

---

## اثر یک دوره تمرینات هوازی بر بیان PI3K / AKT1 و حساسیت انسولین در هیپاتوسیت های کبدی رت های ویستار چاق

---

مهدی کسب پرست<sup>۱</sup>، سجاد ارشادی<sup>۲\*</sup>، شهرام سهیلی<sup>۳</sup>، عبدالعلی بنایی فر<sup>۴</sup>

ص.ص: ۱۱۸-۱۰۵

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۷/۱۷

تاریخ تصویب: ۹۹/۱۱/۲۵

### چکیده

هدف از انجام تحقیق حاضر بررسی اثر یک دوره تمرینات هوازی بر بیان PI3K / AKT1 و حساسیت انسولین در هیپاتوسیت های کبدی رت های ویستار چاق می باشد. جامعه آماری در این تحقیق را کلیه رت های نر ویستار حیوان خانه دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله ایران تشکیل داده بودند. آن ها طی هشت هفته رژیم غذایی پر چرب چاق شدند. ۱۶ سر رت ویستار که همگی از ویژگی های فیزیکی و سنی مشابهی برخوردار بودند. به شیوه تصادفی در ۲ گروه چاق (کنترل و تمرین هوازی) قرار گرفتند. برای ایجاد چاقی، از رژیم غذایی پرچرب به مدت ۸ هفته استفاده شد. جهت تهیه غذای پرچرب به غذای استاندارد موش های صحرایی که از شرکت خوراک پارس دام خریداری گردید ۱٪ پودر کلسترول و ۱٪ روغن ذرت ۱۰٪ خالص، اضافه شد. رت ها در آزمایشگاه حیوانات در شرایط کنترل شده نور (شامل ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی ۶ عصر و شروع خاموشی ۶ صبح و دما  $22 \pm 3$  سانتی گراد و رطوبت حدود ۳۰ تا ۶۰ درصد بود) نگهداری شدند. استفاده از رژیم غذایی پرچرب تا انتهای مطالعه ادامه داشت. برنامه تمرینی در گروه هوازی برای مدت ۶ هفته به تعداد ۵ جلسه در هفته با افزایش تدریجی سرعت (۱۸ الی ۲۲ متر بر دقیقه) و زمان (۱۰ الی ۵۵ دقیقه در قالب دویدن روی تردمیل) انجام گرفت. همه رت ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی تشریح شدند. نتایج تحقیق نشان داد که ۶ هفته تمرین هوازی به کاهش معنی دار گلوکز ناشتا در رت های ویستار چاق منجر شد. و از طرفی منجر به افزایش بیان PI3K / AKT1 و حساسیت انسولین در بافت کبدی رت های ویستار چاق شد ( $P \leq 0.05$ ).

**واژه های کلیدی:** تمرینات هوازی ، AKT1 PI3K ، گلوکز ناشتا، حساسیت انسولین، رت ویستار

---

<sup>۱</sup> . دانشجوی دکتری گروه فیزیولوژی ورزش واحد تهران جنوب ، دانشگاه آزاد اسلامی ، تهران ، ایران

<sup>۲</sup> . گروه فیزیولوژی ورزش واحد تهران جنوب ، دانشگاه آزاد اسلامی ، تهران ، ایران

<sup>۳</sup> . گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی واحد شهر قدس دانشگاه آزاد اسلامی ، تهران ، ایران

<sup>۴</sup> . گروه فیزیولوژی ورزش واحد تهران جنوب ، دانشگاه آزاد اسلامی ، تهران ، ایران

ایمیل نویسنده مسئول: arshadi.sajad@yahoo.com

---

---

## **The Effect of Aerobic Exercises on AKT1/ PI3K Expression and Insulin Sensitivity in liver Hepatocyte of Obese Vistar Rats**

---

**Kasb Parast, M. (MA), Arshadi\*, S. (PhD), Sohaili, SH. (PhD),  
Banaeifar, A. A. (PhD)**

---

### **Abstract**

The purpose of the present study was to investigate the effect of aerobic exercises on AKT1/ PI3K expression and Insulin sensitivity in liver Hepatocyte of obese Vistar rats. The statistical population consisted of all male Wistar rats of Baqiyatallah University of Medical Sciences in Iran. To create obesity, a high-fat diet was used for 8 weeks. 16 obese rat having similar condition were selected and randomly divided into 2 obese groups (control and aerobic exercise). To prepare a high-fat diet, 1% cholesterol powder and 1% pure corn oil were added to the standard diet of rats purchased from Parsdam Food Company. Rats in animal laboratory under controlled light conditions (12 hours light and 12 hours dark, start of lighting 6 pm and start of extinction 6 am and temperature  $22 \pm 3$  ° C and humidity about 30 to 60%) were maintained. The use of a high-fat diet continued until the end of the study. The aerobic exercise program was performed for 6 weeks in 5 sessions per week with a gradual increase in speed (18 to 22 meters per minute) and time (10 to 55 minutes in the form of running on a treadmill). All rats 48 hours after the last training session were autopsied. The results showed that 6 weeks of aerobic training led to a significant reduction in fasting glucose in obese Wistar rats. On the other hand, it increased AKT1 / PI3K expression and insulin sensitivity in liver tissue of obese Wistar rats ( $P \leq 0.05$ ).

**Keywords:** aerobic exercise, PI3K / AKT1, fasting glucose, insulin sensitivity, vistar rat



## مقدمه

امروزه، شناخت فرآیندهای فیزیولوژیک و اپیژنتیک<sup>۱</sup> مرتبط با سلامتی و سازگاری های با ورزش توجه محققان را به خود جلب کرده است بدیهی است که اضافه وزن و عدم تحرک بدنی آثار منفی بر سلامتی و طول عمر انسان دارند(وودز و همکاران<sup>۲</sup>، ۲۰۱۲) و روند ابتلا به بیماری های مزمن از جمله چاقی و دیابت و همچنین روند پیری را تسریع می کنند. در طی ۲۰ سال گذشته، میزان مرگ و میر مرتبط با شیوه زندگی کم تحرک دارای شیوع بالایی بوده است (بلوهر<sup>۳</sup>، ۲۰۱۳). در میان راهکارهای مختلف تغییر شیوه زندگی، فعالیت بدنی منظم سبب بهبود فرآیندهای فیزیولوژیکی بدن می گردد و به نظر می رسد که فعالیت بدنی منظم علاوه بر فواید فیزیولوژیک مرتبط با سلامتی می تواند موجب افزایش کیفیت زندگی افراد شود (نایت و همکاران، ۲۰۰۶). از اینرو امروزه، استفاده از تمرینات بدنی و فعالیت ورزشی و مداخلات تغذیه ای مانند کاهش دریافت کالری و مواد غذایی مورد توجه محققان قرار گرفته است. اضافه وزن و چاقی هنوز معضل اصلی در بسیاری از کشورها است (پویریر و همکاران<sup>۴</sup>، ۲۰۰۶) شیوع چاقی با بیمارهای متابولیکی، بیماری های خطرزای قلبی عروقی، فشار خون و کاهش تحمل گلوکز همراه است(دانیل و همکاران<sup>۵</sup>، ۲۰۱۱) گسترش ذخیره بافت چربی سبب اضافه وزن و چاقی می گردد(بلوهر، ۲۰۱۳) اما امروزه دیگر بافت چربی تنها عامل ذخیره انرژی محسوب نمی شود و نقش اساسی در متابولیسم گلوکز، چربی و ترشح تعداد زیادی عوامل هورمونی را بر عهده دارد(آهیما<sup>۶</sup>، ۲۰۰۶). چاقی به لحاظ پزشکی یکی از معضلات جدی است؛ به طوری که سازمان بهداشت جهانی چاقی را به عنوان اپیدمی جهانی و بیماری قرن معرفی کرده است. به دلیل روند فزاینده چاقی و افزایش وزن، چاقی یکی از بزرگترین چالش های سلامت در دنیا به شمار میرود ( طباطبایی، لاریجانی؛ ۱۳۹۵). براساس شواهد پژوهشی موجود، چاقی به دلیل ارتباط با اختلالات سوخت و سازی و هورمونی مانند اختلال در سوخت و ساز چربی، دیابت نوع ۲، بیماریهای قلبی-عروقی و بیماری های تنفسی، یکی از عوامل تهدیدکننده سلامت است. براساس نتایج مطالعات، چاقی و چگونگی توزیع چربی در بدن، به ویژه در بخش مرکزی بدن (کمر و شکم) عامل پیشگویی کننده قوی برای ابتلا به بیماری های متابولیکی است (مهرابی و همکاران، ۱۳۹۰). نتایج پژوهش ها ارتباط بین چاقی شکمی و بیماری های متابولیکی مانند دیابت را تأیید می کنند (پیکه و همکاران<sup>۷</sup>، ۲۰۰۵). در سال های اخیر بررسی ارتباط پرداختن به فعالیت بدنی و ابتلا به بیماری های متابولیکی مورد توجه بسیاری از محققان علوم ورزشی و پزشکی قرار گرفته و به طور چشمگیری توسعه یافته است. نقش فعالیت بدنی در کاهش ابتلا به دیابت و متعاقباً کنترل عوارض آن را می توان از طریق

<sup>1</sup> Epigenetic

<sup>2</sup> Woods, et al.

<sup>3</sup> Bluher

<sup>4</sup> Poirier, et al.

<sup>5</sup> Daniel, et al.

<sup>6</sup> Ahima

<sup>7</sup> Piche

تأثیر بر عوامل خطرزای مؤثر بر این بیماری مانند چاقی، مقاومت به انسولین و چربی احشایی توجیه کرد. فدراسیون بین المللی دیابت در ارتباط با چاقی که یکی از عوامل مهم در بروز این بیماری است، تعداد افراد مبتلا به دیابت را ۳۶۶ میلیون نفر در سال ۲۰۱۱ اعلام و پیش بینی کرده است که تا سال ۲۰۳۰ تعداد افراد چاق دیابتی به ۵۵۲ میلیون نفر برسد. چاقی با بیماریهای مختلفی مانند بیماریهای قلبی، حملۀ مغزی، بیماریهای عروق محیطی، کلیوی، عصبی، نابینایی، اختلالات جنسی، اختلالات سیستم ایمنی، عفونت، سرطان، اختلالات تنفسی در خواب، افسردگی و اختلالات شناختی مرتبط است که این شرایط می تواند به شدت کیفیت زندگی در افراد را کاهش دهد (شرام و پوور<sup>۱</sup>، ۲۰۰۹). از سوی دیگر در رابطه با ضرورت و اهمیت انجام تحقیقات مختلف در رابطه با موارد مطروحه و همچنین تحقیق حاضر می توان بیان داشت که مطالعات مختلف به بیان ژن های متفاوتی پرداخته اند که AKT1 از آن جمله می باشد در مطالعات متعددی به کار رفته است ولی در پژوهش های بسیار کمی در خصوص PI3K<sup>۲</sup> انجام شده است و شاید بتوان گفت نقطه قوت تحقیق حاضر استفاده از تمرینات هوازی در بیان ژن مذکور می باشد. PI3K با نام فسفاتیدیلینوزیتول کیناز ۳ نیز نامیده می شود، خانواده ای از آنزیم های درگیر در عملکردهای سلولی مانند رشد سلولی، تکثیر، تمایز، تحرک، بقا داخل سلولی، که به نوبه خود درگیر سرطان هستند. PI3K خانواده ای از آنزیم های مبدل سیگنال درون سلولی هستند که قادر به فسفوریلاسیون گروه ۳ موقعیت هیدروکسیل حلقه اینوزیتول فسفاتیدیلینوزیتول (PtdIns) هستند. (نایت<sup>۳</sup>، ۲۰۰۹). این مسیر، با انکوژن PIK3CA و سرکوبگر تومور PTEN، در حساسیت تومورهای سرطانی به انسولین و IGF1 و در محدودیت کالری نقش دارد (گیس<sup>۴</sup> و کالانی<sup>۵</sup>، ۲۰۰۹). کشف PI3K توسط لوئیس کانتلی و همکارانش با شناسایی آنها از یک فسفونوزیدید کیناز که قبلاً ناشناخته در ارتباط با پروتئین T میکروبی T میانه بود، آغاز شد. آنها ویژگی های منحصر به فرد بستر و ویژگی های کروماتوگرافی محصولات لیپید کیناز را مشاهده کردند، و منجر به این کشف شدند که این فسفونوزیدید کیناز توانایی بی سابقه ای در فسفوریلات فسفونوزیت ها را در موقعیت ۳ حلقه اینوزیتول دارد (گیس و کالانی، ۲۰۰۹). خانواده PI3K به چهار کلاس مختلف تقسیم می شوند: کلاس I، کلاس II، کلاس III و کلاس IV. طبقه بندی ها بر اساس ساختار اولیه، تنظیم و ویژگی های بستر لیپیدی آزمایشگاهی است. کلاس II و PI3K III با ساختار و عملکرد آن ها از کلاس I متمایز می شوند. ویژگی بارز کلاس PI3Ks II دامنه C-terminal C2 است. این دامنه فاقد پسماندهای مهم Asp برای هماهنگی اتصال Ca<sup>2+</sup> است، که نشان می دهد کلاس PI3Ks II چربی ها را به روش وابسته به Ca<sup>2+</sup> متصل می کند. کلاس PI3K III ها فقط PI3 P را از PI تولید می کنند اما بیشتر شبیه به کلاس I در ساختار هستند، زیرا آنها به عنوان هترودیمرها یک کاتالیزوری (Vps34) و یک زیر واحد نظارتی

1 Schram & Pouwer

2 Phosphoinositide 3-kinases

3 Knight

4 Giese

5 Kalaany

اثر یک دوره تمرینات هوازی بر بیان **PI3K / AKT1** و حساسیت انسولین در هیپاتوسیت های کبدی رت های ویستار (Vps15 / p150) وجود دارند. به نظر می رسد کلاس III در انتقال پروتئین ها و وزیکول ها نقش دارد. با این وجود شواهدی وجود دارد که نشان می دهد آنها قادر به کمک به چندین فرآیند مهم برای سلول های ایمنی ، مهم ترین فاگوسیتوز هستند (گیهس و همکاران، ۲۰۰۹). لذا با توجه به مندرجات بالا ضروری به نظر می رسد تا تاثیر تمرینات مختلف از جمله تمرینات هوازی در بیان این ژن مورد توجه قرار گیرد. علی رغم پرداختن زیاد به تمرینات ورزشی مقاومتی و تحقیقات متعدد انجام گرفته در این زمینه نتایج مختلفی را به همراه داشته ولی در سال های اخیر پژوهشگران توجه روز افزونی نیز به اثر تمرینات هوازی در افزایش سطح سلامت، پیشگیری و درمان دیابت، چاقی و اضافه وزن نیز داشته اند. به نظر می رسد مکانیسم های سازگاری مولکولی و ژنتیکی القا شده توسط تمرین قدرتی و استقامتی متفاوت هستند (مهاجرانی، لاریجانی، ۱۳۹۰). با هر نوع از فعالیت ورزشی، مجموعه ای از مسیرهای سیگنالینگ سلولی و ژن های ویژه ای فعال می شوند (دسوزا<sup>۱</sup>، ۲۰۰۵). اغلب فعالیت های ورزشی ، به دلیل تأثیرات مفید بر روی کنترل گلوکز توصیه می شود. تمرینات ورزشی عملکرد انسولین را بهبود می بخشد و اثر چشمگیری بر مسیرهای سیگنالینگ انسولین دارند (دسوزا، ۲۰۰۵). همچنین فعالیت ورزشی هوموستاز گلوکز و حساسیت به انسولین را بهبود می بخشد و بعد از فعالیت ورزشی حاد حساسیت به انسولین در بافت هایی مانند عضله اسکلتی، چربی کبد و هیپوتالاموس افزایش می یابد (لوسیانو<sup>۲</sup>، ۲۰۰۲). همچنین بیان شده است که از نظر فیزیولوژیکی، ورزش صحیح و مناسب در پیش گیری یا تخفیف بسیاری از بیماریها نقش عمده ای دارد و ورزش جزئی مهم نه تنها در پیشگیری بلکه در درمان چاقی است. در این راستا تمرینات ورزشی استقامتی باعث می شود تعداد مویرگ های موجود در سطح مقطع عضله افزایش یابد، در نتیجه وضعیت بهتری برای ورود و خروج خون به تارهای عضلانی فعال فراهم می می سازد، که موجب سوخت و ساز بیشتر و در نتیجه کنترل چاقی می شوند (مهاجرانی و لاریجانی، ۱۳۹۰). ولی در عین حال و از طرفی وجود برخی از تناقضات در نتایج مطالعات پیشین و همچنین عدم وجود نمونه داخلی این گونه از مطالعات ضرورت انجام مطالعه حاضر را بیش از پیش افزایش می دهد. تحقیق حاضر از زاویه ای متفاوت از پیشینه تحقیق، این موضوع را بررسی خواهد کرد.

## روش شناسی

نمونه آماری تحقیق حاضر ۱۶ سر رت نر ویستار ۱۰ هفته ای با وزن  $220 \pm 20$  گرم (در ابتدا) بودند که همگی از ویژگی های فیزیکی و سنی مشابهی برخوردار بودند و با ۸ هفته رژیم غذایی پرچرب چاق شدند. جهت تهیه غذای پرچرب به غذای استاندارد موش های صحرایی که از شرکت خوراک پارس دام خریداری گردید ۱٪ پودر کلسترول و ۱٪ روغن ذرت ۱۰۰٪ خالص اضافه شد و به شیوه تصادفی در ۲ گروه چاق (کنترل و تمرین هوازی) قرار گرفتند. رت ها در آزمایشگاه حیوانات در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی ۶ عصر و شروع خاموشی ۶ صبح و دما  $22 \pm 3$  سانتی گراد و رطوبت حدود ۳۰ تا ۶۰ درصد) نگه داری شدند. میزان غذای مصرفی روزانه رت ها ثبت شد. در سرتا سر دوره تحقیق رت ها توسط یک نفر جابجا و دستکاری می شدند. موش های صحرایی در

<sup>1</sup> De Souza

<sup>2</sup> Luciano

سامانه‌های پرورشی معمولاً با غذاهای تولید شده توسط مراکز تولید خوراک دام به صورت پلت<sup>۱</sup> تغذیه شدند. مقدار غذای مصرفی آن‌ها روزانه به طور دقیق اندازه‌گیری و با افزایش وزن حیوانات به مرور زمان به میزان غذای آن‌ها نیز افزوده می‌شد. علاوه بر غذا، یک موش صحرایی روزانه به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن به ۱۰-۱۲ میلی لیتر آب نیاز دارد. به همین خاطر بطری ۵۰۰ میلی لیتری تامین کننده آب مورد نیاز هر کدام از قفس‌های این تحقیق به طور روزانه تعویض و پر می‌شد. گروه تمرینات هوازی عبارت بودند از ۸ سر رت نر ویستار ۱۰ هفته ای که از طریق ۸ هفته رژیم غذایی پرچرب چاق شدند و از هفته نهم در یک دوره تمرینات هوازی شرکت کردند. با استفاده از سرعت دویدن روی نوار گردان و شیب آن، میزان شدت فعالیت هوازی کنترل شد. قرارداد تمرینی پژوهش حاضر، بر اساس مطالعه رشیدی و دیگران (۱۳۹۵) طراحی گردید برنامه تمرینی برای مدت ۶ هفته به تعداد ۵ جلسه در هفته با افزایش تدریجی سرعت (۱۸ الی ۲۲ متر بر دقیقه) و زمان (۱۰ الی ۵۵ دقیقه در قالب دویدن روی تردمیل انجام گرفت). همه رت‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی تشریح شدند. گروه کنترل که عبارت بودند از ۸ سر رت نر ویستار ۱۰ هفته ای که از طریق ۸ هفته مصرف رژیم غذایی پرچرب چاق شدند و در هیچ برنامه تمرینی شرکت نکردند و همزمان با گروه تمرین هوازی تشریح شدند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا)، رت‌های مورد مطالعه در هر گروه بواسطه تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین ۱۰ درصد و با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم و زایلوزین ۲ درصد و با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم بیهوش شدند (ماریتا و همکاران ۲۰۰۵). سپس قفسه سینه حیوان شکافته شده و برای اطمینان از کمترین آزار حیوان، نمونه خون بطور مستقیم از قلب حیوان گرفته شد. در ادامه بافت کبد رت‌ها نمونه برداری شده و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های ۱/۸ حاوی مایع RNAlater<sup>TM2</sup> با نسبت ۲۰ درصد غوطه ور گردید و جهت انجام آزمایشات ژنتیک به آزمایشگاه انتقال داده شد (کافلین و همکاران ۲۰۰۷). از آزمون کولموگروف اسمیرنوف 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 آماراستنباطی (آزمون زوجی) به منظور مقایسه میانگین‌های داده‌ها، قبل و بعد از تمرین استفاده شد. سطح معنی‌دار نیز  $P \leq 0.05$  در نظر گرفته شد. کلیه بررسی‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS/Win نسخه ۱۶ انجام گرفت.

## یافته‌ها

الگوی تغییرات وزن، در شرایط قبل و بعد از مداخله‌های ورزشی در گروه‌های کنترل و تمرینات هوازی در جدول ۱ ارائه شده‌اند. در شرایط قبل از اجرای مطالعه، نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه نتایج نشان داد که بین گروه‌های پژوهش در وزن رت‌ها اختلاف معنی‌داری ( $P = 0.341$ ) وجود ندارد.

<sup>1</sup>Pellet

<sup>2</sup>. RNA Stabilization reagent 50 mL



اثر یک دوره تمرینات هوازی بر بیان **PI3K / AKT1** و حساسیت انسولین در هیپاتوسیت های کبدی رت های ویستار

جدول ۱: وزن بدن (گرم) در شرایط قبل و بعد از مداخله های تمرینی در گروه های مورد مطالعه (میانگین $\pm$ انحراف استاندارد)		
گروه	قبل از مداخله	بعد از مداخله
کنترل	۲۸۰ $\pm$ ۱۳	۳۷۰ $\pm$ ۷
تمرینات هوازی	۳۵۱ $\pm$ ۱۷	۲۸۳ $\pm$ ۱۵
سطح معنی داری	۰/۳۴۱	

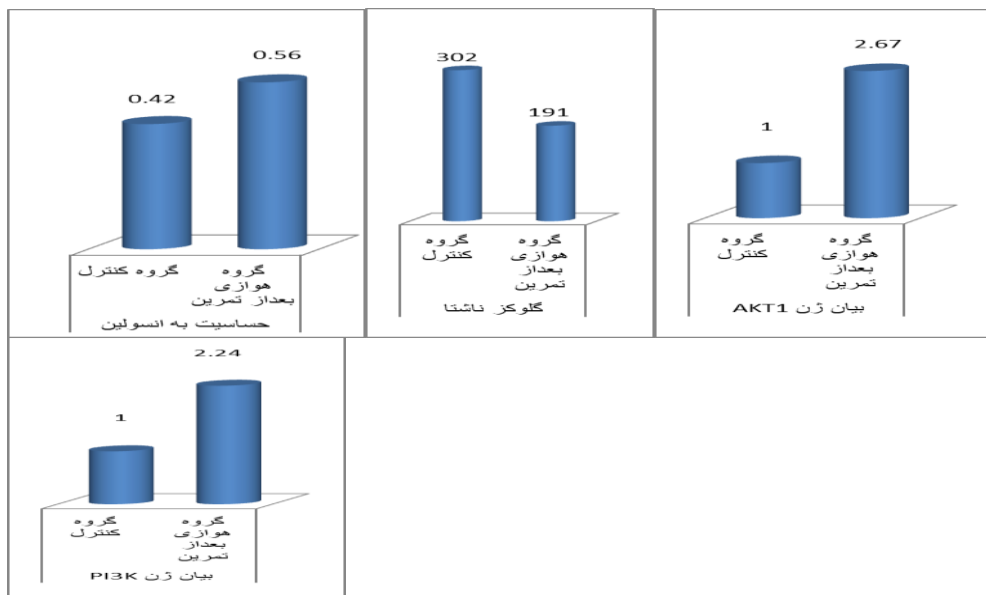
چنانچه در جدول شماره ۱ ملاحظه می شود تفاوت معنی داری در وزن بدن گروه هوازی در پیش و پس از مداخله مشاهده می شود ( $P < ۰/۰۰۰۱$ ). ولی در گروه کنترل به دلیل رژیم پرکالری شاهد افزایش وزن در طول دوره تحقیق بوده ایم.

جدول ۲: سطوح گلوکز ناشتا، حساسیت به انسولین و بیان **AKT1 / PI3K** بعد از تمرین هوازی در گروه های مورد مطالعه (میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد)

گروه	مرحله تحقیق	گلوکز ناشتا (mg/dl)	حساسیت به انسولین	PI3K	AKT1	مقدار P
هوازی	بعد از تمرین	۱۹۱ $\pm$ ۲۱	۰/۵۶ $\pm$ ۰/۰۹	۲/۲۴ $\pm$ ۰/۳۵	۲/۶۷ $\pm$ ۱/۳۲	<۰/۰۰۰۱*
کنترل	-	۳۰۲ $\pm$ ۱۵	۰/۴۲ $\pm$ ۰/۰۹	۱	۱	<۰/۰۰۰۱*

#### سطح معنی داری $P \leq ۰/۰۰۵$

چنانچه در جدول ۲ مشاهده می شود نتایج نشان داد، بین گروه های پژوهش در سطوح گلوکز ناشتا اختلاف معنی داری وجود دارد و کاهش معنی دار گلوکز ناشتا را در گروه هوازی نسبت به گروه کنترل تایید نمودند و بین گروه های پژوهش در میزان حساسیت به انسولین اختلاف معنی داری وجود دارد و تمرین هوازی به افزایش معنی دار حساسیت به انسولین نسبت به گروه کنترل منجر شد ( $P < ۰/۰۰۰۱$ ). همچنین نتایج نشان می دهد، بین گروه های پژوهش در بیان **AKT1 / PI3K** اختلاف معنی داری وجود دارد ( $P = ۰/۰۳۲$ ) به طوری که افزایش معنی دار بیان **AKT1 / PI3K** را در گروه هوازی ( $P = ۰/۰۴۳$ ) نسبت به گروه کنترل تایید نمود. ( $P < ۰/۰۰۰۱$ ).



شکل ۱- نمودار تغییرات حساسیت به انسولین، گلوکز ناشتا، AKT1 و PI3K در گروه ورزشی بعد از تمرین

## بحث و نتیجه گیری

هدف از انجام تحقیق حاضر بررسی اثر یک دوره تمرینات هوازی بر بیان AKT1/ PI3K و حساسیت انسولین در هیپاتوسیت های کبدی رت های ویستار چاق بوده است و با توجه به عنوان تحقیق می توان بیان داشت که در سال های اخیر، تغییرات در شیوه زندگی باعث شده تاجوامع مختلف با طیف جدیدی از اختلالات تغذیه ای یعنی اضافه وزن و چاقی مواجه شوند، طوری که چاقی به عنوان یک مشکل جدی سلامتی مطرح گردیده است. با پیشرفت تکنولوژی در قرن حاضر و گسترش فقر حرکتی، چاقی فراگیر شده و سن چاقی کاهش یافته است. سازمان بهداشت جهانی تخمین زده است در دنیا بیش از یک میلیارد بزرگسال چاق و یا دارای اضافه وزن نمایه توده بدنی بالاتر از ۲۷ وجود دارد. در مطالعه حاضر، ۶ هفته تمرین هوازی به تعداد ۵ جلسه در هفته با کاهش سطوح گلوکز ناشتا در رت های چاق منجر شد. این یافته ها در حالی گزارش می شود که برخی مطالعات عدم تاثیر متدهای تمرینی مختلف را بر سطوح گلوکز در جمعیت های چاق گزارش نموده اند. به طوری که در تناقض با یافته ها مطالعه حاضر، در مطالعه ای عدم تغییر گلوکز ناشتا به دنبال ۶ هفته تمرین هوازی با شدت ۶۰ تا ۸۰ درصد  $VO_{2max}$  گزارش شده است (لایتنبرگ و دیگران ۱۹۹۷). بر خلاف یافته های مذکور، نتایج بدست آمده از تحقیق حاضر با نتایج برخی تحقیقات در این زمینه همراستا می باشد. از آن جمله تحقیق با عنوان تاثیر تمرینات هوازی بر روی بیان ژنهای AKT1 و mTORc1 در بطن چپ موش ها به دیابت نوع ۲ بوده است که نتایج آن با تحقیق حاضر همسو بوده است (میرسپاسی و همکاران ۲۰۲۰).



اثر یک دوره تمرینات هوازی بر بیان **PI3K / AKT1** و حساسیت انسولین در هیپاتوسیت های کبدی رت های ویستار  همچنین در مطالعه ای، ۱۲ هفته تمرین هوازی در ترکیب با رژیم غذایی به کاهش معنی دار گلوکز همراه با افزایش آدیپونکتین در زنان چاق غیر دیابتی منجر شد (شو و دیگران ۲۰۰۴). در یک مطالعه، متعاقب ۶ ماه تمرین هوازی و مقاومتی، بهبود بالاتر در سطوح گلوکز خون در آن دسته از بیمارانی که با شدت بیشتری فعالیت داشتند مشاهده شد (گلنس و دیگران ۲۰۰۹). در تحقیق نشان داده شد که تمرینات هوازی می تواند باعث فعال شدن مسیر سیگنال **AKT1/ PI3K** همراه با کاهش بیان **5a** در موش های **PCOS** گردیده است (چویان و همکاران ۲۰۱۸). در تحقیقی نیز بررسی اثرات ۸ هفته تمرین در شدت های مختلف روی **glut4** و کنترل قند خون در موش های دیابتی چاق و چاق غیردیابتی نشان داد، اگرچه هر دو تمرین با شدت های پایین و زیاد موثر واقع شده اند، لیکن برنامه تمرینی با شدت بالا سبب بهبود معنی داری در کاهش سطح گلوکز خون در مقایسه با افراد غیرفعال گروه کنترل شده است (کان ها و دیگران ۲۰۱۵). بر پایه شواهد بالینی، کاهش در سطوح گلوکز ناشتا متعاقب تمرینات ورزشی و یا سایر محرک ها احتمالاً ریشه در مقاومت انسولین یا عوامل موثر در آن دارد. از این رو، در خصوص ارائه مکانیسم های عهده دار تغییرات گلوکز متعاقب مداخلات درمانی، اولین ساز و کاری که به آن اشاره می شود، مقاومت انسولین است. بر پایه این یافته ها، کاهش سطوح گلوکز را شاید بتوان به کاهش مقاومت انسولین در پاسخ به تمرینات هوازی نسبت داد. بهبود سطوح گلوکز خون در پاسخ به پروتکل های تمرینی در مطالعه حاضر را شاید هم بتوان به بهبود نیمرخ التهابی در رت های مورد مطالعه نسبت داد. چراکه مطالعات بالینی افزایش اختلال در عملکرد انسولین در سطوح بافت هدف یا به عبارتی مقاومت انسولین و همچنین هایپرگلیسمی را به نوعی به التهاب سیستمیک نسبت داده اند. مشخص گردیده است که **APPL1** باعث تقویت مهار تولید انسولین تولید گلوکز و کاهش دیابت از طریق فعال سازی **Akt** در موش می شود که مقاومت به انسولین کبدی مهمترین عوارض دیابت نوع ۲ است. پروتئین آداپتور آندوسومال **APPL1** باعث افزایش حساسیت به انسولین کبدی می شود با تقویت مهار انسولین از برنامه گلوکونئوزنیک. فعال سازی انسولین تحریک شده توسط **Akt** و سرکوب گلوکونئوزنر در هیپاتوسیت ها با بیان بیش از حد **APPL1** افزایش می یابد، اما توسط **APPL1** نابود می شود. با این وجود، اگرچه در مطالعه رودولفو و همکاران ۸ هفته تمرین مختلف به افزایش بیان **AKT1** در همراه با کاهش معنی دار تری گلیسرید و کلسترول تام رت های چاق منجر شد اما اثر آن روی مقاومت انسولین و گلوکز گزارش نشده است (رودولفو و دیگران ۲۰۱۵)، این امکان نیز وجود دارد که تغییر در فعالیت یا بیان **AKT1/ PI3K** در پاسخ به تمرینات ورزشی به واسطه تاثیر بر سایر فاکتورهای رونویسی موثر در مسیرهای سیگنالینگ انسولین به کاهش مقاومت انسولین یا بهبود نیمرخ گلیسمیک منجر شود. در این زمینه، مشخص شده است که مولفه های ژنتیکی **AKT1/ PI3K** هموستاز انرژی و متابولیسم گلوکز و چربی را در بافت های

هدف نظیر عضلات اسکلتی و بافت چربی متاثر می کنند(داول و دیگران ۲۰۰۳). به طوری که ارتباط بین سطوح پروتئین و بیان آن ها با نیمرخ چربی و مقاومت انسولین بارها گزارش شده است از طرفی، برخی مطالعات بهبود بیان ژن های موثر در هموستاز گلوکز و چربی را در پاسخ به مکمل سازی یا تغییر رژیم غذایی یا ترکیب آن ها با فعالیت ورزشی در گونه های چاق گزارش نموده اند که از اثر محرک های بیرونی بر بیان ژن در جمعیت های چاق حمایت می کند. کلوتینگ و همکاران (۲۰۱۲) بیان داشتند که حساسیت به انسولین در واقع تعیین کننده مهم و قوی بیان ژن در بافت چربی است و سطوح بالا در افراد چاق در واقع یک سازوکار جبرانی در پاسخ به کاهش حساسیت به انسولین و کاهش متابولیسم گلوکوزمی باشد، که آن را به افزایش حساسیت به انسولین ناشی از ورزش نسبت دادند (کلوتینگ و دیگران ۲۰۱۲). البته اوبرباخ و همکاران (۲۰۱۰) مشاهده نمودند که سطح واسپین سرم پس از چهار هفته تمرین ورزشی کاهش می یابد آن ها بیان داشتند که تغییرات واسپین مستقل از حساسیت انسولین است و تغییرات آن را وابسته به شرایط استرس اکسایشی ناشی از تمرین ورزشی معرفی کردند(اوبرباخ و دیگران ۲۰۱۰). این تغییرات مولکولی به تغییرات فیزیولوژیکی نظیر افزایش حساسیت انسولین و کاهش هایپرگلیسمی مستقل از تغییرات توده چربی یا بدون چربی بدن منجر می شود (پائولی و دیگران ۲۰۱۴). منابع علمی اظهار می دارند که پاسخ حساسیت انسولین به فعالیت ورزشی به بیان گیرنده های آدیپونکتین در عضلات اسکلتی وابسته است (بوسیدا و دیگران ۲۰۱۰). علیرغم افزایش معنی دار آدیپونکتین سرم در پاسخ به آزمون ورزشی، حساسیت انسولین بدون تغییر ماند. در تأیید یافته های مطالعه حاضر، مطالعه دیگری روی افراد دیابتی و غیر دیابتی نیز عدم تغییر حساسیت انسولین را در پاسخ به فعالیت ورزشی علیرغم تغییرات در آدیپونکتین سرم یا ارتباط مستقل تغییرات آن ها از یکدیگر در پاسخ به فعالیت ورزشی گزارش نموده است(ویویان و دیگران ۲۰۰۷). اغلب مطالعاتی که افزایش حساسیت انسولین یا ارتباط معنی دار بین تغییرات آن ها در پاسخ به فعالیت ورزشی را گزارش نموده اند مربوط به برنامه تمرینی طولانی مدت همراه با کاهش وزن هستند نه فعالیت کوتاه مدت یا یک جلسه ای، بنابراین، به نظر میرسد که پاسخ حساسیت انسولین به فعالیت ورزشی، بیشتر به فعالیتهای ورزشی طولانی مدت همراه با کاهش وزن وابسته است تا ورزشهای آبی. انسولین با فعال کردن فسفواینوزیتید-۳ کیناز کلاس I (PI3K) ،  $PIP2^1$  را به  $PIP3^2$  تبدیل می کند و واسطه های سیتوزولی دیگری نظیر  $PDK1^3$  ،  $AKT^4$  AS160<sup>5</sup> و پروتئین کینازهای C اتیبیکال را فعال می کنند(بالاماتسیاس و دیگران ۲۰۱۱) بروز تغییر در میزان بیان یا ترکیب شیمیایی هر کدام از مولکول


<sup>1</sup> Phosphatidylinositol bisphosphate

<sup>2</sup> Phosphatidylinositol triphosphate

<sup>3</sup> Phosphoinositide dependent

<sup>4</sup> Protein kinase B

<sup>5</sup> activating protein Rab-GTPase

اثر یک دوره تمرینات هوازی بر بیان **PI3K / AKT1** و حساسیت انسولین در هیپاتوسیت های کبدی رت های ویستار  های شرکت کننده در این مسیر می تواند در بروز بیماری دخیل باشد. در حالت طبیعی در بسیاری از سلول ها نظیر سلول های عضلات اسکلتی، فعالیت **PI3K** به فعال شدن عامل تعویض نوکلئوتید گوانین **GEF** برای <sup>1</sup> **Rac1** **GTPase** های کوچک خانواده **Rho** می انجامد به نظر می رسد ۶ هفته تمرین استقامتی با افزایش بیان **PI3K** همراه است و این عامل نیز می تواند با میزان بیان فاکتورهای درگیر در مسیر **PI3K/AKT/eNOS** در ارتباط باشد. به گونه ای که در مطالعه ناتان و همکاران نیز نتایج بیانگر این بود که در اثر تمرین هوازی با افزایش بیان پروتئین **PI3K** در ارتباط است به طوری که ارتباط بین سطوح پروتئین و بیان آن ها با نیم رخ چربی و مقاومت انسولین بارها گزارش شده است. از طرفی، برخی مطالعات بهبود بیان ژن های موثر در هموستاز گلوکز و چربی را در پاسخ به مکمل سازی یا تغییر رژیم غذایی یا ترکیب آن ها با فعالیت ورزشی در گونه های چاق گزارش نموده اند که از اثر محرک های بیرونی بر بیان ژن در جمعیت های چاق حمایت می کند. در این زمینه، شواهد در خصوص ترکیب تمرینات ورزشی و رژیم غذایی بر بیان **PI3K** محدود است. (ناتان و دیگران ۲۰۱۷). در یک نتیجه گیری کلی از تحقیق حاضر و با توجه به ضرورت و اهمیت تحقیق می توان چنین بیان داشت که ۶ تمرینات هوازی به شکلی که در این مطالعه انجام گردید و همچنین با در نظر گرفتن شرایط تحقیق از جمله خصوصیات رت های ویستار که با رژیم غذایی خاصی چاق شدند و همچنین با توجه به شدت و مدت تمرینات انجام شده، تمرینات مذکور به کاهش معنی دار گلوکز ناشتا در رت های ویستار چاق منجر می شود. و از طرفی منجر به افزایش بیان **PI3K / AKT1** و حساسیت انسولین در بافت کبدی رت های ویستار چاق می گردد

## منابع

- رشیدی، م.، سوری، ر.، چوبینه، سی.، رواسی، ع.ا.، باعشی، ک. (۱۳۹۵). تاثیر یک دوره تمرینات هوازی بر بیان ژن **MTNR 1** و سطوح انسولین و گلوکز در پانکراس رت های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین-نیکوتین آمید، مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی، سال ۱۱ شماره ۳، ۴۸-۴۰.
- طباطبایی ملاذی، عذرا؛ لاریجانی، باقر (۱۳۹۲) مروری بر شیوع چاقی و اداره آن در ایران، مجله دیابت و لیپید ایران. دوره ۱۲، ش ۵، ص ۳۷۴-۳۵۷.
- مهاجرانی، س.ع.، لاریجانی، ب. (۱۳۹۰). بررسی نقش ۳-۳-۱۴، ماتریکس متالوپروتئینازها و مهارکننده های آن ها در پاتوژنز زخم پای دیابتی. مجله دیابت و متابولیسم ایران. ۱۱ (۱): ۵۳-۴۰.
- مهرابی، ع.، گارگرفرد، م.، کلیشادی، ر.، مجتهدی، ح. (۱۳۹۱). تأثیر چاقی بر عملکرد ریوی دانش آموزان دختر دوره راهنمایی شهرستان اصفهان، دوره ۳۰، ش ۱۸۳، ۹-۱.

- Ahima RS(2006) Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Obesity*, 14: 242S–249S.
- Azizi F. Faulty lifestyle: mechanisms, prevention and coping. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2010; 12: 321-3.
- Balamatsias D, Kong AM, Waters JE, et al. Identification of P-Rex1 as a novel Rac1-guanine nucleotide exchange factor (GEF) that promotes actin remodeling and GLUT4 protein trafficking in adipocytes. *J Biol Chem* 2011 Dec 16; 286 (50): 43229-40
- Blüher Ma(2013) Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 27(2): 163–177.
- Bouassida A, Chamari K, Zaouali M, Feki Y, Zbidi A, Tabka Z. Review on leptin and adiponectin responses and adaptations to acute and chronic exercise. *Br J Sports Med* 2010; 44(9): 620-30.
- Chuyan Wu, Feng Jiang, Ke Wei, Zhongli Jiang(2018) Exercise activates the PI3K-AKT signal pathway by decreasing the expression of 5 $\alpha$ -reductase type 1 in PCOS rats, *Sci Rep* ; 8: 79-82.
- Coughlin CC, Finck BN, Eagon JC, Halpin VJ, Magkos F, Mohammed BS, et al. Effect of marked weight loss on adiponectin gene expression and plasma concentrations. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15(3): 640-5.
- Cunha VN, de Paula Lima M, Motta-Santos D, Pesquero JL, de Andrade RV, de Almeida JA, Araujo RC, Grubert Campbell CS, Lewis JE, Simões HG(2015) Role of exercise intensity on GLUT4 content, aerobic fitness and fasting plasma glucose in type 2 diabetic mice. *Cell biochemistry and function*, 1;33(7):435-42.
- Daniel J, Dutton Dj, McLaren L(2011) Explained and Unexplained Regional Variation in Canadian Obesity Prevalence. *Obesity*, 19(7):1460– 1468.
- De Souza C, Araujo E, Prada P, Saad M, Boschero A, Velloso L(2005) Short-term inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  expression reverses diet induced diabetes mellitus and hepatic steatosis in mice. *Diabetologia*, 48(9):1860-71.
- Dowell, P., Otto, T. C., Adi, S., and Lane, M. D. (2003) *J. Biol. Chem.* 278, 45485–45491.
- Giese N (2009). "Cell pathway on overdrive prevents cancer response to dietary restriction". *PhysOrg.com*. Retrieved 2009-04-22.
- Glans F, Eriksson KF, Segerström A, Thorsson O, Wollmer P, Groop L(2009) Evaluation of the effects of exercise on insulin sensitivity in Arabian and Swedish women with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 85(1):69-74.
- Göransson O, McBride A, Hawley SA, Ross FA, Shpiro N, Foretz M, et al(2007) Mechanism of action of A-769662, a valuable tool for activation of AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* , 282(45): 32549-60.
- Kalaany NY, Sabatini DM (April 2009). "Tumours with PI3K activation are resistant to dietary restriction". *Nature*. 458 (7239): 725–31. Bibcode:2009Natur.458..725K
- Kim Y, Triolo M, Hood DA. Impact of aging and exercise on mitochondrial quality control in skeletal muscle. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017.



اثر یک دوره تمرینات هوازی بر بیان **PI3K / AKT1** و حساسیت انسولین در هیپاتوسیت های کبدی رت های ویستار

- Kloting N, Kovacs P, Kern M, Heiker JT, Fasshauer M, Schön MR, et al(2012) Central vaspin administration acutely reduces food intake and has sustained blood glucose-lowering effects. *Diabetologia*, 54(7): 1819- 23.
- Knight ZA, Gonzalez B, Feldman ME, Zunder ER, Goldenberg DD, Williams O, et al. (May 2006). "A pharmacological map of the PI3-K family defines a role for p110alpha in insulin signaling". *Cell*. 125 (4): 733-47.
- Leever SJ, Vanhaesebroeck B, Waterfield MD (April 1999). "Signalling through phosphoinositide 3-kinases: the lipids take centre stage". *Current Opinion in Cell Biology*. 11 (2): 219-25.
- Ligtnerberg PC, Hoekstra JB, Bol E, Zonderland ML, Erkelens DW(1997) Effects of physical training on metabolic control in elderly type 2 diabetes mellitus patients. *Clin Sci (Lond)*, 93(2):127-35.
- Luciano E, Carneiro EM, Carvalho C, Carnevalheira J, Peres SB, Reis M, et al(2002) Endurance training improves responsiveness to insulin and modulates insulin signal transduction through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-1 pathway. *European Journal of Endocrinology*, 147(1):149-57.
- Marita AR, Sarkar JA, Rane S. Type 2 diabetes in non-obese Indian subjects is associated with reduced leptin levels: Study from Mumbai, Western India. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2005; 275: 143-151.
- Mirsepasi Mona, Banaeifar Abdolali, Azarbayjani Mohammad-Ali, Arshadi Sajad (2020) The Effect of 12 Weeks Aerobic Training on Expression of AKT1 and mTORc1 genes in the Left Ventricle of Type 2 Diabetic Rats, *iranian journal of diabetes and obesity*, volume 10, number 3, 137-143.
- Nathan N, Keppler-Noreuil KM, Biesecker LG, Moss J, Darling TN(2017) Mosaic disorders of the pi3k/pten/akt/tsc/mtorc1 signaling pathway. *Dermatol Clin*, 35:51-60.
- Oberbach A, Kirsch K, Lehmann S, Schlichting N, Fasshauer M, Zarse K, et al(2010) Serum vaspin concentrations are decreased after exercise-induced oxidative stress. *Obes Facts*, 3(5): 328- 331.
- Pauli LS, Ropelle EC, de Souza CT, Cintra DE, da Silva AS, de Almeida Rodrigues B, et al(2014) Exercise training decreases mitogen-activated protein kinase phosphatase-3 expression and suppresses hepatic gluconeogenesis in obese mice. *The Journal of Physiology*, 592(6): 1325- 40.
- Piche ME, Weisnagel SJ, Corneau L, Nadeau A, Bergeron J, Lemieux S, (2005), Contribution of abdominal visceral obesity and insulin resistance to the cardiovascular risk profile of postmenopausal women, *Diabetes*; 54: 770-777.
- Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH(2006) Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(5):968-76.
- Rodolfo Marinho, Rania A. Mekary, Vitor Rosetto Muñoz, Ricardo José Gomes, José Rodrigo Pauli, and Leandro Pereira de Moura(2015) Regulation of hepatic TRB3/Akt interaction induced by physical exercise and its effect on the hepatic glucose production in an insulin resistance state, *Diabetol Metab Syndr*. 2015; 7: 67.

- Schram MT, Baan CA, Pouwer F. Depression and quality of life in patients with diabetes, a systematic review from the European depression in diabetes (EDID) researchconsortium. *Current diabetes reviews*. 2009;5(2):112-9.
- Sheu, W.H., Chang, T.M., Lee, W.J., Ou, H.C., Wu, C.M., &Tseng, L.N. (2004). Effect of weight loss on proinflammatory state of mononuclear cells in obese women. *Obesity (Silver Spring)*, 16(5), 1033-8.
- Tartibian B, Baghaiee B. The effect of two months inactive lifestyle on overweight and blood vessel healthmarkers gene expression in 40-55 years old men. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2014;21(119):25-33.
- Vivian V, Michael CR, Gary S(2007) Circulating adiponectin and adiponectin receptor expression in skeletal muscle: effects of exercise. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23(8): 600-11.
- Woods JA, Wilund KR, Martin SA, Kistler BM. Exercise, inflammation and aging. *Aging and disease*. 2012;3(1):130.