

Research Paper

The Impact of a Resistance Training Period on Lipasin Plasma Level and Lipid and Metabolic Profile in Obese Rats



*Abbas Saremi¹, Mohammad Bayat², Mahdi Sadegh³, Jamal Amiri²

1. Department of Exercise Physiology, School of Sport Sciences, Arak University, Arak, Iran.
2. Department of Anatomy, School of Medical Sciences, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
3. Department of Physiology, School of Medical Sciences, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.



Citation Saremi A, Bayat M, Sadegh M, Amri J. The Impact of a Resistance Training Period on Lipasin Plasma Level and Lipid and Metabolic Profile in Obese Rats. The Journal of Qazvin University of Medical Sciences. 2019; 23(3):202-213. <https://doi.org/10.32598/JQUMS.23.3.202>

doi : <https://doi.org/10.32598/JQUMS.23.3.202>



Received: 28 Feb 2019

Accepted: 11 Jun 2019

Available Online: 01 Aug 2019

Keywords:

Lipasin, Obesity,
Resistance training,
Metabolic status

ABSTRACT

Background Lipasin is a liver-derived secretory protein; i.e. associated with type 2 diabetes mellitus, obesity, and metabolic syndrome.

Objective The current research assessed the effect of resistance training on atherogenic and metabolic status and lipasin levels in obese rats.

Methods In this experimental study, 20 obese rats (8 weeks old, Mean±SD weight: 361±32 g) and 10 normal-weight rats (8 weeks old, Mean±SD weight: 248±13 g) randomly divided into three groups: obese control, obese trained, and control. The obese trained group received an 8-week exercise program for 3 days/week on a specific ladder with a carrying load of 30% of body weight, attached to their tails. The weight of the load was gradually increased during the training sessions, reaching 200% of the body weight of rats in the final week. There were three sets of 5 repetitions with a 3-min rest between each set of exercise sessions and 1 minute between repetitions. Forty-eight hours after the last training session, the blood samples were obtained and analyzed for metabolic status. The collected data were analyzed using analysis of variance (ANOVA), and statistical significance was set at P<0.05.

Findings Lipasin levels were higher in obese rats, than the controls (P=0.02). Atherogenic and metabolic status (TG, TC, LDL, glucose, insulin resistance) were improved in the exercise group, compared to the control group (P=0.05). Plasma lipasin levels were significantly decreased in the obese exercise group (P=0.05).

Conclusion This study indicated that resistance training may be effective in improving metabolic status by decreasing lipasin plasma levels.

Extended Abstract

1. Introduction



Obesity is one of the most common diseases that its incidence rises progressively worldwide. This problem is associated with an increased risk of catching cardiovascular

diseases and type II diabetes [1]. The liver plays a key role in lipid, glucose, and cholesterol metabolism. Besides, it produces and releases secretory proteins called hepatokines [2]. Lipases, also known as angiopoietin-like protein, is a newly identified circulating protein predominantly produced in the liver and adipose tissue [3-6]. Clinical studies have clarified some relations between the circulating levels of human lipase with obesity and diabetes. The circulating

* Corresponding Author:

Abbas Saremi

Address: Department of Exercise Physiology, School of Sport Sciences, Arak University, Arak, Iran.

Tel: +98 (916) 3622668

E-Mail: a-saremi@araku.ac.ir

concentration of human lipase is high in obese and diabetic patients. Lipase likely inhibits lipoprotein lipase activity and is, therefore, an important regulator of lipid metabolism, which is strongly associated with components of metabolic syndrome such as obesity and diabetes [7, 8].

Regular physical exercise is an effective lifestyle intervention for the prevention and treatment of some of the most common non-communicable diseases, notably cardiometabolic conditions [9]. Resistance training is rapidly becoming one of the largest fitness trends, which has proven effective not only for the promotion of muscle mass/strength gains as traditionally thought, but also for reducing cardiometabolic risk factors such as obesity, insulin resistance, and or hypertension. Aerobic exercise is indicated for the prevention and treatment of obesity-induced cardiovascular disorders [10, 11]. Although the resistance training may also produce effects similar to aerobic exercise, its mechanisms of action are not completely clear yet. Therefore, this study aimed to assess the effects of resistance training on circulating lipase in obese rats.

2. Materials and Methods

Eight-week-old healthy male rats of the Sprague-Dawley were purchased. After spending a week adjusting to their new environment, obesity was induced by feeding them a high-fat diet (60% calories from fat) for 8 weeks. Then, rats were randomly assigned to one of 3 groups: obese control group, obese trained group, and normal weight control group, consisting of 10 animals in each group. The study design was approved by the Animal Experiment Ethics Committee of Arak Medical University. After 8 weeks, the main exercise was began and completed for 8 weeks. The resistance exercise protocol comprised ladder climbing. For the 1st week, the

rats practiced climbing on a 1.0 m ladder at an 80° incline without weights on their tails to habituate them to the exercise. Subsequently, weights of 25-200% of their body weight were attached to the rats' tails for ladder-climbing training, and the weights and the number of repetitions was incrementally increased. Each set involved eight repetitions and was separated from the next by two minutes of rest. The exercise was conducted three times per week [12-14]. One day after completing the experimental stages of the research, rats were anesthetized using a combination of xylazine (3-5 mg/kg body weight) and ketamine (30-50 mg/kg body weight). Blood was collected in EDTA test tubes and immediately processed for plasma preparation during 10 min centrifugation at 3000× g. Plasma was frozen in liquid nitrogen and stored at -80 °C until they were taken to the laboratory. Lipase levels were analyzed by rat ELISA kit. One-way ANOVA was applied for statistical analyses of the data. The level of significance was less than 0.05.

3. Results

After eight weeks of the high-fat diet, the rats expressed an increase in both body weight compared to baseline (P=0.01). After eight weeks of resistance exercise, the trained rats showed no significant differences in their body weight compared to obese sedentary rats (P=0.21). Lipase levels in obese rats were higher than those in the normal-weight rats (P=0.02). Atherogenic and metabolic status (triacylglycerol, total cholesterol, high-density lipoprotein, glucose, insulin resistance) were improved in the exercise group compared to the normal weight group (P=0.05). Plasma lipase levels significantly decreased in the obese exercise group (P=0.05) (Table 1).

Table 1. Clinical and biochemical characteristics of the groups

Group	Mean±SD		
	Obese Control	Obese Trained	Normal Weight
Triglyceride (mm/l)	89.2±9.4*	74.5±6.8	81.5±7.2
Total cholesterol (mU/ml)	69.1±8.5*	69.1±8.5	60.3±7.6
High density lipoprotein (mU/ml)	22.2±3.8	26.32±4.8	25.9±3.1
Glucose (mg/dL)	129.4±12.5*	100.1±13.2	95.5±8.4
HOMA-IR	2.0±0.5*	1.4±0.5	1.3±0.4
Lipase (ng/mL)	8.4±0.8*	6.4±0.6	6.6±0.9

*Significant difference when compared with other groups (P< 0.05)

4. Conclusion

In summary, the present study indicated the positive effect of resistance training in improving plasma lipasin levels. Probably, these changes are considered as mechanisms for increasing metabolism and reducing metabolic syndrome in obese rats, and thus require further research. These results are in accordance with previous in vitro studies reporting that the high fat diet increased the lipasin expression [25-27]. In addition, further investigations into certain mechanisms related to the effects of resistance training on lipasin considering Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha and Fibronectin Type III Domain Containing 5 are required.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

The Ethics Committee of the Arak University of Medical Sciences approved this research (Code: IR.ARAKMU.REC.1395.353).

Funding

This research is based on the MSc. thesis of the first author, Abbas Saremi, Department of Exercise Physiology, School of Sport Sciences, Arak University; and It has received funding from Arak University (Grant Number: 96/5425).

Authors' contributions

Conceptualization, resources, editing, and finalization: Abbas Saremi; Methodology: Jamal Amiri; Drafting the article: Mehdi Sadegh; Project supervision: Mohammad Bayat.

Conflicts of interest

The authors declared no conflicts of interest.

تأثیر تمرین مقاومتی بر سطوح پلاسمایی لیپازین و وضعیت متابولیک و لیپیدی در موش‌های صحرائی چاق

عباس صارمی^۱، محمد بیات^۲، مهدی صادق^۲، جمال امیری^۲

- ۱- گروه آسیب‌شناسی و فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران.
 ۲- گروه آناتومی و تشریح، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
 ۳- گروه فیزیولوژی و فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

چکیده

تاریخ دریافت: ۲۰ اسفند ۱۳۹۷

تاریخ پذیرش: ۲۱ خرداد ۱۳۹۸

تاریخ انتشار: ۱۰ مرداد ۱۳۹۸

زمینه: لیپازین پروتئین ترشحی مشتق از کبد است که با دیابت قندی، چاقی و سندرم متابولیک مرتبط است.

هدف: تحقیق حاضر با هدف ارزیابی اثر تمرین مقاومتی بر وضعیت انسداد عروقی، متابولیک و سطوح لیپازین در موش‌های چاق انجام شد. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی ۲۰ سر موش صحرائی چاق (سن هشت هفته و وزن 361 ± 32 گرم) و ۱۰ سر موش صحرائی با وزن طبیعی (سن هشت هفته و وزن 248 ± 13 گرم) به طور تصادفی به گروه‌های کنترل چاق، چاق تمرینی و کنترل تقسیم شدند. گروه چاق تمرینی هشت هفته و سه روز در هفته روی یک نردبان ویژه با وزنه‌های متصل به دوشان تمرین ورزشی می‌کردند. وزنه‌ها به تدریج در طول جلسات تمرین افزایش یافت تا اینکه در هفته آخر به ۲۰۰ درصد وزن موش‌ها رسید. برنامه تمرینی شامل سه نوبت پنج تکراری با یک دقیقه استراحت بین تکرارها و سه دقیقه استراحت بین نوبت‌ها بود. ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین ورزشی نمونه‌های خونی دریافت و برای وضعیت متابولیکی تجزیه و تحلیل شد. داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس و در سطح معنی‌دار $P \leq 0.05$ تحلیل شدند.

یافته‌ها: سطوح لیپازین در موش‌های چاق بیشتر از گروه کنترل بود ($P=0.02$). وضعیت انسداد عروق و متابولیک (تری‌گلیسرید، کلسترول تام، گلوکز، مقاومت به انسولین) در گروه تمرین ورزشی در مقایسه با گروه کنترل چاق بهبود یافت ($P=0.05$). سطوح لیپازین در گروه چاق تمرینی به طور معنی‌داری کاهش یافت ($P=0.05$).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان می‌دهد تمرینات مقاومتی ممکن است از طریق کاهش سطوح پلاسمایی لیپازین در بهبود وضعیت متابولیک مؤثر باشد.

کلیدواژه‌ها:

تمرین مقاومتی، چاقی، لیپازین، وضعیت متابولیک

مقدمه

شیوع چاقی و اضافه‌وزن در طول دهه گذشته در سراسر دنیا به سرعت رو به افزایش بوده است. سندرم متابولیک یا سندرم مقاومت به انسولین یک اختلال متابولیکی است که توسط حضور چندین عامل خطر ساز بیماری‌های قلبی عروقی از جمله: چاقی، اختلال در چربی خون، پرفشاری خون و مقاومت به انسولین مشخص می‌شود. سندرم متابولیک و دیابت نوع دو مهم‌ترین عوامل خطر ساز مرتبط با بیماری‌های قلبی عروقی در افراد چاق هستند. البته سازوکارهای فیزیولوژیکی که توسط آن‌ها سندرم متابولیک در افراد چاق ایجاد می‌شود به خوبی روشن نیست [۱].

کبد نقش مهمی در متابولیسم چربی، گلوکز و کلسترول

بازی می‌کند و به صورت یک اندام اندوکراین است که چندین پروتئین ترشحی به نام هپاتوکین‌ها^۱ را تولید و در گردش خون رها می‌کند. مطالعات اخیر نشان می‌دهد این پروتئین‌های مشتق از کبد ممکن است به صورت اهداف درمانی برای بیماری‌های متابولیکی مثل؛ چاقی، مقاومت به انسولین و کبد چرب عمل کند؛ چراکه این پروتئین‌های ترشحی بر گلوکز محیطی و متابولیسم چربی اثرگذار هستند [۲]. خانواده پروتئین‌های شبه‌آنژیوپوئیتین^۲ که از نظر ساختاری مشابه آنژیوپوئیتین‌ها هستند، البته با کارکرد متفاوت، در تنظیم متابولیسم سلولی درگیر هستند. پروتئین شبه‌آنژیوپوئیتین

1. Hepatokines
2. Angiopoietin-like protein

* نویسنده مسئول:

عباس صارمی

نشانی: اراک، دانشگاه اراک، دانشکده علوم ورزشی، گروه آسیب‌شناسی و فیزیولوژی ورزشی.

تلفن: ۳۶۲۲۶۶۸ (۹۱۶) ۰۹۸

رایانامه: a-saremi@araku.ac.ir

شماره ۲۸ یا لیپازین^۴ که توسط ژن C19orf80 (انسانی) و Gm6484 (موش) بیان می‌شود، یک پروتئین ترشحی است که نقش‌های مهمی در سوخت‌وساز گلوکز و چربی بازی می‌کند [۲].

لیپازین عمدتاً در کبد و به مقدار کم در سایر بافت‌ها از جمله چربی سفید و قهوه‌ای بیان می‌شود و قویاً با اجزای سندرم متابولیک مثل چاقی و دیابت در ارتباط است [۴]. بیان لیپازین در کبد موش‌های چاق و دیابتی افزایش می‌یابد [۵]. همچنین گزارش شده است لیپازین نقش کلیدی در ساخت چربی در بافت چربی دارد [۶]. شواهد نشان می‌دهد لیپازین از طریق مهار فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز^۵ (آنزیم کلیدی در تجزیه تری‌گلیسیرید و متابولیسم چربی‌ها) به افزایش تری‌گلیسیرید و سایر چربی‌های خون منجر می‌شود؛ به طوری که افزایش بیان لیپازین در کبد با اختلال در چربی خون (افزایش تری‌گلیسیرید و لیپوپروتئین کم‌چگال) همراه است [۷]. به علاوه گزارش شده است لیپازین با مقاومت به انسولین و قند خون ارتباط مثبت دارد [۸]. در مجموع گفته شده لیپازین نقش مهمی در ایجاد مشکلات متابولیک در افراد چاق و دیابتی ایفا می‌کند [۵، ۷، ۸].

از سویی، فقر حرکتی و عدم فعالیت بدنی یکی از عوامل مهم خطر ساز قلبی-عروقی است. در سال‌های اخیر تمرین مقاومتی یا تمرین با وزنه به شکل متداولی از ورزش، برای بهبود سلامت و افزایش توده عضلانی تبدیل شده است [۹]؛ به طوری که تمرین مقاومتی باعث افزایش قدرت و توده عضلانی، بهبود حساسیت انسولینی، کاهش آدیپوسیتی (چربی احشایی) و کاهش خطر سندرم متابولیک می‌شود [۱۰]. در کل از شواهد برمی‌آید تمرینات مقاومتی یک راهکار غیردارویی در بهبود شاخص‌های متابولیکی در افراد با مشکلات متابولیکی است یا حتی در برخی موارد بهتر از تمرینات هوازی به‌تنهایی است [۱۱]. به هر حال، با وجود اهمیت فعالیت بدنی در بهبود شرایط متابولیکی، بیشتر افراد چاق غیرفعال هستند. از این رو، در مورد اثرات تمرین مقاومتی بر وضعیت متابولیکی همچون فعالیت‌های هوازی کار زیادی انجام نشده است و سازوکار اثرات مفید تمرین مقاومتی بر شاخص‌های متابولیک به‌خوبی روشن نیست. بنابراین، هدف پژوهش حاضر تعیین اثر تمرین مقاومتی بر نشانگرهای خطر قلبی-عروقی و سطوح پلاسمایی لیپازین در موش‌های صحرایی چاق بود.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع تحقیقی تجربی با طرح پس‌آزمون با گروه کنترل است که در آن تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی

بر شاخص‌های متابولیک مرتبط با سندرم متابولیک و سطوح پلاسمایی لیپازین بررسی شد. به این منظور ۲۰ سر موش صحرایی نر هشت‌هفته‌ای از نژاد اسپراگ داوولی^۶ در محدوده وزنی ۲۳۰ تا ۲۸۰ گرم از مرکز انستیتو پاستور خریداری و در حیوان‌خانه دانشکده علوم ورزشی دانشگاه اراک نگهداری شدند. حیوانات در گروه‌های پنج‌تایی در قفس‌های پلی‌کربنات نگهداری شدند. دمای محیط محل نگهداری 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت $54 \pm 4/5$ درصد بود. موش‌ها به مدت هشت هفته تحت شرایط بی‌تحرکی و رژیم غذایی پُرچرب به صورت دسترسی آزاد قرار داشتند (۶۰ درصد چربی، ۲۰ درصد پروتئین و ۲۰ درصد کربوهیدرات به شکل دست‌ساز) [۱۲]. هرچند در تحقیق حاضر تأکید بیشتر بر درصد چربی رژیم غذایی بود، اما تا حد ممکن سعی بر این بود که سایر مواد غذایی ضروری نیز تأمین شود.

در مجموع ترکیب رژیم پُرچرب به این صورت بود: کازئین^۷ (۱۸۰ گرم/کیلوگرم غذا)، نشاسته ذرت (۳۰۰ گرم/کیلوگرم غذا)، ساکاروز (۶۰ گرم/کیلوگرم غذا)، دکستروز^۸ (۹۰ گرم/کیلوگرم غذا)، سلولز (۵۰ گرم/کیلوگرم غذا)، روغن کره (۲۲۰ گرم/کیلوگرم غذا)، روغن سویا (۳۰ گرم/کیلوگرم غذا)، سیستئین^۹ (۲ گرم/کیلوگرم غذا)، کولین^{۱۰} (۳ گرم/کیلوگرم غذا)، مواد معدنی ترکیبی (۵۰ گرم/کیلوگرم) و ویتامین ترکیبی (۱۵ گرم/کیلوگرم). در پایان هفته هشتم میانگین وزن موش‌ها به 361 ± 32 گرم رسید و بر اساس معیارهای استاندارد (شاخص لی^{۱۱}) چاق در نظر گرفته شدند [۱۳].

موش‌های چاق به روش تصادفی به دو گروه ۱۰ تایی تمرین مقاومتی و کنترل تقسیم شدند. گروه کنترل هیچ‌گونه فعالیتی را انجام نمی‌دادند. گروه تمرین به مدت هشت هفته ورزش مقاومتی انجام می‌دادند. در ادامه تحقیق رژیم غذایی پُرچرب به رژیم غذایی استاندارد تغییر یافت. همچنین یک گروه تطبیق‌یافته از موش‌ها با وزن طبیعی (۱۰ سر) با وزن $248/4 \pm 13/2$ گرم برای مقایسه در سطح پایه به کار گرفته شدند. وزن موش‌ها یک روز قبل از شروع برنامه تمرینی و یک روز بعد از اتمام هفته هشتم در حالت ناشتا اندازه‌گیری شد.

برنامه تمرین شامل دو مرحله بود؛ مرحله اول، یک هفته تمرین جهت آشناسازی حیوانات با وسایل، نردبان و آموختن بالارفتن از پله‌های نردبان در نظر گرفته شد. مرحله دوم، مرحله تمرین مقاومتی بود؛ در این مرحله حیوانات هشت هفته، در هر هفته سه جلسه و در هر جلسه سه نوبت تمرین می‌کردند که

6. Sprague-Dawley
7. Casein
8. Dextrose
9. Cysteine
10. Choline
11. Lee

3. ANGPTL8
4. Lipasin
5. Lipoprotein lipase

روش کالریمتری آنزیمی برای اندازه‌گیری سطوح کلسترول تام، تری گلیسرید و HDL-C استفاده شد [۱۵]. برای دسته‌بندی و تعیین شاخص‌های پراکندگی، از آمار توصیفی با استفاده نسخه ۱۹ نرم‌افزار SPSS بهره گرفته شد. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده است. برای مقایسه بین میانگین گروه‌ها از آزمون‌های آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه و تعقیبی توکی استفاده شد. مقادیر $P \leq 0.05$ به عنوان حداقل سطح معنی‌داری تفاوت میانگین‌ها استفاده شد.

یافته‌ها

در سطح پایه اختلاف معنی‌داری بین وزن گروه‌های مورد مطالعه وجود نداشت ($F=0.39$, $P=0.11$). بعد از برنامه چاقی، وزن گروه کنترل در مرحله اول تمرین ($F=3.58$, $P=0.01$) و مرحله دوم تمرین ($F=3.69$, $P=0.01$) به طور معنی‌دار کمتر از گروه‌های کنترل چاق و چاق تمرینی بود. از طرفی در مرحله اول تمرین اختلاف معنی‌داری بین گروه کنترل چاق ($359/12 \pm 2/5$ گرم) و چاق تمرینی ($365/0 \pm 13/3$ گرم) وجود نداشت ($P=0.23$). در مرحله دوم تمرین نیز اختلاف معنی‌داری در وزن موش‌های گروه چاق تمرینی ($361/14 \pm 6/1$ گرم) و کنترل چاق ($378/15 \pm 1/4$ گرم) مشاهده نشد ($P=0.21$). به این معنی که در هیچ کدام از مراحل تحقیق (سطح پایه، مرحله اول و دوم) اختلاف معنی‌داری بین وزن گروه چاق تمرینی و کنترل چاق وجود نداشت (جدول شماره ۱).

تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد میان گروه‌ها از نظر مقدار تری گلیسرید ($F=3.29$, $P=0.01$), گلوکز خون ($F=2.58$, $P=0.03$), مقاومت به انسولین ($F=2.87$, $P=0.01$), لیپازین پلاسمایی ($F=2.58$, $P=0.02$) و کلسترول تام ($F=2.18$, $P=0.04$) اختلاف معنی‌داری وجود دارد. آزمون تعقیبی توکی نشان داد میزان تری گلیسرید در گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل وزن طبیعی و چاق تمرینی به طور معنی‌داری بیشتر است (به ترتیب $P=0.03$ و $P=0.05$). از طرفی، بین گروه کنترل وزن طبیعی و چاق تمرینی از نظر میزان تری گلیسرید اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ($P=0.29$) (جدول شماره ۲). آزمون تعقیبی توکی نشان داد میزان کلسترول تام در گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل وزن طبیعی ($P=0.32$) و چاق تمرینی ($P=0.05$) به طور معنی‌داری بیشتر است. از طرفی، بین گروه کنترل وزن طبیعی و چاق تمرینی از نظر میزان کلسترول اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ($P=0.19$). همچنین تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد میان HDL-C خون گروه‌ها اختلاف معنی‌داری وجود ندارد ($F=1.12$, $P=0.19$) (جدول شماره ۲).

آزمون تعقیبی توکی نشان داد میزان گلوکز در گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل وزن طبیعی و چاق تمرینی به

هر نوبت شامل پنج بار بالا رفتن از نردبان مخصوص (شرکت دانش سالار ایرانیان) به ارتفاع یک متر و با ۲۶ پله بود. بین هر نوبت سه دقیقه استراحت برای حیوانات در نظر گرفته شد. در این تمرین پس از بستن وزنه به دم موش، آن‌ها وادار به صعود از نردبان عمود می‌شدند. در هفته اول میزان وزنه‌های بسته‌شده به موش‌ها ۳۰ درصد وزن بدن آن‌ها بود که به تدریج افزایش یافت و در هفته آخر به ۲۰۰ درصد وزن بدن آن‌ها رسید. در صورت خودداری از صعود از شوک الکتریکی کم‌وات به دم موش‌ها استفاده می‌شد [۱۴].

تمرین مقاومتی به این علت انتخاب شد که شواهد گویای این هستند که تمرینات مقاومتی یک راهکار غیردارویی در بهبود شاخص‌های متابولیکی در افراد با مشکلات متابولیکی است و یا حتی در برخی موارد بهتر از تمرینات هوازی به‌تنهایی است [۱۱]. به هر حال، علی‌رغم اهمیت تمرین مقاومتی در بهبود شرایط متابولیکی، سازوکارهای فیزیولوژیک آن (حداقل در مقابل تمرین هوازی) کمتر روشن است و از سویی مطالعات نشان می‌دهد افراد چاق به انجام تمرینات مقاومتی بیش از تمرینات هوازی تمایل دارند [۱۰].

چهل و هشت ساعت بعد از آخرین روز برنامه، موش‌ها در حالت ناشتا با تزریق داروی کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم / کیلوگرم) (ساخت شرکت TRITTAU آلمان) و زایلازین (۳ تا ۵ میلی‌گرم / کیلوگرم) (ساخت شرکت TRITTAU آلمان) بیهوش شدند و به‌وسیله سرنگ سرد هپارینه از بطن چپ قلب آن‌ها خون‌گیری شد. نمونه‌های خونی بلافاصله در داخل سانتریفیوژ با سه هزار دور در دقیقه قرار داده شد و پلاسمای آن‌ها جمع‌آوری شد. سپس نمونه‌ها برای اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. لیپازین پلاسمایی با روش الایزا (کیت Diazyme آلمان) و با دقت یک میکرومول در لیتر اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون و برون‌گروهی برای لیپازین کمتر از ۳/۵ درصد بود. غلظت گلوکز پلاسمای با روش آنزیمی رنگ‌سنجی با فناوری گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز (شرکت پارس آزمون ایران) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات و حساسیت روش اندازه‌گیری به ترتیب ۱/۸ درصد و ۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. انسولین به روش رادیوایمنواسی^{۱۲} (Monobind Inc آمریکا) اندازه‌گیری شد [۱۵]. ضریب تغییرات درون و برون‌گروهی آزمون برای انسولین کمتر از چهار درصد بود. سپس مقاومت به انسولین با روش مدل ارزیابی هموستاز^{۱۳}، به عنوان شاخص مقاومت به انسولین، با استفاده از فرمول شماره ۱ محاسبه شد [۱۵].

۱.

$22/5 / (\text{میلی‌مول در لیتر}) \times (\text{میکرو واحد در میلی‌لیتر})$
انسولین = HOMA-IR

12. Radio immuno assay
13. Homeostatic model assessment (HOMA-IR)

جدول ۱. وزن حیوانات بر حسب گرم (۱۰ سر در هر گروه)

زمان	گروه		
	میانگین ± انحراف معیار	کنترل وزن طبیعی	چاق
وزن اولیه	۲۴۸/۱۳ ± ۴/۲	۲۵۲/۱۱ ± ۴/۳	۲۵۳/۱۴ ± ۱/۵
مرحله اول تمرین	۲۵۱/۱۲ ± ۸/۰*	۲۵۹/۱۲ ± ۲/۵	۲۶۵/۰ ± ۱۳/۳
مرحله دوم تمرین	۲۵۳/۱۱ ± ۵/۳*	۳۲۷/۱۵ ± ۱/۴	۳۶۱/۱۴ ± ۶/۱

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

جدول ۲. مقایسه وضعیت لیپیدی و متابولیک در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	گروه		
	میانگین ± انحراف معیار	کنترل وزن طبیعی	چاق
تری گلیسرید (میلی مول / لیتر)	۸۱/۵ ± ۷/۲	۸۹/۹ ± ۲/۴*	۷۴/۶ ± ۵/۸
کلسترول تام (میلی واحد / میلی لیتر)	۶۰/۷ ± ۳/۶	۶۹/۸ ± ۱/۵*	۵۰/۶ ± ۶/۲
HDL (میلی واحد / میلی لیتر)	۲۵/۳ ± ۹/۱	۲۲/۳ ± ۲/۸	۲۶/۴ ± ۳/۸
گلوکز (میلی گرم / دسی لیتر)	۹۵/۸ ± ۵/۴	۱۲۹/۱۲ ± ۴/۵*	۱۰۰/۱۳ ± ۱/۲
HOMA-IR	۴/۰ ± ۳/۱	۲/۰ ± ۰/۵*	۱/۰ ± ۴/۵
لیپازین (نانوگرم / میلی لیتر)	۶/۰ ± ۶/۹	۸/۰ ± ۴/۸*	۶/۰ ± ۴/۶

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

کاهش سطح پروتئین لیپازین در موش‌های چاق می‌شود. سندرم متابولیک مجموعه‌ای از اختلالات متابولیکی است که چاقی، رژیم غذایی ناسالم، عوامل ژنتیکی ناشناخته و کم‌تحرکی از علل اصلی بروز آن است. گزارش‌ها نشان می‌دهد کشور ایران از نظر شیوع سندرم متابولیک در رتبه‌های بالای جهانی قرار دارد و میزان شیوع آن در ایران مشابه آمریکا بین ۲۰ تا ۴۰ درصد است [۱۶]. نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد در موش‌های چاق نسبت به موش‌ها با وزن طبیعی شاخص‌های سندرم متابولیک از جمله تری گلیسرید و کلسترول تام وضعیت نامناسب‌تری دارند. این نتایج همسو با سایر مطالعات نشان می‌دهد چاقی یک عامل قوی و مؤثر در ایجاد مشکلات آتروژنیک و متابولیکی است [۱۷]. از سویی شواهد موجود نشان می‌دهد فعالیت بدنی و برنامه‌های ورزشی یک راهکار غیر دارویی مؤثر در کاهش عوامل خطرزای قلبی متابولیکی است [۱۰].

در پژوهش حاضر نیز متعاقب هشت هفته تمرین مقاومتی و بدون تغییر در وزن موش‌های چاق، وضعیت لیپیدی خون بهبود یافت. در عمده مطالعات صورت گرفته تأثیر تمرین استقامتی بر وضعیت چربی خون و علائم سندرم متابولیک بررسی شده است

طور معنی‌داری بیشتر است (به ترتیب $P = 0.03$ و $P = 0.05$). از طرفی، بین گروه کنترل وزن طبیعی و چاق تمرینی از نظر میزان گلوکز اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ($P = 0.245$) (جدول شماره ۲). همچنین این آزمون نشان داد مقاومت به انسولین در گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل وزن طبیعی و چاق تمرینی به طور معنی‌دار بیشتر است (به ترتیب $P = 0.02$ و $P = 0.05$). از طرفی، بین گروه کنترل وزن طبیعی و تمرین چاق از نظر مقاومت به انسولین اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ($P = 0.32$) (جدول شماره ۲). آزمون تعقیبی توکی نشان داد میزان لیپازین در گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل وزن طبیعی و تمرین چاق به طور معنی‌دار بیشتر است (به ترتیب $P = 0.01$ و $P = 0.05$). از طرفی، بین گروه کنترل وزن طبیعی و تمرین چاق از نظر لیپازین پلاسمایی اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ($P = 0.21$) (جدول شماره ۲).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد انجام یک دوره تمرینات مقاومتی همزمان با بهبود عوامل آتروژنیک و متابولیکی موجب

در طول دهه گذشته بیشتر توجه محققان بر نقش بافت چربی و عضله اسکلتی بر بهبود وضعیت متابولیسمی متعاقب تمرین ورزش معطوف بوده است و کمتر به نقش سایر بافت‌ها و اندام‌ها از جمله کبد در سازوکارهای مفید ورزش بر مشکلات متابولیسمی توجه شده است. با وجود اهمیت متابولیسمی لیپازین در پیشگیری و درمان اختلالات متابولیسمی چون دیابت و چاقی، بر اساس جست‌وجوی محققان حاضر، پاسخ لیپازین به ورزش در هیچ تحقیقی بررسی نشده است. در مطالعه حاضر دریافتیم احتمالاً با شرکت در هشت هفته تمرین مقاومتی، همزمان با بهبود برخی مشکلات متابولیسمی مرتبط با چاقی، سطوح لیپازین در موش‌های چاق کاهش می‌یابد. این یافته همسو با تحقیقاتی است که نشان می‌دهند پُرخوری با افزایش لیپازین و محدودیت کالری دریافتی، محرکی قوی برای کاهش بیان لیپازین است [۲۹]. از این رو تمرین ورزشی و فعالیت بدنی می‌تواند به صورت محدودیت کالری دریافتی عمل کند و احتمالاً بیان لیپازین را کاهش دهد [۳۰].

در واقع، این یافته نشان می‌دهد احتمالاً حداقل بخشی از اثرات مثبت فعالیت ورزشی بر بهبود مشکلات متابولیسمی افراد در معرض خطر، از طریق این پروتئین مرتبط با هموستاز گلوکز و چربی‌های خون انجام می‌گیرد. در مورد سازوکارهای سلولی اثر تمرین ورزشی بر سطوح لیپازین نشان داده شده که فعال‌سازی پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین منوفسفات^{۱۷} در کبد حین چاقی و بی‌تحرکی کاهش می‌یابد که به دنبال آن فعال‌سازی مسیر سیگنالی گیرنده فعال‌کننده‌های تکثیری پروکسی زوم نوع آلفا^{۱۸} کم می‌شود و پیامد این‌ها افزایش بیان لیپازین است [۳۱]. بنابراین گفته شده است محدودیت کالری دریافتی (همچون تمرین ورزشی) احتمالاً از طریق افزایش فعال‌سازی مسیر سیگنالی پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین منوفسفات / گیرنده فعال شده با تکثیری پروکسی زوم به کاهش تولید لیپازین در سلول‌های کبد منجر می‌شود [۲۹]. همچنین گفته شده است تمرین ورزشی ممکن است از طریق کاهش سطوح انسولین و مقاومت به انسولین و به دنبال آن فعال‌شدن مسیر سیگنالی فسفاتیدیل اینوزیتول تری کیناز^{۱۹} / پروتئین کیناز^{۲۰} B موجب کاهش بیان لیپازین شود [۳۲].

از محدودیت‌های این تحقیق علاوه بر مقطعی بودن و تعداد کم نمونه جهت انجام برخی تحلیل‌های زیر گروهی (با وجود تعداد کافی نمونه برای آزمون فرضیه‌های اصلی)، نبود گروه کنترل با رژیم غذایی معمولی، عدم ثبت و کنترل میزان دریافت غذایی آزمودنی‌هاست و احتمالاً در صورت انجام آن‌ها می‌توانستیم به نتایج بهتری دست یابیم. البته تحقیق حاضر دارای چند

و کمتر تأثیر تمرین مقاومتی مورد توجه قرار گرفته است. در این ارتباط اسپرئا و همکاران گزارش کردند انجام هشت هفته تمرینات مقاومتی موجب بهبود وضعیت چربی خون و وضعیت التهابی موش‌های چاق می‌شود [۱۸]. به هر حال، پژوهش حاضر همسو با برخی مطالعات نشان می‌دهد فعالیت ورزشی مستقل از تغییرات وزن بدن با بهبود شرایط متابولیسمی افراد همراه است [۱۹]. مطالعات گذشته نشان داده است مدت‌زمان طولانی تمرین (به‌ویژه هشت هفته به بالا) اثر بیشتری در کاهش میزان چربی خون دارد، زیرا در اکثر مطالعاتی که دوره تمرین ورزشی بیش از هشت هفته بوده است، اثرگذاری بیشتری مشاهده شده است [۲۰، ۱۱، ۱۰]. زمانی که برنامه ورزشی با محدودیت کالری دریافتی و کاهش وزن همراه باشد، شرایط متابولیسمی بهبود بیشتری می‌یابد [۲۱].

تمرینات ورزشی بر وضعیت چربی خون به‌ویژه HDL-C در افرادی که سطح طبیعی تری‌گلیسیرید دارند، تأثیر کمتری خواهد داشت. به عبارتی تمرین ورزشی بیشتر، وضعیت لیپیدی افرادی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (از جمله زنان) که سطح پایه تری‌گلیسیرید و LDL بالاتری دارند [۲۲]. همچنین در تحقیق حاضر میزان گلوکز خون و شاخص مقاومت به انسولین در موش‌های چاق، متعاقب هشت هفته تمرین مقاومتی بهبود یافت و این با یافته‌های بای^{۱۴} و همکاران همخوانی دارد [۲۳]. چندین سازوکار برای اثرات سودمند ورزش بر حساسیت انسولینی مطرح است، از جمله: افزایش بیان و انتقال‌دهنده نوع ۴ گلوکز^{۱۵}، افزایش فعالیت گیرنده‌های انسولین، گلیکوژن سنتتاز و پروتئین کیناز B، فراتنظیمی اجزای درگیر در آبشار سیگنالینگ انسولین [۲۴]. به هر حال، مطالعه اخیر نشان می‌دهد کبد از طریق سنتز و ترشح پروتئین لیپازین نقش مهمی در هموستاز گلوکز و وضعیت چربی خون بازی می‌کند. گزارش‌ها نشان می‌دهد افزایش سطوح لیپازین با مقادیر بالای چربی خون و مقاومت به انسولین همراه است [۲۵].

در پژوهش حاضر نیز مشاهده شد مقادیر لیپازین در موش‌های چاق نسبت به موش‌ها با وزن طبیعی، بالاتر است و ارتباط مثبتی با سطوح بالای کلسترول، تری‌گلیسیرید و مقاومت به انسولین دارد. از سوی ابو فرها^{۱۶} و همکاران نیز نشان دادند در افراد چاق و مبتلا به دیابت سطوح لیپازین بیش از وضعیت طبیعی است [۲۶]. در واقع نتایج تحقیق حاضر از این عقیده حمایت می‌کند که چاقی با افزایش لیپازین و عوامل خطر قلبی-عروقی سندرم متابولیک همراه است. درباره اثر لیپازین بر سندرم متابولیک چندین سازوکار پیشنهاد شده است که از جمله آن‌ها کاهش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز، مهار تکثیر سلول‌های بتای پانکراس و مهار سیگنالینگ انسولین است [۲۷، ۲۸].

17. AMP-activated protein kinase

18. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha

19. Phosphoinositide 3-kinase

20. Protein kinase B

14. Bae

15. Glucose transporter type 4 (Glut4)

16. Abu-Farha

نقطه قوت است از جمله؛ انجام کلیه آزمایش‌های بیوشیمیایی به صورت 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 موش‌ها با وزن طبیعی جهت مقایسه در سطح پایه انتخاب شدند. یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد سطوح لیپازین در وضعیت چاقی بالاست و انجام یک دوره تمرین مقاومتی هشت هفته‌ای به کاهش لیپازین در موش‌های چاق منجر می‌شود. به نظر می‌رسد حداقل بخشی از اثرات مثبت ورزش مقاومتی بر اختلالات متابولیکی افراد چاق احتمالاً از طریق بهبود سطوح لیپازین اعمال می‌شود. به هر حال، برای روشن شدن اثر ورزش بر لیپازین و سندرم متابولیک به بررسی‌های بیشتری نیاز است.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

مطالعه حاضر با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه اراک (کد طرح: ۹۶/۵۴۲۵) انجام گرفته است. این پژوهش با رعایت تمام موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی و دریافت کد اخلاق به شماره IR.ARAKMU.REC.1395.353 از دانشگاه علوم پزشکی اراک انجام گرفته است.

حامی مالی

این مقاله از طرح پژوهشی نویسنده اول، آقای عباس صارمی، در گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک حاصل شده است.

مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی، منابع، ویراستاری و نهایی‌سازی نوشته: عباس صارمی؛ روش‌شناسی: جمال امری؛ نگارش پیش‌نویس: مهدی صادق و نظارت پروژه: محمد بیات.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

References

- [1] Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 960:1-17. [DOI:10.1007/978-3-319-48382-5_1] [PMID]
- [2] Lee YH, Lee SG, Lee CJ, Kim SH. Association between betatrophin/ANGPTL8 and non-alcoholic fatty liver disease: Animal and human studies. *Sci Rep*. 2016; 6:24013-8. [DOI:10.1038/srep24013] [PMID] [PMCID]
- [3] Hong BS, Liu J, Zheng J, Ke W. Angiopietin-like protein 8/betatrophin correlates with hepatocellular lipid content independent of insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease patients. *J Diabetes Investig*. 2018; 9(4):952-8. [DOI:10.1111/jdi.12792] [PMID] [PMCID]
- [4] Fu Z, Abou-Samra AB, Zhang R. A lipasin/Angptl8 monoclonal antibody lowers mouse serum triglycerides involving increased postprandial activity of the cardiac lipoprotein lipase. *Sci Rep*. 2015; 5(18502):1-11. [DOI:10.1038/srep18502] [PMID] [PMCID]
- [5] Fu Z, Berhane F, Fite A, Seyoum B, Abou-Samra AB. Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity. *Sci Rep*. 2014; 4(5013):1-24. [DOI:10.1038/srep05013] [PMID] [PMCID]
- [6] Zhang R, Abou-Samra AB. Emerging roles of lipasin as a critical lipid regulator. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013; 432(3):401-5. [DOI:10.1016/j.bbrc.2013.01.129] [PMID]
- [7] Zhang R, Abou A. A dual role of lipasin in lipid metabolism and glucose homeostasis: consensus and controversy. *Cardiovasc Diabetol*. 2014; 13:133-9. [DOI:10.1186/s12933-014-0133-8] [PMID] [PMCID]
- [8] Ebert T, Kralisch S, Wurst U, Lössner U, Kratzsch J. Betatrophin levels are increased in women with gestational diabetes mellitus compared to healthy pregnant controls. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173(1):1-7. [DOI:10.1530/EJE-14-0815] [PMID]
- [9] Saremi A. Comparison of the effects of endurance, resistance and concurrent training on insulin resistance and adiponectin-leptin ratio in diabetic rat. *J Qazvin Univ Med Sci*. 2017; 21(3):13-22. [In Persian]
- [10] Soyuluk O, Bahat G. Is it the resistance training itself or the combined associated weight loss that improves the metabolic syndrome-related phenotypes in postmenopausal women? *Clin Interv Aging*. 2015; 2015(10):1657-8. [DOI:10.2147/CI.A.S95156] [PMID] [PMCID]
- [11] Earnest CP, Johannsen NM, Swift DL. Aerobic and strength training in concomitant metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2014; 46(7):1293-301. [DOI:10.1249/MSS.000000000000242] [PMID] [PMCID]
- [12] Hariri N, Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutr Res Rev*. 2010; 23(2):270-99. [DOI:10.1017/S0954422410000168] [PMID]
- [13] Malafaia AB, Nassif PA, Ribas CA, Ariede BL. Obesity induction with high fat sucrose in rats. *Arq Bras Cir Dig*. 2013; 26(Suppl. 1):17-21. [DOI:10.1590/S0102-67202013000600005]
- [14] Kim HJ, So B, Son JS, Song HS. Resistance training inhibits the elevation of skeletal muscle derived-BDNF level concomitant with improvement of muscle strength in Zucker diabetic rat. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2015; 19(4): 281-8. [DOI:10.5717/jenb.2015.15112402] [PMID] [PMCID]
- [15] Wong SK, Chin KY, Suhaimi FH, Ahmad F. The effects of a modified high-carbohydrate high-fat diet on metabolic syndrome parameters in male rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018; 126(4):205-12. [DOI:10.1055/s-0043-119352] [PMID]
- [16] Azizi F, Hadaeghi F, Khalili H. Appropriate definition of metabolic syndrome among Iranian adults: Report of the Iranian national committee of obesity. *Arch Iran Med*. 2010; 13(1):426-8. [In Persian]
- [17] Godisela KK, Reddy SS, Kumar CU, Saravanan N. Impact of obesity with impaired glucose tolerance on retinal degeneration in a rat model of metabolic syndrome. *Mol Vis*. 2017; 23:263-74. [PMID] [PMCID]
- [18] Speretta GF, Silva AA, Vendramini RC, Zanesco A. Resistance training prevents the cardiovascular changes caused by high-fat diet. *Life Sci*. 2016; 146:154-62. [DOI:10.1016/j.lfs.2016.01.011] [PMID]
- [19] Thyfault JP, Wright DC. Weighing the effects of exercise and intrinsic aerobic capacity: Are there beneficial effects independent of changes in weight? *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016; 41(9):911-6. [DOI:10.1139/apnm-2016-0122] [PMID] [PMCID]
- [20] Zwinkels M, Verschuren O, Groot JF. Effects of high-intensity interval training on fitness and health in youth with physical disabilities. *Pediatr Phys Ther*. 2019; 31(1):84-93. [DOI:10.1097/PEP.0000000000000560] [PMID]
- [21] Diane A, Kupreeva M, Borthwick F, Proctor SD. Cardiometabolic and reproductive benefits of early dietary energy restriction and voluntary exercise in an obese PCOS-prone rodent model. *J Endocrinol*. 2015; 226(3):193-206. [DOI:10.1530/JOE-14-0711] [PMID]
- [22] Rubio Pérez FJ & Franco Bonafonte L. Effect of an individualized physical exercise program on lipid profile in sedentary patients with cardiovascular risk factors. *Clin Investig Arterioscler*. 2017; 12(2):15-24. [DOI:10.1016/j.arteri.2017.02.002]
- [23] Bae JY, Shin KO, Woo J, Woo SH. Exercise and dietary change ameliorate high fat diet induced obesity and insulin resistance via mTOR signaling pathway. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2016; 20(2):28-33. [DOI:10.20463/jenb.2016.06.20.2.4] [PMID] [PMCID]
- [24] Bao H, Yu P, Song X, Zhou Y, Xu X. The influence of home-based exercise on gestational diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; 9:1-6. [DOI:10.1080/14767058.2018.1548595] [PMID]
- [25] Qu Q, Zhao D, Zhang F, Bao H, Yang Q. Serum betatrophin levels are increased and associated with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *J Int Med Res*. 2017; 45(1):193-202. [DOI:10.1177/0300060516680441] [PMID] [PMCID]
- [26] Abu-Farha M, Al-Khairi I & Chandy B. Increased ANGPTL3, 4 and ANGPTL8/betatrophin expression levels in obesity and T2D. *Lipids Health Dis*. 2016; 15(181):1-9. [DOI:10.1186/s12944-016-0337-x] [PMID] [PMCID]

- [27] Wang H, Lai Y, Han C, Liu A, Fan C. The effects of serum AN-GPTL8/betatrophin on the risk of developing the metabolic syndrome- A prospective study. *Sci Rep.* 2016; 6:28431-8. [DOI:10.1038/srep28431] [PMID] [PMCID]
- [28] Liu D, Li S, He H, Yu C, Li X, Liang L. Increased circulating full-length betatrophin levels in drug-naïve metabolic syndrome. *Oncotarget.* 2017; 8:17510-7. [DOI:10.18632/oncotarget.15102]
- [29] Zhang R. Lipasin, a novel nutritionally-regulated liver-enriched factor that regulates serum triglyceride levels. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012; 424(4):786-92. [DOI:10.1016/j.bbrc.2012.07.038] [PMID]
- [30] Huffman DM. Exercise as a calorie restriction mimetic: Implications for improving healthy aging and longevity. *Interdiscip Top Gerontol.* 2010; 37:157-74. [DOI:10.1159/000320000] [PMID]
- [31] Lee J, Hong SW, Park SE. AMP-activated protein kinase suppresses the expression of LXR/SREBP1 signaling-induced AN-GPTL8 in HepG2 cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2015; 414: 148-55. [DOI:10.1016/j.mce.2015.07.031] [PMID]
- [32] Lu P, Chen X, Zhang Z. Insulin up regulates betatrophin expression via PI3K/Akt pathway. *Sci Rep.* 2017; 7(1):5594. [DOI:10.1038/s41598-017-06052-y] [PMID] [PMCID]

This Page Intentionally Left Blank
