

Synergistic Effects of Aerobic Training and *Momordica Charantia L.* on Serum Lipocalins in Men with Type 2 Diabetes

Amini M, Abdi A*, Abbassi Dalooi A

Department of Exercise Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, I. R. Iran
*Corresponding author. Tel: +981144267687, Fax: +981143217009, E-mail: a.abdi58@gmail.com

Received: Mar 5, 2020 Accepted: Aug 20, 2020

ABSTRACT

Background & objectives: Lipocalin family proteins, have been identified as adipokines associated with obesity, type 2 diabetes (T2D) and the metabolic syndrome. Exercise training and active compounds of plants have potency as antidiabetic that can be used for treating T2D. We have evaluated the effect of exercise training and *Momordica charantia L.* on Retinol binding protein-4(RBP4), Fatty acid binding proteins-4 (FABP4) and Lipocalin-2 (LCN2) in Men with T2D.

Methods: In this clinical trial study, 36 T2D men in Tehran were selected and randomly divided into four groups (control, *M. charantia*, training and *M. charantia*+training). The training groups participated in a progressive aerobic training for eight weeks, three sessions per week (40% to 70% of the reserved heart rate for 15 to 45 min). The groups of *M. charantia* and *M. charantia*+training received 2000 mg of *M. charantia* for eight weeks (twice a day before breakfast and dinner). Two days before and after the protocol, blood samples were taken in fasting state. Data were analyzed using Independent t test and ANOVA at $p<0.05$.

Results: The results showed that the RBP4, FABP4 and LCN2 decreased significantly in the experimental groups ($p<0.0001$). Also, RBP4, FABP4 and LCN2 levels were significantly decreased in the *M. charantia*+ training group compared to training and *M. charantia* groups ($p<0.05$).

Conclusions: Aerobic training and *M. charantia* may decrease inflammation in T2D patients by decreasing lipocalins. Furthermore, aerobic training along with *M. charantia* had a better effect.

Keywords: Exercise; *Momordica Charantia L.*; Lipocalin; Diabetes

اثرات هم‌افزایی تمرین هوازی و خیار تلخ (*Momordica Charantia L.*) بر

لیپوکالین‌های سرمی در مردان دیابتی نوع ۲

مهدی امینی، احمد عبدی*، آسیه عباسی دلویی

گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۱۱۴۳۲۱۷۱۲۶ فاکس: ۰۱۱۴۳۲۱۷۰۰۹ پست الکترونیک: a.abdi58@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: پروتئین‌های خانواده لیپوکالین، آدیپوکالین‌هایی هستند که با چاقی، دیابت نوع ۲ (T2D) و سندرم متابولیک همراه هستند. تمرین ورزشی و ترکیبات فعال گیاهان دارای اثرات ضددیابتی بوده و می‌توانند در درمان T2D استفاده شوند. در این مطالعه اثر تمرین ورزشی و خیار تلخ بر رتینول متصل شونده به پروتئین ۴ (RBP4)، پروتئین متصل به اسیدچرب-۴ (FABP4) و لیپوکالین-۲ (LCN2) در مردان T2D بررسی شد.

روش کار: در این مطالعه کارآزمایی بالینی، ۳۶ نفر مرد T2D تهرانی انتخاب و به‌طور تصادفی به چهار گروه (کنترل، خیار تلخ، تمرین و تمرین+خیار تلخ) تقسیم شدند. گروه‌های تمرین به‌مدت هشت هفته، هر هفته سه جلسه (با شدت ۴۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب ذخیره و مدت ۱۵ تا ۴۵ دقیقه) در برنامه تمرینی هوازی فزاینده شرکت کردند. گروه‌های خیار تلخ و تمرین+خیار تلخ، ۲۰۰۰ میلی گرم پودر خشک میوه خیار تلخ را به مدت هشت هفته (دوبار در روز قبل از صبحانه و شام) مصرف نمودند. دو روز قبل و بعد از اجرای پروتکل، در حالت ناشتا خون‌گیری انجام شد. داده‌ها با استفاده از آزمون تی مستقل و ANOVA در سطح معنی‌داری $p < 0.05$ آزمون شد.

نتایج: نتایج نشان داد که میزان FABP4، RBP4 و LCN2 در گروه‌های تجربی کاهش معنی‌داری داشت ($p < 0.001$). همچنین میزان FABP4، RBP4 و LCN2 در گروه تمرین+خیار تلخ نسبت به گروه تمرین و خیار تلخ کاهش معنی‌داری داشت ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: تمرین هوازی و خیار تلخ با کاهش لیپوکالین‌ها می‌تواند منجر به کاهش التهاب در افراد T2D شود. علاوه بر این، تمرین هوازی همراه با خیار تلخ اثر بهتری داشت.

واژه‌های کلیدی: فعالیت ورزشی، خیار تلخ، لیپوکالین، دیابت

پذیرش: ۱۳۹۹/۴/۳۰

دریافت: ۱۳۹۸/۱۲/۱۵

مقدمه

شایع‌ترین نوع دیابت، دیابت نوع ۲ (T2D)^۱ است که ۹۰ درصد این بیماری را شامل می‌شود. علت اصلی این بیماری به دلیل عدم پاسخ مناسب بافت‌ها به انسولین و یا عدم سنتز کافی انسولین رخ می‌دهد [۲]. T2D با تولید غیرطبیعی آدیپوکالین‌ها همراه است. در بین خانواده لیپوکالین‌ها^۲، رتینول متصل به پروتئین ۴

تعداد مبتلایان به دیابت در سراسر جهان رو به افزایش است. در حال حاضر نزدیک ۴۲۵ میلیون نفر (۸/۸٪)، بین سنین ۲۰ تا ۷۹ ساله بیشتر در کشورهای کم‌درآمد و متوسط (۷۹٪) مبتلا به این بیماری هستند. تخمین زده می‌شود که افراد مبتلا به دیابت در سال ۲۰۴۵ به ۶۲۹ میلیون نفر افزایش یابد [۱].

^۱ Type 2 Diabetes Mellitus^۲ Lipocalin

سیگار، مصرف الکل و سبک زندگی قرار گیرد [۱۱]. فعالیت‌های ورزشی و بدنی از اهمیت زیادی برای مدیریت بالینی بیماران T2D برخوردار است، بنابراین باید در دستورالعمل‌های پیشگیری و درمان دیابت قرار گیرد. چندین مطالعه بالینی به بررسی نقش فعالیت‌های منظم ورزشی بر اختلالات متابولیکی از جمله دیابت پرداخته‌اند. اغلب مطالعات حاکی از اثرات مثبت فعالیت‌های ورزشی هوازی بر FABP4، RBP4 و LCN2 [۱۲] در افراد چاق و دیابتی می‌باشد. سوری و همکاران در زنان مبتلا به T2D نشان دادند که تمرین استقامتی باعث کاهش معنی‌دار RBP4 و بهبود حساسیت به انسولین می‌شود [۱۳]. اثر فعالیت ورزشی بر برخی از این لیپوکالین‌ها متناقض می‌باشد [۱۴، ۱۵]. صفرزاده و همکاران نشان دادند که تمرین باعث افزایش غلظت پلاسمایی LCN2 در مردان T2D می‌شود [۱۶]. با این وجود بیشتر مطالعات کاهش LCN2 را به دنبال فعالیت ورزشی نشان دادند [۱۲، ۱۷]. علاوه بر این، در دهه‌های اخیر تعامل فعالیت ورزشی با تغذیه برای کنترل T2D مورد توجه قرار گرفته است. برخی از غذاها مثل میوه‌ها، سبزیجات، روغن زیتون، شراب قرمز، آجیل و پلی‌فنول‌ها دارای خاصیت ضد التهابی می‌باشند [۱۷]. خیار تلخ به عنوان یکی از گیاهان ضد دیابت، دارای اثرات ضد التهاب، آنتی‌اکسیدان، تقویت کننده سیستم ایمنی و کاهش دهنده کلسترول می‌باشد. ساپونین‌ها^۴، فنل‌ها، آلکالوئیدها^۵، پلی‌ساکاریدها و پپتیدها اجزای اصلی تلخ می‌باشد [۱۸]. مطالعات اخیر نشان داده که خیار تلخ با تاثیر بر PGC-1 mRNA می‌تواند فعالیت شاخص‌های پیش‌التهابی را کاهش داده و باعث بهبود متابولیسم اسیدچرب شود [۱۹]. در مطالعه دیگری نیز نشان داده شده که خیار تلخ با تاثیر بر نیتریک‌اکساید (NO) باعث کاهش IL-1 و TNF- α شود [۲۰]. بیماری پاتولوژیک چند فاکتوری دیابت نیازمند

(RBP4)^۱، پروتئین متصل به اسیدچرب ۴ (FABP4)^۲ و لیپوکالین ۲ (LCN2)^۳ به عنوان آدیپوکالین‌های مرتبط با چاقی، T2D و سندروم متابولیک (MetS) شناخته می‌شوند. RBP4 تنها حامل رتینول (الکل ویتامین A) در خون است و به انتقال رتینول از ذخایر کبدی به بافت‌های محیطی کمک می‌کند. در بیماری‌های مختلف RBP4 عمدتاً توسط چربی‌های بالغ و ماکروفاژها در بافت چربی [۳] تولید می‌شود. ارتباط زیادی بین RBP4 با چربی بدن و اختلالات متابولیکی وجود دارد [۳]. FABP4 یکی از فراوان‌ترین پروتئین‌هایی است که از بافت چربی بالغ و همچنین ماکروفاژها ترشح می‌شود. نقش FABP4 در ایجاد سندرم متابولیک، T2D و بیماری‌های قلبی عروقی نگران کننده است [۴]. LCN2 نیز یک گلیکوپروتئین ۲۵ کیلو دالتونی است که از سلول‌های چربی، نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های کبدی و اپی‌تلیال آزاد شده و بیان آن در بافت چربی افزایش می‌یابد [۵]. مطالعات تجربی نشان داده که LCN2 در متابولیسم گلوکز، چربی، مقاومت به انسولین و التهاب نقش دارد [۶]. بیان شده که افزایش این لیپوکالین‌های پیش‌التهابی نقش مهمی در پاتوژنز سندرم متابولیک دارد [۷]. مطالعات در انسان‌ها و حیوانات نشان می‌دهد که RBP4 [۸، ۹] و LCN2 [۵] تعدیل کننده سیگنالینگ انسولین بوده و سطوح آن در افراد چاق، مقاوم به انسولین و T2D بالا می‌رود. با این وجود در برخی مطالعات انسانی همخوانی وجود ندارد. برخی مطالعات ارتباط بین LCN2 را با هیپرگلیسمی و مقاومت به انسولین نشان دادند [۵]، در حالی که برخی مطالعات این نتیجه را تایید نکردند [۱۰]. چندین مکانیزم در توسعه T2D اولیه و ثانویه با فرایندهای التهابی مرتبط است. این مکانیزم‌ها می‌تواند تحت تاثیر فاکتورهای مختلفی از جمله فعالیت بدنی، رژیم غذایی،

¹ Retinol Binding Protein -4

² Fatty Acid Binding Protein-4

³ Lipocalin 2

⁴ Saponins

⁵ Alkaloids

رویکرد درمانی چندعاملی است، بنابراین استراتژی‌های درمانی آینده، ترکیبی از روش‌های مختلف درمان را پیشنهاد می‌کنند. تمرکز بسیاری از مطالعات اخیر به بررسی سبک زندگی (رژیم غذایی، فعالیت ورزشی و تمرین) بر التهاب در T2D می‌باشد. علیرغم توصیه‌های که در خصوص اثر ترکیب تمرین و رژیم غذایی شده، با این حال مطالعه کمی در این راستا انجام شده است. با توجه به محدود بودن پژوهش‌ها در زمینه اثر همزمان تمرین هوازی و خیار تلخ بر لیپوکالین‌های سرمی و همچنین نتایج متناقضی که در خصوص اثر تمرین بر این لیپوکالین‌ها وجود دارد، در این پژوهش سعی شده تا اثر همزمان تمرین هوازی و خیار تلخ بر لیپوکالین‌های FABP4, RBP4 و LCN2 سرمی مردان T2D مورد بررسی قرار گیرد.

روش کار

در این مطالعه کارآزمایی بالینی، ۴۸ مرد بزرگسال مبتلا به T2DM شهر تهران در دامنه سنی ۵۵-۵۵ سال، با هماهنگی انجمن دیابت و بررسی پرونده‌های افراد توسط پزشک انجمن دیابت از طریق فراخوان وارد مطالعه شدند. این مطالعه با تایید کمیته اخلاق در پژوهش پژوهشگاه علوم ورزشی با کد IR.SSRI.REC.1398.008 به تصویب رسیده و در مرکز کارآزمایی بالینی به شماره IRCT20161218031451N2 ثبت شده است. حجم نمونه مطالعه حاضر بر اساس نتایج تحقیقات پیشین، در سطح معنی‌داری ۵ درصد (خطای نوع اول) و توان آماری ۹۵٪ (خطای نوع دوم) و با استفاده از نرم افزار Medcalc-18.2.1 (۹ نفر در هر گروه) تعیین شد [۲۱]. از آنجایی که احتمال افت آزمودنی در آزمودنی‌های انسانی زیاد می‌باشد در شروع محقق برای هر گروه ۱۲ نفر را انتخاب نمود. پس از برقراری تماس تلفنی، مصاحبه با افراد داوطلب و کسب رضایت آنها، ۴۸ نفر در چهار گروه (کنترل، خیار تلخ، تمرین و تمرین + خیار تلخ) به همکاری خود ادامه

دادند، اما در ادامه از هر گروه ۹ نفر باقی ماندند. کلیه آزمودنی‌های واجد شرایط شرکت در آزمون، یک هفته قبل از شروع تحقیق فرم رضایت‌نامه کتبی و پرسشنامه مربوطه را تحویل داده و آمادگی خود را جهت شروع برنامه تمرینی اعلام نمودند. معیار ورود به مطالعه شامل: تایید بیماری دیابت نوع ۲ توسط پزشک متخصص بر اساس معیار سازمان بهداشت جهانی (گلوکز ناشتا برابر یا بیشتر از ۷ میلی مول در لیتر و یا داشتن نشانه‌های تشخیص بالینی)، عدم وجود زخم پا، عدم وجود عارضه چشمی دیابت (رتینوپاتی)، عدم وجود بیماری‌های قلبی-عروقی و اختلالات اعصاب محیطی و رضایت به شرکت در مطالعه بود. همچنین در این پژوهش از آزمودنی‌ها گواهی مربوط به سلامت نیز توسط پزشک متخصص (با رویکرد قلب و عروق، پرفشار خونی و اختلالات اعصاب محیطی) اخذ شد. معیارهای خروج از پژوهش نیز شامل مصرف مکمل و انجام تمرین خارج از پروتکل، تشخیص بیماری‌های زمینه‌ای دیگر در حین اجرای پروتکل، احساس خطر اجرای تمرین یا مصرف مکمل و نداشتن تماس تلفنی از طرف پژوهشگر برای پیگیری بود. کلیه آزمودنی‌ها بیماری زمینه‌ای غیر از دیابت نوع دو نداشته و همچنین، از انسولین استفاده نمی‌کردند. با یادداشت دوز و نوع داروی مصرفی آزمودنی‌ها سعی شد از افرادی استفاده شود که دوز و نوع داروی مصرفی آنها تا حدی مشابه باشد. همچنین، آزمودنی‌ها در یک برنامه آشنایی با تمرین شرکت نمودند. و از آزمودنی‌ها خواسته شد که در طول دوره تحقیق رژیم غذایی خود را تغییر ندهند.

پروتکل تمرینی

گروه‌های تمرین به مدت هشت هفته و هر هفته سه جلسه در برنامه تمرینی شرکت کردند. برنامه‌ریزی شدت و حجم تمرین بر اساس مطالعات پیشین و توصیه‌های انجمن دیابت آمریکا^۱ (ADA) برای افراد

¹ American Diabetes Association

ایمنی اجرا شد. در حین اجرای برنامه تمرینی متخصص فیزیولوژی ورزش حضور داشته و همچنین یک پزشک برای مواقع ضروری در صورت آسیب حضور داشت. به بیماران توصیه شد که یک تا دو ساعت قبل از تمرین یک وعده غذای سبک داشته باشند. همچنین طی روز و زمان فعالیت به اندازه کافی آب مصرف نمایند. برای جلوگیری از آسیب پا علاوه بر استفاده از جوراب و کفش های مناسب، معاینه و ارزیابی منظم پا، شست و شوی روزانه پا با آب و صابون، خشک کردن پا بعد از استحمام، روش صحیح گرفتن ناخن، روش صحیح گرم نگه داشتن پا، کنترل قند خون، کنترل فشار خون و چربی آموزش داده شده و اجرای آن توسط محقق پیگیری می‌شد.

دیابتی بود [۲۲]. برنامه تمرینی در هر جلسه شامل سه بخش گرم کردن، مرحله اصلی تمرین و سرد کردن بود. در گرم کردن از حرکات کششی، دویدن آرام و نرمش به مدت ۱۵ دقیقه استفاده شد. مرحله اصلی تمرین شامل ۱۵ دقیقه فعالیت با شدت ۴۰ تا ۴۵ درصد ضربان قلب ذخیره بوده که به صورت تداومی تا هفته هشتم به زمان و شدت تمرین افزوده می‌شد (جدول ۱). در ضمن برای کنترل شدت تمرین از ضربان سنج پلار استفاده گردید. گروه کنترل و مکمل بدون هیچ فعالیتی در پژوهش حضور یافتند و گروه‌های تمرین و تمرین-مکمل به اجرای فعالیت پرداختند. لازم به ذکر است که برنامه تمرینی در سالن‌های ورزشی استاندارد شده و با رعایت نکات

جدول ۱. پروتکل تمرینی هوازی برای مردان دیابتی

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
مدت (دقیقه)	۱۵	۲۰	۲۵	۳۰	۳۵	۴۰	۴۵	۴۵
شدت (RHRmax)	۴۰-۴۵	۴۵-۵۰	۵۰-۵۵	۵۵-۶۰	۶۰-۶۵	۶۰-۶۵	۶۵-۷۰	۶۵-۷۰

آزمودنی‌ها خواسته شد به مدت یک هفته هر روز پرسشنامه یادآمد ۲۴ ساعته رژیم غذایی را پر کنند. پس از جمع‌آوری و بررسی پرسشنامه‌های تکمیل‌شده، موارد مشکوک حذف می‌شدند. از این پرسشنامه صرفاً به منظور اطمینان از اینکه میزان و نوع غذای مصرفی آزمودنی‌ها تغییری نداشته است، استفاده گردید.

روش اندازه‌گیری شاخص‌های آنتروپومتری

در این پژوهش وزن و قد افراد با استفاده از ترازو و قدسنج پزشکی Seca ساخت آلمان اندازه‌گیری شد. شاخص توده بدنی (BMI) نیز با استفاده از فرمول وزن (کیلوگرم) // مجذور قد (متر) محاسبه شد.

نمونه‌گیری خونی و آنالیز آزمایشگاهی

دو روز قبل و بعد از دوره تمرینی در وضعیت ناشتایی (۱۲ ساعت) نمونه‌گیری خونی از ورید بازویی در حالت نشسته اخذ شد. میزان سرمی RBP4 و LCN2 به روش الایزا با استفاده از کیت شرکت

روش تهیه و خوراندن مکمل

برای تهیه پودر خشک میوه خیار تلخ، پس از هماهنگی و تایید کارشناس گیاه‌شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی (دکتر اسکوئیان)، پودر خشک میوه خیار تلخ از شرکت توسعه گیاهان دارویی ایستا قند (اصفهان) در اواسط فصل بهار خریداری شده و در کپسول‌های ۵۰۰ میلی گرمی قرار داده شد. هر یک از بیماران در روز چهار عدد (۲۰۰۰ میلی گرم) از این کپسول را مصرف کردند. به این صورت که ۲ کپسول ۵۰۰ میلی گرمی را دوبار در روز قبل از صبحانه و شام به مدت ۸ هفته مصرف می‌کردند [۲۳]. به گروه‌های دیگر نیز کپسول‌های حاوی دارونما داده شد. برای رعایت دو سوکور بودن بررسی، کپسول‌های دارونما دقیقاً شبیه کپسول خیار تلخ تهیه و تجویز شد و آزمایش‌ها نیز از نوع کپسول آگاهی نداشت. برای کنترل رژیم غذایی پرسشنامه یادآمد ۲۴ ساعته رژیم غذایی بین آزمودنی‌ها توزیع شد. از

سطح معنی‌داری آزمون‌ها $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌ها در جدول ۲ آورده شده است.

بعد از تایید نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو ویلک، نتایج مقایسه درون‌گروهی کاهش معنی‌داری را در میانگین سطوح FABP4, RBP4, LCN2 و IL-1 سرمی بعد از اجرای پروتکل در گروه خیار تلخ ($p < 0.002$)، تمرین ($p < 0.002$) و تمرین+ خیار تلخ ($p < 0.001$) نشان داد (جدول ۲).

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که تفاوت معنی‌داری در میزان تغییرات RBP4 سرمی بین گروه‌های مختلف وجود داشت ($p = 0.000$) (جدول ۲).

Hangzhou Eastbiopharm Co. Ltd. China به‌ترتیب با حساسیت 0.51 ng/mL و $12/10 \text{ ng/mL}$ اندازه‌گیری شد. میزان سرمی FABP4 و IL-1 نیز به روش الیزا با استفاده از کیت شرکت eBioscience, Vienna, Austria به‌ترتیب با حساسیت 0.5 ng/mL و 0.5 pg/mL اندازه‌گیری شد. غلظت گلوکز به روش اتوانالیزر و کیت شرکت پارس آزمون اندازه‌گیری گردید.

تجزیه و تحلیل آماری

پس از تایید نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو ویلک، برای تجزیه و تحلیل آماری قبل و پس آزمون از آزمون تی زوجی و برای مقایسه اختلاف بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تمام داده‌ها به‌صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شدند. محاسبات با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-16 انجام شد و

جدول ۲. نتایج آزمون درون‌گروهی و بین‌گروهی مربوط به متغیرهای پژوهش در گروه‌های آزمودنی

متغیر	کنترل	خیار تلخ	تمرین	تمرین- خیار تلخ	p بین گروهی
سن (سال)	51/89 \pm 6/25	51/67 \pm 4/03	55/44 \pm 5/34	53/33 \pm 4/71	0/398
قد (متر)	1/69 \pm 0/72	1/71 \pm 0/69	1/70 \pm 0/81	1/69 \pm 0/53	0/976
سابقه بیماری (سال)	8/89 \pm 3/58	9/67 \pm 3/39	7/56 \pm 4/55	6/78 \pm 3/89	0/402
تحصیلات (نفر)	1	1	3	4	0/487
داروی مصرفی (نفر)	3	3	4	2	0/955
پیش‌آزمون	74/56 \pm 8/41	76/89 \pm 6/97	74/89 \pm 6/25	78/00 \pm 4/38	0/000
وزن	76/00 \pm 7/66	74/67 \pm 5/52	69/67 \pm 5/22	73/67 \pm 5/07	0/000*
p درون‌گروهی	0/187	0/033*	0/002*	0/000*	
BMI (Kg/m2)	25/76 \pm 1/53	26/21 \pm 0/94	25/86 \pm 0/92	27/06 \pm 1/13	0/000
p درون‌گروهی	0/183	0/035*	0/001*	0/000*	
پیش‌آزمون	186/89 \pm 39/59	194/22 \pm 40/99	183/44 \pm 35/88	192/67 \pm 32/77	0/000
پس‌آزمون	189/00 \pm 37/22	168/78 \pm 38/24	144/78 \pm 20/54	137/59 \pm 16/97	0/000*
p درون‌گروهی	0/308	0/000*	0/000*	0/000*	

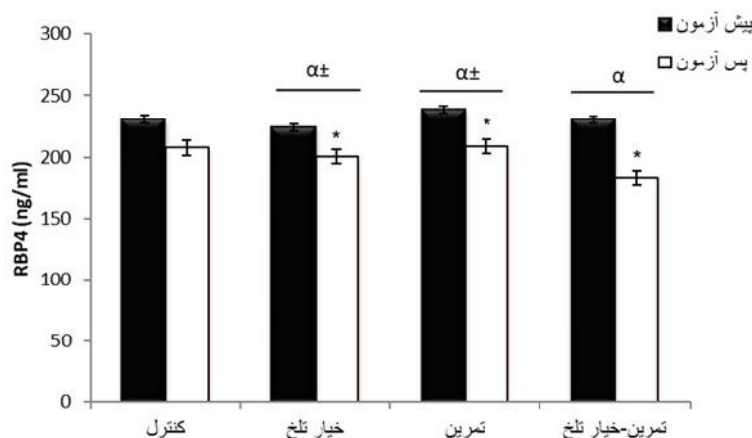
* تفاوت با پیش‌آزمون با استفاده از آزمون تی زوجی. تفاوت اختلاف میانگین بین گروه‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه ($p < 0.05$)

($p < 0.0001$)، و همچنین بین گروه تمرین+ خیار تلخ با خیار تلخ ($p = 0.002$) و تمرین ($p = 0.032$) تفاوت

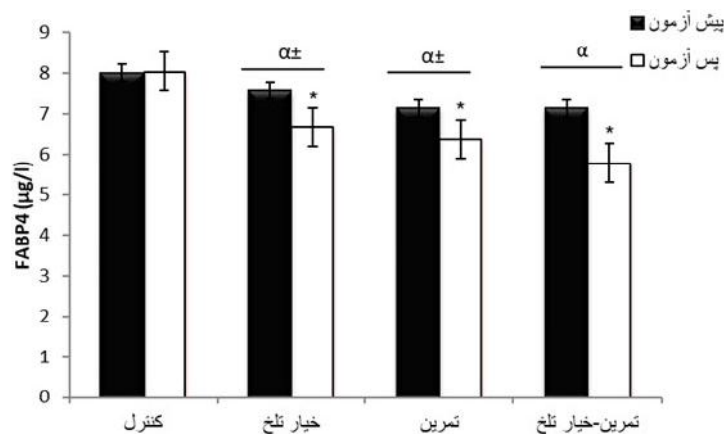
نتایج آزمون تعقیبی نشان داد بین گروه‌های کنترل با خیار تلخ ($p = 0.001$)، تمرین و تمرین+ خیار تلخ

نتایج آزمون تعقیبی نشان داد بین گروه‌های کنترل با خیار تلخ، تمرین و تمرین + خیار تلخ ($p < 0.0001$)، و همچنین بین گروه تمرین + خیار تلخ با خیار تلخ ($p = 0.041$) و تمرین ($p = 0.10$) تفاوت معنی‌داری در میزان تغییرات LCN2 وجود دارد (نمودار ۳). در نهایت، نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان‌دهنده تفاوت معنی‌داری در میزان تغییرات IL-1 بین گروه‌های مختلف بود ($p = 0.000$) (جدول ۲). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد بین گروه‌های کنترل با خیار تلخ ($p = 0.020$)، تمرین ($p = 0.002$) و تمرین + خیار تلخ ($p = 0.000$) تفاوت معنی‌داری در میزان تغییرات IL-2 وجود دارد (نمودار ۴).

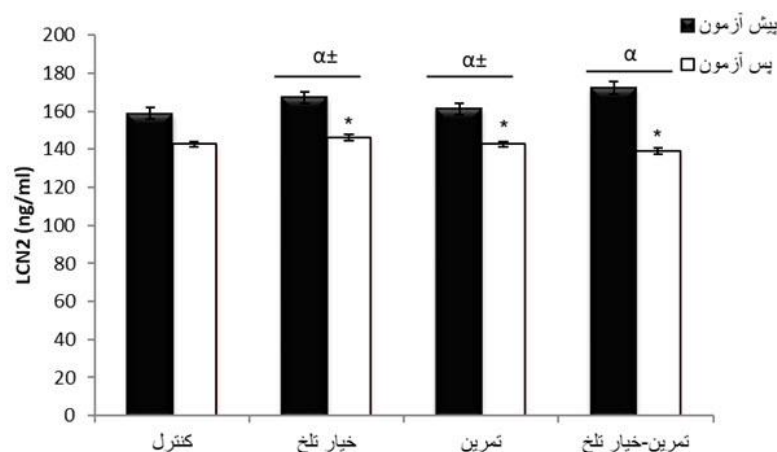
معنی‌داری در میزان تغییرات RBP4 وجود دارد (نمودار ۱). همچنین، نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان‌دهنده تفاوت معنی‌داری در میزان تغییرات FABP4 سرمی بین گروه‌های مختلف بود ($p = 0.000$) (جدول ۲). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد بین گروه‌های کنترل با تمرین ($p = 0.0001$)، خیار تلخ و تمرین + خیار تلخ ($p < 0.0001$)، و همچنین بین گروه تمرین + خیار تلخ با خیار تلخ ($p = 0.047$) و تمرین ($p = 0.10$) تفاوت معنی‌داری در میزان تغییرات FABP4 وجود دارد (نمودار ۲). تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که تفاوت معنی‌داری در میزان تغییرات LCN2 سرمی بین گروه‌های مختلف وجود داشت ($p = 0.000$) (جدول ۲).



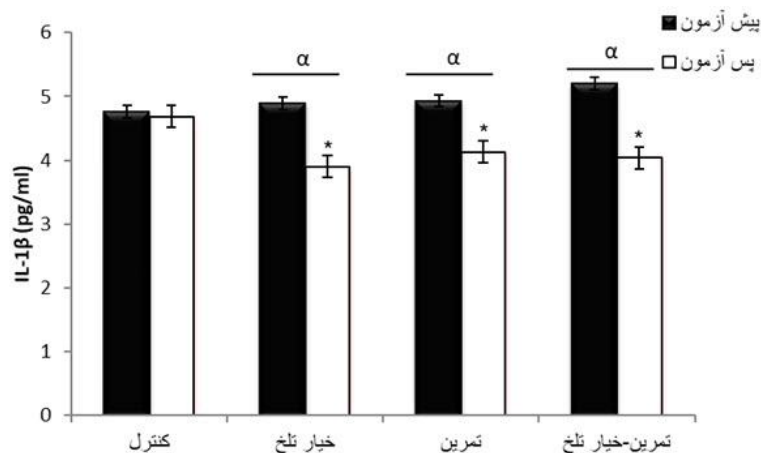
نمودار ۱. تغییرات سطوح RBP4 در گروه‌های مختلف با استفاده از آزمون t زوجی و آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه (در سطح $p < 0.05$) * اختلاف معنی‌داری با پیش آزمون، اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل، ± اختلاف معنی‌داری با گروه تمرین + خیار تلخ



نمودار ۲. تغییرات سطوح FABP4 در گروه‌های مختلف با استفاده از آزمون t زوجی و آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه (در سطح $p < 0.05$) * اختلاف معنی‌داری با پیش آزمون، اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل، ± اختلاف معنی‌داری با گروه تمرین + خیار تلخ



نمودار ۳. تغییرات سطوح LCN2 در گروه‌های مختلف با استفاده از آزمون t زوجی و آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه (در سطح $p < 0.05$)
* اختلاف معنی‌دار با پیش آزمون، اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل، ± اختلاف معنی‌دار با گروه تمرین+خیار تلخ



نمودار ۴. تغییرات سطوح IL-1 در گروه‌های مختلف با استفاده از آزمون t زوجی و آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه (در سطح $p < 0.05$)
* اختلاف معنی‌دار با پیش آزمون، اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل

بحث

قبلی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ مطابقت دارد [۱۴]. هم راستا با این پژوهش، حسینی و همکاران نشان دادند که هشت هفته تمرین ترکیبی (مقاومتی و استقامتی) باعث بهبود سطوح سرمی RBP4 و FABP در زنان T2D می‌شود [۲۴]. بابایی بناب و همکاران نیز نشان دادند که دوازده هفته تمرین هوازی در آب (سه جلسه در هفته) باعث کاهش معنی‌داری در سطوح سرمی RBP4 و مقاومت به انسولین زنان T2D می‌شود [۲۵]. بهادر و همکاران نیز بیان کردند که هشت هفته تمرین تناوبی به واسطه‌ی کاهش سطوح RBP4، DPP4، گلوکز ناشتا، انسولین و

نتایج پژوهش حاضر نشان‌دهنده کاهش معنی‌دار میزان RBP4، LCN2 و FABP4 در گروه تمرین در مردان مبتلا به T2D بود. از پیامدهای T2D افزایش در سطوح RBP4 و التهاب می‌باشد [۱۲] و نشان داده شده که تمرینات ورزشی می‌تواند سطوح این عوامل را کاهش دهد. فعالیت‌های بدنی و ورزشی با کاهش رهایش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و ایجاد محیطی ضد التهابی، در کنترل بیماری‌های ناشی از التهاب مزمن نظیر دیابت نقش دارند. کاهش در RBP4 پس از فعالیت ورزشی در پژوهش حاضر با گزارش‌های

مقاومت به انسولین می‌تواند در کاهش عوامل خطرزای بیماری‌های ناشی از اضافه وزن از جمله T2D و بیماری‌های قلبی‌عروقی مفید باشد [۲۶]. تعیین و همکاران نیز نشان دادند که دوازده هفته تمرین هوازی باعث کاهش RBP4 و مقاومت به انسولین در زنان چاق می‌شود [۲۷]. شواهد زیادی وجود دارد که غلظت RBP4 و FABP4 در افراد دارای اضافه‌وزن و چاق افزایش می‌یابد [۵]. از آنجایی که فعالیت ورزشی باعث افزایش بیان و سطوح پروتئینی GLUT4 در سلول‌های چربی می‌شود، این افزایش می‌تواند غلظت RBP4 را کاهش دهد [۸]. افزایش GLUT4 در بافت چربی شاید دلیل کاهش RBP4 در نتیجه فعالیت هوازی در پژوهش حاضر باشد. از یافته‌های مهم دیگر این پژوهش کاهش معنی‌دار FABP4 بعد از هشت هفته تمرین هوازی در مردان دیابتی بود. آتشک و همکاران نیز کاهش FABP4 را در مردان چاق به دنبال هشت هفته تمرین گزارش دادند [۱۲]. همچنین حسینی و همکاران بیان کردند که هشت هفته تمرین ترکیبی باعث کاهش معنی‌دار FABP و RBP4 زنان دیابتی شد [۲۴]. برخی مطالعات کاهش FABP را بعد از فعالیت ورزشی ناشی از تغییر در توده چربی و درصد چربی بیان کرده‌اند [۱۲]. در پژوهش حاضر میزان وزن و BMI در گروه‌های تجربی کاهش معنی‌داری داشت. کاهش سطح RBP4 و FABP4 در نتیجه فعالیت ورزشی هوازی ممکن است ناشی از اثرات ضد التهابی فعالیت‌های ورزشی منظم باشد، به ویژه اگر با کاهش چربی احشایی همراه باشد [۲۸]. به نظر کاهش سطوح مقاومت به انسولین به طور مستقیم با RBP4 و FABP4 [۲۹] ارتباط دارد. پژوهش‌ها همبستگی معکوسی بین سطوح FABP4 و مقاومت به انسولین [۲۹] و همچنین بین سطوح RBP4 با مقاومت به انسولین و وزن چربی احشایی [۳۰] نشان دادند. به نظر کاهش سطح بیان RBP4 چربی احشایی در نتیجه فعالیت‌های ورزشی باعث کاهش سطوح سرمی

RBP4 و FABP4 شود، و این کاهش نیز به نوبه خود باعث کاهش مقاومت به انسولین از مسیرهای مختلف گردد [۳۱]. یکی دیگر از مکانیسم‌هایی که فعالیت‌های ورزشی استقامتی باعث کاهش RBP4 و FABP4 می‌شود، ناشی از کاهش وزن آدیپوسیت‌ها باشد [۳۲]. 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 آدیپوکاین‌ها دارد [۳۳]. از دیگر نتایج پژوهش حاضر کاهش LCN2 به دنبال فعالیت ورزشی هوازی در مردان T2D بود. همسو با یافته‌های پژوهش حاضر، مهربانی و همکاران نیز نشان دادند که مقادیر خونی LCN2 به دنبال تمرین هوازی در مردان چاق کاهش پیدا کرد [۳۴]. خاتمی ساروی و همکاران بیان کردند که تمرین هوازی باعث کاهش معنی‌دار در میزان سرمی LCN2 در زنان دارای فشار خون بالا و چاق می‌شود [۳۵]. همچنین آتشک و همکاران نیز بیان نمودند که هشت هفته تمرین هوازی باعث کاهش معنی‌داری در میزان LCN2 در گردش مردان چاق شده است [۱۲]. با این وجود محمدی و همکاران نشان دادند که هشت هفته فعالیت ورزشی استقامتی و مقاومتی تاثیر معنی‌داری بر LCN2 پلاسمایی دانشجویان غیرورزشکار ندارد [۱۵]. احتمالاً تفاوت در نتایج می‌تواند ناشی از نوع آزمودنی‌ها، پروتکل تمرینی و شدت تمرین باشد. کاهش در مقادیر LCN2 می‌تواند ناشی از اثر IL-1 باشد. یکی از عوامل اثرگذار بر تحریک ترشح و تغییرات سطوح در گردش LCN2، میزان ترشح IL-1 است. سیگنال‌های پیش‌التهابی از جمله لیپوپولی‌ساکارید و IL-1 باعث بیان LCN2 می‌شوند [۳۶]. برخی از این پاسخ‌ها از طریق فعال‌سازی NF-Kb وساطت می‌شود [۳۶]. در این پژوهش کاهش لیپوکالین‌ها با کاهش IL-1 همراه بود که نشان‌دهنده نقش IL-1 در تنظیم لیپوکالین‌ها است. IL-1 به‌عنوان تنظیم‌کننده اصلی در بیان و ترشح

لیپو کالین‌های سرمی بیشتر از اثر هر کدام به تنهایی بود. از دیگر نتایج پژوهش حاضر کاهش معنی‌دار وزن و BMI در پس‌آزمون گروه‌ها نسبت به پیش‌آزمون و همچنین گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل بود. این تغییرات با کاهش معنی‌دار میزان LCN2، RBP4 و FABP4 در گروه‌های تجربی هم‌راستا بود. بیان شده که تغییرات FABP به دنبال فعالیت ورزشی تابعی از تغییرات توده چربی و درصد چربی بدن است [۴۰]. همچنین شاکر و همکاران گزارش دادند که RBP4 با BMI، WHR و چربی احشایی در بیماران دیابتی ارتباط دارد [۴۱]. همچنین تغییر در سطح سرمی RBP4 و LCN2 ناشی از تمرین با تغییرات وزن و درصد چربی، BMI، WHR و نیم‌رخ چربی ارتباط دارد [۴۲، ۴۳]. از محدودیت‌های پژوهش حاضر مدت زمان انجام فعالیت ورزشی و مصرف مکمل می‌باشد. انجام مداخله به مدت هشت هفته احتمالاً نمی‌تواند اثر طولانی مدت فعالیت هوازی و مصرف خیار تلخ را به خوبی در بیماران دیابتی نوع ۲ نشان دهد. بنابراین توصیه می‌شود از پروتکل‌های طولانی‌تر استفاده شود. عدم بررسی فعالیت‌های خارج از زمان تمرین و همچنین بیماری‌های پنهان در بیماران T2D می‌تواند از محدودیت‌های دیگر این پژوهش باشد. از جمله نقاط قوت این مطالعه نیز می‌توان به حضور قشرهای مختلف مردم، بدون محدودیت سطح تحصیلات و وضعیت اقتصادی مختلف و تصادفی بودن انتخاب بیماران اشاره کرد که موجب می‌شود تا نتایج مطالعه قابل تعمیم باشد. عدم بررسی میزان تغییرات بافت چربی احشایی که نقش مهمی در رهایش لیپو کالین‌ها داشته و از این طریق می‌تواند بر T2D داشته باشد، از نقاط ضعف پژوهش حاضر است. بنابراین توصیه می‌شود برای درک بهتر اثر تمرین و مکمل در پژوهش‌های بعدی تغییرات بافت چربی احشایی و میزان لیپو کالین‌ها در این بافت مورد بررسی قرار گرفته تا مکانیزم ضد دیابتی و

LCN2 در بافت چربی و همچنین میزان در گردش آن شناخته شده است. از اثرات دیگر فعالیت ورزشی کاهش فعالیت عامل نسخه برداری پیش التهابی NF-Kb بوده که بیان LCN2 را فعال می‌سازد [۳۷]. از دیگر نتایج پژوهش حاضر کاهش لیپو کالین‌های سرمی به دنبال مصرف خیار تلخ بود. کاهش لیپو کالین‌های سرمی در نتیجه مصرف خیار تلخ، احتمالاً نشان‌دهنده اثرات ضد التهابی این مکمل گیاهی می‌باشد. دویجایانتی^۱ و همکاران در پژوهشی نشان دادند که خیار تلخ باعث تنظیم کاهشی ژن‌های پیش التهابی در نمونه‌های حیوانی می‌شود. محققین در این پژوهش بیان کردند که کاهش در سطوح IL-6 و TNF- باعث بهبود وضعیت التهاب شده است [۱۹]. همین محققین یک سال قبل، در پژوهش دیگری که به بررسی اثرات ضد التهابی خیار تلخ بر IL-1 پرداختند، بیان کردند که خیار تلخ با سرکوب NO باعث سرکوب سایتوکاین‌های پیش التهابی می‌شود [۲۰]. ترکیبات فنولی و فلاونوئیدهای خیار تلخ دارای اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی می‌باشند. با توجه به نتایج مطالعه حاضر، ممکن است این ترکیبات مسئول اثرات کاهشی لیپو کالین‌ها باشد. از دیگر نتایج پژوهش حاضر کاهش معنی‌دار لیپو کالین‌های سرمی در گروه تمرین- خیار تلخ نسبت به گروه تمرین و خیار تلخ بود. اثر ترکیب تمرین هوازی و خیار تلخ بر لیپو کالین‌های سرمی مورد بررسی قرار نگرفت. با این وجود طیبی و همکاران در پژوهشی روی زنان یائسه نشان دادند که تمرین مقاومتی دایره‌ای همراه با آرویشن شیرازی باعث کاهش RBP4 و TNF- پلاسمایی می‌شود [۳۸]. همچنین اسماعیلی و همکاران نشان دادند که تمرین هوازی همراه با عصاره دارچین باعث کاهش LCN2 و مقاومت به انسولین در موش‌های مقاوم با انسولین می‌شود [۳۹]. به نظر اثرات هم‌افزایی تمرین هوازی و خیار تلخ بر

¹ Dwijayanti

T2D برای بهبود و کنترل عوامل التهابی از ترکیب این دو استفاده کنند.

ضدالتهابی تمرین و خیار تلخ در افراد T2D بهتر مشخص شود.

تشکر و قدردانی

این پژوهش در قالب رساله دکتری مهدی امینی در دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله املی انجام شده است. بدین وسیله، نویسندگان تشکر و قدردانی خود را از افراد شرکت کننده در این پژوهش اعلام می‌دارند.

تعارض منافع

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

نتیجه‌گیری

نتیجه پژوهش حاضر نشان داد که تمرین هوازی و خیار تلخ باعث کاهش معنی‌دار میزان RBP4، FABP4 و LCN2 در گروه‌های تجربی در مردان مبتلا به T2D شد. بنابراین مصرف مکمل گیاهی خیار تلخ و فعالیت ورزشی برای کاهش عوامل پیش‌التهابی ناشی از T2D در مردان دیابتی مناسب است. همچنین نتایج پژوهش حاضر نشان داد که اثر همزمان تمرین و خیار تلخ بیشتر از هر کدام به تنهایی بوده و اثرات هم‌افزایی داشته است. بنابراین توصیه می‌شود افراد

References

- 1- Website of the International Diabetes Federation: IDF Diabetes Atlas - 8th Edition 2017. <https://www.idf.org>.
- 2- Simó R, Hernández C. Treatment of diabetes mellitus: General goals and clinical practice management. *Rev Esp Cardiol*. 2002 Aug;55(8):845-60.
- 3- Broch M, Ramirez R, Auguet MT, Alcaide MJ, Aguilar C, Garcia-Espana A, et al. Macrophages are novel sites of expression and regulation of retinol binding protein-4 (RBP4). *Physiol Res*. 2010 Jun;59(2):299-303.
- 4- Rhee E, Lee W, Park C, Oh K, Kim B, Sung K, et al. The association of serum adipocyte fatty acid-binding protein with coronary artery disease in Korean adults. *Eur J Endocrinol*. 2009 Feb;160(2):165-72.
- 5- Wang Y, Lam KS, Kraegen EW, Sweeney G, Zhang J, Tso AW, et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. *Clin Chem*. 2007 Jan;53(1):34-41.
- 6- Abella V, Scotece M, Conde J, Gómez R, Lois A, Pino J, et al. The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases. *Biomarkers*. 2015 Dec;20(8):565-71.
- 7- Rajkovic N, Zamaklar M, Lalic K, Jotic A, Lukic L, Milicic T, et al. Relationship between obesity, adipocytokines and inflammatory markers in type 2 diabetes: relevance for cardiovascular risk prevention. *Int J Environ Res Public Health*. 2014 Apr;11(4):4049-65.
- 8- Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*. 2005 Jul;436(7049):356.
- 9- 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 Jun;354(24):2552-63.
- 10- Liu X, Hamnvik O-PR, Petrou M, Gong H, Chamberland JP, Christophi CA, et al. Circulating lipocalin 2 is associated with body fat distribution at baseline but is not an independent predictor of insulin resistance: the prospective Cyprus Metabolism Study. *Eur J Endocrinol*. 2011 Nov;165(5):805-12.

- 11- Francois ME, Durrer C, Pistawka KJ, Halperin FA, Chang C, Little JP. Combined interval training and post-exercise nutrition in type 2 diabetes: a randomized control trial. *Front Physiol.* 2017 Jul;8:528.
- 12- Atashak S, Ahmadi-Zad A. Effect of eight weeks of resistance exercise on new biomarkers of cardiovascular disease in obese adult males. *Feyz.* 2017 Aug;21(3):256-64. [Full text in Persian]
- 13- Soori R, Yazdandoust H, Mosayebi Z, Khademi SH. The effect of exercise training on RBP4 Serum Levels and Insulin Resistance in women with type II diabetes. *jms.* 2016 Dec;4(1):50-7. [Full text in Persian]
- 14- 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 Apr;70(4):569-74.
- 15- Mohammadi Domiyeh A, Khajehlandi A. The effects of 8 weeks resistance versus endurance training on lipocalin-2 level in non-athlete male students. *Armaghane Danesh.* 2012 Apr;17(5):460-8. [Full text in Persian]
- 16- Safarzade A, Barzegari-Marzoni H, Talebi-Garakani E, Fathi R. Effect of resistance training on plasma lipocalin-2 concentration, white blood cell count, and insulin resistance index in type 2 diabetic men. *J Applied Exe Phy.* 2017 Mar;13(25):187-96. [Full text in Persian]
- 17- Medina-Remón A, Casas R, Tresserra-Rimbau A, Ros E, Martínez-González MA, Fitó M, et al. Polyphenol intake from a Mediterranean diet decreases inflammatory biomarkers related to atherosclerosis: a substudy of the PREDIMED trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Jan;83(1):114-28.
- 18- Zhang C, Chen H, Bai W. Characterization of *Momordica charantia L.* polysaccharide and its protective effect on pancreatic cells injury in STZ-induced diabetic mice. *Int J Biol Macromol.* 2018 Aug;115:45-52.
- 19- Dwijayanti DR, Okuyama T, Ishii T, Mukai E, Nishizawa M. Bitter melon fruit extract affects hepatic expression of the genes involved in inflammation and fatty acid metabolism in ob/ob mice. *Fun Fo He Dis.* 2020 Jan;10(1):18-36.
- 20- Dwijayanti DR, Okuyama T, Okumura T, Ikeya Y, Nishizawa M. The anti-inflammatory effects of Indonesian and Japanese bitter melon (*Momordica charantia L.*) fruit extracts on interleukin-1 - treated hepatocytes. *Fun Fo He Dis.* 2019 Jan;9(1):16-33.
- 21- Moher D, Dulberg CS, Wells GA. Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trials. *Jama.* 1994 Jul ;272(2):122-4.
- 22- Association AD. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care.* 2014;37(Supplement 1):S14-S80.
- 23- Cortez-Navarrete M, Martínez-Abundis E, Pérez-Rubio KG, González-Ortiz M, Villar MM-D. *Momordica charantia* Administration Improves Insulin Secretion in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Med Food.* 2018 Jul;21(7):672-677.
- 24- AliHosseini S, Shadmehri S, Bazkhaneh Z, Rahmani M. The effect of eight weeks of combined exercise on retinol binding protein 4, fatty acid binding protein and lipocalin-2 in type 2 diabetic women (Clinical Trial). *Thrita.* 2018 Jan;7(2).
- 25- Babaei bonab S, Tofighi A, Tolouei azar J. The effect of 12 weeks of Aqua training on RBP4, insulin resistance, and liver enzymes in women with type 2 diabetes. *Stud Med Sci.* 2019 Jul;30(4):290-9. [Full text in Persian]
- 26- Bahador h, Taghian f. The effect of 8 weeks interval exercises and vitamin D supplementation on plasma levels of dipeptidyl peptidase-4 and retinol binding protein 4 in overweight women. *Iranian J Endocrin Met.* 2019 Oct;21(2):73-82. [Full text in Persian]
- 27- 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 May;43(5):658.
- 28- 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 Nov;40(11):1863.

- 29- Nakamura R, Okura T, Fujioka Y, Sumi K, Matsuzawa K, Izawa S, et al. Serum fatty acid-binding protein 4 (FABP4) concentration is associated with insulin resistance in peripheral tissues, A clinical study. *PloS one*. 2017 Jun ;12(6).
- 30- 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 Jan;49(01):58-63.
- 31- Takebayashi K, Aso Y, Inukai T. Role of retinol-binding protein 4 in the pathogenesis of Type 2 diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2008 Mar;3(2):161-173.
- 32- 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 Sep;5(5):484-91.
- 33- 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 Jul;279(30):31902-9.
- 34- Mehrabani J, Damirchi A, Rahmaninia F. Effect of two aerobic exercise intensity on lipocalin-2, interleukin-1 β levels, and insulin resistance index in sedentary obese men. *Sport Phy*. 2014 Apr;6(21):95-108. [Full text in Persian]
- 35- khatami Saravi L, Abdi A, Barari A. Protective effect of aerobic training along with garlic on lipocalin-2 and IL-1 in obese women with high blood pressure. *Iranian J Nut Sci Food Tech*. 2020 Mar;15(1):25-34. [Full text in Persian]
- 36- Cowland JB, Sørensen OE, Sehested M, Borregaard N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is up-regulated in human epithelial cells by IL-1 , but not by TNF- . *J Immunol*. 2003 Dec ;171(12):6630-9.
- 37- Conde J, Otero M, Scotece M, Abella V, López V, Pino J, et al. E74-like factor 3 and nuclear factor- B regulate lipocalin-2 expression in chondrocytes. *Journal phys*. 2016 Nov;594(21):6133-46.
- 38- Tayebi SM, Hasannezhad P, Saeidi A, Fadaei MR. Intense circuit resistance training along with *Zataria multiflora* supplementation reduced plasma retinol binding protein-4 and tumor necrosis factor- in postmenopausal females. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*. 2018 Nov;13(2):e38578.
- 39- Esmaeili B, Abdi A, Mehrabani J. Effect of 8 weeks aerobic training with cinnamon extract supplementation on Lipocalin-2 and IL-1 β in insulin-resistant rats. *Meta Exe*. 2018 Apr;8(2):151-61. [Full text in Persian]
- 40- Moghadasi M, Abdollahpur N, Abdehghah E, Hosseini F, Hosseini S. Effect of eight weeks resistance training on adipocyte fatty acid-binding protein in obese middle-aged men. *Intl J Sport Std*. 2014 Apr;4(4):1198-204.
- 41- Shaker O, El-Shehaby A, Zakaria A, Mostafa N, Talaat S, Katsiki N, et al. Plasma visfatin and retinol binding protein-4 levels in patients with type 2 diabetes mellitus and their relationship to adiposity and fatty liver. *Clin Biochem*. 2011 Dec;44(17-18):1457-63.
- 42- Souri R, Vahabi K, Shabkhiz F. Effects of interval aerobic training on serum RBP4 and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *ijdd*. 2011 Mar;10(4):388-97. [Full text in Persian]
- 43- Terra X, Quintero Y, Auguet T, Porrás 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 Apr;164(4):539-47.