

کاربرد متابولومیکس در پژوهش‌های متابولیسم فعالیت ورزشی: مطالعه‌ی مروری

دکتر کیوان خرمی‌پور^۱، دکتر عباسعلی گائینی^۱، دکتر کامبیز گیلانی^۲

(۱) گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران، تهران، ایران، (۲) مرکز بیوتکنولوژی تولید مثل پژوهشگاه ابن سینا، تهران، ایران، نشانی مکاتبه‌ی نویسندگی مسئول: تهران، میدان انقلاب، خیابان کارگر شمالی، دانشکده‌ی تربیت بدنی دانشگاه تهران، دکتر عباسعلی گائینی؛ e-mail: aagaeini@ut.ac.ir

چکیده

متابولومیکس سنجش جامع متابولیت‌های کوچک با وزن مولکولی کمتر از ۱۵۰۰ دالتون است که در دو دهه اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته است. متابولومیکس به‌طور خاص تغییرات بیوشیمیایی به‌جا مانده از فرآیندهای سلولی را مورد بررسی قرار می‌دهد که می‌تواند بازگوکننده شرایط متابولیکی باشد. در سال ۲۰۰۷، استفاده از این روش در مطالعات متابولیسم فعالیت ورزشی آغاز شد. از متابولومیکس برای بررسی پاسخ‌های متابولیکی به فعالیت ورزشی، مکمل‌ها و فعالیت ورزشی، عملکرد ورزشی و تأثیر فعالیت ورزشی در شرایط بالینی استفاده شده است. هدف از این مطالعه توصیف تکنیک متابولومیکس و بررسی کاربرد آن در مطالعات متابولیسم فعالیت ورزشی و سپس مرور پژوهش‌های انجام شده از سال ۲۰۰۷ تا پایان ۲۰۱۸ می‌باشد. بدین منظور پایگاه‌های اطلاعاتی Google Scholar و PubMed بدون محدودیت زمانی مورد بررسی قرار گرفت. ۵۸ مطالعه‌ی معتبر شناسایی شد که برای تسهیل تجزیه و تحلیل در ۵ دسته طبقه‌بندی گردید. از این رو، ۲۷ مطالعه در دسته‌ی پاسخ‌های متابولیکی به فعالیت ورزشی، ۱۵ مطالعه در دسته‌ی تغذیه‌ی فعالیت ورزشی، ۷ مطالعه در دسته عملکرد فعالیت ورزشی، ۷ مطالعه در دسته‌ی بالینی فعالیت ورزشی و ۲ مطالعه در دسته‌ی مقایسه‌ی متابولوم فعالیت ورزش کاران قرار گرفتند. بنابر قابلیت بالای متابولومیکس در سنجش تعداد زیادی از متابولیت‌ها، این روش می‌تواند رویکرد مناسبی برای مطالعات متابولیسم فعالیت ورزشی فراهم کند. از سوی دیگر، به دلیل این که متابولیت‌ها نقاط انتهای مسیرهای فیزیولوژیکی هستند، مطالعه‌ی آن‌ها اطلاعات معتبرتر و مفیدتری را فراهم می‌کند.

واژگان کلیدی: متابونومیکس، متابولومیکس، متابولیت، MS، NMR

دریافت مقاله: ۹۷/۱۱/۲۱ - دریافت اصلاحیه: ۹۸/۵/۱۹ - پذیرش مقاله: ۹۸/۵/۲۰

مقدمه

از دیرباز برای مطالعه‌ی تأثیر کوتاه مدت یک جلسه فعالیت ورزشی یا تأثیر درازمدت یک دوره تمرین ورزشی بر متابولیسم، چند متابولیت^۱ عامل ترجمه‌ای یا پروتئین با توجه به پیشینه‌ی پژوهش انتخاب و تغییرات آن‌ها در اثر انجام یک پروتکل فعالیت ورزشی خاص سنجیده می‌شود.^{۲،۳} اگر چه استفاده از چنین رویکردی برای آگاهی از مسیرهای فیزیولوژیکی در برخی موارد موفقیت‌آمیز بوده است،^۴ اما نمی‌تواند روشی بدون سوگیری، کامل و جامع برای آشنایی با تغییرات ناشی از فعالیت ورزشی در کلیه‌ی مسیرهای متابولیکی و همه متابولیت‌ها باشد.^۳ مسیرهای متابولیکی

درگیر در فعالیت ورزشی فراوان و پیچیده‌اند^۵ و برای پی‌بردن به ماهیت متابولیکی فعالیت ورزشی باید همه‌ی مسیرها (شناخته شده و ناشناخته) در ارتباط با هم بررسی شوند،^۶ ولی در روش‌های استفاده شده تا به امروز فقط مسیرهای شناخته شده و یک یا چند متابولیت محدود از هر مسیر به طور هم‌زمان قابل بررسی است.^{۷-۹} تاکنون ۴۰۰۰۰ متابولیت درگیر در مسیرهای متابولیکی انسان شناسایی شده است،^{۱۰} این در حالیست که روش‌های استفاده شده تا به امروز قادر به تشخیص هم‌زمان همه این متابولیت‌ها در یک نمونه نیستند. از سوی دیگر، متداول‌ترین روش استفاده شده برای بررسی تأثیر فعالیت ورزشی بر فیزیولوژی و متابولیسم انسان و حیوانات، بیوپسی بوده^{۷-۹} که روشی

بسیار تهاجمی است و به همین دلیل اکثر ورزشکاران و مربیان اجازه بیوپسی را به پژوهشگران نمی‌دهند. به علاوه، انجام بیوپسی در کشور قوانینی سختگیرانه دارد.

برای اینکه بتوان همه مسیرهای متابولیکی شناخته شده و ناشناخته را در ارتباط با هم بررسی کرد و رویکرد یکسانی برای استفاده در همه پژوهش‌های متابولیسم فعالیت ورزشی ارائه کرد، روشی جامع و معتبر که غیر تهاجمی یا کم‌تر تهاجمی باشد و هم‌زمان تعداد زیادی از متابولیت‌ها (صدها تا هزاران) را شناسایی و سنجش کند، می‌تواند کمک‌کننده باشد.^۲ نشان داده شده است، از ترکیب یک روش جداسازی شیمیایی قوی و تحلیل چند متغیره داده‌های به‌دست آمده از نمونه‌های بیولوژیکی مانند مایعات بدن (سرم، پلاسما، ادرار یا بزاق) یا بافت‌های گوناگون، برای شناسایی و مقایسه تغییرات صدها متابولیت بدن در اثر فعالیت ورزشی می‌توان استفاده کرد.^۳ این رویکرد به تازگی کشف شده و متابولومیکس نامیده می‌شود.^{۱۱،۱۲}

فین (۲۰۰۲)، متابولومیکس را رویکرد جامع و کمی برای سنجش متابولیت‌های کوچک با وزن کمتر از ۱۵۰۰ دالتون در نمونه‌های زیستی معرفی کرد.^{۱۲} به‌طور کلی، دو نوع

متابولومیکس وجود دارد: هدفمندⁱ و غیرهدفمندⁱⁱ. در متابولومیکس هدفمند، گروهی از متابولیت‌های درگیر در یک یا چند مسیر متابولیکی از پیش انتخاب و سنجیده می‌شوند. در این روش، فرضیه‌ای درباره‌ی تغییرات این متابولیت‌ها وجود دارد و با انجام متابولومیکس هدفمند این فرضیه آزمایش می‌شود.^{۱۳} با توجه به تعریف ارائه شده به‌نظر می‌رسد این‌گونه مطالعات از دیرباز انجام می‌شده، اما در دو دهه اخیر عنوان متابولومیکس بر آن نهاده شده است.^{۱۴} از سوی دیگر، متابولومیکس غیرهدفمند که رویکرد جامع‌تری دارد، هم‌زمان بیشترین تعداد متابولیت‌ها را در نمونه‌های بیولوژیک -بدون هیچ پیش‌فرض و جهت‌گیری- می‌سنجد.^{۱۵} به تازگی مطالعه‌ای از متابولومیکس شبه هدفمند استفاده کرده است. این پژوهشگران ادعا کرده‌اند رویکرد شبه هدفمند، مزایای رویکرد هدفمند و غیر هدفمند را توأمان دارد در حالی که معایب هر دو رویکرد پوشش داده شده است.^{۱۶} علاوه بر این تقسیم‌بندی کلی، در برخی منابع تقسیم‌بندی‌های دیگری نیز انجام شده و واژه‌های دیگری برای تعریف این تقسیم‌بندی استفاده شده است^{۱۶-۲۰} که در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱- واژه‌های مورد استفاده در توصیف انواع مطالعات متابولومیکس^{۱۶-۲۰}

واژه	تعریف
متابولوم*	مجموعه‌ی کاملی از متابولیت‌ها با وزن کم (برای مثال واسطه‌های متابولیکی، هورمون‌ها، سایر مولکول‌های پیام‌رسان و متابولیت‌های ثانویه) که محصول نهایی ژن‌ها هستند و در نمونه‌های بیولوژیکی یافت می‌شوند.
متابولومیکس [†]	مطالعه‌ی کمی و کیفی همه متابولیت‌های موجود در یک محیط یا نمونه بیولوژیک بدون سوگیری
متابونومیکس [‡]	آنالیز کمی متابولیت‌ها در پاسخ به اختلالات بیولوژیکی مانند بیماری‌ها، مداخله‌های درمانی یا تعدیل‌های ژنتیکی
انگشت نگاری متابولیکی [§]	آنالیز جامع و سریع متابولوم برای طبقه‌بندی نمونه‌ها. ضمن اینکه این روش برای تمایز بین شرایط فیزیولوژیکی گوناگون (برای مثال گروه بیمار و سالم یا تمرین و شاهد) استفاده می‌شود.
ردپایی متابولیکی یا اگزومتابولومیکس	آنالیز متابولیت‌های ترشح شده به وسیله یک موجود زنده. به‌طور معمول این روش در میکروبیولوژی و بیوتکنولوژی استفاده می‌شود.
پروفایل متابولیک ^{**}	شناسایی و سنجش دسته‌ی خاصی از متابولیت‌ها که از پیش تعیین شده‌اند و ویژگی‌های فیزیوشیمیایی مشترک دارند (برای مثال کربوهیدرات‌ها، آمینواسیدها، اسیدهای ارگانیک، نوکلئوتیدها) یا در مسیرهای متابولیکی خاصی (برای مثال گلیکولیز، گلوکونئوزنز، بتا اکسایش، چرخه‌ی کربس) حضور دارند.
نقشه برداری متابولوم ^{††}	مطالعه‌ی کیفی تمام متابولیت‌های یک محیط یا نمونه‌ی بیولوژیک
لیپیدومیکس ^{‡‡}	آنالیز همه‌ی لیپیدها و مولکول‌هایی که در یک محیط یا نمونه‌ی بیولوژیک با آن‌ها در تعامل‌اند و بررسی کارکرد آن‌ها. این شاخه گاهی زیربخشی از متابولومیکس در نظر گرفته می‌شود.

*Metabolome †Metabolomics ‡Metabolomics §Metabolic fingerprint ¶Metabolic footprinting **Exometabolomics ***Metabolic profiling ††Lipidomics ‡‡Metabolome mapping

i- Targeted
ii- Untargeted

همچنین، در جدول ۲ مزایا و معایب روش‌های پرکاربرد متابولومیکس ارائه شده است.

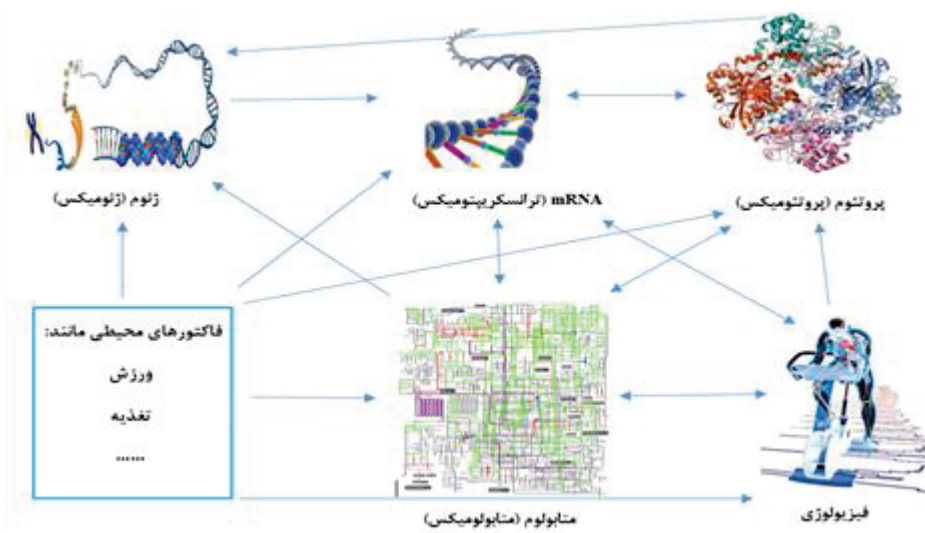
جدول ۲- مزایا و معایب روش‌های پرکاربرد متابولومیکس

روش	مزایا	معایب
آنالیز هدفمند	کمی	امکان شناسایی تعداد کمی از متابولیت‌ها
	شناسایی دقیق‌تر	عدم امکان آنالیز ترکیباتی که از پیش تعیین نشده‌اند
	پربازده	ضرورت وجود استاندارد خاص ترکیبات هدف جهت کالیبراسیون
پروفایل متابولیک	سنجش همه متابولیت‌های ممکن	اکثر پیک‌ها غیرقابل شناسایی دشوار بودن تجزیه و تحلیل تقریباً پربازده
اثر انگشت متابولیکی	کاربرد آن در سنجش همه متابولیت‌های ممکن به طور مستقیم و مشخص در تشخیص الگوهای خاص پربازده ترین	عدم شناسایی ترکیبات به طور خاص

در این بین، متابولومیکس جایگاه ویژه‌ای دارد،^{۲۱} زیرا برخلاف ژن‌ها و پروتئین‌ها که عملکردشان به ترتیب به تغییرات اپی‌ژنیک و تعدیل‌های پس ترجمه‌ای وابسته است، متابولیت‌ها به‌طور مستقیم حاصل فعل و انفعالات بیوشیمیایی و بنابراین واقع‌بینانه‌ترین و مطمئن‌ترین وسیله برای مطالعات فیزیولوژیک هستند.^{۱۴} طبق اصل بنیادی

زیست‌شناسی مولکولی، جریان اطلاعات از ژن به سوی رونویسی پروتئین است؛ بدین‌معنا که از رونویسی ژن‌ها، mRNA ها تولید می‌شوند. سپس، mRNA ها در سیتوپلاسم ترجمه و پروتئین‌ها ساخته می‌شوند. یکی از انواع پروتئین‌ها، آنزیم‌ها هستند که فرآیندهای بیوشیمیایی و متابولیکی را تسریع می‌کنند.^{۲۲} پس از انجام فرآیندهای بیوشیمیایی و فعالیت آنزیم‌ها، متابولیت‌ها به‌عنوان فرآورده‌های فرآیندهای شیمیایی و محصول نهایی بیان ژن‌ها در نظر گرفته می‌شوند. هر گونه تغییر در متابولوم، در واحد ثانیه یا دقیقه اتفاق می‌افتد و به‌طور دقیق وضعیت فیزیولوژیکی بدن را در آن بازه‌ی زمانی منعکس می‌کند. بنابراین، متابولوم به‌عنوان مهم‌ترین جایگاه مطالعه‌ی متابولیسم در نظر گرفته می‌شود (شکل ۱).^{۲۳}

بنابراین به دلیل اهمیت و کاربرد فراوان متابولومیکس در مطالعات متابولیسم ورزشی، هدف از نگارش این مقاله تشریح روند کلی مطالعات متابولومیکس و همچنین بررسی مطالعات انجام شده از سال ۲۰۰۷ تا پایان ۲۰۱۸ بود تا بدین‌وسیله بستری برای آشنایی پژوهشگران با این رویکرد نوین و در حال توسعه فراهم شود.



شکل ۱- جریان اطلاعات از ژن تا متابولیت و مطالعه آن‌ها به وسیله علم اومیکس.

مناسبی فراهم کند. بنابراین، در این بخش روند مطالعات متابولومیکس غیرهدفمند ارائه شده است. با وجود این، اکثر مراحل برای هر دو روش هدفمند و غیر هدفمند یکسان است. اولین گام، تعیین نوع نمونه‌ی زیستی مورد مطالعه است. نمونه‌ی زیستی باتوجه به نوع مداخله، تسهیلات

روند انجام پژوهش‌های متابولومیکس

تمام مطالعات متابولومیکس که تاکنون در مورد فعالیت ورزشی انجام شده است از نوع غیرهدفمند بوده است و به‌نظر می‌رسد این نوع متابولومیکس می‌تواند برای مطالعه‌ی تغییرات متابولیکی ناشی از فعالیت ورزشی اطلاعات بسیار

نقش آن‌ها در متابولیسم، بررسی و تفسیر می‌شود. روند کار مطالعات متابولومیکس غیرهدفمند در شکل ۲ توضیح داده شده است.

مواد و روش‌ها

مقالات مورد استفاده در این مطالعه مروری با جستجوی کلید واژه‌های زیر (انگلیسی و فارسی هم‌معنای آن‌ها) در پایگاه‌های اطلاعاتی گوگل اسکالر^{xiii} و پاب‌مد^{xiv} انتخاب شدند. Exercise/exercise and nutrition and metabolomics/metabonomics (فعالیت ورزشی/فعالیت ورزشی و متابولومیکس/متابونومیکس)

Physical activity/physical activity and nutrition and metabolomics/metabonomics

(فعالیت بدنی/فعالیت بدنی و تغذیه و متابولومیکس/متابونومیکس)

Sport/sport and nutrition and metabolomics/metabonomics (فعالیت ورزشی/فعالیت ورزشی و تغذیه و متابولومیکس/متابونومیکس)

مقالات شامل آزمودنی انسانی و حیوانی در این مطالعه مروری استفاده شد. مقالات از سال ۲۰۰۷ (زمان انتشار اولین مقاله‌ی متابولومیکس فعالیت ورزشی) تا پایان سال ۲۰۱۸ (زمان انجام این مطالعه) جمع‌آوری گردید. معیار ورود به مطالعه، استفاده از تکنولوژی NMR یا MS برای انجام متابولومیکس بود. همچنین، هر مطالعه‌ای که از فعالیت ورزشی در کنار سایر تداخل‌های محیطی استفاده کرده بود نیز وارد مطالعه شد.

یافته‌ها

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان می‌دهد، پس از منتشر شدن اولین مطالعه درباره‌ی متابولومیکس فعالیت ورزشی در سال ۲۰۰۷ تا پایان سال ۲۰۱۸، ۵۸ مطالعه در خصوص متابولومیکس فعالیت ورزشی انجام شده است. برای کمک به طبقه‌بندی بهتر، مطالعات به ۵ دسته تقسیم شدند:

۱. تغذیه‌ی ورزشی (مطالعاتی که تاثیر هر نوع مکمل ورزشی یا مواد غذایی خاص را بر متابولیسم بررسی کرده‌اند)
۲. پاسخ‌های متابولیکی به فعالیت ورزشی (مطالعاتی که پاسخ متابولیکی به یک پروتکل خاص را بررسی کرده‌اند)

و شرایط موجود انتخاب می‌شود.^{۲۴} پس از انتخاب نمونه (نوع نمونه و تجهیزات مورد استفاده)، مرحله‌ی آماده سازی شامل مشتق سازی، استخراج با محلول‌های شیمیایی مناسب و انجام می‌شود.^{۲۵} پس از آماده شدن نمونه، جهت آنالیز شیمیایی دو رویکرد کلی وجود دارد: الف) طیف سنجی جرمی (MS) که خود می‌تواند همراه با کروماتوگرافی گازی (GC/MS)ⁱⁱ، کروماتوگرافی مایع (LC/MS)ⁱⁱⁱ، کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا (UPLC-MS)^{iv}، کروماتوگرافی مایع با عملکرد خیلی بالا (HPLC-MS)^v انجام شود و ب) میدان مغناطیسی هسته‌ای (NMR)^{vi}. با توجه به مزایا و معایب این روش‌ها و با درنظر گرفتن شرایط موجود، روش کار انتخاب می‌شود. داده‌های این تکنیک‌ها پیچیده‌اند و برای تحلیل‌های آماری نیاز به پردازش دارند. برخی پردازش‌های معمول عبارتند از تصحیح فاز^{vii}، تصحیح پایه^{viii}، نرمال سازی^{ix} و در HNMR حذف پیک آب.^{۳۳} پس از این گام، می‌توان ابتدا همه متابولیت‌های موجود را شناسایی و پس از آن آنالیز آماری انجام داد یا آنکه ابتدا آنالیز آماری انجام داده و سپس فقط متابولیت‌هایی را شناسایی کرد که تفاوت معنادار دارند. راه دوم، سریع‌تر و راحت‌تر است و در اکثر مطالعات متابولومیکس غیرهدفمند استفاده می‌شود. به دلیل حجم زیاد داده‌ها، باید از روش‌های آنالیز آماری استفاده کرد که ابعاد داده‌ها را کاهش می‌دهند. روش‌های آماری رایج در متابولومیکس عبارتند از آنالیز مولفه اصلی (PCA)^x، آنالیز حداقل مجزوات جزئی تفکیک‌کننده (PLS-DA)^{xi} و آنالیز متعامد حداقل مربعات جزئی تفکیک‌کننده (OPLSA-DA)^{xii}.^{۳۶} در نهایت، پس از شناسایی متابولیت‌هایی که در شرایط گوناگون، متفاوت هستند، دلیل این تغییرات و

i - Mass spectrometry

ii -Gas chromatography

iii -Liquid chromatography

iv -Ultra performance liquid chromatography

v -High-performance liquid chromatography

vi- Nuclear magnetic resonance

vii -Phase correction

viii -Baseline correction

ix -Normalization

x- Principal component analysis

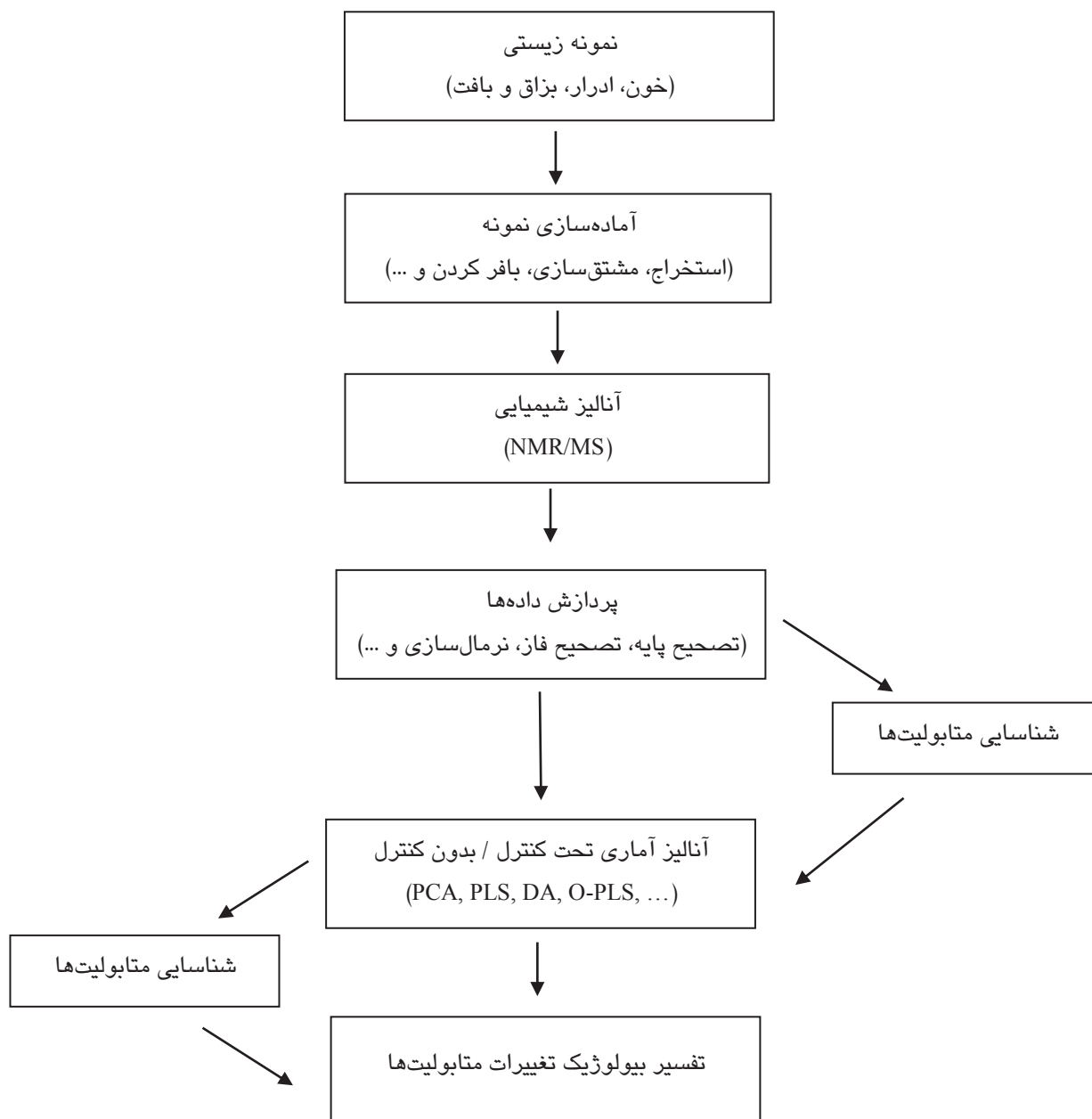
xi- Partial least square discriminant analysis

xii -Orthogonal partial least square discriminant analysis

xiii -Google scholar

xiv -Pubmed

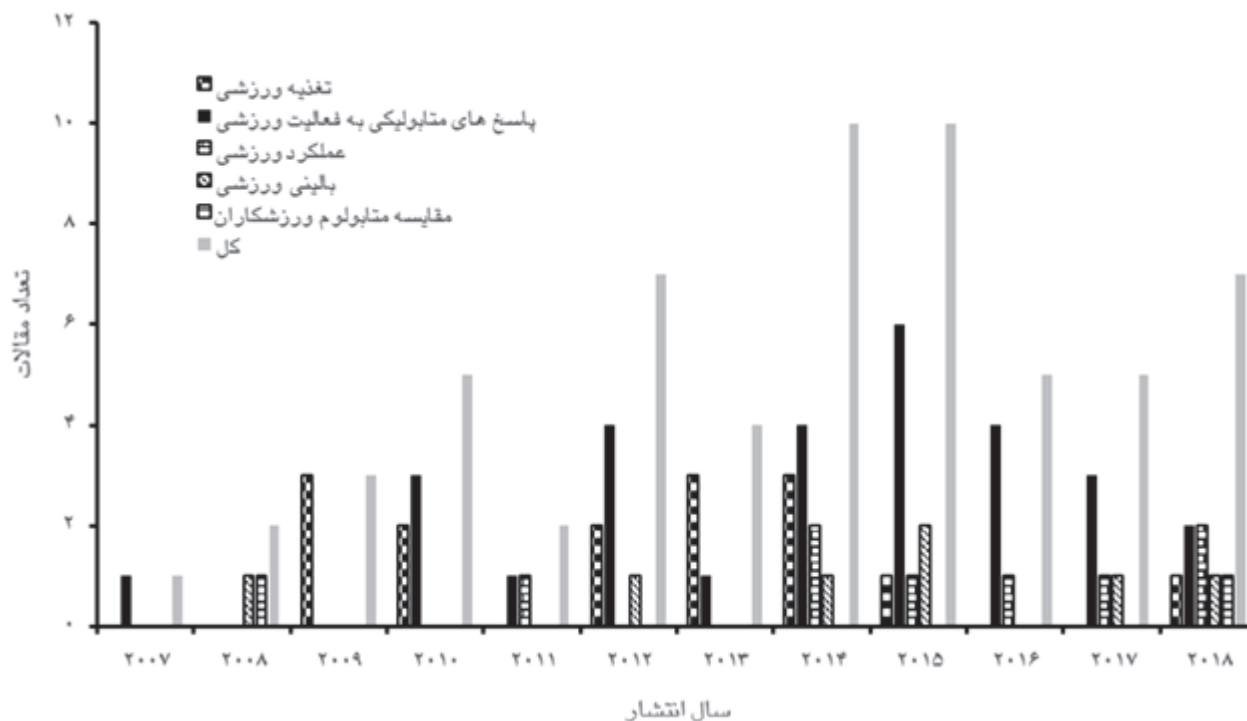
۳. عملکرد ورزشی (مطالعاتی که پاسخ‌های متابولیکی به یک رشته ورزشی خاص یا یک آزمون ورزشی خاص مانند y0-y0 را سنجیده‌اند)
۴. بالینی ورزشی (مطالعاتی که تاثیر فعالیت ورزشی بر متابولیسم بیماران یا تاثیر مداخله‌های بالینی مثل طب سوزنی بر متابولیسم را بررسی کرده‌اند)
۵. مقایسه متابولوم ورزشکاران (مطالعاتی که متابولوم ورزشی‌کاران در سطوح یا رشته‌های گوناگون را در حالت پایه مقایسه کرده‌اند)



شکل ۲- روند مطالعات متابولومیکس غیرهدفمند.

قرار گرفتند. تعداد مطالعات با توجه به دسته و سال در شکل ۳ ارائه شده است.

با توجه به طبقه‌بندی فوق از ۵۸ مطالعه ۲۷ مطالعه در دسته دوم، ۱۵ مطالعه در دسته اول، ۷ مطالعه در دسته سوم، ۷ مطالعه در دسته چهارم و ۲ مطالعه در دسته پنجم



شکل ۳- تعداد مطالعات چاپ شده در سال‌های گوناگون

مطالعه، ۲۴ متابولیت که تغییرات معنادار داشتند با استفاده از GC/TOFMSⁱⁱ شناسایی شدند. از این بین، گلیسرول و آسپارژین به عنوان بیومارکر شناسایی شدند و پژوهشگران نتیجه گرفتند که استفاده از متابولومیکس، تحلیل و تفسیر داده‌های حاصل از تعاملات متابولیکی ناشی از فعالیت ورزشی را آسان‌تر می‌کند. همچنین، این نوع مطالعات باعث افزایش درک سیستمی فیزیولوژی فعالیت ورزشی می‌شود، یعنی کلیه تغییرات ناشی از فعالیت ورزشی که می‌تواند در فیزیولوژی و متابولیسم رخ دهد بررسی شده و درک یکپارچه‌ای حاصل می‌گردد.^۳ بنابراین، پس از انتشار این پژوهش، توجه‌ها به استفاده از متابولومیکس در مطالعات علوم ورزشی و ورزشی جلب شد. در این میان پژوهشگران فعال در حوزه‌ی تغذیه‌ی ورزشی تمایل بیشتری به استفاده از متابولومیکس نشان دادند به طوری که ۳ مطالعه در این حوزه در سال ۲۰۰۹ به چاپ رسید. در یکی از این مطالعات، آزمودنی‌ها در حالت ناشتا و در آزمایشگاه حرکت رویینگⁱⁱⁱ

بحث

هدف از این مطالعه، معرفی تکنولوژی متابولومیکس و کاربرد آن در فعالیت ورزشی و نیز بررسی روند مطالعاتی آن از سال ۲۰۰۷ تا پایان سال ۲۰۱۸ بود. در بخش‌های پیشین، متابولومیکس به طور کامل معرفی و روند مطالعات آن بررسی شد. در این بخش، جهت شناخت بیشتر مسیر پیشرفت این تکنولوژی جدید، روند مطالعات به ترتیب سال چاپ مقالات بررسی می‌شود. جزئیات پژوهش‌های انجام شده در جدول ۳ آورده شده و در ادامه نیز به اختصار، برخی از مهم‌ترین پژوهش‌ها به بحث گذاشته شده است.

استفاده از رویکرد متابولومیکس از سال ۲۰۰۷ با مطالعه‌ی پوجانن و همکارانشⁱ آغاز شد. در این مطالعه ۲۴ مرد سالم و فعال، ۹۰ دقیقه فعالیت کارسنج دستی انجام دادند. این ۹۰ دقیقه به صورت ۹ و هله‌ی ۱۰ دقیقه‌ای انجام شد. شدت در هر ۱۰ دقیقه به شرح زیر بود: ۲ دقیقه با ۴۰، ۶ دقیقه با ۶۰ و ۲ دقیقه با ۸۰ درصد VO₂max. در این

ii -Gas chromatography time-of-flight mass spectrometry

iii -Rowing

i -Pohjanen et al

را با شدت ۷۰ درصد VO2max تا ناتوانی انجام دادند. در کربوهیدرات به ازای هر کیلوگرم توده بدن دریافت کردند. ساعت اولیه پس از اتمام تمرین، آزمودنی‌ها ۴ گرم

جدول ۳- خلاصه‌ی پژوهش‌های انجام شده از سال ۲۰۰۷ تا آخر ۲۰۱۸

نویسنده	سال	آزمودنی‌ها	پروتکل	روش آنالیز شیمیایی	نوع نمونه	نوع مداخله	منابع
بوچان و همکارانش	۲۰۰۷	۲۴ مرد سالم فعال	۹ و هله ۱۰ دقیقه‌ای (۲ دقیقه با شدت ۶۰، ۴۰، ۶ دقیقه با شدت ۶۰ و ۲ دقیقه با شدت ۸۰ درصد vo2peak) روی دوچرخه کارسنج	GC/TOFMS	سرم	کوتاهمدت	۳
کیول و همکارانش	۲۰۰۸	۲۰ آزمودنی مبتلا به دیابت نوع ۲	ترکیب تمرین هوازی با تمرینات قدرتی پویا، ۵۰ دقیقه سه بار در هفته، طی یک دوره ۱۲ هفته‌ای	GC/TOFMS	پلاسما	بلندمدت	۳۷
یان و همکارانش	۲۰۰۸	۲۸ آزمودنی قایقران	۲ هفته تمرین هوازی (پارو زدن) و تاکتیک	GC/TOF-MS	سرم	بلندمدت	۳۸
کروان و همکارانش	۲۰۰۹	-	انجام حرکت روینگ با ۷۰ درصد VO2peak تا ناتوانی	NMR	پلاسما	کوتاهمدت	۳۹
کورل و همکارانش	۲۰۰۹	۲۴ مرد سالم دوچرخه‌سوار	۱۰۰۰ متر رکاب‌زدن با حداکثر شدت	GC/TOFMS	سرم	کوتاهمدت	۴۰
میشلی و همکارانش	۲۰۰۹	۴۴ قایقران سالم	۱۰۰۰ متر پارو زدن با شدت بیشینه، ۵۰ دقیقه با شدت زیر بیشینه	NMR	پلاسما	کوتاهمدت	۴۱
لی و همکارانش	۲۰۱۰	۱ مرد سالم	رکاب زدن روی دوچرخه کارسنج با ۷۰٪ VO2peak به مدت ۴۵ دقیقه و سپس با ۹۰٪ VO2peak تا واماندگی	CE-ESI-MS	خون	کوتاهمدت	۴۲
بروس و همکارانش	۲۰۱۰	۱۰ مرد دوچرخه‌سوار تمرین کرده*	۲ دقیقه دوچرخه سواری ۵۰٪ تا ۹۰٪ Vmax تا واماندگی	GC-OFMS	پلاسما	کوتاهمدت	۴۳
انیا و همکارانش	۲۰۱۰	۲۲ زن سالم تمرین کرده و تمرین نکرده†	۳۰ ثانیه فعالیت با شدت بیشینه روی دوچرخه کارسنج و فعالیت با ۷۵ درصد VO2max روی کارسنج دستی تا واماندگی	H NMR	ادرار	کوتاهمدت	۴۴
لمان و همکارانش	۲۰۱۰	۱۳ مرد فعال سالم	۶۰ دقیقه دویدن با ۷۵٪ VO2MAX	UPLC – MS	پلاسما	کوتاهمدت	۴۵
پکلیوانیس و همکارانش	۲۰۱۰	۱۲ نفر سالم	۳ و هله دویدن مسافت ۸۰ متر با حداکثر سرعت	NMR	ادرار و سرم	کوتاهمدت	۴۶
نتزر و همکارانش	۲۰۱۰	۲۲ مرد و ۸ زن	رکاب زدن روی دوچرخه ثابت با افزایش ۲۵ وات / دقیقه تا رسیدن به حداکثر ظرفیت	MS / MS	پلاسما	کوتاهمدت	۴۷
رسن و همکارانش	۲۰۱۱		۳ ماه تمرین عضلانی (۲ بار در هفته) و تمرین هوازی (۲ بار در هفته)	HPLC	سرم و پلاسما	کوتاهمدت	۴۸
کروگ و همکارانش	۲۰۱۲	۱۵ مرد سالم جوان	۳۰ دقیقه فعالیت روی دوچرخه ثابت با شدتی معادل آستانه بی‌هوازی هر آزمودنی	FIA MS/MS, NMR	پلاسما و ادرار	کوتاهمدت	۴۹
برونارا و همکارانش	۲۰۱۲	۱۰ مرد مبتلا به دیابت نوع ۲	۳۰ دقیقه دوچرخه سواری با ۸۰٪ VO2MAX	GC- و H-NMR MS	سرم	کوتاهمدت	۵۰
گونسالو‌ها و همکارانش	۲۰۱۲	۳۹ نفر (۱۶ نفر مصرف کننده آرژنین، ۲۲ نفر شاهد)	۶ مسابقه رسمی جوجیتسو با مدت زمان ۶۶ دقیقه	UHPLC–MS/MS	سرم	بلندمدت	۵۱
نیمان و همکارانش	۲۰۱۳	۱۵ زن و مرد سالم	۲/۵ ساعت دویدن در طول سه روز با شدت ۷۰٪ vo2max	NMR	ادرار	بلندمدت	۵۲
نیل و همکارانش	۲۰۱۲	۱۲ مرد دوچرخه سوار	۶ هفته تمرین دوچرخه سواری	GC-MS	پلاسما	بلندمدت	۵۳
نیمان و همکارانش	۲۰۱۲	۱۴ دوچرخه سوار تمرین کرده	۷۵ کیلومتر دوچرخه سواری	NMR	ادرار	درازمدت	۵۴

جدول ۳- خلاصه‌ی پژوهش‌های انجام شده از سال ۲۰۰۷ تا آخر ۲۰۱۸

۵۵	بلندمدت	پلازما	GC – MS and LC – MS	۸ هفته تمرین ۳ جلسه در هفته ۸۰ متر دویدن با حداکثر سرعت	۱۴ مرد سالم	۲۰۱۲	بچلوانیس و همکارانش
۵۶	کوتاهمدت	ادرار	NMR	۶۰ دقیقه دوچرخه سواری با شدت حدود ۵۶ درصد VO2max	۲۷ آزمودنی سالم و فعال	۲۰۱۳	هودگسون
۵۷	کوتاهمدت	پلازما	UHPLC – MS GC- Ms and	تمرین مقاومتی شامل ۱۰ وهله ۸ تکراری حرکت بازکردن زانو با یک پا	۲۰ آزمودنی	۲۰۱۳	یده و همکارانش
۵۸	کوتاهمدت	پلازما	UPLC – MS	۲/۵ ساعت دویدن در روز به مدت ۳ روز با شدت ۷۰ درصد VO2max	۳۵ دهنده‌ی سالم	۲۰۱۳	نیمان و همکارانش
۵۹	کوتاهمدت	بزاق	CE- TOFMS	۳ مسابقه فوتبال در ۳ روز متوالی	۱۲۲ فوتبالیست	۲۰۱۴	را و همکارانش
۶۰	بلندمدت	ادرار	H-NMR	۱۸ ماه تمرین ۳ روز در هفته شامل تمرین مقاومتی و تمرینات همراه با تحمل وزن بدن	۸۰ آزمودنی	۲۰۱۴	شدی و همکارانش
۶۱	کوتاهمدت	سرم	GC –MS	تمرین هوازی و مقاومتی با شدت ۴۰ تا ۵۵ درصد VO2max و یا ۶۵ تا ۸۰ درصد VO2max	۱۱۲ آزمودنی سالم	۲۰۱۴	هافمن و همکارانش
۶۲	کوتاهمدت	پلازما	GC-MS	تمرین HIIT (با شدت ۸۰ درصد VO2max) و تمرین تداومی (با شدت ۶۵ درصد VO2max)	۱۰ ورزشکار تمرین کرده	۲۰۱۴	پیکه و همکارانش
۶۳	کوتاهمدت	ادرار	NMR	آزمون YO-YO	۱۴ فوتبالیست حرفه‌ای	۲۰۱۴	سانتون و همکارانش
۶۴	کوتاهمدت	ادرار	NMR	۶ دقیقه فعالیت روی دوچرخه‌ی کارسنج دستی یا پایی سپس ۴۵ دقیقه فعالیت با ۶۰ درصد حداکثر بازده توان هر آزمودنی و با شدت ۹۰ درصد حداکثر بازده توان تا واماندگی	۹ دوچرخه‌سوار مسابقه ای و ۸ فرد تمرین نکرده	۲۰۱۴	موخرج و همکارانش
۶۵	کوتاهمدت	پلازما	GC-MS,LC- -GC	۷۵ کیلومتر دوچرخه‌سواری	۱۹ دوچرخه‌سوار مرد تمرین کرده	۲۰۱۴	نیمان و همکارانش
۶۶	کوتاهمدت	پلازما	GC-MS, LC- -GC	۷۵ کیلومتر دوچرخه سواری	۱۹ دوچرخه‌سوار	۲۰۱۴	نیمان و همکارانش
۶۷	بلند مدت	پلازما	MSI-CE-MS	۶ هفته تمرین HIIT	۱۱ زن بی‌تحرك	۲۰۱۴	کوهنباوم و همکارانش
۶۸	کوتاهمدت	ادرار	GC-MS- LC- -GC	۳۰ دقیقه دوچرخه‌سواری	۱۹ مرد سالم	۲۰۱۴	جکوب و همکارانش
۶۹	کوتاهمدت	ادرار	RP-UPLC-MS and (1)H NMR	۳ وهله دویدن ۸۰ متر با فاصله زمانی ۱۰ دقیقه بین وهله اول و دوم و ۱۰ ثانیه بین دوم و سوم	۱۷ آزمودنی مرد سالم	۲۰۱۵	پیکلیووانی و همکارانش
۷۰	کوتاهمدت	ادرار	H NMR	تمرین هوازی روزی ۱ ساعت روی ترمیل با سرعت دلخواه	۳ مرد فعال غیر سیگاری	۲۰۱۵	داسکالاکی و همکارانش
۷۱	کوتاهمدت	ادرار	HNMR	۸ کیلومتر دویدن و ۱۰۰ متر دویدن سرعتی	۱۴ مرد جوان	۲۰۱۵	ما و همکارانش
۷۲	بلندمدت	پلازما	GC –MS	تمرین قدرتی عضلات مرکزی و ترامپولین برای فعالیت ورزشی کاران اسنوبورد ۵/۵ روز تمرین ۱/۵ روز استراحت حرفه‌ای اسنوبورد	۱۲ فعالیت ورزشی کار حرفه‌ای اسنوبورد	۲۰۱۵	ونگ و همکارانش
۷۳	بلندمدت	پلازما	UPLC-MS/MS	۱۰ وهله ۶۰ ثانیه‌ای رکاب زدن با شدت ۹۰ درصد VO2max به مدت ۶ هفته و هر هفته ۲ جلسه	۹ زن چاق سالم	۲۰۱۵	کوهنباوم و همکارانش
۷۴	بلندمدت	پلازما	LC-MS	یک فصل شرکت در لیگ فوتبال آمریکایی	۱۵ دانشجوی تازه وارد	۲۰۱۵	کیم و همکارانش
۷۵	کوتاهمدت	پلازما	GC-MS	دویدن با شدت ۶۵-۸۰٪ VO2max	۱۹ آزمودنی مرد	۲۰۱۵	گلن و همکارانش
۷۶	کوتاهمدت	سرم	H NMR	یک وهله فعالیت روی دوچرخه کارسنج با شدت ۸۰ درصد VO2peak	۷۰۴ فعالیت ورزشی کار سالم	۲۰۱۵	کوک و همکارانش
۷۷	کوتاهمدت	پلازما	UPLC-MS/MS	۷۵ کیلومتر رکاب زدن	۲۰ دوچرخه سوار	۲۰۱۵	نیمان و همکارانش

جدول ۳- خلاصه‌ی پژوهش‌های انجام شده از سال ۲۰۰۷ تا آخر ۲۰۱۸

۷۸	موشن و همکارانش	۲۰۱۶	۱۰ مرد فعال	۴۵ دقیقه دوچرخه سواری با شدت زیر بیشیته	LC-MS / MS	ادرار	کوتاه‌مدت
۷۹	دنهر و همکارانش	۲۰۱۶	۷ مرد تمرین نکرده	۳۰ و هله ۲۰ ثانیه‌ای رکاب زدن با شدت ۱۵۰ درصد VO2max ۳۰ و هله ۱۰ ثانیه‌ای با شدت ۳۰۰ درصد VO2max	GC-MS	پلاسما	کوتاه‌مدت
۸۰	برتون و همکارانش	۲۰۱۷	۱۰ مرد سالم	۴ و هله‌ی ۱۰ بار تکرار با شدت ۷۰ درصد RM حرکت پرس پا و باز کردن زانو	H NMR	ادرار	کوتاه‌مدت
۸۱	زافریدیس و همکارانش	۲۰۱۶	۹ مرد سالم	تمرین هوازی (تدوami، تناوبی کوتاه‌مدت و بلندمدت)	H NMR	ادرار	کوتاه‌مدت
۸۲	موریرا و همکارانش	۲۰۱۷	۹ مرد فعال سالم	۳۰ دقیقه تمرین هوازی	UPLC-MS/MS	ادرار و خون و بیوپسی عضله	کوتاه‌مدت
۸۳	استرانس و همکارانش	۲۰۱۷	۲۴ موش ۸ هفته‌ای	۶ هفته، ۵ جلسه در هفته دویدن با سرعت ۳۰ متر در دقیقه، شیب ۱۰/۵ و شدت ۷۵-۸۰ درصد VO2max	GC-MS	پلاسما	کوتاه‌مدت
۸۴	ددا و همکارانش	۲۰۱۷	۴ گروه موش با سن متفاوت	۳ پروتکل تمرینی مختلف شامل تمرین کوتاه‌مدت و بلندمدت	LC-MS	سرم	کوتاه‌مدت و بلندمدت
۸۵	پرادو و همکارانش	۲۰۱۷	۳۰ مرد فوتبالیست نیمه حرفه‌ای	انجام مسابقه فوتبال در ۲ روز متوالی	(UPLC-MS)	ادرار و خون	کوتاه‌مدت
۸۶	نیمان و همکارانش	۲۰۱۷	۲۴ مرد دهنده	دویدن روی تردمیل با شدت ۷۰ درصد vo2max تا واماندگی	UPLC-MS/MS	ادرار، خون و بیوپسی	کوتاه‌مدت
۸۷	موریا و همکارانش	۲۰۱۸	۲۳ شناگر حرفه‌ای و ۱۵ فرد بی‌تحرك	۶ کیلومتر شنا کردن در مدت ۱۵۰ دقیقه	(UPLC-MS) / GC-MS	ادرار	کوتاه‌مدت
۸۸	الخلایفی و همکارانش	۲۰۱۸	۱۹۱ ورزش کار نخبه	-	UPLC-MS/MS	سرم	کوتاه‌مدت
۸۹	پاری و همکارانش	۲۰۱۸	۴۹ سر موش ۸ هفته‌ای	۶ هفته، ۵ جلسه در هفته دویدن با سرعت ۳۰ متر در دقیقه، شیب افزایش تا ۱۰/۵ و شدت ۷۵-۸۰ درصد vo2max	GC-MS	قلب	بلندمدت
۹۰	زاو و همکارانش	۲۰۱۸	۲۰ دهنده غیرحرفه‌ای	مسابقه دو نیمه ماراتن	LC-MS	مدفوع	کوتاه‌مدت
۹۱	کوه و همکارانش	۲۰۱۸	۱۴۱ آزمودنی	-	MS/MS	سرم	کوتاه‌مدت
۹۲	نیمان و همکارانش	۲۰۱۸	۲۰ دوچرخه‌سوار	۷۵ کیلومتر رکاب زدن	UPLC-MS/MS	پلاسما	کوتاه‌مدت
۹۳	دایوسن و همکاران	۲۰۱۸	۲۴ مرد سالم	یک ساعت تمرین با شدت ۷۵ درصد vo2max در شرایط هایپوکسی و نورموکسی	LC ESI-qTOF-MS	سرم	کوتاه‌مدت

*منظور از افراد تمرین کرده، افراد ورزش‌کار هستند. † منظور از افراد تمرین نکرده، افراد غیرورزشکار می‌باشد.

همچنین، ۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم توده بدن کافئین در دو وعده (بلافاصله و ۲ ساعت پس از اتمام تمرین) توسط آزمودنی‌ها مصرف شد. نمونه‌های خونی پیش از تمرین و بلافاصله پس از آن و نیز در ۶۰، ۱۲۰ و ۱۸۰ دقیقه پس از تمرین، جمع‌آوری گردید. پژوهش‌گران در این مطالعه توانستند اکثر متابولیت‌های مربوط به متابولیسم گلوکز، در کبد و عضله و همچنین برخی متابولیت‌های دیگر را با کمک GC/TOFMS شناسایی کنند. بنابراین نتیجه گرفتند که

متابولومیکس بستر مناسبی را جهت بررسی تاثیر مصرف یک ماده خاص بر کل متابولیسم فعالیت ورزشی فراهم می‌کند که می‌تواند پیشرفت بسیار بزرگی در علم تغذیه باشد.^{۳۷} روند مطالعاتی در سال ۲۰۱۰ با انجام ۲ مطالعه‌ی تغذیه‌ای و ۳ مطالعه در حوزه‌ی پاسخ به فعالیت ورزشی ادامه یافت. در یکی از این مطالعات، انیا و همکارانش^۱ ۲۲ زن را به دو گروه تمرین کرده (۱۲ نفر) و تمرین نکرده (۱۰ نفر)

تقسیم کردند. هر دو گروه دو پروتکل زیر را انجام دادند: (۱) ۳۰ ثانیه فعالیت با شدت بیشینه روی دوچرخه کارسنج، (۲) فعالیت با ۷۵ درصد VO2max رو کارسنج دستی تا واماندگی. نمونه‌های ادرار در حالت استراحت و ۳۰ دقیقه پس از اتمام هر کدام از فعالیت‌ها جمع‌آوری شد و با استفاده از HNMR آنالیز گردید. نتایج نشان داد که کراتتین، لاکتات، پیروات، آلانین، بتا هیدروکسی بوتیرات، استات و هیپوگزانتین پس از تمرین ۳۰ ثانیه‌ای افزایش یافت. همچنین دفع لاکتات، پیروات، آلانین، بتا هیدروکسی بوتیرات و هیپوگزانتین در هر دو گروه پس از تمرین ۳۰ ثانیه‌ای افزایش داشت. اما دفع استات در گروه تمرین کرده، کم‌تر بود.^{۲۸} نتایج این پژوهش تایید کرد که متابولومیکس می‌تواند بین پاسخ به یک فعالیت ورزشی یکسان در ورزشکاران تمرین کرده و تمرین نکرده، تمیز قائل شود. بنابراین به نظر می‌رسد که می‌توان ویژگی‌های متابولیکی ورزشکاران نخبه در هر رشته ورزشی را به وسیله‌ی متابولومیکس تعیین کرد. سپس این داده‌ها را به عنوان یک معیار برای سنجش ورزشکاران در سطوح پایین‌تر استفاده کرد. همچنین می‌توان بر اساس سنجش تفاوت‌های متابولیکی هر ورزشکار با ورزشکاران نخبه‌ی همان رشته، برنامه‌ی تمرینی برای ارتقا وضعیت متابولیکی آن‌ها و رسیدن به سطح نخبگی طراحی کرد.

در سال ۲۰۱۱ برای اولین بار واژه اسپورتومیکس^۱ توسط رسن و همکارانش^{۱۱} به‌کار رفت. این پژوهشگران اسپورتومیکس را به‌عنوان مطالعه‌ای بدون فرضیه تعریف کردند که سعی در سنجش بیشترین تغییرات متابولیکی ناشی از فعالیت ورزشی را دارد. اولین مطالعه‌ی اسپورتومیکس در همین سال و توسط همین گروه روی قایق‌رانان انجام شد. پروتکل مطالعه به این صورت بود که هر آزمودنی دو مسابقه ۳۰ دقیقه‌ای با ۳۰ دقیقه استراحت بین مسابقات را انجام می‌داد. نمونه‌های خونی پیش و پس از هر مسابقه و هر استراحت ۳۰ دقیقه‌ای و نیز پس از گذشت ۱۲۰ دقیقه از مسابقه دوم گرفته شد. سپس بر اساس تغییرات مشاهده شده در متابولیسم (که با استفاده از HPLC سنجیده شد)، یک برنامه تمرینی ۳ ماهه با رویکرد هوازی و همچنین افزایش قدرت عضلات اصلی در رشته قایقرانی بادی به‌علاوه مداخله‌ی تغذیه‌ای به آزمودنی‌ها داده شد و پروتکل آزمون دوباره تکرار شد. مداخله تمرین و تغذیه باعث تغییر

معنادار و مفید اسیدآمین‌های شاخه‌دار، آلانین، گلوتامین، گلوتمات و بهبود افت پتاسیم در زمان مسابقه گردید.^{۲۹} این پژوهش سرآغاز سلسله مطالعات اسپورتومیکس با سرپرستی دکتر کامرون^{۱۱۱} بود.

در سال ۲۰۱۲ نیمان و همکارانش^{۱۱۲} شروع به انجام پژوهش‌هایی در باب تغذیه‌ی فعالیت ورزشی کردند. در اولین مطالعه‌ی این گروه، تاثیر مصرف موز و مکمل کربوهیدراتی با غلظت ۶ درصد بر عملکرد ۷۵ کیلومتر دوچرخه‌سواری و پاسخ‌های التهابی، استرس اکسیداتیو و ایمنی بررسی شد. بدین منظور ۱۴ دوچرخه‌سوار تمرین کرده، ۲ بار مسیر ۷۵ کیلومتر را رکاب زدند. این ورزشکاران پیش از تمرین یک بار یک واحد موز و یک بار مکمل کربوهیدراتی دریافت کردند. گلوکز خون و عملکرد دوچرخه‌سواری پس از مصرف موز یا مکمل کربوهیدراتی متفاوت نبود. ۵۶ متابولیت‌ها، تغییرات معنادار زمانی (پیش از تمرین، بلافاصله و یک ساعت پس از آن) نشان دادند که با تکنیک NMR شناسایی شدند. اما تنها متابولیت متفاوت بین دو حالت، دوپامین بود. بنابراین به طور کلی پژوهشگران بیان کردند که تاثیر مصرف موز و مکمل ۶ درصدی کربوهیدرات پیش از ۷۵ کیلومتر دوچرخه‌سواری، بر عملکرد، التهاب، استرس اکسیداتیو و عملکرد سیستم ایمنی مشابه بود.^{۲۰} همین گروه در سال ۲۰۱۳ مطالعه‌ای با هدف بررسی تاثیر مصرف پودر پروتئینی غنی شده با پلی‌فنول بر التهاب و استرس اکسیداتیو ناشی از تمرین انجام دادند. در این پژوهش ۲۸ دوندۀ مسافت بالا، به دو دسته مصرف ۴۰ گرم در روز مکمل یا دارونما تقسیم شدند. آزمودنی‌ها به مدت ۱۷ روز مکمل یا دارونما مصرف کردند. در ابتدا و انتهای روز چهاردهم پس از مصرف مکمل، نمونه‌ی خونی جمع‌آوری شد. از روز ۱۵ تا ۱۷ (سه روز) هر آزمودنی به مدت ۲/۵ ساعت در روز با شدت ۷۰ درصد VO2max دوید. نمونه‌های خونی بلافاصله و پس از ۱۴ ساعت از آخرین جلسه دویدن از آزمودنی‌ها گرفته و با UPLC/MS آنالیز شد. فعالیت ورزشی، اکسیداسیون اسید چرب و کتوزنز^{۱۱۳} را در هر دو گروه القا کرد که مقدار کتون‌ها در ۱۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین در شرایط مصرف مکمل بیشتر بود. مارکرهای التهابی تفاوت معناداری نشان نداد. پس از پایان این پژوهش،

iii -Dr Cameron

iv -Neiman et al

v- ketogenesis

i -Sportomics

ii -Resende et al

نتیجه‌گیری بدین صورت بود که مصرف مکمل پروتئنی غنی شده با پلی فنول، بیومارکهای التهاب و استرس اکسیداتیو را تغییر نداد اما تولید فنول و کتون را در دوره ۳ روزه فعالیت افزایش داد.^{۳۱}

اولین مطالعه‌ای که شاید بتوان آن را متابولومیکس ورزش‌های خاص نامید توسط را و همکارانش^۱ در سال ۲۰۱۴ انجام شد. در این مطالعه، ۱۲۲ فوتبالیست مرد در یک دوره مسابقات ۳ روزه شرکت کردند که هر ورزشکار هر روز در یک بازی ۹۰ دقیقه‌ای شرکت می‌کرد. شاخص‌های متداول خستگی (ضربان قلب، توده‌ی بدن، شرایط رفتاری) پیش و پس از این دوره ۳ روزه سنجیده شد. ۳۷ ورزشکاری که با این روش، خسته تشخیص داده شده بودند مورد مطالعه‌ی متابولومیکس قرار گرفتند. نمونه‌های بزاق این ورزشکاران پیش و پس از ۳ روز از مسابقه به وسیله GC/TOFMS سنجیده و با هم مقایسه شد تا تغییرات متابولیکی وابسته به خستگی مشخص شود. سطح بزاقی ۳-متیل هیستدین، گلوکز ۱ و ۶ فسفات، تورین و چند اسیدآمینو دیگر افزایش پیدا کرده بود. این یافته‌ها حاکی از افزایش تخریب عضلانی، متابولیسم گلوکز، لیپید، آمینو اسید و متابولیسم کلی انرژی می‌باشد. بنابراین این فاکتورها به عنوان شاخص‌های متابولیکی خستگی در فوتبال معرفی شدند که در بزاق قابل تشخیص هستند.^{۳۲} در همین راستا، پژوهش متابولومیکس بر روی ورزشکاران اسنوبورد در سال ۲۰۱۵ انجام شد که تغییرات متابولیکی آن‌ها را در مراحل مختلفی از تمرینات عضلات شکم و ترامپولین به وسیله HNMR بررسی کرد. در مراحل که مقدار و شدت تمرین بالاتر بود، مقدار لاکتات، آلانین، تری‌متیل آلانین، مالونات، تورین و گلیسین کاهش و تری‌متیل ان اکساید و فنیل آلانین^{۳۳} در پلاسما افزایش یافتند.

در ادامه‌ی روند پژوهش‌های متابولومیکس، در سال ۲۰۱۶ تاثیر ۱۶ کیلومتر قایق‌رانی به سبک کانو و ۵۰ دقیقه تمرین مقاومتی با تمرکز بر عضلات بزرگ با استفاده از اسپورتومیکس بررسی شد. نمونه‌های خونی در زمان‌های مختلف گرفته شد تا پاسخ‌های متابولیکی و همتولوژیکی به این یک جلسه تمرین بررسی شود. آنالیز داده‌ها نشان داد که بیومارکهای استرس عضلانی افزایش پیدا کرده که با تغییرات لکوسیت‌ها همبسته بود. در این پژوهش سایر

ماکرهای شدت تمرین مانند لاکتاتemiaⁱⁱⁱ نیز افزایش نشان دادند. در همین سال برتون و همکارانش^{iv} از متابولومیکس برای مطالعه‌ی پاسخ ۱۰ مرد سالم به انجام ۴ وهله با تکرار ۱۰ تایی و با شدت ۷۰ درصد IRM حرکت پرس پا و باز کردن زانو استفاده کردند. این پژوهشگران توانستند ۴۹ متابولیت را با تکنیک HNMR شناسایی کنند. از این بین، مقدار ۲-هیدروکسی بوتیرات، ۲-اکسی ایزوکاپورات، ۲-هیدروکسی ایزوبوتیرات، آلانین، هیپوگزانتین، لاکتات، پیروات و سوکسینات پس از تمرین افزایش یافته بود. با این وجود غلظت لوسین، ایزولوسین، لیزین، اورنتین و والین پس از تمرین کاهش یافته بود. بر اساس این نتایج، پژوهشگران اظهار کردند که بهترین زمان برای اندازه‌گیری پاسخ هر متابولیت به تمرین بستگی به مسیر متابولیکی‌ای دارد که متابولیت در آن نقش ایفا می‌کند. برای مثال بهترین زمان برای مطالعه متابولیت‌های درگیر در تولید انرژی، ۵ دقیقه پس از فعالیت و برای متابولیت‌های درگیر در واکنش‌های آنابولیک و ریکاوری، یک ساعت پس از اتمام تمرین است.^{۳۴}

در سال ۲۰۱۷ چهار مطالعه در حوزه‌ی متابولومیکس ورزشی جهت بررسی پاسخ متابولیکی به پروتکل‌های تمرینی متفاوت انجام شد. اما در سال ۲۰۱۸ یکی از جالب‌ترین و کاربردی‌ترین مطالعات در حوزه‌ی متابولومیکس ورزشی توسط الخلایفی و همکارانش^v انجام شد. این پژوهشگران ۱۹۱ ورزشکار نخبه از رشته‌های ورزشی مختلف را به ۴ دسته (ورزشکاران بیشتر استقامتی، کمتر استقامتی، بیشتر توانی و کمتر توانی) تقسیم‌بندی کردند و در حالت استراحت، نمونه‌های خونی آن‌ها را جمع‌آوری کردند تا تفاوت بین متابولیت‌های خون آن‌ها را با تکنیک UPLC/MS-MS مورد بررسی قرار دهند. از ۷۴۳ متابولیت آنالیز شده، گاما گلوتامیل آمینو اسیدها^{vi} به‌طور معناداری در ورزشکاران بیشتر توانی و بیشتر استقامتی در مقایسه با هم‌تایان آن‌ها کم‌تر بود که نشان‌دهنده چرخه‌ی فعال گلوکاتایون در این ورزشکاران است. در ورزشکاران بیشتر استقامتی سطح استروئیدهای سازنده هورمون‌های جنسی مانند تستوسترون و پروژسترون بالا اما سطح دی‌آسیل گلیسرول‌هاⁱ و اکوزانوئیدهاⁱⁱ پایین‌تر بود. همچنین

iii -lactatemia

iv -Bertona et al

v -Al-Khelaifi et al

vi- Gamma-glutamyl amino acids

i- Ra et al

ii -3-methyl N-oxide

۲۰۱۵، پژوهش‌گران بیشتر بر افزایش کیفیت مطالعه و افزایش تعداد متابولیت‌های قابل شناسایی تمرکز کردند. به نظر می‌رسد این روند در سال‌های آینده نیز ادامه یابد تا جایی که بتوان اکثر متابولیت‌های بدن را با یک آنالیز واحد سنجید. در اکثر پژوهش‌های اولیه، پاسخ‌های متابولیکی به یک پروتکل ساده سنجیده می‌شد اما در سال‌های اخیر مطالعات بیشتر جهت دار شده‌اند. این تغییر دو رویکرد را به وجود آورده است. در رویکرد اول پژوهش‌گران به دنبال استفاده از متابولومیکس در مطالعات بالینی هستند تا بدین وسیله بتوانند تمرینات ورزشی را برای کمک به درمان بیماران متابولیکی بهینه‌سازی کنند. در رویکرد دوم پژوهش‌گران سعی در استفاده از این روش برای ورزش‌کاران حرفه‌ای دارند. برای مثال پیش و پس از مسابقات ورزشی، نمونه‌های بیولوژیک گرفته شده و تغییرات متابولیت‌ها بررسی می‌شود. از سوی دیگر نمونه‌های استراحتی ورزش‌کاران در رشته یا سطوح مختلف با هم مقایسه می‌شود تا متابولیت‌های مرتبط با نخبگی در هر رشته شناسایی گردد. به نظر می‌رسد که این رویکرد می‌تواند مسیر مناسبی برای پاسخ به نیازهای پژوهش‌گران باشد. بنابراین در مطالعات آینده باید این رویکرد بیشتر مورد استفاده قرار گیرند. در نهایت، استفاده از متابولومیکس در ترکیب با سایر بخش‌های علم اومیکس می‌تواند درک دقیق‌تر و کامل‌تری از تاثیر فعالیت ورزشی بر متابولیسم را فراهم کند.

سپاسگزاری: این مطالعه حاصل طرح پژوهشی شماره ۹۵۸۴۹۱۲۱ ثبت شده در صندوق حمایت از پژوهش‌گران نهاد ریاست جمهوری (INSF) می‌باشد. بنابراین بر خود لازم می‌دانیم از حمایت مالی و معنوی این ارگان تشکر و قدرانی کنیم. نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ تضاد منافعی در این مطالعه وجود ندارد.

i-Diacylglycerols
ii-Ecosanoids
iii- Xanthine
iv- Koh et al

References

1. Gaeini A, Eslaminejad MB, Choobineh S, Mouavi N, Satarifard S, Shafieineek L. Effects of exercise prior or during pregnancy in high fat diet fed mice alter bone gene expression of female offspring: An experimental study. *Int J Reprod Biomed* 2017;15: 93-100.
2. Egan B, Hawley JA, Zierath JR. SnapShot: exercise metabolism. *Cell Metab* 2016; 24: 342- e1.

ورزش‌کاران بیشتر توانایی سطح فسفولیپیدها و گزانتینⁱⁱⁱ بیشتری از ورزش‌کاران کم‌تر استقامتی داشتند. این یافته‌ها نشان داد که ورزش‌کاران بیشتر استقامتی و بیشتر توانی نسبت به هم‌تایان خود پروفایل متابولیکی متفاوتی دارند که بیانگر تفاوت بیوسنتز استروئیدها، متابولیسم اسیدهای چرب، استرس اکسیداتیو و متابولیت‌های درگیر در تولید انرژی می‌باشد.^{۳۰} داده‌های این مطالعه می‌تواند در زمینه استعدادیابی مورد استفاده قرار گیرد تا سرآغازی برای استفاده از متابولومیکس برای یافتن ورزش‌کاران مستعد باشد. در دیگر مطالعه‌ی سال ۲۰۱۸، کوه و همکارانش^{iv} در پی یافتن ارتباط بین ظرفیت هوازی و متابولیت‌های سرم، ۱۴۱ آزمودنی را مورد بررسی قرار دادند. در این آزمایش همبستگی بین اکسیژن مصرفی اوج (VO2peak) و متابولیت‌های سرم را با تکنیک LC/MS در حالت استراحت مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که افراد با VO2peak بالا، استیل کارنتین‌ها، آلانین و گلوتامین کم‌تری داشتند. بر این اساس پژوهش‌گران نتیجه گرفتند در افراد با VO2peak بالا، فعالیت چرخه‌ی کربس بالاتر است و باعث افزایش جریان کربن به داخل میتوکندری می‌شود. نتیجه این که روند کاهش تجمع اسیدهای چرب بلند زنجیر به دلیل سرعت بالای اکسیداسیون و کاهش تولید سوبستراهای آنالپورتیک مانند گلوتامین و آلانین بود. بنابراین ظرفیت هوازی بالاتر با کاهش اسیدهای چرب بلند زنجیر، آلانین و گلوتامین با کاهش خطر ابتلا به بیمارهای قلبی عروقی همراه است.^{۳۱}

چشم انداز پژوهشی آینده

استفاده از متابولومیکس تحول عظیمی در مطالعات متابولیسم فعالیت ورزشی ایجاد کرده است. کاربرد این روش روز به روز در حال گسترش است. بیشترین تعداد مطالعات در سال ۲۰۱۴ و ۲۰۱۵ انجام شد. پس از سال

3. Pohjanen E, Thysell E, Jonsson P, Eklund C, Silfver A, Carlsson I-B, et al. A multivariate screening strategy for investigating metabolic effects of strenuous physical exercise in human serum. *J Proteome Res* 2007; 6: 2113-20.
4. Svensson MB, Ekblom B, Cotgreave IA, Norman B, Sjöberg B, Ekblom Ö, et al. Adaptive stress response of glutathione and uric acid metabolism in man following controlled exercise and diet. *acta physiol scand* 2002; 176: 43-56.

5. Gaeini A, Satarifard S, Mohamadi F, Rajaei MJADBJ. Exercise on Ovarian Androgens and BodyComposition of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Armaghane danesh Journal* 2012; 17: 387-97.[Farsi]
6. Gaeini A, Samadi A, Khalesi MJRJoMS. Fat Mass Index (FMI) comparing to Body Mass Index (BMI) in the determination of obesity in preschool children. *RJMS* 2014; 21: 53-60.[Farsi]
7. Nyberg M, Fiorenza M, Lund A, Christensen M, Rømer T, Piil P, et al. Adaptations to speed endurance training in highly trained soccer players. *Med Sci Sports Exerc* 2016; 48: 1355-64.
8. Nordsborg NB, Connolly L, Weihe P, Iuliano E, Krusturup P, Saltin B, et al. Oxidative capacity and glycogen content increase more in arm than leg muscle in sedentary women after intense training. *J Appl Physiol* 2015; 119: 116-23.
9. Franchi MV, Wilkinson DJ, Quinlan JJ, Mitchell WK, Lund JN, Williams JP, et al. Early structural remodeling and deuterium oxide-derived protein metabolic responses to eccentric and concentric loading in human skeletal muscle. *Physiol Rep* 2015; 3: 1259-67.
10. Foley DP. Translational Research and New Approaches: Genomics, Proteomics, and Metabolomics. *Success in Academic Surgery*: Springer; 2017. p. 107-17.
11. Dunn WB, Bailey NJ, Johnson HE. Measuring the metabolome: current analytical technologies. *Analyst* 2005; 130: 606-25.
12. Fiehn O. Metabolomics—the link between genotypes and phenotypes. *Functional genomics*: Springer 2002. p. 155-71.
13. Duft RG, Castro A, Chacon-Mikahil MPT, Cavaglieri CR. Metabolomics and Exercise: possibilities and perspectives. *Motriz Rev Ed Fis* 2017; 23.
14. Mathew A, Padmanaban V. Metabolomics: the apogee of the omics trilogy. *Int J Pharm Pharm Sci* 2013; 5:45-8.
15. Chen S, Kong H, Lu X, Li Y, Yin P, Zeng Z, et al. Pseudotargeted metabolomics method and its application in serum biomarker discovery for hepatocellular carcinoma based on ultra high-performance liquid chromatography/triple quadrupole mass spectrometry. *Anal Chem* 2013; 85:8326-33.
16. Kell DB. Metabolomics and systems biology: making sense of the soup. *Curr Opin Microbiol* 2004; 7: 296-307.
17. Goodacre R, Vaidyanathan S, Dunn WB, Harrigan GG, Kell DB. Metabolomics by numbers: acquiring and understanding global metabolite data. *Trends Biotechnol* 2004; 22: 245-52.
18. Ellis DI, Dunn WB, Griffin JL, Allwood JW, Goodacre R. Metabolic fingerprinting as a diagnostic tool. *Pharmacogenomics* 2007: 1243-66.
19. Agharezaee N, Marzbani R, Rezadoost H, Koukhaloo SZ, Arjmand B, Gilany KJTUMJ. Metabolomics: a bird's eye view of infertile men. *TUMS* 2018; 75: 860-8.[Farsi]
20. Minai-Tehrani A, Jafarzadeh N, Gilany KJA. Metabolomics: a state-of-the-art technology for better understanding of male infertility. *Andrologia* 2016; 48: 609-16.
21. Kasture VS, Musmade DS, Vakte MB, Sonawane SB, Patil PP. Metabolomics: current technologies and future trends. *Int J Res Dev Pharm Life Sci* 2012; 2: 206-17.
22. Westerhoff HV, Palsson BO. The evolution of molecular biology into systems biology. *Nat Biotechnol* 2004; 22: 1249-52.
23. Tan S, Begley P, Mullard G, Hollywood K, Bishop P. Introduction to metabolomics and its applications in ophthalmology. *Eye* 2016; 30: 773-83.
24. Dudzik D, Barbas-Bernardos C, García A, Barbas C. Quality assurance procedures for mass spectrometry untargeted metabolomics. *J Pharm Biomed Anal* 2018; 147: 149-73.
25. Gowda GN, Zhang S, Gu H, Asiago V, Shanaiah N, Raftery D. Metabolomics-based methods for early disease diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn* 2008; 8: 617-33.
26. Moyec LL, Valensi P, Charniot JC, Hantz E, Albertini JP. Serum 1H-nuclear magnetic spectroscopy followed by principal component analysis and hierarchical cluster analysis to demonstrate effects of statins on hyperlipidemic patients. *NMR in Biomedicine: J Cardiovasc Magn Reson* 2005; 18: 421-9.
27. Kirwan GM, Coffey VG, Niere JO, Hawley JA, Adams MJ. Spectroscopic correlation analysis of NMR-based metabolomics in exercise science. *Analytica Chimica Acta* 2009; 652: 173-9.
28. Enea C, Seguin F, Petitpas-Mulliez J, Boildieu N, Boisseau N, Delpech N, et al. 1H NMR-based metabolomics approach for exploring urinary metabolome modifications after acute and chronic physical exercise. *Anal Bioanal Chem* 2010; 396: 1167-76.
29. Resende NM, de Magalhaes Neto AM, Bachini F, de Castro LEV, Bassini A, Cameron L. Metabolic changes during a field experiment in a world-class windsurfing athlete: a trial with multivariate analyses. *OMICS* 2011; 15: 695-704.
30. Nieman DC, Gillitt ND, Henson DA, Sha W, Shanely RA, Knab AM, et al. Bananas as an energy source during exercise: a metabolomics approach. *PLoS One* 2012; 7: e37479.
31. Nieman DC, Gillitt ND, Knab AM, Shanely RA, Pappan KL, Jin F, et al. Influence of a polyphenol-enriched protein powder on exercise-induced inflammation and oxidative stress in athletes: a randomized trial using a metabolomics approach. *PLoS One* 2013;8:e72215.
32. Ra S-G, Maeda S, Higashino R, Imai T, Miyakawa S. Metabolomics of salivary fatigue markers in soccer players after consecutive games. *Appl Physiol Nutr Metab* 2014 ; 39 : 1120-6.
33. Wang F, Han J, He Q, Geng Z, Deng Z, Qiao D. Applying 1H NMR spectroscopy to detect changes in the urinary metabolite levels of Chinese half-pipe snowboarders after different exercises. *J Anal Methods Chem.* 2015; 12: 614–20.
34. Berton R, Conceição MS, Libardi CA, Canevarolo RR, Gáspari AF, Chacon-Mikahil MPT, et al. Metabolic time-course response after resistance exercise: A metabolomics approach. *J Sports Sci* 2017; 35: 1211-8.
35. Al-Khelaifi F, Diboun I, Donati F, Botrè F, Alsayrafi M, Georgakopoulos C, et al. A pilot study comparing the metabolic profiles of elite-level athletes from different sporting disciplines. *Open Access J Sports Med* 2018; 4: 2.
36. Koh AS, Gao F, Tan RS, Zhong L, Leng S, Zhao X, et al. Metabolomic Correlates of Aerobic Capacity Among Elderly Adults. *Clin Cardiol* 2018; 10: 1300-7.
37. Kuhl J, Moritz T, Wagner H, Stenlund H, Lundgren K, Båvenholm P, et al. Metabolomics as a tool to evaluate exercise-induced improvements in insulin sensitivity. *Metabolomics* 2008; 4: 273-82.
38. Yan B, Jiye A, Wang G, Lu H, Huang X, Liu Y, et al. Metabolomic investigation into variation of endogenous

- metabolites in professional athletes subject to strength-endurance training. *J Appl Physiol* 2009; 15: 531-8.
39. Kirwan GM, Coffey VG, Niere JO, Hawley JA, Adams MJ. Spectroscopic correlation analysis of NMR-based metabolomics in exercise science. *Anal Chim Acta* 2009; 652: 173-9.
 40. Chorell E, Moritz T, Branth S, Antti H, Svensson M. Predictive metabolomics evaluation of nutrition-modulated metabolic stress responses in human blood serum during the early recovery phase of strenuous physical exercise. *J Proteome Res* 2009; 8: 2966-77.
 41. Miccheli A, Marini F, Capuani G, Miccheli AT, Delfini M, Di Cocco ME, et al. The influence of a sports drink on the postexercise metabolism of elite athletes as investigated by NMR-based metabolomics. *J Am Coll Nutr* 2009; 28: 553-64.
 42. Lee R, West D, Phillips SM, Britz-McKibbin PJ. Differential metabolomics for quantitative assessment of oxidative stress with strenuous exercise and nutritional intervention: thiol-specific regulation of cellular metabolism with N-acetyl-L-cysteine pretreatment. *Anal Chem* 2010; 82: 2959-68.
 43. Bruce SJ, Breton I, Decombaz J, Boesch C, Scheurer E, Montoliu I, et al. A plasma global metabolic profiling approach applied to an exercise study monitoring the effects of glucose, galactose and fructose drinks during post-exercise recovery. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010; 878: 3015-23.
 44. Enea C, Seguin F, Petitpas-Mulliez J, Boildieu N, Boisseau N, Delpech N, et al. 1H NMR-based metabolomics approach for exploring urinary metabolome modifications after acute and chronic physical exercise. *Anal Bioanal Chem* 2010; 396: 1167-76.
 45. Lehmann R, Zhao X, Weigert C, Simon P, Fehrenbach E, Fritsche J, et al. Medium chain acylcarnitines dominate the metabolite pattern in humans under moderate intensity exercise and support lipid oxidation. *PLoS One* 2010; 5: e11519.
 46. Pechlivanis A, Kostidis S, Sarasilanidis P, Petridou A, Tsalis G, Mougios V, et al. 1H NMR-based metabolomic investigation of the effect of two different exercise sessions on the metabolic fingerprint of human urine. *J Proteome Res* 2010; 9: 6405-16.
 47. Netzer M, Weinberger KM, Handler M, Seger M, Fang X, Kugler KG, et al. Profiling the human response to physical exercise: a computational strategy for the identification and kinetic analysis of metabolic biomarkers. *J Clin Bioinforma* 2011; 1: 34-42.
 48. Resende NM, de Magalhaes Neto AM, Bachini F, de Castro LEV, Bassini A, Cameron LJO. Metabolic changes during a field experiment in a world-class windsurfing athlete: a trial with multivariate analyses. *OMICS* 2011; 15: 695-704.
 49. Krug S, Kastenmüller G, Stücker F, Rist MJ, Skurk T, Sailer M, et al. The dynamic range of the human metabolome revealed by challenges. *FASEB J* 2012; 26: 2607-19.
 50. Brugnara L, Vinaixa M, Murillo S, Samino S, Rodriguez MA, Beltran A, et al. Metabolomics approach for analyzing the effects of exercise in subjects with type 1 diabetes mellitus. *PLoS One* 2012; 7: e40600.
 51. Gonçalves LC, Bessa A, Freitas-Dias R, Luzes R, Wernick-de-Castro JPS, Bassini A, et al. A sportomics strategy to analyze the ability of arginine to modulate both ammonia and lymphocyte levels in blood after high-intensity exercise. *J Int Soc Sports Nutr* 2012; 9: 30.
 52. Nieman DC, Shanely RA, Gillitt ND, Pappan KL, Lila MA. Serum metabolic signatures induced by a three-day intensified exercise period persist after 14 h of recovery in runners. *J Proteome Res* 2013; 12: 4577-84.
 53. Neal CM, Hunter AM, Brennan L, O'Sullivan A, Hamilton DL, DeVito G, et al. Six weeks of a polarized training-intensity distribution leads to greater physiological and performance adaptations than a threshold model in trained cyclists. *J Appl Physiol* 2012; 114: 461-71.
 54. Nieman DC, Gillitt ND, Henson DA, Sha W, Shanely RA, Knab AM, et al. Bananas as an energy source during exercise: a metabolomics approach. *PLoS One* 2012; 7: e37479.
 55. Pechlivanis A, Kostidis S, Sarasilanidis P, Petridou A, Tsalis G, Veselkov K, et al. 1H NMR study on the short- and long-term impact of two training programs of sprint running on the metabolic fingerprint of human serum. *J Proteome Res* 2012; 12: 470-80.
 56. Hodgson AB, Randell RK, Boon N, Garczarek U, Mela DJ, Jeukendrup AE, et al. Metabolic response to green tea extract during rest and moderate-intensity exercise. *J Nutr Biochem* 2013; 24: 325-34.
 57. Yde CC, Ditlev DB, Reitelseder S, Bertram HCJM. Metabonomic response to milk proteins after a single bout of heavy resistance exercise elucidated by 1H nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Metabolites* 2013; 3: 33-46.
 58. Nieman DC, Gillitt ND, Knab AM, Shanely RA, Pappan KL, Jin F, et al. Influence of a polyphenol-enriched protein powder on exercise-induced inflammation and oxidative stress in athletes: a randomized trial using a metabolomics approach. *PLoS One* 2013; 8: e72215.
 59. Ra S-G, Maeda S, Higashino R, Imai T, Miyakawa SJAP, Nutrition, Metabolism. Metabolomics of salivary fatigue markers in soccer players after consecutive games. *Appl Physiol Nutr Metab* 2014; 39: 1120-6.
 60. Sheedy JR, Gooley PR, Nahid A, Tull DL, McConville MJ, Kukuljan S, et al. 1H-NMR analysis of the human urinary metabolome in response to an 18-month multi-component exercise program and calcium-vitamin-D3 supplementation in older men. *Appl Physiol Nutr Metab* 2014; 39: 1294-304.
 61. Huffman KM, Koves TR, Hubal MJ, Abouassi H, Beri N, Bateman LA, et al. Metabolite signatures of exercise training in human skeletal muscle relate to mitochondrial remodelling and cardiometabolic fitness. *Diabetologia* 2014; 57: 2282-95.
 62. Peake JM, Tan SJ, Markworth JF, Broadbent JA, Skinner TL, Cameron-Smith et al. Metabolic and hormonal responses to isoenergetic high-intensity interval exercise and continuous moderate-intensity exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 307: E539-E52.
 63. Santone C, Dinallo V, Paci M, D'Ottavio S, Barbato G, Bernardini SJ. Saliva metabolomics by NMR for the evaluation of sport performance. *J Pharm Biomed Anal* 2014; 88: 441-6.
 64. Mukherjee K, Edgett BA, Burrows HW, Castro C, Griffin JL, Schwertani AG, et al. Whole blood transcriptomics and urinary metabolomics to define adaptive biochemical pathways of high-intensity exercise in 50-60 year old masters athletes. *PLoS one* 2014; 9: e92031.
 65. Nieman DC, Shanely RA, Luo B, Meaney MP, Dew DA, Pappan KL. Integrative, et al. Metabolomics approach to assessing plasma 13-and 9-hydroxy-octadecadienoic acid and linoleic acid metabolite responses to 75-km cycling. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014; 307: R68-R74.
 66. Nieman DC, Scherr J, Luo B, Meaney MP, Dréau D, Sha W, et al. Influence of pistachios on performance and

- exercise-induced inflammation, oxidative stress, immune dysfunction, and metabolite shifts in cyclists: A randomized, crossover trial. *PLoS One* 2014; 9: e113725.
67. Kuehnbaum NL, Gillen JB, Gibala MJ, Britz-McKibbin P. Personalized metabolomics for predicting glucose tolerance changes in sedentary women after high-intensity interval training. *Scientific reports. Sci Rep* 2014; 4: 61-6.
68. Jacobs DM, Hodgson AB, Randell RK, Mahabir-Jagessar-T K, Garczarek U, Jeukendrup AE, et al. Metabolic response to decaffeinated green tea extract during rest and moderate-intensity exercise. *J Agric Food Chem* 2014; 62: 9936-43.
69. Pechlivanis A, Papaioannou KG, Tsalis G, Saraslanidis P, Mougios V, Theodoridis GAJJopr. Monitoring the response of the human urinary metabolome to brief maximal exercise by a combination of RP-UPLC-MS and 1H NMR spectroscopy. *J Proteome Res* 2015; 14: 4610-22.
70. Daskalaki E, Blackburn G, Kalna G, Zhang T, Anthony N, Watson DG. A study of the effects of exercise on the urinary metabolome using normalisation to individual metabolic output. *Metabolites* 2015; 5: 119-39.
71. Ma H, Liu X, Wu Y, Zhang NJE-BC, Medicine A. The intervention effects of acupuncture on fatigue induced by exhaustive physical exercises: a metabolomics investigation. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 109: 839-49.
72. Wang F, Han J, He Q, Geng Z, Deng Z, Qiao DJJoamic. Applying 1H NMR spectroscopy to detect changes in the urinary metabolite levels of Chinese half-pipe snowboarders after different exercises. *J Automat Chem* 2015; 96: 614-620.
73. Kuehnbaum NL, Gillen JB, Kormendi A, Lam KP, DiBattista A, Gibala MJ, et al. Multiplexed separations for biomarker discovery in metabolomics: Elucidating adaptive responses to exercise training. *Electrophoresis* 2015; 36: 2226-36.
74. Kim J, Banton S, Awad M, Yadalam A, Sher S, Tran V, et al. Training-related metabolic adaptations in American-style football participants. *Ann Sports Med Res* 2015; 2: 1048.
75. Glynn EL, Piner LW, Huffman KM, Slentz CA, Elliot-Penry L, AbouAssi H, et al. Impact of combined resistance and aerobic exercise training on branched-chain amino acid turnover, glycine metabolism and insulin sensitivity in overweight humans. *Diabetologia* 2015; 58: 2324-35.
76. Cooke MB, Danaher J, Greenwood M, Stathis CGJM, Sports Si, Exercise. The Effect Of Exercise On Muscle Metabolism Between Fto Gene Variants. *Med Sci Sports Exerc* 2015; 47: 438-446.
77. Nieman DC, Gillitt ND, Sha W, Meaney MP, John C, Pappan KL, et al. Metabolomics-based analysis of banana and pear ingestion on exercise performance and recovery. *J Proteome Res* 2015; 14: 5367-77.
78. Muhsen Ali A, Burleigh M, Daskalaki E, Zhang T, Easton C, Watson DGJM. Metabolomic profiling of sub maximal exercise at a standardised relative intensity in healthy adults. *Metabolites* 2016; 6: 5367-77.
79. Danaher J, Gerber T, Wellard RM, Stathis CG, Cooke MBJM. The use of metabolomics to monitor simultaneous changes in metabolic variables following supramaximal low volume high intensity exercise. *Metabolomics* 2016; 12: 7.
80. Berton R, Conceição MS, Libardi CA, Canevarolo RR, Gáspari AF, Chacon-Mikahil MPT, et al. Metabolic time-course response after resistance exercise: A metabolomics approach. *J Sports Sci* 2017; 35: 1211-8.
81. Zafeiridis A, Chatziioannou AC, Sarivasiliou H, Kyparos A, Nikolaidis MG, Vrabas IS, et al. Global metabolic stress of isoeffort continuous and high intensity interval aerobic exercise: a comparative 1H NMR metabolomic study. *J Proteome Res* 2016; 15: 4452-63.
82. Moreira LP, Silveira Jr L, da Silva AG, Fernandes AB, Pacheco MTT, Rocco DDFMJJoP, et al. Raman spectroscopy applied to identify metabolites in urine of physically active subjects. *J Photochem Photobiol B* 2017; 176: 92-9.
83. Starnes JW, Parry TL, O'Neal SK, Bain JR, Muehlbauer MJ, Honcoop A, et al. Exercise-Induced Alterations in Skeletal Muscle, Heart, Liver, and Serum Metabolome Identified by Non-Targeted Metabolomics Analysis. *Metabolites* 2017; 7: 40-9.
84. Deda O, Gika HG, Taitzoglou I, Raikos N, Theodoridis GJM. Impact of exercise and aging on rat urine and blood metabolome. An LC-MS based metabolomics longitudinal study. *Metabolites* 2017; 7: 10-18.
85. Prado E, Souza GH, Pegurier M, Vieira C, Lima-Neto ABM, Assis M, et al. Non-targeted sportomics analyses by mass spectrometry to understand exercise-induced metabolic stress in soccer players. *Int J Mass Spectrom* 2017; 418: 1-5.
86. Nieman DC, Sha W, Pappan KLJJopr. IL-6 linkage to exercise-induced shifts in lipid-related metabolites: A metabolomics-based analysis. *J Proteome Res* 2017; 16: 970-7.
87. Moreira LP, Silveira L, Pacheco MTT, da Silva AG, Rocco DDFMJJoP, Biology PB. Detecting urine metabolites related to training performance in swimming athletes by means of Raman spectroscopy and principal component analysis. *J Photochem Photobiol B* 2018;15: 223-34.
88. Al-Khelaifi F, Diboun I, Donati F, Botrè F, Alsayrafi M, Georgakopoulos C, et al. A pilot study comparing the metabolic profiles of elite-level athletes from different sporting disciplines. *J Sports Med* 2018; 4: 2-4.
89. Parry TL, Starnes JW, O'Neal SK, Bain JR, Muehlbauer MJ, Honcoop A, et al. Untargeted metabolomics analysis of ischemia-reperfusion-injured hearts ex vivo from sedentary and exercise-trained rats. *Metabolomics* 2018; 14: 8.
90. Zhao X, Zhang Z, Hu B, Huang W, Yuan C, Zou L. Response of Gut Microbiota to Metabolite Changes Induced by Endurance Exercise. *Frontiers in microbiology. Metabolomics* 2018; 9: 765-8.
91. Koh AS, Gao F, Tan RS, Zhong L, Leng S, Zhao X, et al. Metabolomic correlates of aerobic capacity among elderly adults. *Clin Cardiol* 2018; 41: 1300-7.
92. Nieman DC, Gillitt ND, Sha W, Esposito D, Ramamoorthy SJPo. Metabolic recovery from heavy exertion following banana compared to sugar beverage or water only ingestion: A randomized, crossover trial. *PLoS One* 2018; 13: 1943-48.
93. Davison G, Vinaixa M, McGovern R, Beltran A, Novials A, Correig X, McClean C, Metabolomic Response to Acute Hypoxic Exercise and Recovery in Adult Males. *Frontiers in Physiology* 2018; 9:1682.

Review Article

Metabolomics Application in Exercise Metabolism Research: A Review Study

Khoramipour K¹, Gaeini AA¹, Gilany K²

¹ Exercise Physiology Department, Faculty of Physical Education and Sport Science, University of Tehran, Tehran, Iran.

²Reproductive Biotechnology Research Center, Academic Center for Education, Culture and Research, Avicenna Research Institute, Tehran, I.R. Iran.

e-mail: aagaeini@ut.ac.ir

Received: 16/02/2019 Accepted: 11/08/2019

Abstract

Metabolomics, is a comprehensive measure of small metabolites (<1500 Da), which has attracted enormous attention in the last two decades. Metabolomics, in particular investigates unique biochemical fingerprints left behind by specific cellular processes, which represent the metabolic status. Exercise metabolism researchers have started to use this method since 2007. Metabolomics has been used to study the metabolic response to exercise, supplementation and exercise, sport performance and exercise effects in clinical situation. The purpose of this study was to describe metabolomics and its application in exercise metabolism research and to review research literature (from 2007 to the end of 2018). To this end, to facilitate the analysis, Google Scholar and PubMed databases were searched without date restriction. 58 valid studies were identified and divided into 5 groups, as follows: Metabolic response to exercise (27 studies), exercise nutrition (15 studies), sport performance (7 studies), clinical exercise studies (7 studies) and compare athletes metabolome (2 studies). Due to its high capacity, metabolomics can provide a suitable approach for exercise metabolism studies. On the other hand, because metabolites are the end point of physiological pathways, they can provide more reliable and useful information.

Keywords: Metabonomics, Metabolomics, Metabolite, NMR, MS