

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ



دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی

پایان نامه کارشناسی ارشد گرایش فیزیولوژی ورزشی

**اثر ۶ هفته تمرین هوازی با و بدون مصرف عصاره بنه بر بیان پروتئین
انتقال دهنده گلوکز-۴ و سطح گلیکوژن عضله دوقلوی موش های
دیابتی شده با استرپتوزوتوسین**

اساتید راهنما:

دکتر مرضیه ثاقب جو، دکتر محسن فواد الدینی

استاد مشاور: دکتر مهدی هدایتی

نگارش:

محمود زرع کار

بهمن ۱۳۹۲

تقدیم

تقدیم به مهربان فرشتگانی که:

لحظات ناب باور بودن، لذت و غرور دانستن، جسارت خواستن، عظمت رسیدن و تمام تجربه های

یکتا و زیبای زندگیم، دیون حضور سبز آنهاست؛ همسر عزیزم و دختران، همچون کلم

و نیز تقدیم به:

روح پاک پدرم که عالمانه به من آموخت تا چگونه در عرصه زندگی، ایستادگی را تجربه نمایم

و به مادرم، دریای بی کران فداکاری و عشق که وجودم برایش همه رنج بود و وجودش برایم همه مهر.

پاسکزاری

پاس بی کران پروردگار یکتا را که هستی مان بخشید و به طریق علم و دانش رهنمونان کرد و به هم نشینی رهروان علم و دانش معترمان نمود و خوشه چینی از علم و معرفت را روزی مان ساخت.

کمال تشکر و قدردانی دارم از استاد ارجمندم سرکار خانم دکتر مرضیه ثاقب جو به خاطر تمام رهنمودهای ارزشمندشان. و از اساتید بزرگوارم آقایان دکتر مهدی هدایتی و دکتر محسن فوادالدینی بی نهایت پاسکزارم. همچنین به خاطر تمام زحماتی که پرسنل شریف و محترم آزمایشگاههای دانشگاه علوم پزشکی بیرجند و شهید بهشتی تهران برای اینجانب کشیده اند تقدیر و تشکر می کنم.

از دوستان خوب و مهربانم که در انجام این پروژه یاریم کردند بسیار پاسکزارم.

اثر ۶ هفته تمرین هوازی با و بدون مصرف عصاره بنه بر بیان پروتئین انتقال دهنده گلوکز-۴ و سطح

گلیکوژن عضله دوقلوی موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

به وسیله:

محمود زرع کار

چکیده

گر چه تاثیر تمرینات ورزشی روی بیان پروتئین انتقال دهنده گلوکز-۴ (GLUT4) در مطالعات متعدد بررسی شده، ولی اثر تمرین هوازی همراه با مصرف فلاونوئید، بر بیان پروتئین GLUT4 عضلات، برای بهبود بیماری دیابت نامعلوم است. هدف از مطالعه حاضر، بررسی تاثیر تمرین هوازی و عصاره بنه بر بیان پروتئین GLUT4 و سطح گلیکوژن عضله دوقلوی موش های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بود. ۳۶ موش نر صحرایی و پستار به صورت تصادفی به ۵ گروه کنترل دیابتی، دیابت + عصاره بنه، دیابت + تمرین هوازی، عصاره بنه + دیابت + تمرین هوازی و کنترل سالم، تقسیم شدند. القاء دیابت با تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین (۴۰mg/kg) انجام شد. گروه های تمرین ۵ جلسه در هفته به مدت ۶ هفته روی تردمیل با سرعت ۲۰ متر در دقیقه، شیب ۵ درصد و به مدت ۴۰ دقیقه تمرین کردند. گروه های عصاره بنه نیز، ۵ روز در هفته به مدت ۶ هفته به صورت گاواژ عصاره دریافت کردند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و مصرف عصاره، موش ها با استفاده از اتر بی هوش شدند و عضله دوقلوی آن ها جدا شد و پس از هموژناسیون بافت، متغیرهای تحقیق با استفاده از روش های الایزا و رنگ سنجی شیمیایی مورد سنجش قرار گرفتند. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه با سطح معناداری $P < 0/05$ انجام شد. شش هفته تمرین هوازی به همراه مصرف عصاره بنه افزایش معنی داری در بیان پروتئین GLUT4 ($P = 0/001$) و سطح گلیکوژن ($P = 0/02$) بافت عضله دوقلو ایجاد کرد و تمرین و عصاره بنه به تنهایی تاثیر معنی داری در متغیرهای مذکور نداشت. به نظر می رسد مصرف عصاره بنه به همراه تمرینات ورزشی هوازی، نسبت به استفاده از هر یک از این استراتژی ها به تنهایی، روش مطلوب تری در جهت افزایش پروتئین های انتقال دهنده گلوکز و بهبود عملکرد انسولین در بیماران دیابتی می باشد.

کلیدواژه ها: تمرین هوازی، عصاره بنه، پروتئین GLUT4، گلیکوژن، موش دیابتی

فصل اول: طرح تحقیق

۲	۱-۱- مقدمه
۴	۲-۱- بیان مسئله
۶	۳-۱- اهمیت و ضرورت تحقیق
۷	۴-۱- اهداف تحقیق
۷	۱-۴-۱- هدف کلی
۷	۲-۴-۱- اهداف جزئی
۷	۵-۱- فرضیه های تحقیق
۸	۶-۱- محدوده تحقیق
۸	۷-۱- تعریف مفهومی و عملیاتی واژه ها
۸	۱-۷-۱- دیابت
۸	۲-۷-۱- استرپتوزوتوسین
۹	۳-۷-۱- پروتئین انتقال دهنده گلوکز-۴
۹	۴-۷-۱- گیاه بنه
۹	۵-۷-۱- تمرین هوازی

فصل دوم: مبانی نظری و پیشینه تحقیق

۱۲	۱-۲- مقدمه
۱۲	۲-۲- دیابت
۱۳	۳-۲- انواع دیابت و علل فیزیولوژیکی آن ها
۱۳	۱-۳-۲- دیابت نوع اول

۲-۳-۲- دیابت نوع دو	۱۴
۲-۴- عوارض دیابت	۱۵
۲-۴-۱- عوارض کوتاه مدت دیابت (عوارض حاد)	۱۵
هیپوگلیسمی یا کاهش قند خون	۱۵
هیپرگلیسمی یا افزایش قند خون	۱۶
۲-۴-۲- عوارض بلند مدت دیابت (عوارض مزمن)	۱۶
رتینوپاتی دیابتی (عوارض چشمی)	۱۷
نوروپاتی (عوارض عصبی)	۱۷
نفروپاتی (عوارض کلیوی)	۱۷
زخم پای دیابتی	۱۸
عوارض ماکروواسکولار (عوارض قلبی-عروقی)	۱۸
آترواسکلروز	۱۸
کاردیومیوپاتی	۱۹
بیماری های دهان و دندان	۱۹
۲-۵- ورزش و دیابت نوع یک	۱۹
۲-۶- ورزش و دیابت نوع دو	۲۰
۲-۶-۱- تاثیر فعالیت ورزشی در پیشگیری از ابتلا به دیابت نوع دو	۲۰
۲-۶-۲- نقش فعالیت ورزشی در کنترل بیماری دیابت نوع دو	۲۱
کنترل قند خون و حساسیت انسولین	۲۱
۲-۷- انسولین و مقاومت به انسولین	۲۲
۲-۸- گلوکز پلاسمایی ناشتا (FPG) و هموگلوبین گلیکوزیله (HBA1C)	۲۴
۲-۹- پروتئین های انتقال دهنده قند (GLUTS)	۲۵
۲-۱۰- پروتئین انتقال دهنده گلوکز-۴ (GLUT4)	۲۵
۲-۱۱- نقش ورزش بر پروتئین GLUT4	۲۷
۲-۱۲- گلیکوزن	۲۷

۲۸	۱۳-۲- فلاونوئید
۲۹	۱-۱۳-۲- انواع فلاونوئید
۲۹	فلاوونول ها
۳۰	فلاوون ها
۳۰	فلاوانون ها
۳۰	فلاوان-۳-ول ها
۳۰	آنتوسیانیدین/آنتوسیانین
۳۱	ایزوفلاوون ها
۳۱	۲-۱۳-۲- عملکرد فلاونوئید ها
۳۱	۱۴-۲- بنه
۳۲	۱۵-۲- مروری بر پیشینه تحقیق
۳۳	۱-۱۵-۲- تحقیقات مربوط به اثر تمرین ورزشی بر بیان پروتئین GLUT4 و سطح گلیکوژن عضلات ..
۳۵	۲-۱۵-۲- تحقیقات مربوط به اثر فلاونوئیدها بر بیان پروتئین GLUT4 بافت های مختلف

فصل سوم: روش شناسی تحقیق

۴۱	۱-۳- مقدمه
۴۱	۲-۳- روش و طرح تحقیق
۴۱	۳-۳- نمونه آماری و روش نمونه گیری
۴۲	۴-۳- متغیرهای تحقیق
۴۲	۱-۴-۳- متغیرهای مستقل
۴۳	۲-۴-۳- متغیرهای وابسته
۴۳	۵-۳- پروتکل تمرینی
۴۴	۶-۳- نحوه تهیه و مصرف عصاره بنه
۴۵	۷-۳- ابزار و وسایل گردآوری اطلاعات
۴۶	۸-۳- نمونه برداری و تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی

۹-۳- روش های تجزیه و تحلیل آماری ۴۶

فصل چهارم: تجزیه و تحلیل یافته های تحقیق

۱-۴- مقدمه ۴۸

۲-۴- بخش اول؛ توصیف داده ها ۴۸

۱-۲-۴- توصیف شاخص های آماری مربوط به گلوکز خون موش های صحرایی قبل و بعد از آزمایش در

گروه های مختلف ۴۸

۲-۲-۴- توصیف شاخص های آماری مربوط به وزن بدن موش های صحرایی قبل و بعد از آزمایش در

گروه های مختلف ۴۹

۳-۲-۴- توصیف شاخص های آماری بیان پروتئین GLUT4 و سطح گلیکوژن عضله دوقلوی موش های

صحرایی در گروه های مختلف پس از ۶ هفته تمرین هوازی و مصرف عصاره ۴۹

۳-۴- بخش دوم: آزمون فرضیه های پژوهش ۵۱

۱-۳-۴- نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه در خصوص اثر تمرین، عصاره و تمرین+عصاره بر بیان

پروتئین GLUT4 ۵۲

۲-۳-۴- مقایسه جفتی بیان پروتئین GLUT4 عضله دو قلو در گروه ها، با استفاده از آزمون تعقیبی

LSD ۵۲

۳-۳-۴- آزمون فرضیه اول ۵۳

۴-۳-۴- آزمون فرضیه دوم ۵۳

۵-۳-۴- آزمون فرضیه سوم ۵۳

۶-۳-۴- نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه در خصوص اثر تمرین، عصاره و تمرین+عصاره بر سطح

گلیکوژن ۵۴

۷-۳-۴- مقایسه جفتی سطح گلیکوژن عضله دوقلو در گروه ها، با استفاده از آزمون تعقیبی LSD ۵۴

۸-۳-۴- آزمون فرضیه چهارم ۵۵

۹-۳-۴- آزمون فرضیه پنجم ۵۵

۱۰-۳-۴- آزمون فرضیه ششم ۵۵

فصل پنجم: تجزیه و تحلیل یافته ها، بحث و نتیجه گیری

۱-۵- مقدمه ۵۷

۵-۲- خلاصه نتایج تحقیق	۵۷
۵-۳- بحث و تفسیر نتایج	۵۸
۵-۳-۱- بحث و تفسیر تاثیر ۶ هفته تمرین هوازی بر بیان پروتئین GLUT4 و سطح گلیکوژن عضله دوقلوی موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین	۵۸
۵-۳-۳- بحث و تفسیر تاثیر ۶ هفته مصرف عصاره بنه بر بیان پروتئین GLUT4 و سطح گلیکوژن عضله دوقلوی موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین	۶۱
۵-۳-۴- بحث و تفسیر تاثیر ۶ هفته تمرین هوازی همراه با مصرف عصاره بنه بر بیان پروتئین GLUT4 و سطح گلیکوژن عضله دوقلوی موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین	۶۳
۵-۴- نتیجه گیری.....	۶۳
۵-۵- پیشنهاد برخاسته از تحقیق.....	۶۴
۵-۶- پیشنهاداتی برای پژوهش های آینده	۶۴

جدول ۱-۲: ملاک تشخیص بیماری دیابت بر اساس ملاک های تعیین شده ADA	۱۳
جدول ۲-۲: اثرات ورزش بر دیابت نوع دو	۲۲
جدول ۲-۳: ترکیبات موجود در روغن بنه	۳۲
جدول ۲-۴: خلاصه تحقیقات مربوط به اثر تمرین ورزشی بر بیان پروتئین GLUT4 و سطوح گلیکوژن عضلات	۳۷
جدول ۲-۵: خلاصه تحقیقات مربوط به اثر فلاونوئیدهای مختلف بر بیان پروتئین GLUT4 بافت های مختلف	۳۸
جدول ۳-۱: مراحل تمرین	۴۳
جدول ۴-۱: مقادیر آماری مربوط به گلوکز خون قبل و بعد از آزمایش در گروه های مختلف	۴۸
جدول ۴-۲: مقادیر آماری مربوط به وزن قبل و بعد از آزمایش در گروه های مختلف	۴۹
جدول ۴-۳: مقادیر میانگین و انحراف استاندارد مربوط به بیان پروتئین GLUT4 و سطح گلیکوژن عضله دوقلوی موش های گروه های مختلف	۴۹
جدول ۴-۴: نتایج آزمون کلموگروف- اسمیرنوف متغیرهای تحقیق	۵۱
جدول ۴-۵: نتایج آزمون لیون در متغیرهای تحقیق	۵۱
جدول ۴-۶: نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه در خصوص اثر تمرین، عصاره و تمرین+عصاره بر بیان پروتئین GLUT4	۵۲
جدول ۴-۷: نتایج آزمون تعقیبی LSD در مورد مقایسه های جفتی بیان پروتئین GLUT4 عضله دوقلو	۵۲
جدول ۴-۸: نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه در خصوص اثر تمرین، عصاره و تمرین+عصاره بر سطح گلیکوژن	۵۴
جدول ۴-۹: نتایج آزمون تعقیبی LSD در مورد مقایسه های جفتی سطح گلیکوژن عضله دوقلو در گروه ها	۵۴

فهرست شکل ها و نمودار ها

صفحه	عنوان
۱۵	شکل ۲-۱: پتانسیل بروز دیابت نوع دو و عوامل بروز آن
۲۳	شکل ۲-۲: ساختار انسولین انسان
۲۴	شکل ۲-۳: سازوکار پیشنهادی بروز بیماری نوع دو
۲۶	شکل ۲-۴: ویژگی های ساختاری پروتئین GLUT4 تنظیم شده با انسولین
۲۹	شکل ۲-۵: ساختار شیمیایی برخی از فلاونوئیدها شناخته شده
۴۲	شکل ۳-۱: تزریق درون صفاقی STZ
۴۴	شکل ۳-۲: تمرین موش ها روی نوار گردان جوندگان
۴۵	شکل ۳-۳: گاواژ عصار بنه
۵۰	نمودار ۴-۱: میانگین بیان پروتئین GLUT4 عضله دوقلو در گروه های مختلف
۵۰	نمودار ۴-۲: میانگین سطح گلیکوژن عضله دوقلو در گروه های مختلف

فصل اول: طرح تحقیق

۱-۱- مقدمه

همگام با کاهش روز افزون سطح تحرک در جوامع بشری شیوع بسیاری از بیماری های مزمن جسمی و روانی مربوط به شیوه زندگی رو به افزایش گذاشته است (۲۱، ۳). چاقی و مقاومت به انسولین که از مهمترین اجزای سندرم متابولیک هستند؛ از جمله عواقب زندگی کم تحرک محسوب می شوند (۳). دیابت از جمله بیماری های متابولیک است که مشخصه اصلی آن افزایش مزمن قند خون و اختلال متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین می باشد (۷، ۵). بیماری دیابت در نتیجه وجود نقایصی در ترشح انسولین، کارکرد انسولین و یا هر دو ایجاد می گردد (۸، ۷) و یکی از گسترده ترین بیماری ها در هر دو کشور های توسعه یافته و در حال توسعه محسوب می شود (۲۲، ۹۴). براساس پیش بینی سازمان بهداشت جهانی انتظار می رود جمعیت بیماران دیابتی از ۱۷۱ میلیون نفر در سال ۲۰۰۰ میلادی به ۳۶۶ میلیون نفر در سال ۲۰۳۰ افزایش یابد (۱۰).

در مهمترین طبقه بندی، انواع دیابت شامل؛ دیابت نوع یک، در نتیجه کمبود ترشح انسولین در اثر تخریب خود ایمنی سلول های بتای لوزالمعده ایجاد می شود که منجر به اختلال متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین می شود. این نوع دیابت ۵ تا ۱۰ درصد از موارد ابتلا را در بر می گیرد، به این نوع دیابت بیماری جوانان هم می گویند (۵۷، ۵۰، ۱۶، ۱۱، ۲). و دیابت نوع دو که تقریباً ۹۰ درصد کل افراد دیابتی را شامل می شود؛ مشکل اصلی ضرورتاً کمبود ترشح انسولین نیست؛ بلکه مشکل عمدتاً در بافت های هدف به ویژه بافت عضلانی دیده می شود، به طوری که در این بافت ها مقاومت در برابر انسولین زیاد می شود (۱۱). از آن جا که گلوکز نمی تواند وارد بافت های عضلانی شود سطح آن در خون بالاتر از حد عادی می شود و همین امر موجب می شود تا لوزالمعده تحریک شده و انسولین بیشتری توسط سلول های بتا تولید و وارد خون کند، در این صورت موجب هیپرگلیسمی یا هیپرانسولینی می شود، و با علایمی مانند عطش فراوان، تکرر ادرار و پر ادراری و تغییرات وزنی همراه است (۱۱، ۸، ۲).

انتقال گلوکز به درون تار عضلانی از طریق پروتئین های ناقل گلوکز (GLUTs)^۱ انجام می شود. و

^۱ Glucose Transporters

پروتئین ناقل گلوکز-۴ (GLUT4)^۱ یکی از مهمترین انتقال دهنده های گلوکز به بافت عضلانی و چربی می باشد (۹۱، ۷۹، ۷۸، ۶۶، ۵۰، ۲۲). ورزش می تواند با افزایش محتوای پروتئین GLUT4 سلول های عضلانی، سوبسترای گیرنده انسولین (IRS)^۲ و همچنین افزایش توده عضلانی سبب بهبود پاسخ دهی بدن به انسولین شده و انتقال گلوکز را به داخل تار های عضلانی از طریق مسیر وابسته به انسولین افزایش داده و سطوح انسولین و قند پلاسما را در حالت ناشتا کاهش دهد (۶۹، ۵۸، ۲۱، ۳). این افزایش در حساسیت انسولین بعد از تمرین به طور همزمان با انباشتگی ذخایر گلیکوژن عضله رخ می دهد (۵۸). اعتقاد بر این است که این افزایش به علت افزایش بیان پروتئین GLUT4 (۱۱۱، ۳۷، ۱۳)، افزایش جابجایی پروتئین GLUT4 از داخل سلول به غشاء پلاسمایی (۱۱۱) و افزایش در فعالیت آنزیم هگزوکیناز می باشد (۱۳). مقدار کل گلیکوژن در عضلات اسکلتی نقش مهمی در تنظیم تحمل گلوکز کل بدن بازی می کند (۳۷).

با توجه به گسترش رو به افزون بیماری دیابت در دنیا و در کشور ما و همچنین هزینه های مالی و انسانی زیاد آن، بایستی این بیماری مدیریت شده و در جهت درمان بهینه و موثر آن اقدام شود. چندین سال است که ورزش همراه با رژیم غذایی و دارو درمانی یکی از سه روش اساسی درمان دیابت به شمار می رود (۳۲، ۲۲، ۸، ۳). یکی از گیاهان دارویی درخت پسته وحشی^۳ می باشد که در ایران به نام بنه^۴ شناخته می شود. بنه دارای ترکیباتی به نام فلاونوئید^۵ می باشد (۱۰۷). فلاونوئیدها که در سبزی ها، دانه ها، بذرها و شاخ و برگ گیاهان یافت می شوند (۱۰۶، ۸۱)، گفته می شود که در پیشگیری و درمان دیابت موثرند (۸۵، ۷۸، ۲۵). از جمله اعمال شناخته شده فلاونوئیدها اثر روی انتقال گلوکز و عملکرد گیرنده انسولین می باشد که نقش مهمی در دیابت دارند (۶۶). همچنین اثر فلاونوئیدها روی بیان پروتئین و جابجایی GLUT4 در سلول های بافت چربی (۶۶، ۷۸) و بیان پروتئین و GLUT4 mRNA بافت عضلانی موش ها نشان داده شده است (۴۷). متخصصان معتقدند که رژیم غذایی و داروها به تنهایی در درمان و کنترل قند خون بیماران دیابتی موثر نیستند بلکه انجام فعالیت بدنی نیز باید به همراه رژیم غذایی و داروها در برنامه روزانه افراد دیابتی افزوده شود (۵۶).

¹ Glucose Transport-4

² Insulin Receptor Substrate

³ Pistacia Atlantica

⁴ Baneh

⁵ Flavonoid

۱-۲- بیان مسئله

یکی از بیماری‌هایی که مشکلات بهداشتی-درمانی، اجتماعی و اقتصادی بسیاری را برای جوامع بشری ایجاد کرده و در دهه‌های اخیر گسترش زیادی نیز یافته، بیماری دیابت است. دیابت به سبب پیامدهای فراوان و ایجاد معلولیت‌های مختلف در میان مردم به عنوان یک بیماری ناتوان‌کننده شناخته شده است (۹۹). شیوع بیماری دیابت در سال‌های اخیر چه در ایران و چه در جهان پیوسته در حال افزایش بوده است، به گونه‌ای که بیماری دیابت در حال حاضر یکی از ۱۰ عامل برتر مرگ و میر در کشور‌های با درآمد متوسط محسوب می‌شود (۳۰). بررسی‌ها حاکی از آن است که در سال ۲۰۲۵ بیش از ۷۵٪ کل جمعیت دیابتی‌ها در کشور‌های در حال توسعه خواهد بود (۱۰). این رشد روزافزون دیابت در کشور‌های آفریقایی و خاورمیانه از کشور‌های صنعتی بیشتر است. طبق پیش‌بینی بنیاد بین‌المللی دیابت، شیوع کلی دیابت در ایران از سال ۲۰۱۰ تا سال ۲۰۳۰ از ۸٪ به ۹/۸٪ افزایش خواهد یافت (۳۰).

دیابت نوعی اختلال مزمن در متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین بوده که مشخصه آن افزایش گلوکز خون در بیماران است و به دلیل فقدان جذب سلولی گلوکز خون، ناشی از کاهش ترشح انسولین یا مقاومت سلول‌های بدنی در برابر انسولین ایجاد می‌شود (۱۴). دیابت نوع یک حدود ۵ الی ۱۰ درصد از موارد ابتلا را در بر می‌گیرد. این نوع دیابت که دیابت وابسته به انسولین^۱ نیز خوانده می‌شود اغلب در کودکان و نوجوانان ۷ تا ۱۵ سال رخ می‌دهد. در این نوع دیابت سلول‌های بتای لوزالمعده که مسئول ساخت هورمون انسولین در بدن می‌باشند به طور کامل از بین رفته و یا غیر فعال می‌شوند. جهت کنترل گلوکز خون به این بیماران باید تمام عمر انسولین تجویز شود. دیابت نوع دو یا دیابت غیر وابسته به انسولین^۲ که تقریباً ۹۰ درصد کل افراد دیابتی را شامل می‌شود اغلب در سنین بالا و بعد از ۴۰ سالگی رخ می‌دهد و از هر دوی کمبود ترشح و یا نارسایی در عمل انسولین ناشی می‌شود. با توجه به این که اکثر مبتلایان به دیابت نوع دو چاق هستند؛ ادعا شده است که چاقی عامل کاهش حساسیت سلول‌های بدن به انسولین است (۸۶، ۵۰، ۱۶، ۸، ۶، ۲) و به دلایلی چون مقاومت به انسولین، وجود مقادیر بالای انسولین در خون، نقص در ترشح انسولین و کاهش جذب گلوکز ناشی از انسولین، فرآیند درمان آن مشکل‌تر است (۲).

با توجه به مطالعات انجام شده اهداف درمانی دیابت شامل؛ ۱- کاهش مقاومت به انسولین از طریق: کنترل رژیم غذایی، دارو درمانی و تمرینات ورزشی و ۲- تحریک ترشح انسولین می‌باشد (۲۲، ۸، ۳). در ادبیات تحقیقی موجود آمده است که ورزش می‌تواند با افزایش GLUTs سلول‌های عضلانی، IRS و همچنین افزایش توده عضلانی، سبب بهبود پاسخ دهی بدن به

^۱ Insulin Dependent Diabetes Mellitus

^۲ None Insulin Dependent Diabetes Mellitus

انسولین شده و انتقال گلوکز را به داخل عضله اسکلتی از طریق مسیر وابسته به انسولین افزایش و سطح انسولین و گلوکز پلاسما را در حالت ناشتا کاهش دهد (۶۹، ۵۸، ۲۱، ۳). انقباضات مکرر عضلانی موجب می شود که در غیاب انسولین، انتقال گلوکز به داخل سلول های عضلانی و در نتیجه مصرف آن توسط بافت عضلانی، تسهیل گردد و ضمن بهبود حساسیت انسولین بر مشکلاتی که برای گیرنده های انسولین در عضلات بوجود آمده، غلبه کند (۱۱).

انتقال گلوکز به درون تار عضلانی از طریق پروتئین های GLUT انجام می شود و از ۱۴ نوع پروتئین GLUT شناسایی شده (۲۶)، GLUT4 یکی از مهمترین انتقال دهنده های گلوکز به بافت عضلانی و چربی برای حفظ هموستاز متابولیسم گلوکز می باشد (۹۱، ۷۹، ۷۸، ۶۶، ۵۰، ۲۲) که فعالیت آن تحت تاثیر انقباض و انسولین می باشد (۱۰۹، ۹۱، ۷۴، ۵۰، ۴۱). انقباض عضلانی از طریق افزایش بیان و جابجایی پروتئین GLUT4 انتقال گلوکز به درون غشاء سلول عضلانی را افزایش داده و موجب بهبود عمل انسولین می شود (۷۳، ۷، ۲). این افزایش در حساسیت انسولین متعاقب تمرین ورزشی، افزایش ذخایر گلیکوژن عضله را به طور همزمان در پی خواهد داشت (۵۸). مقدار کل گلیکوژن عضلات اسکلتی در تنظیم تحمل گلوکز کل بدن نقش مهمی دارند (۳۷).

به دنبال پیشرفت های سریع در علم پزشکی، درمان های جدید، اثر بخشی بیشتر همراه با عوارض کمتر دارو های گیاهی را در دیابت تایید کرده اند (۷۸). میوه ها، سبزی ها، دانه ها، بذر ها و شاخ و برگ برخی از گیاهان دارای ترکیباتی به نام فلاونوئید هست (۱۰۶، ۸۱). از جمله این گیاهان درخت پسته وحشی می باشد که در ایران به نام بنه معروف است که عصاره هسته آن دارای توکوفرول^۱، کاروتنوئید^۲ و فنول^۳ ها است (۱۰۷). گفته می شود فلاونوئیدها در پیشگیری و درمان دیابت نقش دارند (۸۵، ۷۸، ۲۵). اگر چه خاصیت ضد اکسایشی فلاونوئیدها مشهور است، ولی ممکن است عملکرد دیگری هم در بدن داشته باشند (۱۰۵) در تحقیقات مشخص شده که فلاونوئیدها در انتقال گلوکز، عملکرد گیرنده انسولین و فعال سازی گیرنده فعال پراکسی زوم تاثیر دارند (۶۶). همینطور اثر فلاونوئیدها روی بیان پروتئین GLUT4 و جابجایی این پروتئین در سلول های چربی (۷۸، ۶۶) و بیان پروتئین و GLUT4 mRNA بافت عضلانی موش ها نشان داده شده است (۴۷). اما بنا به دانش ما تحقیقی در این خصوص که آیا عصاره بنه به عنوان ماده ای که حاوی فلاونوئید است، باعث افزایش بیان پروتئین GLUT4 سلول های عضلانی می شود و فرآیند تاثیر آن در دیابت چگونه است، انجام نشده است.

¹ Tocopherol

² Carotenoid

³ Phenol

تحقیقات انجام شده نقش تمرینات مختلف ورزشی در بیان پروتئین GLUT4 و جذب گلوکز حتی در بیماران دیابتی را نشان داده اند (۹۱، ۷۴، ۷۳، ۵۹، ۳۶). در مجموع چون احتمال می رود مصرف عصاره بنه بر دیابت اثر بگذارد و سازوکار این تاثیر مشخص نیست به چه صورت باشد و همچنین با توجه به تحقیقاتی که به نقش تمرینات مختلف ورزشی در بیان پروتئین GLUT4 و جذب گلوکز پرداخته اند، مطالعه حاضر به دنبال پاسخ گویی به این سوالات است که آیا مصرف عصاره بنه از طریق اثر بر بیان پروتئین GLUT4 و سطح گلیکوژن عضلانی باعث بهبودی دیابت می شود؟ و آیا مصرف عصاره بنه توام با انجام تمرین هوازی نسبت به هر یک از این عوامل به تنهایی، اثر گذارتر خواهد بود؟

۱-۳- اهمیت و ضرورت تحقیق

با وجود ارزش های شناخته شده تمرینات هوازی، محدودیت هایی نیز در انجام این تمرینات برای بیماران دیابتی وجود دارد؛ به گونه ای که بعضی از افراد این تمرینات را یکنواخت و خسته کننده می دانند. و از سوی دیگر انجام تمرینات با حجم و شدت متوسط به بالا ممکن است برای کسانی که قبلاً زندگی کم تحرک داشته اند و یا از چاقی رنج می برند، مشکل باشد (۴۹). از آنجا که در میان اجزای فعال زیستی شناخته شده طبیعی و مواد شیمیایی گیاهی، اخیراً پلی فنول ها به دلیل دارا بودن اثرات ضد هیپرگلیسمی، ایمنی و نداشتن عوارض جانبی، بسیار مورد توجه قرار گرفته اند (۲۷). و تحقیقات جدید به دنبال راه حل هایی هستند که بتوانند از طریق آن، بهبودی آسان تر و موثرتری را برای افراد مبتلا به دیابت به ارمغان آورند؛ به نظر می رسد اگر تمرینات ورزشی همراه با مصرف گیاهان دارویی باشد، شیوه ای موثرتر برای بهبودی دیابت خواهد بود.

از آنجا که گیاه بنه به عنوان گیاه دارویی حاوی فلاونوئید، جزو گیاهان بومی خراسان جنوبی محسوب می شود و براساس بررسی های صورت گرفته تا کنون مطالعه ای، اثر مصرف بنه (به عنوان یک گیاه ضد دیابت) به همراه تمرین هوازی را بر بیان پروتئین GLUT4 موش های دیابتی مورد بررسی قرار نداده است، انجام این مطالعه لازم به نظر می رسد. یافته های این تحقیق می تواند راه گشای مناسبی برای بهبود بیماران دیابت باشد.

۴-۱- اهداف تحقیق

۴-۱-۱- هدف کلی

مطالعه اثر ۶ هفته تمرین هوازی، با و بدون مصرف عصاره بنه بر بیان پروتئین GLUT4 و سطح گلیکوژن عضله دوقلو، در موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین^۱ (STZ)

۴-۱-۲- اهداف جزئی

۱- مطالعه اثر ۶ هفته تمرین هوازی بر بیان پروتئین GLUT4 عضله دوقلوی موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

۲- مطالعه اثر ۶ هفته مصرف عصاره بنه بر بیان پروتئین GLUT4 عضله دوقلوی موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

۳- مطالعه اثر ۶ هفته تمرین هوازی همراه با مصرف عصاره بنه بر بیان پروتئین GLUT4 عضله دوقلوی موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

۴- مطالعه اثر ۶ هفته تمرین هوازی بر سطح گلیکوژن عضله دوقلوی موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

۵- مطالعه اثر ۶ هفته مصرف عصاره بنه بر سطح گلیکوژن عضله دوقلوی موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

۶- مطالعه اثر ۶ هفته تمرین هوازی همراه با مصرف عصاره بنه بر سطح گلیکوژن عضله دوقلوی موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

۴-۱-۵- فرضیه های تحقیق

۱- ۶ هفته تمرین هوازی بر بیان پروتئین GLUT4 عضله دوقلوی موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین تاثیر معنی داری دارد.

۲- ۶ هفته مصرف عصاره بنه بر بیان پروتئین GLUT4 عضله دوقلوی موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین تاثیر معنی داری دارد.

۳- ۶ هفته تمرین هوازی همراه با مصرف عصاره بنه بر بیان پروتئین GLUT4 عضله دوقلوی موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین تاثیر معنی داری دارد.

¹ Streptozotocin

۴- ۶ هفته تمرین هوازی بر سطح گلیکوژن عضله دوقلوی موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین تاثیر معنی داری دارد.

۵- ۶ هفته مصرف عصاره بنه بر سطح گلیکوژن عضله دوقلوی موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین تاثیر معنی داری دارد ..

۶- ۶ هفته تمرین هوازی همراه با مصرف عصاره بنه بر سطح گلیکوژن عضله دوقلوی موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین تاثیر معنی داری دارد .

۱-۶- محدوده تحقیق

۱- موش های نر نژاد ویستار با وزن بین ۱۸۰ تا ۲۴۰ گرم با دامنه سنی ۱۴-۱۲ هفته برای مطالعه حاضر انتخاب شدند.

۲- موش هایی که بعد از ۵ روز تزریق STZ با دوز ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن، قند خون ناشتای بالای ۲۵۰ میلی گرم در دسی لیتر داشتند، به عنوان موش های دیابتی انتخاب شدند.

۱-۷- تعریف مفهومی و عملیاتی واژه ها

۱-۷-۱- دیابت

از جمله بیماری هایی متابولیک است که مشخصه آن افزایش مزمن قند خون و اختلال متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین می باشد این بیماری در نتیجه وجود نقایصی در ترشح انسولین توسط سلول های بتای لوزالمعده، مقاومت به عمل انسولین و یا هر دو ایجاد می شود (۷). دیابت القاء شده توسط STZ تا حد زیادی در مدل های حیوانی استفاده می شود (۹۴) در این مطالعه موش های نر نژاد ویستار ۱۸۰ تا ۲۴۰ گرمی ۱۴-۱۲ هفته ای که ۵ روز پس از تزریق STZ با دوز ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن موش، قند خون ناشتای آنها بالای ۲۵۰ میلی گرم در دسی لیتر بود، به عنوان موش های دیابتی در نظر گرفته شدند (۹۸).

۱-۷-۲- استرپتوزوتوسین

برای القای دیابت در جوندگان از STZ به عنوان عامل دیابتیک استفاده می شود (۷۸). STZ منجر به فقدان سلول های بتای لوزالمعده و کاهش ترشح انسولین (۸۹)، کاهش بیان GLUT4 mRNA و پروتئین GLUT4 می شود (۷۹). در مطالعه ما STZ با دوز ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن