



Research Article

Comparison the Effect of HIIT and Resistance Training on Brain Tissue Gene Expression of AKT2 in Obese Wistar Rats

Hamid Moghavemi¹ , Sadegh Abbasian^{2,*} , Mohammad Ali Sardar³

¹ PhD Student of Exercise Physiology, Faculty of Sports Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

² Department of Physical Education, Farhangian University, P.O. Box 14665-889, Tehran, Iran

³ Department of General Courses, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

* **Corresponding author:** Sadegh Abbasian, Department of Physical Education, Farhangian University, P.O. Box 14665-889, Tehran, Iran. Email: s.abbasian@cfu.ac.ir

DOI: 10.61186/jams.?????

How to Cite this Article:

Moghavemi H, Abbasian S, Sardar MA. Comparison the Effect of HIIT and Resistance Training on Brain Tissue Gene Expression of AKT2 in Obese Wistar Rats. *J Arak Uni Med Sci.* 2025;27(5): 247-54. DOI: 10.61186/?????

Received: 05.08.2024

Accepted: 21.10.2024

Keywords:

AKT2 gene expression;
HIIT;
Resistance training;
Insulin resistance;
Obesity

© 2024 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: Reducing physical activity as well as consuming more calories than the body needs increases obesity and its related disorders, such as metabolic syndrome. Therefore, this study aimed to determine the effect of eight weeks of high-intensity interval training (HIIT) and resistance training (RT) on brain tissue gene expression of AKT2 and insulin resistance in obese Wistar rats.

Methods: 30 male rats weighing 160 to 185 grams were fed a high-fat diet for 12 weeks. After the approval of the obesity protocol of increasing the weight of the rats, which to be more than 300 grams, the rats were divided into three groups, including the control group (n = 10), HIIT group (n = 10), as well as RT group (n = 10). Until the end, the rats continued to eat a high-fat diet. HIIT was performed for eight weeks and five sessions per week, with an intensity of 80 to 95% of maximum oxygen consumption on a treadmill. Moreover, RT was performed with an intensity of 40-60% of a maximum repetition on the ladder. After eight weeks of training interventions, the expression level of the AKT2 gene in brain tissue was measured by the real-time PCR method.

Results: The results of the present study demonstrated a significant increase in AKT2 gene expression of HIIT and RT groups compared to the control group ($P < 0.05$). Furthermore, the results illustrated that the insulin resistance of rats in both training groups was significantly reduced ($P < 0.05$).

Conclusions: According to the findings of the present research, it could be concluded that HIIT, as well as RT interventions, probably causes an increase in AKT2 gene expression and could be effective in reducing insulin resistance and improving glucose profile.

مقایسه اثر تمرینات تناوبی شدید و مقاومتی بر بیان ژن AKT2 بافت مغزی در رت‌های چاق و یستار

حمید مقومی^۱، صادق عباسیان^{۲*}، محمدعلی سردار^۳

^۱ دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

^۲ گروه آموزش تربیت بدنی، دانشگاه فرهنگیان، صندوق پستی ۸۸۹-۱۴۶۶۵، تهران، ایران

^۳ دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

* نویسنده مسئول: صادق عباسیان، گروه آموزش تربیت بدنی، دانشگاه فرهنگیان، صندوق پستی ۸۸۹-۱۴۶۶۵ تهران، ایران.

ایمیل: s.abbasian@cfu.ac.ir

DOI: 10.61186/jams.?????

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۵/۱۵	چکیده
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۷/۳۰	مقدمه: کاهش فعالیت بدنی و دریافت کالری بیش از نیاز بدن، باعث افزایش چاقی و اختلالات مرتبط با آن نظیر سندرم متابولیک می‌شود. لذا، هدف از مطالعه حاضر، تعیین اثر هشت هفته تمرینات تناوبی شدید و مقاومتی بر AKT2 بافت مغزی و مقاومت انسولینی در رت‌های چاق و یستار بود.
واژگان کلیدی: بیان ژن AKT2، تمرین تناوبی شدید؛ تمرین مقاومتی؛ چاقی؛ مقاومت به انسولین	روش کار: ۳۰ رت نر با میانگین وزنی ۱۶۰ تا ۱۸۵ گرم، به مدت ۱۲ هفته تحت رژیم غذایی پرچرب قرار گرفتند. پس از تأیید پروتکل چاقی مبنی بر افزایش وزن رت‌ها به بیش از ۳۰۰ گرم، رت‌ها به سه گروه شاهد (۱۰ سر)، تمرین تناوبی شدید (۱۰ سر) و تمرین مقاومتی (۱۰ سر) تقسیم شدند و تا انتهای مداخله تمرینی، استفاده از رژیم غذایی پرچرب را ادامه دادند. تمرینات تناوبی شدید به مدت هشت هفته و پنج جلسه در هفته، با شدت ۸۰ تا ۹۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه روی تردمیل انجام شد. همچنین تمرین مقاومتی با ۴۰ تا ۶۰ درصد یک تکرار بیشینه بر روی نردبان انجام شد. پس از هشت هفته مداخله تمرینی، میزان بیان ژن AKT2 در بافت مغز به روش Real Time-PCR اندازه‌گیری شد.
تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.	یافته‌ها: نتایج تحقیق حاضر بیانگر افزایش معنی‌دار بیان ژن AKT2 در دو گروه تمرین تناوبی شدید و مقاومتی نسبت به گروه شاهد بود ($P < 0/05$). همچنین، نتایج نشان داد که مقاومت انسولینی رت‌های چاق در هر دو گروه تمرین تناوبی شدید و مقاومتی نسبت به گروه شاهد به طور معنی‌داری کاهش یافت ($P < 0/05$).
	نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌های تحقیق حاضر می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که احتمالاً تمرینات تناوبی شدید و مقاومتی باعث افزایش در بیان ژن AKT2 شده و احتمالاً در کاهش مقاومت انسولینی و بهبود پروفایل گلوکز می‌تواند مؤثر باشد.
	ارجاع: مقومی حمید، عباسیان صادق، سردار محمدعلی. مقایسه اثر تمرینات تناوبی شدید و مقاومتی بر بیان ژن AKT2 بافت مغزی در رت‌های چاق و یستار. مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک ۱۴۰۳؛ ۲۷ (۵): ۲۴۷-۲۵۴.

مقدمه

حساسیت انسولین، سوخت و ساز چربی و انرژی است. چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب و حتی ژنتیکی، احتمالاً به دلیل تغییرات در مواد مغذی، تنظیم Akt را به خطر می‌اندازد (۳). AKT یک پروتئین کیناز سرین/ترونین است که به عنوان پروتئین کیناز B (PKB) نیز شناخته می‌شود (۴، ۵). در این راستا، مطالعات نشان داده‌اند که در بین ایزوفرم‌های پروتئین کیناز B نظیر PKBa/AKT1، PKBb/AKT2 و PKBc/AKT3، AKT2 یک مولکول سیگنالی دهی مهم در مسیر سیگنال دهی انسولین است (۶). با توجه به اینکه سه ایزوفرم AKT همگی به شدت در مغز بیان می‌شوند، درک جامع از نقش‌های فیزیولوژیکی متمایز هر ایزوفرم در زمینه رشد و عملکرد مغز ضروری است (۷، ۸).

چاقی به عنوان یک مشکل عمده جهانی در نتیجه بی‌حرکی و دریافت کالری بیش از نیاز بدن ایجاد می‌شود که احتمالاً با اختلالات متابولیکی نظیر مقاومت به انسولین همراه است (۱). حفظ غلظت گلوکز خون برای عملکرد مغزی بسیار مهم است زیرا گلوکز منبع اصلی انرژی این بافت است. علیرغم توانایی مغز در خصوص جذب گلوکز مستقل از انسولین، گزارش شده است که گیرنده‌های انسولینی در نواحی مغزی مرتبط با تنظیم غذایی بیان می‌شوند (۲). در میان مسیرهای سیگنال دهی مختلف در تنظیم سوخت و ساز چربی و حساسیت به انسولین، پروتئین کیناز B (Protein Kinase B) AKT یکی از عوامل مؤثر بر مسیر سیگنال دهی

نتیجه‌گیری قطعی در خصوص اثرات تمرینات مقاومتی و تناوبی شدید بر مکانیسم‌های مغزی وابسته به مقاومت انسولینی بدست آید. لذا، هدف از مطالعه حاضر، تعیین اثر هشت هفته تمرینات تناوبی شدید و مقاومتی بر AKT2 بافت مغزی و مقاومت انسولینی در رت‌های چاق و یستار بود.

روش کار

پژوهش حاضر از نوع پژوهش‌های بنیادی و تجربی است. این پژوهش بر روی ۳۰ سر رت صحرایی نر و یستار انجام شد. رت‌های مورد مطالعه از آزمایشگاه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی مشهد خریداری شدند. معیارهای ورود به تحقیق شامل سلامتی کامل رت‌ها، سن شش هفته در ابتدای تحقیق و دامنه وزنی ۱۶۰ تا ۱۸۵ گرمی رت‌ها بود. برای نگهداری رت‌های صحرایی از قفس‌هایی با جنس پلی‌کربنات شفاف با قابلیت اتوکلاو استفاده شد. دمای مطلوب محل نگهداری حیوانات بین ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی حدود ۵۵ تا ۶۵ درصد بود. چرخه روشنایی نیز هر ۱۲ ساعت یکبار به طور دقیق توسط تنظیم‌کننده الکترونیکی نور در سالن نگهداری حیوانات آزمایشگاهی، رعایت شد. دسترسی رت‌ها به غذا به صورت نامحدود بود و آب در بطری‌های ۵۰۰ میلی‌لیتری در در تمامی قفس‌ها وجود داشت. رت‌ها به مدت ۱۲ هفته با غذای پرچرب حاوی ۶۰ درصد انرژی دریافتی از چربی حیوانی، ۲۰ درصد کربوهیدرات و ۲۰ درصد پروتئین تغذیه شدند. در انتهای ۱۲ هفته، پس از تأیید پروتکل چاقی مبنی بر افزایش وزن رت‌ها به بیش از ۳۰۰ گرم، رت‌ها به صورت تصادفی به سه گروه شاهد (۱۰ سر)، تمرین تناوبی شدید (۱۰ سر) و تمرین مقاومتی (۱۰ سر) تقسیم شدند و تا انتهای تحقیق، رژیم پرچرب را ادامه دادند. رت‌های گروه شاهد از ابتدا تا انتهای پژوهش تحت هیچ مداخله ورزشی قرار نگرفتند. این مطالعه با کد اخلاق IR.MUMS.MEDICAL.REC.1397.063 به تصویب کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشکده علوم پزشکی مشهد رسید. لازم به ذکر است در کلیه مراحل تحقیق، اصول بیانیه هلسینکی و اخلاق در پژوهش، رعایت شد.

پروتکل تمرین تناوبی شدید: جهت آشناسازی با اجرای تمرین تناوبی شدید، این گروه تمرینی در هفته اول به مدت ۵ روز و ۱۰ تا ۳۰ دقیقه در روز، با سرعت ۱۰ تا ۱۵ متر بر دقیقه، به تمرین پرداختند. پس از یک مرحله آشناسازی، حداکثر اکسیژن مصرفی رت‌ها اندازه‌گیری شد (۲۵).

پروتکل اندازه‌گیری حداکثر اکسیژن مصرفی در رت‌ها به این صورت بود که پس از گرم کردن، آزمون حداکثر اکسیژن مصرفی با دوییدن رت‌ها با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه شروع شد و سپس هر ۳ دقیقه، سرعت نوارگردان به میزان ۵ متر بر دقیقه افزایش یافت. این افزایش سرعت تا زمانی ادامه داشت که حیوانات دیگر قادر به دوییدن نباشند (به مدت ۱۰ تا ۱۵ ثانیه واماندگی). سپس، با توجه به پروتکل ورزشی و درصدی از حداکثر اکسیژن مصرفی، تمامی رت‌های گروه‌های تمرینی به اجرای ۵ جلسه تمرین در هفته و به مدت ۴۰ دقیقه پرداختند. ابتدای هفته اول، ابتدای هفته پنجم و انتهای هفته هشتم، آزمون سنجش حداکثر اکسیژن مصرفی انجام شد و در ادامه، سرعت تمرینی جدیدی برای هفته بعد، در نظر گرفته شد. پروتکل تمرین تناوبی شامل هشت دقیقه گرم کردن با

در سال‌های اخیر در مورد چگونگی تنظیم متابولیسم گلوکز توسط سه ایزوفرم AKT اختلاف نظر وجود داشته است (۹). AKT2 به عنوان ایزوفرم غالب تنظیم‌کننده متابولیسم گلوکز در تمام بافت‌های متابولیکی ظاهر شده است (۱۰-۱۳).

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که هر سه ایزوفرم AKT در مغز بیان می‌شوند اما اطلاعات محدودی در مورد ایزوفرم‌های AKT در تنظیم سیگنال‌دهی و مقاومت انسولینی در بافت مغزی وجود دارد (۸، ۱۴). همچنین، فعال‌سازی ایزوفرم‌های AKT پس از تحریک توسط انسولین در مغز نیز مورد مطالعه قرار گرفته است (۱۵). به طوری که برای اولین بار یک مطالعه گزارش کرده است که در مغز، همه ایزوفرم‌های AKT در جذب گلوکز بافت مغزی نقش دارند و به نظر می‌رسد که AKT2 بافت مغزی بیشترین نقش را دارد. همچنین بیان بیش از حد AKT2 بافت مغزی باعث افزایش جذب گلوکز در شرایط مقاومت انسولینی شد (۱۶). به علاوه، بافت مغز در رت‌های چاق ناشی از رژیم غذایی پرچرب نیز مورد مطالعه قرار گرفت که نتایج نشان داد هیپرانسولینمی و مقاومت انسولینی منجر به تحت تأثیر قرار گرفتن تمام ایزوفرم‌های AKT شد، به طوری که هیچ یک از ایزوفرم‌ها به غشا پلاسمایی منتقل نشدند (۱۶).

در خصوص استراتژی‌های جدید مدیریت چاقی، تغییر در سبک زندگی (رژیم غذایی متعادل و انجام فعالیت ورزشی) می‌تواند گزینه مناسبی در جهت کنترل وزن و اختلالات متابولیکی مرتبط باشد (۱۷). انجام فعالیت‌های ورزشی عمدتاً به دلیل اثرات مفید بر کنترل گلوکز پیشنهاد شده که همچنین، باعث بهبود عملکرد انسولین و مسیرهای سیگنال‌دهی انسولینی می‌شود (۱۸). در این راستا، نشان داده شده است که تمرینات ورزشی می‌تواند باعث بهبود حساسیت انسولینی و مقاومت انسولینی در بافت مغزی افراد دارای اضافه وزن و چاقی شود (۱۹، ۲۰) که نقش مسیر سیگنال‌دهی مغزی AKT در خصوص دستاوردهای تمرینی حائز اهمیت است (۱۹).

در سال‌های اخیر تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) به عنوان یک روش تمرینی نوین شناخته شده است که می‌تواند نتایج مشابهی یا حتی بهتری در مقایسه با تمرینات تداومی داشته باشد (۲۱). HIIT به عنوان یک مداخله تمرینی مناسب با صرف حداقل زمان نسبت به تمرینات هوازی مطرح شده است. به علاوه، نشان داده شده که HIIT یک استراتژی تمرینی مناسب با دستاوردهای تمرینی مشابه یا حتی بیشتر در راستای بهبود عملکرد قلبی-عروقی، فشارخون و همچنین، مقاومت انسولینی در افراد دارای دیابت نوع دو نسبت به تمرینات هوازی شناخته می‌شود (۲۲). در این خصوص، نشان داده شده است که تمرینات تناوبی کوتاه‌مدت می‌تواند باعث کاهش مؤثر برداشت گلوکز تحریک شده توسط انسولین در بافت مغزی افراد دارای مقاومت انسولینی گردد (۲۳). به علاوه، نشان داده شده که تمرینات مقاومتی از جمله روش‌های تمرینی مطلوب در بهبود ترکیب بدن، افزایش قدرت و همچنین، بهبود حساسیت انسولینی و عملکرد انسولینی به شمار می‌آید (۲۴). با این حال، اثرات فعالیت ورزشی بویژه روش‌های تمرینی HIIT و مقاومتی بر مغز به دلیل مطالعات اندکی که تاکنون در دسترس است، هنوز به طور کامل شناخته نشده است. اگرچه این مطالعات امیدوارکننده است، اما این امکان را میسر نمی‌سازد تا

سرعت ۱۰ متر بر دقیقه، سپس چهار تناوب چهار دقیقه‌ای دویدن با شدت ۸۰ تا ۹۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی، و چهار تناوب چهار دقیقه‌ای استراحت فعال با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی بود (۱۷).

پروتکل تمرین مقاومتی: در این پژوهش تمرین مقاومتی با استفاده از بالا رفتن از نردبان ۱ متری با شیب ۸۵ درجه نسبت به زمین، فاصله ۲ سانتی متری در هر پله و همراه با اضافه بار انجام شد. تمرین مقاومتی به مدت هشت هفته و پنج روز در هفته با شدت ۴۰ تا ۶۰ درصد یک تکرار بیشینه (1RM) اجرا شد. در جلسات تمرینی، ۱۵ صعود از نردبان توسط رت‌ها اجرا شد که بین هر صعود یک دقیقه ریکاوری وجود داشت. همچنین، میزان اضافه بار، با توجه به وزن بدن و میزان حداکثر بار قابل حمل توسط هر رت ارزیابی شد.

رت‌ها پیش از آزمون 1RM و پیش از شروع تمرینات مقاومتی، به مدت پنج روز متوالی فعالیت بالا رفتن از نردبان را جهت یادگیری و سازگاری اجرا کردند. آزمون 1RM در ابتدا با اضافه بار ۷۵ درصد وزن بدن آغاز و پس از اتمام اولین صعود و قبل از صعود بعدی، یک دوره استراحت دو دقیقه‌ای در فضای تاریک (جهت جلوگیری از فعالیت در دوره ریکاوری) به رت‌ها داده شد. برای صعودهای بعدی، ۱۵ درصد وزن بدن به عنوان اضافه بار به وزنه قبلی اضافه شد. این افزایش اضافه بار تا حدی ادامه یافت که رت‌ها قادر به بالا رفتن از نردبان نبودند. آزمون 1RM در ابتدای هفته اول، ابتدای هفته چهارم و انتهای هفته هشتم انجام شد. با این تفاوت که اضافه بار اعمال شده در هر صعود در هفته اول، چهارم و هشتم به ترتیب ۱۵، ۲۵ و ۴۰ درصد وزن بدن رت‌ها بود. همچنین، لازم به ذکر است که وزنه‌ها به وسیله چسب نواری پارچه‌ای، به میزان یک سانتی‌متر پایین‌تر از ناحیه رویش مو در دم رت متصل شد و رت‌ها بدون تحریک، تمرین بالا رفتن از نردبان را اجرا کردند (۲۶).

نمونه‌گیری خون: به منظور اجتناب از تفسیر اشتباه داده‌ها، رت‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی از طریق تزریق درون صفاقی کتامین (۶۰ تا ۸۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۸ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شدند. سپس، سر حیوان جدا شد و در کوتاه‌ترین زمان ممکن بافت مغز جدا و با محلول سالین به خوبی شستشو داده شد تا خون اضافی روی بافت پاک شود. پس از شستشو، بافت مغز در محلول رینگر لاکتات غوطه‌ور شد و برای سنجش‌های بعدی به فریزر -۷۰ درجه سانتی‌گراد منتقل گردید. به علاوه، جهت اندازه‌گیری تغییرات فاکتورهای خونی، بلافاصله پس از شکافتن قفسه سینه، به صورت مستقیم از بطن چپ قلب خونگیری به میزان ۵ سی سی انجام شد و پلاسما با استفاده از دستگاه سانتریفیوژ از سرم جدا گردید.

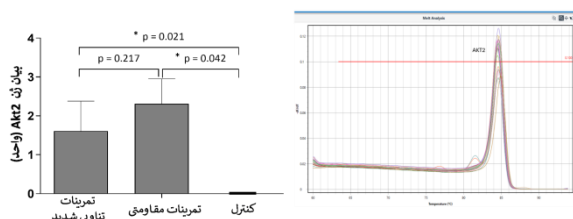
سنجش‌های بیوشیمیایی: غلظت گلوکز سرمی با استفاده از روش آنزیمی کالریمتری برای اندازه‌گیری تک نقطه‌ای با استفاده از روش فتومتریک توسط کیت شرکت پارس آزمون (ایران) و سطوح سرمی انسولین با کیت ELISA (شرکت Mercodia، سوئد، با حساسیت ۰/۱۵ میکروگرم در بدن) اندازه‌گیری شد. همچنین، جهت ارزیابی مقاومت به انسولین از فرمول زیر استفاده شد: گلوکز خون (mg/dl) × انسولین پلاسما ناشتا (IU mg/l) در حالت ناشتا) تقسیم بر ۴۰۵ (۲۷).

سنجش بیان ژن: در پژوهش حاضر، جهت استخراج RNA از بافت، از کیت تجاری Favorgene کشور تایوان استفاده گردید. همچنین، مستر میکس واکنش از شرکت امپلیکون دانمارک تهیه شد و پرایمرها از کمپانی متابیون آلمان سنتز و ارسال شدند. در این خصوص، ابتدا ۲۰ تا ۴۰ میلی گرم از بافت به ابعاد ۱×۱×۱ میلی‌متری از محلول RNA Later خارج شد و توسط دستگاه هموژنایزر، هموژنیزه گردید و بافر رینگر لاکتات موجود در کیت به آن افزوده شد. سپس، محتویات هموژن درون لوله به یک میکروتیوب ۱/۵ میلی‌لیتری منتقل شد و طبق دستورالعمل استخراج RNA، فرآیند استخراج از بافت صورت پذیرفت. پس از استخراج RNA از بافت، RNAهای با کیفیت و کمیت مناسب ایجاد شد تا سنتز cDNA صورت گیرد. برای سنتز cDNA از کیت Easy™ cDNA Synthesis Kit (Cat. No. A101161) مربوط به شرکت پارس توس استفاده شد که با توجه به RNA استخراج شده، توسط روش random hexamer و oligo-dT، cDNA بافت ایجاد شد. در این خصوص، نمونه بافتی آماده شده بر اساس دستورالعمل کیت در یک میکروتیوب RNAase free آماده شد و توسط ورتکس به سرعت مخلوط شدند. لازم به ذکر است که علاوه بر میکروتیوب‌های ۱/۵ میلی‌لیتری، سایر مواد مورد استفاده نظیر سرسمپلرهای آبی و زرد و لوله آزمایش پلاستیکی RNAase Free بودند. سپس به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۲۵°C انکوبه شدند. در ادامه میکروتیوب به مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۴۷°C انکوبه شده و سپس با افزایش حرارت تا ۸۵°C به مدت پنج دقیقه آنزیم رونوشت بردار معکوس غیرفعال شده و واکنش متوقف گردید. سپس نمونه در دمای ۴°C خنک شده و از این cDNA به عنوان الگو جهت انجام واکنش Real-time PCR استفاده گردید. همچنین، لازم به ذکر است که طراحی پرایمر ژن‌ها به کمک نرم‌افزار Allele ID6 انجام شد.

به علاوه، در تحقیق حاضر پرایمرهایی انتخاب شدند که فرم‌های دایمر و لوپ تشکیل نداده، مقدار GC% دو پرایمر با هم مشابه بوده و حدود ۶۰-۵۰ درصد باشند و دمای ذوب دو پرایمر نیز نزدیک به هم باشد. در نهایت، واکنش Real-time PCR برای ژن‌های هدف به صورت دوتایی (duplicate) انجام گرفت. تهیه میکس لازم جهت انجام Real-time PCR به حجم ۱۰ میکرولیتر برای هر نمونه در نظر گرفته شد. سپس نمونه‌ها برای انجام واکنش در دستگاه MICPCR ساخت شرکت molecular Biosystems استرالیا قرار گرفتند. برنامه دمایی واکنش در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱. برنامه دمایی تعریف شده برای دستگاه Real-time PCR

فرایند	درجه حرارت (سانتی‌گراد)	زمان	تعداد چرخه
پیش انکوباسیون	۹۴	۱۰ دقیقه	۱
دناتوراسیون	۹۵	۱۵ ثانیه	۴۵
آنیل کردن	۶۵-۵۶	۲۰ ثانیه	۴۵
اکستنشن	۷۲	۳۵ ثانیه	۴۵
اکستنشن نهایی	۷۲	۵ دقیقه	۱
ذوب شدن	۹۷-۵۸	افزایش ۰/۵ سانتی‌گراد	۱



نمودار ۱. تغییرات بیان ژن AKT2 بافت مغزی.

* بیانگر تغییرات معنی دار در سطح $P < 0.05$

بحث

پژوهش حاضر با هدف تعیین اثر هشت هفته تمرینات تناوبی شدید و مقاومتی بر بیان ژن AKT2 بافت مغزی در رت‌های چاق و بیستار انجام شد. یافته‌های بدست آمده از این پژوهش نشان داد که پس از هشت هفته تمرین تناوبی شدید و مقاومتی، بیان ژن AKT2 در بافت مغزی گروه‌های تجربی نسبت به گروه شاهد، افزایش معنی‌داری داشت. در این خصوص، گزارش شده که در مغز، مسیر AKT/PI3K میانجی اثرات فعالیت ورزشی است (۲۸). PI3K با فسفریله کردن فسفاتیدیل ۴،۵- بیس فسفات (PIP2) و تولید فسفاتیدیل (۳،۴،۵)- تری فسفات (PIP3) باعث جذب مولکول‌های پایین دست، از جمله AKT می‌شود. فعال‌سازی AKT منجر به فعال‌سازی و رونویسی متوالی ژن‌های هدف، از جمله گلیکوزن سنتاز کیناز ۳ (GSK3) شد و بالعکس مسیر AKT/PI3K از نوروزن ناشی از شش هفته تمرین HIIT در هیپوکامپ جلوگیری کرد (۲۹).

نتایج پژوهش حاضر تنها در زمینه تغییرات ژنی ناشی از تمرین (و نه در رت‌های چاق) با نتایج مطالعات Liang و همکاران (۳۰)، آبی اردکانی و همکاران (۳۱)، معینی و همکاران (۳۲)، میرسپاسی و همکاران (۳۳)، آقایی بهمن بگلو و همکاران (۳۴) و Daryanoosh و همکاران (۳۵) همسو بود.

Liang و همکاران در یافته‌های خود عنوان کردند که تمرین به مدت سه و شش جلسه در هفته روی تردمیل به مدت ۱۲ هفته می‌تواند محتوای AKT2 را افزایش دهد، اما در گروه تمرینی با شش جلسه در هفته این افزایش بیشتر بود که نتیجه گرفتند افزایش تعداد جلسات تمرینی در هفته می‌تواند بر محتوای AKT2 اثرگذار باشد (۳۰).

همچنین، مطالعه Kim و Jung، اثربخشی یک پروتکل تمرینی چهار هفته‌ای روی تردمیل در رت‌ها را بر فعال‌سازی مسیر AKT/PI3K گزارش کردند (۳۶).

در نهایت، از GAPDH به عنوان ژن کنترل استفاده شد. CT‌های مربوط به واکنش توسط نرم‌افزار دستگاه Real time-PCR استخراج، ثبت و جهت کمی‌سازی بیان ژن، از روش $\Delta\Delta Ct$ مقایسه‌ای استفاده گردید. پرایمر ژن‌های مورد استفاده در جدول ۲ آورده شده است.

جدول ۲. پرایمرهای ژن مورد مطالعه

پرایمر	توالی پرایمر
AKT2	Forward primer: GATGAATTCACCGCCAGTC Reverse primer: TGCTGGCTGAGTAGGAGAAC
GAPDH	Forward primer: GTTGTGGATCTGACATGCCG Reverse primer: CCTCAGTGTAGCCCAGGATG

پس از جمع‌آوری و وارد کردن داده‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ (version 26, IBM Corporation, Armonk, NY) و تعیین متغیرها، داده‌ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. به طوری که برای محاسبه شاخص‌های گرایش مرکزی و پراکندگی از آمار توصیفی استفاده شد. برای نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون Shapiro-Wilk و برای همگن بودن وزن بین گروه‌ها پیش از مداخله ورزشی از آزمون Leven استفاده شد. از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه با استفاده از آزمون تعقیبی Tukey جهت بررسی تغییرات بین گروهی در متغیرهای وزن و مقاومت انسولینی استفاده شد. همچنین، جهت بررسی معنی‌دار بودن تفاوت بین گروه‌ها در بررسی تغییرات ژن AKT2 از آمار استنباطی t مستقل استفاده شد. به علاوه، جهت ترسیم نمودار از نرم‌افزار GraphPad Prism نسخه ۱۰.۲ استفاده شد. به منظور تأیید یا رد فرضیه‌ها، سطح معنی‌داری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج جدول ۲ نشان می‌دهد که هشت هفته تمرینات تناوبی شدید و مقاومتی منجر به کاهش معنی‌داری در وزن بدن رت‌های چاق شد ($P < 0.05$). همچنین، این نتایج با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان می‌دهد که هشت هفته تمرینات تناوبی شدید و مقاومتی، موجب کاهش معنی‌دار مقاومت به انسولین در رت‌های چاق شد ($P < 0.05$). در خصوص تغییرات بیان ژن AKT2، نتایج نمودار ۱ با استفاده از آزمون t مستقل نشان می‌دهد که هشت هفته تمرینات تناوبی شدید و مقاومتی، موجب افزایش معنی‌دار بیان ژن AKT2 در بافت مغزی شد ($P < 0.05$).

جدول ۳. مقایسه وزن بدن، مقاومت به انسولین و بیان ژن AKT2 در گروه‌ها

متغیرها	کنترل (انحراف استاندارد $\pm$ میانگین)	تمرین تناوبی شدید (انحراف استاندارد $\pm$ میانگین)	تمرین مقاومتی (انحراف استاندارد $\pm$ میانگین)	سطح معنی‌داری
وزن رت‌ها در ابتدای پژوهش (گرم)	۱۹۲ $\pm$ ۶/۹۱	۱۹۴ $\pm$ ۴/۰۳	۱۹۳ $\pm$ ۶/۷۹	۰/۴۱
وزن رت‌ها قبل از مداخله ورزشی (گرم)	۳۵۸ $\pm$ ۳۱/۴۰	۳۵۴ $\pm$ ۱۳/۰۹	۳۵۱ $\pm$ ۹/۶۹	۰/۴۳۷
وزن رت‌ها پس از مداخله ورزشی (گرم)	۴۵۲ $\pm$ ۱۸/۵۳	۴۰۲ $\pm$ ۱۴/۵۰	۳۹۸ $\pm$ ۲۴/۸۵	< ۰/۰۰۱
مقاومت به انسولین	۲/۳۰ $\pm$ ۱/۰۹	۰/۵۷ $\pm$ ۰/۳۵	۰/۵۷ $\pm$ ۰/۱۷	< ۰/۰۰۱

محتوای پروتئین AKT2 را افزایش دهد. همچنین تمرین مقاومتی شاخص حساسیت به انسولین و عملکرد سلولی را بهبود بخشید (۴۵). با این حال، بنا به توصیه کالج آمریکایی پزشکی ورزشی، جهت اثربخشی بیشتر تمرینات مقاومتی بر عوامل وابسته به مقاومت انسولینی، بهتر است همراه با تمرینات هوازی انجام شود (۴۷، ۴۸).

همچنین، یکی از یافته‌های پژوهش حاضر، کاهش معنی‌دار شاخص مقاومت به انسولین در رت‌های چاق پس از هشت هفته تمرینات تناوبی شدید و مقاومتی نسبت به گروه شاهد بود که اثر کاهشی هر دو نوع تمرینات بر این شاخص قابل توجه بود و با یافته‌های مطالعات مروری نظیر پیشین نظیر موسوی و قنبرزاده (۴۹) و یافته‌های پژوهشی علیزاده و همکاران (۵۰) هم‌راستا بود. به عنوان مثال، علیزاده گزارش کرد که هشت هفته تمرین تناوبی شدید منجر به بهبود مقاومت به انسولین رت‌ها می‌شود (۵۰). مقاومت به انسولین و کاهش مصرف گلوکز پلاسمایی منجر به اختلال در مسیر سیگنال‌دهی انسولین و اختلال در برداشت گلوکز می‌شود. با این حال، تمرینات مقاومتی و تناوبی شدید سبب افزایش حساسیت به انسولین و افزایش گیرنده‌های انسولینی می‌شود که برداشت بیشتر گلوکز توسط سلول‌ها را سبب می‌شود (۵۱، ۵۲). لذا، تمرین تناوبی شدید و مقاومتی با افزایش پروتئین PI3K/AKT، احتمالاً باعث افزایش جذب گلوکز می‌شود (۵۳). در نهایت، از جمله محدودیت‌های تحقیق حاضر عدم بررسی مداخله‌های تمرینی در رت‌های با رژیم غذایی نرمال بود. همچنین، واکنش Real time-PCR برای ژن هدف به صورت دوتایی (Duplicate) انجام گرفت.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر می‌توان نتیجه‌گیری کرد که مداخله برنامه‌های تمرینی تناوبی شدید و مقاومتی باعث افزایش بیان ژن AKT2 در بافت مغزی رت‌های چاق و بستر می‌شود. به نحوی که افزایش بیان ژن AKT2 در بافت مغزی در هر دو گروه تمرین تناوبی شدید و مقاومتی معنی‌دار بود. لذا با توجه به یافته‌های تحقیق حاضر می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که تمرینات تناوبی شدید و مقاومتی باعث افزایش بیان ژن AKT2 شده و احتمالاً می‌تواند در کاهش مقاومت به انسولینی و بهبود پروفایل گلوکز مؤثر باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دانشجوی به شماره ۶۹۶۵/۸۵۸/۶۶ از موسسه آموزش عالی خاوران می‌باشد.

سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان به یک اندازه در نگارش مقاله مشارکت داشتند.

تضاد منافع

نویسندگان مقاله حاضر تصریح می‌کنند هیچ گونه تضاد منفعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

Kang و Cho نیز به تعیین اثر ۱۲ هفته تمرین با تردمیل را بر ژن‌های مسیر PI3K/Akt/mTOR رت‌ها پرداختند و نشان دادند که تمرین ورزشی باعث افزایش بیان AKT مغزی می‌شود. آنها گزارش کردند که فعالیت بالاتر AKT منجر به بهبود بقا، اثر محافظت‌کننده عصبی و مهار فعالیت GSK-3 β می‌شود (۳۷).

در مطالعه دیگری، Fang و همکاران، تأثیر پنج روز متوالی تمرین با تردمیل (با شدت ۱۵ متر در دقیقه و مدت ۳۰ دقیقه در روز) را بر مسیر سیگنال‌دهی AKT/PI3K در بافت هیپوکامپ رت‌ها بررسی کردند. آنها دریافتند که تمرین با تردمیل با افزایش چشمگیر مسیر سیگنال‌دهی AKT/PI3K همکاری می‌کند (۳۸). به علاوه، افزایش بیان ژن‌های مختلف در اثر تمرینات به این واقعیت نسبت داده شود که در اثر تحریک AKT توسط تمرینات استقامتی یا مقاومتی، سایر عوامل پایین دست فعال می‌شوند (۳۹). با این حال، به نظر می‌رسد که تمرین تناوبی شدید با افزایش انسولین می‌تواند محتوای AKT را افزایش دهد. در این شرایط AKT با شروع مسیر سیگنال‌دهی توسط انسولین، باعث افزایش جذب گلوکز در سلول می‌شود که منجر به افزایش فرایند گلیکوزیز می‌گردد. بنابراین سطح گلوکز ناشتایی هم پایین‌تر خواهد بود (۴۰).

در پژوهش Falcao-Pires و همکاران، مقاومت به انسولین منجر به اختلال در مسیر فعال‌سازی AKT شده است که همسو با نتایج پژوهش حاضر است. نتایج آنها نشان داد که پروتکل تمرینات تناوبی شدید سبب کاهش مقاومت به انسولین می‌شود که خود دلیلی بر افزایش حساسیت به انسولین بوده و محرکی جهت افزایش بیان AKT است (۴۱). همچنین گزارش شده است که فعال شدن مسیر پیام‌رسانی AKT به شدت فعالیت ورزشی بستگی دارد و تمرین تناوبی شدید پاسخ بیشتری نسبت به تمرینات با شدت متوسط ایجاد می‌کند. همچنین در تمرین تناوبی شدید، ریکواری فعال بین وهله‌های تمرینی بر بهبود تنظیم بیان ژن، اثرگذار است چرا که استرس سلولی پس از اجرای تمرینات تناوبی شدید کاهش می‌یابد (۲۵، ۴۲).

بنابراین، طبق یافته‌های مطالعات پیشین، شدت فعالیت ورزشی حائز اهمیت است چرا که شدت‌های متوسط تا پایین (حدود ۶۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه) با افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب در ارتباط است. از طرف دیگر، با افزایش شدت فعالیت ورزشی میزان استفاده از گلوکز خون افزایش می‌یابد که خود توضیح دهنده آن است که مسیر سیگنال‌دهی PI3K/AKT می‌تواند عملکرد برداشت گلوکز از طریق تمرین‌های ورزشی را بهبود دهد (۴۳). با این حال، ذکر این نکته ضروری است که در مطالعات اشاره شده از رت‌های چاق استفاده نشده بود.

به علاوه، نشان داده شده است که تمرینات مقاومتی منظم اثرات مقاومت انسولینی ناشی از رژیم پرچرب را معکوس می‌سازد (۴۴). همچنین، به نظر می‌رسد که تمرین مقاومتی منظم در رت‌ها می‌تواند انتقال گلوکز تحریک شده توسط انسولین را با افزایش پروتئین‌های PI3K و AKT بهبود بخشد (۴۴). نتایج پژوهش حاضر تنها در زمینه تغییرات ژنی ناشی از تمرین تمرین (و نه در رت‌های چاق) با نتایج مطالعاتی نظیر Croymans و همکاران (۴۵) و Yaspelkis و همکاران (۴۶) همسو بود. به عنوان مثال، Croymans و همکاران در پژوهش خود گزارش کرد که ۱۲ هفته تمرین مقاومتی شامل سه جلسه تمرین در هفته می‌تواند

References

- Haghighi AH, Hajinia M, Askari R, Abbasian S, Goldfied G. Effect of high-intensity interval training and high-intensity resistance training on irisin and fibroblast growth factor 21 in men with overweight and obesity. *Can J Physiol Pharmacol*. 2022;100(9):937-44. [pmid: 35820184](#) [doi: 10.1139/cjpp-2021-0712](#)
- Milstein JL, Ferris HA. The brain as an insulin-sensitive metabolic organ. *Mol Metab*. 2021;52:101234. PMID: 33845179 [doi: 10.1016/j.molmet.2021.101234](#)
- Kurauti MA, Costa-Júnior JM, Ferreira SM, Dos Santos GJ, Protzek AO, Nardelli TR, et al. Acute exercise restores insulin clearance in diet-induced obese mice. *J Endocrinol*. 2016;229(3):221-32. [pmid: 27000684](#) [doi: 10.1530/JOE-15-0483](#)
- Sui L, Wang J, Li B-MJL, memory. Role of the phosphoinositide 3-kinase-Akt-mammalian target of the rapamycin signaling pathway in long-term potentiation and trace fear conditioning memory in rat medial prefrontal cortex. *Learn Mem*. 2008;15(10):762-76. [pmid: 18832563](#) [doi: 10.1101/lm.1067808](#)
- Bathina S, Das UNJLih, disease. Dysregulation of PI3K-Akt-mTOR pathway in brain of streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus in Wistar rats. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):168. [pmid: 30041644](#) [doi: 10.1186/s12944-018-0809-2](#)
- Chen WS, Xu P-Z, Gottlob K, Chen M-L, Sokol K, Shyanova T, et al. Growth retardation and increased apoptosis in mice with homozygous disruption of the Akt1 gene. *Genes Dev*. 2001;15(17):2203-8. [pmid: 11544177](#) [doi: 10.1101/gad.913901](#)
- Leibrock C, Ackermann TF, Hierlmeier M, Lang F, Borgwardt S, Lang UE. Akt2 deficiency is associated with anxiety and depressive behavior in mice. *Cell Physiol Biochem*. 2013;32(3):766-77. [pmid: 24080829](#) [doi: 10.1159/000354478](#)
- Levenga J, Wong H, Milstead RA, Keller BN, LaPlante LE, Hoeffler CA. AKT isoforms have distinct hippocampal expression and roles in synaptic plasticity. *Elife*. 2017;6:e30640. [pmid: 29173281](#) [doi: 10.7554/eLife.30640](#)
- Sharma M, Dey CS. AKT ISOFORMS-AS160-GLUT4: The defining axis of insulin resistance. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(4):973-86. [pmid: 33928491](#) [doi: 10.1007/s11154-021-09652-2](#)
- Cho H, Mu J, Kim JK, Thorvaldsen JL, Chu Q, Crenshaw EB, 3rd, et al. Insulin resistance and a diabetes mellitus-like syndrome in mice lacking the protein kinase Akt2 (PKB beta). *Science*. 2001;292(5522):1728-31. [pmid: 11387480](#) [doi: 10.1126/science.292.5522.1728](#)
- Garofalo RS, Orena SJ, Rafidi K, Torchia AJ, Stock JL, Hildebrandt AL, et al. Severe diabetes, age-dependent loss of adipose tissue, and mild growth deficiency in mice lacking Akt2/PKB beta. *J Clin Invest*. 2003;112(2):197-208. [pmid: 12843127](#) [doi: 10.1172/JCI16885](#)
- Bae SS, Cho H, Mu J, Birnbaum MJ. Isoform-specific regulation of insulin-dependent glucose uptake by Akt/protein kinase B. *J Biol Chem*. 2003;278(49):49530-6. [pmid: 14522993](#) [doi: 10.1074/jbc.M306782200](#)
- George S, Rochford JJ, Wolfrum C, Gray SL, Schinner S, Wilson JC, et al. A family with severe insulin resistance and diabetes due to a mutation in AKT2. *Science*. 2004;304(5675):1325-8. [pmid: 15166380](#) [doi: 10.1126/science.1096706](#)
- Tschopp O, Yang ZZ, Brodbeck D, Dummler BA, Hemmings-Mieszcak M, Watanabe T, et al. Essential role of protein kinase B gamma (PKB gamma/Akt3) in postnatal brain development but not in glucose homeostasis. *Development*. 2005;132(13):2943-54. [pmid: 15930105](#) [doi: 10.1242/dev.01864](#)
- Gabbouj S, Natunen T, Koivisto H, Jokivarsi K, Takalo M, Marttinen M, et al. Intranasal insulin activates Akt2 signaling pathway in the hippocampus of wild-type but not in APP/PS1 Alzheimer model mice. *Neurobiol Aging*. 2019;75:98-108. [pmid: 30554086](#) [doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.11.008](#)
- Sharma M, Dey CS. Role of Akt isoforms in neuronal insulin signaling and resistance. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78(23):7873-98. [pmid: 34724097](#) [doi: 10.1007/s00018-021-03993-6](#)
- Rahmatollahi M, Ravasi AA, Soori R. Effect of 8 weeks of low-intensity continuous training on plasma adiponin, insulin resistance, and weight of fatty fat-filled rats. *Adv Obes Weight Manag Control*. 2017;7(5):342-6. [doi: 10.15406/aowmc.2017.07.00211](#)
- De Souza CT, Araujo EP, Prada P, Saad M, Boschero A, Velloso LJD. Short-term inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α expression reverses diet-induced diabetes mellitus and hepatic steatosis in mice. *Diabetologia*. 2005;48(9):1860-71. [pmid: 16025253](#) [doi: 10.1007/s00125-005-1866-4](#)
- Malin SK, Stewart NR, Ude AA, Alderman BL. Brain insulin resistance and cognitive function: influence of exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2022;133(6):1368-80. [pmid: 36269295](#) [doi: 10.1152/jappphysiol.00375.2022](#)
- Kullmann S, Goj T, Veit R, Fritsche L, Wagner L, Schneeweiss P, et al. Exercise restores brain insulin sensitivity in sedentary adults who are overweight and obese. *JCI Insight*. 2022;7(18): e161498. [pmid: 36134657](#) [doi: 10.1172/jci.insight.161498](#)
- Little JP, Jung ME, Wright AE, Wright W, Manders RJF. Effects of high-intensity interval exercise versus continuous moderate-intensity exercise on postprandial glycemic control assessed by continuous glucose monitoring in obese adults. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014;39(7):835-41. [pmid: 24773254](#) [doi: 10.1139/apnm-2013-0512](#)
- Guo Z, Li M, Cai J, Gong W, Liu Y, Liu Z. Effect of High-Intensity Interval Training vs. Moderate-Intensity Continuous Training on Fat Loss and Cardiorespiratory Fitness in the Young and Middle-Aged a Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(6): 4741. [pmid: 36981649](#) [doi: 10.3390/ijerph20064741](#)
- Honkala SM, Johansson J, Motiani KK, Eskelinen JJ, Virtanen KA, Löytyniemi E, et al. Short-term interval training alters brain glucose metabolism in subjects with insulin resistance. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(10):1828-38. [pmid: 28959911](#) [doi: 10.1177/0271678X17734998](#)
- DeFronzo RA, Gunnarsson R, Björkman O, Olsson M, Wahren J. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in noninsulin-dependent (type II) diabetes mellitus. 1985;76(1):149-55. [pmid: 3894418](#) [doi: 10.1172/JCI111938](#)
- Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen O. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(6):753-60. [pmid: 18043295](#) [doi: 10.1097/HJR.0b013e3281eacef1](#)
- Sanches IC, Conti FF, Sartori M, Irigoyen MC, De Angelis K. Standardization of resistance exercise training: effects in diabetic ovariectomized rats. *Int J Sports Med*. 2014;35(4):323-9. [pmid: 24022577](#) [doi: 10.1055/s-0033-1351254](#)
- Ghobadi H, Alipour MR, Keyhanmanesh R, Boskabady MH, Aslani MRJJoA, Asthma, Immunology. Effect of high-fat diet on tracheal responsiveness to methacholine and insulin resistance index in ovalbumin-sensitized male and female rats. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2019;18(1):48-61. [pmid: 30848573](#)
- Zhang J, Wang X, Vikash V, Ye Q, Wu D, Liu Y, Dong W. ROS and ROS-Mediated Cellular Signaling. *Oxidative medicine and cellular longevity*. *Oxid Med Cell Longev*.

- 2016;2016:4350965. **pmid:** 26998193 **doi:** 10.1155/2016/4350965
29. Dos Santos JR, Bortolanza M, Ferrari GD, Lanfredi GP, do Nascimento GC, Azzolini A, et al. One-week high-intensity interval training increases hippocampal plasticity and mitochondrial content without changes in redox state. *Antioxidants* (Basel). 2020;9(5):445. **pmid:** 32455608 **doi:** 10.3390/antiox9050445
30. Liang C, Zhou X, Li M, Song Z, Lan J. Effects of treadmill exercise on mitochondrial dna damage and cardiomyocyte telomerase activity in aging model rats based on classical apoptosis signaling pathway. *Biomed Res Int*. 2022;2022:3529499. **pmid:** 35463973 **doi:** 10.1155/2022/3529499
31. Abdi Ardekani M, Banaei Far AA, Arshadi S, Abednatanzi H. Effect of high intensity interval training and thyme honey on hepatic miR-423-5P, FAM3A, Akt2 pathway of type II diabetic rats [in Persian]. *J Medical Mashad Univ Med Sci*. 2022;65(1):101-15. **doi:** 10.22038/mjms.2022.58858.3440
32. Moeini M, Behpoor N, Tadibi V. The effect of high-intensity interval training on the expression of protein kinase B (Akt gene) in the left ventricle of male rats with type 2 diabetes [in Persian]. *J Jiroft Univ Med Sci*. 2020;7(2):332-40.
33. Mirsepasi M, Baneifar AA, Azarbayjani MA, Arshadi S. The effects of high intensity interval training on gene expression of AKT1 and mTORc1 in the left ventricle of type 2 diabetic rats: An experimental study [in Persian]. *J Rafsanjan Univ Med Sci*. 2019;17(12):1119-30.
34. Aghaei Bahmanbeglou N, Salboukhi R, Sherafati Moghadam M. The Effect of Protein Kinase-B on FOXO Autophagy Family Proteins (FOXO1 and FOXO3a) Following High Intensity Interval Training in the Left Ventricle of the Heart of Diabetic Rats by Streptozotocin and Nicotinamide [in Persian]. *J Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders*. 2021;21(2):119-28.
35. Daryanoosh F, Moghadam MS, Pahlavani HA, Bahmanbeglou NA, Mirzaei S. The effect of high-intensity interval training (HIIT) on the expression of proteins involved in autophagy, apoptosis, and atrophy pathways in the myocardium of male rats with type 2 diabetes. 2022. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-2105962/v1> **doi:** 10.21203/rs.3.rs-2105962/v1
36. Jung SY, Kim DY. Treadmill exercise improves motor and memory functions in cerebral palsy rats through activation of PI3K-Akt pathway. *J Exerc Rehabil*. 2017;13(2):136-42. PMID: 28503524 **doi:** 10.12965/jer.1734964.482
37. Kang EB, Cho JY. Effect of treadmill exercise on PI3K/AKT/mTOR, autophagy, and Tau hyperphosphorylation in the cerebral cortex of NSE/htau23 transgenic mice. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2015;19(3):199-209. **pmid:** 26527331 **doi:** 10.5717/jenb.2015.15090806
38. Fang ZH, Lee CH, Seo MK, Cho H, Lee JG, Lee BJ, et al. Effect of treadmill exercise on the BDNF-mediated pathway in the hippocampus of stressed rats. *Neurosci Res*. 2013;76(4):187-94. **pmid:** 23665137 **doi:** 10.1016/j.neures.2013.04.005
39. Xia B, Liu H, Xie J, Wu R, Li Y. Akt enhances nerve growth factor-induced axon growth via activating the Nrf2/ARE pathway. *Int J Mol Med*. 2015;36(5):1426-32. **pmid:** 26324295 **doi:** 10.3892/ijmm.2015.2329
40. Ishikawa M, Yoshida K, Okamura H, Ochiai K, Takamura H, Fujiwara N, et al. Oral Porphyromonas gingivalis translocates to the liver and regulates hepatic glycogen synthesis through the Akt/GSK-3 β signaling pathway. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(12):2035-43. **pmid:** 23899607 **doi:** 10.1016/j.bbdis.2013.07.012
41. Falcao-Pires I, Hamdani N, Borbély A, Gavina C, Schalkwijk CG, van der Velden 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. **pmid:** 21844073 **doi:** 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025270
42. Bacurau AVN, Belmonte MA, Navarro F, Moraes MR, Pontes Jr FL, Pesquero JL, et al. Effect of a high-intensity exercise training on the metabolism and function of macrophages and lymphocytes of walker 256 tumor-bearing rats. *Exp Biol Med* (Maywood). 2007;232(10):1289-99. **pmid:** 17959841 **doi:** 10.3181/0704-RM-93
43. Kränkel N, Bahls M, Van Craenenbroeck EM, Adams V, Serratos L, Solberg EE, et al. Exercise training to reduce cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: How does it work? *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(7):701-8. **pmid:** 30317879 **doi:** 10.1177/2047487318805158
44. Yaspelkis III BBJE, Reviews SS. Resistance training improves insulin signaling and action in skeletal muscle. *Exerc Sport Sci Rev*. 2006;34(1):42-6. **pmid:** 16394814 **doi:** 10.1097/00003677-200601000-00009
45. Croymans DM, Paparisto E, Lee MM, Brandt N, Le BK, Lohan D, et al. Resistance training improves indices of muscle insulin sensitivity and β -cell function in overweight/obese, sedentary young men. *J Appl Physiol* (1985). 2013;115(9):1245-53. **pmid:** 23970530 **doi:** 10.1152/japplphysiol.00485.2013
46. Yaspelkis 3rd BB, Singh MK, Trevino B, Krisan AD, Collins DE. Resistance training increases glucose uptake and transport in rat skeletal muscle. *Acta Physiol Scand*. 2002;175(4):315-23. **pmid:** 12167170 **doi:** 10.1046/j.1365-201X.2002.00998.x
47. Silva KAS, de Alcântara Santos R, Arlotti MR, Jorge L, da Silva Luiz R, et al. Progressive resistance exercise training attenuated renal damages, but did not improve Muscle Force in STZ-Induced Diabetic Rats. *J Diabetes Metab*. 2014;5:461 **doi:** 10.4172/2155-6156.1000461
48. Inoki K, Huber TBJCoin, hypertension. Mammalian target of rapamycin signaling in the podocyte. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21(3):251-7. **pmid:** 22388550 **doi:** 10.1097/MNH.0b013e3283520f38
49. Moosavi-Sohroforouzi A, Ganbarzadeh M. Reviewing the physiological effects of aerobic and resistance training on insulin resistance and some biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease [in Persian]. *Feyz Med Sci J*. 2016;20(3):282-96.
50. Alizadeh M, Asad MR, Faramarzi M, Afroundeh R. Effect of eight-week high intensity interval training on omentin-1 gene expression and insulin-resistance in diabetic male rats. *Ann Appl Sport Sci*. 2017;5(2):29-36. **doi:** 10.18869/acadpub.aassjournal.5.2.29
51. Lavoie J-M, Gauthier M-S. Regulation of fat metabolism in the liver: link to non-alcoholic hepatic steatosis and impact of physical exercise. 2006;63(12):1393-409. **pmid:** 16649140 **doi:** 10.1007/s00018-006-6600-y
52. Machado M, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(8):823-6. **pmid:** 16003131 **doi:** 10.1097/00042737-200508000-00008
53. Whiteman EL, Cho H, Birnbaum MJ. Role of Akt/protein kinase B in metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13(10):444-51. **pmid:** 12431841 **doi:** 10.1016/s1043-2760(02)00662-8