

The Effect of Resistance Training on PI3K/AKT1/mTORc1 Signaling Axis and Cardiac Hypertrophy in Diabetic Obese Rats

Mohammad Dastyar¹, Fatemeh Nikseresht^{2*}

1. Ahvaz City Education Department, Khuzestan, Iran

2. Department of Physical Education, Farhangian University, Tehran, Iran

Abstract

Background: The aim of this study was to determine effect of resistance training on the expression of PI3K, AKT1 and mTORc1 in the heart tissue of type 2 diabetes rats and their physiological cardiac hypertrophy.

Methods: 21 male wistar rats (220±20 g) were obese by 6 weeks high fat diet (HFD). After inducing obesity, T2D induced by intraperitoneal injection of streptozotocin (30 mg/kg) in 14 rats. Finally, the rat were randomly assigned to 1) non-diabetes, 2) control T2D, 3) resistance diabetes groups. Rats in the resistance group were completed a resistance training program, 5 sessions weekly for 6 weeks. PI3K, AKT1 and mTORc1 expression and the weight ratio of left ventricular to heart, left ventricular to body and heart to body were compared by ANOVA between groups.

Results: In response to induction of diabetes, the expression of PI3K, AKT1 and mTORc1 in heart tissue decreased significantly compared to the non-diabetic group ($p < 0.05$). Resistance training resulted in significant increase in the expression of PI3K, AKT1 and mTORc1 and the weight ratio of left ventricular to heart, heart to body and left ventricular to body compared to control diabetes rats ($p < 0.05$).

Conclusion: Resistance training is associated with physiological cardiac hypertrophy in diabetic rats, and this improvement can be attributed to the PI3K/AKT1/mTORc1 signaling pathway.

Keywords: physiological cardiac hypertrophy, Gene expression, Resistance training, Diabetes.

Please cite this article as:

Nikseresht F, Dastyar M. The effect of resistance training on PI3K/AKT1/mTORc1 signaling axis and cardiac hypertrophy in diabetic obese rats. *ijdl*. 2025; 5(1):54-64.

*Corresponding Author: Fatemeh Nikseresht Email: fatemeh.nikseresht@cfu.ac.ir

Farhangian University, Shahid Farahzadi Blvd, Tarbiat Moallem St, Shahrek Gharb, Tehran, Iran, P.O. Box 889-14665 Tel: 00982187751000



تأثیر تمرینات مقاومتی بر محور سیگنالینگ PI3K/AKT1/mTORc1 و هایپرتروفی قلبی در رت‌های چاق دیابتی

محمد دستیار^۱، فاطمه نیک سرشت^{۲*}

۱- اداره آموزش و پرورش شهر اهواز، خوزستان، ایران
۲- گروه آموزش تربیت بدنی، دانشگاه فرهنگیان، 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 رت‌های دیابتی نوع دو بود. **روش‌ها:** ۲۱ رت نر ویستار (۱۰ ± ۲۲۰ گرم) توسط ۶ هفته رژیم غذایی پرچرب چاق شدند. بعد از القای چاقی، ۱۴ رت به واسطه تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم (STZ) دیابتی نوع ۲ شدند. نهایتاً رت‌ها به سه گروه: (۱) غیر دیابتی (۲) دیابتی کنترل و (۳) دیابتی مقاومتی تقسیم شدند. رت‌های گروه دیابتی مقاومتی یک دوره تمرینات مقاومتی ۶ هفته‌ای 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 گروه‌ها اندازه‌گیری و توسط آزمون آنوای یکسویه مقایسه شدند. **یافته‌ها:** 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 ($P < 0.05$). **نتیجه‌گیری:** تمرینات مقاومتی با هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب در رت‌های دیابتی همراه است و این بهبود را می‌توان به تغییرات در مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT1/mTORc1 نسبت داد.

واژگان کلیدی: هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب، بیان ژن، تمرین مقاومتی، دیابت

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۲۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۳/۱۱

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Nikseresht F, Dastyar M. The effect of resistance training on PI3K/AKT1/m TORc1 signaling axis and cardiac hypertrophy in diabetic obese rats. *ijdl*. 2025; 5(1):54-64.

* **نویسنده مسئول:** فاطمه نیک سرشت آدرس: تهران، شهرک غرب، بلوار شهید فرحزادی، خیابان تربیت معلم، دانشگاه فرهنگیان، صندوق پستی ۱۴۶۶۵-۸۸۹ تلفن: ۰۲۱۸۷۷۵۱۰۰۰ پست الکترونیک: fatemeh.nikseresht@cfu.ac.ir

مقدمه

دیابت نوع دو به‌عنوان شایع‌ترین اختلال متابولیک [۱] در پاسخ به چاقی، رژیم غذایی غیرطبیعی و اختلالات هورمونی و متابولیکی بروز می‌کند و نقش مؤلفه‌های ژنتیکی در بروز این بیماری بارها در دو دهه گذشته گزارش شده است [۲].

از طرفی عوارض این بیماری تنها به هیپرگلیسمی یا اختلال در عوامل خطرزای قلبی عروقی محدود نمی‌شود، بلکه عملکرد بافت‌هایی مانند قلب، کلیه، کبد و سایر بافت‌های بدن به شدت تحت تأثیر این بیماری قرار می‌گیرند [۳]. این اختلالات هم ریشه در عوامل هورمونی و هم ژنتیکی دارند [۳، ۱]. بسیاری از بیماری‌های قلبی عروقی مانند فشار خون بالا، بیماری عروق کرونر، هیپرتروفی پاتولوژیک و آتروفی قلب یا حفره‌ها 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 کرده‌اند [۵، ۶].

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 دیواره‌ها و کاهش سرعت پُر شدن دیاستولیک بطن است که نشان دهنده اختلال عملکرد دیاستولیک بطن چپ است [۸].

هیپرتروفی قلب پاسخ میوکارد به انواع محرک‌های خارجی و درونی است که باعث افزایش فشار بیومکانیکی بر قلب می‌شود [۹]. هیپرتروفی پاتولوژیک قلب با ضخیم شدن دیواره بطن، به‌ویژه بطن چپ آشکار می‌شود [۱۰]. این نوع هیپرتروفی اغلب در بیماران مبتلا به فشار خون و بیماری دریچه‌ای قلب رخ می‌دهد که با آپوپتوز میوسیت همراه است [۱۱].

در مقابل، هیپرتروفی فیزیولوژیک قلب بیشتر با سازگاری‌هایی مانند رگ‌زایی و انتقال خون مرتبط است که مشابه آنچه در قلب ورزشکاران مشاهده می‌شود [۱۲]. 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 می‌دهد، بارها گزارش شده است [۱۲]. از سوی دیگر، نقش عوامل رونویسی و اجزای ژنتیکی در پاسخ‌های هیپرتروفیک به محرک‌های مختلف از اوایل دهه ۱۹۹۰ مورد توجه قرار گرفته است [۱۴]. اگرچه چندین فاکتور رونویسی دخیل هستند، نقش مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT1/mTORc1 در هیپرتروفی فیزیولوژیک قلب از اهمیت ویژه‌ای 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 می‌شود. به‌عبارت دیگر، بیان بیش از حد MIR221 با مهار مسیر سیگنالینگ AKT1/PI3k، هیپرتروفی میوکارد را کاهش می‌دهد [۱۵]. از سوی دیگر، افزایش سیگنال‌دهی مسیر PI3K/AKT1 منجر به هیپرتروفی فیزیولوژیک قلب می‌شود. مطالعات ژنتیکی نشان داده است که AKT1 به‌عنوان یک واسطه پایین‌دستی PI3K فرآیند هیپرتروفیک میوسیت‌های قلبی را مدیریت می‌کند [۱۶]. برخی از محققان مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT1 وابسته به IGF1 را به‌عنوان مهم‌ترین مسیر منجر به هیپرتروفی فیزیولوژیک قلب شناسایی کرده‌اند. در این زمینه، گزارش شده است که ۶۰ دقیقه شنای شدید منجر به افزایش شدید فسفوریلاسیون AKT1 می‌شود [۱۷]. Moeini و همکاران (۲۰۲۰) بیان کردند که تمرینات HIT با افزایش بیان ژن AKT هایپرتروفی فیزیولوژیک را تحریک کرده و در جلوگیری از هایپر تروفی پاتولوژیک بطن چپ نقش دارد [۱۸]. همچنین علی اعظم و همکاران گزارش دادند که تمرین مقاومتی باعث فسفوریلاسیون AKT شده و این افزایش منجر به بهبود mTOR شده است [۱۹]. Moeini و همکاران (۲۰۲۰) گزارش دادند که تمرین HIIT با افزایش بیان ژن PI3K، مسیر مولکولی هایپرتروفی فیزیولوژیک را تحریک کرده و به‌عنوان یک درمان مکمل، در جلوگیری از هایپرتروفی پاتولوژیک بطن چپ نقش دارد [۲۰]. حیدریان پور و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که تمرین تناوبی شدید منجر به افزایش بیان ژن hand2 و pi3k می‌شود و در واقع تمرین تناوبی شدید منجر به هایپرتروفی فیزیولوژیک می‌شود و از طرفی دیگر در هایپرتروفی پاتولوژیک این متغیرها کاهش می‌یابند [۲۱]. لذا با توجه به کمبود مطالعه در این زمینه به‌ویژه تمرینات مقاومتی، این مطالعه به‌منظور بررسی تأثیر تمرین مقاومتی بر بیان AKT1 و mTORc1 در بافت قلب و همچنین اندازه‌گیری فاکتورهای فیزیولوژیک هیپرتروفی قلب در موش‌های صحرایی با دیابت نوع دو انجام شد.

روش‌ها

در این مطالعه تجربی، جمعیت مورد مطالعه را موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار از دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) تهران تشکیل دادند که از بین آنها ۲۱ موش صحرایی ۲۱

معیاری برای اطمینان از ابتلای رت‌ها به دیابت نوع دو برای گروه‌های دیابتی در نظر گرفته شد، موش‌های دیابتی به‌طور تصادفی به گروه‌های کنترل (۷ سر) با تمرین (تمرین مقاومتی، ۷ سر) تقسیم شدند [۲۴، ۲۳].

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 [۲۲]. در نهایت، تمام موش‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین به دنبال یک شب ناشتا تشریح شدند و موش‌های غیر دیابتی و کنترل دیابت در برنامه تمرینی شرکت نکردند.

جدول ۱- پروتکل تمرین مقاومتی براساس 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						

استانداردهای کیت تجاری (Demeditec Diagnostic insulin) ساخت کشور آلمان اندازه‌گیری شد (جدول ۲).

هفته‌ای با وزن 21 ± 20 گرم خریداری شدند. اول، همه موش‌ها با یک رژیم غذایی پرچرب ۶ هفته‌ای (HFD) چاق شدند. پس از القای چاقی، T2D با تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در ۱۴ موش صحرایی القا شد. سپس موش‌های مورد مطالعه به ۳ گروه غیردیابتی، T2D کنترل و T2D تمرینی تقسیم شدند. موش‌ها تحت شرایط استاندارد نگهداری شدند و تحت یک چرخه روشنایی-تاریکی ۰۲:۰۲ در دمای 23 ± 22 درجه سانتی‌گراد 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 تأیید شده است.

القای چاقی و دیابت نوع دو

پس از آشنایی با محیط آزمایشگاه، همه موش‌ها با رژیم غذایی پرچرب (HFD) هفته‌ای چاق شدند [۲۲]، برای HFD همه گروه‌ها تا پایان مطالعه ادامه یافت. برای تشخیص چاقی از شاخص لی استفاده شد [۲۳]. سپس ۷ سر موش به‌عنوان گروه چاق غیر دیابتی انتخاب شدند (گروه سالم، ۷ سر) و بقیه با تزریق داخل صفاقی ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم استرپتوزوتوسین محلول در بافر سیترات با $pH = 0.5$ دیابتی شدند [۲۲]. نهایتاً یک هفته پس از القای دیابت، گلوکز خون ناشتا اندازه‌گیری شد و قند خون بین ۱۵۰-۴۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به‌عنوان

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 [۲۵]. 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 به‌منظور اندازه‌گیری مقاومت انسولین به روش الیزا و مطابق با

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: GTTGGCCTGCGGTCGTTT	164 bp	60	XM_008759265.1

استفاده از نرم افزار SPSS/Win نسخه ۲۲ انجام گرفت.

آنالیز آماری

از آزمون شاپرو ویلک جهت اطمینان از توزیع نرمال داده‌ها استفاده گردید. برای توصیف داده و رسم نمودارها از آمار توصیفی و برای مقایسه گروه‌ها 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 بررسی‌های آماری با

یافته‌ها

الگوی تغییرات وزن بدن در شرایط قبل و بعد از مداخله‌های ورزشی در گروه‌های چاق کنترل، دیابتی کنترل و دیابتی مقاومتی در جدول ۳ ارائه شده‌اند.

جدول ۳- وزن بدن (گرم) در شرایط قبل و بعد از مداخله تمرینی در گروه‌های مورد مطالعه (انحراف استاندارد + میانگین)

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

تعقیبی Tukey، تفاوت معنی‌داری در وزن بدن بین گروه دیابتی کنترل و چاق کنترل مشاهده نشد ($P = 0.062$). از طرفی، وزن رت‌های گروه دیابتی تناوبی به میزان معنی‌داری بالاتر از گروه‌های چاق کنترل و دیابتی کنترل بود ($P = 0.042$ ، $P = 0.001$).

در شرایط قبل از اجرای مطالعه، نتایج آزمون آنوای یک‌طرفه نتایج نشان داد که بین گروه‌های مورد مطالعه در وزن رت‌ها اختلاف معنی‌داری ($P = 0.031$) وجود ندارد. از طرفی در شرایط پس از مداخله‌های تمرینی، یافته‌های آزمون آنوای یک‌طرفه حاکی از اختلاف معنی‌دار وزن رت‌ها در شرایط پس از مطالعه است ($P = 0.001$). بر پایه آزمون

جدول ۴- میانگین و انحراف معیار وزن بدن و عوامل تعیین‌کننده دیابت گروه‌های مورد مطالعه

گروه	سالم	دیابتی کنترل	دیابتی مقاومتی	معنی‌داری (آنوای)
گلوکز (Mg/dl)	۱۲۲ ± ۵	۳۰۰ ± ۱۲	۱۸۹ ± ۱۷	۰/۰۰۱
انسولین (LU/mlμ)	۹/۲۳ ± ۰/۶۴	۵/۹۷ ± ۰/۲۲	۶/۵۸ ± ۰/۱۵	۰/۰۰۱
انسولین مقاومتی (HOMA-IR)	۲/۷۷ ± ۰/۲	۴/۴۲ ± ۰/۲۴	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)	۰/۴۱۱ ± ۰/۰۴۳۴	۰/۳۴۸ ± ۰/۰۱۲۰	۰/۵۴۵ ± ۰/۰۱۴۰	۰/۰۰۱

که القای دیابت در موش‌های چاق بیان PI3K و mTORc1 و AKT1 را کاهش می‌دهد (شکل ۱، شکل ۲، شکل ۳).

هدف اصلی مطالعه حاضر تعیین تأثیر تمرین مقاومتی بر بیان AKT1، PI3K، mTORc1 در بافت قلب بود. یافته‌ها نشان داد

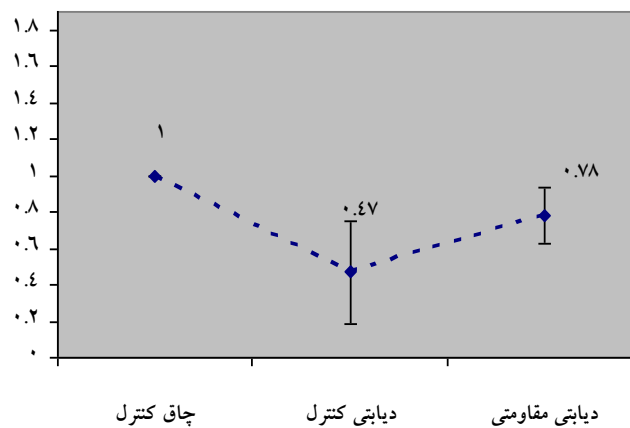
و AKT1 ($P=0/028$) و ($P=0/001$) و ($P=0/001$) در گروه دیابتی مقاومتی نسبت به گروه دیابتی کنترل افزایش معنی داری داشت (جدول ۵).

به عبارت دیگر، بیان PI3K و mTORc1 و AKT1 در کنترل دیابتی به طور معنی داری کمتر از گروه های غیردیابتی بود و به عبارت دیگر، تمرین مقاومتی بیان آنها را در موش های دیابتی افزایش داد. به ترتیب بیان PI3K و mTORc1

جدول ۵- الگوی تغییرات بیان ژن در پاسخ به القای دیابت و تمرین مقاومتی

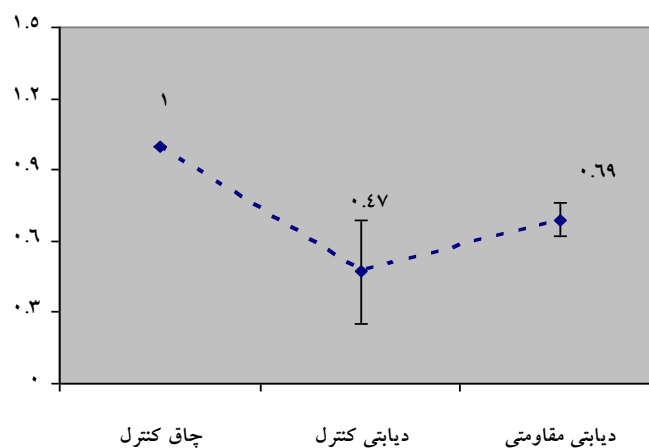
گروه	سالم	دیابتی کنترل	دیابتی مقاومتی
بیان نسبی PI3K	۱	$0/47 \pm 0/28$	$*0/78 \pm 0/15$
بیان نسبی AKT1	۱	$0/47 \pm 0/22$	$*0/69 \pm 0/07$
بیان نسبی mTORc1	۱	$0/36 \pm 0/23$	$*0/71 \pm 0/07$

*: سطح معنی داری: ۰/۰۰۱



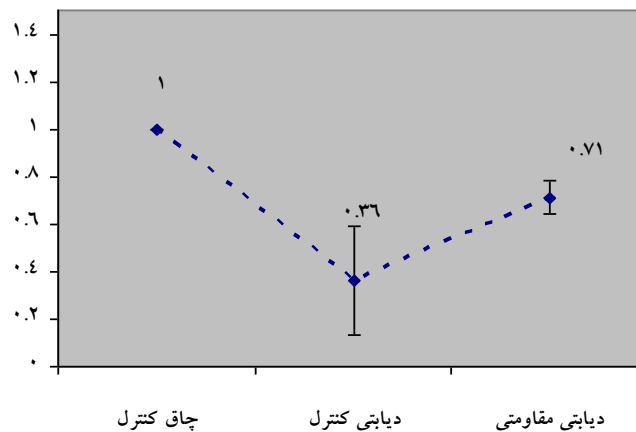
شکل ۱- بیان PI3K در بافت قلب گروه های مورد مطالعه

القای T2D منجر به کاهش بیان PI3K در مقایسه با گروه غیر دیابتی شد. تمرین مقاومتی همچنین بیان 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 گروه‌های 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 موش‌های کنترل افزایش داد.

وزن قلب به بدن در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه غیردیابتی کاهش معنی‌داری داشت ($P=0/039$, $P=0/035$), از سوی دیگر، تمرین مقاومتی این نسبت‌ها را در موش‌های 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 معنی‌داری داشت ($P=0/001$, $P=0/001$, $P=0/001$) (جدول ۶).

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 نسبت‌ها با استفاده از آزمون ANOVA یک‌طرفه بین گروه‌های مورد مطالعه و آزمون تعقیبی توکی مقایسه شد. یافته‌ها نشان داد که القای T2D در موش‌های چاق این نسبت‌ها را کاهش می‌دهد. به عبارت دیگر، نسبت وزن بطن چپ به قلب، وزن بطن چپ به وزن بدن و

جدول ۶- میانگین و انحراف معیار شاخص‌های تعیین کننده هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب در گروه‌های مورد مطالعه

گروه	سالم	دیابتی کنترل	دیابتی مقاومتی	معنی‌داری
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	$0/00103 \pm 0/00014$	$0/00090 \pm 0/000033$	$0/00131 \pm 0/000030$	$0/001$
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 تأکید بر بهبود مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT1/mTORc1 در قلب موش‌های دیابتی اشاره کرد. این مطالعه افزایش بیان PI3K و mTORc1 و AKT1 را در بافت قلب در پاسخ به تمرین مقاومتی در موش‌های دیابتی نشان داد. اگرچه القای T2D منجر به کاهش بیان mTORc1 و PI3K و AKT1 در موش‌های چاق شد، اما ۶ هفته تمرین مقاومتی برای ۵ جلسه در هفته منجر به

افزایش بیان mTORc1 و PI3K و AKT1 در بطن چپ موش‌های T2D شد [۲۶].

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 نکرده‌اند [۲۷، ۲۸] با این حال، اشاره شده است که ورزش مداوم استقامتی حاد به مدت ۴۵ تا ۶۰ دقیقه با حداکثر ۶۵ تا ۷۵ درصد VO2 max منجر به افزایش فعالیت PI3K در عضلات افراد سالم و همچنین در افراد دارای مقاومت به انسولین

می‌شود [۲۹، ۳۰].

محور PI₃K / AKT₁/mTORc₁ به‌عنوان مسیر سیگنالینگ اصلی عهده‌دار 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 موش‌های دارای آسیب قلبی و بیماران قلبی-عروقی همراه با هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب کمک می‌کند درحالی‌که 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 نموده‌اند که اختلالات متابولیکی و هورمونی نظیر کاهش انسولین وابسته به دیابت به‌واسطه کاهش بیان PI₃K و AKT₁ یا به‌عبارتی کاهش فعالیت سیگنالینگ PI₃K / AKT₁ در میوسیت‌های قلبی به کاهش یا مهار هایپرتروفی فیزیولوژیکی قلب منجر می‌شود [۳۱، ۳۲] که البته این فرآیند از طریق کاهش بیان mTORc₁ شدت می‌یابد [۳۳]. در مقابل، افزایش فعالیت یا بهبود مسیر سیگنالینگ PI₃K / AKT₁/mTORc₁ در پاسخ به محرک‌های درونی یا بیرونی به سنتز پروتئین یا هایپرتروفی فیزیولوژیکی قلب منجر می‌شود [۳۳]. ایزوفرم p11α از PI₃K به‌عنوان تنظیم‌کننده 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 p11α (PI₃K) در قلب موش‌ها حدوداً ۲ هفته پس از تمرین شنا یا دویدن روی تردمیل افزایش می‌یابد [۳۴]. همراه با افزایش سطوح IGF-1 در گردش خون [۳۵]، ورزش همچنین به افزایش فعالیت p11α (PI₃K) در انسان‌ها و گونه‌های حیوانی منجر می‌شود [۳۶]. p11α (PI₃K) فسفوریلاسیون لیپیدها را در غشای پلاسمایی جهت تولید second messengers نظیر ۳،۴،۵- phosphatidylinosi-tol PIP₃ (trisphosphate) کاتالیز می‌کند [۳۷].

مطالعات ژنتیکی آشکار نموده‌اند که از بین ایزوفرم‌های AKT₁، AKT₂، AKT₃ (AKT) که از ژن‌های هدف PI₃K است [۳۸] ایزوفرم اصلی خانواده AKT در تنظیم هایپرتروفی فیزیولوژیکی قلب ناشی از تمرینات ورزشی است [۳۹]. در واقع AKT₁ توسط تعدادی از گیرندهای تیروزین کیناز که PI₃K یکی از آنهاست تحریک می‌شود. به‌طوری‌که

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 تغذیه‌ای و تمرین ورزشی نیز تنظیم می‌شود. به‌طوری‌که افزایش سطوح انسولین بافت قلبی یا فعالیت ورزشی به‌واسطه مسیرهای وابسته یا غیر وابسته به انسولین به افزایش فعالیت AKT₁ منجر می‌شود [۴۰].

علی‌رغم شواهد مذکور، مطالعه Kazior و همکاران (۲۰۱۶) اشاره نموده‌اند که اگرچه تمرین مقاومتی به تغییری در بیان AKT₁ در عضلات اسکلتی منجر نشد اما تمرینات ترکیبی (مقاومتی+هوازی) با افزایش بیان AKT₁ توأم با هایپرتروفی عضلانی بیشتر نسبت به گروه مقاومتی همراه بود [۴۱]. در مطالعه Souza و همکاران (۲۰۱۳) نیز تنها تمرینات ترکیبی به افزایش بیان پروتئین AKT₁ در عضلات اسکلتی (۸۷٪) منجر شد درحالی‌که تمرینات مقاومتی به تنهایی با تغییر 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 اندازه‌گیری کردند. سطوح در عضله اسکلتی افراد غیردیابتی، درحالی‌که مطالعه حاضر این تغییرات را در بافت قلب موش‌های T2D اندازه‌گیری کرد.

از این‌رو، 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. به‌طوریکه 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 معنی‌داری 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 < ۰/۰۵) قابل‌قبول 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

رت‌های دیابتی نوع دو همراه است. به طوری که این شیوه تمرینی به افزایش نسبت‌های وزن بدن چپ به وزن قلب، وزن بدن 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.

تضاد منافع

این مطالعه هیچ‌گونه تضاد منفعی برای نویسندگان نداشته است.

سپاسگزاری

نویسندگان از دانشگاه آزاد اسلامی واحد بروجرد به خاطر حمایت از این مطالعه تشکر و قدردانی می‌کنند.

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، Falcao-Pires 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 راهبرد بالقوه درمانی برای درمان بیماران قلبی است [۴۵].

نتیجه گیری

تمرینات مقاومتی با اثرات هایپرتروفی فیزیولوژیکی قلب در

References

- 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*. 2022; 119-45.
- Alibegovic AC, Sonne MP, Højbjørre L, Hansen T, Pedersen O, van Hall G, et al. The T-allele of TCF7L2 rs7903146 associates with a reduced compensation of insulin secretion for insulin resistance induced by 9 days of bed rest. *Diabetes*. 2010; 59(4):836-43.
- Aras M, Tchang BG, Pape J. Obesity and diabetes. *Nursing Clinics*. 2021; 56(4):527-41.
- 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*. 2011; 9:1-9.
- 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*. 2007; 5(2):114-20.
- 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*. 2016; 15:1-12.
- Soufi FG, Saber MM, Ghiassie R, Alipour M. Role of 12-week resistance training in preserving the heart against ischemia-reperfusion-induced injury. *Cardiology journal*. 2011; 18(2):140-5.
- Melzer D, Murray A, Hurst AJ, Weedon MN, Bandinelli S, Corsi AM, et al. Effects of the diabetes linked TCF7L2 polymorphism in a representative older population. *BMC medicine*. 2006;4:1-8.
- 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*. 2012;302(2):H420-H30.
- Dillmann W. Cardiac hypertrophy and thyroid hormone signaling. *Heart failure reviews*. 2010;15:125-32.
- DeBosch B, Treskov I, Lupu TS, Weinheimer C, Kovacs A, Courtois M, et al. Akt1 is required for physiological cardiac growth. *Circulation*. 2006;113(17):2097-104.
- Walsh K. Akt signaling and growth of the heart. *Am Heart Assoc*; 2006. p. 2032-4.
- 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 2*. 2017:187-210.
- 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*. 1998;280(5363):574-7.
- Su M, Wang J, Wang C, Wang X, Dong W, Qiu W, et al. Correction: MicroRNA-221 inhibits autophagy and promotes heart failure by modulating the

- p27/CDK2/mTOR axis. *Cell Death and Differentiation*. 2020; 28(1):420.
16. Li J, Brooks G. Downregulation of cyclin-dependent kinase inhibitors p21 and p27 in pressure-overload hypertrophy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1997; 273(3):H1358-H67.
 17. Castorena CM, Arias EB, Sharma N, Cartee GD. Postexercise improvement in insulin-stimulated glucose uptake occurs concomitant with greater AS160 phosphorylation in muscle from normal and insulin-resistant rats. *Diabetes*. 2014; 63(7):2297-308.
 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 2 diabetes. *Journal of Jiroft University of Medical Sciences*. 2020; 7(2):332-40.
 ۱۹. علی اعظم، سعید، غزالیان، فرشاد؛ سهیلی، شهرام؛ عابد نظری، حسین؛ غلامی، ماندانا. پاسخ پروتئین‌های آگرین، mTOR و AKT در تمرینات دوگانه مقاومتی - شناختی افراد سالم. *مجله روانشناسی و روانپزشکی شناخت*. ۱۴۰۳؛ ۱۱(۲):۱۲۲-۱۳۳.
 ۲۰. معینی، مسعود؛ بهپور، ناصر؛ تادیبی، وحید. تأثیر 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*. ۱۳۹۹؛ ۸(۱۶):۴۸-۵۸.
 ۲۱. حیدریان پور، علی؛ مهری الوار، یعقوب؛ مهری الوار شیوا. اثر تمرین تناوبی شدید به دنبال ایسکمی-خون رسانی مجدد عضله قلب بر بیان ژن hand2 و PI3K پلاسما موش‌های صحرایی. *مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام*. ۱۳۹۹؛ ۲۸(۴):۷۹-۸۹.
 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*. 2018; 10(4):216-22.
 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*. 2007; 41(1):111-9.
 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*. 2010; 6(12):59-72.
 25. Eizadi M, Ravasi AA, Soory R, Baesi K, Choobineh S. The effect of three months of resistance training on TCF7L2 expression in pancreas tissues of type 2 diabetic rats. *Avicenna Journal of Medical Biochemistry*. 2016; 4(1):12-34014.
 26. Mirsepassi M, Baneifar A, Azarbayjani M, Arshadi S. The effects of high intensity interval training on gene expression of AKT1 and mTORc1 in the left ventricle of type 2 diabetic rats: An experimental study. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*. 2019; 17(12):1119-30.
 27. Deshmukh A, Coffey VG, Zhong Z, Chibalin AV, Hawley JA, Zierath JR. Exercise-induced phosphorylation of the novel Akt substrates AS160 and filamin A in human skeletal muscle. *Diabetes*. 2006; 55(6):1776-82.
 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*. 2000; 49(3):325-31.
 29. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase-and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *The Journal of clinical investigation*. 2000; 105(3):311-20.
 30. Howlett KF, Sakamoto K, Yu H, Goodyear LJ, Hargreaves M. Insulin-stimulated insulin receptor substrate-2-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity is enhanced in human skeletal muscle after exercise. *Metabolism*. 2006; 55(8):1046-52.
 31. Jiang ZY, Lin Y-W, Clemont 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*. 1999; 104(4):447-57.
 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*. 2015; 14:1-7.
 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*. 2012; 68:121-8.
 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*. 2006; 116(6):1547-60.
 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 C57BL/6J mice but not in C3H/HeJ mice. *Calcified tissue international*. 2000; 66:298-306.
 36. Kessler A, Uphues I, Ouwens DM, Till M, Eckel Jr. Diversification of cardiac insulin signaling involves the p85 α / β subunits of phosphatidylinositol 3-kinase. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2001; 280(1):E65-E74.

37. Whitman M, Downes CP, Keeler M, Keller T, Cantley L. Type I phosphatidylinositol kinase makes a novel inositol phospholipid, phosphatidylinositol-3-phosphate. *Nature*. 1988; 332(6165):644-6.
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*. 2016; 214:137-47.
39. Liao J, Li Y, Zeng F, Wu Y. Regulation of mTOR pathway in exercise-induced cardiac hypertrophy. *International journal of sports medicine*. 2015; 36(05):343-50.
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*. 2002; 277(40):37670-7.
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*. 2016;11(2): e0149082.
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/p70S6K1 and AMPK signaling pathway responses in rat skeletal muscle. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2013;46(4):343-7.
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*. 2011; 124(10):1151-9.
44. Perrino C, Schroder JN, Lima B, Villamizar N, Nienaber JJ, Milano CA, et al. Dynamic regulation of phosphoinositide 3-kinase- γ activity and β -adrenergic receptor trafficking in end-stage human heart failure. *Circulation*. 2007; 116(22):2571-9.
45. McMullen JR, Shioi T, Huang W-Y, Zhang L, Tarnavski O, Bisping E, et al. The insulin-like growth factor 1 receptor induces physiological heart growth via the phosphoinositide 3-kinase (p110 α) pathway. *Journal of Biological Chemistry*. 2004; 279(6):4782-93.