

## تأثیر ورزش هوازی بر فتوئین A: آشکار کردن ارتباط بین چاقی و مشکلات متابولیکی مرتبط

پریسا خیبری ✉

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۲/۲۰

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۹/۲۴

### چکیده

۱- دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی و اجتماعی، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران.

✉ نویسنده مسئول:

[parisakhabiri2269@yahoo.com](mailto:parisakhabiri2269@yahoo.com)  
[om](mailto:parisakhabiri2269@yahoo.com)

فتوئین A یک گلیکوپروتئین است که عمدتاً توسط کبد و بافت چربی ترشح می‌شود و نقش آن در پیشبرد التهاب بافت چربی نشان داده شده است. مطالعات اپیدمیولوژیک افزایش قابل توجه فتوئین A در گردش خون را در چاقی و عوارض مرتبط با آن مانند دیابت ملیتوس نوع (T2DM)، سندروم متابولیک (MetS) و بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) نشان داده‌اند و ثابت شده است که کاهش فتوئین A سبب کاهش بروز اختلالات مرتبط با چاقی می‌شود. از طرف دیگر، فعالیت ورزشی و اصلاح سبک زندگی یکی از راهکارهای موثر برای پیشگیری و درمان چاقی می‌باشد و مطالعات متعددی کاهش عوارض ناشی از چاقی را بدنبال فعالیت ورزشی گزارش کرده‌اند. با این حال، نتایج متناقضی در رابطه با تأثیر فعالیت ورزشی هوازی بر فتوئین A وجود دارد. در این مطالعه مروری، دانش فعلی در مورد منشا و فیزیولوژی فتوئین A ارائه شده است، تأثیر فعالیت ورزشی هوازی بر تنظیم فتوئین A در وضعیت چاقی به طور خلاصه بیان شده و مکانیسم تأثیر فعالیت ورزشی هوازی بر فتوئین A مورد بحث قرار گرفته است. به طور کلی، فعالیت ورزشی هوازی از طریق مکانیسم‌های مختلف که در نهایت منجر به کاهش فتوئین A می‌شوند، می‌تواند یکی از راهکارهای موثر برای کنترل و درمان چاقی و اختلالات مرتبط باشد.

**واژگان کلیدی:** فتوئین A، فعالیت ورزشی هوازی، چاقی.

ISSN: ۲۹۸۰-۸۹۶۰

تمامی حقوق این مقاله برای نویسندگان محفوظ است.

ارجاع دهی:

Khabiri P. The Impact of Aerobic Exercise on Fetuin-A: Revealing the Connection between Obesity and Associated Metabolic Issues. *Research in Exercise Nutrition*, 2023. 2(2): p.47-60. <https://doi.org/10.22034/ren.2024.140325.1047>.



## The Impact of Aerobic Exercise on Fetuin-A: Revealing the Connection between Obesity and Associated Metabolic Issues

Parisa Khabiri \*

Received: 2023/12/15

Accepted: 2024/03/10

### Abstract

Fetuin-A is a glycoprotein that is mainly secreted by the liver and adipose tissue, and its role in the promotion of adipose tissue inflammation has been shown. Epidemiological studies have shown a significant increase in circulating Fetuin-A in obesity and its related complications such as type 2 diabetes mellitus (T2DM), metabolic syndrome (MetS) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD); and it has been proven that the reduction of Fetuin-A reduces the occurrence of obesity-related disorders. On the other hand, exercise activity and lifestyle modification is one of the effective strategies for obesity prevention and treatment, and several studies have reported the reduction of obesity-related complications following exercise activity. However, there are conflicting results regarding the effect of aerobic exercise on Fetuin-A. In this review, the current knowledge about the origin and physiology of Fetuin-A is presented, the effect of aerobic exercise on the regulation of Fetuin-A in obesity is summarized, and the mechanism of the effect of aerobic exercise on Fetuin-A is discussed. Overall, aerobic exercise can be one of the effective strategies for controlling and treating obesity and related disorders through different mechanisms that ultimately leads to the reduction of Fetuin-A.

**Key words:** Fetuin-A, Aerobic exercise, Obesity.

<sup>1</sup>. PhD in Sports Physiology, Department of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Humanities and Social Sciences, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran.

✉ **Corresponding author:**  
[parisakhabiri2269@yahoo.com](mailto:parisakhabiri2269@yahoo.com)

ISSN:2980-8960

All rights of this article are reserved for authors.

### Citation:

**Khabiri P.** The Impact of Aerobic Exercise on Fetuin-A: Revealing the Connection between Obesity and Associated Metabolic Issues. *Research in Exercise Nutrition*, 2023. 2(2): p.47 -60. <https://doi.org/10.22034/ren.2024.140325.1047>.

## مقدمه

چاقی<sup>۱</sup> نتیجه عدم تعادل بین انرژی دریافتی و مصرفی است که منجر به توسعه التهاب مزمن خفیف<sup>۲</sup> می‌شود. شیوع چاقی در سراسر جهان از سال ۱۹۷۵ تقریباً سه برابر شده است (۱). چاقی تقریباً بر تمام عملکردهای فیزیولوژیکی بدن تأثیر منفی می‌گذارد و یک تهدید سلامت عمومی است و خطر ابتلا به بیماری‌های متعدد مانند دیابت، بیماری‌های قلبی عروقی، چندین نوع سرطان، مجموعه‌ای از اختلالات اسکلتی عضلانی و ضعف در سلامت روانی را افزایش می‌دهد که همگی اثرات منفی بر کیفیت زندگی، بهره‌وری در کار و هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی دارند (۲).

اختلالات مرتبط با چاقی می‌تواند در بخشی وابسته به تغییرات ترشح مواد مختلف از بافت‌های مختلف بدن باشد. از این رو، بافت کبد می‌تواند با ترشح هپاتوکین‌ها<sup>۳</sup> در اثرات چاقی و تنظیم سیستم‌های فیزیولوژیک بدن مشارکت کند (۳). یکی از شناخته شده‌ترین هپاتوکین‌ها که در اثرات چاقی مشارکت دارد فتوئین A<sup>۴</sup> می‌باشد. مطالعات اپیدمیولوژیک افزایش قابل توجه فتوئین A در گردش خون را در چاقی و عوارض مرتبط با آن مانند دیابت ملیتوس نوع ۲ (T2DM)<sup>۵</sup>، سندروم متابولیک (MetS)<sup>۶</sup> و بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)<sup>۷</sup> نشان داده‌اند (۳). فتوئین A به طور مستقیم مقاومت به انسولین را القا می‌کند (۴)، تولید آدیپونکتین<sup>۸</sup> توسط سلول‌های چربی را سرکوب می‌کند (۵) و باعث سمیت سلول‌های بتای پانکراس می‌شود (۶). نشان داده شده است که تعادل مثبت انرژی موجب افزایش فتوئین A می‌شود (۷) و افزایش در مقادیر گردش خونی فتوئین A به دنبال اختلالات متابولیکی تایید شده است. فتوئین A یک هپاتوکین است که به طور عمده از کبد ترشح می‌شود، با این وجود، بافت چربی نیز ممکن است یکی از مهم‌ترین منابع برای ترشح فتوئین A باشد (۷). افزایش بیان فتوئین A ممکن است دلیلی بر توسعه التهاب مزمن و بیان مارکرهای التهابی در بافت چربی و کبد باشد. در این راستا، مهاجرت ماکروفاژها به درون بافت چربی و پلاریزاسیون از یک زیرگروه ضد التهابی (M2) به یک زیرگروه پیش التهابی (M1) رویدادهای مهمی هستند که باعث انتشار سایتوکین‌های پیش التهابی و ایجاد التهاب خفیف مزمن در

وضعیت چاقی می‌شوند، و نشان داده شده است که فتوئین A مشتق از هپاتوسیت‌ها و آدیپوسیت‌ها عامل این رویدادها است (۷). اسیدهای چرب آزاد (FFAs)<sup>۹</sup> التهاب بافت چربی را از طریق مسیر گیرنده شبه تول ۴ (TLR4)<sup>۱۰</sup> تحریک می‌کنند که منجر به مقاومت به انسولین می‌شود (۸). با این حال شواهد نشان می‌دهد که FFAs مستقیماً به TLR4 متصل نمی‌شوند و فتوئین A به عنوان یک لیگاند درون‌زاد برای TLR4 عمل می‌کند که اسیدهای چرب را قادر می‌سازد سیگنالینگ TLR4 را برای مقاومت به انسولین فعال کنند (۹)؛ بعلاوه، بیان سایتوکین‌های پیش التهابی ناشی از اسیدهای چرب آزاد در سلول‌های چربی تنها در حضور TLR4 و فتوئین A رخ می‌دهد و حذف هر یک از آن‌ها از مقاومت به انسولین ناشی از اسیدهای چرب آزاد جلوگیری می‌کند (۹).

با توجه به شیوع روزافزون چاقی و بیماری‌های مرتبط با چاقی، دستیابی و ارائه راهکارهای درمانی برای این بیماران می‌تواند بسیار حائز اهمیت باشد. داروهای بسیاری برای کنترل چاقی وجود دارد، با این حال مصرف داروهای ضد چاقی ممکن است منجر به عوارض جانبی از جمله سردرد، معده درد، استفراغ یا حمله قلبی شود (۱۰). از این رو، فعالیت ورزشی و اصلاح سبک زندگی یکی از راهکارهای موثر برای پیشگیری و درمان چاقی می‌باشد و ارائه شواهد علمی دقیق در زمینه آثار مثبت فعالیت ورزشی و درک مکانیسم‌های احتمالی آن می‌تواند مستندات را ارائه دهد که منجر به تشویق افراد چاق برای اجرای فعالیت‌های ورزشی منظم شود. آثار مثبت تمرین ورزشی هوازی در مطالعات متعددی نشان داده شده است (۱۱-۱۴). در مطالعه مروری حاضر، ما منشا ترشح فتوئین A را مورد بررسی قرار می‌دهیم و تاثیر فعالیت ورزشی هوازی بر فتوئین A را در وضعیت چاقی مورد بحث قرار می‌دهیم.

## ترشح فتوئین A از کبد و بافت چربی

فتوئین اولین بار در سال ۱۹۴۴ در گوساله کشف شد و نام خود را از "جنین"<sup>۱۱</sup> گرفته است چرا که سرم جنین حاوی بالاترین غلظت این پروتئین است. فتوئین در سال ۲۰۰۰ با کشف یک مولکول فتوئین مانند به نام فتوئین B به "فتوئین A" تغییر نام داد (۱۵). فتوئین A انسانی یک گلیکوپروتئین ۶۴ کیلو دالتونی است که در غلظت‌های نسبتاً بالایی در سرم (۳۰۰-۱۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) یافت می‌شود (۱۶). فتوئین A که به خانواده فتوئین‌ها تعلق دارد، گلیکوپروتئینی است که حامل ۲ زنجیره متصل به 2-N و 3-O الیگوساکارید می‌باشد، که می‌تواند

<sup>1</sup> Obesity

<sup>2</sup> Chronic low-grade inflammation

<sup>3</sup> Hepatokines

<sup>4</sup> Fetuin-A

<sup>5</sup> Type 2 diabetes mellitus

<sup>6</sup> Metabolic syndrome

<sup>7</sup> Non-alcoholic fatty liver disease

<sup>8</sup> Adiponectin

<sup>9</sup> Free fatty acids

<sup>10</sup> Toll-like receptor 4

<sup>11</sup> Fetus

گردش خون از بافت چربی، جذب بیش از حد فتوئین A در گردش توسط کبد و حرکت فتوئین A در گردش از طریق حسگر انرژی یا همان AMPK می‌شود، که هدایت سلول‌های کبدی به مسیرهای بالقوه مضر که منجر به تری گلیسیریدی می‌شود را به عهده دارد. (۲۱). تحقیقات اپیدمیولوژیک افزایش فتوئین A در گردش خون را در چاقی و عوارض مرتبط با آن، مانند MetS، T2DM، و NAFLD نشان می‌دهند. فتوئین A با چاقی افزایش می‌یابد و با بسیاری از عوارض چاقی همراه است (۷). نشان داده شده است که تعادل انرژی مثبت در موش‌ها و انسان سبب افزایش بیان ژن فتوئین A می‌شود (۲۲، ۲۳). بعلاوه، انکوبه کردن (کشت دادن) آدیپوسیت‌ها با پالمیتات<sup>۴</sup>، به صورت وابسته به دوز، بیان ژن و میزان ترشح پروتئین فتوئین A را که توسط NFκB واسطه می‌شوند، افزایش می‌دهد (۲۴). از طرف دیگر اسیدهای چرب اشباع شده مانند پالمیتات، استئارات<sup>۵</sup> و میریستات<sup>۶</sup>، با افزایش اتصال NFκB به پروموتور آن، افزایش بیان ژن و پروتئین فتوئین A کبدی را در لاین سلولی کبدی انسان افزایش می‌دهند (۲۵). از آنجاییکه در وضعیت چاقی آدیپونکتین کاهش می‌یابد و فتوئین A افزایش می‌یابد (۲۶)، می‌توان پیشنهاد کرد که کاهش آدیپونکتین باعث ایجاد واکنش التهابی کبد می‌شود که منجر به تولید بیش از حد فتوئین A می‌شود (۲۷). علاوه بر این، سطح فتوئین A با بسیاری از پارامترهای مرتبط با سلامت متابولیکی، نظیر حساسیت به انسولین، تحمل گلوکز، سطوح چربی در گردش خون و سطوح در گردش پروتئین‌های پیش و ضد التهابی مرتبط است (۱۵). سطوح در گردش فتوئین A در چاقی و اختلالات مرتبط با آن مانند MetS و T2DM افزایش می‌یابد (۱۶). شاخص توده بدنی (BMI)<sup>۷</sup>، بافت چربی احشایی و غلظت لپتین هر کدام به طور مثبت با غلظت فتوئین A مرتبط هستند. علاوه بر این، تغییر در سطح فتوئین A با تغییر بافت چربی احشایی طی یک دوره پنج ساله مرتبط است. فتوئین A موجود در گردش خون در چاقی مقاوم به انسولین<sup>۸</sup> در مقایسه با چاقی حساس به انسولین<sup>۹</sup> افزایش می‌یابد (۱۵). فتوئین A ممکن است لیپوزنز را کاهش داده و لیپولیز را در سلول‌های چربی تسریع کند و در نتیجه چاقی و مقاومت به انسولین را افزایش دهد (۱۵). پژوهشگران نشان دادند که تغییرات در فتوئین A در گردش همراه با FFAs ممکن است مقاومت به انسولین بافت چربی، بیان ژن مربوط به سیگنال‌دهی

یون‌های کاتیونی مانند کلسیم را متصل کند (۱۷). فتوئین A، که به عنوان گلیکوپروتئین آلفا-۲-هرمانس-اشمید (AHSG)<sup>۱</sup> نیز شناخته می‌شود، به میزان فراوانی توسط کبد سنتز و ترشح می‌شود. فتوئین A در فضای خارج سلولی در سراسر بدن یافت می‌شود و یک پروتئین چندوجهی است که در مسیرهای سلولی مختلف از جمله متابولیسم کلسیم و استخوان، مقاومت به انسولین و التهاب نقش دارد (۱۸). ژن‌های کد کننده‌ی فتوئین A در بیماری‌هایی نظیر MetS و T2DM دخیل‌اند، زیرا ژن فتوئین A بر روی کروموزوم 3q27 قرار دارد که محل حساسیت برای T2DM و MetS است (۱۹). وون لئوفلهولز<sup>۲</sup> و همکاران (۲۰۱۶) در پژوهشی نشان دادند که فتوئین A یک بیومارکر غیرتهاجمی در استئاتوز کبدی است و کبد منبع اصلی در ترشح فتوئین A می‌باشد (۲۰). تا سال‌های اخیر اعتقاد بر این بود که کبد تنها اندام ترشحي اصلی فتوئین A است. مطالعات دیگر نشان دادند که فتوئین A می‌تواند از آدیپوسیت‌ها نیز ترشح شود. بدین صورت که، انکوبه کردن سلول‌های چربی موش با پالمیتات، به صورت وابسته به دوز، بیان mRNA، پروتئین و ترشح فتوئین A را افزایش داد که توسط فاکتور هسته‌ای تقویت کننده زنجیره سبک کاپا از لنفوسیت B فعال شده (NFκB)<sup>۳</sup> میانجی‌گری می‌شدند (۱۵).

### فتوئین A و چاقی

تجمع بافت چربی سفید در بخش‌های میانی بدن، بعضی از اندام‌ها را در معرض میانجی‌های التهابی قرار می‌دهد که این موضوع خود موجب پیشروی در مقاومت به انسولین و هایپرلیپیدمی می‌شود. در این میان یکی از ارگان‌هایی که در معرض خطر چاقی مرکزی قرار می‌گیرد کبد است. کبد نقش حیاتی در تنظیم متابولیسم بدن دارد به طوری که متابولیسم گلوکز، لیپید و چندی از هپاتوکین‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. یکی از این هپاتوکین‌ها فتوئین A است. بسیاری از مطالعات بالینی نشان داده‌اند که معمولاً غلظت فتوئین A در گردش خون در افراد مبتلا به چاقی شکمی افزایش می‌یابد. با توجه به اینکه چاقی شکمی ارتباط نزدیکی با مقاومت به انسولین و دیس‌لیپیدمی دارد، به عنوان یکی از علائم اصلی MetS در نظر گرفته می‌شود. گسترش بافت چربی به میانجی‌های پیش التهابی مانند ماکروفاژها و سایتوکین‌های التهابی (IL-6، TNF-α) کمک می‌کند تا به بافت چربی حرکت کنند. این امر منجر به مقاومت به انسولین و تأثیر ضد لیپولیزی ناشی از انسولین می‌شود، که به نوبه خود منجر به افزایش آزاد شدن فتوئین A در

<sup>4</sup> Palmitate

<sup>5</sup> Stearate

<sup>6</sup> Myristate

<sup>7</sup> Body mass index

<sup>8</sup> Insulin-resistant obesity

<sup>9</sup> Insulin-sensitive obesity

<sup>1</sup> Alpha-2-Heremans-Schmid glycoprotein

<sup>2</sup> Von Loeffelholz

<sup>3</sup> Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cell

اختلال در سیگنال‌دهی گیرنده‌های انسولین، تجمع تری گلیسرید در سلول‌های کبدی و اختلال در عملکرد سلول‌های چربی باشد. هنگامی که غلظت گلوکز و اسیدهای چرب آزاد در خون بیماران مبتلا به MetS افزایش می‌یابد، می‌تواند اتصال NFkB را به پرموتر فتوئین A در گردش تحریک کند و سپس بیان mRNA فتوئین A در گردش را برای تقویت بیشتر سنتز و ترشح پروتئین فتوئین A در گردش خون فعال کند. با این حال، اثر مهاری آدیپونکتین در این فرآیند اخیراً مورد توجه قرار گرفته است. به طور گسترده پذیرفته شده است که آدیپونکتین بیان فتوئین A در گردش ناشی از اختلال گلیکولیسید را از طریق مسیر AMPK مهار می‌کند. بنابراین، هیپوآدیپونکتینمی رایج در بیماران MetS ممکن است یکی دیگر از دلایل افزایش فتوئین A در جریان خون باشد (۲۱). با این حال، تحقیقات بیشتر برای درک مکانیسم‌های مولکولی که تغییرات غلظت فتوئین A در گردش را برای گروه‌های سنی مختلف در میان بیماران MetS توضیح می‌دهند، ضروری است.

TLR4 و بیان ژن مربوط به ماکروفاژ را پیش‌بینی کند (۲۸). بنابراین، چاقی یکی از مهم‌ترین فاکتورهای پیش‌بینی کننده سطوح فتوئین A می‌باشد و کاهش چاقی با کاهش فتوئین A همراه است.

### فتوئین A و MetS

مطالعات حاکی از آن است که فتوئین A با MetS و پروفایل لیپیدی آتروژنیک مرتبط است (۲۹، ۳۰). ژن فتوئین A بر روی کروموزوم 3q27 قرار دارد که محل حساسیت برای T2DM و MetS است (۱۹). در همین راستا یک مقاله فراتحلیل نشان داد که ممکن است یک رابطه بین فتوئین A در گردش و MetS وجود داشته باشد. یعنی، غلظت فتوئین A در گردش خون در بیماران MetS به طور قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل بود. بنابراین، افراد با غلظت بالای فتوئین A در گردش ممکن است خطر ابتلا به MetS را افزایش دهند. بعلاوه، این مطالعه نشان داد که یک روند خفیف به سمت افزایش در خطر MetS با افزایش غلظت فتوئین A در گردش وجود دارد که ممکن است پیشنهاد شود که فعالیت فتوئین A در گردش، یا مکانیسم‌های مولکولی تبدیل زیستی<sup>۱</sup> فتوئین A در گردش در بیماران بالغ مبتلا به MetS مختل شده است (۲۱). اسیدهای چرب آزاد و فتوئین A در گردش نقش مهمی در تعامل و فرآیندهای متابولیک بین کبد و بافت چربی ایفا می‌کنند. بر اساس برخی آزمایش‌ها، اسیدهای چرب آزاد می‌توانند فعالیت NF-kB را با مهار AMPK افزایش دهند، که به نوبه خود نتیجه‌ی فعال‌سازی کیناز تنظیم شده با سیگنال خارج سلولی ۱/۲ (ERK1/2)<sup>۲</sup> است. به همین ترتیب، NFkB بیان ژن فتوئین A در گردش را تنظیم می‌کند، که ممکن است به طور مستقیم بر هدف راپامایسین در پستانداران (mTOR)<sup>۳</sup> تاثیر بگذارد و پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول 1c (SREBP-1c)<sup>۴</sup> را تحریک کند (شکل ۱) (۷). علاوه بر این، داده‌های موجود نشان می‌دهد که تنظیم آنزیم‌های لیپوژنیک توسط SREBP-1c برای تجمع تری گلیسرید مفید است. از طرف دیگر، فتوئین A در گردش، فعالیت گیرنده‌های انسولین را مهار می‌کند و منجر به مقاومت به انسولین می‌شود. این اثرات از طریق مسیر سیگنالینگ PI3K و Akt انجام می‌شود (۲۱). شواهد به دست آمده از آزمایشات حیوانی نشان داده است که افزایش غلظت فتوئین A در گردش می‌تواند منجر به اختلال در کنترل گلوکز به دلیل مهاجرت و فعال شدن ماکروفاژها،

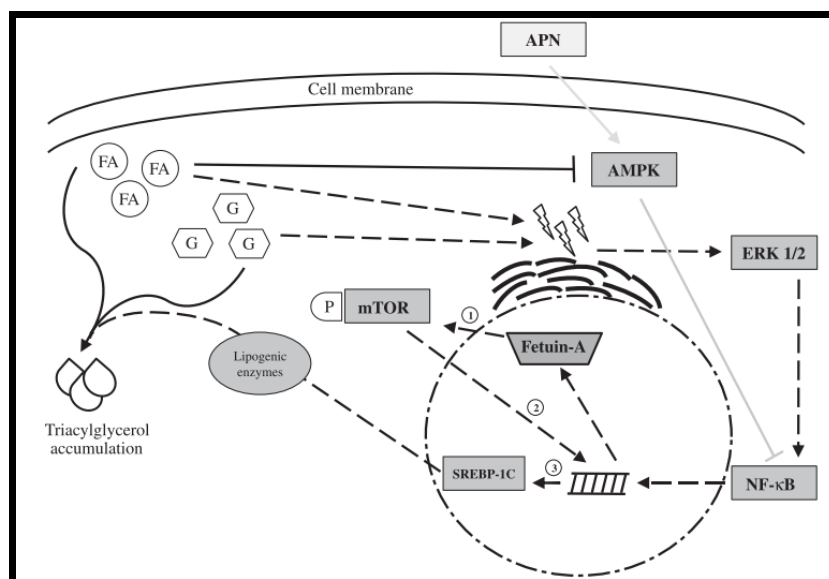
<sup>1</sup> Bioconversion

<sup>2</sup> Extracellular signal-regulated kinase 1/2

<sup>3</sup> Mammalian target of rapamycin

<sup>4</sup> Sterol regulatory element-binding protein-1c

شکل ۱. مدل پیشنهادی نقش فتوئین A در استاتوز کبدی (۷).



بالای فتوئین A و FFA در پلاسما در افراد مقاوم به انسولین مشاهده شده است درحالیکه سطوح پایین تر فتوئین A در گردش خون پس از درمان با استاتین‌ها<sup>۳</sup> مشاهده شد (۲۸). همانطور که گفته شد سطح فتوئین A در گردش با عدم تحمل گلوکز، مقاومت به انسولین و T2DM در انسان مرتبط است، که نقش آن را به عنوان یک بیومارکر برای بیماری‌های مزمن و التهابی نشان می‌دهد (۳۲، ۳۶). در همین راستا مطالعات نشان داده‌اند فتوئین A با مقاومت به انسولین و تجمع چربی در کبد ارتباط مستقیم دارد (۲۹، ۳۷) و موش‌هایی که فتوئین A در آن‌ها ناک اوت شده بود حساسیت به انسولین را نشان دادند (۱۹، ۳۸) و نسبت به افزایش وزن مقاوم بودند، که این نشان دهنده نقش فتوئین A در مقاومت به انسولین در جوندگان است (۳۸، ۳۹). خطر ابتلا به دیابت در افراد با میزان فتوئین A بالاتر، حتی پس از تعدیل واسطه‌های بالقوه، مانند وزن بدن، BMI، محیط کمر، فشار خون، سطوح لیپید خون، نژاد، سطح گلوکز ناشتا، سطح هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c)<sup>۴</sup>، پروتئین واکنشی c (CRP)<sup>۵</sup>، سطوح آدیپوسایتوکین و سطوح آنزیم‌های کبد، بالاتر است (۷). ترشح انسولین نیز در افراد مبتلا به اختلال در تحمل گلوکز<sup>۶</sup> (IGT)، با سطح فتوئین A در گردش وابسته است (۴۰). فتوئین A تولید سیتوکین‌های پیش التهابی را از سلول‌های چربی و ماکروفاژها تحریک می‌کند و به عنوان یک لیگاند درون‌زا برای TLR4 عمل می‌کند، که اسیدهای

### فتوئین A و T2DM

دیابت شایع‌ترین بیماری متابولیک در سراسر جهان است که منجر به کمبود شدید انسولین یا مقاومت در برابر انسولین می‌شود. دو شکل عمده دیابت شامل دیابت ملیتوس نوع ۱ (T1DM)<sup>۱</sup> و دیابت ملیتوس نوع ۲ (T2DM) وجود دارد. دیابت نوع ۱ زمانی رخ می‌دهد که سلول‌های بتا<sup>۲</sup> تولید کننده انسولین در لوزالمعده از بین رفته و در نتیجه انسولین به اندازه کافی تولید نمی‌شوند. این در حالی است که در دیابت نوع ۲ ممکن است سطوح انسولین کافی وجود داشته باشد اما به دلیل وجود مقاومت در پیوند انسولین و گیرنده آن در بافت‌های محیطی، حساسیت انسولینی کاهش یابد. T2DM معمولاً با چاقی همراه است که می‌تواند مقاومت به انسولین را افزایش دهد. با افزایش وزن و در نتیجه افزایش درصد چربی بدن، اختلالات متابولیکی مانند T2DM و دیس‌لیپیدمی افزایش می‌یابد که مستقیماً با آزادسازی سیتوکین‌ها و آدیپوکین‌ها/هیپاتوکین‌ها (فتوئین‌ها) مرتبط است (۳۱).

فتوئین A به عنوان یک ریسک فاکتور برای T2DM در افراد عادی شناخته شده است (۳۲، ۳۳). به طوریکه سطوح بالای فتوئین A پلاسما می‌تواند یک پیش بینی کننده قوی برای بروز T2DM باشد (۳۲-۳۵). نشان داده شده است که فتوئین A با T2DM همراه است و سطوح بالاتر فتوئین A باعث مقاومت به انسولین در انسان می‌شود (۷). استعداد ابتلا به T2DM به شدت به موقعیت ژن کد کننده فتوئین A مربوط می‌شود (۱۹). غلظت

<sup>3</sup> Statins

<sup>4</sup> Glycosylated hemoglobin

<sup>5</sup> C reactive protein

<sup>6</sup> Impaired glucose tolerance

<sup>1</sup> Type 1 diabetes mellitus

<sup>2</sup> Beta cells

افزایش بیان mRNA فتوئین A در کبد مشاهده شد (۱۶). فتوئین A با محتوای تری گلیسیرید کبدی (HTGC)<sup>۳</sup> و مقاومت به انسولین مرتبط است (۱۶). در انسان، فتوئین A با اسیدهای چرب غیر استریفیه (NEFAs)<sup>۴</sup>، تری گلیسیرید، و التهاب مزمن خفیف (افزایش CRP، TNF- $\alpha$  و IL-6) ارتباط مثبت دارد (۴۳) و فتوئین A مشتق شده از کبد با کبد چرب نیز مرتبط است و با NAFLD در انسان ارتباط دارد (۱۶). به علاوه، شواهد بالینی نشان داده است که افزایش غلظت فتوئین A در افرادی با چاقی شکمی ممکن است منجر به ایجاد NAFLD در این گروه شود (۴۷). در همین راستا وون لئوفلهولز و همکاران (۲۰۱۶) در پژوهشی نشان دادند که فتوئین A یک بیومارکر غیرتهاجمی در استئاتوز کبدی است و کبد منبع اصلی در ترشح فتوئین A می‌باشد (۲۰). NAFLD شایع‌ترین اختلال کبدی است که ۳۰ تا ۴۰ درصد از جمعیت بزرگسال و تا ۹۵ درصد از بیماران مبتلا به چاقی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این بیماری با تجمع مزمن چربی در کبد و در غیاب مصرف قابل توجه الکل یا سایر علل بیماری کبدی و داروها مشخص می‌شود. NAFLD به طیفی از اختلالات اعم از استئاتوز ساده (SS)<sup>۵</sup> تا فتوتیپ بافت شناسی با سرعت پیشرونده بالقوه، مانند استئاتوهپاتیت غیر الکلی (NASH)<sup>۶</sup> اشاره دارد که می‌تواند به فیروز پیشرفته، سیروز و کارسینوم کبدی تبدیل شود. شواهد نشان می‌دهند که NAFLD ارتباط نزدیکی با MetS دارد و این ارتباط متقابل و دو جهته است. به علاوه، به نظر می‌رسد مقاومت به انسولین نقش کلیدی در پاتوژنز NAFLD ایفا می‌کند (۴۷). فعل و انفعالات بین تحویل لیپیدها به کبد و فرآیندهای جذب، سنتز، اکسیداسیون و ترشح چربی کبدی توسط هپاتوکین‌ها میانجی‌گری می‌شود. تغییرات در ترشح و فسفوریلاسیون هپاتوکین‌ها در پاتوژنز NAFLD نقش دارد. شواهد فزاینده‌ای وجود دارد که نشان می‌دهد ممکن است هپاتوکین‌هایی مانند فتوئین A و فتوئین B بر پیش‌بینی NAFLD و عوارض مرتبط با آن تأثیر بگذارند (۴۷). نشان داده شده است که سطح فتوئین A در استئاتوز کبدی و اختلالات متابولیک افزایش می‌یابد (۴۲). پان<sup>۷</sup> و همکاران (۲۰۲۰) در مقاله فراتحلیل خود نشان دادند که غلظت فتوئین A در بیماران NASH به طور قابل توجهی بالاتر از بیماران NAFL بود، که ممکن است نشان دهد که فتوئین A نقش مهمی در فرآیند پاتوفیزیولوژیک NAFL به NASH ایفا می‌کند (۴۷).

چرب آزاد را قادر می‌سازد سیگنالینگ TLR4 را برای القای مقاومت به انسولین فعال کند (۹). برهم کنش بین افزایش غلظت اسیدهای چرب آزاد و فتوئین A در نمونه‌های انسانی، مقاومت به انسولین را تعیین می‌کند، که نشان می‌دهد اختلال در ارتباط بین فتوئین A و TLR4 یک استراتژی درمانی بالقوه برای T2DM است (۴۱). نقش فتوئین A در ایجاد مقاومت به انسولین از طریق اثرات پیش التهابی در مونوسیت‌ها و سلول‌های چربی انسان، و همچنین کاهش بیان آدیپونکتین در سلول‌های چربی انسان در شرایط آزمایشگاهی نشان داده شده است (۵). در همین راستا، در تعدادی از مطالعات مقطعی و مشاهده‌ای در انسان، فتوئین A با مقاومت به انسولین و دیابت مرتبط است (۴۲). فتوئین A یک لیگاند درون‌زا برای فعال‌سازی TLR4، برای ایجاد مقاومت به انسولین ناشی از چربی است (۹). شواهد اخیر مبنی بر اینکه فتوئین A انتقال ناقل گلوکز ۴ (GLUT4)<sup>۱</sup> تحریک شده با انسولین و فعال شدن پروتئین کیناز B را مسدود می‌کند، اثرات تداخلی در متابولیک این پروتئین را نشان می‌دهد (۴، ۷). همچنین فتوئین A با رویدادهای فسفوریلاسیون پایین دست در سیگنال-دهی گیرنده انسولین بدون تأثیر بر اتصال انسولین به زیرواحد  $\alpha$  گیرنده تداخل می‌کند (۱۵). فتوئین A سیگنالینگ انسولین را از طریق Akt و AS160، دو مرحله‌ی ضروری در انتقال GLUT4، کاهش داده، و سبب کاهش جابجایی GLUT4 شده، که سبب اختلال در جذب گلوکز می‌شود (۴۳). به عبارتی اتصال فتوئین A به گیرنده‌های انسولین در بافت چربی و عضلات اسکلتی، فسفوریلاسیون گیرنده را کاهش می‌دهد و سیگنال‌دهی انسولین را کاهش می‌دهد (۴۴). مشاهدات حاکی از آن است که فتوئین A از فعالیت تیروزین کیناز گیرنده انسولین جلوگیری می‌کند (۱۹). (۴۵). اتصال فتوئین A به گیرنده انسولین و در نتیجه غیرفعال-سازی تیروزین کیناز گیرنده انسولین، مخالف با فعال‌سازی مشاهده شده با انسولین است، و مهار تیروزین کیناز گیرنده انسولین در سلول‌های کبدی و عضلات اسکلتی در پیدایش مقاومت به انسولین توسط فتوئین A نقش اساسی دارد (۴۶). بر این اساس، کاهش فتوئین A با بهبود عملکرد انسولین و کاهش مقاومت به انسولین همراه است.

### فتوئین A و NAFLD

مطالعات اخیر نشان می‌دهد که کبد ممکن است هومئوستاز<sup>۲</sup> انرژی کل بدن را از طریق تنظیم متابولیسم گلوکز و لیپید توسط ترشح فتوئین A کنترل کند. به عنوان مثال، در مدل حیوانی چاق شده با رژیم غذایی، که معمولاً با استئاتوز کبدی همراه است،

<sup>3</sup> Hepatic triglyceride content

<sup>4</sup> Non-esterified fatty acids

<sup>5</sup> Simple steatosis

<sup>6</sup> Nonalcoholic steatohepatitis

<sup>7</sup> Pan

<sup>1</sup> Glucose transporter 4

<sup>2</sup> Homeostasis

و همچنین تحمل گلوکز را مختل می‌کند. بنابراین، کاهش سطوح فتوئین A می‌تواند از استئاتوز کبدی و سایر اختلالات کبدی مرتبط با فتوئین A جلوگیری کرده و این نیز در نهایت منجر به کاهش تولید فتوئین A از کبد می‌شود.

### فتوئین A و تمرین هوازی در وضعیت چاقی

شالتس<sup>۱</sup> و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند ۶ هفته فعالیت ورزشی هوازی (۳ جلسه در هفته ترمیم و دوچرخه با شدت ۶۰٪  $VO_{2max}$  به مدت ۶۰ دقیقه) در زنان چاق غیر دیابتی ( $kg/m^2$   $36/5 \pm 1/5$  BMI) تغییری در سطوح سرمی فتوئین A ایجاد نکرد (۴۸). راینر و راث<sup>۲</sup> (۲۰۰۸) نشان دادند یک سال تمرین ورزشی هوازی و محدودیت کالری در کودکان چاقی که بعد از یک سال کاهش وزن داشتند سبب کاهش فتوئین A سرم شد، اما در کودکان چاقی که بعد از یک سال کاهش وزن نداشتند فتوئین A سرم افزایش یافت (۴۹). مالین و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند ۷ روز تمرین هوازی نظارت شده (۶۰ دقیقه راه رفتن روی تردمیل و چرخ ارگومتر در روز با شدت ۸۵ درصد ضربان قلب بیشینه) در بزرگسالان چاق مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی ( $kg/m^2$   $33/3 \pm 0/9$  BMI)، فتوئین A به میزان ۱۱ درصد کاهش یافت (۴۳). مالین و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند ۱۲ هفته فعالیت ورزشی نظارت شده (۵ روز در هفته دویدن روی تردمیل، به مدت ۶۰ دقیقه در روز با شدت ۸۵ درصد ضربان قلب بیشینه) در افراد مسن چاق سبب کاهش معنی‌دار فتوئین A پلاسما شد (۵۰). بلومنتال<sup>۳</sup> و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند بدنبال ۶ ماه فعالیت ورزشی هوازی (۳ جلسه در هفته دویدن روی تردمیل، به مدت ۲۰-۴۵ دقیقه با شدت ۵۰-۷۰ درصد  $VO_{2max}$ ) و کاهش وزن در مردان مسن چاق ( $kg/m^2$   $31 \pm 1$  BMI)، سطوح فتوئین A به میزان ۴۷ درصد افزایش یافت (۴۲). سارجنت<sup>۴</sup> و همکاران (۲۰۱۸) نشان دادند یک جلسه فعالیت ورزشی هوازی روی تردمیل (۶۰ دقیقه با شدت ۶۰ درصد  $VO_{2max}$ ) در مردان چاق، تغییر معنی‌داری را در میزان فتوئین A پلاسما نشان نداد (۵۱). وین<sup>۵</sup> و همکاران (۲۰۱۸) نشان دادند ۴ هفته فعالیت ورزشی هوازی تداومی با شدت متوسط (MICT) (۴ جلسه در هفته دویدن با شدت ۵۵ درصد  $VO_{2max}$  به مدت ۶۰ دقیقه، برای مصرف ۴۰۰ کیلوکالری در هر جلسه) در افراد چاق تغییر معنی داری در میزان فتوئین A پلاسما ایجاد نکرد (۵۲). حبیبی ملکی<sup>۶</sup>

گزارش شده است که فتوئین A با NAFLD ملتهب مرتبط است که حاکی از آن است فتوئین A، یک هپاتوکین نشانگر، به عنوان بیومارکر زیستی بالقوه در شناسایی غیرتهاجمی NASH است. در مطالعه وون لئوفلهولز و همکاران (۲۰۱۶)، فتوئین A در بیماران NASH به طور قابل توجهی افزایش یافت. با این حال، پس از تنظیم عوامل مختل کننده کننده، از جمله T2DM، این پژوهشگران عمدتاً یک رابطه مستقل از فتوئین A با استئاتوز کبد را مشاهده کردند. بنابراین، همانطور که افزایش سطح فتوئین A در افراد مبتلا به NASH مشاهده شد، به جز ارتباط با سایر ویژگی‌های بافت‌شناسی مانند التهاب، می‌تواند منعکس‌کننده مراحل بالاتر استئاتوز کبد باشد (۲۰). در واقع، یافته‌های وون لئوفلهولز و همکاران در رابطه با فتوئین A و استئاتوز کبد مطابق با گزارش‌های قبلی است. یافته‌های این پژوهشگران نشان می‌دهد اسیدهای چرب آزاد بیش از حد در گردش خون و کبد منجر به افزایش استرس شبکه آندوپلاسمی کبدی و فعال‌سازی NFκB می‌شود که هر دو می‌توانند بیان موضعی فتوئین A را افزایش دهند. در شرایط فیزیولوژیکی انسولین اسیدهای چرب آزاد را به بافت چربی، جایی که اسید چرب آزاد تا حد زیادی ذخیره می‌شوند، هدایت می‌کند (۲۰). با وجود این، در یک مطالعه مکانیسم‌های فرضی در مورد رابطه بین فتوئین A و NAFLD نشان داده شده است. آن مطالعه پیشنهاد کرد که رژیم غذایی پرچرب، اسیدهای چرب آزاد بیش از حد را به همراه دارد و سلول‌های کبدی و چربی را به ترشح فتوئین A وادار می‌کند، که می‌تواند سیگنال‌های جاذب شیمیایی ارسال نماید و ماکروفاژها را وادار به نفوذ به بافت چربی کند. در این راستا، ماکروفاژهای فعال ترشح سایتوکاین‌های التهابی مانند TNF-α و IL-6 را افزایش می‌دهند که می‌تواند استئاتوز هپاتوسیت را بیشتر تشدید کند (۴۷). علاوه بر این، داده‌های موجود نشان می‌دهد که اسیدهای چرب آزاد می‌توانند فعالیت NFκB را با مهار AMPK افزایش دهند و همچنین می‌توانند فعالیت NFκB را با فعال کردن ERK1/2 افزایش دهد. با توجه به اینکه NF-κB نقش مهمی در تنظیم بیان ژن فتوئین A و افزایش بیشتر سطح mRNA فتوئین A ایفا می‌کند، باعث ایجاد فتوئین A بیش از حد در سلول‌ها می‌شود که ممکن است مستقیماً SREBP-1c را تحریک کند. به طور کلی پذیرفته شده است که تنظیم افزایشی آنزیم‌های لیپوزیک توسط SREBP-1c منجر به تجمع تری آسید گلیسرول می‌شود (۴۷). علاوه، مطالعات بالینی و تجربی با فرضیه وجود رابطه بین NAFLD و فتوئین A مطابقت داشت و به خوبی روشن شده است که فتوئین A به طور قابل توجهی در آسیب سلول‌های کبدی افزایش می‌یابد و مقاومت به انسولین را میانجی‌گری کرده

<sup>1</sup> Schultes

<sup>2</sup> Reinehr & Roth

<sup>3</sup> Blumenthal

<sup>4</sup> Sargeant

<sup>5</sup> Winn

<sup>6</sup> Habibi maleki



همتایان هم سن و هم وزنشان که کم‌تحرك هستند کمتر است. به علاوه، یک همبستگی معکوس بین  $VO_{2max}$  و فتوئین A وجود دارد، که نشان می‌دهد آمادگی بدنی بالا ممکن است غلظت فتوئین A را تنظیم کند (۴۳). در چندین مطالعه پیشنهاد شده است که کاهش فتوئین A در گردش خون در انسان پس از یک برنامه ورزشی مزمین ممکن است، از طریق افزایش بیان آدیپونکتین و کاهش سایتوکین‌های التهابی در کبد و عضلات توسط مهار فتوئین A، به واسطه کاهش NFκB از طریق پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونوفسفات (AMPK)<sup>۵</sup>، باعث افزایش کاهش وزن و بهبود کنترل متابولیک شود (۱۶). چندین مطالعه اثرات مداخلات سبک زندگی مانند رژیم‌های کم کالری، فعالیت ورزشی یا مداخلات ترکیبی را بر روی فتوئین A ارزیابی کرده‌اند که نتایج متناقضی را نشان می‌دهد. ممکن است برخی از تغییرات بیولوژیکی که اثرات محافظتی فعالیت ورزشی را بر حساسیت به انسولین ارتقا می‌دهند با تغییرات در فتوئین A در جریان خون و اسیدهای چرب آزاد توضیح داده شوند که از طریق تعدیل ماکروفاژهای بافت چربی از سیگنالینگ کمتر مسیر TLR4 در بافت چربی پشتیبانی می‌کند. به طور کلی، نتایج در مورد اثرات فعالیت ورزشی بر جریان فتوئین A نسبتاً مبهم بوده است؛ ممکن است تنوع در شدت و مدت مداخلات در فعالیت ورزشی علت وجود نتایج بسیار متفاوت تا کنون را توضیح دهد (۱۶). یافته‌های اصلی رامیرز-ولز<sup>۶</sup> و همکاران (۲۰۱۹) در یک مطالعه‌ی مروری به شرح زیر است: (الف) مداخلات فعالیت ورزشی تحت نظارت با کاهش فتوئین A در بزرگسالان و افراد مسن‌تر همراه است، (ب) هر دو نوع فعالیت ورزشی هوازی و مقاومتی با شدت بالا یا متوسط، با حجم ۶۰ دقیقه در هر جلسه و حداقل ۴ تا ۷ جلسه در هفته، به طور قابل توجهی سطح فتوئین A را در افراد دارای دیابت و اضافه وزن/چاق کاهش می‌دهد و (ج) کاهش بیشتر در BMI پس از اعمال مداخله ورزشی تحت نظارت با کاهش بیشتر در فتوئین A مرتبط نیست. این یافته‌ها می‌تواند به ارائه توصیه‌های ورزشی ویژه‌تر برای کنترل عامل خطر متابولیک در جوامع بزرگسال کمک کند. با این حال، به دلیل ناهمگونی جمعیت و سوگیری، یافته‌های این پژوهشگران باید با احتیاط تفسیر شوند (۱۶). مکانیسم‌های احتمالی که توسط آن فعالیت ورزشی نظارت شده باعث کاهش فتوئین A می‌شود شامل موارد زیر است: (الف) کاهش محتوای چربی داخل کبدی با تنظیم کاهشی SREBP-1c و تنظیم افزایشی سطح بیان گیرنده

و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند تمرین ورزشی هوازی تداومی با شدت بالا (HICT)<sup>۱</sup> (۵ جلسه در هفته دویدن روی تردمیل با شدت ۷۰-۷۵ درصد حداکثر سرعت دویدن رت‌ها، به مدت ۱۲ هفته) سبب افزایش میزان فتوئین A چربی احشایی در رت‌های چاق شد، اما تمرین ورزشی هوازی تداومی با شدت متوسط (MICT) (۵ جلسه در هفته دویدن روی تردمیل با شدت ۵۰-۶۰ درصد حداکثر سرعت دویدن رت‌ها، به مدت ۱۲ هفته) سبب کاهش میزان فتوئین A چربی احشایی در رت‌های چاق شد؛ با این حال این تغییرات معنی‌دار نبودند (۵۳). رن<sup>۲</sup> و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند بدنبال فعالیت ورزشی هوازی (۲ جلسه تمرین تحت نظارت در هفته و ۲-۳ جلسه تمرین بدون نظارت در هفته برای دستیابی به مصرف ۴۰۰-۵۰۰ کیلوکالری در هفته) در مردان چاق، فتوئین A سرم کاهش معنی‌دار نشان داد (۵۴). رن و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند ۱ جلسه تمرین هوازی راه رفتن روی تردمیل (با شدت ۶۰-۷۰ درصد  $VO_{2max}$ ، تا دستیابی به مصرف ۵۰۰ کیلوکالری) در افراد چاق، بلافاصله پس از تمرین سبب افزایش فتوئین A سرم می‌شود، اما پس از ۲۴ ساعت فتوئین A سرم کاهش می‌یابد (۵۵). شهرکی<sup>۳</sup> و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند بدنبال ۸ هفته فعالیت ورزشی هوازی (۳ جلسه در هفته دویدن با شدت ۶۰-۷۵ درصد ضربان قلب ذخیره به مدت ۳۰-۱۵ دقیقه) در زنان دارای اضافه وزن و چاق ( $BMI > ۳۲$ )، فتوئین A سرم به طور معنی‌داری کاهش یافت (۵۶). خبیری<sup>۴</sup> و همکاران (۲۰۲۲) و (۲۰۲۳) نشان دادند که بدنبال ۸ هفته فعالیت ورزشی هوازی دویدن روی تردمیل سطوح پلاسمایی و بیان ژن فتوئین A در بافت چربی احشایی و کبد رت‌های نر چاق کاهش معنی‌دار نشان داد، اما کاهش میزان پروتئین فتوئین A به دنبال ۸ هفته فعالیت ورزشی هوازی تنها در کبد رت‌های چاق معنی‌دار بود و کاهش میزان پروتئین فتوئین A در بافت چربی احشایی معنی‌دار نبود (۵۷، ۵۸). در بررسی مطالعات متعدد، نتایج متفاوت در تغییرات سطوح فتوئین A در پاسخ به تمرین ورزشی هوازی می‌تواند با نوع نمونه‌ها، سن، جنسیت، وضعیت آمادگی بدنی، مدت زمان و شدت تمرین مرتبط باشد.

### مکانیسم اثر فعالیت ورزشی بر فتوئین A

فعالیت‌های ورزشی بر عوامل خطر متابولیک مختلف مرتبط با چاقی و سندرم متابولیک اثر مطلوب دارند (۲۱). سطوح پلاسمایی فتوئین A در بزرگسالانی که از نظر جسمانی فعال‌اند در مقایسه با

<sup>1</sup> High-intensity continuous training

<sup>2</sup> Ren

<sup>3</sup> Shahraki

<sup>4</sup> Khabiri

<sup>5</sup> Adenosine monophosphate-activated protein kinase

<sup>6</sup> Ramirez-Velez

دهد، در حالی که داده‌های دیگر نشان می‌دهد که سطوح بالای گلوکز پلازما بیان فتوئین A کبدی را از طریق فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ ERK1/2 در کبد افزایش می‌دهد. با این حال، مکانیسم‌های مربوطه در خصوص ارتباط بین فعالیت جسمانی و سطوح فتوئین A در گردش خون ناشناخته باقی مانده است (۲۸). برخی از اثرات مفید فعالیت ورزشی بر حساسیت به انسولین ممکن است با تغییرات در فتوئین A در گردش خون و FFAs توضیح داده شود، که باعث کمتر شدن سیگنالینگ TLR4 در بافت چربی، احتمالاً از طریق تعدیل ماکروفاژهای بافت چربی، می‌شود (۲۸). با این حال پژوهشگران نتایج متناقضی از تغییر در سطوح فتوئین A پس از یک دوره فعالیت ورزشی نشان دادند که شامل: عدم تغییر چشمگیر فتوئین A پس از یک دوره فعالیت ورزشی ترکیبی (۲۱)، کاهش فتوئین A پس از یک دوره فعالیت ورزشی ترکیبی طولانی مدت (۲۸)، عدم تغییر سطوح فتوئین A پس از ۶ هفته فعالیت ورزشی هوازی (۴۸) بود. شکل ۲ خلاصه‌ای از مکانیسم‌های احتمالی کاهش فتوئین A بدنبال فعالیت ورزشی هوازی را نشان می‌دهد.

فعال‌شده با پراکسی زوم تکثیرکننده گاما (PPAR- $\gamma$ )<sup>۱</sup>، (ب) کاهش گلوکولپوتوکسیسیته<sup>۲</sup> کبدی از طریق تعدیل گونه‌های اکسیژن فعال (ROS)<sup>۳</sup>، همراه با مهار میانجی‌های پیش التهابی و (ج) فعال‌سازی پروتئین کیناز B (که با عنوان Akt نیز شناخته می‌شود) و فسفوریلاسیون سوپسترای ۱۶۰ کیلو دالتون (AS160) که نشان داده شده است که باعث بهبود تحمل گلوکز و کاهش مقاومت به انسولین می‌شود (۱۶). هرچند نتایج در این خصوص متناقض است به طوری که افزایش سطوح فتوئین A نیز پس از یک دوره فعالیت ورزشی هوازی و کاهش وزن نشان داده شده است (۴۲). آزمایشات In vitro نشان داد که فتوئین A با کاهش pAkt و pAS160 و متعاقب آن کاهش انتقال GLUT-4 به غشای پلاسمایی، جذب گلوکز عضله اسکلتی را کاهش می‌دهد. یافته‌های مالین<sup>۴</sup> و همکاران (۲۰۱۳) نقش فتوئین A را در مقاومت به انسولین عضلات اسکلتی برجسته می‌کند و نشان می‌دهد که بخشی از بهبود تحمل گلوکز ناشی از ورزش در بیماران مبتلا به NAFLD ممکن است به دلیل کاهش فتوئین A باشد. با این حال داده‌های این پژوهشگران نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی، مستقل از محتوای چربی کبدی پایین‌تر، فتوئین A را کاهش می‌دهد (۴۳). لی<sup>۵</sup> و همکاران (۲۰۱۷) بیان داشتند که یک ارتباط بین فتوئین A به طور جداگانه بر روی سیگنال‌دهی گیرنده انسولین عضله اسکلتی و سیگنال‌دهی گیرنده شبه تول (TLR) بافت چربی وجود دارد. این پژوهشگران فرض کردند که فتوئین A کمتری پس از فعالیت ورزشی در دسترس است، که ممکن است سطح مقاومت به انسولین وابسته به TLR4 را از طریق غلظت پلاسمایی کمتر فتوئین A و تعامل کمتر با FFAs در بافت چربی کاهش دهد. این امر ممکن است در افزایش حساسیت به انسولین پس از فعالیت ورزشی منعکس شود. با این حال، نمی‌توانیم نادیده بگیریم که فعالیت ورزشی ترکیبیات FFAs پلازما را تغییر می‌دهد. فتوئین A به انواع مختلفی از FFAs با میل ترکیبی متفاوت متصل می‌شود، که قوی‌ترین میل ترکیبی به اسیدهای چرب اشباع مانند اسید پالمیتیک است. بنابراین، تغییرات در ترکیب FFA های پلازما پس از فعالیت ورزشی ممکن است بر توانایی فتوئین A در القای سیگنال TLR4 تأثیر بگذارد (۲۸). برخی از داده‌ها نشان می‌دهد که افزایش سطح FFAs پلازما بیان فتوئین A کبدی را با افزایش فعالیت NF-kB افزایش می‌-

<sup>1</sup> Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$

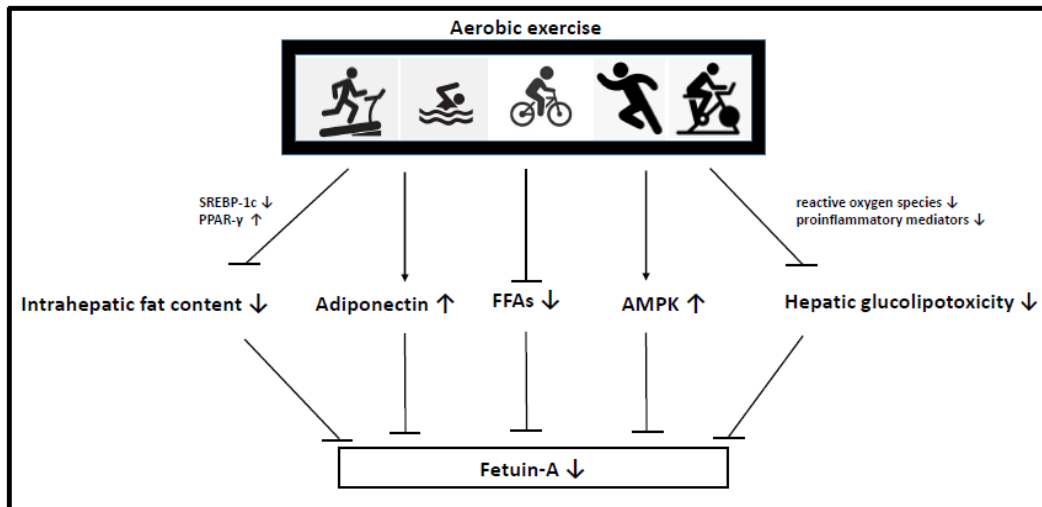
<sup>2</sup> Glucolipototoxicity

<sup>3</sup> Reactive oxygen species

<sup>4</sup> Malin

<sup>5</sup> Lee

شکل ۲. خلاصه‌ای از مکانسیم‌های احتمالی کاهش فتوئین A بدنبال فعالیت ورزشی هوازی.



dysmetabolism pandemic continues to rage on. Elsevier; 2022. p. 155217.

2. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6-10.
3. Bourebaba L, Marycz K. Pathophysiological Implication of Fetuin-A Glycoprotein in the Development of Metabolic Disorders: A Concise Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(12):2033.
4. Goustin AS, Derar N, Abou-Samra AB. Ahsg-fetuin blocks the metabolic arm of insulin action through its interaction with the 95-kD  $\beta$ -subunit of the insulin receptor. *Cellular signalling*. 2013;25(4):981-8.
5. Hennige AM, Staiger H, Wicke C, Machicao F, Fritsche A, Häring H-U, et al. Fetuin-A Induces Cytokine Expression and Suppresses Adiponectin Production. *PLoS ONE*. 2008;3(3):e1765.
6. Shen X, Yang L, Yan S, Zheng H, Liang L, Cai X, et al. Fetuin A promotes lipotoxicity in  $\beta$  cells through the TLR4 signaling pathway and the role of pioglitazone in anti-lipotoxicity. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2015;412:1-11.
7. Trepanowski JF, Mey J, Varady KA. Fetuin-A: a novel link between obesity and related complications. *International Journal of Obesity*. 2015;39(5):734-41.
8. Lackey DE, Lazaro RG, Li P, Johnson A, Hernandez-Carretero A, Weber N, et al. The role of dietary fat in obesity-induced insulin resistance. *American Journal of*

### نتیجه‌گیری

به طور کلی، چاقی و اختلالات مرتبط منجر به گسترش مقاومت به انسولین و افزایش خطر بیماری‌های متابولیکی می‌شود. در این بین هپاتوکین‌های مترشح از کبد ممکن است نقش میانجی برای اثرات پاتولوژیک مرتبط با چاقی ایفا کنند. بر این اساس، فتوئین A به عنوان یک عامل خطر اصلی برای اختلالات متابولیکی به شمار می‌رود که به واسطه تسهیل اتصال FFA به TLR4 و به دنبال آن ترشح سایتوکین‌های پیش التهابی، و همچنین تسهیل نفوذ ماکروفاژها به داخل بافت چربی و تغییر زیرگروه ماکروفاژها از نوع ضد التهابی (M2) به نوع پیش التهابی (M1)، باعث ایجاد و یا تشدید بیماری‌های متابولیکی در افراد چاق می‌شود. در مقابل، تمرینات هوازی می‌تواند راهکار موثری برای کنترل و درمان چاقی و اختلالات مرتبط با آن باشد، که حداقل بخشی از آن تغییرات در نتیجه کاهش فتوئین A اتفاق می‌افتد. جمع‌بندی مطالعات مرتبط با فعالیت ورزشی هوازی نشان می‌دهد تمرین هوازی روش موثری برای کاهش فتوئین A در افراد چاق می‌باشد.

### تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافی در خصوص این مقاله وجود ندارد.

### منابع

1. Boutari C, Mantzoros CS. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and

- fetuin-B and fetuin-A. *Biochemical Journal*. 2003;376(1):135-45.
18. Dogru T, Kirik A, Gurel H, Rizvi AA, Rizzo M, Sonmez A. The Evolving Role of Fetuin-A in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Overview from Liver to the Heart. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(12):6627.
  19. Mathews ST, Singh GP, Ranalletta M, Cintron VJ, Qiang X, Goustin AS, et al. Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene. *Diabetes*. 2002;51(8):2450-8.
  20. Von Loeffelholz C, Horn P, Birkenfeld A, Claus R, Metzger B, Döcke S, et al. Fetuin A is a predictor of liver fat in preoperative patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Investigative Surgery*. 2016;29(5):266-74.
  21. Yang SJ, Hong HC, Choi HY, Yoo HJ, Cho GJ, Hwang TG, et al. Effects of a three-month combined exercise programme on fibroblast growth factor 21 and fetuin-A levels and arterial stiffness in obese women. *Clinical Endocrinology*. 2011;75(4):464-9.
  22. Lin X, Braymer H, Bray G, York D. Differential expression of insulin receptor tyrosine kinase inhibitor (fetuin) gene in a model of diet-induced obesity. *Life sciences*. 1998;63(2):145-53.
  23. Samocha-Bonet D, Tam CS, Campbell LV, Heilbronn LK. Raised circulating fetuin-a after 28-day overfeeding in healthy humans. *Diabetes Care*. 2014;37(1):e15-e6.
  24. Chatterjee P, Seal S, Mukherjee S, Kundu R, Mukherjee S, Ray S, et al. Adipocyte fetuin-A contributes to macrophage migration into adipose tissue and polarization of macrophages. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(39):28324-30.
  25. Dasgupta S, Bhattacharya S, Biswas A, Majumdar SS, Mukhopadhyay S, Ray S, et al. NF- $\kappa$ B mediates lipid-induced fetuin-A expression in hepatocytes that impairs adipocyte function effecting insulin resistance. *Biochemical journal*. 2010;429(3):451-62.
  26. Lee M-H, Klein RL, El-Shewy HM, Luttrell DK, Luttrell LM. The adiponectin receptors AdipoR1 and AdipoR2 activate ERK1/2 through a Src/Ras-dependent Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2016;311(6):E989-E97.
  9. Pal D, Dasgupta S, Kundu R, Maitra S, Das G, Mukhopadhyay S, et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nature Medicine*. 2012;18(8):1279-85.
  10. Park YS, Yoon Y, Ahn HS. Platycodon grandiflorum extract represses up-regulated adipocyte fatty acid binding protein triggered by a high fat feeding in obese rats. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2007;13(25):3493.
  11. Azali Alamdari K, SatarZadeh R. Impact of Aerobic Training and Vitamin D Supplementation on Hunger Rate and Serum Ghrelin and Insulin in Middle Aged Females with Metabolic Syndrome. *Research in Exercise Nutrition*. 2022;1(1):13-1.
  12. Babaei S, Fattahpou marandi M. The effect of 12 weeks of aerobic training and zinc supplementation on interleukin 1 beta and TNF alpha in women with type 2 diabetes. *Research in Exercise Nutrition*. 2022;1-:( $\tau$ )
  13. Hadi S, ghasemnian A. The effect of endurance training and supplementation with L-arginine on the activity of glutathione peroxidase enzyme and total antioxidant capacity of skeletal muscle of male wistar rats. *Research in Exercise Nutrition*. 2022;1-:( $\tau$ )
  14. Naghizadeh H. The effect of eight weeks of endurance training with alkaline water consumption on antioxidant status and lipid peroxidation in inactive obese men. *Research in Exercise Nutrition*. 2023;1(4):81-100.
  15. Trepanowski J, Mey J, Varady K. Fetuin-A: a novel link between obesity and related complications. *International journal of obesity*. 2015;39(5):734-41.
  16. Ramírez-Vélez R, García-Hermoso A, Hackney AC, Izquierdo M. Effects of exercise training on Fetuin-a in obese, type 2 diabetes and cardiovascular disease in adults and elderly: a systematic review and Meta-analysis. *Lipids in Health and Disease*. 2019;18(1):23.
  17. Denecke B, Gräber S, Schäfer C, Heiss A, Wöltje M, Jahnen-Dechent W. Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of

36. Mori K, Emoto M, Yokoyama H, Araki T, Teramura M, Koyama H, et al. Association of serum fetuin-A with insulin resistance in type 2 diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes care*. 2006;29(2):468.-
37. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, Krober SM, et al.  $\alpha$ 2-Heremans-Schmid Glycoprotein/ Fetuin-A Is Associated With Insulin Resistance and Fat Accumulation in the Liver in Humans. *Diabetes Care*. 2006;29(4):853-7.
38. Mathews ST, Rakhade S, Zhou X, Parker GC, Coscina DV, Grunberger G. Fetuin-null mice are protected against obesity and insulin resistance associated with aging. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006;350(2):437-43.
39. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, Krober SM, et al. 2-Heremans-Schmid Glycoprotein/ Fetuin-A Is Associated With Insulin Resistance and Fat Accumulation in the Liver in Humans. *Diabetes Care*. 2006;29(4):853-7.
40. Stefan N, Sun Q, Fritsche A, Machann J, Schick F, Gerst F, et al. Impact of the adipokine adiponectin and the hepatokine fetuin-A on the development of type 2 diabetes: prospective cohort-and cross-sectional phenotyping studies. *PLoS one*. 2014;9(3):e92238.
41. Meex RC, Watt MJ. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13(9):509-20.
42. Blumenthal JB, Gitterman A, Ryan AS, Prior SJ. Effects of exercise training and weight loss on plasma Fetuin-a levels and insulin sensitivity in overweight older men. *Journal of diabetes research*. 2017;2017.
43. Malin SK, Mulya A, Fealy CE, Haus JM, Pagadala MR, Scelsi AR, et al. Fetuin-A is linked to improved glucose tolerance after short-term exercise training in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Applied Physiology*. 2013;115(7):988-94.
44. Rauth G, Pöschke O, Fink E, Eulitz M, Tippmer S, Kellerer M, et al. The nucleotide and partial amino acid sequences of rat fetuin: identity with the natural tyrosine kinase inhibitor of the rat pathway and stimulate cell growth. *Biochemistry*. 2008;47(44):11682-92.
27. Sakr HF, Al-Hashem FH, El-Naby WMH, Alkhateeb MA, Zaki MSA, Refaey HME, et al. Preventive roles of swimming exercise and pioglitazone treatment on hepatic dysfunction in a rat model of metabolic syndrome. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2014;92(2):162-70.
28. Lee S, Norheim F, Gulseth HL, Langlete TM, Kolnes KJ, Tangen DS, et al. Interaction between plasma fetuin-A and free fatty acids predicts changes in insulin sensitivity in response to long-term exercise. *Physiological reports*. 2017;5(5):e13183.
29. Mori K, Emoto M, Araki T, Yokoyama H, Lee E, Teramura M, et al. Effects of pioglitazone on serum fetuin-A levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2008;57(9):1248-52.
30. Ix JH, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ali S, Ketteler M, Whooley MA. Association Between Human Fetuin-A and the Metabolic Syndrome: Data From the Heart and Soul Study. *Circulation*. 2006;113(14):1760-7.
31. Samadi A, Abbassi Daloui A, Barari A, Saeidi A. The effect of twelve weeks of combined training with and without canagliflozin consumption on fetuin A and fetuin B in type 2 diabetic men. *Journal of Basic Research in Medical Sciences*. 2020;7(4):20-30.
32. Stefan N, Fritsche A, Weikert C, Boeing H, Joost H-G, Haring H-U, et al. Plasma Fetuin-A Levels and the Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2008;57(10):2762-7.
33. Sun Q, Cornelis MC, Manson JE, Hu FB. Plasma levels of fetuin-A and hepatic enzymes and risk of type 2 diabetes in women in the US. *Diabetes*. 2013;62(1):49-55.
34. Ix JH, Wassel CL, Kanaya AM, Vittinghoff E, Johnson KC, Koster A, et al. Fetuin-A and incident diabetes mellitus in older persons. *Jama*. 2008;300(2):182-8.
35. Ix JH, Biggs ML, Mukamal KJ, Kizer JR, Zieman SJ, Siscovick DS, et al. Association of fetuin-a with incident diabetes mellitus in community-living older adults: the cardiovascular health study. *Circulation*. 2012;125(19):2316-22.

- disease risk independent of changes in body mass or abdominal adiposity — A randomized trial. *Metabolism*. 2018;78:128-40.
53. habibi maleki a, Tofighi A, Ghaderi Pakdel F, Tolouei Azar J, ehsani far m. The Effect of Three Different Exercise training on Blood Lipid Profile, Fetuin-A, and Fibroblast Growth Factor 21 (FGF-21) in Visceral Adipose Tissue of Obese Rats. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2020;19(1):109-22.
54. Ren G, Bowers RL, Kim T, Araya-Ramirez F, Mahurin AJ, Dean DM, et al. Alterations of Serum Ser312-Phosphorylated Fetuin-A from Exercise-Induced Moderate Body Weight Loss in Individuals with Obesity. *Obesity*. 2020;28(3):544-51.
55. Ren G, Bowers RL, Kim T, Mahurin AJ, Grandjean PW, Mathews ST. Serum fetuin-A and Ser312 phosphorylated fetuin-A responses and markers of insulin sensitivity after a single bout of moderate intensity exercise. *Physiological Reports*. 2021;9(5):e14773.
56. Shahraki A, Vahidian-Rezazadeh M, Nikoofar M. Impact of aerobic and combined exercise training on serum levels of Fetuin-A and some metabolic syndrome indices of overweight and obese women: A clinical trial study. *KAUMS Journal (FEYZ)*. 2020;24(3):322-31.
57. Khabiri P, Rahimi M, Rashidi I, Nedaei S. The Effect of Aerobic Training and Aged Garlic Extract Supplementation on Plasma Fetuin-A Levels and Insulin Resistance in Obese Male Rats. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2022;24(3):167-77.
58. Khabiri P, Rahimi MR, Rashidi I, Nedaei SE. Impacts of an 8-week regimen of aged garlic extract and aerobic exercise on the levels of Fetuin-A and inflammatory markers in the liver and visceral fat tissue of obese male rats. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2023;58:79-88.
- insulin receptor. *European journal of biochemistry*. 1992;204(2):523-9.
45. Kalabay L, Chavin K, Lebreton J-P, Robinson K, Buse M, Arnaud P. Human recombinant alpha2-HS glycoprotein is produced in insect cells as a full length inhibitor of the insulin receptor tyrosine kinase. *Hormone and metabolic research*. 1998;30(01):1-6.
46. Srinivas P, Wagner AS, Reddy LV, Deutsch D, Leon MA, Goustin AS, et al. Serum alpha 2-HS-glycoprotein is an inhibitor of the human insulin receptor at the tyrosine kinase level. *Molecular endocrinology*. 1993;7(11):1445-55.
47. Pan X, Wen SW, Bestman PL, Kaminga AC, Acheampong K, Liu A. Fetuin-A in Metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2020;15(3):e0229776.
48. Schultes B, Frick J, Ernst B, Stefan N, Fritsche A. The effect of 6-weeks of aerobic exercise training on serum fetuin-A levels in non-diabetic obese women. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*. 2010;118(10):754-6.
49. Reinehr T, Roth CL. Fetuin-A and Its Relation to Metabolic Syndrome and Fatty Liver Disease in Obese Children Before and After Weight Loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(11):4479-85.
50. Malin SK, del Rincon JP, Huang H, Kirwan JP. Exercise-Induced Lowering of Fetuin-A May Increase Hepatic Insulin Sensitivity. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2014;46(11):2085-90.
51. Sargeant JA, Aithal GP, Takamura T, Misu H, Takayama H, Douglas JA, et al. The influence of adiposity and acute exercise on circulating hepatokines in normal-weight and overweight/obese men. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2018;43(5):482-90.
52. Winn NC, Liu Y, Rector RS, Parks EJ, Ibdah JA, Kanaley JA. Energy-matched moderate and high intensity exercise training improves nonalcoholic fatty liver