مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی بیست و چهارم، شماره‌ی ۳، صفحه‌های ۱۸۷ ـ ۱۷۸ (مرداد ـ شهریور ۱۴۰۱)

مقاله‌ی پژوهشی

تاثیر تمرین تناوبی شدید همراه با مکمل خرفه بر گیرنده‌های LXα و PPARγ کبدی در موش‌های صحرایی مبتلا به کبد چرب غیرالکلی

دکتر مهدی زارعی[۱]، دکتر زینب کدخدا[۲]، دکتر علی یعقوبی[۳]

۱) گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه نیشابور، نیشابور، ایران، ۲) گروه تربیت بدنی، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران، ۳) گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران، **نشانی مکاتبه با نویسنده‌ی مسئول**: نیشابور، انتهای بلوار نظام الملک، دانشگاه نیشابور، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، کدپستی: ۹۳۱۹۷۷٤٤٤٦، دکتر مهدی زارعی؛ e-mail: Mehdizarei@neyshabur.ac.ir

چکیده

مقدمه: اصلاح سبک زندگی از طریق تغییر رژیم غذایی به همراه تمرین ورزشی رویکرد اصلی در درمان کبد چرب غیرالکلی است. هدف از این پژوهش بررسی تأثیر تمرین تناوبی شدید همراه با مصرف مکمل خرفه بر گیرنده **X** کبدی آلفا (**LXRα**) و گیرنده گاما فعال‌کننده تکثیر پروکسی‌زوم (**PPARγ**) در کبد موش‌های صحرایی مبتلا به کبد چرب غیرالکلی بود. مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۳۰ سرموش صحرایی نر از نژاد ویستار؛ با دامنه وزنی ۱۸۵–۱٦۰ گرم، به دو گروه اصلی بیمار (n=۲۵) و شاهد سالم (n=۵) تقسیم شدند. کبد چرب غیرالکلی با ۱۲ هفته رژیم غذایی پرچرب القاء شد. پنج موش برای تایید ابتلا قربانی شدند و مابقی موش‌ها به چهار زیرگروه پنج‌تایی شامل شاهد کبد چرب، مکمل خرفه، تمرین و تمرین+مکمل خرفه تقسیم شدند. مکمل یاری با خرفه شامل دریافت روزانه ٤۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن پودر حل شده خرفه بود. تمرین تناوبی شدید شامل ۵ جلسه در هفته دویدن با شدت ۹۰ درصد سرعت بیشینه به مدت ۸ هفته بود. در پایان، مقادیر **LXRα** و **PPARγ** بافت کبد اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: مقادیر **LXRα** در گروه‌های تمرین+مکمل (p=۰/۰۰۲، اندازه اثر=۰/۶۳)، تمرین (p=۰/۰۱۷، اندازه اثر=۰/۴۳) و مکمل (p=۰/۰۰۹، اندازه اثر=۰/۴۴) در مقایسه با گروه شاهد کبدچرب به‌طور معناداری پایین‌تر بود. مقادیر **LXRα** در گروه تمرین+مکمل به‌طور معناداری نسبت به گروه تمرین (p=۰/۰۳۰) و گروه مکمل (p=۰/۰۳۰) پایین‌تر بود. مقادیر **PPARγ** در گروه‌های تمرین+مکمل (p=۰/۰۰۲، اندازه اثر=۰/۸۳)، تمرین (p=۰/۰۳۰، اندازه اثر=۰/۶۰) و مکمل (p=۰/۰۰۴، اندازه اثر=۰/۷۱) نسبت به گروه شاهد کبد چرب به‌طور معناداری پایین‌تر بود. مقادیر **PPARγ** در گروه تمرین+مکمل به‌طور معناداری (p=۰/۰۳۰) نسبت به گروه تمرین پایین‌تر بود. نتیجه‌گیری: تمرین ورزشی تناوبی شدید به همراه مصرف مکمل خرفه ممکن است از طریق کاهش **LXRα** و **PPARγ** کبدی و بهبود تنظیم مسیرهای تولید چربی در کبد، در درمان بیماری کبد چرب غیر الکلی موثر باشد.

واژگان کلیدی: تمرین تناوبی با شدت بالا، خرفه، بیماری کبد چرب غیر الکلی، آلفا LXR و گاما PPAR

دریافت مقاله: ۱٤۰۱/۹/۱۲ـ دریافت اصلاحیه: ۱٤۰۱/۱۱/۸ ـ پذیرش مقاله: ۱٤۰۱/۱۱/۱٦

مقدمه

بیماری کبد چرب غیرالکلی[i] (NAFLD)، یک مشکل بالینی جدی است و شیوع آن رو به افزایش است. این بیماری؛ که با رسوب چربی در سلول‌های کبدی، التهاب و در نهایت ناهنجاری‌های شدید در آنزیم‌های کبدی همراه است، می‌تواند به فیبروز پیشرفته، سیروز و سرطان کبد منجر شود.[۱،۲] سازوکارهای سلولی و مولکولی دقیق این ناهنجاری تاکنون به خوبی شناخته نشده است و هنوز هیچ دارویی با تاییدیه

i- Non-Alcoholic Fatty Liver

سازمان غذا و دارو[i] برای درمان NAFLD وجود ندارد. از این رو تعداد فزاینده‌ای از مطالعات به سمت علت‌شناسی NAFLD و طراحی روش‌های درمانی هدایت می‌شوند.[۳]

بخش مهمی از تنظیم مسیرهای سوخت و ساز چربی در کبد بر عهده گروهی از گیرنده‌های هسته‌ای شامل گیرنده X کبدی آلفا (LXRα[ii]) و گیرنده گاما فعال‌کننده تکثیر پروکسی-زوم (PPARγ[iii]) می‌باشد، که با تنظیم مسیرهای تولید چربی نقش مهمی در ایجاد و توسعه کبد چرب دارند.[۴،۵] گیرنده X کبدی آلفا عمدتاً در بافت کبد بیان می‌شود و یکی از عوامل رونویسی فعال شده با لیگاند؛ از خانواده گیرنده Xهسته‌ای است که هموستاز چربی و کلسترول را تنظیم می‌کند.[۴] مطالعات نشان داده‌اند که فعال‌سازی LXRα نقش مهمی در تولید و ذخیره چربی کبدی و ایجاد بیماری کبد چرب دارد و بیان آن در کبد بیماران مبتلا به NAFLD افزایش یافته و با تشدید استئاتوهپاتیت[iv] غیرالکلی بیشتر هم می‌شود.[۵،۶] گیرنده گاما فعال‌شده با تکثیر پروکسی‌زوم یکی از سه ایزوتوپ PPARs از طریق رونویسی برخی ژن‌ها و کنترل برخی آنزیم‌ها تنظیم سوخت و ساز چربی را بر عهده دارند.[۷،۸] مطالعات نشان داده‌اند که بیان PPARγ کبدی به شدت در بیماران NAFLD و مدل‌های تجربی افزایش می‌یابد.[۷] در واقع، نشان داده شده است که سرکوب PPARγ در سلول‌های کبدی موش نقشی محافظتی در برابر ایجاد استئاتوز کبدی دارد. نتایج مطالعات حاکی از آن است که افزایش فعالیت PPARγ در کبد منجر به فعال شدن بیان مجموعه‌ای از ژن‌های دخیل در تولید و ذخیره چربی در کبد شود.[۷]

مطالعات نشان داده‌اند که اصلاح سبک زندگی از طریق مداخلات رژیم غذایی؛ به همراه تمرین ورزشی، رویکرد اصلی درمان بیماران NAFLD است.[۹] تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT[v]) به تازگی به عنوان یک روش تمرینی جدید شناخته شده است که در مدیریت بسیاری از بیماری‌های متابولیک موثر است.[۱۰] با وجود این‌که چند کارآزمایی بالینی معدود تاثیر تمرین HIIT در بیماران NAFLD را مورد بررسی قرار داده‌اند با این حال زیونگ[vi] و همکاران (۲۰۲۱) در یک مطالعه فراتحلیل بیان داشتند که اثرات درمانی HIIT بر NAFLD باید توسط مطالعات بیشتری مورد بررسی قرار گیرد.[۱۱]

خرفه با نام علمی پرتولاکا اولراکیا[vii] گیاهی علفی با خواص دارویی است[۲،۱۲،۱۳] که حاوی میزان بالایی از اسیدهای چرب امگا- ۳، امگا-٦، عناصر معدنی و ترکیبات فنولی است. خرفه به واسطه درصد بالای ویتامین E و C و بتاکاروتن دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی نیز می‌باشد.[۱۲،۱٤] مطالعات نشان داده‌اند که عصاره خرفه علاوه بر کاهش بیان آنزیم‌های محدودکننده سرعت ساخت اسید چرب در کبد و اسید چرب سنتتاز، به واسطه دارا بودن خاصیت آنتی‌اکسیدانی می‌تواند پراکسیداسیون چربی را مهار کند.[۱۵] هم‌چنین عصاره خرفه دارای خاصیت هیپولیپیدمیک بوده و حاوی مقادیر زیادی آلکالوئیدهای فنولیک است که با افزایش اسیدهای چرب غیراشباع، ساخت کلسترول را مهار می‌کند.[۱٦] در همین راستا در مطالعه‌ای گزارش شده است که عصاره الکلی گیاه خرفه منجر به کاهش معنادار غلظت آنزیم کبدی آسپارتات آمینوترانسفراز[viii] (AST) در موش‌های صحرایی نر شد.[۱۷]

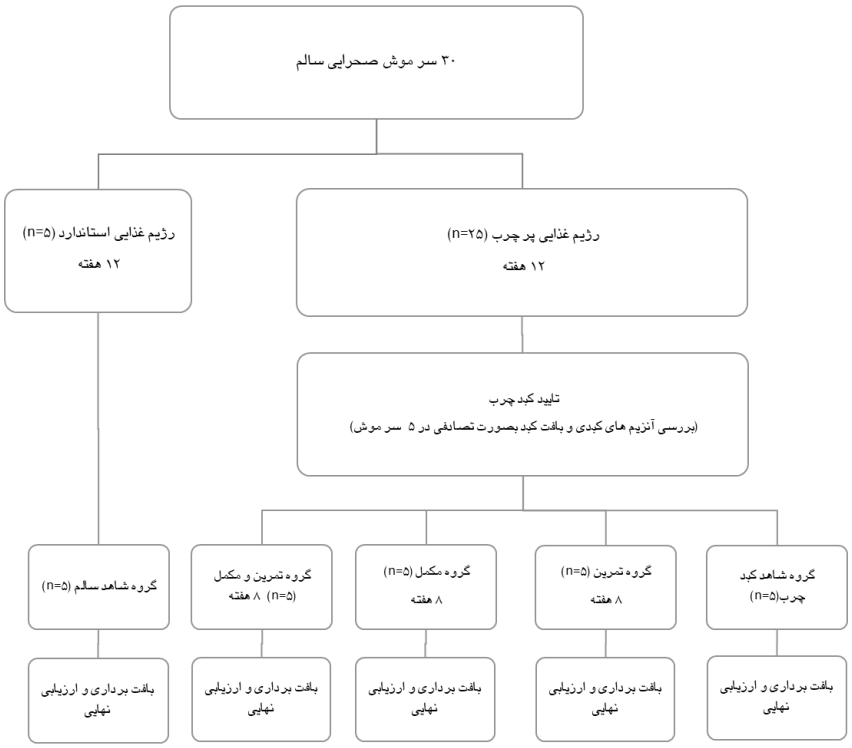
با توجه به نقش گیرنده‌های هسته‌ای در ذخیره چربی و علت شناسی NAFLD، و هم‌چنین فواید HIIT و مکمل خرفه، انتظار می‌رود ترکیب و هم‌افزایی آن‌ها، کمک شایانی به شناخت سازوکارهای بیماری‌زایی و ابداع روش‌های جدید درمانی برای این بیماری نماید. بنابراین هدف از مطالعه حاضر بررسی تاثیر تمرین تناوبی شدید؛ همراه با مکمل خرفه، بر LXRα و PPARγ بافت کبد موش‌های صحرایی مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بود.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع پژوهش‌های تجربی با طرح پس آزمون شامل دو گروه شاهد سالم و شاهد کبدچرب (مبتلای بدون مداخله) و سه گروه تجربی بود. در این پژوهش ۳۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار، با دامنه وزنی ۱۸۵-۱٦۰ گرم و سن شش هفته، از آزمایشگاه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی خریداری و نگه‌داری شدند. موش‌ها در دستجات ۳ یا ٤ تایی، در شرایط استاندارد (دمای ۳±۲۲ درجه سانتی‌گراد، چرخه ۱۲ ساعته روشنایی-تاریکی)، با دسترسی به آب و غذا و مطابق با دستورالعمل

i- Food and Drug Administration
ii -Liver X Receptor Alpha
iii- Peroxisome Proliferator-activated Receptor Gamma
iv- Steatohepatitis
v -High-Intensity Interval Training
vi- Xiong
vii -Portulaca Oleracea
viii-Aspartate Aminotransferase

انجمن ایرانیان حمایت از حیوانات آزمایشگاهی[18] در قفس نگه‌داری شدند. پس از یک هفته آشنایی و سازگاری با محیط جدید، ۵ سر موش به عنوان گروه "شاهد رژیم غذایی استاندارد" برای بررسی تغییرات وزن در طول دوره پژوهش انتخاب شدند. ۲۵ سر موش دیگر، با هدف ابتلا به NAFLD به مدت ۱۲هفته تحت رژیم غذایی پرچرب (رژیم غذایی شامل ۶۰ درصد چربی، ۲۰ درصد کربوهیدرات و ۲۰ درصد پروتئین) قرار گرفتند.[19] جهت تأیید NAFLD و بررسی‌های بافت‌شناسی؛ تعداد پنج سر موش به صورت تصادفی انتخاب و بیهوش شدند. نمونه خون از قلب برای ارزیابی آنزیم‌های کبدی جمع‌آوری شد و بافت کبد برای انجام بافت‌شناسی و تأیید نهایی استخراج شد. پس از ۱۲هفته، موش‌های مبتلا به NAFLD به‌طور تصادفی به چهار گروه "شاهد کبد چرب"، "تمرین"، "تمرین + مکمل" و "مکمل" (هر گروه ۵ سر) تقسیم شدند[20] (شکل ۱). با توجه به این‌که هدف این پژوهش بررسی اثر مستقل تمرین ورزشی و مکمل خرفه بود؛ گروه شاهد کبد چرب و سه گروه تجربی تا انتهای پژوهش، با رژیم غذایی پرچرب تغذیه شدند. همه مراحل پژوهش با توجه به دستورالعمل کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی و با کد IR.NKUMS.REC.1400.075 انجام شد.



شکل ۱- روش تحقیق و گروه‌بندی موش‌ها

برای تعیین دقیق شدت تمرین در موش‌ها، آزمون سرعت بیشینه دویدن با استفاده از نوارگردان به روش غیرمستقیم انجام شد. موش‌های گروه تمرین تناوبی در ابتدا برای یک هفته (۵ جلسه)، به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه و با سرعت ۱۰-۶ متر بر دقیقه (شیب صفر درجه) به منظور آشنایی با دویدن روی نوارگردان به تمرین پرداختند. برای تعیین دقیق شدت تمرین، آزمون حداکثر سرعت دویدن با استفاده از نوارگردان به روش غیرمستقیم انجام شد. در این روش، بعد از ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت پایین، آزمون دویدن موش‌های نژاد ویستار شروع و سرعت نوارگردان هر ۲ دقیقه یک‌بار به میزان ۰/۰۳متر بر ثانیه افزایش یافت، تا زمانی که موش‌ها دیگر قادر به ادامه دویدن نبودند. این سرعت حداکثر به‌عنوان سرعت بیشینه تعریف شد. مطالعات نشان داده‌اند که ارتباط مستقیمی بین حداکثر اکسیژن مصرفی و سرعت دویدن روی نوارگردان در موش‌ها وجود دارد ($p<0/05$، $r=0/94-0/98$). از این‌رو می‌توان با توجه به سرعت دویدن میزان حداکثر اکسیژن مصرفی موش‌های صحرایی نر را برآورد کرد.[21,22] با توجه به ارتباط بالای سرعت دویدن بیشینه روی نوارگردان و حداکثر اکسیژن مصرفی در موش‌ها، برنامه تمرینی با شدت ۹۰-۷۵ درصد

سرعت بیشینه موش‌ها اجرا شد. دو روز پس از مرحله آشنایی و اندازه‌گیری سرعت بیشینه برنامه تمرینی HIIT اجرا شد.

برنامه تمرینی به مدت هشت هفته، پنج روز در هفته با دو روز استراحت در وسط و آخر هفته اجرا شد. برنامه تمرینیHIIT در هفته اول با شدت ۷۵ درصد سرعت بیشینه، معادل هفت تلاش یک دقیقه‌ای و سرعت ۳۰ متر در دقیقه و استراحت فعال بین فعالیت‌ها با سرعت ۱۵ متر در دقیقه، انجام شد. به تدریج با افزایش ۸۰ درصد سرعت بیشینه در هفته دوم، ۸۵ درصد سرعت بیشینه در هفته سوم، ۹۰ درصد سرعت بیشینه در هفته چهارم ادامه و تا پایان هفته هشتم ادامه یافت (جدول ۱). گرم کردن شامل سه دقیقه، با شدت ۱۰ متر در دقیقه، و دو دقیقه با شدت ۱۵ متر در دقیقه در ابتدای جلسه بود. مرحله سرد کردن شامل یک دقیقه با شدت ۱۵ متر در دقیقه و دو دقیقه با شدت ۱۰ متر در دقیقه، در انتهای تمرین انجام شد.

جدول ۱- برنامه تمرین تناوبی شدید

		هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم	هفته هفتم	هفته هشتم
تناوب شدید	تعداد تناوب	۷	۸	۸	۹	۹	۹	۹	۹
	مدت زمان تناوب (دقیقه)	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱
	سرعت (متر بر دقیقه)	۳۰	۳۲	۳٤	۳۸	۳۸	۳۸	۳۸	۳۸
استراحت فعال بین تناوب‌ها	مدت زمان (دقیقه)	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱
	سرعت (متر بر دقیقه)	۱۵	۱۷	۱۹	۲۱	۲۱	۲۱	۲۱	۲۱

گیاه خرفه، از منطقه رویش آن در خراسان رضوی جمع‌آوری گردید. پس از تأیید کارشناس گیاه‌شناسی، بخش‌های هوایی گیاه توسط آب شستشو داده و سپس خشک شد. تیمار با مکمل خرفه شامل دریافت روزانه ٤۰۰ میلی گرم پودر خشک شده خرفه به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، به صورت خوراکی بود. پودر خشک شده خرفه در یک ارلن تمیز با پنج برابر وزنی آب مقطر به خوبی مخلوط و پس از بستن درب ظرف به مدت ۷۲ ساعت خیسانده شد. سپس مخلوط همگن شده صاف و تفاله‌ها و اضافات از آن جدا شد. مایع همگن حاصل در حمام آب گرم رطوبت‌گیری شد. پودر حل شده خرفه به صورت روزانه به دو گروه مکمل خرفه و گروه تمرین + مکمل خرفه، به صورت گاواژ (تغذیه و وارد کردن مایعات غذایی از راه لوله به معده) خورانده شد.[۱۸،۲۳]

تمامی موش‌ها ٤۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و در وضعیت ناشتا شبانه، با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (٦۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلازین (٥ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) با نسبت ۳ به ۱، بی‌هوش شدند. پس از تأیید بیهوشی از طریق عقب نکشیدن پا توسط لمس، شکافی در قسمت پوست ناحیه شکم به سمت قفسه سینه حیوان ایجاد شد و با ظاهر شدن بافت کبد، بافت‌برداری انجام شد. بافت جدا شده بلافاصله با آب مقطر شستشو و در محلول سالین قرار داده شد. نمونه‌ها داخل میکروتیوپ قرار داده شدند و به سرعت در نیتروژن مایع غوطه‌ور و منجمد شدند. تمامی نمونه‌ها تا زمان انجام اندازه‌گیری متغیر وابسته، در فریزر با دمای ۸۰ -درجه سانتی‌گراد نگه‌داری گردیدند. مقادیر LXRα بافت کبد به روش الایزای ساندویچی و با استفاده از کیت شرکت ال‌اس‌بایو[i] آمریکا با شماره کالانما LS-F19110، با حساسیت عملکردی ۰/۱٥ نانوگرم بر میلی‌لیتر، ضریب تغییرات درون‌سنجی ٤/۳> درصد و ضریب تغییرات میان‌سنجی ۳/۲> درصد اندازه‌گیری شد. مقادیر PPARγ بافت کبد به روش الایزای ساندویچی و با استفاده از کیت شرکت ال‌اس‌بایو آمریکا با شماره کالانما LS-F4266، با حساسیت عملکردی ۰/۰٥٦ نانوگرم بر میلی‌لیتر، ضریب تغییرات درون‌سنجی ۱۰> درصد و ضریب تغییرات میان‌سنجی ۱۲> درصد اندازه‌گیری شد.

به منظور تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها و مقایسه بین گروه‌ها از آزمون ناپارامتری کروسکال-والیس[ii] و آزمون من ویتنی[iii] استفاده شد. شاخص تعیین اندازه اثر کوهن[iv] جهت مقایسه میزان تاثیر هر یک از متغیرهای مستقل استفاده

i -LSBio
ii -Kruskal-Wallis
iii -Mann-Whitney U
iv- Cohen

شد. سطح معناداری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد. محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار آمار SPSS انجام گرفت.

یافته‌ها

تاثیر تمرین تناوبی و مکمل خرفه بر وزن بدن

اطلاعات مربوط به وزن موش‌ها در ابتدا، پس از ۱۲ هفته رژیم غذایی پر چرب و انتهای پژوهش در جدول ۲ ارائه شده است. پیش از شروع مطالعه تفاوت معناداری در وزن آزمودنی‌ها مشاهده نشد (p=۰/۸۲۷). نتایج نشان داد پس از ۱۲ هفته رژیم غذایی پر چرب بین گروه‌ها تفاوت معناداری به وجود آمد (p=۰/۰۲٤)، به طوری‌که وزن موش‌های گروه شاهد کبد چرب (p=۰/۰۰۸) و گروه تمرین + مکمل خرفه (p=۰/۰۳۲) نسبت به گروه شاهد سالم به طور معناداری بالاتر بود. در انتهای مطالعه و پس از اجرای مداخله تمرین و مکمل تفاوت معناداری بین وزن آزمودنی‌های گروه‌های مختلف وجود دارد (p=۰/۰۲۸). وزن گروه شاهد کبد چرب نسبت به سه گروه سالم (p=۰/۰۱٦)، گروه تمرین تناوبی (p=۰/۰۰۸) و گروه تمرین + مکمل خرفه (p=۰/۰۱٦) به طور معناداری بالاتر بود.

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

گروه‌ها	مرحله		
	پیش آزمون	هفته دوازدهم (پس از القاء کبد چرب غیر الکلی)	پس آزمون (پس از ۸ هفته مداخله تمرین تناوبی و مکمل)
شاهد سالم	۲۰٦/٦۸±٥/۰۷	۲۳٥/۸٦±۱۰/٦۷	۲۷٦/۷۸±۱۸/۳٥‡
شاهد کبد چرب	۲۰۷/٥۰±٦/۲۳	۲٦٥/٤۲±۱٦/۲۹†	۳۰۹/٤۸±۲۱/۸٥
تمرین تناوبی	۲۰۹/۳۸±٥/۷٦	۲٥۷/۲۰±۱۰/٥٥	۲٦۸/۳۲±۱۷/٤۱‡
مکمل خرفه	۲۰۹/٥۸±٦/٦٤	۲٦٦/٤۰±۱٥/۱۸	۲۸٤/۱٦±۱٤/۲۲
تمرین و مکمل خرفه	۲۰۸/٥٤±٤/۲۹	۲٥۹/۳٦±۱۳/۹۳†	۲۷۷/٤۸±۱۲/۲٤‡
مقادیر p	۰/۸۲۷	۰/۰۲٤*	۰/۰۲۸*

*نشانه تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های تحقیق p<۰/۰٥. † نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه شاهد سالم p<۰/۰٥. ‡ نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه شاهد کبد چرب p<۰/۰٥.

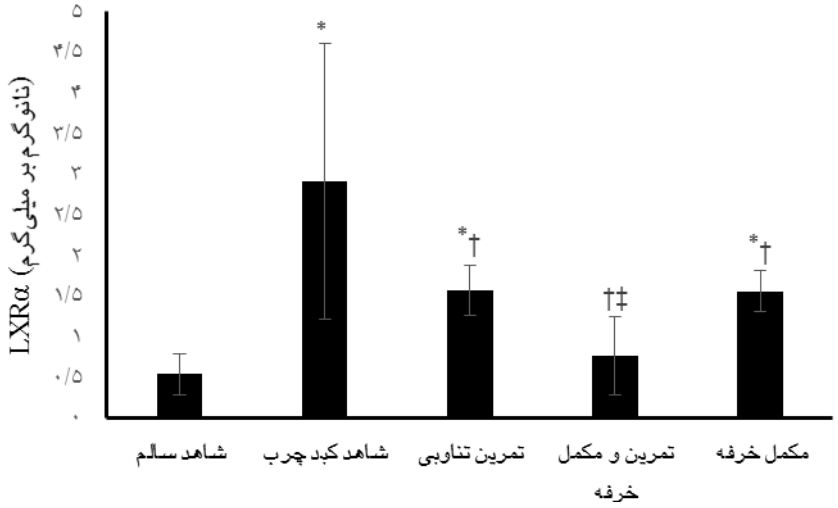
جدول ۳- مقادیر LXRα و PPARγ (میانگین±انحراف معیار) در گروه‌های تحقیق

شاخص	شاهد سالم (n=٥)	شاهد کبد چرب (n=٥)	تمرین تناوبی (n=٥)	مکمل خرفه (n=٥)	تمرین + مکمل خرفه (n=٥)	P بین گروهی
LXRα (نانوگرم بر میلی‌گرم)	۰/٥٤±۰/۲٥	۲/۹۱±۱/۷۰†	۱/٥۷±۰/۳۱ ‡†	۱/٥٦±۰/۲٥ ‡†	۰/۷٦±۰/٤۸ ‡§ ¶	<۰/۰۰۱*
PPARγ (نانوگرم بر میلی‌گرم)	۱/۸۹±۰/۳٦	۷/۱۱±۲/۰۲ †	٤/۷۱±۰/۹٥ ‡	٤/۱٤±۰/٥۸ ‡	۲/۲۹±۱/۰۳ ‡§	<۰/۰۰۱*

*نشانه تفاوت معنادار بین گروهی در سطح p<۰/۰۰۱.† تفاوت معنادار نسبت به گروه شاهد سالم (p<۰/۰٥).‡ تفاوت معنادار نسبت به گروه شاهد کبد چرب (p<۰/۰٥). § تفاوت معنادار نسبت به گروه تمرین تناوبی (p<۰/۰٥). ¶ تفاوت معنادار نسبت به گروه مکمل خرفه (p<۰/۰٥).

تاثیر تمرین تناوبی و مکمل خرفه بر LXRα

نتایج نشان داد که بین مقادیر LXRα گروه‌های مورد مطالعه؛ پس از ۸ هفته تمرین HIIT و مصرف مکمل خرفه، تفاوت معناداری وجود دارد (p<۰/۰۰۱). همان‌طور که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود مقادیر LXRα در گروه شاهد کبد چرب نسبت به گروه شاهد سالم به طور معناداری بالاتر بود (p=۰/۰۰۲). هم‌چنین، مقادیر LXRα در گروه تمرین + مکمل خرفه (p=۰/۰۰۲، اندازه اثر= ۰/٦۳)، گروه تمرین تناوبی (p=۰/۰۱۷، اندازه اثر= ۰/٤۳) و گروه مکمل خرفه (p=۰/۰۰۹، اندازه اثر= ۰/٤٤) در مقایسه با گروه شاهد کبد چرب به طور معناداری پایین‌تر بود. مقادیر LXRα نیز به طور معناداری در گروه تمرین + مکمل خرفه نسبت به گروه تمرین (p=۰/۰۳۰) و گروه مکمل خرفه (p=۰/۰۳۰) پایین‌تر بود. تفاوت معناداری در مقادیر LXRα بین گروه تمرین و گروه مکمل خرفه مشاهده نشد (p=۰/۸۹۱).

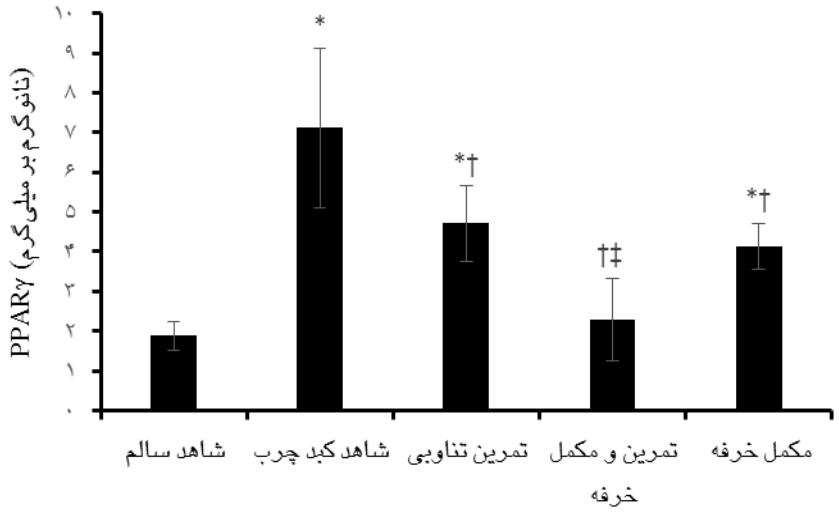


نمودار ۱- مقایسه مقادیر LXRα بافت کبد در گروه‌های تحقیق

*تفاوت معنادار نسبت به گروه شاهد سالم (p<۰/۰۵). † تفاوت معنادار نسبت به گروه شاهد کبد چرب (p<۰/۰۵). ‡ تفاوت معنادار نسبت به گروه تمرین تناوبی و گروه مکمل خرفه (p<۰/۰۵).

تاثیر تمرین تناوبی و مکمل خرفه بر PPARγ

نتایج نشان داد که بین مقادیر PPARγ گروه‌های مطالعه؛ پس از ۸ هفته تمرین HIIT و مصرف مکمل خرفه، تفاوت معناداری وجود دارد (p<۰/۰۰۱). بر این اساس سطوح PPARγ در گروه شاهد کبد چرب نسبت به گروه شاهد سالم به طور معناداری بالاتر بود (p=۰/۰۰۲). همان‌طور که در نمودار ۲ مشاهده می‌شود مقادیر PPARγ در گروه تمرین+مکمل خرفه (p=۰/۰۰۲، اندازه اثر= ۰/۸۳)، گروه تمرین تناوبی (p=۰/۰۳۰، اندازه اثر= ۰/۶۰) و گروه مکمل خرفه (p=۰/۰۰٤، اندازه اثر= ۰/۷۱) نسبت به گروه شاهد کبد چرب به طور معناداری پایین‌تر بود. هم‌چنین، مقادیر PPARγ در گروه تمرین+مکمل خرفه نسبت به گروه تمرین تناوبی (p=۰/۰۳۰) به طور معناداری پایین‌تر بود. تفاوت معناداری در مقادیر PPARγ بین گروه تمرین و گروه مکمل خرفه مشاهده نشد (p=۰/۵٤۸).



نمودار ۲- مقایسه مقادیر PPARγ بافت کبد در گروه‌های تحقیق

* تفاوت معنادار نسبت به گروه شاهد سالم (p<۰/۰۵). † تفاوت معنادار نسبت به گروه شاهد کبد چرب (p<۰/۰۵). ‡ تفاوت معنادار نسبت به گروه تمرین تناوبی (p<۰/۰۵).

بحث

هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر تمرین تناوبی شدید همراه با مصرف مکمل خرفه بر مقادیر LXRα و PPARγ کبدی در موش‌های مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بود. در مطالعه حاضر مقادیر LXRα کبدی در موش‌های مبتلا به NAFLD نسبت به موش‌های شاهد سالم به طور معناداری افزایش داشت که با یافته‌های برخی مطالعات هم راستا می‌باشد.[۳۰-۲۴] یانگ[i] و همکاران (۲۰۲۰) در تایید این شواهد بیان داشتند که بیان کبدی LXRα و ژن‌های لیپوژنیک و التهابی مربوط به آن، در بیماران NAFLD مبتلا به استئاتوز، به طور غیرطبیعی افزایش می‌یابد. ازین رو، مهار فعالیت LXRα ممکن است برای درمان NAFLD مفید باشد.[۳۱]

نتایج مطالعه حاضر نشان داد پس از یک دوره تمرین تناوبی شدید و مصرف مکمل خرفه، مقادیر LXRα کبدی در گروه تمرین تناوبی (اندازه اثر=۰/۴۳)، گروه مکمل خرفه (اندازه اثر=۰/۴۴) و تمرین تناوبی+ مکمل خرفه (اندازه اثر=۰/۶۳) نسبت گروه شاهد کبد چرب به طور معناداری کاهش یافت. با توجه به اندازه اثر ۰/۶۳ در این گروه می‌توان نتیجه گرفت که تمرین تناوبی همراه با مکمل خرفه تاثیر زیادی در کاهش این شاخص داشته است. مطالعات معدودی اثرات تمرین ورزشی بر LXRα کبدی در بیماران مبتلا به NAFLD را بررسی کرده‌اند و نتایج تا حدودی متفاوت می‌باشد. هریس[ii] و همکاران (۲۰۱۶) در موش‌های مبتلا به کبد چرب تفاوت معناداری در بیان LXRα کبدی بین گروه تمرین و شاهد مشاهده نکردند.[۳۲] با این حال یانگ و همکاران (۲۰۲۱) به بررسی تأثیر تمرین ورزشی بر سطح بیان ژن LXRα کبدی در موش‌های تغذیه شده با رژیم پرچرب پرداختند و مشابه با یافته‌های مطالعه حاضر کاهش معنادار بیان LXRα کبدی را گزارش کردند.[۳۳] البته در مطالعه ما ترکیب تمرین و مکمل خرفه منجر به کاهش معنادار LXRα گردید. در همین راستا ملو[iii] و همکاران (۲۰۲۱) گزارش کردند که علاوه بر ۸ هفته تمرین استقامتی، اصلاح رژیم غذایی در موش‌های مبتلا به کبد چرب غیر الکلی نسبت به گروه تمرین تنها، منجر به کاهش بیان ژن LXRα بافت کبد گردید.[۳۴] با این حال، برخی مطالعات افزایش بیان ژن LXRα کبدی را در موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب گزارش کرده‌اند.[۳۵،۳۶]

زیونگ و همکاران (۲۰۲۱) در یک مطالعه فراتحلیل نشان داده‌اند که تمرین هوازی می‌تواند با کاهش سنتاز اسید چرب و استیل کوآ کربوکسیلاز[iv] و فعال کردن پروتئین کینازهای وابسته به AMP، کاهش ساخت چربی و افزایش اکسیداسیون چربی در بهبود NAFLD موثر باشد.[۱۱] مطالعات مختلف گزارش داده‌اند که تمرین ورزشی باعث کاهش بیان آنزیم‌های مختلف می‌شود که واسطه تبدیل استیل کوآ به اسیدهای چرب آزاد می‌باشند. تمرین ورزشی ممکن است اکسیداسیون چربی را تحریک کرده و تولید چربی‌ها را در کبد، از طریق فعال شدن مسیر AMPK[v]، مهار کند.[۳۷] هماساکی[vi] و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند که HIIT می‌تواند حساسیت کبدی به انسولین را بهبود بخشد و ذخیره و ساخت چربی در کبد را در بیماران مبتلا به NAFLD کاهش دهد.[۱۰] ناکاموتا و همکاران (۲۰۰۹) گزارش کرده‌اند که اثر لیپوژنیک انسولین در کبد NAFLD ممکن است تا حدی از طریق مسیر LXRα میانجی‌گری گردد.[۲۷] با توجه به این‌که LXRα، تحت کنترل انسولین است، به نظر می‌رسد بهبود حساسیت انسولین منجر به کاهش بیان LXRα کبدی شود. با توجه به نقش تمرین منظم در کاهش اکسی استرول‌ها[۳۸] به نظر می‌رسد تمرین ورزشی از طریق کاهش اکسی استرول‌ها منجر به کاهش بیان LXRα کبدی گردد.

مطالعه حاضر نشان داد که مقادیر PPARγ کبدی پس از یک دوره رژیم غذایی پر چرب و ابتلا به کبد چرب به طور معناداری افزایش یافت؛ که با یافته‌های برخی مطالعات مشابه می‌باشد.[۷،۸،۳۹،۴۰] با این حال، دینیز[vii] و همکاران (۲۰۲۰) هیچ تفاوت معناداری در بیان پروتئین PPARγ کبدی در موش‌های دارای رژیم پرچرب گزارش نکردند.[۴۱] این‌طور تصور می‌شود که در پاسخ به یک رژیم غذایی پرچرب، بافت چربی کارایی خود را از دست داده و تجزیه تری‌گلیسرید و متعاقباً افزایش چربی‌های خون را افزایش می‌دهد. این شرایط می‌تواند باعث شود که کبد به عنوان یک ذخیره ثانویه برای بار اضافی چربی عمل کرده و بیان ژن‌های چربی‌زا، از جمله PPARγ را القا کند. در سلول‌های کبدی، PPARγ افزایش

i -Yang
ii -Harris
iii- Melo

iv- Acetyl Coenzyme A Carboxylase
v- AMP-activated protein kinase
vi -Hamasaki
vii -Diniz

تری‌گلیسیرید کبدی را تسهیل می‌کند. بنابراین، به نظر می‌رسد PPARγ اثرات استئاتوژنیک در کبد داشته باشد و باعث رسوب چربی‌های داخل سلولی گردد.[۸]

در مطالعه حاضر PPARγ کبدی در گروه تمرین تناوبی، گروه مکمل و گروه تمرین تناوبی + مصرف مکمل خرفه به طور معناداری کاهش یافت. با توجه به بررسی نتایج و مقایسه اندازه اثر هر یک از گروه‌ها (اندازه‌اثر تمرین تناوبی=۰/۶۰، مکمل خرفه= ۰/۷۱ و تمرین تناوبی+ مکمل خرفه= ۰/۸۳)، می‌توان نتیجه گرفت که مکمل خرفه همراه با تمرین تناوبی، نسبت به تمرین تناوبی به تنهایی و مکمل خرفه به تنهایی، تاثیر کاهشی بیشتری بر شاخص PPARγ داشته است. این مشاهده نشان‌دهنده رابطه هم‌افزایی و اثرگذاری بیشتر مکمل خرفه و تمرین ورزشی بوده است. برخی مطالعات مشابه با مطالعه حاضر کاهش بیان PPARγ کبدی را پس از تمرین هوازی گزارش کرده‌اند.[۴۳،۴۲،۲۴] لی[i] و همکاران (۲۰۲۱) این کاهش پس از تمرین هوازی را به اثرات مهاری اینترلوکین ۶ نسبت دادند و بیان داشتند که پیام‌رسانی PPARγ تنظیم شده توسط اینترلوکین-۶ ممکن است سهم بیشتری از کاهش محتوای تری‌گلیسرید داخل کبدی را به خود اختصاص دهد.[۴۲] با این حال برخی مطالعات یافته‌های متفاوتی با مطالعه حاضر گزارش کردند.[۴۵،۴۴]

ساخت تری‌گلیسرید اغلب با مهار AMPK، که یک حسگر انرژی حیاتی در سلول‌های کبدی محسوب می‌شود و در اثر تمرین ورزشی فعال می‌شود، مرتبط است. AMPK پس از فعال شدن، مسیرهای آنابولیک را مسدود می‌کند و مسیرهای کاتابولیک را ارتقا می‌دهد. به این ترتیب از سلول‌ها در برابر محرک‌های مختلف محافظت می‌کند و در نهایت منجر به افزایش سوخت و ساز اسیدهای چرب و سرکوب ساخت اسیدهای چرب در سلول‌های کبدی می‌گردد. فعال‌سازی AMPK باعث فسفریله و غیرفعال شدن بیشتر استیل کوا کربوکسیلاز می‌شود، که می‌تواند مرحله پروگزیمال و محدودکننده سرعت ساخت تری‌گلیسرید را تعدیل کند.[۴۳] هدایتی کتولی و همکاران (۲۰۲۰) کاهش بیان PPARγ کبدی در موش‌های تغذیه شده با غذای پر چرب پس از ۱۲ هفته تمرین تناوبی را به افزایش بیان AMPK نسبت دادند و بیان داشتند که فعال شدن AMPK از طریق مهار PPARγ موجب مهار ساخت تری‌گلیسرید و چربی می‌شود.[۴۰]

هم‌چنین، از آنجایی PPARγ از ژن‌های هدف LXRα در مسیر ساخت تری‌گلیسرید می‌باشد،[۲۶،۲۷] انتظار می‌رود که با کاهش بیان کبدی LXRα، بیان PPARγ نیز کاهش یابد. در مطالعه حاضر LXRα کبدی کاهش معناداری داشت که می‌توان کاهش PPARγ را به آن نسبت داد.

مطالعات معدودی در خصوص ترکیب تمرین ورزشی و مکمل خرفه روی مبتلایان به NAFLD انجام شده است. بیشتر این پژوهش‌ها بر نیم‌رخ چربی خون و سطوح آنزیم‌های کبدی متمرکز بوده، نتایج امیدوارکننده‌ای را گزارش کرده‌اند لیکن، به بررسی سازوکارهای مرتبط با آن نپرداخته‌اند.[۲،۲۴،۴۶] این گیاه دارای اثرات ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی فراوانی بوده و به واسطه چربی‌های امگا-۳ و امگا-۶ فراوان می‌تواند باعث مهار پراکسیداسیون چربی‌ها می‌شود.[۲،۴۷] مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از رژیم غذایی حاوی اسیدهای چرب امگا ۳ در بهبود سطح آنزیم‌های کبدی بیماران NAFLD موثر می‌باشد.[۲،۱۳،۴۷] از این‌رو با توجه به بررسی مطالعاتی که در خصوص سازوکارهای بهبود این بیماری با استفاده از رژیم‌های غذایی امگا ۳ انجام شده و تاثیر اسیدهای چرب امگا ۳ در کاهش بیان گیرنده‌های هسته‌ای،[۴۸] به نظر می‌رسد کاهش بیان LXR کبدی با مصرف گیاه خرفه دور از انتظار نباشد. هم‌چنین خرفه منبع غنی از پلی‌فنول‌ها، از جمله فلاونوئیدها محسوب می‌شود[۱۳] و با توجه به تاثیر فلاونوئیدها در کاهش تجمع چربی در کبد به واسطه سرکوب مسیر LXRα[۴۹،۵۰]، کاهش بیان کبدی LXRα و سایر مسیرهای تولید چربی با استفاده از گیاه خرفه منطقی به نظر می‌رسد. مطالعات نشان داده‌اند که عصاره خرفه فعالیت آنزیم لیپاز پانکراس را مهارکرده و به واسطه فسفوریلاسیون AMPK، استیل کوآ کربوکسیلاز (اولین گام در ساخت اسید چرب) را کاهش می‌دهد.[۵۱،۵۲]

به نظر می‌رسد یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر میزان خرفه استفاده شده باشد. این احتمال وجود دارد که اثرات عصاره خرفه در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی به میزان استفاده آن وابسته باشد،[۱۵] بنابراین تحقیقات بیشتر در این زمینه با مقادیر مختلف خرفه، می‌تواند به درک بهتر نتایج کمک نماید.

نتیجه‌گیری: در مجموع نتایج مطالعه حاضر بیانگر این مطلب است که تمرینات ورزشی تناوبی شدید به همراه مصرف مکمل خرفه ممکن است از طریق کاهش LXRα و

---

i -Lee

PPARγ کبدی و بهبود تنظیم مسیرهای تولید چربی در کبد، در درمان بیماری کبد چرب غیر الکلی موثر باشد.

سپاسگزاری: این تحقیق مستخرج از رساله دکتری فیزیولوژی ورزشی می‌باشد. این مطالعه بدون هیچگونه کمک مالی و با هزینه شخصی نویسندگان انجام گرفته است. بدین‌وسیله از همکاری پرسنل آزمایشگاه‌های فیزیولوژی و بیوشیمی و آزمایشگاه دانشگاه علوم پزشکی بجنورد، برای نمونه‌برداری و انجام آزمایش های حیوانی تشکر و قدردانی می‌نمائیم.

تعارض منافع: نویسندگان این پژوهش اعلام می‌دارند که هیچگونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

References

1. Koch LK, Yeh MM. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): diagnosis, pitfalls, and staging. Ann Diagn Pathol 2018; 37: 83-90.
2. Kadkhoda Z, Khajei R, Barjaste yazdy A, Safipor Afshar A, Zarei M. The effect of high intensity interval training (HIIT) with portulaca Oleracea supplementation on serum levels of liver enzyme in rats with non-alcoholic fatty live disease. Journal of Sport and Biomotor Sciences 2021; 26: 56-65. Available from: URL:https://journals.hsu.ac.ir/sbs/article-1-955-en.html [Farsi]
3. Farzanegi P, Dana A, Ebrahimpoor Z, Asadi M, Azarbayjani MA. Mechanisms of beneficial effects of exercise training on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Roles of oxidative stress and inflammation. Eur J Sport Sci 2019; 19: 994-1003.
4. Ahn SB, Jang K, Jun DW, Lee BH, Shin KJ. Expression of liver X receptor correlates with intrahepatic inflamemation and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Dig Dis Sci 2014; 59: 2975-82.
5. Dixon ED, Nardo AD, Claudel T, Trauner M. The role of lipid sensing nuclear receptors (PPARs and LXR) and metabolic lipases in obesity, diabetes and NAFLD. Genes 2021; 12: 645.
6. Huang F, Liu H, Lei Z, Li Z, Zhang T, Yang M, et al. Long noncoding RNA CCAT1 inhibits miR-613 to promote nonalcoholic fatty liver disease via increasing LXRα transcription. J Cell Physiol 2020; 235: 9819-33.
7. Liss KH, Finck BN. PPARs and nonalcoholic fatty liver disease. Biochimie 2017; 136: 65-74.
8. Skat-Rørdam J, Højland Ipsen D, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. A role of peroxisome proliferator-activated receptor γ in non-alcoholic fatty liver disease. Basic & Clin Pharmacol Toxicol 2019; 124: 528-37.
9. Gao Y, Zhang W, Zeng L-Q, Bai H, Li J, Zhou J, et al. Exercise and dietary intervention ameliorate high-fat diet-induced NAFLD and liver aging by inducing lipophagy. Redox Biol 2020; 36: 101635.
10. Hamasaki H. Perspectives on interval exercise interventions for non-alcoholic fatty liver disease. Medicines 2019; 6: 83.
11. Xiong Y, Peng Q, Cao C, Xu Z, Zhang B. Effect of different exercise methods on non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and meta-regression. Int J Environ Res Public Health 2021; 18: 3242.
12. Kumar A, Sreedharan S, Kashyap AK, Singh P, Ramchiary N. A review on bioactive phytochemicals, ethnomedicinal and pharmacological importance of Purslane (Portulaca oleracea L.). Heliyon 2021; 8: e08669.
13. Khorasani-Toroghi T, Yaghoubi A. Effect of High Intensity Interval Training and Portulaca Oleracea Supplement on Changes in Fetuin A Level and Insulin Resistance in Rats with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32: 29-41. [Farsi]
14. Kwon Y-R, Cho S-M, Hwang S-P, Kwon G-M, Kim J-W, Youn K-S. Antioxidant, physiological activities, and acetylcholinesterase inhibitory activity of Portulaca oleracea extracts with different extraction methods. Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition 2014; 43: 389-96.
15. Changizi-Ashtiyani S, Zarei A, Taheri S, Rasekh F, Ramazani M. The effects of Portulaca oleracea alcoholic extract on induced hypercholesteroleomia in rats. Zahedan J Res Med Sci (ZJRMS) 2013; 15: 34-39. [Farsi]
16. 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: 39-46.
17. 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: 889-99. [Farsi] Available from: URL: http://ismj.bpums.ac.ir/article-1-603-en.html
18. Ahmadi-Noorbakhsh S, Mirabzadeh Ardakani E, Sadighi J, Aldavood SJ, Farajli Abbasi M, Farzad-Mohajeri S, et al. Guideline for the care and use of laboratory animals in Iran. Lab Anim 2021; 50: 303-5.
19. Dehbashi M FM, Attarzadeh HSR, Mosaferi ZM. The effect of eight weeks of endurance training and injection of growth hormone lipolytic fragment on ck18 and liver enzymes of nafld-iInduced mice induced by high-fat diet. Knowledge Knowledge Health 2021; 15: 12-9. [Farsi]
20. Arifin WN, Zahiruddin WM. Sample size calculation in animal studies using resource equation approach. The Malaysian journal of medical sciences: MJMS 2017; 24: 101.
21. Hafstad AD, Boardman NT, Lund J, Hagve M, Khalid AM, Wisløff U, et al. High intensity interval training alters substrate utilization and reduces oxygen consumption in the heart. J Appl Physiol (1985) 2011; 111: 1235-41.
22. Kemi OJ, Loennechen JP, Wisløff U, Ellingsen Ø. Intensity-controlled treadmill running in mice: cardiac and skeletal muscle hypertrophy. Journal of Applied Physiology 2002; 93: 1301-9.
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. Phytother Res 2021; 35: 3145-56.
24. Abdelbasset WK, Tantawy SA, Kamel DM, Alqahtani BA, Elnegamy TE, Soliman GS, et al. Effects of high-intensity interval and moderate-intensity continuous aerobic exercise on diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease: a comparative randomized controlled trial. Medicine (Baltimore) 2020; 99: e19471.
25. Higuchi N, Kato M, Shundo Y, Tajiri H, Tanaka M, Yamashita N, et al. Liver X receptor in cooperation with SREBP-1c is a major lipid synthesis regulator in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatol Res 2008; 38: 1122-9.

26. Lima-Cabello E, Garcia-Mediavilla MV, Miquilena-Colina ME, Vargas-Castrillón J, Lozano-Rodríguez T, Fernández-Bermejo M, et al. Enhanced expression of pro-inflammatory mediators and liver X-receptor-regulated lipogenic genes in non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C. Clin Sci (Lond) 2011 ; 120: 239-50.
27. Nakamuta M, Fujino T, Yada R, Yada M, Yasutake K, Yoshimoto T, et al. Impact of cholesterol metabolism and the LXRα-SREBP-1c pathway on nonalcoholic fatty liver disease. Int J Mol Med 2009; 23: 603-8.
28. Zhao L, Lei W, Deng C, Wu Z, Sun M, Jin Z, et al. The roles of liver X receptor α in inflammation and inflammation-associated diseases. J Cell Physiol 2021; 236: 4807-28.
29. Ai Z, Chen D. The significance and effects of liver X receptor alpha in nonalcoholic fatty liver disease in rats. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2007; 15: 127-30.
30. Chen J, Zheng R-D, Xu C-R, Wu W-P. Expression and significance of liver X receptor-alpha in nonalcoholic fatty liver disease in rats. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi 2009; 23: 265-8.
31. Yang X, Gonzalez FJ, Huang M, Bi H. Nuclear receptors and non-alcoholic fatty liver disease: An update. Liver Research 2020; 4: 88-93.
32. Harris MP, Seija A, Hartke RE, Breden M, Poole K, Wooten JS, editors. The Effects of Physical Activity on Markers of Hepatic Lipid Metabolism during Weight Cycling. International Journal of Exercise Science: Co nference Proceedings 2016; 2. Available from: URL: https://digitalcommons.wku.edu/ijesab/vol2/iss8/12.
33. Yang W, Liu L, Wei Y, Fang C, Liu S, Zhou F, et al. Exercise suppresses NLRP3 inflammasome activation in mice with diet-induced NASH: a plausible role of adropin. Lab Invest 2021; 101: 369-80.
34. Melo L, Bilici M, Hagar A, Klaunig JE. The effect of endurance training on non-alcoholic fatty liver disease in mice. Physiol Rep 2021; 9: e14926.
35. Hajighasem A, Farzanegi P, Mazaheri Z, Naghizadeh M, Salehi G. Effects of resveratrol, exercises and their combination on Farnesoid X receptor, Liver X receptor and Sirtuin 1 gene expression and apoptosis in the liver of elderly rats with nonalcoholic fatty liver. PeerJ 2018; 6: e5522.
36. Jafari M, Ravasi AA. Effect of interval and continuous training exercises after high-fat diet on liver X receptor alpha gene expression. Tehran Univ Med J 2020; 78: 28-32. [Farsi].
37. Hoene M, Kappler L, Kollipara L, Hu C, Irmler M, Bleher D, et al. Exercise prevents fatty liver by modifying the compensatory response of mitochondrial metabolism to excess substrate availability. Mol Metab 2021; 54: 101359.
38. Barau C, Leick S, Caccia C, Portal L, Leoni V, Le Corvoisier P, et al. Cardioprotective Signaling Pathways in Obese Mice Submitted to Regular Exercise: Effect on Oxysterols. Int J Mol Sci 2022; 23: 10840.
39. Hajri T, Zaiou M, Fungwe TV, Ouguerram K, Besong S. Epigenetic regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma mediates high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease. Cells 2021; 10: 1355.
40. Hedayati katooli A, Azarbayjani M A, Banaeifar A, Arshadi S. Effects of Aerobic Interval Training and Adenosine on the Expression of AMPK, PPARγ and A2B Receptor in the Liver of Rats Fed a High-Fat Diet. JABS 2020; 10: 2655-64. [Farsi]
41. Diniz TA, de Lima Junior EA, Teixeira AA, Biondo LA, da Rocha LAF, Valadão IC, et al. Aerobic training improves NAFLD markers and insulin resistance through AMPK-PPAR-α signaling in obese mice. Life Sci 2021; 266: 118868.
42. Li L, Huang C, Yin H, Zhang X, Wang D, Ma C, et al. Interleukin-6 mediated exercise-induced alleviation of adiposity and hepatic steatosis in mice. BMJ Open Diabetes Res Care 2021; 9: e001431.
43. Zhang Q, Xu L, Xia J, Wang D, Qian M, Ding S. Treatment of diabetic mice with a combination of ketogenic diet and aerobic exercise via modulations of PPARs gene programs. PPAR Res 2018; 2018: 4827643.
44. Bagheri MH, Azamian Jazi A, Bani Talebi E, Nasr-Esfahani MH. The effects of eight weeks of high intensity interval training on expression of PPARγ and liver TG in rats with fatty liver disease. Sport Physiology 2020; 12: 113-32. [Farsi]
45. Zheng F, Cai Y. Concurrent exercise improves insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease by upregulating PPAR-γ and genes involved in the beta-oxidation of fatty acids in ApoE-KO mice fed a high-fat diet. Lipids Health Dis 2019; 18: 1-8.
46. Aliniya N, Elmieh A, Fadaei Chafy MR. Interaction effect of combined exercise and supplementation with portulaca oleracea on liver enzymes in obese postmenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease. CMJA 2020; 10: 68-79. [Farsi]
47. Mohamed AD, Ahmed EAM, Saleh A-Q, Reda AS. Antioxidant effect of purslane (Portulaca oleracea) and its mechanism of action. Journal of Medicinal Plants Research 2011; 5: 1589-93.
48. Simopoulos AP. Dietary omega-3 fatty acid deficiency and high fructose intake in the development of metabolic syndrome, brain metabolic abnormalities, and non-alcoholic fatty liver disease. Nutrients 2013; 5: 2901-23.
49. Ji L, Li Q, He Y, Zhang X, Zhou Z, Gao Y, et al. Therapeutic potential of traditional Chinese medicine for the treatment of NAFLD: a promising drug Potentilla discolor Bunge. Acta Pharm Sin B 2022; 12: 3529-47.
50. Yin Y, Gao L, Lin H, Wu Y, Han X, Zhu Y, et al. Luteolin improves non-alcoholic fatty liver disease in db/db mice by inhibition of liver X receptor activation to down-regulate expression of sterol regulatory element binding protein 1c. Biocheml Biophys Res Commun 2017; 48: 720-6.
51. Lee JH, Park JE, Han JS. Portulaca oleracea L. extract reduces hyperglycemia via PI3k/Akt and AMPK pathways in the skeletal muscles of C57BL/Ksj-db/db mice. J Ethnopharmacol 2020; 260: 112973.
52. Nemzer B, Al-Taher F, Abshiru N. Phytochemical composition and nutritional value of different plant parts in two cultivated and wild purslane (Portulaca oleracea L.) genotypes. Food Chem 2020; 320: 126621.

Original Article

Effect of High-Intensity Interval Training with *Portulaca oleracea* Supplementation on Liver LXα and PPARγ Receptors in Rats with Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Zarei M[1], Kadkhoda Z[2], Yaghoubi A[3]

[1]Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Literature and Humanities, University of Neyshabur, Neyshabur, Iran, [2]Department of Physical Education, Neyshabur Branch, Islamic Azad University, Neyshabur, Iran, [3]Department of Physical Education and Sport Science, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, I.R. Iran.

e-mail: Mehdizarei@neyshabur.ac.ir

Received: 03/12/2022 **Accepted**: 05/02/2023

Abstract

Introduction: Lifestyle modification through dietary interventions and exercise training is the main approach to treating nonalcoholic fatty liver (NAFLD). The aim of this study was to investigate the effect of high-intensity interval training (HIIT) with Portulaca oleracea supplementation on liver X receptor α (LXRα) and peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ) in the liver tissue of rats with NAFLD. Materials and Methods: In this experimental study, 30 male rats with a weight range of 160-185 g were divided into 2 main groups: NAFLD (n=25) and healthy control (n=5). Nonalcoholic fatty liver was induced in rats with 12 weeks of a high-fat diet. Five rats were sacrificed to confirm the establishment of NAFLD, and the remaining rats were divided into 4 subgroups: fatty liver control (n=5), P. oleracea supplement (n=5), HIIT (n=5), and HIIT+P. oleracea supplement (n=5). Rats in supplementation groups were given 400 mg/kg/day of dissolved P. oleracea powder. HITT consisted of 5 sessions a week of running with an intensity of 90% of maximum speed for 8 weeks. At the end of the study, LXRα and PPARγ levels in liver were measured. Results: LXRα values were significantly lower in the HIIT+P. oleracea (P=0.002, effect size=0.63), HIIT (P=0.017, effect size=0.43), and P. oleracea groups (P=0.009, effect size=0.44) than in the fatty liver control group. LXRα values were significantly lower in the HIIT+P. oleracea group than in the HIIT (P=0.030) and P. oleracea groups (P=0.030). PPARγ values were significantly lower in the HIIT+P. oleracea (P=0.002, effect size=0.83), HIIT (P=0.030, effect size=0.60), and P. oleracea groups (P=0.004, effect size=0.71) than in the fatty liver control group. PPARγ values were significantly lower in the HIIT+P. oleracea group than in the HIIT group (P=0.030). Conclusion: HIIT with P. oleracea supplementation may be effective in the treatment of NAFLD disease by reducing LXRα and PPARγ and improving the regulation of fat production pathways in the liver.

Keywords: High-intensity interval training, *Portulaca*, Nonalcoholic fatty liver disease, LXRα, PPARγ