پژوهش‌نامهٔ فیزیولوژی ورزشی کاربردی **مقاله پژوهشی**
سال نوزدهم/ شماره سی و هفت/بهار و تابستان ۱۴۰۲

دریافت: ۱۴۰۲/۸/۱۴ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۹ ص ص: ۴۸-۲۹

تاثیر ده هفته تمرین هوازی به همراه مصرف روغن گلرنگ بر بیان ژن های PGC-1α و PPAR-α در موش‌های مبتلا به کبدچرب القا شده با دگزامتازون

سجاد اصلانی مغانجویی[۱]، رزیتا فتحی [۲]، خدیجه نصیری [۳] ، ابوالفضل اکبری [۴]

چکیده

اهداف: هدف از این مطالعه بررسی تاثیر تمرین هوازی با شدت متوسط و بالا همراه با مصرف روغن دانه گلرنگ بر بیان ژن‌هایPPAR-α و PGC-1α در موش‌های مبتلا به کبدچرب القا شده با دگزامتازون بود.

روش مطالعه: ۳۵ موش صحرایی نر در هفت گروه به این ترتیب تقسیم شدند: کنترل سالم (HC)، کنترل کبد چرب (FC)، کبد چرب -تمرین با شدت متوسط (FME)، کبد چرب - تمرین با شدت بالا (FHE)، کبد چرب -روغن دانه گلرنگ (FO)، کبد چرب -روغن - تمرین با شدت متوسط (FOME) و کبد چرب -روغن - تمرین با شدت بالا (FOHE). القای بیماری کبد چرب با تزریق دگزامتازون (۸ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن) انجام شد. گروه های تمرینی به مدت ۱۰ هفته، پنج روز در هفته با شدت بالا و متوسط در مسافت یکسانی روی تردمیل دویدند. پروفایل لیپیدی و سطح گلوکز سرم همراه با بیان کبدی ژن PGC1α و PPARα اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد بیماری کبد چرب ناشی از دگزامتازون باعث کاهش معنی‌دار در بیان ژن PGC1α و افزایش سطح گلوکز و TG سرم در گروه FC نسبت به گروه HC شد. علاوه بر این، بیان ژن PGC1α در گروه FHE در مقایسه با گروه های FC،و FOHE به طور قابل توجهی افزایش یافت. کاهش معنی داری در سطح گلوکز و TC سرم در گروه های FME، FHE، FOME و FOHE در مقایسه با گروه FC مشاهده شد. همچنین کاهش معنی داری در سطح TG در گروه FOHE نسبت به گروه های FC، FO و FOME مشاهده شد.

نتیجه گیری نتایج نشان داد تمرین هوازی با شدت بالا می‌تواند بیان ژن PGC1α را افزایش دهد و با توجه به نقش کلیدی آن در رونویسی عوامل دخیل در اکسیداسیون اسیدهای چرب و هموستاز گلوکز در کبد، به نظر می‌رسد تمرین باشدت بالا می‌تواند در بهبود بیماری کبد چرب نسبت به تمرین با شدت متوسط موثرتر باشد.

واژه‌های کلیدی: دگزامتازون، کبد چرب غیرالکلی، تمرینات هوازی، روغن گلرنگ.

[۱] دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران.

[۲] استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران. نویسنده مسئول: r.fathi@umz.ac.ir

[۳] استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران.

[۴] گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران.

مقدمه

بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) برای طیف وسیعی از بیماری‌های مرتبط با تجمع چربی کبد استفاده می‌شود و شایع‌ترین بیماری کبدی با ۲۰ تا ۳۰ درصد شیوع در کشورهای در حال توسعه می‌باشد (Oliveira et al., 2016). در سال‌های گذشته بروز بیماری کبد چرب غیرالکلی به دلیل افزایش چاقی که عمدتا به دلیل سبک زندگی کم تحرک و عادات غذایی نامناسب می‌باشد بطور قابل توجهی افزایش پیدا کرده است (Oliveira et al., 2016). بیماری کبدچرب غیرالکلی با انواع بیماری‌هایی همچون مقاومت به انسولین فشار خون بالا و هایپرتری‌گلیسیریدمی در ارتباط می‌باشد (Manco, 2017). علاوه بر این بسیاری از داروها و بیماری‌های غدد درون ریز نیز می‌تواند از علل پیشرفت این بیماری باشد. گلوکوکورتیکوئیدها (GC) هورمون‌های استروئیدی هستند که به انواع محرک‌های محیطی و فیزیولوژیکی پاسخ می‌دهند و اثرات تنظیمی گسترده‌ای در توسعه و سوخت و ساز بدن دارند (Gupta et al., 2019). دگزامتازون (DEX) یک گلوکوکورتیکوئید مصنوعی است که نسبت به کورتیزول میل ترکیبی ۵۰ برابری برای گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی دارد و دارای اثر ضدالتهابی و سرکوب کننده ایمنی قوی می‌باشد (Czock et al., 2005). بااین‌حال، مصرف طولانی مدت آن اثرات نامطلوبی مانند چاقی، رسوب چربی کبد و دیس لیپیدمی را ایجاد می‌کند (Zakrzewska et al., 1999). همچنین تحقیقات نشان داده اند مصرف بیش از اندازه DEX منجر به افزایش مقاومت به انسولین در اثر تداخل در هموستاز گلوکز و انسولین و تشدید رسوب تری‌گلیسیرید در کبد می‌شود (Gounarides et al., 2008). افزایش رسوب چربی کبدی نیز با گذشت زمان می‌تواند منجر به التهاب، فیبروز و سیروز کبدی شود (Gupta et al., 2019). پیشرفت بیماری کبدچرب غیرالکلی می‌تواند بدلیل افزایش در جذب چربی‌ها توسط کبد، افزایش در سنتز اسیدهای چرب غیراشباع کاهش بتا اکسیداسیون آنها و یا کاهش سنتز و ترشح لیپوپروتئین با چگالی خیلی پایین (VLDL) در کبد باشد، با این حال بهبود ظرفیت اکسایشی سلول منجر به افزایش دفع اسیدهای چرب آزاد اضافی و در نتیجه کاهش تجمع درون سلولی آنها و مهار القای مقاومت به انسولین می‌شود (Lavoie & Gauthier, 2006). در این میان PGC-1α بعنوان یک کوفاکتور رونویسی که در انواع مختلف در بیشتر بافت‌های بدن بیان می‌شود و با فاکتورهای رونویسی متعدد در ارتباط است (Rius-Pérez et al., 2020) فعال کننده قوی بیوژنز میتوکندریایی و FAO در پاسخ به افزایش فعالیت بدنی است(Holloszy, 2008). در بررسی تغییرات و نقش PGC-1α در فیزیولوژی کبد بیشتر بر ارتباط آن با سیگنال‌های هورمونی و تغذیه‌ای در مراحل ناشتا و بعد مصرف غذا، بخصوص در فرآیند گلوکونئوژنز کبدی تمرکز شده است (Lin, Handschin, & Spiegelman, 2005). برخی مطالعات نشان داده‌اند که بیان PGC-1α در کبد افراد چاق و کم تحرک نسبت به گروه کنترل لاغر کاهش داشته است (Croce et al., 2007). همچنین کاهش بیان پروتئین PGC-1α کبدی و فعال سازی رونویسی بیوژنز میتوکندری در یک مدل از نمونه‌های حیوانی با بیماری استئاتوز کبدی گزارش شده است (Aharoni-Simon et al., 2011). از طرفی دیگر نشان داده شده است که افزایش فعالیت بدنی بیان PGC-1α کبدی را در نمونه‌های حیوانی تمرین کرده روی چرخ گردان افزایش می‌دهد و نقشی کلیدی در سازگاری میتوکندری کبدی ناشی از ورزش دارد (Laye et al., 2009). تحقیقات نشان داده‌اند که برهمکنش‌های لیگاند با واسطه PGC-1α و ایزوفرم‌های PPAR باعث تنظیم رونویسی ژن‌های دخیل در هموستاز می‌شود. PPARα عمدتاً در بافت‌هایی که سطح بالایی از کاتابولیسم اسیدهای چرب دارند، مانند کبد،

قلب و ماهیچه‌ها بیان می‌شود. همچنین PPARα بیان تعدادی از ژن های حیاتی برای متابولیسم لیپید و لیپوپروتئین را تنظیم می‌کند(Yoon, 2009). اتصال لیگاندی PPARα به دلیل توانایی آنها در کاهش سطح تری‌گلیسیرید پلاسما و افزایش سطح کلسترول HDL برای درمان دیس لیپیدمی استفاده شده است (Wang et al., 2020). نشان داده شده است که فعال‌کننده‌های PPARα در جوندگان می‌توانند چاقی را با افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب کبدی و کاهش سطح تری گلیسیریدهای در گردش خون تنظیم کنند (Yoon, 2009). با وجود مطالعات گسترده در مورد مکانیسم‌های مولکولی و سلولی بیماری کبد چرب هنوز هیچ درمان دارویی مشخصی برای این بیماری تایید نشده است و تنها روش برای مدیریت این بیماری اصلاح سبک زندگی با رژیم غذایی و ورزش برای دستیابی به کاهش وزن می‌باشد (Farzanegi et al., 2019). همچنین از برخی مداخلات دارویی طبقه بندی شده به عنوان آنتی اکسیدان‌ها، حساس کننده به انسولین و داروهای کاهش دهنده چربی استفاده شده است (Bagherniya et al., 2018; Liu et al., 2013). شواهد اخیر نشان می‌دهد علاوه بر این‌که تمرینات ورزشی منظم نقش پیشگیرانه و درمانی را دارد می‌تواند عوامل خطر ابتلا به بیماری قلبی و عروقی در بیماری کبدچرب غیرالکلی همچون فشارخون بالا و دیابت را نیز کاهش دهد (Ok, Ko, & Bae, 2018; Van der Windt et al., 2018). در این میان مطالعات مختلفی نوع ، شدت و مدت‌های مختلف تمرینات ورزشی را بر بهبود بیماری کبدچرب غیرالکلی بررسی کرده‌اند، اما هنوز بطور کامل مشخص نشده است که کدام تمرین ورزشی و با چه شدتی می‌تواند تاثیر مطلوبی را داشته باشد. نشان داده شده است تمرینات استقامتی با کاهش محتوای چربی کبد، افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب و افزایش حساسیت به انسولین بیماری کبد چرب غیرالکلی را بهبود می‌بخشد (Farzanegi et al., 2019). اوه و همکاران با بررسی نقش شدت و مدت تمرینات ورزشی هوازی روی بیماران مبتلا به کبد چرب نشان دادند که تمرین دوچرخه سواری با شدت‌های متوسط و بالا چربی داخل کبدی را بطور معنی‌داری کاهش می‌دهد (Oh et al., 2017). در حالی‌که کیتینگ و همکاران در بررسی تفاوت شدت و مدت تمرینات ورزشی هوازی تغییرات معناداری را مشاهده نکردند (Keating et al., 2015). با این حال برای بررسی شدت و مدت تمرینات ورزشی هوازی موثر بر اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد تحقیقات بیشتری نیاز است. امروزه استفاده از داروهای کاهنده چربی در مبتلایان کبد چرب مورد استفاده بسیاری قرار گرفته است. اما با این حال بسیاری از عوامل دارویی بدلیل عوارض جانبی و هزینه بالا استفاده مداوم از آنها توصیه نمی‌شود. از این رو گرایش استفاده از گیاهان دارویی جهت درمان و بهبود وضعیت بسیاری از بیماری ها کاربرد وسیعی پیدا کرده است (Bagherniya et al., 2018). اثرات مفید گیاهان دارویی از جمله مشتقات گلرنگ بر بیماران مبتلا به دیس لیپیدمی کبدی و NAFLD می‌تواند پارامترهای متابولیک چربی مانند TG، کلسترول تام ، LDL،ALT،AST را کاهش و HDL را افزایش دهد. گیاه گلرنگ با نام علمی Carthamus tinctorius (Safflower) از تیره کاسنی (Compositae) است. مهم‌ترین بخش‌های مؤثر این گیاه گل و دانه و روغن حاصل از آن است. بسیاری از تأثیرات فارماکولوژیکال این گیاه بخاطر داشتن فلاوونوئید ها، آلکالوئیدها و اسیدهای آلی است (Mani et al., 2020). روغن دانه گلرنگ حاوی لینولئیک اسید (۵۵–۸۸ ٪) ، لینولنیک اسید و کاروتینوئیدهاست که سطح کلسترول سرم را کاهش می‌دهد. مطالعات منتشر شده روی دانه این گیاه در سطوح آزمایشگاهی، اثرات متعدد آن بر عوامل خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی–عروقی و سندرم متابولیک مخصوصا اثرات آن بر میزان قند خون، HDL، افزایش حساسیت به انسولین، کاهش فاکتورهای التهابی و کاهش وزن و

کاهش چربی را نشان می‌دهد (Nimrouzi et al., 2020). با این حال، هیچ پژوهشی تا به حال به مطالعه اثر همزمان تمرینات استقامتی و روغن دانه گلرنگ بر بیان ژن های درگیر در متابولیسم اسیدهای چربدر کبد نپرداخته است. لذا، ما در این پژوهش سعی داریم به مطالعه تاثیر ده هفته تمرین استقامتی با شدت‌های متوسط و بالا به همراه مصرف روغن گلرنگ بر بیان ژن هایPPAR-α و PGC-1α در موش‌های مبتلا به کبدچرب القا شده با دگزامتازون بپردازیم.

روش‌شناسی تحقیق

در این پژوهش ۳۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ده هفته‌ای با میانگین وزنی۱۷±۳۸۳ و از مجتمع تحقیقاتی انستیتو پاستور ایران تهیه شد و سپس به آزمایشگاه فیزیولوژی جانوری دانشکده و علوم ورزشی دانشگاه مازندران انتقال یافتند. مراحل این پژوهش در کمیته اخلاق دانشگاه مازندران با کد اخلاق IRMU.IREC.1398.007 مورد تایید قرار گرفت. حیوانات در قفس‌های استاندارد از جنس پلی‌کربنات و در محیطی با میانگین دمای ۱/۴+۲۲ درجه سانتی گراد، رطوبت ۴+۵۵ درصد و چرخه روشنایی–تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت روشنایی–تاریکی نگهداری شدند. همه حیوانات به طور آزاد به آب و غذای ویژه موش دسترسی داشتند. حیوانات بعد از یک هفته سازگاری با محیط آزمایشگاه براساس همسان سازی وزنی به ۷ گروه پنج تایی گروه کنترل سالم (HC)، کنترل کبد چرب (FC)، کبد چرب - تمرین با شدت متوسط (FME)، کبد چرب - تمرین با شدت بالا (FHE)، کبد چرب -روغن دانه گلرنگ (FO)، کبد چرب -روغن - تمرین با شدت متوسط (FOME) و کبد چرب -روغن - تمرین با شدت بالا (FOHE) تقسیم شدند. القای بیماری کبد چرب توسط تزریق دگزامتازون به مدت ۶ روز، روزانه به میزان ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم (Kumar et al., 2015) صورت گرفت. داروی دگزامتازون از شرکت دارویی دارو پخش ایران تهیه شد.

دانه های گلرنگ از مزارع حومه شهر اصفهان، ایران تهیه شد و توسط گیاه شناس گروه گیاهان دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شیراز تایید شد. پس از شستشو، دانه‌های گلرنگ در دستگاه خشک کن با دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲ روز نگهداری شدند و سپس روغن گلرنگ به روش پرس سرد استخراج شد. بعد از استخراج مواد غیر روغنی طی مراحل ته نشین سازی و عبور از فیلتر تصفیه شد. روغن گلرنگ هر روز دو ساعت قبل تمرین با مقدار۵ (میلی‌گرم /کیلوگرم وزن بدن) گاواژ شد(Nimrouzi et al., 2020).

برای آشناسازی حیوانات با روند پروتکل تمرین، گروه‌های تمرینی به مدت ۳ روز درهفته با سرعت ۱۰ تا ۱۵ متر بر دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه روی نوارگردان دویدند. بعد از القای بیماری کبدچرب، گروه‌های تمرینی دو پروتکل تمرین استقامتی با شدت متوسط و شدت بالا را با مسافت‌های طی شده یکسان به مدت ۱۰ هفته انجام دادند، شدت تمرینات با شدت متوسط و بالا به ترتیب از ۱۵ متر بر دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه و ۲۰ متر بر دقیقه به مدت ۸ دقیقه شروع و تا پایان هفته سوم به طور فزاینده‌ای در مسافت‌های یکسان افزایش یافت و به شدت‌های ۲۸ متر بر دقیقه به مدت ۶۰ دقیقه و ۳۴ متر بر دقیقه به مدت ۵۰ دقیقه رسید (جدول۱). تا پایان هفته دهم شدت و مدت تمرینات بدون تغییر باقی ماند. در تمامی جلسات تمرین ۵ دقیقه گرم کردن و سردکردن با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه در نظر گرفته شد. حداکثر سرعت دویدن با استفاده از تردمیل (با شیب ۲۵ درجه) در شروع هر هفته و برای سه هفته متوالی برآورد شد. به همین منظور ۱۲ موش از گروه‌های تمرینی (۳ موش از هر گروه) که به طورتصادفی انتخاب شده بودند آزمون حداکثر سرعت دویدن را انجام دادند و در پایان میانگین حداکثر سرعت دویدن آنها

محاسبه شد، شدت متوسط (۵۰ تا ۶۵ درصد حداکثر سرعت دویدن) و بالا (۶۵ تا ۸۰ درصد حداکثر سرعت دویدن) نیز بر اساس درصدی از حداکثر سرعت دویدن محاسبه گردید (Høydal et al., 2007). طریقه اجرای آزمون به این شکل بود که حیوانات شروع به دویدن روی تردمیل با سرعت ۶ متر در دقیقه با شیب ۲۵ درصد به مدت ۵ دقیقه کردند و هر ۲ دقیقه یکبار افزایش ۰/۵ متر در دقیقه تا رسیدن به حداکثر سرعت شروع کردند. (Costa et al., 2021).

جدول۱. برنامه تمرین سه هفته اول با حجم های یکسان

روز	مدت تمرین با شدت متوسط (دقیقه)			شدت تمرین با شدت متوسط (متر/دقیقه)			مدت تمرین با شدت بالا (دقیقه)			شدت تمرین با شدت متوسط (متر/دقیقه)			شدت تمرین با شدت متوسط (متر/دقیقه)			مسافت (متر)		
	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم
یکشنبه	۱۰	۲۰	۴۳	۱۵	۲۰	۲۴	۷:۳۰	۱۵:۲۳	۳۴:۲۴	۲۰	۲۶	۳۰	۱۵۰	۴۰۰	۱۰۳۲
دوشنبه	۱۳	۲۵	۴۹	۱۵	۲۰	۲۶	۹:۴۵	۱۹:۱۳	۳۷:۱۸	۲۰	۲۶	۳۲	۱۹۵	۵۰۰	۱۱۹۶
سه شنبه	۱۴	۲۸	۵۲	۱۷	۲۲	۲۶	۱۰:۴۸	۲۲	۴۱:۱۵	۲۲	۲۸	۳۲	۲۳۸	۶۱۶	۱۳۵۲
چهارشنبه	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
پنج شنبه	۱۷	۳۴	۵۴	۱۷	۲۲	۲۸	۱۳:۸	۲۶:۴۲	۴۴:۲۸	۲۲	۲۸	۳۴	۲۸۹	۷۴۸	۱۵۱۲
جمعه	۱۸	۳۸	۶۰	۱۹	۲۴	۲۸	۱۴:۱۵	۳۰:۲۴	۴۹:۲۴	۲۴	۳۰	۳۴	۳۴۲	۹۱۲	۱۶۸۰
شنبه	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین به منظور از بین بردن اثر حاد تمرین و بعد از ۶ ساعت ناشتایی، موش‌ها با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. نمونه‌های خونی از ورید اجوف تحتانی گرفته شد و بافت کبد برداشت و شستشو شد و سپس در میکروتیوب قرارداده شد و بلافاصله با استفاده از مایع ازت فریز و به یخچال ۸۰- درجه سانتی‌گراد انتقال داده شد.

نمونه های خونی به دست آمده از حیوانات به مدت ده دقیقه در انکوباتور (۳۷ درجه سانتیگراد) نگهداری شد و سپس به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۳۵۰۰ سانتریفیوژ شد. سرم جدا شده برای اندازه گیری گلوکز و شاخص‌های نیمرخ لیپیدی استفاده شد. این پارامترها توسط دستگاه اتوآنالایزر هیتاچی (ژاپن) با استفاده از کیت بیونیک (تهران، ایران) در آزمایشگاه اندازه گیری شد.

جهت اندازه‌گیری بیان ژن‌های مربوطه ابتدا RNA کل با استفاده از کیت جداسازی mRNA و طبق پروتکل سازنده آن (دنازیست، مشهد-ایران) از کبد استخراج شد. کمیت و کیفیت محلول RNA استخراج شده با استفاده از دستگاه نانودراپ (Nanomabna ایرانیان، NDNM96) بررسی شد. سنتز cDNA توسط کیت سنتز cDNA (یکتا تجهیز، ایران) طبق پروتکل سازنده انجام شد. سپس از cDNA سنتز شده برای انجام واکنش

رونویسی معکوس PCR استفاده شد. HPRT1 به عنوان کنترل داخلی استفاده شد. پرایمرهای طراحی شده در جدول ۲ ارائه شده است. بیان نسبی ژن های هدف توسط فرمول لیواک ($\Delta\Delta CT-۲$) محاسبه شد.

جدول۲. پرایمرهای استفاده شده در فرایند PCR-Real Time

ژن	توالی آغازگر	کد دسترسی	طول محصول (جفت باز)
PGC-1α	F5´-TGAGAACAAGACTATTGAGCGAACC-3´ R5´-AAGGGTTATCTTGGTTGGCTTTATG -3´	NM_031347.1	104
PPAR-α	F5´-ACCTTTCTCTTCCCAAAACTCCT -3´ R5´-GCGTCTGACTCGGTCTTCTTG -3´	NM_013196.2	104
HPRT1	F 5´-TTCTTTGCTGACCTGCTGGAT -3´ R 5´-TATGTCCCCCGTTGACTGGT-3´	NM_012583.2	123

تمامی تجزیه و تحلیل های آماری توسط نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ انجام شد. برای تعیین نرمال بودن توزیع پارامترها از آزمون شاپیرو–ویلک استفاده شد. سپس از آنالیز واریانس دو طرفه (ANOVA) برای تشخیص اثر ورزش، روغن و اثر تعاملی همزمان آن‌ها استفاده شد. همچنین آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی LSD نیز برای تعیین تفاوت متغیرهای مستقل در بین گروه‌های مختلف انجام شد. حداقل سطح معنی داری $P<0.05$ تعیین شد. همه داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار (SD) بیان شد.

یافته‌ها

نتایج آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد غلظت گلوکز سرم در بین گروه‌های تحقیق نشان داد که غلظت سرمی گلوکز در گروه کنترل کبد چرب نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری داشت (P=۰/۰۰۱). در حالی که غلظت گلوکز سرم در گروه‌های کبد چرب و تمرین با شدت متوسط (P≤۰/۰۰۰۱)، کبد چرب و تمرین با شدت بالا (P≤۰/۰۰۰۱)، کبد چرب و روغن و تمرین با شدت متوسط (P≤۰/۰۰۰۱) و کبدچرب و روغن و تمرین با شدت بالا (P≤۰/۰۰۰۱) نسبت به گروه کنترل کبد چرب به طور معنی‌داری کاهش یافت. همچنین تفاوت معنی–داری در غلظت گلوکز سرم در گروه کبدچرب و روغن در مقایسه با کبدچرب و روغن و تمرین با شدت متوسط (P=۰/۰۳۲) وجود دارد. غلظت سرمی تری گلیسرید در گروه کنترل کبدچرب نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری داشت (P=۰/۰۳۵). همچنین در گروه کبد چرب و روغن و تمرین با شدت بالا نسبت به گروه‌های کنترل کبد چرب (P=۰/۰۴)، کبد چرب و روغن (P=۰/۰۴۹)، کبد چرب و روغن و تمرین با شدت متوسط (P=۰/۰۲۳) کاهش معنی داری وجود داشت. غلظت سرمی کلسترول تام درگروه‌های کبد چرب و تمرین با شدت متوسط (P=۰/۰۱۳)، کبد چرب و تمرین با شدت بالا (P=۰/۰۱۱)، کبد چرب و روغن (P=۰/۰۳۲) کبد چرب و روغن و تمرین با شدت متوسط (P=۰/۰۰۲) و کبد چرب و روغن و تمرین با شدت بالا (P=۰/۰۱) نسبت به گروه کنترل کبد چرب طور کاهش معنی‌داری داشته است. غلظت سرمی کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL-C) بین گروه‌های کبد چرب و روغن با کبد چرب و روغن و تمرین با شدت بالا تفاوت معنی‌داری نشان داد (P=۰/۰۴۶) (جدول۳).

جدول۳. میانگین±انحراف استاندارد سطوح سرمی گلوکز، تری‌گلیسیرید، کلسترول تام، لیپوپروتئین با دانسیته بالا و لیپوپروتئین با دانسیته پایین.

	کنترل سالم	کنترل کبد چرب	تمرین شدت متوسط	تمرین شدت بالا	کبدچرب و روغن	کبد چرب و روغن و تمرین شدت متوسط	کبد چرب و روغن و تمرین با شدت بالا
TG (mg/dl)	۵۸/۱±۷/۴	۶۹/۳±۶/۷*	۵۴/۶±۵/۴	۴۷/۳±۲/۸	۶۲/۱±۸/۳	۶۵±۹/۲	۴۴/۱±۶/٤#&$
TC (mg/dl)	۵۰/۱±۳/۲	۵۹±۳/۳	۴۴/۹±۷/۲#	۴۴/۴±۱/۸#	۴۶/۹±۱/۹#	۴۰/۸±۴/۵#	۴۴/۴±۳/۳#
HDL-C (mg/dl)	۳۴±۱/۶	۳۲/۸±۱/۶	۳۰/۵±۱/۷	۳۱±۱/۴	۳۶±۳/۷	۳۳/۱±۲/۳	۲۹/۸±۲&
LDL-C (mg/dl)	۱۰/۶±۰/۳	۱۲/۸±۱/۷	۱۱/۶±۰/۶	۱۲/۳±۰/۷	۱۳/۱±۰/۹	۱۱/۵±۰/۷	۱۳/۸±۲/۷
Glucose (mg/dl)	۱۱۸/۷±۱۰/۳	۱۹۲/۴±۱۹*	۱۱۳/۸±۲۵/۵#	۹۴/۲±۱۰/۷#	۱۵۲/۱۲±۱۹	۱۰۷/۱±۹/۶&#	۱۱۶/۶±۸#

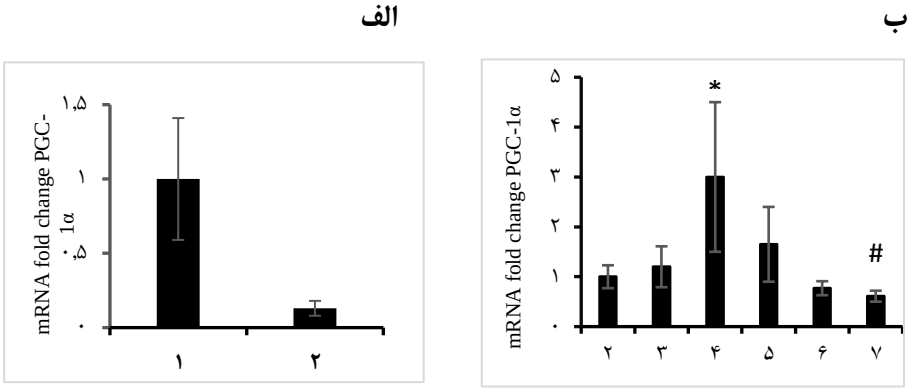
* تفاوت معنی داری با گروه کنترل سالم، # تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل کبد چرب. & تفاوت معنی‌دار با گروه کبدچرب و روغن.$ تفاوت معنی‌داری با گروه کبد چرب و روغن و ورزش با شدت متوسط.

نتایج تحلیل واریانس یک طرفه برای بررسی تغییر بیان ژن های PPAR-α و PGC-1α بافت کبد به تمرینات با شدت متوسط و بالا و روغن دانه گلرنگ در شکل ۱ ارائه شده است. نتایج نشان داد که بیان ژن PGC-1α در گروه کنترل کبد چرب نسبت به گروه کنترل سالم کاهش یافته است (P≤۰/۰۰۰۱) (شکل الف). همچنین بیان ژن PGC-1α در گروه کبدچرب و ورزش با شدت بالا نسبت به گروه‌های کنترل کبد چرب بالاتر بود (P=۰/۰۳۵). همچنین بیان این ژن در گروه کبدچرب و روغن و ورزش با شدت بالا نسبت به گروه کبدچرب و ورزش با شدت کاهش معناداری یافته بود (P=۰/۰۱۳) (شکل ب). در حالی که بررسی نتایج آنالیز واریانس یکطرفه برای بیان ژن PPAR-α نشان داد که هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه کنترل کبد چرب با گروه کنترل سالم وجود ندارد (شکل ج). علاوه بر این بین گروه‌های یا مداخله تمرین و روغن با گروه کنترل کبد چرب نیز تفاوتی مشاهده نشد (شکل د).

بحث و بررسی:

در مطالعه حاضر، تزریق دگزامتازون به طور قابل توجهی سطح گلوکز و تری‌گلیسیرید سرم را نسبت به گروه کنترل سالم به طور معناداری افزایش داد. همچنین بیان ژن PGC-1α کبدی در این گروه کاهش یافت. یافته های ما در مورد اثر دگزامتازون بر افزایش سطح گلوکز سرمی با نتایج کای و همکاران (Cui et al., 2019)، شالام و همکاران (Shalam et al., 2006) ، نادر و همکاران (Nader et al., 2010)، خو و همکاران (Xu et al., 2020) مطابقت دارد. کای و همکاران دریافتند که افزایش گلوکز می‌تواند به دلیل افزایش بیان ژن KLF9 در اثر تزریق دگزامتازون باشد که منجر به افزایش گلوکونئوژنز کبدی و افزایش گلوکز خون می‌شود (Cui et al., 2019). همچنین خو و همکاران نشان دادند که درمان با تزریق دگزامتازون با دوز بالا ۵۰mg/kg در موش‌های مبتلا به تومور، بیان ژن آنزیم‌های دخیل در مسیر گلیکولیز را کاهش می‌دهد که باعث افزایش سطح گلوکز سرم می‌شود (Xu et al., 2020). در حالی که نتایج کریست و همکاران (Christ-Crain et al.,

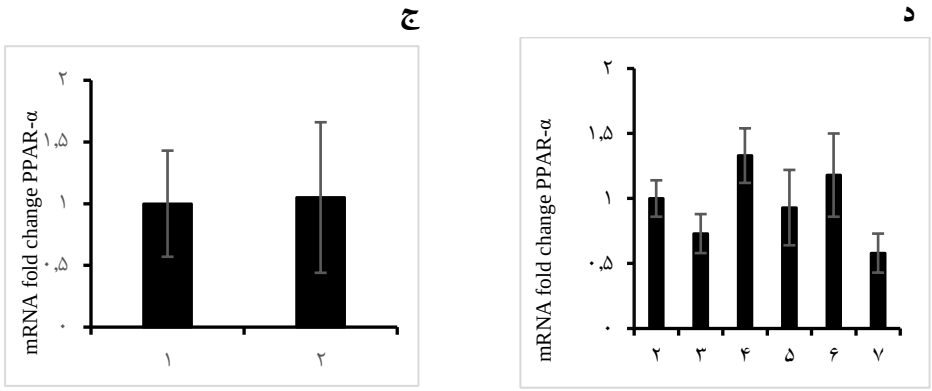
2008) و سورینو و همکاران (Severino et al., 2002) که از دوز پایین دگزامتازون استفاده کردند، با یافته‌های ما در تضاد بود.



❋ تفاوت معنی‌دار با گروه ۲.

تفاوت معنی‌دار با گروه ۴.

❋تفاوت معنی‌دار با گروه ۲.



شکل(۱). میانگین±انحراف استاندارد سطوح ژن‌هایPPAR-α و PGC-1α بافت کبد.

۱:کنترل سالم، ۲: کنترل کبد چرب، ۳: کبد چرب و ورزش با شدت متوسط، ۴: کبد چرب و ورزش با شدت بالا، ۵: کبد چرب و روغن دانه گلرنگ، ۶: کبد چرب وروغن به همراه ورزش با شدت متوسط، و ۷: کبد چرب و روغن به همراه ورزش با شدت بالا. بررسی تفاوت بین گروه‌ها درسطح معنی داری $P\leq 0.05$ می‌باشد.

در مطالعه‌ای ویانا و همکاران فعالیت و بیان ژن AMPK را در موش‌های دریافت کننده دگزامتازون بررسی کردند. نتایج آنها نشان داد که تزریق دگزامتازون با دوز پایینmg/kg ۱ به مدت ۵ روز می‌تواند فعالیت و بیان AMPKکبدی را افزایش دهد(Viana et al., 2006) و با توجه به نقش موثر AMPK در کاهش برون ده گلوکز کبدی (Woods et al., 2000) انتظار می‌رفت که سطح گلوکز سرم در گروه کنترل کبد چرب کاهش

یابد، اما نتیجه معکوس گزارش شده است. دلایل زیر را می‌توان برای این اختلاف برشمرد: ۱) احتمالاً تأثیر دوز پایین دگزامتازون در مطالعه ویانا (۱mg/kg) و دوز دگزامتازون در مطالعه ما (۸mg/kg) تأثیر متفاوتی بر روی سطح فعالیت AMPK دارد. اگرچه ما در این مطالعه فعالیت یا بیان AMPK را اندازه‌گیری نکردیم، به نظر می‌رسد که دوز بالای دگزامتازون می‌تواند فعالیت آن را کاهش دهد و باعث فعال شدن مسیرهای منتهی به گلوکونئوژنز کبدی شود.۲) تغییرات در سطح گلوکز سرم و افزایش آن در تحقیقات ما محدود به تغییرات AMPK نیست و ممکن است تحت تأثیر بسیاری از عوامل دیگر مانند سیستم پیچیده هورمونی، مسیرهای سیگنالینگ تنظیم شده هورمونی و فاکتورهای رونویسی قرار گیرد (Sharabi et al., 2015; Weickert & Pfeiffer, 2006).

در مطالعه حاضر نشان داده شد که در اثر تزریق دگزامتازون سطح تری‌گلیسیرید سرمی در گروه کنترل کبدچرب نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معناداری یافته است در صورتی‌که شاخص‌های دیگر نیمرخ لیپیدی همچون کلسترول تام ،HDL-C و LDL-C هیچ تغییر معناداری نداشتند. در ارتباط با سطوح افزایش یافته تری‌گلیسیرید سرمی نتایج ما همسو با یافته‌های دولت آبادی و همکاران (تزریق دگزامتازون با دوز ۱mg/kg)(Dolatabadi & Mahboubi, 2015)، لوسیس و همکاران (تزریق دگزامتازون ۴ بار درهفته با دوز ۰/۴mg/kg)(LUCIC VRDOLJAK et al., 2005) ، ماهندران و همکاران (تزریق دگزامتازون با دوز ۱۰mg/kgبه مدت ۸ روز) (Mahendran & Devi, 2001) و کول و همکاران (تزریق دگزامتازون با دوز ۲ mg/kg به مدت ۷ روز) می‌باشد (Cole et al., 1982). درحالی‌که خو و همکاران با تزریق دگزامتازون برای۲ بار درهفته با دوز ۵۰ mg/kg در موش‌های دارای تومور کاهش سطح تری‌گلیسیرید را گزارش کردند (Xu et al., 2020). با وجود اختلاف در میزان دوز تزریقی و دفعات تزریق در هفته نتایج همسو گزارش شده نشان می‌دهد که دگزامتازون می‌تواند سطح تری گلیسیرید و گلوکز در گردش خون را افزایش دهد و روش مناسبی برای القای بیماری کبدچرب غیرالکلی محسوب شود. هر چند دولت آبادی و همکاران در دوزهای پایین‌تر از ۱ mg/kg (۰/۴و۰/۷ mg/kg) تغییر معناداری را گزارش نکردند که نشان می‌دهد احتمالا دوزهای پایین دگزامتازون تاثیری بر سطح تری‌گلیسیرید خون ندارد. همچنین آنها تغییرات معناداری را در سطوح کلسترول تام (افزایش)، HDL-C (کاهش) و LDL-C (افزایش)، در اثر تزریق دگزامتازون با دوز ۱ mg/kg مشاهده کردند، در صورتی‌که در دوزهای پایین‌تر از ۱ mg/kg (۰/۴و۰/۷ mg/kg) هیچ تغییر معناداری مشاهده نشد (Dolatabadi & Mahboubi, 2015). همچنین ماهندران و همکاران افزایش معنی‌دار سطوح کلسترول تام وLDL-C را در موش‌های تحت درمان با دگزامتازون گزارش دادند (Mahendran & Devi, 2001) که با نتایج مطالعه ما ناهمسو بود. یکی از دلایل عدم تغییر معنادار در مطالعه ما را می‌توان به فاصله زمانی اندازه‌گیری شاخص‌های بیوشیمیایی ذکر شده با مرحله تزریق دگزامتازون نسبت داد که می‌تواند اثر داروی دگزامتازون را تضعیف کند، هرچند مطالعه ما در شیوه اندازه‌گیری، میزان دوز و دفعات تزریق شده با مطالعات دیگر نیز اختلاف داشت.

نتایج مطالعه ما نشان داد که بیان ژن PGC-1α در گروه کنترل کبد چرب نسبت به گروه کنترل سالم کاهش معنی‌داری را از خود نشان داده است، در صورتی‌که بیان ژن PPARα هیچ تغییر معناداری را نداشت. مطالعات بسیاری به بررسی تاثیر بیماری کبدچرب بر بیان ژن PGC-1α پرداختند. از آنجایی که این بیماری نتیجه عدم

تعادل در عرضه و تقاضا انرژی است و از طرفی دیگر با توجه به نقش PGC-1α که می‌تواند نقش کلیدی در کنترل متابولیسم انرژی در کبد از طریق گلوکونئوژنز ، بیوژنز میتوکندری و اکسیداسیون اسیدهای چرب داشته باشد انتظار می‌رود که در این بیماری بیان ژن PGC-1α دستخوش تغییراتی شود(Piccinin et al., 2019). پاتین و همکاران نشان دادند که فقدان نسبی پروتئین PGC-1α کبدی با پیشرفت استئاتوز کبدی، التهاب و اسیب‌های اکسایشی در نمونه‌های مبتلا به کبد چرب تغذیه شده با غذای پرچرب ارتباط دارد (Besse-Patin et al., 2017). همچنین وستریاکا و همکاران (Westerbacka et al., 2007) وکولیاکی و همکاران (Koliaki et al., 2015) نیز نشان دادند که در انسان‌های مبتلا به کبدچرب بیان PGC-1α کبدی کاهش می‌یابد. در پژوهشی که وان و همکارانش انجام دادند نشان داده شد که موش‌های تغذیه شده با غذای پرچرب بیان ژن PGC-1α کبد کمتری در نسبت به گروه کنترل داشتند ، علاوه بر این نتایج آنها نشان داد که کبد تغذیه شده با غذای پرچرب که PGC-1α به آنها القا شده بود در مقایسه با گروه کنترل کبد چرب سطح تری‌گلیسیرید سرمی و کبدی آنها کاهش داشته و متابولیسم لیپید را بهبود بخشیده است. وان و همکاران نتیجه گرفتند که PGC-1α از طریق تقویت پاسخ‌های التهابی از طریق IL-10 توانسته از کبد در مقابل مقاومت به انسولین و استئاتوز کبدی محافظت بعمل آورد(Wan et al., 2020). با وجود این‌که در مطالعه ما برای القای بیماری کبدچرب از روش تزریقی دگزامتازون استفاده کردیم اما به نتایج مشابهی در ارتباط با کاهش بیان ژن PGC-1α دست یافتیم. آنی و همکاران دریافتند که تزریق دگزامتازون با دوز ۰/۱ mg/kg می‌تواند سطح بیان ژن PGC-1α را در بافت بیضه موش‌ها کاهش دهد، در حالی‌که تزریق دوز ۱mg/kg باعث افزایش بیان ژن آن نسبت به گروه کنترل می‌شود (Annie et al., 2019). راهنرت و همکاران با تزریق دگزامتازون به سلول‌های میوتیوب L6 موش‌ها دریافتند که دگزامتازون سطح و بیان ژن پروتئین PGC-1α را در این سلول‌ها کاهش می‌دهد، یافته‌های آنها نشان داد که کاهش بیان ژن PGC-1α توسط دگزامتازون از طریق یک مکانیسم چند وجهی رخ می‌دهد که یکی از آنها از طریق اختلال در تنظیم سیگنال‌های CREB/CRTC است (Rahnert et al., 2016). لوآن و همکارن همسو با یافته‌های ما دریافتند که دگزامتازون می‌تواند بیان ژن PGC-1α را در آدیپوسیت‌های 3T3-L1 موش‌ها کاهش دهد و با کاهش تنفس میتوکندریایی سلول‌های کبدی اختلال میتوکندریایی ایجاد کند (Luan et al., 2019). در پژوهشی دیگر که هوآنگ و همکارانش از دگزامتازون برای القای آتروفی عضلانی استفاده کردند، کاهش بیان ژن PGC-1α را نسبت به گروه کنترل در عضله دوقلو مشاهده کردند (Huang et al., 2018). مطالعات نشان داده‌اند که بیان ژن PGC-1α در مراحل رونویسی و پس ترجمه‌ای تنظیم می‌شود، علاوه بر این محرک‌های تغذیه‌ای و محیطی همچون ورزش ، قرارگرفتن در معرض سرما و روزه داری می‌تواند بیان ژن PGC-1α را در انواع سلول‌های مختلف تغییر دهد. البته جالب توجه است که PGC-1α می‌تواند رونویسی خود را از طریق تعامل مستقیم باYY1 که به حضور mTOR نیاز است تنظیم کند. در مقابل برخی تنظیم کننده‌های منفی رونویسی نیز اثر منفی بر بیان ژن PGC-1α دارند (Rius-Pérez et al., 2020). با این حال برای بررسی مکانیسم‌های کاهش PGC-1α در اثر تزریق دگزامتازون نیاز به تحقیقات بیشتر و اطلاعات جامع‌تری داریم. در بررسی بیان ژن PPARα نتایج ما نشان داد که در اثر تزریق دگزامتازون هیچ اختلاف معناداری بین دو گروه کنترل سالم و کنترل کبدچرب وجود ندارد. تحقیقاتی در زمینه تاثیر عوامل فعال کننده بیان ژن PPARα انجام شده است. برخی مطالعات نشان داده‌اند که بیان ژن PPARα می‌تواند توسط

مسیرهای سیگنالی مختلف مانند مسیرهایی که توسط هورمون‌های پانکراس، اپی نفرین و هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی کنترل می‌شوند و در تنظیم متابولیسم لیپیدها نقش دارند، تعدیل شود. علاوه بر این نشان داده شده است که PPARα توسط اسیدهای چرب آزاد نیز تنظیم می‌شود و تنظیم کننده اصلی متابولیسم لیپید در کبد است (Peeters & Baes, 2010). لمبرگر و همکارانش در پژوهشی که با نتایج مطالعه حاضر ناهمسو بود به این نتیجه رسید که بیان ژن PPARα در اثر تزریق دگزامتازون در ۶ و ۲۴ ساعت پس از القا به ترتیب افزایش ۴ و ۱۰ برابری دارد (Lemberger et al., 1994). همسو با نتایج ما نیکرو و همکارانش در پژوهشی روی موش‌ها که بیماری کبدچرب را با غذای پرچرب القا کرده بودند تغییر معناداری را بر بیان ژن PPARα مشاهده نکردند (Nikroo et al., 2020). در مورد ارتباط بیان ژن PPARα و بیماری کبد چرب در انسان نیز مطالعات ضد و نقیضی وجود دارد. فرانکو و همکارانش کاهش بیان ژن PPARα را در بیماران مبتلا به کبدچرب گزارش کردند (Francque et al., 2015)، اما وستریاکا و همکارانش نشان دادند در بیماران کبد چرب نسبت به گروه سالم تفاوت معنی داری وجود ندارد (Westerbacka et al., 2007). نشان داده شده است که تمرینات ورزشی از طریق چندین مکانیسم، از جمله افزایش متابولیسم انرژی، اثرات مفیدی دارد. بر این اساس، تمرین ورزشی موش‌ها باعث کاهش ذخیره تری‌گلیسیرید در کبد می‌شود که تا حدی می‌تواند با تنظیم متابولیسم اکسیداتیو توضیح داده شود. در این میان، فعال‌کننده مرکزی رونویسی PGC-1α است که نشان داده شده است ژن‌های دخیل در اکسیداسیون اسیدهای چرب کبدی را از طریق تعامل با PPARα تنظیم می‌کند (Rasmussen et al., 2023). جالب توجه است که بیان بیش از حد PGC-1α در سلول‌های کبدی اولیه باعث افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب و همچنین کاهش تجمع و ترشح تری اسیل گلیسرول می‌شود. بنابراین، عملکرد PGC-1α کبدی ممکن است تأثیر مهمی بر بهبود شرایط NAFLD ناشی از ورزش داشته باشد (Morris et al., 2012). نتایج مطالعه ما نشان داد که تمرین ورزشی با شدت بالا توانسته است بیان ژن PGC-1α کبدی را نسبت به سه گروه کنترل کبد چرب، کبدچرب و روغن و ورزش با شدت متوسط و کبدچرب و روغن و ورزش با شدت بالا افزایش دهد. تحقیقات گوتو و همکاران (Goto et al., 2000)، ترادا و همکاران(Terada et al., 2002)، پلیگارد و همکاران(Pilegaard et al., 2003) و راسل و همکاران (Russell et al., 2003) نشان داد که یک دوره تمرین ورزشی باعث افزایش بیان ژن و سطح پروتئینی PGC-1α در عضلات اسکلتی موش‌ها و انسان می‌شود که این یافته‌ها همسو با نتایج ما در ارتباط با افزایش بیان ژن PGC-1α در گروه کبد چرب و تمرین با شدت بالا می‌باشد. علاوه بر این ظرفیت ورزشی اندازه‌گیری شده روی تریدمیل و شاخص مقاومت به خستگی در عضلات اسکلتی تحریک شده در موش‌های فاقد PGC-1α به طور قابل توجهی کاهش یافت (Leone et al., 2005). در شرایط عادی ، بیان PGC-1α در کبد در مقایسه با سایر بافت‌هایی که برای تولید ATP به متابولیسم هوازی وابسته هستند، نسبتاً کم است (Puigserver et al., 1998). رناتا و همکارانش تاثیر ۵ هفته تمرین اختیاری را بر بیان ژن PGC-1α کبدی و عضلات بررسی کردند ، نتایج آنها نشان داد بیان ژن PGC-1α در عضلات پلانتار کف پایی در اثر تمرین ورزشی افزایش می‌یابد در حالی‌که بر بیان ژن PGC-1α کبدی هیچ تغییر معنی داری نداشت (Matiello et al., 2010). از این رو نتایج رناتا و همکاران نا همسو با نتایج ما در ارتباط با گروه کبدچرب و تمرین با شدت بالا و همسو با نتایج ما در ارتباط با گروه کبد چرب و تمرین با شدت متوسط می‌باشد. از این رو می‌توان بیان کرد که احتمالا بیان ژن PGC-1α تحت تاثیر شدت ورزش قرار می‌گیرد.

چاوانل و همکارانش به بررسی دو نوع تمرین استقامتی تدامی با شدت متوسط و تمرین تناوبی با شدت بالا بر بیان ژن PGC-1α و PPARα در موش‌های دیابتی پرداخت و همسو با نتایج ما تغییر معناداری را در بیان ژن PGC-1α و PPARα در گروه تمرین استقامتی با شدت متوسط مشاهده نکرد (Chavanelle et al., 2017). همین نتایج در گروه تمرین تناوبی با شدت بالا نیز مشاهده شد که ناهمسو با نتایج ما بود. در بررسی مکانیسم‌های درگیر در افزایش بیان ژن PGC-1α تحقیقات بسیاری صورت گرفته است که نشان می‌دهد بیان ژن PGC-1α تحت عوامل مختلفی قرار می‌گیرد. CREB، MEF2، ATF2، FoxO1 و FoxOA3 مهم‌ترین فاکتورهای رونویسی هستند که وابسته به نوع بافت بیان PGC-1α را کنترل می‌کنند(Fernandez-Marcos & Auwerx, 2011). تنظیم رونویسی PGC-1α عمدتاً توسط فعال سازی CREB در بافت‌های مختلف تنظیم می‌شود. ژن PGC-1α یک محل اتصال برای CREB را دارد که پس از اتصال و فعال شدن آن بیان PGC-1α را تحریک می‌کند (Herzig et al., 2001). در سلول‌های عضلات اسکلتی، سطح کلسیم درون سلولی در پاسخ به ورزش افزایش می‌یابد، که باعث ایجاد فسفوریلاسیون وابسته به کلسیم/کالمودولین پروتئین کیناز IV (CaMKIV) و فعال‌سازی متعاقب CREB می‌شود (Akimoto et al., 2004). به همین ترتیب، cAMP و CREB وابسته به گلوکاگون باعث بیان PGC-1α در کبد در طول روزه داری می‌شود (Herzig et al., 2001). در بسیاری از انواع سلول، مسیر سیگنالینگ پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن (MAPK) p38 به طور همزمان با CREB فعال می‌شود تا بیان ژن PGC-1α را تنظیم کند. p38 MAPK می‌تواند بیان PGC-1α را با فعال کردن MEF2 و ATF2 القا کند(Cao et al., 2004). در کبد ناشتا، محور cAMP-PKA باعث فعال شدن PGC-1α توسط p38 MAPK نیز می‌شود (Cao et al., 2005). بسیاری از مطالعات ورزشی به بررسی تغییرات بیان ژن‌های درگیر در عضلات اسکلتی پرداخته‌اند، با این حال هوان و همکارانش (۲۰۱۰) نشان دادند MAPK در کبد بعد از تمرینات ورزشی حاد در موش‌ها فعال می‌شود (Hoene et al., 2010) و با توجه به این‌که قیبالا و همکارانش نشان دادند فعال سازی MAPK در اثر تمرین ورزشی شدید رخ می‌دهد (Gibala et al., 2009) احتمال می‌رود که همسو با مطالعه قیبالا در مطالعه ما نیز تمرین ورزشی با شدت بالا و نه شدت متوسط توانسته از این مسیر بیان ژن PGC-1α را افزایش دهد. در مطالعاتی که روی موش‌های فاقد PGC-1α انجام شده است نتایج نشان داد که بیان ژن PPARα درگیر در اکسیداسیون β در موش‌های فاقد PGC-1α کاهش نمی‌یابد (Finck & Kelly, 2006). این احتمال وجود دارد که بیان ژن PPARα تحت تاثیر عوامل دیگری قرار می‌گیرد که در مطالعه ما نیز نشان داده شد با وجود افزایش بیان ژن PGC-1α در گروه کبدچرب و تمرین با شدت بالا بیان ژن PPARα هیچ تغییر معناداری نداشته است. علاوه بر این با توجه به ترکیبات روغن دانه گلرنگ و میزان اسیدهای چرب موجود و فعال شدن PPARα با اسیدهای چرب انتظار میرفت که بیان ژن PPARα در گروه کبدچرب و روغن تغییر یابد، که نتایج نشان داد روغن دانه گلرنگ بر بیان ژن PPARα تاثیر نداشت.

نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر نشان داد که تمرینات استقامتی با شدت بالا نسبت به تمرینات با شدت متوسط در حجم یکسان بیان ژن PGC1α کبدی را بصورت معنی‌داری افزایش می‌دهد که می‌تواند در روند بهبود بیماری کبدچرب حائز اهمیت باشد. تمرینات با شدت بالا با و بدون روغن دانه گلرنگ توانسته است سطح تری‌گلیسیرید سرمی را کاهش

قابل توجهی دهد. علاوه براین تمرینات با شدت‌های بالا و متوسط با و بدون روغن دانه گلرنگ در بهبود سطح گلوکز و کلسترول تام کاهش معنی‌داری را ایجاد کرده‌اند که می‌توان نتیجه گرفت مداخلات پژوهش توانست تا حدودی اثرات منفی ناشی از دگزامتازون را کاهش دهد.

تضاد منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

منابع

Aharoni-Simon, M., Hann-Obercyger, M., Pen, S., Madar, Z., & Tirosh, O. (2011). Fatty liver is associated with impaired activity of PPARγ-coactivator 1α (PGC1α) and mitochondrial biogenesis in mice. *Laboratory Investigation*, *91*(7), 1018-1028.

Akimoto, T., Sorg, B. S., & Yan, Z. (2004). Real-time imaging of peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α promoter activity in skeletal muscles of living mice. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, *287*(3), C790-C796.

Annie, L., Gurusubramanian, G., & Roy, V. K. (2019). Dexamethasone mediated downregulation of PGC-1α and visfatin regulates testosterone synthesis and antioxidant system in mouse testis. *Acta Histochemica*, *121*(2), 182-188.

Bagherniya, M., Nobili, V., Blesso, C. N., & Sahebkar, A. (2018). Medicinal plants and bioactive natural compounds in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A clinical review. *Pharmacological Research*, *130*, 213-240.

Besse-Patin, A., Léveillé, M., Oropeza, D., Nguyen, B. N., Prat, A., & Estall, J. L. (2017). Estrogen signals through peroxisome proliferator-activated Receptor− γ coactivator 1α to reduce oxidative damage associated with diet-induced fatty liver disease. *Gastroenterology*, *152*(1), 243-256.

Cao, W., Collins, Q. F., Becker, T. C., Robidoux, J., Lupo, E. G., Xiong, Y., Daniel, K. W., Floering, L., & Collins, S. (2005). p38 Mitogen-activated protein kinase plays a stimulatory role in hepatic gluconeogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, *280*(52), 42731-42737.

Cao, W., Daniel, K. W., Robidoux, J., Puigserver, P., Medvedev, A. V., Bai, X., Floering, L. M., Spiegelman, B. M., & Collins, S. (2004). p38 mitogen-activated protein kinase is the central regulator of cyclic AMP-dependent transcription of the brown fat uncoupling protein 1 gene. *Molecular and cellular biology*, *24*(7), 3057-3067.

Chavanelle, V., Boisseau, N., Otero, Y. F., Combaret, L., Dardevet, D., Montaurier, C., Delcros, G., Peltier, S. L., & Sirvent, P. (2017). Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on glycaemic control and skeletal muscle mitochondrial function in db/db mice. *Scientific reports*, *7*(1), 204.

Christ-Crain, M., Kola, B., Lolli, F., Fekete, C., Seboek, D., Wittman, G., & Ajodha, S. (2008). Harvey-White j, Kunos G, Müller B. *Pralong F, Aubert G, Arnaldi G, Giacchetti G, Boscaro M, Grossman AB, Korbonits M*, 1672-1683.

Cole, T., Wilcox, H., & Heimberg, M. (1982). Effects of adrenalectomy and dexamethasone on hepatic lipid metabolism. *Journal of lipid research*, *23*(1), 81-91.

Croce, M. A., Eagon, J. C., LaRiviere, L. L., Korenblat, K. M., Klein, S., & Finck, B. N. (2007). Hepatic lipin 1β expression is diminished in insulin-resistant obese subjects and is reactivated by marked weight loss. *Diabetes*, *56*(9), 2395-2399.

Cui, A., Fan, H., Zhang, Y., Zhang, Y., Niu, D., Liu, S., Liu, Q., Ma, W., Shen, Z., & Shen, L. (2019). Dexamethasone-induced Krüppel-like factor 9 expression promotes hepatic gluconeogenesis and hyperglycemia. *The Journal of clinical investigation*, *129*(6), 2266-2278.

Czock, D., Keller, F., Rasche, F. M., & Häussler, U. (2005). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clinical pharmacokinetics*, *44*, 61-98.

Dolatabadi, A. A., & Mahboubi, M. (2015). A study of the influence of dexamethasone on lipid profile and enzyme lactate dehydrogenase. *Journal of medicine and life*, *8*(Spec Iss 3), 72.

Farzanegi, P., Dana, A., Ebrahimpoor, Z., Asadi, M., & Azarbayjani, M. A. (2019). 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*, *19*(7), 994-1003.

Fernandez-Marcos, P. J., & Auwerx, J. (2011). Regulation of PGC-1α, a nodal regulator of mitochondrial biogenesis. *The American journal of clinical nutrition*, *93*(4), 884S-890S.

Finck, B. N., & Kelly, D. P. (2006). PGC-1 coactivators: inducible regulators of energy metabolism in health and disease. *The Journal of clinical investigation*, *116*(3), 615-622.

Francque, S., Verrijken, A., Caron, S., Prawitt, J., Paumelle, R., Derudas, B., Lefebvre, P., Taskinen, M.-R., Van Hul, W., & Mertens, I. (2015). PPARα gene expression correlates with severity and histological treatment response in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of hepatology*, *63*(1), 164-173.

Gibala, M. J., McGee, S. L., Garnham, A. P., Howlett, K. F., Snow, R. J., & Hargreaves, M. (2009). Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1α in human skeletal muscle. *Journal of applied physiology*, *106*(3), 929-934.

Goto, M., Terada, S., Kato, M., Katoh, M., Yokozeki, T., Tabata, I., & Shimokawa, T. (2000). cDNA cloning and mRNA analysis of PGC-1 in epitrochlearis muscle in swimming-exercised rats. *Biochemical and biophysical research communications*, *274*(2), 350-354.

Gounarides, J. S., Korach-André, M., Killary, K., Argentieri, G., Turner, O., & Laurent, D. (2008). Effect of dexamethasone on glucose tolerance and fat metabolism in a diet-induced obesity mouse model. *Endocrinology*, *149*(2), 758-766.

Gupta, A. P., Singh, P., Garg, R., Valicherla, G. R., Riyazuddin, M., Syed, A. A., Hossain, Z., & Gayen, J. R. (2019). Pancreastatin inhibitor activates AMPK pathway via GRP78 and ameliorates dexamethasone induced fatty liver disease in C57BL/6 mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *116*, 108959.

Herzig, S., Long, F., Jhala, U. S., Hedrick, S., Quinn, R., Bauer, A., Rudolph, D., Schutz, G., Yoon, C., & Puigserver, P. (2001). CREB regulates hepatic gluconeogenesis through the coactivator PGC-1. *Nature*, *413*(6852), 179-183.

Hoene, M., Franken, H., Fritsche, L., Lehmann, R., Pohl, A., Häring, H., Zell, A., Schleicher, E., & Weigert, C. (2010). Activation of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signalling pathway in the liver of mice is related to plasma glucose levels after acute exercise. *Diabetologia*, *53*, 1131-1141.

Holloszy, J. (2008). Regulation by exercise of skeletal muscle content of mitochondria and GLUT4. *J Physiol Pharmacol*, *59*(Suppl 7), 5-18.

Høydal, M. A., Wisløff, U., Kemi, O. J., & Ellingsen, Ø. (2007). Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European Journal of Preventive Cardiology*, *14*(6), 753-760.

Huang, Y., Chen, K., Ren, Q., Yi, L., Zhu, J., Zhang, Q., & Mi, M. (2018). Dihydromyricetin attenuates dexamethasone-induced muscle atrophy by improving mitochondrial function via the PGC-1α pathway. *Cellular physiology and biochemistry*, *49*(2), 758-779.

Kanda, T., Goto, T., Hirotsu, Y., Masuzaki, R., Moriyama, M., & Omata, M. (2020). Molecular mechanisms: connections between nonalcoholic fatty liver disease, steatohepatitis and hepatocellular carcinoma. *International journal of molecular sciences*, *21*(4), 1525.

Keating, S. E., Hackett, D. A., Parker, H. M., O'Connor, H. T., Gerofi, J. A., Sainsbury, A., Baker, M. K., Chuter, V. H., Caterson, I. D., & George, J. (2015). Effect of aerobic exercise training dose on liver fat and visceral adiposity. *Journal of hepatology*, *63*(1), 174-182.

Koliaki, C., Szendroedi, J., Kaul, K., Jelenik, T., Nowotny, P., Jankowiak, F., Herder, C., Carstensen, M., Krausch, M., & Knoefel, W. T. (2015). Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis. *Cell metabolism*, *21*(5), 739-746.

Kumar, V. H., Im, N. N., Huilgol, S. V., Yendigeri, S. M., Narendar, K., & Rajasekhar, C. (2015). Dose dependent hepatic and endothelial changes in rats treated with dexamethasone. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, *9*(5), FF08.

Lavoie, J.-M., & Gauthier, M.-S. (2006). Regulation of fat metabolism in the liver: link to non-alcoholic hepatic steatosis and impact of physical exercise. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, *63*, 1393-1409.

Laye, M. J., Rector, R. S., Borengasser, S. J., Naples, S. P., Uptergrove, G. M., Ibdah, J. A., Booth, F. W., & Thyfault, J. P. (2009). Cessation of daily wheel running differentially alters fat oxidation capacity in liver, muscle, and adipose tissue. *Journal of applied physiology*, *106*(1), 161-168.

Lemberger, T., Staels, B., Saladin, R., Desvergne, B., Auwerx, J., & Wahli, W. (1994). Regulation of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene by glucocorticoids. *Journal of Biological Chemistry*, *269*(40), 24527-24530.

Leone, T. C., Lehman, J. J., Finck, B. N., Schaeffer, P. J., Wende, A. R., Boudina, S., Courtois, M., Wozniak, D. F., Sambandam, N., & Bernal-Mizrachi, C. (2005). PGC-1α deficiency causes multi-system energy metabolic derangements: muscle dysfunction, abnormal weight control and hepatic steatosis. *PLoS biology*, *3*(4), e101.

Lin, J., Handschin, C., & Spiegelman, B. M. (2005). Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell metabolism*, *1*(6), 361-370.

Liu, Z. L., Xie, L. Z., Zhu, J., Li, G. Q., Grant, S. J., & Liu, J. P. (2013). Herbal medicines for fatty liver diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(8).

Luan, G., Li, G., Ma, X., Jin, Y., Hu, N., Li, J., Wang, Z., & Wang, H. (2019). Dexamethasone-induced mitochondrial dysfunction and insulin resistance-study in 3T3-L1 adipocytes and mitochondria isolated from mouse liver. *Molecules*, *24*(10), 1982.

LUCIC VRDOLJAK, A., Bradamante, V., RADIC, B., Peraica, M., Fuchs, R., & Reiner, Z. (2005). Butyrylcholinesterase activity and plasma lipids in dexamethasone treated rats. *Acta pharmaceutica*, *55*(2), 177-185.

Mahendran, P., & Devi, C. S. (2001). Effect of Garcinia cambogia extract on lipids and lipoprotein composition in dexamethasone administered rats. *Indian journal of physiology and pharmacology*, *45*(3), 345-350.

Manco, M. (2017). Insulin resistance and NAFLD: A dangerous liaison beyond the genetics. *Children*, *4*(8), 74.

Mani, V., Lee, S.-K., Yeo, Y., & Hahn, B.-S. (2020). A metabolic perspective and opportunities in pharmacologically important safflower. *Metabolites*, *10*(6), 253.

Matiello, R., Fukui, R. T., Silva, M. E., Rocha, D. M., Wajchenberg, B. L., Azhar, S., & Santos, R. F. (2010). Differential regulation of PGC-1α expression in rat liver and skeletal muscle in response to voluntary running. *Nutrition & metabolism*, *7*(1), 1-8.

Morris, E. M., Meers, G. M., Booth, F. W., Fritsche, K. L., Hardin, C. D., Thyfault, J. P., & Ibdah, J. A. (2012). PGC-1α overexpression results in increased hepatic fatty acid oxidation with reduced triacylglycerol accumulation and secretion. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, *303*(8), G979-G992.

Nader, N., Ng, S. S. M., Lambrou, G. I., Pervanidou, P., Wang, Y., Chrousos, G. P., & Kino, T. (2010). AMPK regulates metabolic actions of glucocorticoids by phosphorylating the glucocorticoid receptor through p38 MAPK. *Molecular endocrinology*, *24*(9), 1748-1764.

Nikroo, H., Hosseini, S. R. A., Fathi, M., Sardar, M. A., & Khazaei, M. (2020). The effect of aerobic, resistance, and combined training on PPAR-α, SIRT1 gene

expression, and insulin resistance in high-fat diet-induced NAFLD male rats. *Physiology & Behavior*, *227*, 113149.

Nimrouzi, M., Ruyvaran, M., Zamani, A., Nasiri, K., & Akbari, A. (2020). Oil and extract of safflower seed improve fructose induced metabolic syndrome through modulating the homeostasis of trace elements, TNF-α and fatty acids metabolism. *Journal of ethnopharmacology*, *254*, 112721.

Oh, S., So, R., Shida, T., Matsuo, T., Kim, B., Akiyama, K., Isobe, T., Okamoto, Y., Tanaka, K., & Shoda, J. (2017). High-intensity aerobic exercise improves both hepatic fat content and stiffness in sedentary obese men with nonalcoholic fatty liver disease. *Scientific reports*, *7*(1), 43029.

Ok, D.-P., Ko, K., & Bae, J. Y. (2018). Exercise without dietary changes alleviates nonalcoholic fatty liver disease without weight loss benefits. *Lipids in health and disease*, *17*, 1-7.

Oliveira, C. P., de Lima Sanches, P., de Abreu-Silva, E. O., & Marcadenti, A. (2016). Nutrition and physical activity in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of diabetes research*, *2016*.

Peeters, A., & Baes, M. (2010). Role of PPARα in hepatic carbohydrate metabolism. *PPAR research*, *2010*.

Piccinin, E., Villani, G., & Moschetta, A. (2019). Metabolic aspects in NAFLD, NASH and hepatocellular carcinoma: the role of PGC1 coactivators. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, *16*(3), 160-174.

Pilegaard, H., Saltin, B., & Neufer, P. D. (2003). Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1α gene in human skeletal muscle. In: Wiley Online Library.

Puigserver, P., Wu, Z., Park, C. W., Graves, R., Wright, M., & Spiegelman, B. M. (1998). A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*, *92*(6), 829-839.

Rahnert, J. A., Zheng, B., Hudson, M. B., Woodworth-Hobbs, M. E., & Price, S. R. (2016). Glucocorticoids alter CRTC-CREB signaling in muscle cells: impact on PGC-1α expression and atrophy markers. *PLoS One*, *11*(7), e0159181.

Rasmussen, M. K., Thøgersen, R., Lindholm, P. H., Bertram, H. C., & Pilegaard, H. (2023). Hepatic PGC-1α has minor regulatory effect on the liver transcriptome and metabolome during high fat high fructose diet and exercise training. *Gene*, *851*, 147039.

Rius-Pérez, S., Torres-Cuevas, I., Millán, I., Ortega, Á. L., & Pérez, S. (2020). PGC-1α, inflammation, and oxidative stress: an integrative view in metabolism. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *2020*.

Russell, A. P., Feilchenfeldt, J., Schreiber, S., Praz, M., Crettenand, A., Gobelet, C., Meier, C. A., Bell, D. R., Kralli, A., & Giacobino, J.-P. (2003). Endurance training in humans leads to fiber type-specific increases in levels of peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1 and peroxisome proliferator-activated receptor-α in skeletal muscle. *Diabetes*, *52*(12), 2874-2881.

Severino, C., Brizzi, P., Solinas, A., Secchi, G., Maioli, M., & Tonolo, G. (2002). Low-dose dexamethasone in the rat: a model to study insulin resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *283*(2), E367-E373.

Shalam, M., Harish, M., & Farhana, S. (2006). Prevention of dexamethasone-and fructose-induced insulin resistance in rats by SH-01D, a herbal preparation. *Indian Journal of Pharmacology*, *38*(6), 419.

Sharabi, K., Tavares, C. D., Rines, A. K., & Puigserver, P. (2015). Molecular pathophysiology of hepatic glucose production. *Molecular aspects of medicine*, *46*, 21-33.

Terada, S., Goto, M., Kato, M., Kawanaka, K., Shimokawa, T., & Tabata, I. (2002). Effects of low-intensity prolonged exercise on PGC-1 mRNA expression in rat epitrochlearis muscle. *Biochemical and biophysical research communications*, *296*(2), 350-354.

Van der Windt, D. J., Sud, V., Zhang, H., Tsung, A., & Huang, H. (2018). The effects of physical exercise on fatty liver disease. *Gene Expression The Journal of Liver Research*, *18*(2), 89-101.

Viana, A. Y., Sakoda, H., Anai, M., Fujishiro, M., Ono, H., Kushiyama, A., Fukushima, Y., Sato, Y., Oshida, Y., & Uchijima, Y. (2006). Role of hepatic AMPK activation in glucose metabolism and dexamethasone-induced regulation of AMPK expression. *Diabetes research and clinical practice*, *73*(2), 135-142.

Wan, X., Zhu, X., Wang, H., Feng, Y., Zhou, W., Liu, P., Shen, W., Zhang, L., Liu, L., & Li, T. (2020). PGC1α protects against hepatic steatosis and insulin resistance via enhancing IL10-mediated anti-inflammatory response. *The FASEB Journal*, *34*(8), 10751-10761.

Wang, Y., Nakajima, T., Gonzalez, F. J., & Tanaka, N. (2020). PPARs as metabolic regulators in the liver: lessons from liver-specific PPAR-null mice. *International journal of molecular sciences*, *21*(6), 2061.

Weickert, M., & Pfeiffer, A. (2006). Signalling mechanisms linking hepatic glucose and lipid metabolism. *Diabetologia*, *49*, 1732-1741.

Westerbacka, J., Kolak, M., Kiviluoto, T., Arkkila, P., Sirén, J., Hamsten, A., Fisher, R. M., & Yki-Järvinen, H. (2007). Genes involved in fatty acid partitioning and binding, lipolysis, monocyte/macrophage recruitment, and inflammation are overexpressed in the human fatty liver of insulin-resistant subjects. *Diabetes*, *56*(11), 2759-2765.

Woods, A., Azzout-Marniche, D., Foretz, M., Stein, S. C., Lemarchand, P., Ferré, P., Foufelle, F., & Carling, D. (2000). Characterization of the role of AMP-activated protein kinase in the regulation of glucose-activated gene expression using constitutively active and dominant negative forms of the kinase. *Molecular and cellular biology*, *20*(18), 6704-6711.

Xu, L., Xia, H., Ni, D., Hu, Y., Liu, J., Qin, Y., Zhou, Q., Yi, Q., & Xie, Y. (2020). High-dose dexamethasone manipulates the tumor microenvironment and

internal metabolic pathways in anti-tumor progression. *International journal of molecular sciences*, *21*(5), 1846.

Yoon, M. (2009). The role of PPARα in lipid metabolism and obesity: focusing on the effects of estrogen on PPARα actions. *Pharmacological Research*, *60*(3), 151-159.

Zakrzewska, K. E., Cusin, I., Stricker-Krongrad, A., Boss, O., Ricquier, D., Jeanrenaud, B., & Rohner-Jeanrenaud, F. (1999). Induction of obesity and hyperleptinemia by central glucocorticoid infusion in the rat. *Diabetes*, *48*(2), 365-370.

The Effect of Endurance Training with Moderate and High Intensities along the Consumption of Safflower Oil on the PGC-1α and PPAR-α Genes Expression in Rat with Dexamethasone-Induced Fatty liver Disease

Sajad Aslani-Moghanjoughi, Rozita Fathi*, Khadijeh Nasiri, Abolfazl Akbari

Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.

*Corresponding author: r.fathi@umz.ac.ir

Abstract

Objectives: The purpose of this study was to determine whether moderate and high-intensity endurance exercise combined with safflower seed oil is effective in treating non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Methods: We divided 35 male rats into seven groups, including: healthy control group (HC), fatty liver control group (FC), fatty liver plus moderate exercise training (FME), fatty liver plus high intensity exercise training (FHE), fatty liver plus safflower seed oil (5 mg/kg of body weight by gavage) (FO), fatty liver plus oil plus moderate exercise training (FOME) group and fat liver plus oil plus high exercise training (FOHE). The induction of NAFLD was accomplished by injecting dexamethasone (DEX**:**8mg/kg). Training groups ran on the treadmill five days per week at high and medium intensities at the same distance for 10 weeks. Lipid profile and glucose levels in serum along with liver expression of PGC1α and PPARα genes were measured.

Results: The results showed that DEX-induced NAFLD caused a significant decrease in PGC1α gene expression and an increase in serum glucose and TG levels in the FC group compared to the HC group. In addition, PGC1α gene expression was significantly increased in the FHE group compared to the FC, FOME and FOHE groups. A significant decrease was observed in serum glucose and TC levels in the FME, FHE, FOME and FOHE groups compared to the FC group. Also, a significant decrease in the TG level was observed in the FOHE group compared to the FC, FO and FOME groups.

Conclusion: The results showed that only high-intensity endurance training can increase the expression of PGC1α gene, and due to the key role in the transcription of factors involved in fatty acid oxidation and glucose homeostasis in the liver, high-intensity training can be more effective in improving fatty liver disease than moderate-intensity training.

Key words: Dexamethasone, NAFLD, Aerobic Training, Safflower Oil.