Journal of Practical Studies of
Biosciences in Sport

Simultaneous effect of mealworm supplement with aerobic exercise on mitochondrial genes expression in the soleus muscle of rats with non-alcoholic fatty liver

Somayeh Paykari[1], Alireza Rahimi[2]*, Fariba Aghaei[3], Fuad Feizolahi[3]

1- Ph.D Student, Department of exercise physiology, Karaj branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran
2- Associate Professor, Department of exercise physiology, Karaj branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran
3- Assistant Professor, Department of exercise physiology, Karaj branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran

Abstact

Background and Aim: in this study, the simultaneous effect of mealworm protein supplementation with aerobic exercise on the expression of genes involved in mitochondrial biogenesis, PGC1α, UCP1, Mfn1 and Drp1, was investigated in the soleus muscle tissue of rats with non-alcoholic fatty liver disease.

Materials and Methods: In this experimental study, 25 male wistar rats were divided into five equal groups including: 1- healthy, 2- patient, 3- patient+ supplement, 4- patient+ exercise, 5- patient+ supplement + exercise. The sick groups developed NAFLD with high fat and cholesterol diet. Interval endurance exercise was performed for eight weeks, including running on a treadmill for 30 minutes, five days a week with gradual overload. mealworm supplement gavage with a dose of 20 mg/kg body weight was performed on the same days as exercise. Finally, 48 hours after the last training session, the animals were sacrificed and the expression of PGC1α, UCP1, Mfn1 and Drp1 genes in soleus muscle was measured by Real-Time PCR method. The obtained data were analyzed through independent t-tests and two-factor analysis of variance at a significance level of $p \leq 0.05$.

Results: NAFLD decreased muscle PGC1α, UCP1 and Mfn1 levels and increased Drp1 levels (p=0.0001). Exercise and mealworm supplement alone led to a significant increase in the expression of PGC1α (p=0.0001), UCP1 (p=0.0001), and Mfn1 (p=0.0001) and a significant decrease in the expression of Drp1 (p=0.0001) in rats with NAFLD, and only the interaction effect of exercise and supplementation was significant in increasing Mfn1(p=0.0001).

Conclusion: It seems that aerobic exercise and mealworm supplement each alone by creating positive changes on the muscle levels of some important genes involved in mitochondrial biogenesis and modulating fat metabolism, are likely to be effective in the treatment of NAFLD.

Keywords: Aerobic exercise, mealworm Larvae, mitochondrial biogenesis, Fatty Liver

نسخه پیش از انتشار ویرایش نشده

مطالعات کاربردی
علوم زیستی در ورزش

تاثیر همزمان مکمل یاری کرم آرد با تمرین هوازی بر بیان برخی ژن‌های میتوکندریایی در عضله نعلی موش‌های صحرایی مبتلا به کبد چرب غیر الکلی

سمیه پایکاری[۱]، علیرضا رحیمی[۲*]، فریبا آقایی[۳]، فواد فیض الهی[۳]

۱- دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزش، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

ایمیل: samane.paykari@gmail.com تلفن: ۰۹۳۸۳۳۳۴۹۰۱

۲-* دانشیار گروه فیزیولوژی ورزش، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

ایمیل: a_r_rahimi@hotmail.com تلفن: ۰۹۱۲۳۱۰۴۹۶۵

۳- استادیار گروه فیزیولوژی ورزش، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

ایمیل: mahya.aghaei@gmail.com تلفن: ۰۹۳۹۵۰۳۲۲۳۷

ایمیل: fuad.feizolahi@yahoo.com تلفن: ۰۹۱۲۰۷۲۲۰۳۱

نسخه پیش از انتشار ویرایش نشده

چکیده

زمینه و هدف: در این تحقیق تاثیر همزمان مکمل پروتئینی کرم آرد با تمرین هوازی بر بیان ژن‌های دخیل در بیوژنز میتوکندریایی شامل PGC1α، UCP1، Mfn1 و Drp1 در بافت عضله نعلی موش‌های صحرایی مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بررسی گردید.

روش تحقیق: در این مطالعه تجربی، ۲۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به پنج گروه مساوی شامل گروه سالم، بیمار، بیمار+ مکمل، بیمار+ تمرین، و بیمار+ مکمل+ تمرین تقسیم شدند. گروه بیمار با رژیم غذایی پرچرب و کلسترول دچار NAFLD شدند. تمرین هوازی تناوبی به مدت هشت هفته شامل دویدن روی نوارگردان به مدت ۳۰ دقیقه و پنج روز در هفته همراه با اضافه بار تدریجی انجام شد. گاواژ مکمل کرم آرد با دوز ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن مشابه با روزهای ورزش صورت گرفت. در نهایت، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین حیوانات قربانی شدند و اندازه‌گیری بیان ژن‌های PGC1α، UCP1، Mfn1 و Drp1 در عضله نعلی با روش Real-Time PCR صورت گرفت. داده‌های بدست آمده از طریق آزمون‌های آماری t مستقل و تحلیل واریانس دو عاملی در سطح معنی داری $p \leq 0.05$ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: ابتلا به NAFLD، سطوح عضلانی PGC1α، UCP1 و Mfn1 را کاهش و سطح Drp1 را افزایش داد (p=0.0001). تمرین و مکمل کرم آرد هر کدام به تنهایی منجر به افزایش معنی دار بیان PGC1α (p=0.0001)، UCP1 (p=0.0001) و Mfn1 (p=0.0001) و کاهش معنی دار بیان Drp1 (p=0.0001) در موش‌های مبتلا به NAFLD شدند و اثر تعاملی تمرین و مکمل فقط در افزایش Mfn1 (p=0.0001) معنی دار بود.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرین هوازی و مکمل کرم آرد هر کدام به تنهایی با ایجاد تغییرات مثبت بر سطوح عضلانی برخی ژن‌های مهم دخیل در بیوژنز میتوکندری و تعدیل متابولیسم چربی، احتمالا در بهبود وضعیت NAFLD موثر واقع شود.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، مکمل کرم آرد ، بیوژنز میتوکندریایی، کبد چرب

Journal of Practical Studies of
Biosciences in Sport

مقدمه

بیماری کبد چرب غیر الکلی[1] (NAFLD)، یک بیماری متابولیک اکتسابی است که با رسوب تری گلیسیرید در کبد توسط عواملی غیر از مصرف الکل ایجاد می‌شود. این بیماری با مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲، هایپرلیپیدمی، فشار خون بالا و سندرم متابولیک مرتبط است (۱). شواهد مختلفی نشان می‌دهند که ترکیبی از عوامل مختلف مانند مقاومت به انسولین، ترشح آدیپوکاین‌ها، استرس اکسیداتیو، پراکسیداسیون لیپیدی، آسیب میتوکندری، استرس شبکه آندوپلاسمی و عوامل دیگر باعث بروز این بیماری می‌شوند (۱).

میتوکندری‌ها از طریق ساز و کارهای مختلف از جمله اختلال عملکرد زیست انرژی، استرس اکسیداتیو و تغییر دینامیک میتوکندری نقش مهمی در توسعه و پیشرفت NAFLD دارند (۲). ناهنجاری‌های میتوکندری، مانند اختلال در عملکرد زنجیره انتقال الکترون و کاهش بتااکسیداسیون اسیدهای چرب، به تجمع چربی در سلول‌های کبدی کمک می‌کند که منجر به تخریب سلولی و پیشرفت به استئاتوهپاتیت غیرالکلی[2] (NASH) می‌شود (۲). گیرنده هم فعال کننده کنندگی- ۱ آلفا فعال شده با پراکسی زوم تکثیر شده[3] (PGC-1α)، یک هم فعال کننده رونویسی است که به عنوان تنظیم کننده اصلی بایوژنز و عملکرد میتوکندری، از جمله فسفوریلاسیون اکسیداتیو و سم زدایی گونه‌های اکسیژن فعال توصیف می‌شود. PGC-1α در بافت هایی با نیازهای انرژی بالا (مانند عضلات اسکلتی) به شدت بیان می‌شود (۳). اختلال در تنظیم PGC-1α منجر به اختلال در عملکرد میتوکندری و متابولیسم چربی می‌شود که به استئاتوز و التهاب متعاقب آن کمک می‌کند. در همین راستا، برخی از مطالعات نشان می‌دهد که افزایش فعالیت PGC-1α می‌تواند به طور بالقوه پیشرفت NASH را با بهبود انعطاف پذیری متابولیک و کاهش التهاب متوقف کند که نشان دهنده نقش پیچیده PGC-1α در آسیب شناسی کبد است (۴). فعال شدن PGC-1α می‌تواند عوامل دیگری از جمله پروتئین جفت نشده-۱[4] (UCP-1) را فعال کند که به طور غیرمستقیم در جلوگیری از پیشرفت NAFLD نقش دارد. UCP-1 برای ترموژنز ضروری است که به تنظیم مصرف انرژی کمک می‌کند و ممکن است از چاقی، یک عامل خطر مهم برای NAFLD جلوگیری کند. شواهد موجود نشان می‌دهند که افزایش بیان UCP-1 با بهبود متابولیسم چربی مرتبط است که به طور بالقوه پیشرفت NAFLD را کاهش می‌دهد (۵).

از سویی دیگر، تغییرات در مورفولوژی میتوکندری‌ها از طریق همجوشی و شکافت[5]، به طور قابل توجهی با توسعه بیماری‌های مرتبط با سوخت و ساز از جمله NAFLD در ارتباط است (۶). پویایی میتوکندریایی در عملکرد میتوکندری‌ها و متابولیسم سلولی نقش بسزایی دارد که با فرایندهای مستمر هم جوشی و شکافت به واسطه چندین گوانوزین تری فسفاتاز[6] (GTPase) تنظیم می‌شود. پروتئین‌های میتوفیوژن[7] (Mfn) 1 و 2 در همجوشی میتوکندری‌ها دخیل‌اند و از سوی دیگر، پروتئین-۱ وابسته به دینامین[8] (Drp1) از پروتئین‌های مرتبط با شکافت میتوکندری‌ها می‌باشد (۷). افزایش استرس اکسیداتیو حاصل از NAFLD باعث اختلال عملکرد میتوکندری و آپوپتوز سلول‌های کبدی می‌شود. در این راستا شواهد نشان داده‌اند که افزایش بیان Drp1 منجر به شکافت بیش از حد میتوکندری و اختلال در عملکرد میتوکندری می‌شود که نهایتا به فعال شدن مسیر سلولی آپوپتوز میتوکندری ختم می‌شود. از طرفی همجوشی میتوکندری

[1] Non-alcoholic fatty liver disease
[2] Non-alcoholic Steatohepatitis
[3] Peroxisome proliferator-activated receptor co-activator- 1αlpha
[4] Uncoupling protein-1
[5] Fission & Fusion
[6] Guanosine triphosphatase
[7] Mitofusion
[8] Dynamin-related Protein-1

نسخه پیش از انتشار ویراستاری نشده

عمدتا توسط توسط Mfn1/2 تنظیم می‌شود که پتانسیل غشای میتوکندری را تثبیت و مسیر آپوپتوز میتوکندری را مسدود می‌کند (۸).

شواهد موجود نشان می‌دهند که پیشرفت NAFLD در افراد چاق و غیر چاق ارتباط نزدیکی با سبک زندگی کم تحرک و رژیم غذایی غیرسالم دارد. نشان داده شده است که فعالیت بدنی، به ویژه ورزش منظم، استئاتوز کبدی را بهبود می‌بخشد و به عنوان درمان کلی بیماری NAFLD محسوب می‌شود (۹). ورزش نه تنها می‌تواند وضعیت التهابی کبد را کاهش دهد، بلکه باعث تقویت بیوژنز میتوکندری شده و پویایی مورفولوژیکی و سرعت بازسازی را از طریق بیوژنز و میتوفاژی افزایش می‌دهد (۱۰). در همین راستا، نتایج مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۲ نشان داد که ۸ هفته تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط در موش‌های مدل NAFLD، علاوه بر کاهش وزن بدن، گلوکز، مقاومت انسولینی و افزایش فعالیت آنزیم‌های اکسیداتیو، توانست بیان ژن‌های PGC-1α و UCP1 را در عضله نعلی افزایش دهد (۱۱). هم‌چنین یافته‌های تحقیق مصطفویان نشان داد که به دنبال ۸ هفته تمرین هوازی فزاینده در موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب، افزایش معنی دار بیان ژن‌های PGC-1α و UCP1 در بافت چربی احشایی مشاهده شد (۱۲). گونسالوز[9] و دیگران (۲۰۱۶) نیز نشان دادند که یک دوره تمرین استقامتی هوازی در موش‌های مدل استئاتوز کبدی دارای رژیم غذایی پرچرب باعث افزایش معنی دار بیان PGC-1α و Mfn1 شد؛ هر چند که این مداخله تمرینی تاثیری بر Drp1 نداشت (۱۳). در مقابل این نتیجه، یافته‌های پژوهش اخیر هو[10] و دیگران (۲۰۲۳) نشان داد که مداخله تمرین هوازی در موش‌های مبتلا به NAFLD از طریق رژیم غذایی پرچرب، با کاهش معنی دار فعالیت Drp1 در کبد و بهبود تجمع چربی کبدی و اختلال عملکرد میتوکندری همراه بود (۱۴). با این حال، بر خلاف این نتایج، در پژوهش دیگری در سال ۱۴۰۰ گزارش شد که ۸ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط روی نوارگردان، تغییر معنی داری بر سطوح کبدی Mfn1 و Drp1 در موش‌های دیابتی نوع دو ایجاد نکرد (۱۵).

امروزه اصلاح رژیم غذایی و استفاده از برخی مکمل‌های غذایی یکی از مداخلات سبک زندگی در جهت درمان NAFLD محسوب می‌شود (۱۶). مکمل‌هایی بر پایه حشرات خوراکی، خواص تحریک کننده ایمنی و ضد سرطانی، ضد دیابتی و آنتی اکسیدانی قوی از خود نشان داده‌اند (۱۷). یکی از این مکمل‌ها، کرم آرد یا mealworm است که علاوه بر محتوای پروتئینی بالا، گزارش شده است که اثر ضد چاقی از طریق فعال‌سازی PGC-1α نشان می‌دهد. این مطالعه هم‌چنین نشان داد که این مکمل با تاثیری که بر بیان ژن‌های دخیل در متابولیسم چربی می‌گذارد، می‌تواند به طور موثری در کاهش وزن و توده چربی ایفای نقش کند (۱۸). از آنجا که تا به امروز، درمان NAFLD عمدتاً از طریق مداخلات در جهت کاهش وزن و چربی بوده است، استفاده از مکمل پروتئینی کرم آرد با خواص آنتی اکسیدانی احتمالا فواید مضاعفی در بهبود NAFLD از خود نشان دهد. در همین راستا، لی[11] و دیگران (۲۰۲۰) نشان دادند که دریافت عصاره کرم آرد به مدت ۱۰ هفته در موش‌های دارای رژیم غذایی پرچرب، توانست تجمع چربی کبدی، وزن بدن، توده چربی، سطوح سرمی گلوکز، نیمرخ چربی خون و شاخص‌های لیپوژنز را به طور معنی داری کاهش دهد و فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی در کبد را افزایش دهد (۱۹). در پژوهش دیگری هام[12] و دیگران (۲۰۲۱) گزارش کردند که جایگزینی عصاره تخمیر شده کرم آرد با سویا در موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب به مدت ۱۲ هفته، منجر به کاهش وزن، توده چربی، محتوای چربی کبدی، استئاتوز کبدی، سطوح گلوکز و مقاومت به انسولین در این نمونه‌ها شد. در این مطالعه نیز اثرات مفید عصاره کرم آرد بر ژن‌های متابولیسم چربی مشاهده شد (۲۰).

نسخه پیش از انتشار ویرایش نشده

[9] Gonçalves
[10] Hu
[11] Lee
[12] Ham

در مجموع، با توجه به نقش مکمل پروتئینی کرم آرد در بهبود متابولیسم چربی، مقاومت انسولینی و دفاع آنتی اکسیدانی و از سویی دیگر، اثرات فعالیت ورزشی منظم در بهبود کلی همین عوامل، به نظر می‌رسد که احتمالا این دو مداخله در کنار یکدیگر خروجی موثرتری در درمان NAFLD داشته باشند. از آنجا که تاکنون پژوهشی اثرات هم افزای این دو مداخله را بر شاخص‌های بیوژنز میتوکندری و ظرفیت متابولیسم چربی در بیماری NAFLD مورد بررسی قرار نداده است، لذا هدف این پژوهش بررسی تاثیر همزمان مکمل پروتئینی کرم آرد با تمرین بدنی هوازی بر ژن‌های بیوژنز میتوکندریایی در بافت عضله نعلی موش‌های صحرایی مبتلا به NAFLD می‌باشد.

روش تحقیق

نمونه‌های پژوهش: در پژوهش تجربی و با هدف کاربردی حاضر که روی ۲۵ سر موش صحرایی بالغ نر ویستار هشت هفته‌ای با میانگین وزن بدن ۲۰ ± ۲۷۰ گرم (تهیه شده از مرکز بافت و ژن پاسارگاد) انجام شد، موش‌ها در محیطی با میانگین دمای ۱/۴ ± ۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴±۵۵ درصد و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت در قفس‌های مخصوص از جنس پلی کربنات نگهداری شدند. تمامی حیوانات به آب و غذای ویژه موش دسترسی آزاد داشتند. تمامی مراحل نگهداری و کشتار موش‌های صحرایی براساس دستورالعمل نگهداری حیوانات آزمایشگاهی هلسینکی[13] ۱۹۶۴ و کد اخلاق اخذ شده از کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج با شماره شناسه IR.IAU.K.REC.1403.029 انجام شد.

روش اجرای پژوهش: موش‌های صحرایی پس از دو هفته سازگاری با محیط جدید، به صورت تصادفی به پنج گروه پنج تایی شامل گروه سالم، بیمار، بیمار+ مکمل، بیمار+ تمرین، و بیمار+ مکمل+ تمرین تقسیم شدند. برای ایجاد مدل NAFLD، گروه‌های بیمار با رژیم غذایی پرچرب، کلسترول و اسید کولیک دچار بیماری شدند؛ گروه سالم با رژیم غذایی استاندارد جوندگان تغذیه شدند. با توجه به عناصر تشکیل دهنده غذای استاندارد جوندگان، غذای پرچرب مورد استفاده برای القای کبد چرب مطابق دستورالعمل ۱۲ هفته‌ای وانگ[14] (۲۰۰۴)، شامل غذای پایه جوندگان (استاندارد) بعلاوه ۱۵ درصد چربی حیوانی، یک درصد کلسترول (شرکت سیگما[15]-آمریکا) و ۰/۵ درصد اسید کولیک (شرکت سیگما-آمریکا) بود که توسط شرکت بافت و ژن پاسارگاد روزانه تهیه گردیده و به صورت آزادانه در اختیار حیوانات قرار گرفت (۲۱). برای اطمینان از القای کبد چرب در گروه‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب، پس از پایان دوره تغذیه و قبل از شروع مداخلات اصلی پژوهش، نمونه‌های خونی از نوک دم رت‌ها گرفته شد. سپس سطوح گلوکز، نیمرخ چربی (تری گلیسرید[16]، کلسترول تام[17]، لیپوپروتئین با چگالی پایین[18] LDL و لیپو پروتئین با چگالی بالا[19] HDL) و آنزیم‌های کبدی آلانین آمینوترانسفراز[20] و آسپارتات آمینوترانسفراز[21] که به عنوان شاخص‌های مهم در تشخیص کبد چرب محسوب می‌شوند، مورد

[13] Helsinki
[14] wang
[15] Sigma
[16] Triglyceride
[17] Total Cholesterol=TC
[18] LDL (Low-density lipoprotein)
[19] HDL (High-density lipoprotein)
[20] ALT (Alanine Aminotransferase)
[21] AST (Aspartate transaminase)

نسخه پیش از انتشار ویرایش نشده

ارزیابی قرار گرفتند. افزایش سطح این شاخص‌ها، تاییدی بر ابتلای رت‌ها به کبد چرب بود هم‌چنین وزن موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب، پس از ۱۲ هفته مدلسازی به میانگین ۳۰ ± ۴۲۰ گرم رسید.

نحوه اجرای تمرین هوازی: موش‌ها در گروه‌های تمرین ورزشی، پس از دو هفته و سه جلسه در هفته آشناسازی با پروتکل تمرین هوازی تناوبی دویدن روی نوارگردان، برنامه تمرین هوازی را مطابق با پروتکل لی[22] و دیگران (۲۰۲۲) به مدت هشت هفته و پنج جلسه در هفته اجرا نمودند (۲۲) (جدول ۱).

جدول ۱. جزئیات پروتکل تمرین هوازی

گروه‌ها	مدت زمان آشناسازی با پروتکل تمرینی	مجموع زمان گرم کردن و سرد کردن (دقیقه)	مدت زمان بدنه اصلی تمرین (دقیقه)	تعداد وهله‌های تمرینی در هر جلسه	نسبت کار به استراحت (W:R)	اضافه بار
گروه بیمار + تمرین گروه بیمار + ورزش + مکمل	۲ هفته	دویدن با سرعت ۵ متر/دقیقه مجموعا به مدت ۱۰ دقیقه	۳۰ دقیقه	هفته اول، ۱۰ وهله فعالیتی ۱ دقیقه‌ای (با سرعت ۱۰ متر در دقیقه) با تناوب‌های استراحتی ۲ دقیقه‌ای (با سرعت ۵ متر در دقیقه)	۲:۱	اعمال اضافه بار در سرعت در وهله‌های فعالیتی: هفته اول، سرعت ۱۰ متر/دقیقه هفته دوم، سرعت ۱۲ متر/دقیقه هفته سوم، سرعت ۱۴ متر/دقیقه هفته چهارم تا هشتم، سرعت ۱۶ متر/دقیقه

نحوه مکمل دهی: موش‌ها در گروه بیمار + مکمل و گروه بیمار + مکمل + ورزش، مکمل پروتئینی کرم آرد را به میزان ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت هشت هفته و پنج جلسه در هفته مشابه با روزهای تمرینی در ساعات صبح به صورت گاواژ دریافت نمودند (۲۳). این مکمل پروتئینی دارای ارزش غذایی در ۱۰۰ گرم کرم آرد خشک به شرح زیر بود: رطوبت ۵ درصد، پروتئین

[22] Li

۵۰ درصد، چربی ۲۸ درصد، فیبر ۶ درصد، کربوهیدرات ۱/۷۳ درصد، آهن۲/۰۶ درصد و انرژی آن در هر ۱۰۰ گرم ۵۱۵/۶ کیلوکالری (۲۴).

روش‌های تعیین متغیرهای وابسته: به منظور از بین بردن اثرات حاد تمرین، ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی و گاواژ مکمل، بافت برداری عضله نعلی در هر گروه انجام شد. حیوانات با تزریق درون صفاقی کتامین و زایلازین (مقدار ۸۰ به ۱۰ میلی گرم کتامین به زایلازین به ازای هر کیلو گرم وزن بدن) بیهوش شدند و برداشت بافت عضله نعلی بلافاصله انجام شد. بافت نمونه هر حیوان بلافاصله در میکروتیوب وارد محلول نیتروژن مایع شد و در دمای ۸۰- درجه فریز گردید. نمونه در آزمایشگاه تا زمان انجام آزمایشات ارزیابی مقدار تغییرات بیان ژن در فریزر ۸۰- درجه نگهداری شد.

بیان ژن‌های PGC1α، UCP1، Mfn1 و Drp1 با روش Real-Time PCR (Applied Biosystems, Sequence Detection Systems) مورد بررسی قرار گرفت. استخراج RNA به صورت RNX-Pluse و به منظور بررسی کیفیت و کمیت آن از روش اسپکتروفوتومتری و الکتروفورز بروی ژل آگارز استفاده شد. ابتدا توالی mRNA ی مربوط به ژن‌های PGC1α، UCP1، Mfn1 و Drp1 با استفاده از سایت NCBI استخراج شد. پرایمرها توسط نرم افزار کامپیوتری AllelID ساخته شد و سپس هر پرایمر توسط نرم افزار BLAST جهت اطمینان از یکتا بودن محل جفت شدن پرایمرها مورد ارزیابی قرار گرفت. در این تحقیق از ژن GAPDH به عنوان کنترل داخلی استفاده شد.

روش های تحلیل آماری: اطلاعات مورد نیاز پس از جمع‌آوری، از طریق نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۴ در سطح معنی‌داری p<۰/۰۵ پردازش و تحلیل شدند و کلیه نتایج به صورت میانگین و انحراف معیار بیان گردیدند. ابتدا طبیعی بودن توزیع داده‌ها توسط آزمون شاپیرو-ویلک[۲۳] مورد بررسی قرار گرفت؛ سپس جهت تعیین تفاوت بین گروهی (کنترل سالم با کنترل بیمار) و بررسی پیش فرض، از آزمون آماری t مستقل استفاده شد. در ادامه، برای بررسی تاثیر تعاملی مکمل پروتئینی کرم آرد با تمرین بدنی هوازی بر ژن‌های PGC1α، UCP1، Mfn1 و Drp1 از آزمون تحلیل واریانس دو عاملی و آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید.

یافته‌ها

یافته‌های توصیفی ژن‌های مورد مطالعه در پس آزمون نمونه‌های پژوهش حاضر در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲ . توصیف بیان نسبی ژن‌های مورد مطالعه پس از اجرای پژوهش

گروه‌ها	UCP-1		PGC-1α		MFN-1		DRP-1	
	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M
سالم	۱/۱۴	۱۲	۲/۶۷	۲۶/۱۳	۱/۵۲	۷/۶۳	۰/۰۱	۰/۲۸
بیمار	۰/۰۱۶	۰/۹۹	۰/۰۷	۱/۱۶	۰/۰۳	۰/۹۶	۰/۰۵	۰/۹۸
بیمار + تمرین	۰/۹۴	۶/۶۸	۲/۸۲	۱۵/۴۸	۰/۴۲	۵/۲۰	۰/۱۰	۰/۶۲

[23] Shapiro-Wilk

بیمار + مکمل	۱/۴۳	۸/۹۹	۳/۶۰	۱۴/۸۸	۰/۰۸	۴/۵۶	۰/۰۷	۰/۶۱
بیمار + مکمل + تمرین	۱/۵۳	۱۴/۰۳	۴/۱۱	۲۶/۵۸	۰/۴۶	۷/۱۷	۰/۰۶	۰/۲۵

❊ M میانگین؛ SD انحراف استاندارد.

یکی از پیش فرض‌های این مطالعه، تاثیر ابتلا به NAFLD بر ژن‌های PGC1α، UCP1، Mfn1 و Drp1 در موش‌های مدل بود. جهت بررسی این پیش فرض و تعیین تفاوت بین دو گروه سالم و بیمار از روش آماری t-مستقل استفاده شد که نتایج آن در جدول ۳ ارائه شده است:

جدول ۳. نتایج آزمون t مستقل در مورد مقایسه متغیرهای وابسته در دو گروه سالم و مدل NAFLD

متغیرها	df	t	p
UCP-1	۸	۲۱/۴۱	۰/۰۰۰۱*
PGC-1α	۸	۲۰/۸۳	۰/۰۰۰۱*
MFN-1	۸	۹/۷۹	۰/۰۰۰۱*
DRP-1	۸	-۲۴/۹۴	۰/۰۰۰۱*

*** نشانه اختلاف معنی دار با گروه سالم در سطح p≤0/05.**

نتایج آزمون t مستقل نشان داد که بیان ژن‌های PGC1α، UCP1 و Mfn1 در گروه بیمار یا مدل، در مقایسه با گروه سالم، به طور معنی داری کاهش یافته و بر عکس، بیان Drp1 به طور معنی داری افزایش پیدا کرده است (جدول ۳). نتایج روش آماری تحلیل واریانس دو عاملی برای تعیین تغییرات بین گروهی ژن‌های مورد مطالعه در جدول ۴ و هم‌چنین در شکل ۱ قابل مشاهده است:

جدول ۴. نتایج تحلیل واریانس دو عاملی در مقایسه تغییرات بیان نسبی ژن‌ها در گروه های مورد مطالعه

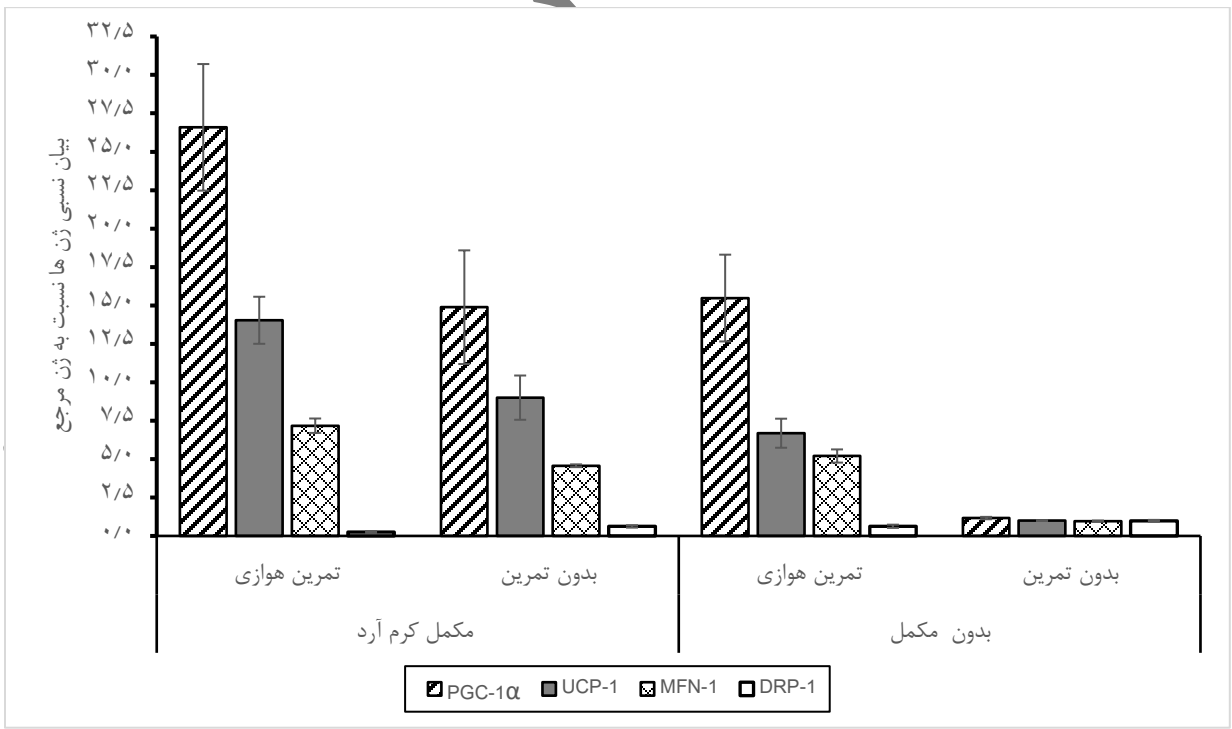
متغیرها	گروه ها	SS	df	F	p	ضریب اتاء (اندازه اثر)
PGC-1α	تمرین	۸۴۶/۳۶	۱	۸۷/۶۵	۰/۰۰۰۱*	۰/۸۴
	مکمل	۷۷۰/۶۵	۱	۷۹/۸۱	۰/۰۰۰۱**	۰/۸۳

نسخه پیش از ویرایش نشا

Journal of Practical Studies of
Biosciences in Sport

	تمرین×مکمل	۸/۵۳	۱	۰/۸۸	۰/۳۶۱	۰/۰۵
UCP-1	تمرین	۱۴۳/۶۴	۱	۱۰۸/۱۹	۰/۰۰۰۱*	۰/۸۷
	مکمل	۲۹۴/۴۶	۱	۲۲۱/۸۰	۰/۰۰۰۱**	۰/۹۳
	تمرین×مکمل	۰/۵۲	۱	۰/۳۹	۰/۵۳۷	۰/۰۲
MFN-1	تمرین	۵۸/۵۲	۱	۵۶۴/۶۸	۰/۰۰۰۱*	۰/۹۷
	مکمل	۳۸/۸۳	۱	۳۷۴/۶۳	۰/۰۰۰۱**	۰/۹۵
	تمرین×مکمل	۳/۳۲	۱	۳۲/۰۵	۰/۰۰۰۱***	۰/۶۶
DRP-1	تمرین	۰/۶۶	۱	۱۰۴/۲۰	۰/۰۰۰۱*	۰/۸۶
	مکمل	۰/۶۹	۱	۱۰۹/۰۰	۰/۰۰۰۱**	۰/۸۷
	تمرین×مکمل	۰/۰۰۰۱	۱	۰/۰۲	۰/۸۸۱	۰/۰۰

*** نشانه اثر معنی دار تمرین هوازی بر بیان ژن‌ها؛ ** نشانه اثر معنی دار مکمل بر بیان ژن‌ها؛ *** نشانه اثر تعاملی معنی دار تمرین هوازی و مکمل بر بیان ژن‌ها؛ سطح معنی داری p≤0/05.**



شکل ۱. تغییرات بیان نسبی ژن‌های مورد مطالعه پس از مداخلات تمرین هوازی و مکمل کرم آرد

بحث

طبق یافته‌های پژوهش حاضر، ابتلا به NAFLD در موش‌ها باعث کاهش بیان ژن‌های PGC1α، UCP1، Mfn1 و افزایش بیان Drp1 در عضله نعلی می شود. این نتایج، در مطالعات گذشته نیز مورد تایید قرار گرفته است ۱۴-۱۱). شواهد موجود بیانگر این مساله هستند که اختلال در تنظیم PGC-1α به دنبال ابتلا به NAFLD، منجر به اختلال در عملکرد میتوکندری و متابولیسم چربی می‌شود که به استئاتوز کبدی کمک می‌کند (۴). با توجه به این که PGC-1α به عنوان یکی از تنظیم کننده‌های محوری در بیان UCP1 در نظر گرفته شده است، شواهد موجود نشان می‌دهند که کاهش بیان UCP-1 با اختلال در متابولیسم چربی مرتبط است که به طور بالقوه پیشرفت NAFLD را تحریک می‌کند (۵). تغییرات مورفولوژیکی در میتوکندری در بیماران مبتلا به NAFLD مشاهده شده است. سطوح بالای Drp1 که با افزایش استرس اکسیداتیو همراه است، به شکافت بیش از حد میتوکندری و اختلال در عملکرد میتوکندری کمک می‌کند و در نهایت باعث ایجاد مسیر آپوپتوز میتوکندری می‌شود. برعکس، Mfn1 که ارتباط معکوسی با سطوح استرس اکسیداتیو دارد، نقش کلیدی در تنظیم همجوشی میتوکندری، حفظ پتانسیل غشای میتوکندری و مهار مسیر آپوپتوز میتوکندری ایفا می‌کند (۷).

نتایج اصلی مطالعه حاضر نشان می‌دهد که یک دوره تمرین هوازی و دریافت مکمل عصاره کرم آرد هر کدام به طور جداگانه، منجر به افزایش معنی دار بیان ژن‌های PGC-1α، UCP1 و Mfn1 و هم‌چنین کاهش معنی دار بیان Drp1 در عضله نعلی موش‌های مبتلا به NAFLD می شود. با این حال، تعامل تمرین و مکمل اثر معنی داری بر بیان ژن‌های PGC-1α،UCP1 و Drp1 نداشت و فقط اثر تعاملی تمرین و مکمل در افزایش Mfn1 معنی دار بود.

همسو با این نتایج، یافته‌های پژوهش ایوانگلیستا و دیگران (۲۰۲۲) نشان داد که ۸ هفته تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط در موش‌های مدل NAFLD، علاوه بر کاهش وزن بدن، گلوکز، مقاومت انسولینی و افزایش فعالیت آنزیم‌های اکسیداتیو، توانست بیان ژن‌های PGC-1α و UCP1 را در عضله نعلی افزایش دهد (۱۱). هم‌چنین یافته‌های پژوهش اخیر هو[24] و دیگران (۲۰۲۳) نشان داد که مداخله تمرین هوازی در موش‌های مبتلا به NAFLD از طریق رژیم غذایی پرچرب، با کاهش معنی دار فعالیت Drp1 در کبد و بهبود تجمع چربی کبدی و اختلال عملکرد میتوکندری همراه بود (۱۴). از سویی دیگر، کالداس[25] و دیگران (۲۰۲۳) نشان دادند که یک دوره چهار هفته‌ای مکمل یاری با عصاره تخمیر شده کرم آرد در موش‌های چاق شده از طریق رژیم غذایی پرچرب، توانست علاوه بر کاهش معنی دار وزن، توده چربی و ژن‌های لیپوژنیک در بافت آدیپوز، بیان PGC-1α را به صورت افزایشی تنظیم کند (۱۸). تأثیر مکمل پروتئینی کرم آرد بر سطوح UCP1 در بیماری NAFLD و چاقی توسط مطالعات مختلف پشتیبانی می‌شود که مزایای بالقوه آن را برجسته می‌کند. رژیم‌های غذایی بر پایه کرم آرد، به ویژه آن‌هایی که حاوی عصاره‌ها و روغن‌های تخمیری هستند، نتایج امیدوارکننده‌ای را در تعدیل مسیرهای متابولیک مرتبط با استئاتوز کبدی و چاقی نشان داده‌اند که با تنظیم بیان UCP1 در ارتباط است؛ در مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۳ گنجاندن کرم آرد در رژیم‌های غذایی پرچرب منجر به کاهش چربی و بهبود پارامترهای متابولیک شد که با افزایش سطح PGC1α همراه است (۲۵)؛ از آنجا که PGC1α نقش محوری در تنظیم بیان UCP1 دارد، احتمالا دریافت عصاره این ماده پروتئینی در تغییرات سطوح UCP1 نیز نقش داشته باشد. در حالی که این یافته‌ها نشان می‌دهد که مکمل پروتئینی

[24] Hu
[25] Caldas

نسخه پیش از انتشار ویرایش نشده

کرم آرد می‌تواند بر سطح UCP1 و سلامت متابولیک تأثیر بگذارد، تحقیقات بیشتری برای روشن شدن کامل مکانیسم‌های درگیر و پیامدهای آن‌ها برای سلامت انسان مورد نیاز است.

ساز و کار اصلی تاثیر فعالیت ورزشی بر تغییر بیان ژن‌های مورد مطالعه در بیماری NAFLD، به این موضوع برمی‌گردد که تمرین هوازی به طور قابل توجهی بر مکانیسم‌های درون سلولی به ویژه از طریق فعال شدن PGC-1α که تنظیم کننده کلیدی بیوژنز میتوکندری و سازگاری متابولیک است، تأثیر می‌گذارد. فعالیت ورزشی می‌تواند بیان PGC-1α را افزایش دهد و از این طریق عملکرد میتوکندری را بهبود می‌بخشد و منجر به کاهش استئاتوز کبدی، التهاب و فیبروز در کبد می‌شود (۲۶). شواهد علمی نشان می‌دهند که تمرینات هوازی تناوبی، با کاهش ذخایر آدنوزین تری فسفات[۲۶] (ATP) عضلانی و افزایش آدنوزین مونو فسفات[۲۷] (AMP) همراه هستند که تغییر در این متابولیت‌ها می‌تواند پیام رسانی پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونو فسفات[۲۸] (AMPK) را فعال کند (۲۷-۲۸). از طرفی با افزایش مدت زمان تمرینات هوازی تناوبی و تخلیه ذخایر گلیکوژن که خود به عنوان محرکی جداگانه برای فعال شدن AMPK عمل می‌کند، مسیر پیام رسانی p38 پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن[۲۹] (MAPK) نیز می‌تواند فعال شود (۲۷). فعال شدن مسیرهای پیام رسانی p38 MAPK و AMPK در نهایت منجر به فسفوریلاسیون و افزایش بیان PGC-1α در هسته می‌شود. فعال شدن و بیان PGC-1α در هسته به عنوان محرکی کلیدی در بیان UCP1 عمل می‌کند (۲۸-۲۷). ساز و کار احتمالی دیگر در تنظیم بیان PGC-1α در ورزش، رهایش هپاتوکاین‌ها از جمله فاکتور رشد فیبروبلاست-۲۱[۳۰] (FGF21) در پاسخ به تمرینات ورزشی هوازی است که در مدل‌های چاقی، دیابت و NAFLD نیز گزارش شده است. شواهد حاکی از آن است که تجویز FGF21 باعث بهبود نیمرخ متابولیک و کاهش سطح تری گلیسیرید کبدی در موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب و نمونه‌های دیابتی می‌شود. هم‌چنین نشان داده شده است که مهار ژن FGF21 در موش‌های بی‌تحرک، محتوای هسته‌ای PGC-1α را ۳۰ تا ۵۰ درصد کاهش می‌دهد (۲۹). علاوه بر این، رابطه بین PGC-1α و Mfn1 در پاسخ به تمرین ورزشی قابل توجه است، زیرا PGC-1α نقش مهمی در پویایی و عملکرد میتوکندری ایفا می‌کند. تحقیقات نشان می‌دهد که فعال‌سازی PGC-1α سطوح Mfn1 را افزایش می‌دهد که برای همجوشی میتوکندری ضروری است و در نتیجه سلامت میتوکندری را در طول تمرین و پس از آن بهبود می‌بخشد (۳۰). از سویی دیگر، نشان داده شده است که در کاردیومیوسیت‌ها، فعال‌سازی PGC-1α می‌تواند شکافت میتوکندری با واسطه Drp1 را مهار کند، بنابراین در برابر استرس اکسیداتیو و آپوپتوز سلولی محافظت می‌کند (۳۱). در واقع بیان افزایش یافته PGC-1α در طول تمرین ورزشی منجر به پویایی بهتر میتوکندری، کاهش فعالیت Drp1 و ترویج همجوشی میتوکندری به وسیله تحریک بیان Mfn1 می‌شود (۳۲).

اثرات مثبت دریافت عصاره کرم آرد در تحریک بایوژنز و پویایی میتوکندری، بهبود متابولیسم چربی و بهبود وضعیت استرس اکسیداتیو در تحقیقات مختلف مطرح شده است. ساز و کار احتمالی این اثرات مفید احتمالا به فعالسازی PGC-1α توسط مداخلات رژیم‌های غذایی بر پایه کرم آرد و یا مکملیاری با عصاره کرم آرد مربوط می‌شود. تحقیقات نشان می‌دهد که کرم آرد ، به ویژه به شکل آرد سبوس دار و تخمیری، به طور مثبت بر سطوح PGC1α در مدل‌های چاقی و بیماری NAFLD تأثیر می‌گذارد (۱۸). عصاره تخمیری کرم آرد همچنین اثرات محافظتی در برابر استئاتوز کبدی نشان داد که نشان دهنده مکانیسم بالقوه برای بهبود سلامت متابولیک از طریق تعدیل PGC1α و مسیرهای مرتبط با آن است (۲۰). هم‌چنین گنجاندن کرم آرد در رژیم‌های غذایی پرچرب

[26] Adenosine tri-phosphate
[27] Adenosine mono-phosphate
[28] AMP-activated protein kinase
[29] Mitogen-activated protein kinase
[30] Fibroblast growth factor 21

تجدید نظر از انتشار ویرایش نشده

منجر به کاهش چربی و بهبود پارامترهای متابولیک شد که با افزایش سطح PGC1α همراه است (۲۵). آنالیزهای پروتئومیک نشان داد که رژیم‌های غذایی مبتنی بر کرم آرد بیان پروتئین‌های مختلف دخیل در متابولیسم چربی را به طور مثبت تغییر داده و نقش PGC1α را در این فرآیندها حمایت می‌کنند. در حالی که یافته‌ها امیدوارکننده هستند، تحقیقات بیشتری برای روشن شدن کامل مکانیسم‌هایی لازم است که توسط آن مکمل پروتئینی کرم آرد بر PGC1α و پیامدهای آن بر سلامت انسان، به‌ویژه در زمینه مداخلات غذایی برای چاقی و NAFLD تأثیر می‌گذارد (۳۳). هم‌چنین مصرف مکمل پروتئینی کرم آرد یا کرم‌های خوراکی می‌تواند بر مکانیسم‌های سلولی و مسیرهای سیگنالی مرتبط با PGC1α عمدتاً از طریق تأثیر بر روی چربی‌زایی و متابولیسم لیپیدها تأثیر بگذارد. مطالعات نشان داده‌اند که عصاره پروتئینی کرم آرد می‌تواند با فعال کردن مسیرهای سیگنالینگ AMPK و پروتئین کینازهای فعال شده با میتوژن[31] (MAPKs) باعث مهار چربی زایی در سلول‌های چربی شود (۳۴). در همین راستا هم‌چنین نشان داده شده است که دریافت عصاره اتانولی کرم آرد به طور موثر استئاتوز کبدی و همچنین سطوح آنزیم‌های آسپارتات ترانس آمیناز و آلانین ترانس آمیناز (شاخص‌های آسیب کبدی) را در موش‌هایی که از رژیم غذایی پرچرب تغذیه می‌کردند، کاهش می‌دهد (۳۴). علاوه بر این، مصرف کرم آرد برای بررسی اثرات آن بر استرس اکسیداتیو و مسیرهای آنتی اکسیدانی در مدل‌های حیوانی مورد مطالعه قرار گرفته است. در حالی که اثرات خاص بر روی PGC1α به تفصیل ذکر نشده است، دخالت مسیرهای سیگنالینگ حساس به استرس اکسیداتیو اثرات غیرمستقیم بالقوه بر عملکرد میتوکندری و متابولیسم انرژی را نشان می‌دهد (۳۵).

از آنجا که مداخله همزمان تمرین هوازی تناوبی و دریافت عصاره کرم آرد، اثر آماری معنی داری بر بیان عضلانی PGC1α در موش‌های NAFLD نداشت، مکانیسم‌های سلولی احتمالی که منجر به عدم تاثیر تعاملی این دو مداخله می‌گردد، به این شرح است: مسیرهای اولیه تحت تأثیر عصاره کرم آرد شامل سیگنالینگ AMPK و MAPK است که در چربی زایی و متابولیسم چربی‌ها نقش دارند (۳۴). با این حال، این مسیرها ممکن است تأثیر قابل توجه تری بر بیان PGC1α در مقایسه با محرک ورزش مخصوصا در بافت عضله نداشته باشند، به ویژه هنگامی که با ورزش هوازی ترکیب می‌شود که خود یک فعال کننده قوی PGC1α از طریق مکانیسم‌های مختلف، مانند پروتئین کیناز وابسته به کلسیم/کالمودولین[32] (CaMK) و مسیرهای MAPK p38 است (۲۸). بنابراین، فقدان اثر تعاملی ورزش هوازی و کرم آرد بر روی PGC1α عضلانی می‌تواند به دلیل تأثیر غالب مسیرهای ناشی از ورزش بر مسیرهایی باشد که توسط عصاره کرم آرد تعدیل شده‌اند؛ و یا یک اثر سقف بالقوه که در آن ورزش به تنهایی بیان PGC1α را به حداکثر می‌رساند. از سویی دیگر، از آن جایی که کرم آرد سرشار از پروتئین است، مطالعات زیادی مطرح کرده‌اند که استفاده از این لارو، جایگزین خوبی برای پروتئین‌های دیگر در تحریک سنتز پروتئین می‌باشد (۳۶). هرمانز[33] و دیگران (۲۰۲۱) نشان دادند که مصرف مقدار کمتری پروتئین مشتق شده از کرم آرد مانند وعده غذایی نرخ سنتز پروتئین عضلانی را هم در حالت استراحت و هم در طول ریکاوری پس از ورزش افزایش می‌دهد (۳۷). با توجه به این یافته‌ها، می‌توان دریافت که ترکیبات زیست فعال خاص و آمینواسیدهای ضروری موجود در کرم‌های آرد احتمالا منجر به ایجاد تداخل‌هایی در فعالسازی مسیرهای AMPK و PGC1α شود. در واقع لوسین و BCAA موجود در این مکمل پروتئینی، از طریق تحریک حسگرهای آمینو اسیدی Rag در سلول‌های عضلانی، نقش یک محرک قوی در فسفوریلاسیون و فعالسازی کمپلکس-۱ هدف راپامایسین پستانداران[34] (mTORC1) را بازی می‌کند (۳۸). شواهد علمی زیربنایی نشان می‌دهند که mTORC1 که به عنوان اصلی ترین پیام رسان در سنتز پروتئین مطرح شده است، می‌تواند به طور بالقوه‌ای مسیر سیگنالینگ AMPK

نسخه پیش از انتشار ویراستاری نشده

[31] Mitogen-activated protein kinases

[32] Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase

[33] Hermans

[34] Mammalian target of rapamycin complex 1

را مهار کند (۳۹). در نتیجه به نظر می‌رسد که احتمالا آمینواسیدهای ضروری موجود در کرم آرد سرشار از پروتئین، بر خلاف تمرین هوازی که محرکی قوی در پیام رسانیAMPK/PGC1α است، این محور پیام رسانی را تا حدی مختل نماید.

از آنجا که این پژوهش به صورت آزمایشگاهی انجام شد، محدودیت خاصی در اجرای پژوهش وجود نداشت؛ با این حال، از جمله محدودیت‌های احتمالی این پژوهش می‌توان به عدم کنترل دقیق تأثیر احتمالی استرس ناشی از شوک دستگاه تردمیل اشاره کرد.

نتیجه‌گیری: با توجه به این که تمرین هوازی و مکمل پروتئینی کرم آرد هر کدام به طور جداگانه منجر به افزایش بیان عضلانی ژن‌های PGC-1α، UCP1 و Mfn1 و هم‌چنین کاهش معنی دار بیان Drp1 در موش‌های مبتلا به NAFLD شد، به نظر می‌رسد تمرین هوازی تناوبی با شدت متوسط و دریافت عصاره کرم آرد هر کدام به تنهایی با ایجاد تغییرات مثبت بر سطوح عضلانی برخی ژن‌های مهم دخیل در بیوژنز میتوکندری و تعدیل متابولیسم چربی، احتمالا در درمان NAFLD موثر واقع شود. انجام مطالعات بیشتری با توجه به محدود بودن تحقیقات در زمینه اثر تعاملی تمرینات ورزشی و دریافت کرم آرد بر ظرفیت میتوکندریایی و متابولیسم چربی و نقش اساسی آن‌ها در درمان NAFLD، ضروری به نظر می‌رسد. لذا پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای مشابه روی نمونه‌های مبتلا به چاقی و یا دیابت نوع ۲ که با NAFLD در ارتباط هستند، در آینده اجرا شود.

تعارض منافع

تداخل در منافع وجود ندارد.

قدردانی و تشکر

این مقاله بر اساس پایان نامه دکتری تخصصی که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج ثبت شده است، می‌باشد. هزینه‌های مطالعه بر عهده محقق بوده و نویسنده همچنین از آزمایشگاه فیزیولوژی دانشگاه آزاد واحد کرج بخاطر همکاری صمیمانه تشکر می‌کند.

منابع

1. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. BMC medicine. 2017 Dec;15:1-6.
2. Di Ciaula A, Passarella S, Shanmugam H, Noviello M, Bonfrate L, Wang DQ, Portincasa P. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Mitochondria as players and targets of therapies?. International Journal of Molecular Sciences. 2021 May 20;22(10):5375.
3. Kang C, Ji LL. Role of PGC-1α in muscle function and aging. Journal of sport and Health Science. 2013 Jun 1;2(2):81-6.
4. Léveillé M, Besse-Patin A, Jouvet N, Gunes A, Sczelecki S, Jeromson S, Khan NP, Baldwin C, Dumouchel A, Correia JC, Jannig PR. PGC-1α isoforms coordinate to balance hepatic metabolism and apoptosis in inflammatory environments. Molecular metabolism. 2020 Apr 1;34:72-84.
5. Mills EL, Harmon C, Jedrychowski MP, Xiao H, Garrity R, Tran NV, Bradshaw GA, Fu A, Szpyt J, Reddy A, Prendeville H. UCP1 governs liver extracellular succinate and inflammatory pathogenesis. Nature metabolism. 2021 May;3(5):604-17.

نسخه پیش از انتشار ویراستاری شده

6. Galloway CA, Yoon Y. Mitochondrial morphology in metabolic diseases. Antioxidants & redox signaling. 2013 Aug 1;19(4):415-30.

7. Archer SL. Mitochondrial dynamics—mitochondrial fission and fusion in human diseases. New England Journal of Medicine. 2013 Dec 5;369(23):2236-51.

8. Li R, Toan S, Zhou H. Role of mitochondrial quality control in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. Aging (Albany NY). 2020 Mar 26;12(7):6467.

9. Orci LA, Gariani K, Oldani G, Delaune V, Morel P, Toso C. Exercise-based interventions for nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and meta-regression. Clinical gastroenterology and hepatology. 2016 Oct 1;14(10):1398-411.

10. Cho J, Johnson BD, Watt KD, Niven AS, Yeo D, Kim CH. Exercise training attenuates pulmonary inflammation and mitochondrial dysfunction in a mouse model of high-fat high-carbohydrate-induced NAFLD. BMC medicine. 2022 Nov 8;20(1):429.

11. Evangelista FS, Ferreira MM, Fortunato-Lima VC, Correa SM, Vecchiatto B, Martucci LF, Muller CR, Américo AL. Metabolic Cooperation Between Adipose Tissue and Skeletal Muscle Mediates the Prevention of NAFLD Through Aerobic Physical Exercise. The FASEB Journal. 2022 May;36.

12. Mostafavian M, Abdi A, Mehrabani J, Barari A. Effect of eight weeks of aerobic progressive training with capsaicin on changes in PGC-1α and UPC-1 expression in visceral adipose tissue of obese rats with diet. Complementary medicine journal. 2020 Sep 10;10(2):106-17.

13. Gonçalves IO, Passos E, Diogo CV, Rocha-Rodrigues S, Santos-Alves E, Oliveira PJ, Ascensão A, Magalhães J. Exercise mitigates mitochondrial permeability transition pore and quality control mechanisms alterations in nonalcoholic steatohepatitis. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism. 2016;41(3):298-306.

14. Hu Z, Zhang H, Wang Y, Li B, Liu K, Ran J, Li L. Exercise activates Sirt1-mediated Drp1 acetylation and inhibits hepatocyte apoptosis to improve nonalcoholic fatty liver disease. Lipids in Health and Disease. 2023 Mar 7;22(1):33.

15. Rasht I. The Interaction Effect of Aerobic Exercise and Atorvastatin Consumption on the expression level of MFN1/2 and DRP1 in Hepatocytes of the Rat Liver with Type 2 Diabetes. Journal of Ardabil University of Medical Sciences. 2022;21(4):388-401.

16. Akyüz F, Demir K, Özdil S, Aksoy N, Poturoğlu Ş, İbrişim D, Kaymakoğlu S, Beşışık F, Boztaş G, Çakaloğlu Y, Mungan Z. The effects of rosiglitazone, metformin, and diet with exercise in nonalcoholic fatty liver disease. Digestive diseases and sciences. 2007 Sep;52:2359-67.

17. Gu J, Liang H, Ge X, Xia D, Pan L, Mi H, Ren M. A study of the potential effect of yellow mealworm (Tenebrio molitor) substitution for fish meal on growth, immune and antioxidant capacity in juvenile largemouth bass (Micropterus salmoides). Fish & Shellfish Immunology. 2022 Jan 1;120:214-21.

18. Caldas, B.V., Guimarães, V.H.D., Ribeiro, G.H.M., dos Santos, T.A.X., Nobre, D.A., de Castro, R.J.S., da Costa, D.V., de Paula, A.M.B., Guimarães, A.L.S., Mafra, V. and Cota, J., 2023. Effect of dietary

نسخه پیش از انتشار ویراستاری نشده

supplementation withTenebrio molitor wholemeal and fermented flour modulating adipose lipogenesis gene expression in obese mice. Journal of Insects as Food and Feed, 9(5), pp.625-636.

19. Lee JY, Im AR, Shim KS, Ji KY, Kim KM, Kim YH, Chae S. Beneficial effects of insect extracts on nonalcoholic fatty liver disease. Journal of Medicinal Food. 2020 Jul 1;23(7):760-71.

20. Ham JR, Choi RY, Lee Y, Lee MK. Effects of edible insect Tenebrio molitor larva fermentation extract as a substitute protein on hepatosteatogenesis and proteomic changes in obese mice induced by high-fat diet. International Journal of Molecular Sciences. 2021 Mar 31;22(7):3615.

21. Wang DQ, Schmitz F, Kopin AS, Carey MC. Targeted disruption of the murine cholecystokinin-1 receptor promotes intestinal cholesterol absorption and susceptibility to cholesterol cholelithiasis. The Journal of clinical investigation. 2004 Aug 16;114(4):521-8.

22. Li J, Huang L, Xiong W, Qian Y, Song M. Aerobic exercise improves non-alcoholic fatty liver disease by down-regulating the protein expression of the CNPY2-PERK pathway. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2022 May 7;603:35-40.

23. Kim SY, Park JE, Han JS. Tenebrio molitor (mealworm) extract improves insulin sensitivity and alleviates hyperglycemia in C57BL/Ksj-db/db mice. Journal of Life Science. 2019;29(5):570-9.

24. Payne CL, Scarborough P, Rayner M, Nonaka K. A systematic review of nutrient composition data available for twelve commercially available edible insects, and comparison with reference values. Trends in Food Science & Technology. 2016 Jan 1;47:69-77.

25. Kang Y, Applegate CC, He F, Oba PM, Vieson MD, Sánchez-Sánchez L, Swanson KS. Yellow mealworm (Tenebrio molitor) and lesser mealworm (Alphitobius diaperinus) proteins slowed weight gain and improved metabolism of diet-induced obesity mice. The Journal of Nutrition. 2023 Aug 1;153(8):2237-48.

26. Popov DV, Lysenko EA, Miller TF, Bachinin AV, Perfilov DV, Vinogradova OL. The effect of single aerobic exercise on the regulation of mitochondrial biogenesis in skeletal muscles of trained men: A time-course study. Human Physiology. 2015 May;41:296-303.

27. Kianmehr P, Azarbayjani MA, Peeri M, Farzanegi P. Synergic effects of exercise training and octopamine on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1a and uncoupling protein 1 mRNA in heart tissue of rat treated with deep frying oil. Biochemistry and biophysics reports. 2020 Jul 1;22:100735.

28. Mj G. Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1alpha in human skeletal muscle. J Appl Physiol. 2009;106:929-34.

29. Takahashi H, Kotani K, Tanaka K, Egucih Y, Anzai K. Therapeutic approaches to nonalcoholic fatty liver disease: exercise intervention and related mechanisms. Frontiers in endocrinology. 2018 Oct 15;9:588.

30. Mozaffaritabar S, Koltai E, Zhou L, Bori Z, Kolonics A, Kujach S, Gu Y, Koike A, Boros A, Radák Z. PGC-1α activation boosts exercise-dependent cellular response in the skeletal muscle. Journal of physiology and biochemistry. 2024 May;80(2):329-35.

31. Mou YL, Zhao R, Lyu SY, Zhang ZY, Zhu MF, Liu Q. Crocetin protects cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation injury by attenuating Drp1-mediated mitochondrial fission via PGC-1α. J Geriatr

نسخه پیش از انتشار ویرایش نشده

Cardiol. 2023 Jan 28;20(1):68-82. doi: 10.26599/1671-5411.2023.01.001. PMID: 36875162; PMCID: PMC9975486.

32. Gill JF, Delezie J, Santos G, McGuirk S, Schnyder S, Frank S, Rausch M, St-Pierre J, Handschin C. PGC-1α regulates mitochondrial calcium homeostasis, SR stress and cell death to mitigate skeletal muscle aging. bioRxiv. 2018 Oct 23:451229.

33. Turkyilmaz A, Lee Y, Lee MK. Fermented extract of mealworm (Tenebrio molitor larvae) as a dietary protein source modulates hepatic proteomic profiles in C57BLKS/J-db/db mice. Journal of Insects as Food and Feed. 2023 Sep 1;9(9):1199-210.

34. Seo M, Goo TW, Chung MY, Baek M, Hwang JS, Kim MA, Yun EY. Tenebrio molitor larvae inhibit adipogenesis through AMPK and MAPKs signaling in 3T3-L1 adipocytes and obesity in high-fat diet-induced obese mice. International Journal of Molecular Sciences. 2017 Feb 28;18(3):518.

35. Ringseis R, Peter L, Gessner DK, Meyer S, Most E, Eder K. Effect of Tenebrio molitor larvae meal on the antioxidant status and stress response pathways in tissues of growing pigs. Archives of Animal Nutrition. 2021 Jul 4;75(4):237-50.

36. Lee JB, Kwon DK, Jeon YJ, Song YJ. Mealworm (Tenebrio molitor)-derived protein supplementation attenuates skeletal muscle atrophy in hindlimb casting immobilized rats. Journal of Physiological Investigation. 2021 Sep 1;64(5):211-7.

37. Hermans, W.J., Senden, J.M., Churchward-Venne, T.A., Paulussen, K.J., Fuchs, C.J., Smeets, J.S., van Loon, J.J., Verdijk, L.B. and van Loon, L.J., 2021. Insects are a viable protein source for human consumption: from insect protein digestion to postprandial muscle protein synthesis in vivo in humans: a double-blind randomized trial. The American journal of clinical nutrition, 114(3), pp.934-944.

38. Moberg M, Apró W, Ekblom B, Van Hall G, Holmberg HC, Blomstrand E. Activation of mTORC1 by leucine is potentiated by branched-chain amino acids and even more so by essential amino acids following resistance exercise. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 2016 Jun 1;310(11):C874-84.

39. Kimball SR. Interaction between the AMP-activated protein kinase and mTOR signaling pathways. Medicine and science in sports and exercise. 2006 Nov 1;38(11):1958.

نسخه پیش از انتشار ویرایش نشده