مجله دیابت و متابولیسم ایران. مهر و آبان ۱۴۰۳؛ دوره ۲۴ (شماره ۴) ۲۴۴-۲۳۲

مقاله پژوهشی

اثر هشت هفته تمرین هوازی و مکمل ویتامین D3 بر غلظت پروتئین GLUT4 و مقاومت به انسولین در عضلهٔ اسکلتی موش‌های صحرایی دیابتی

لیلا رحمانی[۱]، محمد رحمان رحیمی*[۱]، شمس الدین احمدی[۲]، حسن فرجی[۳]

چکیده

مقدمه: ناقل ٤ گلوکز (GLUT4)، مهم‌ترین انتقال‌دهندهٔ گلوکز در عضلهٔ اسکلتی است. اختلال در بیان GLUT4 نقش مهمی را در اختلالات هومئوستاز گلایسمیک ایفا می‌کند. هدف پژوهش حاضر بررسی اثر تمرین هوازی و مکمل ویتامین D3 بر سطوح پروتئین T4 GLU و مقاومت به انسولین در عضلهٔ نعلی موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین و مصرف غذای پُرچرب بود.

روش‌ها: ٤٠ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار پس از القای دیابت نوع دو به وسیلهٔ رژیم غذایی پُرچرب (٦ هفته) و تزریق استرپتوزوتوسین به طور تصادفی به ۵ گروه کنترل سالم (HC)، کنترل دیابتی (DC)، دیابت+تمرین هوازی (DAT)، دیابت+ویتامین D3 (DVD) و دیابت+تمرین هوازی+ویتامین D3 (DVDAT) تقسیم شدند. موش‌ها به مدت هشت هفته تحت تمرین هوازی و مکمل‌دهی با ویتامینD3 قرار گرفتند. ٢٤ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین موش‌ها بیهوش شدند و بافت عضلهٔ نعلی برای اندازه‌گیری محتوای پروتئین GLUT4 جدا شد. همچنین سطوح سرمی انسولین، گلوکز و ویتامین D3 اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که سطوح پروتئین GLUT4 در گروه DC به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه HC بود (P< ۰/۰۰۱). اما در گروه DVDAT به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه DC (P< ۰/۰٤) و DVD (P< ۰/۰۰۵) بود. همچنین در گروه DAT به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه DVD بود (P< ۰/۰۱۸). شاخص مقاومت به انسولین نیز در گروه‌های DVD، DAT و DATVD به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه DC بود (P< ۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد که هشت هفته تمرین هوازی همراه با مکمل‌دهی ویتامین D3 از طریق افزایش پروتئین GLUT4 و بهبود مقاومت به انسولین منجر به بهبود متابولیسم گلوکز در موش‌های دیابتی می‌شود.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی، ویتامین D3، پروتئین GLUT4، مقاومت به انسولین، موش دیابتی

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ علوم انسانی و اجتماعی، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران
۲- گروه علوم زیستی، دانشکدهٔ علوم، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران
۳- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مریوان، مریوان، ایران

***نشانی**: کردستان، سنندج، بلوار پاسداران، دانشگاه کردستان، دانشکده علوم انسانی و اجتماعی، گروه فیزیولوژی ورزشی، تلفن: ۰۹۱۰۸۱۹۱۰۸۲، نمابر: ۹۸۸۷۳۳٦۲٤۰۰۵+، پست الکترونیک: r.rahimi@uok.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۹/۲۵ **تاریخ درخواست اصلاح: ۱۴۰۲/۱۲/۰۱** **تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۲/۲۰**

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-29]

مقدمه

دیابت یک بیماری مزمن پیچیدهٔ پاتولوژیکی و همه‌گیر در جهان امروز است که تقریباً در تمام سنین بیماران را تحت تأثیر قرار می‌دهد. براساس فدراسیون جهانی دیابت (IDF)[1] و سازمان بهداشت جهانی (WHO)[2] تعداد افراد بزرگسال مبتلا به دیابت در سال ۲۰۲۱ به ۵۳۷ میلیون نفر در سراسر جهان رسیده است. [۱، ۲]. علت اصلی دیابت نوع دو، مقاومت به انسولین در بافت‌های حساس به انسولین است که در نهایت منجر به اختلال عملکرد و نارسایی سلول‌های بتای پانکراس می‌شود. این نوع دیابت بیش از ۹۰ درصد انواع دیابت را به خود اختصاص می‌دهد [۳] مقاومت به انسولین به‌عنوان یک واکنش بیولوژیکی مختل در بافت‌های هدف، در درجهٔ اول کبد، عضله و بافت چربی نسبت به انسولین شناخته می‌شود. [۴، ۵]. ۷۰ تا ۸۰ درصد گلوکز وارد شده در عضلهٔ اسکلتی ذخیره می‌شود. این نشان دهندهٔ اهمیت عضلهٔ اسکلتی برای تنظیم گلوکز خون است [۶]. گلوکز سوخت اصلی عضلهٔ اسکلتی است و اختلال در متابولیسم گلوکز منجر به بیماری‌های متعدد متابولیکی مانند مقاومت به انسولین و دیابت نوع دو می‌شود [۷]. GLUT4[3] یک پروتئین غشایی و مهم‌ترین ایزوفرم انتقال‌دهندهٔ گلوکز در عضله اسکلتی است که نقش مهمی در برداشت و انتقال گلوکز به سلول عضلانی دارد و انقباض عضلانی از محرک‌های اصلی عملکرد این پروتئین است [۷] و بیان آن در تارهای عضلانی اکسیداتیو نوع دو به مراتب بیشتر است [۸]. در عضلهٔ بیماران مبتلا به دیابت نوع دو یک کاهش تقریباً ۳۰ درصدی در مقادیر GLUT4 وجود دارد [۹]. Carvalho و همکاران (۲۰۰۱) نشان دادند که بیان GLUT4 در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو حدود ۶۰ درصد کاهش یافت [۱۰]. اینگونه گزارش شده است که افزایش بیان GLUT4 با افزایش مصرف گلوکز وابسته به انسولین و همچنین افزایش مصرف گلوکز ناشی از انقباض‌های عضلانی همراه است که پیامد آن کاهش سطوح گلوکز گردش خون است [۱۱]. بیان بیش از حد GLUT4 ممکن است کنترل قند خون را بهبود ببخشد. مقدار GLUT4 با جذب گلوکز همبستگی مثبت دارد. در طول انقباض عضلانی در عضلهٔ اسکلتی موش، بیان بیش از حد GLUT4 جذب گلوکز را تا ۳۵ درصد افزایش می‌دهد [۱۲]. از این‌رو، این فرضیه مطرح است که افزایش بیان GLUT4 در عضلهٔ اسکلتی به‌واسطهٔ مداخلات درونی یا بیرونی با انتقال گلوکز غشایی بیشتر و کاهش شدت دیابت همراه است. [۱۳، ۱۴].

ویتامین D به شکل، ۱و ۲۵- هیدروکسی ویتامین D یک هورمون استروئیدی است که علاوه بر اعمال شناخته شده شامل نظیم ژن‌های مؤثر در مینرالیزه استخوان و انتقال کلسیم در روده، اعمال جدیدی نیز برای آن توصیف شده است. مطالعهٔ Maestro و همکاران (۲۰۰۰) بیانگر نقش ویتامین D در کنترل دیابت و کاهش مقاومت به انسولین است [۱۵]. نقش کمبود ویتامین D به‌عنوان یک عامل خطر برای اختلال تحمل گلوکز شناخته شده است. سطح ۲۵- هیدروکسی ویتامین D در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو در مقایسه با افراد سالم کمتر است. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که ویتامین D جز اساسی برای ترشح طبیعی انسولین است که از طریق أثیر بر متابولیسم کلسیم و تنظیم ژن گیرنده‌های انسولین، مقاومت به انسولین را کاهش می‌دهد [۱۶، ۱۷]. در یک مطالعهٔ متاآنالیز نشان داده شد که به ازای هر ۱۰ نانومتر بر لیتر افزایش در سطوح ۲۵- هیدروکسی ویتامین D، شانس خطر دیابت نوع دو، ٤ درصد کاهش می‌یابد [۱۸]. در یک مطالعهٔ سلامت زنان، دریافت ۵۱۱ واحد بین‌المللی در روز یا بیشتر ویتامین D در مقایسه با ۱۵۹ واحد یا کمتر، با خطر پایین‌تر بروز دیابت نوع دو مرتبط بود [۱۹]. در مطالعه‌ای که در فنلاند انجام گرفت نشان داده شده است که افرادی که در بالاترین صدک غلظت ویتامین D قرار دارند، خطر ابتلا به دیابت نوع دو در آنها کمتر است [۲۰]. پژوهش‌های متعددی بر نقش ویتامین D3 به عنوان یک عامل مؤثر در میزان ترشح انسولین و نیز میزان حساسیت سلول‌ها به انسولین در گردش تأکید کرده‌اند [۲۱-۲۳]. بنابراین ضرورت بررسی میزان تأثیر سطح سرمی ویتامین D3 بر بروز مقاومت به انسولین افزایش می‌یابد. برخی از مطالعات تأکید دارند که کمبود ویتامین D3 باعث افزایش مقاومت به انسولین می‌شود [۲۴، ۲۵].

امروزه فعالیت ورزشی به‌عنوان یک شیوهٔ غیر دارویی مؤثر در پیشگیری، درمان و به تأخیر انداختن شروع دیابت نوع دو، افزایش حساسیت به انسولین و کاهش سطوح گلوکز توصیه می‌شود [۲۶]. به خوبی ثابت شده است که تمرین‌های ورزشی

[1] International Diabetes Federation
[2] World Health Organization
[3] Glucose transporter type 4

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-29]

استقامتی GLUT4 عضلات اسکلتی را افزایش می‌دهد. افزایش GLUT4 در عضلهٔ اسکلتی باعث افزایش جذب گلوکز عضلهٔ اسکلتی می‌شود [۲۷]. پس از انقباض، افزایش کلسیم سیتوزولی مسیرهای CMAK[1] را فعال می‌کند و باعث افزایش رونویسی MEF) 2A-2C)[2] می‌شود که بیان GLUT4 را افزایش می‌دهد. ورزش همچنین با فعال‌کردن AMPK[3] و پروتئین‌های پایین دست سینگال‌های انتقال دهندهٔ انسولین در عضلهٔ اسکلتی، باعث افزایش جابجایی GLUT4 و برداشت گلوکز در سلول‌های عضلهٔ اسکلتی می‌شود [۲۸]. در مطالعات گذشته عنوان شده است که پاسخ پروتئین GLUT4 به فعالیت ورزشی، وابسته به نوع تار عضلانی و شدت فعالیت است. به طوری‌که در فعالیت‌های با شدت پایین و متوسط بیشتر تارهای کند انقباض به‌کار گرفته می‌شوند و میزان GLUT4 بیشتر در این تارها افزایش می‌یابد [۲۹]. در اکثر مطالعات حیوانی نشان داده شده است که در فیبرهای عضلانی نوع I نسبت به فیبرهای نوع II میزان GLUT4 بیشتر است. با این وجود، در عضلات اسکلتی انسان تفاوت بسیار کمتری در بیان GLUT در انواع مختلف تارها وجود دارد [۳۰، ۳۱]. در رابطه با تأثیر رژیم غذیی پُرچرب در القای دیابت محققین دریافتند که حیواناتی که از رژیم غذایی با چربی بالا استفاده می‌کنند، در گردش خون خود انسولین بالا ولی گلوکز طبیعی دارند که نشان دهندهٔ مقاومت به انسولین است [۳۲]. در مطالعه‌ای که توسط Atanasovska و همکاران (۲۰۱٤) صورت گرفت، تغذیه با رژیم غذایی پُرچرب به تنهایی به‌مدت سه هفته افزایش شاخص HOMA-IR و ادامهٔ رژیم پُرچرب به‌مدت نه هفته و همچنین تزریق استرپتوزوتوسین باعث افزایش بیشتر این شاخص و کاهش بیشتر حساسیت به انسولین شده بود [۳۳].

با توجه به نقش تمرین‌های ورزشی بر دیابت و عملکرد انسولین و بیان GLUT4 در بافت عضلانی و همچنین تأثیر ویتامین D بر دیابت به‌نظر می‌رسد عضلهٔ اسکلتی بافت مناسبی جهت مطالعه ناقل گلوکز باشد. لذا پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر تعاملی ویتامین D و تمرین هوازی بر سطوح پروتئین GLUT4 و مقاومت به انسولین در عضلهٔ اسکلتی موش‌های صحرایی دیابتی با رژیم غذایی پُرچرب انجام شد.

[1] Calmodulin-dependent protein kinase
[2] Myocyte enhancer factor-2
[3] AMP-activated protein kinase

روش‌ها

مطالعهٔ حاضر از نوع تجربی همراه با گروه کنترل بود. پس از اخذ مجوز از کمیتهٔ اخلاق در پژوهش دانشگاه کردستان و حمایت از کار با حیوانات آزمایشگاهی تعداد ٤٠ سر رت نژاد ویستار با میانگین سنی ۸ هفته و وزن ۲۰۰–۲۵۰ گرم از انستیتو پاستور کرج خریداری گردید. رت‌ها مطابق با خط مشی انجمن ایرانیان حمایت از حیوانات آزمایشگاهی مورد استفاده برای اهداف علمی آزمایشگاهی در آزمایشگاه پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کردستان در درجهٔ حرارت ۲±۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد و با رعایت شرایط چرخهٔ خواب و بیداری (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و دسترسی آزاد به آب آشامیدنی و غذا به‌صورت دسته‌های چهار تایی در قفسه‌های پرورشی مخصوص از جنس پُلی‌کربنات شفاف نگه‌داری رت نگه‌داری شدند. پس از یک هفته دورهٔ آشناسازی و سازگاری با محیط جدید به‌صورت تصادفی به دو گروه کنترل سالم (تغذیه با رژیم غذایی استاندارد) و گروه دیابت (تغذیه با رژیم غذایی پُرچرب) تقسیم شدند.

القای دیابت نوع دو در رت‌ها (ترکیب استرپتوزوتوسین (STZ) و رژیم غذایی پُرچرب)

برای القای دیابت نوع دو، از ترکیب رژیم غذایی پُرچرب (HFD)[4] و تزریق داروی استرپتوزوتوسین (STZ)[5] استفاده شد. رژیم غذایی پُرچرب شامل چربی (٤٥٪)، کربوهیدرات (۳۵٪) و پروتئین (۲۰٪) بود [۳٤]. برای این منظور، پس از آشناسازی و سازگاری با محیط جدید، تمامی رت‌های دریافت کنندهٔ غذای پُرچرب به مدت ٦ هفته تحت رژیم غذایی پُرچرب قرار گرفتند [۳۵]. پس از ٦ هفته برای القای دیابت نوع دو، از تزریق محلول تازه تهیه شده STZ در بافر سیترات ۰/۱ مولار با pH=4/5 به‌صورت درون صفاقی با دوز ۳۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در رت‌های گروه HFD استفاده شد [۳٦]. ۷۲ ساعت پس از القای دیابت، گلوکز خون ناشتا اندازه‌گیری و قندخون ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و بالاتر به‌عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای رت‌ها به دیابت نوع دو در نظر گرفته شد [۳۷]. سطح سرمی گلوکز ۱۰۰–۸۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به‌عنوان سطح نرمال گلوکز خون در نظر گرفته شد و بر این اساس سطح سرمی گلوکز در رت

[4] High-fat diet
[5] Streptozotocin

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-29]

های گروه کنترل در مدت زمان مطالعه در سطح نرمال ۱۰۰-۸۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر باقی ماند. لازم به ذکر است که رت‌های دیابتی رژیم غذایی پُرچرب را تا پایان پروتکل تحقیق ادامه دادند. سپس رت‌های دیابتی با استفاده از روش طرح بلوک تصادفی به‌طور تصادفی به چهار گروه: ۱) کنترل دیابتی (DC)، ۲) دیابت+ویتامین D (D+VD)، ۳) دیابت+ تمرین هوازی (D+AT)، ٤) دیابت+ تمرین+ ویتامین D (D+AT+VD) تقسیم شدند.

مرحلهٔ آشناسازی با تمرین و آزمون حداکثر سرعت دویدن

پس از انتقال حیوانات به آزمایشگاه، یک هفته زمان جهت آشنایی و سازگاری به پروتکل تمرین در نظر گرفته شد. در مرحلهٔ آشناسازی با تمرین، رت‌های گروه تمرینی به‌مدت یک هفته راه رفتن و دویدن را بر روی تردمیل جوندگان با سرعت ۱۲-۱۰ متر بر دقیقه با شیب صفر به‌مدت ۱۵ دقیقه انجام دادند. پس از دورهٔ آشناسازی، رت‌های گروه تمرینی جهت محاسبه حداکثر سرعت دویدن، آزمون عملکرد ورزشی درجه‌بندی شده را از طریق راه رفتن و دویدن بر روی تردمیل اجرا کردند. با توجه به ارتباط قوی که بین سرعت نوارگردان و حداکثر اکسیژن مصرفی (VO2max) وجود دارد، میزان VO2max با توجه به سرعت دویدن محاسبه شد. برای این منظور از آزمون فزاینده استاندارد Bedford و همکاران (۱۹۷۹) برای اندازه‌گیری VO2max استفاده شد [۳۸]. این آزمون شامل ۱۰ مرحلهٔ سه دقیقه‌ای است در مرحلهٔ اول سرعت ۰/۳ km/h است و در مرحلهٔ بعد ۰/۳ km/h اضافه شد. شیب تردمیل در کل مراحل تمرین بر روی صفر درجه تنظیم شده بود. در هر مرحله از آزمون که رت‌ها قادر به دویدن نبودند، سرعت در آن مرحله معادل سرعت رت‌ها در VO2max یا حداکثر سرعت در نظر گرفته شد. این آزمون پنج بار اجرا شد (دو هفته یک بار) و تغییرات در راستای شدت و مدت تمرین در رت‌ها براساس نتایج آخرین آزمون هم‌سان سازی شد.

پروتکل تمرین هوازی و مکمل‌دهی ویتامین D

پروتکل تمرینی اصلی پژوهش برگرفته از پژوهش Machado و همکاران (۲۰۱٦) بود [۳۹]. براساس این پروتکل، رت‌ها به‌مدت هشت هفته، ۵ روز در هفته و میانگین یک ساعت در هر جلسه با میانگین شدت ٦۰٪ حداکثر سرعت دویدن بر روی تردمیل دویدند. به این ترتیب که رت‌ها در هفتهٔ اول و دوم تمرین با شدت ۵۵٪ حداکثر سرعت دویدن و به‌مدت ۳۰ دقیقه بر روی تردمیل شروع به دویدن کردند. سپس با رعایت اصل اضافه بار، در هفته‌های سوم و چهارم با افزایش تدریجی مدت زمان تمرین به‌مدت ٤۵ دقیقه با شدت ٦۰٪ سرعت دویدن روی تردمیل دویدند و در نهایت در هفته‌های پنجم، ششم، هفتم و هشتم مدت زمان تمرین به ٦۰ دقیقه و سرعت هم به ٦۵٪ حداکثر سرعت دویدن افزایش یافت. شیب تردمیل در تمام دورهٔ پروتکل تمرینی صفر در نظر گرفته شد. لازم به ذکر است که در هر جلسه تمرین، ابتدا رت‌ها به‌مدت ۵ دقیقه با سرعت ٤ تا ۵ متر بر دقیقه فرایند گرم کردن و در پایان سرد کردن را انجام دادند.

یک هفته بعد از القای دیابت نوع دو، گروه‌های دریافت کنندهٔ مکمل، هر هفته (یک بار در هفته) به میزان IU/kg ۱۰۰۰۰ ویتامین D3 ساخت شرکت دارویی کاسپین تمین را به‌صورت رقیق شده در روغن کنجد و به‌صورت زیرجلدی به‌مدت هشت هفته دریافت کردند [٤۰].

نمونه‌گیری و سنجش متغیرهای پژوهش

۲٤ ساعت پس از اتمام دورهٔ مداخلهٔ تمرینی و مکمل‌دهی و به‌دنبال ۸ ساعت ناشتایی، رت‌ها با رعایت اصول اخلاقی و با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۷۵ میلی‌گرم /کیلوگرم) و زایلازین (۱۰میلی‌گرم /کیلوگرم)، بیهوش شدند و فرایند بافت برداری و خونگیری انجام شد. پس از اطمینان از بیهوشی حیوانات، بلافاصله قفسه سینهٔ رت‌ها شکافته شده و خونگیری از قلب به‌طور مستقیم با سرنگ هپارینه انجام شد. نمونه‌های خونی جمع‌آوری شده با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه و به‌مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ و پلاسمای آن جدا و برای استفاده در ادامهٔ مراحل پژوهش به فریزر با دمای ۸۰- درجهٔ سانتی‌گراد انتقال داده شد. بعد از خونگیری نمونه‌گیری بافتی انجام شد به این صورت که رت‌ها از ناحیه پشت بر روی تخته تشریح، به شکل صلیبی به تخت بسته شدند. سپس بافت عضلهٔ اسکلتی نعلی (کند انقباض) از بدن حیوان برداشته شد پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های جداگانه گذاشته شد و سپس برای سنجش‌های بعدی در فریزر با دمای ۸۰- گذاشته شدند.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-29]

تعیین غلظت پروتئین به روش لوری[1] انجام شد. برای استخراج پروتئین ابتدا سلول یا بافت را کاملاً لیز و داخل میکروتیوب ریخته و ۳۰۰ ماکرولیتر بافر بازدارنده‌های پروتئاز (کیازیست، ساخت ایران) و ریپا بافر (سیتومتین ژن، ساخت ایران) به آن اضافه و یک ساعت در یخچال (٤ درجهٔ سانتی‌گراد) قرار داده شد. سپس نمونه‌ها در دمای ٤ درجه با سرعت ۷۰۰۰ دور در دقیقه و به‌مدت زمان ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شده و ۵ ماکرولیتر مایع رویی داخل میکروتیوب جدید ریخته و به آن ۵ ماکرولیتر NaOH دو نرمال اضافه شد و به‌مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۱۰۰ درجهٔ سانتیگراد قرارداده شدند.در ادامه ۵۰ ماکرولیتر از بافرمیکس محلول $A^{2}B^{3}C^{4}$ که به‌ترتیب به نسبت‌های (A:100µl,B:1µl,C:1µl) درست شده بود به آن اضافه کرده و ۱۰ دقیقه در دمای اتاق[1] قرار گرفت. بعد از ۱۰ دقیقه در یک اتاق تاریک، ۵۰ ماکرولیتر از محلول را داخل چاهک‌های پلیت الایزا ریخته و ۵ ماکرولیتر نیز فولین یک نرمال به آن اضافه شد. سپس پلیت را به‌مدت ۳۰ دقیقه در اتاق تاریکی گذاشته و در نهایت با استفاده از دستگاه ELISA Reader (Biotek-reflex×800) غلظت پروتئین‌ها در طول موج ٦۳۰ نانومتر خوانده شد.

مقادیر سرمی گلوکز به روش رنگ سنجی (با استفاده از دستگاه مایندری بی اس ۲۰۰)، ویتامین D3 به روش الایزا (با استفاده از کیت شرکت مونوبایند ساخت کشور آمریکا به شمارهٔ ۳۰۰-۷۷۲۵) به روش کالریمتریک و انسولین (با استفاده از کیت شرکت آلپکو به شماره 80-INSRTH-E01, E10) با حساسیت ۰/۵۲ نانوگرم/میلی لیتر به روش الایزا اندازه گیری شد. شاخص HOMA-IR نیز با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد [٤١]:

$$HOMA - IR = (\text{Glucose} \times \text{insulin})/22/5$$

اطلاعات به‌دست آمده براساس میانگین و انحراف استاندارد دسته‌بندی و توصیف شدند. به‌منظور بررسی تغییرات مربوط به شاخص‌های GLUT4، ویتامین D3، انسولین، مقاومت به انسولین و گلوکز سرمی از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) استفاده شد. از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه از آزمون تعقیبی توکی جهت بررسی تفاوت بین گروه‌ها استفاده گردید. تجزیه‌وتحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار گراف پد پریزم نسخهٔ ۹ و در سطح معناداری ($P< 0.05$) انجام شد.

یافته ها

تجزیه‌وتحلیل شاخص‌های گلایسمیک

در جدول ۱ میانگین و انحراف استاندارد وزن موش‌های صحرایی در سه مرحله ابتدا، پس از القا دیابت نوع دو و پس از اتمام پروتکل به همراه میانگین و انحراف استاندارد شاخص‌های گلایسمیک ارائه شده است. نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد تفاوت معنی‌داری در مقادیر گلوکز خون (P< ۰/۰۰۱)، انسولین (P< ۰/۰۰۱) و مقاومت به انسولین (P< ۰/۰۰۱) و همچنین وزن (P< ۰/۰۰۱) در موش‌های صحرایی در گروه‌های تحقیق وجود دارد.

نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد مقادیر گلوکز خون در گروه DC به‌طور معنی‌داری بالاتر از HC بود (P< ۰/۰۰۱). اما در گروه‌های D+AT (P< ۰/۰۰۱)، D+VD (P< ۰/۰۰۱) و D+AT+VD (P< ۰/۰۰۱) به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه DC بود (جدول ۱).

همچنین مقادیر انسولین در گروه DC به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه HC بود (P< ۰/۰۰۱)، اما در گروه های D+AT (P< ۰/۰۰۱)، D+VD (P< ۰/۰۰۱)، و D+AT+VD (P< ۰/۰۰۱)، به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه DC بود. علاوه بر این در گروه D+AT+VD به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه D+VD بود (P<۰/۰۰٦) (جدول ۱). همچنین نتایج نشان داد که میانگین وزن در گروه‌های D+AT و D+AT+VD نسبت به گروه کنترل دیابتی به‌طور معنی‌داری کمتر بود (P< ۰/۰۰۱). همچنین میانگین وزن در گروه D+AT+VD نسبت به گروه های D+AT و D+VD به‌طور معنی‌داری کمتر بود (P< ۰/۰۰۱).

در ارتباط با مقاومت به انسولین نتایج نشان داد این شاخص در گروه DC به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه HC بود (P< ۰/۰۰۱). اما در گروه‌های D+VD (P< ۰/۰۰۱)، D+AT (P< ۰/۰۰۱) و D+AT+VD (P< ۰/۰۰۱) به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه DC بود. علاوه بر این در گروه‌های D+AT (P< ۰/۰۰۱) و D+AT+VD (P< ۰/۰۰۱) به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه D+VD بود. همچنین در گروه D+AT+VD به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه D+AT کمتر بود (P< ۰/۰۰۱) (جدول ۱).

[1] Lowry protocol
[2] 2% (W/V) Na2CO3 in distilled water
[3] 1% (W/V) CUS04.5H2O in distilled water
[4] 2% (W/V) Sodium Potassium tartrate in distilled water

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-29]

جدول ۱- میانگین و انحراف استاندارد وزن و شاخص‌های گلایسمیک در موش‌های صحرایی در گروه‌های تحقیق

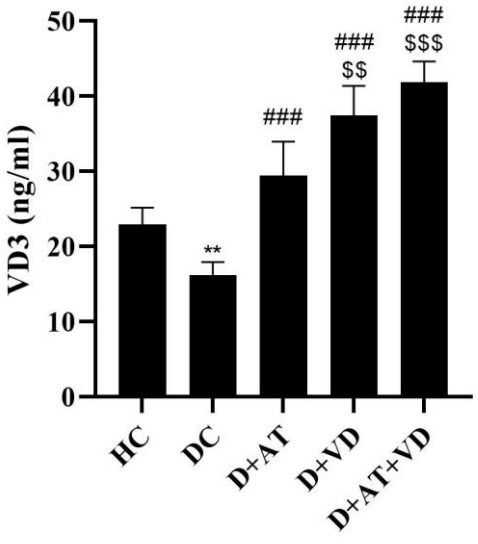
	وزن هفتهٔ اول (گرم)	وزن هفتهٔ ششم (گرم)	وزن هفته چهاردهم (گرم)	گلوکز (mg/dl)	انسولین (ng/ml)	مقاومت به انسولین (HOMA-IR)
HC	۲۲۶/۲٤ ± ۱۸/۱۱	۲۹۸/۲٦ ± ۲٤/۱۹	۳۰۸/۲۵ ± ۲۳/۳۵	۹٤/۰۰ ± ۳/۱٦	۰/۱۰ ± ۰/۰۲۳	۰/٤۵ ± ۰/۰۹
DC	۲۲٤/۱۸ ± ۱٦/۲۳	۳۱٤/۳۸ ± ۱۸/۲٤	٤۰۸/۲۵ ± ۳۵/۱۹	[a] ٤٤۵/۳۳ ± ۳۳/۵۷	[a] ۰/٤۳ ± ۰/۰۳۵	[a] ۸/٤۷ ± ۰/۳٦
D+VD	۲۲٤/۳۷ ± ۲۱/۰۸	۳۱۵/۳٤ ± ۱۹/۳٤	۳۸۹/۲۸ ± ۲۰/۱٤	[b] ۳۵۰/۱٦ ± ۲۵/۲۳	[b] ۰/۳۳ ± ۰/۰٤۰	[b] ۵/۱٦ ± ۰/٤۳
D+AT	۲۲٤/۳۷ ± ۱٤/۳۲	۳۱۳/۳۵ ± ۲۱/۱۸	۳۳۸/۱۳ ± ۱۷/۲٤	[b] ۳۱۹/۱٦ ± ۲۰/۱٦	[b] ۰/۲۸ ± ۰/۰۳۳	[bc] ٤/۰۲ ± ۰/۵۸
D+AT+VD	۲۲۳/۸۹ ± ۲۲/۰٤	۳۱٤/۳۲ ± ۲۱/۰۵	۳۰۵/۱٤ ± ۱۹/۷۵	[b] ۲۷۷/۱٦ ± ۲٦/۵۸	[bc] ۰/۲۵ ± ۰/۰۳۵	[bcd] ۳/۱۳ ± ۰/۲٦

در این جدول HC: گروه کنترل سالم؛ DC: گروه کنترل دیابتی؛ D+VD: گروه دیابتی+ویتامین D؛ D+AT: گروه دیابتی + تمرین؛ D+AT+VD: گروه دیابتی+تمرین+ویتامین D هستند. a (P<۰/۰۵) تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه HC؛ b (P<۰/۰۵) تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه DC؛ c (P<۰/۰۵) تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه D+VD؛ d (P<۰/۰۵) تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه D+AT

تجزیه‌وتحلیل GLUT4 و مقادیر ویتامین D سرم

در ادامه نتایج نشان داد تفاوت معنی‌داری در مقادیر سرمی ویتامین D (P< ۰/۰۰۱) و غلظت GLUT4 (P< ۰/۰۰۷) در بافت عضله در گروه‌های تحقیق وجود دارد.

مقادیر سرمی ویتامین D در گروه DC به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه HC بود (P< ۰/۰۰۸). اما در گروه‌های D+VD (P< ۰/۰۰۱)، D+AT (P< ۰/۰۰۱) و D+AT+VD (P<۰/۰۰۱) به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه DC بود (P<۰/۰۰۱). همچنین در گروه‌های D+VD (P< ۰/۰۰۱۵) و D+AT+VD (P< ۰/۰۰۱) به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه D+AT بود. (شکل ۱).



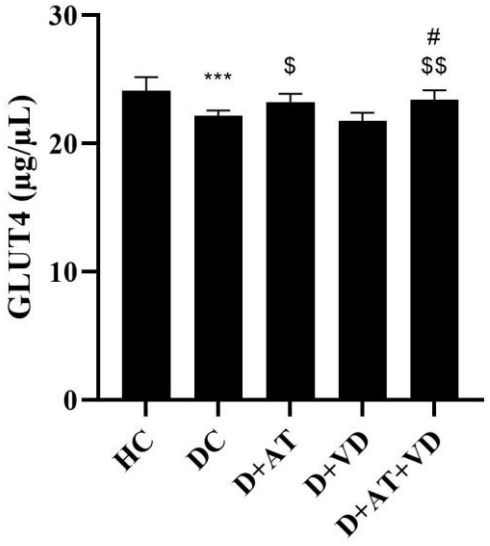
نمودار ۱- مقادیر ویتامین D3 سرمی در موش‌های صحرایی در گروه‌های تحقیق

HC: گروه کنترل سالم؛ DC: گروه کنترل دیابتی؛ D+VD: گروه دیابتی+ویتامین D؛ D+AT: گروه دیابتی+تمرین؛ D+AT+VD: گروه دیابتی+ تمرین+ویتامین D

** (P<۰/۰۱) تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه HC؛ ### (P<۰/۰۰۱) تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه DC؛ $$$ (P<۰/۰۰۱) و $$ (P<۰/۰۱) تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه D+AT

سطوح پروتئین GLUT4 در گروه DC به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه HC بود (P< ۰/۰۰۱). اما در گروه D+AT+VD به طور معنی‌داری بالاتر از گروه DC (P< ۰/۰٤) و D+VD (P< ۰/۰۰۵) بود. همچنین در گروه D+AT به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه D+VD بود (P< ۰/۰۱۸) (شکل ۲).

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-29]



نمودار ۲- سطوح پروتئین GLUT4 در بافت عضله اسکلتی در موش‌های صحرایی در گروه‌های تحقیق

HC: گروه کنترل سالم؛ DC: گروه کنترل دیابتی؛ D+VD: گروه دیابتی+ویتامین D؛ D+AT: گروه دیابتی + تمرین؛ D+AT+VD: گروه دیابتی + تمرین + ویتامین D

*** (P<۰/۰۰۱) تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه HC؛ # (P< ۰/۰۵) تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه DC؛ $$ (P< ۰/۰۱) و $ (P< ۰/۰۵) تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه D+AT

بحث

این پژوهش به منظور بررسی اثر تعاملی هشت هفته تمرین هوازی همراه با ویتامین D3 بر سطوح پروتئین GLUT4 بافت عضله نعلی و همچنین شاخص مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع دو انجام گرفت. از مهم‌ترین یافته‌های پژوهش حاضر تأثیر تمرین‌های هوازی و مکمل ویتامین D3 بر افزایش سطوح پروتئین GLUT4 و کاهش مقاومت به انسولین بود. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که سطوح GLUT4 در گروه کنترل دیابتی به‌طور معنادارتری پایین‌تر از گروه کنترل سالم بود که با نتایج پژوهش Christ-Roberts و همکاران (۲۰۰٤)، Hematfar و همکاران (۲۰۱۹)، Zhaosheng و همکاران (۲۰۰۵) و Hussey و همکاران (۲۰۱۱) همسو بود [٤۵-٤۲]. Zhaosheng و همکاران (۲۰۰۵) در مطالعهٔ خود روی رت‌های دیابتی نشان دادند که میزان بیان پروتئین GLUT4 در عضلهٔ اسکلتی موش‌های دیابتی نسبت به گروه کنترل تا حدود ۳۰ درصد پایین‌تر بود. همچنین Hussey و همکاران (۲۰۱۱) هم در آزمودنی‌های انسانی گزارش کردند که بیان پروتئین GLUT4 در بافت چربی در بیمارن دیابتی نسبت در مقایسه با گروه کنترل ٤۳ درصد پایین‌تر بود. تحت تأثیر انسولین و در پاسخ به افزایش گلوکز خون میزان بیان ژن و انتقال پروتئین GLUT4 از سیتوزول به سمت غشای پلاسمایی افزایش می‌یابد در بیماران دیابتی نوع دو، محل اصلی اختلال عملکرد انسولین در عضلات اسکلتی قرار دارد، جایی که متابولیسم گلوکز به‌دلیل اختلال در سنتز گلیکوژن تحریک شده به‌وسیلهٔ انسولین که با نقص در انتقال گلوکز و یا فسفوریلاسیون گلوکز مرتبط است، دچار اختلال می‌شود [٤٦]. در واقع در بیماری دیابت به‌دلیل عدم وجود حساسیت کافی به انسولین، عملکرد GLUT4 در غشای سلول‌ها کاهش پیدا می‌کند و این مسئله منجر به کاهش برداشت گلوکز توسط سلول‌ها شده و موجب افزایش قندخون می‌گردد. همچنین نتایج مربوط به شاخص مقاومت به انسولین و مقادیر انسولین و گلوکز، افزایش معناداری را در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم نشان داد. انسولین در بسیاری از عملکردهای بدن نقش دارد که یکی از این عملکردها بیان ژن GLUT4 است. وجود این پروتئین در بافت عضلانی و همچنین بافت چربی نقش حیاتی را در تنظیم گلوکز خون ایفا می‌کند. در بیماران مقاوم به انسولین این بافت‌ها توانایی خود را در پاسخ

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-29]

فیزیولوژیک به انسولین از دست می‌دهند [٤٧]. در پژوهش حاضر هم این چنین به نظر می‌رسد که دیابت منجر به کاهش اثر انسولین بر عملکرد GLUT4 شده است به‌طوری که دیابت سبب ناکارآمدی GLUT4 در این گروه و در نتیجه منجر به کاهش برداشت گلوکز در عضله شده است.

نتایج به دست آمده در ارتباط با تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر سطوح پروتئین GLUT4 نشان دهندهٔ افزایش معنی‌دار در سطوح پروتئین GLUT4 در در گروه تمرین هوازی نسبت به گروه کنترل دیابتی است که با نتایج پژوهش Hussey و همکاران (۲۰۱۰)، Astorino و همکاران (۲۰۱۱)، Cunha و همکاران (۲۰۱۵) و Yaspelkis و همکاران (۲۰۰۲) همسو بود [٥١-٤٨]. Yaspelkis و همکاران (۲۰۰۲) نشان دادند موش‌هایی که تمرین‌های هوازی را ۳ روز در هفته برای ۱۲ هفته انجام داده بودند. در مقایسه با گروه کنترل، میزان ترشح انسولین و مصرف گلوکز بیشتری را در عضلهٔ نعلی و فیبرهای گلیکولیتیکی و اکسیداتیو نشان دادند که بیانگر این وقعیت است که تمرین در گروه دیابتی باعث افزایش بیان GLUT4 و مصرف بیشتر گلوکز شده است. همچنین، نتایج مطالعهٔ حاضر نشان داد که محتوای GLUT4 در گروه دیابت+تمرین نسبت به گروه دیابت افزایش معنادار داشته است. به‌عبارت دیگر، تمرین در گروه دیابت باعث افزایش معنادار سطح پروتئین GLUT4 شده است که از اثرات منفی دیابت بر محتوای GLUT4 جلوگیری کرده است. بررسی‌ها نشان می‌دهد که تمرین استقامتی به واسطهٔ افزایش مولکول‌های پیام‌رسان مانند AMPK، یون کلسیم و نیتریک اکسید سنتاز که در نتیجهٔ افزایش متابولیسم اتفاق می‌افتد، می‌تواند غلظت GLUT4 را در عضلات اسکلتی به‌ویژه در تارهای کند انقباض افزایش می‌دهد [۲۷]. AMPK که توسط افزایش نسبت ATP/AMP فعال می‌شود یک سیگنالینگ درون سلولی کلیدی در برداشت گلوکز است. همچنین کالمودولین کیناز وابسته به کلسیم نیز به‌عنوان دومین سیگنالینگ در برداشت گلوکز محسوب می‌شود [۵۲]. از طرفی نتیجه پژوهش Zarekar و همکاران (۲۰۱٤) با نتیجهٔ پژوهش حاضر همسو نبود. آنها نشان دادند که شش هفته تمرین هوازی بیان پروتئین GLUT4 را در گروه دیابتی شده تحت تمرین هوازی در مقایسه با کنترل دیابتی افزایش نداد [۵۳]. یکی از دلایل تفاوت در یافته‌های پژوهش حاضر با بررسی یاد شده را می‌توان به تفاوت در نوع عضلهٔ مورد بررسی نسبت داد. در پژوهش حاضر، سطوح پروتئین GLUT4 در عضلهٔ نعلی بررسی گردید اما در پژوهش Zarekar و همکاران (۲۰۱٤) عضلهٔ دوقلو مورد آزمایش قرار گرفت. از آنجا که در عضلهٔ اسکلتی جوندگان، تفاوت‌های مشخصی در بیان پروتئین GLUT4 در بین انواع تار عضلات اسکلتی وجود دارد و آزمایشات نشان داده‌اند که بیان پروتئین GLUT4 بیشتر به ظرفیت اکسیداتیو عضله وابسته است، می‌توان اختلاف در یافته‌ها را با ظرفیت اکسیداتیو متفاوت این دو عضله با هم مرتبط دانست [۲۷]، می‌توان اختلاف در یافته‌ها را با ظرفیت اکسیداتیو متفاوت این دو عضله با هم مرتبط دانست. در خصوص تأثیر تمرین هوازی بر سطح شاخص‌های گلایسمیک و مقاومت به انسولین نتایج پژوهش حاضر با نتایج پژوهش Nezamdoust و همکاران (۲۰۱٤)، Cunha و همکاران (۲۰۱۵)، Kim و همکاران (۲۰۱٤) هم‌خوانی دارد [٥٥، ٥٤، ٥٠]. در خصوص تأثیر هشت هفته مکمل ویتامین D بر پروتئین GLUT4، تفاوت معناداری بین گروه D+VT و گروه کنترل دیابتی مشاهده نشد. همچنین نتایج نشان داد که مکمل ویتامین D موجب کاهش شاخص‌های گلایسمیک و مقاومت به انسولین نسبت به گروه کنترل دیابتی شده است که با نتایج پژوهش Talaei و همکاران (۲۰۱۳)، Rahimi و همکاران (۲۰۱٦) Wang و همکاران (۲۰۱۹) و Baziar و همکاران (۲۰۱٤) همسو بود [٥٩-٥٦]. سازکارهای متعددی برای ارتباط بین ویتامین D و دیابت بیان شده است ازجمله اینکه ۱و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D می‌تواند با اتصال به گیرندهٔ هسته‌ای بر ژن سنتز کنندهٔ رسپتورهای غشایی انسولین سبب افزایش سنتز این رسپتورها و در نتیجه حضور بیشتر ناقل‌های وابسته به انسولین و گلوکز در غشای سلولی گردد [۱٦]. همچنین ویتامین D سبب افزایش بیان ژن PPARγ می‌شود که سبب بهبود متابولیسم اسیدهای چرب شده و حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد [٦٠].

در ارتباط با تأثیر هم‌زمان ویتامین D و تمرین‌های هوازی بر سطوح پروتئین GLUT4، نتایج نشان دهندهٔ افزایش معنی‌دار در گروه D+AT+VD نسبت به گروه کنترل دیابت و همچنین دیابت و ویتامین D بود. همچنین در خصوص تأثیر هم‌زمان مکمل ویتامین D و تمرین هوازی بر سطوح انسولین، گلوکز و

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-29]

شاخص مقاومت به انسولین نتایج مطالعهٔ حاضر نشان داد که این شاخص‌ها در گروه D+AT+VD کاهش بیشتری نسبت به D+VD و D+AT داشته است. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که علاوه بر تنظیم کلسیم، مکمل ویتامین D می‌تواند به‌طور مستقیم مسیر پیام‌رسانی AMPK-GLUT4 را از طریق بیان وابسته به VDR افزایش دهد و از این طریق مصرف گلوکز را کاهش دهد و در مسیرهای ورزشی مصرف گلوکز شرکت نماید. این نتایج نشان داد که مکمل ویتامین D همراه با مداخلهٔ ورزشی ممکن است با فعال کردن مسیرهای مختلف استفاده از گلوکز، اثر هم‌افزایی بر بهبود مقاومت به انسولین داشته باشد. همچنین، تمرین ورزشی علاوه بر افزایش انتقال GLUT4 و جذب گلوکز در سلول‌های عضلهٔ اسکلتی، می‌تواند از طریق افزایش بیان گیرندهٔ ویتامین D در بافت عضلهٔ اسکلتی و افزایش سطوح سرمی ۱و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در تنظیم ویتامین D نقش داشته باشد [۶۲، ۶۱]. در بافت هدف محیطی، ویتامین D ممکن است به‌طور مستقیم عمل انسولین را به واسطهٔ تحریک بیان گیرنده‌های انسولین و تنظیم فرایندهای درون سلولی میانجی شده از انسولین از طریق تنظیم ذخیرهٔ کلسیمی، افزایش دهد [۱۷]. یکی از محدودیت‌های مطالعهٔ حاضر عدم بررسی تصاویر ایموهیستو شیمیایی بافت عضلهٔ نعلی جهت بررسی اثرات فیزیولوژیکی مداخلات تمرین هوازی و ویتامین D3 است، که در مطالعات آینده می‌تواند مورد بررسی قرار بگیرد.

نتیجه‌گیری

براساس یافته‌های این پژوهش می‌توان گفت که بیان پروتئین GLUT4 در بافت عضلانی در شرایط دیابت کاهش می‌یابد که می‌تواند با کاهش برداشت گلوکز توسط بافت‌ها منجر به افزایش گلوکز خون و مقاومت به انسولین شود. همچنین هشت هفته تمرین هوازی به همراه مکمل ویتامین D می‌تواند بیان GLUT4 را در موش‌های صحرایی دیابتی شده با STZ و رژیم غذایی پُرچرب افزایش دهد که این می‌تواند باعث افزایش برداشت گلوکز توسط بافت‌ها و در نتیجه کاهش مقاومت به انسولین و بهبود سطح گلوکز خون شود.

سپاسگزاری

نویسندگان مراتب قدردانی و تشکر خود را از معاونت محترم پژوهش، تحقیقات و فناوری دانشگاه کردستان جهت تصویب طرح حاضر اعلام می دارند. لازم به ذکر است که پژوهش حاضر هیچگونه حمایت مالی از سازمان خاصی دریافت نکرده است.

مآخذ

1. Yang W, Jiao H, Xue Y, Wang L, Zhang Y, Wang B, et al. A Meta-Analysis of the Influence on Inflammatory Factors in Type 2 Diabetes among Middle-Aged and Elderly Patients by Various Exercise Modalities. International Journal of Environmental *Research and Public Health*. 2023; 20(3):1783.
2. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine reviews*. 2016; 37(3):278-316.
3. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009; 58(4):773-95.
4. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological reviews*. 2018.
5. Yousefia MR, Bakhtiyarib S, Valizadehc A. Reviewing and comparing the impact of aerobic exercise (3 and 5 times per week) on insulin receptors, glucose transporter protein (GLUT4), and skeletal muscle insulin sensitivity in diabetic rats. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2017; 7(2):132-6.
6. Verbrugge SA, Alhusen JA, Kempin S, Pillon NJ, Rozman J, Wackerhage H, et al. Genes controlling skeletal muscle glucose uptake and their regulation by endurance and resistance exercise. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2022; 123(2):202-14.
7. Rahmi R, Machrina Y, Yamamoto Z. Effect of Exercise Intensity in Glut4 Expression on Type 2 Diabetes Mellitus Rat. *Media Ilmu Keolahragaan Indonesia*. 2021; 11(2):53-6.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-29]

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. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2006; 291(5):E1067-E73.
9. Kampmann U, Christensen B, Nielsen TS, Pedersen SB, Ørskov L, Lund S, et al. GLUT4 and UBC9 protein expression is reduced in muscle from type 2 diabetic patients with severe insulin resistance. *PloS one*. 2011; 6(11):e27854.
10. Carvalho E, Jansson Pa, Nagaev I, Wenthzel Am, Smith U. Insulin resistance with low cellular IRS-1 expression is also associated with low GLUT4 expression and impaired insulin-stimulated glucose transport 1. *The FASEB journal*. 2001; 15(6):1101-3.
11. Hansen PA, Gulve E, Holloszy J. Suitability of 2-deoxyglucose for in vitro measurement of glucose transport activity in skeletal muscle. *Journal of applied physiology*. 1994; 76(2):979-85.
12. McMillin SL, Schmidt DL, Kahn BB, Witczak CA. GLUT4 is not necessary for overload-induced glucose uptake or hypertrophic growth in mouse skeletal muscle. *Diabetes*. 2017; 66(6):1491-500.
13. Lauritzen HP, Galbo H, Toyoda T, Goodyear LJ. Kinetics of contraction-induced GLUT4 translocation in skeletal muscle fibers from living mice. *Diabetes*. 2010; 59(9):2134-44.
14. 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; 55(5):1300-6.
15. Maestro B, Campión J, Dávila N, Calle C. Stimulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocrine journal*. 2000; 47(4):383-91.
16. Maestro B, Molero S, Bajo S, Dávila N, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. Cell Biochemistry and Function: *Cellular biochemistry and its modulation by active agents or disease*. 2002; 20(3):227-32.
17. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia*. 2005; 48:1247-57.
18. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes care*. 2013; 36(5):1422-8.
19. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *New England journal of medicine*. 2001; 345(11):790-7.
20. Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, Härkänen T, Marniemi J, Heliövaara M, et al. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology*. 2008: 666-71.
21. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *The American journal of clinical nutrition*. 2004; 79(5):820-5.
22. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *International journal of clinical practice*. 2003; 57(4):258-61.
23. Azali Alamdari K, SatarZadeh R. Impact of Aerobic Training and Vitamin D Supplementation on Hunger Rate and Serum Ghrelin and Insulin in Middle Agead Females with Metablic Syndrome. *Research in Exercise Nutrition*. 2022; 1(1):13-1.
24. Lim S, Kim MJ, Lim S, Kim MJ, Choi SH, Shin CS, et al. Association of vitamin D deficiency with incidence of type 2 diabetes in high-risk Asian subjects. *The American journal of clinical nutrition*. 2013; 97(3):524-30.
25. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes care*. 2005; 28(5):1228-30.
26. Misra A, Alappan NK, Vikram NK, Goel K, Gupta N, Mittal K, et al. Effect of supervised progressive resistance-exercise training protocol on insulin sensitivity, glycemia, lipids, and body composition in Asian Indians with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2008; 31(7):1282-7.
27. Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiological reviews*. 2013.
28. Wright DC, Hucker KA, Holloszy JO, Han DH. Ca2+ and AMPK both mediate stimulation of glucose transport by muscle contractions. *Diabetes*. 2004; 53(2):330-5.
29. Castorena CM, Arias EB, Sharma N, Bogan JS, Cartee GD. Fiber type effects on contraction-stimulated glucose uptake and GLUT4 abundance in single fibers from rat skeletal muscle. American *Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2015; 308(3):E223-E30.
30. Afzalpour ME, Yousefi MR, ABTAHI EH, Ilbeigi S. The comparison of continuous and intermittent training impact on glucose-4 transporter protein level and insulin sensitivity in diabetic rats. *Journal of Basic Research in Medical Sciences*. 2016, 3(4): 40-48
31. Mohebbi H, Rohani H, Hassan-Nia S. The effect of 12 weeks endurance training at 2 different intensities on GLUT4 mRNA expression of soleus and gastrocnemius muscles in obese mice. *Apunts Medicina de l'Esport*. 2016; 51(191):93-9.
32. Reed M, Meszaros K, Entes L, Claypool M, Pinkett J, Gadbois T, et al. A new rat model of type 2 diabetes: the fat-fed, streptozotocin-treated rat.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-29]

Metabolism-Clinical and Experimental. 2000; 49(11):1390-4.
33. Atanasovska E, Tasic V, Slaninka-Miceska M, Alabakovska S, Zafirov D, Kostova E, et al. Six week follow-up of metabolic effects induced by a high-fat diet and streptozotocin in a rodent model of type 2 diabetes mellitus. *Contributions Sec Med Sci*. 2014; 35(1):169-79.
34. Fu F, Tian F, Zhou H, Lv W, Tie R, Ji L, et al. Semen cassiae attenuates myocardial ischemia and reperfusion injury in high-fat diet streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *The American Journal of Chinese Medicine*. 2014; 42(01):95-108.
35. Ali TM, Abo-Salem OM, El Esawy BH, El Askary A. The potential protective effects of diosmin on streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in rats. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2020; 359(1):32-41.
36. Binh DV, Dung NTK, Thao L, Nhi N, Chi P. Macro-and microvascular complications of diabetes induced by high-fat diet and low-dose streptozotocin injection in rats model. *Int J Diabetes Res*. 2013; 2(3):50-5.
37. Kanter M, Aksu F, Takir M, Kostek O, Kanter B, Oymagil A. Effects of low intensity exercise against apoptosis and oxidative stress in Streptozotocin-induced diabetic rat heart. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2017; 125(09):583-91.
38. Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, Oppliger RA, Gisolfi CV. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. *Journal of Applied Physiology*. 1979; 47(6):1278-83.
39. Machado MV, Martins RL, Borges J, Antunes BR, Estato V, Vieira AB, et al. Exercise training reverses structural microvascular rarefaction and improves endothelium-dependent microvascular reactivity in rats with diabetes. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2016; 14(6):298-304.
40. Mehdipoor M, Damirchi A, Razavi Tousi SMT, Babaei P. Concurrent vitamin D supplementation and exercise training improve cardiac fibrosis via TGF-β/Smad signaling in myocardial infarction model of rats. *Journal of physiology and biochemistry*. 2021; 77:75-84.
41. Antunes LC, Elkfury JL, Jornada MN, Foletto KC, Bertoluci MC. Validation of HOMA-IR in a model of insulin-resistance induced by a high-fat diet in Wistar rats. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2016; 60:138-42.
42. Christ-Roberts CY, Pratipanawatr T, Pratipanawatr W, Berria R, Belfort R, Kashyap S, et al. Exercise training increases glycogen synthase activity and GLUT4 expression but not insulin signaling in overweight nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Metabolism*. 2004; 53(9):1233-42.
43. Hematfar A. Effects of six weeks endurance training on protein levels of glut4 and hdac5 in soleus muscle in diabetic rats. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*. 2019; 18(6):282-91.
44. Zhaosheng T, Li Y, Chengying G, Yun L, Lian Z. Effect of exercise on the expression of adiponectin mRNA and GLUT4 mRNA in type 2 diabetic rats. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*. 2005;25:191-3.
45. Hussey SE, McGee SL, Garnham A, Wentworth JM, Jeukendrup A, Hargreaves M. Exercise training increases adipose tissue GLUT4 expression in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2011; 13(10):959-62.
46. Gaster M, Staehr P, Beck-Nielsen H, Schrøder HD, Handberg A. GLUT4 is reduced in slow muscle fibers of type 2 diabetic patients: is insulin resistance in type 2 diabetes a slow, type 1 fiber disease? *Diabetes*. 2001; 50(6):1324-9.
47. Björnholm M, Zierath J. Insulin signal transduction in human skeletal muscle: identifying the defects in Type II diabetes. *Biochemical Society Transactions*. 2005; 33(2):354-7.
48. Astorino T, Baker J, Brock S, Dalleck L, Goulet E, Gotshall R, et al. Effect of exercise on GLUT4 expression of skeletal muscle in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Exercise Physiologyonline*. 2011; 14(4).
49. Yaspelkis III B, Singh M, Trevino B, Krisan A, Collins D. Resistance training increases glucose uptake and transport in rat skeletal muscle. *Acta Physiologica Scandinavica*. 2002; 175(4):315-23.
50. 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; 33(7):435-42.
51. Hou C-W, Chou S-W, Ho H-Y, Lee W-C, Lin C-H, Kuo C-H. Interactive effect of exercise training and growth hormone administration on glucose tolerance and muscle GLUT4 protein expression in rats. *Journal of biomedical science*. 2003; 10(6):689-96.
52. O'neill HM. AMPK and exercise: glucose uptake and insulin sensitivity. *Diabetes & metabolism journal*. 2013; 37(1):1-21.
53. Zarekar M, Saghebjoo M, Foadodini M, Hedayati M. Combined effect of aerobic training and pistacia athlantica extract on GLUT-4 protein expression and muscle glycogen in diabetic rats. Iranian *Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2014; 16(4):245-53.
54. Nezamdoust Z, Saghebjoo M, Barzgar A. Effect of twelve weeks of aerobic training on serum levels of vaspin, fasting blood sugar, and insulin resistance index in women patients with type 2 diabetes. Iranian *Journal of Diabetes and Metabolism*. 2015; 14(2):99-104.
55. Kim H-J, Kang C-K, Park H, Lee M-G. Effects of vitamin D supplementation and circuit training on

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-29]

indices of obesity and insulin resistance in T2D and vitamin D deficient elderly women. *Journal of exercise nutrition & biochemistry*. 2014; 18(3):249.
56. Talaei A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2013; 5(1):1-5.
57. Rahimi N, Sharif A, Goharian A, Heidarian Pour A. The Effect of Aerobic Exercises and 25-Hydroxy Vitamin D Supplements on Glycemic Indexes and Insulin Resistant in Males with Type 2 Diabetes. *Sadra Medical Journal*. 2016; 5(1):45-56.
58. Wang W, Zhang J, Wang H, Wang X, Liu S. Vitamin D deficiency enhances insulin resistance by promoting inflammation in type 2 diabetes. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2019; 12(5):1859.
59. Baziar N, DJafarian K, Shadman Z, Qorbani M, Khoshniat Nikoo M, Razi F. Effect of vitamin d supplementation on improving vitamin d levels and insulin resistance in vitamin D insufficient or defficient type2 diabetics. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*. 2014; 13(5):425-33.
60. Sertznig P, Seifert M, Tilgen W, Reichrath J. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) and vitamin D receptor (VDR) signaling pathways in melanoma cells: promising new therapeutic targets? *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2010; 121(1-2):383-6.
61. Makanae Y, Ogasawara R, Sato K, Takamura Y, Matsutani K, Kido K, et al. Acute bout of resistance exercise increases vitamin D receptor protein expression in rat skeletal muscle. *Experimental physiology*. 2015; 100(10):1168-76.
62. Xiang M, Sun X, Wei J, Cao Z-B. Combined effects of vitamin D supplementation and endurance exercise training on insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients with vitamin D deficiency: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2021; 22:1-9.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-29]

The Effect of Eight Weeks Aerobic Training and Vitamin D3 Supplementation on Glut4 Protein Concentration and Insulin Resistance in the Skeletal Muscle of Diabetic Rats

Leila Rahmani[1], Mohammad Rahman Rahimi*[1], Shamseddin Ahmadi[2], Hassan Faraji[3]

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Humanities and Social Sciences, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran
2. Department of Biological Science, Faculty of Science, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran
3. Department of Physical Education, Islamic Azad University, Marivan Branch, Marivan, Iran

ABSTRACT

Background: Glucose transporter4 (GLUT4) is the main glucose transporter in skeletal muscle. Impaired GLUT4 expression plays a role in the disorders of glycemic homeostasis. The aim of the present study was to investigate the combined effects of aerobic training and vitamin D3 supplementation on Glut4 protein levels and insulin resistance in the soleus muscle of diabetic rats with STZ and high-fat diet.
Methods: In 40 male Wistar rats type 2 diabetes was induced by 6 weeks high-fat diet followed by streptozotocin injection. Then rats were randomly divided into five groups: Healthy control (HC), Diabetic control (DC). Diabetes+Aerobic training (DAT), Diabetes+Vitamin D3 (DVD) and Diabetes+Aerobic training+ Vitamin D3 (DVDAT). The rats underwent eight weeks of aerobic training and vitamin D3 supplementation. 24h after last session of training and, the rats were anesthetized and soleus muscle was isolated for measurement of Glut4 protein concentrations and serum levels of insulin, glucose, vitamin D3 index were measured.
Results: One-way ANOVA showed that GLUT4 protein levels in DC group was significantly lower than HC group ($P<0.001$), but in DVDAT group was significantly higher than DC group ($P<0.04$) and DVD group ($P<0.005$). Also in DAT group was significantly higher than DVD ($P<0.018$). The HOMA-IR index also in DVDAT, DAT and DVD groups was significantly lower than DC group ($P<0.001$).
Conclusion: It seems that Eight weeks of aerobic training with vitamin D3 supplementation improves glucose metabolism in diabetic rats via increasing Glut4 protein levels and improving insulin resistance index.

Keywords: Aerobic Training, Vitamin D3, Glut4 Protein, Insulin Resistance, Diabetic Rat

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-29]

* Kurdistan, Sanandaj, Pasdaran Blvd., University of Kurdistan, Faculty of Humanities and Social Sciences, Department of Exercise Physiology, Tel: +989108191082, Fax: +988733624005, Email: r.rahimi@uok.ac.ir

Copyright © 2024 Iranian Journal of Diabetes and Metabolism and Tehran University of Medical Sciences. Published by Tehran University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.