مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره سی، شماره شش، شهریور ۱۴۰۱
تاریخ دریافت:۱۴۰۰/۰۹/۳۰
تاریخ پذیرش:۱۴۰۰/۱۲/۰۲

تاثیر هشت هفته تمرین استقامتی در دو فاز روشنایی و تاریکی ریتم شبانه‌روزی بر شاخص استرس اکسایشی در بافت پانکراس موش‌های دیابتی

مریم جان‌بزرگی[۱]، عباسعلی گایینی*[۲]، سیروس چوبینه[۲]، محمدرضا تابنده[۳]

مقاله پژوهشی

مقدمه: هایپرگلیسمی با افزایش آسیب‌های سلولی ناشی از فشار اکسایشی در پانکراس همراه است. تاثیر تمرین ورزشی درفازهای مختلف شبانه‌روزی بر محافظت پانکراس از استرس اکسایشی در شرایط دیابت ناشناخته است. هدف از پژوهش حاضر تاثیر هشت هفته تمرین استقامتی در دو فاز روشنایی و تاریکی بر شاخص استرس اکسایشی پانکراس موش‌های دیابتی بود.

روش بررسی: در این مطالعه، تعداد ۱۸ سر موش Naval Medical Research Institute با میانگین وزن ۳/۲۲ ±۲۶ گرم انتخاب و پس از القای دیابت از طریق غذای پرچرب و تزریق استرپتوزوتوسین (۲۰ میلی‌گرم برکیلوگرم)، تصادفی در ۶ گروه کنترل سالم فاز روشنایی و تاریکی، کنترل دیابتی فاز روشنایی و تاریکی، تمرین استقامتی دیابتی فاز روشنایی و تاریکی قرار گرفتند. پروتکل تمرین استقامتی (۵۰Vmax-۶۰٪)، ۵ روز در هفته به مدت ۸ هفته بود. پس از بی‌هوشی، خون نمونه‌ها جمع‌آوری و بافت پانکراس برداشته شد. مقاومت انسولینی، شاخص استرس اکسایشی و میزان بیان پروتئین Brain and Muscle ARNT-Like1 در پانکراس اندازه‌گیری شد. آنالیز آماری با نرم‌افزار SPSS version 16 در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ انجام شد.

نتایج: ۸ هفته تمرین استقامتی موجب کاهش معنی‌دار مقاومت انسولینی (p=۰/۰۰۵)، استرس اکسایشی (p<۰/۰۵) و افزایش معنی‌دار بیان Bmal1 (p=۰/۰۰۹) در موش‌های مبتلا به دیابت شد. میانگین متغیرهای مورد بررسی در دو فاز روشنایی و تاریکی با یکدیگر اختلاف معنی‌دار داشتند (p<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: تمرین استقامتی با افزایش عملکرد آنتی‌اکسیدانی و بیان پروتئین‌های تنظیم شبانه‌روزی سبب بهبود حساسیت انسولینی و آسیب اکسیدان دردیابت می‌شود. فعالیت در فاز تاریکی سبب افزایش بیشتر متابولیسم سلول شده و انجام این نوع تمرین‌ها در فاز تاریکی به‌عنوان یک استراتژی درمانی جدید به این بیماران می‌تواند مورد نظر باشد.

واژه‌های کلیدی: دیابت،تمرین استقامتی، استرس اکسایشی، Bmal1

ارجاع: جان‌بزرگی مریم، گایینی عباسعلی، چوبینه سیروس، تابنده محمدرضا. **تاثیر هشت هفته تمرین استقامتی در دوفاز روشنایی و تاریکی ریتم شبانه‌روزی بر شاخص استرس اکسایشی دربافت پانکراس موش¬های دیابتی**. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۱؛ ۳۰ (۶): ۸۶-۴۹۷۳.

۱- دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.
۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.
۳- گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۲۱-۶۱۱۱۸۸۲۰، پست الکترونیکی: aagaeini@ut.ac.ir، صندوق پستی :۱۴۳۹۸۱۳۱۱۷

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-07-01]
[DOI: 10.18502/ssu.v30i6.10351]

مقدمه

دیابت، مجموعه شرایط متابولیکی است که با قند خون زیاد مشخص می‌شود، دیابت نوع ۲ (type2 Diabetes mellitus)، ۹۰ درصد موارد دیابت را تشکیل می‌دهد و برآورد می‌شود که نزدیک به ۳۴۰ میلیون نفر در جهان مبتلا به دیابت نوع ۲ هستند (۱). نقص عملکرد سلول‌های بتا در شیوع دیابت اهمیت دارد (۲). فشار اکسایشی یکی از مهمترین سازوکارهایی است که باعث ایجاد و پیشرفت دیابت می‌شود (۳). درواقع، دیابت از جمله بیماری‌هایی است که در آن استرس سلولی ناشی از رادیکالی‌های آزاد اکسیژن و نیتروژن باعث آسیب در بافت‌های بدن می‌شود (۴). گونه‌های فعال اکسیژنی (ROS) در بدن در شرایط فیزیولوژیک تولید می‌شوند و در پیام‌رسانی سلولی نقش دارند (۵). شاخص استرس اکسایشی (oxidative stress index) که نسبت وضعیت اکسیدان تام (Total Oxidant Status) به ظرفیت آنتی‌اکسیدان تام (total antioxidant capacity)، می‌باشد وضعیت فشار اکسایشی سلول را نشان می‌دهد. ROS شامل رادیکال‌های سوپراکسید، پراکسید هیدروژن (H2O2)، اکسیژن تک‌الکترونی و رادیکال هیدروکسیل است. مازاد ROS منجر به فشار اکسایشی می‌شود. پانکراس درون‌ریز نیز به تغییرات مقادیر داخل سلولی ROSحساس است. آنزیم‌های غیرفعال‌کننده ROS در مقادیر خیلی کم در سلول‌های β پانکراس بیان می‌شوند و آن‌ها را نسبت به فشار اکسایشی بسیار حساس می‌کنند. هیپرگلیسمی مداوم در دیابت باعث افزایش تولید ROS با اکسایش گلوکز، فعال‌شدن پروتئین‌کیناز C و افزایش اختلاف الکتریکی بین دو طرف غشا از راه مسیر هگزوزامین می‌شود (۶). باید توجه داشت، برخلاف سایر انواع سلول‌ها، سلول‌های β توانایی آنتی‌اکسیدانی نسبتاً کمی دارد و در نتیجه، بیشتر مستعد فشار اکسایشی و استرس شبکه آندوپلاسمی هستند (۷). از آنجایی‌که، فعالیت بدنی تعادل بین رادیکال‌های آزاد و آنتی‌اکسیدان‌ها را تغییر می‌دهد، می‌تواند در تغییر فشار اکسایشی بافت‌ها موثر باشد. هنگام فعالیت بدنی با افزایش سوخت‌وساز، مصرف اکسیژن به‌طور چشمگیری افزایش می‌یابد (۸،۹)، و متعاقب ان ظرفیت تولید رادیکال آزاد توسط میتوکندری‌ها موقتا افزایش می‌یابد. علی‌رغم اینکه ROS سبب تغییرات مسیرهای پیام رسان–سلولی می‌شود اما مقادیر زیاد ROS در زمان تمرین بدنی ارتباطی منفی با هموستاز سلولی دارد و عملکرد سلولی را به خطر می‌اندازد (۹). برای حفظ وضعیت ردواکس سلول، یک ساز و کار درون‌زاد پیچیده به نام سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی وجود دارد. فعالیت ورزشی کوتاه مدت با تشدید تولید رادیکال‌های آزاد باعث فشار اکسایشی در بدن می‌شود و فعالیت ورزشی با شدت متوسط با تقویت دستگاه آنتی‌اکسیدانی سبب مقاومت در برابر فشار اکسایشی می‌شود (۸،۴). تحقیقات نشان داده است که بیماری‌های متابولیک و دیابت نوع ۲ با اختلال در ریتم شبانه‌روزی همراه است (۱۰). از آنجایی‌که، دستگاه ساعت شبانه‌روزی در پستانداران نقش اساسی در حفظ هموستاز دارد (۱۱) به‌نظر می‌رسد فعالیت ورزشی بتواند اختلالات متابولیک وابسته به ریتم شبانه‌روزی را بهبود ببخشد (۱۰). ریتم شبانه‌روزی برای تنظیم فرآیندهای فیزیولوژیک و بیوشیمیایی بدن ضروری است. هسته سوپرا کیاسماتیک (Suprachiasmatic nucleus) هیپوتالاموسی مغز، در کنترل ریتم شبانه روزی در حیوانات نقش اساسی دارد (۱۲). سیگنال‌های نوری از طریق اعصاب بینایی، تنظیم ساعت و همگام‌سازی رفتارهای گوناگون را به‌عهده دارند. به‌طور متناوب، هر دو سیستم عصبی مرکزی و تقریباً تمام بافت‌ها و سلول‌های محیطی بیانگر عوامل رونویسی نوسانگر شبانه‌روزی *Bmal1* (brain-muscle arntlike 1) و *CLOCK* (circadian locomotor output control kaput) هستند که عملکردهای سلولی را تنظیم می‌کنند (۱۲). در سطح مولکولی، ریتم‌های شبانه‌روزی خودگردان سلولی توسط حلقه‌های بازخورد رونویسی و ترجمه‌ای به‌هم پیوسته تنظیم می‌شوند. بازوی مثبت این بازخورد پروتئین‌های *Bmal1* و *CLOCK* است. این سیستم ساعت داخلی تنظیم عملکردهای موردنیاز برای حفظ هموستاز گلوکز را تنظیم می‌کند (۱۰). ساعت‌های تنظیم ریتم شبانه روزی در بافت‌های محیطی- مثل

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-07-01]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i6.10351]

پانکراس- پاسخ مستقیم قوی به استرس، فعالیت ورزشی و یا غذا ایجاد می‌کنند، که مستقل از ساعت تنظیم مرکزی است (۱۱). یکی از ژن‌های اصلی ساعت، *Bmal1* است، بیان این ژن در کنترل ژن‌های متابولیک، ژن‌های پیام رسان و تنظیم‌کننده‌های اپی‌ژنتیک است (۱۳) شواهد نشان می‌دهند که صرفاً تغییر زمان تغذیه یا فعالیت ورزشی باعث بهترشدن T2DMمی‌شود (۱۴). مطالعات نشان می دهند فعالیت ورزشی فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را تحریک می‌کند و میزان تغییر در این شاخص‌ها به وضعیت تمرین و نوع تارهای عضلانی درگیر بستگی دارد (۱۵). در موردزمان انجام فعالیت Tahara و همکارانش پاسخ‌های فیزیولوژیک به استرس و فعالیت ورزشی را به ساعت تمرین بدنی وابسته دانسته‌اند و ساعت مناسب را در پیشگیری از چاقی، دیابت و بیماری‌های قلبی عروقی موثر گزارش کرده‌اند (۱۶). Dalbram و همکارانش نشان داده‌اند که غلظت پروتئین‌های *Bmal1* و *Clock* در بافت عضله پس از فعالیت بدنی افزایش می‌یابد و فعالیت در فاز تاریکی، چاقی را بدون تغییر در عملکرد انسولین یا هموستاز گلوکز بهبود می‌بخشد (۱۰). مطالعات زیادی درباره اکسیدان‌ها، آنتی‌اکسیدان‌ها و ارتباط آن‌ها با فعالیت بدنی انجام شده است اما مطالعه‌ای که به بررسی تاثیر فعالیت استقامتی بر این عوامل در پانکراس بیماران دیابتی و مقایسه آن در دو فاز تاریکی و روشنایی ریتم شبانه‌روزی پرداخته باشد، در دسترس نیست. بنابراین پاسخ به این پرسش که آیا می‌توان زمان انجام فعالیت ورزشی را به عنوان یک عامل اثرگذار در کاهش استرس اکسیداتیو در پانکراس دربیماران دیابتی دانست، ضروری می باشد. لذا هدف پژوهش حاضر بررسی تاثیر تمرین استقامتی در دوفاز روشنایی و تاریکی بر شاخص‌های مقاومت به انسولین و استرس اکسایشی در بافت پانکراس موش‌های دیابتی می باشد.

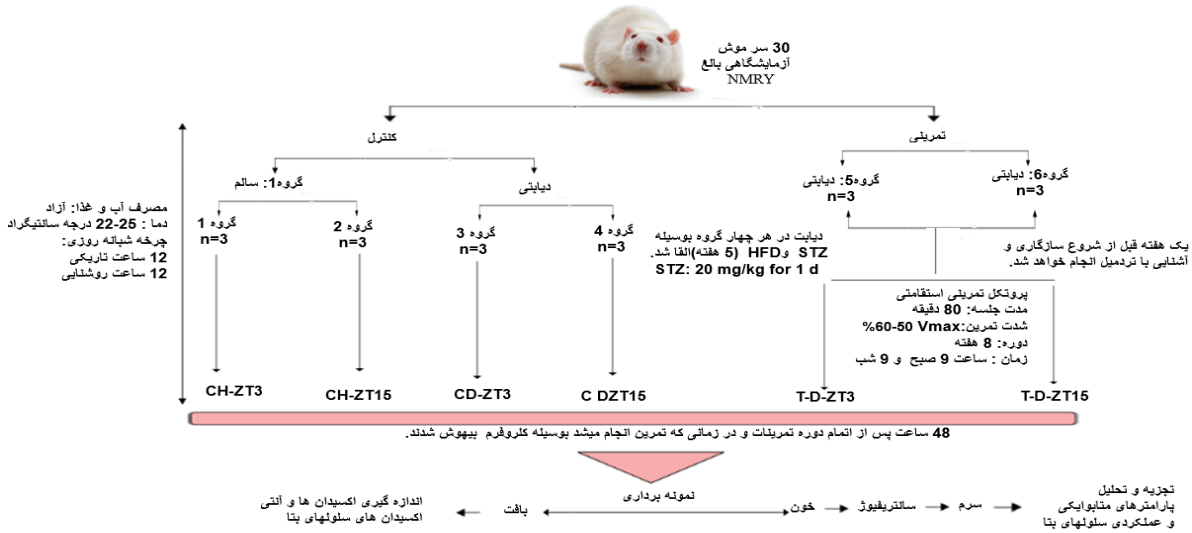
روش بررسی

پژوهش حاضر، از نوع تجربی، از لحاظ اجرا آزمایشگاهی و نمونه‌گیری تصادفی ساده می‌باشد. ۱۸سر موش آزمایشگاهی نر بالغ نژاد NMRI هشت تا ده هفته با میانگین وزنی ۳/۲۲± ۲۶ گرم، از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز خریداری شد. به‌منظور القای دیابت، ترکیبی از رژیم غذائی پرچرب (High Fat Diet) و داروی استرپتوزتوسین (STZ) با دوز کم استفاده شد. بر اساس این روش، موش‌های گروه‌های دیابتی به‌مدت ۵ هفته HFD (۶۰٪کالری جیره از چربی) دریافت کردند. در پایان این دوره STZ (۲۰ میلی‌گرم به ازای هرکیلوگرم وزن بدن) (۱۷) برای یک‌بار به روش تزریق درون صفاقی دریافت کردند. STZ به‌صورت روزانه در بافر سیترات pH =۵ تهیه و طی ۳۰ دقیقه تزریق شد. ۵ روز پس از تزریق STZ، موش‌هایی که گلوکز ناشتای آن‌ها بیشتر از mg/dl ۱۲۶ بود نمونهٔ دیابتی درنظر گرفته شدند و تصادفی و براساس همگن‌سازی وزنی در ۴ گروه دیابتی قرار گرفتند (۱۸). گروه‌های کنترل سالم نیز هم‌زمان با گروه دیابتی خریداری و با رژیم غذایی معمولی تغذیه شدند و حلال STZ دریافت نمودند موش‌ها به صورت گروه‌های سه تایی در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف به طول ۳۰ عرض و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر ساخت شرکت رازی راد در محیطی با دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی-روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند. در طی پژوهش غذای استاندارد پلت و آب به صورت آزاد در اختیار نمونه‌ها قرار گرفت (شکل۱). مطالعه حاضر براساس موازین اخلاقی کار با حیوانات مطابق دستورالعمل‌های کمیته اخلاق پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی انجام شد. تعیین سرعت حداکثر (V_{max}). در انتهای هفته سازگاری، هفته چهارم و هشتم تمرین اصلی، آزمون سرعت حداکثر از همه گروه‌ها گرفته شد. در گروه‌های تمرینی، شدت تمرین با تمرین در دامنه مورد نظر - با استفاده از V_{max} به‌دست آمده در ابتدا و هفته چهارم تمرین- تنظیم شد. موش‌های گروه‌های مختلف روی تردمیل قرار داده شدند و طی ۵ دقیقه با سرعت ۶ متر در دقیقه گرم شدند. سپس سرعت هر ۲ دقیقه به میزان ۲ متر در دقیقه افزایش یافت. تا زمانی که موش‌ها نتوانستند یا تمایلی به ادامه کار نداشتند. سرعت پایانی دویدن موش‌ها به عنوان سرعت حداکثر آن‌ها ثبت و برای جلوگیری از هرگونه اختلال و تاثیر آن بر عملکرد موش‌ها و نتایج پژوهش، سرعت حداکثر برای هر گروه در ساعت مربوط به همان گروه سنجیده شد (۱۹،۲۰).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-07-01]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i6.10351]

تمرین استقامتی (**moderate-intensity continuous training**): یک هفته پس از اطمینان از القای دیابت، گروه‌های تمرینی در دو ساعت مختلف از روز تمرین کردند؛ برای تعیین زمان تمرین روز، زمان شروع روشنایی ساعت ۶ صبح (ZT0) و زمان شروع تاریکی ساعت ۶ عصر (ZT12) درنظر گرفته شد (۲۱) و زمان تمرین سه ساعت پس از شروع روشنایی در ساعت ۹ صبح (ZT3) و سه ساعت پس از شروع تاریکی یعنی در ساعت ۹ شب (ZT15) بود (۲۱). قبل از اجرای برنامه تمرین اصلی، موش‌ها برای سازگاری با تردمیل به مدت یک هفته به‌صورت تدریجی با تردمیل آشنا شدند. برنامه تمرینی در گروه‌های تمرینی با شدت متوسط ۶۰-۵۰٪ Vmax به مدت ۸۰ دقیقه در هر جلسه، تنظیم و اجرا شد. این تمرین به مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در هر هفته برگزار شد (۱۹). وزن و گلوکز خون هفتگی ارزیابی شد.



شکل۱: نمودارجریانی طراحی پژوهش

نمونه برداری ۴۸ ساعت پس از به پایان دوره هشت هفته‌ای تمرین، موش‌هابه سالن نمونه برداری منتقل و با تزریق درون صفاقی کتامین (۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شدند. نمونه‌های خونی مستقیم از قلب دریافت و پس از سانتریفیوژ با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۵ دقیقه نمونه سرم آن‌ها جداسازی شد. بافت پانکراس نیز همزمان برداشت و جهت انجام آزمایش‌های بعدی به فریزر ۷۰- انتقال داده شدند. از آنجایی‌که چند نقطه زمانی برای تشخیص تغییرات در فاز یا دامنه ساعت مولکولی نیاز است، هر گروه در ساعت تمرین مربوط به خود تشریح شد (۱۰). سنجش شاخص مقاومت به انسولین . برای محاسبه شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) گلوکز خون با روش گلوکزاکسیداز و اسپکتروفتومتری (پارس آزمون، ایران، و انسولین با روش الایزا اختصاصی گونه (Bioassay Technology، چین) با دقت برون آزمون ۳/۴٪ و درون آزمون ۴/۳٪ ارزیابی شد. برای سنجش میزان مقاومت به انسولین از فرمول زیر استفاده شد:

$$\text{Homa} - \text{IR} = \frac{Fasting\ Insulin(\mu U/ml) * Fasting\ Glucose(mmol/L)}{22.5}$$

افزایش یا کاهش مقدار HOMA-IR در آزمودنی‌های دیابتی نسبت به موشهای سالم به ترتیب نشان‌دهنده افزایش و کاهش مقاومت به انسولین در نظر گرفته شد.

سنجش شاخص استرس اکسایشی: شاخص استرس اکسایشی (OSI) از نسبت وضعیت تام اکسیدان (TOS) به وضعیت تام آنتی‌اکسیدان (TAC) به‌دست می‌آید. نمونه‌های بافت پانکراس در بافر فسفات سالین pH= ۷/۵ حاوی مهارکننده پروتئاز با استفاده از هموژنایزر، هموژنیزه و پس از سانتریفیوژ با دور ۱۰۰۰۰ در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه و

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-07-01]
[DOI: 10.18502/ssu.v30i6.10351]

جداسازی مایع رویی جهت ارزیابی شاخص‌های مورد مطالعه استفاده شد. میزان پروتئین در نمونه لیز بافتی با استفاده از روش برادفورد اندازه‌گیری شد. به منظور اندازه‌گیری TAS از روش Erel استفاده شد. در این روش ترکیب رنگی احیا شده azinobis-3- ethylbenzothiazoline-sulfonic acid2.2v (ABTS) در حضور ترکیبات آنتی‌اکسیدان اکسید و بی‌رنگ می‌شود که تغییر میزان جذب در طول موج ۶۶۰ نانومتر با میزان ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سنجیده می‌شود. از معرف Trolox به عنوان کالیبراتور استفاده و نتایج به صورت mmol Trolox equivalent/L گزارش گردید (۲۲). به‌منظور سنجش TOS از روش توصیف شده توسط Erel استفاده شد. اساس این روش اکسید شدن آهن فروس به فریک و تشکیل کمپلکس رنگی با xyenol orange می‌باشد که در طول موج ۵۶۰ نانومتر قابل اندازه‌گیری می‌باشد. از H2O2 به عنوان کالیبراتور استفاده شد و نتایج براساس µmol H2O2 Equiv/L گزارش شد (۲۳). ارزیابی بیان پروتئین ***Bmal1*** برای تجزیه و تحلیل وسترن بلات، جداسازی پروتئین‌ها با استفاده از ژل ۱۲ درصد SDS-PAGE انجام شد. سپس نمونه‌های پروتئینی به کاغذ polyvinylidene difluoride منتقل گردید. پس از انتقال پروتئین به غشای PVDF و انجام مراحل شستشو، مسدود سازی غشا به وسیلهٔ شیر خشک بدون چربی ۵ تهیه شده در بافر TBSبه مدت یک‌ساعت انجام پذیرفت. سپس کاغذها با آنتی‌بادی *Bmal1* anti- (رقیق شده۱:۱۰۰۰) (Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, Calif., USA) در محلول مسدود سازی در دمای اتاق به مدت ۴ ساعت انکوبه شدند. بلات‌ها با بافر TBST سه بار شستشو و سپس با آنتی‌بادی ثانویه (SC376938) با رقت ۱/۱۰۰۰ به مدت ۲ ساعت انکوبه شدند. از پروتئین هیپوزانتین فسفوریبوزیل ترانسفراز (HPRT) به عنوان کنترل داخلی استفاده شد. به‌منظور ظهور باندها از کیت ECL استفاده شد. ۲۵۰ میکرولیتر محلول کار ECL (abcam، ۱۳۳۴۰۸، آمریکا) به بلات‌ها اضافه و به مدت ۱ دقیقه در آن نگهداری شد. پس از خروج از محلول ظهور، کاغذها در محیط خشک شدند سپس کاغذها درون کاست محافظ پلاستیکی حاوی فیلم حساس اتورادیوگرافی (BioBlue-Lite™، آمریکا) قرار داده شدند در دستگاه پردازشگر X-RAY(LD-14، چین) ظهور باندها انجام شد. باندهای ظاهر شده با استفاده از دستگاه اسکنر JS 2000 (BonninTech، چین) اسکن و دانسیته باندها محاسبه گردید. رای کمی‌سازی باندها دانسیته هر پروتئین نسبت به پروتئین کالیبراتور در گروه‌های مورد مطالعه نسبت به دانسیته پروتئین هدف نسبت به پروتئین کالیبراتور در گروه کنترل توسط نرم‌افزار دستگاه JS 2000 مورد بررسی قرار گرفت.

تجزیه و تحلیل آماری

تمامی آزمایشات در این مطالعه در قالب طرح کاملا تصادفی انجام شد و برای هر نمونه سه تکرار بیولوژیکی در نظر گرفته شد. جهت بررسی نرمال بودن داده‌ها از آزمون شاپیروویلکز و ازریابی هماهگنی واریانس‌ها از آزمون لون، استفاده شد. تجزیه و تحلیل واریانس داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و مقایسه میانگین داده‌ها با آزمون تعقیبی LSD مورد ارزیابی قرار گرفت. کلیه محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS version 16 با سطح معنی‌داری ۵ درصد انجام شد.

ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی تایید شده است (کد اخلاق IR.SSRC.REC.1400.039).

نتایج

تجزیه و تحلیل واریانس یافته‌های پژوهش حاضر در جدول ۱ آمده است. نتایج نشان می‌دهد که اثر پارامترهای موش مبتلا به دیابت و زمان روشنایی و تاریکی، در تغییر سطوح متغیرهای مورد ارزیابی، در سطح پنج درصد معنادار می‌باشد. مقایسه میانگین متغیرهای مورد ارزیابی، پس از مداخله، در گروه‌های مختلف پژوهش در جدول ۲ ارائه شده است. نتایج آزمون تعقیبی بین گروه‌های مورد مطالعه (جدول۲)، نشان‌دهنده افزایش معنی‌دار سطح متغیرهای TOS، OSI، گلوکز، انسولین، HOMA-IR و وزن، در موش‌های دیابتی نسبت به موش‌های گروه کنترل سالم بود. تاثیر تمرین استقامتی در تغییرات

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-07-01]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i6.10351]

سطوح این متغیرها در گروه‌های تمرینی نسبت به گروه‌های دیابتی، معنی‌دار بود و روند کاهشی در سطح این متغیرها در موش‌های تمرین داده شده، معنی‌دار بود (p<۰/۰۵) تغییر سطوح متغیرهای TOS، OSI، گلوکز، انسولین و HOMA-IR در دو فاز تاریکی و روشنایی در تمامی گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری با هم نشان دادند (p<۰/۰۵) تغییرات وزن در دو فاز تاریکی و روشنایی تفاوت معنی‌داری نداشت (p=۰/۲۴۱). مقایسه نتایج میانگین (جدول ۲) متغیر TAC، نشان‌دهنده کاهش معنی‌دار سطح این متغیر در موش‌های دیابتی نسبت به موش‌های گروه کنترل سالم بود (p=۰/۰۰۳). ارزیابی تاثیر تمرین استقامتی در گروه‌های تمرینی نسبت به گروه‌های دیابتی، نشان داد که روند تغییرات TAC در موش‌های تمرین داده شده، افزایشی است و در سطح ۵ درصد معنی‌دار است (p =۰/۰۲). تغییرات دو فاز تاریکی و روشنایی درگروه‌های دیابتی و کنترل، در متغیر TAC تفاوت معناداری نشان ندادند (p>۰/۰۵). مقایسه نتایج میانگین (شکل۲) متغیر *Bmal1*، نشان‌دهنده کاهش معنی‌دار تغییرات میزان این متغیر در موش‌های دیابتی نسبت به موش‌های گروه کنترل سالم بود (p=۰/۰۰۰). ارزیابی تاثیر تمرین استقامتی در گروه‌های تمرینی نسبت به گروه‌های دیابتی، نشان داد که روند تغییرات این متغیر در موش‌های تمرین داده شده، افزایشی است و در سطح ۵ درصد معنی‌دار است (p=۰/۰۰۹). تغییرات در *Bmal1* گروه-های دیابتی و کنترل در دو فاز تاریکی و روشنایی، معنی‌دار بود (p=۰/۰۱) ارزیابی تغییرات سرعت حداکثر در بین گروه‌های مورد مطالعه، نشان‌دهنده تاثیر معنی‌دار تمرین استقامتی در افزایش سرعت حداکثر در موش‌های تمرین داده شده نسبت به گروه‌های دیگر بود (p<۰/۰۵) تغییرات سرعت حداکثر در دو فاز تاریکی و روشنایی معنی‌دار نبود (p=۰/۰۹).

جدول ۱: نتایج تجزیه و تحلیل واریانس یک راهه ANOVA پارامترهای مورد مطالعه

Vmax m/min	Weight gr	*Bmal1* ng/µl	Homa-IR µU/ml*mmol/l	Insulin mU/L	Glucose Mg/dl	OSI	TAC µm/l	TOS µm/l	
۴۰/۹۴۶**	۵/۴۵۵**	۱۲۹/۸۰۵**	۶۶/۸۲۳**	۵۱/۴۲۲**	۲۲/۲۱۷**	۳۳/۹۷۲**	۳۶/۱۹۱**	۴۴/۹۸۵**	F
۰/۰۰۰	۰/۰۰۸	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	p

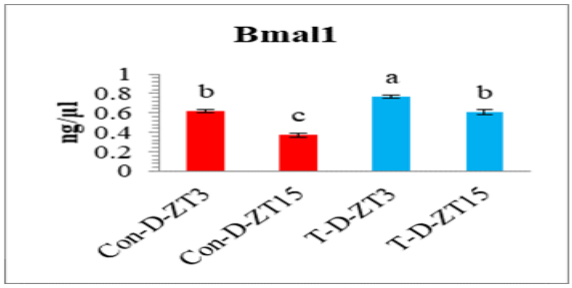
جدول ۲: میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای مورد مطالعه پس از مداخله و نتایج آزمون LSD

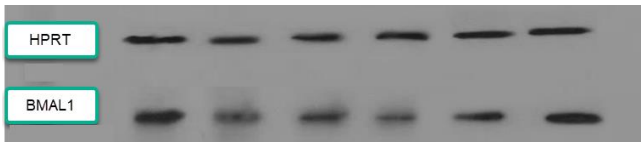
Vmax m/min	Weight gr	Homa-IR µU/ml*mmol/l	Insulin mU/L	Glucose Mg/dl	OSI	TAC µm/l	TOS µm/l	
۱۵/۱۶±۱/۰۴^{b}	۳۳/۰۰±۳/۶۰^{b}	۹/۹۹±۰/۸۵^{f}	۴۰/۰۸±۳/۶۱^{e}	۱۰۱/۱۸±۴/۱۰^{e}	۴۸/۱۵±۱۳/۲۷^{e}	۱/۱۴±۰/۱۷^{a}	۰/۵۳±۰/۰۷^{d}	CH-ZT3
۱۵/۵۰±۱/۳۲^{b}	۳۴/۰۰±۲/۶۴^{b}	۱۱/۸۳±۱/۷۴^{e}	۴۱/۱۰±۵/۲۵^{e}	۱۱۶/۴۰±۴/۲۲^{d}	۳۳/۷۵±۱۰/۴۷^{f}	۱/۱۹±۰/۱۶^{a}	۰/۳۹±۰/۰۸^{e}	CH-ZT15
۱۴/۸۳±۱/۶۰^{b}	۴۱/۳۳±۱/۵۲^{a}	۳۱/۱۷±۰/۷۹^{b}	۸۸/۰۴±۵/۳۶^{b}	۱۴۳/۵۸±۵/۰۹^{b}	/۹۴±۵۲/۳۱^{a} ۹۴۳	۰/۳۲±۰/۰۶^{d}	۲/۹۳±۰/۳۰^{a}	CD-ZT3
۱۵/۶۰±۰/۹۱^{b}	۴۰/۶۶±۳/۰۵^{a}	۳۷/۸۰±۳/۰۴^{a}	۹۷/۵۳±۶/۴۳^{a}	۱۵۷/۳۳±۵/۴۵^{a}	/۲۴±۶۲/۸۰^{b} ۶۳۰	۰/۳۷±۰/۰۳^{d}	۲/۲۸±۰/۳۶^{b}	CD-ZT15
۲۴/۶۶±۱/۱۵^{a}	۳۴/۳۳±۱/۵۲^{b}	۲۵/۲۷±۳/۳۸^{c}	۷۱/۳۲±۷/۱۲^{c}	۱۴۳/۲۰±۵/۶۳^{b}	/۸۶±۷۳/۴۰^{c} ۳۱۸	۰/۶۴±۰/۰۷^{b}	۲/۰۴±۰/۳۷^{b}	TD-ZT3
۲۴/۸۰±۱/۷۰^{a}	۳۶/۳۳±۱/۵۲^{b}	۲۰/۱۰±۲/۶۰^{d}	۶۳/۸۰±۵/۸۷^{d}	۱۲۷/۴۰±۳/۳۶^{c}	/۸۷±۲۲/۱۷^{d} ۱۹۷	۰/۸۲±۰/۰۴^{c}	۱/۶۳±۰/۱۷^{c}	TD-ZT15

حروف لاتین غیریکسان بالای ستون¬ها نشان¬دهنده معنادار بودن اختلاف آن¬ها درآزمون تعقیبی LSD است. CH-ZT3= گروه کنترل سالم فاز روشنایی ، CH-ZT15= گروه کنترل سالم فاز تاریکی، CD-ZT3= گروه کنترل دیابتی فاز روشنایی ، CD-ZT15= گروه کنترل دیابتی فاز تاریکی، TD-ZT3= گروه تمرین دیابتی فاز روشنایی، TD-ZT15 = گروه تمرین دیابتی فاز تاریکی. HOMA-IR: شاخص مقاومت انسولینی، OSI: نسبت اکسیدان به آنتی اکسیدان تام، Bmal1 : یکی از ژن¬های اصلی ساعت

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-07-01]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i6.10351]





شکل۲: تغییرات پروتئین Bmal1 در گروه‌های مورد مطالعه

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد، دیابت موجب افزایش مقاومت انسولینی موش‌های مبتلا به دیابت شده، و انجام ۸ هفته فعالیت استقامتی به کاهش معنی‌دار مقاومت انسولینی در این آزمودنی‌ها منجر شد. تمرین ورزشی برداشت گلوکز و فعالیت پروتئین‌های درگیر در پیام‌رسانی انسولین را افزایش می‌دهد (۱۰). بهتر شدن مقاومت انسولینی و افزایش حساسیت سلول‌های مصرف‌کننده گلوکز نسبت به انسولین در مطالعات زیادی (۲۷-۲۴). بررسی شده است که نتایج آن‌غالبا همسو با نتایج پژوهش حاضر است. بر طبق نتایج پژوهش حاضر، تمرین استقامتی موجب بهتر شدن مقاومت انسولینی شد که این نتیجه با مطالعات Dela و همکارانش (۲۴)، Park و همکارانش (۲۸). Slent و همکارانش (۲۶) و Malin و همکارانش (۲۹). همسو است، این بهبود شرایط حاصل افزایش ترشح انسولین و برداشت گلوکز توسط سلول‌های مصرف‌کننده می‌باشد. از آنجایی‌که هرگونه اختلال در رفتار لیپیدها و مسیرهای داخل سلولی -از جمله پاسخ‌های استرس سلولی مانند استرس اکسایشی، استرس شبکه آندوپلاسمی، اتوفاژی و تشکیل سرامید / LD - در مرگ سلول‌های بتا ناشی از سمیت سلولی نقش دارند (۳۰) و به هایپرگلایسمی و مقاومت انسولینی منجر می‌شوند، باید گفت، تمرین‌های ورزشی موجب افزایش توانایی سلول‌های بتا در پردازش پیام‌رسانی و ترشحانسولین می‌شود (۲۷). مطابق نتایج پژوهش حاضر دیابت موجب افزایش شاخص فشار اکسایشی در بافت پانکراس موش‌های مبتلا به دیابت می‌گردد. که نتیجهٔ حاضر با با گزارشات Oh و همکارانش (۳۰)، Jingbo و همکارانش (۳۱) و Guichard و همکارانش (۳۲) هم‌سو بود. براساس یافته‌ها افزایش گلوکز خون با اثر گذاری بر گیرندهایی مثل گیرنده‌های CD36 سلول‌های بتا، بر متابولیسم سلول اثرمی‌گذارد و گیرنده در سطوح بالاتر گلوکز تنظیم می‌شود، و جذب اسیدچرب را افزایش می‌دهد، که باعث بهبود GSIS و اختلال در متابولیسم اکسیداتیو می‌شود. چندین گیرنده اسید چرب آزاد دیگر نیز در این مسیر درگیر بوده و موجب پاسخ‌های استرس سلولی مانند استرس اکسیداتیو، استرس ER و... می‌گردد (۳۰). هم‌چنین انجام ۸ هفته فعالیت ورزشی استقامتی موجب کاهش شاخص فشار اکسایشی در موش‌های مبتلا به دیابت می‌شود. نتایج عنوان شده با گزارشات Jahedi و همکاران (۳۳) Trivić و همکاران (۳۴)، afzalpur و همکاران (۳۵) و Kantorowicz و همکارانش (۵) همسو بود. می‌توان گفت در کل دو منبع اصلی تولید ROS هنگام و پس از فعالیت بدنی، زنجیره انتقال الکترون میتوکندری و مسیرهای اکسایش NADPH هستند. ROS تعادل سیستم عصبی خودمختار را مختل می‌کند و به تسلط نسبی سمپاتیک و کاهش اثرگذاری واگ منجر می‌شود، که به‌وضوح بر عملکرد متابولیک تأثیر می‌گذارد (۱۴). علاوه‌براین التهاب هنگام و بعد از تمرین بدنی تولید ROS را افزایش می‌دهد (۸). در هنگام فعالیت بدنی، مصرف اکسیژن همراه با افزایش فعالیت متابولیک افزایش می‌یابد و این به تولید ROS و نشت الکترون از زنجیره انتقال الکترون میتوکندری منجر می‌شود، درنتیجه بسیاری از اشکال اکسیژن فعال مانند سوپراکسید، پراکسید هیدروژن و رادیکال‌های هیدروکسیل ظاهر می‌شوند (۹). مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت بدنی زیر بیشینه تغییرات فیزیولوژیکی و

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-07-01]
[DOI: 10.18502/ssu.v30i6.10351]

ایمنی قابل‌توجهی در شرایط استرس اسمزی و اکسیداتیو ایجاد می‌کند (۸). در درون پانکراس هنگام فعالیت بدنی مسیر ERK1/2توسط H2O2 فعال و تأثیر H2O2 بر تمایز سلول β با مهارکننده مسیر ERK1/2 انجام می‌شود (۶). فعال‌شدن ERK1/2 توسط فشار اکسایشی موید این فرضیه است که مقادیر کم و کافی ROS خواص میتوژنیک دارد (۳۵). در مجموع، این داده‌ها نشان می‌دهد که رشد سلول‌های غدد درون‌ریز پانکراس بستگی زیادی به ROS دارد (۶). در مطالعات انجام شده روی بافت‌ها دلیل افزایش OSI تلاش بافت برای رفع شرایط استرس اکسایشی گزارش شده است (۳۶). به‌طورکلی فعالیت بدنی منظم با شدت متوسط به بهبود دفاع آنتی‌اکسیدانی کمک می‌کند. نتایج بدست آمده با گزارشات Kurkcu و همکاران (۹)، Trivić و همکاران (۳۴)، Kazemi و همکاران (۱۵) نا هم‌سو است، که دلیل آن احتمالاً تفاوت در شدت و مدت زمان فعالیت است، چراکه پس از فعالیت بدنی کوتاه مدت تعادل بین استرس اکسیداتیو و وضعیت آنتی‌اکسیدانی به جهت افزایش اکسیدان‌ها و کاهش آنتی‌اکسیدان‌ها به سمت فشار اکسایشی حرکت می‌کند (۴,۹). مطالعات ذکر شده غالبا بر روی فعالیت‌های حاد و کوتاه مدت متمرکز بود. البته مطالعه Trivić و همکارانش فعالیت هوازی به مدت ۴ هفته روی کشتی‌گیران بود که شدت این ورزش نیز بالا شناخته شده است (۳۴). ادبیات علمی تخصصی شواهدی مبنی بر ارتباط بین فعالیت بدنی با شدت بالا و تولید بیش‌ازحد رادیکال‌های آزاد را نشان می‌دهد. علاوه‌براین، فعالیت بدنی تا رسیدن به خستگی، به افزایش استفاده از مسیر اکسیداتیو تولید انرژی و تولید ROS منجر می‌شود که باعث ایجاد فشار اکسایشی حاد می‌گردد (۸). هرچند اگر فعالیت بدنی بی‌هوازی را مستقل از تامین اکسیژن انجام دهیم بازهم تولید بیش‌ازحد ROS داریم، که حضور ROS در طول این نوع فعالیت احتمالاً به دلیل ساز و کارهای دیگر است. هم‌چنین باید توجه داشت که تحت شرایط بی‌هوازی، استرس متابولیک، تخریب آدنوزین تری فسفات (ATP) را افزایش داده و مسیر گزانتین اکسیداز (XO) را فعال می‌کند و بدین‌صورت تولید اضافی رادیکال‌های $O_2^{\bullet}$ را افزایش می‌دهد (۸). به‌طورکلی، مطالعات افزایش تولید ROS در نتیجه تمرینات بدنی به مواردی چون میزان آمادگی فردی، جنسیت، شدت، مدت زمان و نوع تمرین بستگی دارد. ما در پژوهش حاضر به این نتیجه رسیدیم که مصرف غذای پرچرب موجب کاهش ژن *Bmal1* در بافت پانکراس می‌گردد. که با ادعاهای Petrenko و همکاران (۳۷)، Lee و همکارانش (۳۸) و Petrenko و همکاران (۳۹) هم‌سو است. سیستم شبانه‌روزی برای کنترل متابولیکی و تنظیم عملکرد بافت پانکراس ضروری است، و فقدان *Bmal1* اختلال در پتانسیل تکثیر و بازسازی سلول‌های بتا را در پی دارد (۴۰) هم‌چنین کمبود این فاکتور به هایپرگلایسمی می‌انجامد (۳۹). مطالعات اپیدمیولوژیک در انسان نشان می‌دهد ناهماهنگی شبانه‌روزی ممکن است به ایجاد بیماری‌های متابولیک، مانند چاقی و دیابت نوع۲ (T2D) منجر شود، به‌علاوه ساعت شبانه‌روزی در سلول‌های α و β انسان در T2D به خطر می‌افتد، در واقع کاهش *Bmal1* اگزوسیتوز انسولین را کاهش می‌دهد (۳۷). مطابق نتایج تحقق حاضر، انجام فعالیت بدنی استقامتی موجب بهبود وضعیت *Bmal1* شده و مقدار آن را در پانکراس موش‌های دیابتی افزایش می‌دهد.که با گزارشات Dalbram و همکارانش (۱۰) هم‌سو است. و انجام فعالیت استقامتی صرف نظر از زمان آن، فراوانی پروتئین اصلی اجزای ساعت،*Bmal1* و *CLOCK* را افزایش می‌دهد، البته مصرف HFD، به عنوان یک عامل منفی اثرگذار بر ریتم شبانه‌روزی جذب گلوکز تحریک شده با انسولین را کاهش می‌دهد، در حالی که فعالیت استقامتی این اثر را خنثی می‌کند (۱۰). مطابق نتایج پژوهش ما انجام ۸ هفته فعالیت در فاز تاریکی باعث کاهش معنی‌دار OSI نسبت به فاز روشنایی شد. به‌علاوه، اختلاف افزایش ژن ساعت مولکولی *Bmal1* در فاز تاریکی نسبت به فاز روشنایی معنی‌دار است. در خصوص زمان انجام تمرین در پژوهش حاضر اختلاف معنی‌داری بین فعالیت در فاز روشنایی و فاز تاریکی موش‌های دیابتی مشاهده شد که از بین مطالعات انجام شده نتایج ما با نتایج Savikj و همکارانش (۴۱)، Dalbram و همکارانش

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-07-01]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i6.10351]

(۱۰)، Heden و Kanaley (۴۲)، Mancilla و همکارانش (۴۳) همسو بود. برطبق مطالعات، فعالیت ورزشی اختلالات شبانه‌روزی را بهبود می‌بخشد، زیرا می‌تواند سیستم ساعت داخلی را تغییر فاز داده یا تنظیم مجدد کند. در واقع انجام فعالیت ورزشی در زمان مشخصی از روز را به‌عنوان اصلاح کنندهٔ ناهماهنگی ساعت شبانه‌روزی و موثر بر متابولیسم انرژی است (۱۰). افراد مبتلا به T2DM- برعکس افراد سالم -ریتم شبانه‌روزی، حساسیت انسولین و گلایسمی بهتری در شب دارند اما در طول شب و اوایل صبح شرایط برای فعالیت نامساعد می‌شود، در نتیجه میزان قند و چربی خون در هنگام صبح افزایش می‌یابد (۴۱). ترشح ملاتونین در فاز تاریک با کاهش نور افزایش می‌یابد، ملاتونین گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و نیتروژن (RNS) را کاهش می‌دهد و به‌عنوان آبشار آنتی‌اکسیدانی عمل می‌کند. این نه‌تنها فشار اکسایشی ناشی از فعالیت بدنی را کاهش می‌دهد، بلکه آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند سوپراکسید دیسموتاز را نیز افزایش می‌دهد. فعالیت بدنی، مدت فعالیت و زمان آن در روز اثرات فوری و یا تاخیری بر ترشح ملاتونین دارند. ترکیب فعالیت بدنی هوازی و ملاتونین باعث کاهش رادیکال‌های آزاد ناشی از فعالیت بدنی می‌شوند. ملاتونین، به ویژه زمانی که با تمرین هوازی همراه باشد، می‌تواند پراکسیداسیون لیپیدی و مالون دی آلدئید را کاهش دهد. هم‌چنین بوسیله ممانعت از ROS ناشی از فعالیت بدنی، باعث افزایش سلامت بدن و سازگاری وابسته با فعالیت بدنی شود (۴۴). به‌علاوه دیابت موجب کاهش *Bmal1* می‌شود (۱۰) درحالی‌که بیان این ژن در کنترل ژن‌های متابولیکی دخیل است (۱۳). وضعیت متابولیک سلولی می‌تواند بر سطوح NAD+/NADH و آنزیم‌های وابسته، مانند SIRT1 و PARP1 تأثیر بگذارد، باید گفت، فعالیت‌بدنی این مسیرها را تحریک می‌کند (۱۱). کاهش سطح اکسیژن (هیپوکسی) در بافت‌های موضعی، پس از فعالیت بدنی دیده می‌شود. فاکتور القاکننده هیپوکسی (HIF 1α) در شرایط هیپوکسی فعال شده و بیان ژن‌هایی را برای پاسخ به آن القا می‌کند. از آنجایی‌که هر دو *CLOCK/BMAL1* و HIF1α/HIF1β دارای عوامل رونویسی حوزه-PERARNT SIM (PAS) با ساختارهای مشابه هستند، بیان ژن فعال‌شده با هیپوکسی شامل ژن‌های ساعت نیز هست و می‌تواند در میزان تغییر آن نقش داشته باشد (۱۱). کاهش *Bmal1* باعث اختلال در جذب گلوکز عضلات اسکلتی تحریک‌شده با انسولین و تحمل گلوکز کل بدن می‌گردد. برعکس، افزایش بیان *CLOCK* و *Bmal1* مقاومت به انسولین را بهبود داده و تحمل انسولین را در موش‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ بهبود می‌بخشد(۱۰). احتمالا مسیرهای سیگنال‌دهی رایج تغییردهندهٔ ساعت توسط فعالیت بدنی شامل فعال‌سازی عصبی سمپاتیک و انتشار گلوکوکورتیکوئید می‌باشد (۱۶). احتمالا تجمع ROS باعث اکسیداسیون کوفاکتور NADPH و جابجایی زیرواحد β کانال K^+ می‌شود که در نهایت به تحریک خواب می‌انجامد، مطالعات جدید نشان می‌دهند ژن‌های ساعت خواص ردوکس دارند و ممکن است مستقیماً تحت تأثیر تجمع آدنوزین قرار گیرند، که یک ساز و کار مولکولی قابل دوام برای برهم‌کنش‌های درون سلولی است (۱۴). به این ترتیب، استراتژی‌های درمانی طراحی شده برای تقویت عملکرد ساعت شبانه‌روزی ممکن است برای پیشگیری و درمان دیابت نوع ۲ مفید می‌باشد. از طرفی این نتایج با نتایج Kloc و همکارانش (۴۵)، Toghi-Eshghiو Yardley (۴۶)، Chiang و همکارانش (۴۷) ناهمسو بود. در پژوهش Kloc و همکارانش آزمودنی‌ها افراد مبتلا به CAD/T2DM بودند که تعدادی از جلسات تمرین را به‌صورت داوطلبانه در منزل اجرا می‌کردند که این موضوع کنترل بر اجرای صحیح پروتکل ورزشی را کاهش می‌دهد. فعالیت مورد مطالعهٔ Toghi-Eshghi و Yardley تمرین مقاومتی حاد در دو نوبت ۷ صبح و ۵ بعداز ظهر بود. پژوهش Chiang و همکارانش نیز روی افراد مبتلا به دیابت به مدت ۱۲ هفته بود. به‌طورکلی، از دلایل ناهمخوانی مطالعات می‌توان به نوع و شدت فعالیت، زمان انجام فعالیت‌ها نیز اشاره کرد. در برخی مطالعات آمده است، سیگنال دهی PI3KAKT فعال‌شده با انسولین، *Bmal1* را فسفریله و فعالیت رونویسی آن را کاهش می‌دهد. علاوه‌براین، از آنجایی‌که سیگنال‌دهی

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-07-01]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i6.10351]

انسولین ممکن است با گرسنگی طولانی‌مدت تقویت شود، تغذیه مجدد پس از یک دوره ناشتایی طولانی، اثر قوی‌تری بر ژن‌های ساعت اعمال می‌کند (۱۱). بعلاوه نوع آزمودنی‌ها و گونهٔ موش‌های مورد مطالعه عامل دیگری در تغییر نتایج است چراکه در برخی سویه‌ها مقاومت انسولینی ایجاد شده بر اثر HFD بیشتر است (۱۰). در مجموع، در پژوهش حاضر ما نشان دادیم که انجام تمرین استقامتی در ابتدای فاز تاریکی نسبت به ابتدای فاز روشنایی، می‌تواند ژن‌های اصلی ساعت را موش‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ افزایش دهد و در بهبود مقاومت انسولینی و شاخص فشار اکسایشی این آزمودنی‌ها مفید باشد. از محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان به عدم کنترل میزان غذای مصرفی، عدم سنجش عوامل مورد نظر در سایر ساعت‌های شبانه‌روز (مثل بعداز ظهر) و هم‌چنین ارزیابی سایر ژن‌های وابسته به ریتم شبانه‌روزی اشاره کرد، علاوه بر این پرداختن به اثرگذاری فعالیت ورزشی در ساعات مختلف در سایر بافت‌های مهم در دیابت، نظیر کبد و عضله نیز شایان توجه است. هم‌چنین برخی مطالعات انجام فعالیت‌های با شدت بالا مثلHIIT را بر متابولیسم سلول موثرتر از فعالیت استقامتی دانسته‌اند (۱۰)، که در پژوهش حاضر مجالی برای پرداخت و مقایسه بین آن‌ها نبوده است، لذا انجام پژوهش‌هایی با موارد عنوان شده پیشنهاد می‌گردد.

نتیجه‌گیری

به‌طور خلاصه، نتایج پژوهش حاضر نشان داد، بیماری دیابت با توجه اختلالاتی که در متابولیسم بافت‌های گوناگون ایجاد می‌کند موجب افزایش مقاومت انسولینی و OSI بافت پانکراس می‌شود و هم‌چنین غلظت پروتئین *Bmal1* را در این بافت کاهش می‌دهد. انجام ۸ هفته فعالیت استقامتی در ابتدای فاز تاریکی نسبت به ابتدای فاز روشنایی، موجب بهبود بیشتر مقاومت انسولینی و OSI بافت پانکراس در موش‌های دیابتی می‌شود. همین‌طور غلظت پروتئین*Bmal1* را در این بافت افزایش می‌دهد. لذا می‌توان از نتایج این پژوهش در تدوین پروتکل‌های ورزشی مناسب‌تر و سازگار با ریتم شبانه‌روزی برای بیماران مبتلا به دیابت استفاده کرد.

سپاس‌گزاری

مقاله حاضر برگرفته از رساله دکتری فیزیولوژی ورزشی دانشگاه تهران می‌باشد. بدین‌وسیله از تمامی دوستانی که در این امر یاری کرده‌اند، قدردانی به عمل می‌آید.

حامی مالی: ندارد.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

References:

1-Kung CP, Murphy ME. ***The Role of the P53 Tumor Suppressor in Metabolism and Diabetes***. The J Endocrinol 2016; 231(2): R61-75.

2-Jiang WJ, Peng YC, Yang KM. ***Cellular Signaling Pathways Regulating B-Cell Proliferation as a Promising Therapeutic Target in the Treatment of Diabetes***. Experimental and Therapeutic Medicine 2018; 16(4): 3275-85.

3-Dimauro I, Sgura A, Pittaluga M, Magi F, Fantini C, Mancinelli R, Sgadari A, Fulle S, Caporossi D. ***Regular Exercise Participation Improves Genomic Stability in Diabetic Patients: an Exploratory Study to Analyse Telomere Length and DNA Damage***. Sci Rep 2017; 7(1): 1-2.

4-Riahi S, Mohammadi MT, Sobhani V. ***Role of Oxygen and Nitrogen Free Radicals in Diabetes-***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-07-01]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i6.10351]

Induced Atherosclerosis, and Effects of Exercise on It. Physiol Pharmacol 2014; 18(1): 1-5.

5-Kantorowicz M, Augustyn G, Więcek M. ***Oxidative Stress and Training***. Antropomotoryka. Journal of Kinesiology and Exercise Sciences. JKES 2015; 72 (25): 69-78.

6-Hoarau E, Chandra V, Rustin P, Scharfmann R, Duvillie B. ***Pro-Oxidant/Antioxidant Balance Controls Pancreatic B-Cell Differentiation through the ERK1/2 Pathway***. Cell Death & Disease 2014; 5(10): e1487.

7-Li N, Liu F, Yang P, Xiong F, Yu Q, Li J, Zhou Z, Zhang S, Wang CY. ***Aging and Stress Induced B Cell Senescence and Its Implication in Diabetes Development.*** Aging (Albany NY) 2019; 11(21): 9947.

8-Nunes-Silva A, Freitas-Lima LC. ***The Association between Physical Exercise and Reactive Oxygen Species (ROS) Production.*** J Sports Med Doping Stud 2015; 5(01): 1-7.

9-Recep K. ***The Effects of Short-Term Exercise on the Parameters of Oxidant and Antioxidant System in Handball Players.*** African Journal of Pharmacy and Pharmacology 2010; 4(7): 448-52.

10- Dalbram E, Basse AL, Zierath JR, Treebak JT. ***Voluntary Wheel Running in the Late Dark Phase Ameliorates Diet-Induced Obesity in Mice without Altering Insulin Action***. J Applied Physiology 2019; 126(4): 993-1005.

11- Tahara Y, Shibata S. ***Entrainment of the Mouse Circadian Clock: Effects of Stress, Exercise, and Nutrition.*** Free Radical Biology and Medicine 2018; 119: 129-38.

12- Kurose T, Yabe D. ***Inagaki N: Circadian Rhythms and Diabetes***. J Diabetes Investig 2011; 2(3): 176-77.

13- Lee Y. ***Roles of Circadian Clocks in Cancer Pathogenesis and Treatment.*** Experimental & Molecular Medicine 2021:1529-38.

14- Parameswaran G, Ray DW. ***Sleep, Circadian Rhythms, and Type 2 Diabetes Mellitus***. Clinical Endocrinology 2022; 96: 12-20.

15- Kazemi M, Marandi SM, Movahedian A, Rezaee Z, Mohammadian H, Emamzadeh SN. ***Action of L-Arginin on Oxidative-Nitrosative Stress Induced by Acute Exercise in Muscle of Rats***. Med J Tabriz Uni Med Sci 2018; 40(2): 64-71.

16- Tahara Y, Aoyama S, Shibata S. ***The Mammalian Circadian Clock and its Entrainment by Stress and Exercise***. J Physiol Sci 2017; 67(1): 1.

17- Khalili R, Hasanzadeh S, Jalali AS, Shahrooze R, Najafi G, Eimani M. ***The Effects of Liraglutide on in Vitro Fertilization in Mice Following Experimental Diabetes***. Qom University of Medical Sciences Journal 2020; 14(1): 51-60.

18- Nazari M, Moghimipour E, Tabandeh MR***. Betaine Down Regulates Apelin Gene Expression in Cardiac and Adipose Tissues of Insulin Resistant Diabetic Rats Fed by High-Calorie Diet***. International J Peptide Research and Therapeutics 2017; 23(2): 181-90.

19- Chavanelle V, Boisseau N, Otero YF, Combaret L, Dardevet D, Montaurier C, et al***. Effects of High-Intensity Interval Training and Moderate-Intensity Continuous Training on Glycaemic Control and Skeletal Muscle Mitochondrial Function in Db/Db Mice.*** Sci Rep 2017, 7:1-10.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-07-01]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i6.10351]

20- Ostler JE, Maurya SK, Dials J, Roof SR, Devor ST, Ziolo MT, et al. ***Effects of Insulin Resistance on Skeletal Muscle Growth and Exercise Capacity in Type 2 Diabetic Mouse Models.*** American J Physiology-Endocrinology and Metabolism 2014; 306(6): E592-605.

21- Sato S, Basse AL, Schönke M, Chen S, Samad M, Altıntaş A, et al. ***Time of Exercise Specifies the Impact on Muscle Metabolic Pathways and Systemic Energy Homeostasis***. Cell metabolism 2019; 30(1): 92-110.

22- Erel O. ***A Novel Automated Direct Measurement Method for Total Antioxidant Capacity Using A New Generation, More Stable ABTS Radical Cation***. Clin Biochem 2004; 37(4): 277-85.

23- Erel O. ***A New Automated Colorimetric Method for Measuring Total Oxidant Status***. Clin Biochem 2005; 38(12): 1103-11.

24- Dela F, von Linstow ME, Mikines KJ, Galbo H. ***Physical Training May Enhance B-Cell Function in Type 2 Diabetes.*** Am J Physiol Endocrinol Metab 2004; 287(5): E1024-31.

25- Kirwan JP, Kohrt WM, Wojta DM, Bourey RE, Holloszy JO. ***Endurance Exercise Training Reduces Glucose-Stimulated Insulin Levels in 60-to 70-Year-Old Men and Women***. J Gerontol 1993; 48(3): M84-90.

26- Slentz CA, Tanner CJ, Bateman LA, Durheim MT, Huffman KM, Houmard JA, Kraus WE. ***Effects of Exercise Training Intensity on Pancreatic B-Cell Function***. Diabetes Care 2009; 32(10): 1807-11.

27- Heiskanen MA, Motiani KK, Mari A, Saunavaara V, Eskelinen JJ, Virtanen KA, et al. ***Exercise Training Decreases Pancreatic Fat Content and Improves Beta Cell Function Regardless of Baseline Glucose Tolerance: A Randomised Controlled Trial***. Diabetologia 2018; 61(8): 1817-28.

28- Park S, Hong SM, Sung SR***. Exendin-4 and Exercise Promotes B-Cell Function and Mass Through IRS2 Induction in Islets of Diabetic Rats.*** Life Sci 2008; 82(9-10): 503-11.

29- Malin SK, Solomon TP, Blaszczak A, Finnegan S, Filion J, Kirwan JP. ***Pancreatic B-Cell Function Increases in a Linear Dose-Response Manner Following Exercise Training in Adults with Prediabetes.*** Am J Physiol Endocrinol Metabol 2013; 305(10): E1248-54.

30- Oh YS, Bae GD, Baek DJ, Park EY, Jun HS. ***Fatty Acid-Induced Lipotoxicity in Pancreatic Beta-Cells during Development of Type 2 Diabetes***. Frontiers in Endocrinol 2018; 9: 384.

31- Pi J, Zhang Q, Fu J, Woods CG, Hou Y, Corkey BE, et al***. ROS Signaling, Oxidative Stress And Nrf2 In Pancreatic Beta-Cell Function***. Toxicol Applied Pharmacol 2010; 244(1): 77-83.

32- Guichard C, Moreau R, Pessayre D, Epperson TK, Krause K-H. ***NOX Family NADPH Oxidases in Liver and in Pancreatic Islets: A Role in the Metabolic Syndrome and Diabetes?*** Biochem Soc Trans 2008; 36(5): 920-9.

33- Emami A, Sahranavard GA. ***Effects of Aerobic Training and Chlorella Consumption on Renal Antioxidant Indices in Male Diabetic Rats***. Journal of Animal Physiology and Development (Quarterly Journal of Biological Sciences) 2020; 13(2): 1-11. [Persian]

34- Trivić T, Drid P, Obadov S, Ostojic S. ***Effect of Endurance Training on Biomarkers of Oxidative Stress in Male Wrestlers.*** Journal of Martial Arts Anthropology 2011; 11(2):6-9.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-07-01]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i6.10351]

35- Afzalpur ME, Taheri Chadorneshin H. ***Physical Activity and Oxidative Stress.*** Tehran: Bamdad Ketab; 2015: 51-5. [Persian]

36- Uzar E, Tamam Y, Evliyaoglu O, Tuzcu A, Beyaz C, Acar A, et al. ***Serum Prolidase Activity and Oxidative Status in Patients with Diabetic Neuropathy***. Neurol Sci 2012; 33(4): 875-80.

37- Petrenko V, Gandasi NR, Sage D, Tengholm A, Barg S, Dibner C. ***In Pancreatic Islets from Type 2 Diabetes Patients, the Dampened Circadian Oscillators Lead to Reduced Insulin and Glucagon Exocytosis***. Proceedings of the National Academy of Sciences 2020; 117(5): 2484-95.

38- Lee J, Moulik M, Fang Z, Saha P, Zou F, Xu Y, et al. ***Bmal1 and B-Cell Clock are Required for Adaptation to Circadian Disruption, and their Loss of Function Leads to Oxidative Stress-Induced B-Cell Failure in Mice***. Mol Cellular Boil 2013; 33(11): 2327-38.

39- Petrenko V, Philippe J, Dibner C. ***Time Zones of Pancreatic Islet Metabolism.*** Diabetes, Obesity and Metabolism 2018; 20(S2): 116-26.

40- Rakshit K, Hsu TW, Matveyenko AV. ***Bmal1 is Required for Beta Cell Compensatory Expansion, Survival and Metabolic Adaptation to Diet-Induced Obesity in Mice***. Diabetologia 2016; 59(4):734-43.

41- Savikj M, Gabriel BM, Alm PS, Smith J, Caidahl K, Björnholm M, et al. ***Afternoon Exercise is More Efficacious Than Morning Exercise at Improving Blood Glucose Levels in Individuals with Type 2 Diabetes: A Randomised Crossover Trial***. Diabetologia 2019; 62(2): 233-7.

42- Heden TD, Kanaley JA. ***Syncing Exercise with Meals and Circadian Clocks***. Exercise and Sport Sciences Reviews 2019; 47(1): 22-8.

43- Mancilla R, Brouwers B, Schrauwen-Hinderling VB, Hesselink MK, Hoeks J, Schrauwen P**.** ***Exercise Training Elicits Superior Metabolic Effects When Performed in the Afternoon Compared t00o Morning in Metabolically Compromised Humans***. Physiol Rep 2021; 8(24): e14669.

44- Rastegar Moghadam Mansouri M, Abbasian S, Khazaie M. ***Melatonin and Exercise: Their Effects on Malondialdehyde and Lipid Peroxidation*** In: Manuela Drăgoi C, Crenguţa Nicolae A, editors. Melatonin-Molecular Biology, Clinical and Pharmaceutical Approaches. London: IntechOpen.2018. Available at: https://www.intechopen.com/chapters/62754 . Accessed Aug 21, 2022.

45- Steidle-Kloc E, Schönfelder M, Müller E, Sixt S, Schuler G, Patsch W, Niebauer J. ***Does Exercise Training Impact Clock Genes in Patients with Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes Mellitus?.*** Eur J Prev Cardiol 2016; 23(13): 1375-82.

46- Toghi-Eshghi SR, Yardley JE. ***Morning (Fasting) Vs Afternoon Resistance Exercise in Individuals with Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Study***. J Clinical Endocrinol & Metab 2019; 104(11): 5217-24.

47- Chiang SL, Heitkemper MM, Hung YJ, Tzeng WC, Lee MS, Lin CH. ***Effects of a 12-Week Moderate-Intensity Exercise Training on Blood Glucose Response in Patients With Type 2 Diabetes: A Prospective Longitudinal Study***. Medicine 2019; 98(36): e16860.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-07-01]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i6.10351]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 30| Nov 6 | Sep 2022

Received: 21 Dec 2021
Accepted: 21 Feb 2022

Effect of Eight Weeks of Endurance Training in Light and Dark Phases of Circadian Rhythm on the Oxidative Stress Index in Pancreas of Diabetic Mice

Maryam Janbozorgi[1], Abassali Gaini[*2], Siroos Choobineh[2], Mohammad Reza Tabandeh[3]

Original Article

Introduction: Chronic hyperglycemia is associated with an increase in cellular damage due to oxidative stress in pancreatic tissue. The effect of exercise in different phases of the circadian cycle on protecting pancreatic tissue from oxidative stress in diabetic patients is unknown. The aim of this study was to investigate the effect of eight weeks of endurance training in light and dark phases of circadian rhythm on the oxidative stress index in pancreas of diabetic mice.

Methods: In this study, 18 mice from the Naval Medical Research Institute (26±3.22 gr) were selected and after inducing diabetes through high-fat food and Streptozotocin injection (20 mg/kg), randomly divided into 6 groups: light phase healthy control, dark phase healthy control, light phase diabetic control, dark phase diabetic control, light phase diabetic training and dark phase diabetic training. The endurance training protocol (50-60 %Vmax) was performed 5 d/w for 8 weeks. After anesthesia, blood samples and pancreatic tissues were removed. Insulin resistance markers, oxidative stress index and expression of Brain and Muscle ARNT-Like1 protein expression were measured in pancreas of diabetic rats. Data were analyzed by one way analysis of variance at the significance level of $p<0.05$.

Results: The eight weeks of endurance training significantly decreased insulin resistance markers ($p=0.005$), oxidative stress index ($p<0.05$) and significantly increased the Bmal1 protein expression ($p=0.009$). The mean values of all variables showed significant differences between light and dark phases.

Conclusion: Endurance training may improve insulin sensitivity and oxidant damage in diabetic conditions by increasing the function of the antioxidant system and the expression of Circadian regulation proteins. Activity in the dark phase causes further increases the metabolism of cells. As a result, performing these types of exercises in the dark phase is recommended to these patients as a new treatment strategy.

Keywords: Diabetes, , Endurance Training, Oxidative Stress, Bmal1

Citation: Janbozorgi M, Gaini A.A, Choobineh S, Tabandeh M.R. **Effect of Eight Weeks of Endurance Training in Light and Dark Phases of Circadian Rhythm on the Oxidative Stress Index in Pancreas of Diabetic Mice.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2022; 30(6): 4973-86.

[1-2]Department of Sport Physiology, University of Tehran, Tehran, Iran.

[3]Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.

***Corresponding author: Tel:** 021-61118820**, email:** aagaeini@ut.ac.ir

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-07-01]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i6.10351]