Archive of SID

Medical Journal
of
Tabriz University of Medical Sciences and Health Services

Original Article

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

Mahbanou Ghaderi[1], Hamid Mohebbi[2*], Bahram Soltani[3]

[1]PhD Student of Exercise Physiology, School of physical Education and Sport Sciences, University of Guilan, Guilan, Iran
[2]Department of Exercise Physiology, School of physical Education and Sport Sciences, University of Guilan, Guilan, Iran
[3]Department of Pharmacology, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Guilan, Iran
*Corresponding author; E-mail: mohebbi_h@yahoo.com

Received: 22 April 2017 Accepted: 31 July 2017 First Published online: 5 March 2019
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2019 April-May; 41(1):72-81

Abstract

Background: Irisin is a new myokine that has a beneficial effects of exercise on energy metabolism. However, irisin response to different intensities of endurance training is not completely understood.

Methods: In the current experimental study, 18 male Wistar rats were fed a high-fat diet and 6 rats were nourished a standard diet for 12 weeks. After 12 weeks, obese rats were randomly divided into 3 groups: high-intensity training (34 m/min ~85% VO2max), moderate-intensity training (28 m/min ~70% VO2max) and control. Exercise groups trained 5 days/week for 12 weeks on a rodent treadmill. Serum irisin level and gene expression changes were measured using ELISA and Real Time-PCR method, respectively.

Results: In high and moderate-intensity endurance training expression of PGC1-α (P=0.001 and P=0.001), FNDC5 (P=0.013 and P=0.049) and UCP1 (P=0.001 and P=0.001) were significantly more than the control group. Serum irisin level only after high-intensity training was more than the control group (P=0.014). A positive correlation was observed between serum irisin and UCP1 in both of high (P=0.017) and moderate-intensity (P=0.046) training groups.

Conclusion: High-intensity endurance training has a positive effect on the level of serum irisin. Also, there is a positive correlation between irisin and UCP1 gene expression in subcutaneous adipose tissue. However, irisin isn't the only factor affecting on exercise-induced UCP1 gene expression.

Keyword: Exercise training, FNDC5 protein, Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator1-alpha, Uncoupling protein 1.

How to cite this article: 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 April-May;41(1):72-81. Persian.

© 2019 The Author(s). This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

www.SID.ir

Archive of SID

مقاله پژوهشی

تأثیر ۱۴ هفته تمرین استقامتی با دو شدت مختلف بر سطح آیریزین سرم، بیان ژن PGC1-α و FNDC5 عضله ی اسکلتی و UCP1 چربی زیرپوستی موش های چاق

مهبانو قادری[۱]، حمید محبی[۲*]، بهرام سلطانی[۳]

[۱] دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، گیلان، ایران
[۲] گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، گیلان، ایران
[۳] گروه فارماکولوژی، دانشکده ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، گیلان، ایران
[*] نویسنده مسوول؛ ایمیل: mohebbi_h@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۶/۲/۲ پذیرش: ۱۳۹۶/۵/۹ انتشار برخط: ۱۳۹۷/۱۲/۱۴
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز. فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۸؛ ۴۱(۱):۷۲-۸۱

چکیده

زمینه: آیریزین مایوکاین جدیدی است که اثرات مفید ورزش بر متابولیسم انرژی را میانجی گری می کند. با این حال پاسخ آیریزین به شدت های مختلف تمرین استقامتی به طور کامل شناخته نشده است.

روش کار: در مطالعه‌ی تجربی حاضر، ۱۸ سر موش نر ویستار، ۱۲ هفته با غذای پرچرب و ۶ سر با غذای استاندارد تغذیه شدند. پس از ۱۲ هفته، موش‌های چاق به‌صورت تصادفی به ۳ گروه تمرین شدت بالا (۳۴ متر بر دقیقه معادل ۸۵٪ VO2max)، تمرین شدت متوسط (۲۸ متر بر دقیقه معادل ۷۰٪ VO2max) و کنترل تقسیم شدند. گروه های تمرینی ۱۴ هفته، هر هفته ۵ روز روی تردمیل جوندگان دویدند. سطح آیریزین سرم و تغییرات بیان ژن به‌ترتیب به روش الایزا و RT-PCR اندازه گیری شد. داده ها با استفاده از آزمون های تی مستقل، تحلیل واریانس یک طرفه و ضریب همبستگی پیرسون در سطح $P\leq ۰/۰۵$ تحلیل شدند.

یافته ها: در تمرین شدت بالا و شدت متوسط بیان ژن‌های PGC1-α (P=۰/۰۰۱، P=۰/۰۰۱)، FNDC5 (P=۰/۰۱۳، P=۰/۰۴۹) و UCP1 (P=۰/۰۰۱، P=۰/۰۰۱) به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود. سطح آیریزین سرم تنها پس از تمرین شدت بالا بیشتر از گروه کنترل بود (۰/۰۱۴). ارتباط مثبت معنی‌داری بین آیریزین سرم و UCP1 mRNA در هر دو گروه تمرین شدت بالا (P=۰/۰۱۷) و شدت متوسط (P=۰/۰۴۶) مشاهده شد.

نتیجه گیری: تمرین استقامتی شدت بالا اثر مثبتی بر سطح آیریزین سرم دارد. همچنین بین آیریزین و بیان ژن UCP1 در چربی زیرپوستی ارتباط مثبتی وجود دارد. با این حال، آیریزین تنها عامل مؤثر بر بیان ژن UCP1 ناشی از ورزش نیست.

کلید واژه ها: تمرین ورزشی، پروتئین FNDC5، فاکتور فعال کننده ی همکار گیرنده ی گامای فعال شده با تکثیر پروگسیزوم، پروتئین جفت نشده ی ۱

نحوه استناد به این مقاله: قادری م، محبی ح، سلطانی ب. تأثیر ۱۴ هفته تمرین استقامتی با دو شدت مختلف بر سطح آیریزین سرم، بیان ژن PGC1-α و FNDC5 عضله ی اسکلتی و UCP1 چربی زیرپوستی موش های چاق. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز. ۱۳۹۸؛ ۴۱(۱):۷۲-۸۱

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.
این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز تحت مجوز کریتیو کامنز (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

تعادل بین انرژی دریافتی و مصرفی مسؤول حفظ وزن بدن می‌باشند و اختلال در این تعادل ممکن است منجربه کاهش وزن، بی‌اشتهایی، اضافه‌وزن یا چاقی شود (۱). به‌خوبی مشخص شده است که ورزش نقش مهمی در تنظیم وزن و فعالیت متابولیک کل بدن ایفا می‌کند (۲). اثرات مفید ورزش در تنظیم متابولیک ممکن است از طریق رهایی سایتوکاین‌های عضلانی (مایوکاین) میانجی‌گری شود (۳). بوستروم و همکاران در سال ۲۰۱۲ یک پپتید مترشحه از بافت عضلانی به نام آیریزین شناسایی کردند که به‌نظر می‌رسد رابطه‌ی بین عضله‌ی اسکلتی و سایر بافت‌های بدن را میانجی‌گری می‌کند (۴). آیریزین به‌عنوان یک مایوکاین حساس به ورزش در تنظیم هموستاز انرژی نقش ویژه‌ای ایفا می‌کند و به‌طور بالقوه به‌عنوان یک راهبرد درمانی برای چاقی و دیابت در نظر گرفته شده است (۵). افزایش در بیان PGC1-α (Peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α) پروتئین غشایی FNDC5 (Fibronectin type III domain containing 5) را فعال می‌کند و FNDC5 به‌طور پروتئولیکی شکسته شده و به شکل آیریزین وارد جریان خون می‌شود (۶). پیشنهاد شده است که آیریزین برخی از اثرات مفید ورزش بر متابولیسم انرژی را از طریق قهوه‌ای کردن بافت چربی سفید و افزایش مصرف انرژی کل بدن میانجی‌گری می‌کند (۱،۴). از آنجایی‌که بافت چربی قهوه‌ای اثرات ضدچاقی و ضد دیابتی دارد (۴)، آیریزین به‌عنوان یک عامل مفید برای درمان اختلالات متابولیک مطرح شده است (۲،۷).

افزایش آیریزین و بیان ژن پیش‌ساز آن FNDC5 در پاسخ به اغلب فعالیت‌های ورزشی حاد (۵، ۸ و ۹) و برخی از پروتکل‌های تمرین مقاومتی (۱۰) و استقامتی طولانی مدت (۴) مشاهده شده است. با این حال، مطالعات دیگری نیز وجود دارند که تغییری در پاسخ آیریزین و FNDC5 mRNA پس از تمرینات طولانی مدت گزارش نکرده‌اند (۱۴-۱۱،۹). برای مثال، Brenmoehl و همکاران (۲۰۱۴) پس از ۳ هفته دویدن موش‌ها روی چرخ گردان علی‌رغم افزایش ۱/۵ برابری در PGC1-α mRNA تغییری در سطح آیریزین سرم و FNDC5 mRNA عضله‌ی اسکلتی گزارش نکردند (۱۲). پاسخ به ورزش به عواملی مانند شدت، مدت و نوع تمرین بستگی دارد (۷). به‌طوری که نشان داده شده است، تمرین استقامتی طولانی مدت افزایش مداومی در بیان ژن PGC1-α ایجاد می‌کند (۱۵). شدت تمرین نیز از عوامل کلیدی مؤثر در فعالیت PGC1-α عضله‌ی اسکلتی است (۱۶) و از جمله متغیرهای تمرینی است که می‌تواند بر تغییرات آیریزین مؤثر باشد. این احتمال وجود دارد که تمرین ورزشی با شدت‌های بالاتر در مقایسه با شدت‌های پایین‌تر به‌دلیل درگیری بیشتر انواع مختلف تارهای عضلانی و ایجاد تغییراتی مانند افزایش سطح لاکتات و اپی‌نفرین جریان خون و همچنین تخلیه‌ی فسفوکراتین موجب تحریک و بیان بیشتر PGC1-α mRNA و FNDC5 (۱۷) و درنتیجه ترشح بیشتر آیریزین شود. بنابراین، ممکن است شدت‌های مختلف تمرین استقامتی با تحریک و بیان متفاوت PGC1-α mRNA پاسخ‌های متفاوت FNDC5 و آیریزین را در پی داشته باشد. با این حال، بر اساس اطلاعات ما، این فرضیه تاکنون در نتیجه‌ی تمرین ورزشی طولانی مدت به‌ویژه در موش‌های چاق مورد بررسی قرار نگرفته است و توجه ناکافی به چنین موضوعی، ضرورت پژوهش تازه‌ای را ایجاب می‌کند. همچنین، نشان داده شده است که آیریزین با بیان ژن UCP1 (Uncoupling protein 1) در سلول‌های چربی سفید به‌ویژه چربی زیرپوستی منجربه قهوه‌ای شدن این بافت می‌شود. به‌طوری که کشت سلول‌های چربی سفید موش با FNDC5 نوترکیب منجربه بیان ژن‌های چربی قهوه‌ای شده است (۴). با این حال، Raschke و همکاران (۲۰۱۳) اثری از FNDC5 نو ترکیب یا آیریزین بر بیان ژن‌های قهوه‌ای شدن مشاهده نکردند (۱۸). از این‌رو بررسی اثر بالقوه‌ی آیریزین بر بیان ژن UCP1 چربی سفید زیرپوستی در نتیجه‌ی تمرینات طولانی مدت مورد نیاز است. بنابراین، هدف مطالعه‌ی حاضر بررسی اثر تمرین استقامتی طولانی مدت با دو شدت متفاوت بر بیان ژن‌های PGC1-α و FNDC5 عضله‌ی اسکلتی و سطح آیریزین سرم بود. همچنین ما بررسی کردیم که آیا تمرین استقامتی طولانی مدت می‌تواند منجربه بیان ژن قهوه‌ای شدن (UCP1 mRNA) در چربی سفید زیرپوستی شود و آیا این قهوه‌ای شدن با آیریزین در ارتباط است یا نه؟

روش کار

در مطالعه‌ی تجربی حاضر، از ۲۴ سر موش نر نژاد ویستار (میانگین وزن ۶/۲۹± ۱۵۷/۰۷ گرم) که در مؤسسه‌ی واکسن و سرم سازی رازی پرورش و تکثیر یافته بودند استفاده گردید. موش‌ها بعد از انتقال به حیوان‌خانه‌ی دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه گیلان به‌منظور آشنایی با محیط جدید به‌مدت ۲ هفته بدون هیچ‌گونه اعمال مداخله‌ای در قفس‌های پلی کربنات شفاف (هر قفس ۳ سر) نگهداری شدند که در این مدت دسترسی آسان به آب و غذا داشتند. پس از دوره‌ی سازگاری، موش‌ها وزن‌کشی شده و ۱۸ سر به‌مدت ۱۲ هفته در شرایط بی‌تحرکی و مصرف غذای پرچرب (۶۰ درصد چربی) قرار گرفتند. شش سر نیز برای مقایسه‌ی وزنی با گروه دریافت کننده‌ی غذای پرچرب، غذای استاندارد (۳۵ درصد چربی) مصرف کردند. در پایان ۱۲ هفته، زمانی‌که موش‌ها چاق محسوب شدند (وزن موش‌های دریافت کننده‌ی رژیم پرچرب به ۱۰ تا ۲۵ درصد بیشتر از گروه تغذیه شده با غذای استاندارد رسید) (۱۹)، براساس وزن همسان‌سازی شده و به‌صورت تصادفی به ۳ گروه تمرین شدت

www.SID.ir

Archive of SID

بالا (۶ سر)، تمرین شدت متوسط (۶ سر) و گروه کنترل (۶ سر) تقسیم شدند. برنامه‌ی تمرینی به‌مدت ۱۴ هفته، هر هفته ۵ روز روی نوارگردان ۵ کاناله جوندگان (ساخت شرکت دانش سالار ایرانیان- کشور ایران) انجام شد. تمرین در هفته‌ی اول به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه انجام شد. از هفته‌ی دوم، هر روز مدت و سرعت تمرین افزایش یافت تا در ابتدای هفته‌ی چهارم به میزان نهایی تعیین شده برای هر گروه رسید و از هفته‌ی چهارم تا چهاردهم موش‌ها با شدت‌های تعیین شده روی نوارگردان دویدند. تمرین شدت متوسط با سرعت ۲۸ متر بر دقیقه (معادل ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) به مدت ۶۰ دقیقه و تمرین شدت بالا با سرعت ۳۴ متر بر دقیقه (معادل ۸۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) به مدت ۴۹ دقیقه انجام شد (۲۰). جهت یکسان‌سازی مسافت طی شده در دو گروه (۱۶۸۰ متر) مدت زمان دویدن گروه تمرین شدت بالا با استفاده از فرمول سرعت (زمان مسافت= سرعت) به‌دست آمد. شیب دستگاه در تمام دوره‌ی تمرین صفر بود و از مجموع زمان دویدن در هر جلسه ۵ دقیقه‌ی ابتدایی برای گرم کردن (افزایش تدریجی سرعت) و ۵ دقیقه‌ی انتهایی برای سرد کردن (کاهش تدریجی سرعت) در نظر گرفته شد. جهت تحریک موش‌ها به دویدن از شوک الکتریکی ۰/۱ میلی آمپر استفاده گردید. در طی این مدت موش‌های گروه کنترل هیچ تمرین ورزشی انجام نمی‌دادند و تنها به‌منظور یکسان‌سازی عوامل خارجی (جابه‌جا کردن، دستکاری و صدای نوارگردان)، در درون قفس در کنار نوارگردان قرار داده می‌شدند و هرجلسه ۵ دقیقه روی نوارگردان خاموش قرار می‌گرفتند. تمام جلسات تمرین در بعد از ظهر (۱۵-۱۸) انجام شد. در تمام دوره‌ی پژوهش موش‌ها تحت شرایط کنترل شده‌ی دما (۱±۲۳ درجه‌ی سانتی‌گراد)، نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و رطوبت (۵±۶۰ درصد) نگهداری شدند. پژوهش تجربی حاضر پس از تأیید کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گیلان با کد IR.GUMS.REC.1395.389 و با رعایت دستورالعمل حمایت از حیوانات آزمایشگاهی اجرا شد. موش‌ها در مرحله‌ی چاق شدن، از غذای پرچرب (۶۰ درصد چربی) و در مرحله‌ی تمرین از غذای استاندارد (۳۵ درصد چربی) (۲۱) تهیه‌شده از پلت‌سازی انستیتو سرم سازی رازی تغذیه شدند که جزئیات آن در جدول ۱ ارائه شده است. در مرحله‌ی چاق شدن حیوانات به آب و غذا دسترسی آسان داشتند اما در دوره‌ی تمرین براساس وزن‌کشی هفتگی و با توجه به جیره‌ی طبیعی ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن در روز (۲۲) غذا برای هر موش در قفس‌ها قرار داده شد. نمونه‌گیری خونی و بافتی ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه‌ی تمرین و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی انجام گرفت. موش‌ها با تزریق درون صفاقی ترکیب کتامین (۵۰-۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۵-۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شدند. سپس بلافاصله با برش شکم و قفسه‌ی سینه، خون به‌طور مستقیم از قلب موش گرفته شد. به‌منظور جداسازی سرم، نمونه‌های خونی به مدت ۱۰ دقیقه در دمای آزمایشگاه نگهداری و سپس به مدت ۲۰ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شدند. سرم به‌دست آمده بعد از انتقال به میکروتیوپ‌های معین تا زمان سنجش آیریزین در دمای ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد. غلظت آیریزین سرم به روش الایزا و با استفاده از کیت آیریزین (شرکت ZellBio, GmbH ulm، کشور آلمان) و دستگاه الایزا ریدر (دستگاه کارنورجنت کشور آلمان) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییر برون آزمون و حساسیت روش اندازه‌گیری به‌ترتیب ۱۰ درصد و ۰/۰۳ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود. جهت اندازه‌گیری متغیرهای بافتی، عضله‌ی دوقلو (به‌عنوان عضله‌ی ترکیبی) و چربی زیرپوستی ناحیه‌ی کشاله‌ی ران از پای راست حیوان جدا شدند. نمونه‌ی بافتی با سرم شسته و به محلول RNA Later (شرکت بهنوژن ایران) آغشته شد. سپس به داخل میکروکرایو منتقل و در نیتروژن مایع منجمد گردید و تا زمان اندازه‌گیری در دمای ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد. RNA تام با استفاده از کیت شرکت دنازیست استخراج و کیفیت و کمیت RNA استخراج شده به‌وسیله‌ی الکتروفورز و نانودراپ ارزیابی شد. به‌منظور جلوگیری از تکثیر احتمالی مربوط به DNA ژنومی که همراه RNA استخراج می‌شود، نمونه‌های استخراج شده با DNaseI (Thermo Fisher) تیمار شدند. ساخت cDNA با استفاده از کیت RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit ساخت شرکت Thermo fisher انجام شد. طراحی پرایمر ژن‌های Act (به‌عنوان ژن خانه گردان)، PGC1-α، FNDC5 و UCP1 با استفاده از نرم‌افزارهای Primer3 (http://primer3.ut.ee/) و PrimerBLAST انجام شد (جدول ۲). صحت سنتز cDNAها از طریق واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR) برای ژن GAPDH (موجود در کیت سنتز cDNA) ارزیابی و بعد از تأیید صحت سنتز cDNA، واکنش‌های زنجیره‌ای پلیمراز در زمان واقعی (Real time-PCR) با استفاده از کیت GreenHot Master Mix شرکت Bioron انجام شد. هر واکنش Real Time-PCR شامل ۱ میکرولیتر cDNA رقیق شده (نسبت ۱ به ۱۰)، ۰/۳ میکرولیتر از هر پرایمر با غلظت ۰/۳ میکرومولار، ۶/۲۵ میکرولیتر Master Mix و ۴/۶۵ میکرولیتر آب بود. از دستگاه (Bio-Rad CFX96) برای Real time-PCR استفاده شد. اختصاصی بودن تکثیر در Real time-PCR با ارزیابی منحنی و پیک ذوب و الکتروفورز ژل آگاروز ارزیابی شد. برای کمی سازی مقادیر بیان ژن‌های هدف از فرمول $2^{-\Delta\Delta CT}$ استفاده شد (۲۳).

توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو ویلک بررسی شد. از آزمون تی مستقل برای مقایسه‌ی میانگین وزن قبل و بعد از مرحله‌ی چاق شدن و از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (One-

www.SID.ir

Archive of SID

WayANOVA) برای مقایسه‌ی میانگین متغیرهای مورد مطالعه در بین گروه‌های مختلف در مرحله‌ی تمرین استفاده شد و در صورت مشاهده‌ی معنی‌داری آزمون‌های تعقیبی Tukey و Tamhane's T2 به‌کار گرفته شدند. برای بررسی ارتباط بین متغیرهای مورد پژوهش نیز از آزمون همبستگی پیرسون استفاده شد. تمام تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه‌ی ۲۱ و در سطح P≤۰/۰۵ انجام گرفت.

یافته‌ها

قبل از شروع مرحله‌ی چاق شدن در میانگین وزن موش‌های مصرف کننده‌ی غذای استاندارد (۷/۱۷± ۱۸۰/۶۷ گرم) و غذای پرچرب (۸/۶۰± ۱۸۰/۹۶ گرم) تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. اما در پایان ۱۲ هفته در میانگین وزن موش‌هایی که غذای پرچرب مصرف کرده بودند (۸/۵۶± ۴۱۰/۰۶ گرم) نسبت به موش‌های تغذیه شده با غذای استاندارد (۱/۴۷± ۳۳۱/۱۷ گرم) افزایش معنی‌داری مشاهده شد (حدود ۱۹ درصد، **P=۰/۰۰۱**). قبل از شروع مرحله‌ی تمرین میانگین وزن موش‌ها در سه گروه تمرین شدت بالا، تمرین شدت متوسط و کنترل به‌ترتیب ۸/۳۰± ۴۱۰/۸۳، ۸/۹۲± ۴۱۰/۰۰ و۹/۹۷± ۴۰۹/۳۳ گرم بود که تفاوت معنی‌داری در بین گروه‌ها وجود نداشت. اما در انتهای برنامه‌ی تمرینی، میانگین وزن در هر دو گروه تمرین شدت بالا و شدت متوسط به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود (به ترتیب ۶/۸۰± ۴۰۷/۳۳ گرم و ۸/۱۲± ۴۰۸/۵۰ گرم در مقابل ۸/۰۲± ۴۲۵/۶۷ گرم، **P=۰/۰۰۹**، **P=۰/۰۱۵**). بین دو گروه تمرین شدت بالا و شدت متوسط نیز تفاوت معنی‌داری در میانگین وزن مشاهده نشد. پس از ۱۴ هفته تمرین استقامتی بیان نسبی PGC1-α mRNA در هر دو گروه تمرین شدت بالا و شدت متوسط به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود (**P=۰/۰۰۱**). بیان نسبی FNDC5 mRNA نیز در هر دو گروه تمرین شدت بالا و شدت متوسط در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری بیشتر بود (به‌ترتیب؛ **P=۰/۰۱۳**، **P=۰/۰۴۹**). اما در مقایسه‌ی بین دو شدت تمرینی در بیان نسبی PGC1-α mRNA و FNDC5 تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (نمودار ۱). بیان نسبی UCP1 mRNA چربی زیرپوستی نیز در هر دو گروه تمرین شدت بالا و شدت متوسط به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود (**P=۰/۰۰۱**). بین تمرین شدت بالا و شدت متوسط در بیان نسبی UCP1 mRNA چربی زیرپوستی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (نمودار ۲، الف). بررسی میانگین آیریزین سرم ۳ گروه پس از ۱۴ هفته تمرین استقامتی نشان داد که بین گروه تمرین شدت بالا و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد و سطح آیریزین در گروه تمرین شدت بالا نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت (۰/۵۷± ۱۳/۰۳ در مقابل ۱/۴۸± ۱۰/۲۸ نانوگرم بر میلی‌لیتر، **P=۰/۰۱۴**). اما در سطح آیریزین سرم بین گروه تمرین شدت متوسط و گروه کنترل و همچنین بین دو شدت تمرینی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (نمودار ۲، ب). نتایج آزمون همبستگی پیرسون نشان داد که در هر دو گروه تمرین شدت بالا و شدت متوسط ارتباط مثبت معنی‌داری بین سطح آیریزین سرم و UCP1 mRNA چربی زیرپوستی وجود دارد (به ترتیب؛ r =۰/۸۹۲، **P=۰/۰۱۷** و r =۰/۸۱۹، **P=۰/۰۴۶**).

جدول ۱: مواد تشکیل دهنده‌ی غذای موش (۲۱)

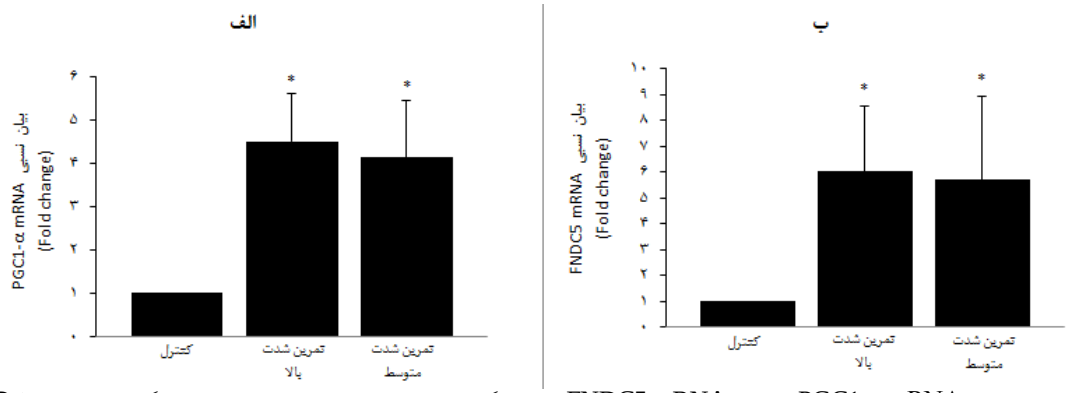
مواد تشکیل دهنده	رژیم غذایی پرچرب (گرم بر کیلوگرم)	رژیم غذایی استاندارد (گرم بر گیلوگرم)
گندم	۲۳۴/۵	۲۳۴/۵
جو	۱۴۰/۶۶	۱۵۰/۶۶
ذرت	۴۲	۲۵۱/۳
سبوس	۲۰	۳۰/۲
کنجاله‌ی سویا	۱۵۰	۱۰۰/۵
پودر یونجه	۲۰/۱	۲۰/۱
نمک	۸/۳	۸/۳
مخلوط املاح	۰/۹	۰/۹
مولتی ویتامین	۰/۹	۰/۹
ویتامین E	۶/۷	۶/۷
ویتامین D۳	۱/۶۷	۱/۶۷
ویتامین C	۱/۶۷	۱/۶۷
شیر خشک	۲۵/۱	۲۵/۱
پودر گوشت	۱۶۷/۵	۱۶۷/۵
روغن سویا	۱۸۰	–
انرژی (Kcal/g)	۳/۵۸	۲/۵۸
پروتئین (درصد)	٪۱۰	٪۱۸
کربوهیدرات (درصد)	٪۳۰	٪۴۷
چربی (درصد)	٪۶۰	٪۳۵

www.SID.ir

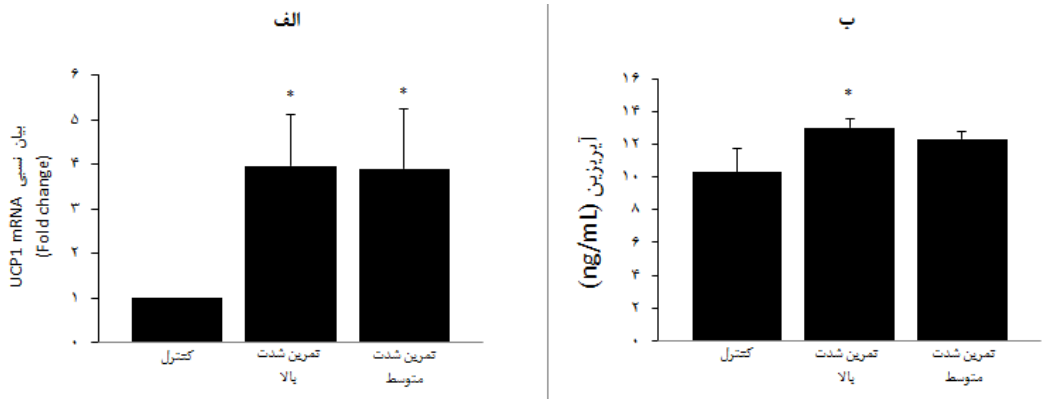
Archive of SID

جدول ۲: لیست پرایمرهای مورد استفاده در این پژوهش

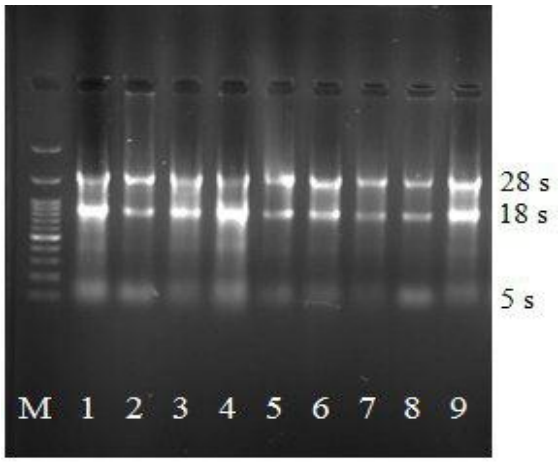
نماد ژن	پرایمر رفتی	پرایمر معکوس	طول قطعه
Act	CCAGCCTTCCTTCCTGGGTA	GAGCCACCAATCCACACAGA	۲۴۶
PGC1-α	GGGAGTCTGAAAGGGCCAAG	CTCTCAGTTCTGTCCGCGTT	۱۱۴
FNDC5	GTAACCGTCAGGCACCTCAA	CGCAGCATCCTCACATCCTT	۱۱۶
UCP1	GAGGTGGTGAAGGTCAGAATGC	GTCGTCCCTTTCCACAGTGTTG	۱۳۱



نمودار ۱: بیان نسبی PGC1-α mRNA (الف) و FNDC5 mRNA (ب) در گروه‌های مختلف. *تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل (P≤۰/۰۵).



نمودار ۲:. بیان نسبی UCP1 mRNA (الف) و سطح آیریزین سرم (ب) در گروه‌های مختلف. *تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل (P≤۰/۰۵).



تصویر ۱:. نمونه الکتروفورز RNA استخراج شده. M: نشانگر ۱۰۰ جفت باز، ۹-۱: نمونه RNAهای استخراج شده

www.SID.ir

Archive of SID

بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر، افزایش بیان PGC1-α mRNA و FNDC5 عضله‌ی اسکلتی و UCP1 چربی زیرپوستی را پس از ۱۴ هفته تمرین استقامتی با شدت بالا و شدت متوسط نسبت به گروه کنترل نشان داد. اما افزایش آیریزین سرم تنها پس از تمرین با شدت بالا مشاهده شد. با این‌حال بین آیریزین سرم و UCP1 mRNA در هر دو شدت تمرینی ارتباط مثبت معنی‌داری وجود داشت. در مقایسه‌ی بین گروه‌های تمرینی نیز در هیچ یک از متغیرهای پژوهش تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

آیریزین یک مایوکاین وابسته به PGC1-α است و در نتیجه‌ی شکست پروتئولیتیکی FNDC5 عضله‌ی اسکلتی وارد جریان خون می‌شود (۴،۱۱) و نقش مهمی در متابولیسم انرژی و تحمل گلوکز دارد و می‌تواند منجربه قهوه‌ای شدن سلول‌های چربی سفید شود (۴). آیریزین به‌عنوان یک مایوکاین ناشی از ورزش شناخته شده است وBostrom و همکاران (۲۰۱۲) ترشح آن در انسان و موش را وابسته به تمرین استقامتی طولانی مدت مطرح کرده‌اند (۴)، با این‌حال بسیاری از مطالعات نتایج متناقضی گزارش کرده‌اند. به‌طوری که Czarkowska و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند پس از ۶ هفته دویدن با شدت متوسط روی نوارگردان سطح آیریزین جریان خون موش‌های ویستار تغییری نداشت (۱۴).Seo و همکاران (۲۰۱۴) نیز عدم تغییر آیریزین پلاسمای موش‌های اسپراگ داولی را پس از ۴ هفته تمرین استقامتی با شدت متوسط گزارش کردند (۱۳). Hecksteden و همکاران (۲۰۱۳) و Huh و همکاران (۲۰۱۲) نیز عدم تغییر سطح آیریزین جریان خون را در آزمودنی‌های انسانی به‌ترتیب پس از ۲۶ هفته تمرین استقامتی و ۸ هفته تمرین اینتروال سرعتی (۴ یا ۶ نوبت دوی ۸۰ متر سرعت) که یک پروتکل تمرینی غیرمعمول و متفاوت با سایر مطالعات بود، نشان دادند (۹،۲۴). نتایج مطالعه‌ی حاضر در مقایسه با مطالعات قبلی عدم افزایش معنی‌دار آیریزین سرم را در تمرین با شدت متوسط نشان داد. اما سطح آیریزین در تمرین با شدت بالا نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت. در رابطه با اثر شدت‌های مختلف تمرین استقامتی طولانی مدت بر تغییرات سطح آیریزین سرم در آزمودنی‌های چاق اطلاعات کاملی در دسترس نیست. در مطالعه‌ی حاضر نشان داده شد که شدت طی یک دوره تمرین طولانی مدت می‌تواند پاسخ آیریزین را تحت تأثیر قرار دهد. نشان داده شده است که تمرین استقامتی سبب افزایش مداوم در بیان PGC1-α mRNA می‌شود (۱۵) و زمانی‌که تمرین با شدت بالا اجرا شود منجربه افزایش سطح لاکتات و اپی نفرین خون و همچنین تخلیه‌ی ذخایر انرژی (فسفوکراتین و ATP) می‌شود که تمام این سیگنال‌ها تحریک و فعالیت PGC1-α و احتمالاً FNDC5 را افزایش می‌دهند (۱۷).

برای روشن شدن سازوکارهای افزایش آیریزین ناشی از ورزش، در این مطالعه، عامل‌های بالادست پیشنهاد شده برای آیریزین یعنی PGC1-α و FNDC5 عضله‌ی دوقلو، به‌عنوان یک عضله‌ی ترکیبی که در فعالیت دویدن روی نوارگردان درگیر هست، در سطح mRNA اندازه‌گیری شدند. نتایج افزایش PGC1-α mRNA و FNDC5 را در هر دو گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل نشان داد. Bostrom و همکاران (۲۰۱۲) افزایش دو برابری PGC1-α mRNA را در نتیجه‌ی ۳ هفته دویدن موش‌ها به‌صورت آزادانه روی چرخ گردان، گزارش کردند. همچنین نشان دادند که افزایش FNDC5 mRNA در نتیجه‌ی بیان بیش از اندازه‌ی PGC1-α رخ می‌دهد که این افزایش در FNDC5 می‌تواند بعد از تمرین ورزشی در انسان و موش مشاهده شود (۴). Brenmoehl و همکاران (۲۰۱۴) افزایش ۱/۵ برابری PGC1-α mRNA را پس از ۳ هفته دویدن روی چرخ گردان نشان دادند، اما تغییری در بیان FNDC5 mRNA و سطح آیریزین سرم نسبت به گروه کنترل مشاهده نکردند (۱۲). Patin و همکاران (۲۰۱۴)، Timmons و همکاران (۲۰۱۲) و Fain و همکاران (۲۰۱۳) نیز پاسخ روشنی از FNDC5 mRNA عضله‌ی اسکلتی به تمرین ورزشی در انسان و خوک نیافتند (۲۷–۲۵). Norheim و همکاران (۲۰۱۴) علی‌رغم این‌که افزایش بیان PGC1-α mRNA و FNDC5 عضله‌ی اسکلتی را پس از ۱۲ هفته تمرین نشان دادند، اما افزایشی در سطح آیریزین پلاسما در مردان ۴۵ تا ۶۰ ساله گزارش نکردند. آن‌ها عنوان کردند که احتمالاً عوامل یا مکانیسم‌های ناشناخته‌ی دیگری برای ترشح آیریزین از عضله وجود دارد (۱۱). نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تمرین استقامتی مستقل از شدت تمرینی منجربه افزایش بیان PGC1-α mRNA و FNDC5 نسبت به گروه کنترل می‌شود. اما سطح آیریزین سرم تنها پس از تمرین با شدت بالا افزایش معنی‌داری نشان داد و افزایش در بیان ژن FNDC5 در تمرین شدت متوسط با افزایش معنی‌دار در سطح آیریزین همراه نبود. این نشان می‌دهد که علاوه بر تنظیم رونویسی FNDC5، عوامل یا فرآیندهای دیگری ممکن است در رهایی آیریزین از عضله درگیر باشند. نشان داده شده است که تمرین ورزشی با شدت بالا محصولات متابولیکی و شرایط شناخته شده‌ای مانند تخلیه‌ی گلیکوژن، افزایش سطح ADP، H+ و درجه‌ی حرارت بدن را منجر می‌شود. کاهش PH و افزایش دما از جمله عواملی هستند که می‌توانند به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم از طریق افزایش فعالیت آنزیم‌های پروتئاز بر شکست پروتئولیتیکی FNDC5 اثرگذار باشند (۲۸). بنابراین، این احتمال وجود دارد که متفاوت بودن این تغییرات در دو گروه تمرینی منجر به میزان شکست متفاوت FNDC5 و در نتیجه رهایی متفاوت آیریزین به داخل جریان خون شده باشد. با این حال، در مطالعه‌ی حاضر رابطه‌ی بین تغییرات

www.SID.ir

Archive of SID

این عوامل با ترشح آیریزین ارزیابی نشد و بررسی چنین موضوعی در پژوهش‌های آینده جذاب خواهد بود.

از طرفی دیگر، پیشنهاد شده است که آیریزین از طریق افزایش بیان UCP1 mRNA چربی سفید و افزایش هزینه‌ی انرژی کل بدن برخی از اثرات مفید ورزش را میانجی‌گری می‌کند (۴). در مطالعه‌ی حاضر بررسی شد که آیا ۱۴ هفته تمرین استقامتی با دو شدت متفاوت می‌تواند سبب بیان UCP1 mRNA چربی زیرپوستی در موش‌های چاق شود؟ و در صورت مشاهده‌ی اثر ورزش آیا این اثر می‌تواند از طریق آیریزین باشد؟ نتایج ما افزایش بیان UCP1 mRNA چربی زیرپوستی را پس از تمرین استقامتی با هر دوشدت بالا و متوسط نشان داد. همچنین کاهش وزن در هر دو گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود. Bostrom و همکاران (۲۰۱۲) نیز افزایش بیان UCP1 mRNA چربی زیرپوستی را پس از تمرینات استقامتی در موش و انسان گزارش و بیان کرده‌اند که افزایش متوسط در سطح آیریزین پلاسما منجربه افزایش قابل توجه در بیان UCP1 mRNA چربی سفید، افزایش هزینه‌ی انرژی و کاهش وزن بدن می‌شود. آن‌ها پیشنهاد کردند، وقتی چنین افزایشی در نتیجه‌ی ورزش در انسان و موش مشاهده می‌شود، این احتمال وجود دارد که آیریزین مسؤل برخی از اثرات ورزش بر قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید و افزایش هزینه‌ی انرژی کل بدن باشد (۴). Norheim. و همکاران (۲۰۱۴) اگرچه افزایش بیان UCP1 mRNA چربی زیرپوستی را پس از ۱۲ هفته تمرین استقامتی در مردان نشان دادند، اما این افزایش با افزایش در سطح آیریزین پلاسما همراه نبود و ارتباطی بین سطح آیریزین و UCP1 mRNA گزارش نکردند. آن‌ها بیان کردند، احتمالاً آیریزین تنها اثرات پاراکراین و اتوکراین دارد. با این‌حال در مطالعه‌ی آن‌ها ارتباطی بین FNDC5 و UCP1 چربی زیرپوستی مشاهده نشد (۱۱). در مطالعه‌ی حاضر در تمرین شدت بالا افزایش سطح آیریزین سرم با افزایش معنی‌دار بیان UCP1 mRNA چربی زیرپوستی و کاهش وزن بدن همراه بود. اما، در تمرین شدت متوسط علی‌رغم افزایش غیرمعنی‌دار آیریزین سرم افزایش بیان UCP1 mRNA چربی زیرپوستی و کاهش وزن بدن معنی‌دار بود. این نتایج نشان می‌دهند که آیریزین احتمالاً تنها عامل مؤثر در بیان UCP1 mRNA چربی زیرپوستی نیست. با این‌حال، با مشاهده‌ی ارتباط مثبت معنی‌دار بین آیریزین و بیان UCP1 mRNA در هر دو تمرین شدت بالا و شدت متوسط، می‌توان گفت که آیریزین در بیان ژن UCP1 نقش مهمی ایفا می‌کند. عوامل دیگری مستقل از آیریزین ممکن است بر بیان UCP1 mRNA چربی زیرپوستی در پاسخ به ورزش اثر بگذارند و بخشی از افزایش بیان UCP1 mRNAدر مطالعه‌ی حاضر را پس از تمرین با شدت متوسط که مستقل از افزایش آیریزین بود، تا حدودی می‌توان به این عوامل نسبت داد. برای مثال، گزارش شده است که تمرین ورزشی باعث افزایش بیان PGC1-α mRNA چربی زیرپوستی می‌شود (۲۹) و این عامل یک محرک برای بیان UCP1 mRNA است (۳۰) که می‌تواند مستقل از آیریزین عمل کند. با این‌حال، برای درک بهتر این موضوع، پیشنهاد می‌شود که در پژوهش‌های آینده همراه با آیریزین و بیان ژن UCP1، تغییرات در بیان PGC1-α mRNA بافت چربی سفید نیز در پاسخ به تمرینات ورزشی ارزیابی گردد.

نتیجه‌گیری

به‌طور کلی یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان داد، تمرین استقامتی مستقل از شدت تمرین سبب افزایش بیان PGC1-α mRNA و FNDC5 عضله‌ی اسکلتی می‌شود. اما در شکست FNDC5 و رهایی آیریزین به داخل جریان خون شدت تمرین عامل مهمی است. به‌طوری که شدت بالاتر تمرین سبب افزایش سطح سرمی این مایوکاین می‌شود. همچنین ارتباط مثبت بین آیریزین و UCP1 اهمیت وجود آیریزین برای بیان UCP1 mRNA چربی زیرپوستی و متعاقب آن کاهش وزن بدن در نتیجه‌ی تمرین استقامتی را نشان می‌دهد.

قدردانی

این مقاله برگرفته از رساله‌ی دکتری مصوب در دانشگاه گیلان می‌باشد. بدین وسیله از تمام افرادی که در انجام این پژوهش همکاری داشته‌اند قدردانی می‌نماییم و رساله فاقد شماره می‌باشد.

ملاحظات اخلاقی

پروتکل این مطالعه در کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان گیلان با کد IR.GUMS.REC.1395.389 به تأیید رسیده است.

منابع مالی

منابع مالی توسط محققین این مطالعه تامین شده است.

منافع متقابل

مؤلفان اظهار می‌دارند که منافع متقابلی از تألیف یا انتشار این مقاله ندارند.

مشارکت مولفان

م ق، ح م و همکاران طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را برعهده داشته‌اند. تمام همکاران نسخه‌ی نهایی را مطالعه و تأیید کرده‌اند.

www.SID.ir

Archive of SID

References

1. Pardo M, Crujeiras A B, Amil M, Aguera Z, Jiménez-Murcia S, Baños R, et al. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *Int J Endocrinol* 2014; **2014**: 857270.
2. Arias-Loste M T, Ranchal I, Romero-Gómez M, Crespo J. Irisin, a link among fatty liver disease, physical inactivity and insulin resistance. *Int J Mol Sci* 2014; **15**(12): 23163-23178. doi: 10.3390/ijms 151223163
3. Huh J Y, Siopi A, Mougios V, Park KH, Mantzoros C S. Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**(3): E453-E457.
4. Boström P, Wu J, Jedrychowski M P, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-[agr]-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; **481**(7382): 463-468. doi: 10.1038/nature10777
5. Nygaard H, Slettaløkken G, Vegge G, Hollan I, Whist J E, Strand T, et al. Irisin in blood increases transiently after single sessions of intense endurance exercise and heavy strength training. *PloS One* 2015; **10**(3): e0121367. doi: 10.1371/ journal.pone.0121367
6. Huerta A E, Prieto-Hontoria P L, Fernandez-Galilea M, Sainz N, Cuervo M, Martinez JA, et al. Circulating irisin and glucose metabolism in overweight/obese women: effects of α-lipoic acid and eicosapentaenoic acid. *J Physiol Biochem* 2015; **71**(3): 547-558. doi: 10.1007/s13105-015-0400-5
7. Huh J Y, Mougios V, Kabasakalis A, Fatouros I, Siopi A, Douroudos II, et al. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**(11): E2154-E2161. doi: 10.1210/jc.2014-1437
8. Tsuchiya Y, Ando D, Goto K, Kiuchi M, Yamakita M, Koyama K. High-intensity exercise causes greater irisin response compared with low-intensity exercise under similar energy consumption. *Tohoku J Exp Med* 2014; **233**(2): 135-140. doi: 10.1620/tjem.233.135
9. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012; **61**(12): 1725-38.
10. Zhao J, Su Z, Qu C, Dong Y. Effects of 12 Weeks Resistance Training on Serum Irisin in Older Male Adults. *Front Physiol* 2017; **8**: 321-329. doi: 10.3389/fphys.2017.00171
11. Norheim F, Langleite T M, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim H K, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1α, irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J* 2014; **281**(3): 739-749. doi: 10.1111/febs.12619
12. Brenmoehl J, Albrecht E, Komolka K, Schering L, Langhammer M, Hoeflich A, et al. Irisin is elevated in skeletal muscle and serum of mice immediately after acute exercise. *Int J Biol Sci* 2014; **10**(3): 338-349. doi: 10.7150/ijbs.7972
13. Seo D Y, Kwak H B, Lee S R, Cho Y S, Song I S, Kim N, et al. Effects of aged garlic extract and endurance exercise on skeletal muscle FNDC-5 and circulating irisin in high-fat-diet rat models. *Nutr Res Pract* 2014; **8**(2): 177-182. doi: 10.4162/nrp.2014.8.2.177
14. Czarkowska-Paczek B, Zendzian-Piotrowska M, Gala K, Sobol M, Paczek L. One session of exercise or endurance training does not influence serum levels of irisin in rats. *J Physiol Pharmacol* 2014; **65**(3): 449-454.
15. Novelle M G, Contreras C, Romero-Picó A, López M, Diéguez C. Irisin, two years later. *Int J Endocrinol* 2013; **2013**: 746281.
16. Egan B, Carson B P, Garcia-Roves P M, Chibalin A V, Sarsfield F M, Barron N, et al. Exercise intensity-dependent regulation of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1α mRNA abundance is associated with differential activation of upstream signalling kinases in human skeletal muscle. *J Physiol* 2010; **88**(10): 1779-1790. doi: 10.1113/jphysiol. 2010.188011
17. Baar K. Nutrition and the adaptation to endurance training. *Sports Med* 2014; **44**(1): 5-12. doi: 10.1007/s40279-014-0146-1
18. Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H, Sommerfeld M, Schwahn U, Brockmann B, et al. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *PloS One* 2013; **8**(9): e73680. doi: 10.1371/journal.pone.0073680
19. Hariri N, Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutr Res Rev* 2010; **23**(02): 270-299. doi: 10.1017/S0954422410000168
20. Garekani E T, Mohebbi H, Kraemer R R, Fathi R. Exercise training intensity/volume affects plasma and tissue adiponectin concentrations in the male rat. *Peptides* 2011; **32**(5): 1008-1012. doi: 10.1016/j. peptides.2011.01.027
21. Mohebbi H, Hasan nia S, Rohani H, Pirouz nia N, Daliri Joupari M. Effect of Diet-Induced Obesity and Endurance Training-Induced weight Reduction on Plasma Leptin in C57BL/6 Mice. *Olympic* 2013; **21**(2): 99-112. (Persian)
22. Fathi R, Ghanbari-Niaki A, Rahbarizadeh F, Hedayati M, Ghahramanloo E, Farshidi Z. The Effect of Exercise on Plasma Acylated Ghrelin Concentrations and Gastrocnemius Muscle mRNA Expression in

www.SID.ir

Archive of SID

Male Rats. *Iranian Journal of Endocrinology & Metabolism* 2009; **10**(5): 519-526. (Persian)
23. Livak K J, Schmittgen T D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2− ΔΔCT method. *Methods* 2001; **25**(4): 402-408. doi: 10.1006/meth.2001.1262
24. Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, Morsch A, Ruppenthal S, et al. Irisin and exercise training in humans–results from a randomized controlled training trial. *BMC Med* 2013; **11**(1): 235. doi: 10.1186/1741-7015-11-235
25. Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, Castan-Laurell I, Louche K, Dray C, et al. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. *Int J Obes* 2014; **38**(5): 707-713. doi: 10.1038/ijo.2013.158
26. Timmons J A, Baar K, Davidsen P K, Atherton P J. Is irisin a human exercise gene? *Nature* 2012; **488**(7413): E9-E10. doi: 10.1038/nature11364
27. Fain J N, Company J M, Booth F W, Laughlin M H, Padilla J, Jenkins N T, et al. Exercise training does not increase muscle FNDC5 protein or mRNA expression in pigs. *Metabolism* 2013; **62**(10): 1503-1511. doi: 10.1016/j.metabol.2013.05.021
28. Yang Y, Jemiolo B, Trappe S. Proteolytic mRNA expression in response to acute resistance exercise in human single skeletal muscle fibers. *J Appl Physiol* 2006; **101**(5): 1442-1450. doi: 10.1152/japplphysiol.00438.2006
29. Sutherland L N, Bomhof M R, Capozzi L C, Basaraba S A, Wright D C. Exercise and adrenaline increase PGC-1α mRNA expression in rat adipose tissue. *J Physiol* 2009; **587**(7): 1607-1617. doi: 10.1113/jphysiol.2008.165464
30. Bonet M L, Oliver P, Palou A. Pharmacological and nutritional agents promoting browning of white adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 2013; **1831**(5): 969-985.

www.SID.ir