

## بهبود نیمرخ گلیسیمیک در پاسخ به تمرینات تناوبی شدید با تاکید بر تغییر RBP4 در هیپاتوسیت های کبدی رت های دیابتی نوع ۲

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۳/۲۶ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۰۶

### خلاصه

**مقدمه:** رهایی گلوکز کبدی از مهمترین عوامل هایپرگلیسمی در دیابتی های نوع ۲ معرفی شده است. مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر تمرینات تناوبی شدید بر بیان ژن RBP4 در هیپاتوسیت های کبدی همچنین سطوح گلوکز خون و انسولین رت های دیابتی نوع ۲ انجام گرفت.

**روش کار:** برای این منظور، ۱۴ سر رت نر ویستار ۱۰ هفته ای ( $220 \pm 10$  گرم) توسط درون صفاقی نیکوتین آمید و STZ به دیابت نوع ۲ القا شدند سپس به گروه های کنترل ( $n=7$ ) و تناوبی ( $n=7$ ) تقسیم شدند. رت های گروه تناوبی یک برنامه تمرینات تناوبی ۴ هفته ای (۵ جلسه در هفته) را در قالب دویدن ها تناوبی روی تردمیل اجرا نمودند. گروه کنترل در برنامه تمرین شرکت نداشتند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، بیان ژن RBP4 در سلول های کبدی همچنین انسولین سرم و گلوکز ناشتا توسط آزمون تی مستقل بین گروه ها مقایسه شد.

**نتایج:** تمرینات تناوبی به کاهش معنی دار گلوکز ناشتا ( $p = 0/001$ ) و بیان ژن RBP4 در سلول های کبدی ( $p = 0/031$ ) نسبت به گروه کنترل منجر شد. همچنین سطوح انسولین سرم در پاسخ به تمرینات تناوبی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری پیدا کرد ( $p = 0/001$ ).

**نتیجه گیری:** بر پایه این یافته ها، بهبود سطوح گلوکز ناشتا در پاسخ به تمرینات تناوبی را شاید بتوان به کاهش بیان RBP4 در هیپاتوسیت های کبدی نسبت داد. با این وجود، شناخت مکانیسم های عهده دار اثر ورزش بر نیمرخ گلیسیمیک نیازمند مطالعات بیشتری است.

**کلمات کلیدی:** نیمرخ گلیسیمیک، گلو کونژونز کبدی، بیان ژن، دیابت نوع ۲

بی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می باشد.

عبدالعلی بنائی فر<sup>۱\*</sup>

زرین پرویزی برجویی راکی<sup>۱</sup>

سجاد ارشدی<sup>۲</sup>

مجتبی ایزدی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران

جنوب، تهران، ایران

<sup>۲</sup> استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی،

واحد تهران جنوب، تهران، ایران.

<sup>۳</sup> عضو هیات علمی دانشگاه آزاد واحد ساوه

Email: banaeia2006@yahoo.com

## مقدمه

اختلال در عمل انسولین در بافت های چربی، عضلات و کبد به عنوان بافت های اصلی مصرف کننده گلوکز از عوامل شیوع و شدت دیابت نوع ۲ معرفی شده است (۱، ۲). افزایش رهایی گلوکز کبدی به عنوان یکی از عوامل ایجاد هایپرگلیسمی در این بیماران معرفی شده است. این پدیده به شدت ریشه در فرآیندهای منتهی به تولید گلوکز نظیر گلوکونئوزن کبدی دارد و اختلال گلوکونئوزن کبدی نیز ریشه در اختلالات متابولیکی، هورمونی یا عوامل رونویسی دارد. در این زمینه، اگرچه نقش میزان فعالیت، سطوح پروتئین یا بیان آنزیم های گلوکونئوزنیک بارز است اما برخی عوامل واسطه میزان فعالیت یا بیان این مولفه ها را متاثر می کنند.

رهایی گلوکز کبدی ریشه در مولفه های هورمونی یا عوامل رونویسی دیگری نیز دارد که آنزیم های گلوکونئوزنیک یا ناقل گلوکز کبدی را متاثر می کنند. در این زمینه، پروتئین متصل به رتینول ۴ (RBP4) یکی از آدیپو کین هایی است که غلظت سرمی آن در رت های دیابتی افزایش می یابد (۳، ۴). این آدیپو کین که عمدتاً از بافت کبدی ترشح می شود متابولیسم گلوکز سیستمیک را از طریق گلوکونئوزن کبد تنظیم می کند (۳). RBP4 متابولیسم گلوکونئوزن کبدی را تسریع و مسیرهای سیگنالینگ انسولین در عضلات اسکلتی را تضعیف می کند (۵). بر پایه شواهد مذکور این فرضیه مطرح است که کاهش بیان RBP4 توسط مداخلات دارویی یا غیر دارویی با کاهش رهایی گلوکز کبدی و بهبود نیمرخ گلیسیمیک بویژه در افراد دیابتی همراه است. در این زمینه، نقش ورزش و فعالیت بدنی در بهبود شاخص های تعیین دیابت بارها عنوان شده است. برای مثال، مشخص شده است که سطوح سرمی RBP4 در پاسخ به تمرینات ورزشی کاهش می یابد (۶). فیلیپس و همکاران در مطالعه مروری خود اشاره نموده اند که تمرینات با شدت بالا سطوح پلاسمایی RBP4 را به میزان بالاتری کاهش می دهد (۷). در مطالعه دیگری، ۱۲ هفته تمرین هوازی به کاهش قابل توجه سطوح پلاسمایی RBP4 در افراد دیابتی منجر شد با این وجود کاهش در پاسخ به تمرین مقاومتی به میزان معنی داری بالاتر بود (۶).

با این وجود، برخی مطالعات دیگر کاهش مشابهی را در RBP4 در پاسخ به تمرین مقاومتی و HIIT گزارش نموده اند (۸). برخی مطالعات کاهش در سطوح گلوکز خون در پاسخ به تغییرات در سطوح RBP4 متعاقب تمرینات ورزشی را به کاهش رهایی گلوکز کبدی نسبت داده اند. با این وجود، کمتر مطالعه اثر تمرین ورزشی بر بیان RBP4 در هیپاتوسیت های کبدی را دنبال نموده است. بر پایه این محدودیت، مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر تمرینات تناوبی شدید بر بیان RBP4 در هیپاتوسیت های کبدی همچنین سطوح انسولین و گلوکز خون در رت های دیابتی نوع ۲ انجام گرفت.

## روش کار

جامعه آماری این مطالعه تجربی-کاربردی را کلیه رت های نر ویستار حیوان خانه انستیتو پاستور ایران تشکیل می دهند که از بین آنها ۱۴ سر رت ۱۰ هفته ای در دامنه وزنی  $220 \pm 10$  گرم به شیوه تصادفی جهت شرکت در مطالعه انتخاب شدند. در ادامه، پس از القای دیابت نوع ۲، به ۲ گروه ۷ تایی (۱ کنترل، ۲ تناوبی تقسیم شدند. کلیه رت های مورد مطالعه در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی ۶ عصر و شروع خاموشی ۶ صبح) با دمای  $22 \pm 3$  سانتی گراد، و رطوبتی در دامنه ۳۰ تا ۶۰ نگهداری شدند. تعداد سه رت در قفس هایی از جنس پلکسی گلاس با درب توری و به ابعاد ۲۵ در ۲۷ در ۴۳ سانتی متر به گونه ای نگهداری شد که آزادانه به آب و غذای پر چرب (گروه های چاق) و استاندارد (گروه نرمال) دسترسی داشته باشند. در طول مطالعه، کلیه رت ها به صورت آزادانه رژیم غذایی استاندارد دسترسی داشتند.

**شیوه القاء دیابت نوع ۲:** پس از یک شب ناشتایی (۱۲ ساعت)، جهت القای دیابت نوع ۲ از تزریق نیکوتین آمید و استرپتوزوتوسین استفاده گردید. ابتدا محلول نیکوتین آمید با دوز ۱۱۰ میلی گرم بر هر کیلوگرم وزن موش، به صورت صفاقی تزریق شد؛ پس از ۱۵ دقیقه، محلول تازه تهیه شده STZ در بافر سیترات با  $PH=4/5$  نیز به صورت داخل صفاقی با دوز ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم تزریق شد (۹). گروه کنترل سالم فقط بافر

و نمونه خون بطور مستقیم از قلب حیوان با هدف اندازه گیری انسولین و گلوکز ناشتا گرفته شد. در ادامه بافت قلب رت ها نمونه برداری شده و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب های ۱/۸ حاوی مایع RNAlater با نسبت ۲۰ درصد جهت انجام آزمایش های ژنتیک غوطه ور گردید (۱۱). غلظت گلوکز به روش آنزیمی رنگ سنجی با فن آوری گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز شرکت پارس آزمون-تهران اندازه گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمون و برون آزمون گلوکز به ترتیب ۱/۷۴ و ۱/۱۹ درصد و حساسیت اندازه گیری ۵ میلی گرم بر دسی لیتر بود. انسولین سرم به روش الیزا و مطابق با استانداردهای کیت تجاری ( Demeditec Diagnostic insulin ELIZA) ساخت کشور آلمان اندازه گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمون و برون آزمون انسولین به ترتیب ۲/۶ و ۲/۸۸ درصد و حساسیت اندازه گیری ۱/۷۶ بود (۱۲).

استخراج RNA با استفاده از کیت تجاری RNeasy mini kit شرکت QIAGEN انجام گرفت. تعیین RBP4 mRNA توسط RT-Real time PCR بوسیله سیستم روتورژن ۶۰۰۰ با استفاده از کیت تک مرحله ای One Step SYBR TAKARA شرکت تاکارا مطابق با دستور العمل شرکت استفاده گردید (۱۳). از RNA Polymrasell به عنوان ژن کنترل استفاده گردید. الگوی توالی پرایمرها در جدول ۲ بیان شده اند.

سیترات با همان حجم دریافت کردند. برای تشخیص دیابتی بودن موش ها، یک هفته پس از تزریق با ایجاد جراحی کوچک توسط لانسست در دم حیوان یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار گرفت و قند خون ناشتای ۱۵۰-۴۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان ملاک ابتلا به دیابت در نظر گرفته شد (۹).

**پروتکل تمرینی:** یک ماه پس از القای دیابت به جهت تثبیت دیابت، گروه تناوبی در یک پروتکل تمرین تناوبی ۴ هفته ای به تعداد ۵ روز در هفته شرکت نمودند. هر جلسه تمرین تناوبی عبارت از ۱۰ تکرار یک دقیقه ای در قالب دویدن روی تردمیل مخصوص جوندگان با فواصل استراحت فعال ۲ دقیقه ای است. شیب تردمیل در هنگام فعالیت صفر است. سرعت راه رفتن در استراحت فعال ۱۰ متر بر دقیقه و سرعت دویدن در مرحله تمرین در جدول زیر خلاصه شده است (۱۰). نهایتاً ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، همه موش ها بعد از یک شب ناشتایی قربانی و تشریح شدند.

### نمونه گیری بافتی و استخراج RNA

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا)، رت های مورد مطالعه در هر گروه بواسطه تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین ۱۰ درصد و با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم و زایلوزین ۲ درصد و با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم بیهوش شدند

**Table1- Details of the high-intensity interval-training program used in the study**

Week	First	Second	Third	Fourth
Speed (m/min)	30	40	55	55
Duration (min)	1	1	1	1
Repeat	10	10	10	10
Rest/min	2	2	2	2

جدول ۲. الگوی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

Genes	Primer sequence	Product size	T m	Gene Bank
RBP4	For: GGCTCGTTTCTCTGGGCTCT	159 bp	60	NM_001191052.1
	Rev: GGACTCGTCCCTTGCTGTA			
RNA PolymraseII	For: ACTTTGATGACGTGGAGGAGGAC Rev: GTTGGCCTGCGGTCGTTT	164 bp	60	XM_008759265.1

### آنالیز آماری

(P =). به عبارتی، تمرینات تناوبی به کاهش معنی دار گلوکز ناشتا و افزایش معنی دار انسولین سرم نسبت به گروه کنترل منجر می شود (جدول ۴، نمودار ۲ و ۳).



نمودار ۱. الگوی تغییرات بیان نسبی RBP4 در گروه های مورد مطالعه. تمرینات تناوبی به کاهش معنی دار بیان RBP4 در سلول های کبدی در مقایسه با گروه کنترل منجر شد.

جدول ۴. سطوح گلوکز ناشتا در گروه های تناوبی و کنترل

متغیر	گروه کنترل	گروه تناوبی	Sig
گلوکز (mg/dL)	298 ± 14	213 ± 30	0/001
انسولین (μIU/ml)	4/11	± 0/23 5/70	0/001

از آزمون شاپرو ویلک جهت اطمینان از توزیع نرمال داده ها استفاده گردید. برای توصیف داده و رسم نمودارها از آمار توصیفی و برای مقایسه متغیرها بین دو گروه مورد مطالعه از آزمون تی مستقل استفاده شد. سطح معنی دار آلفای کمتر از ۵ صدم در نظر گرفته شد. کلیه بررسی های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS/Win نسخه ۲۲ انجام گرفت.

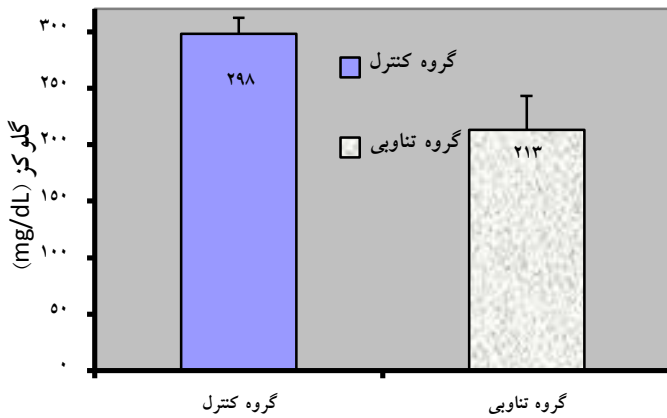
### نتایج

یافته های حاصل از آزمون تی مستقل به تفاوت معنی دار بیان RBP4 در هیپاتوسیت های کبدی بین دو گروه اشاره دارد (P = 0/031). به عبارتی، تمرینات تناوبی به کاهش معنی دار بیان RBP4 در هیپاتوسیت های کبدی نسبت به گروه کنترل منجر می شود (جدول ۳، نمودار ۱).

جدول ۳. بیان نسبی RBP4 در گروه های تناوبی و کنترل

متغیر	گروه کنترل	گروه تناوبی	Sig
بیان نسبی RBP4	1	± 0/24 0/78	0/031

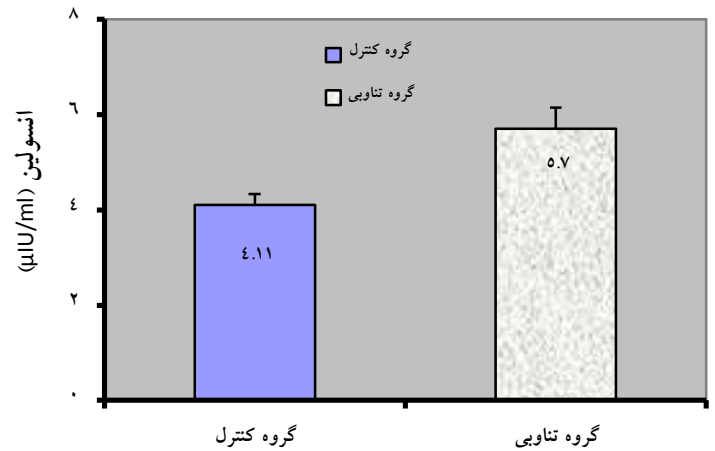
یافته های حاصل از آزمون تی مستقل به تفاوت معنی دار گلوکز ناشتا همچنین انسولین سرم بین دو گروه اشاره دارد (0/001).



نمودار ۲: الگوی تغییرات گلوکز ناشتا در گروه های مورد مطالعه. تمرینات تناوبی به کاهش معنی دار گلوکز ناشتا در مقایسه با گروه کنترل منجر شد.

در شدت ۶۰ تا ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه با عدم تغییر سطوح سرمی RBP4 در زنان چاق همراه بود (۱۶). همچنین در مطالعه کو و همکاران (۲۰۱۰) ۱۲ هفته تمرین هوازی با عدم تغییر سطوح سرمی RBP4 و حساسیت انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ همراه بود (۱۷). با این وجود همسو با یافته های مطالعه حاضر، در مطالعه رمضان و همکاران (۱۳۹۴)، ۸ هفته تمرین هوازی به تعداد ۵ جلسه ۴۰ دقیقه ای در هفته به کاهش سطوح سرمی RBP4، گلوکز و مقاومت انسولین در رت های دیابتی نوع ۲ منجر شد (۱۸). در مطالعه لیم و همکاران (۲۰۰۸) نیز ۱۰ هفته تمرین هوازی با شدت ۶۰ تا ۸۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی به کاهش معنی دار RBP4 و مقاومت انسولین در زنان چاق منجر شد (۱۹).

با توجه به نقش موثر RBP4 در فرآیند گلوکونئوژنز کبدی، کاهش گلوکز خون در مطالعه حاضر را شاید بتوان به کاهش رهایی گلوکز کبدی وابسته کاهش بیان RBP4 در پاسخ به تمرینات تناوبی نسبت داد. اشاره شده است که RBP4 به مقدار زیاد در هیپاتوسیت های کبدی بیان می شود و ذخایر استر رتینولی را در کبد متابولیزه می کند (۲۰). از طرفی، افزایش ۱/۵ تا ۳ برابری سطح سرمی آن در انسان های چاق یا دیابتی به



نمودار ۳: الگوی تغییرات انسولین سرم در گروه های مورد مطالعه. تمرینات تناوبی به افزایش معنی دار انسولین سرم در مقایسه با گروه کنترل منجر شد.

## بحث

کاهش بیان RBP4 در سلول های کبدی یافته اصلی مطالعه حاضر است. به عبارتی، ۶ هفته تمرین تناوبی به تعداد جلسه در هفته به کاهش بیان RBP4 در هیپاتوسیت های کبدی رت های دیابتی نوع ۲ در مقایسه با گروه کنترل که در برنامه تمرینی شرکت نداشته اند منجر شد. این کاهش با بهبود گلوکز ناشتا در آنها همراه بود. در خصوص پاسخ گلوکز به تمرینات ورزشی یافته مطالعه حاضر با اغلب مطالعات پیشین همسو است. بطوریکه اگرچه گلاز و همکاران (۲۰۰۹)، کاهش قابل توجه گلوکز را متعاقب ۶ ماه تمرین هوازی و مقاومتی را در بیماران دیابتی گزارش نموده اند (۱۴). لویز و همکاران (۲۰۱۶) نیز کاهش گلوکز خون متعاقب ۱۲ هفته تمرین ترکیبی را در پاسخ به تمرینات ورزشی گزارش نموده اند (۱۵). علیرغم تناقض در یافته های مذکور، نقش موثر شیوه های مختلف تمرینی در بهبود نیمرخ پلیسمیک یا کاهش گلوکز خون توسط اغلب محققان تایید شده است. در خصوص پاسخ سطوح پروتئین یا بیان RBP4 به تمرینات ورزشی مخالف با یافته های ما، در مطالعه چوی و همکاران (۲۰۰۹)، ۳ ماه تمرین استقامتی به تعداد ۵ جلسه در هفته

افزایش بیان آن در بافت چربی منجر می شود (۲۱). مطالعات آزمایشگاهی اشاره داشته اند که درمان با داروهای افزایش دهنده حساسیت انسولین به کاهش سطوح سرمی و بیان RBP4 در بافت چربی منجر می شود (۵).

همچنین عنوان شده است که در بافت عضلانی افراد دیابتی، نوعی همبستگی منفی بین RBP4 با جذب غشایی گلوکز و GLUT4 وجود دارد بطوریکه افزایش RBP4 بواسطه کاهش فعالیت و به نوبه خود کاهش فعالیت IRS1 به کاهش GLUT4 در سلول های عضلانی و نهایتاً بواسطه تاثیر بر مسیرهای سیگنالینگ انسولین به کاهش جذب گلوکز وابسته به انسولین منجر می شود (۲۲). محققان اشاره داشته اند افزایش RBP4 کبدی با افزایش فعالیت آنزیم های گلوکونوزنیک نظیر PEPCK همراه است (۲۳) که پیامد آن افزایش رهایی گلوکز کبدی است. از این رو، کاهش بیان آن در پاسخ به تمرینات ورزشی احتمالاً با کاهش رهایی گلوکز کبدی و افزایش انتقال غشایی گلوکز در بافت چربی یا عضلانی همراه است. این فرضیه نیز مطرح است که نوعی همبستگی نیز بین RBP4 و GLUT2 کبدی وجود دارد. از طرفی، مشخص شده است که مصرف مهارکننده های RBP4 نظیر فرتینید به کاهش رهایی گلوکز کبدی و افزایش جذب گلوکز عضلانی منجر می شود (۲۴). بر پایه شواهدی در مقدمه اشاره شد کاهش گلوکز در پاسخ به تمرینات تناوبی احتمالاً ریشه در کاهش بیان RBP4 دارد. در

یک جمع بندی، با توجه به نقش موثر RBP4 در گلوکونوزن کبدی، اندازه گیری بیان آن در سلول های کبدی از نقاط قوت مطالعه حاضر است اما در ک مکانیسم های عهده دار پاسخ تغییر در سرعت گلوکونوزن کبدی تنها با اندازه گیری آن میسر نمی شود و نیاز به اندازه گیری دیگر عوامل رونویسی موثر در این فرآیند که از محدودیت های مطالعه حاضر هستند گوشزد می شود.

### نتیجه گیری

اجرای تمرینات تناوبی شدید با بهبود نیمرخ گلیسیمیک در رت های دیابتی نوع ۲ همراه است و این کاهش احتمالاً ریشه در کاهش بیان RBP4 کبدی در پاسخ به این شیوه تمرینی دارد. چراکه مطالعات آزمایشگاهی از نقش مستقیم یا غیر مستقیم RBP4 در فرآیند گلوکونوزن کبدی و رهایی گلوکز کبدی حمایت نموده اند. با این وجود، بهبود گلوکز در پاسخ به تمرینات ورزشی را تنها نمی توان به تغییرات RBP4 در بافت کبدی نسبت داد و عوامل دیگری نظیر افزایش سنتز و انسولین سرم و دیگر مکانیسم های وابسته به عملکرد انسولین در بافت هدف در این فرآیند موثرند و نیاز به مطالعات بیشتر را گوشزد می کند.

**تشکر و قدردانی:** نویسندگان مقاله از همکاری انستیتو پاستور در آنالیز بیان ژن تشکر و قدردانی می نمایند.

### References

1. Mohamed J, Nazratun Nafizah AH, Zariyantey AH, Budin SB. Mechanisms of Diabetes-Induced Liver Damage: The role of oxidative stress and inflammation. Sultan Qaboos Univ Med J. 2016 May; 16(2): 132-41.
2. Onyango AN. Excessive gluconeogenesis causes the hepatic insulin resistance paradox and its sequelae. Heliyon. 2022 Dec 15; 8(12):e12294.
3. Anita O, Anna D, Martin L, Eriksson U, Fred-rik HN, Peter S. Retinol-binding protein-4 at-tenuates insulin-induced phosphorylation of IRS1 and ERK1/2 in primaryhuman adipocyte-FASEB J. 2007; 21, 3696 –704.
4. Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S. Retinol binding protein-4 levels and clinical features of type 2 diabetes patients. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(7):2712-9.

5. 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. *Natur.* 2005; 436:356–362.
6. Quadro, L, Blaner WS, Hamberger L, Van Gelder RN, Vogel S, Piantedosi R, et al. Muscle expression of human retinol-binding protein (RBP): suppression of the visual defect of RBP knockout mice. *J. Biol. Chem.* 2002 Aug 16; 277(33):30191-7.
7. Muenzner M, Tuvia N, Deutschmann C, Witte N, Tolkachov A, Valai A, et al. Retinol-binding protein 4 and its membrane receptor STRA6 control adipogenesis by regulating cellular retinoid homeostasis and retinoic acid receptor  $\alpha$  activity. *Mol Cell Biol.* 2013 Oct; 33(20):4068-82.
8. Nathwani AC, Tuddenham EG, Rangarajan S, Rosales C, McIntosh J, Linch DC, et al. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *N Engl J Med.* 2011 Dec 22; 365(25):2357-65.
9. Eizadi M, Soory R, Ravasi A, Baesy K, Choobineh S. Relationship between TCF7L2 Relative Expression in Pancreas Tissue with Changes in Insulin by High Intensity Interval Training (HIIT) in Type 2 Diabetes Rats. *JSSU.* 2017; 24 (12):981-993.
10. Hoshino D, Yoshida Y, Kitaoka Y, Hatta H, Bonen A. High-intensity interval training increases intrinsic rates of mitochondrial fatty acid oxidation in rat red and white skeletal muscle. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2013; 38(3): 326-33. doi: 10.1139/apnm-2012-0257.
11. Hossein Kalhor, Maghsoud Peeri<sup>2</sup>, Hasan Matin Homaei, Mojtaba **Izadi**. The Effect of 6 Weeks Resistance Training and HITT on GLP-1 Gene Expression of Diabetic Rats. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity.* 2018; 10(1): 42-9.
12. Eizadi M, Mirakhori Z, Amini A. The effect of 8-week resistance training on IRS-1 gene expression in gastrocnemius muscle and glycemic profile in diabetes rats. *Arch Med Lab Sci.* 2019; 5(1):23-30.
13. Eizadi M, Ravasi Ali A, Soory R, Baesi K, Choobineh S. The effect of three months resistance training on TCF7L2 expression in pancreas tissues of type 2 Diabetic rats. *Avicenna J Med Biochem.* 2016; 4(1): e34014.
14. Glans F, Eriksson KF, Segerström A, Thorsson O, Wollmer P, Groop L. Evaluation of the effects of exercise on insulin sensitivity in Arabian and Swedish women with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 Jul; 85(1):69-74.
15. Lopes WA, Leite N, da Silva LR, Brunelli DT, Gáspari AF, Radominski RB, et al. Effects of 12 weeks of combined training without caloric restriction on inflammatory markers in overweight girls. *J Sports Sci.* 2016 Oct; 34(20):1902-12.
16. Choi KM, Kim TN, Yoo HJ. Effect of exercise training on A\_FABP, Lipocalin-2 and RBP4 levels in obese women. *Clin Endocrinol.* 2009; 70: 569-574.
17. Ku Ramzany N, Gaeini AA, Choobineh S, Mohamadreza Kordi M. Hedayati M. Changes of RBP-4 and insulin resistance after 8 weeks of aerobic training in type 2 diabetic rats. *Metabolism and Exercise Abinual Journa.* 2017; 5(2): 89-98.
18. Ramzany N, Gaeini AA, Choobineh S, Mohamadreza Kordi M. Hedayati M. Changes of RBP-4 and insulin resistance after 8 weeks of aerobic training in type 2 diabetic rats. *Metabolism and Exercise Abinual Journa.* 2017; 5(2): 89-98.
19. Lim S, Choi SH, and Jeong. Insulin sensitizing effects of exercise on adiponectin and retinol binding protein 4 concentrations in young and middle aged woman, *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 2263-8.

20. Quadro L, Blaner WS, Salchow DJ, Vogel S, Piantedosi R, Gouras P, et al. Impaired retinal function and vitamin A availability in mice lacking retinol-binding protein. *EMBO J.* 1999 Sep 1; 18(17):4633-44.
21. 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 Jul;6(1):79-87
22. Henze A, Frey SK, Raila J, Tepel M, Scholze A, Pfeiffer AF, et al. Evidence that kidney function but not type 2 diabetes determines retinol-binding protein 4 serum levels. *Diabetes.* 2008 Dec; 57(12):3323-6.
23. 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 21; 436(7049):356-62.
24. Mody N, Graham TE, Tsuji Y, Yang Q, Kahn BB. Decreased clearance of serum retinol-binding protein and elevated levels of transthyretin in insulin-resistant ob/ob mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008 Apr; 294(4):E785-93.



*Original Article***Improvement of glycemic profile in response to high intensity interval training with emphasis on the change of RBP4 gene expression in hepatocytes of diabetic rats**

Received: 16/06/2023 - Accepted: 27/12/2023

Abdolali Banaeifar 1\*  
Parvizy Barjooei Raki 1  
Sajad Arshadi 2  
Mojtaba Eizadi 3

<sup>1</sup> Department of Exercise Physiology,  
South Thran Branch, Islamic Azad  
University, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Assistant Professor of Exercise  
Physiology, Islamic Azad University,  
South Tehran Branch, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Department of Exercise Physiology,  
Saveh Branch, Islamic Azad  
University, Saveh, Iran.

Email:  
banaeia2006@yahoo.com

**Abstract**

**Introduction:** Hepatic glucose release is one of the most important causes of hyperglycemia in type 2 diabetics. The present study was conducted with the aim of determining the effect of intense interval training on RBP4 gene expression of in liver hepatocytes, as well as blood glucose and insulin levels in type 2 diabetic (T2D) rats.

**Method:** For this purpose T2D induced by intraperitoneal nicotinamide and STZ in 14 male Wistar rats (10 week old,  $220 \pm 10$  g), then they were divided into control (n=7) and interval (n=7) groups. Rats in the interval group performed a 4-week interval training program (5 sessions per week) in the form of running on a treadmill. The control group did not participate in the exercise program. 48 hours after the last training session, RBP4 gene expression in hepatocytes as well as serum insulin and fasting glucose were compared between groups by independent t-test.

**Findings:** Interval training led to a significant decrease in fasting glucose ( $p = 0.001$ ) and RBP4 gene expression in liver cells ( $p = 0.031$ ) compared to the control group. Also, serum insulin increased significantly in response to interval training compared to the control group ( $p = 0.001$ ).

**Conclusion:** Based on these findings, the improvement of fasting glucose in response to interval training may be attributed to the reduction of RBP4 in liver hepatocytes. However, knowing the mechanisms responsible for the effect of exercise on glycemic profile requires more studies.

**Key words:** Glycemic profile, Hepatic Gluconeogenesis, Gene expression, Type 2 diabetes

**Acknowledgement:** There is no conflict of interest