

Effect of combined swimming training and creatine supplementation on glucose metabolism improvement in obese rats: role of GLUT4 and glycogen synthase Proteins

Hesam Parsa^{*1} , Mosa Mohamadi Rad² 

¹Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamedan, Iran

²Education Department of Eslam Abad-e-Gharb, Deputy of physical Education and health, Eslam Abad-e-Gharb,

Abstract

Background and Purpose: Obesity is a chronic disease that is usually caused by long-term positive energy balance during human life, is associated with increased adipose tissue mass and leads to skeletal abnormalities, physiological disorders and functional deficits over time. Obesity increases the risk of progression of other chronic diseases and is usually associated with premature death. Obesity increases the risk of various types of diseases, including conditions that cause the development of more than 200 chronic diseases such as cardiovascular disease, cancer, cerebrovascular diseases, type 2 diabetes, hypertension, asthma, mental illness, polycystic ovary syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, gastrointestinal reflux, gallbladder disease, rheumatoid arthritis. In general, obesity directly and indirectly reduces the quality of life and imposes a lot of economic costs on the society. Obesity is associated with interruption in glucose metabolism and insulin function. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of exercise training alone and in combination with creatine supplementation on glucose homeostasis, insulin efficiency and muscle glycogen regulator proteins in high fat diet-induced obese rat.

Materials and Methods: 50 male Wistar rats (17 ± 170 g) were divided into two groups of 10 control (standard food) and 40 high-fat diet (HFD). After 12 weeks after induction of obesity, 10 control rats and 10 rats from HFD group were killed. Then, 30 obese rats were randomly divided into three groups: control obese, swimming training and swimming training plus creatine supplementation. Finally, rats underwent oral glucose tolerance test (OGTT) and blood samples were taken to measure glucose and insulin levels. Also, the right SOL muscle was removed to measure the protein level of GLUT4 and glycogen synthase. For evaluation of protein levels of samples, Western blot technique, and for analyzing data, oneway ANOVA been used. P value for statistical differences set as 0.05

Results: After 12 weeks of HFD consumption, obesity decreased glucose tolerance and insulin efficiency and increased fasting insulin and glucose in rats. Also, obesity reduced the protein levels of GLUT4 and muscle glycogen synthase. Ten weeks of training increased glucose tolerance, insulin efficiency and increased protein levels of GLUT4 and glycogen synthase. Compared with training alone, creatine supplementation combined with training synergistically increased glucose tolerance, insulin efficiency and muscle GLUT4 and GS protein levels ($P < 0.05$).

Conclusion: Creatine supplementation combination with swimming exercises increased the glucose metabolism and this effect is probably due to higher muscle glucose uptake and increased levels of GLUT4 and glycogen synthase proteins expression in skeletal muscles.

Keywords: Swimming training, Creatine supplementation, Glucose homeostasis, Insulin efficiency, Obesity

How to cite this article: Parsa H, Mohamadi Rad M. Effect of combined swimming training and creatine supplementation on glucose metabolism improvement in obese rats: role of GLUT4 and glycogen synthase Proteins. J Sport Exerc Physiol. 2025;18(4):?-?.

*Corresponding Author's E-mail: h.parsa@basu.ac.ir

<https://doi.org/10.48308/joeppa.2025.240115.1367>

Received: 26/05/2025

Revised: 09/06/2025

Accepted: 11/06/2025

Copyright: © 2025 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

تأثیر ترکیب تمرین شنا و مکمل کراتین بر بهبود متابولیسم گلوکز در رت‌های چاق: نقش پروتئین‌های GLUT4 و گلیکوژن سنتاز

حسام پارسا*^۱، موسی محمدی راد^۲

^۱ گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا همدان، همدان، ایران

^۲ اداره آموزش و پرورش اسلام آباد غرب، معاونت تربیت بدنی و سلامت، اسلام آباد غرب، ایران

چکیده

زمینه و هدف: چاقی یک بیماری مزمن است که اغلب در نتیجه تعادل مثبت انرژی در طول زندگی فرد ایجاد شده و با افزایش توده بافت چربی همراه بوده و در طول زمان به ناهنجاریهای اسکلتی، اختلالات فیزیولوژیکی و نقص‌های عملکردی منجر می‌شود. همچنین چاقی با خطر ابتلا به بیماری‌های مزمن از جمله بیماری‌های قلبی عروقی، انواع خاصی از سرطان‌ها، سکت‌های مغزی، دیابت نوع ۲، فشار خون، آسم، اختلالات روان‌شناختی، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، و بیماری‌های مفصلی مرتبط است. این بیماری با افزایش مرگ و میر زودرس و کاهش کیفیت زندگی در سطح فردی و افزایش هزینه‌های اقتصادی در سطح جامعه همراه است. چاقی با اختلال در متابولیسم گلوکز و عملکرد انسولین همراه است. هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر تمرینات شنا به تنهایی و در ترکیب با مکمل کراتین بر هوموستاز گلوکز، حساسیت به انسولین، و میزان پروتئین‌های تنظیمی گلیکوژن عضلانی در رت‌های چاق شده با رژیم پرچرب بود.

مواد و روش‌ها: ۵۰ سر رت نر نژاد ویستار (با میانگین وزن 170 ± 17 گرم) به دو گروه کنترل (غذای استاندارد، ۱۰ سر) و رژیم پرچرب (۴۰ سر) تقسیم شدند. پس از ۱۲ هفته تغذیه، چاقی القا شد و ۱۰ رت کنترل و ۱۰ رت از گروه HFD کشته شدند. در ادامه ۳۰ رت باقی‌مانده به سه گروه تقسیم شدند: کنترل چاق، تمرین شنا، و تمرین شنا به همراه کراتین. در پایان و پس از ده هفته، آزمون تحمل گلوکز خوراکی (OGTT) انجام شد و نمونه‌های خونی و عضلانی برای اندازه‌گیری گلوکز، انسولین، GLUT4 و گلیکوژن سنتاز جمع‌آوری گردید. برای اندازه‌گیری میزان پروتئین از روش وسترن بلات استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل داده از آنوای یکطرفه استفاده گردید. سطح معنی‌داری آماری $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج: بعد از دوازده هفته مصرف غذای پرچرب، چاقی باعث افزایش کاهش تحمل کلوگز و کارایی انسولین و افزایش انسولین و گلوکز ناشتا در رت‌ها گردید. همچنین چاقی باعث کاهش مقادیر پروتئین GLUT4 و گلیکوژن سنتاز عضلانی گردید. ده هفته تمرین باعث افزایش تحمل کلوگز، کارایی انسولین و افزایش مقادیر پروتئین‌های GLUT4 و گلیکوژن سنتاز شد. استفاده از مکمل کراتین همراه با تمرین بصورت فزاینده‌ای باعث افزایش تحمل کلوگز، کارایی انسولین و افزایش مقادیر پروتئین GLUT4 و گلیکوژن سنتاز در مقایسه با تمرین تنها گردید ($P < 0.05$).

نتیجه گیری: مکمل کراتین همراه با تمرینات شنا باعث بهبود متابولیسم گلوکز گردید و این اثرات احتمالا از طریق افزایش برداشت گلوکز توسط عضله و افزایش بیان پروتئین های GLUT4 و گلیکوژن سنتاز در عضله اسکلتی می باشد.

واژگان کلیدی: تمرین شنا، مکمل کراتین، هوموستاناز گلوکز، کارائی انسولین ، چاقی

نحوه استناد به این مقاله: پارسا ح، محمدی راد م. تأثیر ترکیب تمرین شنا و مکمل کراتین بر بهبود متابولیسم گلوکز در رت های چاق: نقش پروتئین های GLUT4 و گلیکوژن سنتاز. نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۴۰۴؛ ۱۸(۴): ۴-۹.

* رایانامه نویسنده مسئول: h.parsa@basu.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۳/۲۱

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۳/۱۹

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۳/۰۵

مقدمه

چاقی یک بیماری مزمن است که اغلب در نتیجه تعادل مثبت انرژی در طول زندگی فرد ایجاد می شود. این بیماری با افزایش توده چربی بدن همراه بوده و به تدریج می تواند منجر به بروز ناهنجاریهای اسکلتی، اختلالات فیزیولوژیکی و کاهش عملکرد جسمانی شود. چاقی با افزایش خطر ابتلا به بیش از ۲۰۰ بیماری مزمن از جمله بیماری های قلبی عروقی، انواع خاصی از سرطان ها، سکتة های مغزی، دیابت نوع ۲، فشار خون، آسم، اختلالات روان شناختی، سندرم تخمدان پلی کیستیک، و بیماری های مفصلی مرتبط است. این بیماری با افزایش مرگ و میر زودرس و کاهش کیفیت زندگی در سطح فردی و افزایش هزینه های اقتصادی در سطح جامعه همراه است (۱). از سوی دیگر چاقی باعث کاهش تراکم و عملکرد تارهای عضلانی شده و با کاهش تعداد تارهای نوع یک (با ظرفیت هوازی بالا) و افزایش تارهای نوع دو همراه است. همچنین، افزایش چربی بین عضلانی و درون عضلانی، قدرت عضلانی و قطر تار های عضلانی را کاهش می دهد (۲). با توجه به اینکه عضله ی اسکلتی بزرگ ترین بافت حساس به انسولین در بدن انسان است و حدود ۸۵٪ از برداشت گلوکز را بر عهده دارد، آسیب های عضلانی ناشی از چاقی می توانند نقش مهمی در ایجاد مقاومت به انسولین ایفا کنند. در نتیجه، اختلال در عملکرد عضلات اسکلتی، یک مسیر فیزیولوژیکی مهم در اختلالات متابولیسم گلوکز در افراد چاق به شمار می آید (۳). علاوه بر این، تمرینات ورزشی یکی از موثر ترین مداخلات غیر دارویی در کاهش وزن و کاهش توده چربی بدن به شمار می روند. این تمرینات از طریق اثرگذاری بر بافت های مختلف از جمله عضله ی اسکلتی، استخوان، کبد، قلب، عروق و بافت چربی، می توانند متابولیسم کل بدن را به شکل معناداری بهبود بخشند و نقش مهمی در پیشگیری و درمان بیماری های مرتبط با چاقی ایفا کنند (۴). در عضله ی اسکلتی، تمرینات ورزشی موجب ایجاد سازگاری های فیزیولوژیکی متعددی از جمله افزایش سطح گلیکوژن عضلانی می شوند. این افزایش می تواند باعث ایجاد تغییرات متابولیکی مطلوبی گردد که در نهایت منجر به بهبود حساسیت به انسولین می شود. تحقیقات نشان می دهند که در افراد دارای دیابت نوع ۲، کاهش سطح گلیکوژن عضلانی با افزایش مقاومت انسولینی مرتبط است (۵).

از طرف دیگر، مکمل کراتین^۱ یکی از رایج ترین ارگوژنیک^۲ تغذیه ای محسوب می شود که می تواند غلظت کراتین و فسفوکراتین درون سلولی را افزایش دهد. این افزایش ذخایر فسفوکراتین، به ویژه در ورزش های با شدت بالا، موجب بهبود ظرفیت عملکردی و قدرت عضلانی می شود (۶). همچنین مطالعات نشان داده اند که مکمل کراتین تنها بر عملکرد ورزشی اثر گذار نیست، بلکه می تواند تغییرات مطلوبی در متابولیسم عضلات اسکلتی نیز ایجاد کند. برخی شواهد علمی بیانگر آن هستند که مصرف مکمل کراتین در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ می تواند تحمل گلوکز را بهبود بخشد و حساسیت انسولینی را افزایش دهد (۷). تحقیقات نشان داده که مکمل کراتین همراه با وعده غذایی، در افرادی که دارای دیابت نوع دو هستند باعث بهبود تحمل گلوکز^۳ شده و موجب افزایش جابجایی پروتئین حمل کننده گلوکز^۴ گردیده و باعث کاهش در سطح هموگلوبین گلیکوزیله^۵ (HbA1C) می گردد (۸). بنابراین

¹ Creatine supplementation (CR)

² Ergogenic

³ Glucose tolerance

⁴ Glut4

⁵ HbA1C

شواهد موجود نشان می دهند که مکمل کراتین، به ویژه در ترکیب با تمرینات ورزشی، می تواند نقش مهمی در بهبود متابولیسم گلوکز و افزایش حساسیت انسولینی ایفا کند (۹).

با توجه به آثار منفی چاقی بر روی سیستم عضلانی و به دنبال آن کاهش حساسیت انسولین، مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر تمرینات شنا و مکمل کراتین، بر حساسیت به انسولین و تحمل گلوکز در رت های نر مبتلا به چاق ناشی از رژیم چرب انجام شده است. از طرف دیگر، آنزیم گلیکوژن سنتاز و GLUT4 از اجزای کلیدی در تنظیم متابولیسم گلوکز عضلانی به شمار می روند و نقش مهمی در برداشت و ذخیره سازی گلوکز به شکل گلیکوژن را ایفا می کنند. کاهش بیان یا فعالیت آن پروتئین ها می تواند فرایند برداشت گلوکز را مختل کرده و از دلایل اصلی کاهش حساسیت انسولین و از نشانه های اولیه پاتوژنز دیابت نوع ۲ باشد (۱۰). پیش از این، شواهد مبنی بر افزایش سطح این پروتئین های گلیکوژن سنتاز و GLUT4 در پاسخ به تمرینات ورزشی گزارش شده است (۵، ۱۱). بر این اساس، مطالعه حاضر به بررسی اثرات تمرینات شنا، مکمل کراتین و ترکیب این دو مداخله بر کنترل گلیسمی و عملکرد انسولین در رت های چاق می پردازد. همچنین با اندازه گیری سطوح پروتئین گلیکوژن سنتاز و GLUT4 در عضله نعلی^۷ رت های تلاش می شود برخی از مکانیسم های احتمالی مرتبط با بهبود حساسیت انسولین، هوموستاز گلوکز و کارایی انسولین تبیین شود.

روش پژوهش

نمونه های پژوهش: پژوهش حاضر از نظر روش شناسی، یک مطالعه تجربی و از نظر هدف، کاربردی محسوب می شود. نمونه مورد مطالعه شامل ۵۰ سر رت نر نژاد ویستار با سن حدود ۸ هفته و با میانگین وزنی 170 ± 17 گرم بود که از مرکز حیوان خانه دانشگاه علوم پزشکی همدان تهیه شدند. رت ها در آزمایشگاه فیزیولوژی ورزش دانشگاه بوعلی سینا در شرایط کنترل شده دمای (22 ± 3) درجه سانتی گراد، رطوبت نسبی (۴۵ درصد) و چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی (شروع روشنایی ۶ صبح) و ۱۲ ساعت تاریکی (شروع خاموشی ۶ عصر) و نگهداری شدند. رت ها به صورت انفرادی در قفس هایی با ابعاد ۲۵ در ۲۷ در ۴۲ سانتی متر اسکان داده شدند و دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند. در مرحله نخست، رت ها بصورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند: گروه کنترل سالم با رژیم غذایی استاندارد (CND^۸، n=10) و گروه رژیم غذایی پر چرب (HDF^۹، n=40)، دو گروه به مدت دوازده هفته به ترتیب از رژیم غذای استاندارد (ND) و رژیم یا غذای پرچرب (HFD) استفاده کردند. پس از پایان این دوره و القای چاقی، گروه HFD به صورت تصادفی به سه زیر گروه تقسیم شدند. این سه گروه در طول ده هفته بعدی تنها از رژیم غذای استاندارد استفاده کردند. تمامی مراحل، شامل اجرای پروتکل تمرینی، پروتکل تغذیه، کشتار رت ها، و مراحل تشریح و بافت برداری، با رعایت کامل دستورالعمل کمیته اخلاق در پژوهش های حیوانی انجام شد.

روش اجرای پژوهش: قد و وزن تمام حیوانات در پایان هفته دوازدهم از آغاز تحقیق اندازه گیری شد. بر اساس شاخص لی (۱۲)، ۳۷، سر از ۴۰ رت تغذیه شده با رژیم پر چرب، واجد معیار های چاقی تشخیص داده شدند (منبع). سپس، ۱۰ سر رت گروه کنترل

⁶ Glycogen synthase

⁷ Soleus muscle

⁸Control Normal Diet

⁹ High Fat Diet

سالم و ۱۰ سر رت چاق، پس از ۱۲ ساعت ناشتایی و انجام آزمون تحمل گلوکز خوراکی^۱ (OGTT)، کشته شدند و نمونه گیری و بافت برداری مرحله اول انجام گرفت (۱۳).

در ادامه، ۲۷ سر رت چاق به صورت تصادفی به سه گروه تقسیم شدند: گروه کنترل چاق (OC)، گروه تمرین ورزشی شنا (TR)، و گروه تمرین همراه با مصرف مکمل کراتین (CR+TR). این سه گروه به مدت ده هفته به غذای استاندارد رت ها و آب آشامیدنی دسترسی آزاد داشتند. رژیم غذای استاندارد شامل ۱۰٪ چربی، ۷۰٪ کربوهیدرات و ۲۰٪ پروتئین بود. در مقابل، رژیم غذای پرچرب دارای ترکیب ۶۰٪ چربی، ۲۰٪ کربوهیدرات و ۲۰٪ پروتئین بود. برای تهیه غذای پر چرب از کره حیوانی استفاده شد و جهت حفظ تعادل پروتئینی این رژیم، کازئین، اسید آمینه متیونین، و همچنین مقادیر لازم از مواد معدنی و ویتامین ها به آن افزوده گردید. مکمل کراتین بصورت پودر میکرونیزه شده و در مقیاس دو نیم درصد به غذای ساخته شده پر چرب اضافه گردیده و مورد استفاده قرار می گرفت. برای تهیه دستی غذای پر چرب از کره حیوانی استفاده می شد. جهت جلوگیری از کاهش سطح پروتئین غذای پر چرب خود ساخته، کازئین و اسید آمینه متیونین و هم چنین مقدار لازم مواد معدنی و ویتامین به غذای پر چرب اضافه گردید. قبل از شروع پروتکل اصلی تمرین، همه گروه ها به مدت یک هفته غذای استاندارد دریافت نمودند. در این مدت، گروه های تمرینی جهت سازگاری با آب، روزانه ۲۰ دقیقه و به مدت ۵ روز متوالی در هفته در استخر قرار داده شدند تا استرس ناشی از محیط آبی کاهش یابد. دمای آب استخر در تمام مراحل تمرین بین ۳۰ تا ۳۲ درجه سانتی گراد تنظیم می شد. در پروتکل اصلی تمرین، مدت زمان شنا به صورت افزایشی تنظیم گردید: هفته های اول و دوم، ۱۵ دقیقه؛ هفته سوم و چهارم، ۲۰ دقیقه؛ هفته پنجم تا هفتم ۳۰ دقیقه؛ و از هفته هشتم تا هفته دهم، ۴۰ دقیقه در روز. به منظور افزایش فشار تمرینی، وزنه ای معادل ۲٪ از وزن بدن به دم رت متصل می شد (۱۴).

روش های آزمایشگاهی: وزن بدن رت ها به صورت هفتگی و با دقت اندازه گیری شد. در مرحله دوم تحقیق، به منظور حذف اثرات حاد تمرین، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، تمامی حیوانات مورد مطالعه در سه گروه، به مدت ۱۲ ساعت در شرایط ناشتا قرار گرفتند و سپس تحت آزمون تحمل گلوکز خوراکی قرار گرفتند.

برای انجام این آزمون، محلولی ۲۰ درصدی از گلوکز تهیه شد. سپس، بر اساس دوز ۲ گرم گلوکز به ازای هر گیلوگرم وزن رت، گلوکز از طریق گاوژ به رت ها خورانده شد. غلظت گلوکز خون در زمان های ۰، ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از گاوژ، با استفاده از دستگاه گلوکومتر (GLUCOCARD01) اندازه گیری شد. در هر زمان، یک قطره خون از دم حیوان گرفته و روی نوار دستگاه گلوکومتر قرار داده شد تا میزان گلوکز خون تعیین گردد. علاوه بر این، در همان زمان ها نمونه های خونی بیشتری جمع آوری شد تا در مراحل بعدی برای سنجش میزان انسولین مورد استفاده شود. نمونه های خونی در لوله های فاقد ماده ضد انعقاد جمع آوری شدند. در پایان، رت ها با استفاده از اتر بیهوش شدند و در محیط کاملاً استریل، با ایجاد برش جراحی، عضله نعلی پای راست آن ها جدا شد. این عضله با محلول سرم فیزیولوژیک شست و شو داده شده و بلافاصله به میکروتیوب منتقل شد. سپس، جهت نگهداری برای تحلیل های بیوشیمیایی بعدی، در فریزر با دمای منفی ۸۰ درجه سانتی گراد قرار گرفت. به منظور بیان پروتئین گلیکوزن سنتاز و GLUT4 از آنالیز استاندارد وسترن بلات^۱ الهمانگونه که قبلاً بطور مفصل تشریح شده استفاده گردید (۱۵، ۱۶).

¹ Oral Glucose Tolerance Test 0

¹ Western Blot 1

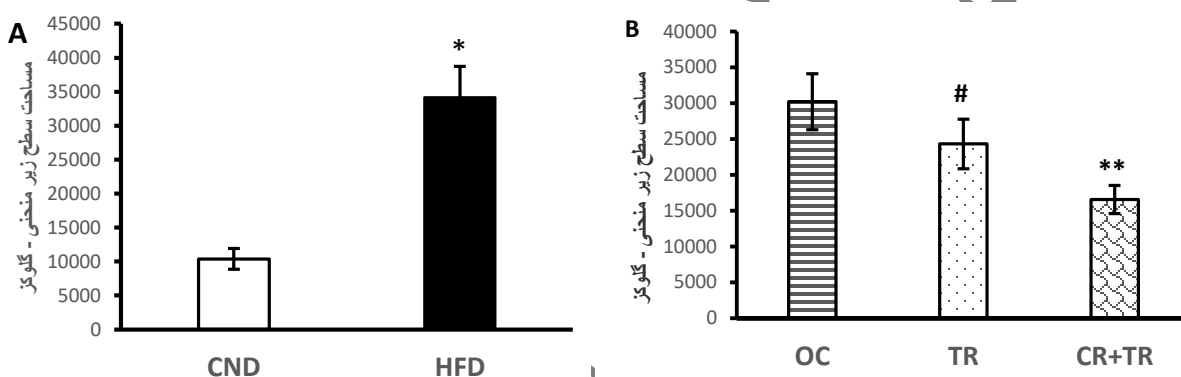
خلاصه، نمونه های عضله فریز بصورت پودر درآمده و در نسبت پانزده به یک (حجم بر وزن) با بافر سرد شده در یخ که به آن یک عدد قرص کوکتایل بازدارنده پروتئاز اضافه شده بود هموژنیزه گردیدند (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA). غلظت پروتئین در سوپرناتانت با استفاده از کیت (Pierce) BCA اندازه گیری شد. سپس ۴۵ میکروگرم از پروتئین با استفاده از روش SDS-PAGE و ژل پلی آکرلامید ۱۰٪ جدا سازی و پس از انتقال به غشای پ پلی وینیلایدن فلوراید، غشاء در محلول مسدود کننده TBS-T در دمای محیط انکوبه شد. در مرحله بعد، غشاء در طول شب و در دمای ۴ درجه سانتی گراد با آنتی بادی اولیه پلی کلونال ویژه خرگوش مربوط به GLUT4 (AB1346, Chemicon International, Temecula, CA) انکوبه گردید و سپس از آنتی بادی ثانویه (alkaline phosphatase-conjugated goat anti-rabbit (DAKO, Copenhagen, Denmark) برای شناسایی استفاده شد. برای گلیکوژن سنتاز نیز از آنتی بادی مونوکلونال اولیه موش آنتی-گلیکوژن سنتاز (clone GS-7H5 MAB3106) و از آنتی بادی ثانویه (anti-mouse IgG, Dako, Glostrup, Denmark) استفاده گردید (۱۷). پروتئین اتصال یافته با آنتی بادی از طریق استفاده از ماده ECL و سترن کلاریتی شناسایی گردید (Bio-Rad, cat. no. 170-5060, Hercules, CA, USA). علائم (سیگنال ها) در پایان با استفاده از اسکنر پلات C-DiGit شناسایی گردید (Li-COR Bioscience, cat. no. 3600-00, Lincoln, NE, USA).

برای تصحیح اختلافات درون ژلی، شدت بند ها نسبت به یک استاندارد که با سایر نمونه ها ران شده بیان گردید. سرم نمونه های خونی با استفاده از سانتریفیوژ جدا شده و برای سنجش انسولین از روش الایزا^۱ ساندویچی با استفاده از کیت Rat Insulin ELISA Kit از شرکت MyBioSource (ساخت کشور آمریکا) با حساسیت ۰/۰۱ نانوگرم بر میلی لیتر، مطابق با دستورالعمل شرکت سازنده استفاده شد. همچنین برای اندازه گیری میزان تحمل گلوکز از آزمون OGTT استفاده شد که در آن از قانون ذوزنقه ای (trapezoid rule) تعیین مساحت زیر نمودار مربوط به منحنی گلوکز در نقطه زمانی صفر، ۳۰ دقیقه، ۶۰ دقیقه و ۱۲۰ دقیقه استفاده گردید (۱۸).

تحلیل آماری: در تحلیل آماری داده ها، ابتدا به منظور بررسی نرمال بودن توزیع داده ها در گروه های مورد مطالعه، از آزمون کولموگروف اسمیرنوف استفاد شد. برای مقایسه بین گروه ها، از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه استفاده گردید. در مواردی که تفاوت معناداری مشاهده گردید، تعقیبی توکی جهت مقایسه های دو به دو بکار گرفته شد. نتایج بصورت میانگین $\pm$ انحراف معیار (Mean $\pm$ SD) گزارش گردید. سطح معنی داری آماری برابر با $P < 0.05$ در نظر گرفته شد. کلیه تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام شد.

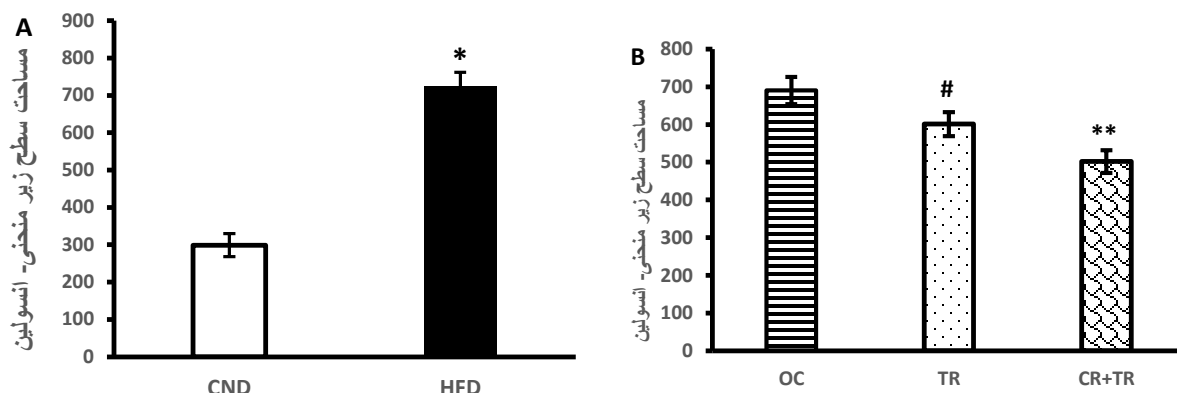
نتایج

شکل شماره یک مربوط به آزمون تحمل گلوکز خوراکی است که به صورت مساحت زیر منحنی مربوط به تغییرات گلوکز در دقایق صفر، ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ بیان شده است. مصرف غذای پرچرب در طول ۱۲ هفته منجر به افزایش بیش از سه برابری مساحت زیر منحنی در مقایسه با گروه دریافت کننده رژیم غذایی استاندارد (CND) شده است (قسمت A). از سوی دیگر، در مرحله دوم تحقیق (ده هفته) در مقایسه با گروه کنترل چاق (OC)، تمرین شنای رت های چاق (TR) منجر به کاهش ۲۰ درصدی مساحت زیر منحنی گردیده است (قسمت B). بعلاوه، مساحت زیر منحنی در گروه رت های چاقی که علاوه بر تمرین مکمل کراتین دریافت می کردند (TR+CR) در مقایسه با گروه رت های کنترل چاق (OC) نزدیک به ۵۰ درصد کاهش دارد (قسمت B). همچنین استفاده از مکمل کراتین در کنار شنا باعث کاهش بیشتر (۳۰ درصدی) در مساحت زیر منحنی در مقایسه با زمانی که فقط تمرین شنا استفاده شده گردیده است.



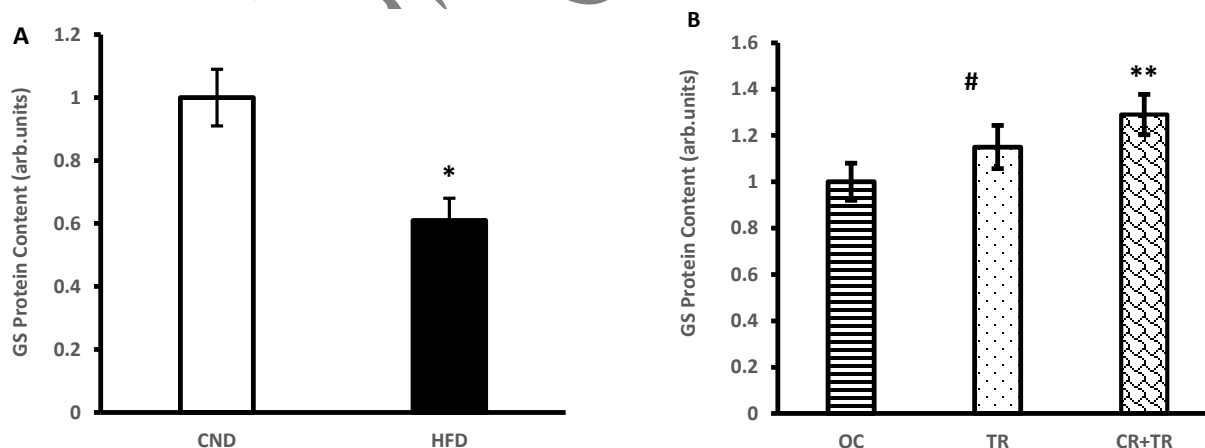
شکل ۱. مقادیر مساحت زیر منحنی مربوط به گلوکز در طول تست (OGTT) در مرحله اول تحقیق (نمودار A) در گروه کنترل سالم با رژیم غذایی استاندارد (CND) و گروه غذای پرچرب (HFD) و در مرحله دوم تحقیق (نمودار B) در گروه کنترل چاق (OC)، گروه چاق که تمرین ورزشی دریافت می کردند (TR) و گروه چاق که تمرین ورزشی بعلاوه مکمل کراتین دریافت کردند (CR+TR)، محور افقی گروه ها و محور عمودی مساحت زیر منحنی مربوط به گلوکز در طول ۱۲۰ دقیقه تست (OGTT) می باشد. علامت (*) نشان دهنده اختلاف معنی داری آماری در مقایسه با گروه (CND) ($P<0.05$)، علامت (#) نشان دهنده اختلاف معنی داری آماری در مقایسه با گروه (OC) ($P<0.05$) و علامت (**) نشان دهنده اختلاف معنی داری آماری در مقایسه با گروه (TR) می باشد.

شکل شماره ۲ مربوط به آزمون تحمل گلوکز خوراکی است که به صورت مساحت زیر منحنی مربوط به تغییرات انسولین در دقایق صفر، ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ بیان شده است. مصرف غذای پرچرب در طول ۱۲ هفته منجر به افزایش معنی دار ($P<0.05$) مساحت زیر منحنی در مقایسه با گروه دریافت کننده رژیم غذایی استاندارد (CND) شده است (قسمت A). از سوی دیگر، در مرحله دوم تحقیق (ده هفته) در مقایسه با گروه کنترل چاق (OC)، تمرین شنای رت های چاق (TR) به تنهایی باعث کاهش معنی دار ($P<0.05$) مساحت زیر منحنی گردیده است (قسمت B). بعلاوه، کاهش مساحت زیر منحنی در گروه رت های چاقی که علاوه بر تمرین مکمل کراتین دریافت می کردند (TR+CR) در مقایسه با گروه رت های کنترل چاق (OC) بیشتر اتفاق افتاده است ($P<0.05$) (قسمت B).



شکل ۲. مقادیر مساحت زیر منحنی مربوط به انسولین در طول تست (OGTT) در مرحله اول تحقیق (نمودار A) در گروه کنترل سالم با رژیم غذایی استاندارد (CND) و گروه غذای پر چرب (HFD) و در مرحله دوم تحقیق (نمودار B) در گروه کنترل چاق (OC)، گروه چاق که تمرین ورزشی دریافت می کردند (TR) و گروه چاق که تمرین ورزشی به علاوه مکمل کراتین دریافت کردند (CR+TR). محور افقی گروه ها و محور عمودی مساحت زیر منحنی مربوط به انسولین در طول ۱۲۰ دقیقه تست (OGTT) می باشد. علامت (*) نشان دهنده اختلاف معنی داری آماری در مقایسه با گروه (CND) ($P < 0.05$)، علامت (#) نشان دهنده اختلاف معنی داری آماری در مقایسه با گروه (OC) ($P < 0.05$).

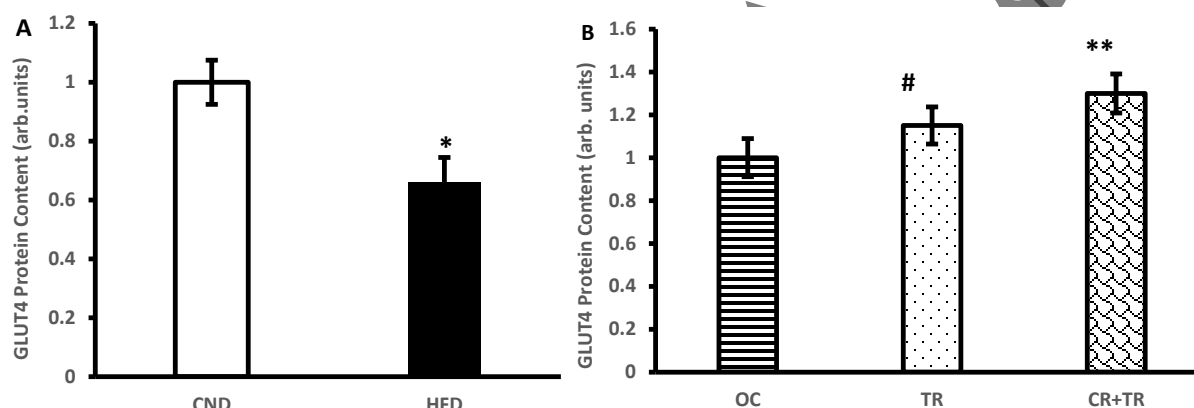
شکل شماره ۳ مربوط به مقدار پروتئین گلیکوژن سنتاز (GS) در عضله نعلی می باشد. مصرف غذای پر چرب در طول ۱۲ هفته منجر به کاهش معنی دار ($P < 0.05$) مقدار این پروتئین در مقایسه با گروه دریافت کننده رژیم غذایی استاندارد (CND) شده است (قسمت A). از سوی دیگر، در مرحله دوم تحقیق (ده هفته) در مقایسه با گروه کنترل چاق (OC)، تمرین شنای رت های چاق (TR) باعث افزایش معنی دار ($P < 0.05$) در مقدار پروتئین گلیکوژن سنتاز گردیده است (قسمت B). به علاوه، مقدار این پروتئین در گروه رت های چاقی که علاوه بر تمرین مکمل کراتین دریافت می کردند (TR+CR) در مقایسه با گروه رت های کنترل چاق (OC) بیشتر افزایش یافته است ($P < 0.05$) (قسمت B).



شکل ۳. مقادیر مربوط به بیان پروتئین گلیکوژن سنتاز (GS) عضله نعلی در مرحله اول تحقیق (نمودار A) در دو گروه کنترل سالم با رژیم غذایی استاندارد (CND) و گروه غذای پر چرب (HFD) و در مرحله دوم تحقیق (نمودار B) در سه گروه کنترل چاق (OC)، گروه چاق که تمرین ورزشی دریافت می کردند (TR) و گروه چاق که تمرین ورزشی به علاوه مکمل کراتین دریافت کردند (CR+TR) می باشد. محور افقی گروه ها و محور عمودی مقدار بیان پروتئین

انحراف استاندارد $\pm$ میانگین) که بر حسب واحد قراردادی (arb.units) ذکر شده است. علامت (*) نشان دهنده اختلاف معنی داری آماری در مقایسه با گروه (CND) ($P<0.05$)، علامت (#) نشان دهنده اختلاف معنی داری آماری در مقایسه با گروه (OC) ($P<0.05$).

شکل شماره ۴ مربوط به مقدار پروتئین انتقال دهنده گلوکز ۴ (GLUT4) در عضله نعلی می باشد. مصرف غذای پرچرب در طول ۱۲ هفته منجر به کاهش معنی دار ($P<0.05$) مقدار این پروتئین در مقایسه با گروه دریافت کننده رژیم غذایی استاندارد (CND) شده است (قسمت A). از سوی دیگر، در مرحله دوم تحقیق (ده هفته) در مقایسه با گروه کنترل چاق (OC)، تمرین شنای رت های چاق به تنهایی (TR) یا تمرین شنا همراه مکمل کراتین باعث افزایش معنی دار ($P<0.05$) در مقدار پروتئین GLUT4 گردیده است (قسمت B). بعلاوه، مکمل کراتین همراه ورزش شنا باعث شده که مقدار این پروتئین نسبت به گروه رت های چاقی که فقط تمرین شنا انجام داده اند افزایش معنی داری داشته باشد ($P<0.05$)، (قسمت B).



شکل ۴. مقادیر مربوط به بیان پروتئین انتقال دهنده گلوکز ۴ (GLUT4) در عضله نعلی در مرحله اول تحقیق (نمودار A) در دو گروه کنترل سالم با رژیم غذایی استاندارد (CND) و گروه غذای پر چرب (HFD) و در مرحله دوم تحقیق (نمودار B) در سه گروه کنترل چاق (OC)، گروه چاق که تمرین ورزشی دریافت می کردند (TR) و گروه چاق که تمرین ورزشی بعلاوه مکمل کراتین دریافت کردند (CR+TR) می باشد. محور افقی گروه ها و محور عمودی مقدار پروتئین (انحراف استاندارد $\pm$ میانگین) که بر حسب واحد قراردادی (arb.units) ذکر شده است. علامت (*) نشان دهنده اختلاف معنی داری آماری در مقایسه با گروه (CND) ($P<0.05$)، علامت (#) نشان دهنده اختلاف معنی داری آماری در مقایسه با گروه (OC) ($P<0.05$) و علامت (**) نشان دهنده اختلاف معنی داری آماری در مقایسه با گروه (TR) می باشد ($P<0.05$).

طبق جدول شماره یک مصرف غذای پر چرب (HFD) که در نهایت به چاقی رت ها منتهی شده است باعث افزایش معنی دار ($P<0.05$) در سطوح گلوکز و انسولین ناشتا در مقایسه با رت هایی شده که رژیم غذایی استاندارد (CND) مصرف می کردند. تمرین شنای ده هفته ای به تنهایی باعث کاهش مقادیر گلوکز و انسولین ناشتای رت های چاق شده است ($P<0.05$). جالبتر اینکه استفاده از مکمل کراتین همراه با ورزش شنا نه تنها باعث کاهش مقادیر انسولین و گلوکز ناشتا شده اند بلکه سطوح این دو متغیر را نسبت به گروه ی که فقط ورزش شنا انجام داده اند کاهش داده است ($P<0.05$).

جدول ۱. مقادیر مربوط به میانگین پارامترهای خونی انسولین و گلوکز در حالت ناشتا

انتهای مرحله اول		انتهای مرحله دوم		متغیر ها / گروه ها
CND	HFD	OC	TR	CR+TR
* 10.2 ± 6.2	14.3 ± 7.8	14.1 ± 6.8	# 12.5 ± 5.8	** 11.1 ± 4.3
* $1.49 \pm .21$	$2.62 \pm .29$	$2.36 \pm .23$	# $1.95 \pm .37$	** $1.51 \pm .28$

داده ها برحسب میانگین $\pm$ انحراف استاندارد بیان شده اند. گروه ها: کنترل سالم با رژیم غذایی استاندارد (CND) غذای پر چرب (HFD)، گروه کنترل چاق (OC)، گروه چاق که تمرین ورزشی دریافت می کردند (TR) و گروه چاق که تمرین ورزشی بعلاوه مکمل کراتین دریافت کردند (CR+TR) می باشد. علامت (*) نشان دهنده اختلاف معنی داری آماری در مقایسه با گروه (CND) ($P<0.05$)، علامت (#) نشان دهنده اختلاف معنی داری آماری در مقایسه با گروه (OC) ($P<0.05$) و علامت (**) نشان دهنده اختلاف معنی داری آماری در مقایسه با گروه (TR) می باشد ($P<0.05$).

بحث و نتیجه گیری

یافته های تحقیق حاضر برای نخستین بار نشان داد که تمرینات شنا، به ویژه زمانی که با مصرف مکمل کراتین همراه شوند، می توانند به صورت هم افزا موجب بهبود قابل توجهی در اختلال تحمل گلوکز و افزایش عملکرد انسولین در رت های چاق شده بر اثر مصرف رژیم غذایی پر چرب شوند. همچنین یکی دیگر از یافته های تحقیق آن بود که ترکیب تمرین شنا و مکمل کراتین منجر به افزایش سطوح پروتئین های عضلانی کلیدی در تنظیم گلیکوژن، یعنی گلیکوژن سنتاز و GLUT4، گردید.

در این تحقیق، مصرف رژیم غذایی پر چرب به مدت ۱۲ هفته منجر به افزایش وزن، کاهش تحمل گلوکز و کاهش عملکرد انسولین در رت ها گردید (شکل یک A و شکل دو A). همسو با تحقیق حاضر، مطالعات پیشین به خوبی نشان داده اند که رژیم غذایی پر چرب در انسان و حیوان می توانند با اختلال در متابولیسم گلوکز و ایجاد مقاومت انسولینی همراه باشند، که در نهایت به مرض چاقی منجر می شود (۱۹). تحقیقات نشان داده اند که چاقی می تواند منجر به بروز شرایط پاتولوژیک جدی نظیر دیابت نوع دو، پر فشار خونی، هایپرلیپیدیمی، بیماری های قلبی عروقی، انواع سرطان ها و بیماری کبد چرب غیر الکلی گردد که همگی از تهدید های عمده برای سلامت انسان به شمار می روند. همچنین شایان ذکر است که عضلات اسکلتی به عنوان یکی از بزرگ ترین بافت های حساس به انسولین در بدن، نقش کلیدی در برداشت گلوکز و حفظ هوموستاز گلوکز ایفا می کنند (۳). در شرایط چاقی، ترکیبی از عوامل نظیر کاهش تعداد تار های عضلانی نوع یک (سوخت و ساز هوازی)، افزایش تار های عضلانی نوع IIX، کاهش حجم تار های عضلانی و افزایش بافت چربی داخل عضلانی می تواند به افت قدرت عضلانی، کاهش قطر تار های عضلانی و کاهش توده عضله و اختلال در پاسخ به انسولین منجر شود (۲). نتایج تحقیق حاضر نیز نشان داد که چاقی باعث کاهش بیان پروتئین های کلیدی تنظیم کننده گلوکز در عضله نعلی رت ها، شامل GLUT4 و گلیکوژن سنتاز، شد و بلاکاهش قابل توجه سطوح انسولین و گلوکز ناشتا همراه بود. با توجه به نقش اصلی عضله اسکلتی در برداشت گلوکز، کاهش بیان این پروتئین ها می تواند زمینه ساز اختلال در هوموستاز گلوکز و کاهش عملکرد انسولین در نتیجه چاقی باشد. (شکل سه A و شکل چهار A).

مطالعات نشان داده اند که مقاومت انسولینی در افراد مبتلا به دیابت با کاهش سطح گلیکوژن درون عضلانی همراه است. این اتفاق عمدتاً ناشی از کاهش انتقال گلوکز به درون سلول های عضلانی و اختلال در فرایند سنتز گلیکوژن رخ می دهد (۵). انتقال گلوکز به داخل سلول های عضلانی عمدتاً از طریق ناقل گلوکز نوع ۴ (GLUT4) انجام می شود که نقش کلیدی در تنظیم برداشت گلوکز توسط سلول دارد. این پروتئین در پاسخ به تحریک انسولین یا فعالیت ورزشی از محل های درون سلولی به سمت سارکولما و لوله های T منتقل شده و با افزایش برداشت گلوکز از خون، به حفظ هوموستاز گلوکز کمک می کند (۲۰). از سوی دیگر، آنزیم گلیکوژن سنتاز مسؤل ترکیب واحد های گلوکز در ساختار گلیکوژن است و فعالیت این آنزیم از طریق فسفوریلاسیون تنظیم شده و توسط

گلوکز ۶ فسفات بصورت آلوستریک فعال می شود. هردو عامل انسولین و فعالیت ورزشی، با تسهیل دسترسی گلیکوژن سنتاز به گلوکز ۶ فسفات، نقش مهمی در تسریع سنتز گلیکوژن ایفا می کنند (۲۱).

علاوه بر این، ورزش منظم به عنوان یک تنظیم کننده قدرتمند حساسیت به انسولین و تعادل متابولیک سیستمیک شناخته می شود. این تأثیر هم در پاسخ حاد به جلسات ورزشی و هم به واسطه سازگاری های مزمن ناشی از تمرینات مستمر مشاهده می شود. در نتیجه، تمرینات ورزشی منظم به طور معنی داری در پیشگیری و کنترل بیماری های متابولیکی مزمن از جمله دیابت نوع ۲ و بیماری کبد چرب غیرالکلی مؤثر هستند. بسیاری از مزایای متابولیکی ورزش ناشی از تغییرات سازشی در سطح عضلات اسکلتی است (۲۲). همسو با تحقیقات پیشین، نتایج تحقیق حاضر نیز نشان داد که اجرای یک برنامه ده هفته تمرین شنا باعث بهبود هموستاز گلوکز و افزایش کارایی انسولین در رت هایی شد که به دلیل مصرف رژیم غذای پر چرب دچار مرض چاقی و اختلال در این شاخص های متابولیکی شده بودند (شکل یک B شکل دو B).

در چند دهه گذشته، کراتین به عنوان یکی از مکمل های پر کاربرد در سراسر جهان، هم در میان ورزشکاران و هم افراد غیرورزشکار، برای بهبود قدرت، توان، افزایش توده عضلانی و ارتقای عملکرد ورزشی مورد استفاده گسترده قرار گرفته است. افزون بر این، پژوهش های متعددی در سطح جهانی پتانسیل های درمانی کراتین را در حوزه های مختلف بالینی نظیر سرطان، دیستروپی عضلانی و اختلالات عصبی شناسایی کرده اند. شواهد علمی موجود حاکی از آن است که مصرف مکمل کراتین، به ویژه در همراهی با تمرینات ورزشی، می تواند متابولیسم گلوکز را در افراد سالم و همچنین در بیماران مبتلا به مقاومت انسولینی، نظیر مبتلایان به دیابت نوع ۲، بهبود بخشد. مطالعات نشان داده اند که کراتین به تنهایی نیز ممکن است از طریق تسهیل ترشح انسولین، افزایش ذخایر گلیکوژن عضلانی و کاهش هیپرگلیسمی در مدل های حیوانی، تأثیرات سودمندی بر متابولیسم گلوکز داشته باشد. این فرضیه مطرح است که ترکیب تمرینات ورزشی با مصرف مکمل کراتین، در مقایسه با استفاده جداگانه از هر یک از این مداخلات، ممکن است منجر به بهبود بیشتر و مؤثرتری در تنظیم گلوکز خون شود (۲۳). هم راستا با یافته های فوق، نتایج پژوهش حاضر نیز نشان داد که مصرف مکمل کراتین در کنار تمرینات ورزشی شنا موجب بهبود قابل توجه در هموستاز گلوکز و افزایش کارایی انسولین در رت های چاق شد (شکل یک B شکل دو B).

در مطالعه حاضر، برای نخستین بار اثر تمرینات ورزشی شنا به تنهایی و همچنین در ترکیب با مصرف مکمل کراتین، بر متابولیسم گلوکز و کارایی انسولین در رت هایی که در اثر مصرف رژیم غذایی پر چرب دچار چاقی و اختلال در تنظیم گلوکز شده بودند، مورد بررسی قرار گرفت. یافته ها نشان داد که اگرچه تمرین شنا به تنهایی منجر به بهبود تقریبی ۲۰ درصدی در هموستاز گلوکز شد، اما زمانی که این تمرینات با مکمل کراتین همراه شدند، این بهبود تا حدود ۵۰ درصد افزایش یافت. علاوه بر این، ترکیب تمرین شنا و کراتین نسبت به تمرین شنا به تنهایی، اثرات برجسته تری در بهبود حساسیت به انسولین نشان داد (شکل یک B). در توجیه مکانیسم های احتمالی مؤثر در بهبود متابولیسم گلوکز در پاسخ به تمرینات ورزشی و مصرف کراتین، مطالعات پیشین پیشنهاد می کنند که افزایش برداشت گلوکز توسط عضلات اسکلتی، نقش کلیدی ایفا می کند. این پدیده احتمالاً ناشی از افزایش بیان و فعالیت دو پروتئین تنظیمی مهم، یعنی GLUT4 و گلیکوژن سنتاز است که در نهایت با افزایش مقادیر ذخایر گلیکوژن عضلانی همراه می شود (۲۳). یافته های تحقیق حاضر نیز نشان داد که استفاده همزمان از تمرینات شنا و مکمل کراتین باعث افزایش معنی دار میزان پروتئین های عضلانی GLUT4 و گلیکوژن سنتاز در مقایسه با گروهی شد که تنها تمرینات شنا انجام داده بودند، و این موضوع می تواند دلیل بهبود بیشتر هموستاز گلوکز و کارایی انسولین در رت های چاق باشد (شکل سه B شکل چهار B ; جدول یک).

در جمع‌بندی می‌توان گفت با توجه به روند فزاینده شیوع چاقی در جوامع انسانی و گسترش پیامدهای متابولیکی آن، از جمله اختلال در متابولیسم گلوکز، یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی به‌عنوان یک مداخله غیردارویی مؤثر می‌توانند در بهبود این اختلالات نقش مهمی ایفا کنند؛ به‌ویژه هنگامی که با مکمل‌هایی همچون کراتین همراه شوند. مصرف مکمل کراتین در کنار تمرینات ورزشی، در مقایسه با انجام تمرینات ورزشی به تنهایی، می‌تواند به طور بالقوه بهبود چشم‌گیری در درمان اختلالات متابولیکی مرتبط با چاقی فراهم آورد.

تشکر و قدردانی

از تمامی کسانی که در اندازه‌گیری دقیق داده‌ها ما را یاری دادند صمیمانه تشکر و قدر دانی می‌کنیم، همچنین از تمامی دانشجویان دوره کارشناسی که ما را در آزمایشگاه کمک کردند تشکر می‌کنیم

حمایت مالی:

این پژوهش بدون هیچگونه حمایت مالی سازمان یا موسسه‌ای انجام شده است و بخشی از هزینه‌ها از طریق گرنت سالیانه استاد پرداخت شده است.

مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان به طور مساوی در طراحی، اجرا، تحلیل داده‌ها و نوشتن مقاله مشارکت داشتند

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافی وجود ندارد.

نسخه پیش انتشار

١. Jastreboff AM, Kotz CM, Kahan S, Kelly AS, Heymsfield SBJO. Obesity as a disease: the obesity society 2018 position statement. 2019;27(1):7-9 .
٢. Ferretti R, Moura EG, Dos Santos VC, Caldeira EJ, Conte M, Matsumura CY, et al. High-fat diet suppresses the positive effect of creatine supplementation on skeletal muscle function by reducing protein expression of IGF-PI3K-AKT-mTOR pathway. PLoS One. 2018;13(10):e0199728.
٣. Carnagarin R, Dharmarajan AM, Dass CRJM, endocrinology c. Molecular aspects of glucose homeostasis in skeletal muscle—A focus on the molecular mechanisms of insulin resistance. 2015;417:52-62.
٤. Dassonville J, Díaz-Castro F, Donoso-Barraza C, Sepúlveda C, Pino-de la Fuente F, Pino P, et al. Moderate Aerobic Exercise Training Prevents the Augmented Hepatic Glucocorticoid Response Induced by High-Fat Diet in Mice. International journal of molecular sciences. 2020;21.(٢٠)
٥. Manabe Y, Gollisch KS, Holton L, Kim YB, Brandauer J, Fujii NL, et al. Exercise training-induced adaptations associated with increases in skeletal muscle glycogen content. 2013;280(3):916-26.
٦. Kreider RB, Kalman DS, Antonio J, Ziegenfuss TN, Wildman R, Collins R, et al. International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. 2017;14(1):1-18.
٧. Paddon-Jones D, Børsheim E, Wolfe RR. Potential ergogenic effects of arginine and creatine supplementation. The Journal of nutrition. 2004;134(10 Suppl):2888S-94S; discussion 95S.
٨. Alves CR ,Ferreira JC, de Siqueira-Filho MA, Carvalho CR, Lancha AH, Jr., Gualano B. Creatine-induced glucose uptake in type 2 diabetes: a role for AMPK-alpha? Amino Acids. 2012;43(4):1803-7.
٩. Gualano B, Artioli GG, Poortmans JR, Junior AHLJAa. Exploring the therapeutic role of creatine supplementation. 2010;38(1):31-44.
١٠. DeFronzo RA, Tripathy DJDc. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. 2009;32(suppl 2):S157-S63.
١١. O'Gorman DJ, Karlsson HK, McQuaid S, Yousif O, Rahman Y ,Gasparro D, et al. Exercise training increases insulin-stimulated glucose disposal and GLUT4 (SLC2A4) protein content in patients with type 2 diabetes. Diabetologia. 2006;49(12):2983-92.
١٢. Novelli EL, Dimiz YS, Galhardi CM, Ebaid GM, Rodrigues HG, Mani F, et al. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. Laboratory animals. 2007;41(1):111-9.
١٣. Nagy C, Einwallner EJJ. Study of in vivo glucose metabolism in high-fat diet-fed mice using oral glucose tolerance test (OGTT) and insulin tolerance test (ITT). 2018(131):e56672.
١٤. Vaisy M, Szlufcik K, De Bock K, Eijnde BO, Van Proeyen K, Verbeke K, et al. Exercise-induced, but not creatine-induced, decrease in intramyocellular lipid content improves insulin sensitivity in rats. 2011;22٨٥-١١٧٨:(١٢)
١٥. Biensø RS, Ringholm S, Kiilerich K, Aachmann-Andersen N-J, Krogh-Madsen R, Guerra B, et al. GLUT4 and Glycogen Synthase Are Key Players in Bed Rest–Induced Insulin Resistance. 2012;61(5):1090-9.
١٦. Derave W, Eijnde BO, Verbesssem P, Ramaekers M, Van Leemputte M, Richter EA, et al. Combined creatine and protein supplementation in conjunction with resistance training promotes muscle GLUT-4 content and glucose tolerance in humans. 2003;94(5):1910-6.
١٧. Mandard S, Stienstra R, Escher P, Tan NS ,Kim I, Gonzalez F, et al. Glycogen synthase 2 is a novel target gene of peroxisome proliferator-activated receptors. 2007;64(9):1145-57.

- ١٨ Ismail HM, Xu P, Libman IM, Becker DJ, Marks JB, Skyler JS, et al. The shape of the glucose concentration curve during an oral glucose tolerance test predicts risk for type 1 diabetes. 2018;61(1):84-92.
- ١٩ Burhans MS, Hagman DK, Kuzma JN, Schmidt KA, Kratz M. Contribution of Adipose Tissue Inflammation to the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. Compr Physiol. 2019;9(1):1-18.
- ٢٠ Vargas E, Podder V, Sepulveda MACJS. Physiology, glucose transporter type 4 (GLUT4). 2019.
- ٢١ Jensen J, Lai Y-CJAop, biochemistry. Regulation of muscle glycogen synthase phosphorylation and kinetic properties by insulin, exercise, adrenaline and role in insulin resistance. 2009;115(1):13-21.
- ٢٢ Thyfault JP, Bergouignan AJD. Exercise and metabolic health: beyond skeletal muscle. 2020;63(8):1464-74.
- ٢٣ Solis MY, Artioli GG, Gualano BJN. Potential of Creatine in Glucose Management and Diabetes. 2021;13(2):570.

نسخه پیش انتشار