



Review Article

The Endurance Athletes' Paradox: Relationship between Muscle Tissue Fat Accumulation and Insulin Sensitivity in Endurance Athletes and Obese Individuals

Hamid Mohebbi^{1*}, Seyed Morteza Hosseini²

1, 2. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran

Received: 26/08/2024, **Revised:** 07/11/2024, **Accepted:** 17/11/2024

*Corresponding Author: Hamid Mohebbi, E-mail: Mohebbi@guilan.ac.ir

How to Cite: Mohebbi, H; Hosseini, S. M. (2024). The endurance athletes' paradox: Relationship between muscle tissue fat accumulation and insulin sensitivity in endurance athletes and obese individuals. *Sport physiology*, 16 (62):17-37. (In Persian).

Extended Abstract

Introduction

The relationship between intramyocellular lipid (IMCL) content and insulin sensitivity presents a fascinating paradox. In obese and diabetic individuals, elevated IMCL levels are associated with insulin resistance, impaired glucose uptake, and metabolic dysfunction. Conversely, endurance athletes, despite having higher IMCL levels, exhibit enhanced insulin sensitivity and superior metabolic health. This paradox underscores the complex interplay between IMCL, muscle fiber composition, lipid droplet proteins, and cytokines in determining metabolic outcomes.

This review explores the mechanisms underlying the endurance athlete's paradox, focusing on the roles of muscle fiber types, lipid droplet-associated proteins, and myokines such as interleukin-6 (IL-6) and interleukin-15 (IL-15). By elucidating these mechanisms, we aim to provide insights into potential therapeutic strategies for improving insulin sensitivity in obese populations.

This narrative review synthesizes findings from peer-reviewed studies on IMCL, lipid droplet proteins, and myokines in the context of insulin sensitivity and muscle metabolism. Key databases, including PubMed, Web of Science, and Google Scholar, were searched for relevant literature up to September 2024. Studies were selected based on their relevance to IMCL, muscle fiber types, lipid droplet proteins, and myokines in endurance athletes and obese individuals.

The role of exercise training on muscle fat content

As obesity and fat reserves increase, insulin sensitivity tends to decrease. Diabetic and obese individuals have higher levels of Intramyocellular Lipid (IMCL) compared to lean individuals. The increased intra-muscular fat content in obese individuals can impair glucose uptake by muscles, which may reduce insulin sensitivity. Interestingly, despite the higher fat content in their muscles, the oxidation of fatty acids appears to be impaired in obese individuals. Studies suggest that the skeletal muscle of obese individuals lacks the metabolic adaptation necessary to respond effectively to lipid exposure. This may result from an inability to enhance mitochondrial



Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND: No Derivatives) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

respiration in the presence of lipid substrates, as well as a failure to induce mitochondrial proliferation. However, it seems that endurance athletes are an exception. Their muscles contain more IMCL than those of lean individuals. It is a debated topic as to why the increase in triacylglycerol (TAG) in endurance athletes is linked with improved insulin sensitivity, while in obese and diabetic individuals, it is associated with increased insulin resistance. This paradox highlights the complex relationship between IMCL, metabolism, and insulin resistance in different populations.

Since the amount of type I fibers in insulin-sensitive obese people is higher than in insulin-resistant obese people, it is believed that type I fibers have a higher buffering ability for increased levels of IMCL, so they can prevent increased levels of ceramide and lipotoxicity. It has been shown that the content of IMCL in the subsarcolemma (SS) of type II fibers of diabetic subjects is four times higher than that of exercised subjects. It is proposed that in type II muscle fibers IMCL content, size and number of SS area LDs are negatively related to insulin sensitivity.

The role of lipid droplet proteins in endurance athletes' paradox

Lipid droplets in muscle tissue are surrounded by proteins essential for their metabolism and signaling. These proteins help mediate interactions with other cellular components and regulate the droplets' positioning. Studies suggest lipid droplets can recruit proteins for fat hydrolysis or storage. Decreased perilipin 3 (PLIN3) levels in obese individuals may lead to higher intramyocellular lipid (IMCL) levels, while PLIN2 is typically lower in lean than in obese individuals. Research indicates that PLIN2-deficient mice are resistant to diet-induced obesity. This resistance can be attributed to a reduction in food consumption and an increase in physical activity levels. Additionally, evidence suggests that genetic inhibition of PLIN2 is associated with a decrease in the size of lipid droplets.

In general, the content of PLIN2 is observed to increase in individuals with higher levels of adiposity. Endurance athletes, characterized by an elevated fat oxidation rate and increased levels of PLIN5, are believed to enhance PLIN5 expression in muscle cells in response to exercise stimuli. Conversely, it is noted that muscle cells in lean individuals and those with diabetes are inclined to elevate PLIN3 levels. It is posited that the skeletal muscles of athletes utilize PLIN5 to facilitate the storage of fat reserves, subsequently optimizing the oxidation of fat droplets for energy. This hypothesis may be elucidated through the interaction between PLIN5 and adipose triglyceride lipase (ATGL). PLIN5 demonstrates an ability to associate with ATGL, and its capacity to sequester ATGL at the membrane highlights the critical role that PLIN5 plays in lipase activity.

The role of IL-6 and IL-15 in endurance athletes' paradox

Changes in body composition correlate with alterations in cytokine secretion, particularly interleukin-6 (IL-6), a pro-inflammatory cytokine crucial for immune response. Research shows that muscle-derived IL-6 is linked to lipid metabolism rather than inflammation, and while obesity is associated with higher IL-6 levels, IL-6 may also facilitate intramuscular fat storage. IL-15, another important myokine, helps regulate fat metabolism in skeletal muscles and is linked to reduced adipocyte fat accumulation. Circulating IL-15 levels negatively correlate with body fat mass. While training status can influence the IL-6 response to exercise, it's less significant than factors like training intensity and duration. Notably, exercise increases IL-15 levels, but training does not affect its baseline levels.

Conclusion

The relationship between intramuscular fat content and insulin sensitivity presents a complex paradox, particularly when comparing obese individuals to endurance athletes. Research indicates that while both groups exhibit higher levels of IMCL, the implications for insulin sensitivity differ significantly. In obese individuals, increased IMCL is associated with impaired glucose uptake and reduced insulin sensitivity, potentially due to a lack of metabolic adaptation and mitochondrial dysfunction in response to lipid exposure. Conversely, endurance athletes, despite having greater IMCL, demonstrate improved insulin sensitivity, suggesting that the context of fat accumulation such as the size and location of lipid droplets, the presence of specific proteins like PLIN and the roles of myokines such as IL-6 and IL-15 plays a critical role in metabolic outcomes. The differential effects of IMCL on metabolism highlight the necessity for further research to elucidate the underlying mechanisms that allow endurance athletes to utilize intramuscular fat effectively while avoiding the metabolic dysfunction observed in obesity. Understanding these distinctions may provide insights into potential therapeutic strategies for improving insulin sensitivity in obese populations.

Keywords: Lipid Droplet; Skeletal Muscle; Metabolic Diseases; Muscle Lipid Paradox; Endurance Athlete

Article Message

It appears that the mere increase in intramuscular fat content does not significantly contribute to heightened insulin resistance. The literature suggests that factors such as the specific locations of fat storage, the size of fat droplets, the types of bioactive lipids present, metabolic adaptation, associated coat proteins, and cytokines may contribute to the observed paradox of muscle fat accumulation in endurance athletes.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Authors' Contributions

All authors participated in designing, implementing, and writing all parts of the present study.

Conflict of Interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Acknowledgments

The researchers wish to extend their sincere appreciation to the esteemed officials of the Faculty of Physical Education and Sports Sciences at Guilan University.



فیزیولوژی ورزشی

وبگاه نشریه: <https://spj.ssric.ac.ir>



نوع مقاله: مروری

پارادوکس ورزشکاران استقامتی: ارتباط بین تجمع چربی بافت عضلانی و حساسیت انسولین در ورزشکاران استقامتی و افراد چاق

حمید محبی*^۱، سیدمرتضی حسینی^۲

۱. استاد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران.

۲. دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۰۵، تاریخ اصلاح: ۱۴۰۳/۰۸/۱۷، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۲۷

*نویسنده مسئول: حمید محبی، ایمیل: Mohebbi@guilan.ac.ir

نحوه ارجاع دهی: محبی، حمید، حسینی، سید مرتضی. (۱۴۰۳). پارادوکس ورزشکاران استقامتی: ارتباط بین تجمع چربی بافت عضلانی و حساسیت انسولین در ورزشکاران استقامتی و افراد چاق. فیزیولوژی ورزشی، ۱۶(۶۲): ۳۷-۱۷.

چکیده

تجمع چربی سبب می شود چربی در بافت های به جز بافت ذخیره چربی (ادیپوز) مانند عضله نیز انباشت شود. در سلول های عضلانی چربی به صورت قطرات چربی ذخیره می شود. در سلول های عضلانی قطرات چربی این توانایی را دارند که چربی را به شکل مطمئن ذخیره کنند، اما این ظرفیت دارای محدودیت است؛ به گونه ای که افزایش بیش از اندازه ذخیره چربی ممکن است به اختلال در عملکرد طبیعی سلول منجر شود. با افزایش وزن و چاقی میزان محتوای چربی درون سلول های عضلانی افزایش می یابد و این موضوع با مقاومت به انسولین ارتباط مستقیم دارد، اما این پدیده در ورزشکاران استقامتی متفاوت است؛ به گونه ای که به رغم افزایش محتوای چربی درون عضلانی، افزایش حساسیت به انسولین مشاهده می شود. احتمالاً محل ذخیره چربی، محتوای چربی و ترکیب قطرات چربی، همراه با وجود لیپیدهای بیواکتیو ممکن است بین ورزشکاران و افراد چاق و احتمالاً دارای دیابت نوع دو متفاوت باشد. پروتئین هایی که سطح قطرات لیپید را می پوشانند، احتمالاً بر سیگنال دهی و متابولیسم آن ها تأثیر می گذارند. این پروتئین ها همچنین به تعامل بین قطرات لیپید و سایر اجزای سلولی و همچنین موقعیت آن ها کمک می کنند. این مقاله با مرور تحقیقات قبلی در مورد ارتباط بین قطرات چربی در عضلات اسکلتی و اختلالات متابولیک، نقش پروتئین ها را در تنظیم متابولیسم و اثرات فعالیت بدنی بر این اندام ها و تفاوت در تجمع چربی در بافت عضلانی بین ورزشکاران و افراد چاق یا دارای دیابت نوع ۲ بررسی می کند.

واژگان کلیدی: قطرات چربی، عضله اسکلتی، بیماری های متابولیک، پارادوکس چربی عضلانی، ورزشکاران استقامتی.

مقدمه

نبود تعادل کالری می تواند به هایپرتروفی و هایپرپلازی در بافت آدیپوز منجر شود (۱). به نظر می رسد، تجمع بیش از حد چربی با کاهش جذب گلوکز به واسطه کاهش GLUT4 (۲) و کاهش حساسیت جذب گلوکز به واسطه افزایش مقاومت



Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND: No Derivatives) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

به انسولین (۴، ۳)، کاهش استریفه شدن مجدد اسیدهای چرب آزاد و افزایش مقاومت لیپولیزی به اثر مهارى انسولین در بافت آدیپوز شکمی و محیطی (۵) همراه است. دریافت یا تولید زیاد چربی سبب می‌شود که چربی در بافت‌هایی به جز بافت آدیپوز ذخیره شود یا به عبارتی چاقی با ذخیره چربی در بافت‌های غیر بافت ذخیره چربی و متعاقب آن کاهش حساسیت به انسولین همراه است (۶). این افزایش با تغییر متابولیسم بافت‌ها همراه است؛ به عنوان مثال، نشان داده شده است که افزایش محتوای چربی در بافت کبد سبب افزایش بیان ژن‌های لیپوژنزی و کاهش بیان ژن‌های لیپولیزی می‌شود (۷). افزایش جذب اسید چرب زنجیره بلند^۱ (LCFA) در عضله اسکلتی، بدون افزایش هم‌زمان اکسیداسیون، با مقاومت انسولین در این بافت مرتبط است (۸). افزایش سطح اسیدهای چرب آزاد^۲ (FFA) به دلیل مصرف چربی زیاد (۹)، سبب دسترسی بیشتر به اسیدهای چرب می‌شود و اکسایش آن را افزایش می‌دهد، اما در افراد چاق به رغم بالاتر بودن FFA میزان اکسیداسیون اسیدهای چرب در شدت‌های بیشتر از ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی، در مقایسه با افراد دارای وزن نرمال به طور معناداری کاهش می‌یابد (۱۰).

جذب بیش از حد چربی می‌تواند به هایپرلیپیدمی و افزایش تری‌گلیسرید^۳ (TG) و اسیدهای چرب آزاد (FFA) پلاسما منجر شود؛ بنابراین مقادیر زیاد چربی می‌تواند موجب ذخیره شدن چربی در سایر بافت‌ها شود. نشان داده شده است که این ذخیره‌سازی در سایر بافت‌ها می‌تواند منجر به اختلال در عملکرد طبیعی سلول شود (۱۱)؛ پدیده‌ای که به آن لیپوتوکسیسیته^۴ می‌گویند. عضله اسکلتی حدود ۴۰٪ از توده بدن را تشکیل می‌دهد و یکی از بافت‌هایی است که می‌تواند چربی‌ها را در خود ذخیره کند. ذخایر چربی درون سلول‌های عضلانی به شکل قطرات چربی^۵ (LDs) است که با یک لایه فسفولیپیدی که شامل فسفاتیدیل کولین^۶، فسفاتیدیل اتانولامین^۷ و فسفاتیدیل اینوزیتول^۸ پوشیده شده‌اند، این ترکیب مشابه غشاء شبکه رتیکولوم اندوپلاسمیک است؛ از این رو این فرضیه مطرح است که LDs از انتهای شبکه رتیکولوم اندوپلاسمیک مشتق می‌شوند و شیب غلظت لیپیدها در شبکه رتیکولوم اندوپلاسمیک نسبت به سیتوزول باید پایین نگه داشته شود (۱۲). در سلول عضلانی LDs مکانی را برای سنتز چربی خنثی فراهم می‌کنند که از این طریق از لیپوتوکسیسیته FFAs جلوگیری می‌کند (۱۳)؛ بنابراین به نظر می‌رسد که LDs نقش کلیدی متفاوتی در حفظ تعادل چربی درون سلول عضلانی در افراد چاق و دیابتی با افراد ورزشکار داشته باشند.

افراد دیابتی و افراد چاق، دارای نرخ بالاتری از چربی‌های درون سلول عضلانی^۹ (IMCL) در مقایسه با افراد عادی هستند (۱۴). سطوح افزایش یافته IMCL در افراد چاق می‌تواند مانع برداشت گلوکز توسط عضلات شود (۱۵) و احتمالاً از این طریق می‌تواند حساسیت به انسولین را کاهش دهد. همان‌طور که نشان داده شده است، برخی از داده‌ها بیانگر این مطلب است که تجمع تری‌آسیل گلیسرول^{۱۰} (TAG) در عضلات اسکلتی با کاهش حساسیت به انسولین همراه است و کاهش TAG افزایش حساسیت به انسولین را در پی دارد (۱۶). در همین راستا، در مطالعه‌ای نشان دادیم که دی‌آسیل

1. Long-Chain Fatty Acids
2. Free Fatty Acids
3. Triglyceride
4. Lipotoxicity
5. Lipid Droplet
6. Phosphatidylcholine
7. Phosphatidyl Ethanolamine
8. Phosphatidyl Inositol
9. Intramyocellular Lipid
10. Triacylglycerol

گلیسرول^۱ (DAG)، TAG و همچنین آدیپوتری گلیسرید لیپاز^۲ (ATGL) عضلات رت‌های تغذیه‌شده با رژیم غذایی پرچرب افزایش‌یافته و این افزایش همراه با افزایش مقاومت به انسولین بود (۱۷)، اما به نظر می‌رسد ورزشکاران استقامتی استثناً محسوب می‌شوند. در پژوهشی نشان داده شده است، اگرچه در افراد غیر ورزشکار سطوح IMTG با مقاومت به انسولین ارتباط مستقیم دارد، به نظر می‌رسد عضلات ورزشکاران استقامتی محتوای IMCL بیشتری در مقایسه با افراد لاغر دارد (۱۴) علاوه بر این، افراد ورزشکار دارای ظرفیت اکسیداتیو بیشتری نیز هستند (۱۴). نکته جالب این است که تعداد LDs، با حداکثر اکسیژن مصرفی^۳ (VO₂max) افراد رابطه مستقیم دارد؛ اگرچه این رابطه با اندازه LDs مشاهده نشده است (۱۸). این موضوع که چرا افزایش TAG در ورزشکاران استقامتی با افزایش حساسیت به انسولین و در افراد چاق و دیابتی با افزایش مقاومت به انسولین همراه است، موضوع بحث‌برانگیزی است. درواقع، پارادوکس ورزشکاران استقامتی موضوع دوپهلویی است که ارتباط IMCL با متابولیسم و ارتباط آن با مقاومت به انسولین را بررسی می‌کند.

نقش IMCL در پارادوکس ورزشکاران استقامتی

نشان داده شده است که محتوای تری‌آسیل گلیسرول درون عضلانی^۴ (IMTG) تارهای نوع I در افراد چاق دارای حساسیت به انسولین کمتر از افراد چاق مقاوم به انسولین است یا به عبارتی با حساسیت به انسولین رابطه معکوس دارد، اما این رابطه در تارهای نوع II مشاهده نشده است (۱۹)، درمقابل، محتوای سرامید^۵ که یک گروه ناهمگن و پیچیده از اسفنگولیپیدها هستند که مشتقاتی از بازهای اسفنگوزین در پیوند آمیدی با انواع اسیدهای چرب دارند (۲۰)، با درصد بیشتر تارهای نوع II در ارتباط است و تجمع آن ممکن است به نوع تار عضلانی وابسته باشد (۱۹)؛ بنابراین احتمالاً مجموعه عواملی چون افزایش سطوح IMTG در تارهای نوع یک و هم‌زمان افزایش سطوح سرامید در تارهای نوع II می‌توانند بر مقاومت به انسولین اثرگذار باشند؛ اگرچه درخصوص نقش سرامیدها در افزایش مقاومت انسولین اتفاق نظر وجود ندارد (۲۱). به هر حال از آنجاکه میزان تارهای نوع I در افراد چاق دارای حساسیت به انسولین از افراد چاق مقاوم به انسولین بیشتر است (۱۹)، این اعتقاد وجود دارد که تارهای نوع I توانایی بافرینگ بیشتری برای سطوح افزایش‌یافته IMTG دارند؛ بنابراین می‌توانند از افزایش سطوح سرامید و لیپوتوکسیسیتی جلوگیری کنند (۱۹). در حمایت از این یافته، ون لون^۶ و همکاران نشان دادند که محتوای IMCL در ورزشکاران استقامتی بیشتر از افراد چاق و دیابتی است (۲۲) و تارهای نوع I در ورزشکاران استقامتی به‌طور معناداری نسبت به افراد دیابتی بیشتر است. همچنین آن‌ها نشان دادند که بیش از ۴۰٪ محتوای بیشتر IMCL در ورزشکاران استقامتی مربوط به بالاتر بودن تارهای نوع I است و درواقع تارهای نوع I، ۲/۸ برابر محتوای IMCL بیشتری نسبت به تارهای نوع II داشتند. نکته جالب‌توجه این است که آن‌ها نتیجه‌گیری کردند افزایش IMCL به دلیل افزایش تعداد قطرات چربی است، نه افزایش اندازه قطرات چربی (۲۲). همسو با این مطلب، مطالعه هی^۷ و همکاران نشان داد که فعالیت‌های ورزشی سبب کاهش اندازه LDs می‌شود؛ هرچند تغییر معناداری را در IMCL مشاهده نکردند (۲۳). برخی شواهد پیشنهاد می‌کنند، احتمالاً افزایش اندازه قطرات چربی درون سارکولمایی به افزایش مقاومت به انسولین منجر می‌شود (۲۴).

1. Diacylglycerol
2. Adipose Triglyceride Lipase
3. Maximum Volume of Oxygen Consumed
4. Intramyocellular Triacylglycerol
5. Ceramide
6. Van Loon
7. He

دوبی^۱ و همکاران نشان دادند که تمرین هوازی سبب افزایش درصد تارهای کند انقباض به میزان ۴/۹٪ می‌شود و این وقایع با افزایش حساسیت به انسولین در این افراد همراه است، این پژوهشگران افزایش ظرفیت اکسایشی، افزایش ظرفیت مویرگی را یکی از علل احتمالی بهبود حساسیت به انسولین به‌رغم افزایش محتوای IMCL اعلام کردند (۲۵). نکته جالب اینکه تفاوت در جذب گلوکز به‌واسطه انسولین نیز در تارهای عضلانی مشاهده شده است (۲۶)؛ به‌گونه‌ای که در تارهای نوع I جذب گلوکز نسبت به تارهای نوع II بیشتر است؛ این در حالی است که در تارهای نوع II جذب گلوکز به‌واسطه انقباض عضلانی ۲/۵ برابر بیشتر از جذب گلوکز به‌واسطه انسولین است (۲۶).

همان‌طور که در مطالعات مشاهده شده است، احتمالاً تفاوت در محتوای چربی درون عضلانی بین انواع مختلف تارها با حساسیت به انسولین در ارتباط است. در مطالعه‌ای نیلسن^۲ و همکاران نشان دادند که محتوای IMCL در ناحیه تحت سارکولمای^۳ (SS) تارهای نوع II افراد دیابتی، چهار برابر بیشتر از افراد تمرین‌کرده است و این تفاوت را به دلیل LDs بزرگ‌تر ذخیره‌شده در ناحیه SS تارهای نوع II دانستند (۲۷). دیمن^۴ و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که در تارهای عضلانی نوع II محتوای IMCL، اندازه و تعداد LDs ناحیه SS با حساسیت به انسولین ارتباط منفی دارد. آن‌ها این نظریه را مطرح کردند که LDs تجمع‌یافته در SS به‌نوعی حساسیت به انسولین را تضعیف می‌کنند (۲۸). همین‌طور نشان داده شده است که سطوح IMCL در افراد چاق و دیابتی نوع دو تا دو برابر بیشتر از افراد لاغر است و میزان محتوای IMCL در تارهای نوع I در همه گروه‌ها به‌طور معناداری بیشتر از تارهای نوع II است (۲۹) در همین راستا، مطالعه دیگری نشان داد که سطوح IMCL در افراد چاق و دیابتی نوع دو تا دو برابر بیشتر از افراد لاغر است و میزان محتوای IMCL در تارهای نوع I در همه گروه‌ها به‌طور معناداری بیشتر از تارهای نوع II است (۲۹).

به نظر می‌رسد، تجمع DAGs در عضلات می‌تواند مقاومت به انسولین را از طریق مسیرهای متابولیکی مختلف در پی داشته باشد (۳۰). اماتی^۵ و همکاران نشان دادند که در ورزشکاران استقامتی با وجود سطوح بالاتر DAGs حساسیت به انسولین آن‌ها نیز بیشتر است (۳۱). بررسی این موضوع حقایق مربوط به چگونگی تفاوت تجمع چربی در افراد چاق و دیابتی با ورزشکاران را روشن می‌کند. همان‌گونه که مشخص شده است، DAGs از مسیرهای بیوشیمیایی متنوعی تولید می‌شوند و یکی از مسیرهای تولید DAGs هیدرولیز TAG وابسته به لیپاز است، که در این فرایند سه جایگاه برای اثرگذاری لیپاز قابل‌تصور است و بدین ترتیب ایزوفرم‌های مختلف DAG شکل می‌گیرند (۳۲). لیپوتوکسیسیتی ناشی از تفاوت ایزوفرم‌های DAG در ایجاد مقاومت به انسولین نیز احتمال دیگری است که مطرح می‌شود (۳۳). ایزوفرم‌های DAG بررسی و شناسایی شده‌اند و ایزوفرم ساختاری (1, 3-DAGs) و ایزوفرم‌های نوری (1, 2-DAGs و 2, 3-DAGs و 1, 3-DAGs) معروفی شده‌اند (۳۲). حدود دوسوم DAG در عضلات اسکلتی از نوع 1,2-DAGs است و مابقی 1,2-DAGs و 2,3-DAGs هستند. از میان این ایزوفرم‌ها، تنها 1,2-DAGs حساسیت به انسولین را از طریق پروتئین کیناز C^۶ کاهش می‌دهد و محتوای آن در عضلات ورزشکاران و افراد دارای دیابت نوع ۲ بیشتر از افراد چاق و نرمال است (۳۴). جالب اینکه به‌استثنای ورزشکاران استقامتی، محتوای سارکولمایی 1,2-DAGs با حساسیت به انسولین رابطه معکوسی داشت

-
1. Dubé
 2. Nielsen
 3. Subsarcoplasm
 4. Daemen
 5. Amati
 6. Protein kinase C

(۳۴)؛ بنابراین می‌توان انتظار داشت، احتمالاً برخی عوامل در ورزشکاران وجود دارند که لیپوتوکسیسیتی ناشی از تجمع DAGs را کاهش می‌دهند و فعالیت و تمرینات ورزشی موجب تقویت این عوامل می‌شوند.

نقش تمرینات ورزشی در محتوای چربی عضلانی

اینکه آیا تمرین هوازی می‌تواند محتوای IMCL افراد چاق را تحت تأثیر قرار دهد، موضوعی بحث‌برانگیز است. نتایج پژوهش مالنفانت^۱ و همکاران نشان داد، رژیم غذایی کم‌چرب و متعاقب آن تمرین هوازی نتوانست محتوای IMTCL و توزیع IMCL را اصلاح کند. مالنفانت و همکاران بر این عقیده بودند که احتمالاً این مداخلات نمی‌توانند وقایع مرتبط با افزایش چربی درون سلولی را کنترل کنند (۳۵)؛ بنابراین این گونه تصور کردند که احتمالاً سازوکارهای دیگری نیز وجود دارند که در بهبود مقاومت به انسولین ناشی از فعالیت ورزشی عضلات نقش دارند. دویی و همکاران نشان دادند، ۱۶ هفته تمرین هوازی سبب افزایش ۲۱٪ IMTC و کاهش ۲۹٪ سطوح DAG و ۲۴٪ سرامیدها در افراد چاق می‌شود (۳۳). در حمایت از این یافته‌ها مطالعه ما نیز نشان داد که افزایش غیرمعتادار محتوای TAG در رت‌های تغذیه‌شده با غذای پرچرب پس از ده هفته تمرین هوازی، سبب کاهش معناداری سطح DAG می‌شود (۱۷).

احتمالاً علاوه بر تجمع IMCL، اکسیداسیون چربی در عضلات اسکلتی افراد چاق، نرمال و ورزشکاران استقامتی می‌تواند متفاوت باشد. در حمایت از این مطلب نشان داده شد که در شرایط گرسنگی بهره‌تنفسی عضلات افراد چاق کاهش پیدا می‌کند. نکته جالب‌توجه در این مطالعه این بود که پس از کاهش وزن به واسطه رژیم محدودیت کالری، حساسیت به انسولین در افراد چاق بهبود یافت، اما بهره‌تنفسی در شرایط گرسنگی تغییر نکرد (۳۶). درحقیقت، افراد مبتلا به چاقی، کاهش توانایی اکسیداسیون چربی‌های رژیم غذایی و درون‌زا را نشان می‌دهند و در صورت مصرف بیش‌ازحد انرژی، شاهد گسترش ذخایر چربی بدن و افزایش وزن هستیم؛ این درحالی است که افراد چاق با وزن پایدار، میزان زیاد اکسیداسیون چربی را نشان می‌دهند که به‌عنوان مکانیسم انطباق برای جلوگیری از افزایش نامحدود وزن تفسیر می‌شود (۳۷). به‌رحال پژوهش‌های ما نشان داد که تمرین فعالیت‌های ورزشی در شدت‌های مختلف سبب افزایش ظرفیت اکسیداسیون چربی و بهبود عملکرد استقامتی می‌شود (۳۸، ۳۹).

با توجه به این یافته‌ها به نظر می‌رسد که اکسیداسیون اسیدهای چرب در افراد چاق با اختلال مواجه می‌شود. این نظریه توسط مطالعاتی که نشان می‌دهند عضله اسکلتی افراد چاق در پاسخ به قرار گرفتن در معرض لیپید ذاتاً فاقد تطابق متابولیکی است، حمایت می‌شود (۴۰). این نبود تطابق می‌تواند به دلیل نبود توانایی در افزایش تنفس میتوکندری در حضور سوپسترای چربی و شاید به دلیل نبود توانایی در القای تکثیر میتوکندری باشد (۴۰). در همین راستا، پژوهش‌های قبلی ما اختلال در عملکرد میتوکندری در رت‌های تغذیه‌شده با رژیم غذایی پرچرب را نشان دادند (۴۱، ۴۲)؛ این در حالی است که تمرین هوازی با بهبود عملکرد میتوکندریایی و بیوژنز میتوکندری در رت‌های چاق همراه بود (۴۳، ۴۴). افزایش پروتئین جفت‌نشده^۲ در رت‌های تغذیه‌شده با رژیم غذایی پرچرب، به‌عنوان مکانیسم جبرانی به‌منظور افزایش گرمایی و احتمالاً اکسیداسیون اسیدهای چرب مشاهده شده است (۹)، اما به نظر می‌رسد که تجمع چربی در سلول‌های عضلانی به همراه بازگردش نامناسب چربی‌ها می‌تواند سبب توسعه مقاومت به انسولین شود. در ورزشکاران استقامتی با افزایش IMCL میزان اکسیداسیون نیز افزایش می‌یابد. در حمایت از این مطلب، نتیجه مطالعات قبلی ما نیز نشان داد که تمرین هوازی سبب بهبود تنفس میتوکندریایی در عضلات رت‌ها می‌شود (۴۵). علاوه بر این، گونه‌های

1. Malenfant

2. Uncoupling Protein 3

بیواکتیو لیپیدها مانند سرامید در افراد ورزشکار پایین‌تر از افراد چاق است (۱۳) که می‌تواند یکی از دلایل احتمالی حساسیت به انسولین در ورزشکاران استقامتی باشد. به‌طور خلاصه، احتمالاً تفاوت در محل تجمع، اندازه، تعداد LDs و گونه‌های بیواکتیو لیپیدها در ورزشکاران و افراد دارای دیابت نوع دو و بیشتر بودن میزان تارهای نوع دو در افراد چاق (۴۶)، از دلایل احتمالی تغییرات حساسیت به انسولین باشد. علاوه بر این، به نظر می‌رسد که نبود تطابق متابولیکی نیز در افراد چاق می‌تواند در کنار افزایش سطوح IMCL در اختلالات متابولیک افراد چاق و دیابتی نقش داشته باشد.

نقش پروتئین‌های پوششی قطرات چربی در پارادوکس ورزشکاران استقامتی

همان‌طور که بیان شد، با افزایش سطوح کلسترول و اسیدهای چرب آزاد در خون، ورود این مواد متابولیکی به داخل سلول افزایش می‌یابد. احتمالاً با قرار دادن چربی‌ها در یک محفظه و دور نگه داشتن از سیتوپلاسم از لیپوتوکسیسیتی جلوگیری می‌کند (۴۷). به‌منظور جلوگیری از لیپوتوکسیسیتی ذخیره‌سازی چربی‌ها در LDs انجام می‌گیرد (۴۸). شکل‌گیری LDs دارای مراحل مختلفی است که این مراحل در شبکه رتیکیلوم اندوپلاسمیک رخ می‌دهد (۴۹). سطح LDs از صدها پروتئین تشکیل شده‌اند که بر متابولیسم و سیگنالینگ آن‌ها اثرگذار هستند. این پروتئین‌ها احتمالاً نقش مهمی در تعامل میان قطرات چربی با سایر اجزای سلولی و کنترل موقعیت این ارگانل دارند؛ هرچند کنترل رشد و تجزیه قطرات چربی توسط آنزیم‌های درگیر در فرایند سنتز و تجزیه کنترل می‌شود (۴۹). به‌هرحال، برخی پیشنهاد می‌کنند که LDs پروتئین‌هایی را به کار می‌گیرد که هیدرولیز یا ذخیره‌سازی چربی را افزایش می‌دهند (۵۰). فرض بر این است محتوای کمتر پری‌لپین^۱ ۳ (PLIN3) در افراد چاق احتمالاً در افزایش سطوح IMCL نقش دارد (۵۱). بررسی این پروتئین‌ها می‌تواند درک بهتری از متابولیسم چربی به همراه داشته باشد. احتمالاً محتوای این پروتئین‌ها در بین افراد چاق و ورزشکاران استقامتی متفاوت است.

پروتئین‌های غالب LDs از اعضای خانواده پری‌لپین هستند. تاکنون پنج نوع PLIN شناخته شده است که هریک نقش متمایزی دارند (۵۲). اعضای این خانواده شامل PLIN1 که عموماً به نام خود پری‌لپین نیز شناخته می‌شود، PLIN2 (ADRP, adipophilin) و PLIN3 (TIP-47)، PLIN4 و PLIN5 (OXPAT) هستند (۵۳). PLIN1 تنها در بافت آدیپوز مشاهده می‌شود، اما سایر اعضای این خانواده در بافت عضلانی نیز مشاهده می‌شوند. این پروتئین‌ها نقش مهمی در تنظیم ذخیره‌سازی چربی دارند (۵۴).

هریک از پروتئین‌های خانواده PLIN ترجیح می‌دهند به LDs با اندازه متفاوت متصل شوند. نشان داده شده است که PLIN1 و PLIN2 در LD های بزرگ یافت می‌شود و PLIN3 و PLIN4 در LD با اندازه کوچک‌تر دیده می‌شود (۵۵). PLIN3 مانند PLIN2 تقریباً در تمام بافت‌ها بیان می‌شود (۵۵). این عضو از خانواده PLIN به‌طور گسترده در بافت چربی بیان می‌شود و یافته‌های ما نشان می‌دهد که تمرین فعالیت ورزشی مستقل از شدت فعالیت ورزشی سبب کاهش PLIN3 بافت چربی احشایی می‌شود (۵۶). PLIN4 نیز اساساً در بافت چربی سفید بیان می‌شود و بیان آن در عضلات اسکلتی و قلب به میزان کمتری است (۵۵). PLIN5 در بافت‌های اکسیداتیو مانند کبد بیان می‌شود. به‌طور کلی، نقش PLIN5 در بازگردش LDs پذیرفته شده است (۵۷).

1. Perilipin

PLIN2 در سلول‌های مختلف بیان بالایی دارد (۵۸)، در تشکیل قطرات چربی نقش دارد (۵۴)، از فعالیت لیپازی جلوگیری کرده و بازگردش تری‌آسیل گلیسرول‌ها را کند می‌کند (۵۹). این فرضیه توسط یافته‌هایی تأیید می‌شود که نشان می‌دهند بیان بیش‌ازحد PLIN2 در سلول‌های کشت‌شده دسترسی آدیپوز تری‌گلیسیرید لیپاز^۱ به LD را کاهش می‌دهد و به واسطه این کاهش لیپولیز نیز کاهش خواهد یافت و متعاقب این وقایع میزان هیدرولیز تری‌گلیسیرید نیز به میزان ۵۰٪ کاهش می‌یابد (۵۸). علاوه بر این، بیان بیش‌ازحد PLIN2 سبب کاهش لیپوفاژی می‌شود (۵۹).

همچنین یافته‌ها نشان می‌دهند، علاوه بر تأثیر تفاوت جنسیتی بر میزان PLIN2، محتوای PLIN2 در عضلات اسکلتی، زنان لاغر کمتر از زنان چاق است (۶۰). این نتایج همسو با مطالعاتی است که نشان می‌دهند موش‌های فاقد PLIN2 در مقابل چاقی ناشی از رژیم‌های غذایی مقاوم هستند، این مقاومت، در اثر دریافت غذای کمتر و افزایش سطح فعالیت بدنی بیشتر می‌باشد (۶۱). همچنین نشان داده شده است که سرکوب ژنتیکی PLIN2 با کاهش اندازه قطرات چربی همراه بوده است (۶۱). بنابراین با توجه به این نتایج این‌گونه به نظر می‌رسد که افزایش پروتئین PLIN2 به واسطه افزایش اندازه و تعداد قطرات چربی است. در مجموع محتوای PLIN2 در افرادی که چربی بیشتری دارند افزایش می‌یابد (۶۲). لازم به بیان این نکته است که به‌طور متناقضی بیان بیش‌ازحد PLIN2 با ذخیره بیشتر IMLC در سلول‌های عضلانی و بهبود حساسیت به انسولین همراه است (۶۳). بنابراین تنظیم مثبت PLIN2 ممکن است در ذخیره سازی اسیدهای چرب به شکل تری گلیسیرید در قطرات چربی نقش داشته باشند و احتمالاً از این طریق عضله اسکلتی را از اثرات مخرب افزایش اسیدهای چرب محافظت کند (۶۲).

نقش تمرینات ورزشی در پروتئین‌های پوششی قطرات چربی

شاو^۲ و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند که شش ماه تمرین استقامتی با شدت ۷۵ درصد اوج اکسیژن مصرفی^۳ در افراد چاق دیابتی سبب افزایش محتوای IMTG در هر دو نوع تار به میزان دو برابر شده است. علاوه بر این، محتوای میتوکندری به میزان ۱/۶ برابر در هر دو نوع تار افزایش یافت؛ این در حالی است که بیان PLIN2 همسو با افزایش محتوای IMTG تنها در تارهای نوع I به میزان سه برابر افزایش یافت (۶۴). نتایج در مطالعه دیگری نشان داد که تمرینات اینتروال و تمرینات تداومی به مدت چهار هفته در مردان چاق هم‌زمان با افزایش تعداد LDS سبب افزایش PLIN2 و PLIN5 در تارهای نوع I می‌شود؛ درحالی که PLIN3 در هر دو نوع تار I و II افزایش یافت و سطوح TAG بدون تغییر باقی ماند، اما سطوح سرامید کاهش یافت (۶۵)؛ بنابراین با توجه به نقش دوگانه PLINs در متابولیسم قطرات چربی، مطالعات نشان دادند در شرایطی که میزان متابولیسم پایین است، با مهار لیپولیز در ذخیره سازی IMTG نقش دارند (۶۶، ۶۷) و در شرایطی که متابولیسم افزایش می‌یابد، لیپولیز را افزایش می‌دهند (۶۶). به نظر می‌رسد این تغییرات در بهبود متابولیسم و بازگردش LDS نقش بسزایی داشته باشند. از سوی دیگر نشان داده شده است که PLINs در عضلات اسکلتی به جای اینکه در سنتز DAG یا سرامیدها استفاده شوند، نقش تسهیل‌کننده در ذخیره سازی به شکل IMTG دارند (۶۵).

PLIN2 احتمالاً به‌طور مستقیم در لیپولیز عضلات اسکلتی درگیر نیست و نقش احتمالی آن در سنتز IMTG و رشد LDS است (۶۸). در پژوهشی نشان دادند که تمرین استقامتی سبب کاهش معناداری IMTG می‌شود و سطوح PLIN2 تحت تأثیر تمرین قرار نمی‌گیرد (۶۹)؛ درحالی که افزایش PLIN2 همسو با افزایش IMLC در عضلات است (۶۵، ۶۴،

1. Adipose Triglyceride Lipase

2. Shaw

3. VO peak

(۶۰)؛ بنابراین این گونه فرض شده است که با توجه به اینکه اندازه LDs در ورزشکاران، کوچکتر از افراد دارای دیابت نوع دو است و PLIN2 بیشتر در LDs با اندازه بزرگتر یافت می‌شود، میزان PLIN2 در ورزشکاران کمتر از افراد دیابتی است (۷۰). هنگامی که تعامل میان ATGL و PLIN2 در نظر گرفته می‌شود، احتمالاً می‌توانیم دلیل متابولیسم متفاوت LDs را در دو گروه توضیح دهیم. در نظر داشته باشیم که سطح پوشیده شده LDs با PLIN2 در افراد دارای دیابت نوع دو بیشتر از ورزشکاران است و به نظر می‌رسد ATGL در افراد دیابتی بیشتر باشد (۶۲). احتمالاً مجموع این عوامل سبب کاهش فعالیت لیپوتولیکی در افراد چاق و دیابتی نوع دو خواهد شد.

از آنجاکه نشان داده شده است PLIN2 و PLIN3 دارای ۴۲٪ تطابق توالی کلی و ۳۵٪ تطابق در ناحیه پایانه C^۱ هستند، تشابه ساختاری در خورتوجهی دارند (۷۱). در سلول‌های فاقد PLIN2 بیان PLIN3 به صورت جبرانی افزایش می‌یابد (۷۲). در ابتدا تصور بر این بود که PLIN3 در انتقال آنزیم‌ها از گلژی به اندوزوم نقش دارد (۷۳). پژوهش‌های بعدی نشان داد که سرکوب PLIN3 بر گیرنده مانوز ۶-فسفات و ترافیکی‌نگ ویزیکولی تأثیر نداشته است. در مقابل، نقش آن در بلوغ LDs و ذخیره‌سازی TAG تأیید شده است (۷۴). در حمایت از این مطلب نشان داده شده است که سرکوب PLIN3 با siRNA سبب کاهش سطوح TG می‌شود؛ این در حالی است که افزایش بیان آن تجمع TG را به دنبال دارد (۷۵). افزایش PLIN3 با افزایش میزان اکسیداسیون چربی‌ها در عضلات اسکلتی انسان ارتباط مستقیم دارد (۷۶). یافته‌ها نشان می‌دهد که میزان PLIN3 در تارهای نوع I بیشتر از تارهای نوع II است (۷۷). به نظر می‌رسد، نتایج تحقیقات در خصوص مقادیر PLIN3 در بین جمعیت‌های گوناگون متناقض باشد؛ به‌طوری‌که برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند، محتوای PLIN3 در افراد چاق و چاق دیابتی به‌طور معناداری از افراد لاغر بیشتر است (۷۸)؛ درحالی‌که برخی دیگر از مطالعات پیشنهاد می‌کنند PLIN3 در عضلات اسکلتی تحت تأثیر چاقی و تمرین استقامت قرار نمی‌گیرد (۶۰). به‌هرحال نشان داده شده است که بیان بیش‌ازحد PLIN3 در سلول‌های عضلانی با افزایش محتوای IMTG همراه است (۷۹)؛ با وجود این، تفاوتی میان PLIN3 تارهای نوع I, II در ورزشکاران تمرین‌کرده و افراد کم‌تحرك دیده نشده است (۸۰). نکته جالب‌توجه این است که پس از تزریق چربی با وجود تغییر نکردن محتوای IMTG در تارهای نوع I هر دو گروه مطالعه‌شده، تنها در ورزشکاران تمرین‌کرده تعداد LD+PLIN3 در تارهای نوع I افزایش یافت؛ این در حالی بود که در افراد کم‌تحرك نیز میزان LD-PLIN3 افزایش یافت (۸۰). بنابراین شاید علت وجود این تناقضات این باشد که محتوای PLIN3 نسبت به محتوای IMTG در افراد چاق کمتر است (۵۱).

اثر رژیم غذایی بر محتوای PLINs نشان داد که هفت روز رژیم غذایی پرچرب در افراد سالم که دارای فعالیت بدنی بودند، سبب افزایش محتوای PLIN3 آزاد در تارهای نوع I و همچنین افزایش PLIN2+LDs شد، اما افزایش معناداری در بیان ژن PLIN2,5 و میزان LD+PLIN5 مشاهده نشد. درمقابل، میزان LD-PLIN3 در هر دو نوع تار افزایش داشت (۷۷). از منظر تغییرات ناشی از تمرین بر پروتئین‌های LDs نشان داده شده است که تمرین هوازی و مقاومتی اثری بر PLIN2, PLIN3, ATGL و CGI58 افراد دارای دیابت نوع دو ندارد، اما PLIN5 در اثر تمرین افزایش می‌یابد (۲۸)؛ این در حالی است که داده‌ها در مطالعات ما نشان می‌دهند که کاهش سطح PLIN1, ATGL و CGI58 بافت چربی ناشی از رژیم غذای پرچرب و چاقی، در اثر تمرین و فعالیت ورزشی بهبود می‌یابد. این تغییرات تاحدودی وابسته به شدت فعالیت ورزشی بود؛ به‌گونه‌ای که سطح CGI-58 تنها در اثر تمرینات اینتروال با شدت بالا افزایش یافت (۸۱).

1. C-terminal

PLIN5 در بافت‌های اکسیداتیو مانند کبد بیان می‌شود و به‌طور کلی نقش مهمی در بازگردش LDs دارد (۵۷). مشاهده شده است که بیان بافتی PLIN5 با کاهش تجمع DAG در پاسخ به اضافه بار پالمیتات (۶۷)، کاهش هیدرولیز LD، کاهش β -oxidation و افزایش تبدیل پالمیتات به تری‌گلیسرید در شرایط پایه، همراه است (۶۷)؛ درحالی‌که زمانی که شرایط مهاری هیدرولیز برداشته شود، آزاد سازی FA افزایش می‌یابد (۶۶). فرض بر این است در این حالت PLIN5 می‌تواند به ATGL متصل شود و به نظر می‌رسد PLIN5 نقش حیاتی در عملکرد فعالیت لیپازی داشته باشد (۶۶). از طرف دیگر ممکن است این افزایش اکسیداسیون چربی‌ها در شرایط تحریکی، به دلیل بیان بیش‌ازحد PLIN5 باشد که سبب افزایش تعامل LDs و میتوکندری می‌شود (۸۲).

در ارتباط با نقش PLIN5 و استرس اکسایشی، نشان داده شده است که سرکوب PLIN5 در سلول‌های قلبی سبب تشکیل‌نشدن LD و در سلول‌های عضلانی سبب تشکیل کمتر و کوچک‌تر LDs می‌شود و هم‌زمان استرس اکسایشی افزایش می‌یابد (۸۳). مشاهده تغییرات متابولیکی نشان داد که نسبت تبادل تنفسی کاهش می‌یابد و این موضوع بیانگر افزایش اکسیداسیون چربی‌ها در این شرایط است (۸۴)؛ اما به نظر می‌رسد، تمام تحقیقات موافق با این مطلب نیستند. ماسون^۱ و همکاران این فرضیه را مطرح کردند که PLIN5 احتمالاً در تنظیم بازگردش TAG ذخیره‌شده درون سلولی بیشتر از تعدیل اکسیداسیون اسیدهای چرب خارج سلولی نقش دارد (۸۵). در حمایت از این فرضیه نشان داده شد که در موش‌های فاقد PLIN5 نسبت تبادل تنفسی افزایش می‌یابد و میزان کلی اکسیداسیون چربی‌ها ۱۱٪ کاهش می‌یابد؛ این در حالی است که در این شرایط متابولیسم چربی‌ها در عضله اسکلتی به‌گونه‌ای متفاوت بود. در میوتیوب‌های موش‌های فاقد PLIN5 میزان لیپولیز بیشتر بود و این افزایش لیپولیز با کاهش IMTG همراه بود. همین‌طور تشکیل LDs در میوتیوب‌ها فاقد PLIN5 با مشکل مواجه بود و حذف PLIN5 به مقاومت به انسولین در عضلات و تجمع سرامیدها منجر شد (۸۵).

در عضلات اسکلتی بیان PLIN5 در تارهای نوع I بیشتر از تارهای نوع II است (۸۶). مقدار PLINs در عضلات اسکلتی افراد دارای فعالیت ورزشی پس از هفت روز رژیم غذایی پرچرب و پر کالری تغییر معناداری پیدا نکرد. تعداد LD+PLIN5 در تارهای نوع I بیشتر از تارهای نوع II و میزان PLIN5 آزاد در بخش‌های محیطی تار نسبت به بخش‌های مرکزی تار میزان بیشتر بود، اما میزان و نسبت آن پس از مداخله تغذیه‌ای تغییری نداشت (۷۷). فیلیکس^۲ و همکاران پیشنهاد کردند، تزریق چربی سبب افزایش LDs دارای PLIN5 تنها در افراد تمرین کرده می‌شود؛ این درحالی‌که است که در افراد تمرین نکرده افزایش LDs فاقد PLIN5 مشاهده می‌شود (۸۷). ریناکوسکی^۳ و همکاران نیز نتایج مشابه را گزارش کردند که نشان داد رژیم غذایی پرچرب سبب افزایش محتوای IMTG و PLIN5 می‌شود. با تغییر رژیم غذایی پرچرب به رژیم غذایی کم‌چرب PLIN5 نیز کاهش می‌یابد. این پژوهشگران پیشنهاد کردند، تمرین ورزشی اثر اضافه‌ای بر تغییرات PLIN5 ندارد (۸۸). نکته جالب‌توجه این است که چهار ساعت پس از تمرین استقامتی محتوای IMTG افزایش می‌یابد؛ این در حالی است که پس از گذشت ۲۴ ساعت از تمرین، محتوای پروتئین‌های PLIN2 ۷۰ درصد، PLIN3 ۶۳ درصد و PLIN5 ۶۲ درصد افزایش یافت. نتایج این تحقیق نشان می‌دهد، ممکن است پروتئین‌های PLIN در سنتز IMTG پس از تمرین نقش مهمی نداشته باشند. جونز^۴ و همکاران بر این عقیده هستند که این افزایش با تأخیر در محتوای

1. Mason
2. Phielix
3. Rinnakoski
4. Jevons

PLIN5 احتمالاً سبب کاهش لیپوتوکسیتی در ورزشکاران استقامتی می‌شود (۸۹). تحریک عضله موش‌ها به مدت سی دقیقه سبب افزایش ۱/۶ برابری PLIN5 میتوکندری می‌شود، اما تغییری در محتوای PLIN3 گزارش نشد. این مطالعه پیشنهاد می‌کند که PLIN5 احتمالاً در فرایند لیپولیز در میتوکندری نقش داشته باشد و در تسهیل/تنظیم اکسیداسیون اسید چرب میتوکندری درگیر است (۹۰).

از آنجاکه ورزشکاران استقامتی نرخ اکسیداسیون چربی بالاتری و میزان PLIN5 بیشتری دارند (۳۱)، این فرضیه مطرح می‌شود که سلول‌های عضلانی افراد ورزشکار استقامتی در پاسخ به شبیه‌سازی فعالیت ورزشی بیشتر تمایل به افزایش PLIN5 دارند؛ درحالی‌که سلول‌های عضلانی افراد لاغر و دیابتی تمایل بیشتری به افزایش PLIN3 دارند (۷۶). فرض بر این است که عضلات اسکلتی افراد ورزشکار از PLIN5 برای بسته‌بندی ذخایر چربی استفاده می‌کند تا از آن برای اکسیداسیون سریع تر قطرات چربی استفاده کند. این فرضیه شاید توسط تعامل میان PLIN5 و ATGL توضیح‌دانی باشد (۷۶). PLIN5 می‌تواند به ATGL متصل شود. توانایی جمع‌آوری ATGL توسط PLIN5 روی غشا بیانگر نقش حیاتی PLIN5 در عملکرد فعالیت لیپازی است (۹۱). به یاد داشته باشیم که سطوح PLIN5 در افراد ورزشکار نسبت به افراد لاغر، چاق و دیابتی بیشتر است و با ظرفیت اکسیداتیو چربی‌ها در ارتباط است؛ هرچند همبستگی میان PLIN5 و حساسیت به انسولین مشاهده نشد (۱۸). به نظر می‌رسد، پری‌لیپین‌ها نقش‌های متنوعی در بیولوژی LD دارند (۵۴). این پروتئین‌ها به لحاظ پروفایل بیان بافتی و عملکردهای بیولوژیک، متفاوت هستند. PLINs بر کاتابولیسم LD از طریق توانایی‌های آن‌ها در کنترل دسترسی لیپازها به سطح LD اثرگذار هستند (۵۴). نقش PLIN در ارتباط با میانجی‌گری اتوفاژی با چاپرون‌ها (CMA) نیز اخیراً کشف شده است (۹۲).

به‌طور خلاصه، PLIN2 در سنتز LDs نقش دارد و سطوح PLIN2 در ورزشکاران استقامتی پایین‌تر از افراد چاق است. این سازگاری احتمالاً به این دلیل است که اندازه قطرات چربی در ورزشکاران استقامتی کوچک‌تر از افراد چاق است، اما اینکه تمرین ورزشی سبب افزایش سطوح PLIN2 می‌شود، به نظر می‌رسد سازگاری اولیه است که سبب ذخیره‌سازی اسیدهای چرب به شکل تری‌گلیسیرید در قطرات چربی می‌شود و می‌تواند عضله را از اثرات مخرب افزایش اسیدهای چرب محافظت کند. PLIN5 نیز منجر به افزایش ذخیره سازی IMTG به همراه محدود کردن نرخ لیپوتیکی پایه می‌شود و بیان بیش‌ازحد PLIN5 در میوتیوب‌ها به کاهش تجمع DAG در پاسخ به اضافه بار پالمیتات منجر می‌شود (۹۳)؛ بنابراین احتمالاً افزایش محتوای پروتئین‌های PLIN همسو با افزایش محتوای IMTG نقش مهمی در حساسیت به انسولین افراد تمرین‌کرده دارد. این فرضیه مطرح است که احتمالاً ورزشکاران تمرین‌کرده استقامتی حاوی مخازن مناسب PLIN هستند که می‌توانند در پاسخ به افزایش چربی درون سلولی از آن‌ها استفاده کنند (۸۰).

نقش مایوکاین‌ها در تنظیم متابولیسم و ذخیره‌سازی چربی در عضله و پارادوکس ورزشکاران استقامتی

در سال‌های اخیر تعدادی از سایتوکاین‌هایی^۲ که در متابولیسم چربی‌ها در عضلات اسکلتی نقش دارند، شناخته شده است. در میان این سایتوکاین‌ها، خانواده اینترلوکین‌ها^۳ (ILs) که بیش از ۴۰ عضو دارد، نقش مهمی در تنظیم متابولیسم و عملکرد سلولی دارد (۹۴). در میان آن‌ها، IL-6 به‌عنوان یک سایتوکاین پیش‌التهابی شناخته می‌شود (۹۵) که نقش مهمی در مکانیسم‌های دفاعی در برابر عفونت‌های مختلف ایفا می‌کند؛ درحالی‌که نشان داده شده است که عملکرد IL-

1. Chaperone-Mediated Autophagy
2. Cytokine
3. Interleukin

6 مشتق از عضله با التهاب همراه نیست؛ بلکه با متابولیسم لیپید مرتبط است (۹۴). اگرچه نشان داده شده است که چاقی با افزایش سطح IL-6 در افراد همراه است (۹۶)، نقش IL-6 در ذخیره‌سازی چربی درون عضله نامشخص است. IL-15 یکی دیگر از مایوکاین‌های مهم در متابولیسم چربی در عضلات اسکلتی محسوب می‌شود. IL-15 مشتق‌شده از عضلات اسکلتی ممکن است تجمع چربی در سلول‌های چربی را کاهش دهد که نشان‌دهنده گفتمان بافت عضله و چربی در متابولیسم چربی است. این عقیده وجود دارد که سطح IL-15 در گردش به طور منفی با توده چربی بدن به صورت منفی در ارتباط است (۹۷). در رت‌ها افزایش سطح IL-15 به کاهش ۳۳ درصدی چربی سفید، کاهش ۲۰ درصدی در تری‌گلیسرول‌های در گردش، کاهش ۴۷ درصدی لیپوژنز کبدی و کاهش ۳۶ درصد محتوای VLDL پلاسما منجر شد (۹۸). این نتایج نشان می‌دهد که IL-15 نقش مهمی در متابولیسم چربی دارد. سطوح بالای IL-15 می‌تواند به افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب در بافت‌های عضلانی منجر شود (۹۹) که ممکن است به کاهش تجمع IMTG کمک کند. مطالعات نشان می‌دهند، سطوح پلاسمایی IL-15 در افراد چاق در مقایسه با گروه نرمال ممکن است بالاتر (۱۰۰) یا پایین‌تر (۱۰۱) باشد؛ اگرچه این اعتقاد وجود دارد که افزایش سطح IL-15 در افراد چاقی می‌تواند به دلیل التهاب مرتبط با بافت چربی اضافی باشد (۱۰۲، ۹۷). افزایش سطح IL-15 در افراد چاق ممکن است اثر محافظتی بر جلوگیری از انباشت بیش از حد چربی در بافت آدیپوز یا سایر بافت‌ها داشته باشد.

نقش تمرینات ورزشی در ترشح مایوکاین‌ها

مایوکین IL-6 به محرک فعالیت بدنی بسیار حساس است. نشان داده شده است که شدت و مدت زمان تمرینی در افزایش IL-6 نقش اساسی دارند (۱۰۳). در طی یک تمرین تداومی متوسط تا شدید، سطح IL-6 پلاسما به طور تصاعدی افزایش می‌یابد (۱۰۴). نکته جالب اینکه عضلات اسکلتی می‌تواند IL-6 را در طول انقباض به روشی کاملاً مستقل از TNF تولید کند (۱۰۵). بیان IL-6 در سطح پروتئین و ژن، هنگام کاهش سطوح گلیکوژن عضله به طور درخور توجهی در عضلات اسکلتی افزایش می‌یابد (۱۰۷، ۱۰۶). این یافته‌ها نقش متابولیکی IL-6 در عضلات اسکلتی را تأیید می‌کنند. فیشر^۱ و همکاران نشان دادند، پس از ۱۰ هفته تمرین استقامتی باز کردن زانو، سطح استراحتی IL-6 تغییر معناداری نداشت. آن‌ها دریافتند، در پاسخ به یک جلسه تمرین حاد، سطح IL-6 افزایشی معادل ۷۶ برابر نشان داد؛ درحالی‌که پس از مداخله تمرینی میزان افزایش در پاسخ به یک جلسه تمرین حاد تنها ۸ برابر بود (۱۰۸). در مطالعه کرفت^۲ و همکاران نشان داده شد که سطح پلاسمایی IL-6 در پاسخ به تمرین حاد پس از اجرای شش هفته تمرین اینتروال با شدت بالا کاهش می‌یابد. در هنگام تفسیر نتایج این مطالعه باید دقت داشته باشیم که کرفت و همکاران برای تمرین حاد از شدت مطلق استفاده کردند؛ یعنی احتمالاً پس از اجرای شش هفته تمرین اینتروال شدت نسبی تمرین حاد کاهش یافت (۱۰۹). به هر حال، زمانی که از شدت نسبی برای اثرگذاری تمرین بر سطح IL-6 استفاده می‌شود، کاهش یا افزایش سطح IL-6 گزارش شده است (۱۱۱، ۱۱۰، ۱۰۸)؛ بنابراین براساس نتایج پژوهش‌ها، احتمالاً وضعیت تمرینی افراد بر پاسخ IL-6 به ورزش تأثیر داشته باشد؛ اگرچه این تأثیر در مقایسه با شدت تمرین، مدت یا وضعیت گلیکوژن عضلانی کمتر است. IL-15 با بهبود حساسیت به انسولین و کاهش چاقی مرتبط است (۱۱۳، ۱۱۲)؛ با وجود این، متآنالیز خلفی و همکاران نشان داد، اگرچه سطح IL-15 پس از یک وهله فعالیت ورزشی افزایش می‌یابد، تمرین فعالیت ورزشی تأثیری بر سطح IL-15 ندارد (۱۱۲).

1. Fischer
2. Croft

نتیجه گیری

به طور کلی نتایج پژوهش‌ها نشان می‌دهد، محتوای چربی درون سلول‌های عضلانی افراد چاق و ورزشکاران استقامتی بیشتر از افراد عادی است، اما به نظر می‌رسد صرف افزایش محتوای چربی درون سلولی به تنهایی در افزایش مقاومت به انسولین نقش مهمی نداشته باشد. متون مقالات نشان می‌دهد، احتمالاً تفاوت در محل ذخیره چربی، اندازه قطرات چربی، گونه‌های بیواکتیو لیپیدها، تطابق متابولیکی، پروتئین‌های پوششی و سایتوکاین‌ها می‌توانند در ایجاد پارادوکس تجمع چربی عضلانی ورزشکاران استقامتی نقش داشته باشند. احتمالاً تفاوت‌های مولکولی دیگری نیز وجود دارد که توضیح دهد چرا در افراد استقامتی لیپیدها می‌توانند به طور ایمن در LDs بین فیبرها تجمع پیدا کنند؛ در حالی که ذخیره چربی در افراد چاق منجر به سمیت لیپید و اختلال عملکرد متابولیک می‌شود. مکانیسم‌های حاکم بر ذخیره‌سازی متفاوت لیپیدها در این دو جمعیت ناشناخته مانده است. به انجام پژوهش‌های بیشتری با استفاده از روش‌های مختلف بیوشیمیایی به منظور درک عمیق‌تر مکانیسم‌های زیربنای این پارادوکس در ورزشکاران استقامتی نیاز است.

پیام مقاله

به نظر می‌رسد که افزایش صرف در محتوای چربی داخل سلول‌های عضلانی به تنهایی به طور قابل توجهی در افزایش مقاومت به انسولین نقش ندارد. مطالعات نشان می‌دهد که عواملی مانند محل‌های خاص ذخیره چربی، اندازه قطرات چربی، نوع لیپیدهای زیست‌فعال موجود، سازگاری متابولیکی، پروتئین‌های پوششی مرتبط و سایتوکاین‌ها ممکن است در پارادوکس مشاهده شده تجمع چربی در عضلات ورزشکاران استقامتی نقش داشته باشند.

منابع

1. Khalafi M, Mohebbi H, Symonds ME, Karimi P, Akbari A, Tabari E, et al. The impact of moderate-intensity continuous or high-intensity interval training on adipogenesis and browning of subcutaneous adipose tissue in obese male rats. *Nutrients*. 2020;12(4):925.
2. Mohebbi H, Rohani H, Hassan-Nia S. The effect of 12 weeks endurance training at 2 different intensities on GLUT4 mRNA expression of soleus and gastrocnemius muscles in obese mice. *Apunts Medicina de l'Esport*. 2016;51(191):93-9.
3. Saidie P, Mohebbi H, Rahmani Nia F, Mohammad Ghasemi F. Effect of unsaturated-high-fat-diet and aerobic training program on serum levels of adiponectin isoforms, insulin resistance and lipid profile in male obese rats. *Journal of Sport Biosciences*. 2018;10(1):103-18. (Persian)
4. Safarimosavi S, Mohebbi H, Rohani H. High-intensity interval vs. continuous endurance training: Preventive effects on hormonal changes and physiological adaptations in prediabetes patients. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2021;35(3):731-8.
5. Gastaldelli A, Miyazaki Y, Pettiti M, Matsuda M, Mahankali S, Santini E, et al. Metabolic effects of visceral fat accumulation in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(11):5098-103.
6. Rohani h, safarimosavi s, Mohebbi H. The comparison of 12 weeks continuous training at fatmax and anaerobic threshold intensities and high intensity interval training on antioxidant enzymes and lipid peroxidation index in pre-diabetic patients. *Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services*. 2020;42(2):168-76. (Persian)
7. Hoseeini M, Mohebbi H, Ghafoori H, Rezadoost MH. The effect of aerobic training in hypoxia and normoxia conditions on the signaling pathway of lipogenesis and lipolysis in the liver of male rats fed a high-fat diet. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2024;12(30):8-26. (Persian)
8. Bonen A, Chabowski A, Luiken JJP, Glatz JF. Mechanisms and regulation of protein-mediated cellular fatty acid uptake: molecular, biochemical, and physiological evidence. *Physiology*. 2007;1-14..
9. Mohebbi H, Rohani H, Hassan-nia S, Pirooznia N. The effect of obesity and endurance training-induced weight loss on UCP3 mRNA expression in C57BL/6 mice. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013;15(3):311-21. (Persian)

10. Mohebbi H, Azizi M. Maximal fat oxidation at the different exercise intensity in obese and normal weight men in the morning and evening. *Journal of Human Sport and Exercise*. 2011;6(1):49-58.
11. Hosseini SM, Mohebbi H, Ghafoori, Hossein, Rezadoost, Mohammad Hosseine. The effect of hypoxia and normoxia training on autophagy in male rats hepatocytes with a high-fat diet. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2024;11(1):39-52. (Persian)
12. Henne M. And three's a party: lysosomes, lipid droplets, and the ER in lipid trafficking and cell homeostasis. *Current opinion in cell biology*. 2019;59:40-9.
13. Nguyen TB, Olzmann JA. Getting a handle on lipid droplets: Insights into ER-lipid droplet tethering. *Journal of Cell Biology*. 2019;218(4):1089-91.
14. Goodpaster BH, He J, Watkins S, Kelley DE. Skeletal muscle lipid content and insulin resistance: evidence for a paradox in endurance-trained athletes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(12):5755-61.
15. Blaak E. Basic disturbances in skeletal muscle fatty acid metabolism in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2004;63(2):323-30.
16. Kiens B. Skeletal muscle lipid metabolism in exercise and insulin resistance. *Physiological Reviews*. 2006;86(1):205-43.
17. Jorbonian A, Mohebbi H. Effects of aerobic training and caloric restriction on intramuscular lipid, lipid profile and insulin resistance after 18 weeks high fat diet in male rat. *Journal of Applied Exercise Physiology*. 2018;14(27):237-48. (Persian)
18. Gemmink A, Daemen S, Brouwers B, Huntjens PR, Schaart G, Moonen-Kornips E, et al. Dissociation of intramyocellular lipid storage and insulin resistance in trained athletes and type 2 diabetes patients; involvement of perilipin 5? *J Physiol*. 2018;596(5):857-68.
19. Coen PM, Dubé JJ, Amati F, Stefanovic-Racic M, Ferrell RE, Toledo FG, Goodpaster BH. Insulin resistance is associated with higher intramyocellular triglycerides in type I but not type II myocytes concomitant with higher ceramide content. *Diabetes*. 2010;59(1):80-8.
20. Coderch L, López O, de la Maza A, Parra JL. Ceramides and skin function. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(2):107-29.
21. Skovbro M, Baranowski M, Skov-Jensen C, Flint A, Dela F, Gorski J, Helge JW. Human skeletal muscle ceramide content is not a major factor in muscle insulin sensitivity. *Diabetologia*. 2008;51(7):1253-60.
22. Van Loon LJ, Koopman R, Manders R, van der Weegen W, van Kranenburg GP, Keizer HA. Intramyocellular lipid content in type 2 diabetes patients compared with overweight sedentary men and highly trained endurance athletes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2004;287(3):E558-E65.
23. He J, Goodpaster BH, Kelley DE. Effects of weight loss and physical activity on muscle lipid content and droplet size. *Obesity Research*. 2004;12(5):761-9.
24. Gemmink A, Goodpaster BH, Schrauwen P, Hesselink MK. Intramyocellular lipid droplets and insulin sensitivity, the human perspective. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2017;1862(10):1242-9.
25. Dubé JJ, Amati F, Stefanovic-Racic M, Toledo FG, Sauers SE, Goodpaster BH. Exercise-induced alterations in intramyocellular lipids and insulin resistance: the athlete's paradox revisited. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2008;294(5):E882-E8.
26. Henriksen EJ, Bourey RE, Rodnick KJ, Koranyi L, Permutt MA, Holloszy JO. Glucose transporter protein content and glucose transport capacity in rat skeletal muscles. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1990;259(4):E593-E8.
27. Nielsen J, Mogensen M, Vind BF, Sahlin K, Højlund K, Schrøder HD, Ørtenblad N. Increased subsarcolemmal lipids in type 2 diabetes: effect of training on localization of lipids, mitochondria, and glycogen in sedentary human skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2010;298(3):E706-E13.
28. Daemen S, Gemmink A, Brouwers B, Meex RC, Huntjens PR, Schaart G, et al. Distinct lipid droplet characteristics and distribution unmask the apparent contradiction of the athlete's paradox. *Molecular Metabolism*. 2018;17:71-81.

29. Bajpeyi S, Reed MA, Molskness S, Newton C, Tanner CJ, McCartney JS, Houmard JA. Effect of short-term exercise training on intramyocellular lipid content. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2012;37(5):822-8.
30. Kolczynska K, Loza-Valdes A, Hawro I, Sumara G. Diacylglycerol-evoked activation of PKC and PKD isoforms in regulation of glucose and lipid metabolism: a review. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):113.
31. Amati F, Dubé JJ, Alvarez-Carnero E, Edreira MM, Chomentowski P, Coen PM, et al. Skeletal muscle triglycerides, diacylglycerols, and ceramides in insulin resistance: another paradox in endurance-trained athletes? *Diabetes*. 2011;60(10):2588-97.
32. Eichmann TO, Lass A. DAG tales: the multiple faces of diacylglycerol—stereochemistry, metabolism, and signaling. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2015;72:3931-52.
33. Jayasinghe SU, Tankeu AT, Amati F. Reassessing the role of diacylglycerols in insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2019;30(9):618-35.
34. Perreault L, Newsom SA, Strauss A, Kerege A, Kahn DE, Harrison KA, et al. Intracellular localization of diacylglycerols and sphingolipids influences insulin sensitivity and mitochondrial function in human skeletal muscle. *JCI insight*. 2018;3(3).
35. Malenfant P, Tremblay A, Doucet É, Imbeault P, Simoneau J-A, Joanisse DR. Elevated intramyocellular lipid concentration in obese subjects is not reduced after diet and exercise training. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2001;280(4):E632-E9.
36. Kelley DE, Goodpaster B, Wing RR, Simoneau J-A. Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1999;277(6):E1130-E41.
37. Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clinical Nutrition*. 2004;23(4):447-56.
38. Mohebbi H, Safari Mosavi SS, Rohani H. The Effect of 12 Weeks Continuous Training at Fatmax Intensity or Anaerobic Threshold, and High Intensity Interval Training on Fat Burning Capacity in Pre-Diabetic Patients. *Sport Physiology*. 2019;11(41):31-46. (Persian)
39. Hosseini SM, Mohebbi H. The effect of different exercise intensities in hypoxia and normoxia conditions on liver fat content, blood cells, and endurance performance of male rats under high-fat diet. *Sport Physiology*. 2024;16(61):65-86. (Persian)
40. Boyle KE, Zheng D, Anderson EJ, Neuffer PD, Houmard JA. Mitochondrial lipid oxidation is impaired in cultured myotubes from obese humans. *International Journal of Obesity*. 2012;36(8):1025-31.
41. Tabari E, Mohebbi H, Karimi P, Moghaddami K, Khalafi M. The effects of interval training intensity on skeletal muscle pgc-1 α in type2 diabetic male rats. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders*. 2019;18(4):179-88. (Persian)
42. Ghasemi F, Mohebbi H. The effect of high intensity interval training in normoxia and hypobaric hypoxia situation on the expression of genes involved in liver mitophagy in male Wistar rats fed with high fat diet. *Journal of Applied Exercise Physiology*. 2023;18(36):75-95. (Persian)
43. Khalafi M, Mohebbi H, Karimi P, Faridnia M, Tabari E. The effect of high intensity interval training and moderate intensity continuous training on mitochondrial content and PGC-1 α of subcutaneous adipose tissue in male rats with high fat diet induced obesity. *Journal of Sport Biosciences*. 2018;10(3):297-315. (Persian)
44. Ghasemi F, Mohebbi H. The effect of High intensity interval training in normoxia and hypobaric hypoxia situation on liver mitochondrial biogenesis in male Wistar rats fed a high fat diet. *Metabolism and Exercise*. 2023;1.
45. Tabari E, Mohebbi H. The effects of high and moderate intensity interval training on skeletal muscle of TFAM and NRF1 in type 2 diabetic male rats. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2022;10(21):8-18. (Persian)
46. Tanner CJ, Barakat HA, Dohm GL, Pories WJ, MacDonald KG, Cunningham PR, et al. Muscle fiber type is associated with obesity and weight loss. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2002;282(6):E1191-E6.

47. Schulze RJ, McNiven MA, editors. Lipid droplet formation and lipophagy in fatty liver disease. Seminars in liver disease. Thieme Medical Publishers; 2019.
48. Qiu S, Xu H, Lin Z, Liu F, Tan F. The blockade of lipophagy pathway is necessary for docosahexaenoic acid to regulate lipid droplet turnover in hepatic stellate cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;109:1841-50.
49. Olzmann JA, Carvalho P. Dynamics and functions of lipid droplets. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2019;20(3):137-55.
50. Sletten A, Seline A, Rudd A, Logsdon M, Listenberger LL. Surface features of the lipid droplet mediate perilipin 2 localization. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2014;452(3):422-7.
51. Li M, Paran C, Wolins NE, Horowitz JF. High muscle lipid content in obesity is not due to enhanced activation of key triglyceride esterification enzymes or the suppression of lipolytic proteins. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2011;300(4):E699-E707.
52. Sztalryd C, Brasaemle DL. The perilipin family of lipid droplet proteins: Gatekeepers of intracellular lipolysis. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2017;1862(10 Pt B):1221-32.
53. Greenberg AS, Coleman RA, Kraemer FB, McManaman JL, Obin MS, Puri V, et al. The role of lipid droplets in metabolic disease in rodents and humans. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2102-10.
54. Kimmel AR, Sztalryd C. The perilipins: major cytosolic lipid droplet-associated proteins and their roles in cellular lipid storage, mobilization, and systemic homeostasis. *Annu Rev Nutr*. 2016;36:471-509.
55. Straub BK, Stoeffel P, Heid H, Zimbelmann R, Schirmacher P. Differential pattern of lipid droplet-associated proteins and de novo perilipin expression in hepatocyte steatogenesis. *Hepatology*. 2008;47(6):1936-46.
56. Moghaddami K, Mohebbi H, Tabari E, Faridnia M. A comparison of the effect of 12 weeks of interval training with high and moderate intensity on perilipin 3 of visceral adipose tissue and insulin resistance in type 2 diabetic male rats. *Journal of Sport Biosciences*. 2019;11(1):35-48. (Persian)
57. Zhang E. Hepatic PLIN5 deficiency impairs lipogenesis through mitochondrial dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24).
58. Morales PE, Bucarey JL, Espinosa A. Muscle lipid metabolism: role of lipid droplets and perilipins. *Journal of Diabetes Research*. 2017;2017:1789395.
59. Tsai TH, Chen E, Li L, Saha P, Lee HJ, Huang LS, et al. The constitutive lipid droplet protein PLIN2 regulates autophagy in liver. *Autophagy*. 2017;13(7):1130-44.
60. Peters SJ, Samjoo IA, Devries MC, Stevic I, Robertshaw HA, Tarnopolsky MA. Perilipin family (PLIN) proteins in human skeletal muscle: the effect of sex, obesity, and endurance training. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2012;37(4):724-35.
61. McManaman JL, Bales ES, Orlicky DJ, Jackman M, MacLean PS, Cain S, et al. Perilipin-2-null mice are protected against diet-induced obesity, adipose inflammation, and fatty liver disease. *J Lipid Res*. 2013;54(5):1346-59.
62. Phillips SA, Choe CC, Ciaraldi TP, Greenberg AS, Kong AP, Baxi SC, et al. Adipocyte differentiation-related protein in human skeletal muscle: relationship to insulin sensitivity. *Obes Res*. 2005;13(8):1321-9.
63. Bosma M, Hesselink MK, Sparks LM, Timmers S, Ferraz MJ, Mattijssen F, et al. Perilipin 2 improves insulin sensitivity in skeletal muscle despite elevated intramuscular lipid levels. *Diabetes*. 2012;61(11):2679-90.
64. Shaw CS, Shepherd SO, Wagenmakers AJ, Hansen D, Dendale P, van Loon LJ. Prolonged exercise training increases intramuscular lipid content and perilipin 2 expression in type I muscle fibers of patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;303(9):E1158-65.
65. Shepherd SO, Cocks M, Meikle PJ, Mellett NA, Ranasinghe AM, Barker TA, et al. Lipid droplet remodelling and reduced muscle ceramides following sprint interval and moderate-intensity continuous exercise training in obese males. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(12):1745-54.
66. Wang H, Sreenivasan U, Hu H, Saladino A, Polster BM, Lund LM, et al. Perilipin 5, a lipid droplet-associated protein, provides physical and metabolic linkage to mitochondria. *J Lipid Res*. 2011;52(12):2159-68.

67. Laurens C, Bourlier V, Mairal A, Louche K, Badin P-M, Mouisel E, et al. Perilipin 5 fine-tunes lipid oxidation to metabolic demand and protects against lipotoxicity in skeletal muscle. *Scientific Reports*. 2016;6(1):38310.
68. Macpherson RE, Vandenboom R, Roy BD, Peters SJ. Skeletal muscle PLIN3 and PLIN5 are serine phosphorylated at rest and following lipolysis during adrenergic or contractile stimulation. *Physiol Rep*. 2013;1(4):e00084.
69. Louche K, Badin PM, Montastier E, Laurens C, Bourlier V, de Glisezinski I, et al. Endurance exercise training up-regulates lipolytic proteins and reduces triglyceride content in skeletal muscle of obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4863-71.
70. Gemmink A, Daemen S, Brouwers B, Hoeks J, Schaart G, Knoop K, et al. Decoration of myocellular lipid droplets with perilipins as a marker for in vivo lipid droplet dynamics: a super-resolution microscopy study in trained athletes and insulin resistant individuals. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2021;1866(2):158852.
71. Najt CP, Lwande JS, McIntosh AL, Senthivayagam S, Gupta S, Kuhn LA, Atshaves BP. Structural and functional assessment of perilipin 2 lipid binding domain(s). *Biochemistry*. 2014;53(45):7051-66.
72. Sztalryd C, Bell M, Lu X, Mertz P, Hickenbottom S, Chang BH, et al. Functional compensation for adipose differentiation-related protein (ADFP) by Tip47 in an ADFP null embryonic cell line. *J Biol Chem*. 2006;281(45):34341-8.
73. Díaz E, Pfeffer SR. TIP47: a cargo selection device for mannose 6-phosphate receptor trafficking. *Cell*. 1998;93(3):433-43.
74. Bulankina AV, Deggerich A, Wenzel D, Mutenda K, Wittmann JG, Rudolph MG, et al. TIP47 functions in the biogenesis of lipid droplets. *J Cell Biol*. 2009;185(4):641-55.
75. Buers I, Robenek H, Lorkowski S, Nitschke Y, Severs NJ, Hofnagel O. TIP47, a lipid cargo protein involved in macrophage triglyceride metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(5):767-73.
76. Covington JD, Noland RC, Hebert RC, Masinter BS, Smith SR, Rustan AC, et al. Perilipin 3 differentially regulates skeletal muscle lipid oxidation in active, sedentary, and type 2 diabetic males. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):3683-92.
77. Whytock KL, Parry SA, Turner MC, Woods RM, James LJ, Ferguson RA, et al. A 7-day high-fat, high-calorie diet induces fibre-specific increases in intramuscular triglyceride and perilipin protein expression in human skeletal muscle. *J Physiol*. 2020;598(6):1151-67.
78. Covington JD, Bajpeyi S, Moro C, Tchoukalova YD, Ebenezer PJ, Burk DH, et al. Potential effects of aerobic exercise on the expression of perilipin 3 in the adipose tissue of women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(1):47-58.
79. Kleinert M, Parker BL, Chaudhuri R, Fazakerley DJ, Serup A, Thomas KC, et al. mTORC2 and AMPK differentially regulate muscle triglyceride content via Perilipin 3. *Mol Metab*. 2016;5(8):646-55.
80. Shepherd SO, Strauss JA, Wang Q, Dube JJ, Goodpaster B, Mashek DG, Chow LS. Training alters the distribution of perilipin proteins in muscle following acute free fatty acid exposure. *J Physiol*. 2017;595(16):5587-601.
81. Faridnia M, mohebbi h, Khalafi M, Moghaddami K. The effect of interval and continuous training on the content of perilipin 1, ATGL and CGI-58 in visceral adipose tissue of obese male rats. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences*. 2019;24(1):78-89.
82. Bosma M, Minnaard R, Sparks LM, Schaart G, Losen M, de Baets MH, et al. The lipid droplet coat protein perilipin 5 also localizes to muscle mitochondria. *Histochem Cell Biol*. 2012;137(2):205-16.
83. Kuramoto K, Okamura T, Yamaguchi T, Nakamura TY, Wakabayashi S, Morinaga H, et al. Perilipin 5, a lipid droplet-binding protein, protects heart from oxidative burden by sequestering fatty acid from excessive oxidation. *J Biol Chem*. 2012;287(28):23852-63.
84. Montgomery MK, Mokhtar R, Bayliss J, Parkington HC, Suturin VM, Bruce CR, Watt MJ. Perilipin 5 deletion unmasks an endoplasmic reticulum stress-fibroblast growth factor 21 axis in skeletal muscle. *Diabetes*. 2018;67(4):594-606.
85. Mason RR, Mokhtar R, Matzaris M, Selathurai A, Kowalski GM, Mokbel N, et al. PLIN5 deletion remodels intracellular lipid composition and causes insulin resistance in muscle. *Mol Metab*. 2014;3(6):652-63.

86. Shaw CS, Swinton C, Morales-Scholz MG, McRae N, Erftmeyer T, Aldous A, et al. Impact of exercise training status on the fiber type-specific abundance of proteins regulating intramuscular lipid metabolism. *Journal of Applied Physiology*. 2020;128(2):379-89.
87. Phielix E, Meex R, Ouwens DM, Sparks L, Hoeks J, Schaart G, et al. High oxidative capacity due to chronic exercise training attenuates lipid-induced insulin resistance. *Diabetes*. 2012;61(10):2472-8.
88. Rinnankoski-Tuikka R, Hulmi JJ, Torvinen S, Silvennoinen M, Lehti M, Kivelä R, et al. Lipid droplet-associated proteins in high-fat fed mice with the effects of voluntary running and diet change. *Metabolism*. 2014;63(8):1031-40.
89. Jevons EFP, Gejl KD, Strauss JA, Ørtenblad N, Shepherd SO. Skeletal muscle lipid droplets are resynthesized before being coated with perilipin proteins following prolonged exercise in elite male triathletes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(3):E357-e70.
90. Ramos SV, MacPherson RE, Turnbull PC, Bott KN, LeBlanc P, Ward WE, Peters SJ. Higher PLIN5 but not PLIN3 content in isolated skeletal muscle mitochondria following acute in vivo contraction in rat hindlimb. *Physiol Rep*. 2014;2(10).
91. Granneman JG, Moore HP, Mottillo EP, Zhu Z, Zhou L. Interactions of perilipin-5 (Plin5) with adipose triglyceride lipase. *J Biol Chem*. 2011;286(7):5126-35.
92. Kaushik S, Cuervo AM. Degradation of lipid droplet-associated proteins by chaperone-mediated autophagy facilitates lipolysis. *Nat Cell Biol*. 2015;17(6):759-70.
93. Laurens C, Bourlier V, Mairal A, Louche K, Badin PM, Mouisel E, et al. Perilipin 5 fine-tunes lipid oxidation to metabolic demand and protects against lipotoxicity in skeletal muscle. *Sci Rep*. 2016;6:38310.
94. Nara H, Watanabe R. Anti-Inflammatory Effect of Muscle-Derived Interleukin-6 and Its Involvement in Lipid Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;9889: (18)22.
95. Hirano T. Interleukin 6 and its receptor: ten years later. *Int Rev Immunol*. 1998;16(3-4):249-84
96. El-Mikkawy DM, EL-Sadek MA, EL-Badawy MA, Samaha D. Circulating level of interleukin-6 in relation to body mass indices and lipid profile in Egyptian adults with overweight and obesity. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*. 2020;47:1-7.
97. Ye J. Beneficial metabolic activities of inflammatory cytokine interleukin 15 in obesity and type 2 diabetes. *Front Med*. 2015;9(2):139-45
98. Carbó N, López-Soriano J, Costelli P, Alvarez B, Busquets S, Baccino FM, et al. Interleukin-15 mediates reciprocal regulation of adipose and muscle mass: a potential role in body weight control. *Biochim Biophys Acta*. 2001;1526(1):17-24.
99. Quinn LS, Anderson BG, Conner JD, Wolden-Hanson T. IL-15 Overexpression Promotes Endurance, Oxidative Energy Metabolism, and Muscle PPAR δ , SIRT1, PGC-1 α , and PGC-1 β Expression in Male Mice. *Endocrinology*. 2013;154(1):232-45.
100. Tarantino G, Citro V, Balsano C, Capone D. Age and interleukin-15 levels are independently associated with intima-media thickness in obesity-related NAFLD patients. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:634962.
101. Nielsen AR, Hojman P, Erikstrup C, Fischer CP, Plomgaard P, Mounier R, et al. Association between interleukin-15 and obesity: interleukin-15 as a potential regulator of fat mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4486-93
102. Jonas MI, Kurylowicz A, Bartoszewicz Z, Lisik W, Jonas M, Wierzbicki Z, et al. Interleukins 6 and 15 levels are higher in subcutaneous adipose tissue, but obesity is associated with their increased content in visceral fat depots. *Int J Mol Sci*. 2015;16(10):25817-30.
103. Nash D, Hughes MG, Butcher L, Aicheler R, Smith P, Cullen T, Webb R. IL-6 signaling in acute exercise and chronic training: Potential consequences for health and athletic performance. *Scand J Med Sci Sports*. 2023;33(1):4-19.
104. Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Klarlund Pedersen B. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol*. 2000;529 Pt 1(Pt 1):237-42.
105. Keller C, Hellsten Y, Steensberg A, Pedersen BK. Differential regulation of IL-6 and TNF- α via calcineurin in human skeletal muscle cells. *Cytokine*. 2006;36(3-4):141-7.

106. Keller C, Steensberg A, Hansen AK, Fischer CP, Plomgaard P, Pedersen BK. Effect of exercise, training, and glycogen availability on IL-6 receptor expression in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(6):2075-9
107. Steensberg A, Febbraio MA, Osada T, Schjerling P, van Hall G, Saltin B, Pedersen BK. Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise muscle glycogen content. *J Physiol*. 2001;537(Pt 2):633-9
108. Fischer CP, Plomgaard P, Hansen AK, Pilegaard H, Saltin B, Pedersen BK. Endurance training reduces the contraction-induced interleukin-6 mRNA expression in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287(6):E1189-94.
109. Croft L, Bartlett JD, MacLaren DP, Reilly T, Evans L, Matthey DL, et al. High-intensity interval training attenuates the exercise-induced increase in plasma IL-6 in response to acute exercise. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2009;34(6):1098-107.
110. Yfanti C, Fischer CP, Nielsen S, Åkerström T, Nielsen AR, Veskoukis AS, et al. Role of vitamin C and E supplementation on IL-6 in response to training. *Journal of applied physiology*. 2012;112(6):990-1000.
111. Cipryan L. The effect of fitness level on cardiac autonomic regulation, IL-6, total antioxidant capacity, and muscle damage responses to a single bout of high-intensity interval training. *J Sport Health Sci*. 2018;7(3):363-71.
112. Khalafi M, Maleki AH, Symonds ME, Sakhaei MH, Rosenkranz SK, Ehsanifar M, et al. Interleukin-15 responses to acute and chronic exercise in adults: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2023;14:1288537.
113. Pistilli EE, Quinn LS. From anabolic to oxidative: reconsidering the roles of IL-15 and IL-15R α in skeletal muscle. *Exerc Sport Sci Rev*. 2013;41(2):100-6.

