www.mums.ac.ir
Medical Journal of Mashhad
University of Medical Sciences
Vol. 66, No.5, P: -1183-1192
Nov-Jan 2023

مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
سال ۶۶، شماره۵
آذر-دی۱۴۰۲، صفحه ۱۱۹۲-۱۱۸۳

مقاله اصلی

هایپرتروفی قلبی در پاسخ به تمرینات تناوبی با تاکید بر بیان PI3K در رت های با چاقی القایی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۹/۲۷- تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۳/۲۷

سینا رضازاده [۱]
ساناز میرزایان شانجانی [۲*]
مجتبی ایزدی [۳]
سعید صداقتی [۲]
یاسر کاظم زاده [۲]

[۱] *دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر، تهران، ایران*
[۲] *استادیار گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر، تهران، ایران*
[۳] *استادیار گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساوه، ساوه، ایران*

Email: san_mir2000@yahoo.com

خلاصه

مقدمه: نقش چاقی در بیماری‌های مزمن نظیر دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی-عروقی به خوبی مشخص شده است. این مطالعه با هدف تعیین اثر تمرینات تناوبی بر بیان PI3K در بافت قلب رت های چاق شده توسط رژیم غذایی پرچرب انجام گرفت.

روش‌کار: برای این منظور، در این مطالعه تجربی، از ۲۱ سر رت نر ویستار ۱۰ هفته‌ای (۱۰ ± ۲۲۰ گرم)، ۱۴ سر توسط ۶ هفته رژیم غذایی چاق شدند و به شیوه تصادفی به گروه‌های چاق کنترل (n=۷) و چاق ورزش (n=۷) تقسیم شدند. همچنین ۷ سر رت دارای وزن نرمال به عنوان گروه نرمال انتخاب شدند. رت های گروه ورزش یک برنامه تمرینات تناوبی ۸ هفته‌ای (۵ جلسه در هفته) را در قالب دویدن‌ها تناوبی روی تریدمیل اجرا نمودند. گروه نرمال و چاق کنترل در برنامه تمرین شرکت نداشتند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، بیان PI3K در بافت قلبی (بطن چپ)، نسبت وزن قلب به وزن بدن و نسبت وزن بطن چپ به وزن قلب توسط آزمون آنوای یکسویه و تست تعقیبی توکی بین گروه‌ها مقایسه شد ($p < ۰/۰۵$).

نتایج: القای چاقی به کاهش بیان PI3K در بافت قلب همچنین کاهش نسبت وزن قلب به وزن بدن ($P = ۰/۰۰۱$) و وزن بطن چپ به وزن قلب ($P = ۰/۰۰۱$) نسبت به گروه نرمال منجر شد ($p < ۰/۰۵$). از طرفی، تمرینات HIIT به افزایش بیان PI3K در بافت قلب ($P = ۰/۰۰۱$)، نسبت وزن قلب به وزن بدن ($P = ۰/۰۲۷$) و وزن بطن چپ به وزن بدن ($P = ۰/۰۱۵$) در گره چاق ورزش نسبت به چاق کنترل منجر شد.

نتیجه‌گیری: بر پایه این یافته‌ها، هایپر تروفی قلبی در پاسخ به تمرینات تناوبی را شاید بتوان به افزایش بیان PI3K در بافت قلبی نسبت داد. شناخت مکانیسم‌های عهده دار اثر ورزش بر هایپرتروفی قلبی نیازمند مطالعات بیشتری است.

کلمات کلیدی: چاقی، تمرین تناوبی، بیان ژن، هایپرتروفی قلبی

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

مقدمه

مطالعات اپیدمیولوژیکی از چاقی و افزایش توده چربی بدن به عنوان مهمترین پیش زمینه بیماری‌های مزمن یاد نموده‌اند. در این میان جدا از دیابت، بیماری‌های قلبی- عروقی مهمترین عامل مرگ و میر را در دنیای کنونی به خود اختصاص داده‌اند (۱،۲). جدای از وراثت، اختلال در شاخص‌های نیمرخ چربی یا ریسک فاکتورهای قلبی-عروقی در جمعیت‌های چاق میل به بیماری‌های قلبی-عروقی را رقم می زند (۲،۳).

جدا از اختلالات هورمونی و متابولیکی، دگرگونی در مسیرهای سیگنالینگ مؤثر در کارایی بهینه قلب نیز از اهمیت خاصی برخوردارند. بطوریکه اختلال برخی مسیرهای سیگنالینگ مؤثر در هایپرتروفی پاتولوژیکی قلبی در پاسخ به چاقی یا بیماری‌های وابسته به چاقی به ناهنجاری‌هایی چون نارسایی قلبی یا انفارکتوس میوکارد یا هایپرتروفی پاتولوژکی قلبی منجر می‌شود. هایپرتروفی پاتولوژیکی قلبی یک ریسک فاکتور مستقل مؤثر در گسترش مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی است (۴).

برخلاف رشد پاتولوژیکی قلب، رشد فیزیولوژیکی قلب که با افزایش ضخامت میوکارد همراه است از دوره جنینی تا بزرگسالی قابل مشاهده است. به این شکل غیر پاتولوژیک هایپرتروفی قلبی که در ورزشکاران دیده می‌شود هایپرتروفی فیزیولوژیکی می گویند که همراه با سازگاری‌هایی مانند رگ زایی و تزریق خون بیشتر از قلب است (۵). این موضوع که رخدادهای سیگنالینگ بیوشیمیایی و تغییرات در بیان ژن‌ها در پاسخ‌های هایپرتروفی قلبی بسیار مهم هستند در دهه ۱۹۹۰ شناخته شده بودند (۶،۷). چندین پدیده در سنتز پروتئین و افزایش اندازه سلول مداخله دارند که ویژگی‌های شاخص الگوهای هایپرتروفی محسوب می‌شوند(۸).

مکانیسم‌های سیگنالینگ دخیل در هایپرتروفی پاتولوژی قلبی هنوز به خوبی شناخته نشده‌اند. از این رو، شناخت و درک فاکتورهای تنظیم کننده این نوع هایپرتروفی به اهداف درمانی در هایپرتروفی قلبی و نارسانی قلبی منجر می‌شود. از طرفی هایپرتروفی فیزیولوژیکی در پاسخ به مسیرهای سیگنالینگ متفاوتی حاصل می‌شود. مسیر PI3K/AKT1 یکی از آبشارهای سیگنالینگ کلیدی است که توسط محرک‌هایی نظیر رسپتور IGF-1 (IGF-1R) فعال می‌شود (۹).

مشخص شده که PI3K به عنوان یک میانجی بالا دستی در هایپرتروفی قلبی به عنوان یک فاکتور ضد هایپرتروفی میوسیتی عمل می‌کند (۱۰). اکثر مطالعات روی مکانیسم رشد قلب پاتولوژیک تمرکز کرده‌اند درحالیکه تنظیم مولکولی رشد قلب فیزیولوژیکی کمتر درک شده‌است. در این میان مقالات محدودی وجود دارند که در مورد نقش مسیرهای سیگنالینگ وابسته به PI3K در ارتقاء رشد فیزیولوژیکی و مهار هایپرتروفی پاتولوژیک بررسی انجام داده‌اند (۱۱) در هایپرتروفی پاتولوژیک قلب مسیر سینالینگ CALCINURIN/NAFT وجود دارد که منجر به بیان ژن هایپرتروفی می‌شود. در مقابل هایپرتروفی فیزیولوژیکی قلبی مسیر PI3K/AKT غالب است که خود توسط PI3K فعال می‌گردد (۱۲). بطوریکه PI3K اینوسیتول لیپیدها که AKT1 را مستقیماً فعال می‌کنند، فسفریله می‌کند و باعث انتقال AKT1 به غشای پلاسمائی سلولی می‌شود. در قلب فعال سازی AKT1 به وسیله انسولین و وضعیت تغذیه‌ای و همچنین تمرین ورزشی تنظیم می‌شود (۱۳). مشخص شده است که حذف AKT1 در موش‌های آزمایشگاهی به کاهش توده عضله قلبی و نقص در رشد فیزیولوژیکی قلبی منجر می‌شود (۱۴).

در یک جمع بندی، این فرضیه مطرح می‌شود که افزایش فعالیت مسیرهای سیگنالینگ وابسته به PI3K در پاسخ به محرک‌های داخلی یا بیرونی با هایپرتروفی بطن چپ و بافت قلبی همراه است. بطوریکه برخی مطالعات به نقش مداخله تمرینات ورزشی در هایپرتروفی وابسته به این مسیر اشاره داشته‌اند (۱۵). ابرت و همکاران (۲۰۰۱) گزارش کردند که تمرین هوازی موجب افزایش قطر بطن چپ و بهبود عملکرد دیاستولی‌های بطن چپ می‌شود (۱۶). همچنین راولینز و همکاران (۲۰۰۹) در تحقیقی دیگر نتیجه گرفتند که شرکت

در ورزش‌های منظم شدید موجب افزایش ضخامت دیواره بطن چپ و اندازه حفره‌ها می‌شود که یک تغییر فیزیولوژیکی ناشی از تمرینات ورزشی است (۱۱). برخی مطالعات انسانی و حیوانی نیز از عدم پاسخ PI3K به تمرینات حاد ورزشی اشاره نموده‌اند (۱۷،۱۸). با این وجود، اثر تمرینات تناوبی بر عوامل رونویسی مؤثر در هایپرتروفی فیزیولوژیکی بافت قلبی کمتر به چشم می‌خورد. این در حالی است که برخی اثرات فیزیولوژیکی ناشی از تمرینات هوازی در پاسخ به تمرینات تناوبی سریعتر حاصل می‌شود (۱۹). در یک جمع بندی، با توجه به نقش محوری PI3K در مسیرهای سیگنالینگ منتهی به هایپرتروفی فیزیولوژیک قلبی و محدودیت مطالعات در خصوص پاسخ بیان PI3K در حضور چاقی به تمرینات ورزشی به‌ویژه تمرینات تناوبی، مطالعه حاضر با هدف اثر القای چاقی بر بیان PI3K همچنین نسبت وزن بطن چپ به وزن قلب و نسبت وزن قلب به وزن بدن و هدف اصلی تعیین اثر تمرینات تناوبی بر آن و هایپرتروفی قلبی در رت های چاق شده توسط رژیم غذایی پرچرب انجام گرفت.

روش کار

جامعه آماری این مطالعه تجربی-کاربردی (کد اخلاق: IR.IAU.PIAU.REC.1400.015) را کلیه رت های نر ویستار حیوان خانه انستیتو پاستور ایران تشکیل می‌دهند که از بین آنها ۲۱ سر رت ۱۰ هفته‌ای در دامنه وزنی ۱۰ ± ۲۲۰ گرم به شیوه تصادفی جهت شرکت در مطالعه انتخاب شدند. در ادامه، پس از القای چاقی، به ۳ گروه ۷ تایی ۱) نرمال، ۲) چاق کنترل، ۳) چاق تناوبی تقسیم شدند. کلیه رت های مورد مطالعه در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی ۶ عصر و شروع خاموشی ۶ صبح) با دمای (۳±۲۲ سانتی گراد)، و رطوبتی در دامنه ۳۰ تا ۶۰ نگهداری شدند. تعداد سه رت در قفس‌هایی از جنس پلکسی گلاس با درب توری و به ابعاد ۲۵ در ۲۷ در ۴۳ سانتی متر به گونه‌ای نگهداری شد که آزادانه به آب و غذای پر چرب (گروه‌های چاق) و استاندارد (گروه نرمال) دسترسی داشته باشند. رژیم غذایی پرچرب برای گروه‌های چاق و رژیم غذایی استاندارد برای گروه نرمال تا پایان مطالعه ادامه داشت. در سرتا سر دوره تحقیق رت ها توسط یک نفر جابجا و دستکاری خواهند شد.

شیوه القاء چاقی: برای ایجاد چاقی، از رژیم غذایی پرچرب برای مدت ۸ هفته استفاده شد. جهت تهیه غذای پرچرب، ابتدا غذای استاندارد از شرکت خوراک دام پارس تهیه گردید سپس آن را خمیر کرده و به ۱٪ پودر کلسترول و ۱٪ روغن ذرت ۱۰۰٪ خالص اضافه شد و مجدداً به صورت پلت در آورده شده و به صورت آزادانه جهت تغذیه در اختیار رت ها قرار گرفت (۲۰).

پروتکل تمرینی: پس از القای چاقی، ۱۴ سر رت چاق شده به ۲ گروه چاق کنترل (n = ۷) و چاق تناوبی (n = ۷) تقسیم شدند. از طرفی، ۷ رت که رژیم غذایی دریافت نکرده‌اند را گروه نرمال تشکیل می‌دهند. در ادامه رت های گروه چاق تناوبی برای مدت ۸ هفته تمرین تناوبی شدید را به تعداد ۵ جلسه در هفته در قالب دویدن تناوبی روی تریدمیل تجربه نمودند (۲۰)(جدول ۱). رت های گروه چاق کنترل و نرمال در این دوره تمرینی شرکت ندارند. نهایتاً ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، رت های مورد مطالعه در هر ۴ گروه بعد از یک گرسنگی شبانه تشریح شدند.

جدول ۱. پروتکل تمرینات تناوبی بر حسب سرعت و زمان در موش‌های صحرایی گروه تمرینی تناوبی (۲۰)

جلسات تمرین (هفته)	مرحله فعالیت (شیب صفر)		مرحله استراحت (شیب صفر)	
	سرعت (m/min)	زمان (s)	سرعت (m/min)	زمان (s)
اول و دوم	۲۰	۴۰	۱۴	۱۲۰

سوم و چهارم	۲۵	۴۰	۱۴	۱۲۰
پنجم و ششم	۳۰	۴۰	۱۴	۱۲۰
هفتم و هشتم	۳۵	۴۰	۱۴	۱۲۰

نمونه گیری بافتی و استخراج RNA

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا)، رت های مورد مطالعه در هر گروه به‌واسطه 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. در ادامه بافت قلب رت ها نمونه برداری شده و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب های ۱/۸ حاوی مایع RNAlater با نسبت ۲۰ درصد جهت انجام آزمایش‌های ژنتیک غوطه ور گردید.

استخراج RNA با استفاده از کیت تجاری RNeasy mini kit شرکت QIAGEN انجام گرفت. تعیین PI3K mRNA توسط RT-Real time PCR به‌وسیله سیستم روتورژن ۶۰۰۰ با استفاده از کیت تک مرحله‌ای One Step SYBR TAKARAاز شرکت تاکارا مطابق با دستور العمل شرکت استفاده گردید. از RNA Polymrasell به عنوان ژن کنترل استفاده گردید. الگوی توالی پرایمرها در جدول ۱ بیان شده‌اند.

جدول ۲. الگوی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

Genes	Primer sequence	Product size	T m	Gene Bank
PI3K	**For**: ACTGAGATGGAGACACGGAAC **Rev**: GCATCCAAGGGTCCAGTTAGTG	159 bp	60	NM_001191052.1
RNA PolymraseII	**For**: ACTTTGATGACGTGGAGGAGGAC **Rev**: GTTGGCCTGCGGTCGTTC	164 bp	60	XM_008759265.1

آنالیز آماری

از آزمون شاپرو ویلک جهت اطمینان از توزیع نرمال داده‌ها استفاده گردید. برای توصیف داده و رسم نمودارها از آمار توصیفی و برای مقایسه گروه‌ها در متغیرهای مورد مطالعه از آزمون آنوای یکسویه و تست تعقیبی Tukey استفاده شد. سطح معنی‌دار نیز آلفای کمتر از ۵ صدم در نظر گرفته شد.

کلیه بررسی‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS/Win نسخه ۲۲ انجام گرفت.

نتایج

الگوی تغییرات وزن بدن در شرایط قبل و بعد از مداخله‌های ورزشی در گروه‌های نرمال، چاق کنترل و چاق تناوبی در جدول ۲ ارائه شده‌اند.

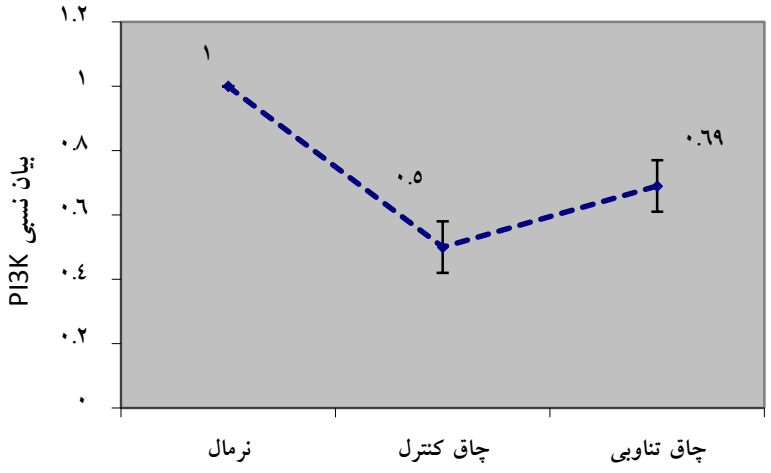
جدول ۲. وزن بدن (گرم) در شرایط قبل و بعد از مداخله تمرینی در گروه‌های مورد مطالعه (انحراف استاندارد + میانگین).

گروه	قبل از مداخله	بعد از مداخله	**سطح معنی داری** (تی زوج)
نرمال	۲۷۲ ±۱۰	۲۸۲ ± ۷	۰/۰۲۳
چاق کنترل	۳۷۷ ± ۱۱	۴۲۲ ± ۱۵	۰/۰۰۱
چاق تناوبی	۳۷۸ ± ۱۰	۳۸۸ ± ۷	۰/۰۴۳
سطح معنی داری (آنوای یکسویه)	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	-----

برای تعیین تغییر در بیان PI3K به عنوان هدف اصلی مطالعه از آزمون آنوای یکسویه استفاده شد. یافته‌ها آشکار نمود که بین گروه‌های پژوهش در بیان PI3K قلب اختلاف معنی‌داری وجود دارد (P = ۰/۰۰۱). از طرفی، بر پایه یافته‌های آزمون تعقیبی Tukey، القای چاقی به کاهش بیان PI3K نسبت به گروه نرمال منجر شد (P = ۰/۰۰۱). اما تمرین تناوبی بیان PI3K را در گروه چاق تناوبی به میزان معنی داری نسبت به چاق کنترل افزایش داد (P = ۰/۰۰۱).

جدول ۳. تغییرات PI3K در پاسخ به القای دیابت و مداخله تمرینی نسبت به گروه نرمال

گروه	بیان نسبت به گروه نرمال
چاق کنترل	۰/۵۰ ± ۰/۰۸
چاق تناوبی	۰/۶۹ ± ۰/۰۸

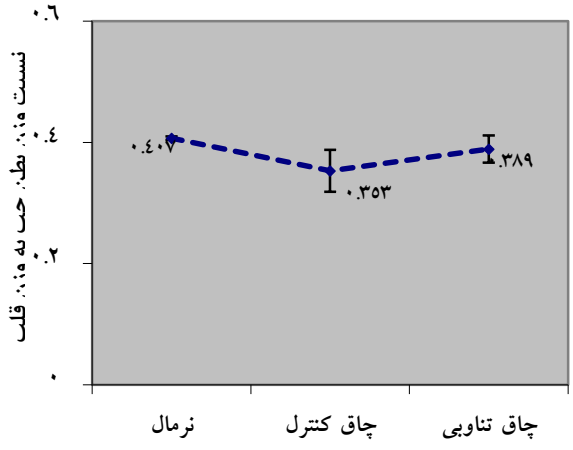


نمودار ۱: سطوح نسبی بیان PI3K در گروه‌های مورد مطالعه

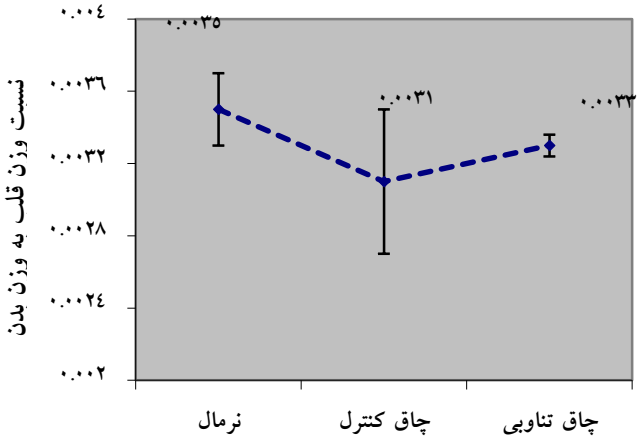
نتایج آزمون آنوای یکسویه از طرفی بیانگر اختلاف معنی دار نسبت وزن قلب به وزن بدن همچنین نسبت وزن بطن چپ به وزن قلب بین گروه‌های پژوهش است (P = ۰/۰۰۱، جدول ۴). بطوریکه بر پایه یافته‌های آزمون تعقیبی Tukey، القای چاقی به کاهش نسبت وزن قلب به وزن بدن نسبت به گروه نرمال منجر شد (P = ۰/۰۱۵). اما تمرینات تناوبی این نسبت را در گروه چاق تناوبی به میزان معنی داری نسبت به گروه چاق کنترل افزایش داد (P = ۰/۰۲۷، نمودار ۲). از طرفی، تمرینات تناوبی نسبت وزن بطن چپ به وزن قلب را در گروه چاق تناوبی به میزان معنی داری نسبت به گروه چاق کنترل افزایش داد (P = ۰/۰۱۵، نمودار ۳).

جدول ٤. تغییرات نسبت وزن بطن چپ به وزن قلب در پاسخ به القای دیابت و مداخله تمرینی

گروه	نسبت وزن بطن چپ به وزن قلب	نسبت وزن قلب به وزن بدن
نرمال	۰/۴۰۷ ± ۰/۰۰۲۹	۰/۰۰۳۵ ± ۰/۰۰۰۲
چاق کنترل	۰/۳۵۳ ± ۰/۰۳۴۵	۰/۰۰۳۱ ± ۰/۰۰۰۴
چاق تناوبی	۰/۳۸۹ ± ۰/۰۲۲۴	۰/۰۰۳۳ ± ۰/۰۰۰۰۶



نمودار ۳: الگوی تغییرات نسبت وزن بطن چپ به وزن قلب در گروه‌های مورد مطالعه



نمودار ۲: الگوی تغییرات نسبت وزن قلب به وزن بدن در گروه‌های مورد مطالعه

بحث

یافته اصلی مطالعه حاضر افزایش بیان PI3K در بافت قلب در پاسخ به تمرینات تناوبی است. به عبارتی، ۸ هفته تمرین تناوبی به تعداد ۵ جلسه در هفته به افزایش بیان PI3K در بافت قلبی رت های چاق گروه تناوبی در مقایسه با گروهی (گروه کنترل) که در برنامه تمرینی شرکت نداشته‌اند منجر شد. این در حالی ا ست که القای چاقی (گروه چاق کنترل) با کاهش بیان PI3K نسبت به گروه دارای وزن نرمال منجر شد. افزایش بیان PI3K در حالی گزارش می‌شود که اجرای تمرینات تناوبی با هایپرتروفی قلبی در رت های گروه تمرین نسبت به گروه کنترل چاق همراه بود. بطوریکه اجرای تمرینات به افزایش نسبت وزن قلب به وزن بدن همچنین نسبت وزن بطن چپ به بطن قلب همراه بود.

در خصوص تأثیر تمرینات ورزشی بر بیان PI3K علیرغم اینکه برخی مطالعات هیچ اثری از تمرینات ورزشی حاد بر روی تغییرات سیگنال وابسته به انسولین مانند تغییر در فسفوریلاسیون IRS1 یا فعالیت PI3K گزارش نکرده‌اند (۲۱،۲۲)، برخی مطالعات اشاره داشته‌اند که تمرینات استقامتی مداوم از نوع حاد در زمان ۴۵ تا ۶۰ دقیقه با ۶۵ تا ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی به افزایش بیان PI3K در عضلات افراد سالم تمرین کرده و همچنین افراد با مقاومت انسولین منجر می‌شود (۲۳،۲۴). زی چاو و همکاران (۲۰۱۳) همچنین افزایش ۳۶ درصدی سطوح پروتئین PI3K را متعاقب ۸ هفته تمرین شنا استقامتی به تعداد ۵ جلسه در هفته نسبت به گروه کنترل که با افزایش فعالیت مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT1 همراه بود گزارش نموده‌اند در این تحقیق همچنین اشاره شده است که ورزش شنا در جهت فعال کردن مسیر سینالینگ پروتئین‌هایی که باعث هایپرتروفی میوسیت ها می‌شوند یک اثر کاهشی و مهاری نیز بر پروتئین های شناخته شده‌ای که باعث هایپرتروفی پاتولوژیکی بطن چپ (مانند PTEN) می شوند، داشته است (۲۵). از طرفی، افزایش فعالیت عامل (PI3K/P110α) قلبی موش‌ها در پاسخ به تمرینات ورزشی توسط برخی محققان گزارش شده است (۲۶).

محققان بر این عقیده‌اند که ویژگی‌های غیرطبیعی عملکردی و سلولی-مولکولی پاتولوژیک قلب در پاسخ به افزایش فعالیت مسیرهای سیگنالینگ وابسته به IGF-1 و PI3K

وابسته به ورزش برعکس می‌شود (۲۷،۲۸). این محققان همچنین اشاره داشته‌اند که اگرچه این مسیرهای سیگنالینگ در پاسخ به دیابت ضعیف می شوند اما در پاسخ به تمرینات ورزشی به طور قابل توجهی افزایش می یابند (۲۸). فعال شدن آبشار های سیگنالینگ وابسته به PI3K نظیر IGF1/PI3K/AKT1 به مهار آسیب بافت قلبی در موش‌های دارای آسیب قلبی و بیماران قلبی-عروقی همراه با هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب کمک می‌کند در حالیکه کاهش فعالیت این مسیر با اثرات تخریبی در عملکرد قلب و تسریع در پیشرفت بیماری همراه است که شخص را مستعد هایپرتروفی پاتولوژیکی قلب خواهد کرد (۲۹).

مطالعات سلولی-مولکولی آشکار نموده‌اند که اختلالات متابولیکی و هورمونی نظیر کاهش انسولین وابسته به دیابت به‌واسطه کاهش بیان PI3K و AKT1 یا به عبارتی کاهش فعالیت سیگنالینگ PI3K/AKT1 در میوسیت های قلبی به کاهش یا مهار هایپرتروفی فیزیولوژیکی قلب منجر می‌شود (۳۰) که البته این فرآیند از طریق کاهش بیان mTORc1 شدت می‌یابد (۳۱). در مقابل، افزایش فعالیت یا بهبود مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT1/mTORc1 در پاسخ به محرک‌های درونی یا بیرونی به سنتز پروتئین یا هایپرتروفی فیزیولوژیکی قلب منجر می‌شود (۳۱). ایزوفرم p11α از PI3K به عنوان تنظیم کننده حیاتی رشد قلبی پس از تولد، هایپرتروفی قلبی وابسته به ورزش و cedindu-exercise protection cardiac معرفی شده است (۵). اشاره شده است که فعالیت PI3K (α۱۱۰p) در قلب موش‌ها حدوداً ۲ هفته پس از تمرین شنا یا دویدن روی تریدمیل افزایش می‌یابد (۳۲). به موازات افزایش سطوح IGF1 در گردش خون (۳۳)، ورزش همچنین به افزایش فعالیت PI3K/P110α در انسان‌ها و گونه‌های حیوانی منجر می‌شود (۳۴). PI3K/P110α فسفوریلاسیون لیپیدها را در غشای پلاسمایی جهت تولید messengers second نظیر phosphatidylinosi-tol 3,4,5-trisphosphate (PIP3) کاتالیز می‌کند (۳۵).

در مطالعه حاضر، اجرای تمرینات تناوبی با افزایش نسبت وزن قلب به وزن بدن همچنین افزایش نسبت وزن بطن چپ به وزن قلب منجر شد که معرف هایپرتروفی قلبی در رت های چاق در پاسخ به تمرینات تناوبی است. در این زمینه اشاره شده است که ورزش افزایش ۲ تا ۶ برابری برون ده قلبی استراحتی را به دنبال دارد که اغلب محققان این کارایی را به هایپرتروفی و افزایش انقباض پذیری حفره های قلبی به‌ویژه بطن چپ نسبت داده‌اند (۳۶). محققان اظهار نموده‌اند که تمرینات شدید حتی در حجم پایین‌تر به‌واسطه پیام رسانی قوی‌تر در فاکتورهای رونویسی نسبت به تمرینات سبک به اثرات بهتری در ساختار عضله قلبی منجر می شود که این فرایند در تمرینات تناوبی نیز قابل مشاهده است (۳۷).

از این رو، با توجه به اثرات آتروفیکی و کاتابولیکی چاقی بر عضله قلب به نسبت افزایش وزن بدن، هایپرتروفی قلبی و افزایش بیان PI3K در پاسخ به تمرینات تناوبی را شاید بتوان به سطوح پایه آن نسبت به گروه نرمال نسبت داد. بطوریکه مقایسه متغیرها بین گروه‌ها آشکار نمود که بیان PI3K همچنین نسبت وزن قلب به بدن یا نسبت وزن بطن چپ به وزن قلب در گروه چاق کنترل به میزان معنی داری کمتر از گروه نرمال بود. در این زمینه، فالکوا و همکاران (۲۰۱۱) نیز با استناد به یافته‌های خود اشاره نموده‌اند که مقاومت انسولین در افراد چاق یا دیابتی به اختلال در مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT1 منجر می شود (۳۸). از طرفی، افزایش فعالیت دیگر مسیرهای سیگنالینگ منتج به هایپرتروفی نظیر مسیر PI3K/P110α در قلب موش‌های آزمایشگاهی در پاسخ به تمرینات ورزشی نیز گزارش شده است (۲۶). در این زمینه، محققان بر این باورند که هدف قرار دادن مسیر IGF1/PI3K قلبی و دیگر مسیرهای سیگنالینگ وابسته به آن یک استراتژی بالقوه درمانی برای درمان بیماران قلبی است (۳۹). در پایان، اگرچه در مطالعه حاضر اجرای تمرینات تناوبی به هایپرتروفی قلبی و افزایش بیان PI3K منجر شد اما لازم به ذکر است که تنها اندازه گیری بیان PI3K معرف یا تعیین

کننده هایپرتروفی در پاسخ به تمرینات ورزشی نیست و اندازه گیری دیگر مؤلفه‌های هورمونی یا ژنتیکی نظیر AKT1, IGF1 یا mTORc1 از محدودیت های مطالعه حاضر است.

نتیجه گیری

تمرینات HIIT نسبتاً طولانی مدت با هایپرتروفی قلبی در رت های چاق همراه است. بر پایه شواهد حاصل از مطالعات ژنتیکی، این بهبود را شاید بتوان به افزایش بیان PI3K در بافت قلب در پاسخ به این شیوه تمرینی نسبت داد. چراکه مطالعات ژنتیکی از نقش مؤثر PI3K و مسیرهای سیگنالین وابسته به آن در هایپرتروفی قلبی و عضلانی حمایت نموده‌اند. علیرغم شواهد مذکور، شناخت و مکانیسم‌های عهده دار این فرآیند نیازمند مطالعات بیشتر در این زمینه است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از همکاری انستیتو پاستور در آنالیز بیان ژن تشکر و قدردانی می‌نمایند.

References

1. Brad JS. The Mechanisms of Muscle Hypertroohy and Their Application to Resistance Training. J Strength Cond Res 2010; 24(10):2857-72.
2. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. Diabetes Care. 2005 Nov; 28(11):2745-9.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004 May; 27(5):1047-53.
4. Ferrario CM. Cardiac remodelling and RAS inhibition. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2016 Jun; 10(3):162-71.
5. Walsh K. Akt signaling and growth of the heart. Circulation. 2006 May 2; 113(17):2032-4.
6. 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 Apr 24; 280(5363):574-7.
7. Kee HJ, Kook H. Roles and targets of class I and IIa histone deacetylases in cardiac hypertrophy. J Biomed Biotechnol. 2011; 2011:928326.
8. Tikhonoff V, Casiglia E. Evolving concepts of left ventricular hypertrophy. Eur Heart J. 2008 Apr; 29(7):846-8.
9. Wu QQ, Xiao Y, Yuan Y, Ma ZG, Liao HH, Liu C, et al. Mechanisms contributing to cardiac remodelling. Clin Sci (Lond). 2017 Aug 24; 131(18):2319-2345.
10. Li JM, Brooks G. Downregulation of cyclin-dependent kinase inhibitors p21 and p27 in pressure-overload hypertrophy. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 1997; 273: 1358–1367.
11. Rawlins J, Bhan A, Sharma S. Left ventricular hypertrophy in athletes. European Heart Journal-Cardiovascular Imaging 2009; 10(3):350-6.
12. Shiojima I, Walsh K. Regulation of cardiac growth and coronary angiogenesis by the Akt/PKB signaling pathway. Genes Dev. 2006; 20: 3347–3365.
13. Shiojima I, Walsh K. Regulation of cardiac growth and coronary angiogenesis by the Akt/PKB signaling pathway. Genes Dev. 2006 Dec 15; 20(24):3347-65.
14. Chen WS, Xu PZ, Gottlob K, Chen ML, Sokol K, Shiyanova T, et al. Growth retardation and increased apoptosis in mice with homozygous disruption of the Akt1 gene. Genes Dev. 2001 Sep 1; 15(17):2203-8.
15. Sussman MA, Volkers M, Fischer K. Myocardial AKT: the omnipresent nexus. Physiol Rev. 2011; 91(3):1023–1070.
16. Obert P, Mandigout S, Vinet A, N'guyen L, Stecken F, Courteix D. Effect of aerobic training and detraining on left ventricular dimensions and diastolic function in prepubertal boys and girls. International journal of sports medicine. 2001; 22(2):90-6.
17. Wojtaszewski JF, Hansen BF, Gade, Kiens B, Markuns JF, Goodyear LJ, Richter EA. Insulin signaling and insulin sensitivity after exercise in human skeletal muscle. Diabetes. 2000 Mar; 49(3):325-31.
18. Deshmukh A, Coffey VG, Zhong Z, Chibalin AV, Hawley JA, Zierath JR. Exercise-induced phosphorylation of the novel Akt substrates AS160 and filamin A in human skeletal muscle. Diabetes. 2006 Jun; 55(6):1776-82.
19. Gibala MJ. High intensity interval training: new insights. Sports Science Exchange. 2007; 20(2): 1-8.

20. Eizadi M, Mirakhori Zahra, Farajtabar Behrestaq S. Effect of 8-Week Interval Training on Protein Tyrosine Phosphatase 1B Expression in Gastrocnemius Muscle and Insulin Resistance in Rats with Type 2 Diabetes. Avicenna J Med Biochem. 2019; 7(2): 51-56.
21. Deshmukh A, Coffey VG, Zhong Z, Chibalin AV, Hawley JA, Zierath JR. Exercise-induced phosphorylation of the novel Akt substrates AS160 and filamin A in human skeletal muscle. Diabetes. 2006; 55(6): 1776–1782.
22. Wojtaszewski JFP, Hansen BF, Gade J. Insulin signaling and insulin sensitivity after exercise in human skeletal muscle. Diabetes. 2000; 49(3): 325–331.
23. Cusi K, Maezono A. Osman. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- andMAP kinase-mediated signaling in human muscle. The Journal of Clinical Investigation. 2000; 105(3). 311–320.
24. Howlett KF, Sakamoto K, Yu H, Goodyear LJ, Hargreaves M. Insulin-stimulated insulin receptor substrate-2- associated phosphatidylinositol 3-kinase activity is enhanced in human skeletal muscle after exercise, Metabolism: Clinical and Experimental. 2000; 55(8): 1046–1052.
25. Zhichao Ma. Jie Qi. Shuai Meng. Baoju Wen. Jun Zhang. Swimming exercise training-induced left ventricular hypertrophy involves microRNAs and synergistic regulation of the PI3K/AKT/ mTOR signaling pathway.Eur J Appl Physiol. 2013 Oct; 113(10):2473-86.
26. Perrino C, Schroder JN, Lima B. Dynamic regulation of phosphoinositide 3-kinase-gamma activity and beta-adrenergic receptor trafficking in end-stage human heart failure. Circulation. 2007; 116(22):2571–2579.
27. Kuo WW, Chung LC, Liu CT, Wu SP, Kuo CH, Tsail F J, et al. Effects of insulin replacement on cardiac apoptotic and survival pathways in streptozotocin-induced diabetic rats. Cell Biochemistry Function 2009; 27(7): 479-87.
28. Cheng SM, Ho TJ,Yang AL, Chen IJ, Kao CL,Wu FN, et al. Exercise training enhances cardiac IGFI-R/PI3K/Akt and Bcl-2 family associated pro-survival pathways in streptozotocin-induced diabetic rats. International Journal Cardiology 2013; 167(2): 478-85.
29. Melzer D, Murray A, Hurst AJ, Weedon MN, Bandinelli S, Corsi AM, et al. Effects of the diabetes linked TCF7L2 polymorphism in a representative older population. BMC Med. 2006 Dec 20; 4:34.
30. De Nigris V, Pujadas G, La Sala L, Testa R, Genovese S, Ceriello A. Shortterm high glucose exposure impairs insulin signaling in endothelial cells. Cardiovas Diabetol. 2015; 14(1):114.
31. Ahmadiasl N, Najafipour H, Soufi FG, Jafari A. Effect of short-and long-term strength exercise on cardiac oxidative stress and performance in rat. Journal of physiology and biochemistry 2012; 68(1):121-8. [Persian]
32. Perrino C, Naga Prasad SV, Mao L. Intermittent pressure overload trig-gers hypertrophy-independent cardiac dysfunction and vascular rarefaction. J Clin Invest. 2006; 116(6):1547–1560.
33. Kodama Y, Umemura Y, Nagasawa S. Exercise and mechanical loading increase periosteal bone formation and whole bone strength in C57BL/6 J mice but not in C3H/Hej mice. Calcif Tissue Int. 2006; 66(4):298–306.
34. Kessler A, Uphues I, Ouwens DM. Diversiication of cardiac insulin signal-ing involves the p85 alpha/beta subunits of phosphatidylinositol 3-kinase. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001; 280(1):65–74.
35. Whitman M, Downes CP, Keeler M. Type I phosphatidylinositol kinase makes a novel inositol phospholipid, phosphatidylinositol-3-phosphate. Nature. 1988; 332(6165):644–646.
36. Pinto TE, Gusso S, Hofman PL, Derraik JG, Hornung TS, Cutfield WS, Baldi JC. Systolic and diastolic abnormalities reduce the cardiac response to exercise in adolescents with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2014 May; 37(5):1439-46.
37. Schoenfeld BJ. The mechanisms of muscle hypertrophy and their application to resistance training. The Journal of Strength & Conditioning Research 2010; 24(10):2857-72.
38. 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.
39. McMullen JR, Shioi T, Huang WY, 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 Feb 6; 279(6):4782-93.

Original Article

Cardiac hypertrophy in response to interval training with emphasis on PI3K expression in heart tissue of rats with induced obesity

Received: 18/12/2022 - Accepted: 17/06/2023

Sina Rezazadeh[1]
Sanaz Mirzayan Shanjani[2*]
Mojtaba Eizadi[3]
Saeid Sedaghaty[2]
Yaser Kazemzadeh[2]

[1] *PHD Candidate, Department of Exercise physiology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran*

[2] *Assistant professor of Exercise Physiology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.*

[3] *Assistant professor of Exercise Physiology, Saveh Branch, Islamic Azad University, Saveh, Iran.*

Email: san_mir2000@yahoo.com

Abstract

Introduction

The importance of obesity in chronic diseases such as type 2 diabetes and cardiovascular diseases is well known. This study aimed to assess the effect of high intensity interval training (HIIT) on PI3K expression in cardiac tissue in obesed rats with high fat diet (HFD).

Material and Method

For this purpose, in this experimental Study, from 21 male Wistar rats aged 10 week (220 ± 10 g), 14 rats obesed by 6 weeks high-fat diet (HFD) were randomly divided to control obese (n=7) or exercise obese (n=7) groups. Also, 7 rats with normal weight were selected as normal group. The exercise rats were completed 8 weeks HIIT (5 times weekly) in the form of interval runs on the treadmill. The control obese and normal groups did not participate in the exercise program. 48 hours after the lasting exercise session, PI3K expression in cardiac tissue (left ventricular), the heart/body weight ratio and left ventricular/heart weight ratio were compared by One-Way ANOVA and Tukey post hoc test between groups ($P< 0.05$).

Results

Obesity induction led to significant decrease in PI3K expression in heart tissue, heart/body weight ($P = 0.001$) ratio and left ventricular/body weight ($P = 0.001$) ratio compared to normal group ($p < 0.05$). On the other hand, HIIT resulted in significant increase in PI3K expression in heart tissue ($P = 0.001$), heart/body weight ratio ($P = 0.027$) and left ventricular/body weight ratio ($P = 0.015$) in obese compared to control rat groups.

Conclusion

Based on these data, cardiac hypertrophy in response to HIIT may be attributed to increased PI3K expression in heart tissue. Understanding the mechanisms responsible for the effect of exercise on cardiac hypertrophy requires more studies.

Key words

Obesity, HIIT, Gene expression, Cardiac hypertrophy

Acknowledgement: There is no conflict of interest