

Original Article

The effect of high-fat diet and different training programs on the expression of Meteorin- Like hormone and Angiotensin-like protein 4 genes in adipose tissue of male Wistar rats

Sara Asghari[✉], Sadegh Cheragh Birjandi^{*✉}, Najmeh Rezaeian[✉], Vahid Rezaei[✉]

Department of Physical Education, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran

Abstract

Background and Purpose: Meteorin-like hormone (Metrl) and Angiotensin-like protein 4 (ANGPTL4) are effective proteins in fat tissue browning. The aim of the present study was to investigate the effect of high-fat diet and subsequent training on the factors involved in the browning of adipose tissue in male rats.

Materials and Methods: Thirty healthy male Wistar rats were fed high-fat diet (HFD) and another six were fed normal diet (ND) for eight weeks. After eight weeks, six mice fed a HFD and six mice fed a ND were sacrificed and compared. The remaining 24 obese mice were divided into four groups of six including control (C), resistance training (RT), endurance training (ET) and aerobic interval training (AIT) and trained five times a week for eight weeks. Real Time-PCR method was used to measure the gene expression of Metrl and ANGPTL4. One-way analysis of variance (ANOVA) and Tukey's post hoc test were used to determine between-group differences at a significance level of $p < 0.05$.

Results: A significant increase in Metrl gene expression was observed in the resistance, endurance and aerobic interval training groups compared to the control group ($p = 0.001$) and a significant decrease in the adipose tissue of male mice in the HFD group compared to the ND group ($p = 0.001$). Moreover, a significant decrease in the expression of ANGPTL4 gene was found in the resistance, endurance, and aerobic interval training groups compared to the control group ($p = 0.001$) and a significant increase in its expression in the fat tissue of male mice in the HFD group compared to the ND group ($p = 0.001$). No significant differences for both Metrl and ANGPTL4 were observed between training groups ($p > 0.05$).

Conclusion: According to the results of the present study, it seems that resistance, endurance and aerobic interval training with increasing Metrl and decreasing ANGPTL4 are effective in increasing brown fat tissue and reducing disorders related to overweight and obesity.

Keywords: Resistance training, Endurance training, Aerobic interval training, Obesity, Meteorin- Like hormone, Angiotensin-like protein 4

How to cite this article: Asghari S, Cheragh Birjandi S, Rezaeian N, Rezaei V. The effect of high-fat diet and different training programs on the expression of Meteorin- Like hormone and Angiotensin-like protein 4 genes in adipose tissue of male Wistar rats. J Sport Exerc Physiol. 2024;17(4):56-70.

* Corresponding Author's E-mail: Birjandi@bojnourdiau.ac.ir

<https://doi.org/10.48308/joeppa.2024.236094.1271>

Received: 22/06/2024

Revised: 23/09/2024

Accepted: 23/09/2024



Copyright: © 2024 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

تأثیر رژیم غذایی پرچرب و تمرینات مختلف بر بیان ژن‌های هورمون شبه‌متئورین و پروتئین شبه‌آنژیوپوپیتین ۴ در بافت چربی موش‌های نر نژاد ویستار

سارا اصغری^۱، صادق چراغ بیرجندی^{۲*}، نجمه رضائیان^۳، وحید رضایی^۴

گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران

چکیده

زمینه و هدف: هورمون شبه‌متئورین (Metrl) و پروتئین شبه‌آنژیوپوپیتین ۴ (ANGPTL4)، از پروتئین‌های مؤثر در قهوه‌ای شدن بافت چربی هستند. هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر رژیم غذایی پرچرب و تمرینات ورزشی متعاقب آن بر عوامل درگیر در قهوه‌ای شدن بافت چربی در موش‌های نر بود.

مواد و روش‌ها: ۳۰ سر موش صحرایی نر سالم نژاد ویستار به مدت هشت هفته از غذای پرچرب و شش سر دیگر (ND) از غذای معمولی تغذیه کردند. پس از هشت هفته، شش سر موش چاق‌شده با رژیم پرچرب (HFD) و شش سر موش تغذیه‌شده با رژیم غذایی معمولی (ND) قربانی و مقایسه شدند. ۲۴ سر موش چاق باقیمانده به چهار گروه شش‌تایی شامل کنترل (C)، تمرین مقاومتی (RT)، تمرین استقامتی (ET) و تمرین تناوبی هوازی (AIT) تقسیم شدند و به مدت هشت هفته، هفته‌ای پنج جلسه تمرین کردند. برای اندازه‌گیری بیان ژن هورمون شبه‌متئورین و پروتئین شبه‌آنژیوپوپیتین ۴ از روش Real Time-PCR استفاده شد. از روش آماری تحلیل واریانس یکطرفه (آنووا) و آزمون تعقیبی توکی برای تعیین اختلاف بین گروه‌ها در سطح معناداری $P < 0.05$ استفاده شد.

نتایج: افزایش معنادار بیان ژن Metrl در گروه تمرین مقاومتی، استقامتی و تناوبی هوازی نسبت به گروه کنترل ($P = 0.001$) و کاهش معنادار آن در بافت چربی موش‌های نر در گروه رژیم غذایی پرچرب نسبت به گروه رژیم غذایی معمولی دیده شد ($P = 0.001$). همچنین کاهش معنادار بیان ژن ANGPTL4 در گروه تمرین مقاومتی، استقامتی و تناوبی هوازی نسبت به گروه کنترل ($P = 0.001$) و افزایش معنادار بیان آن در بافت چربی موش‌های نر در گروه رژیم غذایی پرچرب نسبت به گروه رژیم غذایی معمولی گزارش شد ($P = 0.001$). بین گروه‌های تمرینی تفاوت معناداری دیده نشد ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌های این پژوهش، گمان می‌رود تمرینات مقاومتی، استقامتی و تناوبی هوازی با افزایش هورمون شبه‌متئورین و کاهش پروتئین شبه‌آنژیوپوپیتین ۴، راهکار مؤثری در افزایش بافت چربی قهوه‌ای و کاهش اختلالات مرتبط با اضافه وزن و چاقی باشد.

واژه‌های کلیدی: تمرین مقاومتی، تمرین استقامتی، تمرین تناوبی هوازی، چاقی، هورمون شبه‌متئورین، پروتئین شبه‌آنژیوپوپیتین ۴

نحوه استناد به این مقاله: اصغری س، چراغ بیرجندی ص، رضائیان ن، رضاییان و. تأثیر رژیم غذایی پرچرب و تمرینات مختلف بر بیان ژن‌های هورمون شبه‌متئورین و پروتئین شبه‌آنژیوپوپیتین ۴ در بافت چربی موش‌های نر نژاد ویستار. نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۴۰۳؛ ۱۷(۴): ۵۶-۷۰.

* رایانامه نویسنده مسئول: Birjandi@bojnourdiau.ac.ir

مقدمه

چاقی امروزه به‌عنوان یک بیماری جهانی در نظر گرفته می‌شود و حالتی از التهاب مزمن با درجه پایین است که سبب مجموعه‌ای از اختلالات سوخت‌وسازی مختلف مانند مقاومت به انسولین، دیابت نوع دو، فشار خون بالا، بیماری‌های قلبی-عروقی، دیس لیپیدمی و حتی سرطان می‌شود (۱). روی هم‌رفته چاقی ناشی از عدم تعادل بین دریافت کالری و مصرف است. با این همه، علت چاقی هنوز نامشخص است و از طریق عوامل پیچیده و چندبعدی شامل ژنتیک، رفتارهای مرتبط با سلامت مانند رژیم غذایی و فعالیت بدنی و عوامل روان‌شناختی و اجتماعی و اقتصادی تعیین می‌شود (۲). بافت چربی، از جمله بافت چربی سفید (WAT)، بافت چربی قهوه‌ای (BAT) و بافت چربی بزرگ، در تعدیل سوخت‌وساز انرژی کل بدن حیاتی است. درحالی‌که WAT در درجه اول انرژی را ذخیره می‌کند، BAT انرژی را به‌عنوان گرما برای تنظیم حرارت تلف می‌کند. بافت چربی بزرگ شکل هیبریدی از بافت چربی است که ویژگی‌های مشترک با WAT و BAT دارد. قهوه‌ای شدن WAT به‌عنوان یک رویکرد درمانی امیدوارکننده در درمان چاقی و اختلالات سوخت‌وسازی وابسته ظاهر شده است. بسیاری از عوامل قهوه‌ای‌کننده شناسایی شده‌اند و دستگاه‌های دارورسانی مبتنی بر فناوری نانو برای افزایش کارایی آن‌ها توسعه یافته‌اند (۳). به‌تازگی رائو و همکاران مایوکائینی وابسته به یک ایزوفرم از فعال‌کننده رونویسی PGC-1 α (PGC-1 α 4) به نام هورمون شبه متفورین^۲ (Metn1) را شناسایی کردند که بر اثر ورزش در عضله اسکلتی بیان و به داخل گردش خون ترشح می‌شود. افزایش سطوح در گردش Metn1، سبب افزایش هزینه انرژی کل بدن همراه با قهوه‌ای شدن ذخایر چربی سفید و بهبود تحمل گلوکز در موش‌های چاق/دیابتی می‌شود (۴). همچنین به‌تازگی خانواده‌ای از پروتئین‌ها با ساختاری شبیه

به عامل تنظیم‌کننده آنژیوژنز یعنی آنژیوپویتین شناخته شده است که این خانواده پروتئین‌های شبه آنژیوپویتین (ANGPTLs) نامیده شده و از هشت نوع پروتئین (ANGPTL1-8) تشکیل شده‌اند. ANGPTL4^۳، ANGPTL3 و ANGPTL8 با تنظیم فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز (LPL) در سوخت‌وساز لیپوپروتئین‌های گردش خون نقش اساسی دارند و همچنین با افزایش محتوای چربی پلاسما وابسته‌اند (۵). ANGPTL4 یک پروتئین پیام‌رسان با عملکردهای مختلف است که بیشتر توسط بافت چربی و کبد ترشح می‌شود. یافته‌ها نشان داده‌اند سطوح پلاسمایی ANGPTL4 با بیماری‌های سوخت‌وسازی و توده چربی بدن ارتباط مثبت دارد (۶). ANGPTL4 با مهار فعالیت LPL که واسطه تجزیه تری‌گلیسیرید (TG) به اسید چرب آزاد (FFA) است، لیپولیز WAT را کاهش می‌دهد (۷). چندین مولکول با ظرفیت تنظیم سوخت‌وساز BAT و یا قهوه‌ای شدن WAT، از جمله هورمون‌های پروتئینی و متابولیت‌ها، در طول ورزش ترشح می‌شوند. سلول‌های چربی قهوه‌ای و بزرگ نیز عواملی پیامی ترشح می‌کنند که می‌توانند بر سوخت‌وساز عضلات اسکلتی در طول ورزش تأثیر بگذارند، که می‌توان از ANGPTL4 و Metn1 به‌عنوان نمونه نام برد (۸). تمرینات ورزشی می‌تواند سوخت‌وساز کل بدن را بهبود بخشد که در آن قهوه‌ای شدن WAT دخیل است. بنابراین قهوه‌ای شدن WAT با واسطه ورزش به‌عنوان یک راهبرد امیدوارکننده در مبارزه با چاقی و اختلالات سوخت‌وسازی وابسته عمل می‌کند (۹). تمرینات مقاومتی (RT) در بهبود ترکیب بدن مؤثر است. سایر پژوهش‌ها همچنین نشان داد که تمرینات مقاومتی قادر به کاهش ناحیه چربی و درصد چربی بدن است (۱۰). تمرینات استقامتی (ET) نیز باعث بهبود کیفیت

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: این پژوهش از نوع تجربی و با استفاده از نمونه حیوانی بود. ۳۶ سر موش صحرایی نر سالم نژاد ویستار با میانگین سنی هشت هفته و میانگین وزن $9/37 \pm 187/5$ گرم از انستیتو سرم‌سازی رازی مشهد خریداری شدند. نمونه‌ها در شرایط کنترل‌شده آزمایشگاهی در دمای 25 ± 3 درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت ۳۵ تا ۵۵ درصد نگهداری شدند. یک هفته برای سازگاری موش‌ها با شرایط کنترل‌شده آزمایشگاه و رژیم غذایی خاص در نظر گرفته شد. پس از یک هفته موش‌ها در دو گروه رژیم غذایی معمولی (ND) (شش سر) و رژیم غذایی پرچرب (HFD) (۳۰ سر) قرار گرفتند. به مدت هشت هفته به گروه ND رژیم غذایی استاندارد (۱۰ درصد چربی، ۷۰ درصد کربوهیدرات و ۲۰ درصد پروتئین) و به گروه HFD رژیم غذایی پرچرب (۶۰ درصد چربی، ۲۰ درصد کربوهیدرات و ۲۰ درصد پروتئین)، تهیه‌شده توسط پلت سازی انستیتو سرم‌سازی رازی خوراندند (جدول ۱) (۱۷). در پایان این مرحله، ۱۲ سر موش شامل شش سر گروه ND و شش سر گروه HFD برای اندازه‌گیری‌های پایه قربانی شدند و ۲۴ سر دیگر از موش‌های چاق به‌طور تصادفی به چهار گروه شش‌تایی شامل کنترل (C)، تمرین مقاومتی (RT)، تمرین استقامتی (ET) و تمرین تناوبی هوازی (AIT) جایگزین شدند و به مدت هشت هفته تمرینات را انجام دادند (۱۸). از شاخص لی^۴ (ریشه سوم وزن بدن (گرم) / طول بدن (سانتی‌متر) ضربدر ۱۰۰۰) برای ارزیابی میزان چاقی حیوانات استفاده شده و مقادیر بالای ۳۱۰ به‌عنوان موش چاق در نظر گرفته شد (۱۹). موش‌ها همراه با انجام تمرینات، رژیم غذایی پرچرب را ادامه دادند. تمام مراحل مربوط به کار با حیوانات با توجه به شیوه‌نامه اخلاقی و مجوز معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد، با کد اخلاق IR.IAU.BOJNOURD.REC.1402.015 انجام گرفت.

زندگی و ترکیب بدنی و استقامت قلبی- عروقی می‌شود و زمینه مناسبی را برای اجتماعی شدن فراهم می‌کند (۱۱). همچنین یافته‌ها نشان داده است که تمرینات هوازی به‌صورت مداوم یا متناوب (AIT) می‌تواند بر کاهش وزن، چربی بدن و جلوگیری از چاقی مؤثر باشد (۱۲). دژکام و رضائیان (۲۰۲۱) دریافتند که اجرای شش هفته تمرین هوازی در زنان جوان دارای اضافه‌وزن و چاق شاید با افزایش سطوح Metrn1 منجر به بهبود مقاومت به انسولین می‌گردد (۱۳). اما علیزاده و همکاران (۲۰۱۷) عدم تغییر سطوح سرمی Metrn1 به‌دنبال شش هفته تمرینات هوازی را در پسران نوجوان دارای اضافه‌وزن گزارش کردند (۱۴). کاظمی اصفهانی و یعقوبی (۲۰۲۲) گزارش کردند که هشت هفته تمرین تناوبی شدید (HIIT) سبب کاهش معنادار سطوح ANGPTL4 در موش‌های مبتلا به کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) شد (۱۵). در مقابل صادقی و همکاران (۲۰۲۲) گزارش کردند که تغییرات سطوح سرمی ANGPTL4 در گروه‌های مختلف پژوهشی پس از هشت هفته تمرینات ترکیبی (CT) در مردان چاق از نظر آماری معنادار نبود (۱۶).

با توجه به اهمیت این موضوع، که بررسی مسیرهای لیپولیزی در سطوح سلولی مولکولی و شناخت عوامل تأثیرگذار به‌ویژه فعالیت‌های ورزشی، می‌تواند در پیشگیری و درمان بیماری‌هایی مانند چاقی، هایپرلیپیدمی، سندروم سوخت‌وساز، بیماری‌های قلبی- عروقی و دیابت نوع دو کمک شایانی کند و همچنین از تمرینات مقاومتی (RT)، استقامتی (ET) و تناوبی هوازی (AIT) جهت تحریک لیپولیز استفاده فراوانی شود. این پرسش ایجاد می‌شود که آیا هشت هفته تمرینات مقاومتی، استقامتی و تناوبی هوازی بر بیان ژن‌های Metrn1 و ANGPTL4 در بافت چربی موش‌های نر چاق تأثیر دارد یا خیر؟

جدول ۱. ترکیبات مواد غذایی

رژیم غذایی پرچرب		رژیم غذایی استاندارد		ترکیبات
گرم	درصد	گرم	درصد	
۳۴/۹	۶۰	۴/۳	۱۰	چربی
۲۶/۳	۲۰	۶۷/۳	۷۰	کربوهیدرات
۲۶/۲	۲۰	۱۹/۲	۲۰	پروتئین
رژیم غذایی پرچرب		رژیم غذایی استاندارد		اجزای مواد غذایی
گرم	کیلوکالری	گرم	کیلوکالری	
۲۰۰	۸۰۰	۲۰۰	۸۰۰	کازئین
۳	۱۲	۳	۱۲	ال سیستین
۰	۰	۳۱۵	۱۲۶۰	نشاسته ذرت
۱۲۵	۵۰۰	۳۵	۱۴۰	مالتود کسترین
۶۸/۸	۲۷۵/۵	۳۵۰	۱۴۰۰	ساکارز
۵۰	۰	۵۰	۰	سلولز
۲۵	۲۲۵	۲۵	۲۲۵	روغن سویا
۲۴۵	۲۲۰۵	۲۰	۱۸۰	چربی گوسفند
۱۰	۰	۱۰	۰	ترکیبات مواد معدنی
۱۳	۰	۱۳	۰	دی کلسیم فسفات
۵/۵	۰	۵/۵	۰	کربنات کلسیم
۱۶/۵	۰	۱۶/۵	۰	پتاسیم سیترات
۱۰	۴۰	۱۰	۴۰	ترکیب ویتامین
۲	۰	۲	۰	کولین بیترات

در نظر گرفته شد و موش‌ها با درصدی از این سرعت به تمرین پرداختند (۲۰). تمرینات در مرحله گرم و سرد کردن به مدت سه دقیقه با شدت ۴۵ تا ۵۰ درصد بیشینه سرعت دویدن برای موش‌ها در نظر گرفته شد. بدنه اصلی تمرین نیز در قالب دویدن روی نوار گردان با شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد بیشینه سرعت دویدن در چهار تا شش تکرار بود. همچنین تناوب‌های دودقیقه‌ای استراحت فعال شامل دویدن‌های ادامه‌دار روی نوار گردان با شدت ۴۵ تا ۵۰ درصد بیشینه سرعت دویدن میان وهله‌های فعالیتی اعمال شد (۲۱).

برنامه تمرینات تناوبی هوازی شامل سه قسمت گرم کردن، بدنه اصلی متشکل از تکرارهای تناوبی و سرد کردن مطابق جدول ۲ ارائه شده بود. برای اندازه‌گیری بیشینه سرعت دویدن، در ابتدا موش‌ها جهت گرم کردن به مدت پنج دقیقه روی نوار گردان با سرعت شش متر بر دقیقه و شیب صفر درجه دویدند. در ادامه سرعت نوار گردان هر سه دقیقه، سه متر بر دقیقه افزایش یافت تا وقتی که موش‌ها به واماندگی برسند و توان ادامه دادن نداشته باشند. سرعتی که در آن خستگی به وقوع پیوست، به‌عنوان بیشینه سرعت دویدن

جدول ۲. روش تمرین تناوبی هوازی

هفته‌ها	گرم کردن	تمرین تناوبی هوازی	استراحت فعال	سرد کردن
اول و دوم	سه دقیقه - ۴۵-۵۰ درصد بیشینه سرعت دویدن ۱۰ متر در دقیقه	چهار تکرار دوقدقیقه‌ای تمرینی ۸۵-۹۰ درصد بیشینه سرعت دویدن ۳۰ متر در دقیقه	چهار تکرار دوقدقیقه‌ای تمرینی ۴۵-۵۰ درصد بیشینه سرعت دویدن ۱۶ متر در دقیقه	سه دقیقه - ۴۵-۵۰ بیشینه سرعت دویدن ۱۰ متر در دقیقه
سوم، چهارم و پنجم	سه دقیقه - ۴۵-۵۰ درصد بیشینه سرعت دویدن ۱۰ متر در دقیقه	پنج تکرار دو دقیقه‌ای تمرینی ۸۵-۹۰ درصد بیشینه سرعت دویدن ۳۲ متر در دقیقه	پنج تکرار دو دقیقه‌ای تمرینی ۴۵-۵۰ درصد بیشینه سرعت دویدن ۱۸ متر در دقیقه	سه دقیقه - ۴۵-۵۰ بیشینه سرعت دویدن ۱۰ متر در دقیقه
ششم، هفتم و هشتم	سه دقیقه - ۴۵-۵۰ درصد بیشینه سرعت دویدن ۱۰ متر در دقیقه	شش تکرار دو دقیقه‌ای تمرینی ۸۵-۹۰ درصد بیشینه سرعت دویدن ۳۴ متر در دقیقه	شش تکرار دوقدقیقه‌ای تمرینی ۴۵-۵۰ درصد بیشینه سرعت دویدن ۲۰ متر در دقیقه	سه دقیقه - ۴۵-۵۰ بیشینه سرعت دویدن ۱۰ متر در دقیقه

می‌شد. فاصله استراحتی بین هر ست دو دقیقه و بین هر تکرار یک دقیقه بود. موش‌ها در ابتدا (فاصله بین تکرارها یک دقیقه) و پایان (فاصله بین تکرارها سه دقیقه) هر جلسه یک نوبت پنج تکراری بدون وزنه با هدف گرم و سرد کردن انجام می‌دادند (۲۲).

موش‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، با استفاده از تزریق درون‌صفاقی کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شدند؛ سپس شکافی در شکم موش‌ها ایجاد شده و بافت‌برداری چربی زیر جلدی انجام گرفت. نمونه‌ها برای تجزیه و تحلیل ابتدا در فریزر ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری و سپس به آزمایشگاه منتقل شدند.

آزمون‌های مولکولی به منظور سنجش تغییرات بیان ژن‌های Metrn1 و ANGPTL4 با استفاده از روش qRT-PCR انجام شدند. بر اساس کیت استخراج RNA ، Addbio Co, Korea، استخراج و سنتز cDNA انجام گرفت و در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

در تمرین استقامتی، موش‌ها طبق برنامه ورزشی، هشت هفته و پنج جلسه در هفته به تمرین پرداختند. تمرین گروه استقامتی به این شکل بود که پس از پنج تا ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه، به مدت ۵۰ دقیقه با شدت ۶۵ تا ۷۵ درصد بیشینه سرعت دویدن به‌طور مداوم به تمرین پرداختند و در پایان نیز پنج دقیقه با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد بیشینه سرعت دویدن سرد کردند و در همین زمان گروه کنترل هیچ‌گونه تمرینی نداشت (۲۲).

همچنین در تمرین مقاومتی از نردبان مقاومتی با یک متر ارتفاع و شیب ۸۵ درجه و میله‌هایی با دو سانتی‌متر فاصله استفاده شد. در هفته اول میزان وزنه‌های بسته‌شده به موش‌ها ۳۰ درصد وزن بدن بود که به تدریج افزایش یافت و به حدود ۲۰۰ درصد وزن بدن آن‌ها در هفته پایانی رسید. یک تکرار موفق وقتی بود که حیوان بتواند پله‌ها را کامل و در زمان حدود هشت ثانیه بالا برود. تمرینات به صورت پنج جلسه در هفته بود که هر جلسه تمرین سه نوبت با پنج تکرار را شامل

(مرجع Ct - ژن هدف Ct) = ΔCt گروه کنترل ΔCt داده‌ها به کمک نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۶، بررسی شدند؛ پس از تأیید طبیعی بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیروویلک، بررسی همگن بودن داده‌ها توسط آزمون لون انجام گرفت. در آمار استنباطی نیز برای بررسی و تجزیه و تحلیل فرضیه‌های پژوهش، از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه (آنووا) و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. آزمون فرضیه‌ها با سطح معناداری $P < 0.05$ انجام گرفت.

نتایج

میانگین شاخص لی گروه‌ها پیش و در دوره القای چاقی و همچنین پس از القای چاقی در جدول ۴ نشان داده شده است.

برای بیان ژن‌های Metrn1 و ANGPTL4 آغازگر به صورت Exon junction-Exon توسط نرم‌افزارهای PRIMER3 و نرم‌افزار آنلاین IDT طراحی شده و برای سنتز به شرکت مشهد ژن‌آزما سفارش داده شد. توالی و مشخصات این آغازگرها در جدول ۳ بیان شده است. در انتها، داده‌های حاصل با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ محاسبه و میزان بیان ژن‌های هدف با نتیجه حاصل از ژن رفرنس Actin β نرمالیزه شدند. روش محاسبه و استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ در ادامه بیان شده است (۲۳). میزان تغییرات ژن هدف در گروه فعالیت ورزشی نسبت

$$\Delta\Delta Ct = 2^{-\Delta\Delta Ct}$$

$$\Delta\Delta Ct = \Delta Ct - \Delta Ct_{\text{گروه فعالیت ورزشی}}$$

$$(\text{مرجع Ct} - \text{ژن هدف Ct}) = \Delta Ct_{\text{گروه فعالیت ورزشی}}$$

جدول ۳. مشخصات آغازگرهای ژن‌ها

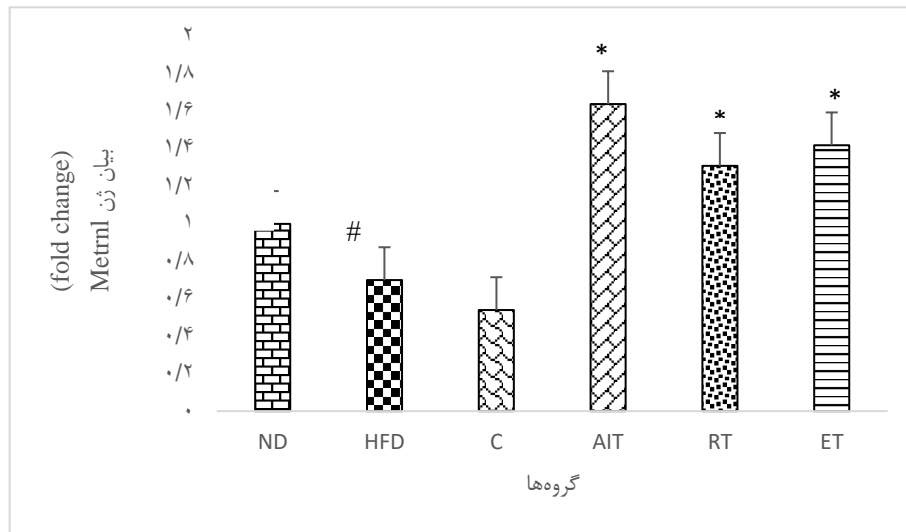
نام ژن	PCR Product	TM (oC)	Primer
Metrn1	۱۶۳	۵۹.۶۴ ۵۸.۱۱	F: CGCGAGTACAACCTTCTTGC R: ATACCCACCATCACACCTG
ANGPTL4	۲۰۷	۵۸.۱۴ ۵۸.۹۰	F: GGGAGCATCTCTCGGTCTATG R: TATCTCAGCTACCCATCCAGG
Actin β	۲۰۰	۵۹.۵۶ ۵۹.۰۸	F: GTGTGATGGTGGGTATGGGT R: GGTCATTGTAGAAAGTGTGGTG

جدول ۴. میانگین \pm انحراف استاندارد شاخص لی موش‌ها

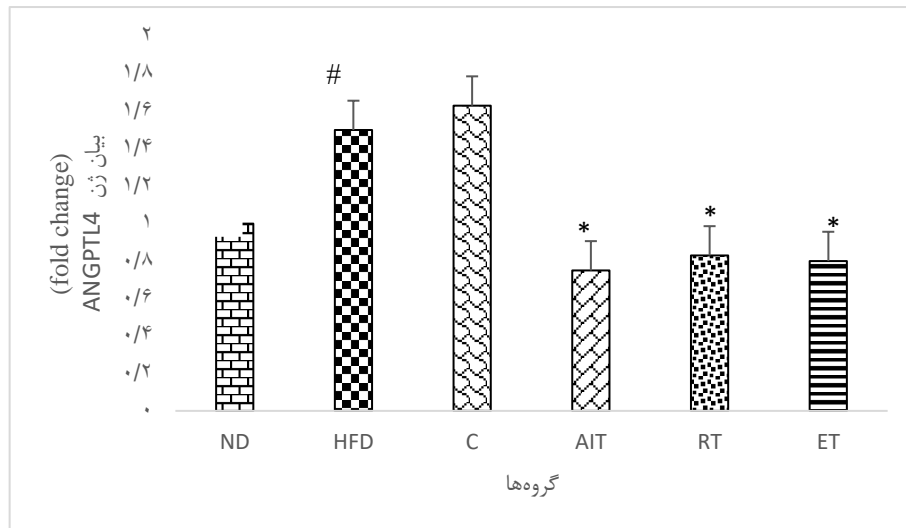
گروه‌ها	شروع رژیم	پس از هشت هفته رژیم	پس از هشت هفته تمرین
رژیم غذایی معمولی (ND)		$302/8 \pm 3/1$	-
رژیم غذایی پرچرب (HFD)			-
کنترل (C)			$312/4 \pm 1/6$
تمرین مقاومتی (RT)	$283/7 \pm 2/7$	$310/5 \pm 1/6$	$299/7 \pm 3/1$
تمرین استقامتی (ET)			$294/5 \pm 0/8$
تمرین تناوبی هوازی (AIT)			$295/5 \pm 3/3$

HFD در بافت چربی موش‌های نر در گروه ANGPTL4 نسبت به گروه ND بود. افزایش معنادار بیان ژن Metrn1 در گروه‌های RT و ET و AIT نسبت به گروه C دیده شد ($P=0/001$). همچنین کاهش معنادار بیان ژن ANGPTL4 در گروه‌های RT و ET و AIT نسبت به گروه C دیده شد ($P=0/001$). در خصوص ژن‌های Metrn1 و ANGPTL4 بین گروه‌های تمرینی تفاوت معناداری دیده نشد ($P>0/05$).

تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه نشان داد که بین گروه‌های پژوهش حاضر در خصوص بیان ژن‌های Metrn1 و ANGPTL4 در بافت چربی موش‌های نر تفاوت معناداری وجود دارد ($P=0/001$). استفاده از آزمون تعقیبی توکی بیانگر کاهش معنادار بیان ژن Metrn1 در بافت چربی موش‌های نر در گروه HFD نسبت به گروه ND ($P=0/001$) و بیانگر افزایش معنادار بیان ژن



شکل ۱. بیان ژن Metrn1 در گروه‌های مورد بررسی؛ ND رژیم غذایی معمولی؛ HFD رژیم غذایی پرچرب؛ C کنترل؛ AIT تمرین تناوبی هوازی؛ RT تمرین مقاومتی؛ ET تمرین استقامتی؛ * تفاوت معنادار با گروه کنترل (C)؛ # تفاوت معنادار با گروه رژیم غذایی معمولی (ND)؛ سطح معناداری $P < 0/05$



شکل ۲. بیان ژن ANGPTL4 در گروه‌های مورد بررسی؛ ND رژیم غذایی معمولی؛ HFD رژیم غذایی پرچرب؛ C کنترل؛ AIT تمرین تناوبی هوازی؛ RT تمرین مقاومتی؛ ET تمرین استقامتی؛ * تفاوت معنادار با گروه کنترل (C)؛ # تفاوت معنادار با گروه رژیم غذایی معمولی (ND)؛ سطح معناداری $P < 0/05$

بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به‌دست‌آمده افزایش معنادار بیان ژن Metrn1 در گروه تمرین مقاومتی، استقامتی و تناوبی هوازی نسبت به گروه کنترل و کاهش معنادار بیان ژن یادشده در بافت چربی موش‌های نر در گروه رژیم غذایی پرچرب نسبت به گروه رژیم غذایی معمولی دیده شد. همسو با پژوهش حاضر دژکام و رضاییان (۲۰۲۱) اعلام کردند اجرای شش هفته تمرین هوازی در زنان جوان دارای اضافه وزن و چاق شاید با افزایش سطوح Metrn1 به بهبود مقاومت به انسولین منجر می‌شود (۱۳). جاوید و همکاران (۲۰۲۱) نیز نشان دادند که هشت هفته تمرین نوار گردان، به‌طور چشمگیری بیان Metrn1 را در انبار ماهیچه‌های مختلف موش‌های چاق افزایش داد (۲۴). یافته‌های لی و همکاران (۲۰۲۰) حاکی از آن بود که Metrn1، سوخت‌وساز گلوکز را در موش‌ها به‌ویژه در موش‌های HFD بهبود می‌بخشد (۲۵). باء و همکاران (۲۰۱۸) دریافتند که افزایش Metrn1 در گردش خون موجب تحریک افزایش تولید گرما، کاهش توده چربی شکمی، بهبود تحمل گلوکز، بیان ژن‌های مرتبط با ترمونز BAT و سایتوکاین‌های ضدالتهابی در موش‌ها می‌شود. افزایش Metrn1 در بافت چربی، سبب افزایش سطح پروتئین جداشونده ۱ (UCP-1) و یدوتیرونین دیودیناز نوع II (DIO2) می‌شود که پروتئین‌های قهوه‌ای مخصوص چربی اپیدیدیم و بافت چربی زیرجلدی هستند (۲۶). یک پژوهش پیشین همچنین گزارش داد که افزایش Metrn1 در بافت چربی، حساسیت انسولین را از طریق تنظیم مثبت PPAR- γ بهبود می‌بخشد (۲۷). از یافته‌های ناهمسو با پژوهش حاضر می‌توان به یافته‌های علیزاده و همکاران (۲۰۱۷) اشاره کرد. یافته‌های این پژوهش نشان داد شش هفته تمرین مقاومتی ایستگاهی نمی‌تواند سطح سرمی Metrn1 را افزایش دهد و شاخص مقاومت به انسولین و ترکیب

بدنی را در پسران نوجوان دارای اضافه وزن بهبود بخشد (۱۴). علت این ناهمسویی شاید به‌علت شدت، مدت، زمان، تعداد جلسات، نوع تمرینات و تفاوت آزمودنی‌ها است (۲۸). بخشی و همکاران (۲۰۲۱) نیز ملاحظه کردند که انجام هشت هفته دویدن تداومی نتوانست بر سطح سرمی Metrn1 در موش‌های نر تأثیر معناداری (افزایش غیرمعنادار) داشته باشد. هرچند در پژوهش‌های اشاره شده است که افزایش مقادیر Metrn1، سبب افزایش در مصرف انرژی کل بدن و قهوه‌ای شدن چربی سفید و بهبود در تحمل گلوکز می‌گردد و با مقدار قند خون، مقاومت به انسولین و لیپیدهای خون ارتباط منفی دارد. با این حال، سازوکارهای مؤثر بر این تغییرات هنوز به‌خوبی مشخص نشده است. پژوهش‌های کمی تأثیر فعالیت‌های ورزشی بر بیان Metrn1 را ارزیابی کرده‌اند؛ اما این پژوهش‌ها بیشتر درباره تأثیر ورزش بر سطوح Metrn1 انجام شده‌اند و محدود به انتقال‌دهنده‌های Metrn1 به دیگر بافت‌های بدن می‌باشند. یافته‌های یافته‌های پژوهشی نشان می‌دهند که PGC-1 α مسئول انتقال پیام از عضله به بافت‌های محیطی است و افزایش در PGC-1 α عضله، سبب مهار بیان Metrn1 می‌شود (۲۹). در همین زمینه رائو و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند که تمرین دویدن استقامتی تأثیری بر بیان mRNA هورمون شبه‌متئورین بر روی موش‌های صحرایی نداشته است (۳۰). علت اختلاف نتایج دیده‌شده شاید تفاوت در نوع و شدت تمرین (تمرین هوازی حاد) باشد (۲۶).

در پژوهش حاضر همچنین کاهش معنادار بیان ژن ANGPTL4 در گروه تمرین مقاومتی، استقامتی و تناوبی هوازی نسبت به گروه کنترل و افزایش معنادار بیان آن در بافت چربی موش‌های نر در گروه رژیم غذایی پرچرب نسبت به گروه رژیم غذایی معمولی

گزارش شد.

همسو با یافته‌های پژوهش حاضر، کاظمی اصفهانی و یعقوبی (۲۰۲۲) به بررسی تأثیر هشت هفته HIIT همراه با مصرف مکمل گیاه خرفه (*Portulaca Oleracea*) Extract بر سطح پروتئین ANGPTL4 کبدی و همچنین مقاومت به انسولین در موش‌های مبتلا به NAFLD پرداختند. آنها نتیجه گرفتند که HIIT به تنهایی و همراه با مصرف مکمل خرفه به بهبود مقاومت به انسولین و ANGPTL4 منجر می‌شود (۱۵). نتایج پژوهشی نیز نشان داد که بیان بیش‌ازحد ANGPTL4 سبب ایجاد کبد چرب در موش‌ها می‌شود (۳۱). در واقع افزایش ANGPTL4 در موش‌ها با کاهش فعالیت LPL و همچنین افزایش سطح TG و کلسترول همراه است (۳۲). در پژوهشی بیان شد که بیان بیش‌ازحد ANGPTL4 در موش‌های تراریخته سبب اختلال در استفاده از گلوکز و کاهش سوخت‌وساز گلوکز کبدی با واسطه انسولین می‌شود (۳۳). جانسن و همکاران (۲۰۱۸) گزارش کردند که موش‌های فاقد ANGPTL4 تحمل گلوکز را بهبود می‌بخشند و کمبود ANGPTL4 در بافت‌های چربی به بهبود سوخت‌وساز گلوکز و کاهش تجمع چربی در کبد و ماهیچه‌های اسکلتی منجر می‌شود (۳۴). داستاه و بابایی (۲۰۲۱) نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین در آب موجب کاهش معنادار سطوح ANGPTL4 و درصد چربی زنان چاق مبتلا به دیابت نوع دو شد (۶). کالبرگ و همکاران (۲۰۱۳) همچنین کاهش معنادار سطوح ANGPTL4 را با اجرای ۱۲ هفته تمرین مقاومتی در مردان و زنان چاق گزارش کردند (۳۵). سوری و همکاران (۲۰۱۸) نیز نشان دادند که تمرین مقاومتی موجب کاهش ۸/۸ درصدی سطح ANGPTL4 و درصد چربی در زنان چاق یائسه شد (۳۶). عارفی شیروان و همکاران (۲۰۲۲) تمرین هوازی را به دلیل تأثیر مثبت بر سطوح سرمی ANGPTL4 و بتا آمینو ایزوبوتیریک اسید (BAIBA) و همچنین تأثیر بر عوامل وابسته به خطر

سوخت‌وسازی می‌توان به‌عنوان روشی برای فعال‌سازی مسیر تبدیل چربی سفید به قهوه‌ای و بهبود شاخص‌های مربوط به خطر سوخت‌وسازی برای مردان مبتلا به سندروم سوخت‌وسازی پیشنهاد کردند. تحقیقات نشان می‌دهد که سطوح پلاسمایی ANGPTL4 با ناشتایی افزایش و با تغذیه بی‌رویه با چربی بالا کاهش می‌باید که نشان می‌دهد ANGPTL4 به‌عنوان یک پیام‌غدد درون‌ریز در تنظیم سوخت‌وساز، به‌ویژه در شرایط ناشتایی عمل می‌کند. همچنین به‌تازگی یافته‌هایافته‌های پژوهشی نشان داده‌اند ANGPTL4 پلازما ارتباط بالینی با بیماری‌های سوخت‌وسازی داشته و با سطوح پلاسمایی اسیدهای چرب آزاد همبستگی مثبت دارد. گمان می‌رود ANGPTL4 سوخت‌وساز لیپید را از طریق تحریک تجزیه لیپید و مهار فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز در سلول‌های چربی تنظیم می‌کند، زیرا لیپوپروتئین لیپاز مسئول هیدرولیز هسته تری‌گلیسیرید لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسیرید در گردش خون و قادر به ذخیره اسیدهای چرب آزاد است. نشان داده شده که بیان بیش‌ازحد ANGPTL4 در موش با کاهش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز و همچنین افزایش سطح تری‌گلیسیرید و کلسترول مرتبط است (۳۷). از یافته‌های ناهمسو با پژوهش حاضر، صادقی و همکاران (۲۰۲۲) دریافتند که تغییرات سطوح سرمی ANGPTL4 در گروه‌های تمرین ترکیبی در بافت چربی مردان چاق از نظر آماری معنادار نبود. علت این تفاوت را افزون بر نوع متفاوت برنامه تمرین ورزشی، می‌توان به مدت زمان کوتاه‌تر تمرین ورزشی در این پژوهش در مقایسه با پژوهش حاضر بیان کرد (۱۶). رحمانی و همکاران (۲۰۱۸) به بررسی سطح سرمی ANGPTL4 در زنان مبتلا به نشانگان تخمدان پلی کیستیک (PCOS) با شاخص توده بدنی طبیعی پرداختند. تفاوت معناداری در میزان ANGPTL4 بین گروه PCOS و کنترل (سالن) دیده نشد که علت آن را می‌توان به طبیعی بودن توده

را داشتند، سپاسگزاری می‌شود.

حمایت مالی

این پژوهش برگرفته از رسالهٔ دانشجویی مقطع دکتری دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد است و بدون هیچ‌گونه حمایت مالی اجرا شده است.

مشارکت نویسندگان

نویسندهٔ اول دانشجو و دیگر نویسندگان، استادان راهنما و مشاور هستند.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافی وجود ندارد.

پی‌نوشت‌ها

¹ Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

² Meteorin- Like hormone

³ Angiopoietin-like protein 4

⁴ LEE Index

منابع

- Farajtabar Behrestaq S, Khonakdar M, Taghipour A, Askari B. The effect of aerobic training with royal jelly on the expression of BCL-2, Bax and Bax/BCL2 ratio in pancreatic tissue of obese rats. *Daneshvar Medicine*. 2024;31(6):26-36.
- Ezzeddin N. Socio-Economic and Environmental Factors Involved in Overweight and Obesity; A review Study. *Health Res J*. 2018;3(4):225-32.
- Ghesmati Z, Rashid M, Fayezi S, Gieseler F, Alizadeh E, Darabi M. An update on the secretory functions of brown, white, and beige adipose tissue: towards therapeutic applications. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2024;25(2):279-308.

بدنی زنان نسبت داد (۳۸). کرمی و همکاران (۲۰۲۰) نیز به مقایسهٔ دو شیوهٔ تمرینی شخصی‌سازی‌شدهٔ کم‌حجم- شدید و ترکیبی (قدرتی-هوازی) بر سطوح سرمی ANGPTL4 در زنان مبتلا به دیابت نوع دو پرداختند. نتایج نشان داد بین پیش‌آزمون و پس‌آزمون اختلاف سطوح ANGPTL4 معناداری وجود ندارد. عدم تغییر معنادار در سطوح سرمی ANGPTL4 به دنبال دو شیوهٔ تمرینی یادشده در زنان مبتلا به دیابت نوع دو شاید به دلیل کوتاه بودن طول دوره، سن آزمودنی‌ها و سطح آمادگی آن‌ها بوده است (۳۹). داده‌های فعلی چانگ و همکاران (۲۰۱۸) نیز نشان می‌دهد که تنظیم مثبت ANGPTL4 عضلهٔ اسکلتی ناشی از ورزش در موش‌ها برای فعال‌سازی AMPK و تحمل ورزش حیاتی است. این یافته‌ها نقش جدیدی را برای ANGPTL4 عضلهٔ اسکلتی در فیزیولوژی ورزش آشکار می‌کند (۴۰). در انتها همسو با پژوهش حاضر درحالی‌که کاووسی و همکاران (۲۰۲۳) دریافتند که تمرینات استقامتی، مقاومتی و تناوبی شدید در افزایش لیپولیز در موش‌های نر نژاد ویستار تأثیر دارند و در جهت کاهش وزن استفاده می‌شوند، ولی تفاوتی بین گروه‌های تجربی دیده نشد (۴۱). ژانگ و همکاران (۲۰۱۷) اما نشان دادند که تمرینات HIIT در کاهش چربی احشایی شکم از مزیت بیشتری برخوردارند (۴۲).

با توجه به یافته‌های پژوهش حاضر می‌توان گفت که تمرینات ورزشی مقاومتی، استقامتی و تناوبی هوازی به‌عنوان روش مؤثری در افزایش بافت چربی قهوه‌ای و با تأثیر مثبت بر عوامل درون‌سلولی مؤثر بر افزایش لیپولیز، شاید به‌منزلهٔ تمرینات مفید در زمینهٔ کاهش چربی و در نتیجهٔ آن افزایش سلامتی در نظر گرفته شوند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از زحمات استادان دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد که در انجام این پژوهش کمال همکاری

4. Alizadeh H, Safarzade A, Talebi-Garakani E. The effect of interval training on serum meteorin-like hormone (metrnl) level in overweight adolescent boys. *Journal of Applied Exercise Physiology*. 2018;14(27):139-51.
5. Nazari M, Minasian V, Hovsepian S. The effects of two types of interval training on the association between cardiovascular fitness and atherogenic biomarkers with blood pressure in Women with overweight/obesity. 2023.
6. Dastah S, Babaei S. Effect of aquatic training on serum Fetuin-A, ANGPTL4 and FGF21 levels in type 2 diabetic obese women. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2021;8(2):51-60.
7. Tong Z, Peng J, Lan H, Sai W, Li Y, Xie J, et al. Cross-talk between ANGPTL4 gene SNP Rs1044250 and weight management is a risk factor of metabolic syndrome. *Journal of Translational Medicine*. 2021;19:1-12.
8. Mendez-Gutierrez A, Osuna-Prieto FJ, Aguilera CM, Ruiz JR, Sanchez-Delgado G. Endocrine mechanisms connecting exercise to brown adipose tissue metabolism: a human perspective. *Current Diabetes Reports*. 2020;20(9):40.
9. Mu W-J, Zhu J-Y, Chen M, Guo L. Exercise-mediated browning of white adipose tissue: its significance, mechanism and effectiveness. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(21):11512.
10. Melo AB, Damiani APL, Coelho PM, de Assis ALEM, Nogueira BV, Ferreira LG, et al. Resistance training promotes reduction in Visceral Adiposity without improvements in Cardiomyocyte Contractility and Calcium handling in Obese Rats. *International journal of medical sciences*. 2020;17(12):1819.
11. Rad RS, Fasihi-Ramandi E, Boldaji DK. The effect of 8-weeks of aerobic training and green tea supplementation on aerobic capacity, body mass index and fat percentage in obese and overweight officers students. *Journal of Military Medicine*. 2020;22:131-40.
12. Hjinajaf S, Mohammadi F, Azizi M. Effect of aerobic interval exercise training on serum levels of 25-hydroxyvitamin D and indices anthropometry in overweight and obesity patients. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2018;17(1):37-48.
13. Dezhkam N, Rezaeian N. Effect of Six Weeks of Aerobic Training on Meteorin Like Factor Response and Insulin Resistance Index in Overweight and Obese Young Women. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2021;8(1):28-35.
14. Alizadeh H, Safarzadeh A, Talebi-Garakani E. Effect of resistance training on serum meteorin-like hormone level and insulin resistance index in overweight adolescent boys. *Journal of Arak University of Medical Sciences*. 2017;20(7):54-64.
15. Kazemi-Esfahani S, Yaghoubi A. Changes in Angiopietin-like 4 Protein Level and Insulin Resistance in Rats with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Effect of High Intensity Interval Training and Portulaca Oleracea extract. *Metabolism and Exercise*. 2022;12(1):141-58.
16. Sadeghi A, Gholami M, Matinhomae H, Aabednatanzi H, Ghazalian F. Changes in the serum levels of ANGPTL3, ANGPTL4 and CRP following combined training alone

- or in combination with thyme ingestion in the obese men. *Daneshvar Medicine*. 2022;30(2):61-73.
17. Sadeghi N, Rahmati S. The Effects of High-Intensity Interval Training on the Visceral Adipose Tissue Perilipin3 and Perilipin5 Genes Expression in Obese Male Rats with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2024;34(231):54-61.
 18. Jafarzadeh G, Zamani Behbahani A, Yaghmaei M, Salehi Veisi M. Comparison of the Effect of Running and Swimming on Some Liver Enzymes of Male Rats Induced by Doxorubicin. *Journal of Isfahan Medical School*. 2024;42(762):248-55.
 19. Dehghan F, Cheragh Birjandi S. Effect of Obesity on Skeletal Muscle Semaphorin 3C Levels in Male and Female Wistar Rats. *Journal of North Khorasan University of Medical Sciences*. 2022;14(3):92-9.
 20. Ghasemian SO, Seyyed A, Bazdar Teshnizi M, Mostajir M, Karimi-Dehkordi M. Effect of high-intensity interval training on cardiac oxidative stress parameters and blood serum biochemical profile in ovariectomized aged rats. *Journal of Animal Research (Iranian Journal of Biology)*. 2023;36(3):226-39.
 21. Bakhtiyari A, Pournemati P. Effect 12 week high-intensity interval training and Endurance intensity training on proteins of AMPK and $ERR\alpha$ in elderly rats. *medical journal of mashhad university of medical sciences*. 2021;64(1):2308-18.
 22. Ghorbani Dasht Bayaz N, Donyaie A, Vosadi E. Comparing Endurance and Resistance training on the Expression of Senescence-Related Genes in the Visceral Adipose Tissue of obese rats. *Journal of Sport Biosciences*. 2023;15(3):37-49.
 23. Khalesi M. Effect of a period of swimming exercise on Sirt1 and FoxO3a genes expression in lung tissue of wistar rats. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*. 2018;25(2):251-8.
 24. Javaid HMA, Sahar NE, ZhuGe D-L, Huh JY. Exercise inhibits NLRP3 inflammasome activation in obese mice via the anti-inflammatory effect of meteorin-like. *Cells*. 2021;10(12):3480.
 25. Lee JO, Byun WS, Kang MJ, Han JA, Moon J, Shin MJ, et al. The myokine meteorin-like (metrnl) improves glucose tolerance in both skeletal muscle cells and mice by targeting AMPK α 2. *The FEBS Journal*. 2020;287(10):2087-104.
 26. Bae JY. Aerobic exercise increases meteorin-like protein in muscle and adipose tissue of chronic high-fat diet-induced obese mice. *BioMed research international*. 2018;2018(1):6283932.
 27. Li Z-Y, Song J, Zheng S-L, Fan M-B, Guan Y-F, Qu Y, et al. Adipocyte Metrnl antagonizes insulin resistance through PPAR γ signaling. *Diabetes*. 2015;64(12):4011-22.
 28. Almasi Zefreei A, Taghian F, Jalali Dehkordi K. Effect of 8 weeks aerobic exercises and green coffee supplement on serum myonectin, meteorin-like, and insulin resistance in obese women. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2020;30(187):58-67.
 29. Bakhshi Z, Nayeibifar S, Salehikia A, Nakhaei H. Effect of 8 weeks of continuous running on serum levels of Meteorine like protein and Interleukin-6 in male rats with

- syndrome metabolic. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2021;9(19):78-89.
30. Rao RR, Long JZ, White JP, Svensson KJ, Lou J, Lokurkar I, et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell*. 2014;157(6):1279-91.
31. Xu A, Lam MC, Chan KW, Wang Y, Zhang J, Hoo RL, et al. Angiopoietin-like protein 4 decreases blood glucose and improves glucose tolerance but induces hyperlipidemia and hepatic steatosis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(17):6086-91.
32. Seo DY, Park SH, Marquez J, Kwak H-B, Kim TN, Bae JH, et al. Hepatokines as a molecular transducer of exercise. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(3):385.
33. Lichtenstein L, Berbée JF, van Dijk SJ, van Dijk KW, Bensadoun A, Kema IP, et al. Angptl4 upregulates cholesterol synthesis in liver via inhibition of LPL-and HL-dependent hepatic cholesterol uptake. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007;27(11):2420-7.
34. Janssen AW, Katiraei S, Bartosinska B, Eberhard D, Willems van Dijk K, Kersten S. Loss of angiopoietin-like 4 (ANGPTL4) in mice with diet-induced obesity uncouples visceral obesity from glucose intolerance partly via the gut microbiota. *Diabetologia*. 2018;61:1447-58.
35. Cullberg KB, Christiansen T, Paulsen S, Bruun J, Pedersen S, Richelsen B. Effect of weight loss and exercise on angiogenic factors in the circulation and in adipose tissue in obese subjects. *Obesity*. 2013;21(3):454-60.
36. Soori R, Khosravi N, Mirshafiey SA, Gholijani F, Rezaeian N. Effects of Resistance Training on Angiopoietin-Like Protein 4 and Lipids Profile Levels in Postmenopausal Obese Women. *Sport Physiology*. 2018;9(36):39-58.
37. Arefi Shirvan R, Ghorbanian B, Ghorbanzadeh B. The effect of 12 weeks of aerobic exercise on the serum levels of angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4) and beta-aminoisobutyric acid (BAIBA) in men with metabolic syndrome. *Journal of Sport Biosciences*. 2022;14(4).
38. Rahmani E, Akbarzadeh S, Nazari A, Motamed N, Ghodrati S, Abasi Fard A, et al. Serum levels of angiopoietin-like protein 4 in polycystic ovary syndrome women with normal body mass index. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 2018;21(2):1-8.
39. Karami M, Ghafari M, Banitalebi E. Comparison of the Effect of Two Personalized Low Volume-High Intensity and Combined (Strength-Aerobic) Exercises on Angiopoietin-like Protein 4 (ANGPTL4) Serum Levels in Women with Type 2 Diabetes: A Short Report. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*. 2020;19(1):97-106.
40. Chang H, Kwon O, Shin M-S, Kang GM, Leem YH, Lee CH, et al. Role of Angptl4/Fiaf in exercise-induced skeletal muscle AMPK activation. *Journal of Applied Physiology*. 2018;125(3):715-22.
41. Kavosi H, Cheragh-Birjandi S, Rezaeian N, Yaghoubi A. The effect of eight weeks of intense endurance, resistance and high

- intensity interval training on SLIT-2 and UCP-1 gene expression in obese male Wistar rats. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2023.
42. Zhang H, Tong TK, Qiu W, Zhang X, Zhou S, Liu Y, et al. Comparable effects of high-intensity interval training and prolonged continuous exercise training on abdominal visceral fat reduction in obese young women. *Journal of diabetes research*. 2017;2017(1):5071740.