http://dx.doi.org/ 10.22049/JAHSSP.2022.28057.1506

Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology
Autumne/Winter 2022
Volume 9, Number 2
188-200

Original Article **Open Access**

Effect of High Intensity Interval Training with PortulacaOleracea extract on Sirtuin1 and Insulin Resistance in Rats with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Mohammad Ranaei[1], Ali Yaghoubi*[1], Sadegh Cheragh-Birjandi[1]

Receive 2022 October 23; Accepted 2022 December 19

Abstract

Aim: Sirtuin1 (Sir1) levels is associated with insulin resistance and insulin resistance can provide conditions for the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Thus the aim of this study was to investigate the effect of eight weeks of high intensity interval training (HIIT) and PortulacaOleracea extract on Sir1 level and insulin resistance in rats with NAFLD.**Methods:** Twenty male Wistar rats aged six weeks were selected and after induction of non-alcoholic fatty liver,were randomly divided into four groups: control, HIIT, PortulacaOleracea extract, and HIIT+PortulacaOleracea extract. To induce NAFLD, the rats were fed a high-fat diet for 12 weeks. PortulacaOleracea supplement at 400 mg/kg was given to the experimental groups. HIIT was performed for 8 weeks, 5 sessions per week with 7 repetitions of 1 minute at 90% maximum speed accompanied by active rest intervals including 2 minutes of running at 20% maximum speed. Hepatic Sir1 level and insulin resistance were measured after 8 weeks of HIIT and consumption of purslane extract. To analyze the data, one-way analysis of variance and Tukey's post hoc test were used at the significance level of $p<0.05$.**Results:** Insulin resistance was significantly higher in control group than HIIT (P=0.012), PortulacaOleracea extract (P=0.037), and HIIT+PortulacaOleracea extract (P=0.014) groups.Sir1 levels in control group was significantly lower than HIIT (p=0.035), PortulacaOleracea extract (P=0.01), and HIIT+PortulacaOleracea extract (P=0.001) groups. The level of liver Sir1 in the PortulacaOleracea extract group was not different from the HIIT and HIIT+ PortulacaOleracea extract groups (p values 0.914 and 0.106, respectively), but the liver Sirt1 level in the HIIT group was significantly lower than the HIIT+extract group (p=0.031).**Conclusion**: It seems that HIIT and PortulacaOleracea extract could improve insulin resistance in NAFLD by increasing Sir1 levels and can play an important role in controlling the progress of this disease.

Keywords: High-intensity interval training, PortulacaOleracea extract, Sirtuin 1, insulin resistance, non-alcoholic fatty liver disease

Scan this QR code to see theaccompanying video, or visit jahssp.azaruniv.ac.ir

1. Department of Physical Education and Sport Science, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.

***(corresponding author)**
(Yaghoubiali65@gmail.com)

Cite as: Mohammad Ranaei, Ali Yaghoubi, Sadegh Cheragh-Birjandi Effect of High Intensity Interval Training and PortulacaOleracea extract on Sirtuin1 Level and Insulin Resistance in Rats with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.Applied Health Studies in Sport Physiology. 2022; 9(2): 188-200.

Owner and Publisher: AzarbaijanShahidMadani University
Journal ISSN (online): 2676-6507
Access Type: Open Access
DOI: 10.22049/JAHSSP.2022.28057.1506
DOR: 20.1001.1.26766507.1401.9.2.15.8

Copyright ©The authors

http://dx.doi.org/ 10.22049/JAHSSP.2022.28057.1506

Extended abstract

Background
Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is defined as fat accumulation in the liver cells in patients without excessive alcohol consumption. To confirm the diagnosis, more than 5% of hepatocytes must contain lipid droplets when analyzed on light microscopy. NAFL can further progress to nonalcoholic steatohepatitis (NASH), which is defined by hepatocyte ballooning, necrosis near steatotic hepatocytes, and mild inflammation, with or without different stages of fibrosis. Further progression of NASH can lead to life-threatening conditions such as cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and terminal liver failure (1). Evidence shows that NAFLD is a hepatic manifestation of metabolic syndrome and is closely associated with insulin resistance (2).
Sirtuin-1 (Sirt1) is a member of the Sirtuin family that has various physiological functions. The mammalian Sirtuins are a family of NAD+-dependent deacetylases. This family consists of seven members (SIRT1- SIRT7), which share the conserved Sirtuin domain conferring NAD+-dependent deacetylase activity but have variable amino and carboxy-terminal extensions and display distinct subcellular localization and biological functions. SIRT1 overexpression is associated with improving insulin sensitivity and as a result, reducing insulin resistance (3).
At present, there is no clear consensus on the treatment and drug treatment of NAFLD. Research shows that treatment approaches should focus on lifestyle changes; In this regard, diet and physical activity are the first lines of treatment (4). Jiménez-Maldonado et al. (2020) reported that HIIT led to improvements in peak oxygen consumption, insulin sensitivity, and weight loss, and it was found that HIIT could have more beneficial effects on improving glycemic control (5). On the other hand, Portulaca Oleracea is one of the well-known herbs in traditional medicine, which has been used for a long time and has been used in the treatment of different diseases. Antioxidant compounds and omega-3 and omega-6 fatty acids present in Portulaca Oleracea extract inhibit lipid peroxidation by increasing energy consumption and decreasing the expression of enzymes that limit the rate of fatty acid synthesis in the liver such as acetyl coenzyme A carboxylase (ACC) and fatty acid synthetase (FAS) (6). Thus this study aimed to investigate the effect of eight weeks of high-intensity interval training (HIIT) and Portulaca Oleracea extract on Sir1 level and insulin resistance in rats with NAFLD.

Methodology
The present study is experimental research conducted in four groups with post-test designs. Subjects were 20 male Wistar rats aged six weeks that were selected and after induction of non-alcoholic fatty liver, were randomly divided into four groups: control, HIIT, Portulaca Oleracea extract, and HIIT+Portulaca Oleracea extract.
To induce NAFLD, rats were fed a high-fat diet for 12 weeks. To confirm the diagnosis of NAFLD, the level of liver enzymes was measured and the increase in the level of liver enzymes was considered as a criterion for entering the research (7).
Portulaca Oleracea supplement at 400 mg/kg was given to the experimental groups (8).
HIIT was performed for 8 weeks, 5 sessions per week with 7 repetitions of 1 minute at 90% maximum speed accompanied by active rest intervals including 2 minutes of running at 20% maximum speed.
All rats, 48 hours after the last training session and after overnight fasting, were anesthetized by intraperitoneal injection of a combination of ketamine (60 to 80 mg per kg) and xylazine (8 mg per kg), and the liver sample was taken.
Hepatic Sir1 level and insulin resistance were measured after 8 weeks of HIIT and consumption of purslane extract. ELISA was used for Sirt1 levels measuring and the homeostatic model assessment insulin resistance (HOMA-IR) was used to calculate insulin resistance.
Statistical methods:
In inferential statistics, the Shapiro-Wilk test was used to determine the normality of data distribution. One-way analysis of variance and Tukey post hoc test was used to determine the significance of the differences between the research groups at the significance level of $p<0.05$.

Results:
Insulin resistance was significantly higher in the control group than in the HIIT group (P=0.012), Portulaca Oleracea extract (P=0.037), and HIIT+Portulaca Oleracea extract (P=0.014) groups.
Sir1 level in the control group was significantly lower than in HIIT (p=0.035), Portulaca Oleracea extract (P=0.01), and HIIT+Portulaca Oleracea extract (P=0.001) groups. The level of liver Sir1 in the Portulaca Oleracea extract group was not different from the HIIT and HIIT+ Portulaca Oleracea extract groups (p values 0.914 and 0.106, respectively), but the liver Sirt1 level in the HIIT group was significantly lower than the HIIT+ Portulaca Oleracea extract group (p=0.031).

Discussion and conclusion:

Copyright ©The authors

http://dx.doi.org/ 10.22049/JAHSSP.2022.28057.1506

A long-term high-fat diet increases blood glucose, insulin resistance, and body weight (9). Increased fasting serum insulin and impaired glucose tolerance are two important clinical signs of insulin resistance caused by a high-fat diet (10). Insulin is a key regulator of sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c), which is the key transcription factor of genes effective in lipogenesis, such as fatty acid synthase (FAS) and acetyl-CoA carboxylase (ACC) (11). This cycle increases the accumulation of fat in the adipose tissue and the liver, resulting in the exacerbation of NAFLD (12).
It has been shown that exercise training increases SREBP, which is essential in regulating fat metabolism and sterol homeostasis, in the liver of rats treated with alcohol and suffering from alcoholic fatty liver (13). On the other hand Activation of Sirt1 by polyphenols found in plant sources (such as Portulaca Oleracea) acts as an upstream regulator in the LKB1/AMPK signaling axis, which leads to suppression of ACC and FAS expression and reduction of fat accumulation in liver cells (14).

Conclusion:

Overall, the results of this research show the positive effect of HIIT and Portulaca Oleracea extract on liver Sirt1 level and insulin resistance in rats with NAFLD. It seems that HIIT and Portulaca Oleracea extract could improve insulin resistance in NAFLD by increasing Sirt1 levels and can play an important role in controlling the progress of this disease.

Article message

Patients with NAFLD can use the combined treatment of HIIT and Portulaca Oleracea extract to control the disease.

Keywords

High-intensity interval training, PortulacaOleracea extract, Sirtuin 1, insulin resistance, non-alcoholic fatty liver disease

Copyright ©The authors

JAHSSP

http://jahssp.azaruniv.ac.ir/

http://dx.doi.org/ 10.22049/JAHSSP.2022.28057.1506

مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال نهم، شماره دوم ؛

پاییز و زمستان ۱۴۰۱؛ صفحات ۱۸۸-۲۰۰

Open Access

مقاله پژوهشی

تاثیر تمرینات تناوبی شدید همراه با مصرف عصاره خرفه برسطح سیرتوئین-۱ و مقاومت به انسولین رت های مبتلا به کبد چرب غیر الکلی

محمد رعنایی[۱]، علی یعقوبی*[۱]، صادق چراغ بیرجندی[۳]

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۸/۰۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۹/۲۸

چکیده

هدف: سیرتوئین-۱ (Sirt1) با مقاومت به انسولین در ارتباط است و مقاومت به انسولین می‌تواند زمینه را برای ابتلا و پیشرفت بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) فراهم کند. بنابراین هدف از این تحقیق بررسی تاثیر تمرینات تناوبی شدید (HIIT) و مصرف عصاره خرفه بر سطح Sirt1 کبدی و مقاومت به انسولین رت‌های مبتلا به NAFLD بود. **روش شناسی:** تعداد ۲۰سر رت نر بالغ ویستار با سن شش هفته انتخاب و پس از القای کبد چرب غیر الکلی، به صورت تصادفی در ۴ گروه کنترل کبد چرب، HIIT ، عصاره خرفه و HIIT+عصاره خرفه قرار داده شدند. عصاره خرفه با دوز ۴۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم با توجه به وزن رت‌ها به دو گروه مربوطه خورانده شد. تمرینHIIT نیز به مدت ۸ هفته ، ۵ جلسه در هفته و هر جلسه ۷ تکرار یک دقیقه ای باشدت ۹۰ درصد سرعت بیشینه انجام شد که تناوب‌های استراحت فعال نیز شامل ۲ دقیقه دویدن با شدت ۲۰ درصد بیشینه بود. سطح Sirt1 کبدی و مقاومت به انسولین بعد از ۸ هفته HIIT و مصرف عصاره خرفه اندازه گیری شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی داری $p<۰/۰۵$ استفاده شد. **یافته‌ها:** میزان مقاومت به انسولین در گروه کنترل نسبت به گروه HIIT (p=۰/۰۱۲)، عصاره خرفه (p=۰/۰۳۷) و HIIT+عصاره (p=۰/۰۱۴) به‌طور معنی‌داری بالاتر بود. سطح Sirt1 کبدی در گروه کنترل به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه HIIT (p=۰/۰۳۵)، عصاره خرفه (p=۰/۰۱) و HIIT+عصاره (p=۰/۰۰۱) به‌طور معنی‌داری پایین‌تر بود. سطح Sirt1 کبدی در گروه مصرف عصاره خرفه با گروه‌های HIIT و HIIT+عصاره تفاوتی مشاهده نشد (مقادیر p به ترتیب ۰/۹۱۴ و ۰/۱۰۶) اما سطح Sirt1 کبدی در گروه HIIT نسبت به گروه HIIT+عصاره به‌طور معنی‌داری پایین‌تر بود (p=۰/۰۳۱). **نتیجه گیری:** به نظر می‌رسد تمرین ورزشی و مصرف عصاره خرفه از طریق افزایش سطح Sirt1 در بیماران مبتلا بهNAFLD بهبود مقاومت به انسولین در این بیماران را در پی داشته باشد و احتمالاً نقش مهمی را در کنترل پیشرفت این بیماری بر عهده داشته باشند.

واژه‌های کلیدی: بیماری کبد چرب غیر الکلی، سیرتوئین-۱، مقاومت به انسولین، تمرین تناوبی شدید، مکمل خرفه

نحوه ارجاع: محمد رعنایی، علی یعقوبی، صادق چراغ بیرجندی. تاثیر تمرینات تناوبی شدید همراه با مصرف عصاره خرفه برسطح سیرتوئین-۱ و مقاومت به انسولین رت های مبتلا به کبد چرب غیر الکلی. مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. ۱۴۰۱: ۹ (۲)،۱۸۸-۲۰۰.

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

شاپای الکترونیکی: ۲۶۷۶-۶۵۰۷

نوع دسترسی: آزاد

DOI: 10.22049/JAHSSP.2022.28057.1506

DOR: 20.1001.1.26766507.1401.9.2.15.8

با اسکن QR فوق می‌توانید جزئیات مقاله حاضر را در سایت www.jahssp.azaruniv.ac.ir/. مشاهده کنید

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران.

(نویسنده مسئول):

Yaghoubiali65@gmail.com

Copyright ©The authors

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

JAHSSP
http://jahssp.azaruniv.ac.ir/
http://dx.doi.org/ 10.22049/JAHSSP.2022.28057.1506

مقدمه

به موازات افزایش بروز چاقی در سراسر جهان به‌ویژه کشورهای توسعه یافته، بیماری کبد چرب غیر الکلی[1] (NAFLD) به‌طور فزاینده‌ای افزایش یافته است (۱) . بیماری کبد چرب غیر الکلی با اختلالات متابولیک در انوع بیماری‌ها از جمله چاقی، دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین و بیماری‌های قلبی در ارتباط می‌باشد (۲). در این ارتباط اشاره شده است که NAFLD، شامل طیفی از بیماری خفیف کبد به صورت تجمع چربی درسلول‌های کبدی است که با مقاومت به انسولین در ارتباط است و در سیر آن ممکن است در گروهی از بیماران التهاب سلول کبدی ایجاد شده و با تخریب سلول کبدی به بیماری مزمن و غیر قابل برگشت به نام سیروز منتهی شود (۳). بر اساس مطالعات صورت گرفته، اضافه وزن و بی‌تحرکی به‌همراه افزایش گلوکز خون، اختلال چربی و مقاومت انسولین می‌تواند زمینه ساز ابتلا به NAFLD شود (۴) و همچنین بیان شده است که مقاومت به انسولین نقش مهمی در ایجاد بیماری‌هایی چون دیابت نوع ۲ و به ویژه NAFLD دارد (۵).

سیرتوئین-۱[2](Sirt1) عضوی از خانواده سیرتوئین‌ها می‌باشد که دارای عملکردهای فیزیولوژیکی متنوعی می‌باشند. سیرتوئین‌ها در فرایندهای سلولی متنوعی شامل متابولیسم، هموستاز میتوکندریایی، استرس اکسایشی، التهاب، اتوفاژی و آپوپتوز نقش دارند (۶). سیرتوئین‌ها در پیری و بیماری‌های وابسته به آن مثل چاقی، دیابت نوع ۲، بیماری‌های متابولیک، بیماری‌های قلبی و عروقی و سرطان نقش مهمی بر عهده دارند (۷). Sirt1 در کنترل چاقی و اختلالات متابولیکی نقش دارد به‌طوری که این شاخص باعث افزایش ظرفیت سیستم آنتی اکسیدانی شده تا تعادل بین التهاب و استرس اکسایشی با سیستم آنتی اکسیدانی بدن حفظ شود (۸). Sirt1 یک پروتئین اساسی برای تقابل با فشار اکسایشی و کنترل هموستاز به حساب می‌آید. در واقع، سیرتوئین‌ها از طریق داستیله کردن هیستون‌ها و فاکتورهای رونویسی در بسیاری از اعمال حیاتی از جمله کنترل تولید رادیکال‌های آزاد و اکسایش چربی‌ها نقش دارند (۶). همچنین نشان داده شده است که Sirt1 متابولیسم گلوکز و چربی را از طریق فعالیت داستیلازی خود بر بسیاری از سوبستراها تنظیم می‌نماید و در سلول‌های بتا پانکراس به‌طور مثبت ترشح انسولین را تنظیم می‌کند و در سیگنالینگ انسولین در سلول‌های چربی و عضله نقش مثبتی دارد و هم چنین در کارکرد و سنتز زیستی میتوکندری و بهبود متابولیسم هوازی درگیر است (۹). علاوه براین Sirt1 یک تنظیم کننده‌ی کلیدی گلوکونئوژنز و متابولیسم اسید چرب است (۱۰) و بیش بیانی آن با بهبود حساسیت به انسولین و در نتیجه کاهش مقاومت به انسولین همراه می‌باشد (۱۱).

در حال حاضر اتفاق نظر مشخصی بر روی معالجه و درمان دارویی NAFLD وجود ندارد. تحقیقات نشانگر این می‌باشند که رویکردهای درمانی می‌بایست بر روی تغییرات سبک زندگی تمرکز نمایند؛ در این ارتباط رژیم غذایی و فعالیت‌های ورزشی اولین خط درمانی هستند (۱۲). تمرین ورزشی می‌تواند اثرات مفیدی بر کاهش توده‌ی چربی احشایی، مقاومت به انسولین و سایر عوامل خطرزای متابولیکی مرتبط با چاقی داشته باشد که این اثرات مفید می‌تواند تا حدی ناشی از تغییرات سایتوکاین‌ها باشد. تمرینات تناوبی شدید[3] (HIIT) شامل وهله‌های فعالیت با شدت بسیار زیاد به همراه استراحت فعال با شدت پایین می‌باشد، که مورد توجه محققین قرار گرفته است. این شیوه‌ی تمرینی از نظر زمانی، یک روش بسیار کارآمد بوده که سازگاری‌های متابولیکی متعددی را تحریک می‌کند (۱۳). گزارش خیمنز-مالدونادو[4] و همکاران (۲۰۲۰) حاکی از آن است که HIIT منجر به بهبود در اوج اکسیژن مصرفی، حساسیت به انسولین و کاهش وزن گردیده‌اند و مشخص شده است که HIIT می‌تواند آثار مفیدتری برای بهبود کنترل گلیسمی داشته باشد (۱۴). همچنین امروزه مصرف گیاهان دارویی به‌عنوان درمان‌های جایگزین در بسیاری از جوامع رایج شده و نتایج رضایت بخشی نیز در پی داشته اند. خرفه یکی از گیاهان شناخته شده در طب سنتی است که از دیرباز مورد استفاده قرار می‌گرفته و در درمان بسیاری از بیماری‌ها کاربرد داشته است. آزمایش‌های فیتوشیمیایی عصاره خرفه نشان داده است که این گیاه حاوی ویتامین‌های A، B_1 ، نورآدرنالین ، دوپامین و اسیدهای ارگانیک می‌باشد (۱۵). ترکیبات آنتی اکسیدانی و اسیدهای چرب امگا-۳ و امگا-۶ موجود در عصاره‌ی خرفه از طریق افزایش مصرف انرژی و کاهش بیان آنزیم‌های محدودکننده سرعت سنتز اسید چرب در کبد (استیل کوآنزیم آ کربوکسیلاز و اسید چرب سنتتاز) باعث مهار پراکسیداسیون لیپید می‌شود. از سوی دیگر، خرفه حاوی مقادیر زیادی آلکالوئیدهای فنولیک است که این آلکالوئیدها نیز از طریق افزایش اسید چرب غیراشباع باعث مهار سنتز کلسترول می‌شوند (۱۶).

در مجموع با توجه به اینکه ورزش منظم به طور گسترده برای پیشگیری و مدیریت بیماری‌های متابولیک نظیر چاقی، دیابت و NAFLD، توصیه شده است و همچنین با توجه به اینکه تمرینات ورزشی (انقباض عضلانی) نه تنها انرژی درون سلولی را مصرف می‌کند (محدودیت کالری) بلکه هم چنین موجب تنظیم افزایشی پروتئین‌های درگیر در متابولیسم انرژی می‌شود (۱۷) و نقش درمانی گیاه خرفه بر NAFLD، و ارتباط آن‌ها با مقاومت به انسولین، تحقیق حاضر باهدف بررسی تاثیر HIIT و مصرف عصاره خرفه بر سطح Sirt1 و مقاومت به انسولین در رت‌های مبتلا به NAFLD انجام شد.

[1]Non Alcoholic Fatty Liver Disease
[2]Sirtuin1
[3]High Intensity Interval Training
[4]Jiménez-Maldonado

Copyright ©The authors
Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

http://dx.doi.org/ 10.22049/JAHSSP.2022.28057.1506

روش پژوهش

پژوهش حاضر از نوع تجربی با طرح پس آزمون به همراه دو گروه کنترل و سه گروه آزمایش بود که به شیوه آزمایشگاهی انجام شد. در این تحقیق از ۲۰ سر رت نر بالغ نژاد ویستار با دامنه‌ی وزنی ۱۶۰ تا ۱۸۵ گرم و سن شش هفته استفاده شد که از آزمایشگاه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی بجنورد خریداری گردید. مطابق با خطمشی انجمن ایرانیان حمایت از حیوانات آزمایشگاهی در قفس‌های ۳ یا ۴تایی و تحت شرایط استاندارد (چرخه ۱۲ ساعته روشنایی- تاریکی، دمای ۳±۲۲ درجه سانتی‌گراد) با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. پس از یک هفته آشنایی و سازگاری با محیط جدید، رت‌ها به مدت ۱۲ هفته تحت رژیم غذایی پرچرب قرار گرفتند و مبتلا به NAFLD شدند (۱۸). سپس به‌طور تصادفی و بر اساس وزن در ۴ گروه کنترل کبدچرب، HIIT، عصاره و HIIT+عصاره با تعداد برابر در هر گروه (۵ سر) تقسیم شدند. جهت اطمینان از ابتلا به NAFLD، سطح آنزیم های کبدی مورد سنجش قرار گرفت و افزایش سطح آنزیم های کبدی به عنوان معیار ورود به تحقیق در نظر گرفته شد (۱۹).

رژیم غذایی پرچرب: با توجه به در دسترس نبودن غذای پرچرب مخصوص جوندگان در بازار، پلت های دست ساز شامل: ۳۵ درصد رژیم غذایی نرمال (پلت استاندارد آسیاب شده)، ۳۹/۶ درصد روغن حیوانی (روغن دنبه گوسفند نرینه)، ۲۰ درصد پودر پروتئین وی (۷۵ درصد پروتئین، ۱۲ درصد کربوهیدرات و ۸ درصد چربی و ۵ درصد ویتامین و مواد معدنی) ۵ درصد فروکتوز خوراکی، یک درصد کولین کلراید و ۰/۴ درصد کلسترول (مِرک آلمان) بود. مواد فوق به‌صورت خمیر هموژن شد و سپس با دستگاه پلت ساز دستی به شکل و اندازه پلت های استاندارد منسجم و در مقابل گرما و باد خشک خواهند شد. در واقع هر یک کیلو پلت دست ساز پرچرب شامل ۳۵۰ گرم پلت استاندارد، ۳۹۶ گرم روغن دنبه، ۲۰۰ گرم پودر پروتئین وی، ۵۰ گرم فروکتوز و ۴ گرم کلسترول بود. پلت های پرچرب، پیش از مصرف توسط متخصصین آزمایشگاه تغذیه دانشکده پزشکی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت (۱۸، ۲۰).

اندازه گیری حداکثر سرعت دویدن: جهت آشناسازی با نوارگردان، ابتدا رت‌های گروه تمرین به مدت یک هفته (۵ جلسه)، به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه با سرعت ۱۰-۶ متر بر دقیقه با شیب صفر درجه به فعالیت بر روی نوارگردان پرداختند تا با نوارگردان و الگوی دویدن روی آن آشنا شوند. سپس به‌منظور تعیین دقیق شدت تمرین، آزمون حداکثر سرعت دویدن با استفاده از نوارگردان به روش غیرمستقیم انجام شد. بر این اساس، بعد از ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت پایین، آزمون دویدن رت‌ها شروع و سرعت نوارگردان هر ۲ دقیقه یک‌بار به میزان ۲ متر در دقیقه افزایش یافت، تا جایی که حیوانات دیگر قادر به دویدن نباشند. پژوهش‌های صورت گرفته نشان می‌دهد ارتباط بالایی بین سرعت بیشینه نوارگردان و VO_2max رت‌های نر وجود دارد (۰/۹۸- $r=0/94$، $p<0/005$). ازاین‌رو می‌توان با توجه به سرعت دویدن میزان VO_2max رت‌های نر را برآورد کرد (۲۱). بعد از ۲ روز استراحت پس از مرحله ی آشنایی برنامه ورزشی اجرا شد.

پروتکل تمرین HIIT: پروتکل تمرینی HIIT با شدت ۷۵ درصد سرعت بیشینه که معادل ۷ تلاش ۱ دقیقه‌ای و سرعت ۳۰ متر در دقیقه و استراحت فعال بین فعالیت‌ها با شدت ۱۵ درصد سرعت بیشینه درهفته ی اول انجام شد که تدریجاً با افزایش متوسط ۸۰ درصد سرعت بیشینه و در هفته دوم ۸۵ درصد سرعت بیشینه و در هفته سوم ۹۰ درصد سرعت بیشینه و در هفته چهارم ادامه و تا پایان هفته هشتم انجام شد. تناوب‌های استراحت فعال شامل ۲ دقیقه دویدن با شدت ۳۰ درصد سرعت بیشینه از هفته اول تا سوم و ۲۰ درصد در ابتدای هفته چهارم تا پایان دوره تمرین بود. شروع تمرین با گرم کردن به مدت ۳ دقیقه با شدت ۱۰ متر در دقیقه و ۲ دقیقه با شدت ۱۵ متر و سرد کردن با سرد کردن به مدت ۱ دقیقه با شدت ۱۵ متر در دقیقه، ۲ دقیقه با شدت ۱۰ متر در دقیقه به پایان رسید. رت‌ها درگروه تمرین، ۵ روز در هفته با دو روز استراحت در وسط و اخر هفته به مدت ۸ هفته تمرین کردند (۲۲). در جدول ۱ جزئیات پروتکل تمرین HIIT استفاده شده ارائه شده است.

جدول ۱. جزئیات پروتکل تمرین HIIT

هفته تمرین	تناوب شدید		استراحت بین ست ها	
	تعداد ست (یک دقیقه)	سرعت (متربردقیقه)	تعداد ست (یک دقیقه)	سرعت (متر بر دقیقه)
اول	۷	۳۰	۶	۱۵
دوم	۸	۳۰	۷	۱۵
سوم	۸	۳۴	۷	۱۷
چهارم	۹	۳۸	۸	۱۹
پنجم	۹	۴۲	۸	۲۱
ششم	۹	۴۶	۸	۲۳
هفتم	۹	۵۰	۸	۲۳
هشتم	۹	۵۴	۸	۲۵

بخش‌های هوایی گیاه خرفه از منطقه رویش آن در خراسان رضوی جمع‌آوری و پس از تایید کارشناس گیاه‌شناسی توسط آب شستشو داده شد و بعد از خشک شدن آسیاب شد تا پودر شود. پودر گیاه خرفه با اتانول آبی ۸۰ درصد استخراج شد و با تعیین محتوای اسید لینولئیک عصاره‌ها طبق روشی که قبلا توسعه داده شده بود، استاندارد شد (۲۳). بعد از تایید در آزمایشگاه کنترل کیفی براساس وزن رت‌ها با دوز ۴۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم به گروه‌های مربوطه به‌صورت گاواژ خورانده شد (۱۵).

Copyright ©The authors
Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

تمامی رت‌ها، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و پس از ناشتایی شبانه، با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۶۰ تا ۸۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلازین (۸ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) بیهوش شدند. سپس بلافاصله بعد از شکافتن قفسه سینه، به صورت مستقیم با سرنگ پنج سی سی دارای سر سرنگ ۲۴، خون گیری از بطن چپ قلب انجام شد. نمونه خون به آرامی در جدار داخلی لوله آزمایش تخلیه شد. قبل از سانتریفیوژ جهت جداسازی سرم، نمونه در لوله آزمایش در دمای اتاق (۲۲ تا ۲۵ درجه سانتی گراد) به مدت ۳۰ دقیقه برای لخته شدن نگهداری شد. سپس لوله های آزمایش در چاهک‌های دستگاه سانتریفیوژ قرار داده شد و دستگاه روی سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه جهت جداسازی سرم تنظیم شد. پس از سانتریفیوژ، سرم توسط سمپلر به میکروتیوپ ۲ منتقل و در فریزر ۷۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد. بعد انجام خون‌گیری در کمتر از یک دقیقه بافت کبد جدا و با محلول طبیعی سالین به‌خوبی شستوشو داده شد تا خون اضافی روی بافت پاک شود. تمام مراحل پژوهش حاضر در کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد با کد اخلاق IR.IAU.BOJNOURD.REC.1401.003 مورد تأیید قرار گرفت.

سطح گلوکز خون ناشتا با استفاده از کیت آزمایشگاهی شرکت پارس آزمون به روش فتومتریک اندازه گیری شد. سطح انسولین پلاسما به روش الایزا و با کیت شرکت کریاتیو دیاگنوستیکال آمریکا با شماره کاتالوگ DEIA1897 اندازه گیری شد. سطح Sirt1 کبدی به روش الایزا با استفاده از کیت تحقیقاتی کمپانی کازاییو مخصوص رت و طبق دستورالعمل شرکت سازنده اندازه گیری شد. حساسیت روش اندازه گیری ۸/۵ پیکوگرم در میلی لیتر بود. برای محاسبه مقاومت به انسولین از مدل ارزیابی مقاومت به انسولین هموستازیس[۵] (HOMA-IR) به روش زیر استفاده شد:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{گلوکز ناشتا (میلی مول بر لیتر)} \times \text{انسولین ناشتا (میکرو واحد بر لیتر)}}{22/5}$$

که در آن قند خون ناشتا[۶]FBS و انسولین ناشتا[۷]FI، می باشد (۱۸). در این روش یک فرد با حساسیت طبیعی به انسولین برابر ۱ می شود و در ارزیابی های آزمایشگاهی تا میزان HOMA برابر با ۲/۵، طبیعی در نظر گرفته می شود (۲۴).

از آزمون شاپیروولیک جهت بررسی توزیع طبیعی داده‌ها استفاده شد. جهت تعیین معنی‌داری بودن تفاوت میانگین پس آزمون متغیرها بین گروه‌های تحقیق، از آزمون آنالیزواریانس یک طرفه استفاده گردید. برای مقایسهتغییرات معنی‌دارجفتی گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. اطلاعات مورد نیاز پس از جمع‌آوری، توسط نرم افزار آماری SPSS در سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

در جدول ۲ اطلاعات توصیفی مربوط به وزن رت‌ها در ابتدای دوره‌ی پژوهش، پس از ۱۲ هفته رژیم غذایی پرچرب و ابتلا به NAFLD و انتهای دوره پژوهش گزارش شده است. در ابتدا سعی بر آن شد که تمامی گروه‌ها همگن بوده و میانگین وزن رت‌های گروه‌های تحقیق یکسان باشد.

جدول ۲. مقایسه وزن (گرم) آزمودنی‌ها در پیش آزمون و پس آزمون گروه‌های تحقیق

گروه ها	مرحله		
	پیش آزمون	هفته دوازدهم	پس آزمون
کنترل	۲۰۷/۵۰±۶/۲۳	۲۶۵/۴۲±۱۶/۲۹	۳۰۹/۴۸±۲۱/۸۵
تمرین	۲۰۹/۳۸±۵/۷۶	۲۵۷/۲۰±۱۰/۰۵	۲۶۸/۳۲±۱۷/۴۱
عصاره	۲۰۹/۵۸±۶/۶۴	۲۶۶/۴۰±۱۵/۱۸	۲۸۴/۱۶±۱۴/۲۲
تمرین+عصاره	۲۰۸/۵۴±۴/۲۹	۲۵۹/۳۶±۱۳/۹۳	۲۷۷/۴۸±۱۲/۲۴

* نشانه تفاوت معنی‌دار بین گروه های تحقیق در p<۰/۰۵.

با توجه به نتایج حاصل از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه که در جدول فوق گزارش شده می‌توان دریافت که وزن رت‌ها در گروه‌های تحقیق در گروه بندی اولیه تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند (p=۰/۸۸۹). پس از ۱۲ هفته دریافت رژیم غذایی پرچرب جهت القای NAFLD در رت‌های صحرایی باعث افزایش وزن آن‌ها گردیده است (p=۰/۰۰۸). بعد از ۸ هفته تمرین HIIT و دریافت عصاره خرفه نیز تفاوت معنی‌داری بین وزن رتها در گروه‌های تحقیق مشاهده شد (p=۰/۰۲).

در جدول ۳ مقایسه میانگین و انحراف معیار و همچنین یافته‌های آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه در خصوص اثر تمرین HIIT و دریافت عصاره خرفه بر سطح متغیرهای وابسته تحقیق در گروه‌های تحقیق ارائه شده است.

جدول ۳. مقایسه ی سطح Sirt1، گلوکز، انسولین و مقاومت به انسولین گروه های تحقیق و یافته های آزمون تحلیل واریانس یک طرفه

[۵] Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance
[۶] Fasting Blood Sugar
[۷] Fasting Insulin

Copyright ©The authors

http://dx.doi.org/ 10.22049/JAHSSP.2022.28057.1506
رعنایی و همکاران، مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. ۱۴۰۱: ۹ (۲)،۱۸۸-۲۰۰

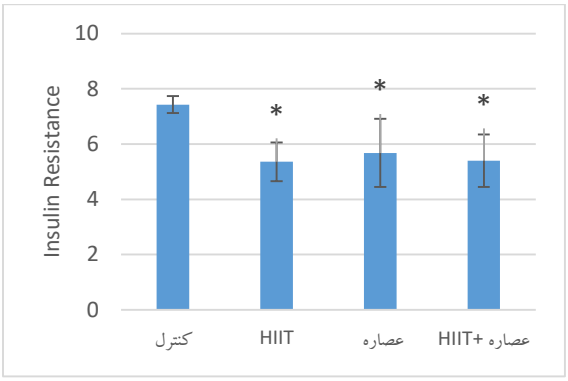
شاخص	کنترل کبد چرب	تمرین	عصاره خرفه	تمرین+ عصاره	مقدار F	مقدار P
گلوکز (mg/dl)	۰±۱۸/۵ ۱۶۷/۱	/۷۹±۸/۸۴ ۱۳۰	/۶±۱۱/۴۸ ۱۳۳	۴±۵/۴۱ ۱۱۵/	/۲۲۸ ۱۶	/۰۰۱ *۰
انسولین (ng/ml)	۶±۱/۸۱ ۳/۸	/۹۸±۰/۲۵ ۰	/۲۸±۰/۹۶ ۱	۷±۰/۳۷ ۰/۲	/۴۰۶ ۸	/۰۰۱ *۰
مقاومت به انسولین	۳±۰/۳۱ ۷/۴	۵/۳۶±۰/۷	/۶۸±۱/۲۳ ۵	۴±۰/۹۵ ۵/	۵/۸۴	/۰۰۷ *۰
Sirt1 ng/mg) (tissue	±۱۴/۱۶ ۷۶/۶	/۳±۲۰/۵۲ ۱۰۷	۸±۱۶/۹۵ ۱۱۳/۸	±۱۸/۷۲ ۱۳۸/۷	/۷۸۷ ۱۲	/۰۰۱ *۰

* نشانه وجود تفاوت معنی‌دار (P<۰/۰۵) بین گروه‌های تحقیق

مقایسه سطوح گلوکز خون ناشتاگروه‌های تحقیق: نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که بین سطح گلوکز خون ناشتای گروه‌های تحقیق پس از ۸ هفته تمرین HIIT و مصرف عصاره خرفه، تفاوت معنی‌داری وجود دارد (F=۱۶/۲۲۸ و p=۰/۰۰۱). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که سطح گلوکز خون ناشتا در گروه کنترل به طور معنی‌داری نسبت به گروه HIIT(p=۰/۰۰۱)، عصاره خرفه (p=۰/۰۰۲) و HIIT+عصاره (p=۰/۰۰۱) به‌طور معنی‌داری بالاتر بود. اما سطح گلوکز خون ناشتا در گروه‌های مصرف عصاره خرفه، تمرین HIIT و تمرین+عصاره تفاوتی مشاهده نشد (p>۰/۰۵).

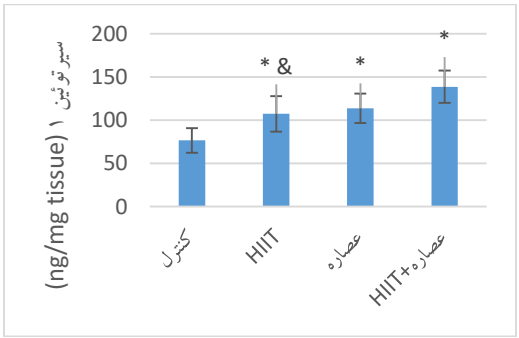
مقایسه سطوح انسولین گروه‌های تحقیق: نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که بین سطح انسولین پلاسما گروه‌های تحقیق پس از ۸ هفته تمرین HIIT و مصرف عصاره خرفه، تفاوت معنی‌داری وجود دارد (F=۸/۴۰۶ و p=۰/۰۰۱). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که سطح انسولین پلاسما در گروه کنترل نسبت به گروه HIIT(p=۰/۰۰۵)، عصاره خرفه (p=۰/۰۱۱) و HIIT+عصاره (p=۰/۰۰۲) به‌طور معنی‌داری بالاتر بود. سطح انسولین پلاسما در گروه‌های مصرف عصاره خرفه، تمرین HIIT و تمرین+عصاره تفاوتی مشاهده نشد (p>۰/۰۵).

مقایسه مقاومت به انسولین گروه‌های تحقیق: نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که بین مقاومت به انسولین گروه‌های تحقیق پس از ۸ هفته تمرین HIIT و مصرف عصاره خرفه، تفاوت معنی‌داری وجود دارد (F=۵/۸۴۰ و p=۰/۰۰۷). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که میزان مقاومت به انسولین در گروه کنترل نسبت به گروه HIIT(p=۰/۰۱۲)، عصاره خرفه (p=۰/۰۳۷) و HIIT+عصاره (p=۰/۰۱۴) به‌طور معنی‌داری بالاتر بود. میزان مقاومت به انسولین در گروه‌های مصرف عصاره خرفه، تمرین HIIT و تمرین+عصاره تفاوتی مشاهده نشد (p>۰/۰۵). نمودار ۱، مقایسه مقاومت به انسولین متعاقب ۸ هفته تمرین HIIT و مصرف عصاره خرفه را ارائه می‌دهد.



نمودار ۱- مقایسه میزان مقاومت به انسولین در گروه‌های تحقیق.
* نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل در سطح معنی‌داری p<۰/۰۵.

مقایسه سطوح Sirt1 گروه‌های تحقیق: نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که بین سطح Sirt1کبدی گروه‌های تحقیق پس از ۸ هفته تمرین HIIT و مصرف عصاره خرفه، تفاوت معنی‌داری وجود دارد (F=۱۲/۷۸۷ و p=۰/۰۰۱). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که سطح Sirt1کبدی در گروه کنترل به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه HIIT (p=۰/۰۳۵)، عصاره خرفه (p=۰/۰۱) و HIIT+عصاره (p=۰/۰۰۱) به‌طور معنی‌داری پایین‌تر بود. سطح Sirt1کبدی در گروه مصرف عصاره خرفه با گروه‌های HIIT و HIIT+عصاره تفاوتی مشاهده نشد (مقادیر p به ترتیب ۰/۹۱۴ و ۰/۱۰۶) اما سطح Sirt1 کبدی در گروه HIIT نسبت به گروه HIIT+عصاره به‌طور معنی‌داری پایین‌تر بود (p=۰/۰۳۱). در نمودار ۲، مقایسه سطح Sirt1 کبدی متعاقب ۸ هفته تمرین HIIT و مصرف عصاره خرفه ارائه شده است.



نمودار ۲. مقایسه سطح Sirt1 گروه‌های تحقیق.

Copyright ©The authors
Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

* نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل و & نشانه تفاوت معنی-داری نسبت به گروه HIIT+عصاره در سطح معنی‌داری p<۰/۰۵.

بحث

هدف از مطالعه حاضر بررسی تاثیر یک دوره تمرین HIIT و مصرف عصاره خرفه بر سطح Sirt1 کبدی و مقاومت به انسولین در رت‌های مبتلا به NAFLD بود. در تحقیق حاضر رت‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب طولانی مدت به‌عنوان یک مدل حیوانی برای NAFLD مورد استفاده قرار گرفت. رژیم غذایی پرچرب طولانی مدت باعث افزایش گلوکز خون، مقاومت به انسولین و وزن بدن می‌شود (۲۵). افزایش انسولین سرم ناشتا و اختلال در تحمل گلوکز دو نشانه کلینیکی مهم برای مقاومت به انسولین ناشی از رژیم غذایی پرچرب شناخته شده‌اند (۲۶). انسولین یک تنظیم کننده کلیدی پروتئین متصل به عنصر تنظیمی استرول-۱c[8] (SREBP-1c) می‌باشد که به‌عنوان عامل کلیدی نسخه برداری ژن‌های مؤثر در لیپوژنز مانند اسیدچرب سنتاز[9] (FAS) و استیل-کوآ کربوکسیلاز[10] (ACC)، شناخته می‌شود (۲۷). این چرخه باعث افزایش تجمع چربی در بافت چربی و کبد شده و در نتیجه تشدید NAFLD را در پی دارد (۲۸).

همچنین یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد که تمرین HIIT به تنهایی و در ترکیب با عصاره خرفه باعث افزایش سطح Sirt1 کبدی و بهبود مقاومت به انسولین در رت‌های مبتلا به NAFLD شد. Sirt1 نقش کلیدی در توسعه NAFLD از طریق تنظیم متابولیسم کربوهیدرات و چربی و مقاومت به انسولین بر عهده دارد (۲۹، ۳۰). حذف اختصاصی کبدی Sirt1 و همچنین تنظیم کاهشی Sirt1 در رت‌ها، منجر به استئاتوز کبدی، التهاب و استرس شبکه آندوپلاسمی در کبد می‌شود (۳۱، ۳۲). نشان داده شده است که سطح Sirt1 توسط رژیم غذایی پرچرب کاهش می‌یابد در حالی که محدودیت کالریک منجر به افزایش بیان Sirt1 کبدی و بهبود بافت شناسی آن در بیماران مبتلا به NAFLD شد (۳۳). بیان بیش از حد Sirt1 در رت‌ها از طریق تنظیم مثبت FAO و کاهش لیپوژنز در برابر استئاتوز کبدی ناشی از HFD محافظت می‌کند (۲۹). همچنین نشان داده شده است که رت‌های ترنس ژنیک القایی Sirt1 تحمل گلوکز و حساسیت به انسولین بهتر را نشان دادند و در مجموع در رت‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب، در برابر استئاتوز کبدی محافظت بالایی را نشان دادند (۳۴). Sirt1، کواکتیویتور ۱ آلفای گیرنده گامای فعال کننده تکثیر پرواکسیزوم[11] (PGC-1α) را دآستیله و فعال می‌کند که همانطور که عنوان شد FAO کبد را افزایش می‌دهد (۳۱). در این راستا چن[12] و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند که افزایش میزان بیان PGC-1α موجب سنتز شدید میتوکندری‌ها در بافت‌ها می شود و کاهش تری گلیسرید (TG) سلول‌ها می‌گردد که بهبود حساسیت به انسولین در بافت‌ها در پی دارد (۳۵). بیان بیش از حد Sirt1 از طریق سرکوب رونویسی پروتئین تیروزین فسفات ۱ B[13] (PTP1B) که در القای مقاومت به انسولین نقش دارد و به عنوان هدف درمانی برای دیابت و بیماری‌های متابولیکی وابسته به آن شناخته می‌شود، از میوتوب‌های C2C12 در برابر مقاومت به انسولین ناشی از اسید چرب محافظت می‌کند (۳۶). این مطالعات پیشنهاد می‌دهند که Sirt1 نقش مثبتی در بهبود حساسیت به انسولین در عضلات اسکلتی و بافت‌های حساس به انسولین بر عهده دارد (۳۷).

هرچند در حال حاضر هیچ درمان مؤثری برای NAFLD وجود ندارد ولی تغییرات در سبک زندگی مؤثر همچون تمرینات ورزشی و کنترل تغذیه‌ای و کاهش وزن برای کنترل این بیماری مورد تاکید قرار گرفته است (۱۲، ۳۸). همراستا با نتایج تحقیق حاضر صارمی و همکاران (۱۳۹۵) با بررسی تأثیر تمرین هوازی بر سطح پروتئین Sirt1 و شاخص‌های قلبی و عروقی در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲، نشان دادند که تمرین هوازی با بهبود سطوح Sirt1، بهبود شاخص‌های متابولیکی را در پی دارد (۳۹). قاسمی و همکاران (۱۳۹۵) نیز نشان دادند که ۱۰ هفته تمرین تناوبی شدید به همراه مکمل چای سبز موجب افزایش سطوح Sirt1 در زنان دارای اضافه وزن شد (۴۰). محمدی و روزبیانی (۲۰۲۲) در پژوهشی نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین تداومی با شدت متوسط در رت‌های دیابتی افزایش بیان ژن Sirt1 را در پی داشته است (۴۱). سارگا[14] و همکاران (۲۰۱۳) دریافتند افزایش ظرفیت هوازی رت‌ها از طریق انجام تمرینات استقامتی با افزایش سطح و فعالیت Sirt1 همراه است که نهایتاً به کاهش التهاب و استرس اکسایشی منجر می‌شود (۴۲). اولیویرا[15] و همکاران (۲۰۱۴) گزارش کردند که دررت‌های مسن پس از ۸ هفته دویدن روی تردمیل مقدار Sirt1 به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد (۴۳). علاوه بر این کازوسو[16] و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند که بعد از ۶ هفته تمرین ورزشی سطح Sirt1 و بیوژنز میتوکندریایی در رت‌های سالم افزایش می‌یابد (۴۴). Sirt1 به‌عنوان عامل در پایین دست سیگنالینگ پروتئین کیناز وابسته به AMP[17] (AMPK) عمل می‌کند. انقباض عضلانی در حین ورزش AMPK و نیکوتین آمید فسفوریبوزیل ترانسفراز[18] (NAMPT) موجب افزایش سطح +NAD

[8]Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c
[9]Fatty Acid Synthase
[10]Acetyl-Coa Carboxylase
[11]Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-Alpha
[12]Chen
[13]Protein Tyrosine Phosphatase 1B
[14]Sarga
[15]Oliveira
[16]Casuso
[17]AMP-Dependent Protein Kinase
[18]Nicotine-AmidophosphoribosolTransferase

Copyright ©The authors
Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

http://dx.doi.org/ 10.22049/JAHSSP.2022.28057.1506

درون سلولی می‌شود و افزایش +NAD با تحریک و افزایش Sirt1 همراه است که نهایتاً Sirt1 از طریق دی استیلاسیون PGC-1α موجب بیوژنز میتوکندریایی، اکسیداسیون چربی، جذب گلوکز و بهبود حساسیت به انسولین می‌شود (۴۳). شواهد نشان می‌دهد که AMPK فعالیت PGC-1α ، FOXO1 و FOXO3a را دآستیله و تعدیل می‌کند تا لیپوژنز را مهار کند و مصرف انرژی را افزایش دهد و از طریق کاهش TG از پیشرفت NAFLD جلوگیری کند (۴۵). از طرف دیگر اشاره شده است تمرین ورزشی SREBP که در تنظیم متابولیسم چربی و هموستاز استرول ضروری است را در کبد رت‌های تیمار شده با الکل و مبتلا به کبد چرب الکلی، افزایش می‌دهد (۴۶). در این ارتباط یامازاکی[19] و همکاران (۲۰۰۹) اشاره کردند که فعال کردن Sirt1، کبد چرب را از طریق سرکوب بیان آنزیم های لیپوژنیک، از جمله SREBP-1c، ACC، و FAS، در رت‌های چاق و مقاوم به انسولین بهبود می‌بخشد (۴۷). همچنین Sirt1 می‌تواند به طور مستقیم SREBP را دآستیله کند و پایداری پروتئین SREBP را از طریق یوبی کوئیتیناسیون[20] SREBP کنترل کند که منجر به کاهش بیان ژن لیپوژنیک هدف SREBP و مهار سنتز لیپید و ذخیره چربی می‌شود (۴۸). از طرف دیگر نشان داده شده است که مستقل از مسیر سیرتوئین، SREBP-1c به طور معنی‌داری در رت‌های تمرین کرده سرکوب می‌شود و بهبود مقاومت به انسولین را در پی دارد (۲۸). بنابراین به نظر می‌رسد که HIIT می‌تواند در کاهش تجمع TG کبدی از طریق سرکوب این مسیر لیپوژنیک، نقش داشته باشد (۴۹) و بنابراین از تشدید بیماری جلوگیری کند. در مجموع نتایج تحقیقات قبلی نشان داد که پس از تمرین ورزشی، مسیرهای وابسته به فسفات، فعالیت کلسیم، NAMPT و AMPK باعث افزایش فاکتور هسته ای KB[21] (NF-KB) و در نهایت تحریک Sirt1 می‌شود (۴۱) و بهبود مقاومت به انسولین را در پی دارد (۳۷).

یکی از مهمترین یافته‌های تحقیق حاضر حاکی از بالاتر بودن سطح Sirt1 و بهبود مقاومت به انسولین در رت‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب مبتلا به NAFLD بود. نشان داده شده است که برگ‌های گوشتی گیاه خرفه، دارای بیشترین محتوای تام فلاونوئید و اسید آسکوربیک می‌باشد (۵۰). ترکیبات فنولی این گیاه مانع از فعالیت‌های پراکسیدانی هیدروژن پراکسید می‌گردد (۵۱). گزارش شده است که گیاه خرفه دارای خواص آنتی اکسیدانی، هیپوگلیسمیک و هیپولیپیدمیک می‌باشد و می‌تواند در بیماری NAFLD کاربردهای فراوانی داشته باشد (۱۵). برای مثال سیکاری[22] و همکاران (۲۰۱۸) اشاره کردند که خرفه دارای ترکیبات فعال متنوع خاص این گیاه می‌باشد که می‌تواند مسئول اثرات هیپولیپیدمیک آن باشد. چندین نوع فلاونوئید بسیار فعال در عصاره خرفه که شامل کوئرستین، آپیژنین، کائمفرول، لوتئولین و روتین می‌باشد، کشف شده است (۴۲). علم و همکاران (۲۰۱۴) نیز گزارش کردند که نسبت به دیگر ترکیبات موجود در عصاره خرفه، فلاونوئیدها جزء اصلی فعال این گیاه سودمند هستند (۵۳). فلاونوئیدها تأثیر خود را بر متابولیسم گلوکز از طریق مشارکت در تحریک جذب گلوکز با القای فسفوریلاسیون سوبسترای گیرنده انسولین ۱، یک پروتئین کلیدی در مسیر انسولین که ممکن است منجر به تنظیم مجدد سیگنال‌های PI3K/AK1 و افزایش جذب گلوکز شود، اعمال می‌کنند (۵۴). همچنین اشاره شده است که فعال سازی Sirt1 توسط پلی فنول‌ها به‌عنوان یک تنظیم کننده بالادست در محور سیگنالینگ LKB1/AMPK عمل می‌کند که منجر به سرکوب بیان ACC و FAS و کاهش تجمع چربی در سلول‌های کبدی می‌شود (۵۵). علاوه بر این، درمان رت‌های دریافت کننده رژیم غذایی پرچرب با رزوراترول (پلی فنول موجود در شراب قرمز)، متابولیسم لیپیدها را بهبود بخشیده و NAFLD و التهاب را در کبد کاهش می‌دهد (۵۵). علاوه بر این خرفه یکی از غنی‌ترین منابع اسیدهای چرب غیراشباع امگا ۳ در بین گیاهان دارویی است (۵۳). خرفه تنها گیاه عالی شناخته شده برای تولید اسید ایکوزاپنتانوئیک[23] (EPA) و اسید دوکوزاهگزانوئیک[24] (DHA) است (۵۶). نسبت اسیدهای چرب n-6 به n-3 در گیاه خرفه پایین است (کمتر از ۲) ؛ این شاخص بسیار حائز اهمیت است زیرا عدم تعادل در نسبت اسیدهای چرب غیراشباع n-6 به n-3–که در رژیم های غربی وجود دارد– می‌تواند خطر NAFLD را افزایش دهد (۵۷). مقدار بالای اسید چرب غیراشباع امگا ۳ در خرفه که اثر مهاری خود را بر روی آسیل ترانسفراز و کمپلکس آنزیم FAS اعمال می‌کند، کاهش سنتز TG را در پی دارد (۵۸). از طرف دیگر نشان داده شده است که اسید چرب امگا ۳ باعث افزایش Sirt1 و دآستیله و فعال سازی PGC-1α در رت‌ها می‌گردد (۵۹). همانطور که عنوان شد فعال سازی PGC-1α، کاهش TG و بهبود حساسیت به انسولین در بافت‌ها را به‌همراه دارد. همچنین، اسید چرب غیراشباع امگا ۳ نقش خود را در کاهش مقاومت به انسولین از طریق مکانیسم‌های مختلفی از جمله جلوگیری از دریافت کربوهیدرات و جذب گلوکز روده‌ای، تحریک سلول‌های بتای پانکراس برای ترشح انسولین، تعدیل انتشار و استفاده از گلوکز از کبد، فعال کردن گیرنده انسولین و در نتیجه افزایش مصرف گلوکز در بافت‌های حساس به انسولین، به انجام می‌رساند (۶۰).

نتیجه‌گیری

[19] Yamazaki
[20] Ubiquitination
[21] Nuclear Factor Kappa B
[22] Sicari
[23] Eicosapentaenoic Acid
[24] Docosahexaenoic Acid

Copyright ©The authors
Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

در مجموع نتایج تحقیق حاضر نشان دهنده تأثیر مثبت HIIT و عصاره خرفه بر سطح Sirt1 کبدی و مقاومت به انسولین در رت های مبتلا به NAFLD می باشد. احتمالاً تمرین ورزشی از طریق افزایش سطح Sirt1 در بیماران مبتلا بهNAFLD بهبود مقاومت به انسولین در این بیماران را در پی داشته باشد و می تواند نقش مهمی را در کنترل پیشرفت این بیماری بر عهده داشته باشند.

تشکر و قدردانی

از تمامی عزیزانی که ما را در انجام این تحقیق یاری کردند کمال تشکر و قدردانی را داریم.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

References

1.Iranikhah A, Shapouri J, Heidari A, Aghaali M, Hajian H. Effects of silymarin on nonalcoholic fatty liver disease in children: A crossover clinical trial. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2017;26(144):119-26.
2.Carneros D, López-Lluch G, Bustos M. Physiopathology of Lifestyle Interventions in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). Nutrients. 2020;12(11):3472.
3.Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. World journal of gastroenterology. 2018;24(30):3361.
4.Patel NS, Peterson MR, Lin GY, Feldstein A, Schnabl B, Bettencourt R, et al. Insulin resistance increases MRI-estimated pancreatic fat in nonalcoholic fatty liver disease and normal controls. Gastroenterology research and practice. 2013;2013.
5.Ter Horst KW, Vatner DF, Zhang D, Cline GW, Ackermans MT, Nederveen AJ, et al. Hepatic insulin resistance is not pathway selective in humans with nonalcoholic fatty liver disease. Diabetes care. 2021;44(2):489-98.

18.Dehbashi M, Fathie M, Attarzadeh HSR, Mosaferi ZM. The Effect Of Eight Weeks Of Endurance Training And Injection Of Growth Hormone Lipolytic Fragment (Aod9604) On Ck18 And Liver Enzymes Of Nafld-Induced Mice Induced By High-Fat Diet. 2021;15(4):12-19.
19.Barjasteyazdy A, Zarei M. The effect of high intensity interval training (HIIT) with portulaca Oleracea supplementation on serum levels of liver

6.Guarantee L, Lecture FHE. Sirtuins, aging, and medicine. N Engl J Med. 2011;364:2235-44.
7.Morris BJ. Seven sirtuins for seven deadly diseases ofaging. Free Radical Biology and Medicine. 2013;56:133-71.
8.Satoh A, Stein L, Imai S. The role of mammalian sirtuins in the regulation of metabolism, aging, and longevity. Histone Deacetylases: the Biology and Clinical Implication. 2011:125-62.
9.Guarente L, editor Sirtuins in aging and disease. Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology; 2007: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
10.Leibiger IB, Berggren P-O. Sirt1: a metabolic master switch that modulates lifespan. Nature medicine. 2006;12(1):34-6.
11.Moynihan KA, Grimm AA, Plueger MM, Bernal-Mizrachi E, Ford E, Cras-Méneur C, et al. Increased dosage of mammalian Sir2 in pancreatic β cells enhances glucose-stimulated insulin secretion in mice. Cell metabolism. 2005;2(2):105-17.
12.Barikani A, Pashaeypoor S. Lifestyle in non-alcoholic fatty liver: A review. Iranian Journal of Nursing Research. 2019;13(6):39-47.
13.Trapp EG, Chisholm DJ, Freund J, Boutcher SH. The effects of high-intensity intermittent exercise training on fat loss and fasting insulin levels of young women. International journal of obesity. 2008;32(4):684-91.
14.Jiménez-Maldonado A, García-Suárez PC, Rentería I, Moncada-Jiménez J, Plaisance EP. Impact of high-intensity interval training and sprint interval training on peripheral markers of glycemic control in metabolic syndrome and type 2 diabetes. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2020;1866(8):165820.
15.Zarei A, Changizi Ashtiyani S, Taheri S. The effects of hydroalcoholic extract of Portulaca Oleracea on the serum concentreation of Hepatic enzymes in Rats. ISMJ. 2014;17(5):889-99.
16.Changizi-Ashtiyani S, Zarei A, Taheri S, Rasekh F, Ramazani M. The effects of Portulaca oleracea alcoholic extract on induced hypercholesteroleomia in rats. Zahedan journal of research in medical sciences. 2013;15(6).
17.Asghari S, Asghari-Jafarabadi M, Somi M-H, Ghavami S-M, Rafraf M. Comparison of calorie-restricted diet and resveratrol supplementation on anthropometric indices, metabolic parameters, and serum sirtuin-1 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial. Journal of the American College of Nutrition. 2018;37(3):223-33.

Copyright ©The authors

http://dx.doi.org/ 10.22049/JAHSSP.2022.28057.1506

enzyme in rats with non-alcoholic fatty live disease. Journal of Sport and Biomotor Sciences. 2021;26(26):56-65.
20.Silva R, Bueno P, Avó L, Nonaka K, Selistre-Araújo H, Leal A. Effect of physical training on liver expression of activin A and follistatin in a nonalcoholic fatty liver disease model in rats. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2014;47:746-52.
21.Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. European Journal of Preventive Cardiology. 2007;14(6):753-60.
22.Hafstad AD, Lund J, Hadler-Olsen E, Höper AC, Larsen TS, Aasum E. High-and moderate-intensity training normalizes ventricular function and mechanoenergetics in mice with diet-induced obesity. Diabetes. 2013;62(7):2287-94.
23.Darvish Damavandi R, Shidfar F, Najafi M, Janani L, Masoodi M, Akbari-Fakhrabadi M, et al. Effect of Portulaca Oleracea (purslane) extract on liver enzymes, lipid profile, and glycemic status in nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind clinical trial. Phytotherapy Research. 2021.
24.Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes care. 2004;27(6):1487-95.
25.Do GM, Oh HY, Kwon EY, Cho Yy, Shin Sk, Park HJ, et al. Long-term adaptation of global transcription and metabolism in the liver of high-fat diet-fed C57BL/6J mice. Molecular nutrition & food research. 2011;55(S2):S173-S85.
26.Brown MS, Goldstein JL. Selective versus total insulin resistance: a pathogenic paradox. Cell metabolism. 2008;7(2):95-6.
27.Chen G, Liang G, Ou J, Goldstein JL, Brown MS. Central role for liver X receptor in insulin-mediated activation of Srebp-1c transcription and stimulation of fatty acid synthesis in liver. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2004;101(31):11245-50.
28.Cho J, Lee I, Kim D, Koh Y, Kong J, Lee S, et al. Effect of aerobic exercise training on non-alcoholic fatty liver disease induced by a high fat diet in C57BL/6 mice. Journal of exercise nutrition & biochemistry. 2014;18(4):339.
29.Colak Y, Yesil A, Mutlu HH, Caklili OT, Ulasoglu C, Senates E, et al. A potential treatment of non-alcoholic fatty liver disease with SIRT1 activators. J Gastrointestin Liver Dis. 2014;23(3):311-9.
30.Wu T, Liu Y-h, Fu Y-c, Liu X-m, Zhou X-h. Direct evidence of sirtuin downregulation in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. Annals of Clinical & Laboratory Science. 2014;44(4):410-8.
31.Purushotham A, Schug TT, Xu Q, Surapureddi S, Guo X, Li X. Hepatocyte-specific deletion of SIRT1 alters fatty acid metabolism and results in hepatic steatosis and inflammation. Cell metabolism. 2009;9(4):327-38.
32.Kim KE, Kim H, Shin HJ, Yi C-o, Lee DH, Kim HJ, et al. Myeloid-specific SIRT1 deletion aggravates hepatic inflammation and steatosis in high-fat diet-fed mice. The Korean journal of physiology & pharmacology: official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology. 2015;19(5):451.
33.Deng XQ, Chen LL, Li NX. The expression of SIRT1 in nonalcoholic fatty liver disease induced by high-fat diet in rats. Liver International. 2007;27(5):708-15.
34.Li Y, Xu S, Giles A, Nakamura K, Lee JW, Hou X, et al. Hepatic overexpression of SIRT1 in mice attenuates endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in the liver. The FASEB Journal. 2011;25(5):1664-79.
35.Chen S-D, Yang D-I, Lin T-K, Shaw F-Z, Liou C-W, Chuang Y-C. Roles of oxidative stress, apoptosis, PGC-1α and mitochondrial biogenesis in cerebral ischemia. International journal of molecular sciences. 2011;12(10):7199-215.
36.Sun C, Zhang F, Ge X, Yan T, Chen X, Shi X, et al. SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B. Cell metabolism. 2007;6(4):307-19.
37.Zhou S, Tang X, Chen H-Z. Sirtuins and insulin resistance. Frontiers in Endocrinology. 2018;9:748.
38.Lazo M, Solga SF, Horska A, Bonekamp S, Diehl AM, Brancati FL, et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. Diabetes care. 2010;33(10):2156-63.
39.Saremi A, Sh S, Kavyani A. The Effect of aerobic training on metabolic parameters and 1serumlevel of Sirtuin1 in women with type 2 diabetes. AMUJ. 2016;19(114):88-97.
40.Ghasemi E, Afzalpour ME, Zarban A. The effects of 10 weeks of high-intensity interval training and green tea supplementation on serum levels of sirtuin 1 and catalase in overweight women. 2017.
41.Mohammadi A, Roozbayani M. The long-term effect of moderate-intensity exercise on the expression of the genes irisin and sirtuin-1 in the skeletal muscle of diabetic rats with streptozotocin. Journal of Exercise & Organ Cross Talk. 2022;2(1):1-7.
42.Sarga L, Hart N, Koch L, Britton S, Hajas G, Boldogh I, et al. Aerobic endurance capacity affects

Copyright ©The authors

spatial memory and SIRT1 is a potent modulator of 8-oxoguanine repair. Neuroscience. 2013;252:326-36.
43.Oliveira NR, Marques SO, Luciano TF, Pauli JR, Moura LP, Caperuto E, et al. Treadmill training increases SIRT-1 and PGC-1α protein levels and AMPK phosphorylation in quadriceps of middle-aged rats in an intensity-dependent manner. Mediators of inflammation. 2014;2014.
44.Casuso RA, Martínez-Amat A, Hita-Contreras F, Camiletti-Moirón D, Aranda P, Martínez-López E. Quercetin supplementation does not enhance cerebellar mitochondrial biogenesis and oxidative status in exercised rats. Nutrition research. 2015;35(7):585-91.
45.Cantó C, Gerhart-Hines Z, Feige JN, Lagouge M, Noriega L, Milne JC, et al. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD+ metabolism and SIRT1 activity. Nature. 2009;458(7241):1056-60.
46.Ajmo JM, Liang X, Rogers CQ, Pennock B, You M. Resveratrol alleviates alcoholic fatty liver in mice. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. 2008;295(4):G833-G42.
47.Yamazaki Y, Usui I, Kanatani Y, Matsuya Y, Tsuneyama K, Fujisaka S, et al. Treatment with SRT1720, a SIRT1 activator, ameliorates fatty liver with reduced expression of lipogenic enzymes in MSG mice. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2009;297(5):E1179-E86.
48.Walker AK, Yang F, Jiang K, Ji J-Y, Watts JL, Purushotham A, et al. Conserved role of SIRT1 orthologs in fasting-dependent inhibition of the lipid/cholesterol regulator SREBP. Genes & development. 2010;24(13):1403-17.
49.Utzschneider KM, Kahn SE. The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006;91(12):4753-61.
50.Hayoz D, Ziegler T, Brunner HR, Ruiz J. Diabetes mellitus and vascular lesions. Metabolism. 1998;47:16-9.
51.Yang Z, Liu C, Xiang L, Zheng Y. Phenolic alkaloids as a new class of antioxidants in Portulaca oleracea. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives. 2009;23(7):1032-5.
52.Sicari V, Loizzo MR, Tundis R, Mincione A, Pellicano TM. Portulaca oleracea L.(Purslane) extracts display antioxidant and hypoglycaemic effects. J Appl Bot Food Qual. 2018;91(1):39-46.
53.Alam M, Juraimi AS, Rafii M, Abdul Hamid A, Aslani F, Hasan M, et al. Evaluation of antioxidant compounds, antioxidant activities, and mineral composition of 13 collected purslane (Portulaca oleracea L.) accessions. BioMed research international. 2014;2014.
54.Gheflati A, Adelnia E, Nadjarzadeh A. The clinical effects of purslane (Portulaca oleracea) seeds on metabolic profiles in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled clinical trial. Phytotherapy Research. 2019;33(5):1501-9.
55.Andrade JMO, Paraíso AF, de Oliveira MVM, Martins AME, Neto JF, Guimarães ALS, et al. Resveratrol attenuates hepatic steatosis in high-fat fed mice by decreasing lipogenesis and inflammation. Nutrition. 2014;30(7-8):915-9.
56.Uddin M, Juraimi AS, Hossain MS, Nahar M, Un A, Ali M, et al. Purslane weed (Portulaca oleracea): a prospective plant source of nutrition, omega-3 fatty acid, and antioxidant attributes. The Scientific World Journal. 2014;2014.
57.Jeyapal S, Kona SR, Mullapudi SV, Putcha UK, Gurumurthy P, Ibrahim A. Substitution of linoleic acid with α-linolenic acid or long chain n-3 polyunsaturated fatty acid prevents Western diet induced nonalcoholic steatohepatitis. Scientific reports. 2018;8(1):1-14.
58.Skulas-Ray AC, Kris-Etherton PM, Harris WS, Vanden Heuvel JP, Wagner PR, West SG. Dose-response effects of omega-3 fatty acids on triglycerides, inflammation, and endothelial function in healthy persons with moderate hypertriglyceridemia. The American journal of clinical nutrition. 2011;93(2):243-52.
59.Son SH, Lee SM, Lee MH, Son YK, Kim SE, An WS. Omega-3 Fatty Acids Upregulate SIRT1/3, Activate PGC-1α via Deacetylation, and Induce Nrf1 Production in 5/6 Nephrectomy Rat Model. Marine drugs. 2021;19(4):182.
60.Hussein MA. Purslane extract effects on obesity-induced diabetic rats fed a high-fat diet. Malaysian journal of nutrition. 2010;16(3).

Copyright ©The authors