



## تأثیر هشت هفته تمرین هوازی و عصاره دارچین بر RBP4 و شاخص‌های مقاومت به

### انسولین در موش‌های با مصرف نوشیدنی فروکتوز بالا

احمد عبدی<sup>۱\*</sup>، پروین فرزادنگی<sup>۲</sup>، هاجر عباس زاده<sup>۳</sup>، مالک حبیبی<sup>۴</sup>

- ۱- استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران  
 ۲- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران  
 ۳- استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران  
 ۴- کارشناس ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

#### مقاله پژوهشی اصیل

تاریخ دریافت: ۹۶/۶/۱۵

تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۱/۲۸

\*نویسنده مسئول: احمد عبدی، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

تلفن:

پست الکترونیک:

A.abdi58@gmail.com

#### چکیده

##### مقدمه

رتینول متصل به پروتئین چهار (RBP4) آدیپوکاینی است که در تنظیم عملکرد انسولین و متابولیسم گلوکز شرکت دارد. سطوح سرمی RBP4 در وضعیت مقاومت به انسولین افزایش می‌یابد. هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر یک دوره تمرین هوازی و عصاره هیدروآلکلی دارچین بر سطوح RBP4 و مقاومت به انسولین در موش‌های با مصرف فروکتوز بالا بود.

##### مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی ۳۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به طور تصادفی به چهار گروه (کنترل (n=۹)، تمرین (n=۹)، عصاره دارچین (n=۹) و تمرین-عصاره دارچین (n=۹)) تقسیم شدند. القای مقاومت به انسولین با استفاده از محلول فروکتوز ۱۰٪ به مدت ۵ هفته انجام شد. گروه‌های تمرین به مدت ۸ هفته تمرین هوازی را انجام دادند. به گروه‌ها عصاره ۲۰۰ mg/kg وزن بدن در روز عصاره دارچین، خورانده شد. داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه در سطح معنی‌داری  $P \leq 0/05$  تحلیل شد.

##### یافته‌ها

نتایج نشان داد که تمرین هوازی همراه با عصاره و بدون عصاره باعث کاهش معنی‌داری در RBP4 سرمی گردید ( $P=0/0001$ ). همچنین در همه گروه‌های تجربی کاهش معنی‌داری در غلظت سرمی انسولین، گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) مشاهده شد (به ترتیب  $P=0/005$ ،  $P=0/008$  و  $P=0/001$ ).

##### نتیجه‌گیری

نتیجه پژوهش حاضر نشان داد که تمرینات هوازی تأثیر مفیدی بر RBP4 سرمی دارد. به نظر عصاره گیاهی دارچین تأثیر چندانی بر بهبود مقاومت به انسولین از مسیر RBP4 ندارد.

##### کلیدواژه‌ها

تمرین هوازی، عصاره دارچین، RBP4، مقاومت به انسولین

دیابت ملیتوس بیماری متابولیکی شایعی است که با

افزایش قند خون ناشی از کمبود ترشح انسولین، مقاومت

مقدمه



انسولینی و یا ترکیب هر دو مورد رخ می‌دهد (۱). اختلال در عمل انسولین در بافت‌های چربی، عضلات و کبد به عنوان بافت‌های اصلی مصرف کننده گلوکز علل عمده دیابت نوع دو می‌باشد و زمانی که ترشح انسولین اضافی نتواند برداشت گلوکز در این بافت‌ها را تضمین نماید، مقاومت انسولین و به دنبال آن هایپرگلیسمیا اتفاق می‌افتد (۲).

تحقیقات نشان می‌دهند که بافت‌های چربی، بافت فعالی از نظر متابولیسمی بوده و به عنوان بافت اندوکراین، آدیپوکاین‌های فراوانی را ترشح می‌کند که در اعمال بیولوژیکی مهمی نظیر تنظیم عملکرد انسولین نقش دارند (۳ و ۴). رتینول متصل به پروتئین چهار (RBP4) یکی از این آدیپوکاین‌ها، از خانواده پروتئین لیپوکالین و حامل رتینول (ویتامین A) در خون می‌باشد که تا حد زیادی در کبد و بافت چربی ساخته می‌شود (۵ و ۶). برخی مطالعات، غلظت بالای RBP4 را در رت‌های دیابتی و افراد چاق مبتلا به اختلال تحمل گلوکز، دیابت نوع ۲ و افراد غیر دیابتی با سابقه خانوادگی دیابت نوع ۲ گزارش کرده‌اند (۷ و ۸). برخی محققان اثرات مستقیم RBP4 را در ایجاد حساسیت به انسولین از طریق تغییر تنظیم متابولیسم انسولین-گلوکز عضله اسکلتی، نشان داده‌اند (۹). RBP4 با سرکوب محیطی انتقال دهنده‌های GLUT-4 موجب افزایش مقاومت به انسولین می‌شود (۱۰). بیان RBP4 در آدیپوسیت‌ها با مقادیر پلاسمایی آن و افزایش سرمی RBP4 با چاقی، مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ مرتبط است (۱۱).

رضانی و همکاران در پژوهشی به بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی بر RBP4 و مقاومت به انسولین در موش‌های دیابتی نوع ۲ پرداختند. نتایج این پژوهش نشان داد

که دیابت باعث افزایش مقادیر RBP4 سرمی شده و هشت هفته تمرین هوازی باعث کاهش معنی‌داری در مقادیر RBP4 سرمی گردید. همچنین، مقادیر گلوکز، انسولین و شاخص مقاومت انسولینی در گروه تمرینی در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری پیدا کرد (۱۲).

سوری و همکاران نیز نشان دادند که هشت هفته تمرین تناوبی هوازی با شدت ۷۰-۸۵ درصد ضربان قلب بیشینه سطح سرمی RBP4 را در بیماران دیابتی نوع ۲ کاهش معنی‌داری داد. همچنین سطح انسولین سرم و شاخص مقاومت به انسولین در گروه تجربی کاهش داشت (۱۳). لیم و همکارانش نیز کاهش مقادیر RBP4 سرم را پس از انجام تمرینات هوازی در زنان چاق نشان دادند. در این پژوهش افزایش حساسیت به انسولین ناشی از فعالیت ورزشی با کاهش RBP4 ارتباط معنی‌داری داشت (۱۴). بر خلاف این یافته‌ها، در پژوهش چویی و همکارانش، پس از سه ماه تمرینات استقامتی، پنج جلسه در هفته با شدت ۶۰ الی ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه آزمودنی‌ها، عدم تغییر معنی‌دار در مقدار RBP4 سرم را گزارش کردند (۱۵).

با توجه به مطالعات ذکر شده، به نظر تناقض‌هایی در یافته‌های پژوهش‌ها در خصوص اثر تمرین هوازی بر RBP4 وجود دارد. از طرف دیگر برخی مطالعات نشان دادند که دارچین در کاهش قند خون موثر است (۱۶). مطالعاتی نشان می‌دهند که دارچین از سایر فرآورده‌های گیاهی مانند چای سبز، روغن زیتون، دانه سیر و پیاز در تنظیم متابولیسم گلوکز موثرتر است (۱۷). محمد و همکاران در پژوهشی به بررسی اثر محافظتی دارچین بر شاخص‌های قندی، پروفایل چربی و برخی آدیپوکاین‌ها پرداختند. دارچین تاثیر مثبتی بر این شاخص‌ها داشته و سطوح



رزستین در مقایسه با گروه کنترل کاهش داشت (۱۸). نتایج تحقیق رشید لمیر و همکاران بر شاخص‌های لیپوپروتئینی و قند زنان دیابتی نوع دو نشان داد که دارچین به همراه تمرین هوازی می‌تواند در بهبود غلظت قند و چربی های خون بیماران دیابتی سودمند باشد (۱۹).

امروزه متخصصان عقیده دارند که رژیم غذایی و دارو به تنهایی در درمان و کنترل قند خون بیماران دیابتی کافی نیستند، بلکه انجام فعالیت بدنی و ورزشی نیز باید در برنامه روزانه این افراد اضافه شود (۲۰). اگر چه تاثیر فعالیت‌های هوازی بر RBP4 سرم و مقاومت به انسولین در افراد دیابتی نوع ۲ مورد بررسی قرار گرفته اما تحقیقات اندکی در خصوص تاثیر دارچین بر RBP4 سرم و همچنین اثر همزمان مصرف دارچین و تمرینات هوازی بر RBP4 سرم و شاخص‌های قندی در گروه‌های مقاوم به انسولین وجود دارد. با توجه به مصرف فروکتوز برای ایجاد مدل پیش دیابتی (۲۱) و حتی مدل‌های حیوانی مقاوم به انسولین (۲۲) و ایجاد سندرم متابولیکی در مدل‌های حیوانی (۲۳)، در این پژوهش سعی شده تا اثر همزمان تمرین هوازی و مکمل یاری دارچین بر RBP4 سرم و مقاومت به انسولین در موش‌های با مصرف فروکتوز بالا مورد بررسی قرار گیرد.

## مواد و روش‌ها

### نمونه‌ها

تمام آزمایشات مربوط به حیوانات با توجه به سیاست‌های مربوط به حمایت از حیوانات (بر اساس خط مشی‌های قرارداد هلسینگی) انجام شد و قوانین راهنمای انستیتوی ملی سلامت در نگهداری حیوانات آزمایشگاهی رعایت شده است. تعداد ۳۶ سر موش صحرایی نر (۴-۶ هفته‌ای با وزن  $10.95 \pm 1.54/67$ ) از نژاد ویستار از انستیتو پاستور آمل به عنوان نمونه انتخاب و به مرکز پژوهش

منتقل شدند. بعد از یک هفته سازگاری با محیط، با استفاده از محلول فروکتوز ۱۰٪ به مدت ۵ هفته مقاومت به انسولین القا شد (۲۴). سپس موش‌های مقاوم به انسولین به طور تصادفی به چهار گروه مساوی (گروه کنترل، گروه تمرین، گروه عصاره، گروه تمرین - عصاره) تقسیم شدند. موش‌های مورد آزمایش در قالب گروه‌های چهار و پنج سر موش در قفس‌های پلی کربنات شفاف، در محیطی با دمای  $20-24^{\circ}\text{C}$ ، رطوبت ۴۵-۵۵ درصد و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند. موش‌ها با پلت تغذیه شدند.

## پروتکل پژوهش

### برنامه تمرینی

موش‌های گروه‌های تمرین و تمرین-عصاره به مدت ۸ هفته، هر هفته ۵ روز تمرین کردند. کل دوره تمرین به سه مرحله آشنایی، اضافه بار و حفظ یا تثبیت شدت کار تقسیم شد. در مرحله آشنایی (هفته اول)، موش‌ها هر روز به مدت ۱۰-۱۵ دقیقه با سرعت  $10\text{ m/min}$  روی نوار گردان ویژه جوندگان راه می‌رفتند. در مرحله اضافه بار (هفته دوم تا چهارم)، موش‌ها ابتدا به مدت ۱۵ دقیقه و با سرعت  $12\text{ m/min}$  راه رفتند و به تدریج در مدت ۳ هفته شدت و مدت فعالیت افزایش یافت تا به میزان نهایی تعیین شده برای هر گروه رسید. در مرحله حفظ یا تثبیت، هفته پنجم تا هشتم موش‌ها به مدت ۴ هفته با شدت تعیین شده  $28\text{ m/min}$ ، معادل ۷۵-۸۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و به مدت ۶۰ دقیقه روی نوارگردان می‌دویدند، که در تمامی مراحل فوق شیب نوارگردان صفر درجه بود. ضمناً از مجموع زمان فعالیت، ۵ دقیقه برای گرم کردن، و ۵ دقیقه برای سرد کردن موش‌ها با سرعت  $7\text{ m/min}$  در نظر گرفته شد (۲۵).

### روش تهیه و مصرف عصاره هیدروالکلی دارچین



بود، به عنوان موش‌های مقاوم به انسولین در نظر گرفته شد (۲۷).

#### نحوه و زمان جمع‌آوری سرم

موش‌ها ۷۲ ساعت پس از اتمام آخرین جلسه تمرین، در حالی که سیر بودند (۴ ساعت قبل از کشته شدن غذا از قفس برداشته، اما به آب دسترسی داشتند) با تزریق داخل صفاقی ماده بیهوشی ترکیبی از کتامین (۳۰-۵۰ mg/kg) و زایلازین (۳-۵ mg/kg) بیهوش و سپس کشته شدند. در ابتدا خون از بطن راست اخذ شد. نمونه‌های خونی در لوله‌های فاقد EDTA جمع‌آوری شده سریعاً به مدت ۱۵ دقیقه و با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه در دمای ۴ °C سانتریفیوژ و سرم جدا گردید. سرم جمع‌آوری شده برای اندازه‌گیری‌های بعدی در فریزر با دمای ۷۰ °C- نگهداری شد. برای جلوگیری از تأثیر ریتم شبانه روزی، نمونه‌گیری از ساعت ۸ آغاز و ۱۱:۳۰ به اتمام می‌رسید.

#### سنجش بیوشیمیایی

میزان RBP-4 سرمی به روش الایزا و با استفاده از کیت Zelibo ساخت کشور آلمان اندازه‌گیری شد. غلظت انسولین با استفاده از کیت Mercodia AB ساخت کشور سوئد و گلوکز به روش اتوانالایزر و کیت شرکت پارس آزمون اندازه‌گیری شد. برای بررسی مقاومت به انسولین از شاخص مقاومت به انسولین HOMA-IR استفاده شد.

#### تحلیل آماری

پس از تایید توزیع نرمال داده‌ها با استفاده از آزمون کلموگراف-اسمینوف، برای تجزیه و تحلیل آماری از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تمام داده‌های به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شده‌اند. محاسبه با استفاده از نرم‌افزار آماری

ابتدا پوست درخت دارچین با استفاده از آسیاب پودر شده و ۲۴ g از پودر تهیه شده در ۲۰ cc الکل اتیلیک طبی ۹۶٪ حل گردید. مخلوط به دست آمده به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق (۲۵°C) نگهداری شد. در ادامه ترکیب حاصل با استفاده از دستگاه همزن مغناطیسی به مدت ۴ دقیقه کاملاً مخلوط شده و بر روی یک کاغذ واتمن که وزن اولیه آنها یادداشت شد، صاف گردید. کاغذ و پودر باقی مانده بر روی آن در دستگاه آون با حرارت ۵۰°C به مدت ۱/۵ ساعت خشک شد. با اختلاف وزن پودر خشک باقی مانده بر روی کاغذ صافی و مقدار اولیه دارچین میزان پودر حل شده مشخص گردید. عصاره استخراج شده به این روش حاوی مقدار زیادی الکل (حدود ۲۰ ml) است. جهت حذف الکل، عصاره به مدت ۴۸ ساعت در محیط عاری از هر گونه آلودگی قرار گرفته تا الکل اضافی تبخیر شده و میزان آن به حداقل ممکن (۵ ml) برسد. در ادامه حجم عصاره با استفاده از سرم فیزیولوژیک ۹٪ (نرمال سالین تزریقی) به ۱۵۰ ml رسانده شد. به هر موش مقدار ۲۰۰ mg/kg (۲۰۰ ml بدن (۰/۵ ml) در روز محلول به دست آمده تزریق شد (۲۶).

#### روش مقاوم به انسولین کردن موش‌های صحرائی

مقاومت به انسولین در موش‌ها با استفاده از محلول فروکتوز ۱۰٪ به مدت ۵ هفته القا شد. برای درست کردن محلول ۱۰ درصدی، ۹۱ آب را با ۱ kg فروکتوز کریستال غذایی (شرکت مرک آلمان) مخلوط شده و به صورت آزاد در اختیار گروه آزمودنی‌ها قرار داده شد. بعد از ۵ هفته سازگاری با محیط و مقاوم به انسولین کردن موش‌ها، برای اندازه‌گیری گلوکز، خونگیری از شبکه پشته چشمی نمونه‌ها در حالت ناشتا انجام شد (۱۸). در این پژوهش حیواناتی که سطح گلوکز خون آنها بالاتر از ۱۷۰ mg/dl



SPSS v.16 انجام شد و سطح معنی داری  $P \leq 0.05$  در تغییرات وزنی آزمودنی‌ها و همچنین، میانگین و انحراف نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

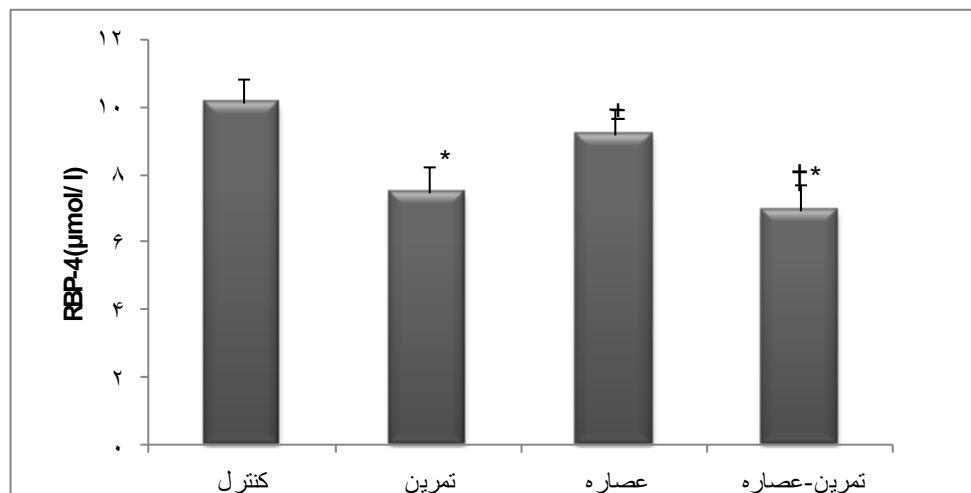
جدول ۱- ویژگی توصیفی آزمودنی‌ها

گروه کنترل (n=9)	گروه تمرین (n=9)	گروه تمرین-عصاره (n=9)	گروه عصاره (n=9)	
۱۵۲/۱۱±۶/۵۶	۱۶۱/۳۳±۹/۵۷	۱۴۸/۱۱±۱۳/۴۱	۱۵۷/۱۱±۹/۹۰	پیش آزمون وزن (kg)
۳۰۳/۸۹±۶/۰۲	۲۹۲±۱۸/۶۲	۲۹۴±۲۱/۳۶	۳۱۴/۲۲±۲۱/۰۶	پس آزمون
۱۰/۱۲۶±۰/۹۵	۷/۵۰۱±۱/۰۸*	۶/۹۹۵±۱/۵۵*†	۹/۲۱۲±۱/۰۱±	RBP4 (μmol/l)
۱۴/۲۵±۵/۰۷	۸/۳۵±۳/۷۶*	۸/۵۴±۱/۹۱*	۱۰/۵۵±۲/۷۶	انسولین (mU/l)
۱۹۶/۲۲±۲۲/۳۸	۱۸۱/۲۲±۳۲/۲۶	۱۳۸/۷۸±۳۸/۶۳*	۱۷۲/۸۹±۴۳/۳۹	گلوکز (mg/dl)
۶/۹۰۲±۲/۶۲	۳/۷۹۵±۱/۹۴*	۴/۵۴۵±۰/۹۱*	۴/۵۷۹±۱/۸۰	HOMA-IR

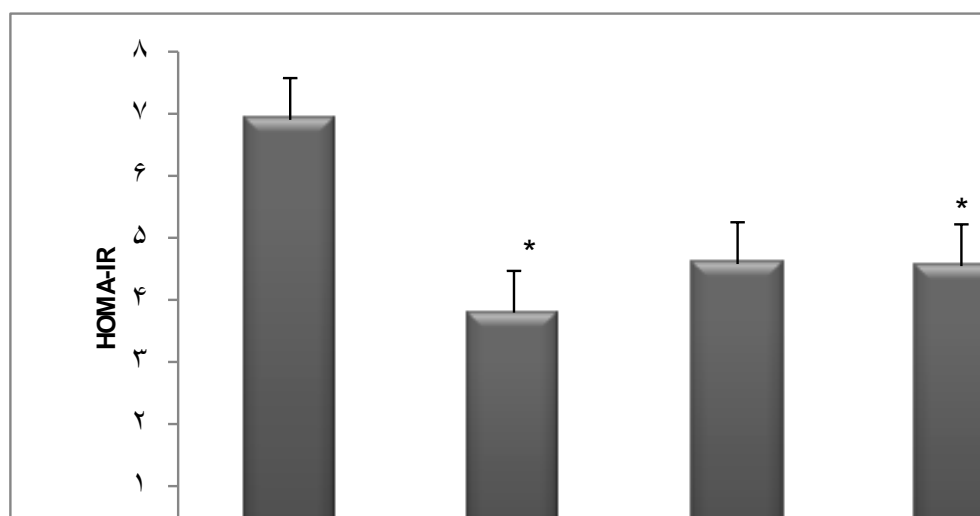
\* تفاوت با گروه کنترل، † تفاوت با گروه تمرین تفاوت با گروه عصاره

(شکل ۱). نهایتاً تحلیل واریانس یک‌طرفه داده‌های مربوط به متغیر HOMA-IR ( $F=7/121$  و  $P=0/001$ ) اختلاف معنی داری را بین گروه‌ها (کنترل با تمرین و تمرین-عصاره) نشان داد (شکل ۲).

تحلیل واریانس یک‌طرفه داده‌ها تفاوت معنی داری در میزان تغییرات RBP4 ( $F=13/918$  و  $P=0/0001$ ) بین گروه‌ها (کنترل با گروه تمرین و تمرین-عصاره، تمرین با عصاره و همچنین گروه عصاره با تمرین-عصاره) نشان داد



شکل ۱- تغییرات سطوح RBP4 سرم در گروه‌های مختلف \* تفاوت با گروه کنترل، † تفاوت با گروه تمرین تفاوت با گروه عصاره



شکل ۲- تغییرات سطوح HOMA-IR در گروه‌های مختلف  
\* تفاوت با گروه کنترل

#### بحث

سطح RBP4 در نتیجه فعالیت ورزشی هوازی ممکن است ناشی از اثرات ضد التهابی فعالیت‌های ورزشی منظم باشد (۳۰)، به ویژه اگر با کاهش چربی احشایی همراه باشد (۳۱). به نظر کاهش سطوح مقاومت به انسولین به طور مستقیم با RBP4 سرمی ارتباط دارد (۳۲). پژوهش‌ها همبستگی معکوسی بین سطوح RBP4 و مقاومت به انسولین و همچنین بین سطوح RBP4 و وزن چربی احشایی را نشان دادند (۲۸). به نظر کاهش سطح بیان RBP4 چربی احشایی در نتیجه فعالیت‌های ورزشی باعث کاهش سطوح سرمی RBP4 شود، و این کاهش نیز به نوبه خود باعث کاهش مقاومت به انسولین از مسیرهای مختلف گردد (۵). به نظر یکی دیگر از مکانیزم‌هایی که فعالیت‌های ورزشی استقامتی باعث کاهش RBP4 می‌شود، کاهش آدیپوسیت‌ها می‌باشد (۳۳) که در این مطالعه اندازه‌گیری نشده است. مطالعات قبلی نشان داده که کاهش وزن و فعالیت‌های ورزشی باعث کاهش اندازه آدیپوسیت‌ها شده که به نوبه خود نقش مهمی در ترشح چندین آدیپوکاین دارد (۳۴).

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که تمرینات هوازی به تنهایی و با مصرف عصاره دارچین باعث کاهش معنی‌داری در میزان RBP4 سرمی در موش‌های مقاوم به انسولین شده است. همسو با یافته‌های پژوهش حاضر مارکنر<sup>۱</sup> و همکاران نشان دادند که ده هفته تمرین هوازی باعث کاهش معنی‌داری در RBP4 و افزایش حساسیت به انسولین در موش‌ها شد (۲۸). رضانی و همکاران نشان دادند که تمرین هوازی باعث کاهش معنی‌داری در مقادیر RBP4 مقادیر گلوکز، انسولین و شاخص مقاومت انسولینی می‌شود (۱۲). گراهام<sup>۲</sup> و همکاران نیز نشان دادند که ۴ هفته تمرین هوازی دویدن در آزمودنی‌های دیابتی، میزان RBP4 را کاهش و حساسیت به انسولین را افزایش داد (۷).

سطح بالای RBP4 به طور مستقیم با مقاومت به انسولین در انسان‌ها (۷) و حیوانات (۲۹) مرتبط است. کاهش

<sup>۱</sup>Marschner  
<sup>۲</sup>Graham



مقاومت به انسولین نقش دارند (۴۱). به نظر فعالیت‌های ورزشی با تاثیر بر بیان این دو پروتئین و مهار آنزیم کلیدی گلوکونئوژنز PEPCK و واحد کاتالیک گلوکز ۶ فسفات باعث کاهش گلوکز ناشتا شود. همچنین پژوهش‌ها نشان می‌دهد که فعالیت‌های ورزشی باعث افزایش سوبسترای گیرنده‌های انسولینی در بافت چربی و عضله می‌شود (۱۴).

بر اساس یافته‌ها عصاره دارچین بر مقاومت به انسولین اثر معنی‌داری نداشت هر چند در گروه تمرین-عصاره دارچین کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. گزارش شده که ترکیبات موجود در دارچین باعث تقویت عمل انسولین و کاهش مقاومت انسولینی می‌شود. در موش‌هایی که تحت رژیم غذایی غنی از فروکتوز بودند و از این طریق مقاومت انسولینی در بدن آنها ایجاد شده بود، عصاره دارچین از طریق افزایش ترشح انسولین و افزایش برداشت گلوکز باعث کاهش مقاومت انسولینی گردید. عصاره دارچین باعث افزایش فعالیت انسولین تا ۲۰ برابر می‌شود. پلی فنل دارچین باعث افزایش متابولیسم گلوکز تا چندین برابر در سلول‌های چربی موش می‌شود. شواهد محکم و قوی پیشنهاد می‌کنند که پلی فنل دارچین دارای فعالیت شبه انسولینی در سلول‌های حیوانات و انسان است (۴۲).

مطالعات ساز و کار احتمالی اثر دارچین را چنین بیان داشتند که دارچین گلیکوژن سنتاز را فعال و فعالیت آنزیم گلیکوژن سنتاز کیناز ۳ را مهار می‌کند و باعث افزایش جذب گلوکز می‌شود (۱۹). در مطالعات آزمایشگاهی ثابت شده که عصاره دارچین باعث افزایش فعالیت فسفوریلاسیون گیرنده بتای انسولین شده و از طرفی باعث کاهش فعالیت تیروزین فسفاتاز می‌شود و بدین ترتیب خاصیت شبه انسولینی را نشان می‌دهد. تعدادی از مطالعات، تحریک ترشح انسولین و جلوگیری از

در پژوهش حاضر، دارچین نتوانست باعث کاهش معنی‌داری در RBP4 شود هر چند مقدار RBP4 را کاهش داد. دارچین یکی از گیاهان دارویی است که در طب سنتی برای درمان دیابت نوع ۲ استفاده می‌شود (۳۵). ژانگ<sup>۱</sup> و همکاران نشان دادند که درمان با سینامالدئید (ترکیب اصلی دارچین) به مدت چهار هفته به طور معنی‌داری باعث کاهش RBP4 سرمی و مقاومت به انسولین در موش‌های دیابتی نوع ۲ شده است (۳۶). پژوهش‌ها نشان داده که RBP4 به عنوان یک فاکتور التهابی، نقش واسطه بین بافت چربی و بافت‌های هدف انسولین دارد (۳۳). به نظر آنتی‌اکسیدانت‌های موجود در دارچین و همچنین سینامالدئید در آن باعث کاهش واسطه‌های التهابی می‌گردند (۳۷). شاید تفاوت در نتایج و عدم کاهش معنی‌داری در RBP4 به دوز مصرف و نمونه‌ها مربوط باشد. در پژوهش حاضر از نمونه‌های مقاوم به انسولین استفاده شده اما در پژوهش ژانگ موش‌ها دیابتی بودند. همچنین دوز مصرف در پژوهش ژانگ ۳۸۰ mg/kg (در مقابل ۲۰۰ mg/kg) بود.

از دیگر نتایج پژوهش حاضر کاهش معنی‌دار مقاومت به انسولین در گروه تمرین و عصاره-تمرین نسبت به گروه کنترل بود. به نظر مقاومت به انسولین به دلیل تغییر در گیرنده‌های انسولین و اختلال در مسیر انتقال پیام به وقوع می‌پیوندد (۳۸). تمرین هوازی باعث افزایش بیان GLUT4 در غشای سارکولمایی عضلات اسکلتی شده (۳۹) و انتقال GLUT4 را به سطح غشایی سلول تسهیل می‌کند. در نتیجه برداشت در عضلات اسکلتی فعال توسط این حامل‌های پروتئینی افزایش می‌یابد (۴۰). از دیگر مشکلات گروه‌های دیابتی و مقاوم به انسولین عدم مهار دو آنزیم کلیدی گلوکونئوژنز PEPCK و گلوکز ۶ فسفات می‌باشد و شواهدی وجود دارد که این دو آنزیم در

<sup>1</sup>Zhang



های مقاوم به انسولین شد. اما اثر عصاره بر این شاخص‌ها معنی‌دار نبود. به نظر بهبود عمل انسولین و کاهش مقاومت به انسولین از طریق کاهش RBP4 وساطت می‌شود.

طول دوره پژوهش از محدودیت‌های پژوهش حاضر بود. در پروتکل‌های طولانی‌تر می‌توان با دقت بیشتری به اثرات تمرین و عصاره دارچین پرداخت. همچنین کاهش حجم نمونه به خاطر مرگ و میر که طی پروتکل رخ داد می‌تواند بر نتایج پژوهش تاثیرگذار باشد.

به نظر برای بررسی اثر عصاره دارچین بر RBP4 در موش های مقاوم به انسولین نیاز به پژوهش‌های بیشتری می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله در قالب پایان‌نامه در دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی انجام شد. نویسندگان بدین‌وسیله تشکر و قدردانی خود را از این واحد دانشگاهی اعلام می‌دارند.

### تضاد منافع

در این پژوهش هیچ گونه تضاد منافی برای نویسندگان وجود ندارد.

افزایش مقاومت سلولی نسبت به انسولینی را به عنوان مکانیسم اثر دارچین معرفی کرده‌اند، و نشان داده شده است که پلی‌فنل‌های دارچین مثل هورمون انسولین باعث تحریک برداشت گلوکز می‌شوند و بیوسنتز گلیکوژن را از طریق فعال کردن آنزیم گلیکوژن سنتتاز کیناز، تحریک می‌کنند (۴۳).

در پژوهش حاضر کاهش RBP4 در گروه تمرین و تمرین-عصاره با کاهش مقاومت به انسولین در همین گروه‌ها همراه بود. گراهام و همکاران نیز نشان دادند که تمرینات ورزشی هوازی در آزمودنی‌های دیابتی باعث کاهش معنی‌داری در RBP4 سرمی و افزایش حساسیت به انسولین می‌شود (۷). مطالعات گذشته نشان داده که RBP4 بیان آنزیم کبدی PEPCCK را تحریک کرده و پیام‌رسانی انسولین را دچار اختلال می‌کند (۴۴). به نظر کاهش RBP4 سرمی یکی از مکانیزم‌هایی است که در بهبود مقاومت به انسولین نقش دارد و فعالیت‌های ورزشی هوازی می‌تواند نقش مهمی در این گروه‌ها داشته باشد (۱۲).

### نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرینات ورزشی هوازی باعث کاهش میزان RBP4 و مقاومت به انسولین در موش

## References

1. Coskun O, Ocakci A, Bayraktaroglu T, Kanter M. Exercise training prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and BETA.-Cell damage in rat pancreas. *Tohoku J Exp Med* 2004; 203(3):145-54.
2. Daneshyar S, Gharakhanlo R, Omidfar K, Nikooie R, Bayati M. The effect of endurance training in changes of blood lactate and plasma calcitonin gen related peptide levels in type 2 diabetic rats. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2011;13(4):368-73. [Persian]
3. 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.
4. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13(1):51-9.
5. Takebayashi K, Aso Y, Inukai T. Role of retinol-binding protein 4 in the pathogenesis of Type 2 diabetes. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism* 2008; 3(2):161-73.





6. Taghian F, Zolfaghari M, Hedayati M. Effects of aerobic exercise on serum retinol binding protein4, insulin resistance and blood lipids in obese women. *Iran J Public Health* 2014; 43(5):658-65.
7. Graham TE, Yang Q, Blüher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, *et al.* Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med* 2006; 354(24):2552-63.
8. Cho YM, Youn B-S, Lee H, Lee N, Min S-S, Kwak SH, *et al.* Plasma retinol-binding protein-4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes care* 2006; 29(11):2457-61.
9. Tamori Y, Sakaue H, Kasuga M. RBP4, an unexpected adipokine. *Nat Med* 2006; 12(1):30-1.
10. DeBoer MD. Obesity, systemic inflammation, and increased risk for cardiovascular disease and diabetes among adolescents: a need for screening tools to target interventions. *Nutrition* 2013; 29(2):379-86.
11. Ahmadi N, Moghadasi M, Nuri R. Changes of serum retinol binding protein 4 levels following 8 weeks moderate aerobic exercise. *Asian J Sports Med* 2013; 4(3):208-12.
12. Ramzany N, Gaeini AA, Choobineh S, Kordi MR, Hedayati M. Changes of RBP-4 and insulin resistance after 8 weeks of aerobic training in type 2 diabetic rats. *Metabolism and Exercise* 2016; 5(2):89-98. [Persian]
13. Sori R, Hasani Ranjbar SH, Vahabi K, Shabkhiz F. [The effect of aerobic exercise on serum RBP4 and insulin resistance index in type 2 diabetic patients]. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders* 2011;10(4): 388-97. [Persian]
14. Lim S, Choi SH, Jeong I-K, Kim JH, Moon MK, Park KS, *et al.* Insulin-sensitizing effects of exercise on adiponectin and retinol-binding protein-4 concentrations in young and middle-aged women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(6):2263-8.
15. Choi K, Kim T, Yoo H, Lee K, Cho G, Hwang T, *et al.* Effect of exercise training on A-FABP, lipocalin-2 and RBP4 levels in obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70(4):569-74.
16. Broadhurst CL, Polansky MM, Anderson RA. Insulin-like biological activity of culinary and medicinal plant aqueous extracts in vitro. *J Agric Food Chem* 2000; 48(3):849-52.
17. Gheibi N, Parvizi M, Jahani Hashemi H. The effect of cinnamon on glucose concentration of diabetic rats in presence or absence of insulin. *J Quazvin uni Med Sci* 2005; 9(3):3-8.
18. Mohamed MM, El-Halim SSA, El-Metwally EM. Insulin Resistance and Adipocytokine Levels in High Fat High Fructose-Fed Growing Rats: Effects of Cinnamon. *Biochem Mol Biol J* 2012; 30(1):19-36.
19. Rashidlamir A, Alizadeh A, Ebrahimiatri A, Dastani M. The effect of four-week period of aerobic exercise with cinnamon consumption on lipoprotein indicates and blood sugar in diabetic female patients (type 2). *JSSU* 2013; 20(5):605-14.
20. Hazaveyee SM, Torkaman A. [Exercise and cure disease]. 1th ed. Tehran: Chehr; 2002, 25-51. [Persian]
21. Kamari Y, Harari A, Shaish A, Peleg E, Sharabi Y, Harats D, *et al.* Effect of telmisartan, angiotensin II receptor antagonist, on metabolic profile in fructose-induced hypertensive, hyperinsulinemic, hyperlipidemic rats. *Hypertens Res* 2008; 31(1):135-40.
22. Jalal R, Bagheri SM, Moghimi A, Rasuli MB. Hypoglycemic effect of aqueous shallot and garlic extracts in rats with fructose-induced insulin resistance. *J Clin Biochem Nutr* 2007; 41(3):218-23.
23. Bi X-p, Tan H-w, Xing S-s, Wang Z-h, Tang M-x, Zhang Y, *et al.* Overexpression of TRB3 gene in adipose tissue of rats with high fructose-induced metabolic syndrome. *Endocr J* 2008; 55(4):747-52.
24. Fathi R, Aslani moghanjoughi S, Talebi Garakani E, Safarzadeh A, Seyghal H. effect of 8 week resistance training on plasma visfatin and insulin resistance in insulin-resistant male rats. *ijdlld* 2015; 14(6):390-8. [Persian]
25. Abbassi Dalooi A, Abdi A, Fani F. The Effect of 8 weeks endurance training and L-NAME on Apelin in myocardial tissue and glucose elderly male's rats. *RJMS* 2016; 23(145):22-9.
26. Modaresi M, Messripour M, Rajaei Rajabi A. Effect of cinnamon extract on the number of spermatoocyte and spermatozoa cells in mice. *Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants* 2010; 26(1):83-90. [Persian]
27. Skovsø S. Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin. *J Diabetes Investig* 2014; 5(4):349-58.



28. Marschner RA, Pinto G, Borges J, Markoski MM, Schaan BD, Lehnen AM. Short-Term Detraining does not Change Insulin Sensitivity and RBP4 in Rodents Previously Submitted to Aerobic Exercise. *Horm Metab Res* 2017; 49(1):58-63.
29. Ou HY, Wu HT, Yang YC, Wu JS, Cheng JT, Chang CJ. Elevated retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in spontaneously hypertensive rats. *Horm Metab Res* 2011; 43(5):312-8.
30. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005; 98(4):1154-62.
31. Irving BA, Davis CK, Brock DW, Weltman JY, Swift D, Barrett EJ, *et al.* Effect of exercise training intensity on abdominal visceral fat and body composition. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40(11):1863-72.
32. Klötting N, Graham TE, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Wason CJ, *et al.* Serum retinol-binding protein is more highly expressed in visceral than in subcutaneous adipose tissue and is a marker of intra-abdominal fat mass. *Cell Metab* 2007; 6(1):79-87.
33. Mansouri M, Nikooie R, Keshtkar A, Larijani B, Omidfar K. 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. *J Diabetes Investig* 2014; 5(5):484-91.
34. Blüher M, Wilson-Fritch L, Leszyk J, Laustsen PG, Corvera S, Kahn CR. Role of insulin action and cell size on protein expression patterns in adipocytes. *J Biol Chem* 2004; 279(30):31902-9.
35. Yin J, Zhang H, Ye J. Traditional Chinese medicine in treatment of metabolic syndrome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2008; 8(2):99-111.
36. Zhang W, Xu Yc, Guo Fj, Meng Y, Li Ml. Anti-diabetic effects of cinnamaldehyde and berberine and their impacts on retinol-binding protein 4 expression in rats with type 2 diabetes mellitus. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121(21):2124-8.
37. Chao LK, Hua KF, Hsu HY, Cheng SS, Lin IF, Chen CJ, *et al.* Cinnamaldehyde inhibits pro-inflammatory cytokines secretion from monocytes/macrophages through suppression of intracellular signaling. *Food Chem Toxicol* 2008; 46(1):220-31.
38. Mielke JG, Taghibiglou C, Liu L, Zhang Y, Jia Z, Adeli K, *et al.* A biochemical and functional characterization of diet-induced brain insulin resistance. *J Neurochem* 2005; 93(6):1568-78.
39. Ku Y, Han K, Ahn H, Kwon H, Koo B, Kim H, *et al.* Resistance exercise did not alter intramuscular adipose tissue but reduced retinol-binding protein-4 concentration in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res* 2010; 38(3):782-91.
40. Wang Y, Simar D, Fiatarone Singh MA. Adaptations to exercise training within skeletal muscle in adults with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25(1):13-40.
41. Saini V. Molecular mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2010; 1(3):68-75.
42. Kim SH, Hyun SH, Choung SY. Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice. *J Ethnopharmacol* 2006; 104(1):119-23.
43. Nikooie A, Sedaghat Boroujeni L. A review of pharmacological properties and functional of Cinnamon. *Journal of Herbal Drugs* 2014; 5(3):127-35. [Persian]
44. Promintzer M, Krebs M, Todoric J, Luger A, Bischof MG, Nowotny P, *et al.* Insulin resistance is unrelated to circulating retinol binding protein and protein C inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(11):4306-12.