DOI: 10.48305/jims.v43.i845.1864

مجله دانشکده پزشکی اصفهان — سال چهل و سوم/شماره‌ی ۸۴۵/هفته‌ی اول اسفند ۱۴۰۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۰/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۱/۲۹ تاریخ چاپ: ۱۴۰۴/۱۲/۰۷

مسیرهای سلولی مولکولی درگیر در دیابت نوع ۲ و نقش ورزش؛ یک مرور سیستماتیک

صدیقه حسین‌پوردلاور[۱]*، نسرین پرون[۲]، سمیه بختیاری ده‌بالائی[۲]، پارسا فرقانی[۳]

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: دیابت نوع ۲، یک بیماری متابولیکی مزمن و چندعاملی است که با مقاومت انسولینی، اختلال عملکرد سلول‌های بتای پانکراس و التهاب مزمن با شدت پایین مشخص می‌شود. هدف از این مرور سیستماتیک، بررسی جامع مسیرهای سلولی و مولکولی کلیدی درگیر در دیابت نوع ۲ و ارزیابی نقش ورزش در تنظیم این مسیرها به‌عنوان یک مداخله غیردارویی مؤثر بود.

روش‌ها: جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar انجام شد. مطالعات منتشر شده بین ژانویه ۲۰۱۵ تا ژوئیه ۲۰۲۵ که به بررسی مسیرهای مولکولی و سلولی مرتبط با دیابت نوع ۲ و/ یا اثرات ورزش بر این مسیرها پرداخته بودند، وارد مطالعه شدند. انتخاب مطالعات و استخراج داده‌ها بر اساس معیارهای ورود و خروج از پیش تعیین‌شده انجام شد. داده‌های مربوط به مسیرهای مولکولی، پیامدهای متابولیکی و اثرات ورزش به‌صورت کیفی استخراج و تحلیل شدند.

یافته‌ها: در مجموع، ۲۱ مطالعه با کیفیت مناسب وارد تحلیل نهایی شدند. نتایج نشان دادند که اختلال در مسیرهای سیگنال‌دهی PI3K/Akt، AMPK، NF-κB و JNK همراه با تغییرات اپی‌ژنتیکی، اختلال عملکرد میتوکندری و ترشح غیرطبیعی آدیپوکاین‌ها، نقش محوری در بروز مقاومت انسولینی، اختلال عملکرد سلول‌های بتا و التهاب مزمن در دیابت نوع ۲ دارند. ورزش با فعال‌سازی AMPK، بهبود عملکرد PI3K/Akt، مهار مسیرهای NF-κB و JNK، تنظیم اپی‌ژنتیکی بیان ژن‌ها، افزایش بیوژنز میتوکندری و تعدیل پروفایل آدیپوکاین‌ها، موجب بهبود متابولیسم گلوکز و حساسیت به انسولین می‌شود. ناهمگنی در طراحی مطالعات، نوع و شدت پروتکل‌های ورزشی و شاخص‌های پیامدی، امکان مقایسه مستقیم نتایج را محدود کرد و متاآنالیز انجام نشد.

نتیجه‌گیری: ورزش به‌عنوان یک راهبرد درمانی چندوجهی، توانایی هدف‌گیری همزمان چندین مسیر سلولی و مولکولی درگیر در دیابت نوع ۲ را دارد. این یافته‌ها از نقش مداخلات ورزشی هدفمند در پیشگیری، کنترل و درمان دیابت نوع ۲ حمایت کرده و می‌توانند زمینه‌ساز توسعه رویکردهای پزشکی شخصی‌سازی‌شده در آینده باشند.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۲؛ مسیرهای مولکولی؛ ورزش؛ مقاومت به انسولین

ارجاع: حسین‌پوردلاور صدیقه، پرون نسرین، بختیاری ده‌بالائی سمیه، فرقانی پارسا. **مسیرهای سلولی مولکولی درگیر در دیابت نوع ۲ و نقش ورزش؛ یک مرور سیستماتیک.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳ (۸۴۵): ۱۸۶۴- ۱۸۷۶.

مقدمه

دیابت نوع ۲، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های متابولیک مزمن در جهان است که با مقاومت انسولینی، اختلال در عملکرد سلول‌های بتا و افزایش قندخون مشخص می‌شود (۱، ۲). شیوع این بیماری به‌طور چشمگیری در حال افزایش است و طبق گزارش فدراسیون بین‌المللی دیابت، تا سال ۲۰۴۵ بیش از ۷۰۰ میلیون نفر در سراسر جهان به دیابت مبتلا خواهند بود (۳). این روند نگران‌کننده، بار سنگینی بر نظام‌های سلامت، اقتصاد و کیفیت زندگی افراد وارد کرده است (۴).

از دیدگاه پاتوفیزیولوژیک، دیابت نوع ۲ نتیجه تعامل پیچیده‌ای میان عوامل ژنتیکی، سبک زندگی بی‌تحرک، تغذیه نامناسب و اختلال در مسیرهای سلولی و مولکولی است که در تنظیم متابولیسم گلوکز نقش دارند (۵، ۶). مسیرهایی مانند PI3K/Akt، AMPK، NF-κB و تنظیمات اپی‌ژنتیکی در تنظیم جذب گلوکز، پاسخ به انسولین، التهاب و تعادل انرژی سلولی نقش کلیدی ایفا می‌کنند (۷ و ۸). اختلال در این مسیرها منجر به کاهش حساسیت انسولینی، افزایش التهاب مزمن و اختلال در عملکرد میتوکندری می‌شود که همگی در پیشرفت دیابت

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی،کرمانشاه، ایران

۲- دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی،کرمانشاه، ایران

۳- دانشجوی رشته‌ی کینزیولوژی، دانشکده‌ی سلامت، دانشگاه یورک، تورنتو، انتاریو، کانادا

نویسنده‌ی مسؤول: صدیقه حسین‌پور دلاور: گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی،کرمانشاه، ایران

Email: delavar@iau.ac.ir

نوع ۲ نقش دارند (۹- ۱۱).

در این میان، ورزش به‌عنوان یک مداخله‌ی غیردارویی مؤثر شناخته شده است که می‌تواند از طریق تعدیل مسیرهای مولکولی، به بهبود حساسیت انسولینی و کنترل قندخون کمک کند. مطالعات اخیر نشـــان داده‌اند که ورزش منظم باعث فعال‌ســـازی AMPK، افزایش بیان GLUT4، کاهش فعالیت NF-κB، بهبود عملکرد میتوکندری و تحریک اتوفاژی در ســـلول‌های عضـــلانی می‌شـــود (۱۲-۱۴، ۱۷ -۲۰). این اثرات نه‌تنها در افراد ســـالم بلکه در بیماران دیابتی نیز مشاهده شده‌اند و نشان‌دهنده نقش ورزش در بازسازی عملکرد سلولی و متابولیکی هستند (۱۵ و ۱۶). همچنین، ورزش می‌تواند از طریق تنظیم مســـیرهای اپی‌ژنتیکی مانند SIRT1/PGC-1α/Tfam، بیوژنز میتوکندری را تقویت کرده و مقاومت انسولینی را کاهش دهد (۲۱، ۲۲).

با توجه به اهمیت مسیرهای سلولی- مولکولی در پاتوفیزیولوژی دیابت نوع ۲ و نقش تعدیل‌گر ورزش، هدف این مقاله‌ی مروری، بررســـی جامع این مســـیرها و تحلیل شـــواهد علمی موجود در زمینه اثرات ورزش بر آن‌هاســـت. این بررســـی می‌تواند زمینه‌ســـاز طراحی مداخلات هدفمند و شخصی‌سازی‌شده برای پیشگیری و درمان دیابت نوع ۲ باشد.

ســـؤال پژوهش: در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، ورزش در مقایسه با عدم ورزش یا شرایط کم‌تحرک چه تأثیری بر مسیرهای ســـلولی و مولکولی کلیدی درگیر در مقاومت انســـولینی و تنظیم متابولیســـم، از جمله مســـیرهای PI3K/Akt، AMPK، NF-κB، JNK، عملکرد میتوکندری، مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی و سیگنال‌دهی آدیپوکاین‌ها دارد؟

روش‌ها

این مطالعه، یک مرور سیستماتیک بود که در آن آثار تمرینات مختلف ورزشـــی (اعم از تداومی و تناوبی) بر مســـیرهای ســـلولی- ملکولی بیماری دیابت نوع ۲ مورد بررسی قرار گرفت. برای نگارش این مقاله مروری، جســـتجوی نظام‌مند در پایگاه‌های PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar با اســـتفاده از کلیدواژه‌های مرتبط با دیابت نوع ۲، مســـیرهای مولکولی و ورزش انجام شـــد. بازه زمانی جســـتجو از ژانویه ۲۰۱۵ تا ژوئیه ۲۰۲۵ در نظر گرفته شـــد. در نهایت، ۷۸ مقاله مرتبط و با کیفیت مطلوب برای تحلیل نهایی انتخاب شـــدند که شـــامل مطالعات تجربی، مروری و بالینی هســـتند. معیارهای ورود مقالات به این مطالعه شامل: ۱) مقالات، اصیل علمی-پژوهشی باشـــند؛ ۲) آزمودنی‌ها فقط مبتلا به دیابت نوع ۲ باشـــند؛ ۳) تنها آثار تمرینات ورزشی (عدم استفاده از مکمل و رژیم درمانی و...) بررسی شده باشد؛ ۴) طول دوره تمرینات بیش از ۴ هفته باشد. در جستجوی اولیه تعداد ۴۷۲ مقاله یافت شـــد که پس از بررســـی تعداد ۳۵۶ مقاله تکراری با توجه به عنوان و چکیده آنها حذف گردید. در غربال‌گری مرحله دوم نیز طبق معیارهای ورود، تعداد ۹۵ مقاله غیر مرتبط با موضوع پژوهش از محدوده بررسی خارج شد و در نهایت ۲۱ مقاله تجزیه و تحلیل گردید (شکل ۱). داده‌های استخراج شده از مقالات شـــامل نوع مطالعه، جمعیت مورد بررســـی، نوع ورزش، مســـیرهای مولکولی هدف، و نتایج کلیدی بودند.

جستجو با استفاده از ترکیب منطقی کلیدواژه‌ها انجام شد:

- "Type 2 Diabetes Mellitus"
- "Molecular Pathways"
- "Insulin Resistance"
- "Exercise"
- "AMPK", "PI3K/Akt", "NF-κB", "GLUT4"
- "Epigenetics", "Mitochondrial Function", "Inflammation"

فرمول جستجوی مقالات: جستجوی مقالات با استفاده از ترکیب منطقی کلیدواژه‌ها و عملگرهای بولیی (OR و AND) انجام شـــد. فرمول جستجو به‌صورت زیر طراحی گردید:

فرمول جســـتجو در پایگاه‌های Scopus، Web of Science و Google Scholar:

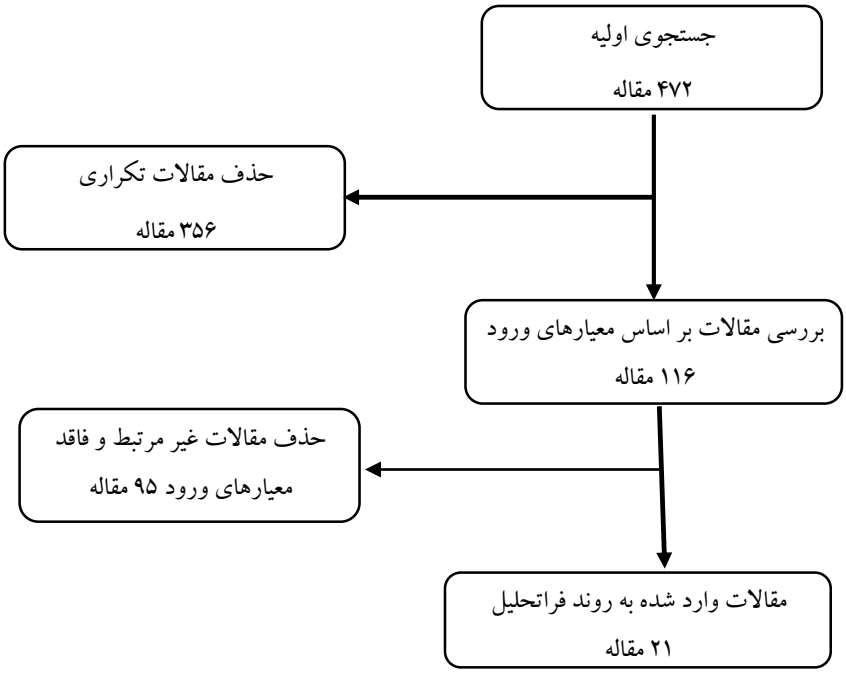
("Type 2 Diabetes Mellitus" OR "T2DM")
AND
("Exercise" OR "Physical Activity" OR "Training")
AND
("Molecular Pathways" OR "Insulin Resistance"
OR "AMPK" OR "PI3K/Akt" OR "NF-κB" OR "JNK"
OR "GLUT4" OR "Epigenetics"
OR "Mitochondrial Function" OR "Inflammation")

فرمول جستجو در پایگاه PubMed (با MeSH Terms):

("Diabetes Mellitus, Type 2"[MeSH] OR "Type 2 Diabetes Mellitus")
AND
("Exercise"[MeSH] OR "Physical Activity" OR "Training")
AND
("Insulin Resistance"[MeSH]
OR "Molecular Pathways"
OR "AMPK"
OR "PI3K/Akt"
OR "NF-κB"
OR "JNK"
OR "GLUT4"
OR "Epigenetics"
OR "Mitochondrial Function"
OR "Inflammation")

کیفیت روش‌شناسی و ریسک سوگیری مطالعات وارد شده توســـط دو پژوهشـــگر مســـتقل ارزیابی شـــد. در صـــورت وجود اختلاف‌نظر، تصمیم نهایی با بحث و توافق حاصل گردید (جدول ۱).

برای مطالعات انســـانی مداخله‌ای، از ابزار Cochrane Risk of Bias Tool (RoB 2.0) استفاده شد که شامل حوزه‌های زیر است:



شکل ۱. مراحل انتخاب مقالات در پژوهش حاضر

جدول ۱. ارزیابی ریسک سوگیری مطالعات وارد شده

نویسنده و سال اجرا	نوع مطالعه	ابزار ارزیابی	ریسک کلی سوگیری
ابراهیمی و همکاران (۲۰۲۳) (۱۵)	حیوانی	SYRCLE	تا حدی نامشخص
رمی و همکاران (۲۰۲۳) (۱۷)	حیوانی	SYRCLE	تا حدی نامشخص
ژنگ و همکاران (۲۰۲۵) (۲۱)	انسانی	RoB 2.0	کم
نادی و همکاران (۲۰۲۱) (۲۷)	حیوانی	SYRCLE	تا حدی نامشخص
باچی و همکاران (۲۰۱۶) (۳۴)	انسانی	RoB 2.0	کم
هوانگ و همکاران (۲۰۱۸) (۳۶)	حیوانی	SYRCLE	تا حدی نامشخص
لین و همکاران (۲۰۲۴) (۳۸)	حیوانی	SYRCLE	تا حدی نامشخص
ژنگ و همکاران (۲۰۲۴) (۳۹)	حیوانی	SYRCLE	تا حدی نامشخص
تیان و همکاران (۲۰۲۳) (۳۷)	حیوانی	SYRCLE	تا حدی نامشخص
دوس سانچز و همکاران (۲۰۱۵) (۴۲)	انسانی	RoB 2.0	تا حدی نامشخص
ران و همکاران (۲۰۱۶) (۴۵)	انسانی	RoB 2.0	تا حدی نامشخص
نیترت و همکاران (۲۰۱۷) (۴۶)	انسانی	RoB 2.0	کم
بارس و همکاران (۲۰۱۸) (۵۰)	انسانی	RoB 2.0	کم
سونیتا و همکاران (۲۰۲۴) (۷۸)	انسانی	RoB 2.0	تا حدی نامشخص
عبدالقادر و الجیفری (۲۰۱۹) (۷۷)	انسانی	RoB 2.0	تا حدی نامشخص
ال-مهانا و همکاران (۲۰۲۴) (۲۳)	انسانی	RoB 2.0	کم
معینی و همکاران (۲۱۰۹) (۳۱)	حیوانی	SYRCLE	تا حدی نامشخص
وانگ و همکاران (۲۰۲۱) (۳۳)	حیوانی	SYRCLE	تا حدی نامشخص
کائو و همکاران (۲۰۱۶) (۴۱)	حیوانی	SYRCLE	تا حدی نامشخص
لین و همکاران (۲۰۲۲) (۴۴)	حیوانی	SYRCLE	تا حدی نامشخص
سخنور دستجردی و همکاران (۲۰۲۰) (۴۷)	حیوانی	SYRCLE	تا حدی نامشخص

سطح «کم» نشان‌دهنده احتمال ناچیز سوگیری و کیفیت روش‌شناختی مناسب است، در حالی‌که سطح «تا حدی نامشخص» بیانگر ناکافی بودن گزارش برخی جنبه‌های روش‌شناسی بدون شواهد قطعی از سوگیری جدی می‌باشد.

سوگیری ناشی از فرایند تصادفی‌سازی
سوگیری در تخصیص مداخله
سوگیری ناشی از داده‌های ناقص
سوگیری در اندازه‌گیری پیامدها
سوگیری در گزارش انتخابی نتایج

هر مطالعه در هر حوزه به‌صورت Low risk، Some concerns یا High risk طبقه‌بندی شد.

برای مطالعات حیوانی، از ابزار SYRCLE's Risk of Bias Toolاستفاده شد که شامل:

سوگیری انتخاب
سوگیری عملکرد
سوگیری تشخیص
سوگیری ریزش نمونه
سوگیری گزارش‌دهی

نتایج ارزیابی ریسک سوگیری به‌صورت خلاصه در جدول و نمودار ارائه گردید.

یافته‌ها

از میان ۱۵۳۸ مطالعه مورد بررسی در پایگاه‌های اطلاعاتی داخلی و خارجی در ۱۰ سال اخیر و پس از اعمال معیارهای ورودی و خروجی، تعداد ۲۱ مقاله انتخاب و مرور شد. تمامی این مطالعات آثار انواع مختلف تمرین (تداومی و تناوبی) را بر مسیرهای سلولی-مولکولی دیابت نوع ۲ را بررسی کرده بودند. نوع آزمودنی‌ها در ۱۰ مطالعه انسانی و در ۱۱ مطالعه حیوانی (موش یا رت) بود. جمعیت مورد بررسی شامل افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ یا مدل‌های حیوانی دیابت القاشده بود.

از نظر نوع مداخله، مطالعات از تمرینات هوازی، تمرینات مقاومتی، تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) یا ترکیبی از آن‌ها استفاده کرده بودند. مدت مداخلات ورزشی در تمام مطالعات بیش از ۴ هفته و شدت تمرین از متوسط تا شدید متغیر بود.

بیشتر مطالعات نشان دادند که تمرینات ورزشی با فعال‌سازی مسیر PI3K/Akt و افزایش بیان یا انتقال GLUT4 در بافت عضلانی همراه بوده‌اند. این تغییرات در اغلب مطالعات با بهبود حساسیت به انسولین گزارش شده است. در بخش قابل‌توجهی از مطالعات، تمرینات ورزشی موجب فعال سازی AMPK شدند. این فعال سازی به‌ویژه در تمرینات هوازی و HIIT مشاهده گردید و اغلب با افزایش جذب گلوکز، بهبود متابولیسم انرژی و افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب همراه بود. چندین مطالعه کاهش فعالیت مسیرهای التهابی از جمله NF-κB و JNK را پس از مداخلات ورزشی گزارش کردند.

این اثرات بیشتر در مطالعاتی مشاهده شد که از تمرینات با شدت متوسط تا بالا و مدت‌زمان طولانی‌تر استفاده کرده بودند. برخی مطالعات نشان دادند که ورزش موجب بهبود عملکرد میتوکندری و افزایش بیان ژن‌های مرتبط با بیوژنز میتوکندری، از جمله PGC-1α، شده است. این یافته‌ها عمدتاً در تمرینات هوازی و تناوبی گزارش شده‌اند. تعداد محدودی از مطالعات به بررسی تغییرات اپی‌ژنتیکی پرداختند. این مطالعات تغییراتی در متیلاسیون DNA و تنظیم بیان ژن‌های مرتبط با متابولیسم گلوکز و التهاب پس از ** و تنظیم بیان ژن‌های مرتبط با متابولیسم گلوکز و التهاب پس از تمرینات ورزشی گزارش کردند. در مجموع، نتایج ا این مرور سیستماتیک نشان داد که تمرینات ورزشی از طریق تنظیم مسیرهای مولکولی متعددی شامل AMPK، PI3K/Akt، GLUT4، NF-κB، JNK و مکانیسم‌های مرتبط با عملکرد میتوکندری و اپی‌ژنتیک، با بهبود شاخص‌های متابولیکی مرتبط با دیابت نوع ۲ همراه بوده‌اند (جدول ۲).

بحث

این مرور سیستماتیک با بررسی مطالعات واردشده نشان داد که دیابت نوع ۲ با اختلال هم‌زمان در چندین مسیر سلولی و مولکولی کلیدی همراه است و ورزش به‌عنوان یک مداخله غیردارویی قادر است بخش قابل توجهی از این اختلالات را تعدیل کند. شواهد حاصل از مطالعات مرورشده حاکی از آن است که مسیرهای PI3K/Akt، AMPK، NF-κB و JNK، مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی، عملکرد میتوکندری و پروفایل آدیپوکاین‌ها، مهم‌ترین محورهای درگیر در پاتوفیزیولوژی دیابت نوع ۲ هستند و ورزش از طریق اثرگذاری هم‌زمان بر این مسیرها می‌تواند حساسیت انسولینی را افزایش داده، التهاب مزمن را کاهش دهد و از عملکرد سلول‌های بتا محافظت کند (شکل ۲).

مسیرهای سلولی و مولکولی در دیابت نوع ۲

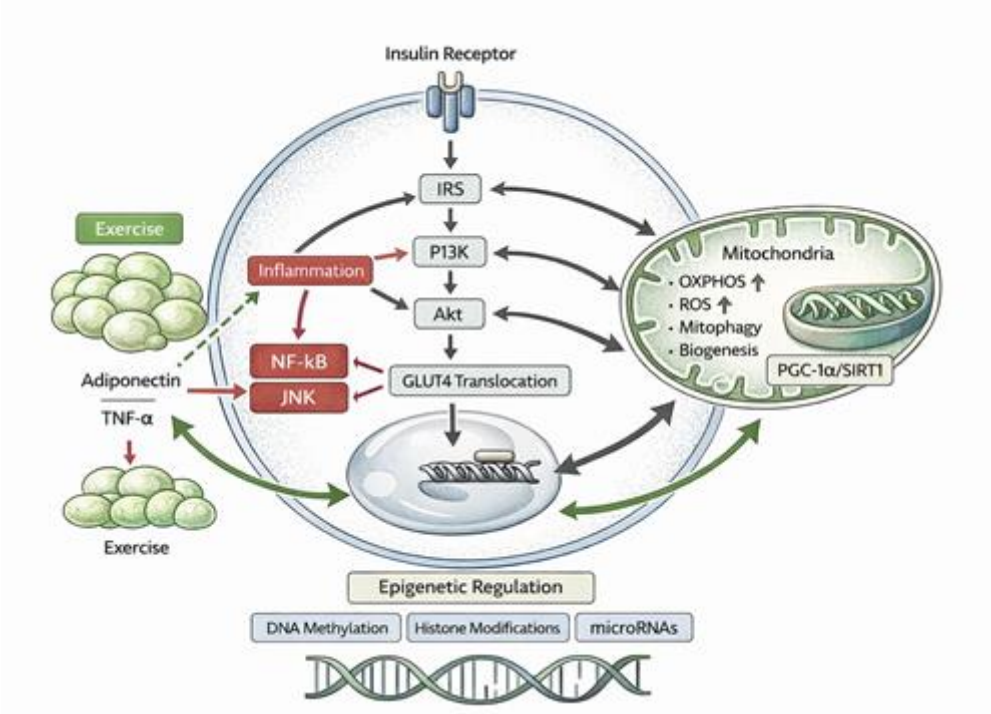
مسیر PI3K/Akt در پاتوفیزیولوژی دیابت نوع ۲

مسیر سیگنال‌دهی PI3K/Akt یکی از مسیرهای کلیدی در تنظیم متابولیسم گلوکز، رشد سلولی، بقاء سلولی و پاسخ به انسولین است. در شرایط فیزیولوژیک، اتصال انسولین به گیرنده‌های سطح سلول موجب فعال‌سازی IRS-1 و IRS-2 شده و با تحریک فسفریلاسیون تیروزینی، مسیر PI3K را فعال می‌سازد. این مسیر با تولید PIP3 و جذب Akt به غشای سلولی، منجر به تحریک جابجایی ناقل گلوکز GLUT4و افزایش جذب گلوکز در عضله و بافت چربی می‌شود (۲۷ و ۳۴ و ۳۶).

در دیابت نوع ۲، مقاومت انسولینی به‌دلیل کاهش فعالیت IRSها، افزایش فسفریلاسیون Ser روی IRS-1 و کاهش فعالیت

جدول ۲. آثار تمرینات مختلف ورزشی بر مسیرهای سیگنالینگ دیابت نوع ۲

نویسنده و سال اجرا	نوع و مدت تمرین	آزمودنی‌ها	متغیرهای بررسی شده	نتیجه
ابراهیمی و همکاران (۲۰۲۳) (۱۵)	هوازی (تناوبی-تداومی) ۸ هفته	رت ویستار دیابتی (۴۰ سر)	بیان ژن NF-κB	دیابت موجب افزایش NF-κB تمرینات (تداومی و تناوبی) موجب کاهش NF-κB
Rami و همکاران (۲۰۲۳) (۱۷)	تناوبی شدید ۸ هفته	رت ویستار دیابتی (۲۰ سر)	Wnt و NF-κB	Wnt ↓ در گروه تمرین؛ NF-κB تغییر معناداری نداشت
Zheng و همکاران (۲۰۲۵) (۲۱)	استقامتی، مقاومتی ۸ هفته	بیماران دیابتی نوع ۲ (۳۶ نفر)	NF-κB	NF-κB ↓ در گروه تمرینات
نادی و همکاران (۲۰۲۱) (۲۷)	تمرین هوازی ۸ هفته	رت ویستار دیابتی (۱۴ سر)	بیان ژن PI3K و AKT در عضله	PI3K و AKT ↑؛ تغییر معنادار در مقاومت به انسولین مشاهده نشد
Bacchi و همکاران (۲۰۱۶) (۳۴)	تمرینات مقاومتی و استقامتی (۴ ماه)	بیماران دیابتی نوع ۲ (۳۰ نفر)	PI3K/AKT ،HbA1c	HbA1c ↓؛ PI3K/AKT ↑؛ جذب گلوکز عضله بهبود یافت
Huang و همکاران (۲۰۱۸) (۳۶)	تمرینات هوازی ۸ هفته	رت ویستار دیابتی (۲۴ سر)	PI3K/AKT	تمرین مسیر PI3K/AKT را فعال کرده و همئوستاز گلوکز را بهبود داد
Lin و همکاران (۲۰۲۴) (۳۸)	تمرین هوازی (تردمیل) ۸ هفته	رت ویستار دیابتی (۳۲ سر)	AMPK، ایرسین، DRP1	تمرین باعث ↑ AMPK و ↑ ایرسین شد؛ التهاب ↓؛ حساسیت انسولین ↑
Zheng و همکاران (۲۰۲۴) (۳۹)	تمرین مقاومتی ۸ هفته	رت دیابتی نوع ۲ (۳۰ سر)	گلیکولیپیدهای خون، ظرفیت میتوکندری	عملکرد میتوکندری ↑ و متابولیسم گلیکولیپید بهبود یافت.
Tian و همکاران (۲۰۲۳) (۳۷)	تمرینات هوازی و مقاومتی ۸ هفته	رت دیابتی نوع ۲ (۳۰ سر)	ROS، بیوژنز میتوکندری	تمرین ROS ↓، بیوژنز میتوکندریایی ↑؛ مقاومت به انسولین ↓
Dos Santos و همکاران (۲۰۱۵) (۴۲)	تمرین هوازی منظم ۱۲ هفته	بیماران دیابتی نوع ۲ (۱۸ نفر)	متیلاسیون پروموتر GLUT4 و PGC-1α در عضله اسکلتی	تمرین باعث کاهش متیلاسیون پروموترها و افزایش بیان ژن‌های مرتبط با جذب گلوکز شد
Rönn و همکاران (۲۰۱۶) (۴۵)	تمرین هوازی ۶ ماه	بیمارن دیابتی نوع ۲ (۲۰ نفر)	DNA methylation در ژن‌های متابولیسم انرژی (PPARGC1A، PDK4)	تمرین تغییرات متیلاسیون DNA را تعدیل کرد؛ بیان ژن‌های بیوژنز میتوکندری ↑ و حساسیت انسولین ↑.
Nitert و همکاران (۲۰۱۷) (۴۶)	تمرین مقاومتی ۱۲ هفته	بیمارن دیابتی نوع ۲ (۲۸ نفر)	متیلاسیون DNA و ژن‌های مرتبط با سیگنالینگ انسولین (IRS1، AKT2)	تمرین متیلاسیون DNA را ↓ و بیان ژن‌های سیگنالینگ انسولین ↑؛ کنترل گلوکز بهبود یافت
Barres و همکاران (۲۰۱۸) (۵۰)	تمرینات تناوبی شدید ۱۲ هفته	بیمارن دیابتی نوع ۲ (۳۲ نفر)	miRNAهای مرتبط با متابولیسم (miR-133a ،miR-29)	تمرین الگوهای miRNA را تغییر داد؛ miR-29 ↓ و miR-133a ↑؛ جذب گلوکز عضله ↑
Sunita و همکاران (۲۰۲۴) (۷۵)	تمرین هوازی ۸ هفته	بیماران دیابتی نوع ۲ (۱۵ نفر)	سطوح سرمی TNF-α، IL-6	بر اثر تمرین TNF-α ↓، IL-6 ↓
Abd El-Kader و Al-Jiffri (۲۰۱۹) (۷۴)	تمرینات هوازی و مقاومتی ۸ هفته	بیماران دیابتی نوع ۲ (۳۰ نفر)	TNF-α، IL-6، CRP	هر دو نوع تمرین TNF-α را کاهش دادند؛ IL-6 و CRP تغییر معناداری نداشتند.
Al-Mhanna و همکاران (۲۰۲۴) (۲۳)	تمرینات هوازی و مقاومتی ۱۲ هفته	بیماران دیابتی نوع ۲ (۲۴ نفر)	NF-κB و STAT3	NF-κB ↓ و STAT3 ↓ در گروه تمرینات
معینی و همکاران (۲۱۰۹) (۳۱)	تمرین تناوبی با شدت بالا ۸ هفته	رت ویستار دیابتی (۲۰ سر)	بیان ژن PI3K و HOMA-IR	PI3K ↑ و HOMA-IR ↓
Wang و همکاران (۲۰۲۱) (۳۳)	تمرینات هوازی (تداومی و تناوبی) ۸ هفته	موش نر نژاد SD دیابتی (۶۰ سر)	بیان ژن IRS2 ،PI3K و HOMA-IR	بیان ژن IRS2 ↑، PI3K ↑ و HOMA-IR ↓
Cao و همکاران (۲۰۱۶) (۴۱)	تمرینات هوازی (حاد و مزمن (۸ هفته))	موش نر نژاد SD دیابتی (۳۰ سر)	PI3K/AKT و AMPK و GLUT4	تمرین حاد PI3K/AKT ↑ تمرین مزمن PI3K/AKT ↑، AMPK ↑ و GLUT4 ↑
Lin و همکاران (۲۰۲۲) (۴۴)	تمرینات هوازی ۱۲ هفته	موش نر C57BL دیابتی (۳۳ سر)	مسیر AMPK/SIRT1 و مسیر JAK2/STAT3	تمرین موجب مهار JAK2/STAT3 و افزایش مسیرهای AMPK/SIRT1
سخنور دستجردی و همکاران(۲۰۲۰) (۴۷)	تمرین هوازی ۱۲ هفته	موش ویستار دیابتی (۲۱ سر)	بیان ژن‌های PDX-1 و GLUT-2	تمرین موجب افزایش بیان ژن‌های PDX-1 و GLUT-2 شد



شکل ۲. نمای شماتیک مسیرهای مولکولی و سلولی کلیدی درگیر در پاتوفیزیولوژی دیابت نوع ۲ و نقش تعدیل‌کننده‌ی ورزش. سیگنال‌دهی انسولین از طریق مسیر IRS/PI3K/Akt و انتقال GLUT4، تحت تأثیر التهاب مزمن (مسیرهای NF-κB و JNK) دچار اختلال می‌شود. ورزش با کاهش التهاب، افزایش آدیپونکتین و بهبود عملکرد میتوکندری از طریق فعال‌سازی PGC-1α/SIRT1، موجب افزایش فسفریلاسیون اکسیداتیو، تنظیم ROS، میتوفاژی و بیوژنز میتوکندری می‌گردد. علاوه بر این، ورزش از طریق تنظیمات اپی‌ژنتیکی شامل متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و microRNAها، بیان ژن‌های مرتبط با متابولیسم گلوکز و سلامت سلولی را بهبود می‌بخشد.

PI3K و Akt رخ می‌دهد. این اختلالات باعث کاهش جذب گلوکز، افزایش تولید کبدی گلوکز، اختلال در سنتز گلیکوژن، و آسیب به عملکرد سلول‌های بتا می‌گردند (۳۰-۳۲).

مطالعات تجربی نشان داده‌اند که تنظیم این مسیر از طریق داروهایی مانند متفورمین یا ترکیبات طبیعی و همچنین ورزش، می‌تواند موجب بهبود حساسیت انسولینی شود. ورزش هوازی موجب افزایش بیان GLUT4، بهبود عملکرد IRS، و فعال‌سازی PI3K/Akt در عضله اسکلتی شده است (۲۷، ۳۴- ۳۶).

این مسیر نه‌تنها در تنظیم گلوکز بلکه در تحریک سنتز پروتئین، بقاء سلولی و مهار مسیرهای آپوپتوتیک نیز نقش دارد. در نتیجه، PI3K/Akt هدف مهمی در درمان دیابت نوع ۲ محسوب می‌شود (۳۱، ۳۷، ۳۸).

مسیر AMPK در دیابت نوع ۲

آدونوزین مونو فسفات فعال شده با پروتئین کیناز (AMP-activated protein kinase) AMPK یک کیناز سرین/ترئونین محافظت شده تکاملی است که به‌عنوان حسگر انرژی سلولی عمل می‌کند و نقش حیاتی در حفظ هموستاز متابولیکی دارد. این آنزیم به‌صورت یک کمپلکس هترومری متشکل از زیرواحدهای α (کاتالیتیک)، β و γ (تنظیمی) وجود دارد که هرکدام دارای ایزوفرم‌های مختلفی هستند و در بافت‌های مختلف به‌صورت اختصاصی بیان می‌شوند (۷، ۳۹).

فعال‌سازی AMPK عمدتاً در پاسخ به افزایش نسبت AMP/ATP یا ADP/ATP در شرایطی مانند گرسنگی، ورزش، هیپوکسی یا استرس متابولیکی رخ می‌دهد. این فعال‌سازی از طریق فسفریلاسیون باقی‌مانده Thr172 در زیرواحد α توسط کینازهای بالادستی مانند LKB1، CaMKKβ و TAK1 انجام می‌شود (۴۰، ۴۱). پس از فعال‌سازی، AMPK مسیرهای آنابولیک را مهار کرده و مسیرهای کاتابولیک را تحریک می‌کند تا سطح انرژی سلولی حفظ شود (۴۲).

در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، فعالیت AMPK در عضله اسکلتی، کبد و بافت چربی کاهش می‌یابد که با اختلال در جذب گلوکز، افزایش گلوکونئوژنز کبدی و تجمع لیپیدهای سمی همراه است (۴۳، ۴۴). ورزش یکی از محرک‌های اصلی فعال‌سازی AMPK بوده و موجب بهبود حساسیت انسولینی از طریق افزایش بیان GLUT4، تحریک جذب گلوکز مستقل از انسولین، و کاهش التهابات مزمن می‌شود (۳۸).

علاوه بر نقش آن در متابولیسم گلوکز، AMPK در تنظیم عملکرد میتوکندری، اتوفاژی، و بقاء سلول‌های بتای پانکراس نیز مؤثر است (۴۵ و ۴۶). داروهایی مانند متفورمین نیز اثرات ضد دیابتی خود را تا حد زیادی از طریق فعال‌سازی AMPK اعمال می‌کنند. در مجموع، مسیر AMPK نقش محافظتی در برابر پیشرفت دیابت دارد و هدف‌گیری آن از طریق ورزش یا دارو می‌تواند رویکردی مؤثر در مدیریت بیماری باشد (۴۴، ۳۷).

مسیرهای NF-κB و JNK در دیابت نوع ۲

مسیرهای التهابی NF-κB و JNK نقش کلیدی در بروز التهاب مزمن، مقاومت انسولینی، و آسیب به سلول‌های بتا پانکراس در دیابت نوع ۲ دارند. در شرایط فیزیولوژیک، NF-κB به‌عنوان فاکتور رونویسی مرکزی در پاسخ‌های ایمنی فعال می‌شود. در دیابت نوع ۲، افزایش لیپوتوکسیسیتی، استرس اکسیداتیو و چاقی موجب فعال‌سازی مزمن این مسیر در بافت‌های عضلانی، کبدی و چربی شده و بیان سایتوکاین‌های التهابی مانند TNF-α، IL-6 و MCP-1 افزایش می‌یابد (۱۵، ۴۷، ۴۸).

در دیابت نوع ۲، افزایش چاقی و لیپوتوکسیسیتی منجر به فعال‌سازی مزمن NF-κB در بافت‌های عضلانی، کبدی و چربی می‌شود. این فعال‌سازی با افزایش بیان سایتوکاین‌های التهابی، اختلال در سیگنال‌دهی انسولین و کاهش جذب گلوکز همراه است. مطالعات نشان داده‌اند که مهار NF-κB می‌تواند مقاومت انسولینی را کاهش داده و عملکرد متابولیکی را بهبود بخشد (۴۷، ۴۹).

فعال‌سازی NF-κB با مهار سیگنال‌دهی انسولین از طریق کاهش فعالیت IRS-1 و PI3K همراه است. در نتیجه، جذب گلوکز کاهش یافته و مقاومت انسولینی تشدید می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که مهار NF-κB می‌تواند عملکرد متابولیکی را بهبود بخشد. از سوی دیگر، مسیر JNK در پاسخ به استرس اکسیداتیو، ROS و التهابات مزمن فعال می‌شود. همچنین JNK با فسفریلاسیون باقی‌مانده Ser307روی IRS-1، سیگنال انسولین را مهار کرده و فعالیت Akt را کاهش می‌دهد. این فرایند با کاهش جذب گلوکز و اختلال عملکرد سلول‌های بتا همراه است (۲۱، ۵۱).

تعامل بین NF-κB و JNK نیز حائز اهمیت است. فعال‌سازی NF-κBمی‌تواند فعالیت JNK را تعدیل کند، اما تحریک بیش از حد هر دو مسیر موجب افزایش آپوپتوز و آسیب سلولی می‌شود (۵۲، ۵۳).

در مجموع، فعال سازی مزمن NF-κB و JNK با افزایش التهاب، اختلال سیگنال‌دهی انسولین، و مرگ سلول‌های بتا در دیابت نوع ۲ ارتباط دارد. هدف‌گیری این مسیرها از طریق ورزش، داروهای ضدالتهاب و آنتی‌اکسیدان‌ها راهکاری امیدوارکننده در مدیریت دیابت است (۲۱، ۲۳، ۵۵).

مسیرهای اپی‌ژنتیکی در دیابت نوع ۲

اپی‌ژنتیک شامل مجموعه‌ای از تغییرات قابل وراثت در بیان ژن‌ها ست که بدون تغییر در توالی DNA رخ می‌دهند. مکانیسم‌هایی مانند متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و microRNA ها نقش مهمی در تنظیم بیان ژن‌های متابولیکی ایفا می‌کنند (۸، ۴۲، ۵۶).

در دیابت نوع ۲، مطالعات نشان داده‌اند که متیلاسیون ژن‌هایی نظیر PPARGC1A، INS و PDX1 در سلول‌های بتای پانکراس افزایش می‌یابد که با کاهش ترشح انسولین و اختلال عملکرد بتا سلول‌ها همراه است (۵۷، ۵۸). همچنین تغییرات هیستونی مانند هیپواستیلاسیون و متیلاسیون خاص هیستون‌ها موجب فشردگی کروماتین و خاموشی ژن‌های تنظیم‌کننده گلوکز می‌شود (۴۵، ۵۹).

متیلاسیون DNA، به‌ویژه در نواحی CpG جزایر واقع در پروموتر ژن‌ها، می‌تواند منجر به خاموشی ژنی شود. در دیابت نوع ۲، افزایش متیلاسیون ژن‌هایی مانند PPARGC1A، PDX1، و INS در سلول‌های بتا پانکراس مشاهده شده که با کاهش ترشح انسولین و اختلال در عملکرد سلولی همراه است (۸). همچنین، هیپراستیلاسیون هیستون‌ها در نواحی خاصی از کروماتین می‌تواند ساختار آن را به حالت فشرده (Heterochromatin) تبدیل کرده و مانع از دسترسی فاکتورهای رونویسی به DNA شود، که در دیابت نوع ۲ با کاهش بیان ژن‌های متابولیکی همراه است (۴۶، ۶۰).

microRNAها نیز از طریق تنظیم ترجمه mRNAها، نقش مهمی در کنترل مسیرهای انسولینی دارند. برای مثال، افزایش miR-375 موجب کاهش ترشح انسولین و افزایش miR-192 با نفروپاتی دیابتی مرتبط است (۸ و ۵۰).

نکته قابل توجه، نقش اپی‌ژنتیک در پدیده‌ای به نام حافظه متابولیک است؛ یعنی تغییرات اپی‌ژنتیکی ناشی از هایپرگلیسمی مزمن می‌توانند حتی پس از کنترل قند خون نیز باقی بمانند و موجب تداوم آسیب‌های سلولی شوند (۶۰). این موضوع اهمیت کنترل زودهنگام قند خون و مداخلات پیشگیرانه را برجسته می‌سازد.

درمان‌های اپی‌ژنتیکی مانند مهارکننده‌های DNMT، HDAC و تنظیم‌کننده‌های microRNA در مطالعات اولیه امیدوارکننده بوده‌اند. علاوه بر دارو، ورزش و تغذیه سالم نیز از طریق تنظیم اپی‌ژنتیکی می‌توانند موجب بهبود بیان ژن‌های متابولیکی شوند و مقاومت انسولینی را کاهش دهند (۵۶).

اختلال عملکرد میتوکندری در دیابت نوع ۲

میتوکندری‌ها به‌عنوان اندامک‌های مرکزی در تنظیم متابولیسم انرژی، اکسیداسیون اسیدهای چرب، فسفوریلاسیون اکسیداتیو، تنظیم کلسیم، و تولید ATP شناخته می‌شوند. در دیابت نوع ۲، اختلال عملکرد میتوکندری (Mitochondrial Dysfunction) به‌عنوان یکی

از عوامل کلیدی در ایجاد مقاومت انسولینی، استرس اکسیداتیو، و اختلال عملکرد سلول‌های بتا مطرح شده است (۶۱، ۶۲).

در بافت‌های حساس به انسولین مانند عضله اسکلتی، کبد و بافت چربی، کاهش فعالیت زنجیره انتقال الکترون (ETC) و کاهش سنتز ATP منجر به اختلال در سیگنال‌دهی انسولین و کاهش جذب گلوکز می‌شود. این وضعیت با تجمع واسطه‌های لیپیدی مانند دی‌اکسی‌گلیسرول و سرامیدها همراه است که مسیر PI3K/Akt را مهار کرده و مقاومت انسولینی را تشدید می‌کنند (۳۲).

میتوکندری‌ها نقش کلیدی در تنظیم متابولیسم انرژی، اکسیداسیون اسیدهای چرب، و تولید ATP دارند. در دیابت نوع ۲، عملکرد میتوکندری در بافت‌های حساس به انسولین مانند عضله اسکلتی، کبد و سلول‌های بتای پانکراس دچار اختلال می‌شود (۱۱، ۳۹).

در عضله‌ی اسکلتی، کاهش فعالیت زنجیره‌ی انتقال الکترون و کاهش سنتز ATP منجر به اختلال در سیگنال‌دهی انسولین و جذب ناکافی گلوکز می‌شود. همچنین تجمع واسطه‌های لیپیدی مانند دی‌اکسی‌گلیسرول و سرامیدها مسیر PI3K/Akt را مهار کرده و مقاومت انسولینی را افزایش می‌دهند (۶۳).

در سلول‌های بتای پانکراس، اختلال در عملکرد میتوکندری موجب کاهش تولید ATP، اختلال در تحریک ترشح انسولین وابسته به گلوکز، و افزایش حساسیت به آپوپتوز می‌شود. آسیب به DNA میتوکندریایی، کاهش بیوژنز میتوکندری، و اختلال در دینامیک اندامک از جمله مکانیسم‌های مؤثر در کاهش عملکرد سلولی هستند (۶۳، ۶۴).

علاوه بر این، تولید بیش از حد گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) از سوی میتوکندری‌ها موجب استرس اکسیداتیو و فعال‌سازی مسیرهای التهابی مانند NF-κB و JNK می‌شود که با تشدید مقاومت انسولینی، تخریب سلول‌های بتا، و بروز عوارض مزمن دیابت مانند نفروپاتی و رتینوپاتی همراه است (۳۷ و ۶۵).

ورزش منظم، یکی از مداخلات مؤثر در بهبود عملکرد میتوکندری بوده و از طریق فعال‌سازی PGC-1α و SIRT1 بیوژنز میتوکندری و ظرفیت اکسیداتیو را افزایش می‌دهد. همچنین ورزش موجب کاهش ROS، تنظیم اتوفاژی و افزایش میتوفاژی می‌شود که در حفظ عملکرد سالم سلولی نقش مهمی ایفا می‌کند (۳۷، ۳۹).

در مجموع، اختلال عملکرد میتوکندری به‌عنوان یکی از محورهای مرکزی در پاتوفیزیولوژی دیابت نوع ۲ شناخته می‌شود و هدف‌گیری آن می‌تواند راهبرد مؤثری در پیشگیری و درمان این بیماری باشد.

نقش آدیپوکاین‌ها در دیابت نوع ۲

آدیپوکاین‌ها مولکول‌هایی هستند که عمدتاً توسط بافت چربی سفید ترشح می‌شوند و نقش حیاتی در تنظیم متابولیسم، التهاب، و حساسیت انسولینی ایفا می‌کنند. در شرایط فیزیولوژیک، تعادل بین آدیپوکاین‌های ضدالتهابی مانند آدیپونکتین و آدیپوکاین‌های التهابی مانند TNF-α و IL-6 برای حفظ هموستاز متابولیکی ضروری است (۶۵، ۲۵).

در دیابت نوع ۲، به‌ویژه در بیماران مبتلا به چاقی مرکزی، تعادل آدیپوکاینی دچار اختلال می‌شود. سطح آدیپونکتین کاهش می‌یابد و سطح سایتوکاین‌های التهابی افزایش می‌یابد که موجب مقاومت انسولینی، افزایش گلوکونئوژنز کبدی، و کاهش جذب گلوکز در سلول‌های هدف می‌شود (۶۶).

آدیپوکاین‌ها از طریق مسیرهای مختلفی بر سیگنال‌دهی انسولین اثر می‌گذارند TNF-α و IL-6 با فعال‌سازی مسیرهای NF-κB و JNK، موجب فسفریلاسیون مهاری IRS-1 و کاهش فعالیت PI3K/Akt می‌شوند که در نهایت جذب گلوکز را کاهش می‌دهد (۶۷، ۶۸). همچنین، آدیپوکاین‌هایی مانند رزیستین و ویسفاتین با افزایش التهاب و اختلال در عملکرد سلول‌های بتا، نقش منفی در کنترل قند خون دارند (۶۹).

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که آدیپوکاین‌ها نه‌تنها در تنظیم متابولیسم گلوکز بلکه در بروز عوارض دیابت مانند تصلب شرایین، کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)، و سفتی شریانی نقش دارند. برای مثال، کاهش آدیپونکتین با افزایش خطر تصلب شریانی در بیماران دیابتی همراه است (۷۰).

علاوه بر این، آدیپوکاین‌هایی مانند رزیستین و ویسفاتین نیز نقش مستقیمی در افزایش التهاب و اختلال عملکرد سلول‌های بتا دارند. مطالعات نشان داده‌اند که سطوح این آدیپوکاین‌ها در افراد دیابتی افزایش یافته و با بروز عوارض دیابت مانند تصلب شرایین و نفروپاتی در ارتباط هستند (۶۷، ۷۱).

ورزش یکی از مؤثرترین مداخلات برای تعدیل پروفایل آدیپوکاینی است. تمرینات هوازی و مقاومتی با کاهش TNF-α و IL-6 و افزایش سطح آدیپونکتین، موجب بهبود حساسیت انسولینی و کاهش التهاب می‌شوند (۲۲، ۷۲–۷۵).

در مجموع، آدیپوکاین‌ها به‌عنوان واسطه‌های کلیدی ارتباط بین چاقی، التهاب و دیابت نوع ۲ عمل می‌کنند. هدف‌گیری آن‌ها می‌تواند رویکردی مؤثر برای پیشگیری و درمان دیابت و عوارض مرتبط با آن باشد.

نقش ورزش در تنظیم مسیرهای زیستی مرتبط با دیابت نوع ۲

ورزش، به‌عنوان یک مداخله غیردارویی مؤثر در پیشگیری و درمان دیابت نوع ۲ شناخته می شود. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که ورزش منظم، به‌ویژه ورزش های هوازی و مقاومتی، موجب تنظیم مسیرهای سلولی و مولکولی شده و مقاومت انسولینی را کاهش می‌دهد (۱۰). تمرینات منظم بدنی توانایی سیستم‌های ضد اکسایشی بدن را افزایش داده و بدن را در مقابل خاصیت تخریب‌کنندگی فشار

اکسایشی که در اثر ورزش افزایش می‌یابد، محافظت می‌کند. این تغییرات به طور آهسته و به مرور زمان و به صورت موازی با دیگر سازگاری‌های ورزش رخ می‌دهد (۷۲).

فعال‌سازی مسیر AMPK از طریق کاهش سطح ATP و افزایش AMPدر عضله‌ی اسکلتی، موجب افزایش جذب گلوکز مستقل از انسولین، تحریک جابجایی GLUT4، و افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شود (۴۴، ۷۵). همچنین ورزش موجب بهبود عملکرد مسیر PI3K/Aktاز طریق افزایش فعالیت IRS-1 و کاهش فسفریلاسیون مهاری Ser307 شده که جذب گلوکز را افزایش و مقاومت انسولینی را کاهش می‌دهد (۷۶).

ورزش با مهار مسیرهای التهابی NF-κB و JNK، موجب کاهش بیان سایتوکاین‌های التهابی و افزایش فعالیت مسیر انسولینی می شود (۲۳). از دیدگاه اپی‌ژنتیکی، ورزش موجب تنظیم بیان microRNAها مانند miR-29 و miR-126، کاهش متیلاسیون نامطلوب و اصلاح الگوهای هیستونی شده که این تغییرات در جهت بهبود پاسخ به انسولین و ترشح آن هستند (۴۷).

در سطح میتوکندری، ورزش موجب افزایش بیوژنز، بهبود زنجیره انتقال الکترون، و کاهش تولید ROS از طریق فعال‌سازی PGC-1α و SIRT1 شده و در نتیجه عملکرد سلول‌های عضلانی و بتای پانکراس ارتقا می‌یابد (۳۷، ۷۴، ۷۷).

در مجموع، ورزش توانایی هدف‌گیری چندین مسیر زیستی را دارد که همگی با تنظیم متابولیسم گلوکز، کاهش التهاب، افزایش حساسیت انسولینی و محافظت از سلول‌های بتا در ارتباط‌اند. این اثرات اثبات‌شده نه‌تنها پایه علمی مداخله‌های ورزشی را مستحکم می‌سازند بلکه پتانسیل بالایی برای پزشکی فردمحور ارائه می‌کنند.

نقاط قوت و محدودیت‌های مرور

از نقاط قوت این مرور می‌توان به پیروی از دستورالعمل PRISMA، جستجوی جامع پایگاه های اطلاعاتی و تمرکز بر مسیرهای مولکولی مرتبط با ورزش اشاره کرد. با این حال، ناهمگنی در طراحی مطالعات، نوع مداخلات ورزشی و شاخص‌های پیامد، امکان انجام متاآنالیز کمی را محدود ساخت.

نتیجه‌گیری

دیابت نوع ۲، یک بیماری متابولیکی پیچیده و چندبعدی است که در نتیجه تعامل مداوم میان عوامل ژنتیکی، سبک زندگی، التهاب مزمن و اختلال در شبکه‌ای از مسیرهای سلولی و مولکولی از جمله PI3K/Akt، AMPK، NF-κB، JNK، تنظیمات اپی‌ژنتیکی، عملکرد میتوکندری و آدیپوکاین‌ها شکل می‌گیرد. این اختلالات به‌صورت تجمعی موجب کاهش حساسیت انسولینی، تضعیف عملکرد سلول‌های بتای پانکراس و تشدید التهاب سیستمیک می‌شوند و پیشرفت بیماری را تسریع می‌کنند.

شواهد حاصل از مطالعات انسانی و تجربی نشان می‌دهند که ورزش به‌عنوان یک مداخله غیر دارویی چندوجهی، توانایی اثرگذاری هم‌زمان بر بخش قابل‌توجهی از این مسیرهای پاتولوژیک را دارد. ورزش با بهبود سیگنال‌دهی انسولین، فعال‌سازی AMPK، کاهش فعالیت مسیرهای التهابی وابسته به NF-κB و JNK، ارتقای عملکرد و بیوژنز میتوکندری و ایجاد تغییرات پایدار در تنظیمات اپی‌ژنتیکی، می‌تواند مقاومت انسولینی را کاهش داده و همئوستاز متابولیکی را بهبود بخشد. این یافته‌ها تأکید می‌کنند که رویکردهای درمانی مؤثر در دیابت نوع ۲ نباید صرفاً بر کنترل گلوکز خون متمرکز باشند، بلکه لازم است اصلاح هدفمند مسیرهای زیستی و سیگنال‌دهی سلولی نیز مدنظر قرار گیرد.

با وجود پیشرفت‌های چشمگیر در درک مکانیزم‌های مولکولی، هنوز نیاز به پژوهش‌های عمیق‌تر برای روشن شدن چگونگی اثر انواع مختلف ورزش بر بافت‌های هدف وجود دارد. بررسی دقیق ویژگی‌های تمرینات ورزشی از نظر نوع، شدت، مدت و تواتر و ارتباط آن‌ها با پاسخ‌های مولکولی در عضله اسکلتی، کبد، بافت چربی و پانکراس می‌تواند به درک بهتر سازوکارهای تطابق متابولیکی کمک کند. همچنین، مطالعات طولی انسانی با تمرکز بر تغییرات پایدار اپی‌ژنتیکی، عملکرد میتوکندری و التهاب مزمن برای ارزیابی ماندگاری اثرات ورزش در بلندمدت ضروری به نظر می‌رسند.

در این مسیر، بهره‌گیری از فناوری‌های پیشرفته مانند اپی‌ژنومیکس، ترنسکریپتومیکس و متابولومیکس می‌تواند به شناسایی بیومارکرهای پاسخ به ورزش و درک تفاوت‌های فردی در تطابق متابولیکی کمک کند. ادغام این داده‌های چندسطحی با روش‌های تحلیلی نوین و هوش مصنوعی، زمینه را برای حرکت به سوی پزشکی شخصی سازی شده فراهم می‌سازد؛ رویکردی که در آن مداخلات ورزشی متناسب با ویژگی‌های زیستی و متابولیکی هر فرد طراحی می‌شوند.

در مجموع، نگاه سلولی–مولکولی به دیابت نوع ۲ نشان می‌دهد که ورزش فراتر از یک توصیه عمومی سبک زندگی بوده و می‌تواند به‌عنوان یک ابزار درمانی هدفمند در کنار تغذیه مناسب و درمان‌های دارویی، نقش کلیدی در کنترل بیماری، کاهش عوارض و بهبود کیفیت زندگی بیماران ایفا کند.

تشکر و قدردانی

این مقاله مستقل مقطع دکتری رشته‌ی فیزیولوژی ورزشی می‌باشد که در دانشگاه آزاد اسلامی کرمانشاه به تصویب رسیده است.

References

1. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, Ostolaza H, Martín C. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. Int J Mol Sci 2020; 21(17): 6275.
2. Jin Y, Wan K, Liu C, Cheng W, Wang R. Mechanisms of exercise intervention in type 2 diabetes: a bibliometric and visualization analysis based on CiteSpace. Front Endocrinol (Lausanne) 2024; 15: 1401342.
3. Federation ID. IDF Diabetes Atlas Brussels. Belgium: International Diabetes Federation. 2021.
4. Peng CJ, Chen S, Yan SY, Zhao, JN, Luo ZW, Qian Y, Zhao GL. Mechanism underlying the effects of exercise against type 2 diabetes: A review on research progress. World J Diabetes 2024; 15(8): 1704-11.
5. Kwon H, Pessin JE. Insulin-Mediated PI3K and AKT Signaling. The Liver: Biology and Pathobiology. 2020. p. 485-95.
6. Hosseinpour Delavar S, Boyerahmadi A, Soleymani A, Ghalavand A. Effect of eight weeks of aerobic interval training and urtica dioica supplement on some inflammatory indicators and glycemic control in men with type 2 diabetes [in Persian]. Jundishapur Scientific Medical Journal. 2020; 19(2): 123-35.
7. López M. Hypothalamic AMPK and energy balance. Eur J Clin Invest 2018; 48(9): e12996.
8. Ling C, Rönn T. Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes. Cell Metab 2019; 29(5): 1028-44.
9. Sylow L, Kleinert M, Richter EA, Jensen TE. Exercise-stimulated glucose uptake—regulation and implications for glycaemic control. Nat Rev Endocrinol 2017; 13(3): 133-48.
10. Lan H, Ai Z, Xu S, Li H, Feng Z, Guo R, Wang Y. Genetically predicted amino acids related to neural regulation mediate the association between diabetes mellitus and postherpetic neuralgia: a Mendelian randomization study. Diabetol Metab Syndr 2025; 17(1): 104.
11. Li Y, Miao Y, Feng Q, Zhu W, Chen Y, Kang Q, Wang Z, Lu F, Zhang Q. Mitochondrial dysfunction and onset of type 2 diabetes along with its complications: a multi-omics Mendelian randomization and colocalization study. Front Endocrinol (Lausanne) 2024; 15: 1401531.
12. Mani BK, Castorena CM, Osborne-Lawrence S, Vijayaraghavan P, Metzger NP, Elmquist JK, Zigman JM. Ghrelin mediates exercise endurance and the feeding response post-exercise. Mol Metab 2018; 9: 114-30.
13. Improta-Caria AC, De Sousa RA, Roever L, Fernandes T, de Oliveira EM, Júnior RA, de Freitas Souza BS. MicroRNAs in type 2 diabetes mellitus: potential role of physical exercise. Rev Cardiovasc Med 2022; 23(1): 29.
14. 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.
15. Ebrahimi M, Asgharpour H, Rezaeeshirazi R, Farzanegi P. The effect of one period of regular exercise training and atorvastatin drug on the expression of NF-κB gene in heart tissue of diabetic rats [in Persian]. Journal of Physiology of Movement & Health 2023; 2: 38-48.
16. Ho CY, Charron P, Richard P, Girolami F, Van Spaendonck-Zwarts KY, Pinto Y. Genetic advances in sarcomeric cardiomyopathies: state of the art. Cardiovasc Res 2015; 105(4): 397-408.
17. Rami M, Rahdar S, Ahmadi Hekmatikar A, Awang Daud DM. Highlighting the novel effects of high-intensity interval training on some histopathological and molecular indices in the heart of type 2 diabetic rats. Front Endocrinol (Lausanne) 2023; 14: 1175585.
18. Yang L, Lin H, Lin W, Xu X. Exercise ameliorates insulin resistance of type 2 diabetes through motivating short-chain fatty acid-mediated skeletal muscle cell autophagy. Biology (Basel) 2020; 9(8): 203.
19. Kumar AS, Maiya AG, Shastry BA, Vaishali K, Ravishankar N, Hazari A, et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Ann Phys Rehabil Med 2019; 62(2): 98-103.
20. Roberts FL, Markby GR. New insights into molecular mechanisms mediating adaptation to exercise; A review focusing on mitochondrial biogenesis, mitochondrial function, mitophagy and autophagy. Cells 2021; 10(10): 2639.
21. Zheng W, Su H, Han B, Chen Z, Liu X, Lv Y, Yu L. Effects of exercise on dynamic balance in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Life 2025; 15(6): 913.
22. Ko JR, Seo DY, Kim TN, Park SH, Kwak HB, Ko KS, et al. Aerobic exercise training decreases hepatic asprosin in diabetic rats. J Clin Med 2019; 8(5): 666.
23. Al-Mhanna SB, Batrakoulis A, Ghazali WS, Mohamed M, Aldayel A, Alhussain MH, et al. Effects of combined aerobic and resistance training on glycemic control, blood pressure, inflammation, cardiorespiratory fitness and quality of life in patients with type 2 diabetes and overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. PeerJ 2024; 12: e17525.
24. Lee H, Song W. Exercise and mitochondrial remodeling in skeletal muscle in type 2 diabetes. J Obes Metab Syndr 2018; 27(3): 150-7.
25. Kim WK, Bae KH, Lee SC, Oh KJ. The latest insights into adipokines in diabetes. J Clin Med 2019; 8(11): 1874.
26. Frendo-Cumbo S, Tokarz VL, Bilan PJ, Brumell JH, Klip A. Communication between autophagy and insulin action: at the crux of insulin action-insulin resistance?. Front Cell Dev Biol 2021; 9: 708431.
27. Nadi M, Banaeifar A, Arshadi S. Effect of an aerobic exercise course on PI3K and AKT1 expression and neural muscle insulin resistance in diabetic rats [in Persian]. Iranian Journal of Diabetes and Obesity 2021; 13(3).
28. Sharma BR, Kim HJ, Rhyu DY. Caulerpa lentillifera extract ameliorates insulin resistance and regulates glucose metabolism in C57BL/KsJ-db/db mice via PI3K/AKT signaling pathway in myocytes. J Transl Med 2015; 13: 62.
29. Khalilov R, Abdullayeva S. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. Advances in Biology &

Earth Sciences. 2023; 8(2).
30. Ramasubbu K, Devi Rajeswari V. Impairment of insulin signaling pathway PI3K/Akt/mTOR and insulin resistance induced AGEs on diabetes mellitus and neurodegenerative diseases: a perspective review. Mol Cell Biochem 2023; 478(6): 1307-24.
31. Moeini M, Behpoor N, Tadibi V. The effect of 8 weeks high intensity interval training on the expression of PI3K in the left ventricle and insulin resistance of male Wistar rats with type 2 diabetes[in Persian]. Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport 2020; 8(16): 48-58.
32. Pinti MV, Fink GK, Hathaway QA, Durr AJ, Kunovac A, Hollander JM. Mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an organ-based analysis. Am J Physiol Endocrinol Metab 2019; 316(2): E268-E285.
33. Wang H, Wang J, Zhu Y, Yan H, Lu Y. Effects of different intensity exercise on glucose metabolism and hepatic IRS/PI3K/AKT pathway in SD rats exposed with TCDD. Int J Environ Res Public Health 2021; 18(24): 13141.
34. Bacchi E, Negri C, Zanolin ME, Milanese C, Faccioli N, Trombetta M, Zoppini G, Cevese A, Bonadonna RC, Schena F, Bonora E. Metabolic effects of aerobic training and resistance training in type 2 diabetic subjects: a randomized controlled trial (the RAED2 study). Diabetes Care 2016; 35(4): 676-82.
35. Ferrari F, Bock PM, Motta MT, Helal L. Biochemical and molecular mechanisms of glucose uptake stimulated by physical exercise in insulin resistance state: role of inflammation. Arq Bras Cardiol 2019; 113(6): 1139-48.
36. Huang X, Liu G, Guo J, Su Z. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. Int J Biol Sci 2018; 14(11): 1483-96.
37. Tian J, Fan J, Zhang T. Mitochondria as a target for exercise-mitigated type 2 diabetes. J Mol Histol 2023; 54(6): 543-57.
38. Lin J, Zhang X, Sun Y, Xu H, Li N, Wang Y, et al. Exercise ameliorates muscular excessive mitochondrial fission, insulin resistance and inflammation in diabetic rats via irisin/AMPK activation. Sci Rep 2024; 14(1): 19174.
39. Zheng L, Rao Z, Wu J, Ma X, Jiang Z, Xiao W. Resistance exercise improves glycolipid metabolism and mitochondrial biogenesis in skeletal muscle of T2DM mice via miR-30d-5p/SIRT1/PGC-1α axis. Int J Mol Sci 2024; 25(22): 12416.
40. Coughlan KA, Valentine RJ, Ruderman NB, Saha AK. AMPK activation: a therapeutic target for type 2 diabetes?. Diabetes Metab Syndr Obes 2014; 7: 241-53.
41. Cao S, Li B, Yi X, Chang B, Zhu B, Lian Z, Zhang Z, Zhao G, Liu H, Zhang H. Effects of exercise on AMPK signaling and downstream components to PI3K in rat with type 2 diabetes. PLoS One 2012; 7(12): e51709.
42. Dos Santos JM, Moreli ML, Tewari S, Benite-Ribeiro SA. The effect of exercise on skeletal muscle glucose uptake in type 2 diabetes: An epigenetic perspective. Metabolism 2015; 64(12): 1619-28.
43. Kakoti BB, Alom S, Deka K, Halder RK. AMPK pathway: An emerging target to control diabetes mellitus and its related complications. J Diabetes Metab Disord 2024; 23(1): 441-59.
44. Lin L, Wang Y, Xu W, Huang C, Hu J, Chen X, Lv X, Qin Y, Zhao X, Li H. Aerobic exercise improves type 2 diabetes mellitus-related cognitive impairment by inhibiting JAK2/STAT3 and enhancing AMPK/SIRT1 pathways in mice. Dis Markers 2022; 2022(1): 6010504.
45. Rönn T, Volkov P, Davegårdh C, Dayeh T, Hall E, Olsson AH, et al. A six months exercise intervention influences the genome-wide DNA methylation pattern in human adipose tissue. PLoS genetics. 2013; 9(6): e1003572.
46. Nitert MD, Dayeh T, Volkov P, Elgzyri T, Hall E, Nilsson E, et al. Impact of an exercise intervention on DNA methylation in skeletal muscle from first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. Diabetes 2012; 61(12): 3322-32.
47. Sokhanvardastjerdi S, Banaeifar A, Arshadi S, Zafari A. The Effect of 12 Weeks Aerobic Training on PDX-1 and GLUT2 Gene Expression in the Pancreatic Tissue of Type 2 Diabetic Rats [in Persian]. Iranian Journal of Diabetes and Obesity 2020; 12(2).
48. Jayaraman S, Devarajan N, Rajagopal P, Babu S, Ganesan SK, Veeraraghavan VP, et al. β-Sitosterol circumvents obesity induced inflammation and insulin resistance by down-regulating IKKβ/NF-κB and JNK signaling pathway in adipocytes of type 2 diabetic rats. Molecules 2021; 26(7): 2101.
49. Feng J, Lu S, Ou B, Liu Q, Dai J, Ji C, et al. The role of JNk signaling pathway in obesity-driven insulin resistance. Diabetes Metab Syndr Obes 2020; 13: 1399-406.
50. Barres R, Yan J, Egan B, Treebak JT, Rasmussen M, Fritz T, et al. Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle. Cell Metab 2012; 15(3): 405-11.
51. Plaza-Diaz J, Izquierdo D, Torres-Martos Á, Baig AT, Aguilera CM, Ruiz-Ojeda FJ. Impact of physical activity and exercise on the epigenome in skeletal muscle and effects on systemic metabolism. Biomedicines. 2022; 10(1): 126.
52. Papa S, Zazzeroni F, Pham CG, Bubici C, Franzoso G. Linking JNK signaling to NF-κB: a key to survival. J Cell Sci 2004; 117(22): 5197-208.
53. Zhou P, Lu S, Luo Y, Wang S, Yang K, Zhai Y, et al. Attenuation of TNF-α-induced inflammatory injury in endothelial cells by ginsenoside Rb1 via inhibiting NF-κB, JNK and p38 signaling pathways. Front Pharmacol 2017; 8: 464.
54. Nagai Y, Matoba K, Kawanami D, Takeda Y, Akamine T, Ishizawa S, et al. ROCK2 regulates TGF-β-induced expression of CTGF and profibrotic genes via NF-κB and cytoskeleton dynamics in mesangial cells. Am J Physiol Renal Physiol 2019; 317(4): F839-F851.
55. Adamopoulos C, Piperi C, Gargalionis AN, Dalagiorgou G, Spilioti E, Korkolopoulou P, Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG. Advanced

glycation end products upregulate lysyl oxidase and endothelin-1 in human aortic endothelial cells via parallel activation of ERK1/2–NF-κB and JNK–AP-1 signaling pathways. Cell Mol Life Sci 2016; 73(8): 1685-98.
56. Jazieh C, Arabi TZ, Asim Z, Sabbah BN, Alsaud AW, Alkattan K, et al. Unraveling the epigenetic fabric of type 2 diabetes mellitus: pathogenic mechanisms and therapeutic implications. Front Endocrinol (Lausanne) 2024; 15: 1295967.
57. Kiełbowski K, Bakinowska E, Pawlik A. Epigenetics Plays a Role in the Pathogenesis and Treatment of Diabetes. Genes (Basel) 2025; 16(7): 769.
58. Rosen ED, Kaestner KH, Natarajan R, Patti ME, Sallari R, Sander M, et al. Epigenetics and epigenomics: implications for diabetes and obesity. Diabetes 2018; 67(10): 1923-31.
59. Kwak SH, Park KS. Recent progress in genetic and epigenetic research on type 2 diabetes. Exp Mol Med 2016; 48(3): e220.
60. Mannar V, Boro H, Patel D, Agstam S, Dalvi M, Bundela V. Epigenetics of the pathogenesis and complications of type 2 diabetes mellitus. touchREV Endocrinol 2023; 19(1): 46-53.
61. Soleymani Khezerabad A, Hosseinpour Delavar S, Rashidi H, Ghahramani M. The effect of eight weeks of moderate intensity body pump training on iron-related indices in women with type II diabetes [in Persian]. Ebnesina. 2022 ar 10; 24(1): 26-35.
62. Iheagwam FN, Joseph AJ, Adedoyin ED, Iheagwam OT, Ejoh SA. Mitochondrial dysfunction in diabetes: Shedding light on a widespread oversight. Pathophysiology 2025; 32(1): 9.
63. Blagov A, Nedosugova L, Kirichenko T, Sukhorukov V, Melnichenko A, Orekhov A. Mitochondrial dysfunction as a factor of energy metabolism disorders in type 2 diabetes mellitus. Front Biosci (Schol Ed) 2024; 16(1): 5.
64. Wada J, Nakatsuka A. Mitochondrial dynamics and mitochondrial dysfunction in diabetes. Acta Med Okayama. 2016; 70(3): 151-8.
65. 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): 1509.
66. Delitala AP, Scuteri A, Fiorillo E, Lakatta EG, Schlessinger D, Cucca F. Role of adipokines in the association between thyroid hormone and components of the metabolic syndrome. J Clin Med 2019; 8(6): 764.
67. Zhao Y, Yue R. White adipose tissue in type 2 diabetes and the effect of antidiabetic drugs. Diabetol Metab Syndr 2025; 17(1): 116.
68. Valencia-Ortega J, González-Reynoso R, Ramos-Martínez EG, Ferreira-Hermosillo A, Peña-Cano MI, Morales-Ávila E, Saucedo R. New insights into adipokines in gestational diabetes mellitus. Int J Mol Sci 2022; 23(11): 6279.
69. Dunmore SJ, Brown JE. The role of adipokines in β-cell failure of type 2 diabetes. J Endocrinol 2013; 216(1): T37-45.
70. Shih CH, Hsu BG, Hou JS, Wu DA, Subeq YM. Association of low serum adiponectin levels with aortic arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. J Clin Med 2019; 8(6): 887.
71. Shahavand H, Hosseinpour Delavar S, Behpoor N, Safikhani H, Azizi M. Effect of aerobic exercise on vascular endothelial growth factor-B (VEGF-B) gene expression and total tissue antioxidant status (TAS) in diabetic rats [in Persian]. Journal of Applied Exercise Physiology 2021; 17(33): 73-87.
72. Zouhal H, Zare-Kookandeh N, Haghighi MM, Daraei A, de Sousa M, Soltani M, et al. Physical activity and adipokine levels in individuals with type 2 diabetes: A literature review and practical applications. Rev Endocr Metab Disord 2021; 22(4): 987-1011.
73. Pourkoshki A, Monazzami A, Heydarpour F, Yon DK, Smith L, Rahmati M. Exercise training and inflammatory adipokines in patients with type 2 diabetes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Diabetol Metab Syndr 2025; 17(1): 224.
74. Abd El-Kader SM, Al-Jiffri OH. Impact of aerobic versus resisted exercise training on systemic inflammation biomarkers and quality of Life among obese post-menopausal women. Afr Health Sci 2019; 19(4): 2881-91.
75. Sunita R, Meinisasti R, Wahyuni S, Riyadi A. Effect of exercise on TNF-α levels in patients with type 2 diabetes in Bengkulu, Indonesia. Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases 2024; 31(1): 65-9.
76. Soo J, Raman A, Lawler NG, Goods PS, Deldicque L, Girard O, et al. The role of exercise and hypoxia on glucose transport and regulation. Eur J Appl Physiol 2023; 123(6): 1147-65.
77. Sabaratnam R, Pedersen AJ, Eskildsen TV, Kristensen JM, Wojtaszewski JF, Højlund K. Exercise induction of key transcriptional regulators of metabolic adaptation in muscle is preserved in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104(10): 4909-20.

DOI: *10.48305/jims.v43.i845.1864*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 43, No. 845, 1st Week, March 2026**

Received: 05.01.2026 Accepted: 18.02.2026 Published: 26.02.2026

Molecular and Cellular Pathways Involved in the Pathophysiology of Type 2 Diabetes and the Role of Exercise in Their Regulation

Sedigheh Hosseinpour Delavar[1], Nasrin Poroun[2], Somayeh Bakhtiari[2], Parsa Forghani[3]

Review Article

Abstract

Background: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic, multifactorial metabolic disorder characterized by insulin resistance, pancreatic β-cell dysfunction, and chronic low-grade inflammation. The aim of this systematic review was to comprehensively examine the key cellular and molecular pathways involved in type 2 diabetes and to evaluate the role of exercise in regulating these pathways as an effective non-pharmacological intervention.

Methods: A systematic literature search was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar. Studies published between January 2015 and July 2025 that investigated cellular and molecular pathways related to type 2 diabetes and/or the effects of exercise on these pathways were included. Study selection and data extraction were performed based on predefined inclusion and exclusion criteria. Data related to molecular pathways, metabolic outcomes, and exercise effects were qualitatively extracted and synthesized.

Findings: A total of 21 studies of acceptable methodological quality were included in the final analysis. The findings indicated that dysregulation of the PI3K/Akt, AMPK, NF-κB, and JNK signaling pathways, along with epigenetic alterations, mitochondrial dysfunction, and abnormal adipokine secretion, play a central role in the development of insulin resistance, β-cell dysfunction, and chronic inflammation in type 2 diabetes. Exercise improves glucose metabolism and insulin sensitivity through activation of AMPK, enhancement of PI3K/Akt signaling, inhibition of NF-κB and JNK pathways, epigenetic regulation of gene expression, increased mitochondrial biogenesis, and modulation of adipokine profiles. Heterogeneity in study designs, exercise modalities and intensities, and outcome measures limited direct comparison of findings, and no meta-analysis was performed.

Conclusion: Exercise, as a multifaceted therapeutic strategy, is capable of simultaneously targeting multiple cellular and molecular pathways involved in type 2 diabetes. These findings support the role of targeted exercise interventions in the prevention, management, and treatment of type 2 diabetes and may facilitate the development of personalized approaches in future medical practice.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, Molecular pathways, Exercise, Insulin resistance

Citation: Hosseinpour Delavar S, Poroun N, Bakhtiari S, Forghani P. **Molecular and Cellular Pathways Involved in the Pathophysiology of Type 2 Diabetes and the Role of Exercise in Their Regulation.** J Isfahan Med Sch 2026; 43(845): 1864-76.

1- Department of Exercise Physiology, Ker.C., Islamic Azad University, Kermanshah, Iran
2- PhD Student Department of Exercise Physiology, Ker.C., Islamic Azad University, Kermanshah, Iran
3- Kinesioligy and Health Sciences Student, Faculty of Health, York University, Toronto, Ontario, Canada
Corresponding Author: Sedigheh Hosseinpour Delavar, Department of Exercise Physiology, Ker.C., Islamic Azad University, Kermanshah, Iran; Email: delavar@iau.ac.ir