Feyz Medical Sciences Journal
2024, Volume 28, Issue 4
Pages: 335-343
Doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.4.335
Original Article

The effect of eight weeks of aerobic training on GLUT4 and AS160 protein levels and insulin resistance in the EDL muscle of type 2 diabetic rats

Farkhondeh Garavandpour [1], Vahid Valipour Dehnou [2 *], Rasoul Eslami [3]

[1] Department of Physical Education, Borujerd Branch, Islamic Azad University, Borujerd, Iran
[2] Department of Sports Sciences, Literature and Human Sciences Faculty, Lorestan University, Khorramabad, Iran
[3] Department of Exercise Physiology, Physical Education and Sport Sciences Faculty, Allame Tabataba'i University, Tehran, Iran

[*]**Corresponding author: Vahid Valipour Dehnou**, Department of Sports Sciences, Literature and Human Sciences Faculty, Lorestan University, Khorramabad, Iran
Email: valipour.v@lu.ac.ir

Received: 28 January 2024 **Revised:** 10 June 2024 **Accepted:** 10 June 2024

Abstract

Background and Aim: One of the most significant complications of type 2 diabetes is the disruption of glucose transport mechanisms in cell membranes, with GLUT4 and AS160 proteins playing crucial roles in this process. The aim of this study was to investigate the impact of aerobic exercise on GLUT4 and AS160 protein levels, as well as insulin resistance, in the EDL muscle of type 2 diabetic rats.

Methods: In this experimental study, 30 adult male rats were randomly assigned to three groups: healthy control, type 2 diabetes, and type 2 diabetes with aerobic exercise. Type 2 diabetes was induced through a high-fat diet combined with intraperitoneal injections of streptozotocin and nicotinamide. The aerobic training regimen consisted of five treadmill sessions per week for eight weeks. EDL muscle samples were collected 48 hours after the final training session. The levels of GLUT4 and AS160 proteins and insulin levels were measured using the ELISA method and insulin resistance was also calculated by HOMA-IR method.

Results: The levels of GLUT4 and AS160 were significantly decreased in the diabetic group (P=0.001). Aerobic exercise significantly increased the levels of both GLUT4 and AS160 (P=0.01). AS160 levels in the control group were significantly higher than those in the diabetes + aerobic exercise group (P=0.001); however, there was no significant difference in GLUT4 levels between the control and diabetes + aerobic exercise groups (P=0.59). A significant positive correlation was observed between GLUT4 and AS160 (r=0.734, P=0.001), while significant negative correlations were found between both GLUT4 and AS160 with blood glucose levels (r=-0.751, P=0.001 and r=-0.955, P=0.001, respectively). Furthermore, insulin levels and insulin resistance in the diabetes + aerobic exercise group were significantly lower than those in the type 2 diabetes group (P=0.001).

Conclusion: Aerobic exercise alleviates hyperglycemia and enhances AS160 and GLUT4 protein levels in the EDL muscle. These findings suggest that aerobic exercise may help compensate for the impaired glucose transport mechanisms associated with type 2 diabetes in the EDL muscle of rats.

Keywords: Diabetes, Aerobic Exercise, Skeletal Muscle, GLUT4, AS160

Copyright© 2024. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: http://feyz.kaums.ac.ir/

مجله علوم پزشکی فیض
دوره ۲۸، شماره ۴، مهر و آبان ۱۴۰۳
صفحات: ۳۴۳-۳۳۵
Doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.4.335
اصیل پژوهشی

تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر سطوح پروتئین‌های GLUT4 و AS160 و مقاومت به انسولین در عضله EDL موش‌های دارای دیابت نوع ۲

فرخنده گراوندپور [۱]، وحید ولی‌پور ده‌نو [۲*]، رسول اسلامی [۳]

[۱] دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران
[۲] گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران
[۳] گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه علامه طباطبائی، تهران، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۱۱/۸ **اصلاح مقاله:** ۱۴۰۳/۰۳/۲۱ **پذیرش مقاله:** ۱۴۰۳/۰۳/۲۱

چکیده

زمینه و هدف: از عوارض مهم دیابت نوع دو اختلالات در سازوکار انتقال غشایی گلوکز است و پروتئین‌های GLUT4 و AS160 در این سازوکار نقش دارند. هدف پژوهش حاضر تعیین اثر تمرین هوازی بر بیان پروتئین‌های GLUT4 و AS160 و مقاومت به انسولین در عضله EDL موش‌های دارای دیابت نوع ۲ بود.

روش‌ها: در این پژوهش تجربی، ۳۰ موش نر بالغ، به شیوه تصادفی، در ۳ گروه کنترل سالم، دیابت نوع ۲ و دیابت نوع ۲+تمرین هوازی تخصیص یافتند. القای دیابت نوع ۲ با استفاده از غذای پر چرب، تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین و نیکوتین‌آمید انجام شد. تمرین هوازی استقامتی شامل ۵ جلسه دویدن روی نوارگردان در هر هفته و به مدت ۸ هفته بود. برداشت عضله EDL نمونه‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین انجام شد. برای سنجش پروتئین های GLUT4 و AS160 و مقدار انسولین از روش الایزا استفاده شد و مقاومت به انسولین نیز به روش HOMA-IR محاسبه شد.

یافته‌ها: سطوح GLUT4 و AS160 در گروه دیابت به‌طور معناداری کاهش داشت (P=۰/۰۰۱). تمرین هوازی به‌طور معناداری سطوح GLUT4 و AS160 را افزایش داد (P=۰/۰۱). سطوح AS160 در گروه کنترل به‌طور معناداری بیشتر از گروه دیابت+تمرین هوازی بود (P=۰/۰۰۱)، اما تفاوت معناداری بین سطوح GLUT4 در دو گروه کنترل و دیابت+تمرین هوازی وجود نداشت (P=۰/۵۹). همچنین، بین GLUT4 و AS160 همبستگی مثبت معناداری ثبت شد (r=۰/۷۳۴، P=۰/۰۰۱)، اما بین GLUT4 و AS160 با گلوکز خون، همبستگی منفی معنی‌داری گزارش شد (به‌ترتیب: r=-۰/۷۵۱، P=۰/۰۰۱ و r=-۰/۹۵۵، P=۰/۰۰۱). میزان انسولین و مقاومت به انسولین در گروه دیابت نوع ۲+تمرین هوازی از گروه دیابت نوع ۲ به طور معنی‌داری کمتر بود (P=۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: تمرین هوازی موجب تعدیل هایپرگلیسمی و افزایش پروتئین‌های AS160 و GLUT4 در عضله EDL می‌گردد. بنابراین، به‌نظر می‌رسد تمرین هوازی با افزایش این پروتئین‌ها به جبران اختلال انتقال غشایی گلوکز خون ناشی از دیابت نوع ۲ در عضله EDL موش‌ها کمک کند.

کلیدواژه‌ها: دیابت، تمرین هوازی، عضلات اسکلتی، GLUT4، AS160

*نویسنده مسئول: **وحید ولی‌پور ده‌نو**. پست الکترونیک: valipour.v@lu.ac.ir
آدرس: گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران

مقدمه

با توجه به تغییرات عمده در سبک زندگی و تغذیه‌ای، برخی بیماری‌ها به‌طور فزاینده‌ای در حال گسترش هستند. از این میان می‌توان به دیابت نوع ۲ به‌عنوان یک اختلال متابولیسمی اشاره کرد که بسیاری از افراد را درگیر کرده است [۱]. دیابت نوع ۲ که به دیابت شیرین یا غیروابسته به انسولین یا دیابت بزرگسالان نیز مشهور است، نوعی اختلال در سوخت‌وساز بوده که به‌دلیل قند خون بالا در شرایط مقاومت به انسولین و کمبود نسبی انسولین رخ می‌دهد [۲]. پیشتر مشخص شده که در افراد مستعد، چاقی می‌تواند دلیل عمده ابتلا به دیابت نوع ۲ باشد. همچنین، عوامل دیگری شامل عدم تحرک، فشارخون بالا، سطوح کم HDL خون، یا تری‌گلیسیرید بالا نیز خطر ابتلا به آن را بیشتر می‌کند [۳]. لذا، بررسی سازوکارهای درگیر در این بیماری و راه‌کارهای مؤثر در پیشگیری و درمان آن اهمیت زیادی دارند [۴]. نتایج مطالعات گذشته نشان داده در حالی که چاقی و بی‌تحرکی از عوامل مهم ایجاد دیابت نوع ۲ است، در مقابل، ورزش به‌عنوان راه‌کاری مناسب برای پیشگیری و درمان این بیماری پیشنهاد شده است [۴].

در همین رابطه مشخص شده که دلیل اصلی عوارض دیابت، هایپرگلیسمی مزمن است که خود در اثر اختلال در سازوکارهای انتقال گلوکز از خون به‌درون سلول‌ها رخ می‌دهد [۳، ۵]. نشان داده شده که این اختلال در طولانی‌مدت، بافت‌های حیاتی بدن مانند عضلات را تخریب می‌کند، به‌طوری که فرد بیمار بعد از مدتی دچار اختلالات دستگاه عصبی، خونرسانی و حرکتی می‌گردد [۵]. از اینرو، محققان با بررسی‌های متعدد در گذشته بیان کرده‌اند که خانواده‌ای از انتقال‌دهنده‌های گلوکز خون با نام اختصاری GLUT (Insulin-regulated glucose transporter)، نقش مهمی در انتقال گلوکز به‌درون سلول‌ها و تنظیم قند خون دارند و از این رو بیان آنها می‌تواند به کنترل اثرات منفی دیابت نوع ۲ کمک کند. یکی از اعضای اصلی این انتقال دهنده‌ها GLUT4 یا همان حامل شماره ۴ گلوکز است که در انسان به‌وسیله ژن SLC2A4 (Solute Carrier Family 2 Member 4) کُدگذاری می‌شود. GLUT4 حامل گلوکز وابسته به انسولین است که در بافت چربی، عضله قلب و عضلات اسکلتی وجود دارد [۶]. این پروتئین، گلوکز خون را به‌وسیله انتشار تسهیل‌شده به‌درون سلول‌های چربی و عضلانی انتقال می‌دهد. سپس گلوکز داخل سلول به‌سرعت به گلوکز ۶-فسفات تبدیل می‌شود. از آنجا که گلوکز ۶-فسفات نمی‌تواند سلول را ترک کند، این فرایند به‌تنظیم غلظت گلوکز خون کمک کرده تا بتواند به‌سهولت به‌درون سلول انتشار یابد [۷]. البته پیشتر نشان داده شده که در بیماران دیابتی میزان این پروتئین به‌شدت کم شده و در کارکرد آن اختلال ایجاد می‌شود [۸]. همچنین، برخی پروتئین‌های درون سلولی به‌طور غیرمستقیم و با اثر بر ترجمه، انتقال و عمکرد انتقال‌دهنده‌های گلوکز، در انتقال قند خون به درون سلول و تنظیم قندخون درگیر هستند. یکی از آنها AS160 (Akt substrate of 160 kDa; AS160) بوده که عضو شماره ۴ خانواده (Tre-2/BUB2/cdc 1; TBC1) می‌باشد [۹]. انسولین با تحریک سلول‌های عضلانی موجب انتقال GLUT4 به غشای پلاسمایی می‌شود که این فرآیند به فسفوریلاسیون AS160 وابسته است. در حقیقت AS160 با فعال کردن گوآنوزین تری‌فسفاتاز (Guanosine triphosphatase; GTPase) و برهم کنش Rab (Ras-associated binding; Rab) در جابه‌جایی GLUT4 مؤثر است [۹]. به‌علاوه، این پروتئین دارای یک بخش متصل به کالمودولین می‌باشد که به وسیله آن جذب گلوکز را مستقل از فسفوریلاسیون در سلول‌های عضلانی وساطت می‌کند [۱۰]. حال، از آنجا که با توجه به نتایج تحقیقات گذشته به‌خوبی روشن شده که هایپرگلیسمی مزمن عامل اصلی ایجاد و تشدید پیامدهای مضر دیابت در بدن مبتلایان به دیابت است، لذا این احتمال وجود دارد که هایپرگلیسمی مزمن عامل کاهش GLUT4 و AS160 در بدن بیمارن دیابتی باشد [۱۱، ۱۲].

از سوی دیگر، پژوهشگران اتفاق نظر دارند که ورزش یک راهکار غیردارویی کم هزینه و مؤثر برای پیشگیری و کمک به درمان این نوع بیماری است که در تعدیل هایپرگلیسمی و عوارض ناشی از آن می‌تواند گزینه‌ای ایده‌آل باشد. نتایج پژوهش‌های پیشین نیز به‌خوبی نمایانگر اثرات مثبت انواع فعالیت‌های ورزشی از جمله تمرینات کششی، مقاومتی و هوازی بر تنظیم قند خون و کنترل دیابت نوع ۲ بوده است. اما در این بین، تمرینات هوازی جایگاه ویژه‌ای دارند [۱۳]. در همین رابطه نشان داده شده که انقباض عضلات اسکلتی یکی از سازوکارهای مهم بدن در تنظیم قند خون است، چرا که فعالیت بدنی از طریق ایجاد انقباضات مکرر در عضلات اسکلتی موجب تحریک انتقال‌دهنده‌های غشایی گلوکز شده و در نهایت ورود آن را به سلول تسریع می‌کند [۱۴]. با این حال، سازوکارهای تأثیرگذار سودمند فعالیت‌های ورزشی بر تنظیم قند خون و انتقال سلولی آن هنوز به‌درستی مشخص نشده است.

از آنجایی که عضله بازکننده بلند انگشتان (Extensor digitorum longus; EDL) موجب خم‌شدن پا (dorsiflexion) می‌گردد و یکی از عضلات مهم درگیر در فعالیت هوازی است، در این مطالعه از عضله EDL به‌عنوان بافت نمونه استفاده شد. حال، با توجه به اینکه سیستم عضلات اسکلتی نقشی مؤثر در حفظ هموستاز گلوکز بدن دارد و تعدیل هایپرگلیسمی یکی از مهم‌ترین اهداف درمانی کاهش عوارض دیابت است، ازاین‌رو، هدف مطالعه حاضر تعیین اثر تمرین هوازی بر سطوح پروتئین‌های GLUT4 و AS160 بافت عضله EDL موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار دارای دیابت نوع ۲ می‌باشد.

روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع تجربی بود که با طرح پس‌آزمون به‌همراه گروه کنترل انجام شد. در این پژوهش ۳۰ موش نر بالغ با میانگین

وزنی ۳±۳۵ گرم پس از خریداری از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز به‌طور تصادفی در سه گروه مساوی قرار گرفتند: ۱) گروه کنترل سالم: متشکل از ۱۰ موش بود که در طول تحقیق هیچ فعالیتی انجام نداند. ۲) گروه دیابت نوع ۲: متشکل از ۱۰ موش که القای دیابت نوع ۲ در آنها با استفاده از غذای پر چرب، تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین و نیکوتین‌آمید صورت گرفت و در هیچ فعالیت بدنی در طول تحقیق شرکت نکردند. ۳) گروه دیابت نوع ۲+تمرین هوازی: متشکل از ۱۰ موش دیابتی بود که بعد از یک هفته سازگاری با تمرین، پروتکل تمرین استقامتی را به‌مدت ۸ هفته و هر هفته ۵ جلسه انجام دادند.

لازم به ذکر است زمان و شرایط مربوط به استخراج بافت و آزمایشگاه در تمام گروه‌ها مشابه بود.

هر ۳ موش در یک قفس پلی‌کربنات در محیطی که دارای دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد با چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت بود، قرار گرفتند. همچنین، آب و غذای مخصوص جوندگان (شرکت خوراک دام پارس) به‌صورت همیشگی در دسترسی موشها قرار داشت.

القای دیابت نوع ۲ در این پژوهش شامل ترکیبی از رژیم غذائی پرچرب (high fat diet; HFD)، نیکوتین آمید (۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و استرپتوزتوسین (STZ) (۳۵ میلی گرم بر کیلوگرم) بود. برای این منظور، تغذیه HFD نمونه‌های دیابتی برای ۲ هفته (۶۰ درصد چربی، ۲۰ درصد کربوهیدارت و ۲۰ درصد پروتئین) بر طبق دستورالعمل صورت گرفت. سپس، در ۳ روز متوالی، تزریق درون صفاقی STZ انجام شد [۱۵]. به‌منظور جلوگیری از کاهش گلوکز خون موش‌ها پس از تزریق STZ به‌مدت ۲۴ ساعت، به جای آب، محلول گلوکز (یک درصد) در سالین را در اختیار داشتند. همچنین، به‌منظور اثبات ایجاد دیابت در نمونه، یک هفته پس از دریافت اولین دوز STZ، میزان گلوکز ناشتایی نمونه‌ها اندازه‌گیری شد. برای این منظور دم موش به‌وسیله لانست سوراخ می‌شد و قطره خون استخراجی روی نوار گلوکومتر انتقال می‌یافت و عدد مشاهده شده در دستگاه گلوکومتر (Roche Diagnotics, japan, Tokyo, k.k.) ثبت می‌شد. در این تحقیق، قند خون بالای ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی لیتر به‌عنوان شاخص اثبات دیابت منظور شد. لازم به ذکر است اگر میزان قند خون هر نمونه کمتر از این مقدار بود از تحقیق کنار گذاشته می‌شدند [۱۶،۱۷].

در ابتدا به‌منظور خوگیری نمونه‌ها با شرایط تمرین، یک هفته دوره سازگاری انجام شد. سپس برنامه اصلی تمرین هوازی به‌مدت ۸ هفته انجام گرفت (جدول-۱). نمونه‌ها تمرین هوازی را به‌شکل دویدن روی نوارگردان ویژه جوندگان با شیب صفر انجام دادند. لازم به ذکر است که ساعت شروع تمرین ۹ صبح بود [۱۸].

جدول ۱. الگوی اجرای تمرین هوازی- برنامه سازگاری و ورزش استقامتی موش‌ها

	مرحله سازگاری (یک هفته قبل از شروع تمرین)		**تمرین اصلی** (هفته اول تا هشتم)	
	سرعت	**مدت**	**سرعت**	**مدت**
روز اول	۵ متر در دقیقه	۳۰ دقیقه	۱۰ متر در دقیقه	۶۰ دقیقه
روز دوم	۶ متر در دقیقه	۴۰ دقیقه		
روز سوم	۷ متر در دقیقه	۵۰ دقیقه		
روز چهارم	۸ متر در دقیقه	۶۰ دقیقه		
روز پنجم	۹ متر در دقیقه	۶۰ دقیقه		
روز ششم	۱۰ متر در دقیقه	۶۰ دقیقه		

موش‌ها ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین (برای از بین رفتن تأثیر کوتاه‌مدت فعالیت) به سالن تشریح برده شدند. نخست با تزریق درون صفاقی ترکیب کتامین (۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) بیهوش شدند. سپس بافت عضله بازکننده بلند انگشتان (Extensor digitorum longus; EDL) تمامی گروه‌ها برداشت شد. بلافاصله بافت عضله به فریزر ۷۰- (88fd-2-93-A) برای انجام کارهای آزمایشگاهی منتقل شد.

همراه با متخصصین جراحی، عضله نعلی موش‌ها برداشته و شستشو داده شد و حدود ۵۰ میلی‌گرم از بافت عضله هر نمونه مخلوط در ماده آنتی پروتئاز ۵ میلی مولار (Protease Inhibitor Cocktail (100X) (ab271306), Abcam) با سرعت ۶۰۰۰ دور به‌مدت ۳ دقیقه هموژن گردید (۱:۱۰ در PBS ۱۰ Mm، pH ۴/۷ در ۴ درجه سانتی‌گراد، دستگاه هموژنایزر ساخت شرکت دولف آلمان). سپس نمونه‌های جمع‌آوری شده با سرعت ۱۰۰۰۰ دور در دقیقه و به‌مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند و محلول رویی (supernatant) به‌دست آمده به‌مدت ۳۰ ثانیه در مایع نیتروژن فریز شدند. سپس در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید.

جهت اندازه‌گیری میزان پروتئین‌ها، از روش الایزا استفاده شد. بنابراین، سطوح پروتئین‌های GLUT4 و AS160 عضله EDL با استفاده از کیت ویژه موش (GLUT4: حساسیت: ۰/۰۳۹ نانوگرم/میلی‌لیتر، دامنه تشخیص: ۱۰-۰/۱۵۶ نانوگرم/میلی‌لیتر، CusaBio، ژاپن؛ و AS160: حساسیت: ۰/۱۰ پیکوگرم/میلی‌لیتر، دامنه تشخیص: ۴۰۰۰-۰/۲۵۰ پیکووگرم/ میلی‌لیتر، CusaBio، ژاپن) بر اساس دستورالعمل اندازه‌گیری شد. غلظت سرمی انسولین

به‌روش الایزا و با استفاده از کیت انسولین ویژه موش (Mercodia، ساخت کشور سوییس) اندازه گیری شد. مقاومت به انسولین نیز به روش HOMA-IR با اندازه‌گیری گلوکز ناشتا و انسولین طبق فرمول زیر محاسبه گردید (HOMA-IR) index = (fasting insulin(μU/ml) × fasting glucose (mmol/l))/ 22.5.

محاسبات آماری

برای تجزیه‌وتحلیل داده‌ها از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۵ استفاده شد. نتایج آزمون شاپیرو-ویلک طبیعی بودن توزیع داده-های تحقیق را تأیید کرد. لذا، برای مقایسه متغییرها در گروه‌های تحقیق، آزمون تحلیل واریانس یک طرفه به کار گرفته شد. همچنین، مقایسه دو به دو گروه‌ها با آزمون تعقیبی توکی انجام گرفت. سطح معناداری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر در کمیته اخلاق دانشگاه شهید چمران اهواز با کد EE/1400.2.24.32890/scu.ac.ir مورد تأیید قرار گرفت. همچنین، در پژوهش حاضر کار با حیوانات مطابق دستورالعمل‌های سازمان بین‌المللی مطالعه درد (IASP) انجام شد.

نتایج

بعد از ۸ هفته تمرین، میانگین وزن موش‌ها در گروه‌های دیابتی از گروه کنترل سالم به‌طور معناداری بیشتر بود (P=۰/۰۰۱). همچنین وزن موشها در گروه دیابت نوع ۲ نسبت به گروه دیابت نوع ۲+تمرین هوازی بیشتر بود (P=۰/۰۰۱) (جدول ۲).

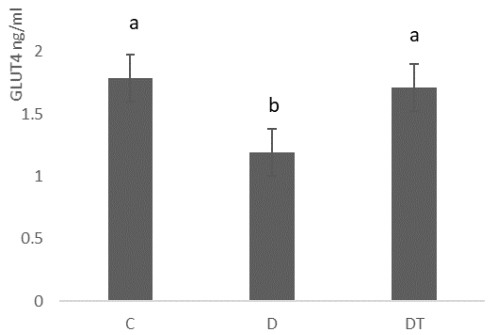
سطح گلوکز ناشتا در گروه کنترل سالم در مقایسه با گروه‌های دیابتی به‌طور معنی‌داری کمتر بود (P=۰/۰۰۱). پس از ۸ هفته تمرین نیز، میزان گلوکز خون در گروه کنترل سالم از هر دو گروه دیابتی به‌طور معنی‌داری کمتر بود (P=۰/۰۰۱). میزان گلوکز خون در گروه دیابت نوع ۲ نیز به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه دیابت نوع ۲+تمرین هوازی بود (P=۰/۰۰۱). همچنین، میزان انسولین و مقاومت به انسولین در گروه‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم به‌طور معنی‌داری بیشتر بود (P=۰/۰۰۱). در حالی که میزان آنها در گروه دیابت نوع ۲+تمرین هوازی از گروه دیابت نوع ۲ به طور معنی‌داری کمتر بود (P=۰/۰۰۱) (جدول ۲).

بیان سطوح پروتئین‌های AS160 و GLUT4 در عضله EDL آزمودنی‌های گروهای مختلف بعد از ۸ هفته تمرین از لحاظ آماری دارای اختلاف معنی‌داری هستند (P=۰/۰۰۱).

جدول ۲. اندازه متغیرهای مورد مطالعه (میانگین ± انحراف معیار)

متغیر	کنترل سالم	دیابت نوع ۲	دیابت نوع ۲+تمرین هوازی	P value
وزن بدن (گرم)	۳۳/۰۰ ± ۳/۶۰	۴۱/۳۳ ± ۱/۵۲	۵۲/۳۳ ± ۱/۳۶	۰/۰۰۱
گلوکز خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۰۱/۱۸ ± ۴/۱۰	۱۵۷/۷۵ ± ۵/۰	۱۳۷/۴۰ ± ۳/۳۶	۰/۰۰۱
انسولین (میکروگرم بر لیتر)	۴۰/۰۸ ± ۳/۶۱	۸۸/۰۴ ± ۵/۳۶	۷۱/۳۲ ± ۷/۱۲	۰/۰۰۱
مقاومت به انسولین	۹/۹۹ ± ۰/۸۵	۳۱/۱۷ ± ۰/۷۹	۲۵/۲۷ ± ۳/۳۸	۰/۰۰۱

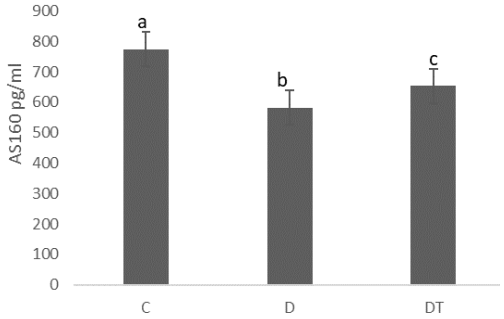
در پایان ۸ هفته تمرین میزان GLUT4 در گروه کنترل سالم در مقایسه با گروه دیابت نوع ۲ به‌طور معناداری بیشتر بود (P=۰/۰۰۱) اما بین گروه کنترل سالم با گروه دیابت نوع ۲+تمرین هوازی تفاوت معناداری گزارش نشد (P=۰/۵۹۴). همچنین سطوح GLUT4 در گروه دیابت نوع ۲+تمرین هوازی نسبت به هر دو گروه دیابت نوع ۲ و کنترل سالم به‌طور معناداری اختلاف داشت (P=۰/۰۰۱). میزان GLUT4 در گروه دیابت نوع ۲+تمرین هوازی در مقایسه با گروه کنترل سالم معنادار نبود (P=۰/۵۹۸) اما با گروه دیابت نوع ۲ معنادار بود (P=۰/۰۰۱). (نمودار ۱).



نمودار ۱. سطوح پروتئین GLUT4 در عضله EDL در گروه‌های C: کنترل؛ DC: دیابت نوع ۲؛ DT: دیابت+تمرین هوازی

حروف نامشابه نشانگر اختلاف آماری معنی‌دار بین گروه‌هاست (P<۰/۰۵)

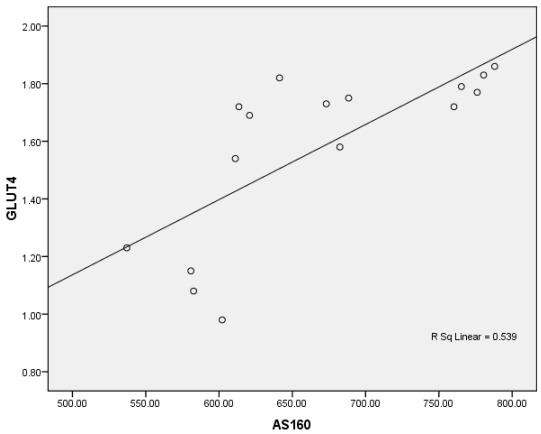
در پایان ۸ هفته تمرین میزان AS160 در گروه کنترل سالم در مقایسه با هر دو گروه دیابت نوع ۲ و دیابت نوع ۲+تمرین هوازی به‌طور معناداری بیشتر بود (P=۰/۰۰۱). اما میزان AS160 در گروه دیابت نوع ۲ در مقایسه با هر دو گروه کنترل سالم و دیابت نوع ۲+تمرین هوازی به‌طور معنی‌داری کاهش داشت (به‌ترتیب P=۰/۰۰۱ و P=۰/۰۰۲). همچنین، سطوح AS160 در گروه دیابت نوع ۲+تمرین هوازی به‌طور معناداری از گروه دیابت نوع ۲ بیشتر بود (P=۰/۰۰۱) اما از کنترل سالم به‌طور معنی‌داری کمتر بود (P=۰/۰۰۲) (نمودار ۲).



نمودار ۲. سطوح پروتئین AS160 در عضله EDL در گروه‌های C: کنترل؛ DC: دیابت؛ DT: دیابت تمرین

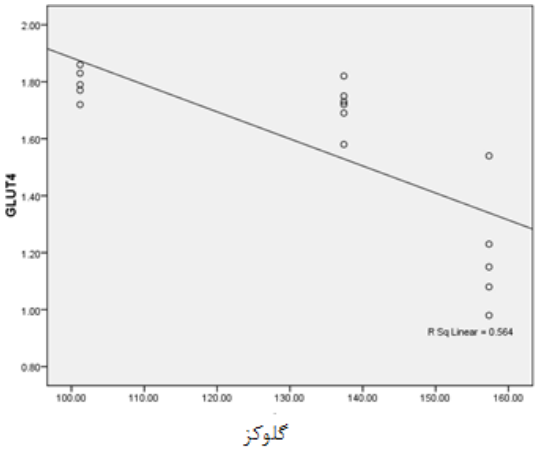
حروف نامشابه نشانگر اختلاف آماری معنی‌دار بین گروه‌هاست (P<۰/۰۵)

بعد از ۸ هفته تمرین استقامتی بین میزان پروتئین‌های GLUT4 و AS160 همبستگی مثبت معنی‌داری وجود داشت (r=۰/۷۳۴ و P=۰/۰۰۱) (نمودار ۳).



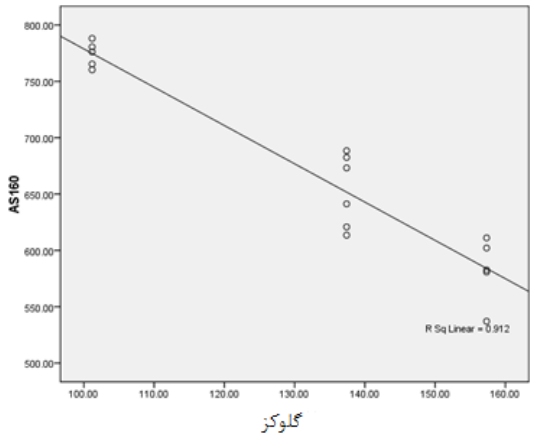
نمودار ۳. همبستگی بین متغیرهای Glut4 و AS160

بعد از ۸ هفته تمرین استقامتی بین میزان پروتئین GLUT4 و گلوکز خون همبستگی منفی معنی‌داری وجود داشت (r=-۰/۷۵۱ و P=۰/۰۰۱) (نمودار ۴).



نمودار ۴. همبستگی بین متغیرهای GLUT4 و گلوکز خون

بعد از ۸ هفته تمرین استقامتی بین میزان پروتئین AS160 و گلوکز خون همبستگی منفی معنی‌داری وجود داشت (r=-۰/۹۵۵ و P=۰/۰۰۱) (نمودار ۵).



نمودار ۵. همبستگی بین متغیرهای AS160 و گلوکز خون

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که القای دیابت نوع ۲ در موشها به طور معنی‌داری سطوح پروتئین‌های GLUT4 و AS160 را کاهش میدهد. در مقابل، تمرین با افزایش معنی‌دار سطوح این پروتئین‌ها در دیابت همراه است. از طرفی، بین سطوح گلوکز خون با این پروتئین‌ها رابطه منفی معنی‌داری مشاهده شد. در اغلب پژوهش‌های پیشین نیز دیابت با کاهش سطوح این پروتئین‌ها همراه بوده است و از بافت عضله کند انقباض استفاده شده است [۸، ۱۹]، اما سطوح این دو پروتئین به‌طور همزمان بعد از یک دوره تمرین هوازی در عضله تند انقباض EDL موش‌های آزمایشگاهی بررسی نشده است.

به‌خوبی نشان داده شده که کاهش جذب و انتقال غشایی گلوکز یکی از مهمترین سازوکارهای اختلالات متابولیک مرتبط با دیابت نوع ۲ است که دلیل اصلی آن را مقاومت به انسولین در بافت‌ها می‌دانند [۲۰] به‌طوری که مشخص شده این فرایندها در نهایت منجر به هایپرگلیسمی مزمن میشود که خود مهمترین عامل در ایجاد و تشدید عوارض در بدن بیماران دیابتی می‌باشد [۲۱]. از سوی دیگر، از آنجا که مقادیر GLUT4 و AS160 در دیابت کاهش چشمگیری دارد، احتمالاً افزایش و تعدیل هایپرگلیسمی ناشی از آن بتواند به پیشگیری و درمان عوارض آن کمک کند [۲۰]. در مطالعه حاضر میزان GLUT4 موجود در عضله EDL در گروه دیابت نوع ۲ به‌شکل معنی‌داری از دو گروه دیگر کمتر بود. هرچند سازوکارهای درگیر در کاهش GLUT4 به علت دیابت به‌درستی روشن نشده اما نتایج پژوهش‌های پیشین برخی عوامل از قبیل AMPK (Adenosine monophosphate-activated protein kinase; AMPK) [۲۲]، اینترلوکین-۶، پروتئین واکنشگر C و CaMKII (Calmodulin-dependent protein kinase II; CaMKII) را در این زمینه مؤثر می‌دانند [۲۲]. همسو با این نتایج، بنایی فر و همکاران نشان دادند که انجام تمرینات مقاومتی موجب افزایش GLUT4 در مبتلایان به بیماری دیابت می‌گردد [۲۳]. همچنین، با توجه به نتایج، بین میزان گلوکز خون و GLUT4 همبستگی منفی معنی‌داری وجود داشت. لذا می‌توان گفت کاهش این فاکتور در اثر دیابت با سازوکارهای تخریبی ناشی از هایپرگلیسمی مرتبط است. به‌علاوه، نتایج پژوهش نشان داد که برخلاف دیابت، تمرین هوازی با کاهش میزان GLUT4 ناشی از دیابت مقابله می‌کند به‌طوری‌که میزان این فاکتور در گروه دیابت نوع ۲+تمرین هوازی به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه دیابت نوع ۲ بود. هرچند سازوکارهای تأثیر ورزش در این باره هنوز کاملاً روشن نشده است، اما نتایج برخی از مطالعات بیان می‌کند که ورزش با کاهش اینترلوکین‌های التهابی و تقویت مسیر پیام‌رسانی Akt (Alpha serine/threonine-protein kinase; Akt) در این فرایند نقش ایفا می‌کند که در نهایت میزان انتقال دهنده‌های غشایی گلوکز را افزایش می‌دهد [۹، ۲۴]. همسو با این نتایج،

Luciano و همکاران گزارش کردند که بعد از ۸ هفته تمرین شنا، میزان GLUT4 و ترشح انسولین در عضلات ساق پای موش‌ها افزایش داشته است [۲۵]. همچنین، Hussey و همکاران گزارش کردند که یک دوره فعالیت استقامتی میزان GLUT4 و ظرفیت اکسیداتیو عضلات اسکلتی را در نمونه‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ تا جایی افزایش داد که با گروه سالم تفاوت معنی‌داری نداشت [۲۶]. به‌هر حال، باتوجه به وجود همبستگی بالای GLUT4 با گلوکز خون شاید بتوان گفت که ورزش از طریق افزایش بیان GLUT4 و مسیرهای انتقال آن به غشای سلولی موجب تعدیل اثرات منفی دیابت شده است. از طرفی نتایج حاصل از این تحقیق روشن ساخت که میزان GLUT4 در گروه کنترل به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه‌های دیابت نوع ۲ و دیابت نوع ۲+تمرین هوازی است. حال باتوجه‌به اینکه ورزش تأثیر افزایشی بر میزان این فاکتور در گروه دیابت داشته است می‌توان نتیجه گرفت هر چند پروتکل تمرینی هوازی تا حدی موجب تعدیل اثرات مخرب دیابت شده اما نتوانسته اثرات منفی دیابت بر روی GLUT4 را به‌حالت نرمال برگرداند. البته دلایل زیادی در این امر دخیل هستند که از این میان می‌توان به تفاوت بافت عضلات اسکلتی مورد سنجش اشاره کرد، چرا که در مطالعات گذشته اغلب به بررسی بافت عضلات اسکلتی کند انقباض پرداخته‌اند در حالی که در مطالعه حاضر عضله EDL مورد سنجش قرار گرفته است. لذا ممکن است تفاوت وِیژگی‌های تارهای تند و کند انقباض در این امر دخیل باشد. از طرفی به متغیرهایی چون شدت، مدت و سایر شرایط پروتکل تمرینی مورد استفاده در این مطالعه نیز می‌توان اشاره کرد.

نشان داده شده که علاوه بر کاهش GLUT4، اختلال در فرایند انتقال این عامل نیز تأثیر مهمی در ایجاد هایپرگلیسمی دارد [۲۲]. یکی از مهم‌ترین فاکتورهای مؤثر در این فرایند پروتئین AS160 است که در این پژوهش نشان داده شد که میزان آن در گروه دیابت نوع ۲ از گروه‌های دیابت نوع ۲+تمرین هوازی و کنترل سالم به شکل معنی‌داری کمتر است. هرچند سازوکارهای درگیر در ایجاد این کاهش مشخص نیست، اما با توجه به نتایج پژوهش‌های گذشته سازوکارهایی از قبیل اختلال در ترجمه و تثبیت ویزیکول‌های GLUT4، بیان PKC و فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز (PI3K) را در کاهش AS160 دخیل می‌دانند [۱۰، ۱۹]. همسو با این نتایج Iurii و همکاران با بررسی بافت افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ گزارش کردند که میزان AS160 در این بیماران نسبت به افراد سالم به‌طور معنی‌داری کمتر است [۲۷]. همچنین، تمرین هوازی موجب افزایشی معنی‌دار در سطوح AS160 در گروه دیابت نوع ۲+تمرین هوازی شد، به‌طوری که میزان AS160 در گروه دیابت نوع ۲+تمرین هوازی از گروه دیابت نوع ۲ به شکل معناداری بیشتر بود. بنابراین، به‌نظر می‌رسد تمرین هوازی تا حدودی موجب جبران اثرات مخرب دیابت بر کاهش این عامل شده است. در تأیید این نتایج Christian و همکاران گزارش کردند که ۳ هفته تمرین استقامتی موجب افزایش PI3K تحریک شده با انسولین در عضلات اسکلتی شد و این امر از طریق افزایش تحریک فسفوریلاسیون Akt و AS160، موجب بهبود متابولیسم و مصرف درون سلولی گلوکز می‌گردد [۱۰]. همچنین، Zheng و همکاران نیز در تحقیق خود با بررسی عضلات اسکلتی موش‌های دیابتی بعد از یک دوره فعالیت استقامتی گزارش کردند که ورزش موجب افزایش معنی‌دار این فاکتور در عضلات موش‌ها شده است [۲۸]. پیشتر نشان داده شده که ورزش با بهبود فرایندهای جابجایی GLUT4 اثرات مفیدی را مستقل از انسولین بر تعدیل هایپرگلیسمی دارد. همچنین، به‌دلیل وجود همبستگی بالا بین AS160 با گلوکز شاید بتوان گفت که ورزش از طریق افزایش بیان AS160 و بهبود کارایی این فاکتور در تعدیل هایپرگلیسمی تأثیرگذار بوده و از این طریق موجب تعدیل افزایش بیش از حد قند خون ناشی از دیابت شده است.

میزان همبستگی گلوکز خون با AS160 بیشتر از همبستگی با GLUT4 بود، از اینرو می‌توان پیشنهاد کرد که حساسیت AS160 به تغییرات گلوکز خون بیشتر از GLUT4 است. لذا تمرین هوازی نیز از طریق تعدیل قند خون تأثیر بیشتری روی این فاکتور داشته و در نهایت شاید بتوان نتیجه گرفت که این فاکتور یکی از سازوکارهای مهم اثر تمرین استقامتی در کنترل عوارض دیابت است. اگرچه پروتکل تمرینی این پژوهش تا حدودی موجب جبران اثرات مخرب دیابت در کاهش AS160 شده است؛ اما این پروتکل قادر نبوده که از کاهش آن به‌طور کامل جلوگیری کند و میزان آن را در حد مقادیر طبیعی حفظ کند. ازاین‌رو، به‌نظر می‌رسد انجام تمرین هوازی با شدت متوسط مانند پروتکل مطالعه حاضر در نمونه‌های دیابت نوع ۲ توانایی جبران کامل تمامی اثرات منفی بیماری در کاهش این عامل را ندارد. با توجه به اینکه EDL دارای تارهای تند انقباض است می‌توان پیشنهاد کرد که سازوکارهای اصلی دخیل در این فرایندها مربوط به ویژگی‌های متفاوت عضلات تند انقباض در مقایسه با عضلات کند انقباض باشد، چرا که روشن است که پاسخ و سازگاری عضلات تند و کند انقباض به تمرین استقامتی و بیماری دیابت تا حدودی متفاوت است. البته به‌طور سنتی ویژگی‌های تمرین مانند شدت، مدت و سایر شرایط پروتکل تمرینی مورد استفاده در این مطالعه نیز می‌تواند در این امر دخیل باشد؛ لذا احتمال دارد با تغییر شدت، مدت و نوع پروتکل تمرین استقامتی بتوان به‌گونه‌ای اثرات دیابت را جبران کرد تا میزان این فاکتور در نمونه‌های دیابت نوع ۲+تمرین هوازی با نمونه‌های سالم اختلاف نداشته باشد. البته باید در نظر داشت از آنجا که تمرین استقامتی با تقویت سازوکارهای زیادی غیر از بهبود سیستم‌های انتقال غشایی گلوکز از قبیل تعدیل سازوکارهای فشارهای اکسیداتیو و التهابی نیز در تعدیل هایپرگلیسمی ناشی از دیابت درگیر است، شاید تمرین استقامتی بدون نیاز به افزایش زیاد فاکتورهایی مانند AS160 و GLUT4 موجب تعدیل

هایپرگلیسمی گردد [۲۹،۳۰]. در تأیید این پیشنهاد leite و همکاران نشان دادند که یک دوره تمرین اینتروال با کاهش در شاخص‌های التهابی مانند TNF-α، IL1β، MCP1 (Monocyte chemoattractant protein)، TLR4 (Toll-like receptor) و NF-kB (Nuclear factor kappa B) همراه بوده است [۳۱]. همچنین، Shahouzehi و همکاران نیز نشان دادند که یک دوره تمرین اینتروال ۴ هفته‌ای موجب شد که بیان ژن شاخص‌های پیش التهابی مانند IL1β، TNFα و IFNγ (Interferon gamma) کمتر شود [۳۲]. از طرفی فخری و همکاران در تحقیق خود گزارش کردند که ۸ هفته تمرین ورزشی با افزایش معنادار میزان فعالیت آنزیم‌های گلوتاتیون پروکسیداز (GPX)، سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز همراه بوده است [۳۳]. همچنین، سنجش داده-های مربوط به میزان انسولین و گلوکز خون در این تحقیق نمایانگر آن است که پروتکل تمرین استقامتی موجب کاهش پایداری در میزان انسولین، مقاومت به انسولین، گلوکز خون، GLUT4 و AS160 در نمونه‌های دیابتی می‌گردد. پیشتر مشخص شده که دیابت نوع ۲ منجر به تخریب سازوکارهای پیامرسان و حساسیت به انسولین در بافت‌های محیطی می‌شود و از این طریق بدن این بیماران دچار هایپرگلیسمی و هایپرانسولینمی می‌شود [۳۴]. از آنجا که عضلات اسکلتی محل اصلی جذب تحریک شده گلوکز خون به‌وسیله انسولین هستند، لازم به ذکر است وقتی قدرت تنظیم‌گری هورمونی عضلات اسکلتی که از جمله بافت‌های حساس به انسولین هستند، دچار اختلال گردد، مقاومت به انسولین ایجاد خواهد شد که در صورت عدم درمان، به‌تدریج موجب تخریب عملکرد سلول‌های بتا و اختلال در ترشح انسولین خواهد شد، چرا که نشان داده شده که مقاومت به انسولین با تحریک برخی آبشارهای سلولی در نهایت بیماری دیابت نوع ۲ را ایجاد می‌کند. لازم به ذکر است که ورزش در مراحل اولیه بیماری می‌تواند راهکار مفیدتری برای پیشگیری باشد [۳۵].

از محدودیت‌های مطالعه حاضر عدم استفاده از گروه تمرین هوازی به‌تنهایی بود که می‌توانست اثر این نوع تمرین را بدون وجود دیابت نوع ۲ بررسی و اثربخشی آن را نشان دهد.

نتیجه‌گیری

به‌طورکلی، مطالعه حاضر مشخص کرد که تمرین هوازی بر خلاف دیابت نوع ۲ موجب تعدیل هایپرگلیسمی و افزایش سطوح پروتئین‌های AS160 و GLUT4 در عضله EDL موش‌های دارای دیابت نوع ۲ می‌گردد و شاخص مقاومت به انسولین را بهبود می‌دهد. از آنجا که افزایش این عوامل در تعدیل هایپرگلیسمی ناشی از مقاومت انسولینی در بیماران دارای دیابت نوع ۲ نقش مثبتی ایفا می‌کند، بنابراین، احتمالاً می‌توان انجام تمرینات هوازی را به‌عنوان راهکار درمانی غیردارویی مناسب جهت بهبود اختلالات انتقال غشایی گلوکز و مقاومت انسولینی در بیماران دارای دیابت نوع ۲ توصیه کرد. البته با توجه به وجود گستردگی فرایندهای مولکولی که در تنظیم قند خون درگیر هستند، بررسی سایر عوامل مولکولی دخیل در این سازوکارها ضروری به‌نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی: این مقاله حاصل رساله دکتری فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد بروجرد می‌باشد که با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه انجام شده است. همچنین، از جناب آقای محمد کرد به جهت کمک به انجام این پژوهش سپاس‌گزاری می‌نماییم.

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 منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. Nat Rev Nephrol. 2020; 16(7): 377-90. doi:10.1038/s41581-020-0278-5
2. Babatzia A, Papaioannou W, Stavropoulou A, Pandis N, Kanaka-Gantenbein C, Papagiannoulis L, et al. Clinical and microbial oral health status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Int Dent J. 2020; 70(2): 136-44. doi:10.1111/idj.12530
3. Wu CZ, Yuan YH, Liu Hh, Li SS, Zhang BW, Chen W, et al. Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus. BMC Oral Health. 2020; 20(1): 1-15. doi:10.1186/s12903-020-01180-w
4. Cai H, Li G, Zhang P, Xu D, Chen L. Effect of exercise on the quality of life in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Qual Life Res. 2017; 26: 515-30. doi:10.1007/s11136-016-1481-5
5. Duarte-Silva E, de Melo MG, Maes M, Chaves Filho AJM, Macedo D, Peixoto CA. Shared metabolic and neuroimmune mechanisms underlying type 2 diabetes mellitus and major depressive disorder. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry. 2021; 111: 110351. doi:10.1016/j.pnpbp.2021.110351
6. Passarelli M, Machado UF. AGEs-induced and endoplasmic reticulum stress/inflammation-mediated regulation of GLUT4 expression and atherogenesis in diabetes mellitus. Cells. 2021; 11(1): 104. doi:10.3390/cells11010104
7. Flores-Opazo M, McGee SL, Hargreaves M. Exercise and GLUT4. Exerc Sport Sci Rev. 2020; 48(3): 110-8. doi:10.1249/JES.0000000000000224
8. Livingstone R, Bryant NJ, Boyle JG, Petrie JR, Gould GW. Diabetes is accompanied by changes in the levels of proteins involved in endosomal GLUT4 trafficking in obese human skeletal muscle. Endocrinol Diabetes Metab J. 2022; 5(5): e361. doi:10.1002/edm2.361
9. Horii N, Hasegawa N, Fujie S, Uchida M, Iemitsu M. Resistance exercise-induced increase in muscle 5α-dihydrotestosterone contributes to the activation of muscle Akt/mTOR/p70S6K-and Akt/AS160/GLUT4-signaling pathways in type 2 diabetic rats. FASEB J. 2020; 34(8):

11047-57. doi:10.1096/fj.201903223RR
10. Frøsig C, Rose AJ, Treebak JT, Kiens B, Richter EA, Wojtaszewski JF. Effects of endurance exercise training on insulin signaling in human skeletal muscle: interactions at the level of phosphatidylinositol 3-kinase, Akt, and AS160. Diabetes. 2007; 56(8): 2093-102. doi:10.2337/db06-1698
11. Protzek AO, Costa-Júnior JM, Rezende LF, Santos GJ, Araújo TG, Vettorazzi JF, et al. Augmented β-cell function and mass in glucocorticoid-treated rodents are associated with increased islet Ir-β/AKT/mTOR and decreased AMPK/ACC and AS160 signaling. Int J Endocrinol 2014; 2014(1): 983453. doi:10.1155/2014/983453
12. Lee SR, Jeong SH, Mukae M, Jeong KJ, Kwun HJ, Hong EJ. GLUT4 degradation by GLUTFOURINH® in mice resembles moderate-obese diabetes of human with hyperglycemia and low lipid accumulation. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis Dis. 2023; 1869(5): 166668. doi:10.1016/j.bbadis.2023.166668
13. Amanat S, Ghahri S, Dianatinasab A, Fararouei M, Dianatinasab M. Exercise and type 2 diabetes. Adv Exp Med Biol. 2020:1228:91-105. doi: 10.1007/978-981-15-1792-1_6. doi:10.1007/978-981-15-1792-1_6
14. Ghalavand A, Saki H, Nazem F, Khademitab N, Behzadi Nezhad H, Behbodi M, et al. The effect of ganoderma supplementation and selected exercise training on glycemic control in boys with type 1 diabetes. Jundishapur Sci Med J. 2021; 20(4): 356-65. doi:10.32598/JSMJ.20.4.2426
15. Marino Gammazza A, Macaluso F, Di Felice V, Cappello F, Barone R. Hsp60 in skeletal muscle fiber biogenesis and homeostasis: From physical exercise to skeletal muscle pathology. Cells. 2018; 7(12): 224. doi:10.3390/cells7120224
16. Akram S, Tabssum M, Rao M, Qureshi HJ. Effect of endurance exercise on oxidative stress marker malondialdehyde in type 2 diabetic mice. Professional Med. J 2020; 27(07): 1493-8. doi:10.29309/TPMJ/2020.27.07.4486
17. Gupte AA, Bomhoff GL, Swerdlow RH, Geiger PC. Heat treatment improves glucose tolerance and prevents skeletal muscle insulin resistance in rats fed a high-fat diet. Diabetes. 2009; 58(3): 567-78. doi:10.2337/db08-1070
18. Wang J, Polaki V, Chen S, Bihl JC. Exercise improves endothelial function associated with alleviated inflammation and oxidative stress of perivascular adipose tissue in type 2 diabetic mice. Oxid Med Cell Longev. 2020; 2020. doi:10.1155/2020/8830537
19. Sharma M, Dey CS. AKT ISOFORMS-AS160-GLUT4: The defining axis of insulin resistance. Rev Endocr Metab Dis. 2021; 22(4): 973-86. doi:10.1007/s11154-021-09652-2
20. Wa R, Bradley M, Elliott T. Akt/PKB activation and insulin signaling: a novel insulin signaling pathway in the treatment of type 2 diabetes metabolic dysfunction in type 2 diabetes. Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther. 2014; 7: 55-64. doi:10.2147/DMSO.S48260
21. Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. Adv Physiol Educ. 2014; 38(4): 308-14. doi:10.1152/advan.00080.2014
22. Maghami M, Keshavarz S, Haghshenas R, Eftekhari E. The Effect of Endurance Training and Nettle Consumption on Protein and Gene Expression of AKT and GLUT4 in Soleus Muscle of Diabetic Male Rats. 2021.
23. Banaeifar A, Ebrahimpour S, Tabatabaei H, Ebadi GM. The Effect of Resistance Training on Muscle GLUT4 Gene expression Blood glucose and Insulin Resistance in type 2 Diabetic Rats. 2019.
24. Pattamaprapanont P, Muanprasat C, Soodvilai S, Srimaroeng C, Chatsudthipong V. Effect of exercise training on signaling of interleukin-6 in skeletal muscles of type 2 diabetic rats. Rev Diabet Stud. 2016; 13(2-3): 197. doi:10.1900/RDS.2016.13.197
25. Ghalavand A, Motamedi P, Deleramnasab M, Khodadoust M. The effect of interval training and nettle supplement on glycemic control and blood pressure in men with type 2 diabetes. Int J Basic Sci Med. 2017; 2(1): 33-40. doi:10.15171/ijbsm.2017.08
26. Hussey S, McGee SL, Garnham A, McConell G, Hargreaves M. Exercise increases skeletal muscle GLUT4 gene expression in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2012; 14(8): 768-71. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01585.x
27. Stafeev IS, Sklyanik IA, Yah'yaev KA, Shestakova EA, Yurasov AV, Karmadonov AV, et al. Low AS160 and high SGK basal phosphorylation associates with impaired incretin profile and type 2 diabetes in adipose tissue of obese patients. Diabetes Res Clin Pract. 2019; 158: 107928. doi:10.1016/j.diabres.2019.107928
28. Zheng A, Arias EB, Wang H, Kwak SE, Pan X, Duan D, et al. Exercise-induced improvement in insulin-stimulated glucose uptake by rat skeletal muscle is absent in male AS160-knockout rats, partially restored by muscle expression of phosphomutated AS160, and fully restored by muscle expression of wild-type AS160. Diabetes. 2022; 71(2): 219-32. doi:10.2337/db21-0601
29. Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. Clin Chim Acta. 2010; 411(11-12): 785-93. doi:10.1016/j.cca.2010.02.069
30. Park SY, Kwak YS. Impact of aerobic and anaerobic exercise training on oxidative stress and antioxidant defense in athletes. J Exerc Rehabil. 2016; 12(2): 113. doi:10.12965/jer.1632598.299
31. Leite AB, Lima HN, de Oliveira Flores C, Oliveira CA, Cunha LEC, Neves JL, et al. High-intensity interval training is more effective than continuous training to reduce inflammation markers in female rats with cisplatin nephrotoxicity. Life Sci. 2021; 266: 118880. doi:10.1016/j.lfs.2020.118880
32. Shahouzehi B, Nasri H, Aminizadeh S, Masoumi-Ardakani Y. The Effect of High-intensity Interval Training and L-carnitine on the Expression of Some Pro-inflammatory Genes in the Liver and Cardiac Tissues of Rats. J Kerman Univ Med Sci. 2021; 28(1): 56-68.
33. Fakhri S, Shakeryan S, Alizadeh A, Shahryari A. Effect of 6 weeks of high intensity interval training with nano curcumin supplement on antioxidant defense and lipid peroxidation in overweight girls-clinical trial. Iran J Diabetes Obes. 2020. doi:10.18502/ijdo.v11i3.2606
34. Cerf ME. Beta cell dysfunction and insulin resistance. Front Endocrinol. 2013; 4:37. doi:10.3389/fendo.2013.00037
35. Gandhi SM, Nylen ES, Sen S. The Role of Physical Activity on Insulin Resistance-Associated Endothelial Dysfunction. Vascular Biology-Selection Mechanisms Clin Applications. 2019. doi:10.5772/intechopen.89314

How to Cite this Article:
Garavandpour F, Valipour Dehnou V, Eslami R. The effect of eight weeks of aerobic training on GLUT4 and AS160 protein levels and insulin resistance in the EDL muscle of type 2 diabetic rats. Feyz Med Sci J 2024; 28 (4) :335-343. doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.4.335