

تأثیر ده هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بر سطوح بتاتروفین و آیریزین در

موش‌های چاق نژاد ویستار

دکتر عباس صارمی*، دکتر محمد پرستش

گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران

چکیده	مقاله پژوهشی اصیل
<p>مقدمه</p> <p>بتاتروفین و آیریزین پروتئین‌های تولید شده از بافت کبد و عضله هستند که سوخت و ساز تری گلیسرید و هموستاز گلوکز را تنظیم می‌کنند. این مطالعه جهت ارزیابی سطوح بتاتروفین و آیریزین در موش‌های چاق بعد از ده هفته تمرین هوازی طراحی شد.</p> <p>مواد و روش‌ها</p> <p>بیست و چهار سر موش نر ۸ هفته‌ای نژاد ویستار (وزن: $249/8 \pm 11/2$ گرم) جهت مطالعه انتخاب و خریداری شدند. بعد از ایجاد چاقی توسط رژیم غذایی پر چرب، حیوانات به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند: تمرین هوازی (۱۲ سر) و کنترل (۱۲ سر). همچنین یک گروه همسان با وزن طبیعی برای مقایسه‌های سطح پایه انتخاب شدند. حیوانات ۶۰ دقیقه در روز، ۵ روز در هفته و برای ۱۰ هفته تمرین داده شدند. وزن بدن، فایل لیپیدی و گلیسمیک، سطوح بتاتروفین و آیریزین بعد از ۱۰ هفته تمرین هوازی ارزیابی شدند. داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس یک طرفه مقایسه شدند ($P < 0/05$).</p> <p>یافته‌ها</p> <p>نتایج نشان داد وزن بدن ($P < 0/01$)، کلسترول تام ($P < 0/02$)، تری گلیسرید ($P < 0/05$) و گلوکز پلاسما ($P < 0/04$) به دنبال تمرین هوازی در موش‌های چاق کاهش می‌یابد. سطح بتاتروفین پلاسما در گروه تمرین هوازی در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌دار کاهش نشان داد ($P < 0/02$). در مقابل، غلظت آیریزین پس از تمرین هوازی به طور معنی‌دار افزایش یافت ($P < 0/03$).</p> <p>نتیجه‌گیری</p> <p>داده‌ها نشان داد که احتمالاً تمرین هوازی با شدت متوسط از اختلالات قلبی عروقی ناشی از چاقی جلوگیری می‌کند و به طور همزمان سطوح بتاتروفین و آیریزین را بهبود می‌بخشد.</p> <p>کلیدواژه‌ها</p> <p>تمرین هوازی، بتاتروفین، سندروم متابولیک، آیریزین</p>	<p>تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۲/۰۸</p> <p>تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۶/۰۹</p> <p>*نویسنده مسئول: عباس صارمی، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران تلفن: ۰۸۶۳۳۶۶۹۰۳۶ پست الکترونیک: a-saremi@araku.ac.ir</p>



مقدمه

چاقی وضعیتی از توده چربی مازاد است که در آن هموستاز انرژی دچار اختلال می‌شود (۱). آدیپوسیت‌ها به دو دسته طبقه‌بندی می‌شوند. آدیپوسیت‌های سفید، ذخیره‌کننده چربی و دارای میتوکندری کم و ذخایر زیاد تری‌گلیسرید و اسید چرب هستند که انواع زیادی از آدیپوکین‌ها مثل لپتین را ترشح می‌کنند. در مقابل، آدیپوسیت‌های قهوه‌ای گرم‌آزا که مصرف‌کننده‌های فعال انرژی هستند و دارای مقدار کمی چربی و تعداد زیادی میتوکندری می‌باشند (۲). بافت چربی قهوه‌ای به دلیل بیان زیاد پروتئین جفت‌نشده^۱ (UCP) و مصرف‌کنندگی انرژی به صورت یک هدف درمانی برای چاقی و بیماری‌های متابولیکی مطرح است (۳). تحریک حرارتی، ورزش، تحریک مزمن آدرنرژیک، آدیپوکین‌ها، مایوکاین‌ها و هپاتوکاین‌ها از محرک‌های فرایند قهوه‌ای شدن بافت چربی شناخته شده‌اند (۴). آیریزین یک پپتید کوچک است که توسط ژن FNDC5 بیان می‌شود و PGC-1 α یک عامل مهم تنظیمی ترشح آن می‌باشد. آیریزین به صورت یک مایوکاین تنظیمی توسط ورزش، در قهوه‌ای شدن بافت سفید چربی، سنتز زیستی میتوکندری و بیان ژن‌های متابولیکی در عضله اسکلتی نقش بازی می‌کند (۵). نتایج نشان می‌دهد کاهش ATP درون سلولی نقش تنظیمی در ترشح آیریزین بازی می‌کند (۶). علی‌رغم توجه زیاد محققان به پاسخ آیریزین به ورزش، نتایج در این زمینه متناقض است. برای مثال نورهیم^۴ و همکاران دریافتند پس از ۱۲ هفته ورزش ترکیبی (قدرتی-استقامتی) سطح سرمی آیریزین در آزمودنی‌های سالم کاهش می‌یابد (۷). در یک

مطالعه دیگر هکستدن^۵ و همکاران گزارش کردند که ۲۶ هفته ورزش هوازی و قدرتی تغییری در سطح سرمی آیریزین ایجاد نمی‌کند (۸). در مقابل، کارتینا^۶ و همکاران نشان دادند ۸ هفته تمرین ورزشی موجب افزایش بیان و ترشح آیریزین در موش‌های چاق می‌شود و البته اثر تمرین اینتروال شدید، بیشتر از تمرین تداومی با شدت متوسط بود (۹). جدا از نوع و ویژگی‌های برنامه ورزشی، شرایط متابولیکی نیز بر پاسخ آیریزین احتمالاً مؤثر است، چرا که آیریزین یک تنظیم‌کننده مهم وضعیت متابولیکی است (۱۰). برای مثال هو^۷ و همکاران گزارش کردند که پاسخ آیریزین به ورزش بین افراد سالم و دچار سندروم متابولیک یکسان است (۱۱). در حالی که تیبانا^۸ و همکاران دریافتند پاسخ آیریزین به ورزش در افراد چاق و وزن طبیعی متفاوت می‌باشد (۱۰). از توضیحات بالا چنین استنباط می‌شود که ترکیب بهینه برنامه ورزشی برای پاسخ آیریزین و همچنین پاسخ آیریزین به ورزش در شرایط مختلف متابولیکی مشخص نیست.

همچنین در سال‌های اخیر آدیپوکایینی به نام بتاتروفین شناسایی شده است که غالباً در کبد و بافت چربی سنتز می‌شود و نقش تنظیمی در هموستاز گلوکز و متابولیسم چربی بازی می‌کند (۱۲). وای^۹ و همکاران نشان دادند که بتاتروفین تکثیر سلول‌های بتا پانکراس را تحریک و مقاومت به انسولین را در موش کاهش می‌دهد (۱۳). همچنین گزارش شده است سطوح بتاتروفین در بیماران دیابتی و مقاوم به انسولین بالاتر از افراد سالم می‌باشد (۱۲). از طرفی، به خوبی روشن است که بتاتروفین از طریق مهار

^۵ Hecksteden

^۶ Kartinah

^۷ Huh

^۸ Tibana

^۹ Yi

^۱ Uncoupling protein

^۲ Fibronectin Type III Domain Containing 5

^۳ Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator

^۴ Norheim

ای در مورد تأثیر ورزش بر تعادل محور آیریزین-بتاتروفین در افراد چاق وجود ندارد. بنابراین با توجه به افزایش روزافزون چاقی و اضافه وزن و اهمیت آیریزین و بتاتروفین در بیماری زایی چاقی (۵، ۱۲)، به نظر می رسد بررسی پاسخ این هورمون ها به فعالیت ورزشی برای پیشگیری و بهبود چاقی و سازوکار اثرات آن (هدف گزینی آیریزین و بتاتروفین) ضروری باشد. بنابراین سوال پژوهش حاضر این است که آیا ۱۰ هفته تمرین هوازی بر شاخص های متابولیکی و سطح سرمی آیریزین و بتاتروفین در موش های چاق اثر دارد؟

مواد و روش ها

در این مطالعه تجربی تعداد ۲۴ سر موش صحرایی نر ویستار از انستیتو پاستور تهیه گردید. نمونه ها به روش تصادفی ساده به دو گروه چاق تمرین هوازی (۱۲ سر) و چاق کنترل (۱۲ سر) تقسیم شدند. همچنین یک گروه تطبیق یافته از موش های با وزن طبیعی (۱۰ سر) (وزن 10 ± 240 گرم) برای مقایسه در انتهای کار فراخوانده شد. گروه های کنترل در طول مدت تحقیق هیچ گونه فعالیت ورزشی نداشتند. از آن جا که وزن حیوانات دقیقاً یکسان نبود، لذا برای یکسان سازی گروه ها به لحاظ وزنی، ابتدا آزمودنی ها وزن کشی شده و در قفس هایی با تفاوت وزنی ۱۰ گرم دسته بندی شدند. سپس هر یک از قفس ها با دسته بندی وزنی مشخص، یک موش به طور تصادفی انتخاب شد و در گروه های اصلی قرار داده شدند. این مطالعه پس از تایید توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک انجام شد (IR.ARAKMU.REC.1395.353).

در این پژوهش، موش ها در گروه های دوازده تایی و در قفس های مجزا نگهداری گردیدند. دمای محیط $22 \pm 1/4$ درجه سانتی گراد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت هوا $55/6 \pm 4$ درصد بود. موش های صحرایی با

لیپوپروتئین لیپاز به طور مستقیم و غیر مستقیم توسط شکاف^۱ ANGPTL3، تنظیم کننده چربی خون می باشد. به طوری که گزارش شده است حذف ژن بتاتروفین منجر به کاهش چربی سازی و کاهش تری گلیسرید خون می شود (۱۴). از زمان کشف بتاتروفین امیدواری برای روش های درمانی یا تشخیص یک بیومارکر قوی برای اختلالات متابولیکی بالا گرفته است و در مجموع شواهد بر این باورند که مقادیر بتاتروفین در افراد چاق و دیابتی بالا می باشد و احتمالاً نقش مهمی در اختلالات متابولیکی مرتبط با این بیماریها بازی می کند (۱۲، ۱۵). بنابراین بتاتروفین به عنوان یک شاخص پیشنهادی قوی برای پیشگویی سندروم متابولیک مطرح است (۱۵). بعلاوه، نشان داده شده است رژیم غذایی پرکالری باعث افزایش بیان و روزه داری با کاهش بیان بتاتروفین همراه است (۱۶). به هر حال، علی رغم اهمیت بتاتروفین در تنظیم وضعیت متابولیک بدن، در مورد پاسخ این هورمون به ورزش مطالعه کمی صورت گرفته است. انتشاری و همکاران در پژوهشی دریافتند یک دوره تمرین شدید و متوسط ترکیبی قدرتی-استقامتی موجب افزایش بتاتروفین و بهبود شاخص های متابولیکی در زنان مبتلا به دیابت نوع دو می شود (۱۷).

اگر چه فعالیت ورزشی منظم به واسطه افزایش مصرف انرژی موجب تسریع و بهبود اکسیداسیون چربی ها و کاهش عوامل خطرزای بسیاری از بیماری ها می شود اما ساز و کار دقیق افزایش مصرف انرژی ناشی از ورزش همچنان نامشخص است (۱۸). اخیراً پیشنهاد شده است در شرایط طبیعی، تعادل هموستاتیک بین تنظیم کننده مثبت (آیریزین) و منفی (بتاتروفین) متابولیکی وجود دارد و در واقع بر نقش محور هیپوتوسیت ها-آدیپوسیت ها-مایوسیت ها تاکید شده است (۱۹). بر اساس بررسی پژوهشگران مطالعه

^۱ Angiotensin-like 3



غذاهای تولیدی مراکز تولید خوراک دام که به صورت پلت بود، تغذیه شدند. موش‌ها به مدت ۸ هفته تحت شرایط بی تحرکی و رژیم غذایی پرچرب به صورت دسترسی آزاد قرار داشتند (۶۰ درصد چربی، ۲۰ درصد پروتئین و ۲۰ درصد کربوهیدرات به شکل دست ساز). در پایان هفته هشتم، میانگین وزن موش‌ها به 362 ± 26 گرم رسید و بر اساس معیارهای استاندارد چاق (شاخص Lee) در نظر گرفته شدند (۲۰). همچنین آب مورد نیاز هر حیوان در بطری آب ۵۰۰ میلی لیتری ویژه حیوانات آزمایشگاهی در اختیار آن‌ها قرار داده می شد. آزمودنی‌ها به آب و غذا دسترسی آزاد داشتند. **برنامه تمرین آزمودنی‌ها:** برنامه تمرین شامل دو مرحله بود؛ مرحله اول: در این مرحله حیوانات یک هفته تمرین

جهت آشناسازی با وسایل و دویدن روی تردمیل انجام می دادند. مرحله دوم، تمرین هوازی: برنامه تمرین استقامتی شامل دویدن بر روی تردمیل ۵ کاناله بود. گروه تمرین، به مدت ۱۰ هفته، ۵ روز در هر هفته و هر جلسه برای ۴۵ دقیقه با رعایت اصل اضافه بار ورزش استقامتی انجام می دادند. سرعت نوارگردان در طی این ۱۰ هفته از ۱۵ متر در دقیقه به ۲۰ متر در دقیقه افزایش یافت. در ابتدا و انتهای هر جلسه تمرینی ۵ دقیقه برای گرم کردن (با شدت ۱۰ متر در دقیقه) و ۵ دقیقه برای سرد کردن (شدت ۱ تا ۱۰ متر در دقیقه) در نظر گرفته شد (جدول ۲) (۲۱).

جدول ۲. برنامه تمرین استقامتی بر روی تردمیل

هفته‌های تمرین	آشنایی	هفته ۱	هفته ۲	هفته ۳	هفته ۴	هفته ۵ تا ۱۰
مدت تمرین (دقیقه)	۱۰	۱۰-۲۰	۲۰-۳۰	۳۰-۳۵	۳۵-۴۰	۴۵
سرعت (متر بر دقیقه)	۱۰	۱۵	۱۶	۱۷	۱۸	۲۰

روش بیهوش کردن آزمودنی‌ها، جمع آوری و نگهداری سرم:
 موش‌ها ۲۴ ساعت پس از آخرین فعالیت ورزشی با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین و زایلازین بیهوش شدند. سپس با برش در ناحیه شکم و قفسه سینه به مقدار ۱۰ میلی لیتر خون از قلب با سرنگ کشیده شد و در لوله‌های حاوی EDTA ریخته شد. نمونه‌های جمع‌آوری شده سریعاً به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۲۸۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ گردیدند. سرم به دست آمده در میکروتیوب شماره‌گذاری شده ریخته شد. پس از آن نمونه‌ها جهت مراحل بعدی تحقیق به فریزر با دمای -70°C درجه سانتی‌گراد انتقال یافتند.

روش‌های آزمایشگاهی و اندازه‌گیری متغیرها:
 بتاتروفین سرمی با روش الایزا (کیت Diazyme، آلمان) و ضریب تغییرات درون آزمون و برون آزمون به ترتیب ۶ و ۵ درصد و با دقت یک میکرو مول در لیتر اندازه‌گیری شد. آیریزین سرمی با روش الایزا (کیت Diazyme، آلمان) و ضریب تغییرات درون آزمون و برون آزمون به ترتیب ۵ و ۴ درصد و با دقت یک میکرو مول در لیتر اندازه‌گیری شد. غلظت گلوکز و تری گلیسرید با روش آنزیمی - رنگ سنجی (شرکت پارس آزمون، ایران) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات و حساسیت روش اندازه‌گیری برای گلوکز $1/8$ درصد و ۵ میلی گرم بر دسی لیتر بود. ضریب تغییرات و حساسیت روش اندازه‌گیری برای تری گلیسرید $2/5$ درصد

استفاده شد. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده است. پس از تایید توزیع طبیعی داده ها با آزمون شاپیرو-ویلک، برای مقایسه بین میانگین گروهها، از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید. مقادیر ($P \leq 0.05$) به عنوان حداقل سطح معنی داری تفاوت میانگینها مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها

نتایج مربوط به تغییرات توده بدنی طی ۱۰ هفته برنامه تمرینی برای هر سه گروه در جدول ۱ نمایش داده شده است. در سطح پایه وزن گروه کنترل با وزن طبیعی به طور معنی دار کمتر از سایر گروهها بود ($F=3/15$, $P=0/01$) هر چند بین دو گروه چاق تمرینی و کنترل چاق اختلاف معنی داری وجود نداشت ($F=1/25$, $P=0/23$). بعد از دوره مداخله، وزن گروه چاق تمرینی به طور معنی دار کمتر از گروه چاق کنترل بود ($F=3/69$, $P=0/01$).

۸ میلی مول بر لیتر بود. همچنین کلسترول و HDL-C به روش آنزیمی فتومتریک اندازه گیری شدند. ضریب تغییرات و حساسیت روش اندازه گیری برای کلسترول ۱/۲ درصد و ۳ میلی واحد بر میلی لیتر بود. ضریب تغییرات و حساسیت روش اندازه گیری برای HDL-C، ۲ درصد و ۱ میلی واحد بر میلی لیتر بود. انسولین به روش رادیوایمنواسی (Monobind Inc, USA) ارزیابی گردید. ضریب تغییرات و حساسیت روش اندازه گیری برای انسولین ۲/۶ درصد و ۰/۰۷ میکرو واحد بر دسی لیتر بود. سپس مقاومت به انسولین با روش مدل ارزیابی هموستاز (HOMA-IR)، به عنوان شاخص مقاومت به انسولین، با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{انسولین } (\mu\text{g/ml}) \times \text{گلوکز } (\text{mmol/L})}{20}$$

روش تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها: برای دسته بندی و تعیین شاخص‌های پراکندگی از آمار توصیفی با استفاده از نرم افزار SPSS 19 و از برنامه اکسل نیز برای رسم نمودار

جدول ۱- وزن حیوانات در گروه‌های مورد مطالعه (بر حسب گرم)

زمان	کنترل وزن طبیعی	کنترل چاق	چاق تمرینی
وزن اولیه	۲۴۰/۱۱±۱/۲	۲۴۹/۱۰±۱/۷	۲۵۰/۱۲±۵/۵
قبل از تمرین	۲۴۸/۱۱±۴/۲۴۸	۳۶۳/۱۱±۵/۹	۳۶۲/۱۲±۵/۶
بعد از تمرین	۲۵۹/۱۰±۱/۲۵۹	۳۸۴/۱۲±۳/۷	۳۰۲/۱۲±۵/۱

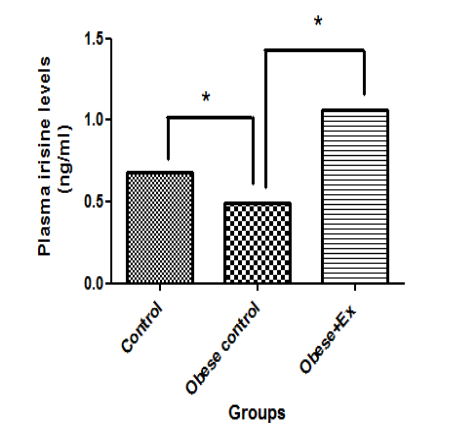
آیبانگر اختلاف معنی دار ($P < 0.05$) بین گروه‌های کنترل چاق و چاق تمرینی با کنترل وزن طبیعی

وزن طبیعی ($P=0/03$) و تمرین چاق ($P=0/05$) به طور معنی دار بیشتر است. آزمون تعقیبی توکی نشان داد میزان کلسترول تام در گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل وزن طبیعی ($P=0/05$) و تمرین چاق ($P=0/02$) به طور معنی دار بیشتر است. (جدول ۳).

چربی خون: تحلیل داده‌ها با آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد میان گروه‌ها از نظر مقدار تری گلیسرید ($F=3/29$, $P=0/012$) و کلسترول تام ($F=2/18$, $P=0/045$) اختلاف معنی دار وجود دارد. آزمون تعقیبی توکی نشان داد میزان تری گلیسرید در گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل

جدول ۳. مقایسه نیمرخ عوامل آتروژنیک و متابولیک در گروه‌های مورد مطالعه بعد از مداخله

مقدار P	مقدار F	چاق تمرینی	کنترل چاق	کنترل وزن طبیعی	متغیر
۰/۰۱	۳/۲۹	۷۲/۵±۱/۳	۱۱/۵±۶/۸۷	۸۵/۸±۴/۵	تری گلیسرید (میلی مول /لیتر)
۰/۰۴	۲/۱۸	۵۱/۵±۵/۴	۱۲/۶±۴/۶۸	۶۲/۶±۲/۱	کلسترول تام (میلی واحد /میلی لیتر)
۰/۳۹	۰/۹۱	۲۴/۳±۵/۶	۲۱/۴±۲/۱	۲۴/۴±۷/۲	HDL (میلی واحد /میلی لیتر)
۰/۰۲	۲/۵۸	۱۰۱/۱۰±۳/۴	۱۴/۱۰±۳/۱۳۵	۹۶/۶±۱/۳	گلوکز (میلی گرم /دسی لیتر)
۰/۰۱	۲/۸۷	۱/۰±۵/۴	۱۶/۰±۲/۲	۱/۰±۵/۶	HOMA-IR



نمودار ۱. مقایسه سطح آیریزین در گروه‌های مورد مطالعه.

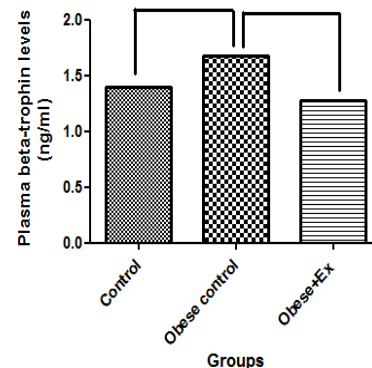
* بیانگر اختلاف معنی دار ($P < 0.05$) بین گروه‌های کنترل وزن طبیعی و چاق تمرینی با کنترل چاق.

بتاتروفین: تحلیل داده‌ها با آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد میان گروه‌ها از نظر بتاتروفین پلاسمایی ($F=2/95$, $P=0/03$) اختلاف معنی دار وجود دارد. آزمون تعقیبی توکی نشان داد میزان بتاتروفین در گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل وزن طبیعی ($P=0/04$) و تمرین چاق ($P=0/02$) به طور معنی دار بیشتر است (نمودار ۲).

مقاومت به انسولین: تحلیل داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد میان گروه‌ها از نظر گلوکز خون ($F=2/58$, $P=0/02$) و مقاومت به انسولین ($F=2/87$, $P=0/01$) اختلاف معنی دار وجود دارد. آزمون تعقیبی توکی نشان داد میزان گلوکز در گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل وزن طبیعی ($P=0/03$) و تمرین چاق ($P=0/04$) به طور معنی دار بیشتر است. (جدول ۲). آزمون تعقیبی توکی نشان داد مقاومت به انسولین در گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل وزن طبیعی ($P=0/01$) و تمرین چاق ($P=0/04$) به طور معنی دار بیشتر است (جدول ۳).

آیریزین: تحلیل داده‌ها با آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد میان گروه‌ها از نظر آیریزین پلاسمایی ($F=2/58$, $P=0/02$) اختلاف معنی دار وجود دارد. آزمون تعقیبی توکی نشان داد میزان آیریزین در گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل وزن طبیعی ($P=0/05$) و تمرین چاق ($P=0/03$) به طور معنی دار کمتر است (نمودار ۱).

کاهش چربی‌های خون می‌شود (۲۳). همچنین بتاتروفین از طریق مهار آنزیم لیپوپروتئین لیپاز در میزان چربی‌های خون درگیر می‌باشد (۱۵). شواهد نشان می‌دهد رژیم غذایی پرچرب موجب افزایش بیان بتاتروفین می‌شود، در حالیکه روزه داری و محدودیت کالری دریافتی با کاهش بیان آن همراه است (۱۶). در تحقیق حاضر نیز مشاهده شد سطح پلاسمایی بتاتروفین در موش‌های تحت رژیم غذایی پرکالری بیش از موش‌های با وزن طبیعی است (البته نتایج آن در مقاله حاضر بیان نشده است). مطالعات نشان می‌دهد که بتاتروفین در چندین بیماری متابولیکی مهم از جمله دیابت، سندروم متابولیک، سندروم تخمدان پلی کیستیک و چاقی درگیر می‌باشد (۱۲، ۱۴). به طور ویژه گزارش شده است که بیان بتاتروفین به طور مثبت با توده چربی بدن رابطه مثبت دارد و در افراد چاق مقادیر آن بالاتر است (۱۴). در پژوهش حاضر نیز این موضوع مورد تایید قرار گرفت. هر چند در برخی مطالعات نتایج متناقض ارائه شده است. از جمله اینکه گومزا^۱ و همکاران گزارش کردند که سطح بتاتروفین در افراد چاق و مبتلا به دیابت نوع دو کمتر از آزمودنی‌های سالم می‌باشد (۲۴). یکی از محتمل‌ترین علل این تضادها ممکن است به آنتی‌بادی‌های بکارگرفته شده برای تشخیص بخش C-انتهایی یا N-انتهایی پروتئین بتاتروفین مربوط باشد. به هرحال در مطالعاتی که همانند تحقیق حاضر از کیت الایزا برای تشخیص طول کامل پروتئین بتاتروفین استفاده شده است، ارتباط مثبت بین چاقی و این پروتئین گزارش شده است (۲۵). در تحقیق حاضر متعاقب ۱۰ هفته تمرین هوازی و همزمان با کاهش توده چربی در موش‌های چاق سطح بتاتروفین کاهش یافت و این همسو با مطالعاتی است که نشان می‌دهد کاهش وزن از طریق محدودیت کالری با کاهش بیان بتاتروفین همراه می‌باشد (۱۶). در مطالعه



نمودار ۲. مقایسه سطح بتاتروفین در گروه‌های مورد مطالعه. * بیانگر اختلاف معنی‌دار ($P < 0.05$) بین گروه‌های کنترل وزن طبیعی و چاق تمرینی با کنترل چاق.

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد ۱۰ هفته تمرین هوازی همزمان با بهبود عوامل آتروژنیک و متابولیکی، موجب بهبود سطح پروتئین‌های بتاتروفین و آیریزین در موش‌های چاق می‌شود. داده‌های ما نشان داد که سطوح بتاتروفین در موش‌های چاق بالا می‌باشد و اینکه مداخله تمرین هوازی منجر به کاهش بتاتروفین در این موش‌ها می‌شود. از طرف دیگر در مطالعه حاضر مشاهده شد متعاقب ورزش هوازی سطوح تری‌گلیسرید کاهش می‌یابد و این تغییر همزمان با افت سطوح بتاتروفین بود و در واقع از این عقیده حمایت می‌کند که احتمالاً میان تغییرات بتاتروفین و شاخص‌های چربی خون همبستگی مثبت وجود دارد و اینکه بتاتروفین نقش تنظیمی در متابولیسم تری‌گلیسرید دارد (۲۲). در تحقیقات نشان داده شده است که بتاتروفین از طریق تعامل با ANGPTL3 در تنظیم تری‌گلیسرید پلاسما نقش بازی می‌کند (۱۴). بیش‌بانی بتاتروفین موجب افزایش تری‌گلیسرید پلاسما، در حالیکه غیرفعالسازی آن منجر به

^۱ Gomez



انجام گرفته توسط انتشاری و همکاران مشخص شد که ۸ هفته ورزش ترکیبی در زنان دیابتی منجر به افزایش سطح بتاتروفین می شود (۱۷). در واقع، یافته آنها مخالف تحقیق حاضر است و احتمالاً به عواملی چون تفاوت در وضعیت متابولیکی (افراد چاق در مقابل افراد دیابتی)، زمان اندازه گیری سطح بتاتروفین بعد از ورزش (۴۸ ساعت در مقابل ۲۴ ساعت)، نوع مطالعه (تجربی در مقابل نیمه تجربی)، شکل تمرین ورزشی (هوازی با شدت متوسط در مقابل ترکیبی با شدت بالا) و تکنیک ارزیابی بتاتروفین (آنتی بادی برای طول کامل پروتئین در مقابل بخش C-انتهایی) مربوط می شود. انسولین خون از طریق فعال سازی مسیر سیگنالی PI3K/Akt موجب تنظیم افزایشی بیان بتاتروفین می شود و لذا در افراد مقاوم به انسولین سطح بتاتروفین بالا است (۲۵). در پژوهش حاضر نیز مشاهده شد پس از یک دوره ورزش هوازی و کاهش انسولین و مقاومت به انسولین، مقادیر بتاتروفین به طور معنی دار کاهش می یابد. بنابراین کاهش توده چربی و انسولین خون در پژوهش حاضر می تواند از سازوکارهای احتمالی کاهش بیان بتاتروفین بعد از ورزش پیشنهاد گردد.

از طرفی مطالعات نشان می دهد عضله اسکلتی نیز نقش مهمی در تنظیم متابولیسم چربی و گلوکز خون دارد. بطوریکه برخی بر این باورند که تعامل میان عضله اسکلتی و کبد تعیین کننده مهم سلامت متابولیکی هستند (۱۹). آیریزین یک مایوکاینی است که در حال حاضر توجه بسیاری از محققان به آن معطوف گردیده است. ترشح آیریزین با بهبود سندروم متابولیک و شرایط گلیسمیک همراه است (۵۰۹). در مطالعه حاضر مشاهده شد در موش‌های تحت رژیم غذایی چاقی، سطح آیریزین پایین است و این موافق تحقیق کروژیراس^۱ و همکاران است که

نشان دادند افزایش کالری دریافتی و چاقی منجر به کاهش بیان آیریزین می گردد (۱۶). اثر تمرین ورزشی بر سطح آیریزین در چندین مطالعه مورد بررسی قرار گرفته است و در عمده آنها افزایش آیریزین متعاقب ورزش گزارش شده است، هر چند مقدار این پاسخ تحت تاثیر نوع و شدت ورزش اجرا شده می باشد (۲۶، ۲۷). برای مثال و همسو با تحقیق حاضر لو و همکاران نشان دادند ۸ هفته تمرین شنا با افزایش آیریزین و کاهش توده چربی در موشهای چاق همراه است (۲۸). در مقابل نورهیم و همکاران دریافتند پس از ۱۲ هفته ورزش ترکیبی (قدرتی-استقامتی) سطح سرمی آیریزین در آزمودنی های سالم کاهش می یابد (۷). از سویی، قادری و همکاران گزارش کردند تمرین ورزشی موجب افزایش سطح آیریزین می شود هرچند اثر تمرین استقامتی شدید بیشتر از تمرین تداومی با شدت متوسط است. لذا پیشنهاد شد ورزش به شکل وابسته به شدت با افزایش بیان آیریزین همراه است (۲۹). بعلاوه، در تحقیق حاضر همسو با یافته های کارتینا^۲ و همکاران (۹) نشان داده شد در ورزش‌هایی که کاهش وزن و توده بیشتر اتفاق می‌افتد، افزایش بیان آیریزین بارزتر است. نکته دیگر در مورد اختلاف در نتایج به زمان اندازه‌گیری آیریزین بعد از ورزش مربوط می‌شود (بلافاصله، ۲۴ ساعت یا ۴۸ ساعت بعد از تمرین). همچنین شرایط متابولیکی آزمودنی‌ها نیز بر پاسخ آیریزین موثر است. برای مثال در تحقیق نورهیم و همکاران که عدم تغییر آیریزین گزارش شد (۷)، آزمودنی‌ها از وضعیت طبیعی متابولیک برخوردار بودند. بعلاوه، طول دوره مداخله ورزشی نیز می تواند یکی از علل تفاوت در نتایج باشد. در مورد اثر ورزش در افزایش آیریزین چند سازوکار فیزیولوژیک پیشنهاد شده است، از جمله اینکه فعالیت بدنی موجب افزایش PGC-1 α و FNDC5 در عضله

^۱ Crujeiras

^۲ Kartinah

نتیجه‌گیری

نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که چاقی به ترتیب با افزایش و کاهش بتاتروفین و آیریزین همراه است و احتمالاً یک دوره ۱۰ هفته‌ای تمرین هوازی همزمان با ارتقای وضعیت متابولیسمی منجر به بهبود تعادل بتاتروفین و آیریزین در موش‌های چاق می‌شود.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه اراک انجام گرفته است که بدین وسیله پژوهشگران از تمامی عزیزانی که در اجرای این تحقیق ما را یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌نمایند.

تعارض منافع

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

اسکلتی می‌شود که پیامد آن افزایش بیان آیریزین می‌باشد (۸،۳۰). همچنین فعالسازی AMPK^۱ و PPARgamma^۲ و به دنبال آن افزایش PGC-1 α و FNDC5 و آیریزین پس از ورزش پیشنهاد شده است (۳۱).

در مجموع در مطالعه حاضر مشاهده شد پس از ۱۰ هفته تمرین هوازی و همزمان با بهبود وضعیت متابولیسمی موش‌های چاق، سطح آیریزین افزایش می‌یابد. در این زمینه در حال حاضر فرضیه‌ای توسط محققان مطرح است که اولاً یک تعادل هموستاتیک میان عوامل مثبت (مثل آیریزین) و منفی (مثل بتاتروفین) تنظیم کننده شرایط متابولیسمی بدن وجود دارد (۱۹) و دوماً کبد و عضله در کانون این هموستاز قرار دارند (۳۲). همسو با این نظریه در تحقیق حاضر نیز ما دریافتیم یک دوره برنامه منظم ورزشی احتمالاً از طریق کاهش بتاتروفین و افزایش آیریزین به بهبود وضعیت متابولیسمی (کاهش تری‌گلیسرید، کلسترول و گلوکز خون) منجر می‌شود. از محدودیت‌های این تحقیق علاوه بر مقطعی بودن و تعداد کم نمونه جهت انجام برخی آنالیزهای زیر گروهی (علی‌رغم تعداد کافی نمونه برای آزمون فرضیه‌های اصلی)، عدم ثبت و کنترل میزان دریافت غذایی آزمودنی‌ها است و احتمالاً در صورت انجام آنها می‌توانستیم به نتایج بهتری دست یابیم.

البته تحقیق حاضر دارای چند نقطه قوت نیز می‌باشد، از جمله انجام کلیه آزمایش‌های بیوشیمیایی بصورت دو بار تکرار و اینکه تمام آزمودنی‌ها در پژوهش از نظر عوامل مداخله‌گر احتمالی مثل سن، جنس و وزن همسان بودند. همچنین یک گروه از موش‌های با وزن طبیعی جهت مقایسه‌ها در سطح پایه انتخاب شد.

^۱ Adenosine monophosphate-activated protein kinase

^۲ Peroxisome proliferator-activated receptor gamma



References

1. Nahon KJ, Doornink F, Straat ME, Botani K. Effect of sitagliptin on energy metabolism and brown adipose tissue in overweight individuals with prediabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Diabeto* 2018; 61(11):2386-2397.
2. Cereijo R, Giralt M, Villarroya F. Thermogenic brown and beige/brite adipogenesis in humans. *Ann. Med* 2015; 47:169-177.
3. Montanari T, Poscic N, Colitti M. Factors involved in white-to-brown adipose tissue conversion and in thermogenesis: a review. *Obes Rev* 2017; 18(5):495-513.
4. Villarroya F., Vidal-Puig A. Beyond the sympathetic tone: The new brown fat activators. *Cell Metab* 2013; 17:638-643.
5. Martinez IY, Camarillo ED, Garduno JJ. Irisin a novel metabolic biomarker: present knowledge and future directions. *Int J Endocrinol* 2018; 20:78-85.
6. Pedersen B.K. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain Behav. Immun* 2011; 25:811-816.
7. Norheim F., Langleite T. M., Hjorth M. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS Journal* 2014; 281(3):739-749.
8. Hecksteden A., Wegmann M., Steffen A. Irisin and exercise training in humans—results from a randomized controlled training trial. *BMC Medicine* 2013; 11:235-41.
9. Kartinah N, Sianipar I. The effects of exercise regimens on irisin levels in obese rat's model: comparing high-intensity intermittent with continuous moderate-intensity training. *Biomed Res Int* 2018; 2018:4708287-11.
10. Tibana R, da Cunha Nascimento D, Frade de Souza N. Irisin levels are not associated to resistance training-induced alterations in body mass composition in older untrained women with and without obesity. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 2017; 21(3):241-246.
11. Huh Y, Siopi A, Mougios V, Park K. H, Mantzoros S. Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome. *The J of Clin Endo & Metab* 2015; 100(3):453-457.
12. Wang H, Du L, Wu T, Yang G. Circulating betatrophin is associated with insulin resistance in humans: cross-sectional and interventional studies in vivo and in vitro. *Onco* 2017; 8(57):96604-96614.
13. Yi P, Park J, Melton D. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic β cell proliferation. *Cell* 2013; 153(4):747-58.
14. Abu-Farha M, Al-Khairi I, Cherian P, Chandy B. Increased ANGPTL3, 4 and ANGPTL8/betatrophin expression levels in obesity and T2D. *Lipids Health Dis* 2016; 15(1):181.
15. Wang H, Lai Y, Han C, Liu A, Fan C. The effects of serum ANGPTL8/betatrophin on the risk of developing the metabolic syndrome – A Prospective Study. *Sci Rep* 2016; 6:28431-37.
16. Crujeiras A, Zulet M, Abete I, Amil M. Interplay of atherogenic factors, protein intake and betatrophin levels in obese-metabolic syndrome patients treated with hypocaloric diets. *Int J Obes* 2016; 40(3):403-10.
17. Enteshari M, Esfarjani F, Reisi J. Comparison of the effects of two different intensities of combined training on irisin, betatrophin, and insulin levels in women with type 2 diabetes. *Asian J Sports Med* 2019; 10(2):68943-9.
18. Coqueiro R, Soares T, Pereira R. Therapeutic and preventive effects of exercise on cardiometabolic parameters in aging and obese rats. *Clin Nutr ESPEN* 2019; 29:203-212.
19. Xie X, Gao T, Yang M, Chen P, Jin H, Yang L, Yu X. Associations of betatrophin levels with irisin in Chinese women with normal glucose tolerance. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7:26-32.
20. Malafaia AB, Nassif PA, Ribas CA, Ariede BL. Obesity induction with high fat sucrose in rats. *Arq Bras Cir Dig* 2013; 26: 17-21.
21. Shirvani H, Delpasand A, Bazgir B. The data on the aerobic training with or without calorie restriction and muscular levels of Irisin and muscular FNDC5 concentration in obese male Wistar rats. *Data Brief* 2018; 21:888-892.
22. Ghasemi H, Tavilani H, Khodadadi I, Saidijam M, Karimi J. Circulating betatrophin levels are associated with the lipid profile in type 2 diabetes. *Chonnam Med J* 2015; 51(3):115-9.

23. Wang Y, Quagliarini F, Gusarova V, Gromada J. Mice lacking ANGPTL8 (Betatrophin) manifest disrupted triglyceride metabolism without impaired glucose homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(40):16109-14.
24. Gómez J, Pascual E, Catalán V. Circulating betatrophin concentrations are decreased in human obesity and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(10):2004-9.
25. Liu D, Li S, He H, Yu C, Li X, Liang L. Increased circulating full-length betatrophin levels in drug-naïve metabolic syndrome. *Onco* 2017; 8(11):17510-17517.
26. Miyamoto E, Sato K, Kurihara T. Endurance training-induced increase in circulating irisin levels is associated with reduction of abdominal visceral fat in middle-aged and older adults. *PLoS One* 2015; 10(3):0120354-60.
27. Dunnwald T, Melmer A, Gatterer H, Salzmann K. Supervised short-term high-intensity training on plasma irisin concentrations in type 2 diabetic patients. *Int J Sports Med* 2019; 31:4-9.
28. Lu Y, Li H, Shen SW, Shen ZH, Xu M. Swimming exercise increases serum irisin level and reduces body fat mass in high-fat-diet fed Wistar rats. *Lipids Health Dis* 2016; 15:93-99.
29. Ghaderi M, Mohebbi H, Soltani B. The effect of 14 weeks of endurance training with two different intensity on serum irisin level, gene expression of skeletal muscle PGC1- α and FNDC5 and subcutaneous adipose tissue UCP1 in obese rats. *Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services* 2019; 41(1):72-81. [Persian]
30. Ghaderi M, Mohebbi H, Soltani B. The Effect of 14 Weeks of Endurance Training with Two different Intensity on Serum Irisin Level, Gene Expression of Skeletal Muscle PGC1- α and FNDC5 and Subcutaneous Adipose Tissue UCP1 in Obese Rats. *Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services*. 2019;41(1):72-81. [Persian]
31. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481(7382):463-8.
32. Fatouros IG. Is irisin the new player in exercise-induced adaptations or not? A 2017 update. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56(4):525-548.
33. Su X, Xu J, Zheng C. The relationship between non-alcoholic fatty liver and skeletal muscle mass to visceral fat area ratio in women with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord* 2019; 19(1):76-82.



Effect of 10 weeks moderate aerobic training on betatrophin and irisin levels in obese Wistar rats Title

Abbas Saremi*, Mohammad Parastesht

Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Arak University, Arak, Iran

Original Article

Received: 27 Feb 2019

Accepted: 31 Aug 2019

***Corresponding Author:**

Abbas Saremi, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Arak University, Arak, Iran

TEL: 08633669036

Email: a-saremi@araku.ac.ir

ABSTRACT

Introduction

Betatrophin and irisin are liver and muscle tissue produced proteins that regulate triglyceride metabolism as well as glucose homeostasis. This study was designed to evaluate the levels of betatrophin and irisin in obese rats before and after 10 weeks of aerobic training.

Materials and Methods

Twenty four, 8-week-old male Wistar rats (249.8 ± 11.2 g) were selected and purchased for the research. After obesity induction by a high-fat diet, the animals were randomly divided into two groups: aerobic training ($n = 12$) and control ($n = 12$). Also, a matched group with normal weight was selected for baseline comparisons. The animals trained 60 min/day, 5 days/week for 10 weeks. Bodyweight, lipid and glycemic profiles, and betatrophin and irisin levels were assessed after 10 weeks of aerobic training. The data were compared using analysis of variance ($P < 0.05$).

Results

Results showed that weight mass ($P < 0.01$), plasma total cholesterol ($P < 0.02$), triglyceride ($P < 0.05$), and fasting glucose ($P < 0.04$) were reduced in obese rats following the aerobic training. Plasma betatrophin was significantly reduced in aerobic training compared to control groups ($P < 0.02$). Conversely, irisin concentration was significantly elevated with aerobic training ($P < 0.03$).

Conclusion

The data demonstrated that moderate-intensity aerobic training prevented obesity-induced cardiovascular disorders simultaneously with improvements in betatrophin and irisin levels in obese rats.

Keywords

Aerobic exercise, betatrophin, metabolic syndrome, irisin

► **Please cite this article as:** Saremi A, Parastesht M. Effect of 10 weeks moderate aerobic training on betatrophin and irisin levels in obese Wistar rats Title. J Neyshabur Univ Med Sci 2020;8(1):115-126.