مقاله پژوهشی

اثر تمرین تناوبی هوازی و آدنوزین بر بیان AMPK، PPARγ و گیرنده A2B کبد در موش‌های صحرایی تغذیه‌شده با غذای پرچرب

ابوالحسن هدایتی کتولی[۱]، محمدعلی آذربایجانی[۲*]، عبدالعلی بنائی فر[۱]، سجاد ارشدی[۱]

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، تهران، ایران
۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، تهران، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۰۴/۰۵ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۰۵/۰۷

چکیده

زمینه و هدف: چاقی موجب استئاتوز در کبد می‌شود. PPARγ فاکتور رونویسی ژن‌های متابولیسم گلوکز و چربی و AMPK سنسور انرژی سلول به‌عنوان اهداف درمانی در بیماران کبد چرب غیرالکلی (NAFLD[۱]) موردتوجه می‌باشند. باوجود اهمیت تمرین و دارو در درمان بیماری‌های مزمن، در ارتباط با نقش تمرینات شدید (HIIT) در درمان NAFLD توافق کمی وجود دارد. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر شدت تمرین و آدنوزین بر متابولیسم چربی کبد به دنبال رژیم غذایی پرچرب بود.

مواد و روش‌ها: ۳۰ سر موش به‌صورت تصادفی به ۶ گروه ۵تایی کنترل، غذای پرچرب، غذای پرچرب + تزریق دارونما، غذای پرچرب + تزریق آدنوزین، غذای پرچرب – تمرین + تزریق آدنوزین، غذای پرچرب – تمرین + تزریق دارونما تقسیم شدند. آزمودنی‌ها ابتدا ۱۳ هفته غذای پرچرب دریافت نمودند و سپس ۱۲ هفته، هفته‌ای ۵ جلسه به تمرین پرداختند، در گروه‌های غذایی از آزمون تحلیل یک‌راهه واریانس مستقل و جهت تعیین اثر اصلی تمرین، آدنوزین و تمرین× آدنوزین از تحلیل دوراهه واریانس برای گروه‌های مستقل استفاده شد.

نتایج: بیان ژن PPARγ در گروه‌های غذایی پرچرب افزایش داشت (P=۰/۰۱۷)، (P=۰/۰۰۷). تفاوتی در بیان AMPK بین گروه‌های غذایی وجود نداشت (P=۰/۰۹۷). تمرین اثر معنی‌دار برافزایش بیان AMPK، A2B (P=۰/۰۰۰۱)، (P=۰/۰۳۱) و کاهش معنی‌دار بر PPAR γ (P=۰/۰۰۰۱) داشت. در گروه آدنوزین AMPK و A2b افزایش معنی‌دار (P=۰/۰۰۱)، (P=۰/۰۱۲) و PPARγ کاهش داشت (P=۰/۰۰۰۱). هم‌زمانی تمرین و آدنوزین افزایش معنی‌دارتری بر بیان AMPK (P=۰/۰۳۹) و کاهش معنی‌دارتری بر PPARγ (P=۰/۰۰۵) نسبت به اثر هر یک به‌تنهایی داشت.

نتیجه‌گیری: احتمالاً بتوان از تمرینات با شدت بالا و هم‌زمان مقدار مشخص دوز مصرفی آدنوزین جهت جلوگیری از تجمع چربی کبد استفاده نمود.

کلمات کلیدی: تمرین تناوبی هوازی، آدنوزین، غذای پرچرب، AMPK، PPARγ، A2B، موش صحرایی

مقدمه

عوامل ژنتیکی، فیزیولوژیکی و رفتاری متعددی در علل چاقی نقش دارند و چاقی به استئاتوز و استئاتو هپاتیت در کبد منجر می‌شود (۱). بیماری کبد چرب غیرالکلی زمانی اتفاق می‌افتد که تجمع اسیدهای چرب پلاسما و سنتز اسیدهای چرب کبد دی نوليپوزنز DNL[۲] نسبت به میزان اکسیداسیون اسیدهای چرب و خروج لیپوپروتیئن‌های با چگالی خیلی پائین (VLDL[۳]) افزایش یابد (۲). PPARγ فاکتور رونویسی تنظیم‌کننده ژن‌های مرتبط با متابولیسم گلوکز و چربی است که نقش مهمی در پیشرفت بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFL) دارد (۳). خانواده PPAR شامل سه ایزوفرم PPARα[۴], PPARγ[۵], PPARβ[۶] است. آن‌ها

*نویسنده مسئول: محمدعلی آذربایجانی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، تهران، ایران
Email: m_azarbayjani@iauctb.ac.ir
https://orcid.org/0000-0002-3502-7487

[1] nonalcoholic fatty liver
[2] de novo lipogenesis
[3] very low-density lipoprotein
[4] Peroxisome proliferator–activated receptors alpha
[5] Peroxisome proliferator–activated receptors gamma
[6] Peroxisome proliferator–activated receptors beta

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-05-14]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.3.13.7]

فاکتورهای رونویسی تنظیم‌کننده مسیرهای متابولیک مانند سوخت‌وساز چربی، آدیپوژنز و حساسیت به انسولین می‌باشند (۴). بعلاوه نشان داده‌شده است که پروتئین کیناز فعال‌شده براثر AMP نیز نقش مهمی در تنظیم متابولیسم انرژی کبد بازی کند (۵).AMPK[۷] یک سنسور انرژی است که در تنظیم متابولیسم گلوکز و چربی دخیل بوده و در پاسخ به کاهش شارژ انرژی سلول فعال می‌شود (۶). فعال شدن AMPK در کبد موجب مهارلیپوژنز و تحریک اکسیداسیون اسید چرب شده و از طریق مهار PPARγ[۸] آدیپوژنز را کاهش می‌دهد (۴، ۵). بااین‌حال شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد تمرینات ورزشی با کاهش تنظیم آنزیم‌های لیپوژنیکی و دیگر متغیرهای وابسته به کبد چرب غیرالکلی دسترسی به اسیدهای چرب زنجیره بلند را که برای سنتز تری گلیسیرید موردنیاز است کاهش می‌دهد (۷، ۸). از سوی دیگر تمرینات تناوبی شدید HIIT به لحاظ زمانی جایگزینی مؤثر جهت برنامه‌های ورزشی سنتی هستند که عمدتاً شامل تمرینات با شدت کم، متوسط و مدت‌زمان طولانی می‌باشند (۹). نشان داده‌شده است که یک وهله فعالیت ورزشی شدید چربی درون کبدی را کاهش نداد (۱۰). همچنین اثر فعالیت ورزشی روزانه بر اکسیداسیون اسیدهای چرب و استئاتوز کبد پس از یک رژیم غذایی پرچرب موردبررسی قرار گرفت، نتایج نشان داد که محتوی ACC[۹] به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای کاهش‌یافته بود اما سطوح AMPK کبدی تغییری نداشت (۱۱). تصور می‌شود که AMPK وابسته به‌شدت فعالیت بوده به‌گونه‌ای که در شدت‌های بالای ورزشی بیش از ۶۰ درصد حداکثر ظرفیت هوازی فعال شود (۷). با توجه به آنچه در بالا اشاره شد احتمالاً نوع و شدت فعالیت بدنی اثرات متفاوتی را بر متابولیسم انرژی ایفا کنند (۴). بااین‌حال، در ارتباط با نقش HIIT در درمان NAFLD توافق کمی وجود دارد (۱۲). درحالی‌که سطح انرژی درون‌سلولی یک عامل تعیین‌کننده در فعالیت AMPK است، گزارش‌شده است که بسیاری از ترکیبات دارویی/ مواد مغذی در فعال شدن AMPK در مدل‌های حیوانی نقش دارند (۱۳). آدنوزین هنگامی‌که در غلظت‌های فیزیولوژیکی اضافه شود، AMPK را فعال کرده و فسفوریلاسیون ACC را افزایش می‌دهد (۱۴). آدنوزین در فضای خارج سلولی فرآیندهای فیزیولوژیکی متفاوتی شامل فیبروز کبدی، متابولیسم گلوکز و بعلاوه متابولیسم لیپیدی بافت‌های محیطی را تنظیم می‌کند، این اثرات فیزیولوژیکی آدنوزین از طریق ۴ گیرنده پروتئینی متصل به پروتئین G تنظیم می‌شود، گیرنده‌های آدنوزین به مهارکننده‌ها (A1, A3) یا فعال‌کننده‌ها (A2a, A2b) آدنیلات سیکلاز طبقه‌بندی می‌شوند (۱۵، ۱۶). به نظر می‌رسد A2b AR[۱۰] در هموستاز گلوکز و متابولیسم چربی نقش داشته و بیان آن در بافت چربی، موجب مهار فرآیند آدیپوژنز و لیپوژنز شده و درنتیجه تجمع چربی را کاهش می‌دهد (۱۶، ۱۷). اگرچه مطالعات در گذشته تأثیر فعالیت بدنی و عوامل دارویی را بر نشانه‌های بیماری کبد چرب غیرالکلی گزارش داده‌اند، اما نقش نوع و شدت تمرین و دوز مصرفی دارو که ممکن است بیشترین اثر را داشته باشد، هنوز کاملاً درک نشده است. ازاین‌رو با توجه به تعداد مطالعات اندک درزمینه‌ی تزریق آدنوزین و تمرینات شدید بر متابولیسم کبد، هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر شدت تمرین به‌عنوان عامل غیر دارویی و آدنوزین بر بیان ژن‌های لیپوژنیک و اکسیداسیون چربی بود.

مواد و روش‌ها

آزمودنی‌ها: برای انجام این پژوهش تعداد ۳۰ سر موش نژاد ویستار نر ۵- ۴ هفته‌ای با میانگین وزن اولیه ۳۲ ±۱۲۸ گرم از انستیتو پاستور آمل خریداری شدند و سپس دوره یک‌هفته‌ای آشنایی با محیط جدید و آشنایی با نوار گردان اعمال گردید. حیوانات در قالب گروه‌های ۵ سر موش در قفس‌های پلی کربنات شفاف به طول ۳۰، عرض و ارتفاع ۱۵ سانتی‌متر و در محیطی با دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت هوای ۵ ±۵۵ درصد و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲: ۱۲ ساعته با تهویه مناسب نگهداری شدند.

گروه‌های تمرینی: پیش از شروع هرگونه مداخله، همه حیوانات رژیم غذایی پرچرب به‌استثنای گروه کنترل غذای نرمال، به‌صورت تصادفی و همچنین از طریق همسان‌سازی وزنی در ۶ گروه ۵تایی قرار گرفتند. آزمودنی‌ها طی یک مطالعه‌ی دومرحله‌ای (مرحله‌ی چاق کردن و تمرین) به مدت ۱۳ هفته رژیم غذایی پرچرب با ۴۰ درصد چربی دریافت کردند. سپس، گروه‌های پژوهش در مرحله‌ی دوم تمرین به مدت ۱۲ هفته به ۸ گروه کنترل و تجربی به شرح ذیل: ۱- کنترل رژیم غذایی نرمال ۲- کنترل غذای پرچرب ۳- غذای پرچرب و تزریق

[7] AMP-activated protein kinase
[8] peroxisome proliferator-activated receptor-γ
[9] Acetyl-CoA carboxylase
[10] Adenosine A2B Receptor

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-05-14]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.3.13.7]

آدنوزین ۴- غذای پرچرب و تزریق دارونما ۵- رژیم غذایی پرچرب و تمرین HIIT با تزریق آدنوزین ۶- رژیم غذای پرچرب و تمرین HIIT با تزریق دارونما تقسیم شدند.

پروتکل تمرین: آزمودنی‌های گروه تمرینی قبل از شروع برنامه ورزشی اصلی به مدت یک هفته تمرین با سرعت‌های (۱۰، ۸، ۶ متر بر دقیقه) را به‌عنوان مرحله آشنایی با نوار گردان انجام دادند. سپس آزمودنی‌های گروه تمرینی به اجرای ۱۲ هفته تمرین پرداختند. گروه‌های تمرین در هر هفته ۵ روز تمرین نمودند. در این پژوهش ملاک واماندگی دستیابی به حداکثر سرعت قرار گرفت. ۸۵ درصد حداکثر سرعت برای گروه‌های تمرین شدید تناوبی در شروع کار ثبت شد (۱۸، ۱۹). پروتکل تمرین شدید تناوبی با شدت ۸۵ درصد تا ۹۰ درصد vmax معادل ۷ تلاش ۱ دقیقه‌ای و سرعت ۳۱ متر بر دقیقه و استراحت فعال بین اینتروال‌ها با ۶ تلاش و سرعت ۱۵ متر بر دقیقه در هفته‌ی اول انجام شد که تدریجاً با افزایش متوسط ۲ متر بر دقیقه در هفته به ۱۰ تلاش ۱ دقیقه‌ای با سرعت ۵۵ متر بر دقیقه و استراحت فعال با ۹ تلاش ۱ دقیقه‌ای بین اینتروال‌ها با سرعت ۲۵ متر بر دقیقه در هفته‌ی ۱۲ رسید. لازم به ذکر است مرحله گرم کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد حداکثر سرعت و به مدت ۱۰ تا ۲۰ دقیقه و مرحله سرد کردن نیز به مدت ۱ دقیقه با شدت ۱۵ متر بر دقیقه و ۲ دقیقه با شدت ۱۰ متر بر دقیقه انجام گرفت.

تغذیه آزمودنی‌ها: به ازای هر ۱۰۰ گرم از وزن هر موش ۵ گرم غذا بر اساس وزن‌کشی هر هفته یک‌بار، در قفس قرار داده شد. در این پژوهش آب موردنیاز حیوان به‌صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری ویژه حیوانات آزمایشگاهی در اختیار آن‌ها قرار گرفت. جیره غذایی گروه نرمال حاوی ۳۰ درصد چربی (روغن سویا)، ۱۷ درصد پروتئین کازئین، ۶۸ درصد کربوهیدرات، ۸ درصد مواد معدنی و ۱ درصد ویتامین‌ها می‌شد. ترکیبات جیره غذایی پرچرب نیز ۲۰ درصد چربی حیوانی (دمبه) و ۲۰ درصد روغن سویا، ۱۳ درصد پروتئین شامل (کازئین و سفیده تخم‌مرغ) و ۴۷ درصد کربوهیدرات شامل (گندم- ذرت- جو) بود که ۱۳ هفته تمامی ۲۰ سر موش صحرایی از این رژیم استفاده کردند و پس از رسیدن به معیارهای چاقی، مرحله‌ی تمرین با رعایت رژیم غذایی پرچرب ادامه پیدا کرد (۲۰).

مقدار دوز آدنوزین مصرفی موش‌ها: گروه‌های تمرین- آدنوزین و کنترل - آدنوزین، آدنوزین را به مقدار ۰/۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۱۲ هفته (هفت روز در هفته) به‌صورت داخل صفاقی ۳ ساعت قبل از تمرین دریافت کردند. گروه دارونما نیز به مقدار و روش مشابه با گروه‌های دریافت‌کننده آدنوزین، سرم فیزیولوژی دریافت نمودند.

استخراج mRNA و ساخت cDNA: RNA با استفاده از کیت RNeasy Mini Kit شرکت Qiagen استخراج گردید. سپس cDNA توسط کیت Quantitect Reverse Transcription Kit cDNA synthesis شرکت Qiagen از RNA ساخته شد و تا انجام Real Time PCR در دمای ۸۰- نگهداری شد. برای اندازه‌گیری میزان بیان ژنی از دستگاه Thermal Cycler™ (C1000) ساخت شرکت BIO RAD استفاده شد. واکنش‌های Real-Time PCR در حجم نهایی ۱۰ میکرولیتر در پلیت‌های ۹۶ چاهکی انجام شدند. میزان تولید نور فلوئورسنت نسبت مستقیم با میزان تولید محصول PCR دارد. برای ژن‌های موردمطالعه آغازگرهای اختصاصی طراحی گردید و توسط شرکت سیناکلون (Sinaclon) سنتز شد و پس از رقیق‌سازی بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده مورداستفاده قرار گرفت.

پرایمر:

Adenosine Receptor2 Forward	GAACACGAGCAAGAGGGA
Adenosine Receptor2 Reverse	GAGACACTTCACAGGGCAG
PPARγ Forward	CTCAGGCAGATTGTCACA
PPARγ Reverse	CAGCGACTGGGACTTTTC
AMPK Forward	TGTGTTCAAAGTCTGCTGCC
AMPK Reverse	ACGCTGTAAGGTCTGGTCAA

روش اندازه‌گیری بیان ژن‌ها: در مطالعه حاضر، برای اندازه‌گیری بیان ژن‌ها از روش $^{-\Delta\Delta CT}$ ۲ استفاده شد این روش برای آنالیز بیان نسبی ژن‌ها به‌طور گسترده استفاده می‌شود.

تجزیه‌وتحلیل آماری: تمام داده‌ها در اشکال، جداول و متن بر اساس میانگین و انحراف استاندارد گزارش‌شده است. جهت

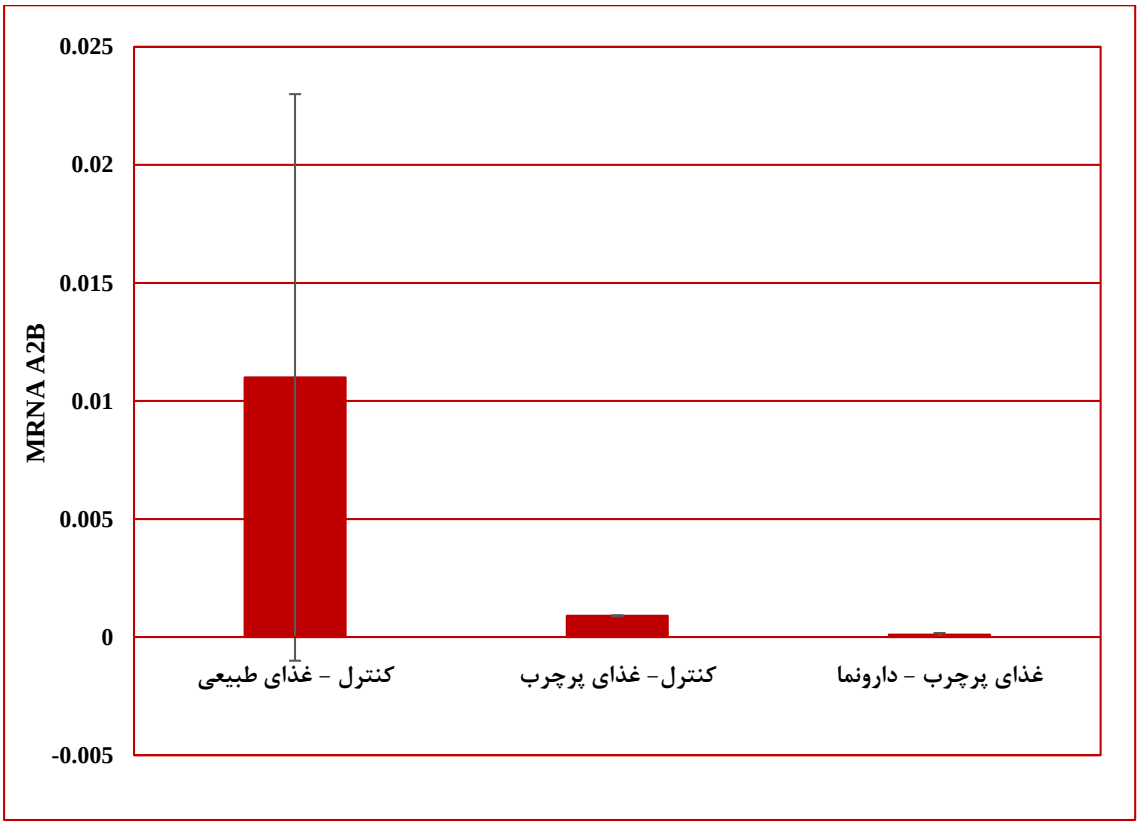
[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-05-14]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.3.13.7]

تعیین اثرگذاری دریافت غذای پرچرب بر پیامدهای موردمطالعه ابتدا گروه‌های کنترل غذای طبیعی، کنترل دریافت‌کننده غذای پرچرب و کنترل دریافت‌کننده غذای پرچرب- دارونما با استفاده از تحلیل یک‌راهه واریانس برای گروه‌های مستقل مورد تجزیه‌وتحلیل قرار گرفتند. در صورت مشاهده تفاوت معنی‌دار از آزمون پیگیری توکی برای تعیین محل تفاوت بین گروه‌ها استفاده شد. سپس جهت تعیین اثر اصلی تمرین، اثر اصلی آدنوزین و تعامل تمرین × آدنوزین از تحلیل دوراهه واریانس برای گروه‌های مستقل استفاده شد. سطح معنی‌داری برای تمام محاسبات $P < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

نتایج

اثر غذای پرچرب و دارونما بر بیان ژن A2B بافت کبد: نتایج نشان داد تفاوت معنی‌داری در بیان ژن A2B بین گروه‌ها وجود دارد (P=۰/۰۳۷). بیان ژن A2B در گروه کنترل غذای طبیعی و گروه کنترل غذای پرچرب (P=۰/۰۵۹) و غذای پرچرب– دارونما (P=۰/۰۶۰) از تفاوت معنی‌داری برخوردار نبود. همچنین بیان ژن A2B در گروه کنترل غذای طبیعی با گروه دارونما از تفاوت معنی‌دار برخوردار نبود (P=۱/۰۰۰) (نمودار ۱).

اثر نوع تمرین و آدنوزین بر بیان ژن A2B بافت کبد رت‌های نر در گروه تغذیه‌شده با غذای پرچرب: بررسی نتایج نشان داد تمرین اثر معنی‌داری بر بیان ژن A2B کبدی دارد (P=۰/۰۱۵). دریافت آدنوزین نیز اثر معنی‌داری بر بیان ژن A2B کبدی داشت (P=۰/۰۱۲). تعامل تمرین و آدنوزین اثر معنی‌داری بر بیان ژن A2B کبدی داشت (P=۰/۰۲۹) و همچنین بیان ژن A2B در پایان دوره به‌طور معنی‌داری در گروه تمرین اینتروال شدید از گروه کنترل (P=۰/۰۳۱) بیشتر بود. بیان ژن A2B در پایان دوره به‌طور معنی‌داری در گروه دریافت‌کننده آدنوزین از گروه کنترل (P=۰/۰۱۲) بیشتر بود (نمودار ۲).



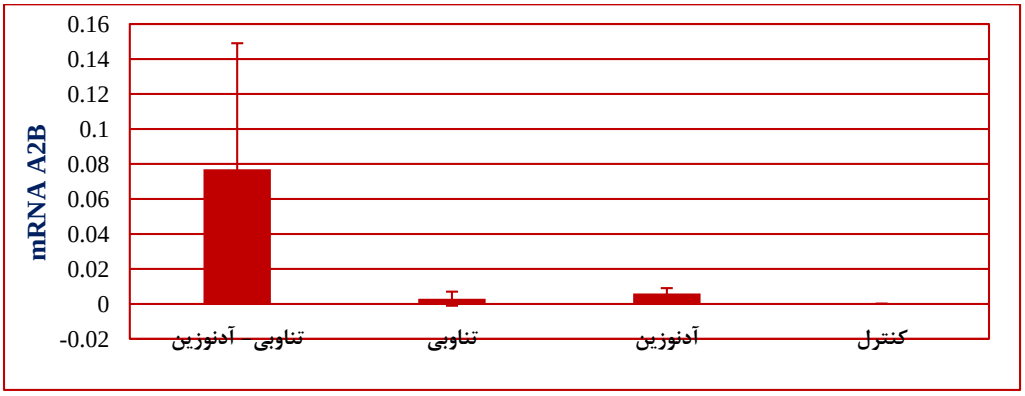
نمودار ۱- سطح بیان ژن A2B در گروه‌های غذایی

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-05-14]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.3.13.7]

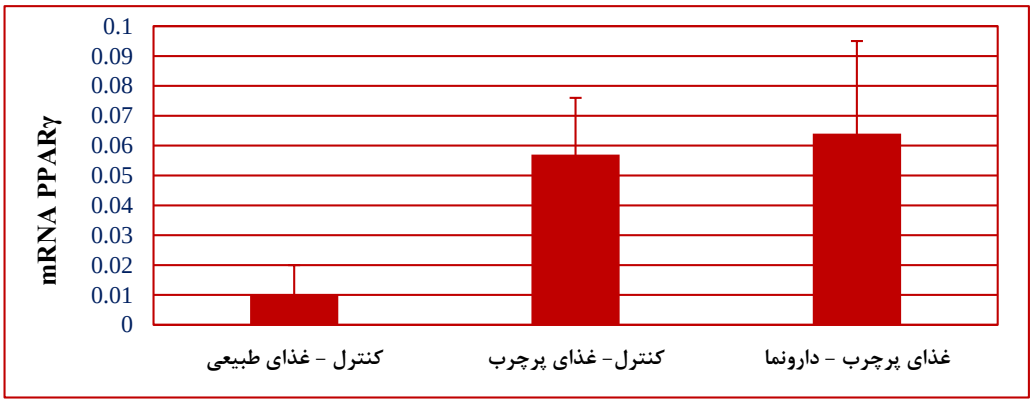
اثرات نوع تمرین و آدنوزین بر بیان ژن PPARγ

اثر غذای پرچرب و دارونما بر بیان ژن PPARγ بافت کبد: بررسی نتایج نشان داد تفاوت معنی‌داری در بیان ژنPPARγ بین گروه‌ها وجود دارد (P=۰/۰۰۵). نتایج آزمون پیگیری توکی نشان داد بیان ژن PPARγ در گروه کنترل غذای طبیعی به‌طور معنی‌داری از گروه کنترل- غذای پرچرب (P=۰/۰۱۷) و غذای پرچرب- دارونما (P=۰/۰۰۷) کمتر است. همچنین بیان ژن PPARγ در گروه کنترل تغذیه با گروه دارونما از تفاوت معنی‌دار برخوردار نبود (P=۰/۸۸۹) (نمودار ۳).

اثر نوع تمرین و آدنوزین بر بیان ژن PPARγ بافت کبد رت‌های نر در گروه تغذیه‌شده با غذای پرچرب: بررسی نتایج نشان داد تمرین اثر معنی‌داری بر بیان ژن PPARγ کبد دارد (P=۰/۰۰۰۱). دریافت آدنوزین نیز اثر معنی‌داری بر بیان ژن PPARγ کبد داشت (P=۰/۰۰۰۱). هم‌زمانی تمرین و آدنوزین اثر



نمودار ۲- مقایسه میانگین A2B در گروه‌های تمرینی و آدنوزین



نمودار ۳- مقایسه میانگین PPARγ گروه‌های غذایی

نمودار ۴- مقایسه میانگین PPARγ در گروه‌های تمرینی و آدنوزین

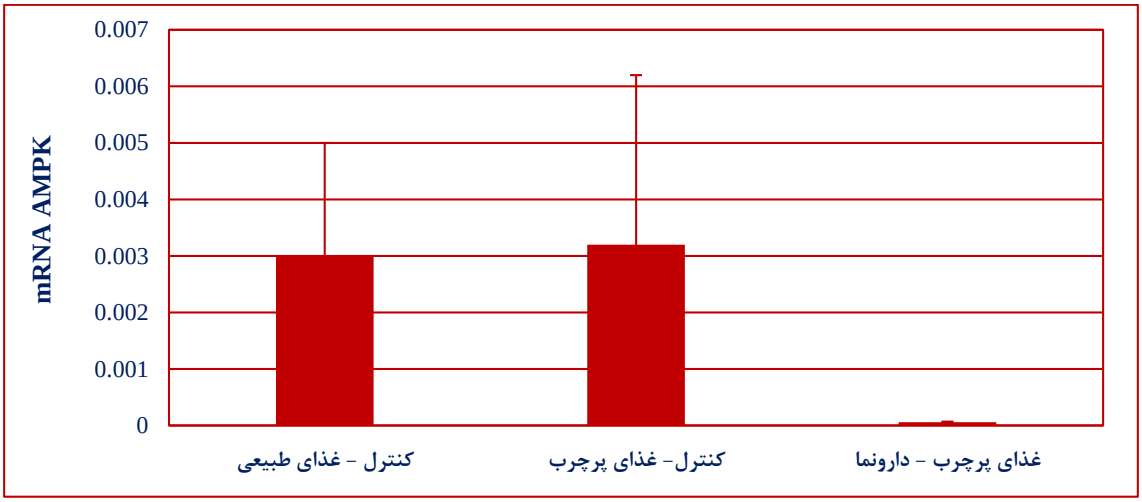
[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-05-14]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.3.13.7]

معنی‌داری بر بیان ژن PPARγ کبدی داشت (P=۰/۰۰۰۱). همچنین بیان ژن PPARγ در پایان دوره به‌طور معنی‌داری در گروه تمرین اینتروال شدید از گروه کنترل کمتر بود (P=۰/۰۰۰۱). بیان ژن PPARγ در پایان دوره به‌طور معنی‌داری در گروه دریافت‌کننده آدنوزین از گروه کنترل کمتر بود (P=۰/۰۰۰۱) (نمودار ۴).

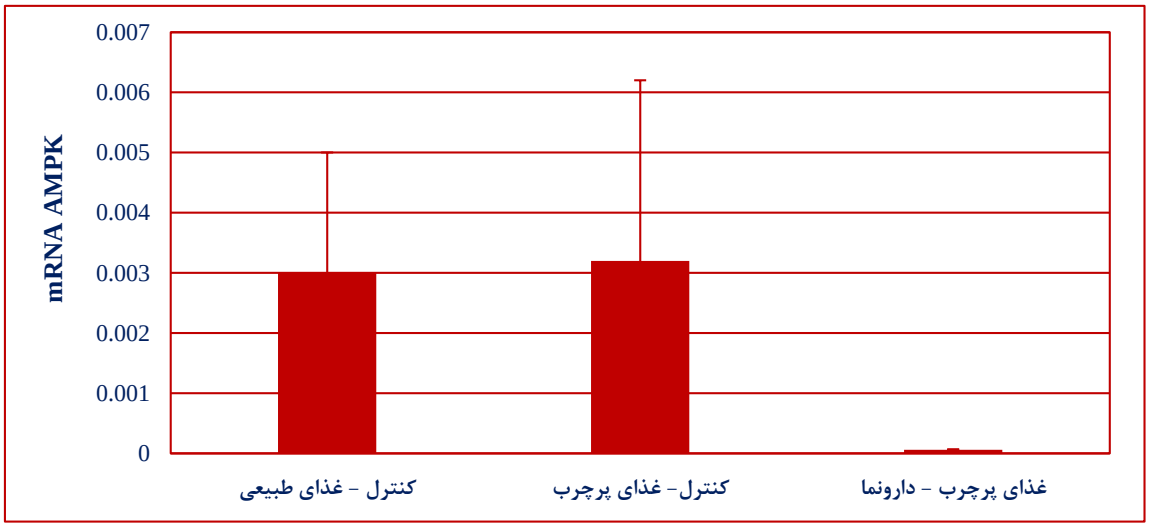
اثرات نوع تمرین و آدنوزین بر بیان ژن AMPK

اثر غذای پرچرب و دارونما بر بیان ژن AMPK بافت کبد: نتایج نشان داد تفاوت معنی‌داری در بیان ژن AMPK بین گروه‌ها وجود ندارد (P=۰/۰۹۷) (نمودار ۵).

اثر نوع تمرین و آدنوزین بر بیان ژن AMPK بافت کبد رت‌های نر در گروه تغذیه‌شده با غذای پرچرب: داده‌ها نشان داد تمرین اثر معنی‌داری بر بیان ژن AMPK کبدی دارد (P=۰/۰۰۰۱). دریافت آدنوزین نیز اثر معنی‌داری بر بیان ژن AMPK کبدی داشت (P=۰/۰۰۱). همزمانی تمرین و آدنوزین نیز اثر معنی‌داری بر بیان ژن AMPK کبدی داشت (P=۰/۰۰۱). همچنین بیان ژن AMPK در پایان دوره به‌طور معنی‌داری در گروه تمرین اینتروال شدید از گروه کنترل (P=۰/۰۰۰۱) بیشتر بود. بیان ژن AMPK در پایان دوره به‌طور معنی‌داری در گروه دریافت‌کننده آدنوزین از گروه کنترل (P=۰/۰۰۰۱) بیشتر بود (نمودار ۶).



نمودار ۵- سطح بیان ژن AMPK در گروه‌های غذایی



نمودار ۶- مقایسه میانگین AMPK در گروه تمرینی و آدنوزین

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-05-14]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.3.13.7]

بحث

اخیراً چندین مطالعه افزایش بیان ژن PPARγ در رژیم غذایی پرچرب را نشان داد که با نتایج مطالعه حاضر همسو بود (۲۱-۴). این در حالی است که بیان ژنPPARɣ در شرایط عادی پائین است، اما بیان بیش‌ازحد آن موجب استاتوز کبد شد (۱۶، ۲۲، ۲۳). به نظر می‌رسد آدنوزین و گیرنده‌های آن نیز نقش مهمی در بیان ژنPPARɣ ایفا کنند، مهار گیرنده A1 موجب کاهش بیان ژنPPARɣ شده ولی گیرنده A2b بر بیان PPARα اثرگذار بود (۱۶) فعال شدن A2b از طریق مهار PPARɣ تجمع چربی را کاهش می‌دهد که پژوهش حاضر نیز کاهش معنی‌دار بیان ژن PPARɣ و افزایش بیان گیرنده A2b را در گروه تزریق آدنوزین نشان داد (۲۴). این یافته‌ها نشان می‌دهد که گیرنده A2b احتمالاً در التهاب و استاتوز کبد دخیل بوده و کاهش بیان ژن PPARɣ یک استراتژی درمانی مناسب برای بهبود NAFLD است (۲۵). ازاین‌رو، مطالعات نشان دادند که تمرینات شدید هوازی بیان PPARɣ را کاهش می‌دهد و پژوهش حاضر نیز کاهش بیان PPARɣ را نشان داد (۲۶). احتمالاً کاهش بیان PPARɣ ناشی از افزایش بیان AMPK باشد، چراکه فعال شدن AMPK از طریق مهار PPARγ موجب مهار آدیپوژنز و لیپوژنز در سلول‌های چربی شد (۲۷). بیان‌شده است وضعیت‌هایی مانند هیپوکسی، فعالیت ورزشی و ایسکمی موجب فعال شدن AMPK می‌شوند (۲۸). یافته‌های حاضر نیز افزایش بیان ژن AMPK در گروه تمرینات شدید را نشان داد که با افزایش A2b همراه بود. ازاین‌رو احتمال اینکه فعالیت ورزشی اثرات فیزیولوژیک متفاوت را به کمک گیرنده‌های آدنوزین اعمال کند خارج از تصور نیست، چراکه مهار گیرنده A2b میزان فعالیت ورزشی را کاهش شده و این امر موجب کاهش حساسیت به انسولین در عضلات شد (۲۹). به نظر می‌رسد، میزان آدنوزین خارج سلولی نیز یکی از عوامل اثرگذار بر فعالیت AMPK باشد، چراکه آدنوزین در سلول‌های سرطانی معده، ظاهراً از طریق فعال کردن AMPK موجب آپوپتوز می‌شود، متأسفانه این آزمایش‌ها با استفاده از غلظت نوکلئوزید در دامنه mM انجام شد که حداقل دو برابر بالاتر از حد انتظار در مایعات بدن بوده و حتی ممکن است سمی باشد (۳۰). از سوی دیگر افزایش آدنوزین ناشی از مصرف مزمن اتانول فعال شدن AMPK را کاهش داد و این اثر با مهار گیرنده A2b برعکس شده بود (۱۶)؛ اما مطالعه حاضر افزایش معنی‌دار بیان ژن AMPK در گروه تزریق آدنوزین را نشان داد. احتمالاً، گیرنده A2B بر سطح فسفوریلاسیون AMPK کبد اثرگذار باشد موش‌هایی که گیرنده A2B آن‌ها مهارشده بود، سطح فسفوریلاسیون AMPK کبدشان در مقایسه با موش‌های هم‌سن و با قند طبیعی کاهش‌یافته بود (۲۰). ازاین‌رو دوز مصرفی آدنوزین ممکن است نقش مهمی در نوع فعال شدن AMPK داشته باشد، زیرا آدنوزین هنگامی‌که در غلظت‌های فیزیولوژیکی اضافه شود AMPK فعال‌شده و فسفوریلاسیون ACC افزایش می‌یابد (۱۴). شایان‌ذکر است، تولید آدنوزین به میزان استفاده از ATP بستگی دارد، غلظت ATP در حین ورزش تغییر کمی می‌کند، مگر اینکه شدت ورزش بالا باشد (۷). تمرین شدید موجب استفاده بالای ATP در واحد زمان شده و درنتیجه سطح آدنوزین پس از فعالیت ورزشی برای مدتی بالاتر از حالت قبل از فعالیت است (۳۱). ازاین‌رو میزان آدنوزین تزریقی ممکن است نقش تقویت‌کننده‌ای برای آدنوزین تولیدی ناشی از ورزش داشته باشد و احتمالاً بر سازگاری فیزیولوژیک بدن با ورزش تأثیرگذار باشد (۳۱). نتایج پژوهش حاضر نشان داد سیگنالینگ AMPK و PPARɣ در جلوگیری از تجمع چربی کبد نقش مهمی داشته و فعالیت ورزشی نیز عاملی اثرگذارتر بر این موضوع باشد.

نتیجه‌گیری

افزایش استفاده از رژیم غذایی پرچرب اثرات زیان‌آوری بر بدن داشته و موجب اضافه‌وزن و احتمالاً بیماری کبد چرب غیرالکلی می‌شود. فعالیت‌های شدید ورزشی این اثرات را به دنبال مصرف رژیم غذایی پرچرب کاهش می‌دهد. اگرچه نقش آدنوزین و گیرنده‌های آن نیاز به مطالعات گسترده‌تری در این موضوع دارد. نتایج حاضر می‌تواند به‌عنوان یک‌راه درمانی غیر دارویی از طریق ۱- کاهش بیان PPARγ ۲- افزایش بیان AMPK جهت جلوگیری از بیماری متابولیک کبد چرب غیرالکلی و احتمالاً کبد چرب الکلی استفاده شود. به نظر می‌رسد، سیگنالینگ A2b، AMPK و PPARγ نقش مهمی در این موضوع داشته باشد و علاوه بر فعالیت ورزشی، دوز مصرفی آدنوزین نیز بر این مسیر احتمالی اثرگذار باشد. این یافته‌ها برای اولین بار بیان گیرنده A2b و نقش احتمالی آن را در فعالیت‌های ورزشی نشان داد. بااین‌حال پیشنهاد می‌شود استفاده از تمرینات با شدت بالا راه درمانی مناسب‌تری جهت جلوگیری از NAFLD از طریق مکانیسم‌های فوق باشد. از سوی دیگر با توجه به واکنش‌های ناشی از روش‌های تجربی در مطالعه و عدم دقیق کنترل گیرنده

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-05-14]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.3.13.7]

آدنوزین، جهت تعیین بهتر اثر آدنوزین برگیرنده‌های آن در فعالیت‌های ورزشی پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده از آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده جهت تعیین اثر فعالیت بدنی استفاده شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از پایان‌نامه مقطع دکتری گرایش فیزیولوژی ورزش است که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب تصویب و اجراشده است. بدین‌وسیله از زحمات تمامی اساتید و افرادی که در نگارش این مقاله ما را یاری نموده اند تشکر ویژه داریم. پروتکل این مطالعه در کمیته اخلاق در پژوهش پژوهشگاه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، طبق منشور و موازین اخلاق پژوهش وزارت علوم تحقیقات و فناوری با کد اخلاق IR.SSRI.REC.1395.115 مورد تأیید قرار گرفت.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند هیچ‌گونه تعارض منافعی وجود ندارد.

References

1. Kayıhan K, Meryem Ç, Nuri O, Erdal C, Hilmi D . High Fatty Diet Effects on Rat Liver. Eur J Gen Med. 2014; 11(2): 99-108
2. Elisa F, Shelby S, Samuel K. Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Biochemical, Metabolic and Clinical Implications. Hepatology. 2010; 51(2): 679–689.
3. Pettinelli P, Videla L. Up-regulation of PPAR-gamma mRNA expression in the liver of obese patients: an additional reinforcing lipogenic mechanism to SREBP-1c induction. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(5):1424-30.
4- Vanessa S. Peroxisome proliferator-activated receptors as targets to treat non-alcoholic fatty liver disease.World J Hepatol. 2015; 7(8): 1012–1019.
5- Oh KJ, Park J, Lee S, Hwang I, Kim J, Park T, et al. Atypical antipsychotic drugs perturb AMPK-dependent regulation of hepatic lipid metabolism. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2011;300(4):E624-32
6. Winder W, Hardie D. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch:possible roles in type 2 diabetes. Am. J. Physiol. 1999; 277:E1–E10
7. Russ F, Margaret A, Mitchell T, David H, Lawrence O, Denise M, et al. Exercise Training Down-Regulates Hepatic Lipogenic Enzymes in Meal-Fed Rats: Fructose versus Complex-Carbohydrate Diets. The Journal of Nutrition, 1998; 128(5): 810–817
8. MinHwa S, YunA S. Effect of high-intensity exercise and high-fat diet on lipid metabolism in the liver of rats, J Exerc Nutrition Biochem. 2015; 19(4): 289–295.
9. Elijah T, Ashley S, David H. Exercise and the Regulation of Hepatic Metabolism. Prog Mol Biol Transl Sci. 2015; 135: 203–225.
10. Bilet L, Brouwers B, Van Ewijk PA, Hesselink MK. C, Kooi ME, Schrauwen P, et al. Acute exercise does not decrease liver fat in men with overweight or NAFLD. Sci Rep. 2015; 5: 9709.
11. Rector R, Thyfault J, Morris R, Laye M, Borengasser S, Booth F. et al. Daily exercise increases hepatic fatty acid oxidation and prevents steatosis in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. American Journal of physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology. 2008; 294(3): G619-26
12. Hidetaka H. Perspectives on Interval Exercise Interventions for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Medicines (Basel). 2019; 6(3): 83.
13. Smith B, Marcinko K, Desjardins E, Lally J, Ford R, Steinberg G. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: role of AMPK. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2016; 311(4):E730-E740.
14. Aymerich I, Foufelle F, Ferre P, Casado F, Pastor M. Extracellular adenosine activates AMP-dependent protein kinase (AMPK). J Cell Sci. 2006; 119(Pt 8):1612-21.
15. Areum C, Youngshim C, Yoojeong J, Mi-Kyung S, Yun-Chang K, Kwang-Won L. et al. Antilipogenic and Anti-Inflammatory Activities of Codonopsis lanceolata in Mice Hepatic Tissues after Chronic Ethanol Feeding. Journal of Biomedicine & Biotechnology, 2012, Volume 2012, Article ID 141395, 13 pages.

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-05-14]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.3.13.7]

16. Zhongsheng P, Pier A, Tuere W, Herman Y, Luis C, Michael R, et al. Adenosine signaling contributes to ethanol-induced fatty liver in mice: J. Clin. Invest. 2009; 119:582–594
17. Gharibi B, Abraham A, Ham J, Evans B. Contrasting effects of A1 and A2b adenosine receptors on adipogenesis. International Journal of Obesity.2012; 36: 397–406
18. Leandr C, Levada A, Hirabara S, Manhães-de-Castro R. program of moderate physical training for Wistar rats based on maximal oxygen consumption. Journal of Strength and Conditioning Research. 2007; 21(3): 751
19. Bedford T, Tipton C, Wilson N, Oppliger R, Gisolfi, C. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. Journal of Applied Physiology 1979; 47(6): 1278-1283.
20. Peleli M, Hezel M, Zollbrecht C, Persson A, Lundberg J, Weitzberg E, et al. In adenosine A2B knockouts acute treatment with inorganic nitrate improves glucose disposal, oxidative stress and AMPK signaling in the liver. Front Physiol. 2015; 6:222.
21. Kubota N, Terauchi Y, Miki H, Tamemoto H, Yamauchi T, Komeda K,et al. PPAR gamma mediates high-fat diet induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. Mol Cell. 1999; 4:597e609.
22. Schadinger S, Bucher N, Schreiber B, Farmer S. PPARgamma2 regulates lipogenesis and lipid accumulation in steatotic hepatocytes.Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.2005; 288:E1195–E1205.
23. Werman A , Hollenberg A , Solanes G , Bjorbaek C, Vidal-Puig A , Flier J. Ligand-independent activation domain in the N-terminus of peroxisome proliferators activated receptor γ (PPARγ): differential activity of PPARγ-1 and -2 isoforms and influence of insulin. J Biol Chem 1997. 272: 20230–20235
24. Eisenstein A, Carroll S, Johnston-Cox H, Farb M, Gokce N, Ravid K. An adenosine receptor-Krüppel-like factor 4 protein axis inhibits adipogenesis. J Biol Chem. 2014; 289(30):21071-81.
25. Johnston-Cox H, Koupenova M, Yang D, Corkey B, Gokce N, Farb MG, et al. TheA2B adenosine receptor modulates glucose homeostasis and obesity. PLoS One. 2012;7(7):e40584.
26. Motta V, Aguila M, Mandarim-DE-Lacerda C. High-intensity interval training (swimming) significantly improves the adverse metabolism and comorbidities in diet-induced obese mice. J Sports Med Phys Fitness. 2016 56(5):655-63.
27. Vingtdeux V, Chandakkar P, Zhao H, Davies P, Marambaud P. Small-Molecule Activators of AMP-Activated Protein Kinase (AMPK), 5RSVA314 and RSVA40, Inhibit Adipogenesis. Mol Med. 2011; 17: 1022–1030.
28. Hardie D, Scott J, Pan D, Hudson E. Management of Cellular Energy by the AMP-Activated Protein Kinase System. FEBS Lett. 2003; 546, 113–120.
29. Csoka B, Koscso B, Töro G, Kokai e, Virág L, Németh Z, et al. A_{2B} Adenosine Receptors Prevent Insulin Resistance by Inhibiting Adipose Tissue Inflammation via Maintaining Alternative Macrophage Activation. Diabetes. 2014; 63(3): 850–866.
30. Saitoh M, Nagai K, Nakagawa K, Yamamura T, Yamamoto S, Nishizaki T. Adenosine induces apoptosis in the human gastric cancer cells via an intrinsic pathway relevant to activation of AMP-activated protein kinase. Biochem Pharmacol. 2004; 67(10):2005-11.
31. Richard E. Simpson and John W. Phillis. Adenosine in exercise adaptation. Br J Sports Med. 1992; 26(1): 54–58.

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-05-14]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.3.13.7]

Original Article

Effects of Aerobic Interval Training and Adenosine on the Expression of AMPK, PPARγ and A2B Receptor in the Liver of Rats Fed a High-Fat Diet

Hedayati Katooli A[1], Azarbayejani MA[2*], Banaeefar AA[1], Arshadi S[1]

1. Department of Sport Physiology, South Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2. Department of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Received: 25 Jun 2020 Accepted: 27 July 2020

Abstract

Background & Objective: Obesity causes steatosis in the liver. PPARγ transcription factor of glucose and fat metabolism genes and AMPK cell energy sensor are considered as therapeutic targets in non-alcoholic fatty liver (NAFLD) patients. Despite the importance of exercise and medication in the treatment of chronic diseases, there is little agreement on the role of intense exercise (HIIT) in the treatment of NAFLD. The aim of this study was to investigate the effect of exercise intensity and adenosine on liver fat metabolism following a high-fat diet.

Materials & Methods: 30 mice were randomly divided into 6 groups of 5 controls, high fat diet, high fat diet + placebo injection, high fat diet + adenosine injection, high fat diet - exercise + adenosine injection, high fat diet - exercise + placebo injection. Subjects first received 13 weeks of high-fat diet and then exercised 5 sessions per week for 12 weeks.

Result: PPARγ gene expression increased in high-fat food groups (P = 0.017), (P = 0.007). There was no difference in AMPK expression between food groups (P = 0.097). Exercise had a significant effect on increasing expression of AMPK, A2B (P = 0.0001), (P = 0.031) and a significant decrease on PPARγ (P = 0.0001). In adenosine group, AMPK and A2b significantly increased (P = 0.001), (P = 0.012) and PPARγ decreased (P = 0.0001). Simultaneous exercise and adenosine had a more significant increase in AMPK expression (P = 0.039) and a more significant decrease in PPARγ (P = 0.005) than the effect of each alone.

Conclusion: It is possible to use high-intensity exercise with a certain amount of adenosine at the same time to prevent the accumulation of fat in the liver.

Keywords: aerobic interval training, adenosine, high-fat diet, AMPK, PPARγ, A2B, rat

***Corresponding Author: Azarbayejani Mohammadali,** Department of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
Email: m_azarbayjani@iauctb.ac.ir
https://orcid.org/0000-0002-3502-7487

Journal of Fasa University of Medical Sciences 10 (2020): 2655-2664

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-05-14]

[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.3.13.7]