Feyz Medical Sciences Journal
2026, Volume 30, Issue 1
Pages: 17-27
Doi: 10.48307/FMSJ.2026.30.1.17
Original Article

The Effects of Eight Weeks of Moderate-Intensity Continuous Training on the Expression of Muscle Mass Regulatory Proteins in the MAPK Signaling Pathway in Skeletal Muscle of Male Wistar Rats with Type 2 Diabetes

Malihe Bovand [1], Elaheh Heidarnia [1*], Mehrzad Moghadasi [1]

[1] Department of Sport Sciences, Shi.C., Islamic Azad University, Shiraz, Iran

[*]**Corresponding author: Elaheh Heidarnia,** Department of Sport Sciences, Shi.C., Islamic Azad University, Shiraz, Iran
Email: heidarnia.elaheh@iau.ac.ir

Received: 25 October 2025 **Revised:** 1 December 2025 **Accepted:** 1 December 2025

Abstract

Background and Aim: Type 2 diabetes mellitus (T2DM), as a pathological stressor, can impair the function of key cellular signaling pathways in skeletal muscle. In contrast, aerobic exercise, as a physiological stressor, may modulate these dysfunctions. Therefore, the present study aimed to investigate the effects of eight weeks of moderate-intensity continuous training (MICT) on the expression of muscle mass regulatory proteins within the MAPK signaling pathway in the gastrocnemius muscle of male Wistar rats with T2DM.

Methods: In this experimental study, 18 male rats were used. Twelve rats were induced to develop type 2 diabetes using a high-fat diet (60% of calories from fat) combined with streptozotocin (60 mg/kg body weight) and nicotinamide (110 mg/kg body weight). These animals were then randomly assigned to two groups: diabetic training (MICT) and diabetic control (n = 6 per group). In addition, a healthy control group (n = 6) was included. The training protocol was performed for 8 weeks, five sessions per week, with progressively increasing workload. Forty-eight hours after the final exercise session, gastrocnemius muscle samples were collected, and protein expression levels were assessed using Western blot analysis. Data were analyzed using SPSS and GraphPad Prism software, with statistical significance set at $P < 0.05$.

Results: The expression levels of RAF-1 ($\eta^2 = 0.961$; $P = 0.001$; $F(2,15) = 183.06$) and p-ERK1 ($\eta^2 = 0.960$; $P = 0.001$; $F(2,15) = 181.85$) were significantly increased in the MICT group compared with both diabetic and healthy control groups. In contrast, a significant reduction in blood glucose levels was observed following the MICT protocol ($\eta^2 = 0.967$; $P = 0.001$; $F(2,15) = 221.64$).

Conclusion: The upregulation of RAF-1 and p-ERK1 following eight weeks of MICT suggests the activation of the MAPK signaling pathway, which may contribute to skeletal muscle protein synthesis processes. Therefore, moderate-intensity continuous training may serve as an effective non-pharmacological intervention for improving metabolic status and enhancing skeletal muscle health in individuals with type 2 diabetes.

Keywords: Moderate-intensity continuous training, Type 2 diabetes mellitus, MAPK signaling pathway, Skeletal muscle

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.1.17]

Copyright© 2026. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: http://feyz.kaums.ac.ir/

Extended Abstract

Background and Objective

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) has reached epidemic proportions globally, affecting over 500 million individuals. This multifactorial metabolic disorder is characterized by impaired pancreatic β-cell function and peripheral insulin resistance, leading to chronic hyperglycemia (Ahmad et al., 2022). Beyond its systemic metabolic consequences, T2DM exerts profound effects on skeletal muscle, a tissue responsible for approximately 80% of postprandial glucose disposal. Diabetes-induced muscle atrophy and dysfunction significantly compromise metabolic health and quality of life in affected patients (Lopez-Pedrosa et al., 2024).

The mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway, specifically the Ras/Raf/MEK/ERK cascade, plays a critical role in regulating muscle mass, protein synthesis, and cellular adaptation to stress (Bahar et al., 2023). RAF kinase serves as a central mediator within this pathway, activating downstream targets including MEK and ultimately ERK, which translocates to the nucleus to regulate transcription factors involved in cell growth and survival. However, T2DM, as a pathological stressor, can disrupt these key cellular signaling pathways in skeletal muscle, contributing to reduced anabolic capacity and accelerated muscle wasting (Cao et al., 2023).

In contrast, aerobic exercise represents a physiological stressor capable of modulating diabetes-induced dysfunctions. Moderate-intensity continuous training (MICT) has been shown to improve cardiovascular capacity, induce muscle hypertrophy, and enhance glycemic control (de Melo Portela et al., 2023). Nevertheless, direct evidence regarding the effects of standardized MICT protocols on quantitative changes of key MAPK pathway proteins—specifically RAF-1 and phosphorylated ERK1/2—in skeletal muscle of T2DM models remains limited. Therefore, this study aimed to investigate the effects of eight weeks of MICT on RAF-1 and p-ERK1 protein expression in the gastrocnemius muscle of male Wistar rats with T2DM.

Methods

Eighteen male Wistar rats (initial weight, 180 ± 30 g) were used in this controlled experimental study. Animals were housed under standard conditions (22 ± 2°C, 55–60% humidity, 12-hour light-dark cycle) with free access to water and standard chow. Type 2 diabetes was induced in 12 rats using a high-fat diet (60% of calories from fat) for four weeks, followed by intraperitoneal injection of nicotinamide (110 mg/kg) and, after 15 minutes, streptozotocin (60 mg/kg dissolved in 0.1 M citrate buffer, pH 4.5). Animals with fasting blood glucose levels between 126–260 mg/dL were considered successfully diabetic (Karimi et al., 2020). These diabetic rats were randomly assigned to either a diabetic MICT training group (n = 6) or a diabetic control group (n = 6). A healthy control group (n = 6) was also included.

The MICT protocol was performed for eight weeks, five sessions per week. Each session included a 5-minute warm-up at 10 m/min (~40% VO_2max), a main training phase, and a 5-minute cool-down. Training intensity and duration progressively increased: weeks 1–2 at 14 m/min (~58% VO_2max) for 12–20 minutes; weeks 3–4 at 16 m/min (~64% VO_2max) for 22–30 minutes; weeks 5–6 at 18 m/min (~70% VO_2max) for 32–40 minutes; and weeks 7–8 at 20 m/min (~75% VO_2max) for 42–50 minutes (Paramita et al., 2022).

Forty-eight hours after the final exercise session to eliminate acute effects, animals were deeply anesthetized with ketamine (50 mg/kg) and xylazine (5 mg/kg). Gastrocnemius muscle samples were harvested, immediately frozen in liquid nitrogen, and stored at -80°C. Protein expression levels of RAF-1 and p-ERK1 were assessed using Western blot analysis with specific primary antibodies (Raf-1 sc-7267, p-ERK1/2 sc-16981-R) and β-actin

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.1.17]

as loading control. Data were analyzed using one-way ANOVA with LSD post hoc tests in SPSS version 29 and GraphPad Prism version 10.6, with statistical significance set at $P < 0.05$.

Results

Eight weeks of MICT significantly reduced blood glucose levels in diabetic trained rats compared with diabetic controls ($F(2,15) = 221.64$, $P = 0.001$, $\eta^2 = 0.967$). Body weight also decreased significantly in the MICT group relative to both healthy and diabetic control groups ($P = 0.001$).

Regarding MAPK pathway proteins, one-way ANOVA revealed significant differences among the three groups for RAF-1 expression ($F(2,15) = 183.06$, $P = 0.001$, $\eta^2 = 0.961$). Post hoc analysis showed that the MICT group had significantly higher RAF-1 protein levels compared with both healthy controls (mean difference = 0.45, $P = 0.001$) and diabetic controls (mean difference = 0.73, $P = 0.001$). Notably, the diabetic control group exhibited significantly lower RAF-1 expression than the healthy control group (mean difference = 0.28, $P = 0.001$), confirming diabetes-induced suppression of this anabolic signaling protein.

Similarly, p-ERK1 expression differed significantly among groups ($F(2,15) = 181.85$, $P = 0.001$, $\eta^2 = 0.960$). The MICT group demonstrated substantially higher p-ERK1 levels compared with healthy controls (mean difference = 0.43, $P = 0.001$) and diabetic controls (mean difference = 0.91, $P = 0.001$). Again, diabetic controls showed significantly lower p-ERK1 expression than healthy controls (mean difference = 0.48, $P = 0.001$). These findings indicate that eight weeks of MICT not only restored but actually increased MAPK signaling protein expression above healthy baseline levels.

Conclusion

This study demonstrates that eight weeks of moderate-intensity continuous training significantly upregulates RAF-1 and p-ERK1 protein expression in the gastrocnemius muscle of rats with type 2 diabetes, despite the persistence of diabetic pathophysiology. These findings suggest that MICT effectively activates the MAPK signaling pathway, which plays a crucial role in regulating skeletal muscle protein synthesis and maintaining muscle mass. The hierarchical RAF-ERK axis enables efficient transmission of environmental signals to the nucleus, coordinating processes such as cell growth, survival, and muscle mass regulation (Lavoie et al., 2020; Ng et al., 2024). The magnitude of effect sizes observed ($\eta^2 = 0.961$ for RAF-1; $\eta^2 = 0.960$ for p-ERK1) indicates that MICT has a robust impact on these molecular targets. Therefore, moderate-intensity continuous training may serve as an effective non-pharmacological intervention for improving metabolic status and enhancing skeletal muscle health in individuals with type 2 diabetes, acting through activation of anabolic signaling pathways compromised by the disease.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.1.17]

مجله علوم پزشکی فیض
دوره ۳۰، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت
صفحات: ۲۷-۱۷
Doi: 10.48307/FMSJ.2026.30.1.17
اصیل پژوهشی

تأثیر هشت هفته تمرین تداومی با شدت متوسط (*MICT*) بر بیان پروتئین‌های تنظیم‌کننده حجم عضلانی در مسیر سیگنالینگ *MAPK* در عضله اسکلتی رت‌های نر ویستار مبتلا به دیابت نوع ۲

ملیحه بوند [۱]، الهه حیدرنیا [۱*]، مهرزاد مقدسی [۱*]

[۱] گروه علوم ورزشی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۰۸/۳ **اصلاح مقاله:** ۱۴۰۴/۰۹/۱۰ **پذیرش مقاله:** ۱۴۰۴/۰۹/۱۰

چکیده

زمینه و هدف: دیابت نوع ۲ به‌عنوان یک استرس پاتولوژیک می‌تواند موجب اختلال در عملکرد مسیرهای سیگنالینگ سلولی کلیدی در عضلات اسکلتی شود. در مقابل، تمرینات ورزشی هوازی به‌عنوان یک استرس فیزیولوژیک قادرند در تعدیل این اختلالات نقش داشته باشند. از این‌رو، هدف از پژوهش حاضر تعیین تأثیر هشت هفته تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) بر بیان پروتئین‌های تنظیم‌کننده حجم عضلانی در مسیر سیگنالینگ MAPK در عضله دوقلوی رت‌های نر ویستار مبتلا به دیابت نوع ۲ بود.

روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۱۸ سر رت نر انتخاب شدند. تعداد ۱۲ سر از رت‌ها با استفاده از رژیم پرچرب (۶۰ درصد کالری از چربی) به همراه تزریق استرپتوزوتوسین (۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و نیکوتین‌آمید (۱۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به مدل دیابت نوع ۲ مبتلا شدند و سپس به‌صورت تصادفی به دو گروه دیابتی تمرین (MICT) و دیابتی کنترل (هر گروه ۶ سر) تقسیم شدند. علاوه بر این، یک گروه کنترل سالم (۶ سر) نیز در نظر گرفته شد. پروتکل تمرینی به مدت ۸ هفته، پنج جلسه در هفته و به‌صورت تدریجی با افزایش بار اجرا گردید. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، نمونه‌های عضله دوقلو برداشت شد و میزان پروتئین‌ها با روش وسترن بلات (Western blot) اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: سطوح بیان پروتئین‌های RAF-1 (η^2=۰/۹۶۱ ؛P=۰/۰۰۱ ؛F(۲،۱۵)=۱۸۳/۰۶) و p-ERK1 (η^2=۰/۹۶۰ ؛P=۰/۰۰۱ ؛F(۲،۱۵)=۱۸۱/۸۵) در گروه تمرین MICT به‌طور معناداری نسبت به هر دو گروه کنترل دیابتی و کنترل سالم افزایش یافت. در مقابل، کاهش معناداری در سطوح قند خون به دنبال انجام پروتکل MICT مشاهده شد (η^2=۰/۹۶۷ ؛P=۰/۰۰۱ ؛F=(۲،۱۵)=۲۲۱/۶۴).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد افزایش بیان پروتئین‌های RAF-1 و p-ERK1 پس از ۸ هفته تمرین MICT بیانگر فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ MAPK و مشارکت آن در فرایندهای مرتبط با سنتز پروتئین عضلانی است. بنابراین، تمرین تداومی با شدت متوسط می‌تواند به‌عنوان یک مداخله غیردارویی مؤثر در بهبود وضعیت متابولیک و ارتقای سلامت عضلانی در مبتلایان به دیابت نوع ۲ مورد استفاده قرار گیرد.

کلیدواژه‌ها: تمرین تداومی با شدت متوسط، دیابت نوع ۲، مسیرMAPK ، عضله اسکلتی

*نویسنده مسئول: **الهه حیدرنیا** پست الکترونیک:heidarnia.elaheh@iau.ac.ir
آدرس: گروه علوم ورزشی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]
[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.1.17]

مقدمه

دیابت نوع ۲ دارای منشأ چندعاملی بوده و حاصل تعامل پیچیده عوامل ژنتیکی و محیطی است [۱]. مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک اصلی در بروز این بیماری شامل نقص در ترشح انسولین و مقاومت به انسولین در بافت‌های محیطی می‌باشد [۲,۳]. اختلال عملکرد سلول‌های β پانکراس منجر به کاهش ترشح انسولین شده و در نهایت توانایی بدن در حفظ هموستاز فیزیولوژیک گلوکز را مختل می‌سازد [۴,۵]. در این میان، مسیرهای سیگنالینگ متعددی در پاتوژنز، پیشرفت و بروز عوارض دیابت نوع ۲ نقش کلیدی ایفا می‌کنند. از منظر پاتولوژیک، مقاومت به انسولین و متعاقب آن کمبود انسولین ناشی از آسیب سلول‌های β پانکراس، دو ویژگی بنیادین دیابت نوع ۲ محسوب می‌شوند که تعامل متغیر آن‌ها به پیچیدگی تظاهرات بالینی و ناهمگونی بیماران مبتلا منجر می‌گردد [۶].

مسیرهای سیگنالینگ MAPK شامل سه زیرگروه اصلی هستند [۷, ۸]. هورمون‌ها، فاکتورهای رشد نظیر انسولین و-IGF 1 و سایر عوامل مرتبط به‌عنوان فعال‌کننده‌های این مسیر شناسایی شده‌اند [۹]. این مسیر علاوه بر مؤلفه‌هایRAS-RAF ، شامل دو کیناز کلیدی دیگر یعنی MEK و ERK (کیناز تنظیم‌شونده توسط سیگنال خارج‌سلولی) می‌باشد. RAF کیناز به‌عنوان یک واسطه مرکزی در مسیر MAPK، نقش اساسی در فعال‌سازی آبشاری اهداف پایین‌دستی از جمله MEK و در نهایت ERK ایفا می‌کند. این مسیر مجموعه‌ای از فرآیندهای سلولی و فیزیولوژیک نظیر رشد ارگانیسم، تنظیم چرخه سلولی، تکثیر و تمایز سلولی، بقا و مرگ سلولی، التهاب و آپوپتوز را کنترل می‌نماید [۱۰]. شواهد نشان می‌دهد که فعالیت مسیرهای MAPK در بافت‌های متابولیک مختلف طی پیشرفت دیابت نوع ۲ دستخوش تغییر شده و در تعیین سرنوشت سلول‌های عضلانی نقش مهمی دارد [۹].

کینازهای مسیر MAPK، به‌ویژه محور Raf/ERK، به‌عنوان یک مسیر سیگنالینگ هیپرتروفیک مهم در عضله اسکلتی شناخته می‌شوند که می‌تواند در پاسخ به محرک‌های سیستمیک نظیر IGF-1 و انسولین و همچنین محرک‌های موضعی مانند انقباض عضلانی فعال گردد. فعال‌سازی مسیر MAPK (Ras/Raf/MEK/ERK)، به‌ویژه ERK، منجر به انتقال این سیگنال از سیتوپلاسم به هسته سلول می‌شود [۱۱] و از این طریق مجموعه‌ای از سوبستراهای هسته‌ای نظیر فاکتورهای رونویسی Elk-1، c-Myc، c-Jun و c-Fos را تنظیم می‌کند که مبنای مولکولی سازگاری عضله اسکلتی با ورزش را تشکیل می‌دهند [۱۲]. از آنجا که مسیر ERK در تنظیم رونویسی ژنی و سنتز پروتئین نقش دارد، افزایش فعالیت آن می‌تواند یکی از مکانیسم‌های احتمالی اثر تمرینات ورزشی بر ارتقای بیان ژن‌های اختصاصی عضله باشد [۱۳]. همچنین، فاکتورهای رشد به‌ویژه انسولین و IGF-1 در فرآیندهای تکثیر و تمایز سلول‌های میوژنیک عمدتاً از طریق تعامل میان مسیرهای ERK1/2 و Akt/mTORایفای نقش می‌کنند [۱۲].

از سوی دیگر، فعالیت بدنی همچنان یکی از راهبردهای اساسی در افزایش برداشت گلوکز توسط عضله اسکلتی، حفظ یا بهبود سلامت عضلانی و مقابله با مقاومت به انسولین محسوب می‌شود [۱۴, ۱۵]. انواع مختلف تمرینات ورزشی می‌توانند در بیماران مبتلا به دیابت، علاوه بر بهبود کنترل گلوکز، به‌عنوان راهکاری مؤثر در پیشگیری و کاهش آتروفی عضلانی مطرح باشند [۱۶]. تمرینات ورزشی با تحریک سنتز پروتئین عضلانی، موجب افزایش توده عضلانی و کاهش چربی بدن شده و از نفوذ لیپیدها به بافت عضله جلوگیری می‌کنند [۱۷, ۱۸]. تمرینات تداومی با شدت متوسط (MICT) نیز با افزایش ظرفیت قلبی–عروقی، ایجاد هیپرتروفی عضلانی و افزایش تراکم استخوان همراه بوده و به‌عنوان جایگزینی مناسب برای تمرینات تداومی سنتی معرفی شده‌اند [۱۹].

در مطالعه‌ای، خداوردی و همکاران اثر هشت هفته تمرین مقاومتی بر محتوای پروتئین RAF-1 در عضله اکستانسور دیجیتوروم لانگوس (EDL) در موش‌های صحرایی پیر را بررسی کردند. برنامه تمرینی شامل سه جلسه در هفته طی هشت هفته بود و نتایج نشان داد که این مداخله منجر به افزایش معنی‌دار محتوای پروتئین RAF-1 در عضله EDL گردید [۲۰]. در مطالعه‌ای دیگر، اثر تمرین هوازی بر بیان ژن ERK در بافت عضلانی موش صحرایی بررسی شد. پروتکل تمرینی شامل ۴ هفته تمرین MICT با ۵ جلسه در هفته بود و نتایج نشان داد که این نوع تمرین موجب کاهش معنی‌دار بیان ژن ERK در بافت عضلانی شد [۲۱].

تخریب و آتروفی عضلات اسکلتی مرتبط با دیابت نوع ۲ یک چالش بالینی مهم محسوب می‌شود که به‌طور قابل توجهی سلامت متابولیک و کیفیت زندگی بیماران را تحت تأثیر قرار می‌دهد. درک مکانیسم‌های مولکولی تنظیم‌کننده هموستاز پروتئین عضله، به‌ویژه در شرایط پاتولوژیک دیابت، از اهمیت اساسی برخوردار است. مسیر سیگنالینگ MAPK به‌طور مستقیم با مسیرهای اصلی آنابولیک و کاتابولیک در تعامل است. با وجود شواهد موجود درباره اثرات کلی تمرینات MICT بر حساسیت به انسولین، داده‌های مستقیمی در خصوص اثر پروتکل‌های استاندارد تمرینی بر تغییرات کمی پروتئین‌های کلیدی این مسیر، شامل RAF1 و فرم فسفریله ERK1/2، در بافت عضله اسکلتی، به‌ویژه عضله دوقلوی رت‌های نر ویستار مبتلا به دیابت نوع ۲، محدود می‌باشد. این خلأ پژوهشی، ضرورت انجام مطالعه حاضر را توجیه می‌نماید. بنابراین، هدف این مطالعه تعیین اثر هشت هفته تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) بر محتوای پروتئین‌های کلیدی مسیر سیگنالینگ MAPK(شامل RAF1 و ERK1/2 فسفریله) در عضله اسکلتی رت‌های نر ویستار مبتلا به دیابت نوع ۲ است تا داده‌های

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.1.17]

مولکولی دقیق جهت توسعه مداخلات ورزشی هدفمند و بهبود عملکرد عضلانی در این جمعیت فراهم گردد.

روش‌ها

نمونه و شرایط آزمایشگاهی

این مطالعه به‌صورت یک پژوهش تجربی با طراحی کنترل‌شده در شرایط آزمایشگاهی انجام شد. بدین منظور، ۱۸ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار با میانگین وزن اولیه ۱۸۰±۳۰ گرم از مرکز تولید حیوانات آزمایشگاهی (انستیتو پاستور ایران/سازمان رازی) تهیه و به بخش نگهداری حیوانات منتقل شدند. حیوانات به‌صورت جفتی در قفس‌های استاندارد پلی‌کربنات و تحت شرایط کاملاً کنترل‌شده محیطی شامل دمای ۲۲±۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵۵ تا ۶۰ درصد و چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند تا ریتم شبانه‌روزی آن‌ها حفظ گردد.

پیش از آغاز مداخله، تحلیل توان آماری (Power Analysis) با استفاده از نرم‌افزار G*Power (نسخه ۳.۱.۹.۷) و بر اساس طراحی سه‌گروهی (کنترل سالم، کنترل دیابتی و تمرین دیابتی) با حجم نمونه کلی ۱۸ موش در هر گروه ۶ موش، سطح معناداری ۰/۰۵ و اندازه اثر بزرگ (f=۰/۸) انجام شد. نتایج نشان داد که توان آماری مطالعه (1-β) بیش از ۹۰ درصد بوده و حجم نمونه برای شناسایی اثرات معنادار کافی است.

القای دیابت نوع ۲

برای ایجاد مدل تجربی دیابت ملیتوس نوع ۲، از روش ترکیبی رژیم غذایی پرچرب (HFD) و تزریق دوز پایین استرپتوزوتوسین (STZ) استفاده شد. پس از یک دوره سازگاری، موش‌ها به مدت ۴ هفته با رژیم غذایی پرکالریک پرچرب) شامل ۶۰ درصد کالری از چربی، متشکل از پودر غذای استاندارد (۳۶۵ گرم/کیلوگرم)، چربی گوسفندی تصفیه‌شده (۳۱۰ گرم/کیلوگرم)، مخلوط ویتامین–مینرال (۶۰ گرم/کیلوگرم)، -DLمتیونین (۳ گرم/کیلوگرم)، پودر مخمر (۱ گرم/کیلوگرم) و کلرید سدیم (۱ گرم/کیلوگرم) (تغذیه شدند تا مقاومت به انسولین ناشی از چاقی القا شود و میانگین وزن آن‌ها به ۲۸۰±۲۰ گرم برسد.

سپس مدل دیابت نوع ۲ با تزریق درون‌صفاقی نیکوتین‌آمید (۱۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) به‌عنوان مهارکننده نسبی آنزیم PARPجهت حفاظت جزئی از سلول‌های بتای پانکراس و متعاقب آن، پس از ۱۵ دقیقه، تزریق یک دوز واحد استرپتوزوتوسین (۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، حل‌شده در بافر سیترات ۱/۰ مولار با pH=4/5) القا گردید. ۷۲ ساعت پس از تزریق، گلوکز خون ناشتا (FBG) از خون مویرگی دم با دستگاه گلوکومتر Accu-Chek (آلمان) اندازه‌گیری شد. موش‌هایی با سطح گلوکز ناشتا بین ۱۲۶ تا ۲۶۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر به‌عنوان مدل موفق دیابت نوع ۲ وارد مطالعه شدند [۲۲].

در نهایت، ۱۲ سر موش دیابتی به‌صورت تصادفی به دو گروه شامل گروه تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT دیابتی، n=6) و گروه کنترل دیابتی بدون تمرین (n=6) تقسیم شدند. علاوه بر این، یک گروه کنترل سالم (n=6) نیز در نظر گرفته شد.

برنامه تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT)

به‌منظور تعیین سرعت بهینه تمرین، از یک گروه پایلوت شامل ۴ سر موش دیابتی استفاده شد که یک هفته زودتر از اجرای پروتکل اصلی تحت آزمون حداکثر سرعت تردمیل قرار گرفتند. آزمون با سرعت ۵ متر/دقیقه آغاز و هر ۳ دقیقه به میزان ۵ متر/دقیقه افزایش یافت تا رسیدن به مرحله خستگی (چسبیدن حیوان به انتهای تردمیل). سرعت نهایی به‌عنوان حداکثر سرعت ثبت شد [۲۳].

پروتکل MICT با شدت ۵۰ تا ۷۵ درصد VO_2max به مدت ۸ هفته و شامل ۵ جلسه در هفته اجرا گردید. هر جلسه شامل سه بخش بود: ۵ دقیقه گرم‌کردن با سرعت ۱۰ متر/دقیقه (حدود ۴۰ درصد VO_2max)، فاز اصلی تمرین و ۵ دقیقه سردکردن با همان شدت گرم‌کردن.

طراحی تمرین به‌صورت تدریجی و مبتنی بر اصل اضافه‌بار انجام شد. در هفته‌های ۱ و ۲، شدت فاز اصلی ۱۴ متر/دقیقه (حدود ۵۸ درصد VO_2max) بود و مدت آن از ۱۲ دقیقه در روز اول به‌صورت افزایشی تا ۲۰ دقیقه در روز پنجم رسید. در هفته‌های ۳ و ۴، شدت به ۱۶ متر/دقیقه (۶۴ درصدVO_2max) افزایش یافت و مدت زمان از ۲۲ تا ۳۰ دقیقه افزایش پیدا کرد. در هفته‌های ۵ و ۶، شدت به ۱۸ متر/دقیقه (۷۰ درصدVO_2max) و مدت به ۳۲ تا ۴۰ دقیقه رسید. در نهایت، در هفته‌های ۷ و ۸ شدت تمرین ۲۰ متر/دقیقه (۷۵ درصدVO_2max) و مدت زمان از ۴۲ تا ۵۰ دقیقه تنظیم شد [۲۴].

بافت‌برداری

برای حذف اثرات حاد آخرین جلسه تمرینی و کاهش عوامل مخدوش‌کننده ناشی از استرس، نمونه‌برداری ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین انجام شد. بیهوشی با تزریق داخل صفاقی ترکیب کتامین هیدروکلراید (۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) انجام گرفت. پس از تأیید عمق بیهوشی، عضله گاستروکنمیوس (دوقلو) به‌صورت استریل استخراج شد. نمونه‌ها با سرم فیزیولوژیک سرد (0.9% NaCl) شست‌وشو داده شده و برای حذف خون و بقایای بافتی آماده شدند. سپس جهت حفظ یکپارچگی پروتئینی، بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد و در دمای ۸۰– درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

وسترن بلات

نمونه‌های عضلانی در بافر لیز سرد حاوی مهارکننده‌های پروتئاز و فسفاتاز همگن‌سازی و سپس با سرعت ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شدند. غلظت پروتئین با روش برادفورد و با استفاده از استاندارد BSA (0.125 تا ۱mg/ml) تعیین گردید.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.1.17]

مقادیر مساوی پروتئین (۳۰ میکروگرم) در بافر نمونه حاوی β-مرکاپتواتانول دناتوره و بر روی ژل SDS-PAGE با ولتاژ ۱۲۰ ولت الکتروفورز شدند. انتقال پروتئین‌ها به غشای PVDF فعال‌شده با متانول با جریان ۳۵۰ میلی‌آمپر به مدت ۹۰ دقیقه انجام شد. غشاها در محلول ۵٪ BSA در TBST به مدت ۲ ساعت بلوکه شدند.

سپس غشاها با آنتی‌بادی‌های اولیه β-Actin (sc-47778)، Raf-1 (sc-7267) و p-ERK1/2 (sc-16981-R) به‌صورت اختصاصی انکوبه شدند و در ادامه با آنتی‌بادی ثانویه کونژوگه با HRP (1:10000) واکنش داده شدند. آشکارسازی سیگنال‌ها با استفاده از سیستم ECL انجام و شدت باندها با نرم‌افزار ImageJ کمی‌سازی شد.

محاسبات آماری

نرمال بودن داده‌ها با آزمون شاپیرو–ویلک بررسی شد. سپس تحلیل داده‌ها با رویکرد بیزین (Bayesian ANOVA) و در ادامه آنالیز واریانس یک‌طرفه انجام گرفت. در صورت معنی‌داری، آزمون تعقیبی LSD به‌کار گرفته شد. تحلیل‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۹ و GraphPad Prism نسخه ۱۰/۶ انجام شد و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی

کلیه حیوانات در طول مطالعه دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد داشتند و تمامی مراحل مطابق با اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی و با تأیید کمیته اخلاق ملی ایران با کد IR.US.PSYEDU.REC.1404.042 انجام شد.

نتایج

نتایج تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر برای بررسی تغییرات وزن (گرم) نشان داد که اثر اصلی عامل زمان از نظر آماری معنادار است (F=(۲،۱۵)=۷۶۸/۳۱ ؛P=۰/۰۰۱ ؛η^2=۰/۹۸۱) (جدول-۱). علاوه بر این، اثر اصلی عامل گروه نیز معنادار بود (F=(۲،۱۵)=۱۶۲/۰۵ ؛P=۰/۰۰۱ ؛η^2=۰/۹۰۹) (جدول-۱). از طرفی، اثر متقابل معنادار بین زمان و گروه گزارش شد (۰/۹۵۶= η^2 ؛P=۰/۰۰۱ ؛F=(۲،۱۵)=۷۵/۱۴) (جدول–۱). نتایج آزمون تعقیبی LSD نشان داد که وزن (گرم) گروه سالم کمتر از گروه دیابتی بود (P=۰/۰۰۱) (شکل ۱، A). در مقابل، وزن گروه تمرین دیابتی کمتر از گروه سالم و گروه دیابتی بود (P=۰/۰۰۱) (شکل–۱، A). بررسی پس‌آزمون‌ها نسبت به پیش‌آزمون‌های از طریق آزمون آماری t–وابسته برای هر گروه تفاوت معناداری را در گروه‌های کنترل سالم (P=۰/۰۰۱) و کنترل دیابتی نشان داد (P=۰/۰۰۱) (شکل–۱، A).

تحلیل داده‌های مربوط به قند خون (mg/dl) نیز با استفاده از آنالیز واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر بررسی شد و یافته‌ها یک اثر اصلی معنادار برای عامل زمان را نشان داد (η^2=۰/۶۸۹ ؛ P=۰/۰۰۱؛ F=(۲،۱۵)=۳۳/۲۲) (جدول–۱). علاوه بر این، اثر اصلی عامل گروه نیز معنادار بود (η^2=۰/۹۶۷ ؛ P=۰/۰۰۱؛ F=(۲،۱۵)=۲۲۱/۶۴) (جدول–۱). از طرفی، اثر متقابل معنادار بین زمان و گروه بود (η^2=۰/۸۹۲ ؛ P=۰/۰۰۱؛ F=(۲،۱۵)=۶۲/۰۷) (جدول ۱). نتایج آزمون تعقیبی LSD نشان داد که سطح قند خون (mg/dl) در گروه دیابتی و تمرین دیابتی به طور معناداری بالاتر از گروه سالم بود (P=۰/۰۰۱) (شکل ۱، B)؛ در مقابل، گروه تمرین دیابتی کاهش معناداری را در مقایسه با گروه دیابتی نشان داد (P=۰/۰۰۱) (شکل-۱، B). بررسی پس‌آزمون‌ها نسبت به پیش‌آزمون‌های از طریق آزمون آماری t–وابسته برای هر گروه تفاوت معناداری را در گروه‌های کنترل دیابتی (P=۰/۰۰۱) و تمرین دیابتی نشان داد (P=۰/۰۲) (شکل–۱، B).

جدول–۱. آمار توصیفی و نتایج آزمون آزمون اندازه‌گیری مکرر برای متغیرهای وزن (گرم) و قند خون (mg/dl)

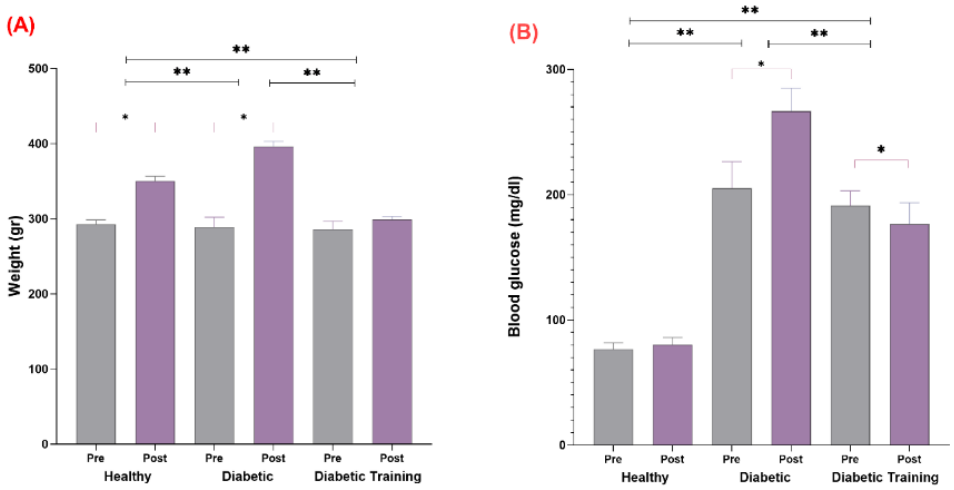
متغیر	گروه	میانگین	انحراف استاندارد	منبع	مقدار F	Sig	η^2
وزن (گرم) پیش‌آزمون	سالم	۲۹۲/۶۶	۵/۸۹	زمان	۷۶۸/۳۱	۰/۰۰۱	۰/۹۸۱
	دیابتی	۲۸۸/۹۰	۱۳/۰۷				
	تمرین دیابتی	۲۸۶/۲۵	۱۰/۵۷	گروه	۱۶۲/۰۵	۰/۰۰۱	۰/۹۰۹
وزن (گرم) پس‌آزمون	سالم	۳۵۰/۴۶	۶/۳۷				
	دیابتی	۳۹۶/۱۶	۷/۰۳	زمان×گروه	۷۵/۱۴	۰/۰۰۱	۰/۹۵۶
	تمرین دیابتی	۲۹۹/۱۶	۴/۰۰				
قند خون (ml/dl) پیش‌آزمون	سالم	۷۶/۶۶	۵/۰۸	زمان	۳۳/۲۲	۰/۰۰۱	۰/۶۸۹
	دیابتی	۲۰۵/۲۵	۲۱/۱۰				
	تمرین دیابتی	۱۹۱/۲۵	۱۱/۸۵	گروه	۲۲۱/۶۴	۰/۰۰۱	۰/۹۶۷
قند خون (ml/dl) پس‌آزمون	سالم	۸۰/۳۳	۵/۷۱				
	دیابتی	۲۶۶/۷۵	۱۸/۳۲	زمان×گروه	۶۲/۰۷	۰/۰۰۱	۰/۸۹۲
	تمرین دیابتی	۱۷۶/۵۰	۱۷/۱۶				

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

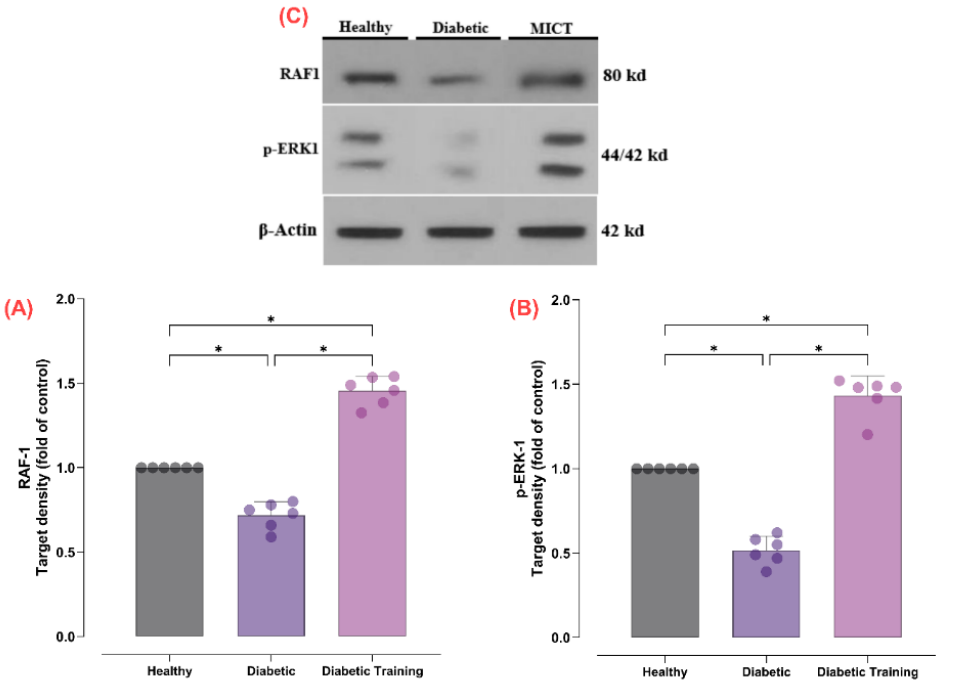
[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.1.17]

نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که میانگین سطوح بیان پروتئین RAF-1 به طور معناداری بین سه گروه مورد مطالعه متفاوت است (Bysain Factor=۵۱۹۰۰۰؛ η^2 =۰/۹۶۱؛ P=۰/۰۰۱؛ F(۱۵،۲)=۱۸۳/۰۶) (شکل A۲ و C)؛ آزمون تعقیبی LSD برای مقایسه جفت‌گروه‌ها نشان داد که گروه MICT به طور معناداری دارای سطوح بیان پروتئین بالاتر RAF-1 در مقایسه با گروه کنترل سالم (P=۰/۰۰۱؛ MD=۰/۴۵) و نیز در مقایسه با گروه کنترل دیابتی (P=۰/۰۰۱؛ MD=۰/۷۳) بود (شکل A۲ و C). علاوه بر این، گروه کنترل دیابتی به طور معناداری سطوح بیان پروتئین پایین‌تری از RAF1 را نسبت به گروه کنترل سالم نشان داد (p=۰/۰۰۱؛ MD=۰/۲۸) (شکل A۲ و C).

نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که میانگین سطوح بیان پروتئین p-ERK1 به طور معناداری بین سه گروه مورد مطالعه متفاوت است (Bysain Factor=۴۹۶۰۰۰؛ η^2 =۰/۹۶۰؛ P=۰/۰۰۱؛ F(۱۵،۲)=۱۸۱/۸۵) (شکل B۲ و C)؛ آزمون تعقیبی LSD برای مقایسه جفت‌گروه‌ها نشان داد که گروه MICT به طور معناداری دارای سطوح بیان پروتئین بالاتر p-ERK1 در مقایسه با گروه کنترل سالم (P=۰/۰۰۱؛ MD=۰/۴۳) و نیز در مقایسه با گروه کنترل دیابتی (P=۰/۰۰۱؛ MD=۰/۹۱) بود (شکل B۲ و C). علاوه بر این، گروه کنترل دیابتی به طور معناداری سطوح بیان پروتئین پایین‌تری از p-ERK1 را نسبت به گروه کنترل سالم نشان داد (P=۰/۰۰۱؛ MD=۰/۴۸) (شکل B۲ و C).



شکل-۱. میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای (A) وزن (گرم) و (B) قند خون (mg/dl) در گروه‌های مورد مطالعه
(*وجود تفاوت معنادار بین پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون از طریق آزمون t-وابسته) (**وجود تفاوت بین گروهی معنادار از طریق آزمون LSD)



شکل-۲. میانگین و انحراف معیار متغیرهای تحقیق و تصاویر وسترن‌بلات در گروه‌های مختلف. (A). میانگین و انحراف معیار محتوای پروتئین RAF1 (B).
میانگین و انحراف معیار محتوای پروتئین p-ERK1 (C). تصاویر وسترن بلات مرتبط با متغیرهای تحقیق (*وجود تفاوت معنادار بین گروه‌ها)

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.1.17]

بحث

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که اجرای هشت هفته تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) منجر به کاهش معنادار وزن بدن و سطح گلوکز خون در رت‌های دیابتی شد. از سوی دیگر، در گروه دیابتی کاهش قابل‌توجهی در بیان پروتئین‌های RAF-1 و p-ERK1 مشاهده گردید، در حالی که مداخله تمرینی MICT موجب افزایش معنادار این دو پروتئین در عضله اسکلتی دوقلو شد.

مسیرهای سیگنالینگ MAPK از جمله مسیرهای کلیدی در تنظیم فرآیندهای سلولی مرتبط با بروز و پیشرفت بیماری‌های پیچیده‌ای نظیر دیابت نوع ۲ محسوب می‌شوند [۲۵]. اگرچه اثرات سودمند تمرینات MICT بر بهبود وضعیت متابولیک در بیماران مبتلا به دیابت و چاقی به‌خوبی مستند شده است، اما درک دقیق‌تر از سازوکارهای مولکولی این اثرات همچنان برای بهینه‌سازی مداخلات ورزشی ضروری است [۲۶]. در این راستا، عزیزی و همکاران نشان دادند که اجرای هشت هفته تمرین هوازی تداومی با شدت ۶۰ تا ۷۵ درصد VO_2max منجر به کاهش معنی‌دار قند خون در موش‌های دیابتی ویستار می‌شود، هرچند تغییرات وزن در آن مطالعه معنادار نبود [۲۷]. همچنین، گلپسندی و همکاران گزارش کردند که هم تمرین HIIT و هم MICT طی هشت هفته موجب کاهش گلوکز خون، انسولین و مقاومت به انسولین در رت‌های دیابتی می‌شود [۲۸]. یافته‌های پژوهش حاضر با این مطالعات همسو بوده و نقش تعدیل‌کننده تمرینات هوازی به‌ویژه نوع تداومی را در بهبود شاخص‌های گلیسمی تأیید می‌کند. به نظر می‌رسد مدت زمان نسبتاً طولانی (۸ هفته) و ماهیت تدریجی پروتکل تمرینی از عوامل مؤثر در ایجاد این سازگاری‌های متابولیک باشد. با این حال، تفاوت در شدت، حجم و طراحی پروتکل‌های تمرینی می‌تواند به نتایج متفاوت منجر شود و ضرورت شخصی‌سازی برنامه‌های ورزشی بر اساس شرایط فیزیولوژیک و بالینی بیماران دیابتی را برجسته می‌سازد.

در زمینه مسیر RAF-1، محمدیاری و همکاران [۲۹] نشان دادند که دیابت موجب کاهش بیان این پروتئین در بافت قلبی موش‌های صحرایی می‌شود، در حالی که اجرای ۸ هفته تمرین هوازی منجر به افزایش معنادار RAF-1 گردید. نتایج مطالعه حاضر نیز با این یافته‌ها همسو بوده و نشان داد که تمرین MICT موجب افزایش بیان RAF-1 در عضله اسکلتی دوقلو در مدل دیابت نوع ۲ می‌شود. این همسویی می‌تواند ناشی از مشابهت در مدل حیوانی و مدت زمان تمرین باشد. با این وجود، تفاوت در بافت مورد بررسی (قلب در مطالعه مذکور در مقابل عضله اسکلتی در مطالعه حاضر) و روش سنجش (Real-Time PCR در مقابل وسترن‌بلات) از جمله عوامل مهم در تمایز روش‌شناختی دو مطالعه محسوب می‌شود.

همچنین، خداوردی و همکاران [۳۰] نشان دادند که هشت هفته تمرین مقاومتی موجب افزایش معنی‌دار RAF-1 در عضله EDL در موش‌های پیر می‌شود. این یافته‌ها با نتایج مطالعه حاضر هم‌راستا بوده و نشان می‌دهد که صرف‌نظر از نوع تمرین (هوازی یا مقاومتی)، تحریک‌های تمرینی ساختارمند می‌توانند موجب فعال‌سازی مسیر RAF-1 در عضله اسکلتی شوند. اگرچه تفاوت‌هایی از نظر نوع تمرین، سن آزمودنی‌ها و عضله مورد بررسی وجود دارد، اما هم‌گرایی نتایج بر نقش محوری تمرین در تعدیل این مسیر سیگنالینگ دلالت دارد. افزون بر این، استفاده از روش وسترن‌بلات در هر دو مطالعه، قابلیت مقایسه نسبی یافته‌ها را تقویت می‌کند.

در مقابل، وفایی و همکاران گزارش کردند که چهار هفته تمرین MICT موجب کاهش بیان ژن ERK در عضله اسکلتی موش‌ها می‌شود [۲۱]. این یافته با نتایج مطالعه حاضر که افزایش p-ERK1 پس از ۸ هفته تمرین را نشان داد، همخوانی ندارد. به نظر می‌رسد تفاوت در مدت‌زمان مداخله تمرینی (۴ در برابر ۸ هفته)، یکی از عوامل کلیدی در بروز این اختلاف باشد. علاوه بر آن، تفاوت در سطح اندازه‌گیری (بیان ژن در مقابل پروتئین فسفریله) و مدل‌های تجربی مورد استفاده نیز می‌تواند در این ناهمخوانی نقش داشته باشد. در مجموع، یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که پاسخ مسیر ERK به تمرین احتمالاً وابسته به مدت و شدت تحریک تمرینی است و سازگاری‌های بلندمدت می‌توانند به فعال‌سازی این مسیر منجر شوند.

مسیر RAF/ERK به‌عنوان یکی از اجزای اصلی شبکه MAPK، نقش حیاتی در انتقال و یکپارچه‌سازی سیگنال‌های رشد و سازگاری سلولی ایفا می‌کند [۳۱]. تعامل دقیق بین RAF و ERK یک محور تنظیمی سلسله‌مراتبی ایجاد می‌کند که در آن RAF به‌عنوان آغازگر مسیر و ERK به‌عنوان اجراکننده پاسخ‌های پایین‌دستی عمل می‌کند. این هماهنگی سیگنالینگ امکان انتقال مؤثر پیام‌های محیطی به هسته سلول و تنظیم فرآیندهایی نظیر رشد، بقای سلولی و تنظیم توده عضلانی را فراهم می‌سازد [۳۴-۳۲].

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان داد که ۸ هفته تمرین MICT، علی‌رغم وجود شرایط دیابتی، موجب افزایش معنادار بیان پروتئین‌های RAF-1 و p-ERK1 در عضله اسکلتی دوقلو می‌شود. این نتایج بیانگر آن است که MICT می‌تواند مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با حفظ و بهبود توده عضلانی را فعال سازد و به‌عنوان یک راهبرد غیردارویی مؤثر در کنار کنترل متابولیک، در بهبود وضعیت آنابولیک عضله در مبتلایان به دیابت نوع ۲ مورد توجه قرار گیرد.

تشکر و قدردانی: این پژوهش حاصل بخشی از تلاش‌های انجام‌شده در قالب رساله دکتری می‌باشد. بدین‌وسیله از تمامی افرادی که در انجام، جمع‌آوری داده‌ها و پیشبرد این

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.1.17]

مطالعه همکاری داشته‌اند، صمیمانه قدردانی و تشکر به‌عمل می‌آید.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Mizukami H, Kudoh K. Diversity of pathophysiology in type 2 diabetes shown by islet pathology. J Diabetes Investig. 2022;13(1):6-13. doi:10.1111/jdi.13679 PMid:34562302 PMCid:PMC8756316
2. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, Boyko EJ, Vollset SE, Smith AE, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2023;402(10397):203-34. doi:10.1016/S0140-6736(23)01301-6 PMid:37356446 PMCid:PMC10364581
3. Zhou B, Rayner AW, Gregg EW, Sheffer KE, Carrillo-Larco RM, Bennett JE, et al. Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. Lancet. 2024;404(10467):2077-93. doi:10.1016/S0140-6736(24)02317-1 PMid:39549716 PMCid:PMC7616842
4. Młynarska E, Czarnik W, Dzieża N, Jędraszak W, Majchrowicz G, Prusinowski F, et al. Type 2 Diabetes Mellitus: New Pathogenetic Mechanisms, Treatment and the Most Important Complications. Int J Mol Sci. 2025; 26(3). doi:10.3390/ijms26031094 PMid:39940862 PMCid:PMC11817707
5. Ghimire N, Welch M, Secunda C, Fink A, Lawan A. Mitogen-Activated Protein Kinase Phosphatase-2 Deletion Promotes Hyperglycemia and Susceptibility to Streptozotocin-Induced Diabetes in Female Mice In Vivo. Cells. 2025; 14(4):261. doi:10.3390/cells14040261 PMid:39996734 PMCid:PMC11853640
6. Ahmad E, Lim S, Lamptey R, Webb DR, Davies MJ. Type 2 diabetes. Lancet. 2022; 400(10365):1803-20. doi:10.1016/S0140-6736(22)01655-5 PMid:36332637
7. Donohoe F, Wilkinson M, Baxter E, Brennan DJ. Mitogen-activated protein kinase (MAPK) and obesity-related cancer. Int J Mol Sci. 2020;21(4):1241. doi:10.3390/ijms21041241 PMid:32069845 PMCid:PMC7072904
8. Canovas B, Nebreda AR. Diversity and versatility of p38 kinase signalling in health and disease. Nat Rev Mol Cell Biol. 2021;22(5):346-66. doi:10.1038/s41580-020-00322-w PMid:33504982 PMCid:PMC7838852
9. Cao R, Tian H, Zhang Y, Liu G, Xu H, Rao G, et al. Signaling pathways and intervention for therapy of type 2 diabetes mellitus. MedComm. 2023; 4(3):e283. doi:10.1002/mco2.283 PMid:37303813 PMCid:PMC10248034
10. Bahar ME, Kim HJ, Kim DR. Targeting the RAS/RAF/MAPK pathway for cancer therapy: from mechanism to clinical studies. Signal Transduct Target Ther. 2023;8(1):455. doi:10.1038/s41392-023-01705-z PMid:38105263 PMCid:PMC10725898
11. Gallo S, Vitacolonna A, Bonzano A, Comoglio P, Crepaldi T. ERK: A Key Player in the Pathophysiology of Cardiac Hypertrophy. Int J Mol Sci. 2019; 20(9): 2164. doi:10.3390/ijms20092164 PMid:31052420 PMCid:PMC6539093
12. Taylor LW, Wilborn CD, Kreider RB, Willoughby DS. Effects of Resistance Exercise Intensity on Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2 Mitogen-Activated Protein Kinase Activation in Men. J Strength Cond Res. 2012;26(3). doi:10.1519/JSC.0b013e318242f92d PMid:22343976
13. Widegren U, Wretman C, Lionikas A, Hedin G, Henriksson J. Influence of exercise intensity on ERK/MAP kinase signalling in human skeletal muscle. Pflugers Arch. 2000;441(2):317-22. doi:10.1007/s004240000417 PMid:11211119
14. Dai S, Shu D, Meng F, Chen Y, Wang J, Liu X, et al. Higher risk of sarcopenia in older adults with type 2 diabetes: NHANES 1999-2018. Obesity facts. 2023; 16(3):237-48. doi:10.1159/000530241 PMid:37011596 PMCid:PMC10826600
15. Hashimoto Y, Kaji A, Sakai R, Takahashi F, Kawano R, Hamaguchi M, et al. Effect of exercise habit on skeletal muscle mass varies with protein intake in elderly patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Nutrients. 2020;12(10):3220. doi:10.3390/nu12103220 PMid:33096793 PMCid:PMC7589605
16. Lopez-Pedrosa JM, Camprubi-Robles M, Guzman-Rolo G, Lopez-Gonzalez A, Garcia-Almeida JM, Sanz-Paris A, et al. The vicious cycle of type 2 diabetes mellitus and skeletal muscle atrophy: clinical, biochemical, and nutritional bases. Nutrients. 2024;16(1):172. doi:10.3390/nu16010172 PMid:38202001 PMCid:PMC10780454
17. Omura T, Araki A. Skeletal muscle as a treatment target for older adults with diabetes mellitus: The importance of a multimodal intervention based on functional category. Geriatr Gerontol Int. 2022;22(2):110-20. doi:10.1111/ggi.14339 PMid:34986525
18. Kazeminasab F, Baharlooie M, Rezazadeh H, Soltani N, Rosenkranz SK. The effects of aerobic exercise on liver function, insulin resistance, and

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.1.17]

lipid profiles in prediabetic and type 2 diabetic mice. Physiol Behav. 2023;271:114340. doi:10.1016/j.physbeh.2023.114340 PMid:37648184
19. de Melo Portela PF, Neto VGC, Monteiro ER, da Silva RS, da Silva VF, Nogueira CJ, et al. HIIT is most effective than mict on glycemic control of older people with glucose metabolism impairments: A systematic review and metanalysis. Prim Care Diabetes. 2023;17(2):129-36. doi:10.1016/j.pcd.2023.01.009 PMid:36740492
20. Khodaverdi H, Aghaei Bahmanbeglou N, Rezaee Shirazi R, Shadmehri S. The effect of 8-week resistance training on the content of RAS and RAF-1 proteins in the EDL muscle of old rats. Daneshvar Med. 2024;32(2):63-72. doi: 10.22070/daneshmed.2024.19018.1487.
21. Vafaeimastanabad Z, Hamedchaman N, Hosseini M, Maleki A. Exercise and Nano-curcumin supplementation mediates cross-talk between MAPK/ERK signaling in the regulation of inflammatory disease. J Exe Organ Cross Talk. 2024; 4(1):22-30. doi: 10.22122/jeoct.2024.468662.1116.
22. Karimi F, Daryanoosh F, Salesi M, Nemati J. The effect of eight weeks of high intensity interval training on creb and crtc2 proteins levels in subcutaneous adipose tissue of obese rats with type 2 diabetes. Iranian J Diab Lipid Disor. 2020; 19(6): 329-36. http://ijdld.tums.ac.ir/article-1-5981-en.html.
23. Garcia NF, Sponton AC, Delbin MA, Parente JM, Castro MM, Zanesco A, et al. Metabolic parameters and responsiveness of isolated iliac artery in LDLr-/-mice: role of aerobic exercise training. Am J Cardiovasc Dis. 2017; 7(2):64. PMID: 28533932; PMCID: PMC5435607.
24. Paramita N, Puspasari BC, Arrody R, Kartinah NT, Andraini T, Mardatillah J, et al. Protective Effect of High-Intensity Interval Training (HIIT) and Moderate-Intensity Continuous Training (MICT) against Vascular Dysfunction in Hyperglycemic Rats. J Nutr Metab. 2022;2022(1):5631488. doi:10.1155/2022/5631488 PMid:36510592 PMCid:PMC9741543
25. Liu BY, Jhu JS, Syu ML, Hwang DF. Effects of Arsenic-induced Diabetic Vascular Diseases through Mitogen-activated Protein Kinase Signaling Pathway: In vitro and In vivo Studies. J Physiol Investig. 2025; 68(3).doi:10.4103/ejpi.EJPI-D-24-00097 PMid:40298380
26. Ryan BJ, Schleh MW, Ahn C, Ludzki AC, Gillen JB, Varshney P, et al. Moderate-Intensity Exercise and High-Intensity Interval Training Affect Insulin Sensitivity Similarly in Obese Adults. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(8):e2941-e59. doi:10.1210/clinem/dgaa345 PMid:32492705 PMCid:PMC7347288
27. Azizi M, Mokhari Domakani F, Baledi R. The Effect of Eight Weeks' Aerobic Exercise Protocol on Murf1 Gene Expression in Cardio-Myocyte of Diabetic Wistar Rats. Iranian J Diab Lipid Disor. 2024; 24(1):47-56. http://ijdld.tums.ac.ir/article-1-6274-en.html.
28. Golpasandi H, Rahimi MR, Ghasemi P, Ahmadi S, Abdollahpour S. Investigation of Excessive Autophagy in Visceral Adipose Tissue of Type 2 Diabetic Rats Following Eight Weeks of High-Intensity Interval Training and Moderate-Intensity Continuous Training. Metabolism and Exercise. 2025; 15(1):12. doi:10.1155/cdr/8817195 PMid:40144137 PMCid:PMC11944841
29. Mohammadyari, S., Choobineh, S., Soori, R., Gaeini, A., Hadi, H. The effect of aerobic exercise on protein expression of VEGF, Spred 1, and Raf1 in cardiac tissue of rats. Daneshvar Med. 2020; 25(6): 57-66.
30. Khodaverdi, H., Aghaei Bahmanbeglou, N., Rezaee Shirazi, R., Shadmehri, S. The effect of 8-week resistance training on the content of RAS and RAF-1 proteins in the EDL muscle of old rats. Daneshvar Medicine, 2024; 32(2): 63-72. doi: 10.22070/daneshmed.2024.19018.1487
31. Mozzarelli AM, Simanshu DK, Castel P. Functional and structural insights into RAS effector proteins. Mol Cell. 2024;84(15):2807-21. doi: 10.1016/j.molcel.2024.06.027. PMID: 39025071; PMCID: PMC11316660.
32. Ng GYQ, Loh ZW, Fann DY, Mallilankaraman K, Arumugam TV, Hande MP. Role of Mitogen-Activated Protein (MAP) Kinase Pathways in Metabolic Diseases. Genome Integr. 2024; 15:e20230003. doi:10.14293/genint.14.1.004 PMid:38770527 PMCid:PMC11102075
33. Lavoie H, Gagnon J, Therrien M. ERK signalling: a master regulator of cell behaviour, life and fate. Nat Rev Mol Cell Biol. 2020;21(10):607-32. doi:10.1038/s41580-020-0255-7 PMid:32576977
34. Moon H, Park H, Lee S, Lee S, Jun M, Lee J, et al. Kinase Suppressor of Ras 1 (KSR1) Promotes Liver Carcinogenesis via Activation of the RAS/RAF/MEK/ERK Signaling Pathway. JHEP Rep. 2025:101536. doi:10.1016/j.jhepr.2025.101536 PMid:41078702 PMCid:PMC12509110

How to Cite this Article:
Bovand M, Heidarnia E, Moghadasi M. Effects of Eight Weeks of Moderate-Intensity Continuous Training (MICT) on the Expression of Muscle Mass Regulatory Proteins in the MAPK Signaling Pathway in Skeletal Muscle of Male Wistar Rats with Type 2 Diabetes. Feyz Med Sci J 2026; 30(1): 17-27 doi: 10.48307/FMSJ.2026.30.1.17

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.1.17]