

The effect of 12-week HIIT on GLUT4 expression in gastrocnemius muscle in diabetic rats

Haniyeh Eghbali¹, Fatemeh Ghafari¹, Moslem Sharifi², Iman Ghanbari^{2*1}

1.M.Sc., Department of Physical Education and Sports Sciences, Islamic Azad University, Qaemshahar Branch, Qaemshahar, Iran

2. Assistant Professor, Department of Physical Education and Sports Sciences, Bab.c, Islamic Azad University, Babol, Iran

Received: 17 May 2025, Accepted: 19 July 2025, Published: 21 December 2025

Abstract

Objective: This study aimed to determine the effect of high intensity interval training (HIIT) on GLUT4 gene expression in Gastrocnemius muscle, glucose and insulin resistance in type 2 diabetes rats.

Methods: The statistical population consisted of all male Wistar rats of the pastor institute of Iran, among which 14 were male 10 weeks old weighing 220 ± 20 g. Type 2 diabetes induced by Intraperitoneal injection of nicotinamide + STZ. Then rats divided randomly into interval (5 times/week/6-week, n=7) and control (n=7) groups. Fasting glucose, serum insulin, insulin resistance and GLUT4 gene expression in Gastrocnemius muscle of both groups were measured after lasted exercise and compared between 2 groups by independent T test.

Results: HIIT decreased fasting glucose and increased GLUT4 gene expression compared with control subjects. Compared to control group, insulin resistance expression did not significant change.

Conclusion: HIIT training independent of insulin resistance affects glucose levels in type 2 diabetic rats by increasing GLUT4 expression in skeletal muscle. However, further studies are suggested to identify other mechanisms responsible for glucose homeostasis.

Key words: Type 2 diabetes, HIIT training, GLUT4 gene expression, Skeletal muscle, Insulin resistance

¹. Corresponding author

Iman Ghanbari

Address: Department of Physical Education and Sports Sciences, Bab.C, Islamic Azad University, Babol, Iran

Tel: 09112214266

Email: imanghanbari2007@gmail.com

اثر ۱۲ هفته تمرین HIIT بر بیان GLUT4 و مقاومت به انسولین در عضله دوقلوی رت های دیابتی

هانیه اقبالی^۱، فاطمه غفاری^۱، مسلم شریفی^۲، ایمان قنبری^{۱*}

۱. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، واحد قائمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائمشهر، ایران

۲. استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بابل، دانشگاه آزاد اسلامی، بابل، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۲/۲۷، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۴/۲۸، تاریخ چاپ: ۱۴۰۴/۰۹/۳۰

چکیده

هدف: این مطالعه با هدف تعیین اثر ۱۲ هفته تمرین HIIT بر بیان ژن GLUT4 در عضله دوقلو، گلوکز و مقاومت انسولین در رت های دیابتی نوع ۲ انجام گرفت.

روش کار: جامعه آماری را همه رت های نر ویستار انستیتو پاستور ایران تشکیل می دهند که از بین آنها ۱۴ رت ۱۰ هفته ای در دامنه وزن 220 ± 20 گرم انتخاب شدند و توسط تزریق درون صفاقی نیکوتین آمید + STZ دیابتی نوع ۲ شدند. سپس به شیوه تصادفی به گروه های HIIT (۱۲ هفته، ۵ جلسه در هفته، $n = 7$) و کنترل ($n = 7$) تقسیم شدند. سطوح ناشتایی گلوکز، انسولین، مقاومت انسولین و بیان ژن GLUT4 در عضله دوقلو دو گروه بعد از آخرین جلسه تمرینی اندازه گیری و توسط آزمون تی مستقل بین دو گروه مقایسه شدند.

نتایج: تمرین HIIT به کاهش معنی دار گلوکز ناشتا و افزایش بیان GLUT4 در عضله دوقلو در مقایسه با گروه کنترل منجر شد. در مقایسه با گروه کنترل، شاخص مقاومت انسولین تغییر معنی داری پیدا نکرد.

نتیجه گیری: اجرای تمرینات HIIT مستقل از مقاومت انسولین، سطوح گلوکز رت های دیابتی نوع ۲ را بواسطه افزایش بیان GLUT4 در عضلات اسکلتی متاثر می کند. با این وجود، اجرای مطالعات بیشتر با هدف شناخت دیگر مکانیسم های عهده دار هموستاز گلوکز پیشنهاد می شود.

کلید واژه ها: دیابت نوع ۲، تمرین HIIT، بیان ژن GLUT4، عضله اسکلتی، مقاومت انسولین

^۱. نویسنده مسوول

ایمان قنبری

نشانی: گروه تربیت بدنی، واحد بابل، دانشگاه آزاد اسلامی، بابل، ایران

تلفن: ۰۹۱۱۲۲۱۴۲۰۶

ایمیل: imanghanbari2007@gmail.com

مقدمه

دیابت نوع ۲ از جمله بیماری های اپیدمیک است که حدودا ۵ تا ۸ درصد افراد بزرگسال در دنیای کنونی را متأثر نموده است (۱). شیوع دیابت نوع ۲ اغلب در پاسخ به افزایش مقاومت انسولین ایجاد می گردد. از این رو، مقاومت انسولین مهمترین پیش زمینه های بروز دیابت نوع ۲ بویژه در سنین بزرگسال گزارش شده اند (۲). از طرفی، افزایش مقاومت انسولین در افراد دیابتی به نوعی با کاهش تعداد ناقل های گلوکز بویژه ناقل گلوکز ۴ در دیابتی های نوع ۲ همراه است (۳). GLUT4 بیشتر در بافت حساس به انسولین همانند عضلات اسکلتی و قلبی و بافت چربی سفید و قهوه ای بیان می شود (۴). آمار و ارقام در دو دهه اخیر به شدت از رشد روز افزون دیابت بویژه دیابت نوع ۲ حکایت دارد. شواهد اپیدمیولوژیکی همچنین به کاهش سن شیوع دیابت از دوران بزرگسالی به جوانی، نوجوانی و کودکی در هر دو کشورهای پیشرفته یا در حال توسعه اشاره دارند. مهمتر از همه اینکه عوارض یا ناهنجاری های ناشی از دیابت نوع ۲ به افزایش قند خون و هایپرگلیسمی محدود نمی شود بلکه دیگر بیماری های متابولیکی و مزمن نظیر بیماری های کبدی، کلیوی، تنفسی، فشارخون، قلبی-عروقی و انواع سرطان ریشه در دیابت نوع دارد (۵). مطالعات دو دهه اخیر آشکار نموده اند که جدا از سایر عوامل، دیابت نوع ۲ به شدت ریشه در عوامل رونویسی و مولفه های ژنتیکی موثر در عملکرد انسولین در بافت های هدف نظیر بافت عضلانی و چربی دارد. بطوریکه تغییر یا اختلال در سطوح پروتئین بافتی یا بیان برخی مولفه های ژنتیکی که مستقیما مسیرهای سیگنالینگ انسولین را در سطوح بافتی متأثر می کنند یا به طور غیرمستقیم انتقال غشایی را متأثر می کنند میل به دیابت نوع ۲ را در افراد مستعد رقم می زنند یا افزایش شدت بیماری را بدنبال دارند در این میان، نقش برخی مولفه های ژنتیکی نظیر FTO, FOXO1, PPAR γ و همچنین GLUT4 گلوکز اخیرا مطرح می باشد (۵). اعتقاد بر این است که افزایش ذخایر گلیکوژن عضله پس از تمرین، به علت افزایش بیان GLUT4 (۶،۷) و افزایش جابجایی پروتئین GLUT4 از داخل سلول به سطح پلاسما می باشد (۸). بر پایه نقش موثر فعالیت ورزشی بر میزان عملکرد انسولین و مسیرهای رونویسی GLUT4 به عنوان ناقل اصلی گلوکز در عضلات اسکلتی، اجرای مطالعه با هدف تاثیر تمرینات ورزشی بر سطوح پروتئین یا بیان GLUT4 بویژه در جمعیت های دیابتی حائز اهمیت است. در یک مطالعه، ۸ هفته تمرین هوازی با افزایش GLUT4 و کاهش انسولین سرم همراه با کاهش قابل توجه گلوکز در در پسران دارای اضافه وزن همراه بود (۹). از طرفی، در مطالعه گالاگر و همکاران (۲۰۱۳)، ورزش مقاومتی حاد به افزایش بیان GLUT4 در تارهای عضلانی آزمودنی های سالم منجر شد (۱۰). با این وجود، اثر تمرینات تناوبی شدید بر بیان GLUT4 در عضله دوقلوی رت های دیابتی نوع ۲ کمتر مطالعه شده است. از این رو، مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر یک دوره تمرینات تناوبی ۱۲ هفته بر بیان GLUT4 در عضله دوقلو، مقاومت انسولین و سطوح گلوکز رت های دیابتی نوع ۲ انجام می گیرد.

روش کار

این مطالعه در دسته پژوهش های نیمه تجربی و از نوع بنیادی است. جامعه آماری مطالعه حاضر را رت های نر ویستار انستیتو پاستور تهران تشکیل می دهند. نمونه آماری عبارتند از ۱۴ سر رت نر ویستار ۱۰ هفته ای در دامنه وزنی 220 ± 20 گرم که از جامعه آماری انتخاب و در ادامه به شیوه تصادفی در ۲ گروه دیابتی نوع ۲ (گروه تمرین HIIT، گروه کنترل) تقسیم شدند. کلیه رت های مورد مطالعه در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی ۶ عصر و شروع خاموشی ۶ صبح) با دمای (22 ± 3) سانتی گراد، و رطوبتی در دامنه ۳۰ تا ۶۰ نگهداری شدند رت ها در قفس هایی از جنس پلکسی گلاس با درب توری و به ابعاد ۲۵ در ۲۷ در ۴۳ سانتی متر به گونه ای نگهداری شدند که آزادانه به آب و غذای استاندارد دسترسی داشتند. پس از تفکیک رت

ها به گروه های دیابتی نوع ۲ کنترل و تمرین تناوبی، همه رت ها برای مدت ۲ هفته در آزمایشگاه حیوانات با هدف آشنایی با محیط نگهداری شدند. دیابت نوع ۲ به شیوه تزریق درون صفاقی نیکوتین آمید و STZ در گروه های دیابتی نوع ۲ کنترل و تمرین تناوبی القاء شد. بطوریکه پس از یک شب ناشتایی (۱۲ ساعت)، جهت القای دیابت نوع ۲ از تزریق نیکوتین آمید و استرپتوزوتوسین استفاده شد. ابتدا محلول نیکوتین آمید با دوز ۱۱۰ میلی گرم بر هر کیلوگرم وزن موش، به صورت صفاقی تزریق شده، پس از ۱۵ دقیقه محلول تازه تهیه شده STZ در بافر سیترات با $\text{pH}=4/5$ نیز به صورت داخل صفاقی با دوز ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم تزریق شد. گروه کنترل فقط بافر سیترات با همان حجم دریافت نمودند. یک هفته پس از القای دیابت، گلوکز خون ناشتا اندازه گیری و قند خون بین ۱۵۰ تا ۴۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای موش ها به دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد (۱۱).

جدول ۱: پروتکل تمرینات HIIT بر حسب سرعت و زمان در ۱۰ هفته در رت های صحرایی گروه تمرینی HIIT

جلسات تمرین (هفته)	مرحله فعالیت (شیب صفر)		مرحله استراحت (شیب صفر)	
	سرعت (m/min)	زمان (s)	سرعت (m/min)	زمان (s)
اول	۱۶	۶۰	۱۰	۱۲۰
دوم و سوم	۲۰	۶۰	۱۰	۱۲۰
چهارم و پنجم	۲۵	۶۰	۱۲	۱۲۰
ششم و هفتم	۳۰	۶۰	۱۲	۱۲۰
هشتم و نهم	۳۳	۶۰	۱۴	۱۲۰
دهم تا دوازدهم	۳۶	۶۰	۱۴	۱۲۰

گروه تمرین HIIT، به مدت ۱۲ هفته به تعداد ۵ جلسه ۳۰ دقیقه ای در هفته، در قالب دویدن روی تردمیل با تکرارهای یک دقیقه ای و استراحت فعال ۲ دقیقه ای بین هر تکرار، شرکت نمودند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا)، رت های مورد مطالعه در هر گروه بواسطه تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین ۱۰ درصد و با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم و زایلوزین ۲ درصد و با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم بیهوش شدند. سپس قفسه سینه حیوان شکافته شده و برای اطمینان از کمترین آزار حیوان، نمونه خون بطور مستقیم از قلب حیوان گرفته شد. در ادامه عضله دوقلو رت ها نمونه برداری شده و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب های ۱/۸ حاوی مایع RNA later^{TM1} با نسبت ۲۰ درصد غوطه ور گردید و جهت انجام آزمایش های ژنتیک به آزمایشگاه انتقال داده شد. پس از اطمینان از بیهوشی، قفسه سینه حیوان توسط تیغ جراحی شکافته و نمونه های خون به طور مستقیم از قلب حیوان گرفته شد. نمونه های خونی در سانتریفیوژ با $1000 \times g$ به مدت ۲۰ دقیقه برای جداسازی سرم قرار گرفته و جهت اندازه گیری گلوکز و انسولین سرم در دمای منفی ۸۰ درجه نگهداری شد. انسولین سرم به روش الیزا و مطابق با استانداردهای کیت تجاری (Demeditec Diagnostic insulin ELIZA) ساخت کشور آلمان اندازه گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمون و برون آزمون انسولین به ترتیب ۲/۶ و ۲/۸۸ درصد و حساسیت اندازه گیری ۱/۷۶ می باشد. غلظت گلوکز به روش آنزیمی رنگ سنجی با فن آوری گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز شرکت پارس آزمون-تهران اندازه گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمون و برون آزمون گلوکز به ترتیب ۱/۷۴ و ۱/۱۹ درصد و حساسیت اندازه گیری

¹ . RNA Stabilization reagent 50 mL

۵ میلی گرم بر دسی لیتر است. انسولین سرم به روش الیزا و مطابق با استانداردهای کیت تجاری (Demeditec Diagnostic insulin ELIZA) ساخت کشور آلمان اندازه گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمون و برون آزمون انسولین به ترتیب ۲/۶ و ۲/۸۸ درصد و حساسیت اندازه گیری ۱/۷۶ می باشد. از انسولین و گلوکز ناشتا برای اندازه گیری مقاومت انسولین طبق فرمول زیر استفاده گردید (۱۲).

$$\text{HOMA-R} = \frac{\text{Fasting Insulin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Fasting Glucose (mmol/l)}}{22.5}$$

مراحل اندازه گیری های بیان ژن:

طراحی، آماده سازی پرایمر جهت پروسه Real Time PCR

پرایمر Reverse در کیت وجود دارد. اما پرایمر Forward باید طراحی شود. در واقع پرایمر Forward همان توالی بالغ میکرو RNA است، لیکن باید از لحاظ دمای ذوب (Tm) بررسی گردد بطوریکه در صورت هماهنگ نبودن دمای ذوب آن با پرایمر Reverse، تغییراتی در ساختار آن داده شود. پس از طراحی پرایمر توسط متخصص ژنتیک، سفارش ساخت آن به شرکت پیشگام داده شد و متعاقب یک هفته آماده سازی شد. ضمن اینکه از ژن RNA-polymerz2 سلولی به عنوان ژن کنترل استفاده شد. جدول شماره ۲ الگوی پرایمرها را نمایش می دهد.

جدول ۲: الگوی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

Genes	Primer sequence	Product size	T m	Gene Bank
GLUT4	For: CTTGGCTCCCTTCAGTTTGG Rev: CCTTTCTCTTCCCACCACCTG	159 bp	60	NM_001191052.1
RNA PolymraseII	For: ACTTTGATGACGTGGAGGAGGAC Rev: GTTGGCCTGCGGTCGTTC	164 bp	60	XM_008759265.1

استخراج RNA

RNA توسط کیت Rneasy protect mini kit (QIAGEN) از عضله دوقلو مطابق با دستورالعمل شرکت استخراج می شود. بطوریکه ۲۰ میلی گرم از بافت را با استفاده از اسکالپر خرد نموده و وارد میکروتیوپ می کنیم و سپس RNA با استفاده از کیت RNeasy Protect مطابق با دستورالعمل شرکت سازنده آلمانی استخراج می شود.

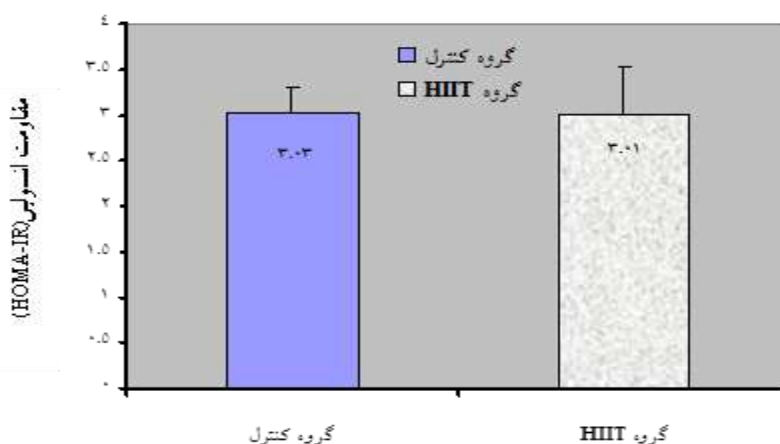
انجام Real time-PCR

پس از استخراج RNA، برای اطمینان از کافی بودن غلظت RNA در تهیه cDNA، OD آن توسط دستگاه نانودراپ چک می شود. تعیین gene mRNA توسط RT-Real time PCR به وسیله سیستم روتوژن ۶۰۰۰ با استفاده از کیت تک مرحله ای One Step SYBR TAKARA از شرکت تاکارا مطابق با دستورالعمل شرکت استفاده می گردد. آنالیز منحنی ذوب در پایان چرخه PCR به منظور تعیین اعتبار محصول PCR مورد انتظار انجام می گیرد. پروتکل چرخه حرارتی مورد استفاده دستگاه روتوژن در Real time-PCR شامل: ۴۲° به مدت ۲۰ دقیقه، ۹۵° به مدت ۲ دقیقه و ۴۰ سیکل با ۹۴° به مدت ۱۰ ثانیه و ۶۰° به مدت ۴۰ ثانیه است. پس از مرحله PCR، جهت مطالعه ویژگی پرایمرها، از دماهای ۵۰ تا ۹۹° درجه سانتی گراد برای تهیه منحنی ذوب استفاده می گردد. از RNA PolymraseII به عنوان ژن کنترل جهت تعیین بیان ژن های مورد مطالعه استفاده می شود. CT های

مربوط به واکنش‌ها توسط نرم افزار دستگاه Real time-PCR استخراج و ثبت می‌گردد. از آزمون شاپرو ویلک جهت اطمینان از توزیع نرمال داده‌ها استفاده می‌گردد. برای توصیف داده و رسم نمودارها از آمار توصیفی و برای مقایسه گروه‌ها در متغیرهای مورد مطالعه از آزمون تی مستقل استفاده شد.

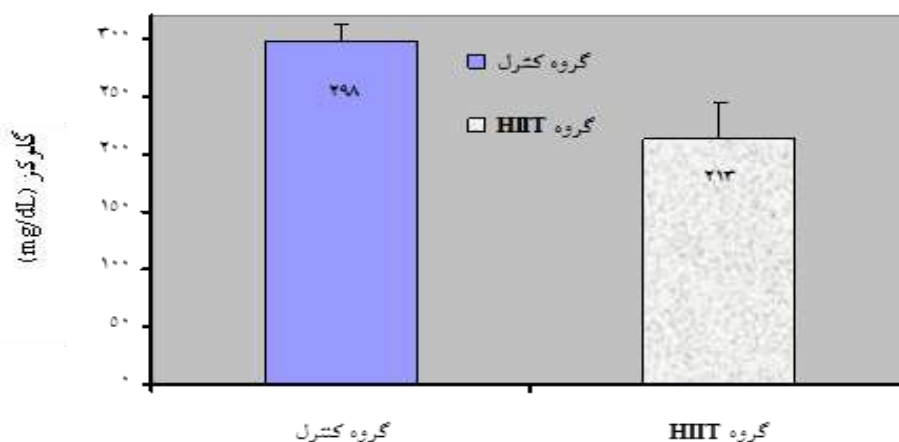
نتایج

یافته‌های آزمون تی مستقل آشکار نمود که ۱۲ هفته تمرین HIIT به تغییر معنی داری در مقاومت انسولین در مقایسه با گروه کنترل منجر نمی‌شود. (نمودار ۱)



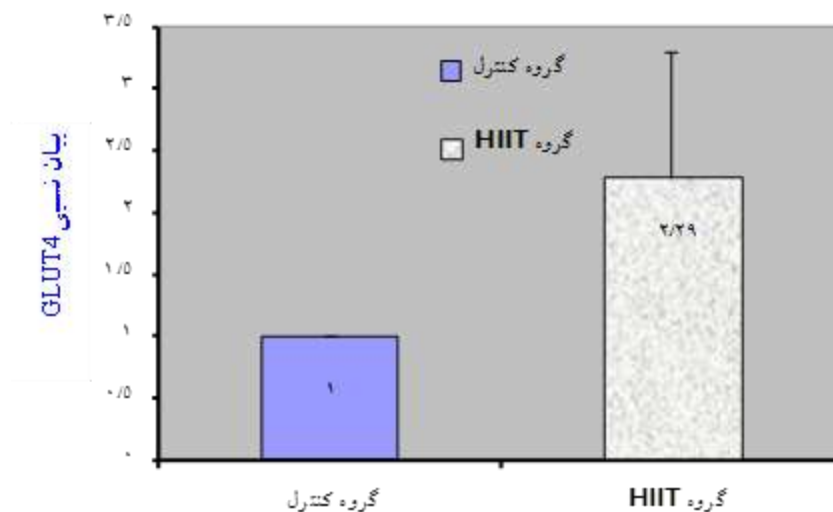
نمودار ۱: الگوی تغییرات مقاومت انسولین در گروه‌های مورد مطالعه

یافته‌های آزمون تی مستقل آشکار نمود که ۱۲ هفته تمرین HIIT به کاهش معنی دار گلوکز ناشتا در مقایسه با گروه کنترل منجر می‌شود. (نمودار ۲)



نمودار ۲: الگوی تغییرات گلوکز ناشتا در گروه‌های مورد مطالعه

یافته های آزمون تی مستقل آشکار نمود که ۱۲ هفته تمرین HIIT به افزایش معنی دار بیان GLUT4 در مقایسه با گروه کنترل منجر می شود. (نمودار ۳)



نمودار ۳: بیان GLUT4 در گروه HIIT نسبت به گروه کنترل

نتیجه گیری

یافته اصلی مطالعه حاضر افزایش معنی دار بیان GLUT4 در عضله دوقلوی رت های دیابتی است. به عبارتی، ۱۲ هفته تمرین HIIT به تعداد ۵ جلسه در هفته به افزایش معنی دار بیان GLUT4 در رت های گروه تمرین نسبت به گروه کنترل که در برنامه تمرینی شرکت نداشته اند منجر شد. این تغییرات با کاهش گلوکز خون و عدم تغییر معنی دار مقاومت انسولین در گروه تمرین همراه بود. از این رو، در غیاب تغییر مقاومت انسولین و با توجه به نقش موثر GLUT4 در انتقال غشایی گلوکز بر پایه شواهد پیشین، کاهش گلوکز را می توان به نوعی به افزایش بیان GLUT4 در عضله دوقلو نسبت داد. این تغییرات به نوعی از اثربخشی تمرینات HIIT در بهبود نیمرخ گلیسمیک با تاکید بر GLUT4 حمایت می کند.

شواهد قابل توجهی وجود دارد که ورزش شیوع دیابت نوع ۲ را در افراد مستعد به تاخیر می اندازد یا از آن پیشگیری می کند (۱۴، ۱۳). از طرفی، عنوان شده است که مزایای متابولیکی ورزش کوتاه مدت است (۱۵، ۱۶). بر پایه این شواهد، اینگونه انتظار می رود که سطوح گلوکز خون در پاسخ به برنامه های تمرینی نسبتاً طولانی مدت بهبود یابد. با این وجود، برخلاف مطالعه حاضر، در یک مطالعه اخیر، ۱۲ هفته تمرین هوازی یا مقاومتی سطوح گلوکز خون را دستخوش تغییر معنی داری نکرد (۱۷). برخی محققان اشاره نموده اند که ورزش هوازی سه ماهه جهت بهبود برخی پارامترهای بیوشیمیایی در دیابتی های نوع ۲ کافی نمی باشد، اگرچه مطالعات متعددی نیز با مدت زمان های مشابه یا کمتر در دیابتی های نوع ۲ چاق به بهبود معنی داری در حساسیت انسولین و گلوکز خون منجر شده اند (۱۸، ۱۹). از طرفی، مشخص شده است که تمرین هوازی پیشرونده یا تمرینات تناوبی مزایای متابولیکی بیشتری نسبت به تمرین هوازی دارد (۲۰، ۲۱). مشخص شده است که ۲ هفته تمرینات HIIT روی دوجرخه کارسنج با کاهش معنی دار هایپرگلیسمی در بیماران دیابتی نوع ۲ همراه است (۲۲، ۲۳). همچنین تمرینات اینتروال در قالب پیاده روی های شدید با بهبود عملکرد انسولین و ظرفیت متابولیک عضلات اسکلتی (۲۴) و بهبود عملکرد سلول های بتا (۲۵) در این بیماران همراه است. به نظر می رسد که اثرات سودمند تمرینات هوازی با شدت متوسط به تغییرات در وزن بدن وابسته است (۲۶، ۲۷، ۲۸)، اما مشخص شدت است که سطوح گلوکز

خون در این بیماران را می توان بواسطه تمرینات با شدت بالاتر نیز بهتر کنترل نمود (۲۹،۳۰). از طرفی، سازگاری های قلبی-عروقی ناشی از تمرینات HIIT نیز به مراتب بالاتر از تمرینات استقامتی سنتی گزارش شده است (۳۱،۳۲،۳۳). با این وجود، برخی محققان اشاره نموده اند که عملکرد انسولین در پاسخ به تمرینات HIIT (۳۴) و تمرینات کم شدت (۳۴،۳۵) دستخوش تغییرات محسوسی نمی شوند. همچنین در مطالعه ای دیگر، علیرغم بهبود ترکیب بدن و ظرفیت اکسایشی عضلات متعاقب ۶ هفته تمرین HIIT در زنان چاق، اما شاخص مقاومت انسولین دستخوش تغییر معنی داری نشد (۳۶).

کاهش قابل توجه گلوکز در مطالعه حاضر در حالی گزارش می شود که برخی مطالعات عدم تغییر آن را متعاقب پروتکل های تمرینی گزارش نموده اند. بطوریکه در مطالعه ای، ۶ هفته تمرین ورزشی با شدت ۶۰ تا ۸۰ درصد VO_{2max} به تغییر معنی داری در گلوکز منجر نشد (۳۷). همچنین عدم تغییر هموگلوبین گلیکوزیله متعاقب ۲۰ هفته فعالیت ورزشی در قالب ۳ الی ۵ جلسه با شدت ۷۰ درصد VO_{2max} در هفته در مطالعه دیگری گزارش شد (۳۸). از طرفی، عدم تغییر گلوکز و انسولین متعاقب ۴ ماه تمرین مقاومتی در ۲۶ مرد سالمند دارای اضافه وزن نیز توسط مطالعه مالتایس و همکاران (۲۰۱۶) گزارش شد (۳۹).

با این وجود، در تایید یافته های ما، کاهش معنی دار گلوکز ناشتا متعاقب ۱۲ هفته تمرین هوازی توام با رژیم غذایی توسط شو و همکاران (۲۰۰۴) گزارش شد (۴۰). کاهش قابل توجه گلوکز متعاقب ۱۲ هفته پیاده روی به تعداد ۳ جلسه در هفته توسط مطالعه دیگری نیز گزارش شده است (۴۱). این یافته ها در حالی گزارش می شود که برخی محققان میزان کاهش گلوکز در پاسخ به تمرینات طولانی مدت در شدت های بالا را به مراتب بیشتر از شدت های پایین گزارش نموده اند (۴۲).

در خصوص تاثیر تمرین ورزشی بر مقاومت انسولین، برخی مطالعات همسو با مطالعه حاضر عدم تغییر مقاومت انسولین را گزارش نموده اند. بطوریکه در مطالعه لگات و همکاران (۲۰۱۲)، ۲ هفته تمرین HIIT به تعداد ۶ جلسه در هفته به تغییری در حساسیت یا مقاومت انسولین در مردان چاق منجر نشد (۴۳). در مطالعه لاکدار و همکاران (۲۰۱۳) نیز ۶ ماه تمرین دوچرخه سواری شدید با عدم تغییر در مقاومت انسولین و آدیپونکتین همراه بود (۴۴).

این احتمال وجود دارد که کاهش سطوح گلوکز خون ریشه در افزایش انسولین سرم در پاسخ به تمرینات HIIT داشته باشد. بطوریکه مستقل از تغییرات انسولین در سطوح بافت هدف نظیر بافت چربی و عضله، افزایش سطوح سرمی انسولین در پاسخ به ورزش به کاهش گلوکز خون و بهبود نیمرخ گلیسیمیک منجر می شود. در این زمینه، مطالعات پژوهشی آشکار نموده اند که تمرینات ورزشی مداوم از طریق هر دو فرآیند هایپرپلازی و هایپرتروفی سلول های بتا ترمیم این سلول ها را به همراه دارند که پیامد آن افزایش سنتز و ترشح انسولین از پانکراس می باشد (۴۵).

برخی محققان نیز بهبود نیمرخ گلیسیمیک را به افزایش ناقل های گلوکز همچون GLUT4 نسبت داده اند. بطوریکه در تحقیق چانا و همکاران (۲۰۱۵) نیز بررسی اثرات ۸ هفته تمرین در شدت های مختلف روی GLUT4 و کنترل قندخون در موشهای دیابتی چاق و چاق غیردیابتی نشان داد، اگرچه هر دو تمرین با شدت های پایین و زیاد موثر واقع شده اند، لیکن برنامه تمرینی با شدت بالا سبب بهبود معنی داری در سطح کاهش سطح گلوکز خون در مقایسه با افراد غیرفعال گروه کنترل شده است (۴۶). اثرات تمرینات ورزشی توام با مکمل های غذایی روی گلوکز و GLUT4 نیز توسط برخی محققان گزارش شده اند. بطوریکه فرزانی در خصوص اثر ۸ هفته تمرین هوازی به همراه مصرف شیربرمیزان GLUT4، گلوکز و انسولین در پسران نابالغ دارای اضافه موجب بهبود هموستاز گلوکز و کاهش سطح انسولین گردید. این پژوهش نشان داد ۸ هفته فعالیت هوازی موجب افزایش معنی دار در میزان GLUT4 (۳۴٪) و کاهش

انسولین و گلوکز به میزان ۲۵ و ۹ درصد گردید (۴۷). اثربخشی تمرینات HIIT بر سطوح گلوکز توسط دیگر مطالعات نیز گزارش شده است. در این راستا، ایزدی و همکاران (۲۰۱۷)، افزایش انسولین سرم همراه با کاهش گلوکز خون را در پاسخ به تمرینات HIIT طولانی مدت در رت های دیابتی نوع ۲ گزارش نموده اند (۱۱).

علیرغم این شواهد متناقض، در مطالعه هاسی و همکاران (۲۰۱۱) ۴ هفته فعالیت ورزشی بیان GLUT4 را دریافت چربی تا ۳۶٪ افزایش داد. همچنین بیان پروتئین GLUT4 در عضله اسکلتی تا ۲۰٪ یافت (۴۸).

در پژوهش گارلی و همکاران (۲۰۱۶)، ۴ هفته تمرین ورزشی روی چرخ درموش های چاق که با رژیم غذایی چاق شده بودند مستقل از تغییرات انسولین به کاهش پروتئین GLUT4 عضله منجر شد اما بر میزان mRNAglut4 عضله تاثیری نداشت این وضعیت نشان دهنده یک مکانیسم رونویسی است که بیان پروتئین glut4 عضله را مستقل از اثر انسولین در پاسخ به ورزش گوشزد می کند (۴۹). برخی مطالعات دیگر نیز افزایش بیان GLUT4 عضله را مستقل از اثر انسولین در دیابتی های نوع ۲ در پاسخ به تمرین ورزشی را گزارش نموده اند (۵۰).

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمام افرادی که در این تحقیق صمیمانه ما را در اجرای این پژوهش یاری کردند تشکر و قدردانی مینماییم.

حامی مالی

این مقاله حامی مالی ندارد.

تعارض منافع

در این مقاله، هیچ گونه تعارض منافی برای نویسندگان وجود ندارد.

منابع

1. Rawal, L. B., Tapp, R. J., Williams, E. D., Chan, C., Yasin, S., & Oldenburg, B. (2012). Prevention of type 2 diabetes and its complications in developing countries: a review. *International journal of behavioral medicine*, 19(2), 121-133. doi: 10.1007/s12529-011-9162-9
2. Cummings, D. E., & Schwartz, M. W. (2003). Genetics and pathophysiology of human obesity. *Annual review of medicine*, 54(1), 453-471. doi: 10.1146/annurev.med.54.101601.152403
3. Shaw, J. E., Sicree, R. A., & Zimmet, P. Z. (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*, 87(1), 4-14. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.007
4. Kasahara, T., & Kasahara, M. (1997). Characterization of rat Glut4 glucose transporter expressed in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*: comparison with Glut1 glucose transporter. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1324(1), 111-119. doi: 10.1016/s0005-2736(96)00217-9
5. Ando, D., Hosaka, Y., Suzuki, K., & Yamagata, Z. (2009). Effects of exercise training on circulating high molecular weight adiponectin and adiponectin oligomer composition: a randomized controlled trial. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 16(6), 733-739. doi: 10.5551/jat.2089
6. Tsai, Y. L., Hou, C. W., Liao, Y. H., Chen, C. Y., Lin, F. C., Lee, W. C., ... & Kuo, C. H. (2006). Exercise training exacerbates tourniquet ischemia-induced decreases in GLUT4 expression and muscle atrophy in rats. *Life sciences*, 78(25), 2953-2959. doi: 10.1016/j.lfs.2005.11.021

7. Babraj, J. A., Vollaard, N. B., Keast, C., Guppy, F. M., Cottrell, G., & Timmons, J. A. (2009). Extremely short duration high intensity interval training substantially improves insulin action in young healthy males. *BMC endocrine disorders*, 9(1), 3. doi: 10.1186/1472-6823-9-3
8. Chou, C. H., Tsai, Y. L., Hou, C. W., Lee, H. H., Chang, W. H., Lin, T. W., ... & Kuo, C. H. (2005). Glycogen overload by postexercise insulin administration abolished the exercise-induced increase in GLUT4 protein. *Journal of biomedical science*, 12(6), 991-998. doi: 10.1007/s11373-005-9019-9
9. Moslehi, F., Farzanegi, P., & Mousavi, S. J. (2013). The effect of aerobic training along with milk supplement on GLUT4, glucose and insulin in overweight immature boys. *Journal of Sport Biosciences*, 5(1), 93-107. <https://doi.org/10.22059/jsb.2013.30459>
10. Gallagher, P. M., Touchberry, C. D., Teson, K., McCabe, E., Tehel, M., & Wacker, M. J. (2013). Effects of an acute bout of resistance exercise on fiber-type specific GLUT4 and IGF-1R expression. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 38(5), 581-586. doi: 10.1139/apnm-2012-0301
11. Eizadi, M., Soory, R., Ravasi, A., Baesy, K., & Choobineh, S. (2017). Relationship between TCF7L2 relative expression in pancreas tissue with changes in insulin by high intensity interval training (HIIT) in type 2 diabetes rats. *SSU Journals*, 24(12), 981-993.
12. McAuley, K. A., Williams, S. M., Mann, J. I., Walker, R. J., Lewis-Barned, N. J., Temple, L. A., & Duncan, A. W. (2001). Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes care*, 24(3), 460-464. doi: 10.2337/diacare.24.3.460
13. Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A., ... & Spandorfer, J. M. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. doi: 10.1056/NEJMoa012512
14. Tuomilehto, J., Lindström, J., Eriksson, J. G., Valle, T. T., Hämäläinen, H., Ilanne-Parikka, P., ... & Uusitupa, M. (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New England journal of medicine*, 344(18), 1343-1350. doi: 10.1056/NEJM200105033441801
15. Burstein, R., Polychronakos, C., Toews, C. J., MacDougall, J. D., Guyda, H. J., & Posner, B. I. (1985). Acute reversal of the enhanced insulin action in trained athletes: association with insulin receptor changes. *Diabetes*, 34(8), 756-760. doi: 10.2337/diab.34.8.756
16. Dela F, Larsen JJ, Mikines KJ. Insulin-stimulated muscle glucose clearance in patients with NIDDM. Effects of one-legged physical training. *Diabetes*. 1995; 44:1010-1020. doi: 10.2337/diab.44.9.1010
17. Donges, C. E., Duffield, R., Guelfi, K. J., Smith, G. C., Adams, D. R., & Edge, J. A. (2013). Comparative effects of single-mode vs. duration-matched concurrent exercise training on body composition, low-grade inflammation, and glucose regulation in sedentary, overweight, middle-aged men. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 38(7), 779-788. doi: 10.1139/apnm-2012-0443.
18. DeFronzo, R. A., Sherwin, R. S., & Kraemer, N. (1987). Effect of physical training on insulin action in obesity. *Diabetes*, 36(12), 1379-1385. doi: 10.2337/diab.36.12.1379
19. Hughes, V. A., Fiatarone, M. A., Fielding, R. A., Kahn, B. B., Ferrara, C. M., Shepherd, P. E. T. E. R., ... & Evans, W. J. (1993). Exercise increases muscle GLUT-4 levels and insulin action in subjects with impaired glucose tolerance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 264(6), E855-E862. doi: 10.1152/ajpendo.1993.264.6.E855
20. Cuff, D. J., Meneilly, G. S., Martin, A., Ignaszewski, A., Tildesley, H. D., & Frohlich, J. J. (2003). Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 26(11), 2977-2982. doi: 10.2337/diacare.26.11.2977
21. Willey, K. A., & Singh, M. A. F. (2003). Battling insulin resistance in elderly obese people with type 2 diabetes: bring on the heavy weights. *Diabetes care*, 26(5), 1580-1588. doi: 10.2337/diacare.26.5.1580
22. Shaban, N., Kenno, K. A., & Milne, K. J. (2014). The effects of a 2 week modified high intensity interval training program on the homeostatic model of insulin resistance (HOMA-IR) in adults with type 2 diabetes. *The Journal of sports medicine and physical fitness*, 54(2), 203-209.
23. Little, J. P., Gillen, J. B., Percival, M. E., Safdar, A., Tarnopolsky, M. A., Punthakee, Z., ... & Gibala, M. J. (2011). Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *Journal of applied physiology*, 111(6), 1554-1560. doi: 10.1152/jappphysiol.00921.2011

24. Karstoft, K., Winding, K., Knudsen, S. H., James, N. G., Scheel, M. M., Olesen, J., ... & Solomon, T. P. (2014). Mechanisms behind the superior effects of interval vs continuous training on glycaemic control in individuals with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*, 57(10), 2081-2093.
25. Slentz, C. A., Tanner, C. J., Bateman, L. A., Durheim, M. T., Huffman, K. M., Houmard, J. A., & Kraus, W. E. (2009). Effects of exercise training intensity on pancreatic β -cell function. *Diabetes care*, 32(10), 1807-1811. doi: 10.2337/dc09-0032. Epub 2009 Jul 10.
26. Coker, R. H., Williams, R. H., Yeo, S. E., Kortebein, P. M., Bodenner, D. L., Kern, P. A., & Evans, W. J. (2009). The impact of exercise training compared to caloric restriction on hepatic and peripheral insulin resistance in obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(11), 4258-4266. doi: 10.1210/jc.2008-2033
27. Mourier A, Gautier JF, De Kerviler E, Bigard AX, Villette JM, Garnier JP, et al. Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. Effects of branched-chain amino acid supplements. *Diabetes Care* 1997 Mar; 20(3):385–391. doi: 10.2337/diacare.20.3.385
28. Dengel, D. R., Galecki, A. T., Hagberg, J. M., & Pratley, R. E. (1998). The independent and combined effects of weight loss and aerobic exercise on blood pressure and oral glucose tolerance in older men. *American journal of hypertension*, 11(12), 1405-1412. doi: 10.1016/s0895-7061(98)00185-x
29. DiPietro, L., Dziura, J., Yeckel, C. W., & Neufer, P. D. (2006). Exercise and improved insulin sensitivity in older women: evidence of the enduring benefits of higher intensity training. *Journal of applied physiology*, 100(1), 142-149. doi: 10.1152/jappphysiol.00474.2005.
30. Kang, J., Robertson, R. J., Hagberg, J. M., Kelley, D. E., Goss, F. L., Dasilva, S. G., ... & Utter, A. C. (1996). Effect of exercise intensity on glucose and insulin metabolism in obese individuals and obese NIDDM patients. *Diabetes care*, 19(4), 341-349. doi: 10.2337/diacare.19.4.341
31. Helgerud, J., Høydal, K., Wang, E., Karlsen, T., Berg, P., Bjerkaas, M., ... & Hoff, J. (2007). Aerobic high-intensity intervals improve $\dot{V}O_{2\max}$ more than moderate training. *Medicine & science in sports & exercise*, 39(4), 665-671. doi: 10.1249/mss.0b013e3180304570.
32. Slørdahl, S. A., Madslie, V. O., Støylen, A., Kjos, A., Helgerud, J. A. N., & Wisløff, U. (2004). Atrioventricular plane displacement in untrained and trained females. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 36(11), 1871-1875. doi: 10.1249/01.mss.0000145444.01292.3d
33. Daussin, F. N., Zoll, J., Dufour, S. P., Ponsot, E., Lonsdorfer-Wolf, E., Doutreleau, S., ... & Richard, R. (2008). Effect of interval versus continuous training on cardiorespiratory and mitochondrial functions: relationship to aerobic performance improvements in sedentary subjects. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 295(1), R264-R272. doi: 10.1152/ajpregu.00875.2007.
34. Eriksen, L., Dahl-Petersen, I., Haugaard, S. B., & Dela, F. (2007). Comparison of the effect of multiple short-duration with single long-duration exercise sessions on glucose homeostasis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 50(11), 2245-2253. doi: 10.1007/s00125-007-0783-0
35. Goedecke, J. H., Dave, J. A., Faulenbach, M. V., Utzschneider, K. M., Lambert, E. V., West, S., ... & Levitt, N. S. (2009). Insulin response in relation to insulin sensitivity: an appropriate β -cell response in black South African women. *Diabetes Care*, 32(5), 860-865. doi: 10.2337/dc08-2048
36. Gillen, J. B., Percival, M. E., Ludzki, A., Tarnopolsky, M. A., & Gibala, M. J. (2013). Interval training in the fed or fasted state improves body composition and muscle oxidative capacity in overweight women. *Obesity*, 21(11), 2249-2255. doi: 10.1002/oby.20379
37. Ligtenberg, P. C., Hoekstra, J. B. L., Bol, E., Zonderland, M. L., & Erkelens, D. W. (1997). Effects of physical training on metabolic control in elderly type 2 diabetes mellitus patients. *Clinical Science*, 93(2), 127-135. doi: 10.1042/cs0930127
38. Vancea, D. M. M., Vancea, J. N., Pires, M. I. F., Reis, M. A., Moura, R. B., & Dib, S. A. (2009). Effect of frequency of physical exercise on glycemic control and body composition in type 2 diabetic patients. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 92, 23-30. doi: 10.1590/s0066-782x2009000100005.
39. Maltais, M. L., Perreault, K., Courchesne-Loyer, A., Lagacé, J. C., Barsaloni, R., & Dionne, I. J. (2016). Effect of resistance training and various sources of protein supplementation on body fat mass and

- metabolic profile in sarcopenic overweight older adult men: a pilot study. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 26(1), 71-77. doi: 10.1123/ijsnem.2015-0160.
40. Sheu, W. H. H., Chang, T. M., Lee, W. J., Ou, H. C., Wu, C. M., Tseng, L. N., ... & Lee, I. T. (2008). Effect of weight loss on proinflammatory state of mononuclear cells in obese women. *Obesity*, 16(5), 1033-1038. doi: 10.1038/oby.2008.37
 41. Goldhaber-Fiebert, J. D., Goldhaber-Fiebert, S. N., Tristán, M. L., & Nathan, D. M. (2003). Randomized controlled community-based nutrition and exercise intervention improves glycemia and cardiovascular risk factors in type 2 diabetic patients in rural Costa Rica. *Diabetes care*, 26(1), 24-29. doi: 10.2337/diacare.26.1.24
 42. Glans, F., Eriksson, K. F., Segerström, Å., Thorsson, O., Wollmer, P., & Groop, L. (2009). Evaluation of the effects of exercise on insulin sensitivity in Arabian and Swedish women with type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 85(1), 69-74. doi: 10.1016/j.diabres.2009.04.018
 43. Leggate, M., Carter, W. G., Evans, M. J., Vennard, R. A., Sribala-Sundaram, S., & Nimmo, M. A. (2012). Determination of inflammatory and prominent proteomic changes in plasma and adipose tissue after high-intensity intermittent training in overweight and obese males. *Journal of applied physiology*, 112(8), 1353-1360. doi: 10.1152/jappphysiol.01080.2011
 44. Lakhdar, N., Saad, H. B., Denguezli, M., Zaouali, M., Zbidi, A., Tabka, Z., & Bouassida, A. (2013). Effects of intense cycling training on plasma leptin and adiponectin and its relation to insulin resistance. *Neuroendocrinology Letters*, 34(3), 229-235.
 45. Park, S., Hong, S. M., Lee, J. E., & Sung, S. R. (2007). Exercise improves glucose homeostasis that has been impaired by a high-fat diet by potentiating pancreatic β -cell function and mass through IRS2 in diabetic rats. *Journal of applied physiology*, 103(5), 1764-1771. doi: 10.1152/jappphysiol.00434.2007
 46. Cunha, V. N., de Paula Lima, M., Motta-Santos, D., Pesquero, J. L., de Andrade, R. V., de Almeida, J. A., ... & Simões, H. G. (2015). Role of exercise intensity on GLUT4 content, aerobic fitness and fasting plasma glucose in type 2 diabetic mice. *Cell biochemistry and function*, 33(7), 435-442. doi: 10.1002/cbf.3128
 47. Moslehi, F., Farzanegi, P., & Mousavi, S. J. (2013). The effect of aerobic training along with milk supplement on GLUT4, glucose and insulin in overweight immature boys. *Journal of Sport Biosciences*, 5(1), 93-107. <https://doi.org/10.22059/jsb.2013.30459>
 48. Hussey, S. E., McGee, S. L., Garnham, A., McConell, G. K., & Hargreaves, M. (2012). Exercise increases skeletal muscle GLUT4 gene expression in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 14(8), 768-771. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01585.x.
 49. Gurley, J. M., Griesel, B. A., & Olson, A. L. (2016). Increased skeletal muscle GLUT4 expression in obese mice after voluntary wheel running exercise is posttranscriptional. *Diabetes*, 65(10), 2911-2919. doi: 10.2337/db16-0305
 50. Gurley, J. M., Griesel, B. A., & Olson, A. L. (2016). Increased skeletal muscle GLUT4 expression in obese mice after voluntary wheel running exercise is posttranscriptional. *Diabetes*, 65(10), 2911-2919. doi: 10.2337/db16-0305
 51. Lehen, A. M., Leguisamo, N. M., Pinto, G. H., Markoski, M. M., De Angelis, K., Machado, U. F., & Schaan, B. (2010). The beneficial effects of exercise in rodents are preserved after detraining: a phenomenon unrelated to GLUT4 expression. *Cardiovascular Diabetology*, 9(1), 67. doi: 10.1186/1475-2840-9-67.