

## اثر تمرین هوازی به همراه مکمل گیاهی استویا بر بیان شاخص‌های مسیر سیگنالینگ متابولیسم گلوکز بافت قلب در موش‌های چاق

زهرا اکبری<sup>۱</sup> (Ph.D student)، آسیه عباسی دلویی<sup>۲\*</sup> (Ph.D)، احمد عبدی<sup>۱</sup> (Ph.D)، سید جواد ضیاءالحق<sup>۲</sup> (Ph.D)

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

۲- گروه فیزیولوژی ورزشی واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۲/۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۵/۱۸

abbasi.dalooi@gmail.com

\* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۱۱۲۷۴۳۶۶

### چکیده

هدف: چاقی با اختلال عملکرد در فرآیندهای متابولیک بافت قلب همراه است، عوامل ژنی با هم‌نوستانز متابولیک بافت قلب ارتباط دارد. هدف از این تحقیق، بررسی اثر تمرین هوازی به همراه مکمل گیاهی استویا بر بیان شاخص‌های مسیر سیگنالینگ متابولیسم گلوکز بافت قلب در موش‌های چاق بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۲۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (پنج سر موش سالم بالغ و ۲۰ سر موش نر بالغ چاق) در پنج گروه کنترل (سالم)، چاق، چاق-استویا، چاق-تمرین هوازی و چاق-استویا-تمرین هوازی قرار گرفتند. تمرین هوازی روی تردمیل، پنج روز در هفته به مدت هشت هفته اجرا شد. گروه‌های مکمل، طی دوره مداخله ۲۵۰ میلی‌گرم استویا (به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به صورت گاوژ دریافت کردند. پس از بی‌هوشی، کالبد شکافی انجام و بافت قلب برداشته شد. بیان ژن‌های *mTOR*، *AKT*، *PI3K*، *IRS2*، *JNSR*، *PTEN* در بافت قلب به روش Real Time PCR اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: پس از مداخله، کاهش بیان ژن *mTOR* و *PTEN* و افزایش بیان ژن *IRS2* و *PI3K* بافت قلب در تمام گروه‌های مداخله نسبت به گروه چاق مشاهده شد ( $P=0/001$ ). همچنین افزایش بیان ژن *AKT* و کاهش بیان ژن *JNSR* بافت قلب در گروه چاق+ورزش+استویا نسبت به گروه چاق برجسته بود ( $P=0/001$ ). نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرین هوازی و مکمل استویا می‌تواند به بهبود عوامل درگیر در متابولیسم انرژی قلب طی چاقی کمک کند.

واژه‌های کلیدی: چاقی، تمرین، استویا، متابولیسم گلوکز

### مقدمه

انسولین همراه است که این موضوع عموماً با اختلالات متابولیکی همراه است [۴]. پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی پژوهشگران را به سمت شناخت عوامل ژنی هدایت کرده است که به هم‌نوستانز انرژی بدن و بیماری‌های متابولیکی ارتباط دارند. مطالعات نشان می‌دهد که عوامل ژنی با هم‌نوستانز متابولیک بافت قلب ارتباط دارد [۵].

پاتوفیزیولوژی پیچیده چاقی شامل مسیرهای سیگنالینگ متعددی است که بر متابولیسم انرژی در بافت‌های مختلف تأثیر می‌گذارد. اطلاعات زیادی در مورد مسیر سیگنالینگ متابولیسم گلوکز و انسولین در بافت‌های پاسخ‌دهنده به انسولین مانند عضلات، بافت چربی و کبد شناخته شده است [۶]. در مقایسه با سایر اندام‌ها، نقش فیزیولوژیکی حساسیت به انسولین قلبی به خوبی شناخته نشده است. قلب از لیپید به عنوان سوخت اولیه استفاده می‌کند، اما گلوکز به منبع مهم انرژی طی ایسکمی تبدیل

شیوع چاقی و اضافه وزن به طور قابل ملاحظه‌ای در سراسر جهان افزایش یافته است، و این روند به احتمال زیاد در سال‌های آینده نیز ادامه دارد. نگرانی‌های سلامت عمومی از اهمیت بسیاری برخوردار می‌باشد زیرا چاقی اثرات منفی بر سلامت دارد [۱]. چاقی به عنوان شایع‌ترین علت، بسیاری از اختلالات متابولیکی بدن در نظر گرفته شده است و با عوارض جدی مانند مقاومت به انسولین، دیابت نوع دو و بسیاری از سرطان‌ها همراه است [۲]. همچنین چاقی به عنوان یک تعیین‌کننده مهم برای نارسایی قلبی و هیپرتروفی پاتولوژیک بطن چپ در نظر گرفته می‌شود و به طور قابل توجهی خطر بیماری قلبی را افزایش می‌دهد [۳]. مکانیسم‌های متعددی در ایجاد اختلالات متابولیکی ناشی از چاقی دخیل هستند. اضافه‌وزن و چاقی با افزایش پیش‌رونده در مقادیر گلوکز و

وزن خود را کاهش دهند نوعی قند رژیمی محسوب می‌شود، زیرا قند موجود در این گیاه کالری‌زا نیست و بدون افزودن وزن می‌تواند میل به شیرینی افراد را ارضا کند و میل به خوردن غذاهای چرب را کاهش می‌دهد. هم‌چنین خوردن این گیاه ۱۰ تا ۲۰ دقیقه قبل از وعده غذایی میزان گرسنگی افراد را کاهش می‌دهد [۲۰].

چاقی اختلالی با شیوع روزافزون است که کیفیت زندگی بیماران را مختل می‌کند و هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی اجتماعی را تشدید می‌کند. بنابراین توسعه راه‌بردهای پیشگیری ایمن و نوآورانه و رویکردهای درمانی از اهمیت بالایی برخوردار است. اثرات تمرین و مکمل گیاهی بر مسیرهای سیگنالینگ متابولیسم گلوکز در بافت‌های مختلف به ویژه بافت قلب نمونه‌های چاق کم‌تر مورد توجه قرار گرفته است. با وجودی که استویا کالری‌زا نیست و به عنوان یک گیاه کمک‌کننده در جهت کاهش وزن در افراد دارای اضافه وزن و چاق معرفی شده است، اما در خصوص محل اثر آن، اطلاعات بسیار محدودی در دسترس است؛ فعالیت ورزشی نیز یکی از شیوه‌های اصلی مداخلات رفتاری برای پیشگیری و درمان اضافه وزن و چاقی است. اثرات مطلوب ورزش بر روی افراد دارای اضافه وزن یا چاق گزارش شده است. با این حال، هنگامی که ورزش به تنهایی به عنوان مداخله جهت درمان کاهش عوارض چاقی استفاده می‌شود مزایای کم‌تری به همراه دارد. با توجه به موارد فوق، تحقیق حاضر قصد دارد به بررسی اثر تمرین هوازی به همراه مکمل گیاهی استویا بر بیان شاخص‌های مسیر سیگنالینگ متابولیسم گلوکز بافت قلب در موش‌های چاق بپردازد.

## مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر، یک مطالعه تجربی-آزمایشگاهی است که در آن امکان کنترل عوامل تاثیرگذار بر نتایج تحقیق بوده است. طرح تحقیق از نوع پس‌آزمون با گروه کنترل است که با تایید کمیته اخلاق با شماره IR.IAU.M.REC.1399.015 در دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت‌الله آملی اجرا گردید. در این تحقیق تعداد ۲۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار از انستیتو پاستور آمل به عنوان نمونه انتخاب و به مرکز پژوهش منتقل شدند. پنج سر رت سالم بالغ و ۲۰ سر رت نر بالغ چاق نژاد که تحت چرخه روشنایی تاریکی (۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی)، رطوبت  $65 \pm 5$  درصد و درجه حرارت  $25 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند و دسترسی آزاد به آب و غذای پرچرب داشتند، تحت رژیم غذایی پرچرب حاوی ۵۰ درصد چربی (مشق شده از روغن سویا) ۳۰ درصد کربوهیدرات و ۲۰ درصد

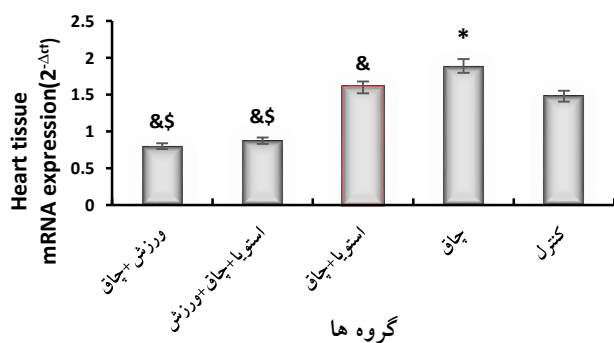
می‌شود. اختلال در توانایی استفاده از گلوکز ممکن است به مرگ سلولی و عملکرد غیر طبیعی در قلب منجر شود [۷]. انسولین از طریق گیرنده انسولین (Insulin receptor: IR) اثرات مهم متابولیکی و میتوزنیک سلولی را اعمال می‌کند. IR تحت اتوفسفوریلاسیون سریع قرار می‌گیرد و متعاقباً سوبستراهای پروتئینی داخل سلول از جمله سوبسترای گیرنده انسولین (IRS-1 و IRS-2) را فسفریله می‌کند، IRS فسفریله شده به عنوان یک داربست پروتئینی عمل می‌کند که مسیر فسفوانوزیتید ۳-کیناز (Phosphoinositide 3-kinase: PI3K) / AKT را فعال می‌کند که نقش اصلی در تنظیم فرآیندهای مختلف بیولوژیکی، از جمله آپوپتوز، تکثیر، تمایز و متابولیسم را دارد [۸]. از طرفی، مشخص شده است که سیگنال‌دهی انسولین توسط همولوگ تنسین (PTEN؛ یک لیپید و فسفوانوزیتید فسفاتاز با عملکرد دوگانه) از طریق مسیر PI3K تنظیم منفی می‌شود [۹]. پروتئین کیناز B (Protein kinase B: Akt) پروتئین‌ها را با نقش‌های اساسی فیزیولوژیکی از جمله پروتئین هدف راپامایسین پستانداران (Mammalian target of rapamycin: mTOR) فسفریله می‌کند که p70S6K را فسفریله می‌کند و در نتیجه سنتز پروتئین افزوده می‌شود. مسیر mTOR تنظیم‌کننده اصلی متابولیسم، رشد و تکثیر سلولی است و به عنوان زیر واحد کاتالیزوری در کمپلکس‌های پروتئینی مجزا عمل می‌کند [۱۰] و شواهد نشان می‌دهد که تنظیم نامنظم آن با بیماری‌های انسانی از جمله دیابت همراه است [۱۱].

رژیم غذایی و فعالیت بدنی در اکسیداسیون گلوکز نقش بسزایی دارند. ورزش باعث بهبود سلامت متابولیک می‌شود [۱۲، ۱۳] و عملکرد اسکلتی عضلانی را حفظ می‌کند و طول عمر را افزایش می‌دهد [۱۴]. این تأثیرات مفید ورزش، تا حدی به افزایش عملکرد و سلامت بافت قلبی عروقی و هم‌چنین افزایش مقاومت قلب در برابر آسیب مربوط می‌شود [۱۷-۱۵]. از سوی دیگر، سایر مداخلات غیردارویی از جمله مواد غذایی نیز به عنوان ابزاری مهم در پیشگیری و کنترل بیماری‌های متابولیکی مطرح هستند. استویا با نام علمی *Stevia rebaudiana* Bertonii و از خانواده کاسنیان گیاهی است که به صورت بوته‌ای که به آن برگ شیرین یا برگ قندی نیز می‌گویند [۱۸]. بیش از صد ترکیب در برگ‌های گیاه استویا شناسایی شده است که بهترین و شناخته شده‌ترین آن‌ها استویوزید و دیترپنوئیدها، ربودیوزید A است. استویوزید ارزشمندترین شیرین‌کننده طبیعی است که تولید شده است، چون از طعم نسبتاً خوب و پایداری شیمیایی کافی برخوردار است؛ و در عین حال فاقد کالری می‌باشد [۱۹]. استویا برای کسانی که می‌خواهند

PI3K, IRS2, INSR, PTEN, AKT و INSR در بافت قلب، به وسیله تکنیک Real time-PCR سنجش و پس از کمی سازی مقادیر بیان ژن با استفاده از فرمول  $2^{-Ct\Delta\Delta}$  تجزیه و تحلیل شد. واکنش PCR با استفاده از Applied PCR master mix (Applied Biosystems) در دستگاه SYBR Green (Applied Biosystems, Sequence Detection Systems, Foster City, CA) طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت. برای اطمینان از طبیعی بودن توزیع متغیرها، از آزمون شاپیرو ویلک استفاده شد. بعد از این که طبیعی بودن توزیع داده‌ها مشخص گردید، جهت بررسی مقایسه میانگین تغییرات سطح بیان ژن گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای تغییرات درون گروهی و آزمون تعقیبی توکی برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها استفاده شد. سطح معنی داری در همه موارد  $P \leq 0.05$  در نظر گرفته شد. کلیه عملیات آماری با نرم افزارهای SPSS با نسخه ۲۵ به اجرا درآمد.

### نتایج

نتایج آزمون ANOVA تفاوت معنی داری را در بیان ژن mtor بافت قلب بین گروه‌های پژوهش نشان داد ( $P < 0.0001$ ). نتایج مقایسات آزمون توکی نشان داد که گروه چاق نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشت ( $P < 0.000$ ). در مقابل بیان ژن mtor بافت قلب در تمام گروه‌های مداخله نسبت به گروه چاق کاهش معنی داری نشان داد ( $P < 0.0001$ ). گروه‌های چاق+ورزش+استویا و چاق+ورزش نسبت به گروه چاق+استویا کاهش معنی داری نشان داد (شکل ۱).



شکل ۱. تغییرات بیان ژن mtor بافت قلب در گروه‌های مختلف تحقیق پس از دوره مداخله. \* تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل. &: تفاوت معنی دار نسبت به گروه چاق. §: تفاوت معنی دار نسبت به گروه چاق+استویا

نتایج آزمون ANOVA تفاوت معنی داری را در بیان ژن p13k بافت قلب بین گروه‌های پژوهش نشان داد ( $P < 0.0001$ ). نتایج مقایسات آزمون توکی نشان داد که گروه

پروتئین قرار گرفتند تا به وزن ۳۱۹ گرم رسیدند تا بر اساس شاخص لی چاق محسوب شوند [۲۱]. سپس به مدت یک هفته قرنطینه شدند و پس از آن به صورت تصادفی ساده بر اساس وزن در پنج گروه کنترل (سالم)، چاق، چاق-استویا، چاق-تمرین هوازی و چاق-استویا-تمرین هوازی قرار گرفتند. گروه‌های تمرینی هشت هفته (پنج روز در هفته) تمرین منتخب هوازی را اجرا کردند. گروه‌های کنترل به مدت هشت هفته در قفس نگهداری شده و در هیچ تمرینی شرکت داده نشدند. در این تحقیق اصول اخلاقی در مورد نحوه کار با حیوانات آزمایشگاهی از جمله در دسترس بودن آب و غذا، شرایط نگهداری مناسب و عدم اجبار در تمرینات مد نظر قرار گرفت. همه آزمایشات بر اساس خط مشی‌های قرارداد هلسینکی اجرا شد.

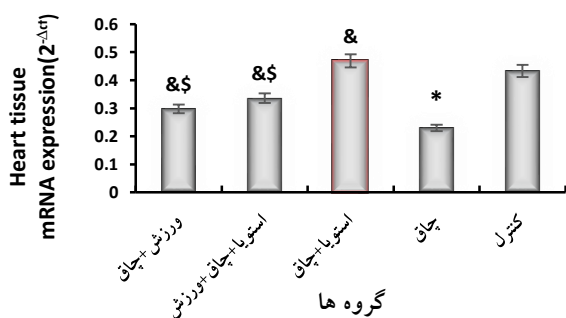
گروه‌های تجربی طی دوره مداخله مقدار مکمل استویا را به میزان ۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت گاوآذ دریافت کردند. در این مطالعه از عصاره آبی گیاه استویا (ساخت شرکت داروسازی گیاه اسانس) استفاده شد [۲۲]. رت‌ها با رعایت اصل اضافه بار، پنج روز در هفته (به مدت ۸ هفته) دویدند. پروتکل نیز شامل: پنج روز آشناسازی حیوان با محیط و دستگاه نوارگردان است که به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۵ متر در دقیقه و شیب صفر درصد انجام شد. هر جلسه تمرین نیز ابتدا با سرعت ۱۰ متر در دقیقه شروع شده و هر دو دقیقه، سه متر در دقیقه بر سرعت آن اضافه شد. علاوه بر این، سرعت دستگاه در مدت سه دقیقه به منظور سرد کردن حیوان به آرامی کاهش یافت (جدول ۱) [۲۳].

جدول ۱. پروتکل تمرین هوازی

شدت	زمان	درجه	تکرار (روز در هفته)
هشت متر در دقیقه	پنج دقیقه	۰	پنج
۱۱ متر در دقیقه	پنج دقیقه		
۱۵ متر در دقیقه	۲۰ دقیقه		
هشت متر در دقیقه	۱۰ دقیقه		

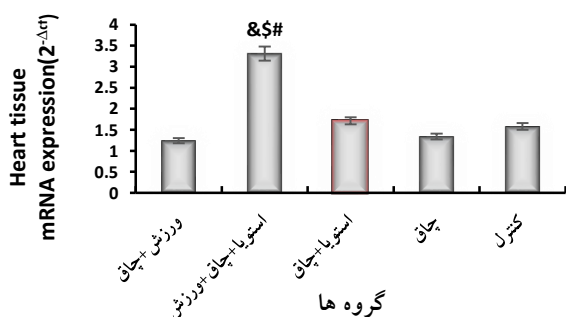
پس از سازگار شدن نمونه‌ها با محیط آزمایشگاه و آشنایی با نحوه راه رفتن و دویدن روی نوارگردان و همچنین اعمال متغیرهای مستقل تمام نمونه‌ها با شرایط کاملاً مشابه و در شرایط پایه (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی) با تزریق داخل صفاقی ترکیبی از کتامین (۳۰-۵۰ mg/kg) و زایلازین (۳-۵ mg/kg) بی‌هوش شدند. سپس بافت قلب رت‌ها نمونه برداری شده و پس از شست‌وشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های ۱/۸ حاوی مایع RNA later™ با نسبت ۲۰ درصد غوطه‌ور گردیده و جهت انجام آزمایش‌های ژنتیک به آزمایشگاه انتقال داده شد. اندازه‌گیری بیان ژن AKT, mTOR

نتایج آزمون ANOVA تفاوت معنی‌داری را در بیان ژن *irs2* بافت قلب بین گروه‌های پژوهش نشان داد ( $P < 0.0001$ ). نتایج مقایسات آزمون توکی نشان داد که گروه چاق نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری داشت ( $P < 0.0001$ ). در مقابل بیان ژن *irs2* بافت قلب در تمام گروه‌های مداخله نسبت به گروه چاق افزایش معنی‌داری نشان داد ( $P < 0.0001$ ). گروه چاق+استویا نسبت به گروه‌های چاق+ورزش+استویا و چاق+ورزش افزایش معنی‌داری نشان داد (شکل ۴).



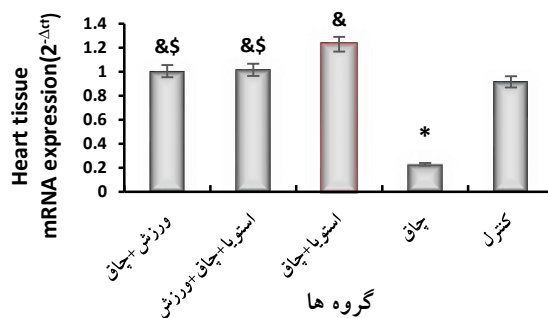
شکل ۴. تغییرات بیان ژن *irs2* بافت قلب در گروه‌های مختلف تحقیق پس از دوره مداخله. \*: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل. &: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه چاق. &S: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه چاق+استویا.

نتایج آزمون ANOVA تفاوت معنی‌داری را در بیان ژن *AKT* بافت قلب بین گروه‌های پژوهش نشان داد ( $P < 0.0001$ ). نتایج مقایسات آزمون توکی نشان داد که گروه چاق نسبت به گروه کنترل کاهش غیرمعناداری داشت ( $P = 0.580$ ). در مقابل بیان ژن *AKT* بافت قلب در گروه چاق+ورزش+استویا نسبت به گروه‌های چاق، چاق+ورزش و چاق+استویا افزایش معنی‌داری نشان داد ( $P < 0.0001$ ) (شکل ۵).



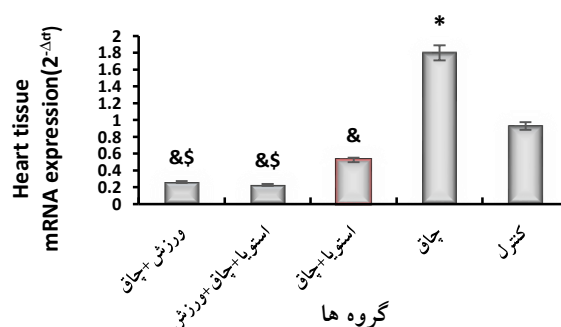
شکل ۵. تغییرات بیان ژن *AKT* بافت قلب در گروه‌های مختلف تحقیق پس از دوره مداخله. &: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه چاق. &S: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه چاق+استویا. #: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه ورزش+چاق.

چاق نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری داشت ( $P < 0.0001$ ). در مقابل بیان ژن *p13k* بافت قلب در تمام گروه‌های مداخله نسبت به گروه چاق افزایش معنی‌داری نشان داد ( $P < 0.0001$ ). گروه چاق+استویا نسبت به گروه‌های چاق+ورزش+استویا و چاق+ورزش افزایش معنی‌داری نشان داد (شکل ۲).



شکل ۲. تغییرات بیان ژن *p13k* بافت قلب در گروه‌های مختلف تحقیق پس از دوره مداخله. \*: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل. &: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه چاق. &S: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه چاق+استویا.

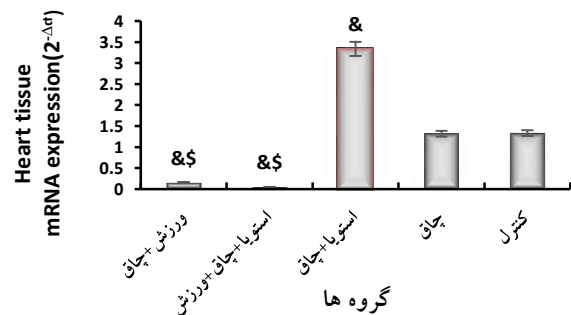
نتایج آزمون ANOVA تفاوت معنی‌داری را در بیان ژن *pten* بافت قلب بین گروه‌های پژوهش نشان نداد ( $P > 0.05$ ). نتایج مقایسات آزمون توکی نشان داد که گروه چاق نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشت ( $P < 0.0001$ ). در مقابل بیان ژن *pten* بافت قلب در تمام گروه‌های مداخله نسبت به گروه چاق کاهش معنی‌داری نشان داد ( $P < 0.0001$ ). گروه‌های چاق+ورزش+استویا و چاق+ورزش نسبت به گروه چاق+استویا کاهش معنی‌داری نشان داد (شکل ۳).



شکل ۳. تغییرات بیان ژن *pten* بافت قلب در گروه‌های مختلف تحقیق پس از دوره مداخله. \*: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل. &: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه چاق. &S: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه چاق+استویا.

هفته محتوای فرم‌های تام و فسفریله پروتئین‌های AKT و mTOR در موش‌های صحرایی با رژیم غذایی چربی بالا پرداختند. نتایج افزایش معنی‌داری را در فرم تام پروتئین AKT و فرم فسفریله پروتئین mTOR نشان داد. برخی نتایج این تحقیق با یافته‌های تحقیق حاضر همسو است [۲۷]. با توجه به نتایج تحقیق ساتو و همکاران و نتایج تحقیق حاضر مسیر اصلی برای فعال شدن کمپلکس mTOR مسیر PI3K/AKT/mTOR است که یک مسیر اصلی سیگنالی در پاسخ سلولی به محرک‌های خارج سلولی مثل انسولین، فاکتور رشد شبه انسولین-۱، فاکتور رشد اپی‌درمال و فاکتور رشد فیبروبلاست است. در تحقیق حاضر میزان بیان ژن PI3K بافت قلب در پاسخ به هشت هفته تمرین استقامتی افزایش یافت بنابراین می‌تواند عامل تنظیم mTOR باشد. سازوکار فعال شدن کمپلکس mTOR از طریق پروتئین AKT با تحریک انسولین، سوبسترای ۱ گیرنده انسولین (IRS-1) را در ناحیه تیروزین فسفریله می‌کند، که باعث فعال شدن فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز (PI3K) می‌شود. سپس PI3K، فسفاتیدیل اینوزیتول ۴ و ۵ بیس فسفات (PIP2) را به فسفاتیدیل اینوزیتول ۳، ۴ و ۵ تری فسفات (PIP3) تبدیل می‌کند. PIP3 منجر به فعال شدن AKT و در نهایت AKT منجر به فعال شدن پروتئین mTOR می‌شود [۲۸]. در دستگاه قلبی عروقی، بر نقش فسفواینوزیتید-۳ کیناز (PI3K) در سلامت و بیماری تأکید ویژه شده است [۲۹]. PI3K نقش مهمی در تنظیم متابولیسم قلب دارد. هنگامی که گیرنده‌های انسولین فعال می‌شوند، سوبسترای گیرنده انسولین (IRS) را فسفریله می‌کنند سپس به پروتئین PI3K متصل می‌شوند و باعث فعال شدن Akt, PKC و مولکول سیگنال پایین دستی AS160 می‌شود. این عمل باعث جابه‌جایی ناقل گلوکز نوع ۴ (GLUT4) می‌شود و به سلول‌های عضلانی اجازه می‌دهد تا گلوکز بیش‌تری جذب کنند از این‌رو متابولیسم گلوکز را تنظیم می‌کند. بنابراین، تغییرات در مسیر سیگنالینگ PI3K-Akt ارتباط نزدیک با مقاومت به انسولین (Insulin receptor)، دیابت و بیماری‌های متابولیکی دارد [۳۰]. گیرنده انسولین برای فعال‌سازی سیگنالینگ انسولین لازم است تا انتقال GLUT-4 به سطح غشای سلول رخ دهد [۳۱]. برخی از پروتئین‌های پیش‌التهابی نیز با افزایش فعالیت در چاقی قادر به اختلال در مسیر سیگنالینگ انسولین می‌باشند، به ویژه روی پروتئین‌های پروگزیمال مسیر سیگنالینگ انسولین عمل می‌کنند. در میان این پروتئین‌ها، کیناز سرین JNK و IKK می‌توانند در سرین ۳۰۷ از INSR و سوبسترای گیرنده انسولین (به ترتیب IR و IRS) را فسفریله کنند و سیگنال انسولین را مختل کنند که منجر به فسفوریلایسیون پایین Akt می‌شود. مشخص شده است

نتایج ANOVA تفاوت معنی‌داری را در بیان ژن INSR بافت قلب بین گروه‌های پژوهش نشان داد ( $P < 0.001$ ). نتایج مقایسات آزمون توکی نشان داد که گروه چاق نسبت به گروه کنترل تغییرات غیرمعناداری داشت ( $P = 0.580$ ). در مقابل بیان ژن INSR بافت قلب در گروه‌های چاق+استویا افزایش و چاق+ورزش و چاق+ورزش+استویا کاهش معناداری به گروه چاق نشان داد ( $P < 0.001$ ). گروه‌های چاق+ورزش و چاق+ورزش+استویا نیز کاهش معناداری به گروه چاق+استویا نشان داد ( $P < 0.001$ ) (شکل ۶).



شکل ۶. تغییرات بیان ژن INSR بافت قلب در گروه‌های مختلف تحقیق پس از دوره مداخله. &: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه چاق. \$: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه چاق+استویا.

## بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های پژوهش ما نشان می‌دهد تمرین هوازی، مصرف مکمل گیاهی استویا و تعامل تمرین هوازی و مصرف مکمل گیاهی استویا موجب تنظیم بیان ژن‌های مسیر سیگنالینگ متابولیسم گلوکز بافت قلب موش‌های چاق شد، به طوری که تمرین هوازی به همراه مکمل گیاهی استویا با کاهش بیان ژن mTOR, INSR و PTEN و افزایش بیان ژن AKT, IRS2 و PI3K بافت قلب موش‌های چاق همراه بود. مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT/mTOR به عنوان تنظیم‌کننده در متابولیسم عمل می‌کند و توسعه بازبایی هایپرتروفی بطن چپ قلب را کنترل می‌کند [۲۴]. مکانیسم تنظیم mTOR فعال شدن پروتئین AKT است که از طریق دو سازوکار کمپلکس mTOR فعال می‌کند. یک مکانیسم از طریق فسفریلایسیون مهار کننده کمپلکس ۲ توبروز اسکروزیس (TSC2) می‌باشد. TSC2 مهار شده به وسیله AKT باعث مسدود کردن کمپلکس TSC1/TSC2 و فعال شدن پروتئین Rheb می‌شود که این فرآیند منجر به فعال‌سازی کمپلکس mTOR می‌شود [۲۵]. سازوکار دیگر مهار پروتئین PRAS40 در خود کمپلکس mTOR است که با مهار این پروتئین کمپلکس mTOR را فعال می‌کند [۲۶]. در تحقیقی ساتو و همکاران (۲۰۱۸) به بررسی برنامه تمرینی به مدت ۶

و (The C-promoter binding factor-1: CBF-1) به پروموتور PTEN متصل می‌شوند تا نسخه‌برداری آن را تنظیم کنند [۴۱]. بنابراین احتمالاً تمرین استقامتی در تحقیق حاضر از طریق تاثیر بر عوامل فوق منجر به کاهش بیان ژن PTEN بافت قلب موش‌های چاق شده است.

مکانیسم دقیق تاثیر مکمل استویا بر مسیر سیگنالینگ متابولیسم گلوکز بافت قلب هنوز به درستی شناخته نشده است. استویا، در درمان استرس‌های متابولیکی مورد استفاده قرار گرفته است. این گیاه حاوی دیپرنوئیدها (ریبادیوساید A تا F، استویوساید، استویول، استویوبیوساید و دالکوساید)، انواع ویتامین‌ها و سلنیوم، کبالت و کروم است که عناصر آنتی‌اکسیدان هستند. گزارش شده است که خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی استویا باعث کاهش استرس اکسیداتیو و استرس متابولیک می‌شود [۴۲]. احتمال دارد تغییرات بیان ژن‌های مسیر متابولیسم گلوکز در بافت قلب به واسطه بهبود شرایط آنتی‌اکسیدانی به دنبال تمرین و همین‌طور ترکیبات آنتی‌اکسیدانت گیاهی مانند ترکیبات فنولی باشد. از آنجایی که فعالیت ورزشی از طریق افزایش مقادیر آنزیم‌های آنتی‌اکسیداتی به بافت قلب در برابر فشار اکسایشی محافظت می‌کند. گیاه استویا نیز دارای مقادیر زیادی از انواع آنتی‌اکسیدان‌ها و فلاونوئیدها، تریترین، مونوترین، سسکوئیتترین، تانن و کلروفیل می‌باشد، به احتمال زیاد اثرات محافظتی در برابر حذف رادیکال‌های آزاد مخرب را می‌تواند در بافت قلب اعمال نماید [۴۳]. به نظر می‌رسد سازوکار تنظیم بیان شاخص‌های مسیر سیگنالینگ متابولیسم گلوکز بافت قلب موش‌های چاق توسط مکمل استویا و تعامل تمرین استقامتی و مکمل استویا از طریق ترکیبات این گیاه صورت گیرد. با این حال، سهم دقیق هر یک از این مکانیسم‌های احتمالی در بهبود مسیر سیگنالینگ متابولیسم گلوکز بافت قلب موش‌های چاق نیاز به مطالعات بیش‌تری دارد. تمرین هوازی از نقاط قوت تحقیق حاضر بود؛ چرا که این نوع تمرین پاسخ‌ها و سازگاری‌های متفاوتی نسبت به برنامه‌های تمرینی دیگر می‌تواند به همراه داشته باشد. محدودیت‌هایی نیز در تحقیق حاضر وجود داشت که از جمله می‌توان به عدم اندازه‌گیری شاخص‌های ساختاری بافت قلب اشاره کرد. با توجه به ارتباط استرس متابولیک بافت قلب با شرایط اکسیداتیو پیشنهاد می‌شود در تحقیقی مشابه شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی در بافت قلب آزمودنی‌های چاق نیز بررسی شود. همچنین از آنجایی که سیگنال‌های خارج سلولی، هورمون‌های استروئیدی، آنزیم‌های متابولیکی و تنظیم‌کننده‌های کروماتین بر بیان ژن‌های متابولیک تاثیر می‌گذارد، پیشنهاد می‌شود که تحقیقی مشابه با اندازه‌گیری این عوامل در بافت قلب متعاقب تمرین هوازی و مکمل استویا

که ورزش باعث کاهش فعالیت این پروتئین‌ها و بازگرداندن عملکرد انسولین می‌شود [۳۲]. همچنین ورزش می‌تواند مقاومت به انسولین را با استفاده از اصلاح سیستم عصبی و هورمونی بهبود بخشد، به طوری که افزایش معنی‌دار گیرنده انسولین همراه باشد [۳۳]. IRS2 واسطه سیگنالینگ انسولین در بافت‌های مختلف به شمار می‌رود [۳۴]. در مطالعه ما، بیان ژن IRS2 بافت قلب در تمام گروه‌های مداخله نسبت به گروه چاق افزایش معنی‌داری نشان داد. این پروتئین آبشارهای سیگنالینگ در حال ظهور از IR را تنظیم می‌کند و انواع فرآیندها از جمله متابولیسم، رشد سلولی، توسعه و بقا را تنظیم می‌کند [۳۵]. انسولین و فاکتورهای رشد شبه انسولین (Insulin-like growth factor: IGF) مانند IGF-1 و IGF-2 به گیرنده‌های انسولین و IGF متصل می‌شوند. اتصال انسولین و IGF به این گیرنده‌ها مستقیماً باعث فعال شدن PI3K می‌شود یا منجر به فسفوریلاسیون سوبسترای گیرنده انسولین (Insulin receptor substrate: IRS) به عنوان پروتئین آداپتور برای جذب و فعال‌سازی PI3K می‌شود [۳۶]. از طریق این عمل و فعال‌سازی پایین دست AKT، سلول‌های چربی و میوسیت‌ها سطح انسولین افزایش یافته را درک کرده و مصرف گلوکز را آغاز می‌کنند. یافته‌های تحقیق حاضر با نتایج مطالعات قبلی روی آزمودنی‌های حیوانی هم‌خوان می‌باشد [۳۷، ۳۸]. بنابراین احتمالاً تمرین هوازی در تحقیق حاضر از طریق تاثیر بر میزان IGF-1 منجر به افزایش PI3K شده است هر چند در تحقیق حاضر میزان IGF-1 اندازه‌گیری نشد که از محدودیت‌های این تحقیق به شمار می‌رود.

مطالعات نشان می‌دهد که کاهش PTEN منجر به تغییرات متابولیکی می‌شود که در مجموع حساسیت کلی انسولین را بهبود می‌بخشد PTEN، به عنوان تنظیم‌کننده اصلی منفی سیگنالینگ PI3K/AKT، یافت می‌شود که نقش مهمی در متابولیسم لیپید و گلوکز و همچنین تنظیم عملکردهای میتوکندری دارد [۳۹]. مطالعات نشان داده‌اند که بیان و فعالیت آنزیمی PTEN به شدت در سطوح رونویسی، ترجمه و اثر متقابل پروتئین/پروتئین تنظیم می‌شود [۴۰]. هم‌خوان با یافته‌های تحقیق حاضر، Ma و همکاران مشاهده کرده‌اند که پس از ۸ هفته تمرین شنا، بیان ژن و همچنین پروتئین PTEN در عضله بطن چپ موش‌ها کاهش می‌یابد [۲۷]. ژن PTEN می‌تواند به وسیله‌ی فاکتور رونویسی -۱ تنظیم شده با رشد اولیه، PPAR $\gamma$ ، P53 و فاکتور فعال‌کننده رونویسی ۲ تنظیم مثبت شود در حالی که، فاکتور رشد تغییر شکل بتا (TGF)، فاکتور هسته‌ای -کاپا بی و Jun می‌توانند آن را به طور منفی تنظیم کنند. فاکتور هسته‌ای کاپا بی (Nuclear factor- $\kappa$ B: NF- $\kappa$ B)، زیر واحد فاکتور رونویسی AP-1 c-Jun

Hypertens 2014; 32: 166-173.

<https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328365c87d>

PMid:24126712

[4] Fontana L, Klein S, Holloszy JO. Effects of long-term calorie restriction and endurance exercise on glucose tolerance, insulin action, and adipokine production. *Age (Dordr)* 2010; 32: 97-108.

<https://doi.org/10.1007/s11357-009-9118-z>

PMid:19904628 PMCID:PMC2829643

[5] Chanda D, Luiken JJ, Glatz JF. Signaling pathways involved in cardiac energy metabolism. *FEBS Lett* 2016; 590: 2364-2374.

<https://doi.org/10.1002/1873-3468.12297>

PMid:27403883

[6] Costa MM, Violato NM, Taboga SR, Góes RM, Bosqueiro JR. Reduction of insulin signalling pathway IRS-1/IRS-2/AKT/mTOR and decrease of epithelial cell proliferation in the prostate of glucocorticoid-treated rats. *Int J Exp Pathol* 2012; 93: 188-195.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2012.00817.x>

PMid:22583132 PMCID:PMC3385916

[7] Gray S, Kim JK. New insights into insulin resistance in the diabetic heart. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22: 394-403.

<https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.05.001>

PMid:21680199 PMCID:PMC3183400

[8] Savova MS, Mihaylova LV, Tews D, Wabitsch M, Georgiev MI. Targeting PI3K/AKT signaling pathway in obesity. *Biomed Pharmacother* 2023; 159: 114244.

<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114244>

PMid:36638594

[9] Gupta A, Dey CS. PTEN, a widely known negative regulator of insulin/PI3K signaling, positively regulates neuronal insulin resistance. *Mol Biol Cell* 2012; 23: 3882-3898.

<https://doi.org/10.1091/mbc.e12-05-0337>

PMid:22875989 PMCID:PMC3459864

[10] Beauchamp EM, Platanias LC. The evolution of the TOR pathway and its role in cancer. *Oncogene* 2013; 32: 3923.

<https://doi.org/10.1038/onc.2012.567>

PMid:23246968

[11] Bathina S, Das UN. Dysregulation of PI3K-Akt-mTOR pathway in brain of streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus in Wistar rats. *Lipids Health Dis* 2018; 17: 168.

<https://doi.org/10.1186/s12944-018-0809-2>

PMid:30041644 PMCID:PMC6058366

[12] Madani P, avandy SM, Haghshenas R, Pakdel A. Combined effect of eight weeks high intensity resistance training with ginger supplementation on waist to hip ratio, body composition and body mass in obese women. *Koomesh* 2017; 19: 289-293. (Persian).

[13] Moghadam E, Eskandari Z, Shiri Shahsavari MR, Mirmoezzi M. Effects of high-intensity interval and mini-trampoline training with calorie restriction on body composition and aerobic capacity in overweight and obese women. *Koomesh* 2022; 24: 747-756. (Persian)

[14] Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab* 2013; 17: 162-184.

<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.012>

PMid:23395166

[15] Platt C, Houstis N, Rosenzweig A. Using exercise to measure and modify cardiac function. *Cell Metab* 2015; 21: 227-236.

<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.01.014>

PMid:25651177 PMCID:PMC4317572

[16] Gayda M, Ribeiro PA, Juneau M, Nigam A. Comparison of different forms of exercise training in patients with cardiac disease: where does high-intensity interval training fit? *Can J Cardiol* 2016; 32: 485-494.

<https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.01.017>

PMid:26927863

[17] Gąsiorowski A, Dutkiewicz J. Comprehensive rehabilitation in chronic heart failure. *Ann Agric Environ Med* 2013; 20: 606-612.

[18] Ray J, Kumar S, Laor D, Shereen N, Nwamaghinna F, Thomson A, et al. Effects of stevia rebaudiana on glucose

انجام شود. هم‌چنین با تغییر دوز مصرفی عصاره استویا نیز ممکن است بتوان به نتایج روشن‌تری دست یافت. به هر حال تحقیقات بیش‌تری در این زمینه مورد نیاز می‌باشد.

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تمرین هوازی، مصرف مکمل گیاهی استویا و تعامل تمرین هوازی و مصرف مکمل گیاهی استویا موجب تغییر بیان ژن‌های مسیر سیگنالینگ متابولیسم گلوکز در بافت قلب موش‌های چاق شده است. این نتایج نشان می‌دهد که این مداخلات ممکن است مزایایی برای بافت قلب افراد چاق داشته باشد و ممکن است تمرین هوازی و مکمل استویا بتواند به بهبود مسیر سیگنالینگ متابولیسم گلوکز قلب در افراد چاق کمک کند. بنابراین توصیه می‌شود اجرای تمرین هوازی به همراه مکمل استویا با توجه به مزایای قلبی آندر افراد چاق مورد توجه قرار گیرد.

## تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از رساله دوره دکتری فیزیولوژی ورزشی است که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت‌الله آملی اجرا گردید. بدین‌وسیله از کلیه افرادی که در انجام تحقیق حاضر همکاری داشته‌اند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

## مشارکت و نقش نویسندگان

در مطالعه حاضر، نویسنده اول، دوم و سوم: ایده و انتخاب پروتکل تحقیق، نویسنده اول و چهارم: اجرای مداخله و جمع‌آوری داده‌ها، نویسنده دوم: تحلیل آماری داده‌ها و تفسیر نتایج، نویسنده اول: نگارش نسخه اول مقاله. نویسنده دوم نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تایید نمود. هم‌چنین مقاله مستخرج از رساله دوره دکتری فیزیولوژی ورزشی نویسنده اول در دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت‌الله آملی می‌باشد که نویسنده اول دانشجوی و نویسنده دوم راهنمایی آن را بر عهده داشته است. همه نویسندگان نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تایید نمودند.

## منابع

[1] Lam BC, Lim AY, Chan SL, Yum MP, Koh NS, Finkelstein EA. The impact of obesity: a narrative review. *Singapore Med J* 2023; 64: 163-171.

<https://doi.org/10.4103/singaporemedj.SMJ-2022-232>

PMid:36876622 PMCID:PMC10071857

[2] Pagidipati NJ, Zheng Y, Green JB, McGuire DK, Mentz RJ, Shah S, et al. Association of obesity with cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: Insights from TECOS. *Am Heart J* 2020; 219: 47-57.

<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.09.016>

PMid:31707324

[3] Buono F, Crispo S, Pagano G, Rengo G, Petitto M, Grieco F, et al. Determinants of left ventricular hypertrophy in patients with recent diagnosis of essential hypertension. *J*

- Med 2010; 25: 119-129.  
<https://doi.org/10.3904/kjim.2010.25.2.119>  
 PMid:20526383 PMCid:PMC2880683
- [32] Oliveira AG, Carvalho BM, Tobar N, Ropelle ER, Pauli JR, Bagarolli RA, et al. Physical exercise reduces circulating lipopolysaccharide and TLR4 activation and improves insulin signaling in tissues of DIO rats. *Diabetes* 2011; 60: 784-796.  
<https://doi.org/10.2337/db09-1907>  
 PMid:21282367 PMCid:PMC3046839
- [33] Lencu C, Nicula R, Lotrean ML. Hormonal response to physical exercise. *Palestrica of the third millennium - Civilization and Sport*. 2016; 56-60.
- [34] Cheng Z, Tseng Y, White MF. Insulin signaling meets mitochondria in metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21: 589-598.  
<https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.06.005>  
 PMid:20638297 PMCid:PMC3994704
- [35] Zhao X, An X, Yang C, Sun W, Ji H and Lian F. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Front. Endocrinol* 2023; 14: 1149239.  
<https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1149239>  
 PMid:37056675 PMCid:PMC10086443
- [36] Stiles BL. PI-3-K and AKT: Onto the mitochondria. *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61: 1276-1282.  
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.07.017>  
 PMid:19720099
- [37] Weeks KL, Gao X, Du XJ, Boey EJ, Matsumoto A, Bernardo BC, et al. Phosphoinositide 3-kinase p110 $\alpha$  is a master regulator of exercise-induced cardioprotection and PI3K gene therapy rescues cardiac dysfunction. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 523-534.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.966622>  
 PMid:22705768
- [38] Machrina Y, AL-Rasyid Damanik H, Purba A, Lindarto D. Effect various type of exercise to Insr gene expression, skeletal muscle insulin receptor and insulin resistance on diabetes mellitus type-2 model rats. *J Health Sci* 2018; 4: 50-56.
- [39] Matsuda S, Nakanishi A, Wada Y, Kitagishi Y. Roles of PI3K/AKT/PTEN pathway as a target for pharmaceutical therapy. *Open Med Chem J* 2013; 7: 23-29.  
<https://doi.org/10.2174/1874104501307010023>  
 PMid:24222802 PMCid:PMC3821079
- [40] Ohno K, Okuda K, Uehara T. Endogenous S-sulfhydration of PTEN helps protect against modification by nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 456: 245-249.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.11.066>  
 PMid:25446078
- [41] Khokhar M, Purohit P, Tomo S, Agarwal RG, Gadwal A, Bajpai NK, et al. PTEN, MMP2, and NF- $\kappa$ B and regulating microRNA-181 aggravate insulin resistance and progression of diabetic nephropathy: a case-control study. *Kidney Dialysis* 2023; 3: 121-138.  
<https://doi.org/10.3390/kidneydial3010011>
- [42] Goyal SK, Samsher, Goyal RK. Stevia (Stevia rebaudiana) a bio-sweetener: a review. *Int J Food Sci Nutr* 2010; 61: 1-10.  
<https://doi.org/10.3109/09637480903193049>  
 PMid:19961353
- [43] Ahmad U, Ahmad RS. Anti-diabetic property of aqueous extract of Stevia rebaudiana Bertoni leaves in Streptozotocin-induced diabetes in albino rats. *BMC Complement Altern Med*. 2018; 18: 179.  
<https://doi.org/10.1186/s12906-018-2245-2>  
 PMid:29890969 PMCid:PMC5996538
- homeostasis, blood pressure and inflammation: a critical review of past and current research evidence. *Int J Clin Res Trials* 2020; 5: 142.  
<https://doi.org/10.15344/2456-8007/2020/142>
- [19] Anbazhagan M, Kalpana M, Rajendran R, Natarajan V, Dhanave D. In vitro production of Stevia rebaudiana Bertoni. *Emir J Food Agric* 2010; 22: 216-222.  
<https://doi.org/10.9755/ejfa.v22i3.4891>
- [20] Rojas E, Bermúdez V, Motlaghzadeh Y, Mathew J, Fidilio E, Faria J, et al. Stevia rebaudiana bertoni and its effects in human disease: emphasizing its role in inflammation, atherosclerosis and metabolic syndrome. *Curr Nutr Rep* 2018; 7: 161-170.  
<https://doi.org/10.1007/s13668-018-0228-z>  
 PMid:29995279
- [21] Salesi M, Mehrtash M, Daryanoosh F, Tanide N. The role of caloric restriction on lipid coat proteins gene expression and insulin resistance after 8 weeks high caloric diet in male rats. *J Arak Uni Med Sci* 2018; 21: 21-31 (Persian).
- [22] Sahrapour A, Akbarzadeh S, Bargahi A, Rahbar A. Evaluation of the effect of stevia on serum safety in STZ diabetic rats. thesis, Bushehr Univ Med Sci Health Serv 2013. (Persian).
- [23] Cho DK, Choi DH, Cho JY. Effect of treadmill exercise on skeletal muscle autophagy in rats with obesity induced by a high-fat diet. *J Exerc Nutr Biochem* 2017; 21: 26-34.  
<https://doi.org/10.20463/jenb.2017.0013>  
 PMid:29036763 PMCid:PMC5643208
- [24] Ma Z, Qi J, Meng S, Wen B, Zhang J. Swimming exercise training-induced left ventricular hypertrophy involves microRNAs and synergistic regulation of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Eur J Appl Physiol* 2013; 113: 2473-2486.  
<https://doi.org/10.1007/s00421-013-2685-9>  
 PMid:23812090
- [25] Wallace MA, Hughes DC, Baar K. mTORC1 in the control of myogenesis and adult skeletal muscle mass. *In Mol Med mTOR* 2016; 37-56.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802733-2.00025-6>
- [26] Showkat M, Beigh MA, Andrabi KI. mTOR signaling in protein translation regulation: implications in cancer genesis and therapeutic interventions. *Mol Biol Int* 2014; 2014: 686984.  
<https://doi.org/10.1155/2014/686984>  
 PMid:25505994 PMCid:PMC4258317
- [27] Sato S, Kataoka S, Sato M, Takahashi A, Norikura T, Mukai Y. Effect of Bangle (Zingiber purpureum) extract and low-intensity exercise on mTOR phosphorylation and autophagy flux in skeletal muscles of rats on a high-fat diet. *J Funct Foods* 2018; 47: 554-561.  
<https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.06.010>
- [28] Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell* 2017; 168: 960-976.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.004>  
 PMid:28283069 PMCid:PMC5394987
- [29] Ghigo A, Laffargue M, Li M, Hirsch E. PI3K and calcium signaling in cardiovascular disease. *Circ Res* 2017; 121: 282-292.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310183>  
 PMid:28729453
- [30] Harrison CL, Lombard CB, Moran LJ, Teede HJ. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 171-183.  
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmq045>  
 PMid:20833639
- [31] Choi K, Kim YB. Molecular mechanism of insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Korean J Intern*



# The effect of aerobic training and stevia supplement on expression of the glucose metabolism signaling pathway markers in heart tissue of obese rats

Zahra Akbari (Ph.D student)<sup>1</sup>, Asieh Abbassi-Dalooi (Ph.D)<sup>\*2</sup>, Ahmad Abdi (Ph.D)<sup>1</sup>, Seyed Javad Ziaolhagh (Ph.D)<sup>2</sup>  
1- Dept. of Exercise Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran  
2 – Dept. of Exercise Physiology, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran

\* Corresponding author. +98 9111274366 abbasi.dalooi@gmail.com

Received: 26 Feb 2023 ; Accepted: 9 Aug 2023

**Introduction:** Obesity is associated with dysfunction in the metabolic processes of heart tissue, and genetic factors are associated with metabolic homeostasis of heart tissue. This study aimed to evaluate the effect of aerobic training and stevia supplements on the expression of the glucose metabolism signaling pathway markers in the heart tissue of obese rats.

**Materials and Methods:** For the implementation of this experimental research, 25 male Wistar rats (five healthy adult rats and 20 adult obese male rats) were divided into five groups: control (healthy), obese, obese-stevia, obese-aerobic training, and obese-stevia- aerobic training. Aerobic exercise was performed on a treadmill, five days a week for eight weeks. Supplemental groups received 250 mg of stevia (per kilogram of body weight) by gavage during the intervention period. After anesthesia, an autopsy was performed and heart tissue was removed. gene expression of mTOR, AKT, PI3K, IRS2, INSR, and PTEN in heart tissue were measured using Real-Time PCR.

**Results:** After the intervention, a decrease of mTOR and PTEN gene expression and an increase of IRS2 and PI3K gene expression in heart tissue were observed in all intervention groups compared to the obese group ( $P=0.001$ ). Also, the increase of AKT gene expression and the decrease of INSR gene expression in heart tissue were prominent in the obese + exercise + stevia group compared to the obese group ( $P=0.001$ ).

**Conclusion:** It seems that aerobic training and stevia supplementation can help to improve the factors involved in heart energy metabolism during obesity.

**Keywords:** Obesity, Exercise, Stevia, Glucose Metabolism