



The effect of resistance training on the AMPK-mTORC1-P70S6K1 signaling pathway in adipose tissue of obese mice with type 2 diabetes

Reyhaneh Gholami¹, Sadegh Cheragh-Birjandi^{2*}, Najmeh Rezaeian³, Ali Yaghoubi⁴, Mohsen Tavakoli⁵

1. Ph.D Candidate, Department of Physical Education and Sport Sciences, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran. reyhangholami668899@gmail.com
2. Corresponding Author, Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran. s_birjandi2001@yahoo.com
3. Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran. rezaeian.n@gmail.com
4. Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran. yaghoubiali65@gmail.com
5. Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran. mohsentavakoli@gmail.com

Article Information

Article type: Research Article

Vol: 17

No: 33

P: 41-53

Received: 2025-01-07

Revised: 2025-04-09

Accepted: 2025-04-21

Cite this Article:

Reyhaneh Gholami, Sadegh Cheragh-Birjandi, Najmeh Rezaeian, Ali Yaghoubi, Mohsen Tavakoli. The effect of resistance training on the AMPK-mTORC1-P70S6K1 signaling pathway in adipose tissue of obese mice with type 2 diabetes. *Journal of Sport and Biomotor Sciences*. 2025; 17(33): 41-53. doi: 10.22034/sbs.2025.498603.1128

Publisher: Hakim Sabzevari University

Authors retain the
copyright and full
publishing rights.



10.22034/sbs.2025.498603.1128

Abstract

Introduction and Purpose: The use of exercise training to correct metabolic disorders and treat diseases has become widespread. This study aimed to investigate the effect of eight weeks of resistance training on the expression of AMPK, mTORC1, and P70S6K1 genes in the adipose tissue of obese diabetic male mice.

Materials and Methods: Eighteen healthy male Wistar rats, averaging eight weeks in age and weighing 187.5 ± 9.37 g, were fed a high-fat diet for eight weeks. Six rats were designated as the obese control (OC) group, while the remaining twelve were induced to develop diabetes after the eight-week high-fat diet. Type 2 diabetes was induced via intraperitoneal injection of streptozotocin. The diabetic male rats were then divided into two groups of six: the diabetic control (DC) group and the diabetic resistance training (RT) group. Resistance training, performed five days a week at an intensity of 50 to 120% of body weight, was conducted over the eight weeks. Real-time PCR was employed to measure the expression levels of AMPK, mTORC1, and P70S6K1 genes in adipose tissue. One-way analysis of variance and Tukey's post hoc test were utilized to assess differences between groups, with a significance level set at $P < 0.05$.

Results: The results indicated a significant difference among the groups concerning the expression of AMPK, mTORC1, and P70S6K1 genes in the adipose tissue of male mice ($P = 0.001$). Tukey's post hoc test revealed that the expression of these genes in the adipose tissue of the DC group was significantly reduced compared to the OC group ($P = 0.001$). Additionally, a significant increase in the expression of the aforementioned genes was observed in the RT group compared to the DC group ($P = 0.001$). Furthermore, the DC group exhibited significant increases in weight and insulin resistance compared to the OC group. In contrast, resistance training significantly reduced both weight and insulin resistance in obese diabetic mice ($P = 0.001$).

Conclusion: Resistance training can be considered an effective strategy for improving the expression of AMPK, mTORC1, and P70S6K1 genes, thereby reducing disorders related to overweight, obesity, and type 2 diabetes.

Keywords: Resistance training; Type 2 Diabetic; AMPK; mTORC1; P70S6K1

Extended Abstract

Introduction and Aim

A significant increase in type 2 diabetes and obesity is observed in many countries, leading to a global public health crisis that not only affects individuals' quality of life but also imposes a substantial burden on healthcare systems and economies. Obesity is associated not only with type 2 diabetes but also with cardiovascular and musculoskeletal diseases, as well as certain types of cancer. Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) is a key regulator of metabolism and a well-known target for treating metabolic diseases such as type 2 diabetes. In recent years, it has been shown that one of the main downstream signaling pathways regulated by AMPK is the mammalian target of rapamycin (mTOR). Interestingly, like AMPK, the serine/threonine kinase mTOR plays a crucial role not only in controlling cell growth and proliferation but also in metabolism. Structurally, mTOR exists in two multi-protein complexes, mTORC1 and mTORC2, each with distinct functions. mTORC1 regulates mRNA translation, leading to the activation of its downstream protein, ribosomal protein S6 kinase 1 (P70S6K1). The mTORC1 signaling pathway and its critical proteins, including AMPK, mTOR, and P70S6K1, are vital for protein synthesis. Type 2 diabetes may cause disruptions in the mTORC1 pathway, such as impaired insulin secretion and reduced protein synthesis. Given that the precise effects of resistance training on the insulin signaling pathway and the mTORC1 signaling pathway in individuals with diabetes are not yet well-understood, the present study aimed to determine the effect of eight weeks of resistance training on the gene expression of AMPK, mTORC1, and P70S6K1 in the adipose tissue of obese diabetic rats.

Materials and Methods

Eighteen healthy male Wistar rats, with an average age of eight weeks and an average weight of 187.5 ± 9.37 g, were purchased from the Razi Vaccine and Serum Research Institute in Mashhad. The samples were housed under controlled laboratory conditions at a temperature of $25 \pm 3^\circ\text{C}$, a 12:12 hour light-dark cycle, and a humidity of 35-55%. A one-week acclimatization period was provided for the rats to adapt to the laboratory conditions and a specific diet. For eight weeks, the rats were fed a high-fat diet (60% fat, 20% carbohydrate, and 20% protein). The Lee Index was used to assess the degree of obesity, with values above 310 considered obese. Six of the obese rats were randomly assigned to the Obese Control (OC) group. The remaining 12 obese rats underwent diabetes induction and were then divided into two groups of six: Diabetic Control (DC) and Resistance Training (RT). The RT group performed the training

protocol for eight weeks. To induce type 2 diabetes, a high-fat diet was administered for eight weeks, followed by an intraperitoneal injection of freshly prepared streptozotocin (STZ) solution (50 mg/kg) dissolved in a citrate buffer (pH=4.5) at a dose of 25 mg/kg. The OC rats received an equivalent volume of citrate buffer. The resistance training program consisted of eight weeks of climbing a 1-meter ladder with 36 rungs at an 85-degree incline. Each session comprised three sets of five repetitions, with a one-minute rest between repetitions and a two-minute rest between sets. The exercise was performed with weights attached to the rats' tails. In the first week, the attached weight was 50% of their body weight, which was gradually increased by 10% each week, reaching 120% of their body weight in the final week. Forty-eight hours after the last training session, the rats were anesthetized using an intraperitoneal injection of ketamine (100 mg/kg body weight) and xylazine (10 mg/kg body weight). The abdominal cavity was then carefully opened, and after locating the subcutaneous adipose tissue, a suitably sized section was excised. Molecular tests using the qRT-PCR method were performed to measure changes in the gene expression of AMPK, mTORC1, and P70S6K1.

Findings

Data analysis using a one-way analysis of variance (ANOVA) revealed a significant difference in the gene expression of AMPK, mTORC1, and P70S6K1 in the adipose tissue of male rats among the study groups ($p=0.001$). Tukey's post-hoc test indicated a significant decrease in the gene expression of AMPK, mTORC1, and P70S6K1 in the adipose tissue of male rats in the DC group compared to the OC group ($p=0.001$). A significant increase in the expression of these genes was observed in the RT group compared to the DC group ($p=0.001$).

Conclusion

Resistance training, by improving the AMPK/mTORC1/P70S6K1 signaling pathway, may be considered an effective strategy for mitigating disorders associated with overweight, obesity, and type 2 diabetes.

Ethical Considerations

All procedures involving animals were conducted in accordance with the ethical guidelines and with the approval of the Research Deputy of the Islamic Azad University, Bojnourd Branch, under the ethics code IR.IAU.BOJNOURD.REC.1402.016.

Authors' Contributions

All authors contributed to the paper. All authors have read and approved the final manuscript.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.



ورزش و علوم زیست حرکتی



تاثیر تمرینات مقاومتی بر مسیر سیگنالیک AMPK-mTORC1- P70S6K1 در بافت چربی موش‌های چاق مبتلا به دیابت نوع دو

ریحانه غلامی^۱، صادق چراغ بیرجندی^{۲*}، نجمه رضاییان^۳، علی یعقوبی^۴، محسن توکلی^۵

۱- دانشجوی دکتری، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران. reyhancholami668899@gmail.com
۲- نویسنده مسئول، استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران. s_birjandi2001@yahoo.com
۳- استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران. rezaeian.n@gmail.com
۴- استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران. yaghoubiali65@gmail.com
۵- استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران. mohsentavakoli@gmail.com

اطلاعات مقاله	چکیده
نوع مقاله: پژوهشی	
دوره: ۱۷	
شماره: ۳۳	
صفحه: ۴۱-۵۳	
تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۰/۱۸	
تاریخ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۱/۲۰	
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۲/۰۱	
نحوه ارجاع به این مقاله:	
ریحانه غلامی، صادق چراغ بیرجندی، نجمه رضاییان، علی یعقوبی و محسن توکلی. تاثیر تمرینات مقاومتی بر مسیر سیگنالیک AMPK-mTORC1- P70S6K1 در بافت چربی موش‌های چاق مبتلا به دیابت نوع دو. نشریه ورزش و علوم زیست حرکتی. ۱۴۰۴؛ ۱۷(۳۳): ۴۱-۵۳. doi: 10.22034/sbs.2025.498603.1128	
ناشر: دانشگاه حکیم سبزواری	
نویسندگان حق نشر و حقوق کامل انتشار را حفظ می‌کنند.	
10.22034/sbs.2025.498603.1128	

مقدمه و هدف: استفاده از تمرینات ورزشی جهت رفع اختلالات متابولیک و درمان بیماری‌ها رواج یافته است. هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی بر بیان ژن‌های AMPK، mTORC1 و P70S6K1 در بافت چربی موش‌های چاق دیابتی نر بود.

مواد و روش‌ها: ۱۸ سر موش صحرایی نر سالم نژاد ویستار با میانگین سنی هشت هفته و میانگین وزن $9/37 \pm 187/5$ گرم به مدت هشت هفته از غذای پرچرب تغذیه کردند. ۶ سر در گروه کنترل چاق (OC) و تعداد ۱۲ سر از این حیوانات پس از هشت هفته تحت رژیم غذایی پرچرب مورد القای دیابت قرار گرفتند. برای ایجاد دیابت نوع دو از تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین استفاده شد. موش‌های نر دیابتی شده به دو گروه شش تایی شامل گروه کنترل دیابتی (DC) و دیابتی تمرین مقاومتی (RT) تقسیم شدند. تمرینات مقاومتی (با شدت ۵۰ تا ۱۲۰ درصد از وزن بدن) به مدت هشت هفته و پنج روز در هفته اجرا شدند. برای اندازه‌گیری بیان ژن‌های AMPK، mTORC1 و P70S6K1 در بافت چربی از روش Real Time-PCR استفاده شد. از روش آماری تحلیل واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی جهت تعیین اختلاف بین گروه‌ها در سطح معنی‌داری $P < 0/05$ استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که بین گروه‌های مطالعه حاضر در مورد بیان ژن‌های AMPK، mTORC1 و P70S6K1 در بافت چربی موش‌های نر تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($P = 0/001$). استفاده از آزمون تعقیبی توکی بیانگر کاهش معنی‌دار بیان ژن‌های AMPK، mTORC1 و P70S6K1 در بافت چربی موش‌های نر در گروه DC نسبت به گروه OC بود ($P = 0/001$). افزایش معنی‌دار بیان ژن‌های مذکور در گروه RT نسبت به گروه DC مشاهده شد ($P = 0/001$). همچنین افزایش معنی‌دار وزن و مقاومت به انسولین در گروه DC نسبت به OC مشاهده شده و تمرینات مقاومتی سبب کاهش معنی‌دار وزن و مقاومت به انسولین موش‌های چاق دیابتی گردید ($P = 0/001$).

نتیجه‌گیری: تمرینات مقاومتی با بهبود بیان ژن‌های AMPK، mTORC1 و P70S6K1، می‌تواند به‌عنوان راهکار موثری در زمینه کاهش اختلالات مرتبط با اضافه وزن و چاقی و دیابت نوع دو در نظر گرفته شود.

واژه‌های کلیدی: تمرین مقاومتی، دیابت نوع دو، پروتئین کیناز فعال شده توسط ادنوزین مونوفسفات، هدف پستانداران کمپلکس راپامایسین ۱، پروتئین ریبوزومی S6 کیناز-۱

مقدمه

که نقش AMPK در هموستاز سلولی ممکن است آن طور که در ابتدا تصور می شد یک جهت نباشد (۷). در سال‌های اخیر، نشان داده است که یکی از مسیرهای سیگنال دهی اصلی پایین دستی که توسط AMPK تنظیم می شود، هدف پستانداران راپاماسین^۲ (mTOR) است. جالب توجه است، مانند AMPK، mTOR سرین / ترئونین کیناز نه تنها در کنترل رشد و تکثیر سلولی، بلکه در متابولیسم نیز نقش کلیدی دارد (۸). پیشرفت‌های چشمگیری در شناسایی ژن‌ها و مسیرهای سیگنالینگ درگیر در فرآیند بیماری چاقی و دیابت وجود دارد؛ یکی از این عوامل مهم مسیر mTOR است که یک مجموعه متنوع از نشانه‌های زیست محیطی مانند سیگنال‌های فاکتور رشد و وضعیت تغذیه‌ای را برای هدایت مستقیم رشد سلول‌های یوکاریوتی ادغام می‌کند. mTOR از نظر ساختاری به شکل دو کمپلکس mTORC1^۳ و mTORC2 وجود دارد که هر یک از کمپلکس‌ها به صورت چند پروتئینی تشکیل شده و عملکردهای مجزایی دارند. mTORC1 ترجمه mRNA^۴ را تنظیم کرده (۹) و منجر به فعال شدن پروتئین پایین دست خود یعنی پروتئین ریبوزومی S6 کیناز-۱^۵ (P70S6K1) می‌شود (۱۰). در واقع P70S6K1 به عنوان قسمتی از مسیر سیگنالینگ mTORC1 است و این پروتئین یک پروتئین کیناز است که در انسان توسط ژن پروتئین ریبوزومی S6 کیناز-۱^۶ (S6B1) کدگذاری شده است (۱۱). AMPK، mTORC1 و Uik1/2^۷ اجزای حیاتی در تنظیم اتوفاجی پستانداران هستند که به طور متقابل فعالیت یکدیگر را تعدیل می‌کنند. AMPK، یک حسگر انرژی کلیدی که متابولیسم سلولی را برای حفظ هموستاز انرژی تنظیم می‌کند، باعث افزایش اتوفاجی می‌شود. برعکس، mTORC1 یک تنظیم‌کننده اصلی رشد که سیگنال‌های موجود بودن مواد مغذی و فاکتورهای رشد را حس و یکپارچه می‌کند، مهار می‌شود و از جمله، سنتز پروتئین را با فسفوریلاسیون سوبسترای آن، P70S6K1 ترویج می‌کند. تحت شرایط استرس، AMPK با فعال‌سازی Uik1 و سرکوب mTORC1 اتوفاجی را تحریک می‌کند که در نتیجه منجر به بلوک در سنتز پروتئین می‌شود (۱۲). تمرینات ورزشی به‌عنوان یک درمان غیر

افزایش قابل توجه دیابت نوع دو (T2DM) و چاقی در بسیاری از کشورها مشاهده می‌شود و این موضوع منجر به یک بحران بهداشت عمومی جهانی شده که نه تنها بر کیفیت زندگی افراد تأثیر می‌گذارد بلکه بار قابل توجهی را بر سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی و اقتصاد وارد می‌کند. چاقی نه تنها با دیابت نوع دو بلکه با بیماری‌های قلبی عروقی، اسکلتی عضلانی و برخی سرطان‌ها مرتبط است و همچنین منجر به افزایش هزینه‌های پزشکی و کاهش کیفیت زندگی می‌گردد (۱). چاقی به‌عنوان رشد اضافی بافت چربی^۱ (AT) یا آدیپوسیت‌ها در نتیجه افزایش اندازه و تعداد سلول‌های چربی تعریف شده است (۲). بافت چربی یک تنظیم‌کننده اصلی متابولیسم در سلامت و بیماری است. نقش برجسته بافت چربی جداسازی اسیدهای چرب در زمان مزاد انرژی و آزادسازی اسیدهای چرب از طریق فرآیند لیپولیز در زمان نیاز به انرژی بالا، مانند ورزش است (۳). اختلال در مسیرهای پیام‌رسانی متابولیک بدن می‌تواند از دلایل اصلی ابتلا به دیابت باشد و مولکول‌ها و مسیرهای پیام‌رسان مؤثر در اختلالات متابولیک در این زمینه نقش برجسته‌ای دارند (۴). پروتئین کیناز فعال شده توسط ادنوزین مونو فسفات^۲ (AMPK) یک تنظیم‌کننده کلیدی متابولیسم و یک هدف شناخته شده برای درمان بیماری‌های متابولیک مانند دیابت نوع دو است (۵). افزایش غلظت AMPK سبب افزایش GLUT4 در سطح سلول و همچنین افزایش حساسیت انسولینی و در نهایت بهبود کنترل سطح گلوکز خون در بیماران دیابتی می‌شود (۶). AMPK فرآیندهای متعدد متابولیسم سلولی مانند حفظ سطح ATP سلولی را از طریق تنظیم اکسیداسیون اسیدهای چرب، جذب گلوکز، گلیکولیز، اتوفاجی، بیوژنز و تخریب میتوکندری و حساسیت به انسولین تنظیم می‌کند. علاوه بر این، AMPK فرآیندهای آنابولیک، مانند لیپوژنز و سنتز پروتئین را مهار می‌کند. این یافته‌ها از این ایده حمایت می‌کند که AMPK یک تنظیم‌کننده حیاتی کاتابولیسم سلولی است. با این حال، مطالعات نشان داده‌اند

1. Adipose tissue

2. Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase

3. Mammalian (or mechanistic) target of rapamycin

4. Mammalian target of rapamycin complex 1

5. Messenger ribonucleic acid

6. P70 ribosomal S6 kinase 1

7. RPS6KB1 Ribosomal Protein S6 Kinase B1

8. UNC-51-like kinase-1 and 2

سیگنالینگ mTORC1 به خوبی در افراد دیابتی مشخص نشده است لذا هدف از تحقیق حاضر تعیین تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی بر بیان ژن‌های AMPK، mTORC1 و P70S6K1 در بافت چربی موش‌های چاق دیابتی است.

روش‌شناسی

این پژوهش از نوع تجربی و با استفاده از مدل حیوانی بود. تمام مراحل مربوط به کار با حیوانات با توجه به دستورالعمل اخلاقی و مجوز معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد، با کد اخلاق IR.IAU.BOJNOURD.REC.1402.016 انجام شد. ۱۸ سر موش صحرایی نر سالم نژاد ویستار با میانگین سنی هشت هفته و میانگین وزن $9/37 \pm 187/5$ گرم از انستیتو سرم سازی رازی مشهد خریداری شدند. نمونه‌ها در شرایط کنترل شده آزمایشگاهی در دمای 25 ± 3 درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت ۳۵ تا ۵۵ درصد نگهداری شدند. یک هفته برای سازگاری موش‌ها با شرایط کنترل شده آزمایشگاه و رژیم غذایی خاص در نظر گرفته شد. به مدت هشت هفته به موش‌ها رژیم غذایی پرچرب (۶۰٪ چربی، ۲۰٪ کربوهیدرات و ۲۰٪ پروتئین)، تهیه شده توسط پلت سازی انستیتو سرم سازی رازی خوراندند (جدول ۱) (۱۸). از شاخص لی^۱ (ریشه سوم وزن بدن (گرم) / طول بدن (سانتی‌متر) ضربدر ۱۰۰۰) برای ارزیابی میزان چاقی حیوانات استفاده شده و مقادیر بالای ۳۱۰ به‌عنوان موش چاق در نظر گرفته شد (۱۹). شش سر از موش‌های چاق به‌طور تصادفی در گروه کنترل چاق (OC) قرار گرفتند. سپس ۱۲ سر باقیمانده از موش‌های چاق مورد القای دیابت قرار گرفتند و به دو گروه شش تایی شامل کنترل دیابتی (DC)، دیابتی تمرین مقاومتی (RT) تقسیم شدند و گروه تمرین به مدت هشت هفته تمرینات را انجام دادند. موش‌ها همراه با انجام تمرینات، رژیم غذایی پرچرب را ادامه دادند. در طی این مدت گروه کنترل چاق و دیابتی بدون هیچگونه تمرینی در قفس نگهداری شدند.

دارویی در دسترس برای افراد دیابتی توصیه می‌شود. ورزش، همراه با کنترل قند خون ناشتا (FBS)، با مداخله در مسیرهای پاتولوژیک مختلف مانند آپوپتوز، فیبروز و هیپرتروفی، عملکرد قلب را بهبود می‌بخشد و اثرات محافظتی در برابر دیابت نوع دو دارد (۱۳). تمرینات مقاومتی به دلیل مزایای چند سیستمی و خاص اسکلتی عضلانی برای بیماران مبتلا به T2DM اهمیت پیدا کرده است. علاوه بر این، تمرین مقاومتی ممکن است یک استراتژی ورزشی مفید در بیماران مبتلا به T2DM به دلیل قرار گرفتن در معرض از دست دادن سریع عضلانی باشد که با افزایش خطر مرگ و میر و سایر بیماری‌های همراه مرتبط است. شواهد فزاینده‌ای از ورزش مقاومتی در جمعیت‌های مختلف وجود دارد و اخیراً دستورالعمل‌های بین‌المللی، از جمله استانداردهای مراقبت‌های پزشکی انجمن دیابت آمریکا (۲۰۲۲) ورزش مقاومتی با هر شدتی را برای بهبود کنترل قند خون و همچنین قدرت، تعادل و فعالیت‌ها توصیه می‌کنند (۱۴).

بروک و همکاران (۲۰۱۵) به بررسی سازگاری هیپرتروفی عضله اسکلتی در سه و شش هفته تمرین مقاومتی برای سنتز پروتئین عضله از طریق مسیر سیگنالینگ mTORC1 پرداختند. سطوح پروتئین‌های mTOR، P70S6K1 اندازه‌گیری شد ولی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (۱۵). فنگ و همکاران (۲۰۲۲) اما نشان دادند که تمرینات هوازی و مقاومتی سطوح mTOR و P70S6K1 را در موش‌های نر افزایش داد (۱۶). مطالعه دیگری نشان داد که مسدود کردن انتخابی mTOR با استفاده از راپامایسین از رشد عضلانی ناشی از انقباض در موش‌ها جلوگیری می‌کند. بنابراین، به نظر می‌رسد که mTORC1 یک مسیر ضروری، اگرچه نه تنها، برای تنظیم سنتز پروتئین ماهیچه‌های اسکلتی در پاسخ به تمرینات مقاومتی است (۱۷). مسیر سیگنالینگ mTORC1 و پروتئین‌های بسیار مهم این مسیر از جمله پروتئین‌های AMPK، mTOR و P70S6K1 در سنتز پروتئین بسیار مهم هستند و همچنین بیماری دیابت نوع دو ممکن است اختلال‌هایی مانند ترشح انسولین و کاهش سنتز پروتئین را در مسیر mTORC1 ایجاد کند (۱۱). همچنین با توجه به اینکه هنوز ماهیت تمرینات مقاومتی برای تأثیر بر مسیر پیام‌رسانی انسولین و مسیر

¹. LEE Index

جدول ۱. ترکیبات مواد غذایی

رژیم غذایی پرچرب		ترکیبات
گرم	درصد	
۳۴/۹	۶۰	چربی
۲۶/۳	۲۰	کربوهیدرات
۲۶/۲	۲۰	پروتئین
رژیم غذایی پرچرب		اجزاء مواد غذایی
گرم	کیلوکالری	
۲۰۰	۸۰۰	کازئین
۳	۱۲	ال سیستین
۰	۰	نشاسته ذرت
۱۲۵	۵۰۰	مالتود کسترین
۶۸/۸	۲۷۵/۵	ساکارز
۵۰	۰	سلولز
۲۵	۲۲۵	روغن سویا
۲۴۵	۲۲۰۵	چربی گوسفند
۱۰	۰	ترکیبات مواد معدنی
۱۳	۰	دی کلسیم فسفات
۵/۵	۰	کربنات کلسیم
۱۶/۵	۰	پتاسیم سیترات
۱۰	۴۰	ترکیب ویتامین
۲	۰	کولین بیتاراتات

$HOMA-IR = \frac{\text{Fasting insulin (mU/ml)} \times \text{fasting glucose (mg/dl)}}{450}$

• پروتکل تمرین مقاومتی

برنامه تمرین مقاومتی شامل هشت هفته صعود از نردبان یکمتری با ۳۶ پله با شیب ۸۵ درجه بود. هر جلسه شامل سه نوبت با پنج تکرار است که در فاصله هر تکرار یک دقیقه و در فاصله بین هر ست دو دقیقه استراحت در نظر گرفته شد. تمرین پس از بستن وزنه به دم موش‌ها، انجام گرفت. در هفته اول میزان وزنه‌های بسته شده به موش‌ها ۵۰ درصد وزن بدن آن‌ها بود که به تدریج ۱۰ درصد در هر هفته افزایش یافت و به ۱۲۰ درصد وزن بدن آنها در هفته پایانی رسید. حیوانات در طول هفته‌های پیش از شروع تمرینات با صعود از نردبان آشنا شدند. در تمام مدت تمرین، موش‌ها برای بالا رفتن از نردبان با اشاره به دم تحریک می‌شدند و محرک غذایی یا الکتریکی استفاده نمی‌شد (۲۱).

• روش القاء دیابت

برای القای دیابت نوع دو از رژیم غذایی پرچرب به مدت هشت هفته و سپس تزریق محلول استرپتوزوتوسین^۱ (STZ) ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تازه تهیه شده حل شده در بافر سیترات با $PH=4/5$ به صورت داخل صفاقی با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم استفاده شد. به موش‌های گروه کنترل چاقی نیز معادل حجمی بافر سیترات با همان حجم تزریق شد. یک هفته پس از تزریق STZ، سطوح گلوکز خون با استفاده از دستگاه آلفا کلاسیک Autolysate که یک روش رایج برای اندازه‌گیری سطح گلوکز در نمونه‌های بیولوژیکی است، اندازه‌گیری شد. قند خون بین ۱۵۰ میلی‌گرم بر دسی لیتر تا ۴۰۰ میلی‌گرم بر دسی لیتر به عنوان نمونه‌های دیابتی در نظر گرفته شد. انسولین پلاسما به روش الایزا و با استفاده از کیت اختصاصی انسولین موش صحرایی (ZellBio GmbH-Germany) اندازه‌گیری گردید. میزان مقاومت به انسولین (HOMA-IR) بر اساس ارزیابی مدل هوموستاناز با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد (۲۰).

¹.Streptozotocin

جدول ۲. پروتکل تمرین مقاومتی

متغیر هفته	تعداد نوبت	تکرار در هر نوبت	استراحت بین هر نوبت (دقیقه)	استراحت بین تکرار (دقیقه)	بار (درصد وزن بدن)
اول	۳	۵	۲	۱	۵۰
دوم	۳	۵	۲	۱	۶۰
سوم	۳	۵	۲	۱	۷۰
چهارم	۳	۵	۲	۱	۸۰
پنجم	۳	۵	۲	۱	۹۰
ششم	۳	۵	۲	۱	۱۰۰
هفتم	۳	۵	۲	۱	۱۱۰
هشتم	۳	۵	۲	۱	۱۲۰

• بافت برداری

موش‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، با استفاده از تزریق درون صفاقی کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شدند سپس حفره شکمی با دقت باز شد و پس از تعیین محل بافت چربی زیرجلدی یک بخش با اندازه مناسب برداشته شد. بلافاصله در یک میکرولوله ۱/۸ میلی‌لیتری قرار داده شد و به سرعت در نیتروژن مایع منجمد شد قبل از اینکه در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد ذخیره شود. برای تهیه نمونه‌های خون، به طور مستقیم ۱۰ میلی‌لیتر خون از قلب موش‌های نر نژاد ویستار گرفته و در لوله‌های حاوی ۲۰۰ میکرولیتر محلول EDTA ریخته شد. نمونه‌های جمع‌آوری شده با استفاده از سانتریفیوژ ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه استخراج و برای تجزیه و تحلیل بیشتر به آزمایشگاه ارسال گردید.

تست‌های مولکولی به منظور سنجش تغییرات بیان ژن‌های AMPK، mTORC1 و P70S6K1 با استفاده از روش qRT-PCR انجام شدند. بر اساس کیت استخراج RNA، Addbio Co, Korea، استخراج و سنتز cDNA انجام شد. برای بیان ژن‌های AMPK، mTORC1 و P70S6K1 پرایمر به صورت Exon junction-Exon توسط نرم افزارهای PRIMER3 و نرم‌افزار آنلاین IDT طراحی شده و جهت سنتز به شرکت مشهد ژن آزما سفارش داده شد. توالی و مشخصات این پرایمرها در جدول شماره ۳ بیان شده است. در انتها، داده‌های حاصل با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ محاسبه و میزان بیان ژن‌های هدف با نتیجه حاصل از ژن رفرنس Actin β نرمالیزه شدند.

جدول ۳. مشخصات آغازگرهای ژن‌ها

نام ژن	PCR Product	TM (oC)	Primer
AMPK	۱۶۳	۵۹.۶۴ ۵۸.۱۱	F: CGCGAGTACAACCTTCTTGC R: ATACCCACCATCACACCCTG
mTORC1	۲۰۷	۵۸.۱۴ ۵۸.۹۰	F: GGGAGCATCTCTCGGTCTATG R: TATCTCAGCTACCCATCCAGG
P70S6K1	۲۰۴	۵۹.۵۳ ۵۸.۱۳	F: CTTTGGAGGGACCATTTCGAG R: GCAGAAGTAACCATGGCAGC
Actin β	۲۰۰	۵۹.۵۶ ۵۹.۰۸	F: GTGTGATGGTGGGTATGGGT R: GGTCATTGTAGAAAGTGTGGTG

• روش‌های آماری

پس از جمع‌آوری داده‌ها و ورود اطلاعات به نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۶، داده‌های خام مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند، پس از تأیید طبیعی بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیرو-ویلک، بررسی همگن بودن داده‌ها توسط آزمون لون انجام شد. در آمار استنباطی نیز برای بررسی و تجزیه تحلیل فرضیه‌های تحقیق، از آزمون تحلیل واریانس

یک‌راهه (ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. آزمون فرضیه‌ها با سطح معنی‌داری $P < 0.05$ انجام گرفت.

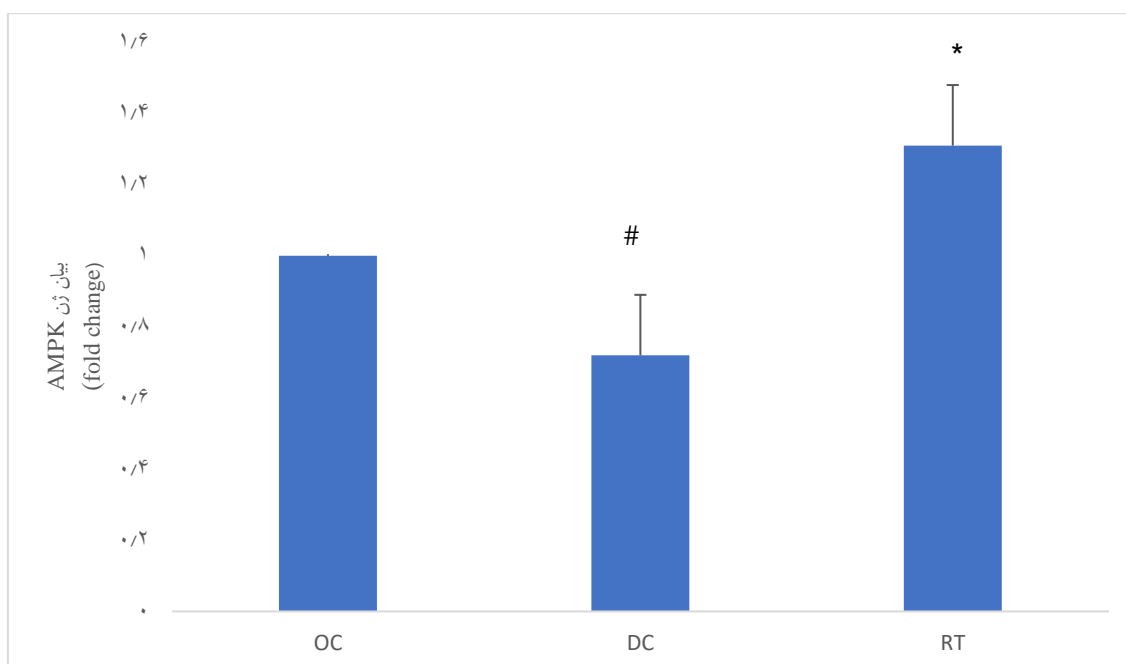
یافته‌ها

شاخص‌های وزن بدن، شاخص گلوکز، مقدار انسولین و مقاومت به انسولین در جدول ۴ توصیف شده‌اند.

جدول ۴. توصیف (میانگین \pm انحراف استاندارد) وزن، شاخص گلوکز، مقدار انسولین و مقاومت به انسولین در گروه‌های پژوهش

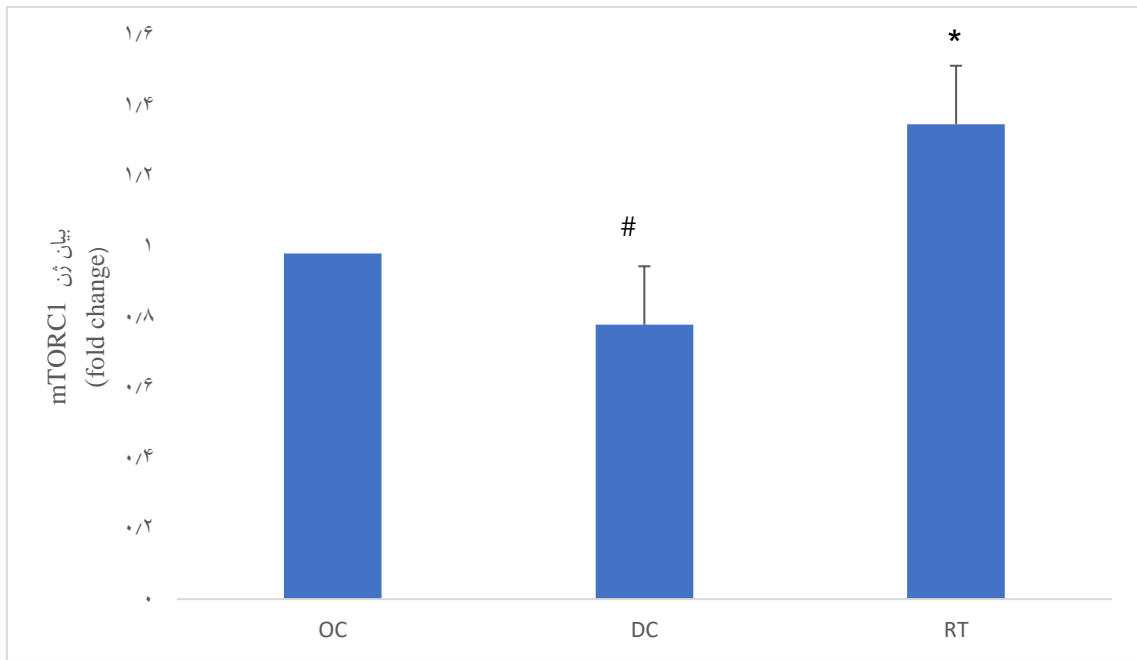
نام	کنترل چاق	کنترل دیابتی	دیابتی مقاومتی
وزن اول (گرم)	۳۴۴/۴۴ \pm ۳۶/۰۶	۳۵۰/۸ \pm ۴۷/۶۵	۳۴۶/۱۰ \pm ۱۲/۳۱
وزن آخر (گرم)	۳۴۵/۳۱ \pm ۱۲/۳۱	۳۸۸/۳۷ \pm ۱۱/۹۴	۳۰۱/۳۲ \pm ۵۵/۹۴
گلوکز (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۳۹/۵ \pm ۳۳/۴۸	۳۰۳/۴۸ \pm ۱۴/۲	۱۹۷/۰۱ \pm ۳۲
انسولین (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱/۸۷ \pm ۰/۲۳	۰/۵ \pm ۰/۱۸	۱/۲۴ \pm ۰/۴۶
مقاومت به انسولین (HOMA-IR)	۰/۷۲ \pm ۰/۲۸	۱/۲۱ \pm ۰/۱۱	۰/۶۹ \pm ۰/۱۹

تغییرات بیان ژن AMPK، mTORC1 و P70S6K1 موش‌های نر در شکل‌های یک تا سه نشان داده شده است.

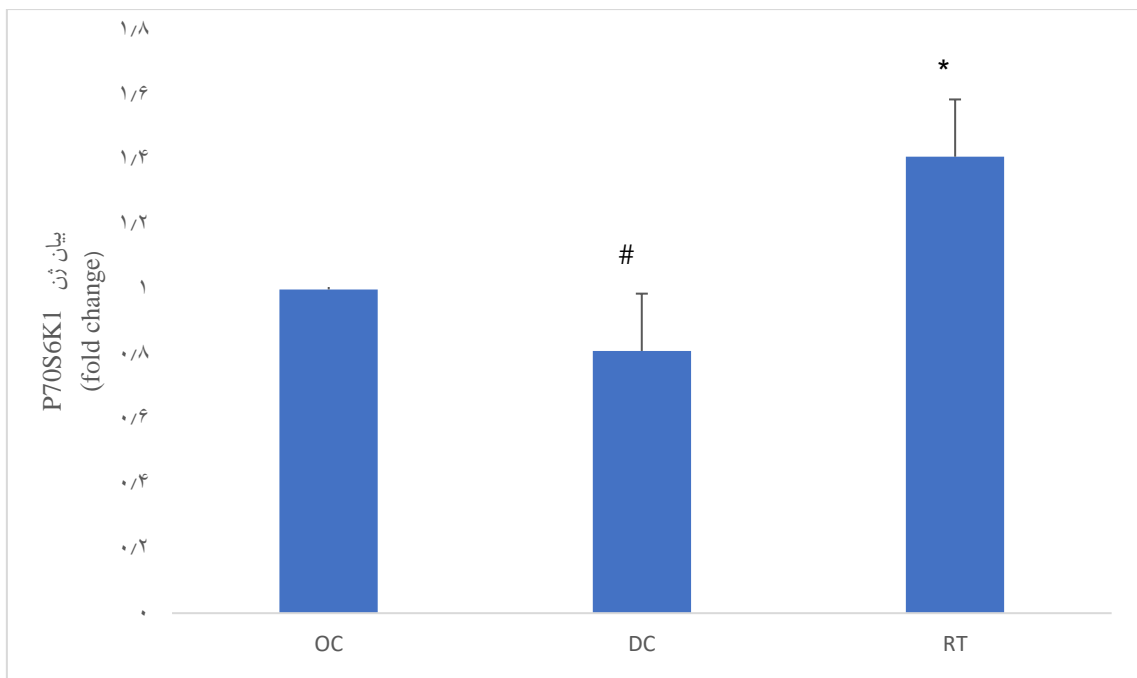


شکل ۱. مقایسه بیان ژن AMPK در گروه‌های مورد بررسی؛ OC کنترل چاق؛ DC کنترل دیابتی؛ RT دیابتی تمرین مقاومتی

* تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل دیابتی (DC)؛ # تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل چاق (OC)؛ سطح معنی‌داری $P < 0.05$



شکل ۲. مقایسه بیان ژن mTORC1 در گروه‌های مورد بررسی؛ OC کنترل چاق؛ DC کنترل دیابتی؛ RT دیابتی تمرین مقاومتی
 * تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل دیابتی (DC)؛ # تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل چاق (OC)؛ سطح معنی‌داری $P < 0.05$



شکل ۳. مقایسه بیان ژن P70S6K1 در گروه‌های مورد بررسی؛ OC کنترل چاق؛ DC کنترل دیابتی؛ RT دیابتی تمرین مقاومتی
 * تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل دیابتی (DC)؛ # تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل چاق (OC)؛ سطح معنی‌داری $P < 0.05$

آنالیز داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که بین گروه‌های مطالعه حاضر در مورد بیان ژن‌های AMPK، mTORC1 و P70S6K1 در بافت چربی موش‌های صحرایی نر تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($p=0/001$). استفاده از آزمون تعقیبی توکی بیانگر کاهش معنی‌دار بیان ژن‌های AMPK، mTORC1 و P70S6K1 در بافت چربی موش‌های نر در گروه DC نسبت به گروه OC بود ($P=0/001$). افزایش معنی‌دار بیان ژن مذکور در گروه RT نسبت به گروه DC مشاهده شد ($P=0/001$).

بحث

با توجه به نتایج به‌دست آمده، کاهش معنی‌دار بیان ژن‌های AMPK، mTORC1 و P70S6K1 در بافت چربی موش‌های نر در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل چاق و افزایش معنی‌دار بیان ژن‌های مذکور در گروه دیابتی تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل دیابتی مشاهده گردید. همچنین افزایش معنی‌دار وزن و مقاومت به انسولین در گروه کنترل دیابتی نسبت به کنترل چاق مشاهده شده و تمرینات مقاومتی سبب کاهش معنی‌دار وزن و مقاومت به انسولین موش‌های چاق دیابتی گردید. رژیم‌های غذایی پرچرب با بروز چاقی و دیابت مرتبط هستند. چن و همکاران (۲۰۲۲) دریافتند که ۲۴ هفته رژیم غذایی پرچرب به طور موثر باعث چاقی و تغییر رنگ خز در موش می‌شود. علاوه بر این، موش‌ها نقص‌هایی در یادگیری و حافظه نیز نشان دادند. آن‌ها همچنین دریافتند که این رژیم AMPK را مهار کرد و هدف مکانیکی ناشی از فسفوریلاسیون mTOR و P70S6K1 را مهار کرد. آن‌ها نتیجه گرفتند که بهبود هیپوکسی بافتی یا افزایش اتوفاجی از طریق مسیر AMPK/mTOR/ P70S6K1 ممکن است یک استراتژی مرتبط برای بهبود اختلالات مرتبط با چاقی و پیری باشد (۲۲). ویسینگ و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند که در افرادی که به تمرین استقامتی و مقاومتی عادت کرده‌اند، سیگنال‌دهی mTORC1 ترجیحاً پس از تمرین القای هیپرتروفی فعال می‌شود، در حالی که سیگنال‌دهی AMPK برای ورزش متمایز کمتر اختصاصی است (۲۳). حلمی و همکاران (۲۰۱۲) پس از جستجوی ژن‌های پاسخ‌دهنده در آتروفی عضلانی دیابتی در یک مدل دیابت رایج و شناسایی بیشتر مسیرهای سیگنالینگ در موش‌ها، فسفوریلاسیون مسیر پروتئین‌های Akt/mTOR/ FoxO /P70S6K1 همراه با افزایش یوبی‌کوئیتیناسیون^۱ پروتئین را مشاهده کردند. این تغییرات به ویژه در طول سه هفته اول، همراه با کاهش شدید توده عضلانی مشهود بود. دیابت همچنین باعث افزایش پروتئین میوستاتین و کاهش سیگنال‌دهی AMPK شد (۲۴). همسو با پژوهش حاضر، معینی و

حسینی (۲۰۲۰) کاهش بیان ژن AMPK در اثر چاقی و افزایش آن پس از هشت هفته تمرین مقاومتی، سه جلسه در هفته با شدت ۲۰ تا ۵۰ درصد از وزن بدن در موش‌های چاق را گزارش کردند (۲۵). طاهری و همکاران (۲۰۲۱) نیز نشان دادند که هشت هفته تمرین مقاومتی نردبان با شدت زیاد (۸۰ درصد از حداکثر ظرفیت حمل ارادی)، منجر به افزایش بیان AMPK در بافت قلب موش‌های صحرایی سالمند شده است (۲۶). ناهمسو با نتایج پژوهش حاضر نتایج مطالعه استارگن و دیگران (۲۰۱۵) است. آن‌ها به بررسی تاثیر دو ماه به تدریج دویدن روی تردمیل (۶۰ دقیقه در روز و پنج روز در هفته) بر AMPK بافت قلب موش‌های صحرایی ماده پرداختند و یافته‌ها نشان داد که تغییر معنی‌داری در سطوح این شاخص پس از اجرای این تمرین ورزشی با شدت متوسط ایجاد نشد (۲۷). این تناقض نشان دهنده این است که تمرینات ورزشی و عوامل آن مانند شدت، مدت، نوع تمرین، تکرار و ریکاوری ممکن است بر نتایج تأثیرگذار باشد. همه این عوامل می‌تواند بر میزان سطح انرژی و سوخت و ساز بدن مهم باشد (۲۸). AMPK به عنوان یک پاسخ محافظتی به استرس انرژی در سیستم‌های متعدد عمل می‌کند، اما در دیابت و بیماری‌های متابولیک مرتبط و سرطان نیز نقشی کلیدی دارد (۲۹). تغذیه و فعالیت بدنی تأثیرات عمیقی بر متابولیسم و رشد عضلات اسکلتی دارد. تنظیم توده عضلانی به تعادل نازکی بین عوامل محرک و سرکوب کننده رشد بستگی دارد. در طول دهه گذشته، mTOR به عنوان یک عامل ضروری برای رشد عضلانی با واسطه‌گری پاسخ آنابولیک به مواد مغذی، انسولین، فاکتورهای رشد شبه انسولین و تمرین مقاومتی ظاهر شده است. برخلاف مسیر سیگنال‌دهی mTOR، AMPK در حین گرسنگی و ورزش استقامتی روشن می‌شود تا فرآیندهای حفظ انرژی را تنظیم کند. شواهد اخیر نشان می‌دهد که AMPK و mTORC1 دو نیروی متضاد حاکم بر انطباق عضلات با تغذیه، گرسنگی و تحریک رشد را نشان می‌دهند. مدل‌های ناک اوت حیوانی با سیگنال‌دهی مختل mTORC1 کاهش توده عضلانی مرتبط با افزایش فعال‌سازی AMPK را نشان دادند. جالب توجه است، مهار AMPK در سلول‌های عضلانی دارای کمبود p70S6K، رشد سلولی و حساسیت به مواد مغذی را بازیابی می‌کند. برعکس، سلول‌های عضلانی فاقد AMPK با افزایش اندازه سلول و سرعت سنتز پروتئین، فعال‌سازی mTORC1 را افزایش داده‌اند (۳۰). فیف و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند که هشت هفته تمرین مقاومتی، mTORC1 و P70S6K1 را در مردان افزایش داد (۳۱). شرافتی مقدم و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که به دنبال تمرینات تناوبی شدید و مقاومتی سطوح پروتئین mTOR افزایش پیدا کرده و با توجه

^۱. Ubiquitination

مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک^۱ (PCOS) طی ۱۲ هفته تمرین استقامتی، میزان مقاومت به انسولین تغییر نکرد. با توجه به اینکه PCOS موجب کاهش در سیگنالینگ mTOR می شود و مطالعات نشان داده اند در اثر تمرینات هوازی این نقص سیگنالینگ بهبود می یابد، اما هیچ تفاوتی در فعالیت AKT و بیان GLUT-4 که در مسیر سلولی مولکولی مقاومت به انسولین دخیل است، به وجود نیامد. ممکن است این نتایج متناقض، به دلیل تعداد کم آزمودنی ها باشد (۳۶). کاووسی و همکاران (۲۰۲۴) نیز نشان دادند که هشت هفته تمرینات استقامتی، مقاومتی و تناوبی شدید با کاهش وزن و شاخص لی در موش های نر نژاد ویستار می توانند به عنوان راهکار موثر در زمینه افزایش لیپولیز و کاهش اختلالات مرتبط با اضافه وزن و چاقی در نظر گرفته شوند (۳۷). از یافته های ناهمسو با پژوهش حاضر می توان به نتایج مطالعه یعقوب پوریکانی و همکاران (۲۰۱۸) اشاره کرد که نشان دادند دوازده هفته تمرین هوازی، تاثیر معناداری بر شاخص های آنروپومتریکی نشانگر چاقی نداشت، تمرین هوازی هرچند از بزرگی افزایش وزن در طی زمان کاست، ولی نتوانست موجب مهار افزایش وزن در اثر مصرف غذای پر چرب شود که دلیل آن نیز احتمالاً بروز تعادل مثبت انرژی است (۳۸).

نتیجه گیری

تمرینات مقاومتی با بهبود مسیر سیگنالینگ AMPK/mTORC1/ P70S6K1 ممکن است بتواند به عنوان راهکار موثر در زمینه کاهش اختلالات مرتبط با اضافه وزن و چاقی و دیابت نوع دو در نظر گرفته شوند.

تعارض منافع

هیچگونه تعارض منافی در خصوص این مقاله وجود ندارد.

به این افزایش می توان گفت که تمرین تناوبی شدید سبب فعال کردن مسیر mTORC1 می شود. مهم ترین تأثیر مسیرهای پیام رسانی mTORC1 اثر بر پروتئین های درگیر در کنترل ترجمه همچون پروتئین P70S6K1 است و فسفوریلاسیون p70S6K باعث سنتز پروتئین در ریبوزوم می گردد (۱۱). آقایی و همکاران (۲۰۲۱) نیز دریافتند که چهار هفته تمرین تناوبی شدید توانست مسیر AKT1/mTOR/P70S6K1 را در مسیر mTORC1 فعال کند (۳۲). کمی و همکاران (۲۰۰۸) به بررسی تمرینات ورزشی بر بیان ژن P70S6K1 در عضله قلبی موش های صحرایی پرداختند. فعالیت ورزشی با شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی انجام شد. در این تحقیق، بیان ژن P70S6K1 افزایش معنی داری یافته بود (۳۳). ناهمسو با پژوهش حاضر می توان به نتایج مطالعه شادمهری و همکاران (۲۰۱۹) اشاره کرد. آنان نشان دادند که هشت هفته تمرین استقامتی نتوانست محتوای تام و فسفریله پروتئین های mTOR و P70S6K1 را در عضله اسکلتی FHL موش های صحرایی مبتلا به دیابت نوع دو افزایش دهد؛ بنابراین نمی تواند منجر به سنتز پروتئین یا هیپرتروفی عضلانی از طریق مسیر mTORC1 شود. از علل ناهمسویی می توان به این موضوع اشاره کرد که تمرینات استقامتی نسبت به تمرینات مقاومتی، ممکن است پاسخ های مولکولی عضلانی اسکلتی متفاوت داشته باشند (۳۴). نتایج مطالعه لدنبرگ و همکاران (۲۰۱۲) نیز تفاوت معنی داری را در محتوای فسفوریلاسیون پروتئین های mTOR و P70S6K1 به دنبال تمرینات استقامتی و مقاومتی نشان نداد (۳۵). عوامل زیادی مانند شدت فعالیت ورزشی می تواند در این تفاوت تاثیر گذار باشد (۳۴). با اینکه بسیاری از تحقیقات نشان دادند در اثر فعالیت ورزشی، مقاومت به انسولین بهبود می یابد، در پژوهش استپتو و همکاران (۲۰۲۰) با عنوان تمرین و مقاومت به انسولین در افراد

منابع

- Zhang L, Wang P, Huang J, Xing Y, Wong FS, Suo J, et al. Gut microbiota and therapy for obesity and type 2 diabetes. *Frontiers in Endocrinology*. 2024;15:1333778. [10.3389/fendo.2024.1333778]
- Jamshidi N, Abedi b, Morady M, Malekipooya M. Changes in the expression of UCP1 and Irisin genes in adipose tissue of obese male rats following endurance exercise, electrical stimulation with caloric restriction. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2024.-. [10.22049/jahssp.2024.30006.1685]
- Tsiloulis T, Watt MJ. Exercise and the regulation of adipose tissue metabolism. *Progress in molecular biology and translational science*. 2015;135:175-201. [10.1016/bs.pmbts.2015.06.016]
- Chung M-Y, Choi H-K, Hwang J-T. AMPK activity: a primary target for diabetes prevention with therapeutic phytochemicals. *Nutrients*. 2021;13(11):4050. [10.3390/nu13114050]
- Rider MH, Vertommen D, Johanns M. How mass spectrometry can be exploited to study AMPK. *Essays in biochemistry*. 2024. [10.1042/EBC20240009]
- Zaefarani Arani M, Ramezani J, Naghibi S. Effects of simultaneous intervention of aerobic training and berberine supplementation on AMPK and GLUT4 gene expression in the quadriceps muscle of diabetic male rats. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2024;16(4):55-66. [10.48308/joepa.2024.233187.1194] [In Persian]

¹.Polycystic ovary syndrome

7. Langer HT, Rohm M, Goncalves MD, Sylow L. AMPK as a mediator of tissue preservation: time for a shift in dogma? *Nature Reviews Endocrinology*. 2024;1-15. [10.1038/s41574-024-00992-y]
8. Shaw RJ. LKB1 and AMP-activated protein kinase control of mTOR signalling and growth. *Acta physiologica*. 2009;196(1):65-80. [10.1111/j.1748-1716.2009.01972.x]
9. Sherafati Moghadam M, Daryanoosh F, Salehi M, Fallahi A, Hemati Nafar M. The effect of high intensity interval training on complex mammalian target of Rapamycin 1 (mTORC1) pathway in Flexor hallucis longus muscle (FHL) of streptozotocin-induced diabetic rats. *Daneshvar Medicine*. 2020;27(1):1-10. [10.22070/dmed.27.140.1] [In Persian]
10. Aghaei Bahmanbeglou, N., Sherafati Moghadam, M., Daryanoosh, F., Shadmehri, S., & Jahani Golbar, S. (2021). High intensity interval training leads to protein synthesis through the complex pathway of a target of rapamycin (mTORC1) in the heart muscle tissue of a type 1 diabetic rats. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*, 28(1), 49-55. [In Persian]
11. Sherafati Moghadam M, Salehi M, Daryanoosh F, Hemati Nafar M, Fallahi A. The Effect of 4 Weeks of High Intensity Interval Training on the Content of AKT1, mTOR, P70S6K1 and 4E-BP1 in Soleus Skeletal Muscle of Rats with Type 2 Diabetes: An Experimental Study. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*. 2018;17(9):843-54. [20.1001.1.17353165.1397.17.9.5.0] [In Persian]
12. Brokowska J, Herman-Antosiewicz A, Hać A. Isothiocyanates induce autophagy and inhibit protein synthesis in primary cells via modulation of AMPK-mTORC1-S6K1 signaling pathway, and protect against mutant huntingtin aggregation. *European Journal of Nutrition*. 2025;64(1):46. [10.1007/s00394-024-03539-z]
13. Shabab S, Mahmoudabady M, Gholamnezhad Z, Fouladi M, Asghari AA. Diabetic cardiomyopathy in rats was attenuated by endurance exercise through the inhibition of inflammation and apoptosis. *Heliyon*. 2024;10.(1). [10.1016/j.heliyon.2023.e23427]
14. Fernández-Rodríguez R, Monedero-Carrasco S, Bizzozero-Peroni B, Garrido-Miguel M, Mesas AE, Martínez-Vizcaíno V. Effectiveness of resistance exercise on inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2023;47(1):18-34. [10.4093/dmj.2022.0007]
15. Brook MS, Wilkinson DJ, Mitchell WK, Lund JN, Szewczyk NJ, Greenhaff PL, et al. Skeletal muscle hypertrophy adaptations predominate in the early stages of resistance exercise training, matching deuterium oxide-derived measures of muscle protein synthesis and mechanistic target of rapamycin complex 1 signaling. *The FASEB Journal*. 2015;29(11):4485-96. [10.1096/fj.15-273755]
16. Feng L, Li B, Xi Y, Cai M, Tian Z. Aerobic exercise and resistance exercise alleviate skeletal muscle atrophy through IGF-1/IGF-1R-PI3K/Akt pathway in mice with myocardial infarction. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2022;322(2):C164-C76. [10.1152/ajpcell.00344.2021]
17. Bodine SC, Stitt TN, Gonzalez M, Kline WO, Stover GL, Bauerlein R, et al. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nature cell biology*. 2001;3(11):1014-9. [10.1038/ncb1101-1014]
18. Fang Q-L, Qiao X, Yin X-q, Zeng Y-c, Du C-h, Xue Y-m, et al. Flavonoids from *Scutellaria amoena* CH Wright alleviate mitochondrial dysfunction and regulate oxidative stress via Keap1/Nrf2/HO-1 axis in rats with high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;158:114160. [10.1016/j.biopha.2022.114160]
19. Bernardis L, Patterson B. Correlation between Lee index and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *Journal of endocrinology*. 1968;40(4):527-8. [10.1677/joe.0.0400527]
20. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor B, Treacher DF, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *diabetologia*. 1985;28:412-9. [10.1007/bf00280883]
21. Chenarani F, Yaghoubi A, Cheragh-Birjandi S, Rezaei V. The effect of resistance training on the expression of PGC1 α , SIRT1 and SREBP1 genes in liver tissue of obese Vistar rats. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2024. [10.22049/jahssp.2024.29467.1632] [In Persian]
22. Chen F, Yi W-m, Wang S-y, Yuan M-h, Wen J, Li H-Y, et al. A long-term high-fat diet influences brain damage and is linked to the activation of HIF-1 α /AMPK/mTOR/p70S6K signalling. *Frontiers in Neuroscience*. 2022;16:978431. [10.3389/fnins.2022.978431]
23. Vissing K, McGee S, Farup J, Kjølhede T, Vendelbo M, Jessen N. Differentiated mTOR but not AMPK signaling after strength vs endurance exercise in training-accustomed individuals. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2013;23(3):355-66. [10.1111/j.1600-0838.2011.01395.x]
24. Hulmi JJ, Silvennoinen M, Lehti M, Kivelä R, Kainulainen H. Altered REDD1, myostatin, and Akt/mTOR/FoxO/MAPK signaling in streptozotocin-induced diabetic muscle atrophy. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2012;302(3):E307-E15. [10.1152/ajpendo.00398.2011]
25. Moieni A, Hosseini SA. Effect of Resistance Training Combined with Curcumin Supplementation on Expression of Regulatory Genes Related to Myocardial Remodeling in Obese Rats. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2020;7(2):45-52. [10.22049/jahssp.2021.26706.1283] [In Persian]
26. Taheri R, Mirzaei B, Demirchi A. The effect of 8 weeks of interval and resistance training on expression PGC 1 α , AMPK, TFAM Elderly rat heart cells. *Medical Journal of Mashhad university of Medical Sciences*. 2021;64(1):2511-28. [10.22038/mjms.2021.19550] [In Persian]
27. Sturgeon, K., Muthukumar, G., Ding, D., Bajulaiye, A., Ferrari, V., & Libonati, J. R. (2015). Moderate-intensity treadmill exercise training decreases murine cardiomyocyte cross-sectional area. *Physiological reports*, 3(5), e12406. [10.14814/phy2.12406]
28. Aghaei Bahmanbeglou N, Sherafati Moghadam M, Amirahmadi M. The effect of ampk and p53 proteins on tor pathway following endurance training in the left ventricle of the heart of diabetic rats by streptozotocin and nicotinamide. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*. 2021;21(1):13-23 [ijld.tums.ac.ir/article-1-6016-en.html]. [In Persian]
29. Russo GL, Russo M, Ungaro P. AMP-activated protein kinase: a target for old drugs against diabetes and cancer. *Biochemical pharmacology*. 2013;86(3):339-50 [10.1016/j.bcp.2013.05.023].

30. Mounier R, Lantier L, Leclerc J, Sotiropoulos A, Foretz M, Viollet B. Antagonistic control of muscle cell size by AMPK and mTORC1. *Cell Cycle*. 2011;10(16):2640-6. [10.4161/cc.10.16.17102]
31. Fyfe JJ, Bishop DJ, Bartlett JD, Hanson ED, Anderson MJ, Garnham AP, et al. Ribosome biogenesis adaptation and mTORC1 signalling in human skeletal muscle following concurrent training compared with resistance training alone. *bioRxiv*. 2017:115212. [10.1101/115212]
32. Aghaei Bahmanbeglou N, Sherafati Moghadam M, Daryanoosh F, Shadmehri S, Jahani Golbar S. High intensity interval training leads to protein synthesis through the complex pathway of a target of rapamycin (mTORC1) in the heart muscle tissue of a type 1 diabetic rats. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*. 2021;28(1):49-55. [In Persian]
33. Kemi OJ, Ceci M, Wisloff U, Grimaldi S, Gallo P, Smith GL, et al. Activation or inactivation of cardiac Akt/mTOR signaling diverges physiological from pathological hypertrophy. *Journal of cellular physiology*. 2008;214(2):316-21. [10.1002/jcp.21197]
34. Shadmehri S, Moghadam MS, Daryanoosh F, Golbar SJ, Tanideh N. The effect of 8 weeks endurance exercise on the content of total and phosphorylated AKT1, mTOR, P70S6K1 and 4E-BP1 in skeletal muscle FHL of rats with type 2 diabetes. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*. 2019. [10.18502/ssu.v26i12.663] [In Persian]
35. Lundberg TR, Fernandez-Gonzalo R, Gustafsson T, Tesch PA. Aerobic exercise alters skeletal muscle molecular responses to resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(9):1680-8. [10.1249/mss.0b013e318256f8e8]
36. Stepto N, Hiam D, Gibson-Helm M, Cassar S, Harrison CL, Hutchison SK, et al. Exercise and insulin resistance in PCOS: muscle insulin signalling and fibrosis. *Endocrine connections*. 2020;9(4):346-59. [10.1530/EC-19-0551]
37. kavosi hasanabad h, Cheragh Birjandi S, rezaeian n, Yaghoubi A. The effect of endurance, resistance and high intensity interval training on lipocalin prostaglandin D synthase gene expression, weight and Lee index of obese rats. *Journal of Sports and Biomotor Sciences*. 2024;16(31):35-43. [10.22077/jpsbs.2023.6106.1766] [In Persian]
38. Yaghoobpour Yekani O, Azarbayjani MA, Peeri M, Farzanegi P. The effect of aerobic training on anthropometric indices of obesity in male rats fed with high fat diet. *Medical Science Journal of Islamic Azad University-Tehran Medical Branch*. 2018;28(1):31-6. [10.29252/ia.28.1.31] [In Persian]