

تاثیر تمرینات مقاومتی بر محور سیگنالینگ PI3K/AKT1/mTORc1 و هایپرتروفی قلبی در رت های چاق دیابتی

محمد دستیار، فاطمه نیک سرشت

کد ارکید نیک سرشت: 0000-0003-4492-4160 ایمیل: fatemeh.nikseresht@cfu.ac.ir

افیلیشن: گروه آموزش تربیت بدنی، دانشگاه فرهنگیان، صندوق پستی 14665-889 تهران، ایران

کد ارکید دستیار: ۲۵۰۴۶۴۳۶..... ایمیل: ahmad.dastyar@yahoo.com

افیلیشن: گروه آموزش تربیت بدنی، دانشگاه فرهنگیان، صندوق پستی 14665-889 تهران، ایران

چکیده

مقدمه: با توجه به اهمیت ورزش در پیشگیری و درمان بیماریهای مرتبط با چاقی هدف از اجرای مطالعه حاضر تعیین اثر تمرینات مقاومتی بر بیان PI3K, AKT1 و mTORc1 در بافت قلب و هایپرتروفی فیزیولوژیک قلبی رت های دیابتی نوع ۲ بود.

روش کار: ۲۱ رت نر ویستار (220 ± 10 گرم) توسط ۶ هفته رژیم غذایی پرچرب چاق شدند. بعد از القای چاقی، ۱۴ رت بواسطه تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین با دوز ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم (STZ) دیابتی نوع ۲ شدند. نهایتاً رت ها به سه گروه: (۱) غیر دیابتی (۲) دیابتی کنترل و (۳) دیابتی مقاومتی تقسیم شدند. رت های گروه دیابتی مقاومتی یک دوره تمرینات مقاومتی ۶ هفته ای را به تعداد ۵ جلسه در هفته کامل کردند. بیان PI3K, AKT1 و mTORc1 در بافت قلب و نسبت وزن بطن چپ به قلب، بطن چپ به بدن و قلب به بدن در همه گروه ها اندازه گیری و توسط آزمون آنوای یکسویه مقایسه شدند.

یافته ها: در پاسخ به القای دیابت، بیان PI3K, AKT1 و mTORc1 نسبت به گروه غیر دیابتی به میزان معنی داری کاهش یافت ($p < 0.05$). تمرینات مقاومتی به افزایش بیان PI3K, AKT1 و mTORc1 ($p < 0.05$) و افزایش نسبت وزن بطن چپ به قلب، بطن چپ به بدن و قلب به بدن در گروه دیابتی مقاومتی نسبت به گروه دیابت کنترل منجر شد ($p < 0.05$).

نتیجه گیری: تمرینات مقاومتی با هایپرتروفی فیزیولوژیکی قلب در رت های دیابتی همراه است و این بهبود را می توان به تغییرات در مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT1/mTORc1 نسبت داد.

واژگان کلیدی: هایپرتروفی فیزیولوژیکی قلب، بیان ژن، تمرین مقاومتی، دیابت.

دیابت نوع ۲ (T2D) به عنوان شایع ترین اختلال متابولیک (۱) در پاسخ به چاقی، رژیم غذایی غیرطبیعی و اختلالات هورمونی و متابولیکی بروز می کند و نقش مؤلفه های ژنتیکی در بروز این بیماری بارها در دو دهه ی گذشته گزارش شده است. (۲)

از طرفی عوارض این بیماری تنها به هیپرگلیسمی یا اختلال در عوامل خطرزای قلبی عروقی محدود نمی شود، بلکه عملکرد بافت هایی مانند قلب، کلیه، کبد و سایر بافت های بدن به شدت تحت تاثیر این بیماری قرار می گیرند. (۳) این اختلالات هم ریشه در عوامل هورمونی و هم ژنتیکی دارند. (۱، ۳) بسیاری از بیماری های قلبی عروقی مانند فشار خون بالا، بیماری عروق کرونر، هیپرتروفی پاتولوژیک و آتروفی قلب یا حفره ها نیز از پیامدهای این بیماری هستند. (۴) در این راستا، برخی از مطالعات بالینی رابطه معکوس بین دیابت و اختلال عملکرد بطن چپ را پیشنهاد کرده اند. (5, 6)

کاردیومیوپاتی در افراد دیابتی ۴ برابر بیشتر از افراد غیر دیابتی است. (۷) علائم بصری و بالینی بیماران مبتلا به کاردیومیوپاتی دیابتی مشابه بیماران مبتلا به نارسایی قلبی مانند فاز سیستولیک غیرطبیعی بطن همراه با حرکت دیواره ها و کاهش سرعت پر شدن دیاستولیک بطن است که نشان دهنده اختلال عملکرد دیاستولیک بطن چپ است. (8)

هیپرتروفی قلب پاسخ میوکارد به انواع محرک های خارجی و درونی است که باعث افزایش فشار بیومکانیکی بر قلب می شود. (9) هیپرتروفی پاتولوژیک قلب با ضخیم شدن دیواره بطن، به ویژه بطن چپ آشکار می شود. هیپرتروفی پاتولوژیک قلب با ضخیم شدن دیواره بطن، به ویژه بطن چپ آشکار می شود. (10) این نوع هیپرتروفی اغلب در بیماران مبتلا به فشار خون و بیماری دریچه ای قلب رخ می دهد که با آپوتوز میوسیت همراه است. (11)

در مقابل، هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب بیشتر با سازگاری هایی مانند رگ زایی و انتقال خون مرتبط است که مشابه آنچه در قلب ورزشکاران مشاهده می شود. (12) این نوع هیپرتروفی از مرحله جنینی تا بزرگسالی قابل

مشاهده است، اما اثرات ورزش بر این نوع هیپرتروفی که در پاسخ به تغییرات هورمونی و متابولیک رخ می دهد، بارها گزارش شده است. (13) از سوی دیگر، نقش عوامل رونویسی و اجزای ژنتیکی در پاسخ های هیپرتروفیک به محرک های مختلف از اوایل دهه ۱۹۹۰ مورد توجه قرار گرفته است. (14) اگرچه چندین فاکتور رونویسی دخیل هستند، نقش مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT1/mTORc1 در هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب از اهمیت ویژه ای برخوردار است. (۱۳) در این راستا پیشنهاد شده است که افزایش بیان MIR221 با کاهش AKT1 منجر به مهار هیپرتروفی قلب به ویژه بطن چپ می شود. به عبارت دیگر، بیان بیش از حد MIR221 با مهار مسیر سیگنالینگ AKT1/PI3k، هیپرتروفی میوکارد را کاهش می دهد. (15) از سوی دیگر، افزایش سیگنال دهی مسیر PI3K/AKT1 منجر به هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب می شود. مطالعات ژنتیکی نشان داده است که AKT1 به عنوان یک واسطه پایین دستی PI3K فرآیند هیپرتروفیک میوسیت های قلبی را مدیریت می کند. (16) برخی از محققان مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT1 وابسته به IGF1 را به عنوان مهم ترین مسیر منجر به هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب شناسایی کرده اند. در این زمینه، گزارش شده است که ۶۰ دقیقه شنای شدید منجر به افزایش شدید فسفوریلاسیون AKT1 می شود. (۱۷) معینی و همکاران (۲۰۲۰) بیان کردند که تمرینات HIIT با افزایش بیان ژن AKT هایپرتروفی فیزیولوژیک را تحریک کرده و در جلوگیری از هایپر تروفی پاتولوژیک بطن چپ نقش دارد. (18) همچنین علی اعظم و همکاران گزارش دادند که تمرین مقاومتی باعث فسفوریلاسیون AKT شده و این افزایش منجر به بهبود mTOR شده است. (۱۹) معینی و همکاران (۲۰۲۰) گزارش دادند که تمرین HIIT با افزایش بیان ژن PI3K، مسیر مولکولی هایپرتروفی فیزیولوژیک را تحریک کرده و به عنوان یک درمان مکمل، در جلوگیری از هایپرتروفی پاتولوژیک بطن چپ نقش دارد. (20) حیدریان پور و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که تمرین تناوبی شدید منجر به افزایش بیان ژن hand2 و pi3k می شود و در واقع تمرین تناوبی شدید منجر به هایپرتروفی فیزیولوژیک می شود و از طرفی دیگر در هایپرتروفی پاتولوژیک این متغیرها کاهش می یابند. (۲۱) لذا با توجه به کمبود مطالعه در این زمینه به ویژه تمرینات مقاومتی، این مطالعه به منظور بررسی تاثیر تمرین مقاومتی بر بیان AKT1 و mTORc1 و PI3K در

بافت قلب و همچنین اندازه گیری فاکتورهای فیزیولوژیکی هیپرتروفی قلب در موش های صحرائی با دیابت نوع ۲ انجام شد.

مواد و روش ها

در این مطالعه تجربی، جمعیت مورد مطالعه را موش های صحرائی نر نژاد ویستار از دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) تهران تشکیل دادند که از بین آنها ۲۱ موش صحرائی ۲۱ هفته ای با وزن 21 ± 220 گرم خریداری شدند. اول، همه موش ها با یک رژیم غذایی پرچرب ۶ هفته ای (HFD) چاق شدند. پس از القای چاقی، T2D با تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین با دوز ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم در ۱۴ موش صحرائی القا شد. سپس موش های مورد مطالعه به ۳ گروه غیر دیابتی، T2D کنترل و T2D تمرینی تقسیم شدند. موش ها تحت شرایط استاندارد نگهداری شدند و تحت یک چرخه روشنایی-تاریکی ۰۲:۰۲ در دمای 22 ± 3 درجه سانتی گراد با رطوبت ۳۱-۵۱ درصد قرار گرفتند.

این مطالعه توسط کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد بروجرد، ایران با کد اخلاقی (IR.IAU.B.REC.1400.014) تایید شده است.

القای چاقی و دیابت نوع ۲

پس از آشنایی با محیط آزمایشگاه، همه موش ها با رژیم غذایی پر چرب (HFD) ۶ هفته ای چاق شدند (۲۲)، HFD برای همه گروه ها تا پایان مطالعه ادامه یافت. برای تشخیص چاقی از شاخص لی استفاده شد. (23) سپس ۷ سر موش به عنوان گروه چاق غیر دیابتی انتخاب شدند (گروه سالم، ۷ سر) و بقیه با تزریق داخل صفاقی ۲۵ میلی گرم استرپتوزوتوسین محلول در بافر سترات با $pH = 0/5$ دیابتی شدند. (22) نهایتاً یک هفته پس از القای دیابت، گلوکز خون ناشتا اندازه گیری شد و قند خون بین ۱۵۰-۴۰۰ میلی گرم در دسی لیتر به عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای رت ها به دیابت نوع ۲ برای گروه های دیابتی در نظر گرفته شد، موش های دیابتی به طور تصادفی به گروه های کنترل (۷ سر) با تمرین (تمرین مقاومتی، ۷ سر) تقسیم شدند (۲۳).

(۲۴) .

پروتکل تمرین مقاومتی

پس از اطمینان از القای دیابت، همه موش‌های گروه تمرین، به مدت ۳ جلسه (۶ بار) از یک نردبان ۲۶ پله‌ای با شیب ۸۰ درصد بدون مقاومت بالا رفتند تا نحوه ورزش را یاد بگیرند. سپس یک تمرین مقاومتی را که به مدت ۶ هفته (۵ جلسه در هفته) به طول انجامید، انجام دادند. حیوانات قبل و بعد از تمرین ۳ بار بدون مقاومت از نردبان بالا و پایین رفتند تا بدن خود را گرم کنند.

هر جلسه تمرین ورزشی شامل ۵ دوره با ۴ تکرار در هر دوره بود و با چسباندن وزنه به دم موش مقاومت افزایش می‌یافت. وقفه بین دوره‌ها و تکرارها به ترتیب ۳ دقیقه و ۴۵ ثانیه بود. طبق جدول ۱، مقاومت به تدریج در طول برنامه تمرینی افزایش یافت. (22) در نهایت، تمام موش‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین بدن‌بال یک شب ناشتا تشریح شدند و موش‌های غیر دیابتی و کنترل دیابت در برنامه تمرینی شرکت نکردند.

جدول ۱. پروتکل تمرین مقاومتی بر اساس درصد وزن بدن

زمان	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم
مقاومت	۳۰	۵۰	۷۰	۹۰	۱۰۰	۱۰۰
% وزن بدن						

نمونه‌گیری خون و استخراج بافت

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین به دنبال یک شب ناشتا، همه موش‌ها با تزریق داخل صفاقی کتامین ۱۰ درصد (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، همراه با زایلازین ۲ درصد (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند و سپس تحت تشریح قرار گرفتند. (25) پس از آن، نمونه خون از طریق شکافتن قفسه سینه رت‌ها جمع‌آوری شد. سپس بافت قلب برداشته شد و بطن چپ تشریح شد و بعداً برای تعیین بیان PI3K و AKT1 و mTORc1 در RNA غوطه‌ور شد و انسولین سرم به منظور اندازه‌گیری مقاومت انسولین به روش الیزا و مطابق با استانداردهای کیت تجاری (Demeditec Diagnostic insulin ELIZA) ساخت کشور آلمان اندازه‌گیری شد.

جدول ۲: الگوی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

Genes	Primer sequence	Product size	T m	Gene Bank
PI3k	For: ACTGAGATGGAGACACGGAAC Rev: GCATCCAAGGGTCCAGTTAGTG	159 bp	60	NM_001191052.1
AKT1	For: AGGAGGTCATCGTTGCCAAG Rev: GCTCACGAGACAGGTGGAAG	159 bp	60	NM_001191052.1
mTORc1	For: TGCAGCCTGACCAATGATGTG Rev: CTTGTGTCCGGCAGCATCATC			
RNA PolymraseII	For: ACTTTGATGACGTGGAGGAGGAC Rev: GTTGGCCTGCGGTCGTTC	164 bp	60	XM_008759265.1

آنالیز آماری

از آزمون شاپرو ویلک جهت اطمینان از توزیع نرمال داده ها استفاده گردید. برای توصیف داده و رسم نمودارها از آمار توصیفی و برای مقایسه گروه ها در متغیرهای مورد مطالعه از آزمون آنوای یکسویه و تست تعقیبی Tukey استفاده شد. سطح معنی دار نیز $\alpha = 0.05$ در نظر گرفته شد. کلیه بررسی های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS/Win نسخه ۲۲ انجام گرفت.

نتایج

الگوی تغییرات وزن بدن در شرایط قبل و بعد از مداخله های ورزشی در گروه های چاق کنترل، دیابتی کنترل و دیابتی مقاومتی در جدول ۲ ارائه شده اند.

جدول ۲: وزن بدن (گرم) در شرایط قبل و بعد از مداخله تمرینی در گروه های مورد مطالعه (انحراف استاندارد + میانگین).

گروه	قبل از مداخله	بعد از مداخله	سطح معنی داری (تی زوج)
چاق کنترل	۳۰۴ ± ۹	۴۰۱ ± ۱۳	۰/۰۰۱
دیابتی کنترل	۳۰۶ ± ۱۰	۳۸۷ ± ۹	۰/۰۰۱
دیابتی مقاومتی	۳۰۸ ± ۱۱	۴۱۵ ± ۶	۰/۰۰۱
سطح معنی داری (آنوای یکسویه)	۰/۸۳۱	۰/۰۰۱	-----

در شرایط قبل از اجرای مطالعه، نتایج آزمون آنوای یک طرفه نتایج نشان داد که بین گروه های مورد مطالعه در وزن رت ها اختلاف معنی داری ($P = ۰/۸۳۱$) وجود ندارد.

از طرفی در شرایط پس از مداخله های تمرینی، یافته های آزمون آنوای یک طرفه حاکی از اختلاف معنی دار وزن رت ها در شرایط پس از مطالعه است ($P = ۰/۰۰۱$). بر پایه آزمون تعقیبی Tukey، تفاوت معنی داری در وزن بدن بین گروه دیابتی کنترل و چاق کنترل مشاهده نشد ($P = ۰/۰۶۲$). از طرفی، وزن رت های گروه دیابتی تناوبی به میزان معنی داری بالاتر از گروه های چاق کنترل و دیابتی کنترل بود ($P = ۰/۰۰۱$ ، $P = ۰/۰۴۲$).

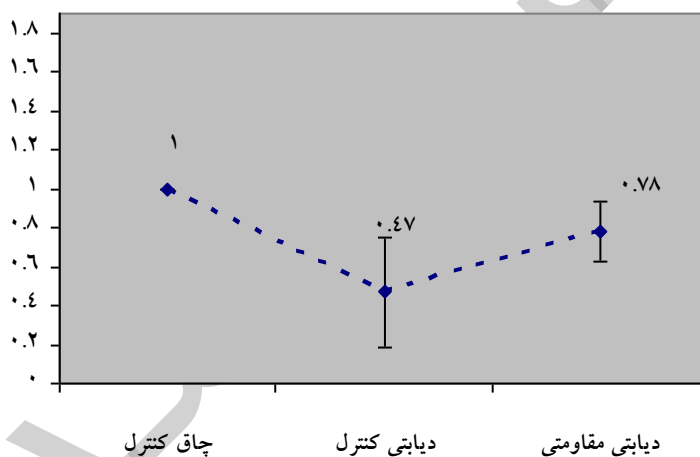
جدول ۳- میانگین و انحراف معیار وزن بدن و عوامل تعیین کننده دیابت گروه های مورد مطالعه

گروه	سالم	دیابتی کنترل	دیابتی مقاومتی	معنی داری (آنوای)
گلوکز (Mg/dl)	۱۲۲ ± ۵	۳۰۰ ± ۱۲	۱۸۹ ± ۱۷	۰/۰۰۱
انسولین (μLU/ml)	۹.۲۳ ± ۰.۶۴	۵.۹۷ ± ۰.۲۲	۶.۵۸ ± ۰.۱۵	۰/۰۰۱
انسولین مقاومتی (HOMA-IR)	۲.۷۷ ± ۰.۲۱	±۰.۲۴f۴.۴۲	۳.۰۸ ± ۰.۳۰	۰/۰۰۱
وزن قلب (گرم)	۱.۱۴۷ ± ۰.۵۰۱	۱.۰۳۳ ± ۰.۰۴۰۷	۱.۲۳۲ ± ۰.۰۱۱۵	۰/۰۰۱
بطن چپ (گرم)	۰.۴۱۱۵ ± ۰.۰۴۳۴	۰.۳۴۸۰ ± ۰.۰۱۲۰	۰.۵۴۵۳ ± ۰.۰۱۴۰	۰/۰۰۱

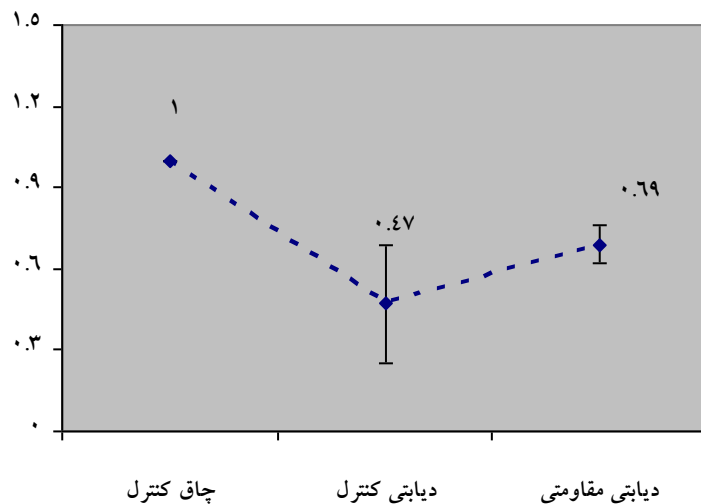
هدف اصلی مطالعه حاضر تعیین تاثیر تمرین مقاومتی بر بیان PI3K, mTORc1, AKT1 در بافت قلب بود. یافته ها نشان داد که القای دیابت در موش های چاق بیان PI3K و mTORc1 و AKT1 را کاهش می دهد (شکل ۱، شکل ۲، شکل ۳). به عبارت دیگر، بیان PI3K و mTORc1 و AKT1 در کنترل دیابتی به طور معنی داری کمتر از گروه های غیر دیابتی بود $P = 0.001$ و به عبارت دیگر، تمرین مقاومتی بیان آنها را در موش های دیابتی افزایش داد. به ترتیب بیان PI3K و mTORc1 و AKT1 $(P = 0.028)$ و $(P = 0.001)$ و $(P = 0.001)$ در گروه دیابتی مقاومتی نسبت به گروه دیابتی کنترل افزایش معنی داری داشت (جدول ۴).

جدول ۴-الگوی تغییرات بیان ژن در پاسخ به القای دیابت و تمرین مقاومتی

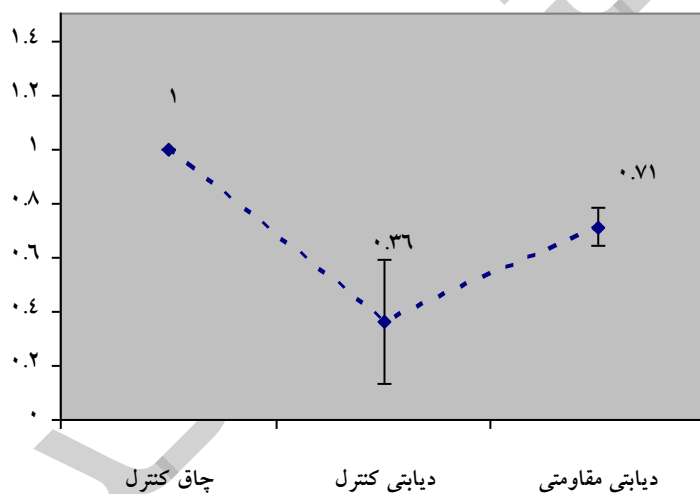
گروه	سالم	دیابتی کنترل	دیابتی مقاومتی	معنی داری
بیان نسبی PI3K	۱	0.47 ± 0.28	0.78 ± 0.15	۰.۰۰۱
بیان نسبی AKT1	۱	0.47 ± 0.22	0.69 ± 0.07	۰.۰۰۱
بیان نسبی mTORc1	۱	0.36 ± 0.23	0.71 ± 0.07	۰.۰۰۱



شکل ۱. بیان نسبی PI3K در بافت قلب گروه های مورد مطالعه. القای T2D منجر به کاهش بیان نسبی PI3K در مقایسه با گروه غیر دیابتی شد. تمرین مقاومتی همچنین بیان نسبی PI3K را در مقایسه با موش های کنترل افزایش داد.



شکل ۲. بیان AKT1 در بافت قلب گروه های مورد مطالعه. القای T2D منجر به کاهش بیان AKT1 در مقایسه با گروه غیر دیابتی شد. تمرین مقاومتی همچنین بیان AKT1 را در مقایسه با موش های کنترل افزایش داد



شکل ۳. بیان mTORc1 در بافت قلب گروه های مورد مطالعه. القای T2D منجر به کاهش بیان mTORc1 در مقایسه با گروه غیر دیابتی شد. تمرین مقاومتی همچنین بیان mTORc1 را در مقایسه با موش های کنترل افزایش داد.

هدف دیگر مطالعه حاضر تعیین اثرات قلبی عروقی تمرین مقاومتی بود که با مقایسه نسبت وزن بطن چپ به قلب، وزن بطن چپ به بدن و وزن قلب به بدن مورد آزمایش قرار گرفت. برای این منظور، این نسبت ها با استفاده از آزمون ANOVA یک طرفه بین گروه های مورد مطالعه و آزمون تعقیبی توکی مقایسه شد. یافته ها نشان داد که القای T2D در موش های چاق این نسبت ها را کاهش می دهد. به عبارت دیگر، نسبت وزن بطن چپ به قلب، وزن بطن چپ به وزن بدن و وزن قلب به بدن در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه غیر دیابتی کاهش معنی داری داشت ($P=0/039$ ، $P=0/035$ ، $P=0/010$). از سوی دیگر، تمرین مقاومتی این نسبت ها را در موش های دیابتی افزایش داد. به عبارت دیگر، نسبت وزن بطن چپ به قلب، وزن بطن چپ به وزن بدن و وزن قلب به بدن در گروه دیابتی مقاومتی نسبت به گروه دیابتی کنترل افزایش معنی داری داشت ($P=0/001$ ، $P=0/001$).

جدول ۵- میانگین و انحراف معیار شاخص های تعیین کننده هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب در گروه های مورد مطالعه

گروه	سالم	دیابتی کنترل	دیابتی مقاومتی	معنی داری
نسبت بطن چپ به قلب	$0/3605 \pm 0/0517$	$0/3375 \pm 0/0195$	$0/4427 \pm 0/0114$	0.001
نسبت بطن چپ به بدن	$0/00103 \pm 0/00014$	$0/00090 \pm 0/00033$	$0/00131 \pm 0/00030$	0.001
نسبت قلب به بدن	$0/00286 \pm 0/00011$	$0/00267 \pm 0/00011$	$0/00297 \pm 0/00005$	0.001

بحث

نتایج مطالعه حاضر به اثرات قلبی عروقی تمرین مقاومتی با تاکید بر بهبود مسیر سیگنالینگ PI3K / AKT1/mTORc1 در قلب موش های دیابتی اشاره کرد. این مطالعه افزایش بیان PI3K و mTORc1 و AKT1 را در بافت قلب در پاسخ به تمرین مقاومتی در موش های دیابتی نشان داد. اگرچه القای T2D منجر به کاهش بیان PI3K و mTORc1 و AKT1 در موش های چاق شد، اما ۶ هفته تمرین مقاومتی برای ۵ جلسه در هفته منجر به افزایش بیان PI3K و mTORc1 و AKT1 در بطن چپ موش های T2D شد (26)

در مقابل، برخی از مطالعات انسانی و حیوانی هیچ اثری از ورزش حاد بر تغییرات سیگنال وابسته به انسولین مانند تغییر در فسفوریلاسیون IRS1 یا فعالیت PI3K گزارش نکرده اند (27، 28) با این حال، اشاره شده است

که ورزش مداوم استقامتی حاد به مدت ۴۵ تا ۶۰ دقیقه با حداکثر ۶۵ تا ۷۵ درصد $VO_2 \max$ منجر به افزایش فعالیت PI_3K در عضلات افراد سالم و همچنین در افراد دارای مقاومت به انسولین می شود. (۲۹, ۳۰)

محور $PI_3K / AKT_1/mTORc_1$ به عنوان مسیر سیگنالینگ اصلی عهده دار در هایپرتروفی فیزیولوژیک قلبی ناشی از تمرینات ورزشی شناخته شده است. مشخص شده است که فعال شدن این آبشار سیگنالینگ به مهار آسیب بافت قلبی در موش های دارای آسیب قلبی و بیماران قلبی-عروقی همراه با هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب کمک می کند در حالیکه کاهش فعالیت این مسیر با اثرات تخریبی در عملکرد قلب و تسریع در پیشرفت بیماری همراه است که شخص را مستعد هایپرتروفی پاتولوژیکی قلب خواهد کرد. (۱۳) مطالعات سلولی-مولکولی آشکار نموده اند که اختلالات متابولیکی و هورمونی نظیر کاهش انسولین وابسته به دیابت بواسطه کاهش بیان PI_3K و AKT_1 یا به عبارتی کاهش فعالیت سیگنالینگ $PI_3K / AKT_1/mTORc_1$ در میوسیت های قلبی به کاهش یا مهار هایپرتروفی فیزیولوژیکی قلب منجر می شود (۳۱, ۳۲) که البته این فرآیند از طریق کاهش بیان $mTORc_1$ شدت می یابد. (۳۳) در مقابل، افزایش فعالیت یا بهبود مسیر سیگنالینگ $PI_3K / AKT_1/mTORc_1$ در پاسخ به محرک های درونی یا بیرونی به سنتز پروتئین یا هایپرتروفی فیزیولوژیکی قلب منجر می شود (۳۳).

ایزوفرم $p11\alpha$ از PI_3K به عنوان تنظیم کننده حیاتی رشد قلبی پس از تولد، هایپرتروفی قلبی وابسته به ورزش و $exercise-induced cardiac protection$ معرفی شده است (۱۳). گزارش شده است که فعالیت $(PI_3K)p11\alpha$ در قلب موش ها حدوداً ۲ هفته پس از تمرین شنا یا دویدن روی تردمیل افزایش می یابد (۳۴). همراه با افزایش سطوح $IGF-1$ در گردش خون (۳۵)، ورزش همچنین به افزایش فعالیت $(PI_3K)p11\alpha$ در انسان ها و گونه های حیوانی منجر می شود (۳۶). $(PI_3K)p11\alpha$ فسفوریلاسیون لیپیدها را در غشای پلاسمایی جهت تولید $second\ messengers$ نظیر $3,4,5-phosphatidylinosi-tol$ PIP_3 (trisphosphate) کاتالیز می کند (۳۷).

مطالعات ژنتیکی آشکار نموده اند که از بین ایزوفرم های $AKT (AKT1, AKT2, AKT3)$ ، $AKT1$ که از ژن های هدف PI_3K است (۳۸) ایزوفرم اصلی خانواده AKT در تنظیم هایپرتروفی فیزیولوژیکی قلب ناشی

از تمرینات ورزشی است (۳۹). در واقع AKT1 توسط تعدادی از گیرنده‌های تیروزین کیناز که PI3K یکی از آنهاست تحریک می‌شود. بطوریکه PI3K اینوزیتول لیپیدها که AKT1 را به شکل مستقیم فعال می‌کنند را فسفوریله می‌کند و باعث انتقال AKT1 به غشای پلاسمایی سلول می‌شود (۴۰). از طرفی، فعالیت AKT1 توسط عواملی از قبیل انسولین، وضعیت تغذیه ای و تمرین ورزشی نیز تنظیم می‌شود. بطوریکه افزایش سطوح انسولین بافت قلبی یا فعالیت ورزشی بواسطه مسیرهای وابسته یا غیر وابسته به انسولین به افزایش فعالیت AKT1 منجر می‌شود (۴۰).

علیرغم شواهد مذکور، مطالعه کازیور و همکاران (۲۰۱۶) اشاره نموده اند که اگرچه تمرین مقاومتی به تغییری در بیان AKT1 در عضلات اسکلتی منجر نشد اما تمرینات ترکیبی (مقاومتی+هوازی) با افزایش بیان AKT1 توام با هایپرتروفی عضلانی بیشتر نسبت به گروه مقاومتی همراه بود (۴۱). در مطالعه دی سوزا و همکاران (۲۰۱۳) نیز تنها تمرینات ترکیبی به افزایش بیان پروتئین AKT1 در عضلات اسکلتی (۸۷%) منجر شد در حالیکه تمرینات مقاومتی به تنهایی با تغییری در آن همراه نبودند (۴۲). تفاوت بین مطالعه حاضر و مطالعات فوق که به عدم پاسخ AKT1 به تمرینات مقاومتی اشاره داشتند را می‌توان به نوع بافت و همچنین نوع جمعیت مورد مطالعه نسبت داد. برای مثال، مطالعات فوق تغییرات بیان یا پروتئین را اندازه گیری کردند. سطوح در عضله اسکلتی افراد غیر دیابتی، در حالی که مطالعه حاضر این تغییرات را در بافت قلب موش های T2D اندازه گیری کرد.

از این رو، با توجه به اثرات آتروفیکی و کاتابولیکی دیابت بر عضله قلب، هایپرتروفی قلبی و افزایش بیان PI3K و AKT1 در پاسخ به تمرینات مقاومتی را شاید بتوان به سطوح پایه این متغیرها نسبت به گروه غیر دیابتی نسبت داد. بطوریکه مقایسه متغیرها بین گروه‌ها آشکار نمود که بیان PI3K و AKT1 همچنین the ratios of left ventricular / heart weight, left ventricular / body weight and heart / body weight در گروه دیابتی کنترل به میزان معنی داری کمتر از گروه غیر دیابتی بود. این تحقیق از نقاط قوتی از جمله طراحی مناسب با استفاده از گروه‌های مقایسه‌ای مشخص که تأثیر تمرینات مقاومتی بر روی متغیرهای قلبی را به وضوح نشان می‌دهد. یافته‌ها با سطح معناداری بالا ($p < 0.05$) قابل قبول هستند و این تحقیق به بررسی نقش پروتئین‌های کلیدی در سیگنالینگ متابولیک می‌پردازد که می‌تواند به بهبود درک ما از روابط بین دیابت

و هایپرتروفی کمک کند. با این حال، برخی نقاط ضعف و محدودیت‌ها نیز وجود دارد. از جمله حجم نمونه کوچک (تنها ۲۱ رت نر) می‌تواند قابلیت تعمیم نتایج را محدود کند و خطر خطاهای تصادفی را افزایش دهد. همچنین، عدم ارائه جزئیات کافی درباره اثرات بلندمدت تمرینات ممکن است درک کامل‌تری از نتایج را دشوار کند. در این زمینه، در این زمینه، فالکوا و همکاران (۲۰۱۱) نیز با استناد به یافته‌های خود اشاره نموده‌اند که مقاومت انسولین در افراد دیابتی به اختلال در مسیر سیگنالینگ PI3L/AKT1 منجر می‌شود (۴۳). از طرفی، افزایش فعالیت دیگر مسیرهای سیگنالینگ منتج به هایپرتروفی نظیر مسیر PI3K/P110 α در قلب موش‌های آزمایشگاهی در پاسخ به تمرینات ورزشی نیز گزارش شده است (۴۴). در این زمینه، محققان بر این باورند که هدف قرار دادن مسیر IGF1/PI3K قلبی و دیگر مسیرهای سیگنالینگ وابسته به آن یک استراتژی بالقوه درمانی برای درمان بیماران قلبی است (۴۵).

نتیجه

تمرینات مقاومتی با اثرات هایپرتروفی فیزیولوژیکی قلب در رت‌های دیابتی نوع ۲ همراه است. بطوریکه این شیوه تمرینی به افزایش نسبت‌های وزن بطن چپ به وزن قلب، وزن بطن چپ به وزن بدن و نسبت وزن قلب به وزن بدن در رت‌های دیابتی چاق منجر می‌شود. این بهبود را می‌توان به افزایش فعالیت محور PI3K/AKT1/mTORc1 در پاسخ به این شیوه تمرینی نسبت داد.

منابع

1. Diniz TA, Antunes BM, Little JP, Lira FS, Rosa-Neto JC. Exercise training protocols to improve obesity, glucose homeostasis, and subclinical inflammation. *Physical Exercise and Natural and Synthetic Products in Health and Disease*. ۲۰۲۲:۱۱۹-۱۲۵.
2. Alibegovic AC, Sonne MP, Højbjerg L, Hansen T, Pedersen O, van Hall G, et al. The T-allele of TCFVL 2rs 7903146 associates with a reduced compensation of insulin secretion for insulin resistance induced by 9 days of bed rest. *Diabetes*. ۲۰۱۰;۵۹(۴):۸۳۶-۸۴۳.
3. Aras M, Tchang BG, Pape J. Obesity and diabetes. *Nursing Clinics*. ۲۰۲۱;۵۶(۴):۵۲۷-۵۴۱.
4. De Luca A, Stefani L, Pedrizzetti G, Pedri S, Galanti G. The effect of exercise training on left ventricular function in young elite athletes. *Cardiovascular ultrasound*. ۲۰۱۱;۹:۹-۱۹.
5. Barauna VG, Rosa KT, Irigoyen MC, de Oliveira EM. Effects of resistance training on ventricular function and hypertrophy in a rat model. *Clinical medicine & research*. ۲۰۰۷;۵(۲):۱۱۴-۱۲۰.

6. Bradley TJ, Slorach C, Mahmud FH, Dunger DB, Deanfield J, Deda L, et al. Early changes in cardiovascular structure and function in adolescents with type 1 diabetes. *Cardiovascular diabetology*. ۲۰۱۶;۱۲-۱۵:۱
7. Soufi FG, Saber MM, Ghiassie R, Alipour M. Role of ۱۲-week resistance training in preserving the heart against ischemia-reperfusion-induced injury. *Cardiology journal*. ۲۰۱۱;۱۸(۲):۵-۱۴
8. Melzer D, Murray A, Hurst AJ, Weedon MN, Bandinelli S, Corsi AM, et al. Effects of the diabetes linked TCFVL polymorphism in a representative older population. *BMC medicine*. ۲۰۰۶;۴-۸:۱
9. Buss SJ, Riffel JH, Malekar P, Hagenmueller M, Asel C, Zhang M, et al. Chronic Akt blockade aggravates pathological hypertrophy and inhibits physiological hypertrophy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. ۲۰۱۲;۳۰۲(۲):H۴۲۰-H۴۳۰
10. Dillmann W. Cardiac hypertrophy and thyroid hormone signaling. *Heart failure reviews*. ۲۰۱۰;۳۲-۱۵:۱۲۵
11. DeBosch B, Treskov I, Lupu TS, Weinheimer C, Kovacs A, Courtois M, et al. Akt 1 is required for physiological cardiac growth. *Circulation*. ۲۰۰۶;۱۱۳(۱۷):۱۰۴-۲۰۹۷
12. Walsh K. Akt signaling and growth of the heart. *Am Heart Assoc*; ۲۰۰۶. p. ۴-۲۰۳۲
13. Weeks KL, Bernardo BC, Ooi JY, Patterson NL, McMullen JR. The IGF1-PI3K-Akt signaling pathway in mediating exercise-induced cardiac hypertrophy and protection. *Exercise for cardiovascular disease prevention and treatment: from molecular to clinical, part ۲*. ۲۰۱۷:۱۸۷
14. Akhter SA, Luttrell LM, Rockman HA, Iaccarino G, Lefkowitz RJ, Koch WJ. Targeting the receptor-Gq interface to inhibit in vivo pressure overload myocardial hypertrophy. *Science*. ۱۹۹۸;۲۸۰(۵۳۶۳):۷-۵۷۴
15. Su M, Wang J, Wang C, Wang X, Dong W, Qiu W, et al. Correction: MicroRNA-۲۲۱ inhibits autophagy and promotes heart failure by modulating the p۲۷/CDK۲/mTOR axis. *Cell Death and Differentiation*. ۲۰۲۰;۲۸(۱):۴۲۰
16. Li J, Brooks G. Downregulation of cyclin-dependent kinase inhibitors p ۲۱ and p ۲۷ in pressure-overload hypertrophy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. ۱۹۹۷;۲۷۳(۳):H-۱۳۵۸H.۶۷
17. Castorena CM, Arias EB, Sharma N, Cartee GD. Postexercise improvement in insulin-stimulated glucose uptake occurs concomitant with greater AS ۱۶-phosphorylation in muscle from normal and insulin-resistant rats. *Diabetes*. ۲۰۱۴;۶۳(۷):۳۰۸-۲۲۹۷
18. Moeini M, Behpoor N, Tadibi V. The effect of high-intensity interval training on the expression of protein kinase B (Akt gene) in the left ventricle of male rats with type ۲ diabetes. *Journal of Jiroft University of Medical Sciences*. ۲۰۲۰;۷(۲):۴۰-۳۳۲
۱۹. اعظم ع, غزالیان, فرشاد, سهیلی, نطنزی ع, غلامی. پاسخ پروتئین‌های آگرین, mTOR و AKT در تمرینات دوگانه مقاومتی-شناختی افراد سالم. *مجله روانشناسی و روانپزشکی شناخت*. ۲۰۲۴;۱۱(۲):۷۶-۸۰.
۲۰. معینی, مسعود, بهپور, ناصر, تادیبی. تاثیر ۸ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر بیان ژن فسفاتیدیل اینوزیتول کیناز-۳ بطن چپ و مقاومت به انسولین در رت های نر ویستار مبتلا به دیابت نوع ۲. *مطالعات کاربردی علوم زیستی در ورزش*. ۲۰۲۰;۱۸(۱۶):۴۸-۵۸.
۲۱. علی ح, یعقوب م, شیوا م. اثر تمرین تناوبی شدید به دنبال ایسکمی-خون رسانی مجدد عضله قلب بر بیان ژن hand ۲ و K۳PI پلاسما موش های صحرائی. ۲۰۲۰.
22. Yazdanpazhooh S, Banaeifar A, Arshadi S, Eizadi M. Six weeks resistance training effect on FTO expression in type II diabetes rats. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity*. ۲۰۱۸;۱۰(۴):۲۲-۲۱۶
23. Novelli E, Diniz Y, Galhardi C, Ebaid G, Rodrigues H, Mani F, et al. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory animals*. ۲۰۰۷;۴۱(۱):۹-۱۱۱
24. Daryanoosh F, Tanideh N, Bazgir B, Alizadeh H. Effect of aerobic trainings on heart's functioned and structure in diabetic Sprague-dawely albino species male rats. *Res Applied Exercise Physiology*. ۲۰۱۰;۶(۱۲):۷۲-۵۹

25. Eizadi M, Ravasi AA, Soory R, Baesi K, Choobineh S. The effect of three months of resistance training on TCFVL γ expression in pancreas tissues of type γ diabetic rats. *Avicenna Journal of Medical Biochemistry*. ۲۰۱۶;۴(۱):۳۴-۱۴-۱۲
26. Mirsepasi M, Baneifar A, Azarbayjani M, Arshadi S. The effects of high intensity interval training on gene expression of AKT γ and mTORc γ in the left ventricle of type γ diabetic rats: An experimental study. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*. ۲۰۱۹;۱۷(۱۲):۳۰-۱۱۹
27. Deshmukh A, Coffey VG, Zhong Z, Chibalin AV, Hawley JA, Zierath JR. Exercise-induced phosphorylation of the novel Akt substrates AS γ ۱۶ and filamin A in human skeletal muscle. *Diabetes*. ۲۰۰۶;۵۵(۶):۸۲-۱۷۷
28. Wojtaszewski J, Hansen BF, Gade, Kiens B, Markuns JF, Goodyear LJ, et al. Insulin signaling and insulin sensitivity after exercise in human skeletal muscle. *Diabetes*. ۲۰۰۰;۴۹(۳):۳۱-۳۲۵
29. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, et al. Insulin resistance differentially affects the PI γ -kinase and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *The Journal of clinical investigation*. ۲۰۰۰;۱۰۵(۳):۲-۳۱۱
30. Howlett KF, Sakamoto K, Yu H, Goodyear LJ, Hargreaves M. Insulin-stimulated insulin receptor substrate- γ -associated phosphatidylinositol γ -kinase activity is enhanced in human skeletal muscle after exercise. *Metabolism*. ۲۰۰۱;۵۰(۸):۵۵۰-۵۵۶
31. Jiang ZY, Lin Y-W, Clemons A, Feener EP, Hein KD, Igarashi M, et al. Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of obese Zucker (fa/fa) rats. *The Journal of clinical investigation*. ۱۹۹۹;۱۰۴(۴):۵۷-۴۴۷
32. De Nigris V, Pujadas G, La Sala L, Testa R, Genovese S, Ceriello A. Short-term high glucose exposure impairs insulin signaling in endothelial cells. *Cardiovascular diabetology*. ۲۰۱۵;۷-۱۴:۱
33. Ahmadiasl N, Najafipour H, Soufi FG, Jafari A. Effect of short-and long-term strength exercise on cardiac oxidative stress and performance in rat. *Journal of physiology and biochemistry*. ۲۰۱۲;۸-۶۸:۱۲۱
34. Perrino C, Prasad SVN, Mao L, Noma T, Yan Z, Kim H-S, et al. Intermittent pressure overload triggers hypertrophy-independent cardiac dysfunction and vascular rarefaction. *The Journal of clinical investigation*. ۲۰۰۶;۱۱۶(۶):۶-۱۵۴۷
35. Kodama Y, Umemura Y, Nagasawa S, Beamer W, Donahue L, Rosen C, et al. Exercise and mechanical loading increase periosteal bone formation and whole bone strength in C γ VBL/ γ J mice but not in C γ H/Hej mice. *Calcified tissue international*. ۲۰۰۰;۳۰۶-۶۶:۲۹۸
36. Kessler A, Uphues I, Ouwens DM, Till M, Eckel Jr. Diversification of cardiac insulin signaling involves the p γ α / β subunits of phosphatidylinositol γ -kinase. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. ۲۰۰۱;۲۸۰(۱):E۶۵-E.۷۴
37. Whitman M, Downes CP, Keeler M, Keller T, Cantley L. Type I phosphatidylinositol kinase makes a novel inositol phospholipid, phosphatidylinositol- γ -phosphate. *Nature*. ۱۹۸۸;۳۳۲(۶۱۶۵):۶-۶۴۴
38. Bacurau AV, Jannig PR, De Moraes WM, Cunha TF, Medeiros A, Barberi L, et al. Akt/mTOR pathway contributes to skeletal muscle anti-atrophic effect of aerobic exercise training in heart failure mice. *International journal of cardiology*. ۲۰۱۶;۲۱۴:۱۳۷
39. Liao J, Li Y, Zeng F, Wu Y. Regulation of mTOR pathway in exercise-induced cardiac hypertrophy. *International journal of sports medicine*. ۲۰۱۵;۳۶(۰۵):۵۰-۳۴۳
40. Shiojima I, Yefremashvili M, Luo Z, Kureishi Y, Takahashi A, Tao J, et al. Akt signaling mediates postnatal heart growth in response to insulin and nutritional status. *Journal of Biological Chemistry*. ۲۰۰۲;۲۷۷(۴۰):۷-۳۷۶۷
41. Kazior Z, Willis SJ, Moberg M, Apró W, Calbet JA, Holmberg H-C, et al. Endurance exercise enhances the effect of strength training on muscle fiber size and protein expression of Akt and mTOR. *PLoS one*. ۲۰۱۶;۱۱(۲):e.۰۱۴۹۰۸۲

42. Souza Ed, Tricoli V, Bueno C, Pereira MG, Brum PC, Oliveira Emd, et al. The acute effects of strength, endurance and concurrent exercises on the Akt/mTOR/pV·S7K and AMPK signaling pathway responses in rat skeletal muscle. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. ۲۰۱۳;۴۶(۴):۷-۳۴۳
43. Falcao-Pires I, Hamdani N, Borbély A, Gavina C, Schalkwijk CG, van der Velden J, et al. Diabetes mellitus worsens diastolic left ventricular dysfunction in aortic stenosis through altered myocardial structure and cardiomyocyte stiffness. *Circulation*. ۲۰۱۱;۱۲۴(۱۰):۹-۱۱۵۱
44. Perrino C, Schroder JN, Lima B, Villamizar N, Nienaber JJ, Milano CA, et al. Dynamic regulation of phosphoinositide ۳-kinase-γ activity and β-adrenergic receptor trafficking in end-stage human heart failure. *Circulation*. ۲۰۰۷;۱۱۶(۲۲):۹-۲۵۷۱
45. McMullen JR, Shioi T, Huang W-Y, Zhang L, Tarnavski O, Bisping E, et al. The insulin-like growth factor ۱ receptor induces physiological heart growth via the phosphoinositide ۳-kinase (p۱۱۰α) pathway. *Journal of Biological Chemistry*. ۲۰۰۴;۲۷۹(۶):۹۳-۴۷۸۲

تشریح

پاییز فنیه