



تأثیر تمرین هوازی بر پروتئین متصل شونده به رتینول-۴ و مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به سندرم متابولیک

کریم آزاللی علمداری^{۱*}، فرهاد غلامی^۲

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۲/۱۸

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۶/۲

چکیده

هدف: پروتئین متصل شونده به رتینول -۴ (RBP-4) به عنوان آدیپوکاین مترشحه از بافت چربی نقش مهمی در مقاومت انسولینی و اختلالات متابولیکی ایفا می‌کند. با وجود نقش مفید تمرین هوازی بر بهبود اختلالات متابولیکی، تأثیر تمرین هوازی بر RBP-4 و ارتباط آن با فاکتورهای متابولیکی در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک مشخص نیست. بنابراین هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر سطوح RBP-4 سرمی و شاخص مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به سندرم متابولیک بود.

روش‌شناسی: در یک پژوهش نیمه‌تجربی، ۲۴ زن مبتلا به سندرم متابولیک (سن: $52/79 \pm 4/91$ سال، شاخص توده بدن: $32/77 \pm 2/37$ کیلوگرم بر مترمربع و اوج اکسیژن مصرفی: $40 \pm 2/55$ لیتر بر دقیقه) به‌طور تصادفی به دو گروه تمرین هوازی (۱۲ نفر) و کنترل (۱۲ نفر) تقسیم شدند. گروه تمرین هوازی به مدت ۸ هفته، ۳ جلسه در هفته با شدت ۵۰-۶۰ درصد اوج اکسیژن مصرفی به مدت ۲۰-۴۰ دقیقه به اجرای تمرینات هوازی پرداختند. قبل و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین اندازه‌گیری‌های ترکیب بدنی و خون‌گیری انجام شده و پس از جداسازی سرم، سطوح RBP-4، نیمرخ لیپیدی، گلوکز و انسولین اندازه‌گیری و شاخص مقاومت به انسولین محاسبه گردید. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون t همبسته و مستقل و آزمون پیرسون مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و سطح معنی‌داری برای کلیه آزمون‌ها ۰/۰۵ < P در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: تمرین هوازی باعث کاهش معنی‌دار RBP-4 سرم، گلوکز، شاخص مقاومت به انسولین، وزن بدن، درصد چربی، شاخص توده بدنی (BMI)، دور کمر و امتیاز Z سندرم متابولیک و افزایش معنی‌دار لیپوپروتئین پرچگال (HDL-C) شد ($P < 0/05$). همچنین تغییرات RBP-4 ارتباط معنی‌داری با تغییرات درصد چربی، تری‌گلیسرید، انسولین و شاخص مقاومت به انسولین داشت ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: تمرین هوازی می‌تواند باعث کاهش RBP-4 سرمی و بهبود مقاومت انسولینی و برخی شاخص‌های خطر متابولیک در زنان با سندرم متابولیکی شود و احتمالاً شاخص مقاومت انسولینی می‌تواند تحت تأثیر تغییرات RBP-4 قرار بگیرد.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی، RBP-4، مقاومت به انسولین، زن، سندرم متابولیک

۱. استادیار دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، ۲. استادیار دانشگاه صنعتی شاهرود

*نشانی الکترونیک نویسندهٔ مسئول: azalof@yahoo.com

مقدمه

سندرم متابولیک یک اختلال متابولیکی است که شیوع آن در دهه‌های اخیر عمدتاً به علت تغییر سبک زندگی افزایش یافته است و در کشور ما تا سال ۲۰۰۷ شیوع آن در مردان بزرگسال ۱۳/۷٪ و در زنان بزرگسال ۲۷/۳٪ بود که حاکی از میزان بالای ابتلا می‌باشد (۲۹). در این شرایط، خطر ابتلا به سایر بیماری‌ها از جمله دیابت نوع-۲ و بیماری‌های قلبی-عروقی در سال‌های آتی افزایش می‌یابد (۲۴). شاخص‌های بالینی سندرم متابولیک شامل چاقی، اختلال لیپیدی خون، فشارخون بالا، افزایش قند خون، انسولین و شاخص مقاومت به انسولین هستند (۲) و بر این اساس معیارهای موجود، وجود حداقل سه مورد از شاخص‌های خطر متابولیک در یک فرد نشان دهنده ابتلا به سندرم متابولیک است، ولی در تعاریف جدید، چاقی به عنوان یک ملاک اجباری برای ابتلا به سندرم متابولیک معرفی شده است (۱۲).

از سویی، بین افزایش بافت چربی، به ویژه بافت چربی احشایی و افزایش مقاومت به انسولین و دیابت رابطه معنی‌داری وجود دارد (۲۴). لذا امروزه، بافت چربی فراتر از منبعی جهت ذخیره انرژی اضافی در بدن مورد بررسی قرار می‌گیرد. بافت چربی به عنوان یک بافت درون‌ریز شناخته می‌شود که پروتئین‌های فعال بیولوژیکی متعددی ترشح می‌کند که به اصطلاح آدیپوسایتوکاین^۱ نامیده می‌شوند که در تنظیم فیزیولوژیک ذخیره چربی، متابولیسم کربوهیدرات و چربی، رفتار تغذیه‌ای و همچنین در اختلالات مرتبط با چاقی مانند مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ نقش دارند (۲۱). در دهه‌های اخیر تعداد زیادی از

آدیپوسایتوکاین‌ها شامل: لپتین، آدیپونکتین، رزیستین و پروتئین متصل به رتینول-۴ (RBP-4) شناسایی شده‌اند که ترشح و همچنین مقادیر سرمی اکثر آنها تحت تأثیر مقدار بافت چربی و وضعیت متابولیک بدن قرار می‌گیرد (۱۸). در این بین، RBP-4 از جمله میانجی‌های مترشحه از بافت چربی و کبد است که به نظر می‌رسد در ایجاد مقاومت انسولینی نقش دارد (۳۹، ۱۵). براساس شواهد موجود، افزایش غلظت RBP-4 سرم با تأثیر بر پیام‌رسانی انسولین باعث برداشت ضعیف گلوکز و در نتیجه ایجاد شرایط مقاومت به انسولین می‌شود (۳۹). در کبد نیز RBP-4 بیان آنزیم فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز^۲ (PEPCK) را افزایش می‌دهد که در نهایت منجر به افزایش خروج گلوکز کبدی برای بالا بردن گلوکز خون می‌شود (۱۵). علاوه بر این، اثر منفی RBP-4 بر عملکرد ترشحی سلول‌های بتا مشاهده شده است (۷، ۱۰). گزارش شده است RBP-4 ارتباطی بین چاقی، مقاومت انسولین و دیابت نوع ۲ در نمونه‌های حیوانی و انسان فراهم کرده است (۳۹، ۱۵). در واقع، سطوح RBP-4 همراه با افزایش مقدار مولفه‌های سندرم متابولیک افزایش می‌یابد (۱۵). طبق مطالعات بالینی، بیان RBP-4 در موش‌های تراریخته یا تزریق RBP-4 نوترکیب، حساسیت انسولینی در موش‌های سالم را کاهش می‌دهد. در مقابل، با رساندن مقدار RBP-4 در موش‌های چاق به سطوح طبیعی، حساسیت انسولینی بازیابی می‌شود (۱۰). همچنین پیشنهاد شده است میزان سرمی RBP-4 می‌تواند به عنوان

3 Phosphoenolpyruvate carboxylase

1. Adipocytokines
2. Retinol Binding Protein-4

به تاثیر تمرین بدنی بر کنترل متابولیک بسیار کمک کننده باشد.

روش پژوهش

در این تحقیق از ملاک ATPIII برای شناسایی شاخص‌های خطر متابولیک استفاده شد که به عنوان حضور سه مورد از پنج شاخص خطر متابولیکی در فرد شناخته می‌شود (دور کمر بیش از ۹۵ سانتی‌متر، تری‌گلیسرید خون بیش از ۱۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، HDL خون کمتر از ۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، فشار خون بیش از ۱۳۰/۸۵ میلی‌مترجیوه و گلوکز خون ناشتای بالاتر از ۱۱۰ میلی‌گرم‌بردسی‌لیتر). به بیان دیگر، افراد داوطلب در صورت نداشتن منع پزشکی برای شمول در تحقیق، در صورت دارا بودن سه و یا بیشتر از معیارهای خطر متابولیک بر اساس ملاک ATPIII، به عنوان آزمودنی مبتلا به سندروم متابولیک در نظر گرفته شدند. علاوه‌براین، از جمله معیارهای ورود به تحقیق عدم مشارکت در برنامه‌های ورزشی منظم در طی یک سال گذشته بود. پس از پخش فراخوان در سطح شهر ملکان (عمدتاً مراکز درمانی) تعداد ۴۵ زن چاق و اضافه وزن (۴۰ تا ۶۰ ساله) جهت شرکت در تحقیق اعلام آمادگی کردند. پس از ارزیابی‌های اولیه شامل اندازه‌گیری فشار خون، وزن بدن، قد، درصد چربی و دور کمر، همچنین آزمایشات خونی اولیه (شامل قند خون ناشتا و نیمرخ چربی خون) و بررسی سطح فعالیت بدنی، تعداد ۲۴ نفر از زنان واجد شرایط و مبتلا به سندروم متابولیک (بر اساس معیارهای فوق‌الذکر) جهت شرکت در تحقیق انتخاب شدند. پس از توضیحات کامل به آزمودنی‌ها در مورد اهداف، روش‌ها و طرح تحقیق، به افراد شرکت کننده در تحقیق این اطمینان داده شد قادر به قطع همکاری در هر

یک شاخص پیشگویی کننده‌ی بیماری عروق کرونری، مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ استفاده شود(۵). از سوی دیگر، امروزه نقش فعالیت ورزشی منظم به عنوان یک راهکار مناسب برای کاهش چربی و بهبود ترکیب بدن بدیهی است. ورزش همچنین مقاومت انسولینی را بهبود می‌بخشد و موجب کاهش خطرات سندروم متابولیک و بیماری‌های مرتبط با چاقی می‌شود که این سازگاری‌ها ممکن است با تغییر سطوح آدیپوکاین‌ها مرتبط باشند(۹). اگر چه این احتمال وجود دارد که تغییرات سطوح RBP-4 عامل ارتباطی در ایجاد اثرات مفید فعالیت ورزشی باشد، ولی اطلاعات اندکی درباره تأثیرات فعالیت ورزشی و تمرین بر RBP-4 در بیماران مبتلا به سندروم متابولیک فراهم شده است. گزارش شده است که فعالیت ورزشی هوازی سطوح RBP-4 را در زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع ۲، زنان میانسال و جوان کاهش می‌دهد(۲۸، ۱۷). لیم و همکاران (۲۰۰۸) گزارش کرده‌اند که سطوح RBP-4 در پاسخ به چهار هفته تمرین در محدوده سنی وسیعی از بیماران کاهش می‌یابد (۲۸). با این حال، چوی و همکاران (۲۰۰۹) پس از سه ماه تمرین ورزشی تغییری در سطوح RBP-4 زنان کره‌ای گزارش نکردند(۹) که با یافته‌های احمدی و همکاران(۱) و مقدسی و همکاران(۳۰) در مورد عدم تغییر آن در زنان ورزشکار نیز همخوان است.

بدین ترتیب در این زمینه توافق نظر قطعی نیز حاصل نشده است و بنابراین بررسی تغییرات RBP-4 و تغییرات مقاومت انسولین در زنان مبتلا به سندروم متابولیک(که دارای سطوح بالاتر مقاومت انسولین هستند)، در جریان تمرین هوازی می‌تواند در درک بهتر مکانیسم‌های مربوط

محقق را مطلع سازند. همچنین از آزمودنی‌ها خواسته شد رژیم غذایی معمول خود را در طول انجام تحقیق حفظ کنند در صورت هر گونه تغییر در آن‌ها اطلاع‌رسانی نمایند. به‌علاوه، برخی از آزمودنی‌ها در حال استفاده از تعدادی ترکیبات دارویی شامل مهارکننده‌های گیرنده بتا (۲ نفر)، استاتین (۲ نفر)، متفورمین (۴ نفر) بودند که از آنها خواسته شد برنامه دارویی خود را در طول تحقیق حفظ کنند و در صورت تغییر آن اطلاع دهند.

در ابتدای تحقیق و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، از تمام آزمودنی‌ها درخواست شد به صورت ناشتا در آزمایشگاه حضور یابند تا اندازه‌گیری‌های مربوط به ترکیب بدن و خونگیری به عمل آید. در هر جلسه خونگیری نمونه خونی به اندازه ۵ سی‌سی از ورید پیش‌آرنجی به عمل آمد. نمونه‌های خونی سپس ۱۲ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در هر دقیقه سانتریفیوژ شدند و سرم-های مربوطه جداسازی شده و در دمای ۴۰- درجه سانتی‌گراد جهت اندازه‌گیری فاکتورهای مورد نظر فریز شدند. مقدار گلوکز خون به روش گلوکز اکسیداز و نیمرخ چربی به روش آنزیماتیک استاندارد (کیت‌های پارس آزمون، کرج، ایران) و مقدار انسولین و RBP-4 سرم به روش الایزا، به ترتیب با کیت‌های Mercodia Insulin ELISA (ساخت کشور سوئد با حساسیت ۱ میکرو واحد

مرحله از تحقیق بدون ارائه دلیل خاصی خواهند بود و سپس رضایت‌نامه شخصی از آزمودنی‌ها اخذ شد. آزمودنی‌های واجد شرایط به طور تصادفی به دو گروه تمرین هوازی (۱۲ نفر) و کنترل (۱۲ نفر) تقسیم شدند.

ابتدا از تمام آزمودنی‌ها آزمون ورزشی فزاینده (GXT) با استفاده از دوچرخه کارسنج به عمل آمد. کارسنجی با شدت ۵۰ وات شروع شد و تا رسیدن به واماندگی، هر سه دقیقه ۲۵ وات به شدت کار افزوده شد. ضربان قلب نیز در هر مرحله و در سطح اکسیژن مصرفی اوج (لحظه واماندگی) ثبت شد. یک هفته قبل از آغاز اجرای پروتکل اصلی تحقیق، جلسه آشناسازی با نحوه انجام تمرینات برگزار شد. تمرینات مربوط به گروه تمرین هوازی به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته اجرا شد. تمرینات در هر جلسه شامل راه رفتن و دویدن بر روی نوارگردان، به مدت ۲۰ تا ۴۰ دقیقه با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد از اوج اکسیژن مصرفی (بر اساس نتایج آزمون ورزشی فزاینده) بود که در زمان معینی از روز اجرا شدند. آزمودنی‌ها در هر جلسه فعالیت خود را با ۲۰ دقیقه گرم‌کردن (دوی نرم و حرکات کششی) آغاز کردند و در پایان نیز ۱۰ دقیقه سرد کردن انجام شد. بار تمرین در طول هشت هفته، از ۲۰ تا ۲۵ دقیقه در هر جلسه و با شدت ۵۰ درصد اوج اکسیژن مصرفی، به ۴۰ دقیقه و شدت ۶۰ درصد اوج اکسیژن مصرفی رسید. لازم به ذکر است که ضربان قلب در هر جلسه، با دستگاه ضربان‌سنج پلار (Polar: Finland)، در محدوده ± 5 ضربه خطا از ضربان قلب) کنترل شد. از آزمودنی‌های گروه کنترل نیز درخواست شد در طول تحقیق برنامه فعالیت روزانه و عادی خود را حفظ کنند و در صورت تغییر در برنامه فعالیت بدنی روزانه

همچنین برای به دست آوردن یک ملاک کلی از وضعیت آزمودنی‌ها از لحاظ سندروم متابولیک (نمایانگر شدت سندروم متابولیک)، امتیاز Z سندروم متابولیک از داده‌های خام هر آزمودنی و انحراف استاندارد داده‌های هر گروه در هر مرحله محاسبه شد. نمونه فرمول استفاده شده برای گروه کنترل در پیش‌آزمون در ذیل ارائه شده است.

$$\text{قند خون ناشتا} [(150/38/57 - \text{تری‌گلیسرید})] + [2/56 / (\text{لیپوپروتئین پرچگال} - 40)] = \text{امتیاز Z} \\ (100/3/99 - \text{متوسط فشار خون سرخرگی}) + [(102 - \text{دور کمر})] + [16/37 / (100)]$$

مشخصات توصیفی آزمودنی‌ها در جدول ۱ ارائه شده است.

بر لیتزر) و کیت Human Retinol-binding Protein 4 (ساخت شرکت mybiosource با حساسیت ۰/۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون‌سنجشی و بین‌سنجشی به ترتیب برابر با ۸٪ و ۱۰٪ بود. مقاومت انسولینی (HOMA) از حاصل ضرب مقدار گلوکز (میلی مول) در انسولین ناشتا (میلی واحد بین‌المللی) تقسیم بر ۲۲/۵ محاسبه شد.

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ انجام شد. به منظور بررسی وضعیت توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف اسمیرنوف و برای بررسی تجانس واریانس‌ها از آزمون لون استفاده شد. با توجه به توزیع طبیعی داده‌ها، از آزمون t همبسته برای مقایسه درون‌گروهی داده‌های پیش‌آزمون با پس‌آزمون استفاده شد و در صورت معنی‌دار بودن نتیجه آزمون درون‌گروهی در هر دو گروه، از آزمون t مستقل برای مقایسه بین گروهی مقدار اختلاف ایجاد شده در طول مداخله استفاده شد. سطح معنی‌داری در تمام آزمون‌های آماری برابر با $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌های پژوهش

مقایسه داده‌های اولیه نشان داد که تفاوت آماری معنی‌داری در مقادیر پیش‌آزمون بین دو گروه وجود نداشت و همچنین در مورد تمام متغیرها، واریانس گروهها همسان بود ($P > 0/05$). بنابراین برای تعیین تأثیر درون‌گروهی تمرین از آزمون تی همبسته استفاده شد که نتایج آن به همراه

جدول ۱. توصیف ویژگی‌های آزمودنی‌ها و مقدار متغیرهای تحقیق در طول مداخله

گروه	کنترل (N=۱۲)		تمرین هوازی (N=۱۲)	
سن (سال)	۵۲/۹۱±۵/۶۸		۵۲/۶۶±۴/۲۷	
وزن (کیلوگرم)	پیش آزمون	۸۳/۷۲±۳/۸۷	پیش آزمون	۷۸/۸۷±۴/۷۵
	پس آزمون	۸۳/۷۲±۳/۸۷	پس آزمون	۷۸/۸۷±۴/۷۵
شاخص توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	پیش آزمون	۳۲/۷۲±۳/۲۲	پیش آزمون	۳۲/۹۴±۱/۴۴
	پس آزمون	۳۲/۷۲±۳/۲۲	پس آزمون	۳۱/۸۶±۱/۵۹
اکسیژن مصرفی اوج (میلی لیتر بر کیلوگرم در دقیقه)	پیش آزمون	۳۹/۱۲±۳/۱۱	پیش آزمون	۴۰/۷۲±۲/۰۷
	پس آزمون	۳۹/۱۲±۳/۱۱	پس آزمون	۴۳/۰۷±۲/۴۱
شاخص مقاومت به انسولین	پیش آزمون	۵/۱۸±۱/۳۴	پیش آزمون	۴/۸۸±۱/۴۳
	پس آزمون	۵/۱۸±۱/۳۴	پس آزمون	۴/۱۱±۱/۱۰
فشار میانگین سرخرگی (میلی متر جیوه)	پیش آزمون	۱۰۵/۹۷±۳/۴۹	پیش آزمون	۱۰۶/۷۲±۳/۵۸
	پس آزمون	۱۰۵/۹۷±۳/۴۹	پس آزمون	۱۰۴/۰۰±۳/۸۷
گلوکز (میلی گرم بر دسی لیتر)	پیش آزمون	۱۳۵/۰۸±۱۶/۳۷	پیش آزمون	۱۳۳/۶۶±۱۶/۲۶
	پس آزمون	۱۳۴/۸۳±۱۵/۷۵	پس آزمون	۱۱۹/۰۸±۱۳/۲۶
تری گلیسرید (میلی گرم بر دسی لیتر)	پیش آزمون	۱۶۸/۴۱±۳۷/۷۸	پیش آزمون	۱۶۳/۰۰±۲۶/۷۹
	پس آزمون	۱۶۸/۴۱±۳۷/۷۸	پس آزمون	۱۵۸/۶۶±۲۴/۰۷
دور کمر (سانتی متر)	پیش آزمون	۹۶/۴۱±۱/۸۸	پیش آزمون	۹۶/۰۸±۲/۱۰
	پس آزمون	۹۶/۳۳±۱/۷۷	پس آزمون	۹۴/۵۸±۲/۱۹*
لیپوپروتئین پرچگال (میلی گرم بر دسی لیتر)	پیش آزمون	۳۶/۷۵±۲/۵۶	پیش آزمون	۳۷/۸۳±۳/۷۶
	پس آزمون	۳۷/۰۰±۲/۹۲	پس آزمون	۴۰/۵۸±۳/۸۴
وخامت کلی خطر متابولیک (امتیاز)	پیش آزمون	۰/۰۰±۳/۶۲	پیش آزمون	۰/۰۰±۴/۱۴
	پس آزمون	۰/۰۰±۳/۶۲	پس آزمون	۰/۷۲
نانوگرم بر میلی لیتر (RBP-4)	پیش آزمون	۳۰۷/۸۳±۲۸/۳۲	پیش آزمون	۲۸۷/۵۵±۲۲/۷۴
	پس آزمون	۳۰۸/۰۰±۲۹/۴۶	پس آزمون	۲۵۱/۶۶±۲۶/۷

* و †: به ترتیب نمایانگر تفاوت معنی‌دار درون گروهی در پس آزمون نسبت به پیش آزمون و تفاوت معنی‌دار بین گروهی در مقدار تغییرات ایجاد شده در طول مداخله ($P < 0.05$)

بحث و نتیجه گیری

جالب‌ترین یافته این تحقیق آن بود که تمرین هوازی علاوه بر ایجاد تغییرات معنی‌دار در مقدار اکثر شاخص‌های خطر متابولیک (به جز تری‌گلیسرید)، در مجموع نتوانسته بود تغییر معنی‌داری در امتیاز Z سندرم متابولیک به عنوان یک ملاک کمی واحد از وخامت کلی خطر متابولیک ایجاد کند. در یک فراتحلیل اخیر (۳۴) مربوط به تأثیر تمرین هوازی بر خطر کلی سندرم متابولیک، نتیجه‌گیری شد که در کل تمرین هوازی تأثیر خیلی بزرگی بر وخامت کلی خطر متابولیک و یا هر یک از مؤلفه‌های خطر متابولیک ندارد و در روند کنترل و درمان سندرم متابولیک نباید فقط به انجام تمرین بدنی واحد اکتفا شود.

در سایر یافته‌ها، در مورد تأثیر تمرین هوازی بر کاهش RBP-4 شایان ذکر است که مکانیسم دقیق تأثیر تمرین ورزشی بر تغییرات RBP-4 به وضوح درک نشده است. گراهام و همکاران (۲۰۰۶) نیز کاهش RBP-4 و افزایش حساسیت‌آز سولینی را در افراد دیابتی گزارش کردند (۱۵). همچنین، لیم و همکاران (۲۰۰۸) کاهش RBP-4 را در زنان سالمند گزارش کردند (۲۸). بالاین حال، چوی و همکاران (۲۰۰۹) تغییر معنی‌داری در RBP-4 سرمی زنان چاق، پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی و قدرتی مشاهده نکردند (۹). شواهد نشان می‌دهند که اختلالات متابولیک موجب تغییر RBP-4 می‌شوند به طوری که غلظت RBP-4 گردش خون در افراد دیابتی بیشتر از افراد سالم است (۲). به نظر می‌رسد بخشی از تغییرات RBP-4 در پاسخ به تمرین هوازی وابسته به تغییرات وزن بدن و به طور عمده توده

شناخته شده‌اند. بنابراین مشاهده تأثیر غیرمعنی‌دار تمرین هوازی بر تری‌گلیسرید، لزوم استفاده از سایر روش‌های اصلاح چربی خون را برای بهبود هرچه بهتر فشار خون (به‌واسطه و یا مستقل از ورزش) برای بیماران مبتلا به سندرم متابولیک پیشنهاد می‌کند. کاهش ترجیحی چربی بدن از نواحی مرکزی تنه در پاسخ به تمرین ورزشی قبلاً نیز مشاهده شده است (۲۰) که با یافته‌های ما در مورد دور کمر همسو است. در مورد تأثیر تمرین هوازی بر افزایش HDL نیز لازم‌به‌ذکر است که قبلاً HDL عمدتاً به عنوان عامل تسهیل جذب کلسترول از بافت‌ها و بازگرداندن آن به کبد شناخته می‌شد (۱۹)، ولی اخیراً مشاهده شده است که HDL دارای اثرات دیگری نیز می‌باشد که به واسطه سایر مولکول‌های موجود در آن (شامل پروتئین‌های ویژه، RNAهای کوچک، هورمون‌ها، کارتنوئیدها، ویتامین‌ها و چربی‌های زیست‌فعال) به انجام می‌رسد (۳۲، ۳۶). اثرات جدیداً شناخته شده آن شامل اثرات ضداکسایشی، ضدترومبوزی و ضدالت‌های (۴، ۳۱)، بهبود عملکرد اندوتلیالی و افزایش ترمیم اندوتلیالی و آنژیوژنز (۲۳)، مهار مرگ سلولی (۳۳)، افزایش جذب گلوکز عضله (۲۶) و تحریک ترشح و سنتز انسولین از لوزالمعده (۱۳) می‌باشند. به‌علاوه، شرایط بالینی مرتبط با التهاب، اکسایش، گلیکوزیله شدن پیشرفته (در شرایط قند خون بالا) و کربونیل‌شدن پروتئین (که همگی در شرایط سندرم متابولیک وخیم و طولانی‌مدت قابل مشاهده هستند) می‌توانند عملکرد HDL را تغییر داده و HDL طبیعی را به HDL ناکارآمد تبدیل کند. بنابراین HDL ناکارآمد ممکن است که قابلیت‌های پیش التهابی، پیش اکسایشی، پیش ترومبوزی و پیش آپوپتوزی را بروز دهد که همگی می‌توانند مسئول نارسایی عملکرد اندوتلیالی باشند (۳۵) که به افزایش خطر بروز بیماری‌های

چربی باشد. کاهش وزن چه از طریق رژیم غذایی و یا از طریق فعالیت ورزشی به کاهش RBP-4 منجر شده است (۱۵، ۱۶، ۳۷). با توجه به این که RBP-4 از بافت چربی ترشح می‌شود، احتمال دارد که کاهش چربی بدن منجر به کاهش ترشح RBP-4 شود. همچنین لازم به ذکر است که اختلالات متابولیک مستقل از تغییرات وزن و درصد چربی بدن نیز می‌توانند باعث تغییر سطوح RBP-4 شوند، به طوری که در بیماران دیابتی نوع ۲ و افراد مقاوم به انسولین، سطوح RBP-4 مستقل از وزن و چربی بدن افزایش می‌یابد (۲۲، ۲۵). همچنین، در بین سطوح RBP-4 و انسولین سرم همبستگی منفی و بین محتوای چربی بافت کبد و نیز فعالیت آنزیم لیپاز کبدی با سطوح RBP-4 یک همبستگی مثبت مشاهده شده است (۷). لذا، تغییرات متابولیسم چربی کبد و فعالیت آنزیم‌های کبدی در تمرینات هوازی منظم می‌تواند از عوامل احتمالی کاهش سطح سرمی RBP-4 باشند. به‌علاوه، RBP-4 تنها ناقل رتینول در خون است و رتینوئیدها تولید کبدی VLDL را افزایش می‌دهند. براین اساس، ممکن است که RBP-4 تولید کبدی VLDL را تغییر دهد (۳۸). با توجه به اینکه تری‌گلیسرید مهم‌ترین جزء لیپوپروتئین VLDL است، بنابراین RBP-4 ممکن است حتی سطوح تری‌گلیسرید و متابولیسم VLDL کبدی را نیز تغییر دهد.

بخش دیگر یافته‌ها نشان داد که تمرین هوازی در بیماران سندرم متابولیک به جز در مورد تری‌گلیسرید، اثر معنی‌داری بر بهبود هر یک از شاخص‌های خطر متابولیک (گلوکز ناشتا، HDL، فشار متوسط سرخرگی و دور کمر) داشت. ابتدا لازم به ذکر است که مقدار تری‌گلیسرید خون و نسبت HDL/تری‌گلیسرید به عنوان مهم‌ترین عوامل پیشگوی بروز فشار خون در جمعیت افراد خاورمیانه

نتیجه گرفتند که RBP-4 شاخص مناسبی برای تعیین مقاومت انسولین نیست (۲۷). در پژوهش حاضر هم را ستا با کاهش RBP-4 سرمی، مقاومت به انسولین نیز کاهش قابل توجهی داشت که تا حدودی توسط نتایج مطالعه بالینی بر روی موش‌ها حمایت می‌شود؛ بطوریکه یانگ و همکاران (۲۰۰۶) مشاهده کردند که افزایش بیان RBP-4 یا تزریق RBP-4 نوترکیب منجر به افزایش مقاومت به انسولین در موش‌ها می‌شود، در حالی که با حذف RBP-4، حساسیت انسولینی افزایش می‌یابد (۳۹). از سوئی، بین بیان RBP-4 و بیان GLUT4 در چربی احشایی نیز رابطه معکوسی وجود دارد که حاکی از نقش RBP-4 در روند مقاومت به انسولین است (۳). از سوی دیگر، فعالیت ورزشی بیان mRNA و پروتئین GLUT4 در آدیپوسیت‌ها را افزایش می‌دهد (۶). بنابراین احتمالاً افزایش GLUT4 آدیپوسیت‌ها در اثر سازگاری با تمرین هوازی و کاهش غلظت RBP-4 می‌تواند دلیل مهمی بر بهبود مقاومت انسولینی در پژوهش حاضر باشد.

به هر حال، با توجه به عدم تأثیر تمرین هوازی بر امتیاز Z سندرم متابولیک، هم راستا با نتایج یک فراتحلیل اخیر (۳۴) فقط به این نکته کفایت می‌شود که آزمودنی‌های سندرم متابولیک نباید فقط بر آثار محافظتی و درمانی فعالیت جسمانی تکیه کنند و کنترل بهینه سندرم متابولیک قطعاً نیازمند دنبال کردن سایر تمهیدات درمانی از قبیل کنترل رژیم و داروئی است. مهم‌ترین نکات ضعف این تحقیق مربوط به عدم کنترل دقیق اثر متغیرهای تغذیه‌ای و سایر متغیرهای مزاحم مانند مقدار مصرف داروها، تعداد کم نمونه‌های تحقیق، عدم اندازه‌گیری سایر عوامل موثر بر مقاومت انسولینی مانند مقدار منیزیم خون بود که طبق یافته‌های اخیر کاهش مقدار آن در یک چرخه معیوب باعث افزایش مقاومت

متابولیک، گسترش عوارض آنها و همچنین تشدید وخامت سندرم متابولیک شوند. بدین ترتیب این اثر جدیداً شناسایی شده افزایش ترشح انسولین توسط HDL همراه با اثرات آن بر برداشت گلوکز توسط عضله (۸، ۱۱، ۲۶)، همراه با یافته‌های ما مبنی بر افزایش سطوح HDL، اهمیت بیشتر دنبال کردن برنامه‌های تمرین بدنی برای بیماران سندرم متابولیک را پررنگ تر می‌کنند.

تمرین هوازی همچنین باعث بهبود حساسیت به انسولین شد که به تغییر ترکیب بدن و تنظیم مثبت بیان و جایجایی پروتئین انتقال‌دهنده گلوکز (GLUT-4) به سطح سلول‌های عضلات نسبت داده شده است. در حین فعالیت ورزشی، به علت جایجایی ناقل‌های گلوکز (GLUT4) به سطح غشای سلول در اثر افزایش کلسیم درون سلولی همراه با انقباض عضلانی، برداشت گلوکز توسط عضلات بیشتر می‌شود. به علاوه، ذخایر چربی مرکزی بدن (داخل شکمی) ارتباط قوی‌تری با مقاومت انسولینی، دیابت و بیماری‌های قلبی دارند. ولی با وجود عدم قطعیت دانش موجود در این زمینه، احتمال داده شده است که یک عامل ناشناخته محیطی و یا ژنتیک به طور همزمان سبب بروز چاقی مرکزی و مقاومت انسولینی می‌شود و خود چاقی مرکزی عامل ایجاد مقاومت انسولینی نیست (۲۰). از سوئی، تغییرات RBP-4 سرمی نقش مهمی در تنظیم حساسیت انسولینی دارد (۱۵) و همچنین سطح پایه شاخص مقاومت به انسولین به عنوان عامل اثرگذار بر تغییرات RBP-4 معرفی شده است. گراهام و همکاران (۲۰۰۶) بیان کردند که سطوح RBP-4 سرم در پی اجرای تمرینات، تنها در افراد با مقاومت به انسولین کاهش می‌یابد (۱۵). در مقابل، لويس و همکاران (۲۰۰۸) در هر دوی افراد دیابتی و سالم، عدم همبستگی بین RBP-4 و مقاومت به انسولین را گزارش کردند و

نتیجه‌گیری کلی

تمرین هوازی می‌تواند عامل مؤثری در بهبود شاخص‌های خطر متابولیک و بهبود مقاومت به انسولین باشد. نقش موثر تمرین هوازی با این تغییرات، تا حدودی می‌تواند در نتیجه تغییرات RBP-4 با شد که نقش بارزی در روند ایجاد مقاومت انسولینی دارد و به عنوان فاکتور موثر در اختلالات متابولیکی و قلبی عروقی مطرح است.

از انسولینی و افزایش مقاومت از انسولینی باعث تشدید کاهش آن می‌شود (۱۴) مهم‌ترین نکات قوت نیز می‌تواند شامل استفاده از Z سندرم متابولیک به عنوان یک شاخص کمی واحد برای بررسی کلی وخامت سندرم متابولیک و نظارت مستقیم بر انجام جلسات تمرین/کنترل در شرایط دو سوکور بود. به نظر می‌رسد مطالعه دستکاری‌های هم‌زمان دارویی و رژیم‌ی به همراه پروتکل‌های طولانی‌تر تمرین، همراه با مطالعه جزئیات ترکیب بدن در پژوهش‌های آینده بتواند اطلاعات دقیق‌تری در این زمینه فراهم کند.

منابع

- Ahmadi, N., Moghadasi, M., & Nuri, R. (2013). Changes of Serum Retinol Binding Protein 4 Levels Following 8 Weeks Moderate Aerobic Exercise. *Asian journal of sports medicine*, 4(3), 208.
- Alberti, K., Zimmet, P., & Shaw, J. (2006). Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabetic medicine*, 23(5), 469-480.
- Bajzová, M., Kováčiková, M., Vítková, M., Klimčáková, E., Kovacova, Z., Viguier, N., Srp, A. (2008). Retinol-binding protein 4 expression in visceral and subcutaneous fat in human obesity. *Physiological Research*, 57(6), 927.
- Baker, P., Rye, K., Gamble, J., Vadas, M., & Barter, P. (2000). Phospholipid composition of reconstituted high density lipoproteins influences their ability to inhibit endothelial cell adhesion molecule expression. *Journal of lipid research*, 41(8), 1261.
- Bobbert, T., Raila, J., Schwarz, F., Mai, K., Henze, A., Pfeiffer, A. F., . . . Spranger, J. (2010). Relation between retinol, retinol-binding protein 4, transthyretin and carotid intima media thickness. *Atherosclerosis*, 213(2), 549-551.
- Broch, M., Gómez, J. M., Auguet, M. T., Vilarrasa, N., Pastor, R., Elio, I., Richart, C. (2010). Association of retinol-binding protein-4 (RBP4) with lipid parameters in obese women. *Obesity surgery*, 20(9), 1258-1264.
- Broch, M., Vendrell, J., Ricart, W., Richart, C., & Fernández-Real, J.-M. (2007). Circulating retinol-binding protein-4, insulin sensitivity, insulin secretion, and insulin disposition index in obese and nonobese subjects. *Diabetes care*, 30(7), 1802-1806.
- Carey, A. L., Siebel, A. L., Reddy-Luthmoodoo, M., Natoli, A. K., D'Souza, W., Meikle, P. J., Kingwell, B. A. (2013). Skeletal Muscle Insulin Resistance Associated with Cholesterol-Induced Activation of Macrophages Is Prevented by High Density Lipoprotein. *PLoS ONE*, 8(2).
- Choi, K., Kim, T., Yoo, H., Lee, K., Cho, G., Hwang, T., . . . Kim, S. (2009). Effect of exercise training on A-FABP, lipocalin-2 and RBP4 levels in obese women. *Clinical endocrinology*, 70(4), 569-574.
- Craig, R. L., Chu, W. S., & Elbein, S. C. (2007). Retinol binding protein 4 as a candidate gene for type 2 diabetes and prediabetic intermediate traits. *Molecular genetics and metabolism*, 90(3), 338-344.
- Dalla-Riva, J., Stenkula, K. G., Petrlova, J., & Lagerstedt, J. O. (2013). Discoidal HDL and apoA-I-derived peptides improve glucose uptake in skeletal muscle. *Journal of lipid research*, 54(5), 1275.

12. Expert Panel on Detection, E. (2001). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*, 285(19), 2486.
13. Fryirs, M. A., Barter, P. J., Appavoo, M., Tuch, B. E., Tabet, F., Heather, A. K., & Rye, K.-A. (2010). Effects of high-density lipoproteins on pancreatic β -cell insulin secretion. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 30(8), 1642-1648.
14. Gommers, L. M., Hoenderop, J. G., Bindels, R. J., & de Baaij, J. H. (2016). Hypomagnesemia in Type 2 Diabetes: A Vicious Circle? *Diabetes*, 65(1), 3-13.
15. Graham, T. E., Yang, Q., Blüher, M., Hammarstedt, A., Ciaraldi, T. P., Henry, R. R., . . . Smith, U. (2006). Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *New England Journal of Medicine*, 354(24), 2552-2563.
16. Haider, D. G., Schindler, K., Prager, G., Bohdjalian, A., Luger, A., Wolzt, M., & Ludvik, B. (2007). Serum retinol-binding protein 4 is reduced after weight loss in morbidly obese subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(3), 1168-1171.
17. Kang, S., Woo, J. H., Shin, K. O., Kim, D., Lee, H.-J., Kim, Y. J., & Yeo, N. H. (2009). Circuit resistance exercise improves glycemic control and adipokines in females with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Sports Science and Medicine*, 8, 682-688.
18. Kershaw, E. E., & Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2548-2556.
19. Klancic, T., Woodward, L., Hofmann, S. M., & Fisher, E. A. (2016). High density lipoprotein and metabolic disease: Potential benefits of restoring its functional properties. *Molecular Metabolism*, In press. .
20. Kohrt, W., Obert, K., & Holloszy, J. (1992). Exercise training improves fat distribution patterns in 60-to 70-year-old men and women. *(The) Journals of gerontology*, 47(4), M99-M105.
21. Kondo, T., Kobayashi, I., & Murakami, M. (2006). Effect of exercise on circulating adipokine levels in obese young women. *Endocrine journal*, 53(2), 189-195.
22. Kotnik, P., Fischer-Posovszky, P., & Wabitsch, M. (2011). RBP4: a controversial adipokine. *European Journal of Endocrinology*, 165(5), 703-711.
23. Kratzer, A., Giral, H., & Landmesser, U. (2014). High-density lipoproteins as modulators of endothelial cell functions: alterations in patients with coronary artery disease. *Cardiovascular research*, 103(3), 350.
24. Laaksonen, D. E., Lakka, H.-M., Niskanen, L. K., Kaplan, G. A., Salonen, J. T., & Lakka, T. A. (2002). Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *American journal of epidemiology*, 156(11), 1070-1077.
25. Laske, C., Stransky, E., Leyhe, T., Eschweiler, G., Wittorf, A., Richartz, E., Schott, K. (2006). Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease. *Journal of neural transmission*, 113(9), 1217-1224.
26. Lehti, M., Donelan, E., Abplanalp, W., Al-Massadi, O., Habegger, K., Weber, J., Trivedi, C. (2013). High-density lipoprotein maintains skeletal muscle function by modulating cellular respiration in mice. *Circulation*,. 113.001551.
27. Lewis, J. G., Shand, B. I., Elder, P. A., & Scott, R. S. (2008). Plasma retinol-binding protein is unlikely to be a useful marker of insulin resistance. *Diabetes research and clinical practice*, 80(1), e13-e15.
28. Lim, S., Choi, S. H., Jeong, I.-K., Kim, J. H., Moon, M. K., Park, K. S., Jang, H. C. (2008). Insulin-sensitizing effects of exercise on adiponectin and retinol-binding protein-4 concentrations in young and middle-aged women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(6), 2263-2268.
29. Mirzazadeh, A., Sadeghirad, B., Haghdoost, A., Bahreini, F., & Kermani, M. R. (2009). The prevalence of obesity in Iran in recent decade; a systematic review and meta-analysis study. *Iranian Journal of Public Health*, 38(3), 1-11.

30. Moghadasi, M., Nuri, R., & Ahmadi, N. (2013). Effects of 8 weeks high intensity aerobic exercise on serum retinol binding protein 4 levels in female athletes. *Brazilian Journal of Biomotricity*, 7(1), 37-42.
31. Murphy, A. J., & Woollard, K. J. (2010). High-density lipoprotein: A potent inhibitor of inflammation. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 37(7), 710-718.
32. Regazzi, R., & Widmann, C. (2012). Genetics and molecular biology: miRNAs take the HDL ride. *Current opinion in lipidology*, 23(2), 165.
33. Riwanto, M., Rohrer, L., Roschitzki, B., Besler, C., Mocharla, P., Mueller, M. von Eckardstein, A. (2013). Altered activation of endothelial anti-and pro-apoptotic pathways by high-density lipoprotein from patients with coronary artery disease: role of HDL-proteome remodeling. *Circulation*, CIRCULATIONAHA. 112.108753.
34. Rohani, H., Azali Alamdari, K., & Helalizadeh, M. (2016). Effect of Aerobic Training on Overall Metabolic Risk and Indices Levels in Patients with Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis Study Research project (1 ed., pp. 1-132). Tehran: Sport Sciences research Institute of Iran.
35. Serban, C., Muntean, D., Mikhailids, D. P., Toth, P. P., & Banach, M. (2014). Dysfunctional HDL: the journey from savior to slayer. *Clinical Lipidology*, 9(1), 49-59.
36. Vickers, K. C., Palmisano, B. T., Shoucri, B. M., Shamburek, R. D., & Remaley, A. T. (2011). MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins. *Nature cell biology*, 13(4), 423-433.
37. Vitkova, M., Klimčáková, E., Kovacikova, M., Valle, C., Moro, C., Polák, J Richteroval, B. (2007). Plasma levels and adipose tissue messenger ribonucleic acid expression of retinol-binding protein 4 are reduced during calorie restriction in obese subjects but are not related to diet-induced changes in insulin sensitivity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(6), 2330-2335.
38. Von Eynatten, M., Lepper, P., Liu, D., Lang, K., Baumann, M., Nawroth, P., Allolio, B. (2007). Retinol-binding protein 4 is associated with components of the metabolic syndrome, but not with insulin resistance, in men with type 2 diabetes or coronary artery disease. *Diabetologia*, 50(9), 1930-1937.
39. Yang, Q., Graham, T. E., Mody, N., Preitner, F., Peroni, O. D., Zabolotny, J. M., Kahn, B. B. (2005). Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*, 436(7049), 356-362.



Effect of aerobic training on retinol binding protein-4 and insulin resistance in women with metabolic syndrome

Azali Alamdari K^{1*}, Gholami F²

Received: 7/5/2016

Accepted: 23/8/2016

Abstract

Aim: Retinol binding protein-4 (RBP-4) as an adipokine secreted from adipose tissue, plays an important role in insulin resistance and metabolic disorders. Despite the benefits of aerobic training on metabolic disorders, the effect of aerobic training on RBP-4 and its relation with metabolic factors in patients with metabolic syndrome is unclear. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of eight weeks aerobic training on serum RBP-4 levels and insulin resistance in women with metabolic syndrome.

Methods: In a semi-experimental study, 24 women with metabolic syndrome (age: 52.79 ± 4.91 yrs, BMI: 32.77 ± 2.37 Kg/m² and VO_{2peak} : 40 ± 2.55 L/min) were randomly assigned into two groups including exercise (n=12) and control (n=12) groups. Aerobic exercise program was performed for 8 weeks, 3 sessions per week with an intensity of 50-60% of peak oxygen consumption for 20-40 minutes. Prior to the experimental period and 48h after last training session, body composition measurements were performed and blood samples were taken to be measured for serum levels of RBP-4, lipid profile, glucose and insulin. Insulin resistance index was also assessed. The data were analyzed using statistical tests of Paired and Independent *t*-test and Pearson's correlation test at significance level of $P < 0.05$.

Results: The results showed that aerobic training significantly decreased serum RBP-4, glucose, insulin resistance index, body weight, body fat percentage, body mass index (BMI), waist circumference and metabolic syndrome Z score ($P < 0.05$). Moreover, high density lipoprotein HDL - C levels significantly increased following eight weeks aerobic training ($P < 0.05$). Pearson's correlation test revealed that changes in RBP-4 levels was significantly correlated with changes in body fat percentage, triglycerides, insulin and insulin resistance index ($P < 0.05$).

Conclusion: Overall, the results of this study indicated that aerobic training can reduce the RBP-4 levels and improve insulin resistance and some metabolic risk factors in women with metabolic syndrome. Insulin resistance improvement is likely to be resulted from decreased RBP-4 levels following aerobic training.

Keywords: Aerobic training, RBP-4, Insulin resistance, Women, Metabolic syndrome.

1. Assistant Professor, Azarbaijan Shahid Madani University 2. Assistant Professor, Shahrood University of Technology

*Email: azalof@yahoo.com