

اثر تمرین هوازی - مقاومتی بر غلظت سرمی رتینول متصل به پروتئین 4، چاقی شکمی و

شاخص های متابولیکی در زنان یائسه مبتلا به کبد چرب غیر الکلی

معصومه نوروزپور^۱، سید محمد مردی^۲، محسن قنبرزاده^۳، عباسعلی زارع مایوان^۴

چکیده

سابقه و هدف: افزایش سن و تغییرات هورمونی در هنگام یائسگی باعث تغییر عملکرد در برخی سیستم های فیزیولوژیکی بدن می گردد و به طور منحصر به فردی زنان را در معرض بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) قرار می دهد. هدف از این مطالعه بررسی اثر تمرین هوازی - مقاومتی بر غلظت سرمی رتینول متصل به پروتئین 4، چاقی شکمی و شاخص های متابولیکی در زنان یائسه مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بود. **مواد و روشها:** ۲۴ زن یائسه غیر فعال مبتلا به کبد چرب با دامنه سنی ۵۰-۶۸ سال، به صورت تصادفی در دو گروه تمرین و کنترل تقسیم شدند. تمرینات هوازی (با شدت ۵۰ تا ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه) و مقاومتی (با شدت ۵۰ تا ۷۵ درصد یک تکرار بیشینه) ۳ جلسه در هفته، به مدت ۱۰ هفته انجام شد. چربی کبد با سونوگرافی، مقدار RBP4 با روش الایزا، شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR)، شاخص های آنروپومتریکی، پروفایل لیپیدی و آنزیم های کبدی اندازه گیری شدند. داده ها با آزمون کواریانس، t همبسته و ویلکاکسون، همچنین آزمون پیرسون و اسپیرمن تحلیل شدند. **یافته ها:** نتایج نشان داد تمرین هوازی مقاومتی باعث کاهش معنادار سطح RBP4، شاخص مقاومت به انسولین، گلوکز ناشتا، شاخص های آنروپومتریکی، اسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST)، تری گلیسرید (TG)، LDL و کبد چرب در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل شد ($P < 0.05$). همچنین RBP4 ارتباط معناداری با کبد چرب، تری گلیسرید، چاقی شکم و وزن بدن داشت ($P < 0.05$). تغییرات آلانین آمینو ترانسفراز (ALT)، انسولین ناشتا و HDL معنادار نبود ($P > 0.05$). **نتیجه گیری:** تمرین هوازی - مقاومتی می تواند در زنان یائسه سطح RBP4 و مقاومت به انسولین را کاهش دهد و با کاهش چاقی شکمی و پروفایل لیپیدی در بهبود کبد چرب غیر الکلی موثر باشد.

واژه های کلیدی: کبد چرب غیر الکلی، تمرین هوازی مقاومتی، مقاومت به انسولین، RBP4، پروفایل لیپیدی

۱ دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲ استاد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران. نویسنده مسئول: s.m.marandi@spr.ui.ac.ir

۳ استادیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۴ پزشک متخصص داخلی، ماهشهر، ایران

مقدمه

بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)^۱ یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن کبدی است که با تجمع چربی (اساساً تری‌گلیسرید) در بیش از ۵ درصد از سلول‌های کبدی تعریف می‌شود (۱). این بیماری می‌تواند باعث طیف گسترده‌ای از آسیب‌های کبدی از استئاتوز ساده تا استئاتو هپاتیت غیر الکلی (NASH)^۲، فیروز و سیروز گردد (۲). بر اساس مطالعات حدود ۳۰ درصد از جمعیت بزرگسال آمریکا و ۱۲ تا ۲۴ درصد از جمعیت آسیا تحت تاثیر این بیماری هستند (۳، ۴). به نظر می‌رسد افزایش سن باعث افزایش بیماری کبدی در هر دو جنس مرد و زن می‌شود. این افزایش در مردان شایع‌تر است، اما پس از یائسگی میزان آن در زنان افزایش می‌یابد (۵). شیوع این بیماری در بین زنان یائسه ۱۵ تا ۵۸ درصد گزارش شده است که نشان‌دهنده تاثیر متفاوت یائسگی در بروز NAFLD است (۶). احتمالاً دلیل این افزایش، تغییرات فیزیولوژیکی ناشی از کمبود استروژن و تغییرات در ترکیب بدنی است (۱). زنان بعد از یائسگی به دلیل تغییرات افزایش وزن، افزایش تری‌گلیسرید و کلسترول، کاهش مصرف انرژی و افزایش چربی احشایی به وضوح در معرض ابتلا به سندرم متابولیک نسبت به زنان پیش از یائسگی قرار دارند (۵). وجود سندرم متابولیک، چاقی شکمی و مقاومت به انسولین خطر ابتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی را در زنان یائسه افزایش می‌دهد (۱). مطالعات متعددی همبستگی بالای بین چربی احشایی و رشد کبد چرب را نشان داده‌اند. افزایش چربی احشایی منجر به افزایش هیدرولیز تری‌گلیسریدها و متعاقباً تحویل اسیدهای چرب آزاد (FFA)^۳ به کبد می‌شود که به نوبه خود باعث افزایش مقاومت به انسولین، ایجاد اثرات منفی بر پروفایل لیپیدها، افزایش قند خون، دیس‌لیپیدمی و سندرم متابولیک می‌گردد. افزایش اسیدهای چرب آزاد در جریان خون در نتیجه چاقی و مقاومت به انسولین، نقش پذیرفته شده‌ای در آسیب مستقیم کبد و ایجاد استئاتوز کبدی دارد. بعلاوه این عوامل مهم‌ترین فاکتورهای خطر برای بیماری قلبی عروقی است که از دلایل اصلی مرگ و میر در زنان یائسه می‌باشد (۱، ۷).

اخیراً رتینول متصل به پروتئین چهار (RBP4)^۴ به عنوان نشانگر احتمالی در بیماری کبد چرب غیر الکلی شناخته شده است (۶). این آدیپوکاین متعلق به خانواده لیپوکالین و حامل خاص ویتامین A در جریان خون می‌باشد. کبد دارای بالاترین سطح بیان آن است و بافت چربی جایگاه دوم تولید این پروتئین را داراست (۸). چاقی عامل مهم تعیین‌کننده غلظت سرمی RBP4 است (۹) و افزایش چربی شکمی مقدار قابل توجهی RBP4 را بیان می‌کند (۱۰). بر اساس مطالعات تجمع بیش از حد چربی احشایی باعث ایجاد التهاب و به دنبال آن فعالیت بافت چربی هورمونی از جمله تولید بیش از حد RBP4 می‌شود. RBP4 مسیرهای سیگنال تحریک شده توسط انسولین را در سلول‌های عضله اسکلتی مهار می‌کند و باعث ایجاد مقاومت به انسولین می‌گردد (۱۱). سطوح بالاتر RBP4 پلاسما در انسان و موش مقاوم به انسولین، بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، هایپرتری‌گلیسریدمی و دیس‌لیپیدمی گزارش شده است (۱۲). در انسان سطح RBP4 با شاخص توده بدنی (BMI)، دور کمر، LDL و تری‌گلیسرید رابطه مثبت و با HDL رابطه معکوس دارد (۱۰، ۱۳). شواهد نشان می‌دهد که بیان RBP4 در بیماری‌های کبد چرب غیر الکلی، در مدل‌های انسانی و حیوانی میانسال با اختلال در عملکرد میتوکندری کبدی، همراه با افزایش تجمع تری‌گلیسرید، افزایش می‌یابد و دارای همبستگی مثبت با تجمع چربی در کبد است (۱۲). در

¹ Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

² Non-Alcoholic Steatohepatitis

³ Free Fatty Acids

⁴ Retinol Binding Protein 4

موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب افزایش تدریجی RBP4 گزارش شده است (۱۴). بعلاوه پژوهش‌های انسانی ارتباط مثبت RBP4 سرم و سطح آنزیم‌های کبدی آلانین آمینو ترانسفراز (ALT)، آسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST) را نشان داده اند (۱۵). برخی مطالعات RBP4 را به عنوان نماینده NAFLD در وضعیت یائسگی در نظر گرفته اند که ممکن است نشانگر جایگزین استئاتوز کبد باشد (۶، ۱۲) با این حال نتایج متناقض هستند. بعضی تحقیقات گزارش کرده اند که RBP4 سرمی یک عامل پیش بینی کننده NAFLD نیست (۲). برخی مطالعات دیگر نیز کاهش سطح RBP4 سرم را در بیماران مبتلا به NAFLD مشاهده کرده اند (۱۶). به نظر می رسد اصلاح سبک زندگی شامل رژیم غذایی کم کالری با پروتئین بالا، انجام فعالیت بدنی و کاهش وزن با بهبود متابولیسم، افزایش حساسیت به انسولین و کاهش چربی بدن ناشی از تمرینات ورزشی منجر به کاهش سطح RBP4 می شود (۱۷-۲۰). برخی مطالعات نشان داده اند که کاهش RBP4 سرمی می تواند از استئاتوز کبدی ناشی از رژیم غذایی پیشگیری کند (۲۱). چانگ و همکاران^۱ (۲۰۱۵) گزارش کردند که تمرین به طور قابل توجهی باعث کاهش غلظت سرمی RBP4 در موش‌های تمرین کرده دیابتی می شود که همراه با کاهش میزان پروتئین RBP4 و بیان ژن در بافت چربی احشایی است (۸). تقیان و همکاران (۲۰۱۴) نیز پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی بر روی ۲۰ زن چاق کاهش مقاومت به انسولین، تری گلیسرید و RBP4 را نشان دادند (۱۹). با این وجود منصور و همکاران (۲۰۱۱) پس از یک دوره تمرین مقاومتی تغییر معنادار سطح RBP4 سرم را گزارش نکردند (۲۲).

به طور گسترده‌ای پذیرفته شده است که عوامل رفتاری از جمله کاهش تحرک بدنی و افزایش انرژی مصرفی نقش اصلی را در ایجاد کبد چرب ایفا می کند (۲۳). تا به امروز هیچ درمان دارویی موثری برای بیماری کبد چرب غیر الکلی وجود ندارد. سبک زندگی سالم، شامل رژیم غذایی مناسب، کاهش وزن پایدار و افزایش فعالیت بدنی اولین خط درمان است (۲۴). انجمن گوارش آمریکا^۲ انجام تمرینات ورزشی را به عنوان یکی از مولفه های اصلی درمان کبد چرب توصیه کرده اند. گزارش شده است که تمرینات ورزشی با کاهش مقاومت به انسولین، سطح آنزیم‌های کبدی و کاهش چربی شکمی می تواند روش درمانی موثری برای بیماری کبد چرب باشد (۲۵). به دلیل ارتباط نزدیک بین بیماری کبد چرب غیر الکلی، مقاومت به انسولین و RBP4 و نتایج محدود و متناقضی که اثر تمرین را بررسی کرده اند تحقیقات بیشتر ضروری به نظر می رسد. این مطالعه با هدف بررسی اثر تمرین هوازی- مقاومتی بر غلظت سرمی رتینول متصل به پروتئین ۴، چاقی شکمی و شاخص های متابولیکی در زنان یائسه مبتلا به کبد چرب غیر الکلی انجام شد.

روش پژوهش

این پژوهش به روش نیمه تجربی با طرح پیش آزمون- پس آزمون بود. جامعه آماری این مطالعه را زنان یائسه مبتلا به کبد چرب غیر الکلی مراجعه کننده به مرکز بهداشت و درمان بندر ماهشهر تشکیل دادند. با هماهنگی و معرفی مرکز بهداشت، ۲۴ زن یائسه به روش هدفمند و بر اساس معیارهای ورود به مطالعه انتخاب شدند. آزمودنی ها به صورت تصادفی در دو گروه تمرین (۱۲ نفر) و گروه کنترل (۱۲ نفر) قرار گرفتند. معیارهای ورود به تحقیق، دامنه سنی ۵۰-۶۸ سال، قطع دائم قاعدگی طبیعی بیشتر از یک سال و ابتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی بود. معیارهای خروج از پژوهش، سابقه بیماری های کبدی، هورمون درمانی، مصرف سیگار و الکل، شرکت

¹ Chang et al

² American Gastroenterological Association

در فعالیت ورزشی منظم در طول یک سال گذشته و داشتن بیماری‌های اسکلتی و عضلانی بود. آزمودنی‌ها پس از تکمیل و امضا فرم رضایت نامه جهت انجام سونوگرافی، آزمایشات خونی و تایید پزشک وارد مطالعه شدند. ویژگی‌های فردی آزمودنی‌ها، وضعیت یائسگی و تعداد سال‌های یائسه شدن زنان، نوع و میزان داروهای مصرفی آنان شامل (متفورمین ۵۰۰-۵ آترواستاتین ۲۰) به وسیله پرسشنامه‌ی تدوین شده مشخص شد. آزمودنی‌های این تحقیق به گونه‌ای انتخاب شدند که نوع داروها و دوز مصرفی داروها در همه شرکت‌کنندگان در تحقیق یکسان بود و هر دو گروه مورد مطالعه طبق تشخیص پزشک داروهای تجویز شده را مصرف می‌کردند. از روش سونوگرافی و اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی برای تشخیص کبد چرب استفاده شد که در ابتدای پژوهش و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین انجام شد. سونوگرافی شکمی با دستگاه GE Voluson 730 ساخت کشور آمریکا توسط متخصص رادیولوژی بدون اطلاع از شرایط پژوهش انجام شد. پزشک رادیولوژیست بر اساس مشاهدات اکوی افزایش یافته کبد، میزان کبد چرب را به صورت گرید ۱ (خفیف) گرید ۲ (متوسط) و گرید ۳ (شدید) تشخیص داد. جهت اندازه‌گیری نمونه‌های خونی از ورید بازویی هر بیمار ۱۰ سی‌سی خون در حالت نشسته گرفته شد. سطح آنزیم‌های کبدی آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) و تری گلیسرید، HDL، LDL، گلوکز ناشتا با استفاده از کیت پارس آزمون توسط اتوانالیزور هیتاچی ۹۱۲ (ژاپن) اندازه‌گیری شدند. سطوح سرمی RBP4 به روش الایزا با استفاده از کیت انسانی شرکت Zelbio آلمان با حساسیت ۱ ng/mL اندازه‌گیری گردید. تجربه و تحلیل بیوشیمیایی انسولین با کیت Roche آلمان و دستگاه Cobas E411 به روش اندازه‌گیری الکتروکمی لومینسانس ارزیابی شد. شاخص مقاومت به انسولین با فرمول زیر به دست آمد (۲۶).

(فرمول ۱) $405 \div (\mu\text{IU/ml}) / \text{انسولین ناشتا} \times (\text{mg/dl}) \text{ گلوکز ناشتا} = \text{شاخص مقاومت به انسولین}$

ویژگی‌های آنتروپومتریکی آزمودنی‌ها شامل قد (با قد سنج سکا (Seca) ساخت کشور آلمان با حساسیت 0/01)، وزن (با ترازوی دیجیتال بیورر (Beurer) ساخت کشور آلمان با دقت ۰/۱ کیلوگرم)، شاخص توده بدنی (BMI) (تقسیم وزن بر مجذور قد (kg/m²))، دور کمر در باریک‌ترین قسمت در شرایطی که آزمودنی در انتهای یک بازدم طبیعی قرار داشت اندازه‌گیری شد (ابتلا به چاقی شکمی با اندازه دور کمر بیشتر از ۹۱ برای زنان تعریف شده است). ضخامت چربی زیر جلدی آزمودنی‌ها با استفاده از کالیبر لاینج ساخت کشور کره در سه نقطه سه سربازویی، شکم و فوق‌خاصره در سمت راست بدن اندازه‌گیری و درصد چربی با استفاده از فرمول YMCA محاسبه شد (۲۷).

(فرمول ۲) $4.03653 + (\text{سن}) \times 0.03661 - 0.00112(\Sigma 3)^2 - 0.41563(\Sigma 3) = \text{درصد چربی}$

در طول اجرای تحقیق آزمودنی‌ها از رژیم غذایی خاصی پیروی نکردند. اما پیش از شروع پژوهش جهت همسان‌سازی وضعیت تغذیه آزمودنی‌ها از آنان درخواست گردید که پرسشنامه یادآمد غذایی را تکمیل کنند و در پایان مطالعه و پیش از خون‌گیری نهایی این رژیم غذایی را رعایت کنند. همچنین گروه کنترل در هیچ برنامه تمرینی شرکت نکردند و سبک معمول زندگی خود را ادامه دادند. در طول پژوهش دو نفر از شرکت‌کنندگان گروه تمرین به دلایل شخصی انصراف دادند. از این رو در تجزیه و تحلیل آماری، اطلاعات ۲۲ نفر مورد ارزیابی قرار گرفتند پس از انجام ده هفته تمرین هوازی مقاومتی در گروه تجربی، مجدداً در مرحله پس‌آزمون گروه‌ها مورد ارزیابی قرار گرفتند. کد اخلاق از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه اصفهان (IR.U.I.REC.1398.011) اخذ شد.

پروتکل تمرین

پروتکل تمرینی شامل تمرینات منتخب هوازی و مقاومتی بود که سه جلسه در هفته و به مدت ۱۰ هفته به صورت فزاینده برگزار گردید. یک تکرار بیشینه (1RM)^۱ در مرحله پیش آزمون و پس آزمون با فرمول برزیکی^۲ محاسبه شد (۲۸).

$$\text{فرمول ۳)} = \frac{\text{وزنه جابجا شده}}{[1.0278 - (\text{تعداد تکرار تا خستگی} \times 0.0278)]}$$

یک تکرار بیشینه

در ابتدا آزمودنی ها فعالیت گرم کردن شامل حرکات کششی و پیاده روی آرام بر روی تردمیل یا دو چرخه ارگومتر را به مدت ۱۰ دقیقه انجام دادند. سپس تمرین هوازی با استفاده از تردمیل در هفته اول و دوم به مدت ۱۵-۲۰ دقیقه، با شدت ۵۰ درصد ضربان قلب بیشینه (HRmax) آغاز و تا هفته دهم به ۳۰ دقیقه و با ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه افزایش یافت. در هر جلسه آزمودنی ها پس از انجام تمرین هوازی، تمرینات مقاومتی انجام دادند که مدت زمان آن حدود ۴۵ دقیقه بود. تمرینات مقاومتی با ۲ ست ۱۰ تکرار برای هر حرکت در هفته اول و دوم با شدت ۵۰ درصد یک تکرار بیشینه آغاز شد؛ و تا هفته نهم و دهم به ۳ ست ۱۰ تکرار با شدت ۷۵ درصد یک تکرار بیشینه افزایش یافت. فاصله استراحت بین ست ها ۲ دقیقه بود. ضربان قلب بیشینه با فرمول (سن - ۲۲۰) محاسبه شد (۲۵). تعیین درصدهای مشخص برای فعالیت های هوازی و مقاومتی آزمودنی ها بر اساس اندازه گیری آزمون بورگ بود (۲۹). در طول مدت تمرین ضربان قلب توسط ضربان سنج پولار (Polar T31-Coded, Finland) کنترل شد. تمرینات مقاومتی با دستگاه های بدنسازی شامل حرکات پرس سینه، پرس پا، زیر بغل سیم کش، جلو بازو سیم کش، پشت بازو سیم کش اجرا شد. کلیه جلسات تمرین در پایان با سرد کردن بدن خاتمه یافتند.

پروتکل تمرین هوازی مقاومتی

تمرین مقاومتی				تمرین هوازی			
ست	تعداد تکرار	استراحت بین ست (دقیقه)	درصد یک تکرار بیشینه	مدت (دقیقه)	شدت (درصد ضربان قلب بیشینه)	تعداد جلسه	هفته
۲	۱۰	۲	%۵۰	۲۰-۱۵	%۵۰	۳	۲-۱
۲	۱۰	۲	%۶۰	۲۵	%۶۰	۳	۴-۳
۳	۱۰	۲	%۶۰	۳۰	%۶۵	۳	۶-۵
۳	۱۰	۲	%۷۰	۳۰	%۷۰	۳	۸-۷
۳	۱۰	۲	%۷۵	۳۰	%۷۵	۳	۱۰-۹

روش های تجزیه و تحلیل آماری

¹ One Repetition Maximum

² Brzycski

در مطالعه حاضر جهت تحلیل آماری داده‌ها از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ در سطح معنا داری $P < 0.05$ استفاده شد. وضعیت نرمال بودن داده‌ها با آزمون کلموگروف بررسی شد. مقایسه اولیه بین گروه‌ها برای داده‌های نرمال با تی و داده‌های غیر نرمال با یومن ویتنی انجام شد. تغییرات درون گروهی با آزمون تی زوجی برای داده‌های نرمال و آزمون ویلکاکسون برای داده‌های غیر نرمال بررسی گردید. سپس از آنالیز کواریانس به منظور مقایسه داده‌های بین گروهی استفاده شد. برای تعیین رابطه بین RBP4 با متغیرهای مورد مطالعه از روش همبستگی پیرسون برای داده‌های نرمال و اسپیرمن برای داده‌های غیر نرمال استفاده گردید.

یافته‌ها

بر اساس نتایج جدول ۱ مقایسه داده‌های اولیه نشان داد که تفاوت آماری معناداری بین گروه‌ها در مرحله پیش آزمون وجود نداشت. نتایج داده‌های درون گروهی با تی همبسته و ویلکاکسون، پس از ده هفته کاهش معنادار وزن، BMI، دور کمر، درصد چربی بدن، کبد چرب بر اساس سونوگرافی، RBP4، ALT، AST، تری گلیسرید، LDL، گلوکز ناشتا و شاخص مقاومت به انسولین را در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل نشان داد ($P < 0.05$). در حالی که در گروه تمرین کاهش انسولین ناشتا و افزایش HDL درون گروهی در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معناداری نداشت ($P > 0.05$).

جدول ۱: مقادیر (مقادیر میانگین \pm انحراف معیار) متغیرهای پژوهش در مرحله پایه

مقادیر P	گروه کنترل	گروه تمرین	متغیر
۰/۱۸	۱۵۸/۰۸ \pm ۳/۶۷	۱۵۵/۸۰ \pm ۴/۱۳	قد (cm)
۰/۹۴	۵۶/۲۵ \pm ۵/۶۲	۵۶/۱۰ \pm ۳/۲۱	سن (سال)
۰/۱۰	۸۴/۱۲ \pm ۷/۱۹	۷۸/۳۹ \pm ۸/۸۶	وزن (کیلوگرم)
۰/۳۱	۳۳/۶۹ \pm ۳/۴۳	۳۲/۲۲ \pm ۳/۱۸	شاخص توده بدن (kg/m^2)
۰/۳۰	۱۰۱/۱۶ \pm ۷/۵۲	۹۷/۱۰ \pm ۱۰/۴۰	دور کمر (cm)
۰/۴۷	۳۴/۹۳ \pm ۴/۰۸	۳۶/۰۲ \pm ۲/۴۷	درصد چربی (درصد)
۰/۸۸	۱/۸۳ \pm ۰/۷۱	۱/۸۰ \pm ۰/۷۸	کبد چرب (گرید ۱، ۲، ۳)
۰/۸۹	۱۵۰/۵۸ \pm ۱۷/۰۹	۱۴۹/۲۰ \pm ۲۹/۶۸	RBP4 (ng/ml)
۰/۲۵	۲۰/۰۰ \pm ۶/۱۷	۲۳/۹۰ \pm ۷/۹۲	ALT (IU/L)
۰/۱۱	۲۱/۲۵ \pm ۴/۸۴	۲۵/۷۰ \pm ۷/۶۸	AST (IU/L)
۰/۸۵	۱۹۲/۸۳ \pm ۳۱/۲۶	۱۹۵/۱۰ \pm ۲۲/۸۸	تری گلیسرید (mg/dl)
۰/۸۷	۱۰۴/۳۳ \pm ۱۸/۳۳	۱۱۸/۳۰ \pm ۱۷/۸۴	LDL (mg/dl)
۰/۳۸	۴۷/۵۰ \pm ۴/۰۱	۴۶/۰۰ \pm ۳/۸۵	HDL (mg/dl)
۰/۳۹	۱۳۶/۷۵ \pm ۶۴/۴۴	۱۶۶/۰۰ \pm ۸۹/۳۴	گلوکز ناشتا (mg/dl)
۰/۵۶	۱۲/۷۶ \pm ۸/۷۸	۱۴/۹۲ \pm ۸/۳۸	انسولین ناشتا ($\mu\text{IU/ml}$)
۰/۳۲	۴/۱۰ \pm ۲/۸۴	۶/۰۳ \pm ۴/۹۶	شاخص مقاومت به انسولین

نتایج بین گروهی با آزمون کواریانس نشان داد که ده هفته تمرین هوازی مقاومتی به طور معناداری باعث کاهش وزن، BMI، درصد چربی بدن، دور کمر و محتوای چربی کبد بر اساس سونوگرافی در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل گردید ($P < 0.05$) (جدول ۲). همچنین، در متغیرهای RBP4، گلوکز ناشتا، شاخص مقاومت به انسولین، AST، LDL، تری گلیسرید، در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معناداری مشاهده شد ($P < 0.05$) (جدول ۲). در مقابل سطح ALT، HDL و انسولین ناشتا بین گروه ها کاهش معناداری را نشان نداد ($P > 0.05$) (جدول ۲).

جدول ۲: مقادیر (مقادیر میانگین \pm انحراف معیار) متغیرهای پژوهش در دو گروه

P بین گروهی	گروه کنترل		گروه تمرین		متغیر
	پس آزمون	پیش آزمون	پس آزمون	پیش آزمون	
۰/۰۰۱	۸۴/۳۴ \pm ۷/۳۲	۸۴/۱۲ \pm ۷/۱۹	۷۶/۱۲ \pm ۹/۳۳*	۷۸/۳۹ \pm ۸/۸۶	وزن (کیلوگرم)
۰/۰۰۱	۳۳/۸۵ \pm ۳/۵۳	۳۳/۶۹ \pm ۳/۴۳	۳۱/۲۸ \pm ۳/۲۸ *	۳۲/۲۲ \pm ۳/۱۸	(kg/m ²) BMI
۰/۰۰۱	۱۰۱/۰۰ \pm ۷/۴۳	۱۰۱/۱ \pm ۷/۵۲	۹۱/۵ \pm ۱۰/۱۲ *	۹۷/۱۰ \pm ۱۰/۴	دور کمر (cm)
۰/۰۰۱	۳۵/۰۹ \pm ۴/۳۹	۳۴/۹۳ \pm ۴/۰۸	۳۲/۵۳ \pm ۳/۷۱ *	۳۶/۰۲ \pm ۲/۴۷	درصد چربی (درصد)
۰/۰۰۱	۱/۹۱ \pm ۰/۷۹	۱/۸۳ \pm ۰/۷۱	۰/۷ \pm ۰/۶۷ *	۱/۸ \pm ۰/۷۸	کبد چرب (گرید ۱، ۲، ۳)
۰/۰۰۱	۱۴۹/۱۶ \pm ۱۸/۱۸	۱۵۰/۵ \pm ۱۷/۰۹	۱۱۵/۱ \pm ۲۵/۹۴ *	۱۴۹/۲ \pm ۲۹/۶۸	RBP4 (ng/m)
۰/۰۷۳	۱۹/۵۸ \pm ۵/۷۵	۲۰/۰۰ \pm ۶/۱۷	۱۹/۹ \pm ۷/۴۴*	۲۳/۹ \pm ۷/۹۲	(IU/L) ALT
۰/۰۴۶	۲۲/۱۶ \pm ۶/۷۶	۲۱/۲۵ \pm ۴/۸۴	۲۰ \pm ۵/۰۹ *	۲۵/۷ \pm ۷/۶۸	(IU/L) AST
۰/۰۰۱	۱۹۳/۹۱ \pm ۳۲/۲	۱۹۲/۸۳ \pm ۳۱/۲۶	۱۶۱ \pm ۲۳/۶۸ *	۱۹۵/۱ \pm ۲۲/۸۸	تریگلیسرید (mg/dl)
۰/۰۰۱	۱۰۶/۷۵ \pm ۱۷/۶۱	۱۰۴/۳۳ \pm ۱۸/۳۳	۹۱ \pm ۲۰/۱۴/۰۶ *	۱۱۸/۳ \pm ۱۷/۸۴	(mg/dl) LDL
۰/۳۲۲	۴۸/۲۵ \pm ۵/۰۸	۴۷/۵۰ \pm ۴/۰۱	۴۹ \pm ۵/۶۱ *	۴۶ \pm ۳/۸۵	(mg/dl) HDL
۰/۰۰۳	۱۳۵/۳۳ \pm ۶۳/۰۹	۱۳۶/۷۵ \pm ۶۴/۴۴	۱۳۳/۵ \pm ۶۲/۸۲ *	۱۶۶ \pm ۸۹/۳۴	گلوکز ناشتا (mg/dl)
۰/۱۱۴	۱۳/۱۶ \pm ۶/۹۵	۱۲/۷۶ \pm ۸/۷۸	۱۱/۳۵ \pm ۶/۵۱*	۱۴/۹۲ \pm ۸/۳۸	انسولین ناشتا (μ IU/ml)
۰/۰۱۱	۴/۲۴ \pm ۲/۹۲	۴/۱۰ \pm ۲/۸۴	۳/۵۷ \pm ۳/۲۶*	۶/۰۳ \pm ۴/۹۶	شاخص مقاومت به انسولین

* تفاوت معنی دار نسبت به پیش آزمون

($P < 0.05$) به عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شده است

نتایج آزمون همبستگی ارتباط مثبت معنادار ($P < 0.05$) RBP4 با گرید ۳،۲،۱ کبد چرب ($\tau = 0.63$)، دور کمر ($\tau = 0.64$)، وزن ($\tau = 0.45$)، تری گلیسرید ($\tau = 0.42$) را نشان داد. بین RBP4 با انسولین ناشتا، مقاومت به انسولین، گلوکز ناشتا، درصد چربی بدن، HDL، LDL، BMI، ALT، AST ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد.

بحث و بررسی

نتایج این پژوهش نشان داد که ده هفته تمرین هوازی مقاومتی غلظت سرمی RBP4، چاقی شکمی و شاخص های متابولیکی (مقاومت به انسولین، گلوکز ناشتا تری گلیسرید، AST و LDL) را در زنان یائسه مبتلا به کبد چرب گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل کاهش داد.

پس از یائسگی کاهش سطح استروژن باعث توزیع مجدد چربی و افزایش چاقی شکمی می‌گردد. چاقی شکمی به ویژه چربی احشایی نقش مهمی در توسعه بیماری های متابولیکی و کبد چرب دارد (۳۰). به دلیل اینکه بافت چربی منبع تولید RBP4 است سطح این ادیپوکین در زنان یائسه مبتلا به کبد چرب در مقایسه با پیش از یائسگی افزایش می‌یابد (۶، ۱۰). در مطالعه حاضر ارتباط مثبت و معنادار RBP4 با کبد چرب مشاهده شد. همسو با این یافته چانگ و همکاران (۲۰۱۵) و چن و همکاران^۱ (۲۰۱۷) ارتباط مثبت RBP4 و NAFLD را گزارش کردند (۸، ۳۱). در اغلب پژوهش‌هایی که کاهش RBP4 مشاهده شده است کاهش معنادار وزن و چاقی شکمی نیز گزارش شده است (۱۷، ۱۹، ۳۲). در نتایج ما ارتباط معناداری بین RBP4 با وزن بدن و دور کمر مشاهده شد که نشان می‌دهد کاهش وزن و لیپولیز بافت چربی شکمی در پاسخ به تمرین هوازی مقاومتی در کاهش RBP4 موثر است. بعلاوه در این مطالعه شاخص توده بدنی و درصد چربی بدن پس از ده هفته تمرین به طور معناداری در آزمودنی های گروه تمرین کاهش یافت. برخی مطالعات شاخص توده بدنی را به عنوان معیار بررسی چاقی و شاخص قوی برای استئاتوز کبدی مطرح کرده اند (۳۳). با این حال در مطالعه حاضر ارتباطی بین RBP4 با درصد چربی بدن و شاخص توده بدنی مشاهده نشد که با نتایج احمدی و همکاران (۲۰۱۳) و چویی و همکاران^۲ (۲۰۰۹) موافق است (۳۴، ۳۵). این یافته‌ها نشان می‌دهد کاهش چاقی شکمی در مقایسه با چاقی کل بدن نقش کلیدی در کاهش RBP4 دارد. در یک مطالعه منصوری و همکاران (۲۰۱۴) پس از ۷ هفته تمرین استقامتی کاهش سطح RBP4 را در بافت چربی احشایی (و نه چربی زیر جلدی و کبدی) گزارش کردند که نشان می‌دهد تمریناتی که منجر به کاهش چربی احشایی و شکمی می‌شود در کاهش سطح RBP4 موثر هستند (۱۳). تمرین هوازی و مقاومتی دارای مکانیسم های مختلف برای بهبود بیماری کبد چرب است. با این وجود تمرینات ورزشی ترکیبی به دلیل اینکه اثرات هر دو تمرین هوازی و مقاومتی را به طور همزمان اعمال می‌کند می‌تواند نسبت به تمرینات هوازی و یا تمرینات مقاومتی مفید تر باشد. فعالیت هوازی، NAFLD را با فعال کردن لیپولیز در بافت های مختلف و تغییر سطح ادیپوکاین بهبود می‌دهد. و ورزش مقاومتی ممکن است با برانگیختن هیپرتروفی فیبرهای عضلانی نوع ۲ تغییر سطح میوکین و فعال کردن انتقال دهنده گلوکز ۴ (Glut4) و پروتئین کیناز فعال شده با AMP، NAFLD را بهبود بخشد (۳۶، ۳۷).

بعلاوه در این مطالعه پس از ده هفته تمرین هوازی مقاومتی کاهش معنادار مقاومت به انسولین و گلوکز خون مشاهده شد و سطح انسولین ناشتا کاهش یافت. مقاومت به انسولین از مهم ترین فاکتورهای خطر ابتلا به کبد چرب است که پس از یائسگی در زنان افزایش می‌یابد (۳۸). در افراد چاق تجمع چربی در ناحیه شکم

^۱ Chen et al

^۲ Choi et al

متابولیسم چربی و گلوکز را تحت تاثیر قرار می دهد و باعث مقاومت به انسولین می گردد (۳۹). مقاومت به انسولین با افزایش جریان لیپیدها به کبد و لیپوژنز کبدی باعث تجمع تری گلیسرید و ایجاد استئاتوز در کبد می گردد (۴۰). انجام تمرینات ورزشی در افراد چاق و سالمند همراه با کاهش وزن، کاهش چاقی شکمی و افزایش تحمل گلوکز، یک استراتژی موثر در درمان مقاومت به انسولین است (۴۱). برخی مکانیسم ها از جمله افزایش گیرنده سیگنالینگ انسولین، افزایش Glut4 و جذب گلوکز در عضله و همچنین تغییر در ترکیب عضله بعد از تمرین استقامتی در بهبود حساسیت به انسولین موثر است (۱۹). بعلاوه انجام تمرینات مقاومتی مناسب می تواند همانند تمرینات هوازی با تحریک انسولین باعث افزایش جذب گلوکز شده و در کاهش مقاومت به انسولین اثر گذار باشد (۴۲). ژنگ و همکاران (۲۰۱۹)^۱ گزارش کردند که ورزش ترکیبی اختلالات متابولیسم چربی، مقاومت به انسولین و کبد چرب را کاهش می دهد. که با نتایج ما موافق است (۴۳).

نتایج برخی پژوهش ها نشان داده است که RBP4 منجر به افزایش گلوکز خون می گردد (۱۳) و با شاخص مقاومت به انسولین ارتباط دارد (۱۵، ۴۴). اما در پژوهش حاضر همبستگی بین RBP4 با مقاومت به انسولین، گلوکز خون و انسولین ناشتا مشاهده نشد. این نتایج موافق با سایر مطالعاتی است که عدم ارتباط بین RBP4 در گردش خون و مقاومت به انسولین را نشان دادند (۳۴، ۴۵). در یک مطالعه الخوری و همکاران (۲۰۰۹)^۲ گزارش کردند سطح RBP4 با شاخص توده بدنی، شاخص مقاومت به انسولین، گلوکز ناشتا و انسولین در بیماران مبتلا به استئاتوز ساده و NASH ارتباط ندارد (۴۶). یافته های لوپس و همکاران (۲۰۰۸)^۳ نیز در آزمودنی های دیابتی و غیر دیابتی عدم ارتباط بین RBP4 و مقاومت به انسولین را گزارش کردند و بیان داشتند که RBP4 شاخص مناسبی برای تعیین مقاومت به انسولین نیست (۴۷).

بخش دیگر یافته ها نشان داد که تمرین هوازی مقاومتی باعث کاهش معنادار تری گلیسرید، LDL و افزایش غیر معنادار HDL در زنان یائسه مبتلا به کبد چرب شد. کاهش سطح استروژن با افزایش تری گلیسرید، LDL و کاهش سطح پلاسمایی HDL مرتبط است و کاهش فعالیت بدنی با افزایش سن شدت عوارض را افزایش می دهد (۴۸). در مطالعات متعددی اثرات مثبت فعالیت ورزشی بر شاخص های لیپیدی سالمندان گزارش شده است. بسیاری از مطالعات بهبود متابولیسم لیپیدها بعد از تمرینات ورزشی را با کاهش توده چربی خصوصا چربی شکمی مرتبط دانسته اند (۴۹، ۵۰). در مطالعه حاضر کاهش سطح تری گلیسرید، LDL و افزایش HDL می تواند به دلیل کاهش قابل توجه بافت چربی شکمی و بهبود ترکیب بدنی در آزمودنی های این تحقیق باشد که با نتایج مهدی زاده (۲۰۱۵) که نشان داد تمرینات ثبات دهنده مرکزی شامل تمرینات قدرتی و استقامتی می تواند با بهبود ترکیب بدنی و برخی اجزای چربی خون در زنان یائسه سالمند موثر باشد موافق است (۴۸). همچنین کاخک و همکاران (۲۰۱۵) نیز پس از هشت هفته تمرین ترکیبی هوازی مقاومتی بهبود نیمرخ لیپیدی را در بیماران مبتلا به کبد چرب گزارش کردند (۴۹). مکانیسم احتمالی تاثیر ورزش بر شاخص های لیپیدی نشان می دهد که تمرین با افزایش فعالیت آنزیم های لیپوپروتئین لیپاز و لسیتین کلسترول آسیل ترانسفراز منجر به کاهش LDL تری گلیسرید و افزایش HDL می گردد (۵۰). در افرادی که فعالیت ورزشی بیشتری دارند یا توان هوازی آن ها بالاتر است سطح تری گلیسرید پایین تر و HDL بالاتر است (۱۹). بعلاوه تری گلیسرید و HDL رابطه نزدیکی با

¹ Zheng et al² Alkhouri et al³ Lewis et al

مقاومت به انسولین دارند (۵۱) بنابراین کاهش معنادار تری گلیسرید و افزایش HDL پس از تمرین می‌تواند دلیلی برای کاهش مقاومت به انسولین و بهبود چربی کبد باشد که در نتایج حاضر مشاهده شد. با این حال عدم معناداری HDL بین گروه‌ها ممکن است به دلیل ناکافی بودن مدت و شدت تمرینات باشد. ضمن اینکه تمرینات ورزشی در افرادی موثرتر است که سطح HDL پایه در آن‌ها پایین‌تر باشد (۵۰).

همچنین در یافته‌های این تحقیق ارتباط مثبت و معنادار بین RBP4 سرمی با تری گلیسرید در زنان یائسه مبتلا به کبد چرب مشاهده شد که با برخی نتایج قبلی سازگار است (۴۰، ۴۶، ۵۲). سطح چربی کبد با تری گلیسرید اندازه‌گیری می‌شود (۵۳). ارتباط بین RBP4 سرمی با تری گلیسرید نشان دهنده افزایش لیپوژنز است (۱۲) به نظر می‌رسد با توجه به عدم ارتباط RBP4 با مقاومت به انسولین در نتایج تحقیق، این همبستگی مستقل از مقاومت به انسولین است (۵۲). همسو با نتایج حاضر شیا و همکاران (۲۰۱۳)^۱ در مطالعه خود اثر جدیدی از RBP4 را در متابولیسم کبد نشان دادند و گزارش کردند که RBP4 به طور مستقیم لیپوژنز را در سلول‌های کبدی تحریک می‌کند (۲۱). از طرفی RBP4 حمل‌کننده خاص رتینول در جریان خون است. مشخص شده که رتینوئیدها باعث افزایش تولید کبدی VLDL می‌شوند. از آنجا که تری گلیسرید مولفه اصلی VLDL است ارتباط بین تری گلیسرید با RBP4 سرمی می‌تواند رابطه RBP4 با VLDL را نشان دهد. ممکن است کاهش RBP4 سرمی با کاهش تولید VLDL در کبد به طور غیر مستقیم تری گلیسرید را کاهش دهد (۴۰). گزارش شده است که تمرینات ورزشی می‌تواند با افزایش GLUT4 و کاهش RBP4 به بهبود تری گلیسرید در گردش کمک کند (۵۴). همچنین تمرینات مقاومتی با افزایش اکسیداسیون لیپیدی در هپاتوسیت‌ها میزان تری گلیسرید ذخیره شده در کبد را کاهش دهد (۵۵). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که کاهش تری گلیسرید و RBP4 پس از ورزش نشان دهنده کاهش لیپوژنز کبدی و بهبود استئاتوز کبد است که در نتایج حاضر مشاهده شد.

همچنین این مطالعه کاهش معنادار AST و کاهش غیر معنادار ALT را در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل نشان داد. افزایش سطح پلاسمایی آنزیم‌های کبدی به ویژه ALT نشان دهنده تجمع چربی در کبد و پیش‌بینی کننده بیماری کبد چرب و مشکلات متابولیکی است (۵۶). گزارش شده است که کاهش ۴ تا ۵ درصد از وزن بدن می‌تواند سطح آنزیم ALT و مقاومت به انسولین را کاهش دهد (۴۹). با این وجود سطح ترانس آمینازها بسیار متغیر است و عواملی از جمله جنسیت، سن، ویژگی‌های آنروپومتریکی و وراثت تاثیر گذار هستند (۵۷). در برخی مطالعات نیز سطح طبیعی آنزیم‌های کبدی در افراد مبتلا به کبد چرب گزارش شده است (۵۸). اسکریپنیک و همکاران (۲۰۱۶)^۲ گزارش کردند که تمرین ترکیبی قدرتی و استقامتی تاثیر مثبتی در بهبود چربی کبد و کاهش آنزیم‌های کبدی دارد (۵۹). با این وجود دوریس و همکاران (۲۰۰۸) گزارش کردند که ۱۲ هفته تمرین استقامتی تغییر معناداری در سطح آنزیم کبدی ALT ایجاد نکرد (۶۰). رکتور و همکاران، (۲۰۰۸)^۳ در پژوهشی نشان دادند که سطوح سرمی ALT موش‌های سالمندی که ۱۶ هفته دوییدن ارادی را تجربه کردند مشابه با گروه کنترل بی‌تحرك بود (۶۱). بنظر می‌رسد در یافته‌های ما کاهش غیر معنادار سطح ALT پس از تمرین هوازی مقاومتی، به دلیل تعداد کم نمونه‌ها و سطح پایه آزمودنی‌ها باشد. برخی مطالعات نشان دادند که سطح RBP4 سرم به طور قابل توجهی با بیماری کبد چرب غیر الکلی و آنزیم‌های کبدی مرتبط (۱۵). یان و

¹ Xia et al

³ Skrypnik et al

³ Rector et al

همکاران^۱ (۲۰۱۳) نیز گزارش کردند که در زنان، سطح ALT با RBP4 همبستگی ندارد اما این همبستگی در مردان مشاهده می شود (۶۲). در حالی که در نتایج حاضر مطابق با نتایج چانگ و همکاران (۲۰۱۵) سطح سرمی RBP4 با آنزیم های کبدی ارتباطی نداشت (۸).

از محدودیت های این پژوهش عدم کنترل دقیق وضعیت تغذیه ای آزمودنی ها و تعداد کم نمونه ها بود؛ که ممکن است بر نتایج مطالعه تاثیرگذار باشد. ضمن تاکید بیشتر به انجام تمرینات هوازی مقاومتی به ویژه در بیماران سالمند اجرای چنین پروتکلی همراه با رعایت رژیم غذایی توصیه می گردد.

نتیجه گیری

به طور کلی نتایج این پژوهش نشان داد که تمرین هوازی مقاومتی می تواند سطح سرمی پروتئین RBP4 و مقاومت به انسولین را کاهش دهد و با کاهش چاقی و بهبود پروفایل لیپیدی و آنزیم های کبدی در کاهش NAFLD موثر باشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه بخشی از رساله دکتری فیزیولوژی ورزش دانشگاه اصفهان است. از جناب آقای دکتر احمدی انگالی (گروه آمار دانشکده بهداشت دانشگاه جندی شاپور اهواز) که تجزیه و تحلیل داده های این مقاله را بر عهده داشتند و آزمایشگاه تشخیص طبی دکتر طهماسبی و تمامی کسانی که ما را در انجام مطلوب این پژوهش یاری دادند تقدیر و سپاسگزاری می نمایم.

منابع

1. Bruno AD, Rodrigues MH, Alvares MCB, Nahas-Neto J, Nahas EAP. Non-alcoholic fatty liver disease and its associated risk factors in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric*. 2014;17(4):465-71.
2. Zhou Z, Chen H, Ju H, Sun M. Circulating retinol binding protein 4 levels in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lipids in health and disease*. 2017;16(1):180.
3. McCarthy EM, Rinella ME. The role of diet and nutrient composition in nonalcoholic Fatty liver disease. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(3):401-9.
4. Lee YM, Low HC, Lim LG, Dan YY, Aung MO, Cheng CL, et al. Intra-gastric balloon significantly improves nonalcoholic fatty liver disease activity score in obese patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Gastrointest Endosc*. 2012;76(4):756-60.
5. Brady CW. Liver disease in menopause. *World J Gastroenterol*. 2015;21(25):7613-20.
6. Cai H, Lu S, Chen Y, Das Mbbs Mrcog S, Niu Z, Zhuo G, et al. Serum retinol binding protein 4 and galectin-3 binding protein as novel markers for postmenopausal nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem*. 2018;56:95-101.
7. El Hadi H, Di Vincenzo A, Vettor R, Rossato M. Cardio-Metabolic Disorders in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2215.
8. Chang X, Yan H, Bian H, Xia M, Zhang L, Gao J, et al. Serum retinol binding protein 4 is associated with visceral fat in human with nonalcoholic fatty liver disease without known diabetes: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2015;14:28.

¹ Yan et al

9. Suh J-B, Kim S, Cho G-J, Choi K-M, Han J-H, Geun H. Elevated serum retinol-binding protein 4 is associated with insulin resistance in older women. *Metabolism: clinical and experimental*. 2009;59:118-22.
10. 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 Metabolism*. 2007;6(1):79-87.
11. Majerczyk M, Olszanecka-Glinianowicz M, Puzianowska-Kuźnicka M, Chudek J. Retinol-binding protein 4 (RBP4) as the causative factor and marker of vascular injury related to insulin resistance. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016;70(0):1267-75.
12. Majerczyk M, Kocelak P, Choręza P, Arabzada H, Owczarek AJ, Bożentowicz-Wikarek M, et al. Components of metabolic syndrome in relation to plasma levels of retinol binding protein 4 (RBP4) in a cohort of people aged 65 years and older. *Journal of endocrinological investigation*. 2018;41(10):1211-9.
13. Mansouri M, Nikoie 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;5(5):484-91.
14. Bakshi S, Schmidt H, Baskin E, Croniger C, Thompson C, Bonfield T, et al. Sexual Dimorphism in Developmental and Diet Dependent Circulating Retinol Binding Protein 4. *Obesity Science & Practice*. 2018;4.
15. Seo JA, Kim NH, Park SY, Kim HY, Ryu OH, Lee KW, et al. Serum retinol-binding protein 4 levels are elevated in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin endocrinol*. 2008;68(4):555-60.
16. Schina M, Koskinas J, Tiniakos D, Hadziyannis E, Savvas S, Karamanos B, et al. Circulating and liver tissue levels of retinol-binding protein-4 in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2009;39(10):972-8.
17. 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;354(24):2552-63.
18. Ku YH, Han KA, Ahn H, Kwon H, Koo BK, Kim HC, et al. Resistance exercise did not alter intramuscular adipose tissue but reduced retinol-binding protein-4 concentration in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res*. 2010;38(3):782-91.
19. 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;43(5):658-65.
20. Lamiquiz-Moneo I, Bea AM, Palacios-Pérez C, Miguel-Etayo PD, González-Gil EM, López-Ariño C, et al. Effect of Lifestyle Intervention in the Concentration of Adipoquines and Branched Chain Amino Acids in Subjects with High Risk of Developing Type 2 Diabetes: Feel4Diabetes Study. *Cells*. 2020;9(3):693.
21. Xia M, Liu Y, Guo H, Wang D, Wang Y, Ling W. Retinol binding protein 4 stimulates hepatic sterol regulatory element-binding protein 1 and increases lipogenesis through the peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 β -dependent pathway. *Hepatology*. 2013;58(2):564-75.
22. Mansouri M, Keshtkar A, Hasani-Ranjbar S, Far E, Tabatabaei O, Omidfar K, et al. The impact of one session resistance exercise on plasma adiponectin and RBP4

- concentration in trained and untrained healthy young men. *Endocrine journal*. 2011;58:861-8.
23. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, Schleicher E, et al. High circulating retinol-binding protein 4 is associated with elevated liver fat but not with total, subcutaneous, visceral, or intramyocellular fat in humans. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1173-8.
 24. Kwak MS, Kim D. Non-alcoholic fatty liver disease and lifestyle modifications, focusing on physical activity. *Korean J Intern Med*. 2018;33(1):64-74.
 25. Shamsoddini A, Sobhani V, Ghamar Chehreh ME, Alavian SM, Zaree A. Effect of Aerobic and Resistance Exercise Training on Liver Enzymes and Hepatic Fat in Iranian Men With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatitis monthly*. 2015;15(10):e31434-e.
 26. Ispasoiu CA, Chicea R, Stamatian FV, Ispasoiu F. High Fasting Insulin Levels and Insulin Resistance May Be Linked to Idiopathic Recurrent Pregnancy Loss: A Case-Control Study. *International Journal of Endocrinology*. 2013;2013:576926.
 27. Golding LA. *Ymca Fitness Testing and Assessment Manual*. fourth ed: Human Kinetics; 2000.
 28. Brzycki M. Strength Testing: Predicting a One-Rep Max from Reps to Fatigue. *J Phys Educ Rec and Dance* 1993;64(1):88-90.
 29. Williams N. The Borg rating of perceived exertion (RPE) scale. *Occup Med*. 2017;67(5):404-5.
 30. Jung C-H, Rhee E-J, Kwon H, Chang Y, Ryu S, Lee WY. Visceral-to-Subcutaneous Abdominal Fat Ratio Is Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fibrosis. *Endocrinology and Metabolism*. 2020;35:165.
 31. Chen X, Shen T, Li Q, Chen X, Li Y, Li D, et al. Retinol Binding Protein-4 Levels and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A community-based cross-sectional study. *Scientific Reports*. 2017;7:45100.
 32. Haider DG, Schindler K, Prager G, Bohdjalian A, Luger A, Wolzt M, et al. Serum retinol-binding protein 4 is reduced after weight loss in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):1168-71.
 33. Younesian A, Moradi H, Razavianzade N, Zahedi E. Prevalence of fatty liver using ultrasound in male high-school pupils without history of liver disease and its relationship with liver enzymes, body mass index and waist - hip ratio. *RJMS*. 2015;22(132):79-86. Persian
 34. Ahmadi N, Moghadasi M, Nuri R. Changes of serum retinol binding protein 4 levels following 8 weeks moderate aerobic exercise. *Asian J Sports Med*. 2013;4(3):208-12. Persian
 35. Choi KM, Kim TN, Yoo HJ, Lee KW, Cho GJ, Hwang TG, et al. Effect of exercise training on A-FABP, lipocalin-2 and RBP4 levels in obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(4):569-74.
 36. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol*. 2017;66:142-52.
 37. Jalali Z, Shabani R, Nazari M. Effects of concurrent resistance-endurance training on body composition, lipid profile and blood glucose homeostasis in obese girls: A clinical trial. *Iranian Journal of Pediatric Nursing*. 2018;4(4):24-34. Persian
 38. Chung GE, Yim JY, Kim D, Lim SH, Yang JI, Kim YS, et al. The influence of metabolic factors for nonalcoholic Fatty liver disease in women. *Biomed Res Int*. 2015;2015:131528.

39. Tilg H, Moschen AR. Insulin resistance, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19(10):371-9.
40. Terra X, Auguet T, Broch M, Sabench F, Hernández M, Pastor RM, et al. Retinol binding protein-4 circulating levels were higher in nonalcoholic fatty liver disease vs. histologically normal liver from morbidly obese women. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(1):170-7.
41. O'Leary VB, Marchetti CM, Krishnan RK, Stetzer BP, Gonzalez F, Kirwan JP. Exercise-induced reversal of insulin resistance in obese elderly is associated with reduced visceral fat. *J Appl Physiol (1985).* 2006;100(5):1584-9.
42. Moosavi-Sohroforouzani A, Ganbarzadeh M. Reviewing the physiological effects of aerobic and resistance training on insulin resistance and some biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease. *Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences.* 2016;20(3):282-96. Persian
43. Zheng F, Cai Y. Concurrent exercise improves insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease by upregulating PPAR- γ and genes involved in the beta-oxidation of fatty acids in ApoE-KO mice fed a high-fat diet. *Lipids in Health and Disease.* 2019;18.
44. Lim S, Choi SH, Jeong IK, Kim JH, Moon MK, Park KS, et al. Insulin-sensitizing effects of exercise on adiponectin and retinol-binding protein-4 concentrations in young and middle-aged women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2263-8.
45. sheikholeslami-vatani d, Ebrahimi A. The Effect of Moderate-Intensity Continuous Training Vs. High-Intensity Interval Training on Visceral and Subcutaneous Fats in Obese Women. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences.* 2018;16(11):999-1012. Persian
46. Alkhouri N, Lopez R, Berk M, Feldstein AE. Serum retinol-binding protein 4 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(10):985-9.
47. Lewis J, Shand B, Elder P, Scott R. Plasma retinol-binding protein is unlikely to be a useful marker of insulin resistance. *Diabetes research and clinical practice.* 2008;80:e13-5.
48. Mehdizadeh R. The Effect of Core Stability Training on Body Composition and Lipoprotein in Menopausal Older Women. *Salmand: Iranian Journal of Ageing.* 2015;10(2):156-63. Persian
49. Hoseini kakhk S, Khaleghzadeh H, Nematy M, Hamedinia M. The Effect of Combined Aerobic-Resistance Training on Lipid Profile and Liver Enzymes in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Under Nutrition Diet. *Sport physiology.* 2015;27:65-84. Persian
50. Sarmadiyan M, Khorshidi D. Effect of combined training on body composition, lipids levels and indicators of metabolic syndrome in overweight and obese postmenopausal women. *Journal of Gerontology.* 2016;1(2):36-44. Persian
51. Takebayashi K, Aso Y, Inukai T. Role of retinol-binding protein 4 in the pathogenesis of Type 2 diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2008;3(2):161-73.
52. Chen X, Shen T, Li Q, Chen X, Li Y, Li D, et al. Retinol Binding Protein-4 Levels and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A community-based cross-sectional study. *Scientific Reports.* 2017;7(1):45100.
53. Baek JH, Kim SJ, Kang HG, Lee HW, Kim JH, Hwang KA, et al. Galectin-3 activates PPAR γ and supports white adipose tissue formation and high-fat diet-induced obesity. *Endocrinology.* 2015;156(1):147-56.

54. Broch M, Gómez JM, Auguet MT, Vilarrasa N, Pastor R, Elio I, et al. Association of retinol-binding protein-4 (RBP4) with lipid parameters in obese women. *Obes Surg.* 2010;20(9):12564-8.
55. Moradi Kelarde B, Azarbayjani M, Peeri M, Matin Homae H. Effects of Nonlinear Resistance Training on Liver Biochemical Marker Levels in Postmenopausal Women with Nonalcoholic Fatty Liver Disease *Scientific Journal of Rehabilitation Medicine.* 2017;5(4):136-45. Persian
56. Slentz CA, Bateman LA, Willis LH, Shields AT, Tanner CJ, Piner LW, et al. Effects of aerobic vs. resistance training on visceral and liver fat stores, liver enzymes, and insulin resistance by HOMA in overweight adults from STRRIDE AT/RT. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301(5):E1033-9.
57. Sookoian S, Pirola CJ. Liver enzymes, metabolomics and genome-wide association studies: from systems biology to the personalized medicine. *World J Gastroenterol.* 2015;21(3):711-25.
58. Sheng X, Che H, Ji Q, Yang F, Lv J, Wang Y, et al. The Relationship Between Liver Enzymes and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme.* 2018;50(5):397-402.
59. Skrypnik D, Ratajczak M, Karolkiewicz J, Mądry E, Pupek-Musialik D, Hansdorfer-Korzon R, et al. Effects of endurance and endurance-strength exercise on biochemical parameters of liver function in women with abdominal obesity. *Biomed Pharmacother.* 2016;80:1-7.
60. Devries MC, Samjoo IA, Hamadeh MJ, Tarnopolsky MA. Effect of endurance exercise on hepatic lipid content, enzymes, and adiposity in men and women. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(10):2281-8.
61. Rector R, Thyfault J, Morris R, Laye M, Borengasser S, Booth F, et al. Daily exercise increases hepatic fatty acid oxidation and prevents steatosis in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;294(3):G619-G26.
62. Yan H, Chang X, Xia M, Bian H, Zhang L, Lin H, et al. Serum retinol binding protein 4 is negatively related to beta cell function in Chinese women with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 2013;12:157.

The Effect of Aerobic-Resistance Exercise on Serum Level of Retinol-Bonded Protein 4, Abdominal Obesity, and Metabolic Markers in Postmenopausal Women with Non-Alcoholic Fatty Liver

Masoumeh Norouzpour¹, Sayed Mohammad Marandi^{1*}, Mohsen Ghanbarzadeh², Abbasali Zare Maivan³.

1 Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

2 Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

3 Internal Medicine Specialist (Internist) MD, Mahshahr, Iran

* **Corresponding author:** s.m.marandi@spr.ui.ac.ir

Abstract

Background and Purpose: Aging and postmenopausal hormonal changes cause changes in the function of certain physiological systems of the body, and expose women to the risk of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in a unique manner. The present study was conducted to investigate the effect of aerobic-resistance exercise on serum concentration of retinol-bonded protein 4 (RBP4), abdominal obesity, and metabolic markers in postmenopausal women with non-alcoholic fatty liver.

Methodology: Twenty-four 50-68 year-old sedentary postmenopausal women with fatty liver were randomly divided into exercise and control groups. Aerobic (at intensity of 50% to 75% of maximum heart rate) and resistance (at intensity of 50% to 75% of a maximum repetition) exercises were carried out over three sessions per week for ten weeks. The following indices were measured: liver fat by ultrasound, RBP4 by ELISA method, insulin resistance index (HOMA-IR), anthropometric indices, lipid profile, and liver enzymes. The data were analyzed using ANCOVA, paired t, Wilcoxon, Pearson and Spearman tests.

Results: Aerobic-resistance exercise significantly reduced RBP4 level, insulin resistance index, fasting blood glucose, Anthropometric characteristics, aspartate aminotransferase (AST), triglyceride (TG), LDL, and fatty liver in the exercise group compared to those in the control group ($P<0.05$). Moreover, RBP4 had significant relationships with fatty liver, triglyceride, abdominal obesity, and body weight ($P<0.05$). No significant change was observed in alanine aminotransferase (ALT), fasting insulin, and HDL ($P>0.05$).

Conclusion: Aerobic-resistance exercise can reduce RBP4 level and insulin resistance, and improve NAFLD in postmenopausal women by reducing abdominal obesity and lipid profile.

Key words: Non-alcoholic Fatty Liver, Aerobic-Resistance Exercise, Insulin Resistance, RBP4, Lipid Profile