



## تغییرات RBP-4 و مقاومت به انسولین پس از ۸ هفته تمرین هوازی در موش‌های نر دیابتی نوع ۲

نسرین رمضانی<sup>۱\*</sup>، عباسعلی گائینی<sup>۲</sup>، سیروس چوبینه<sup>۲</sup>، محمدرضا کردی<sup>۲</sup>، مهدی هدایتی<sup>۴</sup>

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۲/۸

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۶/۲

### چکیده

**هدف:** رتینول متصل به پروتئین چهار (RBP-4) آدیپوکاینی است که در تنظیم عملکرد انسولین و متابولیسم گلوکز شرکت دارد. هدف از این پژوهش بررسی اثر تمرین هوازی بر غلظت سرمی RBP-4 و شاخص مقاومت انسولینی در موش‌های صحرایی نر دیابتی نوع دو بود.

**روش شناسی:** هجده سر موش صحرایی نر ۸ هفته ای (میانگین وزنی  $13/1 \pm 233/6$  گرم) به عنوان نمونه تحقیق انتخاب شدند. موش‌ها با استفاده از داروی نیکوتین آمید و استرپتوزتوسین دیابتی شدند. پنج روز پس از تزریق، تست دیابت با نوار قند خون انجام شد و موش‌هایی که گلوکز ناشتایی آنها بین ۴۰۰-۱۲۶ میلی گرم در دسی لیتر بود به عنوان نمونه دیابتی در نظر گرفته شدند. موش‌ها به روش تصادفی و بر اساس همگن سازی وزن بدن در دو گروه کنترل دیابتی ( $n=9$ ) و هوازی دیابتی ( $n=9$ ) قرار گرفتند. برنامه تمرینی به مدت ۸ هفته و ۵ روز هفته روی نوار گردان انجام شد. تمرین با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و شیب ۵٪، به مدت ۱۵ دقیقه شروع شد و هر دو هفته به صورت فزاینده افزایش یافت تا به سرعت ۲۵ متر بر دقیقه و شیب ۵٪، به مدت ۴۰ دقیقه رسید. مقادیر RBP-4 به روش الایزا و مقاومت انسولین با شاخص HOMA-IR اندازه گیری شد.

**یافته‌ها:** القای دیابت نوع دو باعث افزایش وزن و افزایش مقادیر RBP-4 سرمی شد. همچنین، افزایش معنی‌دار در وزن عضله در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد ( $P<0/05$ ). مقادیر RBP-4 سرمی پس از تمرینات در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت ( $P<0/05$ ). همچنین، مقادیر گلوکز، انسولین و شاخص مقاومت انسولینی در گروه تمرینی در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری پیدا کرد ( $P<0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد هشت هفته تمرین هوازی با شدت ۸۰-۶۰ درصد  $VO_{2max}$  می‌تواند در کاهش RBP-4 و شاخص مقاومت انسولینی در افراد مبتلا به دیابت نوع دو موثر باشد.

**واژگان کلیدی:** تمرین هوازی، RBP-4، مقاومت انسولینی، دیابتی نوع دو

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش دانشگاه تهران، ۲. استاد دانشگاه تهران، ۳. دانشیار دانشگاه تهران، ۴. دانشیار

پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم

\*نشانی الکترونیک نویسنده مسئول: nasrinramezany49@yahoo.com

## مقدمه

دیابت نوع دو ۸۰ تا ۹۰ درصد کل موارد دیابت در بیشتر کشورها را شامل می‌شود (۱۲). یکی از دلایل اصلی بروز دیابت نوع دو، اختلال در عمل انسولین در بافت‌های چربی، عضلات و کبد، یعنی بافت‌های اصلی مصرف‌کننده گلوکز می‌باشد. زمانی که ترشح انسولین اضافی نتواند برداشت گلوکز در این بافت‌ها را تضمین کند، مقاومت به انسولین و به دنبال آن هیپرگلیسمی اتفاق می‌افتد (۳۲). فعالیت بدنی حساسیت انسولینی را در افراد دیابتی و غیر دیابتی افزایش می‌دهد (۳۰ و ۹). تاثیر مثبت فعالیت بدنی بر کاهش مقاومت به انسولینی ممکن است با تغییر در ترشح آدیپوکاین‌ها مرتبط باشد (۲۱). پروتئین شماره ۴ متصل به رتینول (RBP-4) آدیپوکاینی از خانواده پروتئین لیپوکالین می‌باشد که ناقل حمل رتینول (ویتامین A) در خون است. RBP-4 ترکیبی با وزن مولکولی سبک است که توسط کبد و آدیپوسیت‌ها<sup>۲</sup> ترشح می‌شود (۲۹ و ۱۴). این پروتئین عمدتاً در کبد ذخیره می‌شود، اما ۲۰ درصد مقداری که در کبد ذخیره شده است در بافت چربی وجود دارد و وارد خون می‌شود (۳۱). مطالعه‌ای گزارش کرده است، آدیپوسیت‌ها و نه کبد نقش اصلی را در افزایش مقادیر سرمی RBP-4 دارند (۱۶). این ترکیب به صورت طبیعی در جریان خون به پروتئین ترانس تیرتینرا<sup>۳</sup> (TTR) متصل شده و کمپلکس پروتئینی را تشکیل می‌دهد که این کمپلکس موجب کاهش میزان RBP-4 می‌شود (۴). پژوهش‌ها نشان می‌دهند غلظت سرمی RBP-4 در مدل‌های گوناگون رت‌های دیابتی مبتلا به

دیابت نوع دو یا افراد مبتلا به دیابت نوع دو و مقاوم به انسولین افزایش می‌یابد (۲۸). در این رابطه RBP-4 به عنوان یک آدیپوکاین که به طور نظام‌مند موجب افزایش مقاومت به انسولین در موش‌ها می‌شود، معرفی شده است (۱۳ و ۲). بیان RBP-4 در آدیپوسیت‌ها با مقادیر پلاسمايي آن ارتباط دارد و افزایش مقادیر سرمی RBP-4 با چاقی، مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ ارتباط دارد (۲۳ و ۱). دیابت نوع ۲ و نه دیابت نوع ۱ مقادیر پلاسمايي RBP4 را افزایش می‌دهد (۲۳). افزایش غلظت RBP-4 فعالیت فسفواينوزيتيد ۳ کیناز (PI3-Kinase) را کاهش می‌دهد و متعاقب آن سوبسترای گیرنده انسولینی ۱ (IRS-1) را فسفوریله می‌کند و از این طریق بر مسیر سیگنالینگ انسولین تاثیر گذاشته و مصرف گلوکز وابسته به انسولین را در بافت عضله کاهش می‌دهد. از طرفی دیگر RBP-4 گلوکونئوزنز کبدی را افزایش (۳۲) می‌دهد که افزایش در سطوح گلوکز خون را به همراه دارد (۱۳). همچنین، اثر منفی RBP-4 بر عملکرد ترشحي سلول‌های بتا پیشنهاد شده است (۶ و ۱۰).

مطالعاتی اثر فعالیت ورزشی بر مقادیر RBP-4 را مورد بررسی قرار دادند که نتایج متناقضی را گزارش کرده‌اند. عواملی مثل بیماری، سن، جنسیت، تغییرات گلوکز خون و چاقی ممکن است تاثیرگذار باشند (۱۶). همچنین، مقادیر این آدیپوکاین در دیابتی نوع ۱ و ۲ متفاوت است (۲۳) و در آزمودنی‌های انسانی ارتباط مقادیر سرمی RBP-4 و مقاومت به انسولین کاملاً معلوم نشده است. مطالعات نشان داده‌اند تمرینات ورزشی

## 3. Transtirnetinra

1. Retinol-binding protein-4 (RBP-4)
2. Adipocyt

عدم ارتباط بین RBP-4 و مقاومت انسولینی را بیان کرده‌اند (۸و۵). بنابراین مطالعات بیشتری برای بررسی اثر فعالیت ورزشی بر مقاومت انسولین و سرم مورد نیاز است.

## روش پژوهش

### نمونه حیوانی

در این پژوهش، تعداد ۱۸ سر موش صحرایی نر ۸ هفته ای نژاد ویستار (میانگین وزنی ۱۳/۱±۲۳۳/۶ گرم) به عنوان نمونه تحقیق انتخاب شدند. این موشها از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی بقیه الله ایران تهیه شدند. حیوانات در دمای (۲±۲۲ درجه سانتی گراد)، رطوبت بین ۲۵ تا ۳۰ درصد و در چرخه ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند. در تمام مدت آب و غذا (پلیت نرمال) به اندازه کافی و آزادانه دریافت کردند. موازین اخلاقی کار با حیوانات مطابق کمیته اخلاقی دانشگاه تهران انجام شد. پس از انتقال موش ها به آزمایشگاه، القای دیابت و آشنایی با فعالیت ورزشی روی تردمیل مخصوص جوندگان انجام و سپس به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروهها بر اساس وزن همسان سازی شدند. بر این اساس، ۹ سر موش در گروه دیابتی کنترل و ۹ سر در گروه دیابتی هوازی قرار گرفتند. موش های گروه کنترل در دوره ۸ هفته ای هیچ گونه برنامه تمرینی نداشتند، در حالی که همه موش های گروه تمرین یک برنامه تمرینی ۵ روز در هفته را اجرا کردند.

باعث بهتر شدن عوامل التهابی می‌شود. اما هنوز آثار تمرین هوازی بر RBP4 سرم و شاخص مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ کاملاً مشخص نمی باشد. بنابراین، هدف از این مطالعه بررسی تاثیر تمرین هوازی بر RBP4 و شاخص مقاومت به انسولین در رت های دیابتی نوع ۲ می‌باشد.

لیم و همکاران (۲۰۰۸)، کاهش مقادیر سرم را پس از انجام ۱۰ هفته تمرینات هوازی با شدت ۶۰ الی ۸۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی در زنان چاق نشان داده اند. میزان تغییر RBP-4 در زنان میانسال بیشتر از زنان جوان بوده است و افزایش حساسیت به انسولین ناشی از فعالیت ورزشی با کاهش RBP-4 ارتباط معناداری داشته است (۲۰). درمقابل، در پژوهش چویی و همکاران (۲۰۰۹)، پس از سه ماه تمرینات استقامتی، پنج جلسه در هفته با شدت ۶۰ الی ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه آزمودنی ها، عدم تغییر معنادار در مقدار RBP-4 سرم گزارش شده است (۸). همچنین، کو و همکاران (۲۰۱۰)، پس از انجام ۱۲ هفته تمرین استقامتی و تمرین قدرتی، تغییر معناداری را در مقادیر RBP-4 سرم خون پس از تمرینات هوازی مشاهده نکردند، ولی این میزان پس از انجام تمرین قدرتی کاهش یافته است؛ هرچند با بهبود حساسیت به انسولین همراه نبوده است (۱۸). در مطالعه مقدسی و همکاران (۲۰۱۳)، فعالیت‌های ورزشی هوازی با شدت پایین و متوسط تأثیری بر بیان ژن و غلظت خونی برخی از آدیپوکین‌ها نداشت و تغییرات آنها مستلزم به کارگیری فعالیت‌های هوازی با شدت بالا بود (۱). اگرچه مطابق بیشتر مطالعات، به نظر می‌رسد RBP-4 سرم با فعالیت ورزشی کاهش می‌یابد، برخی مطالعات متناقض هم وجود دارد و

### دیابتی کردن موش‌ها

در این مطالعه موشها با استفاده از داروی نیکوتین آمید و استرپتوزتوسین (STZ) دیابتی شدند (۲۲). ابتدا نیکوتین آمید (۹۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش که در محلول سالین حل شد) به صورت درون صفاقی تزریق شد و پس از ۱۵ دقیقه، ۵۵ میلی گرم بر کیلوگرم STZ که در محلول بافر سیترات ۰/۱ مولار با pH برابر ۴/۵ حل شده بود به صورت درون صفاقی تزریق شد. برای تشخیص دیابتی بودن موشها، ۵ روز پس از تزریق با ایجاد جراحی کوچک توسط لانس در دم حیوان یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار داده شد و مقدار قند خون اندازه گیری و قند خون ۱۲۶-۴۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر (۲۶)، نشان دهنده دیابتی شدن آنها بود.

### برنامه تمرینی

تمرینات ورزشی در ۱۳ هفتگی موش‌ها شروع شد. موشهای گروه تمرین هوازی به مدت ۸ هفته و ۵ روز در هفته، یک برنامه تمرین هوازی مبتنی بر اصل اضافه بار (جدول ۱) را اجرا کردند. تواتر تمرینی در دوره تمرین رعایت شد، به طوری که موش‌ها در هر هفته روزهای شنبه، یکشنبه، سه شنبه، چهارشنبه و پنجشنبه تمرین و روزهای دوشنبه و جمعه استراحت می کردند. موشها در ۲ هفته اول، هر روز به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و شیب ۵٪ بر روی نوار گردان فعالیت داشتند. شدت برنامه تمرینی با توجه به هزینه اکسیژن طراحی شده بود و برابر با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و در محدوده ۶۰ درصد  $VO_{2max}$  بود (۲۴). پس از دو هفته اول (مطابق

جدول ۱) به تدریج، هر ۲ هفته شدت و مدت فعالیت افزایش یافت و شیب ثابت ماند. در دو هفته آخر، زمان فعالیت به ۴۰ دقیقه در روز و سرعت به ۲۵ متر بر دقیقه (به طور تقریبی معادل شدت ۸۰ درصد  $VO_{2max}$ ) (۲۴) افزایش پیدا کرد. قبل و بعد از هر جلسه تمرین، ۵ دقیقه برای گرم کردن و ۵ دقیقه برای سرد کردن موشها در نظر گرفته شد (۲۴). وزن کشی موش‌ها به صورت هفتگی انجام شد. پس از ۴۸ ساعت از آخرین جلسه تمرینی موش‌ها با کتامین و زایلوزین بیهوش و خون گیری به طور مستقیم از قلب انجام شد.

در این پژوهش، حیوانات به آب و غذایی که در اختیار آنها قرار داده می شد، به صورت آزادانه دسترسی داشتند. برای اندازه گیری وزن بدن، وزن عضله نعلی پس از جداسازی و مقدار غذای مصرفی از ترازوی دیجیتال سارتوریس (ساخت کشور آلمان) با حساسیت ۰/۱ گرم استفاده شد. غلظت سرمی RBP-4 با روش الایزا و با استفاده از کیت RBP-4 مخصوص رت (zelbio، ساخت کشور آلمان) و غلظت سرمی انسولین نیز با روش الایزا و با استفاده از کیت انسولین مخصوص رت (zelbio، ساخت کشور آلمان) و سطح سرمی گلوکز به روش آنزیماتیک (کیت پارس آزمون، تهران، ایران) توسط دستگاه اتوآنالایزر تکنیکون RA-1000 نیویورک، آمریکا) اندازه گیری شد. مقاومت انسولینی به روش HOMA-IR با اندازه گیری انسولین و گلوکز ناشتا طبق فرمول زیر محاسبه شد (۷۱):

$$HOMA-IR = \frac{22/5}{\text{میلی مول بر لیتر} \times \text{گلوکز ناشتا}} \times \text{میکروواحد بر میلی لیتر} \text{ انسولین ناشتا}$$

### جدول ۱. برنامه تمرین هوازی

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
سرعت (متر/دقیقه)	۱۰	۱۰	۱۵	۱۵	۲۰	۲۰	۲۵	۲۵
مدت (دقیقه)	۱۵	۱۵	۲۰	۲۰	۳۰	۳۰	۴۰	۴۰

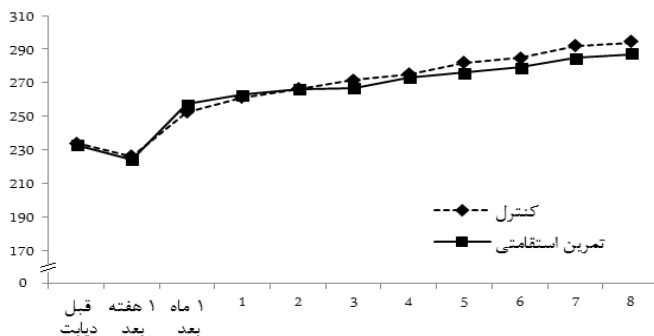
### تجزیه و تحلیل آماری

آزمون شاپیروویلک نشان داد که تمامی داده ها از توزیع نرمال برخوردار است. برای توصیف یافته های تحقیق از آمار توصیفی شامل میانگین و خطای معیار میانگین و برای مقایسه تفاوت میانگین متغیرها بین گروه های تمرین و کنترل از آزمون t مستقل استفاده شد. برای تعیین اثر القای دیابت بر متغیرها از t همبسته و به منظور تعیین رابطه بین متغیرها از روش همبستگی پیرسون و ضریب همبستگی تفکیکی استفاده شد. سطح معناداری آماری  $p < 0.05$  در نظر گرفته شد. داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۲ تحلیل شد.

### یافته‌های پژوهش

پژوهش حاضر نشان داد القای دیابت، افزایش معناداری را در وزن موش ها پس از مدت ۱ ماه

ایجاد کرد (شکل ۱) تفاوت متغیرها بین دو گروه در جدول ۲ نشان داده شد. میانگین وزن در هر دو گروه افزایش یافت و این افزایش در گروه تجربی کم تر بود، اما تفاوت معناداری بین دو گروه وجود نداشت. (شکل ۱) وزن عضله نعلی به شکل معناداری در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل بیشتر بود ( $P < 0.05$ ). مقادیر RBP-4 سرمی به شکل معناداری در گروه تمرین هوازی کاهش یافت ( $P < 0.05$ ). همچنین مقادیر گلوکز، انسولین و شاخص مقاومت انسولینی در گروه تمرین هوازی به شکل معناداری کاهش یافت ( $P < 0.05$ ). مقادیر RBP-4 سرمی با مقادیر شاخص مقاومت انسولینی ارتباط مثبت و متوسطی داشت ( $r = 0.539$ ، ضریب همبستگی پیرسون). (جدول ۲).



شکل ۱. وزن موشها به گرم (اعداد ۱ تا ۸ زیر نمودار مربوط به هفته های اول تا هشتم تمرین است).

جدول ۲. اثر تمرین هوازی بر وزن بدن و متغیرهای بیوشیمیایی (میانگین  $\pm$  انحراف معیار)

متغیر	گروه کنترل	گروه هوازی
وزن بدن قبل از القای دیابت (گرم)	۲۳۴/۳ $\pm$ ۱۳/۸	۲۳۳ $\pm$ ۱۳/۱
وزن عضله نعلی (گرم)	۰/۰۸ $\pm$ ۰/۰۸	۰/۰۹ $\pm$ ۰/۰۱**
غذای مصرفی روزانه (گرم)	۳۴/۴ $\pm$ ۲/۹۲	۳۲/۷ $\pm$ ۳/۶
گلوکز ناشتایی (میلی گرم/دسی لیتر)	۳۲۴/۵ $\pm$ ۱۶/۰۴	۲۳۶ $\pm$ ۲۷/۵**
انسولین ناشتایی (میکروگرم/لیتر)	۰/۲۳ $\pm$ ۰/۰۲	۰/۲ $\pm$ ۰/۰۲**
شاخص مقاومت به انسولین	۰/۱۸ $\pm$ ۰/۰۲	۰/۱۴ $\pm$ ۰/۰۲**
RBP4 سرمی (نانوگرم/میلی لیتر)	۷۰/۹ $\pm$ ۱۲/۷	۵۵/۲ $\pm$ ۸/۳۴**

\*\* سطح معناداری ۰/۰۱، \* سطح معناداری ۰/۰۵

جدول ۳. ارتباط بین گلوکز، انسولین و RBP-4 پس از تمرینات

انسولین	HOMA-IR	RBP-4
گلوکز		۰/۵۳۳*
انسولین		۰/۴۴۷
RBP-4	۰/۵۳۹*	

\* سطح معناداری ۰/۰۵

### بحث و نتیجه گیری

مطالعه حاضر با تزریق نیکوتین آمید و استرپتوزوتوسین دیابت نوع ۲ را القا کرد و نشان داد این روش باعث افزایش وزن، گلوکز خون، افزایش جبرانی ترشح انسولین و ایجاد مقاومت انسولین با افزایش در شاخص HOMA-IR شد (۲۷ و ۲۱). القای دیابت در هفته اول سبب کاهش وزن موش ها شد و پس از آن، در طول ۱ ماه میانگین وزنی به شکل خطی افزایش پیدا کرد و به وزن بیش تر از ۲۵۰ گرم رسیدند. در طول ۸ هفته تمرینی هر دو گروه کنترل و تمرین افزایش وزن را نشان دادند اما این افزایش در گروه تجربی کم تر بود و بین دو گروه تفاوت معناداری وجود نداشت؛ اما با توجه به اندازه گیری وزن عضله نعلی که تفاوت معناداری بین دو گروه وجود داشت می توان نتیجه گیری کرد که دو

گروه در ترکیب بدنی شان متفاوت بودند و افزایش وزن در گروه تمرین با افزایش وزن عضلانی همراه بوده است.

مقادیر سرمی RBP-4 در این پژوهش در گروه تمرینی در مقایسه با گروه کنترل کاهش معناداری داشت. RBP-4 آدیپوکاینی است که گفته شده با چاقی، مقاومت به انسولین و دیابت نوع دو ارتباط دارد (۳۲ و ۱۳) چویی و همکاران (۲۰۰۹) نشان داده اند که سطح RBP-4 با وزن زنان چاق کره ای ارتباط معناداری نداشته است که با مطالعه ما همسو است. همچنین مقدسی و همکاران (۲۰۱۳) نیز ارتباطی را بین وزن و مقادیر RBP-4 مشاهده نکردند (۱)؛ این در حالی است که لییم و همکاران (۲۰۰۸) عنوان کرده اند که سطح RBP-4 در زنان میانسال با شاخص توده بدن بالاتر، بیشتر از زنان جوان با وزن طبیعی بوده است که به نظر می رسد با

سلول تسهیل می کند. از این رو کاهش وزن، به ویژه وزن چربی راهکار مناسبی برای مقابله با این موضوع می باشد. از طرفی، هایپرگلیسمی ناشتایی در بیماران دیابتی نوع ۲ نتیجه عدم مهار دو آنزیم کلیدی گلوکونئوزنز PEPCK و واحد کاتالیک گلوکز ۶ فسفات (G6Pase) می باشد و شواهدی وجود دارد که پروتئین های Foxo در تنظیم بیان ژن گلوکونئوزنیک وابسته به انسولین و مقاومت به انسولین نقش دارند (۲۵). به نظر می رسد فعالیت بدنی بتواند با تاثیر بر بیان این پروتئین و مهار آنزیم کلیدی گلوکونئوزنز PEPCK و واحد کاتالیک گلوکز ۶ فسفات باعث کاهش گلوکز ناشنایی شود. همچنین مقادیر انسولین در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل کاهش داشته است که بیانگر کاهش انسولین جبرانی می باشد و نشان می دهد این نوع تمرین ممکن است از طریق افزایش بیان سوبسترای گیرنده انسولینی و افزایش فعالیت مسیر PI3P و MAPK (۱۱) باعث کاهش انسولین شود. لی و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند فعالیت ورزشی تناوبی با شدت ۹۰ درصد باعث افزایش سوبسترای گیرنده انسولینی در بافت چربی و عضله شده است (۲۰). تمرین هوازی به شکل معناداری مقاومت به انسولین را در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل کاهش داد که با کاهش RBP-4 سرمی در موش های گروه تمرینی همراه بود. این موضوع پیشنهاد می کند که کاهش RBP-4 سرمی یکی از مکانیزم های است که در بهبود مقاومت انسولینی نقش دارد و فعالیت ورزشی می تواند به عنوان یک مداخله گر مثبت تاثیر گذار باشد. این نتایج می تواند از یافته های پژوهش های قبلی حمایت نماید (۲۰، ۱۳، ۳، ۲۱). نتایج این پژوهش نشان داد مقادیر RBP-4 سرمی در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل به شکل معناداری کاهش یافت. این نتایج با پژوهش گراهام

توجه به متفاوت بودن آزمودنی ها از نظر سن، جنس و گونه مورد مطالعه، نتایج متناقض می باشد (۲۰). بالا بودن سطح RBP-4 در آزمودنی های مقاوم به انسولین و در بیماران دیابتی نوع ۲ گزارش شده است (۸ و ۱۳)؛ این در حالی است که دیگر پژوهش ها نشان داده اند هیچ ارتباطی بین سطح RBP-4 با چاقی و مقاومت به انسولین وجود ندارد (۱۵ و ۱۶). نتایج پژوهش حاضر نشان داد رابطه معنادار مثبتی بین RBP-4 و شاخص مقاومت به انسولین در موش های دیابتی نوع دو وجود دارد. همچنین در این مطالعه نشان داده شد که اگر با استفاده از ضریب همبستگی تفکیکی، اثر تمرینات ورزشی در رابطه بین این دو متغیر کنترل شود، معناداری رابطه بین این دو متغیر از بین می رود که نشان می دهد فعالیت ورزشی یک عامل موثر در رابطه بین RBP-4 و مقاومت انسولینی می باشد و پرداختن یا عدم پرداختن به فعالیت ورزشی می تواند باعث کاهش یا افزایش RBP-4 و شاخص مقاومت انسولینی شود که با نتایج پژوهش لیم و همکاران (۲۰۰۸) که رابطه معنادار مثبتی بین RBP-4 و مقاومت به انسولین را نشان دادند، همسو است. در حالی که چویی و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند مقادیر RBP-4 با مقاومت به انسولین ارتباطی ندارد. هشت هفته تمرین فزاینده هوازی، غلظت گلوکز ناشتای پلاسما را در موش های گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل کاهش داد. تمرین هوازی می تواند بیان GLUT4 در غشای سارکولمای عضله اسکلتی (۱۸) را افزایش دهد. از سویی، اسیدهای چرب تولید شده از بافت چربی با تجمع در سلول های عضلانی، انتقال GLUT4 به سطح این سلول ها را مختل می کند. فعالیت بدنی با افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب از تجمع آنها در سلول عضلانی جلوگیری می کند و انتقال GLUT4 را به سطح

این بافت را نحت تاثیر قرار دهد و باعث ایجاد تغییر در ترکیب بدنی آزمودنی ها شود، می تواند در کاهش مقادیر سرمی این آدیپوکاین تاثیر داشته باشد. بر این اساس می توان نتیجه گیری کرد که تمرینات هوازی با شدت ۸۰-۶۰ درصد در بیماران دیابتی می تواند با کاهش مقادیر گلوکز، شاخص مقاومت انسولینی و RBP-4 در بهتر شدن دیابت نوع ۲ مفید باشد.

**جمع بندی:** هشت هفته تمرین هوازی با شدت ۸۰-۶۰ درصد با  $VO_2max$  کاهش وزن چربی، تغییر در ترکیب بدنی، تاثیر بر مکانیزم سوخت و ساز و مسیرهای سیگنالی در گیر در ایجاد هایپرگلیسمی، مقاومت به انسولین و عوامل التهابی می تواند در کاهش RBP-4 و شاخص مقاومت انسولینی در افراد مبتلا به دیابت نوع دو موثر باشد.

و همکاران (۲۰۰۶) که ۴ هفته تمرین هوازی را در آزمودنی های دیابتی مورد بررسی قرار دادند و کاهش معنادار RBP-4 سرمی و افزایش حساسیت انسولینی را گزارش کردند، همسو می باشد (۱۴). همچنین لیم و همکارانش (۲۰۰۸) با اجرای ۱۰ هفته تمرین هوازی با شدت ۸۰-۶۰ درصد، کاهش مقادیر سرمی RBP-4 را در زنان سالمند گزارش کردند (۲۱)؛ از سوی دیگر چویی و همکارانش (۲۰۰۹) ۱۲ هفته تمرین ترکیبی را در زنان چاق (تمرینات هوازی با شدت ۶۰-۷۵ درصد و تمرینات قدرتی با شدت ۷۰-۵۰ در صد یک تکرار بیشینه) اجرا کردند که عدم تغییر معناداری را در مقادیر RBP-4 سرمی گزارش کردند (۹). با توجه به این که RBP-4 از بافت های کبد، چربی احشایی، زیرپوستی و عضله ترشح می شود و با توجه به پژوهش منصوری و همکارانش (۲۰۱۴) که کاهش بیان RBP-4 در بافت چربی احشایی و نه کبد را پس از تمرینات استقامتی گزارش کردند، به نظر می رسد تمریناتی که بتوانند

## منابع

- Ahmadi N, Moghadasi M, and Nuri R. (2013). Changes of serum retinol binding protein 4 levels following 8 weeks moderate aerobic exercise, Asian Journal of Sports Medicine. 4:208-12.
- Anita O, Anna D, Martin L, Eriksson U, and Peter S. (2007). Retinol binding protein 4 attenuates insulin- induced phosphorylation of IRS1 and ERK1/2 in primary human adipocytes, FASEB J: 21:3696-3704.
- Balagopal P, Graham TE, Kahn BB. (2007). Reduction of elevated serum retinol binding protein in obese children by lifestyle intervention: association with subclinical inflammation, J Clin Endocrinol Metab 92: 1971-1974.
- Bloem E, CJ. (2008) Chang AM. Short-term exercise improves beta-cell function and insulin resistance in older people with impaired glucose tolerance, J Clin Endocrinol Metab. 93: 387-92.
- Bradley RL, Jeon JY, Liu FF. (2008). Voluntary exercise improves insulin sensitivity and adipose tissue inflammation in diet-induced obese mice, Am J Physiol Endocrinol Metab. 295: 586-594.



6. Broch M, Vendrell J, Ricart W. (2007). Circulating retinol binding protein 4, insulin sensitivity, insulin secretion and insulin disposition index in obese and nonobese subjects, *Diabetes Care*. 30: 1802-1806.
7. Cacho J, Sevillano J, de Castro J, Herrera E, and Ramos M.P. (2008). Validation of simple indexes to assess insulin sensitivity during pregnancy in Wistar and Sprague-Dawley rats, *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* Publishe. 295: 1269-1276.
8. Choi KM, Kim TN, Yoo HJ. (2009). Effect of exercise training on A\_FABP, Lipocalin-2 and RBP4 levels in obese women. *Clin Endocrinol*. 70: 569-574.
9. Corcoran MP, Lamon-Fava S, Fielding RA .(2007). Skeletal muscle lipid deposition and insulin resistance: effect of dietary fatty acids and exercise, *AmJ Clin Nutr*. 85:662-677
10. Craig RL, Chu WS, and Elbein SC. (2007).Retinol binding protein 4 as a candidate gene for type 2 diabetes and prediabetic intermediate traits, *Mol Genet Metab*. 90: 338-344.
11. Frosig C, Rose AJ, Treebak JT, Bente K, and Erik AR. (2007). Jørgen FP. Effects of endurance exercise training on insulin 110chleiche in human skeletal muscle: interactions at the level of PI3-K, Akt and AS160, *Diabetes*. 56, 2093–2102.
12. Gerich JE. (1998).The genetic basis of type 2 diabetes mellitus impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity (Review) (1998) *Endocr Rev*.19:491-503.
13. Graham TE, Yang Q, Bluher M. (2006). Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects, *N Engl J Med*. 354: 2552–2563.
14. Irving BA, Davis, CK, and Brock DW. ( 2008). Effect of exercise training intensity n abdominal visceral fat and body composition, *Med Sci Sports Exerc*. 40: 1863-72.
15. Janke J, Engeli S, Boschmann M, Adams F, Bohnke J, Luft FC, Sharma AM, and Jordan J. (2006). Retinol-binding protein 4 in human obesity, *Diabetes*. 55:2805–2810
- 16.kohzo takebayashi,yoshimasa aso,toshihiko inukai. (2008). Role of retinol-binding protein in pathogenesis of type diabetes endocrinal, *metab*. 3:161-173
17. Kranioiu GN, Smith D, and Hargreaves M. (2006).Acute exer-cise and GLUT4 expression in human skeletal muscle: influence of exercise intensity, *J Appl Physio*.101:934–937.
18. Ku YH, Han KA, Kwon H, Koo BK, and Kim HC. (2010). Resistance exercise did not alter intramuscular adipose tissue but reduced retinol binding protein 4 concentration in individuals with type 2 diabetes mellitus, *Journal of international medical research*. 38:782-791.
19. Lee SJ, Tjonna AE, Rognmo. (2008).Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome, *Circulation*. 118:346-54.
20. Lim S, Choi SH, and Jeong. (2008). insulin sensitizing effects of exercise on adiponectin and retinol binding protein 4 concentrations in young and middle aged woman, *J Clin Endocrinol Metab*. 93: 2263-8.
21. Mansouri M, Nikooie R, Keshtkar A, Larijani B, and Omidfar K. (2014). Effect of Endurance training on retinol binding protein 4 gene expression and its protein level in adipose tissue and the liver in diabetic rats induced by a high fat diet and streptozotocin, *Journal of diabetic investigation*. 42: 524-532.

22. Pierre W, Gildas AJ, Ulrich MC, Modeste WN, Benoît NT, and Albert K. (2012). Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Bersama engleriana* leaves in nicotinamide/streptozotocin-induced type 2 diabetic rats, *BMC Complement Altern Med.* 12: 264.
23. Pullakhandam R, Palika R, Ghosh S, and Reddy G. (2012). Contrasting Effects of Type 2 and Type 1 Diabetes on Plasma RBP4 Levels: The Significance of Transthyretin, *IUBMB Life.* 64: 975–982.
24. Rodrigues B, Figueroa D, Mostarda C, Heeren M, Irigoyen M, and Kátia D. (2007). Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats, *Cardiovascular Diabetology.* 6:38, 125-131
25. Saini V. (2010). Molecular mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus, *World J Diabetes.* 1(3): 68-75
26. Søs Skovsø. (2014). Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin, *Journal of diabetes investigation.* 5: 349–358
27. Srinivasan K, Viswanad KB, Lydia A. (2005). Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening, *Pharmacol Res.* 52: 313–320.
28. Takebayashi K, Suetsugu M, and Wakabayashi S. (2007). Retinol binding protein 4 levels and clinical features of type 2 diabetes patients, *J Clin Endocrinol Metab.* 92:2712-9.
29. Thomas, DE., Elliott, EJ., and Naughton, GA. (2006). Exercise for type 2 diabetes mellitus, *ochrane Database Syst Rev.* (3), CD 002968.
30. Walker KZ, Piers LS, Putt RS, Jones JA, and O’Dea K. (1999). Effects of regular walking on cardiovascular risk factors and body composition in normoglycemic women and women with type 2 diabetes, *Diabetes Care.* 22:555-561
31. Wolf G. (2007). Serum retinol binding protein: A link between obesity, insulin resistance and type 2 diabetes, *Nutrition Reviews.* 65: 251-256.
32. Yang Q, Graham TE, Mody N. (2005). Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes, *Nature.* 436:356-62.





## Changes of RBP-4 and insulin resistance after 8 weeks of aerobic training in type 2 diabetic rats

Ramzany N<sup>1\*</sup>, Gaeini AA<sup>2</sup>, Choobineh S<sup>3</sup>, Kordi MR<sup>3</sup>, Hedayati M<sup>4</sup>

Received: 27/2/2016

Accepted: 23/8/2016

### Abstract

**Aim:** RBP4 is an adipokine that participates in insulin function and glucose metabolism. The purpose of this study was to examine the effects of aerobic training on serum RBP4 levels and insulin resistance index in type 2 diabetic male rats.

**Method:** Eighteen male 8-week-old wistar rats (233.6±13.1 g) were selected as sample research. Diabetes was induced by using nikotinamid and streptozotocin. Five days after inducing diabetes, fasting blood was measured using blood glucose strips and rats that the level of fasting blood glucose was between 400-126 mg was selected as diabetic. Rats were randomly and according to homogenization of body weight assigned into two groups including control (n=9) and trained (n=9). Rats in the training groups carried out an 8-week exercise program on a motorized treadmill with 10–25 m/min for 15-40 min/day and a 5% slope for 5 days. Serum RBP4 levels was measured with Elisa method and insulin resistance was measured by HOMA-IR index.

**Results:** Induction of diabetes caused a significant increase in body weight (p=0.001) and serum RBP4 (p<0.05). Also exercise caused a significant increase in muscle weight in the training group (p<0.05). Serum RBP4 levels after training significantly decreased in comparison with control groups (p<0.05). Also glucose, insulin and insulin resistance index were significantly decreased in the training group compared with the control group (p<0.05).

**Conclusion:** it seems that 8 weeks aerobic training with 60-80% vo<sub>2</sub>max can be effective to decrease the serum RBP4 levels and insulin resistance index in type 2 diabetic patients.

**Keywords:** Aerobic training, RBP4, Insulin Resistance, Type 2 diabetes

1. PhD student in Exercise Physiology, 2. Professor, University of Tehran, 3. Associate Professor, University of Tehran, 4. Associate Professor, Research Institute for Endocrine Sciences

\*Email: nasrinramzany49@yahoo.com