مقاله پژوهشی

# آثار هشت هفته تمرینات تداومی و مقاومتی با شدت متوسط بر بیان ژن گلیکوژن سنتاز کیناز ۳ بتا و سطوح سرمی گلوکز و انسولین در رت‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

**حمید دانشمندی[1*]، اکبر اعظمیان[2]، بهنام قاسمی[3]**

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران
۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران
۳- گروه آسیب‌شناسی ورزشی و حرکات اصلاحی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۰۶/۱۵ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۰۹/۱۷

## چکیده

**زمینه و هدف:** عملکرد سلول‌های بتا و ترشح انسولین در بیماران دیابتی مختل می‌شود. ممکن است تمرینات ورزشی از طریق بیان ژن‌های خاصی در بهبود این اختلالات مؤثر باشد؛ بنابراین هدف مطالعه حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین با شدت متوسط بر بیان ژن گلیکوژن سنتاز کیناز ۳ بتا، گلوکز و انسولین رت‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین است.

**مواد و روش‌ها:** ۲۴ سر رت به چهار گروه کنترل سالم، کنترل دیابتی، تمرین تداومی و مقاومتی با شدت متوسط تقسیم شدند. دیابت در اثر تزریق وریدی دوز ۱۱۰ میلی‌گرمی نیکوتین آمید و تزریق دوز ۴۰ میلی‌گرم استرپتوزوتوسین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش‌های صحرایی ایجاد شد. برنامه مداخلات ورزشی به مدت هشت هفته انجام شد. بیان ژن GSK-3β بافت پانکراس با استفاده از روش Real-time PCR و مقادیر گلوکز و انسولین سرمی به روش الایزا اندازه‌گیری گردید. داده‌ها با تحلیل واریانس یک‌طرفه تحلیل شد.

**نتایج:** سطوح انسولین در گروه‌های تمرین مقاومتی و تداومی نسبت به گروه کنترل دیابتی افزایش ($p<۰/۰۵$) و نسبت به گروه کنترل سالم کاهش یافت ($p<۰/۰۵$). همچنین میزان گلوکز خون گروه‌های تمرین مقاومتی و تداومی نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش ($p<۰/۰۵$) و نسبت به گروه کنترل سالم افزایش یافت ($p<۰/۰۵$). بعلاوه نتایج بیانگر کاهش معنی‌دار بیان ژن GSK-3β در گروه‌های تمرین مقاومتی و تداومی نسبت به گروه‌های کنترل سالم و کنترل دیابتی است ($p<۰/۰۵$).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد هشت هفته تمرین تداومی و مقاومتی با شدت متوسط از طریق کاهش بیان GSK-3β منجر به افزایش ترشح انسولین از پانکراس می‌شود.

**کلمات کلیدی:** تمرین، دیابت، انسولین، گلوکز، GSK-3β

## مقدمه

بیماری دیابت به‌عنوان یکی از مشکلات بزرگ مرتبط با سلامتی در سراسر جهان شناخته‌شده است (۱). عوامل متعددی زمینه‌ساز این بیماری هستند که از آن جمله می‌توان به سبک زندگی غیرفعال، غذاهای پرکالری، چاقی و پیری اشاره کرد (۲). همچنین عوامل محیطی و ژنتیکی، مقاومت انسولین و اختلال در کارکرد سلول‌های بتا در ایجاد دیابت نقش دارند (۳). اختلال خود ایمنی در سلول‌های بتا عامل اصلی کاهش سلول‌های بتا در دیابت نوع ۱ است و ناتوانی سلول‌های بتا در کاهش مقاومت به انسولین منجر به هایپرگلیسمی کنترل نشده در دیابت نوع ۲

*نویسنده مسئول: **حمید دانشمندی**، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران
Email: daneshmand@stu.sku.ac.ir
https://orcid.org/0000-0003-3047-4947

می‌شود (۴، ۵)؛ بنابراین مشکل شایع در هر دو نوع دیابت، تعداد ناکافی سلول‌های بتا و عملکرد ناقص این بخش از پانکراس است.

جهت درمان و یا کنترل این بیماری روش‌های درمانی مختلفی مانند استفاده از داروهای طبیعی و صناعی (سینتیک) و یا اصلاح سبک زندگی به‌عنوان‌مثال پرداختن به ورزش به بیماران توصیه می‌شود. فعالیت‌های جسمانی و ورزش در طول چند دهه به‌عنوان یکی از ارکان اساسی مراقبت و مدیریت دیابت مطرح‌شده است که هزینه اندک و ماهیت غیر دارویی فعالیت بدنی، اهمیت درمانی آن را افزون‌تر می‌سازد. فعالیت ورزشی منظم بر مقدار گلوکز خون اثر کاهنده دارد (۶). به‌عنوان‌مثال لی[1] و همکاران (۲۰۱۵) نشان داد که ۱۲ هفته تمرینات ورزشی منظم منجر به بهبود کنترل شاخص‌های گلیسیمی در کودکان چاق و دارای دیابت نوع ۲ شد (۷). همچنین چانا[2] و همکاران (۲۰۱۵) عنوان کردند که هشت هفته تمرین شنا با شدت بالا منجر به کاهش گلوکز خون در موش‌های دیابتی دارای مقاومت به انسولین شد (۸).

از طرفی نتایج در مورد تأثیر ورزش بر عملکرد و مورفولوژی بافت پانکراس بسیار محدود و ضد نقیض است. برای مثال رنجبر و همکاران (۲۰۱۶) عنوان کردند که چهار هفته تمرین شنا همراه با مصرف عصاره گزنه به‌طور مؤثری باعث بهبود پارامترهای دیابتی، ترمیم بافت پانکراس در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین در داخل بدن شد (۹). همچنین شی و کواک[3] (۲۰۱۸) در تحقیقی عنوان کردند که ۱۲ هفته فعالیت ورزشی موجب بهبود عملکرد سلول‌های بتای پانکراس و افزایش حساسیت و ترشح انسولین شد (۱۰). از طرفی کیم[4] و همکاران (۲۰۱۹) در تحقیقی به بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین هم‌زمان بر تغییرات گلوکز، انسولین، مقاومت به انسولین و عملکرد پانکراس مردان مسن چاق پرداختند. آن‌ها عنوان کردند که اجرای هم‌زمان تمرین مقاومتی و هوازی منجر به کاهش غیر معنی‌دار گلوکز، انسولین و مقاومت انسولین و افزایش غیر معنی‌دار عملکرد پانکراس نسبت به پیش از شروع تمرینات گردید (۱۱). همچنین یان[5] و همکاران (۲۰۱۹) در تحقیقی باهدف بررسی تأثیر ۱۲ ماه تمرین مقاومتی و تمرین هوازی بر شاخص‌های گلیسیمیگ مردان مبتلابه پره دیابت گزارش کردند میزان گلوکز ناشتا در دو گروه تمرین هوازی و مقاومتی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت. درحالی‌که میزان انسولین، مقاومت به انسولین و عملکرد پانکراس در دو گروه تمرین هوازی و مقاومتی نسبت به گروه کنترل تغییر معنی‌داری نداشت (۱۲).

اخیراً نقش مؤلفه‌های ژنتیکی در سنتز و ترشح انسولین از پانکراس و عملکرد انسولین در بافت هدف در کانون توجه محققان قرارگرفته است. در این میان، برخی مطالعات از نقش مستقیم اختلالات ژنتیکی در کاهش عملکرد سلول‌های بتا، ترشح انسولین و متعاقب آن بروز یا افزایش شدت دیابت نوع ۲ حمایت کرده‌اند (۱۳). به‌طوری‌که مسیر Wnt[6] جزو مسیرهای پیام‌رسانی سلولی برای کنترل فعالیت ژنتیکی سلول محسوب می‌شود؛ که از طریق اتصال لیگاند به گیرنده آن فعال می‌شود (۱۳). سیگنال Wnt وابسته به β-catenin / TCF7L2 (مسیر استاندارد) در توسعه پانکراس، عملکرد جزایر، تولید و ترشح انسولین نقش دارد (۱۴). ازجمله مؤلفه‌های درگیر در این مسیر گلیکوژن سنتاز کیناز ۳ بتا[7] (GSK-3β) است.

GSK-3β غیرطبیعی باعث بیماری‌های مختلفی ازجمله اختلالات روانی، سکته مغزی، آسیب‌دیدگی مغزی و به‌ویژه دیابت نوع ۲ می‌شود (۱۵). در ابتدا، عملکرد GSK-3β فقط فسفوریلاسیون گلیکوژن سنتاز (GS) بود اما عنوان‌شده است که در نبود GSK-3β، بتاکاتنین دفسفریله و پایدار شده و برای رونویسی ژن‌های وابسته ازجمله LEF / TCF که در توسعه پانکراس، عملکرد جزایر، تولید و ترشح انسولین نقش دارند، به هسته جابه‌جا می‌شود (۱۶). همچنین GSK-3β واسطه فرایندهای متابولیکی و رونویسی حین ورزش در عضلات اسکلتی انسان است (۱۷). یانگ[8] و همکاران (۲۰۱۷) عنوان کردند که ۸ هفته تمرین شنا با تقویت فعالیت فسفوریلاسیونی GSK-3β و ممانعت از فسفوریلاسیون بتاکاتنین می‌شود درنتیجه غیرفعال شدن سیگنال Wnt3a منجر به کاهش سنتز چربی، افزایش جذب و مصرف گلوکز و از بین بردن آتروفی عضلانی و درنهایت بهبود مقاومت به انسولین در رت‌های دیابتی شد (۱۷). سامپدرو[9] و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند مصرف دارویی GLP-1[10] منجر

[1] Lee
[2] Cunha
[3] Shih & Kwok
[4] Kim
[5] Yan

[6] Wingless-type mouse mammary tumor virus integration site family member
[7] Glycogen synthase kinase 3 beta
[8] Yang
[9] sampedro
[10] Glucagon-like peptide-1

به افزایش میزان GSK-3β فسفریله و درنتیجه افزایش بتاکاتنین شد. آن‌ها عنوان کردند که پایدارسازی بتاکاتنین منجر به جابه-جایی بتاکاتنین به هسته و افزایش رونویسی پروتئین‌های درگیر در احیا و تکثیر سلولی گردید (۱۸). از طرفی ویسینگ[11] و همکاران (۲۰۱۳) نیز عنوان داشتند که ۱۰ هفته تمرین استقامتی تغییر معنی‌داری در سطوح پایه پروتئین‌های پیام‌رسان بتاکاتنین و گلیکوژن سنتاز کیناز-۳ بتا ایجاد نکرد (۱۹).

گلیکوژن سنتاز کیناز ۳ در تنظیم بسیاری از فرآیندهای سلولی ازجمله سنتز گلیکوژن، سنتز پروتئین و رونویسی ژن نقش دارد (۱۵). همچنین GSK-3β از مؤلفه‌های اصلی مسیر سیگنالینگ Wnt در بافت اسکلتی موش بیان‌شده و توسط ورزش تنظیم می‌شود (۱۷). همچنین دفسفوریلاسیون پروتئین بتاکاتنین به مهار باواسطه GSK-3β نیاز دارد (۱۶)؛ همه این اثرات به نقش GSK-3β به‌عنوان یک تعیین‌کننده کلیدی عملکرد سلول‌های بتا و ترشح انسولین اشاره دارد. از طرفی باوجود پیشرفت روش‌های درمانی و کلینیکی جدید، بیماری دیابت نوع دو به‌طور گسترده‌ای در جهان رو به افزایش است (۲۰). اگرچه انواع مختلف فعالیت‌های هوازی، روش درمانی مناسبی برای بیماران به‌ویژه بیماران دیابتی تلقی می‌شود، به این دلیل که معمولاً بیماران دیابتی چاق هستند و شیوه زندگی کم‌تحرکی دارند، اما انجام این تمرینات برای همه بیماران ممکن نیست (۲۱). انجمن قلب و دیابت آمریکا به‌تازگی فعالیت ورزشی مقاومتی را در برنامه تجویز فعالیت ورزشی در افراد دیابتی اضافه کرده است (۲۲). علاوه بر این با توجه به شواهد موجود و نتایج ضدونقیض تأثیر ورزش بر عملکرد پانکراس و عدم بررسی ارتباط ژن گلیکوژن سنتاز کیناز ۳ بتا با ورزش، ازاین‌رو مطالعه حاضر باهدف بررسی تأثیر هشت هفته تمرین با شدت متوسط بر بیان ژن گلیکوژن سنتاز کیناز ۳ بتا، گلوکز و انسولین رت‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین انجام گرفت.

## مواد و روش‌ها

### نمونه و نوع تحقیق

پژوهش حاضر در کمیته‌ی اخلاق پژوهشگاه تربیت‌بدنی به شماره‌ی IR.SSRC.REC.1398.128 تصویب شد. در تمامی مراحل کار، استانداردهای اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت شدند. این تحقیق به‌صورت مطالعه‌ی تجربی روی ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین سنی ۶ هفته و محدوده وزنی ۸/۹ ± ۲۳۰/۰۸ گرم انجام گرفت. شرایط نگه‌داری برای تمام گروه‌ها یکسان و به‌صورت ۱۲ ساعت تاریکی، ۱۲ ساعت روشنایی در دمای تقریبی ۲۰ تا ۲۳ درجه نگهداری شدند. آب و غذا (پلت ویژه موش) به‌طور آزادانه در دسترس تمام نمونه‌ها قرار داشت. پس از یک هفته آشناسازی رت‌ها با محیط و شرایط کلی آزمایشگاه رت‌ها به‌طور تصادفی به چهار گروه شش‌تایی شامل گروه کنترل سالم، گروه کنترل دیابتی، گروه تمرین یک (گروه تمرینی تداومی هشت‌هفته‌ای با شدت متوسط)، گروه تمرین دو (گروه تمرینی مقاومتی هشت‌هفته‌ای با شدت متوسط) تقسیم شدند.

### روش ایجاد دیابت

به‌منظور القای دیابت، پس از ۱۲ ساعت محرومیت از غذا، نیکوتین آمید – استرپتوزوتوسین محلول در بافر سیترات با pH: ۴/۵ تزریق درون صفاقی گردید. به‌طوری‌که ابتدا نیکوتین آمید با دوز ۱۱۰ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم وزن بدن تزریق شد و پس از ۱۵ دقیقه استروپتوزوتوسین با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم وزن بدن تزریق گردید. به رت‌های غیر دیابتی نیز معادل حجمی بافر سیترات تزریق شد. ۷۲ ساعت پس از تزریق، با ایجاد جراحت کوچکی توسط لانست بر روی ورید دمی رت‌ها، یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار داده و نوار توسط دستگاه گلوکومتر خوانده شد؛ رت‌هایی که قند خون آن‌ها مساوی یا بالاتر از mg/dL ۲۰۰ بود، به‌عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند (۲۳).

### پروتکل‌های تمرین

یک هفته پس از القای دیابت آشناسازی رت‌ها با پروتکل‌های تمرینی انجام شدند. بدین‌صورت که رت‌های گروه تمرین مقاومتی از نردبان پلکانی بدون هیچ مقاومتی در ۵ جلسه تمرینی پیاپی بالا رفتند. همچنین رت‌های گروه تمرین تداومی برای یک هفته بر روی تردمیل با سرعت (۰/۳ km/h، min/d ۱۰) دویدند. پس از مرحله آشناسازی رت‌های تمرینی به مدت ۸ هفته در تمرینات شرکت کردند.

### تمرین تداومی: (گروه تمرینی ۱)

پروتکل تمرین تداومی شدت متوسط شامل ۵ جلسه در هفته برای ۸ هفته انجام شد. به‌طوری‌که در ۴ هفته ابتدایی، m/min

[11] Vissing

۵ برای ۵ دقیقه، ۱۲ m/min برای ۵ دقیقه و ۱۸ m/min برای ۲۰ دقیقه انجام شد. برای ۴ هفته دوم پروتکل شامل ۱۰ m/min برای ۵ دقیقه، ۱۶ m/min برای ۵ دقیقه بعدی و ۲۲ m/min برای ۳۰ دقیقه انتهایی انجام شد (۲۴).

**تمرین مقاومتی: (گروه تمرینی ۲)**

یک هفته بعد از القاء دیابت، حیوانات به مدت پنج روز متوالی قبل از آزمون حداکثر بار، سازگار شدند. آزمون شامل بار اولیه ۷۵ درصد وزن بدن بود. پس از اتمام اولین صعود، یک دوره استراحت دودقیقه‌ای قبل از صعود بعدی در نظر گرفته شد. برای صعود بعدی بار با ۱۵ درصد، ۲۵ یا ۴۰ درصد از وزن بدن به ترتیب در هفته‌های اول، چهارم و هشتم پروتکل انجام شد. این افزایش به‌طور متوالی تکرار شد تا حیوان نتواند در طول بارگیری (حداکثر شش صعود) صعود را کامل کند. پروتکل تمرینات ورزشی مقاومتی با استفاده از ارزش نرمال شده حداکثر بار برای هر موش صحرایی و با توجه به وزن بدن حیوانات بارگیری شد. پروتکل تمرینات مقاومتی برای هشت هفته، پنج روز در هفته، با شدت متوسط (۴۰ تا ۶۰ درصد حداکثر بار (۲۵))، به‌عنوان توصیه‌شده برای افراد مبتلابه دیابت (۲۶)، با ۱۵ صعود در هر جلسه و یک‌فاصله زمانی یک‌دقیقه‌ای استراحت بین صعودها انجام شد.

## روش‌های آزمایشگاهی

همه حیوانات ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و پس از ۱۲ ساعت ناشتا بودن، طبق برنامه از پیش تعیین‌شده و با استفاده از شیوه مناسب بی‌هوش، کشته و جراحی شدند. در این تحقیق سعی بر آن بود تا حیوانات موردمطالعه در کم‌ترین زمان ممکن و با حداقل درد و آزار کشته شوند؛ بنابراین، رت‌ها با استفاده از زیلازین و کتامین بی‌هوش شدند. سپس با برش پوست در ناحیه شکم و قفسه سینه، از طریق باز کردن حفره شکمی، حدود ۱۰ میلی‌لیتر خون مستقیماً از قلب رت‌ها توسط سرنگ گرفته شد و به لوله‌آزمایش حاوی EDTA منتقل گردید. سپس برای تهیه پلاسما نمونه‌های جمع‌آوری‌شده با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه در مدت ۱۰ دقیقه به‌سرعت سانتریفیوژ گردید. سطح سرمی گلوکز به روش آنزیماتیک با استفاده از کیت پارس آزمون ساخت ایران توسط دستگاه اتوآنالیزور اندازه‌گیری شد. غلظت‌های سرمی انسولین به روش الایزا با استفاده از کیت تجاری (Demeditec diagnostic insulin ELIZA) ساخت کشور آلمان طبق دستورالعمل مربوط به کیت تعیین شد. برای تعیین شاخص عملکرد سلول‌های بتای پانکراس از روش HOMA-β استفاده شد. این شاخص نیز بر اساس مقادیر گلوکز و انسولین حالت ناشتا و با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد (۲۷).

$$\text{HOMA-}\beta = \frac{360 * FINS(\mu U/mL)}{FPG(mg/dl) - 63}$$

در ادامه توسط متخصصین کارآزموده بخشی از بافت پانکراس جدا گردید. پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های ۱/۸ میلی‌لیتری حاوی مایع RNA ™ RNAlater Stabilization reagent 50ml با نسبت ۲۰ درصد برای انجام آزمایش‌های مولکولی غوطه‌ور گردید. از روش Real Time-PCR برای اندازه‌گیری بیان ژن GSK3β بافت پانکراس استفاده گردید. کل محتوای RNA، با استفاده از کیت استخراج RNA (سیناژن ایران) و طبق دستورالعمل استخراج گردید. برای تعیین کیفیت و کمیت RNA از دو روش UV اسپکتروفتومتری و الکتروفورز بر روی ژل آگاروز استفاده شد.

برای ساخت cDNA از کیت NG dART RT KIT شرکت یوریکس[12] لهستان و طبق دستورالعمل شرکت سازنده به‌صورت زیر استفاده شد. ابتدا بافر 5X NG cDNA را در دمای اتاق گذاشته تا ذوب‌شده و به‌آرامی ورتکس شود. سپس چهار میکرولیتر از بافر 5X NG cDNA، یک میکرو لیتر از Random hexamer، یک میکرو لیتر از NG dART RT mix، پنج میکرو لیتر RNA و نه میکرولیتر RNase-free Water را در لوله‌ی RNase-free آماده شد پس‌ازآن نمونه‌ها را برای پیش‌گرمایش با برنامه‌ی ۱۰ دقیقه در ۲۵ درجه سانتی‌گراد، ۴۰ دقیقه در ۵۰ درجه سانتی‌گراد و ۵ دقیقه در ۸۵ درجه سانتی‌گراد در دستگاه Thermal Cycler قرار داده شد. سپس cDNA به‌دست‌آمده را برای استفاده‌های بعدی در یخچال ۷۰- نگه‌داری گردید.

برای اندازه‌گیری سطوح بیان ژنی GSK3β بافت پانکراس از روش کمی Real time PCR استفاده شد. طراحی پرایمرها بر اساس اطلاعات در بانک ژنی ان سی بی آی[13] و توسط شرکت پیشگام ایران انجام شد. همچنین ازگلیسرآلدئیدفسفات دهیدروژناز[14] به‌عنوان ژن مرجع استفاده گردید. توالی پرایمرهای مورداستفاده در جدول ۱ گزارش‌شده است (۲۸).

[12] Eurx
[13] NCBI
[14] Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase

**جدول ۱**- توالی پرایمرهای مربوط به بیان ژن GSK-3β و GAPDH

| نام ژن | توالی پرایمر | کد ژن | طول پرایمر |
|---|---|---|---|
| GSK-3β | F: ACCATCCTTATCCCTCCTCAC<br>R: TTATTGGTCTGTCCACGGTCT | NM_032080.1 | ۱۴۰ |
| GAPDH | F: GGCACAGTCAAGGCTGAGAATG<br>R: ATGGTGGTGAAGACGCCAGTA | NM017008.4 | ۱۱۰ |

برای سنجش کمی بیان ژن GSK3b بافت پانکراس با استفاده از روش Real-time PCR از دستگاه Step one real-time PCR system (ABI, Applied Biosystems, USA) و کیت تجاری RealQ-Plus 2x Master Mix Kit دانمارک Ampliqon (SYBER Green) High ROX استفاده شد. واکنش Real-time PCR با ۱۲/۵ میکرولیتر Master Mix، یک میکرولیتر پرایمر فوروارد، یک میکرولیتر پرایمر ریورس، دو میکرولیتر cDNA به همراه ۸/۵ میکرولیتر آب و تا حجم کلی ۲۵ میکرولیتر انجام شد. الگوی دمایی PCR برای ژن‌های مربوطه به‌صورت ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه برای سیکل اول بود که با ۴۰ سیکل به‌صورت دومرحله‌ای ۹۵ درجه به مدت ۲۰ ثانیه و ۶۰ درجه به مدت ۶۰ ثانیه ادامه یافت.

در پایان قبل از آنالیز داده‌ها، منحنی ذوب به‌دست‌آمده از هر واکنش Real-time PCR بررسی شد تا پیک مربوط به ژن موردنظر و فقدان پرایمر دایمر تائید شود. همچنین کارایی برای ژن‌های GSK-3β و GAPDH توسط PCR از طریق رقت‌های مختلف cDNA برآورد شد.

### تجزیه‌وتحلیل آماری

از روش مقایسه‌ای $2^{-\Delta\Delta CT}$ برای آنالیز کمی داده‌ها استفاده شد و نتایج بر اساس تغییرات چند برابری سطوح بیان ژن عنوان گردید. سپس به‌منظور بررسی طبیعی بودن داده‌ها از آزمون شاپرو - ویلک استفاده شد. برای مقایسه بین گروهی از آزمون ANOVA یک‌سویه و در صورت معنی‌دار بودن تفاوت‌ها از آزمون تعقیبی شفه برای تعیین محل تفاوت‌ها استفاده شد. داده‌ها در سطح معنی‌داری کم‌تر از ۰/۰۵ موردبررسی قرار گرفت. برای تجزیه‌وتحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS (نسخه ۲۰) و برای ترسیم نمودارها از نرم‌افزار Excel (نسخه ۲۰۱۳) استفاده شد. بعلاوه برای بررسی معنی‌داری نتایج حاصل از بیان ژن از نرم‌افزار rest استفاده شد.

## نتایج

نتایج حاصل از تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد تفاوت معنی‌داری در میانگین وزن (P= ۰/۰۰۱ و F= ۷۴/۷۷۳) گروه‌های تحقیق وجود دارد. نتایج آزمون تعقیبی شفه نشان داد میانگین وزن در گروه کنترل دیابتی (P= ۰/۰۰۱)، تمرین ۱ (P= ۰/۰۰۱) و تمرین ۲ (P= ۰/۰۰۱) نسبت به گروه کنترل سالم به‌طور معنی‌داری کاهش یافت (جدول ۲). شاخص عملکرد سلول‌های بتا تغییر معنی‌داری به دنبال هشت هفته در گروه‌های موردمطالعه نشان داد (P= ۰/۰۰۱ و F= ۱۱۹/۵۶۷). این شاخص در گروه‌های کنترل دیابتی (P= ۰/۰۰۱)، تمرین ۱ (P= ۰/۰۰۱) و تمرین ۲ (P= ۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه کنترل سالم به‌طور معنی‌داری پایین‌تر بود (جدول ۲).

**جدول ۲**- میانگین و انحراف استاندارد وزن موش‌ها بعد از ۸ هفته تمرین

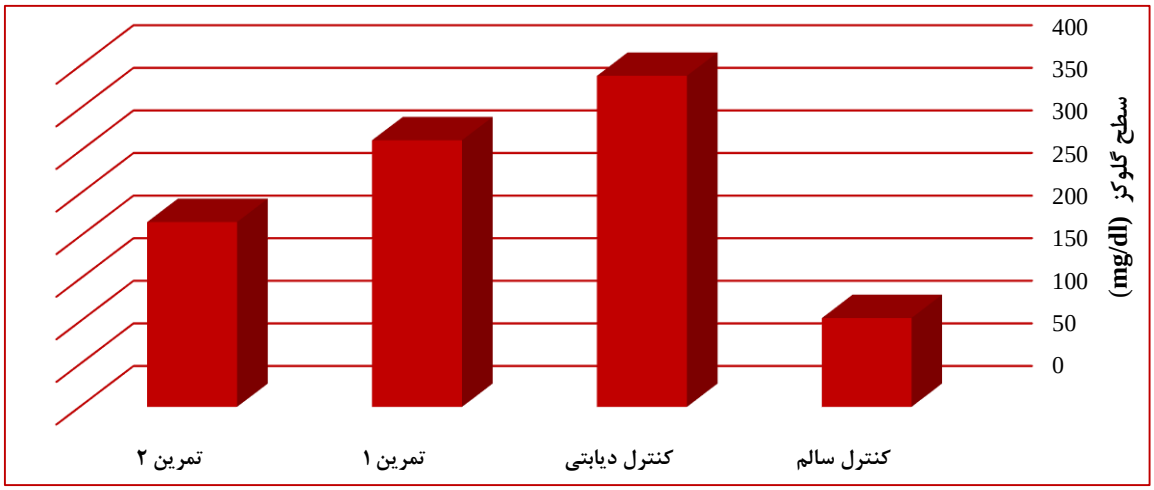
| متغیر | کنترل سالم | کنترل دیابتی | تمرین ۱ | تمرین ۲ |
|---|---|---|---|---|
| وزن (g) | ۲۴۸/۳۶ ± ۷/۹۶ | ۱۸۸/۸۳ ± ۵/۴۹* | ۱۹۹ ± ۷/۶۱* | ۱۹۵/۵۰ ± ۹/۳۳* |
| شاخص عملکرد سلول‌های بتا (HOMA-B) | ۸۲/۹۱ ± ۱۶/۷۵ | ۴/۴۳ ± ۰/۸۹* | ۸/۸۹ ± ۱/۰۵* | ۱۰/۱۸ ± ۱/۱۹* |

* تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم $p < ۰/۰۵$

همچنین نتایج تغییرات معنی‌داری در سطوح گلوکز (P= ۰/۰۰۱ و F= ۳۰۹/۵۶۳) گروه‌های مختلف پس از هشت هفته نشان

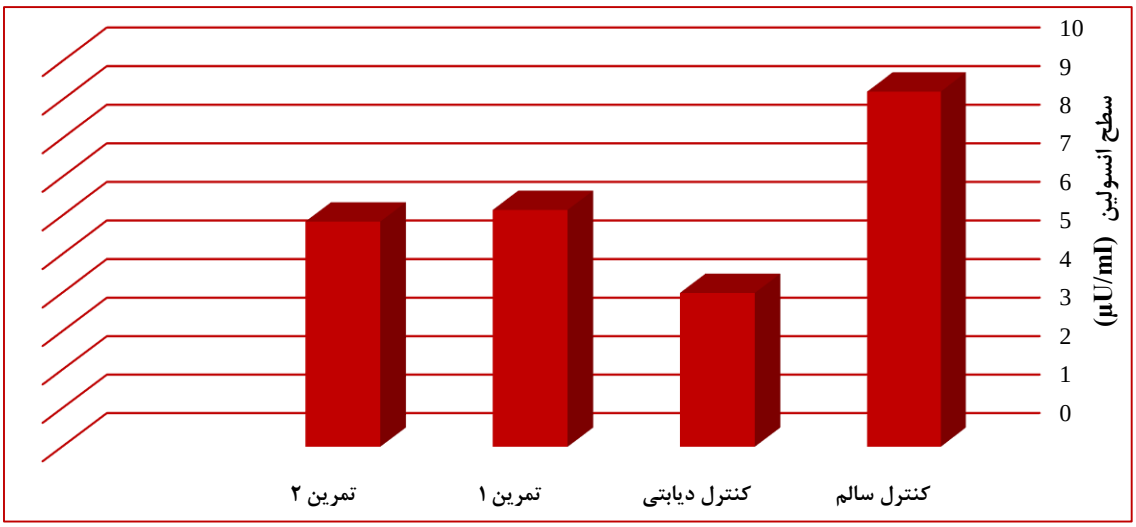
داد. به‌طوری‌که سطوح گلوکز گروه کنترل دیابتی (P= ۰/۰۰۱)، تمرین ۱ (P= ۰/۰۰۱) و تمرین ۲ (P= ۰/۰۰۱) نسبت به گروه کنترل سالم به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. بعلاوه سطوح گلوکز گروه‌های تمرین ۱ (P= ۰/۰۰۱) و تمرین ۲ (P=۰/۰۰۱) نسبت به گروه کنترل دیابتی به‌طور معنی‌داری کاهش یافت (نمودار ۱).

پس از ۸ هفته نشان داد. به‌طوری‌که میزان انسولین گروه تمرین ۱ (P= ۰/۰۰۱) و گروه تمرین ۲ (P= ۰/۰۰۱) نسبت به گروه کنترل سالم کاهش معنی‌داری نشان داد ولی میزان انسولین گروه تمرین ۱ (P= ۰/۰۰۱) و گروه تمرین ۲ (P= ۰/۰۰۱) نسبت به گروه کنترل دیابتی افزایش داشت (نمودار ۲).




**نمودار ۱**- میزان تغییرات سطح گلوکز (mg/dl)

* تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم p < ۰/۰۵ # تفاوت معنی‌دار با گروه دیابتی p < ۰/۰۵ ¥ تفاوت معنی‌دار با گروه تمرین ۱ p < ۰/۰۵




**نمودار ۲**- میزان تغییرات سطح انسولین (µU/ml)

* تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم و کنترل دیابتی p < ۰/۰۵

از طرفی نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه تغییرات معنی‌داری در میزان انسولین (P= ۰/۰۰۱ و F= ۶۶/۳۱۰) گروه‌های مختلف

همچنین با توجه به جدول ۳ نتایج نشان می‌دهد بیان ژن GSK-3β در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم

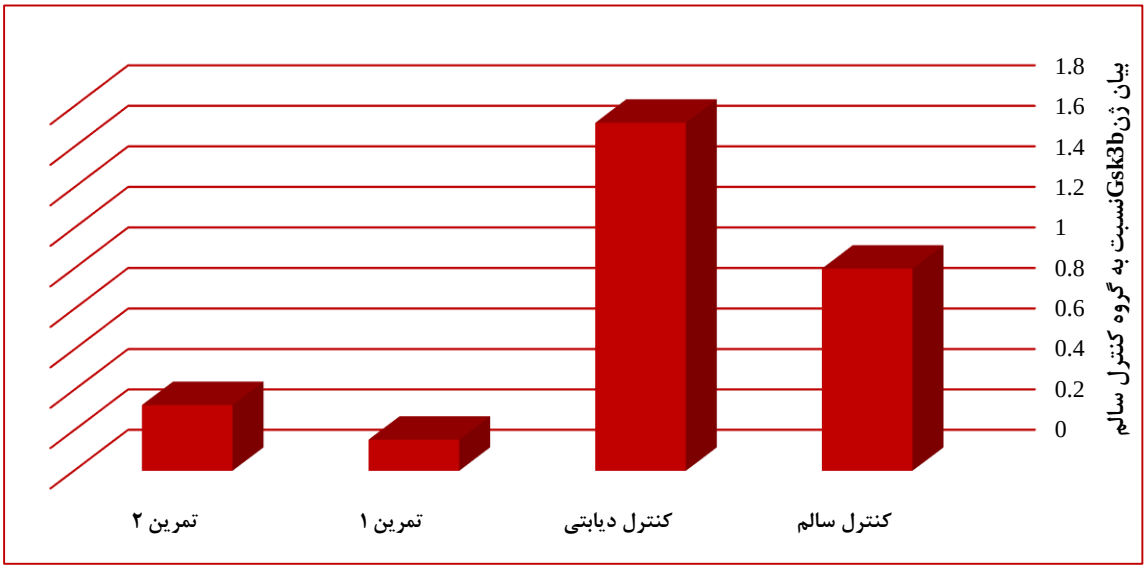
افزایش که معنی‌دار نیست؛ اما بیان ژن GSK-3β در گروه تمرین ۱ و گروه تمرین ۲ نسبت به گروه کنترل سالم کاهش معنی‌داری داشته است.

بعلاوه با توجه به نمودار ۳ می‌توان کاهش بیان ژن GSK-3β را در گروه تمرین ۱ و ۲ مشاهده کرد که این کاهش در گروه تمرین ۱ بیشتر از گروه تمرین ۲ است.

**جدول ۳**- گزارش معنی‌داری بیان نسبی ژن GSK-3β در هر گروه نسبت به ژن مرجع GAPDH

| مقایسه دو گروه | ژن | نوع ژن | بیان ژن | انحراف معیار | ارزش P | نتیجه نهایی |
|---|---|---|---|---|---|---|
| کنترل دیابتی نسبت به کنترل سالم | GSK-3β<br>GAPDH | هدف<br>مرجع | ۱/۶۴۳<br>۱/۰۰۰ | ۰/۶۱۶-۳/۹۷۴ | ۰/۱۸۸ | معنی‌دار نیست |
| تمرین ۱ نسبت به کنترل سالم | GSK-3β<br>GAPDH | هدف<br>مرجع | ۰/۱۳۱<br>۱/۰۰۰ | ۰/۰۵۱-۰/۳۱۷ | ۰/۰۰۱ | کاهش معنی‌دار |
| تمرین ۲ نسبت به کنترل سالم | GSK-3β<br>GAPDH | هدف<br>مرجع | ۰/۲۲۳<br>۱/۰۰۰ | ۰/۰۶۳-۰/۹۵۸ | ۰/۰۲۶ | کاهش معنی‌دار |

سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته‌شده است.




**نمودار ۳**- میزان تغییرات بیان ژن GSK-3β (نسبت به گروه کنترل سالم)

* تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم $p < ۰/۰۵$ # تفاوت معنی‌دار با گروه دیابتی $p < ۰/۰۵$

## بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که هشت هفته تمرین تداومی شدت متوسط و هشت هفته تمرین مقاومتی شدت متوسط منجر به کاهش سطوح گلوکز و افزایش سطوح انسولین رت‌های دیابتی شده با STZ گردید. همسو بامطالعه حاضر، اکثر مطالعات کاهش معنی‌داری را در سطوح گلوکز خون و افزایش در سطوح انسولین را پس از یک دوره تمرین ورزشی گزارش کرده‌اند. برای مثال در پژوهش شی و کواک (۲۰۱۸) ۱۲ هفته تمرین ورزشی باعث بهبود حساسیت به انسولین و افزایش ترشح انسولین در مردان بالغ شد (۱۰). در همین راستا، یافته‌های پژوهش‌های دلواتی[15] و همکاران (۶) و استیور[16] و همکاران (۲۹) نیز بهبود قند خون بیماران دیابتی را متعاقب تمرین هوازی تأیید می‌کنند. برخی از محققان سازوکارهای مؤثر بر هموستاز گلوکز و انسولین در پاسخ

[15] Delevatti

[16] Steurer

به فعالیت را بیان کرده‌اند که از آن جمله می‌توان به افزایش حساسیت به انسولین (۱۰)، کاهش مقاومت به انسولین (۳۰)، افزایش پروتئین انتقال‌دهنده‌ی گلوکز و درنتیجه افزایش برداشت گلوکز توسط عضلات (۸) و کاهش رهایی و افزایش مصرف اسید-های چرب آزاد (۳۰) اشاره کرد.

در بیماری دیابت، تعداد و اندازه جزایر لانگرهانس کاهش می-یابد و سلول‌های بتا جزایر لانگرهانس پانکراس دچار آتروفی و دچار کاهش عملکرد می‌گردند (۳۱). نتایج تحقیق حاضر نشان داد پس از هشت هفته تمرین تداومی و مقاومتی تغییر معنی-داری در میزان عملکرد سلول‌های بتای پانکراس آزمودنی‌های گروه‌های تمرین ایجاد نگردید. این نتایج با نتایج مطالعات کیم و همکاران (۲۰۱۹) و یان و همکاران (۲۰۱۹) همسو و با نتایج شی و کواک (۲۰۱۸) و نیوودت و همکاران[17] (۲۰۱۷) مغایر است.

این احتمال وجود دارد که فعالیت ورزشی به‌طور غیرمستقیم یا به‌وسیله‌ی تأثیر بر برخی سیتوکین‌های پپتیدی مانند لپتین، آدیپونکتین، رزیستین یا امنتین- یک، عملکرد سلول‌های بتا یا سطوح گلوکز خون را تحت تأثیر قرار دهد؛ زیرا منابع علمی از بیان ژن و تأثیر این هورمون‌های پپتیدی بر سلول‌های بتا و عملکرد آن حکایت دارند (۳۲، ۳۳).

نیوودت و همکاران (۲۰۱۷) نیز عنوان کردند که شش هفته فعالیت ورزشی شدت بالا موجب بهبود عملکرد سلول‌های بتای پانکراس مردان مبتلابه دیابت نوع ۲ شد (۳۴). هرچند در تحقیق حاضر نمونه‌ها دارای طول دوره دیابتی کوتاهی بودند اما اینکه عملکرد سلول‌های بتا نتوانست تحت تأثیر برنامه درمانی قرار گیرد را شاید بتوان به تخریب گسترده سلول‌های بتا ناشی از تزریق استرپتوزوتوسین نسبت داد؛ اما برخی مطالعات نقش اختلال در عملکرد سلول‌های بتا را عامل ثانویه پاتوژنز در بیماری دیابت عنوان کرده‌اند (۳۵). معنادار نبودن تغییرات شاخص عملکرد پانکراس باوجود افزایش معنادار سطح انسولین و کاهش گلوکز خون می‌تواند تا حدودی قابل‌پذیرش باشد.

بعلاوه نتایج تحقیق حاضر نشان داد که هشت هفته تمرین تداومی شدت متوسط و هشت هفته تمرین مقاومتی شدت متوسط منجر به افزایش غیر معنی‌دار بیان ژن GSK-3β گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم و کاهش معنی‌دار بیان ژن GSK-3β گروه تمرین ۱ و ۲ شد. همسو با نتایج تحقیق حاضر اسچنباخ[18] و همکاران (۲۰۰۶) عنوان کردند که دویدن روی تردمیل از طریق افزایش تعامل GSK-3β و DVL منجر به دفسفوریلاسیون بتاکاتنین و فعال‌سازی مسیر سیگنالی Wnt می‌شود (۳۶). یانگ و همکاران (۲۰۱۶) عنوان کردند تمرین شنا از طریق افزایش فسفوریلاسیون GSK-3β منجر به فعال‌سازی مسیر سیگنالی Wnt در رت‌های دیابتی شد. هرچند در تحقیق یانگ و همکاران تغییرات GSK-3β معنی‌دار نبود اما میزان فسفوریلاسیون GSK-3β می‌تواند به‌اندازه‌ی قوی باشد که متابولیسم گلوکز و لیپید را تحت تأثیر قرار دهد (۱۷)؛ بنابراین می‌توان عنوان کرد که ورزش در شرایط دیابت می‌تواند فعال‌سازی مسیر Wnt / β-catenin را از طریق کاهش بیان ژن GSK-3β تحت تأثیر قرار دهد و منجر به کاهش گلوکز و افزایش سطح انسولین در رت‌های دیابتی شود.

Akt نقش مهمی در رشد، تکثیر، متابولیسم و تحرک سلولی دارد (۳۷). همچنین GSK-3β یک هدف پایین‌دستی مسیر Akt است که فعال‌سازی Akt منجر به بازداری GSK-3β و فعال‌سازی بتاکاتنین و درنتیجه تکثیر سلول پانکراس وابسته به فعالیت Wnt می‌شود (۱۳). سن[19] و همکاران (۲۰۲۰) در تحقیقی بیان کردند تعامل بین Akt فسفریله شده و GSK-3β منجر به سرکوب فعالیت GSK-3β می‌شود (۳۸). بعلاوه عنوان‌شده است که ورزش بدنی از طریق افزایش فعالیت مسیر Akt فعالیت GSK-3a و GSK-3β را کاهش می‌دهد، تغییراتی که هم‌زمان با فعال‌سازی گلیکوژن سنتاز در هنگام ورزش است (۳۹). همسو با نتایج تحقیق حاضر کیم و همکاران (۲۰۱۵) عنوان کردند ۱۲ هفته دویدن روی تردمیل منجر به کاهش فعالیت GSK-3β از طریق فعال‌سازی مسیر PI3K/Akt و درنتیجه جلوگیری از بروز دیابت همراه با آلزایمر می‌شود (۴۰). هرچند هدف از تحقیق حاضر اندازه‌گیری فعالیت مسیر PI3K/Akt نیست اما با توجه به اینکه GSK-3β هدف بالادستی مسیر PI3K/Akt است شاید بتوان عنوان کرد که ورزش از طریق فعال‌سازی مسیر PI3K/Akt منجر به کاهش فعالیت GSK-3β و درنتیجه افزایش سطح انسولین ناشی از تکثیر سلول‌های بتا پانکراس می‌شود.

همچنین عنوان‌شده است که GLP-1 یک محرک قوی در رشد جزایر لانگرهانس و ترشح انسولین از جزایر است (۱۳). GLP-1 بااتصال به گیرنده‌های خود، سیگنالینگ PKC، PKB/AKT، Erk1/2 را فعال می‌کند و منجر به افزایش عملکرد سلول‌های بتا و افزایش ترشح انسولین می‌شود (۱۳). از طرفی بیان‌شده است

[17] Nieuwoudt
[18] Aschenbach
[19] Sen

که افزایش فعالیت مسیر Wnt / β-catenin ناشی از کاهش فعالیت GSK-3β منجر به افزایش بیان ژن GLP-1 و درنتیجه افزایش عملکرد سلول‌های بتا و افزایش ترشح انسولین می‌گردد (۴۱). شاید بتوان عنوان کرد کاهش بیان GSK-3β حاضر در این تحقیق از طریق افزایش بیان GLP-1 منجر به افزایش عملکرد سلول‌های بتا و افزایش ترشح انسولین شده است.

## نتیجه‌گیری

به‌طورکلی مطالعه ما نشان داد هشت هفته تمرین با شدت متوسط منجر به کاهش بیان ژن GSK-3β و فعال‌سازی مسیر Wnt / β-catenin می‌شود؛ که این فعال‌سازی منجر به کاهش گلوکز خون و افزایش سطح انسولین می‌شود. ازجمله محدودیت تحقیق حاضر می‌توان به عدم اندازه‌گیری پروتئین بتاکاتنین اشاره کرد. تغییرات گلیکوژن سنتاز کیناز ۳ بتا منجر به جابه‌جایی بتاکاتنین به درون‌هسته سلولی و بیان پروتئین‌های مختلف می‌گردد؛ بنابراین پیشنهاد می‌گردد در تحقیقات بعدی مقادیر بیان ژن بتاکاتنین ارزیابی گردد.

## تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از کلیه کسانی که ما را در اجرای این پژوهش یاری رساندند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید. پژوهش حاضر در کمیته‌ی اخلاق پژوهشگاه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، طبق منشور و موازین اخلاق پژوهش وزارت علوم تحقیقات و فناوری به شماره‌ی IR.SSRC.REC.1398.128 مورد تائید قرار گرفت.

## تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع در اجرای این پژوهش وجود نداشته است.

## References

1. Ashcroft FM, Rorsman P. Diabetes mellitus and the beta cell: the last ten years. Cell. 2012;148(6):1160-71.
2. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes research and clinical practice. 2010;87(1):4-14.
3. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes/metabolism research and reviews. 2012;28 (1):8-14.
4. Teodoro JS, Gomes AP, Varela AT, Duarte FV, Rolo AP, Palmeira CM. Uncovering the beginning of diabetes: the cellular redox status and oxidative stress as starting players in hyperglycemic damage. Molecular and cellular biochemistry. 2013;376(1-2):103-10.
5. Kabelitz D, Geissler EK, Soria B, Schroeder IS, Fandrich F, Chatenoud L. Toward cell-based therapy of type I diabetes. Trends in immunology. 2008;29(2):68-74.
6. Delevatti RS, Pinho CD, Kanitz AC, Alberton CL, Marson EC, Bregagnol LP, et al. Glycemic reductions following water- and land-based exercise in patients with type 2 diabetes mellitus. Complementary therapies in clinical practice. 2016;24:73-7.
7. Lee SS, Kang S. Effects of regular exercise on obesity and type 2 diabete mellitus in Korean children: improvements glycemic control and serum adipokines level. Journal of physical therapy science. 2015;27(6):1903-7.
8. Cunha VN, de Paula Lima M, Motta-Santos D, Pesquero JL, de Andrade RV, de Almeida JA, et al. Role of exercise intensity on GLUT4 content, aerobic fitness and fasting plasma glucose in type 2 diabetic mice. Cell biochemistry and function. 2015;33(7):435-42.
9. Ranjbari A, Azarbayjani MA, Yusof A, Halim Mokhtar A, Akbarzadeh S, Ibrahim MY, et al. In vivo and in vitro evaluation of the effects of Urtica dioica and swimming activity on diabetic factors and pancreatic beta cells. BMC complementary and alternative medicine. 2016;16:101.

10. Shih KC, Kwok CF. Exercise reduces body fat and improves insulin sensitivity and pancreatic beta-cell function in overweight and obese male Taiwanese adolescents. BMC pediatrics. 2018;18(1):80.
11. Kim SW, Jung WS, Park W. Twelve Weeks of Combined Resistance and Aerobic Exercise Improves Cardiometabolic Biomarkers and Enhances Red Blood Cell Hemorheological Function in Obese Older Men: A Randomized Controlled Trial. 2019;16(24):5020.
12. Yan, J. Dai, X, Feng, J, Yuan, X, Li, J, Yang, L, Lou, Q. (2019). Effect of 12-Month Resistance Training on Changes in Abdominal Adipose Tissue and Metabolic Variables in Patients with Prediabetes: A Randomized Controlled Trial. Journal of Diabetes Research, 2019; 8469739: 1–10.
13. Liu Z, Habener JF. Glucagon-like peptide-1 activation of TCF7L2-dependent Wnt signaling enhances pancreatic beta cell proliferation. The Journal of biological chemistry. 2008;283(13):8723-35.
14. Liu X, Chen D, Wu Z, Li J, Li J, Zhao H, et al. Ghrelin inhibits high glucose-induced 16HBE cells apoptosis by regulating Wnt/beta-catenin pathway. Biochemical and biophysical research communications. 2016;477(4):902-7.
15. Beurel E, Grieco SF, Jope RS. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): regulation, actions, and diseases. Pharmacology & therapeutics. 2015;148:114-31.
16. Wang J, Zhao J, Zhang J, Luo X, Gao K, Zhang M, et al. Association of Canonical Wnt/beta-Catenin Pathway and Type 2 Diabetes: Genetic Epidemiological Study in Han Chinese. Nutrients. 2015;7(6):4763-77.
17. Yang Q, Wang WW, Ma P, Ma ZX, Hao M, Adelusi TI, et al. Swimming training alleviated insulin resistance through Wnt3a/beta-catenin signaling in type 2 diabetic rats. Iranian journal of basic medical sciences. 2017;20(11):1220-6.
18. Sampedro J, Bogdanov P. New Insights into the Mechanisms of Action of Topical Administration of GLP-1 in an Experimental Model of Diabetic Retinopathy. J Clin Med. 2019 Mar 11;8(3):339.
19. Vissing K, McGee S, Farup J, Kjolhede T, Vendelbo M, Jessen N. Differentiated mTOR but not AMPK signaling after strength vs endurance exercise in training-accustomed individuals. Scandinavian journal of medicine & science in sports. 2013;23(3):355-66.
20. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. Diabetes research and clinical practice. 2019;157:107843.
21. Tresierras MA, Balady GJ. Resistance training in the treatment of diabetes and obesity: mechanisms and outcomes. Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention. 2009;29(2):67-75.
22. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. Diabetes Care. 2012 Jan;35 Suppl 1(Suppl 1):S11-63.
23. Somboonwong J, Traisaeng S, Saguanrungsirikul S. Moderate-intensity exercise training elevates serum and pancreatic zinc levels and pancreatic ZnT8 expression in streptozotocin-induced diabetic rats. Life sciences. 2015;139:46-51.
24. Tine Kartinah N, Rosalyn Sianipar I, Nafi'ah, Rabia. The Effects of Exercise Regimens on Irisin Levels in Obese Rats Model: Comparing High-Intensity Intermittent with Continuous Moderate-Intensity Training. Biomed Res Int2018; 2018:4708287-11.
25. Quinteiro H, Buzin M, Conti FF, Dias Dda S, Figueroa D, Llesuy S, et al. Aerobic exercise training promotes additional cardiac benefits better than resistance exercise training in postmenopausal rats with diabetes. Menopause (New York, NY). 2015;22(5):534-41.
26. Sigal RJ, Armstrong MJ, Bacon SL, Boule NG, Dasgupta K, Kenny GP, et al. Physical Activity and Diabetes. Canadian journal of diabetes. 2018;42 (1):S54-s63.
27. Wang H, Chen H, Gao Y, Wang S, Wang X, Tang X, et al. The effect of wuling capsule on depression in Type 2 diabetic patients. Bioscience reports. 2020;40(2): 60.
28. Qian C, Zhu C, Yu W, Jiang X, Zhang F. High-Fat Diet/Low-Dose Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetes in Rats Impacts Osteogenesis and Wnt Signaling in Bone Marrow Stromal Cells. PloS one. 2015;10(8):e0136390.
29. Steurer J. Endurance training and walking improve blood glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. Praxis. 2015;104(21):1157.

30. DiMenna FJ, Arad AD. Exercise as 'precision medicine' for insulin resistance and its progression to type 2 diabetes: a research review. BMC sports science, medicine & rehabilitation. 2018;10:21.
31. Tomita T. Apoptosis in pancreatic beta-islet cells in Type 2 diabetes. Bosnian journal of basic medical sciences. 2016;16(3):162-79.
32. Morioka T, Asilmaz E, Hu J, Dishinger JF, Kurpad AJ, Elias CF, et al. Disruption of leptin receptor expression in the pancreas directly affects beta cell growth and function in mice. The Journal of clinical investigation. 2007;117(10):2860-8.
33. Brown JE, Onyango DJ, Dunmore SJ. Resistin down-regulates insulin receptor expression, and modulates cell viability in rodent pancreatic beta-cells. FEBS letters. 2007;581(17):3273-6.
34. Nieuwoudt S, Fealy CE, Foucher JA, Scelsi AR, Malin SK, Pagadala M, et al. Functional high-intensity training improves pancreatic beta-cell function in adults with type 2 diabetes. 2017;313(3):E314-e20.
35. Chailurkit LO, Chanprasertyothin S, Jongjaroenprasert W, Ongphiphadhanakul B. Differences in insulin sensitivity, pancreatic beta cell function and circulating adiponectin across glucose tolerance status in Thai obese and non-obese women. Endocrine. 2008;33(1):84-9.
36. Aschenbach WG, Ho RC, Sakamoto K, Fujii N, Li Y, Kim YB, et al. Regulation of dishevelled and beta-catenin in rat skeletal muscle: an alternative exercise-induced GSK-3beta signaling pathway. American journal of physiology Endocrinology and metabolism. 2006;291(1):E152-8.
37. Zhang Q, Liu G, Wu Y, Sha H, Zhang P, Jia J. BDNF promotes EGF-induced proliferation and migration of human fetal neural stem/progenitor cells via the PI3K/Akt pathway. Molecules (Basel, Switzerland). 2011;16(12):10146-56.
38. Sen T, Saha P, Jiang T, Sen N. Sulfhydration of AKT triggers Tau-phosphorylation by activating glycogen synthase kinase 3beta in Alzheimer's disease. 2020;117(8):4418-27.
39. Sakamoto K, Arnolds DE, Ekberg I, Thorell A, Goodyear LJ. Exercise regulates Akt and glycogen synthase kinase-3 activities in human skeletal muscle. Biochemical and biophysical research communications. 2004;319(2):419-25.
40. Kim DY, Jung SY, Kim TW, Lee KS, Kim K. Treadmill exercise decreases incidence of Alzheimer's disease by suppressing glycogen synthase kinase-3beta expression in streptozotocin-induced diabetic rats. Journal of exercise rehabilitation. 2015;11(2):87-94.
41. Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. Annual review of cell and developmental biology. 2004;20:781-810.

Original Article

# Effects of Eight Weeks of Moderate-Intensity Continuous and Resistance Training on The Glycogen Synthase Kinase-3 Beta Gene Expression, and Serum Glucose and Insulin Levels in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

**Daneshmandi H[1*], Azamian Jazi A[2], Ghasemi B[3]**

1. Department of Exercise Physiology, Shahrekord University, Shahrekord, Iran
2. Department of Exercise Physiology, Faculty of Humanities, University of Shahrekord, Shahrekord, Iran
3. Department of Corrective Exercises and Sports Injury, Faculty of Humanities, University of Shahrekord, Shahrekord, Iran

Received: 05 Sep 2020 Accepted: 07 Dec 2020

## Abstract

**Background & Objective:** Patients with diabetes have impaired beta cells function and insulin secretion. Exercise training may have a significant role in the improvement of these disorders through the expression of the specific genes. Therefore, the present study aimed to investigate the effects of eight weeks of moderate-intensity continuous and resistance training on the glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3β) gene expression, and serum glucose and insulin levels in streptozotocin-induced diabetic rats

**Materials & Methods:** 24 rats were divided into four groups: healthy control, diabetic control, diabetic + moderate-intensity continuous training, and diabetic + moderate-intensity resistance training. Diabetes was induced by intravenous injection of 110 mg nicotinamide, and 40 mg streptozotocin per kg of body weight. Exercise training intervention was performed for eight weeks. Expression of GSK-3β gene in pancreatic tissue was measured by real-time PCR, and serum glucose and insulin levels were measured by ELISA. Data were analyzed using one-way analysis of variance.

**Results:** Insulin levels in the resistance and continuous training groups increased compared to the diabetic control group ($p<0.05$) and decreased compared to the healthy control group ($p<0.05$). Also, blood glucose levels in the resistance and continuous training groups decreased compared to the diabetic control group ($p<0.05$) and increased compared to the healthy control group ($p<0.05$). Moreover, the results showed a significant decrease in GSK-3β gene expression in the resistance and continuous training groups compared to the healthy control and diabetic control groups ($p<0.05$).

**Conclusion:** It seems that insulin secretion can increase through the decrease in GSK-3β expression following the eight weeks of moderate-intensity continuous and resistance training.

**Keywords:** exercise, diabetes, insulin, glucose, GSK-3β

***Corresponding Author: : Daneshmandi Hamid,** Department of Exercise Physiology, Shahrekord University, Shahrekord, Iran
Email: daneshmand@stu.sku.ac.ir
https://orcid.org/0000-0003-3047-4947