



Research Paper  

The Effect of Progressive and Constant Load Resistance Training on Serum and Hepatic Levels of ANGPTL4 in Sucrose-Fed Rats

Elham Khorrami¹, Alireza Safarzade^{2, 3, *} , Elahe Talebi-Garakani^{2, 3} 

Received: May 16, 2025

Revised: October 12, 2025

Accepted: October 15, 2025

ABSTRACT

Objective: Hepatokines are key regulators of metabolism, and the angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4) plays an important role in lipid metabolism. This study aimed to compare the effects of progressive and constant-load resistance training on hepatic and serum ANGPTL4 levels in sucrose-fed rats.

Methodology: Thirty-two male Wistar rats (6–8 weeks old) were randomly assigned to four groups: normal control (NC), sucrose control (SC), progressive resistance training + sucrose (SPT), and constant-load resistance training + sucrose (SCT). After 8 weeks of feeding with 10% sucrose solution, training protocols (3 sessions per week, for 8 weeks) was implemented, including climbing a ladder with a weight attached to the tail. ANGPTL4 levels in serum and liver, and serum cholesterol and triglyceride levels were measured.

Results: Tissue concentrations of ANGPTL4 were significantly higher in the progressive resistance training group than in the sucrose control (P=0.003) and constant-load training (P=0.01) groups. More but non-significant weight gain (P=0.057) was observed in the sugar control group compared to the sucrose control group. Serum triglyceride levels were higher in the nutritional intervention groups than in the healthy control group (P<0.001). Serum cholesterol levels were significantly lower in the constant-load training groups compared to the sucrose control (P=0.048).

Conclusion: The significant increase in hepatic ANGPTL4 due to progressive resistance training indicates the importance of training intensity on changes in this hepatokine. This training protocol may also be effective in preventing weight gain caused by excessive sucrose consumption.

Keywords: Resistance training, ANGPTL4, Lipid profile, Hepatokine, Sugar solution

¹ MS of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sports Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

² Department of Exercise Physiology, Faculty of Sports Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran. **Corresponding Author:** Alireza Safarzade. **Email:** a.safarzade@umz.ac.ir

³ Athletic Performance and Health Research Center, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

Cite this article: Khorrami, E., Safarzade, A., Talebe kharakhani, E., (2025). The Effect of Progressive and Constant Load Resistance Training on Serum and Hepatic Levels of ANGPTL4 in Sucrose-Fed Rats. *Journal of Metabolism and Exercise*, 15 (2), 108-123.

DOI: <https://doi.org/10.22124/jme.2025.30602.407>



Extended Abstract

Introduction and State of Problem

Obesity, are among the most common metabolic disorders associated with high-carbohydrate diets and sedentary lifestyles. These conditions are linked to insulin resistance, oxidative stress, and chronic inflammation, and currently, no approved pharmacological therapy exists. Recently, hepatokines—particularly angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4)—have attracted attention for their role in lipid and glucose metabolism regulation. ANGPTL4 inhibits lipoprotein lipase (LPL), thereby increasing plasma triglyceride levels, and its concentration is elevated in obese and diabetic individuals (1). Evidence indicates that regular physical activity, especially resistance training, can reduce ANGPTL4 levels and improve lipid profiles and metabolic markers (2,3). Therefore, examining the effects of different resistance training modalities and intensities on circulating and hepatic ANGPTL4 may provide valuable insights into non-pharmacological strategies for managing obesity and NAFLD (4).

Methodology

Thirty-two male Wistar rats (6–8 weeks old) were used in this experimental study. Upon arrival, all animals were weighed and randomly divided into two main groups: Normal control (n=8) and sucrose-fed rats (n=24). After 8 weeks of feeding with a 10% sucrose solution, resistance training began in the ninth week. Therefore, the study groups included normal control (NC), sucrose control (SC), progressive resistance training + sucrose (SPT), and constant-load resistance training + sucrose (SCT).

The progressive resistance training involved eight climbs on a 1 m ladder (80° incline, 26 rungs) per session with a 2-min rest between climbs.

After 8 weeks of feeding with 10% sucrose solution, training protocols (3 sessions per week, for 8 weeks) was implemented, including climbing a ladder with a weight attached to the tail. (5). Serum and hepatic ANGPTL4 concentrations were measured using an ELISA kit specific for rats. Serum triglycerides and total cholesterol were determined using enzymatic colorimetric assays. Data were analyzed using the Kolmogorov–Smirnov test, one-way ANOVA, and Tukey's post hoc test ($p \leq 0.05$).

Results

In this study, body weight changes in the sucrose control group were higher but non-significant ($P=0.057$) compared to the normal control group. The progressive resistance training group have less weight gain (94.6 ± 25.2) than the sucrose control group (143.6 ± 40.8). No significant difference was observed in absolute or relative liver weight between the different study groups ($P > 0.05$). Serum triglyceride levels were significantly higher in the Sucrose-consuming groups compared to the normal control group ($P < 0.001$), but there was no significant difference between the training groups and the sucrose control group. There was no significant difference in serum cholesterol levels between the sucrose control and normal control groups. However, compared to the sucrose control group, the level of this index was significantly lower in the constant load training group ($P = 0.048$). There was no significant difference in serum

ANGPTL4 levels between any of the control and exercise groups ($P > 0.05$). At the tissue level, there was no significant difference in ANGPTL4 concentrations between the healthy control and sucrose control groups ($P > 0.05$). However, higher ANGPTL4 levels were observed in the progressive training group compared to the sucrose control group ($P = 0.003$) and the constant load training group ($P = 0.01$).

Table 1. Serum and liver ANGPTL4 concentrations, and liver cholesterol and triglycerides

	NC	SC	SPT	CPT
Liver ANGPTL4 (pg/mg)	19.40 ± 1.98	19.19 ± 1.16	23.76 ± 2.0 * †	19.83 ± 3.03 #
Serum ANGPTL4 (ng/ml)	5.22 ± 0.53	5.13 ± 0.34	5.40 ± 1.12	5.33 ± 0.64
Serum Cholesterol (mg/dl)	62.08 ± 10.14	72.62 ± 11.68	59.03 ± 17.69	54.94 ± 10.44 †
Serum Triglycerides (mg/dl)	24.03 ± 8.0	51.20 ± 17.53 *	55.89 ± 14.28 *	63.57 ± 10.89 *

The values are presented as mean ± standard deviation of eight animals per group. NC; Normal control, SC; sucrose control. SPT; progressive resistance training + sucrose. SCT; constant-load resistance training + sucrose. * $P < 0.05$; significantly different from NC. † $P < 0.05$; significantly different from SC. # $P < 0.05$; significantly different from SPT.

Discussion and Conclusion

The findings of this study revealed that sucrose consumption significantly increased serum triglyceride (TG) levels in the control-sucrose group, while total cholesterol remained unchanged. This result aligns with previous studies linking sugar-sweetened beverage intake to elevated lipid metabolic indices (6,7). Mechanistically, this may involve enhanced hepatic *de novo* lipogenesis, ectopic lipid accumulation, and insulin resistance—well-established outcomes of chronic sugar intake (8). Interestingly, both resistance training protocols (progressive and constant load) reduced total cholesterol, suggesting that resistance exercise, even without weight loss, can exert lipid-lowering effects through enhanced muscular cholesterol uptake, improved insulin sensitivity, and activation of lipid metabolism enzymes (9). However, no significant changes were observed in TG levels following training, possibly due to the dominant influence of diet, as previous meta-analyses indicate that exercise effects on TG are more evident when combined with dietary interventions or caloric restriction (10,11).

Regarding ANGPTL4, sucrose intake alone did not alter serum or hepatic levels of this hepatokine, while resistance training—particularly progressive loading—significantly increased hepatic ANGPTL4 expression. This may reflect an adaptive metabolic response to enhance fatty acid oxidation. Since ANGPTL4 inhibits lipoprotein lipase (LPL), its elevation may promote the mobilization of free fatty acids (FFAs) for energy production during high-intensity exercise (12). The results of the present study indicate that four months of sugar consumption did not alter serum and tissue levels of ANGPTL4. Only progressive resistance training was associated with an increase in tissue levels of ANGPTL4. It seems that ANGPTL4 may not be the main factor influencing serum levels of lipid profile components such as TC and TG. Therefore, further studies are needed to investigate the role of ANGPTL4 in regulating metabolic changes and exercise adaptations.

Originality/Value

Research Limitations/Implications

The lack of accurate assessment of calorie intake and sugar consumption for each rat is a limitation of the present study.

It is suggested that future studies measure liver fat levels and perform liver histology to determine the effect of exercise on changes in hepatokines and liver fat.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

All procedures were approved by the Ethics Committee of the University of Mazandaran (IR.UMZ.REC.1403.030).

Funding

This work is originally derived from the master's thesis of one of the authors, Elham Khorami, which was carried out with financial support from the University of Mazandaran, Iran.

Authors' contribution

All authors contributed to the design, implementation, and writing of all parts of the present study.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict.

Acknowledgments

The authors would like to thank the Research Council of the University of Mazandaran for its research support.

References


1. Ke Y, Liu S, Zhang Z, Hu J. Circulating angiopoietin-like proteins in metabolic-associated fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2021;20(1):165. [<https://doi.org/10.1186/s12944-021-01481-1>]
2. Hashemi Jokar SE, Peeri M. The effect of different intensity circuit resistance training on the level of the hepatokines, FGF-21, ANGPTL3 and ANGPTL4 in obese postmenopausal women. *J Basic Res Med Sci.* 2023. [<http://jbrms.medilam.ac.ir/article-1-725-en.html>]
3. Hoffmann WG, Chen YQ, Schwartz CS, Barber JL. Effects of exercise training on ANGPTL3/8 and ANGPTL4/8 and their associations with cardiometabolic traits. *J Lipid Res.* 2024. [[https://www.jlr.org/article/S0022-2275\(23\)00168-2/fulltext](https://www.jlr.org/article/S0022-2275(23)00168-2/fulltext)]
4. Ennequin G, Sirvent P. Role of exercise-induced hepatokines in metabolic disorders. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019;316(6):E1188–E1202. [[10.1152/ajpendo.00433.2018](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00433.2018)]
5. Firooz-zare H, Safarzade A, Talebi-Garakani E. Eight Weeks of Progressive Resistance Training Increased the Content of UCP1 in Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue of Rats. *Journal of Cell and Molecular Research.* 2024;16(1):36-46. [<https://doi.org/10.22067/jcmr.2024.87131.1088>]
6. Zhu C, Lu J, Zhang J, Li W, Han J. Current perspectives on the pathogenesis of cerebral atherosclerosis. *J Inflamm (Lond).* 2025 Oct 7; 22(1):42. [[10.1186/s12950-025-00465-7](https://doi.org/10.1186/s12950-025-00465-7)]
7. Patriantoro L, Devaera Y, Bardosono S, Fauzia K, Khoirunnisa M, Saptarini D. Correlation between the Consumption Frequency of Sugar-Sweetened Beverages with Serum Triglyceride Levels in Female Adolescents. *World Nutrition Journal.* 2019;2(2):38-42. [<https://doi.org/10.25220/WNJ.V02.i2.0007>]
8. Richelsen B. Sugar-sweetened beverages and cardio-metabolic disease risks. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care.* 2013;16(4):478-84. [[10.1097/MCO.0b013e328361c53e](https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328361c53e)]
9. Sofra X, Badami S. Adverse effects of sedentary lifestyles: Inflammation, and high-glucose induced oxidative stress—A double blind randomized clinical trial on diabetic and prediabetic patients. *Health.* 2020;12(8):1029-48. [[10.4236/health.2020.128076](https://doi.org/10.4236/health.2020.128076)]

10. Costa RR, Buttelli ACK, Vieira AF, Coconcelli L, Magalhães RL, Delevatti RS, Kruel LFM. Effect of Strength Training on Lipid and Inflammatory Outcomes: Systematic Review With Meta-Analysis and Meta-Regression. *J Phys Act Health*. 2019;16(6):477-91. [[10.1123/jpah.2018-0317](https://doi.org/10.1123/jpah.2018-0317)]
11. Smart NA, Downes D, van der Touw T, Hada S, Dieberg G, Pearson MJ, et al. The Effect of Exercise Training on Blood Lipids: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Med*. 2025;55(1):67-78. [[10.1007/s40279-024-02115-z](https://doi.org/10.1007/s40279-024-02115-z)]
12. Górecka M, Krzemiński K, Mikulski T, Ziemia AW. ANGPTL4, IL-6 and TNF- α as regulators of lipid metabolism during a marathon run. *Scientific Reports*. 2022;12(1):19940. [[10.1038/s41598-022-17439-x](https://doi.org/10.1038/s41598-022-17439-x)]



مقاله پژوهشی

تأثیر تمرینات مقاومتی فزاینده و بار ثابت بر سطوح سرمی و کبدی ANGPTL4 در موش‌های صحرایی تغذیه‌شده با محلول ساکارز

الهام خرمی¹، علی‌رضا صفرزاده^{2,3*}، الهه طالبی گرگانی^{2,3} 

تاریخ پذیرش: 1404/07/25

تاریخ بازنگری: 1404/07/20

تاریخ دریافت: 1404/02/26

چکیده

هدف: هیپاتوکین‌ها تنظیم‌کننده‌های کلیدی متابولیسم هستند. پروتئین شبه آنژیوپوپیتین 4 (ANGPTL4) نقش مهمی در تنظیم سوخت و ساز چربی دارد. هدف این مطالعه، بررسی و مقایسه اثرات تمرین مقاومتی فزاینده و بار ثابت بر سطوح کبدی و سرمی ANGPTL4 در موش‌های صحرایی تغذیه‌شده با محلول ساکارز بود.

روش‌شناسی: سی و دو سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (6 تا 8 هفته‌ای) به‌طور تصادفی به چهار گروه: کنترل سالم، کنترل ساکارز، تمرین مقاومتی فزاینده + ساکارز و تمرین مقاومتی بار ثابت + ساکارز تقسیم شدند. پس از 8 هفته تغذیه با محلول ساکارز 10 درصد پروتکل تمرینی (3 جلسه در هفته، به مدت 8 هفته) شامل صعود از نردبان با وزنه‌ی متصل به دم اجرا شد. سطوح ANGPTL4 در سرم و کبد و مقادیر سرمی کلسترول و تری‌گلیسیرید اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: غلظت بافتی ANGPTL4 در گروه تمرین فزاینده نسبت به گروه‌های کنترل ساکارز ($P=0/003$) و تمرین بار ثابت ($P=0/01$) به‌طور معناداری بالاتر بود. اکتساب وزن بیشتر اما غیرمعنی دار ($P=0/057$) گروه کنترل شکر در مقایسه با گروه کنترل ساکارز مشاهده شد. سطوح تری‌گلیسیرید سرمی در گروه‌های مداخله تغذیه‌ای نسبت به گروه کنترل سالم بالاتر بود ($P<0/001$). مقادیر کلسترول سرمی در گروه‌های تمرین بار ثابت نسبت به کنترل ساکارز به‌طور معناداری کمتر بود ($P=0/048$).

نتیجه‌گیری: افزایش معنی دار ANGPTL4 کبدی بر اثر تمرین مقاومتی فزاینده، نشان‌دهنده اهمیت شدت تمرین بر تغییرات این هیپاتوکین است. همچنین این پروتکل تمرینی می‌تواند در جلوگیری از افزایش وزن ناشی از مصرف زیاد ساکارز موثر باشد.

واژه‌های کلیدی: سندروم متابولیک، چاقی، تمرین مقاومتی، ANGPTL4، ساکارز

1 کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران. 2. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران. 3. عضو قطب علمی پایش سلامت ورزشی و پویبش قهرمانی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

* نویسنده مسئول: علی‌رضا صفرزاده. ایمیل: a.safarzade@umz.ac.ir

استناد: خرمی، الهام؛ صفرزاده، طالبی گرگانی، الهه (1404). تأثیر تمرینات مقاومتی فزاینده و بار ثابت بر سطوح سرمی و کبدی ANGPTL4 در موش‌های صحرایی تغذیه‌شده با محلول ساکارز. *نشریه سوخت و ساز و فعالیت ورزشی*، 15 (2)، 108 - 123

DOI: <https://doi.org/10.22124/jme.2025.30602.407>

نوآوری پژوهش و پیام کلی



بررسی مقادیر سرمی و کبدی ANGPTL4 در وضعیت اختلال متابولیک ناشی از دریافت محلول شکر و تعیین اثرات تمرین مقاومتی با شدت و الگوی متفاوت در اعمال بار، نوآوری پژوهش حاضر بود. نتایج این پژوهش اهمیت شدت تمرین مقاومتی را در القای سازگاری‌های متابولیک و کنترل وزن ناشی از مصرف ساکارز نشان می‌دهد.

مقدمه

بروز چاقی، کبد چرب و بیماری‌های مختلف متابولیک با عواملی شامل رژیم غذایی پرکربوهیدرات، فست‌فودها، بی‌حرکی و مصرف قند ارتباط دارد (1). تغذیه با رژیم‌های پرکربوهیدرات، به‌ویژه نوشیدنی‌های شیرین شده با کربوهیدرات‌های ساده مانند ساکارز یکی از عوامل مهم در تجمع چربی در بافت‌هایی نظیر کبد و اختلالات متابولیک است. اینگونه رژیم‌ها با بروز بیماری کبد چرب¹ (NAFLD) مرتبط است، NAFLD یک بیماری چندعاملی با فیزیولوژی پیچیده است که چاقی، مقاومت به انسولین و دیس‌لیپیدمی از مهم‌ترین نشانگرهای بالینی آن محسوب می‌شوند (2). اختلال در تنظیم متابولیسم چربی در کبد، استرس اکسیداتیو و فعالیت سیتوکین‌های پیش‌التهابی به طور همزمان عمل کرده و در طول زمان موجب تجمع چربی در کبد می‌شوند (3). در حال حاضر هیچ درمان دارویی تأییدشده‌ای برای اختلالات متابولیک وجود ندارد. تا به امروز مدیریت بالینی اختلالات متابولیکی، محدود به مداخلات مربوط به سبک زندگی مانند حفظ وزن مناسب و رژیم غذایی متعادل و فعالیت بدنی بوده است (4). اخیراً گروه جدیدی از فاکتورهای پروتئینی به نام هپاتوکین‌ها شناسایی شده‌اند. شواهد نشان می‌دهند که کبد با ترشح هپاتوکین‌ها - که پروتئین‌هایی مشتق از کبد هستند - از طریق تنظیم متابولیسم گلوکز و لیپید، نقش کلیدی در حفظ هموستاز انرژی در بدن ایفا می‌کند (5). این پروتئین‌ها مانند فاکتور رشد فیبروبلاست 21، فولیستاتین و پروتئین شبه آنژیوپوتین 4² (ANGPTL4) از کبد آزاد شده و در جریان خون ترشح می‌شوند (6). یکی از مهم‌ترین هپاتوکین‌ها از خانواده پروتئین‌های شبه آنژیوپوتین (ANGPTLs) است. در میان این پروتئین‌ها، ANGPTL4 نقش کلیدی در تنظیم لیپیدها و مهار لیپوپروتئین لیپاز³ (LPL) ایفا می‌کند (7). این هپاتوکین با مهار LPL، پاک‌سازی لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسیرید⁴ (VLDL) را کاهش داده و در نتیجه سطوح TG⁵ پلاسما را افزایش می‌دهد (8). مهار LPL از طریق القای تفکیک دایمرهای فعال کاتالیزوری LPL به مونومرهای غیرفعال رخ می‌دهد (9). مطالعات نشان داده‌اند که تغییر در سطح این پروتئین می‌تواند تأثیرات قابل توجهی در مدیریت بیماری‌های متابولیک مانند چاقی، دیابت و بیماری کبد چرب داشته باشد (10). مطالعات اخیر نشان می‌دهد که ANGPTL4 در انسان تحت تأثیر چاقی، اختلال تحمل گلوکز و تغییرات وزن بدن قرار می‌گیرد. سطوح پلاسمایی ANGPTL4 در افراد چاق، به‌ویژه مبتلایان به اختلال عملکرد گلوکز، بالاتر است و با شاخص‌های چاقی، مقاومت به انسولین و اختلال در متابولیسم چربی و گلوکز ارتباط مثبت دارد. نتایج نشان داد که ANGPTL4 در افراد دچار افزایش وزن افزایش یافت و در افرادی که وزن خود را کاهش داده بودند، کاهش یافت (11).

تدابیر لازم جهت کنترل اختلالات متابولیک ایجاد شده شامل اصلاح رژیم غذایی، دارو درمانی (گیاهی و شیمیایی) و افزایش سوخت و ساز بدن با انجام فعالیت ورزشی می‌باشد. تمرینات ورزشی به‌عنوان یکی از مداخلات غیردارویی در

¹ Non-alcoholic fatty liver disease

² Angiopoietin-Like Protein 4

³ Lipoprotein lipase

⁴ very low-density lipoproteins

⁵ Triglycerides



بهبود بیماری‌های متابولیک (چاقی، چربی خون، سندرم متابولیک، دیابت نوع 2، دیابت نوع 1) مورد توجه قرار گرفته‌اند (12). تمرینات مقاومتی به دلیل تأثیر مستقیم بر افزایش حجم عضلانی و بهبود متابولیسم، یکی از مؤثرترین انواع ورزش‌ها برای مدیریت اختلالات متابولیک محسوب می‌شوند. تمرین مقاومتی ابزار قدرتمندی برای افزایش اندازه عضله، قدرت، استقامت، توان و سایر پیامدهای فیزیولوژیکی مثبت است (13). مطالعات گذشته حاکی از آن است که تمرینات مقاومتی می‌توانند باعث بهبود پروفایل لیپیدی، کاهش چربی کبدی و تنظیم عوامل مؤثر در متابولیسم لیپیدها شوند (14). در میان مداخلات ورزشی، نشان داده شده است که تمرینات مقاومتی در کاهش ذخایر چربی در بافت‌های چربی در موش‌ها مؤثر هستند. همچنین ترکیب بدنی، تناسب اندام، کیفیت زندگی و پروفایل چربی را بهبود می‌بخشد (15). هالزورث و همکاران (2011) نشان دادند که تمرین مقاومتی فزاینده می‌تواند بیماری کبد چرب غیرالکلی را بهبود بخشد، حتی بدون کاهش وزن، که این موضوع اهمیت نقش ورزش مستقل از تغییرات وزن بدن را برجسته می‌سازد (16). در مقابل، تمرین مقاومتی بار ثابت با شدت ثابت نیز می‌تواند فرآیندهای آنابولیک را فعال کرده و متابولیسم انرژی را بهبود بخشد (17, 18). مطالعات نشان می‌دهند که ANGPTL4 نقش مهمی در تنظیم متابولیسم چربی‌ها دارد و تحت تأثیر ورزش قرار می‌گیرد. در یک مطالعه بر روی ۶۴۲ بزرگسال، پنج ماه تمرین استقامتی منجر به کاهش ANGPTL4 شد، که این کاهش با بهبود پروفایل لیپیدی و شاخص‌های متابولیک همراه بود. این یافته‌ها اهمیت ANGPTL4 را به‌عنوان یک فاکتور پاسخ‌دهنده به ورزش و تنظیم‌کننده متابولیسم چربی‌ها برجسته می‌کند (19). همچنین مطالعات نشان می‌دهند که تمرینات هوازی منظم بر روی مردان مبتلا به نشانگان متابولیک باعث کاهش ANGPTL4 در بافت‌های چربی و عضله شد و این تغییر با بهبود پروفایل لیپیدی و شاخص‌های متابولیک همراه بود (20).

مطالعه‌ای دیگر، در مدل حیوانی نشان داده شده که یک جلسه تمرین استقامتی (۶۰ دقیقه با سرعت ۱۴ متر در دقیقه و شیب ۱۴ درجه) باعث افزایش بیان ژن ANGPTL4 mRNA در کبد موش می‌شود، اگرچه مشخص نیست که آیا افزایش سطح سرمی این پروتئین در این مدل ناشی از سلول‌های کبدی می‌باشد (21). همچنین در مطالعه‌ای دیگر، نورهایم و همکاران (2014) مشاهده کردند که ۶۰ دقیقه دوچرخه سواری با شدت ۷۰٪ VO_{2max} سبب افزایش قابل توجهی در سطح سرمی ANGPTL4 در انسان می‌شود؛ این افزایش در افراد مبتلا به اختلال در تحمل گلوکز بیشتر از افراد سالم بود (22).

با این حال، اینکه آیا تفاوت در نوع بار تمرینی (فزاینده یا بار ثابت) می‌تواند اثرات متفاوتی بر فرآیندهای متابولیکی داشته باشد، هنوز به‌طور کامل روشن نیست. به‌ویژه، مطالعات کمتری به بررسی تأثیر تمرینات مقاومتی با دو روش مختلف (فزاینده و بار ثابت) بر سطوح سرمی و کبدی ANGPTL4 پرداخته‌اند. همچنین، تأثیر این نوع تمرینات در شرایط رژیم غذایی همراه با مصرف ساکارز هنوز به خوبی شناخته نشده است.

روش‌شناسی

تعداد ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (محدوده سنی 6 تا 8 هفته‌ای) در بدو ورود به آزمایشگاه وزن‌کشی شدند. حیوانات به دو گروه کلی سالم (تعداد=8) و دریافت محلول ساکارز (تعداد=24) تقسیم و در قفس‌های استاندارد با دمای محیطی 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند. حیوانات به‌منظور سازگاری با محیط آزمایشگاه یک هفته به آب و غذای استاندارد دسترسی داشتند. بعد از هشت هفته آموزش و تغذیه با محلول شکر ده درصد، پروتکل تمرینی از هفته‌ی نهم همراه با مصرف محلول شکر تا پایان جلسات به شکل زیر آغاز گردید.

برنامه تمرین مقاومتی فزاینده، شامل هشت بار صعود از نردبان با زاویه ۸۰ درجه و طول یک متر (۲۶ پله) بود که بین هر تکرار، دو دقیقه استراحت در نظر گرفته شد. در سه جلسه ابتدایی، حیوانات به ترتیب با بارهای ثابت معادل ۵۰، ۷۵ و ۱۰۰ درصد وزن بدن خود تمرین کردند. از جلسه چهارم، برنامه به گونه‌ای تنظیم شد که در تکرارهای اول تا چهارم، بارهای معادل ۵۰، ۷۵، ۹۰ و ۱۰۰ درصد وزن بدن استفاده شد. در تکرارهای پنجم تا هشتم، به هر تکرار حدود ۱۰ درصد از وزن بدن (تقریباً معادل ۳۰ گرم) به وزنه قبلی افزوده می‌شد تا حیوان دیگر قادر به صعود نباشد؛ وزنه نهایی به‌عنوان ظرفیت حمل بیشینه ثبت شد. در جلسات بعدی، تمرینات بر اساس درصدی از این ظرفیت حمل بیشینه انجام شد؛ به طوری که تکرارهای اول تا چهارم با ۵۰، ۷۵، ۹۰ و ۱۰۰ درصد ظرفیت و تکرارهای پنجم تا هشتم با افزایش ۱۰ درصدی وزنه نسبت به تکرار قبل اجرا می‌شد. چنانچه حیوان قادر به صعود با بار افزوده نبود، تمرین با بار قبلی تا تکمیل ۸ تکرار ادامه می‌یافت (23).

در تمرین مقاومتی با بار ثابت، برنامه تمرینی در چهار جلسه نخست مشابه گروه تمرین فزاینده اجرا شد. از جلسه پنجم به بعد، حیوانات با بار ثابت معادل ۱۰۰ درصد وزن بدن خود تمرین کردند. تعداد تکرارها در این گروه به گونه‌ای تنظیم شد که حجم کار انجام‌شده با گروه تمرین فزاینده برابر باشد. حجم کار، بر اساس حاصل ضرب جرم جابه‌جا شده (شامل وزن حیوان و وزنه متصل به دم) در تعداد تکرارها محاسبه شد.

نمونه‌گیری از خون و بافت‌برداری پس از 72 ساعت از آخرین جلسه تمرین صورت گرفت تا از تأثیرات آنی تمرینات بر متغیرهای مورد بررسی جلوگیری شود. برای بیهوش کردن حیوانات، از تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین و زایلازین استفاده شد. کتامین به میزان ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و زایلازین به میزان ۳ تا ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تزریق شد. پس از بیهوشی، حدود ۶ میلی‌لیتر خون از ورید شکمی هر حیوان با استفاده از سرنگ گرفته شد (24). این خون به منظور جلوگیری از همولیز به آرامی در لوله‌های مخصوص ریخته شد و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای محیط نگهداشته شد تا لخته شود. سپس لوله‌های حاوی خون لخته‌شده با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شدند تا سرم از دیگر اجزای خون جدا شود. سرم‌های جداشده برای حفظ کیفیت و جلوگیری از تخریب در فریزر با دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند تا در مراحل بعدی تحقیق مورد استفاده قرار گیرند.

در ادامه، کبد از بدن حیوانات جداسازی شد. بافت‌های جمع‌آوری‌شده بلافاصله در نیتروژن مایع فریز شدند تا از تخریب بافت جلوگیری شود و سپس برای نگهداری طولانی‌مدت به فریزر با دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد منتقل شدند. غلظت سرمی و بافتی ANGPTL4 با استفاده از کیت مخصوص موش‌های صحرایی الیزا ساخت شرکت آلمانی ZellBio اندازه‌گیری شد. حساسیت روش مذکور 0/3 نانوگرم بر میلی‌لیتر و ضریب تغییرات آن 4/34 درصد بود. سطوح کلسترول تام سرمی نیز با استفاده از روش رنگ‌سنجی آنزیمی (CHOD-POD) تعیین شد درصد ضریب تغییرات و حساسیت آن به ترتیب 1/97٪ و 1 میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. سطوح سرمی تری‌گلیسیرید، با استفاده از روش رنگ‌سنجی آنزیمی (GPO-POD) تعیین شد. درصد ضریب تغییرات و حساسیت آن به ترتیب 5/48 درصد و 1 میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. کیت‌ها از شرکت بایونیک، تهران، ایران خریداری شدند.

برای تحلیل آماری داده‌های تحقیق حاضر، ابتدا از توزیع طبیعی آنها به وسیله آزمون کولموگراف اسمیرنوف اطمینان حاصل شد. از آزمون آنالیز واریانس یک سویه و آزمون تعقیبی توکی برای بررسی اختلاف بین گروهی استفاده شد. از نرم افزار آماری SPSS نسخه 16 برای تحلیل‌های آماری استفاده و سطح معنی داری آزمون‌ها $P \leq 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اطلاعات مربوط به وزن بدن و کبد موش‌ها در گروه‌های مختلف تحقیق در جدول 1 ارائه شده است. تفاوت معناداری در وزن‌های اولیه، پیش از شروع تمرین و نهایی گروه‌ها مشاهده نشد ($P > 0/05$). نتایج آزمون آنوای یک سویه نشان دهنده تفاوت معنادار در تغییرات وزن بدن (نهایی-اولیه) گروه‌های تحقیق بود ($P = 0/045$). مقایسه‌های بین گروهی نشان داد گروه کنترل ساکارز در مقایسه با گروه کنترل نرمال اکتساب وزن بیشتری داشته (به ترتیب $40/8 \pm 143/6$ و $92/3 \pm 26/1$)، هرچند از نظر آماری معنی دار نبود ($P = 0/057$). همچنین گروه تمرین فزاینده، اکتساب وزن به طور غیرمعنی دار ($P = 0/074$) کمتری در مقایسه با گروه کنترل ساکارز داشت (به ترتیب $25/2 \pm 94/6$ و $143/6 \pm 40/8$). در مقایسه با گروه کنترل نرمال تفاوت معنی داری در اکتساب وزن گروه‌های تمرین فزاینده ($P = 0/99$) و تمرین با بار ثابت ($P = 0/72$) مشاهده نشد که می‌تواند نشانگر تاثیر تمرین بر جلوگیری از اکتساب وزن ناشی از دریافت محلول شکر باشد. تفاوت معنی داری در وزن مطلق یا وزن نسبی کبد در بین گروه‌های مختلف تحقیق مشاهده نشد ($P > 0/05$).

سطوح سرمی تری‌گلیسیرید در گروه‌هایی که ساکارز مصرف کردند، در مقایسه با گروه کنترل نرمال به طور معنی داری بالاتر بود ($P < 0/01$). بین گروه‌های تمرین در مقایسه با گروه کنترل ساکارز تفاوت معنی داری در این شاخص مشاهده نشد ($P > 0/05$). تفاوت معناداری در سطوح کلسترول سرمی بین گروه‌های کنترل ساکارز و کنترل نرمال مشاهده نشد ($P = 0/37$). با این وجود در مقایسه با گروه کنترل ساکارز سطح این شاخص در گروه تمرین با بار ثابت ($P = 0/048$) به طور معنی داری پایین تر بود (شکل 1).

تفاوت معنی داری در سطوح سرمی ANGPTL4، بین هیچ‌یک از گروه‌های کنترل و تمرینی وجود نداشت ($P > 0/05$) (نمودار 2). در سطح بافتی نیز تفاوت معناداری در غلظت ANGPTL4، بین گروه کنترل سالم و گروه کنترل ساکارز وجود نداشت ($P > 0/05$). با این حال سطوح بالاتر ANGPTL4 در گروه تمرین فزاینده در مقایسه با گروه کنترل ساکارز ($P = 0/003$) و گروه تمرین بار ثابت ($P = 0/01$)، مشاهده شد (شکل 2).

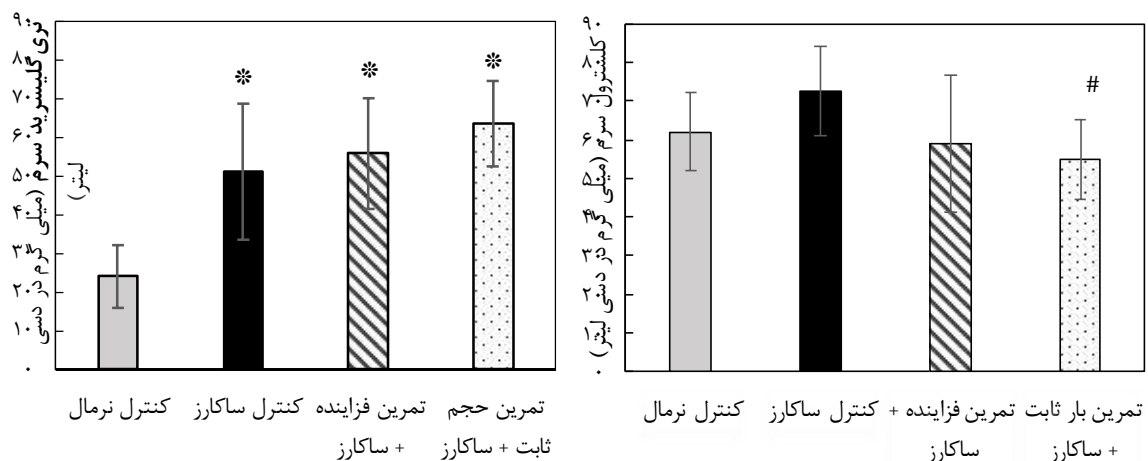
جدول 1. تغییرات وزن بدن، وزن مطلق و وزن نسبی کبد در گروه‌های مختلف

Table 1. Changes in body weight, absolute liver weight, and relative liver weight in the different experimental groups

تمرین بار ثابت + ساکارز Constant-load resistance training + sucrose	تمرین فزاینده + ساکارز Progressive resistance training + sucrose	کنترل ساکارز Sucrose control	کنترل نرمال Normal control	گروه Group متغیر Variable
257/88 ± 28/58	262/63 ± 35/48	248/25 ± 30/92	250/75 ± 31/85	وزن اولیه (گرم) Initial body weight (g)
375/38 ± 61/12	353/75 ± 45/99	379/38 ± 64/84	340/13 ± 44/97	وزن پیش از شروع تمرین (گرم) Pre-training body weight (g)
370/25 ± 68/38	357/26 ± 39/16	391/88 ± 62/93	343 ± 41/25	وزن نهایی (گرم) Final body weight (g)
112/37 ± 54/16	94/63 ± 25/18	143/62 ± 40/79	92/25 ± 26/09	تغییرات وزن (گرم)

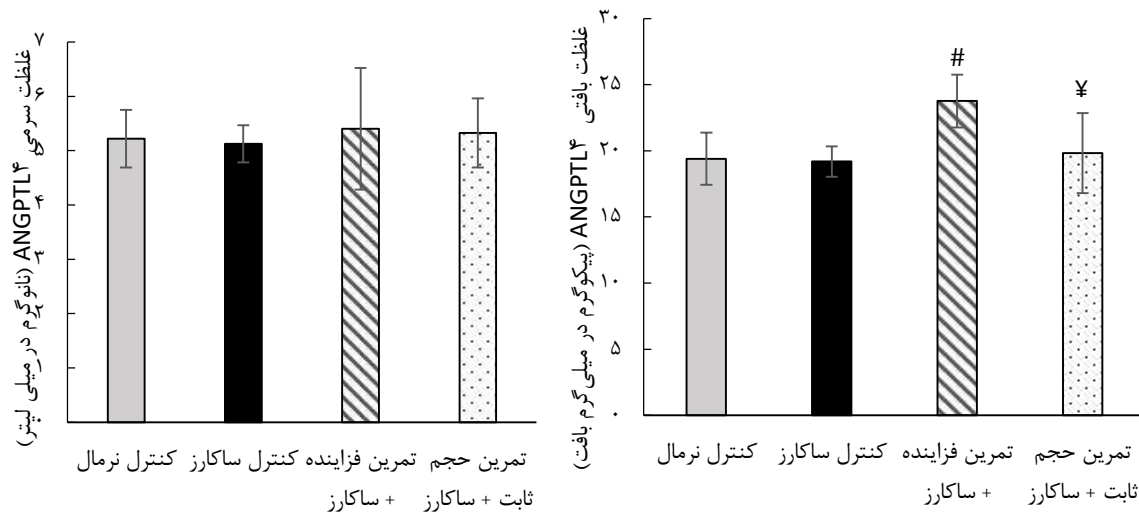
				Body weight change (g)
13/21 ± 2/46	12/78 ± 1/53	13/39 ± 2/76	11/06 ± 1/92	وزن مطلق کبد (گرم)
				Absolute liver weight (g)
3/584 ± 0/46	3/587 ± 0/32	3/40 ± 0/22	3/21 ± 0/24	وزن نسبی کبد (درصد)
				Relative liver weight (%)

نتایج به صورت میانگین ± انحراف استاندارد بیان شده‌اند.



شکل 1. غلظت تری‌گلیسرید و کلسترول سرمی در گروه‌های مختلف پژوهش

Figure 1. Serum triglyceride and cholesterol concentrations in the different experimental groups



شکل 2. غلظت سرمی و بافتی ANGPTL4 در گروه‌های مختلف پژوهش

Figure 2. Serum and tissue ANGPTL4 concentrations in the different experimental groups

بحث

یافته‌های این مطالعه نشان داد که مصرف محلول ساکارز با افزایش معنادار تری‌گلیسیرید سرمی در گروه کنترل شکر همراه بود، در حالی که سطح کلسترول تغییر قابل توجهی نشان نداد. این نتایج با مطالعات پیشین همخوانی دارد که مصرف نوشیدنی‌های شیرین شده با قند را با افزایش شاخص‌های متابولیک چربی‌ها مرتبط دانسته‌اند (25، 26). مکانیسم‌های دخیل شامل افزایش لیپوژنز *de novo* در کبد، تجمع چربی نابجا و مقاومت به انسولین می‌باشد که از عواقب شناخته شده مصرف طولانی مدت قندهای افزوده هستند (27). با این حال، مداخله تمرینی توانست اثرات منفی ساکارز بر کلسترول را تعدیل کند. کاهش معنادار کلسترول در هر دو گروه تمرینی (فزاینده و ثابت) نشان می‌دهد که فعالیت مقاومتی حتی بدون تغییرات قابل توجه وزن می‌تواند از طریق افزایش برداشت کلسترول توسط بافت عضلانی، بهبود حساسیت انسولین و افزایش فعالیت آنزیم‌های دخیل در متابولیسم لیپیدها اثر حفاظتی داشته باشد (28). اما در مورد تری‌گلیسیرید، مداخله تمرینی منجر به تغییر معنادار نشد. یکی از دلایل می‌تواند نقش پررنگ‌تر رژیم غذایی در تعیین سطح TG باشد، چرا که شواهد متاآنالیزها نشان می‌دهند اثر ورزش بر TG در شرایطی بارزتر است که مداخله تغذیه‌ای یا کاهش انرژی دریافتی نیز همراه باشد (29، 30).

باید بیان داشت در خصوص ANGPTL4 مصرف ساکارز به تنهایی تغییری در سطوح سرمی و بافتی این پروتئین ایجاد نکرد. اما تمرینات مقاومتی، به ویژه تمرین فزاینده منجر به افزایش معنادار ANGPTL4 در بافت کبد شدند. این یافته از دو منظر قابل تفسیر است: نخست آنکه ANGPTL4 نقش مهارکننده آنزیم LPL را بر عهده دارد و افزایش آن می‌تواند به افزایش اسیدهای چرب آزاد در خون و در دسترس قرار گرفتن آن‌ها برای اکسیداسیون در عضلات منجر شود. مطالعات نشان داده‌اند که این مکانیسم در شرایطی مانند تمرینات ورزشی که سطح اسیدهای چرب آزاد افزایش می‌یابد، مشهودتر است (31). بنابراین افزایش ANGPTL4 بافتی در تمرین فزاینده می‌تواند نشان‌دهنده سازگاری



متابولیک برای تأمین انرژی از مسیر اکسیداسیون چربی‌ها باشد. دوم اینکه شدت بالاتر تمرین فزاینده احتمالاً مسیرهای سیگنالینگ قوی‌تری از جمله δ -PPAR و مسیر گلوکاگون cAMP-PKA را فعال کرده است که در ترشح ANGPTL4 از کبد نقش دارند (32, 33). در مقابل، تمرین با شدت کمتر، احتمالاً منجر به تحریک محدودتر این مسیرها و پاسخ کوچک‌تر در سطح ANGPTL4 شده است. بنابراین، تفاوت مشاهده شده میان دو پروتکل، بازتابی از تعامل شدت و حجم تمرین در تعدیل متابولیسم چربی و تنظیم ANGPTL4 است. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که ANGPTL4 از طریق مهار LPL بر متابولیسم لیپیدها تأثیر می‌گذارد و ممکن است در شرایط استرس متابولیک مانند فعالیت بدنی افزایش یابد (34). کسترن و همکاران دریافتند که ۴۸ ساعت ناشتایی و ۲۵ روز محدودیت شدید کالری، هر دو موجب افزایش متوسط ۸۰٪ در سطح پلاسمایی ANGPTL4 شدند. همچنین ناشتا بودن در کنار ورزش استقامتی و دوره بازیابی پس از ورزش، سطوح ANGPTL4 را به میزان بیشتری افزایش دادند. همچنین آزمایش‌های تکمیلی نشان دادند که افزایش سطوح ANGPTL4 پلاسمایی احتمالاً به واسطه افزایش اسیدهای چرب آزاد و فعال‌سازی رونویسی ژن ANGPTL4 از طریق گیرنده‌های $PPAR^1$ صورت می‌گیرد (35). با وجود تغییرات معنادار این شاخص در سطح بافتی، عدم مشاهده تغییر در سطح سرمی ANGPTL4 احتمالاً به دلیل دینامیک ترشح بافتی و پاک‌سازی سریع آن از گردش خون است، به طوری که تغییرات بافتی الزاماً در سرم منعکس نمی‌شوند. برخی مطالعات نشان داده‌اند که ANGPTL4 پس از ترشح توسط کبد و عضله، به سرعت در جریان خون تجزیه یا برداشت می‌شود و بنابراین تغییرات بافتی الزاماً در سطح سرمی منعکس نمی‌گردند (36). به همین دلیل، بررسی همزمان سطوح بافتی و سرمی برای تفسیر دقیق اثرات تمرین اهمیت دارد. تغییر قابل توجهی در وزن نهایی بدن مشاهده نشد؛ این یافته نشان می‌دهد اثرات مشاهده‌شده در ANGPTL4 و کلسترول، مستقل از کاهش توده بدن بوده و ناشی از سازگاری‌های متابولیک در سطح سلولی و مولکولی است. مطالعات انسانی نیز نشان می‌دهند که ورزش حتی بدون کاهش وزن می‌تواند شاخص‌های متابولیک را بهبود دهد (37).

نتایج این پژوهش نشان داد که مصرف ساکارز باعث اختلال در متابولیسم چربی‌ها و افزایش TG می‌شود و تمرینات مقاومتی قادرند به ویژه در کاهش کلسترول، بخشی از این اثرات را تعدیل کنند. افزایش ANGPTL4 بافتی در گروه تمرین فزاینده حاکی از اهمیت شدت تمرین در فعال‌سازی مسیرهای تنظیم‌کننده متابولیسم لیپیدهاست. این یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند که شدت تمرین می‌تواند تعیین‌کننده پاسخ ANGPTL4 باشد و درک دقیق‌تر این مسیر می‌تواند به طراحی مداخلات ورزشی در مدیریت بیماری‌های متابولیک کمک کند.

نتیجه‌گیری کلی و پیام مقاله

به‌طور کلی، نتایج این مطالعه نشان داد مصرف ساکارز منجر به افزایش وزن بدن و تری‌گلیسرید سرمی شده، اما تغییر قابل توجهی در سطوح سرمی و بافتی ANGPTL4 و کلسترول سرمی ایجاد نکرد. تمرینات مقاومتی، اگرچه اثر مصرف ساکارز بر تری‌گلیسرید را تعدیل نکردند، اما با کاهش سطوح کلسترول، به‌ویژه در گروه تمرین با بار ثابت، نقش مثبتی در بهبود این شاخص متابولیک ایفا کرد. همچنین، تمرین مقاومتی فزاینده موجب افزایش ANGPTL4 در بافت کبد شد که نشان‌دهنده اهمیت شدت تمرین بر تغییرات این هپاتوکین است.

محدودیت‌ها

¹ Peroxisome Proliferator-Activated Receptor

عدم ارزیابی دقیق میزان کالری دریافتی و مصرف شکر برای هر موش صحرایی، از محدودیت‌های مطالعه حاضر است.

پیشنهاد برای مطالعات آتی

پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده سطح چربی کبد را اندازه‌گیری کرده و بافت‌شناسی کبد را برای تعیین تأثیر ورزش بر تغییرات هپاتوکین‌ها و چربی کبد انجام دهند.

ملاحظات اخلاقی

رعایت دستورالعمل‌های اخلاقی

تمامی مراحل این پژوهش با رعایت کامل دستورالعمل‌های اخلاقی مربوط به نگهداری و کار با حیوانات آزمایشگاهی و پس از دریافت شناسه اخلاق IR.UMZ.REC.1403.030 از کمیته اخلاق پژوهش دانشگاه مربوطه انجام شد.

منابع مالی

این پژوهش با استفاده از کمک هزینه تحقیقاتی دانشجویان تحصیلات تکمیلی دانشگاه مازندران انجام شد.

مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان در طراحی، اجرا و نگارش بخش‌های مطالعه حاضر مشارکت داشته‌اند.

تعارض منافع

این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان از شورای پژوهشی دانشگاه مازندران به دلیل حمایت‌های پژوهشی سپاسگزار می‌کنند.

References

1. Toshimitsu K, Matsuura B, Ohkubo I, Niiya T, Furukawa S, Hiasa Y, et al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition*. 2007;23(1):46-52. [[doi: 10.1016/j.nut.2006.09.004](https://doi.org/10.1016/j.nut.2006.09.004).]
2. Smith BW, Adams LA. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7(8):456-65. [[10.1038/nrendo.2011.72](https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.72)]
3. Johnson AM, Olefsky JM. The origins and drivers of insulin resistance. *Cell*. 2013;152(4):673-84. [[10.1016/j.cell.2013.01.041](https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.01.041)]
4. Glen J, Floros L, Day C, Pryke R. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): summary of NICE guidance. *Bmj*. 2016;354. [[10.1136/bmj.i4428](https://doi.org/10.1136/bmj.i4428)]
5. Iroz A, Couty J-P, Postic C. Hepatokines: unlocking the multi-organ network in metabolic diseases. *Diabetologia*. 2015;58:1699-703. [[10.1007/s00125-015-3634-4](https://doi.org/10.1007/s00125-015-3634-4)]
6. Weigert C, Hoene M, Plomgaard P. Hepatokines—a novel group of exercise factors. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2019;471:383-96. [[10.1007/s00424-018-2216-y](https://doi.org/10.1007/s00424-018-2216-y)]
7. Hoffmann WG, Chen YQ, Schwartz CS, Barber JL, Dev PK, Reasons RJ, et al. Effects of exercise training on ANGPTL3/8 and ANGPTL4/8 and their associations with cardiometabolic traits. *Journal of Lipid Research*. 2024; 65(2):100495. [[10.1016/j.jlr.2023.100495](https://doi.org/10.1016/j.jlr.2023.100495)]
8. Yoshida K, Shimizugawa T, Ono M, Furukawa H. Angiotensin-like protein 4 is a potent hyperlipidemia-inducing factor in mice and inhibitor of lipoprotein lipase. *J Lipid Res*. 2002;43(11):1770-2. [[10.1194/jlr.c200010-jlr200](https://doi.org/10.1194/jlr.c200010-jlr200)]

9. Sukonina V, Lookene A, Olivecrona T, Olivecrona G. Angiopoietin-like protein 4 converts lipoprotein lipase to inactive monomers and modulates lipase activity in adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(46):17450-5. [[10.1073/pnas.0604026103](https://doi.org/10.1073/pnas.0604026103)]
10. Ennequin G, Sirvent P, Whitham M. Role of exercise-induced hepatokines in metabolic disorders. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2019;317(1):E11-E24. [[10.1152/ajpendo.00433.2018](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00433.2018)]
11. Barja-Fernandez S, Moreno-Navarrete JM, Folgueira C, Xifra G, Sabater M, Castela C, et al. Plasma ANGPTL-4 is associated with obesity and glucose tolerance: cross-sectional and longitudinal findings. *Molecular nutrition & food research*. 2018;62(10):1800060. [[10.1002/mnfr.201800060](https://doi.org/10.1002/mnfr.201800060)]
12. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine—evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2015;25:1-72. [[10.1111/sms.12581](https://doi.org/10.1111/sms.12581)]
13. Kraemer WJ, Ratamess NA, French DN. Resistance training for health and performance. *Current sports medicine reports*. 2002;1:165-71. [[10.1249/00149619-200206000-00007](https://doi.org/10.1249/00149619-200206000-00007)]
14. Chatzinikolaou A, Fatouros I, Petridou A, Jamurtas A, Avloniti A, Douroudos I, et al. Adipose tissue lipolysis is upregulated in lean and obese men during acute resistance exercise. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1397-9. [[10.2337/dc08-0072](https://doi.org/10.2337/dc08-0072)]
15. Safarzade A, Talebi-Garakani E. Short term resistance training enhanced plasma apoA-I and FABP4 levels in Streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2014;13:1-8. [[10.1186/2251-6581-13-41](https://doi.org/10.1186/2251-6581-13-41)]
16. Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, Thoma C, Moore S, Taylor R, et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut*. 2011;60(9):1278-83. [[10.1136/gut.2011.242073](https://doi.org/10.1136/gut.2011.242073)]
17. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The science of obesity management: an endocrine society scientific statement. *Endocrine reviews*. 2018;39(2):79-132. [[10.1210/er.2017-00253](https://doi.org/10.1210/er.2017-00253)]
18. Schoenfeld BJ. Potential mechanisms for a role of metabolic stress in hypertrophic adaptations to resistance training. *Sports medicine*. 2013;43:179-94. [[10.1007/s40279-013-0017-1](https://doi.org/10.1007/s40279-013-0017-1)]
19. Hoffmann WG, Chen YQ, Schwartz CS, Barber JL, Dev PK, Reasons RJ, et al. Effects of exercise training on ANGPTL3/8 and ANGPTL4/8 and their associations with cardiometabolic traits. *J Lipid Res*. 2024;65(2):100495. [[10.1016/j.jlr.2023.100495](https://doi.org/10.1016/j.jlr.2023.100495)]
20. Arefi Shirvan R, Ghorbanian B, Ghorbanzadeh B. The Effect of Twelve Weeks of Aerobic Exercise on the Serum Levels of Angiopoietin-Like Protein 4 (Angptl4) and Beta-Aminoisobutyric Acid (BAIBA) in Men with Metabolic Syndrome. *Journal of Sport Biosciences*. 2022;14(4):19-32. [In Persian]. [<https://doi.org/10.22059/jsb.2023.349902.1556>]
21. Hoene M, Lehmann R, Hennige AM, Pohl AK, Häring HU, Schleicher ED, Weigert C. Acute regulation of metabolic genes and insulin receptor substrates in the liver of mice by one single bout of treadmill exercise. *The Journal of physiology*. 2009;587(1):241-52. [[10.1113/jphysiol.2008.160275](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.160275)]
22. Norheim F, Hjorth M, Langleite TM, Lee S, Holen T, Bindesbøll C, et al. Regulation of angiopoietin-like protein 4 production during and after exercise. *Physiological reports*. 2014;2(8):e12109. [[10.14814/phy2.12109](https://doi.org/10.14814/phy2.12109)]
23. Hornberger Jr TA, Farrar RP. Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. *Canadian journal of applied physiology*. 2004;29(1):16-31. [[10.1139/h04-002](https://doi.org/10.1139/h04-002)]
24. Dülsner A, Hack R, Krüger C, Pils M, Scherer K, Schmelting B, et al. Specialist information from the committee for animal welfare officers (gv-solas) and working group 4 in the tv:

Recommendation for blood sampling in laboratory animals, especially small laboratory animals. *GV-SOLAS*. 2017:1-19.

25. Zhu C, Lu J, Zhang J, Li W, Han J. Current perspectives on the pathogenesis of cerebral atherosclerosis. *J Inflamm (Lond)*. 2025 Oct 7; 22(1):42. [[10.1186/s12950-025-00465-7](https://doi.org/10.1186/s12950-025-00465-7)]
26. Patriantoro L, Devaera Y, Bardosono S, Fauzia K, Khoirunnisa M, Saptarini D. Correlation between the Consumption Frequency of Sugar-Sweetened Beverages with Serum Triglyceride Levels in Female Adolescents. *World Nutrition Journal*. 2019;2(2):38-42. [<https://doi.org/10.25220/WNJ.V02.i2.0007>]
27. Richelsen B. Sugar-sweetened beverages and cardio-metabolic disease risks. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2013;16(4):478-84. [[10.1097/MCO.0b013e328361e53e](https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328361e53e)]
28. Sofra X, Badami S. Adverse effects of sedentary lifestyles: Inflammation, and high-glucose induced oxidative stress—A double blind randomized clinical trial on diabetic and prediabetic patients. *Health*. 2020;12(8):1029-48. [[10.4236/health.2020.128076](https://doi.org/10.4236/health.2020.128076)]
29. Costa RR, Buttelli ACK, Vieira AF, Coconcelli L, Magalhães RL, Delevatti RS, Krueel LFM. Effect of Strength Training on Lipid and Inflammatory Outcomes: Systematic Review With Meta-Analysis and Meta-Regression. *J Phys Act Health*. 2019;16(6):477-91. [[10.1123/jpah.2018-0317](https://doi.org/10.1123/jpah.2018-0317)]
30. Smart NA, Downes D, van der Touw T, Hada S, Dieberg G, Pearson MJ, et al. The Effect of Exercise Training on Blood Lipids: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Med*. 2025;55(1):67-78. [[10.1007/s40279-024-02115-z](https://doi.org/10.1007/s40279-024-02115-z)]
31. Górecka M, Krzemiński K, Mikulski T, Ziemia AW. ANGPTL4, IL-6 and TNF- α as regulators of lipid metabolism during a marathon run. *Scientific Reports*. 2022;12(1):19940. [[10.1038/s41598-022-17439-x](https://doi.org/10.1038/s41598-022-17439-x)]
32. Wang X, Chang H-c, Gu X, Zhang Y, Bao Z. Adipose Factor ANGPTL4: Its Role in Aging Mechanisms and Associated Diseases. *Clinical Interventions in Aging*. 2025:911-29. [[10.2147/CIA.S522049](https://doi.org/10.2147/CIA.S522049)]
33. Ingerslev B, Hansen JS, Hoffmann C, Clemmesen JO, Secher NH, Scheler M, et al. Angiotensin-like protein 4 is an exercise-induced hepatokine in humans, regulated by glucagon and cAMP. *Molecular metabolism*. 2017;6(10):1286-95. [[10.1016/j.molmet.2017.06.018](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.06.018)]
34. Zhu P, Goh YY, Chin HFA, Kersten S, Tan NS. Angiotensin-like 4: a decade of research. *Bioscience reports*. 2012;32(3):211-9. [[10.1042/BSR20110102](https://doi.org/10.1042/BSR20110102)]
35. Kersten S, Lichtenstein L, Steenbergen E, Mudde K, Hendriks HF, Hesselink MK, et al. Caloric restriction and exercise increase plasma ANGPTL4 levels in humans via elevated free fatty acids. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2009;29(6):969-74. [[10.1161/ATVBAHA.108.182147](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.182147)]
36. Gao X, Zhang M, Feng W, Xu Z, Wang Y, Shi L, Zhang J. Alteration of Angiotensin-Like Protein 4 Levels in Serum or Urine Correlate with Different Biochemical Markers in Hyperlipidemia-Related Proteinuria. *Biomed Res Int*. 2020;2020:5281251. [[10.1155/2020/5281251](https://doi.org/10.1155/2020/5281251)]
37. Aryal B, Price NL, Suarez Y, Fernández-Hernando C. ANGPTL4 in metabolic and cardiovascular disease. *Trends in molecular medicine*. 2019;25(8):723-34. [[10.1016/j.molmed.2019.05.010](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.05.010)]