

The effect of high intensity interval training with *Portulaca Oleracea* supplementation on FXR and SREBP-1c in the liver tissue of rats with non-alcoholic fatty liver disease

Majid Farahnia¹, Mohammad Raza Hosseinabadi¹, Mehdi Zarei^{2*}, Mahmood Soltani³

Receive 2023 August 26; Accepted 2023 October 10

Abstract

Aim: Physical activity and the use of medicinal supplements are one of the treatment strategies for managing non-alcoholic fatty liver disease. The purpose of this study is to investigate the effect of high intensity interval training (HIIT) along with *Portulaca Oleracea* supplement on FXR and SREBP-1c in the liver tissue of rats with non-alcoholic fatty liver. **Methods:** In this experimental study, 30 male Wistar rats were randomly divided into five groups: healthy control (n=5), fatty liver control (n=5), *Portulaca Oleracea* supplement (n=5), HIIT (n=5) and HIIT + *Portulaca Oleracea* supplement (n=5). Nonalcoholic fatty liver was induced with 12 weeks of high-fat diet. *Portulaca Oleracea* supplement was applied daily and HIIT training for 8 weeks, 5 sessions per week in the respective groups. The amounts of FXR and SREBP-1c in liver tissue were measured by sandwich ELISA method. One-way analysis of variance was used to analyze the data. **Results:** After 8 weeks of HIIT and *Portulaca Oleracea* supplementation, there was a significant difference in FXR (p=0.028) and SREBP-1c (p=0.005) values between the study groups. The results of the post hoc test showed that the SREBP-1c levels in the fatty liver control group were significantly higher than the healthy control group (p=0.012). SREBP-1c values were significantly lower in the HIIT + *Portulaca Oleracea* supplement group (p=0.006) and the exercise group (p=0.049) compared to the fatty liver control. FXR values in the fatty liver control group were significantly lower than the healthy control group (p=0.027). There was no significant difference in FXR values in the groups of HIIT + *Portulaca Oleracea* supplement (p=0.462), HIIT (p=0.958) and *Portulaca Oleracea* supplement (p=0.988) compared to the fatty liver control. **Conclusion:** HIIT with *Portulaca Oleracea* supplementation may be effective in improving non-alcoholic fatty liver disease by modulating some liver lipogenesis regulation pathways, including reducing SREBP-1c activity in liver tissue.

Keywords: High-intensity interval training, *Portulaca*, Non-alcoholic fatty liver disease, FXR, SREBP-1c



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

1. Department of Physical Education, Neyshabur Branch, Islamic Azad University, Neyshabur, Iran
2. Assistant professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Literature and Humanities, University of Neyshabur, Neyshabur, Iran (* **Corresponding author**): Mehdizarei@neyshabur.ac.ir
3. Department of Physical Education, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

Cite as: Farahnia Majid, Hosseinabadi Mohammad Raza, Zarei Mehdi and Soltani Mahmood. The effect of high intensity interval training with *Portulaca Oleracea* supplementation on FXR and SREBP-1c in the liver tissue of rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2024, 11, 1: 124-138.

Owner and Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

Journal ISSN (online): 2676-6507

Access Type: Open Access

DOI: 10.22049/JAHSSP.2023.28954.1582

DOR:



Extended abstract

Background

Non-alcoholic fatty liver disease is currently the most common chronic liver disease worldwide. Regulation of lipogenesis and control of lipid metabolism pathways is the responsibility of some transcription factors and a network of nuclear receptors, including farnesoid X receptor (FXR) and Sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c). SREBP-1c is the main regulatory factor of liver lipogenesis genes, which is involved in triglyceride synthesis. FXR regulates lipid metabolism by activating or suppressing factors involved in lipid synthesis or oxidation in tissues. Research shows that treatment strategies for NAFLD focus on lifestyle modification, especially reducing caloric intake and exercise interventions. High intensity interval training (HIIT) is expected to be effective in improving NAFLD. *Portulaca Oleracea* can inhibit lipid peroxidation by reducing the expression of enzymes that limit the rate of fatty acid synthesis in the liver and fatty acid synthetase, due to its antioxidant properties. The purpose of this study is to investigate the effect of high intensity interval training along with *Portulaca Oleracea* supplement on liver FXR and SREBP-1c of rats with non-alcoholic fatty liver.

Materials and Methods

In this study, 30 adult male field rats of the Wistar were purchased and kept from the animal laboratory of North Khorasan University of Medical Sciences with a weight range of 160-185 grams and an age of six weeks. All stages of the research were carried out according to the instructions of the ethics committee in biomedical research and with the code IR.IAU.NEYSHABUR.REC.1401.014.

Experimental design

This experimental research was carried out with a post-test design with two control groups and three experimental groups. 25 wistar rats were placed into five groups by simple random. One group was selected as the standard diet group to investigate weight changes during the research period (healthy control group). The other four groups were subjected to a high-fat diet for 12 weeks to induce NAFLD. After 12 weeks, four groups were randomly assigned as NAFLD control group (n=5), HIIT group (n=5); HIIT and *Portulaca Oleracea* supplement group (n=5) and the *Portulaca Oleracea* supplement group (n=5) were divided and all groups continued with a high-fat diet until the end of the study.

Training protocol

The training program was implemented for eight weeks and five days a week. The HIIT training program was performed with an intensity of 75 to 90% of the maximum speed as seven one-minute attempts at a speed of 30 meters per minute and active rest between activities at a speed of 15 meters per minute in the first to eighth weeks.

Portulaca Oleracea supplementation

Portulaca Oleracea supplement was Daily 400 mg of dried purslane powder per kilogram of body weight. The dissolved powder of purslane was given daily to two groups of *Portulaca Oleracea* supplement and HIIT group + *Portulaca Oleracea* supplement, in the form of gavage.

Extraction of laboratory animal tissue

The rats were anesthetized 48 hours after the last training session and fasting overnight. SREBP-1c values of liver tissue were measured by sandwich ELISA method and using the kit of CUSABIO, China. Liver tissue FXR values were measured by the sandwich ELISA method and using the American biotech Reddot kit.

Statistical analysis

In order to statistically analyze the data and compare between the groups, one-way analysis of variance was used, and Tukey's post hoc test was used to compare the groups two by two. Cohen's effect size index was used to compare the effect of each independent variable. A significance level of $P < 0.05$ was considered. Statistical calculations were done using SPSS 16 software.



Results

The results showed that there is a significant difference between the liver SREBP-1c values of the study groups after 8 weeks of HIIT training and Portulaca Oleracea supplement ($p=0.005$). The SREBP-1c values in the fatty liver control group were significantly higher than the healthy control group ($p=0.012$). The values of SREBP-1c in the HIIT group + Portulaca Oleracea supplement ($p=0.006$, effect size=1.1) and the HIIT group ($p=0.049$, effect size=0.79) were significantly lower than the healthy control group. There is a significant difference between the liver FXR values of the study groups after 8 weeks of HIIT training and purslane supplement consumption ($p=0.028$). The FXR values in the fatty liver control group were significantly lower than the healthy control group ($p=0.027$). No significant difference was observed between other groups.

Discussion

Few studies have investigated the effect of HIIT and Portulaca Oleracea supplements on pathways associated with disease progression of non-alcoholic fatty liver disease. The results of the present study showed that after a period of intense interval training and consumption of Portulaca Oleracea supplement, liver SREBP-1c levels in the interval training group + Portulaca Oleracea supplement and the interval training group were significantly reduced. This plant has many anti-inflammatory and antioxidant effects, and due to its abundant omega-3 and omega-6 fats, it can inhibit lipid peroxidation. Considering the mechanism of the effect of omega-3 fatty acids on bioactive metabolites involved in inflammatory pathways and changing the activities of nuclear transcription factors including SREBP-1c, it seems that the modulation of hepatic SREBP-1c expression by consuming purslane is not far from expected. In the present study, after high-fat diet and induction of fatty liver, liver FXR values in rats with NAFLD significantly decreased, which is similar to the findings of some studies. It was also expected that HIIT and Portulaca Oleracea supplementation would lead to an increase in liver FXR, but this increase was not significant in the present study, which is similar to the findings of some studies.

Article message

The present study suggests that HIIT combined with Portulaca Oleracea supplementation leads to a decrease in liver SREBP-1c rats with non-alcoholic fatty liver disease, but has no effect on liver FXR. These changes seem to be effective in improving the severity of non-alcoholic fatty liver disease. Doing HIIT exercises along with taking this supplement can be considered as an auxiliary and alternative treatment for those suffering from this type of disease. However, it seems necessary to conduct more studies in this field.



مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال یازدهم، شماره اول؛

بهار و تابستان ۱۴۰۳؛ صفحات ۱۲۴-۱۳۸

Open Access

مقاله پژوهشی

تاثیر تمرینات تناوبی شدید همراه با مکمل خرفه بر FXR و SREBP-1c بافت کبد رت‌های مبتلا

به کبد چرب غیر الکلی

مجید فرح نیا^۱، محمدرضا حسین آبادی^۱، مهدی زارعی^{۲*}، محمود سلطانی^۳

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۶/۰۴ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۷/۱۸

چکیده

هدف: فعالیت بدنی و مصرف مکمل های دارویی یکی از استراتژی‌های درمانی برای مدیریت کبد چرب غیر الکلی است. هدف پژوهش حاضر بررسی تاثیر تمرینات تناوبی شدید (HIIT) همراه با مکمل خرفه بر FXR، SREBP-1c بافت کبد رت‌های مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بود. **روش‌شناسی:** در این پژوهش تجربی ۳۰ سر موش صحرایی نژاد ویستار نر با دامنه وزنی ۱۶۰-۱۸۵ گرم به طور تصادفی در پنج گروه کنترل سالم (n=۵)، کنترل کبد چرب (n=۵)، مکمل خرفه (n=۵)، تمرین تناوبی شدید (n=۵) و تمرین تناوبی شدید+مکمل خرفه (n=۵) تقسیم شدند. کبدچرب غیرالکلی با ۱۲ هفته رژیم غذایی پرچرب ایجاد گردید. پس از تایید ابتلا به کبدچرب غیرالکلی مکمل خرفه بصورت روزانه و تمرین تناوبی شدید به مدت ۸ هفته، ۵ جلسه در هفته در گروه‌های مربوطه اعمال شد. مقادیر FXR و SREBP-1c بافت کبد به روش الایزای ساندویچی اندازه‌گیری شد. به منظور تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد. **یافته‌ها:** پس از ۸ هفته تمرین HIIT و مصرف مکمل خرفه تفاوت معناداری در مقادیر FXR (p=۰/۰۲۸) و SREBP-1c (p=۰/۰۰۵) بین گروه های مطالعه وجود داشت. نتایج آزمون تعقیبی نشان داد که مقادیر SREBP-1c در گروه کنترل کبد چرب نسبت به گروه کنترل سالم به طور معناداری بالاتر بود (p=۰/۰۱۲). مقادیر SREBP-1c در گروه تمرین + مکمل خرفه (p=۰/۰۰۶) و گروه تمرین تناوبی (p=۰/۰۴۹) نسبت به گروه کنترل کبد چرب به طور معناداری پایین تر بود. مقادیر FXR در گروه کنترل کبد چرب نسبت به گروه کنترل سالم به طور معناداری پایین تر بود (p=۰/۰۲۷). تفاوت معناداری در مقادیر FXR در گروه‌های تمرین تناوبی+ مکمل خرفه (p=۰/۰۴۶)، تمرین تناوبی (p=۰/۰۹۵۸) و مکمل خرفه (p=۰/۰۹۸۸) نسبت به گروه کنترل کبد چرب مشاهده نشد. **نتیجه‌گیری:** تمرین تناوبی شدید همراه با مصرف مکمل خرفه از طریق تعدیل برخی مسیرهای تنظیم لیپوژنز کبد از جمله کاهش فعالیت SREBP-1c بافت کبد ممکن است در بهبود کبدچرب غیرالکلی موثر باشد.

واژه‌های کلیدی: تمرین تناوبی با شدت بالا، خرفه، بیماری کبد چرب غیر الکلی، گیرنده X فارنزوید، پروتئین

پیوندی عنصر تنظیمی استرول C ۱



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

۱. گروه تربیت بدنی، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران
۲. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه نیشابور، نیشابور، ایران (نویسنده مسئول): Mehdizarei@neyshabur.ac.ir
۳. گروه تربیت بدنی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

نحوه ارجاع: فرح نیا مجید، حسین آبادی محمدرضا، زارعی مهدی، سلطانی محمود. "تاثیر تمرینات تناوبی شدید همراه با مکمل خرفه بر FXR و SREBP-1c بافت کبد رت‌های مبتلا به کبد چرب غیر الکلی. ۱۴۰۳؛ ۱۱ (۱): ۱۲۴-۱۳۸.

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

شاپای الکترونیکی: ۲۶۷۶-۵۰۷

نوع دسترسی: آزاد

DOI: 10.22049/JAHSSP.2023.28954.1582

DOR: 20.1001.



خود از ژن‌های هدف FXR و سیگنالینگ انسولین می‌باشد که سنتز اسیدهای چرب و کلسترول را تحریک می‌کند (۴).

تحقیقات نشان می‌دهد که استراتژی‌های درمانی NAFLD بر اصلاح سبک زندگی به ویژه کاهش کالری دریافتی و مداخلات ورزشی تمرکز کرده‌اند (۹). جدیدترین مطالعات انجام شده گزارش کرده‌اند که تمرینات هوازی سنتی پیوسته و HIIT در بهبود کبدچرب غیرالکلی موثر بوده‌اند اما اینکه کدام نوع تمرینات سنتی پیوسته و یا HIIT در بهبود کبد چرب غیرالکلی بر دیگری برتری دارد مشخص نیست (۱۰، ۱۱). با این حال، با توجه به اینکه تمرینات HIIT اغلب مستلزم صرف وقت و هزینه انرژی کمتری است، ممکن است برای بسیاری از افراد مناسب‌تر بوده و بیشتر مورد استقبال قرار گیرد (۱۰، ۱۱). تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) نوع خاصی از تمرینات ورزشی با شدت بالا هستند و شامل دوره‌های کوتاه و متناوب فعالیت شدید و دوره‌های استراحت مکرر یا ورزش با شدت پایین است (۱۲) که انتظار می‌رود در بهبود NAFLD موثر باشد. چند کارازمایی بالینی معدود تاثیر تمرین HIIT در بیماران NAFLD را مورد بررسی قرار داده‌اند (۱۰، ۱۳). به طور مثال داکسترو^۸ و همکاران (۲۰۲۲) نشان دادند که تمرینات HIIT در موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب منجر به بهبود وضعیت‌های مقاومت به انسولین، استاتوز، التهاب کبد، اکسیداسیون اسیدهای چرب و لیپوژنز می‌گردد (۱۳). همچنین خالق زاده^۹ و همکاران (۲۰۲۰) گزارش کردند که هشت هفته تمرین HIIT منجر به بهبود برخی شاخص‌های التهابی و آنزیم‌های کبدی در موش‌های صحرایی نر چاق و بیستار مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی می‌گردد (۱۴). با این حال، شیونگ و همکاران (۲۰۲۱) در یک مطالعه فراتحلیل بیان داشتند که اثرات درمانی HIIT بر NAFLD باید توسط مطالعات بیشتری مورد بررسی قرار گیرد (۱۵).

خرفه گیاهی با خواص دارویی است که حاوی میزان بالایی عناصر معدنی و ترکیبات فنولی است که به واسطه درصد بالای ویتامین E و C و بتاکاروتن دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی می‌باشد (۱۶-۱۸). عصاره خرغه علاوه بر کاهش بیان آنزیم‌های محدودکننده سرعت سنتز اسید چرب در کبد و اسید چرب سنتتاز، به واسطه دارا بودن خاصیت آنتی‌اکسیدانی می‌تواند پراکسیداسیون لیپید را مهار کند. همچنین عصاره خرغه دارای خاصیت هیپولیپیدمیک بوده و حاوی مقادیر زیادی آکالوئیدهای فنولیک

مقدمه

بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)^۱ طیفی از بیماری‌های کبد چرب بالینی و پاتولوژیک را در بر می‌گیرد که ممکن است منجر به سیروز و کارسینوم کبدی شود (۱). بیماری کبد چرب غیر الکلی در حال حاضر شایع‌ترین بیماری مزمن کبد در سراسر جهان است (۲). بر اساس یک بررسی سیستماتیک و متآنالیز، شیوع جهانی NAFLD از ۲۵/۳ درصد در سال‌های ۱۹۹۰-۲۰۰۶ به ۳۸ درصد در سال‌های ۲۰۱۶-۲۰۱۹ افزایش یافته است (۳). با توجه به تغییر عادات غذایی و تمایل به سبک زندگی بی‌تحرک و افزایش جهانی سندرم متابولیک، به نظر می‌رسد شیوع واقعی NAFLD بسیار بیشتر باشد (۱).

تنظیم لیپوژنز و کنترل مسیرهای متابولیسم لیپید بر عهده برخی از عوامل رونویسی و شبکه‌ای از گیرنده‌های هسته‌ای از جمله گیرنده X فارنزوتید (FXR)^۲ و پروتئین پیوندی عنصر تنظیمی استرول-۱ (SREBP-1c)^۳ است که با تنظیم بیان آنزیم‌های موثر، در متابولیسم چربی فعال هستند (۴). FXR نیز از طریق فعالسازی و یا سرکوب عوامل درگیر در سنتز و یا اکسیداسیون لیپید در بافت‌ها، یکپارچگی متابولیسم لیپید را تنظیم می‌کند. در کبد FXR با افزایش ناقل ABCG5 سنتز شده، برداشت کلسترول را مهار نموده و اضافه بار کلسترول را بهبود می‌بخشد (۵). FXR همچنین فعالیت لیپوپروتئین لیپاز را افزایش داده و هیدرولیز تری‌گلیسرید را افزایش می‌بخشد. FXR بیان PPAR- α که از تنظیم‌کننده‌های کلیدی اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌باشد را افزایش داده و اکسیداسیون اسیدهای چرب را بالا می‌برد، در حالی که با مهار SREBP-1c، سنتز لیپیدها را کاهش می‌دهد (۵، ۶). SREBP-1c فاکتور اصلی تنظیم‌کننده ژن‌های لیپوژنز کبد محسوب می‌شود که در سنتز تری‌گلیسرید دخالت دارد (۷). SREBP-1c از طریق تاثیر بر عوامل لیپوژنیک نظیر اسید چرب سنتتاز (FAS)^۴، استیل کوآکربوکسلاز (ACC)^۵ و استروئیل کوآکسپوزاز یک (SCD1)^۶ در تنظیم متابولیسم اسیدهای چرب و کلسترول دخالت دارد (۸). SREBP-1c عامل رونویسی حس‌گر مواد غذایی است که با فعال کردن ژن‌های مسیرهای لیپوژنیک، سنتز لیپیدها را کنترل می‌کند و

^۱ - Stearoyl Coa Desaturase 1

^۲ - High-intensity interval training

^۳ - De Castro

^۴ - Khaleghzadeh

^۱ - Non-alcoholic fatty liver disease

^۲ - Farnesoid-X receptor

^۳ - Sterol regulatory element binding protein-1c

^۴ - Fatty Acid Synthase

^۵ - Acetyl Coa Carboxylase



شدید + مکمل خرفه" و "گروه مکمل خرفه" (هر گروه ۵ سر) تقسیم شدند (۲۲). رژیم غذایی پرچرب در گروه کنترل کبد چرب و سه گروه تجربی تا انتهای پژوهش، ادامه یافت. طرح تحقیق و نحوه گروه بندی رت‌ها در مراحل مختلف تحقیق در شکل ۱ ارائه شده است. همه مراحل پژوهش با توجه به دستورالعمل کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی و با کد IR.IAU.NEYSHABUR.REC.1401.014 انجام شد.

رت‌ها در گروه تمرین برای یک هفته (۵ جلسه) به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه و با سرعت ۶-۱۰ متر بر دقیقه با هدف آشنایی با تمرین دوییدن روی نوارگردان به تمرین پرداختند. برای تعیین شدت تمرین، آزمون سرعت دوییدن بیشینه با استفاده از نوارگردان به روش غیرمستقیم انجام شد. در این روش، بعد از ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت پایین، آزمون دوییدن رت شروع و سرعت نوارگردان هر ۲ دقیقه یک‌بار به میزان ۰/۰۳ متر بر ثانیه افزایش یافت، تا زمانی که رت‌ها دیگر قادر به ادامه دوییدن نباشند. این سرعت به‌عنوان سرعت بیشینه در نظر گرفته شد. ارتباط بالایی بین حداکثر اکسیژن مصرفی و سرعت دوییدن روی نوارگردان در رت‌ها وجود دارد ($p < 0.05$, $r = 0.94$). از این رو می‌توان با توجه به سرعت دوییدن میزان اکسیژن مصرفی بیشینه رت‌های صحرائی نر را برآورد کرد (۲۳، ۲۴). با توجه به ارتباط بالای سرعت دوییدن بیشینه روی نوارگردان و اکسیژن مصرفی بیشینه در رت‌ها، برنامه تمرینی بر اساس شدتی از سرعت بیشینه رت‌ها اجرا شد.

برنامه تمرینی به مدت هشت هفته و پنج روز در هفته با دو روز استراحت در وسط و آخر هفته اجرا شد. برنامه تمرینی HIIT با شدت ۷۵ درصد سرعت بیشینه بصورت هفت تلاش یک دقیقه‌ای و سرعت ۳۰ متر در دقیقه و استراحت فعال بین فعالیت‌ها با سرعت ۱۵ متر در دقیقه در هفته اول انجام شد. شدت تمرین به تدریج معادل ۸۰ درصد سرعت بیشینه در هفته دوم، ۸۵ درصد سرعت بیشینه در هفته سوم، ۹۰ درصد سرعت بیشینه در هفته چهارم ادامه و تا پایان هفته هشتم حفظ شد (جدول ۱). در ابتدای تمرین گرم کردن به مدت سه دقیقه با شدت ۱۰ متر در دقیقه و دو دقیقه با شدت ۱۵ متر در دقیقه انجام شد. در انتهای تمرین سرد کردن به مدت یک دقیقه با شدت ۱۵ متر در دقیقه و دو دقیقه با شدت ۱۰ متر در دقیقه انجام شد. پروتکل تمرینی مطالعه حاضر برگرفته از پروتکل تمرینی مطالعه باقری و همکاران (۱۳۹۷) و هفستند و همکاران (۲۰۱۳) بود (۲۵، ۲۶).

خیسانده شد. مخلوط همگن شده صاف و تفاله‌ها از آن جدا شد. مایع حاصل در حمام آب گرم رطوبت‌گیری شد. پودر حل شده خرفه به صورت روزانه به دو گروه مکمل خرفه و گروه تمرین + مکمل خرفه، به صورت گاوآذ (تغذیه و وارد کردن مایعات غذایی از راه لوله به معده) خوراند شد (۲۹).

است که با افزایش اسیدهای چرب غیراشباع، سنتز کلسترول را مهار می‌کند (۱۹، ۲۰).

با توجه به مکانیسم‌های بیماری‌زایی NAFLD ما فرض کردیم که HIIT در هم‌افزایی با مکمل گیاهی خرفه ممکن است در شناخت استراتژی‌های جدید درمانی و مکانیسم آن برای بیماران مبتلا به NAFLD مفید باشد. برای به دست آوردن اطلاعات بیشتر در زمینه کنترل تعادل متابولیسم لیپید، به ویژه به دنبال تمرینات و مکمل‌های غیر داوری، نیاز به مطالعه مسیرهای متابولیک در شرایط مختلف وجود دارد؛ بنابراین، در پژوهش حاضر سعی شده است با بررسی و اندازه‌گیری عوامل درگیر در شرایط تغذیه‌ای کبد چرب با مداخله مکمل خرفه و تمرینات تناوبی درک بهتری از مسیرهای متابولیک به دست آید. بنابراین هدف از مطالعه حاضر بررسی تعیین تاثیر تمرین تناوبی شدید همراه با مکمل خرفه بر FXR و SREBP-1c بافت کبد موش‌های مبتلا به کبد چرب غیر الکلی است.

روش پژوهش

مطالعه حاضر از نوع پژوهش‌های تجربی با طرح پس آزمون شامل دو گروه کنترل (کنترل سالم و کنترل بیمار) و سه گروه تجربی (گروه کنترل کبد چرب، گروه تمرین و گروه تمرین + مکمل خرفه) بود. در این مطالعه ۳۰ سر رت صحرائی نر بالغ نژاد ویستار از آزمایشگاه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی با دامنه وزنی ۱۶۰-۱۸۵ گرم و سن شش هفته خریداری و نگهداری شدند. رت‌ها در شرایط استاندارد (دمای 22 ± 3 درجه سانتی‌گراد، چرخه ۱۲ ساعته روشنایی- تاریکی) با دسترسی به آب و غذا و براساس دستورالعمل نگهداری از حیوانات آزمایشگاهی نگهداری شدند. پس از یک هفته آشنایی و سازگاری با محیط جدید، ۵ سر رت به عنوان گروه "رژیم غذایی استاندارد" در طول دوره پژوهش انتخاب شدند. ۲۵ سر رت دیگر، به منظور ابتلا به NAFLD به مدت ۱۲ هفته تحت رژیم غذایی پرچرب (رژیم غذایی شامل ۶۰ درصد چربی، ۲۰ درصد کربوهیدرات و ۲۰ درصد پروتئین) قرار گرفتند (۲۱). جهت تأیید NAFLD تعداد پنج سر رت به صورت تصادفی انتخاب و بیهوش شدند. نمونه خون از قلب برای ارزیابی آنزیم‌های کبدی و تأیید نهایی کبد چرب گرفته شد. نتایج مربوط به گزارش رت‌های گروه تأیید کبد چرب در جدول ۲ ارائه شده است (جدول ۲). پس از ۱۲ هفته، رت‌های مبتلا به NAFLD باقی مانده (۲۰ سر) به‌طور تصادفی به چهار "گروه کنترل کبد چرب"، "گروه تمرین تناوبی شدید"، "گروه تمرین تناوبی پس از تهیه گیاه خرفه و تأیید کارشناس گیاه‌شناسی، بخش‌های هوایی گیاه توسط آب شستشو داده و سپس خشک شد. مصرف مکمل خرفه روزانه ۴۰۰ میلی گرم پودر خشک شده خرفه به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در نظر گرفته شد (۱۹، ۲۷، ۲۸). پودر خشک شده خرفه با پنج برابر وزنی آب مقطر مخلوط و پس از بستن درب ظرف به مدت ۷۲ ساعت

یافته‌ها

گزارش نتایج مربوط به وزن رت‌ها در مراحل مختلف تحقیق در جدول ۳ ارائه شده است. در انتهای مطالعه و پس از مداخله وزن گروه کنترل کبد چرب نسبت به سه گروه سالم ($p=0/026$)، گروه تمرین تناوبی ($p=0/004$) و گروه تمرین + مکمل خرفه ($p=0/030$) به طور معناداری بالاتر بود. نتایج نشان داد بین مقادیر SREBP-1c کبدی گروه‌های مطالعه پس از ۸ هفته تمرین HIIT و مصرف مکمل خرفه تفاوت معناداری وجود دارد ($p=0/005$). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد که مقادیر SREBP-1c در گروه کنترل کبد چرب نسبت به گروه کنترل سالم به طور معناداری بالاتر بود ($p=0/012$). مقادیر SREBP-1c در گروه تمرین + مکمل خرفه ($p=0/006$)، اندازه اثر = $1/1$ و گروه تمرین تناوبی ($p=0/049$)، اندازه اثر = $0/79$ نسبت به گروه کنترل کبد چرب به طور معناداری پایین‌تر بود. تفاوت معناداری در مقادیر SREBP-1c در گروه تمرین مکمل خرفه ($p=0/284$)، اندازه اثر = $0/38$ در مقایسه با گروه کنترل کبد چرب مشاهده نشد (نمودار ۱). نتایج نشان داد بین مقادیر FXR کبدی گروه‌های مطالعه پس از ۸ هفته تمرین HIIT و مصرف مکمل خرفه تفاوت معناداری وجود دارد ($p=0/028$). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد که مقادیر FXR در گروه کنترل کبد چرب نسبت به گروه کنترل سالم به طور معناداری پایین‌تر بود ($p=0/027$). با وجود بالاتر بودن مقادیر FXR در گروه‌های تمرین تناوبی + مکمل خرفه ($p=0/462$)، اندازه اثر = $0/49$ ، تمرین تناوبی ($p=0/958$)، اندازه اثر = $0/33$ و مکمل خرفه ($p=0/988$)، اندازه اثر = $0/19$ نسبت به گروه کنترل کبد چرب، این تفاوت به لحاظ آماری معنادار نبود (نمودار ۲).

رت‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و بصورت ناشتا شبانه، با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) با نسبت ۳ به ۱ بی‌هوش شدند. با تأیید بیهوشی در پوست ناحیه شکم به سمت قفسه سینه حیوان شکاف ایجاد شد و با دیده شدن بافت کبد، بافت برداری انجام شد. بافت بلافاصله با آب مقطر شستشو و در محلول سالین قرار داده شد. نمونه‌ها داخل میکروتیوپ قرار داده شد و به سرعت در نیتروژن مایع منجمد و سپس تا زمان انجام اندازه‌گیری متغیر وابسته به فریزر با دمای -80°C -درجه سانتیگراد منتقل گردید. مقادیر SREBP-1c بافت کبد به روش الایزای ساندریچ و با استفاده از کیت شرکت CUSABIO چین با حساسیت عملکردی $15/6$ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، ضریب تغییرات درون‌سنجی < 8 درصد و ضریب تغییرات میان‌سنجی < 10 درصد اندازه‌گیری شد. مقادیر FXR بافت کبد به روش الایزای ساندریچ و با استفاده از کیت شرکت Reddot biotech آمریکا با حساسیت عملکردی $0/061$ نانوگرم بر میلی‌لیتر، ضریب تغییرات درون‌سنجی < 10 درصد و ضریب تغییرات میان‌سنجی < 12 درصد اندازه‌گیری شد.

به منظور بررسی نرمال بودن داده‌ها از آزمون شاپیروویلیک استفاده شد. در صورت نرمال بودن داده‌ها، به منظور تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها و مقایسه بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و به منظور مقایسه گروه‌ها به صورت دو به دو از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. شاخص تعیین اندازه اثر کوهن^{۱۰} جهت مقایسه میزان تاثیر هر یک از متغیرهای مستقل استفاده شد. سطح معناداری $P < 0/05$ در نظر گرفته شد. محاسبات آماری با استفاده از نرم افزار آمار SPSS 16 انجام گرفت.



^{۱۰}- Cohen

شکل ۱. طرح تحقیق و گروه بندی رت‌ها در مراحل مختلف مطالعه

• جدول ۱. برنامه تمرینات تناوبی شدت بالا

هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم	هفته هفتم	هفته هشتم
۷	۸	۸	۹	۹	۹	۹	۹
۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱
۳۰	۳۲	۳۴	۳۸	۳۸	۳۸	۳۸	۳۸
۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱
۱۵	۱۷	۱۹	۲۱	۲۱	۲۱	۲۱	۲۱

جدول ۲. نتایج گزارش رت‌های گروه تأیید کبد چرب

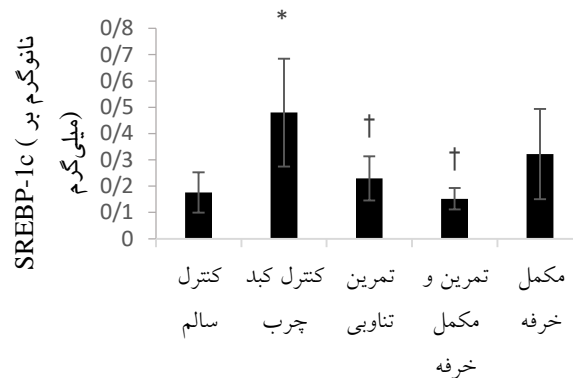
استاتوزیس ماکروویزیکولار	فیبروزیس	التهاب لوبولار	بالونینگ	درجه فعالیت
۱۰ درصد	دیده نشد	<2 foci per 20× field	اندک	۳ / ۸
۱۵ درصد	دیده نشد	2-4 foci per 20× field	اندک	۴ / ۸
۱۵ درصد	دیده نشد	<2 foci per 20× field	اندک	۳ / ۸
۱۰ درصد	دیده نشد	<2 foci per 20× field	اندک	۳ / ۸
۴۰ درصد	دیده نشد	2-4 foci per 20× field	اندک	۴ / ۸

جدول ۳. وزن رت‌ها در مراحل مختلف تحقیق

مرحله	پیش آزمون	هفته دوازدهم	پس آزمون
گروه‌ها	(۸ هفته تمرین تناوبی و مکمل)	(القاء کبد چرب غیر الکلی)	

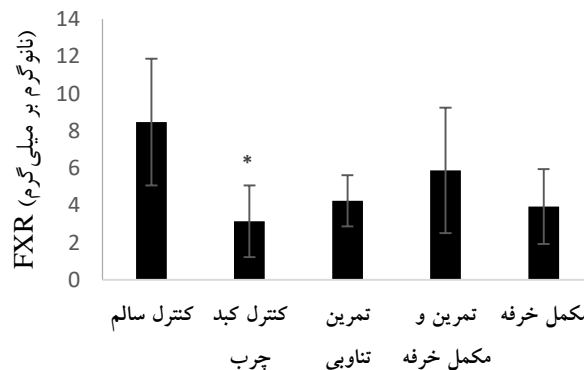
۲۷۶/۷۸±۱۸/۳۵ [†]	۲۳۵/۸۶±۱۰/۶۷	۲۰۶/۶۸±۵/۰۷	کنترل سالم
۳۰۹/۴۸±۲۱/۸۵	۲۶۵/۴۲±۱۶/۲۹ [#]	۲۰۷/۵۰±۶/۲۳	کنترل کبد چرب
۲۶۸/۳۲±۱۷/۴۱ [†]	۲۵۷/۲۰±۱۰/۰۵	۲۰۹/۳۸±۵/۷۶	تمرین تناوبی
۲۸۴/۱۶±۱۴/۲۲	۲۶۶/۴۰±۱۵/۱۸ [#]	۲۰۹/۵۸±۶/۶۴	مکمل خرفه
۲۷۷/۴۸±۱۲/۲۴ [†]	۲۵۹/۳۶±۱۳/۹۳	۲۰۸/۵۴±۴/۲۹	تمرین و مکمل خرفه
۰/۰۰۶*	۰/۰۰۸*	۰/۸۸۹	مقادیر p

* نشانه تفاوت معنی دار بین گروه‌های تحقیق $p < 0/05$. # نشانه تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل سالم $p < 0/05$. † نشانه تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل کبد چرب $p < 0/05$.



نمودار ۱. مقایسه مقادیر SREBP-1c بافت کبد در گروه‌های تحقیق

* تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل سالم ($p < 0/05$). † تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل کبد چرب ($p < 0/05$).



نمودار ۲. مقایسه مقادیر FXR بافت کبد در گروه‌های تحقیق

* تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل سالم ($p < 0.05$).

بحث

که نتایج متفاوتی نیز گزارش شده است. کلاکی جویباری^۲ و همکاران (۲۰۱۹) کاهش معنادار SREBP-1c بافت کبد به دنبال تمرینات HIIT را در موش های مبتلا به کبد چرب غیرالکلی گزارش کردند (۳۶). چو^۳ و همکاران (۲۰۱۴) نیز سرکوب و کاهش معنادار بیان ژن SREBP-1c کبد را پس از ۸ هفته تمرین هوازی در موش های تغذیه شده با رژیم غذایی پر چرب گزارش کردند. SREBP-1c یک فاکتور رونویسی کلیدی ژن هایی است که آنزیم های کلیدی برای لیپوژن جدید، مانند سنتاز اسید چرب (FAS) و استیل کوآ کربوکسیلاز را کد می کند (۳۷). چو و همکاران (۲۰۱۴) گزارش کردند که سطوح SREBP-1c به طور قابل توجهی در موش های تمرین کرده سرکوب می شود و پیشنهاد کردند که دویدن روی ترمیم می تواند به کاهش تجمع تری گلیسرید کبدی، از طریق سرکوب لیپوژن de novo کمک کند (۳۷). ابراهیمی و همکاران (۱۳۹۶) کاهش بیان ژن SREBP-1c در رت هایی که متحمل تمرین شدید قرار گرفتند را گزارش کردند (۴). پینو دلافونتته و همکاران (۲۰۱۹) گزارش کردند که رژیم غذایی پرچرب در رت ها باعث افزایش SREBP-1c و کاهش ACC می گردد که تمرینات ورزشی SREBP-1c را در رت های تغذیه شده با رژیم غذایی پر چرب به طور معناداری کاهش می دهد (۳۵).

در مطالعه حاضر، پس از رژیم غذایی پر چرب و القاء کبد چرب، مقادیر FXR کبدی در رت های مبتلا به NAFLD نسبت به کنترل سالم به طور معناداری کاهش یافت که با یافته های برخی مطالعات مشابه می باشد (۳۸، ۳۰). تعداد زیادی از مطالعات نشان داده اند که NAFLD با کاهش بیان و عملکرد نامناسب ژن FXR مرتبط است (۳۸-۴۰). به عنوان مثال، مک گتیگان^۴ و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند که بیان ژن های دخیل در سیگنال دهی FXR در کبد به طور قابل توجهی در موش های مبتلا به NAFLD تغییر می کند (۴۱). حاجی قاسم^۵ و همکاران (۲۰۱۸) گزارش کردند که کاهش بیان FXR با افزایش معنادار درصد سلول های آپوپتوز کبدی در موش های NAFLD مرتبط است (۳۸). تحقیقات قبلی نشان داد که NAFLD ارتباط نزدیکی با فعال شدن مرگ سلولی وابسته به میتوکندری و آپوپتوز دارد (۴۲، ۴۳). بنابراین، این داده ها نشان می دهد که کاهش بیان FXR را می توان دلیل اصلی در پاتوژنز NAFLD در نظر گرفت که می تواند با آسیب کبدی و آپوپتوز مرتبط باشد. با این حال برخی مطالعات نیز عدم تغییر معنادار بیان FXR را پس از یک دوره رژیم غذایی پرچرب در رت ها گزارش کردند (۴). همچنین انتظار می رفت که تمرین و مکمل خرفه منجر به افزایش FXR کبدی شود اما این افزایش

هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر تمرینات تناوبی شدید همراه با مصرف مکمل خرفه بر مقادیر SREBP-1c و FXR بافت کبد رت های مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بود. در مطالعه حاضر، پس از القاء کبد چرب در رت ها، مقادیر SREBP-1c کبدی در رت های مبتلا به NAFLD نسبت به رت های کنترل سالم به طور معناداری افزایش یافت که با یافته های برخی مطالعات مشابه می باشد (۴، ۳۰، ۳۱). مشابه با مطالعه حاضر ابراهیمی و همکاران (۱۳۹۶) افزایش معنادار بیان نسبی ژن SREBP-1c به دنبال رژیم غذایی پر چرب را در رت های صحرایی گزارش کردند (۴). مطالعات نشان داده اند که SREBP-1c فاکتور رونویسی حسگر مواد غذایی بوده که با فعال نمودن مسیرهای سنتز چربی، سنتز چربی ها را تنظیم می کند و از ژن های هدف سیگنالینگ انسولین محسوب می شود که سنتز اسیدهای چرب و کلسترول را تحریک می کند (۳۲). افزایش SREBP-1c نشان دهنده فعال شدن مسیرهای لیپوژنیک کبدی به دنبال رژیم غذای پرچرب است. به نظر می رسد رژیم غذایی پرچرب در پژوهش حاضر با فعال کردن مسیرهای لیپوژنیک وابسته به SREBP-1c باعث افزایش سنتز چربی و اختلالات چربی شده و احتمالاً تجمع چربی در سلول های کبدی را ایجاد کرده است. مطالعات نشان داده است که فعال شدن کنترل شده SREBP-1c می تواند باعث استاتوز کبدی و مقاومت به انسولین شود و آبشار سیگنالینگ پیش التهابی را ارتقا دهد. برخی مطالعات گزارش کرده اند که رژیم غذایی پرچرب از طریق ایجاد استرس اکسایشی ممکن است در فعال سازی SREBP-1c دخالت داشته باشد (۳۱، ۳۳، ۳۴). پینو دلافونتته^۱ و همکاران ۲۰۱۹ گزارش کردند که رژیم غذایی پرچرب باعث افزایش SREBP-1c و کاهش ACC شد (۳۵). مکانیسم های دیگری از جمله افزایش بیان پروتئین SREBP-1c از طریق مهار فعالیت AMPK و کاهش بیان و ترشح آدیپونکتین که به نوبه خود بیان SREBP-1c را از طریق کاهش فعالیت AMPK تنظیم می کند مطرح شده اند (۷).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد پس از یک دوره تمرین تناوبی شدید و مصرف مکمل خرفه مقادیر SREBP-1c کبدی در گروه تمرین تناوبی + مکمل خرفه و گروه تمرین تناوبی نسبت به گروه کنترل کبد چرب به طور معناداری کاهش یافت. مطالعات متعددی اثرات تمرینات ورزشی بر SREBP-1c در رت های تحت رژیم غذایی پر چرب را بررسی کرده اند

^۲- MacGettigan^۵- Hajjghasem^۱- Pino de la fuente^۲- Kalaki jouybari^۳- Cho

کربوکسیلاز (اولین گام در سنتز اسید چرب) را کاهش می‌دهد (۵۲). (۵۳)

از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به تعداد کم نمونه‌ها در هر گروه و میزان دوز استفاده شده از مکمل خرفه اشاره کرد. این احتمال وجود دارد که اثرات عصاره خرفه در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی به مقدار دز آن وابسته باشد (۱۹). بنابراین تحقیقات بیشتر در این زمینه با مقادیر مختلف دز مکمل خرفه و تعداد بیشتر نمونه‌ها می‌تواند به درک بهتر نتایج کمک نماید.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر پیشنهاد می‌کند که تمرین تناوبی شدید همراه با مصرف مکمل خرفه منجر به کاهش SREBP-1c بافت کبد رت‌های صحرایی مبتلا به کبدچرب غیرالکلی می‌گردد اما تاثیری بر FXR بافت کبد ندارد. این تغییرات به نظر می‌رسد در بهبود شدت بیماری کبد چرب غیر الکلی موثر باشد. انجام تمرینات HIIT به همراه مصرف این مکمل را می‌توان به عنوان درمان کمکی و جایگزین برای مبتلایان به این نوع بیماری در نظر گرفت. با این حال، انجام مطالعات بیشتر در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

این تحقیق مستخرج از رساله دکتری فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد نیشابور می‌باشد. این مطالعه بدون هیچ گونه کمک مالی و با هزینه شخصی نویسندگان انجام گرفته است. از تمامی کسانی که ما را در اجرای این تحقیق یاری رساندند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

تضاد منافع

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

3. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2023;77(4):1335.

4. Ebrahimi M, Fathi R, Ansari Pirsarii Z, Talebi-Garakani E. Relative gene expression of key genes involved in lipid metabolism, following high fat diet and moderate and high intensity

در مطالعه حاضر معنادار نبود که با یافته‌های برخی مطالعات مشابه می‌باشد (۴، ۳۰). کت^۱ و همکاران مشابه با مطالعه حاضر گزارش کردند که تمرین هوازی تغییر معناداری در FXR آزمون‌های با رژیم غذایی پرچرب ایجاد نمی‌کند. کت و همکاران پیشنهاد کردند که احتمالاً برنامه رژیم غذایی پرچرب نسبت به تمرینات ورزشی، نقش برجسته‌تری در بیان FXR کبدی داشته باشد (۳۰). در مطالعه حاضر نیز تغذیه با رژیم غذایی پرچرب منجر به کاهش معنادار FXR شد اما تمرین و مکمل خرفه تغییر معناداری ایجاد نکرد.

مطالعات معدودی در خصوص ترکیب تمرینات ورزشی و مکمل خرفه روی آزمون‌های NAFLD انجام شده که این مطالعات بیشتر بر نیم رخ لیپیدی و سطوح آنزیم‌های کبدی متمرکز شده‌اند و نتایج امیدوارکننده‌ای را گزارش کرده‌اند ولی مطالعه معدودی به بررسی مکانیسم‌های مرتبط با آن پرداخته‌اند (۴۴-۴۶) این گیاه دارای اثرات ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی فراوانی بوده و به واسطه چربی‌های امگا-۳ و امگا-۶ فراوان می‌تواند باعث مهار پراکسیداسیون لیپیدها می‌شود (۴۶، ۴۷). مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از رژیم غذایی حاوی اسیدهای چرب امگا ۳ در بهبود سطح آنزیم‌های کبدی بیماران NAFLD موثر می‌باشد (۱۶، ۴۶، ۴۷). از این رو با توجه به مکانیسم تاثیر اسیدهای چرب امگا-۳ بر متابولیت‌های فعال زیستی درگیر در مسیرهای التهابی و تغییر فعالیت‌های فاکتور رونویسی هسته‌ای از جمله SREBP-1c به نظر می‌رسد تعدیل بیان SREBP-1c کبدی با مصرف گیاه خرفه دور از انتظار نباشد (۴۸، ۴۹). همچنین خرفه منبع غنی از پلی‌فنول‌ها از جمله فلاونوئیدها محسوب می‌شود (۱۶). فلاونوئیدها بیان PPARها را به طور غیرمستقیم یا مستقیم از طریق AMPK بهبود می‌بخشد، در نتیجه باعث افزایش بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب و کاهش تجمع اسیدهای چرب در کبد می‌شود. علاوه بر این، فلاونوئیدها می‌توانند با مهار SREBP-1c، سنتز اسیدهای چرب (ACC، FAS) را مهار کنند و در نتیجه تجمع چربی را کاهش دهند (۵۰، ۵۱). مطالعات نشان داده‌اند که عصاره خرفه فعالیت آنزیم لیپاز پانکراس را مهار کرده و به واسطه فسفوریلاسیون AMPK، استیل کوآ

Reference

1. Cigrovski Berkovic M, Bilic-Curcic I, Mrzljak A, Cigrovski V. NAFLD and physical exercise: ready, steady, go! *Frontiers in Nutrition*. 2021;8:734859.
2. Wai-Sun Wong V, Ekstedt M, Lai-Hung Wong G, Hagström H. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD. *J Hepatol* <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023;36:2023>.

^۱-Cote

Intermittent fasting, high-intensity interval training, or a combination of both have beneficial effects in obese mice with nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2022;104:108997.

14. Khaleghzadeh H, Afzalpour ME, Ahmadi MM, Nematy M, Sardar MA. Effect of high intensity interval training along with Oligopin supplementation on some inflammatory indices and liver enzymes in obese male Wistar rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Obesity Medicine*. 2020;17:100177.

15. Xiong Y, Peng Q, Cao C, Xu Z, Zhang B. Effect of different exercise methods on non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and meta-regression. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(6):3242.

16. Khorasani-Toroghi T, Yaghoubi A. Effect of High Intensity Interval Training and Portulaca Oleracea Supplement on Changes in Fetuin A Level and Insulin Resistance in Rats with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2022;32(212):29-41. [In Persian]

17. Kumar A, Sreedxaran S, Singx P, Ramchiary N. A review on bioactive phytochemicals, ethnomedicinal and pharmacological importance of Purslane (*Portulaca oleracea* L.). *Research Square*. 2021.

18. Kwon Y-R, Cho S-M, Hwang S-P, Kwon G-M, Kim J-W, Youn K-S. Antioxidant, physiological activities, and acetylcholinesterase inhibitory activity of *Portulaca oleracea* extracts with different extraction methods. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*. 2014;43(3):389-96.

19. 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). [In Persian]

20. Sicari V, Loizzo MR, Tundis R, Mincione A, Pellicano TM. *Portulaca oleracea* L.(Purslane)

aerobic training in rat's liver. *Sport Physiology*. 2017;9(34):201-16. [In Persian]

5. Xu J-Y, Li Z-P, Zhang L, Ji G. Recent insights into farnesoid X receptor in non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(37):13493.

6. Jiao Y, Lu Y, Li X-y. Farnesoid X receptor: a master regulator of hepatic triglyceride and glucose homeostasis. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2015;36(1):44-50.

7. Azarbayjani M, Banaeifar A, Arshadi S. The Effect of Aerobic Training and Adenosine on the Expression of SREBP-1C and A1 Receptor in Hepatic Fat-fed Rats. *Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology*. 2019;14(1):1-9.

8. Cintra DE, Ropelle ER, Vitto MF, Luciano TF, Souza DR, Engelmann J, et al. RETRACTED: Reversion of hepatic steatosis by exercise training in obese mice: The role of sterol regulatory element-binding protein-1c. *Elsevier*; 2012.

9. Wang X, Jin X, Li H, Zhang X, Chen X, Lu K, et al. Effects of various interventions on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14:1180016.

10. Sabag A, Barr L, Armour M, Armstrong A, Baker CJ, Twigg SM, et al. The effect of high-intensity interval training vs moderate-intensity continuous training on liver fat: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022;107(3):862-81.

11. Sini ZK, Afzalpour ME, Ahmadi MM, Sardar MA, Khaleghzadeh H, Gorgani-Firuzjaee S, et al. Comparison of the effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on indices of liver and muscle tissue in high-fat diet-induced male rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Egyptian Liver Journal*. 2022;12(1):63.

12. Hamasaki H. Perspectives on interval exercise interventions for non-alcoholic fatty liver disease. *Medicines*. 2019;6(3):83.

13. de Castro-de-Paiva P, de Souza Marinho T, Mandarim-de-Lacerda CA, Aguila MB.

status in nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind clinical trial. *Phytotherapy Research*. 2021;35(6):3145-56.

30. Côté I, Ngo Sock ET, Lévy É, Lavoie J-M. An atherogenic diet decreases liver FXR gene expression and causes severe hepatic steatosis and hepatic cholesterol accumulation: effect of endurance training. *European journal of nutrition*. 2013;52:1523-32.

31. Saleh Al-maamari JN, Rahmadi M, Panggono SM, Prameswari DA, Pratiwi ED, Ardianto C, et al. The effects of quercetin on the expression of SREBP-1c mRNA in high-fat diet-induced NAFLD in mice. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2021;32(4):637-44.

32. Karagianni P, Talianidis I. Transcription factor networks regulating hepatic fatty acid metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2015;1851(1):2-8

33. Dossi CG, Tapia GS, Espinosa A, Videla LA, D'Espessailles A. Reversal of high-fat diet-induced hepatic steatosis by n-3 LCPUFA: role of PPAR- α and SREBP-1c. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2014;25(9):977-84.

34. Wen L, Li M, Lin X, Li Y, Song H, Chen H. AgNPs aggravated hepatic steatosis, inflammation, oxidative stress, and epigenetic changes in mice with NAFLD induced by HFD. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2022;10:912178.

35. Pino-de la Fuente F, Quezada L, Sepúlveda C, Monsalves-Alvarez M, Rodríguez JM, Sacristan C, et al. Exercise regulates lipid droplet dynamics in normal and fatty liver. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2019;1864(12):158519.

36. Kalaki-Jouybari F, Shanaki M, Delfan M, Gorgani-Firouzjae S, Khakdan S. High-intensity interval training (HIIT) alleviated NAFLD feature via miR-122 induction in liver of high-fat high-fructose diet induced diabetic rats. *Archives of physiology and biochemistry*. 2020;126126(3):242-9.

37. 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

extracts display antioxidant and hypoglycaemic effects. *J Appl Bot Food Qual*. 2018;91(1):39-46.

21. Dehbashi M, Fathie M, Attarzadeh HSR, Mosafieri ZM. The Effect Of Eight Weeks Of Endurance Training And Injection Of Growth Hormone Lipolytic Fragment (Aod9604) On Ck18 And Liver Enzymes Of Nafld-Induced Mice Induced By High-Fat Diet. 2021.

22. Arifin WN, Zahiruddin WM. Sample size calculation in animal studies using resource equation approach. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS*. 2017;24(5):101.

23. Hafstad AD, Boardman NT, Lund J, Hagve M, Khalid AM, Wisløff U, et al. High intensity interval training alters substrate utilization and reduces oxygen consumption in the heart. *Journal of Applied Physiology*. 2011;111(5):1235-41.

24. Kemi OJ, Loennechen JP, Wisløff U, Ellingsen Ø. Intensity-controlled treadmill running in mice: cardiac and skeletal muscle hypertrophy. *Journal of applied physiology*. 2002;93(4):1301-9.

25. Bagheri MH, Azamian Jazi A, Bani Talebi E, Nasr-Esfahani MH. The effects of eight weeks of high intensity interval training on expression of PPAR γ and liver TG in rats with fatty liver disease. *Sport Physiology*. 2020;12(47):113-32. [In Persian]

26. Hafstad AD, Lund J, Hadler-Olsen E, Höper AC, Larsen TS, Aasum E. High-and moderate-intensity training normalizes ventricular function and mechanoenergetics in mice with diet-induced obesity. *Diabetes*. 2013;62(7):2287-94.

27. Samarghandian S, Borji A, Farkhondeh T. Attenuation of oxidative stress and inflammation by *Portulaca oleracea* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*. 2017;22(4):562-6.

28. Zarei A, Ashtiyani SC, Taheri S. The effects of hydroalcoholic extract of *Portulaca Oleracea* on the serum concentration of Hepatic enzymes in Rats. *Iranian South Medical Journal*. 2014;17(5).

29. Darvish Damavandi R, Shidfar F, Najafi M, Janani L, Masoodi M, Akbari-Fakhrabadi M, et al. Effect of *Portulaca Oleracea* (purslane) extract on liver enzymes, lipid profile, and glycemic



- non-alcoholic fatty liver disease. *Complementary Medicine Journal*. 2020;10(1):68-79.[In Persian]
46. Kadkhoda Z, Khajeie R, Barjaste Yazdi A, Safipor Afshar A, Zarei M. Effect of Eight Weeks of High-Intensity Interval Training Along With Purslane Consumption on Lipid Profile of Rats with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Complementary Medicine Journal*. 2022;12(3):270-83.[In Persian]
47. Mohamed AD, Ahmed EAM, Saleh A-Q, Reda AS. Antioxidant effect of purslane (*Portulaca oleracea*) and its mechanism of action. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011;5(9):1589-93.
48. Masterton G, Plevris J, Hayes P. omega-3 fatty acids—a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;31(7):679-92.
49. Scorletti E, Byrne CD. Omega-3 fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: Evidence of efficacy and mechanism of action. *Molecular aspects of medicine*. 2018;64:135-46.
50. Chen Y-C, Chen R-J, Peng S-Y, Yu WC, Chang VH-S. Therapeutic targeting of nonalcoholic fatty liver disease by downregulating SREBP-1C expression via AMPK-KLF10 axis. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2021;8:751938.
51. Li L, Qin Y, Xin X, Wang S, Liu Z, Feng X. The great potential of flavonoids as candidate drugs for NAFLD. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;164:114991.
52. Lee JH, Park JE, Han JS. *Portulaca oleracea* L. extract reduces hyperglycemia via PI3k/Akt and AMPK pathways in the skeletal muscles of C57BL/Ksj-db/db mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 2020;260:112973.
53. 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 chemistry*. 2020;320:126621.
- diet in C57BL/6 mice. *Journal of exercise nutrition & biochemistry*. 2014;18(4):339.
38. Hajighasem A, Farzanegi P, Mazaheri Z, Naghizadeh M, Salehi G. Effects of resveratrol, exercises and their combination on Farnesoid X receptor, Liver X receptor and Sirtuin 1 gene expression and apoptosis in the liver of elderly rats with nonalcoholic fatty liver. *PeerJ*. 2018;6:e5522.
39. Fiorucci S, Cipriani S, Mencarelli A, Baldelli F, Bifulco G, Zampella A. Farnesoid X receptor agonist for the treatment of liver and metabolic disorders: focus on 6-ethyl-CDCA. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2011;11(9):753-62.
40. Fuchs M. Non-alcoholic Fatty liver disease: the bile Acid-activated farnesoid x receptor as an emerging treatment target. *Journal of lipids*. 2012;2012.
41. McGettigan BM, McMahan RH, Luo Y, Wang XX, Orlicky DJ, Porsche C, et al. Sevelamer improves steatohepatitis, inhibits liver and intestinal farnesoid X receptor (FXR), and reverses innate immune dysregulation in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Biological Chemistry*. 2016;291(44):23058-67.
42. Ibrahim SH, Kohli R, Gores GJ. Mechanisms of lipotoxicity in NAFLD and clinical implications. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011;53(2):131.
43. Kälisch J, Bechmann LP, Kälisch H, Schlattjan M, Erhard J, Gerken G, et al. Evaluation of biomarkers of NAFLD in a cohort of morbidly obese patients. *Journal of nutrition and metabolism*. 2011;2011.
44. Abdelbasset WK, Tantawy SA, Kamel DM, Alqahtani BA, Elnegamy TE, Soliman GS, et al. Effects of high-intensity interval and moderate-intensity continuous aerobic exercise on diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease: a comparative randomized controlled trial. *Medicine*. 2020;99(10).
45. Aliniya N, Elmieh A, Fadaei Chafy MR. Interaction effect of combined exercise and supplementation with *portulaca oleracea* on liver enzymes in obese postmenopausal women with