اثر محافظتی تمرین هوازی و ژل رویال بر شاخص‌های پروفیبروژنیک بافت کبدی و مقاومت به انسولین در موش‌های چاق

علی اصغر معقولی[a]، احمد عبدی[b*]، آسیه عباسی دلویی[b]

[a] دانشجوی دکتری گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران
[b] دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۰۸/۲۲ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۱۰/۰۷
https://dorl.net/dor/20.1001.1.20080123.1401.19.3.6.1 DOI: 10.30495/JFTN.2022.64243.11164

چکیده

مقدمه: چاقی با عوارض متابولیکی متعدد مانند افزایش شاخص‌های پروفیبروژنیک بافت کبدی مشخص می‌شود. اکثر داروهای ضد چاقی دارای عوارض جانبی کبدی هستند. هدف این پژوهش تعیین اثر محافظتی تمرین هوازی و ژل رویال بر شاخص‌های پروفیبروژنیک بافت کبدی و مقاومت به انسولین در موش‌های چاق بود.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق تجربی، ۴۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در پنج گروه رژیم غذایی نرمال (ND)، رژیم غذایی پرچرب (HFD)، رژیم غذایی پرچرب-تمرین (HFDT)، رژیم غذایی پرچرب-ژل رویال (HFDRJ) و رژیم غذایی پرچرب-تمرین- ژل رویال (HFDTRJ) قرار گرفتند. گروه‌های مکمل، طی دوره مداخله روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم ژل رویال (به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) رقیق شده در آب مقطر را به صورت خوراکی دریافت کردند. برنامه تمرین هوازی شامل دویدن روی تردمیل با شدت ۶۰-۵۰ درصد اکسیژن مصرفی (VO2max)، پنج روز هفته به مدت هشت هفته اجرا شد. میزان بیان ژن‌های فاکتور رشدی تغییر شکل دهنده بتا (TGF-β) و Smad3 به روش Real Time PCR اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: افزایش معنی‌داری در میزان TGF-β، Smad3 و مقاومت به انسولین در گروه‌های HFD، HFDT، HFDRJ و HFDTRJ نسبت به گروه ND مشاهده شد (P=۰/۰۰۱). همچنین کاهش معنی‌داری در مقادیر TGF-β، Smad3 و مقاومت به انسولین در گروه‌های HFDT، HFDRJ و HFDTRJ نسبت به گروه HFD؛ و HFDTRJ نسبت به گروه‌های HFDRJ مشاهده شد (P=۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد تمرین هوازی به همراه ژل رویال می‌تواند به کاهش مقاومت به انسولین و بهبود شاخص‌های پروفیبروژنیک بافت کبدی در چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب کمک کند.

واژه‌های کلیدی: *تمرین هوازی، چاقی، ژل رویال، TGF-β، Smad3*

* نویسنده مسئول مکاتبات email: a.abdi58@gmail.com

مقدمه

چاقی با تجمع بیش از حد بافت چربی و ارتباط آن با بسیاری از ناهنجاری‌های متابولیک از جمله مقاومت به انسولین، اختلال در تحمل گلوکز، دیابت نوع ۲، هیپرلیپیدمی و استئاتوهپاتیت مشخص می‌شود (Gregory *et al*., 2019). کبد تنظیم کننده اصلی جریان متابولیک در بدن است. سلول‌های کبدی بسیاری از مواد را از گردش خون خارج کرده و آنها یا محصولات آنها را با سرعت متوسط آزاد می‌کنند (Cullen and Stalker., 2016). این ظرفیت برای جذب، به ویژه لیپیدها، ممکن است برای شروع استئاتوز از اهمیت کلیدی برخوردار باشد که به نوبه خود، میزان بتا اکسیداسیون میتوکندری اسیدهای چرب و کتوژنز را افزایش می‌دهد و می‌تواند پراکسیداسیون لیپیدها و تجمع گونه‌های فعال اکسیژن را افزایش دهد. گونه‌های اکسیژن واکنشی (ROS) سلولهای کبدی با پاسخ التهابی بعدی، باعث شروع فیبروز می‌شود (Marra *et al*., 2008).

در کبد، سیگنال‌دهی عامل رشدی تغییر شکل دهنده بتا[1] (TGF-β) در تولید ROS و مرگ سلول‌های کبدی در سلول‌های کبدی انباشته‌شده با لیپید شرکت دارد. سیگنال دهی TGF-β همچنین با تنظیم بیان ژن درگیر در لیپوژنز و اسیدهای چرب -βاکسیداسیون در متابولیسم لیپیدها نقش دارد و در هپاتوسیت ها بر مقاومت به انسولین و افزایش وزن بدن تأثیر می‌گذارد (Yang *et al*., 2014). چاقی به شدت با پیشرفت فیبروز کبدی مرتبط است. فعال شدن سیگنالینگ TGF-β با تشکیل بافت فیبروتیک در کبد همراه است (Gressner *et al*., 2002).TGF-β پروتئینی است که از سلول‌های بافت‌های مختلف منتشر می‌شود و در بقای سلولی، تکثیر، تمایز، رگزایی و پاسخ بهبود زخم نقش دارد (Dooley *et al*., 2009). سیگنال‌دهی TGF-β در سلول‌های کبدی استئاتوز کبدی، آسیب سلول‌های کبدی، نفوذ سلول‌های التهابی، تولید سیتوکین‌های التهابی، فعال‌سازی سلول‌های ستاره‌ای شکل کبدی (HSC) و فیبروز را افزایش می‌دهد. اتصال TGF-β به گیرنده TGF-β نوع II باعث می‌شود گیرنده نوع II جذب و گیرنده TGF-β نوع I را فسفریله کند. کیناز گیرنده TGF-β نوع I سپس یک مسیر متعارف وابسته به Smad (Smad ها گروهی از پروتئین‌های داخل سلولی ارتباطی برای انتقال سیگنال‌های TGFβ از سطح سلول به هسته هستند، خانواده عوامل Smad، پروتئین‌های ویژه‌ی فسفریلاسیون هستند که می‌توانند ژن‌های درگیر در تکثیر و تمایز سلولی را فعال کنند) را فعال می‌کند. در سیگنال دهی وابسته به Smad، Smad2 و Smad3 فسفریله شده با Smad4 مرتبط می‌شوند تا به هسته منتقل شوند تا بیان ژن رونویسی را کنترل کنند. در کبد، سیگنال دهی TGF-β در پاسخ فیبروژنیک از طریق فعال سازی سلول‌های ستاره‌ای شکل کبدی شرکت می‌کند (Dooley *et al*., 2012). بنابراین، سیگنال دهی TGF-β در سلول‌های ستاره‌ای شکل کبدی در پیشرفت فیبروز پیشرفته نقش دارد (Cayon *et al*., 2006). گزارش ها نشان می‌دهد که سیگنال دهی TGF-β-Smad3 در بیان ژن انسولین در سلول‌های β پانکراس نقش دارد و سیگنال دهی-TGF-β Smad3 با مقاومت سیستمیک به انسولین، چاقی و استئاتوز کبدی مرتبط است (Yadav *et al*., 2011; Tan *et al*., 2011).

شواهد نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی یکی از مهمترین روش‌های بهبود سبک زندگی است و اثرات سودمند آن بر بهبود سلامت متابولیک مشخص شده است (Oppert *et al*., 2021; Bellicha *et al*., 2021). افزایش مقادیر بافتی TGF-β1 و بیان ژنSmad-3 در موش‌های ماده متعاقب تمرین هوازی گزارش شده است (Moghadam *et al*., 2017). در تحقیق Sajadian and Nikooie (۲۰۱۴) نیز در پاسخ به تمرین تناوبی با شدت بالا سطوح TGF-β1عضله دوقلو همراستا با سطوح آنزیم ATGL افزایش یافت. با این حال، ۸ هفته تمرین شنا با کاهش TGF-β1 بافت قلب موش‌های پیر همراه بود (Habibian and Asadi., 2015). علاوه بر اصلاح سبک زندگی، بر روی استفاده از طب مکمل برای کنترل وزن در افراد چاق متمرکز شده است. ژل رویال غذای ملکه زنبورهای عسل شناخته شده و محصول ترشحی غدد سری زنبورهای کارگر است، دارای انواع فعالیتهای بیولوژیکی در سلول‌ها و بافت‌های مختلف مدل‌های انسانی و حیوانی می‌باشد (Khazaei *et al*., 2018). این ماده که غنی از ویتامین‌های B، C، D و E و مواد معدنی به ویژه پتاسیم

[1] Transforming Growth Factor β

است، دارای ویژگی‌های دارویی بسیاری همچون فعالیت‌های آنتی اکسیدانت، هیپوگلیسمی، ضدآماسی، ضد توموری، ضدآلرژی و آنتی بیوتیک و همچنین واجد اثرات حفاظتی بر روی دستگاه‌های ایمنی، گوارش، کبد، تولید مثلی، عصبی و عروقی می‌باشد (Shalizar Jalali *et al*., 2015). در مطالعات پیشین کارایی ژل رویال در کاهش سمیت کبدی ترکیبات مختلف به اثبات رسیده است (El-Nekeety *et al*., 2007; Karadeniz *et al*., 2011).

چاقی یک مشکل عمده بهداشتی و اقتصادی در سراسر جهان است. این بیماری با عوارض متابولیکی متعدد مانند افزایش شاخص‌های پروفیبروژنیک بافت کبدی مشخص می‌شود. اکثر داروهای ضد چاقی دارای عوارض جانبی کبدی هستند (Kang *et al*., 2012). بنابراین، ایجاد یک درمان طبیعی برای چاقی با حداقل عوارض جانبی ضروری است. ژل رویال به دلیل مزایای بیولوژیکی متعدد به طور فزاینده‌ای به عنوان یک مکمل غذایی استفاده می‌شود. به طور گسترده‌ای هم در داروهای مردمی و هم در داروهای مجاز استفاده می‌شود. استفاده از ژل رویال به عنوان داروی ضد چاقی هنوز گزارش نشده است. علاوه بر این، فعالیت بدنی به عنوان بخشی جدایی ناپذیر در کنترل افراد دارای اضافه وزن یا چاقی در ترکیب با رژیم غذایی به منظور درمان بیماری‌های مرتبط با چاقی شناخته می‌شود. با این حال اثر تمرین بر شاخص‌های پروفیبروژنیک بافت کبد در آزمودنی‌های چاق مشخص نیست. در این مطالعه، پتانسیل ضد چاقی ژل رویال همراه با تمرین هوازی ارزیابی شده است. بنابراین تحقیق حاضر قصد دارد به بررسی اثر محافظتی تمرین هوازی و ژل رویال بر شاخص‌های پروفیبروژنیک بافت کبدی و مقاومت به انسولین در موش‌های چاق بپردازد.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر، یک مطالعه تجربی است. این مطالعه با تایید کمیته اخلاق با شماره IR.IAU.M.REC.1400.020 در دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی در سال ۱۳۹۹ اجرا گردید. نمونه‌های پژوهش حاضر را ۴۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار از انسیتو پاستور با سن ۸ هفته و وزن ۹/۳۷ ± ۱۸۷/۵۱ تشکیل می‌دهند. حیوانات مورد آزمایش در گروه‌های ۴ تایی در قفس‌های پلی‌کربنات نگه‌داری شدند. دمای محیط ۱/۴±۲۲ درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت ۴±۵۵/۶ درصد بود. آب مورد نیاز نمونه ها به صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی لیتری ویژه نمونه‌های آزمایشگاهی در اختیار نمونه ها قرار گرفت. در این تحقیق اصول اخلاقی در مورد نحوه کار با حیوانات آزمایشگاهی از جمله در دسترس بودن آب و غذا، شرایط نگه‌داری مناسب و عدم اجبار در تمرینات مد نظر قرار گرفت. همه آزمایشات بر اساس خط مشی‌های قراداد هلسینکی اجرا شد. بعد از سازگاری موش‌ها با شرایط محیطی جدید (پس از یک هفته)، موش‌ها به دو گروه رژیم غذایی نرمال (*n*=۸، ND) و رژیم غذایی پرچرب (*n*=۳۲، HFD) تقسیم شدند. موش‌های گروه ND به مدت هشت با غذایی استاندارد (۲۳ درصد پروتئین، ۶۵ درصد کربوهیدرات و ۱۲ درصد چربی) تغذیه شدند. در همین مدت موش‌های گروه HFD از رژیم غذایی پرچرب استفاده کردند. غذای پرچرب شامل ۱۷ درصد پروتئین، ۴۳ درصد کربوهیدرات و ۴۰ درصد چربی بود. غذای استاندارد و غذای پرچرب با هماهنگی موسسه پاستور تهیه شد. بعد از هشت هفته همه موش‌ها به ۵ گروه: رژیم غذایی نرمال (ND)، پرچرب (HFD)، پرچرب-تمرین (HFDT)، پرچرب-ژل رویال (HFDRJ) و پرچرب-تمرین- ژل رویال (HFDTRJ) تقسیم شدند. در ادامه پژوهش، رژیم غذایی پرچرب به رژیم غذایی نرمال تغییر یافت. چاق شدن موش‌ها با شاخص لی (*Lee Index*) ارزیابی شد. موش‌های با مقادیر بالای ۳۱۰ بر اساس شاخص لی، چاق محسوب می‌شوند.

- **مصرف ژل رویال**

پودر ژل رویال از شرکت Bulk Supplements Co, (Henderson, USA) Ltd خریداری شد. گروه مکمل، روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم ژل رویال (به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) رقیق شده در آب مقطر را به صورت خوراکی دریافت می‌کردند (Mesri *et al*., 2020).

- **پروتکل تمرین**

قبل از شروع تمرین اصلی و به منظور آشنایی با چگونگی فعالیت توسط تردمیل، موش‌ها در یک هفته طی

پنج جلسه، به مدت پنج دقیقه با سرعت ۱۰–۸ متر بر دقیقه با شیب صفر فعالیت داشتند. برنامه فعالیت ورزشی هوازی شامل دویدن روی تردمیل (شرکت تجهیز گستر امید ایرانیان، ساخت ایران، ۱۰ لاین) با شیب صفر درصد به مدت هشت هفته و پنج روز هفته بود. در هفته اول موش‌ها یک برنامه تمرینی هوازی فزاینده را روی تردمیل با شدت ۱۵ متر در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه انجام دادند. بعد از آن شدت فعالیت از ۱۵ متر در دقیقه به ۲۵ متر در دقیقه در هفته هفتم رسیده و زمان فعالیت نیز به ۶۰ دقیقه افزایش یافت. باتوجه به منبع استفاده شده، این شدت تمرین معادل ۶۰–۵۰ درصد اکسیژن مصرفی (VO2max) در موش‌های چاق بود (Rocha-Rodrigues *et al*., 2016). به منظور تحریک موش‌ها برای دویدن، از محرک صوتی (ضربه به دیواره نوارگردان)، استفاده شد؛ بدین صورت که در جلسات اول، از محرّک الکتریکی با ولتاژ کم، همراه با محرّک صوتی استفاده شد و پس از شرطی نمودن موش‌ها به همراه بودن دو محرّک، در سایر جلسات به منظور رعایت نکات اخلاقی کار با حیوان آزمایشگاهی، فقط از محرّک صوتی استفاده شد.

- **روش بافت برداری و اندازه‌گیری متغیرها**

پس از اعمال متغیر مستقل، تمام نمونه ها با شرایط کاملاً مشابه و در شرایط پایه (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی، به منظور از بین بردن اثرات حاد تمرین و مکمل) با تزریق داخل صفاقی ترکیبی از کتامین (۶۰mg/kg) و زایلازین (۵mg /kg) بی‌هوش شدند. لازم به ذکر است که در تحقیق حاضر در پایان مداخله، ریزش حیوانات وجود نداشت. با شکافتن قفسه سینه حیوان، نمونه خون به طور مستقیم از قلب حیوان گرفته شد. بافت کبد نیز بلافاصله پس از جداسازی، وزن‌کشی و شست و شو با سالین فورا در تیوب‌های حاویRNA later جهت جلوگیری از تخریبRNA قرار داده شده و به نیتروژن مایع منتقل و سپس در یخچال در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری نگهداری شد. برای جلوگیری از تأثیر ریتم شبانه‌روزی، نمونه‌گیری از ساعت ۸ آغاز شده و در ساعت ۱۱:۳۰ دقیقه به پایان می‌رسید. از نمونه‌های خون برای اندازه گیری گلوکز ناشتا به روش آنزیمی رنگ سنجی با فن آوری گلوکز اکسیداز توسط کیت شرکت پارس آزمون تهران استفاده شد. ضریب تغییرات درون آزمون و برون آزمون گلوکز به ترتیب ۱/۷۴ و ۱/۱۹ درصد و حساسیت اندازه‌گیری ۵ میلی گرم بر دسی لیتر بود. اندازه گیری انسولین به روش الایزا با استفاده کیت آزمایشگاهی (Demeditec insulin ELIZADE2935, Germany) انجام گرفت. شاخص مقاومت به انسولین پس از اندازه‌گیری غلظت گلوکز ناشتایی و انسولین ناشتایی با استفاده از برآورد مدل هموستاز (HOMA-IR) و طبق فرمول محاسبه گردید. جهت بررسی‌های مولکولی در سطح بیان ژن، ابتدا استخراج RNA از بافت کبد با استفاده از تیازول، انجام گرفت، سپس با استفاده از خاصیت جذب نور در طول موج ۲۶۰ نانومتر و با کمک رابطه زیر غلظت و درجه خلوص نمونه RNA به صورت کمی بدست آمد.

$$C\ (\mu g/\mu l) = A260\times \varepsilon\times d/1000$$

پس از استخراج RNA با خلوص و غلظت بسیار بالا از تمامی نمونه‌های مورد مطالعه مراحل سنتز cDNA طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت و سپس cDNA سنتز شده جهت انجام واکنش رونویسی معکوس مورد استفاده قرار گرفت. ابتدا پرایمرهای طراحی شده، مربوط به ژن‌ها مورد بررسی قرار گرفت، و سپس بررسی بیان ژن‌ها با استفاده از روش کمی q-RT PCR انجام پذیرفت. توالی آغازگرها در جدول ۲ نشان داده شده است. برای کنترل داخلی از β-actin mRNA استفاده شد. پروتکل چرخه حرارتی مورد استفاده Real time-PCR شامل: ۹۵° به مدت ۱۰ دقیقه، ۹۵° به مدت ۱۰ ثانیه، و به دنبال آن ۴۵ سیکل ۱۰° ثانیه‌ای در حرارت ۶۰° بود. نسبت بیان ژن‌های مورد بررسی در این مطالعه، با روش مقایسه‌ای چرخه آستانه (Thereshold Cycle: CT) مورد ارزیابی قرار گرفتند.

برای اطمینان از طبیعی بودن توزیع متغیرها، از آزمون شاپیرو ویلک استفاده شد. بعد از این که طبیعی بودن توزیع داده ها مشخص گردید، جهت بررسی مقایسه میانگین تغییرات متغیرهای تحقیق از تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معنی داری در همه موارد $p\leq$۰/۰۵ در نظر گرفته شد. کلیه عملیات آماری با نرم افزارهای SPSS با نسخه ۲۶ به اجرا درآمد.

یافته‌ها

میانگین وزن گروه‌ها بعد از القای چاقی در جدول ۲ ارائه شده است. همچنین میزان گلوکز، انسولین و HOMA-IR در گروه‌های مختلف تحقیق در جدول ۳ آورده شده است.

نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه داده‌های مربوط به متغیر HOMA-IR با توجه به میزان F=۶۱/۵۴۲ و P=۰/۰۰۰ اختلاف معنی داری را بین گروه‌های رژیم غذایی نرمال (ND)، پرچرب (HFD)، پرچرب–تمرین (HFDT)، پرچرب–ژل رویال (HFDRJ) و پرچرب–تمرین– ژل رویال (HFDTRJ) مشاهده گردید. نتایج آزمون تعقیبی نشان داد میزان HOMA-IR در گروه‌های HFD (p=۰/۰۰۰)، HFDT (p=۰/۰۳۱) و HFDRJ (p=۰/۰۰۶) نسبت به گروه ND افزایش معنی‌داری داشت. همچنین HOMA-IR در گروه‌های HFDT (p=۰/۰۰۰)، HFDRJ (p=۰/۰۰۰) و HFDTRJ (p=۰/۰۰) نسبت به گروه HFD کاهش معنی‌داری داشت. همچنین در گروه HFDTRJ میزان HOMA-IR نسبت به گروه HFDRJ (p=۰/۰۴۴) کاهش معنی‌داری داشت. در دیگر گروه‌ها اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۳).

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه داده‌های مربوط به متغیر TGF-β با توجه به میزان F=۲۴/۱۱۹ و P=۰/۰۰۰ اختلاف معنی داری را بین گروه‌های رژیم غذایی نرمال (ND)، پرچرب (HFD)، پرچرب–تمرین (HFDT)، پرچرب–ژل رویال (HFDRJ) و پرچرب–تمرین– ژل رویال (HFDTRJ) مشاهده گردید (جدول ۴).

نتایج آزمون تعقیبی نشان داد افزایش معنی‌داری در میزان TGF-β در گروه‌های HFD (p=۰/۰۰۰)، HFDT (p=۰/۰۰۲) و HFDRJ (p=۰/۰۰۰) نسبت به گروه ND مشاهده شد. همچنین کاهش معنی‌داری در مقادیر TGF-β در گروه‌های HFDT (p=۰/۰۰۰)، HFDRJ (p=۰/۰۰۱) و HFDTRJ (p=۰/۰۰۰) نسبت به گروه HFD؛ و گروه HFDRJ نسبت به گروه HFDTRJ (p=۰/۰۲۱) مشاهده شد. در دیگر گروه‌ها اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۵).

جدول ۱- الگوی پرایمر TGF-β1 و Smad3

Table 1- The primer pattern of TGF-β1 and Smad3

Genes	Forward primers	Reverse primers
TGF-β1	GGCGGTGCTCGTCGCTTTGTA	GCCCTGTATTCCGTCTCCTT
Smad3	GGGCTTTGAGGCTGTCTA	CCCTTTACTCCCAGTGTCT
β-actin	TCAGGTCATCACTATCGGCAA	TTACGGATGTCAACGTCACAC

جدول ۲- میانگین وزن گروه‌ها بعد از القای چاقی

Table 2- Mean weight of groups after induction of obesity

		Independent variable				
		first week	second week	fourth week	sixth week	eighth week
Age (Week)		Seventeen	Eighteen	Twenty	Twenty-Two	Twenty-Four
Groups	ND	270.1 ± 27.5	281.7 ± 24.3	291.5 ± 32.9	297.8 ± 36.0	310.1 ± 38.9
	HFD	343.6 ± 50.9	384.3 ± 23.5	410.4 ± 47.6	435.1 ± 81.8	461.1 ± 37.9
	HFDT	352.8 ± 42.7	374.2 ± 23.3	389.7 ± 43.3	411.5 ± 37.5	414.0 ± 49.0
	HFDRJ	348.4 ± 37.9	377.1 ± 23.1	398.8 ± 51.6	415.8 ± 51.6	423.7 ± 49.1
	HFDTRJ	358.3 ± 36.9	368.4 ± 21.4	378.6 ± 45.4	387.2 ± 50.3	390.5 ± 40.1

جدول ۳- میزان گلوکز، انسولین و HOMA-IR ، TGF-β و Smad3 در گروه های مختلف

Table 3- Glucose, insulin, HOMA-IR, TGF-β and Smad3 levels in different groups

	ND	HFD	HFDT	HFDRJ	HFDTRJ
Glucose (mmol/l)	8.06 ± 1.54	14.2 ± 1.93	8.81 ± 1.60*	8.98 ± 1.94*	7.33 ± 0.91*
Insulin (pg/ml)	56.8 ± 9.20	99.8 ± 12.0	76.9 ± 13. 4*	80.6 ± 11. 7*	69.8 ± 9.71*
HOMA-IR	2.92 ± 0.67	9.07 ± 1.46	4.28 ± 0.89*	4.57 ± 0.86*	3.27 ± 0.57*
Relative expression of TGF-β	0.353 ± 0.10	1.00 ± 0.11	0.638 ± 0.158*	0.686 ± 0.185	0.456 ± 0.179*
Relative expression of Smad3	0.295 ± 0.08	1.00 ± 0.15	0.601 ± 0.192	0.67 ± 0.161	0.388 ± 0.122

* Significant at the P≤0.05

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه داده‌های مربوط به متغیر Smad3 با توجه به میزان F=۳۰/۷۷۸ و P=۰/۰۰۰ اختلاف معنی‌داری را بین گروه‌های رژیم غذایی نرمال (ND)، پرچرب (HFD)، پرچرب–تمرین (HFDT)، پرچرب–ژل رویال (HFDRJ) و پرچرب–تمرین– ژل رویال (HFDTRJ) مشاهده گردید (جدول ۶).

نتایج آزمون تعقیبی نشان داد افزایش معنی‌داری در میزان Smad3 در گروه‌های HFD (p=۰/۰۰۰)، HFDT (p=۰/۰۰۱) و HFDRJ (p=۰/۰۰۰) نسبت به گروه ND مشاهده شد. همچنین کاهش معنی‌داری در مقادیر Smad3 در گروه‌های HFDT (p=۰/۰۰۰)، HFDRJ (p=۰/۰۰۰) و HFDTRJ (p=۰/۰۰۰) نسبت به گروه HFD؛ و گروه HFDTRJ نسبت به گروه‌های HFDT (p=۰/۰۳۳)، HFDRJ (p=۰/۰۰۲) مشاهده شد. در دیگر گروه‌ها اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۷).

جدول ٤- نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه بیان نسبی TGF-β در گروه‌های مختلف پژوهش

Table 4–Results of one-way ANOVA of TGF-β relative expression in different research groups

	Sum of squares	df	mean squares	F	Sig.
Between groups	2.221	4	0.555	24.119	0.001*
Within groups	0.921	40	0.023		
Total	3.141	44			

* Significant at the P≤0.05

جدول ٥- نتایج آزمون تعقیبی برای بررسی تفاوت بیان نسبی TGF-β بین گروه‌ها

Table 5- Results of post hoc test to investigate the difference in relative expression of TGF-β between groups

	Comparable group	mean difference	Sig.
ND	HFD	-0.646	0.001*
	HFDT	-0.285	0.002*
	HFDRJ	-0.333	0.001*
HFD	HFDT	0.361	0.001*
	HFDRJ	0.313	0.001*
	HFDTRJ	0.543	0.001*
HFDRJ	HFDTRJ	0.230	0.021*

* Significant at the P≤0.05

جدول ٦- نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه بیان نسبی Smad3 در گروه‌های مختلف پژوهش

Table 6- Results of one-way ANOVA of Smad3 relative expression in different research groups

	Sum of squares	df	mean squares	F	Sig.
Between groups	2.716	4	0.679	30.778	0.001*
Within groups	0.882	40	0.022		
Total	3.598	44			

*Significant at the P≤0.05

جدول ۷- نتایج آزمون تعقیبی برای بررسی بیان نسبی Smad3 تفاوت بین گروه‌ها

Table 7- Results of post hoc test to investigate the difference in relative expression of Smad3 between groups

	Comparable group	mean difference	Sig.
ND	HFD	-0.704	0.001*
	HFDT	-0.305	0.001*
	HFDRJ	-0.374	0.001*
HFD	HFDT	0.398	0.001*
	HFDRJ	0.068	0.001*
	HFDTRJ	0.311	0.001*
HFDTRJ	HFDT	-0.212	0.033*
	HFDRJ	-0.281	0.002*

*Significant at the P≤0.05

بحث

در مطالعه حاضر، افزایش معنی‌داری در میزان TGF-β و Smad3 در گروه HFD نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. همچنین تمرین هوازی منجر به کاهش معنی‌دار در مقادیر TGF-β و Smad3 بافت کبدی شد. گزارش شده است که میکروRNAها ژنهای مرتبط با مسیر فاکتور رشدی تغییر شکل دهنده بتا (TGF-β) مانند TGFBR2 و Smad3را هدف قرار می‌دهند (Kim *et al*., 2009). TGF-β تمایز سلول ادیپوسیت‌ها و همچنین آدیپوژنز را مهار می‌کند. بیان بالای TGF-β1 در بافت آدیپوز به طور چشمگیری باعث کاهش هر دو توده بافت چربی سفید و قهوه‌ای می‌شود، زیرا آدیپوسیت ها قادر به تمایز نمی‌شوند. TGF-βبا پروتئین‌های خانواده عامل‌های رونویسی Smad و از طریق گیرنده‌های سرین – ترئونین کیناز متصل به غشای سلولی فسفریله و فعال می‌شود. این پروتئین به صورت ترکیبات همسان یا غیر همسان با اعضای خانواده Smad وارد هسته شده و فرایند منع تمایز سلولی و مهار رشد سلولی را انجام می‌دهند (Glass *et al*., 2010). مکانیسم اثر فعالیت ورزشی بر تنظیم سطح TGF-β1 در بافت کبد نمونه های چاق به خوبی مشخص نیست با این حال گزارش شده است که میزان استرس اکسیداتیو و فعالسازی عامل هسته‌ای NF-kBمی تواند در تغییر میزان پروتئین و بیان TGF-β1 اثر داشته باشند (Selman *et al*., 2001). بنابراین می توان پیشنهاد نمود فعالیت ورزشی ممکن است از طریق کاهش استرس اکسایشی و فعالسازی عامل هسته‌ای NF-kB می‌تواند منجر به تغییر بیان TGF-β1 شود. عامل دیگر، افزایش سطوح لاکتات بافت است. اثرات مثبت لاکتات در تغییرات بیان TGF-β، در مایع مغزی نخاعی در تحقیقات پیشین گزارش شده است (Yamda *et al*., 2012). در بررسی اثر تمرینات تناوبی شدید در تحقیقی نشان داده شده است که بیان پروتئین TGF- β1 در عضله دوقلو در زمان های ۱۰ و ۲۴ ساعت بعد از اجرای تمرین تناوبی شدید، افزایش معنی داری داشت. محققان بیان کردند که دلیل افزایش TGF- β نامشخص است در نتیجه استرس اکسیداتیو و هایپوکسی ناشی شده از تمرین دو مکانیسم احتمالی هستند (Sajadian *et al*., 2014). مخالف با یاغته‌های مطالعه ما، Habibian and Asadi (۲۰۱۵) پس از ۸ هفته تمرین شنا کاهش TGF-β1 بافت قلب موش های پیر را مشاهده کردند؛ تناقض در نتایج با مطالعه فوق، احتمالا به دلیل نوع تمرین، بافت مورد بررسی و همچنین آزمودنی ها می باشد. نتایج مطالعه ما نشان می‌دهد که ژل رویال منجر به کاهش معنی‌دار در مقادیر TGF-β و Smad3 بافت کبدی و همچنین بهبود مقاومت به انسولین در موش‌های چاق شد. نقش تعدیل کننده گلوکز 10H2DA به خوبی بررسی شده و مکانیسمی است که توسط آن ژل رویال ممکن است برای بیماران متابولیک مفید باشد، اگرچه سایر ترکیبات ژل رویال مانند اسید سباسیک نیز ممکن است مهم باشند (Omer *et al*., 2019). ۱۰- هیدروکسی-۲- دسنوئیک اسید (10H2DA)، یک اسید چرب منحصر به فرد ژل رویال و ترکیب اصلی مورد توجه در کنترل گلوکز خون به دلیل اثرات کاهش قند خون می باشد (Takikawa *et al*., 2013). نتایج Yoneshiro و همکاران (۲۰۱۸) نشان می‌دهد که ژل رویال هیپرگلیسمی و استئاتوز کبدی ناشی از رژیم غذایی را با پیشبرد ترموژنز متابولیک در بافت چربی در موش بهبود می‌بخشد و مقاومت به انسولین (HOMA-IR) را بهبود بخشید. Takikawa و همکاران (۲۰۱۳) نیز دریافتند که 10H2DA به طور معنی داری فسفوریلاسیون AMP کیناز (AMPK) غیروابسته به انسولین را در عضله اسکلتی افزایش می‌دهد، انتقال ناقل گلوکز نوع ۴ (GLUT4) به سطح سلول افزایش می‌دهد و در نتیجه انتقال گلوکز به داخل سلول را افزایش می‌دهد. نتایج مطالعه ما نیز از یافته های فوق حمایت می‌کند به طوری که در مطالعه ما بهبود مقاومت به انسولین در گروه ژل رویال مشاهده شد بنابراین در تحقیق حاضر نیز احتمالا ژل رویال از طریق سازوکاروهای فوق منجر به کاهش گلوکز و بهبود عمل انسولین و در نهایت بهبود مقاومت به انسولین در موش‌های چاق شده است. همچنین ژل رویال حاوی گلیکوپروتئین ۵۷ کیلودالتونی است که به عنوان محرک توسعه هپاتوسیت و احیا کننده کبد در نظر گرفته می‌شود (Nagai *et al*., 2004).TGF-β به‌عنوان قوی‌ترین سیتوکین پروفیبروژنیک در ایجاد فیبروز کبدی در نظر گرفته می‌شود. آسیب سلول‌های کبدی باعث ترشح سیتوکین‌های التهابی و پروفیبروژنیک می شود و مستقیماً باعث فعال شدن سلول‌های ستاره‌ای شکل کبدی می‌شود، بنابراین آسیب سلول‌های کبدی عامل اولیه در ایجاد فیبروز

کبدی است (Luedde *et al*., 2014). HDEA و HDAA به عنوان ترکیبات عملکردی اصلی در ژل رویال، مسئول فعالیت بیولوژیکی آن و دارای فعالیت‌های دارویی متنوعی مانند خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی، ضد توموری و محافظت از کبد است (Terada *et al*., 2011). این یافته‌ها حاکی از آن است که ژل رویال ممکن است از سلول‌های کبدی در برابر آسیب محافظت کند و فعال سازی سلول‌های ستاره‌ای شکل کبدی ناشی از TGF-β را سرکوب کند و می تواند برای درمان فیبروز کبدی استفاده شود. از طرفی به خوبی مشخص شده است که استرس اکسیداتیو عامل اصلی مرگ سلول‌های کبدی در پیشرفت فیبروز کبدی است (Torok *et al*., 2016). مطالعات نشان داده اند که ژل رویال اثرات مفید خود را از طریق کاهش استرس اکسیداتیو اعمال می‌کند (Nagai *et al*., 2004; Silici *et al*., 2011). این نتایج نشان داد که ژل رویال می‌تواند استرس اکسیداتیو را مهار کند و در برابر آسیب سلول‌های کبدی ناشی از چاقی محافظت کند. علاوه بر این، TGF-β سایر مسیرهای سیگنالینگ مانند مسیرهای MAPK**را** در سلول‌های ستاره‌ای شکل کبدی فعال می‌کند. گزارش شده است که مسیر سیگنال دهی MAPK p38 در فعال سازی سلول‌های ستاره‌ای شکل کبدی و سنتز کلاژن نقش دارد (Zhang *et al*., 2012). در مطالعه Mesri و همکاران (۲۰۲۰) ژل رویال منجر به افزایش بیان ژن P38MAPK در مدل موش چاق شد (۲۰). این داده‌ها نشان می‌دهد که اثر ضد فیبروتیک ژل رویال با مهار مسیرهای سیگنالینگ TGF-β مرتبط است. بنابراین، همانطور که نتایج مطالعه ما نیز نشان می‌دهد ژل رویال می‌تواند منجر به تنظیم شاخص‌های پروفیبروژنیک بافت کبدی در چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب شود. همچنین نتایج مطالعه ما نشان می‌دهد مداخله همزمان تمرین هوازی و ژل رویال نسبت به تمرین و ژل رویال به تنهایی با کاهش بیشتر مقادیر TGF-β و Smad3 بافت کبدی و بهبود بیشتر مقاومت به انسولین در چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب همراه بود. بنابراین احتمالا می‌توان نتیجه گرفت که که مداخله همزمان تمرین هوازی و ژل رویال نسبت به هر کدام از مداخلات به تنهایی مفیدتر می‌باشد. محدودیت‌هایی نیز در تحقیق حاضر وجود داشت که از جمله می‌توان به عدم بررسی بافت شناسی به منظور تعیین استئاتوز یا فیبروز در بافت کبدی و شاخص‌های آسیب کبدی رت‌های چاق اشاره کرد. علاوه بر این اندازه‌گیری غلظت پروتئین TGF-β و Smad بافتی و همچنین میزان استرس اکسیداتیو و عامل هسته‌ای NF-kB در آزمودنی‌های چاق، نیز می‌تواند به درک تغییرات شاخص‌های پروفیبروژنیک بافت کبدی و تبیین نتایج کمک کند، بنابراین نیاز است که مطالعات بیشتری به بررسی تغییرات این شاخص ها انجام شود.

نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که مداخله تمرین هوازی و ژل رویال منجر به کاهش شاخص‌های پروفیبروژنیک بافت کبدی و همچنین بهبود مقاومت به انسولین در موش‌های چاق شد. بنابراین با توجه به نتایج این تحقیق، احتمالا تمرین هوازی به همراه ژل رویال می‌تواند به بهبود شاخص‌های پروفیبروژنیک بافت کبدی در چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب کمک کند.

سپاسگزاری

بدین وسیله از کلیه افرادی که در انجام تحقیق حاضر همکاری داشتند، صمیمانه تشکر و قدردانی می شود.

منابع

Bellicha, A., Van Baak, M. A., Battista, F., Beaulieu, K., Blundell, J. E., Busetto, L., Carraça, E. V., Dicker, D., Encantado, J., Ermolao, A., Farpour-Lambert, N., Pramono, A., Woodward, E. & Oppert, J. M. (2021). Effect of exercise training on weight loss, body composition changes, and weight maintenance in adults with overweight or obesity: An overview of 12 systematic reviews and 149 studies. Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity, 22 (Suppl 4), e13256.

Cayón, A., Crespo, J., Mayorga, M., Guerra, A. & Pons-Romero, F. (2006). Increased expression of Ob-Rb and its relationship with the overexpression of TGF-beta1 and the stage of fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver, 26(9), 1065–1071.

Cullen, J. M. & Stalker, M. J. (2016). Liver and Biliary System. Jubb, Kennedy & Palmer's

Marra, F., Gastaldelli, A., Svegliati Baroni, G., Tell, G. & Tiribelli, C. (2008). Molecular basis and mechanisms of progression of non-alcoholic steatohepatitis. Trends in molecular medicine, 14(2), 72–81.

Mesri Alamdari, N., Irandoost, P., Roshanravan, N., Vafa, M., Asghari Jafarabadi., M. & Alipour, S. (2020). Effects of Royal Jelly and Tocotrienol Rich Fraction in obesity treatment of calorie-restricted obese rats: a focus on white fat browning properties and thermogenic capacity. Nutrition & Metabolism, 17, 1-13.

Moghadam, V., Piri, M., Azarbayjani, M. A. & Matin Homaee, H. (2017). The protective effect of aerobic exercise on breast cancer by TGFβ protein and Smad-3 and MMP2 gene in female mice. SJKU. 22 (3), 60-73

Nagai, T. & Inoue, R. (2008). Preparation and the functional properties of water extract and alkaline extract of royal jelly. Food Chemistry, 84(2), 181-186.

Omer, K., Gelkopf, M. J. & Newton, G. (2019). Effectiveness of royal jelly supplementation in glycemic regulation: A systematic review. World journal of diabetes, 10(2), 96–113.

Oppert, J. M., Bellicha, A., Van Baak, M. A., Battista, F., Beaulieu, K., Blundell, J. E., Carraça, E. V., Encantado, J., Ermolao, A., Pramono, A., Farpour-Lambert, N., Woodward, E., Dicker, D. & Busetto, L. (2021). Exercise training in the management of overweight and obesity in adults: Synthesis of the evidence and recommendations from the European Association for the Study of Obesity Physical Activity Working Group. Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity, 22 (Suppl 4), e13273.

Rocha-Rodrigues, S., Rodríguez, A., Gouveia, A. M., Gonçalves, I. O., Becerril, S., Ramírez, B., Beleza, J., Frühbeck, G., Ascensão, A. & Magalhães, J. (2016). Effects of physical exercise on myokines expression and brown adipose-like phenotype modulation in rats fed a high-fat diet. Life sciences, 165, 100–108.

Sajadian, S. & Nikooie, R. (2014). TGF-β1 protein Expression in the Skeletal Muscle Following High Interval Training and its Relationship with Intramuscular Triglycerides Oxidation. Journal of Sport in Biomotor Sciences, 6, 2.

Selman, M., King, T. E. & Pardo, A. (2001). American Thoracic Society, European Respiratory Society, & American College of Chest Physicians. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for Pathology of Domestic Animals: Volume 2, 258–352.e1.

Dooley, S. & Ten Dijke, P. (2012). TGF-β in progression of liver disease. Cell and tissue research, 347(1), 245–256.

Dooley, S., Weng, H. & Mertens, P. R. (2009). Hypotheses on the role of transforming growth factor-beta in the onset and progression of hepatocellular carcinoma. Digestive diseases (Basel, Switzerland), 27(2), 93–101.

El-Nekeety, A. A., El-Kholy, W., Abbas, N. F., Ebaid, A., Amra, H. A. & Abdel-Wahhab, M. A. (2007). Efficacy of royal jelly against the oxidative stress of fumonisin in rats. Toxicon: official journal of the International Society on Toxicology, 50(2), 256–269.

Glass, D. J. (2010). Signaling pathways perturbing muscle mass. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care, 13(3), 225–229.

Gregory, J. W. (2019). Prevention of Obesity and Metabolic Syndrome in Children. Frontiers in endocrinology, 10, 669.

Gressner, A. M., Weiskirchen, R., Breitkopf, K. & Dooley, S. (2002). Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis. Frontiers in bioscience: a journal and virtual library, 7, d793–d807.

Habibian, M. & Asadi, M. A. (2015). The Combined Effects of Regular Swimming Exercise and Garlic Extract on the some of the Mediator Growth Factors on the Cardiac Angiogenesis and Fibrosis in aged Rats. jmj. 13 (4) :39-46

Derosa, G. & Maffioli, P. (2012). Anti-obesity drugs: a review about their effects and their safety. Expert opinion on drug safety, 11(3), 459–471.

Karadeniz, A., Simsek, N., Karakus, E., Yildirim, S., Kara, A., Can, I., Kisa, F., Emre, H. & Turkeli, M. (2011). Royal jelly modulates oxidative stress and apoptosis in liver and kidneys of rats treated with cisplatin. Oxidative medicine and cellular longevity, 2011, 981793.

Khazaei, M., Ansarian, A. & Ghanbari, E. (2018). New findings on biological actions and clinical applications of Royal Jelly: a review. Journal of Dietary Supplements, 15(5), 757–75.

Kim, Y. J., Hwang, S. J., Bae, Y. C. & Jung, J. S. (2009). MiR-21 regulates adipogenic differentiation through the modulation of TGF-beta signaling in mesenchymal stem cells derived from human adipose tissue. Stem cells (Dayton, Ohio), 27(12), 3093–3102.

Luedde, T., Kaplowitz, N. & Schwabe, R. F. (2014). Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance. Gastroenterology, 147(4), 765–783.e4.

therapy. Annals of internal medicine, 134(2), 136–151.

Shalizar Jalali, A., Najafi, G, Hosseinchi, M. & Sedighnia, A. (2015). Royal jelly alleviates sperm toxicity and improves in vitro fertilization outcome in Stanozolol-treated mice. Iranian Journal of Reproductive Medicine, 13(1), 15-22.

Silici, S., Ekmekcioglu, O., Kanbur, M. & Deniz, K. (2011). The protective effect of royal jelly against cisplatin-induced renal oxidative stress in rats. World journal of urology, 29(1), 127–132.

Takikawa, M., Kumagai, A., Hirata, H., Soga, M., Yamashita, Y., Ueda, M., Ashida, H. & Tsuda, T. (2013). 10-Hydroxy-2-decenoic acid, a unique medium-chain fatty acid, activates 5'-AMP-activated protein kinase in L6 myotubes and mice. Molecular nutrition & food research, 57(10), 1794–1802.

Tan, C. K., Leuenberger, N., Tan, M. J., Yan, Y. W., Chen, Y., Kambadur, R., Wahli, W. & Tan, N. S. (2011). Smad3 deficiency in mice protects against insulin resistance and obesity induced by a high-fat diet. Diabetes, 60(2), 464–476.

Terada, Y., Narukawa, M. & Watanabe, T. (2011). Specific hydroxy fatty acids in royal jelly activate TRPA1. Journal of agricultural and food chemistry, 59(6), 2627–2635.

Torok, N. J. (2016). Dysregulation of redox pathways in liver fibrosis. American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology, 311(4), G667–G674.

Yadav, H., Quijano, C., Kamaraju, A. K., Gavrilova, O., Malek, R., Chen, W., Zerfas, P., Zhigang, D., Wright, E. C., Stuelten, C., Sun,

P., Lonning, S., Skarulis, M., Sumner, A. E., Finkel, T. & Rane, S. G. (2011). Protection from obesity and diabetes by blockade of TGF-β/Smad3 signaling. Cell metabolism, 14(1), 67–79.

Yamada, H., Iwaki, Y., Kitaoka, R., Fujitani, M., Shibakusa, T., Fujikawa, T., Matsumura, S., Fushiki, T. & Inoue, K. (2012). Blood lactate functions as a signal for enhancing fatty acid metabolism during exercise via TGF-β in the brain. Journal of nutritional science and vitaminology, 58(2), 88–95.

Yang, L., Roh, Y. S., Song, J., Zhang, B., Liu, C., Loomba, R. & Seki, E. (2014). Transforming growth factor beta signaling in hepatocytes participates in steatohepatitis through regulation of cell death and lipid metabolism in mice. Hepatology (Baltimore, Md.), 59(2), 483–495.

Yoneshiro, T., Kaede, R., Nagaya, K., Aoyama, J., Saito, M., Okamatsu-Ogura, Y., Kimura, K. & Terao, A. (2018). Royal jelly ameliorates diet-induced obesity and glucose intolerance by promoting brown adipose tissue thermogenesis in mice. Obesity research & clinical practice, 12(Suppl 2), 127–137.

Zhang, F., Ni, C., Kong, D., Zhang, X., Zhu, X., Chen, L., Lu, Y. & Zheng, S. (2012). Ligustrazine attenuates oxidative stress-induced activation of hepatic stellate cells by interrupting platelet-derived growth factor-β receptor-mediated ERK and p38 pathways. Toxicology and applied pharmacology, 265(1), 51–60.

Protective Effect of Aerobic Training and Royal Jelly on Profibrogenic Parameters of Liver Tissue and Insulin Resistance in Obese Rats

A. Ma'ghouli [a], A. Abdi [b*], A. Abbassi Daloii [b]

[a] PhD Student of the Department of Exercise Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran.

[b] Associate Professor of the Department of Exercise Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran.

Received: 13 November 2021 Accepted: 28 December 2021

Abstract

Introduction: Obesity is characterized by several metabolic complications such as increased profibrogenic parameters of liver tissue. Most anti-obesity drugs have liver side effects. The aim of this study was to investigate the protective effect of aerobic training and royal jelly on profibrogenic parameters of liver tissue and insulin resistance in obese rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 45 male Wistar rats were divided into 5 groups: normal diet (ND), high fat diet (HFD), high fat diet - training (HFDT), high fat diet - royal jelly (HFDRJ) and high fat diet - training - royal jelly (HFDTRJ). The supplement groups received 100 mg of royal jelly (per kg of body weight) diluted in distilled water orally during the intervention period. Aerobic training program including running on treadmill with intensity of 50-60% VO2max was performed 5 days week for eight weeks. The genes expression of Transforming Growth Factor β (TGF-β) and Smad3 were measured by Real Time PCR.

Results: There was significant increase of TGF-β, Smad3 and insulin resistance in HFD, HFDT, HFDRJ and HFDTRJ groups compared to ND group (P=0.001). Also, there was a significant decrease of TGF-β, Smad3 and insulin resistance in HFDT, HFDRJ and HFDTRJ groups compared to HFD group; and HFDTRJ compared to HFDRJ groups (P=0.001).

Conclusion: It was concluded that the aerobic training with royal jelly can help to decrease insulin resistance and improve the profibrogenic parameters of liver tissue in obesity caused by high-fat diet.

Keywords: *Exercise, Obesity, Royal jelly, Smad3, TGF-β.*

* Corresponding Author: a.abdi58@gmail.com