Archive of SID

تأثیر تمرین هوازی با شدت بالا و متوسط بر سطوح سرمی فاکتور رشد فیبروبلاستی-۲۱ و فعالیت آنزیم پاراکسوناز-۱ در موش‌های صحرایی مبتلا به کبد چرب غیرالکلی

قاسم مسعودزاده[۱]، علیرضا براری[۲*]، آسیه عباسی دلویی[۳]، پروین فرزانگی[۴]

۱. ۱دانشجوی دکتری،گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت‌الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران
۲. دانشیار،گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت‌الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران
۳. استادیار،گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت‌الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران
۴. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۲/۰۸
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۴/۲۲

چکیده

زمینه و هدف کبد چرب غیرالکلی، تجمع چربی در کبد است که خطر بروز بیماری قلبی- عروقی، کارسینومای کبدی و دیابت را افزایش می‌دهد و تمرینات بدنی می‌تواند احتمالاً سبب کاهش چربی کبدی گردد. هدف مطالعه حاضر، بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی با شدت بالا و متوسط بر سطوح سرمی FGF-21 و آنزیم PON-1 در کبد چرب غیرالکلی بود.

مواد و روش‌ها در این مطالعه تجربی ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ ویستار (با میانگین وزن ۱۰±۲۱۰ گرم) به‌طور تصادفی به پنج گروه مساوی ۱) کنترل (سالم) ۲) کنترل (کبد چرب) ۳) سالین ۴) تمرین با شدت بالا و ۵) تمرین با شدت متوسط تقسیم شدند. دوره تمرین در مدت هشت هفته، پنج جلسه در هفته و هر جلسه ۴۵ دقیقه انجام شد. نمونه‌های سرمی در ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و در وضعیت ۱۲ ساعت ناشتایی جمع‌آوری شد. آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون توکی در سطح $P < 0.05$ مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها سطوح سرمی FGF-21 در گروه تمرین با شدت بالا و شدت متوسط در مقایسه با گروه کنترل (کبد چرب) کاهش معناداری داشت ($P\leq0.001$). همچنین سطوح سرمی PON-1 در گروه تمرین با شدت بالا و شدت متوسط در مقایسه با گروه کنترل (کبد چرب) کاهش معناداری داشت ($P\leq0.01$) و تفاوت معناداری بین دو گروه تمرینی مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری طبق نتایج این مطالعه، تمرین ورزشی با شدت بالا و متوسط با کاهش FGF-21 و افزایش PON-1 سرمی می‌تواند سبب کاهش خطرات اختلالات کبدی در موش‌های صحرایی مبتلا به کبدچرب غیرالکلی گردد.

کلیدواژه‌ها:
فاکتور رشد فیبروبلاستی-۲۱، پاراکسوناز-۱، بیماری کبد چرب غیرالکلی.

۱. مقدمه

در راستای افزایش بروز چاقی و دیابت، کبد چرب غیرالکلی[۱] نیز شیوع بالایی در جهان دارد و یکی از علل اصلی بیماری‌های مزمن کبدی شناخته می‌شود (۱). کبد چرب غیرالکلی با چاقی، سندرم متابولیک و دیابت، در ارتباط است (۲) و از دیدگاه آسیب‌شناسی شامل طیف گسترده‌ای از علائم کلینیکی است که ممکن است از تجمع چربی در پارانشیم کبدی و یک استئاتوز کبدی ساده تا استئاتوهپاتیت

[1] Non Alcoholic Fatty Liver Disease

* **نویسندهٔ مسئول: علیرضا براری**
نشانی: آمل، دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت‌الله آملی، گروه فیزیولوژی ورزشی

تلفن: ۰۹۱۱۱۲۷۷۷۹۳
رایانامه: alireza54.barari@gmail.com
شناسه ORCID: 0000-0001-5199-463X

مجلهٔ علمی ـ پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دورهٔ ۲۷، شمارهٔ ۶، بهمن و اسفند ۱۳۹۹، ص ۸۲۴-۸۱۷
آدرس سایت: http://jsums.medsab.ac.ir رایانامه: journal@medsab.ac.ir
شاپای چاپی: ۱۶۰۶-۷۴۸۷

www.SID.ir

Archive of SID

غیرالکلی[1] (NASH) و سیروز کبدی، متغیر باشد (۳). از آنجا که ممکن است چاقی و فعالیت بدنی نامناسب در پیدایش این بیماری نقش مهمی داشته باشد، تغییر سبک زندگی؛ شامل کاهش وزن و فعالیت بدنی مناسب، می‌تواند راهکار خردمندانه‌ای در درمان این بیماری باشد (۴). مطالعات نشان می‌دهد هرگونه اختلال در سوخت و ساز چربی و کربوهیدرات می‌تواند در آسیب و امراض کبدی، نقش مهمی داشته باشد. در این راستا، فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۱[2] (FGF21) به‌عنوان یک عضو از خانواده فاکتورهای رشد فیبروبلاستی، به‌طور عمده از کبد، بافت چربی و پانکراس بیان می‌شود و در تنظیم متابولیسم گلوکز و چربی، نقش دارد (۵). نقش FGF21 در افزایش بازجذب گلوکز در بافت چربی و مستقل از انسولین، مهار سنتز اسیدهای چرب و تریگلیسرید در کبد (۶) و امکان دخالت در سنتز انسولین، مهار ترشح گلوکاگون و القای بیان سلول‌های بتای پانکراس در وضعیت هایپرگلیسمی (۷) گزارش شده است. ممکن است بیشتر نقش FGF21 در تنظیم لیپولیز بافت چربی و کاهش وزن توده چربی نمایان گردد (۸)، با این وجود، سطوح سرمی این پپتید در افراد چاق و مبتلایان به کبد چرب غیرالکلی را بالا گزارش کرده‌اند (۹).

از سوی دیگر، افزایش استرس اکسیداتیو و التهاب، نقش اساسی در شروع و پیشرفت بیماری کبدی دارد. یکی از نشانگرهای درجات اختلال کبدی یا کبد چرب غیرالکلی، اندازه‌گیری پاراکسوناز[3] به‌ویژه فعالیت آنزیم پاراکسوناز -۱ (PON-1) می‌باشد (۱۰). پروتئین پاراکسوناز شامل سه آنزیم پاراکسوناز-۱، پاراکسوناز-۲ و پاراکسوناز-۳ است و ژن کدکننده آن روی بازوی بلند کروموزم-۷ قرار دارد (۱۱). در واقع، آنزیم پاراکسوناز-۱ یک آنتی‌اکسیدان است که سبب کاهش استرس اکسیداتیو با هیدرولیز لیپوپراکسید می‌شود (۱۰). با توجه به افزایش بتااکسیداسیون اسیدهای چرب و تولید پراکسیدهای لیپیدی و استرس اکسیداتیو در کبد چرب غیرالکلی (۱۲) نقش آنزیم پاراکسوناز-۱ قابل درک است. در این رابطه، نشان دادند فعالیت این آنزیم می‌تواند نقش مؤثری در توسعه و پیشرفت آسیب کبدی از استئاتوز تا مراحل پیشرفته کبد چرب داشته باشد (۱۳). کار تحقیقاتی پیش رو با مجوز اخلاق: R.IAU.SARI.REC.1397.8 در دانشگاه علوم پزشکی واحد ساری ثبت شد.

در خصوص بررسی راهکارهای مقابله با کبد چرب غیرالکلی، مطالعات نشان دادند فعالیت بدنی چنانچه به‌خوبی طراحی و اجرا شود در درمان بسیاری از اختلالات کبدی، مؤثر است (۱۴). در این ارتباط، چگونگی تأثیر فعالیت بدنی و متغیرهای تمرینات ورزشی از جمله شدت تمرین بر FGF21 و فعالیت آنزیم پاراکسوناز-۱ در وضعیت کبد چرب غیرالکلی در مطالعات انسانی و حیوانی، درک کاملی را ارائه نمی‌دهد. از جمله این که گزارش شد در رت‌های چاق یک دوره تمرینات با شدت بالا نسبت به شدت متوسط، منجر به افزایش FGF21 بافت عضله و چربی شد؛ هرچند غلظت سرمی FGF21 تفاوتی نداشت (۱۵). درحالی که بازنگری مطالعات با نمونه‌های انسانی، ابهامات بیشتری را به همراه دارد. گزارش شد که در افراد جوان سالم، یک دوره تمرین هوازی با شدت بالا در مدت هشت هفته (۱۶) و سه ماه تمرینات ترکیبی هوازی و مقاومتی با شدت متوسط (۱۷) سبب افزایش FGF21 سرمی شده است. از سوی دیگر، عدم‌تغییر (۱۸) و حتی کاهش (۱۷) سطوح سرمی آن بعد از تمرینات ورزشی با شدت‌های مختلف نیز گزارش شده است. همچنین نوع سازگاری مرتبط با فعالیت بدنی و تمرینات ورزشی گزارش شده از فعالیت پاراکسوناز-۱ در مطالعات مختلف کامل درک نشده است. در موش‌های صحرایی، شش هفته تمرینات با شدت متوسط و بالا هر چند با افزایش سرمی پاراکسوناز-۱ همراه شد ولی تأثیر تمرینات با شدت بالا بیشتر از شدت متوسط بود (۱۹). در مقابل، سه ماه تمرینات هوازی با شدت متوسط نتوانست سبب افزایش سرمی پاراکسوناز-۱ افراد گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل گردد (۲۰). از این رو با توجه به محدودیت مطالعاتی در خصوص سازگاری و پاسخ FGF21 و پاراکسوناز-۱ به تمرینات ورزشی در مبتلایان به کبد چرب غیرالکلی و همچنین تبیین نقش مقایسه‌ای تأثیر تمرین هوازی با شدت بالا و متوسط، این مطالعه در رت‌های مبتلا به کبدچرب غیرالکلی انجام شده است.

۲. مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی است که در سال ۱۳۹۷ در دانشگاه آزاد واحد ساری انجام شد. ۴۰ سر موش صحرایی نر ویستار ۱۱۰ روزه و با محدوده وزنی تا ۱۰±۲۱۰ گرم مورد مطالعه قرار گرفتند. در طول دوره پژوهش، حیوانات از آب و پلیت شرکت خوراک دام پارس تهران برخوردار بودند. دمای

1 Non Alcoholic Steatohepatitis
2-Fibroblast growth factor 21

3-paraoxonase-1 (PON1)

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱. ویژگی پروتکل تمرین دویدن روی نوارگردان با شدت بالا و متوسط (سرعت دویدن بر مقیاس متر بر دقیقه) (۱۵)

	هفته	گرم کردن (۱۰ دقیقه)	تمرین اصلی (۳۰ دقیقه)	سرد کردن (۵ دقیقه)
تمرین با شدت بالا	۱تا۴	۱۰m/min	۲۰ تناوب (۳۰ ثانیه سرعتی با سرعت ۲۹ و ۶۰ ثانیه استراحت فعال با سرعت ۱۳ (m/min)	
	۵تا ۸	۱۰m/min	۲۰ تناوب (۳۰ ثانیه سرعتی با سرعت ۲۹ تا ۳۵ و ۶۰ ثانیه استراحت فعال با سرعت ۱۳(m/min)	۵m/min
تمرین با شدت متوسط	۱تا۴	۱۰m/min	۵ دقیقه با سرعت۵+ ۵ دقیقه با سرعت ۱۲ + ۲۰ دقیقه با سرعت ۱۸(m/min)	
	۵تا ۸	۱۰m/min	۵ دقیقه با سرعت۱۰+۵ دقیقه با سرعت ۱۶+ ۲۰ دقیقه با سرعت ۲۲ (m/min)	۵m/min

اتاق حیوانات ۲۰ تا ۲۳ درجه سانتی‌گراد و چرخه شبانه‌روزی ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی برقرار بود. اصول نگهداری این حیوانات براساس قوانین بین‌المللی حمایت از حیوانات آزمایشگاهی، تنظیم شد و به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری با شماره: R.IAU.SARI.REC.1397.8 رسید. حیوانات به دو گروه سالم (۸ سر) و کبد چرب (۳۲ سر) به‌صورت تصادفی تقسیم شدند. سپس گروه بیمار پس از القای کبد چرب غیرالکلی، تصادفی به چهار زیرگروه کنترل (کبد چرب) (۸ سر)، سالین (۸ سر)، بیمار با تمرین با شدت بالا (۸ سر) و بیمار با تمرین شدت متوسط (۸ سر) تقسیم شد. برای القای استئاتوز یا کبد چرب غیرالکلی از پروتکل گاواژ امولسیون پرچرب استفاده شد که البته برای تأیید و تشخیص کبد چرب، آنزیم‌های کبدی نیز سنجیده شدند. بر این اساس، حیوانات گروه‌های کبد چرب، علاوه بر رژیم غذایی معمول، به مدت شش هفته تحت گاواژ روزانه (رأس ساعت ۸ صبح) امولسیون پرچرب قرار داشتند. امولسیون پرچرب شامل روغن ذرت (۴۰۰گرم)، سدیم دی اکسی کولات (۱۰ گرم)، کلسترول (۱۰۰ گرم)، پودر کامل شیر (۸۰گرم)، ساکارز (۱۵۰گرم)، توئین۸۰ (۳۶/۴ گرم)، پروپیلن گلیکول ۸۰ (۳۱/۱ گرم)، مولتی‌ویتامین (۲/۵ گرم)، نمک (۱۰ گرم)، مواد معدنی (۱/۵ گرم) و آب مقطر (۳۰۰ میلی لیتر) و به‌صورت ۱۰ میلی‌لیتر در هر کیلوگرم وزن بدن حیوان بود (۲۱).

گروه‌های تمرینی به مدت یک هفته (۶ جلسه تمرین) قبل از شروع تمرینات با استرس تمرینی به‌صورت ۱۰ دقیقه دویدن روی نوارگردان با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه آشنا شدند. پروتکل تمرین با شدت بالا و متوسط برگرفته از مطالعه کارتیناه[1] و همکاران بود (۱۵). کل زمان هر جلسه تمرینی ۴۵ دقیقه بود که به‌صورت پنج روز در هفته و به مدت هشت هفته ادامه داشت (جدول ۱). کد اخلاق با مشخصات R.IAU.SARI.REC.1397.8 از دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری اخذ گردید.

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و در حالت ۱۲ ساعت ناشتایی تمام حیوانات با تزریق درون صفاقی ماده بیهوشی حاوی کتامین (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) (۱۵) بیهوش شدند و خون‌گیری با سرنگ از بطن چپ قلب حیوان انجام گرفت. سپس نمونه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند و سرم حاصل در دمای انجماد منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد و در زمان آزمایش به روش الایزا مورد بررسی قرار گرفتند. به همین منظور، از کیت‌های آزمایشگاهی مخصوص موش‌ها ساخت کشور ایالات متحده[2] برای سنجش غلظت فاکتور رشد فیبروبلاستی-۲۱ (با حساسیت ۱/۴۷ و دامنه اندازه‌گیری ۹/۳۷ تا ۶۰۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) و پاراکسوناز-۱(با حساسیت ۱۰ و دامنه اندازه‌گیری ۱۵/۶ تا ۱۰۰۰۰پیکوگرم بر میلی‌لیتر) استفاده شد.

در تجزیه و تحلیل آماری، آزمون شاپیروویلک برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها و تست لون برای تجانس واریانس‌ها استفاده شد. آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون توکی برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها با شرط معنادار بودن آلفا کوچک‌تر یا برابر با ۵ صدم ($\alpha \leq ۰/۰۵$) با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام پذیرفت.

1.Kartinah
2.MOUSE FGF-21 ELISA KIT (ab212160), MOUSE PON-1 KIT (EK1621).

www.SID.ir

Archive of SID

۳. یافته‌های پژوهش

۱.۳. فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۱ (FGF21)

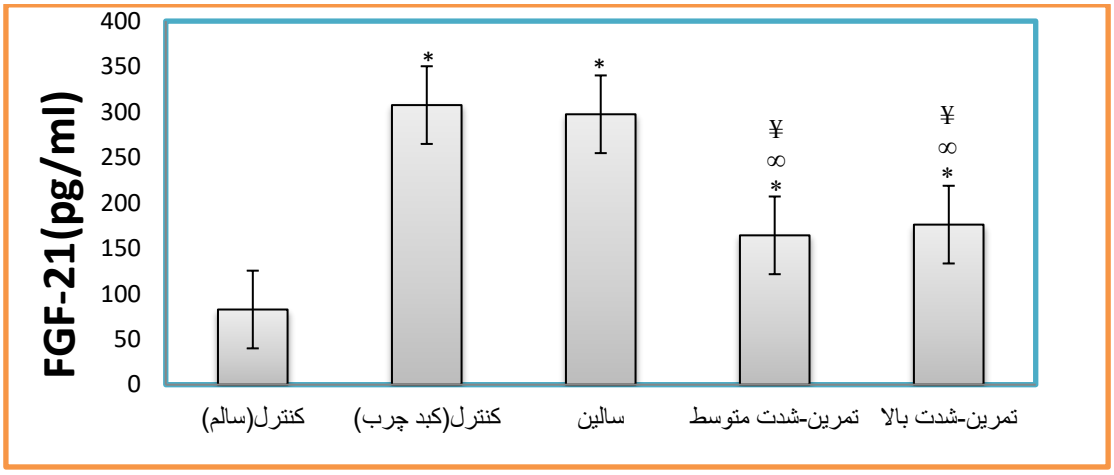
تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها نشان داد توزیع داده‌ها در همه گروه‌ها طبیعی و اصل تجانس واریانس‌ها برقرار بود. همچنین مقایسه با آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد تفاوت معناداری بین گروه‌ها وجود دارد (P<۰/۰۰۱). همچنین مقایسه بین گروهی با آزمون توکی نشان داد بین گروه کنترل سالم و بیمار شاهد و سالین، تفاوت معنادار وجود داشت (P<۰/۰۰۱). همچنین بین گروه‌های بیمار، تفاوت میان گروه شاهد با هر دو گروه تمرین با شدت بالا و شدت متوسط، معنادار است (P<۰/۰۵). با این وجود، تفاوت میان گروه‌های شاهد و سالین (P>۰/۰۵) و تمرین با شدت بالا و شدت متوسط (P>۰/۰۵) معنادار نیست (نمودار ۱).

۲.۳. آنزیم پاراکسوناز -۱(PON-1)

تجزیه و تحلیل آماری، نشان‌دهنده توزیع نرمال داده‌های پاراکسوناز-۱ در همه گروه‌ها و برقراری و اصل تجانس واریانس‌ها بود. همچنین مقایسه با آنالیز واریانس یک‌طرفه این متغیر نشان داد تفاوت معناداری بین گروه‌ها وجود داشت (P<۰/۰۰۱). مقایسه بین گروهی با آزمون توکی نیز نشان داد بین گروه کنترل سالم با هر دو گروه بیمار شاهد و سالین، تفاوت معنادار وجود داشت (P<۰/۰۰۱). در بین گروه‌های بیمار، تفاوت میان گروه شاهد با هر دو گروه تمرین با شدت بالا و شدت متوسط معنادار بود (P<۰/۰۵). هرچند تفاوت میان گروه‌های شاهد و سالین و همچنین تمرین با شدت بالا و شدت متوسط (P>۰/۰۵) معنادار نبود (نمودار-۲).

٤. بحث و نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر نشان داد که در موش‌های صحرایی تحت رژیم غذایی پرچرب یا گروه شاهد، مقدار FGF21 سرمی به میزان ۲۷۱ درصد در مقایسه با گروه کنترل سالم افزایش داشت که در واقع، بازتابی از وجود مقاومت به FGF21 در بافت‌های مختلف و نشان‌دهنده وضعیت پاتولوژیک و پیشرفت وضعیت دیابتی، اختلالات متابولیکی، چاقی و حتی کبد چرب غیرالکلی باشد (۲۱). در چنین وضعیتی، یک دوره هشت هفته‌ای از تمرینات با شدت بالا به میزان ۴۲/۸ درصد و تمرین با شدت متوسط به میزان ۴۶/۶ درصد در مقایسه با گروه شاهد با کاهش معنادار FGF21 سرمی همراه شد، در حالی که شدت تمرین، تفاوت معناداری را رقم نزد.کارتیناه و همکاران (۲۰۱۸) نیز نشان دادند تفاوت معناداری بین شدت بالا و متوسط تمرینات در اثرگذاری بر غلظت سرمی FGF21 در موش‌های صحرایی چاق وجود ندارد (۶). هم‌سو با پژوهش حاضر، تحقیقات نشان داد در افراد چاق یک دوره تمرین تناوبی با شدت بالا علاوه بر بهبود حساسیت انسولینی و کاهش جربی، سبب کاهش FGF21 سرمی آزمودنی‌ها می‌شود (۲۳). مغایر با نتیجه پژوهش حاضر، در بسیاری از مطالعات انسانی گزارش شد که تمرینات ورزشی (صرف نظر از مدت تمرین) با شدت متوسط (۲۴) و بالا (۲۳) با افزایش

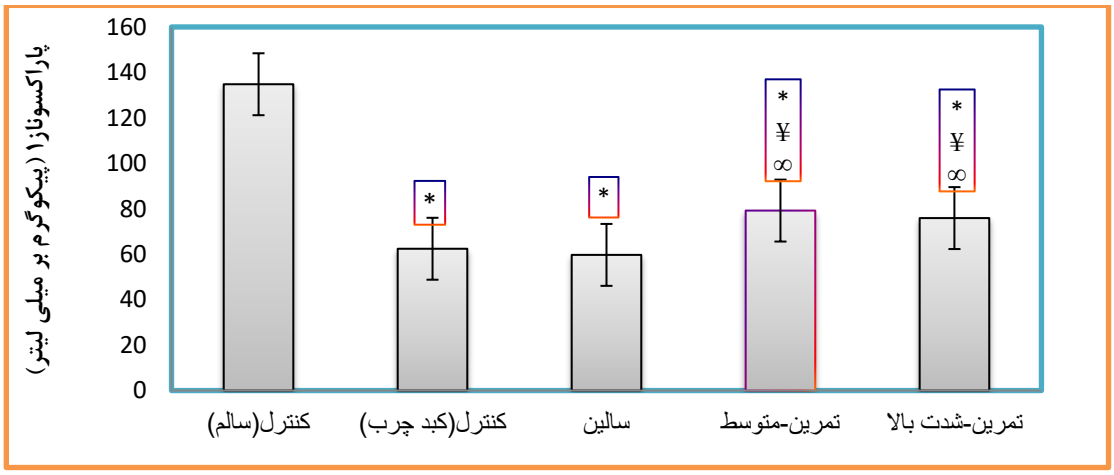


نمودار۱. مقایسه میانگین سطوح FGF21 برحسب پیکوگرم بر میلی‌لیتر در بین گروه‌ها

علامت‌ها نشان‌دهنده اختلاف معنادار هستند. (*: نسبت به گروه کنترل سالم. ∞: نسبت به گروه کنترل(کبد چرب) ¥: نسبت به گروه سالین). داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف از معیار است.

www.SID.ir

Archive of SID



نمودار۲. مقایسه میانگین سطوح پاراکسوناز-۱ برحسب پیکوگرم بر میلی‌لیتردر بین گروه‌ها

علامت‌ها نشان‌دهنده اختلاف معنادار هستند. (*: نسبت به گروه کنترل سالم. ∞: نسبت به گروه کنترل (کبد چرب) .¥: نسبت به گروه سالین). داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف از معیار است

سطوح FGF21 سرمی همراه می‌شود. به نظر می‌رسد یکی از دلایل احتمالی اختلاف نتایج مطالعات به آزمودنی‌ها و سطوح اولیه FGF21 سرمی آنها وابسته باشد. در پژوهش حاضر سطوح FGF21 گروه شاهد بسیار بالاتر از گروه کنترل سالم بود. غلظت سرمی FGF21 ممکن است با ذخایر چربی احشایی در ارتباط باشد (۲۶) ولی مقاومت به انسولین و سایر عوامل متابولیکی، نقش مهم‌تری در تغییرات غلظت سرمی FGF21ایفا می‌کنند (۲۲). افزایش سرمی FGF21 در گروه شاهد پژوهش حاضر ممکن است بازتابی از یک پاسخ محافظتی در برابر استرس متابولیکی ایجاد شده تحت رژیم غذایی پرچرب باشد که به‌صورت یک پاسخ افزایشی و جبرانی تظاهر می‌کند (۲۸) و همانند مقاومت به انسولین و لپتین مرتبط با چاقی، با کاهش گیرنده‌های FGF در بافت چربی انسان (۲۷) و موش‌های چاق (۱۴) همراه می‌شود. در واقع، اسیدهای چرب آزاد (FFAs) حاصل از چربی احشایی که عامل اصلی سنتز چربی کبدی هستند، فعالیت PPAR-α کبدی را تحریک می‌کنند که نقش میانجیگری در افزایش بیان FGF21 کبد دارد (۱۶). هرچند در پژوهش حاضر، غلظت FFA اندازه‌گیری نشد ولی کاهش سرمی FGF21 در هر دو گروه تمرینی ممکن است با کاهش محتوای لیپید کبدی و FFA ورودی یا در دسترس کبدی در ارتباط باشد (۱۹). در جریان فعالیت‌های ورزشی هوازی و حتی چند ساعت بعد از آن، شدت و حجم اکسیداسیون اسیدهای چرب عضلات اسکلتی افزایش می‌یابد. تداوم این فرایند و به‌کارگیری ظرفیت بیشتری از اکسیداسیون اسیدهای چرب با افزایش بایوژنز میتوکندریایی، چگالی مویرگی، بازجذب اسیدهای چرب آزاد در عضلات اسکلتی همراه می‌شود (۱۸). از سوی دیگر، فعالیت‌های ورزشی از افزایش بازجذب FFA کبد جلوگیری می‌کند تا زمینه برای ورود آن در عضلات فعال هموار گردد (۲۰). تمرینات ورزشی همچنین با بهبود عملکرد بافت چربی، کاهش چربی و حساسیت انسولینی آن را ارتقا می‌دهند (۲۱). در افراد مبتلا به کبد چرب غیرالکلی، اختلالات انسولین سبب مقاومت به انسولین و افزایش لیپولیز بافت چرب و فراهمی FFA در دسترس کبد می‌شود؛ بنابراین تمرینات ورزشی منظم می‌تواند این مسیر را مسدود کند (۲۲). همچنین می‌توان به سازوکارهای احتمالی دیگر مرتبط با کاهش انباشت چرب کبدی مانند افزایش بیان انتقال‌دهنده‌های چربی (۲۲)، بهبود لیپوپروتئین‌های سرم (۲۴)، مهار لیپوژنز کبد (۲۱،۲۳)، افزایش فعالیت AMPK و مهار پروتئین پیوندی به عنصر تنظیمی استرول (SREBP) که یک فاکتور رونویسی در لیپوژنز کبد است (۱۶)، اشاره کرد که نقش تمرینات ورزشی در آن برجسته است. با این وجود، بیان شد حضور FGF21 برای دستیابی به تمامی آثار متابولیکی تمرینات ورزشی در چاقی ضروری‌ست (۱۷)، احتمال دارد که مقاومت به انسولین و وضعیت متابولیکی، مستقل از نقش FGF21 باشد (۱۴). به همین سبب، بررسی نقش FGF21 در کسب سازگاری‌های ناشی از تمرینات ورزشی با شدت متوسط و بالا، نیازمند مطالعات بیشتر است.

www.SID.ir

Archive of SID

محققان نشان دادند (۲۴) که دلیل کاهش FGF21 در پاسخ به تمرینات ورزشی را به این نکته نسبت دادند که هم تمرینات ورزشی و هم FGF21 قابلیت افزایش حساسیت انسولینی، کاهش انسولین و چربی پلاسمایی را دارند و زمانی که تمرینات ورزشی برقرار است نیازی به افزایش ترشح و غلظت سرمی FGF21 برای القای حساسیت انسولینی و کاهش چربی وجود ندارد. از سوی دیگر، بخش عمده‌ای از FGF21 سرمی منشأ کبدی دارد (۲۵) و تمرینات ورزشی می‌تواند بیان گیرنده FGF21 در کبد را افزایش دهد (۲۶). اتصال FGF21 به گیرنده فوق سبب افزایش بیان PGC-1α در کبد می‌شود که یک تنظیم‌کننده منفی برای سنتز و بیان FGF21 است. بنابراین منطقی است که با افزایش بیان PGC-1α مقدار FGF21 کبدی کاهش یابد (۲۷). بنابراین یکی از سازوکارهای احتمالی کاهش FGF21 سرمی ناشی از تمرینات با شدت بالا و متوسط در پژوهش حاضر، ممکن است به بیان PGC-1α و نقش آن در تنظیم FGF21 مرتبط باشد؛ بنابراین، قابل فهم است که کاهش سرمی FGF21 ناشی از تمرینات ورزشی در دامنه فیزیولوژیک درمقایسه با سطوح اولیه یا پاتولوژیک آن ممکن است بازتابی از کاهش وزن چربی بدن، بهبود اختلالات متابولیکی؛ از جمله بهبود متابولیسم چربی، گلوکز و حساسیت انسولین باشد (۲۸).

همچنین این پژوهش نشان داد در موش‌های صحرایی، یک دوره مواجه شدن با رژیم غذایی پرچرب سطوح آنزیم پاراکسوناز-۱ سرمی را ۵۳ درصد کاهش می‌دهد. مطالعات پیشین گزارش دادند که ممکن است سطوح فعالیت آنزیم پاراکسوناز -۱ در مبتلایان به اختلال مزمن کبدی، پایین باشد (۲۹) و درجات کبد چرب غیرالکلی با تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژنی و کاهش سطوح پاراکسوناز-۱ سرمی، در ارتباط است (۳۰). در پژوهش حاضر، هشت هفته تمرینات با شدت بالا به میزان ۲۱/۶ درصد و تمرین با شدت متوسط به میزان ۲۷ درصد در مقایسه با گروه شاهد با افزایش معنادار سطوح آنزیم پاراکسوناز-۱ سرمی همراه شد، در حالی که بین دو نوع تمرین ورزشی به‌کارگرفته‌شده، تفاوت معناداری مشاهده نشد. درخصوص اثرات تمرین ورزشی و به‌ویژه شدت تمرین بر فعالیت آنزیم پاراکسوناز-۱ اختلاف نظر وجود دارد. در مطالعه چادرنشین و همکاران، موش‌های ویستار ماده سالم در مدت شش هفته تحت شرایط تمرینات شدید و با شدت متوسط روی نوارگردان قرار داشتند که هر دو نوع تمرین، سبب افزایش سطوح سرمی پاراکسوناز-۱ شد در حالی که اثر تمرینات شدید بیشتر از تمرین با شدت متوسط بود (۱۹). همچنین ۱۲ هفته تمرین با شدت متوسط سبب افزایش سطوح پاراکسوناز-۱ سرمی شد (۲۸،۳۰). در حالی که در مطالعات دیگر، تمرین ورزشی یا فعالیت بدنی منظم، تأثیری بر فعالیت پاراکسوناز-۱ نداشت (۳۱).شاید بی‌ربط نباشد که اشاره شود فعالیت سرمی این آنزیم به ژنتیک و فاکتورهای محیطی مانند تغذیه، سبک زندگی و عوامل محیطی (۳۲) و همچنین سن و جنس آزمودنی‌ها نیز وابستگی دارد. از این‌رو ممکن است اختلاف نتایج مطالعات، ریشه در روش مطالعات داشته باشد. آنزیم پاراکسوناز-۱ یک استراز وابسته به کلسیم است (۳۱) که با پیوستن به سطح HDL به‌عنوان یک آنزیم آنتی‌اکسیدان عمل می‌کند و از پراکسیداسیون HDL و LDL جلوگیری می‌کند (۲۲،۳۱). هرچند مکانیسم سلولی تأثیر تمرینات ورزشی بر فعالیت پاراکسوناز-۱ ناشناخته مانده است (۱۹،۳۲) ممکن است تمرینات ورزشی با کاهش پراکسیداسیون لیپیدی، سبب افزایش فعالیت پاراکسوناز-۱ شود؛ زیرا لیپیدهای اکسید شده سبب مهار فعالیت پاراکسوناز-۱ می‌شوند (۳۲). مغایر با پژوهش حاضر، در برخی از مطالعات (۲۳) تأثیر تمرین با شدت بالا بر فعالیت پاراکسوناز-۱ بیشتر از تمرین با شدت متوسط بود که یکی از دلایل احتمالی برای این نتیجه، سازگاری بیشتر در استرس اکسیداتیو سلولی است که در این تمرینات رخ می دهد(۳۲). بنابراین با توجه معنادار نبودن اختلاف تأثیر تمرین با شدت بالا و متوسط بر فعالیت سرمی پاراکسوناز - ۱ و محدودیت اندازه‌گیری استرس اکسیداتیو در پژوهش حاضر، درک چگونگی تأثیر شدت تمرینات ورزشی بر میزان فعالیت آنزیم پاراکسوناز-۱ به‌واسطه سازگاری احتمالی استرس اکسیداتیو، محتاج مطالعات بیشتری است.

در مجموع، پژوهش حاضر نشان داد با وجود محدودیت اندازه‌گیری درجات آسیب کبدی، مقدار FFA و استرس اکسیداتیو کبدی، هر دو نوع تمرین با شدت بالا و متوسط، سبب کاهش سطوح سرمی FGF21 و افزایش سطوح سرمی پاراکسوناز - ۱ در رت‌های مبتلا به کبد چرب غیرالکلی می‌شود. به همین علت ممکن است خطرات ناشی از اختلالات کبدی را کاهش دهد. پیشنهاد می‌شود پژوهش‌های آتی ضمن کنترل محدودیت‌های فوق، سطوح بافتی و بیان ژن متغیرهای مذکور را بررسی کنند.

www.SID.ir

Archive of SID

References

[1]. Hansen JS, Plomgaard P. Fibroblast growth factor 21: newinsights from human studies. CardiovascularEndocrinology & Metabolism 2016; 5(3):112-6.

[2]. Luo Z, Li S, Muhammad I, Karim MR, Song Y. Associations of the PON1 rs854560 polymorphism with plasma lipid levels: a meta-analysis.Lipids Health Dis. 2018 ,3;17(1):274.

[3]. Ipsen D V, Lykkesfeldt,J , Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease.Cell Mol Life Sci. 2018; 75(18): 3313–3327.

[4]. Torun E, Gokçe S, Aydın S, Cesur Y. Serum paraoxonase activity and oxidative stress and their relationship with obesity-related metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2014;27(7-8): 667–675.

[5]. Takahashi H, Kotani K, Tanaka K, Egucih Y. Therapeutic Approaches to Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Exercise Intervention and Related Mechanisms. Front Endocrinol (Lausanne). 2018; 9: 588.

[6]. Kartinah NT, Sianipar IR, Rabia, Nafi'ah .High Intermittent Intensity Training Induces FGF21 Secretion in Obese Rats. J Obes Metab. 2018؛ 1: 103.

[7]. Cuevas-Ramos D, Almeda-Valde´s P, Meza-Arana CE, Brito-Co´ rdova G, Gomez-Perez FJ, et al. Exercise Increases Serum Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) Levels. PLoS ONE. 2012؛ 7(5): e38022. doi:10.1371/journal .pone.

[8]. Kim J-S, Yoon DH, Kim H-j, Choi M-j, Song W. Resistance exercise reduced the expression of fibroblast growth factor-2 in skeletal muscle of aged mice. Integrative Medicine Research. 2016;5(3):230-5.

[9]. Karami M, Banitalebi E. The comparision of effect of 8weeks of intense interval training and combined strengthendurance training on fibroblast growth factor-21 (FGF-21)levels in women with type 2 diabetes. *Journal of NursingEducation* 2017; 6(3):37-46.

[10]. Taheri Chadorneshin H, Abtahi-Eivary SH, Cheragh-Birjandi S, Yaghoubi A. The Effect of Exercise Training Type on Paraoxonase-1 and Lipid Profile in Rats. Shiraz E-Med J. 2017; 18(7):e46131.

[11]. Rudarli Nalcakan G, Rana Varol R, Turgay F, Nalcakan M. Effects of aerobic training on serum paraoxonase activity and its relationship with PON1-192 phenotypes in women.J Sport Health Sci. 2016; 5(4): 462–468.

[12]. Zou, Y., Li, J., Lu, C., Wang, J., Ge, J., Huang, Y., Zhang, L., Wang, Y. (2006): High-fat emulsion-induced rat model of nonalcoholic steatohepatitis. Life Sci. 79(11):1100–1107.

[13]. Cuevas-Ramos D, R. Mehta R and Carlos A. Aguilar-Salinas. Fibroblast Growth Factor 21 and Browning of White Adipose Tissue. Physiol., 05 February 2019 | 10.3389

[14]. Azali Alamdari K, Khalafi M. The effect of high intensity interval training on serum levels of FGF21 and insulin resistance in obese men.Iranian Journal of Diabetes and Metabolism; 2018 ; 18(1):41-48.

[15]. Cuevas-Ramos D, Almeda-Valdés P, Meza-Arana CE, FJ, et al. Exercise increases serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels. PLoS One. 2012;7(5):e38022. doi: 10.1371/journal.pone. 0038022. Epub 2012 May 31.

[16]. Tofighi A, Alizadeh R, Azar JT .The Effect of Eight Weeks High IntensityInterval Training (Hiit) on Serum Amounts of Fgf21 and Irisin in Sedentary Obese Women. J Urmia Univ Med Sci. 2017؛ 28: 453-466.

[17]. Taniguchi H, Tanisawa K, Sun X, Cao Z, Oshima S, Ise R,et al. Cardiorespiratory fitness and visceral fat are key determinants of serum fibroblast growth factor 21 concentration in Japanese men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014; 99(10):E1877.

[18]. Kruse R, Vienberg SG, Vind BF, Andersen B, Højlund K. Effects of insulin and exercise training on FGF21, its receptors and target genes in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017; 60(10):2042-51.

[19]. Xie T and Po Sing Leung PO. Fibroblast growth factor 21: a regulator of metabolic disease and health span. Am J Physiol Endocrinol Metab313: E292–E302, 2017

[20]. Johnson NA, George J. Fitness versus fatness: moving beyond weight loss in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2010; 52(1):370–381.

[21]. Linden MA, Fletcher JA, Morris EM, et al. Treating NAFLD in OLETF rats with vigorous-intensity interval exercise training. Med Sci Sports Exerc 2015; 47(3):556

[22]. Kim KH, Lee M-S. FGF21 as a stress hormone: the roles of FGF21 in stress adaptation and the treatment of metabolic diseases. *Diabetes & metabolism journal* 2014; 38(4):245-51.

[23]. Kathleen R. Markan. Defining "FGF21 Resistance" during obesity: Controversy, criteria and unresolved questions. 2018; 7: 289.

[24]. Zhang Y, Wang D, Liu Y, Zhang Y, Liu Y, Su Z, et al. Impacts of chronic exercise on human blood fibroblast growth factor 21 levels in normal people: a meta-analysis. *Biomedical Research* (0970-938X). 2017; 28(13).

[25]. Markan KR, Naber MC, Ameka MK, Anderegg MD, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA, et al. Circulating FGF21 is liver derived and enhances glucose uptake during refeeding and overfeeding. *Diabetes* 2014; 63(12):4057-63.

[26]. Fletcher JA, Linden MA, Sheldon RD, Meers GM, Morris EM, Butterfield A, et al. Fibroblast growth factor 21 and exercise-induced hepatic mitochondrial adaptations. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal andLiver Physiology*. 2016; 310(10):G832.

[27]. Jaganntha B, Nagarajappa K, Mallikarjuna CR. Serum paraoxonase activity, oxidative stress & lipid profile in patients with choronic liver disease. *IJPBS* 2013; 3(1):01-06.

[28]. Atli M. Serum paraoxonase activity and lipid hydroperoxide levels in adult football players after three days football tournament. *Afr Health Sci*. 2013;13(3):565–70.

[29]. Cakmak A, Zeyrek D, Atas A, Erel O. Paraoxonase activity in athletic adolescents. Pediatr Exerc Sci. 2010 Feb;22(1):93-104.

[30]. Nalcakana GR, Varola SR, Turgaya F, Nalcakanb M, Zeki Ozkola M, Oguz KS. Effects of aerobic training on serum paraoxonase activity and its relationship with PON1-192 phenotypes in women. *J Sport Health Sci*.2016;5(4):462–8.

[31]. Mahdirejei TA, Razi M, Barari A, Farzanegi P, Mahdirejei HA, Shahrestani Z. A comparative study of the effects of endurance and resistance exercise training on PON1 and lipid profile levels in obese men. *Sport Sci Health*. 2015;11:263–70.

[32]. Atli M. Serum paraoxonase activity and lipid hydroperoxide levels inadult football players after three days football tournament. *Afr Health Sci*. 2013;13(3):565–70.

www.SID.ir

Archive of SID

Effect of High and Moderate Aerobic Exercise on Serum Fibroplast-21 Growth Factor and Paraoxonase-1 Enzyme Activity in rat with Non-Alcohol-Fatty Liver

Ghasem masodzade[1], alireza barari[*2], AsiehAbbasiDaloii[3], parvin farzanegi[4]

1. PhD Student, Department of Sport Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran
2. Associate Professor, Department of Sport Physiology , Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran
3. Assistant Professor, Department of Sport Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran
4. Associate Professor, Department of Sport Physiology, sari Branch, Islamic Azad University, sari,Iran

Abstract

Introduction: Non-alcoholic fatty liver is a fatty liver accumulation that increases the risk of cardiovascular disease, liver carcinoma and diabetes, and physical exercises can possibly reduce liver fat. The purpose of this study was to investigate the effect of eight weeks of aerobic training on high and moderate levels on serum levels of FGF-21 and PON-1 in non-alcoholic fatty liver.

Materials and Methods: To five equal groups: 1 control(healthy); 2) control(Fatty Liver) ; 3) saline; 4) high intensity exercise; 5) moderate intensity exercises. The period of exercise trainings was performed at 8 weeks, five times a week and 45 minutes in an exercise session. Serum samples were collected 48 hours after the last exercise session and at 12-hour fasting. One-way analysis of variance and Tukey test were used at the level of $P < 0.05$.

Results: The levels of FGF-21had a significant decrease in the high and moderate intensity exercise groups than the control(Fatty Liver) ($P \leq 0.001$). Also, the levels of PON-1 had a significant increase in the high and moderate intensity exercise groups than the control(Fatty Liver) ($P \leq 0.01$), but no significantly difference between the two groups was observed.

Conclusion: According to the results of this study, it seems that high and moderate intensity exercise training can decrease FGF-21 and increase paraoxonase-1 serum levels which can result in reduced risk of liver diseases in rat Nonalcoholic Fatty Liver Disease.

Received: 2019/04/28
Accepted: 2019/07/13

Keywords: fibroblast growth factor-21, PON1, Non-alcoholic Fatty Liver Disease.

www.SID.ir