

## تأثیر چهار هفته تمرین مقاومتی فزاینده بر غلظت پلاسمایی FABP4 و پروفایل لیپیدی موش‌های صحرایی دیابتی

دکتر علی‌رضا صفرزاده<sup>۱</sup>، متین جفایی<sup>۲</sup>، دکتر الهه طالبی گرکانی<sup>۱</sup>، دکتر رزیتا فتحی<sup>۱</sup>

۱) گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، ۲) گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات مازندران، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: بابلسر، بلوار شهید ذوالفقاری، میدان ابوعلی سینا، بلوار دانشگاه، پردیس دانشگاه مازندران، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دکتر علی‌رضا صفرزاده؛  
e-mail: Safarzadeh77@gmail.com

### چکیده

**مقدمه:** FABP4 (A-FABP یا aP2) یکی از اعضای خانواده‌ی پروتئین‌های متصل به اسید چرب است که نقش مهمی در تنظیم سوخت و ساز انرژی و التهاب دارد. هدف پژوهش حاضر، بررسی تأثیر تمرین مقاومتی با بار فزاینده بر غلظت FABP4 پلاسمایی و پروفایل لیپیدی موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزتوسین بود. مواد و روش‌ها: ۲۴ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار (۱۲ تا ۱۴ هفته‌ای) به طور تصادفی به ۳ گروه تقسیم شدند: کنترل سالم، کنترل دیابتی و تمرین دیابتی. موش‌های صحرایی در گروه تمرین دیابتی یک برنامه‌ی تمرین مقاومتی شامل بالا رفتن از نردبان با وزنه‌های متصل به دم (۳ روز در هفته، برای ۴ هفته) را انجام دادند. سطح گلوکز، FABP4 و پروفایل لیپیدی پلاسمای علاوه بر کلسترول و تری‌گلیسیرید کبدی اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: غلظت پلاسمایی FABP4 در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه‌های کنترل سالم و تمرین دیابتی به طور معنی‌داری کم‌تر بود (به ترتیب،  $P=0/016$  و  $P<0/001$ ). تفاوت معنی‌داری در پروفایل لیپیدی پلاسمای گروه‌های مختلف مشاهده نشد. میزان تری‌گلیسیرید کبدی در گروه تمرین دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم به طور معنی‌داری کم‌تر بود ( $P=0/020$ ). نتیجه‌گیری: یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد ۴ هفته تمرین مقاومتی منجر به کاهش تری‌گلیسیرید کبدی و افزایش غلظت پلاسمایی FABP4 در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزتوسین می‌گردد. به منظور مشخص شدن اهمیت فیزیولوژیک سطح در گردش FABP4 پژوهش‌های بیشتری لازم است.

**واژگان کلیدی:** تمرین مقاومتی، A-FABP، aP2، دیابت، پروفایل لیپیدی

دریافت مقاله: ۹۲/۵/۱۲ - دریافت اصلاحیه: ۹۲/۸/۴ - پذیرش مقاله: ۹۲/۹/۶

### مقدمه

aP2 نیز نامیده می‌شود، پروتئینی ۱۵ کیلودالتونی است که به مقدار زیادی در آدیپوسیت‌ها بیان می‌شود و در تنظیم عملکرد بیولوژی این سلول‌ها نقشی اساسی دارد. این پروتئین یکی از فراوان‌ترین پروتئین‌های سیتوپلاسمی در آدیپوسیت‌های بالغ است<sup>۱</sup> که بخش قابل توجهی از آن وارد جریان خون می‌شود.<sup>۲</sup> اگرچه عملکرد سرمی FABP4 هنوز مشخص نشده، یافته‌های پژوهش‌های اخیر تأثیر سیستمی

پروتئین‌های متصل به اسید چرب<sup>۱</sup> (FABPs) پروتئین‌هایی هستند که در دریافت و انتقال سلولی اسیدهای چرب، تنظیم مسیرهای متابولیکی و التهابی و تعدیل بیان ژن شرکت دارند.<sup>۱،۲</sup> FABP4 که FABP آدیپوسیت (A-FABP) یا

i- Fatty acid-binding proteins

پروفایل لیپیدی موش‌های صحرایی تغذیه شده با غذای چرب یا معمولی همراه بود.<sup>۱۹</sup> داده‌های اندکی در مورد تاثیر فعاليت ورزشی بر سطح در گردش FABP4 به ویژه در افراد مبتلا به دیابت وجود دارد. بر اساس بررسی‌های انجام شده تا کنون گزارشی پیرامون تاثیر تمرین مقاومتی بر سطح در گردش FABP4 در آزمودنی‌های دیابتی مشاهده نشده است. از این رو هدف پژوهش حاضر بررسی تاثیر تمرین مقاومتی بر غلظت FABP4 پلاسمایی و پروفایل لیپیدی در کبد و پلاسمای موش‌های صحرایی دیابتی بود.

### مواد و روش‌ها

در پژوهش حاضر ۲۴ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار (۱۲ تا ۱۴ هفته‌ای) با میانگین وزن  $293 \pm 18$  گرم مورد استفاده قرار گرفت. پس از آشناسازی با محیط آزمایشگاه موش‌های صحرایی به طور تصادفی به ۳ گروه تقسیم شدند: کنترل سالم، کنترل دیابتی، تمرین دیابتی (۸ سر در هر گروه). حیوانات در گروه‌های ۴ تایی و در قفس‌های پلی‌کربنات در شرایط کنترل شده با میانگین دمای  $22 \pm 2$  درجه‌ی سانتی‌گراد و چرخه‌ی روشنایی/تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه‌ی حیوانات آزمایشگاهی نگه‌داری شدند.

القای دیابت با یک بار تزریق درون صفاقی محلول استرپتوزوتوسین<sup>۱</sup> (STZ) حل شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار و به میزان ۵۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن انجام شد. به حیوانات غیر دیابتی نیز معادل حجمی بافر سیترات تزریق شد. پنج روز پس از تزریق، غلظت گلوکز خون با استفاده از نمونه‌های خونی جمع آوری شده از دم حیوانات و روش آنزیمی گلوکز اکسیداز اندازه‌گیری شد. معیار دیابتی بودن، غلظت گلوکز خون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر بود.<sup>۲۰</sup>

تمرین مقاومتی شامل بالا رفتن از نردبان ۱ متری با وزنه‌ی متصل شده به دم حیوانات بود. تمرین‌های ۳ روز در هفته و یک روز در میان به مدت ۴ هفته انجام شد. نردبان مورد استفاده ۲۶ پله داشت و در زاویه‌ی ۸۰ درجه قرار داده می‌شد. شروع تمرین مقاومتی ۸ روز پس از تزریق بود. مقدار وزنه‌ی متصل شده به دم حیوانات در اولین جلسه‌ی تمرین معادل ۳۰٪ وزن بدن حیوان بود. این وزنه‌ها به قسمت

آن بر بافت‌های محیطی را پیشنهاد می‌نمایند.<sup>۴</sup> بر این اساس، گزارش شده که افزایش سطح در گردش FABP4 با اختلال عملکرد اندوتلیالی در آزمودنی‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ همراه می‌باشد.<sup>۵</sup> افزایش سطح در گردش FABP4 در بیماری‌های مرتبط با سندرم متابولیک نیز مشاهده شده است.<sup>۶-۸</sup> از این رو پژوهش‌های بالینی اخیر سطح در گردش آن را به عنوان شاخص زیستی برای مقاومت انسولینی در سندرم متابولیک و دیابت نوع ۲ پیشنهاد داده‌اند.<sup>۹،۱۰</sup> با این وجود، سطح پایین‌تر FABP4 پلاسمایی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ لاغر در مقایسه با بیماران چاق مشاهده شد.<sup>۱۱</sup> بنابراین به نظر می‌رسد تغییرات سطح در گردش FABP4 در آزمودنی‌های مبتلا به دیابت نوع ۱ متفاوت از دیابت نوع ۲ باشد.

سودمندی‌های بالینی فعاليت ورزشی در دیابت نوع ۲ به خوبی مشخص شده است.<sup>۱۲،۱۳</sup> همچنین، نشان داده شده افزایش فعاليت بدنی روشی کارآمد در مدیریت دیابت نوع ۱ است و می‌تواند علاوه بر کنترل رژیم غذایی، مداخله‌ای غیر دارویی با هدف کنترل و کاهش سطح گلوکز و چربی خون باشد.<sup>۱۴</sup> عدم تعادل در غلظت سرمی لیپوپروتئین‌ها بر جابجایی کلاسترول از بافت‌های محیطی به کبد تاثیرگذار بوده و در مواردی که میزان انتقال کلاسترول به کبد بالا و سطح کاتابولیسی آن پایین باشد، تجمع چربی در این اندام رخ می‌دهد که منجر به ایجاد بیماری کبد چرب غیرالکلی می‌شود.<sup>۱۵</sup> علاوه بر این غلظت بالای لیپیدهای سرمی همراه با سطح پایینی از کاتابولیسم می‌تواند چنین شرایطی را ایجاد نماید.<sup>۱۵</sup> تاثیر فعاليت بدنی بر سطح لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها در پژوهش‌های بسیاری مورد توجه پژوهش‌گران قرار گرفته، لیکن با بررسی پیشینه‌ی بررسی‌های موجود مشخص می‌گردد تمرین‌های هوازی بیشتر مورد توجه بوده است.<sup>۱۶</sup> این در حالی است که تمرین مقاومتی موجب افزایش قدرت و توده‌ی عضلانی، و از این رو افزایش پتانسیل مصرف اسیدهای چرب آزاد، هزینه‌کرد انرژی و بهبود کیفیت زندگی شده و در پیشگیری از عوامل خطرسان متابولیک مرتبط با بیماری قلبی - عروقی، موثر می‌باشد.<sup>۱۷</sup> پژوهش‌های پیشین بیان‌گر کاهش سطح پروفایل لیپیدی در گردش و کبدی بر اثر تمرین‌های مقاومتی می‌باشد. برای نمونه کاهش میزان چربی کبدی، عضلانی و بهبود پروفایل لیپیدی خون در موش‌های صحرایی اورکتومی شده بر اثر ۱۲ هفته تمرین مقاومتی گزارش شده است.<sup>۱۸</sup> همچنین ۸ هفته تمرین مقاومتی با بهبود

روش آنزیمی- رنگ سنجی با فن‌آوری گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز (پارس آزمون - ایران) اندازه‌گیری شد. غلظت کلسترول-LDL از روش محاسباتی فریدوالد و همکاران و با استفاده از فرمول

(۵)تری‌گلیسرید-لیپوپروتئین با چگالی بالا-کلسترول تام=لیپوپروتئین با چگالی پایین

محاسبه گردید. ضریب تغییرات و حساسیت روش اندازه‌گیری به ترتیب برای FABP4، ۶/۳٪ و ۰/۳۹ نانوگرم در میلی‌لیتر؛ و برای کلسترول-HDL ۲/۲٪ و ۱ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر به دست آمد. همچنین در مورد کلسترول، ۱/۲٪ و ۳ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر برای تری‌گلیسرید، ۲/۴٪ و ۱ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر هم‌چنین برای NEFA حاصل گردید، ۱/۸٪ و ۰/۰۱ میلی‌مول در لیتر؛ و گلوکز ۲/۳٪ و ۵ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر محاسبه شد.

برای سنجش میزان کلسترول و تری‌گلیسرید کبدی مقدار معینی از بافت کبد پس از پودر کردن در مجاورت نیتروژن مایع در مقدار معینی از بافر مخصوص هموژن شد. سپس محلول سانتریفوژ گردید و رویه‌ی فوقانی<sup>ii</sup> آن برای اندازه‌گیری میزان کلسترول و تری‌گلیسرید استفاده شد.

پس از تایید توزیع نرمال داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف، برای تجزیه و تحلیل آماری و مقایسه‌ی اختلاف بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک-طرفه و آزمون تعقیبی LSD استفاده شد. آزمون تی زوجی نیز برای بررسی تغییرات درون گروهی استفاده گردید. تمام داده‌ها به صورت میانگین±انحراف معیار ارائه شده‌اند. محاسبه‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ انجام، و سطح معنی‌داری آزمون‌ها  $P \leq 0.05$  در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

داده‌های مربوط به تغییرات وزن موش‌های صحرایی در گروه‌های مختلف در نمودار ۱ آورده شده است. پیش از القای دیابت تفاوت معنی‌داری در میانگین وزن گروه‌های مختلف وجود نداشت. وزن حیوانات ۵ روز پس از تزریق اندازه‌گیری، و کاهش معنی‌دار آن در گروه‌های کنترل و تمرین دیابتی مشاهده شد (به ترتیب  $P < 0.001$  و  $P = 0.003$ ). پس از ۴ هفته افزایش معنی‌دار وزن در گروه کنترل سالم

نزدیک به تته‌ی دم حیوانات متصل می‌شد. جلسه‌ی تمرین شامل ۱۰ بار بالا رفتن از نردبان (۱۰ تکرار) بود که هر تکرار حدود ۴ الی ۶ ثانیه طول می‌کشید. زمان استراحت بین تکرارها ۲ دقیقه بود. بار تمرین در جلسه‌های دوم و سوم به ۵۰٪ وزن بدن افزایش یافت. برنامه‌ی تمرینی از چهارمین جلسه‌ی تمرین تا جلسه‌ی آخر با باری معادل ۵۰٪ وزن بدن حیوان در تکرار اول شروع، و در هر تکرار ۳۰ گرم به وزنه-ی قبلی اضافه می‌شد. به منظور تعیین وزنه‌ی مناسب ۲ بار در هفته وزن موش‌ها اندازه‌گیری می‌شد. تحریک حیوانات برای انجام تمرین‌ها تنها از راه لمس کردن و ماساژ دم آن‌ها بود. همسان‌سازی استرس ناشی از مواجهه با آزمون‌گر از راه جابجایی و لمس کردن حیوانات در گروه‌های کنترل بود. به منظور انجام مراحل گرم کردن و سرد کردن، ۲ بار بالا رفتن از نردبان بدون وزنه، پیش و پس از هر جلسه تمرین صورت می‌گرفت.<sup>۱۱</sup>

نمونه‌گیری ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین انجام شد. حیوانات با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۷۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۵-۳ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شدند. نمونه‌های خون از ورید اجوف فوقانی گرفته و در لوله‌های فالتون حاوی EDTA جمع‌آوری شد. سپس با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد سانتریفیوژ، و پلاسمای آن جداسازی گردید. نمونه برداری کبد از لوب میانی آن انجام شد که پس از شستشو با سرم در تیوپ‌های مخصوص قرار داده و در نیتروژن مایع منجمد گردید. تمام نمونه‌ها به فریزر با دمای ۷۰- درجه‌ی سانتی-گراد انتقال یافت تا در مراحل بعدی بررسی مورد ارزیابی قرار گیرند.

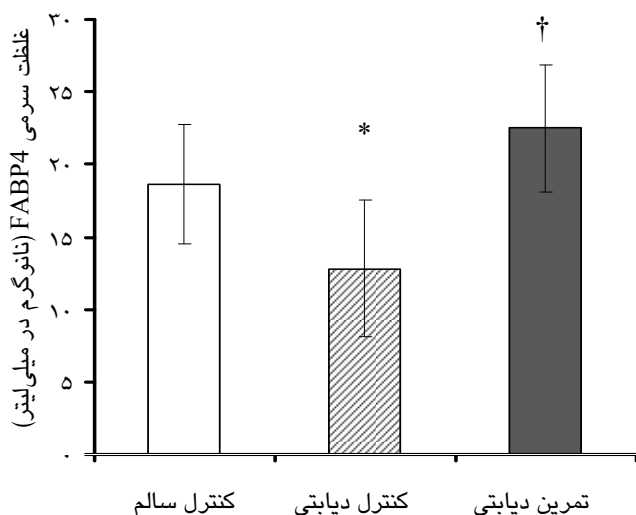
غلظت FABP4 پلاسمایی به روش الیزا و با استفاده از کیت مخصوص موش‌های صحرایی (چین Cusabio Biothech, Wuhan) با توجه به دستورالعمل کارخانه‌ی سازنده اندازه‌گیری شد. به منظور سنجش غلظت کلسترول-HDL و کلسترول تام از روش آنزیمی - فتومتریک (شرکت پارس آزمون - ایران) و تری‌گلیسرید از روش آنزیمی - رنگ‌سنجی (پارس آزمون - ایران) استفاده شد. اسیدهای چرب غیراستریفه<sup>۱</sup> (NEFA) با روش رنگ‌سنجی (انگلستان - Randox, Antrim) اندازه‌گیری گردید. گلوکز با

ii- Supernatant

i- Non-esterified fatty acids

تفاوت معنی‌داری در غلظت پلاسمایی گلوکز بین گروه‌های دیابتی مشاهده نشد ( $P=0/286$ ). پروفایل لیپیدی پلاسمای موش‌های صحرایی در گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P>0/05$ ). همچنین، تفاوت معنی‌داری در میزان کلسترول کبدی بین گروه‌ها مشاهده نشد ( $P=0/825$ ). میزان تری‌گلیسیرید بافت کبدی در گروه تمرین دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم پایین‌تر بود ( $P=0/020$ ).

غلظت پلاسمایی FABP4 در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم به طور معنی‌داری پایین‌تر بود ( $P=0/016$ ). سطح بالاتر FABP4 پلاسمایی در گروه تمرین دیابتی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی مشاهده شد ( $P<0/001$ ). تفاوت معنی‌داری در غلظت FABP4 پلاسمایی بین گروه کنترل سالم و تمرین دیابتی وجود نداشت (نمودار ۲).

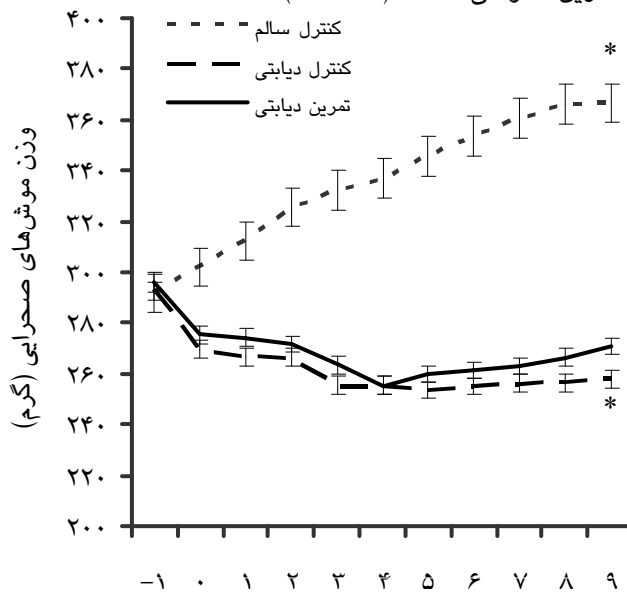


نمودار ۲- غلظت پلاسمایی FABP4 پس از ۴ هفته تمرین مقاومتی با بار فزاینده. \* تفاوت آماری در مقایسه با گروه کنترل سالم ( $P<0/05$ ). † تفاوت آماری در مقایسه با گروه کنترل دیابتی ( $P<0/05$ ).

## بحث

مهم‌ترین یافته‌ی پژوهش حاضر پایین‌تر بودن غلظت پلاسمایی FABP4 در موش‌های صحرایی دیابتی شده بر اثر تزریق محلول استرپتوزتوسین در مقایسه با موش‌های صحرایی غیردیابتی و افزایش غلظت آن بر اثر ۴ هفته تمرین مقاومتی با بار فزاینده بود. بر اساس بررسی‌های انجام شده در پژوهش حاضر برای اولین بار تأثیر تمرین مقاومتی بر

کاهش معنی‌دار آن در گروه کنترل دیابتی ( $P<0/001$ ) و وجود داشت. میانگین وزن حیوانات در گروه تمرین دیابتی تفاوت معنی‌داری با پیش از شروع برنامه‌ی تمرین مقاومتی نداشت ( $P=0/504$ ).



نمودار ۱- میانگین وزن (گرم) موش‌های صحرایی پیش از شروع تا پایان برنامه‌ی پژوهش. وزن حیوانات ۲ بار در هفته اندازه‌گیری شد. \* تفاوت معنی‌دار در وزن پیش و پس از ۴ هفته تمرین مقاومتی ( $P<0/05$ ).

غلظت پلاسمایی گلوکز در گروه‌های کنترل و تمرین دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم بالاتر ( $P<0/001$ ) بود (جدول ۱).

جدول ۱- مقادیر گلوکز و پروفایل لیپیدی پلاسمای کبدی موش‌های صحرایی\*

| کنترل سالم  | کنترل دیابتی | تمرین دیابتی |
|---|--------------|--------------|
| ۱۲۶/۱ ± ۵/۸   | ۴۶۷/۶ ± ۵۰/۵ | ۴۸۶/۷ ± ۳۶/۷ |
| گلوکز (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)                      |              |              |
| ۲۷/۴ ± ۱/۴۹   | ۲۸/۵ ± ۴/۵۳  | ۲۷/۱ ± ۳/۰۶  |
| لیپوپروتئین با چگالی بالا (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)  |              |              |
| ۳۶/۴ ± ۷/۸۹   | ۳۵/۵ ± ۹/۴۶  | ۳۳/۹ ± ۶/۸۹  |
| لیپوپروتئین با چگالی پایین (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر) |              |              |
| ۷۵/۴ ± ۹/۶۸   | ۷۷/۷ ± ۶/۳۲  | ۷۳/۴ ± ۹/۲۶  |
| کلسترول تام (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)                |              |              |
| ۶۴/۶ ± ۱۰/۹۴  | ۶۸/۶ ± ۱۴/۷۶ | ۶۱/۹ ± ۹/۳۶  |
| تری‌گلیسیرید (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)               |              |              |
| ۰/۷۵ ± ۰/۱۶   | ۰/۷۳ ± ۰/۱۲  | ۰/۷۷ ± ۰/۱۴  |
| اسید چرب غیراستریفه (میلی‌مول در لیتر)                |              |              |
| ۴/۰۷ ± ۲/۳۱   | ۴/۷۲ ± ۱/۹۴  | ۴/۳۲ ± ۱/۷۲  |
| کلسترول کبد (میلی‌گرم در هر گرم بافت)                 |              |              |
| ۳۲/۵ ± ۶/۸۰   | ۲۷/۷ ± ۹/۴۲  | ۲۳/۶ ± ۲/۳۳  |
| تری‌گلیسیرید کبد (میلی‌گرم در هر گرم بافت)            |              |              |

\* اعداد به صورت میانگین ± انحراف استاندارد بیان آورده است. † تفاوت آماری معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل سالم ( $P<0/05$ ).

غلظت در گردش FABP4 در آزمودنی‌های دیابتی بررسی گردید.

FABP4 یکی از اعضای خانواده‌ی پروتئین‌های متصل به اسید چرب (FABPs) است که به مقدار زیادی در سلول‌های چربی بیان می‌شود و نقش مهمی در تنظیم حساسیت انسولینی، سوخت و ساز لیپید و التهاب دارد.<sup>۱۴</sup> سازوکارهای تاثیرگذار بر ترشح FABP4 از سلول‌ها به جریان خون<sup>۲۲</sup> و همچنین عملکرد سطح در گردش آن هنوز مشخص نیست.<sup>۴</sup> در پژوهش‌های پیشین نشان داده شده افزایش وزن و چاقی از عوامل موثر در افزایش سطح در گردش FABP4 بوده<sup>۲۳،۲۴</sup> و کاهش وزن با کاهش سطح در گردش آن همراه می‌باشد.<sup>۲۳،۲۵،۲۶</sup> این در حالی است که بیماران لاغر مبتلا به دیابت نوع ۱ سطح FABP4 پلاسمایی پایین‌تری در مقایسه با بیماران چاق مبتلا به دیابت نوع ۱ داشتند.<sup>۱۱</sup> در پژوهش حاضر نیز هم‌راستا با مطالعه‌ی اخیر غلظت پایین‌تر FABP4 پلاسمایی در موش‌های صحرایی دیابتی شده با STZ در مقایسه با گروه کنترل غیردیابتی مشاهده شد. القای دیابت بر اثر تزریق محلول STZ با کاهش شدید وزن بدن، آتروفی بافت عضلانی و بافت چربی احشایی و زیرجلدی همراه است.

اگرچه بالا بودن سطح در گردش FABP4 به عنوان شاخص زیستی برای پیش‌بینی اختلال‌های متابولیکی نظیر مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ پیشنهاد شده،<sup>۱۳،۲۶</sup> یافته‌های متناقضی در این مورد وجود دارد. برای نمونه در مطالعه‌ی هسو و همکاران تفاوت معنی‌داری در سطح FABP4 سرم افراد مبتلا به دیابت نوع ۱، دیابت نوع ۲ و سالم مشاهده نشد.<sup>۲۷</sup> همچنین، سطح پایین‌تر FABP4 سرم در آزمودنی‌های دیابتی و غیردیابتی مبتلا به پانکراتیت مزمن گزارش گردید.<sup>۲۸</sup> بر اساس بررسی‌های انجام شده به نظر می‌رسد وزن بدن عاملی موثر در توضیح تناقض مشاهدات موجود باشد. غلظت بالاتر FABP4 در مطالعاتی مشاهده گردید که تفاوت معنی‌داری در وزن گروه‌های پژوهش وجود داشت.<sup>۲۳،۲۵،۲۶</sup> از سوی دیگر، بالا بودن گلوکز خون و شاخص‌های التهابی همواره با افزایش سطح در گردش FABP4 هم‌راستا نبوده است.<sup>۲۶،۲۷،۲۹</sup> به نظر می‌رسد افزایش اندازه‌ی سلول چربی بر اثر افزایش وزن و چاقی با افزایش FABP4 بافت چرب و به دنبال آن رهایی FABP4 به جریان خون همراه باشد.<sup>۲۳</sup> بنابراین، این احتمال وجود دارد که کاهش غلظت پلاسمایی FABP4 در موش‌های صحرایی

دیابتی شده بر اثر تزریق محلول STZ تا اندازه‌ای در اثر تحلیل بافت عضلانی و چربی (منابع اصلی تولید و ترشح FABP4) باشد. هرچند به منظور مشخص شدن عوامل موثر بر تغییرات سطح در گردش FABP4 پژوهش‌های بیشتر ضرورت دارد.

داده‌های اندکی در مورد تاثیر فعالیت ورزشی بر سطح در گردش FABP4 وجود دارد. کاهش معنی‌دار غلظت در گردش FABP4 در مطالعه‌ی چوی و همکاران پس از ۳ ماه تمرین هوازی مشاهده شد.<sup>۲۰</sup> لازارو و همکاران نیز افزایش فعالیت بدنی را عاملی موثر بر کاهش سطح FABP4 پلاسمایی در افراد در معرض ابتلا به بیماری قلبی - عروقی دانستند.<sup>۳۱</sup> این در حالی است که افزایش بیان FABP4 در بافت چربی موش‌های صحرایی به دنبال ۱۰ هفته تمرین هوازی مشاهده شد.<sup>۲۹</sup> همچنین، مقادیر بالاتری از mRNA و پروتئین FABP4 در تارهای عضله‌ی اسکلتی ورزشکاران استقامتی در مقایسه با گروه کنترل مشاهده گردید.<sup>۳۲</sup> در پژوهش حاضر سطح بالاتری از FABP4 پلاسمایی در موش‌های صحرایی دیابتی تمرین کرده در مقایسه با گروه کنترل دیابتی به دنبال ۴ هفته تمرین مقاومتی با بار فزاینده مشاهده شد. برنامه‌ی تمرینی استفاده شده در این پژوهش منجر به جلوگیری از کاهش وزن ناشی از القای دیابت گردید. از این رو به نظر می‌رسد این نوع تمرین با جلوگیری از کاهش وزن نقشی تنظیمی در بازگرداندن و تعدیل سطح در گردش FABP4 به سطح طبیعی داشته باشد، که بر اثر القای دیابت نوع ۱ کاهش یافته بود. از سوی دیگر، یافته‌های بررسی‌های پیشین افزایش معنی‌دار FABP4 در عضلات اسکلتی را بر اثر فعالیت ورزشی نشان دادند.<sup>۲۹،۳۲</sup> از این رو این احتمال وجود دارد که افزایش سطح FABP4 پلاسمایی در موش‌های صحرایی دیابتی تمرین کرده در مقایسه با گروه کنترل دیابتی تا اندازه‌ای ناشی از تاثیر تمرین مقاومتی در افزایش FABP4 بافت عضلانی و رهایی آن در جریان خون باشد، هرچند بررسی‌های بیشتر برای تایید این مورد ضرورت دارد.

با وجود افزایش سطح FABP4 پلاسمایی بر اثر ۴ هفته تمرین مقاومتی با بار فزاینده تغییرات معنی‌داری در پروفایل لیپیدی پلاسمای و کلسترول کبدی موش‌های صحرایی دیابتی مشاهده نشد. لیکن میزان تری‌گلیسیرید کبدی در گروه تمرین دیابتی در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری پایین‌تر بود. یافته‌های پژوهش‌های پیشین بیانگر آن است که

مصرفی ناشی از تمرین مقاومتی در مقایسه با تمرین هوازی<sup>۳۷</sup> و همچنین کوتاه بودن دوره‌ی تمرینی بررسی حاضر در مقایسه با پژوهش‌های پیشین از دلایل عدم مشاهده‌ی تغییرات معنی‌دار در پروفایل لیپیدی باشد.

در مجموع یافته‌های بررسی حاضر حاکی از نقش تنظیمی تمرین مقاومتی در تعدیل غلظت در گردش FABP4 می‌باشد. جلوگیری از کاهش وزن ناشی از القای دیابت ممکن است یکی از سازوکارهای اثرگذار در این مورد باشد. لیکن به منظور مشخص شدن اهمیت فیزیولوژی سطح در گردش FABP4 پژوهش‌های بیشتری لازم است. اگرچه تغییرات معنی‌داری در پروفایل لیپیدی پلاسما و مقادیر کلسترول کبدی بر اثر ۴ هفته تمرین مقاومتی مشاهده نشد، کاهش میزان تری‌گلیسیرید کبدی حاکی از تأثیر تمرین مقاومتی بر پروفایل لیپیدی است. از این رو به نظر می‌رسد دوره‌های تمرینی با مدت طولانی‌تر بتواند موجب تعدیل معنی‌دار این شاخص‌ها گردد.

تمرین مقاومتی علاوه بر کاهش مقاومت انسولینی در بافت چربی و کبدی می‌تواند منجر به کاهش چربی کبدی نیز گردد.<sup>۳۳</sup> بر این اساس کاهش معنی‌دار چربی کبدی در افراد دارای کبد چرب غیرالکلی بر اثر ۸ هفته تمرین مقاومتی مشاهده شد که با بهبود سوخت و ساز گلوکز نیز همراه بود.<sup>۳۴</sup> پژوهش‌های انجام شده با نمونه‌های حیوانی نیز بیانگر یافته‌های مشابهی می‌باشند. چنان‌چه ۱۲ هفته تمرین مقاومتی با کاهش میزان چربی کبدی و عضلانی و بهبود پروفایل لیپیدی خون در موش‌های صحرایی اورکتومی شده<sup>۳۸</sup> و سالم<sup>۳۵</sup> همراه بود. بهبود پروفایل لیپیدی موش‌های صحرایی تغذیه شده با غذای چرب یا غذای معمولی نیز بر اثر ۸ هفته تمرین مقاومتی مشاهده شد.<sup>۳۹</sup> اگرچه ۴ هفته فعالیت ورزشی هوازی در بیماران دیابتی با کاهش معنی‌دار پروفایل لیپیدی همراه بود.<sup>۳۶</sup> در پژوهش حاضر با وجود افزایش سطح در گردش FABP4 تغییرات معنی‌داری در پروفایل لیپیدی پلاسمایی مشاهده نشد. به نظر می‌رسد پایین بودن انرژی

## References

- Makowski L, Hotamisligil GS. The role of fatty acid binding proteins in metabolic syndrome and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 543-8.
- Cabr e A, L azaro I, Girona J, Manzanares JM, Marimon F, Plana N, et al. Plasma fatty acid binding protein 4 is associated with atherogenic dyslipidemia in diabetes. *J Lipid Res* 2008; 49: 1746-51.
- Xu A, Wang Y, Xu JY, Stejskal D, Tam S, Zhang J, et al. Adipocyte fatty acid binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Chem* 2006; 52: 405-13.
- Cabr e A, Valdivinos P, L azaro I, Bonet G, Bardaji A, Masana L. Parallel evolution of circulating FABP4 and NT-proBNP in heart failure patients. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 4: 12: 72.
- Aragones G, Ferre R, Lazaro I, Cabre A, Plana N, Merino J, et al. Fatty acid-binding protein 4 is associated with endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2010; 213: 329-31.
- Fasshauer M, Seeger J, Waldeyer T, Schrey S, Ebert T, Kratzsch J, et al. Serum levels of the adipokine adipocyte fatty acid-binding protein are increased in pre-clampsia. *Am J Hypertens* 2008; 21: 582-6.
- Kralisch S, Stepan H, Kratzsch J, Verlohren M, Verlohren HJ, Drynda K, et al. Serum levels of adipocyte fatty acid binding protein are increased in gestational diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 33-8.
- Hancke K, Grubeck D, Hauser N, Kreienberg R, Weiss JM. Adipocyte fatty acid-binding protein as a novel prognostic factor in obese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119: 367-7.
- Stejskal D, Karpisek M. Adipocyte fatty acid binding protein in Caucasian population: a new marker of metabolic syndrome? *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 621-5.
- Xu A, Tso AW, Cheung BM, Wang Y, Wat NM, Fong CH, et al. Circulating adipocyte-fatty acid binding protein levels predict the development of the metabolic syndrome: a 5 year prospective study. *Circulation* 2007; 115: 1537-43.
- Blaha V, Musil F, Smahelova A, Ticha A, Hyspler R, Haluzik M, et al. Effects of body fat reduction on plasma adipocyte fatty acid-binding protein concentration in obese patients with type 1 diabetes mellitus. *Neuro Endocrinol Lett* 2012; 33 Suppl 2: S6-12.
- LeBrasseur NK, Walsh K, Arany Z. Metabolic benefits of resistance training and fast glycolytic skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 300: E3-10.
- Sanz C, Gautier JF, Hanaire H. Physical exercise for the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2010; 36: 346-51.
- Seeger JP, Thijssen DH, Noordam K, Cranen ME, Hopman MT, Nijhuis-van der Sanden MW. Exercise training improves physical fitness and vascular function in children with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 382-4.
- Moura LP, Puga GM, Beck WR, Teixeira IP, Ghezzi AC, Silva GA, et al. Exercise and spirulina control non-alcoholic hepatic steatosis and lipid profile in diabetic Wistar rats. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 77.
- Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tambalis KD, Chrysohoou C, Sidossis LS, Skoumas J, et al. Resistance exercise plus to aerobic activities is associated with better lipids' profile among healthy individuals: the ATTICA study. *QJMed* 2009; 102: 609-16.
- Marques E, Carvalho J, Soares JMC, Marques F, Mota J. Effects of resistance and multicomponent exercise on lipid profiles of older women. *Maturitas* 2009; 63: 84-88.
- Leite RD, Prestes J, Bernardes CF, Shiguemoto GE, Pereira GB, Duarte JO, et al. Effects of ovariectomy and resistance training on lipid content in skeletal muscle, liver, and heart; fat depots; and lipid profile. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009; 34: 1079-86.

19. Speretta GF, Rosante MC, Duarte FO, Leite RD, Lino AD, Andre RA, et al. The effects of exercise modalities on adiposity in obese rats. *Clinics* 2012; 67: 1469-77.
20. Safarzade A, Gharakhanlou R, Hedayati M, Talebi-Garakani E. The Effect of 4 Weeks Resistance Training on Serum Vaspin, Il-6, CRP and TNF- $\alpha$  Concentrations in Diabetic Rats. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012; 14: 68-74. [Farsi]
21. Talebi-Garakani E, Safarzade A. Resistance training decreases serum inflammatory markers in diabetic rats. *Endocrine* 2013; 43: 564-70.
22. Krusinová E, Pelikánová T. Fatty acid binding proteins in adipose tissue: a promising link between metabolic syndrome and atherosclerosis? *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82 Suppl 2: S127-34.
23. Terra X, Quintero Y, Auguet T, Porras JA, Hernández M, Sabench F, et al. FABP 4 is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome in morbidly obese women. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 539-47.
24. Queipo-Ortuño MI, Escoté X, Ceperuelo-Mallafre V, Garrido-Sanchez L, Miranda M, Clemente-Postigo M, et al. FABP4 dynamics in obesity: discrepancies in adipose tissue and liver expression regarding circulating plasma levels. *PLoS One* 2012; 7: e48605.
25. Haider DG, Schindler K, Bohdjalian A, Prager G, Luger A, Wolzt M, et al. Plasma adipocyte and epidermal fatty acid-binding protein is reduced after weight loss in obesity. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 761-63.
26. Simón I, Escoté X, Vilarrasa N, Gómez J, Fernández-Real JM, Megia A, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein as a determinant of insulin sensitivity in morbid-obese women. *Obesity* 2009; 17: 1124-8.
27. Hsu WC, Okeke E, Cheung S, Keenan H, Tsui T, Cheng K, et al. A cross-sectional characterization of insulin resistance by phenotype and insulin clamp in East Asian Americans with type 1 and type 2 diabetes. *PLoS One* 2011; 6: e28311.
28. Selig L, Reiche M, Ebert T, Krehl D, Kralisch S, Lossner U, et al. Serum levels of adipocyte fatty acid-binding protein are decreased in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2012; 41: 1230-4.
29. Krskova K, Eckertova M, Kukan M, Kuba D, Kebis A, Olszanecki R, et al. Aerobic training lasting for 10 weeks elevates the adipose tissue FABP4,  $\text{G}\alpha$ , and adiponectin expression associated by a reduced protein oxidation. *Endocr Regul* 2012; 46: 137-46.
30. Choi KM, Kim TN, Yoo HJ, Lee KW, Cho GJ, Hwang TG, et al. Effect of exercise training on A-FABP, lipocalin-2 and RBP4 levels in obese women. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 569-74.
31. Lazaro L, Ferre R, Plana N, Aragonés G, Girona J, Merino J, et al. Lifestyle changes lower FABP4 plasma concentration in patients with cardiovascular risk. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65: 152-7.
32. Fischer H, Gustafsson T, Sundberg CJ, Norrbom J, Ekman M, Johansson O, et al. Fatty acid binding protein 4 in human skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 346: 125-30.
33. Magkos F. Exercise and fat accumulation in the human liver. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21: 507-17.
34. Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, Thoma C, Moore S, Taylor R, et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut* 2011; 60: 1278-83.
35. Aparicio VA, Sánchez C, Ortega FB, Nebot E, Kapravelou G, Porres JM, et al. Effects of the dietary amount and source of protein, resistance training and anabolic-androgenic steroids on body weight and lipid profile of rats. *Nutr Hosp* 2013; 28: 127-36.
36. Ghorbani A, Ziaee A, Yazdi Z, Khoeyni MH, Khoshpanjeh M. Effects of Short-term Exercise Program on Blood Glucose, Lipids, and HbA1c in Type 2 Diabetes. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity* 2012; 4: 19-25.
37. Durstine JL, Grandjean PW, Davis PG, Ferguson MA, Alderson NL, DuBose KD. Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: a quantitative analysis. *Sports Med* 2001; 31: 1033-62.

Original Article

## Effects of Four Week Progressive Resistance Training on Plasma FABP4 and Lipid Profile Concentrations in Diabetic Rats

Safarzade A<sup>1</sup>, Jafaei M<sup>2</sup>, Talebi-Garakani E<sup>1</sup>, Fathi R<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Science, University of Mazandaran, Babolsar, <sup>2</sup>Department of Physical Education and Sport Science, Science and Research branch, Islamic Azad University of Mazandaran, Babolsar, I.R. Iran

e-mail: Safarzadeh77@gmail.com

Received: 04/08/2013 Accepted: 27/11/2013

### Abstract

**Introduction:** FABP4 (A-FABP or aP2) is a member of the fatty acid-binding protein family that plays an essential regulatory role in energy metabolism and inflammation. The aim of this study was to investigate the effect of resistance training with progressive load on plasma levels of FABP4 and the lipid profile in Streptozotocin-induced diabetic rats. **Materials and Methods:** Twenty four male Wister rats (12-14 weeks old) were randomly divided into three groups: Non-diabetic control, diabetic control, and diabetic training. Rats in the diabetic training group were subjected to a resistance training program (3 days/wk, for 4 wk), which consisted of climbing a ladder while carrying a load suspended from the tail. Plasma levels of glucose, FABP4 and lipid profiles, as well as liver cholesterol and triglycerides were measured. **Results:** Plasma FABP4 concentration in the diabetic control group was significantly lower compared with non-diabetic controls and diabetic training groups respectively, ( $P=0.016$  and  $P<0.001$ ). We did not find any significant difference in plasma lipid profiles between the groups. The amount of liver triglycerides in the diabetic training group was significantly lower compared with the non-diabetic control group ( $P=0.020$ ). **Conclusions:** Results indicated that 4 weeks resistance training decreases liver triglycerides, and increases plasma FABP4 concentrations in streptozotocin induced diabetic rats. Further research is needed to elucidate the physiological significance of circulating FABP4 levels.

**Keywords:** Resistance training, A-FABP, aP2, Diabetes, Lipid profile