طب سوزنی الکتریکی^۴ با فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ IRS-1/PI3K/AKT و نیز کاهش مصرف غذا، می‌تواند عدم تعادل متابولیکی را تعدیل کند. این مکانیسم احتمالاً از طریق کاهش مقاومت به انسولین در ناحیه هیپوتالاموس، به بهبود T2DM کمک می‌نماید (۳۲). نتایج مطالعه ژنگ و همکاران (۲۰۲۵) نشان داد که استیویزید^۵ با تنظیم مسیر سیگنال‌دهی IRS1/PI3K/AKT، مقاومت به انسولین کبدی را کاهش داده و تحمل گلوکز را در موش‌های پیش‌دیابتی بهبود می‌بخشد. این یافته‌ها از پتانسیل استیویزید به عنوان یک مداخله‌ی غذایی امیدوارکننده برای پیشگیری از پیشرفت وضعیت پیش‌دیابت به T2DM حمایت می‌کند (۳۳). همچنین نتایج مطالعه ژوانگ و همکاران (۲۰۲۱) نشان داد که، میکرو RNA-506 با هدف قرار دادن S6K1^۶ و تعدیل مسیر سیگنال‌دهی انسولین IRS1/PI3K/AKT، مقاومت به انسولین را در آدیپوسیت‌های انسانی کاهش می‌دهد (۳۱).

1. Insulin-like Growth Factor 1

2. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

3. Breast cancer 1 gene

4. Electroacupuncture

5. Stevioside

6. Ribosomal protein S6 kinase B1

قدرت مشاهده نمی‌شود (۳۴). در این زمینه، اگرچه ورزش هوازی به خوبی به عنوان شیوه‌ای با مزایای سلامت‌بخش گسترده شناخته شده است، یافته‌های مطالعه شرودر و همکاران (۲۰۱۹) از توصیه‌های دستورالعمل فعالیت بدنی سال ۲۰۰۸ مبنی بر تمرینات ترکیبی حمایت می‌کند. این نتایج نشان می‌دهند که تلفیق ورزش هوازی و مقاومتی می‌تواند به بهبودی جامع‌تر و برجسته‌تر در سلامت قلبی-عروقی بینجامد (۳۵)؛ اما داده‌های مونتر و همکاران (۲۰۱۵) نشان می‌دهند که اگرچه مداخلات ترکیبی تمرین هوازی و مقاومتی ممکن است در مقایسه با گروه کنترل، اثرات مفید کمتری بر سفتی شریان‌ها داشته باشند؛ اما به نظر نمی‌رسد که با تمرین هوازی به‌تنهایی تفاوت معناداری داشته باشند (۳۶).

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی با تعدیل مثبت مسیر سیگنال‌دهی IRS1/PI3K/AKT در بافت چربی، می‌توانند به عنوان یک راهبرد درمانی مؤثر برای کاهش اختلالات متابولیک ناشی از چاقی و دیابت نوع دو در نظر گرفته شوند.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافی در ارتباط با این مقاله ندارند.

حمایت مالی

این پژوهش بدون حمایت مالی انجام شده است.

به طور کلی، یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که تمرین ترکیبی (هوازی و مقاومتی) در مقایسه با تمرین هوازی خالص، اثرگذاری بیشتری در بهبود علائم T2DM دارد. تمرین ترکیبی یک رکن اساسی در بهبود سلامت و عملکرد ورزشی محسوب می‌شود. اهمیت آن ناشی از ایجاد سازگاری‌های مکمل و منحصر به فرد توسط هر یک از این فعالیت‌هاست: تمرینات هوازی ظرفیت قلبی-تنفسی و سازگاری‌های متابولیکی مانند تراکم میتوکندری را افزایش می‌دهند، در حالی که تمرینات قدرتی باعث افزایش توده، قدرت و توان عضلانی و نیز بهبود تراکم استخوان می‌شوند. افزون بر این، عضلات اسکلتی به عنوان یک اندام ترشحی فعال شناخته می‌شوند که با ترشح مایوکاین‌ها بر سلامت اندام‌های دیگر تأثیر می‌گذارند و حفظ قدرت و توده عضلانی به ویژه با افزایش سن، عاملی کلیدی در پیشگیری از آسیب‌ها و حفظ استقلال و سلامت جسمانی است. گذشته از اهداف مرتبط با سلامت، بسیاری از ورزش‌ها مستلزم گنجاندن همزمان روش‌های تمرینی متفاوت، از جمله تمرینات هوازی و قدرتی، در برنامه تمرینی ورزشکاران هستند. با توجه به این که ورزشکاران همچنین تمرین‌کنندگان تفریحی، اغلب حجم (یا تکرار) نسبتاً بالایی از تمرینات هوازی را در کنار تمرینات مقاومتی انجام می‌دهند، بررسی دقیق‌تر سازگاری ناشی از تمرینات همزمان هوازی و قدرتی ضروری به نظر می‌رسد. مطالعات نشان داده‌اند که تمرینات هوازی، در صورت بالا بودن حجم کلی تمرین، می‌توانند در توسعه حداکثر قدرت اختلال ایجاد کنند. در مقابل، هنگامی که حجم تمرین به طور جداگانه به دو جلسه تمرین هوازی و قدرتی در هفته کاهش می‌یابد، هیچ تداخلی در حداکثر

منابع

1. Wu L, Coletta DK. Obesity and type 2 diabetes mellitus: insights from skeletal muscle extracellular matrix remodeling. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2025;328(6):C1752-C63.[10.1152/ajpcell.00154.2024]
2. Ebadi A, Homaee S, Sadeghi S, Dehghani-Ghorbi M, Sabaghian T, saberian f. Evaluating the effect of metformin in preventing the progression from prediabetes to type II diabetes in iran. *Journal of Diabetes Nursing*. 2024;12(4):2535-46. [In Persian]
3. Berbudi A, Khairani S, Tjahjadi AI. Interplay between insulin resistance and immune dysregulation in type 2 diabetes mellitus: implications for therapeutic interventions. *ImmunoTargets and Therapy*. 2025;359-82. [10.2147/ITT.S499605]
4. Wang H, Wang J, Zhu Y, Yan H, Lu Y. Effects of different intensity exercise on glucose metabolism and hepatic IRS/PI3K/AKT pathway in SD rats exposed with TCDD. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(24):13141. [10.3390/ijerph182413141]
5. Jaguri A, Al Thani AA, Elrayess MA. Exercise metabolome: insights for health and performance. *Metabolites*. 2023;13(6):694. [10.3390/metabo13060694]
6. Cheragh-Birjandi S, Kheyrandish A, Tara SS, Sharifian SS, Masoodi H, Asghari S. The effect of pilates and aerobic training on serum levels of sirtuin-1, plasminogen activator inhibitor-1 and insulin resistance index in women with type 2 diabetes. *Biannual Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2024;11(2):1-11. [10.22049/jahssp.2024.29241.1610] [In Persian]
7. Koroni R, Yonesyan A, Donyaei A. Comparison of the effect of 8 weeks of different exercises (endurance, resistance and combined) on serum levels of nesfatin-1 and insulin resistance index in women with type 2

- diabetes. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2023;10(1):83-96. [10.22049/jahssp.2023.27986.1495] **[In Persian]**
8. Peres SB, de Moraes SMF, Costa CE, Brito LC, Takada J, Andreotti S, et al. Endurance exercise training increases insulin responsiveness in isolated adipocytes through IRS/PI3-kinase/Akt pathway. *Journal of Applied Physiology*. 2005;98(3):1037-43. [10.1152/japplphysiol.00536.2004]
 9. Feng M, Liu F, Xing J, Zhong Y, Zhou X. Anemarrhena saponins attenuate insulin resistance in rats with high-fat diet-induced obesity via the IRS-1/PI3K/AKT pathway. *Journal of Ethnopharmacology*. 2021;277:114251. [10.1016/j.jep.2021.114251]
 10. Meng Q, Qi X, Chao Y, Chen Q, Cheng P, Yu X, et al. IRS1/PI3K/AKT pathway signal involved in the regulation of glycolipid metabolic abnormalities by Mulberry (*Morus alba* L.) leaf extracts in 3T3-L1 adipocytes. *Chinese medicine*. 2020;15(1):1. [10.1186/s13020-019-0281-6]
 11. Fang Q-L, Qiao X, Yin X-q, Zeng Y-c, Du C-h, Xue Y-m, et al. Flavonoids from *Scutellaria amoena* CH wright alleviate mitochondrial dysfunction and regulate oxidative stress via Keap1/Nrf2/HO-1 axis in rats with high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;158:114160. [10.1016/j.biopha.2022.114160]
 12. Bernardis L, Patterson B. Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *Journal of endocrinology*. 1968;40(4):527-8. [10.1677/joe.0.0400527]
 13. Fatemi MS, Cheragh Birjandi S, Kheyrandish A. The effect of high-intensity interval training with portulaca oleracea extract supplementation on sirtuin 6 and insulin resistance in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Sports and Biomotor Sciences*. 2025;16(32):61-70. [10.22034/sbs.2024.451340.1091] **[In Persian]**
 14. Sanches IC, Buzin M, Conti FF, Dias DdS, Santos CPd, Sirvente R, et al. Combined aerobic and resistance exercise training attenuates cardiac dysfunctions in a model of diabetes and menopause. *PLoS One*. 2018;13(9):e0202731. [10.1371/journal.pone.0202731]
 15. Nazem F, Salehikia A. The effect of interference of endurance and concurrent (endurance-resistance) training programs on femoral bone mineral density and mechanical strength of osteoporotic male rats. *Armaghane Danesh*. 2016;20(10):873-87. **[In Persian]**
 16. Delshad A, Dashti MS, Talashan F, Mahramifar M. Comparison of aerobic and combined (resistance-aerobic) training on changes in angiogenesis, alkaline phosphatase and CRP as risk factors for cardiovascular disease in elderly men. *Feyz Medical Sciences Journal*. 2022;26(3):311-9. [10.48307/FMSJ.2022.26.3.311] **[In Persian]**
 17. Lule KO, Akarsu E, Sayiner ZA, Lule NO, Balci SO, Demirel C, et al. The effects of metformin, pioglitazone, exenatide and exercise on fatty liver in obese diabetic rats: The role of IRS-1 and SOCS-3 molecules. *Inflammopharmacology*. 2022;30(1):243-50. [10.1007/s10787-021-00916-6]
 18. Soori R, Ravasi A, Choobineh S, Motiee M, Sohrabi F, Baesi K, et al. The response of insulin signaling proteins IRS1 and PTP-1B to endurance, HIIT and resistance training in rats with experimental diabetes. *Science & Sports*. 2019;34(3):e229-e33. [10.1016/j.scispo.2018.10.015]
 19. Bahmani M, Peeri M, Azarbayjani MA, Matinhomae H. The effect of the continuous aerobic and high-intensity interval training on IRS1 gene expression and its correlation with insulin resistance index of liver tissue in rats with type 2 diabetes mellitus. *Feyz Medical Sciences Journal*. 2020;24(2):142-50. **[In Persian]**
 20. Babae S, Peeri M, Azarbayjani MA, Delfan M. Comparison of the effect of two types of high-Intensity interval training on the expression genes of IRS-1 and IRE-1 α in the cardiomyocytes type 2 diabetes of obese male rats. *Medical Journal of Mashhad university of Medical Sciences*. 2021;64(3):3131-42. [10.22038/mjms.2021.18850] **[In Persian]**
 21. Zhang T, Liu Y, Yang Y, Luo J, Hao C. The effect and mechanism of regular exercise on improving insulin impedance: based on the perspective of cellular and molecular levels. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(9):4199. [10.3390/ijms26094199]
 22. Poursoltani Zarandi M, Sarshin A, Rahimi A, Feizolahi F. The effect of moderate-intensity interval training combined with nano-emulsified betaine supplementation on the expression of the inflammatory CD28 gene in hepatocytes, serum levels of urea, creatinine, and lipid profile in obese rats. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2025. [10.22077/jpsbs.2025.8814.1945] **[In Persian]**
 23. Eslami H, Eizadi M, Rozbayani M. The effect of aerobic training on insulin resistance and AMPK/PI3K axis in Soleus muscle of type 2 diabetic rats. *Medical Journal of Mashhad university of Medical Sciences*. 2025;68(1):32-40. [10.22038/mjms.2024.83168.4784] **[In Persian]**
 24. Meili H. Aerobic Exercise Activates the Signaling Pathway of IGF-1/PI3K/Akt to Inhibit Skeletal Muscle Inflammation in Obese Mice. *International Journal of Frontiers in Medicine*. 2024;6(5). [10.25236/IJFM.2024.060517]
 25. Ahmad S. Impairment of the IR-IRS-PI3K-AKT signaling pathway in Insulin Resistance: New Insights into Insulin Resistance Mechanisms. 2025.

26. Dastyar M, nikseresht F. The effect of resistance training on PI3K/AKT1/M Torc 1 signaling axis and cardiac hypertrophy in diabetic obese rats. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders*. 2025;25(1):54-64. [10.18502/ijdl.v25i1.20212] **[In Persian]**
27. 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-1 β in the muscle tissue soleus of rats with type 2 diabetes. *Journal of Ilam University of Medical Sciences*. 2025;33(3):82-96. **[In Persian]**
28. Wu Y-W, Wu C-Y, Lin F, Wu J-Y. Exercise training benefits pancreatic islet by modulating the insulin-like growth factor 1/phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway. *World Journal of Diabetes*. 2025;16(5):101447. [10.4239/wjd.v16.i5.101447]
29. Ma C, Yang X, Zhang L, Zhang J, Zhang Y, Hu X. BRCA1 regulates glucose and lipid metabolism in diabetes mellitus with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease via the PI3K/Akt signaling pathway. *Plos one*. 2025;20(3):e0318696. [10.1371/journal.pone.0318696]
30. Nadi M, Banaeifar A, Arshadi S. Effect of an aerobic exercise course on PI3K and AKT1 expression and neural muscle insulin resistance in diabetic rats. *Iranian journal of diabetes and obesity*. 2021.
31. Zhong F-Y, Li J, Wang Y-M, Chen Y, Song J, Yang Z, et al. MicroRNA-506 modulates insulin resistance in human adipocytes by targeting S6K1 and altering the IRS1/PI3K/AKT insulin signaling pathway. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*. 2021;53(6):679-92. [10.1007/s10863-021-09923-2]
32. Zhuang S, Liu S, Li R, Duan H. Electroacupuncture alleviates insulin resistance and impacts the hypothalamic IRS-1/PI3K/AKT pathway and miRNA-29a-3p in a rat model of type 2 diabetes. *Acupuncture in Medicine*. 2025;43(2):104-13. [10.1177/09645284251327205]
33. Zhang C, Kang L, Li K, Zhang J, Liu Y, Wang R, et al. Stevioside improves liver insulin resistance in prediabetic mice via IRS1/PI3K/AKT signaling pathway. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2025;69(21):e70190. [10.1002/mnfr.70190]
34. Schumann M, Feuerbacher JF, Sünkeler M, Freitag N, Rønnestad BR, Doma K, et al. Compatibility of concurrent aerobic and strength training for skeletal muscle size and function: an updated systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*. 2022;52(3):601-12. [10.1007/s40279-021-01587-7]
35. Schroeder EC, Franke WD, Sharp RL, Lee D-c. Comparative effectiveness of aerobic, resistance, and combined training on cardiovascular disease risk factors: A randomized controlled trial. *PloS one*. 2019;14(1):e0210292. [10.1371/journal.pone.0210292]
36. Montero D, Vinet A, Roberts CK. Effect of combined aerobic and resistance training versus aerobic training on arterial stiffness. *International journal of cardiology*. 2015;178:69-76. [10.1016/j.ijcard.2014.10.147]