مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۷، شماره ۵، مرداد ۱۳۹۹ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

اثر تمرینات هوازی بر بیان ناقل ۴ گلوکز (GLUT4) در عضله دوقلو و گلوکز خون در رت های دیابتی (نوع ۲) شده با نیکوتین آمید و STZ

اشرف امینی: استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران (* نویسنده مسئول) aminia2018@yahoo.com

زهرا میراخوری: استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

مجتبی ایزدی: استادیار، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساوه، ساوه، ایران

چکیده

زمینه و هدف: انتقال غشایی گلوکز از مهمترین تعیین کننده‌های هایپرگلیسیمی در دیابتی های نوع ۲ است. مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر تمرینات هوازی بر بیان ناقل ۴ گلوکز (GLUT4) در عضله دوقلوی رت های دیابتی نوع ۲ است.

روش کار: ۱۶ سر رت نر ویستار ۱۰ هفته ای (۲۰ ± ۲۲۰ گرم) از طریق تزریق درون صفاقی نیکوتین آمید و استرپتوزوتوسین (STZ) دیابتی نوع ۲ شدند و به شیوه تصادفی به گروه های ورزش هوازی (n = ۸) و کنترل (n = ۸) تقسیم شدند. گروه ورزش در یک دوره تمرینات هوازی ۱۲ هفته ای به تعداد ۵ جلسه در هفته در قالب دویدن روی تریدمیل شرکت نمودند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، سطوح ناشتایی گلوکز و بیان GLUT4 در عضله دوقلو در دو گروه اندازه گیری شد. از آزمون آماری تی مستقل در سطح معنی داری کمتر از ۵ درصد جهت مقایسه متغیرها بین گروه‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: در مقایسه با رت های گروه کنترل، سطوح گلوکز ناشتا در پاسخ به تمرینات هوازی به میزان معنی کاهش یافت (p = ۰/۰۰۱). تمرینات هوازی همچنین به افزایش معنی دار بیان GLUT4 در عضله دوقلو نسبت به گروه کنترل منجر شد(p = ۰/۰۲۹).

نتیجه‌گیری: بر پایه شواهد موجود، کاهش سطوح گلوکز در پاسخ به تمرینات هوازی در رت‌های دیابتی نوع ۲ را می‌توان به افزایش بیان GLUT4 در عضله دوقلو نسبت داد. با این وجود، اجرای مطالعات بیشتر با هدف شناخت دیگر مکانیسم‌های موثر بر سطوح گلوکز در پاسخ به تمرینات ورزشی در رت‌های دیابتی مورد نیاز است.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

کلیدواژه‌ها

بیان ژن،

دیابت نوع ۲،

تمرین هوازی،

هموستاز گلوکز

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۳/۱۹

تاریخ چاپ: ۹۹/۰۵/۱۱

شیوه استناد به این مقاله:

Amini A, Mirakhori Z, Eizadi M. The effect of aerobic training on Glucose transporter type 4 expression in Gastrocnemius muscle and blood glucose of type 2 diabetes rats induced by Nicotinamide and STZ. Razi J Med Sci. 2020;27(5):76-85.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-03-28]

Razi Journal of Medical Sciences. 2020;27(5):76-85. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

The effect of aerobic training on Glucose transporter type 4 expression in Gastrocnemius muscle and blood glucose of type 2 diabetes rats induced by Nicotinamide and STZ

Ashraf Amini, Assistant Professor of Physical Education and Sport Sciences, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran (* Corresponding author) aminia2018@yahoo.com
Zahra Mirakhori, Assistant Professor of Physical Education and Sport Sciences, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran **Mojtaba Eizadi,** Assistant Professor of Exercise Physiology, Saveh Branch, Islamic Azad University, Saveh, Iran

Abstract

Background: In recent decades, the role of genetic factors in both secretion of insulin from the pancreas and insulin resistance in target tissues has got particular importance. Some genetic factors such as TCF7L2 and its polymorphisms or GLP-1 severely affect the synthesis and secretion of insulin from beta cells (2, 3). On the other hand, some other genetic components, such as FOXO1, PPARy, and FTO, also affect the energy homeostasis and metabolism of glucose and fat in target tissues such as skeletal muscles and fatty tissue. Membrane glucose transport is one of the most important determinants of hyperglycemia in type 2 diabetics. The purpose of this study was to determine the effect of aerobic training on the expression of 4-glucose transporter (GLUT4) in expression in gastrocnemius muscle in type 2 diabetic rats (T2D).
Methods: In this experimental-applied study, eighteen 10-weeks-old male Wistar rats (220 ± 20 g), procured from the institutional animal house facility were used for all the experiments and after induction of T2D were randomly divided into exercise (aerobic training / 12 weeks, n = 8) and control (no training, n = 8) groups aimed to determine the effect of aerobic training on GLUT4 expression in gastrocnemius muscle. Sample size and the number of rats in each groups designed according to the same previous studies that assessed gene expression in diabetes rats in response to exercise training. Animals were maintained under standardized conditions (12-h light/dark cycle, 25 ± 2 °C & humidity 45-55 %). The rats were left for 1 week for acclimatization prior to the commencement of the experiment. The study was approved by department of Exercise physiology of Amirkabir University of Technology, Iran and carried out in accordance with CPCSEA (Committee for the Purpose of Control and Supervision of Experiment on Animal) guidelines. T2D induced by STZ and Nicotinamide injection (dissolved in citrate buffer, pH 4.5). Hyperglycemia was confirmed by elevated blood glucose levels on day 7 after diabetes induction and only animals with fasting blood glucose level between 150-400 mg/dl were selected for were served as T2D rats and used in the study. The exercise group participated in a 12-week aerobic exercise (5 days/weekly) in the form of running on the treadmill.
Finally, 48 hours after the lasted exercise session, the fasting rats in both groups (with 10-12 hours overnight fast) were anesthetized through intraperitoneal injection of 10% ketamine at a dose of 50 mg/kg along with 2% xylosine at a dose of 10 mg/kg, after which they were underwent dissection. After the rats were anesthetized, blood samples were collected through cardiac puncture. Then, subcutaneous fatty tissue was removed and immersed in RNA later until biochemical analysis was performed for determine GLUT4 expression. The blood samples were used to analyze the blood glucose and serum insulin. The serum was separated by centrifugation (5 min, 3,000 rpm) and was

Keywords
Aerobic training,
Glucose homeostasis,
Gene expression,
Type 2 diabetes

Received: 08/06/2020
Published: 01/08/2020

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-03-28]

analyzed for glucose by glucose using a Cobas 6000 Analyzer (Roche, Germany). Glucose was determined by the oxidase method (Pars Azmoon kit, Tehran). The remaining serum samples were then stored at −20 ◦C until the insulin determination was made by ELISA method (Demeditec, Germany) and the intra- assay and inter-assay coefficient of variation of the method were 2.6% and 2.88 respectively.
The RNA was extracted by Rneasy protect mini kit (QIAGEN) from subcutaneous fatty tissue according to manufactures instructions (19). RT-Real time PCR quantification of FTO mRNA was performed with Rotor gene 6000 system using One Step SYBR PrimeScript RT PCR kit (Takara co.) according to manufactures instructions. Melting curve analysis was performed at the end of PCR cycles in order to validate the specificity of the expected PCR product. We used RNA Polymrasell as a normalizer.
Data were analyzed by computer using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows, version 16.0. Normal distribution of data was analyzed by the Kolmogorov-Smirnov normality test. Independent student t test was used for comparison of variables between two groups. A p-value of less than 0.05 was considered to be statistically significant
Results: Compare to control rats, Fasting glucose level decreased significant in response to aerobic training ($p = 0.001$). Aerobic training also resulted in significant increase in GLUT4 expression in Gastrocnemius muscle ($p = 0.029$).
Conclusion: Based on the available evidence, a decrease in glucose levels in response to aerobic training in T2D rats can be attributed to an increase in GLUT4 expression in twin muscle. However, further studies are needed to identify other effective mechanisms on glucose levels in response to exercise training in diabetes rats.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:

Amini A, Mirakhori Z, Eizadi M. The effect of aerobic training on Glucose transporter type 4 expression in Gastrocnemius muscle and blood glucose of type 2 diabetes rats induced by Nicotinamide and STZ. Razi J Med Sci. 2020;27(5):76-85.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-03-28]

مقدمه

دیابت نوع ۲ بعنوان شایع‌ترین بیماری‌های متابولیکی، دارای رشد چشمگیر در دهه اخیر است و از عوامل اصلی مرگ و میر و بسیاری از بیماریهای مزمن بشمار می‌رود (۱،۲). در این نوع دیابت، ترشح انسولین در پاسخ به مقاومت انسولین افزایش می‌یابد که البته این واکنش برای مدت طولانی مدت ادامه نمی یابد. این نوع از دیابت، بیش از ۹۰ درصد انواع دیابت را به خود اختصاص داده است و شامل تمام افرادی که دچار مقاومت به انسولین و معمولا کمبود نسبی (نه مطلق) انسولین هستند می‌شود (۳). در حالیکه عوامل اصلی بروز این نوع از دیابت هنوز کاملا شناخته نشده‌اند اما منابع علمی تایید نموده اند که وجود مقاومت انسولین از عوامل اولیه ایجاد این نوع دیابت است تا اختلال عملکرد سلول‌های بتا (۴).

از طرفی، نقش ناقل های گلوکز(GLUT) در انتقال غشایی گلوکز در سلول‌های سهم بالقوه ای را در سطوح گلوکز خون بازی می‌کنند (۵). بطوریکه کاهش سطوح پروتئین یا رسپتورهای این ناقل ها در غشای سلولی از اهمیت قابل توجهی در پدیده هایپرگلیسیمی در این بیماران برخوردار است (۶). در این میان اگرچه GLUTهای زیادی در انتقال غشایی گلوکز نقش دارند اما سهم GLUT4 در انتقال غشایی گلوکز در عضلات اسکلتی و بافت چربی نقش مهمی را در سطوح گلوکز خون بازی می‌کند (۶). با این وجود، یافته های یک مطالعه آزمایشگاهی آشکار نمود که مهار فعالیت GLUT4 در موش های آزمایشگاهی ضرورتاً از توسعه دیابت پیشگیری نمی کند و عملکرد دیگر GLUT ها نیز در غظلت گلوکز خون موثرند (۷). بر پایه مشاهدات آزمایشگاهی، GLUT4 غالباً در بافتهای حساس به انسولین مانند عضله اسکلتی، عضله قلبی و بافت چربی بیان می‌شود (۸) و بیان آن در تارهای عضلانی اکسیداتیو نوع ۲ بیان به مراتب بیشتر است (۸). اینگونه گزارش شده است که افزایش بیان GLUT4 با افزایش مصرف گلوکز وابسته به انسولین همچنین افزایش مصرف گلوکز ناشی از انقباض‌های عضلانی همراه است که پیامد آن کاهش سطوح گلوکز گردش خون می‌باشد (۹). از این رو، این فرضیه مطرح است که افزایش بیان GLUT4 در عضلات اسکلتی یا سلول های چربی بواسطه مداخلات درونی یا بیرونی با انتقال گلوکز غشایی بیشتر و کاهش شدت دیابت همراه است. در این زمینه، مطالعاتی با اهداف افزایش سطوح GLUT4 یا سطوح پروتئین و بیان آن گزارش شده اند. بطوریکه برخی مطالعات روی جوندگان انتقال GLUT4 به غشای پلاسمایی و توبول های T را متعاقب تزریق انسولین و تحریکات الکتریکی گزارش نموده‌اند (۱۰،۱۱).

با این وجود، مطالعاتی که به دستکاری بیان GLUT4 یا دیگر ناقل های گلوکز در عضلات اسکلتی یا دیگر بافت ها منجر شود کمتر گزارش شده اند. از طرفی، نقش برجسته تمرینات ورزشی منظم در پیشگیری یا کاهش شدت دیابت نوع ۲ بارها گزارش شده است. بطوریکه برخی مطالعات کاهش مقاومت انسولین (۱۲)، افزایش عملکرد سلول‌های بتا (۱۳) و کاهش میانجی‌های التهابی موثر در مقاومت انسولین (۱۲) را در دیابتی های نوع ۲ گزارش نموده اند. اما تاثیر متدهای تمرینی مختلف بر سطوح پروتئین یا بیان GLUT4 در بافت عضلانی و چربی جمعیت های دیابتی نوع ۲ کمتر به چشم می خورد و اندک مطالعات در این زمینه یافته های متناقضی را گزارش نموده اند. بطوریکه یافته های مطالعه ای افزایش ۲۰ درصدی بیان پروتئین GLUT4 را در عضله گزارش نموده است (۱۴). از طرفی، گارلی و همکاران (۲۰۱۶)، عدم تغییر بیان GLUT4 در عضله اسکلتی و همچنین کاهش پروتئین GLUT4 عضله در رت های چاق شده توسط رژیم غذایی پرچرب را به ۴ هفته تمرین هوازی گزارش نموده اند(۱۵). بر پایه شواهد محدود و متناقض، مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر تمرینات هوازی طولانی مدت بر بیان GLUT4 در عضله دوقلو و گلوکز خون در رت های دیابتی نوع ۲ انجام می گیرد.

روش کار

جامعه آماری این مطالعه تجربی-کاربردی را کلیه رت های نر ویستار حیوان خانه دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله تشکیل می دهند که از بین آنها ۱۶ سر رت ۱۰ هفته‌ای در دامنه وزنی ۲۰ ± ۲۲۰ گرم به شیوه تصادفی جهت شرکت در مطالعه انتخاب شدند. در ادامه، پس از القای دیابت نوع ۲، با استفاده فرمول آماری حجم نمونه‌ها در هر گروه ۸ سر موش انتخاب

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-03-28]

جدول ۱- الگوی تمرینات هوازی به تفکیک زمان و سرعت دویدن در ۱۲ هفته در رت های گروه ورزش

زمان فعالیت (هفته)	زمان دویدن (دقیقه)	سرعت دویدن (متر بر دقیقه)
اول	۱۰	۱۸
دو م و سوم	۲۰	۲۰
چهارم و پنجم	۳۰	۲۲
ششم و هفتم	۴۰	۲۲
هشتم و نهم	۵۰	۲۴
دهم تا دوازدهم	۵۰	۲۶

شد. بطوریکه در گروه های ۸ تایی ورزش (۱۲ هفته تمرین هوازی) و کنترل (بدون تمرین) قرار گرفتند. رت‌ها در آزمایشگاه حیوانات دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران در اطاقی به ابعاد ۵ در ۱۰ متر در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی ۶ عصر و شروع خاموشی ۶ صبح) با دمای (۳±۲۲ سانتی گراد)، و رطوبتی در دامنه ۳۰ تا ۶۰ نگهداری شدند. تعداد سه رت در قفس هایی از جنس پلکسی گلاس با درب توری و به ابعاد ۲۵ در ۲۷ در ۴۳ سانتی متر به گونه ای نگهداری شد که آزادانه به آب و غذای استاندارد دسترسی داشته باشند. در سرتاسر دوره تحقیق، رت ها توسط یک نفر جابجا می گردید. همه‌ی رت ها به مدت ۲ هفته با شرایط زندگی در حیوان خانه و نحوه دویدن روی نوارگردان آشنا شدند.

القای دیابت نوع۲: در ابتدا رت های مورد مطالعه جهت آشنایی و سازگاری با محیط به مدت ۲ هفته در آزمایشگاه حیوانات نگه داری شدند. در ادامه، پس از یک شب ناشتایی(۱۲ ساعت)، جهت القای دیابت نوع ۲ از تزریق نیکوتین آمید و استرپتوزوتوسین استفاده گردید. بطوریکه ابتدا محلول نیکوتین آمید با دوز ۱۱۰ میلی گرم بر هر کیلوگرم وزن موش، به صورت صفاقی تزریق شد؛ پس از ۱۵ دقیقه، محلول تازه تهیه شده STZ در بافر سیترات با PH=۴/۵ نیز به صورت داخل صفاقی با دوز ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم تزریق شد. گروه کنترل سالم فقط بافر سیترات با همان حجم دریافت کردند(۱۶). یک هفته پس از القای دیابت، پس از نمونه گیری خون از دم موش، قند خون بین ۱۵۰ تا ۴۰۰ به عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای موش ها به دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد (۱۷).

پروتکل تمرینی: برنامه تمرینی برای مدت ۱۲ هفته تمرین هوازی به تعداد ۵ جلسه در هفته بین ساعت ۹ تا ۱۱ صبح با افزایش تدریجی سرعت (۱۸ الی ۲۶ متر بر دقیقه) و زمان (۱۰ الی ۵۰ دقیقه) در قالب دویدن روی تریدمیل انجام گرفت. جزئیات برنامه تمرینی در جدول ۱ خلاصه شده است (۱۸).

خون گیری و نمونه گیری بافتی: ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا)، رت‌های مورد مطالعه در هر گروه بواسطه تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین ۱۰ درصد و با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم و زایلوزین ۲ درصد و با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم بیهوش شدند. سپس قفسه سینه حیوان شکافته شده و برای اطمینان از کمترین آزار حیوان، نمونه خون بطور مستقیم از قبل حیوان گرفته شد. در ادامه عضله دوقلوی رت ها نمونه برداری شده و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب های ۱/۸ حاوی مایع RNAlater با نسبت ۲۰ درصد جهت انجام آزمایش‌های ژنتیک غوطه ور گردید.

غلظت گلوکز به روش آنزیمی رنگ سنجی با فن آوری گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز شرکت پارس آزمون-تهران اندازه گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمون و برون آزمون گلوکز به ترتیب ۱/۷۴ و ۱/۱۹ درصد و حساسیت اندازه گیری ۵ میلی گرم بر دسی لیتر بود.

استخراج RNA با استفاده از کیت تجاری RNeasy mini kit شرکت QIAGEN در آزمایشگاه ژنتیک انستیتو پاستور ایران انجام گرفت(۱۹). تعیین GLUT mRNA توسط RT-Real time PCR بوسیله سیستم روتورژن ۶۰۰۰ با استفاده از کیت تک مرحله ای One Step SYBR TAKARA از شرکت تاکارا مطابق با

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-03-28]

جدول ۲- توالی پرایمرهای طراحی شده در مطالعه

نام ژن	توالی پرایمرها	دمای اتصال پرایمرها	سایز باندها
GLUT4	F: CTTGGCTCCCTTCAGTTTGG R: CCTTTCTCTTCCCACCACCTG	60	NM_001191052.1
RNA PolymraseII	F: ACTTTGATGACGTGGAGGAGGAC R: GTTGGCCTGCGGTCGTTC	60	XM_008759265.1

دستور العمل شرکت استفاده گردید. آنالیز منحنی ذوب در پایان چرخه PCR به منظور تعیین اعتبار محصول PCR مورد انتظار انجام گرفت. پروتکل چرخه حرارتی مورد استفاده دستگاه روتوژن در Real time-PCR شامل: ۴۲° به مدت ۲۰ دقیقه، ۹۵° به مدت ۲ دقیقه و ۴۰ سیکل با ۹۴° به مدت ۱۰ ثانیه و ۶۰° به مدت ۴۰ ثانیه بود. پس از مرحله PCR ، جهت مطالعه ویژگی پرامرها، از دماهای ۵۰ تا ۹۹° درجه سانتی گراد برای تهیه منحنی ذوب استفاده گردید. از RNA Polymrasell به عنوان ژن کنترل جهت تعیین بیان GLUT4 استفاده گردید. الگوی توالی پرایمرها در جدول ۲ بیان شده اند. CT های مربوط به واکنش ها توسط نرم افزار دستگاه Real time-PCR استخراج و ثبت گردید.

آنالیز آماری: مقایسه های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS/Win نسخه ۱۶ انجام گرفت. از آزمون کولموگروف اسمیرنوف جهت اطمینان از توزیع نرمال داده‌ها استفاده گردید. از آزمون تی همبسته جهت تعیین تغییرات درون گروهی وزن بدن در هر گروه استفاده شد. همچنین مقایسه سطوح گلوکز و بیان GLUT4 بین دو گروه با استفاده از آزمون تی مستقل انجام گرفت. تغییرات کمتر از ۵ درصد معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

جدول شمار ۳ معرف تغییرات وزن بدن در شرایط قبل و پس از مداخله تمرینی در دو گروه می باشد. بر پایه مقایسه های آماری، تفاوت معنی داری در سطوح وزن بدن در شرایط قبل از مداخله بین دو گروه مشاهده نشد. اما سطوح وزن بدن در گروه کنترل پس از مداخله تمرینی به میزان معنی داری بالاتر از گروه ورزش بود. از طرفی، اندازه گیری تغییرات درون گروهی توسط آزمون تی همبسته معرف افزایش معنی دار وزن بدن در گروه کنترل و عدم تغییر معنی دار وزن بدن در گروه ورزش در شرایط پس از مداخله نسبت به قبل از مداخله بود (جدول ۳).

یافته‌های حاصل از آزمون آماری تی مستقل معرف تفاوت معنی دار سطوح گلوکز ناشتا بین دو گروه کنترل و ورزش است. به عبارتی تمرینات هوازی به کاهش معنی دار سطوح گلوکز ناشتا در گروه ورزش نسبت گروه کنترل شده است (جدول ۴، نمودار ۱).

قبلا اشاره شد که اثر تمرینات هوازی بر بیان

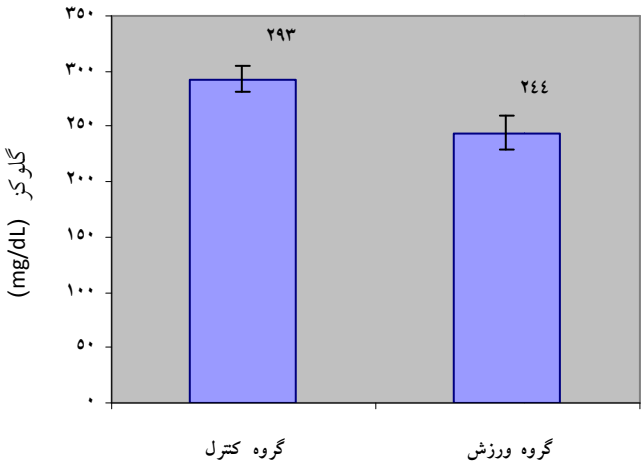
جدول ۳- وزن بدن (گرم) در شرایط قبل و پس از مداخله‌های تمرینی در گروه‌های مورد مطالعه

گروه	قبل از مداخله	پس از مداخله	Sig (درون گروهی)
هوازی	۲۲۶ ± ۱۹	۲۴۱ ± ۵۸	۰/۱۸۴
کنترل	۲۱۹ ± ۲۸	۲۵۵ ± ۴۲	۰/۰۳۴
Sig (بین گروهی)	۰/۳۲۳	۰/۰۳۸	-----

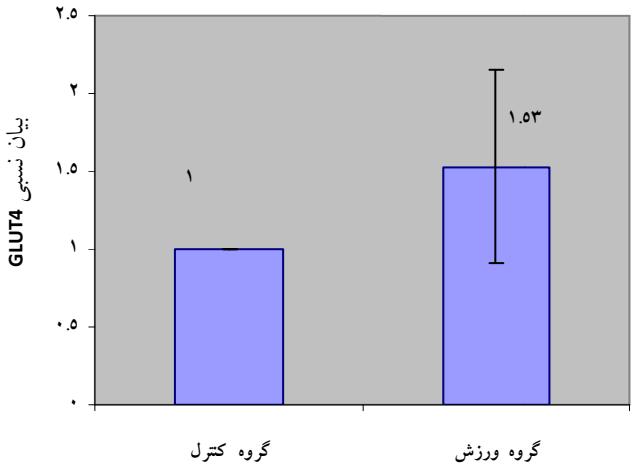
جدول ٤- سطوح گلوکز ناشتا و بیان نسبی GLUT4 متعاقب مداخله تمرینی در دو گروه ورزش و کنترل

متغیر	گروه کنترل	گروه ورزش	سطح معنی داری
گلوکز (mg/dl)	۲۹۳ ± ۱۲	۲۴۴ ± ۱۵	p = ۰/۰۰۱
بیان نسبی GLUT4	۱	۱/۵۳ ± ۰/۶۲	p = ۰/۰۲۹

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-03-28]



نمودار ۱- الگوی تغییرات گلوکز ناشتا در گروه‌های مورد مطالعه



نمودار ۲- الگوی تغییرات بیان نسبی GLUT4 در گروه های مورد مطالعه

GLUT4 در عضله دوقلوی هدف اصلی مطالعه حاضر است. در این زمینه یافته های آماری به افزایش بیان این ژن در پاسخ به مداخله تمرینی است. به عبارتی، ۱۲ هفته تمرین هوازی در قالب ۵ جلسه دویدن روی تریدمیل در هفته به افزایش معنی دار بیان GLUT4 در عضله دوقلوی رت های دیابتی نوع ۲ منجر می‌شود (جدول ۴، نمودار ۲).

بحث و نتیجه‌گیری

افزایش بیان GLUT4 در عضله دوقلو یافته اصلی مطالعه حاضر است. به عبارتی، ۱۲ هفته تمرین هوازی به تعداد ۵ جلسه در هفته در قالب دویدن روی تریدمیل به افزایش بیان GLUT4 در رت های دیابتی نوع ۲ منجر شد. از طرفی، سطوح گلوکز ناشتا در پاسخ به تمرینات هوازی به میزان معنی داری کاهش یافت. در خصوص پاسخ یا سازگاری گلوکز به متدهای تمرینی مختلف مطالعات متعددی گزارش شده‌اند (۲۰). در این زمینه اگرچه وانسئا (۲۰۰۹) و مالتایس (۲۰۱۶) عدم تغییر گلوکز را متعاقب به ترتیب ۲۰ هفته تمرین هوازی و ۴ ماه ماه تمرین مقاومتی گزارش نموده‌اند (۲۱،۲۲) اما همسو با یافته های مطالعه حاضر، گلانز و همکاران (۲۰۰۹)، کاهش گلوکز پلاسما را متعاقب ۶ ماه تمرین هوازی و مقاومتی در بیماران دیابتی گزارش نموده‌اند (۲۳). در مطالعه دیگری، ۱۲ هفته فعالیت ورزشی به تعداد سه جلسه ۶۰ دقیقه ای در هفته در قالب پیاده روی به کاهش معنی دار گلوکز ناشتا منجر شد (۲۴). شو و همکاران (۲۰۰۴) نیز کاهش قابل توجه گلوکز خون را متعاقب ۱۲ هفته تمرین هوازی در

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-03-28]

ترکیب با رژیم غذایی در زنان چاق غیر دیابتی گزارش نموده‌اند (۲۵).

جدا از سایر تغییرات ژنتیکی یا متابولیکی موثر در هموستاز گلوکز در پاسخ به تمرینات ورزشی، برخی مطالعات بهبود سطوح گلوکز خون را به تغییر در سطوح پروتئین یا بیان GLUT4 نسبت داده اند. بطوریکه مصلحی و همکاران (۲۰۱۳)، بهبود سطوح گلوکز خون در پاسخ به تمرینات هوازی توام با مصرف شیر را به افزایش GLUT4 نسبت داده‌اند (۲۶). در مطالعه مذکور، ۸ هفته تمرین هوازی توام با مصرف شیر به افزایش ۳۴ درصدی GLUT4 و کاهش ۹ درصدی گلوکز پلاسما منجر شد. در مطالعه چونا و همکاران (۲۰۱۵) نیز افزایش معنی دار GLUT4 همراه با بهبود گلوکز متعاقب ۸ هفته تمرین هوازی با شدت‌های مختلف در موش های چاق دیابتی و غیر دیابتی گزارش شد (۲۷).

در این زمینه، اگرچه مکانیسم های عهده دار تاثیر ورزش بر بیان یا سطوح GLUT4 در گردش خون یا بافت عضلانی به خوبی شناخته نشده است اما شواهد آزمایشگاهی اشاره نموده اند که در وضعیت پایه، GLUT4 غالبا در ذخایر درون سلولی سلول های عضلانی قرار دارند و سطوح آن در غشای پلاسمایی این سلول‌ها به مراتب کمتر است (۱۰). از طرفی، انسولین و انقباض های عضلانی انتقال آن را از ذخایر درون سلولی به غشای پلاسمایی تسهیل می‌کنند (۱۱). لازم به اشاره است که در شرایط پس از غذا و بهنگام فعالیت ورزشی، عضلات اسکلتی بیشترین سهم را در برداشت گلوکز از گردش خون داشته و GLUT4 در این مسیر دارای نقش حیاتی است (۲۸). انسولین و ورزش از طریق اندوسیتوز واگزوسیتوز ناقل ۴ را از طریق مسیر سیگنالینگ که بخوبی شناخته نشده است میانجی گری می کنند. البته شواهد تشان داد که برداشت گلوکز وابسته به انسولین و ورزش از طریق مکانیسم های جداگانه ای و با تکیه بر حوضچه های داخل سلولی متفاوت GLUT4 انجام می‌شود (۲۹).

بر پایه شواهد موجود، اینگونه نتیجه گیری می شود که انقاب های عضلانی در خلال تمرینات ورزشی به تسهیل خروج GLUT4 از ذخایر درون سلولی به غشای پلاسمایی شده و افزایش بیان رسپتورهای آن در پاسخ به تمرینات هوازی به انقال غشایی گستره گلوکز در رت‌های دیابتی که پیامد آن کاهش گلوکز پلاسما است منجر می شود. در این زمینه مکاچن و همکاران (۲۰۰۲) با استناد به یافته های خود اشاره نموده اند که تمرینات ورزشی با شدت متوسط بواسطه افزایش سطوح GLUT4 در عضلات سرینی بیوپسی شده اسب ها به کاهش سطوح گلوکز خون منجر می‌شود (۳۰). از طرفی، لنن و همکاران (۲۰۱۰)، افزایش ۳۴ و ۲۲ درصدی را به ترتیب در عضله قلب و بافت چربی رت‌های دارای فشارخون متعاقب ۱۰ هفته تمرین هوازی گزارش نموده‌اند (۳۱).

علیرغم شواهد مذکور، افزایش بیان GLUT4 عهده دار اصلی کاهش گلوکز در جمعیت های دیابتی نیست. چراکه تغییرات هورمونی، متابولیکی و ژنتیکی متعددی که سطوح انسولین، مقاومت انسولین و نیمرخ گلیسیمیک را در پاسخ به تمرینات ورزشی متاثر می‌کنند توسط محققان علوم سلامت و تندرستی گزارش شده شده است. بطوریکه برخی مطالعات اخیر کاهش گلوکز خون توام با تغییرات در بیان TCF7L2 و MTIN که از مولفه های ژنتیکی موثر در سنتز و ترشح انسولین از سلول های بتای پانکراس هستند را در پاسخ به تمرینات ورزشی طولانی مدت گزارش نموده‌اند (۱۸،۳۲).

در یک جمع بندی: تمرینات هوازی منظم و طولانی مدت با کاهش قابل توجه سطوح گلوکز خون در رت‌های دیابتی نوع ۲ همراه است. اگرچه مولفه‌های متابولیکی و ژنتیکی متعددی در تغییر موثرند اما جدا از دیگر مکانیسم های موثر و با توجه به شواهد موجود در خصوص نقش موثر GLUT4 در انتقال غشایی گلوکز، بهبود سطوح گلوکز خون در مطالعه حاضر را می توان به نوعی به افزایش بیان GLUT4 در رت های دیابتی نسبت داد که از نقاط قوت مطالعه حاضر است. با این وجود، بهبود سطوح گلوکز خون در پاسخ به تمرینات هوازی را نمی توان تنها به افزایش بیان GLUT4 نسبت داد بلکه این بهبود همچنین می تواند ریشه در تغییر سایر مولفه‌های متابولیکی، التهابی یا ژنتیکی نظیر IRS1 یا FOXO در بافت‌های هدف نظیر بافت چربی، عضلانی یا کبدی داشته باشد و عدم اندازه گیری آنها از محدودیت‌های مطالعه حاضر است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-03-28]

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از همکاری کارکنان انستیتو پاستور تهران در آزمایش‌های ژنتیکی تشکر و قدردانی می‌نمایند.

References

1. Hogan P, Dall T, Nikolov P. Economic costs of diabetes in the US in 2002. Diabetes Care. 2003 Mar; 26(3):917-32.
2. Arabi M, Rasi V. The relation between body mass index and prevalence of ischemic heart disease in type 2 diabetic patients. Razi J Med Sci. 2019;26(2):85-92
3. Jürimäe J, Cicchella A, Jürimäe T, Lätt E, Haljaste K, Purge P, Hamra J, von Duvillard SP. Regular physical activity influences plasma ghrelin concentration in adolescent girls. Med Sci Sports Exerc. 2007 Oct; 39(10):1736-41.
4. Schmid DA, Held K, Ising M, Uhr M, Weikel JC, Steiger A. Ghrelin stimulates appetite, imagination of food, GH, ACTH, and cortisol, but does not affect leptin in normal controls. Neuropsychopharmacology. 2005 Jun; 30(6):1187-92.
5. James DE, Strube M, Mueckler M. Molecular cloning and characterization of an insulin-regulatable glucose transporter. Nature. 1989 Mar 2; 338(6210):83-7.
6. Birnbaum MJ. Identification of a novel gene encoding an insulin-responsive glucose transporter protein. Cell. 1989 Apr 21; 57(2):305-15.
7. Galuska D, Ryder J, Kawano Y, Charron MJ, Zierath JR. Insulin Signaling and Glucose Transport in Insulin Resistant Skeletal Muscle. Special Reference to GLUT4 Transgenic and GLUT4 Knockout Mice. Adv Exp Med Biol. 1998; 441:73-85.
8. Stuart CA, Yin D, Howell ME, Dykes RJ, Laffan JJ, Ferrando AA. Hexose transporter mRNAs for GLUT4, GLUT5, and GLUT12 predominate in human muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006 Nov; 291(5):E1067-73.
9. Hansen PA, Gulve EA, Marshall BA, Gao J, Pessin JE, Holloszy JO, Mueckler M. Skeletal muscle glucose transport and metabolism are enhanced in transgenic mice overexpressing the Glut4 glucose transporter. J Biol Chem. 1995 Jan 27; 270(4):1679-84.
10. Lauritzen HP, Ploug T, Prats C, Tavaré JM, Galbo H. Imaging of insulin signaling in skeletal muscle of living mice shows major role of T – tubules. Diabetes. 2006 May; 55(5):1300-6.
11. Lauritzen HP, Galbo H, Toyoda T, Goodyear LJ. Kinetics of contraction-induced GLUT4 translocation in skeletal muscle fibers from living mice. Diabetes. 2010 Sep; 59(9):2134-44.
12. Eizadi M, Karimy M, Kohandel M, Doaly H. Effect of aerobic exercise on serum leptin response and insulin resistance of patients with type 2 diabetes. J Qazvin Univ Med Sci. 2013; 16 (4) :33-39.
13. AbouAssi H, Slentz CA, Mikus CR, Tanner CJ, Bateman LA, Willis LH et al. The effects of aerobic, resistance, and combination training on insulin sensitivity and secretion in overweight adults from STRRIDE AT/RT: a randomized trial. J Appl Physiol (1985). 2015 Jun 15; 118(12):1474-82.
14. Hussey SE, McGee SL, Garnham A, Wentworth JM, Jeukendrup AE, Hargreaves M. Exercise training increases adipose tissue GLUT4 expression in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2011 Oct 1; 13(10):959-62.
15. Gurley JM, Griesel BA, Olson AL. Increased Skeletal Muscle Glut4 Expression in Obese Mice after Voluntary Wheel Running Exercise is Post-Transcriptional. Diabetes. 2016 Jul 13:db160305.
16. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002 Feb 7; 346(6): 393–403.
17. Garrow JS. Obesity: definition, Aetiology and Assessment. Encyclopedia of human nutrition. Academic press. 1999: 1430-34.
18. Eizadi M, Ravasi AA, Soori R, Baesi K, Choubineh S. Effect of three months aerobic training on TCF7L2 expression in pancreatic tissue in type 2 diabet es rats induced by streptozotocin-nicotinamide. Feyz 2017; 21(1): 1-8.
19. Coughlin CC, Finck BN, Eagon JC, Halpin VJ, Magkos F, Mohammed BS, Klein S. Effect of marked weight loss on adiponectin gene expression and plasma concentrations. Obesity (Silver Spring) 2007 Mar; 15(3):640-5.
20. Riyahi Malayeri S, Abdolhay S, Behdari R, Hoseini M. The combined effect of resveratrol supplement and endurance training on IL-10 and TNF- α in type 2 diabetic rats. RJMS. 2019; 25 (12) :140-149
21. Vancea DM, Vancea JN, Pires MI, Reis MA, Moura RB, Dib SA. Effect of frequency of physical exercise on glycemic control and body composition in type 2 diabetic patients. Arq Bras Cardiol. 2009 Jan; 92(1):23-30.
22. Maltais ML, Perreault K, Courchesne-Loyer A, Lagacé JC, Barsalani R, Dionne IJ. Effect of Resistance Training and Various Sources of Protein Supplementation on Body Fat Mass and Metabolic Profile in Sarcopenic Overweight Older Adult Men: A Pilot Study. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2016 Feb; 26(1):71-7.
23. Glans F, Eriksson KF, Segerström A, Thorsson O, Wollmer P, Groop L. Evaluation of the effects of

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-03-28]

24. exercise on insulin sensitivity in Arabian and Swedish women with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2009 Jul; 85(1):69-74.
25. Goldhaber-Fiebert JD, Goldhaber-Fiebert SN, Tristán ML, Nathan DM. Randomized controlled community-based nutrition and exercise intervention improves glycemia and cardiovascular risk factors in type 2 diabetic patients in rural Costa Rica. Diabetes Care. 2003 Jan; 26(1):24-9.
26. Sheu WH, Chang TM, Lee WJ, Ou HC, Wu CM, Tseng LN, et al. Effect of weight loss on proinflammatory state of mononuclear cells in obese women. Obesity (Silver Spring). 2008 May; 16(5):1033-8.
27. Fateme Moslehi, parvin farzanegi, Seid Jafar Mousavi. The Effect of Aerobic Training Along with Milk Supplement on GLUT4, Glucose and Insulin in Overweight Immature boys. Journal of sport biosciences. 2013; 1(16): 93-107.
28. Cunha VN, de Paula Lima M, Motta-Santos D, Pesquero JL, de Andrade RV, de Almeida JA, et al. Role of exercise intensity on GLUT4 content, aerobic fitness and fasting plasma glucose in type 2 diabetic mice. Cell biochemistry and function. 2015 Oct 1; 33(7):435-42.
29. van Loon LJ, Greenhaff PL, Constantin-Teodosiu D, Saris WH, Wagenmakers AJ. The effects of increasing exercise intensity on muscle fuel utilisation in humans. J Physiol. 2001 Oct 1; 536(1):295-304.
30. Wojtaszewski JF, Nielsen JN, Richter EA. Exercise Effects on Muscle Insulin Signaling and Action: Invited Review: Effect of acute exercise on insulin signaling and action in humans. J Appl Physiol (1985). 2002 Jul; 93(1):384-92.
31. McCutcheon LJ, Geor RJ, Hinchcliff KW. Changes in skeletal muscle GLUT4 content and muscle membrane glucose transport following 6 weeks of exercise training. Equine Veterinary Journal. 2002 Sep 1; 34(34):199-204.
32. Lehnen Alexandre M, Leguisamo Natalia M, Pinto Graziela H, Markoski Melissa M, Machado Kátia De Angelis,Ubiratan F, Schaan Beatriz. The beneficial effects of exercise in rodents arepreserved after detraining: aphenomenonun related to GLUT4 expression. Cardiovasc Diabetol. 2010; 9: 67.
33. Rashidi M, Eizadi M. The effect of an interval exercise period (HIIT) on mtnr1b gene expression, insulin and glucose levels in type 2 diabetic rats. Journal of Knowledge & Health 2019; 14(1):28-35.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-03-28]