مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره سی، شماره یازدهم، بهمن ۱۴۰۱
تاریخ دریافت:۱۳۹۸/۰۱/۲۴
تاریخ پذیرش:۱۳۹۸/۰۵/۰۱

بررسی تاثیر تمرینات ورزشی مقاومتی بر محور PI3K / IGF-1 در عضله اسکلتی وحساسیت انسولین در موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲

مهدی نادی*[۱]، عبدالعلی بنایی‌فر[۱]، سجاد ارشدی[۱]، مجتبی ایزدی[۲]

مقاله پژوهشی

مقدمه: IGF-1 یک هورمون پلی‌پپتیدی است که در توسعه، بازسازی عضلات اسلکتی نقش حیاتی دارد. -۱ IGF فعال‌سازی مسیرهای آنابولیک نظیر PI3K و IRS-1/2 مجموعه‌ای از سیگنال‌های آنابولیک درون سلولی را فعال می‌کند. هدف از این تحقیق تاثیر ۸ هفته تمرین مقاومتی بر محور PI3K،IGF1 و حساسیت به انسولین در عضله نعلی رت‌های دیابتی نوع ۲ بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ، تعداد ۱۴ سر موش نر ویستار ۸ تا ۱۰ هفته‌ای و القای دیابت نوع ۲ (دیابت نوع ۲ به شیوه تزریق درون صفاقی نیکوتین آمید و STZ در گروه‌های دیابتی القاء شد) و به ۲ گروه تمرینات مقاومتی و گروه کنترل تقسیم شدند. موش های گروه کنترل در طول مطالعه تمرین نداشته درحالیکه گروه مقاومتی ۸ هفته تمرین را به تعداد ۵ جلسه در هفته اجرا نمودند. تمرینات مقاومتی در هر جلسه در قالب ۱۰ تکرار با فواصل استراحتی ۹۰ ثانیه‌ای به صورت صعود از نردبان ۲۶ پله‌ای به ارتفاع یک متر با شیب عمودی ۸۵ درصد بود و اعمال وزنه به قاعده دم موش اجرا شد. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی نمونه‌گیری خون از قلب و استخراج بافت عضله نعلی انجام گرفت. جهت تعیین بیان ژن‌ها از روش Real Time- PCR و برای مقایسه متغیرها از آزمون آنوای یک طرفه و برای مقایسه متغیرها بین گروه‌های از آزمون تی مستقل استفاده شد. کلیه بررسی‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS version 16 انجام گرفت.

نتایج: نتایج پژوهش نشان داد بیان ژن IGF-1 و PI3K درعضله نعلی موش‌های دیابتی گروه تمرین مقاومتی در مقایسه با موش‌های دیابتی گروه کنترل افزایش معناداری داشت (p=۰/۰۰۱) (p=۰/۰۱۱). میزان حساسیت انسولین سرم در موش‌های دیابتی گروه تمرین نسبت به موش‌های دیابتی گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت (p=۰/۷۷۸).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد اجرای هشت هفته تمرینات مقاومتی می‌تواند محرک قوی بر بیان ژن IGF-1 و PI3K و عدم تغییر در حساسیت به انسولین در عضله نعلی موش‌های دیابتی نوع ۲ شود.

واژه‌های کلیدی: تمرینات مقاومتی، PI3K،IGF-1، عضله نعلی، دیابت نوع ۲

ارجاع: نادی مهدی، بنایی‌فر عبدالعلی، ارشدی سجاد، ایزدی مجتبی. **بررسی تاثیر تمرینات ورزشی مقاومتی بر محور/ PI3K IGF-1 در عضله اسکلتی وحساسیت انسولین در موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲.** مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۱؛ ۳۰ (۱۱): ۳۵-۶۱۲۶.

۱-گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد واحد تهران جنوب، تهران، ایران.
۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساوه، ساوه، ایران.
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۳۳۷۳۱۵۰۷، پست الکترونیکی: mahdinadi61@gmail.com، صندوق پستی:۸۹۴۷۱۷۷۷۵۹

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]
[DOI: 10.18502/ssu.v30i11.11789]

مقدمه

آتروفی عضله به دلیل عدم تعادل در سنتز و تخریب پروتئین انقباضی ایجاد می‌شود که می‌تواند در اثر شرایط مختلف از جمله دیابت نوع ۲ ایجاد شود. کاهش کیفیت عضله در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بر عملکرد عضلات تأثیر می‌گذارد، توانایی انجام فعالیت‌های روزانه زندگی، کیفیت زندگی و در نهایت ممکن است خطر مرگ و میر زودرس را افزایش دهد (۱). آتروفی عضلانی شاخصه دیابت‌های کنترل نشده می‌باشد و در نتیجه افزایش پروتئولیز و عدم توانایی عضله اسکلتی آسیب دیده برای ترمیم خود از طریق سنتز پروتئین ایجاد می‌شود. از بین رفتن عضله اسکلتی همراه با افزایش تجزیه پروتئین در مدل‌های دیابتی آزمایشگاهی در موش‌های صحرایی مشاهده شده است (۱). از آنجا که انواع مختلف آتروفی از نظر سازگاری‌های رونویسی اشتراک‌های زیادی دارند، به نظر می‌رسد محرک‌های شروع کننده آتروفی از مکانیزم‌های سیگنالینگ معمولی عمل کرده و بر عوامل رونویسی و احتمالاً Insulin-like growth factor (IGF-1) همراه با افزایش میزان گلوکورتیکوئیدها، از دست پروتئین عضلانی در دیابت را تحریک می‌کنند (۱). از طرفی بازسازی عضلات اسکلتی یک فرایند پیچیده است که شامل ورودی هماهنگ شده از محرک‌های مختلف است. از این فرایندها، فعالیت پروتئین فاکتور رشد شبه انسولین (IGF-1) و پروتئین فسفواینوزیتید ۳-کیناز حیاتی است (۱). IGF-I یک هورمون پلی پپتیدی است که در توسعه، تعمیر و بازسازی عضلات اسلکتی نقش حیاتی دارد (۱). انتقال سیگنال IGF-I از طریق گیرنده شناخته شده آن (IGF-IR) واتصال IGF-I به IGF-IR باعث ایجاد آبشارهای سیگنال داخل سلولی می‌شود که رونویسی، ترجمه، بقا و تمایز را تنظیم می‌کند (۲). IGF1 یکی از محرک‌های اصلی مسیر AKT /PI3K می‌باشد. IGF-1 با فعال سازی مسیرهای آنابولیک نظیر (PI3K) phosphoinositide-3-kinase–protein kinase و IRS-1 مجموعه‌ای از سیگنال‌های آنابولیک درون سلولی را فعال می‌کند (۲). پیوند اتصال IGF-1 به گیرنده خود باعث فراخوانی IRS-1 و در نتیجه مسیرهای PI3K/AKT/Mtor و AKT/GSK3B می‌شود (۱). یک واسطه اصلی انتقال سیگنال IGF در چربی و پروتئین (PI3K) است. PI3K (p110α و p110β) دارد که نشان داده شده است که در توسعه عضلات اسکلتی و تنظیم متابولیسم نقش دارد (۳). از طرفی انسولین به گیرنده‌های انسولین روی سارکولما در عضله اسکلتی متصل می‌شود و فعالیت گیرنده تیروزین کینازی انسولین را افزایش می‌دهد و سوبستراهای گیرنده انسولین (IRS-1,2) را فسفوریله می‌کند. فسفوریلاسیون تیروزینی IRS-1 باعث درگیر شدن زیرمجموعه تنظیمی p85 مربوط به PI3K می‌گردد و زیرگروه کاتالیتیکی p110 را فعال می‌کند که باعث افزایش فسفواینوسیتیدهایی مثل فسفاتیدیل اینوزیتول ۳،۴،۵-تری‌فسفات می‌گردد که این منجر به فعال‌سازی پروتئین کیناز وابسته به فسفواینوسیتید و پروتئین پایین دستی PKB (Akt) و یا پروتئین PKC شود. فسفوریلاسیون سوبسترای ۱۶۰ Akt (AS160) که یک دومین فعال‌کننده GTPase دارد (Rab4)، باعث تسهیل انتقال GLUT4 به سارکولما برای انتقال گلوکز به درون سلول می‌شود. بنابراین، حفظ پاسخ‌های مناسب در مسیر IRS-PI3K-Akt برای متابولیسم گلوکز به واسطه انسولین در عضله اسکلتی حیاتی است (۳). نقش برجسته فعالیت بدنی برای افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌تواند توانمند شدن عضلات اسکلتی در برداشت گلوکز، بدون نیاز به انسولین باشد و به همین دلیل فعالیت بدنی منظم تاثیر قابل‌توجه در مدیریت این بیماری دارد (۳). مطالعات انسانی و حیوانی نشان داده است که جهش ژن IGF-1 موجب حالت مقاومت به انسولین می‌شود و این حالت با درمان توسط IGF-1 بهبود می‌یابد. هم‌چنین مطالعه روی افراد ۶۵-۴۵ ساله نشان داد که پایین بودن IGF-1تام، با افزایش خطر اختلال در تحمل گلوکز و دیابت، همراه است (۳). بر اساس مطالعات انجام شده فعالیت‌های بدنی هوازی با فعال کردن مسیر AMPK و افزایش جذب گلوکز بر کنترل دیابت موثر هستند و فعالیت‌های قدرتی با فعال‌کردن مسیر PI3K و به دنبال آن AKT و mTOR سبب افزایش جذب و مصرف گلوکز می‌شود. این

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i11.11789]

بهبودها در کنترل قند خون معمولاً به کاهش تجویز ومصرف داروها برمی‌گردد (۳). بر اساس تحقیقات هایپرتروفی عضلانی ناشی از تمرینات مقاومتی احتمالاً با تغییر توازن سنتز پروتئین‌های عضلانی از طریق افزایش تحریک مولکولی مسیرهای سیگنالینگ سنتز پروتئین نظیر: AKT/mTOR، پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن (MAPK) و مسیر وابسته به کلسیم Ca+2 و هم‌چنین سرکوب مسیرهای تجزیه پروتئین و آپوپتوز سلولی نظیر FOXO اتفاق می افتد (۳). در تحقیقی تاثیر تمرینات مقاومتی در فاکتور رشد انسولین (IGF-1) پرداختند که نتیجه گرفتند که افزایش در قدرت و استقامت ناشی از تمرینات مقاومتی منجر به افزایش IGF-1 ، IGFBP و تستوسترون نمی‌شود. تأثیر ورزش بر علائم AMPK و اجزای پایدار آن به PI3K در موش صحرایی با دیابت نوع ۲ ورزش مزمن و حاد، علائم AMPK عضله اسکلتی را بهبود می‌بخشد و PIK3 را در موش‌های صحرایی با دیابت ناشی از HFD-plus STZ تقویت می‌کند. گرچه HFD بر فسفریلاسیون و بیان چندین عامل سیگنال AMPK و پس از آن تا PIK3 تاثیر گذاشت، ورزش مزمن این تغییرات را بهبود بخشید (۳). تمرینات ورزشی مقاومتی با توجه به اثرات هایپروتروفیک خود برای حفظ توده عضلانی به ویژه در بیمارانی که با نارسایی‌های عضلانی مواجه هستند، همواره مورد توجه بوده است. با توجه به اینکه بیشترین میزان گلوکز جریان خون توسط عضلات اسکلتی جمع آوری می‌شود و از آن جا که اثرات دیابت و تمرینات ورزشی، به ویژه تمرینات مقاومتی بر فعال سازی مسیر IGF-1/PI3K در عضله نعلی افراد دیابتی تاکنون مشخص نشده است لذا پژوهش حاضر در نظر دارد تغییرات ایجاد شده در این فاکتورها در موش های صحرایی دیابتی به همراه تمرینات ورزشی مقاومتی در عضله نعلی را به طور مستقیم تحت تاثیر این نوع تمرین قرار می‌گیرد، بررسی نماید.

روش بررسی

روش شناسی پژوهش: موش‌ها به مدت دو هفته با محیط آزمایشگاه آشنا و سازگار شدند. مطالعه بر روی ۳۰ سر رت نر نژاد ویستار ۱۰ هفته‌ای به شیوه تصادفی در ۲ گروه دیابتی (کنترل، مقاومتی) قرار گرفتند. لازم به ذکر است در طی جلسات آشنایی و تمرینات در گروه‌های تجربی با افت آزمودنی‌ها مواجه شدیم و تصمیم گرفتیم گروه‌های ۷ تایی را برای انجام پروتکل در نظر بگیریم.

نگه داری و تغذیه رت‌های مورد مطالعه: کلیه رت‌های 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 سانتی‌گراد)، و رطوبتی در دامنه ۳۰ تا ۶۰ نگهداری شدند. از دستگاه تهویه هوا و از دماسنج و رطوبت‌سنج برای پایش تغییرات شبانه‌روزی دما و رطوبت استفاده شد. در سرتا سر دوره تحقیق رت‌ها توسط یک نفر نیز جابجا و دستکاری گردید.

شیوه القاء دیابت نوع ۲ (تزریق نیکوتین آمید + استرپتوزوتوسین): پس از تفکیک رت‌ها به گروه‌های دیابتی و سالم، دیابت نوع ۲ به شیوه تزریق درون صفاقی نیکوتین آمید و STZ در گروه‌های دیابتی القاء شد. به طوری‌که پس از یک شب ناشتایی (۱۲ ساعت)، جهت القای دیابت نوع ۲ از تزریق نیکوتین آمید و استرپتوزوتوسین استفاده گردید. ابتدا محلول نیکوتین آمید با دوز ۱۱۰ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم وزن موش، به صورت صفاقی تزریق شد؛ پس از ۱۵ دقیقه، محلول تازه تهیه شده STZ در بافر سیترات با PH=۴/۵ نیز به صورت داخل صفاقی با دوز ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم تزریق شد. گروه کنترل سالم فقط بافر سیترات با همان حجم دریافت کردند. یک هفته پس از القای دیابت، گلوکز خون ناشتا اندازه‌گیری و قند خون بالای ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای موش‌ها به دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد.

پروتکل تمرین مقاومتی

آشنایی با محیط و فعالیت ورزشی: گروه تمرین مقاومتی عبارتند از ۷ سر رت نر ویستار ۱۰ هفته‌ای که پس از آشنایی با محیط آزمایشگاه و القای دیابت نوع ۲، از هفته دوازدهم در یک دوره تمرینات مقاومتی شرکت نمودند. به طوری‌که برنامه تمرینی برای مدت ۸ هفته به تعداد ۵ جلسه در هفته در قالب هر جلسه ۱۰ نوبت بالا رفتن از نردبان پله‌ای به ارتفاع یک متر (شیب ۸۵ درجه، فاصله بین پله ها ۳ سانتی‌متر) با فواصل

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i11.11789]

استراحتی ۹۰ ثانیه‌ای و اعمال وزنه به قاعده دم موش اجرا شد. لازم به ذکر است که در ابتدای هر جلسه ۳ صعود بدون مقاومت روی نردبان جهت گرم‌کردن اجرا می‌شد. گروه کنترل دیابتی عبارت است از ۷ سر رت نر ویستار ۱۰ هفته‌ای که دیابت نوع ۲ به آنها القا می‌شود اما در برنامه تمرینی شرکت نداشته و در انتهای مطالعه همزمان با گروه تمرینات مقاومتی تشریح شدند (۳).

کشتار موش، نمونه‌گیری خون و استخراج بافت: ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (پس از یک شب ناشتایی حدود ۱۰ تا ۱۲ ساعت)، رت‌های مورد مطالعه در هر گروه به واسطه تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین ۱۰ درصد و با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و زایلوزین ۲ درصد و با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بیهوش شدند و به دنبال آن نمونه‌گیری خون از قلب و استخراج بافت عضله نعلی انجام گرفت. به طوری‌که قفسه سینه حیوان شکافته شده و برای اطمینان از کمترین آزار حیوان، نمونه خون به‌طور مستقیم از قبل حیوان گرفته شد. در ادامه عضله نعلی رت‌ها نمونه‌برداری شده و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های ۱/۸ حاوی مایع RNAlaterTM با نسبت ۲۰ درصد غوطه‌ور گردید و جهت انجام آزمایش‌های بعدی به آزمایشگاه انتقال داده شد. جهت جداسازی سرم، نمونه‌های خونی با ۱۰۰۰×g به مدت ۲ دقیقه سانتریفیوژ شدند. غلظت گلوکز به روش آنزیمی رنگ‌سنجی با فن‌آوری گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز شرکت پارس آزمون-تهران اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمون و برون آزمون گلوکز به ترتیب ۱/۷۴ و ۱/۱۹ درصد و حساسیت اندازه‌گیری ۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. برای اندازه‌گیری انسولین سرم از کیت آزمایشگاهی دیمدتیک ساخت کشور آلمان به روش الیزا استفاده گردید. ضریب تغییرات درون گروهی و برون گروهی و میزان حساسیت اندازه‌گیری انسولین به ترتیب ۲/۶ و ۲/۸۸ درصد و ۱/۷۶ (واحد بین‌المللی) بود. و جهت محاسبه میزان حساسیت به انسولین از فرمول زیر استفاده گردید .

$$QUICKI = 1/[\log(\text{fasting insulin, } \mu U/ml) + \log(\text{fasting glucose, mg/dl})]$$

طراحی، آماده‌سازی پرایمر جهت پروسه Real Time PCR

پرایمر Reverse در کیت وجود دارد. اما پرایمر Forward با ید طراحی شود. در واقع پرایمر Forward همان توالی بالغ میکرو RNA است، لیکن باید از لحاظ دمای ذوب (Tm) بررسی گردد به طوری‌که در صورت هماهنگ نبودن دمای ذوب آن با پرایمر Reverse، تغییراتی در ساختار آن داده شود. پس از طراحی پرایمر توسط متخصص ژنتیک، سفارش ساخت آن به شرکت پیشگام داده شد و متعاقب یک هفته آماده‌سازی شد. ضمن اینکه از ژن RNA-polymerz2 سلولی به عنوان ژن کنترل استفاده شد. جدول ۲-۱ الگوی پرایمرهای را نمایش می‌دهد.

جدول ۱-۱: پروتکل تمرین مقاومتی

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
وزن وزنه حمل شده (درصدی از وزن بدن)	۳۰	۴۰	۵۰	۶۰	۸۰	۸۰	۱۰۰	۱۰۰
استراحت بین تکرار ها (ثانیه)	۹۰	۹۰	۹۰	۹۰	۹۰	۹۰	۹۰	۹۰۰

جدول۲-۱: الگوی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

Genes	Primer sequence	Product size	T m	Gene Bank
IGF1	For: TGCTAAATCTCACTGTCGCTGC			
	Rev: TGGGAGATGTTAGAGCAAAGTCAC	159 bp	60	NM_001191052.1
PI3K	For: ACTGAGATGGAGACACGGAAC			NM_001191052.1
	Rev: GCATCCAAGGGTCCAGTTAGTG	159 bp	60	
RNA	For: ACTTTGATGACGTGGAGGAGGAC			
PolymraseII	Rev: GTTGGCCTGCGGTCGTTC	164 bp	60	XM_008759265.1

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i11.11789]

استخراج RNA: RNA توسط کیت Rneasy protect mini kit (QIAGEN) از بافت عضله نعلی مطابق با دستورالعمل شرکت استخراج شد. به طوری‌که ۲۰ میلی‌گرم از بافت را با استفاده از اسکالپر خرد نموده و وارد میکروتیوپ می‌کنیم و سپس RNA با استفاده از کیت RNeasy Protect مطابق با دستورالعمل شرکت سازنده آلمانی استخراج شد. جهت کمی‌سازی بیان mRNA، از روش ΔΔCT مقایسه‌ای استفاده گردید.

تجزیه و تحلیل آماری

از آزمون کوموگروف اسمیرنوف جهت اطمینان از توزیع نرمال داده‌ها استفاده گردید. برای توصیف داده و رسم نمودارها از آمار توصیفی استفاده شد. برای مقایسه متغیرها بین گروه‌های دیابتی (کنترل، مقاومتی) از آزمون تی مستقل استفاده شد. سطح معنی‌دار نیز ٪۵ = α در نظر گرفته شد. کلیه بررسی‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار version 16 SPSS انجام گرفت.

ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی تهران تایید شده است (کد اخلاق IR.SSRC.REC.1398.047)

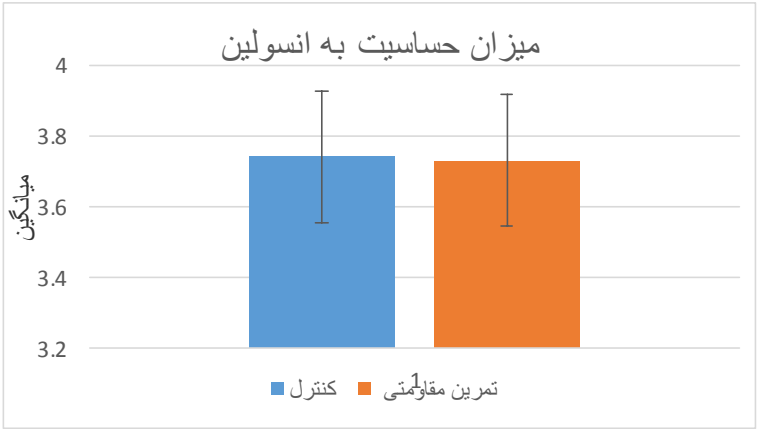
نتایج

تغییرات وزن موش‌های صحرایی در جدول ۱ گزارش شده است. وزن موش‌های صحرایی در انتهای مطالعه در مقایسه با وزن آن‌ها در ابتدای مطالعه افزایش داشت (p≤/001). (در حالی که این افزایش در گروه کنترل نسبت به گروه تمرین بیشتر بود (p≤/001).

جدول ۱: میانگین و انحراف استاندارد وزن گروه‌ها

گروه	وزن اولیه (گرم)	وزن نهایی (گرم)	درصد تغییر
کنترل(n=7)	۲۳۰/۴±۲/۸۲	۲۹۲/۲±۸/۰۵	٪ ۲۷
تمرین (n=7)	۲۳۱/۷±۳/۸۶	۲۶۱/۷±۷/۲۲	٪۱۳

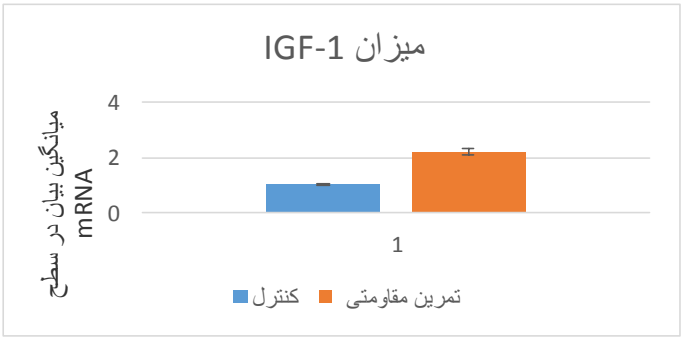
داده‌ها به صورت میانگین و انحراف استاندارد (M±SD) است



شکل ۱: (میزان حساسیت به انسولین در گروه کنترل و تمرین مقاومتی)

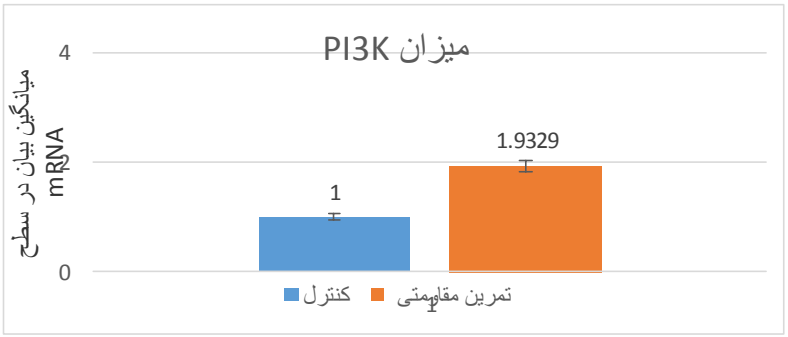
میزان حساسیت انسولین سرم در موش های دیابتی گروه تمرین نسبت به موش های دیابتی گروه کنترل(P=0/778)، تفاوت معنی داری نداشت (شکل۱)

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]
[DOI: 10.18502/ssu.v30i11.11789]



شکل ۲: میزان تغییرات IGF-1

بیان IGF-1 درعضله دو قلو موش های دیابتی گروه تمرین مقاومتی در مقایسه با موش های دیابتی گروه کنترل افزایش معناداری داشت (P=0/001). میزان تغییرات بیان IGF-1 در گروه تمرین بیش از ۲ برابر افزایش داشت (شکل ۲)



شکل ۳: میزان تغییرات PI3K

همچنین بیان PI3K در عضله دو قلو موش‌های دیابتی گروه تمرین مقاومتی در مقایسه با موش‌های دیابتی گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت (P=0/011). میزان تغییرات در گروه تمرین نزدیک به دو برابر افزایش داشت (شکل ۳)

بحث

در این مطالعه تغییرات بیان ژن IGF-1 و PI3K و حساسیت به انسولین در عضله دو قلوی موش‌های دیابتی نوع ۲ پس از هشت هفته تمرینات مقاومتی بررسی شد. یافته های اصلی ، افزایش ۲ برابری بیان ژن IGF-1 و PI3K را مشاهده گردید و همچنین میزان حساسیت به انسولین سرم موش‌های دیابتی تفاوت معنی‌داری نداشت و وزن موش‌های دیابتی در هر دو گروه افزایش داشت که این افزایش در گروه کنترل نسبت به تمرین بیشتر بود. مطالعات گوناگون تاثیر انواع فعالیت‌های ورزشی بر IGF-1 را بررسی کرده‌اند. با وجود این، مطالعات اندکی تاثیر تمرینات مقاومتی بر مسیر IGF-1 و PI3K بر روی موش‌های دیابتی نوع ۲ بررسی شده است که این موضوع مقایسه این پژوهش با پژوهش‌های دیگر را دشوار می‌کند. به نظر می‌رسد این یافته‌ها همسو با نتایج کافی و همکاران که گزارش کردند، پس از تمرین مقاومتی سنگین IGF-1 افزایش می‌یابد (۴). و با تحقیق ایلیاکیم و همکاران که ۵ روز تمرین بر روی تردمیل درهفته افزایش قابل‌توجهی در بیان ژن و سطوح پروتئینی IGF-1 در اندام تحتانی رت‌های ماده صورت گرفت (۴). و همچنین با تحقیق زانناتو و همکارانشان که نشان داده شد که افزایش مرتبط با کار عضلانی در IGF-1– mRna در هیپوفیز کتوموی موش‌ها رخ داده است (۴). و با تحقیق آدام وآنایبالاینی و شیچنگ کائو که در تحقیقی تأثیر ورزش بر علائم AMPK و اجزای پایدار آن به PI3K در موش صحرایی با دیابت نوع ۲ ورزش مزمن و حاد، علائم AMPK عضله اسکلتی را بهبود می‌بخشد و PIK3 را در موش‌های صحرایی با دیابت ناشی از HFD-plus STZ تقویت می‌کند همخوانی دارد

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]
[DOI: 10.18502/ssu.v30i11.11789]

(۴،۵،۶) ولی با نتایج بورست، که در تحقیقی تاثیر تمرینات مقاومتی در فاکتور رشد انسولین (IGF-1) پرداختند که نتیجه گرفتند که افزایش در قدرت و استقامت ناشی از تمرینات مقاومتی منجر به افزایش IGF-1، IGFBP و تستوسترون نمی‌شود (۷) که با یافته‌های ما همسو نیست. دیابت نوع ۲ دارای التهاب سیستمیک و کم درجه‌ای است که حساسیت انسولین را کاهش می‌دهد و سیگنالینگ آتروفیک عضله را تنظیم می‌کند. مقاومت به انسولین ناشی از التهاب، سنتز پروتئین را از طریق مسیر PI3K-Akt کاهش می‌دهد و سیستم ubiquitin-proteasome را با استفاده از پروتئین‌های خانواده FoxO و الیوپاتین های E3 پایین خود تنظیم می‌کند (۳). بعضی از تاثیرات میتوژنی انسولین ممکن است از طریق تعامل با گیرنده‌های IGF-1 ایجاد شود، به طوری‌که پرانسولینی، سنتز و فعالیت IGF-1را افزایش می‌دهد (۴،۵). مطالعات انسانی و حیوانی نشان داده است که جهش ژن IGF-1 موجب حالت مقاومت به انسولین می‌شود و این حالت با درمان توسط IGF-1 بهبود می‌یابد. هم‌چنین مطالعه روی افراد ۴۵-۶۵ ساله نشان داد که پایین بودن IGF-1 تام، با افزایش خطر اختلال در تحمل گلوکز و دیابت، همراه است (۸). نتایج مطالعه مکنزی و همکاران (۲۰۱۱) نیز حاکی از آن است که فعالیت بدنی تاثیر فزاینده‌ای بر حساسیت انسولینی بیماران دیابتی نوع ۲ دارد (۶). آنوپ و همکاران (۲۰۰۸) در تحقیقی بر تاثیر ۳ ماه تمرینات مقاومتی با شدت متوسط منجر به بهبود قابل توجهی در حساسیت به انسولین در مردان دیابت نوع ۲ گردید که با یافته‌های ما همسو نیست (۹). و همچنین تغییرات جزیی در حساسیت به انسولین در مردان (۶۰-۸۰ ساله) پس از یک دوره تمرین ترکیبی و کاهش وزن گزارش کردند (۷). اختلاف نظر در یافته‌های مختلف ممکن است به دلیل مداخله متغییر و اغلب ناکافی و استفاده از روش‌های مختلف برای اندازه‌گیری حساسیت به انسولین باشد. شیوع بیشتر سرطان و مرگ و میر در افراد دارای دیابت نوع دوم یا اختلال در تحمل گلوکز گزارش شده است. انسولین با تحریک تکثیر سلول یا مهار آپوپتوزیس، تنظیم سنتز و موجودیت بیولوژیکی هورمون‌های استروئیدی جنسی و مهار سنتز کبدی گلوبولین متصل به هورمون جنسی (SHBG) رشد تومور را افزایش می‌دهد. بعضی از تاثیرات میتوژنی انسولین ممکن است از طریق تعامل با گیرنده‌های IGF-1 ایجاد شود، به طوریکه پرانسولینی، سنتز و فعالیت IGF-1 را افزایش می دهد (۴،۱۰) شواهد زیادی از نقش محور IGF در حفظ هموستاز طبیعی گلوکز حمایت می‌کنند (۴). از طرفی انسولین به گیرنده‌های انسولین روی سارکولما در عضله اسکلتی متصل می‌شود و فعالیت گیرنده تیروزین کینازی انسولین را افزایش می‌دهد و سوبستراهای گیرنده انسولین (IRS-1) را فسفوریله می‌کند. فسفوریلاسیون تیروزینی IRS-1 باعث درگیر شدن زیر مجموعه تنظیمی p85 مربوط به PI3K می‌گردد و زیرگروه کاتالیتیکی p110 را فعال می‌کند که باعث افزایش فسفواینوسیتیدهایی مثل فسفاتیدیل اینوزیتول ۳،۴،۵-تری‌فسفات می‌گردد که این منجر به فعال‌سازی پروتئین کیناز وابسته به فسفواینوزیتید و پروتئین پایین دستی PKB (Akt) ویا پروتئین PKC شود. فسفوریلاسیون سوبسترای Akt ۱۶۰ (AS160) که یک دومین فعال‌کننده GTPase دارد (Rab4)، باعث تسهیل انتقال GLUT4 به سارکولما برای انتقال گلوکز به درون سلول می‌شود. بنابراین، حفظ پاسخ‌های مناسب در مسیر IRS-PI3K-Akt برای متابولیسم گلوکز به واسطه انسولین در عضله اسکلتی حیاتی است (۴). بنابراین، این احتمال وجود دارد که افزایش ناشی از اجرای تمرینات مقاومتی، ریشه در آثار آن بافت عضلانی و هیپرتروفی آن داشته باشد. در پژوهش حاضر، پس از تمرین ورزشی وزن موش‌های دیابتی در هر دو گروه کنترل و تمرین افزایش داشته است، که به احتمال زیاد، دلیل تغییر ترکیب بدن در گروه تمرین، می‌تواند به کاهش چربی و افزایش وزن عضله آن‌ها اضافه شده است، با وجود این، از آنجایی‌که در پژوهش حاضر وزن عضله و ابعاد سلول‌های عضلانی به لحاظ مورفولوژی سنجیده نشده است، و از آنجایی که عوامل هیپر تروفی زیاد هستند نمی‌توان گفت تنها افزایش در IGF-1 و PI3K باعث افزایش وزن موش‌ها گردیده است که از محدودیت‌های این

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i11.11789]

پژوهش به شمار می‌رود. در تحقیقی نشان می‌دهد که تنظیم غیر طبیعی از مسیر PI3K/AKT ممکن است یکی از عوامل متعددی است که باعث اختلال در عملکرد عروق دردیابت می‌شود. مسیر PI3K که پروتئین کیناز AKT را فعال می‌کند، تولید نیتریک اکساید را افزایش می‌دهد. مطالعات متعدد نشان می‌دهد که در دیابت ناسازگاری نسبی انسولین و هیپر گلیسمی با هم به کاهش فعالیت در مسیرهای گیرنده انسولین IRS/PI3K/AKT منجر به اختلال در هر دو عملکرد اندوتلیال و تولید نیتریک اکساید منجر می‌شود (۴). نشان داده شده است که افراد تمرین کرده مقاومتی دارای غلظت بیشترIGF-1 نسبت به افراد تمرین نکرده بودند. مطالعات کوتاه مدت افزایشی در مقدار IGF-1 استراحتی زنان نشان دادند. مارکس و همکاران (۲۰۰۱) به دنبال ۶ ماه تمرین مقاومتی افزایش معناداری را در مقدار IGF-1 در افرادی‌که قبلاً غیرفعال بودند مشاهده کردند (۴). در تحقیق دیگر نشان داده شد که ۲۵ هفته تمرین مقاومتی منجر به افزایش ۲۵ درصدی در IGF-1 گردش خون شد (۸). بر اساس مطالعات انجام شده فعالیت‌های بدنی هوازی با فعال‌کردن مسیر AMPK و افزایش جذب گلوکز بر کنترل دیابت موثر هستند و فعالیت‌های قدرتی با فعال‌کردن مسیر PI3K و به دنبال آن AKt و mTOR سبب افزایش جذب و مصرف گلوکز می‌شود. این بهبودها در کنترل قند خون معمولاً به کاهش تجویز و مصرف داروها منجر می‌گردد (۱۱). این یافته‌ها به لحاظ بالینی بسیار با ارزش است، زیرا در عضلات اسکلتی بیماران مبتلا به دیابت نوع دوم، فسفوریلاسیون تیروزین IRS-۱ و فعالیت PI3K کاهش می‌یابد. بنابراین، اگر فعالیت ورزشی در افزایش غلظت آدیپونکتین پلاسما و بافت اثربخش باشد، موجب بهبود حساسیت انسولینی می‌شود و نه تنها به عنوان روش درمانی بلکه به عنوان راهبرد مناسب و مقرون به صرفه در پشیگیری از ابتلا به دیابت نوع ۲ اهمیت دارد (۴). نشان داده شده که در طی تمرینات مقاومتی همراه با کراتین مونوهیدرات افزایش اندازه عضلات و عملکرد عضلات را از طریق افزایش فعال‌سازی سنتز پروتئین عضلانی از طریق مسیر IGF1-IRS1-PI3K-AKT-mTOR مشاهده می‌شود و برعکس، رژیم غذایی پرچرب باعث کاهش اندازه عضلانی و عملکرد با مهار بیان همان مسیر IGF1-IRS1-PI3K-AKT-mTOR می‌شود (۴).

نتیجه‌گیری

در مجموع با توجه به یافته‌های پژوهش حاضر ، اجرای هشت هفته تمرینات مقاومتی می‌تواند محرک قوی بر بیان ژن IGF-1 و PI3K و عدم تغییر در حساسیت به انسولین در عضله دو قلوی موش‌های دیابتی نوع ۲شود. یافته‌های اصلی، افزایش ۲ برابری بیان ژن IGF-1 و PI3K را مشاهده گردید و هم‌چنین میزان حساسیت به انسولین سرم موش‌های دیابتی تفاوت معنی‌داری نداشت. به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی مقاومتی با توجه به اثرات هایپروتروفیک خود برای حفظ توده عضلانی به‌ویژه در بیماران دیابتی که با نارسایی‌های عضلانی مواجه هستند، همواره مورد توجه می‌باشد و با توجه به اینکه بیشترین میزان گلوکز جریان خون توسط عضلات اسکلتی جمع آوری می‌شود، تمرینات مقاومتی در کنار تغذیه مناسب و داروها می‌تواند در کنترل و بهبود این بیماری موثر باشد.

سپاس‌گزاری

مقاله حاضر بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان بررسی تاثیر تمرینات ورزشی مقاومتی بر محور PI3K / IGF-1 در عضله اسکلتی وحساسیت انسولین در موش های صحرایی دیابتی نوع ۲ در مقطع دکتری تخصصی در سال ۱۳۹۷ می‌باشد که با حمایت دانشگاه تهران جنوب اجرا گردید. بدین وسیله از نویسندگان وهمکاران این مقاله کمال تقدیر و تشکر را دارم.

حامی مالی: ندارد.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i11.11789]

References:

1- Perry BD, Caldow MK, Brennan-Speranza TC, Sbaraglia M, Jerums G, Garnham A, et al. ***Muscle atrophy in patients with Type 2 Diabetes Mellitus: roles of inflammatory pathways, Physical Activity and Exercise.*** Exerc Immunol Rev 2016; 22: 94-109.

2- Chen GQ, Mou CY, Yang YQ, Wang S, Zhao ZW JLs. ***Exercise Training Has Beneficial Anti-Atrophy Effects by Inhibiting Oxidative Stress-Induced Murf1 Upregulation in Rats with Diabetes***. Life Sci 2011; 89(1-2): 44-9 .

3- Barbé C, Kalista S, Loumaye A, Ritvos O, Lause P, Ferracin B, et al. ***Role of IGF-I in Follistatin-Induced Skeletal Muscle Hypertrophy.*** Am J Physiol Endocrinol Metab 2015; 309(6): E557-E67.

4- Matheny Jr RW, Carrigan CT, Abdalla MN, Geddis AV, Leandry LA, Aguilar CA, et al. ***RNA Transcript Expression of IGF-I/PI3K Pathway Components in Regenerating Skeletal Muscle is Sensitive to Initial Injury Intensity***. Growth Horm IGF Res 2017; 32: 14-21.

5- Hammers DW, Merritt EK, Matheny W, Adamo ML, Walters TJ, Estep JS, et al. ***Functional Deficits and Insulin-Like Growth Factor-I Gene Expression Following Tourniquet-Induced Injury of Skeletal Muscle in Young and Old Rats.*** J Appl Physiol 2008; 105(4): 1274-81.

6- Jones JI, Clemmons DR. ***Insulin-Like Growth Factors and their Binding Proteins: Biological*** actions 1995; 16(1): 3-34 .

7- Ramezani N, Gaiini A, CHoobineh S, Kordi M, Baesi K. ***The Effect of Resistance Training on Serum Levels of RBP-4 and Insulin Resistance Index in Type 2 Diabetic Male Rats***. JNKUMS 2017; ۹(2): 147-57.

8- Pesta DH, Goncalves RL, Madiraju AK, Strasser B, Sparks LM. ***Resistance Training to Improve Type 2 Diabetes: Working Toward a Prescription for the Future***. Nutr Metabol 2017; 14(1): 24.

9- Barbé C, Kalista S, Loumaye A, Ritvos O, Lause P, Ferracin B***. Metabolism. Role of IGF-I in Follistatin-Induced Skeletal Muscle Hypertrophy***. Am J Physiol Endocrinol Metab 2015; 309(6): E557-E67.

10- Misra A, Alappan NK, Vikram NK, Goel K, Gupta N, Mittal K. ***Effect of Supervised Progressive Resistance Exercise Training Protocol on Insulin Sensitivity, Glycemia, Lipids and Body Composition in Asian Indians with Type 2 Diabetes***. Diabetes Care 2008; 31(7): 1282-7.

11- Schoenfeld BJ. ***The Mechanisms of Muscle Hypertrophy and their Application to Resistance Training.*** J Strength Cond Res 2010; 24(10): 2857-72.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i11.11789]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 30| Nov 11 | Feb 2023
Received: 13 Apr 2019
Accepted: 23 Jul 2019

Investigating the effect of Resistance Training on the Axis / IGF-1 PI3K in Skeletal Muscle and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetic Rats

Mahdi Nadi[*1], Abdolali Banaifar[1], Sajjad Arshadi[1], Mojtaba Eizadi[2]

Original Article

Introduction: IGF-1 is a polypeptide hormone that plays a vital role in the development and regeneration of skeletal muscles.

IGF-1 activates anabolic pathways such as PI3K and IRS-1/2 to activate a series of intracellular anabolic signals. The purpose of this study was to investigate the effect of 8 weeks resistance training on IGF1, PI3K and insulin sensitivity in neural muscle in type 2 diabetic rats.

Methods: In this experimental study, 14 male Wistar mice aged 8 to 10 weeks and induction of type 2 diabetes (type 2 diabetes was induced by intraperitoneal injection of nicotinamide and STZ in diabetic groups) and were divided into two groups of resistance training and control groups. The mice in the control group did not exercise during the study, while the resistance group performed 8 weeks of training for 5 sessions per week. Resistance exercises in each session were performed in the form of 10 repetitions with 90-second rest intervals in the form of climbing a 26-step ladder to a height of one meter with a vertical slope of 85%, and weight was applied to the base of the rat's tail. 48 hours after the last training session, blood samples were taken from the heart and neural muscle tissue was extracted. Real Time-PCR method was used to determine the genes and one-way ANOVA test was used to compare the variables. All statistical studies were done using SPSS version 16 software.

Results: The results of this study showed that expression of IGF-1 and PI3K in the duodenal axis of diabetic rats in resistance training group was significantly higher than that of the control group (P = 0.001) (P = 0.11). Serum insulin sensitivity in diabetic rats was not significantly different in diabetic rats compared to the diabetic rats (P=0.778).

Conclusion: It seems that eight weeks of resistance training can be a strong stimulus on IGF-1 and PI3K gene expression and no change in insulin sensitivity in neural muscle in type 2 diabetic rats.

Keywords: Resistance exercises, IGF-1, PI3K, Neural muscle, Type 2 diabetes.

Citation: Nadi M, Banaifar A, Arshadi S, Eizadi M. **Investigating the Effect of Resistance Training on the Axis / IGF-1 PI3K in Skeletal Muscle and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetic Rats.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2023; 30(11): 6126-35.

[1]Department of Sports Physiology, Islamic Azad University, South Tehran Branch, Tehran, Iran.

[2]Department of Sports Physiology, Islamic Azad University, Saveh Branch, Saveh, Iran.

***Corresponding author: Tel:** 09133731507**, email:** mahdinadi61@gmail.com

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i11.11789]