



## Comparison of the effects of eight weeks of combined endurance-resistance training and taurine supplementation on the expression of cardiac AKT and PI3K genes and serum IL-1 $\beta$ levels in diabetic male rats

Mina Rahmatollahi <sup>1</sup>, Ameneh Pourrahim Ghouroughchi <sup>2\*</sup>, Aydin Valizadeh Orang <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Physical Education, Borujerd Branch, Islamic Azad University, Borujerd, Iran

\*Corresponding author: Ameneh Pourrahim Ghouroughchi, Department of Physical Education, Borujerd Branch, Islamic Azad University, Borujerd, Iran  
Email: amenehpoorrahim@yahoo.com

Received: 27 March 2024 Revised: 21 August 2024 Accepted: 21 August 2024

### Abstract

**Background and Aim:** AKT, PI3K, and IL-1 $\beta$  are associated with diabetes and cardiac inflammation. This study aimed to compare the interactive effects of eight weeks of combined endurance-resistance training and taurine supplementation on the expression of the AKT gene, cardiac PI3K, and serum IL-1 $\beta$  levels in diabetic male Wistar rats.

**Methods:** In this experimental study, 40 adult male Wistar rats, weighing between 250-300 grams and aged six weeks, were randomly divided into four groups: diabetic control, diabetic with combined training, diabetic with supplementation, and a non-diabetic healthy control group (10 rats in each group). Diabetes was induced by administering 55 mg/kg body weight of streptozocin via intraperitoneal injection. Blood glucose levels above 250 mg/dL were considered indicative of diabetes. Combined resistance-endurance exercises were performed five times a week for eight weeks. Taurine supplementation was provided as a 1% solution in water daily for the same duration. Serum IL-1 $\beta$  levels were measured using ELISA, and the expression of AKT and PI3K genes was assessed via Western blot analysis.

**Results:** The expression of the PI3K gene ( $P=0.002$ ) and serum IL-1 $\beta$  levels ( $P=0.001$ ) significantly increased in the diabetic combined training group compared to the diabetic control group. However, there were no significant changes observed in the diabetic supplementation group compared to the diabetic control group. Additionally, the expression of the AKT gene did not show significant changes in either the diabetic combined training or diabetic supplementation groups compared to the diabetic control group. ANOVA results indicated that in the diabetic combined training group, the level of PI3K gene expression increased by 57%, while serum IL-1 $\beta$  levels increased by 42% compared to the diabetic control group.

**Conclusion:** Combined endurance-resistance training appears to enhance the expression of PI3K and IL-1 $\beta$ , leading to favorable changes in glucose metabolism and improved cardiac inflammatory markers in diabetic rats compared to taurine supplementation alone.

**Keywords:** Combined Endurance-Resistance Training, Taurine Supplementation, AKT, PI3K.



## مقایسه اثر ۸ هفته تمرین ترکیبی استقامتی - مقاومتی و مصرف مکمل تائورین بر بیان ژن‌های AKT و PI3K قلبی و فاکتور IL-1 $\beta$ سرمی در رت‌های نر دیابتی

مینا رحمت‌اللهی<sup>۱</sup>، آمنه پوررحیم قورقچی<sup>۱</sup>، آیدین ولی زاده اورنج<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۰۱/۱۸ اصلاح مقاله: ۱۴۰۳/۰۵/۳۱ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۰۵/۳۱

### چکیده

**زمینه و هدف:** PI3K، AKT و IL-1 با دیابت و التهاب قلبی مرتبط هستند. هدف از مطالعه حاضر، مقایسه اثر تعاملی ۸ هفته تمرین ترکیبی استقامتی-مقاومتی و مصرف مکمل تائورین بر بیان ژن AKT، PI3K قلبی و فاکتور IL-1 $\beta$  در رت‌های نر ویستار دیابتی شده بود. **روش‌ها:** در این مطالعه تجربی، ۴۰ رت نر ویستار بالغ با دامنه وزنی ۲۵۰-۳۰۰ گرم و سن ۶ هفته، به صورت تصادفی در ۴ گروه شامل کنترل دیابتی، گروه دیابتی+تمرین استقامتی مقاومتی، گروه دیابتی+مکمل و یک گروه غیردیابتی به عنوان گروه کنترل سالم قرار گرفتند (هر گروه ۱۰ رت). برای دیابتی کردن رت‌ها، ۵۵ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم از وزن بدن استرپتوزوسین تزریق داخل صفاقی شد. قندخون بالای ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در خون به عنوان دیابتی در نظر گرفته شد. تمرینات ترکیبی استقامتی-مقاومتی به مدت ۸ هفته و ۵ بار در هفته انجام شد. مکمل تائورین به صورت محلول ۱٪ در آب روزانه به مدت ۸ هفته مصرف شد. اینترلوکین-۱ با الایزا و بیان ژن‌های AKT و PI3K با وسترن بلات سنجش گردید.

**یافته‌ها:** بیان ژن PI3K ( $P=۰/۰۰۱$ ) و میزان سرمی IL-1 $\beta$  ( $P=۰/۰۰۲$ ) در گروه دیابتی+تمرین استقامتی مقاومتی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی افزایش معنادار داشت اما در گروه دیابتی+مکمل در مقایسه با گروه کنترل دیابتی تغییر معناداری وجود نداشت. در حالی که بیان ژن AKT در هر دو گروه دیابتی+تمرین استقامتی مقاومتی و دیابتی+مکمل در مقایسه با کنترل دیابتی تغییر معنادار نداشت. همچنین نتایج آزمون آنووا نشان داد در گروه دیابتی+تمرین استقامتی مقاومتی نسبت به گروه کنترل دیابتی، میزان بیان ژن PI3K ۵۷٪ و سطح سرمی IL-1 ۴۲٪ افزایش داشت.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد تمرینات ترکیبی استقامتی-مقاومتی در مقایسه با مصرف مکمل تائورین به تنهایی بتواند باعث افزایش PI3K و IL-1 $\beta$  و ایجاد تغییرات مطلوب در متابولیسم گلوکز شده و عوامل التهاب قلبی در افراد دیابتی را بهبود بخشد.

**کلیدواژه‌ها:** تمرین ترکیبی استقامتی-مقاومتی، مکمل تائورین، AKT، PI3K.

## مقدمه

بین پاتوژن‌زدیابت ملیتوس و بیماری‌های قلبی-عروقی ارتباط نزدیکی وجود دارد. بیماری‌های قلبی-عروقی شایع‌ترین علت مرگ و میر و عوارض در افراد دیابتی هستند [۱]. عوامل خطر بیماری‌های قلبی-عروقی از جمله چاقی، فشار خون بالا و دیس لیپیدمی در بیماران مبتلا به دیابت، به ویژه در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ شایع است. علاوه بر این، مطالعات گزارش کرده‌اند که عوامل متعددی از جمله افزایش استرس اکسیداتیو، افزایش قابلیت انعقاد، اختلال عملکرد اندوتلیال و نوروپاتی اتونومیک اغلب در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس وجود دارند و ممکن است به طور مستقیم در ایجاد بیماری‌های قلبی-عروقی نقش داشته باشند [۱]. در مجموع، نرخ بالای عوامل خطر بیماری‌های قلبی-عروقی و اثرات بیولوژیکی مستقیم دیابت بر سیستم بیماری‌های قلبی-عروقی، بیماران دیابتی را در معرض افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی قرار می‌دهد و به افزایش شیوع انفارکتوس میوکارد (MI)، سکته مغزی و نارسایی مزمن قلبی Chronic heart failure (CHF) منجر می‌شود [۱،۲]. با توجه به پیچیدگی و مکانیسم‌های متعددی که دیابت ملیتوس را به بیماری‌های قلبی-عروقی مرتبط می‌کند، تمرکز درمان بر روی آنچه که بیشترین تأثیر بالینی را در بهبود نتایج بیماری‌های قلبی-عروقی خواهد داشت، بسیار مهم است. چاقی در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس، به ویژه دیابت نوع ۲ شایع است و با افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی همراه است. یکی از مکانیسم‌های احتمالی که دیابت ملیتوس و چاقی را با بیماری‌های قلبی-عروقی بعدی مرتبط می‌کند، التهاب با درجه پایین است [۳]. دیابت ملیتوس و مقاومت به انسولین با بیان بیش از حد بسیاری از سیتوکین‌ها توسط بافت چربی از جمله فاکتور نکروز تومور- $\alpha$ ، اینترلوکین ۱-IL، IL-6، لپتین، رزیستین MCP-1، PAI-1، فیبرینوژن و آنژیوتانسین مرتبط است [۴]. بیان بیش از حد این سیتوکین‌ها به افزایش التهاب و تجمع چربی کمک می‌کند، که اثر مضر بر عروق خونی دارد و می‌تواند منجر به ایجاد اختلال عملکرد اندوتلیال، MI و کاردیومیوپاتی شود [۱-۵].

عوامل محیطی از جمله نداشتن فعالیت بدنی که منجر به چاقی می‌شود، در بیماران دیابتی، ساختار و عملکرد دستگاه‌های دیگر بدن از جمله قلب و عروق را تغییر می‌دهد [۶]. مسیر سیگنالینگ فسفاتیدیلینوزیتول-۳-کیناز (PI3K)/Akt نقش اساسی در هموستاز گلوکز و تنظیم متابولیسم چربی دارد. بنابراین این مسیر با فعالیت بدنی ارتباط دارد [۷،۸]. Akt، پروتئین کیناز B، است که متابولیسم گلوکز و لیپید را تنظیم می‌کند و بر اساس تفاوت اسیدآمینو سرین و ترئونین به ۳ ایزوفرم تقسیم می‌شود [۹]. پروتئین Akt در مهار گسترش نابجای بافت چربی با القای چربی زایی از طریق تنظیم مثبت PPAR $\gamma$  آن نقش دارد [۱۰]. با توجه به نقش مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt در مکانیسم‌های اساسی

درگیر در تنظیم متابولیسم لیپید، مولکول‌های پایین دست آن و عوامل زیست محیطی مؤثر بر تنظیم بیان ژن‌های درگیر می‌توانند در یافتن راه‌های جدید پیشگیری و درمان چاقی مفید باشند. فعالیت ورزشی باعث افزایش PI3K، سطح mRNA و Akt در عصب-عضله موش‌های دیابتی می‌شود [۱۱].

مقالات کمی نقش پیام‌دهی فسفاتیدیل اینوزیتول کیناز-۳ / پروتئین کیناز B (PI3K/AKT) را در افزایش رشد فیزیولوژیکی و مهار هایپرتروفی پاتولوژیک بررسی کرده‌اند [۱۲]. در هایپرتروفی پاتولوژیک قلب، مسیر پیام‌رسانی پروتئین فسفاتاز ۳/ عامل هسته-ای سلول‌های T فعال شده (NFAT) وجود دارد که باعث بیان ژن هایپرتروفی می‌گردد. اما، در هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب، مسیر PI3K/Akt غالب است که خود توسط PI3K فعال می‌شود [۱۳]. PI3K یک میانجی پایین دستی در هایپرتروفی قلب است که به‌عنوان عامل ضد هایپرتروفی میوسیتی عمل می‌کند.

IL-1 $\beta$  در مراحل اولیه التهاب همراه با IL-1 $\alpha$  از سلول خارج می‌شود، ابتدا التهاب موضعی و در نهایت التهاب سیستمیک و تب ایجاد می‌کند. IL-1R1 به عنوان گیرنده مشترک IL-1 $\alpha$  و IL-1 $\beta$  می‌باشد. فعال شدن گیرنده IL-1 یک رویداد کلیدی در القای تب است. اینترلوکین ۱- $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) و IL-18 سایتوکاین‌های التهابی و پلیپروتروپیک هستند که نقش پیش‌آگهی و مکانیکی در نارسایی قلبی دارند [۱۴،۱۵]. افزایش سطوح آنها به طور قابل توجهی به بدتر شدن شدت مرگ و میر ناشی از نارسایی قلبی کمک می‌کند [۱۴،۱۶]. IL-1 $\beta$  و IL-18 در خلال نارسایی قلبی حاد افزایش می‌یابند که در اختلال عملکرد میوکارد نقش دارد [۱۶].

تائورین یک  $\beta$  اسید-آمینو سولفونو (اسید ۲-آمینو اتان سولفونیک) است که به‌طور گسترده به‌عنوان یک مکمل غذایی استفاده می‌شود [۱۷]. تائورین نقش مفیدی در فرآیندهای متابولیک و فیزیولوژیکی مختلف، مانند تنظیم گلوکز و چربی، متابولیسم انرژی، تعدیل ضد التهابی و اقدامات آنتی‌اکسیدانی بازی می‌کند [۱۸-۲۰]. بر این اساس، تائورین به‌عنوان یک کمک انرژی‌زای بالقوه برای بهبود عملکرد ورزشی استفاده می‌شود. تائورین می‌تواند نقش حیاتی در افزایش نشانگر ضد التهابی داشته باشد. از آنجا که تأثیر فعالیت ورزشی و مکمل تائورین به طور جداگانه بر بیان پروتئین PI3K قلبی بررسی نگردیده، هدف پژوهش حاضر، مقایسه اثر تمرین و مصرف مکمل به‌طور مجزا در نمونه‌های دیابتی می‌باشد و برای بررسی دقیق‌تر از روش ترکیبی (هوازی-مقاومتی) در تمرین ورزشی استفاده شده است.

## روش‌ها

آزمودنی‌های پژوهش تجربی حاضر، ۴۰ رت نر نژاد ویستار بالغ با دامنه وزنی ۳۰۰-۲۵۰ گرم و در محدوده سنی ۶ هفته‌ای بودند که از مرکز آزمایشگاهی استان ارومیه تهیه شد. همه شرایط از

شدت ۶۰ درصد  $VO_{2max}$  افزایش یافت. در پایان هفته چهارم تا هفته هشتم، سرعت و مدت تمرین ثابت و به ترتیب ۲۰ متر بر دقیقه و ۴۰ دقیقه، با شیب صفر درجه اعمال شد. این سرعت که سطح لاکتات خون را به بیشتر از ۶ میلی‌لیتر در لیتر رساند، به عنوان حداکثر سرعت منظور گردید. این آزمون ۲ بار و در یک زمان از روز در شروع و پایان تحقیق صورت گرفت. رت‌ها در شروع هر جلسه ۵ دقیقه تمرین برای گرم کردن (با شدت ۱۰ متر در دقیقه) و در پایان ۵ دقیقه برای سرد کردن (شدت ۱۰ متر در دقیقه و با کاهش تدریجی شدت به کمترین مقدار) فعالیت کردند [۲۸]. سپس تمرین مقاومتی بعد از تمرین استقامتی، به مدت ۸ هفته، و ۵ روز در هفته با بالا رفتن از پله‌های نردبان انجام شد (شکل ۲-۲)، که در هفته‌های اول، دوم و سوم به ترتیب ۸، ۱۰ و ۱۲ بار صعود در هر جلسه بدون وزنه بود. در هفته چهارم ۱۴ بار صعود از نردبان با وزنه‌ای که یک درصد وزن بدن رت بود، انجام گرفت. از هفته پنجم تا پایان هفته هشتم، ۱۵ بار صعود با حمل وزنه‌هایی به اندازه ۳ درصد کل وزن بدن که به دم حیوان متصل بود انجام گرفت [۲۲].

در گروه مکمل دیابتی، مکمل تائورین از شرکت سیگمای کشور آمریکا (St. Louis)، به صورت محلول ۱٪ در آب آشامیدنی روزانه (۵۰۰ میلی‌لیتر) تهیه شد و در دسترس رت‌ها قرار گرفت و برای اطمینان از میزان مصرف مکمل، آب مصرفی رت‌های گروه مکمل به صورت روزانه ثبت شد [۲۲].

۴۰ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی و مصرف مکمل و بعد از ۲۴ ساعت ناشتایی، تمام ۴۰ رت با روش تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و زایلازین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بی‌هوش و سپس یوتانزی شدند. بعد از شکافتن سینه، خون سیاهرگی، به طور مستقیم از بزرگ سیاهرگ پایینی، با سرنگ جمع‌آوری و به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور بر دقیقه سانتریفوژ شد. سپس سرم خون جدا و در تانک ازت با دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری و به آزمایشگاه تخصصی سارای تبریز منتقل شد [۲۹]. خون‌گیری در تمام مراحل بین ساعات ۹-۱۱ صبح انجام شد.

اینترلوکین-۱ توسط کیت الایزای رت با ضریب تغییرات درون‌سنجی ۹۹ درصد و برون‌سنجی ۹۹ درصد، ساخت شرکت Abingdon کشور انگلستان و بیان ژن‌های AKT و PI3K به روش وسترن بلات تعیین گردید.

جمله رژیم غذایی، درجه حرارت محیط ( $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد)، رطوبت ( $55 \pm 5$  درصد)، استرس و شرایط نوری (۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی) در تمام مراحل آزمون به‌طور دقیق کنترل شد. رت‌ها در دسته‌های ۵ تایی و در قفس‌هایی از جنس پلاستیکی گلاس نگهداری شدند [۲۱].

۳۰ رت پس از ۸ هفته‌گی و با روش تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین SO130 (STZ) شرکت سیگما با دوز ۵۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم حل شده در بافر سیترات (۰/۰۵ مولار با ۴/۵ pH) دیابتی شدند. سه روز پس از تزریق STZ، با خون‌گیری از سیاهرگ دمی، از دیابتی شدن رت‌ها، اطمینان حاصل شد و با دستگاه گلوکومتر (مدل Auto-coding infopiaEasy Gluco، ساخت کشور کره) اندازه‌گیری شد. معیار دیابتی شدن رت‌ها میزان قند خون بیشتر از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود [۲۲]. در تحقیق حاضر میزان قند خون گروه‌های دیابتی ۳۰۰ و بیشتر از ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. رت‌های دیابتی شده به‌طور تصادفی به ۳ گروه ۱۰ تایی (تمرین ترکیبی، مکمل تائورین و کنترل دیابتی) تقسیم شدند و یک گروه ۱۰ تایی از رت‌ها به‌عنوان گروه کنترل سالم در نظر گرفته شدند که تزریق درون صفاقی STZ نداشتند و میزان قند خون آنها طبیعی بود. تعداد نمونه طبق مطالعات پیشین در رت‌ها، ۱۰ رت بود [۲۲-۲۵].

در گروه دیابتی تمرین استقامتی - مقاومتی، رت‌ها ۲ هفته پس از آشنایی با محیط، تمرین استقامتی - مقاومتی به مدت ۸ هفته، و ۵ روز در هفته اجرا شد. بر اساس مطالعه Biglari و همکاران [۲۶] و Lu و همکاران [۲۷]، ابتدا هر کدام از رت‌ها، برای گرم شدن به مدت ۱۰ دقیقه با شدت ۱۰ متر در دقیقه روی تردمیل مخصوص جوندگان دویند (شکل ۱-۱)، سپس به‌منظور تمرین ورزشی فزاینده، هر ۲ دقیقه سرعت تردمیل ۰/۰۳ متر در ثانیه به‌طور خودکار بیشتر شد تا زمانی که رت‌ها قادر به ادامه فعالیت ورزشی نبودند. مقادیر حداکثر اکسیژن مصرفی ( $VO_{2max}$ ) با استفاده از فرمول  $y = 162x - 1$  محاسبه شد که در آن  $y$  نشان دهنده  $VO_2$  بر حسب میلی‌لیتر بر کیلوگرم در ۰/۷۵ دقیقه و  $x$  سرعت دوییدن بر روی نوارگردان (متر بر ثانیه) می‌باشد که به صورت  $y, represents VO_2 (ml/kg)$  and  $x, running speed (m/s)$  بوده و با این روش شدت تمرین تنظیم شد [۲۶، ۲۷]. ابتدا، تمرین استقامتی با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه و با شدت ۴۰ درصد  $VO_{2max}$  به مدت ۱۵ دقیقه بر روی نوارگردان با شیب صفر درجه شروع گردید. در پایان هفته سوم به سرعت ۱۷ متر بر دقیقه و مدت ۴۰ دقیقه و

## جدول ۱. برنامه تمرین استقامتی - مقاومتی

تمرین	هفته تمرین	تعداد جلسه در هفته	سرعت (متر بر دقیقه)	مدت (دقیقه)	شدت (درصد (Vo2max)	میزان بار (وزنه)	صعود از نردبان
ترکیبی	۱	۵	۱۵	۱۵	۴۰	۰	۸-۶
ترکیبی	۲	۵	۱۷	۳۰	۴۰	۰	۱۰-۸
ترکیبی	۳	۵	۲۰	۴۰	۶۰	۰	۱۴
ترکیبی	۴	۵	۲۰	۴۰	۷۵	۱ درصد	۱۵
ترکیبی	۵	۵	۲۰	۴۰	۸۰	۳ درصد	۱۵
ترکیبی	۶	۵	۲۰	۴۰	۸۰	۳ درصد	۱۵
ترکیبی	۷	۵	۲۰	۴۰	۸۰	۳ درصد	۱۵
ترکیبی	۸	۵	۲۰	۴۰	۸۰	۳ درصد	۱۵

## محاسبات آماری

برای تعیین نرمال بودن توزیع داده‌های کمی از آزمون شاپیرو-ویلک، برای توصیف یافته‌های توصیفی از میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد، برای مقایسه تفاوت میانگین متغیرها بین ۴ گروه از آزمون آنووا دوطرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معنی‌داری آزمون‌ها  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۶ تحلیل شد.

## ملاحظات اخلاقی

پژوهش حاضر در کمیته اخلاق دانشگاه محقق اردبیلی (IR.UMA.REC.1402.080) تأیید و ثبت شده است.

## نتایج

طبق آزمون شاپیرو-ویلک، توزیع داده‌ها در همه گروه‌ها نرمال بود. از آزمون لون برای بررسی همگنی واریانسها استفاده شد که نتایج نشان داد فرض همگنی واریانسها رعایت شده است. میانگین  $\pm$  انحراف معیار متغیرهای پژوهش بعد از اجرای ۸ هفته تمرین ترکیبی استقامتی - مقاومتی و مصرف مکمل تائورین در گروه‌های تمرین دیابتی، مکمل دیابتی، کنترل دیابتی و کنترل سالم در جدول ۳ آمده است. همچنین مطابق جدول ۴ نتایج آزمون Anova دو راهه نشان داد در پایان ۸ هفته تمرین ترکیبی استقامتی - مقاومتی و مصرف مکمل تائورین بین PI3K ( $P=0.002$ ) و IL-1 $\beta$  ( $P=0.001$ ) گروه‌های تمرین دیابتی، کنترل دیابتی و کنترل سالم تفاوت معنی‌داری وجود دارد. اما در بیان ژن AKT بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری وجود ندارد.

## جدول ۲. مصرف مکمل تائورین در گروه‌های تجربی

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



شکل ۱. دویدن رت در تریدمیل مخصوص جوندگان



شکل ۲. بالا رفتن رت از نردبان بالارونده

**جدول ۳.** میانگین و انحراف معیار متغیرهای پژوهش پس از هشت هفته تمرین و مصرف مکمل در گروه‌های تمرین دیابتی (n=۱۰)، مکمل دیابتی (n=۱۰)، کنترل دیابتی (n=۱۰) و کنترل سالم (n=۱۰)

متغیرها	مرحله	تمرین دیابتی (T)	مکمل دیابتی (S)	کنترل دیابتی (CD)	کنترل سالم (CH)
AKT	پس از هشت هفته تمرین	۱/۰۱۲ ± ۰/۲۳	۱/۰۰۵ ± ۰/۲۰۸	۱/۱۰۸ ± ۰/۱۵	۱/۰۰ ± ۰/۸۳
PI3K	پس از هشت هفته تمرین	۰/۸۸۴ ± ۰/۰۸۷	۰/۶۸۱ ± ۰/۱۲	۰/۴۹۵ ± ۰/۲۷	۱/۰۰ ± ۰/۴۱
IL-1β	پس از هشت هفته تمرین	۲۰/۹۹ ± ۸/۲۱	۱۹/۴۴ ± ۷/۹۷	۱۹/۶۲ ± ۵/۰۶	۱۰/۰۲ ± ۱/۸۱

**جدول ۴.** نتایج آزمون تحلیل واریانس برای میانگین متغیرهای پژوهش پس از ۸ هفته تمرین استقامتی - مقاومتی در ۴ گروه تمرین دیابتی (n=۱۰)، مکمل - دیابتی (n=۱۰)، کنترل دیابتی (n=۱۰) و کنترل سالم (n=۱۰)

متغیر	مجموع مجذورات	درجه آزادی	میانگین مجذورات	آماره فیشر (F)	سطح معنی داری Sig
AKT	بین گروهی	۳	۰/۰۲۵۶۹	۰/۶۶۹	۰/۴۱۸
	درون گروهی	۳۶	۰/۰۳۲۵۳	۱/۵۴	
	کل	۳۹			
PI3K	بین گروهی	۳	۰/۰۳۷	۱۴/۲۸	* ۰/۰۰۲
	درون گروهی	۳۶	۰/۰۲۴		
	کل	۳۹			
IL-1β	بین گروهی	۳	۲۳۷/۸	۲۳/۶۸۸	** ۰/۰۰۱
	درون گروهی	۳۶	۳۴/۰۹		
	کل	۳۹			

\* و \*\* تفاوت معنی داری بین گروهی در سطح P < ۰/۰۵

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

متغیرها	گروه	F	P	اندازه اثر
AKT	تمرین (T)	۰/۶۶۹	۰/۴۱۸	۰/۰۱۶
	مکمل (S)	۱/۵۴	۰/۲۲۱	۰/۰۲۶
PI3K	تمرین (T)	۱۴/۲۸	* ۰/۰۰۲	۰/۵۷۰
	مکمل (S)	۸/۲۴	۰/۰۷۱	۰/۱۲۶
IL-1β	تمرین (T)	۲۳/۶۸۸	** ۰/۰۰۱	۰/۴۲۵
	مکمل (S)	۰/۴۲۷	۰/۲۰۸	۰/۰۱۳

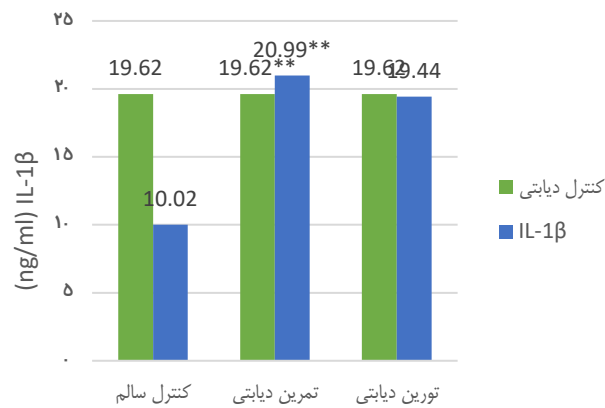
\* و \*\* تفاوت معنی داری بین گروهی در سطح P < ۰/۰۵



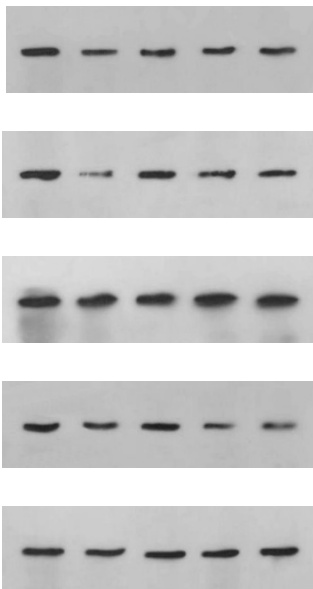
**نمودار ۱.** مقایسه بین گروهی میزان بیان AKT (کیلودالتون) در گروه ها بعد از ۸ هفته



نمودار ۲. مقایسه بین گروهی میزان بیان PI3K (کیلودالتون) در گروه‌ها بعد از ۸ هفته (\* نشانه معناداری گروه‌ها)

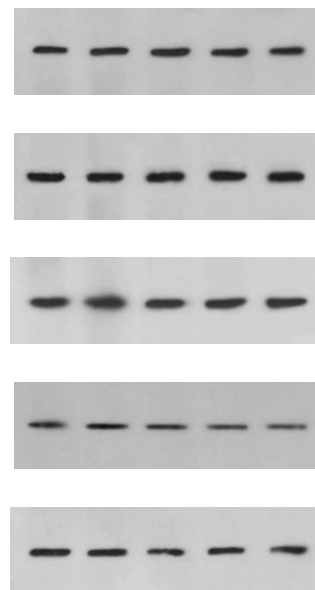


نمودار ۳. مقایسه بین گروهی میزان IL-1β سرمی (نانوگرم بر میلی لیتر) در گروه‌ها بعد از ۸ هفته (\*\* نشانه معناداری گروه‌ها)



شکل ۴. بیان پروتئین PI3K

### نتایج وسترن بلات



شکل ۳. بیان پروتئین AKt

### بحث

هدف از مطالعه حاضر، مقایسه اثر تعاملی ۸ هفته تمرین ترکیبی استقامتی - مقاومتی و مصرف مکمل تاوورین بر بیان ژن PI3K، AKT و میزان سرمی IL-1β در رت‌های نروبیستار دیابتی شده بود. نتایج نشان داد که بیان پروتئین AKT تفاوت معنی‌دار

مورد متناقضی تا به حال گزارش نشده است. مصرف تاوورین نیز پس از ۸ هفته باعث افزایش بیان PI3K شد اما این افزایش معنادار نبود. در مورد مصرف تاوورین نیز نتایج با مطالعه وانگ و همکاران [۴۲]، خلیل و همکاران [۴۳] غیرهمسو بود. یکی از دلایل احتمالی می‌تواند نحوه تجویز و همچنین میزان دوز این مکمل باشد. در مطالعه حاضر مکمل به صورت محلول ۱ درصد در آب رت‌ها و به صورت دسترسی آزاد وجود داشت اما در مطالعه وانگ و همکاران دوز مکمل بطور ثابت برای هر موش ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن و در مطالعه خلیل و همکاران ۲۵۶ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن مورد استفاده قرار گرفت. از مکانیسم‌های احتمالی افزایش PI3K ناشی از تمرین در تحقیق حاضر این است که ورزش بیان نسبی پروتئین‌های PI3K و Akt را افزایش داده و مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt را فعال می‌کند [۳۹]. در هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب نیز، مسیر PI3K/AKT غالب است که خود توسط PI3K فعال می‌شود [۱۳]. PI3K یک میانجی پایین دستی در هایپرتروفی قلب است که به عنوان عامل ضد هایپرتروفی میوسیتی عمل می‌کند [۴۰، ۴۱].

همچنین نتایج نشان داد که میزان سرمی IL-1β در گروه تمرین دیابتی ۴۲٪ افزایش و در گروه مکمل ۱٪ نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش داشت. به عبارت دیگر ۸ هفته تمرین استقامتی - مقاومتی و مصرف تاوورین به‌طور جداگانه اثر مثبتی بر میزان IL-1β سرمی داشت. افزایش IL-1β در گروه تمرین معنادار بود (P=۰/۰۰۱). نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعات Dinarello و همکاران [۴۴]، Starkie و همکاران [۴۵]، Ostrowski و همکاران [۴۶]، Dinarello و همکاران [۴۷]، Kapoor و همکاران [۴۸]، Larsen و همکاران [۴۹]، Lebel-Binay و همکاران [۵۰]، Schroder و همکاران [۵۱] و Taniguchi و همکاران [۵۲] همسو بود. مصرف تاوورین نیز پس از ۸ هفته باعث کاهش جزئی میزان سرمی IL-1β شد که معنادار نبود. دلایل احتمالی می‌تواند نحوه تجویز و همچنین میزان دوز این مکمل باشد. در مطالعه حاضر مکمل به صورت محلول ۱ درصد در آب رت‌ها و به صورت دسترسی آزاد وجود داشت. به نظر می‌رسد که هم میزان دوز آن باید بیشتر می‌بود و هم اینکه به صورت ثابت به هر رت تجویز می‌شد. از مکانیسم‌های احتمالی افزایش IL-1β ناشی از تمرین در تحقیق حاضر این است که ورزش شدید باعث القای افزایش سیتوکین‌های پیش التهابی، TNF-α و IL-1β می‌شود و تا حد زیادی با القای سیتوکین‌های پیش التهابی، یک پاسخ ضد التهاب کلی ایجاد می‌کند [۴۷]. IL-1β تولید اکسید نیتریک (iNOS) را القا می‌کند، که منجر به بدتر شدن بازسازی بطن در نارسایی قلبی می‌شود [۵۰]. IL-1β از طریق برش پروتئولیتیک وابسته به کاسپاز-۱ فعال می‌شود [۵۱]. کاسپاز-۱ توسط یک مولکول آدپتور به نام ASC جذب می‌شود که منجر به فعال شدن IL-1β می‌گردد [۴۹]. برخلاف NLRP3 و کاسپاز-۱، ASC فعالیت مستقل

در گروه‌های تمرین و مکمل به‌طور جداگانه نداشت، هر چند که بیان آن پس از ۸ هفته در هر دو گروه نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش داشت. نتایج مطالعه حاضر با مطالعه Li و همکاران [۳۰]، Chen و همکاران [۳۱]، صداقت و همکاران [۲۲]، حسینی و همکاران [۳۲]، متناقض بوده و ناهمسو می‌باشد. مکانیسم‌های احتمالی کاهش AKT ناشی از تمرین در تحقیق حاضر این است که AKT یکی از کینازهایی است که معمولاً با غیرفعال کردن کاردیومیوسیت‌ها از هایپرتروفی جلوگیری می‌کند. می‌توان چنین فرض کرد که احتمالاً در اثر دیابت عواملی در سلول‌های قلبی افراد دیابتی فعال می‌شوند که می‌توانند بیان AKT را افزایش داده و منجر به نتایج متناقض شوند که بررسی این موارد پیشنهاد می‌شود. در مطالعه حاضر بیان ژن PI3K در رت‌های دیابتی کاهش یافت. بر اساس مطالعات قبلی، افزایش بافت چربی مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt را سرکوب می‌کند. ژن‌های این مسیر در افراد چاق کمتر از افراد غیرچاق بیان می‌شود. اگرچه سطوح mRNA به تنهایی همیشه برای پیش‌بینی سطوح پروتئین کافی نیست، اما به‌عنوان یک شاخص مهم تنظیم بیان ژن، توسعه یک پاسخ تطبیقی را نشان می‌دهد. در یک مطالعه بر روی کودکان با درجات مختلف چاقی، سطوح mRNA PI3K و Akt mRNA در سلول‌های تک هسته ای خون محیطی در هر گروه چاق کمتر از گروه کنترل بود [۳۳]. در مطالعه دیگری بر روی نمونه خون بیماران دیابتی، سطوح mRNA PI3K و Akt2 در گروه دیابتی چاق به طور قابل توجهی کمتر از سایر گروه‌ها بود [۳۴].

یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد تمرین ورزشی ترکیبی (استقامتی - مقاومتی) منجر به افزایش ۵۷٪ بیان ژن PI3k و مصرف مکمل تاوورین باعث افزایش ۱۳٪ بیان ژن PI3K در مقایسه با گروه کنترل می‌شود که این افزایش فقط در گروه تمرین معنادار بود (P=۰/۰۰۲). به عبارت دیگر PI3K پس از ۸ هفته تمرین استقامتی - مقاومتی افزایش داشت اما پس از ۸ هفته مصرف مکمل تاوورین تغییر معنی‌دار نداشت. با توجه به کاهش PI3K پس از ۸ هفته دیابتی شدن می‌توان گفت که ۸ هفته مصرف تاوورین مانع از کاهش PI3K ناشی از دیابتی شدن بود. بین PI3K پس از ۸ هفته تمرین ترکیبی و مصرف تاوورین تفاوتی وجود نداشت. بنابراین می‌توان گفت که ۸ هفته تمرین استقامتی - مقاومتی و مصرف تاوورین به‌طور جداگانه اثر مثبتی بر بیان ژن PI3K داشت و به‌عنوان یک مسیر متابولیسم گلوکز و بهبود هایپرتروفی قلبی در اثر تمرین افزایش یافت. یافته‌های تحقیق حاضر در خصوص افزایش PI3K پس از ۸ هفته تمرین در مهار هایپرتروفی قلبی، با یافته‌های ناد و همکاران [۱۱]، Seo و همکاران [۳۵]، Huang و همکاران [۳۶]، Lew و همکاران [۳۷]، Li و همکاران [۳۸]، DeBosch و همکاران [۱۲]، Wang و همکاران [۳۹]، Shiojima و همکاران [۱۳]، Engelman و همکاران [۴۰] و McMullen و همکاران [۴۱] هم خوانی دارد. و

مقاومتی) در مقایسه با مصرف مکمل تائورین بر بیان پروتئین PI3K در رت‌های نر دیابتی شده، ضمن افزایش PI3K و IL-1 $\beta$  سرمی و ایجاد تغییرات مطلوب در متابولیسم گلوکز، در بهبود مسیرهای وابسته به نارسایی قلبی در دیابت موثر است؛ در حالیکه مصرف مکمل تائورین به تنهایی بر بیان PI3K و AKT و IL-1 $\beta$  سرمی تاثیر معناداری نداشت. به نظر میرسد که تمرینات ترکیبی استقامتی-مقاومتی به عنوان یک روش غیرتهاجمی و کم‌هزینه در بهبود بیان پروتئین PI3K موثر باشد و احتمالاً خطر بروز نارسایی قلبی را کاهش دهد. با این حال انجام مطالعات بیشتر در این زمینه توصیه می‌شود.

#### تشکر و قدردانی: مطالعه حاضر برگرفته از رساله دکتری

می‌باشد که با حمایت معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه محقق اردبیلی و دانشگاه علوم پزشکی اردبیل انجام شده است. بدین وسیله نویسندگان مقاله، مراتب سپاس خود را از پرسنل هر دو دانشگاه اعلام می‌نمایند.

#### نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله

یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

#### تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد

منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

شناخته شده‌ای بجز التهاب ندارد و برای فعال سازی کاسپاز-۱ ضروری است [۵۲].

اگرچه هیچ مطالعه مداخله‌ای برای هدف قرار دادن تغییرات اپی ژنتیک با ورزش در نارسایی قلبی گزارش نشده است، اما مطالعات در بزرگسالان سالم و بزرگسالان مبتلا به بیماری‌های مزمن نشان داده‌اند که مداخلات ورزشی کوتاه‌مدت و طولانی‌مدت می‌تواند منجر به تغییرات اپی ژنتیکی ژنومی و اختصاصی ژن شود [۵۳-۵۵]. توصیه‌های انجمن قلب آمریکا هم در سال ۲۰۱۳ برای نارسایی قلبی شامل ورزش به‌عنوان یک درمان غیردارویی ایمن و مؤثر است که عملکرد فیزیکی و روانی را بهبود می‌بخشد [۵۶]، نرخ بستری مجدد در بیمارستان را کاهش می‌دهد، در برخی مطالعات مرگ و میر را کاهش می‌دهد و کیفیت زندگی را بهبود می‌بخشد [۵۷، ۵۸]. نشان داده شده که ورزش متوسط باعث کاهش التهاب می‌شود و پیشنهاد شده که تغییرات التهاب همراه با ورزش به دلیل تغییرات اپی ژنتیکی است [۵۹]. بر اساس این نتایج میتوان به این نتیجه رسید که تمرین ترکیبی به تنهایی می‌تواند بر بیان ژن PI3K و میزان سرمی IL-1 $\beta$  موثر بوده و باعث تغییر معنادار در مقدار آنها شود و افزایش بیان PI3K و سطح سرمی IL-1 $\beta$  به واسطه تمرینات ترکیبی می‌تواند عاملی موثر در جلوگیری از هایپرتروفی قلبی و بهبود علائم آن گردد.

#### نتیجه‌گیری

طبق یافته‌های حاضر، ۸ هفته تمرین ترکیبی (استقامتی-

#### منابع

1. Matheus ASdM, Tannus LRM, Cobas RA, Palma CCS, Negrato CA, Gomes MdB. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. International journal of hypertension. 2013; 2013. doi:10.1155/2013/653789
2. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. Curr Cardiol Reports. 2019;21:1-8. doi:10.1007/s11886-019-1107-y
3. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes. 2003; 52(7): 1799-805 doi:10.2337/diabetes.52.7.1799
4. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. J Clin Invest. 2006; 116(7):1793-801. doi:10.1172/JCI29069
5. Getz GS. Thematic review series: the immune system and atherogenesis. Immune function in atherogenesis. J lipid Res. 2005; 46(1): 1-10. doi:10.1194/jlr.R400013-JLR200
6. Schoenfeld BJ. The mechanisms of muscle hypertrophy and their application to resistance training. J Strength Cond Res. 2010; 24(10): 2857-72. doi:10.1519/JSC.0b013e3181e840f3
7. Huang X, Liu G, Guo J, Su Z. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. Int J Biol Sci. 2018; 14(11):1483. doi:10.7150/ijbs.27173
8. Yang H, Cao Q, Xiong X, Zhao P, Shen D, Zhang Y, Zhang N. Fluoxetine regulates glucose and lipid

- metabolism via the PI3K-AKT signaling pathway in diabetic rats. Mol Med Reports. 2020; 22(4): 3073-80. doi:10.3892/mmr.2020.11416
9. Abeyrathna P, Su Y. The critical role of Akt in cardiovascular function. Vascular pharmacology. 2015; 74: 38-48. doi:10.1016/j.vph.2015.05.008
10. Cai H, Dong LQ, Liu F. Recent advances in adipose mTOR signaling and function: therapeutic prospects. Trends Pharmacol Sci. 2016; 37(4): 303-17. doi:10.1016/j.tips.2015.11.011
11. Nadi M, Banaeifar A, Arshadi S. Effect of an aerobic exercise course on PI3K and AKT1 expression and neural muscle insulin resistance in diabetic rats. Iranian journal of diabetes and obesity. 2021. doi:10.18502/ijdo.v13i3.7190
12. DeBosch B, Treskov I, Lupu TS, Weinheimer C, Kovacs A, Courtois M, Muslin AJ. Akt1 is required for physiological cardiac growth. Circulation. 2006; 113(17): 2097-104 doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595231
13. Shiojima I, Walsh K. Regulation of cardiac growth and coronary angiogenesis by the Akt/PKB signaling pathway. Genes Development. 2006; 20 (24): 3347-65. doi:10.1101/gad.1492806
14. Eslick GD, Thampan BV, Nalos M, McLean AS, Sluyter R. Circulating interleukin-18 concentrations and a loss-of-function P2X7 polymorphism in heart failure. Int J Cardiol. 2009; 137(1): 81-3. doi:10.1016/j.ijcard.2008.05.017
15. Mallat Z, Heymes C, Corbaz A, Logeart D, Alouani S, Cohen-Solal A, et al. Evidence for altered interleukin (IL)-

- 18 pathway in human heart failure. *FASEB J*. 2004; 18(14): 1752-4. doi:10.1096/fj.04-2426fj
16. Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Inomata T, Machida Y, Osada K, Izumi T. Circulating levels of interleukin 18 reflect etiologies of heart failure: Th1/Th2 cytokine imbalance exaggerates the pathophysiology of advanced heart failure. *J Cardiac Failure*. 2002; 8(1): 21-7. doi:10.1054/jcaf.2002.31628
17. Milioni F, Malta EdS, Rocha LGSdA, Mesquita CAA, de Freitas EC, Zagatto AM. Acute administration of high doses of taurine does not substantially improve high-intensity running performance and the effect on maximal accumulated oxygen deficit is unclear. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016;41(5):498-503. doi:10.1139/apnm-2015-0435
18. Haidari F, Asadi M, Mohammadi-Asl J, Ahmadi-Angali K. Evaluation of the effect of oral taurine supplementation on fasting levels of fibroblast growth factors,  $\beta$ -Klotho co-receptor, some biochemical indices and body composition in obese women on a weight-loss diet: a study protocol for a double-blind, randomized controlled trial. *Trials*. 2019; 20:1-6. doi:10.1186/s13063-019-3421-5
19. Wu G. Important roles of dietary taurine, creatine, carnosine, anserine and 4-hydroxyproline in human nutrition and health. *Amino acids*. 2020; 52(3): 329-60 doi:10.1007/s00726-020-02823-6
20. Murakami S. Role of taurine in the pathogenesis of obesity. *Mol Nutr Food Res*. 2015; 59(7): 1353-63. doi:10.1002/mnfr.201500067
21. El Deeb S, Abdelnaby R, Khachab A, Bläsius K, Tingart M, Rath B. Osteopontin as a biochemical marker and severity indicator for idiopathic hip osteoarthritis. *Hip Int*. 2016; 26(4): 397-403. doi:10.5301/hipint.5000361
22. Sedaghat M, Choobineh S, Ravasi AA. Taurine with combined aerobic and resistance exercise training alleviates myocardium apoptosis in STZ-induced diabetes rats via Akt signaling pathway. *Life Sci*. 2020;258:118225 doi:10.1016/j.lfs.2020.118225
23. Abbasi T, Nazarali P, Hedayati M, Alizadeh R. The effect of eight weeks of high intensity interval training on osteopontin and some bone mineral indices in young women. *J Physical Education Sport*. 2018; 18: 532-5.
24. Campanha-Versiani L, Pereira DAG, Ribeiro-Samora GA, Ramos AV, de Sander Diniz MFH, De Marco LA, Soares MMS. The effect of a muscle weight-bearing and aerobic exercise program on the body composition, muscular strength, biochemical markers, and bone mass of obese patients who have undergone gastric bypass surgery. *Obesity Surgery*. 2017;27:2129-37. doi:10.1007/s11695-017-2618-5
25. Akbari Vargsaran F, Pourrahim Ghoroghchi A. The Effect of 8 Weeks of Endurance-Resistance Training and Taurine Supplementation on Osteocalcin and Osteopontin Proteins in Diabetic Wistar Rats with STZ. *J Sabzevar Univ Med Sci*. 2023;30(3):349-62.
26. Biglari S, Gacini AA, Kordi MR, Ghardashi Afousi A. The effect of 8 weeks high-intensity interval training on myostatin and follistatin gene expression in gastrocnemius muscle of the rats. *J Arak Univ Med Sci*. 2018; 21(1):1-10.
27. Lu K, Wang L, Wang C, Yang Y, Hu D, Ding R. Effects of high-intensity interval versus continuous moderate-intensity aerobic exercise on apoptosis, oxidative stress and metabolism of the infarcted myocardium in a rat model. *Mol Med Reports*. 2015; 12(2): 2374-82. doi:10.3892/mmr.2015.3669
28. Lester ME, Urso ML, Evans RK, Pierce JR, Spiering BA, Maresh CM, et al. Influence of exercise mode and osteogenic index on bone biomarker responses during short-term physical training. *Bone*. 2009; 45(4):768-76. doi:10.1016/j.bone.2009.06.001
29. Humphries B, Fenning A, Dugan E, Guinane J, MacRae K. Whole-body vibration effects on bone mineral density in women with or without resistance training. *Aviation, space, and environmental medicine*. 2009; 80(12): 1025-31. doi:10.3357/ASEM.2573.2009
30. Li S, Wang D, Zhang M, Zhang C, Piao F. Taurine Ameliorates Apoptosis via AKT Pathway in the Kidney of Diabetic Rats. *Taurine 12: A Conditionally Essential Amino Acid*: Springer; 2022. p. 227-33. doi:10.1007/978-3-030-93337-1\_22
31. Chen B, Abaydula Y, Li D, Tan H, Ma X. Taurine ameliorates oxidative stress by regulating PI3K/Akt/GLUT4 pathway in HepG2 cells and diabetic rats [Erratum: 2021; p. 104861]. 2021. doi:10.1016/j.jff.2021.104629
32. Elham H, Siroos CH, Ameneh P GH. The effect of eight weeks of combined aerobic and strength training with taurine supplementation on heart muscle atrophy indices in diabetic rats.2023.
33. Su X, Gu D, Xu L, Liang Z, Luo X, Yang P, Yang J. PI3K/Akt pathway expression in children with different obesity degrees and its relationship with glucolipid metabolism and insulin resistance. *American J Translational Res*. 2021; 13(6): 6592.
34. Khorami SAH, Abd Motalib MS, Shiraz MF, Abdullah JA, Rejali Z, Ali RM, Khaza'ai H. Genetic determinants of obesity heterogeneity in type II diabetes. *Nutr Metab*. 2020; 17. doi:10.21203/rs.3.rs-18810/v2
35. Seo DY, Ko JR, Jang JE, Kim TN, Youm JB, Kwak H-B, et al. Exercise as a potential therapeutic target for diabetic cardiomyopathy: insight into the underlying mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(24): 6284. doi:10.3390/ijms20246284
36. Huang CY, Yang AL, Lin YM, Wu FN, Lin JA, Chan YS, et al. Anti-apoptotic and pro-survival effects of exercise training on hypertensive hearts. *J Appl Physiol*. 2012; 112(5): 883-91. doi:10.1152/jappphysiol.00605.2011
37. Lew JKS, Pearson JT, Schwenke DO, Katare R. Exercise mediated protection of diabetic heart through modulation of microRNA mediated molecular pathways. *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16: 1-20. doi:10.1186/s12933-016-0484-4
38. Li J, Xu P, Wang Y, Ping Z, Cao X, Zheng Y. Exercise preconditioning plays a protective role in exhaustive rats by activating the PI3K-Akt signaling pathway. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020; 2020. doi:10.1155/2020/3598932
39. Wang LR, Baek SS. Treadmill exercise activates PI3K/Akt signaling pathway leading to GSK-3 $\beta$  inhibition in the social isolated rat pups. *J Exerc Rehabil*. 2018; 14(1):4. doi:10.12965/jer.1836054.027
40. Engelman JA, Luo J, Cantley LC. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nat Rev Genet*. 2006;7(8):606-19. doi:10.1038/nrg1879
41. McMullen JR, Shioi T, Huang W-Y, Zhang L, Tarnavski O, Bisping E, et al. The insulin-like growth factor 1 receptor induces physiological heart growth via the phosphoinositide 3-kinase (p110 $\alpha$ ) pathway. *J Biol Chem*. 2004; 279(6): 4782-93. doi:10.1074/jbc.M310405200
42. Wang G-g, Li W, Lu X-h, Zhao X, Xu L. Taurine attenuates oxidative stress and alleviates cardiac failure in type I diabetic rats. *Croatian medical journal*. 2013; 54(2): 171-9. doi:10.3325/cmj.2013.54.171
43. Khalil RM, Abdo WS, Saad A, Khedr EG. Muscle proteolytic system modulation through the effect of taurine on mice bearing muscular atrophy. *Mol Cell Biochem*. 2018; 444: 161-8. doi:10.1007/s11010-017-3240-5

44. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*. 1996 Mar 15;87(6):2095-147. doi:10.1182/blood.V87.6.2095.bloodjournal8762095
45. Starkie R, Rolland J, Angus D, Anderson M, Febbraio MA. Circulating monocytes are not the source of elevations in plasma IL-6 and TNF- $\alpha$  levels after prolonged running. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001; 280(4): C769-C774. doi:10.1152/ajpcell.2001.280.4.C769
46. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Pro-and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol*. 1999; 515(1): 287-91. doi:10.1111/j.1469-7793.1999.287ad.x
47. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annual Rev Immunol*. 2009; 27: 519-50. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132612
48. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7(1): 33-42. doi:10.1038/nrrheum.2010.196
49. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Vølund A, Ehses JA, Seifert B, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *New England J Med*. 2007; 356(15):1517-26. doi:10.1056/NEJMoa065213
50. Lebel-Binay S, Berger A, Zinzindohoue F, Cugnenc P-H, Thiounn N, Fridman W, Pages F. Interleukin-18: biological properties and clinical implications. *Eur cytokine network*. 2000;11(1):15-26.
51. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *cell*. 2010; 140(6):821-32. doi:10.1016/j.cell.2010.01.040
52. Taniguchi Si, Sagara J, editors. Regulatory molecules involved in inflammasome formation with special reference to a key mediator protein, ASC. *Seminars in immunopathology*; 2007: Springer. doi:10.1007/s00281-007-0082-3
53. Denham J, O'Brien BJ, Marques FZ, Charchar FJ. Changes in the leukocyte methylome and its effect on cardiovascular-related genes after exercise. *J Appl Physiol*. 2015; 118(4):475-88 doi:10.1152/jappphysiol.00878.2014
54. Rönn T, Volkov P, Davegårdh C, Dayeh T, Hall E, Olsson AH, et al. A six months exercise intervention influences the genome-wide DNA methylation pattern in human adipose tissue. *PLoS genetics*. 2013; 9(6):e1003572. doi:10.1371/journal.pgen.1003572
55. Rowlands DS, Page RA, Sukala WR, Giri M, Ghimbovski SD, Hayat I, et al. Multi-omic integrated networks connect DNA methylation and miRNA with skeletal muscle plasticity to chronic exercise in Type 2 diabetic obesity. *Physiological genomics*. 2014; 46(20): 747-65. doi:10.1152/physiolgenomics.00024.2014
56. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am College Cardiol*. 2013; 62(16): e147-e239. doi:10.1161/CIR.0b013e31829e8776
57. De Maeyer C, Beckers P, Vrints CJ, Conraads VM. Exercise training in chronic heart failure. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013; 4(3): 105-17. doi:10.1177/2040622313480382
58. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 301(14): 1439-50 doi:10.1001/jama.2009.454
59. Horsburgh S, Robson-Ansley P, Adams R, Smith C. Exercise and inflammation-related epigenetic modifications: focus on DNA methylation. *Exerc Immunol Rev*. 2015; 21.

**How to Cite this Article:**

Rahmatollahi M, Pourrahim Ghouroughchi A, Valizadeh orang A. Comparison of the effects of eight weeks of combined endurance-resistance training and taurine supplementation on the expression of cardiac AKT and PI3K genes and serum IL-1 $\beta$  levels in diabetic male rats. *Feyz Med Sci J* 2024; 28 (4) :364-374. doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.4.364