مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره سی و یک، شماره یک، فروردین ۱۴۰۲
تاریخ دریافت:۱۴۰۱/۰۴/۱۲
تاریخ پذیرش:۱۴۰۱/۰۸/۲۲

اثر ورزش و سیگنال‌دهی انسولین بر انتقال‌دهنده گلوکز نوع ۴ در عضلات اسکلتی: مروری روایتی

اکبر قلاوند*[۱]، ماریا رحمانی قبادی[۲]

مقاله مروری

مقدمه: انتقال‌دهنده گلوکز نوع ۴ (Glucose transporter type 4: GLUT4) یک انتقال‌دهنده غشایی گلوکز است که تحت تاثیر سیگنال‌دهی انسولین و انقباض عضلانی می‌باشد. هدف مطالعه حاضر مروری بر عملکرد GLUT4 در شرایط طبیعی و مقاومت به انسولین و هم‌چنین نقش تمرینات ورزشی بر کینتیک GLUT4 در عضلات اسکلتی است. در مطالعه حاضر با جستجوی کلمات کلیدی ورزش؛ تمرین ورزشی؛ سازگاری های ورزشی؛ ناقل گلوکز؛ جذب گلوکز؛ انتقال‌دهنده گلوکز نوع ۴؛ دیابت نوع ۲؛ سیگنال‌دهی انسولین؛ مقاومت به انسولین از پایگاه‌های الکترونیکی مقالات مرتبط تا نوامبر ۲۰۲۲ میلادی جستجو و وارد مطالعه شدند.

نتیجه‌گیری: عضلات اسکلتی به خاطر عوامل پاتولوژیک دیابت نوع ۲ در تحویل، جذب و متابولیسم گلوکز دچار اختلال می‌شوند و اختلالات پاتولوژیکی بافت عضلانی در سیگنال‌دهی انسولین و کمیت و عملکرد GLUT4 اثر می‌گذارد. در مرور حاضر مشخص شد که یک جلسه تمرین ورزشی موجب شروع بیان ژن و تولید پروتئین GLUT4 و جابه‌جایی آن از انبارهای درون سلولی به سارکولما می‌شود؛ این اثر ورزش موضعی و مربوط به انقباض عضلانی می‌باشد. بیان ژن و پروتئین GLUT4 در پاسخ به تمرینات ورزشی منظم افزایش می‌یابد و منجر به افزایش سطح کل پروتئین GLUT4 در عضلات اسکلتی می‌شود؛ هم‌چنین تمرینات ورزشی منظم موجب بهبود سیگنال‌دهی انسولین و در نتیجه بهبود کارآیی عضله برای برداشت گلوکز خون می‌شود. با توجه به نقش فعالیت جسمانی بر عملکرد عضله در برداشت گلوکز خون، یکی از اهداف درمانی در دیابت نوع ۲ حفظ توده عضلانی، افزایش توده عضلانی و هم‌چنین افزایش عملکرد عضلانی (کیفیت عضله) می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: ورزش، عضله، انتقال‌دهنده گلوکز نوع ۴، مقاومت به انسولین

ارجاع: اکبر قلاوند اکبر، رحمانی قبادی ماریا. **اثر ورزش و سیگنال‌دهی انسولین بر انتقال‌دهنده گلوکز نوع ۴ در عضلات اسکلتی: مروری روایتی.** مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۲؛ ۳۱ (۱): ۵۷-۶۲۴۴.

۱- مرکز تحقیقات گوارش و کبد کودکان، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران.
۲- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد دماوند، دانشگاه آزاد اسلامی، دماوند، ایران.
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۶۷۰۱۶۸۳۴، پست الکترونیکی: sportaag@yahoo.com، صندوق پستی:۹۸۶۱۹۷۹۹۱۷

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-02-20]
[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12329]

مقدمه

حدود ۴ گرم گلوکز در خون فردی با وزن ۷۰ کیلوگرم وجود دارد، که این مقدار گلوکز برای عملکرد طبیعی در بسیاری از انواع سلول‌ها حیاتی است (۱). گلوکز نقش اساسی در تأمین انرژی دارد. کربوهیدرات‌ها، لیپیدها و پروتئین‌ها در نهایت به گلوکز تجزیه می‌شوند و سپس به عنوان سوخت متابولیک عمل می‌کند. گلوکز به عنوان پیش‌ساز اصلی برای سنتز کربوهیدرات‌های مختلف مانند گلیکوژن، ریبوز، دئوکسی ریبوز، گالاکتوز، گلیکولیپیدها، گلیکوپروتئین‌ها و پروتئوگلیکآن‌ها عمل می‌کند. در سطح سلولی، اغلب، گلوکز سوبسترای نهایی است که وارد سلول‌های بافتی شده و به آدنوزین تری فسفات (Adenosine triphosphate: ATP) تبدیل می‌شود. ATP یک مولکول حامل انرژی برای تامین نیاز انرژی داخل سلولی است و به روش‌های مختلفی از جمله انتقال فعال مولکول‌ها در غشای سلولی، انقباض عضلات و انجام کارهای مکانیکی، واکنش‌های سنتیکی برای سنتز هورمون‌ها، تشکیل غشای سلولی و سایر مولکول‌های ضروری، انتقال تکانه عصبی، تقسیم و رشد سلولی و سایر عملکردهای فیزیولوژیکی عمل می‌کند (۲). میانگین غلظت گلوکز خون ناشتا در افراد سالم بین ۸۰ تا ۹۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر است. به‌طور متوسط، گلوکز خون پس از غذا ممکن است به ۱۲۰ تا ۱۴۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر برسد، اما مکانیسم بازخورد بدن، گلوکز را پس از ۲ ساعت به حالت عادی برمی‌گرداند (۲). غلظت گلوکز پلاسما تابعی از سرعت ورود گلوکز به گردش خون است که با سرعت حذف گلوکز از گردش خون متعادل می‌شود. گلوکز در گردش از سه منبع جذب روده‌ای در حالت تغذیه، گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز به دست می آید. عامل اصلی تعیین‌کننده سرعت ظاهر شدن گلوکز در گردش خون در طول حالت تغذیه، سرعت تخلیه معده است. سایر منابع گلوکز در گردش عمدتاً از فرآیندهای گلیکوژنولیز کبدی یا تجزیه گلیکوژن (شکل ذخیره سازی گلوکز پلیمریزه شده) و گلوکونئوژنز (تشکیل گلوکز در درجه اول از لاکتات و اسیدهای آمینه در حالت ناشتا) به دست می‌آیند (۳). انسولین یک هورمون پلی‌پپتیدی متشکل از ۵۱ اسید آمینه است که عمدتاً توسط سلول های بتا در جزایر لانگرهانس پانکراس ترشح می‌شود. قبلاً اعتقاد بر این بود که این هورمون تنها توسط سلول‌های بتای پانکراس تولید می‌شود. با این‌حال، شواهد اخیر نشان داده است که غلظت‌های پایین آن نیز در نورون‌های خاصی از سیستم عصبی مرکزی یافت می‌شود (۴). اگرچه بیوسنتز و ترشح انسولین توسط سطوح گلوکز در گردش کنترل می‌شود، غلظت‌های مورد نیاز برای شروع این دو فرآیند متفاوت است (۵،۶). در حالیکه غلظت گلوکز بالای ۵ میلی‌مولار برای شروع ترشح انسولین مورد نیاز است، نوسانات بین ۲ تا ۴ میلی‌مولار، بیوسنتز آن را تحریک می‌کند (۵). این هورمون به‌طور بالقوه با گلوکاگون هماهنگ می‌شود تا سطح گلوکز خون را تعدیل کند. انسولین از طریق یک مسیر آنابولیک عمل می‌کند، در حالیکه گلوکاگون عملکردهای کاتابولیک را انجام می‌دهد. انسولین سطح گلوکز خون را تنظیم می‌کند و باعث ذخیره گلوکز در کبد، عضلات و بافت چربی می‌شود (۷). در حالت ناشتا، غلظت گلوکز پلاسما را عمدتاً با مهار تولید گلوکز کبدی تنظیم می‌کند (۸). افزایش گلوکز خون پس از صرف غذا باعث ترشح انسولین می‌شود که به‌طور همزمان سطح گلوکز خون را از خارج سلول به داخل سلولی کاهش می‌دهد (۹). گلوکاگون یک هورمون هیپرگلیسمی قوی است که تقریباً به‌طور انحصاری روی کبد عمل می‌کند تا تولید گلوکز کبدی را در عرض چند دقیقه افزایش دهد. مصرف کربوهیدرات باعث افزایش سریع غلظت انسولین و کاهش غلظت گلوکاگون می‌شود. افزایش غلظت انسولین، که قبل از افزایش غلظت گلوکز شریانی اتفاق می‌افتد، عمدتاً از طریق سیگنال‌های هورمونی ناشی از دستگاه گوارش (اثر افزایشی) انجام می‌شود (۱۰). ترشح زودهنگام انسولین باعث افزایش دفع گلوکز در طول جذب می‌شود و از هیپرگلیسمی جلوگیری می‌کند. اگر غلظت انسولین تنها پس از ورود گلوکز به گردش خون افزایش می‌یافت، به علت اینکه سطح قند خون به سرعت بالا می‌رفت و برای تعدیل گلوکز افزایش‌یافته نیاز به غلظت‌های بسیار بالاتری از هورمون برای

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-02-20]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12329]

اصلاح تغییرات بزرگ مورد نیاز بود (۱۰). برای این‌که گلوکز در اکثر سلول‌های بافتی قابل استفاده باشد، باید از طریق غشای سلولی به داخل سیتوپلاسم منتقل شود. گلوکز به دلیل وزن مولکولی بالا نمی‌تواند به راحتی از طریق آن پخش شود. انتقال از طریق پروتئین‌های حامل امکان‌پذیر است که به عنوان انتشار تسهیل شده شناخته می‌شود. یک استثنا برای دستگاه گوارش و لوله‌های کلیوی وجود دارد که در اینجا، گلوکز به‌طور فعال با انتقال همزمان سدیم-گلوکز در برابر گرادیان غلظت منتقل می‌شود (۹). دو دسته عمده ناقل گلوکز شامل هم انتقال‌دهنده گلوکز وابسته به سدیم (Na+-dependent glucose cotransporter: SGLTs 1-6) و انتقال‌دهنده گلوکز مستقل از سدیم (Na+- independent glucose transporter: GLUTs 1-14) وجود دارد (۱۱). گرادیان سدیم جذب فعال گلوکز در روده را تامین می‌کند، مفهوم یک انتقال‌دهنده فعال ثانویه را منعکس می‌کند. SGLTها مسئول جذب فعال گلوکز و گالاکتوز در روده و بازجذب گلوکز در کلیه هستند و توسط چندین دارو برای درمان دیابت مورد هدف قرار می‌گیرند (۱۲). هم‌چنین مشخص شده است که SGLTها در ورود گلوکز به سلول‌های مغز نقش اساسی دارند (۱۳). چندین عضو در خانواده SGLTها متابولیت‌های کلیدی غیر از گلوکز را انتقال می‌دهند (۱۲). برخلاف توزیع محدود SGLT، GLUTها به‌طور گسترده در بین تقریباً همه سلول‌ها با چگالی متفاوت توزیع می شوند. حرکت خالص گلوکز در غشای سلولی از طریق GLUTها در جهت گرادیان غلظت گلوکز است. از آنجایی که حرکت به سمت پایین یک گرادیان پتانسیل شیمیایی نشان دهنده انتشار ساده است؛ با این وجود سرعتی که گلوکز از یک طرف غشاء به سمت دیگر می‌رود سریع‌تر از آن است که با انتشار یک مولکول هم‌اندازه و آب‌دوستی آن بیشتر است. این فرآیند انتشار تسهیل شده نامیده می شود. GLUTها صرفاً لوله‌هایی از غشای پلاسمایی نیستند که از طریق آن‌ها حرکت مولکولی تصادفی گلوکز در محلول آبی، غلظت گلوکز را در دو فاز آبی حجیم به سمت برابری سوق می‌دهد. همانطور که در مورد کانال‌های یونی تصور می‌شود، ممکن است موانع انرژی در GLUTها وجود داشته باشد که مولکول‌های گلوکز باید در ارتباط با یک یا چند مرحله تداعی-تفکیک بر آن‌ها غلبه کنند (۱۱). عضلات اسکلتی از بافت‌های حساس به انسولین می‌باشند که بخش عمده‌ای از توده بدن را تشکیل می‌دهند و نقش مهمی در هومئوستاز گلوکز خون دارند (۱۴). انتقال‌دهنده گلوکز نوع ۴ (Glucose transporter type4:GLUT4) یک پروتئین غشایی است که نقش مهمی در برداشت و انتقال گلوکز به سلول عضلانی دارد و انقباض عضلانی از محرک‌های اصلی عملکرد این پروتئین می‌باشد (۱۵،۱۶). با توجه به اینکه عضلات اسکلتی به عنوان یکی از بافت‌های حساس به انسولین، از بافت‌های موثر در هومئوستاز گلوکز می‌باشند و از طرفی در اختلالات متابولیکی مانند دیابت نوع ۲، یکی از اهداف درمانی برای برداشت گلوکز و کنترل گلیسمی و در نتیجه کاهش عوارض ناشی از اختلالات متابولیک مرتبط با مقاومت به انسولین می‌باشند، بررسی چگونگی برداشت گلوکز و سیگنال‌دهی انسولین و عوامل موثر در آن مانند فعالیت جسمانی اهمیت دارد. هدف این مقاله مروری بر مطالعات مرتبط با اثر ورزش و سیگنال‌دهی انسولین بر انتقال‌دهنده گلوکز ایزوفرم ۴ در عضلات اسکلتی می‌باشد.

روش بررسی

در مطالعه مروری روایتی حاضر کلمات کلیدی شامل ورزش؛ تمرین ورزشی؛ سازگاری‌های ورزشی؛ گلوکز؛ ناقل گلوکز؛ جذب گلوکز؛ انتقال‌دهنده گلوکز نوع ۴؛ دیابت نوع ۲؛ سیگنال‌دهی انسولین و مقاومت به انسولین با استفاده از موتور جستجوی Google Scholar جستجو شدند و مقالات ثبت شده پژوهشی و مروری بدون در نظر گرفتن محدودیت زمانی تا تاریخ نوامبر ۲۰۲۲ در پایگاه‌های الکترونیکی SienceDirect، IranMedex, Scopus, SID و PubMed که به چاپ رسیده بودند، جستجو شدند. در این مطالعه مقالاتی مورد بررسی قرار گرفتند که مرتبط با متابولیسم یا کینتیک گلوکز در عضله اسکلتی باشند یا به اثر ورزش یا مقاومت به انسولین بر سیگنال‌دهی انسولین و GLUT4 در عضلات اسکلتی پرداخته

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-02-20]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12329]

باشد. در جست‌وجوی اولیه، ۷۵۹ مقاله استخراج شد که پس از حذف موارد تکراری و ارزیابی عنوان و چکیده، ۶۸ مقاله با شرایط لازم برای شرکت در مرور حاضر انتخاب شدند و اطلاعات لازم برای مقاله استخراج شد.

متابولیسم و کینتیک گلوکز در بافت عضلانی: عضلات اسکلتی یکی از مهم‌ترین اندام‌های هدف هستند که تحت تأثیر سیگنال‌دهی انسولین قرار می‌گیرند (۱۷). عضلات اسکلتی در انسان به‌طور متوسط ۳۸ و ۳۱ درصد توده بدن مردان و زنان را تشکیل می‌دهد و ۳۰۰ تا ۵۰۰ گرم گلوکز را به شکل گلیکوژن ذخیره می‌کنند (۱۸). عضله اسکلتی انسان از مجموعه‌ای ناهمگن از انواع تارهای عضلانی تشکیل شده است. در حال حاضر، تارهای عضلانی با استفاده از ۳ روش مختلف شامل رنگ‌آمیزی هیستوشیمیایی برای ATPase میوزین، شناسایی ایزوفرم زنجیره سنگین میوزین و شناسایی بیوشیمیایی آنزیم‌های متابولیک تقسیم‌بندی می‌شوند (۱۹). با توجه به تفاوت‌های عملکردی و متابولیکی در دو نوع تار عضلانی کند انقباض و تندانقباض حساسیت به انسولین در دو نوع تار متفاوت می‌باشد (۲۰،۲۱). میوفیبرهای نوع I که دارای میتوکندری‌های فراوان هستند، ظرفیت پردازش گلوکز بالاتری دارند که عمدتاً به دلیل ظرفیت اکسیداتیو میتوکندری بیشتر برای استفاده از سوبسترا است. برعکس، میوفیبرهای نوع II که میتوکندری کمتری دارند، کمتر به انسولین حساس هستند و کمتر به اکسیداسیون سوبسترا کمک می‌کنند (۲۲). عضله اسکلتی بسیاری از ایزوفرم‌های انتقال‌دهنده گلوکز از جمله: GLUT1، GLUT3، GLUT4، GLUT5، GLUT6، GLUT8، GLUT10، GLUT11، GLUT12، SGLT1، SGLT2، SGLT3 و SGLT4 را بیان می‌کند (۱۷). جذب گلوکز در بافت‌های محیطی به انتقال GLUT4 به غشای پلاسما بستگی دارد. دو مسیر اصلی سیگنال‌دهی منجر به جابه‌جایی GLUT4 می‌شود (۲۳،۲۴). اولین مورد که به‌طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته است، مسیر سیگنال‌دهی فعال شده با انسولین از طریق سوبسترای گیرنده انسولین-۱ (Insulin receptor substrate 1: IRS-1) و فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز (Phosphatidylinositol 3-kinase: PI3K) می‌باشد. دومین مسیر سیگنال‌دهی مستقل از انسولین است که با انقباض فعال می‌شود (۲۳). پس از مصرف غذا، ۸۰ درصد گلوکز توسط عضلات اسکلتی از طریق جذب گلوکز وابسته به انسولین جذب می‌شود. برداشت گلوکز عضله اسکلتی از مسیرهای وابسته به انسولین و مستقل از انسولین نیازمند به رسیدن گلوکز از گردش خون به عضله، عبور گلوکز از ماتریکس خارج سلولی به غشای سلول و سپس جذب از طریق انتقال‌دهنده‌های گلوکز می‌باشد، که به‌طور اساسی روی غشای سلولی قرار دارند یا در پاسخ به انسولین یا ورزش از وزیکول‌های درون‌سلولی به سارکولما جابجا می‌شود و گرادیان گلوکز برای تسهیل انتقال گلوکز تعدیل شده توسط متابولیسم گلوکز درون‌سلولی مهم است (۲۵). اولین مرحله برای برداشت گلوکز توسط عضلات اسکلتی، تحویل است. به این ترتیب، جریان خون و پرفیوژن عضلات اسکلتی نقش کلیدی در برداشت گلوکز دارند، که اغلب نادیده گرفته می‌شود. تحویل بافتی به این دلیل است که انسولین برای تنظیم اتساع عروق وابسته به نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی (Endothelial Nitric Oxide Synthase: eNOS) تکامل یافته است (۲۶). اندوتلیوم گیرنده‌های انسولین و فاکتور رشد شبه انسولین-۱ (Insulin-like Growth Factor-1: IGF-1) را بیان می‌کند (۲۷). هنگامی‌که این گیرنده‌ها فعال می شوند، eNOS از طریق مسیر فسفوکیناز B (Akt/PKB) فعال می‌شود که منجر به اتساع عروق می‌شود (۲۸). اختلال در سیگنال‌دهی انسولین به eNOS، چه به‌طور کلی یا به‌طور خاص در عضله اسکلتی، برداشت گلوکز در کل بدن را کاهش می‌دهد؛ به نظر می‌رسد این مکانیسم عمل انسولین به‌طور خاص در عضلات اسکلتی حیاتی است (۲۹). افزایش پرفیوژن عضله اسکلتی با واسطه انسولین، دسترسی به انسولین، گلوکز و اکسیژن را فراهم می‌کند، که همگی برای برداشت گلوکز توسط عضله و متابولیسم ضروری هستند (۲۵). هنگامی که عضله اسکلتی پرفیوژن می‌شود، گلوکز می‌تواند از گردش خون از طریق فضای بینابینی و عضله اسکلتی برداشته شود. ماتریکس خارج سلولی

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-02-20]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12329]

عضله اسکلتی سالم عاری از التهاب و فیبروز است و امکان انتشار و انتقال سریع انسولین و گلوکز را از طریق اندوتلیوم و غشای پایه به عضله اسکلتی فراهم می‌کند (۲۵). در حالت ناشتا، عضله اسکلتی در معرض سطوح پایین انسولین قرار می‌گیرد. در این حالت، انتقال گلوکز در عضله اسکلتی از طریق ناقلین روی غشای عضله اسکلتی تسهیل می‌شود (۱). افزایش سطح قند خون پس از تغذیه موجب تحریک ترشح انسولین و افزایش سطوح انسولین در گردش می‌شود، انسولین به گیرنده عضله اسکلتی خود متصل می‌شود و سیگنال انتقال GLUT به غشاء را می‌دهد. به‌طور خلاصه، انسولین به گیرنده انسولین متصل می‌شود و باعث فسفوریلاسیون سوبسترای گیرنده انسولین می شود، که سپس مسیر Akt/PKB را فعال می‌کند (۳،۳۰). فعال‌سازی مسیر Akt/PKB باعث انتقال GLUT4 از سیتوزول به غشاء می‌شود و به گلوکز اجازه می‌دهد تا گرادیان غلظت خود را به داخل سلول حرکت دهد (۳۰). قابل توجه است، یک فعل و انفعال پیچیده پس از گیرنده از رویدادهای سیگنال‌دهی متعدد در مسیر انتقال گلوکز وجود دارد. این فرآیند، که بیش از ۳۰ سال پیش کشف شد، اکنون با جزئیات بسیار خوبی درک شده است و اخیرا مورد بررسی قرار گرفته است. GLUT4 ایزوفرم اصلی GLUT است که با تحریک انسولین به غشای سلولی منتقل می‌شود. با این حال، نشان داده شده است که GLUT12 نیز جاسازی شده است (۳۱). سیگنال‌های گیرنده انسولین متصل شده به انسولین به تغییرات سیگنال‌دهی پایین‌دست در سرین/ترئونین کینازها در بازه‌های زمانی چند ثانیه‌ای تبدیل می‌شوند و به دنبال آن موجب تحویل و تجمع ناقل گلوکز GLUT4 در غشای پلاسما می‌شود. مطالعات کینتیکی منجر به درک این موضوع شده است که مراحل مشخصی از این تحریک توسط انسولین وجود دارد. یک انفجار اولیه سریع از GLUT4 وجود دارد که از یک مخزن درون‌سلولی به سطح سلول تحویل داده می‌شود و به دنبال آن یک سطح حالت ثابت از تحریک مداوم است که در آن GLUT4 از طریق یک برنامه جابجایی بزرگ از مکان‌های درون سلولی بازیافت می‌شود (۳۰). توانایی انسولین در افزایش انتقال گلوکز عضلات اسکلتی منحصر به فرد نیست؛ نشان داده شده است که انقباض عضلات اسکلتی نیز موجب انتقال GLUT4 می‌شود. چندین مکانیسم بالادستی از جمله سیگنال‌دهی Rac1/actin و پروتئین‌کیناز وابسته به کلسیم-کالمودولین (Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase: CAMK) از طریق انقباض عضلانی فعال می‌شوند (۳۲). این دو شبکه سیگنال‌دهی پروتئین‌های کلیدی پایین‌دستی مانند پروتئین‌کیناز فعال‌شده با AMP (AMP-activated protein kinase: AMPK و PI3K را به اشتراک می‌گذارند در حالیکه بر اهداف جدیدی مانند TBC1D1/4 نیز تکیه دارند (۲۵). با وجود این‌که GLUT4 بیشترین پروتئین انتقال‌دهنده گلوکز در عضله اسکلتی است، ایزوفرم‌های دیگر GLUT در سطح عضله اسکلتی وجود دارند که از نظر فیزیولوژیکی اهمیت دارند؛ برای مثال GLUT1 به‌طور اساسی در سطح عضله اسکلتی وجود دارد (۲۵). هنگامی که GLUT1 به‌طور تجربی افزایش می‌یابد، جذب پایه گلوکز نیز افزایش می‌یابد (۳۳). هم‌چنین نشان داده شده است که گلوکز جذب خود را از طریق فرآیندی به نام "اثربخشی گلوکز" تحریک می‌کند (۳۴). گلوکز پس از ورود به سلول، باید هم برای برآوردن نیازهای متابولیکی و هم برای حفظ گرادیان غلظت برای انتقال تسهیل شده استفاده شود. گلوکز وارد شده به سلول‌های عضلانی از طریق هگزوکیناز فسفریله می‌شود، که گلوکز را به صورت داخل سلولی در عضله اسکلتی به دام می‌اندازد و به عنوان گلیکوژن ذخیره می‌شود یا به عنوان سوبسترا در گلیکولیز مصرف می‌شود. هم‌چنین گلوکز می‌تواند به عنوان سوبسترا برای سنتز پروتئین از طریق مسیر هگزوزامین، یا سوبسترا در مسیر پنتوز فسفات در عضلات اسکلتی مصرف شود (۱۷،۲۵). سرنوشت گلوکز به نیازهای متابولیکی سلول بستگی دارد. در زمانی که تقاضای انرژی کم باشد، گلوکز می‌تواند به عنوان گلیکوژن، یک پلی‌ساکارید شاخه‌دار ذخیره شود. ذخیره گلیکوژن در عضلات اسکلتی محدود است و بنابراین با بازخورد منفی گلیکوژن‌سنتاز توسط گلیکوژن تنظیم می‌شود. گلوکز فسفریله شده هم‌چنین

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-02-20]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12329]

می‌تواند وارد مسیر گلیکولیز شود که یک مسیر کلیدی تولید ATP است و هم‌چنین سوخت چرخه کربس و فسفوریلاسیون اکسیداتیو را تامین می‌کند. این مسیر هم‌چنین توسط محصولات نهایی آن که در زمان‌های تقاضای پایین انرژی انباشته می‌شوند، به‌طور منفی تنظیم می‌شود. مسیر هگزوزامین از محصول میانی گلیکولیز، فروکتوز-۶-فسفات، برای تولید نوکلئوتیدهای مورد نیاز برای سنتز پروتئین استفاده می‌کند (۳۵). در نهایت، مسیر پنتوز فسفات مسئول تولید نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات، ریبوز ۵-فسفات و اریتروس ۴-فسفات است که عوامل حیاتی برای آنابولیسم هستند (۲۵). هدایت از طریق این مسیرها توسط نیازهای سلول به صورت پویا هدایت می‌شود. هر یک از این مسیرها می‌توانند با هجوم گلوکز اضافی اشباع شوند (۲۵).

دیابت نوع ۲ و مقاومت به انسولین: دیابت شیرین با هیپرگلیسمی مزمن ناشی از اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین مشخص می‌شود (۳۶). دیابت نوع ۲ شایع‌ترین شکل دیابت است که ۹۰ درصد موارد را تشکیل می‌دهد و بیش از ۴۶۰ میلیون نفر را در سراسر جهان تحت تاثیر قرار می‌دهد (۳۷). این تعداد تنها در ۲۵ سال به بیش از ۷۰۰ میلیون افزایش خواهد یافت (۳۸). علت اصلی دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین در بافت‌های حساس به انسولین مانند عضلات اسکلتی، کبد و بافت چربی است که در نهایت منجر به اختلال عملکرد و نارسایی سلول‌های بتای پانکراس می‌شود (۳۹). این اختلالات منجر به یک حالت هیپرگلیسمی مزمن می‌شود که اگر درمان نشود، می‌تواند باعث عوارض دیابت در این بیماران شود و موجب کاهش کیفیت زندگی و افزایش مرگ و میر در این بیماران گردد (۴۰). مقاومت به انسولین به عنوان یک واکنش بیولوژیکی مختل در بافت‌های هدف، در درجه اول کبد، عضله و بافت چربی نسبت به انسولین شناخته می شود. مقاومت به انسولین جذب سلولی گلوکز را مختل می‌کند و در نتیجه باعث افزایش جبرانی تولید انسولین از سلول های بتا و هیپرانسولینمی می‌شود (۴۱). اعتقاد بر این است که مقاومت به انسولین در بیشتر موارد از طریق اختلال پس-گیرنده در سیگنال‌دهی انسولین می‌باشد. با وجود اینکه یافته‌های تحقیقات انجام شده روی حیوانات آزمایشگاهی امیدوارکننده است ولی با توجه به طیف وسیع اختلال در مسیر سیگنال‌دهی انسولین، ارتباط آن‌ها با مقاومت به انسولین انسانی در حال حاضر به خوبی مشخص نیست. مکانیسم‌های احتمالی مقاومت به انسولین شامل تنظیم کاهشی، کمبودها یا پلی مورفیسم ژنتیکی فسفوریلاسیون تیروزین گیرنده انسولین، پروتئین های IRS یا PIP-3 کیناز هستند، یا ممکن است شامل ناهنجاری عملکرد GLUT4 باشد (۴۲). در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ به دلیل مقاومت به انسولین، جذب گلوکز تحریک شده توسط انسولین در عضلات اسکلتی کاهش می‌یابد (۲۳). عضله اسکلتی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ تغییرات پاتولوژیک متنوعی را نشان می‌دهد که بر تحویل، جذب و متابولیسم گلوکز تأثیر می‌گذارد. توانایی عضله اسکلتی برای پاسخ به انسولین یک عامل اولیه در پاتوفیزیولوژی مرتبط با دیابت نوع ۲ است. این فنوتیپ به احتمال زیاد دارای چندین مکانیسم عمل همگرا است که سهم نسبی آن‌ها بحث برانگیز است (۲۵). در این میان GLUT4 و کینتیک آن در دیابت نوع۲ و مقاومت به انسولین اهمیت ویژه‌ای دارد (۲۱،۲۵،۳۰).

کینتیک GLUT4 در بافت عضلانی مقاوم به انسولین: ۷۰ تا ۸۰ درصد گلوکز وارد شده در عضله اسکلتی ذخیره می‌شود. این نشان‌دهنده اهمیت عضله اسکلتی برای تنظیم گلوکز خون است. برعکس، عضله مقاوم به انسولین گلوکز کمتری را به ازای هر واحد انسولین جذب کرده و ذخیره می‌کند و به سلول‌های بتای پانکراس نیاز دارد تا با افزایش ترشح انسولین این کمبود را جبران کنند و منجر به هیپرانسولینمی، یکی از مشخصه‌های کلیدی مقاومت به انسولین می‌شود. بنابراین، مقاومت مزمن به انسولین در عضلات اسکلتی، سلول‌های بتای پانکراس را تحت فشار قرار می‌دهد و به عنوان یک عامل خطر کلیدی برای ابتلا به دیابت نوع ۲ در نظر گرفته می‌شود (۱۸،۴۳). یکی از عوامل مؤثر در پیشرفت مزمن دیابت نوع ۲ کاهش دفع گلوکز در کل بدن توسط انسولین است که بیشترین نقص را به عضلات اسکلتی نسبت می‌دهد (۴۴). مقاومت به انسولین عضلات اسکلتی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ با اختلال در

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-02-20]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12329]

سیگنال‌دهی انسولین و اختلال در عملکرد GLUT4 مرتبط است (۲۰). به‌طور خلاصه، در افراد دارای استعداد ژنتیکی برای دیابت نوع ۲، اضافه بار مزمن مواد مغذی، عدم فعالیت بدنی و چاقی متعاقب آن منجر به سنتز و ذخیره چربی اضافی و ذخیره نابجای چربی می‌شود. گونه‌های لیپید، مکان سلولی و نرخ‌های چرخش همگی بر حساسیت انسولین تأثیر می‌گذارند (۲۵). در واقع، بسیاری از مطالعات حیوانی و انسانی نشان داده‌اند که اختلال در جذب گلوکز با واسطه GLUT4، مکانیسم اساسی اولیه مقاومت به انسولین است. برای مثال، حدود ۵۰ درصد سطوح GLUT4 کمتر در عضله اسکلتی موش‌های مقاوم به انسولین هیپرتری‌گلیسریدمیک در مقایسه با موش‌های ویستار طبیعی مشاهده شد (۴۵). مطالعات در مدل‌های موش تراریخته درک بهتری از نقش بیان GLUT4 در مقاومت به انسولین را تسهیل کرد. کاهش ۷۰٪ در بیان پروتئین GLUT4 و کاهش ۷۲٪ در انتقال گلوکز تحریک شده توسط انسولین ناشی از حذف ژن‌های مرتبط با بیان GLUT4 در آدیپوسیت‌ها دیده شد. هم‌چنین در این مطالعه عدم تحمل گلوکز و مقاومت به انسولین را با نقص‌های اضافی قابل‌توجهی در جذب گلوکز تحریک‌شده با انسولین در عضلات اسکلتی و سرکوب تولید گلوکز به واسطه انسولین در کبد نشان داد (۴۶). شواهد نشان می‌دهد که فسفوریلاسیون سرین IRS-1 منجر به اختلال در سیگنال‌دهی انسولین می‌شود و به مقاومت به انسولین کمک می‌کند (۴۷،۴۸). مولکول‌های سیگنال‌دهی مانند c-Jun N-terminal kinase (JNK)، کیناز مهارکننده کاپا B (IKK)، هدف راپامایسین پستانداران (mTOR)، پروتئین ریبوزومیS6 کیناز (p70 S6K)، گلیکوژن سنتاز کیناز ۳ (GSK3) و پروتئین کیناز C (PKCs) در فسفوریلاسیون سرین IRS-1 نقش دارند (۴۹). پروتئین‌کیناز فعال شده با آدنوزین مونوفسفات (AMPK) یک سرین/ترئونین کیناز و یک حس‌گر انرژی سلولی است (۴۹،۵۰)، که با کاهش نسبت ATP/AMP یا از طریق فسفوریلاسیون کینازهای بالادست آن مانند پروتئین کیناز وابسته به کالمودولین (CaMKKs) و فاکتور رشد بتا فعال شده با کیناز ۱ (TAK1) فعال می‌شود (۵۰). اختلال در این مسیرهای مرتبط با سیگنال‌دهی انسولین به علت چاقی، تغذیه بیش از حد، کم‌تحرکی، افزایش سن، بیماری دیابت نوع ۲ و مصرف برخی داروها منجر به مقاومت به انسولین می‌شود که با کاهش GLUT4 و عملکرد آن نسبت به انسولین در ارتباط است (۴۹). از طرفی مشخص شده است که دیابت نوع ۲ منجر به افزایش سیگنال‌دهی مرتبط با آتروفی عضلانی می‌شود که نتیجه آن عدم توانایی بدن برای کنترل قند سیستمیک به خاطر کاهش توده عضلات بدنی و در نتیجه کاهش برداشت گلوکز خون توسط عضلات می‌باشد (۵۱،۵۲). به همین دلیل یکی از اهداف درمانی در دیابت نوع ۲ حفظ و افزایش توده عضلات برای کنترل گلیسمی و کاهش عوارض در این افراد می باشد.

اثر تمرینات ورزشی بر کینتیک GLUT4 در عضلات اسکلتی: مطالعات اولیه در جوندگان نشان داد که اتصال سیتوکالاسین-B در غشای پلاسمایی پس از ورزش افزایش یافته است (۵۳،۵۴). از آنجایی که این روش نمی‌تواند بین ایزوفرم‌های مختلف ناقل گلوکز تمایز قائل شود، نیاز به تولید آنتی‌بادی‌ها و معرف های خاص برای بررسی اثرات ایزوفرم خاص انقباض عضلانی یا ورزش دارد. GLUT1 تا حد زیادی مسئول انتقال پایه گلوکز است و هیچ تغییری در توزیع غشایی آن با ورزش وجود ندارد (۵۵). در مقابل، GLUT4 در سارکولما و لوله‌های T در شرایط پایه وجود ندارد (۵۶). با این حال، انقباض عضلانی یا ورزش موجب جابه‌جایی GLUT4 از مکان‌های ذخیره‌سازی داخل سلولی به سارکولما و لوله‌های T می‌شود (۵۷). این امکان وجود دارد که استخرهای جداگانه‌ای از GLUT4 به سمت سارکولما و لوله های T مورد هدف قرار گیرند (۵۸). انتقال GLUT4 از انبارهای درون‌سلولی به سارکولما و لوله‌های T یک رویداد اساسی است که جذب گلوکز عضلانی را در طول ورزش تسهیل می‌کند (۵۷). گزارش شده است که در صورتی که مدت زمان فعالیت جسمانی یکسان باشد، تمرین باشدت بالاتر موجب افزایش بیشتر در بیان GLUT4 می‌شود (۱۶). با این وجود در تحقیق دیگر گزارش شد که فعالیت ورزشی با دو شدت ۴۰ و ۸۰ درصد اوج اکسیژن

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-02-20]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12329]

مصرفی وقتی که ایزوکالریک باشند و کار انجام شده برابر باشد به میزان مشابهی mRNA ژن GLUT4 و پروتئین GLUT4 در عضله اسکلتی انسان افزایش می‌یابد (۵۹). افزایش انتقال گلوکز عضلانی در حین ورزش در درجه اول به دلیل انتقال GLUT4 از مکان‌های داخل‌سلولی به سارکولما و لوله‌های T است، اگرچه ممکن است تغییراتی در فعالیت ذاتی نیز رخ دهد (۶۰). بر اساس تفاوت بین سرعت‌های اندازه‌گیری شده انتقال گلوکز غشایی و محتوای GLUT4، می‌توان گفت که افزایشی در فعالیت ذاتی GLUT4 وجود داشته باشد (اندازه‌گیری تعداد مولکول‌های گلوکز منتقل شده در واحد پروتئین GLUT4) (۶۰). انسولین و انقباض ناشی از ورزش اثرات متمایز و افزودنی بر انتقال گلوکز عضلانی و جابجایی GLUT4 دارند، که احتمالاً به دلیل تفاوت در مسیرهای سیگنال‌دهی بالادست، کینتیک مجزای GLUT4 و بخش بندی یا جابجایی از حوضچه‌های مختلف انتقال‌دهنده‌های گلوکز است (۵۶،۶۰). به نظر می‌رسد مکانیسم‌هایی که از طریق آن ورزش باعث تحریک جابه‌جایی GLUT4 و جذب گلوکز می‌شود از عوامل موضعی درون عضلات اسکلتی مانند کلسیم، پروتئین کیناز وابسته به کالمودولین، گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive oxygen species: ROS)، اکسید نیتریک (NO) و AMPK نشات می‌گیرد (۶۱). با توجه به اینکه جذب گلوکز تحریک شده توسط انقباض عضله مستقل از سیگنال‌دهی انسولین می‌باشد به همین دلیل ورزش یک مداخله مؤثر و غیردارویی برای کاهش قند خون در افراد مبتلا به مقاومت به انسولین باشد (۴۰،۶۲). بیان ژن GLUT4 به‌طور موقت پس از یک دوره تمرین حاد فعال می‌شود و پروتئین GLUT4 را می‌توان پس از چند روز تمرین مکرر تا دو تا سه برابر افزایش داد (۶۳). در تحقیقی روی مردان چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ و بدون دیابت گزارش شد که دفع گلوکز با واسطه انسولین پس از ورزش حاد در هر دو گروه بدون تغییر بود. هم‌چنین تمرین ورزشی کوتاه مدت (۷ روز) دفع گلوکز با واسطه انسولین را فقط در افراد چاق دیابتی نوع ۲ افزایش داد. هم‌چنین به دنبال ورزش مزمن محتوای محتوای پروتئین GLUT4 در افراد چاق دیابتی نوع ۲ افزایش یافت، اما در افراد چاق غیردیابتی تغییری مشاهده نشد (۶۴)؛ این نتایج نشان‌دهنده این است که حساسیت به انسولین تغییرات مستقل از تغییرات عملکردی در آبشار سیگنال‌دهی انسولین است و مربوط به افزایش محتوای پروتئین GLUT4 می‌باشد. در افراد سالم جوان، دفع گلوکز با واسطه انسولین برای یک دوره حداکثر تا ۲ روز پس از یک جلسه ورزش افزایش می‌یابد (۶۵). در تحقیقی دیگر نیز پس از هشت هفته تمرین روی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و سالم مشاهده شد که فعالیت کل گلیکوژن سنتاز در پاسخ به تمرین در افراد غیردیابتی و دیابتی افزایش یافت. علاوه بر این، پس از تمرین سرعت کسری گلیکوژن سنتاز با ذخیره‌سازی گلوکز تحریک‌شده با انسولین و بهبود ناشی از تمرین در دفع گلوکز در درجه اول با افزایش ذخیره‌سازی گلوکز تحریک‌شده با انسولین مرتبط بود. تمرین هم‌چنین پروتئین GLUT4 را به ترتیب ۸ ± ۳۸٪ و ۱۰ ± ۲۲٪ در افراد غیر دیابتی و دیابتی افزایش داد. بیان پروتئین Akt که قبل از تمرین در افراد دیابتی ۳ ± ۲۹ درصد پایین‌تر از گروه غیردیابتی بود در هر دو گروه به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. در مقابل، تمرینات ورزشی توانایی انسولین را برای تحریک IRS-1 مرتبط با فعالیت PI3K افزایش نداد (۶۶). در تحقیق دیگری نیز پس از نه هفته تمرین گزارش شد که محتوای mRNA و پروتئین GLUT4 عضلانی در هر دو گروه بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و سالم سالمند و افراد جوان سالم در پاسخ به تمرین افزایش می‌یابد. محتوای GLUT4 mRNA در افراد دیابتی در مقایسه با افراد کنترل کمتر بود و محتوای پروتئین GLUT4 با افزایش سن تغییر نکرد (۶۷). تمرینات ورزشی منظم، کنترل قند خون و عملکرد انسولین را بهبود می‌بخشد، و مهم‌تر از همه، این مزایا برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ گسترش می‌یابد (۴۰). شواهد نشان می دهد که مکانیسم‌های مولکولی که زیربنای حساسیت انسولین عضله اسکلتی ناشی از ورزش است، می‌تواند مقاومت به انسولین را در بیماران کم‌تحرک را بهبود بخشد (۱۸،۴۰). اثرات مزمن ناشی از ورزش بر GLUT4 عمدتاً از طریق مکانیسم‌های پیش از ترجمه رخ می‌دهد که به نفع

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-02-20]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12329]

افزایش ذخایر درون سلولی پروتئین GLUT4 است. علاوه بر این سازگاری مفید، تمرین ورزشی هم‌چنین تغییرات در مسیرهای مولکولی را که باعث انتقال GLUT4 می‌شود، تعیین می‌کند. اثر تغییرات تمرین ورزشی را می‌توان در سطح کل پروتئین GLUT4، یعنی بیان GLUT4 در سطح سلول غنی شده از کسر میکروزومی مشاهده کرد (۶۸). در مجموع نتایج مطالعه حاضر نشان‌دهنده نقش مهم عضلات اسکلتی در هومئوستاز گلوکز می‌باشد. کمیت و کینتیک GLUT4 تحت تاثیر دو مسیر سیگنال‌دهی وابسته به انسولین و غیروابسته به انسولین می‌باشد. اختلال در مسیرهای مرتبط با سیگنال‌دهی انسولین به علت عوامل محیطی مانند عوامل تغذیه‌ای، کم تحرکی و مصرف برخی داروها منجر به مقاومت به انسولین می‌شود که با کاهش GLUT4 و مسیر سیگنال‌دهی آن نسبت به انسولین در ارتباط است. در مرور حاضر مشخص شد که یک جلسه تمرین ورزشی موجب افزایش بیان ژن و پروتئین GLUT4 و بهبود جابه‌جایی آن از انبارهای درون‌سلولی به سارکولما می‌شود و می‌تواند در برداشت گلوکز توسط عضلات اسکلتی موثر باشد این افزایش سیگنال‌دهی در اثر ورزش موضعی و مربوط به انقباض عضلانی می باشد. بیان ژن و پروتئین GLUT4 در پاسخ به تمرینات ورزشی منظم افزایش می‌یابد و منجر به افزایش سطح کل پروتئین GLUT4 در عضله اسکلتی می‌شود؛ هم‌چنین تمرینات ورزشی منظم موجب بهبود سیگنال‌دهی انسولین و در نتیجه بهبود کارآیی عضله در برداشت گلوکز خون می‌شود. باتوجه به نقش فعالیت جسمانی بر عملکرد عضله در برداشت گلوکز خون یکی از اهداف درمانی در دیابت نوع ۲ حفظ توده عضلانی، افزایش توده عضلانی و هم‌چنین افزایش عملکرد عضلانی (کیفیت عضله) می‌باشد؛ بنابراین می‌توان تمرینات ورزشی را به عنوان بخشی از برنامه درمانی در بیماران مبتلا به اختلالات متابولیکی مانند مقاومت به انسولین پیشنهاد داد.

حامی مالی: ندارد.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

References:

1-Wasserman DH. ***Four Grams of Glucose.*** Am J Physiol Endocrinol Metab 2009; 296(1): E11-E21.

2-MacDonald AJ, Yang YHC, Cruz AM, Beall C, Ellacott KL. ***Brain-Body Control of Glucose Homeostasis—Insights from Model Organisms.*** Front Endocrinol 2021; 12: 662769.

3-Aronoff SL, Berkowitz K, Shreiner B, Want L. ***Glucose Metabolism and Regulation: Beyond Insulin and Glucagon***. Diabetes spectrum 2004; 17(3): 183-90.

4- Csajbok EA, Tamas G. ***Cerebral cortex: A target and source of insulin?*** Diabetologia 2016; 59(8): 1609-15.

5-Alarcon C, Lincoln B, Rhodes CJ. ***The Biosynthesis of the Subtilisin-Related Proprotein Convertase PC3, but No that of the PC2 Convertase, is Regulated by Glucose in Parallel to Proinsulin Biosynthesis in Rat Pancreatic Islets.*** J Biol Chem 1993; 268(6): 4276-80.

6-Kaufman BA, Li C, Soleimanpour SA. ***Mitochondrial Regulation of Beta-Cell Function: Maintaining the Momentum for Insulin Release.*** Mol Aspects Med 2015; 42: 91-104.

7-Röder PV, Wu B, Liu Y, Han W. ***Pancreatic Regulation of Glucose Homeostasis.*** Exp Mol Med 2016 48(3): e219.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-02-20]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12329]

8-Mejhert N, Rydén M. ***Understanding the Complexity of Insulin Resistance.*** Nat Rev Endocrinol 2022: 18(5): 269-70.

9-Gromova LV, Fetissov SO, Gruzdkov AA. ***Mechanisms of Glucose Absorption in the Small Intestine in Health and Metabolic Diseases and their Role in Appetite Regulation***. Nutrients 2021; 13(7): 2474.

10-Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. ***Glucose Metabolism and Hyperglycemia.*** The American Journal of Clinical Nutrition 2008; 87(1): 217S-22S.

11-Zierler K. ***Whole Body Glucose Metabolism.*** Am J Physiology-Endocrinology and Metabolism 1999; 276(3): E409-E26.

12-Han L, Qu Q, Aydin D, Panova O, Robertson MJ, Xu Y, et al. ***Structure and Mechanism of the SGLT Family of Glucose Transporters.*** Nature 2022; 601(7892): 274-9.

13-Rizzo MR, Di Meo I, Polito R, Auriemma MC, Gambardella A, di Mauro G, et al. ***Cognitive impairment and Type 2 Diabetes Mellitus: Focus of SGLT2 Inhibitors Treatment.*** Pharmacol Res 2022; 176: 106062.

14-Ghalavand A, Shakerian S, Zakerkish M, Shahbazian H, Monazam N. ***The Effect Of Resistance Training On Anthropometric Characteristics And Lipid Profile In Men With Type 2 Diabetes Referred To Golestan Hospital.*** Jundishapur Scientific Medical Journal 2015; 13(6): 709-20. [Persian]

15-Ghalavand A, Saki H, Nazem F, Khademitab N, Behzadinezhad H, Behbodi M, et al. ***The Effect of Ganoderma Supplementation and Selected Exercise Training on Glycemic Control in Boys with Type 1 Diabetes.*** Jundishapur J Med Sci 2021; 20(4): 356-65.[Persian]

16-Rahmi R, Machrina Y, Yamamoto Z. ***Effect of Exercise Intensity in Glut4 Expression on Type 2 Diabetes Mellitus Rat.*** Media Ilmu Keolahragaan Indonesia 2021; 11(2): 53-6.

17-Evans PL, McMillin SL, Weyrauch LA, Witczak CA. ***Regulation of Skeletal Muscle Glucose Transport and Glucose Metabolism by Exercise Training.*** Nutrients 2019; 11(10): 2432.

18-Verbrugge SA, Alhusen JA, Kempin S, Pillon NJ, Rozman J, Wackerhage H, et al. ***Genes Controlling Skeletal Muscle Glucose Uptake And Their Regulation By Endurance And Resistance Exercise.*** J Cell Biochem 2022; 123: 202-14.

19-Scott W, Stevens J, Binder–Macleod SA. ***Human Skeletal Muscle Fiber Type Classifications.*** Physical therapy 2001; 81(11): 1810-6.

20-Ryder JW, Bassel-Duby R, Olson EN, Zierath JR. ***Skeletal Muscle Reprogramming by Activation of Calcineurin Improves Insulin Action on Metabolic Pathways.*** J Biol Chem 2003; 278(45): 44298-304.

21-Gaster M, Staehr P, Beck-Nielsen H, Schrøder HD, Handberg A. ***GLUT4 is reduced in Slow Muscle Fibers of Type 2 Diabetic Patients: Is Insulin Resistance in Type 2 Diabetes a Slow, Type 1 Fiber Disease?*** Diabetes 2001; 50(6): 1324-9.

22-Lee H, Song W. ***Exercise and Mitochondrial Remodeling in Skeletal Muscle in Type 2 Diabetes.*** J Obes Metab Syndr 2018; 27(3): 150-7.

23-Alvim RO, Cheuhen MR, Machado SR, Sousa AGP, Santos PC. ***General Aspects of Muscle Glucose Uptake.*** An Acad Bras Ciênc 2015; 7: 351-68.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-02-20]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12329]

24-Pei J, Prasad M, Mohamed Helal G, El-Sherbiny M, Abdelmonem Elsherbini DM, Rajagopal P, et al. ***Beta-Sitosterol Facilitates GLUT4 Vesicle Fusion on the Plasma Membrane via the Activation of Rab/IRAP/Munc 18 Signaling Pathways in Diabetic Gastrocnemius Muscle of Adult Male Rats.*** Bioinorg Chem Appl 2022; 2022: 7772305.

25-Hulett NA, Scalzo RL, Reusch JE. ***Glucose Uptake by Skeletal Muscle within the Contexts of Type 2 Diabetes and Exercise: An Integrated Approach.*** Nutrients 2022; 14(3): 647.

26-Laakso M, Edelman S, Brechtel G, Baron A. ***Decreased Effect of Insulin to Stimulate Skeletal Muscle Blood Flow in Obese Man. A Novel Mechanism for Insulin Resistance.*** J Clin Invest 1990; 85(6): 1844-52.

27-Li G, Barrett EJ, Wang H, Chai W, Liu Z. ***Insulin at Physiological Concentrations Selectively Activates Insulin but Not Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) or Insulin/IGF-I Hybrid Receptors in Endothelial Cells.*** Endocrinology 2005; 146(11): 4690-6.

28-Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, Cong L-N, Kirby M, Mostowski H, et al. ***Roles For Insulin Receptor, PI3-Kinase, And Akt In Insulin-Signaling Pathways Related To Production Of Nitric Oxide In Human Vascular Endothelial Cells.*** Circulation 2000; 101(13): 1539-45.

29-Kubota T, Kubota N, Kumagai H, Yamaguchi S, Kozono H, Takahashi T, et al. ***Impaired Insulin Signaling In Endothelial Cells Reduces Insulin-Induced Glucose Uptake By Skeletal Muscle.*** Cell Metab 2011; 13(3): 294-307.

30-Fazakerley DJ, Koumanov F, Holman GD. ***GLUT4 on the move.*** Biochem J 2022; 479(3): 445-62.

31-Stuart CA, Howell ME, Zhang Y, Yin D. ***Insulin-Stimulated Translocation of Glucose Transporter (GLUT) 12 Parallels that of GLUT4 in Normal Muscle.*** J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(9): 3535-42.

32-Wright DC, Hucker KA, Holloszy JO, Han DH. ***Ca2+ and AMPK both Mediate Stimulation of Glucose Transport by Muscle Contractions.*** Diabetes 2004; 53(2): 330-5.

33-Hansen PA, Wang W, Marshall BA, Holloszy JO, Mueckler M. ***Dissociation of GLUT4 Translocation and Insulin-Stimulated Glucose Transport in Transgenic Mice Overexpressing GLUT1 in Skeletal Muscle.*** J Biol Chem 1998; 273(29): 18173-9.

34-Ader M, Ni T-C, Bergman RN. ***Glucose Effectiveness Assessed Under Dynamic and Steady State Conditions. Comparability of Uptake versus Production Components.*** J Clin Invest 1997; 99(6): 1187-99.

35-Love DC, Hanover JA. ***The Hexosamine Signaling Pathway: Deciphering the" O-Glcnac Code.*** Sci STKE 2005; 2005(312): re13.

36-Ghalavand A, Motamedi P, Rajabi H, Khaledi N. ***Effect of Diabetes Induction and Exercisetraining on the Level of Ascorbic Acid and Muscle SVCT2 in Male Wistar Rats.*** The Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences 2019; 27(12): 2149-58. [Persian]

37-Parameswaran G, Ray DW. ***Sleep, Circadian Rhythms, and Type 2 Diabetes Mellitus.*** Clinical Endocrinology 2022; 96(1): 12-20.

38-Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. ***Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-02-20]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12329]

projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. Diabetes Res Clin Pract 2019; 157: 107843.

39-DeFronzo RA. ***Banting Lecture. From The Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus.*** Diabetes 2009; 58(4): 773-95.

40-Ghalavand A, Delaramnasab M, Ghanaati S, Abdolahi gazari M. ***Comparison of the Effect of Telenursing and Aerobic Training on Cardiometabolic and Anthropometric Indices in Patients with Type 2 Diabetes.*** RJMS 2021; 28(4): 34-45. [Persian]

41-Petersen MC, Shulman GI. ***Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance.*** Physiol Rev 2018; 98(4): 2133-223.

42-Wilcox G***. Insulin and Insulin Resistance***. Clinical Biochemist Reviews 2005; 26(2): 19.

43-Ghalavand A, Motamedi P, Delaramnasab M, Khodadoust M, Mahmoodkhani Koosskaki R. ***Cardiometabolic Effects of Urtica Dioica in Type II Diabetes.*** Journal of Diabetes Nursing 2017; 5(1): 59-69. [Persian]

44-DeFronzo RA, Gunnarsson R, Björkman O, Olsson M, Wahren J. ***Effects Of Insulin On Peripheral And Splanchnic Glucose Metabolism In Noninsulin-Dependent (Type II) Diabetes Mellitus.*** The Journal of clinical investigation 1985; 76(1): 149-55.

45-Seböková E, Klimes I, Moss R, Mitkova A, Wiersma M, Bohov P. ***Decreased Glucose Transporter Protein (GLUT4) in Skeletal Muscle of Hypertriglyceridaemic Insulin-Resistant Rat.*** Physiol Res 1995; 44: 87-92.

46-Abel ED, Peroni O, Kim JK, Kim Y-B, Boss O, Hadro E, et al. ***Adipose-Selective Targeting of the GLUT4 Gene Impairs Insulin Action in Muscle and Liver.*** Nature 2001; 409(6821): 729-33.

47-Copps K, White M. ***Regulation of Insulin Sensitivity by Serine/Threonine Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate Proteins IRS1 and IRS2.*** Diabetologia 2012; 55(10): 2565-82.

48-Ueno M, Carvalheira J, Tambascia R, Bezerra R, Amaral M, Carneiro E, et al. ***Regulation of Insulin Signalling by Hyperinsulinaemia: Role of IRS-1/2 Serine Phosphorylation and The Mtor/P70 S6K Pathway.*** Diabetologia 2005; 48(3): 506-18.

49-Den Hartogh DJ, Vlavcheski F, Giacca A, MacPherson RE, Tsiani E. ***Carnosic Acid Attenuates the Free Fatty Acid-Induced Insulin Resistance in Muscle Cells and Adipocytes.*** Cells 2022; 11(1): 167.

50-Spaulding HR, Yan Z. ***AMPK and the Adaptation to Exercise.*** Annu Rev Physiol 2022; 84: 209-27.

51-Omura T, Araki A. ***Skeletal Muscle as a Treatment Target for Older Adults with Diabetes Mellitus: the Importance of a Multimodal Intervention Based on Functional Category.*** Geriatr Gerontol Int 2022; 22(2): 110-20.

52-Matsuura S, Shibazaki K, Uchida R, Imai Y, Mukoyama T, Shibata S, et al. ***Sarcopenia is Associated with the Geriatric Nutritional Risk Index in Elderly Patients with Poorly Controlled Type-2 Diabetic Mellitus.*** J Diabetes Investig 2022; 13(8): 1366-73.

53-Hirshman MF, Wallberg-Henriksson H, Wardzala LJ, Horton ED, Horton ES. ***Acute Exercise Increases the Number of Plasma Membrane Glucose***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-02-20]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12329]

Transporters in Rat Skeletal Muscle. FEBS Lett 1988; 238(2): 235-9.

54-Douen Ag, Ramlal T, Klip A, Young Da, Cartee Gd, Holloszy Jo. ***Exercise-Induced Increase In Glucose Transporters In Plasma Membranes Of Rat Skeletal Muscle.*** Endocrinology 1989; 124(1): 449-54.

55-Goodyear LJ, Hirshman MF, Horton ES. ***Exercise-Induced Translocation of Skeletal Muscle Glucose Transporters.*** Am J Physiol 1991; 261(6): E795-E9.

56-Richter EA***. Is GLUT4 Translocation the Answer to Exercise-Stimulated Muscle Glucose Uptake?*** : J Physiol Endocrinol Metab 2021; 320(2): E240-E243.

57-Flores-Opazo M, McGee SL, Hargreaves M. ***Exercise and GLUT4***. Exerc Sport Sci Rev 2020; 48(3): 110-8.

58-Lemieux K, Han X-X, Dombrowski L, Bonen A, Marette A***. The Transferrin Receptor Defines Two Distinct Contraction-Responsive GLUT4 Vesicle Populations In Skeletal Muscle.*** Diabetes 2000; 49(2): 183-9.

59-Kraniou GN, Cameron-Smith D, Hargreaves M. ***Acute Exercise and GLUT4 Expression in Human Skeletal Muscle: Influence of Exercise Intensity***. J Appl Physiol 2006; 101(3): 934-7.

60-Richter EA, Hargreaves M***. Exercise, GLUT4, and Skeletal Muscle Glucose Uptake.*** Physiol Rev 2013; 93(3): 993-1017.

61-Joseph JS, Anand K, Malindisa ST, Oladipo AO, Fagbohun OF. ***Exercise, Camkii, and Type 2 Diabetes.*** EXCLI J 2021; 20: 386-99.

62-Ghalavand A, Motamedi P, Deleramnasab M, Khodadoust M. ***The Effect of Interval Training And Nettle Supplement on Glycemic Control and Blood Pressure in Men with Type 2 Diabetes.*** Int J Basic Sci Med 2017; 2(1): 33-40.

63-Holmes B, Dohm GL. ***Regulation of GLUT4 Gene Expression during Exercise.*** Medicine and Science in Sports and Exercise 2004; 36(7): 1202-6.

64-O'gorman D, Karlsson H, 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.

65-Bogardus C, Thuillez P, Ravussin E, Vasquez B, Narimiga M, Azhar S. ***Effect of Muscle Glycogen Depletion on in Vivo Insulin Action in Man.*** J Clin Invest 1983; 72(5): 1605-10.

66-Christ-Roberts CY, Pratipanawatr T, Pratipanawatr W, Berria R, Belfort R, Kashyap S, et al. ***Exercise Training Increases Glycogen Synthase Activity and GLUT4 Expression But Not Insulin Signaling in Overweight Nondiabetic and Type 2 Diabetic Subjects.*** Metabolism 2004; 53(9): 1233-42.

67-Dela F, Ploug T, Handberg A, Petersen LN, Larsen JJ, Mikines KJ, et al. ***Physical Training Increases Muscle GLUT4 Protein and Mrna in Patients with NIDDM.*** Diabetes 1994; 43(7): 862-5.

68-Lehnen A, Angelis K, Markoski M, Schaan BA. ***Changes in the GLUT4 Expression by Acute Exercise, Exercise Training and Detraining in Experimental Models.*** J Diabetes Metab S 2012; 10(2): 2-8.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-02-20]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12329]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 31| Nov 1 | Apr 2023

Received: 3 July 2022
Accepted: 13 Nov 2022

Effect of Exercise and Insulin Signaling on Glucose Transporter Type 4 in Skeletal Muscles: A narrative review

Akbar Ghalavand*[1], Marya Rahmani Ghobadi[2]

Review Article

Introduction: Glucose transporter type 4 (GLUT4) is a membrane glucose transporter that is influenced by insulin signaling and muscle contraction. The aim of the present study was to review the function of GLUT4 in normal conditions and insulin resistance, as well as the role of exercise training on the kinetics of GLUT4 in skeletal muscles. In the present study, by searching for sports keywords; exercise; sports adaptations; glucose transporter; absorption of glucose; glucose transporter type 4; type 2 diabetes; insulin signaling; and insulin resistance was searched from electronic databases of related articles until November 2022 and entered into the study.

Conclusion: Due to the pathological factors of type 2 diabetes, skeletal muscles are disturbed in the delivery, absorption, and metabolism of glucose; pathological disorders of muscle tissue affect insulin signaling and the quantity and function of GLUT4. In the present review, it was found that an exercise training session initiated the GLUT4 gene expression and protein production and its transfer from intracellular stores to sarcolemma; this effect of local exercise was related to muscle contraction. GLUT4 gene and protein expression increased in response to regular exercise and led to an increase in the total level of GLUT4 protein in skeletal muscles; furthermore, regular exercise has improve insulin signaling and, as a result, improved muscle efficiency for blood glucose collection. Considering the role of physical activity on muscle function in blood glucose collection, one of the treatment goals in type 2 diabetes is maintaining muscle mass, increasing muscle mass and also increasing muscle function (muscle quality).

Keywords: Exercise, Muscle, Glucose transporter type 4, Insulin Resistance.

Citation: Ghalavand A, Rahmani Ghobadi M. **Effect of Exercise and Insulin Signaling on Glucose Transporter Type 4 in Skeletal Muscles.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2023; 31(1): 6244-57.

[1]Pediatric Gastroenterology and Liver Research Center, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran.

[2]Deportment of Physical Education and Sport Sciences, Damavand Branch, Islamic Azad University, Damavand, Iran.
***Corresponding author: Tel:** 09167016834**, email:** sportaag@yahoo.com

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-02-20]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i1.12329]