تأثیرتمرین تناوبی با شدت بالا بر بیان ژن پروتئین کیناز B (AKT) در بطن چپ موش صحرایی نر مبتلا به دیابت نوع ۲

دریافت: ۱۳۹۸/۱۰/۲۵ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۲/۰۱

مسعود معینی[۱*]، ناصر بهپور[۲]، وحید تادیبی[۲]

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران ۲. دانشیار گروه علوم زیستی، دانشکده علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

چکیده

مقدمه و هدف: اصطلاح قلب دیابتی در بیماران دیابتی شامل هایپرتروفی پاتولوژیک بطن چپ می‌شود. تحریک مسیرهای سیگنالینگ میوکارد قلب با ورزش، به‌عنوان راهکار درمانی جهت رشد فیزیولوژیکی بطن چپ می‌تواند مورد توجه باشد. در تحقیق حاضر بررسی اثر ۸ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر بیان ژن پروتئین کیناز B (AKT)، میزان مقاومت به انسولین، گلوکز و انسولین سرمی، در رت‌های نر ویستار مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی گردید.

روش کار: تعداد ۲۰ سر رت نر ویستار با سن ۱۰ هفته، با دامنه وزنی ۲۰±۲۲۰ گرم به طور تصادفی در دو گروه شامل گروه HIIT و گروه کنترل تقسیم شدند. گروه تمرینی در یک پروتکل ۸ هفته ای، ۵ جلسه در هفته، به مدت ۳۰ دقیقه در هر جلسه شرکت داده شدند. برای بررسی بیان ژن AKT و سطوح سرمی متغیرها از روش RT-PCR و الایزا استفاده گردید. داده‌های پژوهش با آزمون t برای گروه‌های مستقل در سطح $p<۰/۰۵$ بررسی گردید.

یافته‌ها: در گروه HIIT افزایش معنی‌دار بیان ژن AKT ($p<۰/۰۱$)، کاهش معنی‌دار مقاومت به انسولین ($p<۰/۰۰۱$) و گلوکز سرم ($p<۰/۰۰۱$) نسبت به گروه کنترل دیابتی تأیید شد. انسولین سرمی همگام با این کاهش، افزایش معنی‌داری داشت ($p<۰/۰۵$). وزن رت‌ها در گروه تمرین نیز نسبت به گروه کنترل افزایش پیدا کرد ($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: تمرین HIIT با افزایش بیان ژن AKT، هایپرتروفی فیزیولوژیکی را تحریک کرده و در جلوگیری از هایپرتروفی پاتولوژیک بطن چپ نقش دارد.

کلیدواژه‌ها: تمرین تناوبی با شدت بالا، بیان ژن AKT، دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین

* **نویسنده مسئول:** دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

ایمیل: masoud_moinysep@yahoo.com **تلفن:** ۰۹۱۸۵۹۰۹۹۷۲ **نمابر:** ۰۸۱۳۴۴۹۴۰۴۲

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-05-26]

مقدمه

دیابت نوع ۲ شایع‌ترین بیماری درون‌ریز است که ناشی از عدم تحمل گلوکز در اثر عدم تعادل بین ذخایر و تقاضای انسولین می‌باشد (۱). اگرچه عوامل اصلی بروز این نوع از دیابت هنوز کاملاً شناخته نشده‌اند؛ اما منابع علمی تأیید نموده‌اند که وجود مقاومت انسولین بیشتر از اختلال عملکرد سلول‌های بتا می‌تواند از عوامل اولیه ایجاد این نوع دیابت باشد (۲). ناکافی بودن انسولین تولید شده از لوزالعمده برای حفظ کار طبیعی سلول‌های بدن و اختلال در استفاده از انسولین در سلول‌های بدن به علل نامعلوم از ویژگی‌های اصلی این بیماری است. از طرفی، دیابت نوع ۲ از مهمترین عوامل خطرزای بیماری‌های قلبی- عروقی به شمار می‌رود (۳).

هایپرتروفی قلبی به‌عنوان پاسخ میوکارد به محرک‌های متنوع بیرونی و ذاتی است که باعث افزایش استرس‌های بیومکانیکی به قلب می‌شود (۴). هایپرتروفی قلبی پاتولوژیک به ضخیم شدن دیواره بطنی به‌ویژه بطن چپ در پاسخ میوسیت به هر نوع نقص و بیماری قلبی است که منجر به افزایش توده عضلانی و تجمع کلاژن در داخل میوکارد شده، توانایی پمپاژ خون را کاهش داده و نهایتاً منجر به اختلال کار قلب می‌گردد (۵). در مقابل، رشد فیزیولوژیکی قلب که با افزایش ضخامت میوکارد همراه است، از دوره جنینی تا بزرگسالی قابل مشاهده است. به این شکل غیرپاتولوژیک هایپرتروفی قلبی که در ورزشکاران دیده می‌شود هایپرتروفی فیزیولوژیکی می‌گویند که با سازگاری‌هایی مانند رگ‌زایی و تزریق خون بیشتر از قلب همراه است (۶). این موضوع که رخدادهای سیگنالینگ بیوشیمیایی و تغییرات در بیان ژن‌ها در پاسخ‌های هایپرتروفی قلبی بسیار مهم هستند در دهه ۱۹۹۰ شناخته شد (۷). مکانیسم‌های مولکولی و مسیرهای سیگنالینگ، مسئول و واسطه هایپرتروفی پاتولوژیکی قلب، به‌طور گسترده‌ای توسط پژوهش‌ها توصیف شده‌است (۸). برخی از این پروتئین‌ها شامل پروتئین‌های G[1]، پروتئین کیناز C[2] (PKC)، پروتئین کینازهای فعال‌شده با میتوژن[3] (MAPKs)، و کلسینورین می‌باشند. در این میان مطالعاتی وجود دارد که مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT ناشی از IGF1[4] را به‌عنوان واسطه مهم هایپرتروفی فیزیولوژیکی قلبی ناشی از ورزش در مدل موش-های ژنتیکی شناسایی کرده‌اند. مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT که مسئول و واسطه هایپرتروفی فیزیولوژیکی قلب ناشی از پرداختن به ورزش طی زمان طولانی است، مسیر اصلی در نظر گرفته می‌شود. در مقابل، کاهش سیگنالینگ PI3K/AKT برای عملکرد قلب مضر و پیشرفت بیماری را تسریع می‌کند.

AKT[5] توسط تعدادی از گیرنده‌های تیروزین کیناز تحریک می‌شود و یکی از فاکتورهایی که این اتصال را تأمین می‌کند، PI3K[6] است که به فسفاتیدیل اینوزیتول۳ کیناز معروف است. PI3K، اینوزیتول لیپیدها که AKT را به شکل مستقیم فعال می‌کنند، فسفریله می‌کند و باعث انتقال AKT به غشای پلاسمایی سلول می‌شود. فعال‌سازی AKT در قلب به وسیله انسولین، وضعیت تغذیه‌ای و همچنین تمرین ورزشی تنظیم می‌شود (۹).

AKT (که به‌عنوان پروتئین کیناز B نیز شناخته می‌شود)، هدف خوبی برای PI3K محسوب می‌گردد. همچنین نتیجه پژوهش‌ها مشخص کرده است که PIP3[7] به‌عنوان مکان اتصال برای AKT و PDK1[8] عمل می‌کند. AKT با فسفوریلاسیون در Ser473 توسط mTORC2[9] و فسفوریلاسیون بعدی در Thr308 توسط PDK1 فعال می‌شود (۱۰). برای فعالیت حداکثری کیناز، فسفوریلاسیون هر دو عامل، بسیار با اهمیت است (۱۱). پس از فعال‌سازی، AKT می‌تواند اهداف سیتوزولی، هسته‌ایی یا میتوکندریایی مانند GSK3β[10] و کمپلکس اسکلروز توبولر۲ [11] (TSC2) را فسفریلاسیون نماید (۱۲). هر دوی آنها در تنظیم اندازه قلب نقش دارند. فسفوریلاسیون TSC2 منجر به فعال‌سازی کمپلکس(mTORC1) mTOR 1 می‌شود (۱۳). از میان سه ایزوفرم AKT یعنی (Akt1, Akt2, Akt3)، فراوان‌ترین ایزوفرم‌ها Akt1 و Akt2 بوده که در قلب بیان می‌شوند (۱۴). مطالعات حاکی از آن است که Akt1 اصلی‌ترین

[1] Heterotrimeric and the small GTP binding proteins
[2] Protein kinase C
[3] Mitogen-activated protein kinases
[4] Insulin-like growth factor 1
[5] Protein kinase B
[6] Phosphoinositide 3-kinases
[7] Phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate
[8] Phosphoinositide-dependent kinase-1
[9] mTOR complex2
[10] Glycogen synthase kinase 3 beta
[11] Tuberous sclerosis complex 2

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-05-26]

ایزوفرم در تنظیم هیپرتروفی قلبی فیزیولوژیک ناشی از ورزش است (۱۵).

مطالعات حیوانی اخیر نشان می‌دهد که تنها یک تمرین با شدت انقباض خیلی زیاد که معادل یک جلسه تمرین شنای شدید برای ۱۲۰ دقیقه و یا ۶۰ دقیقه دویدن با سرعت ۲۲ متر در دقیقه و شیب ۱۰٪ می‌باشد، منجر به یک افزایش ناگهانی در فسفریلاسیون و فعالیت‌های مولکولی کلیدی AKT می‌گردد (۱۶). این داده‌ها، مطابق شواهدی دیگری است که بیان می‌کنند مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT برای رشد فیزیولوژیکی قلب مهم است. اکثر مطالعات روی مکانیسم رشد قلب از نوع پاتولوژیک تمرکز داشتند. درحالی‌که تنظیم مولکولی رشد قلب فیزیولوژیکی کمتر درک شده‌است. علاوه بر آن در بین مطالعاتی که تغییرات مسیر سیگنالینگ هایپرتروفی فیزیولوژیکی بطن چپ را همراه با تمرینات ورزشی کنکاش نموده‌اند (از نظر نوع و شدت تمرینات)، اثرات متفاوتی بر رشد قلب از مسیر PI3K/AKT گزارش شده‌است. در این میان به نقش بیماری دیابت در تحقیقات به‌عنوان یک مختل‌کننده مهم در رشد فیزیولوژیکی قلب اشاره گردیده‌است (۱۷). در این پژوهش، هدف این است که با انتخاب بیماری دیابت، به عنوان یک عامل تأثیرگذار در هایپرتروفی بطن چپ، نقش تمرینات ورزشی به شیوه HIIT[1] بر بیان ژن AKT در مسیر سیگنالینگ مذکور بررسی گردد.

روش کار

مطالعه حاضر یک مطالعه تجربی است. در این مطالعه، ۲۰ سر رت نر ویستار ۱۰ هفته‌ای با وزن ۲۰±۲۲۰ گرم از انستیتوپاستور تهیه و در ادامه به دو گروه شامل گروه دیابتی با تمرینات HIIT و گروه دیابتی بدون تمرین تقسیم شدند. در ابتدا رت‌های مورد مطالعه جهت آشنایی و سازگاری با محیط به مدت ۲ هفته در آزمایشگاه حیوانات نگهداری شدند. در ادامه، پس از یک شب ناشتایی (۱۲ ساعت)، جهت القای دیابت نوع ۲، ابتدا محلول نیکوتین‌آمید با دوز ۱۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، بصورت صفاقی تزریق شد. پس از ۱۵ دقیقه، محلول تازه تهیه شده STZ[2] در بافر سیترات با PH=۴/۵ نیز به صورت داخل صفاقی با دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق شد. یک هفته پس از القای دیابت، گلوکزخون ناشتا اندازه‌گیری و قندخون بالای ۱۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به‌عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای موش‌ها به دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد. (کلیه رت‌های مورد مطالعه در شرایط کنترل شده نور، دما و رطوبت استاندارد نگهداری شدند. رت‌ها در قفس‌هایی از جنس پلکسی گلاس به گونه‌ای نگهداری شدند که آزادانه به آب و غذا دسترسی داشته باشند.

در خصوص پروتکل تمرینی که از هفته دوازدهم آغاز گردید، بر اساس مطالعات پیشین، گروه HIIT در یک دوره تمرینات تناوبی شدید به مدت ۸ هفته به‌تعداد ۵ جلسه ۳۰ دقیقه‌ای در هفته در قالب دویدن روی نوارگردان با تکرارهای ۴۰ ثانیه‌ای (۸ تکرار در هر جلسه از هفته اول و تا پایان هفته هشتم ۱۰ تکرار در هر جلسه) و استراحت فعال ۲ دقیقه‌ای بین هر تکرار، شرکت داده‌شدند. تمرینات از هفته اول تا هشتم با افزایش شیب نوارگردان از ۵ تا ۱۰ درصد و سرعت در وهله‌های تمرین از ۲۵ متر تا ۳۵ متر در دقیقه انجام شد. سرعت نوارگردان در وهله‌های استراحت به طور ثابت ۱۰ متر در دقیقه اعمال گردید. گروه دیگر یعنی دیابتی بدون تمرین که در هیچ برنامه تمرینی شرکت نکردند؛ همزمان با گروه‌های تمرین کرده تشریح شدند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا)، رت‌های مورد مطالعه در هر گروه با تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین ۱۰ درصد با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و زایلازین ۲ درصد با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن، بیهوش شدند. سپس قفسه سینه حیوان شکافته و با استفاده از روش کاردیوتومی[3] یا روش برش قلبی، عضله قلبی برداشته شد و وزن قلب با ترازوی دیجیتالی A&D ساخت ژاپن، با دقت ۰/۰۰۱ گرم اندازه‌گیری گردید. در ادامه بافت قلب رت‌ها نمونه‌برداری شد و بطن چپ پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک، در میکروتیوب‌های ۱/۸ حاوی مایع RNAlater[TM][4] با نسبت ۲۰ درصد غوطه‌ور و جهت انجام آزمایش‌های ژنتیک به آزمایشگاه منتقل گردید. نمونه‌های خونی جهت اندازه‌گیری گلوکز و انسولین سرم جمع‌آوری شدند. غلظت گلوکز با فناوری گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز شرکت پارس‌آزمون تهران اندازه‌گیری شد. با استفاده از مقادیر انسولین و گلوکز ناشتا و قرار دادن آن در فرمول HOMA-IR شاخص مقاومت انسولین نیز اندازه‌گیری شد (۱۸).

[1] High-intensity interval training
[2] Streptozotocin
[3] Cardiotomy
[4] RNA Stabilization reagent 50 mL

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-05-26]

[Fasting serum insulin (mu/l) × Fasting plasma glucose (mmol/l)/22.5]

پس از تهیه پرایمر، RNA توسط کیت کیاژن[1] Rneasy protect mini kit از بطن چپ، مطابق با دستورالعمل شرکت استخراج شد. تعیین mRNA مربوط به AKT توسط RT-Real time PCR بوسیله سیستم روتورژن ۶۰۰۰ با استفاده از کیت تک مرحله‌ای One Step SYBR TAKARA شرکت تاکارا[2] مطابق با دستورالعمل شرکت، انجام گردید.

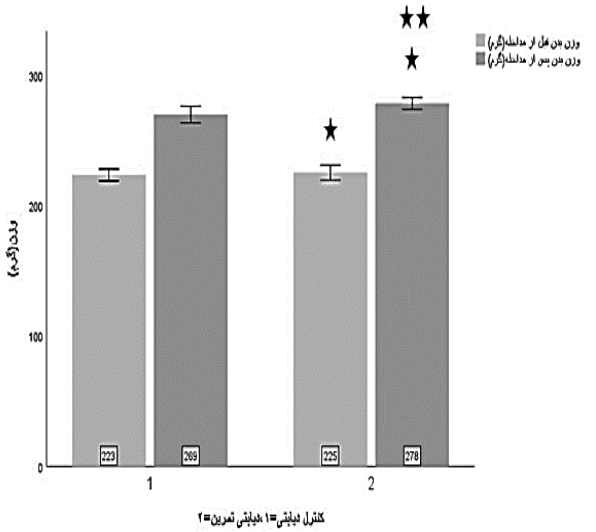
جهت کمی‌سازی بیان AKT mRNA از روش ΔΔCT مقایسه‌ای استفاده گردید. از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف[3] جهت اطمینان از توزیع طبیعی داده‌ها و از آزمون لیون[4] جهت اطمینان از همگن بودن واریانس‌ها استفاده گردید. برای توصیف داده و رسم نمودارها از آمار توصیفی و برای مقایسه گروه‌ها در متغیرهای مورد مطالعه از آزمون t مستقل جهت مقایسه بین گروهی و t همبسته در خصوص مقایسه وزن حیوانات استفاده شد. بررسی‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS/Win نسخه ۱۶ انجام گرفت و سطح معنی‌داری p<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

الگوی تغییرات وزن بدن در شرایط قبل و بعد از مداخله ورزشی در گروه‌های دیابتی کنترل و دیابتی HIIT در جدول ۱ و نمودار شماره ۱ ارائه شده‌است. همانگونه که مشاهده می‌گردد وزن بدن درون گروهی در هر گروه با آزمون t همبسته قبل و بعد از مداخله تفاوت معنی‌داری وجود دارد (p<۰/۰۰۱). همچنین بر اساس نتایج آزمون t مستقل در جدول ۲ و نمودار شماره ۱، وزن بدن قبل از مداخله بین گروه کنترل و تمرین تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (p>۰/۰۵)؛ اما طبق این جدول پس از مداخله تفاوت وزن بین دو گروه معنی‌دار بوده و افزایش در گروه تمرین مشاهده می‌شود (p<۰/۰۵). بر اساس نتایج آزمون t مستقل (جدول ۳)، بیان AKT بطن چپ در گروه دیابتی تمرین کرده به‌طور معنی‌دار بالاتر است (p<۰/۰۵) که در نمودار شماره ۲ نیز نشان داده شده‌است. علاوه بر این، در این جدول مشاهده می‌گردد که مقدار گلوکز ناشتا به شکل معنی‌داری در گروه تمرینی کاهش یافته‌است (p<۰/۰۰۱)، این تغییر به شکل معنی‌داری هم‌راستا با افزایش انسولین سرم (p<۰/۰۵) و کاهش مقاومت به انسولین (p<۰/۰۰۱) در گروه دیابتی HIIT نسبت به گروه دیابتی کنترل بوده و در نمودار شماره ۲ قابل مشاهده است.

جدول ۱: مقایسه میانگین وزن بدن (بر حسب گرم) در شرایط قبل و بعد از مداخله تمرینی در درون گروه‌های مورد مطالعه

گروه	قبل از مداخله	پس از مداخله	p
دیابتی کنترل	۲۲۳ ± ۴/۵۷	۲۶۹ ± ۶/۳۵	۰/۰۰۰۱
دیابتی تناوبی	۲۲۵ ± ۵/۷۷	۲۷۸ ± ۴/۵۵	۰/۰۰۰۱



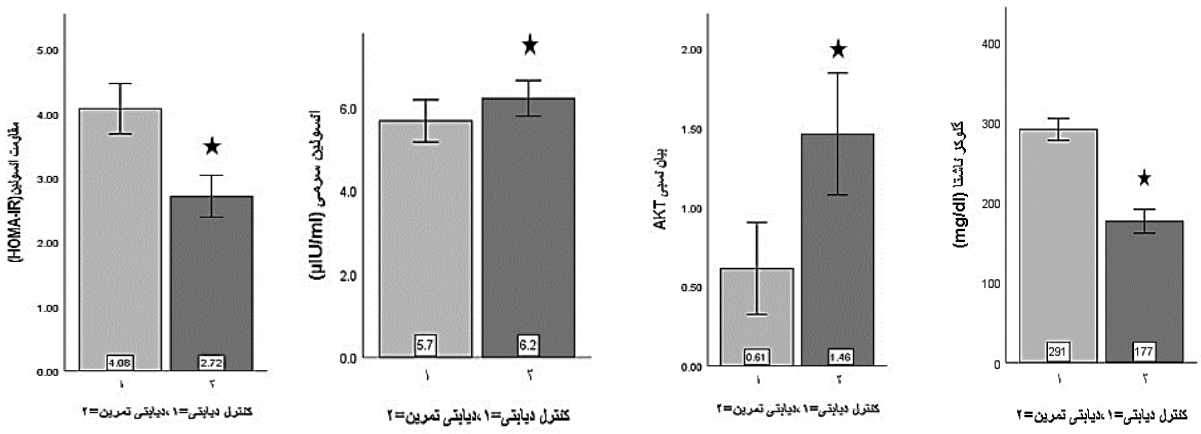
نمودار ۱: مقایسه میانگین وزن بدن (بر حسب گرم) در شرایط قبل و بعد از مداخله تمرینی در درون گروه‌های مورد مطالعه

* تفاوت معنی‌دار درون گروهی

** تفاوت معنی‌دار بین گروهی

[1] Qiagen
[2] Takara
[3] Kolmogorov–Smirnov test
[4] Leven's Test

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-05-26]



نمودار ۲: مقایسه متغیرهای وابسته بین گروه دیابتی کنترل و گروه HIIT دیابتی

* تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل

جدول ۲: مقایسه میانگین وزن بدن (بر حسب گرم) در شرایط قبل و بعد از مداخله تمرینی در بین گروه‌های مورد مطالعه

گروه	دیابتی کنترل	دیابتی تناوبی	مقدار t	P
قبل از مداخله	۲۲۳ ± ۴/۵۷	۲۲۵ ± ۵/۷۷	۰/۶۱۶	۰/۵۴۹
پس از مداخله	۲۶۹ ± ۶/۳۵	۲۷۸ ± ۴/۵۵		۰/۰۱۳*

* تفاوت معنی‌دار با قبل از مداخله در سطح p<۰/۰۵

جدول ۳: مقایسه متغیرهای وابسته بین گروه دیابتی کنترل و گروه HIIT دیابتی

متغیرها	گروه دیابتی کنترل	گروه دیابتی تناوبی	مقدار t	P
بیان نسبی AKT	۰/۶۱۵ ± ۰/۲۹	۱/۴۶ ± ۰/۳۵	۳/۱۷ *	۰ /۰۰۸ *
گلوکز (mg/dl)	۲۹۱ ± ۱۴	۱۵±۱۷۷	۱۵/۰۷ *	۰/۰۰۰۱*
انسولین (µIU/ml)	۵/۶۷ ± ۰/۵۱	۶/۲۱ ± ۰/۴۲	۲/۲ *	۰ /۰۴ *
مقاومت به انسولین (HOMA-IR)	۴/۰۸ ± ۰/۳۹	۲/۷۲ ± ۰/۳۲	۷/۰۷*	۰/۰۰۰۱*

* تفاوت معنی‌دار با قبل از مداخله در سطح p<۰/۰۵

بحث

در این تحقیق، تمرین تناوبی با شدت بالا موجب افزایش بیان ژن AKT و انسولین سرمی و کاهش شاخص مقاومت به انسولین و گلوکز ناشتا در گروه رت‌های تمرین کرده دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی بدون تمرین شد. تغییرات بیان ژن AKT را بین گروه‌های دیابتی نشان می‌دهد که افزایش در بیان این ژن در گروه‌های تمرینی با گروه کنترل بدون تمرین مشاهده شد، به‌طوری که این تفاوت بین گروه دیابتی تمرین HIIT با گروه کنترل بدون تمرین معنی‌دار و با افزایش ۲۳۷٪ در گروه HIIT در مقایسه با گروه کنترل رخ داده است. همانطور که اشاره شد مطالعات نشان می‌دهند که مسیر سیگنالینگ AKT ناشی از IGF1 به‌عنوان یک واسطه با اهمیت هایپرتروفی فیزیولوژیکی قلبی ناشی از ورزش مطرح می‌باشد. در برخی مطالعات اشاره شده‌است که آسیب قلبی و

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-05-26]

بیماری‌های قلبی-عروقی در موش‌ها توسط فعال‌سازی این آبشار سیگنالینگ محافظت می‌شود. در مقابل، کاهش مسیر مذکور برای عملکرد قلب مضر بوده و پیشرفت بیماری را تسریع می‌کند. افزایش بیانAKT با تمریناتHIIT در این پژوهش با یافته‌های پژوهشی که روی موش‌ها توسط Masaaki Miyachi و همکاران انجام شده همخوانی دارد. این پژوهشگران دریافتند تمرینات باعث بهبود عملکرد بطن چپ همراه با تغییرات مولکولی از جمله تقویت فسفریلاسیون AKT شده‌است (۱۹). پروتکل تمرینی آنها شنا بود که طی ۹ هفته اجرا شد و در پایان دریافتند تمرینات باعث بهبود عملکرد بطن چپ همراه با تغییرات مولکولی از جمله تقویت فسفریلاسیون AKT شده که در راستای یافته‌های تحقیق حاضر نیز هست. البته با توجه به تفاوت پروتکل تمرینی پژوهش حاضر با شنا، می‌توان وجود تفاوت میزان شدت در پروتکل HIIT این مطالعه را با تمرین شنا و اثر بیشتر آنرا بر بیان AKT متوجه شد. Zuzanna Kazior که اثر تمرین قدرتی و ترکیب استقامتی- قدرتی را روی بیان ژن AKT در دو گروه مردان بررسی نمود، در پایان عنوان کرد که تنها تمرین ترکیبی استقامتی- قدرتی باعث افزایش بیان ژن AKT می‌شود که در هایپرتروفی عضلات نقش سیگنالینگ دارد و در گروه تمرین مقاومتی این افزایش دیده نشده‌است. هایپرتروفی بیشتر در گروه ترکیبی به دلیل تحریک آنابولیکی بیشتر، به‌جای مهار فرآیندهای کاتابولیکی است (۲۰). شاید هم‌خوانی این نتایج با یافته‌های ما به دلیل افزایش بار تمرین در ترکیب هم‌زمان دو تمرین قدرتی و استقامتی است که با افزایش بار تمرین در HIIT مشابهت دارد. در پژوهشی دیگر که توسط De Souza و همکاران صورت گرفت نیز اثر سه نوع پروتکل تمرینی قدرتی، استقامتی و ترکیب استقامتی- قدرتی را روی بیان ژن AKT در عضلات اسکلتی موش‌ها بررسی شد. یافته‌های آنان نشان داد که تنها در گروه تمرین ترکیبی افزایش ۸۷٪ پروتئین AKT مشاهده شد و در گروه‌های دیگر هیچ تفاوت معنی‌داری در بیان این ژن مشاهده نگردید (۲۱). این پژوهش از این جهت که تمرین قدرتی روی افزایش بیان ژن AKT اثری ندارد نیز با پژوهش حاضر مشابه است. اما تفاوت آن با مطالعه ما در این است که اولاً میزان افزایش بیان ژن AKT نسبت به پژوهش ما کمتر از نصف بوده و دوماً اینکه موش‌های آنها دیابتی نبودند. می‌توان دلیل بیان کمتر AKT در پژوهش آنها را به نقش دیابت در کاهش بیشتر بیان این ژن دانست. چرا که در پژوهش حاضر القاء بیماری دیابت نوع ۲ منجر به کاهش چشمگیر بیان AKT در گروه کنترل شده و با تمرین HIIT بیان آن از مقادیر پایه دیابتی‌ها افزایش بارزتری پیدا نموده‌است. البته افزایش وزن بدن در نمونه‌های تحقیق حاضر نیز وجود داشته که در بین هر گروه قبل و پس از مداخله به دلیل رشد ۸ هفته‌ای در طی زمان مداخله تمرینی می‌باشد.

در خصوص افزایش معنی‌دار وزن گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل هم اثر شدت پروتکل ۸ هفته‌ای تمرین HIIT باعث افزایش هایپرتروفی عضلات اسکلتی موش‌های تمرین کرده شد. مقایسه نتایج پژوهش حاضر با پژوهش Silva KA و همکاران در خصوص بیان مسیر PI3K/AKT نشان می‌دهد که پژوهشگران مذکور بر روی موش‌های دیابتی تحقیق و اثر پروتکل تمرین قدرتی را بر بیان ژن AKT و PI3K بررسی نموده‌اند، تفاوت معنی‌داری بین موش‌های دیابتی تمرین کرده و نکرده یافتند. نتیجه جالب توجه این محققان کاهش بیان ژن‌های مورد نظر (یعنی PI3K و AKT) در گروه تمرین کرده دیابتی بود که نشان می‌دهد تمرین مقاومتی نتوانسته عوامل و فاکتورهای هایپرتروفی را در عضلات موش‌های دیابتی فعال نماید. حتی وزن موش‌های دیابتی تمرین کرده نیز با تمرین مقاومتی افزایش نیافته‌است (۲۲). این پژوهشگران عنوان نمودند که آتروفی عضلانی وابسته به عوامل کاتابولیکی نظیر بیماری دیابتی منجر به از دست‌دادن وزن عضلات می شود، که این خود منجر به افزایش مقاومت انسولین می‌گردد (۲۳). به نظر می‌رسد که تمرین مقاومتی از نظر شدت بایستی با دقت تنظیم شود تا روی بیماران دیابتی موثر واقع شود. علاوه بر این دستورالعمل‌های ACSM[1] توصیه می‌کند که تمرینات مقاومتی به‌عنوان مکمل با تمرینات هوازی انجام شود (۲۴). این نتایج در مقایسه با داده‌های حاصل از تحقیق ما مشخص می‌کند که نقش شدت تمرین در پروتکلHIIT توانسته اثر مطلوبی بر بیان AKT و به دنبال آن وزن موش‌های دیابتی بر جای بگذارد و در محافظت از قلب بهتر عمل نماید.

به نظر می‌رسد در برنامه تمرینی HIIT با افزایش انسولین به شکل معنی‌داری نسبت به گروه کنترل، هم‌راستا با افزایش AKT موثر بوده است. در این راستا AKT با تحریک انسولین باعث افزایش جذب گلوکز با افزایش سطح GLUT4 شده و در ادامه این افزایش جذب گلوکز در سلول‌ها منجر به افزایش فرآیند گلیکوژنز می‌گردد (۲۵). بنابراین سطح گلوکز ناشتا هم

[1] American College of Sports Medicine

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-05-26]

نسبت به گروه کنترل پایین‌تر است. پاسخ سلولی بتای پانکراس به فعالیت ورزشی توسط پژوهش‌هایی گزارش شده‌است. در مقابل کاهش ۴۰ تا ۶۰ درصدی عملکرد سلولهای بتا با دیابت نوع ۲ نیز مورد تأیید محققان قرار دارد. سلول‌های بتا که مسئول تولید و ترشح انسولین می‌باشند در پاسخ به فعالیت‌های ورزشی افزایش سطوح انسولین خون را باعث می‌شوند (۲۶). در خصوص مقاومت انسولین هم برخی مطالعات بیان می‌کنند تمرینات ورزشی بر میزان سطوح گلوکز خون ناشتا و مقاومت به انسولین تأثیر مثبت دارد (۲۷). از طرفی مطالعات اعلام نموده‌اند که در بین انواع تمرینات ورزشی تمرین مقاومتی نسبت به تمرینات هوازی بر روی حساسیت به انسولین سلول‌ها اثر طولانی‌مدت‌تری دارد (۲۸). ایزدی و همکاران در پژوهش خود نتیجه گرفت که سه نوع تمرینات هوازی تناوبی و مقاومتی بر روی شاخص مقاومت به انسولین تغییر معنی‌دار ایجاد نکرده‌است (۲۹). در حالی‌که در پژوهش ما تمرین HIIT روی این شاخص نسبت به گروه کنترل دیابتی تفاوت معنی‌داری ایجاد کرده‌است. در اینجا نقش شدت تمرینات در پروتکل‌های متفاوت تمرینی در این پژوهش‌ها در پاسخ سلول‌های پانکراس می‌تواند توجیه کننده باشد. در پژوهش Falcao و همکاران، مقاومت به انسولین در افراد دیابتی منجر به اختلال در مسیر پیام‌دهی PI3K/AKT شده‌است (۳۰)، که هم‌راستا با نتایج پژوهش حاضر می‌باشد. زیرا نتایج پژوهش ما نشان داد که با پروتکل HIIT، مقاومت به انسولین کاهش داشته و خود محرکی جهت افزایش بیان AKT و مسیر پیام‌دهی مربوط به آن (PI3K/AKT) است.

نتیجه‌گیری

هشت هفته تمرینات HIIT موجب افزایش بیان ژن AKT در موش‌های دیابتی گردید. بر این اساس می‌توان پیشنهاد کرد که افراد دیابتی با تمرین هفتگی به شیوه HIIT قادرند با ارتقاء عملکرد بطن چپ خود از طریق هایپرتروفی فیزیولوژیکی در مقابل عوارض قلبی هایپرتروفی پاتولوژیکی ناشی از کاردیومیوپاتی دیابتی، مقابله نمایند. از آنجا که تحقیق حاضر یک مطالعه حیوانی است؛ نتایج حاصل، دیدگاه روشنی پیش روی محققین قرار می‌دهد که چنین مداخله‌ای را با رعایت ملاحظات اخلاقی، بر روی نمونه‌های انسانی به اجرا درآورند.

تشکر و قدردانی

این مقاله مستخرج از رساله دکترای فیزیولوژی ورزشی (با کد اخلاق ۰۰۲-۲-۳۹۸) دانشگاه رازی کرمانشاه است و محقق از همکاری کلیه مسئولین و متخصصین دانشکده تربیت بدنی دانشگاه رازی کرمانشاه، دانشگاه تهران و انستیتو پاستور تهران که ما را در این مسیر یاری رساندند تشکر و قدردانی می‌کند.

تعارض منافع

هیچ گونه تعارض منافعی بین نویسندگان وجود ندارد.

References

1. Kaplan N. Hypertension in the elderly. Dallas Taylor & Francis; 2002: 27.
2. Schmid DA, Held K, Ising M, Uhr M, Weikel JC, Steiger A. Ghrelin stimulates appetite, imagination of food, GH, ACTH, and cortisol, but does not affect leptin in normal controls. Neuropsychopharmacology. 2005; 30(6):1187-92.
3. Hertel JK. Genetic risk factors for type 2 diabetes and related traits. Norway: The University of Bergen; 2012: 85.
4. 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): 420-30.
5. Dillmann W. Cardiac hypertrophy and thyroid hormone signaling. Heart Failure Reviews. 2010; 15(2):125-32.
6. Walsh K. Akt signaling and growth of the heart. Circulation 2006; 113: 2032-34.
7. 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.
8. Bernardo BC, Weeks KL, Pretorius L, McMullen JR. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. Pharmacology & Therapeutics. 2010; 128(1):191-227.
9. 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.
10. Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, Sabatini DM. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-05-26]

by the rictor-mTOR complex. Science. 2005; 307(5712):1098-101.
11. Alessi DR, Andjelkovic M, Caudwell B, Cron P, Morrice N, Cohen P, et al. Mechanism of activation of protein kinase B by insulin and IGF-1. The EMBO Journal. 1996; 15(23):6541-51.
12. Cross DA, Alessi DR, Cohen P, Andjelkovich M, Hemmings BA. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. Nature. 1995; 378(6559):785-9.
13. Manning BD, Tee AR, Logsdon MN, Blenis J, Cantley LC. Identification of the tuberous sclerosis complex-2 tumor suppressor gene product tuberin as a target of the phosphoinositide 3-kinase/akt pathway. Molecular Cell. 2002; 10(1):151-62.
14. Sussman MA, Völkers M, Fischer K, Bailey B, Cottage CT, Din S, et al. Myocardial AKT: the omnipresent nexus. Physiological Reviews. 2011; 91(3):1023-70.
15. 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.
16. 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; 063(7):2297-308.
17. Yu W, Chen C, Fu Y, Wang X, Wang W. Insulin signaling: a possible pathogenesis of cardiac hypertrophy. Cardiovascular Therapeutics. 2010; 28(2):101-5.
18. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes Care. 2004; 27(6):1487-95.
19. Miyachi M, Yazawa H, Furukawa M, Tsuboi K, Ohtake M, Nishizawa T, et al. Exercise training alters left ventricular geometry and attenuates heart failure in dahl salt-sensitive hypertensive rats. Hypertension. 2009; 53(4):701-7.
20. Kazior Z, Willis SJ, Moberg M, Apro W, Calbet JA, Holmberg HC, 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).
21. De Souza EO, Tricoli V, Bueno Junior C, Pereira MG, Brum PC, Oliveira EM, 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.
22. Silva KA, de Alcantara SR, Arlotti MR, Jorge L, da Silva LR, Rosseto R. Progressive resistance exercise training attenuated renal damages, but did not improve muscle force in STZ-Induced diabetic rats. Journal of Diabetes & Metabolism. 2014;5(461):2.
23. Zhang L, Rajan V, Lin E, Hu Z, Han HQ, Zhou X, et al. Pharmacological inhibition of myostatin suppresses systemic inflammation and muscle atrophy in mice with chronic kidney disease. The FASEB Journal. 2011; 25(5):1653-63.
24. Inoki K, Huber TB. Mammalian target of rapamycin signaling in the podocyte. Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2012; 21(3):251-7.
25. Ishikawa M, Yoshida K, Okamura H, Ochiai K, Takamura H, Fujiwara N, et al. Oral Porphyromonas gingivalis translocates to the liver and regulates hepatic glycogen synthesis through the Akt/GSK-3β signaling pathway. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2013; 1832(12):2035-43.
26. Krotkiewski M, Lönnroth P, Mandroukas K, Wroblewski Z, Rebuffe-Scrive M, Holm G, et al. The effects of physical training on insulin secretion and effectiveness and on glucose metabolism in obesity and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia. 1985; 28(12):881-90.
27. Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, Barlow CE, Gibbons LW, Priest EL, et al. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. Diabetes Care. 2004; 27(1):83-8.
28. Zachwieja JJ, Toffolo G, Cobelli C, Bier DM, Yarasheski KE. Resistance exercise and growth hormone administration in older men: effects on insulin sensitivity and secretion during a stable-label intravenous glucose tolerance test. Metabolism. 1996; 45(2):254-60.
29. 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.
30. Falcao-Pires I, Hamdani N, Borbély A, Gavina C, Schalkwijk CG, Van Der V 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.

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-05-26]

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

Received: 15 Jan 2020 Accepted: 20 Apr 2020

Masoud Moeini[1]*, Naser Behpoor[2], Vahid Tadibi[2]

1. PhD Student in Sport Physiology, Faculty of Sport Sciences, Department of Sport Physiology, Razi University, Kermanshah, Iran 2. Associate Professor Department of Biological Sciences, Faculty of Sport Science, Department of Sport Physiology, Razi University, Kermanshah, Iran

Abstract

Introduction: The term diabetes heart in diabetic patients includes pathologic left ventricular hypertrophy. Stimulation of the signaling and molecular pathways of cardiac myocardial remodeling through exercise in this regard can be considered as a therapeutic strategy for physiological development of the left ventricle. In the present study, the effect of 8 weeks of high intensity interval training on protein kinase B (AKT) gene expression, insulin resistance level, heart weight, glucose and serum insulin in male Wistar rats with type 2 diabetes.

Materials and Methods: Twenty male wistar rats, 10 weeks old, weighing 220±20gr were randomly divided into two groups: HIIT group and control group. After familiarization, the training group participated in an 8-week protocol, 5 sessions per week, for 30 minutes per session. To check the AKT gene expression and the variables serum levels, RT-PCR method and ELISA method were used. The data were analyzed by t-test for independent groups at $p<0.05$ level

Results: It was observed that in the HIIT group, AKT expression was significantly higher than that of the control group ($p<0.01$). Exercise also significantly decreased insulin resistance ($p<0.001$) and serum glucose index ($p<0.001$), while serum insulin increased significantly ($p<0.05$) in association with this decrease. Rats weight in the training group also increased compared to the control group ($p<0.05$).

Conclusion: HIIT exercise increases the expression of AKT gene, stimulates the physiological molecular pathway of hypertrophy and plays a role in preventing left ventricular hypertrophy as a complementary treatment.

Keywords: High intensity interval training, AKT gene expression, Type 2 diabetes, Insulin Resistance

***Corresponding Author:** PhD Student in Sport Physiology, Faculty of Sport Sciences, Department of Sport Physiology, Razi University, Kermanshah,Iran

Email: masoud_moinysep@yahoo.com **Tel:** +989185909972 F**ax:** +988134494042

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-05-26]