

بهبود مارکرهای التهاب قلبی به واسطه بیان ژن Akt، PI3K قلبی و فاکتور IL-1 β سرمی با تمرین ترکیبی و مصرف مکمل تورین در رت‌های نروبیستار دیابتی شده

مینا رحمت‌اللهی^۱، آمنه پوررحیم قورقچی^{۲*}، آیدین ولی‌زاده اورنج^۳

تاریخ دریافت ۱۴۰۳/۰۱/۱۴ تاریخ پذیرش ۱۴۰۳/۰۵/۰۱

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: Akt، PI3K، و IL-1 با دیابت و التهاب قلبی مرتبط هستند. هدف از مطالعه حاضر، بررسی مارکرهای التهاب قلبی به واسطه بیان ژن Akt، PI3K قلبی و فاکتور IL-1 β سرمی با تمرین ترکیبی و مصرف مکمل تورین در رت‌های نروبیستار دیابتی شده بود.

مواد و روش کار: در این مطالعه تجربی، ۳۰ رت نروبیستار بالغ با دامنه وزنی ۲۵۰-۳۰۰ گرم و سن متوسط ۶ هفته، به صورت تصادفی در ۳ گروه شامل: گروه تمرین-مکمل دیابتی (T+S) (۱۰ رت)، گروه کنترل دیابتی (CD) (۱۰ رت)، و گروه کنترل سالم (CH) (۱۰ رت) قرار گرفتند. برای دیابتی کردن رت‌ها، ۵۵ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم از وزن بدن استریتوزوسین تزریق شد. قند خون بالای ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در خون به‌عنوان دیابتی در نظر گرفته شد. تمرینات ترکیبی و مصرف مکمل تورین به مدت هشت هفته و ۵ بار در هفته انجام شد. مکمل تورین به صورت محلول ۱ درصد در آب روزانه مصرف شد. برای مقایسه تغییرات بین‌گروهی و درون‌گروهی متغیرها، ANOVA دواراهه و تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معناداری ۰/۰۵ بود.

یافته‌ها: بیان ژن PI3K در گروه تمرین - مکمل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی افزایش معنادار داشت (P= ۰/۰۰۱). میزان سرمی فاکتور IL-1 β در گروه تمرین - مکمل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی کاهش معنادار داشت (P= ۰/۰۰۱). باین‌حال، بیان ژن Akt در گروه تمرین - مکمل دیابتی در مقایسه با کنترل دیابتی تغییر معناداری نداشت.

بحث و نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرینات ترکیبی به همراه مصرف مکمل تورین می‌تواند باعث افزایش PI3K، کاهش IL-1 β و ایجاد تغییرات مطلوب در متابولیسم گلوکز شده و عوامل التهاب قلبی در افراد دیابتی را بهبود بخشد. بنابراین پیشنهاد می‌شود از تمرینات ترکیبی و مصرف مکمل تورین به‌عنوان یک روش غیرتهاجمی و کم‌هزینه در کاهش و بهبود مارکرهای التهابی قلبی افراد دیابتی استفاده شود.

کلیدواژه‌ها: Akt، تمرین ترکیبی، دیابت، IL-1 β ، PI3K، مکمل تورین

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و پنجم، شماره سوم، ص ۲۱۷-۲۰۴، خرداد ۱۴۰۳

آدرس مکاتبه: اردبیل، دانشگاه محقق اردبیلی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، تلفن: ۰۴۵-۳۱۵۰۵۶۴۷

Email: a.pourrahim@uma.ac.ir, amenehpourrahim@yahoo.com

مقدمه

اختلال عملکرد اندوتلیال و نوروپاتی اتونومیک که بیشتر در بیماران مبتلا به DM به وجود می‌آیند، ممکن است در ایجاد CVD به‌طور مستقیم نقش داشته باشند (۱). نرخ بالای عوامل خطر CV و اثرات بیولوژیکی مستقیم دیابت بر سیستم CV، بیماران دیابتی را در معرض افزایش خطر ابتلا به CVD قرار می‌دهد و باعث شیوع انفارکتوس میوکارد (MI^۵)، عروق مجدد، سکتة مغزی و نارسایی

دیابت ملیتوس (DM^۴) با بیماری قلبی - عروقی (CVD) ارتباط دارد. CVD شایع‌ترین علت مرگ‌ومیر و عوارض افراد دیابتی است. چاقی، فشارخون بالا و دیس لیپیدمی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ (T2) از عوامل خطر CV محسوب می‌شوند. علاوه بر این، عوامل متعددی از جمله افزایش استرس اکسیداتیو، افزایش قابلیت انعقاد،

^۱ دانشجوی دکتری گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

^۲ دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران (نویسنده مسئول)

^۳ دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

^۴ Diabetes Mellitus

^۵ Myocardial infarction

قلبی مزمن (CHF1) می‌شود (۲۰۱). با توجه به مکانیسم‌های متعددی که DM را به CVD ارتباط می‌دهد، تمرکز درمان بر روی آنچه بیشترین تأثیر بالینی را در بهبود CV دارد، بسیار مهم است. در بیماران مبتلا به DM، به‌ویژه دیابت T2 چاقی شایع است و خطر CVD را افزایش می‌دهد. یکی از مکانیسم‌های احتمالی که DM و چاقی را با CVD بعدی مرتبط می‌کند، التهاب با درجه پایین است (۳) و مقاومت به انسولین با بیان بیش‌ازحد بسیاری از سیتوکین‌ها توسط بافت چربی از جمله فاکتور نکروز تومور- α ، اینترلوکین-IL-1، IL-6، لپتین، رزیستین MCP-1، PAI-1، فبرینوژن و آنژیوتانسین مرتبط است (۴). بیان بیش‌ازحد این سیتوکین‌ها باعث افزایش التهاب و تجمع چربی می‌شود، که اثر بدی بر عروق خونی دارد و می‌تواند منجر به ایجاد اختلال عملکرد اندوتلیال، MI و کاردیومیوپاتی (CMP) (۶-۱). مخصوصاً، افزایش سطح سیتوکین التهابی IL-1، همان‌طور که در بیماران مبتلا به DM نیز دیده می‌شود، می‌تواند به بی‌ثباتی پلاک‌های آتروماتوز و MI بعدی کمک کند (۵).

بر اساس مطالعات قبلی، در بیماری دیابت ملیتوس (DM)، علاوه بر اختلال در سوخت‌وساز گلوکز خون، عوارض مزمنی در عملکرد و ساختار رگ‌های خونی بافت‌های مختلف دیده می‌شود که به دودسته عوارض میکروواسکولار از قبیل نوروپاتی، رتینوپاتی و نفروپاتی و عوارض ماکروواسکولار از قبیل بیماری قلبی - عروقی و بیماری عروق محیطی تقسیم می‌شوند (۷). در بیماران دیابتی، عوامل محیطی به وجود آورنده چاقی، مانند نداشتن فعالیت بدنی، ساختار و عملکرد دستگاه‌های دیگر بدن از جمله قلب و عروق را تغییر می‌دهد (۸). هموستاز گلوکز و تنظیم متابولیسم چربی توسط مسیر سیگنالینگ فسفاتیدیلینوزیتول-۳-کیناز (PI3K)/Akt صورت می‌گیرد. بنابراین این مسیر با فعالیت بدنی ارتباط دارد (۱۰،۹)، همان پروتئین کیناز B، است که متابولیسم گلوکز و لیپید را تنظیم می‌کند و بر اساس تفاوت اسیدآمینو سرین و ترئونین به سه ایزوفرم تقسیم می‌شود (۱۱). پروتئین Akt در مهار گسترش نابجای بافت چربی با القای چربی‌زایی از طریق تنظیم مثبت PPAR γ آن نقش دارد (۱۲). از آنجاکه مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt در مکانیسم‌های اساسی درگیر در تنظیم متابولیسم لیپید، مولکول‌های پایین‌دست آن و عوامل زیست‌محیطی مؤثر است، بنابراین تنظیم بیان ژن‌های درگیر می‌تواند در یافتن راه‌های جدید پیشگیری و درمان چاقی مفید باشند. فعالیت ورزشی باعث افزایش PI3K، سطح mRNA و Akt در عصب-عضله موش‌های دیابتی می‌شود (۱۳).

¹ Chronic heart failure

PI3K خانواده‌ای از آنزیم‌های مبدل پیام درون‌سلولی هستند که قادر به فسفوریالسیون گروه ۳ موقعیت هیدروکسیل حلقه اینوزیتول ۳ فسفاتیدیل‌اینوزیتول (ptdIns) هستند. این مسیر، با انکوژن PI3K CA و سرکوبگر تومور PTEN، در حساسیت تومورهای سرطانی به انسولین و IGF1 و در محدودیت کالری نقش دارد (۱۴). لوئیس کانتلی و همکارانش با شناسایی یک فسفوااینوزیدید کیناز که قبلاً در ارتباط با پروتئین T میکروبی T میانه ناشناخته بود، PI3K را کشف کردند. مشاهده ویژگی‌های منحصر به فرد بستر و ویژگی‌های کروماتوگرافی محصولات لیپید کیناز، منجر به این کشف شدند که این فسفوااینوزیدید کیناز توانایی بی‌سابقه‌ای در فسفوریالت فسفونوزیت‌ها را در موقعیت ۳ حلقه اینوزیتول دارد (۱۵). خانواده PI3K به چهار کلاس مختلف تقسیم می‌شوند: کلاس I، کلاس II، کلاس III و کلاس IV. طبقه بندی‌ها آن‌ها بر اساس ساختار اولیه، تنظیم و ویژگی‌های بستر لیپیدی آزمایشگاهی صورت می‌گیرد. ساختار و عملکرد کلاس II و III PI3K با کلاس I متفاوت است. ویژگی بارز کلاس PI3Ks II، دامنه C-2 terminal است. این دامنه فاقد پسماند‌های مهم Asp برای هماهنگی اتصال Ca $^{2+}$ است، که نشان می‌دهد کلاس PI3Ks II چربی‌ها را به روش وابسته به Ca $^{2+}$ متصل می‌کند. کلاس PI3Ks IIIها فقط PI3 P را از PI تولید می‌کنند اما در ساختار بیشتر شبیه به کلاس I هستند، زیرا آنها به‌عنوان هترودومرهای یک کاتالیزوری (Vps 34) و یک زیر واحد نظارتی (Vps15 / p150) هستند. به نظر می‌رسد کلاس III در انتقال پروتئین‌ها و وزیکول‌ها نقش دارد (۱۵). با وجود تحقیقات متعدد انجام گرفته در زمینه تمرینات ورزشی مقاومتی و نتایج مختلف گزارش شده، در سالهای اخیر پژوهشگران توجه ویژه‌ای به اثر تمرینات ترکیبی به همراه مصرف مکمل‌های مختلف در افزایش سطح سلامت، پیشگیری و درمان دیابت، چاقی و اضافه وزن و حتی بیماری‌های قلبی داشته‌اند. با هر نوع از فعالیت ورزشی، مجموعه‌ای از مسیرهای سیگنالینگ سلولی و ژن‌های ویژه‌ای فعال می‌شوند (۱۶).

مقالات کمی نقش پیام‌دهی فسفاتیدیل اینوزیتول کیناز-۳ / پروتئین کیناز B (PI3K/AKT) در افزایش رشد فیزیولوژیکی و مهار هایپرتروفی پاتولوژیک را بررسی کرده‌اند (۱۷). در هایپرتروفی پاتولوژیک قلب، مسیر پیام‌رسانی پروتئین فسفاتاز ۳/ عامل هسته‌ای سلول‌های T فعال شده (NFAT) وجود دارد که باعث بیان ژن هایپرتروفی می‌گردد. اما، در هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب، مسیر PI3K/AKT غالب است که خود توسط PI3K فعال می‌شود (۱۸). PI3K یک میانجی پایین دستی در هایپرتروفی قلب است که

مسیرهای سیگنالینگ نقش کلیدی در تنظیم فرآیندهای سلولی مانند رشد، بقا و متابولیسم دارند. افزایش بیان این ژن‌ها می‌تواند به بهبود عملکرد قلبی و کاهش التهاب کمک کند، که در نهایت می‌تواند به پیشگیری یا درمان بیماری‌های قلبی-عروقی (CVD) منجر شود.

از آنجاکه تأثیر فعالیت ورزشی ترکیبی (استقامتی-مقاومتی) به همراه مصرف مکمل تورین بر بیان ژن PI3K قلبی و IL-1β بررسی نشده است، در پژوهش حاضر هدف، بررسی اثر تمرین ترکیبی و مصرف مکمل تورین بر بیان ژن AKT، PI3K قلبی و IL-1β سرمی در رت‌های ویستار نر دیابتی شده می‌باشد.

مواد و روش کار

آزمودنی‌های پژوهش تجربی حاضر، ۳۰ رت نر نژاد ویستار بالغ با دامنه وزنی ۲۵۰-۳۰۰ گرم با سن ۶ هفته‌ای بودند که از مرکز آزمایشگاهی استان ارومیه تهیه شد. رت‌ها در تمام مراحل آزمون تحت شرایط کنترل دقیق و کامل از نظر رژیم غذایی، درجه حرارت محیط (۲۲ ± ۲) درجه سانتیگراد) و رطوبت (۵۵ ± ۵ درصد)، استرس و نور قرار داشتند. شرایط نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی بود. حیوانات به صورت گروه‌های ۵ تایی در قفس‌های مجزا از جنس پلاستیکی گلاس نگهداری شدند (۳۱). ۲۰ سر از رت‌ها در پایان هشت‌هفتگی و با روش تزریق درون‌صفاقی استرپتوزوتوسین SO130 (STZ) شرکت سیگما با دوز ۵۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم حل شده در بافر سیترات (۰/۰۵ مولار با pH= ۴/۵) دیابتی شدند. برای اطمینان از دیابتی شدن رت‌ها، سه روز پس از تزریق STZ، نمونه‌خونی از سیاهرگ دمی گرفته شد و با دستگاه گلوکومتر (مدل Auto-coding infopia Easy Gluco)، ساخت کشور کره) اندازه‌گیری شد. میزان قند خون بیشتر از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر نشان دهنده دیابتی شدن بود (۳۲). میزان قند خون گروه‌های دیابتی در تحقیق حاضر ۳۰۰ و بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. رت‌های دیابتی شده به طور تصادفی به ۲ گروه ۱۰ تایی (تمرین - مکمل دیابتی و کنترل دیابتی) تقسیم شدند و یک گروه ۱۰ تایی از رت‌ها که تزریق داخل صفاقی STZ نداشتند و میزان قند خون آن‌ها طبیعی بود به عنوان گروه کنترل سالم در نظر گرفته (۳۲). تعداد نمونه در هر گروه، با استفاده از فرمول تعیین حجم نمونه در مطالعات تجربی، با در نظر گرفتن خطای نوع اول مساوی با ۰/۰۵، ۱۰ نفر در هر گروه تعیین شد. تعداد اندازه نمونه از طریق فرمول زیر برآورد شد که در آن S=۱۴ (انحراف استاندارد) و D=۷ (دقت احتمالی) از منابع قلبی و Z از جدول ارزشهای بحرانی تعیین شد.

$$n = \frac{S_X^2 \times Z_{\alpha/2}^2}{D^2}$$

به‌عنوان عامل ضد هایپرتروفی میوسیتی عمل می‌کند. آنزیم‌های PI3K با عملکرد سلولی گوناگون باعث رشد، تکثیر، تمایز، حرکت، روند چرخه سلولی، ساخت پروتئین و مبادلات درون سلول می‌گردند که بعضاً در سرطان هم نقش دارند (۱۹،۲۰).

در آغاز التهاب، IL-1β همراه با IL-1α از سلول خارج می‌شود، ابتدا التهاب موضعی و در نهایت التهاب سیستمیک و تب ایجاد می‌کند. IL-1R1 گیرنده مشترک IL-1α و IL-1β می‌باشد. فعال شدن گیرنده IL-1 یک رویداد کلیدی در به وجود آمدن تب است. اینترلوکین ۱-β (IL-1β) و IL-18 سایتوکاین‌های التهابی و پلیوتروپیک هستند که نقش پیش آگهی و مکانیکی در نارسایی قلبی (HF) دارند (۲۱،۲۲). افزایش سطوح آن‌ها به طور قابل توجهی به بدتر شدن شدت مرگ‌ومیر ناشی از HF کمک می‌کند (۲۱،۲۳). IL-1β و IL-18 در خلال HF حد افزایش می‌یابند که در اختلال عملکرد میوکارد نقش دارد (۲۳).

تائورین یک β اسید -آمینو سولفون (اسید ۲-آمینو اتان سولفونیک) است که به طور گسترده به عنوان یک مکمل غذایی استفاده می‌شود (۲۴). تائورین نقش مفیدی در فرآیندهای متابولیک و فیزیولوژیکی مختلف، مانند تنظیم گلوکز و چربی، متابولیسم انرژی، تعدیل ضد التهابی و اقدامات آنتی اکسیدانی بازی می‌کند (۲۵-۲۷). بر این اساس، تورین به عنوان یک کمک انرژی زای بالقوه برای بهبود عملکرد ورزشی استفاده شده است. تورین می‌تواند نقش حیاتی در افزایش نشانگر ضد التهابی داشته باشد. مشتقات تورین (تورین کلر آمین، تورین بروم آمین و تاورولیدین) از نفوذپذیری عروقی جلوگیری می‌کنند، که اغلب به دلیل افزایش در تجمع نوتروفیل‌ها و تولید سیتوکین‌های پیش التهابی رخ می‌دهد که با محرک‌های التهابی مانند تمرین افزایش می‌یابد (۲۸). تورین ممکن است در کاهش التهاب بیش‌ازحد در طول دوره نقاهت نقش داشته باشد. نشانگرهای التهابی در مردان تمرین نکرده با تزریق تورین (۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/توده بدن) به مدت ۲۱ روز قبل از تمرین استنریک بدون تغییر بودند و هیچ تغییری در نشانگرهای التهاب (IL-1B، TNF-α، و IL-10) در گروه تورین در مقایسه با گروه دارونما در طول بهبودی دوره پس از تمرین استنریک ایجاد نشد. این منجر به این گمانه‌زنی می‌شود که تورین ممکن است در چندین مورد دیگر مکانیسم‌های مولکولی ترمیم آسیب عضلانی دخیل باشد اما ممکن است بتواند استرس اکسیداتیو را مهار کرده و کاهش دهد (۲۹). با این حال، با تحقیقات بی نتیجه، تورین ممکن است برای تعادل بین پاسخ سیتوکین و پاسخ ضد التهابی پس از ورزش مفید باشد (۳۰).

ارتباط بین تمرین ترکیبی و مصرف مکمل تورین با بیان ژن‌های PI3K و AKT از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است زیرا این

رفتن از پله‌های نردبان انجام شد، به این صورت که در هفته‌های اول، دوم و سوم به ترتیب ۸، ۱۰ و ۱۲ بار صعود در هر جلسه بدون وزنه اجرا شد. بار وزنه در هفته چهارم یک درصد وزن بدن رت و تعداد ۱۴ بار صعود از نردبان بود. از هفته پنجم تا پایان هفته هشتم، با حمل وزنه‌هایی به اندازه ۳ درصد کل وزن بدن که به دم حیوان متصل بود، و تعداد ۱۵ بار صعود در هفته توسط رت‌ها اجرا شد (۳۲). در گروه مکمل دیابتی، مکمل تورین تهیه شده از شرکت سیگمای کشور آمریکا (St.Louis)، به صورت محلول ۱ درصد در آب آشامیدنی روزانه (۵۰۰ میلی‌لیتر) در دسترس رت‌ها قرار گرفت و جهت اطمینان از میزان مصرف مکمل، آب مصرفی رت‌های گروه مکمل به صورت یک روزانه ثبت شد (۳۲). ۴۰ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی و مصرف مکمل و بعد از ۲۴ ساعت ناشتایی، هر ۳۰ رت با روش تزریق داخل صفاقی ترکیبی از کتامین ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و زایلازین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بی هوش و سپس یوتانزی شدند. خون سیاهرگی پس از شکافتن سینه، به طور مستقیم از ورید اجوف تحتانی با سرنگ جمع‌آوری و به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور بر دقیقه سانتریفوژ شد. سپس سرم خون جدا و در دمای منهای ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری و به آزمایشگاه تخصصی سارای تبریز منتقل شد (۳۹). خون‌گیری در تمام مراحل بین ساعات ۹-۱۱ صبح انجام شد. اینترلوکین-۱ توسط کیت Eliza رت با ضریب تغییرات درون‌سنجی ۹۹ درصد و برون‌سنجی ۹۹ درصد، ساخت شرکت Abingdon کشور انگلستان و بیان ژن‌های AKt و PI3K به روش وسترن بلات تعیین گردید. پژوهش حاضر در کمیته اخلاق دانشگاه محقق اردبیلی (IR.UMA.REC.1402.080) تأیید و ثبت شده است. در جدول ۱ و ۲ برنامه تمرین استقامتی-مقاومتی و برنامه مصرف مکمل تورین در گروه‌های تجربی آورده شده است.

همچنین، تعداد نمونه در مطالعات پیشین مربوط به پژوهش و در جدول مورگان ۱۰ نفر بود (۳۵-۳۲). تمرین استقامتی-مقاومتی به مدت ۸ هفته، و ۵ روز در هفته و پس از آشنایی رت‌ها به مدت ۲ هفته با محیط و شرایط تمرینی، اجرا شد. بر اساس مطالعه بیگلری و همکاران و لو و همکاران، هر موش صحرایی، ابتدا به مدت ۱۰ دقیقه با شدت ۱۰ متر در دقیقه مرحله گرم‌کردن را سپری کرد. سپس آزمون فزاینده ورزشی آغاز شد و هر دو دقیقه سرعت تردمیل ۰/۰۳ متر در ثانیه به طور خودکار افزایش یافت تا زمانی که موش‌های صحرایی قادر به ادامه فعالیت ورزشی نبودند. مقادیر حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max}) با فرمول $y = 162x - 1$ محاسبه شد که در آن y نشان دهنده VO_2 بر حسب میلی‌لیتر بر کیلوگرم در ۰/۷۵ در دقیقه و x سرعت دویدن بر روی نوارگردان (متر بر ثانیه) می‌باشد که به صورت y , represents VO_2 (ml/kg 0.75 per min) and x , running speed (m/s) می‌باشد و شدت تمرینی بر این اساس تنظیم شد (۳۶، ۳۷). در ابتدا، تمرین استقامتی با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه و با شدت ۴۰ درصد VO_{2max} به مدت ۱۵ دقیقه بر روی نوارگردان با شیب صفر درجه آغاز شد. در پایان هفته سوم به سرعت ۱۷ متر بر دقیقه و مدت ۴۰ دقیقه و شدت ۶۰ درصد VO_{2max} افزایش یافت. سرعت و مدت تمرین در پایان هفته چهارم تا هفته هشتم، ثابت و به ترتیب ۲۰ متر بر دقیقه و ۴۰ دقیقه، با شب صفر درجه تا پایان جلسات تمرینی اعمال شد. سرعتی که سطح لاکتات خون را به بالاتر از ۶ میلی‌لیتر در لیتر رساند حداکثر سرعت در نظر گرفته شد. این آزمون دوبار در ابتدا و انتهای آزمایش در یک زمان از روز انجام شد. رت‌ها در ابتدای هر جلسه ۵ دقیقه تمرین برای گرم کردن (با شدت ۱۰ متر در دقیقه) و در انتها ۵ دقیقه برای سرد کردن (شدت ۱۰ متر در دقیقه و با کاهش تدریجی شدت به کمترین مقدار) فعالیت کردند (۳۸). تمرین مقاومتی نیز بعد از تمرین استقامتی، به مدت ۸ هفته، ۵ روز در هفته به صورت صعود و بالا

جدول (۱). برنامه تمرین استقامتی-مقاومتی در گروه تجربی

تمرین استقامتی-مقاومتی									
تمرین	هفته	تعداد	جلسه در	سرعت	مدت	شدت	میزان	بار	صعود
تمرین	تمرین	هفته	در	دقیقه	بر	(VO_{2max})	(وزنه)	صعود	نردبان
ترکیبی	۱	۵	۱۵	۱۵	۱۵	۴۰	۰	۶-۸	۸-۶
ترکیبی	۲	۵	۱۷	۳۰	۳۰	۴۰	۰	۸-۱۰	۱۰-۸
ترکیبی	۳	۵	۲۰	۴۰	۴۰	۶۰	۰	۱۴	۱۴
ترکیبی	۴	۵	۲۰	۴۰	۴۰	۷۵	۱ درصد	۱۵	۱۵
ترکیبی	۵	۵	۲۰	۴۰	۴۰	۸۰	۳ درصد	۱۵	۱۵
ترکیبی	۶	۵	۲۰	۴۰	۴۰	۸۰	۳ درصد	۱۵	۱۵
ترکیبی	۷	۵	۲۰	۴۰	۴۰	۸۰	۳ درصد	۱۵	۱۵
ترکیبی	۸	۵	۲۰	۴۰	۴۰	۸۰	۳ درصد	۱۵	۱۵

جدول (۲). برنامه مصرف مکمل تورین در گروه تجربی

مصرف مکمل تورین		
مقدار	نوع	نحوه
یک درصد	محلول در آب آشامیدنی	پنج روز در هفته

یافته‌ها

مکمل دیابتی، کنترل دیابتی و کنترل سالم با آزمون آنووا دوطرفه و آزمون تعقیبی توکی مشخص گردید. سطح معنی‌داری آزمون‌ها $P < 0/05$ در نظر گرفته شد. با نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۶ داده‌ها تحلیل شد. میانگین \pm انحراف معیار متغیرهای پژوهش بعد از اجرای هشت هفته تمرین ترکیبی استقامتی- مقاومتی و مصرف مکمل تورین در گروه‌های تمرین- مکمل دیابتی، کنترل دیابتی و کنترل سالم در جدول ۳ نشان داده شده است.

ابتدا با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک نرمال بودن توزیع داده‌ها در تمامی گروه‌ها بطور جداگانه بررسی گردید که نتایج نشان داد توزیع داده‌ها در همه گروه‌ها نرمال بود ($P > 0/1$). همچنین با استفاده از آزمون لون همگنی واریانسها بررسی گردید که نتایج نشان داد فرض همگنی واریانسها نیز رعایت شده است ($P > 0/1$). یافته‌های توصیفی با میانگین \pm انحراف استاندارد و مقایسه تفاوت میانگین متغیرها بین سه گروه تمرین دیابتی-

جدول (۳). میانگین و انحراف معیار متغیرهای پژوهش پس از هشت هفته تمرین و مصرف مکمل در گروه‌های تمرین- مکمل دیابتی

متغیرها	مرحله	تمرین-مکمل دیابتی (T+S)	کنترل دیابتی (CD)	کنترل سالم (CH)
AKT	پس از هشت هفته تمرین	$0/978 \pm 0/195$	$1/108 \pm 0/15$	$1/00 \pm 0/83$
PI3K	پس از هشت هفته تمرین	$0/759 \pm 0/157$	$0/495 \pm 0/27$	$1/00 \pm 0/41$
IL-1β	پس از هشت هفته تمرین	$12/68 \pm 3/232$	$19/62 \pm 5/06$	$10/02 \pm 1/81$

گروه‌های تمرین- مکمل دیابتی، کنترل دیابتی و کنترل سالم تفاوت معنی‌داری وجود دارد. اما در بیان ژن AKT بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری وجود ندارد.

همچنین مطابق جدول ۴ نتایج آزمون Anova دو راهه نشان داد در پایان هشت هفته تمرین ترکیبی استقامتی- مقاومتی با مصرف مکمل تورین بین PI3K ($P = 0/001$) و IL-1β ($P = 0/001$)

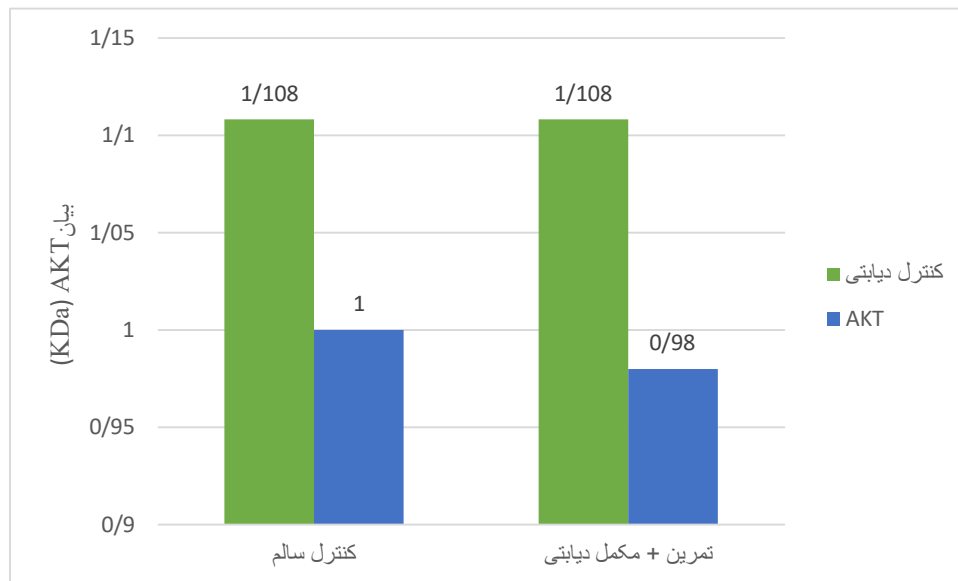
جدول (۴). نتایج آزمون تحلیل واریانس برای میانگین متغیرهای پژوهش پس از هشت هفته تمرین استقامتی- مقاومتی در سه گروه تمرین

متغیر	مجموع مجذورات	درجه آزادی	میانگین مجذورات	آماره فیشر (F)	سطح معنی‌داری Sig
AKT	بین گروهی	۲	$0/2569$	$1/115$	$0/96$
	درون گروهی	۲۷	$0/3253$	$1/54$	
	کل	۲۹			
PI3K	بین گروهی	۲	$0/37$	$11/68$	$*0/001$
	درون گروهی	۲۷	$0/24$		
	کل	۲۹			
IL-1β	بین گروهی	۲	$237/8$	$13/683$	$*0/001$
	درون گروهی	۲۷	$34/09$		
	کل	۲۹			

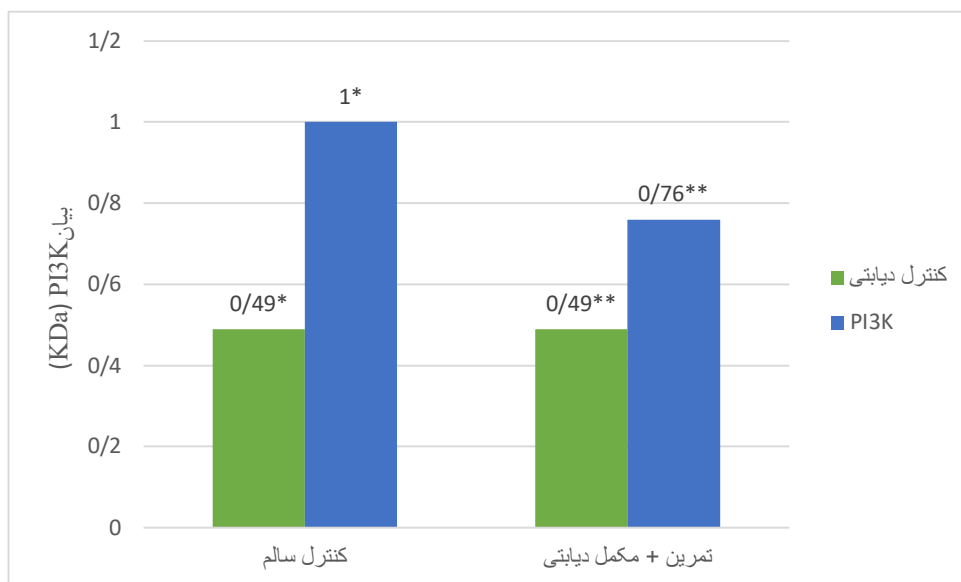
* تفاوت معنی‌داری بین گروهی در سطح $p < 0/05$

جدول ۵. نتایج آزمون تحلیل واریانس دو طرفه بر میزان IL-1 β و PI3K، AKT

متغیرها	گروه	F	P	اندازه اثر
AKT	تمرین-مکمل (T+S)	۱/۱۱۵	۰/۹۶	۰/۰۰۱
PI3K	تمرین-مکمل (T+S)	۱۱/۶۸	*۰/۰۰۱	۰/۵۱۱
IL-1 β	تمرین-مکمل (T+S)	۱۳/۶۸۳	*۰/۰۰۱	۰/۳۰

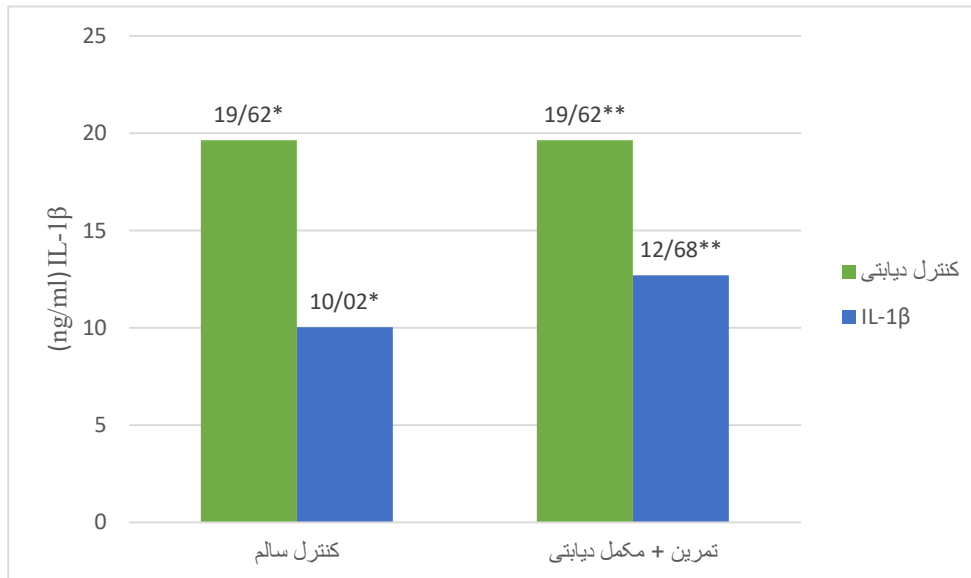
* تفاوت معنی داری بین گروهی در سطح $p < 0.05$ 

نمودار (۱). مقایسه بین گروهی میزان بیان AKT (کیلودالتون) در گروه‌ها بعد از هشت هفته



نمودار (۲). مقایسه بین گروهی میزان بیان PI3K (کیلودالتون) در گروه‌ها بعد از هشت هفته

(** و * نشانه معناداری گروه‌ها)



نمودار (۳). مقایسه بین گروهی میزان IL-1 β سرمی (نانوگرم بر میلی لیتر) در گروه‌ها بعد از هشت هفته (**و*** نشان معناداری گروه‌ها)

بحث و نتیجه‌گیری

هدف از مطالعه حاضر، بررسی مارکرهای التهاب قلبی به واسطه بیان ژن Akt، PI3K قلبی و فاکتور IL-1 β سرمی با تمرین ترکیبی و مصرف مکمل تورین در رت‌های نر ویستار دیابتی شده بود. نتایج نشان داد که بیان پروتئین AKT تفاوت معنی دار در گروه‌های تمرین - مکمل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی نداشت هر چند که بیان آن پس از هشت هفته در این گروه نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش داشت. نتایج مطالعه حاضر با مطالعه شانگ یو لی و همکاران (۲۰۲۲)، بینگ تینگ چن و همکاران (۲۰۲۱)، صداقت و همکاران (۲۰۲۰)، حسینی و همکاران (۲۰۲۲) سیروس، الهام (۴۲)، متناقض بوده و ناهمسو می‌باشد (۳۲، ۴۲-۴۱). مکانیزم‌های کاهش AKT ناشی از تمرین در تحقیق حاضر این است که AKT یکی از کینازهایی است که معمولاً با غیرفعال کردن کاردیومیوسیت‌ها از هایپرتروفی جلوگیری می‌کند. می‌توان چنین فرض کرد که احتمالاً در اثر دیابت عواملی در سلول‌های قلبی افراد دیابتی فعال می‌شوند که می‌توانند بیان AKT را افزایش داده و منجر به نتایج متناقض شوند که بررسی این موارد پیشنهاد می‌شود.

در مطالعه حاضر بیان ژن PI3K در رت‌های دیابتی کاهش یافت. بر اساس مطالعات قلبی، افزایش بافت چربی مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt را سرکوب می‌کند. ژن‌های این مسیر در افراد چاق کمتر از افراد غیر چاق بیان می‌شود. اگرچه سطوح mRNA به تنهایی همیشه برای پیش‌بینی سطوح پروتئین کافی نیست، اما

به‌عنوان یک شاخص مهم تنظیم بیان ژن، پیشرفت یک پاسخ تطبیقی را نشان می‌دهد. در یک مطالعه بر روی کودکان با درجات مختلف چاقی، سطوح mRNA PI3K و Akt mRNA در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی در هر گروه چاق کمتر از گروه کنترل بود (۴۳). در مطالعه دیگری بر روی نمونه خون بیماران دیابتی، سطوح mRNA PI3K و Akt2 در گروه دیابتی چاق به‌طور قابل توجهی کمتر از سایر گروه‌ها بود (۴۴).

نتایج نشان داد تمرین ورزشی ترکیبی (مقاومتی - استقامتی) به همراه مصرف مکمل تورین، منجر به افزایش معنی‌دار در گروه تمرین - مکمل دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی شد (۰/۰۰۱). بیان ژن PI3K در گروه تمرین - مکمل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل ۵۱ درصد افزایش داشت. بنابراین می‌توان گفت که هشت هفته تمرین استقامتی - مقاومتی و مصرف تورین اثر مثبتی بر بیان ژن PI3K داشت و PI3K به‌عنوان یک مسیر سوخت‌وساز و متابولیسم گلوکز و بهبود هایپرتروفی قلبی در اثر تمرین افزایش یافت. یافته‌های تحقیق حاضر در خصوص افزایش PI3K پس از هشت هفته تمرین در مهار هایپرتروفی قلبی، با یافته‌های نادى و همکاران (۲۰۲۱)، دى یان سو و همکاران (۲۰۱۹)، هوانگ و همکاران (۲۰۱۲)، لئو و همکاران (۲۰۱۷)، لی و همکاران (۲۰۲۰)، دبوش و همکاران (۲۰۰۶)، وانگ و همکاران (۲۰۱۸)، شیوجیما و همکاران (۲۰۰۶)، انگلمان و همکاران (۲۰۰۶) و مک مولن و همکاران (۲۰۰۴) هم خوانی دارد (۴۵-۴۹، ۲۰-۱۸، ۱۳). و مورد متناقضی تا به حال گزارش نشده است. مکانیزم‌های افزایش PI3K

می‌دهد و کیفیت زندگی را بهبود می‌بخشد (۶۳،۶۴) و نشان داده شده است که ورزش متوسط باعث کاهش التهاب می‌شود و پیشنهاد شده است که تغییرات التهاب همراه با ورزش به دلیل تغییرات اپی ژنتیکی است (۶۵). طول مدت ابتلا به بیماری و کنترل گلاسیسمیک به موقع و شدید، فاکتورهای کلیدی در پیشگیری از ابتلا به اتونوم قلبی در بیماران دیابتی مبتلا به دیابت است (۶۶). بر اساس این نتایج می‌توان به این نتیجه رسید که، ۸ هفته تمرین ترکیبی (استقامتی - مقاومتی) به همراه مصرف مکمل تورین بر بیان ژن PI3K در رت‌های نر دیابتی شده ضمن افزایش PI3K و کاهش IL-1 β سرمی و ایجاد تغییرات مطلوب در متابولیسم گلوکز، در بهبود مسیرهای وابسته به نارسایی قلبی در افراد دیابتی مؤثر است؛ اگر چه سازوکارهای کامل باید در مطالعات آینده آزمایش شود، اما مطالعه حاضر حاکی از آن است که تمرینات ترکیبی و مصرف مکمل به‌عنوان یک روش غیرتهاجمی و کم‌هزینه در بهبود بیان ژن PI3K که در مارکرهای التهابی قلبی افراد دیابتی نقش دارد، مؤثر است و احتمالاً خطر بروز نارسایی قلبی را کاهش می‌دهد. با توجه به نقش دیابت در افزایش مارکرهای التهاب قلبی از طریق کاهش عملکرد مسیرهای وابسته به آن نظیر پروتئین PI3K پیشنهاد می‌شود، بیماران دیابتی مبتلا به نارسایی قلبی از این نوع تمرینات و مصرف مکمل برای تحت تأثیر قراردادن بیان ژن PI3K و کاهش التهاب از طریق کاهش IL-1 β ، در بهبود علائم قلبی استفاده کنند.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر برگرفته از رساله دکتری می‌باشد که با حمایت معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه محقق اردبیلی و دانشگاه علوم پزشکی استان اردبیل انجام شده است. بدین وسیله نویسندگان مقاله، مراتب سپاس خود را از کلیه پرسنل محترم دانشگاه محقق اردبیلی و دانشگاه علوم پزشکی اردبیل اعلام می‌نمایند.

ملاحظات اخلاقی

در اجرای پژوهش ملاحظات اخلاقی مطابق با دستورالعمل کمیته اخلاق دانشگاه محقق اردبیلی در نظر گرفته شده است، و کد اخلاق به شماره IR.UMA.REC.1402.080 دریافت شده است.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده سازی این مقاله مشارکت یکسان داشته‌اند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

حمایت مالی

پژوهش حاضر برگرفته از رساله دکتری می‌باشد و با حمایت دانشگاه محقق اردبیلی صورت گرفته است.

ناشی از تمرین و مصرف مکمل در تحقیق حاضر این است که ورزش بیان نسبی پروتئین‌های PI3K و Akt را افزایش داده و مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt را فعال می‌کند (۴۹). در هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب نیز، مسیر PI3K/AKT غالب است که خود توسط PI3K فعال می‌شود (۱۸). یک میانجی پایین دستی در هایپرتروفی قلب است که به‌عنوان عامل ضد هایپرتروفی میوسیتی عمل می‌کند (۱۹،۲۰). و به همراه مصرف مکمل تورین این مکانیسم‌ها تقویت می‌شود.

همچنین نتایج نشان داد که میزان سرمی IL-1 β در گروه تمرین-مکمل دیابتی ۳۰ درصد کاهش داشت. به عبارت دیگر هشت هفته تمرین استقامتی - مقاومتی و مصرف تورین اثر مثبتی بر میزان IL-1 β سرمی داشت و کاهش IL-1 β در گروه تمرین-مکمل معنادار بود ($P = 0/001$). نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعات دینارلو و همکاران (۱۹۹۶)، استارکی و همکاران (۲۰۰۱)، استرووسکی و همکاران (۱۹۹۹)، دینارلو و همکاران (۲۰۰۹)، کاپور و همکاران (۲۰۱۱)، لارسن و همکاران (۲۰۰۷)، لبل بینی و همکاران (۲۰۰۰)، اسکرودر و همکاران (۲۰۱۰) و تانیگوچی و همکاران (۲۰۰۷) همسو بود (۵۸-۵۰). و مورد متناقضی یافت نشد. مکانیزم‌های کاهش IL-1 β ناشی از تمرین در تحقیق حاضر این است که ورزش شدید باعث القای افزایش سیتوکین‌های پیش التهابی، TNF- α و IL-1 β ، می‌شود و تا حد زیادی با القای سیتوکین‌های پیش التهابی، یک پاسخ ضد التهاب کلی ایجاد می‌کند (۵۳). IL-1 β اکسید نیتریک (iNOS) را القا می‌کند، که منجر به بدتر شدن بازسازی بطن در HF می‌شود (۵۶). IL-1 β از طریق برش پروتئولیتیک وابسته به کاسپاز-۱ فعال می‌شود (۵۷). کاسپاز-۱ توسط یک مولکول آداپتور به نام ASC جذب می‌شود که منجر به فعال شدن IL-1 β می‌گردد (۵۵). برخلاف NLRP3 و کاسپاز-۱، ASC فعالیت مستقل شناخته شده‌ای بجز التهاب ندارد و برای فعال سازی کاسپاز-۱ ضروری است (۵۸). بنابراین به نظر می‌رسد به واسطه تمرین و مصرف مکمل اکسید نیتریک کاهش یافته و در نهایت منجر به کاهش IL-1 β می‌گردد.

اگرچه هیچ مطالعه مداخله‌ای برای هدف قرار دادن تغییرات اپی ژنتیک با ورزش در HF گزارش نشده است، اما مطالعات در بزرگسالان سالم و بزرگسالان مبتلا به بیماری‌های مزمن نشان داده‌اند که مداخلات ورزشی کوتاه‌مدت و طولانی‌مدت می‌تواند منجر به تغییرات اپی ژنتیکی ژنومی و اختصاصی ژن شود (۶۱-۵۹). وصیه‌های انجمن قلب آمریکا هم در سال ۲۰۱۳ برای HF شامل ورزش به‌عنوان یک درمان غیردارویی ایمن و مؤثر است که عملکرد فیزیکی و روانی را بهبود می‌بخشد (۶۲) نرخ بستری مجدد در بیمارستان را کاهش می‌دهد، در برخی مطالعات مرگ‌ومیر را کاهش

References

1. Matheus ASdM, Tannus LRM, Cobas RA, Palma CCS, Negrato CA, Gomes MdB. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. *Int J Hypertens* 2013;2013. <https://doi.org/10.1155/2013/653789>
2. Li YW, Aronow WS. Diabetes mellitus and cardiovascular disease. *J Clin Exp Cardiol* 2011;2(1):114.
3. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2003;52(7):1799-805. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.7.1799>
4. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *Trends Cardiovasc Med* 2006;16(7):793-801. <https://doi.org/10.1172/JCI29069E1>
5. Vicanová B, Vopálenský V, Burýšek L, Pospíšek M. Emerging role of interleukin-1 in cardiovascular diseases. *Physiol Res* 2009(4);58. <https://doi.org/10.33549/physiolres.931673>
6. Chait A, Han CY, Oram JF, Heinecke JW. Thematic review series: the immune system and atherogenesis. Lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease? *J Lipid Res* 2005;46(3):389-403. <https://doi.org/10.1194/jlr.R400017-JLR200>
7. Kantharidis P, Wang B, Carew RM, Lan HY. Diabetes complications: the microRNA perspective. *Diabetes* 2011;60(7):1832. <https://doi.org/10.2337/db11-0082>
8. Schoenfeld BJ. The mechanisms of muscle hypertrophy and their application to resistance training. *J Strength Cond Res* 2010;24(10):2857-72. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3181e840f3>
9. Huang X, Liu G, Guo J, Su Z. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. *Int J Biochem Cell Biol* 2018;14(11):1483. <https://doi.org/10.7150/ijbs.27173>
10. Yang H, Cao Q, Xiong X, Zhao P, Shen D, Zhang Y, Zhang N. Fluoxetine regulates glucose and lipid metabolism via the PI3K-AKT signaling pathway in diabetic rats. *Mol Med Rep* 2020;22(4):3073-80. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11416>
11. Abeyrathna P, Su Y. The critical role of Akt in cardiovascular function. *Vascul Pharmacol* 2015;74:38-48. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.05.008>
12. Cai H, Dong LQ, Liu F. Recent advances in adipose mTOR signaling and function: therapeutic prospects. *Trends Pharmacol Sci* 2016;37(4):303-17. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.11.011>
13. Nadi M, Banaeifar A, Arshadi S. Effect of an aerobic exercise course on PI3K and AKT1 expression and neural muscle insulin resistance in diabetic rats. *Int J Diabetes Obes* 2021. <https://doi.org/10.18502/ijdo.v13i3.7190>
14. Knight ZA, Gonzalez B, Feldman ME, Zunder ER, Goldenberg DD, Williams O, et al. A pharmacological map of the PI3-K family defines a role for p110alpha in insulin signaling. *Cell* 2006;125(4):733-47. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.03.035>
15. Giese N. Cell pathway on overdrive prevents cancer response to dietary restriction. *PhysOrg* 2009:04-22.
16. De Souza CT, Araujo EP, Prada P, Saad M, Boschero A, Velloso L. Short-term inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α expression reverses diet-induced diabetes mellitus and hepatic steatosis in mice. *Diabetologia* 2005;48:1860-71. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1866-4>
17. DeBosch B, Treskov I, Lupu TS, Weinheimer C, Kovacs A, Courtois M, Muslin AJ. Akt1 is required for physiological cardiac growth. *Circulation* 2006;113(17):2097-104.

- <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595231>
- 18 .Shiojima I, Walsh K. Regulation of cardiac growth and coronary angiogenesis by the Akt/PKB signaling pathway. *Genes Dev* 2006;20(24):3347-65. <https://doi.org/10.1101/gad.1492806>
- 19 .Engelman JA, Luo J, Cantley LC. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nat Rev Genet* 2006;7(8):606-19. <https://doi.org/10.1038/nrg1879>
- 20 .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 (p110alpha) pathway. *J Biol Chem* 2004;279(6):4782-93. <https://doi.org/10.1074/jbc.M310405200>
- 21 .Eslick GD, Thampan BV, Nalos M, McLean AS, Sluyter R. Circulating interleukin-18 concentrations and a loss-of-function P2X7 polymorphism in heart failure. *Int J Cardiol* 2009;137(1):81-3. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.05.017>
- 22 .Mallat Z, Heymes C, Corbaz A, Logeart D, Alouani S, Cohen-Solal A, et al. Evidence for altered interleukin (IL)-18 pathway in human heart failure. *Transl Res* 2004;18(14):1752-4. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2426fje>
- 23 .Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Inomata T, Machida Y, Osada K, Izumi T. Circulating levels of interleukin 18 reflect etiologies of heart failure: Th1/Th2 cytokine imbalance exaggerates the pathophysiology of advanced heart failure. *J Card Fail* 2002;8(1):21-7. <https://doi.org/10.1054/jcaf.2002.31628>
- 24 .Milioni F, Malta EdS, Rocha LGSdA, Mesquita CAA, de Freitas EC, Zagatto AM. Acute administration of high doses of taurine does not substantially improve high-intensity running performance and the effect on maximal accumulated oxygen deficit is unclear. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016;41(5):498-503. <https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0435>
- 25 .Haidari F, Asadi M, Mohammadi-Asl J, Ahmadi-Angali K. Evaluation of the effect of oral taurine supplementation on fasting levels of fibroblast growth factors, β -Klotho co-receptor, some biochemical indices and body composition in obese women on a weight-loss diet: a study protocol for a double-blind, randomized controlled trial. *Trials* 2019;20:1-6. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3421-5>
- 26 .Wu G. Important roles of dietary taurine, creatine, carnosine, anserine and 4-hydroxyproline in human nutrition and health. *Amino Acids* 2020;52(3):329-60. <https://doi.org/10.1007/s00726-020-02823-6>
- 27 .Murakami S. Role of taurine in the pathogenesis of obesity. *Mol Nutr Food Res* 2015;59(7):1353-63. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500067>
- 28 .Marcinkiewicz J, Kurnyta M, Biedroń R, Bobek M, Kontny E, Maśliński W, editors. Anti-inflammatory effects of taurine derivatives (taurine chloramine, taurine bromamine, and taurolidine) are mediated by different mechanisms. *Taurine* 6; 2006: Springer.
- 29 .da Silva JCG, Silva KF, Domingos-Gomes JR, Batista GR, da Silva Freitas ED, Torres VBC, do Socorro Cirilo-Sousa M. Aerobic exercise with blood flow restriction affects mood state in a similar fashion to high intensity interval exercise. *Physiol Behav* 2019;211:112677. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112677>
- 30 .Shirvani H, Nikbakht H, Ebrahim Kh G. The effects of soccer specific exercise and Taurine supplementation on serum cytokine response in male elite soccer players. *Ann Biol Res* 2012;3(9):4420-6.
- 31 .El Deeb S, Abdelnaby R, Khachab A, Bläsius K, Tingart M, Rath B. Osteopontin as a biochemical marker and severity indicator for idiopathic hip osteoarthritis. *Hip Int* 2016;26(4):397-403. <https://doi.org/10.5301/hipint.5000361>
- 32 .Sedaghat M, Choobineh S, Ravasi AA. Taurine with combined aerobic and resistance exercise training alleviates myocardium apoptosis in STZ-induced

- diabetes rats via Akt signaling pathway. *Life Sci* 2020;258:118225.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118225>
- 33 .Abbasi T, Nazarali P, Hedayati M, Alizadeh R. The effect of eight weeks of high intensity interval training on osteopontin and some bone mineral indices in young women. *J Phys Educ Sport* 2018;18:532-5.
- 34 .Rostamizadeh M, Elmieh A. Effects of aerobic and resistance trainings on relation between blood biochemical parameters and body composition with bone turnover markers in overweight men. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2019.
<https://doi.org/10.18502/ssu.v27i5.1522>
- 35 .Thulkar J, Singh S, Sharma S, Thulkar T. Preventable risk factors for osteoporosis in postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis. *J Midlife Health* 2016;7(3):108-13.
<https://doi.org/10.4103/0976-7800.191013>
- 36 .Biglari S, Gaeini AA, Kordi MR, Ghardashi Afousi A. The effect of 8 weeks high-intensity interval training on myostatin and follistatin gene expression in gastrocnemius muscle of the rats. *J Ardabil Univ Med Sci* 2018;21(1):1-10.
- 37 .Lu K, Wang L, Wang C, Yang Y, Hu D, Ding R. Effects of high-intensity interval versus continuous moderate-intensity aerobic exercise on apoptosis, oxidative stress and metabolism of the infarcted myocardium in a rat model. *Mol Med Rep* 2015;12(2):2374-82.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3669>
- 38 .Lester ME, Urso ML, Evans RK, Pierce JR, Spiering BA, Maresh CM, et al. Influence of exercise mode and osteogenic index on bone biomarker responses during short-term physical training. *Bone* 2009;45(4):768-76.
<https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.06.001>
- 39 .Humphries B, Fenning A, Dugan E, Guinane J, MacRae K. Whole-body vibration effects on bone mineral density in women with or without resistance training. *Aviat Space Environ Med* 2009;80(12):1025-31.
<https://doi.org/10.3357/ASEM.2573.2009>
- 40 .Li S, Wang D, Zhang M, Zhang C, Piao F. Taurine Ameliorates Apoptosis via AKT Pathway in the Kidney of Diabetic Rats. *Taurine 12: A Conditionally Essential Amino Acid*: Springer; 2022. p. 227-33.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-93337-1_22
- 41 .Chen B, Abaydula Y, Li D, Tan H, Ma X. Taurine ameliorates oxidative stress by regulating PI3K/Akt/GLUT4 pathway in HepG2 cells and diabetic rats [Erratum: 2021; p. 104861]. 2021.
<https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104629>
- 42 .Siroos CH, Elham H, Rahman S, Ameneh P. The effect of eight weeks of combined aerobic and strength training with taurine supplementation on heart muscle atrophy indices in diabetic rats. *Yafteh* 2023;24(4):15-27.
<https://doi.org/10.32592/Yafteh.2023.24.4.2>
- 43 .Su X, Gu D, Xu L, Liang Z, Luo X, Yang P, Yang J. PI3K/Akt pathway expression in children with different obesity degrees and its relationship with glucolipid metabolism and insulin resistance. *Am J Transl Res* 2021;13(6):6592.
- 44 .Khorami SAH, Abd Mutalib MS, Shiraz MF, Abdullah JA, Rejali Z, Ali RM, Khaza'ai H. Genetic determinants of obesity heterogeneity in type II diabetes. *Nutr Metab* 2020;17.
<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-18810/v2>
- 45 .Seo DY, Ko JR, Jang JE, Kim TN, Youm JB, Kwak H-B, et al. Exercise as a potential therapeutic target for diabetic cardiomyopathy: insight into the underlying mechanisms. *Int J Mol Sci* 2019;20(24):6284.
<https://doi.org/10.3390/ijms20246284>
- 46 .Huang C-Y, Yang A-L, Lin Y-M, Wu F-N, Lin JA, Chan Y-S, et al. Anti-apoptotic and pro-survival effects of exercise training on hypertensive hearts. *J Appl Physiol* 2012;112(5):883-91.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00605.2011>

- 47 .Lew JKS, Pearson JT, Schwenke DO, Katare R. Exercise mediated protection of diabetic heart through modulation of microRNA mediated molecular pathways. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:1-20. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0484-4>
- 48 .Li J, Xu P, Wang Y, Ping Z, Cao X, Zheng Y. Exercise preconditioning plays a protective role in exhaustive rats by activating the PI3K-Akt signaling pathway. *Evid Based Complement Alternat Med* 2020;2020. <https://doi.org/10.1155/2020/3598932>
- 49 .Wang LR, Baek S-S. Treadmill exercise activates PI3K/Akt signaling pathway leading to GSK-3 β inhibition in the social isolated rat pups. *J Exerc Rehabil* 2018;14(1):4. <https://doi.org/10.12965/jer.1836054.027>
- 50 .Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996;87(6):2095-147. <https://doi.org/10.1182/blood.V87.6.2095.bloodjournal8762095>
- 51 .Starkie R, Rolland J, Angus D, Anderson M, Febbraio MA. Circulating monocytes are not the source of elevations in plasma IL-6 and TNF- α levels after prolonged running. *Am J Physiol* 2001;280(4):C769-C74. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.2001.280.4.C769>
- 52 .Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol* 1999;515(1):287-91. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.287ad.x>
- 53 .Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol* 2009;27:519-50. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132612>
- 54 .Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier J-P, Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7(1):33-42. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.196>
- 55 .Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Vølund A, Ehses JA, Seifert B, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007;356(15):1517-26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065213>
- 56 .Lebel-Binay S, Berger A, Zinzindohoue F, Cugnenc P-H, Thiounn N, Fridman W, Pages F. Interleukin-18: biological properties and clinical implications. *Eur Cytokine Netw* 2000;11(1):15-26.
- 57 .Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010;140(6):821-32. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.040>
- 58 .Taniguchi Si, Sagara J, editors. Regulatory molecules involved in inflammasome formation with special reference to a key mediator protein, ASC. *Semin Immunopathol*; 2007: Springer. <https://doi.org/10.1007/s00281-007-0082-3>
- 59 .Denham J, O'Brien BJ, Marques FZ, Charchar FJ. Changes in the leukocyte methylome and its effect on cardiovascular-related genes after exercise. *J Appl Physiol* 2015;118(4):475-88. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00878.2014>
- 60 .Rönn T, Volkov P, Davegårdh C, Dayeh T, Hall E, Olsson AH, et al. A six months exercise intervention influences the genome-wide DNA methylation pattern in human adipose tissue. *PLoS Genet* 2013;9(6):e1003572. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003572>
- 61 .Rowlands DS, Page RA, Sukala WR, Giri M, Ghimbovski SD, Hayat I, et al. Multi-omic integrated networks connect DNA methylation and miRNA with skeletal muscle plasticity to chronic exercise in Type 2 diabetic obesity. *Physiol Genomics* 2014;46(20):747-65. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00024.2014>
- 62 .Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force

- on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(16):e147-e239.
<https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829e8776>
- 63 .De Maeyer C, Beckers P, Vrints CJ, Conraads VM. Exercise training in chronic heart failure. *Ther Adv Chronic Dis* 2013;4(3):105-17.
<https://doi.org/10.1177/2040622313480382>
- 64 .O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301(14):1439-50.
<https://doi.org/10.1001/jama.2009.454>
- 65 .Horsburgh S, Robson-Ansley P, Adams R, Smith C. Exercise and inflammation-related epigenetic modifications: focus on DNA methylation. *Exerc Immunol Rev* 2015;21.
66. Piralaiy E, et al. Impact of Glycemic Control and Disease Duration on Heart Rate Variability (HRV) in Type-2 Diabetic Neuropathy Men. *Stud Med Sci* 2017;28(6):425-34.

IMPROVING CARDIAC INFLAMMATORY MARKERS VIA AKT GENE EXPRESSION, CARDIAC PI3K, AND SERUM IL-1 β BY COMBINED EXERCISE AND TAURINE SUPPLEMENTATION IN DIABETIC MALE WISTAR RATS

Mina Rahmatollahi¹, Ameneh Pourrahim Ghouroghchi^{*2}, Aydin Valizadeh orang³

Received: 02 April, 2024; Accepted: 22 July, 2024

Abstract

Background & Aims: AKT, PI3K and IL-1 are related to diabetes and cardiac inflammatory. The aim of this study was to investigating cardiac inflammatory markers via AKT, cardiac PI3K gene expression and serum IL-1 β with combined exercise and consumption of taurine supplementation in diabetic male Wistar rats.

Material & Methods: in this experimental study, 30 male adult Wistar rats weighing 250-300 grams and 6 weeks old were randomly divided into 3 groups including: diabetic exercise+supplement group (T+S) (10 rats), diabetic control group (CD) (10 rats), and healthy control group (CH) (10 rats). To make rats diabetic, 55 mg/kg body weight of streptozocin was injected. Blood sugar above 250 mg/dL was considered as diabetes. Combined exercises and taurine supplementation were performed for eight weeks and 5 times a week. Taurine supplement was taken as a 1% solution in water daily. To compare the inter-group and intra-group changes of the variables, two-way ANOVA and Tukey's follow-up were used. The significance level was 0.05.

Results: PI3K gene expression was significantly increased in the diabetic exercise+supplement group compared to the diabetic control group (P=0.001). The serum level of IL-1 β factor in the diabetic exercise-supplement group had a significant decrease in comparison with the diabetic control group (P=0.001). However, there was no significant change in AKT gene expression in the diabetic exercise+supplement group compared to the diabetic control group.

Conclusion: It seems that combined exercises with consumption of taurine supplementation may lead to the improvement of heart inflammatory factors in diabetic people while increasing PI3K, decreasing IL-1 β and creating favorable changes in glucose metabolism. Therefore, it is suggested to use combined exercises and consumption of taurine as a non-invasive and low-cost method in improving cardiac inflammatory markers in diabetic persons.

Keywords: AKT, Combined Exercise, Diabetes, IL-1 β , PI3K, Taurine Supplement

Address: Ardabil, University of Mohaghegh Ardabili, Department of Sport Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology

Tel: 045-31505647

E-mail: amenehpourrahim@yahoo.com/ a.pourrahim@uma.ac.ir

SOURCE: STUD MED SCI 2024: 35(3): 217 ISSN: 2717-008X

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

¹ Ph.D Candidate of Sport Physiology, Department of Sport Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

² Associate Professor, Department of Sport Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran (Corresponding Author)

³ Associate Professor, Department of Sport Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran