

## اثر توان تمرين هوازی و مصرف عصاره‌ی پسته‌ی وحشی بر بیان پروتئین انتقال‌دهنده گلوکز-۴ و گلیکوژن عضلانی در موش‌های صحرایی دیابتی

محمود زرع کار<sup>۱</sup>، دکتر مرضیه ثاقب‌جو<sup>۱</sup>، دکتر محسن فوادالدینی<sup>۲</sup>، دکتر مهدی هدایتی<sup>۳</sup>

(۱) گروه تربیت بدنی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، (۲) مرکز تحقیقات آترواسکلروز و عروق کرون، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، (۳) مرکز تحقیقات سلولی مولکولی، پژوهشکده‌ی غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: بیرجند، انتهای بلوار شهید آوینی، پردیس دانشگاه بیرجند، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دکتر مرضیه ثاقب‌جو؛ e-mail: m\_saghebjoo@birjand.ac.ir

### چکیده

**مقدمه:** تاثیر تمرين‌های ورزشی روی بیان پروتئین GLUT4 در مطالعات متعدد بررسی شده، اما اثر تمرين هوازی همراه با مصرف عصاره‌های گیاهی، بر بیان پروتئین GLUT4 نامعلوم است. هدف پژوهش حاضر، بررسی تاثیر تمرين هوازی و عصاره‌ی پسته‌ی وحشی بر بیان پروتئین GLUT4 و سطح گلیکوژن عضله دوقلوی موش صحرایی دیابتی شده بود. مواد و روش‌ها: ۴۰ سر موش صحرایی نر به صورت تصادفی در ۵ گروه کنترل سالم، کنترل دیابتی، دیابت+تمرين هوازی، دیابت+عصاره و دیابت+تمرين هوازی+عصاره قرار گرفتند. برنامه‌ی تمرينی شامل ۶ هفته تمرين هوازی روی نوار گردان بود. چهل و هشت ساعت پس از آخرین جلسه تمرين و مصرف عصاره، موش‌ها بین هوش شدند و عضله‌ی دوقلو برای اندازه‌گیری سطح گلیکوژن و بیان پروتئین GLUT4 جدا شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه انجام شد ( $P < 0.05$ ). یافته‌ها: بیان پروتئین GLUT4 و سطح گلیکوژن عضله‌ی دوقلو در گروه دیابت+تمرين هوازی+عصاره در مقایسه با گروه کنترل دیابتی به طور معنی‌داری بالاتر بود (مقادیر  $P$  به ترتیب  $0.001$ ،  $0.02$ ،  $0.001$ ، اما تمرين و دریافت عصاره به تنهایی، تغییر معنی‌داری در متغیرهای یاد شده ایجاد نکرد. نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد مصرف عصاره‌ی پسته وحشی همراه تمرين‌های ورزشی خاص، نسبت به استفاده از هر یک از این استراتژی‌ها به تنهایی، روش مطلوب‌تری در راستای افزایش پروتئین‌های انتقال‌دهنده‌ی گلوکز و گلیکوژن عضلانی، و به احتمال زیاد بهبود عملکرد انسولین می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** تمرين هوازی، عصاره‌ی پسته‌ی وحشی، پروتئین GLUT4، گلیکوژن عضلانی، موش دیابتی

دریافت مقاله: ۹۳/۲/۷ - دریافت اصلاحی: ۹۳/۴/۱۴ - پذیرش مقاله: ۹۳/۵/۱۱

می‌گردد. اهداف درمانی در دیابت شامل کاهش مقاومت به انسولین از راه کنترل تغذیه، ورزش، درمان دارویی و تحریک ترشح انسولین می‌باشد.<sup>۱</sup>

انتقال گلوکز به درون تار عضلانی از راه پروتئین‌های GLUTs<sup>۱</sup> (GLUT4) انجام می‌شود و مهم‌ترین ایزوفرم انتقال‌دهنده‌ی گلوکز در عضلات اسکلتی می‌باشد. انسولین و ورزش قادر به تحریک سریع و شدید

### مقدمه

دیابت یک اختلال متابولیک می‌باشد که به وسیله‌ی افزایش قند خون به دنبال نقص در ترشح انسولین، مقاومت به عمل انسولین یا هر دو مشخص می‌گردد. دیابت نوع اول نتیجه‌ی تخریب سلول‌های بتای لوزالمعده است که منجر به کمبود انسولین می‌گردد. دیابت نوع ۲ به وسیله‌ی مقاومت به انسولین و یا کاهش نسبی میزان انسولین خون مشخص

نکرد. در مقابل فلاؤنوئید به طور معنی‌داری (حدود ۸۰٪) بیان ژن GLUT4 را در موش‌های گروه تمرین افزایش داد.<sup>۱۱</sup> بنابراین با توجه به کمبود داده‌ها پیرامون اثر تمرین و گیاهان حاوی فلاؤنوئید بر بیماری دیابت، پژوهش حاضر با هدف پاسخ‌گویی به این سوال که آیا انجام تمرین هوایی و مصرف عصاره‌ی پسته‌ی وحشی از راه اثر بر بیان پروتئین GLUT4 سبب بهبود بیماری دیابت می‌شود یا نه، انجام شد.

## مواد و روش‌ها

تعداد ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۱۲ هفتاهی با وزن بین ۱۸۰ تا ۲۴۰ گرم به عنوان نمونه‌ی آماری این پژوهش از مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی بیرجند خریداری شدند. موش‌ها در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف در دمای  $21\pm 2$  درجه‌ی سانتی‌گراد و با رطوبت نسبی ۴۵ تا ۵۵٪ و چرخه‌ی تاریکی و روشنایی ۱۲:۱۲ نگهداری شدند.<sup>۱۵</sup> موش‌ها با غذای ساخت شرکت خوراک دام جوانه خراسان، تغذیه کشته و آب از راه بطری‌های ویژه ۵۰۰ میلی‌لیتری در اختیار آن‌ها قرار گرفت. حیوانات در طی مراحل آزمایش محدودیتی در دسترسی به آب و غذا نداشتند. تمام مراحل پژوهش توسط مرکز مراقبت و استفاده از حیوانات دانشگاه علوم پزشکی بیرجند مورد بررسی و تایید قرار گرفت. پس از یک هفته سازگاری موش‌ها با محیط، به جز ۸ سر موش گروه کنترل سالم، تعداد ۲۲ سر موش با یک بار تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوزین<sup>ix</sup> (STZ) با دوز ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش، محلول در بافر سیترات ۵/۰ مولار با اسیدیته ۴/۵، دیابتی شدند. پس از گذشت ۵ روز، با ایجاد یک جراحت کوچک با لاست در دم حیوان، خون‌گیری به عمل آمد و غلظت گلوکز خون موش‌ها با دستگاه گلوکومتر Accu-Check اندازه‌گیری شد. غلظت گلوکز خون بالای ۲۵۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر، به عنوان معیار ابتلا به دیابت در نظر گرفته شد.<sup>۱۶</sup> پس از اطمینان از دیابتی شدن، موش‌ها به طور تصادفی به گروه‌های مساوی (تعداد: کنترل دیابتی، دیابتی شده تحت تمرین هوایی، دیابتی شده دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی پسته وحشی و دیابتی شده تحت تمرین هوایی همراه با دریافت عصاره‌ی پسته وحشی تقسیم شدند و با در نظر گرفتن گروه کنترل

جابجایی GLUT4 به غشا پلاسمایی می‌باشد و سبب جذب گلوکز در عضلات و بافت چربی می‌شوند.<sup>۲</sup> انقباض عضلانی به علت افزایش بیان پروتئین GLUT4، افزایش جابجایی و نیز افزایش در معرض قرار گرفتن این پروتئین انتقالی در سطح سلول، نفوذپذیری غشا به گلوکز را افزایش داده و سبب بهبود عملکرد انسولین بر ساخت و ساز گلوکز می‌گردد.<sup>۳</sup> افزایش در حساسیت انسولین بعد از تمرین به طور همزمان با انباشتگی ذخایر گلیکوژن عضله رخ می‌دهد.<sup>۴</sup> اعتقاد بر این است که افزایش ذخایر گلیکوژن عضله پس از تمرین، به علت افزایش بیان GLUT4<sup>۵</sup> و افزایش جابجایی پروتئین GLUT4 از داخل سلول به سطح پلاسمایی باشد.<sup>۶</sup> روند افزایشی شیوع عوارض دیابت نشان می‌دهد در حال حاضر درمان‌های پزشکی برای مدیریت دیابت کافی نیست و استفاده از درمان‌های مکمل، می‌تواند در درمان دیابت اثر بخش‌تر باشد. بر اساس برخی بررسی‌ها، پلی‌فنول‌های<sup>i</sup> گیاهی از جمله فلاؤنوئیدها<sup>ii</sup>، به عنوان مکمل‌های موثر برای مدیریت دیابت و پیشگیری از عوارض دراز مدت آن پیشنهاد شده‌اند.<sup>۷</sup> اثر فلاؤنوئیدها روی بیان پروتئین GLUT4 و جابجایی این پروتئین در سلول‌های چربی<sup>viii</sup> و بافت عضلانی<sup>۱۰</sup> و نیز بیان ژن پروتئین GLUT4<sup>۱۱</sup> بافت عضلانی موش‌ها نشان داده شده است.<sup>۱۱</sup>

یکی از گیاهان حاوی فلاؤنوئید، گیاه پسته‌ی وحشی<sup>iii</sup> می‌باشد که به خانواده آناتکاردیاسه<sup>iv</sup> تعلق دارد و در ایران نام بنه<sup>v</sup> شناخته می‌شود. عصاره‌ی هسته‌ی بنه دارای توکوفرول،<sup>vi</sup> کاروتونئید<sup>vii</sup> و فنول‌ها است.<sup>۱۲</sup> با توجه به یافته‌های مطالعات انجام شده، می‌توان اظهار نمود در بیشتر بررسی‌ها<sup>۸,۹,۱۳,۱۴</sup> اثر فلاؤنوئیدها بر بیان ژن و پروتئین GLUT4<sup>۱۵</sup> بافت کبد و چربی انجام شده و بنا بر دانش ما، به تازگی اگوچی<sup>viii</sup> و همکاران (۲۰۱۲)، اثر فلاؤنوئید و تمرین ورزشی را روی پروتئین GLUT4 عضلات اسکلتی موش‌های سالم بررسی نمودند، و یافته‌ها نشان داد تمرین ورزشی به مقدار کمی سطح پروتئین GLUT4 عضله‌ی کف پایی را افزایش داد، در حالی که فلاؤنوئید، این اثر را ایجاد

i- Polyphenols

ii- Flavonoids

iii- Pistacia Atlantica

iv- Anacardiaceae

v - Baneh

vi - Tocopherol

vii - Carotenoid

viii - Eguchi

مدت ۴۰ دقیقه) رسید (مرحله اضافه بار). در مرحله‌ی سوم، برای مدت ۲ هفته فعالیت با سرعت ۲۰ متر در دقیقه، شیب ۵٪ و مدت ۴۰ دقیقه ادامه یافت (مرحله‌ی حفظ یا تثبیت).<sup>۱۸</sup> این شدت تمرین برای موش‌های دیابتی، معادل تقریباً ۷۵٪ بیشینه اکسیژن مصرفی در نظر گرفته شده است.<sup>۱۹</sup> از مجموع ۴۰ دقیقه تمرین، در ابتدای هر جلسه ۵ دقیقه برای گرم کردن (سرعت ۱۰ متر در دقیقه و شیب صفر) و در انتهای هر جلسه نیز با کم کردن سرعت نوارگردان به طور معکوس، ۵ دقیقه برای سرد کردن در نظر گرفته شد. موش‌های گروه کنترل نیز در تمام مدت ۶ هفته، به منظور آشنایی با نوارگردان، هفت‌های یک جلسه به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و شیب صفر درجه روى نوارگردان تمرین کردند.

#### نمونه‌گیری و تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی

چهل و هشت ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و به دنبال ۱۲ ساعت ناشتابی، موش‌ها با استشمام محلول اتر درون محفظه شیشه‌ای بی هوش شدند. سپس با برش پوست در ناحیه شکم و قفسه سینه، از راه باز کردن حفره‌ی شکمی، حدود ۱۰ میلی‌لیتر خون به طور مستقیم از قلب موش‌ها توسط سرنگ آغشته به ماده ضد انعقاد خون (EDTA) گرفته شد و به لوله‌ی آزمایش حاوی EDTA منتقل شد. سپس نمونه‌های جمع‌آوری شده به سرعت سانتریفیوژ گردید (با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه و مدت ۱۰ دقیقه) و پلاسمایی به دست آمده برای سنجش گلوكز مورد استفاده قرار گرفت. پس از تشریح، عضله‌ی دوقلوی موش‌ها نیز با استفاده از تیغ جراحی جدا شده و بلافاصله پس از شستشو با آب دیونیزه در مایع نیتروژن قرار داده شد و سپس در دمای -۸۰ درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شد. پس از هموژناسیون بافت، بیان پروتئین عضله‌ی دوقلو به روش الایزا و با استفاده از کیت مخصوص موش‌های صحرایی (CUSABIO BIOTECH, Wuhan - چین) براساس دستورالعمل شرکت سازنده اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات و حساسیت روش اندازه‌گیری به ترتیب ۰/۰۴ و ۰/۴۹٪ نانوگرم در میلی‌لیتر بود. سطح گلیکوژن بافتی نیز به روش رنگ‌سنگی شیمیایی و با استفاده از کیت مخصوص موش‌های صحرایی (ژاپن - JaICA, Shizuoka) و براساس دستورالعمل شرکت سازنده اندازه‌گیری گردید. ضریب

سالم، در نهایت ۵ گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. لازم به یادآوری است که در طی مراحل پژوهش، دو موش از گروه دیابتی شده تحت تمرین هوازی، یک موش از گروه دیابتی شده تحت تمرین هوازی همراه با دریافت عصاره و یک موش از گروه دیابتی شده دریافت‌کننده عصاره تلف شدند.

#### تحویه و مصرف عصاره‌ی پسته وحشی

حدود ۴۰۰ گرم از گیاه پسته وحشی جمع‌آوری شده از منطقه خراسان جنوبی در سال ۲۰۱۲، پس از شستشو با آب و خشک شدن در محلی دور از نور خورشید، با آسیاب برقی پودر شد. سپس پودر به دست آمده به مدت ۴۸ ساعت، در حلال هیدرو الکلی (با نسبت اتانول ۷۰٪ و آب ۳۰٪) خیسانده و با استفاده از یک همزن مغناطیسی همzedه شد. سپس ماده‌ی به دست آمده از صافی عبور داده شد و اتانول آن با استفاده از دستگاه روتاری در شرایط خلا تبخیر گردید.<sup>۱۷</sup> مایع تغییض شده در پیلت‌های شیشه‌ای، در داخل آون در دمای ۴۰ درجه قرار داده شد تا کریستالیزه شود. از ۴۰۰ گرم بنه، ۲۴ گرم عصاره خشک به دست آمد که نسبت عصاره‌ی به دست آمده به گیاه ۶٪ بود. در پژوهش حاضر، روزانه بعد از هر جلسه تمرین، میزان ۲۵ میلی‌گرم عصاره به ازای هر کیلوگرم وزن موش به صورت گاواز به موش‌های گروه‌های دریافت‌کننده عصاره خورانده شد. لازم به ذکر است که عصاره‌ی یاد شده در سرم فیزیولوژی طوری رقیق می‌گردید که حجم ماده گاواز شده به ازای هر موش ۲۰۰ گرمی، حدود ۰/۵ سی‌سی بود. همچنین برای جلوگیری از اثر استرس ناشی از گاواز در گروه‌های عصاره، همزمان با خوراندن عصاره پسته وحشی به گروه‌های مربوطه، به همان میزان به سایر گروه‌ها، سالین خورانده شد.

#### برنامه‌ی تمرینی

بعد از دیابتی شدن موش‌ها و تشکیل گروه‌های آزمایش، موش‌های گروه‌های تمرین در ساعت‌های ۹ تا ۱۱ صبح، به مدت ۶ هفته و ۵ روز در هفته، در برنامه‌ی تمرین هوازی شرکت داده شدند. برنامه‌ی تمرینی دارای ۳ مرحله بود: در مرحله‌ی اول، موش‌ها با سرعت ۵ تا ۱۰ متر در دقیقه، به مدت ۱۰ دقیقه و با شیب صفر درجه در هفته‌ی اول روى نوارگردان راه رفتند (مرحله‌ی آشنایی). پس از طی مرحله‌ی آشنایی در مرحله‌ی دوم، به مدت ۳ هفته، سرعت و مدت تمرین در جلسات مختلف به تدریج افزایش یافت تا به میزان نهایی معین شده (یعنی سرعت ۲۰ متر در دقیقه، شیب ۵٪ و

واریانس‌ها از آزمون لون استفاده شد. با مشخص شدن نرمال بودن توزیع داده‌ها و برقراری فرض برابری واریانس‌ها، به منظور تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها و مقایسه بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی LSD با سطح معنی‌داری  $P < 0.05$  استفاده شد. تمام محاسبه‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۹ صورت گرفت.

## یافته‌ها

در جدول ۱ مقایسه‌ی میانگین‌های سطح گلوکز خون و وزن موش‌ها، قبل و بعد از ۶ هفته تمرین و مصرف عصاره در گروه‌های پنج گانه‌ی پژوهش ارایه شده است.

تغییرات و حساسیت روش اندازه‌گیری به ترتیب  $\frac{4}{3}\%$  و  $0.9\%$  میلی‌گرم در میلی‌لیتر به دست آمد. سطح گلوکز پلاسما نیز با روش رنگ‌سنگی آنزیمی بر اساس واکنش گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز (شرکت پارس آزمون - تهران) اندازه‌گیری گردید. حساسیت روش سنجش گلوکن، ۱ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر و ضریب تغییرات درون آزمونی آن  $1/2\%$  بود.

### روش تجزیه و تحلیل آماری

به منظور بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون کلموگروف - اسمیرنوف و برای بررسی فرض برابری

جدول ۱- مقایسه‌ی مقادیر وزن بدن و سطح گلوکز خون موش‌ها قبل و پس از ۶ هفته مداخله\*

متغیر	زمان	گروه‌ها					
		پیش آزمون	پس آزمون	پیش آزمون	پس آزمون	پیش آزمون	پس آزمون
وزن بدن (گرم)	پیش آزمون	$20.7 \pm 2.2$	$21.1 \pm 1.6$	$20.6 \pm 1.8$	$18.3 \pm 1.8$	$22.2 \pm 1.1$	$22.2 \pm 1.1$
گلوکز خون	پس آزمون	$17.9 \pm 4.1$	$19.2 \pm 2.0$	$17.8 \pm 2.1$	$15.2 \pm 1.3$	$23.9 \pm 1.9$	$23.9 \pm 1.9$
(میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	پیش آزمون	$40.3 / 8.6 \pm 7.1 / 2.2$	$44.2 / 5.7 \pm 11.9 / 2.8$	$37.5 / 3.2 \pm 7.3 / 1.1$	$36.7 / 7.5 \pm 2.7 / 1.6$	$8.6 / 5.0 \pm 1.3 / 0.5$	$8.6 / 5.0 \pm 1.3 / 0.5$
	پس آزمون	$29.4 / 8.6 \pm 1.65 / 2.6$	$31.0 / 1.4 \pm 1.29 / 0.93$	$26.9 / 2.3 \pm 1.29 / 0.93$	$28.3 / 2.5 \pm 2.5 / 0.67$	$7.8 / 2.5 \pm 0.9 / 0.39$	$7.8 / 2.5 \pm 0.9 / 0.39$

\* مقادیر به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده‌اند.

پروتئین GLUT4 و سطح گلیکوژن عضله دوقلو در گروه‌های مختلف ارایه شده است. بر اساس یافته‌های موجود در جدول ۲، بین میانگین بیان پروتئین GLUT4 و سطح گلیکوژن عضله دوقلو در گروه‌های مختلف ایجاد اختلاف معنی‌داری مشاهده شد (مقادیر  $P < 0.05$ ). در جدول ۳ یافته‌های آزمون به ترتیب  $0.003$  و  $0.04$ . در جدول ۳ یافته‌های آزمون تعلیقی LSD در مورد مقایسه‌های جفتی بیان پروتئین GLUT4 و سطح گلیکوژن عضله دوقلو در گروه‌های مختلف ارایه شده است. بر اساس یافته‌های موجود در این جدول، ۶ هفته پس از القای دیابت، سطح پروتئین GLUT4 در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم به طور معنی‌داری پایین‌تر بود ( $P = 0.003$ ). همچنان، بیان پسته وحشی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی، به طور

لازم به ذکر است که بین وزن موش‌ها در گروه‌های مختلف در انتهای پژوهش تفاوت معنی‌داری مشاهده شد ( $P < 0.05$ ). در بررسی یافته‌های آزمون تعلیقی LSD، بین وزن موش‌ها در گروه کنترل سالم با هر یک از گروه‌های دیابتی تفاوت معنی‌دار بود ( $P < 0.05$ )، اما بین وزن موش‌ها در بین گروه‌های دیابتی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. بین سطح گلوکز خون در گروه‌های مورد مطالعه در ابتدا و انتهای مطالعه نیز تفاوت معنی‌داری مشاهده شد ( $P < 0.05$ ). در بررسی یافته‌های آزمون تعلیقی LSD، بین سطح گلوکز خون در گروه کنترل سالم با هر یک از گروه‌های دیابتی تفاوت معنی‌داری مشاهده شد ( $P < 0.05$ )، اما بین سطح گلوکز خون بین گروه‌های دیابتی تفاوت معنی‌داری به دست نیامد. در جدول ۲ نیز مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار، و همچنان یافته‌های آزمون آماری در خصوص اثر تمرین، مصرف عصاره، و تمرین همراه با مصرف عصاره بر بیان

عصاره قرار گرفتند نسبت به گروههایی که عصاره و تمرین هوازی را به طور جداگانه دریافت کردند، به طور معنی داری بالاتر بود (مقادیر P به ترتیب ۰/۰۰۹ و ۰/۰۲). همچنین، سطح گلیکوژن عضله دوقلو در گروه دیابتی شده تحت تمرین هوازی همراه با دریافت عصاره در مقایسه با گروه دریافتکننده عصاره، به طور معنی داری بالاتر بود (P=۰/۰۱).

معنی داری بالاتر بود (مقادیر P به ترتیب ۰/۰۰۱ و ۰/۰۲)، اما بیان پروتئین GLUT4 (مقادیر P به ترتیب ۰/۳۶ و ۰/۵۳) و سطح گلیکوژن (مقادیر P به ترتیب ۰/۱۲ و ۰/۶۷) عضله دوقلو در گروههای دیابتی شده تحت تمرین هوازی و دیابتی شده دریافتکننده عصاره پسته وحشی، در مقایسه با گروه کنترل دیابتی تغییر معنی داری نداشت. ذکر این نکته نیز ضروری است که بیان پروتئین GLUT4 عضله دوقلو در گروهی که به طور همزمان تحت تمرین هوازی و دریافت

**جدول ۲- مقایسه‌ی مقادیر و یافته‌های آزمون تحلیل واریانس یک طرفه در مورد اثر تمرین هوازی، مصرف عصاره و تمرین هوازی + مصرف عصاره بر سطح پروتئین انتقال دهنده گلوكز ۴ و سطح گلیکوژن عضله دوقلو**

گروهها	متغیر						
	کنترل سالم	کنترل دیابتی	دیابتی شده + تمرین	دیابتی شده + عصاره	تمرين هوازی + عصاره	تمرين هوازی	
P*	F*	F*	F*	F*	F*	F*	
پروتئین انتقال دهنده گلوكز ۴ (نانو گرم / میلی گرم پروتئین)	۰/۰۰۳ <sup>§</sup>	۴/۹۶	۰/۴۵±۰/۱۹	۰/۶۶±۰/۱۷	۰/۴۷±۰/۰۷	۰/۴۰±۰/۱۴	۰/۶۳±۰/۱۲
گلیکوژن (میلی گرم / گرم بافت)	۰/۰۴ <sup>§</sup>	۲/۸۳	۰/۳۹±۰/۰۳	۰/۴۳±۰/۰۳	۰/۴۲±۰/۰۳	۰/۴۰±۰/۰۱	۰/۴۲±۰/۰۲

\* مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند. <sup>†</sup> آماره‌ی آزمون، <sup>‡</sup> مقدار  $P < 0.05$  از نظر آماری معنی دار است، <sup>§</sup> وجود تفاوت معنی دار ( $P < 0.05$ ) بین گروههای مورد مطالعه

**جدول ۳- یافته‌های آزمون تعقیبی LSD در مورد مقایسه‌های جفتی بیان پروتئین انتقال دهنده گلوكز ۴ و سطح گلیکوژن عضله دوقلو در گروههای مختلف**

گروهها	بیان پروتئین انتقال دهنده گلوكز ۴					
مقدار	مقدار	مقدار	مقدار	مقدار	مقدار	مقدار
کنترل دیابتی با دیابتی شده تحت تمرین هوازی	۰/۱۲	۰/۳۶				
کنترل سالم با کنترل دیابتی	۰/۰۸	۰/۰۰۳*				
کنترل دیابتی با دیابتی شده دریافتکننده عصاره	۰/۶۷	۰/۵۳				
کنترل دیابتی با دیابتی شده تحت تمرین هوازی همراه دریافت عصاره	۰/۰۲*	۰/۰۰۱*				
دیابتی شده تحت تمرین هوازی با دیابتی شده تحت تمرین هوازی همراه دریافت عصاره	۰/۴۹	۰/۰۲*				
دیابتی شده دریافتکننده عصاره با دیابتی شده تحت تمرین هوازی همراه با دریافت عصاره	۰/۰۱*	۰/۰۰۹*				
دیابتی شده دریافتکننده عصاره با دیابتی شده تحت تمرین هوازی	۰/۰۶	۰/۷۶				

\* وجود تفاوت معنی دار ( $P < 0.05$ ) بین دو گروه مورد مطالعه

دیابتی شده تحت تمرین هوازی همراه دریافت عصاره پسته وحشی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی بالاتر بود (مقادیر P به ترتیب ۰/۰۰۱ و ۰/۰۲)، و نیز بین مقادیر این متغیرها در گروههای دیابتی تحت تمرین هوازی یا دریافتکننده

## بحث

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که بیان پروتئین GLUT4 و سطح گلیکوژن عضله دوقلوی موش‌های

بیان ژن و پروتئین GLUT4، بیش از آن که تحت تاثیر شدت ورزش تک و هله‌ای باشد، وابسته به میزان انرژی مصرفی می‌باشد.<sup>۲۵</sup>

در مطالعه‌ای که پارک و همکاران (۲۰۱۱)<sup>۲۳</sup> روی موش‌های صحرایی دیابتی انجام دادند، تمرین ورزشی سبب افزایش بیان پروتئین GLUT4 گردید، اما در بررسی حاضر ۶ هفته تمرین هوایی بیان پروتئین GLUT4 را در گروه دیابتی شده تحت تمرین هوایی در مقایسه با کنترل دیابتی افزایش نداد ( $P=0.36$ ). یکی از دلایل تفاوت در یافته‌های پژوهش حاضر با بررسی یاد شده را می‌توان به تفاوت در نوع عضله‌ی مورد بررسی نسبت داد. در پژوهش حاضر، بیان پروتئین GLUT4 در عضله‌ی دوقلو بررسی گردید، اما در پژوهش پارک، عضله‌ی نعلی مورد آزمایش قرار گرفت. از آن جا که در عضله‌ی 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،<sup>۲۵</sup> می‌توان اختلاف در یافته‌ها را با ظرفیت اکسیداتیو متفاوت این دو عضله با هم مرتبط دانست.

برداشت گلوكز توسط عضلات در دو زمان (هنگام فعالیت ورزشی و بعد از صرف غذا) اتفاق می‌افتد. در طول فعالیت ورزشی، افزایش انقباض‌ها، برداشت گلوكز خون را به منظور تکمیل فرایند گلیکوژنولیز درون سلولی افزایش می‌دهد، اما بعد از صرف غذا این برداشت وابسته به انسولین است و در راستای ذخیره‌سازی مجدد ذخایر گلیکوژن صورت می‌گیرد.<sup>۲۷</sup> در شرایط پس از صرف غذا انتقال گلوكز گام محدود‌کننده سرعت ذخیره‌ی گلیکوژن است و پروتئین GLUT4 ایزوفرم غالب برای حمل گلوكز در عضلات اسکلتی می‌باشد. پدیده بیش جبرانی گلیکوژن به افزایش بیان پروتئین GLUT4 از استخراج داخل سلولی به غشا پلاسمایی وابسته است.<sup>۵</sup> در پژوهش چیو<sup>iii</sup> و همکاران (۲۰۰۴)<sup>۲۸</sup> و چیبالین<sup>iv</sup> و همکاران (۲۰۰۰)،<sup>۲۹</sup> همراه با افزایش بیان پروتئین GLUT4 سطح گلیکوژن عضلات هم افزایش داشت، ولی در پژوهش حاضر ۶ هفته تمرین هوایی، سطح گلیکوژن را در گروه دیابتی شده تحت تمرین هوایی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی افزایش نداد ( $P=0.12$ ). به نظر می‌رسد علت

عصاره‌ی پسته وحشی به تنها یی با گروه کنترل دیابتی، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

یکی از روش‌های القای دیابت در جوندگان، استفاده از تزریق درون صفاقی STZ می‌باشد.<sup>۹</sup> دیابت ناشی از تزریق STZ، منجر به فقدان سلول‌های بتای پانکراس و کاهش ترشح انسولین،<sup>۲</sup> کاهش بیان ژن و پروتئین GLUT4 می‌گردد.<sup>۱۰</sup> یافته‌های پژوهش پارک<sup>۱</sup> و همکاران (۲۰۱۱) نشان داد القای دیابت، سطح پروتئین GLUT4 را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد،<sup>۲۳</sup> که این یافته در بررسی حاضر نیز به دست آمد. جالب توجه است که تغییرات وابسته به STZ در بیان ژن GLUT4 در عضلات اسکلتی دیرتر از بافت چربی رخ می‌دهد.<sup>۱۱</sup> کاهش بیان ژن و پروتئین GLUT4 در حالت پاتوفیزیولوژی منجر به کاهش پاک سازی گلوكز از جریان خون می‌گردد.<sup>۱۱</sup>

پروتئین GLUT4 یک واسطه‌ی مهم و عملده برای برداشت گلوكز از گردش خون می‌باشد که در عضلات اسکلتی و بافت چربی بیان می‌شود.<sup>۲۳</sup> شواهد نشان داده‌اند مقدار کل پروتئین GLUT4 و میزان جابجایی این پروتئین به غشا تار عضلانی، تعیین‌کننده میزان جذب گلوكز در عضلات در پاسخ به انسولین است. در حال حاضر به طور گسترده‌ای پذیرفته شده که این مولکول پروتئینی، نقشی کلیدی در حساسیت به انسولین و تحمل گلوكز کل بدن ایفا می‌نماید.<sup>۲۴</sup>

در عضله‌ی اسکلتی جوندگان، تفاوت‌های کاملاً مشخصی در بیان پروتئین GLUT4 بین انواع تار عضلات اسکلتی وجود دارد، به طوری‌که بیان پروتئین GLUT4 در تارهای نوع یک (اکسیداتیو) در مقایسه با تار نوع دو (گلیکولیتیک) بیشتر است. گمان می‌رود این تفاوت در بیان پروتئین GLUT4، منعکس‌کننده تفاوت در ظرفیت اکسیداتیو و الگوی فعالیت الیاف مربوطه باشد.<sup>۲۵</sup> به دنبال ورزش، بیان پروتئین GLUT4 عضله‌ی اسکلتی انسان افزایش می‌یابد و این اتفاق تحت تاثیر انسداد گیرنده‌های آدرنرژیکی قرار نمی‌گیرد.<sup>۲۵,۲۶</sup> به عبارتی، فعالیت ورزشی با شدت بالا، با فعل کردن هر دو مسیر پیامدهی وابسته به کلسیم و مسیر پروتئین کیناز فعل شده با AMP<sup>ii</sup> (AMPK)، بیان پروتئین GLUT4 را در عضله‌ی اسکلتی به میزان بیشتری نسبت به ورزش با شدت پایین، افزایش می‌دهد. به هر حال، افزایش

iii- Chiu

iv - Chibalin

i- Park

ii- AMP-Activated Protein Kinase

پژوهش‌گران افزایش جابجایی این پروتئین از استخراج داخل سلولی به غشا پلاسمایی را نیز وابسته به فسفوریلاسیون AMPK می‌دانند.<sup>۶۹</sup> پژوهش‌هایی که اثر فلاونوئیدها را روی بیان پروتئین GLUT4 بررسی کرده‌اند، اندک می‌باشد. بر اساس برخی بررسی‌های انجام شده<sup>۷۰,۷۱</sup> هر چند فلاونوئیدهای مختلف بیان پروتئین GLUT4 موش‌های دیابتی شده با STZ را افزایش داد، اما این بررسی‌ها روی بافت چربی یا کبد انجام شده است. به تازگی، اگوچی<sup>vi</sup> و همکاران (۲۰۱۳)، اثر فلاونوئیدها (عصاره‌ی پلی‌فنولی چای سیاه) به همراه تمرین ورزشی را بر بیان پروتئین GLUT4 عضله‌ی کف پایی موش‌های سالم بررسی نمودند. در این پژوهش، تمرین ورزشی باعث افزایش کم (نه قابل توجه) GLUT4 پروتئین شد، اما فلاونوئید بر بیان پروتئین GLUT4 عضلات بی‌اثر بود. علاوه بر این پژوهش آن‌ها مصرف فلاونوئید به همراه تمرین هوایی، فسفوریلاسیون AMPK و بیان ژن GLUT4 را افزایش داد. پژوهش‌گران در بررسی یاد شده بر این باور بودند که یکی از دلایل احتمالی که سبب گردیده تا برخلاف افزایش قابل ملاحظه mRNA، پروتئین مربوطه به موازات آن افزایش نیاید؛ تسریع گذاشت و برداشت (شتاب گرفتن ساخت و تجزیه) پروتئین GLUT4 توسط عصاره‌ی پلی‌فنولی چای سیاه باشد.<sup>۱</sup>

یافته‌های بررسی حاضر و مطالعه‌ی اگوچی در مورد عدم تاثیر فلاونوئیدها بر بیان پروتئین GLUT4 عضله دوقلو و نعلی، با نتایج تاثیر فلاونوئیدها بر بیان پروتئین GLUT4 بافت چربی<sup>۷۰,۷۱</sup> متفاوت می‌باشد. شاید بتوان دلیل این تفاوت در یافته‌ها را به خاطر همسان نبودن بافت مورد بررسی توضیح داد. ممکن است سازوکارهای ناشناخته‌ای در بافت چربی و یا عضله باعث این تفاوت شده باشد. به دلیل این‌که فلاونوئیدها بر فعالیت AMPK اثر دارند<sup>۷۲</sup> و AMPK در بیان پروتئین GLUT4 موثر است،<sup>۷۳</sup> می‌توان بیان نمود به احتمال زیاد اثر فلاونوئیدها بر بیان پروتئین GLUT4، از راه AMPK می‌باشد. در بیماری دیابت AMPK آسیب می‌بیند،<sup>۷۴</sup> بنابراین ممکن است در بررسی حاضر و مطالعه‌ی اگوچی، مصرف فلاونوئیدها نتوانسته از راه تاثیر بر AMPK، بر بیان پروتئین GLUT4 اثر بگذارد و باعث افزایش این پروتئین شود.

ناهمسویی در یافته‌های پژوهش حاضر با بررسی یاد شده در این است که به دلیل این که افزایش سطح گلیکوژن عضلات به افزایش بیان پروتئین GLUT4 ناشی از تمرین وابسته است<sup>۵۶</sup> و در پژوهش حاضر، در گروه دیابتی شده تحت تمرین هوایی، بیان پروتئین GLUT4 افزایش معنی‌دار نداشت، بنابراین طبیعی به نظر می‌رسد که سطح گلیکوژن عضله‌ی دوقلو هم افزایش نیاید.

در پژوهش حاضر، ۶ هفته مصرف عصاره‌ی بنه بر بیان پروتئین GLUT4 و سطح گلیکوژن عضله دوقلو اثر نداشت. به تازگی پلی‌فنول‌ها به دلیل اثرات ضد افزایش قند خون، اینمنی و نداشتن عوارض جانبی، بسیار مورد توجه قرار گرفتند.<sup>۷</sup> بهادریان و همکاران (۲۰۱۳) آثار سودمند پلی‌فنول‌ها در مدیریت قند خون را از راه بهبود عملکرد سلول‌های بتای لوزالمعده، بهبود جذب گلوكز در سلول‌های عضلانی و چربی، تنظیم سوخت و ساز کربوهیدرات و کاهش هضم و جذب روده‌ای کربوهیدرات رژیم غذایی عنوان کردند.<sup>۷</sup> از اعمال فلاونوئیدها، اثر روی انتقال گلوكز، عملکرد گیرنده انسولین و فعال‌سازی گیرنده‌ی فعال پراکسی زوم می‌باشد که همگی نقش مهمی در دیابت دارند.<sup>۸</sup> فلاونوئیدها از قدیم به عنوان داروی درمان دیابت استفاده می‌شوند، بنابراین بررسی روی اثر فلاونوئیدها بر جذب گلوكز خون، توسط برخی پژوهش‌گران صورت گرفته است. زیگمونت و همکاران (۲۰۱۰)، اثرات مستقیم نارنجین گریب فroot را روی جذب گلوكز عضلات اسکلتی و سازوکارهای درگیر بررسی کردند و مشخص گردید که نارنجین، جذب گلوكز را به وسیله‌ی شیوه‌ای وابسته به AMPK در سلول‌های عضلات اسکلتی افزایش می‌دهد.<sup>۹</sup> همچنین، پژوهش‌گران دیگری دریافتند که برخی ترکیبات پلی‌فنولی مانند کوئرستین،<sup>ii</sup> رسوراتول<sup>iii</sup> و EGCg<sup>iv</sup>، جذب گلوكز خون وابسته به انسولین - در سلول‌های عضلانی و بافت چربی به وسیله انتقال پروتئین GLUT4 به غشا پلاسمایی - را بیشتر از راه اثر بر AMPK، بهبود می‌بخشد.<sup>۷</sup> قابل توجه است که AMPK و پروتئین کینازهای وابسته به کالمودولین / کلسیم<sup>v</sup> (Camk II)، کینازهای کلیدی پیامده‌ی هستند که به نظر می‌رسند برای تنظیم بیان پروتئین GLUT4 نقش دارند.<sup>۷۵</sup>

i - Zygmont

ii- Quercetin,

iii - Resveratrol

iv - Epigallocatechin Gallate

v - Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinases

پروتئین GLUT4 و گلیکوژن عضله اثر معنی‌داری نداشته‌اند، به نظر می‌رسد تمرین و مصرف عصاره‌ی پسته وحشی به تنهایی نتوانسته بر آسیب احتمالی ناشی از دیابت بر AMPK، غلبه نماید و سبب افزایش بیان پروتئین GLUT4 گردد. در مجموع با توجه به یافته‌های بررسی حاضر مبنی بر تاثیر مثبت تمرین هوایی به همراه مصرف عصاره‌ی پسته‌ی وحشی بر بیان پروتئین GLUT4 و سطح گلیکوژن عضله اسکلتی موش‌های صحرایی دیابتی، پیشنهاد می‌گردد یافته‌های بررسی حاضر در مطالعات کارآزمایی بالینی مورد استفاده قرار گیرد و در صورت کسب نتایج مثبت و مفید در مطالعات کارآزمایی بالینی، به عنوان یک شیوه‌ی مکمل در برنامه‌ی درمانی افراد دیابتی گنجانده شود. هر چند لازم است تا با مطالعات بیوشیمی و فارماکولوژی بسیار، این اثرات مورد تایید قرار گیرند.

## References

1. Salehi I, Mohammadi M, Farajnia S, Ghadiri Soufi F, Badalzadeh R, Vatankhah AM. Effect of regular swimming on oxidative stress and atherogenic index in blood of diabetic male rats. *Sci J Hamdan Uni Med Sci* 2007; 14: 29-35. [Farsi]
2. Augustin R. The protein family of glucose transport facilitators: It's not only about glucose after all. *IUBMB Life* 2010; 62: 315-33.
3. Kiraly MA, Bates HE, Yue JT, Goche-Montes D, Fediuc S, Park E, et al. Attenuation of type 2 diabetes mellitus in the male Zucker diabetic fatty rat: the effects of stress and non-volitional exercise. *Metabolism* 2007; 56: 732-44.
4. Hawley JA, Lessard SJ. Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiol (Oxf)* 2008; 192: 127-35.
5. Chou CH, Tsai YL, Hou CW, Lee HH, Chang WH, Lin TW, et al. Glycogen overload by postexercise insulin administration abolished the exercise-induced increase in GLUT4 protein. *J Biomed Sci* 2005; 12: 991-8.
6. Tsai YL, Hou CW, Liao YH, Chen CY, Lin FC, Lee WC, et al. Exercise training exacerbates tourniquet ischemia-induced decreases in GLUT4 expression and muscle atrophy in rats. *Life Sci* 2006; 78: 2953-9.
7. Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F. Dietary polyphenols as potential nutraceuticals in management of diabetes: a review. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*; 2013; 12: 43. [Farsi]
8. Jung UJ, Lee MK, Park YB, Kang MA, Choi MS. Effect of citrus flavonoids on lipid metabolism and glucose-regulating enzyme mRNA levels in type-2 diabetic mice. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 1134-45.
9. Li W, Dai RJ, Yu YH, Li L, Wu CM, Luan WW, et al. Antihyperglycemic effect of Cephalotaxus sinensis leaves and GLUT-4 translocation facilitating activity of its flavonoid constituents. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 1123-9.
10. Zygmunt K, Faubert B, MacNeil J, Tsiani E. Naringenin, a citrus flavonoid, increases muscle cell glucose uptake via AMPK. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 398: 178-83.
11. Eguchi T, Kumagai C, Fujihara T, Takemasa T, Ozawa T, Numata O. Black tea high-molecular-weight polyphenol stimulates exercise training-induced improvement of endurance capacity in mouse via the link between AMPK and GLUT4. *PLoS One* 2013; 8: e69480.
12. Saber-Tehrani M, Givianrad MH, Azar- Aberoomand P, Waqif-Husain S, Jafari-Mohammadi SA. Chemical composition of iran's pistacia atlantica cold-pressed oil. *Journal of Chemistry* 2012; 2013: 1-6.
13. Chung MJ, Cho SY, Haque Bhuiyan MJ, Kim KH, Lee SJ. Anti diabetic effects of lemon balm (*Melissa officinalis*) essential oil on glucose- and lipid-regulating enzymes in type 2 diabetic mice. *B J Nutr* 2010; 104: 180-8.
14. Ding X, Guo L, Zhang Y, Fan S, Gu M, Lu Y, et al. Extracts of pomelo peels prevent high-fat diet-induced metabolic disorders in C57BL/6 mice through activating the PPAR $\alpha$  and GLUT4 pathway. *PLoS One* 2013; 8: e77915.
15. Kraniou G, Cameron-Smith C, Hargreaves M. Effect of short-term training on GLUT4 mRNA and protein expression in human skeletal muscle. *Exp physiol* 2004; 89: 559-63.
16. Samarghandian S, Borji A, Delkhosh MB, Samini F. Safranal treatment improves hyperglycemia, hyperlipidemia and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Pharm Pharm Sci* 2013; 16: 352-62.
17. Laghari AQ, Memon S, Nelofar A, Laghari AH. Extraction, identification and antioxidative properties of the flavonoid-rich fractions from leaves and flowers of cassia angustifolia. *AJAC* 2011; 2: 871-8.
18. Falah S, Kordi MR, Ahmadizadeh S, Ravasi AA, Hedayati M. Effect of 8 weeks of endurance training on rest levels and response of visfatin and insulin resistance index to acute endurance exercise in diabetic rats. *Sport*

در پژوهش حاضر، بیان پروتئین GLUT4 و سطح گلیکوژن عضله‌ی دوقلوی موش‌های گروه دیابتی شده تحت تمرین هوایی همراه دریافت عصاره‌ی پسته وحشی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی بالاتر بود (مقادیر P به ترتیب ۰/۰۰۱ و ۰/۰۲). از آنجا که بر اساس یافته‌های برخی بررسی‌ها، هم فعالیت‌های ورزشی<sup>۱۱,۱۲</sup> و هم مصرف فلافونوئیدها<sup>۷,۱۰</sup> می‌تواند بر فعالیت AMPK موثر باشد و AMPK نیز در بیان پروتئین GLUT4 موثر است،<sup>۱۳</sup> می‌توان نتیجه گرفت در اثر اعمال هم‌زمان تمرین هوایی و مصرف عصاره‌ی پسته وحشی، افزایش بیشتری در فعالیت AMPK ایجاد شده، بنابراین سبب تحریک بیشتر بیان پروتئین GLUT4 در این گروه گردیده و در نتیجه‌ی افزایش بیان پروتئین GLUT4. سطح گلیکوژن عضله هم افزایش یافته است. با توجه به این که در بررسی حاضر، عصاره‌ی پسته وحشی و تمرین هوایی به صورت جداگانه بر بیان

- Physiology and Management Investigations 2012; 8: 83-93. [Farsi]
19. Rodrigues B, Figueroa DM, Mostarda CT, Heeren MV, Irigoyen MC, De Angelis K. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6: 125-31.
20. Pinent M, Castell A, Baiges I, Montagut G, Arola L, and Ardevol A. Bioactivity of flavonoids on insulin-secreting cells. *Compr Rev Food Sci F* 2008; 7: 299-308.
21. Liang Y, Sheng S, Fang P, Ma Y, Li J, Shi Q, et al. Exercise-induced galanin release facilitated GLUT4 translocation in adipocytes of type 2 diabetic rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2011; 100: 554-9.
22. Park ST, Kim K, Yoon JH, Lee S. Effect of exercise on GLUT4 expression of skeletal muscle in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Exerc Physiol* 2011; 14: 113-22.
23. Huang S, Czech MP. The GLUT4 glucose transporter. *Cell Metab* 2007; 5: 237-52.
24. Hou CW, Chou SW, Ho HY, Lee WH, Lin CH, Kuo CH. Interactive effect of exercise training and growth hormone administration on glucose tolerance and muscle GLUT4 protein expression in rats. *J Biomed Sci* 2003; 10: 689-96.
25. Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev* 2013; 93: 993-1017.
26. Greiwe JS, Holloszy JO, Semenkovich CF. Exercise induces lipoprotein lipase and GLUT-4 protein in muscle independent of adrenergic-receptor signalling. *J Appl Physiol* (1985) 2000; 89: 176-81.
27. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 147-67.
28. Chiu LL, Chou SW, Cho YM, Ho HY, Ivy JL, Hunt D, et al. Effect of prolonged intermittent hypoxia and exercise training on glucose tolerance and muscle GLUT4 protein expression in rats. *J Biomed Sci* 2004; 11: 838-46.
29. Chibalin AV, Yu M, Ryder JW, Song XM, Galuska D, Krook A, et al. Exercise-induced changes in expression and activity of proteins involved in insulin signal transduction in skeletal muscle: differential effects on insulin-receptor substrates 1 and 2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 38-43.
30. Teixeira-Lemos E, Nunes S, Teixeira F, Reis F. Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 12.

**Original Article**

# **Combined Effect of Aerobic Training and Pistacia Atlantica Extract on GLUT-4 Protein Expression and Muscle Glycogen in Diabetic Rats**

Zarekar M<sup>1</sup>, Saghebjoo M<sup>1</sup>, Foadodini M<sup>2</sup>, Hedayati M<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Physical Education, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Birjand

<sup>2</sup>Atherosclerosis and Coronary Heart Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, <sup>3</sup>Cellular and Molecular Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: m\_saghebjoo@birjand.ac.ir

Received: 27/04/2014 Accepted: 02/08/2014

**Abstract**

**Introduction:** The effects of exercise training on GLUT4 protein expression have been examined in several studies whereas those of aerobic training along with the use of plant extracts on muscle GLUT4 protein expression are unknown. The aim of the present study was to investigate the effects of aerobic training and Pistacia atlantica extract on GLUT4 protein expression and glycogen level in the gastrocnemius muscle of diabetic rats. **Materials and Methods:** Forty-male Wistar rats were randomly divided into five groups: Healthy control, diabetic control, diabetic+aerobic training, diabetic+extract and diabetic+aerobic training+extract. The program included six weeks of aerobic training on the treadmill. Forty eight hours after last session of training and consumption the extract, the rats were anesthetized and gastrocnemius muscle was isolated for measurement of glycogen levels and GLUT4 protein expression. Data was analyzed by using one-way ANOVA test ( $P<0.05$ ). **Results:** GLUT4 protein expression and glycogen levels in gastrocnemius muscle in diabetic+aerobic training+extract group were significantly higher than in the diabetic control group ( $P$  values 0.001, 0.02 respectively), whereas these variables in the aerobic training and the Pistacia atlantica extract perse groups did not change compared to the diabetic control group. **Conclusions:** It seems that Pistacia atlantica extract along with specific exercises, compared to utilization of each of strategies perse, are more effective in increasing glucose transporter proteins and possibly improving insulin function.

**Keywords:** Aerobic training, Pistacia atlantica extract, GLUT4 protein, Muscle glycogen, Diabetic rat