مجله علوم پزشکی رازی دوره ۳۰، شماره ۶، شهریور ۱۴۰۲ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

تاثیرتمرین تناوبی شدید و ژل رویال بر بیان ژن RBP4 و AMPK بافت عضله نعلی و مقاومت به انسولین موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو

فاطمه صائبی: دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تخصصی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

حسین عابد نطنزی: گروه تخصصی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران (* نویسنده مسئول) abednazari@gmail.com

محمدعلی آذربایجانی: استاد، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، تهران، ایران

ماندانا غلامی: گروه تخصصی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: دیابت نوع دو شایع‌ترین بیماری درون‌ریز ا ست که به‌دلیل عدم تحمل گلوکز دراثر برهم‌خوردن تعادل بین ذخایر و تقا ضای ا نسولین رخ می‌دهد. RBP4 یکی از این آدیپوکاین‌ها می‌با شد که غلظت سرمی آن در مدل‌های گوناگون موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲ و افرادی که دچار مقاومت انسولین و یا دیابت نوع دو هستند افزایش می‌یابد. هدف پژوهش حا ضر مطالعه تغییرات بیان ژن RBP4 بافت ع ضله نعلی و شاخص مقاومت به ا نسولین پس از انجام تمرین تناوبی شدید و ژل رویال در موش‌های صحرایی چاق دیابتی نوع ۲ بود.

روش کار: این پژوهش از نوع بنیادی بود که به روش تجربی انجام شد. نمونه آماری پژوهش حاضر ۳۶ سر موش‌های صحرایی نر دیابتی چاق بودند. پس از ۲۰ هفته تغذیه با رژیم پرچرب با تزریق درون صفاقی ۲۵ میلی گرم STZ به ازای کیلوگرم وزن موش‌ها دیابتی شدند. موش‌هایی که گلوکز ناشتای آن‌ها بین ۱۵۰ تا ۴۰۰ میلی گرم در دسی لیتر بود، دیابتی نوع دوم در نظر گرفته شدند. موش‌های دیابتی در ۴ گروه کنترل (۶ سر)، تمرین تناوبی (۸ سر)، ژل رویال (۷ سر)، تمرین تناوبی شدید- ژل رویال (۸ سر) گروه بندی و پروتکل تمرینی و گاواژ ژل رویال روی آن‌ها اجرا شد. ه شت هفته تمرین تناوبی شدید، پنج جل سه در هفته با تناوب شدید ۲ دقیقه‌ای ۸۰ تا ۹۰ در صد VO_2max و تناوب ا ستراحت یک دقیقه‌ای با ۵۰ تا ۵۶ در صد VO_2max اجرا شد. ژل رویال بصورت گاواژ به میزان ۱۰۰ میلی گرم برکیلوگرم، ۵ روز در هفته داده شد.

یافته‌ها: تجزیه و تحلیل داده‌ها با ا ستفاده از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه و دوعاملی و آزمون تعقیبی ن شان داد در مقای سه با گروه کنترل، تمرین تناوبی شدید به کاهش معنی‌دار گلوکز و شاخص مقاومت به ا نسولین منجر شد. تمرین تناوبی شدید و ژل رویال به کاهش غیر معنی دار بیان ژن RBP4 عضله نعلی در مقایسه با گروه کنترل منجر شد. تمرین تناوبی شدید و ژل رویال به افزایش بیان ژن AMPK عضله نعلی در مقایسه با گروه کنترل منجر شد که درگروه تمرین تناوبی معنی دار بود (P=۰/۰۰۸).

نتیجه‌گیری: تمرین تناوبی و ژل رویال در کاهش شاخص مقاومت به ا نسولین و بیان ژن‌های موثر در م صرف گلوکز در ع ضله نعلی موثر بود. همچنین تمرین تناوبی و ژل رویال منجر به کاهش بیان ژن RBP4 و افزایش بیان ژن AMPK در عضله نعلی در مقایسه با گروه کنترل شد که در مصرف گلوکز در افراد دیابتی اهمیت دارد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

کلیدواژه‌ها

تمرین تناوبی شدید،

ژل رویال،

ژن RBP4،

عضله نعلی،

موش دیابتی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۱۷

تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۰۶/۱۸

شیوه استناد به این مقاله:

Saebi F, Abednatanzi H, Azarbayejani MA, Gholami M. The Effect of High Intensity Interval Training and Royal Jelly on RBP4 and AMPK Gene Expression in Soleus Muscle and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Rats. Razi J Med Sci. 2023;30(6): 13-28.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-21]

Razi Journal of Medical Sciences. 2023;30(6):13-28. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

The Effect of High Intensity Interval Training and Royal Jelly on RBP4 and AMPK Gene Expression in Soleus Muscle and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Rats

Fateme Saebi: Ph.D. Student of Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Science, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Hossein Abednatanzi: Department of Physical Education and Sport Science, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran (* Corresponding author) abednazari@gmail.com

Mohammad Ali Azarbayejani: Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Central Tehran Branch, Tehran, Iran

Mandana Gholami: Department of Physical Education and Sport Science, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract

Background & Aims: Type 2 diabetes is the most common endocrine disease that occurs due to glucose intolerance due to imbalance between reserves and insulin demand.RBP4 is one of these adipocytes whose serum concentrations increase in different models of rats with type 2 diabetes and people with insulin resistance or type 2 diabetes. The aim of this study was the interactive effect of High Intensity Exercise Training (HIIT) and n-chromosomal royal jelly on RBP4 and AMPK gene expression in liver hepatocytes and glucose levels and insulin resistance in type 2 diabetic rats. Intense interval training is usually performed with intensities above 90% of the maximum heart rate and short rest periods and a training duration of less than 20 minutes. Royal Jelly is a yellowish white substance secreted by the submandibular glands of worker bees and by the queen bee is consumed throughout its life and the larvae during the growing period. Due to their anti-oxidant and anti-diabetic, anti-cancer, anti-inflammatory effects, various drugs are obtained from Royal Jelly. Evidence from studies shows that the possibility of RBP4 and AMPK gene expression in soleus muscle plays an important role in increasing consumption glucose. Therefore, this article intends to report the interactive effect of HIIT and consumption of n-chromosomal royal jelly on glucose regulatory factors.

Methods: The statistical population of the present study consisted of rats. After 20 weeks of high-fat diet, rats became diabetic by intraperitoneal injection of 25 mg STZ per kg body weight. Mice with fasting glucose between 150 and 400 mg / dL were considered to have type 2 diabetes. Mice were treated in 4 groups: 6-head diabetic control, 8-period periodic training, 7-head Royal Jelly, 8-head Periodic Exercise, and 8-head Royal Jelly training group and training protocol and gel-royal gavage.

The HIIT protocol consisted of eight weeks of aerobic exercise, five sessions per week with a gradual increase in extreme frequency from 22 to 38 meters per minute and a rest period of 16 to 22 meters per minute for 15 to 34 minutes by running on a treadmill. Running time increased from 16 minutes in the first week to 34 minutes in the eighth week. At the end of the training period and 48 hours after the last training session, the experimental training groups and after 12 hours of fasting, the rats were anesthetized and sacrificed by ether anesthetic. Blood samples were collected from the heart. Glucose was measured using an auto-analyzer. Insulin measured by a special kit of Pars Azmoun Company. The insulin resistance index was calculated using the formula and gene expression was also determined by RT-PCR. To describe the data, descriptive statistics and inferential statistics of one-way analysis of variance and Bonferroni post hoc test were used to compare the differences between groups and two-factor analysis of variance and effect size index were used to compare the effect of each of the independent variables. Significance level it was considered $p \leq 0.05$.

Keywords
High intensity interval training,
Royal Jelly,
RBP4 gene,
Soleus muscle,
Diabetic rat

Received: 08/07/2023

Published: 09/09/2023

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-21]

Results: Mean glucose concentration (mg / dL) in the exercise group compared to the control was significantly reduced (P = 0.005) and in the exercise-royal gel group compared to the royal gel group had no significant difference and had a significant decrease compared to the control in the gel exercise group (P = 0.001). Mean insulin concentration (IUI / ml) in the exercise group was significantly increased compared to the control (P = 0.005) but the royal jelly group had a significant increase compared to the control. In the exercise group, Royal Jelly had a non-significant increase compared to control. The mean insulin resistance index in the exercise group was significantly lower than the control group and Royal jelly (P = 0.044). Data analysis using one-way and two-factor analysis of variance and post hoc test showed that, HIIT and royal jelly resulted in a non-significant decrease in soleus muscle RBP4 gene expression compared to the control group. HIIT and royal jelly increased the expression of AMPK gene in soleus muscle compared to the control group, which was significant in the HIIT group (P = 0.008). Since increasing in glucose consumption muscle tissues, especially in diabetic patients is importance. The findings of the present study revealed that the expression of genes involved in glucose consumption in soleus muscle is affected by HIIT and combined with royal jelly. Eight weeks of HIIT alone, in interaction with n-chromosomal royal jelly. The findings of the present study showed that HIIT and royal jelly reduced a non-significant decrease in soleus muscle RBP4 gene expression compared to the control group of type 2 diabetic rats, so decrease in glucose concentration and increased insulin and significantly reduced the insulin resistance of type 2 diabetic rats fed a high-fat diet and decrease RBP4 gene expression in soleus muscle in the HIIT groups.Various mechanisms have been suggested for the effects of RBP4 on the induction of insulin resistance and type 2 diabetes. Serum RBP4 has been shown to be involved in inducing insulin resistance by stimulating the expression of gluconeogenic enzymes in the liver and impaired insulin signaling in muscle. In muscle tissue, there is a negative correlation between RBP4 and access to glucose and GLUT4 levels in diabetes people. In other words, increasing the concentration of RBP4 reduces the activity of phosphoinositide 3 kinase (PI3-kinase) and subsequently phosphorylates the insulin receptor substrate 1 (IRS-1) and affects the transfer of GLUT4, which in turn It affects the insulin signaling pathway and reduces insulin-dependent glucose uptake into muscle tissue. Researchers have suggested that reducing and inhibiting RBP4 may be effective in reducing the damage caused by diabetes. For example, a recent study confirmed the beneficial effects of fentertinide (an RBP4 inhibitor) in the treatment of mice with a high-fat diet, so that the results of the above study showed that fentertinide inhibits glucose intolerance and insulin resistance in Prevents liver and muscle and improves glucose production in the liver and glucose metabolism in muscle.
The results also showed that AMPK gene expression increased in the experimental groups compared to the control, which was significantly increased in the intense periodic training group compared to the control (P = 0.008). AMPK has been shown to improve insulin sensitivity after exercise. In their study, Rimko et al. showed that 8 weeks of aerobic exercise increased the AMPK signaling pathway in the muscle tissue of diabetic rats, which was also effective in improving insulin sensitivity. Increased blood glucose intake, which is affected by exercise, especially HIIT, can counteract the negative effects of RBP4. In the study of Aghaei and et al, Induction of diabetes caused a significant increase in RBP4 expression and after 8 weeks of HIIT exercise, its expression decreased significantly compared to control and AMPK gene expression was significantly increased in HIIT exercise group.
Conclusion: HIIT and royal jelly resulted in a non-significant decrease in soleus muscle RBP4 gene expression compared to the control group. HIIT and royal jelly increased the expression of soleus muscle AMPK gene compared to the control group, which was significant in the HIIT group (P = 0.008).

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:

Saebi F, Abednatanzi H, Azarbayejani MA, Gholami M. The Effect of High Intensity Interval Training and Royal Jelly on RBP4 and AMPK Gene Expression in Soleus Muscle and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Rats. Razi J Med Sci. 2023;30(6): 13-28.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-21]

مقدمه

بیماری دیابت نوعی اختلال در سوخت و ساز بدن است، به طوری که بدن در این اختلال قادر به برداشت مناسب و کامل قند نمی‌باشد (۱). یکی از دلایل اصلی بروز دیابت نوع دوم، بافت‌های اصلی مصرف کننده گلوکز می باشد. اختلال در عمل انسولین در بافت‌های چربی، عضلات و همچنین، برخی عوامل بیوشیمیایی از جمله شاخص های التهابی و برخی آدیپوکاین‌ها که غالبا از بافت چربی حجیم و کبد تولید می شوند، مانند رتینول متصل به پروتئین ۴(RBP4) (Retinol binding protein 4)، در بروز اختلالات متابولیک موثرند و در کارکرد های ایمنی، تنظیم هزینه انرژی و عمل انسولین نقش دارند (۲). افزایش قند خون از طریق افزایش تولید محصولات نهایی گلیکوزیله پیشرفته باعث تسهیل در تولید رادیکال های آزاد، از طریق اختلال در تولید رادیکال های درون زاد آزاد مثل سوپر اکسید دیسموتاز و کاتالاز می گردد که به آسیب سلول منجر می شود (۳). اما در مقابل RBP4، AMPK قرار دارد که مسیرهای اصلی و بالادست مرتبط با متابولیسم گلوکز را تحت تاثیر قرار می دهد و بر فاکتورهای PI3K و GLUT4 موثر می باشد. به بیان دیگر AMPK آنزیمی است که به عنوان یک سوخت سنج عمل می‌کند. تحریک فسفوریلاسیون پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMPK) منجر به افزایش جابه جایی انتقال دهنده گلوکز ۴ (GLUT4) در غشای پلاسمایی می شود که منجر به بهبود مصرف گلوکز در عضله اسکلتی می گردد(۴). یافته ها نشان داده که در عضله اسکلتی نمونه های دیابتی، مسیر سیگنالینگ AMPK که در عملکرد متابولیکی و مصرف گلوکز درگیر است، بطور کاهشی تنظیم می شود . همچنین فعال سازی AMPK ، حساسیت انسولینی و هموستاز گلوکز را در بافت عضلانی بهبود می بخشد و افزایش آن برای مقابله با تخریب های ناشی از بیماری دیابت نوع دوم موثر می‌باشد. تحقیقات مختلف نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی قادر به بهبود مسیرهای پیام رسانی درگیر در متابولیسم گلوکز در شرایط دیابت می‌باشد (۵و۶). فعال سازیAMPK اثرات متفاوتی در بافت های مختلف دارد به طوری که در عضلات اسکلتی باعث تحریک برداشت گلوکز، اکسیداسیون FFA ،جابه‌جایی و فعال سازی انتقال دهنده گلوکز نوع ۴ (GLUT4) و بیوژنز میتوکندریایی می شود و مهار سنتز پروتئین و گلیکوژن را در پی دارد .تنظیم AMPK یکی از بزرگ ترین هدف ها در مطالعات دیابت نوع دوم و سندروم متابولیک می‌باشد، زیرا شواهد روز افزونی پیشنهاد می دهند که اختلال در تنظیم AMPK نقش مهمی در توسعه مقاومت به انسولین و دیابت نوع دوم ایفا می کند و فعال سازی AMPK چه از طریق دارویی و چه فیزیولوژیکی می تواند از مقاومت به انسولین و دیابت نوع دوم جلوگیری کند. کاهش فعالیت AMPK در عضلات اسکلتی در چند مدل حیوانی دچار اختلالات متابولیک، نشان داده شده است. از طرفی شواهدی وجود دارد که فعالیت AMPK در عضلات اسکلتی و بافت چربی نمونه های انسانی چاق و دیابتی کاهش می یابد (۷) یکی از راه های درمانی و پیشگیری از دیابت، فعالیت بدنی به شکل منظم برای بیماران می‌باشد. اما اینکه چه ورزشی و با چه نوع پروتکلی، سوالی است که محققین همیشه در پی کشف آن هستند. با توجه به نقش انجام تمرینات و فعالیت های ورزشی در پیشگیری و کنترل چاقی و دیابت، اتخاذ شیوه های مختلف تمرینی برای پیشگیری و کاهش شیوع چاقی و نیز کمک به کاهش روند چاقی و عوارض ناشی از آن مانند بیماری های کاردیومتابولیک مانند کبد چرب و دیابت و .. در جامعه ضرورت پیدا می کند. تمرین استقامتی با حجم بالا کنترل قند خون را در دیابت نوع دو بهبود می بخشد، اما بسیاری از افراد "کمبود وقت" را به عنوان مانعی برای مشارکت منظم ذکر می کنند. تمرین تناوبی با شدت بالا (high intensity interval training-HIIT) در نهایت یک روش با زمان کارآمد برای ایجاد سازگاری های فیزیولوژیکی می باشد، اما در مورد تاثیر تمرین تناوبی با شدت بالا در دیابت نوع دو کمتر شناخته شده است. تمرینات تناوبی شدید که معمولا با شدت‌های بالاتر از ۹۰ درصد حداکثر ضربان قلب و دوره استراحت‌های کم و مدت زمان تمرینی کمتر از ۲۰ دقیقه انجام می‌گیرد، با به کارگیری و درگیر کردن بهتر و بیشتر تارهای عضلانی و فراخوانی قوی‌تر ارگان‌های سوخت و سازی و متابولیکی می‌تواند از طریق سازوکار سلولی مولکولی، متابولیسم کل بدن را در جهت مثبت تحت تاثیر قرار

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-21]

دهد (۸). از این رو با انجام تمرینات تناوبی شدید، همان طور که پیش تر ذکر شد، عضلات بیشتری درگیر خواهد شد. لذا در پاسخ به درگیری بیشتر عضلات اسکلتی، میزان مایوکین های ترشح یافته از عضلات اسکلتی افزایش می یابد و با فعال کردن متابولیسم عضلانی بسیاری از مسیرهای مربوط به متابولیسم چربی و جذب گلوکز خون را افزایش و باعث بالا رفتن هرچه بهتر متابولیسم می‌شود (۹). با توجه به تولید رادیکال‌های آزاد توسط دیابت و فعالیت ورزشی و نهایتا ایجاد آپوپتوز یکی از مواردی که توجه محققین را به خود جلب کرده است، یافتن راهکارهایی برای کاهش عواقب منفی ناشی از دیابت و تولید رادیکال های آزاد است. در همین زمینه، مصرف عوامل آنتی اکسیدانی می تواند موثر باشد. محققان زیادی در سراسر دنیا در تلاش هستند تا با استفاده از روش‌های گوناگون از بیماری دیابت پیشگیری و یا آن را درمان کنند و یا عوارض بیماری را کاهش دهند. امروزه استفاده از گیاهان دارویی و عصاره‌ها برای درمان بیماری‌ها افزایش یافته است. گیاهان دارویی و مشتقات آن‌ها اگرچه از دیرباز در درمان دیابت قندی و عوارض ناشی از آن مطرح بوده اند، ولی در مورد اثربخشی قطعی بسیاری از آن ها تاکنون شواهد معتبری یافت نشده است (۱۰).

در طب سنتی برای پیشگیری و درمان بیماری‌های متابولیک از جمله دیابت و کبد چرب از داروهای گیاهی و سنتی استفاده می‌شود (۱۱). ژل رویال (Royal Jelly) ماده سفید مایل به زرد است که توسط غدد تحت فکی زنبورهای کارگر ترشح و توسط زنبور ملکه در تمام عمر و لاروها در طول دوره رشد مصرف می شود . ژل رویال و ترکیبات فعال زیستی آن به‌دلیل داشتن اثرات آنتی اکسیدانی و خاصیت ضد باکتریایی، ضد دیابتی، ضد سرطان، ضد التهابی، ضد فشار خون، و داروهای سیستم ایمنی بدن، داروهای گسترده‌ای را به نمایش می گذارند (۱۲و۱۳). همچنین نقش مهمی در محافظت از کبد و کلیه، بهبود زخم و سیستم تناسلی دارد و در بیماران دیابتی، اثرات کاهشی روی قند خون و کاهش سطح پراکسیداسیون لیپید و افزایش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی مانند GSH-PX،CAT و SOD را نشان داد (۱۴ و ۱۵). ژل رویال به‌طور عمده از ترکیبات مهم با فعالیت های بیولوژیکی و تقویت کننده سلامتی مانند پروتئین ها، لیپید ها، قند ها، ویتامین‌ها، مواد معدنی و اسیدهای آمینه آزاد تشکیل شده است و حاوی ویتامین‌هایی مانند ریبوفلاوین، تیامین، نیاسین، اسید فولیک، بیوتین و پیریدوکسین و مقادیر کمتری از ویتامین های C، D، A و E (20) است. علاوه بر این، کلسیم، سدیم، پتاسیم، مس، آهن، روی و منگنز مواد معدنی اصلی ژل رویال (Royal Jelly -RJ) هستند (۱۶ و ۱۷). علاوه بر این، ژل رویال (RJ) فعالیت‌های بیولوژیکی متنوعی از قبیل اثر فشار خون، عملکرد شبیه انسولین دارد. بنابراین، ممکن است که رویال ژل تاثیراتی در مقاومت به انسولین داشته باشد که به‌عنوان علت اصلی دیابت در نظر گرفته می‌شود (۱۸). به‌طور مثال، در یک مطالعه روی موش‌ها، مکمل یاری دوزهای مختلف ژل رویال (۱۰ ، ۳۰ و ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) به کاهش فشار خون سیستولیک و سطح انسولین سرم و شاخص مقاومت به انسولین منجر شد. اثرات آنتی اکسیدانی، آنتی باکتریایی، ضدالتهابی و محافظت کننده عصبی ژل رویال نیز به اثبات رسیده است (۱۹ و ۲۰).

رتینول متصل به پروتئین ۴ (RBP4) یکی از این آدیپوکاین ها می باشد که غلظت سرمی آن در مدل‌های گوناگون موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲ و افرادی که دچار مقاومت انسولین و یا دیابت نوع ۲ هستند، افزایش می یابد. این آدیپوکاین از بافت‌های چربی احشایی و زیرپوستی به درون جریان خون ترشح می‌شود و متابولیسم گلوکز خون سیستمیک را از طریق گلوکونئوژنز کبد تنظیم می‌کند. نقش RBP4 در توسعه مقاومت انسولین در تحقیقات مختلف به اثبات رسیده است. در واقع RBP4 گلوکونئوژنزکبدی را افزایش و سیگنالینگ انسولین در عضله‌های اسکلتی را تضعیف می‌کند.

از جمله راه‌های پیشگیری و درمان دیابت، افزایش تحرک و انجام فعالیت ورزشی می باشد. در مطالعاتی که از خاموش کردن ژن GLUT4 در بافت های چربی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-21]

موش صحرایی استفاده کرده اند، افزایش سطوح mRNARBP4 در بافت چربی گزارش شده است. از طرف دیگر، درمان همین موش‌های صحرایی با rosigilitazon- داروی افزایش دهنده حساسیت انسولین -بیان mRNA RBP4 را در بافت چربی و غلظت سرمی آن را کاهش می‌دهد. از آنجایی که بافت چربی احشایی و زیرپوستی تفاوت‌های متابولیکی قابل توجهی با هم دارند، بافت چربی احشایی نسبت به چربی کل بدن ارتباط نزدیک تری با مقاومت انسولین را از خود نشان می دهد. دلیل این مسئله ممکن است تولید بیشتر RBP4 درچربی احشایی نسبت به چربی زیرپوستی باشد. با اینکه نقش سلول های چربی در ترشح RBP4 به خوبی ثابت شده است، ارتباط ضعیفی بین بیان RBP4 بافت چربی و سطح‌های RBP4 سرم در انسان گزارش شده است که نشان دهنده این است که بافت چربی ممکن است نقش کم اهمیت تری در تعیین سطوح RBP4 سرم در انسان نسبت به حیوانات داشته باشد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که احتمالا بافت های دیگر نیز می‌توانند عامل افزایش غلظت RBP4 سرم در دیابت نوع ۲ باشند. اخیرا عضله اسکلتی به عنوان محل اصلی مصرف گلوکز در نظر گرفته شده و می تواند متابولیسم گلوکز خون را تحت موقعیت کاهش قند خون (هایپوگلیسیما) با ترشح مایوکاین ها از جمله اینترلوکین۶ (IL6) وRBP4 تنظیم کند. افزایش درmRNARBP4 عضله اسکلتی موش صحرایی بعد از یک لسه تمرین استقامتی شدید گزارش شده است که این بافت را به عنوان یک منبع ترشح کننده RBP4 معرفی کرده است. در واقع عضله اسکلتی در پاسخ به افزایش فعالیت انقباضی، مایوکاین هایی را تولید و رها می کند که می تواند بر متابولیسم دیگر بافت ها تاثیرگذار باشد (۲۱). در مورد تاثیر تمرینات مختلف ورزشی از جمله هوازی، مقاومتی و ترکیبی بر روی نمونه های انسانی در سطح سرم و نمونه های حیوانی دیابتی مطالعاتی انجام شده است.

مطالعات زیادی نشان داده اند که سطوح RBP4 با تمرین ورزشی افت می کند. نشان داده شده که تمرین‌های ورزشی با شدت بالاتر، تاثیرات مثبت و زیادتری بر سطوح RBP4 پلاسمایی دارد. بیان شده که ۱۲ هفته تمرین هوازی و مقاومتی در افراد با دیابت نوع ۲، سبب تغییرات معنی داری در غلظت سرمی RBP4 می شود (۲۱)، اما تاکنون پژوهشی در زمینه اثرات تعاملی تمرین تناوبی شدید و ژل رویال بر شاخص مقاومت به انسولین و بیان ژن های موثر در مصرف گلوکز مانندRBP4 و AMPK عضله نعلی موش های مدل چاق شده با رژیم پر چرب و دیابتی شده نوع دو با دوز پایین استرپتوزوتوسین (STZ) انجام و گزارش نشده است. لذا، در این مطالعه در نظر است تاثیرات تمرین تناوبی شدید به همراه ژل رویال بر بیان ژن RBP4 و AMPK عضله نعلی موش های دیابتی نوع دو گزارش گردد تا شاید بتوان از اثر بخشی و نقش آنتی اکسیدانی و ضد التهابی و دیابتی ژل رویال در کنار طراحی برنامه ورزشی تناوبی متناسب با رژیم غذایی برای دیابتی ها استفاده کرد. امید است نتایج حاصل از این پژوهش در علوم پزشکی و ورزشی پس از مطالعات انسانی مشابه به عنوان راهی نجات بخش در بهبود عوارض ناشی از دیابت از قبیل بیماری‌های کاردیومتابولیک مورد استفاده قرار گیرد.

روش کار

این پژوهش از نوع بنیادی بود که به روش تجربی انجام شد . جامعه آماری پژوهش حاضر را موش های صحرایی نر تشکیل می دهند و نمونه های پژوهش ۳۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار جوان با دامنه سنی ۳۵ تا ۴۵ روز و میانگینی وزنی ۱۰±۱۱۰ گرم بودند. پس از دو هفته آشنایی با محیط آزمایشگاه و رسیدن به وزن میانگین ۳۰± ۱۷۰ تحت رژیم پر چرب قرار گرفتند. پس از ۲۰ هفته (۵ ماه) تغذیه با رژیم پرچرب و دسترسی آزاد به مواد غذایی و آب، به ۴ گروه کنترل دیابتی (۸ سر)، تمرین تناوبی شدید (۱۰سر)، ژل رویال (۸ سر)، تمرین تناوبی شدید و ژل رویال (۱۰ سر) تقسیم شدند که در پایان پروتکل ۲۹ سر در ۴ گروه کنترل دیابتی (۶ سر)، تمرین تناوبی شدید (۸)، ژل رویال (۷)، تمرین تناوبی شدید و ژل رویال (۸ سر)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-21]

باقی ماندند.

شیوه نگهداری و تغذیه موش‌های صحرایی: برای نگهداری موش های صحرایی از قفس های جنس پلی کربنات شفاف با قابلیت اتو کلاو استفاده شد. دمای مطلوب محل نگهداری حیوانات ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی گراد و رطوبت نسبی حدود ۵۵ تا ۶۵ در صد بود چرخه رو شنایی نیز هر ۱۲ ساعت یکبار به طور دقیق تو سط تنظیم کننده الکترونیکی نور سالن نگهداری حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد. جهت تغذیه موش‌های صحرایی از رژیم پر چرب استاندارد استفاده شد. دسترسی موش‌های صحرایی به غذا به صورت نامحدود بود و آب در بطری‌های ۵۰۰ میلی لیتری در تمامی قفس ها وجود داشت.

روش چاق کردن موش‌های صحرایی با رژیم پر چرب: برای این منظور، پس از آشناسازی و سازگاری با محیط جدید، تمامی موش‌ها به مدت ۲۰ هفته (۵ ماه) تحت رژیم غذایی پرچرب تهیه شده تو سط پژوهشکده زیست فناوری رویان قرار گرفتند که شامل ۴۵ در صد انرژی کل از چربی مشتق شده از روغن حیوانی(حاوی۲۴ گرم چربی، ۲۴ گرم پروتئین و ۴۱ گرم کربوهیدرات در هر ۱۰۰ گرم می باشد رژیم پر چرب ۴۵ درصد به مدت ۳ ماه و رژیم پر چرب ۶۰ درصد به مدت ۲ ماه داده شد (جدول ۱) (۲۲ و ۲۳).

روش دیابتی کردن موش ها از طریق تزریق استرپتوزتوسین (STZ): برای القای دیابت از رژیم غذایی پر چرب به مدت ۲۰ هفته و سپس تزریق محلول تازه تهیه شده از STZ درسرم فیزیولوژیکی قابل تزریق و به‌صورت داخل صفاقی (۲۵ میلی گرم/کیلوگرم) استفاده شد. یک هفته پس از تزریق، گلوکز خون ناشتایی با ایجاد جراحت کوچک در دم موش‌ها یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرارگرفته و توسط دستگاه گلوکومتر نوار خوانده شد و اندازه گیری گردید و قند خون بین ۱۵۰ تا ۴۰۰ میلی گرم/ دسی لیتر به‌عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای موش ها به دیابت درنظر گرفته شد. برای اطمینان بیشتر از دیابتی شدن موش‌ها و دقت کار از ۱۰ سر موش به‌طور تصادفی خون‌گیری از دم به‌عمل آمد و گلوکز و انسولین و شاخص مقاومت به انسولین آن‌ها اندازه گیری شد که اطلاعات آن در جداول یافته ها آمده است (۲۴ و ۲۵).

پروتکل مصرف ژل رویال و کروموزومی: در طی دوره آزمایش به موش های گروه ژل رویال، وگروه ژل رویال و تمرین تناوبی شدید، ژل رویال با دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم رقیق شده در آب مقطر و به روش گاواژ ۵ روز در هفته به گروه ژل و ژل – تمرین قبل شروع تمرین خورانده شد. ژل رویال نیز حاوی مقادیر فراوانی ترکیبات فنلی از خانواده فلاونوئیدها است که از مهم‌ترین آن ها می‌توان کوئرستین، کامفرول، آپیژنین و لوتئولین را نام برد. ژل رویال آنالیز شده و در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی گراد و به صورت سرد نگهداری شده و هنگام گاواژ طبق دوز لازم با توجه به پروتکل رفرنس‌ها در آب مقطر حل و گاواژ شد (۲۶و۲۷).

آزمون تمرین دویدن با سرعت حداکثر برای تعیین شدت تمرین MERT (Maximal Exercise Running Test): برای تعیین سرعت حداکثر از پروتکل رودریگرز و همکاران استفاده شد. برای اندازه‌گیری حداکثر اکسیژن مصرفی(VO2max) به دلیل عدم دسترسی به ابزار مستقیم (مانند دستگاه آنالیز گازهای تنفسی) و با توجه به پژوهش‌های انجام شده، پروتکل غیرمستقیم با دقت زیاد مورد استفاده قرار گرفت. به این ترتیب که هر دو هفته یکبار موش‌ها در یک وهله

جدول ۱- ترکیب امولسیون پر چرب جهت گاواژ به موش‌های صحرایی

ماده	غذای رایج	غذای پرچرب ۴۵٪	غذای پرچرب ۶۰٪
کربوهیدرات (٪)	۵۰/۰۳	۴۱	۲۶
پروتئین (٪)	۲۳	۲۴	۲۴
چربی (٪)	۵/۱	۲۴	۳۵
چربی (Kcal%)	–	۴۵	۶۰
کالری (Kcal/g)	۳/۱	۴/۸	۵/۲

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-21]

تمرینی پس از ۵ دقیقه گرم کردن با سرعت ۱۰ متر در دقیقه سپس با سرعت ۱۵ متر در دقیقه به مدت ۲ دقیقه شروع به دویدن کردند و هر ۳ دقیقه ۳ متر در دقیقه به سرعت افزوده شد تا این‌که هر کدام از موش‌ها که نتوانستند ادامه دهند و روی شوکر باقی ماندند و به واماندگی ر سیدند، آن سرعت به‌عنوان سرعت حداکثر آنان در نظر گرفته می‌شد و سرعت حداکثر برای شدت تمرین بین ۸۰ تا ۹۵ در صد MERT در نظر گرفته شد که خلاصه پروتکل در جدول ۲ آمده است. با توجه به پژوهش‌های صورت گرفته، ارتباط بالایی بین سرعت نوارگردان و VO_2max موش‌ها وجود دارد (r=0.94- p<0.05 0.98). از این‌رو می‌توان با توجه به سرعت دویدن، میزان VO_2max موش‌ها را برآورد کرد (۲۸).

پروتکل تمرین تناوبی شدید: برنامه هشت هفته تمرین هوازی، پنج جلسه در هفته با افزایش تدریجی تناوب شدید از سرعت ۲۲ الی ۳۸ متر بر دقیقه (۸۰ تا ۹۰ درصد VO_2max) و تناوب استراحت با سرعت ۱۶ تا ۲۲ متر در دقیقه (۵۰ تا ۵۶ درصدVO_2max) زمان ۱۵ الی ۳۴ دقیقه به صورت دویدن روی تردمیل انجام شد، به‌طوری که زمان دویدن از ۱۶ دقیقه در هفته اول، به ۳۴ دقیقه در هفته هشتم افزایش یافت. موش ها یک هفته قبل از شروع پروتکل به‌منظور آ شنایی با تردمیل سه روز در هفته با سرعت ۵ متر در دقیقه با شیب صفر درصد با زمان ۱۰ و ۱۲ و ۱۵ دقیقه روی تردمیل راه رفتند. گروه کنترل نیز در طول اجرای پروتکل به همین ترتیب روی تردمیل راه رفتند (۲۹ و ۳۰) (جدول ۲).

نمونه‌گیری: با خاتمه دوره تمرینی و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین گروه های تجربی تمرینی و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی موش‌ها توسط ماده بی هوشی اتر بی‌هوش و قر بانی شدند. نمو نه های خون از طریق خون‌گیری از قلب جمع‌آوری شد و در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد. گلوکز با ا ستفاده از د ستگاه اتو آنالیزر و انسولین توسط کیت مخصوص شرکت پارس آزمون اندازه‌گیری شدند. شاخص مقاومت به انسولین(HOMA-IR) با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد (۱۲).

۴۰۵/ (گلوکز (میلی گرم بر دسی لیتر) * انسولین (میکرو وا حد بر میلی لیتر) = م قاو مت به انسولین (HOMA-IR)

روش بیان ژن RBP4 و AMPK بافت عضله نعلی: بافت عضله نعلی به منظور اندازه‌گیری بیان ژن جدا و بلافاصله توسط ازت مایع به فریزر منفی ۸۰ درجه سانتی گراد منتقل شد. مقداری از بافت عضله نعلی برای انجام مراحل ریل تایم درون RNA later قرار داده شد و سپس در فریزر منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. در مرحله بعد RNA با استفاده از کیت (RiboEx Total RNA isolation solution) GeneAll استخراج شد و در نهایت بررسی کمی و کیفی آن با استفاده از دستگاه نانودارپ و ژل آگارز یک درصد انجام شد. پس از اطمینان از خلوص وکیفیت RNA استخراج شده، cDNA با استفاده از کیت FIRE (Script RT cDNA Synthesis)Solis BioDyne

جدول ۲- پروتکل تمرین تناوبی شدید

هفته	شدت‌گرم کردن ۵ دقیقه	تعداد تناوب شدید	زمان تناوب شدید	سرعت تناوب شدید	زمان-تناوب استراحت	شدت تناوب استراحت	شدت سرد کردن ۵ دقیقه	زمان‌کل (دقیقه)
اول و دوم	۱۰متردردقیقه	۲ تناوب	۲ دقیقه	۸۰ ٪ سرعت بیشینه (۳۰ متر در دقیقه)	۱ دقیقه	۵۰ ٪ (۱۶ متر در دقیقه)	۱۰ متر در دقیقه	۱۶
سوم‌و چهارم	۱۰	۴ تناوب	۲ دقیقه	۸۵٪ (۳۲ متر در دقیقه)	۱ دقیقه	۵۲ ٪ (۱۸ متر در دقیقه)	۱۰	۲۲
پنجم‌و ششم	۱۰	۶ تناوب	۲ دقیقه	۹۰ ٪ (۳۴ متر در دقیقه)	۱ دقیقه	۵۴ ٪ (۲۰ متر در دقیقه)	۱۰	۲۸
هفتم-وهشتم	۱۰	۸ تناوب	۲ دقیقه	۹۵٪ (۳۶ متر در دقیقه)	۱ دقیقه	۵۶ ٪ (۲۲ متر در دقیقه)	۱۰	۳۴

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-21]

جدول ۳- پرایمرهای مورد استفاده در این پژوهش

Oligo Name Genes	Primer Sequence (5′ → 3′)	Product size
RBP4	For: CTAGAGAGGCAGTACAGATGGAT	
	Rev AGATGAAGACTGGATGAGAGCTAA	132 bp
AMPK	For: CCAGAGCAAACCATACGACA	132 bp
	Rev: TTCACGTAATTGCCAGTCACT	
GapDh	For: GCCTGGAGAAACCTGCCA	bp 137
	Rev: GGAAGAATGGGAGTTGCTGT	

ساخته شد و به فریزر منفی ۲۰ انتقال داده شد. سپس برای بررسی بیان ژنRBP4 و AMPK بافت عضله نعلی ، پرایمرهای مورد استفاده در این پژوهش توسط نرم افزار Primer3 طراحی شد و توسط شرکت بیوتکنولوژی پیشگام سنتز گردید. توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۳ آورده شده است.

در این مطالعه ابتدا مطابق برنامه دمایی ذکر شده، واکنش PCR Housekeeping جهت تایید کیفیت ساخت cDNA انجام شد (جدول ۳) پس از تعیین کیفیت cDNA سنتز شده، با استفاده از پرایمر های اختصاصی ژن آنتی بادی واکنش PCR انجام شد.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها: داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS22 تجزیه و تحلیل شدند. برای توصیف داده‌ها از آمار توصیفی (میانگین و انحراف استاندارد) استفاده شد. از آزمون شاپیرو ویلک جهت تعیین طبیعی بودن توزیع داده ها و آزمون لوین برای تجانس واریانس‌ها و از آمار استنباطی تحلیل واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی بنفرونی و LSD جهت مقایسه تفاوت بین گروه‌ها و از آزمون تحلیل واریانس دو عاملی وشاخص تعیین اندازه اثر جهت مقایسه میزان تاثیرهریک از متغییر های مستقل استفاده گردید. آنالیز آماری بیان ژنRBP4 و AMPK بافت عضله نعلی با استفاده از نرم افزار SPSS22 انجام شد.در اینجا گروه شاهد به عنوان رفرنس سایر گروه‌ها می‌باشد و برحسب این گروه P-Value سایر گروه‌ها به دست آورده شد سطح معنی داری p≤۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین وزن موش‌های مورد مطالعه در جدول ۴ ارائه شده است.

در جدول ۴ نیز میانگین وزن موش ها (گرم) قبل و پس از رژیم پر چرب را نشان می‌دهد. این جدول نشان می‌دهد وزن بعد ازاعمال رژیم پرچرب افزایش قابل مشاهده داشته است. اطلاعات توصیفی گلوکز و انسولین و شاخص مقاومت انسولین موش ها که پس از خون‌گیری از دم اندازه‌گیری شده نیز در جدول۴ مشاهده می‌شودکه حاکی از دیابتی شدن موش‌ها می‌باشد.

جدول ۵ وزن پس از رژیم پرچرب، وزن پس از هشت هفته، گلوکز، انسولین، HOMA.IR و RBP4 و AMPK را درگروه کنترل، تمرین تناوبی شدید، ژل رویال و گروه ترکیبی تمرین و ژل رویال نشان می‌دهد.

شکل۱ بیان ژن RBP و شکل ۲ بیان ژن AMPK را در گروه های مختلف را نشان می دهد.

میانگین وزن (گرم) در گروه‌های تجربی تمرین (۳۷۳/۱۲)، ژل رویال (۳۴۴/۵۷) و تمرین - ژل رویال (۳۳۴/۲۵) نسبت به کنترل (۳۱۷) افزایش غیر معنی‌داری داشت. میانگین غلظت گلوکز (میلی گرم بر دسی لیتر) در گروه تمرین (۱۳۸/۲۵) نسبت به کنترل

جدول ۴- اطلاعات توصیفی اولیه وزن و گلوکز و مقاومت به انسولین موش‌های صحرایی پس از رژیم پر چرب HFD و القای دیابت با STZ برای تشخیص دیابت نوع دوم

وزن شروع پروتکل (گرم)	وزن پس از چاقی (گرم)	گلوکز(میلی گرم بر دسی لیتر)	انسولین (میکرو واحد بر میلی لیتر)	HOMA.IR
۱۹۳/۳۴ ± ۱۹/۴۶	۴۰۹/۰۳ ± ۵۱/۶۹	۳۶۳ ± ۱۲۴/۵	۳/۹۲ ± ۰/۴۹	۳/۵۶ ± ۱/۴۳

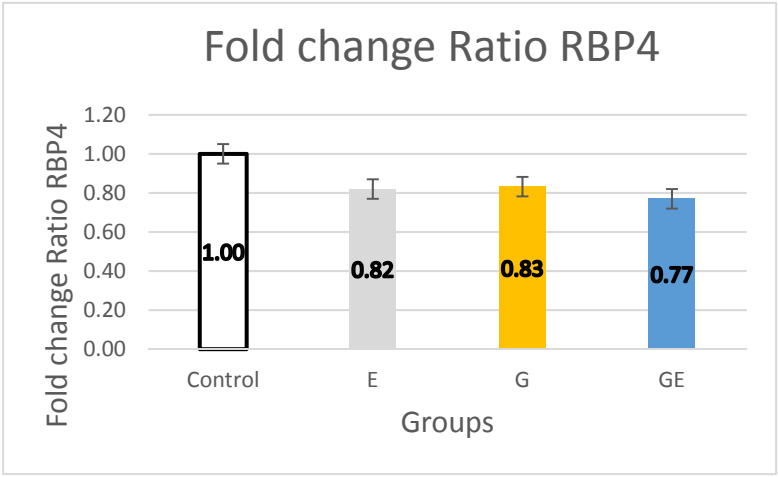
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-21]

(۳۳۳/۸۳) کاهش معنی دار داشت (C&E. P=۰/۰۰۵) و در گروه تمرین- ژل رویال (۱۳۴) نسبت به گروه ژل رویال (۱۳۱/۵۷) تفاوت معنی داری ندا شت (P=۰/۹۹۲ G&EG.) و درگروه تمرین ژل نسبت به کنترل کاهش معنی داری (C&EG. P=۰/۰۰۱) داشت. میانگین غلظت انسولین (میکرو یکای بین‌المللی/ میلی لیتر) در گروه تمرین(۶/۲۲) نسبت به کنترل (۳/۸۹) افزایش معنی دار داشت (C&E. P=۰/۰۰۵) و در گروه تمرین-

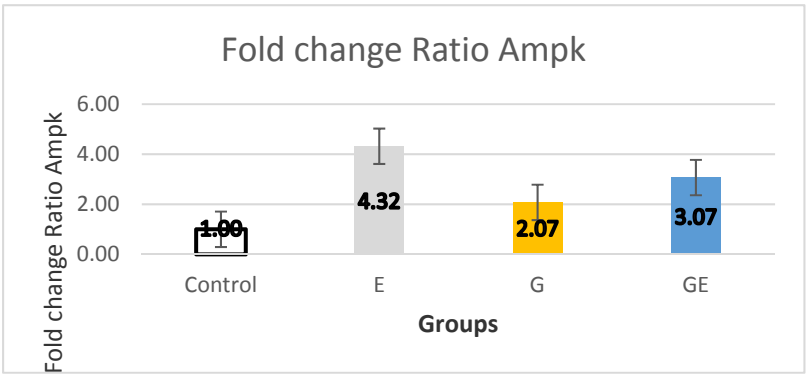
جدول ۵- تو صیف وزن و گلوکز، از سولین و شاخص مقاومت به از سولین و بیان ژن‌های RBP4 و AMPK بافت ء ضله نعلی موش‌های صحرایی در گروه‌های مختلف

متغییر/ گروه	کنترل(۶ سر)	تمرین تناوبی(۸ سر)	ژل رویال(۷ سر)	تمرین و ژل رویال (۸ سر)
وزن پس از رژیم پر چرب (گرم)	۳۸۶/۶۶ ± ۴۸/۴۲	۴۰۷/۳۷ ± ۶۴/۶۴	۴۱۷/۴۲ ± ۳۳/۶۹	۴۲۰/۴۲۰ ± ۵۶/۰۵
وزن پس از هشت هفته (گرم)	۳۱۷ ± ۷۱/۳	۳۷۳/۱۲ ± ۵۴/۲۸	۳۴۴/۵۷ ± ۳۵/۱۷	۳۳۴/۲۵ ± ۳۲/۲۷
گلوکز(میلی گرم بر دسی لیتر)	۳۳۳/۸۳ ± ۳۹/۳۹	۱۳۸/۲۵ ± ۴۰/۰۴	۱۳۱/۵۷ ± ۱۵/۷۴	۱۳۴/۰۰ ± ۱۴/۸۷
انسولین (میکرو واحد بر میلی لیتر)	۰/۵۳ ± ۳/۸۹	۱/۳۵ ± ۶/۲۲	۲/۸۷ ± ۷/۳۶	۰/۸۹ ± ۵/۱۲
HOMA.IR	۰/۳۳ ± ۳/۱۸	۰/۳۵ ± ۲/۰۴	۰/۶۸ ± ۲/۳۱	۰/۳۶ ± ۱/۶۹
RBP4.gen.Fold.cheng	۱	۰,۸۲ ± ۰,۳۷	۰,۸۳ ± ۰,۶۴	۰,۷۷ ±۰,۵۰
AMPK.gen.Fold.cheng	۱	۴,۳۲ ± ۳,۰۶	۲,۰۷ ± ۱,۷۰	۳,۰۷ ±۱,۵۸

شکل ۱- بیان ژن RBP و شکل ۲ بیان ژن AMPK را در گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد.



شکل ۱- بیان ژن RBP را در گروه‌های مختلف



شکل ۲- بیان ژن AMPK را در گروه‌های مختلف

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-21]

جدول ۶- نتایج تحلیل واریانس دو عاملی و تعقیبی و نیز اندازه اثرگروه‌ها

متغییر/شاخص آماری	گروه	گروه	F	Sig.	اندازه اثر	معنی داری
وزن(گرم)	کنترل	تمرین	۰/۹۴۳	۰/۳۴۱	۰/۰۳۶	P= ۰/۶۲۷
		ژل رویال	۰/۳۳۴	۰/۵۶۹	۰/۰۱۳	
		تمرین*ژل رویال	۴/۲۹	۰/۰۴۹	۰/۱۴۷	
گلوکز(میلی گرم بر دسی لیتر)	کنترل	تمرین	۷۵/۷۰	۰/۰۰۰۱	۰/۷۵۲	C&E. P= ۰/۰۰۰۱
		ژل رویال	۸۶/۵۳	۰/۰۰۰۱	۰/۷۷۶	E &EG. P= ۰/۹۹۲
		تمرین*ژل رویال	۷۹/۵۵	۰/۰۰۰۱	۰/۷۶۱	C&EG. P= ۰/۰۰۰۱
انسولین (میکرو واحد بر میلی لیتر)	کنترل	تمرین	۰/۰۰۵	۰/۹۴۶	۰/۰۰	C&G. P= ۰/۰۰۱
		ژل رویال	۳/۶۲	۰/۰۶۹	۰/۱۲۷	
		تمرین*ژل رویال	۱۳/۴۵	۰/۰۰۱	۰/۳۵۰	
شاخص مقاومت به انسولین	کنترل	تمرین	۲۶/۲۳	۰/۰۱۲	۰/۰۰۰۱	C&E. P= ۰/۰۰۱
		ژل رویال	۱۲/۷۸	۰/۱۶۷	۰/۰۰۱	C&G. P= ۰/۰۰۱
		تمرین*ژل رویال	۲/۲۶	۰/۳۹۴	۰/۱۴۵	E&EG P= ۰/۰۰۱
بیان ژن RBP4 (Fold Cheng)	کنترل	تمرین	۰,۴۳۹	۰,۵۱۵	۰,۰۲۱	C&E. P=۰,۴۶
		ژل رویال	۰,۳۹۷	۰,۵۳۶	۰,۰۱۹	G&EG. P=۰,۸۲
		تمرین*ژل رویال	۰,۰۹۹	۰,۷۵۷	۰,۰۰۵	G&E. P= ۰,۹۸
بیان ژن AMPK (Fold Cheng) کنترل		تمرین	۶,۱۵	۰,۰۲	۰,۲۳	C&E. P=۰,۰۰۸
		ژل رویال	۰,۰۱	۰,۹۲	۰,۰۰۱	
		تمرین*ژل رویال	۱,۷۹	۰,۱۹	۰,۰۸	

تمرین و ژل رویال=EG، ژل رویال=G، تمرین=E، کنترل=C

ژل رویال (۵/۱۲) نسبت به گروه ژل رویال (۷/۳۶) تفاوت معنی داری نداشت (G&EG. P=۰/۹۹۲) اما گروه ژل رویال نسبت به کنترل افزایش معنی داری داشت. و درگروه تمرین ژل رویال نسبت به کنترل افزایش غیرمعنی دار داشت. میانگین شاخص مقاومت به انسولین(HOMA) در گروه تمرین (۲/۰۴) نسبت به گروه کنترل (۳/۱۸) و ژل رویال (۲/۳۱) کاهش معنی دار داشت (E&G. P=۰/۰۴۴). نتایج نشان داد انجام تمرین تناوبی و مصرف ژل رویال هر کدام به تنهایی و باهم بر نسبت بیان ژن RBP4 گروه های مورد مطالعه معنا دار نیست. نتیجه گرفته می شود که نسبت بیان ژن RBP4 در گروه های تجربی نسبت به کنترل کاهش داشته است. هرچند تحلیل واریانس دوعاملی نشان داده می شود که کاهش معنی دار نبوده است و اندازه اثر ها هم قابل توجه نیست ولی مشاهده نمودار ۱ و جدول ۶ و از مقایسه تفاضل میانگین ها نشان می دهد، اثر ترکیب تمرین تناوبی- ژل رویال و تمرین و مصرف ژل بر کاهش نسبت بیان ژن RBP4 به ترتیب بیشتر بود. همچنین نتایج نشان داد بیان ژن AMPK در گروه های تجربی نسبت به کنترل افزایش داشت که در گروه تمرین تناوبی شدید نسبت به کنترل افزایش معنی دار مشاهده شد (P=۰/۰۰۸).

بحث

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که تمرین تناوبی شدید تناوبی و ژل رویال منجر به کاهش معنی دارگلوکز و افزایش انسولین و کاهش معنی دار مقاومت به انسولین موش های دیابتی نوع دوم تغذیه شده با رژیم

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-21]

پر چرب گردید و بیان ژنRBP4 بافت عضله نعلی را درگروه تمرین تناوبی نسبت به کنترل در بافت عضله نعلی کاهش اما معنی دار نبود و بیان ژن AMPK در گروه های تجربی افزایش یا فت که در گروه تمرین تناوبی افزایش معنی دار مشاهده شد.

مکانیسم های متنوعی در رابطه با تاثیرها ی RBP4 در القای مقاومت به انسولین و دیابت نوع دوم ذکر شده است. نشان داده شده که RBP4 سرمی در القای مقاومت به انسولین به وسیله تحریک بیان آنزیم های گلوکونئوژنیک در کبد و اختلال سیگنالینگ انسولین در عضله سهیم میبا شد. در بافت عضلانی یک همبستگی منفی بین RBP4 و دسترسی به گلوکز و سطوح GLUT4 در افراد با سابقه دیابت وجود دارد. به بیان دیگر افزایش غلظت RBP4، فعالیت فسفواینوزیتید 3 کیناز (PI3- kinase) را کاهش می دهد و متعاقب آن سوبسترای گیرنده انسولینی ۱ (IRS-1) را فسفوریله و بر روی نقل و انتقال GLUT4 نیز تاثیر میگذارد که از این طریق بر مسیر سیگنالینگ انسولین تاثیر گذاشته و مصرف گلوکز وابسته به انسولین را در بافت عضله کاهش می دهد. محققین پیشنهاد داده اند که کاهش و مهار RBP4 در کاهش آسیب های ناشی از دیابت میتواند تاثیر داشته باشد. به عنوان مثال، اخیرا در پژوهشی تاثیرات مفید فنرتینید (یک مهار کننده RBP4) در درمان موش ها، با رژیم غذایی پرچرب مورد تایید قرار گرفته است، به طوری که نتایج تحقیق فوق نشان داده که فنرتینید از ایجاد عدم تحمل گلوکز و مقاومت به انسولین در کبد و عضله پیشگیری میکند و تولید گلوکز در کبد و متابولیسم گلوکز در عضله را بهبود می‌بخشد (۳۱ و ۳۲).

از جمله راه‌های پیشگیری و درمان دیابت، افزایش تحرک و انجام فعالیت ورزشی می باشد. مطالعات زیادی نشان داده اند که سطوح RBP4 با تمرین ورز شی افت می کند. فیلیپس و کوبولد در مقاله مروری خود بیان کردند که تمرین های ورزشی با شدت بالاتر، تاثیرات مثبت و زیادتری بر سطوح RBP4 پلاسمایی دارد بیان شده که ۱۲ هفته تمرین هوازی و مقاومتی در افراد با دیابت نوع ۲، سبب تغییرات معنی داری در غلظت سرمی RBP4 می شود که این تغییرات به طور معنی داری در گروه تمرین مقاومتی بیشتر از گروه تمرین هوازی بود و تغییرات RBP4 در تمرین های HIIT نیز مشابه تمرین های مقاومتی می‌باشد (۳۳ و ۳۴).

بیان شده که AMPK حساسیت انسولینی بعد از فعالیت ورز شی را بهبود می بخ شد. ریم کو و همکاران، در تحقیق خود نشان دادند که ۸ هفته فعالیت ورز شی هوازی سبب افزایش مسیر سیگنالینگ AMPK در بافت عضلانی موش های دیابتی شد که در بهبود حساسیت انسولینی نیز موثر بود بنابراین یکی از راه‌ها و هدف‌های درمانی بیماری دیابت افزایش AMPK برای افزایش مصرف گلوکز جریان خون می باشد، که تحت تاثیر تمرین های ورز شی به ویژه HIIT قرار می گیرد و می تواند به مقابله با تاثیرات منفی RBP4 برخیزد . در پژوهش آقایی و همکاران نیز القای دیابت سبب افزایش معنی داری در میزان بیان RBP4 شد و پس از ۸ هفته انجام تمرین HIIT میزان بیان آن نسبت به کنترل کاهش معنی داری نشان داد و بیان ژن AMPK در گروه تمرین HIIT افزایش معنی داری داشت (۳۵ و ۳۶).

مطالعات نشان داده است که روش های مختلف تمرینی، تاثیر مثبتی برح سا سیت به ان سولین، کنترل گلیسمی و سایر عوامل خطر مرتبط با دیابت نوع ۲ دارد. به خوبی نشان داده شده است که تمرین ورزشی، حتی تمرین حاد، می تواند ح سا سیت به ان سولین در ع ضله موش‌های چاق را بهبود بخ شد. ورزش هوازی باید یکی از ویژگی‌های کلیدی برنامه‌های تمرینی در دیابت نوع ۲ باشد. با اینکه اثربخشی و مقرون به صرفه بودن ورزش برای پیشگیری دیابت نوع ۲ به خوبی شناخته شده است.در رابطه به مکانیزم های سلولی مولکولی برای افزایش برداشت گلوکز توسط انسولین با تمرین ورزشی می توان گفت ممکن است این کار تا حدودی به افزایش بیان و فعالیت پروتئین های کلیدی شناخته شده برای تنظیم متابولیسم گلوکز در ع ضلات و کبد مرتبط باشد (۴۰-۳۷).

بنابراین نتایج پژوهش حاضر نیز که کاهش غیر معنی دار در بیان ژن RBP4 را در بافت عضله نعلی در گروه

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-21]

تجربی به ویژه کاهش بیشتر را در گروه تعاملی تمرین تناوبی شدید- ژل رویال نشان می دهد و همچنین کاهش بیان بیشتر این ژن در گروه تعاملی تمرین تناوبی – ژل رویال از این مباحث حمایت می کند و می تواند اثر گذاری انجام تمرین تناوبی و ژل را بر هم در کاهش بیان ژن RBP4 بافت عضله نعلی بر طبق مسیر های تنظیمی اشاره شده نشان دهد ولی در گروه ژل رویال تنها، کاهش معنی داری در بیان این ژن مشاهده نشد که می توان استنباط کرد در هنگام استفاده از ژل رویال جهت استفاده از خواص دارویی و آنتی اکسیدانی و ضد التهابی آن انجام تمرینات تناوبی می تواند اثر بخشی آن را از طریق کاهش بیشتر بیان ژن RBP4 بهبود بخشد. همچنین در گروه های تجربی بیان ژن AMPK افزایش یافت که اثر تاثیر تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن AMPK معنی دار بودکه می تواند از طریق فعال سازی GLUT4 و افزایش مصرف گلوکز به طور موثر دیابت را بهبود بخشد برای درمان آن مورد استفاده قرار گیرد (۴۱و۴۲).

ژل رویال نیز حاوی مقادیر فراوانی ترکیبات فنلی از خانواده فلاونوئیدها است که از مهم ترین آن ها می توان کوئرستین، کامفرول، آپیژنین و لوتئولین را نام برد (۴۳). فلاونوئیدها از چند جهت بر دیابت تاثیر می گذارند، این ترکیبات موجب تنظیم متابولیسم کربوهیدرات و لیپید و کاهش هیپرگلیسمی، دیس لیپیدمی و مقاومت به انسولین می‌شوند و از استرس اکسیداتیو و پاسخ های التهابی ممانعت می‌کنند. فلاونوئیدها (به‌خصوص کوئرستین) از کاهش وزن در دیابت نیز جلوگیری می‌کنند (۴۴و۴۵). بنابراین ممکن است ژل رویال با محتوای فلاونوئیدی خود از کاهش وزن موش‌های دیابتی در مطالعه حاضر جلوگیری کرده باشد و حتی افزایش غیر معنی دار وزن هم در گروه تمرین و ژل رویال داشتیم و در گروه تمرین هم احتمالا به‌دلیل افزایش اشتها در نتیجه افزایش فعالیت هورمون‌ها و نروپپتایدهای اشتها در نتیجه انجام فعالیت های ورزشی میزان و رفتار دریافت غذا توسط موش‌ها افزایش یافته و احتمالا گروه تمرین ژل رویال نیز بیشتر غذا مصرف می‌کردند که لازم است در پژوهش‌های آتی و تکمیلی هورمون ها و نروپپتاید های مرتبط با چاقی و اشتها اندازه گیری و ارتباط سنجی شود و نیز میزان غذای مصرفی هر یک از موش‌ها به طریقی اندازه گیری شود که جزو محدودیت‌های این پژوهش بود. آپی ژنین و کوئرستین استرس اکسیداتیو ناشی از استرپتوزوتوسین را در سلول‌های بتا، کبد و کلیه مهار می کنند و رادیکال‌های آزاد را کاهش می‌دهند (۴۶و۴۷). آپیژنین و کامفرول اثر هیپوگلیسمیک در موش های صحرایی دیابتی دارند و می توانند گلوکز ناشتا را کاهش دهند که در این پژوهش هم این نتیجه مشاهده شد (۴۸). ژل رویال با خاصیت قوی آنتی‌اکسیدانی، در برابر گونه‌های فعال اکسیژن نظیر رادیکال هیدروکسیل و آنیون سوپراکسید مبارزه می‌کند (۴۹) و به میزان قابل توجهی موجب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش آنتی اکسیدان‌ها در بافت پانکراس بیماران دیابتی تیپ ۲ می‌شود که با توجه به مطالب ذکر شده، بخشی از این اثرات احتمالا به‌علت وجود فلاونوئیدها در ژل رویال ایجاد شده است. اثر هیپوگلیسمیک ژل رویال را به ویتامین‌های موجود در آن نیز می‌توان نسبت داد (۵۰ و ۵۱). مطالعات نشان داده است که ویتامین های B، C، E،D ، بیوتین و نیاسین به فراوانی در ژل رویال یافت می‌شود. ویتامین C سطح گلوکز سرم را در دیابت نوع دو کاهش می‌دهد (۵۲) و در بسیاری از واکنش های شیمیایی به صورت رقابتی جانشین گلوکز می‌شود و از گلیکوزیلاسیون پروتئین ها به‌خصوص هموگلوبین و لیپوپروتئین ها ممانعت می‌کند. ویتامین های B1، B6،B12، D وE، بیوتین و نیاسین نیز عملکرد سلول‌های بتا را تقویت می‌کنند و با تحریک تولید گلیکوژن و مهار گلوکونئوژنز، سطح گلوکز را در بیماران مبتلا به دیابت کاهش می‌دهد. (۵۳). بنابراین بخشی از نقش مصرف ژل رویال بر کاهش گلوکز را می توان به ترکیبات ویتامینی موجود در آن نسبت داد.

نتیجه‌گیری

به‌طورکلی با توجه به نتایج تحقیق می‌توان نتیجه گرفت که تمرینات تناوبی و همینطور در تعامل با ژل

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-21]

رویال می تواند باعث کاهش بیان ژن RBP4 و افزایش بیان ژن AMPK گردد و در بهبود سطوح گلوکز به واسطه تاثیر مولفه های ژنتیکی موثر در مصرف گلوکز عضلانی در بیماران دیابتی نوع ۲ موثر می‌باشد و ژل رویال هم بدلیل ترکیبات متنوع ویتامینی و پروتئینی و ترکیبات فنلی و جایگزین خوب برای نقش گلوکز و نیز نقش های متعدد آنتی اکسیدانی و ضد التهابی و ... موجب تنظیم متابولیسم کربوهیدرات ها به ویژه گلوکز و نیز تنظیم متابولیسم لیپید و کاهش هیپرگلیسمی و دیس لیپیدمی و کاهش مقاومت به انسولین می شوند و از استرس اکسیداتیو و پاسخ های التهابی افراد دیابتی نوع دو که دیابت مرتبط با ورزش و معمولا همراه با اضافه وزن و چاقی نیز می باشد ممانعت می‌کنند، اما مصرف ژل رویال به تنهایی نمی تواند در این زمینه‌ها و تغییرات ژن RBP4 موثر باشد و استفاده از برنامه‌های تمرینی ورزشی هوازی از نوع تمرینات تناوبی می‌تواند اثر بخشی آن را بهبود بخشد. با این وجود انجام مطالعات بیشتر و تکمیلی در این زمینه ضروری می باشد. از طرفی برای مطالعه بیشتر دلایل این تغییرات و بررسی مسیر سیگنالینگ بالادستی این ژن‌ها پیشنهاد می گردد عواملی مانند PGC1-a و GLUT4 نیز در این مسیر مورد بررسی قرار گیرند و علاوه بر بافت عضله، بافت آدیپوز و کبد نیز که یکی از فعال‌ترین بافت‌ها حین فعالیت ورزشی است مورد بررسی قرار گیرد.

تقدیر و تشکر

این مقاله مستخرج از رساله دکتری فاطمه صائبی بود و با کد اخلاق IR.SSRC.REC.1399.128 در کمیته اخلاق پزشکی پژوهشگاه تربیت بدنی وزارت علوم تایید شد. از تمام همکاران پژوهشی و پرسنل آزمایشگاهی تقدیر و تشکر می شود.

References

1. Gerich JE. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. Endocr Rev. 1998 Aug; 19(4):491-503. doi:10.1210/edrv.19.4.0338. PMID: 9715377.

2. Mehrabani j, Damirchi A., Rahmaninia F. Effect of Two Aerobic Exercise Intensities on Lipocalin-2,Interleukin-1ß Levels, and Insulin Resistance Index in Sedentary Obese Men, Sport Physioloy, 2014; 21:p.95-108.

3. jabbari E, gholami M, nikbakht H, shakeri N, ghazaliyan F. Effect of aerobic training and L-carnitine supplementation on some apoptotic factors in diabetic rat liver. RJMS. 2019; 26 (7) :131-140 URL: http://rjms.iums.ac.ir/article-1-5798-fa.html.

4. Sun Y, Hong J, Chen M, Ke Y, Zhao S, Liu W, et al. Ablation of Lgr4 enhances energy adaptation in skeletal muscle via activation of Ampk/Sirt1/Pgc1α pathway. Biochemical and Biophysical Research Communications 2015; 464(2): 396-400.

5. Lin CH, Wu JB, Jian JY, Shih CC. Epicatechin-3-O-β-D-allopyranoside from Davallia formosana prevents diabetes and dyslipidemia in streptozotocin-induced diabetic mice. PloS One 2017; 12(3):e0173984.

6. Kjøbsted R, Munk-Hansen N, Birk JB, Foretz M, Viollet B, Björnholm M, et al. Enhanced muscle insulin sensitivity after contraction/exercise is mediated by AMPK. Diabetes 2016: db160530.

7. Hasan ghomi M,Arshadi S,Banaeifar A,Kazemzade Y.The Effect of Eight Weeks Aerobic and Resistance Training on AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) Gene Expression in Soleus Muscle and Insulin Resistance of STZ-Induced Diabetic Rat .Journal of Medical council of iran.2019;37(2):81-87 .URL: http://jmciri.ir/article-1-2905-fa.html

8. Godin, G., Desharnais, R., Valois, P., Lepage, L., Jobin, J., Bradet, R., (1994). Differences in perceived barriers to exercise between high and low intenders: observations among different populations. American Journal Health Promotion, (8)4, 279-285. https://doi.org/10.4278/0890-1171-8.4.279

9. Khajehlandi Ali, Abed Natanzi Hossein, Nikbakht Hojatallah. The Effect of Swimming Training and Aloe Vera Extract on Lipid Profile of Male Diabetic Rats. Journal of Isfahan Medical School. Vol. 34, No. 411, 3rd Week, February 2017. http://jims.mui.ac.ir/index.php/jims/article/view/7102 [Persian].

10. Shapiro K, Gong WC. Natural products used for diabetes. J Am Pharmacol Assoc 2002; 42: 217-26. https://doi.org/10.1331/108658002763508515.

11. Khajehlandi Ali, Abed Natanzi Hossein, Nikbakht Hojatallah. The Effect of Swimming Training and Aloe Vera Extract on Lipid Profile of Male Diabetic Rats. J Isfahan Med School. 2017; 34 (411). [Persian].

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-21]

12. Yeylaghi Ashrafi M R, Abednatanzi H, Ghazalian F. The effect of eight weeks of high intensity interval training and n-chromosomal royal jelly on G6Pase gene expression in hepatocytes, glucose levels and insulin resistance in type 2 diabetic rats. RJMS. 2020; 27 (8). URL: http://rjms.iums.ac.ir/article-1-6387-en.html [Persian].

13. Khazaei M, Ansarian A, Ghanbari E. New findings on biological actions and clinical applications of royal jelly: a review. J Diet Suppl. 2018; 15(5):757-75.

14. Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernández-López J, Pérez-Álvarez JA. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. J Food Sci. 2008; 73(9):117-24.

15. Izuta H, Chikaraishi Y, Shimazawa M, Mishima S, Hara H. 10-Hydroxy-2-decenoic acid, a major fatty acid from royal jelly, inhibits VEGF-induced angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells. Evid-Based Complement Altern Med. 2009; 6(4):489-94.

16. Nakajima Y, Tsuruma K, Shimazawa M, Mishima S, Hara H. Comparison of bee products based on assays of antioxidant capacities. BMC Complement Altern Med.2009; 26:9(4).

17. Nagai T, Inoue R. Preparation and the functional properties of water extract and alkaline extract of royal jelly. Food Chem. 2004; 84(2):181-6.

18. Ramadan MF, Al-Ghamdi A. Bioactive compounds and health-promoting properties of royal jelly: a review. J Funct Foods.2012; 4:39–52.

19. Shidfar F, Jazayeri Sh, Musavi SN, Malek M, and et.al. Does Supplementation with Royal Jelly Improve Oxidative Stress and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients? Iran J Public Health. 2015; 44(6):797-803.

20. Nomura M, Maruo N, Zamami Y, Takatori S, Kawasaki H. Effect of long-term treatment with royal jelly on insulin resistance in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats. Yakugaku zasshi: J Pharm Soc Jpn. 2007; 127(11):1877-82.

21. Aveseh M, Nikooie R, Atabi F, Mirzaie zadeh Z, Omidfar K, Larijani B. THE EFFECT OF SEVEN WEEKS ENDURANCE TRAINING ON RBP4 GENE EXPRESSION IN SKELETAL MUSCLE IN TYPE 2 DIABETIC RATS. ijdld. 2014; 13 (2) :102-110
URL: http://ijdld.tums.ac.ir/article-1-5106-fa.html

22. Zou Y, Li J, Lu C, Wang J, Ge J, Huang Y, et al. High-fat emulsion-induced rat model of nonalcoholic steatohepatitis. Life Sci, 2006 Aug 8; 79(11): 1100–1107. DOI: 10.1016/j.lfs.2006.03.021

23. Gheibi. Sevda, Bakhtiari Zadeh. F, Ghasemi. A. A review of the high-fat diet model - Streptozotocin for type 2 diabetes in rats. Journal of Endocrinology and Metabolism of Iran, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Volume 18. No. 2. Pages 135 to 148. July 2016. [Persian]. URL: http://ijem.sbmu.ac.ir/article-1-2039-en.html

24. Aghanouri Z, Noureddini M, Salami M. Effect of Citrullus Colocynthis on diabetic rat's plasma glucose. Feyz. 2009; 12 (4):1-6. [Persian].URL: http://feyz.kaums.ac.ir/article-1-678-fa.html.

25. Moeini Fard.M, Hedayati.M. Aluxan and Streptozotocin, Diabetes Research Tool. Journal of Applied Sports Physiology, Tenth Year, Issue 20 (2014). 10(20): 13-22. Doi: 10.22080/jaep.2015.915 [Persian].

26. Asgari M, Asle-Rousta M, Sofiabadi M, Effect of Royal Jelly on Blood Glucose and Lipids in Streptozotocin Induced Type 1 Diabetic Rats. Arak Med Uni J. 2017; 20(122): 48-56.

27. Baburao Waykar B. and Alqadhi YA, Administration of Honey and Royal Jelly Ameliorate Cisplatin Induced Changes in Liver and Kidney Function in rats. Biomed Pharmacol J. 2018; 11(4):2191-2199.

28. Rodrigues, Bruno, Diego M Figueroa, and ET. All. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in Streptozotocin -diabetic rats. Cardiovascular Diabetology 2007, 6:38 doi: 10.1186/1475-2840-6-38.

29. Akbarzadeh A, Fattahi bafghi A. The effect of high intencity interval training combined with curcumin supplementation on Plasma glucose concentration and insulin resistance in diabetic rats. JSSU. 2018; 25 (12):961-969 URL: http://jssu.ssu.ac.ir/article-1-4261-en.html. [Persian].

30. Rezaei. R, Norshahi M, Bigdeli. M R, Khodagholi. F, Haghparast. A, Effect of eight weeks of continuous and interval intense aerobic exercise on VEGFR-2 and VEGF-A values in the brain tissue of wistar rats. Journal of Exercise Physiology and Physical Activity. Physiology of Exercise and Physical Activity, 2015; 8(2): 1213-1221. http://oeppa.sbu.ac.ir/article_98757.html?lang=fa [Persian].

31. Ost A, Danielsson A, Lidén M, Eriksson U, Nystrom FH, Stralfors P. Retinol-binding protein-4 attenuates insulin-induced phosphorylation of IRS1 and ERK1/2 in primary human adipocytes. The FASEB Journal 2007; 21(13): 3696-704.

32. Preitner F, Mody N, Graham TE, Peroni OD, Kahn BB. Long-term fenretinide treatment prevents high-fat diet-induced obesity, insulin resistance, and hepatic steatosis. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism 2009; 297(6): E1420-9.

33. Ku Y, Han K, Ahn H, Kwon H, Koo B, Kim H, et al. Resistance exercise did not alter intramuscular adipose tissue but reduced retinol-binding protein-4 concentration in individuals with type 2 diabetes mellitus. Journal of International Medical Research 2010; 38(3): 782-91.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-21]

34. Phillips A, Cobbold C. A comparison of the effects of aerobic and intense exercise on the type 2 diabetes mellitus risk marker adipokines, adiponectin and retinol binding protein-4. Review article, International Journal of Chronic Diseases 2014; 5: 358058.

35. Ko JR, Seo DY, Park SH, Kwak HB, Kim M, Ko KS, et al. Aerobic exercise training decreases Cereblon and increases AMPK signaling in the skeletal muscle of STZ-induced diabetic rats.Biochemical and Biophysical Research Communications 2018; 501(2): 448-53.

36. Aghaei F, Mohsenzadeh M, Nameni F, Feizollahi F. The Effect of High Intensity Interval Training on Retinol Binding Protein 4 and AMP-Activated Protein Kinase Gene Expression in Skeletal Muscle of Rats with Type II Diabetes . Armaghane danesh. 2019; 23 (6) :709-721.URL: http://armaghanj.yums.ac.ir/article-1-2242-fa.html

37. Wu H, Deng X, Shi Y, Su Y, Wei J, Duan H. PGC-1α, glucose metabolism and type 2 diabetes mellitus.J Endocrinol 2016;229(3):R99-R115. DOI: 10.1530/JOE-16-0021

38. Yoon JC, Puigserver P, Chen G, Donovan J, Wu Z,Rhee J, et al. Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1.Nature 2001;413(6852):131. DOI: 10.1038/35093050

39. Rui L. Energy metabolism in the liver. Comprehensive Physiology. 2014; 4(1): 177. DOI: 10.1002/cphy.c130024

40. Aoi W, Ichiishi E, Sakamoto N, Tsujimoto A,Tokuda H, Yoshikawa T. Effect of exercise on hepatic gene expression in rats: a microarray analysis. Life Sci 2004; 75(26):3117-28. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.04.053

41. Sharabi K, Lin H, Tavares CD, Dominy JE, Camporez JP, Perry RJ, et al. Selective chemical inhibition of PGC-1α gluconeogenic activity ameliorates type 2 diabetes. Cell 2017; 169(1):148-60. e15. DOI: 10.1016/j.cell.2017.03.001

42. Way KL, Hackett DA, Baker MK, Johnson NA. The effect of regular exercise on insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. J Diabetes Metab 2016; 40(4):253-71. DOI: 10.4093/dmj.2016.40.4.253.

43. Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernández-López J, Pérez-Álvarez JA. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. J Food Sci. 2008; 73(9): 117-24.

44. Kocot J, Kiełczykowska M, Luchowska-Kocot D, Kurzepa J, Musik I. Antioxidant potential of propolis, bee pollen, and royal jelly: possible medical application. Oxid Med Cell Longev. 2018; 1-29.

45. Testa R, Bonfigli AR, Genovese S, De Nigris V, Ceriello A. The Possible Role of Flavonoids in the Prevention of Diabetic Complic. Nutr. 2016; 8(5): 310.

46. Coskun O, Kanter M, Korkmaz A, Oter S. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β-cell damage in rat pancreas. Pharmacol Res. 2005; 51(2): 117- 23 .

47. Rauter AP, Martins A, Borges C, Mota- Filipe H, Pinto R, Sepodes Bet al. Antihyperglycaemic and protective effects of flavonoids on streptozotocin–induced diabetic rats. Phytother Res. 2010; 24(S2): S133-8.

48. De Sousa E, Zanatta L, Seifriz I, Creczynski-Pasa TB, Pizzolatti MG, Szpoganicz B, Silva FR. Hypoglycemic Effect and Antioxidant Potential of Kaempferol-3, 7-O-(α)-dirhamnoside from Bauhinia f orficata Leaves. J Nat prod. 2004; 67(5): 829-32.

49. Nagai T, Inoue R, Suzuki N, Nagashima T. Antioxidant properties of enzymatic hydrolysates from royal jelly. J Med food 2006; 9(3): 363-7.

50. Amirshahi T, Nejati V, Najafi G. Biochemical and Histological Evaluation of Protective Effect of Royal Jelly on PancreasInduced Oxidative Stress in Male Rat Pancreas. J Mazandaran Uni Med Sci. 2013; 23(107).

51. Afkhami-Ardekani M, Shojaoddiny Ardekani A. Effect of vitamin C on blood glucose, serum lipids & serum insulin in type 2 diabetes patients. Indian J Med Res. 2007; 126(5): 471.

52. Dakhale GN, Chaudhari HV, Shrivastava M. Supplementation of vitamin C reduces blood glucose and improves glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind study. Adv Pharmacol Sci. 2011; 1-5.

53. Xiang X, Liu Y, Zhang X, Zhang W, Wang Z. Effects of biotin on blood glucose regulation in type 2 diabetes rat model. J Hyg Res. 2015; 44(2): 185- 9.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-21]