

تأثیر تمرین هوازی همراه با مصرف زنجبیل بر سطوح پلاسمایی آدیپوکاین گلیپیکان-۴ و هپاتوکاین فتوئین-A موش‌های صحرایی مبتلا به کبد چرب غیر الکلی

بهار زندی^۱، بهرام عابدی^۲

۱- کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت‌بدنی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- نویسنده مسئول: استاد گروه تربیت‌بدنی، واحد محلات، دانشگاه آزاد اسلامی، محلات، ایران. پست الکترونیکی: abedi@iaumahallat.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۲/۴

تاریخ دریافت: ۹۹/۱۰/۱۵

چکیده

سابقه و هدف: کبد چرب یکی از بیماری‌های شایع در نتیجه چاقی و اضافه وزن است و اخیراً توجه زیادی به نقش گیاهان دارویی در درمان آن معطوف شده است. هدف از پژوهش حاضر، بررسی تأثیر تمرین هوازی همراه با مصرف زنجبیل بر آدیپوکاین گلیپیکان-۴ و هپاتوکاین فتوئین-A موش‌های مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بود.

مواد و روش‌ها: این پژوهش از نوع تجربی است. ۴۰ موش صحرایی که با استفاده از رژیم غذایی پر چرب به کبد چرب غیر الکلی مبتلا شدند، به طور تصادفی به چهار گروه کنترل، زنجبیل، تمرین هوازی و تمرین هوازی+زنجبیل تقسیم شدند، تمرینات به مدت ۸ هفته و ۵ روز در هفته انجام شد. فعالیت بدنی به صورت تمرین هوازی با استفاده از کارسنج نوارگردان در جوندگان با سرعت ۲۰ تا ۲۵ متر در دقیقه معادل ۶۰ تا ۶۵٪ بیشینه اکسیژن مصرفی انجام شد. تمرین به مدت ۶۰ دقیقه در روز انجام شد و هر هفته بر سرعت تردمیل افزوده شد. مصرف زنجبیل با دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت روزانه (یک بار در روز در ساعت ۸ صبح) بود.

یافته‌ها: نتایج نشان داد تمرین منجر به افزایش معنی‌دار گلیپیکان-۴ شد ($P=0/001$)، اما اثر زنجبیل ($P=0/64$) و تمرین + زنجبیل معنی‌دار نبود ($P=0/95$). همچنین، تمرین منجر به کاهش معنی‌دار فتوئین-A شد ($P=0/001$)، اما اثر زنجبیل ($P=0/12$) و تمرین + زنجبیل معنی‌دار نبود ($P=0/69$).

نتیجه‌گیری: احتمالاً تمرین هوازی منجر به بهبود بیماری کبد چرب غیر الکلی از راه بهبود سیگنالینگ انسولین، از طریق افزایش گلیپیکان-۴ و کاهش فتوئین-A می‌شود.

واژگان کلیدی: کبد چرب، گلیپیکان-۴، فتوئین-A، تمرین هوازی، زنجبیل

• مقدمه

این عارضه، نقطه شروع مقاومت کبد در برابر انسولین می‌باشد (۱). در پیو ستار بیماری‌های کبدی گروهی از بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی به شکل خطرناکی از آن یعنی استئاتوهپاتیت غیر الکلی (NASH) مبتلا می‌شوند که با عدم تصفیه چربی‌ها، فیروز و التهاب کبدی همراه می‌باشد و می‌تواند در نهایت به سیروز کبدی و سرطانی شدن سلول‌های کبدی منجر گردد (۱). مطالعات علت یابی کبد چرب غیرالکلی نشان می‌دهند که احتمالاً علت بیماری، عدم تناسب بین جذب اسیدهای چرب و اکسایش یا سنتز و آزاد سازی آنها به صورت لیپوپروتئین VLDL از کبد می‌باشد. دلایل افزایش جذب

یکی از مشکلات جوامع امروزی، فراگیر شدن پدیده چاقی و اضافه وزن می‌باشد. حدود ۱ میلیارد نفر از جمعیت جهان دچار اضافه وزن و حدود ۳۰۰ میلیون نفر دچار چاقی هستند. چاقی به ویژه چاقی مرکزی و عدم تحرک جسمانی عوامل خطرزایی برای پیشرفت بیماری‌های دیابت نوع دوم و کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) محسوب می‌شود (۱). در واقع، کبد چرب غیرالکلی شکل نسبتاً خوشخیم بیماری‌های کبدی می‌باشد که مشخصه آن تجمع بیش از اندازه چربی‌ها به ویژه تری‌گلیسریدها در داخل سلول‌های کبدی به علت عدم تصفیه چربی می‌باشد که با التهاب کبدی و یا بدون التهاب آن همراه است (۲) و در واقع

فتوئین-A، فعالیت Akt را در کبد بازداري می‌کند. لذا شاید در افزایش قند خون بوسیله اثر بر افزایش مقاومت انسولین کبدی مؤثر باشد (۱۱).

از سوی دیگر، به طور کلی شواهد معتبری از تأثیر فعالیت ورزشی در درمان کبد چرب غیرالکلی موجود است. افراد مبتلا به کبد چرب غیرالکلی آمادگی قلبی تنفسی، قدرت عضله و فعالیت جسمانی کمتر از حد مطلوب دارند و به منظور بهبودی باید بیماران تشویق به فعالیت ورزشی شوند (۱۲). مطالعات نشان داده است تمرینات منظم ورزشی سبب کاهش خطر عوامل قلبی عروقی نظیر دیابت، چربی خون بالا، فشارخون بالا و مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک می‌شود (۱۲). تمرینات هوازی سبب بهبود مقاومت به انسولین از طریق کاهش چربی داخل سلولی و بهبود عملکرد کبد می‌گردد، همچنین بر ظرفیت قلبی عروقی و در بهبود میزان گلوکز و کاهش وزن در افراد مبتلا به دیابت و اضافه وزن تأثیر دارد (۱۲).

از سوی دیگر توجه به گیاهان دارویی در سال‌های اخیر توجه زیادی به خود جلب کرده است. در این میان، گیاهان ضد التهاب و آنتی‌اکسیدان می‌توانند همراه با تمرینات ورزشی بر کبد چرب تأثیر مطلوب بگذارند و در واقع حتی شاید تأثیر تمرین را بیشتر کنند. یکی از این گیاهان زنجبیل است که اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیدان آن ثابت شده است (۱۳). برخی مطالعات نشان داده است که ترکیبات فعال این گیاه مثل جینجرول، شوگول و کورکومین به خوبی توانایی مهار تولید پروستاگلاندین‌ها، نیتريت اکساید و حتی اینترلوکین‌های درگیر در التهاب را دارد (۱۴). همچنین، زینجبرون ترکیب اصلی آن است و خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضد باکتریایی دارد (۱۴). سزکویترین‌های موجود در زنجبیل نیز موجب مهار تولید رادیکال‌های آزاد می‌گردند (۱۵). در خصوص اثر این گیاه در بیماری کبد چرب نیز مطالعات نشان می‌دهند که مکمل زنجبیل منجر به کاهش قابل توجهی در سطوح آلانین آمینوترانسفراز، سیتوکین‌های التهابی و نیز مقاومت به انسولین و درجه استئاتوز کبدی در موش‌های مبتلا به کبد چرب غیر الکلی می‌گردد (۱۶). در هر صورت، تاکنون مطالعه‌ای به بررسی مصرف همزمان ورزش و مصرف زنجبیل بر آدیپوکاین گلیپیکان-۴ و هپاتوکاین فتوئین-A بیماران مبتلا به کبد چرب انجام نشده است.

لذا هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر تمرین هوازی همراه با مصرف زنجبیل بر آدیپوکاین گلیپیکان-۴ و هپاتوکاین فتوئین-A موش‌های صحرایی مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بود.

چربی‌ها به وسیله کبد می‌تواند دیابت نوع دوم، پرچربی بودن خون و چاقی باشند (۳).

تنظیم وزن بدن، ما را به سمت شناخت سیگنال هورمونی جالبی هدایت می‌کند که با هومئوستاز بدن مرتبط است و نقش بسیار مهمی در تنظیم سوخت و ساز انرژی و وزن بدن ایفا می‌کند. در دهه اخیر، دیدگاه سنتی در خصوص سلول‌های چربی، به عنوان انبار غیر فعال ذخیره سازی و سوخت «تری اسیل گلیسرول‌ها» به سرعت تغییر کرده است (۴). بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهد که از بافت چربی، پروتئین‌های ویژه ای ترشح می‌شود که در مجموع آدیپوسایتوکاین (adipocytokine) یا آدیپوکاین نامیده می‌شوند (۴). آدیپوکاین‌ها در همکاری کامل با یکدیگر و دیگر هورمون‌ها عمل می‌کنند و نسبت به ورزش و تمرینات ورزشی، واکنش نشان می‌دهند. بنابراین، تمرین ورزشی یکی از رابط‌های اصلی بین تنظیم کننده‌های هورمونی جذب و دفع انرژی می‌باشد (۴).

Gesta و همکاران (۲۰۰۶) پیدا کردند که گلیپیکان-۴ (*glypican-4*) به طور متفاوتی در بافت چربی احشایی و زیر پوستی بیان می‌شود، که بیان آن در بافت چربی سفید انسان به طور بالایی با شاخص توده بدن (BMI) و نسبت دور کمر به دور باسن (WHR) ارتباط دارد (۵). گزارش شده است که سرکوب گلیپیکان-۴ منجر به کاهش فعالیت مسیر سیگنالینگ انسولین می‌شود (۶). در مقابل بیان بیش از حد گلیپیکان-۴ منجر به تحریک ERK (*Extracellular Signal-regulated Kinase*) و فسفوریلاسیون Akt (*Protein kinase B*) می‌گردد (۶).

از طرف دیگر، فتوئین-A (*Fetuin-A*) یک سایتوکاین سنتز شده در کبد است که با پیشرفت بیماری‌های دیابت نوع ۲ و کبد چرب غیرالکلی مرتبط می‌باشد (۸، ۷). این ارتباط به نظر می‌رسد بر اساس افزایش اسیدهای چرب آزاد استریفه نشده (*NEFA*) می‌باشد و سایتوکاین‌های پیش التهابی و ضد التهابی (نظیر *TNFα* و آدیپونکتین) را القاء می‌کند که به نوبه خود در مقاومت انسولین و سختی متابولیک مشارکت می‌کنند (۹، ۷). گزارش شده است که ۷ روز تمرین هوازی سطوح پلاسمایی فتوئین-A بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی را کاهش می‌دهد، که بستگی به تغییرات در وزن بدن و محتوی چربی کبدی دارد (۱۰). علاوه بر این، اظهار شده است که فتوئین-A سیگنالینگ انسولین عضله اسکلتی مختل می‌کند و در هیپرگلیسمی در شرایط آزمایشگاهی مشارکت می‌کند (۱۰). مطالعات پیشین در شرایط آزمایشگاهی نشان دادند که

• مواد و روش‌ها

نمونه‌های پژوهش: مطالعه حاضر از نوع تجربی با طرح پس آزمون با گروه کنترل انجام شد جامعه آماری این پژوهش موش‌های نر صحرایی نژاد ویستار ۲ ماهه با وزن اولیه ۱۸۰ تا ۲۲۰ گرم از مرکز پژوهش و تکثیر حیوانات انستیتو پاستور تهران بودند که از بین آنان ۴۰ سر موش به طور تصادفی انتخاب و تحت رژیم پر چربی قرار گرفتند تا به بیماری کبد چرب مبتلا شوند. موش‌ها، امولسیون پرچرب را به میزان ۰/۲ میلی‌لیتر بر لیتر با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز به مدت چهار هفته از طریق گاوژ دریافت کردند. پس از پایان چهار هفته، با بررسی‌های بیوشیمیایی و هیستولوژیکی تعدادی از حیوانات، علائم ایجاد کبد چرب در آنها تأیید شد (۱۷). سپس به روش تصادفی و مساوی به ۴ گروه کنترل، زنجبیل، تمرین هوازی و تمرین هوازی+زنجبیل تقسیم شدند (هر گروه ۱۰ سر موش). این حجم نمونه بر اساس مطالعات مشابه پیشنهاد شد.

پروتکل پژوهش: حیوانات مورد آزمایش در این پژوهش در طی مراحل پژوهش در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف به ابعاد طول ۱۵ × ۱۵ × ۳۰ سانتی‌متر (ساخت شرکت رازی راد)، چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، با دمای محیطی ۲۲±۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت هوای ۵۰±۵ درصد همچنین با تهویه مناسب نگهداری شدند. غذای آزمودنی‌های این پژوهش، تولید شرکت خوراک دام بهرپور کرج بوده که بر اساس وزن کشتی سه روز یک بار با ترازوی استاندارد ویژه و با توجه به جیره‌ی طبیعی ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن در روز در هر قفس قرار گرفت. در تمام مراحل پژوهش، آب مورد نیاز حیوان به صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری ویژه حیوانات آزمایشگاهی در اختیار آنها قرار گرفت.

فعالیت بدنی به صورت تمرین هوازی با استفاده از نوارگردان در جوندگان با سرعت ۲۰ تا ۲۵ متر در دقیقه معادل ۶۰ تا ۶۵٪ بیشینه اکسیژن مصرفی انجام شد. تمرین به مدت ۶۰ دقیقه در روز انجام شد، که ۱۰ دقیقه از آن مربوط به گرم کردن و سرد کردن بدن بود. تمرین ۵ روز در هفته و به مدت ۸ هفته (۲ ماه) انجام شد. موش‌ها در هفته‌های اول و دوم با سرعت ۲۰ (معادل ۶۰٪ بیشینه اکسیژن مصرفی)، در هفته‌های سوم و چهارم با سرعت ۲۱ (معادل ۶۱٪ بیشینه اکسیژن مصرفی) دویند و در هفته‌های پنجم تا هشتم به ترتیب با سرعت‌های ۲۲ (معادل ۶۲٪ بیشینه اکسیژن مصرفی)، ۲۳ (معادل ۶۳٪ بیشینه اکسیژن مصرفی)، ۲۴ (معادل ۶۴٪ بیشینه اکسیژن مصرفی) و ۲۵ (معادل ۶۵٪

بیشینه اکسیژن مصرفی) تمرین کردند. بیشینه اکسیژن مصرفی نیز بر اساس مطالعات پیشین اندازه‌گیری شد (۱۸). گروه‌های تمرین هوازی+زنجبیل و زنجبیل تحت مصرف زنجبیل با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن قرار گرفتند قرار گرفتند (سیگما آلمان). دوز زنجبیل بر اساس آزمایشات پایلوت و منابع موجود انتخاب شد (۱۹). زنجبیل به صورت روزانه (ساعت ۸ صبح) و داخل صفاقی تجویز شد.

روش آزمایشگاهی: ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و پس از ۱۲-۱۰ ساعت ناشتایی، موش‌ها با تزریق داخل صفاقی ترکیبی از کتامین (۵۰-۳۰ mg/kg) و زایلازین (۵-۳ mg/kg) بی‌هوش شده و نمونه‌گیری خون بلافاصله از درون بطن چپ به میزان ۵ سی‌سی انجام شد. نمونه‌های خون در لوله‌های حاوی مواد ضد انعقاد جمع‌آوری شدند. سپس در دور ۳۵۰۰ در دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ شدند و پلاسما خون تهیه شد. برای جلوگیری از تأثیر ریتم شبانه‌روزی، نمونه‌گیری از ساعت ۸ آغاز و ۱۱:۳۰ به اتمام رسید. اندازه‌گیری متغیرها به صورت ذیل انجام شد:

گلیپیکان-۴ با کیت الایزا با حساسیت ۶/۱ پیکوگرم بر میلی‌لیتر به روش الایزا (ELISA) بدست آمد (شرکت زیست فناوران پیشگام) و فتوئین-A با کیت الایزا با حساسیت ۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر به روش الایزا بدست آمد (شرکت زیست فناوران پیشگام).

ملاحظات اخلاقی: در این پژوهش کلیه ملاحظات اخلاقی پژوهش بر روی حیوانات رعایت شد، ضمن اینکه این پژوهش در کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی مورد بررسی قرار گرفت و با کد ۱۰۱۲۱۴۰۴۹۶۲۰۳۶ تأیید شد.

تحلیل آماری: مقادیر هر یک از متغیرها با استفاده از میانگین و انحراف معیار توصیف شد. سپس جهت مقایسه و بررسی متغیرها در چهار گروه پژوهش، از آزمون آماری تحلیل واریانس (آنووا) دو راهه مستقل و آزمون تعقیبی توکی با تعیین اندازه اثر و برای تعیین ارتباط از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. سطح معنی‌داری برابر با $p \leq 0.05$ در نظر گرفته شد. تمام محاسبات آماری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ انجام شد.

• یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار متغیرهای مورد مطالعه در جدول ۱ گزارش شده است. نتایج آزمون تحلیل واریانس دو راهه در جدول ۱ ارائه شده است. همچنین نتایج آزمون ضریب همبستگی پیرسون نیز در جدول ۲ خلاصه شده است.

همان‌طور که مشاهده می‌شود، تمرین منجر به کاهش معنی‌دار وزن شده است ($P=0/001$)، اما اثر زنجبیل ($P=0/55$) و اثر تعاملی تمرین و زنجبیل ($P=0/91$) معنی‌دار نبود (جدول ۱). نتایج نشان داد که تمرین منجر به افزایش معنی‌دار گلیپیکان-۴ شده است ($P=0/001$)، اما اثر زنجبیل ($P=0/64$) و اثر تعاملی تمرین و زنجبیل ($P=0/95$) معنی‌دار نبود. همچنین تمرین منجر به کاهش معنی‌دار فتوئین-A شده است

($P=0/001$)، اما اثر زنجبیل ($P=0/12$) و اثر تعاملی تمرین و زنجبیل ($P=0/69$) معنی‌دار نبود. در خصوص ارتباط بین متغیرها نتایج نشان می‌دهد که بین وزن و گلیپیکان-۴ رابطه منفی معنی‌دار ($r=-0/389$ ، $P=0/013$)، بین وزن و فتوئین-A رابطه مثبت معنی‌دار ($r=0/417$ ، $P=0/007$) و بین گلیپیکان-۴ و فتوئین-A رابطه منفی معنی‌دار ($r=-0/466$ ، $P=0/002$) وجود دارد.

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار متغیرها در گروه‌های مختلف

متغیرها	گروه‌ها	قبل از مداخلات	بعد از مداخلات
وزن (گرم)	کنترل	$243/30 \pm 15/84$	$241/70 \pm 17/23$
	زنجبیل	$248/20 \pm 22/27$	$243/70 \pm 17/42$
	تمرین	$248/30 \pm 18/76$	$221/30 \pm 3/59$
	تمرین + زنجبیل	$252/90 \pm 20/39$	$221/70 \pm 9/31$
گلیپیکان-۴ (pg/ml)	کنترل	-	$1041/38 \pm 41/45$
	زنجبیل	-	$1096/46 \pm 507/73$
	تمرین	-	$1671/34 \pm 274/83$
	تمرین + زنجبیل	-	$1740/21 \pm 435/60$
Fetuin-A (pg/ml)	کنترل	-	$505/72 \pm 67/56$
	زنجبیل	-	$469/21 \pm 67/98$
	تمرین	-	$343/88 \pm 58/06$
	تمرین + زنجبیل	-	$321/93 \pm 31/08$

جدول ۲. نتایج آزمون تحلیل واریانس (آنووا) دو راهه جهت بررسی تغییرات متغیرها

متغیرها	عامل	F	P	اندازه اثر
وزن	تمرین	۱۹/۴۹	* ۰/۰۰۱	۰/۳۵
	زنجبیل	۰/۳۶	۰/۵۵	۰/۰۱
	تمرین × زنجبیل	۰/۰۱	۰/۹۱	۰/۰۰۱
گلیپیکان-۴	تمرین	۲۳/۴۵	* ۰/۰۰۱	۰/۳۹
	زنجبیل	۰/۲۲	۰/۶۴	۰/۰۰۶
	تمرین × زنجبیل	۰/۰۰۳	۰/۹۵	۰/۰۰۱
Fetuin-A	تمرین	۷۰/۶۴	* ۰/۰۰۱	۰/۶۵
	زنجبیل	۲/۵۲	۰/۱۲	۰/۰۶
	تمرین × زنجبیل	۰/۱۵	۰/۶۹	۰/۰۰۴

* معنی‌دار در سطح $p \leq 0/05$

جدول ۳. نتایج آزمون ضریب همبستگی پیرسون جهت بررسی ارتباط بین متغیرها

متغیر	وزن	گلیپیکان-۴	Fetuin-A
وزن	-	$r = -0.39$ $p = *0.013$	$r = 0.42$ $p = *0.007$
گلیپیکان-۴	$r = -0.39$ $p = *0.013$	-	$r = -0.47$ $p = *0.002$
Fetuin-A	$r = 0.42$ $p = *0.007$	$r = -0.47$ $p = *0.002$	-

* معنی‌دار در سطح $p \leq 0.05$

• بحث

بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر، گلیپیکان-۴ در اثر تمرین هوازی به طور معنی‌داری افزایش یافت، اما مصرف زنجبیل به تنهایی در این مدت نتوانست تغییر معنی‌داری را در این آدیپوکاین ایجاد کند و افزودن مصرف آن به تمرین نیز اثر تمرین را به طور معنی‌دار تغییر نداد. از طرفی یافته‌ها نشان دادند که رابطه منفی بین وزن و گلیپیکان-۴ وجود دارد. Yoo و همکاران (۲۰۱۳) ارتباط گلیپیکان-۴ را با ترکیب بدنی، مقاومت به انسولین، سفتی عروقی و بیماری کبد چرب غیر الکلی در آزمودنی‌های آسیایی غیر دیابتی بررسی کردند و نشان دادند ارتباط مثبت معنی‌داری بین این آدیپوکاین با نسبت دور کمر به دور باسن و بین نسبت بافت چربی احشایی به زیرپوستی وجود داشت. همچنین سطوح گلیپیکان-۴ زنان با عوامل خطرزای قلبی عروقی نظیر مقاومت به انسولین و سفتی عروقی مرتبط بود و به طور مستقل با بیماری کبد چرب غیر الکلی مرتبط بود. آنها در پایان چنین نتیجه‌گیری کردند که این آدیپوکاین در اثر تمرین در زنانی که بیماری کبد چرب غیر الکلی دارند افزایش می‌یابد که این افزایش با توزیع چربی بدن، مقاومت به انسولین و سفتی عروقی مرتبط است (۲۰). همچنین گزارش شده است که گلیپیکان-۴ به طور بالایی با چاقی ارتباط دارد (۶). نشان داده شده است که این آدیپوکاین از طریق فعل و انفعال با رسپتور انسولین، سیگنالینگ انسولین را افزایش می‌دهد. Gesta و همکاران (۲۰۰۶) دریافتند که گلیپیکان-۴ به طور متفاوتی در بافت چربی احشایی و زیر پوستی بیان می‌شود، که بیان آن در بافت چربی سفید انسان به طور بالایی با شاخص توده بدن و نسبت دور کمر به دور باسن ارتباط دارد (۵، ۶). گزارش شده است که سرکوب گلیپیکان-۴ منجر به کاهش فعالیت مسیر سیگنالینگ انسولین می‌شود (۶). در مقابل بیان بیش از حد گلیپیکان-۴ منجر به تحریک ERK و فسفوریلاسیون Akt می‌گردد (۶).

این یافته‌ها نشان می‌دهد که گلیپیکان-۴ به طور مستقیم با ر سپتور انسولین در تنظیم فعالیت آن فعل و انفعال می‌کند، و یک نقش حیاتی در تفکیک و توزیع بافت چربی دارد. لذا احتمالاً تمرین هوازی فزاینده با افزایش گلیپیکان-۴ منجر به بهبود سیگنالینگ انسولین شده که می‌تواند در جهت درمان بیماری کبدچرب غیر الکلی نیز مورد توجه قرار گیرد. با این حال، از آنجا که مطالعات زیادی در این رابطه انجام نشده است، در این خصوص نیازمند مطالعات بیشتری هستیم.

همچنین بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر، ۸ هفته تمرین هوازی موجب کاهش معنی‌دار فتوئین-A شد، اما مصرف زنجبیل به تنهایی نتوانست تغییر معنی‌داری را در این هیپاتوکاین نشان دهد و افزودن مصرف آن به تمرین نیز، اثر تمرین را تغییر نداد. از طرفی یافته‌ها نشان دادند که رابطه مثبتی بین وزن و فتوئین-A وجود دارد.

در مورد تأثیر تمرین بر هیپاتوکاین فتوئین-A، تاکنون پژوهش‌های زیادی انجام نشده است و سال‌های کمی است که تأثیر تمرین بر این هیپاتوکاین و نقش آن در متابولیسم مورد توجه قرار گرفته است. لذا هنوز باید بررسی‌های بیشتری در این زمینه انجام شود. نکته جالب عدم توافق کلی یافته‌ها در همین پژوهش‌های اندک انجام شده است. به عنوان مثال، در پژوهش ژانگ و همکاران (۲۰۱۷) تمرین هوازی به مدت ۱۲ هفته به طور معنی‌داری باعث کاهش معنی‌دار فتوئین-A و نیز مقاومت به انسولین شد (۲۱). اما بلومنتهال و همکاران (۲۰۱۷) نتایج متفاوتی را گزارش کردند که در تضاد با یافته‌های حاضر بود. آنها اثر ۶ ماه تمرین هوازی و کاهش وزن را بر روی سطوح فتوئین-A پلازما (۳۶ تا ۴۸ ساعت بعد از آخرین تمرین)، بیشینه اکسیژن مصرفی (VO_{2max})، ترکیب بدن، تحمل گلوکز و حساسیت به انسولین در ۱۶ مرد مسن چاق بدون سابقه بیماری قلبی عروقی یا دیابت بررسی کردند. در شروع اولیه، سطوح فتوئین-A به طور مستقیم با چاقی و به طور معکوس با حساسیت به انسولین ارتباط داشت. پس از

تمرین هوازی و کاهش وزن، وزن بدن حدود ۱۰ کیلوگرم کاهش یافت و VO_{2max} و حساسیت به انسولین به طور معنی‌دار افزایش یافتند. با این حال، سطوح فتوئین-A پلاسما بعد از مداخله تمرین هوازی و کاهش وزن افزایش یافت (۲۲). البته این افزایش، به تغییرات ترکیب بدن یا متابولیسم گلوکز منجر نشد اما به طور مستقیم با تغییرات VO_{2max} همبستگی داشت. نکته مهم در خصوص پژوهش فوق‌الذکر این است که آنها پژوهش خود را بر روی مردان سالمند انجام داده بودند و در پایان چنین نتیجه‌گیری کردند که اگرچه تغییرات فتوئین-A با بهبود حساسیت به انسولین همراه نیست، افزایش در فتوئین-A مربوط به بهبود ظرفیت هوازی است و می‌تواند نشان‌دهنده اثرات محافظتی تمرین هوازی و کاهش وزن در مردان مسن باشد (۲۲).

با این حال، بیشتر یافته‌های پیشین، همسو با نتایج حاضر است. پرزوتلو و همکاران (۲۰۱۶) اظهار داشتند که هیپاتوکاین فتوئین-A در فرایندهای پاتولوژیک از جمله مقاومت انسولین دخیل است. نتایج پژوهش آنها حاکی از این بود که فتوئین-A تحت شرایط چاقی و تجمع چربی افزایش می‌یابد اما بعد از تمرین و رژیم غذایی کاهش یافت (۲۳). همچنین، در مطالعه اسچولتز و همکاران (۲۰۱۰)، سطح سرمی فتوئین-A در ۱۴ بیمار غیر دیابتی چاق، قبل و بعد از برنامه تمرین هوازی ۶ هفته‌ای مورد بررسی قرار گرفت. دور کمر، میزان چربی بدن و سطوح سرمی فتوئین-A بعد از ۶ هفته تمرین هوازی به طور معنی‌دار کاهش یافتند (۲۴). فتوئین-A، هیپاتوکاینی است که مانع از سیگنالینگ انسولین می‌شود و ممکن است در تأثیرات مثبت تمرین هوازی و کاهش وزن دخیل باشد (۲۲). در همین راستا، کاهش وزن موش‌های صحرایی بدنبال تمرین در پژوهش حاضر مشاهده شد. Lee و همکاران (۲۰۱۷) اظهار داشتند که اثرات مفید ورزش بر حساسیت به انسولین ممکن است با تغییر در فتوئین-A در گردش خون و در واقع کاهش آن میانجی‌گری شود (۲۵). فتوئین-A همراه با اسیدهای چرب آزاد (FFAs) باعث افزایش التهاب بافت چربی و مقاومت به انسولین از طریق گیرنده ۴ ($TLR4$) می‌شود. اگرچه بعضی از مزایای سلامتی فعالیت ورزشی را می‌توان با انتشار تغییر یافته مایوکاین از عضله اسکلتی توضیح داد، اما برخی از اثرات مفید ورزش را باید با ترشح تغییر یافته هیپاتوکاین توضیح داد (۲۵). شواهد جدید نشان می‌دهد که فتوئین-A، گلیکوپروتئین حاصل از کبد، عامل مهم در پاتوفیزیولوژی سندرم متابولیک، دیابت نوع ۲، بیماری قلبی عروقی و کبد چرب است (۲۴). در خصوص ارتباط این هیپاتوکاین با بیماری کبد چرب غیر الکلی، Malin و همکاران

(۲۰۱۳) اظهار داشتند که فتوئین-A در کبد سنتز می‌شود و ممکن است با بیماری کبد چرب غیر الکلی و دیابت نوع ۲ همراه باشد. از دست دادن وزن ناشی از شیوه زندگی، فتوئین-A را کاهش می‌دهد، اما اثر فعالیت ورزشی به تنهایی ناشناخته است. آنها اثر کوتاه مدت ورزش بر فتوئین-A پلاسما را مورد بررسی قرار دادند و برای حفظ کالری آموزش لازم داده شد. تمرین به مدت ۷ روز (۶۰ دقیقه در روز با تقریباً ۸۵٪ ضربان قلب بیشینه) انجام شد. پس از ۷ روز تمرین، مقاومت به انسولین به میزان ۲۹٪ کاهش یافت سطوح گلوکز تحت منحنی ۱۳٪ کاهش یافت. علاوه بر این، سطوح در گردش فتوئین-A نیز ۱۱٪ کاهش یافت. مهمتر از همه، وزن بدن تغییر معنی‌داری نشان نداد که در تضاد با یافته‌های حاضر در خصوص ارتباط کاهش وزن و فتوئین-A است. یافته‌های کلی نشان داد که برخی از بهبود در تحمل گلوکز در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی ناشی از فعالیت ورزشی، ممکن است به دلیل کاهش فتوئین-A باشد (۱۰). Malin و همکاران (۲۰۱۴) نیز اظهار داشتند که هیپاتوکاین فتوئین-A ممکن است در پاتوژنز بیماری‌های دیابت نوع ۲ و کبد چرب غیر الکلی ایفای نقش کند. ورزش باعث کاهش فتوئین-A می‌شود. آنها به بررسی اثر ورزش بر فتوئین-A در رابطه با مقاومت به انسولین پرداختند. ۲۰ فرد مسن چاق در ۱۲ هفته تمرین هوازی (۵ روز در هفته و ۶۰ دقیقه تحت نظارت با ۸۵٪ بیشینه اکسیژن مصرفی) شرکت کردند. نتایج حاکی از این بود که ورزش منجر به کاهش معنی‌دار چربی بدن، پروتئین واکنشگر C (CRP)، لپتین و مقاومت به انسولین در کبد و عضله اسکلتی شد. همچنین ورزش منجر به کاهش معنی‌دار فتوئین-A شد که با کاهش انسولین کبدی همبستگی داشت (۱۱) که می‌تواند منجر به بهبود کبد چرب غیر الکلی شود. فتوئین-A یک گلیکوپروتئین ۶۴ کیلودالتونی است که از کبد و بافت چربی ترشح می‌شود. گردش خون فتوئین-A در چاقی و اختلالات مربوط به آن از جمله دیابت نوع ۲، بیماری کبد چرب غیر الکلی و سندرم متابولیک بالا است. یک پارامتر مرتبط با فتوئین-A، ذرات کالسیپروتئین، به شدت مربوط به کلسیفیکاسیون عروق در افراد دارای اضافه وزن و چاق مبتلا به بیماری مزمن کلیه است. سطح فتوئین-A با اختلال حساسیت به انسولین و عدم تحمل گلوکز همراه است. شواهد جمع‌آوری شده نشان می‌دهد که افزایش سطح فتوئین-A موجب اختلال در کنترل گلیسمی می‌شود، زیرا فتوئین-A در معرض خطر سیگنالینگ گیرنده انسولین، فعال شدن گیرنده ۴ مانند، مهاجرت ماکروفاژ و قطبی شدن، اختلال عملکرد آدیپوسیت، تجمع هیپاتوسیت تری اسیل گلیسرول و التهاب کبدی و فیروز

است (۲۶). کاهش وزن، ورزش هوازی و متفورمین ثابت شده است که برای کاهش سطح فتوئین-A مؤثر است (۲۶).

در مورد تأثیر زنجبیل، تاکنون مطالعاتی به بررسی اثر زنجبیل بر گلیپیکان-۴ و فتوئین-A نپرداخته است و این مطالعه برای اولین بار انجام شده است، لذا جهت دستیابی به نتایج دقیق تر، می بایست بررسی های بیشتری در آینده صورت گیرد. یکی از دلایل عدم تأثیر معنی دار زنجبیل در پژوهش حاضر، شاید کافی نبودن طول مدت یا دوز مصرف باشد که می بایست در پژوهش های آینده مورد توجه قرار گیرد. پژوهش های پیشین که اثر مکمل زنجبیل را در نمونه های حیوانی و یا بیماران دیابتی و افراد دارای سندروم متابولیک بررسی کرده اند، مکانیسم های مختلفی برای اثرات سودمند زنجبیل عنوان نمودند. Abdel-Azeem و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند در رت های دچار آسیب کبدی تجویز عصاره زنجبیل سبب کاهش معنی داری در سطوح آنزیم های کبدی شد. همچنین زنجبیل قادر به کاهش سطوح استرس اکسیداتیو و اعمال اثرات آنتی اکسیدانی می باشد (۲۷). مکانیسم دقیق این اثرات محافظتی هنوز به طور کامل مشخص نشده است، با این وجود محققان در مطالعات مختلف علل متعددی را بیان کرده اند. مقاومت به انسولین یکی از ریسک فاکتورهای مهم در پاتوژنز کبد چرب غیرالکلی می باشد. شیدفر و همکاران (۲۰۱۵) گزارش کردند که مصرف مکمل زنجبیل سبب کاهش شاخص های مرتبط با مقاومت به انسولین می شود (۲۸). انسولین نقش های مختلفی در سوخت و ساز بدن از جمله اکسیداسیون اسیدهای چرب و متابولیسم کربوهیدرات ها ایفا می کند. در مقاومت به انسولین، عوامل مختلفی سبب فعال شدن لیپولیز و سرازیر شدن اسیدهای چرب به سمت کبد می شود که زمینه را برای ایجاد استئاتوز و آسیب کبدی فراهم می کند. مطالعه دیگری که توسط مظفری خسروی و همکاران (۲۰۱۴) انجام گرفت نشان داد که مصرف روزانه ۳ گرم مکمل زنجبیل برای مدت ۸ هفته سبب کاهش معنی داری در سطوح قند خون ناشتا و مقاومت به انسولین شد (۲۹). مطالعات حیوانی که با هدف بررسی تأثیر عصاره زنجبیل بر روی مسیرهای آسیب کبدی انجام شد نشان داده است که ترکیبات فعال موجود در زنجبیل سبب تقویت سیستم های دفاع آنتی اکسیدانی مانند گلوکاتایون پراکسیداز، گلوکاتایون S ترانسفراز و کاهش محصولات حاصل از اکسیداسیون اسیدهای

چرب مانند مالون دی آلدئید و میزان استئاتوز کبدی می شود (۳۰، ۳۱). همچنین برخی مطالعات حیوانی نشان داده است که زنجبیل قادر به کاهش میزان نکروز و فیبروز سلول های کبدی می باشد. مکانیسمی که برای این اثر محافظتی بیان شده است اثر بر روی فاکتور تکثیر سلول هسته ای آنتی ژن (PCNA) می باشد. آنتی ژن تکثیر سلول هسته ای آنتی ژن یک پروتئین هسته ای می باشد که در تنظیم فرایند تکثیر سلولی نقش دارد. در اختلالات آسیب کبدی مانند کبد چرب غیرالکلی و به ویژه سیروز کبدی میزان بیان تکثیر سلول هسته ای آنتی ژن افزایش می یابد که نهایتاً سبب افزایش بیش از حد و بدون کنترل تکثیر بافتی جهت جایگزینی با بافت آسیب دیده شده و سبب پیشرفت فیبروز کبدی می شود. درمان با زنجبیل سبب کاهش میزان بیان فاکتور تکثیر سلول هسته ای آنتی ژن شده و از تشدید فرایند فیبروز کبدی جلوگیری می کند (۳۲). در هر صورت، در پژوهش حاضر برای اولین بار اثر مصرف زنجبیل بر آدیپو کاین گلیپیکان-۴ و هپاتو کاین فتوئین-A در موش های مبتلا به کبد چرب غیر الکلی مورد بررسی قرار گرفته و به نظر می رسد در این زمینه نیاز به مطالعات بیشتری با کنترل بیشتر، حجم نمونه بزرگ تر و اندازه گیری دیگر متغیرهای تأثیرگذار و مداخله گر می باشیم. در مجموع، یافته های این پژوهش نشان می دهد که ۸ هفته تمرین هوازی منجر به افزایش معنی دار آدیپو کاین گلیپیکان-۴ و کاهش معنی دار هپاتو کاین فتوئین-A در موش های مبتلا به کبد چرب غیر الکلی می شود. در رابطه با زنجبیل، اگرچه اثرات مطلوب مصرف زنجبیل گزارش شده است، اما با توجه به یافته های حاضر عدم تأثیر معنی دار آن را نشان داد و حتی افزودن آن به تمرین نیز اثر تمرین را بیشتر نکرد. لذا جهت دستیابی به نتایج دقیق تر، می بایست بررسی های بیشتری در آینده صورت گیرد. یکی از دلایل احتمالی عدم تأثیر معنی دار زنجبیل در پژوهش حاضر، شاید کافی نبودن طول مدت یا دوز مصرف باشد که می بایست در پژوهش های آینده مورد توجه قرار گیرد.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل بخشی از نتایج پایان نامه در مقطع کارشناسی ارشد بوده که لازم است تا مراتب قدردانی خود را از همکاران محترم که در انجام این پژوهش مساعدت نمودند اعلام داریم.

• References

- Farzanegi P, Dana A, Ebrahimipoor Z, Asadi M, Azarbayjani MA. Mechanisms of beneficial effects of exercise training on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Roles of oxidative stress and inflammation. *Eur J Sport Sci*. 2019 Aug;19(7):994-1003.
- Bayard M, Holt J, Boroughs E. Nonalcoholic fatty liver disease. *American family physician*. 2006;73(11): 1961-8.
- Devries M, Samjoo I, Hamadeh M, Tarnopolsky M. Effect of endurance exercise on hepatic lipid content, enzymes, and adiposity in men and women. *Obesity and metabolism*. 2009;6(4):49-50.
- Katsiki N, Mantzoros C, Mikhailidis DP. Adiponectin, lipids and atherosclerosis. *Current opinion in lipidology*. 2017;28(4):347-54.
- Gesta S, Blüher M, Yamamoto Y, Norris AW, Berndt J, Kralisch S, et al. Evidence for a role of developmental genes in the origin of obesity and body fat distribution. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(17):6676-81.
- Ussar S, Bezy O, Blüher M, Kahn CR. Glypican-4 enhances insulin signaling via interaction with the insulin receptor and serves as a novel adipokine. *Diabetes*. 2012;61(9):2289-98.
- Ix JH, Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;21(3):406-12.
- Reinehr T, Roth CL. Fetuin-A and its relation to metabolic syndrome and fatty liver disease in obese children before and after weight loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(11):4479-85.
- Hennige AM, Staiger H, Wicke C, Machicao F, Fritsche A, Häring H-U, et al. Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production. *PLoS one*. 2008;3(3):e1765.
- Malin SK, Mulya A, Fealy CE, Haus JM, Pagadala MR, Scelsi AR, et al. Fetuin-A is linked to improved glucose tolerance after short-term exercise training in non-alcoholic fatty liver disease. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2013.
- Malin SK, Del Rincon JP, Huang H, Kirwan JP. Exercise-induced lowering of fetuin-A may increase hepatic insulin sensitivity. *Medicine and science in sports and exercise*. 2014;46(11):2085.
- Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Journal of hepatology*. 2017;66(1):142-52.
- Black CD, O'Connor PJ. Acute effects of dietary ginger on quadriceps muscle pain during moderate-intensity cycling exercise. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2008;18(6):653-64.
- Hafez DA. Effect of extracts of ginger roots and cinnamon bark on fertility of male diabetic rats. *Am Sci* 2010; 6(10): 940-7.
- Amin A, Hamza AA. Effects of Roselle and Ginger on cisplatin induced reproductive toxicity in rats. *Asian J Androl* 2006; 8(5): 607-12.
- Rahimlou M, Yari Z, Hekmatdoost A, Alavian SM, Keshavarz S. Ginger supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, doubleblind, placebo-controlled pilot study. *Hepat Mon* 2016; 16(1).
- Suttner SW, Schmidt CC, Boldt J, Huttner I, Kumle B, Piper S, et al. Low-flow desflurane and sevoflurane anesthesia minimally affect hepatic integrity and function in elderly patients. *Anesth Analg* 2000; 91(1): 206-12.
- Hoydal, MA, Wisloff, U, Kemi, OJ, et al. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: Practical implications for exercise training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 753–760.
- Zar A, Hoseini A, Ahmadi F, Rezaei M. Effects of Ginger together with Swimming Training on Blood Fat Profiles in Adult Diabetic Rats with Streptozotocin. *Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology*. 2016;11(2):65-74.
- Yoo H, Hwang S, Cho G, Hong H, Choi H, Hwang T, et al. Association of glypican-4 with body fat distribution, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(7):2897-901.
- Zhang L-Y, Liu T, Teng Y-Q, Yao X-Y, Zhao T-T, Lin L-Y, et al. Effect of a 12-week aerobic exercise training on serum fetuin-A and adipocytokine levels in type 2 diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2018;126(08):487-92.
- Blumenthal JB, Gitterman A, Ryan AS, Prior SJ. Effects of exercise training and weight loss on plasma Fetuin-a levels and insulin sensitivity in overweight older men. *Journal of diabetes research*. 2017;2017.
- Pérez-Sotelo D, Roca-Rivada A, Larrosa-García M, Castelao C, Baamonde I, Baltar J, et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue express and secrete functional alpha2Hsglycoprotein (fetuin a) especially in obesity. *Endocrine*. 2017;55(2):435-46.
- Schultes B, Frick J, Ernst B, Stefan N, Fritsche A. The effect of 6-weeks of aerobic exercise training on serum fetuin-A levels in non-diabetic obese women. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*. 2010;118(10):754-6.
- Lee S, Norheim F, Gulseth HL, Langleite TM, Kolnes KJ, Tangen DS, et al. Interaction between plasma fetuin-A and free fatty acids predicts changes in insulin sensitivity in response to long-term exercise. *Physiological reports*. 2017;5(5).
- Trepanowski J, Mey J, Varady K. Fetuin-A: a novel link between obesity and related complications. *International Journal of Obesity*. 2015;39(5):734.
- Abdel-Azeem AS, Hegazy AM, Ibrahim KS, Farrag A-RH, El-Sayed EM. Hepatoprotective, antioxidant, and ameliorative effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and vitamin E in acetaminophen treated rats. *Journal of dietary supplements*. 2013;10(3):195-209.
- Shidfar F, Rajab A, Rahideh T, Khandouzi N, Hosseini S, Shidfar S. The effect of ginger (*Zingiber officinale*) on

- glycemic markers in patients with type 2 diabetes. *Journal of complementary and integrative medicine*. 2015;12(2):165-70.
29. Mozaffari-Khosravi H, Talaei B, Jalali B-A, Najarzadeh A, Mozayan MR. The effect of ginger powder supplementation on insulin resistance and glycemic indices in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Complementary therapies in medicine*. 2014;22(1):9-16.
30. Mohamed OI, El-Nahas AF, El-Sayed YS, Ashry KM. Ginger extract modulates Pb-induced hepatic oxidative stress and expression of antioxidant gene transcripts in rat liver. *Pharmaceutical biology*. 2016;54(7):1164-72.
31. Nwozo SO, Osunmadewa DA, Oyinloye BE. Anti-fatty liver effects of oils from *Zingiber officinale* and *Curcuma longa* on ethanol-induced fatty liver in rats. *Journal of integrative medicine*. 2014;12(1):59-65.
32. Abdulaziz Bardi D, Halabi MF, Abdullah NA, Rouhollahi E, Hajrezaie M, Abdulla MA. In vivo evaluation of ethanolic extract of *Zingiber officinale* rhizomes for its protective effect against liver cirrhosis. *BioMed research international*. 2013;2013:918460.

Effects of Aerobic Training with Ginger Consumption on Plasma Levels of Adipokine Glypican-4 and Hepatokine Fetuin-A in Rats with Non-alcoholic Fatty Livers

Zandi B¹, Abedi B^{*2}

1. MSc. in Exercise physiology, Department of Physical Education, Tehran markazi Branch, Islamic Azad University. Tehran, Iran

2. *Corresponding author: professor, Department of Physical Education, Mahallat Branch, Islamic Azad University. Mahallat, Iran
Email: abedi@iaumahallat.ac.ir

Received 4 Jan, 2021

Accepted 24 Apr, 2021

Background and Objectives: Fatty liver is one of the most common diseases as a result of obesity and overweight. Recently, much attentions have been paid to the role of herbs in the treatment of these disease. The purpose of the present study was to investigate effects of aerobic exercise with ginger consumption on adipokine glypican-4 and hepatokine fetuin-A in mice with non-alcoholic fatty livers.

Materials & Methods: This was an experimental study. Forty rats with non-alcoholic fatty liver disease due to high-fat diets were randomly divided into four major groups of control, ginger, aerobic exercise and aerobic exercise and ginger. Exercises were carried out for eight weeks, five days a week. Physical activity was carried out as aerobic exercise using treadmill at a speed of 20–25 m per min, equivalent to 60–65% of the maximum oxygen consumption. Exercise was carried out for 60 min a day and the treadmill speed increased every week. Ginger was consumed at a dose of 100 mg/kg body weight daily (once a day at 8 am).

Results: Results showed that exercise caused significant increases in glypican-4 ($p = 0.001$), but the effects of ginger ($p = 0.64$) and ginger and exercise were not significant ($p = 0.95$). Furthermore, exercise resulted in significant decreases in fetuin-A ($p = 0.001$); however, effects of ginger ($p = 0.12$) and exercise and ginger were not significant ($p = 0.69$).

Conclusion: Aerobic exercise is likely to improve non-alcoholic fatty liver disease via improvements in insulin signaling, increasing glypican-4 and decreasing fetuin-A.

Keywords: Fatty liver, Glypican-4, Fetuin-A, Aerobic exercise, Ginger