مجله دیابت و متابولیسم ایران. آذر و دی ۱۴۰۲؛ دوره ۲۳ (شماره ۵) ۳۰۹-۲۹۷

مقاله پژوهشی

# تأثیر هشت هفته تمرین استقامتی و تزریق هورمون رشد بر محتوی PGC1α میتوکندریایی قلبی و برخی شاخص‌های استرس اکسیداتیو موش‌های سوری مبتلا به آسیب کبدی

عاطفه کتابدار[۱]، سید رضا عطارزاده حسینی*[۱]، مهرداد فتحی[۱]، محمد مسافری ضیاءالدینی[۱]

## چکیده

**مقدمه:** بیماری کبد چرب و ارتباط آن با بیماری‌های قلبی عروقی یکی از دغدغه‌های جامعه امروزی است، لذا هدف از انجام پژوهش حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین استقامتی و تزریق هورمون رشد بر محتوی PGC1α میتوکندریایی قلبی و برخی شاخص‌های استرس اکسیداتیو موش‌های سوری مبتلا به آسیب کبدی است.

**روش‌ها:** در این پژوهش تجربی ۲۱ سر موش به‌صورت تصادفی به سه گروه هفت تایی، کنترل (C)، تمرین (E)، تمرین+هورمون رشد (EGH) تقسیم شدند. برنامهٔ تمرین استقامتی به‌مدت هشت هفته و پنج جلسه با شدت ۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی در هفته اجرا شد. پروتکل تزریق GH روزانه یک میلی‌گرم/کیلوگرم/وزن بدن بود. سنجش داده‌ها توسط SPSS و با آزمون آماری تحلیل واریانس و آزمون تعقیبی توکی محاسبه شد.

**یافته‌ها:** مقادیر PGC1a در هر دو گروه در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت. همچنین مقادیر SOD و MDA در هر دو گروه در مقایسه با گروه کنترل به‌ترتیب افزایش و کاهش معنی‌داری داشت. کاهش مقادیر HOMA تنها در گروه E نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود. همچنین تفاوت بین گروه E و E-GH نیز در سطح معنی‌داری بود. نسبت ALT/AST در هر دو گروه در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری به همراه داشت. کاهش نسبت LDL/HDL تنها در گروه E نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود.

**نتیجه‌گیری:** تمرین استقامتی پاسخ مؤثرتری در بهبود نشانگرهای NAFLD به نسبت پپتید GH ایجاد کرده و تزریق این هورمون به تنهایی می‌تواند تبعات منفی بر برخی شاخص‌های این ناهنجاری به همراه داشته باشد.

**واژگان کلیدی:** تمرین استقامتی، هورمون رشد، PGC1a، استرس اکسیداتیو، آسیب کبدی

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

* ***نشانی:*** مشهد، میدان آزادی، پردیس دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده علوم ورزشی، کد پستی:۹۱۷۷۹۴۸۹۷۴، تلفن: ۰۹۱۵۳۱۰۷۲۷۴، پست الکترونیک: attarzadeh@um.ac.ir

**تاریخ دریافت:** ۱۴۰۲/۰۳/۰۶ **تاریخ درخواست اصلاح:** ۱۴۰۲/۰۴/۲۸ **تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۲/۰۵/۲۹

## مقدمه

بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) شایع‌ترین علت بیماری مزمن کبدی و یکی از نشانه‌های اساسی پیوند کبد در کشورهای توسعه یافته است [۱، ۲] که شامل دامنهٔ وسیعی از آسیب‌های کبدی است که از استئاتوز ساده به استئاتوهپاتیت، فیبروز، سیروز و در نهایت سرطان سلول‌های کبدی پیشرفت می‌کند [۳]. از جمله عوامل دخیل در ایجاد این بیماری، می‌توان به بی‌تحرکی و اضافه وزن، مقاومت به انسولین، افزایش تراوش اسیدهای چرب آزاد از منابع اگزوژن و آندوژن اشاره کرد [٤]. همچنین طبق مطالعات، تجمع بافت چربی نامطلوب در اطراف لایه بیرونی قلب و کبد، با نشانه‌های بالینی همچون پیشرفت فیبریلاسیون دهلیزی و اختلال عملکرد بطن قلب همراه است. از این‌رو، گسترش بافت چربی یک عامل مهم در وقوع آترواسکلروز و فشار خون بالا تلقی می‌شود که می‌تواند خطر مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی- عروقی را به‌طور فزاینده‌ای افزایش دهد [۵]. پاتوفیزیولوژی نهفته در ارتباط NAFLD با بیماری‌های قلبی عروقی و سایر عوارض قلبی کاملاً مشخص نیست و ممکن است علاوه بر مقاومت به انسولین، مسیرهای دیگری را نیز شامل شود، از جمله آن می‌توان به التهاب ارگان‌های بدن، افزایش تشکیل پلاکت در عروق، استرس اکسیداتیو و اختلال متابولیسم چربی اشاره کرد که همگی می‌توانند خطر وقوع بیماری قلبی-عروقی را در افراد دارای NAFLD افزایش دهند [٦]. علائم عمومی در خصوص بیماری استئاتوهپاتیت غیرالکلی در ۹۰ درصد موارد، بالارفتن سطوح آمینوترانسفرازهای سرم می‌باشد و به‌طور اختصاصی‌تر نسبت ALT/AST در افتراق علل آسیب‌های کبدی و تفکیک دقیق‌تر آن از آسیب‌های قلبی و عضلانی حائز اهمیت است [۷]. Bril و همکاران اخیراً نشان دادند که افزایش ALT پلاسما عمدتاً به‌دلیل مقاومت به انسولین در بافت چربی و محتوای تری‌گلیسرید کبد است [۸]. همچنین طبق مطالعات، ALT پلاسمایی به‌عنوان عامل مهم‌تری در پیشگویی بهتری کبد چرب شناخته شده که با بیماری‌های قلبی و عروقی نیز مرتبط است [۷، ۹، ۱۰]. از طرفی براساس نتایج مطالعات صورت گرفته، تغییرات غیرطبیعی در عملکرد و مورفولوژی میتوکندری در افراد NAFLD مشاهده شده است. تغییر چگالی میتوکندریایی در نتیجه افزایش بایوژنز میتوکندریایی، یکی از عوامل مهم درگیر در تغییر اکسیداتیو بدن است که عمدتاً به‌وسیلهٔ افزایش بیان ژن PGC1α تنظیم می‌شود که مهم‌ترین تنظیم کنندهٔ فرآیند بایوژنز میتوکندریایی است و باعث تسهیل انتشار پروتئین‌های میتوکندریایی می‌شود. این گیرنده دو ایزوفرم آلفا و بتا دارد که هر دو در این فرآیند نقش دارند، ولی آلفا مهم‌تر است. در عضلهٔ اسکلتی، فرآیند بیوژنز میتوکندریایی به PGC1α نیاز دارد و بدون وجود آن محتوای میتوکندریایی کاهش می‌یابد. همچنین این پروتئین باعث حفظ هموستاز گلوکز، لیپید، انرژی در شرایط طبیعی و پاتوژنیک (چاقی، دیابت، بیماری کبدی، تخریب نورونی و بیماری‌های قلبی- عروقی) می‌شود [۱۱]. به موازات نقش استرس اکسیداتیو در پدید آمدن بیماری‌های سندرم متابولیک، التهاب و پیشرفت نارسایی قلبی ناشی از ایجاد اختلال در اندوتلیال عروق و میتوکندری بافت قلبی و یا به هنگام نارسایی کبدی، ضرورت دارد سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن نیز از سلول‌ها در برابر استرس اکسیداتیو محافظت کند [۱۲]. سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی به دو بخش تقسیم می‌شود؛ بخش اول، دفاع آنتی‌اکسیدانی غیرآنزیمی که شامل مولکول‌های کوچک نظیر ویتامین E، اسکوربات و گلوتاتیون است و بخش دوم، دفاع آنتی‌اکسیدانی آنزیمی سلول که مشتمل بر سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون ردوکتاز است. سوپراکسید دیسموتاز آنزیمی است که باعث ترمیم سلول‌ها، تخریب سوپراکسید و حفاظت از میتوکندری در برابر رادیکال‌های آزاد می‌شود [۱۳]. یافته‌ها در بیماران کبد چرب غیرالکلی حاکی از سطح پایین آنتی‌اکسیدان به همراه سطح افزایش یافته مالون‌دی‌آلدهید (MDA) است [١٤]. مالون‌دی‌آلدهید از تجزیهٔ پراکسیدهای ناپایدار و مشتق شده از اسیدهای چرب غیراشباع تشکیل می‌شود [۱۵]. از طرف دیگر دیس لیپیدمی هیپرگلیسمی، معمولا به افزایش سطوح تری‌گلیسرید و LDL و کاهش HDL خون مربوط است. در افراد مبتلا به بیماری‌های متابولیکی از جمله NAFLD که دارای دیس لیپیدمی هستند، امکان ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی افزایش می‌یابد [١٦] و لذا نسبت LDL/HDL از جمله شاخص‌های مناسب در تشخیص و پیشگیری از این بیماری‌ها است. با توجه به اینکه مهم‌ترین مداخله‌های غیر دارویی شناخته شده برای کاهش NAFLD، محدودیت کالری و فعالیت ورزشی معرفی شده است. مشخص شده است تمرین‌های استقامتی علاوه بر ایجاد سازگاری‌های متابولیکی و ساختاری، منجر به بهبود مقاومت به انسولین، افزایش حساسیت گیرنده‌ها به انسولین، مصرف بهتر گلوکز و اسیدهای چرب و بایوژنز میتوکندریایی، کاهش استرس اکسیداتیو و تنظیم تعادل آنتی‌اکسیدان/ اکسیدان خواهند شد

[۱۷]. همچنین طبق برخی مطالعات انجام شده ارتباط چشمگیری بین افت سطوح GH در بیماران NAFLD وجود دارد GH [۱۹ ،۱۸]. یک پلی‌پپتید تک زنجیره‌ای با ۱۹۱ آمینو اسید است که با ممانعت از تمایز آدیپوسیت‌ها، تری‌گلیسرید را کاهش می‌دهد و از طریق مسیر سیگنالینگ پروتئین G، لیپاز حساس به هورمون را فعال می‌کند و لذا لیپولیز را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، GH جنبه‌های مختلفی از فیزیولوژی کبد را از طریق تحریک مسیر JAK2-STAT5 فعال می‌کند [۱۹]. اختلال در سیگنالینگ GH-JAK2-STAT5 منجر به ایجاد تغییراتی در متابولیسم لیپیدهای کبدی می‌شود که با توسعه NAFLD در انسان و مدل‌های موش مرتبط است.

علی‌رغم اینکه مطالعات زیادی در خصوص تأثیر فعالیت‌های ورزشی بر کبد چرب و عوامل خطرزای مرتبط با آن انجام شده ولی اثرات تزریق اگزوژنی هورمونرشد بررسی نشده است، همچنین با توجه به افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی در بیماران مبتلا به NAFLD، اتخاذ روش‌های مؤثر با هدف کاهش خطر پیشرفت بیماری و بهبود پیامدهای قلبی عروقی در این بیماران از اهمیت بالایی برخوردار است. لذا این سؤال برای محقق ایجاد می‌شود که آیا هشت هفته تمرین استقامتی و تزریق هورمون رشد بر محتوای PGC1α میتوکندریایی قلبی و برخی شاخص‌های استرس اکسیداتیو موش‌های سوری مبتلا به آسیب کبدی تأثیر دارد؟

## روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تحقیقات تجربی بود و جامعهٔ آماری آن، موش‌های نر بالغ با نژاد سوری با میانگین وزن ۲۳ گرم تشکیل دادند. موش‌ها پس از تأیید طرح پیشنهادی و اخذ مجوز اجرای پژوهش از کمیتهٔ اخلاق دانشگاه فردوسی مشهد (IR.UM.REC.1401.012) به‌مدت ۱۰ هفته تحت رژیم غذایی پُرچرب و تأیید القاءکبد چرب قرار گرفتند، سپس ۲۱ سر از آنها به‌صورت تصادفی به سه گروه هفت تایی شامل گروه گروه کنترل (C)، تمرین استقامتی (E)، تمرین+هورمون رشد (E-GH) تقسیم شدند و همهٔ گروه‌ها تا انتها تحت رژیم پُرچرب قرار گرفتند. در طول این مدت، موش‌ها در شرایط کنترل شده، نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، دما (۳± ۲۲ سانتی‌گراد) و رطوبت (حدود ٤٥ درصد) نگه‌داری شدند. موش‌ها پس از تأیید اولیه آسیب توسط متخصص نمونه‌های تحت فعالیت ورزشی، طبق جدول شماره دو، پنج جلسه در هفته برنامهٔ تمرینی داشتند. در پایان مطالعه، پس از ٤٨ ساعت از آخرین جلسه تمرین توزین انجام شده، موش‌ها بیهوش شدند. سپس، قفسه سینهٔ حیوان شکافته و برای اطمینان از کمترین آزار حیوان برای کشتار آن، نمونه‌های خون مستقیم از قلب حیوان گرفته شد.

### رژیم غذایی پُرچرب

غذای پُرچرب مورد استفاده شامل غذای پایهٔ جوندگان که با افزودن ۱۲درصد چربی حیوانی، دو درصد کلسترول (شرکت مرک آلمان) –و یک درصد اسید کولیک (شرکت سیگما آمریکا) توسط محقق ساخته شد. این فرمول از لحاظ مقدار کالری و انرژی لازم جهت القای کبد چرب مناسب است (جدول ۱) [۲۱ ،۲۰].

### تمرین استقامتی

براساس جدول دو، برنامهٔ تمرین هوازی به‌مدت هشت هفته و با استفاده از دستگاه نوارگردان ویژهٔ جوندگان ساخت کشور ایران صورت پذیرفت. در ابتدا یک هفته آشنایی با محیط ورزشی در دستور کار قرارگرفت و موش‌ها هر روز ۱۰ تا ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه برای سازگاری فعالیت نمودند. از ابتدای هفته دوم برنامه تمرین استقامتی متناسب با تحقیقات صورت گرفته و جدول شماره یک آغاز گردید در این مدت نمونه های گروه کنترل بدون هیچ گونه فعالیتی صرفاً با رژیم پُرچرب نگه داری شدند [۲۲].

### پروتکل تزریق

پروتکل تزریق شامل روزانه تزریق هورمون رشد کمپانی سینادارو (سیناژن ساخت ایران) یک میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن موش‌ها در نظر گرفته شد که به‌صورت درون صفاقی تزریق گردید [۲۳].

### جمع آوری نمونه‌های خونی و اندازه گیری

به منظور اجتناب از تفسیر اشتباه داده‌ها، نمونه‌ها ٤٨ ساعت بعد از آخرین جلسهٔ تمرین و پس از ناشتایی شبانه با ترکیبی از داروی زایلازین (۸ میلی‌گرم/کیلوگرم) و کتامین (۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) به‌صورت تزریق درون صفاقی بیهوش شدند. سپس نمونه‌های خون

مستقیم از قلب حیوان به میزان ۲±۱/۱سی‌سی گرفته شده پس از ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ با دور ۳۰۰۰، سرم آنها جدا و تا زمان اندازه‌گیری در دمای ۸۰- درجهٔ سانتی‌گراد فریز شد. همچنین بافت قلب با روش هاونکوبی پودر شد و متناسب با وزن بافت مورد نظر، بافر PBS حاوی آنتی‌پروتئاز به آن اضافه شد، سپس با یخ، توسط دستگاه هموژنایزر و طی چندین مرحله خرد شده و با دمای ٤ درجهٔ سانتی‌گراد، دور ۱۲۰۰۰ و به‌مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شد و با محلول سوپرناتانت برای سنجش متغیرها مورد استفاده قرار گرفت.

سطوح آنزیم های AST (درجهٔ حساسیت: ۲IU/L) و ALT (درجه حساسیت: ٤IU/L) و گلوکز (درجهٔ حساسیت: ۵ mg/dL) با استفاده از کیت اندازه‌گیری شرکت پارس آزمون و به‌وسیلهٔ روش کالریمتریک توسط دستگاه اتوآنالایزر (هیتاچی ۹۱۲ ساخت کشور ژاپن) اندازه‌گیری شد. برای سنجش HDL و LDL از کیت شرکت پارس آزمون (درجهٔ حساسیت: ۱ mg/dL) به روش آنزیمی استفاده گردید. همچنین جهت اندازه‌گیری مقادیر انسولین، PGC1a، SOD (کیت Biological Assays ساخت کشور چین به‌ترتیب با حساسیت: ۰/۰۳۱ نانوگرم/میلی‌لیتر، ۰/۰۲۳ نانوگرم/میلی‌لیتر، ۰/۲٤ نانوگرم/میلی‌لیتر) و MDA (کیت ZellBio ساخت کشور آلمان با حساسیت ۱۰۰ نانومولار) از روش الایزا استفاده شد. برای ارزیابی مقاومت به انسولین از روش مدل ارزیابی(HOMA-IR) طبق فرمول زیر استفاده شد.

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

### بررسی آماری

پس از جمع‌آوری و وارد کردن داده‌ها در محیط نرم‌افزار SPSS نسخهٔ ۲٦ برای محاسبهٔ شاخص‌های گرایش مرکزی و پراکندگی از آمار توصیفی و برای کسب اطمینان از نرمال بودن توزیع نظری داده‌ها از آزمون آماری شاپیروویلک استفاده گردید. همچنین تعیین تفاوت میانگین‌های بین گروهی با آزمون آماری تحلیل واریانس (One-Way ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی بررسی شد. آزمون فرضیه‌ها با سطح معناداری P< ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

**جدول ۱-درصد مواد تشکیل دهندهٔ رژیم غذایی استاندارد و پُرچرب**

| ماده | رژیم استاندارد (درصد) | رژیم پُرچرب (درصد) |
|---|---|---|
| چربی | ۱۰ | ۲۲ |
| کربوهیدرات | ٦۰ | ۵۰ |
| پروتئین | ۲۷ | ۲٤ |
| سایر مواد | ۳ | ٤ |

**جدول ۲- پروتکل تمرین موش‌های سوری در طی هشت هفته**

| هفته | جلسه | شیب | زمان- سرعت | گرم و سرد کردن | هفته | جلسه | شیب | زمان- سرعت | گرم و سرد کردن |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ۱ | ۵-۱ | صفر | ۱۵دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه | صفر | ۸-۲ | ٤۰-٦ | ۵ درجه | ٦۰ دقیقه با سرعت ۱۷-۱۵ متر در دقیقه | ۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه |

## یافته‌ها

تغییرات وزنی موش‌ها پس از القاء و مداخله در جدول ۳ ثبت شده است، در خصوص نتایج آماری پژوهش براساس جدول ٤، نتایج حاصل از مقایسه میانگین ها و آزمون توکی نشان داد که مقادیر PGC1a در هر دو گروه E (P=۰/۰۱) و E-GH (P=۰/۰۲) در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت. ولی تفاوت بین گروه E و E-GH در سطح معنی‌داری نبود (P= ۰/۱). مقادیر

SOD در هر دو گروه E (P= ۰/۰۵) و E-GH (P= ۰/۰۰۵) در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت. ولی تفاوت بین گروه E و E-GH در سطح معنی‌داری نبود (P= ۰/۲). مقادیر MDA در هر دو گروه E (P= ۰/۰۲) و E-GH (P= ۰/۰۰۹) نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری به همراه داشت. ولی تفاوت بین گروه E و E-GH در سطح معنی‌داری نبود (P= ۰/۸). نسبت ALT/AST در هر دو گروه E (P= ۰/۰۰۸) و E-GH (P= ۰/۰۵) در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری به همراه داشت. ولی تفاوت بین گروه E و E-GH در سطح معنی‌داری نبود (P= ۰/۵). مقادیر HOMA در هر دو گروه در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت ولی این تغییرات تنها در گروه E نسبت به گروه کنترل در سطح معنی‌داری بود (P= ۰/۰۰۲). همچنین تفاوت بین گروه E و E-GH در سطح معنی داری بود (P= ۰/۰۳). نسبت LDL/HDL در هر دو گروه در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت ولی این تغییرات تنها در گروه E نسبت به گروه کنترل در سطح معنی‌داری بود (P= ۰/۰۵) و تغییرات در گروه E-GH در سطح معنی‌داری نبود (P= ۰/۱). همچنین تفاوت بین گروه E و E-GH در سطح معنی‌داری نبود (P= ۰/۲).

**جدول ۳- توزین نمونه‌ها پس از القاء و مداخله**

| گروه | قبل از مداخله | بعد از مداخله |
|---|---|---|
| **کنترل** | ۲۷±۳ | ۲۸±٤ |
| **E** | ۲٦±۲ | ۲۱±۳ |
| **E-GH** | ۲۵±٤ | ۲۲±۳ |

**جدول ۴- نتایج حاصل از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه بین گروهی**

| متغیر | گروه | میانگین/انحراف استاندارد | مقادیر F | سطح معناداری |
|---|---|---|---|---|
| **PGC1a (ng/ml)** | کنترل | ٤/۲۵± ۱/۳٦ | ۲/۷۸ | *۰/۰۵ |
| | E | ۷/۷۱±۱/۷۷ | | |
| | E+GH | ۸/٤۱±۱/۸٤ | | |
| **SOD (U/dl)** | کنترل | ۳۳/۲۸±۷/۷۱ | ٦/۵۳ | *۰/۰۰۷ |
| | E | ۵٦/٤۲±۹/٦۹ | | |
| | E+GH | ٦۳/۸۵±۲٤/۵۲ | | |
| **MDA (U/dl)** | کنترل | ٦٦/٤۲±۲۰/٤۳ | ٦/٦۳ | *۰/۰۰۷ |
| | E | ٤۱/۷۱±۱۳/۵٦ | | |
| | E+GH | ۳۷/٤۲±۱۳/۲۰ | | |
| **ALT/AST (U/dl)** | کنترل | ۰/۸۳±۰/۳٤ | ٦/۲۵ | *۰/۰۰۹ |
| | E | ۰/٤۱±۰/۱۱ | | |
| | E+GH | ۰/٤٦±۰/۱۳ | | |
| **HOMA-IR** | کنترل | ۵۹/۱۲±٤/۰۵ | ۱۸/۱ | *۰/۰۰۰ |
| | E | ٤۱/۷۳±٦/۲۳ | | |
| | E+GH | ٦۰/۱۷±۵/۳۹ | | |
| **LDL/HDL (mg/dl)** | کنترل | ۰/۳۸±۰/۱۲ | ۷/٦۵ | *۰/۰۱ |
| | E | ۰/۲۱±۰/۱۵ | | |
| | GH+E | ۰/۲۹±۰/۰۸ | | |

* سطح معناداری P≤ ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است

**جدول ۵- نتایج حاصل از آزمون توکی بین گروه‌ها**

| متغیر | گروه‌ها | | تفاوت میانگین‌ها | سطح معنی‌داری |
|---|---|---|---|---|
| **PGC1a (ng/ml)** | E | کنترل | ۳/٤٦ | ❊۰/۰۱ |
| | E-GH | کنترل | ٤/١٦ | ❊۰/۰۲ |
| | E-GH | E | ۰/۷ | ۰/۱ |
| **SOD (U/dl)** | E | کنترل | ۲۳/١٤ | ❊۰/۰۵ |
| | E-GH | کنترل | ۳۰/۵۷ | ❊۰/۰۰۵ |
| | E-GH | E | ۱۳/٤۲ | ۰/۲ |
| **MDA (U/dl)** | E | کنترل | ۲٤/۷۱ | ❊۰/۰۲ |
| | E-GH | کنترل | ۲۹ | ❊۰/۰۰۹ |
| | E-GH | E | ٤/۲۸ | ۰/۸ |
| **ALT/AST (U/dl)** | E | کنترل | ۰/٤۲ | ❊۰/۰۰۸ |
| | E-GH | کنترل | ۰/۳۷ | ❊۰/۰۵ |
| | E-GH | E | ۰/۰۵ | ۰/۵ |
| **HOMA-IR** | E | کنترل | ۱۷/۳۹ | ❊۰/۰۰۲ |
| | E-GH | کنترل | ۱/۰۵ | ۰/۳٦ |
| | E-GH | E | ۱۸/٤٤ | ❊۰/۰۳ |
| **LDL/HDL (mg/dl)** | E | کنترل | ۰/۱۷ | ❊۰/۰۵ |
| | E-GH | کنترل | ۰/۰۹ | ۰/۱ |
| | E-GH | E | ۰/۰۸ | ۰/۲ |

## بحث

نتایج این تحقیق که با هدف بررسی اثر هشت هفته تمرین استقامتی و تزریق هورمون رشد بر محتوی PGC1α میتوکندریایی قلبی و برخی شاخص‌های استرس اکسیداتیو موش‌های سوری مبتلا به آسیب کبدی انجام شد، نشان داد که مقادیر PGC1a در هر دو گروه E و E-GH در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت که با یافته‌های Jokar و همکاران (۱۳۹۹) [٢٤] و Wang و همکاران (۲۰۲۰) [۲۵] همسو بود.

در مطالعهٔ Jokar تأثیر تمرین استقامتی بر میزان پروتئین‌های AMPK و PGC1a در بافت بطن چپ قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع دو مورد بررسی قرار گرفت. تمرین استقامتی چهار روز در هفته به‌مدت هشت هفته شامل ۳۰ دقیقه دویدن با شدت ۵۰ تا ۷۰ درصد حداکثر سرعت بود. تمرین استقامتی توانست میزان پروتئین‌های مذکور را افزایش دهد که احتمالاً به‌دنبال آن، تولید انرژی و افزایش بایوژنز میتوکندریایی رخ می‌دهد. همچنین Wang به بررسی تأثیر تمرین هوازی بر روی پروتئین‌های AMPK و PGC1a در قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت پرداخت. فعالیت ورزشی به‌مدت ١٦ هفته با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه برای یک ساعت در هفته اجرا شد.

نتایج نشان داد که تمرین هوازی می‌تواند باعث افزایش میزان پروتئین PGC1a موش‌های مبتلا به دیابت شود. از جمله سازِکارهای احتمالی این است که فعالیت ورزشی منجر به فعال شدن AMPK[1] می‌شود که این امر می‌تواند به‌صورت مستقیم PGC1a را فسفریله کند و این عمل برای القاء PGC1a از پیش‌ساز آن ضروری است. فعالیت ورزشی همچنین باعث

[1] AMP-activated protein kinase

تحریک فعال‌سازی گیرنده‌های $B_2$ آدرنرژیکی توسط کاتکولامین‌ها می‌شود؛ این امر منجر به افزایش cAMP می‌شود که با تحریک فاکتورهای رونویسی CREB[1]، بیان PGC1a را افزایش می‌دهد [۲۶].

علاوه بر مسیرهای ذکر شده، فعالیت ورزشی از طریق تخلیهٔ شارژ انرژی سلولی و افزایش کلسیم درون‌سلولی و متعاقب آن، فعال شدن کالمودولین و کلسی نورین باعث افزایش بیان ژن PGC1a می‌شوند. در عضلهٔ اسکلتی PGC-1α درگیر در تنظیم تعدیل ژن‌های کُد کنندهٔ میتوکندریایی و هسته‌ای مورد نیاز در سازگاری‌های متابولیک و انقباضی است و افزایش بیان PGC-1α در هر دو سطح پروتئین و mRNA در پاسخ به تمرین استقامتی گزارش شده است [۲۷].

از جمله یافته‌های پژوهش حاضر، افزایش SOD و کاهش MDA در هر دو گروه E و E-GH در مقایسه با گروه کنترل بود که با یافته‌های Abasi و همکاران (۱۳۹۹) [۲۸]، Rostami و همکاران (۱۳۹۵) [۲۹]، Azizbeigi و همکاران (۲۰۱۳) [۳۰] و Chang و همکاران (۲۰۲۰) [۳۱] همسو و با نتایج Amir Abadi و همکاران (۱۳۹۵) [۳۲] مغایرت داشت. در مطالعهٔ Abasi تأثیر تمرین هوازی بر سطوح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در بافت قلب رت‌های دیابتی نوع دو مورد بررسی قرار گرفت و نتایج آنها نشان داد تمرین استقامتی می‌تواند با افزایش آنزیم‌های آنتی اکسیدانی از جمله SOD موجب بهبود عملکرد قلبی بیماران دیابتی شود. همچنین Rostami نشان داد هشت هفته تمرین استقامتی منجر به کاهش سطوح MDA در موش‌های صحرایی مبتلا به سندرم متابولیک می‌شود. نتایج پژوهش Azizbeigi نشان داد که تمرین استقامتی در محدودهٔ ۸۰ درصد ضربان قلب بیشینه می‌تواند افزایش SOD و کاهش MDA را به همراه داشته باشد. سوپراکسید دیسموتاز به‌عنوان خط اول دفاع توسط سیستم آنزیمی آنتی‌اکسیدان در برابر ROS طی فعالیت ورزشی تولید می‌شود [۲۲]، لذا فعالیت ورزشی از طریق افزایش مقادیر SOD بافت قلب را در برابر ROS محافظت می‌کند.

به‌طور کلی ارتباط نزدیکی بین تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر و شدت ورزش وجود دارد. نشان داده شده است تمرین‌های ورزشی با شدت متوسط به فعالیت بالای SOD و فعالیت با شدت بالا با فعالیت GPx ارتباط دارد. شدت تمرین ورزشی می‌تواند موجب تولید رادیکال‌های آزاد شود که به خودی خود مسیرهای متابولیک آنتی‌اکسیدان‌ها را تحریک می‌کند. در ابتدای هر فعالیت ورزشی که با شدت کم آغاز می‌شود و به‌عبارتی میزان تولید رادیکال‌های آزاد بسیار کمتر است، SOD به‌عنوان خط دفاعی اولیهٔ آنتی‌اکسیدانی فعال می‌شود.

در مرحلهٔ اول زمانی که رادیکال‌های آزاد تولید می‌شوند، از طریق SOD بلافاصله آنیون‌های سوپراکسید دیسموته شده و به $H_2O_2$ تبدیل می‌شوند. فعالیت SOD تا زمانی که فعالیت ورزشی با شدتی اجرا شود که به دفع بیشتر رادیکال‌های آزاد نیاز نداشته باشد، ادامه می‌یابد [۲۸]. از طرفی احتمالاً کاهش MDA در اثر تمرین استقامتی به‌علت افزایش فعالیت دستگاه ضداکسایشی، سازگاری سریع‌تر در پروتئین‌های زنجیره تنفسی و جلوگیری از نشت الکترون‌ها باشد. یکپارچگی و سیالیت غشای سلول در اثر اکسایش اسیدهای چرب غشایی، کاهش می‌یابد و باعث ایجاد اختلال در عملکرد طبیعی سلول می‌شود. در کبد چرب، ROS سریعًا افزایش می‌یابد و استرس اکسیداتیو حاصل از آن، واکنش‌های پراکسیداسیون لیپیدی را فعال ساخته که در نتیجهٔ آن غشای سلول تخریب شده و باعث ایجاد نکروز و مرگ سلولی می‌شود [۱۵].

به‌عبارت دیگر افزایش میزان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی باعث افزایش حضور اسیدهای چرب در متابولیسم سلولی و مهار کونژوگاسیون اسیدهای چرب با کارنیتین شده و بدین‌ترتیب با انتقال اسیدهای چرب به میتوکندری‌ها و اکسیداسیون آنها، تولید رادیکال‌های آزاد افزایش یافته که منجر به آسیب سلول‌های عضلانی می‌شود. با این وجود، فعالیت ورزشی و مداخلات دارویی از جمله GH ممکن است که از طریق فعال‌سازی مسیرهای بقای سلولی و میانجی‌گرهای حفاظتی درون سلولی، بتوانند شدت آسیب استرس اکسیداتیو را کاهش دهند [۱۶].

در مطالعهٔ Chang که همسو با یافته‌های پژوهش حاضر بود، افزایش SOD و کاهش MDA در اثر تزریق هورمون رشد باعث بالا رفتن اثربخشی و محافظت از کبد در برابر استرس اکسیداتیو شد. علاوه براین فعالیت استقامتی منظم از طریق سازِکارهای مختلفی و به‌وسیلهٔ پروتئین‌های تنظیم‌گر $Ca^{+2}$،

[1] cAMP-response element binding protein

کانال‌های پتاسیم حساس به ATP، پروتئین‌های شوک حرارتی و آنتی اکسیدان‌های اندوژنی موجب حافظت از عضله می‌شوند. علاوه بر آن در سازگاری با تمرین‌های هوازی احتمال دارد که آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در مقابل آسیب‌های استرس اکسیداتیو تنظیم مثبت گردند، همچنین دفاع آنتی‌اکسیدانی در اثر پیش‌شرطی سازی ورزشی با روش‌های مختلف بیوشیمیایی و با سرکوب کاتالیکی گونه‌های اکسیژن واکنشی، با جلوگیری از آسیب اکسیدانی به وسیلهٔ چاپرون‌ها، حفاظت از عضله، قلب و کبد را به همراه داشته باشد [۳۳، ۳۱].

از دیگر نتایج پژوهش حاضر می‌توان به کاهش ALT/AST در هر دو گروه E و E-GH نسبت به گروه کنترل اشاره کرد که با یافته‌های Takahashi و همکاران (۲۰۱۷) [۳٤] و فرزانگی و همکاران (۲۰۱۹) [۳۵] همسو بود. در مطالعهٔ Takahashi تأثیر ۲۲ هفته تمرین هوازی در ۱۰۳ بیمار دارای NAFLD مورد سنجش قرار گرفت، نتایج آنها نشان داد آنزیم ALT و سطوح TG در گروه تمرین هوازی به نسبت گروه کنترل کاهش داشت. کاهش معنی‌دار آنزیم ALT در اثر فعالیت ورزشی را می‌توان به افزایش اکسیداسیون کبدی، کاهش فعالیت و مهار آنزیم‌های لیپوژنیک، افزایش حساسیت به انسولین بافتی و کبدی و در نتیجه کاهش چربی کبد نسبت داد. همچنین فعالیت ورزشی می‌تواند کبد را در برابر استرس اکسیداتیو و استرس رتیکولوم آندوپلاسمی محافظت کند و منجر به بهبود اتوفاژی شود [۳٦]، که همگی سازکارهای نمایندهٔ آسیب کبدی سلول در NAFLD هستند. از طرفی آنزیم AST به جز کبد، به‌طور طبیعی در گلبول‌های قرمز، قلب، بافت عضلانی، پانکراس و کلیه‌ها وجود دارد و احتمالاً این عامل یک دلیل افزایش آنزیم‌های کبد در مطالعات ناهم‌خوان باشد چرا که مشخص شده است افزایش سطوح آنزیم‌های کبدی تا چندین روز بعد از فعالیت ورزشی در خون طبیعی است [۳۷]، لذا عواملی چون تفاوت در رژیم غذایی نمونه‌ها، تأثیر فعالیت ورزشی و همچنین اثرات القاء کبد چرب به همراه تزریق پپتیدها ممکن است بر سایر اندام‌های آزادکننده این آنزیم تأثیر داشته باشد، که نیاز به بررسی مجزا است.

همچنین کاهش معنی‌دار این فاکتور در گروه E-GH را می‌توان به خاصیت لیپولیتیک این هورمون ارتباط داد، چرا که در گروه E-GH نیز همچون گروه E، نسبت ALT/AST کاهش یافت. همسو با نتایج پژوهش حاضر، Qin و همکاران (۲۰۱۰) اثرات تزریق مزمن هورمون رشد بر موش‌های صحرائی مبتلاء به استئاتوز را مورد بررسی قرار دادند، نتایج آنها نشان داد دریافت GH برون‌زا، دیس‌لیپیدمی ناشی از رژیم پُرچرب را معکوس کرده و احتمال وقوع استئاتوز کبد را کاهش می‌دهد [۳۸]. همچنین طبق نتایج مطالعه‌ای دیگر که بر روی بیماران در حال درمان کبد چرب با نقص ترشح GH صورت گرفته بود؛ نشان داده شد که آنزیم‌های کبدی وابسته به NAFLD پس از ۲٤ ماه تزریق هورمون رشد، کاهش یافت [۳۹]. در توجیه این نتایج مشخص شده است در موش‌های مبتلاء به سیروز کبدی و نمونه‌های انسانی مبتلاء به کبد چرب، ترشح هورمون رشد کاهش می‌یابد. هورمون رشد با جلوگیری از تمایز آدیپوسیت‌ها، منجر به کاهش تری‌گلیسرید شده و از طریق مسیر سیگنالینگ پروتئین G، HSL را فعال کرده و منجر به افزایش لیپولیز می‌شود [٤۰] لذا به‌نظر می‌رسد در مورد آنزیم‌های کبدی، تأثیر تمرین و تزریق GH بر خاصیت افزایش مقاومت به انسولین این پپتید غالب باشد، با این وجود برای اظهار نظر قطعی‌تردر مورد اثرات هورمون رشد نیاز به مطالعات بیشتری است.

از جمله نتایج تحقیق حاضر کاهش معنی‌دار مقادیر HOMA-IR در گروه تمرین بود که با یافته‌های Chang و همکاران (۲۰۲۰) [۳۱] و Lambert و همکاران (۲۰۱۸) [٤۱] همسو بود. همچنین تفاوت بین گروه E و E-GH در سطح معنی‌داری بود. در مطالعهٔ Chang که بر روی موش‌های نر صورت پذیرفت تأثیر دوازده هفته فعالیت ورزشی مورد سنجش قرار گرفت، در این پژوهش موش‌ها به دو گروه کنترل و رژیم غذایی پُرچرب تقسیم شدند و هر هفته پنج جلسه تمرین استقامتی انجام دادند، نتایج آنها نشان داد فعالیت ورزشی باعث کاهش حساسیت به انسولین و افزایش عملکرد سلول‌های بتای پانکراس می‌شود. با این حال، برخی از مطالعات نگرانی در مورد افزایش مقاومت به انسولین و اختلال در گلوکز ناشتا در طول درمان GH، به‌خصوص در بیماران مسن و مبتلا به چاقی را گزارش کرده‌اند [٤۲].

مقاومت به انسولین و چاقی دو عامل مهم در پاتوژنز NAFLD هستند که هر دو منجر به افزایش جریان اسیدهای چرب آزاد

از چربی زیر پوستی و احشایی به کبد شده و لیپوژنز کبدی را تحریک می‌کنند. با توجه به اینکه یکی از پیش زمینه‌های اصلی در ایجاد NAFLD، اختلال در متابولیسم گلوکز و مقاومت به انسولین است، لذا تعدیل این وضعیت به‌عنوان راهکاری مؤثر در درمان و جلوگیری از پیشرفت این بیماری محسوب می‌شود [۴۳]. به‌طور کلی مسیر پیام‌رسانی انسولین شامل مسیر متابولیک و غیرمتابولیک است. در مسیر غیر متابولیک، با فعال شدن میانجی‌گرهایی که در نهایت وارد هسته می‌شوند، بیان بعضی از ژن‌ها رخ می‌دهد. اما مسیر متابولیک از طرفی باعث تحریک مسیرهای آنابولیسم مثل لیپوژنز و گلیکوژنز شده و از طرف دیگر باعث قرارگیری GLUT4 در غشا می‌گردد که منجر به ورود و ذخیره گلوکز در سلول‌های هدف انسولین می‌شود. فعالیت ورزشی منجر به افزایش عملکرد انسولین از طریق کاهش تجمع تری‌گلیسرید درون سلولی و افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌گردد.

از جمله سازکارهای دخیل در افزایش عملکرد انسولین بعد از انجام فعالیت ورزشی می‌توان به مواردی مانند؛ افزایش پیام‌رسانی گیرنده‌های انسولین، GLUT4، فعالیت گلیکوژن سنتتاز، هگزوکیناز، کاهش آزادسازی و افزایش پاک شدن اسیدهای چرب آزاد، افزایش رهایی گلوکز از خون به عضله به‌علت افزایش مویرگ‌های عضله و تغییرات در ترکیب عضله در جهت افزایش برداشت گلوکز [٤٤].

از طرفی مقادیر HOMA در گروه H-GH در مقایسه با گروه کنترل افزایش ناچیزی به همراه داشت که در سطح معنی‌داری نبود، که با یافته‌های Healy و همکاران (۲۰۰۳) [٤٥] همسو و با Matsumoto و همکاران (۲۰۱٤) [٤٦] در تضاد بود. Healy تأثیر تزریق دوزهای بالای GH را در ورزشکاران مرد زبدهٔ استقامتی با چهار جلسه تمرین استقامتی هفتگی مورد سنجش قرار داد، آنها گزارش کردند پس از هفته‌های اول و چهارم سطوح انسولین ناشتایی و HOMA-IR افزایش معنی‌دار داشت. در مطالعه Matsumoto که بر روی بیماران در حال درمان کبد چرب با نقص ترشح GH انجام شد؛ نشان داده شد پس از ٢٤ ماه تزریق هورمون رشد، تغییرات شاخص HOMA-IR علی‌رغم افزایش نسبی معنی‌دار نبود و فاکتورهای کبدی وابسته به NAFLD کاهش یافت، در توجیه این تفاوت‌ها می‌توان به این موضوع اشاره کرد که در پژوهش حاضر و Healy جامعهٔ مدنظر در حال انجام فعالیت ورزشی بوده و احتمالاً تزریق مازاد GH باعث ایجاد این نتایج شده است چرا که طبق مطالعات، فعالیت ورزشی به تنهایی می‌تواند محرک GH باشد [۳۹] و تزریق این هورمون می‌تواند آثار مضاعف به همراه داشته باشد، درحالی‌که Matsumoto بر روی بیماران با نقص ترشح GH مطالعه کرده بود و لذا جبران اگزوژن آن تأثیرات القاء این هورمون بر شاخص HOMA-IR را دستخوش تغییر قرار نداد.

نتایج در خصوص نسبت LDL/HDL فقط در گروه E در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری به همراه داشت که با مطالعه Rahimi و همکاران (۱۳۹۷) [٤٧] و Ahmadi و همکاران (۱۳۹۵) همسو بود. در مطالعه Ahmadi فعالیت استقامتی به‌مدت هشت هفته با شدت ۷۵-۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه و سه روز در هفته انجام شد و نتایج آنها حاکی از کاهش معنی‌دار LDL/HDL بود [٤٨]. HDL نقش کلیدی در انتقال کلسترول دارد و افزایش سطوح آن، تحت تأثیر مقدار و شدت تمرین‌های ورزشی قرار می‌گیرد. افزایش HDL با کاهش وزن و تری‌گلیسرید ارتباط دارد [۱۲] و لذا از رسوب کلسترول به داخل عروق به‌ویژه عروق نزدیک به کبد جلوگیری می‌کند [٤٩].

احتمالاً فعالیت ورزشی از طریق افزایش حساسیت گیرنده‌های بتاآدرنرژیک بافت چربی و افزایش برداشت و اکسیداسیون اسیدهای چرب در عضلات، لیپولیز را افزایش داده و باعث بهبود نیمرخ لیپیدی می‌شود [۵۰]. همچنین فعالیت ورزشی با افزایش فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز (LPL) میزان LDL را کاهش و با افزایش فعالیت آنزیم LCAT، میزان HDL را افزایش می‌دهد، به‌عبارتی این امر به نوبه خود قشر مازاد چربی (کلسترول و فسفولیپید) را ایجاد کرده که نهایتاً به HDL منتقل شده و باعث افزایش آن می‌شود و لذا کاهش نسبت LDL/HDL را به همراه دارد.

به‌طور کلی می‌توان از نتایج پژوهش حاضر، این‌طور استنباط کرد که فعالیت ورزشی با اثربخشی مثبت بر تنفس میتوکندریایی، شاخص‌های استرس اکسیداتیو و فاکتورهای مرتبط با کبد می‌تواند پاسخ مؤثرتری در بهبود نشانگرهای NAFLD به نسبت پپتید GH ایجاد کند و ممکن است تزریق این هورمون به تنهایی تبعات منفی بر برخی شاخص‌های این ناهنجاری به همراه داشته باشد.

## سپاسگزاری

این پژوهش مستخرج از رسالهٔ دکتری فیزیولوژی ورزشی در دانشکدهٔ علوم ورزشی دانشگاه فردوسی مشهد است. از همهٔ عزیزانی که ما را در انجام این پروژه یاری نمودند سپاسگزاری می‌شود.

## تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

## مآخذ

1. Iqbal U, Perumpail BJ, Akhtar D, Kim D, Ahmed A. The epidemiology, risk profiling and diagnostic challenges of nonalcoholic fatty liver disease. *Medicines*. 2019; 6(1):41.
2. Hunter GR, Brock DW, Byrne NM, Chandler-Laney PC, Del Corral P, Gower BA. Exercise training prevents regain of visceral fat for 1 year following weight loss. *Obesity*. 2010; 18(4):690-5.
3. Rajabi S, Askari R, Haghighi AH, Razaviyanzadeh N. Effect of resistance-interval training with two different intensities on cytokeratin18 and some functional parameters in women with fatty liver. The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and *Infertility*. 2020; 23(3):68-81.
4. Pei K, Gui T, Kan D, Feng H, Jin Y, Yang Y, et al. An overview of lipid metabolism and nonalcoholic fatty liver disease. *BioMed Research International*. 2020;2020.
5. Ferrara D, Montecucco F, Dallegri F, Carbone F. Impact of different ectopic fat depots on cardiovascular and metabolic diseases. *Journal of cellular kar*. 2019; 234(12):21630-41.
6. Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, Sandesara PB, Chalasani NP, Sperling LS. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American college of cardiology*. 2019; 73(8):948-63.
7. Powell EE, Wong VW-S, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. The Lancet. 2021;397(10290):2212-24.
8. Bril F, Sninsky JJ, Baca AM, Superko HR, Portillo Sanchez P, Biernacki D, et al. Hepatic steatosis and insulin resistance, but not steatohepatitis, promote atherogenic dyslipidemia in NAFLD. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016; 101(2):644-52.
9. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019; 92:82-97.
10. Ismaiel A, Jaaouani A, Leucuta D-C, Popa S-L, Dumitrascu DL. The Visceral Adiposity Index in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fibrosis—Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*. 2021; 9(12):1890.
11. Taghibeikzadehbadr P, Shabkhiz F, Shahrbanian S. Expression of PGC-1 alpha isoforms in response to eccentric and concentric resistance training in healthy subjects. *Journal of Sport Biosciences*. 2020; 11(4):447-62.
12. Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabrés M, Abbate M, Montemayor S, Mascaró CM, Casares M, et al. Oxidative stress and pro-inflammatory status in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Antioxidants*. 2020; 9(8):759.
13. Rifai N. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* 8 E; South Asia Edition; e-Book: Elsevier India; 2019.
14. Zelber-Sagi S, Ivancovsky-Wajcman D, Fliss-Isakov N, Hahn M, Webb M, Shibolet O, et al. Serum malondialdehyde is associated with non-alcoholic fatty liver and related liver damage differentially in men and women. *Antioxidants*. 2020; 9(7):578.
15. Taleb A, Ahmad KA, Ihsan AU, Qu J, Lin N, Hezam K, et al. Antioxidant effects and mechanism of silymarin in oxidative stress induced cardiovascular diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018; 102:689-98.
16. Amor AJ, Perea V. Dyslipidemia in nonalcoholic fatty liver disease. Current Opinion in Endocrinology, *Diabetes and Obesity*. 2019; 26(2):103-8.
17. Bagheri S, Sarabi MM, Khosravi P, Khorramabadi RM, Veiskarami S, Ahmadvand H, et al. Effects of Pistacia atlantica on oxidative stress markers and antioxidant enzymes expression in diabetic rats. *Journal of the American College of Nutrition*. 2019; 38(3):267-74.
18. Rufinatscha K, Ress C, Folie S, Haas S, Salzmann K, Moser P, et al. Metabolic effects of reduced growth hormone action in fatty liver disease. *Hepatology international*. 2018; 12(5):474-81.
19. Kaltenecker D, Themanns M, Mueller KM, Spirk K, Suske T, Merkel O, et al. Hepatic growth hormone-JAK2-STAT5 signalling: Metabolic function, non-alcoholic fatty liver disease and

hepatocellular carcinoma progression. *Cytokine*. 2019; 124:154569.
20. Tu LN, Showalter MR, Cajka T, Fan S, Pillai VV, Fiehn O, et al. Metabolomic characteristics of cholesterol-induced non-obese nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Scientific reports*. 2017; 7(1):1-14.
21. Efati M, Khorrami M, Zarei Mahmmodabadi A, Raouf Sarshoori J. Induction of an animal model of non-alcoholic fatty liver disease using a formulated high-fat diet. *Journal of Babol University Of Medical Sciences*. 2016; 18(11):57-62.
22. Mohebbi H, Rohani H, Hassan-nia S, Pirooznia N. The effect of obesity and endurance training-induced weight loss on UCP3 mRNA expression in C57BL/6 mice. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013; 15(3):311-21.
23. Heffernan M, Summers RJ, Thorburn A, Ogru E, Gianello R, Jiang W-J, et al. The Effects of Human GH and Its Lipolytic Fragment (AOD9604) on Lipid Metabolism Following Chronic Treatment in Obese Mice andβ 3-AR Knock-Out Mice. *Endocrinology*. 2001; 142(12):5182-9.
24. Jokar M, Sherafati Moghadam M, Salesi M. The Effect of endurance exercise on the content of AMPK and PGC1a proteins in the left ventricular heart tissue of rats with type 2 diabetes. *Journal of animal physiology and development*. 2020;19(5):252-260. [Farsi]
25. Wang SY, Zhu S, Wu J, Zhang M, Xu Y, Xu W, et al. Exercise enhances cardiac function by improving mitochondrial dysfunction and maintaining energy homoeostasis in the development of diabetic cardiomyopathy. *Journal of Molecular Medicine*. 2020; 98:245-61.
26. Shirvani H, Aslani J. The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on serum irisin and expression of skeletal muscle PGC-1α gene in male rats. Tehran University *Medical Journal*. 2017; 75(7):513-20.
27. Granata C, Oliveira RS, Little JP, Bishop DJ. Forty high-intensity interval training sessions blunt exercise-induced changes in the nuclear protein content of PGC-1α and p53 in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2020; 318(2):E224-E36.
28. Abasi A, Rezaee S, Barari A, Ahmadi M. Effect of eight weeks aerobic training on the levels of antioxidant enzymes in the heart tissue of type 2 diabetic rats. *Journal of animal physiology and development*. 2020; 13(4):49-60. [Farsi]
29. Rostami A, Tadibi V, Behpoor N, Ahmadiasl N. Comparison of the effects of eight-week endurance training, resistance and garlic extract supplementation on MDA and TAC in rats with metabolic syndrome. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences*. 2016; 38(4):40-7.
30. Azizbeigi K, Stannard SR, Atashak S, Haghighi MM. Antioxidant enzymes and oxidative stress adaptation to exercise training: Comparison of endurance, resistance, and concurrent training in untrained males. *Journal of Exercise Science & Fitness*. 2014;12(1):1-6.
31. Chang G-R, Hou P-H, Chen W-K, Lin C-T, Tsai H-P, Mao FC. Exercise Affects Blood Glucose Levels and Tissue Chromium Distribution in High-Fat Diet-Fed C57BL6 Mice. *Molecules*. 2020; 25(7):1658.
32. Amir Abadi F, Reza Asad M, Tabrizi A. The effect of eight weeks of endurance training and cinnamon supplement on antioxidant index and lipid peroxidation as an additional care in females with type II diabetes. *Journal of Diabetes Nursing*. 2016; 4(3):48-59. [Farsi]
33. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013; 128(16):1810-52.
34. Takahashi A, Imaizumi H, Hayashi M, Okai K, Abe K, Usami K, et al. Simple resistance exercise for 24 weeks decreases alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Sports medicine international open*. 2017;1(1):E2.
35. 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. *European journal of sport science*. 2019;19(7):994-1003. [Farsi]
36. Rosa-Caldwell ME, Lee DE, Brown JL, Brown LA, Perry Jr RA, Greene ES, et al. Moderate physical activity promotes basal hepatic autophagy in diet-induced obese mice. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2017; 42(2):148-56.
37. Ahmed Z, Ahmed U, Walayat S, Ren J, Martin DK, Moole H, et al. Liver function tests in identifying patients with liver disease. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2018; 301-7.
38. Qin Y, Tian Y-p. Preventive effects of chronic exogenous growth hormone levels on diet-induced hepatic steatosis in rats. *Lipids in health and disease*. 2010; 9(1):1-12.
39. Fock KM, Khoo J. Diet and exercise in management of obesity and overweight. Journal of gastroenterology and hepatology. 2013; 28:59-63.
40. Ng F, Sun J, Sharma L, Libinaka R, Jiang W, Gianello R. Metabolic studies of a synthetic lipolytic domain (AOD9604) of human growth hormone. *Hormone Research in Paediatrics*. 2000; 53(6):274-8.
41. Lambert K, Hokayem M, Thomas C, Fabre O, Cassan C, Bourret A, et al. Combination of nutritional polyphenols supplementation with exercise training counteracts insulin resistance and improves endurance in high-fat diet-induced obese rats. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 2885

42. Kim S-H, Park M-J. Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2017; 22(3):145.
43. Amanat S, Eftekhari M, Bagheri Lankarani K, Fararouei M. Effect of Genistein Supplementation on Insulin Sensitivity, Insulin Resistance, and Beta Cells function Index in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease: a Randomized, Controlled Trial. *Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology*. 2018; 13(1):1-10.
44. Grace A, Chan E, Giallauria F, Graham PL, Smart NA. Clinical outcomes and glycaemic responses to different aerobic exercise training intensities in type II diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular diabetology*. 2017; 16(1):37.
45. Healy M, Gibney J, Russell-Jones D, Pentecost C, Croos P, Sonksen P, et al. High dose growth hormone exerts an anabolic effect at rest and during exercise in endurance-trained athletes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003; 88(11):5221-6.
46. Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Nishizawa H, Bando H, Suda K, et al. Long-term effects of growth hormone replacement therapy on liver function in adult patients with growth hormone deficiency. *Growth Hormone & IGF Research*. 2014;24(5):174-9.
47. Rahimi F, Mohamadzade M, Zare S, Ilkhanipour M, Farokhi F. The Effects of Ghee, Olive Oil and Barley Oil on Blood Lipid Profiles and Heart Tissue in Adult Male Rat. *Journal of Mazandaran Univ Med Sci*. 2015; 25(121): 9-20. [Farsi]
48. Ahmadi M, Abbassi Daloii A, Behbudi L. Comparison between the effects of eight weeks of aerobic and resistance training on paraoxonase-1, arylesterase activity and lipid profile in obese girls . *Scientific Journal of Kurdistan*. 2016; 21 (4) :83-93. [Farsi]
49. Tondpa Khaghani B, Dehkhoda M R, Amani Shalamzari S. Improvement of Aerobic Power and Health Status in Overweight Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with High Intensity Interval Training. *Payavard* 2019; 13 (1) :71-80. [Farsi]
50. Hajinia M, Haghighi A, Asgari R. The effect of high-intensity interval training and high-intensity resistance training on the Lipid profile and body composition in overweight and obese men. *Journal title*. 2020; 8(3) :61-74. [Farsi]

# The Effect of Eight Weeks of Endurance Training and Growth Hormone Injections on Cardiac Mitochondrial PGC1α Content and Some Oxidative Stress Indices in Mice with Hepatic Damage

Atefeh Ketabdar[1], Seyyed Reza Attarzadeh Hosseini[*2], Mehrdad Fathi[3], Mohammad Mosaferi Ziaaldini[4]

*1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran*

## ABSTRACT

**Background:** Fatty liver disease and its relationship with cardiovascular diseases is one of the concerns of today's society, therefore the present study was conducted to investigate the effect of eight weeks of endurance training and growth hormone injections on Cardiac mitochondrial PGC1α content and some oxidative stress indices in mice with hepatic damage.

**Methods:** In this experimental study, 21 male mice were, randomly, divided into three groups (n=7): control (C), Exercise (E), Exercise + Growth Hormone (EGH) group. The Medium intensity endurance training program was performed for eight weeks and 5 sessions with an intensity of 50% VO2max of per week. The somatropin injection protocols were 1 mg/ kilogram/body weight, respectively. Statistical analysis of the data was performed using the software SPSS, using One-Way ANOVA and post hoc Tukey tests.

**Results:** PGC1a levels increased in both groups compared to the control group. SOD and MDA levels increased and decreased in both groups compared to the control group, respectively. The reduction of HOMA levels was significant only in E group compared to the control group. Also, the difference between E and E-GH group was significant. ALT/AST ratio decreased in both groups compared to the control group. The reduction of LDL/HDL ratio was significant only in group E compared to the control group.

**Conclusion:** Endurance training has produced a more effective response in improving NAFLD markers than GH peptides. Growth hormone injection can have negative consequences on some indicators of this abnormality.

**Keywords:** Endurance Training, Growth Hormone, PGC1a, Oxidative Stress, Hepatic Damage

* Azadi Square, Mashhad, Razavi Khorasan Province, Iran, Fax: +985138836056, Postal Code: 9177948974, Tel: +989153107274, E-mail: attarzadeh@um.ac.ir

Copyright © 2024 Iranian Journal of Diabetes and Metabolism and Tehran University of Medical Sciences. Published by Tehran University of Medical Sciences.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.