



The effect of interval training compared to continuous training on the expression of GSK-3 β and CRMP2 genes in the adipose tissue of obese rats with type 2 diabetes

Nasrin Dezhkam ¹ , Najmeh Rezaeian ² , Ali Yaghoubi ² , Mostafa Teymuri-Kheravi ²

1. PhD student in exercise physiology, Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities, Islamic Azad University, Bojnourd Branch, Bojnourd, North Khorasan, Iran.
2. Assistant Professor, Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities, Islamic Azad University, Bojnourd Branch, Bojnourd, North Khorasan, Iran.

Article Info

Article type:
Research Article

Article history:

Received 17 Oct 2025
Received in revised form
28 Oct 2025
Accepted 09 Dec 2025
Available online 22
Dec 2025

Keywords:

Interval training, Continuous
training, GSK-3 β , CRMP2,
Adipose tissue, Type 2 diabetes

ABSTRACT

Objective: Recent studies link obesity to an increased prevalence of neurological disorders. This study aimed to investigate the effect of interval versus continuous training on the expression of GSK-3 β and CRMP2 genes in the adipose tissue of obese diabetic male rats.

Methods: Twenty healthy male Wistar rats (10 weeks old, weight 250 $\pm$ 50 g) were selected. Fifteen rats were fed a high-fat diet for two weeks and then induced with type 2 diabetes via a single intraperitoneal streptozotocin injection (25 mg/kg). Animals were divided into four groups: healthy control, diabetic control, interval training, and continuous training. Both exercise protocols were conducted five days weekly for eight weeks. Adipose tissue gene expression was analyzed using Real-Time PCR. Data were evaluated using one-way ANOVA and Tukey's post hoc test ($p < 0.05$).

Results: GSK-3 β expression significantly decreased in both exercise groups compared to the diabetic control ($p = 0.001$; $p = 0.003$), with no difference between them ($p = 0.580$). CRMP2 expression was also lower in both trained groups versus the diabetic control ($p = 0.001$; $p = 0.005$). Furthermore, interval training reduced CRMP2 more than continuous training ($p = 0.043$).

Conclusion: In conclusion, exercise can be regarded not only as a therapeutic intervention but also as an effective molecular strategy for modulating signaling pathways involved in the pathophysiology of obesity and type 2 diabetes.

Cite this article: Dezhkam, N.; Rezaeian, N.; Yaghoubi, A.; Teymuri-Kheravi, M. The effect of interval training compared to continuous training on the expression of GSK-3 β and CRMP2 genes in the adipose tissue of obese rats with type 2 diabetes. *Applied Research in Sports Nutrition and Exercise Science*, 2025;2(4):47-63. [10.22091/arsnes.2024.11878.1043](https://doi.org/10.22091/arsnes.2024.11878.1043)



© The Author(s).

DOI: [10.22091/arsnes.2024.11878.1043](https://doi.org/10.22091/arsnes.2024.11878.1043)

Publisher: University of Qom.



Extended Abstract

Introduction

The global rise in obesity and Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a major public health concern, strongly linked to an increased risk of neurodegenerative diseases due to shared factors like insulin resistance and elevated pro-inflammatory cytokines, which collectively lead to cognitive impairment. The core molecular connection involves insulin signaling: the anabolic function of insulin, mediated through the PI3K-Akt pathway, results in the inactivation of Glycogen Synthase Kinase-3 beta (GSK-3 β); conversely, increased GSK-3 β activity observed in obese and diabetic states is associated with impaired insulin sensitivity. Furthermore, GSK-3 β serves as a vital regulator of microtubule dynamics by controlling the phosphorylation of Collapsin Response Mediator Protein-2 (CRMP2), whose hyperphosphorylation is an early event in Alzheimer's Disease (AD) progression. Strong evidence suggests a functional network involving CRMP2, the cytoskeleton, and GSK-3 β in energy metabolism, pointing to CRMP2's relevance in T2DM pathology given its high expression in pancreatic islets and the pathological overlap between AD and T2DM. Consequently, adipose tissue, central to insulin resistance, provides a crucial focal point for studying the GSK-3 β /CRMP2 axis; dysregulation here not only initiates systemic metabolic injury but also bridges to neurological consequences via molecular and inflammatory mechanisms, positioning the GSK-3 β /CRMP2 axis as critical for both energy homeostasis and the link to neurodegeneration.

Methods: This experimental animal study utilized 20 male Wistar rats. Type 2 diabetes and obesity were induced over eight weeks

using a high-fat diet combined with repeated low-dose streptozotocin injections (25 mg/kg), confirmed by a Lee Index >310 and fasting blood glucose (FBS) of 150–400 mg/dL. The diabetic animals were then randomly assigned to Diabetic Control, Intermittent Training (ITN), or Continuous Training (CON) groups, alongside a Healthy Control group. Over an 8-week period, the ITN group performed high-intensity interval running (progressing from 10 to 15 sets of 1-minute runs at ~85% VO₂max with 2-minute rests), while the CON group completed continuous running sessions (42 minutes total, with a 30-minute main run at 70–75% VO₂max). The protocols were designed to be isovolumetric. Forty-eight hours after the final exercise session and a 12-hour fast, animals were euthanized. Blood and adipose tissue samples were collected for analysis. Metabolic parameters including plasma glucose (glucose oxidase method), serum triglycerides (spectrophotometric kit), and the Triglyceride-Glucose (TyG) index for insulin resistance were assessed. All procedures followed ethical guidelines, including blinding during sample processing and analysis.

Results: Pairwise t-tests for within-group changes revealed that body weight and the Lee Index remained unchanged in the healthy control group ($p = 0.894$ and $p = 0.524$, respectively), while they significantly increased in the diabetic control group ($p = 0.001$ and $p = 0.002$, respectively). In contrast, both exercise groups (intermittent and continuous) experienced significant reductions in both parameters (weight: $p = 0.002$ and $p = 0.005$; Lee Index: $p = 0.001$ for both). To precisely infer the exercise effect, the calculated changes were compared between groups using one-way ANOVA,



which showed significant inter-group differences for changes in both weight and Lee Index ($p = 0.001$ for each). Post-hoc Tukey tests indicated that the weight loss in the intermittent training group was significantly greater than in the continuous training group ($p = 0.010$), while the reduction in the Lee Index did not differ significantly between the two exercise protocols ($p = 0.603$). However, both exercise regimens induced favorable and significant changes compared to the diabetic control. Furthermore, one-way ANOVA on GSK-3 β gene expression changes in adipose tissue showed a significant overall difference ($F(3,16)=30.861$, $p<0.001$, $\eta^2=0.853$). Tukey post-hoc analysis revealed that both intermittent and continuous training significantly altered GSK-3 β expression compared to healthy ($p=0.005$ and $p<0.001$) and diabetic controls ($p=0.001$ and $p=0.003$), with a significant difference also observed between the two control groups ($p<0.001$), but no significant difference between the two exercise groups ($p=0.580$). One-way ANOVA revealed a statistically significant difference in the changes of CRMP2 gene expression in adipose tissue among the groups following eight weeks of intermittent and continuous training in obese type 2 diabetic rats ($F(3, 16) = 18.317$, $P < 0.001$, $\eta^2 = 0.894$). Post-hoc Tukey tests indicated that the intermittent training group showed significant changes in CRMP2 expression compared to the healthy control ($P = 0.003$), diabetic control ($P = 0.001$), and even the continuous training group ($P = 0.043$). The continuous training group also exhibited significant changes compared to both the healthy ($P < 0.001$) and diabetic ($P = 0.005$) control groups. Furthermore, a significant difference in CRMP2 expression changes was observed between the healthy and diabetic control groups themselves ($P < 0.001$).

Conclusion: Consistent with the present study, Wang et al. (2025) demonstrated that neuroinflammation plays a vital role in the development of Alzheimer's disease (AD) and is strongly linked to obesity. While leptin—a protein secreted by fat cells—can cross the blood-brain barrier and protect against neural damage, obesity induces leptin resistance, diminishing its sensitivity. This resistance, through excessive stimulation of glial cell activation and increased inflammatory factors (such as TNF- α and IL-6), exacerbates brain inflammation. However, the precise mechanisms underlying these processes in high-fat diet-related neurodegenerative diseases remain incompletely understood. The study, conducted on mice fed a high-fat diet, observed increased body weight and markers of leptin resistance (such as SOCS3 and PTP1B). Nevertheless, twelve weeks of aerobic exercise increased leptin levels, reduced GSK-3 β protein expression, and decreased markers of inflammation (IBA-1) and neuronal loss (NeuN), thereby activating the leptin/leptin receptor/GSK-3 β signaling pathway. Consequently, these findings confirm that obesity induces and intensifies the inflammatory response associated with AD, while aerobic exercise, by activating this pathway, reduces neuroinflammation, protects neurons, and alleviates memory deficits in AD. This highlights the potential of exercise-based non-pharmacological interventions for AD treatment.

Keywords: Interval training, Continuous training, GSK-3 β , CRMP2, Adipose tissue, Type 2 diabetes.



Ethical Considerations

In conducting the research, ethical considerations were taken into account in accordance with the guidelines of the Ethics Committee of the Islamic Azad University, Bojnourd Branch, and the ethics code number IR.IAU.BOJNOURD.REC.1404.022 was received.

Funding/Financial Support

This research did not receive any grant from funding agencies in the public, commercial, or non-profit sectors.

Authors' Contributions

Authors contributed equally in preparing this article.

Conflict of Interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgments

We express our deepest gratitude to all participants in this study and those who assisted us during the research process.



اثر تمرینات تناوبی در مقایسه با تداومی بر بیان ژن‌های GSK-3 β و CRMP2 در بافت چربی موش‌های صحرایی چاق مبتلا به دیابت نوع دو

نسرين دژکام^۱✉، نجمه رضائیان^۲، علی یعقوبی^۲، مصطفی تیموری خروی^۲

۱. دانشجو دکترا، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد، بجنورد، خراسان شمالی، ایران
۲. استادیار، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد، بجنورد، خراسان شمالی، ایران

اطلاعات مقاله	چکیده
نوع مقاله: مقاله پژوهشی	هدف: مطالعات اخیر نشان داده‌اند چاقی با افزایش بیماری‌های عصبی در ارتباط است. هدف پژوهش حاضر بررسی تاثیر دو نوع تمرین تناوبی و تداومی بر بیان ژن‌های GSK-3 β و CRMP2 در بافت چربی موش‌های صحرایی نر چاق دیابتی بود.
تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۷/۲۵	روش‌ها: ۲۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار سالم با میانگین سنی ده هفته و وزن اولیه 50 ± 25.0 گرم انتخاب شدند. از این تعداد، ۱۵ سر پس از دو هفته دریافت رژیم غذایی پرچرب، تحت القای دیابت قرار گرفتند. برای ایجاد مدل دیابت نوع دو، استرپتوزوتوسین با دوز ۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت درون صفاقی تزریق شد. حیوانات در چهار گروه تقسیم شدند: کنترل سالم، کنترل دیابتی، تمرین تناوبی و تمرین تداومی. برنامه‌های تمرینی (تناوبی و تداومی) به مدت هشت هفته و هر هفته پنج جلسه اجرا شدند. بیان ژن‌های GSK-3 β و CRMP2 در بافت چربی با استفاده از روش Real-Time PCR اندازه‌گیری شد. برای تحلیل داده‌ها و تعیین اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری $p < 0.05$ استفاده شد.
تاریخ بازنگری: ۱۴۰۴/۰۸/۰۶	یافته‌ها: نتایج نشان داد که بیان ژن GSK-3 β در گروه‌های تمرین تناوبی و تداومی نسبت به گروه کنترل دیابتی به طور معنی‌داری کاهش یافت ($p=0.001$) ($p=0.003$). اما میان گروه‌های تمرینی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p=0.580$). در خصوص بیان ژن CRMP2 نیز میزان بیان در گروه‌های تمرین تناوبی و تداومی به صورت معنی‌داری از گروه کنترل دیابتی کمتر بوده ($p=0.001$) ($p=0.005$) و همچنین در گروه تمرین تناوبی این بیان ژن به صورت معنی‌دار از گروه تمرین تداومی کمتر بود ($p=0.043$).
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۹/۱۸	نتیجه گیری: تمرینات ورزشی را می‌توان نه تنها به عنوان یک ابزار درمانی، بلکه به عنوان یک استراتژی مؤثر در سطح مولکولی برای تعدیل مسیرهای سیگنال‌دهی مرتبط با پاتوفیزیولوژی چاقی و دیابت نوع دو در نظر گرفت.
تاریخ انتشار: ۱۴۰۴/۱۰/۰۱	

کلیدواژه‌ها:

تمرین تناوبی؛ تمرین تداومی؛ گلیکوزن سنتاز کیناز-۳؛ پروتئین میانجی پاسخ کلاپسین ۲؛ بافت چربی؛ دیابت نوع دو.

استاد: دژکام، نسرين. رضائیان، نجمه. یعقوبی، علی. تیموری خروی، مصطفی. اثر تمرینات تناوبی در مقایسه با تداومی بر بیان ژن‌های GSK-3 β و CRMP2 در بافت چربی موش‌های صحرایی چاق مبتلا به دیابت نوع دو. پژوهش‌های کاربردی در تغذیه ورزشی و علم تمرین، ۱۴۰۴، ۲ (۴)، ۴۷-۶۳.

DOI: [10.22091/arsnes.2024.11878.1043](https://doi.org/10.22091/arsnes.2024.11878.1043)



© نویسندگان.

ناشر: دانشگاه قم.



مقدمه

شیوع چاقی در چند دهه گذشته در سراسر جهان افزایش یافته است و به یک نگرانی عمده برای سلامت عمومی تبدیل شده است. به طوری که، یک سوم جمعیت بزرگسال جهان دارای اضافه وزن و یا چاقی هستند [۱]. مطالعات اخیر نشان داده‌اند چاقی با افزایش بیماری‌های عصبی در ارتباط است. اضافه وزن و چاقی به عنوان عوامل خطر برای ایجاد بیماری‌های نورودژنراتیو^۱ شناخته می‌شوند، زیرا بیماران چاق در معرض خطر ابتلا به دیابت نوع دو^۲ (T2DM) هستند که همچنین ارتباط نزدیکی با بیماری‌های عصبی دارد. توضیح دیگر برای این واقعیت این است که بین چاقی و مقاومت به انسولین^۳ که نقش اساسی در ایجاد زوال عقل دارد، رابطه وجود دارد. افزایش سطح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی باعث افزایش التهاب می‌شود که به نوبه خود باعث نقص شناختی می‌شود [۲]. اپیدمی افزایش دیابت نوع دو یکی از جدی‌ترین تهدیدها برای سلامت انسان به دلیل عوارض و مرگ و میر زودرس ناشی از عوارض متعدد دیابت است. با اینکه مقاومت به انسولین یک نقص اولیه مرتبط با چاقی و T2DM است. با این وجود، علت دقیق منجر به کاهش عملکرد انسولین به طور کامل مشخص نشده است. انسولین عملکرد آنابولیک خود را از طریق مسیر سیگنالینگ PI3K-Akt^۴ در سلول‌های هدف اعمال می‌کند [۳]. سیگنال‌دهی Akt مشتق از انسولین باعث غیرفعال شدن گلیکوژن ستاز کیناز-۳^۵ (GSK-3β) می‌شود که سنتز گلیکوژن را ترویج می‌کند. افزایش فعالیت و بیان GSK-3β در انسان‌ها و جوندگان چاق و دیابتی شناسایی شده است. مهار GSK-3β توسط مولکول‌های کوچک یا مهارکننده‌های پپتید باعث بهبود عملکرد انسولین و هموستاز گلوکز می‌شود [۳، ۴]. GSK-3β علاوه بر اینکه به عنوان یکی از مولکول‌های هدف اصلی انسولین در تعدیل هموستاز انرژی عمل می‌کند، آنزیم حیاتی کنترل کننده دینامیک میکروتوبول‌ها از طریق واسطه‌گری در فعالیت پروتئین میانجی پاسخ کلاپسین^۶ (CRMP2) است [۵]. CRMP2 شناخته شده‌ترین پروتئین در خانواده CRMP است که فعالیت‌های فیزیولوژیکی متعددی از جمله دینامیک میکروتوبول‌ها، رشد و قطبیت نورون‌ها و انتقال وزیکول‌ها را تنظیم می‌کند. سیگنال‌های خارج سلولی، مانند پروتئین بازدارنده برای هدایت آکسونی Sema3A^۷، CRMP2 را از طریق مسیر سیگنالینگ PI3K-Akt فعال می‌کند [۳]. فعالیت CRMP2 عمدتاً توسط کیناز ۵ وابسته به سیکلین^۸ (Cdk5) و فسفوریلاسیون با واسطه GSK-3β تنظیم می‌شود. CRMP2 ارتباط نزدیکی با بیماری‌های تخریب کننده عصبی مانند بیماری آلزایمر^۹ (AD) و بیماری پارکینسون^{۱۰} (PD) دارد. هیپرفسفوریلاسیون CRMP2 به عنوان یک رویداد اولیه در پیشرفت AD مشخص می‌شود که منجر به افزایش پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید^{۱۱} می‌شود [۳]. سرکوب هیپرفسفوریلاسیون CRMP2 هیپوکامپ در مدل AD، اختلال شناختی و تخریب آکسون هیپوکامپ ناشی از رسوب بتا آمیلوئید را بهبود می‌بخشد. شواهد زیادی نشان می‌دهد که یک شبکه بالقوه متشکل از CRMP2، اسکلت سلولی و GSK-3β در متابولیسم انرژی نقش دارد. اول از همه، CRMP2 تکثیر سلولی را در سلول‌های غیر عصبی فعال می‌توز تنظیم می‌کند، دوم، CRMP2 برای مشارکت در پاتوژنز T2DM بر اساس بیان بالای آن در جزایر پانکراس، و همچنین رابطه بالینی و شباهت پاتولوژیک بین AD و T2DM پیشنهاد می‌شود و سوم، GSK-3β تنظیم کننده اصلی کنترل کننده فعالیت‌های CRMP2 و بنابراین دینامیک میکروتوبول در سلول‌های عصبی، همچنین مولکول مهم سیگنال‌دهنده انسولین پایین دست است که هموستاز متابولیک را تعدیل می‌کند [۳]. به طور خلاصه، بافت چربی به دلیل نقش محوری در مقاومت به انسولین، بیان مسیرهای سیگنالینگ مشترک و عملکرد دوگانه GSK-3β، پنجره

¹ Neurodegenerative

² Type 2 Diabetes

³ Insulin Resistance

⁴ Phosphatidylinositol 3-kinase /Protein Kinase B

⁵ Glycogen Synthase Kinase-3β

⁶ Collapsin Response Mediator Protein-2

⁷ Semaphorin-3A

⁸ Cyclin-Dependent Kinase 5

⁹ Alzheimer's disease

¹⁰ Parkinson's disease

¹¹ Amyloid



منحصر به فردی برای مطالعه محور $GSK-3\beta/CRMP2$ ارائه می دهد. اختلال در این محور در بافت چربی نه تنها می تواند آغازگر یک آسیب سیستمیک متابولیک باشد، بلکه از طریق مکانیسم های مستقیم مولکولی و غیرمستقیم التهابی، پلی به سمت پیامدهای عصبی مانند بیماری های نورودژنراتیو ایجاد می کند [۳، ۶]. مطالعات مختلف نشان داده اند که مداخلات شیوه زندگی همراه با تمرینات ورزشی و رژیم غذایی در افراد مستعد به دیابت منجر به بهبود سطح گلوکز خون می گردند [۷]. تمرینات ورزشی به عنوان یک درمان غیردارویی برای بهبود شرایط سلامت پذیرفته شده است. ثابت شده است که تمرینات ورزشی با افزایش میزان آنزیم های آنتی اکسیدانی از بیماران دیابتی در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می کند. اثرات مفید تمرینات هوازی بر کنترل قند خون و عوارض دیابت با شدت تمرین افزایش می یابد [۸]. تمرین هوازی تداومی^۱ (CON) و تمرین هوازی تناوبی^۲ (INT) با از بین بردن نیاز یا تأخیر در شروع انسولین می تواند سودمند باشد. تمرینات تداومی، فعالیت هایی هستند که بطور مداوم و پیوسته و بدون استراحت در بین آن ها انجام می گردد، معمولاً این تمرینات، آرام و آهسته انجام می شوند. اما تمرینات تناوبی در حالی که نوعی از تمرینات هوازی است به طور متناوب انجام می گیرد و زمان تمرین به دو قسمت فعالیت و استراحت تقسیم می شود [۹]. تعداد محدودی از مطالعات به بررسی مستقیم تأثیر تمرینات ورزشی بر اجزای مسیر سیگنالینگ $GSK-3\beta/CRMP2$ پرداخته اند. به عنوان مثال، در مطالعه سان^۳ و همکاران (۲۰۲۱)، ورزش شنا آسیب پذیری موش ها را در برابر CUMS^۴ (استرس خفیف مزمن غیرقابل پیش بینی) کاهش داد و به مسیر $AKT/GSK-3\beta/CRMP2$ کمک کرد و دینامیک میکروتوبول (که با اندازه گیری بیان Tyr-tubulin در هیپوکامپ ارزیابی شد) اثرات محافظتی بر نوروپلاستیسیته را واسطه گیری کرد. پنج هفته ورزش شنا همچنین مانع از بروز رفتار شبه افسردگی ناشی از CUMS در موش ها شد. نویسندگان نتیجه گرفتند که ورزش از طریق مسیر $AKT/GSK-3\beta/CRMP2$ و با حفظ دینامیک میکروتوبول به مقاومت در برابر استرس کمک می کند [۱۰]. زای^۵ و همکاران (۲۰۲۲) بیان کردند چگالی $CRMP2$ و α -توبولین در ناحیه هیپوکامپ بطور مشترک در موش های ورزشکار افزایش یافته است، که نشان می دهد که نوروپلاستیسیته مرتبط با میکروتوبول نیز در مکانیسم ورزش برای بهبود رفتارهای افسردگی مانند نقش دارد [۱۱]. دانشمندی و همکاران (۲۰۲۰) نیز نشان دادند که هشت هفته تمرینات مقاومتی و تداومی سبب کاهش معنی دار بیان ژن $GSK-3\beta$ در موش های صحرایی دیابتی گردید [۱۲]. از آنجایی که شواهد نوظهور نشان می دهد بیماری های نورودژنراتیو و بیماری های متابولیک پاتوژنز مشترکی دارند [۳]، مطالعه حاضر، نقش های جدید بیان ژن های $GSK-3\beta$ و $CRMP2$ را در واسطه گیری آدیپوژنز و پیامدهای احتمالی آن در اختلالات متابولیکی شناسایی می کند. این پژوهش همچنین شواهدی ارائه می دهد که از ارتباط پاتوژنز بین بیماری های عصبی و ناهنجاری های متابولیکی پشتیبانی می کند. با توجه به کمبود مطالعات درباره مقایسه اثرات تمرینات تناوبی و تداومی بر بیان این ژن ها در بافت چربی، هدف از این مطالعه، بررسی تأثیر این دو نوع تمرین ورزشی بر مسیر سیگنالی ارتباط دهنده بیماری های نورودژنراتیو و متابولیک در بافت چربی موش های چاق دیابتی بود. بر این اساس، این پژوهش با دو فرضیه اصلی دنبال می شود: (۱) بین اثر هشت هفته تمرینات تناوبی در مقایسه با تداومی بر سطوح $CRMP2$ بافت چربی در موش های چاق مبتلا به دیابت نوع دو تفاوتی معنی دار وجود دارد. (۲) بین اثر هشت هفته تمرینات تناوبی در مقایسه با تداومی بر سطوح $GSK-3\beta$ بافت چربی در موش های چاق مبتلا به دیابت نوع دو تفاوتی معنی دار وجود دارد. آزمون این فرضیه ها می تواند شواهد ارزشمندی برای تدوین پروتکل های ورزشی اختصاصی با هدف تعدیل همزمان ریسک متابولیک و عصبی فراهم آورد.

¹ Continuous aerobic training

² Intermittent aerobic training

³ Sun

⁴ Chronic unpredictable mild stress

⁵ Xie



مواد و روش‌ها

این پژوهش از نوع تجربی و با استفاده از نمونه حیوانی بود. تعداد نمونه لازم با استفاده از نرم‌افزار جی پاور نسخه ۳.۱.۹.۷ محاسبه شد. با در نظر گرفتن آزمون F که مبتنی بر تحلیل واریانس یک‌راهه است، اندازه اثر معادل ۱/۸ برآورد شده از مطالعات پیشین، سطح خطای نوع اول ۰/۰۵ و توان آماری ۰/۹۰، حداقل حجم نمونه کل ۲۰ سر تعیین شد. بر این اساس، تعداد ۲۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین سنی ۱۰ هفته و میانگین وزنی 50 ± 250 از انستیتو پاستور ایران تهیه شد [۱۳]. موش‌های صحرایی پس از تهیه ابتدا به مدت دو هفته با رژیم غذایی پرچرب تغذیه شدند. این رژیم با افزودن یک درصد پودر کلسترول و یک درصد روغن ذرت خالص به پلت استاندارد موش صحرایی فرموله شد. ترکیب نهایی درشت‌مغذی‌های این رژیم به گونه‌ای تنظیم گردید که حدود ۴۰ درصد از کل کالری مصرفی از چربی، ۱۳ درصد از پروتئین و ۴۷ درصد از کربوهیدرات تأمین شود. هدف از این رژیم، القای مقاومت به انسولین^۱ بود [۱۴، ۱۵]. پس از دو هفته استفاده از این رژیم غذایی، القای دیابت با استفاده از یک پروتکل چنددوزی استرپتوزوتوسین^۲ (STZ) آغاز شد. بدین منظور، محلول STZ با دوز ۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، که در بافر سیترات با pH برابر ۴/۵ حل شده بود، به صورت درون صفاقی و روزانه به مدت هشت هفته متوالی تزریق شد. در طول این دوره هشت هفته‌ای، رژیم غذایی پرچرب نیز به طور همزمان ادامه یافت. در نهایت چاقی حیوانات بر اساس شاخص لی^۳ (ریشه سوم وزن بدن گرم) / طول بدن (سانتی‌متر) ضربدر (۱۰۰) به میزان بیشتر از ۳۱۰ و القای T2DM با تست قند ناشتای خون (FBS) از ۱۵۰ الی ۴۰۰ میلی گرم بر دسی‌لیتر تأیید شد [۱۵، ۱۶]. پس از تأیید موفقیت آمیز مدل چاقی و دیابت، ۱۵ سر موش دیابتی شده بر اساس مقادیر وزن بدن، شاخص لی و قند خون ناشتا همسان‌سازی شدند. سپس، با استفاده از روش تولید اعداد تصادفی در نرم‌افزار Excel، یک توالی تصادفی ایجاد و به هر موش یک کد اختصاص یافت. بر مبنای این کدها، موش‌ها به صورت تصادفی در سه گروه پنج‌تایی (کنترل دیابتی، تمرین تناوبی و تمرین تداومی) قرار گرفتند. در کنار این سه گروه، یک گروه کنترل سالم پنج‌تایی (بدون القای چاقی و دیابت) نیز در مطالعه حضور داشت که به موش‌های آن معادل حجمی بافر سیترات (حلال STZ) تزریق شد [۱۴]. بنابراین در مجموع، این مطالعه با چهار گروه انجام شد. در طی فرآیند مطالعه، موش‌های صحرایی با رعایت پروتکل‌های اخلاقی مطابق اصل RS۳ در قفسه‌های پلی کربنات به صورت سه تایی در اتاقی با شرایط کنترل شده با دسترسی بدون محدودیت به غذا و آب نگهداری شدند (دمای اتاق ۲۲ درجه سانتی گراد، درجه رطوبت ۴۵-۵۵ درصد و چرخه روشنایی ۱۲ ساعته). علاوه بر این، همه موش‌های صحرایی در مدت ده هفته تغذیه، با شرایط زندگی در حیوان خانه و نحوه دودیدن روی تردمیل آشنا شدند. برای حذف سوگیری، در کلیه مراحل نمونه‌برداری بافت، استخراج RNA و آنالیز Real-time PCR، کورسازی رعایت شد. بدین صورت که تمامی نمونه‌ها با کدهای ناشناس علامت‌گذاری شده و اپراتور تا مرحله نهایی تحلیل داده‌ها از تعلق نمونه‌ها به گروه‌های مختلف آگاهی نداشت.

پروتکل تمرین تناوبی

پروتکل تمرین تناوبی به مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در هفته اجرا شد. برای همسان‌سازی شرایط، حیوانات این گروه پیش از شروع، یک هفته دوره آشنایی (۵ جلسه، هر جلسه ۵ دقیقه راهپیمایی با سرعت ۸-۱۰ متر بر دقیقه و شیب صفر) را گذراندند. هر جلسه تمرین اصلی متشکل از ۵ دقیقه گرم کردن (دویدن با سرعت ۱۰ متر/دقیقه)، بخش تناوبی و ۵ دقیقه سرد کردن (راه رفتن با سرعت ۸-۱۰ متر/دقیقه) بود. بخش تناوبی شامل ست‌های یک دقیقه‌ای دویدن، با ۲ دقیقه استراحت غیرفعال (ایستادن روی تردمیل خاموش) بین ست‌ها بود. شدت و حجم تمرین به صورت تدریجی افزایش یافت: تعداد ست‌ها از ۱۰ ست در هفته اول به ۱۵ ست در هفته هشتم رسید و سرعت دویدن نیز هفته‌ای ۲ متر بر دقیقه افزوده شد (از ۱۴ متر/دقیقه در هفته اول تا ۲۸ متر/دقیقه در هفته هشتم). این سرعت‌ها بر اساس نتایج آزمون افزایشی (Graded Exercise Test) پیش از آغاز مداخله و برای حفظ شدت نسبی معادل حدود ۸۵٪ VO_{2max} تنظیم شدند. تمامی مراحل روی تردمیل با شیب صفر درصد انجام

¹ Insulin resistance

² Streptozotocin

³ Lee Index



شد. حجم کل کار (Total Work) در این پروتکل، با در نظر گرفتن جرم بدن حیوانات، با گروه تداومی به صورت هم حجم (Isovolumetric) طراحی گردید [۱۷]. (جدول ۱)

جدول ۱. پروتکل تمرینی تناوبی

هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم	هفته هفتم	هفته هشتم
ست (تکرار)	۱۰	۱۱	۱۲	۱۳	۱۳	۱۴	۱۵
سرعت (متر بر دقیقه)	۱۴	۱۶	۱۸	۲۰	۲۲	۲۴	۲۸
مدت استراحت (دقیقه)	۲	۲	۲	۲	۲	۲	۲

پروتکل تمرین تداومی

پروتکل تمرین تداومی نیز به مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در هفته اجرا شد. دوره آشنایی حیوانات این گروه، کاملاً مشابه گروه تناوبی بود. ساختار هر جلسه تمرین اصلی شامل سه بخش بود: ۱) گرم کردن: ۶ دقیقه دویدن با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد VO_{2max} (سرعت های مطابق جدول ۲، از ۱۹-۲۳ متر بر دقیقه در هفته اول تا ۲۶ متر بر دقیقه در هفته هشتم)، ۲) فعالیت اصلی: ۳۰ دقیقه دویدن پیوسته با شدت ۷۰ تا ۷۵ درصد VO_{2max} (سرعت های مطابق جدول ۲، در محدوده ۳۰ تا ۳۴ متر بر دقیقه، با میانگین سرعت هدف ۳۲ متر بر دقیقه)، و ۳) سرد کردن: ۶ دقیقه دویدن با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد VO_{2max} (سرعت های یکسان با بخش گرم کردن). شدت های ذکر شده بر اساس نتایج همان آزمون افزایشی پایه تعیین و به سرعت معادل تبدیل شدند. تمامی مراحل روی تردمیل با شیب صفر درصد انجام شد. حجم کل کار در این پروتکل نیز با گروه تناوبی به صورت هم حجم طراحی گردید و مجموع مدت زمان هر جلسه (شامل گرم کردن و سرد کردن) ۴۲ دقیقه بود [۱۸]. (جدول ۲)

جدول ۲. پروتکل تمرینی تداومی

هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم	هفته هفتم	هفته هشتم
گرم کردن با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد VO_{2max}	سرعت (متر بر دقیقه) ۱۹-۲۳	۲۳	۲۴	۲۴	۲۵	۲۵	۲۶
مدت (دقیقه)	۶	۶	۶	۶	۶	۶	۶
تمرین با شدت ۷۰ تا ۷۵ درصد VO_{2max}	سرعت (متر بر دقیقه) ۳۰-۳۳	۳۰-۳۳	۳۰-۳۳	۳۰-۳۳	۳۱-۳۴	۳۱-۳۴	۳۱-۳۴
مدت (دقیقه)	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰
سرد کردن با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد VO_{2max}	سرعت (متر بر دقیقه) ۱۹-۲۳	۲۳	۲۴	۲۴	۲۵	۲۵	۲۶
مدت (دقیقه)	۶	۶	۶	۶	۶	۶	۶

به منظور تفکیک اثرات ناشی از مداخله ورزشی از اثرات محیطی و دستکاری، گروه های کنترل (شامل کنترل سالم و کنترل دیابتی) به صورت کاملاً بی حرکت (Sedentary) طراحی شدند. این حیوانات در طول دوره ۸ هفته ای پژوهش، به هیچ وجه در معرض تردمیل یا محیط تمرین قرار نگرفتند و صرفاً در شرایط استاندارد پرورشگاهی نگهداری شدند. این رویکرد امکان اندازه گیری پارامترهای پایه را بدون هرگونه استرس اضافی ناشی از جابجایی یا محیط آزمایشگاه فراهم کرد.



همه گروه‌های ورزشی (تداومی و تناوبی) پایداری بسیار بالایی به برنامه تمرینی نشان دادند و در ۱۰۰٪ جلسات برنامه‌ریزی شده حضور یافتند. از نظر تحمل تمرین، کلیه حیوانات توانستند سرعت‌ها و حجم‌های تعیین شده در هفته هشتم (شامل ۱۵ ست دویدن با سرعت ۲۸ متر بر دقیقه در گروه تناوبی و ۳۰ دقیقه دویدن پیوسته در گروه تداومی) را به طور کامل اجرا کنند و موردی از توقف اجباری یا حذف از مطالعه به دلیل عدم تحمل تمرین وجود نداشت.

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، حیوانات وزن‌کشی شدند. سپس، بر اساس راهنمای AVMA (ویرایش ۲۰۲۰)، با تزریق داخل صفاقی مخلوطی از کتامین (دوز نهایی ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (دوز نهایی ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش و پس از اطمینان از فقدان بازتاب‌های حیاتی، برای نمونه‌برداری آماده شدند. پس از خونگیری از قلب و تشریح، نمونه‌های بافت چربی اخذ و بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد و در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد تا زمان آنالیز نگهداری شدند. در شروع مطالعه، برای تأیید دیابت و گروه‌بندی، گلوکز خون ناشتا (FBS) با گرفتن قطره‌ای خون از انتهای دم و استفاده از گلوکومتر اندازه‌گیری شد. در پایان مطالعه، غلظت گلوکز پلاسما با روش آنزیمی گلوکز اکسیداز و تری‌گلیسرید سرم با استفاده از کیت شرکت Abcam (شماره کاتالوگ ab65336) و روش اسپکتروفتومتری سنجش شد. سطح مقاومت به انسولین با شاخص تری‌گلیسرید-گلوکز (TyG) محاسبه شد:

$$TyG = Ln [(تری\ گلیسرید\ ناشتا \times گلوکز\ ناشتا) \div 2]$$

برای ارزیابی بیان ژن، RNA کل از بافت چربی با کیت ستونی شرکت به‌ژن ایران استخراج شد. پس از شستشوی بافت در PBS و هموژنه کردن روی یخ، سلول‌ها با سه چرخه انجماد و ذوب‌لیز و سانتیفریوژ شدند. خلوص و کمیت RNA استخراج شده با اندازه‌گیری نسبت جذب نوری ۲۶۰ به ۲۸۰ نانومتر تأیید شد. cDNA با کیت سنتز همان شرکت ساخته شد. سطح بیان نسبی mRNA ژن‌های GSK-3 β و CRMP2 با روش Real-Time PCR کمی qRT-PCR روی دستگاه Step-One ساخت شرکت Applied Biosystems آمریکا با استفاده از رنگ SYBR Green و ژن مرجع GAPDH ارزیابی شد. پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۳ فهرست شده‌اند. آنالیز داده‌های qPCR با روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ انجام و نتایج به صورت تغییر چندبرابری Fold Change نسبت به گروه کنترل سالم که مقدار پایه ۱ به آن تخصیص یافت گزارش شد.

جدول ۳. مشخصات پرایمرهای ژن

Gene	Forward Primer	Reverse Primer
GAPDH	TGCACCACCAACTGCTTAGC	GGATGCAGGGATGATGTTCT
GSK-3 β	GGTGAATCGAGAAGAGCCAT	CTCCTGAGTCACAAAGTTTG
CRMP2	ACTCGCTTCCAGATGCCAGAC	GTGCCACTCCGTGATGTCCA

پس از جمع‌آوری داده‌ها و ورود اطلاعات به نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۷، طبیعی بودن توزیع همه متغیرها با آزمون شاپیرو-ویلک^۱ و همگنی واریانس‌ها با آزمون لون^۲ بررسی و تأیید شد. برای متغیرهای وابسته تک‌بار اندازه‌گیری شده در پس‌آزمون، از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه^۴ و آزمون تعقیبی توکی^۵ استفاده شد. برای متغیرهای وزن و شاخص لی که دارای اندازه‌گیری مکرر بودند، ابتدا تغییرات درون‌گروهی با

¹ TyG Index

² Shapiro-Wilk

³ Levene

⁴ One-way ANOVA

⁵ Tukey



آزمون تی زوجی بررسی و سپس تغییرات ایجادشده یا دلتای این متغیرها محاسبه و با استفاده از تحلیل واریانس یکراهه و آزمون تعقیبی توکی بین گروهها مقایسه شد. سطح معنی داری برای تمامی آزمونها $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

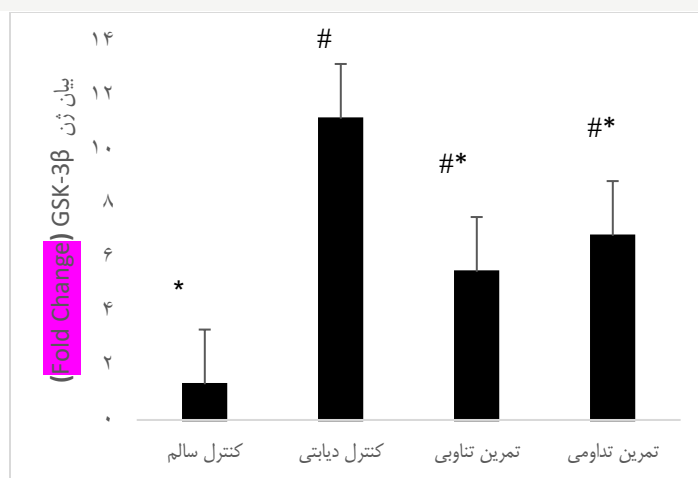
میانگین و انحراف معیار شاخص های مورد بررسی به تفکیک گروه های تحقیق در جدول ۴ آورده شده است.

جدول ۴. میانگین $\pm$ انحراف معیار شاخص های مورد بررسی در گروه های پژوهش

متغیرها	گروه ها	کنترل سالم	کنترل دیابتی	تمرین تناوبی	تمرین تداومی
(Fold Change) GSK-3 β	پس آزمون	$1/32 \pm 0/94$	$11/14 \pm 1/91$	$5/48 \pm 0/86$	$6/81 \pm 2/30$
(Fold Change) CRMP2	پس آزمون	$1/11 \pm 0/55$	$9/88 \pm 0/92$	$4/47 \pm 0/88$	$6/77 \pm 2/05$
گلوکز (میلی گرم بر دسی لیتر)	پس آزمون	$88/40 \pm 4/22$	$260/40 \pm 2/30$	$204/80 \pm 2/95$	$224/20 \pm 3/83$
شاخص TyG	پس آزمون	$7/71 \pm 0/07$	$10/24 \pm 0/02$	$9/79 \pm 0/03$	$9/99 \pm 0/02$
تری گلیسرید (میلی گرم بر دسی لیتر)	پس آزمون	$50/40 \pm 2/88$	$215/40 \pm 3/21$	$175/00 \pm 3/54$	$193/60 \pm 2/41$
شاخص لی	پیش آزمون	$293/50 \pm 4/71$	$338/58 \pm 12/96$	$332/97 \pm 13/06$	$338/28 \pm 15/91$
	پس آزمون	$292/08 \pm 6/91$	$348/32 \pm 13/76$	$320/82 \pm 14/22$	$331/27 \pm 16/12$
وزن (گرم)	پیش آزمون	$254/60 \pm 7/70$	$358/40 \pm 8/41$	$360/40 \pm 6/35$	$356/60 \pm 3/44$
	پس آزمون	$250/80 \pm 5/26$	$390/20 \pm 4/81$	$322/20 \pm 3/56$	$334/80 \pm 2/39$

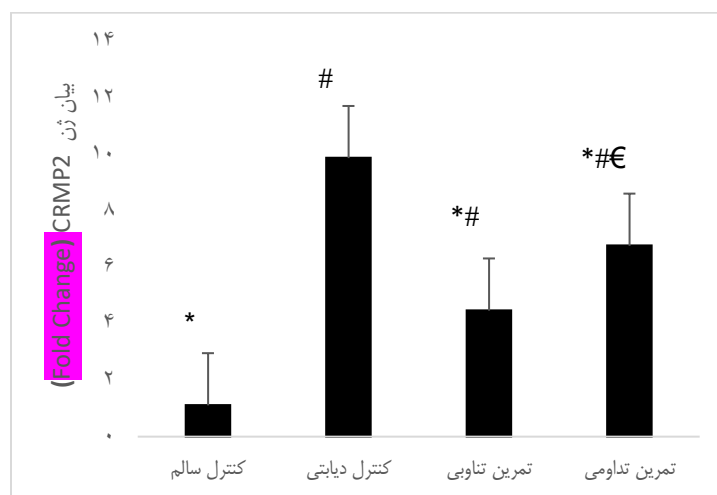
بررسی تغییرات درون گروهی با آزمون تی زوجی نشان داد که وزن و شاخص لی در گروه کنترل سالم تغییر معنی داری نداشت ($p = 0.894$), در حالی که در گروه کنترل دیابتی افزایش معنی داری یافت ($p = 0.001$ برای وزن و $p = 0.002$ برای شاخص لی). در مقابل، هر دو گروه تمرینی کاهش معنی داری را در این متغیرها تجربه کردند (برای وزن: $p = 0.002$ در گروه تناوبی و $p = 0.005$ در گروه تداومی؛ برای شاخص لی: $p = 0.001$ در هر دو گروه). برای استنباط دقیق تر از اثر تمرین، تغییرات ایجادشده محاسبه و با استفاده از تحلیل واریانس یکراهه بین گروهها مقایسه شد. نتایج حاکی از تفاوت معنی دار بین گروهها در میزان تغییرات هر دو متغیر بود ($p = 0.001$) و شاخص لی ($p = 0.001$). مقایسه های دو به دو به روش توکی مشخص کرد که میزان کاهش وزن در گروه تمرین تناوبی به طور معنی داری بیشتر از گروه تمرین تداومی بود ($p = 0.010$). در مورد شاخص لی، بین میزان کاهش ایجادشده در دو گروه تمرینی تفاوت معنی داری مشاهده نشد ($p = 0.603$). با این حال، هر دو پروتکل تمرینی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی، تغییرات مطلوب و معنی داری را ایجاد کردند.

نتایج آزمون تحلیل واریانس یکراهه نشان داد که بین تغییرات بیان ژن GSK-3 β در بافت چربی پس از هشت هفته تمرینات تناوبی و تداومی در موش های چاق مبتلا به دیابت نوع دو تفاوت معنی داری وجود دارد ($F(3, 16) = 30.861, P < 0.001, \eta^2 = 0.853$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که تغییرات بیان این ژن در گروه تمرین تناوبی در مقایسه با گروه های کنترل سالم ($P = 0.005$) و کنترل دیابتی ($P = 0.001$) تفاوت معنی داری دارد. همچنین، تغییرات بیان GSK-3 β در گروه تمرین تداومی نیز در مقایسه با گروه های کنترل سالم ($P < 0.001$) و کنترل دیابتی ($P = 0.003$) معنی دار بود. یک تفاوت معنی دار بین دو گروه کنترل سالم و دیابتی ($P < 0.001$) مشاهده شد، در حالی که بین دو گروه تمرینی (تناوبی و تداومی) تفاوت معنی داری وجود نداشت ($P = 0.580$). (نمودار ۱)



نمودار ۱. بیان ژن GSK-3β در گروه‌های مورد بررسی؛ * تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل دیابتی؛ # تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم؛ سطح معنی‌داری $P < 0.05$.

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه نشان داد که بین تغییرات بیان ژن CRMP2 در بافت چربی پس از هشت هفته تمرینات تناوبی و تداومی در موش‌های چاق مبتلا به دیابت نوع دو تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($F(3, 16) = 18.317, P < 0.001, \eta^2 = 0.894$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که تغییرات بیان این ژن در گروه تمرین تناوبی در مقایسه با گروه‌های کنترل سالم ($P = 0.003$)، کنترل دیابتی ($P = 0.001$) و همچنین گروه تمرین تداومی ($P = 0.043$) تفاوت معنی‌داری دارد. همچنین، تغییرات بیان CRMP2 در گروه تمرین تداومی نیز در مقایسه با گروه‌های کنترل سالم ($P < 0.001$) و کنترل دیابتی ($P = 0.005$) معنی‌دار بود. یک تفاوت معنی‌دار بین دو گروه کنترل سالم و دیابتی ($P < 0.001$) مشاهده شد. (نمودار ۲)



نمودار ۲. بیان ژن CRMP2 در گروه‌های مورد بررسی؛ * تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل دیابتی؛ # تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم؛ € تفاوت معنی‌دار با گروه تمرین تناوبی؛ سطح معنی‌داری $P < 0.05$.

بحث

هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر تمرینات تناوبی و تداومی بر بیان ژن‌های GSK-3β و CRMP2 در بافت چربی موش‌های صحرایی چاق مبتلا به دیابت نوع دو بود. با توجه به نتایج به‌دست آمده، بیان ژن‌های GSK-3β و CRMP2 در گروه کنترل دیابتی به‌طور معنی‌داری نسبت



به گروه کنترل سالم بالاتر بود. همچنین بیان ژن های نامبرده در گروه های تمرین تناوبی و تداومی به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل دیابتی پایین تر بود.

گلیکوژن سنتاز کیناز ۳ (GSK-3) یک کیناز سرین/ترونین با دو ایزوform α و β است که در سلول های اپیتلیال بیان می شود. ایزوform -GSK- β با فسفوریلاسیون تنظیم شده و در حفظ هموستاز، رونویسی ژن، اسکلت سلولی و فرآیندهای تکثیر و مهاجرت سلولی نقش دارد [۱۹]. فعالیت GSK-3 β توسط فسفوریلاسیون، محل قرارگیری در هسته و برهمکنش با پروتئین های دیگر تنظیم می شود. فسفوریلاسیون در Ser9 توسط کینازهایی مانند Akt، فسفاتیدیل اینوزیتول-۳-کیناز (PI3K) و ایزوform های پروتئین کیناز C (PKC)، آن را غیرفعال می کند. مسیر LFA-1/ICAM-1^۲ در سلول های T از طریق GSK-3 β قطبش Th1 را افزایش می دهد. GSK-3 β با پروتئین های Notch1 و CRMP2 تعامل دارد و حرکت سلول های T را کنترل می کند. تحریک LFA-1 باعث کاهش برهمکنش GSK-3 β و CRMP2 و کاهش فسفوریلاسیون CRMP2 در Thr514 می شود؛ این تغییر با مهارکننده GSK-3 β (CHIR-99021) نیز مشاهده می گردد. پس از تحریک، GSK-3 β فسفریله شده به هسته منتقل می شود، اما CRMP2 در سیتوپلاسم باقی می ماند [۲۰]. مطالعات پیشین نشان داد که CRMP2، که یکی از تنظیم کننده های اصلی پویایی میکروتوبول است، از طریق تأثیر بر تکثیر سلولی در فاز اولیه گسترش کلونال میتوزی^۳ (MCE) و همچنین فاکتورهای رونویسی و آنزیم های کلیدی ساخت چربی، فعالیت های تنظیمی متعددی بر تمایز آدیپوسیت ها (آدیپوزن) و ذخایر لیپیدی اعمال می کند؛ به طور خاص، در سلول هایی که بیان CRMP2 سرکوب شده است، انتقال GLUT4 و جذب گلوکز به واسطه ی تسریع واپلیم شدن معکوس اکتین و به صورت مستقل از انسولین مختل می گردد. افزون بر این، افزایش قابل توجه CRMP2 در بافت چربی موش های چاق ناشی از رژیم غذایی پرچرب، ارتباط این پروتئین را با چاقی تأیید می کند [۲۱]، همچنین، سطوح و فعالیت های GSK-3 β نقش های متنوع و اغلب متضادی در چاقی، اختلالات متابولیک مرتبط، و عوارض قلبی عروقی ناشی از آن ها ایفا می کنند [۲۲].

همسو با پژوهش حاضر، وانگ^۴ و همکاران (۲۰۲۵) نشان دادند که التهاب عصبی نقشی حیاتی در ایجاد AD دارد و ارتباط تنگاتنگی با چاقی نشان می دهد؛ در حالی که لپتین (پروتئینی که از سلول های چربی ترشح می شود) می تواند از سد خونی-مغزی عبور کرده و از آسیب عصبی محافظت کند، چاقی با ایجاد مقاومت به لپتین، حساسیت آن را کاهش داده و با تحریک بیش از حد فعال سازی سلول های گلیال و افزایش فاکتورهای التهابی (مانند TNF- α ^۵ و IL-6)، التهاب مغزی را تشدید می کند، که این مکانیسم ها در بیماری های نورودژنراتیو مرتبط با رژیم غذایی پرچرب هنوز کاملاً مشخص نیستند. مطالعه ی انجام شده بر روی موش های تحت تغذیه با رژیم پرچرب نشان داد که افزایش وزن بدن و نشانگرهای مقاومت به لپتین (مانند SOCS3^۶ و PTP1B^۷) مشاهده می شود؛ با این حال، دوازده هفته ورزش هوازی با افزایش سطوح لپتین، کاهش بیان پروتئین GSK-3 β و کاهش نشانگرهای التهاب (IBA-1^۸) و سلول های عصبی (NeuN^۹)، سبب فعال سازی مسیر سیگنال دهی لپتین/گیرنده لپتین/ GSK-3 β شد؛ در نتیجه، این یافته ها تأیید می کنند که چاقی پاسخ التهابی مرتبط با AD را القا و تشدید می کند، و ورزش هوازی با فعال سازی این مسیر، التهاب عصبی را کاهش داده، از نورون ها محافظت کرده و کمبودهای مرتبط با حافظه در AD را تسکین می دهد، که این امر پتانسیل مداخلات غیردارویی مبتنی بر ورزش برای درمان AD را برجسته می سازد [۲۳]. سان و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند که ورزش شنا آسیب پذیری در برابر استرس را کاهش می دهد و به مسیر AKT/GSK-3 β /CRMP2 و تأثیرات محافظتی با واسطه دینامیک میکروتوبول بر روی نوروپلاستیسیته در موش های نر C57BL/6 کمک می کند [۱۰]. اخیراً، نوروپلاستیسیته مورد توجه تحقیقات در مورد اختلالات روانی ناشی از استرس قرار گرفته است. هیپوکامپ یک ناحیه مهم مغز است که تحت تأثیر استرس قرار می گیرد. قرار گرفتن در معرض استرس می تواند از طریق مکانیسم های مختلف منجر به اختلال در انعطاف پذیری هیپوکامپ شود [۱۰]. یک مطالعه نشان داد که نوروپلاستیسیته

¹ Intercellular Adhesion Molecule-1

² Lymphocyte Function-Associated Antigen 1

³ Mitotic clonal expansion

⁴ Wang

⁵ Tumour necrosis factor- α

⁶ Suppressor of signalling 3

⁷ Protein tyrosine phosphatase 1B

⁸ Ionized calcium-binding adaptor molecule 1

⁹ Neuron markers



با آسیب پذیری فرد در برابر استرس مرتبط است. [۲۴]. بوری^۱ و همکاران (۲۰۱۷) کشف کردند که AKT در فرآیندهای تنظیم نوروپلاستیسته دخیل است و با ایجاد تاب آوری در برابر استرس مرتبط است [۲۵]. مطالعات همچنین نشان داده اند که حیواناتی که افسردگی کمتری دارند و رفتارهای شبه اضطرابی کمتری دارند، بیان بالاتری از AKT دارند. بسیاری از داروهای ضد افسردگی مسیرهای مرتبط با AKT را تنظیم می کنند و این اثر با مهار AKT به طور قابل توجهی کاهش می یابد. GSK-3 β ، که در پایین دست AKT برای درمان اختلالات خلقی عمل می کند. تزریق داخل هیپوکامپی یک مهارکننده انتخابی GSK-3 β اثرات ضد افسردگی مانند بر رفتار دارد. مطالعات قبلی نیز تأیید کرده اند که اختلال عملکرد اسکلت سلولی با اختلالات روانی مرتبط است. اسکلت سلولی از میکروتوبول هایی تشکیل شده است که در تشکیل آکسون ها و دندریت ها نقش دارند [۱۰]. آن ها از هتروداایمرهای توبولین α و β تشکیل شده اند. دینامیک میکروتوبول پدیده ای است که در آن انتهای میکروتوبول ها پلیمریزه و دپلیمریزه می شوند و منجر به رشد و انقباض مداوم میکروتوبول ها می شوند. کاهش دینامیک میکروتوبول برای مختل کردن گسترش آکسون کافی است. مطالعات قبلی نشان داده اند که کاهش دینامیک میکروتوبول با وقوع افسردگی مرتبط است. لیگاز توبولین- تیروزین (Tyr-tubulin)، که در تولید نورون ها نقش دارد، شاخصی از بی ثباتی میکروتوبول ها است. CRMP2 می تواند به پروتئین های اسکلت سلولی متصل شود و پایداری میکروتوبول، گسترش آکسون نورونی و قطبش نورونی را تنظیم کند [۱۰]. پژوهش چنگ^۲ و همکاران (۲۰۲۰) نشان می دهد که پروتئین CRMP2 که پیش تر با رشد نورون ها مرتبط بود، یک نقش مولکولی جدید در تنظیم چاقی و متابولیسم دارد؛ به طوری که افزایش بیان CRMP2 در مراحل اولیه تمایز سلول چربی مانع از تشکیل ذخایر چربی شده و در موش های چاق نیز افزایش می یابد، این یافته ها شواهدی مولکولی برای ارتباط مسیرهای بیماری زای اختلالات عصبی و متابولیک، از جمله چاقی، از طریق واسطه گری CRMP2 در فرآیندهای آدیپوژنسیس و دینامیک اسکلت سلولی ارائه می دهد [۳]. شیانگ^۳ و همکاران (۲۰۲۱) دریافتند که تغییرات در بیان CRMP2 در رفتارهای شبه افسردگی ناشی از استرس مزمن نقش دارد [۲۶]. علاوه بر این، مطالعات وو^۴ و همکاران (۲۰۲۰) نشان داده است که CRMP2 اثر محافظت عصبی دارد و به تاب آوری در برابر رفتارهای شبه افسردگی ناشی از لیپوپلی ساکارید^۵ (LPS) کمک می کند [۱۰، ۲۷]. کیانمن^۶ و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند که ورزش فعال باعث بهبود تاندون آشیل می شود و با تنظیم مثبت CRMP2 در موش صحرایی همراه است [۲۸]. در ادامه، همسو با پژوهش حاضر، پنگ^۷ و همکاران (۲۰۲۲) نشان دادند که ورزش هوازی آپوتوز را از طریق مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt/GSK-3 β برای بهبود اختلالات شناختی در موش های مبتلا به آلزایمر تنظیم می کند. GSK3 شامل GSK-3 α و GSK-3 β است که از بین آنها GSK-3 β به عنوان یک شرکت کننده کلیدی در پاتوفیزیولوژی آلزایمر در نظر گرفته می شود و عدم تعادل در کیناز بر هیپر فسفوریلاسیون پروتئین تاو، اختلال شناختی، نوروزن، عملکرد سیناپسی و آپوتوز ناشی از رسوب بیش از حد A β تأثیر می گذارد. تعداد زیادی نورون آپوتوز در مراحل اولیه آلزایمر در قشر مغز و هیپوکامپ یافت شد. مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt/GSK-3 β نقش مهمی در آپوتوز نورونی در بیماری آلزایمر ایفا می کند و پروتئین هموستاز آپوتوز پایین دست آن، Bcl-2/Bax، به عنوان یک عامل تعیین کننده کلیدی آپوتوز استفاده می شود. [۲۹]. جیونگ و کنگ^۸ (۲۰۱۸) همچنین به بررسی اثرات هشت هفته ورزش تردمیل بر مسیر PI3K/AKT/GSK-3 β و پروتئین تاو در موش های صحرایی تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب پرداختند. نتایج نشان داد که ورزش تردمیل با افزایش حساسیت به انسولین، چربی احشایی را کاهش داد، مقاومت به انسولین را در بافت های محیطی بهبود بخشید و با بازیابی سیگنالینگ انسولین و کاهش هیپر فسفوریلاسیون تاو در قشر مغز، اختلالات حافظه را کاهش داد. [۳۰]. کیم^۹ و همکاران (۲۰۱۵) بیان کردند که دوازده هفته دویدن روی تردمیل سبب کاهش فعالیت GSK-3 β از طریق فعال سازی مسیر Akt/K3PI و در نتیجه جلوگیری از بروز دیابت همراه با آلزایمر می شود [۳۱]. ناهمسو با پژوهش حاضر، صادقی پور و همکاران (۲۰۲۴) به بررسی تاثیر هشت هفته تمرین مقاومتی

¹ Borrie

² Chang

³ Xiang

⁴ Wu

⁵ Lipopolysaccharide

⁶ Qianman

⁷ Peng

⁸ Jeong & Kang

⁹ Kim



به همراه مکمل یاری اسپیرولینا بر مسیر پیام-رسانی Wnt/ GSK-3 β / TSC2/ S6K بافت کلیه موش های نر پرداختند. ۳۲ سر موش نر جوان در چهار گروه کنترل، تمرین مقاومتی، اسپیرولینا و تعامل تمرین و اسپیرولینا قرار داده-شدند. نتایج نشان داد که تغییرات بیان ژن Wnt، GSK-3 β و TSC2 در هیچ یک از گروه ها در مقایسه با گروه کنترل معنی دار نبود [۳۲]. در تحقیق ابراهیمی و همکاران (۲۰۲۳) در مورد تاثیر تمرین تداومی و تناوبی در بافت قلب موش های دیابتی نشان داده شد که GSK-3 β افزایش معنی داری در بافت قلب موش های نر دارد با نتیجه پژوهش حاضر ناهمسو می باشد [۳۳]. GSK-3 β ، علاوه بر کاهش تجمع هسته ای بتاکاتین نقش پیچیده ای از طریق پروتئین های مختلف پیام رسان در سلول ایفا می کند. باید توجه داشت که مطالعات نشان می دهد افزایش تام بیان GSK-3 β و یا فسفریله شدن آن موجب مهار سنتز پروتئین و هایپرتروفی سلول های عضلانی می شود [۳۲]. در پایان و در مورد مقایسه تمرینات تناوبی و تداومی، ویویج^۱ و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند که هر دو روش تمرین باعث کاهش معنی دار چربی بدن و دور کمر در افراد دارای اضافه وزن و چاق شدند، بدون تفاوت قابل توجه میان آنها؛ با این حال، تمرین تناوبی با صرف زمان کمتر، اثربخشی مشابهی داشته و می تواند گزینه ای کارآمدتر برای بهبود ترکیب بدنی باشد [۳۴].

نتیجه گیری

بیان ژن CRMP2 و GSK-3 β پس از اجرای هشت هفته تمرینات تناوبی و تداومی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی، به طور معنی داری کاهش یافت و به طور همزمان، تأثیرات مثبتی بر پارامترهای متابولیک کلیدی از جمله سطوح گلوکز، تری گلیسیرید و شاخص TyG نشان داد. شایان ذکر است که تمرینات تناوبی کارایی بالاتری در تعدیل این نشانگرها از خود نشان داد، که این یافته ها، به عنوان یک حلقه ارتباطی فرضی، قویاً نشان می دهند که تمرینات ورزشی استراتژی مؤثر و چندوجهی برای مدیریت دیابت نوع دو هستند و ممکن است به طور بالقوه در تعدیل ریسک فاکتورهای مرتبط با بیماری های نورودژنراتیو نیز نقش داشته باشند.

تشکر و قدردانی

از تمامی کسانی که ما را در اجرای این تحقیق یاری رساندند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

در اجرای پژوهش ملاحظات اخلاقی مطابق با دستورالعمل کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد در نظر گرفته شده است، و کد اخلاق به شماره IR.IAU.BOJNOURD.REC.1404.022 دریافت شده است.

حامی مالی

این مقاله هیچ گونه کمک مالی از سازمان تامین کننده مالی در بخش های عمومی و دولتی، تجاری، غیرانتفاعی دانشگاه یا مرکز تحقیقات دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

نویسنده اول دانشجوی دکتری، نویسنده دوم استاد راهنما و بقیه اساتید مشاور می باشند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع نداد.

¹ Wewege



1. Ding, Y. and X. Xu, *Anti-inflammatory effect of exercise training through reducing inflammasome activation-related inflammatory cytokine levels in overweight/obese populations: A systematic review and meta-analysis*. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 2022. 49: p. 101656.
2. Mazon, J.N., et al., *The impact of obesity on neurodegenerative diseases*. *Life sciences*, 2017. 182: p. 22-28.
3. Chang, Y.-H., et al., *Regulation of adipogenesis and lipid deposits by collapsin response mediator protein 2*. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020. 21(6): p. 2172.
4. Li, J., et al., *Both GSK-3 β /CRMP2 and CDK5/CRMP2 pathways participate in the protection of dexmedetomidine against propofol-induced learning and memory impairment in neonatal rats*. *Toxicological Sciences*, 2019. 171(1): p. 193-210.
5. Li, W., X. Liu, and H. Qiao, *Downregulation of hippocampal SIRT6 activates AKT/CRMP2 signaling and ameliorates chronic stress-induced depression-like behavior in mice*. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2020. 41(12): p. 1557-1567.
6. Li, J., et al., *Astrocyte-derived exosomes-transported miRNA-26a-5p ameliorates sevoflurane-induced cognitive dysfunction in aged mice*. *Translational Research*, 2024. 268: p. 79-96.
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): p. 1-10.
8. Rajizadeh, M.A., 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): p. 37.
9. Arbabi, A., et al., *Effect of Continuous and Intermittent Aerobic Training on Serum Galectin3 and Insulin Resistance in Wistar Rats with Gestational Diabetes Mellitus*. *Journal of Isfahan Medical School*, 2024. 42(764): p. 317-324.
10. Sun, L., et al., *Swimming exercise reduces the vulnerability to stress and contributes to the AKT/GSK3 β /CRMP2 pathway and microtubule dynamics mediated protective effects on neuroplasticity in male C57BL/6 mice*. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2021. 211: p. 173285.
11. Xie, Y., et al., *Swimming exercise reverses chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behaviors and alleviates neuroinflammation and collapsing response mediator protein-2-mediated neuroplasticity injury in adult male mice*. *Neuroreport*, 2022. 33(6): p. 272-282.
12. Daneshmandi, H., A. Azamian Jazi, and B. Ghasemi, *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*. *Journal of Advanced Biomedical Sciences*, 2020. 10(4): p. 2716-2727.
13. Charan, J. and N. Kantharia, *How to calculate sample size in animal studies?* *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 2013. 4(4): p. 303-306.
14. Valizadeh, A., et al., *Investigating the effect of eight weeks of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training with quercetin supplementation on the PLIN2 and ATGL gene expression in the liver of diabetic obese rats*. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*, 2024. 11(1): p. 237-250.
15. Ahmadi, M., et al., *Improvement of glucose levels and insulin resistance in the absence of change in adiponectin expression in subcutaneous adipose tissue in response to intense interval training in obese diabetic rats*. 2021.
16. Atanasovska, E., et al., *Six week follow-up of metabolic effects induced by a high-fat diet and streptozotocin in a rodent model of type 2 diabetes mellitus*. *Contributions Sec Med Sci*, 2014. 35(1): p. 169-79.



17. Kazemi, M., et al., *The effect of interval training and omega-3 on endoplasmic reticulum stress in the liver tissue of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) rats*. Medical Science Journal of Islamic Azad University-Tehran Medical Branch, 2024. 34(1): p. 25-36.
18. Dadban Shahamat, M., A. Askari, and F. Habibollahi, *Effects of Continuous Exercise and Silymarin Supplementation on Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-a) and Liver Leptin in Male Wistar Rats with Fatty Liver Disease*. Journal of Gorgan University of Medical Sciences, 2022. 24(4): p. 59-67.
19. Liu, W., et al., *Overexpression of interleukin-18 protein reduces viability and induces apoptosis of tongue squamous cell carcinoma cells by activation of glycogen synthase kinase-3 β signaling*. Oncology Reports, 2015. 33(3): p. 1049-1056.
20. Fazil, M.H.U.T., et al., *GSK3 β interacts with CRMP2 and Notch1 and controls T-cell motility*. Frontiers in Immunology, 2021. 12: p. 680071.
21. Chang, Y.-H., et al., *Implication of Adipogenesis-Coupled CRMP2 Functional Profile in Metabolic Homeostasis and Imbalance*. Biomedicines, 2022. 10(10): p. 2603.
22. Alotaqi, N., et al., *Targeting GSK-3 β for adipose dysfunction and cardiovascular complications of metabolic disease: An entangled WNT/ β -catenin question*. The FASEB Journal, 2024. 38(24): p. e70273.
23. Wang, J., et al., *Treadmill Exercise Modulates the Leptin/LepR/GSK-3 β Signalling Pathway to Improve Leptin Sensitivity and Alleviate Neuroinflammation in High-Fat Diet-Fed APP/PS1 Mice*. Molecular Neurobiology, 2025: p. 1-19.
24. Watt, M.J., et al., *Adolescent male rats exposed to social defeat exhibit altered anxiety behavior and limbic monoamines as adults*. Behavioral neuroscience, 2009. 123(3): p. 564.
25. Borrie, S.C., et al., *Cognitive dysfunctions in intellectual disabilities: the contributions of the Ras-MAPK and PI3K-AKT-mTOR pathways*. Annual review of genomics and human genetics, 2017. 18(1): p. 115-142.
26. Xiang, D., et al., *Effects of CRMP2 DNA methylation in the hippocampus on depressive-like behaviors and cytoskeletal proteins in rats*. Frontiers in Cellular Neuroscience, 2021. 15: p. 644663.
27. Wu, Z., et al., *Resilience in the LPS-induced acute depressive-like behaviors: Increase of CRMP2 neuroprotection and microtubule dynamics in hippocampus*. Brain Research Bulletin, 2020. 162: p. 261-270.
28. Qianman, B., et al., *Active exercise promotes Achilles tendon healing and is accompanied by the upregulation of collapsin response mediator protein-2 in rats*. Molecular Medicine Reports, 2017. 16(3): p. 2355-2360.
29. Peng, Y., et al., *Aerobic Exercise Regulates Apoptosis through the PI3K/Akt/GSK-3 β Signaling Pathway to Improve Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease Mice*. Neural Plasticity, 2022. 2022(1): p. 1500710.
30. Jeong, J.-H. and E.-B. Kang, *Effects of treadmill exercise on PI3K/AKT/GSK-3 β pathway and tau protein in high-fat diet-fed rats*. Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry, 2018. 22(1): p. 9.
31. Kim, D.-Y., et al., *Treadmill exercise decreases incidence of Alzheimer's disease by suppressing glycogen synthase kinase-3 β expression in streptozotocin-induced diabetic rats*. Journal of exercise rehabilitation, 2015. 11(2): p. 87.
32. Sadeghipour, H.R., F. Raeisi, and A. Zar, *The effect of eight weeks of resistance training and Spirulina platensis supplementation on the signaling pathway of Wnt-GSK3 β -TSC2-S6K in the kidney tissue of male rats*. Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology, 2024. 11(1): p. 223-236.
33. Ebrahimi, M., R.R. AH, and P. Farzanegi, *The Effect of Two Types of Exercise (Continuous and Intermittent) on the Expression of PP2Ac and NF- κ B Genes in the Heart Tissue of Diabetic Rat*. RJMS, 2023. 30(4): p. 14-2.
34. Wewewe, M., et al., *The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on body composition in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis*. Obesity reviews, 2017. 18(6): p. 635-646.