



Original Article

The Effect of Aerobic Exercise and Green Coffee on Liver Lipid Metabolism in Obese C57BL/6 Mice

Samaneh Shirkhani¹ , Sayyed Mohammad Marandi¹ , Milad Abdollahi¹ 
, Zahra Safaeinejad² , Fatemeh Jangharbani¹ , Zahra Qavi¹ ,
Mohammad Hossein Nasr-Esfahani² 

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sports Sciences, Isfahan University, Isfahan, Iran
2. Department of Molecular Cell, Isfahan Royan Biotechnology Research Institute, Isfahan, Iran

Received: 05/07/2024, **Revised:** 06/02/2025, **Accepted:** 11/02/2025

* Corresponding Author: Sayyed Mohammad Marandi, E-mail: s.m.marandi@spr.ui.ac.ir

How to Cite: Shirkhani, S; Marandi, S. M; Abdollahi, M; Safaeinejad, Z; Jangharbani, F; Qavi, Z; Nasr-Esfahani, M. H. (2024). The Effect of Aerobic Exercise and Green Coffee on Liver Lipid Metabolism in Obese C57BL/6 Mice. *Sport physiology*, 16(63), 17-29. (In Persian).

Extended Abstract

Background and Purpose

Given the critical importance of liver health and its vital role in maintaining the body's metabolic homeostasis, it is imperative to investigate effective non-pharmacological interventions that can enhance hepatic function. Aerobic exercise training and green coffee bean supplementation have emerged as two promising modalities with potential synergistic effects on lipid metabolism. This study aimed to comprehensively evaluate the individual and combined effects of these interventions on hepatic lipid metabolism in a high-fat diet-induced obese C57BL/6 mouse model, which closely mimics human metabolic dysfunction.

The global epidemic of obesity and metabolic syndrome has underscored the urgent need for effective lifestyle interventions. Aerobic exercise has been well-documented to improve cardiovascular fitness and metabolic parameters through multiple pathways including enhanced mitochondrial biogenesis and improved insulin sensitivity. Concurrently, green coffee, rich in chlorogenic acids and other bioactive compounds, has demonstrated potent antioxidant and anti-inflammatory properties that may beneficially modulate lipid metabolism. However, the potential synergistic effects of combining these interventions on hepatic steatosis and related metabolic pathways remain insufficiently explored.

Materials and Methods

This experimental study employed a rigorous multi-group post-test design utilizing 28 male C57BL/6 mice (age: 4 weeks; initial weight: 13-15g) obtained from the Royan Institute. Animals were maintained under strictly controlled environmental conditions (12:12 light-dark cycle, 23°C ambient temperature, 50-60% humidity) with ad libitum access to water and a high-fat diet (60% fat, 20% protein, 20% carbohydrates) throughout the 22-week study period. The experimental protocol consisted of two distinct phases: A 12-week obesity induction phase where all animals



Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND: No Derivatives) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

received the high-fat diet; A subsequent 10-week intervention phase where animals were assigned into four experimental groups: 1) Green coffee supplementation group (GC); 2) Aerobic exercise training group (Ex); 3) Green coffee supplementation + Aerobic exercise training group (Ex+GC); and 4) High-fat diet control group (HFD).

The exercise protocol involved progressive treadmill running (5 sessions/week, 45 minutes/session) with intensity systematically increased from 15 m/min (weeks 1-2) to 23 m/min (weeks 9-10). Each session incorporated a standardized warm-up (3 minutes), main exercise bout (40 minutes), and cool-down period (2 minutes). Animals were acclimated to treadmill running prior to the intervention phase. Comprehensive metabolic assessments included anthropometric measurements (body weight, liver weight), biochemical analyses (fasting blood glucose, plasma insulin), and molecular analyses of key lipid metabolic regulators (Srebp1c, Acc1, Gpat1, Fasn, Cpt1, Ppara) were done using standard techniques.

Findings

The high-fat diet successfully induced metabolic dysfunction, with control animals exhibiting significant ($P < 0.05$) increases in body weight (45.2 ± 3.1 g vs. baseline 14.3 ± 0.8 g), liver weight (2.8 ± 0.3 g vs. 0.9 ± 0.1 g), fasting blood glucose (185 ± 12 mg/dL vs. 95 ± 8 mg/dL), and plasma insulin (3.8 ± 0.4 ng/mL vs. 0.9 ± 0.1 ng/mL) compared to baseline values.

All intervention groups demonstrated significant metabolic improvements compared to HFD controls:

Body Weight

- GC group: 38.4 ± 2.7 g ($P = 0.0118$)
- Ex group: 35.1 ± 2.3 g ($P < 0.0001$)
- Ex+GC group: 32.6 ± 2.1 g ($P < 0.0001$)

Liver Weight:

- GC group: 2.1 ± 0.2 g ($P = 0.0283$)
- Ex group: 1.9 ± 0.2 g ($P = 0.0031$)
- Ex+GC group: 1.7 ± 0.1 g ($P < 0.0001$)

Glucose Metabolism: All intervention groups showed significantly lower fasting glucose ($P < 0.0001$) and insulin levels ($P < 0.0001$) compared to HFD controls.

Molecular analyses revealed complex modulation of lipid metabolic pathways: in GC group, significant downregulation of Srebp1c ($P < 0.001$), Acc1 ($P < 0.001$), and Gpat1 ($P < 0.001$) but paradoxical upregulation of Fasn ($P < 0.001$) and downregulation of Cpt1/Ppara ($P < 0.001$) were seen. Consistent reduction in lipid synthesis enzymes (except Acc1) and beta-oxidation markers were observed in Ex group. And, in Ex+GC group, data demonstrated synergistic effects with approximately 2-fold greater reductions in lipid synthesis markers compared to single interventions.

Conclusion

This comprehensive investigation demonstrates that both aerobic exercise training and green coffee supplementation independently improve metabolic parameters in diet-induced obese mice, with the combined intervention yielding superior results. The findings suggest that these non-pharmacological approaches may represent an effective strategy for preventing hepatic steatosis and related metabolic disorders. The molecular data indicate complex interactions between these interventions and key regulatory pathways of lipid metabolism that warrant further investigation.

Keywords: Aerobic Exercise, Green Coffee, Lipid Metabolism, Hepatic Steatosis, Metabolic Syndrome, Obesity

Article Message

This study investigated the combined effects of regular aerobic exercise and green coffee consumption on hepatic lipid metabolism in high-fat diet-fed rats. The results demonstrated that both interventions independently improved liver fat content and regulated key enzymes involved in fatty acid synthesis and β -oxidation. However, the combination of aerobic exercise and green coffee supplementation showed the most significant benefits in optimizing hepatic lipid profiles and reducing metabolic risk factors.

The findings suggest that aerobic training can serve as an effective non-pharmacological approach for managing fatty liver disease and obesity-related metabolic disorders. Additionally, green coffee extract may mimic some beneficial effects of exercise, offering a potential complementary strategy for individuals with physical activity limitations. These results provide a foundation for future research on combined lifestyle and nutraceutical interventions to prevent and treat hepatic diseases.

Ethical Considerations

This study was approved by the Royan Institute Ethics Committee (IR.ACECR.ROYAN.REC.1399.075) and conducted in accordance with international guidelines for animal research.

Funding

This research was fully supported by internal funding from the first author.

Authors' Contributions

Study design: SMM, MHN-E; Data collection: SS, ZG, FJG; Molecular analyses: ZS; Data interpretation: MA, SMM; Manuscript preparation: SS, SMM; Final approval: all authors.

Conflicts of Interest

The Authors Declare no Competing Financial or Professional Interests.



Ministry of Science, Research and Technology
Sport Sciences Research Institute

فیزیولوژی ورزشی

وبگاه نشریه: <https://spj.ssric.ac.ir>



نوع مقاله: پژوهشی

تأثیر تمرین هوازی و قهوه سبز بر متابولیسم لیپیدی کبد در موش های چاق C57BL/6

سمانه شیرخانی^۱، سید محمد مرندی^۱، میلاد عبداللهی^۱، زهرا صفائی نژاد^۲،

فاطمه جانقربانی^۱، زهرا قوی^۱، محمدحسین نصر اصفهانی^۲

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲. بخش سلولی مولکولی، پژوهشکده زیست فناوری رویان اصفهان، اصفهان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۴/۱۵، تاریخ اصلاح: ۱۴۰۳/۱۱/۱۸، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۲۳

*نویسنده مسئول: سیدمحمد مرندی، ایمیل: s.m.marandi@spr.ui.ac.ir

نحوه ارجاع دهی: شیرخانی، سمانه، مرندی، سیدمحمد، عبداللهی، میلاد، صفائی نژاد، زهرا، جانقربانی، فاطمه، قوی، زهرا و نصر اصفهانی، محمدحسین. (۱۴۰۳). تأثیر تمرین هوازی و قهوه سبز بر متابولیسم لیپیدی کبد در موش های چاق C57BL/6. فیزیولوژی ورزشی، ۱۶(۶۳): ۱۷-۲۹.

چکیده

در دنیای امروز با توجه به افزایش نگرانی‌ها در مورد بیماری‌های متابولیک و کبدی، روش‌های طبیعی و بدون دارو برای بهبود سلامت کبد مدنظر قرار گرفته‌اند. در این مطالعه، تأثیر تمرین هوازی منظم و مصرف قهوه سبز بر متابولیسم لیپیدی کبد بررسی شده است. تعداد ۲۸ موش به مدت ۱۲ هفته با رژیم غذایی پرچرب تغذیه شدند. پس از ۱۲ هفته، ارزیابی‌هایی همچون وزن بدن و گلوکز خون انجام شد. سپس موش‌ها به طور تصادفی به چهار گروه تقسیم‌بندی شدند: گروه کنترل ($n=7$)، گروه قهوه سبز ($n=7$)، گروه تمرین هوازی ($n=7$) و گروه ترکیب تمرین هوازی و قهوه سبز ($n=7$). گروه تمرین هوازی به مدت ۱۰ هفته، ۵ روز در هفته و هر جلسه ۴۵ دقیقه تمرین انجام دادند و گروه قهوه سبز ۳ روز در هفته به میزان ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش گاوژ شدند. ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی و گاوژ، موش‌ها قربانی شدند و نمونه‌ها جمع‌آوری شده و برای ارزیابی‌های بیشتر ذخیره شدند. نتایج نشان داد که تمرین هوازی منظم به همراه مصرف قهوه سبز می‌تواند به طور معناداری سطوح لیپیدی کبدی و آنزیم‌های مؤثر در مسیر سنتز درون‌زا اسیدچرب و بتااکسیداسیون آن را بهبود بخشد و به کاهش خطر بیماری‌های کبدی کمک کند. این یافته‌ها می‌توانند به توسعه رویکردهای جدید درمانی برای مدیریت بیماری‌های کبدی کمک کنند. ورزش منظم، رویکرد غیردرمانی مؤثری برای افراد دارای سبک زندگی غلط است و قهوه سبز می‌تواند جایگزینی برای تقلید بخشی از اثرات مفید تمرین هوازی باشد.

واژگان کلیدی: تمرینات هوازی، قهوه سبز، سوخت و ساز چربی، سیروز کبدی، سندرم متابولیک، چاقی.

مقدمه

در دهه‌های اخیر، بیماری‌های متابولیک و کبدی یکی از چالش‌های عمده در حوزه سلامت عمومی شده‌اند. افزایش شیوع چاقی و سندرم متابولیک، به‌ویژه در کشورهای در حال توسعه، نیاز به راه‌کارهای مؤثر و در دسترس برای مدیریت این



Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND: No Derivatives) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

بیماری‌ها را بیش از پیش ضروری کرده است. تمرینات هوازی و مصرف مکمل‌های غذایی مانند قهوه سبز، به‌عنوان دو رویکرد غیردارویی مدنظر قرار گرفته‌اند. این مطالعه به بررسی تأثیر این دو عامل بر متابولیسم لیپیدی کبد می‌پردازد که می‌تواند درک بهتر مکانیسم‌های مؤثر بر سلامت کبد و توسعه روش‌های پیشگیری و درمانی نوین مفید باشد (۱، ۲).

«چربی نابه‌جا» به انباشت چربی در سایر اندام‌ها به‌جز بافت چربی اطلاق می‌شود. این پدیده در کبد می‌تواند به بروز و پیشرفت دیابت کمک کند و با وخیم‌تر شدن بیماری‌های متابولیک مرتبط است. علاوه بر این، مقاومت به انسولین در پیشرفت کبد چرب که اغلب در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ دیده می‌شود، نقش کلیدی دارد؛ بنابراین کاهش انباشت چربی در کبد به‌عنوان یک هدف اصلی برای مدیریت بیماری‌های متابولیک مطرح شده است. سنتز کلسترول، لیپوژنز، تولید تری‌گلیسیرید و تولید انواع لیپوپروتئین‌ها از جمله وظایف کبد به‌شمار می‌رود، اما محل ذخیره‌سازی چربی‌ها نیست. اسیدهای چرب آزاد (FFA) در کبد یا از طریق بتا‌اکسیداسیون مصرف شده یا از طریق اتوفاژی از کبد دفع می‌شوند. در شرایط عادی، FFA ها وارد میتوکندری کبد می‌شوند و به بتا‌اکسیداسیون می‌رسند یا در سیتوپلاسم باقی می‌مانند و به تر گلیسیرید (TG) تبدیل می‌شوند، اما با ادامه مصرف FFA و تجمع آن‌ها در کبد، بیماری‌های متابولیک ایجاد می‌شوند (۳-۵).

انسولین که از بخش اندوکرین پانکراس ترشح می‌شود، به‌طور مستقیم وارد کبد شده و این بافت با غلظت‌های بالاتری از این هورمون نسبت به سایر بافت‌ها روبرو می‌شود. این هورمون توانایی افزایش بیان چندین ژن مرتبط با مسیر لیپوژنز درون‌زا (DNL) را دارد. فاکتور رونویسی SREBP1c، با فعال‌سازی ژن‌های لیپوژنیک مانند Acc، Fasn و Gpat موجب تقویت DNL می‌شود. در پی مصرف رژیم‌های غذایی پرکالری، اسیدهای چرب آزاد (FFAs) اضافی وارد سلول‌های کبدی شده و باعث افزایش میانجی‌های مسیر سنتز تری‌اسیل گلیسرول (TAG) مانند دی‌اسیل گلیسرول (DAG) می‌شوند. تجمع DAGها به فعال‌سازی آنزیم‌هایی مانند پروتئین کیناز C منجر می‌شود که با فسفریلاسیون نادرست سرین به جای تیروزین در گیرنده‌های انسولین، مسیر PI3K/AKT را مختل می‌کند. این فرایند که مقاومت به انسولین شناخته می‌شود، یکی از عواقب اصلی و مخرب هایپرانسولینی و افزایش DNL در کبد است. از سوی دیگر، ACC α در سیتوزول، مانولیکوآ لازم برای سنتز اسیدهای چرب را تولید می‌کند؛ درحالی‌که مانولیکوآ ناشی از فعالیت ACC β ، از طریق مهار CPT-I، بتا‌اکسیداسیون را مهار می‌کند. CPT-I که آنزیم کلیدی در تنظیم بتا‌اکسیداسیون اسیدهای چرب طولانی زنجیر (LCFAs) در میتوکندری است، ورود LCFA-CoA به میتوکندری را تسهیل می‌کند. مهار این آنزیم باعث تجمع LCFA در کبد و در نتیجه تولید تری‌گلیسیرید و آغاز مقاومت به انسولین می‌شود. علاوه بر این، Ppara به‌عنوان تنظیم‌کننده اصلی بتا‌اکسیداسیون FFAs در میتوکندری و پروکسیزوم عمل می‌کند و با افزایش مصرف چربی‌ها به کاهش ذخایر چربی کمک می‌کند (۶-۸).

انباشت چربی در کبد می‌تواند به التهاب مزمن و بروز اختلالات متابولیک منجر شود. فعالیت فیزیکی با افزایش مصرف اسیدهای چرب به کاهش این تجمعات کمک می‌کند. ورزش به‌عنوان یک روش غیردارویی در پیشگیری و درمان این بیماری‌ها استفاده می‌شود و به نظر می‌رسد که تأثیرات مثبت خود را از طریق بهبود عملکرد میتوکندریایی اعمال می‌کند. مصرف بیش‌از‌حد مواد غذایی و کم‌حرکی از جمله عوامل اصلی اضافه‌وزن و چاقی هستند؛ بنابراین کنترل به‌موقع وزن می‌تواند در کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های مرتبط با چاقی مؤثر باشد. حفظ وزن سالم از طریق توازن بین فعالیت بدنی و رژیم غذایی مناسب، یک هدف مهم برای داشتن زندگی سالم است. به‌تازگی، استفاده از زیست‌داروها برای کاهش وزن محبوبیت یافته است. زیست‌داروها مواد غذایی یا بخشی از آن‌ها هستند که دارای خواص دارویی یا تأثیرات مثبت بر سلامتی هستند و می‌توانند در پیشگیری و درمان بیماری‌ها کمک‌کننده باشند (۹-۱۱).

با توجه به اهمیت سلامت کبد و نقش حیاتی آن در حفظ تعادل متابولیک بدن، یافتن راه‌کارهایی برای بهبود عملکرد

کبدی ضروری است. تمرینات هوازی و مصرف قهوه سبز، به‌عنوان دو مداخله با پتانسیل زیاد می‌توانند بررسی شوند. این مطالعه با هدف ارزیابی تأثیر مشترک این دو مداخله بر متابولیسم لیپیدی کبد انجام شده است. امید است که نتایج حاصل از این تحقیق به‌عنوان مبنایی برای توسعه استراتژی‌های جدید درمانی و پیشگیری از بیماری‌های کبدی استفاده شود و گامی مهم در جهت بهبود سلامت عمومی باشد.

روش پژوهش

حیوانات آزمایشگاهی: در مطالعه حاضر، ۲۸ موش نر از نژاد C57BL/6 که ۴ هفته سن داشته و وزنی در حدود ۱۳ تا ۱۵ گرم داشتند، از پژوهشکده رویان اصفهان تهیه شدند. این موش‌ها در شرایط استاندارد که شامل چرخه‌های ۱۲ ساعته از نور و تاریکی، دمای ۲۳ درجه سانتی‌گراد و رطوبتی بین ۵۰ تا ۶۰ درصد بود، نگهداری شدند. در طول انجام این تحقیق، موش‌ها به صورت آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. این پژوهش با شماره کد (IR. ACECR. ROYAN. REC. 1399.075) به تأیید کمیته اخلاق پژوهشکده رویان اصفهان رسید.

رژیم غذایی: در تحقیق حاضر، موش‌های به‌کاررفته تحت رژیم غذایی پرچرب قرار داشتند. این رژیم غذایی متشکل از ۶۰ درصد چربی، ۲۰ درصد پروتئین و ۲۰ درصد کربوهیدرات بود. در فاز اول این مطالعه که ۱۲ هفته به طول انجامید، همه موش‌ها از این نوع رژیم غذایی بهره‌مند شدند. در فاز دوم که ۱۰ هفته طول کشید، موش‌ها در تمامی گروه‌ها شامل HFD, GC, Ex, Ex+GC دوباره با رژیم غذایی پرچرب تغذیه شدند.

پروتکل تمرین هوازی: پروتکل تمرینی استفاده‌شده در این مطالعه شامل ۱۲ هفته تمرینات هوازی بود که هر هفته شامل ۵ جلسه ۴۵ دقیقه‌ای بود. هر جلسه تمرینی متشکل از ۳ دقیقه گرم کردن، ۴۰ دقیقه تمرین هوازی و ۲ دقیقه سرد کردن بود. تمامی موش‌ها در طول یک هفته به دویدن روی تردمیل برای ۱۰ دقیقه با سرعت‌های متفاوت عادت داده شدند. در روز اول، موش‌ها با یک شوک الکتریکی تحریک به دویدن شدند و پس از آن به صورت خودکار ادامه دادند. شدت تمرین در ابتدا ۱۵ متر بر دقیقه بود و هر دو هفته به میزان ۲ متر بر دقیقه افزایش یافت تا در هفته آخر به ۲۳ متر بر دقیقه رسید؛ بنابراین در هفته‌های اول و دوم شدت ۱۵ متر بر دقیقه، در هفته‌های سوم و چهارم شدت ۱۷ متر بر دقیقه، در هفته‌های پنجم و ششم شدت ۱۹ متر بر دقیقه، در هفته‌های هفتم و هشتم شدت ۲۱ متر بر دقیقه و در هفته‌های نهم و دهم شدت ۲۳ متر بر دقیقه بود (۱۲).

تجزیه و تحلیل بیوشیمیایی: در پایان این مطالعه، حیوانات پس از ۱۲ ساعت ناشتایی با استفاده از تزریق داخل صفاقی کتامین (50 mg/kg) و زایلازین (10 mg/kg) بی‌هوش شدند. خون‌گیری از بطن راست انجام شد، سپس برای جداسازی پلاسما، نمونه‌ها سانتریفیوژ شدند و درنهایت در دمای منفی ۷۰ درجه سانتی‌گراد برای آزمایش‌های بعدی نگهداری شدند. بافت کبد نیز پس از جداسازی، ابتدا وزن شد و سپس برای تجزیه و تحلیل‌های بیشتر در دمای منفی ۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. تجزیه و تحلیل قندخون ناشتا (FBS) با استفاده از دستگاه گلوکومتر (Parsippany, Zoetis, TRAK) پس از شش ساعت ناشتا بودن موش‌ها صورت گرفت. علاوه بر این، سطح انسولین پلاسما با استفاده از کیت الیزا فوق حساس مخصوص موش (INSMS-E01, ALPCO, Salem, NH, USA) طبق دستورالعمل‌های سازنده اندازه‌گیری شد.

تجزیه و تحلیل بیان ژن: برای استخراج RNA از بافت کبد، طبق دستورالعمل‌های موجود، از محلول تریزول استفاده شد. سپس میزان غلظت RNA توسط دستگاه اسپکتروفتومتر (Nano Drop) سنجش شد. در ادامه، cDNA با استفاده از کیت بایوتک ریبیت (Biotechrabbit GmbH) تهیه شد. برای انجام بررسی‌های مربوط به ژن‌های ACC1, CPT1, FASN،

تأثیر تمرین هوازی و قهوه سبز بر متابولیسم لیپیدی ...
 GPAT, PPARA, SREBP1. از آزمون Real Time-PCR با بهره‌گیری از دستگاه (Amplicon, Brighton) استفاده شد. تحلیل آماری: در این پژوهش، نتایج به شکل میانگین ارائه شده است. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه به منظور ارزیابی تفاوت‌های معنادار بین گروه‌ها استفاده شد. همه مراحل تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism نسخه ۱۰.۲.۳.۴۰۳ صورت گرفت و سطح معناداری $P \leq 0.05$ تعیین شد.

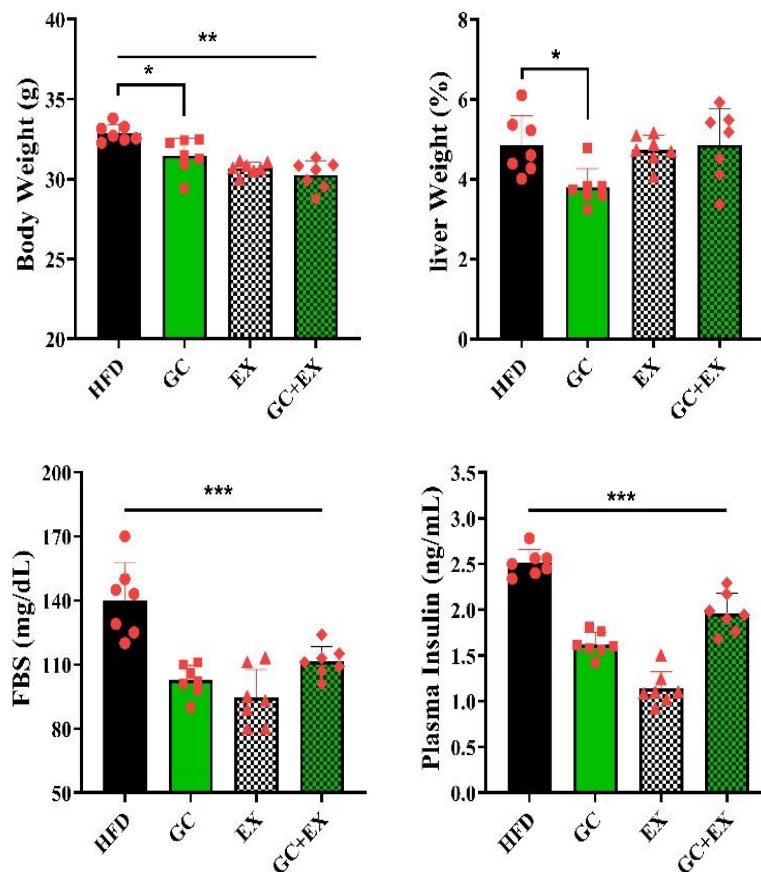
نتایج

مصرف رژیم غذایی پرچرب برای ۱۲ هفته به افزایش وزن، انسولین و قندخون بالاتر از حد طبیعی منجر شد (جدول ۱).

جدول ۱- مقادیر وزن بدن، وزن کبد، قندخون و انسولین پس از مصرف غذای پرچرب

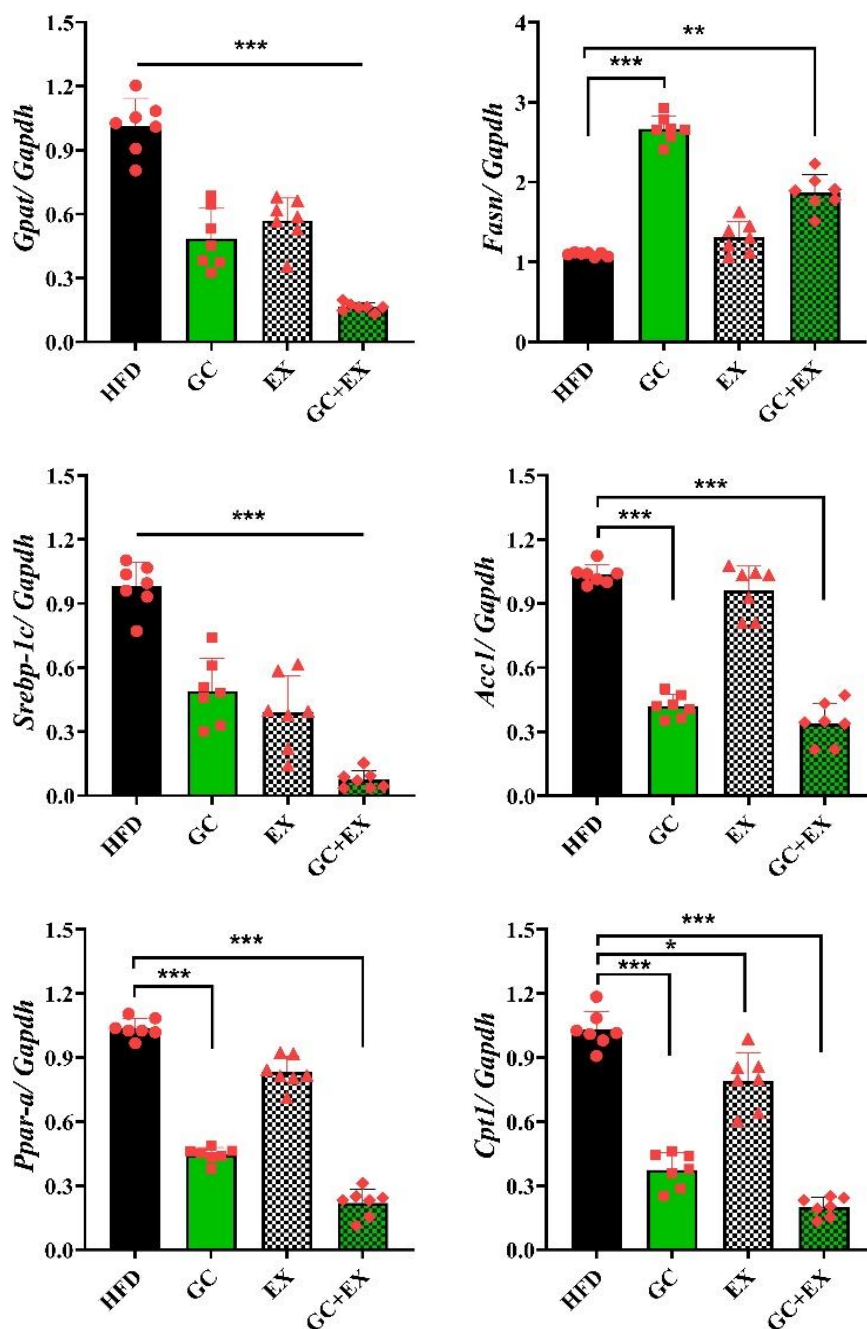
Table 1- Mean values of body weight, liver weight, blood sugar, and insulin after HFD

وزن بدن (g) body weight		وزن کبد (g) liver weight	قند خون ناشتا Fasting blood sugar	انسولین پلاسما Plasma insulin
اولیه Pre	هفته ۱۲ Week 12			
12.5	30.5	4.85	149	2.6



شکل ۱- میانگین مقادیر وزن بدن، وزن کبد، قندخون ناشتا و انسولین پلاسما در گروه‌های مختلف

Figure 1- Mean values of body weight, liver weight, fasting blood sugar and plasma insulin in groups; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.



شکل ۲- میزان بیان ژن‌های مسیر متابولیسم لیپیدی کبد در گروه‌های مختلف

Figure 2- Expression of genes of liver lipid metabolism pathway in groups

; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

جدول ۱ درباره تأثیر رژیم غذایی پرچرب بر وزن بدن، وزن کبد، گلوکز خون و انسولین پلاسما در فاز اول مطالعه است. در پایان فاز دوم مطالعه که ۱۰ هفته طول کشید، بررسی‌های وزن بدن، وزن کبد، گلوکز خون و انسولین پلاسما از موش‌ها گرفته شد. بررسی‌ها نشان داد که مصرف رژیم غذایی پرچرب به افزایش وزن بدن، وزن کبد، گلوکز خون و انسولین پلاسما در گروه کنترل (HFD) نسبت به گروه‌های تحت درمان منجر شد. مداخلات درمانی به کاررفته در پژوهش

حاضر همچون قهوه سبز، تمرین هوازی و ترکیب قوه سبز و تمرین هوازی نشان دادند که به‌رغم مصرف رژیم غذایی پرچرب، نسبت به گروه کنترل در وزن بدن، گلوکز خون و انسولین پلازما کاهش چشمگیری مشاهده شد (شکل ۱). نتایج نشان داد که مصرف رژیم غذایی پرچرب منجر به افزایش آنزیم‌های مسیر سنتز درون‌زا و بتا اکسیداسیون در گروه کنترل (HFD) نسبت به گروه‌های تحت درمان شد. مداخلات درمانی به‌کاررفته در پژوهش حاضر همچون قهوه سبز، تمرین هوازی و ترکیب قوه سبز و تمرین هوازی نشان دادند که به‌رغم مصرف رژیم غذایی پرچرب نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری مشاهده شد (شکل ۲).

بحث و نتیجه‌گیری

سبک زندگی کم‌تحرک عامل اصلی آغاز بیماری‌های مختلف شناخته شده است که به نوبه خود، نرخ مرگ‌ومیر در سراسر جهان را افزایش می‌دهد. بخش عمده‌ای از هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی به درمان بیماری‌های متابولیک اختصاص دارد که بر کیفیت زندگی تأثیر منفی می‌گذارند. به‌تازگی، افزایش تجمع چربی‌ها در کبد هم‌زمان با بالا رفتن موارد دیابت نوع دوم (T2D) و سندرم متابولیک مشاهده شده است. رژیم غذایی با چربی بالا (HFD) یا مصرف زیاد مواد غذایی، تجمع چربی در کبد را تشدید می‌کند و به بروز سندرم متابولیک منجر می‌شود؛ بنابراین کاهش تجمع چربی در کبد، هدف درمانی کلیدی برای کنترل یا پیشگیری از سندرم متابولیک در نظر گرفته می‌شود (۱۵-۱۳).

در مرحله اول این تحقیق، رژیم غذایی با چربی بالا (HFD) سبب افزایش وزن بدن، گلوکز خون ناشتا و سطح انسولین پلازما شد که این عوامل به‌عنوان نشانگرهایی برای آغاز بیماری‌های متابولیک شناخته می‌شوند. در پایان فاز دوم، این وضعیت به مرحله‌ای حادث‌تر تبدیل شد. افزایش قندخون و وزن در موش‌های گروه کنترل که با HFD تغذیه شده بودند، در مقایسه با گروه‌های درمان‌شده نشان‌دهنده آن است که مصرف HFD به همراه کمبود فعالیت بدنی، شرایط بیماری‌های متابولیک مانند دیابت نوع ۲ را در مقایسه با فاز اول مطالعه (۱۲ هفته مصرف HFD) بدتر می‌کند (۱۶).

تمرین هوازی به طور معناداری به کاهش وزن، سطح قند خون و انسولین منجر شده است. پیش‌تر بیان شد که تمرینات هوازی با افزایش جذب گلوکز توسط عضلات و بهبود حساسیت به انسولین، موجب کاهش سطح انسولین و گلوکز ناشتا می‌شوند. علاوه بر این، تمرینات هوازی بیشترین کاهش در سطح HOMA و انسولین را به همراه داشتند (۱۷، ۱۸). تحقیقات پیشین نشان داده‌اند که مصرف GC تأثیر درخور توجهی بر متابولیسم لیپیدها دارد. در ادامه، یافته‌های ما شاهی بر این مطلب است که GC می‌تواند از افزایش وزن جلوگیری کند و عوارض گلیسمی ناشی از مصرف HFD را بهبود بخشد. یکی از مکانیسم‌های محتمل اثر GC، مهار آلفا آمیلاز در روده است که از جذب گلوکز جلوگیری می‌کند و در نتیجه سطح انسولین در خون را کاهش می‌دهد؛ با این حال، برای تأیید این فرضیه به انجام مطالعات بیشتری نیاز است. همچنین ترکیب تمرینات هوازی با مصرف GC تأثیر مضاعفی بر کاهش عوارض ناشی از HFD نداشت. در واقع، تأثیر مصرف هم‌زمان مکمل‌ها و تمرینات هوازی تنها در کاهش وزن در گروهی که GC+EX مصرف کردند، به شکل چشمگیری مشاهده شد (۲۰، ۱۹).

در این تحقیق مشخص شد که رژیم غذایی پرچرب، بیان ژن Srebp1-c را به‌عنوان محرک فرایند DNL و همچنین ACC1، آنزیم اصلی در سنتز مالونین CoA، به طور چشمگیری افزایش داده است. فعالیت Fasn به تولید پالمیتال در فرایند DNL منجر می‌شود. مطابق با یافته‌های قبلی، افزایش درخور توجهی در بیان ژن Fasn در موش‌هایی که رژیم پرچرب دریافت کردند، مشاهده شد. پس از تولید پالمیتات توسط Fasn، فرایند لیپوژنز با تولید اسیدهای چرب غیراشباع ادامه یافت و توسط Gpat1، آنزیم کلیدی این مسیر، به تری گلیسرید تبدیل شد. تحقیقات نشان داده‌اند که بیان

GPAT1، چه در سطح ژن و چه در سطح پروتئین، در گروهی که رژیم پرچرب دریافت کردند، افزایش درخور ملاحظه‌ای داشت (۲۱، ۲۲). در جنبه دیگری از متابولیسم لیپیدها که بتااکسیداسیون آنها است، فرایند با بیان Ppar-a آغاز می‌شود که در تنظیم بیان آنزیم‌های کلیدی بتااکسیداسیون از جمله CPT-1 نقش دارد. همان‌طور که در مطالعات پیشین مشاهده شده است، افزایش قابل توجهی در بیان ژن‌های Ppar-a و Cpt-1 در موش‌هایی که رژیم پرچرب دریافت کرده‌اند، دیده می‌شود. این اثر ممکن است با تولید FA در سلول‌های کبدی توسط آنزیم Fasn مرتبط باشد؛ زیرا اسیدهای چرب به‌عنوان لیگاند‌های Ppar-a عمل می‌کنند (۲۳-۲۵).

در این مطالعه، در پاسخ به تمرین هوازی و مصرف GC، کاهش معناداری در بیان ژن Srebp1-c نسبت به گروهی که رژیم پرچرب (HFD) داشتند، مشاهده شد که نشان‌دهنده کاهش فعالیت فرایند DNL در بافت کبدی است. در مورد بیان ژن ACC1 که آنزیم کلیدی در آغاز DNL است، نتایج نشان داد که GC توانست بیان این آنزیم را کاهش دهد، اما تمرین هوازی کاهش معناداری در بیان ژن ACC1 ایجاد نکرد. این امر ممکن است به این دلیل باشد که تمرینات هوازی طولانی‌مدت مصرف FA را به‌عنوان منبع اصلی انرژی افزایش می‌دهد و در نتیجه نیاز به تولید FA‌های مانند مالونیل کوآ ایجاد می‌کند. علاوه بر این، نتایج نشان داد که تمرین هوازی تأثیری بر بیان ژن Fasn ندارد که این امر اهمیت FA را به‌عنوان منبع انرژی در طول تمرین تأیید می‌کند. لیپیدها در عضلات اسکلتی و قطرات چربی در بافت‌های عضلانی با حساسیت به انسولین همبستگی مثبت دارند و تمرین هوازی ممکن است این اثر را در کبد نیز ایجاد کند (۲۶-۲۸).

یکی دیگر از نکات درخور توجه، تأثیر مصرف GC بر سطح بیان ژن Fasn است که افزایش بیان این ژن را نشان می‌دهد. این امر ممکن است به دلیل وجود کافئین در قهوه باشد؛ زیرا همان‌طور که در مطالعات قبلی گزارش شده است، کافئین می‌تواند به افزایش بیان ژن Fasn منجر شود. این موضوع نشان می‌دهد که کافئین در β -اکسیداسیون نقش دارد و احتمالاً نیاز به یک منبع FA را جبران می‌کند (۳۰، ۲۹).

سنتز تریگلیسرید (TG) در سطح سیتوزولی غشای خارجی میتوکندری و شبکه آندوپلاسمی اتفاق می‌افتد. FA‌های موجود در کبد یا از رژیم غذایی به دست می‌آیند یا درون‌زا هستند. همان‌طور که ذکر شد، GPAT1، FA‌ها را به سمت سنتز TG هدایت می‌کند. مکمل GC به طور قابل توجهی سطح GPAT1 را کاهش داده است که این امر با کاهش سطح TG در پلاسمای همان گروه‌ها مطابقت دارد. تمرین هوازی نیز به طور درخور توجهی بیان ژن Gpat1 را کاهش داده است که می‌تواند نشان‌دهنده نقش FA‌ها به‌عنوان منبع انرژی در طول تمرین هوازی باشد. همان‌طور که ذکر شد، Ppara برای تنظیم β -اکسیداسیون در سلول‌های کبدی ضروری است و بیان ژن در نمونه‌های تحت تیمار نشان می‌دهد که افزایش ناشی از HFD در سطح Ppara در نمونه‌های HFD با تمرین هوازی و قهوه سبز کاهش یافت. همچنین، بیان ژن Cpt1 با اعمال تمام تیمارها کاهش معناداری را نشان داد (۳۱-۳۳).

با توجه به مطالب مذکور می‌توان نتیجه‌گیری کرد که سبک زندگی کم‌تحرک و رژیم‌های غذایی پرچرب به طور درخور توجهی خطر بیماری‌های متابولیک و سندرم متابولیک را افزایش می‌دهند. هر دو عامل به نوبه خود می‌توانند نرخ مرگ‌ومیر را افزایش دهند و بر کیفیت زندگی تأثیر منفی بگذارند. تمرینات هوازی و مصرف مکمل‌هایی مانند GC نشان داده‌اند که می‌توانند این روند را با کاهش وزن، بهبود حساسیت به انسولین و کاهش سطح گلوکز ناشتا معکوس کنند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرینات هوازی و مصرف مکمل‌های مناسب می‌توانند به‌عنوان استراتژی‌های مؤثر در پیشگیری و مدیریت بیماری‌های متابولیک عمل کنند. در ادامه، بر اهمیت انجام تحقیقات بیشتر برای درک بهتر نقش آن‌ها در متابولیسم لیپیدها و گلوکز تأکید می‌شود.

پیام مقاله

در این مطالعه، تأثیر ترکیبی تمرین هوازی و مصرف قهوه سبز بر بهبود متابولیسم لیپیدی کبد در موش‌های تغذیه‌شده با رژیم پرچرب مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌ها نشان داد که هر دو روش به‌تنهایی تأثیر مثبتی بر کاهش تجمع چربی کبدی و تنظیم آنزیم‌های مرتبط با سنتز و تجزیه اسیدهای چرب دارند، اما ترکیب این دو روش (تمرین هوازی + قهوه سبز) بیشترین تأثیر را در بهبود پروفایل لیپیدی کبد و کاهش خطر بیماری‌های متابولیک کبدی داشت. نتایج این پژوهش حاکی از آن است که تمرینات هوازی می‌توانند به‌عنوان یک راهکار غیردارویی مؤثر در مدیریت کبد چرب و اختلالات متابولیک مرتبط با چاقی مورد استفاده قرار گیرند. همچنین، قهوه سبز نیز به‌عنوان یک مکمل طبیعی، پتانسیل تقلید بخشی از اثرات مفید ورزش را دارد و می‌تواند برای افرادی که محدودیت در انجام فعالیت‌های بدنی دارند، گزینه کمی مناسبی باشد. این یافته‌ها می‌توانند زمینه‌ساز تحقیقات آینده در جهت توسعه راهکارهای ترکیبی ورزش و مکمل‌های گیاهی برای پیشگیری و درمان بیماری‌های کبدی باشند.

تشکر و قدردانی

با سپاس فراوان از دانشگاه اصفهان و پژوهشگاه تربیت بدنی که با فراهم آوردن امکانات پژوهشی، منابع علمی ارزشمند و حمایت‌های بیدریغ، زمینه تدوین و انتشار این مقاله را فراهم نمودند.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله تأیید می‌کنند که هیچ‌گونه تعارض منافع (مالی، تحقیقاتی، شخصی یا سازمانی) که بر نتایج یا تفسیرهای این پژوهش تأثیرگذار باشد، وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

این پژوهش با رعایت کامل اصول اخلاقی و با تأیید کمیته اخلاق پژوهشکده رویان اصفهان انجام شده است. همچنین نویسندگان متعهد می‌شوند که هیچ‌گونه تخلف اخلاقی در فرآیند جمع‌آوری داده‌ها، تحلیل نتایج یا نگارش مقاله صورت نگرفته است.

منابع

1. Lee EC, Anand VV, Razavi AC, Alebna PL, Muthiah MD, Siddiqui MS, et al. The global epidemic of metabolic fatty liver disease. *Current Cardiology Reports*. 2024;26:199-210.
2. Su W, Chen M, Xiao L, Du S, Xue L, Feng R, Ye W. Association of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, and metabolic goal achievement with risk of chronic kidney disease. *Frontiers in Public Health*. 2022;10:1047794.
3. Caldart F, de Pretis N, Luchini C, Ciccocioppo R, Frulloni L. Pancreatic steatosis and metabolic pancreatic disease: a new entity? *Internal and Emergency Medicine*. 2023;18(8):2199-208.
4. Khamseh ME, Malek M, Jahangiri S, Nobarani S, Hekmatdoost A, Salavatizadeh M, et al. Insulin resistance/sensitivity measures as screening indicators of metabolic-associated fatty liver disease and liver fibrosis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2024;1:1-14.
5. Benites-Zapata VA, Bohorquez-Medina SL, Bohorquez-Medina AL. Markers of liver function and insulin resistance. In: *Biomarkers in diabetes*. Cham: Springer; 2022. pp. 195-216.
6. Imamura F, Fretts AM, Marklund M, Ardisson Korat AV, Yang W-S, Lankinen M, et al. Fatty acids in the de novo lipogenesis pathway and incidence of type 2 diabetes: a pooled analysis of prospective cohort studies. *PLoS Medicine*. 2017;(6):e1003102.
7. Hydes TJ, Ravi S, Loomba R, Gray ME. Evidence-based clinical advice for nutrition and dietary weight loss strategies for the management of NAFLD and NASH. *Clinical and Molecular Hepatology*.

- 2020;26(4):383.
8. Ramasubbu K, Devi Rajeswari V. Impairment of insulin signaling pathway PI3K/Akt/mTOR and insulin resistance induced AGEs on diabetes mellitus and neurodegenerative diseases: a perspective review. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2023;478(6):1307-24.
 9. Hodson L, Rosqvist F, Parry SA. The influence of dietary fatty acids on liver fat content and metabolism. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2020;79(1):30-41.
 10. Sorriento D, Di Vaia E, Iaccarino G. Physical exercise: a novel tool to protect mitochondrial health. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:660068.
 11. Lim AY, Chen Y-C, Hsu C-C, Fu T-C, Wang J-S. The effects of exercise training on mitochondrial function in cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(20):12559.
 12. Abdollahi M, Marandi SM, Ghaedi K, Safaeinejad Z, Kazeminasab F, Shirkhani S, et al. Insulin-related liver pathways and the therapeutic effects of aerobic training, green coffee, and chlorogenic acid supplementation in prediabetic mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022;2022.
 13. Xie MinHao XM, Chen GuiJie CG, Wan Peng WP, Dai ZhuQing DZ, Zeng XiaoXiong ZX, Sun Yi SY. Effects of dicaffeoylquinic acids from *Ilex kudingcha* on lipid metabolism and intestinal microbiota in high-fat-diet-fed mice. *J Agric Food Chem*. 2019;67(1):171-83.
 14. Farah A, de Paula Lima J. Consumption of chlorogenic acids through coffee and health implications. *Beverages*. 2019;5(1):11.
 15. Organization WH. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. World Health Organization; 2020.
 16. Cho Y, Lee SY. Useful biomarkers of metabolic syndrome. *MDPI*; 2022. p. 15003.
 17. Handelsman Y, Lepor NE. PCSK9 inhibitors in lipid management of patients with diabetes mellitus and high cardiovascular risk: a review. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(13):e008953.
 18. Brellenthin AG, Lee D-c, Bennie JA, Sui X, Blair SN. Resistance exercise, alone and in combination with aerobic exercise, and obesity in Dallas, Texas, US: A prospective cohort study. *PLoS Medicine*. 2021;1(6):e1003687.
 19. Zheng Y, Yang W, Sun W, Chen S, Liu D, Kong X, et al. Inhibition of porcine pancreatic α -amylase activity by chlorogenic acid. *Journal of Functional Foods*. 2020;64:103587.
 20. Zheng YuXue ZY, Yang WenHan YW, Sun WeiXuan SW, Chen ShiGuo CS, Liu DongHong LD, Kong XiangLi KX, et al. Inhibition of porcine pancreatic α -amylase activity by chlorogenic acid. *Journal of Functional Foods*. 2020;64:103587.
 21. Wada M, Yukawa K, Ogasawara H, Suzawa K, Maekawa T, Yamamoto Y, et al. GPR52 accelerates fatty acid biosynthesis in a ligand-dependent manner in hepatocytes and in response to excessive fat intake in mice. *Iscience*. 2021;24(4):102260.
 22. Wallace M, Metallo CM, editors. Tracing insights into de novo lipogenesis in liver and adipose tissues. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2020;108:65-71.
 23. Gavito AL, Bautista D, Suarez J, Badran S, Arco R, Pavón FJ, et al. Chronic IL-6 administration desensitizes IL-6 response in liver, causes hyperleptinemia and aggravates steatosis in diet-induced-obese mice. *PloS one*. 2016;11(6):e0157956.
 24. Guo Y-X, Wang B-Y, Gao H, Hua R-X, Gao L, He C-W, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- α : a pivotal regulator of the gastrointestinal tract. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2022;9:864039.
 25. Schlaepfer IR, Joshi M. CPT1A-mediated fat oxidation, mechanisms, and therapeutic potential. *Endocrinology*. 2020;161(2):bqz046.
 26. Muscella A, Stefàno E, Lunetti P, Capobianco L, Marsigliante S. The regulation of fat metabolism during aerobic exercise. *Biomolecules*. 2020;10(12):1699.
 27. Pino-de la Fuente F, Quezada L, Sepúlveda C, Monsalves-Alvarez M, Rodríguez JM, Sacristán C, et

- al. Exercise regulates lipid droplet dynamics in normal and fatty liver. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2019;1864(12):1585.
28. Eftekharzadeh M, Atashak S, Azarbayjani MA, Moradi L, Rahmati-Ahmadabad S. The effect of aerobic exercise on SREBP-1c gene expression in skeletal muscle in obese female rats. *Thrita*. 2023;12(1):1-20.
29. Dungubat E, Watabe S, Togashi-Kumagai A, Watanabe M, Kobayashi Y, Harada N, et al. Effects of caffeine and chlorogenic acid on nonalcoholic steatohepatitis in mice induced by choline-deficient, L-amino acid-defined, high-fat diet. *Nutrients*. 2020;12(12):3886.
30. Farias-Pereira R, Park C-S, Park Y. Mechanisms of action of coffee bioactive components on lipid metabolism. *Food Science and Biotechnology*. 2019;28(5):1287-96.
31. Wang W, Li L, Wang X. Therapeutic targets during mitochondrial lipid metabolism. Cham: Springer; 2020. pp. 205-8.
32. Calle P, Muñoz A, Sola A, Hotter G. CPT1a gene expression reverses the inflammatory and anti-phagocytic effect of 7-ketocholesterol in RAW264. 7 macrophages. *Lipids in Health and Disease*. 2019;18:1-10.