

The Effects of Combining Aerobic Exercise with Cinnamon on FNDC5 / Irisin / UCP1 Pathway in Visceral Adipose Tissue of Insulin Resistant Rats

Masoomeh Alsadat Mirshafaei¹, Fatemeh Noori², Ahmad Abdi^{3*}

1. Department of Sport Physiology, Tonekabon Branch, Islamic Azad University, Tonekabon, Iran.
2. Department of Sport Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran.
3. Department of Sport Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran.

Received: May 07, 2023; Accepted: July 15, 2023

Abstract

Background and Aim: Brown adipose tissue (BAT) has attracted interest as an antidiabetic tissue owing to its ability to dissipate energy as heat and improve glucose homeostasis. Possibly, mediating some exercise health benefits via 'browning' of white adipose tissue. Some plants also increase the activity of BAT. The purpose of this study was to investigate the effect of aerobic exercise with cinnamon on the effective indicators in the browning of visceral adipose tissue (VAT) in insulin - resistant rats.

Methods: In this experimental study, 32 insulin - resistant male Wistar rats were divided into four groups: Insulin Control (IRC), Training (IRT), Cinnamon (IRC_i), and Training - extract - Cinnamon (IRT_{Ci}) were placed. The training protocol was performed for 8 weeks and 5 days a week with 75-80% VO₂max. IRC_i and IRT_{Ci} groups were injected with 200 ml / kg / day cinnamon extract. Data were analyzed using one-way ANOVA and Tukey's post hoc test at the significant level $p < 0.05$.

Results: A significant increase in the expression of FNDC5, UCP1, and the amount of irisin was observed in the IRT ($P = 0.033$, 92 percent; $P = 0.027$, 85 percent; and $P = 0.040$, 34 percent; respectively) and IRT_{Ci} ($P = 0.0001$, 188 percent; $P = 0.0001$, 171 percent; and $P = 0.0001$, 68 percent; respectively) groups compared to the IRC group. The expression of UCP1 in the IRC_i group ($P = 0.041$, 80 percent) significantly increased compared to the IRC group. The increase of FNDC5, UCP1, and irisin was also significant in the IRT_{Ci} group compared to the IRT and IRC_i groups ($P < 0.05$).

Conclusion: Aerobic training and the combination of aerobic training with cinnamon increased the indicators affecting VAT browning. However, the effect of cinnamon alone needs more research.

Keywords: Exercise; cinnamon; FNDC5; Irisin; Insulin Resistance

Please cite this article as: Mirshafaei MA, Noori F, Abdi A. The Effects of Combining Aerobic Exercise with Cinnamon on FNDC5 / Irisin / UCP1 Pathway in Visceral Adipose Tissue of Insulin Resistant Rats. *Pejouhesh dar Pezeshki*. 2023;47(3):56-68.

*Corresponding Author: Ahmad Abdi; Email: a.abdi58@gmail.com

Department of Sport Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran.



اثر تمرین هوازی همراه با دارچین بر مسیر FNDC5 / Irisin / UCP1 بافت چربی احشایی موش‌های مقاوم به انسولین

معصومه السادات میرشفاهی^۱، فاطمه نوری^۲، احمد عبدی^{۳*}

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تنکابن، دانشگاه آزاد اسلامی، تنکابن، ایران.

۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران.

۳- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۴/۲۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۲/۱۷

چکیده

سابقه و هدف: بافت چربی قهوه‌ای (BAT) به دلیل توانایی آن در اتلاف انرژی به صورت گرما و بهبود هموستاز گلوکز، به عنوان یک بافت ضد دیابت مورد توجه قرار گرفته است. احتمالاً برخی از مزایای سلامتی فعالیت ورزشی از طریق «قهوه‌ای شدن» بافت چربی سفید (WAT) تعدیل می‌شود. برخی گیاهان نیز سبب افزایش فعالیت BAT می‌شوند. هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر تمرین هوازی همراه با دارچین بر شاخص‌های مؤثر بر قهوه‌ای شدن بافت چربی احشایی (VAT) در موش‌های مقاوم به انسولین بود.

روش کار: در این تحقیق تجربی، ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار مقاوم به انسولین در چهار گروه کنترل (IRC)، تمرین (IRT)، عصاره دارچین (IRCi) و تمرین - عصاره دارچین (IRTCi) قرار گرفتند. برنامه تمرینی به مدت هشت هفته و هر هفته پنج روز با شدت ۷۵-۸۰ درصد VO2max اجرا شد. به گروه‌های IRCi و IRTCi، روزانه ۲۰۰ ml / kg عصاره دارچین تزریق شد. داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری $p < 0/05$ تحلیل شد.

یافته‌ها: افزایش معناداری در بیان FNDC5، UCP1 و میزان آیریزین در گروه‌های IRT (به ترتیب $P = 0/033$ ، $P = 0/027$ ، $P = 0/027$ درصد و ۸۵ درصد و $P = 0/040$ ؛ $P = 0/040$ درصد) و IRTCi (به ترتیب $P = 0/001$ ، $P = 0/001$ ، $P = 0/001$ درصد و ۱۷۱ درصد و $P = 0/001$ ، $P = 0/001$ ، $P = 0/001$ درصد) به گروه IRC مشاهده شد. همچنین افزایش بیان UCP1 در گروه IRCi ($P = 0/041$ ، $P = 0/041$ درصد) نسبت به گروه IRC معنادار شد. افزایش FNDC5، UCP1 و آیریزین در گروه IRTCi نسبت به گروه‌های IRT و IRCi نیز معنادار شد ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: تمرین هوازی و ترکیب تمرین با دارچین سبب افزایش شاخص‌های مؤثر بر قهوه‌ای شدن VAT شد. با این وجود اثر دارچین به تنهایی نیاز به پژوهش‌های بیشتری دارد.

واژگان کلیدی: فعالیت ورزشی؛ دارچین؛ FNDC5؛ آیریزین؛ مقاومت به انسولین

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Mirshafaei MA, Noori F, Abdi A. The Effects of Combining Aerobic Exercise with Cinnamon on FNDC5 / Irisin / UCP1 Pathway in Visceral Adipose Tissue of Insulin Resistant Rats. *Pejouhesh dar Pezeshki*. 2023;47(3):56-68.

*نویسنده مسئول مکاتبات: احمد عبدی؛ آدرس پست الکترونیکی: a.abdi58@gmail.com

گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران.

مقدمه

بافت چربی نقش مهمی در متابولیسم انرژی و عملکرد غدد درون‌ریز دارد (۱). مطالعه‌های موجود چربی‌ها را بر اساس تفاوت در عملکرد و ساختار آنها به سه نوع طبقه‌بندی کرده‌اند که شامل بافت چربی سفید (WAT: White adipose tissue)، بافت چربی قهوه‌ای (BAT: Brown adipose tissue) و سلول‌های چربی بژ (Beige fat cells) است (۲). BAT، در مقایسه با WAT که محل ذخیره انرژی است، گرمای بیشتری تولید می‌کند و در نتیجه کالری بیشتری را مصرف کند. برخی از مطالعه‌ها نشان داده‌اند که تحت شرایط خاص، تحریک WAT می‌تواند تبدیل آن به BAT را افزایش دهد (۳). یکی از روش‌های درمان بیماری‌های متابولیک، افزایش قهوه‌ای شدن WAT است. این راه ممکن است یک روش درمانی بالقوه برای درمان چاقی و سایر بیماری‌های مرتبط با سندرم متابولیک و اختلال‌های متابولیک باشد (۴). علاوه بر عوامل محیطی، مواد مغذی و متابولیت‌های بدن، عوامل تنظیم‌کننده دیگری مانند PRDM16 (PR domain containing 16)، PGC-1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha)، و PPAR γ (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma) نیز در تولید و گرمزایی BAT نقش دارند (۵). افزایش بیان PGC-1 α سبب افزایش FNDC5 (Fibronectin type III domain-containing protein 5) شده، که این پروتئین بعد از شکستن از غشای سلولی جدا شده و به نام آیریزین در خون ترشح می‌شود. آیریزین ناشی از PGC-1 α سبب بیان پروتئین UCP1 (uncoupling protein 1) شده و محتویات میتوکندری را افزایش می‌دهد. UCP1 یکی از پروتئین‌های مهمی است که در تنظیم ترموزن BAT و توانایی تبدیل WAT به BAT نقش دارد (۶). قهوه‌ای شدن WAT یک فرآیند نسبتاً پیچیده است و می‌تواند تحت تاثیر عوامل مختلفی قرار گیرد. یکی از مداخله‌های مورد توجه تمرین ورزشی است. در این راستا برخی مطالعه‌ها نشان داده که فعالیت ورزشی قادر به افزایش سطوح ژن UCP1 بافت چرب است (۷). در پژوهشی

دیگر روی موش‌های دیابتی مشخص شد که تمرین ترکیبی (هوازی و مقاومتی) بیان FNDC5 در بافت چربی احشایی را افزایش داده و با افزایش آیریزین همراه بود (۸). این نتایج توسط پژوهش‌های دیگر در بافت چربی و عضله اسکلتی نیز تأیید شد (۹). با این وجود برخی مطالعه‌ها عدم تغییر PGC-1 α (۱۰) و حتی کاهش بیان PGC-1 α (۱۱) و UCP1 (۱۲، ۱۳) را به دنبال فعالیت ورزشی نشان دادند. علاوه بر فعالیت‌های ورزشی، برخی گیاهان نیز در بهبود شرایط متابولیکی از قبیل مقاومت به انسولین نقش دارند. از سالیان متمادی اثر پایین‌آورنده دارچین بر قند خون مورد توجه قرار گرفته است. برخی پژوهش‌ها بیان کردند که اثر دارچین نسبت به برخی گیاهان از قبیل چای سبز، روغن زیتون، دانه سیر و پیاز در تنظیم متابولیسم گلوکز بهتر است (۱۴). همچنین نشان داده شده که دارچین با تأثیر بر ژن‌های بالادستی آیریزین نظیر UCP1 و تغییر در فنوتیپ بافت چربی در بهبود متابولیسم نقش دارد (۱۵). با توجه به روند روز افزون ابتلا به بیماری‌های متابولیکی و دیابت در سراسر جهان استفاده از دستورالعمل‌های غیر دارویی از قبیل فعالیت ورزشی و مکمل‌های طبیعی مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. همچنین در پژوهش حاضر فرض محقق این است که ترکیب تمرین و مکمل تأثیر بیشتری بر مسیر تغییر فنوتیپ بافت چربی داشته باشد. از آن‌جا که رویکردهای درمانی مؤثر برای بیماری‌های متابولیکی در حال حاضر مورد توجه عمومی است و با توجه به اثر مفید بالقوه دارچین و تمرین ورزشی، هدف از این مطالعه بررسی اثر دارچین و تمرین هوازی بر مسیر FNDC5 / Irisin / UCP1 بافت چربی احشایی موش‌های مقاوم به انسولین است.

روش کار

این پژوهش از نوع تجربی بوده و همه آزمایش‌های مربوط به حیوانات با توجه به سیاست‌های مربوط به حمایت از حیوانات (بر اساس خط مشی‌های قرارداد هلسینگی) انجام شد و قوانین راهنمای مؤسسه ملی سلامت در نگهداری حیوانات آزمایشگاهی رعایت شده است. همچنین این پژوهش با تأیید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن

مرحله آشنایی (هفته اول)، موش‌ها هر روز به مدت ۱۵-۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه روی نوارگردان ویژه جوندگان راه می‌رفتند. در مرحله اضافه بار (هفته دوم تا چهارم)، موش‌ها ابتدا به مدت ۱۵ دقیقه و با سرعت ۱۲ متر بر دقیقه راه رفتند و به تدریج در مدت سه هفته شدت و مدت فعالیت افزایش یافت تا به میزان نهایی تعیین شده برای هر گروه رسید. در مرحله حفظ یا تثبیت، هفته پنجم تا هشتم موش‌ها به مدت چهار هفته با شدت تعیین شده ۲۸ متر بر دقیقه، معادل ۸۰-۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و به مدت ۶۰ دقیقه روی نوارگردان دویدند که در تمامی مراحل فوق شیب نوارگردان صفر درجه بود. از مجموع زمان فعالیت، پنج دقیقه برای گرم کردن و پنج دقیقه برای سرد کردن با سرعت هفت متر بر دقیقه در نظر گرفته شد (۱۸).

روش تهیه و مصرف عصاره هیدروالکلی دارچین: ابتدا پوست درخت دارچین با استفاده از آسیاب پودر شده و ۲۴ گرم از پودر تهیه شده در ۲۰۰cc الکل اتیلیک طبی ۹۶ درصد حل شد. مخلوط به دست آمده به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق (۲۵ درجه سانتی‌گراد) نگهداری شد. در ادامه ترکیب حاصل با استفاده از دستگاه همزن مغناطیسی به مدت چهار دقیقه به طور کامل مخلوط شده و روی یک کاغذ واتمن که وزن اولیه آنها یادداشت شد، صاف شد. کاغذ و پودر باقی مانده روی آن در دستگاه آون با حرارت ۵۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱/۵ ساعت خشک شد. با اختلاف وزن پودر خشک باقی مانده روی کاغذ صافی و مقدار اولیه دارچین میزان پودر حل شده مشخص شد. عصاره استخراج شده به این روش حاوی مقدار زیادی الکل (حدود ۲۰ میلی‌لیتر) است. برای حذف الکل، عصاره به مدت ۴۸ ساعت در محیط عاری از هر گونه آلودگی قرار گرفته تا الکل اضافی تبخیر شده و میزان آن به حداقل ممکن (۵ میلی‌لیتر) برسد. در ادامه حجم عصاره با استفاده از سرم فیزیولوژیک ۹ درصد (نرمال سالین تزریقی) به ۱۵۰ میلی‌لیتر رسانده شد. پس از فرآوری نهایی عصاره، به هر موش مقدار ۲۰۰ میلی‌گرم

IR.IAU.TON.REC.1398.011 به تصویب رسیده است. تعداد ۳۲ سر موش صحرایی نر شش هفته‌ای با نژاد ویستار و میانگین وزن $10/95 \pm 154/66$ گرم تهیه و به آزمایشگاه حیوانی منتقل شدند. حجم نمونه مطالعه حاضر بر اساس نتایج تحقیق‌های پیشین، در سطح معناداری ۵ درصد (خطای نوع اول) و توان آماری ۹۵ درصد (خطای نوع دوم) و با استفاده از نرم‌افزار G-Power (۸ سر در هر گروه) تعیین شد (۱۶). حیوانات مورد آزمایش به صورت جداگانه در قفس‌های پلی‌کربنات نگهداری شدند. دمای محیط $1/4 \pm 22$ درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت $4 \pm 55/6$ درصد بود. تمامی حیوانات به آب و غذای ویژه موش دسترسی آزاد داشتند. پس از انتقال موش‌ها به آزمایشگاه، برای سازگاری با محیط به مدت یک هفته در قفس نگهداری و سپس فرایند ایجاد مقاومت به انسولین روی آنها انجام شد. برای این منظور محلول فروکتوز ۱۰ درصد به مدت ۵ هفته به موش‌ها خورانده شد و پس از اطمینان از ابتلا به مقاومت به انسولین، موش‌ها به چهار گروه مساوی گروه کنترل (IRC)، تمرین (IRT)، عصاره دارچین (IRCi) و تمرین - عصاره دارچین (IRTCi) تقسیم شدند.

القای مقاومت به انسولین: موش‌ها از فروکتوز شرکت MERCK آلمان به مدت پنج هفته استفاده کردند. برای درست کردن محلول ۱۰ درصدی، ۹ لیتر آب با یک کیلوگرم فروکتوز کریستال غذایی مخلوط شده و به صورت آزاد در اختیار موش‌ها قرار گرفت. بعد از پنج هفته سازگاری با محیط و مبتلا کردن موش‌ها به مقاومت به انسولین، برای اندازه‌گیری گلوکز و تعیین ابتلا به اختلال مقاومت به انسولین نمونه‌های خونی از شبکه پشت چشمی در حالت ناشتا جمع‌آوری شد (۱۷). موش‌هایی با قند خون بالای 125 mg/dl و شاخص HOMA-IR بالای پنج، به عنوان موش‌های مقاوم به انسولین در نظر گرفته شد.

برنامه تمرینی: موش‌های گروه تجربی به مدت هشت هفته، هر هفته پنج روز تمرین کردند. کل دوره تمرین به سه مرحله آشنایی، اضافه بار و حفظ یا تثبیت شدت کار تقسیم شد. در

قرار داده شده و به نیتروژن مایع منتقل و سپس در یخچال در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری نگهداری شد. برای جلوگیری از تأثیر آهنگ شبانه‌روزی، نمونه‌گیری از ساعت ۸ آغاز و ۱۱:۳۰ به اتمام رسید.

روش اندازه‌گیری بیان ژن‌ها: طراحی و آماده‌سازی آغازگرها (پرایمر): جدول ۱ الگوی آغازگر را نمایش می‌دهد. ابتدا طراحی پرایمر انجام شد و سپس RNA کل از بافت‌ها استخراج گردید و به cDNA تبدیل شد. سپس cDNA به روش PCR تکثیر شده و از نظر بیان ژن‌های ذکر شده بررسی شد (۸).

به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (۰/۵ میلی‌لیتر) در روز محلول به دست آمده تزریق شد (۱۹).

روش نمونه‌گیری از بافت چربی: پس از اعمال متغیر مستقل، تمام نمونه‌ها با شرایط کاملاً مشابه و در شرایط پایه (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی) با تزریق داخل صفاقی ترکیبی از کتامین (۶۰ mg / kg) و زایلازین (۵ mg / kg) بی‌هوش شدند. بافت چربی اپیدرمال ناحیه راست حیوان بلافاصله پس از جداسازی و شست و شو با سالیین فورا در تیوب‌های حاوی RNA later برای جلوگیری از تخریب RNA

جدول ۱- توالی آغازگرهای (پرایمرهای) FNDC5 و UCP1

Genes	Primer Sequences
FNDC5	Forward: 5'-GAGGTGCTGATCATCGTCGT-3'
	Reverse: 5'-GAGCAAGCACTGAAAGGGTTT-3'
UCP1	Forward: 5'-CAATGACCATGTACACCAAGGAA-3'
	Reverse: 5'-GATCCGAGTCGCAGAAAAGAA-3'

با استفاده از دستگاه YBR Green qPCR Master Mix انجام شد. قرارداد چرخه‌های حرارتی مورد استفاده Real time-PCR شامل: ۹۵° به مدت ۱۰ دقیقه و به دنبال آن ۳۵ دور ۳۰° ثانیه‌ای در حرارت ۹۵°، ۳۰ ثانیه در ۶۰° و ۵ ثانیه در دمای ۷۲° بود. سپس در دمای ۷۲° درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه نگهداری شد. نسبت بیان ژن‌های بررسی شده در این مطالعه، با روش مقایسه‌ای چرخه آستانه (Threshold Cycle: CT) ارزیابی شدند. برای طبیعی سازی بیان ژن از فرمول (کنترل) - ct = (هدف) Δct استفاده شد. پس از محاسبه تغییر بیان ژن‌ها با Δct ، برای کمی‌کردن نتیجه حاصل از تغییرات ct نمونه‌ها، این عدد در فرمول $2^{-\Delta ct}$ وارد و نتایج حاصل بین گروه‌ها مقایسه شد (۸).

در این پژوهش غلظت سرمی انسولین و مقادیر پروتئینی آیریزین بافت چربی احشایی به روش الایزا و با استفاده از کیت مخصوص رت (ZellBio GmbH، ساخت کشور آلمان)

انجام PCR - Real time: ۲۰ میلی‌گرم از بافت با استفاده از اسکالپر خرد و وارد میکروتیوپ شده، سپس با استفاده از محلول تیازول، RNA کل سلول‌ها استخراج و با استفاده از کیت RNeasy (کیازن، آلمان) خالص‌سازی شد. برای اطمینان از غلظت مناسب RNA استخراج شده، جذب نمونه‌ها با استفاده از دستگاه نانودراپ (ND-1000 NANODROP 385 spectrophotometer) خوانده شد. cDNA طبق شیوه‌نامه شرکت سازنده (Thermo Scientific, USA) سنتز شده و برای انجام واکنش رونویسی معکوس استفاده شد. cDNA سنتز شده با استفاده از SYBR Green master mix (Thermo Scientific, USA) و آغازگرهای ذکر شده در جدول ۲ تکثیر شد. Real-time PCR با استفاده از دستگاه Roche LightCycler 480 Real Time PCR Detection System انجام شد. برای اندازه‌گیری mRNA، ۱ میکروگرم از کل RNA بافتی با آنزیم RQ1 RNase-free DNase-I (Promega) و retro-transcribed (RT) تیمار شد. واکنش Real-time CR

SPSS نسخه ۲۶ انجام شد و سطح معناداری آزمون‌ها $\alpha = 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مقادیر مربوط به وزن، گلوکز، انسولین و شاخص مقاومت به انسولین در گروه‌های مختلف پژوهش در جدول ۲ آورده شده است.

اندازه‌گیری شد. همچنین از شاخص HOMA-IR برای ارزیابی مقاومت به انسولین استفاده شد.

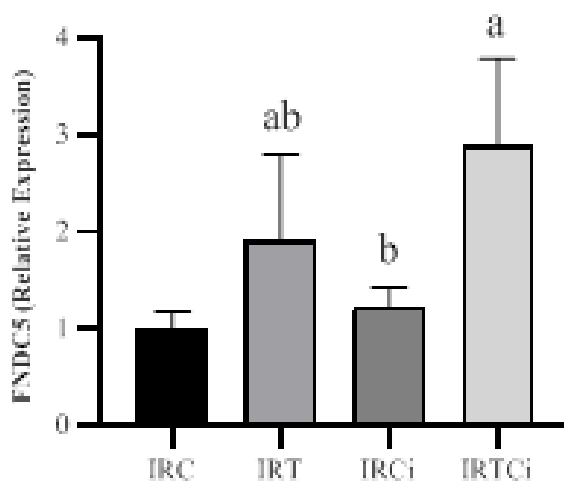
$$\text{HOMA-IR} = \left[\frac{\text{انسولین } (\mu\text{U/ml}) \times \text{گلوکز } (\text{mmol/l})}{22/5} \right]$$

تحلیل آماری: پس از تأیید توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک و همگنی واریانس‌ها توسط آزمون لون، برای تجزیه و تحلیل آماری تحلیل واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. محاسبات با استفاده از نرم‌افزار آماری

جدول ۲- مقادیر وزن، گلوکز، انسولین و شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) در گروه‌های مختلف پژوهش

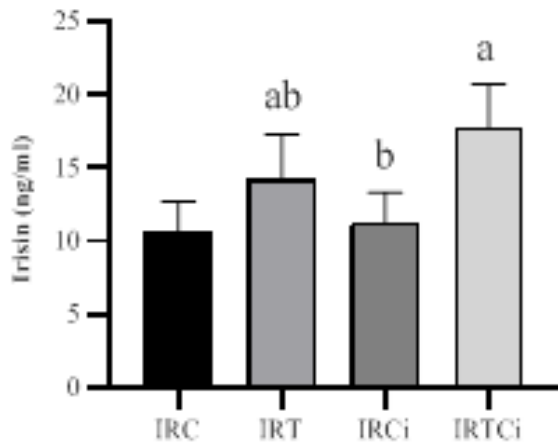
IRTCi (n = 8)	IRCi (n = 8)	IRT (n = 8)	IRC (n = 8)	
۱۴۸/۱۱ ± ۱۳/۴۱	۱۵۷/۱۱ ± ۹/۹۰	۱۶۱/۳۳ ± ۹/۵۷	۱۵۲/۱۱ ± ۶/۵۶	قبل از القای IR
۲۹۴ ± ۲۱/۳۶ [#]	۳۱۴/۲۲ ± ۲۱/۰۶ [#]	۲۹۲ ± ۱۸/۶۲ [#]	۳۰۳/۸۹ ± ۶/۰۲ [#]	پس از القای IR
۲۰۲/۱۱ ± ۲۲/۰۱	۲۰۶/۵۶ ± ۲۲/۶۲	۱۹۶/۴۴ ± ۱۶/۴۴	۱۹۰/۵۶ ± ۲۲/۵۵	قبل از القای IR
۱۳۸/۷۸ ± ۳۸/۶۳ [#]	۱۷۲/۸۹ ± ۴۳/۳۹ [#]	۱۸۱/۲۲ ± ۳۲/۲۶ [#]	۱۹۶/۲۲ ± ۲۲/۳۸	پس از القای IR
۱۳/۸۰ ± ۳/۴۰	۱۳/۸۵ ± ۳/۱۴	۱۲/۱۸ ± ۲/۹۲	۱۴/۰۳ ± ۲/۷۸	قبل از القای IR
۸/۵۴ ± ۱/۹۱ [#]	۱۰/۵۵ ± ۲/۷۶ [#]	۸/۳۵ ± ۳/۷۶ [#]	۱۴/۲۵ ± ۵/۰۷	پس از القای IR
۹/۹۷۱ ± ۱/۹۸	۷/۰۹۷ ± ۱/۸۲	۵/۹۶۱ ± ۱/۷۱	۶/۶۰۷ ± ۱/۵۹	قبل از القای IR
۲/۹۰۳ ± ۰/۹۱ [#]	۴/۵۷۹ ± ۱/۸۰ [#]	۳/۷۹۵ ± ۱/۹۴ [#]	۶/۹۰۲ ± ۲/۶۲	پس از القای IR

* تفاوت با گروه کنترل. [#] تفاوت با پیش‌آزمون. IRC: کنترل، IRT: تمرین، IRCi: عصاره دارچین، IRTCi: تمرین - عصاره دارچین.



تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که بین میانگین تغییر بیان FNDC5 چربی احشایی در گروه‌های مختلف تفاوت معناداری وجود دارد ($F = 14/289$ و $P = 0/0001$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد افزایش معناداری در میزان بیان FNDC5 در گروه‌های IRT ($P = 0/033$) و IRTCi ($P = 0/0001$) نسبت به گروه IRC وجود دارد. همچنین افزایش معناداری در مقادیر FNDC5 گروه IRTCi نسبت به گروه‌های IRT ($P = 0/026$)، IRCi ($P = 0/0001$) مشاهده شد (نمودار ۱).

نمودار ۱. تغییر بیان FNDC5 بافت چربی احشایی در گروه‌های مختلف با آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (در سطح $P < 0/05$).
a تفاوت با IRC، b تفاوت با گروه IRTCi: IRC: کنترل، IRT: تمرین، IRCi: عصاره دارچین، IRTCi: تمرین - عصاره دارچین.

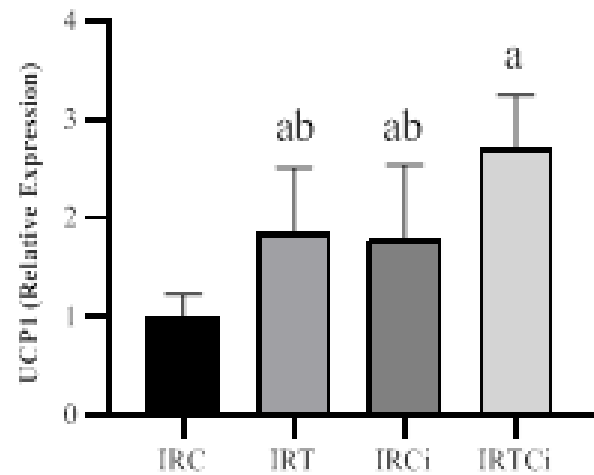


نمودار ۳. تغییر آیریزین بافت چربی احشایی (ng / mL) در گروه‌های مختلف با آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (در سطح $P < 0.05$). a تفاوت با IRC، b تفاوت با گروه IRC؛ IRTCi: کنترل، IRT: تمرین، IRCi: عصاره دارچین، IRTCi: تمرین - عصاره دارچین.

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرین هوازی در موش‌های مقاوم به انسولین سبب افزایش آیریزین و افزایش بیان FNDC5 و UCP1 در بافت چربی احشایی شد. در همین راستا Cho و همکاران (۲۰۲۳) در مطالعه‌ای روی موش‌های تغذیه‌شده با رژیم غذایی پر چرب (HFD: High fat diet) نشان داده شد که تمرین اختیاری قادر است سطوح UCP1 بافت چربی را افزایش دهد (۷). عبدی و همکاران (۲۰۲۲) نیز نشان دادند که ترکیب تمرین هوازی-مقاومتی در موش‌های دیابتی با STZ با افزایش بیان FNDC5 در بافت چربی احشایی و آیریزین سرمی همراه است (۸). در پژوهشی دیگر، Li و همکاران (۲۰۲۲) نشان دادند که شش هفته تمرین قادر به افزایش سطوح mRNA و پروتئین PGC-1 α و آیریزین در بافت چربی و عضله اسکلتی است. همچنین سطوح در گردش آیریزین نیز افزایش یافت (۹). به نظر می‌رسد سطوح در گردش آیریزین در افراد دارای اختلال متابولیکی از قبیل دیابت نوع ۲، پایین بوده و همبستگی مثبتی بین آیریزین در گردش با سن، شاخص توده بدنی، کلسترول تام، تری‌گلیسیرید، گلوکز خون ناشتا و فشار خون دیاستولیک وجود

همچنین نتایج تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که بین میانگین تغییر بیان UCP1 چربی احشایی در گروه‌های مختلف تفاوت معناداری وجود دارد ($F = 12/045$ و $P = 0/0001$). نتایج آزمون تعقیبی توکی افزایش معناداری را در میزان بیان UCP1 در گروه‌های IRT ($P = 0/027$)، IRCi ($P = 0/041$) و IRTCi ($P = 0/0001$) نسبت به گروه IRC نشان داد. همچنین افزایش معناداری در مقادیر UCP1 گروه IRTCi نسبت به گروه‌های IRT ($P = 0/027$)، IRCi ($P = 0/017$) مشاهده شد (نمودار ۲).



نمودار ۲. تغییر بیان UCP1 بافت چربی احشایی در گروه‌های مختلف با آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (در سطح $P < 0.05$). a تفاوت با IRC، b تفاوت با گروه IRC؛ IRTCi: کنترل، IRT: تمرین، IRCi: عصاره دارچین، IRTCi: تمرین-عصاره دارچین.

در نهایت نتایج تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که بین میانگین تغییر آیریزین چربی احشایی در گروه‌های مختلف تفاوت معناداری وجود دارد ($F = 13/021$ و $P = 0/0001$). نتایج آزمون تعقیبی توکی افزایش معناداری را در میزان آیریزین در گروه‌های IRT ($P = 0/040$) و IRTCi ($P = 0/0001$) نسبت به گروه IRC نشان داد. همچنین افزایش معناداری در مقادیر آیریزین گروه IRTCi نسبت به گروه‌های IRT ($P = 0/046$)، IRCi ($P = 0/0001$) مشاهده شد (نمودار ۳).

دارد (۲۰). این داده‌ها نشان می‌دهد که در شرایط دیابتی یا اختلال‌های متابولیکی که سبب پیشرفت به دیابت نوع ۲ می‌شود، سطوح آیریزین در گردش پایین است. یکی از دلایل کاهش آیریزین ممکن است ناشی از کاهش PGC-1 α در شرایط مقاومت به انسولین باشد (۲۱). پس از فعالیت ورزشی سطوح آیریزین در انسان‌ها و موش‌ها افزایش می‌یابد و علاوه بر این، بین سطوح mRNA آیریزین در بافت عضلانی و سطوح آیریزین در پلاسما خون همبستگی وجود دارد. آیریزین با افزایش مصرف انرژی، مقاومت به انسولین ناشی از رژیم غذایی را کاهش داده، امید به زندگی را افزایش داده و با کاهش وزن بدن در مدل‌های حیوانی منجر به کاهش مقاومت به انسولین و چاقی می‌شود (۲۲). در WAT نشان داده شده که هفت روز تمرین شنا می‌تواند بیان mRNA UCP1 را افزایش دهد (۲۲). UCP1 در میتوکندری نشانگر چربی قهوه‌ای بوده و دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی قوی است. همچنین قادر است با تأثیر بر زنجیره تنفسی میتوکندری و عملکرد متابولیکی، سبب ایجاد اختلاف پتانسیل الکترون‌ها در طول فرآیند انتقال شود. این عمل انرژی شیمیایی را به شکل گرما آزاد می‌کند (۲۳)، لیپولیز را افزایش داده و فنوتیپ سلول‌های چربی را به سمت چربی قهوه‌ای هدایت کند (۲۴). با این وجود برخی مطالعه‌ها نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی قادر نیست سطوح پروتئین FNDC5 عضله یا سطح آیریزین در گردش را تغییر دهد (۷). همچنین پژوهشی دیگر نشان داده که چهار هفته فعالیت ورزشی سطح FNDC5 عضلانی موش‌ها را افزایش نداد (۱۱). در پژوهشی روی انسان مشاهده شد که فعالیت ورزشی با شدت متوسط (۷۰ VO₂max درصد) سبب افزایش سطح آیریزین در گردش نمی‌شود (۱۰). جالب توجه است که سطح آیریزین در عضله اسکلتی با تمرین هوازی با شدت متوسط (۶۵ HRpeak٪) تغییر نکرد، اما پس از تمرین تناوبی با شدت بالا (۸۵-۹۵ HRpeak درصد) به طور قابل توجهی افزایش یافت (۲۵). تفاوت در یافته‌ها ممکن است ناشی از چندین دلیل باشد. در پژوهش حاضر از موش‌های مقاوم به انسولین و تمرین هوازی استفاده شد، اما در برخی پژوهش‌ها از آزمودنی‌های انسانی

(۱۰، ۲۵) و موش‌های HFD (۷، ۱۱) استفاده شد. با توجه به یافته‌های قبلی، شدت فعالیت ورزشی ممکن است بر مسیرهای سیگنال‌دهی FNDC5/Irisin تاثیر داشته باشد و فعالیت‌های ورزشی با شدت کم (۷، ۱۱، ۲۵) ممکن است برای فعال کردن این مسیرهای سیگنالینگ کافی نبوده باشد. از آنجا که در پژوهش حاضر القای مقاومت به انسولین در موش‌ها انجام شد، احتمالاً این شدت تمرین فشار لازم را برای تغییر در شاخص‌های بررسی شده در این مدل موش‌ها اعمال کرده است. همچنین اکثر پژوهش‌هایی که مخالف با یافته‌های پژوهش حاضر بوده است از آزمودنی‌ها و نمونه‌های چاق استفاده کرده‌اند و احتمالاً تمرین در این گروه‌ها نتوانست حداقل فشار لازم را برای تغییر متغیرها اعمال کند. مهم‌تر از همه این موارد، به نظر می‌رسد بیشتر اثر فعالیت ورزشی بر شاخص‌های مؤثر بر قهوه‌ای کردن در بافت چربی رخ دهد. در پژوهش‌های ذکر شده تغییر FNDC5 بیشتر در بافت عضلانی بررسی شده قرار گرفته است و در پژوهش حاضر چربی اپیدرمال بررسی شد. علاوه بر این، تمرین سبب کاهش عوامل خطرزای متابولیکی از قبیل انسولین و مقاومت به انسولین شد، اگرچه تغییری در میزان سرمی انسولین مشاهده نشد. به نظر می‌رسد آیریزین ترشح شده در پاسخ به فعالیت ورزشی هوازی می‌تواند مقاومت به انسولین را کاهش داده و حساسیت به انسولین را افزایش دهد (۲۶). آیریزین پس از ورود به جریان خون به گیرنده‌های خود در غشای آدیپوسیت‌ها متصل شده و با تحریک بیان ژن UCP1 سبب افزایش ترموزنز غیر لرزشی (علاوه بر قهوه‌ای شدن WAT) از طریق تجزیه اسیدهای چرب شده و منجر به کاهش وزن، درصد چربی و بهبود حساسیت به انسولین می‌شود. بنابراین ارتباط معکوسی بین آیریزین با مقاومت به انسولین و سندروم متابولیک وجود دارد (۲۷). مطالعه‌ها نشان داده‌اند که تمرین‌های استقامتی می‌توانند سطح PGC-1 α را در عضله اسکلتی از طریق پروتئین کیناز IV وابسته به کالمودولین (CaMK-IV: Calcium / calmodulin-dependent protein kinase) (۲۸) افزایش داده و سبب تنظیم افزایشی بیان FNDC5 شده و مصرف انرژی و ترموزنز میتوکندری را افزایش

دیگر نشانگرهای چربی قهوه‌ای را در سلول‌های چربی زیر جلدی و سلول‌های چربی T3-L1³ است (۱۵). در مطالعه‌های دیگر، دارچین سطح گلوکز و چربی را در بیماران دیابتی نوع ۲ کاهش داده، همچنین سبب کاهش گلوکز ناشتا، تری گلیسیرید، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم و کلسترول تام در این بیماران شد (۳۶). گیاهان دارویی که قادر به تغییر در ژن‌های القا کننده چربی قهوه‌ای هستند کمتر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. اخیراً گزارش شده که جنسینگ (۳۷) و جینسنوزید (۳۸) قادر به قهوه‌ای کردن سلول‌های چربی در اینگوینال و سلول‌های چربی T3-L1³ است. به نظر می‌رسد دارچین قادر است بیان PRDM16 را در سلول‌های چربی T3-L1³ و سلول‌های چربی زیر جلدی افزایش دهد (۱۵). پاسخ‌های ترموژنیک در سلول‌های چربی قهوه‌ای کاملاً وابسته به UCP1 است. PRDM16 قادر است فیروبلاست را برای تبدیل شدن به سلول‌های چربی قهوه‌ای برنامه‌ریزی کند (۳۹). علاوه بر این، PRDM16 رونویسی ژن‌های وابسته به گیرنده هسته‌ای UCP1 مخصوص چربی قهوه‌ای را افزایش می‌دهد (۴۰). بنابراین، احتمال وجود دارد که دارچین بیان UCP1 را با افزایش بیان PRDM16 افزایش دهد. علاوه بر این نشان داده شده که سینامالدئید موجود در دارچین سبب قهوه‌ای شدن WAT در موش‌های تغذیه شده با HFD می‌شود. طبق نتایج درمان با سینامالدئید وزن بدن، توده چربی، مصرف غذا، چربی سرم، اسیدهای چرب آزاد و سطوح لپتین را کاهش می‌دهد (۴۱). همچنین حساسیت به انسولین را در موش‌های چاق ناشی از HFD بهبود بخشید و در نتیجه مقاومت به انسولین را کاهش داد (۴۲). علاوه بر این، می‌تواند هیپرتروفی بافت‌های چربی را مهار کرده و سبب قهوه‌ای شدن WAT و افزایش بیان UCP1 شود. سینامالدئید می‌تواند بیان پروتئین‌های PPAR γ ، PRDM16 و PGC-1 α را در WAT و BAT افزایش داده، تنفس میتوکندریایی و متابولیسم لیپید را افزایش دهد (۴۳). علاوه بر این دارچین با افزایش گیرنده‌های آدرنرژیک، به ویژه β 3-AR را افزایش می‌دهد (۴۴)، که می‌تواند عواملی مانند UCP1 و PGC-1 α را فعال کرده و از این طریق سبب افزایش

دهد (۲۹). همچنین ثابت شده است که تمرین با ترمیم بیان PGC-1 α (۳۰) و FNDC5 (۳۱) را در بافت عضلانی اسکلتی موش‌های چاق و موش‌های تغذیه شده با HFD افزایش دهد. در موش‌های تغذیه‌شده با HFD نشان داده شد که افزایش آیریزین قادر به کاهش انسولین ناشتا بوده و تحمل گلوکز را بهبود می‌بخشد (۲۲). محققان بیان کرده‌اند که افزایش آیریزین با افزایش بیان UCP1 در سلول‌های چربی و همچنین افزایش سرعت متابولیک همراه است. همچنین افزایش آیریزین با افزایش PGC-1 α همراه بوده و افزایش PGC-1 α سبب افزایش ترشح آیریزین می‌شود. کشف این حلقه بازخورد مثبت نشان می‌دهد که PGC-1 α تنظیم کننده اصلی است که قادر به افزایش پروتئین UCP1 در بافت چربی قهوه‌ای بوده و با تأثیر بر انتقال‌دهنده‌های گلوکز از قبیل GLUT4 (Glucose transporter type 4) در کنترل وضعیت متابولیکی نقش دارد (۳۲). آیریزین علاوه بر تحریک بیان ژن UCP1، از طریق فعال کردن مکانیزم‌های مربوط به PGC-1 α از طریق سیرتوئین-۱ (SIRT-1)، یک سنسور متابولیکی وابسته به NAD⁺ نیز در قهوه‌ای شدن WAT مؤثر است (۳۳). استرس اکسایشی ناشی از فعالیت ورزشی نیز می‌تواند سبب فعال شدن P38MAPK و ERK شده و با تحریک PGC-1 α سبب تنظیم تبدیل FNDC5 به آیریزین می‌شود (۳۴). همچنین افزایش کلسیم درون سلولی ناشی از فعالیت ورزشی با تحریم کلسی نورین و کلسیم - کالمودولین سبب فعالیت پروتئین‌های سیگنالی درون سلولی چون CREB، NFAT، MEF2C و MEF2D شده که این‌ها فعال کننده‌های PGC-1 α هستند. PGC-1 α پس از تحریک تبدیل FNDC5 به آیریزین از طریق فعالیت کمپلکس یوبیکوتین پروتئازم تجزیه می‌شود (۳۵). از دیگر نتایج پژوهش حاضر تنظیم افزایشی بیان UCP1 بافت چربی احشایی و کاهش مقاومت به انسولین به دنبال مصرف دارچین در موش‌های مقاوم به انسولین بود. با این وجود، مصرف دارچین به تنهایی بر آیریزین و بیان FNDC5 تأثیر معناداری نداشت. همراستا با پژوهش حاضر، Kwan و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند که عصاره دارچین قادر به افزایش بیان UCP1

نقش مهمی دارند (۴۴). از محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان به تعداد کم نمونه‌ها اشاره کرد که نتایج مربوط به برخی شاخص‌ها بخصوص مقاومت به انسولین را تحت تأثیر قرار داد. بنابراین توصیه می‌شود در پژوهش‌های آتی از تعداد بیشتر نمونه استفاده شود. همچنین اندازه‌گیری سطوح PGC-1 α و دیگر شاخص‌های مؤثر بر مسیر قهوه‌ای شدن بافت چربی نیز در توجیه اثر تمرین و مکمل بر بیان FNDC5، UCP1 و آیریزین می‌توانست مؤثر باشد که به دلیل مسائل مالی اندازه‌گیری نشد.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج پژوهش حاضر و یافته‌های قبلی، تمرین هوازی بر شاخص‌های مؤثر در قهوه‌ای شدن بافت چربی احشایی از قبیل FNDC5، UCP1 و آیریزین مؤثر بوده و سبب بهبود شاخص مقاومت به انسولین شد. همچنین مصرف مکمل دارچین توانست اثر تمرین هوازی را تقویت کند، هر چند اثر دارچین به تنهایی بر آیریزین و بیان FNDC5 معنادار نشد، بنابراین تحقیق‌های بیشتری در این زمینه لازم است.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه در دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن بررسی و با کد اخلاق IR.IAU.TON.REC.1398.011 ثبت شده است.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل بخشی از پایان‌نامه خانم معصومه السادات میرشفاهی برای دریافت درجه کارشناسی ارشد در رشته فیزیولوژی ورزشی از دانشگاه آزاد اسلامی تنکابن بود. از مشارکت‌کنندگان محترم و تمامی بزرگوارانی که در اجرای پژوهش حاضر ما را یاری نمودند، سپاسگزاریم.

تعارض منافع

نویسندگان، تعارض منافی را گزارش نکرده‌اند.

گرمزایی، افزایش متابولیسم چربی و کربوهیدرات شود (۴۵). همان‌طور که نتایج نشان می‌دهد میزان بیان FNDC5 در گروه مصرف مکمل افزایش داشت، اما معنادار نشد. عدم تأثیر معنادار دارچین بر آیریزین و بیان FNDC5 ممکن است ناشی از دوز مصرف این مکمل باشد. در همین راستا در پژوهشی روی زنان دارای اضافه وزن نشان داده شد که مصرف دارچین به تنهایی تأثیر معناداری بر میزان سرمی آیریزین ندارد (۴۶).

از دیگر نتایج پژوهش حاضر تنظیم افزایشی بیان FNDC5 و UCP1 بافت چربی احشایی و آیریزین و کاهش مقاومت به انسولین به دنبال تمرین هوازی همراه با مصرف دارچین در موش‌های مقاوم به انسولین بود. اثر همزمان تمرین هوازی همراه با مکمل‌های طبیعی بر شاخص‌های مؤثر بر قهوه‌ای کردن بافت چربی کمتر مورد بررسی قرار گرفته است. با این وجود، دلشاد و همکاران (۱۴۰۱) نشان دادند که ترکیب تمرین ترکیبی (هوازی - TRX) و مکمل دارچین سبب کاهش غلظت سرمی انسولین و HOMA-IR شد و همچنین سطح آیریزین را افزایش داد (۴۶). مصطفویان و همکاران (۱۳۹۹) نیز در پژوهشی مشاهده کردند که تمرین هوازی همراه با مصرف ماده مؤثر در فلفل قرمز (کپسایسین) با افزایش FNDC5 و آیریزین در بافت چربی احشایی، اثر مضاعفی بر عوامل مؤثر بر قهوه‌ای کردن بافت چربی داشت (۴۷). این محققان در پژوهشی دیگر نشان دادند که تمرین و کپسایسین احتمالاً با تنظیم افزایشی بیان ژن PGC-1 α و UCP1 بافت چربی احشایی موش‌های صحرایی چاق بر مسیر قهوه‌ای شدن بافت چربی احشایی مؤثر است (۴۸). مسیر سیگنالینگ اصلی بر قهوه‌ای کردن بافت چربی، مسیر سیگنالینگ اصلی بر قهوه‌ای کردن بافت چربی، مسیر سیگنالینگ PGC-1 α است که در نهایت سبب افزایش آیریزین می‌شود. به نظر می‌رسد هم‌فعالیت ورزشی (۳۰) و هم دارچین (۴۳) با تأثیر بر این مسیر سیگنالینگ، اثر هم‌افزایی داشته و به نوبه خود سبب افزایش بیان UCP1 در بافت چربی احشایی شده و احتمالاً سبب تغییر WAT به BAT می‌شود. همچنین نشان داده شده که ترکیب تمرین و مکمل دارچین با افزایش بیان ژن‌های β 3-AR و ERK2 که نقش مهمی در تنظیم متابولیسم WAT ایفا می‌کند، در تبدیل WAT به بافت چربی قهوه‌ای

References

- Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. State of the art paper Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Archives of medical science*. 2013;9(2):191-200.
- Symonds ME, Pope M, Budge H. The ontogeny of brown adipose tissue. *Annual review of nutrition*. 2015;35:295-320.
- Suárez-Zamorano N, Fabbiano S, Chevalier C, Stojanović O, Colin DJ, Stevanović A, et al. Microbiota depletion promotes browning of white adipose tissue and reduces obesity. *Nature medicine*. 2015;21(12):1497-501.
- Li G, Xie C, Lu S, Nichols RG, Tian Y, Li L, et al. Intermittent fasting promotes white adipose browning and decreases obesity by shaping the gut microbiota. *Cell metabolism*. 2017;26(4):672-85. e4.
- Lo KA, Sun L. Turning WAT into BAT: a review on regulators controlling the browning of white adipocytes. *Bioscience reports*. 2013;33(5).
- Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463.
- Cho C, Ji M, Cho E, Yi S, Kim JG, Lee S. Chronic voluntary wheel running exercise ameliorates metabolic dysfunction via PGC-1 α expression independently of FNDC5/irisin pathway in high fat diet-induced obese mice. *The Journal of Physiological Sciences*. 2023;73(1):1-11.
- Abdi A, Mehrabani J, Nordvall M, Wong A, Fallah A, Bagheri R. Effects of concurrent training on irisin and fibronectin type-III domain containing 5 (FNDC5) expression in visceral adipose tissue in type-2 diabetic rats. *Archives of physiology and biochemistry*. 2022;128(3):651-6.
- Li J, Yi X, Li T, Yao T, Li D, Hu G, et al. Effects of exercise and dietary intervention on muscle, adipose tissue, and blood IRISIN levels in obese male mice and their relationship with the beigeization of white adipose tissue. *Endocrine Connections*. 2022;11(3).
- Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *The FEBS journal*. 2014;281(3):739-49.
- Guilford BL, Parson JC, Grote CW, Vick SN, Ryals JM, Wright DE. Increased FNDC 5 is associated with insulin resistance in high fat-fed mice. *Physiological reports*. 2017;5(13):e13319.
- Wu MV, Bikopoulos G, Hung S, Ceddia RB. Thermogenic capacity is antagonistically regulated in classical brown and white subcutaneous fat depots by high fat diet and endurance training in rats impact on whole-body energy expenditure. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(49):34129-40.
- De Matteis R, Lucertini F, Guescini M, Polidori E, Zeppa S, Stocchi V, et al. Exercise as a new physiological stimulus for brown adipose tissue activity. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*. 2013;23(6):582-90.
- Gheibi N, Parvizi M, Jahani Hashemi H. The effect of cinnamon on glucose concentration of diabetic rats in presence or absence of insulin. *Journal of Inflammatory Diseases*. 2005;9(3):3-8.
- Kwan HY, Wu J, Su T, Chao X-J, Liu B, Fu X, et al. Cinnamon induces browning in subcutaneous adipocytes. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-12.
- Abdi A, Farzanegi P, Abaszade H, Habibi M. Effect of 8 weeks aerobic training with cinnamon extract on retinol binding protein 4 (RBP4) and insulin resistance in rats fed with high-fructose. *J Neyshabur Univ Med Sci*. 2018;5(4):52-61.
- Fathi R, Aslani moghanjoughi S, Talebi Garakani E, Safarzadeh A, Seyghal H. Effect of eight-week resistance training on plasma visfatin levels and its relation to insulin resistance in insulin-resistant male rats. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders*. 2015;14(6):390-8.
- Abbassi Dalooi A, Fani F, Abdi A. The Effect of 8 weeks endurance training and L-NAME on Apelin in myocardial tissue and glucose elderly male's rats. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2016;23(145):22-9.
- Modaresi M, Messripour M, Rajaei R. Effect of cinnamon extract on the number of spermatocyte and spermatozoa cells in mice. *Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants*. 2010;26(1):83-90.
- Liu J-J, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2013;27(4):365-9.
- Skov V, Glintborg D, Knudsen S, Jensen T, Kruse TA, Tan Q, et al. Reduced expression of nuclear-encoded genes involved in mitochondrial oxidative metabolism in skeletal muscle of insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 2007;56(9):2349-55.

22. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463-8.
23. Klingenberg M. UCP1-A sophisticated energy valve. *Biochimie*. 2017;134:19-27.
24. Frühbeck G, Sesma P, Burrell MA. PRDM16: the interconvertible adipo-myocyte switch. *Trends in cell biology*. 2009;19(4):141-6.
25. Archundia-Herrera C, Macias-Cervantes M, Ruiz-Muñoz B, Vargas-Ortiz K, Kornhauser C, Perez-Vazquez V. Muscle irisin response to aerobic vs HIIT in overweight female adolescents. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2017;9:1-7.
26. Nabi G, Ahmad N, Ali S, Ahmad S. Irisin: a possibly new therapeutic target for obesity and diabetes mellitus. *World journal of zoology*. 2015;10(3):205-10.
27. Qian W, Chen K, Yang J, BU R. Association of plasma irisin level with prevalence of type 2 diabetes mellitus and physical activity. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2017:838-41.
28. Fernandez-Marcos PJ, Auwerx J. Regulation of PGC-1 α , a nodal regulator of mitochondrial biogenesis. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;93(4):884S-90S.
29. Yang M, Wei D, Mo C, Zhang J, Wang X, Han X, et al. Saturated fatty acid palmitate-induced insulin resistance is accompanied with myotube loss and the impaired expression of health benefit myokine genes in C2C12 myotubes. *Lipids in health and disease*. 2013;12(1):1-10.
30. Yang B, Yu Q, Chang B, Guo Q, Xu S, Yi X, et al. MOTS-c interacts synergistically with exercise intervention to regulate PGC-1 α expression, attenuate insulin resistance and enhance glucose metabolism in mice via AMPK signaling pathway. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2021;1867(6):166126.
31. Zhang Y-J, Li J, Huang W, Mo G-Y, Wang L-H, Zhuo Y, et al. Effect of electroacupuncture combined with treadmill exercise on body weight and expression of PGC-1 α , Irisin and AMPK in skeletal muscle of diet-induced obesity rats. *Zhen ci yan jiu= Acupuncture Research*. 2019;44(7):476-80.
32. Sharma BK, Patil M, Satyanarayana A. Negative regulators of brown adipose tissue (BAT)-mediated thermogenesis. *Journal of cellular physiology*. 2014;229(12):1901-7.
33. Cantó C, Auwerx J. PGC-1 α , SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure. *Current opinion in lipidology*. 2009;20(2):98.
34. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C. The p38-PGC-1 α -irisin-betatrophin axis: Exploring new pathways in insulin resistance. *Adipocyte*. 2014;3(1):67-8.
35. Gizaw M, Anandakumar P, Debela T. A review on the role of irisin in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Journal of pharmacopuncture*. 2017;20(4):235.
36. Khan A, Safdar M, Ali Khan MM, Khattak KN, Anderson RA. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2003;26(12):3215-8.
37. Zhang Z, Zhang H, Li B, Meng X, Wang J, Zhang Y, et al. Berberine activates thermogenesis in white and brown adipose tissue. *Nature communications*. 2014;5(1):5493.
38. Mu Q, Fang X, Li X, Zhao D, Mo F, Jiang G, et al. Ginsenoside Rb1 promotes browning through regulation of PPAR γ in 3T3-L1 adipocytes. *Biochemical and biophysical research communications*. 2015;466(3):530-5.
39. Kajimura S, Seale P, Kubota K, Lunsford E, Frangioni JV, Gygi SP, et al. Initiation of myoblast to brown fat switch by a PRDM16-C/EBP- β transcriptional complex. *Nature*. 2009;460(7259):1154-8.
40. Iida S, Chen W, Nakadai T, Ohkuma Y, Roeder RG. PRDM16 enhances nuclear receptor-dependent transcription of the brown fat-specific Ucp1 gene through interactions with Mediator subunit MED1. *Genes & development*. 2015;29(3):308-21.
41. Neto JGO, Boechat SK, Romão JS, Pazos-Moura CC, Oliveira KJ. Treatment with cinnamaldehyde reduces the visceral adiposity and regulates lipid metabolism, autophagy and endoplasmic reticulum stress in the liver of a rat model of early obesity. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2020;77:108321.
42. Hafizur RM, Hameed A, Shukrana M, Raza SA, Chishti S, Kabir N, et al. Cinnamic acid exerts anti-diabetic activity by improving glucose tolerance in vivo and by stimulating insulin secretion in vitro. *Phytomedicine*. 2015;22(2):297-300.
43. Zuo J, Zhao D, Yu N, Fang X, Mu Q, Ma Y, et al. Cinnamaldehyde ameliorates diet-induced obesity in mice by inducing browning of white adipose tissue.

Cellular Physiology and Biochemistry. 2017;42(4):1514-25.

44. Mohammadi K, Khajehlandi A, Mohammadi A. The Effect of Swimming Training with Cinnamon Consumption on β 3-AR and ERK2 Gene Expression in the Visceral Adipose Tissue of Diabetic Rats. Gene, Cell and Tissue. 2022(In Press).

45. Boa B, Yudkin J, Van Hinsbergh V, Bouskela E, Eringa E. Exercise effects on perivascular adipose tissue: endocrine and paracrine determinants of vascular function. British Journal of Pharmacology. 2017;174(20):3466-81.

46. Delshad A, Dashti MS. The effect of combined exercises)Aerobic-TRX(and cinnamon supplementation on serum levels of Irisin and glucose

homeostasis in inactive overweight women. Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences. 2022;26(6):703-13.

47. Mostafavian M, Abdi A, Mehrabani J, Barari A. Synergistic Effects of Aerobic Training and Capsaicin on FNDC5 Gene Expression and Irisin Protein Level of Visceral Adipose Tissue in Rat Fed a High-Fat Diet. Metabolism and Exercise. 2020;10(2).

48. Mostafavian M, Abdi A, Mehrabani J, Barari A. Effect of eight weeks of aerobic progressive training with capsaicin on changes in PGC-1 α and UPC-1 expression in visceral adipose tissue of obese rats with diet. Complementary medicine journal. 2020;10(2):106-17.