

## تأثیر هشت هفته تمرین استقامتی، بر میزان GLUT4 میوکارد و آنزیم‌های کبدی در موش‌های دیابتی نوع دو

مهدی فراموشی<sup>۱\*</sup>، رامین امیرساسان<sup>۲</sup>

### چکیده

مقدمه: دیابت نوع دو طی سال‌ها علاوه بر این که عوارض جبران ناپذیری در قسمت‌های مختلف بدن می‌گذارد موجب اختلال در عملکرد کبد می‌شود و خطر افزایش نارسایی قلب را افزایش می‌دهد ولی به دلیل عدم بروز علائم ظاهری، کمتر مورد توجه قرار گرفته است، بنابراین هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین استقامتی، بر شاخص‌های دیابتی و میزان GLUT4 قلبی و آنزیم‌های کبدی موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو بود.

روش‌ها: بدین منظور تعداد ۲۴ سر موش صحرایی ویستار (وزن اولیه  $20 \pm 220$  گرم) به سه گروه هشت تایی تقسیم شدند: گروه اول: کنترل سالم، گروه دوم: دیابتی، گروه سوم: تمرین استقامتی دیابتی. جهت القای دیابت نوع دو ابتدا دو هفته غذای پرچرب به موش‌های صحرایی داده شد سپس استرپتوزوتوسین (تهیه شده از شرکت سیگما آلدریج) با دوز  $37 \text{mg/kg}$  در بافر سیترات  $0.1 \text{M}$  ( $4/5 \text{PH}$ ) بعد از شش ساعت ناشتایی به صورت درون صفاقی تزریق شد برای گروه کنترل سالم همان میزان، بافر تزریق شد، همچنین گروه‌های تمرین هوازی پنج جلسه در هفته و هشت هفته بر روی نوار گردان موتوردار دویدند. سپس شاخص‌های دیابتی، GLUT4 میوکارد (وسترن بلات) و آنزیم‌های کبدی (الایزا) موش‌های صحرایی اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: تمرین استقامتی موجب کاهش معنی‌دار گلوکز خون ناشتا، شاخص مقاومت به انسولین (هر دو  $P=0/00$ ) شد. همچنین موجب افزایش معنی‌دار انسولین ( $P=0/01$ ) و شاخص حساسیت انسولینی ( $P=0/00$ ) نسبت به گروه کنترل دیابتی شد. از طرفی میزان GLUT4 در گروه دیابتی تمرین افزایش معنی‌داری داشت ( $P=0/01$ ). همچنین نتایج نشان داد در مقایسه با گروه کنترل دیابتی، ALT و AST در دیابتی‌ها با تمرین استقامتی افزایش معنی‌داری نداشتند (به ترتیب  $P=0/30$ ،  $P=0/50$ ). نتیجه‌گیری: براساس نتایج به دست آمده به نظر می‌رسد که تمرین استقامتی ضمن افزایش معنی‌دار میزان GLUT4 قلب موجب کاهش معنی‌دار شاخص‌های دیابتی از جمله گلوکز ناشتا، شاخص HOMA-IR و نیز آنزیم‌های کبدی می‌شود.

واژگان کلیدی: تمرین استقامتی، شاخص دیابتی، GLUT4، آنزیم‌های کبدی، دیابت نوع دو

۱- گروه دروس عمومی و معارف، دانشکده‌ی چندرسانه‌ای، دانشگاه هنر اسلامی تبریز، تبریز، ایران

۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

\* نشانی: آذربایجان شرقی، تبریز، خیابان آزادی، چهار راه طالقانی، دانشگاه هنر اسلامی تبریز، تلفن: ۰۹۱۴۴۲۶۳۸۱۳، نمابر: ۰۴۱۳۵۴۱۹۹۶۹

پست الکترونیک: m.faramoushi@tabriziau.ac.ir

## مقدمه

دیابت نوع دو به طور یقین یک تهدید جدی برای سلامتی بشر در قرن ۲۱ به شمار می‌رود و به خاطر شیوع سریع آن در دو دهه اخیر توجه زیادی را به خود معطوف کرده است. با شیوع ویروس کرونا در جهان و ادامه قرنطینه‌های طولانی و عدم تحرک، چاقی افزایش یافته و این تهدید جدی‌تر هم شده است [۱]. علاوه بر آن، داده‌های برخی تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که دیابت باید به عنوان یک عامل خطر برای پیشرفت COVID-19 در نظر گرفته شود و ضروری است سریع به این بیماران توجه شود و از طوفان التهابی و عواقب بیشتر در این بیماران جلوگیری شود [۲]. این بیماری مزمن طی سال‌ها علاوه بر اینکه عوارض جبران‌ناپذیری در قسمت‌های مختلف بدن ایجاد می‌کند، موجب اختلال در عملکرد کبد می‌شود و همچنین خطر نارسایی قلبی را نیز افزایش می‌دهد، بیماری قلبی در بیماران دیابتی که حتی می‌تواند علائم عوارض عروقی نداشته باشد و به همین دلیل کمتر مورد توجه قرار می‌گیرد، کاردیومیوپاتی دیابتی<sup>۱</sup> نامیده می‌شود و اولین بار توسط Rubler و همکاران در سال ۱۹۷۲ مطرح شد، آنها نشان دادند بیماران دیابتی ممکن است دچار نارسایی قلبی شوند بدون اینکه پرفشاری خون یا بیماری شریان کرونری داشته باشند؛ از آن پس این پدیده مورد توجه پزشکان و پژوهشگران قرار گرفت [۳]. علت کاردیومیوپاتی دیابتی به طور کامل مشخص نشده است اما به نظر می‌رسد، هیپرگلیسمی و تغییر متابولیسم و در نهایت کاهش گیرنده‌های گلوکز در میوکارد می‌تواند شروع کننده باشد [۴].

پاتوژنز آن چند عامله هست و چندین فرضیه برای آن مطرح شده است: اختلالات سوخت و سازی، هومئوستاز غیر طبیعی یون‌ها، تغییر در ساختار پروتئین‌ها، استرس اکسیداتیو، التهاب و اختلال اندوتلیالی از جمله علت‌هایی است که ذکر شده است [۵، ۶]. برخی مطالعات نیز نشان داده‌اند که اختلال در تنظیم بیان برخی مسیرهای ژنی ممکن است مهم‌ترین عامل این

فرایند باشد، بنابراین تأثیر دیابت نوع دو بر متابولیسم انرژی میوکارد پیچیده است، زیرا چندین عامل می‌تواند دخیل باشد [۷].

تغییر در متابولیسم میوکارد که با دیابتی شدن حیوانات عارض می‌شود توسط Starling و Evans در قرن اخیر مطرح شده است و تحقیقات جدیدتر نیز نشان دادند جذب گلوکز و بهره‌تفسی (RQ) در قلب حیوانات دیابتی کاهش می‌یابد [۸]، علاوه بر این، مشاهدات در چند دهه اخیر دیابت را بیماری اختلال در تنظیم متابولیسم چربی و گلوکز عنوان کردند. اتکای طبیعی قلب به متابولیسم چربی برای تأمین انرژی در دیابت بیش از پیش افزایش یافته و محتوا و انتقال گیرنده‌های گلوکز (GLUT4)<sup>۲</sup> در میوکارد کاهش می‌یابد و موجب نارسایی قلب می‌شود [۹].

از طرفی در فرایند طولانی مدت دیابت و تغییر در متابولیسم که با هایپر گلیسمی همراه است گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) آزاد می‌شوند که این فرایند استرس اکسایشی موجب اختلال در عملکرد کبد در حفظ تعادل گلوکز خون می‌شود. کبد یک اندام پیچیده است و تنظیم‌کننده متابولیسم کربوهیدرات، پروتئین و چربی در بدن است. حفظ ثبات سطح گلوکز خون توسط برداشت و ذخیره‌سازی گلوکز به صورت‌های مختلف از وظایف کبد به‌شمار می‌رود. آنزیم‌های آلانین ترانس آمیناز<sup>۳</sup> (ALT)، آسپاراتات ترانس آمیناز<sup>۴</sup> (AST) به مقدار طبیعی در کبد وجود دارند، افزایش در فعالیت آنزیم‌های فوق منعکس‌کننده نقص در عملکرد کبد هست که در نتیجه نشت آنها از سیتوزول سلول‌های کبدی به داخل جریان خون است [۱۰].

GLUT4 اصلی‌ترین ایزوفرم انتقال‌دهنده گلوکز است که عمدتاً در سلول‌های حساس به انسولین مثل بافت آدیپوز، عضلات اسکلتی و کاردیومیوسیت‌ها<sup>۵</sup> بیان می‌شود. عملکرد اصلی پروتئین GLUT4 تسهیل انتقال و مصرف گلوکز در درون سلول و کنترل طبیعی گلوکز خون هست. این پروتئین به‌طور عمده با تحریک مسیر انسولین یا از مسیرهای غیر وابسته به انسولین به سطح پلازما انتقال پیدا می‌کند [۱۱]. چند مطالعه جدید نشان

<sup>۴</sup> Aspartate Transaminase

<sup>۵</sup> Cardiomyocytes

<sup>۱</sup> Diabetic Cardiomyopathy

<sup>۲</sup> Glucose transporter 4

<sup>۳</sup> Alanine Transaminase

ضدالتهابی نیز دارد که می‌تواند جذب گلوکز را بهبود بخشد، با این حال این منافع به تدریج با قطع تمرینات از بین می‌رود [۱۱]. اما تحقیق Lehnen و همکاران (۲۰۱۱) نشان داد تمرین هوازی، تفاوت معنی‌داری در میزان سطوح GLUT4 قلبی، عضلات ساق پا و بافت چربی در بین دو گروه متفاوت از موش‌های صحرایی نشان نمی‌دهد [۱۸]. ولی Cunha و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند که هشت هفته تمرین هوازی با شدت‌های متفاوت موجب افزایش معنی‌دار GLUT4 عضلات موش‌های دیابتی می‌شود [۱۹]. همچنین Holloway و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند که هشت هفته رکاب زدن بر روی دوچرخه ثابت (۵ جلسه در هفته) موجب بهبود عملکرد قلب در میان بیماران دیابتی با کاردیومیوپاتی متسع می‌شود [۲۰]. همان‌طور که مشاهده می‌شود در زمینه‌ی تأثیر تمرین ورزشی درباره‌ی عوارض و نشانه‌های کاردیومیوپاتی دیابتی و میزان GLUT4 قلبی اطلاعات و تحقیقات اندکی موجود است [۲۱]؛ و همچنین تحقیقات انجام شده بیشتر به GLUT4 عضلات پرداختند نه عضله قلبی و به عملکرد کبد نیز در این تحقیقات توجه کمتری شده است. لذا هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر روش غیر دارویی، تمرین ورزشی از نوع استقامتی بر میزان گیرنده‌های GLUT4 قلب، شاخص‌های دیابتی و آنزیم‌های کبدی موش‌های صحرایی دیابتی‌های نوع دو است.

## روش‌ها

تحقیق حاضر کاربردی و از نوع تجربی و طرح پیش‌آزمون، پس‌آزمون با گروه کنترل هست.

**نمونه تحقیق:** در این مطالعه از موش‌های صحرایی نر سفید نژاد ویستار (n=۲۴) با سن حدود ۳ ماهگی در محدوده وزنی ۲۲۰ الی ۲۴۰ گرم استفاده شد که از انستیتو پاستور تهران خریداری شده بود. موش‌های صحرایی به‌طور تصادفی به سه گروه هشت‌تایی تقسیم‌بندی شدند: گروه اول کنترل سالم (C) گروه دوم: کنترل دیابتی (D)، گروه سوم دیابتی+تمرین (D+T<sup>1</sup>) بودند. تمام موش‌ها در آزمایشگاه حیوانات در یک

می‌دهند که میزان بیان GLUT4 ارتباط نزدیکی با حداکثر تحریک انسولین در عضلات دارد. از طرفی بیان GLUT4 در قلب می‌تواند نشانگر بیان آن در کل عضلات بدن باشد و وضعیت هیپرگلیسمی را تعدیل کند و آنزیم‌های کبدی را به حالت طبیعی برگرداند و همچنین موجب جلوگیری از کاردیومیوپاتی و نارسایی قلبی شود یا حداقل سرعت توسعه آن را کاهش دهد [۱۳، ۱۲].

متخصصین و پزشکان، اصول اساسی درمان کاردیومیوپاتی ناشی از دیابت و خود دیابت را داروهای پایین آورنده گلوکز خون، انسولین، رژیم غذایی می‌دانند [۱۲] ولی در این بین برخی مسیرهای پیام‌رسانی افزایش جذب گلوکز به درون سلول، مثل تمرین‌های استقامتی کمتر مورد توجه قرار گرفته است. افزایش توانایی برداشتن قلب تمرین کرده از گلوکز می‌تواند اثر محافظتی در برابر نارسایی قلبی (کاردیومیوپاتی) داشته باشد. به این دلیل که تمرین، بیان انتقال‌دهنده‌های گلوکز را بیشتر می‌کند. در حقیقت مطالعات جدید نشان می‌دهد که تمرین باعث افزایش متابولیسم گلوکز در قلب موش‌های صحرایی دیابتی شده است [۱۴] در نتیجه سازگاری با تمرین ورزشی جابه‌جایی انتقال‌دهنده‌های گلوکز از وزیکول به سطح سلول افزایش می‌یابد که این عمل از طریق مسیرهای وابسته به انسولین و غیر وابسته به انسولین انجام می‌گیرد [۱۵].

در این زمینه Luciano و همکاران (۲۰۰۲) نشان دادند که ۶ هفته تمرین شنا موجب افزایش میزان بیان GLUT4 در عضلات ساق پای موش‌های صحرایی ویستار می‌شود [۱۶]. O'gorman و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند که تمرین کوتاه‌مدت باعث افزایش ورود گلوکز به عضله با واسطه انسولین در بیماران دیابتی نوع دو و نه در افراد سالم شد. همچنین محتوای پروتئین GLUT4 در بیماران دیابتی نوع دو افزایش یافت اما تغییر معنی‌داری در محتوای این پروتئین در افراد چاق سالم مشاهده نشد [۱۷]. تمرین علاوه بر تأثیر بر انتقال GLUT4، موجب افزایش نسخه‌برداری، بیان ژن و در نتیجه افزایش محتوای ذخایر پروتئین GLUT4 درون سلولی می‌گردد. تمرین ورزشی همچنین تأثیر

<sup>1</sup> Training

گزارش شده است؛ اما شدت‌های بیشتر نیز گزارش شده است با توجه به پیشینه تحقیق این شدت از تمرین به‌عنوان تمرین هوازی با شدت متوسط محسوب می‌شد تا موش‌های دیابتی توان انجام آن را داشته باشند [۲۶]. در حین تمرین دو موش صحرائی تلف شدند که از نمونه تحقیق کنار گذاشته شد.

**آنالیزهای بیوشیمیایی:** اندازه‌گیری میزان گلوکز ناشتای سرم برحسب میلی‌گرم بر دسی‌لیتر توسط روش آنزیمی گلوکز اکسیداز (زیست شیمی) انجام شد.

**اندازه‌گیری محتوای غلظت پروتئین GLUT4:** (الکتروفورز ژل و وسترن بلات)

۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، موش‌های صحرائی به‌وسیله تزریق درون صفاقی کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش و جراحی و قلب آنها بلافاصله استخراج و وزن‌شان اندازه‌گیری شد و در نیتروژن  $-80^{\circ}\text{C}$  منجمد و برای بررسی‌های بعدی نگه‌داری گردید. نمونه‌های عضلانی منجمد شده در بافر هموژن کننده زیر صفر درجه (wt/vol ۱:۲۰) [۲۵ mM، ۲۵۰ mM ساکاروز، ۰/۱ درصد تربتون X-100، ۲ mM EDTA و یک قرص کامل ۵۰ mM مهارکننده پروتئاز کاکتیل (Roche)، ۷/۴ PH] هموژن شد. مواد هموژن شده در دستگاه سانتریفیوژ نمونه به‌مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۲۰۰۰ g ( $4^{\circ}\text{C}$ ) سانتریفیوژ گردید. سپس، مواد شناور جمع‌آوری شده و غلظت پروتئین آن با کیت تعیین‌کننده پروتئین (Bio-Rad, Richmond, CA) ساخت کشور آلمان تعیین شد. این هموژن عضله قلبی برای بررسی وسترن بلاتینگ جهت تعیین محتوا پروتئین مورد استفاده قرار گرفت. به‌منظور انجام وسترن بلات، هموژن پروتئین میوکارد در نمونه لودینگ بافر ۵۰ mM تریس-کلرید هیدروژن، pH ۶/۸، ۲٪ سدیم دودس‌یل سولفات، ۱۰٪ گلیسرول، ۵٪ بتا-مرکاپتوانول و ۰/۰۰۵٪ برموفنول آبی حل گردید. برای مشخص کردن پروتئین GLUT4، نمونه‌ها به‌مدت ۵ دقیقه جوشانده شد تا از باندهای غیر ویژه یا زمینه جلوگیری شود [۱۴]. پروتئین ( $20 \mu\text{g}$ ) نمونه‌های هموژن شده به‌وسیله

محیط کم تنش (دمای ۲۲-۲۰ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۰ درصد و کم سروصدا) و سیکل روشنایی-تاریکی ۱۲ ساعته به‌صورت ۴ تایی در هر قفس قرار داده شدند. فرایند کار با موش‌های صحرائی در این تحقیق در کمیته اخلاق کار با حیوانات دانشگاه علوم پزشکی تبریز به کد ۱۱۱۳۸۴۹ به تأیید رسید.

**نحوه تزریق استرپتوزوتوسین (القای دیابت نوع دو):**

موش‌ها دو هفته غذای پُرچرب (به‌منظور القای دیابت نوع دو) (۵۰ درصد چربی، ۲۴/۵ درصد پروتئین، ۲۵ درصد کربوهیدرات و ۰/۵ درصد مواد معدنی و ویتامین‌ها) که توسط محققان و با همکاری شرکت کانی دام تهیه گردید مصرف کردند و سپس استرپتوزوتوسین (تهیه‌شده از شرکت سیگما آلدریچ<sup>۱</sup>) با دوز ۳۷mg/kg در بافر سیترات M ۰/۱ (PH ۴/۵) بعد از ۶ ساعت ناشتایی به‌صورت درون صفاقی تزریق شد، برای گروه کنترل سالم همان میزان بافر تزریق شد [۲۲]. ۷۲ ساعت بعد از تزریق دارو، گلوکز نمونه خونی از ورید دمی حیوان با استفاده از گلوکومتر قابل حمل بررسی شد و غلظت گلوکز بالاتر از ۳۰۰ mg/dl به‌عنوان موش‌های صحرائی دیابتی وارد تحقیق شدند [۲۳]. به‌منظور کنترل وزن، وزن‌کشی موش‌های صحرائی در ابتدا، وسط و انتهای تمرینات توسط ترازوی دیجیتالی انجام شد.

**تمرین استقامتی (هوازی):**

موش‌های گروه تمرین ابتدا با پروتکل تمرینی آشنا شدند سپس، به‌مدت پنج جلسه در هفته و هشت هفته بر روی نوار گردان موتوردار ۵ کاناله دویندند. موش‌های صحرائی به مدت ۱۰ دقیقه در روز و با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و با شیب شش درجه (۱۰٪) تمرین خود را در اوایل صبح تا ظهر انجام دادند (هفته اول). سرعت و مدت تمرین به‌تدریج در طول سه هفته بعد افزایش یافت تا اینکه در هفته‌های پایانی مدت و شدت تمرین به‌ترتیب به ۵۵ دقیقه در روز و ۲۶ متر در دقیقه رسید [۲۴، ۲۵]. زمان تمرین موش‌ها در روز در مدت هشت هفته ثابت نگه‌داشته شد. مطابق تحقیقات گذشته [۲۶]، بیان پروتئین GLUT4 با شدت‌های تمرینی در حد ۱۳ متر در دقیقه به‌مدت ۶ هفته نیز

<sup>۲</sup> xylazine

<sup>۱</sup> Sigma Alderich

**آنزیم‌های کبدی:** آنزیم‌های ترانس آمیناز شامل آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) و آسپارات آمینو ترانسفراز (AST) جهت بررسی عملکرد کبد با استفاده از روش‌های کالری متری شرکت زیست‌شیمی اندازه‌گیری شد.

**روش تجزیه و تحلیل آماری:** برای بررسی طبیعی بودن داده‌ها از آزمون شاپیروویلیک استفاده شد. همچنین برای بررسی تفاوت‌های درون گروهی از آزمون t مستقل و برای بررسی تفاوت‌های بین گروهی از آزمون آنالیز واریانس یک راهه با آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ تحت نسخه ۲۳ نرم‌افزار آماری SPSS استفاده شد.

### یافته‌ها

تزریق استرپتوزتوسین (STZ) موجب کاهش معنی‌دار سطوح انسولین در گروه‌های دیابتی شد ( $P < 0/05$ ) همچنین میزان گلوکز ناشتا پس از هشت هفته در گروه دیابت کنترل ۴۰/۱۵  $\pm$  ۳۵۶/۵۳ بود که نشان دهنده القای مناسب دیابت است.

الکتروفورز ژل سدیم-دودسیل سولفات-پلی اکریلامید (صفحه SDS) با استفاده از حل‌کننده ۵/۵٪ ACC فسفو و تام، ۷/۵٪ (GLUT4)، ۱۰٪ (AMPK) و جدا می‌گردد. پروتئین‌های جدا شده به وسیله صفحه SDS به صورت الکتروفوریک به غشای پلی وینیلیدیم دی فلوراید منتقل شده و غشا با بافر بلوک کنندهٔ محلول کازئین (SP-5020, Vector Laboratories, Burlingame, CA) به مدت یک ساعت در دمای اتاق یا طول شب در دمای ۴°C انکوبه خواهد شد. غشا با آنتی‌بادی پلی کلونال موش به Glut4 (رقت ۱:۵۰۰، AB3242، کمیکون ایترنشنال، تمه کولا، CA) به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق و سپس با ضد رت بزی بیوتینیل IG (رقت ۱:۱۰۰۰، abcam Laboratories) به مدت ۳۰ دقیقه انکوبه می‌شود تا سطح Glut4 تعیین شود. باندهای روی غشا با استفاده از تکنیک کمپلکس ماکرومولکولی آویدین<sup>۱</sup> و پروکسیداز هورس رادیش<sup>۲</sup> بیوتینیل شده رؤیت می‌شود. چگالی باندها با استفاده از نسخه ۱/۶۲ بسته نرم‌افزاری NIH Image (National Institutes of Health, Bethesda, MD) تعیین می‌شود [۱۴].

جدول ۱- تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر وزن و برخی شاخص‌های متابولیک

شاخص	کنترل سالم (n=۸)	کنترل دیابت (n=۸)	تمرین دیابتی (n=۸)
وزن اولیه (گرم)	۲۴۶/۷۵ $\pm$ ۶/۸	۲۴۵/۷۵ $\pm$ ۶/۰	۲۴۴/۵۵ $\pm$ ۵/۴
وزن نهایی (گرم)	۲۷۴/۳۷ $\pm$ ۹/۹	۲۹۸/۱۲ $\pm$ ۳/۴	۲۱۸/۱۱ $\pm$ ۱۱
گلوکز ناشتا (mg/dl)	۳۵۶/۳۵ $\pm$ ۴۰*	۱۰۴/۶۸ $\pm$ ۵/۵	۱۷۵/۳ $\pm$ ۳/۱۹#
انسولین ( $\mu$ U/L)	۳/۲۴ $\pm$ ۰/۲*	۵/۱۰ $\pm$ ۰/۱	۳/۶ $\pm$ ۰/۴۵#
*QUICKI	۰/۹۲ $\pm$ ۰/۰*	۱/۱۸ $\pm$ ۰/۱	۰/۹۸ $\pm$ ۰/۰۸#
**HOMA-I	۳/۵۲ $\pm$ ۰/۳*	۱/۳۱ $\pm$ ۰/۰	#۰/۲۷ $\pm$ ۱/۵

HOMA-IR; homeostasis model assessment of insulin resistance.  
(QUICKI) Quantitative insulin sensitivity check index.

\*تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل سالم ( $P < 0/05$ )

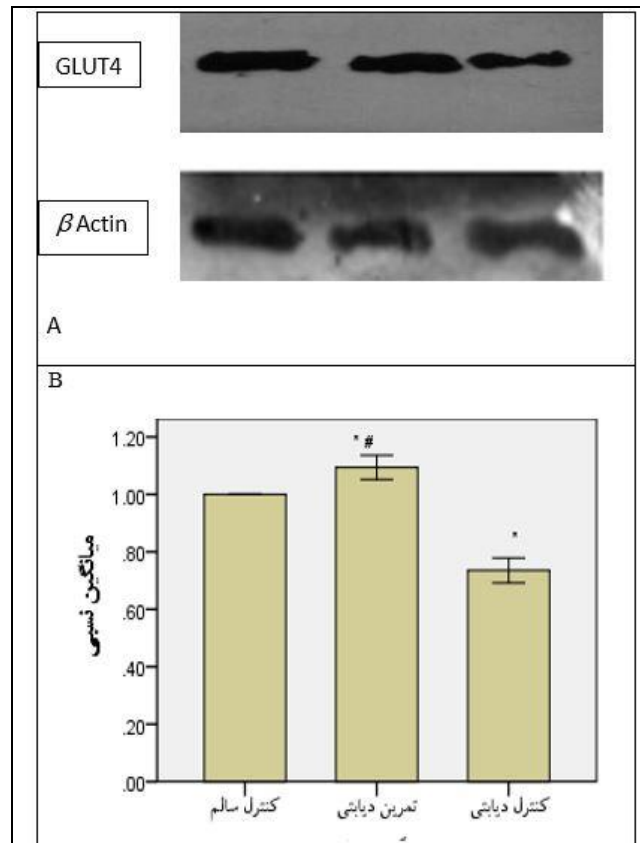
# تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه دیابتی ( $P < 0/05$ )

<sup>۲</sup> Horseradish

<sup>۱</sup> Avidin

معنی داری نسبت به گروه کنترل سالم و گروه کنترل دیابتی مشاهده شد همچنین دیابت باعث کاهش معنی دار GLUT4 در میوکارد گروه کنترل دیابت نسبت به گروه کنترل سالم شد ( $P < 0/05$ ).

نتایج آزمون آنوای یکراهه نشان داد که تفاوت معنی داری در محتوای GLUT4 میوکارد سه گروه وجود داشت ( $F=158/416$ ,  $Sig^1=0,000$ ). همچنین آزمون تعقیبی توکی در شکل ۱ نشان داد میزان GLUT نسبی در گروه تمرین دیابتی افزایش



شکل ۱- بیان پروتئین GLUT4 در میوکارد گروه‌های مورد بررسی

A: تصاویر وسترن بلات GLUT4 در میوکارد موش‌های صحرایی سه گروه پس از ۲۴ ساعت استراحت

B: شکل (میانگین و انحراف معیار) نشان‌دهنده مقادیر کمی شده باندهای پروتئین GLUT4 در برابر پروتئین بتا اکتین به‌عنوان کنترل داخلی

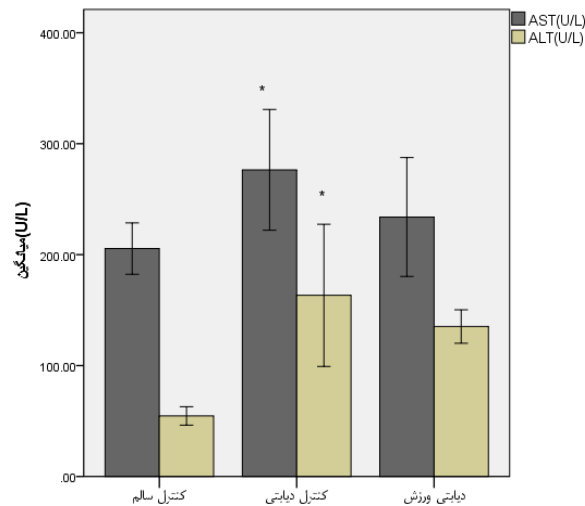
\* تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه کنترل سالم ( $P < 0/05$ )

# تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه کنترل دیابتی ( $P < 0/05$ )

۲) نشان داد میزان AST و ALT در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی داری نشان داد ( $P < 0/05$ ) در حالی که این افزایش در گروه تمرین دیابتی هرچند دیده شد ولی معنی دار نبود ( $P=0/30$  برای AST و  $P=0/51$  برای ALT).

تفاوت آنزیم‌های کبدی: نتایج آزمون آنوای یکراهه مستقل نشان داد میزان آنزیم‌های کبدی در میان گروه‌های مورد آزمایش تفاوت معنی داری داشته‌اند ( $F:AST: F=9/93$ ,  $sig=0/001$ ),  $F:ALT: F=3/22$ ,  $sig=0/05$ ) در ادامه آزمون تعقیبی توکی (شکل

<sup>1</sup> Significant



شکل ۲- (میانگین و انحراف معیار) میزان آنزیم‌های ALT و AST در میان سه گروه با استفاده از آزمون تعقیبی توکی \* تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه کنترل سالم ( $P < 0.05$ )

عضلات گرفته شده را با نمونه‌هایی که تمرین نکرده بودند مورد مقایسه قرار دادند. تفاوت معنی داری در میزان GLUT4 عضلات بین تمرین یک روزه و یک هفته‌ای مشاهده نکردند ولی تمرین ۶ هفته‌ای موجب افزایش معنی دار ۱/۷ و ۱/۴ برابری سطوح GLUT4 در عضلات گردید [۲۸]. این افزایش در یافته‌های تحقیق حاضر نیز مشاهده شد با این تفاوت که مدت تمرین در تحقیق ما هشت هفته بود و میزان افزایش GLUT4 در عضله قلبی ۱/۲۵ برابر گروه کنترل دیابتی بود. برخی مطالعات نشان دادند که نوع تمرین (مقاومتی یا استقامتی) مدت تمرین و نوع عضله به کار گرفته شده (هوازی یا بی‌هوازی) در میزان افزایش سطوح GLUT4 اثرگذار است [۲۹]. همچنین این بخش از نتایج تحقیق حاضر با یافته‌های تحقیق Lehnen و همکاران در سال ۲۰۱۱ همسو بود. آنها نشان دادند تمرین هوازی (نوارگردان، یک ساعت در روز، ۵ روز در هفته و ۱۰ هفته) افزایش معنی داری در میزان سطوح GLUT4 قلبی، عضلات ساق پا و بافت چربی در بین دو گروه متفاوت از موش‌های صحرایی نشان می‌دهد [۱۸].

همچنین Church و همکاران (۲۰۱۰) در تحقیقی بر روی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو نشان دادند که تمرینات ورزشی موجب کنترل قند خون می‌شود [۳۰]. کلودینگ و همکاران (۲۰۱۲) گزارش کردند که برنامه ورزشی شامل تمرینات هوازی

## بحث و نتیجه‌گیری

نتایج آزمون آنوای یک راهه، تفاوت معنی داری در محتوای GLUT4 میوکارد سه گروه نشان داد ( $F= 158/416$ ،  $Sig=0,000$ ). بدین معنی که تمرین هوازی، موجب افزایش معنی دار GLUT4 در میوکارد موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو شد.

Cedric و همکاران (۲۰۱۳) در تحقیق خود بر روی موش‌های دیابتی شده با STZ، نشان دادند که بیان GLUT4 و سایر ایزو فرم‌های آن در بافت‌های قلب، کلیه، پاراتیروئید و غدد بزاقی با دیابتی شدن به طور معنی داری کاهش می‌یابد [۱۴]. در تحقیق حاضر نیز این کاهش مشاهده شد؛ اما تمرین هوازی در این تحقیق موجب افزایش معنی دار میزان GLUT4 در عضله قلبی دیابتی‌ها شد. تحقیقات قبلی همان‌طور که در ادامه بحث می‌شود، افزایش GLUT4 را در سایر عضلات اسکلتی و بیشتر در میان گروه سالم نشان دادند و در قلب چیزی اثبات نشده بود که Chou و همکاران در سال ۲۰۰۴ برای اولین بار نشان دادند که تمرین هوازی موجب افزایش GLUT4 در قلب می‌شود [۲۷].

Neufer و همکاران در سال ۱۹۹۲، اثر تمرین به مدت یک روز، یک هفته و شش هفته در روی نوارگردان جوندگان در موش‌های صحرایی ویستار مطالعه کردند (۱/۹ کیلومتر در ساعت، دو ساعت در روز و ۶ روز در هفته)؛ و نمونه‌های بیوپسی از

شود [۳۴]. تمرین ورزشی نقش مهمی در درمان دیابت وابسته به انسولین و غیر وابسته به آن می‌تواند داشته باشد. تمرین، مشابه انسولین ولی از مسیر سیگنالینگ متفاوت همان‌طور که در بالا بحث شد به افزایش میزان GLUT4 در سطح غشای سلولی منجر می‌شود و میزان جذب گلوکز به داخل سلول‌های عضلانی را افزایش می‌دهد [۱۱]. بسیاری از محققین نشان دادند که تمرینات ورزشی نقش مهمی در کاهش قند خون ناشتا و درمان دیابت دارد. انسولین، ورزش و هیپوکسی محرک‌های اصلی بسیج GLUT4 به غشای سلول عضلانی هستند. که در این تحقیق نیز همان‌طور که مشاهده شد با انجام ورزش هوازی و افزایش نسبی میزان GLUT4 شاخص‌های دیابتی در بین گروه دیابتی ورزشی نسبت به گروه کنترل دیابتی بهبود پیدا کرد.

همچنین دیگر نتیجه تحقیق نشان داد تمرین موجب پیشگیری از افزایش فعالیت‌های آنزیم‌های کبدی در موش‌های دیابتی شد ( $P < 0/05$ ). در بیماران دیابتی، به دلیل هایپرگلیسمی گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) آزاد می‌شوند که این فرایند موجب اختلال در عملکرد کبد می‌گردد و آنزیم‌های آلانین ترانس آمیناز (ALT)، آسپارات ترانس آمیناز (AST) فراتر از مقدار طبیعی از سلول‌های کبدی به داخل جریان خون وارد می‌شوند. Moradi Kelardeh و همکاران (۲۰۱۷)، Skrypnik و همکاران (۲۰۱۶) در بررسی اثر تمرینات ورزشی بر نشانگران بیوشیمیایی کبد در کبد چرب غیرالکلی، کاهش غلظت پلاسمایی ALT را نشان دادند. Skrypnik و همکاران نشان دادند که تمرین استقامتی تأثیر بیشتری در بهبود چربی کبد و کاهش آنزیم ALT داشت [۳۵، ۳۶] که با نتایج تحقیق حاضر همخوانی داشت. همچنین برخی مطالعات نشان دادند که تمرین ورزشی به شکل‌های مختلف علاوه برداشتن آثار مفید می‌تواند آثار منفی نیز داشته باشد، برای مثال Barzegarzadeh-Zarandi و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند تمرینات تناوبی هوازی ۶ تا ۱۲ هفته‌ای در موش‌های مسن موجب افزایش معنی‌دار آنزیم‌های کبدی ALT، AST می‌شود [۱۰] در مقابل، نتایج پژوهشی دیگر نشان داد که هشت

و مقاومتی باعث کنترل قند خون و سطح هموگلوبین گلیکوزیله در افراد گروه تجربی نسبت به گروه کنترل شد [۳۱]، که با نتایج تحقیق حاضر همخوانی است. Jin-Ho Koh و همکاران (۲۰۱۹) گزارش کردند که دو هفته تمرین شنا در میان موش‌ها موجب فعال‌سازی AMPK می‌شود و سپس باعث افزایش PPAR از طریق (MEF2A) می‌گردد، همکاری بین AMPK و PPAR که با ورزش، بیشتر شده است موجب افزایش GLUT4 می‌شود و جذب گلوکز را افزایش می‌دهد [۳۲].

از طرف دیگر تمرین ورزشی باعث افزایش انتقال GLUT4 به سطح غشای پلاسمایی از دو راه می‌شود: اول، با توجه به اینکه انرژی مورد نیاز برای انقباض عضله از طریق تبدیل ATP به AMP و ADP تأمین می‌شود سطوح AMP داخل سلولی افزایش می‌یابد و افزایش سطوح AMP، AMPK را فعال می‌کند که به‌عنوان گیرنده انرژی سلولی شناخته می‌شود. AMPK انتقال GLUT4 را از طریق دو پروتئین پایین‌دستی AS160 و aPKC تحت تأثیر قرار می‌دهد. برخلاف انسولین که اگزوسیتوز<sup>۱</sup> GLUT4 را به هنگام افزایش گلوکز پلازما تسریع می‌کند، AMPK در هنگام کاهش سطوح انرژی بدن، اندوسیتوز<sup>۲</sup> GLUT4 را کاهش می‌دهد تا هزینه انرژی سلولی با تحریک جذب گلوکز برای اکسیداسیون تأمین شود. با افزایش حساسیت انسولینی یا افزایش GLUT4 در سطح غشای سلولی برداشت گلوکز از خون بیشتر می‌شود [۱۱]. دوم: هیپوکسی و البته انقباض عضلانی در ورزش موجب رهاسازی کلسیم از شبکه اندوپلاسمیک به سیتوپلاسم شده و با تحریک پیامبر ثانویه (کلسیم کالمودولین) موجب فعال‌سازی احتمالی aPKC شده و مستقل از AMPK جذب گلوکز به درون سلول را افزایش می‌دهد اما هنوز به‌طور کامل شناخته‌شده نیست [۳۳].

در ایران نیز Moslehi و همکاران (۱۳۹۲) در پژوهش خود نشان دادند که هشت هفته فعالیت هوازی (سه جلسه در هفته با شدت ۴۵ تا ۶۰ درصد حداکثر ضربان قلب) موجب افزایش معنی‌دار GLUT4 به میزان ۳۴ درصد و کاهش انسولین و گلوکز خون ناشتا به میزان ۲۵ درصد و ۹ درصد در پسران نابالغ چاق می‌

<sup>۲</sup> Endocytosis

<sup>۱</sup> Exocytosis



هوازی با شدت کم بیان آنزیم نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی را افزایش می‌دهد و سبب بهبود جریان خون می‌شود بنابراین با تغییر شدت فعالیت، نوع آنزیم القاء کننده NO تغییر کرده و اثرات متفاوتی را ایجاد می‌کند [۴۱]. در این تحقیق با توجه به نتایج به دست آمده و به دلیل اینکه شدت تمرین استقامتی متوسط بود و به طور متناوب اجرا شد ممکن است NO اثر محافظتی داشت و موجب مهار افزایش بیش از حد آنزیم‌های کبدی شده باشد.

### نتیجه گیری

تمرین استقامتی در این تحقیق موجب افزایش گیرنده های گلوکز (GLUT4) در میوکارد موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو شد، این عمل با کنترل نسبی شاخص‌های دیابتی همراه شد، همچنین با توجه به اینکه دیابت نوع دو موجب اختلال عملکرد کبد و افزایش آنزیم‌های کبدی می‌شود نتایج تحقیق نشان داد تمرین استقامتی موجب پیشگیری از افزایش آنزیم‌های ALT و AST شد و احتمال بهبود عملکرد کبد در بیماران دیابتی با ورزش وجود دارد. ولی با توجه به شواهد اندک در این زمینه به تحقیقات تکمیلی بیشتری نیاز است.

### سپاسگزاری

از مسئولین محترم دانشکده تربیت بدنی دانشگاه تبریز و تمام افرادی که در اجرای این تحقیق ما را یاری رساندند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

### تضاد منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

هفته تمرین ورزشی و اسهال استقامتی منظم، می‌تواند موجب کاهش سطح آنزیم‌های ALT و AST شود [۳۷]. ممکن است فعالیت ورزشی مخصوصاً در افراد مسن و با شدت زیاد به عنوان یک استرس عمل کند و موجب افزایش آنزیم‌های کبدی شود ولی اگر شدت ورزش متناسب با وضعیت افراد باشد می‌تواند موجب کنترل این آنزیم‌ها شود هرچند ممکن است افزایش این آنزیم‌ها در آن افراد نیز موقتی باشد و بعداً به حالت اولیه برگردد. در تحقیق حاضر نیز میزان این آنزیم‌ها در هر دو گروه موش‌های دیابتی بالاتر رفت ولی در گروه ورزش هوازی نسبت به گروه کنترل دیابت این میزان به طور معنی داری کمتر بود که نشان می‌دهد ورزش هوازی با شدت مورد نظر در این تحقیق در دیابتی‌ها موجب کنترل افزایش آنزیم‌های کبدی شد.

تمرین ورزشی به دلیل بهبود شرایط متابولیکی و کاهش هایپرگلیسمی و هایپرلیپیدی، اثر محافظتی بر کبد می‌گذارد [۳۸]. علاوه بر آن نیتریک اکساید (NO) که یک مولکول پیام‌رسان داخل سلولی است و به عنوان تنظیم کننده جریان خون، فعالیت عصبی و کاهنده استرس اکسیداتیو شناخته می‌شود، با تمرینات ورزشی افزایش می‌یابد [۳۹] و به دلیل آثار آنتی‌اکسیدانی موجب مهار گونه‌های فعال اکسیژن می‌گردد و با کاهش میزان ROS، آنزیم‌های کبدی نیز به حالت طبیعی خود بر می‌گردند.

Zaros در سال ۲۰۰۹ تأثیر شش ماه فعالیت هوازی با شدت ۵۰ درصد ضربان قلب ذخیره‌ای (۳ بار در هفته و هر جلسه ۶۰ دقیقه) را بر سطح نیتریک اکساید زنان پرفشارخون بررسی کرد، او نشان داد میزان NO به طور معنی داری افزایش می‌یابد. وی دلیل این افزایش را بهبود فشارخون سیستول و دیاستول بیان کرد [۴۰]. افزایش و کاهش NO به شدت فعالیت وضعیت افراد بستگی دارد. فعالیت‌های شدید و طولانی بدون استراحت و تغذیه کافی سبب پاسخ التهابی می‌شوند درحالی که فعالیت

### مآخذ

- Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2020; 36(7):e3319.
- Zanardo V, Tortora D, Sandri A, Severino L, Mesirca P, Straface G. COVID-19 pandemic: Impact on gestational diabetes mellitus prevalence. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022;

- 183:109149.
3. Rubler, S., Dlugash, J., Yuceoglu, Y. Z., Kumral, T., Branwood AW and G. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30:595–602.
  4. Wang X, Chen X, Yu H, Tan Y, Lin Q, Keller BB, et al. Engineered cardiac tissues: a novel in vitro model to investigate the pathophysiology of mouse diabetic cardiomyopathy. *Acta Pharmacologica Sinica* 2021; 42(6):932–41.
  5. Heinrich Taegtmeier PM and MEY. Adaptation and Maladaptation of the Heart in Diabetes: Part I: General Concepts. *Circulation* 2002; 105:1727–33.
  6. Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JFP, Dela F. Strength Training Increases Insulin-Mediated Glucose Uptake, GLUT4 Content, and Insulin Signaling in Skeletal Muscle in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2004; 53(2):294–305.
  7. Stanley WC, Recchia FA, Luschka G. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005;85:1093 – 1129.
  8. Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR, Ritchie RH. Diabetic Cardiomyopathy: Mechanisms and New Treatment Strategies Targeting Antioxidant Signaling Pathways. *Pharmacology and Therapeutics* 2014; 142:375–415.
  9. Van De Weijer T, Schrauwen-Hinderling VB, Schrauwen P. Lipotoxicity in type 2 diabetic cardiomyopathy. *Cardiovascular Research* 2011; 92(1):10–8.
  10. Barzegarzadeh-Zarandi H, Dabidy-Roshan V. Changes in some liver enzymes and blood lipid level following interval and continuous regular aerobic training in old rats. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences* 2012; 14.
  11. Lehnen AM. Changes in the GLUT4 Expression by Acute Exercise, Exercise Training and Detraining in Experimental Models. *Journal of Diabetes & Metabolism* 2013; 01(S10).
  12. Li C, Lv L, Li H, Yu D. Cardiac fibrosis and dysfunction in experimental diabetic cardiomyopathy are ameliorated by alpha-lipoic acid. *Cardiovascular Diabetology* 2012; 11(1):73.
  13. Mohamad HE, Askar ME, Hafez MM. Management of cardiac fibrosis in diabetic rats; the role of peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR-gamma) and calcium channel blockers (CCBs). *Diabetology & metabolic syndrome* 2011; 3(1):1–12.
  14. Jurysta C, Nicaise C, Giroix MH, Cetik S, Malaisse WJ, Sener A. Comparison of GLUT1, GLUT2, GLUT4 and SGLT1 mRNA expression in the salivary glands and six other organs of control, streptozotocin-induced and goto-kakizaki diabetic rats. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2013; 31(1):37–43.
  15. Sparling DP, Griesel BA, Weems J O AL. GLUT4 Enhancer Factor (GEF) interacts with MEF2A and HDAC5 to regulate the GLUT4 Promoter in adipocytes. *J Biol Chem* 2008; 283:7429–37.
  16. Luciano E, Carneiro E, Carvalho C, Carvalheira J, Peres S. Endurance training improves responsiveness to insulin and modulates insulin signal transduction through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-1 pathway. *Eur J Endocrinol* 2002; 147:149–57.
  17. O'gorman DJ, Karlsson HKR, McQuaid S, Yousif O, Rahman Y, Gasparro D, et al. Exercise training increases insulin-stimulated glucose disposal and GLUT4 (SLC2A4) protein content in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49(12):2983–92.
  18. Lehnen A, Leguisamo N, Pinto G, Markoski M, De Angelis K. Exercise-stimulated GLUT4 Expression is Similar in Normotensive and Hypertensive Rats. *Horm Metab Res* 2011; 43:231–5.
  19. Cunha VN, Paula Lima M, Motta-Santos D, Pesquero JL, Andrade RV, 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; 33(7):435–42.
  20. Holloway CJ, Dass S, Suttie JJ, Rider OJ, Cox P, Cochlin LE, et al. Exercise training in dilated cardiomyopathy improves rest and stress cardiac function without changes in cardiac high energy phosphate metabolism. *Heart* 2012; 98(14):1083–90.
  21. Soullier C, Obert P, Doucende G. Exercise Response in Hypertrophic Cardiomyopathy Blunted Left Ventricular Deformational and Twisting Reserve With Altered Systolic-Diastolic Coupling. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5(3):324–32.
  22. Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, Kaul CL, Ramarao P. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacological Research* 2005; 52(4):313–20.
  23. Monazzami A, Rajabi H, Omidfar K, Mostafaie A. Endurance Training Increases Skeletal Muscle NA/H<sup>+</sup> EXCHANGER1 (NHE1) and NA/HCO<sub>3</sub> CO-Transporter1 (NBC1) Gene Expressions in Type2 Diabetic rat. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism* 2014; 13(5):400-412 (in persian).
  24. Fazel Kalkhoran J, Shakib A. Effect of combination of watery extract of saffron and aerobic exercise on some indices of oxidative hepatic stress in streptozotocin-diabetic male rats. *Journal of Biological Sport Sciences* 2013; 5(4):1-19 (Full text in persian).
  25. Saengsirisuwan V, Perez FR, Sloniger J a, Maier T, Henriksen EJ. Interactions of exercise training and alpha-lipoic acid on insulin signaling in skeletal muscle of obese Zucker rats. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2004;

- 287(3):E529–36.
26. Stølen TO, Høydal MA, Kemi OJ, Catalucci D, Ceci M, Aasum E, et al. Interval training normalizes cardiomyocyte function, diastolic Ca<sup>2+</sup> control, and SR Ca<sup>2+</sup> release synchronicity In a mouse model of diabetic cardiomyopathy. *Circulation Research* 2009; 105(6):527–36.
  27. Chou S-W, Chiu L-L, Cho Y-M, Ho H-Y, Ivy JL, Ho C-F, et al. Effect of systemic hypoxia on GLUT4 protein expression in exercised rat heart. *The Japanese journal of physiology* 2004; 54(4):357–63.
  28. Neuffer PD, Shinebarger MH DG. Effect of training and detraining on skeletal muscle glucose transporter (GLUT4) content in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1992; 70:1286–90.
  29. Yaspelkis BB 3rd, Singh MK, Trevino B, Krisan AD C DE. Resistance training increases glucose uptake and transport in rat skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 2002; 175:315–23.
  30. Church TS, Blair SN, Cocreham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Jama* 2010; 304(20):2253–62.
  31. Kluding PM, Pasnoor M, Singh R, Jernigan S, Farmer K, Rucker J, et al. The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2012;26(5):424–9.
  32. Koh J-H, Hancock CR, Han D-H, Holloszy JO, Nair KS, Dasari S. AMPK and PPAR $\beta$  positive feedback loop regulates endurance exercise training-mediated GLUT4 expression in skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2019; 316(5):E931–9.
  33. Chen Y-C, Lee S-D, Ho L-T, Kuo C-H. The Effects of Altitude Training on the AMPK-Related Glucose Transport Pathway in the Red Skeletal Muscle of Both Lean and Obese Zucker Rats. *High Altitude Medicine & Biology* 2011; 12(4):371–8.
  34. Moslehi F, Farzanegi P, Mousav SJ. The Effect of Aerobic Training Along with Milk Supplement on GLUT4, Glucose and Insulin in Overweight Immature boys. *Sport biosciences (HARAKAT)*. 1392; 16:93-107 (in persian).
  35. Moradi Kelardeh B, Azarbayjani MA, Peeri M, Matin Homae H. Effects of nonlinear resistance training on liver biochemical marker levels in postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *The Scientific Journal of Rehabilitation Medicine* 2016; 5(4):136–45.
  36. Skrypnik D, Ratajczak M, Karolkiewicz J, Mądry E, Pupek-Musialik D, Hansdorfer-Korzon R, et al. Effects of endurance and endurance–strength exercise on biochemical parameters of liver function in women with abdominal obesity. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2016; 80:1–7.
  37. Davoodi M. The effect of eight weeks selected aerobic exercise on liver parenchyma and liver enzymes (AST, ALT) of fat liver patients. *Journal of Shahrekord Unniversity of Medical Sciences*. 2012; 14.
  38. Faramoushi M, Sasan RA, Sarraf VS, Karimi P. Cardiac fibrosis and down regulation of GLUT4 in experimental diabetic cardiomyopathy are ameliorated by chronic exposures to intermittent altitude. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research* 2016; 8(1):26–33.
  39. Marino F, Scalise M, Cianflone E, Salerno L, Cappetta D, Salerno N, et al. Physical exercise and cardiac repair: the potential role of nitric oxide in boosting stem cell regenerative biology. *Antioxidants* 2021; 10(7):1002.
  40. Zaros PR, Pires CEM, Bacci M, Moraes C, Zanesco A. Effect of 6-months of physical exercise on the nitrate/nitrite levels in hypertensive postmenopausal women. *BMC women's health* 2009; 9(1):1–5.
  41. Niess AM, Sommer M, Schlotz E, Northoff H, Dickhuth H-H, Fehrenbach E. Expression of the inducible nitric oxide synthase (iNOS) in human leukocytes: responses to running exercise. *Medicine and science in sports and exercise* 2000; 32(7):1220–5.

## The Effect of 8 Weeks Endurance Training on Myocardial GLUT4 and Liver Enzymes in Type 2 Diabetic Rats

Mahdi Faramoushi <sup>\*1</sup>, Ramin Amirsasan<sup>2</sup>

1. Exercise Physiology Faculty of Multimedia, Tabriz Islamic Art University, Tabriz, Iran

2. Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

### ABSTRACT

**Background:** Over the years type 2 diabetes, in addition to causing irreversible effects on various parts of the body, also causes liver dysfunction and increases the risk of heart failure, but due to the lack of physical symptoms, less attention has been paid. So, the aim of this study was to determine the effect of 8 weeks of endurance training on diabetic indexes and myocardial GLUT4 and liver enzymes of type 2 diabetic rats.

**Methods:** A total number of 24 rats ( $220 \pm 20$ ) were divided randomly into three groups; 1-Non-diabetic Control group (NC, n=8). 2-Diabetic Control group (D, n=8) To induce type 2 diabetes, high-fat diets were given to rats for two weeks, then streptozotocin (Aldrich company) at a dose of 37 mg / kg in citrate buffer M0.1 (PH4.5) after 6 hours of intraperitoneal fasting was injected, For the healthy control group, the same amount of buffer was injected. Also, aerobic exercise groups ran 5 times a week and 8 weeks on a motorized treadmill. Diabetic index's, myocardial GLUT4 (Western blotting) and liver enzymes (ELISA) of rats were measured.

**Results:** Endurance training significantly decreased fasting blood glucose, insulin resistance index (both  $P=0.00$ ). It also caused a significant increase in insulin ( $P=0.01$ ) and insulin sensitivity index ( $P=0.00$ ) compared to the diabetic control group. On the other hand, the amount of GLUT4 in the training group increased significantly ( $P=0.01$ ). The results also showed that in comparison with the diabetic control group, ALT and AST did not increase significantly in diabetics with endurance training ( $P=0.30$ ,  $P=0.5$ , respectively).

**Conclusion:** Based on the results, it seems that endurance training significantly increases the level of GLUT4 in the heart and significantly decreased diabetic parameters such as fasting glucose, HOMA-IR index and liver enzymes.

**Keywords:** Endurance training, diabetic indexes, GLUT4, Liver enzymes, Type II diabetes

\* Multimedia Faculty, Tabriz Islamic Art University, Azadi Rd, Tabriz, Iran. Zip code: 51647/36931, Fax: 04135419969, Tel: +989144263813, Email: m.faramoushi@tabriziau.ac.ir

