

تأثیر تمرینات تناوبی شدید بر بیان ژن‌های کم‌رین و آدیپسین در بافت کبد مدل حیوانی استئاتوزیس

سمیرا نجف‌آبادی^۱ - سعیده شادمهری^{۲*}

۱. کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، واحد یادگار امام خمینی (ره) شهر ری، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۲. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد یادگار امام خمینی (ره) شهر ری، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
(تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۰/۱۱، تاریخ تصویب: ۱۴۰۰/۱۱/۱۸)

چکیده

برخی آدیپوکین‌ها در پاتوژنز بیماری کبد چرب غیرالکلی نقش دارند. آدیپوکین‌ها در بسیاری از فرایندهای متابولیک نقش دارند. هدف از این پژوهش، بررسی تأثیر تمرینات تناوبی شدید بر بیان ژن‌های کم‌رین و آدیپسین در بافت کبد مدل حیوانی استئاتوزیس بود. در این تحقیق تجربی، ۳۲ سر رت نر نژاد ویستار با وزن ۲۰۰-۲۵۰ گرم انتخاب شدند و به‌طور تصادفی در چهار گروه شامل کنترل سالم، کبد چرب، HIIT و کبد چرب+ HIIT قرار گرفتند. رت‌ها با تجویز داروی تتراسایکلین خوراکی با دوز ۱۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن (به‌صورت محلول در ۲ میلی‌لیتر آب) به مدت هفت روز مبتلا به کبد چرب شدند. پروتکل HIIT شامل پنج تناوب دودقیقه‌ای دویدن با ۸۵ تا ۹۰ درصد VO2max و به‌دنبال آن ۱ دقیقه دویدن در ۳۰-۴۰ درصد VO2max بین هر وهله، پنج جلسه در هفته و به مدت ۵ هفته روی نوار گردان اجرا شد. میزان بیان ژن کم‌رین و آدیپسین در بافت کبد به روش Real Time PCR اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری $P < 0.05$ تجزیه و تحلیل شد. نتایج نشان داد بیان ژن کم‌رین و آدیپسین بافت کبد در گروه کبد چرب نسبت به گروه کنترل سالم به‌طور معناداری بیشتر بود ($P=0.001$). بیان ژن کم‌رین و آدیپسین بافت کبد در گروه HIIT و کبد چرب+ HIIT نسبت به گروه کبد چرب به‌طور معناداری کمتر بود ($P=0.001$). به‌نظر می‌رسد برنامه تمرین HIIT می‌تواند به بهبود سطوح آدیپوکین‌ها در بیماری کبد چرب کمک کند، از این رو این روش تمرینی به‌منظور مزایای آن در بیماری کبد چرب پیشنهاد می‌شود.

واژه‌های کلیدی

آدیپسین، تمرین تناوبی شدید، رت‌های صحرائی، کبد چرب، کم‌رین.

مقدمه

تغییر الگوی غذایی در دهه‌های اخیر به‌خصوص افزایش مصرف غذاهای چرب و آماده و بی‌حرکی و نداشتن فعالیت بدنی منظم سبب افزایش وزن و چاقی در بیشتر افراد شده است. یکی از عوارض دیگر این تغییر الگوی زندگی شیوع بیماری‌های مختلف از جمله بیماری کبد چرب است (۱). بیماری کبد چرب غیرالکلی^۱ به تجمع چربی در سلول‌های کبدی گفته می‌شود که با مقاومت به انسولین در ارتباط است. به‌عبارتی زمانی که حجم و توده ذخیره‌شده در کبد بیش از ۵ درصد باشد، بیمار به کبد چرب مبتلا می‌شود (۲). این بیماری با گستره وسیعی از استئاتوز کبدی شروع می‌شود و می‌تواند به کبد چرب غیرالکلی، فیروز، سیروز، نارسایی و حتی سرطان کبد تبدیل شود (۳). نشان داده شده است که برخی آدیپوکین‌ها در پاتوژنز بیماری کبد چرب غیرالکلی نقش دارند. آدیپوکین‌ها پلی‌پپتیدهایی با فعالیت‌های بیولوژیکی هستند که توسط چربی ترشح می‌شوند. برخی آدیپوکین‌ها هورمون‌های سنتی‌اند، درحالی‌که برخی دیگر سایتوکاین‌های التهابی و مرتبط با ایمنی‌اند. این سایتوکاین‌ها پیوند مولکولی بین چاقی و انواع آسیب‌شناسی‌ها هستند (۴). کمترین یک آدیپوکین است که در سلول‌های بافت چربی و کبدی به‌طور چشمگیری بیان می‌شود و تأثیرات موضعی بر آدیپوژنز و احتمالاً اثرات عمیقی بر سوخت‌وساز دارد. علاوه بر این کمترین حساسیت انسولین عضلات اسکلتی، گلوکونئوژنز کبدی، چربی‌زایی، تکثیر سلولی و رگ‌زایی را تنظیم می‌کند (۵). کمترین پروتئین چندعملکردی است که در کموتاکسی سلول‌های ایمنی، تنظیم تمایز و عملکرد متابولیک سلول‌های چربی، و هموستاز گلوکز نیز نقش دارد (۶). نشان داده شده است که سطوح کمترین در چاقی، سندروم متابولیک و دیابت بالاتر است و سبب ایجاد مقاومت به انسولین در عضلات

اسکلتی (محل اصلی مقاومت به انسولین محیطی) می‌شود (۷). همچنین تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که بیان ژن کمترین در بیماران مبتلا به کبد چرب افزایش می‌یابد (۸،۹). آدیپسین نیز از جمله آدیپوکین‌هاست که بیان آن در بیماران مبتلا به کبد چرب افزایش می‌یابد (۱۰). آدیپسین عضوی از خانواده پپتیدازهای تریپسین است که به‌عنوان مکمل فاکتور D شناخته می‌شود و مرحله محدودکننده میزان در مسیر جایگزین فعال‌سازی سیستم کمپلمان را کاتالیز می‌کند. این آدیپوکین نقش سیستمیک در سوخت‌وساز چربی، ترشح انسولین و سایر سیستم‌های فیزیولوژیک مرتبط با تعادل انرژی دارد (۱۱). شواهد حاکی از ارتباط بین مسیر سیستم کمپلمان و توسعه چاقی، التهاب و مقاومت به انسولین است (۱۲،۱۳). رنسن و همکاران (۲۰۰۹) گزارش کردند که گسترش فعال‌سازی سیستم کمپلمان در کبد چرب با شدت بیماری افزایش یافت (۱۴).

تاکنون درمان‌های دارویی محدودی برای کبد چرب پیشنهاد شده است که به‌دلیل عوارض جانبی افزایش وزن پیشرونده و هزینه بالای استفاده مداوم و منظم از آنها توصیه نمی‌شود. درمان استاندارد برای کبد چرب تغییر سبک زندگی شامل اصلاح رژیم غذایی و فعالیت ورزشی است (۱۷-۱۵). گزارش شده است که ۱۲ هفته تمرین قدرتی موجب بهبود شاخص‌های قلبی و متابولیکی در افراد مبتلا به سندروم متابولیک می‌شود و این بهبودی با کاهش سطح کمترین همراه بود (۱۸). همچنین تمرین هوازی به کاهش معناداری در سطح کمترین در زنان دیابتی نوع دو منجر شد (۱۹). با این حال نتایج برخی مطالعات نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی اثر معناداری بر سطح کمترین در آزمودنی‌های چاق و دیابتی نوع دو ندارد (۲۰، ۲۱). همچنین نتایج تحقیق نادری و شریفی (۱۳۹۶) نشان داد

تحقیق انتخاب شدند. در ادامه رت‌های نر ویستار مورد بررسی به‌طور تصادفی به چهار گروه هشت‌تایی شامل گروه کنترل سالم، کبد چرب (استئاتوزیس)، HIIT، کبد چرب+ HIIT دسته‌بندی شدند. رت‌ها در آزمایشگاه پژوهش دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله با درجه حرارت ۲۰-۲۳ درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی - تاریکی ۱۲ ساعت و در رطوبت نسبی ۵۰ درصد با آب و غذای استاندارد نگهداری شدند.

ایجاد مدل کبد چرب

داروی تتراسایکلین خوراکی با دوز ۱۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن (به‌صورت محلول در ۲ میلی‌لیتر آب) به مدت هفت روز به رت‌ها با روش گاوژ خوراندند. تأیید کبد چرب (استئاتوزیس) با اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی بود (۲۷).

پروتکل تمرین تناوبی شدید

در ابتدا رت‌ها به مدت یک هفته سه تا پنج جلسه در هفته به‌منظور آشنایی با تمرین اصلی با سرعت ۷ تا ۱۰ متر بر دقیقه و به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه روی نوار گردان قرار گرفتند و وادار به فعالیت شدند، سپس برنامه تمرین تناوبی شدید (پنج جلسه در هفته) و به مدت پنج هفته دویدن روی نوار گردان با شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد VO_{2max} و بر اساس اصول کلی تمرینات تناوبی شدید (HIIT) اجرا شد (۲۸). در این پروتکل برنامه تمرین HIIT شامل مراحل گرم و سرد کردن به مدت ۴ تا ۸ دقیقه با شدت ۳۰-۴۰ درصد حداکثر دویدن بود. پروتکل اجرای وهله‌های تمرینی در جدول ۱ آمده است.

که هشت هفته تمرین به کاهش سطح سرمی آدیپسین، مقاومت به انسولین و شاخص توده بدن در زنان چاق منجر شد (۲۲). با وجود این در تحقیق عزیز و همکاران (۱۳۹۵) عدم تغییر معنادار آدیپسین در زنان چاق دارای دیابت نوع دو پس از هشت هفته تمرین هوازی گزارش شده است (۲۳).

با توجه به شیوع بالای کبد چرب غیر الکلی در کشورهای توسعه‌یافته و در حال توسعه و تأثیرات ویران‌کننده آن در فرد و جامعه، به‌نظر می‌رسد ارتقای سبک زندگی در پیشگیری یا بهبود این بیماری از اهمیت زیادی برخوردار باشد. همان‌طور که ذکر شد آدیپوکاین‌ها در بسیاری از فرایندهای متابولیک از جمله مصرف انرژی، کنترل اشتها، حساسیت به انسولین و تنظیم چربی‌زایی نقش دارند (۵، ۱۱)، بنابراین تنظیم سطوح آدیپوکاین‌ها می‌تواند به بهبود شرایط در بیماری کبد چرب کمک کند. در زمینه اثر فعالیت ورزشی بر آدیپوکاین‌ها در بیماری کبد چرب تحقیقات بسیار اندکی انجام گرفته است و معدود تحقیقات صورت‌گرفته به نتایج متناقضی دست یافتند. گزارش شده است که تمرینات با شدت بالا مزایای بسیاری برای بیماران مبتلا به کبد چرب به‌همراه دارد (۲۴-۲۶). با این حال تاکنون تحقیقی در زمینه تأثیر تمرینات تناوبی شدید بر آدیپوکاین‌ها در آزمودنی‌های کبد چرب غیرالکلی مشاهده نشده است، از این‌رو پژوهش حاضر قصد دارد به بررسی تأثیر تمرینات تناوبی شدید بر بیان ژن‌های کم‌رین و آدیپسین در بافت کبد مدل حیوانی استئاتوزیس بپردازد.

روش پژوهش

پژوهش حاضر از نوع تجربی است. جامعه آماری را تمامی رت‌های نر ویستار حیوان‌خانه انستیتو پاستور تشکیل دادند که از بین آنها ۳۲ سر رت نر ویستار در دامنه وزنی ۲۰۰-۲۵۰ گرم به شیوه تصادفی برای شرکت در

جدول ۱. برنامه تمرین تناوبی شدید

| هفته | سرعت گرم کردن (متر بر دقیقه) | تعداد تناوب سریع | سرعت تناوب سریع (متر بر دقیقه) | شدت تمرین vVO (%) (2max) | تعداد تناوب آهسته | شدت تمرین vVO (%) (2max) | سرعت تناوب آهسته (متر بر دقیقه) |
|-------|------------------------------|--------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|---------------------------------|
| اول | ۴ | ۵ تناوب ۲ دقیقه‌ای | ۱۶-۲۰ | ۸۵-۹۰ | ۵ تناوب ۵ دقیقه‌ای | ۳۰-۴۰ | ۱۰ |
| دوم | ۵ | ۵ تناوب ۲ دقیقه‌ای | ۲۱-۲۵ | ۸۵-۹۰ | ۵ تناوب ۵ دقیقه‌ای | ۳۰-۴۰ | ۱۱ |
| سوم | ۶ | ۵ تناوب ۲ دقیقه‌ای | ۲۶-۳۰ | ۸۵-۹۰ | ۵ تناوب ۵ دقیقه‌ای | ۳۰-۴۰ | ۱۲ |
| چهارم | ۷ | ۵ تناوب ۲ دقیقه‌ای | ۳۱-۳۵ | ۸۵-۹۰ | ۵ تناوب ۵ دقیقه‌ای | ۳۰-۴۰ | ۱۳ |
| پنجم | ۸ | ۵ تناوب ۲ دقیقه‌ای | ۳۶-۴۰ | ۸۵-۹۰ | ۵ تناوب ۵ دقیقه‌ای | ۳۰-۴۰ | ۱۴ |

نمونه‌گیری بافت و اندازه‌گیری متغیرهای

آزمایشگاهی

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا)، رت‌های مورد مطالعه در هر گروه به‌واسطه تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین ۱۰ درصد و با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و زایلازین ۲ درصد و با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بی‌هوش شدند. سپس بافت کبد رت‌ها نمونه‌برداری شده و پس از شست‌وشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های ۱/۸ حاوی مایع RNAlaterTM با نسبت ۲۰ درصد غوطه‌ور شدند و برای انجام آزمایش‌های

ژنتیک به آزمایشگاه انتقال داده شد. بیان ژن عوامل موردنظر از بافت کبد با تکنیک Real time - PCR اندازه‌گیری و پس از کمی‌سازی مقادیر بیان ژن با فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ تجزیه و تحلیل شد. واکنش PCR با استفاده از PCR master mix (Applied Biosystems) و SYBR Green در دستگاه (Applied Biosystems,) (Sequence Detection Systems. Foster City, CA) ABI Step One طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت. توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۲ ذکر شده است.

جدول ۲. توالی پرایمرهای مورد استفاده متغیرهای مورد بررسی

| طول amplicon | توالی | پرایمرها | نام ژن |
|--------------|--|--------------------|---------|
| 104 bp | TATCGGTGGTCAGTGTGCTT CTCGTTTCTACCCAGTCCT | Forward Reverse | کمرین |
| 123 bp | AAATTGTGTGTGTCCGACCG AGAAACAACCACCACCATGC | Forward Reverse | آدیپسین |
| 104 bp | CAAGTTCAAGGGCACAGTCA CCCCATTTGATGTTAGCGGG | Forward Reverse | GAPDH |

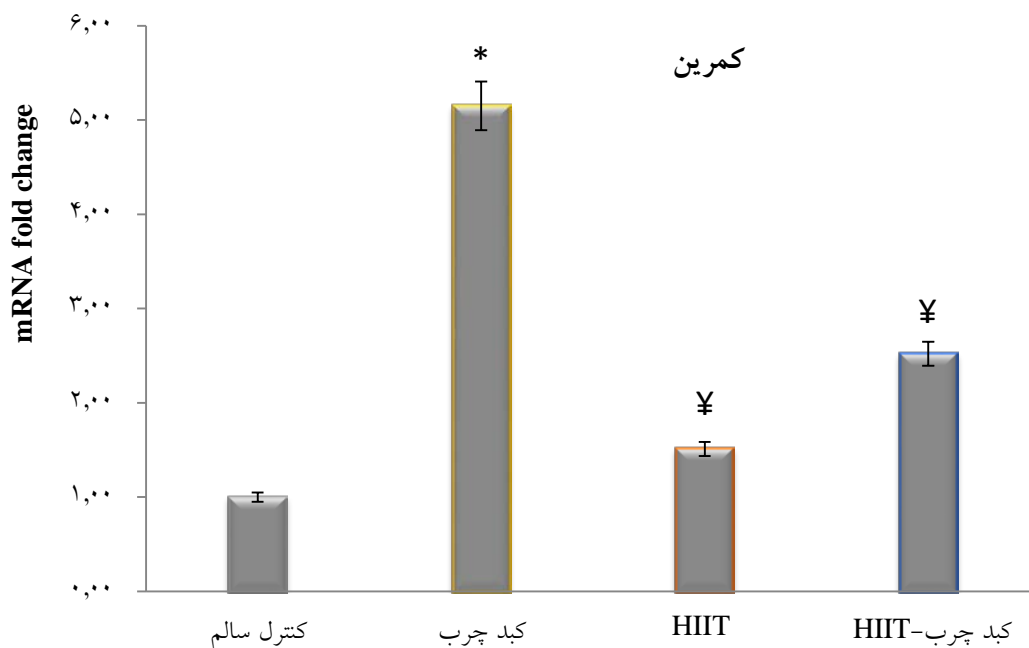
تجزیه و تحلیل آماری

پس از تأیید طبیعی بودن داده‌ها با آزمون شاپیرو ویلک، از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه برای تغییرات بین گروهی و آزمون تعقیبی توکی برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها استفاده شد. تمام عملیات آماری پژوهش با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ انجام گرفت و سطح معناداری $P < 0/05$ در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که بین میانگین بیان ژن کم‌رین بافت کبد در مدل حیوانی استئاتوزیس در

گروه‌های مختلف تحقیق، تفاوت وجود دارد ($P=0/001$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد بیان ژن کم‌رین بافت کبد در گروه کبد چرب نسبت به گروه کنترل سالم به‌طور معناداری بیشتر بود ($P=0/001$). بیان ژن کم‌رین بافت کبد در گروه HIIT و کبد چرب + HIIT نسبت به گروه کبد چرب به‌طور معناداری کمتر بود ($P=0/001$). اما بیان ژن کم‌رین بافت کبد در گروه HIIT نسبت به گروه کبد چرب + HIIT تفاوت معناداری نداشت ($P=0/073$) (نمودار ۱).



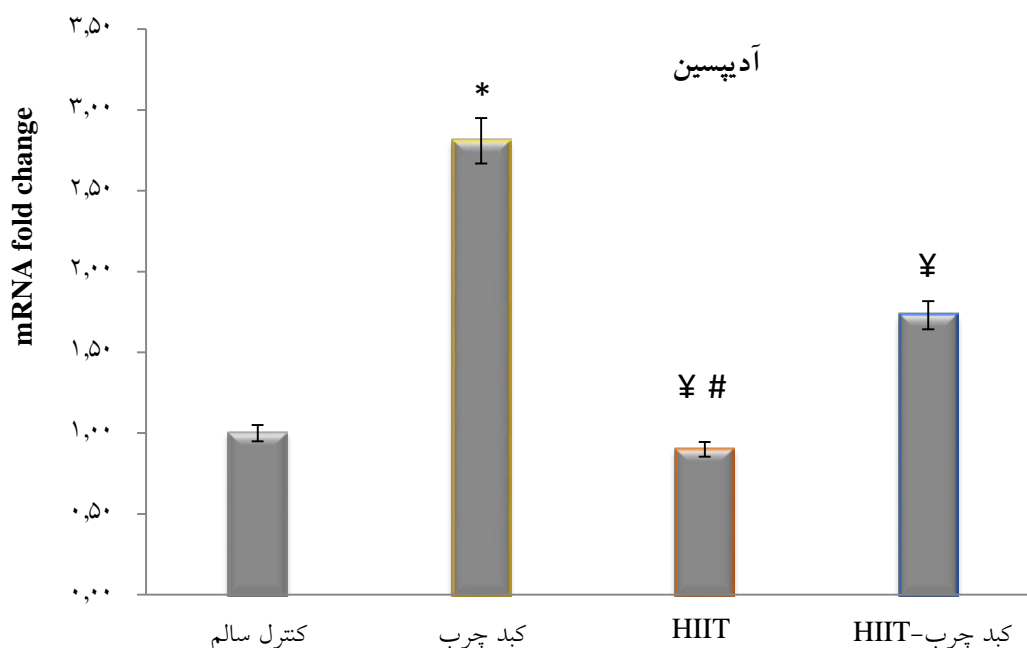
نمودار ۱. میانگین تغییرات بیان ژن کم‌رین بافت کبد در مدل حیوانی استئاتوزیس در گروه‌های مختلف

* تفاوت معنادار با گروه کنترل سالم؛ ¥ تفاوت معنادار با گروه کبد چرب ($p \leq 0/05$).

معناداری بیشتر بود ($P=0/001$). بیان ژن آدیپسین بافت کبد در گروه HIIT و کبد چرب + HIIT نسبت به گروه کبد چرب به‌طور معناداری کمتر بود ($P=0/001$). بیان ژن آدیپسین بافت کبد در گروه HIIT نسبت به گروه کبد

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که بین میانگین بیان ژن آدیپسین بافت کبد در مدل حیوانی استئاتوزیس در گروه‌های مختلف تحقیق، تفاوت وجود دارد ($P=0/001$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد بیان ژن آدیپسین بافت کبد در گروه کبد چرب نسبت به گروه کنترل سالم به‌طور

چرب + HIIT به‌طور معناداری کمتر بود ($P=0/001$)
(نمودار ۲).



نمودار ۲. میانگین بیان ژن آدیپوسین بافت کبد در مدل حیوانی استئاتوزیس در گروه‌های مختلف

* تفاوت معنادار با گروه کنترل سالم؛ ¶ تفاوت معنادار با گروه کبد چرب؛ # تفاوت معنادار با گروه کبد چرب + HIIT ($p \leq 0/05$).

همچنین کمربین با فسفوریلاسیون گلیکوژن سنتتاز کیناز که آنزیمی ضروری برای ذخیره و سنتز گلیکوژن است، به مهار جذب گلوکز منجر می‌شود (۳۱). علاوه بر این کمربین از طریق فعال‌سازی کیناز تنظیم‌شده با سیگنالینگ برون‌سلولی، افزایش تولید گلوکز کبدی، اختلال در ترشح انسولین و تنظیم عملکرد سلول‌های بتا نقش مهمی در بیماری‌های متابولیک دارد (۳۲). کاهش کمربین در تحقیق حاضر را احتمالاً می‌توان ناشی از تغییرات در درصد چربی و یا تغییرات سایر آدیپوکاین‌ها و مایوکاین‌ها دانست که در مطالعات قبلی نیز اشاره شده است (۳۳، ۳۴). هرچند در تحقیق حاضر اندازه‌گیری این عوامل انجام نگرفت که از محدودیت‌های این تحقیق به‌شمار می‌رود. یکی از سازوکارهایی که به آن استناد می‌شود افزایش GLUT4، در فعالیت با شدت بالاست، که ورود گلوکز به داخل سلول‌های چربی از طریق GLUT4 را تسهیل می‌کند و

بحث

یافته‌های تحقیق حاضر نشان می‌دهد که کبد چرب با افزایش بیان ژن کمربین در مدل حیوانی استئاتوزیس همراه بود. تمرینات تناوبی شدید به کاهش معنادار بیان ژن کمربین بافت کبد در مدل حیوانی استئاتوزیس منجر شد. این یافته تحقیق حاضر با نتایج تحقیق قبلی روی نمونه‌های حیوانی مبنی بر کاهش کمربین متعاقب تمرین همخوان است (۲۹). کاهش کمربین به کاهش میزان چربی احشایی و وزن بدن متعاقب تمرینات ورزشی نسبت داده شده است (۳۰). کمربین با مقاومت به انسولین همبستگی مثبت و قوی دارد. بنابراین اثر تمرین ورزشی بر مقاومت انسولین نیز می‌تواند نقش واسطه‌ای در تغییر سطوح کمربین ایفا کند (۵). رهاسازی زیاد کمربین با مقاومت به انسولین از طریق کاهش فسفوریلاسیون و در پی آن تنظیم کاهشی سیگنالینگ درون‌سلولی تیروزین کیناز همراه است.

مانند سطوح پایین‌تر IGF-1 و مقاومت به انسولین دارد این یافته نشان می‌دهد که آدیپسین یک آدیپوکین جیرانی است که عملکرد سلول‌های β جزایر پانکراس را در پاسخ به وضعیت مقاومت به انسولین تنظیم می‌کند و ممکن است در هیپوگلیسمی نقش داشته باشد (۴۱). سطح آدیپسین سرم به‌شدت با متابولیسم چربی احشایی و گلوکولید مرتبط است. در مطالعه‌ای به رابطه منفی بین مقادیر آدیپسین و درصد چربی بدن در آزمودنی‌های چاق اشاره شده است (۴۲). بنابراین ممکن است که کاهش بیان ژن آدیپسین بافت کبد در رت‌های مبتلا به کبد چرب در تحقیق حاضر پس از دوره مداخله ناشی از کاهش درصد چربی باشد. غلظت پلاسمایی آدیپسین با ترشح فاز اول انسولین سلول‌های β پانکراس و سوخت‌وساز گلوکز مرتبط است. همبستگی مثبت بین آدیپسین سرم و HOMA- β گزارش شده است (۴۳). آدیپسین هموستاز بافت چربی و ترشح انسولین را در پاسخ به گلوکز افزایش می‌دهد و عملکرد سلول‌های β را حفظ می‌کند که برای افزایش ترشح انسولین مهم است (۴۴). همچنین مهارکننده عامل نکرودهنده تومور آلفاست که موجب تحریک انتقال گلوکز برای تجمع تری‌گلیسیرید در سلول‌های چربی و مهار لیپولیز می‌شود (۴۵). بنابراین تغییرات آدیپسین به سطوح گلوکز بستگی دارد. مخالف با یافته‌های تحقیق حاضر، عزیزی و همکاران در تحقیقی به بررسی تأثیرات یک دوره تمرین هوازی بر سطح آدیپسین سرم زنان چاق دیابتی پرداختند نتایج نشان داد هشت هفته تمرین هوازی با شدت ۴۵ تا ۶۰ درصد بر سطح آدیپسین سرم زنان چاق دیابتی تأثیر معناداری ندارد (۲۳). محققان عدم تغییر در سطوح آدیپسین پلاسمایی را مربوط به حجم کم نمونه‌ها ذکر کردند که احتمالاً سبب افزایش واریانس، عدم برآورد صحیح و در نهایت عدم معناداری تغییرات در سطح آدیپسین شده باشد. تناقض با یافته‌های مذکور ممکن است

سبب افزایش در برداشت گلوکز در آدیپوسیت‌ها شده و حساسیت به انسولین را در بافت چربی تنظیم می‌کند (۳۵). سازوکار احتمالی دیگر این است که ممکن است تمرین تناوبی با شدت بالا همراه با افزایش هزینه کالریکی، سبب کاهش مسیر آدیپوژنز شود (۳۶). با توجه به کاهش سطوح کمرین، احتمالاً تمرینات HIIT از طریق تأثیر بر عوامل مذکور در کاهش بیان ژن کمرین نقش داشته است. مخالف با یافته‌های تحقیق حاضر، نشان داده شده است فعالیت ورزشی حاد منجر به افزایش کمرین سرم در رت‌های نر دیابتی می‌شود (۳۷). تناقض با یافته‌های مذکور ممکن است به عواملی مانند طول دوره تمرین و شرایط بیماری مربوط باشد. در تحقیق دیگری گزارش شده است که تمرین تناوبی شدید به مدت هشت هفته بر سطوح کمرین در موش‌های چاق شده اثر معناداری ندارد (۳۸). تناقض با یافته‌های مذکور ممکن است به عواملی مانند نوع آزمودنی‌ها و شرایط بیماری مربوط باشد.

یافته‌های تحقیق حاضر نشان می‌دهد که کبد چرب با افزایش بیان ژن آدیپسین در مدل حیوانی استئاتوزیس همراه بود. تمرینات تناوبی شدید به کاهش معنادار بیان ژن آدیپسین بافت کبد در مدل حیوانی استئاتوزیس منجر شد. اطلاعات بسیار کمی درباره پاسخ آدیپسین به تمرین موجود است. همخوان با این یافته تحقیق حاضر، نشان داده شده است که یک دوره برنامه تمرین هوازی یا ترکیبی موجب کاهش معنی‌دار سطوح آدیپسین در زنان چاق می‌شود (۲۰، ۳۹). سازوکار دقیق تغییرات بیان ژن آدیپسین به دنبال تمرینات ورزشی مشخص نیست. آدیپسین عضوی از خانواده پروتئاز سرین است و احتمالاً نقش مهمی در نگهداری سیستمیک چربی و در حفظ عملکرد سلول‌های β جزایر پانکراس دارد. کاهش آدیپسین به انسولینوپنی و کاهش التهاب بافت چربی در موش منجر می‌شود (۴۰). آدیپسین ارتباط قوی با عوامل سوخت‌وساز قلبی-عروقی،

به عواملی مانند نوع تمرین، آمودنی‌ها و شرایط بیماری مربوط باشد. اندازه‌گیری آدیپسین ممکن است از نظر تشخیصی در بیماران مبتلا به کبد چرب، ارزشمند باشد. بنابراین تعیین عواملی که بیان آدیپسین را در داخل بدن در جوندگان و انسان مهار می‌کنند مهم خواهد بود. از جمله محدودیت‌های تحقیق حاضر می‌توان به عدم اندازه‌گیری دیگر آدیپوکاین‌ها اشاره کرد. همچنین اندازه‌گیری تغییرات در درصد چربی یا تغییرات سایر مایوکاین‌ها نیز می‌تواند به درک بهتر نتایج کمک کند. با توجه به تحقیقات انجام گرفته در این زمینه، به نظر می‌رسد اثر تمرین روی سطوح آدیپوکاین‌ها در بیماری کبد چرب، نیاز به تحقیقات بیشتری دارد تا سازوکارهای مؤثر بر تغییرات آدیپوکاین‌ها مشخص شود. بنابراین پیشنهاد می‌شود اثر روش‌های تمرینی مختلف بر سطوح آدیپوکاین‌ها در بیماری کبد چرب در مطالعات آینده ارزیابی شود.

نتیجه‌گیری

به‌طور خلاصه به نظر می‌رسد برنامه تمرین تناوبی شدید می‌تواند به بهبود سطوح آدیپوکاین‌ها در بیماری کبد چرب کمک کند، از این رو این روش تمرینی به‌منظور مزایای آن در بیماری کبد چرب پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

این تحقیق برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد است که با حمایت معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد یادگار امام خمینی (ره) شهر ری انجام گرفته است. بدین‌وسیله نویسندگان تشکر و قدردانی خود را از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد یادگار امام خمینی (ره) شهر ری اعلام می‌دارند.

References

1. Masarone, M., et al., Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history. Reviews on recent clinical trials, 2014. 9(3): p. 126-133.
2. Liver, E.A.f.T.S.o.T. and E.A.f.t.S.o. Diabetes, EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Obesity facts, 2016. 9(2): p. 65-90.
3. Nikroo, H., et al., The effect of diet and exercise on improvement of quality of life in patients with nonalcoholic steatohepatitis. J. Kerman Univ. Med. Sci, 2015. 22(1): p. 61-72.
4. Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. Int J Mol Sci. 2014;15(4):6184–223.
5. Buechler, C., et al., Chemerin isoforms and activity in obesity. International journal of molecular sciences, 2019. 20(5): p. 1128.
6. Sell H, Divoux A, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, Bedossa P, et al. Chemerin correlates with markers for fatty liver in morbidly obese patients and strongly decreases after weight loss induced by bariatric surgery. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 2892– 6.
7. Sell H, Laurencikiene J, Taube A. Chemerin is a novel adipocyte derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. Diabetes 2009; 58: 2731– 40.
8. Lock, J., et al., Elevated hepatic chemerin mRNA expression in human non-alcoholic fatty liver disease. Eur J Endocrinol, 2013. 169(5): p. 547-57.
9. Buechler, C., Chemerin in liver diseases. Endocrinology & Metabolic Syndrome, 2014. 3(4).
10. Yilmaz, Y., et al., Serum levels of omentin, chemerin and adiponin in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. Scandinavian journal of gastroenterology, 2011. 46(1): p. 91-97.
11. Lo, J.C., et al., Adiponin is an adipokine that improves β cell function in diabetes. Cell, 2014. 158(1): p. 41-53.
12. Shahini N, Michelsen AE, Nilsson PH, Ekholt K, Gullestad L, Broch K, et al. The alternative complement pathway is dysregulated in patients with chronic heart failure. Sci Rep. 2017; 7: 42532.
13. Moreno-Navarrete JM, Fernández-Real JM. The complement system is dysfunctional in metabolic disease: evidences in plasma and adipose tissue from obese and insulin resistant subjects. Semin Cell Dev Biol. 2019; 85: 164–72.
14. Rensen SS, Slaats Y, Driessen A, Peutz-Kootstra CJ, Nijhuis J, Steffensen R, et al. Activation of the complement system in human nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2009; 50(6): 1809–17.
15. Thorp, A. and J.G. Stine, Exercise as Medicine: The Impact of Exercise Training on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Current Hepatology Reports, 2020: p. 1-10.
16. Austin, P., et al., Aerobic capacity and exercise performance in nonalcoholic fatty liver disease. The Journal of sports medicine and physical fitness, 2019. 59(8): p. 1376-1388.

17. Glass, O.K., et al., Exercise training as treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*, 2017. 2(4): p. 35.
18. Saremi, A., M. Moslehabadi, and M. Parastesh, Effects of twelve-week strength training on serum chemerin, tnf- α and crp level in subjects with the metabolic syndrome. 2011.
19. Khademosharie, M., et al., Effects of two aerobic training protocols on Vaspin, Chemerin and lipid profile in women with type 2 diabetes. *ISMJ*, 2014. 17(4): p. 571-581.
20. Kazemi, A., Effects of 8 Weeks of Aerobic Training on Serum Levels of Chemerin, Omentin-1, and Insulin Resistance in Overweight Women. *Qom University of Medical Sciences Journal*, 2018. 11(11): p. 68-76.
21. Jafari, M., M. Mogharnasi, and R. Goldavi, The Effect of 8 Weeks of Resistance Training and a Period of Short-Term Detraining on Plasma Levels of Chemerin and Body Composition in Overweight and Obese Females. *Sport Physiology & Management Investigations*, 2017. 9(1): p. 9-20.
22. Naderi, L. and G. Sharifi, Comparison of the effect of 8 weeks concurrent training and green coffee supplementation on serum adiponectin and insulin resistance in obese women. *Armaghane danesh*, 2017. 22(5): p. 623-636.
23. Azizi, M., Tadib, V., and Behpoor, N. The Effect of Aerobic Exercise Training on Circulating Levels of Adiponectin and Insulin Resistance among Obese Type-2 Diabetic Females. *Jundishapur Scientific Medical Journal*, 2016; 15(4): 433-442
24. Hamasaki, H., Perspectives on Interval Exercise Interventions for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Medicines*, 2019. 6(3): p. 83.
25. Sabag A, Barr L, Armour M, Armstrong A, Baker CJ, Twigg SM, Chang D, Hackett DA, Keating SE, George J, Johnson NA. The effect of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on liver fat: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021: dgab795
26. Hamasaki H. Perspectives on Interval Exercise Interventions for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Medicines (Basel)*. 2019;6(3):83.
27. Shabana, M., et al., Influence of rifampicin and tetracycline administration on some biochemical and histological parameters in albino rats. *The Journal of Basic & Applied Zoology*, 2012. 65(5): p. 299-308.
28. Kalaki-Jouybari, F., et al., High-intensity interval training (HIIT) alleviated NAFLD feature via miR-122 induction in liver of high-fat high-fructose diet induced diabetic rats. *Archives of physiology and biochemistry*, 2018: p. 1-8.
29. Fathi, R., et al., Effect of resistance training on plasma levels of chemerin and Insulin in two groups of healthy and insulin resistance male rats. *Research in Medicine*, 2015. 38(4): p. 207-213.
30. Chakaroun, R., et al., Effects of weight loss and exercise on chemerin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. *Metabolism*, 2012. 61(5): p. 706-714.
31. Sell, H., et al., Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes*, 2009. 58(12): p. 2731-2740.

32. Takahashi, M., et al., Chemerin regulates β -cell function in mice. *Scientific reports*, 2011. 1: p. 123.
33. Weigert, J., et al., Systemic chemerin is related to inflammation rather than obesity in type 2 diabetes. *Clinical endocrinology*, 2010. 72(3): p. 342-348.
34. Lloyd, J.W., et al., Effect of an acute bout of aerobic exercise on chemerin levels in obese adults. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2016. 10(1): p. 37-42.
35. Holten, M.K., et al., Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2004. 53(2): p. 294-305.
36. Bruun, J.M., et al., Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2006. 290(5): p. E961-E967.
37. Khalafi, M., et al., The effect of two types of exercise on serum chemerin in diabetic male rats. *Qom University of Medical Sciences Journal*, 2016. 10(8): p. 27-35.
38. Asad, M.R., S. Kheradmand, and N. Kheradmand, Comparing the Effect of Endurance Exercise and High-Intensity Interval Exercise on Plasma Levels of Chemerin and Insulin Resistance in Obese Male Rats. *Journal of Arak University of Medical Sciences*, 2019. 22(5): p. 112-123.
39. Ahmadzadeh, S., Gholami, M., Soheili, S., Ghazalian, F. The Effect of Eight Weeks Aerobic Training and Omega3 Ingestion on the Levels of Adipsin and Insulin Resistance in Overweight and Obese Women. *Women's Health Bulletin*, 2021; 8(3): 134-141
40. Lo J.C., Ljubicic S., Leibiger B., Kern M., Leibiger I.B., Moede T., et al. Adipsin is an adipokine that improves beta cell function in diabetes *Cell.*, 158 (1) (2014), pp. 41-53.
41. Wang Y., Zheng X., Xie X., Qian W., Zhang L., Ren W. Correlation of increased serum adipsin with increased cardiovascular risks in adult patients with growth hormone deficiency *Endocr. Pract.* (2019)
42. HAMIDI, A., Ethnic differences in adipocytokines in severely obese children and adolescents in Singapore, 2009.
43. Zhou Q, Ge Q, Ding Y, et al. Relationship between serum adipsin and the first phase of glucose-stimulated insulin secretion in individuals with different glucose tolerance. *J Diabetes Investig.* 2018;9(5):1128–1134.
44. Gómez-Banoy, N., et al., Adipsin preserves beta cells in diabetic mice and associates with protection from type 2 diabetes in humans. *Nature medicine*, 2019. 25(11): p. 1739-1747.
45. Ronti, T., G. Lupattelli, and E. Mannarino, The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clinical endocrinology*, 2006. 64(4): p. 355-365.

The Effect of High-intensity Interval Training on Chemrine and Adipsin Gene Expression of liver Tissue in Animal of Steatosis

Samira Najafabadi¹ - Saeedeh Shadmehri^{*2}

1.M.Sc. Department of Physical Education and Sport Science Yadegar-e-Imam Khomeini (RAH) Shahre-rey Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran 2. Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Science Yadegar-e-Imam Khomeini (RAH) Shahre-rey Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

(Received:2020/12/31;Accepted:2022/02/07)

Abstract

Some adipokines are involved in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. The aim of this study was to investigate the effect of high-intensity interval training on Chemrine and Adipsin gene expression of liver tissue in animal of steatosis. In this experimental study, 32 rats (weighing 200-250 gr) were selected and randomly divided into 4 groups including healthy control, fatty liver, HIIT and fatty liver + HIIT group. Rats were infected with fatty liver by oral tetracycline at a dose of 140 mg/kg (soluble in 2 ml of water) for 7 days. HIIT protocol contained 5 intervals 2 min running session at 85–90% of VO₂max followed by 1 min running at 30–40% of VO₂max between each session, five sessions per week for 5 weeks. The Chemrine and Adipsin gene expression in the liver tissue samples was measured by Real Time PCR. Data were analyzed by One-way ANOVA and Tukey post hoc tests at the P <0.05. The results showed that the Chemrine and Adipsin gene expression of liver tissue was significantly higher in fatty liver group than the healthy control group (P=0.001). Chemrine and Adipsin gene expression in liver tissue was significantly lower in HIIT and fatty liver + HIIT group's than the fatty liver group (P=0.001). It seems that the HIIT training program can help improve the levels of adipokines in fatty liver disease, so this training method is recommended for its benefits in fatty liver disease.

Keywords

Adipsin, Chemrine, Fatty liver, High-Intensity Interval Training, Rats.

* Corresponding author: E-mail: saeedehsh61@gmail.com, Tel: +989123145412