

علوم زیستی ورزشی - پاییز ۱۳۹۴
دوره ۷، شماره ۳، ص: ۴۱۹ - ۴۳۰
تاریخ دریافت: ۹۳/۰۲/۱۷
تاریخ پذیرش: ۹۳/۰۶/۱۶

تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر RBP4 سرم و مقاومت انسولینی در رت‌های نر سالم

توران‌دخت امینیان رضوی^۱ - آذین بلند^۲ - شیما مجتهدی^۳ - امید صالحیان^۴ -
موسی خلفی^{۵*}

۱. استادیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران، ۲. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران، ۳. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران، ۴. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی، پردیس البرز دانشگاه تهران، ۵. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان

چکیده

هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر RBP4 سرم و مقاومت انسولینی در رت‌های نر سالم است. در مطالعه حاضر ۱۶ سر رت نژاد ویستار به‌طور تصادفی به دو گروه کنترل (۸ سر) و تمرین (۸ سر) تقسیم شدند. پروتکل تمرینی، ۸ هفته شامل ۳ جلسه در هفته بود که با شدت ۳۰ درصد VO_{2max} و مدت ۱۰ دقیقه شروع شد و در دو هفته آخر به شدت ۷۵ درصد VO_{2max} و مدت ۴۵-۵۰ دقیقه افزایش یافت. از آزمون t مستقل و ضریب همبستگی پیرسون برای تحلیل داده‌ها استفاده شد و سطح معناداری $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد. RBP4، انسولین، گلوکز و شاخص مقاومت انسولینی در اثر تمرین هوازی کاهش معناداری را نشان دادند ($P < 0.05$). با این حال هشت هفته تمرین هوازی تأثیر معناداری بر کلسترول، تری‌گلیسرید و HDL نداشت ($P > 0.05$) و تنها کاهش LDL پس از هشت هفته تمرین معنادار بود ($P < 0.05$). بررسی ارتباط بین RBP4 با نیمرخ لیپیدی و شاخص مقاومت انسولینی پس از هشت هفته همبستگی معناداری را نشان نداد. هشت هفته تمرین هوازی موجب کاهش معنادار RBP4 سرم در رت‌های نر سالم شد و به‌نظر می‌رسد بهبود در مقاومت انسولینی عامل مؤثر در کاهش سطوح RBP4 سرم در رت‌های سالم باشد.

واژه‌های کلیدی

تمرین هوازی، رت‌های نر سالم، مقاومت انسولینی، RBP4.

مقدمه

بافت چربی غده درون‌ریزی است که پروتئین‌های فعال بیولوژیکی ترشح می‌کند که به اصطلاح آدیپوسایتوکاين نامیده می‌شود (۱۸). در دهه اخیر تعداد زیادی از هورمون‌های مشتق از آدیپوسیت یا آدیپوسایتوکاين‌ها شامل لپتین، آدیپونکتین، رزیستینورتنول متصل به پروتئین^{۱۴} (RBP4) شناسایی شده‌اند (۱۷). این آدیپوسایتوکاين‌ها در تنظیمات فیزیولوژیک ذخیره چربی، متابولیسم و رفتار تغذیه‌ای و همچنین در اختلالات مرتبط با چاقی شامل مقاومت انسولینی و دیابت نوع ۲ تأثیر دارند (۲۹).

مقاومت انسولین به کاهش در عملکرد سلول‌های عضلانی برای جذب گلوکز در پاسخ به انسولین ترشحی از سلول‌های بتای پانکراس عنوان می‌شود که یکی از علائم اصلی پاتوبیولوژیک دیابت نوع ۲ است (۱۷). همچنین مقاومت به انسولین در بافت چربی سبب افزایش هیدرولیز تری‌گلیسرید از بافت چربی شده که این موضوع موجب افزایش میزان اسید چرب آزاد پلاسما می‌شود (۳۲). مقاومت انسولینی به‌طور مستقیم با افزایش خطر بیماری شریان کرونری قلب، افت عملکرد دستگاه قلبی-عروقی و مرگ‌ومیر ناشی از آنها مرتبط است (۱۹،۲۰). لیپوکالین‌ها گروهی از پروتئین‌ها هستند که وظیفه آنها انتقال مولکول‌های کوچک آب‌گریز مانند لیپیدها، استروئیدها، ویتامین A و، بیلی‌روبین در بدن است. RBP4 به‌عنوان پروتئینی از اعضای خانواده لیپوکالین‌ها که وظیفه انتقال رتینول (ویتامین A) از کبد به بافت مورد نیاز را داشت، شناخته شده است (۱۲). جایگاه اصلی تولید این پروتئین کبد است، با وجود این بافت چربی با تولید این پروتئین، در مقایسه با کبد در جایگاه دوم قرار دارد. اخیراً بیان ژن RBP4 در عضله اسکلتی تشخیص داده شده است که بر این اساس، RBP4 نوعی مایوکاين هم محسوب می‌شود (۲۴).

RBP4 که از بافت چربی ترشح می‌شود، با عملکردهای مختلفی در بدن شامل انتقال رتینول، فیبروز و همچنین مقاومت انسولینی همراه است (۲۱،۲). برخی مطالعات نشان داده‌اند که سطوح RBP4 با مقاومت انسولینی و دیابت مرتبط است (۱۳،۳۲)، اگرچه سازوکارهای مولکولی زمینه‌ساز این اثر به‌طور وضوح درک نشده است (۶). RBP4 با سرکوب محیطی انتقال‌دهنده‌های GLUT4^۲ موجب افزایش مقاومت انسولینی می‌شود (۹،۱۱). مطالعات بالینی انجام‌گرفته نشان می‌دهد که افراد چاق مبتلا به اختلال تحمل گلوکز و دیابت نوع ۲ در مقایسه با افراد با تحمل گلوکز طبیعی، سطوح بالاتری از

1. Retinol Binding Protein
2. Glucose Transporter Type4

RBP4 در گردش خون دارند (۱۳،۳۲). همچنین یانگ و همکاران (۲۰۰۵) نشان دادند که در موش‌ها، مقاومت انسولینی با سطوح بالاتر RBP4 گردش خون که از بافت چربی به دست آمده، در ارتباط است. این پروتئین مانع فعالیت^۱ PI3K عضله اسکلتی و سبب افزایش^۲ PEPCK در کبد موش‌ها می‌شود (۳۲). علاوه بر این مطالعات بالینی نشان می‌دهد که RBP4 گردش خون ارتباط نزدیکی با ریسک فاکتورهای بیماری قلبی-عروقی از جمله تری‌گلیسرید، LDL-C و فشار خون دارد (۲۸،۳۰). تحقیقات در موش‌ها نشان داد که ارتباط قوی بین مقاومت انسولینی و RBP4 وجود دارد (۳۲) و نیز RBP4، ارتباطی بین چاقی و مقاومت انسولینی در موش‌ها و انسان فراهم می‌کند (۶،۲۴). همچنین بیان شده است که می‌توان از مقدار سرمی RBP4 به عنوان پیشگویی‌کننده بیماری عروق کرونری، مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ استفاده کرد (۴).

بی‌حرکی یکی از ریسک فاکتورهای اصلی قلبی-عروقی است (۲۵). فعالیت بدنی منظم در برابر بسیاری از بیماری‌های مزمن، مانند چاقی، دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی-عروقی محافظت می‌کند (۳). بهبود عملکرد قلبی-عروقی با انجام دادن فعالیت بدنی به تغییرات مثبت ناشی از تمرین در بیماری‌های متابولیکی و ریسک فاکتورهایی نسبت داده می‌شود که با مقاومت انسولینی ارتباط دارند (۱۴،۲۶). مطالعات درباره تأثیر تمرینات بر RBP4 واضح و روشن نیست. چویی و همکاران (۲۰۰۹) در بررسی تأثیر دوازده هفته تمرین هوازی در زنان چاق گزارش کردند که تمرین تأثیر معناداری بر سطوح RBP4 سرمی ندارد (۸).

در مطالعه دیگر درباره بررسی تأثیر دوازده هفته تمرین هوازی در مردان چاق، نشان داده شد که RBP4 گردش خون در اثر تمرین به طور معناداری کاهش می‌یابد. این مطالعه نشان داد که تغییرات در غلظت تری‌گلیسرید گردش خون به طور مستقل با تغییرات در غلظت RBP4 گردش خون مرتبط بود (۲۳). بیشتر مطالعات انجام گرفته بر RBP4 بر روی دیابتی‌ها یا افراد چاق صورت گرفته است و مرور پیشینه پژوهش نشان می‌دهد اطلاعات ضد و نقیضی درباره تغییرات RBP4 به تمرین وجود دارد (۸،۲۳). بنابراین تحقیق حاضر به منظور بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر سطوح RBP4 سرمی و مقاومت انسولینی در رت‌های نر سالم انجام گرفت.

1. Phosphoinositide 3-kinase

2. Phosphoenolpyruvate carboxykinase

روش‌شناسی

تحقیق حاضر از نوع تجربی، با گروه تجربی و کنترل است. در این تحقیق، ۱۶ سر رت نر نژاد ویستار ۸ هفته در محدوده وزنی ۱۵۰ تا ۱۸۰ گرم به‌عنوان آزمودنی استفاده شدند. رت‌ها در شرایط دمایی ۲۲ درجه سانتی‌گراد، چرخه تاریکی-روشنایی ۱۲:۱۲ و بدون محدودیت در غذا و آب در قفس‌های استاندارد نگهداری شدند. حیوانات پس از آشنایی با محیط آزمایشگاه به‌طور تصادفی به دو گروه کنترل (۸ سر) و گروه تمرین هوازی (۸ سر) تقسیم شدند. برنامه گروه تمرین هوازی دوییدن بر روی دستگاه نوارگردان بود که به مدت ۸ هفته و هر هفته ۳ روز تمرین کردند. هفته اول موش‌ها به مدت ۱۰ دقیقه و با شدت ۳۰ درصد VO_{2max} روی دستگاه نوارگردان دوییدند. در طول ۸ هفته، شدت و مدت تمرین هر دو به تدریج افزایش پیدا کرد، به‌طوری‌که در دو هفته آخر (هفته‌های هفتم و هشتم) مدت تمرین به ۴۵-۵۰ دقیقه و شدت تمرین نیز به ۷۵ درصد VO_{2max} افزایش یافته بود. به‌علاوه، هر جلسه تمرین شامل ۵ دقیقه گرم کردن و ۵ دقیقه سرد کردن بود. در پایان هفته هشتم و پس از ۲۴ ساعت از آخرین جلسه تمرینی حیوانات توسط گاز دی‌اکسید کربن بیهوش شدند، سپس ۱۰ میلی‌لیتر خون مستقیم از قلب موش‌ها گرفته شده و در لوله‌های فاقد محلول EDTA ریخته شد. نمونه‌های جمع‌آوری شده با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ و سرم آن‌ها جدا شد و برای استفاده در ادامه مراحل پژوهش به فریزر با دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد انتقال یافت.

روش اندازه‌گیری متغیرهای خونی

در این بررسی، اندازه‌گیری گلوکز، کلسترول، تری‌گلیسرید، لیپوپروتئین پرچگال و لیپوپروتئین کم‌چگال با استفاده از روش آنزیماتیک و به کمک دستگاه اتوانالیزر مدل Hitachi 910 در آزمایشگاه تخصصی بیوشیمی انجام گرفت. همچنین اندازه‌گیری انسولین و RBP4 با استفاده از روش الایزا-آنزیمی در آزمایشگاه انجام گرفت.

شاخص مقاومت انسولین با اندازه‌گیری انسولین و گلوکز خون و با استفاده از فرمول زیر اندازه‌گیری

شد (۱۰).

$$HOMA-IR = [انسولین ناشتایی (mu/L) \times \text{گلوکز ناشتا} (mg/dl)] / 405$$

روش آماری

از روش‌های توصیفی در قالب جدول برای توصیف اطلاعات جمع‌آوری شده و از نرم‌افزار SPSS

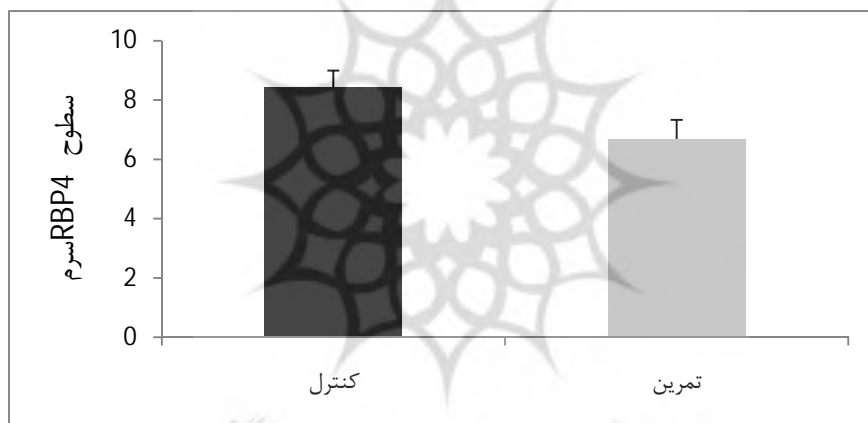
نسخه ۱۹ برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد. به‌منظور بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون

کولموگروف-اسمیرنوف و برای آنالیز آماری داده‌های جمع‌آوری‌شده بین دو گروه تمرین و کنترل از آزمون پارامتریک t مستقل استفاده شد. برای بررسی همبستگی نیز آزمون پیرسون به کار گرفته شد. در همه آزمون‌ها معناداری در سطح $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج و یافته‌های تحقیق

یافته‌های جدول ۱ میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای اندازه‌گیری‌شده در پژوهش حاضر بین گروه‌های کنترل و تمرین را نشان می‌دهد.

پردازش داده‌ها با نرم‌افزار SPSS، با استفاده از آزمون t مستقل انجام گرفت و نتایج در جدول ۱ آمده است. بررسی داده‌ها نشان داد که هشت هفته تمرین هوازی موجب کاهش معناداری در سطوح RBP4 سرمی در رت‌های نر سالم شد (شکل ۱).



نمودار ۱. سطوح RBP4 سرم در گروه کنترل و تمرین

* تفاوت معناداری نسبت به گروه کنترل

پروتکل تمرینی حاضر موجب کاهش معنادار انسولین، گلوکز و شاخص مقاومت انسولینی (HOMA-IR) در رت‌های نر سالم شد. با این حال هشت هفته تمرین هوازی با وجود کاهش در سطوح کلسترول، تری‌گلیسرید (TG) و افزایش در HDL گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل، تأثیر معناداری بر آنها نداشت و فقط کاهش در سطوح LDL خون پس از هشت هفته تمرین معنادار بود.

نتایج بررسی همبستگی بین RBP4 با نیمرخ لیپیدی و مقاومت انسولین در پژوهش حاضر ارتباط معناداری را بین سطوح RBP4 با مقاومت انسولینی و نیمرخ لیپیدی نشان نداد.

جدول ۱. میانگین \pm انحراف استاندارد، نتایج آزمون t مستقل برای RBP4 و نیمرخ لیپیدی بین گروه‌های کنترل و تمرین

متغیرها	گروه	میانگین \pm انحراف استاندارد	t	df	معناداری
(μmol/liter) RBP4	کنترل	۸/۴۳ \pm ۰/۵۶	۵/۷۵	۱۴*	۰/۰۰۰
	تمرین	۶/۶۸ \pm ۰/۶۵			
انسولین (μu/liter)	کنترل	۱۰/۹۶ \pm ۱/۵۱	۳/۹۶	۱۴*	۰/۰۰۱
	تمرین	۶/۶۸ \pm ۰/۶۵			
گلوکز (mg/dl)	کنترل	۱۹۶/۲۵ \pm ۱۳/۱۳	۳/۲۲	۱۴*	۰/۰۰۶
	تمرین	۱۷۸/۶۲ \pm ۸/۱۴			
HOMA-IR	کنترل	۵/۱۵ \pm ۰/۸۲	۳/۹۱	۱۴*	۰/۰۰۲
	تمرین	۳/۶۷ \pm ۰/۶۷			
تری گلیسرید (mg/dl)	کنترل	۷۳/۸۷ \pm ۱۳/۰۵	۰/۴۹۷	۱۴	۰/۶۲۷
	تمرین	۷۰/۸۷ \pm ۱۰/۹۸			
کلسترول (mg/dl)	کنترل	۶۴/۵۰ \pm ۸/۹۴	۰/۷۹۸	۱۴	۰/۴۳۸
	تمرین	۶۱/۷۵ \pm ۳/۸۸			
HDL-C (mg/dl)	کنترل	۱۷/۶۲ \pm ۱/۳	۰/۳۲۷	۱۴	۰/۷۴۹
	تمرین	۱۷/۸۷ \pm ۱/۷۲			
LDL-C (mg/dl)	کنترل	۸ \pm ۱/۳	۲/۲۰	۱۴*	۰/۰۴۵
	تمرین	۶/۶۲ \pm ۱/۱۸			

مطالعه براساس آزمون t مستقل از اختلاف میانگین‌های گروه تمرین و کنترل انجام گرفت.
* معناداری در سطح $P \leq 0/05$ در نظر گرفته شد

بحث و نتیجه‌گیری

مقاومت انسولینی مهم‌ترین فاکتور برای دیابت است و به‌علاوه ارتباط قوی با چاقی، فشار خون و بیماری‌های قلبی-عروقی دارد. RBP4 هورمون مترشحه از سلول‌های چربی است که می‌تواند ارتباط مهمی بین توده چربی و مقاومت انسولینی و اختلالات متابولیسمی گلوکز در دیابتی‌ها ایجاد کند (۷).

همچنین بیان شده است که می‌توان از میزان سطح سرمی RBP4 به‌عنوان پیش‌بینی‌کننده بیماری تصلب شرائین، بیماری عروق کرونری، مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ استفاده کرد (۳۱). با این حال تأثیر فعالیت ورزشی بر RBP4 سرمی به‌وضوح مشخص نیست و اطلاعات کمی درباره تأثیر فعالیت هوازی بر میزان این هورمون در نمونه‌های سالم وجود دارد. در مطالعه حاضر تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر سطوح RBP4 و مقاومت انسولینی در رت‌های نر بالغ سالم بررسی شد. نتایج نشان داد که هشت هفته تمرین هوازی موجب کاهش معناداری در RBP4 رت‌های نر بالغ در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل شد. با این حال در تضاد با نتایج پژوهش حاضر، چویی و همکاران (۲۰۰۹) پس از دوازده هفته تمرین ترکیبی (هوازی و قدرتی) در زنان چاق عدم تغییر معنادار سطوح RBP4 سرم را گزارش کردند (۸). همسو با تحقیق حاضر لیم و همکاران (۲۰۰۸) در بررسی تأثیر ده هفته تمرین هوازی بر زنان میانسال و جوان نتیجه گرفتند که تمرین هوازی به کاهش RBP4 منجر شده و این تغییر در زنان میانسال بیشتر از زنان جوان بوده است (۲۱). دلیل توجیه این تغییرات می‌تواند غلظت RBP4 حالت پایه باشد. در تأیید آن گراهام و همکاران (۲۰۰۶) هم نشان دادند چهار هفته تمرین هوازی موجب کاهش RBP4 و افزایش حساسیت انسولینی می‌شود و همچنین نتیجه گرفتند که تأثیر تمرین در افراد با سطوح بالاتر RBP4 مشهودتر است (۱۳). مطالعات انجام‌گرفته نشان می‌دهد که متوسط غلظت RBP4 گردش خون در افراد دیابتی و افراد با اختلال در تحمل گلوکز بیشتر از افراد سالم است (۷). در همین زمینه احمدی و همکاران (۲۰۱۳) در بررسی تغییرات RBP4 سرم در افراد ورزشکار پس از هشت هفته تمرین تأثیر معناداری را مشاهده نکردند که به‌نظر می‌رسد سطوح پایین‌تر غلظت RBP4 در ورزشکاران نسبت به افراد دیابتی و افراد دچار اختلال در تحمل گلوکز می‌تواند دلیلی بر عدم معناداری تأثیر تمرین باشد (۲).

بیشتر مطالعات انجام‌گرفته ارتباط معناداری را بین غلظت RBP4 گردش خون با تری‌گلیسرید (TG) گزارش کرده‌اند (۵۰۱۳). سوری و همکاران (۱۳۹۲) به این نتیجه رسیدند که سطوح اولیه و تغییرات RBP4 سرم با تغییرات TG سرم پس از چهار هفته تمرین هوازی در بیماران دیابتی نوع ۲ مرتبط است (۱). با این حال در مطالعه حاضر هشت هفته تمرین هوازی با وجود کاهش در تری‌گلیسرید و کلسترول و افزایش در HDL، تأثیر معناداری بر آنها نداشت و تنها کاهش LDL معنادار بود. سازوکار تأثیر تمرین بر کاهش RBP4 به‌وضوح مشخص نیست. افزایش غلظت RBP4 در گردش خون با کاهش GLUT4 در بافت چربی همراه است (۱۳). با این حال فعالیت ورزشی بیان

mRNA و پروتئین GLUT4 در آدیپوسیت‌ها را افزایش می‌دهد (۵،۲۷). بنابراین افزایش در GLUT4 می‌تواند موجب کاهش غلظت RBP4 شود (۳۲). احتمالاً افزایش در GLUT4 آدیپوسیت‌ها در اثر سازگاری با تمرین هوازی می‌تواند دلیلی بر کاهش غلظت RBP4 در پژوهش حاضر باشد. مطالعه نومو و همکاران نشان داد که غلظت RBP4 خون پس از دوازده هفته تمرین هوازی در مردان چاق کاهش معناداری را نشان داد و این تغییرات از تغییرات غلظت تری‌گلیسرید (TG) گردش خون مستقل بود (۲۳). از سوی دیگر، مطالعات نشان داده‌اند که RBP4 در افراد با مقاومت انسولینی و دیابت نوع ۲ بالاتر است، با این حال مطالعات دیگر چنین نتیجه‌ای را گزارش نکرده‌اند (۷،۲۲،۳۳). RBP4 یکی از نشانه‌های بافت مقاوم به انسولین و مؤثر در ترشح سلول‌های بتا معرفی شده است (۷). در پژوهش حاضر همسو با کاهش RBP4 بهبود در مقاومت انسولینی پس از هشت هفته تمرین مشاهده شد. احتمالاً عامل دیگر در کاهش RBP4 در پژوهش حاضر بهبود در مقاومت انسولینی در رت‌ها باشد. نتایج بررسی ارتباط RBP4 با مقاومت انسولینی، همبستگی معناداری را نشان نداد. همسو با این نتایج مطالعات دیگر هم ارتباطی بین RBP4 و مقاومت انسولینی گزارش نکردند (۷،۲۲).

به‌طور کلی به‌نظر می‌رسد که بهبود در مقاومت انسولین در اثر تمرین هوازی احتمالاً عامل مؤثر در کاهش سطوح RBP4 پلاسما در رت‌های سالم است. اما این مطالعه شاید از اولین مطالعات در زمینه بررسی تأثیر تمرین هوازی بر نمونه‌های سالم بود. بنابراین پژوهش‌های بیشتری لازم است تا سازوکار تأثیر تمرین هوازی بر RBP4 در ارتباط با مقاومت انسولینی پس از تمرین مشخص شود.

منابع و مآخذ

۱. سوری، رحمن، حسنی، رنجبر شیرین، وهابی، کبری، شبخیز، فاطمه. (۱۳۹۲). تأثیر تمرین تناوبی هوازی بر RBP4 سرم و شاخص مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲. مجله دیابت و متابولیسم ایران، شماره ۴، ص: ۳۸۸-۳۹۷.
2. 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),PP:208-12.

3. Blair, S. N., & Church, T. S. (2004). The fitness, obesity, and health equation: is physical activity the common denominator?. *Jama*, 292(10), PP: 1232-1234.
4. Bobbert, T., Raila, J., Schwarz, F., Mai, K., Henze, A., Pfeiffer, A. Fand et al (2010). Relation between retinol, retinol-binding protein 4, transthyretin and carotid intima media thickness. *Atherosclerosis* , 213(2),PP: 549-551.
5. Broch, M., Gómez, J. M., Auguet, M. T., Vilarrasa, N., Pastor, R., Elio, I and et al. (2010). Association of retinol-binding protein-4 (RBP4) with lipid parameters in obese women. *Obesity surgery*, 20(9), 1258-1264, PP:1258-64.
6. Chiefari, E., Paonessa, F., Iiritano, S., Le Pera, I., Palmieri, D., Brunetti, G and et al. (2009). The cAMP-HMGA1-RBP4 system: a novel biochemical pathway for modulating glucose homeostasis. *BMC biology*, 7(1), 24.
7. Cho, Y. M., Youn, B. S., Lee, H., Lee, N., Min, S. S., Kwak, S. Hand et al (2006). Plasma retinol-binding protein-4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes care*, 29(11), PP:2457-61.
8. Choi, K. M., Kim, T. N., Yoo, H. J., Lee, K. W., Cho, G. J., Hwang, T. Gand et al. (2009). Effect of exercise training on A-FABP, lipocalin-2 and RBP4 levels in obese women. *Clinical endocrinology*, 70(4), PP:569-74.
9. Christou, G. A., Tselepis, A. D., & Kiortsis, D. N. (2012). The metabolic role of retinol binding protein 4: an update. *Hormone and metabolic research= Hormon-und Stoffwechselforschung= Hormones etmetabolisme*, 44(1), PP:6-14.
10. Cummings, D. M., Henes, S., Kolasa, K. M., Olsson, J., & Collier, D. (2008). Insulin resistance status: Predicting weight response in overweight children. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 162(8), PP:764-8.
11. DeBoer, M. D. (2013). Obesity, systemic inflammation, and increased risk for cardiovascular disease and diabetes among adolescents: a need for screening tools to target interventions. *Nutrition*, 29(2), PP: 379-386.
12. Goodman, E., Graham, T. E., Dolan, L. M., Daniels, S. R., Goodman, E. R., & Kahn, B. B. (2009). The relationship of retinol binding protein 4 to changes in insulin resistance and cardiometabolic risk in overweight black adolescents. *The Journal of pediatrics*, 154(1), PP:67-73 e1.

13. Graham, T. E., Yang, Q., Blüher, M., Hammarstedt, A., Ciaraldi, T. P., Henry, R. Rand et al (2006). Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *New England Journal of Medicine*, 354(24), PP:2552-63.
14. Henrissen, E. J. (2002). Exercise effects of muscle insulin signaling and action. Invited review: effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J ApplPhysiol*, 93, PP:788-96.
15. Hirshman, M. F., Goodyear, L. J., Horton, E. D., Wardzala, L. J., & Horton, E. S. (1993). Exercise training increases GLUT-4 protein in rat adipose cells. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 264(6), PP:882-9.
16. Ingelsson, E., Ärnlöv, J., Lind, L., & Sundström, J. (2006). Metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. *Heart*, 92(10), PP:1409-1413.
17. Kershaw, E. E., & Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), PP:2548-56.
18. Kondo, T., Kobayashi, I., & Murakami, M. (2006). Effect of exercise on circulating adipokine levels in obese young women. *Endocrine journal*, 53(2), PP:189-95.
19. Lakka, H. M., Laaksonen, D. E., Lakka, T. A., Niskanen, L. K., Kumpusalo, E., Tuomilehto, J., & Salonen, J. T. (2002). The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama*, 288(21), PP:2709-16.
20. Lempiäinen, P., Mykkänen, L., Pyörälä, K., Laakso, M., & Kuusisto, J. (1999). Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly nondiabetic men. *Circulation*, 100(2), PP:123-8.
21. Lim, S., Choi, S. H., Jeong, I. K., Kim, J. H., Moon, M. K., Park, K. Sand et al. (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), PP: 2263-8.

22. Mansouri, M., Keshtkar, A., Hasani-Ranjbar, S., Soleymani Far, E., Tabatabaei-Malazy, O., Omidfar, K., & Larijani, B. (2011). The impact of one session resistance exercise on plasma adiponectin and RBP4 concentration in trained and untrained healthy young men. *Endocrine journal*, 58(10), PP:861-8.
23. Numao, S., Sasai, H., Nomata, Y., Matsuo, T., Eto, M., Tsujimoto, T., & Tanaka, K. (2012). Effects of exercise training on circulating retinol-binding protein 4 and cardiovascular disease risk factors in obese men. *Obesity facts*, 5(6), PP:845-55.
24. Ribel-Madsen, R., Friedrichsen, M., Vaag, A., & Poulsen, P. (2009). Retinol-binding protein 4 in twins regulatory mechanisms and impact of circulating and tissue expression levels on insulin secretion and action. *Diabetes*, 58(1), PP:54-60.
25. Ross, R., Freeman, J. A., & Janssen, I. (2000). Exercise alone is an effective strategy for reducing obesity and related comorbidities. *Exercise and sport sciences reviews*, 28(4), PP:65-70.
26. Sigal, R. J., Kenny, G. P., Wasserman, D. H., Castaneda-Sceppa, C., & White, R. D. (2006). Physical activity/exercise and Type 2 diabetes A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 29(6), PP:1430-8.
27. Stallknecht, B., Andersen, P. H., Vinten, J., Bendtsen, L. L., Sibbersen, J., Pedersen, O., & Galbo, H. (1993). Effect of physical training on glucose transporter protein and mRNA levels in rat adipocytes. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 265(1), PP:E128– 34.
28. Takashima, N., Tomoike, H., & Iwai, N. (2006). Retinol-binding protein 4 and insulin resistance. *N Engl J Med*, 355(13), PP:1393–4.
29. Tatemoto, K., Takayama, K., Zou, M. X., Kumaki, I., Zhang, W., Kumano, K., & Fujimiya, M. (2001). The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regulatory peptides*, 99(2), PP:87-92.
30. Von Eynatten, M., Lepper, P. M., Liu, D., Lang, K., Baumann, M., Nawroth, P. Pand et al. (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), PP:1930-7.

31. Wu, Y., Li, H., Loos, R. J., Qi, Q., Hu, F. B., Liu, Y., & Lin, X. (2009). RBP4 variants are significantly associated with plasma RBP4 levels and hypertriglyceridemia risk in Chinese Hans. *Journal of lipid research*, 50(7), PP:1479–86.
32. Yang, Q., Graham, T. E., Mody, N., Preitner, F., Peroni, O. D., Zabolotny, J. M and et al.(2005). Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*, 436(7049), PP:356-62.
33. Yao-Borengasser, A., Varma, V., Bodles, A. M., Rasouli, N., Phanavanh, B., Lee, M. J and et al. (2007). Retinol binding protein 4 expression in humans: relationship to insulin resistance, inflammation, and response to pioglitazone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(7), PP:2590-7.

