

# تأثیر تمرینات تناوبی شدید همراه با مصرف عصاره خرفه بر سطح FGF-21 و مقاومت به انسولین موش‌های مبتلا به کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)

محمد رعنائی<sup>۱</sup>، علی یعقوبی<sup>\*</sup>، صادق چراغ بیرجندی<sup>۱</sup>

## مقاله پژوهشی

**مقدمه:** هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر تمرین تناوبی شدید (HIIT) همراه با مکمل‌گیری عصاره خرفه بر سطح FGF-21 کبدی و مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی نر مبتلا به NAFLD می‌باشد.

**روش بررسی:** تعداد ۲۰ رت نر بالغ نژاد ویستار با سن شش هفته با وزن ۱۶۰ تا ۱۸۵ گرم در ۴ گروه شامل کنترل کبد چرب، HIIT، عصاره و HIIT+عصاره قرار داده شدند. با توجه به وزن موش‌ها مکمل خرفه با دوز ۴۰۰ mg/kg به دو گروه مربوطه خوراندند. پروتکل تمرین HIIT به مدت ۸ هفته، ۵ جلسه در هفته و هر جلسه با شدت ۸۰ تا ۹۰ درصد سرعت بیشینه انجام شد. سطح FGF-21 کبدی و مقاومت به انسولین بعد از ۸ هفته تمرین HIIT و مصرف عصاره خرفه اندازه‌گیری شد. از آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه گروه‌ها در سطح معناداری  $p < 0/05$  استفاده شد.

**نتایج:** مقاومت به انسولین در گروه‌های HIIT ( $p=0/01$ )، عصاره خرفه ( $p=0/037$ ) و HIIT+عصاره ( $p=0/012$ ) به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کبد چرب کنترل پایین‌تر بود. سطح FGF-21 کبدی در گروه‌های HIIT ( $p=0/033$ )، عصاره خرفه ( $p=0/019$ ) و HIIT+عصاره ( $p=0/023$ ) نسبت به گروه کنترل کبد چرب به‌طور معنی‌داری بالاتر بود.

**نتیجه‌گیری:** احتمالاً تمرین ورزشی به‌تنهایی و همراه با مکمل‌گیری عصاره خرفه، از طریق بهبود سطح FGF-21 و مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به NAFLD و می‌تواند نقش مهمی را در کنترل پیشرفت این بیماری برعهده داشته باشند.

**واژه‌های کلیدی:** کبد چرب غیرالکلی، FGF-21، مقاومت به انسولین، HIIT، مکمل خرفه

**ارجاع:** رعنائی محمد، یعقوبی علی، چراغ بیرجندی صادق. تأثیر تمرینات تناوبی شدید همراه با مصرف عصاره خرفه بر سطح FGF-21 و مقاومت به انسولین موش‌های مبتلا به کبد چرب غیرالکلی (NAFLD). مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۲؛ ۳۱ (۳): ۹۳-۶۴۸۰.

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

\* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۵۵۸۵۵۰۸۰، پست الکترونیکی: yaghoubali65@gmail.com، صندوق پستی: ۹۴۱۷۶۹۷۷۹۶

ناسازگاری با کتوز و وزن بیش از حد رنج می‌برند (۹). علاوه بر این، نقش FGF-21 در بازگرداندن هموستاز متابولیک در حیوانات چاق یا دارای مشکلات متابولیکی، کاهش وزن بدن، کاهش تری‌گلیسرید کبد و گردش خون، کاهش انسولین و گلوکز پلاسما، افزایش حساسیت به انسولین و افزایش مصرف انرژی به‌خوبی ثابت شده است (۱۰،۱۱). از طرف دیگر بیان شده است که در موش‌هایی که ژن FGF-21 سرکوب شده بود استئاتوز کبدی و التهاب بیشتری را نشان دادند که نشان‌دهنده اهمیت آن در اختلالات ناشی از NAFLD می‌باشد (۱۲). از آنجایی که NAFLD بیماری‌زایی پیچیده‌ای دارد، راهکارهای درمانی کمی برای درمان آن در دسترس است (۱۳). از آنجایی که تغییرات سبک زندگی می‌تواند سطح آنزیم‌های کبدی را کاهش دهد و کبد چرب را بهبود بخشد، آموزش بهداشت و مداخله در سبک زندگی به‌عنوان خط اول درمان برای NAFLD توصیه می‌شود (۱۴). یک مطالعه قبلی نشان داد که تمرین ورزشی استقامتی می‌تواند به‌طور مؤثر سطح چربی کبد و آلانین آمینوترانسفراز (Alanine Aminotransferase) سرم را کاهش دهد و یک درمان مؤثر با هزینه کم و مقرون‌به‌صرفه برای NAFLD مطرح می‌باشد (۱۵). باین‌حال، مردم اغلب قادر به انجام منظم تمرینات استقامتی نیستند و ارائه یک برنامه تمرینی عملی‌تر ضروری است (۱۶). تمرین تناوبی شدید (High-Intensity Interval Training) شکلی از فعالیت بدنی با دوره‌های کوتاه و تناوب‌های فعالیت شدید است که به دنبال آن دوره‌های استراحت یا فعالیت ورزشی با شدت کمتر تکرار می‌شود (۱۶،۱۷). Hallsworth و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند که تمرین HIIT می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی سطوح چربی کبد، چربی سرم، ALT و آسپاراتات آمینوترانسفراز (Aspartate Transaminase) را در بیماران مبتلا به NAFLD کاهش دهد (۱۸). از طرف دیگر گیاه دارویی خرفه (Portulaca Oleracea) یکی از پرمصرف‌ترین داروهای گیاهی است. خرفه به‌طور سنتی برای درمان هیپرلیپیدمی، هیپرگلیسمی، چاقی و سایر اختلالات متابولیک استفاده می‌شود (۱۹،۲۰). خرفه

اصطلاح بیماری کبد چرب غیرالکلی (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) اولین بار توسط Ludwig و همکاران در سال ۱۹۸۰ برای توصیف بیماری کبد چرب با علت ناشناخته در افراد بدون سابقه مصرف بیش از حد الکل ابداع شد (۱). NAFLD به‌عنوان وجود بیش از ۵ درصد چربی در سلول‌های کبدی بدون شواهدی از آسیب سلولی کبدی به شکل بالونی شدن کبدی تعریف می‌شود، در حالیکه استئاتوهپاتیت غیرالکلی (Non-Alcoholic Steatohepatitis) به‌عنوان وجود بیش از ۵ درصد چربی در سلول‌های کبدی، همراه با التهاب و آسیب سلول‌های کبدی (به‌عنوان مثال، بالونی شدن سلول‌های کبدی) با یا بدون فیروز، تعریف می‌شود (۲). اخیراً بیماری‌زایی و پیشرفت NAFLD به یک فرایند چندضربه‌ای نسبت‌داده شده است که شامل سمیت چربی، استرس اکسایشی، التهاب مزمن و اختلال عملکرد میتوکندری است. عوامل خطر اصلی برای NAFLD، چاقی، دیس لیپیدمی و عدم حساسیت به انسولین هستند (۳). Fuji و همکاران (۲۰۲۰) در مقاله‌ای مروری به بررسی جنبه‌های مختلف نقش‌های مستقیم و غیرمستقیم مقاومت به انسولین بر NAFLD پرداختند و اشاره کردند که تنظیم مقاومت به انسولین در این بیماران می‌تواند گام مهمی در کنترل پیشرفت این بیماری بر عهده داشته باشد (۴). هپاتوکاین‌های ترشح شده توسط کبد نقش مهمی در کنترل هموستاز متابولیکی، حساسیت به انسولین و متابولیسم عوامل ایمنی در کبد بازی می‌کنند (۵). انحراف در تولید و یا عملکرد تعداد زیادی از هپاتوکاین‌ها در بیماری‌زایی NAFLD و عوارض کبدی ناشی از آن دخیل می‌باشد (۵،۶). عامل رشد فیبروبلاست ۲۱ (Fibroblast growth factor 21) به‌عنوان یکی از این هپاتوکاین‌های درمانی بالقوه یا نشانگرهای زیستی تشخیصی غیرتهاجمی برای NAFLD مطرح شده است (۵،۷). FGF-21 یک پروتئین ۲۴ کیلودالتونی است که به میزان زیادی در کبد بیان می‌شود (۸). FGF-21 با تنظیم انرژی در ارتباط است؛ زیرا موش‌های فاقد FGF-21 از اختلال متابولیسم گلوکز،

به‌عنوان غنی‌ترین منبع غیر حیوانی امگا ۳ و اسیدهای چرب اشباع نشده چندگانه شناخته می‌شود. همچنین سرشار از ویتامین E، ویتامین C و بتاکاروتن است (۲۱). ترکیبات آنتی‌اکسیدانی و اسیدهای چرب امگا-۳ و امگا-۶ موجود در عصاره خرفه از طریق افزایش مصرف انرژی و کاهش بیان آنزیم‌های محدودکننده سرعت سنتز اسید چرب در کبد اسید چرب سنتاز (Fatty Acid Synthase) و استیل-کوآ کربوکسیلاز (Acetyl-Coa Carboxylase) باعث مهار پراکسیداسیون لیپید می‌شود (۲۲). همچنین نشان‌دهنده شده است که خرفه سرشار از فلاونوئیدها از جمله میریستین، کورستین، کامفرول، لوتئولین، آپیزنین و غیره است که اثرات دارویی گسترده‌ای دارند (۲۳). خرفه اثرات مفیدی بر تنظیم گلوکز و لیپیدهای سرم و افزایش حساسیت به انسولین در بیماران مبتلا به NAFLD دارند (۲۴). با این حال، اینکه آیا خرفه می‌تواند NAFLD و مکانیسم‌های احتمالی آن را کاهش دهد، هنوز مشخص نیست. در مجموع از آنجاکه بیماری‌زایی و پیشرفت NAFLD به مقاومت به انسولین و عوامل درگیر در آن وابسته است و همچنین باتوجه به اینکه تمرکز بسیاری از تحقیقات اخیر به درک مکانیسم‌های بیماری‌زایی و ارتباط بین NAFLD و دیابت از طریق مقاومت به انسولین در جهت درمان بهتر این بیماری گذاشته شده است (۲۵). از طرف دیگر باتوجه به توصیه‌های صورت‌گرفته در مورد تمرین ورزشی و مصرف مکمل خرفه در کنترل و درمان NAFLD و نقش کلیدی آن‌ها در این امر، تحقیق حاضر در نظر دارد تا تأثیر تمرین ورزشی HIIT و مصرف مکمل خرفه را بر سطح FGF-21 کبدی و مقاومت به انسولین در موش‌های NAFLD مورد بررسی قرار دهد.

### روش بررسی

پژوهش حاضر از نوع تجربی با طرح پس‌آزمون به همراه یک گروه کنترل و سه گروه آزمایش بود که به شیوه آزمایشگاهی انجام شد. در این تحقیق از ۲۰ سر رت نر بالغ نژاد ویستار با دامنه وزنی ۱۶۰ تا ۱۸۵ گرم و سن شش هفته استفاده شد که از آزمایشگاه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی... خریداری گردید.

مطابق با خط‌مشی انجمن ایرانیان حمایت از حیوانات آزمایشگاهی در قفس‌های ۳ یا ۴ تایی و تحت شرایط استاندارد (چرخه ۱۲ ساعته روشنایی - تاریکی، دمای  $22 \pm 3$  درجه سانتی‌گراد) با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. پس از یک هفته آشنایی و سازگاری با محیط جدید، تمامی رت‌ها به مدت ۱۲ هفته تحت رژیم غذایی پرچرب قرار گرفتند و مبتلا به NAFLD شدند (۲۶). سپس به‌طور تصادفی و بر اساس وزن در ۴ گروه کنترل کبد چرب، تمرین، عصاره و تمرین+عصاره با تعداد برابر در هر گروه (۵ سر) تقسیم شدند. پروتکل تمرین HIIT: جهت آشناسازی با نوار گردان، ابتدا رت‌های گروه تمرین به مدت یک هفته (۵ جلسه)، به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه با سرعت ۱۰-۶ متر بر دقیقه با شیب صفر درجه به فعالیت بر روی نوار گردان پرداختند تا با نوار گردان و الگوی دویدن روی آن آشنا شوند. سپس به‌منظور تعیین دقیق شدت تمرین، آزمون حداکثر سرعت دویدن با استفاده از نوار گردان به روش غیرمستقیم انجام شد. بر این اساس، بعد از ۱۰ دقیقه گرم‌کردن با شدت پایین، آزمون دویدن رت‌ها شروع و سرعت نوار گردان هر ۲ دقیقه یک‌بار به میزان ۲ متر در دقیقه افزایش یافت، تا جایی که حیوانات دیگر قادر به دویدن نباشند. پژوهش‌های صورت‌گرفته نشان می‌دهد ارتباط بالایی بین سرعت بیشینه نوار گردان و  $VO_{2max}$  رت‌های صحرایی نر وجود دارد ( $r=0.94-0.98$ ,  $p<0.005$ ) (۲۷). بعد از ۲ روز استراحت پس از مرحله آشنایی و اندازه‌گیری  $VO_{2max}$ ، برنامه ورزشی اجرا شد. پروتکل تمرینی HIIT با شدت ۷۵ درصد سرعت بیشینه که معادل ۷ تلاش ۱ دقیقه‌ای و سرعت ۳۰ متر در دقیقه و استراحت فعال بین فعالیت‌ها با شدت ۱۵ درصد سرعت بیشینه در هفته اول انجام شد که تدریجاً با افزایش متوسط ۸۰ درصد سرعت بیشینه و در هفته دوم ۸۵ درصد سرعت بیشینه و در هفته سوم ۹۰ درصد سرعت بیشینه و در هفته چهارم ادامه و تا پایان هفته هشتم انجام شد. تناوب‌های استراحت فعال شامل ۲ دقیقه دویدن با شدت ۳۰ درصد سرعت بیشینه از هفته اول تا سوم و ۲۰ درصد در ابتدای هفته چهارم تا پایان دوره تمرین

تمرین، ۵ روز در هفته با دو روز استراحت در وسط و آخر هفته به مدت ۸ هفته تمرین کردند (۲۷). در جدول ۲ پروتکل تمرین HIIT با جزئیات ارائه شده است.

بود. شروع تمرین با گرم کردن به مدت ۳ دقیقه با شدت ۱۰ متر در دقیقه و ۲ دقیقه با شدت ۱۵ متر و سرد کردن با سرد کردن به مدت ۱ دقیقه با شدت ۱۵ متر در دقیقه، ۲ دقیقه با شدت ۱۰ متر در دقیقه به پایان رسید. رت‌ها در گروه

جدول ۱: جزئیات پروتکل تمرین HIIT

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

دمای اتاق (۲۲ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد) به مدت ۳۰ دقیقه برای لخته شدن نگهداری شد. سپس لوله‌های آزمایش در چاهک‌های دستگاه سانتریفیوژ قرار داده شد و دستگاه روی سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه جهت جداسازی سرم تنظیم شد. پس از سانتریفیوژ، سرم توسط سمپلر به میکرو تیوپ ۲ منتقل و در فریزر ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. بعد انجام خون‌گیری در کمتر از یک دقیقه بافت کبد جدا و با محلول طبیعی سالیین به‌خوبی شستشو داده شد تا خون اضافی روی بافت پاک شود. سطح FGF-21 کبدی با استفاده از کیت آزمایشگاهی شرکت الیزا کوانتیکین تی‌ام (Quantikine™ Elisa) ساخت کشور ایالات متحده با شماره کاتالوگ MF2100 مورد ارزیابی قرار گرفت. سطح گلوکز خون ناشتا با استفاده از کیت آزمایشگاهی شرکت پارس آزمون به روش فتومتریک اندازه‌گیری شد. سطح انسولین پلاسما به روش الیزا و با کیت شرکت کریاتیبو دیاگنوستیکال آمریکا با شماره کاتالوگ DEIA1897 اندازه‌گیری شد. برای محاسبه مقاومت

بخش‌های هوایی (برگ) گیاه خرفه از منطقه رویش آن در خراسان رضوی جمع‌آوری و پس از تأیید کارشناس گیاه‌شناسی توسط آب شستشو داده شد و بعد از خشک شدن آسیاب شد تا پودر شود. پودر گیاه خرفه با اتانول آبی ۸۰ درصد استخراج شد و با تعیین محتوای اسید لینولئیک عصاره‌ها طبق روشی که قبلاً توسعه داده شده بود، استاندارد شد (۱۹). بعد از تأیید در آزمایشگاه کنترل کیفی بر اساس وزن رت با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم به گروه‌های مربوطه به‌صورت گاواژ خورنده شد (۲۸). تمامی رت‌ها، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و پس از ناشتایی شبانه، با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۶۰ تا ۸۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم) و زایلازین (۸ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم) بیهوش شدند. سپس بلافاصله بعد از شکافتن قفسه سینه، به‌صورت مستقیم با سرنگ پنج سی‌سی دارای سرسوزن ۲۴، خون‌گیری از بطن چپ قلب انجام شد. نمونه خون به‌آرامی در جدار داخلی لوله‌آزمایش تخلیه شد. قبل از سانتریفیوژ جهت جداسازی سرم، نمونه در لوله‌آزمایش در

به انسولین از مدل ارزیابی مقاومت به انسولین همواستازیس ( Homeostatic Model Assessment Of Insulin Resistance ) استفاده شد. در این روش یک فرد با حساسیت طبیعی به انسولین برابر ۱ می‌شود و در ارزیابی‌های آزمایشگاهی تا میزان HOMA برابر با ۲/۵، طبیعی در نظر گرفته می‌شود (۲۹).

### تجزیه و تحلیل آماری

از آزمون شاپیرو و لیک جهت بررسی توزیع طبیعی داده‌ها استفاده شد. جهت تعیین معنی‌داری بودن تفاوت میانگین پس‌آزمون متغیرها بین گروه‌های تحقیق، از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه استفاده گردید. برای مقایسه جفتی گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. اطلاعات موردنیاز پس از جمع‌آوری، توسط نرم‌افزار آماری SPSS version 16 سطح معنی‌داری  $P < 0/05$  مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

### ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد تأیید شده است (کد اخلاق IR.IAU.BOJNOURD.REC.1401.003)

### نتایج

در جدول ۲ میانگین و انحراف معیار و هم‌چنین یافته‌های آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌راهه در خصوص اثر تمرین HIIT و مصرف عصاره خرفه بر سطح متغیرهای وابسته تحقیق در گروه‌های تحقیق ارائه شده است.

**مقایسه سطوح گلوکز خون ناشتا گروه‌های تحقیق:** نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که بین سطح گلوکز خون ناشتای گروه‌های تحقیق پس از ۸ هفته تمرین HIIT و مصرف عصاره خرفه، تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $F=16/228$  و  $p=0/001$ ). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که سطح گلوکز خون ناشتا در گروه کنترل به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه HIIT ( $p=0/001$ )، عصاره خرفه ( $p=0/002$ ) و HIIT+عصاره ( $p=0/001$ ) به‌طور معنی‌داری بالاتر بود. اما سطح گلوکز خون ناشتا در گروه‌های مصرف عصاره خرفه، تمرین HIIT و HIIT+عصاره تفاوتی مشاهده نشد ( $p>0/05$ ).

**مقایسه سطوح انسولین گروه‌های تحقیق:** نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که بین سطح انسولین پلازما گروه‌های تحقیق پس از ۸ هفته تمرین HIIT و مصرف عصاره خرفه، تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $F=8/406$  و  $p=0/001$ ). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که سطح انسولین پلازما در گروه کنترل نسبت به گروه HIIT ( $p=0/005$ )، عصاره خرفه ( $p=0/011$ ) و HIIT+عصاره ( $p=0/002$ ) به‌طور معنی‌داری بالاتر بود. سطح انسولین پلازما در گروه‌های مصرف عصاره خرفه، تمرین HIIT و تمرین+عصاره تفاوتی مشاهده نشد ( $p>0/05$ ).

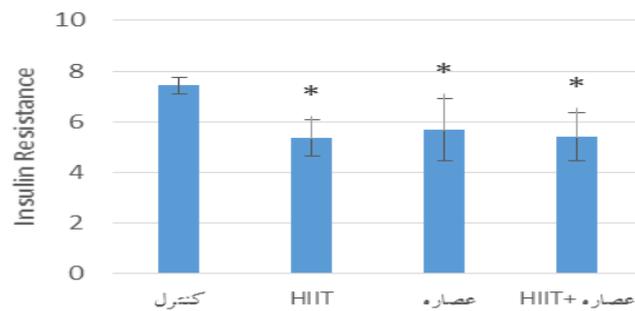
**مقایسه مقاومت به انسولین گروه‌های تحقیق:** نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که بین مقاومت به انسولین گروه‌های تحقیق پس از ۸ هفته تمرین HIIT و مصرف عصاره خرفه، تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $F=5/840$  و  $p=0/007$ ). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که میزان مقاومت به انسولین در گروه کنترل نسبت به گروه HIIT ( $p=0/012$ )، عصاره خرفه ( $p=0/037$ ) و HIIT+عصاره ( $p=0/014$ ) به‌طور معنی‌داری بالاتر بود. میزان مقاومت به انسولین در گروه‌های مصرف عصاره خرفه، تمرین HIIT و تمرین+عصاره تفاوتی مشاهده نشد ( $p>0/05$ ). نمودار ۱، مقایسه مقاومت به انسولین متعاقب ۸ هفته تمرین HIIT و مصرف عصاره خرفه را ارائه می‌دهد.

**مقایسه سطوح FGF-21 گروه‌های تحقیق:** نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که بین سطح FGF-21 کبدی گروه‌های تحقیق پس از ۸ هفته تمرین HIIT و مصرف عصاره خرفه، تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $F=5/218$  و  $p=0/011$ ). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که سطح FGF-21 کبدی در گروه‌های HIIT ( $p=0/033$ )، عصاره خرفه ( $p=0/019$ ) و HIIT+عصاره ( $p=0/023$ ) به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کبد چرب کنترل بالاتر بود. بین سطح FGF-21 کبدی در گروه‌های مصرف عصاره خرفه، HIIT و HIIT+عصاره تفاوتی مشاهده نشد ( $p>0/05$ ). در نمودار ۲، مقایسه سطح FGF-21 کبدی متعاقب ۸ هفته تمرین HIIT و مصرف عصاره خرفه ارائه شده است.

جدول ۲: مقایسه سطح FGF-21، گلوکز، انسولین و مقاومت به انسولین گروه‌های تحقیق و یافته‌های آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه

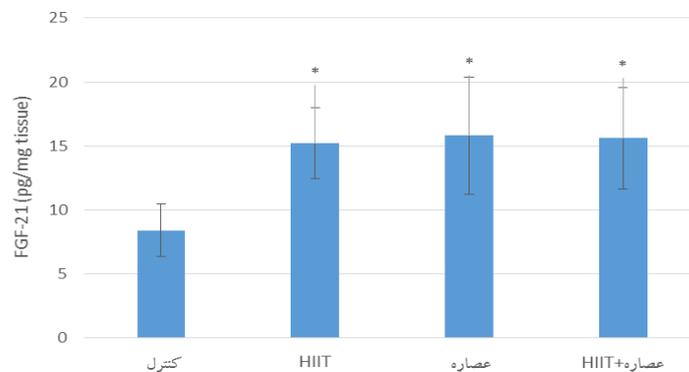
شاخص	کنترل کبد چرب*	تمرین*	عصاره خرفه*	تمرین+عصاره*	مقدار F	مقدار P
گلوکز (mg/dl)	167/01 ± 18/5	130/79 ± 8/84	133/6 ± 11/48	115/4 ± 5/41	16/228	<0/001
انسولین (ng/ml)	3/68 ± 1/81	0/98 ± 0/25	1/28 ± 0/96	0/72 ± 0/37	8/406	<0/001
مقاومت به انسولین	7/34 ± 0/31	5/36 ± 0/7	5/68 ± 1/23	5/4 ± 0/95	5/84	<0/007
FGF-21 (pg/mg tissue)	8/4 ± 2/07	15/2 ± 2/77	15/8 ± 4/6	15/6 ± 3/97	5/218	<0/011

\* مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است. & وجود تفاوت معنی‌دار ( $P < 0/05$ ) بین گروه‌های تحقیق



نمودار ۱: مقایسه میزان مقاومت به انسولین در گروه‌های تحقیق.

\* نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل در سطح معنی‌داری  $P < 0/05$ .



نمودار ۲: مقایسه سطح کبدی FGF-21 در گروه‌های تحقیق.

\* نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل در سطح معنی‌داری  $P < 0/05$ .

انسولین در رت‌های مبتلا به NAFLD شد. در تحقیق حاضر رت‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب طولانی‌مدت به‌عنوان یک مدل حیوانی برای NAFLD مورد استفاده قرار گرفت. رژیم غذایی پرچرب طولانی‌مدت باعث افزایش گلوکز خون، مقاومت به انسولین و وزن بدن می‌شود (۳۰). افزایش انسولین سرم ناشتا و اختلال در تحمل گلوکز دو نشانه کلینیکی مهم برای مقاومت به انسولین ناشی از رژیم غذایی

## بحث

هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر یک دوره تمرین HIIT و مصرف عصاره خرفه بر سطح FGF-21 کبدی و مقاومت به انسولین در رت‌های مبتلا به NAFLD بود. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تغذیه طولانی‌مدت رت‌ها با رژیم غذایی پرچرب با افزایش وزن بدن، سطح گلوکز، انسولین و مقاومت به

NAFLD باتوجه به غلظت FGF-21 تفاوت معنی داری نداشتند و کاهش BMI با کاهش قابل توجه سطح FGF-21 همراه بود (۴۰). Takahashi و همکاران (۲۰۲۰) سطوح بالای از سطوح FGF-21 سرمی را در بیماران NAFLD و کاهش آن پس از ۱۲ هفته تمرین مقاومتی را نشان دادند و این کاهش را نشان دهنده جلوگیری از پیشرفت NAFLD نسبت دادند (۴۱). اشاره شده است که افزایش سطح FGF-21 در آزمودنی‌های چاق برگشت پذیر است و مربوط به لپتین و FFA می باشد بود (۴۰). در ارتباط با افزایش سطح سرمی FGF-21 در آزمودنی‌های دارای اختلالات متابولیکی اشاره شده است که این افزایش سطوح سرمی FGF-21 در واقع بازتابی از وجود مقاومت به FGF-21 در بافت‌های مختلف در اثر پیشرفت اختلالات متابولیکی، چاقی و NAFLD می باشد (۴۲). از طرف دیگر Henkel و همکاران (۲۰۱۹) در تحقیق جدیدتری نشان دادند که تمرین ورزشی استقامتی سطح FGF-21 کبدی را در موش‌های مبتلا به NAFLD که با رژیم غذایی القا شده بود را افزایش می دهد و این افزایش با بهبود مقاومت به انسولین همراه بود (۴۳). از طرف دیگر باتوجه به اینکه میکرو RNAها (Micro RNA) تنظیم کننده‌های منفی مرکزی پس از رونویسی بیان ژن از طریق تخریب mRNA یا مهار ترجمه هستند (۴۴). Xiao و همکاران (۲۰۱۶) تأثیر تمرین ورزشی استقامتی دویدن روی نوار گردان را بر miR-212 با تأثیر بر میزان FGF-21 کبدی در موش‌های مدل NAFLD مورد بررسی قرار دادند و بیان کردند که miR-212 در کبد موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب بیش از حد بیان می شود در حالیکه با ورزش کاهش می یابد. همچنین سطح mRNA و پروتئین FGF-21 به طور منفی توسط miR-212 در سطح پروتئین تنظیم شد و بنابراین سطح FGF-21 کبدی موش‌ها کاهش یافت و این روند توسط تمرین ورزشی معکوس شد (۴۵). همچنین نشان داده شده است که miR-212 از طریق هدف گیری FAS، ACC و SREBP-1c در روند بیماری NAFLD بسیار تأثیرگذار می باشد (۴۶). یکی دیگر از نتایج تحقیق حاضر نشان

پرچرب شناخته شده اند (۳۱). انسولین یک تنظیم کننده کلیدی پروتئین متصل به عنصر تنظیمی استرول-1c (Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c) می باشد که به عنوان عامل کلیدی نسخه برداری ژن‌های مؤثر در لیپوژنز مانند FAS و ACC، شناخته می شود (۳۲). NAFLD عمدتاً در لوپول‌های کبد رخ می دهد که به صورت انحطاط چربی سلول‌های کبدی و تجمع چربی در کبد ظاهر می شود (۳۳) و این چرخه باعث افزایش تجمع چربی در بافت چربی و کبد شده و در نتیجه تشدید NAFLD را در پی دارد (۳۴). همچنین یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد که تمرین HIIT به تنهایی و در ترکیب با عصاره خرفه باعث کاهش سطح FGF-21 کبدی و بهبود مقاومت به انسولین در رت‌های مبتلا به NAFLD شد. عوامل خطر اصلی برای NAFLD چاقی، دیس لیپیدمی و عدم حساسیت به انسولین هستند که نشان داده شده است که با FGF-21 بهبود می یابند. FGF-21 استئاتوز کبدی را معکوس می کند، با چاقی مقابله می کند و عدم حساسیت به انسولین را بهبود می بخشد (۳۵). هرچند FGF-21 در ابتدا به عنوان یک مایوکاین در نظر گرفته می شد (۳۶)، بعضی از تحقیقات ثابت کردند که ترشح آن از کبد بعد از تمرین ورزشی را نشان دادند (۳۷). سایر تحقیقات ثابت کردند که تولید FGF-21 در عضله بعد از تمرین ورزشی و رعایت رژیم غذایی افزایش می یابد و لیپوفاژی (Lipophagy) را در کبد از طریق مسیر وابسته به پروتئین کیناز فعال شده توسط AMP (AMP-Activated Protein Kinase) ارتقا می دهد (۳۸). اختلالات متابولیک می تواند آزادسازی کبدی FGF-21 را پس از ورزش مسدود کنند، همان طور که در بیماران دیابتی اتفاق افتاده است (۳۷). در این راستا آزادسازی FGF-21 در بیماران چاق مبتلا به هیپرانسولینمی نیز در مقایسه با افراد سالم کمتر است (۳۹). اما Reinehr و همکاران (۲۰۱۲) در یک تحقیق آنالیز طولی مدت نشان دادند که در مقایسه با کودکان با وزن نرمال، کودکان چاق سطح سرمی FGF-21 و لپتین بالاتری را داشتند. اما کودکان با و یا بدون سندروم متابولیک یا

داد که ۸ هفته مصرف عصاره خرفه سطح FGF-21 کبدی و مقاومت به انسولین را در موش‌های مبتلا به NAFLD افزایش داد. خرفه به‌عنوان یکی از مفیدترین گیاهان دارویی معرفی شده است (۴۷) و دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی بالایی می‌باشد (۴۸). دو آکالوئید جدا شده از خرفه، اولراکون و اولراسیمین، اثرات ضدالتهابی قابل‌توجهی بر ماکروفاژهای تحریک شده با LPS نشان داده‌اند. این ترکیبات به‌طور قابل‌توجهی از تولید اکسید نیتریک (Nitric Oxide) جلوگیری می‌کنند. علاوه بر این، آن‌ها به‌طور قابل‌توجهی ترشح اینترلوکین ۶ (Interleukin-6)، فاکتور نکروز تومور- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor Alpha)، NO و پروستاگلاندین E2 و هم‌چنین mRNA سیکلواکسیژناز ۲ و نیتریک اکسید سنتاز القایی را کاهش دادند (۴۹). kim و همکاران در تحقیقی که در سال ۲۰۰۹ انجام دادند، پیشنهاد کردند که بیان mRNA عوامل التهابی از جمله TNF- $\alpha$  و IL- $1\beta$  توسط خرفه به روشی وابسته به دوز سرکوب می‌شود (۵۰). Lee و همکاران نیز در سال ۲۰۱۲ نشان دادند که پیش‌تیمار با عصاره آبی گیاه خرفه نقش مهمی در سرکوب تولید بیش از حد گونه‌های اکسیژن فعال (Oxygen Species Reactive) درون سلولی القا شده با TNF- $\alpha$ ، بیان بیش از حد مولکول چسبندگی بین سلولی-۱ (Intercellular Adhesion Molecule 1) و سلول‌های عروقی دارد (۵۱). گیاه خرفه منبع اصلی ویتامین‌های آنتی‌اکسیدانی مانند  $\alpha$ -توکوفرول، اسید اسکوربیک، بتاکاروتن و گلوکاتینون است. Dkhill و همکاران (۲۰۱۱) اثر آنتی‌اکسیدانی عصاره آبی گیاه خرفه را در موش‌های صحرایی‌نر بالغ و استر آلبینو ارزیابی کردند. نتایج نشان داد که مصرف خوراکی عصاره آبی گیاه خرفه باعث کاهش تست‌های عملکرد کبد (ALT، AST و ALP) و تست‌های عملکرد کلیه (سطح اوره، کراتینین سرم و نیتروژن اوره خون) می‌شود. علاوه بر این، عصاره آبی گیاه خرفه سطوح سوپر اکسید دیسموتاز (Superoxide Dismutase)، کاتالاز (Catalase)، گلوکاتینون پراکسیداز (Glutathione Peroxidase)، گلوکاتینون-S-ترانسفراز (Glutathione S-Transferase) و

گلوکاتینون ردوکتاز (Glutathione Reductase)، گلوکاتینون را افزایش و هم‌چنین مالون دی‌آلدئید (Malondialdehyde) و NO را در کبد، کلیه و بیضه موش صحرایی کاهش داد (۵۲). علاوه بر این خرفه یکی از غنی‌ترین منابع اسیدهای چرب غیراشباع امگا ۳ در بین گیاهان دارویی است (۲۱). خرفه تنها گیاه عالی شناخته شده برای تولید اسید ایکوزاپنتانوئیک (Eicosapentaenoic Acid) و اسید دوکوزاهگزانوئیک (Docosahexaenoic Acid) است (۵۳). نسبت اسیدهای چرب n-6 به n-3 در گیاه خرفه پایین است (کمتر از ۲)؛ این شاخص بسیار حائز اهمیت است؛ زیرا عدم تعادل در نسبت اسیدهای چرب غیراشباع n-6 به n-3 که در رژیم‌های غربی وجود دارد - می‌تواند خطر NAFLD را افزایش دهد (۵۴). بیان شده است که این محتوای بالای اسیدهای چرب امگا ۳ به این گیاه خاصیت ضدالتهابی می‌دهد. نشان‌داده شده است که پیش‌درمان عصاره آبی خرفه باعث مهار تولید ROS ناشی از TNF- $\alpha$  در کبد به‌صورت وابسته به دوز می‌شود (۵۵). از طرف دیگر اشاره شده است که مقدار بالای اسید چرب غیراشباع امگا ۳ در خرفه که اثر مهاری خود را بر روی آسپیل ترانسفراز و کمپلکس آنزیم FAS اعمال می‌کند، کاهش سنتز TG را در پی دارد (۵۶) که بهبود حساسیت به انسولین را در پی دارد. هم‌چنین، اسید چرب غیراشباع امگا ۳ نقش خود را در کاهش مقاومت به انسولین از طریق مکانیسم‌های مختلفی از جمله جلوگیری از دریافت کربوهیدرات و جذب گلوکز روده‌ای، تحریک سلول‌های بتای پانکراس برای ترشح انسولین، تعدیل انتشار و استفاده از گلوکز از کبد، فعال کردن گیرنده انسولین و در نتیجه افزایش مصرف گلوکز در بافت‌های حساس به انسولین، به انجام می‌رساند (۵۷).

### نتیجه‌گیری

در مجموع نتایج تحقیق حاضر نشان‌دهنده تأثیر مثبت HIIT و عصاره خرفه بر سطح FGF-21 کبدی و مقاومت به انسولین در رت‌های مبتلا به NAFLD می‌باشد. احتمالاً تمرین ورزشی HIIT به‌تنهایی و همراه با مکمل‌گیری عصاره خرفه از طریق بهبود سطح FGF-21 و مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به

فراورده‌های طبیعی و گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی و همچنین معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد ابراز می‌دارند.

حامی مالی: ندارد

تعارض در منافع: وجود ندارد.

NAFLD و می‌تواند نقش مهمی را در کنترل پیشرفت این بیماری بر عهده داشته باشند.

### سیاس‌گذاری

پژوهش حاضر مستخرج از رساله دکتری دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد می‌باشد؛ نویسندگان این پژوهش مراتب سپاس و قدردانی خود را از همکاری مرکز تحقیقات

### References:

- 1-Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. *Nonalcoholic Steatohepatitis: Mayo Clinic Experiences with a Hitherto Unnamed Disease*. Mayo Clinic Proceedings; 1980; 55(7): 434-8.
- 2-Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. *The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases*. Hepatology 2018; 67(1): 328-57.
- 3-Inagaki T. *Research Perspectives on the Regulation and Physiological Functions of FGF21 and Its Association with NAFLD*. Frontiers In Endocrinology 2015; 6: 147.
- 4-Fujii H, Kawada N, Nafld Jsgo. *The Role of Insulin Resistance and Diabetes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Int J Mol Sci 2020; 21(11): 3863.
- 5-Kucukoglu O, Sowa JP, Mazzolini GD, Syn W-K, Canbay A. *Hepatokines and Adipokines in NASH-Related Hepatocellular Carcinoma*. J Hepatol 2021; 74(2): 442-57.
- 6-Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. *Adipokines in Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Metabolism 2016; 65(8): 1062-79.
- 7-Geng L, Lam KS, Xu A. *The Therapeutic Potential of FGF21 in Metabolic Diseases: from Bench to Clinic*. Nat Rev Endocrinol 2020; 16(11): 654-67.
- 8-Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, Itoh N. *Identification of a Novel FGF, FGF-21, Preferentially Expressed in the Liver*. Biochim Biophys Acta 2000; 1492(1): 203-6.
- 9-Badman MK, Koester A, Flier JS, Kharitonov A, Maratos-Flier E. *Fibroblast Growth Factor 21-Deficient Mice Demonstrate Impaired Adaptation to Ketosis*. Endocrinology 2009; 150(11): 4931-40.
- 10-Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, et al. *FGF-21 as a Novel Metabolic Regulator*. J Clin Invest 2005; 115(6): 1627-35.
- 11- Adams AC, Kharitonov A. *FGF21: The Center of a Transcriptional Nexus in Metabolic Regulation*. Curr Diabetes Rev 2012; 8(4): 285-93.
- 12- Zheng Q, Martin RC, Shi X, Pandit H, Yu Y, Liu X, et al. *Lack of FGF21 Promotes NASH-HCC Transition Via Hepatocyte-TLR4-IL-17A Signaling*. Theranostics 2020; 10(22): 9923-36.
- 13- Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, Ciocoiu M, Lacatusu CM, Maranduca MA, et al. *The Intricate*

- Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance(IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD).* J Diabetes Res 2020; 3920196.
- 14- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. *The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology.* Gastroenterology 2012; 142: 1592-609.
- 15- Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. *Exercise and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.* J Hepatol 2012; 57(1): 157-66.
- 16- Hottenrott K, Ludyga S, Schulze S. *Effects of High Intensity Training and Continuous Endurance Training on Aerobic Capacity and Body Composition in Recreationally Active Runners.* J Sports Sci Med 2012; 11(3): 483-8.
- 17- Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. *Physiological Adaptations to Low Volume, High Intensity Interval Training in Health and Disease.* J Physiol 2012; 590(5): 1077-84.
- 18- Hallsworth K, Thoma C, Hollingsworth KG, Cassidy S, Anstee QM, Day CP, et al. *Modified High-Intensity Interval Training Reduces Liver Fat and Improves Cardiac Function in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial.* Clin Sci (Lond) 2015; 129(12): 1097-105.
- 19- Damavandi RD, 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(6): 3145-56 .
- 20- Zidan Y, Bouderbala S, Djellouli F, Lacaille-Dubois MA, Bouchenak M. *Portulaca Oleracea Reduces Triglyceridemia, Cholesterolemia, and Improves Lecithin: Cholesterol Acyltransferase Activity in Rats Fed Enriched-Cholesterol Diet.* Phytomedicine 2014; 21(12): 1504-8.
- 21- Alam MA, Juraimi AS, Rafii MY, Abdul Hamid A, Aslani F, Hasan MM, et al. *Evaluation of Antioxidant Compounds, Antioxidant Activities, and Mineral Composition of 13 Collected Purslane (Portulaca Oleracea L.) Accessions.* Biomed Res Int 2014; 2014: 296063.
- 22- Changizi-Ashtiyani S, Zarei A, Taheri S, Rasekh F, Ramazani M. *The Effects of Portulaca Oleracea Alcoholic Extract on Induced Hypercholesterolemia in Rats.* Zahedan Journal of Research in Medical Sciences 2013;15(6): 34-39.
- 23- 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.
- 24- Gheflati A, Adelnia E, Nadjarzadeh A. *The Clinical Effects of Purslane (Portulaca Oleracea) Seeds on Metabolic Profiles in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial.* Phytother Res 2019; 33(5): 1501-9.

- 25- Watt MJ, Miotto PM, De Nardo WD, Montgomery MK. *The Liver As An Endocrine Organ—Linking NAFLD and Insulin Resistance*. *Endocr Rev* 2019; 40(5): 1367-93.
- 26- Dehbashi M, Fathie M, Attarzadeh Hosseini S, Mosaferi Ziaaldini M. *The Effect of Eight Weeks of Endurance Training and Injection of Growth Hormone Lipolytic Fragment (Aod9604) on Ck18 and Liver Enzymes of Nafld-Induced Mice Induced by High-Fat Diet*. *Intern Med Today* 2021; 27(4): 502-17 .
- 27- Hafstad AD, Lund JL, Hadler-Olsen E, Höper AC, Larsen TS, Aasum E. *High-And Moderate-Intensity Training Normalizes Ventricular Function and Mechanoenergetics in Mice with Diet-Induced Obesity*. *Diabetes* 2013; 62(7): 2287-94.
- 28- Zarei A, Changizi Ashtiyani S, Taheri S. *The Effects of Hydroalcoholic Extract of Portulaca Oleracea on the Serum Concentration of Hepatic Enzymes in Rats*. *Iran South Med J* 2014; 17(5): 889-99.
- 29- Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. *Use and Abuse of HOMA Modeling*. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1487-95.
- 30- Do G-M, Oh HY, Kwon E-Y, Cho Y-y, Shin S-k, Park H-J, et al. *Long Term Adaptation of Global Transcription and Metabolism in the Liver of High Fat Diet Fed C57BL/6J Mice*. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55(S2): S173-85.
- 31- Brown MS, Goldstein JL. *Selective Versus Total Insulin Resistance A Pathogenic Paradox*. *Cell Metab* 2008; 7(2): 95-6.
- 32- Chen G, Liang G, Ou J, Goldstein JL, Brown MS. *Central Role For Liver X Receptor in Insulin-Mediated Activation of Srebp-1c Transcription and Stimulation of Fatty Acid Synthesis in Liver*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(31): 11245-50.
- 33- Macavei B, Baban A, Dumitrascu DL. *Psychological Factors Associated with NAFLD/NASH: A Systematic Review*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20(24): 5081-97.
- 34- Cho J, Lee I, Kim D, Koh Y, Kong J, Lee S, et al. *Effect of Aerobic Exercise Training on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Induced by a High Fat Diet in C57BL/6 Mice*. *J Exerc Nutrition Biochem* 2014; 18(4): 339-46.
- 35- Liu J, Xu Y, Hu Y, Wang G. *The Role of Fibroblast Growth Factor 21 in the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Implications for Therapy*. *Metabolism* 2015; 64(3): 380-90.
- 36- Izumiya Y, Bina HA, Ouchi N, Akasaki Y, Kharitononkov A, Walsh K. *FGF21 is an Akt-Regulated Myokine*. *FEBS Lett* 2008; 582(27): 3805-10.
- 37- Hansen JS, Pedersen BK, Xu G, Lehmann R, Weigert C, Plomgaard P. *Exercise-Induced Secretion of FGF21 and Follistatin are Blocked by Pancreatic Clamp and Impaired in Type 2 Diabetes*. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(7): 2816-25.
- 38- 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.
- 39- Slusher AL, Whitehurst M, Zoeller RF, Mock JT, Maharaj M, Huang C-J. *Attenuated Fibroblast Growth Factor 21 Response to Acute Aerobic Exercise in Obese Individuals*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25(9): 839-45.

- 40- Reinehr T, Woelfle J, Wunsch R, Roth CL. *Fibroblast Growth Factor 21 (FGF-21) and Its Relation to Obesity, Metabolic Syndrome, and Nonalcoholic Fatty Liver in Children: a Longitudinal Analysis*. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(6): 2143-50.
- 41- Takahashi A, Abe K, Fujita M, Hayashi M, Okai K, Ohira H. *Simple Resistance Exercise Decreases Cytokeratin 18 and Fibroblast Growth Factor 21 Levels in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Retrospective Clinical Study*. Medicine (Baltimore) 2020; 99(22): e20399.
- 42- Fisher FM, Chui PC, Antonellis PJ, Bina HA, Kharitononkov A, Flier JS, et al. *Obesity is a Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21)-Resistant State*. Diabetes 2010; 59(11): 2781-9.
- 43- Henkel J, Buchheim-Dieckow K, Castro JP, Laeger T, Wardelmann K, Kleinridders A, et al. *Reduced Oxidative Stress and Enhanced FGF21 Formation in Livers of Endurance-Exercised Rats with Diet-Induced NASH*. Nutrients 2019; 11(11): 2709.
- 44- Van Rooij E. *The Art of Microrna Research*. Circ Res 2011; 108(2): 219-34.
- 45- Xiao J, Bei Y, Liu J, Dimitrova-Shumkovska J, Kuang D, Zhou Q, et al. *Mir- 212 Downregulation Contributes to the Protective Effect of Exercise Against Non Alcoholic Fatty Liver Via Targeting FGF- 21*. J Cell Mol Med 2016; 20(2): 204-16.
- 46- Panera N, Gnani D, Crudele A, Ceccarelli S, Nobili V, Alisi A. *Micrnas as Controlled Systems and Controllers in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*. World J Gastroenterol 2014; 20(41): 15079-86.
- 47- Bai Y, Zang X, Ma J, Xu G. *Anti-Diabetic Effect of Portulaca Oleracea L. Polysaccharide and Its Mechanism in Diabetic Rats*. Int J Mol Sci 2016; 17(8): 1201.
- 48- Rahimi VB, Ajam F, Rakhshandeh H, Askari VR. *A Pharmacological Review on Portulaca Oleracea L.: Focusing on Anti-Inflammatory, Anti-Oxidant, Immuno-Modulatory and Antitumor Activities*. J Pharmacopuncture 2019; 22(1): 7-15.
- 49- Xu L, Ying Z, Wei W, Hao D, Wang H, Zhang W, et al. *A Novel Alkaloid from Portulaca Oleracea L.* Nat Prod Res 2017; 31(8): 902-8.
- 50- Kim CH, Park PB, Choe SR, Kim TH, Jeong JK, Lee KG, et al. *Anti-Oxidative and Anti-Inflammatory Effects of Protulaca Oleracea on the LPS-Stimulated AGS Cells*. Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine 2009; 23(2): 488-93.
- 51- Lee AS, Kim JS, Lee YJ, Kang DG, Lee HS. *Anti-TNF-A Activity of Portulaca Oleracea in Vascular Endothelial Cells*. Int J Mol Sci 2012; 13(5): 5628-44.
- 52- Dkhil MA, Moniem AA, Al-Quraishy S, Saleh RA. *Antioxidant Effect of Purslane (Portulaca Oleracea) and Its Mechanism of Action*. J Med Plants Res 2011; 5(9): 1589-63.
- 53- Uddin MK, Juraimi AS, Hossain MS, Nahar MA, Ali ME, Rahman MM. *Purslane Weed (Portulaca Oleracea): a Prospective Plant Source of Nutrition, Omega-3 Fatty Acid, and Antioxidant Attributes*. ScientificWorldJournal 2014; 2014: 951019.
- 54- Jeyapal S, Kona SR, Mullapudi SV, Putcha UK, Gurumurthy P, Ibrahim A. *Substitution of Linoleic*

- Acid with A-Linolenic Acid or Long Chain N-3 Polyunsaturated Fatty Acid Prevents Western Diet Induced Nonalcoholic Steatohepatitis.* Sci Rep 2018; 8(1): 10953.
- 55- Zhou Y-X, Xin H-L, Rahman K, Wang S-J, Peng C, Zhang H. *Portulaca Oleracea L.: A Review of Phytochemistry and Pharmacological Effects.* Biomed Res Int 2015; 2015: 925631.
- 56- Skulas-Ray AC, Kris-Etherton PM, Harris WS, Vanden Heuvel JP, Wagner PR, West SG. *Dose-Response Effects of Omega-3 Fatty Acids on Triglycerides, Inflammation, and Endothelial Function in Healthy Persons With Moderate Hypertriglyceridemia.* Am J Clin Nutr 2011; 93(2): 243-52.
- 57- Abdalla HM Jr. *Purslane Extract Effects on Obesity-Induced Diabetic Rats Fed a High-Fat Diet.* Malays J Nutr 2010; 16(3): 419-29.

## Effect of High-Intensity Interval Training and Portulaca Oleracea Extract Supplementation on FGF-21 Level and Insulin Resistance in Rats with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Mohammad Ranaei<sup>1</sup>, Ali Yaghoubi<sup>\*1</sup>, Sadegh Cheragh-Birjandi<sup>1</sup>

### Original Article

**Introduction:** The aim of this study was to investigate the effect of eight weeks of high-intensity interval training (HIIT) and Portulaca Oleracea extract on FGF-21 levels and insulin resistance in rats with NAFLD.

**Methods:** Twenty male Wistar rats at six weeks old and 160 to 185 g weight were randomly divided into four groups: fatty liver control, HIIT, Portulaca Oleracea extract, and HIIT+Portulaca Oleracea extract. According to the weight of the mice, Portulaca Oleracea supplement with a dose of 400 mg/kg was given to the two respective groups. The HIIT training protocol was performed for 8 weeks, 5 sessions per week, and each session was performed at 80-90% of maximum speed. Hepatic FGF21 level and insulin resistance were measured after 8 weeks of HIIT training and consumption of purslane extract. One-way analysis of variance and Tukey's post hoc test were used to compare groups at a significance level of  $p < 0.05$ .

**Results:** Insulin resistance in HIIT ( $P=0.005$ ), Portulaca Oleracea extract ( $P=0.011$ ), and HIIT+Portulaca Oleracea extract ( $P=0.002$ ) groups were significantly lower than fatty liver control group. The level of liver FGF-21 in the HIIT ( $p=0.023$ ), Portulaca Oleracea extract ( $p=0.005$ ) and HIIT+ Portulaca Oleracea extract ( $p=0.001$ ) groups was significantly higher than the fatty liver control group.

**Conclusion:** It seems that HIIT and Portulaca Oleracea extract could improve insulin resistance in NAFLD by increasing FGF-21 levels and can play an important role in controlling the progress of this disease.

**Keywords:** HIIT, Portulaca Oleracea extract, FGF-21, Insulin resistance, Non-alcoholic fatty liver disease.

**Citation:** Ranaei M, Yaghoubi A, Cheragh-Birjandi S. Effect of High-Intensity Interval Training and Portulaca Oleracea extract supplementation on FGF-21 Level and Insulin Resistance in Rats with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2023; 31(3): 6480-93.

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

\*Corresponding author: Tel:09155855080, email:yaghoubiali65@gmail.com