Journal of North Khorasan University of Medical Sciences
No 56, Volume 14, Issue 4

Research Article

Investigation of an Increase in the Expression of the *Mir146a* Gene in The Hippocampus and a Decrease in the Levels of Blood Sugar, Insulin, and Insulin Resistance in Elderly Diabetic Rats after a Period of High-Intensity Interval Training

Bahman Shamshadi[1], Roya Askari[2*], Rasul Rezaei[3], Amir Hossein Haghighi[4]

[1]Ph.D. Student of Sports Physiology, Department of Sports Physiology, Faculty of Sports Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran
[2]Associate Professor of Sports Physiology, Department of Sports Physiology, Faculty of Sports Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran
[3]Assistant Professor of Sports Physiology, Department of Sports Sciences, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran
[4]Professor of Sports Physiology, Department of Sports Physiology, Faculty of Sports Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran

*Corresponding author: Roya Askari, Associate Professor of Sports Physiology, Department of Sports Physiology, Faculty of Sports Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran. E-mail: r.askari@hsu.ac.ir

DOI: 10.32592/nkums.14.4.75

How to Cite this Article:
Shamshadi B, Askari R, Rezaei R, Haghighi A H. Investigation of an Increase in the Expression of the *Mir146a* Gene in The Hippocampus and a Decrease in the Levels of Blood Sugar, Insulin, and Insulin Resistance in Elderly Diabetic Rats after a Period of High-Intensity Interval Training. J North Khorasan Univ Med Sci. 2022;14(4):75-86. DOI: 10.32592/nkums.14.4.75

Received: 26 August 2022
Accepted: 08 November 2022

Keywords:
Aging
Diabetes
Hippocampus
Mir146a

Abstract

Introduction: MicroRNAs have been reported as potentially valuable biomarkers for various diseases, including diabetes, heart diseases, neurological diseases, and age-related diseases. The present study aimed to investigate the effect of 8 weeks of intense intermittent exercise on the expression of *mir146a*, blood sugar, insulin, and insulin resistance in the hippocampus of aged diabetic male rats.

Method: This study was performed on 40 male Wistar rats aged 18-21 months with an average weight of 280±20 g. After becoming diabetic through streptozotocin solution, they were randomly divided into 4 groups, including 1) healthy high-intensity interval training (HIIT) exercise, 2) healthy control, 3) diabetic HIIT exercise, and 4) diabetic control. It should be mentioned that each group included 10 rats. The exercise groups exercised 5 days a week according to the HIIT programs for 8 weeks. The collected data were analyzed using GraphPad Prism software (version 8) at a significance level of $P<0.05$.

Results: The results showed that 8 weeks of HIIT exercise increased the expression of *mir146a* in both of the exercise groups, compared to the diabetic control group ($P<0.001$). Moreover, the blood sugar, insulin, and insulin resistance levels significantly decreased in the diabetic exercise, healthy HIIT exercise, and healthy control groups, compared to the diabetic control group ($P<0.001$).

Conclusion: It can be concluded that 8 weeks of HIIT training, which increased the expression of *mir146a*, can reduce neuronal destruction in the hippocampus region. Moreover, it can be used as a suitable non-therapeutic mechanism for diabetics to prevent or reduce damage in this brain region that is related to cognitive abilities.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-22]

Copyright © *2023 The Author(s); Published by Journal of North Khorasan University of Medical Sciences. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.*

مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی
دوره ۱۴، شماره ۴، زمستان ۱۴۰۱

مقاله پژوهشی

تأثیر تمرینات تناوبی شدید بر تغییرات بیان ژن *mir146a* در هیپوکامپ و شاخص‌های گلیسمی در رت‌های دیابتی سالمند

بهمن شمشادی[۱]، رویا عسکری[۲*]، رسول رضایی[۳]، امیر حسین حقیقی[۴]

[۱]دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران
[۲]دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران
[۳]استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران
[۴]استاد فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران
[*]**نویسنده مسئول:** رویا عسکری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران. ایمیل: r.askari@hsu.ac.ir

DOI: 10.32592/nkums.14.4.75

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۶/۰۷
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۸/۱۷

واژگان کلیدی:
دیابت
سالمندی
هیپوکامپ
mir146a

چکیده

مقدمه: MicroRNAها به‌عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه مفیدی برای بیماری‌های مختلف ازجمله دیابت، بیماری‌های قلبی، بیماری‌های عصبی و بیماری‌های مرتبط با سن گزارش شده‌اند. هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین تناوبی شدید بر بیان *mir146a*، قندخون، انسولین و مقاومت به انسولین در هیپوکامپ رت‌های نر دیابتی سالمند است.

روش کار: در این مطالعه ۴۰ سر موش صحرایی نر ۱۸ تا ۲۱ ماهه نژاد ویستار با میانگین وزن ۲۰±۲۸۰ گرم انتخاب شدند. موش‌ها پس از دیابتی شدن از طریق محلول استرپتوزوتوسین، به روش تصادفی به چهار گروه تمرین (HIIT) سالم، کنترل سالم، تمرین (HIIT) دیابتی و کنترل دیابتی (هر گروه ۱۰ سر) تقسیم شدند. گروه‌های تمرینی ۵ روز در هفته مطابق با برنامه‌های تمرینی HIIT به‌مدت ۸ هفته به تمرین ورزشی پرداختند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism نسخه ۸ در سطح معناداری P<۰/۰۵ تجزیه‌وتحلیل شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد ۸ هفته تمرین تناوبی با شدت زیاد باعث افزایش بیان *mir146a* درگروه تمرین دیابتی و تمرین سالم نسبت به گروه کنترل دیابتی شد (P<۰/۰۰۱). میزان قندخون، انسولین و مقاومت به انسولین در گروه‌های تمرین دیابتی، تمرین سالم و کنترل سالم کاهش معنی‌داری نسبت به کنترل دیابتی داشت (P<۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد ۸ هفته تمرین HIIT با افزایش بیان *mir146a* احتمالاً بتواند سبب کاهش تخریب نورونی در ناحیه هیپوکامپ شود و همین‌طور به‌عنوان سازوکار غیردرمانی مناسبی برای افراد دیابتی به‌منظور پیشگیری یا کاهش آسیب در این ناحیه مغزی شود که با اعمال شناختی در ارتباط است.

مقدمه

بیماری دیابت شایع‌ترین اختلال متابولیک جدی در انسان است. قندخون بالا (هایپرگلیسمی) به‌عنوان عامل بیماری‌زای اصلی و زیربنایی توسعه عوارض دیابت است. ۴۱۵ میلیون نفر در سرتاسر جهان به دیابت مبتلا هستند و پیش‌بینی می‌شود این آمار تا سال ۲۰۴۰، به ۶۴۲ میلیون نفر برسد [۱]. در مطالعات، از بیماری دیابت به‌عنوان سونامی تعبیر می‌شود و ۱۰ درصد از هزینه‌های سلامت در جهان صرف مبارزه با این بیماری می‌شود. با این حال، در هر ۱۰ ثانیه یک نفر جان خود را در اثر این بیماری از دست می‌دهد و ۲ نفر به آن مبتلا می‌شوند. در کشور ایران نیز تعداد بیماران دیابتی بسیار زیاد بوده و رو به افزایش است [۲]. در مطالعات مختلف، میزان شیوع در ایران متفاوت است، اما در مجموع ۰/۱۴ تخمین زده می‌شود [۳].

دیابت سبب بروز اختلالاتی در سیستم عصبی مرکزی می‌شود. کاهش تحمل گلوکز، مقاومت به انسولین و هایپرانسولینمی، همگی موجب بروز اثرات منفی بر حافظه می‌شود که با آتروفی هیپوکامپ مرتبط است [۴، ۵]. این شیوع با افزایش سن، افزایش می‌یابد. سالمندی علاوه بر تأثیرات روانی و اجتماعی، با تأثیر مستقیم بر سیستم‌های مختلف بدن، منجر به کاهش تدریجی عملکرد ذهنی و بدنی فرد می‌شود و استقلال فرد را با مشکل مواجه می‌کند [۶]. میزان ابتلا به دیابت با افزایش سن، افزایش می‌یابد و کارکرد شناختی با افزایش سن، کاهش می‌یابد [۷]. مطالعات زیادی وجود دارد که اثر دیابت را بر عملکردهای شناختی در جمعیت سالمند نشان داده است [۸، ۹، ۱۰]. شیوع دمانس در دیابت نوع دو با افزایش سن، افزایش می‌یابد [۱۱]. هیپوگلیسمی مزمن، سابقه

Copyright © 2023 The Author(s); Published by Journal of North Khorasan University of Medical Sciences. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses /by-nc/4.0/) which permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-22]

حملات مکرر هیپوگلیسمی متوسط یا شدید، مقاومت به انسولین، رسوب آمیلوئید و بیماری عروقی عواملی هستند که منجر به اختلال شناختی مربوط به دیابت می‌شوند [۱۲].

میکروریبونوکلوئیک اسیدها (mirNA) مجموعه‌ای از مولکول‌های RNA درون‌زاد کوچک با (۱۸-۲۵) نوکلئوتید و غیر قابل کد شدن هستند که توسط RNA پلی مراز ۲ و ۳ در هسته سلول ساخته می‌شوند و سپس به سیتوپلاسم مهاجرت می‌کنند. این ریبونوکلئیک اسیدها با اثرگذاری بر mRNA، عموماً از طریق مهار ترجمه یا افزایش تخریب آن، در تنظیم فرایندهای نسخه‌برداری و سنتز پروتئین شرکت می‌کنند [۱۳، ۱۴].

mir146a ازجمله میکرو RNAهایی است که نقش مهمی در بروز بیماری‌های التهابی و سرطان‌های گوناگون ایفا می‌کند. *mir146a* نخستین بار به‌عنوان یک تنظیم‌گر سیستم ایمنی در پاسخ به عفونت‌های میکروبی شناسایی شد. mirNA146a یکی ازمهم‌ترین mirNAهایی است که عدم تنظیم بیان آن در پاتوژنز دیابت نقش مهمی دارد. مطالعات گزارش کرده‌اند *mir146a* ژن‌های دخیل در پاتوژنز دیابت و عوارض مربوط به آن را تنظیم می‌کند. التهاب مزمن عامل تعیین‌کننده مهمی در مقاومت به انسولین و همچنین عوارض میکروواسکولار دیابت ازجمله نفروپاتی، نوروپاتی و رتینوپاتی است. بررسی‌های بیشتر نشان داد *mir146a/b* در مسیر وابسته به NF-Kb (Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) قرار دارد و با TLR (Toll-Like Receptors) القا می‌شود. این میکروRNA با هدف قرار دادن دو پروتئین ضروری در مسیر انتقال پیام پیش‌التهابی به نام‌های TRAF6 (TNF Receptor–Associated Factor6) و IRAK (Interleukin-1 Receptor (Il-1r) Associated Kinase) مسیر NF-KB را مهار می‌کند [۱۵،۱۶].

متخصصان برای جلوگیری از عوارض مخرب دیابت بر بخش‌های مختلف بدن از روش‌های درمانی متفاوت مانند تغذیه‌درمانی، دارودرمانی و تزریق انسولین استفاده می‌کنند. یکی از مداخلاتی که در پیشگیری و بهبود این عوارض نقش بسزایی دارد، فعالیت بدنی است. مطالعات اخیر نشان داده است فعالیت ورزشی به‌عنوان یک درمان غیردارویی در بافت مغزی و هیپوکامپ موش‌های دیابتی، از کاهش سطح شناخت جلوگیری می‌کند [۱۷]. مطالعات اخیر نشان دادند تمرینات تناوبی شدید که شامل جلسات تکراری نسبتاً کوتاه و متناوب با شدت زیاد همراه با دوره‌های فعالیت با شدت کم یا استراحت است [۱۸]، نسبت به تمرینات مداوم یکنواختی کمتری دارند و این عامل باعث شده است تمایل شرکت‌کنندگان برای انجام این نوع تمرینات افزایش یابد [۱۹]. مطالعات نشان داده‌اند تمرینات تناوبی شدید باعث افزایش ظرفیت اکسیداسیون عضله اسکلتی، تغییر در متابولیسم کربوهیدرات، افزایش محتوای گلیکوژن استراحتی، افزایش تعداد GLUT4 و آنزیم‌های گلیکولیزی می‌شود. افزایش سطح ناقل گلوکز (GLUT4) به‌عنوان عامل مؤثر در کاهش گلوکز پلاسما است که درنهایت با غلبه بر اختلال ایجادشده در گیرنده‌های انسولین، موجب افزایش حساسیت انسولینی در افراد مبتلا به دیابت نوع دو می‌شود [۲۰].

نتایج حاصل از مطالعات، تناقضاتی را نشان می‌دهند. مطالعه‌ای نشان داد بیان *mir146a* در شرایط دیابتیک در شبکیه، کلیه، سلول‌های اندوتلیال و در گردش خون محیطی کاهش می‌یابد و این کاهش منجر به ایجاد عوارض دیابتی می‌شود [۲۱]. درحالی‌که، نتایج پژوهش دیگری افزایش معنادار بیان *mir146a* را در کلیه موش‌های دیابتیک نشان داده است [۲۲]. همچنین، در مطالعه‌ای، افزایش بیان *mir146a* در شرایط دیابتیک در پانکراس گزارش شد. در مطالعه مذکور ورزش به‌عنوان مداخله در این طرح مدنظر قرار گرفت و فعالیت ورزشی هوازی تداومی در شرایط دیابتیک میزان بیان *mir146a* را نسبت به گروه دیابتی کاهش داد [۲۳]. بنابراین، به نظر می‌رسد که پژوهش‌های بیشتری در این زمینه نیاز است. همچنین، شاخص ذکرشده در بیماران دیابتی سالمند سنجیده نشده است. پژوهش حاضر بر اساس جست‌وجوی محقق تا این تاریخ، اولین پژوهشی است که روی موش‌های دیابتی سالمند و روی شاخص بیان *mir146a* در بافت هیپوکامپ انجام شده است. با توجه به اهمیت اختلالات تخریب عصب در اعمال طبیعی مغز و همچنین اختلالات گزارش‌شده در عملکرد هیپوکامپ بیماران دیابتی سالمند، در پژوهش حاضر سعی شد ارتباط اثر ضدالتهابی-ضداکسایشی فعالیت ورزشی به‌صورت تمرینات تناوبی شدید بر تغییر بیان *mir146a*، قندخون، میزان انسولین و مقاومت به انسولین بررسی شود.

روش کار

این پژوهش از نوع تجربی و بنیادی-توسعه‌ای است. برای اجرای پژوهش از ۴۰ سر رت صحرایی نر نژاد ویستار ۱۸ تا ۲۱ ماهه با وزن تقریبی ۲۰±۲۸۰ استفاده شد. در ابتدا و قبل از اجرای برنامه تمرینی، ۲ هفته آشناسازی با محیط نگه‌داری و پروتکل تمرین در نظر گرفته شد. پس از ۲ هفته آشناسازی، رت‌ها به گروه‌های تمرین تناوبی شدید دیابتی، تمرین تناوبی شدید سالم، کنترل سالم و کنترل دیابتی تقسیم شدند. بعد از آشناسازی با محیط نگه‌داری و نحوه انجام تمرین‌ها، حیوانات به‌مدت ۸ هفته و هر هفته ۵ جلسه تمرینات تناوبی شدید انجام دادند (مطابق جدول ۱) و در روزهای تمرین، گروه کنترل هیچ تمرینی انجام نداد.

رت‌ها در حیوان‌خانه دانشگاه شیراز با شرایط استاندارد، دمای ۲۲±۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۰ تا ۵۰ درصد و چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲-۱۲ ساعت نگهداری شدند. ترکیب غذای حیوانات به‌صورت آزادانه و استاندارد مخصوص حیوانات آزمایشگاهی از دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه شد. القای دیابت در رت‌های دو گروه دیابتی با یک بار تزریق درون‌صفاقی محلول استرپتوزوتوسین (Streptozotocin: STZ) (ساخت شرکت zellbio آلمان) حل‌شده در بافر سیترات ۰/۱ درصد مولار، pH=۴/۵ و به‌میزان ۵۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن رت انجام شد. به حیوانات غیردیابتی نیز معادل حجمی بافر سیترات تزریق شد.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-22]

۵ روز پس از تزریق، غلظت گلوکز خون با گلوکومتر و نمونه خونی گرفته‌شده از سیاهرگ دمی رت‌ها اندازه‌گیری شد و رت‌هایی که گلوکز ناشتای آن‌ها بیش از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود، دیابتی محسوب شدند [۲۴].

آزمون برای تعیین حداکثر سرعت بیشینه

به‌منظور تعیین حداکثر سرعت بیشینه از آزمون فزاینده استاندارد Bedford و همکاران (۱۹۷۹) استفاده شد [۲۵] که Leandro و همکاران (۲۰۰۷) برای رت‌های نژاد ویستار استانداردسازی کرده‌اند [۲۶]. آزمون فزاینده به این صورت است که موش‌های صحرایی روی تردمیل با سرعت ۵ متر بر دقیقه شروع به دویدن می‌کنند. هر ۳ دقیقه سرعت تردمیل ۵ متر بر دقیقه افزایش می‌یابد. آزمون تا لحظه رسیدن موش‌های صحرایی به واماندگی ادامه می‌یابد. سرعت نهایی موش‌های صحرایی به‌عنوان سرعت بیشینه در زمان رسیدن به حداکثر اکسیژن مصرفی برای محاسبه شدت تمرینی موش‌های صحرایی استفاده شد.

پروتکل تمرین تناوبی شدید

در این پژوهش پیش‌بینی شده بود از پروتکل تمرینی رضایی و همکاران [۲۷] استفاده شود، اما در روند اجرای پژوهش به‌دلیل عدم توانایی موش‌های سالمند این پروتکل تمرینی تعدیل شد. پروتکل تمرین تناوبی شدید شامل سه قسمت گرم کردن، تمرین شامل تکرارهای اینتروال و سرد کردن بود. در ابتدا رت‌ها با شدت ۳۰ تا ۴۰ درصد از حداکثر سرعت بیشینه (۹ متر بر دقیقه)، به‌مدت ۵ دقیقه روی نوار گردان گرم کردن را انجام دادند. پس از آن حیوانات تمرین تناوبی را اجرا کردند و سپس با شدت ۳۰ تا ۴۰ درصد از حداکثر سرعت بیشینه (۹ متر بر دقیقه)، سرد کردن را انجام دادند. تمرین تناوبی شامل ترکیبی از تکرارهای اینتروال با شدت زیاد و کم بود. اطلاعات دقیق آن در جدول ۱ آمده است.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه حکیم سبزواری با کد IR.HSU.REC.1399.020 تصویب شد. اصول اخلاقی در مورد نحوه کار با حیوانات آزمایشگاهی ازجمله در دسترس بودن آزادانه آب و غذای استاندارد (پلت) و شرایط نگهداری مناسب مانند تنظیم دمای ۲۲ درجه سانتی‌گراد با رطوبت ۴۰ تا ۵۰ درصد و در نظر گرفتن چرخه ۱۲ ساعت خواب و بیداری رعایت شد. همچنین، همه آزمایش‌ها بر اساس خط‌مشی‌های قرارداد هلسینکی اجرا شد.

اندازه‌گیری قندخون، انسولین و مقاومت به انسولین

۲۴ ساعت پس از پایان ۸ هفته تمرین، رت‌ها بیهوش شدند و قفسه سینه شکافته شد. با سرنگ و به‌میزان کافی مستقیماً از بطن چپ قلب آن‌ها خون‌گیری به عمل آمد. نمونه‌های خون به‌منظور تهیه سرم با دستگاه سانتریفیوژ به‌مدت ۱۵ دقیقه با ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ و سرم آن‌ها جدا شد. سپس، سرم حاصل تا زمان آزمایش‌های بیوشیمیایی در یخچال با دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. سطح سرمی گلوکز به روش آنزیماتیک (کیت پارس آزمون، تهران، ایران) با دستگاه اتوآنالایزر (تکنیکون RA -۱۰۰۰ نیویورک، آمریکا) اندازه‌گیری شد. غلظت سرمی انسولین نیز با روش الایزا و با استفاده از کیت انسولین مخصوص موش (zelbio ساخت کشور آلمان) اندازه‌گیری شد. شاخص مقاومت انسولینی با استفاده از معادله زیر محاسبه شد [۲۸].

HOMA-IR=انسولین ناشتا (µU/mL) ×گلوکز ناشتا' (mmol/L)/22.5

هیپوکامپ

استخراج بافت هیپوکامپ در پایان ۸ هفته برنامه تمرینی انجام شد. به این منظور، ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، رت‌ها با تزریق درون‌صفاقی ترکیب کتامین (۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. برای بررسی میزان بیان *mir146a*، پس از جدا کردن سر با گیوتین و تحت شرایط استریل، بافت هیپوکامپ جدا و بلافاصله به فریزر با دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد منتقل شد.

استخراج RNA و سنتز cDNA

ابتدا با استفاده از کیت ستونی استخراج RNA (FavorPrep™ Tissue Total RNA Mini Kit) ساخت کشور هنگ‌کنگ طبق دستورالعمل زیر، کل محتویات RNA سلول (total RNA) استخراج شد. برای این منظور، بافت‌های حاصل با نیتروژن مایع منجمد و پس از آن با روش‌های مکانیکی بافت خرد و هموژنایز شد. اولین مرحله برای استخراج RNA از سلول‌های حیوانی، از بین بردن دیواره سلول‌ها با کمک بافر لیزکننده به نام RB Buffer است. ۳۵۰ میکرولیتر از RB Buffer به نمونه (رسوب سلولی حاصل از سانتریفیوژ) اضافه شد (از قبل به ازای هر ۱ میلی‌لیتر

جدول ۱. پروتکل تمرین تناوبی شدید در این مطالعه

هفته/ روش تمرین	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
اینتروال با شدت بالا								
تعداد متناوب	۲	۴	۶	۸	۸	۸	۸	۸
زمان هر تناوت (دقیقه)	۲	۲	۲	۲	۲	۲	۲	۲
سرعت هر تناوب (متر بر دقیقه)	۲۴	۲۴	۲۵	۲۷	۲۷	۲۷	۲۷	۲۷
اینتروال با شدت پایین								
تعداد تناوب	۱	۳	۵	۷	۷	۷	۷	۷
زمان هر تناوب (دقیقه)	۲	۲	۲	۲	۲	۲	۲	۲
سرعت هر تناوب (متر بر دقیقه)	۱۲	۱۲	۱۲	۹	۹	۹	۹	۹

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-22]

۱۰ میکرولیتر β– mercaptoethanol به بافر اضافه شده بود) و به‌مدت ۵ دقیقه در دمای اتاق قرار داده شد. در مرحله بعد، Filter Column درون Collection Tube قرار گرفت و مخلوط نمونه به Filter Column انتقال داده شد و با سرعت ۱۴۰۰۰ دور در دقیقه به‌مدت ۲ دقیقه سانتریفیوژ شد. بعد از سانتریفیوژ، محلول روشن از Collection Tube به یک تیوب میکروسانتریفیوژ جدید انتقال یافت. سپس، هم‌حجم آن یعنی ۳۵۰ میکرولیتر اتانول ۷۰ درصد به آن اضافه و به‌خوبی ورتکس شد. RB Mini Column درون Collection Tube قرار گرفت و نمونه‌ای که اتانول به آن اضافه شده بود، به RB Mini Column انتقال یافت و با سرعت ۱۴۰۰۰ دور در دقیقه به‌مدت ۱ دقیقه سانتریفیوژ شد و محلول درون Collection Tube دور ریخته شد. در مرحله بعد، ۵۰۰ میکرولیتر از Wash Buffer1 به RB Mini Column اضافه شد و با سرعت ۱۴۰۰۰ دور در دقیقه به‌مدت ۱ دقیقه سانتریفیوژ شد و محلول درون Collection Tube دور ریخته شد.

در ادامه، RB Mini Column با ۷۵۰ میکرولیتر از Wash Buffer2 با سرعت ۱۴۰۰۰ دور در دقیقه به‌مدت ۱ دقیقه سانتریفیوژ شد و محلول درون Collection Tube دور ریخته شد. این مرحله دو بار تکرار شد. سپس، به‌مدت ۳ دقیقه با سرعت ۱۴۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ انجام شد. سپس، RB Mini Column درون Elution Tube قرار داده شد و ۵۰ میکرولیتر از RNase-free ddH2O به RB Mini Column اضافه شد و ۱ دقیقه به آن زمان داده شد و سپس به‌مدت ۲ دقیقه با سرعت ۱۴۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. محلول درون Elution Tube، RNAهای استخراج شده بود که در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. سنتز cDNA طبق دستورالعمل موجود در کیت فرمنتاز (K1621) تهیه شد. واکنش رونویسی معکوس با استفاده از آنزیم RevertAid™M-MuLVReversetranscriptase انجام شد.

هنگام تهیه cDNA، از نمونه تخلیص شده پس از قرائت جذب، حجمی شامل ۱۰۰۰ نانوگرم RNA برداشته شد. سپس، ۰/۵ میکرولیتر Random Hexamers، ۰/۵ میکرولیتر پرایمر oligodT (الیگودئوکسی ریبونوکلئوتید که به‌عنوان یک پرایمر برای شروع سنتز cDNA استفاده می‌شود) به آن افزوده و تا حجم ۱۲ میکرولیتر آب DEPC اضافه و به دمای ۶۵ درجه به‌مدت ۵ دقیقه منتقل شد. سپس، به‌مدت ۲ دقیقه روی یخ قرار گرفت تا ساختارهای ثانویه RNA از هم باز شوند. در مرحله بعد، ۴ میکرولیتر 5XR eaction Buffe r، ۲ میکرولیتر dNTP، ۱ میکرولیتر RiboLock RNase Inhibitor و ۱ میکرولیتر RevertAid RT به ترکیب قبل که برای ۵ دقیقه در دمای ۶۵درجه سانتی گراد قرار گرفته بود، اضافه شد. سپس، ترکیب ابتدا به‌مدت ۵ دقیقه در دمای ۲۵ قرار گرفت، سپس، به‌مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۴۲درجه سانتی گراد قرار گرفت. در آخر به‌منظور از کار افتادن آنزیم RT، تیوب‌های واکنش به‌مدت ۵ دقیقه در دمای ۷۰ درجه سانتی‌گراد قرار دهده شد. سپس، cDNA آماده‌شده برای انجام RT-PCR استفاده شد یا برای نگهداری به فریز با دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد منتقل شد.

جدول ۲. توالی پرایمرهای رفت‌وبرگشت ژن *mir146a* برای واکنش Real-time PCR

mir146a	Forward: CTGCCGCTGAGAACTGAATT
	Reverse: CAGAAGCAGGGTCCGAGGTA
U6	Forward: CTCGCTTCGGCAGCACA
	Reverse: AACGCTTCACGAATTTGCGT

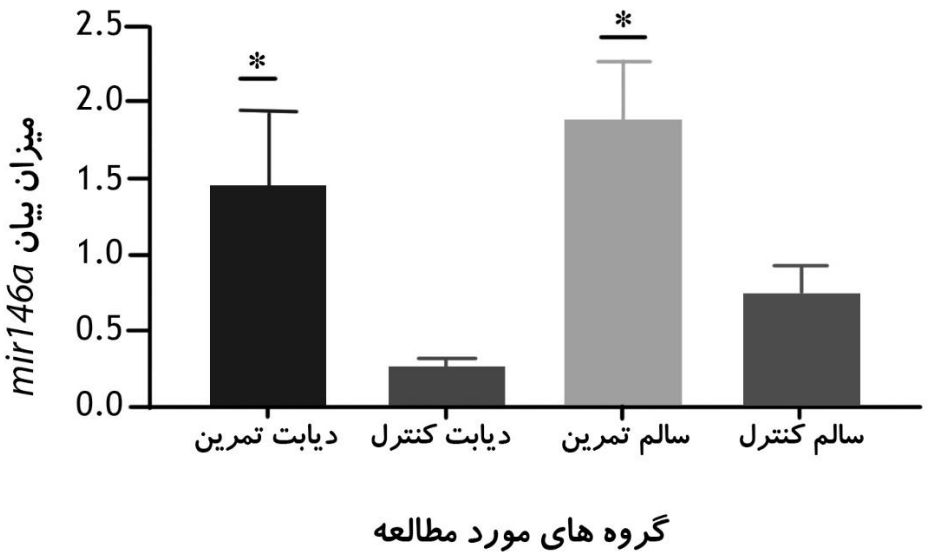
به‌منظور بررسی بیان ژن‌ها با استفاده از دستگاه Real-time PCR ساخت کشور آلمان، تمام پرایمرها با نرم‌افزار Allele ID نسخه ۷/۸ طراحی شد و از ژن *β2m* (بتا ۲ میکروگلوبولین) به‌عنوان کنترل داخلی استفاده شد (جدول ۲). تمام پرایمرها به‌صورت اتصال اگزون-اگزون طراحی شد. برای اطمینان از عدم تکثیر DNA ژنومی از ۲۵ نانوگرم cDNA و ۲۵ نانوگرم RNA در تیوب‌های جداگانه از واکنش PCR و ژل آگاروز ۱/۵ درصد استفاده شد. تکثیر cDNA و مشاهده باند مورد انتظار توسط پرایمر اختصاصی و عدم تکثیر RNA پس از واکنش PCR نمایانگر عدم تکثیر DNA ژنومی است. سپس، برای هریک از پرایمرها کارایی PCR اندازه‌گیری و منحنی استاندارد برای آن‌ها رسم شد. به‌منظور بررسی بیان ژن‌ها برای گروه‌های سلولی از مخلوط PCR، RealQ 2x Master mix Green Dye (ساخت AMPLQON آلمان) طبق دستورالعمل کیت استفاده شد. پس از اتمام فعالیت دستگاه و مشاهده نمودارها مبنی بر افزایش تعداد قطعه مدنظر و میزان نشر فلورسانس با محاسبه $\Delta\Delta C_t$ میزان تغییر در بیان ژن مدنظر نسبت به *B2m* و گروه کنترل سنجیده شد. سپس، با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ میزان بیان آن محاسبه شد.

یافته‌ها

پس از استخراج نتایج، از آزمون شاپیرو-ویلک برای بررسی نرمال بودن داده‌ها استفاده شد. زمانی که واریانس‌ها همگن بودند، برای بررسی تفاوت بین‌گروهی از آزمون آماری one way ANOVA، برای تعیین تفاوت بین جفت گروه‌ها از آزمون Sidak's multiple comparisons، معادل توکی استفاده شد. همچنین، تمام عملیات آماری با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism نسخه ۸ انجام و سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌های آزمون one way ANOVA نشان داد میزان بیان *mir146a* تفاوت معنی‌داری در بین گروه‌های کنترل سالم، کنترل دیابت، تمرین سالم و تمرین دیابتی داشت (P<۰/۰۰۱). همچنین، آزمون Sidak's multiple comparisons نشان داد میزان بیان *mir146a* در گروه تمرین دیابتی و تمرین سالم نسبت به گروه کنترل دیابتی افزایش معنی‌داری داشت (P<۰/۰۰۱). در گروه تمرین دیابتی و تمرین سالم اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (P=۰/۲۸۶). در گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل تمرین سالم افزایش معنی‌داری وجود داشت (P<۰/۰۳۸). در گروه کنترل سالم نسبت به گروه کنترل دیابتی اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (P=۰/۲۰۴). در گروه تمرین سالم نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری وجود داشت (P<۰/۰۱) (شکل ۱).

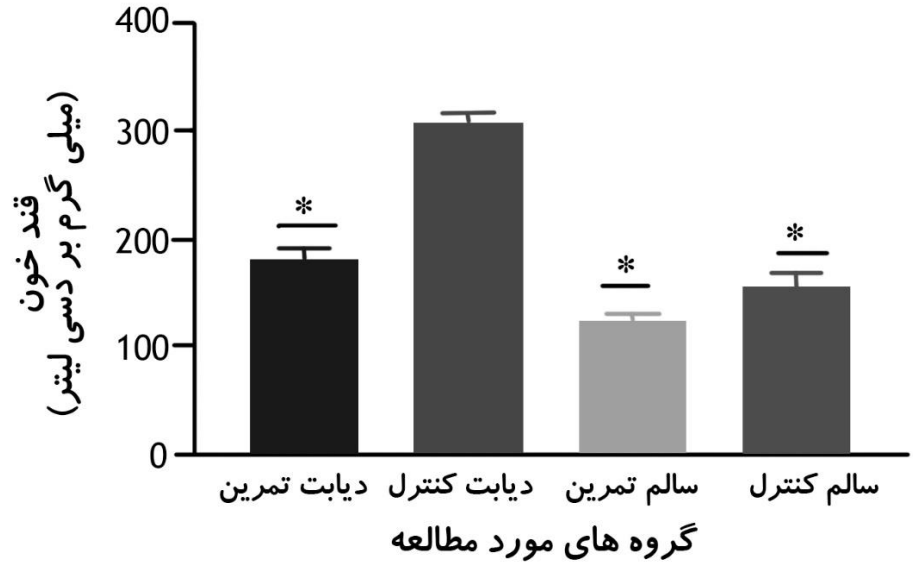
[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-22]



شکل ۱. سطح بیان *mir146a* در هیپوکامپ رت های دیابتی سالمند.
* معنی داری نسبت به گروه کنترل دیابت

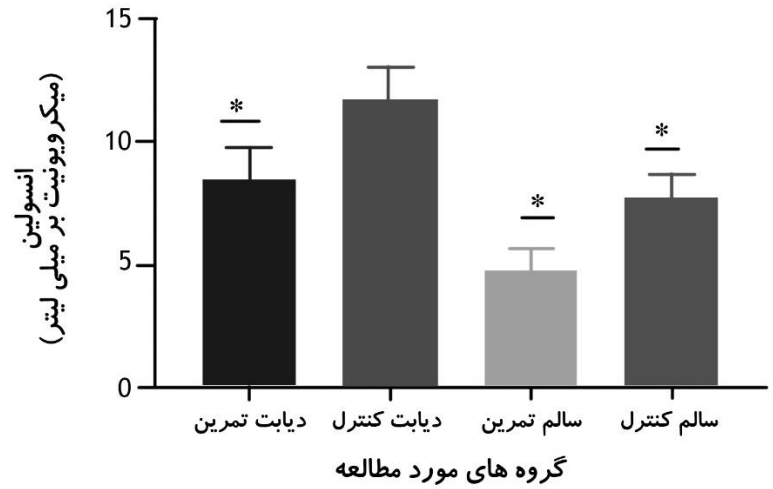
یافته‌های آزمون one way ANOVA نشان داد میزان قندخون تفاوت معنی‌داری در بین گروه‌های کنترل سالم، کنترل دیابت، تمرین سالم و تمرین دیابتی داشت (P<۰/۰۰۱). همچنین، آزمون Sidak's multiple comparisons نشان داد میزان قندخون در گروه تمرین دیابتی و تمرین سالم و کنترل سالم نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش معنی‌داری دارد (P<۰/۰۰۱). میزان قندخون در گروه تمرین سالم نسبت به گروه تمرین دیابتی کاهش معنی‌داری را نشان داد (P<۰/۰۰۱). میزان قندخون در گروه تمرین سالم نسبت به گروه کنترل سالم کاهش معنی داری داشت (P<۰/۰۰۲). میزان قندخون در گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش معنی‌داری داشت (P<۰/۰۰۱) (شکل ۲).

یافته‌های آزمون one way ANOVA نشان داد میزان انسولین تفاوت معنی‌داری در بین گروه‌های کنترل سالم، کنترل دیابتی، تمرین سالم و، تمرین دیابتی دارد (P<۰/۰۰۱). همچنین، آزمون Sidak's multiple comparisons نشان داد میزان انسولین درگروه تمرین دیابتی و تمرین سالم و کنترل سالم نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش معنی‌داری دارد (P<۰/۰۰۱). میزان انسولین در گروه تمرین سالم نسبت به گروه تمرین دیابتی کاهش معنی‌داری داشت (P<۰/۰۰۲). میزان انسولین در گروه تمرین سالم نسبت به گروه کنترل سالم کاهش معنی‌داری داشت (P<۰/۰۱۲). میزان انسولین در گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه سالم اختلاف معنی‌داری نداشت (P=۰/۷۸۴) (شکل ۳).



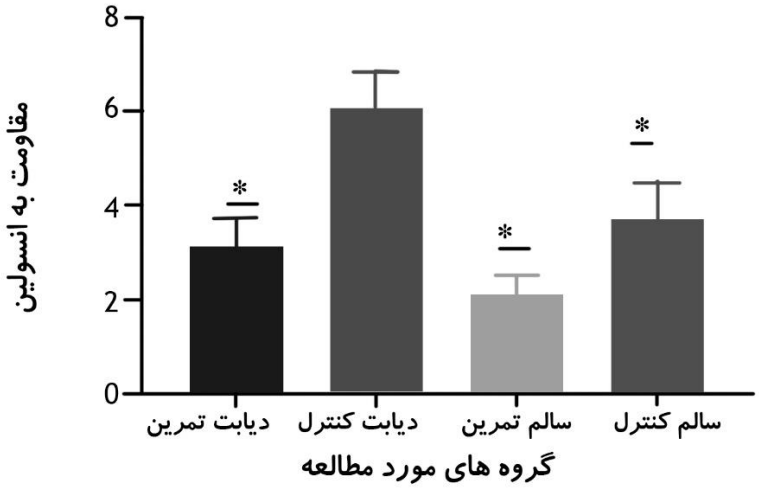
شکل۲. میزان قند خون در رت های دیابتی سالمند.
*، معنی داری نسبت با گروه کنترل دیابت

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-22]



شکل ۳. میزان انسولین در رت های دیابتی سالمند.
*، معنی داری نسبت با گروه کنترل دیابت

یافته‌های آزمون one way ANOVA نشان داد میزان مقاومت به انسولین تفاوت معنی‌داری در بین گروه‌های کنترل سالم، کنترل دیابت، تمرین سالم و تمرین دیابتی دارد (P<۰/۰۰۱). همچنین، آزمون Sidak's multiple comparisons نشان داد میزان انسولین در گروه تمرین دیابتی و تمرین سالم و کنترل سالم نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش معنی‌داری دارد (P<۰/۰۰۱). میزان مقاومت به انسولین در گروه تمرین سالم نسبت به گروه تمرین دیابتی اختلاف معنی‌داری نداشت (P=۰/۱۶۶). میزان مقاومت به انسولین در گروه تمرین سالم نسبت به گروه کنترل سالم کاهش معنی‌داری داشت (P<۰/۰۲۰). میزان مقاومت به انسولین در گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه سالم کنترل اختلاف معنی‌داری نداشت (P=۰/۶۱۱) (شکل ۴).



شکل۴. میزان مقاومت به انسولین در رت های دیابتی سالمند،
*، معنی داری نسبت به گروه کنترل دیابت

بحث

مطالعه حاضر به بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین تناوبی شدید بر بیان *mir146a* در هیپوکامپ و سطوح قندخون، انسولین و مقاومت به انسولین در رت‌های دیابتی سالمند پرداخت. بر اساس نتایج به‌دست‌آمده، ۸ هفته تمرین تناوبی شدید میزان بیان *mir146a* را در هیپوکامپ رت‌های دیابتی سالمند افزایش داد. در تحقیقات Improta و همکاران (۲۰۱۸) [۲۹]، Kangas و همکاران(۲۰۱۷) [۳۰]، اوقباعی و همکاران (۲۰۱۷) [۳۱] و ساری و همکاران (۲۰۲۱) [۳۲] افزایش بیان *mir146a* به‌دنبال تمرین ورزشی گزارش شد که نتایج تحقیق حاضر با نتایج تحقیقات ذکرشده همسو است. درحالی‌که، در تحقیق علی‌پور و همکاران (۲۰۲۰) [۲۳]، Sawada و همکاران (۲۰۱۳) [۳۳] و Craenenbroeck و همکاران (۲۰۱۵) [۳۴] کاهش یا عدم تغییر

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-22]

معنی‌دار بیان ژن *mir146a* به‌دنبال تمرین ورزشی گزارش شد که با نتایج تحقیق حاضر همسو نیست.

در تحقیق علی‌پور و همکاران، نوع تمرین، نوع آزمودنی، شرایط نمونه‌های تحقیق و همچنین نوع بافت با تحقیق حاضر متفاوت است که می‌تواند دلایل ناهمسویی با تحقیق حاضر باشد. در تحقیق Sawada و همکاران، تأثیر تمرین مقاومتی بر بیان ژن بررسی شد و مکانیسم متفاوت تأثیر تمرین مقاومتی با تمرین تناوبی شدید و همراه بودن آن با کوفتگی و آسیب‌های جزئی که بر افزایش التهاب تأثیرگذار است، ممکن است دلیل احتمالی این ناهمسویی باشد. آزمودنی‌های Craenenbroeck و همکاران بیماران کلیوی مزمن بودند که به‌نظر می‌رسد فعالیت ورزشی در نرمال‌سازی میزان *mir146a* در پاسخ به افزایش بیان *mir146a* (افزایش تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی دروضعیت‌های التهابی مانند بیماری کلیوی مزمن) مؤثر بوده است و مصرف سریع *mir146a* توسط مونوسیت‌ها و درنتیجه کاهش گیرنده‌های شبه‌گذرگاهی (TLR) در این یاخته را به‌دنبال داشته است. با توجه به این نتایج، احتمالاً در بافت‌های مختلف بسته به شرایط مداخله همچون دیابت و همچنین روش ایجاد دیابت و نوع تمرین، میزان بیان mirNA متفاوت است. مطالعات زیادی وجود دارد که اثر دیابت را بر عملکردهای شناختی در جمعیت سالمند نشان داده است [۱۰، ۹، ۸]. شیوع دمانس در دیابت نوع ۲ با افزایش سن، افزایش می‌یابد [۱۱]. این بیماری به دلیل اکسیداسیون خودکار (Autoxidation) گلوکز و عواملی مانند عدم تعادل ردوکس سلولی و کاهش دفاع آنتی‌اکسیدانی ناشی از کاهش سطوح آنتی‌اکسیدانی سلولی و کاهش فعالیت آنزیم‌های از بین‌برنده رادیکال‌های آزاد، فشار اکسایشی افزایش می‌یابد [۳۶، ۳۵] و دفاع آنتی‌اکسیدانی را در مغز دچار آسیب می‌کند [۳۷] و موجب افزایش تولید رادیکال‌های آزاد در سلول‌های نورونی، آپوپتوز، تولید گونه‌های واکنشی اکسیژن و مرگ سلول نورونی از طریق این تولیدات می‌شود [۳۸].

بین استرس اکسیداتیو و التهاب رابطه قوی‌ای وجود دارد. پاسخ‌هایی که توسط گیرنده‌های TLRs به وجود می‌آیند، عمدتاً با فعال شدن NF-KB تحریک می‌شوند که یک تنظیم‌کننده اصلی التهاب است. این تنظیم‌کننده بیان صدها ژن درگیر در پاسخ‌های ایمنی ذاتی را کنترل می‌کند. بنابراین، NF-KB موقعیت استراتژیکی در سطح بین استرس اکسیداتیو و التهاب دارد [۳۹]. NF-Kβ مهم‌ترین فاکتور رونویسی درگیر در پاتوفیزیولوژی دیابت است که در همه سلول‌های بدن وجود دارد. فعال‌سازی مسیرهای مربوط به NFκB نیاز به ساخت جدید این پروتئین ندارد و این حضور دائمی، NFκB را قادر می‌سازد به‌عنوان اولین عامل پاسخگو به تحریکات آسیب‌رسان سلولی (استرس، رادیکال‌های آزاد، اشعه ماورای بنفش) عمل کند. فعال‌سازی NFκB با کاهش یا مهار IκB (IkappaB kinase) در پاسخ به سیگنال‌های خارج سلولی از طریق فعال‌سازی کیناز IκB شروع می‌شود. پس از کاهش یا مهار IκBs، NFκB آزاد وارد هسته سلول می‌شود و به‌دنبال آن سبب فعال‌سازی بیان ژن‌های وابسته به NFκB می‌شود [۴۱، ۴۰].

مطالعات در زمینه mirNAها نشان می‌دهند mirNAها در فرایندهای متنوع تکوینی و فیزیولوژیکی ازجمله آپوپتوز، ترشح انسولین، خون‌سازی، تمایز بافت، دفاع ایمنی و بیماری‌های ویروسی درگیر هستند که بیشتر این فرایندهای فیزیولوژیک با NFκB تنظیم می‌شوند [۴۲]. *mir146a* به‌عنوان مولکول مهم تنظیمی در پاسخ‌های ایمنی و بیماری‌های خودایمن عمل می‌کند. *mir146a* موجب فعالیت گیرنده شبه‌تول (TLR-4) در مسیر سیگنالی وابسته به NF-KB می‌شود و منجر به کاهش کیناز وابسته به گیرنده اینترلوکین-۱ (IRAK-1) و فاکتور مرتبط با گیرنده فاکتور رونویسی هسته‌ای TRAF-6 می‌شود. درواقع، NF-KB فعال‌شده، رونویسی از *mir146a* را القا می‌کند و در نتیجه آن بیان TRAF-6 و IRAK-1 مهار می‌شود و مسیر سیگنالی TLR را کم می‌کند [۴۳].

IRAK1 و TRAF6 دو مولکول کلیدی تنظیمی مسیر سیگنالینگ گیرنده‌های *IL-1* و Toll-like هستند [۴۴]. TARFها نقش مهمی در ایمنی ذاتی و اکتسابی دارند [۴۵]. چندین عضو از خانواده این فاکتور شامل TRAF2 (TNF receptor–associated factor2)، TRAF5 (TNF receptor–associated factor5) و TRAF6 موجب فعال‌سازی NFκB می‌شوند [۴۶]. *mir146a* که اخیراً مورد توجه محققان قرار گرفته است، نقش تنظیمی مهمی در ایمنی ذاتی، پاسخ‌های التهابی، عفونت‌های ویروسی و برخی بدخیمی‌ها ایفا می‌کند [۴۳]. *mir146a* به‌عنوان یک mirNA ضدالتهابی معرفی می‌شود که توسط سایتوکاین‌هایی مانند *IL-1ß*، *TNF-a* و مسیر NF-κB فعال می‌شود و با سرکوب اجزای مسیر NF-KB (IRAK1 و TRAF6) و درنتیجه سرکوب بیان ژن‌های *IL-8 (Interleukin 8)*، *IL-6 (Interleukin 6)* و *TNF-α (Tumor necrosis factor)*، بر کاهش التهاب اثر می‌گذارد [۴۷]. اگرچه در مطالعه حاضر این شاخص‌ها بررسی نشد، افزایش بیان این ژن ممکن است ناشی از کاهش فعالیت مسیرهای بالادستی و کاهش ترشح احتمالی سایتوکاین‌های التهابی تلقی شود.

۸ هفته تمرین تناوبی شدید موجب کاهش قندخون، مقاومت به انسولین و میزان انسولین در رت‌های دیابتی سالمند شد. در تحقیقات، Sogaard و همکاران (۲۰۱۸) [۴۸]، Hwang و همکاران (۲۰۱۶) [۴۹]، حسینی و همکاران (۲۰۲۰) [۵۰] و Little و همکاران (۲۰۱۱) [۵۱] کاهش قندخون و مقاومت انسولین به‌دنبال تمرین ورزشی گزارش شد که نتایج تحقیق حاضر با نتایج تحقیقات ذکرشده همسو است. درحالی‌که، در تحقیق عباسی دلویی و همکاران (۲۰۱۶) [۵۲] و Sunghwan و همکاران (۲۰۱۱) [۵۳] که افزایش قندخون و مقاومت به انسولین به‌دنبال تمرین ورزشی گزارش شد، با نتایج تحقیق حاضر همسو نیست. در این تحقیقات،

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-22]

نوع تمرین، نوع آزمودنی، شرایط نمونه‌های تحقیق با تحقیق حاضر متفاوت است که ممکن است دلایل ناهمسویی با تحقیق حاضر باشد.

تمرین تناوبی شدید منجر به سازگارهای متابولیکی ازجمله جذب اکسیژن، افزایش محتوای میتوکندری در عضلات اسکلتی، افزایش پروتئین‌های حامل اسید چرب در عضله و آنزیم‌های میتوکندری و بتا اکسیداسیون در مقایسه با تمرینات استقامتی منظم می‌شود. علاوه بر این، افزایش ظرفیت اکسیداسیون عضله اسکلتی، تغییر در متابولیسم کربوهیدرات، افزایش محتوای گلیکوژن استراحتی، GLUT4 و آنزیم‌های گلیکولیزی از دیگر سازگاری‌های تمرینات تناوبی شدید است. انقباضات عضلانی اثر شبه‌انسولینی دارند. این انقباضات باعث افزایش تعداد GLUT4 و افزایش نفوذپذیری غشا نسبت به گلوکز و درنتیجه کاهش قند می‌شود [۲۰].

به نظر می‌رسد در بیماری دیابت، مقاومت به انسولین بر اختلال ترشح آن تقدم دارد و این پدیده اغلب ۱۰ تا ۲۰ سال پیش از بروز علائم دیابت نوع دو ایجاد می‌شود. حدود ۱۱ ژن با ایجاد حساسیت انسولینی مرتبط شناخته شده‌اند که بروز پلی‌مورفیسم در آن‌ها میزان حساسیت به انسولین را متأثر می‌کند. با این حال، جزئیات دقیق مکانیسم مولکولی رخداد مقاومت به انسولین در پرده‌ای از ابهام قرار دارد. مقاومت به انسولین به‌عنوان یک پاسخ ناکافی در بافت‌های حساس به انسولین (کبد، عضلات اسکلتی و بافت چربی) به سطوح در گردش انسولین تعریف می‌شود. همچنین، کاهش تعداد پروتئین گیرنده انسولین منجر به مقاومت به انسولین می‌شود. واسطه‌های التهابی به‌واسطه افزایش تولید سایتوکاین‌ها و اسیدهای چرب یا لیپوتوکسین، مسیرهای التهابی را در سلول‌های ایمنی و متابولیکی فعال می‌کنند. فعال‌سازی مسیرهای التهابی با مسیر پیام‌رسانی انسولین تداخل پیدا می‌کند و مقاومت به انسولین را در پی دارد. محققان مکانیزم احتمالی مقاومت به انسولین را مشکلات عملکردی در گیرنده انسولین و مهارکننده‌ها تعریف کرده‌اند که پس از پیوند با گیرنده انسولین، در عملکرد آن تداخل به وجود می‌آورد [۵۴].

فعالیت بدنی با افزایش عملکرد و سیگنالینگ انسولین، افزایش انتقال‌دهنده‌های گلوکز از درون به غشای سلول، افزایش سرعت برداشت گلوکز، افزایش چگالی مویرگی، افزایش بیان ژن یا فعالیت پروتئین‌های مختلف درگیر در پیام‌رسانی انسولین، افزایش فعالیت گلیکوژن سنتتاز و درنهایت افزایش ذخیره‌سازی گلیکوژن موجب تأثیر بر هموستاز گلوکز و افزایش حساسیت به انسولین می‌شود [۵۵]. میزان افزایش حساسیت به انسولین در اثر فعالیت ورزشی در افراد سالم نسبت به افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، ۶ برابر بیشتر است [۵۶]. در تحقیق حاضر میزان انسولین در گروه تمرین سالم نسبت به گروه تمرین دیابتی کاهش معنی‌داری داشت.

در رابطه با شدت تمرینات ورزشی و تأثیرات آن بر حساسیت به انسولین نتایج مطالعات نشان داده‌اند تمرینات ورزشی با شدت زیاد تأثیر بیشتری بر حساسیت به انسولین و بهبود دیابت نوع ۲ دارند [۵۸، ۵۷]. احتمالاً بیشتر سازگاری‌های محیطی به‌دنبال برنامه HIIT، به تغییرات آنزیمی در سلول‌های عضلانی مرتبط هستند که بر همین اساس سازوکار مولکولی و سازگاری‌های آنزیمی به فعال کردن پروتئینی به نام پروتئین کیناز فعال‌کننده آدنوزین منو فسفات (AMPK) نسبت داده می‌شوند [۵۹]. این پروتئین ازجمله سازوکارهای احتمالی برای افزایش ورود گلوکز به داخل سلول‌ها، به خصوص سلول‌های عضلانی حین برنامه HIIT است که باعث افزایش حساسیت به انسولین می‌شود [۶۰].

بر اساس نتایج مطالعات انجام‌شده در این زمینه، به‌خوبی نشان داده شده است که انجام هر جلسه فعالیت‌های تناوبی شدید به افزایش قابل ملاحظه فعالیت این پروتئین سیگنالی منجر می‌شود که مشابه با فعالیت‌های تداومی طولانی‌مدت است. محققان مهم‌ترین عامل فعال شدن این پروتئین را به تغییرات در نسبت بین غلظت آدنین نوکلئوتیدهای داخل سلول نسبت داده‌اند [۶۱،۶۲]. علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند افزایش حساسیت انسولینی در پی فعالیت‌های تناوبی شدید به‌دنبال افزایش بیان ژن *PGC-1α* (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) و سطح بیان ژن *AdipoR1* (Adiponectin receptor 1) است [۶۳].

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان‌دهنده کاهش قندخون و مقاومت به انسولین و افزایش بیان *mir146a* به‌دنبال تمرین تناوبی شدید در هیپوکامپ موش‌های صحرایی دیابتی سالمند است. تغییرات ایجادشده در قندخون و مقاومت به انسولین و بیان *mir146a* در هیپوکامپ موش‌های دیابتی سالمند ممکن است در ارتباط با کاهش عوامل استرس اکسایشی و عوامل پیش‌التهابی ناشی از این تمرینات باشد. تمرینات ورزشی تناوبی شدید می‌تواند از طریق تعدیل عوامل پیش‌التهابی و التهابی و درنتیجه افزایش بیان *mir146a* از تحلیل سیستم عصبی ناشی از سالمندی جلوگیری کند.

سپاسگزاری

این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه حکیم سبزواری با کد IR.HSU.REC.1399.020 تصویب شد. نویسندگان این پژوهش مراتب سپاس و قدردانی خود را از همکاری معاونت‌های آموزشی و پژوهشی دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی (بخش علوم ورزشی) دانشگاه شیراز و دانشگاه حکیم سبزواری ابراز می‌دارند.

پیشنهاد می‌شود عوامل التهابی و پیش‌التهابی که در پی افزایش یا

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-22]

کاهش *mir146a* بیان می‌شوند و در مطالعه حاضر سنجیده نشده‌اند، توسط محققان دیگر سنجیده شود.

تعارض منافع

تعارض منافع وجود ندارد.

References

1. Firănescu AG, Popa A, Sandu MM, Protasiewicz DC, Popa SG, Moţă M. The global prevalence and incidence of diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis. *Roma Jour Diabt Nutr Metab Dises*. 2016;**23**(3):319-326.
2. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;**103**(2):137-149. **DOI:** 10.1016/j.diabres.2013.11.002 **PMID:** 24630390
3. Lotfi MH, Saadati H, Afzali M. Prevalence of diabetes in people aged≥ 30 years: the results of screen-ing program of Yazd Province, Iran, in 2012. *J Res Health Sci*. 2013; **14**(1):88-91. **PMID:** 24402857
4. Convit A, Wolf OT, Tarshish C, de Leon MJ. Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;**100**(4):2019-2022. **DOI:** 10.1073/pnas.0336073100 **PMID:** 12571363
5. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Hyper-insulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology*. 2004; **63**(7):1187-1192. **DOI:** 10.1212/01.wnl.0000140292.04932.87 **PMID:** 15477536
6. Han LK, Verhoeven JE, Tyrka AR, Penninx BW, Wolkowitz OM, Månsson KN, et al. Accelerating research on biological aging and mental health: Current challenges and future directions. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;**106**:293-311. **DOI:** 10.1016/j.psyneuen.2019.04.004 **PMID:** 31154264
7. Liang XC, Guo SS, Hagino N. Current status of clinical and experimental researches on cognitive impairment in diabetes. *Chin J Integr Med*. 2006;**12**(1):68-74. **DOI:** 10.1007/BF02857437 **PMID:** 16571291
8. Herath PM, Cherbuin N, Eramudugolla R, Anstey KJ. The effect of diabetes medication on cognitive function: evidence from the PATH through life study. *Biomed Res Int*. 2016; **2016**:1–7. **DOI:** 10.1155/2016/7208429 **PMID:** 27195294
9. Yin Z, Yan Z, Liang Y, Jiang H, Cai C, Song A, et al. Interactive effects of diabetes and impaired kidney function on cognitive performance in old age: a pop-ulation-based study. *BMC Geriat*. 2016;**16**(1):7. **DOI:** 10.1186/s12877-016-0193-6 **PMID:** 26753625
10. Antal B, McMahon LP, Sultan SF, Lithen A, Wexler DJ, Dickerson B, et al. Type 2 diabetes mellitus accelerates brain aging and cognitive decline: Complementary findings from UK Biobank and meta-analyses. *Elife*. 2022; **11**:e73138. **DOI:** 10.7554/eLife.73138 **PMID:** 35608247
11. Ascher-Svanum H, Chen YF, Hake A, Kahle-Wrobleski K, Schuster D, Kendall D, et al. Cognitive and functional decline in patients with mild Alzheimer dementia with or without comorbid diabetes. *Clin Ther*. 2015;**37**(6):1195-1205. **DOI:** 10.1016/j.clinthera.2015.01.002 **PMID:** 25676448
12. Jacob ME, Lo-Ciganic WH, Simkin-Silverman LR, Albert SM, Newman AB, Terhorst L, et al. The preventive services use self-efficacy (PRESS) scale in older women: development and psychometric properties. *BMC Health Serv Res*. 2016;**16**:71. **DOI:** 10.1186/s12913-016-1321-x **PMID:** 26897364
13. Shantikumar S, Caporali A, Emanueli C. Role of microRNAs in diabetes and its cardiovascular complications. *Cardiovasc Res*. 2012;**93**(4):583-593. **DOI:** 10.1093/cvr/cvr300 **PMID:** 22065734
14. Roggli E, Britan A, Gattesco S, Lin-Marq N, Abderrahmani A, Meda P, et al. Involvement of microRNAs in the cytotoxic effects exerted by proinflammatory cytokines on pancreatic β-cells. *Diabetes*. 2010;**59**(4):978-986. **DOI:** 10.2337/db09-0881 **PMID:** 20086228
15. Suzuki Y, Kim HW, Ashraf M, Haider HKH. Diazoxide potentiates mesenchymal stem cell survival via NF-kappaB-dependent *mir146a* expression by targeting fas. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;**299**(4):1077-1082. **DOI:** 10.1152/ajpheart.00212.2010 **PMID:** 20656888
16. Omrane I, Kourda N, Stambouli N, Privat M, Medimegh I, Arfaoui A, et al. MicroRNAs 146a and 147b biomarkers for colorectal tumor's localization. *Biomed Res Int*. 2014;**2014**: 584852. **DOI:** 10.1155/2014/584852 **PMID:** 24800242
17. Salehi OR, Hoseini A. The effects of endurance trainings on serum BDNF and insulin levels in streptozotocin-induced diabetic rats. *Shefaye Khatam*. 2017;**5**(2):52-61. **DOI:** 10.18869/acadpub.shefa.5.2.52
18. Cassidy S, Thoma C, Houghton D, Trenell MI. High-intensity interval training: a review of its impact on glucose control and cardiometabolic health. *Diabetologia*. 2017; **60**(1):7-23. **DOI:** 10.1007/s00125-016-4106-1 **PMID:** 27681241
19. Groussard C, Maillard F, Vazeille E, Barnich N, Sirvent P, Otero YF. Tissue-Specific oxidative stress modulation by exercise: a comparison between MICT and HIIT in an obese rat model. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;**2019**:1965364. **DOI:** 10.1155/2019/1965364 **PMID:** 31396298
20. Larsen S, Danielsen JH, Søndergård SD, Søgaard D, Vigelsoe A, Dybboe R, et al. The effect of high-intensity training on mitochondrial fat oxidation in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue. *Scand J Med Sci Sports*. 2015; **25**(1):59-69. **DOI:** 10.1111/sms.12252 **PMID:** 24845952
21. Balasubramanyam M, Aravind S, Gokulakrishnan K, Prabu P, Sathishkumar C, Ranjani H, et al. Impaired *mir146a* expression links subclinical inflammation and insulin resistance in Type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2011; **351** (1-2):197-205. **DOI:** 10.1007/s11010-011-0727-3 **PMID:** 21249428
22. Oghbaei H, Asl NA, Sheikhzadeh F, Alipour MR. The effect of regular moderate exercise on mirna-192 expression changes in kidney of streptozotocin-induced diabetic male rats. *Adv Pharm Bull*. 2015;**5**(1):127-132. **DOI:** 10.5681/apb.2015.018 **PMID:** 25789230
23. Alipour MR, Yousefzade N, Bavil FM, Naderi R, Ghiasi R. Swimming impacts on pancreatic inflammatory cytokines, *mir146a* and NF-κB expression levels in Type-2 Diabetic Rats. *Curr Diabetes Rev*. 2020;**16**(8):889-894. **DOI:** 10.2174/1573399815666191115154421 **PMID:** 31733638
24. Traisaeng S, Sanguanrungsirikul S, Keelawat S, Somboonwong J. Effect of moderate exercise training on diabetic status and pancreatic insulin content in diabetic rats. *J Physiol Biomed Sci*. 2014;**27**(1):27-31.
25. Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, Oppliger RA, Gisolfi CV. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1979;**47**(6):1278-1283. **DOI:** 10.1152/jappl.1979.47.6.1278 **PMID:** 536299
26. Leandro CG, Levada AC, Hirabara SM, Manhas-De-Castro RA, De-Castro CB, Curi R, et al. A program of moderate physical training for Wistar rats based on maximal oxygen consumption. *J Strength Cond Res*. 2007;**21**(3):751-756. **DOI:** 10.1519/R-20155.1 **PMID:** 17685693
27. Rezaei R, Nurshahi M, Bigdali M, Khodaqoli F, Haqparast A. The effect of eight weeks of continuous and intense intermittent aerobic training on VEGF-A and VEGFR-2 levels in the brain tissue of male Wistar rats. *J Sport Physical*

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-22]

Acti Physio. 2014;**8**(2):1213-1221.
28. Cacho J, Sevillano J, de Castro J, Herrera E, Ramos MD. Validation of simple indexes to assess insulin sensitivity during pregnancy in Wistar and Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;**295**(5):1269-1276. **DOI:** 10.1152/ajpendo.90207.2008 **PMID:** 18796548
29. Improta Caria AC, Nonaka CKV, Pereira CS, Soares MBP, Macambira SG, Souza BSF. Exercise training-induced changes in microRNAs: beneficial regulatory effects in hypertension, type 2 diabetes, and obesity. *Int J Mol Sci*. 2018;**19**(11):3608. **DOI:** 10.3390/ijms19113608 **PMID:** 30445764
30. Kangas R, Törmäkangas T, Heinonen A, Alen M, Suominen H, Kovanen V, et al. Declining physical performance associates with serum fasl, mir-21, and mir-146a in aging sprinters. *Biomed Res Int*. 2017;**2017**:1-14. **DOI:** 10.1155/2017/8468469 **PMID:** 28127562
31. Oghbaei H, Asl NA, Sheikhzadeh F. Can regular moderate exercise lead to changes in mirNA-146a and its adapter proteins in the kidney of streptozotocin-induced diabetic male rats? *Endocr Regul*. 2017;**51**(3):145-152. **DOI:** 10.1515/enr-2017-0015 **PMID:** 28858844
32. Sari Saarraf V, Amirsasan R, Iraqi SF. Comparison of changes in *mir146a* gene expression and serum levels of TNF-α, IL-6 and CRP following interval or continuous aerobic training with calorie restriction in obese women. *JPSBS*. 2021;**9**(20):30-43. **DOI:** 10.22077/jpsbs.2020.3560.1572
33. Sawada S, Kon M, Wada S, Ushida T, Suzuki K, Akimoto T. Profiling of circulating microRNAs after a bout of acute resistance exercise in humans. *PLoS One*. 2013;**8**(7):e70823. **DOI:** 10.1371/journal.pone.0070823 **PMID:** 23923026
34. Van Craenenbroeck AH, Ledeganck KJ, Van Ackeren K, Jürgens A, Hoymans VY, Fransen E, et al. Plasma levels of microRNA in chronic kidney disease: patterns in acute and chronic exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;**309**(12):2008-2016. **DOI:** 10.1152/ajpheart.00346.2015 **PMID:** 26475583
35. Aruoma OI, Neergheen V, Bahorun T, Jen LS. Free radicals, antioxidants and diabetes: embryopathy, retinopathy, neuropathy, nephropathy and cardiovascular compli-cations. *Neuroembryol Aging*. 2007;**4**:117-137. **DOI:** 10.1159/000109344
36. Rahimi R, Nikfar S, Larijani B, Abdollahi M. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. *Biomed Pharmacother*. 2005;**59**(7):365-373. **DOI:** 10.1016/j.biopha.2005.07.002 **PMID:** 16081237
37. Lu P, Mamiya T, Lu LL, Mouri A, Zou LB, Nagai T, et al. Silibinin prevents amyloid b peptide-induced memory impairment and oxidative stress in mice. *Br J Pharmacol*. 2009;**157**(7):1270-1277. **DOI:** 10.1111/j.1476-5381.2009.00295.x **PMID:** 19552690
38. Muthaiyah B, Essa MM, Chauhan V, Chauhan A. Protective effects of walnut extract against amyloid beta peptideinduced cell death and oxidative stress in PC12 cells. *Neurochem Res*. 2011;**36**(11):2096–2103. **DOI:** 10.1007/s11064-011-0533-z **PMID:** 21706234
39. Muriach M, Flores-Bellver M, Romero FJ, Barcia JM. Diabetes and the brain: oxidative stress, inflammation, and autophagy. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;**2014**:102158. **DOI:** 10.1155/2014/102158 **PMID:** 25215171
40. Campbell KJ, Perkins ND. Regulation of NF-kappaB function. *Biochem Soc Symp*. 2006;**73**:165-180. **DOI:** 10.1042/bss0730165 **PMID:** 16626297
41. Vallabhapurapu S, Karin M. Regulation and function of NF-kappaB transcription factors in the immune system. *Annu Rev Immunol*. 2009;**27**:693-733. **DOI:** 10.1146/annurev.immunol.021908.132641 **PMID:** 19302050
42. Kato M, Arce L, Natarajan R. MicroRNAs and their role in progressive kidney diseases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;**4**(7):1255-1266. **DOI:** 10.2215/CJN.00520109 **PMID:** 19581401
43. Li L, Chen XP, Li YJ. MicroRNA-146a and human disease. *Scand J Immunol*. 2010;**71**(4):227-231. **DOI:** 10.1111/j.1365-3083.2010.02383.x **PMID:** 20384865
44. Takeda K, Akira S. TLR signaling pathways. *Semin Immunol*. 2004;**16**(1):3-9. **DOI:** 10.1016/j.smim.2003.10.003 **PMID:** 14751757
45. Yi S, George Fu G. Linking innate and adaptive immunity. *Chin Sci Bull*. 2012;**57**(31):4100-4102. **DOI:** 10.1007/s11434-012-5480-9
46. Zilahi E, Tarr T, Papp G, Griger Z, Sipka S, Zeher M. Increased microRNA-146a/b, TRAF6 gene and decreased IRAK1 gene expressions in the peripheral mononuclear cells of patients with Sjögren's syndrome. *Immunol Lett*. 2012;**141**(2):165-168. **DOI:** 10.1016/j.imlet.2011.09.006 **PMID:** 22033216
47. Olivieri F, Rippo MR, Prattichizzo F, Babini L, Graciotti L, Recchioni R, et al. Toll like receptor signaling in "inflammaging". microRNA as new players. *Immun Ageing*. 2013;**10**(1):11. **DOI:** 10.1186/1742-4933-10-11 **PMID:** 23506673
48. Søgaard D, Lund MT, Scheuer CM, Dehlbaek MS, Dideriksen SG, Abildskov CV, et al. High-intensity interval training improves insulin sensitivity in older individuals. *Acta Physiol*. 2018; **222**(4):e13009. **DOI:** 10.1111/apha.13009 **PMID:** 29197155
49. Hwang CL, Yoo JK, Kim HK, Hwang MH, Handberg EM, Petersen JW,et al. Novel all-extremity high-intensity interval training improves aerobic fitness, cardiac function and insulin resistance in healthy older adults. *Exp Gerontol*. 2016;**82**:112–119. **DOI:** 10.1016/j.exger.2016.06.009 **PMID:** 27346646
50. Hosseini M, Hosseini M. The synergistic effect of eight weeks high-intensity interval training and resveratrol consumption on il-10 and tnf-α in diabetic male rats. *IJDM*. 2020;**19**(3):134-142.
51. Little JP, Gillen JB, Percival ME, Safdar A, Tarnopolsky MA, Punthakee Z, et al. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol*. 2011;**111**:1554–1560. **DOI:** 10.1152/japplphysiol.00921.2011
52. Abbasi DA, Eshaghi R, Ahmadi M, Kohanpour MA. The effect of a resistance training period on serum levels of giucagon-like peptide-1, dipeptidyl peptidyl peptidase-4 and insulin resistance in obese men. *EPPA*. 2016;**10**:21-30.
53. Sunghwan S, In-Kyong J, Kim M, Yeon S, Sue S, Jae HK. Effects of resistance training and aerobic exercise on insulin sensitivity in overweight Korean Adolescents: A controlled randomized trial. *Diabetes Metab J*. 2011;**35**(4):418–426. **DOI:** 10.4093/dmj.2011.35.4.418 **PMID:** 21977463
54. Huh JY, Siopi A, Mougios V, Park KH, Mantzoros CS. Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;**100**:453-457. **DOI:** 10.1210/jc.2014-2416 **PMID:** 25514098
55. ADA. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care*. 2011;**34**(1):4-10. **DOI:** 10.2337/dc11-S011 **PMID:** 21193625
56. Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care*. 2000;**23**(2):171-175. **DOI:** 10.2337/diacare.23.2.171 **PMID:** 10868826
57. Rose AJ, Richter EA. Skeletal muscle glucose uptake during exercise: how is it regulated? *Physiology*. 2005;**20**:260-270. **DOI:** 10.1152/physiol.00012.2005 **PMID:** 16024514
58. DiPietro L, Dziura J, Yeckel CW, Neufer PD. Exercise and

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-22]

improved insulin sensitivity in older women: evidence of the enduring benefits of higher intensity training. *J Applied Physiology*. 2006;**100**(1):142-149. **DOI:** 10.1152/japplphysiol.00474.2005 **PMID:** 16141382

59. Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol.* 2012;**590**(5):1077-1084. **DOI:** 10.1113/jphysiol.2011.224725 **PMID:** 22289907
60. Kazemzadeh Y, Banaeifar A, Shirvani H, Gharaat A. The effect of high intensity interval training hiit on body composition, lipid profile and insulin sensitivity in overweight young men. *Physiol Sport Physical Activ*. 2016;**9**:12-20.
61. Gibala MJ, McGee SL. Metabolic adaptation to short- term high-intensity interval training:a little pain for a lot of gain? *Exercise Sport Sci Rev.* 2008;**36**(2):58-63. **DOI:** 10.1097/JES.0b013e318168ec1f **PMID:** 18362686
62. Whyte LJ, Gill JM, Cathcart AJ. Effect of 2 weeks of sprint interval training on health- sedentary overweight/obese men. *Metabolism*. 2010;**59**(10):1421-1428. **DOI:** 10.1016/j.metabol.2010.01.002 **PMID:** 20153487
63. Za'don NHA. High-intensity interval training induced PGC-1α and AdipoR1 gene expressions and improved insulin sensitivity in obese individuals. *Med J Malaysia.* 2019;**74**(6):461-466. **PMID:** 31929469

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-22]