University of Birjand

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport Research Paper

Spring 2022, 10(21), 20-30

Received: Sep 14, 2017 Accepted: Jan 8, 2018

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport

# The effect of 12 weeks endurance training and high fat diet on gene expression of β-3adrenergic and cyclic adenosine monophosphate receptors of brown adipose tissue in obese male rats

**Shohre Sharifian[1], Ramin Shabani[2]*, Mohammad Ali Azarbayjani[3], Alireza Elmiyeh[4]**

1. PhD Candidate, Department of Physical Education and Sport Sciences, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran.
2. Full Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran.
3. Full Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Tehran Central Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
4. Asistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran.

**Abstract**

**Background and Aim**: Endurance training can be associated with reducing body fat. The aim of the present study was to investigate the effects of 12 weeks progressive endurance training and high fat diet on gene expression of β-3 adrenergic (β3-ARs) and cyclic adenosine monophosphate (cAMP-r) receptors of brown adipose tissue in obese male Wistar rats. **Materials and Methods**: Fifteen male Wistar rats were randomly divided into three groups (n=5) including endurance training with high fat diet group, control group with normal diet and control group with high fat diet. High fat diet was composed of 40% fat, 13% protein and 47% carbohydrate. The endurance training included running at speed of 20 m/min for 15 min in 1st week and reached to 25 min for 31 min/day in 12th weeks. The gene expression of β3-ARs and cAMP-r were examined by RT & PCR methods. To compare the cAMP-r and β3-ARs between groups, the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests was applied at the significant level of $p<0.05$. **Results**: There was no significant difference in cAMP-r gene expression ($p=0.47$) between control groups with high fat diet, control group with normal diet and endurance training group with high fat diet, but there was a significant difference in the expression of β3-ARs gene ($p=0.03$) between the groups and these changes was higher in the endurance training group with high fat diet than the control groups with normal and high fat diet. **Conclusion**: The results of the present study showed the effect of moderate-intensity endurance training with high-fat diet on β3-ARs gene expression, which can lead to increase energy consumption and also reduce the obesity. However, changes in cAMP-r gene expression indicate a non-significant improvement, which may be reflected changes in the intensity and duration of training in future research.

**Keywords:** Adipose tissue, Endurance training, β3-adrenergic receptor, Cyclic adenosine monophosphate receptor, High fat diet.

**Cite this article:**

**Sharifian, S., Shabani, R., Azarbayjani, M. A., & Elmiyeh, A. (2022). The effect of 12 weeks endurance training and high fat diet on gene expression of β3-adrenergic and cyclic adenosine monophosphate receptors of brown adipose tissue in obese male rats.** *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport, 10***(21), 20-30.**

***Corresponding Author, Address: Department of Physical Education and Sport Sciences, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran;**
**Email: shabani_msn@yahoo.com** https://doi.org/10.22077/jpsbs.2018.897.1294

نشریه مطالعات کاربردی علوم‌زیستی در ورزش
مقاله پژوهشی
بهار ۱۴۰۱، دوره ۱۰، شماره ۲۱، ص ۳۰-۲۰
تاریخ دریافت: ۹۶/۰۶/۲۳ تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۰/۱۸
دانشگاه بیرجند

# تاثیر ۱۲ هفته تمرین استقامتی و رژیم غذایی پرچرب بر بیان ژن گیرنده بتا آدرنرژیک-۳ و آدنوزین مونوفسفات حلقوی در بافت چربی قهوه ای رت های نر چاق

**شهره شریفیان[۱]، رامین شعبانی[۲*]، محمدعلی آذربایجانی[۳]، علیرضا علمیه[۴]**

۱. دانشجوی دکتری، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد رشت، رشت، ایران.
۲ . استاد گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد رشت، رشت، ایران.
۳. استاد گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکزی، تهران، ایران.
۴. استادیار گروه تربیت بدنی وعلوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد رشت، رشت، ایران.

## چکیده

**زمینه و هدف:** تمرین استقامتی می تواند با کاهش چربی بدن همراه باشد. هدف تحقیق حاضر، بررسی اثر ۱۲ هفته تمرین استقامتی پیشرونده و رژیم غذایی پرچرب بر بیان ژن گیرنده بتا آدرنرژیک-۳ (β3-ARs) و آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP-r) در بافت چربی قهوه ای رت های نر چاق نژاد ویستار بود. **روش تحقیق:** پانزده سر رت نژاد ویستار به صورت تصادفی در سه گروه (n=۵) تمرین استقامتی با غذای پر چرب، گروه کنترل با غذای معمولی و گروه کنترل با غذای پرچرب تقسیم شدند. رژیم غذایی پرچرب شامل ۴۰ درصد چربی، ۱۳ درصد پروتئین و ۴۷ درصد کربوهیدرات بود. پروتکل تمرین شامل ۱۲ هفته تمرین استقامتی به مدت ۱۵ دقیقه با شدت ۲۰ متر در دقیقه بود که به تدریج به مدت ۳۱ دقیقه و سرعت ۲۵ متر در دقیقه رسید. بیان ژن‌های β3-ARs و cAMP-r با روش RT&PCR بررسی شدند. برای مقایسه cAMP-r و β3-ARs بین سه گروه از آزمون های کروسکال والیس و یو من ویتنی استفاده گردید و سطح معنی داری برای تمام محاسبات $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. **یافته ها:** تفاوت معنی‌داری در بیان ژن cAMP-r (p=۰/۴۷) بین گروه های کنترل با غذای پرچرب، کنترل با غذای معمولی و گروه تمرین استقامتی با غذای پرچرب مشاهده نشد اما تفاوت معنی داری در بیان ژن β3-ARs (p=۰/۰۳) بین گروه ها مشاهده گردید و این تغییرات در گروه تمرین استقامتی با غذای پرچرب بیشتر از گروه‌های کنترل با غذای معمولی و پرچرب بود. **نتیجه گیری:** نتایج تحقیق حاضر تاثیر تمرین استقامتی با شدت متوسط به همراه غذای پرچرب را بر بیان ژن β3-ARs نشان داد که می تواند باعث افزایش مصرف انرژی و کاهش چاقی گردد. اما تغییرات در بیان ژن cAMP-r نشانگر بهبود غیر معنی دار است و احتمالاً با تغییر در شدت و مدت تمرینات در تحقیقات آتی بتوان نتایج مفیدتری مشاهده کرد.

**واژه های کلیدی:** بافت چربی، تمرین استقامتی، گیرنده بتا آدرنرژیک-۳، گیرنده آدنوزین مونوفسفات حلقوی، غذای پرچرب.

*نویسنده مسئول، آدرس: رشت، دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت، دانشکده علوم انسانی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی؛
پست الکترونیک: shabani_msn@yahoo.com
https://doi.org/10.22077/jpsbs.2018.897.1294

**مقدمه**

در جوامع مدرن، چاقی یکی از مشکلات مهم سلامتی افراد و از عمده ترین مشکلات رایج در اغلب کشورها می‌باشد (زیپورسکی[1]، ۲۰۰۳) و رابطه تنگاتنگی با بیماری‌های دیابت، پرفشار خونی، بیماری‌های قلبی- عروقی و افزایش چربی خون دارد (ژو و شاو[2]، ۲۰۰۸). به طور کلی چاقی به عنوان تجمع بافت چربی ناشی از عدم تعادل دریافت کالری و مصرف آن تعریف می‌شود (نایوکی[3] و دیگران، ۲۰۰۳). بافت چربی یکی از ارگان های اصلی درون ریز می‌باشد که عوامل مختلفی (آدیپوکاین ها[4]) را که بر روی حساسیت انسولینی و تعادل انرژی تاثیرگذار هستند، تولید می کند (فانی و دیگران، ۲۰۱۵).

در ارتباط با فنوتیپ‌های چاقی، پلی مورفیسم‌های ژنتیکی[5] متفاوتی وجود دارند (اسنیدر[6] و دیگران، ۲۰۰۴). در این بین، گیرنده بتا آدرنرژیک-۳[7] (β3-ARs) که به صورت فراوان در بافت چربی سفید[8] و بافت چربی قهوه‌ای[9] جوندگان (ناهمیاس[10] و دیگران، ۱۹۹۱) و بافت چربی قهوه‌ای انسان (گرانمن و لاهنرز[11]، ۱۹۹۴) یافت می‌شود؛ از اهمیت به سزایی برخوردار است. اهمیت موضوع به حدی است که تعدادی از مطالعات در مورد اثرات فیزیولوژیک β3-ARs نتایجی را ارائه کرده‌اند. مشخص شده است که کاهش عملکرد β3-ARs می‌تواند به کاهش هزینه انرژی و در نهایت، توسعه چاقی منجر شود (لی[12] و دیگران، ۱۹۹۶). در مقابل، اذعان شده است که درمان با آگونیست های انتخابی β3 به طور قابل توجهی به افزایش مصرف انرژی و کاهش چاقی در جوندگان می‌انجامد (لول[13] و دیگران، ۱۹۹۷). از طرف دیگر، گزارش شده است که برای کنترل گرمازایی β3-ARS در بافت چربی قهوه‌ای، نیاز به افزایش بیان آدنوزین مونوفسفات حلقوی[14] (cAMP) است (سیلوا و رابلو[15]، ۱۹۹۷). اعتقاد بر آن است که انتقال سیگنال‌های β3-ARS بر لیگاند از طریق فعال‌سازی آدنیلات سیکلاز، باعث افزایش cAMP داخل سلولی شده (نیجکامپ[16] و دیگران، ۱۹۹۲) و بدین ترتیب بستری برای گرمازایی چربی قهوه‌ای، مهیا می گردد (کنون و ندرگارد[17]، ۲۰۰۴).

مدت‌هاست محققین پی برده‌اند که کاهش چاقی و توده چربی از طریق اصلاح شیوه زندگی امکان‌پذیر است (یوشیمورا[18] و دیگران، ۲۰۱۴)، به طوری که فعالیت‌های بدنی منظم به عنوان یک استراتژی غیر دارویی مهم برای کنترل چاقی شناخته شده است (پاپاچان[19] و دیگران، ۲۰۱۱). عزیزی و حسینی (۲۰۱۳) بیان کرده اند که انتخاب سبک زندگی فعال باعث حفظ شاخص توده بدن، کاهش چربی اضافی و ارتقاء سطح سلامت جسمانی می شود. در مطالعه ای اظهار شده است که انجام فعالیت های بدنی در کنار مصرف رژیم غذایی با چربی بالا، موجب افزایش بافت چربی قهوه ای می‌شود (سو[20] و دیگران، ۲۰۱۱)؛ تغییری که احتمالاً با توجه به نقش گرمازایی چربی قهوه‌ای در تبدیل انرژی شیمیایی به انرژی حرارتی (بوستروم[21] و دیگران، ۲۰۱۲) و در نهایت کاهش وزن (هندسچین و اسپیگلمن[22]، ۲۰۰۸) رخ می دهد. همچنین شیرخانی و دیگران (۲۰۱۹) نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین استقامتی همراه با رژیم غذایی پرچرب در موش های نر، سبب افزایش PGC1α[23] و پروتئین غیر جفت ساز میتوکندریایی[24] (Ucp1) در بافت چربی زیر پوستی شده و سبب تغییر شکل آن به بافت چربی بژ[25] می‌شود که خواص گرمازایی چربی قهوه ای را دارا است و باعث افزایش ترموژنز در بدن می گردد. از طرف دیگر، محققان دریافتند که انجام فعالیت بدنی از طریق افزایش فعالیت عصب سمپاتیک و ترشح کاتکولامین‌ها، باعث تحریک گیرنده‌های بتا آدرنرژیک، به خصوص β3-ARs می‌شود (واژنبرگ[26]، ۲۰۰۰؛ کلدیتز و لانگین[27]، ۲۰۱۰)؛ روندی که به نوبه خود باعث فعال شدن cAMP، پروتئین کیناز A[28] (PKA) و در ادامه، باعث فعال شدن آنزیم های تجزیه کننده چربی و لیپولیز می‌شود (کلدیتز و لانگین، ۲۰۱۰). در سلول‌های چربی قهوه‌ای بالغ نیز، انتشار نوراپی‌نفرین با اتصال به β3-ARS، موجب فعال شدن آدنیلات سیکلاز می‌شود و به نوبه خود به فعال شدن cAMP، PKA و پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن p38[29] (p38 MAPK) منجر می شود. این تغییرات در ادامه باعث فعال شدن آنزیم‌های تجزیه کننده چربی، مانند لیپاز حساس به هورمون می شود (امورین[30] و دیگران، ۱۹۸۹). با توجه به نتایج لی و دیگران (۱۹۹۶)، عملکرد β3-ARs در افراد چاق کاهش می یابد که نشان از

1. Zipursky
2. Zou & Shao
3. Nakai
4. Adipokines
5. Genetics polymorphism
6. Snyder
7. β-3 adrenergic receptor
8. White adipose tissue
9. Brown adipose tissue
10. Nahmias
11. Granneman & Lahners
12. Lee
13. Lowell & Flier
14. Cyclic adenosine monophosphate
15. Silva & Rabelo
16. Nijkamp
17. Cannon & Nedergaard
18. Yoshimura
19. Pappachan
20. Xu
21. Boström
22. Handschin & Spiegelman
23. Peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 alpha
24. Uncoupling proteins
25. Beige adipose tissue
26. Wajchenberg
27. Kolditz & Langin
28. Protein kinase A
29. P38 mitogen-activated protein kinases
30. Emorine

تاثیر ناخوشایند مصرف غذای پرچرب بر این گیرنده‌ها دارد (لی و دیگران، ۱۹۹۶). ویر[1] و دیگران (۱۹۹۹) به بررسی اثرات ضد چاقی β3-ARs در چربی قهوه ای پرداخته و ضمن پی بردن به اثرات متابولیکی β3-ARs، گزارش کرده اند که تحریک مزمن β3-ARs در بافت چربی سفید، باعث افزایش بافت چربی قهوه ای، افزایش حساسیت به انسولین، لیپولیز و اکسیداسیون چربی می شود.

مطالعات نشان داده اند که هنگام فعالیت ورزشی با شدت متوسط (۴۰ تا ۵۰ درصد $VO_{2max}$)، لیپولیز بافت چربی در کل بدن ظرف ۳۰ دقیقه به ۲ تا ۳ برابر مقادیر استراحتی افزایش می یابد و با زیاد شدن مدت زمان فعالیت ورزشی، تغییرات پیش‌رونده ای دارد، به گونه ای که پس از ۴ ساعت به بیشتر از ۵ برابر مقادیر استراحتی خود می‌رسد (بوچارد[2]، ۲۰۱۵؛ بورگوئرا[3] و دیگران، ۲۰۰۰). این در حالی است که در شدت های بالاتر فعالیت ورزشی، با وجود افزایش فعالیت سمپاتیک، دیگر افزایشی دیده نمی‌شود (بوچارد، ۲۰۱۵). این شواهد دال بر آن است که هنگام فعالیت ورزشی با شدت متوسط، لیپولیز بافت چربی به تحریک بتا- آدرنرژیک حساس است. با توجه به شیوع چاقی و اضافه وزن ناشی از رژیم های غذایی پرچرب در کشورهای در حال توسعه و این که مصرف غذاهای پرچرب باعث اضافه وزن و چاقی می گردد، و از سویی اثر احتمالی تمرینات ورزشی بر عوامل موثر بر لیپولیز و اکسیداسیون چربی، افزایش مصرف انرژی و کاهش وزن بدن؛ در مطالعه حاضر به بررسی تاثیر ۱۲ هفته تمرین استقامتی و رژیم غذای پرچرب بر بیان ژن β3-ARs و گیرنده cAMP (cAMP-r) در بافت چربی قهوه ای رت های نر چاق پرداخته شد.

## روش تحقیق

در قالب یک طرح کارآزمایی تجربی، تعداد ۱۵ سر رت نر نژاد ویستار از انستیتو پاستور آمل خریداری شدند. همه حیوانات در شرایط مناسب آزمایشگاهی و چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و محیطی با میانگین دمای ۳±۲۲ درجه سانتی گراد و رطوبت ۵۰-۴۰ درصد در قفس های پلی کربنات شفاف به طول ۳۰، عرض و ارتفاع ۱۵ سانتی متر ساخت شرکت رازی راد، نگهداری شدند. مطالعه حاضر در دو مرحله، شامل مرحله چاق کردن و مرحله تمرین اجرا شد. پس از انتقال رت ها به آزمایشگاه، ابتدا به مدت یک هفته جهت رسیدن به میانگین سن ۶-۵ هفته، رت‌ها نگهداری شدند و میانگین وزن آن ها با استفاده از رژیم غذایی معمولی به ۱۲۸/۳۲ گرم افزایش یافت. همچنین وزن رت ها در بدو ورود، در پایان ۱۳ هفته چاق کردن و پایان ۱۲ هفته تمرین اندازه گیری شد و مشخص گردید در پایان مرحله چاق کردن، وزن رت ها به ۳۳۰ تا ۴۰۰ گرم رسیده است. رت ها به طور تصادفی به سه گروه کنترل (بدون تمرین) با غذای معمولی (n=۵)، کنترل با رژیم غذایی پر چرب بدون تمرین (n=۵) و گروه تمرین استقامتی با رژیم غذایی پرچرب (n=۵) تقسیم شدند. غذای آزمودنی‌ها از شرکت خوراک دام به‌پرور کرج تهیه شد و بر اساس وزن‌کشی هر هفته یک بار به ازای هر ۱۰۰ گرم از وزن هر رت، هر ۲۴ ساعت ۲۲ گرم غذا در قفس قرار داده می‌شد و آب مورد نیاز آن ها نیز به صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی لیتری ویژه حیوانات آزمایشگاهی در اختیارشان قرار می‌گرفت. رت های هر دو گروه کنترل با غذای پرچرب و گروه تمرین استقامتی، با غذای پرچرب تغذیه شدند. لازم به ذکر است این مطالعه بر طبق راهنمای استفاده و مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی اجرا گردید (کارلسون[4]، ۱۹۸۶). جیره غذایی پر چرب با ترکیبات ۴۰ درصد چربی (۲۰ درصد روغن سویا و ۲۰ درصد چربی حیوانی)، ۱۳ درصد پروتئین و ۴۷ درصد کربوهیدرات تهیه شد و سپس رت ها پس از رسیدن به معیارهای چاقی یعنی افزایش وزن به ۳۳۰ تا ۴۰۰ گرم و شاخص توده بدنی[5] (BMI) در حدود ۰/۶۴ تا ۰/۶۵، مرحله تمرین با رعایت رژیم غذایی پرچرب ادامه یافت. جهت تعیین BMI، ابتدا وزن رت ها با ترازوی دقیق دیجیتالی با دقت ۰/۱، به گرم اندازه گیری شد و طول بدن آن ها نیز (فاصله بینی تا مقعد[6] یا همان طول بینی تا مقعد) به سانتی متر اندازه گیری شد. سپس توسط فرمول زیر BMI رت ها محاسبه گردید.

شاخص توده بدنی (BMI) = وزن بدن (گرم) ÷ طول بدن (سانتی متر)$^2$

پس از بدست آوردن میانگین حداکثر سرعت در تمامی رت های گروه های تمرین، ۶۵ درصد حداکثر سرعت ارزیابی شده، به عنوان شدت مورد نظر در گروه های تمرین استقامتی در هفته اول در نظر گرفته شد. مرحله گرم کردن شامل دویدن به مدت ۳ دقیقه با شدت ۱۰ متر در دقیقه و بدنبال آن، دویدن به مدت ۲ دقیقه با شدت ۱۵ متر در دقیقه بود. همچنین پس از اجرای تمرین اصلی در هر گروه، رت ها به مدت ۱ دقیقه با شدت ۱۵ متر بر دقیقه و سپس مدت ۲ دقیقه با شدت ۱۰ متر بر دقیقه، به سرد کردن پرداختند. پروتکل تمرین استقامتی به صورت پیشرونده بود و با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه به

1. Weyer
2. Bouchard
3. Burguera
4. Carlsson
5. Body mass index
6. Naso-anal length

مدت ۱۵ دقیقه در هفته اول شروع شد و به تدریج به سرعت ۲۵ متر بر دقیقه به مدت ۳۱ دقیقه در هفته ۱۲ رسید (جدول ۱).

**جدول ۱. پروتکل تمرین استقامتی**

| هفته | هفته ۱ | هفته ۲ | هفته ۳ | هفته ۴ | هفته ۵ | هفته ۶ | هفته ۷ | هفته ۸ | هفته ۹ | هفته ۱۰ | هفته ۱۱ | هفته ۱۲ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| سرعت تمرین (متر/دقیقه) | ۲۰ | ۲۰ | ۲۱ | ۲۱ | ۲۲ | ۲۳ | ۲۴ | ۲۴ | ۲۴ | ۲۴ | ۲۴ | ۲۵ |
| مدت تمرین (دقیقه) | ۱۵ | ۱۷ | ۱۹ | ۲۱ | ۲۳ | ۲۴ | ۲۷ | ۲۷ | ۲۹ | ۲۹ | ۳۰ | ۳۱ |

چهل و هشت ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، رت ها با تزریق درون‌صفاقی ترکیبی از کتامین (۷۰ میلی گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۳-۵ میلی گرم/کیلوگرم) بیهوش و پس از آن قربانی شدند. نمونه بافت چربی قهوه ای از اینترسکاپولار[1] بین کتفی گرفته شد و با استفاده از ترازوی دیجیتال با دقت ۰/۰۰۱ گرم، وزن‌کشی شد. بافت داخل لوله آزمایش فالکون ۱۵ قرار داده شد و به نسبت هر ۰/۵ گرم بافت، مقدار ۲۰۰ میکرولیتر از محلول لیز کننده تک فازی روی آن ریخته شد. برای حفظ پروتئین‌های بافت، آپروتینین[2] به آن اضافه گردید و با استفاده از هموژنایزر[3] به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۸۰۰۰ دور بر دقیقه بافت هموژن گردید. محلول بدست‌آمده به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور بر دقیقه سانتریفیوژ گردید. محلول رویی توسط سمپلر[4] به داخل میکروتیوب منتقل شده و جهت ارزیابی متغیرهای مورد نظر مورد تحلیل قرار گرفت و رسوب باقیمانده دور ریخته شد.

داده ها توسط نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. بیان ژن cAMP-r و β3-ARs با روش RT & PCR بررسی شد. برای مقایسه بیان ژن‌های cAMP-r و β3-ARs در سه گروه از آزمون کروسکال والیس[5] و برای مقایسه دو به دو گروه ها، از آزمون یو من ویتنی[6] استفاده گردید. سطح معنی‌داری برای تمام محاسبات $p<0/05$ در نظر گرفته شد.

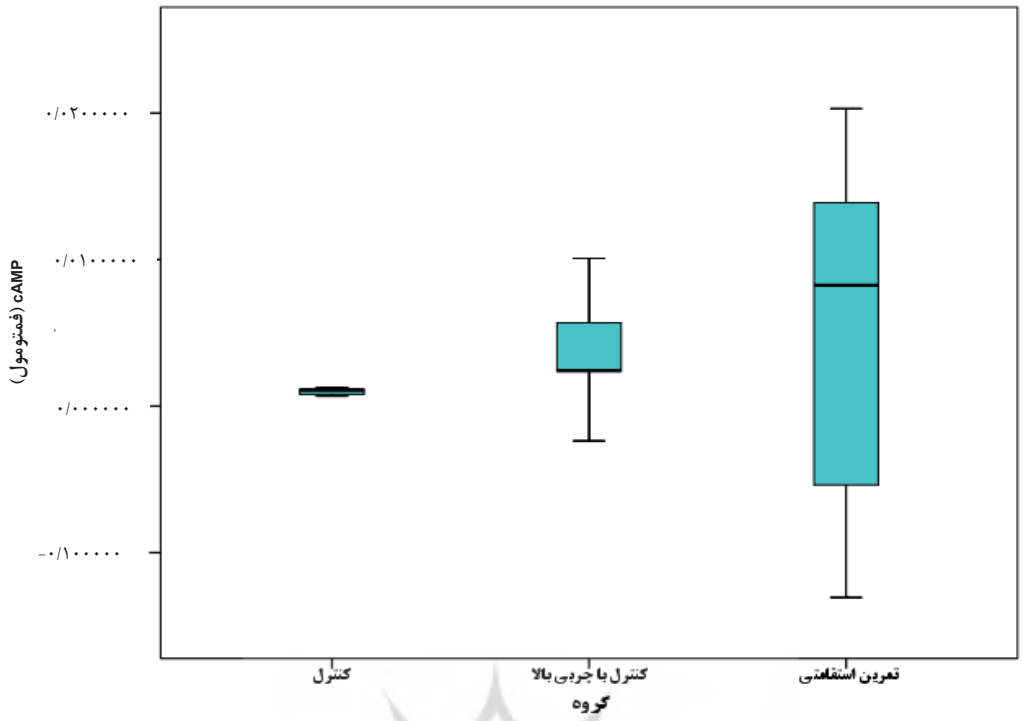
## یافته ها

نتایج بدست آمده از آزمون کروسکال والیس برای مقایسه بیان ژن‌های cAMP-r و β3-ARs در سه گروه در جدول ۲ آورده شده است. اثر گروه بر متغیرهای cAMP-r (p=۰/۴۷، $X^2$=۱/۵۲) تفاوت معنی‌داری نداشت که نشان می دهد ۱۲ هفته تمرین استقامتی در مقایسه با مصرف غذای پرچرب و یا غذای معمولی، باعث تغییرات معنی دار در بیان ژن cAMP-r نشده است (شکل ۱). اما بیان ژن β3-ARs (p=۰/۰۳، $X^2$=۷/۲۸) بین گروه ها تفاوت معنی‌داری داشت. نتایج آزمون یو من ویتنی نشان داد که در گروه تمرین استقامتی با شدت متوسط با غذای پرچرب، تفاوت (میانه) β3-ARs به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل با غذای معمولی (p=۰/۰۲، Z=۲/۴۰) و گروه کنترل با غذای پرچرب (p=۰/۰۳، Z=۲/۱۹) است (شکل ۲).

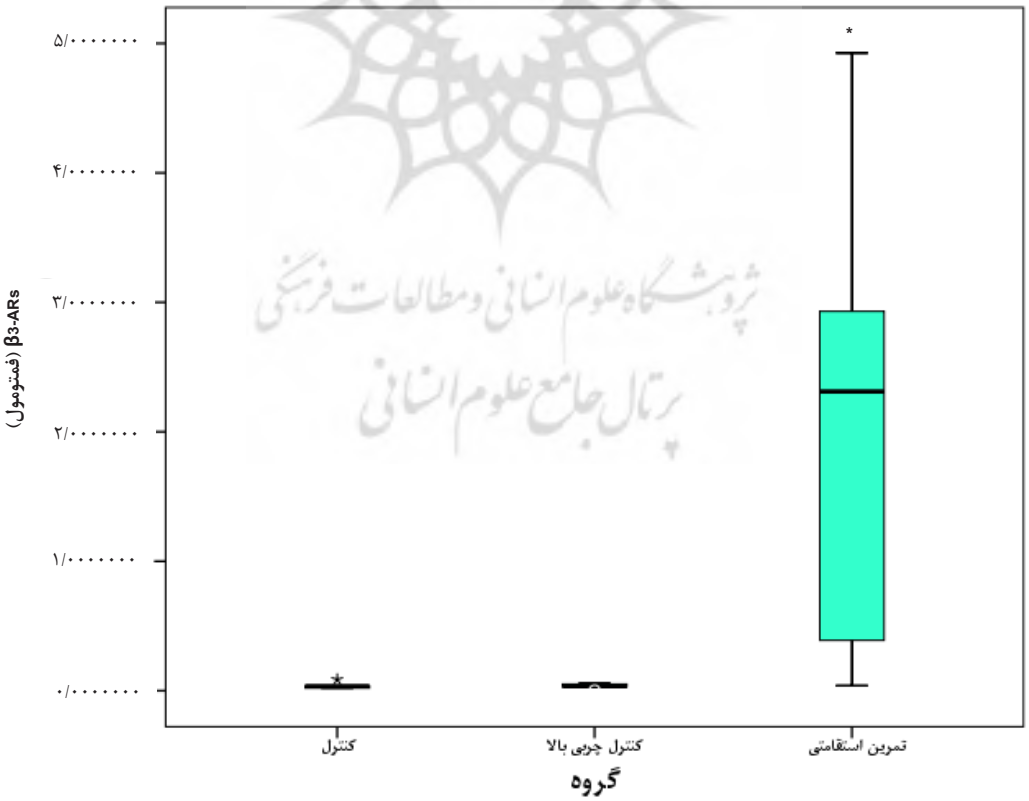
**جدول ۲. نتایج آزمون کروسکال والیس برای مقایسه بیان ژن‌های cAMP-r و β3-ARs در سه گروه کنترل با غذای معمولی، گروه کنترل با غذای پرچرب، و گروه تمرین استقامتی با غذای پرچرب**

| متغیرها | گروه ها | (چارک سوم-اول) میانه | مقدار $\chi^2$ | p |
|---|---|---|---|---|
| بیان گیرنده cAMP (فمتومول) | کنترل با غذای معمولی | ۰/۰۰۱(۰/۰۰۰۷-۰/۰۰۱) | ۱/۵۲ | ۰/۴۷ |
| | کنترل با غذای پرچرب | ۰/۰۰۲(-۰/۰۰۱-۰/۰۰۸) | | |
| | تمرین استقامتی با غذای پرچرب | ۰/۰۰۸(-۰/۰۰۹-۰/۰۲) | | |
| بیان β3-ARs (فمتومول) | کنترل با غذای معمولی | ۰/۰۳(۰/۰۲-۰/۰۶) | ۷/۲۸ | ۰/۰۳ |
| | کنترل با غذای پرچرب | ۰/۰۳(۰/۰۲-۰/۰۵) | | |
| | تمرین استقامتی با غذای پر چرب | ۲/۳۱(۰/۲۱-۴/۹۲) | | |

1. Interscapular
2. Aprotinin
3. Homogenizer
4. Sampler
5. Kruskall-Wallis
6. Mann-Whitney U




شکل ۱. نتایج آزمون کروسکال - والیس در مورد مقایسه میانه بیان ژن cAMP-r در سه گروه شرکت کننده؛ تفاوت معنی داری بین گروه ها مشاهده نشد (p=۰/۴۷).




شکل ۲. نتایج آزمون کروسکال – والیس در مورد مقایسه میانه بیان β3-ARS در سه گروه شرکت کننده؛ *تفاوت معنی دار با گروه های کنترل در سطح p<۰/۰۵.

## بحث

هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر ۱۲ هفته تمرین استقامتی بر بیان β3-ARs و cAMP-r در بافت چربی قهوه‌ای رت‌های چاق نژاد ویستار بود. بافت چربی قهوه ای اصلی ترین اندام ترموژنیک در پستانداران است که هدف آن افزایش مصرف انرژی در پاسخ به سرما (گرمازدگی بدون تب) یا اضافه بار تغذیه ای (حرارت زایی ناشی از رژیم غذایی) است. فعال شدن این بافت به عنوان یک هدف برای بهبود چاقی، متابولیسم گلوکز و تصلب شراین در نظر گرفته شده است که با اتلاف انرژی به صورت گرما، نقش اساسی در کنترل وزن بدن دارد (هارمس و سیل[1]، ۲۰۱۳؛ سریواستاوا و ویچ[2]، ۲۰۱۹). فعالیت سلول های چربی قهوه ای موجب کاهش بیماری‌های متابولیکی از جمله چاقی، در موش و انسان می‌شود. در این میان، برخی از ژن‌ها و مسیرهای تنظیم کننده بیولوژیک چربی قهوه ای که در حال حاضر بسیاری از آن ها شناخته شده اند، با تاثیر بر متغیرها، نتایج امیدوار کننده ای را در خصوص بهبود بیماری‌های متابولیکی به بار آورده‌اند (هارمس و سیل، ۲۰۱۳). مطالعات پیشین بیان کرده اند که بیان β3-ARs موجب افزایش بسیج چربی‌ها در بافت چربی سفید و افزایش مصرف انرژی در بافت چربی قهوه‌ای و کاهش انبارهای چربی در هر دو بافت می شود (هیمس[3] و دیگران، ۱۹۹۴).

بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر، تفاوت معنی داری در بیان β3-ARs بین گروه ها یافت شد و نتایج نشان داد که میانه β3-ARs در گروه تمرین استقامتی با شدت متوسط همراه با غذای پرچرب، به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل با غذای معمولی و گروه کنترل با غذای پرچرب است. این یافته ها همسو با نتایج دی متیز[4] و دیگران (۲۰۱۳)، براملت[5] و دیگران (۱۹۹۹) و سانتی[6] و دیگران (۱۹۹۴) است. مطالعات نشان داده‌اند که β3-ARs، گرمازایی و متابولیسم پایه و نیز تعادل انرژی را در بافت چربی انسان تنظیم می کند، بنابراین تغییرات نسبی در وزن بدن افراد را تحت تاثیر قرار می‌دهد (السورس[7] و دیگران، ۲۰۰۵). همچنین در برخی از مطالعات از بین سه زیرگروه گیرنده بتا- آدرنرژیک، β3-ARs را گیرنده غالب بیان شده در چربی های قهوه ای جوندگان معرفی کرده اند که در تنظیم لیپولیز و ترموژنز نقش اساسی ایفا می کند و اخیراً نیز β2-ARs را به عنوان تنظیم کننده اصلی ترموژنز انسانی پیشنهاد کرده اند (کرو[8] و دیگران، ۲۰۲۱). ناهمیاس و دیگران (۱۹۹۱) اعلام کرده اند که پس از مصرف رژیم غذای پر چرب در موش‌ها، ورزش به تنهایی نمی تواند باعث کاهش میزان چاقی شود. اما ترکیبی از درمان توسط β3-ARs و تمرین ورزشی، باعث کاهش شاخص‌های اندازه‌گیری چاقی می شود؛ روشی که یک رویکرد عملی جدید در درمان چاقی بحساب می‌آید. وی‌یر[9] و دیگران (۱۹۹۹) نیز در گزارشی به بررسی اثرات ضد چاقی β3-ARs در چربی قهوه ای پرداخته و ضمن اذعان به اثرات متابولیکی β3-ARs، مشخص کرده‌اند که تحریک مزمن β3-ARs در بافت چربی، باعث افزایش تبدیل بافت چربی سفید به بافت چربی قهوه‌ای می شود؛ یعنی تغییری که حاکی از اثرات مطلوب متابولیکی β3-ARs است. مطالعات نشان می‌دهند که تحریک بتا- آدرنرژیک با فسفوریلاسیون پری لیپین A[10] و فعال کردن پروتئین ژن مقایسه ای شناسایی شده ۵۸[11] (CGI-58) و افزایش سریع این پروتئین در سیتوپلاسم، سبب افزایش فعالیت لیپاز TG آدیپوز[12] (ATGL) و افزایش لیپولیز می شود. از بررسی مطالعات محدودی که وجود دارد، نتایج متفاوتی حاصل شده و در تایید این ادعا، سیلوا و زانسکو[13] (۲۰۱۰) در گزارشی مروری که به بررسی اثر تمرین ورزشی بر β3-ARs پرداخته‌اند؛ نتیجه گرفتند که تمرین ورزشی دارای اثرات کاهشی، افزایشی و یا بدون تاثیر بر بیان β3-ARs می باشد. آن ها در پایان اظهار داشتند که در این خصوص، مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

برای کنترل نقش گرمازایی بافت چربی قهوه ای توسط β3-ARs، باید بیان cAMP افزایش یابد (سیلوا و رابلو، ۱۹۹۷)، زیرا ترکیبات مشابه بتا آدرنرژیک، از طریق فعال کردن آنزیم آدنیلات سیکلاز و افزایش سطح داخل سلولی cAMP، سبب لیپولیز و افزایش گرمازایی چربی قهوه‌ای می‌شوند (کوروکاوا[14] و دیگران، ۲۰۰۳). در تحقیق حاضر مشخص شد که تغییر معنی داری در بیان cAMP-r ایجاد نشده است؛ نتایجی که با نتایج کری[15] و دیگران (۲۰۰۴) ناهمسو است. کری و دیگران (۲۰۰۴) دریافته اند که اجرای دو ماه تمرین استقامتی روی خوک ها، هر هفته به مدت ۵ روز به مدت ۴۵ دقیقه و سرعت ۹ کیلومتر بر ساعت روی نوارگردان، سبب افزایش میزان cAMP نسبت به گروه بی‌تحرک می‌شود. در مطالعه دیگر، اسکیو و دیگران (۱۹۷۸) چرخه متابولیکی cAMP در بافت چربی رت های تمرین کرده را برای تعیین تغییرات در بیان cAMP پس از انجام تمرین ورزشی مورد بررسی قرار دادند. نتایج حاصل

1. Harms & Seale
2. Srivastava & Veech
3. Himms
4. De Matteis
5. Bramlett
6. Santti
7. Ellsworth
8. Cero
9. Weyer
10. Perilipin A
11. Comparative gene identification 58
12. Adipose TG lipase
13. Silva & Zanesco
14. Kurokawa
15. Carey

از مطالعه آن‌ها نشان داد که بیان cAMP در پاسخ به تحریک نوراپی‌نفرین با ۱۲ هفته تمرین بر روی نوارگردان تغییر نمی‌یابد و یا حتی ممکن است کاهش پیدا کند. در میان عوارض متابولیکی، تغییرات در تنظیم آدرنرژیکی لیپولیز بافت چربی در آزمودنی‌های چاق مشاهده شده است. این تغییرات شامل اختلال در تحریک بتا آدرنرژیکی لیپولیز در بافت چربی و افزایش عمل آنتی‌لیپولیتیک کاتکولامین‌های واسطه شده توسط گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک (2α-ARs) می‌شود (ریچتروا[1] و دیگران، ۲۰۰۴). مطالعات بر روی لیپولیز نشان داده اند که فعال شدن 2α-ARs توسط اپی‌نفرین و نوراپی نفرین، مولفه بتا آدرنرژیک لیپولیز ناشی از کاتکولامین را مختل می کند. در آزمودنی های چاق، عمل آنتی لیپولیتیکی کاتکولامین‌ها به ویژه اپی‌نفرین، تمایل زیادی به متصل شدن به گیرنده 2α-ARs نشان می دهد (ریچتروا و دیگران، ۲۰۰۴). در یک میکرو دیالیز نشان داده‌اند که در طی یک جلسه تمرین حاد، 2α-ARs در تنظیم لیپولیز درگیر می‌باشد. سلول های چربی بدست آمده از بافت چربی آزمودنی های چاق، دارای تعداد زیادی 2α-ARs آنتی لیپولیتیک می باشند و این وضعیت بیان کننده اختلال در لیپولیز ناشی از تمرین در بافت چربی آزمودنی های چاق در هر دو جنس مونث و مذکر بوده و این افزایش تحریک فیزیولوژیکی 2α-ARs در سلول های چربی در اختلال لیپولیز، نقش دارد. علاوه بر این، عمل واسطه ای آنتی‌لیپولیتیک کاتکولامین‌ها طی تمرین همراه با رژیم غذایی کم چرب، کاهش می‌یابد (ریچتروا و دیگران، ۲۰۰۴). در حیوانات چاق نیز توانایی تحریک لیپولیز و ترموژنز مختل می شود که احتمالاً به دلیل اختلال عملکرد β3-ARs در موش‌های چاق می‌باشد. لیپولیز عمدتا توسط سیستم cAMP تنظیم می‌شود. افزایش سطوح cAMP و PKA را هم فعال و فسفوریله می‌کند و به دنبال آن، لیپاز حساس به هورمون[2] فعال می شود. لیپاز حساس به هورمون فعال شده در داخل مخازن لیپید جای می‌گیرد و تجزیه تری گلیسرید و لیپولیز را کاتالیز می‌نماید. از دلایل عدم تاثیر معنی‌دار تمرین استقامتی بر بیان cAMP-r؛ احتمالاً می‌توان به عمل آنتی لیپولیتیک کاتکولامین‌ها، تغذیه رت‌ها و شدت تمرین اشاره کرد، که سبب قوی تر شدن عمل آنتی لیپولیتیک کاتکولامین ها و اختلال در بیان معنی دار cAMP-r می‌شود (ریچتروا و دیگران، ۲۰۰۴). مطالعات نشان داده‌اند که افزایش شدت تمرین و خوردن غذاهای حاوی کربوهیدرات، میزان لیپولیز به دلایل ۱- وجود انسولین و مهار مستقیم آدنیلات سیکلاز، ۲- فعال شدن فعالیت فسفودی استراز و برداشتن cAMP، ۳- مهار مستقیم PKA و کاهش فعالیت لیپاز حساس به هورمون، و ۴- فعال شدن فسفاتاز که لیپاز حساس به هورمون را غیرفعال می کند؛ کاهش پیدا می کند (کالج آمریکایی پزشکی- ورزشی[3]). مطالعات بر روی اثرات فیزیولوژیک و متابولیک فعالیت‌های ورزشی در آزمودنی‌های چاق محدود و رو به گسترش است. به طور کلی در مورد نقش کلیدی ژن ها و اثر متقابل پلی‌مورفیسم‌ها در پیشرفت چاقی در انسان، اطلاعات کمی در اختیار است (السورس و دیگران، ۲۰۰۵). علاوه بر اثرات فعالیت‌های ورزشی بر مکانیسم‌های اثرگذار در بکارگیری و فعال شدن بافت چربی قهوه ای و کاهش وزن، عوامل دیگری نیز وجود دارند که در این میان می‌توان به اثرات هورمونی اشاره کرد (سیدل و هالس[4]، ۱۹۷۵). علاوه بر این، روکا و دیگران (۱۹۹۹) گزارش کرده اند که افزایش بافت چربی قهوه ای در موش‌های ماده بیشتر از موش های نر است و به نظر می رسد تفاوت جنسیتی نیز یکی دیگر از عوامل اثر گذار است که نیاز به مطالعات کنترلی در آینده دارد. همچنین باید توجه شود که چه نوع تمرینی و با چه شدتی موثر خواهد بود؟ لذا برای آشکار شدن اثر فعالیت‌های ورزشی بر این مکانیسم‌ها، می توان در مطالعات آتی نوع، مدت و شدت تمرین، سن و جنس آزمودنی ها و عوامل هورمونی و نسبت گیرنده های بتا و آلفا آدرنرژیک را به عنوان فاکتورهای مهم مورد بررسی قرار داد.

**نتیجه گیری:** با نگاهی به نتایج، هرچند که ۱۲ هفته تمرین استقامتی همراه با رژیم غذایی پرچرب بر بیان متغیر cAMP-r در رت ها از نظر آماری معنی دار نشد، اما با توجه به معنی دار شدن بیان β3-ARs، می توان امیدوار بود که احتمالا بتوان با تغییر در شدت و مدت تمرین استقامتی در مطالعات آتی، نتایج مفیدتری را کسب کرد.

## تعارض منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

## قدردانی و تشکر

بدین وسیله از زحمات کارکنان مرکز تحقیقات شهید میرغنی واقع در شهر علی آباد کتول تشکر و قدردانی می گردد.

1. Richterova
2. Hormone-sensitive lipase
3. American College of Sports Medicine
4. Siddle & Hales

## منابع


**American College of Sports Medicine. (2006).** *ACSM's advanced exercise physiology (Vol. 143)*. **Lippincott Williams & Wilkins.**

**Askew, E., Hecker, A., Coppes, V., & Stifel, F. (1978). Cyclic AMP metabolism in adipose tissue of exercise-trained rats.** *Journal of Lipid Research, 19*(6), 729-736.

**Azizi, M., & Hosseini, R. (2013). Relationship between physical activity level and risk factors of cardiovascular disease in male college students.** *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport, 1*(2), 110-123. [Persian]

**Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., Long, J. Z .(2012) .A PGC1-[agr]-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis.** *Nature, 481*(7382), 463-468.

**Bouchard, C. (2015).** *Molecular and Cellular Regulation of Adaptation to Exercise*. **Academic Press.**

**Bramlett, S. B., Zhou, J., Harris, R. B., Hendry, S. L., Witt, T. L., & Zachwieja, J. J. (1999). Does β 3-adrenoreceptor blockade attenuate acute exercise-induced reductions in leptin mRNA?** *Journal of Applied Physiology, 87*(5), 1678-1683.

**Burguera, B., Proctor, D., Dietz, N., Guo, Z., Joyner, M., & Jensen, M. D. (2000). Leg free fatty acid kinetics during exercise in men and women.** *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism, 278*(1), E113-E117.

**Cannon, B., & Nedergaard, J. (2004). Brown adipose tissue: function and physiological significance.** *Physiological Reviews, 84*(1), 359-277.

**Carey, G. B., Wotjukiewicz, L. J., Goodman, J. M., Reineck, K. E., & Overman, K. C. (2004). Extracellular cyclic AMP and adenosine appearance in adipose tissue of sus scrofa: effects of exercise.** *Experimental Biology and Medicine, 229*(10), 10261032-.

**Carlsson, B. (1986). Ethical issues in animal experimentation-view of the animal rightist. Acta physiologica Scandinavica.** *Supplementum, 554*, 50-68.

**Cero, C., Lea, H. J., Zhu, K. Y., Shamsi, F., Tseng, Y. H., & Cypess, A. M. (2021). β 3-Adrenergic receptors regulate human brown/beige adipocyte lipolysis and thermogenesis.** *JCI Insight, 6*(11), e139160.

**De Matteis, R., Lucertini, F., Guescini, M., Polidori, E., Zeppa, S., Stocchi, V., Cuppini, R. (2013). Exercise as a new physiological stimulus for brown adipose tissue activity.** *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 23*(6), 582-590.

**Ellsworth, D. L., Coady, S. A., Chen, W., Srinivasan, S. R., Boerwinkle, E., & Berenson, G. S. (2005). Interactive Effects Between Polymorphisms in the β-Adrenergic Receptors and Longitudinal Changes in Obesity.** *Obesity, 13*(3), 519-526.

**Emorine, L. J., Marullo, S., Briend-Sutren, M. M., Patey, G., Tate, K., Delavier-Klutchko, C., & Strosberg, A. D. (1989). Molecular characterization of the human beta 3-adrenergic receptor.** *Science, 245*(4922), 1118-1121.

**Fani, F., Abbasi, D., Abdi, A. (2015). The effect of 8 weeks of endurance training and nitric oxide on Apelin in adipose tissue in elderly male's rats.** *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport, 4*(8), 77-88. [Persian]

**Granneman, J. G., & Lahners, K. N. (1994). Analysis of human and rodent beta 3-adrenergic receptor messenger ribonucleic acids.** *Endocrinology, 135*(3), 1025-1031.

**Handschin, C., & Spiegelman, B. M. (2008). The role of exercise and PGC1α in inflammation and chronic disease.** *Nature, 454*(7203), 463.

**Harms, M., & Seale, P. (2013). Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential.** *Nature Medicine, 19*(10), 1252-1263.

**Himms-Hagen, J., Cui, J., Danforth, E., Taatjes, D., Lang, S., Waters, B., & Claus, T. (1994). Effect of CL-316,243, a thermogenic beta 3-agonist, on energy balance and brown and white adipose tissues in rats.** *American Journal of Physiology-Regulatory ,Integrative and Comparative Physiology, 266***(4), R1371-R1382.**

**Kolditz, C. I., & Langin, D. (2010). Adipose tissue lipolysis.** *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care, 13***(4), 377-381.**

**Kurokawa, N., Nakai, K., Kameo, S., Liu, Z. M., & Satoh, H. (2003). Relationship between the β3-adrenoceptor gene variant and body fat in Japanese children.** *The Tohoku Journal of Experimental Medicine, 201***(4), 271-276.**

**Lee, G. H., Proenca, R., Montez, J., Carroll, K., Darvishzadeh, J., Lee, J., & Friedman, J .(1996).Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice.** *Nature, 379***(6566), 632-635.**

**Lowell, M., PhD, BB, & Flier, M., JS. (1997). Brown adipose tissue, β3-adrenergic receptors, and obesity.** *Annual Review of Medicine, 48***(1), 307-316.**

**Nahmias, C., Blin, N., Elalouf, J., Mattei, M., Strosberg, A., & Emorine, L. (1991). Molecular characterization of the mouse beta 3-adrenergic receptor: relationship with the atypical receptor of adipocytes.** *The EMBO Journal, 10***(12), 3721.**

**Nijkamp, F. P., Engels, F., Henricks, P., & Van Oosterhout, A. (1992). Mechanisms of beta-adrenergic receptor regulation in lungs and its implications for physiological responses.** *Physiological Reviews, 72***(2), 323-367.**

**Pappachan, J. M., Chacko, E. C., Arunagirinathan, G & ,.Sriraman, R. (2011). Management of hypertension and diabetes in obesity: non-pharmacological measures.** *International Journal of Hypertension, 2011,* **1-6.**

**Richterova, B., Stich, V., Moro, C., Polak, J., Klimcakova, E., Majercik, M., Harant, I., Viguerie, N., Crampes, F., Langin, D., Lafontan, M., Berlan, M. (2004). Effect of endurance training on adrenergic control of lipolysis in adipose tissue of obese women.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 89***(3),1325–1331.**

**Roca, P., Rodriguez, A. M., Oliver, P., Bonet, M. L., Quevedo, S., Picó, C., & Palou, A. (1999). Brown adipose tissue response to cafeteria diet-feeding involves induction of the UCP2 gene and is impaired in female rats as compared to males.** *Pflügers Archiv, 438***(5), 628-634.**

**Santti, E., Huupponen, R., Rouru, J., Hanninen, V., Pesonen, U., Jhanwar-Uniyal, M & ,.Koulu, M. (1994). Potentiation of the anti-obesity effect of the selective β3-adrenoceptor agonist BRL 35135 in obese Zucker rats by exercise.** *British Journal of Pharmacology, 113***(4), 1231-1236.**

**Shirkhani, S., Marandi, M., Kazeminasab, F., Ghaedi, K., Esfarajani, F., Nasr-Esfahani, M. (2019). The effect of endurance training and high-fat diet on the expression of Pgc1α and Ucp1 in subcutaneous adipose and brown tissues of C57BL / 6 male mice.** *Journal of Applied Exercise Physiology, 15***(29), 89-102. [Persian]**

**Siddle, K., & Hales, C. (1975). Hormonal control of adipose tissue lipolysis.** *Proceedings of the Nutrition Society, 34***(3), 233-239.**

**Silva, A. S., & Zanesco, A. (2010). Physical exercise, β-adrenergic receptors, and vascular response.** *Jornal Vascular Brasileiro, 9***(2), 47-56.**

**Silva, J. E., & Rabelo, R. (1997). Regulation of the uncoupling protein gene expression.** *European Journal of Endocrinology, 136***(3), 251-264.**

**Snyder, E. E., Walts, B., Pérusse, L., Chagnon, Y. C., Weisnagel, S. J., Rankinen, T., & Bouchard, C. (2004). The human obesity gene map: the 2003 update.** *Obesity Research, 12***(3), 369-439.**

**Srivastava, S., & Veech, R. L. (2019). Brown and brite: the fat soldiers in the anti-obesity fight.** *Frontiers in Physiology, 10*, **38.**

**Wajchenberg, B. L. (2000). Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome.** *Endocrine Reviews, 21***(6), 697-738.**

**Weyer, C., Gautier, J., & Danforth, J. E. (1999). Development of Beta 3- Adrenoceptor agonists for the treatment of obesity and diabetes an update.** *Diabetes & Metabolism, 25***(1), 11-21.**

**Xu, X., Ying, Z., Cai, M., Xu, Z., Li, Y., Jiang, S. Y., ... & Sun, Q. (2011). Exercise ameliorates high-fat diet-induced metabolic and vascular dysfunction, and increases adipocyte progenitor cell population in brown adipose tissue.** *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 300***(5), R1115-R1125.**

**Yoshimura, E., Kumahara, H., Tobina, T., Matsuda, T., Ayabe, M., Kiyonaga, A., ... & Tanaka, H. (2014). Lifestyle intervention involving calorie restriction with or without aerobic exercise training improves liver fat in adults with visceral adiposity.** *Journal of Obesity, 2014,* **1-8.**

**Zipursky, A. (2003). The genetics of childhood disease and development: A series of review articles.** *Pediatric Research, 5***(1), 721-725.**

**Zou, C., & Shao, J. (2008). Role of adipocytokines in obesity-associated insulin resistance.** *The Journal of Nutritional Biochemistry, 19***(5), 277-286.**

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی