ORIGINAL ARTICLE

The Effect of Chronic Aerobic Training on C3aR1 in the Pancreas of Diabetic Rats

Pourya Foroutan[1],
Zia Fallah Mohammadi[2],
Khadijeh Nasiri[3]

[1] PhD Candidate in Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran
[2] Professor, Faculty of Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran
[3] Associate Professor, Faculty of Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

(Received December 20, 2025; Accepted May 9, 2026)

Abstract

Background and purpose: Type 2 diabetes is associated with chronic inflammation and activation of the complement system, a key component of innate immunity, which may impair pancreatic function. Limited evidence exists regarding the effects of exercise on gene and protein expression of the C3aR1 receptor in pancreatic tissue. This study aimed to investigate the effects of 12 weeks of chronic aerobic training on C3aR1 gene and protein expression in the pancreas of type 2 diabetic rats and its relationship with metabolic indices and brown adipose tissue.

Materials and methods: In this experimental study, 36 male Wistar rats were induced with type 2 diabetes using a two-week high-fat diet followed by an intraperitoneal injection of streptozotocin (30 mg/kg). They were then assigned to four groups: Control, Diabetes, Training, and Diabetes+Training. The training protocol consisted of 12 weeks of treadmill running. Gene expression of pancreatic C3aR1 and brown adipose tissue UCP1 was measured using real-time PCR, while protein expression levels of C3aR1 and UCP1 were assessed by Western blot analysis. Brown adipose tissue morphology was evaluated using histological techniques, and morphometric analysis was performed using ImageJ software.

Results: Diabetes induction significantly increased C3aR1 gene and protein expression in the pancreas, whereas aerobic training markedly decreased these levels. These changes were accompanied by reduced blood glucose levels. In brown adipose tissue, exercise increased UCP1 protein expression and enhanced brown adipocyte cells and mitochondrial content.

Conclusion: Aerobic exercise reduces pancreatic C3aR1 expression and promotes mitochondrial biogenesis in brown adipose tissue. These adaptations suggest that exercise may serve as an effective non-pharmacological intervention to reduce inflammation and improve metabolic health in type 2 diabetes.

Keywords: C3aR1, Aerobic exercise, Pancreas, Metabolism, Diabetes

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (257): 16-29 (Persian).

Corresponding Author: Pourya Foroutan, - Faculty of Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran (E-mail: Pourya.foroutan.b@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و ششم شماره ۲۵۷ خرداد سال ۱۴۰۵ (۲۹-۱۶)

اثر تمرین هوازی مزمن بر سطح *C3aR1* در بافت پانکراس رت‌های دیابتی

پوریا فروتن[۱]
ضیاء فلاح محمدی[۲]
خدیجه نصیری[۳]

چکیده

سابقه و هدف: دیابت نوع ۲، با التهاب مزمن و فعال‌سازی سیستم کمپلمان (اجزای کلیدی سیستم ایمنی ذاتی) همراه است که منجر به اختلال در عملکرد پانکراس می‌شود. اطلاعات در مورد تأثیر تمرین ورزشی بر بیان ژن و پروتئین گیرنده C3aR1 در بافت پانکراس محدود است. از این رو این مطالعه با هدف بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین هوازی مزمن بر بیان ژن و پروتئین C3aR1 در بافت پانکراس موش‌های دیابتی نوع ۲ و ارتباط آن با شاخص‌های متابولیکی و بافت چربی قهوه‌ای انجام شده است.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی، ۳۶ سر موش نر نژاد ویستار پس از القای دیابت نوع ۲، با رژیم غذایی پرچرب به مدت دو هفته و تزریق استرپتوزوتوسین (۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به چهار گروه کنترل، دیابت، تمرین و دیابت+تمرین تقسیم شدند. تمرین به مدت ۱۲ هفته بر روی تردمیل انجام شد. بیان ژن‌های *c3ar1* پانکراس و *ucp1* بافت چربی قهوه‌ای با روش Real-Time PCR و سطوح پروتئینی C3aR1 و UCP1 با روش وسترن بلات و تغییرات مورفولوژیکی بافت چربی قهوه‌ای با روش‌های بافت‌شناسی و آنالیز مورفومتریک با نرم‌افزار ImageJ اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که القای دیابت موجب افزایش بیان ژن و سطح پروتئین C3aR1 و تمرین هوازی موجب کاهش معنی‌دار آن در بافت پانکراس می‌شود که با کاهش معنی‌دار سطوح گلوکز خون همراه بوده است. علاوه بر این، در بافت چربی قهوه‌ای، تمرین موجب افزایش سطح پروتئین UCP1 و افزایش تعداد میتوکندری‌ها شده است.

استنتاج: تمرین هوازی با کاهش سطح گیرنده التهابی C3aR1 در پانکراس و بهبود بیوژنز میتوکندریایی در بافت چربی قهوه‌ای، می‌تواند به‌عنوان یک راهکار غیر دارویی مؤثر برای کنترل التهاب و بهبود متابولیسم در دیابت نوع ۲، مورد استفاده قرار گیرد.

واژه های کلیدی: *C3aR1*، پانکراس، تمرین هوازی، دیابت، متابولیسم

مولف مسئول: پوریا فروتن –بابلسر: دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران **E-mail**: Pourya.foroutan.b@gmail.com

۱. دانشجوی دکتری، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران
۲. استاد، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران
۳. دانشیار، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

تاریخ دریافت : ۱۴۰۴/۹/۲۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۴/۱۰/۲۲ تاریخ تصویب : ۱۴۰۵/۲/۱۹

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

مقدمه

دیابت نوع ۲ (Type 2 Diabetes Mellitus)، یکی از شایع‌ترین اختلالات متابولیکی عصر حاضر است که با کاهش حساسیت به انسولین و اختلال در ترشح آن شناخته می‌شود(۱). این بیماری پیچیده و چندعاملی، در نتیجه ترکیب عوامل ژنتیکی، سبک زندگی بی‌تحرک، چاقی، تغذیه ناسالم و عوامل التهابی به‌وجود می‌آید و امروزه به عنوان یک بحران جهانی تبدیل شده است(۲). بر اساس آخرین گزارش فدراسیون بین‌المللی دیابت(International Diabetes Federation – IDF) در سال ۲۰۲۱، بیش از ۵۳۷ میلیون نفر در سراسر جهان به دیابت مبتلا بوده‌اند که انتظار می‌رود این رقم تا سال ۲۰۳۰ به بیش از ۶۴۰ میلیون نفر افزایش یابد(۳، ۴).

پانکراس(Pancreas)، نقش اساسی در حفظ هموستاز گلوکز دارد و کاهش عملکرد آن منجر به افت ترشح انسولین و پیشرفت بیماری دیابت می‌شود(۵). مطالعات متعددی نشان داده‌اند که التهاب مزمن، استرس اکسیداتیو و سیگنال‌های التهابی موضعی نقش مخربی بر عملکرد سلول‌های بتای پانکراس ایفا می‌کنند(۶، ۷). در این میان، مسیرهای مولکولی دخیل در تنظیم پاسخ التهابی و متابولیکی به‌ویژه گیرنده‌های کمپلمان مانند گیرنده جزء C3a کمپلمان ۱ (C3aR1؛ Complement C3a Receptor 1) به‌عنوان عوامل کلیدی در روند تخریب عملکردی پانکراس مطرح هستند(۸). گیرنده C3aR1 یکی از گیرنده‌های سطح سلولی است که عمدتاً در پاسخ به ایمنی ذاتی نقش ایفا می‌کند(۹). با این حال، در شرایط پاتولوژیک مانند دیابت، فعال‌سازی بیش از حد آن منجر به التهاب مزمن و در نهایت اختلال عملکرد پانکراس می‌گردد(۸). مطالعات حیوانی و انسانی نشان داده‌اند که بیان *c3ar1* در شرایط التهابی مانند دیابت نوع ۲ به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد(۸، ۱۰، ۱۱). این گیرنده نه‌تنها در سلول‌های ایمنی، بلکه در سلول‌های بتای پانکراس نیز بیان می‌شود و با شیوه‌هایی مانند افزایش نفوذپذیری غشاء، آپوپتوز و اختلال در تنظیم انسولین در ارتباط است(۱۲، ۱۳). جالب است که مهار یا کاهش بیان *c3ar1* با بهبود عملکرد انسولین و کاهش آسیب‌های التهابی همراه می‌باشد(۱۴).

فعالیت بدنی و تمرین ورزشی از مؤثرترین مداخلات غیر دارویی برای کنترل دیابت نوع ۲ هستند و از طریق بهبود حساسیت انسولین و افزایش انتقال گلوکز عضلانی می‌توانند عملکرد پانکراس را تعدیل کنند(۱۵، ۱۶). با وجود شواهد متعدد درباره اثرات ضد التهابی تمرین هوازی در دیابت نوع ۲، مطالعات اندکی به‌طور مستقیم تأثیر آن را بر بیان ژن و پروتئین گیرنده C3aR1 بررسی کرده‌اند. یک مرور سیستماتیک نشان داده است که تمرین هوازی مزمن و بهبود تناسب قلبی – تنفسی می‌تواند با کاهش سطوح C3a همراه باشد(۱۷). به‌طور خاص، Lai و همکاران (۲۰۲۲) گزارش کردند که شدت مناسب تمرین هوازی افزایش بیان ژن *c3ar1* ناشی از جراحی را در هیپوکامپ موش‌ها کاهش می‌دهد و در مدل‌های سالخورده، تمرین هوازی الگوی التهابی مرتبط با *C3ar1* را در محفظه سلول‌های بنیادی دوباره تنظیم و سالم‌تر می‌کند(۱۸، ۱۹). با این حال، تاکنون اثربخشی تمرین هوازی مزمن بر بیان ژن و پروتئین *c3ar1* در بافت پانکراس موش‌های دیابتی نوع ۲، بررسی نشده است.

در این مطالعه، اثر ۱۲ هفته تمرین هوازی بر بیان ژن و پروتئین C3ar1 در پانکراس موش‌های دیابتی بررسی شد. فرض بر این بود که تمرین با کاهش بیان C3ar1، التهاب دیابتی پانکراس را کاهش و عملکرد متابولیکی آن را بهبود می‌دهد. شناخت بهتر اثر ورزش بر مسیرهای التهابی و متابولیکی پانکراس می‌تواند به توسعه درمان‌های غیردارویی و معرفی C3aR1 به‌عنوان هدف درمانی بالقوه کمک کند.

مواد و روش‌ها

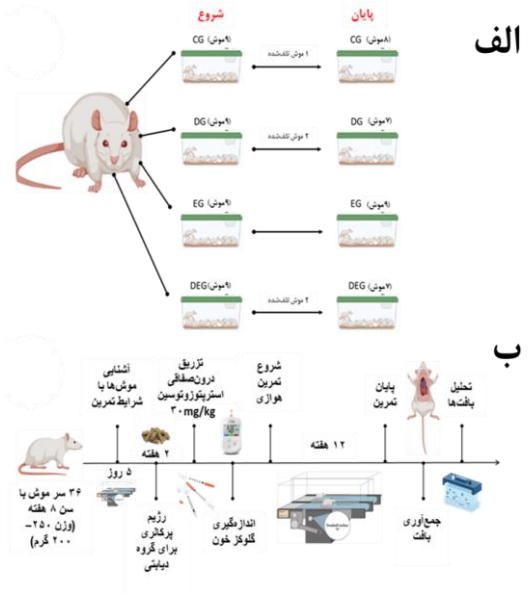
این مطالعه تجربی با طراحی تصادفی(Randomized Controlled Trial)، به‌منظور بررسی اثر تمرین هوازی مزمن بر بیان ژن و پروتئین گیرنده C3aR1 در پانکراس

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

موش‌های دیابتی انجام شد. دیابت نوع ۲ با رژیم پرچرب و تزریق استرپتوزوتوسین (Streptozotocin؛ STZ) القا گردید. تعداد ۳۶ موش نر ویستار (۸ هفته، ۲۰۰ الی ۲۵۰ گرم) در شرایط استاندارد (۲۲±۲°C، رطوبت ۵۵ درصد، چرخه نوری ۱۲ ساعته) با دسترسی آزاد به آب و غذای معمول نگهداری شدند. کلیه مراحل پژوهش با تأیید کمیته اخلاق دانشگاه انجام شد (کد اخلاق: IR.UMZ.REC.1403.049).

گروه‌بندی حیوانات

پس از یک هفته دوره سازگاری، موش‌ها به‌صورت تصادفی به چهار گروه مساوی شامل، گروه کنترل (تعداد = ۹ سر، CG) شامل موش‌های سالم بدون مداخله، گروه دیابت (تعداد = ۹ سر، DG) شامل موش‌های دیابتی، گروه تمرین (تعداد = ۹ سر، EG) شامل موش‌های سالم با تمرین هوازی و گروه دیابت+تمرین (تعداد = ۹ سر، DEG) شامل موش‌های دیابتی تحت تمرین هوازی تقسیم شدند (تصویر شماره ۱، الف).



تصویر شماره ۱: فلوچارت طراحی و زمان‌بندی پژوهش، الف: گروه‌بندی و تعداد نهایی موش‌ها پس از ۱۲ هفته تمرین، ب: مراحل مطالعه شامل آشنایی، القای دیابت (STZ)، پروتکل تمرینی، سنجش‌های متابولیک و نمونه‌برداری بافتی، اختصارات: CG: کنترل، DG: دیابت، EG: تمرین، DEG: دیابت+تمرین

القای دیابت نوع ۲

برای القای دیابت، موش‌ها به‌مدت دو هفته با رژیم پرچرب (۶۰ درصد چربی، ۲۰ درصد کربوهیدرات، ۲۰ درصد پروتئین) تغذیه شدند و سپس STZ (۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، در بافر سیترات ۰/۱ مولار با pH=۴/۵) به‌صورت درون صفاقی تزریق شد. سطح گلوکز خون ناشتا پس از ۷۲ ساعت اندازه‌گیری گردید و حیوانات با گلوکز بیش از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به‌عنوان مدل دیابتی نوع ۲ در نظر گرفته شدند(۲۰). در موارد عدم افزایش قند خون، یک دوز دوم تزریق شد. به گروه‌های کنترل و تمرین حجم معادل نرمال سالین تزریق و رژیم استاندارد غذایی با ترکیب ۶۶ درصد کربوهیدرات، ۲۲ درصد پروتئین و ۱۲ درصد چربی (۳ کیلوکالری بر گرم) داده شد (تصویر شماره ۱، ب).

پروتکل تمرینی

موش‌های گروه تمرین و دیابت+تمرین طی پنج روز با تردمیل (۲۰ دقیقه در روز، سرعت ۱۵ متر/دقیقه، شیب ۰ درصد) سازگار شدند. جریان الکتریکی به‌منظور کاهش استرس خاموش بود. سپس برنامه‌ی اصلی شامل دویدن با سرعت ۱۸ متر/دقیقه در هفته‌ی اول آغاز شد. مدت تمرین هر هفته ۱۰ دقیقه افزایش یافت تا در هفته آخر به ۶۰ دقیقه برسد و سرعت نیز هر دو هفته ۳ متر/دقیقه افزایش یافت تا در پایان به ۳۳ متر/دقیقه برسد).

ارزیابی میزان مصرف غذا و وزن بدن

وزن و مصرف غذای حیوانات به‌صورت هفتگی با ترازوی دیجیتال (Kern PCB-200-2، آلمان) در طول دوازده هفته مطالعه پایش شد. شاخص تغییر وزن بر اساس اندازه‌گیری‌های هفتگی تعیین گردید. همچنین میزان مصرف غذای روزانه بر مبنای اختلاف وزن غذای اولیه و باقی‌مانده محاسبه و میانگین هفتگی آن برای هر حیوان گزارش شد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

نمونه‌گیری بافت

پس از ۴۸ ساعت از آخرین تمرین و ۱۲ ساعت ناشتایی، حیوانات باکتامین (۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. ۵ میلی‌لیتر خون از بطن چپ قلب گرفته و نمونه‌ها فوراً در نیتروژن مایع نگهداری شدند. پانکراس و چربی قهوه‌ای بین کتفی نیز استخراج و بخشی برای آنالیز مولکولی در نیتروژن مایع و بخشی از چربی قهوه‌ای در فرمالین ۱۰ درصد برای بررسی بافت‌شناسی تثبیت شد (تصویر شماره۱، ب).

استخراج RNA به روش PCR

بررسی بیان ژن *c3ar1* بافت پانکراس و بیان ژن پروتئین تفکیک کننده ۱ (*ucp1*؛ Uncoupling Protein 1) در بافت چربی قهوه‌ای و بافت پانکراس با روش Real-Time PCR انجام شد. ابتدا RNA تام از نمونه‌های پانکراس با استفاده از کیت RNeasy Mini Kit (Qiagen، آلمان) بر اساس دستورالعمل سازنده استخراج شد. کمیت و کیفیت RNA استخراج شده با اندازه‌گیری نسبت جذب در طول موج‌های ۲۶۰/۲۸۰ و ۲۶۰/۲۳۰ نانومتر به وسیله دستگاه NanoDrop ND-1000 spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific، آمریکا) ارزیابی گردید. برای حذف آلودگی DNA ژنومی، نمونه‌ها با gDNA Wipeout Buffer تیمار شدند (انکوباسیون در ۴۲ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۲ دقیقه) و بلافاصله روی یخ قرار گرفتند. رونوشت برداری معکوس با استفاده از کیت QuantiNova Reverse Transcription Kit (Qiagen، آلمان) طبق پروتکل سازنده انجام شد. در این مرحله، ۵ میکروگرم RNA در حضور oligo-dT و random primers در ۴۲ درجه سانتی گراد به مدت ۱۰ دقیقه انکوبه گردید و به cDNA تبدیل شد. پرایمرهای اختصاصی ژن‌های هدف شامل *c3ar1* و *ucp1* و ژن مرجع *β-actin* با استفاده از نرم‌افزار Primer Premier v5 طراحی شدند. پرایمر ها توسط شرکت ماکروژن (Macrogen) (کره جنوبی) سنتز شده بودند (جدول شماره ۱). واکنش‌های qRT-PCR با استفاده از دستگاه Rotor-Gene Corbett 6000 (QIAGEN، آلمان) و روش SYBR Green در حجم نهایی ۱۵ میکرولیتر انجام گرفت. ترکیب واکنش شامل ۲ میکرولیتر cDNA (با غلظت ۵۰ نانوگرم بر میکرولیتر)، ۷/۵ میکرولیتر QuantiNova SYBR Green PCR Master Mix (Qiagen، آلمان)، مقدار ۰/۲ میکرولیتر QuantiNova از هر پرایمر Forward و Reverse (غلظت ۱۰ نانومول) و ۵/۱ میکرولیتر آب بدون RNase بود. شرایط حرارتی شامل یک مرحله دناتوراسیون اولیه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، به دنبال ۴۰ چرخه شامل دناتوراسیون در ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، اتصال در ۵۸ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۵ ثانیه برای پرایمرهای *c3ar1* و *β-Actin*، یا در ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۵ ثانیه برای پرایمرهای *Ucp1* و مرحله طویل‌سازی در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۰ ثانیه بود. پس از پایان چرخه‌ها، آنالیز منحنی ذوب جهت تأیید اختصاصیت تقویت انجام شد. سطح بیان نسبی ژن‌های *c3ar1* و *ucp1* با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta Ct}$ محاسبه گردید. مقادیر Ct به ژن مرجع *β-actin* نرمال‌سازی شده و تغییرات بیان به‌صورت تغییر چند برابری(Fold Change) نسبت به گروه کنترل گزارش شدند. تمامی واکنش‌ها در سه تکرار تکنیکی و حداقل سه تکرار بیولوژیکی اجرا گردید.

جدول شماره ۱: توالی پرایمرهای الیگونوکلئوتیدی مورد استفاده در واکنش زنجیره‌ای پلیمراز کمی (Real-Time PCR).

ژن	توالی پرایمر	شماره دسترسی ژن	طول محصول (جفت باز)
c3ar1	F-5'- CCCGTCCGTCATTATCCTCA-3' R-5'-TCTCACGCTCCGATGGTTCT-3'	NM_032060.2	۱۱۸
ucp1	F-5'- GGCGTGGCGGTATTCATT-3' R-5'-GTGGCTATAACTCTGTAAGCATTGT-3'	NM_012682.2	۱۲۵
β-actin	F-5'-GTGTGACGTTGACATCCGTAAAGAC-3' R-5'-TGCTAGGAGCCAGGGCAGTAAT-3'	NM_031144.3	۱۱۹

توالی پرایمرهای Real- Time PCR، توالی پرایمرهای مستقیم و معکوس، شماره دسترسی ژن و طول محصول تکثیر برای ژن‌های c3ar1، ucp1 و β- actin. اختصارات: F: پرایمر مستقیم، R: پرایمر معکوس

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

سنجش سطح پروتئین با وسترن بلات(Western blot)

سطوح پروتئین C3aR1 در بافت پانکراس و سطح پروتئین UCP1 در بافت چربی قهوه‌ای با روش وسترن بلات سنجش گردید. برای سنجش C3aR1، لیزات‌های پروتئینی از نمونه‌های پانکراس با RIPA buffer حاوی مهارکننده‌های تازه پروتئاز و فسفاتاز تهیه شد. ترکیب بافر با ۵۰ میلی‌مولار Tris-HCl (pH=۷/۲)، ۱٪ Triton X-100، ۰/۵ درصد سدیم دئوکسی‌کولات، ۰/۱٪ SDS، ۵۰۰ میلی‌مولار NaCl، ۱۰ میلی‌مولار $MgCl_2$ و مهارکننده‌ها شامل لئوپپتین، آپروتینین، پپستاتین (هر کدام ۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر)، ۱ میلی‌مولار PMSF، سدیم اورتووانادات و سدیم فلوراید تهیه شد. همگن‌سازی روی یخ انجام شد و سپس جهت حذف بقایای سلولی، سانتریفیوژ در ۱۲۰۰۰×g به‌مدت ۵ دقیقه انجام گرفت. غلظت پروتئین با NanoDrop ND-3300 (Thermo Fisher Scientific، آمریکا) تعیین شد و ۳۰ میکروگرم پروتئین روی ژل SDS-PAGE بارگذاری گردید. پروتئین‌های جدا شده به غشاء PVDF از پیش مرطوب شده با متانول، با استفاده از دستگاه Bio-Rad Trans-Blot Turbo Transfer System انتقال داده شدند. پس از انتقال، غشاءها با ۵ درصد Bio-Rad blocking reagent بلوکه شدند. برای آشکارسازی C3aR1، غشاءها با آنتی‌بادی اولیه mouse anti-C3aR (D-12) (Santa Cruz, sc-133172) با رقت ۱:۱۰۰۰ در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۱۲ ساعت انکوبه شدند. پس از شست‌وشو، انکوباسیون با آنتی‌بادی ثانویه m-IgGκ BP-HRP (Santa Cruz, sc-516102) با رقت ۱:۲۰۰۰۰ به‌مدت ۱ ساعت انجام شد. سیگنال با ECL (Clarity ECL, Bio-Rad) توسعه یافت و تصویر برداری روی فیلم‌های X-ray (General Electric, Boston، ماساچوست، آمریکا) انجام گرفت.

آنالیز دانسیتومتری باندها با نرم‌افزار ImageJ انجام شد. برای کنترل بارگذاری، سطح β-actin در تمامی وسترن‌بلات‌ها اندازه‌گیری و نتایج C3aR1 نسبت به آن نرمال‌سازی شد.

سنجش فاکتورهای بیوشیمیایی سرم و بافتی با الایزا(Elisa)

نمونه‌های خون پس از جمع‌آوری به‌مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور بر دقیقه و در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شدند تا سرم جدا شود. سطوح سرمی انسولین (سل‌بیو، آلمان، ZB- 10707C- R9648)، گلوکز (پارس‌آزمون، ۴۴۰۱۸-۳۸)، کلسترول تام (پارس‌آزمون، ۹۸۰۰۳)، تری‌گلیسرید (پارس‌آزمون، ۹۷۶۰۸)، لیپوپروتئین با چگالی بالا (پارس‌آزمون، ۹۷۰۱۱) و لیپوپروتئین با چگالی کم (پارس‌آزمون، ۹۷۰۰۱) با کیت‌های الایزا و طبق دستورالعمل سازنده اندازه‌گیری شدند. سپس بافت‌ها و سرم‌های به‌دست آمده در دمای ۸۰° درجه سانتی‌گراد نگهداری و برای تحلیل‌های بیوشیمیایی استفاده شدند.

بررسی بافت‌شناسی چربی قهوه‌ای

نمونه‌های چربی قهوه‌ای بین‌کتفی به‌مدت ۴۸ ساعت در فرمالین ۱۰ درصد (بافر فسفاته، pH=۷/۴) تثبیت شدند. پس از دهیدراسیون، شفاف‌سازی و پارافین‌گیری، برش‌های ۵ میکرومتر تهیه و با هماتوکسیلین–ائوزین رنگ‌آمیزی شدند. تصویربرداری با میکروسکوپ Olympus BX51 (۲۰۰× و ۴۰۰×) انجام شد. آنالیز مورفومتریک شامل میانگین مساحت و تعداد آدیپوسیت‌ها و میتوکندری‌ها در ۱۰۰ μm^2 با ImageJ و حداقل ۳۰ میدان تصادفی برای هر حیوان بود. این ارزیابی به‌منظور بررسی تغییرات ساختاری مرتبط با UCP1 و ترموژنز انجام شد.

تحلیل آماری داده‌ها

تمام داده‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۷ (IBMCorporation، آرمانک، نیویورک، آمریکا) تحلیل آماری شدند. نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون کولموگروف–اسمیرنوف (Kolmogorov-Smirnov) بررسی شد. سپس برای مقایسه بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه(One-way Analysis of

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

Variance) استفاده شد و در مواردی که تفاوت معنادار بود، آزمون تعقیبی LSD به‌کار رفت. برای بررسی ارتباط میان سطح C3aR1 با شاخص‌های بیوشیمیایی و بافتی نظیر گلوکز، تری‌گلیسرید، انسولین، تغییر وزن و پارامترهای هیستومورفومتریک، از آزمون همبستگی پیرسون استفاده شد. سطح معنی‌داری آماری در تمام آزمون‌ها کم‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تغییرات وزن بدن و مصرف غذا در موش‌های دیابتی پس از ۱۲ هفته تمرین ورزشی

پس از ۱۲ هفته مداخله، تفاوت معنی‌دار در تغییر وزن بدن بین گروه‌ها مشاهده شد (P = ۰/۰۰۳). گروه دیابت (P = ۰/۰۰۱) و دیابت+تمرین (P = ۰/۰۰۳) کاهش وزن قابل توجهی نسبت به گروه کنترل داشتند. به نظر می‌رسد که تمرین هوازی توانست تا حدود زیادی از شدت کاهش وزن در دیابت جلوگیری کند، هر چند به‌طور کامل آن را جبران نکرد.

هم‌چنین تفاوت معنی‌داری در مصرف غذای روزانه بین گروه‌ها دیده شد (P = ۰/۰۰۱). گروه تمرین بیش‌ترین میزان مصرف غذا را نسبت به تمام گروه‌ها داشت (P = ۰/۰۰۱). همچنین، گروه دیابت نسبت به گروه کنترل مصرف غذای بیش‌تری داشت (P = ۰/۰۰۱)، در گروه دیابت+تمرین کاهش معنی‌دار مصرف غذا نسبت به گروه دیابت دیده شد (P = ۰/۰۰۱) که احتمالاً تعدیل هایپرفاژی دیابتی ناشی از تمرین بوده است.

تغییرات شاخص‌های متابولیکی سرمی در موش‌های دیابتی پس از ۱۲ هفته تمرین ورزشی

سطح انسولین (P = ۰/۰۷۷) تغییر معناداری نشان نداد. البته در مقابل، سطح گلوکز تفاوت چشمگیری داشت (P = ۰/۰۰۱)؛ به‌گونه‌ای که در گروه دیابت (P = ۰/۰۰۱) افزایش و پس از انجام تمرینات ورزشی کاهش معناداری پیدا کرد (p = ۰/۰۳۹). هم‌چنین، سطح کلسترول تفاوت معنی‌داری نشان داد (P = ۰/۰۲) و در مقایسه‌های زوجی افزایش در گروه دیابت (P = ۰/۰۰۲) و دیابت+تمرین نسبت به گروه کنترل (P = ۰/۰۳۴) دیده شد. این در حالی است که تری‌گلیسرید (P = ۰/۰۶۲) تغییرات معنی‌داری را بین گروه‌های مورد مطالعه نشان نداد. اما سطح لیپوپروتئین کم‌چگالی (LDL) نیز تغییرات قابل توجهی داشت (P = ۰/۰۰۱)، به‌طوری که در گروه دیابت (P = ۰/۰۰۱) و گروه دیابت+تمرین نسبت به گروه کنترل (P = ۰/۰۳۲) افزایش قابل توجهی دیده شد. جالب توجه آن که، سطح لیپوپروتئین پرچگالی (HDL) نیز به طور معنی‌داری افزایش یافت (P = ۰/۰۰۱) و این افزایش در گروه دیابت (P = ۰/۰۰۱) و دیابت+تمرین (P = ۰/۰۰۱)، مشاهده شد.

اثر تمرین هوازی مزمن بر بیان ژن گیرنده c3ar1 در بافت پانکراس موش‌های دیابتی

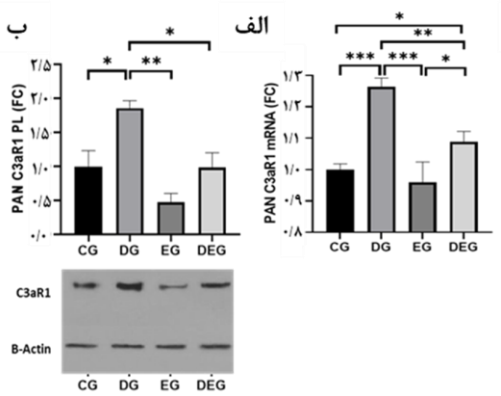
بیان ژن c3ar1 در بافت پانکراس با استفاده از Real-Time PCR در چهار گروه مورد بررسی قرار گرفت. نتایج با توجه به تصویر شماره ۲، الف نشان داد که در گروه دیابت، سطح mRNA این گیرنده نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است (P = ۰/۰۰۱)، که احتمالا حاکی از فعال شدن مسیرهای ایمنی و التهابی در شرایط دیابت است که با انجام تمرینات هوازی کاهش معنی‌دار پیدا کرده است و بیان c3ar1 در گروه دیابت+تمرین به نسبت گروه دیابت کاهش یافته است(P = ۰/۰۰۱). این یافته نشان می‌دهد که تمرین هوازی قادر است افزایش بیان ژن c3ar1 در بافت پانکراس را که ناشی از دیابت است، تا حدی مهار کند.

اثر تمرین هوازی مزمن بر سطح پروتئین گیرنده C3aR1 در بافت پانکراس موش‌های دیابتی

آزمون وسترن بلات به‌منظور بررسی سطح پروتئین C3aR1 در بافت پانکراس موش‌ها انجام شد. نتایج نشان داد که سطح پروتئین C3aR1 در گروه دیابت به‌طور

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

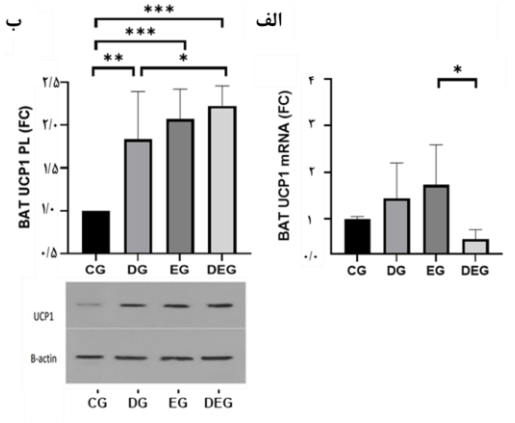
معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است (P = ۰/۰۲۳)، تصویر شماره ۲، ب). باندهای مربوط به C3aR1 در تصاویر ECL در این گروه واضح‌تر و برجسته‌تر از سایر گروه‌ها بودند. سطح این پروتئین با انجام تمرینات ورزشی در گروه دیابت+تمرین، به‌طور بسیار معنی‌داری نسبت به گروه دیابت کاهش یافت (P = ۰/۰۲۱) و نسبت نوری آن به حدود ۱/۲ رسید، که این تغییر با کاهش مشاهده شده در سطح mRNA نیز هم‌راستا بود.



تصویر شماره ۲: بیان ژن و پروتئین گیرنده *c3ar1* در پانکراس پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی، الف: بیان نسبی mRNA ژن *c3ar1*، ب: سطح پروتئین C3aR1، داده‌ها: میانگین ± SEM، تحلیل آماری با آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون t با تصحیح LSD انجام شد. نشانگرها: $p^* < ۰/۰۵$، $p^{**} < ۰/۰۱$ و $p^{***} < ۰/۰۰۱$، اختصارات: FC: تغییر نسبی، PAN: پانکراس، PL: سطح پروتئین، CG: کنترل، DG: دیابت، EG: تمرین، DEG: دیابت+تمرین

اثر تمرین هوازی مزمن بر بیان ژن و سطح پروتئین UCP1 در بافت چربی قهوه‌ای موش‌های دیابتی

بر اساس شکل شماره ۳، الف، بیان mRNA مربوط به ucp1 در چربی قهوه‌ای تغییرات معنادار داشت (P = ۰/۰۰۱)؛ به‌طوری‌که سطح بیان در گروه دیابت+تمرین نسبت به گروه تمرین سالم کاهش قابل توجهی داشت (P = ۰/۰۱۱). در سطح پروتئین، نتایج نشان داد که UCP1 در بافت چربی قهوه‌ای به‌طور معنی‌داری تغییر یافت (P = ۰/۰۰۱، تصویر شماره ۳، ب). این تغییرات شامل افزایش در گروه دیابت نسبت به گروه کنترل (P = ۰/۰۰۱) و هم‌چنین افزایش فزاینده در گروه دیابت+تمرین نسبت به گروه دیابت بود(P = ۰/۰۳۲).



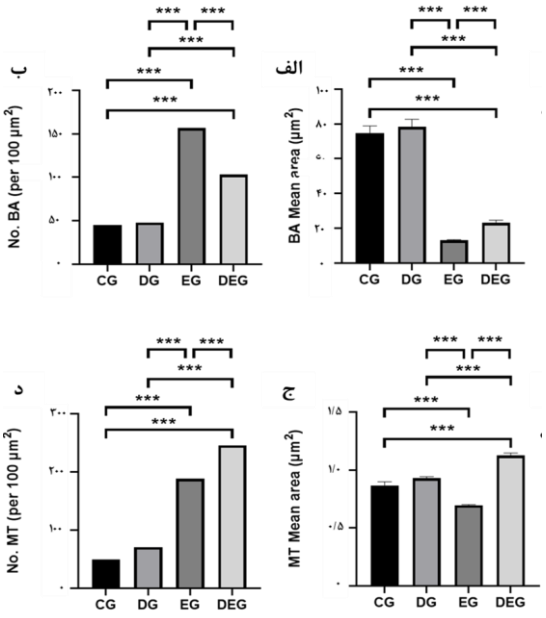
تصویر شماره ۳: بیان ژن و پروتئین *ucp1* در بافت چربی قهوه‌ای پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی، الف: بیان نسبی mRNA ژن *ucp1*، ب: سطح پروتئین UCP1، داده‌ها: میانگین ± SEM، تحلیل آماری با آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون t با تصحیح حداقل اختلاف معنی‌دار (LSD) انجام شد. نشانگرها: $p^* < ۰/۰۵$، $p^{**} < ۰/۰۱$ و $p^{***} < ۰/۰۰۱$، اختصارات: FC: تغییر نسبی، BAT: چربی قهوه‌ای، UCP1: پروتئین جدا کننده ۱، mRNA: RNA پیام‌رسان، PL: سطح پروتئین، CG: کنترل، DG: دیابت، EG: تمرین، DEG: دیابت+تمرین

تغییرات مورفومتریک و بافت‌شناسی بافت چربی قهوه‌ای در موش‌های دیابتی

بررسی‌های بافت‌شناسی در بافت چربی قهوه‌ای تفاوت‌های معنی‌داری را در میانگین سطح آدیپوسیت‌های قهوه‌ای (P = ۰/۰۰۱) و تعداد سلول‌ها در واحد ۱۰۰ میکرومتر مربع (P = ۰/۰۰۱) نشان داد (تصویر شماره ۴، الف، ب). انجام تمرین هوازی به‌طور معنی‌داری سبب کاهش میانگین سطح آدیپوسیت‌های قهوه‌ای گردید (p = ۰/۰۰۱) و همزمان تعداد سلول‌های آدیپوسیت قهوه‌ای را افزایش داد (P = ۰/۰۰۱). علاوه بر این، میانگین سطح میتوکندری‌ها (P = ۰/۰۰۱) و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

تعداد میتوکندری‌ها در هر ۱۰۰ میکرومتر مربع (۰/۰۰۱ = p) نیز بین گروه‌ها تفاوت‌های معنی‌داری داشت (تصویر شماره ۴، ج، د). میانگین سطح میتوکندری‌ها در گروه دیابت+تمرین افزایش (۰/۰۰۱ = P) و در گروه تمرین کاهش یافت (۰/۰۰۱ = P). از سوی دیگر، تعداد میتوکندری‌ها در هر ۱۰۰ میکرومتر مربع با تمرینات ورزشی به‌طور معنی‌داری در هر دو گروه تمرین افزایش یافت (۰/۰۰۱ = P، جدول شماره ۲).



تصویر شماره ٤: تحلیل استریولوژیک با ImageJ از ویژگی‌های مورفومتریک سلول‌های چربی قهوه‌ای و میتوکندری‌ها پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی، الف: میانگین مساحت سلول‌ها، ب: تعداد سلول‌ها در ۱۰۰ μm^2، ج: میانگین مساحت میتوکندری‌ها، د: تعداد میتوکندری‌ها در ۱۰۰ μm^2، داده‌ها: میانگین ± SEM، تحلیل آماری با آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون t با تصحیح حداقل اختلاف معنی‌دار (LSD) انجام شد. نشانگرها: $p < ۰/۰۵$*، $p < ۰/۰۱$** و $p < ۰/۰۰۱$***، اختصارات: BA: چربی قهوه‌ای، MT: میتوکندری، CG: کنترل، DG: دیابت، EG: تمرین، DEG: دیابت+تمرین

تحلیل همبستگی بین سطوح C3aR1، UCP1، شاخص‌های متابولیکی و پارامترهای مورفومتریک

بر اساس نتایج تحلیل همبستگی پیرسون، همبستگی مثبتی بین میانگین سطح آدیپوسیت‌های قهوه‌ای و بیان *c3ar1* در پانکراس دیده شد (R = ۰/۶۶۵، P = ۰/۰۱۸). سطح پروتئین *C3aR1* در بافت پانکراس با دیگر شاخص‌های متابولیکی و ساختاری ارتباط معنی‌داری نداشت(P > ۰/۰۵).

جدول شماره ۲: میانگین مساحت سلول‌های چربی قهوه‌ای و میانگین مساحت میتوکندری‌ها در هر ۱۰۰ میکرومتر مربع از سلول‌های چربی قهوه‌ای

میانگین مساحت	کنترل	دیابت	تمرین	تمرین +دیابت
سلول‌های چربی قهوه‌ای (μm^2)	۹۰/۷۴ ۷۹/۸۲ تا ۱۰۱/۶۷ cd	۳۱/۷۸ ۶۵/۶۹ تا ۹۸/۸۶ cd	۱۵/۱۳ ۳۸/۱۲ تا ۹۲/۱۳ abd	۲۸/۲۳ ۲۴/۲۰ تا ۳۲/۲۶ abc
میتوکندری‌ها (μm^2)	۸۶/۰ ۹۳/۰ تا ۸۰/۰ cd	۹۱/۰ ۸۵/۰ تا ۹۷/۰ cd	۶۹/۰ ۶۸/۰ تا ۷۰/۰ abd	۱۲/۱ ۰۸/۰ تا ۱۶/۱ abc

میانگین مساحت سلول‌های چربی قهوه‌ای و میتوکندری در گروه‌ها به‌صورت میانگین (فاصله اطمینان ۹۵ درصد) گزارش شد. داده‌ها با آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و پس‌آزمون LSD تحلیل شدند. تمرین هوازی میانگین مساحت سلول‌های چربی قهوه‌ای و میتوکندری را در گروه‌های تمرین و دیابت+تمرین نسبت به گروه کنترل و دیابت به‌طور معنی‌دار افزایش داد. نشانگرها: $^a p < ۰/۰۵$ در مقایسه با گروه کنترل، $^b p < ۰/۰۵$ در مقایسه با گروه دیابت، $^c p < ۰/۰۵$ در مقایسه با گروه تمرین، $^d p < ۰/۰۵$ در مقایسه با گروه دیابت+تمرین

بحث

این مطالعه برای ارزیابی اثر تمرین هوازی مزمن بر بیان ژن و سطح پروتئین گیرنده *C3aR1* در پانکراس موش‌های دیابتی انجام شد. دیابت نوع ۲ موجب افزایش معنی‌دار بیان ژن و پروتئین *C3aR1* گردید و تمرین هوازی طی ۱۲ هفته در موش‌های دیابتی این روند را معکوس کرد و سطح پروتئین *C3aR1* را در گروه دیابت+تمرین به مقادیر نزدیک به گروه کنترل رساند، که بیانگر نقش تنظیمی قوی تمرین در شرایط پاتولوژیک است. از نظر عملکردی، این نتایج با بهبود شاخص‌های متابولیکی از جمله کاهش گلوکز خون در گروه دیابت+تمرین همراه بود(۲۱). تحلیل همبستگی پیرسون نیز رابطه مثبت معنی‌دار بین سطح *C3aR1* با اندازه آدیپوسیت‌ها و همبستگی منفی با تراکم میتوکندری‌ها را نشان داد که بیانگر نقش *C3aR1* در تنظیم وضعیت انرژی، التهاب و بقای سلولی در پانکراس است(۲۲).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

سطح انسولین در گروه دیابت+تمرین تغییر معنی‌داری نشان نداد که احتمالاً ناشی از تخریب سلول‌های بتای پانکراس و محدودیت در ترشح انسولین است(۲۴). در این شرایط، تمرین بیش‌تر موجب بهبود حساسیت بافتی به انسولین می‌شود تا افزایش غلظت آن در خون و در دیابت نوع ۲ معمولاً هایپرانسولینمی جبرانی به‌دلیل مقاومت انسولینی رخ می‌دهد، اما در مدل رژیم پرچرب+دوزپایین STZ، ابتدا مقاومت انسولینی ایجاد و سپس با تخریب تدریجی سلول‌های بتا، توان جبرانی ترشح انسولین کاهش می‌یابد(۲۷ – ۲۵). پس از ۱۲ هفته، سلول‌های بتا دچار خستگی(β-cell exhaustion) شده و توانایی جبرانی ترشح انسولین کاهش می‌یابد، بنابراین پس از ۱۲ هفته، سطح انسولین به مقادیر نزدیک کنترل بازمی‌گردد، در حالی که مقاومت انسولینی و گلوکز خون بالا همچنان باقی می‌ماند(۳۰ – ۲۸). در این مطالعه تمرینات ورزشی موجب کاهش معنی‌دار گلوگز خون در آزمودنی‌های حیوانی شد که این نتایج با گزارش‌های Pereira و همکاران (۲۰۲۵) و Atanes و همکاران (۲۰۱۸) مبنی بر ارتباط مهار C3aR1 با کاهش گلوکز در مدل‌های دیابتی هم‌خوانی داشته است(۲۲، ۲۳).

مطالعه حاضر نشان داد تمرین هوازی و دیابت سطح پروتئین UCP1 را به‌طور معنی‌داری افزایش می‌دهند. در دیابت به‌صورت پاسخ تطابقی و در تمرین به‌دلیل فعال‌سازی مسیرهای سمپاتیک و بیوژنز میتوکندری این پروتئین افزایش می‌یابد. بنابراین، ترکیب دیابت و تمرین می‌تواند اثری هم‌افزا بر افزایش UCP1 در گروه دیابت+تمرین ایجاد کند(۳۱). افزایش UCP1 در گروه دیابت یک پاسخ جبرانی به استرس متابولیکی و افزایش گونه‌های فعال اکسیژن(Reactive Oxygen Species) است(۳۲). دیابت با بر هم زدن تعادل انرژی و افزایش لیپولیز، نیاز به ترموژنز و مصرف انرژی را بالا می‌برد و فعال‌سازی بیش‌تر مسیر وابسته به UCP1 می‌تواند تلاشی برای کاهش تجمع اسیدهای چرب و بهبود اکسیداسیون در این شرایط باشد(۳۵ – ۳۳). تمرین نیز از طریق تقویت ظرفیت ترموژنیک بافت چربی‌قهوه‌ای موجب افزایش پروتئین UCP1 می‌شود که با بهبود پروفایل لیپیدی و گلوکز نیز همراه است(۳۶). مشاهده کاهش بیان ژن *ucp1* در گروه دیابت+تمرین احتمالاً ناشی از بازخورد متابولیکی به سطح بالاتر پروتئین UCP1 بوده است(۳۷). با توجه به اهمیت تغییرات پروتئینی در پیامدهای فیزیولوژیک، افزایش UCP1 در تمام گروه‌های مداخله نشان دهنده ارتقای ترموژنز است(۳۸).

تمرین در گروه دیابت+تمرین نسبت به گروه دیابت با وجود کاهش محسوس اما تغییری معنادار در کلسترول، LDL و تری‌گلیسرید ایجاد نکرد. این امر احتمالاً ناشی از اختلال پایدار متابولیسم چربی در دیابت است، زیرا مقاومت انسولینی و افزایش لیپولیز موجب تداوم سطوح بالای اسیدهای چرب و اختلال در تنظیم لیپوپروتئین‌ها می‌شود(۳۹، ۴۰). هم‌چنین، مدت یا شدت تمرین ممکن است برای اصلاح کامل این فرایندها کافی نبوده باشد(۴۱). افزایش سطح HDL در موش‌های دیابتی نیز احتمالاً پاسخی جبرانی به استرس اکسیداتیو و التهاب مزمن با هدف بهبود دفع کلسترول و کاهش پراکسیداسیون لیپیدها رخ داده است(۴۴ – ۴۲). هر چند این افزایش الزاماً نشان دهنده عملکرد مطلوب HDL نبوده است(۴۵).

یافته‌های بافت‌شناسی همسو با بهبود شاخص‌های متابولیکی، افزایش تعداد سلول‌های چربی و میتوکندری‌ها را نشان داد. در این مطالعه، افزایش میانگین مساحت سلول‌های چربی قهوه‌ای در دیابت با تمرین به‌طور معنی‌داری کاهش یافت و همبستگی مثبت آن با سطح *C3aR1* می‌تواند بیانگر نقش این گیرنده در بازآرایی ساختار سلولی باشد. همچنین تمرین موجب افزایش تعداد سلول‌های چربی قهوه‌ای شد که احتمالاً نشان دهنده فعال شدن بیوژنز سلولی و ترمیم ساختار بافتی است(۴۶). بررسی میکروسکوپی نیز افزایش

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

معنی‌دار تعداد میتوکندری‌ها در بافت چربی قهوه‌ای موش‌های دیابتی را پس از تمرین نشان داد که با نتایج Little و همکاران (۲۰۱۰) و Russell و همکاران (۲۰۰۴) همسو بوده است که بیانگر فعال شدن بیوژنز میتوکندری و بهبود متابولیسم انرژی در سلول‌ها است(۴۹ – ۴۷).

این مطالعه نشان داد تمرین هوازی مزمن، افزون بر مسیرهای متابولیکی، از طریق تعدیل سیستم کمپلمان می‌تواند عملکرد پانکراس در دیابت را بهبود بخشد. گیرنده کمپلمان با کاهش التهاب، افزایش بقای سلول‌های بتا، ارتقای ترشح انسولین و ترمیم بافت پانکراس نقش کلیدی دارد و می‌تواند هدف مداخلات درمانی آتی باشد(۸، ۲۱، ۵۰). مطالعات آینده باید مکانیسم‌های پایین‌دستی و پیامدهای عملکردی را برای تدوین راهکارهای درمانی دقیق‌تر بررسی کند. این مطالعه با محدودیت عدم ارزیابی بافت شناسی پانکراس، از جمله تغییرات مورفولوژیک جزایر لانگرهانس و سلول‌های بتا، همراه بود که می‌توانست اطلاعات تکمیلی فراهم کند. به‌دلیل حجم محدود بافت پانکراس در آزمودنی‌های موش‌های ویستار و اختصاص آن به آنالیزهای مولکولی، بررسی ساختار بافتی این بافت انجام نشد. همچنین، عدم محاسبه شاخص HOMA- IR و سیستم سمپاتیک از دیگر محدودیت‌های روش‌شناختی بود که می‌تواند در مطالعات آینده مورد توجه قرار گیرد.

در پایان می توان نتیجه گیری کرد که دیابت، بیان و سطح *C3aR1* را افزایش و تمرین هوازی آن را به‌طور معنی‌دار کاهش می‌دهد که با بهبود قند خون همراه است. تمرین هوازی هم‌چنین UCP1 و تعداد میتوکندری‌های چربی قهوه‌ای را افزایش می‌دهد. به‌نظر می‌رسد ورزش با تنظیم سیستم کمپلمان و بهبود ساختار سلولی، عملکرد پانکراس را در دیابت بهبود داده و C3aR1 را به‌عنوان هدف درمانی بالقوه مطرح می‌کند.

References

1. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci 2020; 21(17). PMID: 32872570.
2. GBD 2021 Diabetes Collaborators. 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): 203-234. PMID: 37454306.
3. Hossain MJ, Al-Mamun M, Islam MR. Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused. Health Sci Rep 2024; 7(3): e2004. PMID: 38455498.
4. Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. Avicenna J Med 2020; 10(4): 174-188. PMID: 33437689.
5. Rorsman P, Ashcroft FM. Pancreatic β-Cell Electrical Activity and Insulin Secretion: Of Mice and Men. Physiol Rev 2018; 98(1): 117-214. PMID: 29212789
6. Eguchi N, Vaziri ND, Dafoe DC, Ichii H. The Role of Oxidative Stress in Pancreatic β Cell Dysfunction in Diabetes. Int J Mol Sci 2021; 22(4). PMID: 33562875.
7. Gerber PA, Rutter GA. The Role of Oxidative Stress and Hypoxia in Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes Mellitus. Antioxid Redox Signal 2017; 26(10): 501-518. PMID: 27758152.
8. Pereira de Lima R, Li A, Gilani A, Rubio-Navarro A, Warren CD, Kong IY, et al. C3aR1 on β cells enhances β cell function and survival to maintain glucose homeostasis. Mol Metab 2025; 96: 102134.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

9. Corcoran JA, Napier BA. C3aR plays both sides in regulating resistance to bacterial infections. PLoS Pathog 2022; 18(8): e1010657. PMID: 35925920.
10. Homan EA, Gilani A, Rubio-Navarro A, Johnson MA, Schaepkens OM, Cortada E, et al. Complement 3a Receptor 1 on Macrophages and Kupffer cells is not required for the Pathogenesis of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. medRxiv 2024.
11. Mamane Y, Chung Chan C, Lavallee G, Morin N, Xu LJ, Huang J, et al. The C3a anaphylatoxin receptor is a key mediator of insulin resistance and functions by modulating adipose tissue macrophage infiltration and activation. Diabetes 2009; 58(9): 2006-2017. PMID: 19491241.
12. Reis ES, Mastellos DC, Hajishengallis G, Lambris JD. New insights into the immune functions of complement. Nat Rev Immunol 2019; 19(8): 503-516. PMID: 31048789.
13. Kareem S, Jacob A, Mathew J, Quigg RJ, Alexander JJ. Complement: Functions, location and implications. Immunology 2023; 170(2): 180-192. PMID: 37357491
14. Rodriguez P, Laskowski LJ, Pallais JP, Bock HA, Cavalco NG, Anderson EI, et al. Functional profiling of the G protein-coupled receptor C3aR1 reveals ligand-mediated biased agonism. J Biol Chem 2024; 300(1): 105549. PMID: 38097199.
15. Zhang T, Liu Y, Yang Y, Luo J, Hao C. The Effect and Mechanism of Regular Exercise on Improving Insulin Impedance: Based on the Perspective of Cellular and Molecular Levels. Int J Mol Sci 2025; 26(9): 4199.
16. Małkowska P. Positive Effects of Physical Activity on Insulin Signaling. Curr Issues Mol Biol 2024; 46(6): 5467-5487. PMID: 38920995.
17. Rothschild-Rodriguez D, Causer AJ, Brown FF, Collier-Bain HD, Moore S, Murray J, et al. The effects of exercise on complement system proteins in humans: a systematic scoping review. Exerc Immunol Rev 2022; 28: 1-35. PMID: 35167869.
18. Lai Z, Zhang L, Su J, Cai D, Xu Q. Aerobic exercise ameliorates surgery-induced cognitive impairment by reducing hippocampal C3ar1 microglial activation in aged mice. Exp Gerontol 2022; 165: 111835. PMID: 35525413.
19. Lai Z, Shan W, Li J, Min J, Zeng X, Zuo Z. Appropriate exercise level attenuates gut dysbiosis and valeric acid increase to improve neuroplasticity and cognitive function after surgery in mice. Mol Psychiatry 2021; 26(12): 7167-7187. PMID: 33927385
20. Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, Kaul CL, Ramarao P. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. Pharmacol Res 2005; 52(4): 313-320. PMID: 15979893
21. Shi S, Ye L, Jin K, Yu X, Guo D, Wu W. The complement C3a/C3aR pathway is associated with treatment resistance to gemcitabine-based neoadjuvant therapy in pancreatic cancer. Comput Struct Biotechnol J 2024; 23: 3634-3650. PMID: 39483623
22. Pereira de Lima R, Li A, Gilani A, Rubio-Navarro A, Warren CD, Kong IY, et al. C3aR1 on β cells enhances β cell function and survival to maintain glucose homeostasis. Mol Metab 2025; 96: 102134.
23. Atanes P, Ruz-Maldonado I, Pingitore A, Hawkes R, Liu B, Zhao M, et al. C3aR and

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

C5aR1 act as key regulators of human and mouse β-cell function. Cell Mol Life Sci 2018; 75(4): 715-726. PMID: 28929163.

24. Zhang S, Wei Y, Wang C. Impacts of an Exercise Intervention on the Health of Pancreatic Beta-Cells: A Review. Int J Environ Res Public Health 2022; 19(12): 7229. PMID: 35742494.
25. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2009; 32 Suppl 1: S62-S67. PMID: 19118289.
26. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2016; 39(11): 2065-2079. PMID: 27926890
27. Deeds MC, Anderson JM, Armstrong AS. Single dose streptozotocin induced diabetes: considerations for study design in islet transplantation models. Lab Anim 2011; 45(3): 131-140. PMID: 21561889
28. Zhang M, Lv XY, Li J. The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model. Exp Diabetes Res 2008; 2008: 704045. PMID: 19125160
29. Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. Pharmacol Res 2005; 52(4): 313-320. PMID: 15979893
30. Reed MJ, Meszaros K, Entes LJ. A new rat model of type 2 diabetes: the fat-fed, streptozotocin-treated rat. Metabolism 2000; 49(11): 1390-1394. PMID: 11092499.
31. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white adipose tissue and thermogenesis. Nature 2012; 481(7382): 463-468. PMID: 22237023.
32. Chouchani ET, Kazak L, Jedrychowski MP. Mitochondrial ROS regulate thermogenic program through redox-sensitive transcription in brown adipocytes. Cell 2016; 167(2): 457-470. PMID: 27667687.
33. Liu J, Li J, Li WJ, Wang CM. The role of uncoupling proteins in diabetes mellitus. J Diabetes Res 2013; 2013: 585897. PMID: 23691515.
34. Gong D, Lei J, He X, Hao J, Zhang F, Huang X, et al. Keys to the switch of fat burning: stimuli that trigger the uncoupling protein 1 (UCP1) activation in adipose tissue. Lipids Health Dis 2024; 23(1): 322. PMID: 39390527.
35. Ma ZA, Zhao Z, Turk J. Mitochondrial dysfunction and β-cell failure in type 2 diabetes mellitus. Exp Diabetes Res 2012; 2012: 703538. PMID: 22548065.
36. Stanford KI, Middelbeek RJW, Townsend KL, An D, Nygaard EB, Hitchcox KM, et al. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. J Clin Invest 2013; 123(1): 215-223. PMID: 23221344.
37. Feldmann HM, Golozoubova V, Cannon B, Nedergaard J. UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality. Cell Metab 2009; 9(2): 203-209. PMID: 19187776.
38. Vogel C, Marcotte EM. Insights into the regulation of protein abundance from proteomic and transcriptomic analyses. Nat

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

Rev Genet 2012; 13(4): 227-232. PMID: 22411467.

39. Athyros VG, Doumas M, Imprialos KP, Stavropoulos K, Georgianou E, Katsimardou A, et al. Diabetes and lipid metabolism. Hormones 2018; 17(1): 61-67. PMID: 29858856.
40. Bjornstad P, Eckel RH. Pathogenesis of Lipid Disorders in Insulin Resistance: a Brief Review. Curr Diab Rep 2018; 18(12): 127. PMID: 30357565.
41. Xing S, Xie Y, Zhang Y, Zhang R, Zeng D, Yue X. Effect of different training modalities on lipid metabolism in patients with type ii diabetes mellitus: a network meta-analysis. Ann Med 2024; 56(1): 2428432. PMID: 39545730.
42. Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, Fogelman AM. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. Nat Rev Cardiol 2011; 8(4): 222-232. PMID: 21304490.
43. Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target. Pharmacol Rev 2006; 58(3): 342-374. PMID: 16968944.
44. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Chapman MJ, Fazio S, Hussain MM, Kontush A, et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. Clin Chem 2011; 57(3): 392-410. PMID: 21266516.
45. Srivastava RAK. Dysfunctional HDL in diabetes mellitus and its role in the pathogenesis of cardiovascular disease. Mol Cell Biochem 2018; 440(1-2): 167-187. PMID: 28776250.
46. Carapeto PV, Aguayo-Mazzucato C. Effects of exercise on cellular and tissue aging. Aging (Albany NY) 2021; 13(10): 14522-14543. PMID: 34016789.
47. Little JP, Safdar A, Wilkin GP, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. A practical model of low-volume high-intensity interval training induces mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle: potential mechanisms. J Physiol 2010; 588(6): 1011-1022. PMID: 20100740.
48. Russell LK, Mansfield CM, Lehman JJ, Kovacs A, Courtois M, Saffitz JE, et al. Cardiac-specific induction of the transcriptional coactivator peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1α promotes mitochondrial biogenesis and reversible cardiomyopathy in a developmental stage-dependent manner. Circ Res 2004; 94(4): 525-533. PMID: 14726473.
49. Hood DA, Memme JM. Mitochondrial biogenesis in exercising skeletal muscle. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2015; 18(4): 301-307. PMID: 26049633.
50. de Lima RP, Li A, Gilani A, Lo JC. C3aR1 on β cells enhances β cell function and survival. bioRxiv 2024.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]