اثر یک دوره تمرین هوازی با شدت متوسط و عصاره پوست نارنج بر روی بیان HGFهپاتوسیتی رت‌های چاق ماده ویستار

امیر حسام سلماسی فرد[۱]، محمد علی آذربایجانی*[۱]، فرهاد ریاضی راد[۲]،مقصود پیری[۱]، حسن متین همایی[۱]

۱.گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲. گروه ایمونولوژی پزشکی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

***نویسندهمسوول:** محمدعلیآذربایجانی
نشانی: گروهفیزیولوژیورزشی،واحدتهرانمرکزی،دانشگاهآزاداسلامی،تهران،ایران.
تلفن: ۰۹۱۲۳۱۷۲۹۰۸
پستالکترونیکی:m_azarbayjani@iauctb.ac.ir

Abstract

Purpose: This study aims to investigate the simultaneous effect of aerobic exercise and orange peel extract on the expression of HGF gene in hepatocytes of obese rats. Methods: Rats were randomly divided into five groups of 6: an obese group, aerobic training obese group, an obese group that ate extract, an obese group that exercised and ate extract, and a control health group that did not have any intervention. The rats were fattened based on a research protocol, and training and extraction protocols were started. The exercise protocol was performed five days a week, with an intensity of 50 to 75% VO2max for six weeks. Extraction was done five times a week. The expression of HGF gene in liver tissue was done by the Real-Time PCR method. Independent t-test and two-way analysis of variance ANOVA between groups were used to test the data. GraphPad Prism version 10 software was used to analyze it with a significance level of p=0.05. Results: The expression of hepatocyte HGF showed a significant increase in the groups of aerobic exercise (p=0.009), extract (p=0.035), and extract + aerobic exercise (p=0.0001) compared to the obese group. There was no difference between the obese and control groups in the expression of HGF in the liver tissue (p=0.99). Conclusion: The findings of this research show that aerobic exercise and extract alone can increase the expression of HGF, and on the other hand, the synergistic effect of aerobic exercise and orange peel extract also increases the expression of this factor; HGF is a protector of hepatocyte tissue.

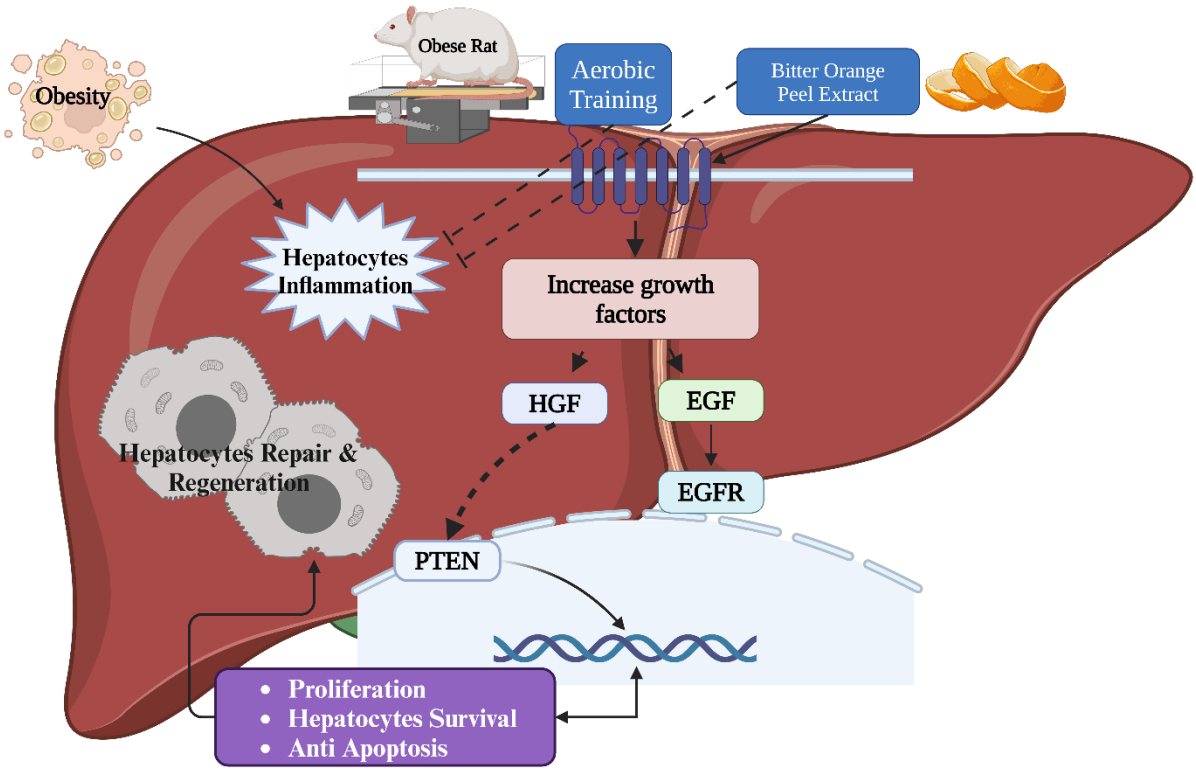
Keywords: Aerobic Training, Bitter Orange Peel Extract, Liver, Obesity, HGF

چکیده

هدف: هدف پژوهش حاضر بررسی اثر همزمان تمرین هوازی و عصاره پوست نارنج بر روی بیان ژن HGFهپاتوسیتی رت‌های چاق می‌باشد.

روش‌ها: رت‌ها به ۵ گروه ۶ تایی به طور تصادفی به گروه‌های، گروه چاق، گروه چاق تمرین کرده، گروه چاق عصاره خورده، گروه چاق تمرین کرده و عصاره خورده و گروه کنترل که هیچ مداخله‌ای نداشتند تقسیم شدند. بر اساس یک پروتکل پژوهشی رت‌ها چاق شدند و پروتکل‌های تمرینی و عصاره‌دهی آغاز شدند. پروتکل تمرینی ۵ روز در هفته، با شدت ۵۰ تا ۷۵٪ VO_{2max}و به مدت ۶ هفته انجام شد. عصاره‌دهی ۵ نوبت در هفته بود. بیان ژن HGFدر بافت کبدی با روش Real-TimePCRانجام شد. برای داده‌های پژوهش از روش آماری t مستقل و تحلیل دو راهه واریانس ANOVAبین گروه‌ها و برای تحلیل آن از نرم افزار GraphPad Prismنسخه ۱۰ با سطح معناداری p=۰.۰۵استفاده شد. یافته‌ها: بیان HGFهپاتوسیتی در گروه‌های تمرین هوازی(p= ۰.۰۰۹)، عصاره(p= ۰.۰۳۵) و عصاره + تمرین هوازی(p=۰.۰۰۰۱) نسبت به گروه چاق افزایش معناداری نشان داد. تفاوتی بین گروه چاق و کنترل در بیان HGFبافت کبدی مشاهده نشد(p= ۰.۹۹). نتیجه‌گیری: یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد تمرین هوازی و عصاره به تنهایی می‌توانند بر روی افزایش بیان HGF اثرگذار باشند و از طرفی اثر سینرژیک تمرین هوازی و عصاره پوست نارنج نیز بیان این فاکتور را افزایش می‌دهد، HGF یک محافظت کننده از بافت هپاتوسیتی می‌باشد.

کلید واژه: تمرین هوازی، عصاره پوست نارنج، کبد، چاقی، HGF



چکیده گرافیکی

مقدمه

چاقی به عنوان یک اختلال متابولیک شناخته می‌شود که می‌تواند منجر به التهاب‌های مزمن و سیستمیک شود، که در نتیجه به بیماری‌های متابولیک مانند T2D (دیابت نوع ۲)، برخی سرطان‌ها، بیماری‌های قلبی – عروقی و بیماری کبد چرب غیر الکلی(NAFLD[1]) ختم شود(۱). همچنین چاقی مقاومت به انسولین را در سلول‌های کبدی افزایش می‌دهد و از طرفی می‌تواند منجر به سرطان کبد بخصوص هپاتوسلولار کارسینوما(HCC[2]) شود. چاقی در مبتلایان به NAFLDمی‌تواند منجر به ایجاد استئاتوهپاتیت غیر الکلی (NASH)، فیبروز، سیروز و کارسینوم کبدی(HCC) شود(۲). پژوهش‌ها نشان دادند که چاقی التهاب سلولی را بالا برده و در روند عملکرد میتوکندری اختلال ایجاد می‌کند، از جمله کاهش فسفوریلاسیون اکسیداتیو و افزایش تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS)(۱, ۳). تجمع بیش از حد نرمال چربی در اندام‌های محیطی مانند بافت چربی، عضلات اسکلتی و کبد باعث انتشار سایتوکاین‌های التهابی شده و یک چرخه معیوب سیستمیک را رقم خواهد زد(مانند اختلال در حساسیت به انسولین)(۴). در پژوهش‌ها دیده شده است، سطوح فاکتور رشدی کبدی(HGF[3]) با بروز چاقی و دیابت نوع ۲ رابطه دارد. از این رو،این سوال که آیاHGFیک فاکتور مثبت یا منفی است مورد بحث بوده(۵). در بافت کبد HGFنقش مهمی در تکثیر سلولی، بازسازی و پیشگیری از فیبروز کبدی دارد. این فاکتور از طریق مسیرهای سیگنالی تکثیر، تمایز و بقای سلولی را تنظیم می‌کند. از جمله این مسیرها می‌توان به PI3K/Akt، Ras/MAPK و STATها اشاره کرد(۶, ۷).

عصاره پوست مرکبات به دلیل داشتن مواد فعال زیستی مانند فلاونوئیدها، فنول‌ها، ناریروتین و هسپریدین می‌تواند به عنوان یک عامل پیشگیری کننده از چاقی و یا عوارض ناشی از چاقی معرفی شوند(۸). مشاهده شده که مکمل عصاره پوست مرکبات به طور قابل توجهی کلسترول تام سرم، سطح TG و محتوایTG کبد را کاهش می‌دهد و همچنین پیشنهاد می‌کند که فعال سازیAMPKبه عنوانعامل اصلیاثر محافظتیعصاره پوست مرکبات در NAFLD ناشی از رژیم غذایی پرچرب و چاقی است(۹).از طرفی، سطوح بالای اسیدهای چرب آزاد می‌تواند منجر به فعالسازی سیگنالینگ mTOR که نشانگر اصلی پیشرفت شرایطی مانند چاقی و NAFLD است، شود(۱۰, ۱۱).

فعالیت ورزشی منظم بخصوص تمرینات هوازی اثرات مثبتی بر روی التهاب و سلامت متابولیک در چاقی دارد. نتایج پژوهش‌ها نشان دادند تمرین منظم می‌تواند التهاب بافت چربی را کاهش دهد، حساسیت انسولین در سلول‌ها(بخصوص در سلول‌های چربی و کبدی) را بالاتر ببرد و خطر بیماری‌های قلبی – عروقی ناشی از چاقی را پایین آورد(۱۲). از دیگر اثرات فعالیت ورزشی منظم در چاقی می‌شود به، کاهش وزن و توده چربی، افزایش توده عضلانی بدون چربی، بهبود و ارتقا آمادگی قلبی – عروقی، کاهش فشار خون، بهبود نیمرخ لیپیدی، افزایش سطح آدیپونکتین، کاهش استرس اکسیداتیو و بهبود ترکیب میکروبیوتای روده اشاره کرد(۱۳). بطور کلی تمرین و فعالیت ورزشی به عنوان اولین درمان برای افراد چاق توصیه می شود تا سلامت و رفاه کلی آنها را بهبود بخشد.تمرین ورزشی با فعال کردن مسیرهای سیگنالی متعدد می‌تواند

---

[1] . Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases
[2] . Hepatocellular Carcinoma
[3] . Hepatocyte Growth Factor

التهاب ناشی از چاقی را کم یا مهار کند و از طرفی خطر ابتلا به بیماری‌های مزمن مرتبط با چاقی را کاهش دهد(۱۴). مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی منظم می‌تواند بیان HGF را در بافت کبد افزایش دهد که به بازسازی و ترمیم هپاتوسیت‌ها کمک کند(۱۵).در بررسی متابولیکومیکی HGF ناشی از فعالیت ورزشی، دیده شده است فیبروز کبدی و اختلال در عملکرد را می‌تواند مهار کند. فیبروز کبدی اغلب یک پیش آگهی و پیش ساز سیروز و سرطان کبدی است(۱۶).

با توجه به پژوهش‌ها، تاثیر فعالیت ورزشی بر روی HGF بطور کامل مشخص نشده و از طرفی بررسی متابولیکومیکی اثرات HGF بر روی بافت کبد بخوبی شناخته نشده است، زیرا بیشتر مطالعات بررسی سرمی داشتند و به بررسی بیان بافتی کبدی این فاکتور و اثر فعالیت ورزشی بر روی آن، کمتر پرداخته شده است. هیچ پژوهشی اثر همزمان تمرین هوازی با مکمل‌دهی عصاره پوست نارنج بر روی HGF در بافت کبد رت‌های ماده چاق بررسی نکرده است، از اینرو انجام این پژوهش ضروری به نظر می‌رسد.

مواد و روش‌ها

مدل حیوانی و گروه‌های مداخله پژوهش

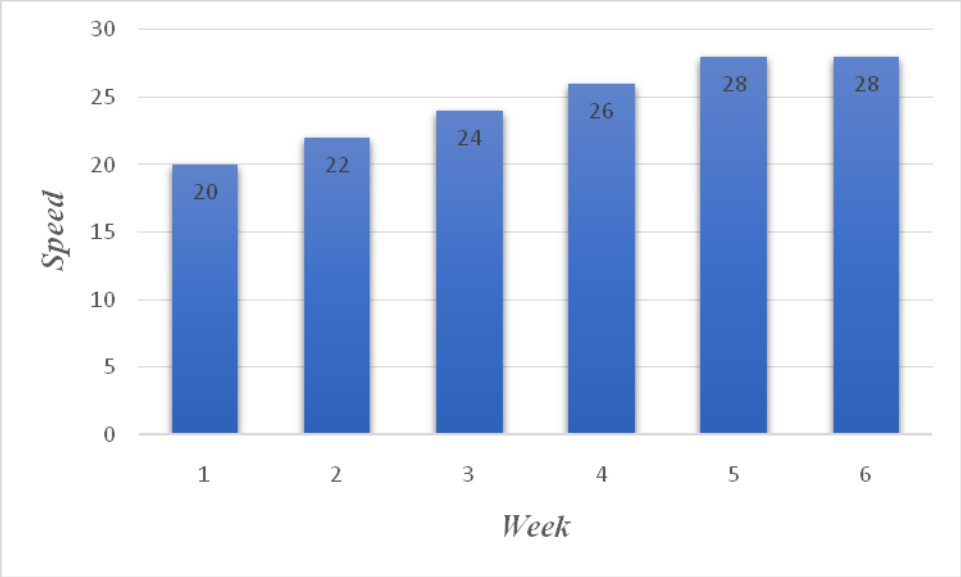
۳۰ سر رت ماده نژاد ویستار از انستیتو پاستور خریداری شد و به آزمایشگاه حیوانات دانشگاه واحد تهران مرکز انتقال داده شدند. سن رت‌ها ۱۲ هفته‌ای و وزن بین ۱۸۰ تا ۲۲۰ گرم بودند و رت‌ها به مدت ۲ هفته با محیط آشنا و سازگار شدند، سپس بطور تصادفی در ۵ گروه ۶ تایی تقسیم شدند. گروه OBESITY رت‌های چاق، گروه OBESITY+SUP رت‌های چاق عصاره خورده، گروه OBESITY+EXE رت‌های چاق با تمرین هوازی، گروه OBESITY+EXE+SUP رت‌های چاق با تمرین هوازی و عصاره خورده و CO گروه کنترل سالم که هیچ مداخله‌ای نداشتند.

پروتکل تمرین هوازی:

در این پژوهش از تردمیل مخصوص جوندگان برای انجام پروتکل تمرین هوازی استفاده شد. برای سازگاری تمامی رت های گروه های مداخله تمرینی، دویدن روی تردمیل به مدت ۲ هفته جهت آشنایی،با زمان۲۰ دقیقه و با سرعت ۹ متر در دقیقه انجام دادند و پس از آن پروتکل اصلی تمرین به مدت ۶ هفته اعمال شد.

شدت و مدت تمرین از روز اول تا روز آخر به شرح زیر بود:

پروتکل تمرین با شدت متوسط (MET) در محدوده ۷۵-۶۰٪ VO_{2max} که شامل ۵ جلسه تمرین در هفته(تردمیل) با ۵ دقیقه گرم‌کردن و ۲۰ دقیقه فعالیت و ۵ دقیقه سرد کردن انجام‌شد(شکل ۱).



شکل۲ . سرعت در پروتکل تمرین هوازی

پروتکل چاقی:

به منظور ایجاد مدل چاقی در تمامی گروه ها (به غیر از گروه سالم) طبق فاز دوم طرح ازروش زیر انجام شدند:

چاقی با روش تغذیه با روغن سرخ کردنی پالم: در این روش بر روی تمامی رت ها به مدت ۴ هفته با دوز ۰.۵ میلی لیتر به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن رت ها به صورت خوراکی به روش گاواژ و ۵ روز در هفته اعمال شد.

با توجه به بیشترین افزایش وزن بدن و افزایش بیومارکرهای نشانگر چاقی، گروه روغن پالم به عنوان روش ایجاد مدل چاقی انتخاب شد و در فاز نهایی ۴ هفته ی ابتدایی پس از ۱ هفته سازگاری تمامی گروه ها به غیر از کنترل سالم به مدت ۴ هفته شروع به چاق شدن نموده، سپس وارد مرحله ی دریافت مداخلات شدند(۱۷).

پروتکل مکمل:

در این طرح، عصاره ی پوست نارنج با پروتکل و فرمولاسیون اختصاصی تهیه شده و در پژوهشگاه گیاهان دارویی کرج مورد بررسی قرار گرفت .

مکمل مورد استفاده در این پژوهش از عصاره ی پوست نارنج بود که در دوز ۶۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم انتخاب شد و مکمل که به شکل مایع و خالص تهیه شده بود با آب مقطر حل شد و به روش گاواژ به مدت ۶ هفته و ۵ نوبت در هر هفته اعمال شد.

بافت برداری

روش سلولی:

برای قربانی کردن و بافت برداری به منظور مطالعات سلولی و ملکولی از روش فرش استفاده شد. برای رعایت موازین اخلاقی رت ها ۴۸ ساعت پس از آخرین مداخله با حداقل ۸ ساعت ناشتایی با محلول کلروفورم بیهوش و پس از شکافتن قفسه سینه از بطن چپ قلب با سرنگ CC ۳ خونگیری انجام شد. خون جمع آوری شده داخل لوله ۱۰۰×۱۲ ساده و لوله EDTA به منظور برداشت سرم و پلاسما داخل سانتریفیوژ یخچال دار قرار داده شدند.

پس از عمل سانتریفیوژ با سرعت ۳۰۰۰ دور در دمای ۴ درجه سانتیگراد و به مدت ۱۵ دقیقه مایع شفاف رویی با سمپلر ۱۰۰ میکرولیتر برای مطالعات بیوشیمیایی داخل میکروتیوب ml ۲ قرار داده شد و به فریزر ۸۰- تا زمان اندازه‌گیری انتقال داده شدند(یخچال ۸۰- درجه سانتیگراد ساخت کشور ایتالیا).

پس از خونگیری از قلب به سرعت بافت‌ها جدا شده و با محلول بافر فسفات سالین (PBS) شستشوی بافت شدند و بافت کبد با تیغ بیستوری جدا شد و داخل میکروتیوب قرار گرفت. سپس داخل تانک ازت بافت فریز شده(تانک ۱۰ کیلویی نیتروژن مایع ساخت کشور آمریکا) و تا زمان آنالیز داخل فریزر ۸۰- نگهداری شد.

روش PCR

برایبررسییانژنHGFدرهرگروهبررسیبافت‌هاباتکنیکRealTimePCRاستفادهشد. ابتداطراحیپرایمرانجام شد(جدول ۳)سپسRNAکلازبافت‌ها استخراجگردید و بافت ها بر اساس پروتکل کیت استخراج وزن کشی شدند(ترازوی دیجیتالی با حساسیت ۰/۰۰۱ گرم - ساخت کمپانی Sartorius آلمان) و RNA هر گروه استخراج شدند، سپسبهcDNAتبدیلشد و سپسcDNAبهروشPCRتکثیرشدهوازنظربیانژن‌های ذکرشدهموردبررسیقرارگرفت.

اینتکنیکدارای ۴ مرحلهاساسی می‌باشد:

۱- RNAکلازسلول‌های جمعآوریشدهدرهرگروهاستخراج‌گردید.

۲- بااستفادهازآنزیمکپیبرداریمعکوسبهcDNA تبدیلشد.

۳- cDNAحاصلجهتحذف DNA ژنومیباآنزیم DNase I تیمار شد.

۴.- بهروشRealTimePCRتکثیرگردید(دستگاه Roche ساخت کشور آلمان).

جدول -۳. توالی پرایمرها برای انجام Realtime PCR

Gene Name	Forward	Reverse	Amplicon Size, bp
HGF	TGAGTCTGAATTATGTGCTGGG	GGAACAATGACACCAAGAACC	120 / 2532

GAPDH	AACCCATCACCATCTTCCAG	CCAGTAGACTCCACGACATAC	

Note: **HGF:** Hepatocyte Growth Factor, **GAPDH:**Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase.

روش توصیف و تجزیه تحلیل اطلاعات:

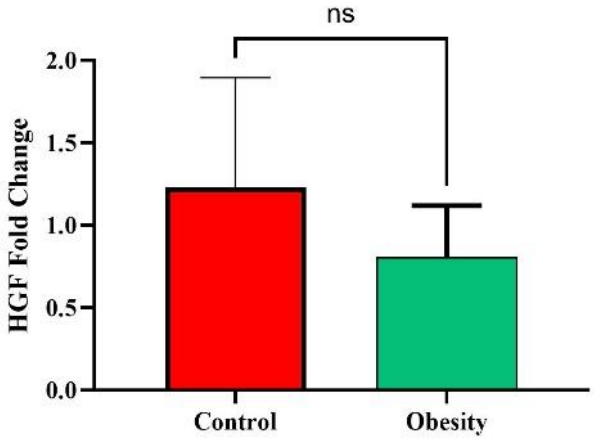
تمام اطلاعات براساس میانگین و انحراف استاندارد ارائه شد. جهت آزمون فرضیه‌ها از آزمون t مستقل و تحلیل دو راهه واریانس ANOVAبین گروه‌ها استفاده شد. سطح معنی‌داری برای تمام محاسبات P=۰.۰۵ در نظر گرفته و از نرم افزار GraphPadPrism8 برای تحلیل داده‌ها استفاده شد.

نتایج

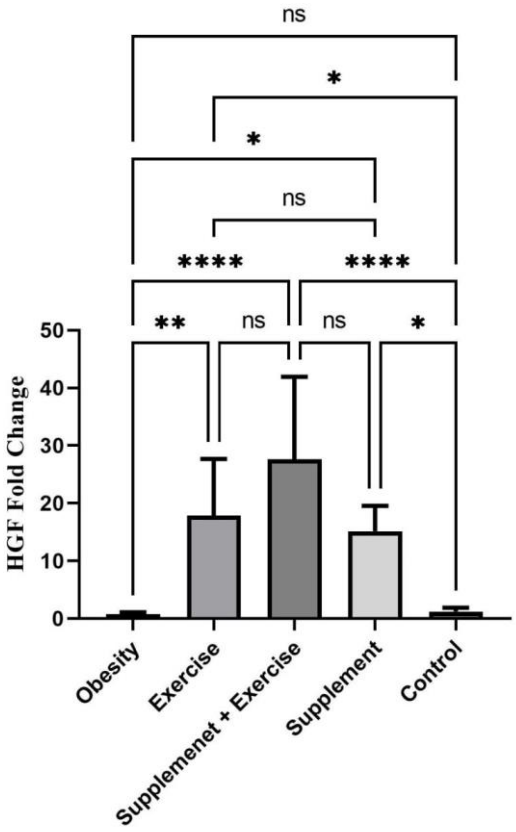
جدول شماره نشان دهنده آمار توصیفی می‌باشد. با توجه به داده‌های جدول، بیشترین بیان مربوط به گروه چاق+عصاره+تمرین هوازی بود.

جدول ٤. آمار توصیفی

	HGF				
	چاق	**چاق + تمرینات هوازی**	**چاق+تمرین هوازی + عصاره**	**چاق + عصاره**	**کنترل سالم**
میانگین	0.8075	17.86	27.61	15.15	1.229
انحراف معیار	0.3107	9.849	14.32	4.405	0.6648



A



B

شکل۳. نتایج آزمون t مستقل و تحلیل دو راهه واریانس ANOVA

شکل ۳A که نشان دهنده نتایج آزمون tمستقل بین گروه‌های پژوهشی است، بیان HGFدر گروه کنترل سالم و گروه چاقتفاوت معناداری دیده نشد(p=۰.۹۹). با توجه به تحلیل دو راهه واریانس ANOVA (شکل ۳B)افزایش بیان HGFهپاتوسیتی در گروه چاق+تمرین هوازی نسبت به گروه چاق معنادار بود(p= ۰.۰۰۹)، همچنین این افزایش نسبت به گروه کنترل سالم نیز معنادار بود(p=۰.۰۱۱). HGFهپاتوسیتی در گروه چاق+تمرین هوازی+عصاره افزایش معناداری نسبت به گروه‌های چاق و کنترل سالم داشت(p= ۰.۰۰۰۱)، بیشترین بیان HGF در بافت کبد مربوط به این گروه پژوهش بود. گروه عصاره افزایش معناداری نسبت به گروه‌های چاق و کنترل در بیان HGF هپاتوسیتی داشت(به ترتیب p=۰.۰۳۵، p=۰.۰۴۳). در بین گروه چاق+تمرین هوازی، گروه چاق+تمرین هوازی+عصاره و گروه عصاره هیچ تفاوت معناداری در بیان HGF بافت کبدی مشاهده نشد (p=۰.۰۵).

بحث و نتیجه‌گیری

HGFبه عنوان یک سیگنال افزایش دهنده بقای هپاتوسیتی شناخته می‌شود، همچنین می‌تواند در برابر عوارض ناشی از چاقی و حتی مقاومت به انسولین نیز اثر محافظتی داشته باشد(۵).پژوهش حاضر نشان داد تمرین هوازی، عصاره پوست نارنج و ترکیب تمرین هوازی با مصرف عصاره پوست نارنج در رت‌های ماده چاق موجب افزایش بیان HGFهپاتوسیتی شد. هر چند این افزایش بیان HGFبافت کبدی گروه چاق+تمرین هوازی، گروه چاق+تمرین هوازی+عصاره و گروه عصارهدر مقایسه با گروه کنترل سالم نیز معنادار بود. در پیشینه انجام گرفته هیچ پژوهشی اثر همزمان تمرین هوازی با عصاره‌دهی پوست نارنج بر روی رت‌های چاق ماده نژاد ویستار انجام نشده است. به نظر می‌رسد به اثرات تمرینات ورزشی بر روی HGF در بافت‌های مختلف کمتر پرداخته شده است.

در مطالعات دیده شده است که در چاقی HGFسرمی می‌تواند افزایش پیدا کند و این روند باعث ایجاد بیماری‌هایی از جمله بیماری قلبی – عروقی می‌شود، همچنین با افزایش خطی BMIنیز رابطه مستقیم داشته است(۱۸). از طرفی پژوهشی که بر روی ۹۰۳ شرکت کننده به مدت ۱۰ سال ادامه داشت نشان داده شد که فعالیت بدنی و تمرین ورزشی توانسته بود غلظت HGFسرمی را کاهش دهد و در راستای آن ریسک بیماری‌های قلبی – عروقی را نیز پایین آورد(۱۹). اما در این پژوهش و پژوهش‌های مشابه که در بافت کبد انجام شده است دیده شده که افزایش بیان HGFبا ترمیم بافتی، بهبود عملکرد و افزایش اکسیداسیون چربی همراه بوده است. این فاکتور از لحاظ متابولومیکی[1] در هپاتوسیت‌ها به بهبود عملکرد کبد کمک می‌کند(۵, ۱۵). به نظر می‌رسد فاکتور HGF در پاسخ به ورزش واکنش‌های متفاوتی دارد در برخی پژوهش‌ها غلظت سرمی اندازه‌گیری شده که تحلیل پاسخ به تمرین ورزشی را دشوار عنوان کرده‌اند(۲۰). اما اثر تمرین ورزشی و فعالیت بدنی منظم بیان ژن HGF در بافت کبدی توانسته اکسیداسیون چربی‌ها و بقای سلولی را ارتقا دهد(۲۱–۲۳). پژوهشی با هدف تعیین تاثیر یک دوره برنامه تمرین شنای استقامتی بر تغییرات سطوح فاکتور رشد سلول کبدی نوزادان موش های باردار در معرض مسمومیت با کادمیوم انجام شد، که ۵ روز در هفته تمرین شنا داشتند، نتایج این پژوهش نشان داد سطوح HGFبین گروه کنترل، تمرین–کادمیوم در بافت کبد معنادار نبود، اما تمرین شنا توانسته بود HGFهپاتوسیتی را در مقابل مسمومیت با کادمیوم تعدیل کند(۲۴). که این پژوهش با یافته‌های پژوهش حاضر در بیان HGFدر گروه‌های تمرین ورزشی غیر همسو بود.از اینرو می‌توان اشاره کرد که، روش اندازه‌گیری و نوع پژوهش، در ایفای نقش HGFاثرگذار است.

عصاره مرکبات و پوست مرکبات توانسته اکسیداسیون چربی را در چاقی بالاتر ببرد و همچنین بیان ژن‌های تنظیم کننده متابولیسم سلولی و میتوکندریایی را افزایش دهد و به بقای سلولی کمک کند(۲۵). همچنین مشاهده شده که ۱۲ هفته عصاره پوست مرکبات، وزن چربی، درصد چربی و نیمرخ لیپیدی را در انسان بهبود داده است(۱۰). در موش‌های تغذیه شده با غذای پر چرب، آنزیم‌های کبدی مانند آسپارتات آمینو

[1].متابولومیک مطالعه علمی فرآیندهای شیمیایی شامل متابولیت ها، بسترهای مولکولی کوچک، واسطه ها و محصولات متابولیسم سلولی است.به طور خاص، متابولومیک "مطالعه سیستماتیک اثر انگشت های شیمیایی منحصر به فردی است که فرآیندهای سلولی خاص از خود به جای می گذارند".

ترانسفراز (AST) و آلانین آمینو ترانسفراز (ALT)، از طرفی تری گلیسیرید، کلسترول تام و پراکسیداسیون لیپیدی افزایش نشان دادند، عصاره پوست مرکبات توانسته بود با افزایش بیان و فعالسازی AMPKو تعدیل ROSو اثر تنظیمی بر روی mTORC1از استئاتوز کبدی پیشگیری کند و از عوارض و وقوع NAFLDجلوگیری کند(۲۶).عصاره پوست لیمو در موش‌های چاق شده با رژیم غذایی پر چرب، عملکرد، وزن و وضعیت پاتولوژیک کبد را بهبود بخشیده بود و نیمرخ لیپیدی را تعدیل کرده بود. از طرفی، تخمیر باعث افزایش محتوای آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و ترکیبات ضد چاقی مانند اسید کلروژنیک، اریوسیترین و ویتکسین در مایع رویی پوست لیمو می شود که ممکن است اثر ضد چاقی پوست لیمو تخمیر شده را توضیح دهد(۲۷).

نتیجه‌گیری: تمرین هوازی می‌تواند متابولیسم چربی را در سلول‌های کبدی بهبود دهد، همچنین بیان فاکتورهای دخیل در مسیر تعدیل التهاب و آپوپتوز هپاتوسیتی مانند HGFرا در رت‌های ماده چاق افزایش داد. بالا رفتن بیان ژن HGFمی‌تواند در جلوگیری عوارض ناشی از چاقی در هپاتوسیت‌ها نقش مهمی را داشته باشد. عصاره پوست نارنج توانست افزایش بیان HGFرا رقم بزند، همچنین اثر همزمان تمرین هوازی و عصاره پوست نارنج بیان HGFرا به طور قابل توجهی در بافت کبدی افزایش داد. با توجه به ماهیت HGFو اثرات متفاوت تمرینات ورزشی بر روی این فاکتور، پژوهش‌های بیشتری لازم است تا نقش سیستمیک و متابولومیکی HGFرا در گردش خون و بافت‌های مختلف بطور مشخص‌تری بیان کند.

تشکروقدردانی:

اینمقالهبرگرفتهازرسالهدورهٔدکتریفیزیولوژی ورزشی – گرایش بیوشیمی و متابولیسماست،کهدرآزمایشگاه واحدتهرانمرکزیدانشگاهآزاداسلامیاجرا گردید. بدینوسیلهازکلیهیافرادیکهدرانجامتحقیقحاضر همکاریداشته‌اند،صمیمانهتشکروقدردانیمی‌شود.

تعارضمنافع:

هیچگونهتعارضمنافعدراجرایاینپژوهشوجودنداشته است.

منابع

1. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. Immunity. 2022;55(1):31-55.
2. Ramanathan R, Ali AH, Ibdah JA. Mitochondrial Dysfunction Plays Central Role in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. International journal of molecular sciences. 2022;23(13).
3. Jovanović M, Kovačević S, Brkljačić J, Djordjevic A. Oxidative Stress Linking Obesity and Cancer: Is Obesity a 'Radical Trigger' to Cancer? International journal of molecular sciences. 2023;24(9).
4. Perdomo G, Martinez-Brocca MA, Bhatt BA, Brown NF, O'Doherty RM, Garcia-Ocaña A. Hepatocyte growth factor is a novel stimulator of glucose uptake and metabolism in skeletal muscle cells. The Journal of biological chemistry. 2008;283(20):13700-6.
5. Muratsu J, Iwabayashi M, Sanada F, Taniyama Y, Otsu R, Rakugi H, Morishita R. Hepatocyte Growth Factor Prevented High-Fat Diet-Induced Obesity and Improved Insulin Resistance in Mice. Scientific reports. 2017;7(1):130-.
6. Zhao Y, Ye W, Wang Y-D, Chen W-D. HGF/c-Met: A Key Promoter in Liver Regeneration. Frontiers in pharmacology. 2022;13:808855-.
7. Raj S, Kesari KK, Kumar A, Rathi B, Sharma A, Gupta PK, et al. Molecular mechanism(s) of regulation(s) of c-MET/HGF signaling in head and neck cancer. Molecular Cancer. 2022;21(1):31-.
8. Guo J, Tao H, Cao Y, Ho C-T, Jin S, Huang Q. Prevention of Obesity and Type 2 Diabetes with Aged Citrus Peel (Chenpi) Extract. Journal of agricultural and food chemistry. 2016;64(10):2053-61.
9. Shamsnia E, Matinhomaee H, Azarbayjani MA, Peeri M. The Effect of Aerobic Exercise and Bitter Orange Peel Extract on Oxidative Biomarkers and the Nrf2-Keap1 Signaling Pathway in the Quadriceps Tissue of Male Rats Fed a High-Fat Diet. Gene Cell Tissue. 2023;11(1):e138980.
10. Song J, Kim D-Y, Lee HS, Rhee SY, Lim H. Efficacy of Crataegus Extract Mixture on Body Fat and Lipid Profiles in Overweight Adults: A 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Nutrients. 2024;16(4).
11. Koolaji N, Shammugasamy B, Schindeler A, Dong Q, Dehghani F, Valtchev P. Citrus Peel Flavonoids as Potential Cancer Prevention Agents. Current Developments in Nutrition. 2020;4(5).
12. Atakan MM, Koşar ŞN, Güzel Y, Tin HT, Yan X. The Role of Exercise, Diet, and Cytokines in Preventing Obesity and Improving Adipose Tissue. Nutrients. 2021;13(5).
13. Jakicic JM, Rogers RJ, Davis KK, Collins KA. Role of physical activity and exercise in treating patients with overweight and obesity. Clinical Chemistry. 2018;64(1):99-107.
14. Babaei P, Hoseini R. Exercise training modulates adipokine dysregulations in metabolic syndrome. Sports Medicine and Health Science. 2022;4(1):18-28.
15. Yasuda S, Goto Y, Takaki H, Asaumi Y, Baba T, Miyazaki S, Nonogi H. Exercise-induced hepatocyte growth factor production in patients after acute myocardial infarction: its relationship to exercise capacity and brain natriuretic peptide levels. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society. 2004;68(4):304-7.
16. Dhar D, Baglieri J, Kisseleva T, Brenner DA. Mechanisms of liver fibrosis and its role in liver cancer. Experimental biology and medicine (Maywood, NJ). 2020;245(2):96-108.
17. Damanaki A, Nokhbehsaim M, Hiththetiya K, Memmert S, Gao J, Nguyen K-A, et al. Characterization of a diet-induced obesity rat model for periodontal research. Clinical oral investigations. 2019;23(2):937-46.

18. Rehman J, Considine RV, Bovenkerk JE, Li J, Slavens CA, Jones RM, March KL. Obesity is associated with increased levels of circulating hepatocyte growth factor. Journal of the American College of Cardiology. 2003;41(8):1408-13.
19. Sakaue A, Adachi H, Enomoto M, Fukami A, Nohara Y, Morikawa N, et al. Improvement of physical activity significantly reduced serum hepatocyte growth factor levels in a general population: 10 year prospective study. Heart Vessels. 2023;38(4):588-98.
20. Woo J-H. The Effects of Exercise on Neurotrophins, Hepatocyte Growth Factor (HGF), and Oxidative Stress in Obese Children. Journal of Life Science. 2012;22(5):569-74.
21. Giordano S, Columbano A. Met as a therapeutic target in HCC: Facts and hopes. Journal of Hepatology. 2014;60(2):442-52.
22. Abedi R, Naghibi S, Barzegar MG. Effect of three methods of training, moderate-intensity aerobic exercise training, high intensity training and high-intensity interval training, on PLGF and HGF gene expression in adipose tissue in rat. Daneshvar Medicine. 2021;29(155):55-65.
23. Effect of swimming endurance training program and Silymarin supplementation during pregnancy on Hepatocyte growth factor levels in neonatal liver tissue. Journal of Applied Exercise Physiology. 2016;12(23):173-80.
24. Oliaei HAA, Harijani SM, Mousavi N. The Effects of a Submaximal Endurance Swimming Training Period and. Qom University of Medical Sciences Journal. 2015;9(1):38-45.
25. Hu M, Zhang L, Ruan Z, Han P, Yu Y. The Regulatory Effects of Citrus Peel Powder on Liver Metabolites and Gut Flora in Mice with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). Foods (Basel, Switzerland). 2021;10(12).
26. Lee G-H, Peng C, Park S-A, Hoang T-H, Lee H-Y, Kim J, et al. Citrus Peel Extract Ameliorates High-Fat Diet-Induced NAFLD via Activation of AMPK Signaling. Nutrients. 2020;12(3).
27. Pan Y, Tan J, Long X, Yi R, Zhao X, Park K-Y. Anti-obesity effect of fermented lemon peel on high-fat diet-induced obese mice by modulating the inflammatory response. Journal of Food Biochemistry. 2022;46(8):e14200.