



The Effect of Eight Weeks of Aerobic Exercise on Serum Insulin Concentration and Soleus Muscle AMPK Levels in Diabetic Male Rats

Hossein Ghanbari¹ , Amene Barjaste Yazdi² , Soheyla Goharrokhi³ , Mohamadreza Hoseinabadi⁴

1. PhD Student, Department of Physical Education, Ne.C., Islamic Azad University, Neyshabur, Iran. hoseinghanbari967@gmail.com
2. Corresponding Author, Assistant Professor, Department of Physical Education, Ne.C., Islamic Azad University, Neyshabur, Iran. A.barjasteyazdi@iau-neyshabur.ac.ir
3. Assistant Professor, Department of Physical Education, Ne.C., Islamic Azad University, Neyshabur, Iran. 0943380642@iau.ir
4. Assistant Professor, Department of Physical Education, Ne.C., Islamic Azad University, Neyshabur, Iran. 1062925521@iau.ac.ir

Article Information

Article type: Research Article

Vol: 18

No: 35

P: 25-37

Article history:

Received: 2026-05-17

Revised: 2026-08-25

Accepted: 2026-08-26

Cite this Article:

Ghanbari, Hossein., Barjasteh Yazdi, Amene., Goharrokhi Soheyla & Hoseinabadi Mohamadreza. The Effect of Eight Weeks of Aerobic Exercise on Serum Insulin Concentration and Soleus Muscle AMPK levels in Diabetic Male Rats. *Journal of Sport and Biomotor Sciences*. 2026; 18(35): 25-37.

Publisher: Hakim Sabzevari University

Authors retain the copyright and full publishing rights.



Abstract

Introduction and Purpose: Type 2 diabetes mellitus is a chronic metabolic disease characterized by persistent hyperglycemia, insulin resistance, and impaired function of pancreatic beta cells. Considering the important role of AMP-activated protein kinase (AMPK) in regulating glucose uptake and improving insulin function, activation of this pathway may be an effective approach for improving glucose and lipid metabolism and reducing insulin resistance. Therefore, the present study aimed to investigate the effect of eight weeks of aerobic training on serum insulin concentration and AMPK levels in Soleus Muscle tissue of diabetic male rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 16 male Wistar rats that were rendered diabetic using streptozotocin were randomly assigned to two groups: diabetic control (CD) and aerobic training (AT). The training protocol consisted of eight weeks of aerobic exercise on a treadmill, five sessions per week. At the end of the intervention period, serum insulin concentration and AMPK levels in muscle tissue were measured using the ELISA method. Normality of the data was assessed using the Shapiro–Wilk test and homogeneity of variances using Levene’s test. Data were analyzed using the independent t-test.

Results: The results showed that eight weeks of aerobic training significantly increased body weight ($p=0.001$) and AMPK ($p=0.001$) and significantly decreased blood glucose ($p=0.001$) and insulin levels ($p=0.002$) in the aerobic training group (AT) compared with the diabetic control group (CD) ($P<0.05$).

Conclusion: The findings of this study indicate that aerobic training, by increasing AMPK and reducing blood glucose and insulin levels, can have beneficial effects on metabolic indicators in an animal model of type 2 diabetes. In addition, the increase in body weight observed in the training group compared with the diabetic control group may indicate a partial attenuation of diabetes-induced metabolic complications. However, generalization of these findings to humans requires further clinical studies.

Keywords: Type 2 diabetes, Aerobic training, AMPK, Insulin



Extended Abstract

1. Introduction and Objective

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a prevalent chronic metabolic disorder characterized by persistent hyperglycemia, insulin resistance, and impaired pancreatic β -cell function. Global projections estimate a rise in affected individuals from approximately 425 million in 2017 to over 629 million by 2045. AMP-activated protein kinase (AMPK) is a key cellular energy sensor involved in regulating glucose and lipid homeostasis. It is recognized as an important therapeutic target for improving insulin resistance and enhancing glucose uptake. AMPK activation increases glucose transporters (GLUT1 and GLUT4), improves insulin sensitivity, reduces β -cell apoptosis, and regulates both catabolic and anabolic metabolic pathways, thereby playing a crucial role in maintaining energy homeostasis. Aerobic exercise, a non-pharmacological intervention, can improve insulin sensitivity and modulate cellular signaling pathways involved in blood glucose regulation and metabolic control. However, evidence regarding the precise role of AMPK activation in exercise-induced glucose uptake remains somewhat inconsistent. Therefore, the present study aimed to investigate the effect of eight weeks of aerobic training on serum insulin concentration and AMPK levels in the muscle tissue of male rats with type 2 diabetes.

2. Materials and Methods

This basic experimental research adhered to the ethical principles approved by the Animal Ethics Committee of the Islamic Azad University, Neyshabur Branch (Code: IR.IAU.NEYSHABUR.REC.1404.034). Sixteen eight-week-old male Wistar rats, with an initial body weight of 200 ± 15 g, were housed under standard laboratory conditions (12:12 h light–dark cycle, $22 \pm 3^\circ\text{C}$, and 40–60% relative humidity). To induce type 2 diabetes, animals were fed a high-fat diet for four weeks, followed by an intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) at a dose of 30 mg/kg body weight. One week post-injection, diabetes was confirmed by measuring blood glucose from the tail vein; levels ≥ 200 mg/dL were considered diabetic. After a familiarization period with the environment and treadmill, the animals were randomly assigned to two equal groups: diabetic control (CD, $n=8$) and aerobic training (AT, $n=8$). The aerobic training protocol involved treadmill running for eight weeks, five sessions per week, structured into three phases: familiarization, overload, and maintenance. During the familiarization phase (week 1), rats ran at 15 m/min for 10–15 minutes. In the overload phase (weeks 2–3), training intensity and duration gradually increased to 25 m/min for 40 minutes. The maintenance phase (weeks 4–8) continued at 25 m/min for 40 minutes. Forty-eight hours after the final training session and following 12 hours of fasting,

animals were anesthetized with ketamine (75 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg), and blood samples were collected directly from the heart. For AMPK measurement, approximately 80 mg of soleus muscle tissue was excised, homogenized, centrifuged, and the supernatant was stored at -80°C until analysis. Serum insulin concentration and muscle AMPK levels were measured using ELISA kits from Mercodia (Germany) and Bio-Techne (USA), respectively. Data normality was assessed using the Shapiro–Wilk test, and homogeneity of variances was evaluated using Levene's test. Data were analyzed using an independent t-test in SPSS version 25, with a significance level set at $P < 0.05$.

3. Results

Eight weeks of aerobic training significantly altered several variables in diabetic rats. The aerobic training (AT) group exhibited significantly higher body weight (205.00 ± 4.59 g) compared to the diabetic control (CD) group (139.25 ± 2.91 g, $P=0.000$). Fasting blood glucose levels were significantly lower in the AT group (202.00 ± 4.44 mg/dL) than in the CD group (286.37 ± 2.19 mg/dL, $P=0.000$). Similarly, serum insulin concentration was significantly reduced in the AT group (3.41 ± 0.192 ng/mL) compared to the CD group (3.74 ± 0.045 ng/mL, $P=0.002$). Furthermore, soleus muscle AMPK levels were significantly higher in the AT group (4.19 ± 0.48 kDa) than in the CD group (2.23 ± 0.53 kDa, $P=0.000$). Overall, significant differences ($P < 0.05$) were observed between the two groups for all measured variables: body weight, blood glucose, insulin, and AMPK.

The findings of the present study indicate that, in an animal model of type 2 diabetes, regular aerobic exercise is associated with increased body weight, decreased blood glucose and serum insulin levels, and increased muscle AMPK levels, collectively reflecting an improvement in metabolic status. The simultaneous reduction in glucose and insulin levels in the training group likely reflects improved insulin sensitivity in target tissues, particularly skeletal muscle. The increased AMPK level in muscle tissue also suggests activation of a key metabolic regulatory pathway in response to aerobic training. Activation of this pathway may enhance glucose uptake by promoting GLUT4 translocation to the cell membrane, increasing fatty acid oxidation, and reducing the accumulation of lipotoxic metabolites, thereby contributing to reduced insulin resistance. Therefore, aerobic exercise may contribute to the improvement of diabetes-related metabolic disturbances through multiple molecular and cellular mechanisms.

4. Conclusions

Overall, the results of this study demonstrated that eight weeks of structured aerobic training in male rats with type 2 diabetes significantly

increased muscle AMPK levels and reduced blood glucose and serum insulin concentrations. Additionally, body weight in the training group was higher than in the diabetic control group. These findings suggest that aerobic exercise may serve as an effective non-pharmacological strategy for improving metabolic indicators associated with type 2 diabetes. However, due to the animal nature of this study, direct generalization of the findings to humans requires further clinical research.

5. Acknowledgment & Funding

This study did not receive any financial support and was conducted using the authors' personal funds. The authors sincerely acknowledge the administrative support and cooperation of the Research and Technology Deputy of Islamic Azad University, Neyshabur Branch, as well as the assistance of the staff of the Exercise Physiology Laboratory and the Animal Care Facility.

6. Ethical Considerations

This study was approved by the Ethics Committee of Islamic Azad University, Neyshabur Branch, under

ethics code IR.IAU.NEYSHABUR.REC.1404.034. All ethical principles and guidelines for the care and handling of laboratory animals were observed throughout the study.

7. Authors' Contributions

Mr. Hosein Ghanbari: Study design, implementation of the laboratory procedures and exercise protocol, data collection, and preparation of the initial manuscript draft; Dr. Ameneh Barjasteh Yazdi: Scientific guidance and supervision, development of the study methodology, critical review, and revision of the manuscript; Dr. Mohammadreza Hoseinabadi: Supervision and control of the statistical section, statistical analysis, and verification of the accuracy of the statistical results; Dr. Soheyla Goharrokhi: Final review of the manuscript content and scientific editing. All authors reviewed and approved the final version of the manuscript.

8. Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

اثر هشت هفته تمرین هوازی بر غلظت سرمی انسولین و AMPK بافت عضله نعلی رت‌های نر دیابتی

حسین قنبری^۱، آمنه برجسته یزدی^{۲*}، سهیلا گوهر رخی^۳، محمدرضا حسین آبادی^۴

۱. دانشجوی دکتری، گروه علوم تربیت بدنی، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران. hoseinghanbari967@gmail.com

۲. نویسنده مسئول، استادیار، گروه علوم تربیت بدنی، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران. A.barjasteyazdi@iau-neyshabur.ac.ir

۳. استادیار، گروه علوم تربیت بدنی، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران. 0943380642@iau.ir

۴. استادیار، گروه علوم تربیت بدنی، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران. 1062925521@iau.ac.ir

اطلاعات مقاله	چکیده
نوع مقاله: پژوهشی	زمینه و هدف: دیابت ملیتوس نوع ۲ یک بیماری مزمن متابولیک است که با افزایش پایدار گلوکز خون، مقاومت به انسولین و اختلال در عملکرد سلول‌های بتای پانکراس مشخص می‌شود. با توجه به نقش مهم پروتئین کیناز فعال‌شونده با AMP (AMPK) در تنظیم برداشت گلوکز و بهبود عملکرد انسولین، فعال‌سازی این مسیر می‌تواند رویکرد مؤثری در بهبود متابولیسم گلوکز و لیپید و کاهش مقاومت به انسولین باشد. بنابراین هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی بر غلظت سرمی انسولین و میزان AMPK بافت عضله نعلی در رت‌های نر دیابتی بود.
دوره: ۱۸	مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۱۶ رت نر ویستار که با استرپتوزوتوسین دیابتی شده بودند، به طور تصادفی در دو گروه کنترل دیابتی (CD) و تمرین هوازی (AT) تقسیم شدند. پروتکل تمرین شامل هشت هفته فعالیت هوازی روی تردمیل، پنج جلسه در هفته بود. پس از پایان دوره تمرین، غلظت سرمی انسولین و میزان AMPK در بافت عضله نعلی با روش الایزا اندازه‌گیری شد. نرمال بودن داده‌ها با آزمون شاپیرو-ویلک و برابری واریانس‌ها با آزمون لون بررسی شد و برای تحلیل داده‌ها از آزمون t مستقل استفاده گردید.
شماره: ۳۵	یافته‌ها: نتایج نشان داد هشت هفته تمرین هوازی موجب افزایش معنی‌دار وزن بدن ($P=0/001$) و AMPK ($P=0/001$) و کاهش معنی‌دار سطح گلوکز خون ($P=0/001$) و انسولین ($P=0/002$) در گروه تمرین (AT) نسبت به گروه کنترل دیابتی (CD) شد ($P<0/05$).
صفحه: ۲۵-۳۷	نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان داد تمرین هوازی با افزایش AMPK و کاهش سطوح گلوکز و انسولین خون می‌تواند اثرات مثبتی بر شاخص‌های متابولیکی در مدل حیوانی دیابت نوع ۲ داشته باشد. همچنین افزایش وزن مشاهده شده در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل دیابتی می‌تواند بیانگر تعدیل بخشی از پیامدهای متابولیکی ناشی از دیابت باشد. با این حال، تعمیم این نتایج به انسان نیازمند انجام مطالعات بالینی بیشتر است.
تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۲/۲۷	
تاریخ ویرایش: ۱۴۰۵/۰۶/۰۳	
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۶/۰۴	
نحوه ارجاع به این مقاله:	
قنبری، حسین،، برجسته یزدی، آمنه،، گوهر رخی سهیلا و حسین آبادی محمدرضا. اثر هشت هفته تمرین هوازی بر غلظت سرمی انسولین و AMPK بافت عضله نعلی رت‌های نر دیابتی. نشریه ورزش و علوم زیست حرکتی. ۱۴۰۵؛ ۱۸ (۳۵): ۲۵-۳۷.	
ناشر: دانشگاه حکیم سبزواری	
نویسندگان حق نشر و حقوق انتشار کامل را حفظ می‌کنند.	



واژگان کلیدی: دیابت نوع ۲، تمرین هوازی، AMPK، انسولین

doi 10.22034/sbs.2026.580061.1170

مقدمه

دیابت^۱ یک بیماری مزمن متابولیک است که در آن سطح گلوکز در خون به طور مداوم بالا است (۱) و پیش‌بینی مطالعات اپیدمیولوژیک^۲ نشان‌دهنده این است که تعداد مبتلایان به دیابت از ۴۲۵ میلیون نفر در سال ۲۰۱۷ به ۶۲۹ میلیون نفر در سال ۲۰۴۵ خواهد رسید (۲). این بیماری به چند نوع اصلی شامل دیابت نوع ۱، دیابت نوع ۲، دیابت بارداری و انواع خاص تقسیم می‌شود (۳). در این میان دیابت نوع ۲، یک اختلال شایع و ناهمگن بوده و با درجات مختلفی از اختلال عملکرد سلول‌های بتا^۳ و مقاومت به انسولین همراه است (۴،۵) و از آنجا که کیناز فعال شده توسط AMP^۴ (AMPK) و گیرنده‌های فعال‌کننده پرکسیمازوم (PPARs)^۵ اهداف اصلی برای مقاومت به انسولین هستند و اغلب درون مسیرهای یکپارچه‌ای مانند AMPK/mTOR/PPAR α عمل کرده تا متابولیسم گلوکز و لیپیدهای کبدی را تنظیم نمایند (۶)؛ لذا، تنظیم‌کننده‌های مولکولی کوچک سیگنالینگ AMPK^۶ می‌تواند برای درمان دیابت نوع ۲ استفاده شود (۷). بنابراین، نظارت و درمان دیابت باید در اولویت بالایی باشد تا با بهبود کیفیت زندگی، از پیشرفت عوارض آن پیشگیری کرده و از آسیب به اندام‌های اصلی بدن جلوگیری شود (۸).

در شرایط عادی، انسولین باعث افزایش جذب کربوهیدرات از محل‌های ذخیره آن شده و همچنین مصرف کلیدی آن را در بافت‌هایی مانند بافت چربی و ماهیچه‌های اسکلتی که در آن کربوهیدرات‌ها و پروتئین‌ها به عنوان لیپید ذخیره می‌شوند، افزایش می‌دهد (۹). از طرفی AMPK با افزایش غلظت انتقال‌دهنده‌های گلوکز مانند GLUT1 و GLUT4^۷، افزایش حساسیت به انسولین، کاهش مقاومت به انسولین، کاهش آپوپتوز سلول‌های β ^۸ باعث جذب گلوکز شده (۱۰) و با تنظیم مثبت اسیدهای چرب، اکسیداسیون و مسیرهای کاتابولیک مانند اتوفاژی، در دسترس بودن انرژی را کنترل کرده و نقش مهمی در هموستاز انرژی ایفا می‌کند. ضمناً به طور همزمان، AMPK به طور منفی باعث تنظیم

سنتز اسیدهای چرب، استرول و پروتئین و سایر فرآیندهای آنابولیک شده (۱۱،۷) و با کاهش استرس اکسیداتیو^۹، سمیت چربی و التهاب باعث کاهش آسیب اندام‌های ناشی از دیابت می‌شود (۱۰).

اختلال در حساسیت به انسولین در ماهیچه‌های اسکلتی با کاهش جذب گلوکز و مهار سنتز گلیکوژن منجر به افزایش قند خون در انسان و جوندگان می‌شود (۱۲،۱۳)؛ ولی در عوض، با افزایش انتقال ناقل گلوکز GLUT4 که به انسولین و انقباض پاسخ می‌دهد، از محل‌های ذخیره‌سازی درون سلولی به سارکولما، هموستاز گلوکز^{۱۰} را بهبود می‌بخشد (۱۴). ورزش همچنین می‌تواند جذب گلوکز را مستقل از عملکرد انسولین افزایش دهد، اثری که توسط استرس متابولیکی و مکانیکی ناشی از ورزش از طریق افزایش تحویل، انتقال و اکسیداسیون گلوکز ایجاد می‌شود (۱۵). با این حال، در مورد جهت و میزان تغییرات در غلظت گلوکز، انسولین و گلوکاگون در پاسخ به ورزش هوازی حاد شواهد متناقضی وجود دارد که ممکن است به خاطر حجم نمونه کوچک، جنسیت و سن شرکت‌کنندگان و یا ویژگی‌های مداخله‌گر دیگری مانند حالت ورزش و وضعیت متابولیک بتوان آن‌ها را توضیح داد (۱۶).

در پاسخ به ورزش افزایش گردش انرژی، تأمین‌کننده افزایش چشمگیر تقاضای انرژی در ماهیچه‌های اسکلتی است و انقباضات عضلانی در حین ورزش؛ منجر به افزایش کلسیم، اکسید نیتریک، گونه‌های فعال اکسیژن و AMP/ADP به عنوان نشانه‌های استرس می‌شود که این موضوع به نوبه خود بسیاری از کینازها و مسیرهای سیگنال، مانند پروتئین کینازهای فعال شده با میتوزن^{۱۱} (P38, ERK)، JNK، CaMKs و AMPK را فعال می‌کند (۱۷). AMPK ناشی از ورزش متابولیسم را در عضله اسکلتی بدین گونه تغییر می‌دهد که فسفوریلاسیون AMPK در Thr172 با فسفوریلاسیون TBC1D1 و TBC1D4، با افزایش جذب گلوکز باعث افزایش اتصال آن‌ها به ۳-۱۴ شده و این

1. Diabetes

2. Epidemiological studies

3. Beta cells

4. AMP-activated protein kinase

5. Peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs

6. Small molecular regulators of AMPK signaling

7. Glucose transporter 1 and 4

8. Beta cell apoptosis

9. Oxidative stress

10. Glucose homeostasis

11. Mitogen-activated protein kinases, MAPKs

موضع فعالیت RAB GAP را مهار می‌کند. در نهایت این امر منجر به افزایش RAB GTP شده که بسیج GLUT4 به غشاء را تقویت می‌کند (۱۸)؛ بنابراین می‌توان گفت فعال شدن AMPK در عضله اسکلتی برخی همپوشانی‌های مکانیکی با ورزش دارد که مشخص شده اثرات مفید و چندگانه‌ای فراتر از کاهش صرف گلوکز دارد (۱۹).

در حال حاضر به خوبی پذیرفته شده است که فعالیت بدنی یکی از روش‌های درمانی مؤثر در بهبود مقاومت به انسولین (IR) و بیماری‌های مرتبط با آن محسوب می‌شود (۲۰). نتایج پژوهش‌های متعدد درباره اثرات ورزش هوازی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ نیز نشان داده است که تغییر سبک زندگی و افزایش فعالیت بدنی، به ویژه تمرینات هوازی، می‌تواند موجب بهبود شاخص‌های مرتبط با دیابت، افزایش حساسیت به انسولین در این افراد و پیشگیری از بروز بیماری در افراد سالم شود (۲۱،۲۲).

پروتکل تمرینی به کار رفته در این پژوهش نیز بر اساس مطالعات معتبر طراحی شده است که نشان داده‌اند تمرین با شدت متوسط (حدود ۶۰ تا ۷۵ درصد VO_{2max}) بیشترین اثر را بر فعال‌سازی AMPK و بهبود حساسیت به انسولین در مدل‌های دیابتی دارد. در همین راستا گزارش شده است که سرعت‌های ۲۰ تا ۲۵ متر بر دقیقه روی تردمیل در رت‌ها معادل شدت متوسط بوده و می‌تواند به طور مؤثر موجب افزایش فعال‌سازی AMPK، افزایش بیان GLUT4، کاهش گلوکز خون و در نهایت بهبود مقاومت به انسولین شود (۲۳،۲۴).

در همین زمینه، نتایج برخی مطالعات نشان داده است که ۸ هفته تمرین هوازی با فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ AMPK-PPAR- α و تنظیم مثبت PPAR- γ در کبد می‌تواند مقاومت به انسولین کل بدن را از طریق کاهش پیشرفت استئاتوز ماکروویکولار و کاهش التهاب کبد در موش‌های چاق بهبود بخشد (۲۵). همچنین در مطالعه‌ای دیگر گزارش شده است که ۸ هفته تمرین هوازی با کاهش افزایش وزن ناشی از رژیم غذایی پرچرب (HFD)، کاهش التهاب مزمن در عضله اسکلتی و بهبود مقاومت به انسولین همراه است که این اثرات از طریق تنظیم مسیرهای سیگنالینگ IRS-1/PI3K/AKT و TNF- α /NF- κ B اعمال می‌شود (۲۶).

در ارتباط با نقش AMPK در کاهش گلوکز خون نیز پیشنهاد شده است که فعال‌سازی AMPK می‌تواند اندوسیتوز

GLUT4 را به تأخیر اندازد، در حالی که انسولین و انقباض عضلانی باعث افزایش اگزوسیتوز GLUT4 می‌شوند؛ بنابراین هر دو مکانیسم در نهایت موجب افزایش حضور GLUT4 در سارکولم و تسهیل برداشت گلوکز می‌گردند (۲۷). علاوه بر این، شواهد نشان می‌دهد که محور AMPK/TBC1D1 در تنظیم برداشت گلوکز عضلانی طی دوره بازیابی پس از ورزش نقش دارد و فعال‌سازی AMPK برای بهبود جذب گلوکز تحریک‌شده به انسولین پس از یک دوره فعالیت ورزشی حاد ضروری است (۱۸).

با توجه به اهمیت نقش AMPK در تنظیم برداشت گلوکز و عملکرد انسولین، القای فعال‌سازی AMPK بهترین رویکرد برای بهبود متابولیسم گلوکز و لیپید، کاهش مقاومت به انسولین، و به حداقل رساندن اثرات دیابت است (۲۸)؛ بنابراین بررسی تأثیر تمرینات هوازی بر این مسیر می‌تواند به درک بهتر مکانیسم‌های فیزیولوژیکی تمرین در کنترل دیابت کمک کند. با این حال، چون شواهد برای نقش قطعی فعال‌سازی AMPK در جذب گلوکز ناشی از ورزش تا حدودی متناقض است و منجر به اختلاف بر سر نقش سببی فعال‌سازی AMPK در افزایش جذب گلوکز در طول ورزش شده است (۱۰)، لذا این پژوهش با هدف بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر غلظت سرمی انسولین و سطح AMPK بافت عضله نعلی رت‌های نر دیابتی طراحی شده است.

روش‌شناسی

روش مطالعه حاضر تجربی و از نوع بنیادی بوده و توسط کمیته اخلاق حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی نیشابور تأیید شده است. تمامی آزمایش‌ها در مطالعه حاضر از اصول اخلاقی مورد تأیید کمیته اخلاق حیوانات دانشگاه آزاد نیشابور (شماره: IR.IAU.NEYSHABUR.REC.1404.034) پیروی کردند. در این پژوهش، ۱۶ سر موش نر ویستار ۸ هفته‌ای (با وزن 200 ± 15 گرم) از دانشکده علوم پزشکی دانشگاه فردوسی مشهد به صورت تصادفی تهیه شدند. انتخاب این تعداد حیوان بر اساس راهنمای ARRIVE Guidelines (۲۰۲۰)، اصول اخلاقی ۳R و همچنین مطالعات مشابه در حوزه دیابت و AMPK انجام شد. به منظور آشنایی با محیط و کاهش استرس، تمامی موش‌ها در یک محیط عاری از عوامل بیماری‌زا مخصوص حیوانات با چرخه روشنایی - تاریکی (۱۲ : ۱۲ ساعت (روشنایی: ۷:۰۰-۱۹:۰۰ و تاریکی: ۷:۰۰-۱۹:۰۰)، در دمای 22 ± 3 درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۴۰ تا ۶۰ درصد در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف نگهداری شدند. جهت

با نهایت دقت و آرامش روی تردمیل قرار گرفتند و با سرعت بسیار کم و یکنواخت شروع به تمرین کرده و در جلسات بعد که رت‌ها به خوبی و همگام با برنامه پیش آمدند، برای آشنایی با پروتکل مورد نظر به تدریج، سرعت تردمیل را افزایش داده شد تا رت‌ها به نوع تمرین عادت کرده و با پروتکل آشنا شوند. برای تمرین اصلی، مجموع دوره تمرین هوازی به مدت ۸ هفته و ۵ روز در هفته و در ۳ مرحله ی آشنایی اضافه بار و تثبیت بار اجرا شد. در مرحله ی آشنایی و در هفته اول رت‌ها برای ۵ روز متناوب هر روز به مدت ۱۰-۱۵ دقیقه با سرعت ۱۵ متر در دقیقه با شیب صفر، روی نوارگردان تمرین کردند. این برنامه تمرینی بر اساس مطالعه چی^۱ و همکاران (۲۰۰۹) حدود ۴۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی بود (۲۳). در مرحله ی اضافه بار (هفته دوم و سوم)، بعد از یک روز استراحت، تمرین استقامتی با سرعت ۱۸ متر در دقیقه و مدت ۲۰ دقیقه با شیب صفر آغاز شد. سپس به تدریج در طی ۲ هفته به شدت و مدت فعالیت افزوده شد تا به میزان نهایی ۴۰ دقیقه با سرعت ۲۵ متر در دقیقه رسید. این شدت تقریباً ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی است که در مطالعه مطالعه دِاسیس^۲ و همکاران (۲۰۲۴) نیز تأیید شده است (۲۴). در مرحله ی حفظ یا تثبیت (هفته چهارم تا هشتم) تمرین با همین شدت ادامه یافت تا ۸ هفته به پایان رسید.

القای دیابت، حیوانات به مدت چهار هفته تحت رژیم غذایی در دسترس پرچرب شامل ۲۰ درصد چربی، ۱۹/۶ درصد پروتئین و ۵۰ درصد کربوهیدرات قرار گرفتند. موش‌ها بعد از سازگاری با محیط جدید، القای دیابت و سازگاری با فعالیت ورزشی روی تردمیل مخصوص جوندگان، به روش تصادفی و بر اساس وزن به دو گروه مساوی به شرح زیر تقسیم شدند: کنترل و دیابتی (CD: Control and Diabetes n=۸)، تمرین هوازی (AT: Aerobic Exercise n=۸).

القای دیابت نوع ۲

در روش این پژوهش که موش‌ها با استفاده از داروی استرپتوزوتوسین (STZ) دیابتی شدند (۲۹)، STZ تک دوز حل شده در بافر سدیم سیترات با $PH=4/5$ به مقدار ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن، به صورت درون صفاقی (IP) به دنبال ۱۲ ساعت ناشتایی تزریق شد. برای تأیید دیابت یک هفته پس از تزریق با ایجاد جراحت کوچک به وسیله انسبت در دم حیوانات، یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار و توسط دستگاه گلوکومتر خوانده و سطح گلوکز خون ≤ 200 میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد (۳۰).

پروتکل تمرینی

برای آشناسازی رت‌ها با پروتکل‌های ورزشی هوازی، ۱۰ جلسه تمرین در دو هفته انجام شد. در روز اول تمرین، رت‌ها

جدول ۱. پروتکل تمرین

هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم	هفته هفتم	هفته هشتم
۱۵	۲۰-۲۲	۲۲-۲۴	۲۵	۲۵	۲۵	۲۵	۲۵
۱۰-۱۵	۱۸-۲۵	۲۵-۳۵	۴۰	۴۰	۴۰	۴۰	۴۰

در تمامی تمرینات شیب نوارگردان صفر درجه است.

آماده سازی بافت و اندازه گیری FBS، AMPK و INSULIN

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و به دنبال ۱۲ ساعت ناشتایی، رت‌ها با تزریق درون صفاقی کتامین (۷۵ میلی گرم/ کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی گرم/ کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش و خون‌گیری به طور مستقیم از قلب رت‌ها انجام و به درون فالكون‌های مخصوص منتقل شد. برای اندازه‌گیری آزمایشگاهی AMPK، حدود ۸۰ میلی گرم عضله نعلی با استفاده از تیغ جراحی برداشته، شست‌وشو داده شد و در ماده آنتیپروتاز با سرعت ۶۰۰۰ دور به مدت ۳ دقیقه

هموژن گردید. سپس نمونه‌های جمع‌آوری شده با سرعت ۲۰۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۲۵ دقیقه سانتریفیوژ شدند و سرم به دست آمده به مدت ۳۰ ثانیه در مایع نیتروژن فریز شد. سپس در دمای ۸۰ درجه سانتیگراد نگهداری گردید و پس از تعیین میزان پروتئین به روش (Bio-Rad) Lowry، مایع رویی خارج شده و برای اندازه‌گیری بیان زیرواحد AMPK استفاده شد. برای اندازه‌گیری AMPK از کیت الایزا مخصوص رت شرکت Bio-Techne ساخت کشور آمریکا به شماره کاتالوگ 2-DYC3197 و اندازه‌گیری انسولین نیز با استفاده از کیت الایزا مخصوص رت شرکت

1. Chea

2. De Assis

یافته‌ها

نتایج مربوط به تغییرات سطوح وزن، گلوکز خون، انسولین و AMPK به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار در دو گروه کنترل دیابت (CD) و تمرین (AT) در جدول ۲ ارائه شده است. نتایج آزمون t مستقل نشان داد که بین دو گروه در شاخص‌های وزن، گلوکز خون، انسولین و AMPK تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($P < 0.05$).

MercoDia کشور آلمان (حساسیت: ۰/۲۸ نانوگرم/ میلی‌لیتر و دامنه تشخیص ۱۰-۰/۰۶ نانوگرم/ میلی‌لیتر) انجام شد.

روش‌های آماری

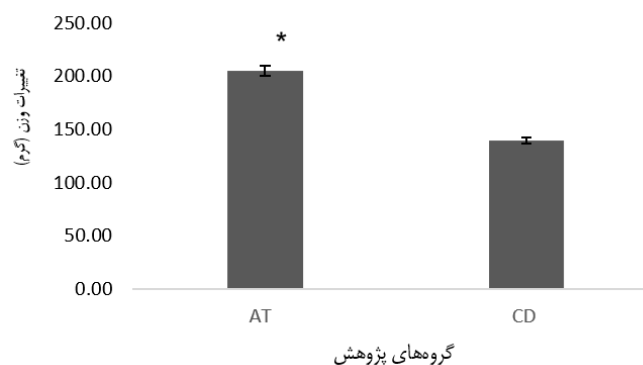
نتایج آزمون شاپیرو-ویلک نشان داد که داده‌ها دارای توزیع نرمال و آزمون لون نیز برابری واریانس‌ها را تأیید کرد؛ بنابراین برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون پارامتریک t مستقل استفاده شد. سطح معناداری نیز $P < 0.05$ در نظر گرفته شد و تمام محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۵ انجام شد.

جدول ۲. سطوح وزن، گلوکز خون، انسولین و AMPK (میانگین $\pm$ انحراف معیار)

گروه	وزن (گرم)	گلوکز (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	انسولین (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	AMPK (کیلودالتون)
CD	۲۱۳۹ $\pm$ ۹۱/۲۵	۲/۲۸۶ $\pm$ ۱۹/۳۷	۰/۳ $\pm$ ۰/۴۵/۷۴	۰/۲ $\pm$ ۵۳/۲۳
AT	۴/۲۰۵ $\pm$ ۵۹/۰۰	۴/۲۰۲ $\pm$ ۴۴/۰۰	۰/۳ $\pm$ ۱۹۲/۴۱	۰/۴ $\pm$ ۴۸/۱۹

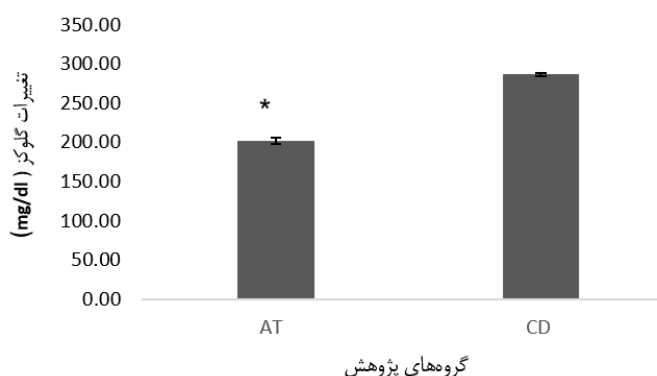
گروه CD مشاهده شد ($P = 0.001$). در شاخص AMPK نیز میزان این شاخص در گروه AT به طور معنی‌داری بیشتر از گروه CD بود ($P = 0.001$). نتایج فوق بر اساس اطلاعات جدول ۲ در نمودارهای ۱ تا ۴ ارائه شده است.

نتایج نشان داد که در شاخص‌های وزن و گلوکز خون تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود دارد ($P = 0.001$)، به طوری که گروه کنترل دیابت با افزایش قند خون و کاهش وزن همراه بود، در حالی که در گروه تمرین افزایش معنی‌دار وزن و کاهش معنی‌دار گلوکز مشاهده شد. همچنین در شاخص انسولین کاهش معنی‌داری در گروه AT نسبت به



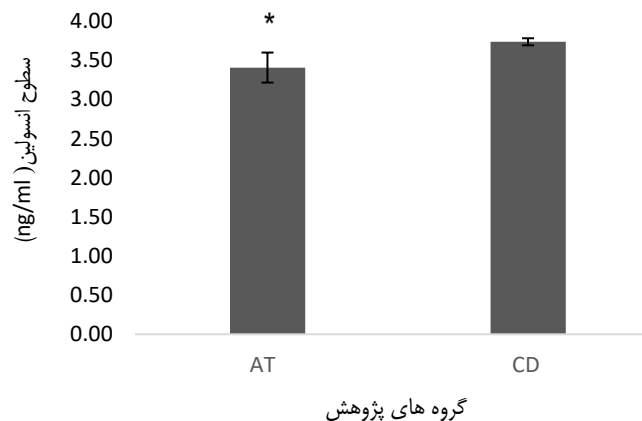
نمودار ۱. مقادیر وزن در دو گروه

* اختلاف معنی‌داری گروه AT با گروه CD



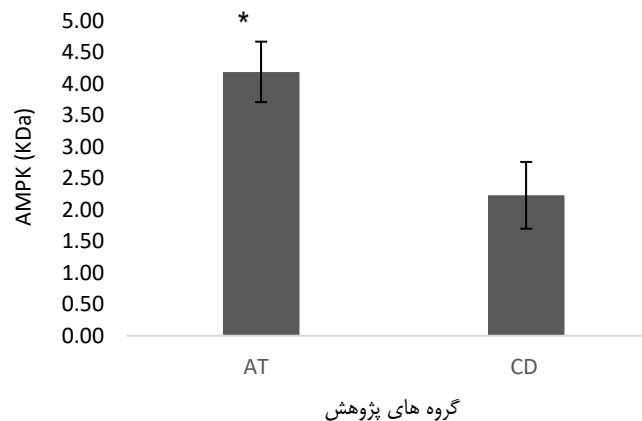
نمودار ۲. مقادیر گلوکز خون در گروه‌ها

* اختلاف معنی‌دار گروه AT با گروه CD



نمودار ۳- مقادیر هورمون انسولین در گروه‌ها

* اختلاف معنی‌دار گروه AT با گروه CD



نمودار ۴- مقادیر آنزیم AMPK در گروه‌ها

* اختلاف معنی‌دار گروه AT با گروه CD

سطح انسولین مشاهده شده در پژوهش حاضر نیز است. در همین راستا، نتایج برخی مطالعات نشان داده است که تمرین هوازی باعث افزایش حساسیت به انسولین می‌شود (۳۲،۳۳). همچنین گزارش شده که تمرینات هوازی باعث افزایش برداشت گلوکز وابسته به انسولین در عضله اسکلتی می‌شود (۳۴) و یک دوره ۱۰ هفته‌ای تمرین هوازی می‌تواند با افزایش ظرفیت اکسیداتیو میتوکندری، افزایش فعالیت سیتوکروم C اکسیداز، تقویت بیوژنز میتوکندری و کاهش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، برداشت گلوکز مستقل از انسولین را افزایش داده و در نتیجه نیاز به ترشح انسولین را کاهش دهد (۳۵).

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرین هوازی اثرات قابل توجهی بر شاخص‌های متابولیکی شامل وزن بدن، گلوکز خون، انسولین و AMPK در مدل حیوانی دیابت نوع ۲ داشتند. افزایش معنی‌دار وزن و کاهش گلوکز خون در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل دیابتی (CD) نشان‌دهنده نقش تمرین هوازی در تعدیل اثرات متابولیکی دیابت است. تمرین هوازی با مکانیسم‌هایی مانند افزایش حساسیت به انسولین، بهبود عملکرد میتوکندری، کاهش التهاب و چربی احشایی، تقویت بیان و انتقال GLUT4 و افزایش برداشت گلوکز وابسته و مستقل از انسولین، موجب کاهش نیاز بدن به ترشح انسولین می‌شود (۳۱) و این عوامل از دلایل کاهش

همچون آسپل کوا و دی آسپل گلیسرول می شوند که در حالت عادی مسیر سیگنال انسولین را در عضلات اسکلتی مختل می کنند (۴۷). ضمناً ورزش هوازی سیتوکین های پیش التهابی در گردش مانند $TNF-\alpha$ و IL-6 را کاهش داده در حالی که همزمان ترشح آدیپونکتین را از بافت چربی افزایش می دهد. این تغییرات به بهبود سیگنال دهی انسولین و افزایش جذب گلوکز در عضلات اسکلتی کمک می کند (۴۸) به این ترتیب، ورزش با مجموعه ای از سازوکارهای هماهنگ، از سطح مولکولی تا بافتی، زمینه را برای کنترل بهتر قند خون و ارتقای سلامت متابولیک فراهم می سازد.

نتیجه گیری

افزایش معنی دار وزن بدن و کاهش سطح گلوکز خون، همراه با کاهش انسولین و فعال سازی مسیر AMPK در گروه تمرین، بیانگر نقش این رویکردها در بهبود حساسیت به انسولین و ارتقای کارایی متابولیسم انرژی است. نتایج همچنین حاکی از آن است که تمرین هوازی می تواند به عنوان یک راهبردمؤثر در کنترل اختلالات متابولیکی ناشی از دیابت مورد توجه قرار گیرد. با این حال، با توجه به محدودیت های ذاتی مطالعات حیوانی، تعمیم این یافته ها به شرایط انسانی نیازمند بررسی های بیشتر در مطالعات بالینی است.

ملاحظات اخلاقی

این پژوهش دارای تأییدیه کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد نیشابور با شناسه IR.IAU.NEYSHABUR.REC.1404.034 بوده و تمامی اصول اخلاقی نگهداری و کار با حیوانات آزمایشگاهی در آن رعایت شده است.

تعارض منافع

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

حمایت مالی

این پژوهش بدون حمایت مالی انجام شده است.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد نیشابور و تمام کسانی که در اجرای این پژوهش یاری کردند، سپاس گزاری می شود.

در مطالعه ای دیگر نیز بیان شده است که پس از اجرای یک برنامه منظم تمرین هوازی، سطح انسولین ناشتا همراه با بهبود شاخص های گلیسمی به طور معنی داری کاهش می یابد (۳۶). همچنین نشان داده شده است که ۱۲ هفته تمرین هوازی موجب افزایش معنی دار بیان و انتقال GLUT4 در عضله اسکلتی شده و از این طریق نیاز به ترشح انسولین کاهش می یابد (۳۷). علاوه بر این، گزارش شده است که فعالیت بدنی منظم علاوه بر بهبود حساسیت به انسولین، می تواند ترشح آن را کاهش داده و در نتیجه سطح انسولین پلاسما را پایین تر آورد (۳۸)؛ چرا که فعالیت بدنی منظم به ویژه تمرین هوازی بار ترشحات سلول های بتا را کم کرده و کنترل گلوکز را بهبود می بخشد (۳۹). از سوی دیگر، بیان شده است که تمرین هوازی با افزایش نسبت AMP/ATP، افزایش کلسیم داخل سلولی و تولید گونه های فعال اکسیژن، منجر به فعال سازی مسیر AMPK می شود (۴۰). همچنین شواهدی وجود دارد که نشان می دهد ورزش هوازی از طریق اثرگذاری بر مسیر AMPK می تواند به بهبود مقاومت به انسولین کمک کند (۴۱) و عامل فعال سازی نیز هیپوکسی ناشی از ورزش است (۴۲).

همچنین در این پژوهش نشان داده شد که فعال سازی AMPK در گروه های مداخله، نشان دهنده نقش کلیدی این مسیر در تنظیم متابولیسم انرژی است. هنگامی که عضلات در جریان فعالیت بدنی منقبض می شوند، موجی از تغییرات درون سلولی آغاز می گردد. افزایش آزادسازی کلسیم، مسیرهای وابسته به کالמודولین را فعال می کنند که در تنظیم بیان آنزیم اکسیداتیو، بیوژنز میتوکندری و بیان پروتئین های ناقل گلوکز مانند GLUT4 در عضله اسکلتی در حین ورزش نقش دارند (۴۳). در کنار آن، مصرف شدید انرژی و افزایش AMP، آنزیم AMPK را فعال می سازد؛ این آنزیم با اثر بر دو پروتئین فعال کننده GTPase و TBC1D4 و TBC1D1 (RabGAPs) یعنی Rab (AS160) که گره حیاتی در همگرایی مسیرهای سیگنالینگ تحریک شده با انسولین و ورزش هستند، منجر به افزایش انتقال ناقل گلوکز ۴ (GLUT ۴) به غشای پلاسما شده و در نتیجه باعث افزایش جذب گلوکز سلولی می شوند (۴۴،۴۵). ضمناً همان طور که در قبل اشاره شد، ورزش های هوازی با تحریک فاکتور $PGC-1\alpha$ موجب افزایش بیوژنز میتوکندری شده و با تأثیرگذاری بر اکسیداسیون اسیدهای چرب و متابولیسم کربوهیدرات ها (۴۶) باعث کاهش متابولیت هایی

منابع

1. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Canadian Journal of Diabetes*. 2018;42:10–14. doi:10.1016/j.cjcd.2017.10.003.
2. Zhang P, Li T, Wu X, et al. Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. *Frontiers of Medicine*. 2020;14:583–600. doi:10.1007/s11684-020-0767-x.
3. World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization; 2016. Available from: <http://www.who.int>.
4. Abel ED, Gloyn AL, Evans-Molina C, et al. Diabetes mellitus: progress and opportunities in the evolving epidemic. *Cell*. 2024;187:3789–3820. doi:10.1016/j.cell.2024.05.009.
5. Wei Y, Hong F, Xie S, et al. Single-cell multi-omics in type 2 diabetes mellitus: Revealing cellular heterogeneity and mechanistic insights. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(22):11005. doi:10.3390/ijms262211005.
6. Huang S, Liang H, Chen Y, et al. Hypoxanthine ameliorates diet-induced insulin resistance by improving hepatic lipid metabolism and gluconeogenesis via AMPK/mTOR/PPAR α pathway. *Life Sciences*. 2024;357:123096. doi:10.1016/j.lfs.2024.123096.
7. Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2018;19:121–135. doi:10.1038/nrm.2017.95.
8. Entezari M, Hashemi D, Taheriazam A, et al. AMPK signaling in diabetes mellitus, insulin resistance and diabetic complications: a pre-clinical and clinical investigation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;146:112563. doi:10.1016/j.biopha.2021.112563.
9. Lee SH, et al. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2022;46(1):15–37. doi:10.4093/dmj.2021.0289.
10. Kakoti BB, et al. AMPK pathway: an emerging target to control diabetes mellitus and its related complications. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2024;23(1):441–459. doi:10.1007/s40200-023-01373.
11. Sharma A, Anand SK, Singh N, Dwivedi UN, Kakkar P. AMP-activated protein kinase: An energy sensor and survival mechanism in the reinstatement of metabolic homeostasis. *Experimental Cell Research*. 2023;428(1):113614. doi:10.1016/j.yexcr.2023.113614.
12. Goedeke L, Perry RJ, Shulman GI. Emerging pharmacological targets for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease, insulin resistance and type 2 diabetes. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2019;59:65–87. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010716-104727.
13. Goodpaster BH, Sparks LM. Metabolic flexibility in health and disease. *Cell Metabolism*. 2017;25:1027–1036. doi:10.1016/j.cmet.2017.04.015.
14. Richter EA, Bilan PJ, Klip A. A comprehensive view of muscle glucose uptake: regulation by insulin, contractile activity, and exercise. *Physiological Reviews*. 2025;105(3):1867. doi:10.1152/physrev.00010.2024.
15. Sylow L, Kleinert M, Richter EA, Jensen TE. Exercise-stimulated glucose uptake: regulation and implications for glycaemic control. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13:133–148. doi:10.1038/nrendo.2016.162.
16. Siopi A, Deda O, Manou V, et al. Comparison of serum metabolic fingerprint of different exercise modes in men with and without metabolic syndrome. *Metabolites*. 2019;9:116. doi:10.3390/metabo9060116.
17. Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4 and skeletal muscle glucose uptake. *Physiological Reviews*. 2013;93:993–1017. doi:10.1152/physrev.00038.2012.
18. Spaulding HR, Yan Z. AMPK and the adaptation to exercise. *Annual Review of Physiology*. 2022;84:209–227. doi:10.1146/annurev-physiol-061121-040405.
19. Cokorinos EC, et al. Activation of skeletal muscle AMPK promotes glucose disposal and glucose lowering in primates and mice. *Cell Metabolism*. 2017;25(5):1147–1159. doi:10.1016/j.cmet.2017.04.007.
20. Chen Z, et al. Upregulation of IL 4 signaling contributes to aerobic exercise induced insulin sensitivity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020;525:662–667. doi:10.1016/j.bbrc.2020.02.122.
21. Ramezani S, et al. The effect of different types of exercise on indicators related to type 2 diabetes: a systematic review. *Feyz Medical Sciences Journal*. 2023;27(3):340–354. (In Persian). doi:10.21859/feyz.2023.27.3.340.

22. Sanchez ML, Sigal RJ, Holst JJ. Aerobic exercise as a therapeutic strategy for type 2 diabetes: Mechanisms, clinical outcomes, and prevention potential. *Diabetes Care*. 2025;48(7):1123–1138. doi:10.2337/dc25-0451.
23. Chae CH, et al. Treadmill exercise improves insulin resistance through activation of AMPK pathway in skeletal muscle of diabetic rats. *Metabolism*. 2009;58(7):1025–1033. doi:10.1016/j.metabol.2009.03.007.
24. de Assis GG, et al. A noxious stimuli-free treadmill protocol for rats. *Metabolites*. 2024;14(10):534. doi:10.3390/metabo14100534.
25. Diniz TA, et al. Aerobic training improves NAFLD markers via AMPK PPAR γ in obese mice. *Life Sciences*. 2021;266:118868. doi:10.1016/j.lfs.2020.118868.
26. Li N, et al. Aerobic exercise prevents chronic inflammation and insulin resistance in mice. *Nutrients*. 2022;14(18):3730. doi:10.3390/nu14183730.
27. Kjøbsted R, Roll JLW, Jørgensen NO, et al. AMPK and TBC1D1 regulate muscle glucose uptake after—but not during—exercise. *Diabetes*. 2019;68:1427–1440. doi:10.2337/db19-0076.
28. Zhang L, Sakamoto H, Hirshman MF. AMPK activation as a central therapeutic target for improving glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2025;158:155678. doi:10.1016/j.metabol.2025.155678.
29. Pierre W, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Bersama engleriana* leaves. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2012;12:1–6. doi:10.1186/1472-6882-12-264.
30. Adeleye OE, et al. Effective dose regimen of streptozotocin for inducing diabetes in rats. *Iranian Journal of Veterinary Medicine*. 2024;18(3). doi:10.22059/ijvm.2024.0000.
31. Zhang Q, Guo Y, Zhang H, Xu W, Yin L. Effects of aerobic, resistance, interval, and combined training on glucose metabolism in older adults: insights into type, dose, and mechanism. *Frontiers in Physiology*. 2025;16:1702669. doi:10.3389/fphys.2025.1702669.
32. Han X, et al. Aerobic exercise ameliorates insulin resistance via Sestrin3. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2023;1869:166568. doi:10.1016/j.bbdis.2022.166568.
33. McCarthy HJ, Hansen LJ, Matthews ST. Effects of aerobic exercise training on insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*. 2025;55(4):621–640. doi:10.1007/s40279-025-02011-9.
34. Berg KL, Solomon TP, Hopkins MA. Aerobic exercise enhances insulin dependent glucose uptake and reduces pancreatic insulin demand in adults with type 2 diabetes. *Journal of Applied Physiology*. 2025;129(3):455–468. doi:10.1152/japplphysiol.00087.2025.
35. Jensen LK, Holman MR, Hansen TF, Delgado S. Aerobic exercise training improves skeletal muscle mitochondrial function and reduces insulin secretion demand in adults with impaired glucose tolerance. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2025;49(2):145–158. doi:10.4093/dmj.2025.0041.
36. Yikang P, et al. Effect of nine exercise interventions on insulin sensitivity: a systematic review. *Frontiers in Endocrinology*. 2025;16:1409474. doi:10.3389/fendo.2025.1409474.
37. González ML, Tanaka H, Brooks SR, Martínez E. Aerobic exercise training enhances skeletal muscle GLUT4 expression and reduces insulin secretion demand in adults with metabolic syndrome. *Journal of Applied Physiology*. 2025;138(4):512–524. doi:10.1152/japplphysiol.00214.2025.
38. Amaravadi SK, et al. Structured exercise improves insulin resistance and quality of life. *PLOS ONE*. 2024;19(5):e0302831. doi:10.1371/journal.pone.0302831.
39. Piralaiy E, Rashidpour A, Ismael BR. Differential effects of aerobic, resistance, and combined trainings on first and second phase insulin secretion and glucose effectiveness in type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Journal of Diabetes Research*. 2025;2025:9922344. doi:10.1155/jdr/9922344.
40. Sheng Z, Luo Q, Liu X, Yang X. Bioactives and exercise synergize to modulate AMPK and inflammation. *Frontiers in Immunology*. 2026;16:1670379. doi:10.3389/fimmu.2025.1670379.
41. Lin J, et al. Exercise ameliorates mitochondrial fission via irisin/AMPK. *Scientific Reports*. 2024;14:10658. doi:10.1038/s41598-024-47612-0.
42. 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. doi:10.3390/ijms26094199.
43. Widmann M, et al. Physical exercise and epigenetic modifications. *Sports Medicine*. 2019;49:509–523. doi:10.1007/s40279-019-01071-1.
44. Peifer-Weiß L, et al. AMPK and the signaling network controlling glucose uptake. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25:1910. doi:10.3390/ijms25031910.
45. Sakamoto H, Goodyear LJ, Richter MA. AMPK–RabGAP signaling coordinates GLUT4 translocation during exercise and insulin stimulation in human skeletal muscle. *Cell Metabolism*. 2025;37(2):188–204. doi:10.1016/j.cmet.2025.01422.

46. Varillas-Delgado D. Role of PPARGC1A gene polymorphism in sport and metabolism. *Genes*. 2024;15:1631. doi:10.3390/genes15121631.
47. Roszczyc-Owsiejczuk K, et al. shRNA-mediated down regulation of Acsl1 reverses insulin resistance. *PLOS ONE*. 2024;19(8):e0307802. doi:10.1371/journal.pone.0307802.
48. Wobith M, et al. Nutritional prehabilitation in abdominal surgery: a narrative review. *Nutrients*. 2024;16:2235. doi:10.3390/nu16142235.