

Effects of eight-week of resistance and endurance training on AMPK and AXIN1 gene expression in the adipose tissue of obese rats with type 2 diabetes

Reyhaneh Gholami¹, Sadegh Cheragh-Birjandi^{2*}, Najmeh Rezaeian², Ali Yaghoubi³, Mohsen Tavakoli²

¹ Ph.D. Candidate, Department of Physical Education and Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.

² Assistant Professor at Department of Physical Education and Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.

³ Associate Professor at Department of Physical Education and Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.

*Corresponding author: s_birjandi2001@yahoo.com

Background and Aim: Obesity and type 2 diabetes (T2DM) are closely linked metabolic disorders characterized by insulin resistance and impaired signaling in adipose tissue. AMP-activated protein kinase (AMPK) is a cellular energy sensor that suppresses lipogenesis and gluconeogenesis and improves glucose homeostasis, whereas axis inhibition protein 1 (AXIN1) is a multifunctional scaffold protein proposed to coordinate AMPK activation and mTORC1 inactivation and thereby regulate glucose uptake. Exercise training is a well-accepted non-pharmacological strategy for managing T2DM and is known to activate the AMPK pathway. However, little is known about how AXIN1 contributes to the regulation of adipose tissue, and the molecular response of the AMPK/AXIN1 axis to endurance and resistance training in this tissue remains unclear. Therefore, the present study aimed to investigate the effects of eight weeks of resistance and endurance training on AMPK and AXIN1 gene expression in the adipose tissue of obese rats with T2DM and to compare the effectiveness of the two training modalities.

Materials and Methods: This experimental study used an animal model. Twenty-four healthy male Wistar rats (eight weeks old; mean body weight 187.5 g) were housed under controlled conditions (25 ± 3 °C, 12:12-h light/dark cycle, 35–55% humidity) and fed a high-fat diet (60% fat, 20% carbohydrate, 20% protein) for eight weeks. Obesity was confirmed using the Lee index (values above 310). Six obese rats were randomly assigned to the obese control group (OC). In the remaining 18 rats, T2DM was induced by an intraperitoneal injection of streptozotocin dissolved in citrate buffer after the high-fat diet; animals with blood glucose between 150 and 400 mg/dL one week later were considered diabetic. Diabetic rats were divided into three groups of six: diabetic control (DC), diabetic resistance training (RT), and diabetic endurance training (ET). All animals continued the high-fat diet during the intervention. The ET protocol consisted of treadmill running five days per week for eight weeks (44 min per session: 6-min warm-up, 32 min at 50–70% of maximal speed, 6-min cool-down). The RT protocol consisted of climbing a 1-m ladder (36 steps, 85° incline) with weights attached to the tail, three sets of five repetitions, with 1 min of rest between repetitions and 2 min between sets, five days per week. The load started at 50% of body weight and increased by 10% weekly to 120% in week eight. Forty-eight hours after the last session, animals were anesthetized with ketamine and xylazine and subcutaneous adipose tissue was removed. Total RNA was extracted, cDNA was synthesized, and AMPK and AXIN1 expression was measured by real-time quantitative PCR, normalized to β -actin, and calculated using the $2^{-\Delta\Delta C_t}$ method. Normality (Shapiro–Wilk) and homogeneity of variances (Levene) were checked, and groups were compared by one-way ANOVA with Tukey's post hoc test in SPSS 26 (significance level $p < 0.05$).

Findings: Baseline body weights were similar across groups. At the end of the study, the DC group had the highest mean body weight (388.1 g), whereas the ET (312.9 g) and RT (301.6 g) groups were lighter than the DC group; the OC group averaged 332.1 g. Fasting blood glucose was markedly higher in the DC group (303.1 mg/dL) than in the OC group (139.3 mg/dL), confirming successful induction of T2DM, and it was lower after training in both the ET (195.3 mg/dL) and RT (197.3 mg/dL) groups, a reduction of roughly 35% relative to DC.

One-way ANOVA showed a significant difference among the groups in the expression of both AMPK and AXIN1 in adipose tissue ($p = 0.001$). Taking the OC group as the reference (1.00), AMPK expression in the DC group fell to 0.70 and AXIN1 expression fell to 0.81, reductions of about 30% and 19%, respectively ($p = 0.001$), indicating that diabetes suppressed both genes in adipose tissue. Tukey's post hoc test showed that both training modalities significantly increased the expression of both genes compared with the DC group ($p = 0.001$). AMPK expression reached 1.42 in the ET group and 1.31 in the RT group, approximately 2.0-fold and 1.9-fold the diabetic control level. AXIN1 expression reached 1.75 in the ET group and 1.41 in the RT group, approximately 2.2-fold and 1.7-fold the diabetic control level. In both trained groups, expression of the two genes was numerically higher than in the OC group, meaning that training not only reversed the diabetes-related decline but pushed expression beyond the obese non-diabetic level. No significant difference was found between the ET and RT groups ($p = 0.12$), although the ET group showed numerically higher values, particularly for AXIN1. The main results are summarized in Table 1.

Table 1. Body weight, fasting glucose, and relative AMPK and AXIN1 gene expression in adipose tissue (group means; expression relative to OC = 1.00)

Groups	Final body weight (g)	Fasting glucose (mg/dL)	AMPK expression	AXIN1 expression
OC	332.1	139.3	1.00	1.00
DC	388.1	303.1	0.70*	0.81*
ET	312.9	195.3	1.42†	1.75†
RT	301.6	197.3	1.31†	1.41†

OC: obese control; DC: diabetic control; ET: diabetic endurance training; RT: diabetic resistance training.

*Significant difference vs. OC ($p = 0.001$); †significant difference vs. DC ($p = 0.001$); no significant difference between ET and RT ($p = 0.12$).

Overall, both genes followed the same pattern: diabetes lowered their expression, and both exercise modalities raised it. This parallel change in AMPK and AXIN1 is consistent with a coordinated response of the AMPK/AXIN1 axis in adipose tissue. The molecular changes also coincided with lower fasting glucose and lower final body weight in the trained groups compared with the diabetic control group. However, because these variables were not analyzed against each other, the data do not establish that the gene expression changes caused the metabolic improvements.

Conclusion: Eight weeks of either endurance or resistance training significantly upregulated AMPK and AXIN1 gene expression in the adipose tissue of obese rats with type 2 diabetes, reversing the reduction caused by diabetes, and the two training modalities produced statistically similar effects. These findings suggest that the AMPK/AXIN1 axis in adipose tissue may be one of the molecular pathways through which exercise improves metabolic regulation, and that both endurance and resistance training can be considered effective strategies

for reducing disorders related to obesity and type 2 diabetes. Because only mRNA expression was measured in an animal model, protein levels, AMPK activity, and downstream signaling should be examined in future studies, and the results should be confirmed in human populations before clinical recommendations are made. Differences in training variables such as intensity, duration, and type may also influence the response and deserve further study.

Keywords: Endurance Training, Resistance Training, Type 2 Diabetes, AMPK, AXIN1

Ethical Considerations: Compliance with ethical guidelines: All procedures involving animals were carried out in accordance with ethical guidelines and with the approval of the Research Ethics Committee of Islamic Azad University, Bojnourd Branch (ethics code: IR.IAU.BOJNOURD.REC.1402.016).

Funding: This article was extracted from the Ph.D. dissertation of the first author at Islamic Azad University, Bojnourd Branch. The study received no specific grant from public, commercial, or not-for-profit funding agencies.

Conflicts of interest: The authors declare no conflict of interest.

Issue in Progress



تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی و استقامتی بر بیان ژن‌های پروتئین کیناز فعال شده توسط آدنوزین مونوفسفات (AMPK) و پروتئین بازدارنده محور ۱ (AXIN1) در بافت چربی موش‌های چاق مبتلا به دیابت نوع دو

ریحانه غلامی^۱ - صادق چراغ‌پیر جندی^{۲*} - نجمه رضاییان^۲ - علی یعقوبی^۳ - محسن توکلی^۲

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

۲- استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران

۳- دانشیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران

چکیده

زمینه و هدف: استفاده از تمرینات ورزشی جهت رفع اختلالات متابولیک و درمان بیماری‌ها رواج یافته است. هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی و استقامتی بر بیان ژن AMPK و AXIN1 در بافت چربی موش‌های چاق دیابتی نر بود. **روش تحقیق:** ۲۴ سر موش صحرایی نر سالم نژاد ویستار با میانگین سنی هشت هفته و میانگین وزن $9/37 \pm 187/5$ گرم به مدت هشت هفته از غذای پرچرب تغذیه کردند. تعداد ۱۸ سر از این حیوانات پس از هشت هفته رژیم غذایی پرچرب مورد القای دیابت قرار گرفتند. برای ایجاد دیابت نوع دو از تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین استفاده شد. موش‌های نر دیابتی شده به سه گروه شش تایی شامل گروه کنترل دیابتی (DC)، دیابتی تمرین مقاومتی (RT) و دیابتی تمرین استقامتی (ET) تقسیم شدند. تمرینات مقاومتی (با شدت ۵۰ تا ۱۲۰ درصد از وزن بدن) و استقامتی (با شدت ۵۰ تا ۷۰ درصد سرعت پیشینه) به مدت هشت هفته و پنج روز در هفته اجرا شدند. برای اندازه‌گیری بیان ژن AMPK و AXIN1 در بافت چربی از روش Real Time-PCR استفاده شد. از روش آماری تحلیل واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی جهت تعیین اختلاف بین گروه‌ها در سطح معنی‌داری $p < 0/05$ استفاده شد. **یافته‌ها:** نتایج نشان داد که بین گروه‌های مطالعه حاضر در مورد بیان ژن AMPK و AXIN1 در بافت چربی موش‌های نر تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($p = 0/001$). استفاده از آزمون تعقیبی توکی بیانگر کاهش معنی‌دار بیان ژن AMPK و AXIN1 در بافت چربی موش‌های نر در گروه DC نسبت به گروه OC بود ($p = 0/001$). افزایش معنی‌دار بیان ژن مذکور در گروه‌های ET و RT نسبت به گروه DC مشاهده شد ($p = 0/001$). همچنین بین گروه‌های تمرینی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p = 0/12$). **نتیجه‌گیری:** تمرینات ورزشی استقامتی و مقاومتی (با اثر مشابه) تنظیم مثبت بیان ژن‌های AXIN1 و AMPK را به همراه داشتند و می‌توانند به‌عنوان راهکار موثری در زمینه کاهش اختلالات مرتبط با اضافه وزن و چاقی و دیابت نوع دو در نظر گرفته شوند.

واژگان کلیدی: تمرین استقامتی، تمرین مقاومتی، دیابت نوع دو، پروتئین کیناز فعال شده توسط آدنوزین مونوفسفات، پروتئین بازدارنده محور ۱.

* آدرس نویسنده مسئول: بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی

پست الکترونیک: s_birjandi2001@yahoo.com

The effect of eight weeks of resistance and endurance training on the expression of Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) and Axis Inhibition Protein1 (AXIN1) genes in adipose tissue of obese mice with type 2 diabetes

Reyhaneh Gholami¹, Sadegh Cheragh-Birjandi^{2*}, Najmeh Rezaeian², Ali Yaghoubi³, Mohsen Tavakoli²

- 1- Ph.D Candidate, Department of Physical Education and Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran
- 2- Assistant Professor at Department of Physical Education and Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.
- 3- Associate Professor at Department of Physical Education and Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.

Abstract

Background and Aim: The use of exercise training to correct metabolic disorders and treat diseases has become widespread. The aim of the present study was to investigate the effect of eight weeks of resistance and endurance training on AMPK and AXIN1 gene expression in adipose tissue of obese male diabetic mice. **Materials and Methods:** Twenty-four healthy male Wistar rats with an average age of eight weeks and an average weight of 187.5 ± 9.37 g were fed a high-fat diet for eight weeks. Eighteen of these animals were induced to have diabetes after eight weeks of high-fat diet. Intraperitoneal injection of streptozotocin was used to induce type 2 diabetes. Diabetic male rats were divided into three groups of six including diabetic control (DC), diabetic resistance training (RT), and diabetic endurance training (ET). Resistance training (at an intensity of 50 to 120 percent of body weight) and endurance training (with an intensity of 50 to 70% of maximum speed) were performed for eight weeks, five days a week. Real Time-PCR was used to measure the expression of AMPK and AXIN1 genes in adipose tissue. One-way analysis of variance and Tukey's post hoc test were used to determine the difference between groups at a significance level of $p < 0.05$. **Results:** The results showed that there was a significant difference between the groups of the present study in terms of AMPK and AXIN1 gene expression in adipose tissue of male mice ($p = 0.001$). Using Tukey's post hoc test, there was a significant decrease in AMPK and AXIN1 gene expression in adipose tissue of male mice in the DC group compared to the OC group ($p = 0.001$). A significant increase in the expression of the aforementioned genes was observed in the ET and RT groups compared to the DC group ($p = 0.001$). Also, no significant difference was observed between the training groups ($p = 0.12$). **Conclusion:** Endurance and resistance exercise training (with similar effects) resulted in upregulation of AXIN1 and AMPK gene expression and can be considered as an effective strategy for reducing disorders related to overweight and obesity and type 2 diabetes.

Keywords: Endurance Training, Resistance Training, Type 2 Diabetes, AMPK, AXIN1

*Corresponding author address: Bojnourd, Islamic Azad University, Bojnourd Branch, Department of Physical Education and Sport Sciences

Email: s_birjandi2001@yahoo.com



شیوع چاقی در سراسر جهان افزایش یافته است و سازمان بهداشت جهانی^۱ (WHO) آن را یک اپیدمی جهانی اعلام کرده است. مداخلات پیشگیرانه در سطح جمعیت برای کند کردن این مسیر ناکافی بوده است. چاقی یک بیماری پیچیده، ناهمگن، مزمن و پیشرونده است که به طور قابل توجهی بر سلامت، کیفیت زندگی و مرگ و میر تأثیر می‌گذارد. با توجه به افزایش چشمگیر آن، چاقی به یک مشکل عمده بهداشت عمومی تبدیل شده است که نه تنها با هزینه‌های پزشکی بالا در چندین کشور مرتبط است، بلکه با عوارض جدی همچون دیابت نوع دو^۲ (T2DM)، بیماری‌های قلبی عروقی^۳ (CVD) و برخی از سرطان‌ها مانند سرطان روده بزرگ، سینه، رحم، مری، کلیه و پانکراس و افزایش مرگ و میر همراه است. یکی از عوارض متابولیکی اصلی چاقی، T2DM است که هردو با مقاومت به انسولین^۴ (HOMA-IR) مرتبط هستند. T2DM با شرح ناکافی انسولین و مقاومت محیطی به انسولین در عضله اسکلتی، بافت چربی^۵ (AT) و کبد مشخص می‌شود. پیشرفت از مقاومت به انسولین به T2DM در زمینه چاقی مستلزم شکست سلول‌های β پانکراس در متعادل کردن اختلال حساسیت به انسولین است که منجر به هیپرگلیسمی می‌شود (۱). اختلال در مسیرهای پیام‌رسانی متابولیک بدن می‌تواند از دلایل اصلی ابتلا به دیابت باشد و مولکول‌ها و مسیرهای پیام‌رسان مؤثر در اختلالات متابولیک در این زمینه نقش برجسته‌ای دارند. پروتئین کیناز فعال شده توسط آدنوزین مونوفسفات^۶ (AMPK) عامل اصلی در دیابت و سندروم متابولیک^۷ است که با عدم تنظیم وضعیت متابولیک در ارتباط است. AMPK تولید گلوکز کبد و لیپوژنز^۸ را مهار کرده و افزایش بیان AMPK موجب کاهش قند خون و ژن‌های درگیر در گلوکونئوژنز^۹ در موش‌های دیابتی می‌گردد (۲). AMPK یک سرین/ترئونین کیناز است که به عنوان یک پروتئین حساس به انرژی سلولی عمل می‌کند که با کاهش در دسترس بودن گلوکز یا آدنوزین تری فسفات^{۱۰} (ATP) در سلول‌ها فعال می‌شود (۳). پروتئین بازدارنده محور^{۱۱} (AXIN1) نیز یک پروتئین چارچوب چند منظوره شناخته شده است که با بیش از بیست پروتئین در مسیرهای انتقال سیگنال که رشد و عملکرد سلولی را تنظیم می‌کند، تعامل دارد. اخیراً، AXIN1 برای جمع‌آوری یک کمپلکس پروتئینی ضروری برای انتقال کاتابولیک-آنابولیک با هماهنگی کردن فعال‌سازی AMPK و غیرفعال‌سازی mTORC1^{۱۲} و تنظیم تحریک جذب گلوکز توسط AMPK و انسولین پیشنهاد شده است (۴). یافته‌های اخیر از مطالعات منتشر شده مربوط به AXIN1 و شریک تعاملی آن AMPK سرخ بالقوه‌ای در مورد مکانیسم حفظ سلامت عضله ارائه می‌دهد. AXIN1 یک پروتئین داربستی است که برای ادغام ورودی‌های مولکول‌های سیگنال‌دهنده متعدد عمل می‌کند و منجر به تنظیم اثرگذارهای پایین دست می‌شود. AMPK نقش مهمی در سنجش سطوح انرژی درون سلولی و حفظ تعادل بین متابولیسم سلولی و رشد دارد. یافته‌های اخیر و سایر مطالعات منتشر شده مربوط به AXIN1 و شریک تعاملی آن AMPK سرخ بالقوه‌ای در مورد مکانیسم حفظ سلامت عضله ارائه می‌دهد (۵). به خوبی مشخص شده است که تمرینات ورزشی سبب تحریک حساسیت به انسولین شده و موجب تغییر در متابولیسم گلوکز / لیپید در عضلات اسکلتی، کبد و چربی می‌شود و به نفع اکسیداسیون لیپیدها است. ورزش در فعال کردن مسیر AMPK مؤثر است و منجر به افزایش تراکم میتوکندری و اکسیداسیون لیپید می‌شود (۶). مطالعات مختلف نشان داده‌اند که مداخلات شیوه زندگی همراه با تمرینات ورزشی و رژیم غذایی در افراد مستعد به دیابت سبب بهبود سطح گلوکز خون می‌گردند (۷). تمرینات ورزشی به عنوان یک درمان غیردارویی برای بهبود شرایط سلامت پذیرفته شده است. ثابت

1. World Health Organization

2. Type 2 Diabetes

3. Cardiovascular

4. Insulin Resistance

5. Adipose Tissue

6. Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase

7. Metabolic Syndrome

8. lipogenesis

9. Gluconeogenesis

10. Adenosine Triphosphate

11. Axis Inhibition Protein1

12. Mammalian (or mechanistic) Target Of Rapamycin



شده است که تمرینات ورزشی با افزایش میزان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی از بیماران دیابتی در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند. آثار مفید تمرین استقامتی^۱ (ET) بر کنترل قند خون و عوارض دیابت با شدت تمرین افزایش می‌یابد (۸). می‌توان گفت تمرینات استقامتی بهترین مدل تمرینی مورد مطالعه در مداخلات مرتبط با بیماران دیابتی است. این نوع تمرین، با به کارگیری گروه‌های عضلانی بزرگ می‌تواند بسیاری از عوارض جانبی مرتبط با این بیماری همچون نوروپاتی محیطی^۲، کلیوی، میوپاتی^۳ عضلانی و عوارض مرتبط با مشکلات قلبی عروقی از قبیل هیپرتروفی^۴ پاتولوژیک را بهبود بخشد (۹). همچنین انجمن دیابت آمریکا^۵ (ADA) به وضوح بر کاربرد تمرینات مقاومتی^۶ (RT) در بیماران دیابتی تأکید کرده است. هرچند این دستورالعمل جزئیاتی درباره شدت و نوع ورزش مقاومتی برای بهره‌وری بیشتر اعلام نکرده است، اما مزایای متابولیک و مورفولوژیک تمرینات مقاومتی بر افزایش توده عضلات اسکلتی در برابر توده چربی، بهبود ظرفیت دسترسی به گلوکز، ظرفیت عملکردی و افزایش کیفیت زندگی و پیشگیری از سارکوپنیا^۷ در بیماران دیابتی به خوبی مشخص شده است (۱۰).

یو^۸ و دیگران (۲۰۲۰) یک مسیر سیگنالینگ AMPK/AXIN1-Rac1 که واسطه جذب گلوکز تنظیم‌شده با انقباض در سلول‌های ماهیچه‌ای اسکلتی موش‌های C57BL/6 است را مورد بررسی قرار دادند. نشان داده شد که انقباض تحریک‌شده با پالس الکتریکی^۹ (EPS) میوتوب‌های C2C12 یا ورزش روی تردمیل موش‌ها باعث افزایش هم‌ایمی متقابل AXIN1 و AMPK از لیزات‌های میوتوب^{۱۰} یا بافت عضلانی گاستروکنمیوس^{۱۱} می‌شود. از سوی دیگر، ناک داون AXIN1 با واسطه siRNA فعال شدن AMPK را در میوتوب‌های منقبض شده کاهش داد. به طور خلاصه، نتایج نشان داد که یک مسیر سیگنالینگ AMPK/AXIN1-Rac1 واسطه جذب گلوکز عضله اسکلتی تحریک شده با انقباض است (۱۱). در مقابل لی^{۱۲} و دیگران (۲۰۲۱) نشان دادند که ناک اوت AXIN1 تنظیم AMPK/mTORC1 و متابولیسم گلوکز در عضله اسکلتی موش را تغییر نمی‌دهد (۴).

با توجه به اینکه اطلاعات بسیار کمی درباره اینکه چگونه پروتئین AXIN1 منجر به تنظیم بافت چربی می‌شود وجود دارد و هنوز درک درستی از مسیرهای سلولی و ملکولی مرتبط با این پروتئین به دنبال فعالیت ورزشی استقامتی و مقاومتی وجود ندارد. لذا، امید بر این است که نتایج این پژوهش بتواند بینش‌های مهمی در عملکرد و تنظیم بافت چربی از طریق پروتئین‌های AXIN1 و AMPK و همچنین محور AMPK/AXIN1 را ارائه دهد و اطلاعات مفیدی را برای تعدیل و تنظیم هموستاز متابولیک آشکار سازد. همچنین این نتایج سبب شناسایی اهداف بالقوه جدید برای درمان بیماری‌هایی مانند دیابت نوع دو و چاقی گردد. بنابراین در این تحقیق می‌خواهیم به این پرسش پاسخ دهیم که آیا هشت هفته تمرینات مقاومتی و استقامتی بر بیان ژن‌های AMPK و AXIN1 در بافت چربی موش‌های چاق دیابتی تأثیر دارد یا خیر؟ و اینکه در صورت اثر داشتن هریک از آنها، آیا تمرینات مقاومتی و استقامتی نسبت به یکدیگر تفاوتی در اثربخشی دارند؟

روش تحقیق

1. Endurance Training
2. Peripheral Neuropathy
3. Myopathy
4. Hypertrophy
5. American Diabetes Association
6. Resistance Training
7. Sarcopenia
8. Yue
9. Electrical Pulse-Stimulated
10. Myotube Lysates
11. Gastrocnemius
12. Li



این پژوهش از نوع تجربی و با استفاده از مدل حیوانی بود. تمام مراحل مربوط به کار با حیوانات با توجه به دستورالعمل اخلاقی و مجوز معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد، با کد اخلاق IR.IAU.BOJNOURD.REC.1402.016 انجام شد. ۲۴ سر موش صحرایی نر سالم نژاد ویستار با میانگین سنی هشت هفته و میانگین وزن $9/37 \pm 187/5$ گرم از انستیتو سرم سازی رازی مشهد خریداری شدند. نمونه‌ها در شرایط کنترل شده آزمایشگاهی در دمای 25 ± 3 درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت ۳۵ تا ۵۵ درصد نگهداری شدند. یک هفته برای سازگاری موش‌ها با شرایط کنترل شده آزمایشگاه و رژیم غذایی خاص در نظر گرفته شد. به مدت هشت هفته به موش‌ها رژیم غذایی پرچرب (۶۰٪ چربی، ۲۰٪ کربوهیدرات و ۲۰٪ پروتئین)، تهیه شده توسط پلت سازی انستیتو سرم سازی رازی خوراندند (جدول ۱) (۱۲). از شاخص لی^۱ (ریشه سوم وزن بدن (گرم) / طول بدن (سانتی‌متر) ضربدر ۱۰۰۰) برای ارزیابی میزان چاقی حیوانات استفاده شده و مقادیر بالای ۳۱۰ به عنوان موش چاق در نظر گرفته شد (۱۳). شش سر از موش‌های چاق به طور تصادفی در گروه کنترل چاق (OC) قرار گرفتند. سپس ۱۸ سر باقیمانده از موش‌های چاق مورد القای دیابت قرار گرفتند و به سه گروه شش تایی شامل کنترل دیابتی (DC)، دیابتی تمرین مقاومتی (RT) و دیابتی تمرین استقامتی (ET) تقسیم شدند و گروه‌های تمرینی به مدت هشت هفته تمرینات را انجام دادند. موش‌ها همراه با انجام تمرینات، رژیم غذایی پرچرب را ادامه دادند. در طی این مدت گروه کنترل چاق و دیابتی بدون هیچگونه تمرینی در قفس نگهداری شدند.

جدول ۱. ترکیبات مواد غذایی

رژیم غذایی پرچرب		ترکیبات
گرم	درصد	
۳۴/۹	۶۰	چربی
۲۶/۳	۲۰	کربوهیدرات
۲۶/۲	۲۰	پروتئین
رژیم غذایی پرچرب		اجزاء مواد غذایی
گرم	کیلوکالری	
۲۰۰	۸۰۰	کازئین
۳	۱۲	آل سیستین
۰	۰	نشاسته ذرت
۱۲۵	۵۰۰	مالتود کسترین
۶۸/۸	۲۷۵/۵	ساکارز
۵۰	۰	سلولز
۲۵	۲۲۵	روغن سویا
۲۴۵	۲۲۰۵	چربی گوسفند
۱۰	۰	ترکیبات مواد معدنی
۱۳	۰	دی کلسیم فسفات
۵/۵	۰	کربنات کلسیم
۱۶/۵	۰	پتاسیم سیترات
۱۰	۴۰	ترکیب ویتامین
۲	۰	کولین بیتارات

^۱. LEE Index



روش القاء دیابت: برای القای دیابت نوع دو از رژیم غذایی پرچرب به مدت هشت هفته و سپس تزریق محلول استرپتوزوتوسین^۱ (STZ) ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم تازه تهیه شده حل شده در بافر سیترات با $\text{pH}=4/5$ به صورت داخل صفاقی با دوز ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم استفاده شد. به موش‌های گروه کنترل چاق نیز معادل حجمی بافر سیترات با همان حجم تزریق شد. یک هفته پس از تزریق STZ با اندازه‌گیری سطوح گلوکز خون موش‌های نر ویستار که قند خون آنها بین ۱۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر تا ۴۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر بود به عنوان نمونه‌های دیابتی در نظر گرفته شدند (۱۴). انسولین پلاسما به روش الایزا و با استفاده از کیت اختصاصی انسولین موش صحرائی (ZellBio GmbH-Germany) اندازه‌گیری گردید. میزان مقاومت به انسولین (HOMA-IR) بر اساس ارزیابی مدل هومئوستاز با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد (۱۵).

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

پروتکل تمرین استقامتی: برنامه تمرین استقامتی به صورت دویدن روی تردمیل به مدت ۴۴ دقیقه که شامل شش دقیقه گرم کردن با شدت ۳۲ تا ۵۰ درصد سرعت بیشینه، ۳۲ دقیقه تمرین استقامتی با شدت ۵۰ تا ۷۰ درصد سرعت بیشینه و شش دقیقه سرد کردن با شدت ۳۰ تا ۵۰ درصد سرعت بیشینه بود. شیب نوار گردان صفر درجه بوده و در طول هشت هفته تغییری نداشت. آزمون سنجش سرعت بیشینه در گروه تمرین استقامتی، حداکثر با سرعت پنج متر در دقیقه شروع شده و هر سه دقیقه سرعت تردمیل پنج متر در دقیقه افزایش یافت تا موش‌ها به خستگی رسیدند (چسبیدن موش‌ها به انتهای تردمیل ویژه حیوانات ساخت شرکت IITC آمریکا). سرعتی که موش‌ها به خستگی رسیدند به عنوان سرعت بیشینه در نظر گرفته شد (۱۶).

پروتکل تمرین مقاومتی: برنامه تمرین مقاومتی شامل هشت هفته صعود از نردبان یک‌متری با ۳۶ پله با شیب ۸۵ درجه بود. هر جلسه شامل سه نوبت با پنج تکرار است که در فاصله هر تکرار یک دقیقه و در فاصله بین هر ست دو دقیقه استراحت در نظر گرفته شد. تمرین پس از بستن وزنه به دم موش‌ها انجام گرفت. در هفته اول میزان وزنه‌های بسته شده به موش‌ها ۵۰ درصد وزن بدن آنها بود که به تدریج ۱۰ درصد در هر هفته افزایش یافت و به ۱۲۰ درصد وزن بدن آنها در هفته پایانی رسید. حیوانات در طول هفته‌های پیش از شروع تمرینات با صعود از نردبان آشنا شدند. در تمام مدت تمرین، موش‌ها برای بالا رفتن از نردبان با اشاره به دم تحریک می‌شدند و محرک غذایی یا الکتریکی استفاده نمی‌شد (۱۷).

جدول ۱. پروتکل تمرین مقاومتی

متغیر	تعداد نوبت	تکرار در هر نوبت	استراحت بین هر نوبت (دقیقه)	استراحت بین تکرار (دقیقه)	بار (درصد وزن بدن)
اول	۳	۵	۲	۱	۵۰
دوم	۳	۵	۲	۱	۶۰
سوم	۳	۵	۲	۱	۷۰
چهارم	۳	۵	۲	۱	۸۰
پنجم	۳	۵	۲	۱	۹۰
ششم	۳	۵	۲	۱	۱۰۰

^۱. Streptozotocin

۱۱۰	۱	۲	۵	۳	هفتم
۱۲۰	۱	۲	۵	۳	هشتم

بافت برداری: موش‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، با استفاده از تزریق درون صفاقی کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شدند سپس شکافی در شکم موش‌ها ایجاد شده و بافت‌برداری چربی زیر جلدی انجام شد. نمونه‌ها پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک، در نیتروژن -۲۰ درجه سانتی‌گراد منجمد و برای سنجش بیان ژن در فریزر -۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

تست‌های مولکولی به منظور سنجش تغییرات بیان ژن‌های AMPK و AXIN1 با استفاده از روش qRT-PCR انجام شدند. بر اساس کیت استخراج RNA، Addbio Co, Korea، استخراج و سنتز cDNA انجام شد. برای بیان ژن‌های AMPK و AXIN1 پرایمر به صورت Exon junction-Exon توسط نرم افزارهای PRIMER3 و نرم افزار آنلاین IDT طراحی شده و جهت سنتز به شرکت مشهد ژن آزما سفارش داده شد. توالی و مشخصات این پرایمرها در جدول شماره ۳ بیان شده است. در انتها، داده‌های حاصل با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ محاسبه و میزان بیان ژن‌های هدف با نتیجه حاصل از ژن رفرنس Actin β نرمالیزه شدند.

جدول ۲. مشخصات آغازگرهای ژن‌ها

نام ژن	PCR Product	TM (oC)	Primer
AMPK	۱۶۳	۵۹.۶۴ ۵۸.۱۱	F: CGCGAGTACAACCTTCTTGCG R: ATACCCACCATCACACCCTG
AXIN1	۲۰۷	۵۸.۱۴ ۵۸.۹۰	F: GGGAGCATCTCTCGGTCTATG R: TATCTCAGCTACCCATCCAGG
Actin β	۲۰۰	۵۹.۵۶ ۵۹.۰۸	F: GTGTGATGGTGGGTATGGGT R: GGTCATTGTAGAAAGTGTGGTG

روش‌های آماری: پس از جمع‌آوری داده‌ها و ورود اطلاعات به نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۶، داده‌های خام مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند، پس از تأیید طبیعی بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیرو-ویلک^۱، بررسی همگن بودن داده‌ها توسط آزمون لون^۲ انجام شد. در آمار استنباطی نیز برای بررسی و تجزیه تحلیل فرضیه‌های تحقیق، از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه^۳ و آزمون تعقیبی توکی^۴ استفاده شد. آزمون فرضیه‌ها با سطح معنی‌داری $p < 0.05$ انجام گرفت.

یافته‌ها

شاخص‌های وزن بدن، شاخص گلوکز، مقدار انسولین و مقاومت به انسولین در جدول سه توصیف شده اند.

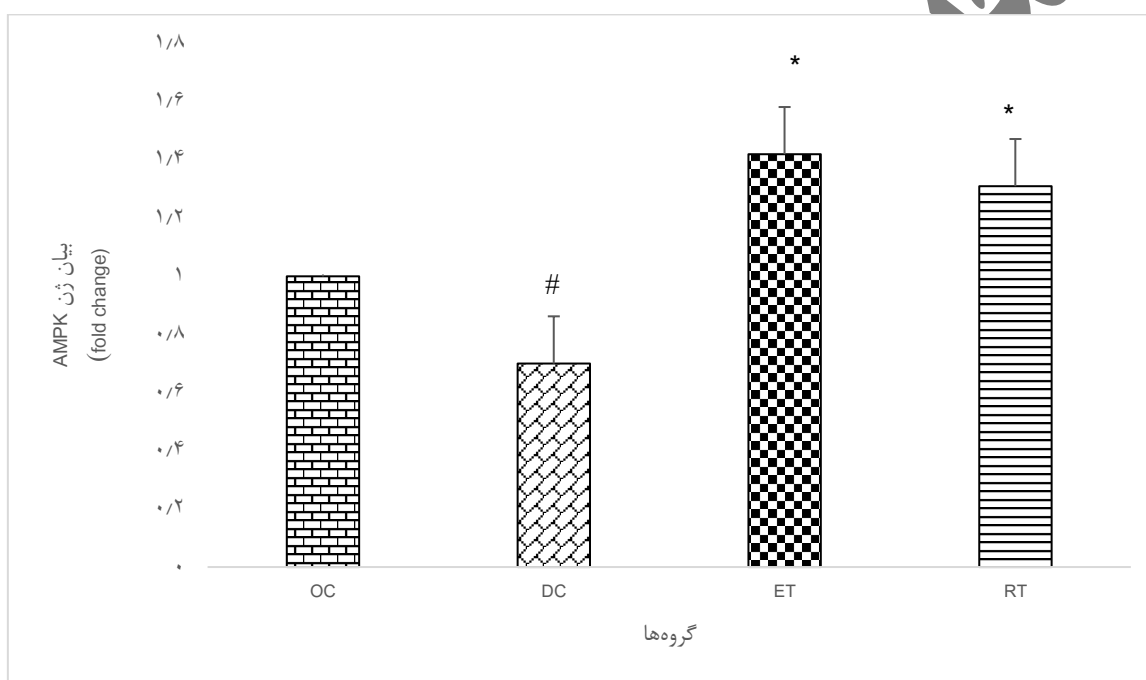
1. Shapiro-Wilk test
2. Levene's test
3. ANOVA
4. Tukey's Test



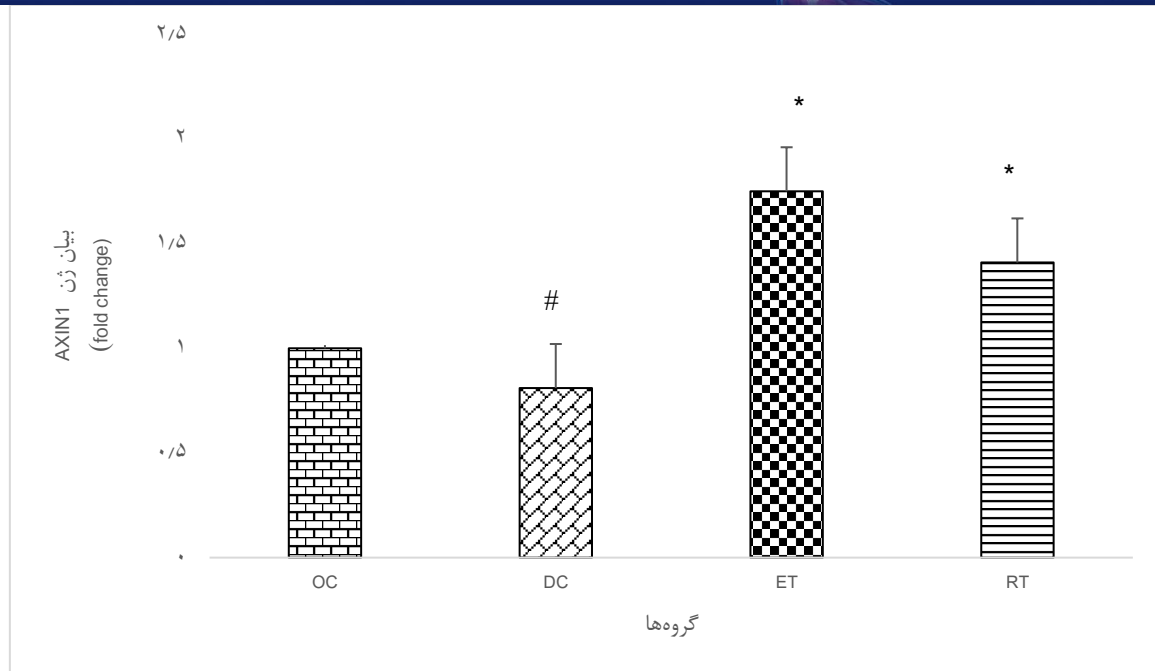
جدول ۳. توصیف (میانگین $\pm$ انحراف استاندارد) وزن، شاخص گلوکز، مقدار انسولین و مقاومت به انسولین در گروه‌های پژوهش

نام ..	کنترل چاق	کنترل دیابتی	دیابتی استقامتی	دیابتی مقاومتی
وزن اول (گرم)	$344/44 \pm 36/06$	$350/8 \pm 47/65$	$348/10 \pm 13/3$	$346/10 \pm 12/31$
وزن آخر (گرم)	$332/31 \pm 12/31$	$388/37 \pm 11/94$	$312/38 \pm 88/95$	$301/32 \pm 55/94$
گلوکز (میلی گرم بر دسی‌لیتر)	$139/5 \pm 33/48$	$303/38 \pm 14/2$	$195/38 \pm 31/91$	$197/01 \pm 32$
انسولین (میلی گرم بر دسی‌لیتر)	$1/87 \pm 0/23$	$0/50 \pm 0/18$	$1/19 \pm 0/43$	$1/24 \pm 0/46$
مقاومت به انسولین (HOMA-IR)	$0/72 \pm 0/28$	$1/21 \pm 0/11$	$0/85 \pm 0/08$	$0/69 \pm 0/19$

تغییرات بیان ژن AMPK و AXIN1 موش‌ها در شکل‌های یک تا سه نشان داده شده است.



شکل ۱. مقایسه بیان ژن AMPK در گروه‌های مورد بررسی؛ OC کنترل چاق؛ DC کنترل دیابتی؛ ET دیابتی تمرین استقامتی؛ RT دیابتی تمرین مقاومتی؛ * تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل دیابتی (DC)؛ # تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل چاق (OC)؛ سطح معنی‌داری $p < 0/05$



شکل ۲. مقایسه بیان ژن AXIN1 در گروه‌های مورد بررسی؛ OC کنترل چاق؛ DC کنترل دیابتی؛ ET دیابتی تمرین استقامتی؛ RT دیابتی تمرین مقاومتی؛ * تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل دیابتی (DC)؛ # تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل چاق (OC)؛ سطح معنی‌داری $p < 0.05$

آنالیز داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که بین گروه‌های مطالعه حاضر در مورد بیان ژن AMPK و AXIN1 در بافت چربی موش‌های صحرایی نر تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($p=0.001$). استفاده از آزمون تعقیبی توکی بیانگر کاهش معنی‌دار بیان ژن AMPK و AXIN1 در بافت چربی موش‌های نر در گروه DC نسبت به گروه OC بود ($p=0.001$). افزایش معنی‌دار بیان ژن مذکور در گروه‌های ET و RT نسبت به گروه DC مشاهده شد ($p=0.001$). در حالی که بین گروه‌های تمرینی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p=0.12$).

بحث

با توجه به نتایج به‌دست آمده، کاهش معنی‌دار بیان ژن‌های مذکور در بافت چربی موش‌های نر در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل چاق و افزایش معنی‌دار بیان ژن AMPK و AXIN1 در گروه دیابتی تمرین استقامتی و دیابتی تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل دیابتی مشاهده گردید.

همسو با نتایج پژوهش حاضر، فرجی‌تبار و دیگران (۲۰۲۳) به بررسی تاثیر شش هفته تمرین هوازی فزاینده (۱۰ تا ۱۸ متر در دقیقه، ۴۰-۱۰ دقیقه در روز، پنج روز در هفته روی نوار گردان) بر بیان ژن‌های AMPK و SIRT1 و بافت چربی احشایی موش‌های صحرایی دیابتی پرداختند. آن‌ها نتیجه گرفتند که تمرین هوازی منجر به افزایش معنی‌دار بیان ژن‌های AMPK و SIRT1 می‌گردد (۱۸). زعفرانی آرانی و دیگران (۲۰۲۴) نیز پس از بررسی تاثیر تمرین هوازی بر بیان ژن AMPK و GLUT4 در عضله چهارسر ران موش‌های صحرایی نر دیابتی نشان دادند که دیابت بیان ژن AMPK و GLUT4 را در عضله چهارسر ران کاهش داد، اما اجرای تمرین هوازی به مدت شش هفته، با تواتر پنج روز در هفته و با افزایش تدریجی سرعت و زمان روی نوار گردان، محتوای بیان ژن AMPK و GLUT4 را افزایش داد (۱۹). نتایج مطالعه اسماعیلی و دیگران (۲۰۲۰) نیز نشان داد که تمرین طولانی مدت هوازی می‌تواند سبب افزایش AMPK در موش‌های



صحرائی دیابتی شود (۲۰). همچنین کاهش معنی‌دار بیان ژن AMPK در موش‌های دیابتی مطالعه حاضر همسو با مطالعه عباسی و دیگران (۲۰۲۲) بود که نشان دادند سطوح AMPK در عضله نعلی موش‌های دارای دیابت نوع دو کاهش می‌یابد (۲۱). طاهری و دیگران (۲۰۲۱) نشان دادند که هشت هفته تمرین مقاومتی نردبان با شدت زیاد (۸۰ درصد از حداکثر ظرفیت حمل ارادی^۱)، منجر به افزایش بیان AMPK در بافت قلب رت‌های صحرائی سالمند شده است (۲۲). معینی و حسینی (۲۰۲۰) نیز کاهش بیان ژن AMPK در اثر چاقی و افزایش آن پس از هشت هفته تمرین مقاومتی، سه جلسه در هفته (با شدت ۲۰ تا ۵۰ درصد از وزن بدن) را در رت‌های چاق گزارش کردند (۲۳). نتایج مطالعه استارگن^۲ و دیگران (۲۰۱۵) ناهمسو با نتایج پژوهش حاضر است. آن‌ها به بررسی تأثیر دو ماه به تدریج دویدن روی تردمیل (۶۰ دقیقه در روز و پنج روز در هفته) بر AMPK بافت قلب موش‌های صحرائی ماده پرداختند و نتایج نشان داد که تغییر معنی‌داری در سطوح این شاخص پس از اجرای این تمرین ورزشی با شدت متوسط ایجاد نمی‌شود (۲۴). این تفاوت نشان دهنده این مطلب است که تمرینات ورزشی و عوامل آن مانند شدت، مدت، نوع تمرین، تکرار و ریکاوری ممکن است بر نتایج تأثیرگذار باشد. همه این عوامل می‌تواند بر میزان سطح انرژی و سوخت و ساز بدن مهم باشد (۲۵).

AXIN1 یک پروتئین چارچوب چند منظوره، می‌تواند با طیف گسترده‌ای از پروتئین‌ها تعامل داشته باشد. گزارش شده است که AXIN1 تعدادی از مسیرهای سیگنالینگ را تنظیم می‌کند، که تنظیم رشد جنینی، سرنوشت سلولی و متابولیسم انرژی را ممکن می‌سازد (۲۶). به عنوان مثال، لی و دیگران (۲۰۲۴) گزارش کردند که بیان بیش از حد AXIN1 به عنوان یک مهارکننده گلیکولیز عمل کرده و اثرات مواجهه با هیپوکسی را در شرایط آزمایشگاهی سرکوب می‌کند و سبب مهار رشد تومور را در داخل بدن می‌گردد (۲۶). ملیک و گوپتا (۲۰۲۱) تعامل AXIN1 و AMPK و نقش آن در تغییرات فیزیولوژیکی که منجر به بهبود سلامت عضلات و افزایش طول عمر می‌شود را مورد بحث قرار دادند. آن‌ها استدلال کردند که سیگنال‌دهی AMPK-AXIN1 نقش اساسی در حفظ عملکرد ماهیچه ایفا می‌کند و دستکاری مسیر به روشی خاص بافت می‌تواند پیری عضله را به تأخیر بیندازد (۵). یو و دیگران (۲۰۲۱) پس از بررسی تأثیر دویدن روی تردمیل برای القای انقباض عضلات اسکلتی اندام عقبی موش‌های C57BL/6 دریافتند که حذف با واسطه RNA کوچک مداخله‌گر^۳ AXIN1 (siRNA)، فعال سازی AMPK را با انقباض کاهش داد (۲۷). پژوهشی دیگر نشان داد که ورزش، سطوح پروتئین داربست AXIN1 را در میوتوب‌های C2C12 و عضله دوقلو افزایش می‌دهد و تعامل بین AXIN و AMPK را ارتقا می‌بخشد. به طور خلاصه، این مطالعه نقش جدیدی را برای AXIN1 در جذب گلوکز تحریک شده با انقباض روشن می‌کند. AXIN1 و AMPK مرتبط می‌شوند و بیان AXIN1 در طول انقباض به روشی وابسته به AMPK افزایش یافته و یا تثبیت می‌شود. از طریق این ارتباط، AXIN1 به طور متقابل فعالیت AMPK را تنظیم می‌کند. جالب توجه است، سطح AXIN1 همچنین از افزایش وابسته به انقباض در فعال شدن Rac1 و جذب گلوکز پشتیبانی می‌کند. بنابراین این یافته‌ها AXIN1 و AMPK را در بالادست فعال سازی Rac1 و جذب گلوکز تحریک شده با انقباض در عضله اسکلتی قرار می‌دهند. (۱۱).

ناهمسو با پژوهش حاضر، لی و دیگران (۲۰۲۱) دریافتند که ناک اوت کردن AXIN1 به طور کلی بر سیگنال دهی AMPK/mTORC1 عضله اسکلتی و متابولیسم گلوکز تأثیر نمی‌گذارد (۴). فنگ^۴ و دیگران (۲۰۱۷) نیز دریافتند که تمرینات هوازی تردمیل به مدت شش هفته سطوح AXIN1 را در قشر مغز و هیپوکامپ موش‌ها کاهش داد (۲۸).

در انتها همسو با پژوهش حاضر در حالی که فتاح‌پور مرندي و بابایی (۲۰۲۳) دریافتند که دوازده هفته تمرینات هوازی (۱۵ تا ۴۵ دقیقه با شدت ۵۰ تا ۷۵ درصد ضربان قلب ذخیره) و مقاومتی (سه ست با ۱۰ تکرار و شدت ۳۰ تا ۷۵ درصد 1RM^۵) می‌تواند راهبرد مناسبی برای کنترل بیماری دیابت نوع دو در زنان باشد، اما تفاوتی بین گروه‌های تجربی دیده نشد (۲۹). در مقابل نتایج پژوهش کیهانیان و دیگران (۲۰۱۸) ناهمسو با پژوهش حاضر است. آن‌ها دریافتند که هر دو تمرین مقاومتی و هوازی هرکدام به تنهایی نقش مثبتی در

1. Maximum voluntary carrying capacity

2. Sturgeon

3. Small Interfering RNA

4. Fang

5. one-repetition maximum



کاهش شاخص گلیسمی، نیمرخ لیپیدی و مقاومت به انسولینی مردان چاق مبتلا به دیابت نوع دو دارند؛ اما به نظر می‌رسد تأثیرگذاری تمرینات مقاومتی بیشتر است (۳۰). فروزنده و دیگران (۲۰۲۰) نیز بیان کردند که ممکن است هشت هفته تمرینات هوازی (با شدت ۶۰-۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه) قادر به تعدیل و کنترل متابولیسم گلوکز باشد، اما استفاده از تمرینات مقاومتی (با شدت ۳۰-۷۵ درصد 1RM) اثر بهتری بر کنترل گلیسمیک، گلوکز خون و درنهایت، بهبود شرایط قلبی عروقی در زنان با دیابت نوع دو دارد (۳۱). از دلایل احتمالی افزایش قدرت می‌توان به بهبود هدایت عصبی، افزایش فراخوانی واحدهای حرکتی، افزایش هم‌زمانی واحدهای حرکتی و کاهش مهار عصبی پس از تمرین مقاومتی و هوازی اشاره کرد؛ هرچند این اثرات برای گروه مقاومتی بیشتر است (۳۲).

نتیجه‌گیری: تمرینات ورزشی استقامتی و مقاومتی با تأثیر مثبت بر بیان ژن AXIN1 و AMPK ممکن است بتوانند به‌عنوان راهکار موثر در زمینه کاهش اختلالات مرتبط با اضافه وزن و چاقی و دیابت نوع دو در نظر گرفته شوند. ضمن آن‌که بین اثر دو نوع تمرین استقامتی و مقاومتی تفاوتی وجود ندارد.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

قدردانی و تشکر

این پژوهش برگرفته از رسالهٔ مقطع دکتری دانشگاه آزاد بجنورد می‌باشد. بدین وسیله، از همه عزیزانی که ما را در اجرای این تحقیق یاری رساندند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.



1. Boutari C, DeMarsilis A, Mantzoros CS. Obesity and diabetes. Diabetes research and clinical practice. 2023;202:110773. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110773>
2. Mohammadi M, Haghshenas R. The effect of endurance training on expression of AMPK and AKT in liver tissue of diabetics male rats .Sport Physiology & Management Investigations. 2022;14(3):115-23. [in Persian]. https://www.sportrc.ir/article_152993_1bf3c91a0997543d59b8d46a2b5c3629.pdf
3. Chung M-Y, Choi H-K, Hwang J-T. AMPK activity: a primary target for diabetes prevention with therapeutic phytochemicals. Nutrients. 2021;13(11):4050. <https://doi.org/10.3390/nu13114050>
4. Li J, Knudsen JR, Henriquez-Olguin C, Li Z, Birk JB, Persson KW, et al. AXIN1 knockout does not alter AMPK/mTORC1 regulation and glucose metabolism in mouse skeletal muscle. The Journal of physiology. 2021;599(12):3081-100. <https://doi.org/10.1113/JP281187>
5. Mallick A, Gupta BP. AXIN-AMPK signaling: Implications for healthy aging. F1000Research. 2021;10:1259. <https://doi.org/10.12688/f1000research.74220.1>
6. Hosseini SP, Abdi H, Ziaolhagh SJ. The effect of Stevia extract and endurance training on liver enzymes in obese male Wistar rats. Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences. 2020;63(3):2484-92. [in Persian]. <https://doi.org/10.22038/mjms.2020.18095>
7. Shabani R. The effect of concurrent Aerobic-Resistance exercise training on Estrogen level and glucose homeostasis of menopausal females with blood glucose impairment. Iranian Journal of Rehabilitation Research. 2017;3(3):1-10. [in Persian]. <http://ijrn.ir/article-1-275-en.html>
8. Rajizadeh MA, Khoramipour K, Joukar S, Darvishzadeh-Mahani F, Iranpour M, Bejeshk MA, et al. Lung molecular and histological changes in type 2 diabetic rats and its improvement by high-intensity interval training. BMC Pulmonary Medicine. 2024;24(1):37. <https://doi.org/10.1186/s12890-024-02840-1>
9. 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. Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology. 2024;11(2):1-11. [in Persian]. <https://doi.org/10.22049/jahssp.2024.29241.1610>
10. Norouzi HR, Youzbashi L, Karimi Asl A. The Effects of Six Weeks Strengthening exercise on Some Biomechanical Properties of Knee Joint in Type 2 Diabetic Patients. Studies in Sport Medicine. 2020;12(27):103-16. [in Persian]. <https://doi.org/10.22089/smj.2021.9769.1455>
11. Yue Y, Zhang C, Zhang X, Zhang S, Liu Q, Hu F, et al. An AMPK/Axin1-Rac1 signaling pathway mediates contraction-regulated glucose uptake in skeletal muscle cells. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2020;318(3):E330-E42. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00272.2019>
12. 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. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114160>
13. 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. <https://doi.org/10.1677/joe.0.0400527>
14. Khajehlandi M. A comparison of the effect of endurance training on the activities of glutathione peroxidase and superoxide dismutase in the cardiac tissue of healthy and diabetic rats. Yafteh. 2020;21.(۴) [in Persian]. <http://eprints.lums.ac.ir/id/eprint/1973>
15. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. diabetologia. 1985;28(7):412-9. <https://doi.org/10.1007/bf00280883>



16. Hosseini SS, Esmaelzadeh TM. The Effect of Eight Weeks of High-Intensity Interval Training and Endurance On Blood Glucose and TORC1 Protein Content in Subcutaneous Adipose Tissue of Obese with Type 2 Diabetes Rats. 2021. [in Persian]. <http://ijdlld.tums.ac.ir/article-1-6037-en.html>
17. Chenarani f, Yaghoubi A, Cheragh-Birjandi S, rezaei v. The effect of resistance training on the expression of PGC1 α , SIRT1 and SREBP1 genes in liver tissue of obese Vistar rats. Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology. 2024;11(2):106-17. [in Persian]. <https://doi.org/10.22049/jahssp.2024.29467.1632>
18. Asghari VS, Farajtabar BS, Askari B. The Effect of Aerobic Exercise and Berberine Chloride on the Expression of SIRT1 and AMPK Genes in Visceral Adipose Tissue of Diabetic Rats. 2023. [in Persian]. <http://journal.jmu.ac.ir/article-1-742-en.html>
19. Arani MZ, Ramezani J, Naghibi S. Effects of simultaneous intervention of aerobic training and berberine supplementation on AMPK and GLUT4 gene expression in the quadri-ceps muscle of diabetic male rats. Journal of Sport and Exercise Physiology. 2023;16(4):55-66. [in Persian]. <https://doi.org/10.48308/joeppa.2024.233187.1194>
20. Esmalee B, Abdi A, Abbassi Daloui A, Farzanegi P. The effect of aerobic exercise along with resveratrol supplementation on myocardial AMPK and MAFbx gene expression of diabetic rats. Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2020;27(2):150-60. [in Persian]. <https://doi.org/10.32592/JBirjandUnivMedSci.2020.27.2.103>
21. Abbasi MM, VALIPOUR DV, MOLANOURI SM. The effect of 8 weeks of consumption of cinnamon hydroalcoholic extract and aerobic exercise on the levels of SPARC, AMPK and GLUT4 in soleus muscle of type 2 diabetic rats. 2023. [in Persian]. <https://doi.org/10.48307/FMSJ.2022.26.6.657>
22. Taheri R, Mirzaei B, Demirchi A. The effect of 8 weeks of interval and resistance training on expression PGC 1 α , AMPK, TFAM Elderly rat heart cells. Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences. 2021;64(1):2511-28. [in Persian]. <https://doi.org/10.22038/mjms.2021.19550>
23. Moieni A, Hosseini SA. Effect of resistance training combined with curcumin supplementation on expression of regulatory genes related to myocardial remodeling in obese rats. Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology. 2020;7(2):45-52. [in Persian]. <https://doi.org/10.22049/jahssp.2021.26706.1283>
24. Sturgeon K, Muthukumaran G, Ding D, Bajulaiye A, Ferrari V, Libonati JR. Moderate-intensity treadmill exercise training decreases murine cardiomyocyte cross-sectional area. Physiological reports. 2015;3(5):e124. <https://doi.org/10.14814/phy2.12406>
25. Aghaei BN, Sherafati MM, Amirahmadi M. The effect of ampk and p53 proteins on tor pathway following endurance training in the left ventricle of the heart of diabetic rats by streptozotocin and nicotinamide. 2021. [in Persian]. <http://ijdlld.tums.ac.ir/article-1-6016-fa.html>
26. Li Q, Lin G, Zhang K, Liu X, Li Z, Bing X, et al. Hypoxia exposure induces lactylation of Axin1 protein to promote glycolysis of esophageal carcinoma cells. Biochemical Pharmacology. 2024;226:116415. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116415>
27. Yue Y, Zhang C, Zhao X, Liu S, Lv X, Zhang S, et al. Tiam1 mediates Rac1 activation and contraction-induced glucose uptake in skeletal muscle cells. The FASEB Journal. 2021;35(2):e21210. <https://doi.org/10.1096/fj.202001312R>
28. Fang G, Zhao J, Zhang L, Li P, Li L, Yang X, et al. Effects of aerobic exercise on Wnt/ β -catenin pathway in the cerebral cortex and hippocampus of rats. Chinese Journal of Sports Medicine. 2017:765-72.
29. Fattahpour Marandi M, Babaei S. Effect of 12 weeks of resistance and aerobic training on serum levels of ctrp-12 and LCN-2 in women with type-2 diabetes. Journal of Sport Biosciences. 2023; 15(2), 43-55 [in Persian]. <https://doi.org/10.22059/jsb.2023.357093.1581>
30. Keihaniyan A, Arazi H, Kargarfard M. The Effect of Eight-Week Resistance and Aerobic Training on Lipid Profile and Serum Levels of Hepatokine HFREP1 in Obese Men with Type 2 Diabetes. Sport Physiology. 2018;10(40):85-98. [in Persian]. <https://doi.org/10.22089/spj.2018.5891.1773>



31. Froozandeh E, Tofighi A, Tolouei Azar J. The effect of 8 weeks of resistance and aerobic interval training on levels of GLP-1, NRG-1 and IL-33 in type 2 diabetic women. Sport Physiology. 2020;12(46):117-38. [in Persian]. <https://doi.org/10.22089/spj.2019.7434.1913>
32. Kraemer WJ, Fry AC, Ratamess N, French D. Strength testing: development and evaluation of methodology. Physiological assessment of human fitness. 1995;2:119-50.

نسخه پیش از انتشار ویدئویش نشده