

The Effect of 8 Weeks of Endurance Training with Stevia Supplementation on the Expression of Genes (*POMC* and *MC4R*) Involved in Hypothalamic Axis Metabolism in Obese Male Wistar Rats

Mohammadi F¹, *Younesian A², Zia-ul-Haq SJ³

Author Address

1. MSc Student, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Sports Physiology, Shahrood University of Technology, Shahrood, Iran;
2. Associate Professor, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Sports Physiology, Shahrood University of Technology, Shahrood, Iran;
3. Assistant Professor, Department of Sports Physiology, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran.

*Corresponding Author Email: younesian@shahroodut.ac.ir

Received: 2022 January 5; Accepted: 2022 February 6

Abstract

Background & Objectives: Obesity results from complex interactions of environment, genetic factors, and human behavior. Studies of families, adopted children, and twins have shown that 45%–75% of changes in body mass index (BMI) between individuals are due to genetic factors. The melanocortin 4 receptor (*MC4R*) gene is a single exon and expresses a protein receptor containing 323 amino acids. Mutations in this gene cause partial or complete loss of function of this receptor, and by disrupting the energy homeostasis system, it is the most common cause of monogenic obesity and an important component of polygenic obesity. Studies on the effect of exercise and dietary supplements on the expression of hypothalamic genes involved in appetite and obesity are limited. Therefore, this study investigated the effect of 8 weeks of endurance training with stevia supplementation on the expression of genes (*POMC* and *MC4R*) involved in hypothalamic axis metabolism in obese male Wistar rats.

Methods: In the present experimental study, 25 adult Wistar rats were divided into 5 groups. Four groups underwent a high-calorie diet to gain weight; one group followed a normal diet. The groups were as follows: exercise-obese, stevia supplement-obese, exercise and stevia supplement-obese, obese, and control. The supplement groups received stevia at a dose of 250 mg/kg body weight of rats 5 days a week for 8 weeks. The training program consisted of walking on a treadmill with an intensity of 50% to 70% oxygen consumption, which started at 15 m/min in the first week and reached a speed of 22 m/min in the eighth week. Also, in the first and last 5 minutes, walking at a speed of 10 m/min was performed to warm up and cool down, respectively. Finally, the mice were anesthetized using a combination of 70 to 30 ketamine and xylazine (the injection rate was one large syringe/100 g body weight). Tissue sampling was performed in under 90 s. Tissue was cast into microtube shield RNA after selection. Immediately after the mRNAs were fixed, they were transferred into liquid nitrogen at –180°C and sent to the laboratory. It was placed in the laboratory at –80°C, and the genes were extracted. Data were analyzed using 1-way analysis of variance (ANOVA) and LSD post hoc test by SPSS software version 19 at a significance level of 0.05.

Results: The ANOVA showed no significant difference between the studied groups in the *MC4R* gene ($p=0.684$). But a significant difference was observed in the *POMC* gene ($p=0.031$). Based on the results of the LSD post hoc test, there was a significant difference in *POMC* gene expression between the obese group and the control group ($p=0.003$) and between the obese group and the stevia plus exercise group ($p=0.015$).

Conclusion: Based on the findings of this study, endurance training and stevia supplementation increased the expression of genes (*POMC* and *MC4R*) involved in hypothalamic axis metabolism and subsequently decreased appetite.

Keywords: *MC4R*, *POMC*, Stevia, Endurance training.

بررسی تأثیر هشت هفته تمرین استقامتی به همراه مکمل استویا در بیان ژن‌های درگیر در متابولیسم قوس هیپوتالاموس (POMC و MC4R) رت‌های نر ویستار چاق

فرزانه محمدی^۱، *علی یونسیان^۲، سیدجواد ضیاء الحق^۳

توضیحات نویسندگان

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، گرایش فیزیولوژی ورزش، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران؛
 ۲. دانشیار، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، گرایش فیزیولوژی ورزش، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران؛
 ۳. استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران.
 *رایانامه نویسنده مسئول: avounesian@shahroodui.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۵ دی ۱۴۰۰؛ تاریخ پذیرش: ۱۷ بهمن ۱۴۰۰

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات در زمینه اثر تمرینات ورزشی و مکمل‌های غذایی بر بیان ژن‌های هیپوتالاموسی درگیر در اشتها و چاقی اندک است؛ بنابراین، این تحقیق با هدف بررسی تأثیر هشت هفته تمرین استقامتی به همراه مکمل استویا در بیان ژن‌های درگیر در متابولیسم قوس هیپوتالاموس (POMC و MC4R) رت‌های نر ویستار چاق انجام شد. **روش بررسی:** در این پژوهش تجربی، ۲۵ سر رت ویستار بالغ در پنج گروه قرار گرفتند. چهار گروه از آن‌ها رژیم غذایی پرکالری را دریافت کردند تا چاق شوند. یک گروه نیز برنامه غذایی معمولی را دنبال کرد. گروه‌ها عبارت بود از: تمرین-چاق؛ مکمل استویا-چاق؛ تمرین و مکمل استویا-چاق؛ چاق؛ گواه. مکمل استویا به مقدار ۲۵۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن رت به مدت پنج روز در هفته و در طی هشت هفته داده شد. برنامه تمرینی راه رفتن روی تردمیل با شدت ۵۰ تا ۷۰ درصد اکسیژن مصرفی بود. در پایان موش‌ها بی‌هوش و ژن‌ها استخراج شدند. تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (آنوا) و آزمون تعقیبی LSD به وسیله نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ در سطح معناداری ۰/۰۵ صورت گرفت. **یافته‌ها:** نتایج آزمون آنوا نشان داد، بین گروه‌های مطالعه شده در ژن MC4R هیچ اختلاف معناداری وجود نداشت ($p=0/684$)؛ ولی در ژن POMC اختلاف معناداری مشاهده شد ($p=0/031$). براساس نتایج آزمون تعقیبی LSD، بین گروه چاق با گروه گواه ($p=0/003$) و بین گروه چاق با گروه استویا+ورزش ($p=0/015$) در بیان ژن POMC تفاوت معنادار وجود داشت. **نتیجه‌گیری:** تمرین استقامتی و مکمل استویا باعث افزایش بیان ژن‌های درگیر در متابولیسم قوس هیپوتالاموس (POMC و MC4R) و متعاقب آن، کاهش اشتها می‌شود. **کلیدواژه‌ها:** POMC، MC4R، استویا، تمرین استقامتی.

سیگنال‌های گرسنگی و سیری و تنظیم اشتها ایفا می‌کند (۱۰).

برای کاهش وزن، مکمل‌های ترکیبی زیادی آزمایش شده است؛ برای مثال براساس یافته‌ها، پژوهشگران ترکیب مرکبات ترش با علف چای و کافئین همراه با یک رژیم غذایی و برنامه ورزشی را در کاهش وزن و کاهش چربی مردان دارای اضافه‌وزن و سالم، مؤثر دانستند (۱۱). احتمال مفید بودن داروهای ضدچاقی و جراحی‌ها در سال‌های اخیر بیشتر شده است؛ اما داده‌های حاصل از اطلاعات درازمدت هنوز به‌طور قطع مشخص نشده است. مطالعات اولیه نشان داد، این داروهای جدید با احتمال کمتری بر کاهش وزن تأثیر دارند؛ اما اثرات جانبی زیادتری به‌همراه خواهند داشت (۱۲، ۱۳).

یکی از گیاهانی که برای درمان مشکلات بیماری‌های متابولیک و کاهش وزن استفاده می‌شود، گیاه استویا^۹ است که در آمریکای جنوبی و پاراگوئه و برزیل رشد می‌کند. خواص ضدالتهابی گیاه استویا (۱۴) و تأثیرات کاهش چربی خون^{۱۱} آن از طریق تعامل مصرف استویا و فعال‌سازی PPARs^{۱۲} به‌اثبات رسیده است (۱۵). آسائی و همکاران در پژوهشی دریافتند، مصرف خوراکی عصاره استویا به‌مدت ۲۸ روز به‌میزان ۴۰۰ میلی‌گرم بر وزن بدن، به‌طور معناداری گلوکز خون ناشتا و تری‌گلیسیرید را در رت‌های اسپراگ داوولی دیابتی کاهش می‌دهد (۱۶). در پژوهش اکبرزاده و همکاران مشخص شد، مصرف خوراکی عصاره استویا به مقدار ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر وزن بدن به‌مدت سی روز باوجود کاهش سطوح آمنتین، سبب کاهش معنادار میزان گلوکز و تری‌گلیسیرید در رت‌های دیابتی می‌شود (۱۷).

مطالعات انجام‌شده در زمینه چاقی در جمعیت‌های آسیایی به‌خصوص در منطقه خاورمیانه، اندک بوده و نتایج آن‌ها متناقض است؛ برای مثال اصغری و همکاران طی بررسی روی داده‌های مطالعه قند و لیپید تهران، گزارش کردند که هیچ‌کدام از نمایه‌های کیفیت رژیم غذایی^{۱۳} (DQI-I) و سندرم میلودیسپلاستیک^{۱۴} (MDS) و شاخص تغذیه سالم^{۱۵} (HEI-2005) با دور کمر یا BMI مرتبط نیست (۱۸). علاوه‌براین، تأثیر رژیم غذایی بر درمان چاقی و عوارض مرتبط با آن در بین نژادهایی با ساختارهای ژنتیکی مختلف، متفاوت است (۱۹). این اثرات دوگانه بین ساختار ژنتیک و رژیم غذایی لزوم و اهمیت بررسی و مطالعه برهم‌کنش‌های بین ژن MC4R و رژیم غذایی را مشخص می‌کند. از طرفی مطالعات محدودی در زمینه تأثیر فعالیت بدنی بر بیان ژن‌های POMC و MC4R در نمونه‌های انسانی انجام گرفته است؛ اما ژن‌ها از طریق گرفتن نمونه خونی بررسی شده‌اند (۲۰)؛ درحالی‌که جایگاه اصلی این ژن‌ها در قوس هیپوتالاموس است. از دلایل اصلی انجام تحقیق حاضر روی موش‌های صحرایی این بود که برای بررسی این ژن‌ها، قوس هیپوتالاموس آزمایش و مطالعه شود؛ بنابراین هدف تحقیق حاضر، بررسی تأثیر هشت هفته تمرین استقامتی به‌همراه مکمل استویا در بیان ژن‌های درگیر در متابولیسم قوس هیپوتالاموس

شیوع چاقی و اضافه‌وزن^۱ در دو دهه اخیر چشمگیر بوده و همه گروه‌های سنی را با مشکل مواجه کرده است (۱). براساس گزارش سازمان جهانی بهداشت، در سال ۲۰۱۶ نزدیک به ۴۰ درصد از جمعیت بزرگسال جهان دچار اضافه‌وزن و حدود ۱۳ درصد از آن‌ها مبتلا به چاقی بودند (۲). سالانه بیش از ۲/۸ میلیون نفر در جهان به‌علت داشتن اضافه‌وزن و چاقی جان خود را از دست می‌دهند (۳). شیوع چاقی و اضافه‌وزن در جمعیت بزرگسال ایران به‌ترتیب ۲۲/۷ درصد و ۵۹/۳ درصد گزارش شده است (۴).

چاقی، اختلال متابولیک^۲ چندعاملی به‌شمار می‌رود که آغاز و پیشرفت آن ناشی از تعاملات چندگانه میان عوامل ژنتیک، فیزیولوژیک، متابولیک، اقتصادی اجتماعی و شیوه زندگی به‌ویژه فعالیت بدنی و رژیم غذایی است (۱). به‌بیان‌دیگر، چاقی حاصل برهم‌کنش متقابل و پیچیده محیط و عوامل ژنتیکی^۳ و رفتار انسان است. مطالعه روی خانواده‌ها و فرزندخوانده‌ها و دوقلوها نشان داد، ۴۵ تا ۷۵ درصد از تغییرات شاخص توده بدنی^۴ (BMI) بین افراد، مربوط به عوامل ژنتیکی است (۵). پژوهش‌ها در زمینه نقش ژنتیکی چاقی، حاکی از آن است که حداقل ۲۵۰ ژن در چاقی نقش دارد (۵، ۶).

ژن رسپتور ملانوکورتین^۴ (MC4R)، تک‌اگزونه و بیان‌کننده یک رسپتور پروتئینی حاوی ۳۲۳ اسیدآمینو است. رسپتور ملانوکورتین^۴ به‌عنوان یکی از اجزای سیستم لپتین-ملانوکورتین نقش مهمی در تنظیم رفتارهای غذاخوردن و هموستاز انرژی ایفا می‌کند (۶)؛ به‌طوری‌که جهش‌های این ژن سبب نقصان جزئی یا کامل عملکرد این رسپتور می‌شود و با ایجاد اختلال در سیستم هموستاز انرژی، شایع‌ترین دلیل چاقی مونوزنیک و جزء مهم چاقی پلی‌ژنیک به‌شمار می‌آید (۷). گیرنده MC4R در سطح نورون‌های هدف در هسته‌های پاراونتریکولار هیپوتالاموس که در تنظیم اشتها نقش عمده‌ای دارند، بیان می‌شود (۷). سیستم لپتین-ملانوکورتین با اثر لپتین ترشح‌شده از بافت چربی فعال می‌شود (۷)؛ به‌گونه‌ای که با اتصال لپتین به گیرنده‌های خود در سطح نورون‌ها، بیان پرواپیوملانوکورتین^۶ (POMC) افزایش می‌یابد (۸). این پروهورمون در هسته‌های آرکوئیتی به هورمون محرک ملانوسیتی آلفا^۷ (α-MSH) و چندین پپتید فعال بیولوژیک دیگر شکسته می‌شود. با اتصال α-MSH به گیرنده‌های MC4R، اشتها کاهش می‌یابد و دریافت‌های غذایی مهار می‌شود. اتصال لپتین به گیرنده‌ها، علاوه‌بر افزایش بیان مهارکننده‌های اشتها، کاهش و مهار بیان پروتئین‌های افزایش‌دهنده اشتها را در پی دارد (۹). ازجمله نوروپپتیدهای مهارکننده اشتها می‌توان AgRP^۹ را نام برد که با آنتاگونیزه کردن عملکرد MC4R منجر به افزایش دریافت انرژی و اشتها می‌شود؛ بنابراین MC4R با کمک این دو هورمون نقش مهمی در

9. Agouti related peptid

10. Bertoni rebaudiana stevia

11. Hypolipidemic

12. Peroxisome proliferator-activated receptors

13. Dietary quality index international

14. Myelodysplastic syndromes

15. Healthy eating index

1. Obesity and overweight

2. Metabolic Disorder

3. Genetic factors

4. Body mass index

5. Mutations in the melanocortin 4 receptor gene

6. Pro-opiomelanocortin

7. Alpha-melanocyte stimulating hormone

8. Anorexigenic

رت‌های نرو و پستار چاق بود. (POMC و MC4R)

۲ روش بررسی

با پانزده متر در دقیقه در هفته اول شروع شد و به سرعت ۲۲ متر در دقیقه در هفته هشتم رسید. همچنین در پنج دقیقه ابتدایی و انتهایی به منظور گرم کردن و برگشت به حالت اولیه، راه رفتن با سرعت ۱۰ متر در دقیقه انجام گرفت. در پایان با استفاده از ترکیب ۷۰ به ۳۰ کتامین و زایلازین موش‌ها بی‌هوش شدند و مقدار تزریق یک خط سرنگ بزرگ به ازای هر صد گرم وزن بدن موش بود. نمونه برداری بافت کمتر از نود ثانیه انجام گرفت. بافت بعد از انتخاب داخل مایع RNA شیلد میکروتوب انداخته شد. بلافاصله بعد از اینکه mRNAها ثابت شدند، به داخل نیتروژن مایع با دمای ۱۸۰- انتقال یافتند و به آزمایشگاه ارسال شدند. در آزمایشگاه در ۸۰- درجه قرار گرفتند و ژن‌ها استخراج شدند.

داده‌ها پس از جمع‌آوری، به وسیله نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ در سطح معناداری ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شد. بعد از تأیید نرمال بودن داده‌ها به کمک آزمون شاپیرو-ویلک و همگنی واریانس‌ها توسط آزمون لون، برای مقایسه اختلاف بین گروه‌ها، آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (آنوا) و آزمون تعقیبی LSD به کار رفت.

۳ یافته‌ها

شاخص‌های توصیفی میانگین و انحراف معیار ژن‌های POMC و MC4R در جدول ۱ ارائه شده است.

در پژوهش تجربی حاضر، ۲۵ سر رت ویستار بالغ از انستیتو پاستور کرج تهیه شد. آزمودنی‌ها به اتاق نگهداری حیوانات آزمایشگاه دانشگاه صنعتی شاهرود با دمای محیطی ۲۲ درجه، رطوبت ۵۰ درصد و نور کنترل شده (چرخه دوازده ساعته روشنایی تاریکی) منتقل شدند و دوره سازش پذیری یک هفته‌ای را طی کردند تا عوامل محیطی ناخواسته مانند جابه‌جایی یا حتی دما و نور و رطوبت بر آزمودنی‌ها اثر نامطلوب نداشته باشد. بعد از سازگاری، آزمودنی‌ها در پنج گروه قرار گرفتند که چهار گروه از آن‌ها رژیم غذایی پرکالری را دریافت کردند تا چاق شوند. یک گروه نیز برنامه غذایی معمولی را دنبال کرد. از جمله ملاحظات اخلاقی این پژوهش استفاده از ترکیب ۷۰ به ۳۰ کتامین و زایلازین به جای کلروفورم برای بی‌هوش کردن موش‌ها بود.

گروه‌ها عبارت بود از: تمرین-چاق؛ مکمل استویا-چاق؛ تمرین و مکمل استویا-چاق؛ چاق؛ گواه. رت‌ها، مکمل استویا را به مقدار ۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن رت به مدت پنج روز در هفته و هشت هفته دریافت کردند (۲۱). شدت ورزش براساس برنامه پیشنهادی لی و همکاران انتخاب شد (۲۲). محتوای برنامه توسط پنج تن از اساتید فیزیولوژی ورزشی به تأیید رسید. برنامه تمرینی شامل راه رفتن روی تردمیل با شدت ۵۰ تا ۷۰ درصد اکسیژن مصرفی بود که

جدول ۱. شاخص‌های توصیفی میانگین و انحراف معیار ژن‌های POMC و MC4R در گروه‌های مطالعه شده

گروه	ژن	تعداد	میانگین	انحراف معیار
گواه	POMC	۵	۲۴/۸۳	۱/۱۳
	MC4R	۵	۱/۷۶	۲/۷۳
چاق	POMC	۵	۲۱/۷۱	۱/۴۴
	MC4R	۵	۰/۲۷	۱/۷۸
استویا	POMC	۵	۲۳/۱۱	۱/۳۷
	MC4R	۵	۱/۰۰	۲/۵۸
ورزش	POMC	۵	۲۳/۱۸	۱/۷۳
	MC4R	۵	۰/۷۸	۰/۵۴
استویا+ورزش	POMC	۵	۲۴/۱۹	۱/۵۶
	MC4R	۵	۱/۸۲	۱/۲۸
مجموع	POMC	۲۵	۲۳/۴۰	۱/۷۲
	MC4R	۲۵	۱/۱۲	۱/۸۹

نتایج آزمون شاپیرو-ویلک نشان داد، توزیع داده‌های هر دو متغیر در همه گروه‌های بررسی شده طبیعی بود ($p > 0/05$). همچنین نتایج آزمون لون مشخص کرد، واریانس‌ها همگن بود ($p > 0/05$). برای مقایسه

جدول ۲. نتایج آزمون آنوا برای مقایسه ژن‌های POMC و MC4R در گروه‌های مطالعه شده

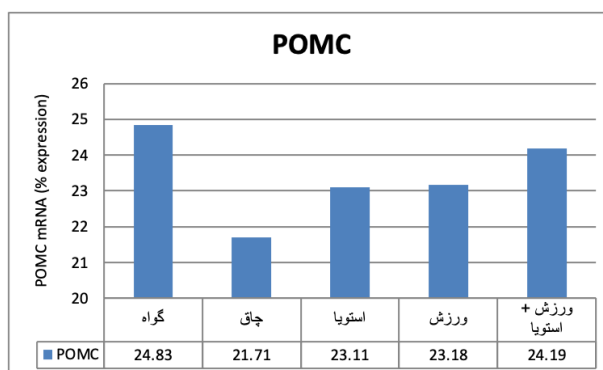
منبع تغییرات ژن	مجموع مربعات	df	میانگین مربعات	F	مقدار احتمال
بین‌گروهی	۲۸/۲۷	۴	۷/۰۶	۳/۲۹	۰/۰۳۱
	۸/۸۶	۴	۲/۲۱	۰/۵۷	۰/۶۸۴
درون‌گروهی	۴۲/۸۹	۲۰	۲/۱۴		
	۷۷/۰۵	۲۰	۳/۸۵		
مجموع	۷۱/۱۶	۲۴			
	۸۵/۹۲	۲۴			

همان‌طور که نتایج جدول ۲ نشان می‌دهد، بین گروه‌های مطالعه‌شده در ژن MC4R هیچ اختلاف معناداری وجود نداشت ($p=0/684$)؛ ولی در ژن POMC اختلاف معناداری مشاهده شد ($p=0/031$). برای

مشخص شدن جایگاه این اختلاف از آزمون تعقیبی LSD استفاده شد که نتایج آن در جدول ۳ ارائه شده است.

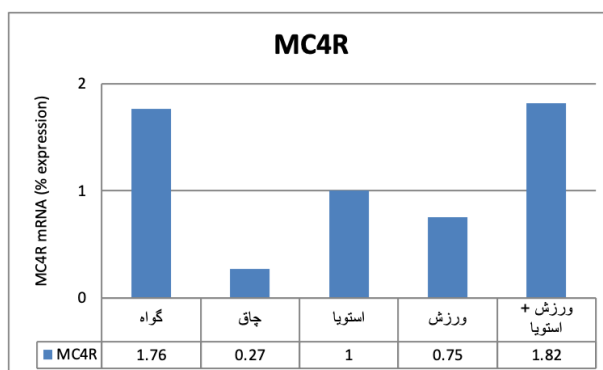
جدول ۳. نتایج آزمون تعقیبی LSD برای مشخص شدن جایگاه اختلاف بین گروه‌ها در ژن POMC

مقدار احتمال	اختلاف میانگین	گروه	گروه
۰/۰۰۳	-۳/۱۱	گواه	چاق
۰/۰۱۵	-۲/۴۷	استویا+ ورزش	چاق



نمودار ۱. بیان ژن POMC در گروه‌های مطالعه‌شده

همان‌طور که در نمودار ۱ مشخص است، بین گروه چاق با گروه گواه و بین گروه چاق با گروه استویا+ ورزش در بیان ژن POMC تفاوت وجود داشت که این تفاوت با توجه به جدول ۳ معنادار بود (به ترتیب $p=0/015$ و $p=0/003$).



نمودار ۲. بیان ژن MC4R در گروه‌های مطالعه‌شده

افزایش بیان ژن POMC شده است. یافته‌های این تحقیق در ارتباط با ژن MC4R مشخص کرد، در گروه چاق در مقایسه با گروه گواه بیان ژن MC4R کاهش یافت و در همه گروه‌های چاق دریافت‌کننده مداخله، افزایش یافت؛ حتی در گروه ورزش با استویا بیشتر از گروه گواه بود؛ ولی این تغییرات از لحاظ آماری معنادار نبود. از دلایل احتمالی معنادار نشدن می‌توان به کم بودن مدت زمان مداخله و کم بودن دوزهای مصرفی مکمل اشاره کرد. نتایج پژوهش حاضر با یافته‌های این پژوهش‌ها همخوان است: بنیت-ریبیرو و همکاران دریافتند، سطح POMC و MC4R در هیپوتالاموس بلافاصله پس از ورزش حاد افزایش می‌یابد و حتی در سه ساعت بعد از تمرین نیز بالا می‌ماند (۲۳)؛ کاروزو و همکاران به بررسی یک دوره کوتاه مدت ورزش داوطلبانه و پس از آن یک دوره بی‌حرکی بر ژن‌های هیپوتالاموس دخیل در اشتها در رت‌های ماده و

همان‌طور که در نمودار ۲ مشخص است، هرچند بین گروه چاق با سایر گروه‌ها در بیان ژن MC4R تفاوت وجود داشت، با توجه به جدول ۲ این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود ($p=0/684$).

۴ بحث

تحقیق حاضر با هدف بررسی تأثیر هشت هفته تمرین استقامتی به همراه مکمل استویا در بیان ژن‌های درگیر در متابولیسم قوس هیپوتالاموس (POMC و MC4R) رت‌های نر ویستار چاق انجام شد. نتایج نشان داد، بین گروه گواه با گروه چاق در بیان ژن POMC تفاوت معناداری وجود داشت؛ ولی بین گروه گواه با گروه‌های استویا، ورزش و ورزش با استویا تفاوت معناداری مشاهده نشد. به عبارت دیگر چاقی القاشده باعث کاهش در بیان ژن POMC شده است؛ ولی مکمل استویا، ورزش و ورزش با استویا عوارض چاقی را کاهش داده و سبب

فرزندان آن‌ها پرداختند. داده‌های پژوهش آنان افزایش کلی بیان mRNA و POMC را در پاسخ به ورزش در فرزندان مادران لاغر نشان داد (۲۴)؛ جیاکسو و ویبی دریافتند که تغییرات بیان ژن POMC در مناطق مختلف مغز موش از جمله قشر جلویی و هیپوکامپ و هیپوتالاموس به‌عنوان پاسخ به تمرینات حاد تردمیل مزمن و شدید متفاوت است؛ به‌طوری‌که در قشر جلویی و هیپوکامپ کاهش و در هیپوتالاموس افزایش یافته است (۲۵).

یافته‌های پژوهش حاضر با نتایج تحقیق لورنزی و همکاران همخوان نیست. آن‌ها نشان دادند، بعد از دوازده هفته ورزش سنگین با شدت ۳۵ متر در دقیقه تغییر معناداری در بیان ژن POMC ایجاد نشده است (۲۶). همچنین با نتایج پژوهش خزعلی و همکاران که کاهش معناداری را در بیان ژن POMC بعد از تیمار با ورزش متوسط منظم یک‌ماهه در رت‌های نر ویستار مشاهده کردند، همخوانی ندارد (۲۷). از دلایل احتمالی این ناهمخوانی می‌توان به شدت و مدت دوره تمرینی اشاره کرد.

در حال حاضر، اثرات POMC/ α -MSH و MC4R و پلی‌اتیلن بر پپتیدهای اورکسینیک/بی‌اشتها نامشخص است؛ زیرا نتایج متناقض است. براساس مطالعات انجام‌شده، در کوتاه‌مدت بیان NPY/AgRP توسط فعالیت بدنی برای حمایت از هزینه‌های انرژی ورزش و محافظت از ارگانسیم افزایش می‌یابد؛ درحالی‌که سطوح POMC/ α -MSH و MC4R به‌منظور همکاری با سیستم NPY/AgRP و حفظ هزینه‌های انرژی، کم می‌شود و مصرف غذا را افزایش می‌دهد (۲۳). باوجوداین، به‌دلیل انعطاف‌پذیری مغز برای انطباق با محرک‌ها و سطح مصرف انرژی، در درازمدت بیان POMC/ α -MSH و MC4R در نتیجه فعالیت بدنی منظم افزایش می‌یابد. این فرضیه با حجم وسیعی از ادبیات توجیه می‌شود که نشان می‌دهد فعالیت بدنی معمولی مصرف غذا و وزن بدن را کم می‌کند و شرایط مربوط به اضافه‌وزن و چاقی را بهبود می‌بخشد (۲۸، ۲۹).

علاوه‌براین یافته‌های پژوهش حاضر مشخص کرد، تمرین به‌همراه مصرف مکمل استویا در آزمودنی‌های چاق تأثیرات افزایشی بیشتری بر بیان ژن POMC دارد. قندهای موجود در گیاه استویا کالری‌زا نیستند و می‌توانند بدون افزودن وزن، میل به شیرینی را در افراد ارضا کنند؛ به‌علاوه استفاده از این گیاه میل به خوردن غذاهای چرب را کاهش می‌دهد و بر کنترل اشتها تأثیر دارد و آن را مهار می‌کند؛ همچنین اثرات ژن‌های درگیر در متابولیسم قوس هیپوتالاموس (POMC و MC4R) منجر به کاهش اشتها می‌شود؛ بنابراین به‌نظر می‌رسد مکمل استویا از طریق افزایش بیان ژن‌های POMC و MC4R، میل به خوردن

غذاهای چرب را کاهش می‌دهد و اشتها را مهار می‌کند. در ارتباط با تأثیرگذاری مکمل استویا بر بیان ژن POMC، نویسندگان پژوهشی مشابه این تحقیق نیافتند تا نتایج پژوهش حاضر را با آن مقایسه کنند. به‌دلیل کمبود اطلاعات درباره تأثیر مکمل‌های غذایی بر بیان ژن POMC، سازوکارهای دقیق عوامل اثرگذار بر آن هنوز به‌درستی مشخص نشده است. علاوه‌براین یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد، تمرین به‌همراه مصرف مکمل استویا در آزمودنی‌های چاق تأثیرات افزایشی بیشتری بر بیان ژن POMC داشت.

۵ نتیجه‌گیری

به‌طور خلاصه، هشت هفته تمرین استقامتی به‌همراه مکمل استویا موجب افزایش بیان ژن‌های درگیر در متابولیسم قوس هیپوتالاموس (POMC و MC4R) رت‌های نر ویستار چاق می‌شود. براساس یافته‌های این پژوهش، تمرین استقامتی و مکمل استویا باعث افزایش بیان ژن‌های درگیر در متابولیسم قوس هیپوتالاموس (POMC و MC4R) و متعاقب آن، کاهش اشتها می‌شود.

۶ تشکر و قدردانی

از تمامی کارکنان آزمایشگاه دانشگاه آزاد شاهرود که در انجام پژوهش، محققان را یاری رساندند، قدردانی می‌شود.

۷ بیانیه‌ها

تأییدیه اخلاقی و رضایت‌نامه از شرکت‌کنندگان

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی‌ارشد فیزیولوژی ورزشی دانشگاه صنعتی شاهرود با کد اخلاق IR.IAU.SHAHROOD.REC.1399.006 است.

رضایت برای انتشار

این امر غیرقابل اجرا است.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند هیچ‌گونه تضاد منافی ندارند.

منابع مالی

تأمین منابع مالی این پژوهش از هزینه‌های شخصی بوده و توسط هیچ نهاد یا سازمانی تأمین نشده است.

مشارکت نویسندگان

نویسنده اول مطالعات کتابخانه‌ای و ایده‌پردازی را انجام داد. نویسنده دوم نظارت بر اجرای تمام مراحل پژوهش را بر عهده داشت. نویسنده سوم تجزیه و تحلیل داده‌ها و تفسیر آن‌ها را انجام داد.

References

- Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288–98. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
- World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]; 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Hruby A, Hu FB. The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(7):673–89. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0243-x>
- Djalalinia S, Saeedi Moghaddam S, Sheidaei A, Rezaei N, Naghibi Irvani SS, Modirian M, et al. Patterns of obesity and overweight in the Iranian population: findings of STEPs 2016. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:42. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00042>

5. Cheung WW, Mao P. Recent advances in obesity: genetics and beyond. *ISRN Endocrinol.* 2012;2012:536905. <https://doi.org/10.5402/2012/536905>
6. Pérusse L, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Rankinen T, Snyder E, Sands J, et al. The human obesity gene map: the 2000 update. *Obes Res.* 2001;9(2):135–69. <https://doi.org/10.1038/oby.2001.17>
7. Tao YX. The melanocortin-4 receptor: Physiology, pharmacology, and pathophysiology. *Endocr Rev.* 2010;31(4):506–43. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0037>
8. Beckers S, Zegers D, Van Gaal LF, Van Hul W. The role of the leptin–melanocortin signalling pathway in the control of food intake. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2009;19(4):267–87. <https://doi.org/10.1615/critrevueukargeneexpr.v19.i4.20>
9. Govaerts C, Srinivasan S, Shapiro A, Zhang S, Picard F, Clement K, et al. Obesity-associated mutations in the melanocortin 4 receptor provide novel insights into its function. *Peptides.* 2005;26(10):1909–19. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2004.11.042>
10. Valette M, Bellisle F, Carette C, Poitou C, Dubern B, Paradis G, et al. Eating behaviour in obese patients with melanocortin-4 receptor mutations: a literature review. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(8):1027–35. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.169>
11. Monazamnezhad A, Habibi A, Shakeriyan S, Majdinasab N, Ghalvand A. The effects of aerobic exercise on lipid profile and body composition in women with multiple sclerosis. *Jundishapur J Chronic Dis Care.* 2015;4(1); e26619. <https://dx.doi.org/10.5812/jjcdc.26619>
12. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiert ML, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377(9774):1341–52. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60205-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60205-5)
13. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med.* 2010;363(3):245–56. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0909809>
14. Jeong IY, Lee HJ, Jin CH, Park YD, Choi DS, Kang MA. Anti-inflammatory activity of stevia rebaudiana in LPS-induced RAW 264.7 cells. *Journal of Food Science & Nutrition.* 2010;15(1):14–8. <https://doi.org/10.3746/jfn.2010.15.1.014>
15. Silva GEC da, Assef AH, Albino CC, Ferri L de AF, Tassin G, Takahashi MH, et al. Investigation of the tolerability of oral stevioside in Brazilian hyperlipidemic patients. *Brazilian Archives of Biology and Technology.* 2006;49:583–7. <https://doi.org/10.1590/S1516-89132006000500007>
16. Assaei R, Mokarram P, Dastghaib S, Darbandi S, Darbandi M, Zal F, et al. Hypoglycemic effect of aquatic extract of stevia in pancreas of diabetic rats: PPARγ-dependent regulation or antioxidant potential. *Avicenna J Med Biotechnol.* 2016;8(2):65–74.
17. Akbarzadeh S, Eskandari F, Tangestani H, Bagherinejad ST, Bargahi A, Bazzi P, et al. The effect of Stevia rebaudiana on serum omentin and visfatin level in STZ-induced diabetic rats. *J Diet Suppl.* 2015;12(1):11–22. <https://doi.org/10.3109/19390211.2014.901999>
18. Asghari G, Mirmiran P, Rashidkhani B, Asghari-Jafarabadi M, Mehran M, Azizi F. The association between diet quality indices and obesity: Tehran lipid and glucose study. *Arch Iran Med.* 2012;15(10):599–605.
19. Casazza K, Dulin-Keita A, Gower BA, Fernandez JR. Differential influence of diet and physical activity on components of metabolic syndrome in a multiethnic sample of children. *J Am Diet Assoc.* 2009;109(2):236–44. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2008.10.054>
20. Hemati Nafar M, Kordi MR, Chubineh S, Chubineh S. The effect of six-weeks high intensity interval training (HIIT) on fibrinolytic factors (t-PA, PAI-1& t-PA/PAI-1) in sedentary young men. *Journal of Sport Biosciences.* 2013;5(3):77–89. [Persian] <https://doi.org/10.22059/jsb.2013.32188>
21. Shi X, Zhou X, Chu X, Wang J, Xie B, Ge J, et al. Allicin improves metabolism in high-fat diet-induced obese mice by modulating the gut microbiota. *Nutrients.* 2019;11(12):2909. <https://doi.org/10.3390/nu11122909>
22. Lee MH, Kim H, Kim SS, Lee TH, Lim BV, Chang HK, et al. Treadmill exercise suppresses ischemia-induced increment in apoptosis and cell proliferation in hippocampal dentate gyrus of gerbils. *Life Sci.* 2003;73(19):2455–65. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(03\)00655-6](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(03)00655-6)
23. Benite-Ribeiro SA, Putt DA, Santos JM. The effect of physical exercise on orexigenic and anorexigenic peptides and its role on long-term feeding control. *Med Hypotheses.* 2016;93:30–3. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.05.005>
24. Caruso V, Bahari H, Morris MJ. The beneficial effects of early short-term exercise in the offspring of obese mothers are accompanied by alterations in the hypothalamic gene expression of appetite regulators and FTO (fat mass and obesity associated) gene. *J Neuroendocrinol.* 2013;25(8):742–52. <https://doi.org/10.1111/jne.12053>
25. Jiayu C, Weiyi Y. Influence of acute and chronic treadmill exercise on rat brain POMC gene expression. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(5):954–7. <https://doi.org/10.1097/00005768-200005000-00012>
26. Lorenzetti FM, Fojo D, Chaves S. Does resistance training modulate food intake and hypothalamic neuropeptides mRNA expression in rats. *Clinical and Experimental Medical Sciences.* 2013;1(7):299–308.
27. Khazali H, Khajehnasiri N, Sheikhzadeh Hesari F. Alterations of hypothalamic pro-opiomelanocortin gene expression and appetite in response, to one-month regular moderate exercise. *Experimental Animal Biology.* 2018;7(2):125–34. [Persian] <https://doi.org/10.30473/eab.2018.5188>
28. Cintra DE, Ropelle ER, Pauli JR. Brain regulation of food intake and expenditure energy: molecular action of insulin, leptin and physical exercise. *Rev Neurol.* 2007;45(11):672–82. [Spanish]
29. Benite-Ribeiro SA, Santos JMD, Duarte JAR. Moderate physical exercise attenuates the alterations of feeding behaviour induced by social stress in female rats. *Cell Biochem Funct.* 2014;32(2):142–9. <https://doi.org/10.1002/cbf.2984>