

## The Effect of Twelve Weeks of Aerobic Exercise on the Serum Levels of Angiotensin-Like Protein 4 (Angptl4) and Beta-Aminoisobutyric Acid (BAIBA) in Men with Metabolic Syndrome

Reyhaneh Arefi Shirvan<sup>1</sup>, Bahloul Ghorbanian<sup>2</sup>, Behrouz Ghorbanzadeh<sup>3</sup>

1. Department of Sports Sciences, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran. E-mail: [reyhaneh.arefi17@gmail.com](mailto:reyhaneh.arefi17@gmail.com)

2. Department of Sports Sciences, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran. E-mail: [b.gorbanian@azaruniv.ac.ir](mailto:b.gorbanian@azaruniv.ac.ir)

3. Department of Sports Sciences, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran. E-mail: [behrouzghorbanzadeh@azaruniv.ac.ir](mailto:behrouzghorbanzadeh@azaruniv.ac.ir)

### Article Info

#### Article type:

Research

#### Article history:

Received:

16 October 2022

Received in revised form:

31 December 2022

Accepted:

1 January 2023

Published online:

20 February 2023

#### Keywords:

aerobic exercise,

ANGPTL4,

BAIBA,

metabolic syndrome.

### ABSTRACT

**Introduction:** Metabolic syndrome is a common metabolic disorder that occurs as a result of the prevalence of obesity. Studies showed that Beta-Aminoisobutyric Acid (BAIBA) plays a role in the regulation of lipid and carbohydrate metabolism in adipose tissue, liver, and skeletal muscles, and Angiotensin-Like Protein 4 (ANGPTL4) plays a role in lipid metabolism and modulates metabolic control. This study aimed to investigate the effect of 12 weeks of aerobic training on ANGPTL4 and BAIBA serum levels in men with metabolic syndrome.

**Methods:** In this quasi-experimental study with a pre-test-post-test design, 20 people with whole conditions of metabolic syndrome, and with an age range of 40-60 years old were randomly divided into Control and Experimental groups (10 people in each group). The duration of aerobic exercise for these patients was more than or equal to 30 minutes in each session. The period was 45 minutes with 15 minutes of warm-up and cool-down, which was performed with moderate intensity and a sequence of three sessions per week for 12 consecutive weeks. Blood variables for ANGPTL4, and BAIBA serum concentration as well as metabolic risk indices were measured in the pre-test and post-test phases. Independent t-tests were used to examine the mean difference between the groups, pre- and post-exercise intervention, and t-tests and ANCOVA tests were used to compare the mean groups in each pre-test and post-test phase.

**Results:** As a result of exercise intervention in the experimental group, the amounts of BAIBA ( $P=0.001$ ),  $VO_{2max}$  ( $P=0.001$ ), and HDL ( $P=0.001$ ) increased significantly; however, ANGPTL4 ( $P=0.001$ ), BF ( $P=0.001$ ), BMI ( $P=0.033$ ), waist size ( $P=0.01$ ), TG ( $P=0.015$ ) LDL ( $P=0.009$ ), TC ( $P=0.033$ ) and insulin ( $P=0.001$ ) decreased significantly in the exercise group compared with the control group ( $P<0.05$ ).

**Conclusion:** Due to its positive effect on the serum levels of ANGPTL4, and BAIBA and also its effect on factors related to metabolic risk, aerobic training can be used as a method to activate the pathway of white to brown lipid conversion and improve indicators related to metabolic risk for men with metabolic syndrome.

**Cite this article:** Shirvan RA., Ghorbanian B., Ghorbanzadeh B. The Effect of Twelve Weeks of Aerobic Exercise on the Serum Levels of Angiotensin-Like Protein 4 (ANGPTL4) and Beta-Aminoisobutyric Acid (BAIBA) in Men with Metabolic Syndrome. *Journal of Sport Biosciences*. 2022; 14 (4): 19-32. DOI: <https://doi.org/10.22059/jsb.2023.349902.1556>



## Extended Abstract

### Introduction

Metabolic syndrome is a common metabolic disorder that occurs as a result of the prevalence of obesity. Almost a quarter of the world's population has a complication of metabolic syndrome, and it is predicted that the proportion of people with metabolic syndrome will increase with the prevalence of obesity and type 2 diabetes, which will lead to an increase in insulin resistance, insufficiency of blood fats and high blood pressure, which are the most common indicators for suffering from cardiovascular disease. The prevalence of obesity in the Middle East has been 24.5% and its prevalence is increasing in Iran. According to the results of the experiments, it has been proven that performing eight weeks of aerobic exercises significantly improves the quality of life of sedentary healthy men by their physical and mental functions, and exercise can moderate the accumulation and secretion of adipokines and hepatokines, and thus reduce metabolic diseases. Studies showed that BAIBA plays a role in regulating lipid and carbohydrate metabolism in adipose tissue, liver, and skeletal muscles, and ANGPTL4 plays a role in lipid metabolism and modulates metabolic control. Increasing physical activity and physical mobility has been proposed and suggested as an important and low-cost treatment process for metabolic syndrome. Also, despite the many studies that have been done in the field of the effect of sports activities on improving and treatment of the components of metabolic syndrome, the available information on the effect of sports training on ANGPTL4 and BAIBA serum levels in people with metabolic syndrome is limited. Therefore, this study aimed to investigate the effect of 12 weeks of aerobic training on ANGPTL4 and BAIBA serum levels in men with metabolic syndrome.

### Methods

In this quasi-experimental study with a pre-test- post-test design, 20 people with whole conditions of metabolic syndrome with an age range of 40-60 years were randomly divided into Control and Experimental groups (10 people in each group). The duration of aerobic exercise for these patients was equal to or more than 30 minutes in each session. The period was 45 minutes with 15 minutes of warm-up and cool-down, which was performed with moderate intensity and a sequence of three sessions per week for 12 consecutive weeks. Blood variables for ANGPTL4, and BAIBA serum concentration as well as metabolic risk indices were measured in the pre-test and post-test phases. Independent t-tests were used to examine the mean difference between the groups, pre- and post-exercise

intervention, and t-tests and ANCOVA tests were used to compare the mean groups in each pre-test and post-test phases

### Results

As a result of exercise intervention in the experimental group, the amounts of BAIBA ( $P=0.001$ ),  $VO_{2max}$  ( $P=0.001$ ), and HDL ( $P=0.001$ ) increased significantly; however, ANGPTL4 ( $P=0.001$ ), BF ( $P=0.001$ ), BMI ( $P=0.033$ ), waist size ( $P=0.01$ ), TG ( $P=0.015$ ) LDL ( $P=0.009$ ), TC ( $P=0.033$ ) and insulin ( $P=0.001$ ) decreased significantly in the exercise group compared with the control group ( $P<0.05$ ).

### Conclusion

Due to its positive effect on the serum levels of ANGPTL4, and BAIBA, as well as its effect on factors related to metabolic risk, reducing body fat mass, and improving metabolism and body composition, aerobic exercise can be used as a method to activate the pathway of white to brown lipid conversion and improve indicators related to metabolic risk for men with metabolic syndrome.

### Ethical Considerations:

**Compliance with ethical guidelines:** All the subjects completed the informed consent form to participate in the research. This study was conducted according to the instructions of the Research Ethics Committee of Tabriz University of Medical Sciences (IR.TBZMED.REC.1399.880), and all stages of the ethics approval of the research were carried out.

**Funding:** Financial resources were provided by the authors.

**Authors' contribution:** The contribution of the authors in conducting this research is the same.

**Conflict of interest:** The authors declared no conflict of interest.

**Acknowledgments:** The authors thank all the subjects who supported us in this research.

## تأثیر دوازده هفته تمرین هوازی بر سطوح سرمی پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 و بتا آمینو ایزوبوتیریک اسید در مردان مبتلا به سندروم متابولیک

ریحانه عارفی شیروان<sup>۱</sup>، بهلول قربانیان<sup>۲</sup>، بهروز قربانزاده<sup>۳</sup>

۱. فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران. رایانامه: [reyhaneh.arefi17@gmail.com](mailto:reyhaneh.arefi17@gmail.com)

۲. نویسنده مسؤل، فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران. رایانامه:

[b.gorbanian@azaruniv.ac.ir](mailto:b.gorbanian@azaruniv.ac.ir)

۳. فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران. رایانامه:

[behrouzghorbanzadeh@azaruniv.ac.ir](mailto:behrouzghorbanzadeh@azaruniv.ac.ir)

اطلاعات مقاله	چکیده
نوع مقاله: پژوهشی	<b>مقدمه:</b> سندروم متابولیک، اختلال متابولیک شایعی است که در نتیجه شیوع چاقی ایجاد می‌شود. بررسی‌ها نشان می‌دهد بتا آمینو ایزوبوتیریک در تنظیم سوخت‌وساز لیپید و کربوهیدرات در بافت چربی، کبد و عضلات اسکلتی و پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 در سوخت‌وساز چربی نقش دارد و کنترل متابولیک را تعدیل می‌کند. هدف این تحقیق بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین هوازی بر سطوح سرمی پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 و بتا آمینو ایزوبوتیریک در مردان مبتلا به سندروم متابولیک بود.
تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۷/۲۴	<b>روش پژوهش:</b> در این تحقیق نیمه‌تجربی با طرح پیش‌آزمون - پس‌آزمون ۲۰ نفر از افراد دارای شرایط کامل ابتلا به سندروم متابولیک با دامنه سنی ۴۰-۶۰ سال به صورت تصادفی به گروه‌های کنترل و تجربی (گروه کنترل ۱۰ نفر و تمرین هوازی ۱۰ نفر) تقسیم شدند. مدت فعالیت ورزشی هوازی برای این بیماران مساوی یا بیشتر از ۳۰ دقیقه در هر جلسه بود؛ دوره ۴۵ دقیقه‌ای همراه با ۱۵ دقیقه گرم و سرد کردن بود که با شدت متوسط و توالی سه جلسه در هفته به مدت ۱۲ هفته متوالی انجام گرفت. اندازه‌گیری متغیرهای خونی برای غلظت سرمی پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 و بتا آمینو ایزوبوتیریک و همچنین شاخص‌های خطر متابولیک در مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون سنجش شد. به‌منظور بررسی تفاوت میانگین بین گروه‌ها در مراحل پیش و پس از مداخله تمرین از آزمون‌های تی مستقل و برای مقایسه میانگین گروه‌ها در مراحل پیش‌آزمون و پس‌آزمون از آزمون تی و آزمون آنکوا استفاده شد.
تاریخ بازنگری: ۱۴۰۱/۱۰/۱۰	<b>یافته‌ها:</b> در اثر اعمال مداخله تمرین در گروه تجربی مقادیر متغیرهای بتا آمینو ایزوبوتیریک ( $P=0/001$ )، حداکثر اکسیژن مصرفی ( $P=0/001$ ) و لیپوپروتئین پرچگال ( $P=0/001$ ) افزایش معنادار و پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 ( $P=0/001$ )، چربی بدن ( $P=0/001$ )، شاخص توده بدن ( $P=0/033$ )، اندازه دور کمر ( $P=0/01$ )، تری‌گلیسیرید ( $P=0/015$ )، لیپوپروتئین کم‌چگال ( $P=0/009$ )، کلسترول تام ( $P=0/033$ ) و انسولین ( $P=0/001$ ) کاهش معنادار در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل داشتند ( $P<0/05$ ).
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۰/۱۱	<b>نتیجه‌گیری:</b> تمرین هوازی را به دلیل تأثیر مثبت بر سطوح سرمی پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 و بتا آمینو ایزوبوتیریک و همچنین تأثیر بر عوامل مرتبط با خطر متابولیک می‌توان به‌عنوان روشی برای فعال‌سازی مسیر تبدیل چربی سفید به قهوه‌ای و بهبود شاخص‌های مربوط به خطر متابولیک برای مردان مبتلا به سندروم متابولیک پیشنهاد کرد.
تاریخ انتشار: ۱۴۰۱/۱۲/۰۱	

### کلیدواژه‌ها:

بتا آمینو ایزوبوتیریک اسید، پروتئین شبه آنژیوپیتین 4، تمرینات هوازی، سندروم متابولیک.

**استناد:** شیروان، ریحانه عارفی؛ قربانیان، بهلول؛ قربانزاده، بهروز. تأثیر دوازده هفته تمرین هوازی بر سطوح سرمی پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 و بتا آمینو ایزوبوتیریک اسید

در مردان مبتلا به سندروم متابولیک. نشریه علوم زیستی ورزشی، ۱۴۰۱؛ (۴) ۱۴: ۱۹-۳۲.

<https://doi.org/10.22059/jsb.2023.349902.1556>



## مقدمه

سندروم متابولیک<sup>۱</sup> گروهی از اختلالات متابولیکی با شیوع بالای بیماری‌های قلبی-عروقی<sup>۲</sup> و دیابت نوع دو همراه است (۱) و طبق نتایج تحقیقات میزان ابتلا به سندروم متابولیک در مردان ۲۵/۹ درصد و در زنان ۶/۸ درصد بوده است (۲). یافته‌ها نشان می‌دهد شیوع چاقی سبب افزایش شیوع سندروم متابولیک می‌شود. شیوع چاقی در خاورمیانه ۲۴/۵ درصد و در ایران در حال افزایش است (۳). عوامل دخیل در بروز سندروم متابولیک افزایش سن، یائسگی، شاخص تودهٔ بدنی بالاتر، مصرف سیگار، درآمد پایین خانواده‌ها، مصرف زیاد کربوهیدرات، مصرف الکل و نداشتن تحرک بدنی است (۴). تحقیقات نشان می‌دهد که تقریباً یک‌چهارم از جمعیت جهان دارای عارضهٔ سندروم متابولیک هستند و پیش‌بینی می‌شود که نسبت افراد مبتلا به سندروم متابولیک با شیوع چاقی و دیابت نوع دو، روند صعودی داشته باشد که به افزایش مقاومت انسولینی، نارسایی چربی‌های خون و فشار خون بالا که رایج‌ترین شاخص‌ها برای ابتلا به بیماری قلبی-عروقی هستند، منجر شود (۵). طبق نتایج آزمایش‌ها، ثابت شده است که انجام هشت هفته تمرینات هوازی به‌طور چشمگیری کیفیت زندگی مردان سالم کم‌تحرک را مطابق با عملکردهای جسمی و روانی آنان بهبود می‌بخشد (۶). انجمن دیابت در آمریکا، به‌منظور بهبود متابولیسم گلوکز، کاهش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی و کاهش وزن توصیه کرده است، انجام تمرینات هوازی/استقامتی با شدت متوسط (حداقل ۱۵ دقیقه سه روز در هفته) بسیار مفید است (۷). در نتیجه ورزش می‌تواند تجمع و ترشح آدیپوکین‌ها و هپاتوکین‌ها را تعدیل کند و در نتیجه بر بیماری‌های متابولیک تأثیر بگذارد (۸).

تحقیقات محققان در سال‌های اخیر بر روی سندروم متابولیک، چاقی و عوارض مرتبط با آنها، به شناسایی برخی فاکتورها از جمله پروتئین شبه‌آنژیوپیتین ۴ و بتا آمینو ایزوبوتیریک اسید<sup>۴</sup> منتج شده است که به‌نوعی در این مسئله دخیل‌اند. پروتئین شبه‌آنژیوپیتین ۴، یک هپاتوکین با وزن مولکولی ۵۰ کیلودالتون و از خانوادهٔ آنژیوپیتین<sup>۵</sup> است که در بافت‌های چربی، کبد و به مقدار کمتری در سایر بافت‌ها از جمله قلب و عضلات اسکلتی بیان می‌شود (۸). بررسی‌ها نشان می‌دهد که پروتئین شبه‌آنژیوپیتین ۴ نقش مهمی در انتقال تری‌گلیسیریدهای پلاسما و تجمع چربی در کبد دارد (۹). این پروتئین از طریق مهار لیپوپروتئین لیپاز<sup>۶</sup> و افزایش جذب لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسیرید، سبب افزایش ذخایر تری‌گلیسیریدی خون و کبد می‌شود (۱۰). از این رو پروتئینی است که سبب افزایش چربی‌های خون و در پی آن افزایش احتمال بروز بیماری‌های قلبی-عروقی به‌ویژه تصلب شرایین می‌شود، بنابراین پروتئین شبه‌آنژیوپیتین ۴ را می‌توان به‌عنوان یک مارکر برای تشخیص و کنترل بیماری‌های قلبی-عروقی در نظر گرفت، به‌طوری‌که مقادیر زیاد آن احتمال خطر بیماری‌های ناشی از عوامل متابولیکی به‌ویژه بیماری قلبی-عروقی را افزایش می‌دهد (۱۱). علاوه بر آن براساس برخی شواهد سطوح پروتئین شبه‌آنژیوپیتین ۴ با شاخص تودهٔ بدنی، چاقی شکمی (بر اساس دور کمر) و تودهٔ چربی همبستگی مثبت دارد (۱۲).

از طرف دیگر بتا آمینو ایزوبوتیریک اسید، به‌عنوان یک میوکین، آمینو اسید غیرپروتئینی است (۱۳) که از عضلات اسکلتی به‌ویژه در زمان فعالیت بدنی ترشح می‌شود (۱۴). ترشح بتا آمینو ایزوبوتیریک، وابسته به PGC-1 $\alpha$ <sup>۷</sup> ترشح شده از میوسیت‌هاست که بر اندام‌های متعدد تأثیر می‌گذارد (۱۵) و به‌عنوان یک کاتابولیت تیمین (۱۶)، اکسیداسیون اسیدهای چرب را در کبد افزایش می‌دهد (۱۷). همچنین بتا آمینو ایزوبوتیریک عمل ترموژنیک را در چربی‌های سفید از طریق PPAR $\alpha$  فعال می‌کند (۱۶) و می‌تواند از طریق تحریک وابسته به لپتین اکسیداسیون اسیدهای چرب، تجمع تری‌گلیسیرید را در بافت‌ها محدود کند (۱۸). همچنین بررسی‌ها نشان می‌دهد بتا آمینو ایزوبوتیریک از طریق فعال کردن مسیر اکسیداسیون اسیدهای چرب کبدی، مصرف انرژی را افزایش می‌دهد، از این رو با عوامل خطرزای متابولیک قلبی رابطهٔ معکوس دارد و حساسیت انسولینی و التهاب ماهیچه‌های اسکلتی را بهبود می‌بخشد. همچنین نشان داده شده است

1. Metabolic syndrome (MS)

2. Cardiovascular disease (CVD)

3. Angiotensin-like protein 4 (ANGPTL4)

4. Beta-aminoisobutyric acid (BAIBA)

5. Angiotensin

6. lipoprotein lipase (LPL)

7. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1-alpha

8. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$

که این مولکول اختلال متابولیک گلوکز/ لیپید را در دیابت نوع دو کاهش می‌دهد (۱۹) و تأثیرات مفیدی بر اختلالات متابولیک مرتبط با چاقی و بیماری کبد چرب غیرالکلی دارد (۲۰). به‌طور کلی سازوکارهای مرتبط با بتا آمینو ایزوبوتیریک اسید اغلب شامل مهار چربی‌زایی، افزایش لیپولیز، تحریک توسعه بافت چربی قهوه‌ای/ بژ و بهبود سوخت‌وساز گلوکز است (۲۱).

مطالعه تأثیرات فعالیت ورزشی بر سطوح پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 و بتا آمینو ایزوبوتیریک به‌ویژه روی افراد دارای عارضه سندروم متابولیک محدود است. اولین مطالعه در خصوص تأثیر ورزش بر پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 توسط کرستن<sup>۱</sup> و همکاران (۲۰۰۹) انجام گرفت. آنها مشاهده کردند که سطح پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 پلاسما، در شرایط ناشتایی، مصرف کالری کمتر و ورزش افزایش می‌یابد، که احتمالاً این افزایش ناشی از افزایش اسیدهای چرب آزاد پلاسماست (۲۲). نتایج تحقیق دیگری روی موش‌ها نشان داد که یک دوره تمرین استقامتی (طی کردن مسافت ۱۴ متری با شیب ۱۴ درجه، به مدت ۶۰ دقیقه) بیان mRNA<sup>۲</sup> پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 در کبد موش را افزایش می‌دهد (۲۳). همچنین نورهیم<sup>۴</sup> و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند بلافاصله پس از مسابقه حاد استقامتی و قدرتی، سطح mRNA پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 در عضله اسکلتی در مردان میانسال سالم و کم‌تحرك افزایش یافت (۲۴). طی تحقیق دیگری سطوح سرمی پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 در دو گروه تمرین ترکیبی و تمرین ترکیبی همراه با مکمل آویشن نسبت به دو گروه دیگر دارونما و مکمل آویشن کاهش معناداری پیدا کرده بود (۲۵). در خصوص بتا آمینو ایزوبوتیریک، رابرتس و همکاران (۲۰۱۴)، در تحقیق روی آزمودنی‌های غیرورزشکار، پس از ۲۰ هفته (انجام تمرینات سه روز در هفته) ورزش هوازی، در افراد گروه تمرین نسبت به گروه کنترل، افزایش مزمی در سطح بتا آمینو ایزوبوتیریک مشاهده کردند (۲۶). در تحقیق دیگری با استفاده از ورزش هوازی (دوچرخه‌سواری به مدت یک ساعت با ۴۰ درصد حداکثر توان خروجی) سطح بتا آمینو ایزوبوتیریک در خون پس از ورزش افزایش یافت (۲۶). بنابراین با توجه به اینکه امروزه افزایش فعالیت بدنی و تحرک جسمانی به‌عنوان یک امر مهم و کم‌هزینه در فرایند درمانی سندروم متابولیک مطرح و پیشنهاد شده است، همچنین با وجود پژوهش‌های بسیار در زمینه تأثیر فعالیت‌های ورزشی در بهبود و درمان اجزای سندروم متابولیک، اما اطلاعات موجود در زمینه تأثیر تمرینات ورزشی بر سطوح سرمی پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 و بتا آمینو ایزوبوتیریک در افراد مبتلا به این سندروم، محدود است. از این‌رو هدف این تحقیق بررسی تأثیر دوازده هفته تمرین هوازی بر سطوح سرمی پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 و بتا آمینو ایزوبوتیریک در مردان میانسال مبتلا به سندروم متابولیک است.

## روش‌شناسی

روش تحقیق حاضر از نوع نیمه‌تجربی با طرح پیش‌آزمون - پس‌آزمون بود. جامعه آماری پژوهش را مردان میانسال ۴۰-۶۰ ساله مبتلا به سندروم متابولیک تشکیل دادند. تمامی آزمودنی‌ها رضایت‌نامه شرکت آگاهانه در پژوهش را تکمیل کردند و در مرحله بعد کد کارآزمایی بالینی از مرکز مطالعات کارآزمایی بالینی ایران (IRCT20180724040579N3) دریافت شد. ۲۰ نفر از افراد دارای شرایط کامل ابتلا به سندروم متابولیک در قالب معیارهای ورود به پژوهش (دور کمر بالاتر از ۹۱/۵ سانتی‌متر، سطوح تری‌گلیسیرید بالاتر از ۱۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، سطوح لیپوپروتئین پرچگال کمتر از ۴۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، فشار خون سیستولی بالاتر از ۱۳۰ میلی‌متر جیوه و فشار خون دیاستولی بالاتر از ۸۵ میلی‌متر جیوه، سطوح گلوکز خون بالاتر از ۱۱۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) به‌عنوان آزمودنی‌های پژوهش انتخاب شدند (۲۹). معیارهای خروج از پژوهش نیز شامل ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی مانند بیماری ایسکمیک قلبی، دارا بودن سطوح کراتینین سرمی بالاتر از ۲/۲۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، دارا بودن فشار خون دیاستولی/ سیستولی بیشتر از ۱۶۰/۱۰۰ میلی‌متر جیوه، دفع پروتئین در خون به مقدار بیش از یک گرم در روز، کاهش وزن بیش از ۱۰ درصد طی دو ماه اخیر و مصرف سیگار و الکل (به‌دلیل اثر کاهشی مستقیم بر کاهش تون واگی) و انسولین بود. سپس ۲۰ آزمودنی انتخاب و به‌صورت تصادفی به گروه‌های کنترل و تمرین (گروه کنترل ۱۰ نفر و

1. Brown adipose tissue (BAT)

2. Kersten

3. Messenger RNA

4. Norheim

تمرین هوازی ۱۰ نفر) تقسیم شدند. در دوره پیش‌آزمون و پس‌آزمون (یک روز پس از آخرین جلسه دوره مداخله تمرین ورزشی) نمونه‌های خونی در وضعیت ناشتا در محدوده ساعتی ۸ تا ۹ صبح گرفته شد.

در این تحقیق شاخص‌های آنترپومتریکی از جمله قد و اندازه دور کمر و وزن به ترتیب با استفاده از قدسنج و متر نواری با دقت ۰/۱ سانتی‌متر و ترازوی استاندارد با دقت ۰/۱ کیلوگرم، شاخص توده بدن با استفاده از فرمول وزن بدن تقسیم بر مجذور قد به متر، درصد چربی بدن نیز توسط کالیپر (یاگامی، ساخت ژاپن با دقت ۰/۲ میلی‌متر) و با استفاده از معادله سه نقطه‌ای جکسون پولاک<sup>۱</sup> اندازه‌گیری شد. همچنین اوج اکسیژن مصرفی آزمودنی‌ها به وسیله آزمون برآورد اکسیژن مصرفی با روش راه رفتن روی تردمیل (استاندارد کالج پزشکی ورزشی آمریکا) و از طریق فرمول مربوط ارزیابی شد (۲۷).

$$VO2peak = (\text{speed (m.min)} \times 0.1) + (\text{speed (m.min)} \times \text{Grad} \times 1.8) + 3.5$$

همچنین به منظور تشخیص وضعیت آزمودنی‌ها، تست ورزشی قلبی-تنفسی مبتلایان به سندروم متابولیک (تست بروس اصلاح شده با بار اولیه ۱/۷ مایل در ساعت و شیب صفر درصد) نسبت به بیماری سنجش شد (۲۸). برای اطلاع از وضعیت کلی سندروم متابولیک در آزمودنی‌ها، مقادیر امتیاز Z سندروم متابولیک تمامی آزمودنی‌ها از طریق فرمول برآورد امتیاز Z سندروم متابولیک به شرح زیر محاسبه شد (۲۹):

$$Z_{\text{mets}} = [(\text{HDL} - 40) / 5.89] + [(\text{تری گلیسیرید} - 150) / 41.11] + [(\text{قند خون ناشتا} - 110) / 15.82] + [(\text{دور کمر} - 91.5) / 9.46] + [(\text{فشار میانگین سرخرگی} - 100) / 6.65]$$

### اندازه‌گیری متغیرهای خونی

برای اندازه‌گیری متغیرهای خونی، مقدار ۱۰ میلی‌لیتر خون از ورید قدامی بازو بعد از ناشتایی کامل شبانه (۱۰ تا ۱۲ ساعته) در مرحله قبل برنامه تمرینی گرفته شد. مقادیر قند خون و شاخص‌های خطر متابولیک با استفاده از روش آنزیمی سنجیده شد. سطوح فشار خون با استفاده از دستگاه فشارسنج در وضعیت نشسته در سه مرحله با فواصل دودقیقه‌ای سنجیده شد و میانگین دو سنجش آخر به عنوان فشارخون سیستولی و دیاستولی ثبت شد. خون‌گیری پس‌آزمون آزمودنی‌ها در هر دو گروه، سه روز پس از آخرین جلسه تمرینی به عمل آمد. این مدت زمان برای اطمینان از عدم تأثیرگذاری کوتاه‌مدت فعالیت ورزشی بود. نمونه‌های گرفته شده با دور سه هزار در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شد و سپس سرم آن جدا و به آزمایشگاه انتقال داده شد و در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. اندازه‌گیری متغیرهای خونی با استفاده از روش‌های آزمایشگاهی و کیت‌های موردنظر هریک از متغیرها صورت گرفت. غلظت سرمی پروتئین شبه آنژیوپتین 4 با استفاده از کیت سنجش آزمایشگاهی الایزا<sup>۲</sup> با محدوده تشخیص ۲۷,۴۳ - ۲۰,۰۰۰ pg/ml و بتا آمینو ایزوبوتیریک نیز با استفاده از کیت سنجش آزمایشگاهی الایزا<sup>۳</sup> با محدوده تشخیص ۴,۹۴ - ۴۰۰ pg/ml ساخت آمریکا سنجیده شدند. همچنین شاخص‌های خطر متابولیک شامل لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا و پایین<sup>۴</sup>، تری‌گلیسیرید<sup>۵</sup>، کلسترول تام<sup>۶</sup> و گلوکز خون (اندازه‌گیری شده توسط I Magic 7، آلمان) سنجش شد.

### پروتکل تمرین هوازی

با استناد به راهنمای فعالیت ورزشی هوازی برای بیماران مبتلا به سندروم متابولیک کالج پزشکی ورزشی آمریکا (ACSM)<sup>۷</sup> که مدت فعالیت ورزشی هوازی را برای این بیماران مساوی یا بیشتر از ۳۰ دقیقه در هر جلسه مجاز اعلام کرده است، دوره ۴۵ دقیقه‌ای فعالیت

1. Jackson Pollock

2. ANGPL4 ELISA Kit

3. BAIBA ELISA Kit

4. Kits HDL and LDL Pars Azmun

5. Kits Triglycerides Pars Azmun

6. Kits Cholesterol Pars Azmun

7. American College of Sports Medicine

ورزشی هوازی با دوره‌های ۱۵ دقیقه‌ای گرم و سرد کردن برای مردان میانسال مبتلا به سندروم متابولیک با شدت متوسطی از فعالیت ورزشی هوازی (۷۰-۶۰ درصد ضربان قلب اوج معادل امتیاز ۱۳-۱۱ در مقیاس بورگ) را با توالی ۳ جلسه در هفته به مدت ۱۲ هفته متوالی اجرا شد (۳۱). در چهار هفته اول (۱۲ جلسه اول) شدت تمرین برای هر گروه تمرین هوازی به مقدار ۶۰ درصد ضربان قلب حداکثر و در چهار هفته دوم (جلسات ۱۳ تا ۲۴) شدت تمرین به میزان ۶۵ درصد ضربان قلب اوج تعیین شد. در نهایت در چهار هفته سوم (جلسات ۲۵ تا ۳۶) شدت تمرین به مقدار ۷۰ درصد ضربان قلب حداکثر تعیین شد. در تمامی جلسات تمرینی در طول ۱۲ هفته، مدت جلسه تمرینی ۴۵ دقیقه بود. هر آزمودنی در جریان اجرای فعالیت ورزشی هوازی روی تردمیل تحت نظارت تیم پژوهشی متشکل از یک فیزیولوژیست ورزشی، پزشک تیم و دستیاران پژوهشی بود. هرگونه اختلال عملکردی ناشی از نارسایی قلبی-عروقی، آسیب دیدگی احتمالی کاملاً تحت کنترل بود.

جدول ۱. برنامه تمرین هوازی

هفته	تعداد جلسه	گرم کردن (۱۵ دقیقه)	شدت فعالیت (درصدی از ضربان قلب حداکثر)	فعالیت (دقیقه)	سرد کردن (۱۵ دقیقه)
۱	۳	دویدن نرم و حرکت‌های کششی	۶۰	۴۵ دقیقه دویدن روی نوار گردان	برکت‌های کششی
۲	۳		۶۰	۴۵ دقیقه دویدن روی نوار گردان	
۳	۳		۶۰	۴۵ دقیقه دویدن روی نوار گردان	
۴	۳		۶۰	۴۵ دقیقه دویدن روی نوار گردان	
۵	۳		۶۵	۴۵ دقیقه دویدن روی نوار گردان	
۶	۳		۶۵	۴۵ دقیقه دویدن روی نوار گردان	
۷	۳		۶۵	۴۵ دقیقه دویدن روی نوار گردان	
۸	۳		۶۵	۴۵ دقیقه دویدن روی نوار گردان	
۹	۳		۷۰	۴۵ دقیقه دویدن روی نوار گردان	
۱۰	۳		۷۰	۴۵ دقیقه دویدن روی نوار گردان	
۱۱	۳		۷۰	۴۵ دقیقه دویدن روی نوار گردان	
۱۲	۳		۷۰	۴۵ دقیقه دویدن روی نوار گردان	

## تجزیه و تحلیل آماری

پس از تأیید طبیعی بودن توزیع داده‌ها با آزمون کولموگروف اسمیرنوف (K-S) و همگنی واریانس‌ها با استفاده از آزمون لون به منظور بررسی تفاوت میانگین‌های بین گروه‌ها در مراحل پیش و پس از مداخله تمرین از آزمون‌های تی مستقل و برای مقایسه میانگین‌های گروه‌ها در مراحل پیش‌آزمون و پس‌آزمون تی و آزمون آنکوا استفاده شد و تحلیل داده‌ها نیز به وسیله نرم‌افزار spss نسخه ۲۱ در سطح معناداری ۰/۰۵ انجام گرفت.

## یافته‌ها

با توجه به داده‌های جدول توزیع همه داده‌ها طبیعی است (آزمون K-S). نتایج آزمون تی مستقل نشان داد که در شرایط پایه (پیش‌آزمون) در هیچ‌یک از مقادیر میانگین‌های متغیرها بین دو گروه تجربی و شاهد تفاوت معناداری مشاهده نشد، اما در پس‌آزمون بعد از اعمال متغیر مستقل (تمرین)، بین میانگین‌های دو گروه در مقادیر درصد چربی بدن ( $P=0/001$ )، شاخص توده بدن ( $P=0/033$ )، اندازه دور کمر ( $P=0/01$ )، حداکثر اکسیژن مصرفی ( $P=0/001$ )، لیپوپروتئین پرچگال ( $P=0/001$ )، لیپوپروتئین کم‌چگال ( $P=0/009$ )، کلسترول تام ( $P=0/033$ )، تری‌گلیسیرید ( $P=0/015$ ) و انسولین ( $P=0/001$ ) تفاوت معناداری بین دو گروه مشاهده شد ( $P \leq 0/05$ )، تنها در مقادیر قند خون ( $P=0/250$ ) تفاوت معناداری مشاهده نشد (آزمون تی مستقل) (جدول ۲). همچنین نتایج آزمون t زوجی نشان داد که سطوح سرمی پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 در گروه تجربی در پس‌آزمون کاهش معناداری داشت که این کاهش طبق تحلیل آزمون آماری آنکوا در مقایسه

با گروه شاهد معنادار بود ( $P=0/001$ ). از طرفی آزمون t زوجی نشان داد که سطوح سرمی بتا آمینو ایزوبوتیریک در گروه تجربی در پس آزمون نسبت به پیش آزمون افزایش داشت که این افزایش طبق آزمون آنکوا در مقایسه با گروه شاهد معنادار بود ( $P=0/001$ ) (جدول ۳).

جدول ۲. مقایسه میانگین متغیرهای آنتروپومتریک، فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی آزمودنی‌ها در دو گروه (آزمون تی مستقل)

متغیر	گروه		آزمون تی	
	تجربی (n=10)	شاهد (n=10)	T	P
سن (سال)	۵۳/۸۰±۳/۲۹	۵۳/۴۰±۳/۱۳	-۰/۲۷۸	۰/۷۸۴
وزن (کیلوگرم)	پیش آزمون	۹۳/۹۰±۴/۹۵	-۰/۸۵۵	-۰/۳۸۸
	پس آزمون	۹۰/۰۰±۴/۷۳	۱/۷۹۹	-۰/۰۸۹
BF (%) چربی بدن	پیش آزمون	۳۲/۱۰±۲/۰۲	۰/۱۲۰	۰/۹۰۶
	پس آزمون	۳۲/۵۰±۱/۸۴	۳/۸۳۲	*۰/۰۰۱
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) شاخص توده بدن	پیش آزمون	۳۰/۷۰±۱/۱۵	-۰/۱۶۶	-۰/۸۷۰
	پس آزمون	۲۸/۹۰±۱/۱۰	۲/۳۱۰	*۰/۰۳۳
اندازه دور کمر	پیش آزمون	۱۰۱/۸۰±۱/۹۸	-۰/۶۸۳	-۰/۵۰۳
	پس آزمون	۹۸/۴۰±۲/۲۲	۲/۸۹۸	*۰/۰۱
VO <sub>2</sub> max (ml/kg/min) حداکثر اکسیژن مصرفی	پیش آزمون	۲۸/۰۰±۲/۴۰	-۱/۰۹۵	-۰/۲۸۸
	پس آزمون	۳۲/۴۰±۱/۶۴	-۶/۹۳۴	*۰/۰۰۱
HDL (mg/dl) لیپوپروتئین پرچگال	پیش آزمون	۳۸/۲۰±۲/۵۷	-۰/۰۵۷	-۰/۹۵۵
	پس آزمون	۴۱/۴۰±۳/۸۳	-۳/۸۹۵	*۰/۰۰۱
LDL (mg/dl) لیپوپروتئین کم چگال	پیش آزمون	۱۵۷/۷۰±۸/۱۶	۰/۱۰۹	-۰/۹۱۴
	پس آزمون	۱۴۷/۰۰±۱۰/۵۴	۲/۹۱۹	*۰/۰۰۹
TC (mg/dl) کلسترول تام	پیش آزمون	۲۳۸/۴۰±۱۱/۷۷	۰/۶۰۲	-۰/۵۵۵
	پس آزمون	۲۳۱/۵۰±۱۱/۵۳	۲/۳۰۶	*۰/۰۳۳
TG (mg/dl) تری گلیسیرید	پیش آزمون	۲۴۳/۳۰±۱۲/۱۴	۱/۴۷۲	-۰/۱۵۸
	پس آزمون	۲۳۴/۳۰±۱۷/۳۲	۲/۶۸۶	*۰/۰۱۵
انسولین (μIU/ml)	پیش آزمون	۱۰/۷۵±۰/۵۹	۰/۴۲۷	-۰/۶۷۵
	پس آزمون	۹/۲۶±۱/۱۴	۴/۱۲۸	*۰/۰۰۱
قند خون (mg/dl)	پیش آزمون	۱۲۴/۲۰±۵/۴۹	-۰/۰۷	-۰/۹۴۲
	پس آزمون	۱۲۰/۱۰±۵/۵۸	۱/۱۸	-۰/۲۵۰



جدول ۳. نتایج آزمون t زوجی و آنکوا (مقایسه سطوح ANGPTL4 (ng/ml) و BAIBA (µg/ml))

آزمون کوواریانس		*p-value	میانگین ± انحراف معیار	گروه	متغیر
P-value <sup>£</sup>	F				
. / . ۰۰۱ <sup>£</sup>	۲۶ / ۲۵۲	. / . ۰۰۱*	۱۲ / ۱۴ ± ۲ / ۴۳	پیش آزمون	تجربی
			۸ / ۹۴ ± ۱ / ۶۵	پس آزمون	
		. / . ۰۶۰۷	۱۲ / ۵۱ ± ۱ / ۸۶	پیش آزمون	کنترل
			۱۲ / ۴۶ ± ۱ / ۶۶	پس آزمون	
. / . ۰۰۱ <sup>£</sup>	۲۰ / ۷۳۷	. / . ۰۱۸۳	۹۸ / ۸۰ ± ۱۵ / ۷۷	پیش آزمون	تجربی
			۱۰۶ / ۸۰ ± ۱۹ / ۲۰	پس آزمون	
		. / . ۰۶۱۶	۹۷ / ۴۰ ± ۱۸ / ۱۹	پیش آزمون	کنترل
			۹۶ / ۸۰ ± ۱۶ / ۹۵	پس آزمون	

\*p-value: نی تست زوجی برای بررسی تفاوت میانگین‌های پیش و پس آزمون (درون گروهی)  
<sup>£</sup>p-value: معناداری بر اساس آزمون آنکوا برای بررسی تفاوت میانگین پس آزمون گروه‌ها  
\* تفاوت معنادار در سطح P ≤ ۰ / ۰۵

## بحث

هدف از این تحقیق بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین هوازی بر غلظت سرمی پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 و بتا آمینو ایزوبوتیریک در مردان مبتلا به سندروم متابولیک بود. یافته‌های پژوهش حاضر حاکی از کاهش معنادار پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 و افزایش معنادار سطوح سرمی بتا آمینو ایزوبوتیریک در اثر مداخله تمرین در مردان مبتلا به سندروم متابولیک بود.

کاهش سطوح پلاسمایی پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 در این تحقیق با یافته‌های کرستن و همکاران (۲۷)، هوئن و همکاران (۲۸) و نورهیم و همکاران (۲۹) ناهم‌سوست. تحقیقات نشان می‌دهد که سطوح پلاسمایی پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 با ناشتایی افزایش و با تغذیه بی‌رویه با چربی بالا کاهش می‌یابد که نشان می‌دهد پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 به‌عنوان یک سیگنال غدد درون‌ریز در تنظیم سوخت‌وساز، به‌ویژه در شرایط ناشتایی عمل می‌کند (۳۰). همچنین تحقیقات اخیر نشان داده‌اند پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 پلازما ارتباط بالینی با بیماری‌های متابولیک داشته و با سطوح پلاسمایی اسیدهای چرب آزاد همبستگی مثبت دارد. به‌نظر می‌رسد پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 سوخت‌وساز لیپید را از طریق تحریک تجزیه لیپید و مهار فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز در سلول‌های چربی تنظیم می‌کند (۳۱)، زیرا لیپوپروتئین لیپاز مسئول هیدرولیز هسته تری‌گلیسیرید لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسیرید در گردش خون و قادر به ذخیره اسیدهای چرب آزاد است (۳۲). نشان داده شده که بیان بیش از حد پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 در موش با کاهش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز و همچنین افزایش سطح تری‌گلیسیرید و کلسترول مرتبط است (۳۳). در این زمینه استیسکال و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند در افراد مبتلا به سندروم متابولیک، غلظت سرم پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 به‌طور مستقیم با تری‌گلیسیرید سرم مرتبط است (۳۴). اسمارت حلاجکو و همکاران (۲۰۱۰) نیز ارتباط معکوسی بین پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 و کلسترول لیپوپروتئین پرچگال را نشان دادند (۳۵). بررسی ارتباط بین سطوح پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 و پارامترهای متابولیک در یک مطالعه مبتنی بر جمعیت، نشان داد غلظت پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 ارتباط مثبتی با سندروم متابولیک و غلظت پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 پلازما به‌طور معکوس با LDL-C و HDL-C مرتبط بود، اما با تری‌گلیسیرید سرم ارتباط مثبتی داشت (۳۶، ۳۷). همسو با تحقیق حاضر طی تحقیقی مشخص شد میزان بیان پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 در افراد مبتلا به دیابت نوع دو در مقایسه با گروه سالم اگرچه معنادار نبود، کاهش یافته بود (۳۸). همچنین نتایج تحقیق راگ و همکاران (۲۰۱۲) نشان داد انسولین در افراد جوان و سالم

می‌تواند سبب کاهش ۷۰ درصدی بیان پروتئین شبه‌آنژیوپیتین 4 در بافت چربی شود (۳۹). تحقیق دیگری روی زنان چاق نشان داد ۱۲ هفته تمرین استقامتی به کاهش سطح سرمی پروتئین شبه‌آنژیوپیتین 4 منجر شد (۴۰). همسو با تحقیق حاضر، در یک جمعیت محدود فنلاندی ارتباطی بین پروتئین شبه‌آنژیوپیتین 4 پلازما با تری‌گلیسیرید، لیپوپروتئین کم‌چگال یا لیپوپروتئین پرچگال مشاهده نشد. شاخص‌های متابولیک و التهابی مانند شاخص توده بدن، اسیدهای چرب آزاد و پروتئین واکنشی C به‌طور مثبتی با پروتئین شبه‌آنژیوپیتین 4 مرتبط بود (۳۵، ۴۱). با این حال، پروتئین شبه‌آنژیوپیتین 4 دارای بسیاری از عملکردهای غدد درون‌ریز دیگری است که به‌وسیله آنها می‌تواند کنترل متابولیک را تعدیل کند. این پروتئین بر ترشح انسولین پانکراس، جذب چربی و اشتها نیز تأثیر می‌گذارد (۴۲، ۴۳). بنابراین کاهش سطوح پروتئین شبه‌آنژیوپیتین 4 در اثر فعالیت ورزشی در بیماران دارای سندروم متابولیک، می‌تواند نشانه‌ای از کاهش تجمع لیپیدی و افزایش اکسیداسین لیپیدی در این افراد و در نهایت بهبود شاخص‌های چربی خون باشد که منتج به بهبود در شاخص‌ها و تأثیرات مثبت برای این افراد می‌شود.

در این تحقیق مقادیر سرمی بتا آمینو ایزوبوتیریک افزایش معناداری داشت که با یافته‌های رابرتس و همکاران (۲۱) همسوست. طبق تحقیقات انجام گرفته روی موش‌ها بتا آمینو ایزوبوتیریک سبب افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب میتوکندری و کاهش چربی در موش‌ها می‌شود. در واقع، تجویز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بتا آمینو ایزوبوتیریک در روز به مدت دو یا شش هفته باعث تحریک اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری کبد و افزایش اجسام کتون پلازما در موش‌های سوئسی (لاغر) با رژیم غذایی استاندارد شد (۱۸). بتا آمینو ایزوبوتیریک که توسط میوسیت‌های اسکلتی و احتمالاً سایر انواع سلول تولید می‌شود، سوخت‌وساز لیپید و کربوهیدرات را در بافت چربی، کبد و عضلات اسکلتی تنظیم می‌کند، همچنین تبدیل چربی سفید به قهوه‌ای مانند پره آدیپوسیت‌ها را تحریک می‌کند که به افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب منجر می‌شود. سنتز یا فعالیت آنزیم‌های اکسیداسیون اسیدهای چرب آزاد را در میوسیت‌ها و هپاتوسیت‌ها نیز تحریک می‌کند. این فرایندها با هم به کاهش سطح اسیدهای چرب آزاد پلازما با کاهش متعاقب سنتز تری‌گلیسیرید و تجمع کبدی لیپوپروتئین با چگالی بسیار کم<sup>۲</sup> پیش‌سازهای لیپوپروتئین کم‌چگال در پلازما منجر می‌شوند؛ فرایندی که در کاهش علائم مربوط به سندروم متابولیک می‌تواند مؤثر باشد. کاهش توده چربی بدن ناشی از قهوه‌ای شدن بافت چربی، همراه با تحریک جذب گلوکز عضلات اسکلتی و کاهش تولید گلوکز کبدی، حساسیت به انسولین را افزایش و خطر ابتلا به دیابت، سندروم متابولیک و تصلب شریانی را کاهش می‌دهد (۴۴). تحقیقات انجام گرفته حاکی از آن است، در برخی از اندازه‌گیری‌های پلاسمای انسانی نشان داده شده، بتا آمینو ایزوبوتیریک با عوامل خطرزای متابولیک قلبی ارتباط معکوس دارد و در حین ورزش طولانی‌مدت و حاد افزایش می‌یابد (۴۵). بتا آمینو ایزوبوتیریک همچنین نقش درمانی مهمی در برابر چاقی دارد که اغلب از طریق تحریک اکسیداسیون اسیدهای چرب، کاهش فرایند لیپوژنز در چربی سفید و کاهش التهاب و مقاومت به انسولین است.

علاوه بر این نشان داده شده است سطوح در گردش بتا آمینو ایزوبوتیریک نقش مهمی در برابر خطرهای قلبی متابولیک دارد (۴۶). رابرتس و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند فعال‌کننده رونویسی PGC-1 $\alpha$ ، که در عضلات توسط تمرینات بدنی القا می‌شود، تولید بتا آمینو ایزوبوتیریک را احتمالاً از طریق بیان آنزیم‌های مسئول کاتابولیسم والین تحریک می‌کند (۱۶). با این حال، اسید چرب آزاد و انسولین هر دو فعالیت PGC-1 $\alpha$  را با کاهش سنتز RNA و فسفوریلاسیون آن کاهش می‌دهند (۴۷). طبق تحقیقات کاهش PGC-1 $\alpha$  نیز با اختلال عملکرد میتوکندری همراه است که در حالت دیابتی دیده می‌شود (۴۸). تأثیرات متعدد بتا آمینو ایزوبوتیریک بر سوخت‌وساز و التهاب با فعال شدن پروتئین کیناز فعال شده با پروتئین کیناز فعال شده و دخالت تنظیم‌کننده‌های بیان ژن، مانند گیرنده‌های فعال شده با تکثیرکننده پراکسی‌زوم<sup>۳</sup>، فعال‌کننده آلفا<sup>۴</sup> واسطه می‌شود (۴۴). عملکردهای احتمالی بتا آمینو ایزوبوتیریک در این مورد ممکن است غلبه بر مقادیر فزاینده اسید چرب آزاد و مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت، سندروم متابولیک و چاقی شکمی باشد. بنابراین باید تنظیمی برای

1. FAO

2. FFA

3. VLDL

4. AMP-activated protein kinase (AMPK)

5. (PPAR)  $\alpha/\delta/\gamma$ ، Peroxisome proliferator-activated receptor

6. (PPAR $\gamma$  1 $\alpha$ ) PGC-1 $\alpha$

میزان تولید بتا آمینو ایزوبوتیریک تحت کنترل اسید چرب آزاد یا گلوکز و انسولین وجود داشته باشد (۱۶). تحقیقات آزمایشگاهی نشان می‌دهد بتا آمینو ایزوبوتیریک با تنظیم مثبت نشانگرهای چربی قهوه‌ای و بڑ مرتبط است که نشان می‌دهد می‌تواند سبب قهوه‌ای شدن سلول‌های چربی سفید و ترموژنز شود (۴۹).

ناهمسویی در نتیجه تحقیقات به احتمال زیاد به دلیل تفاوت در روش‌های تمرینی و تفاوت‌های آزمودنی‌هاست، در نتیجه انتخاب تمرینات مناسب با ویژگی آزمودنی‌ها اهمیت ویژه‌ای دارد. هیپاتوکین‌های ناشی از ورزش با بهبود حساسیت به انسولین، التهاب و عملکرد میتوکندری در تنظیم تعادل انرژی نقش دارند و در نتیجه به بهبود اختلالات متابولیک کمک می‌کنند. هیپاتوکین‌های ناشی از ورزش همچنین ممکن است تغییر پارادایم در راهبردهای تشخیص و درمان بیماری‌های متابولیک مزمن ایجاد کند (۵۰).

### نتیجه‌گیری

با توجه به تحقیقات انجام‌گرفته، تمرین هوازی به دلیل کاهش معنادار سطح سرمی پروتئین شبه آنژیوپیتین 4 و افزایش معنادار سطح سرمی بتا آمینو ایزوبوتیریک در افراد مبتلا به سندروم متابولیک و همچنین با توجه به تأثیر مثبت آن بر عوامل مرتبط با خطر متابولیک، کاهش توده چربی بدن، بهبود سوخت‌وساز و ترکیب بدن می‌توان از این عوامل به‌عنوان روش برای فعال‌سازی مسیر تبدیل چربی سفید به قهوه‌ای و بهبود شاخص‌های مربوط به خطر متابولیک برای مردان مبتلا به سندروم متابولیک استفاده کرد. همچنین ورزش منظم از بیماری‌های متابولیک مزمن مانند کبد چرب غیرالکلی، دیابت نوع دو و بیماری قلبی و عروقی محافظت می‌کند.

### تقدیر و تشکر

این پژوهش برگرفته از نتیجه پایان‌نامه برای دریافت مدرک کارشناسی ارشد از دانشگاه شهید مدنی آذربایجان بوده و تحت حمایت این دانشگاه انجام گرفته است. از تمام آزمودنی‌ها، استادان و مسئولان آزمایشگاه که ما را در جهت عملی شدن این پژوهش یاری کردند، تشکر می‌کنیم.

### References

1. Ha M-S, Yook JS, Lee M, Suwabe K, Jeong W-M, Kwak J-J, et al. Exercise training and burdock root (*Arctium lappa* L.) extract independently improve abdominal obesity and sex hormones in elderly women with metabolic syndrome. *Scientific reports*. 2021;11(1):1-10.
2. LaMonte MJ, Barlow CE, Jurca R, Kampert JB, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. *Circulation*. 2005;112(4):505-12.
3. Alizade Z, Azadbakht L. REVIEW OF EPIDEMIOLOGY OF METABOLIC SYNDROME IN IRAN. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders*. 2016;15(3):143-57.
4. Park Y-W, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of internal medicine*. 2003;163(4):427-36.
5. Meigs JB, Cupples LA, Wilson P. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2000;49(12):2201-7.
6. Amini M, Mirmoezzi M, Salmanpour M, Khorshidi D. Eight weeks of aerobic exercises improves the quality of life in healthy aged sedentary men. *International Journal of Sport Studies for Health*. 2018;1(1).
7. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2006;29(6):1433-8.
8. 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.

9. Kersten S, Mandard S, Tan NS, Escher P, Metzger D, Chambon P, et al. Characterization of the fasting-induced adipose factor FIAF, a novel peroxisome proliferator-activated receptor target gene. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(37):28488-93.
10. Kersten S. Regulation of lipid metabolism via angiopoietin-like proteins. *Biochemical Society Transactions*. 2005;33(5):1059-62.
11. Lichtenstein L, Mattijssen F, de Wit NJ, Georgiadi A, Hooiveld GJ, van der Meer R, et al. Angptl4 protects against severe proinflammatory effects of saturated fat by inhibiting fatty acid uptake into mesenteric lymph node macrophages. *Cell metabolism*. 2010;12(6):580-92.
12. Barja-Fernandez S, Moreno-Navarrete JM, Folgueira C, Xifra G, Sabater M, Castelao C, et al. Plasma ANGPTL-4 is Associated with Obesity and Glucose Tolerance: Cross-Sectional and Longitudinal Findings. *Molecular nutrition & food research*. 2018;62(10):1800060.
13. Rezzani R, Franco C. Liver, Oxidative Stress and Metabolic Syndromes. *Nutrients* 2021, 13, 301. s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published ...: 2021.
14. Park BS, Tu TH, Lee H, Jeong DY, Yang S, Lee BJ, et al. Beta-aminoisobutyric acid inhibits hypothalamic inflammation by reversing microglia activation. *Cells*. 2019;8(12):1609.
15. Shimba Y, Katayama K, Miyoshi N, Ikeda M, Morita A, Miura S.  $\beta$ -Aminoisobutyric Acid suppresses atherosclerosis in apolipoprotein E-Knockout mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2020;43(6):1016-9.
16. Roberts LD, Boström P, O'Sullivan JF, Schinzel RT, Lewis GD, Dejam A, et al.  $\beta$ -Aminoisobutyric acid induces browning of white fat and hepatic  $\beta$ -oxidation and is inversely correlated with cardiometabolic risk factors. *Cell metabolism*. 2014;19(1):96-108.
17. Shi C-X, Zhao M-X, Shu X-D, Xiong X-Q, Wang J-J, Gao X-Y, et al.  $\beta$ -aminoisobutyric acid attenuates hepatic endoplasmic reticulum stress and glucose/lipid metabolic disturbance in mice with type 2 diabetes. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-12.
18. Begrich K, Massart J, Abbey-Toby A, Igoudjil A, Lettéron P, Fromenty B.  $\beta$ -Aminoisobutyric acid prevents diet-induced obesity in mice with partial leptin deficiency. *Obesity*. 2008;16(9):2053-67.
19. Kitase Y, Vallejo JA, Gutheil W, Vemula H, Jahn K, Yi J, et al.  $\beta$ -aminoisobutyric acid, 1-BAIBA, is a muscle-derived osteocyte survival factor. *Cell reports*. 2018;22(6):1531-44.
20. Jung TW, Park HS, Choi GH, Kim D, Lee T.  $\beta$ -aminoisobutyric acid attenuates LPS-induced inflammation and insulin resistance in adipocytes through AMPK-mediated pathway. *Journal of biomedical science*. 2018;25(1):1-9.
21. Zheng J, Xiao H, Duan Y, Song B, Zheng C, Guo Q, et al. Roles of amino acid derivatives in the regulation of obesity. *Food & Function*. 2021.
22. Kersten S, Lichtenstein L, Steenbergen E, Mudde K, Hendriks HF, Hesselink MK, et al. Caloric restriction and exercise increase plasma ANGPTL4 levels in humans via elevated free fatty acids. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2009;29(6):969-74.
23. Hoene M, Lehmann R, Hennige AM, Pohl AK, Häring HU, Schleicher ED, et al. Acute regulation of metabolic genes and insulin receptor substrates in the liver of mice by one single bout of treadmill exercise. *The Journal of physiology*. 2009;587(1):241-52.
24. Norheim F, Hjorth M, Langleite TM, Lee S, Holen T, Bindesbøll C, et al. Regulation of angiopoietin-like protein 4 production during and after exercise. *Physiological Reports*. 2014;2(8):e12109.
25. 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.
26. Stautemas J, Van Kuilenburg AB, Stroomer L, Vaz F, Blancquaert L, Lefevre FB, et al. Acute aerobic exercise leads to increased plasma levels of R- and S- $\beta$ -aminoisobutyric acid in humans. *Frontiers in physiology*. 2019;10:1240.
27. Riebe D, Ehrman J, Liguori G, Magal M. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. American College of Sports Medicine. Editorial Philadelphia: Wolters Kluwer. 2018.
28. Riebe D, Ehrman JK, Liguori G, Magal M, Medicine ACoS. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription: Wolters Kluwer; 2018.

29. Azali Alamdari K, Gholami F. Effect of aerobic training on retinol binding protein-4 and insulin resistance in women with metabolic syndrome. *Metabolism and Exercise*. 2017;5(2):109-19.
30. Oike Y, Akao M, Kubota Y, Suda T. Angiopoietin-like proteins: potential new targets for metabolic syndrome therapy. *Trends in molecular medicine*. 2005;11(10):473-9.
31. Abu-Farha M, Cherian P, Qaddoumi MG, AlKhairi I, Sriraman D, Alanbaei M, et al. Increased plasma and adipose tissue levels of ANGPTL8/Betatrophin and ANGPTL4 in people with hypertension. *Lipids in health and disease*. 2018;17(1):1-9.
32. Cushing EM, Chi X, Sylvers KL, Shetty SK, Potthoff MJ, Davies BS. Angiopoietin-like 4 directs uptake of dietary fat away from adipose during fasting. *Molecular metabolism*. 2017;6(8):809-18.
33. Köster A, Chao YB, Mosior M, Ford A, Gonzalez-DeWhitt PA, Hale JE, et al. Transgenic angiopoietin-like (angptl) 4 overexpression and targeted disruption of angptl4 and angptl3: regulation of triglyceride metabolism. *Endocrinology*. 2005;146(11):4943-50.
34. Stejskal D, Karpisek M, Reutova H, Humenanska V, Petzel M, Kusnierova P, et al. Angiopoietin-like protein 4: development, analytical characterization, and clinical testing of a new ELISA. *General physiology and biophysics*. 2008;27(1):59.
35. Smart-Halajko MC, Robciuc MR, Cooper JA, Jauhiainen M, Kumari M, Kivimaki M, et al. The relationship between plasma angiopoietin-like protein 4 levels, angiopoietin-like protein 4 genotype, and coronary heart disease risk. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2010;30(11):2277-82.
36. Mehta N, Qamar A, Qu L, Qasim AN, Mehta NN, Reilly MP, et al. Differential association of plasma angiopoietin-like proteins 3 and 4 with lipid and metabolic traits. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2014;34(5):1057-63.
37. Kharazmi-Khorassani S, Kharazmi-Khorassani J, Rastegar-Moghadam A, Samadi S, Ghazizadeh H, Tayefi M, et al. Association of a genetic variant in the angiopoietin-like protein 4 gene with metabolic syndrome. *BMC medical genetics*. 2019;20(1):1-6.
38. Ijadi M, Omidifar A, Ghaedi H. Comparison of ANGPTL4 gene expression in PBMC cells of type 2 diabetic patients and healthy subjects. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2021;28(1):23-33.
39. Ruge T, Sukonina V, Kroupa O, Makoveichuk E, Lundgren M, Svensson MK, et al. Effects of hyperinsulinemia on lipoprotein lipase, angiopoietin-like protein 4, and glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein binding protein 1 in subjects with and without type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2012;61(5):652-60.
40. Khosravi N, Soori R, Mirshafiei SA, Gholijani F. Effects 12 weeks of endurance training on serum levels of angiopoietin-like protein 4 and lipids profile obese in women aged 50-65 years. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2018;6(11):121-33.
41. Robciuc MR, Tahvanainen E, Jauhiainen M, Ehnholm C. Quantitation of serum angiopoietin-like proteins 3 and 4 in a Finnish population sample. *Journal of lipid research*. 2010;51(4):824-31.
42. Kim H-K, Youn B-S, Shin M-S, Namkoong C, Park KH, Baik JH, et al. Hypothalamic Angptl4/Fiaf is a novel regulator of food intake and body weight. *Diabetes*. 2010;59(11):2772-80.
43. Kim H-K, Kwon O, Park K-H, Lee KJ, Youn B-S, Kim S-W, et al. Angiopoietin-like peptide 4 regulates insulin secretion and islet morphology. *Biochemical and biophysical research communications*. 2017;485(1):113-8.
44. Tanianskii DA, Jarzebska N, Birkenfeld AL, O'Sullivan JF, Rodionov RN. Beta-aminoisobutyric acid as a novel regulator of carbohydrate and lipid metabolism. *Nutrients*. 2019;11(3):524.
45. Barlow JP, Karstoft K, Vigelsø A, Gram M, Helge JW, Dela F, et al. Beta-aminoisobutyric acid is released by contracting human skeletal muscle and lowers insulin release from INS-1 832/3 cells by mediating mitochondrial energy metabolism. *Metabolism open*. 2020;7:100053.
46. Leal LG, Lopes MA, Batista Jr ML. Physical exercise-induced myokines and muscle-adipose tissue crosstalk: a review of current knowledge and the implications for health and metabolic diseases. *Frontiers in physiology*. 2018;9:1307.
47. Fernandez-Marcos PJ, Auwerx J. Regulation of PGC-1 $\alpha$ , a nodal regulator of mitochondrial biogenesis. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;93(4):884S-90S.

- [48.Mootha VK, Lindgren CM, Eriksson K-F, Subramanian A, Sihag S, Lehar J, et al. PGC-1 \$\alpha\$ -responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. \*Nature genetics\*. 2003;34\(3\):267-73.](#)
- [49.Barbalho SM, Flato UAP, Tofano RJ, Goulart RdA, Guiguer EL, Detregiachi CRP, et al. Physical exercise and myokines: relationships with sarcopenia and cardiovascular complications. \*International Journal of Molecular Sciences\*. 2020;21\(10\):3607.](#)
- [50.Spitler KM, Shetty SK, Cushing EM, Sylvers-Davie KL, Davies BS. ANGPTL4 from adipose, but not liver, is responsible for regulating plasma triglyceride partitioning. \*bioRxiv\*. 2020.](#)