

Effect of Pilates Training and Resveratrol on Serum Levels of Endoplasmic Reticulum Stress Indicators in Middle-Aged Obese Women in Tehran

Nina Alipour Ghazichaki¹,

Ahmad Abdi²,

Alireza Barari²

¹ PhD Student in Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Science, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran

² Associate Professor, Department of Physical Education and Sport Science, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran

(Received April 9, 2023 ; Accepted July 15, 2023)

Abstract

Background and purpose: Perturbation of the endoplasmic reticulum (ER) homeostasis is known as one of the prominent features of obesity. Combining a healthy diet and exercise can improve health and performance. The aim of this study was to investigate the effect of Pilates training (PT) and resveratrol (RSV) on endoplasmic reticulum stress indicators in middle-aged obese women.

Materials and methods: In this clinical trial, 40 obese adult women with the mean age of 42.74 ± 5.70 years and body mass index of 31.76 ± 1.37 kg/m² in Tehran were randomly allocated into four groups; Placebo (C), Pilates Training (PT), Resveratrol (RSV), and Pilates Training-Resveratrol (PTRSV). The PT groups did the training program with 14-16 RPE for 8 weeks, 3 times/week. The RSV and PTRSV groups were provided with 500 mg RSV tablets every morning. Data were analyzed using independent t-test and ANCOVA.

Results: According to findings, PT and RSV decreased Glucose-regulating protein 78 (GRP78) ($P=0.001$ and $P=0.007$, respectively) and Tribbles homolog 3 (TRB3) ($P=0.0001$ and $P=0.0001$, respectively). Simultaneous intervention of PT and RSV also reduced GRP78 and TRB3 more than other groups ($P<0.05$).

Conclusion: PT and RSV supplementation could improve the endoplasmic reticulum stress in middle-aged obese women by altering the levels of GRP78 and TRB3. However, the simultaneous effect of PT and RSV was found to be better on these indices.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT20140415017288N11)

Keywords: exercise, resveratrol, endoplasmic reticulum stress, obesity

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (223): 57-70 (Persian).

Corresponding Author: Ahmad Abdi - Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran.
(E-mail: a.abdi58@gmail.com)

تأثیر تمرین پیلاتس همراه با رزوراترول بر سطوح GRP78 و TRB3 سرمی در زنان میانسال چاق شهر تهران

نینا علیپور قاضی چاکی¹

احمد عبدی²

علیرضا براری²

چکیده

سابقه و هدف: اختلال در هومئوستاز شبکه آندوپلاسمی (ER) به عنوان یکی از ویژگی‌های بارز چاقی شناخته شده است. ترکیب رژیم غذایی با فعالیت ورزشی می‌تواند سلامتی و عملکرد را بهبود بخشد. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر تمرینات پیلاتس (PT) و رزوراترول (RSV) بر شاخص‌های استرس شبکه آندوپلاسمی در زنان میانسال چاق، انجام پذیرفت. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی، با کد IRCT20140415017288N11، 40 زن بالغ چاق (سن $42/74 \pm 5/70$ سال، شاخص توده بدنی $31/76 \pm 1/37$ کیلوگرم بر متر مربع) از شهر تهران انتخاب و به‌طور تصادفی به چهار گروه دارونما (C)، تمرین پیلاتس (PT)، رزوراترول (RSV) و تمرین پیلاتس-رزوراترول (PTRSV) تقسیم شدند. گروه‌های PT برنامه تمرینی با RPE 14-16 را به مدت 8 هفته، 3 بار در هفته انجام دادند. به گروه‌های RSV و PTRSV قرص‌های 500 میلی‌گرمی RSV در هر روز صبح داده شد. داده‌ها با استفاده از آزمون t همبسته و آنکوا تحلیل شد. **یافته‌ها:** در این مطالعه نشان داده شد که PT و RSV باعث کاهش پروتئین تنظیم‌کننده گلوکز 78 (GRP78) ($P=0/001$ و $P=0/007$) و همولوگ 3 تربیس (TRB3) ($P=0/0001$ و $P=0/0001$) شدند. مداخله همزمان RSV و PT نیز باعث کاهش GRP78 و TRB3 نسبت به سایر گروه‌ها شد ($P<0/05$). **استنتاج:** مکمل PT و RSV می‌تواند استرس شبکه آندوپلاسمی را در زنان میانسال چاق با تغییر سطوح GRP78 و TRB3 بهبود بخشد. اما اثر همزمان PT با RSV بر این شاخص‌ها بهتر بود.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT20140415017288N11

واژه‌های کلیدی: فعالیت ورزشی، رزوراترول، استرس شبکه آندوپلاسمی، چاقی

مقدمه

آزاد کرده که اثرات نامطلوبی بر اندام‌های متابولیک کلیدی دارند و منجر به اختلال در عملکرد آن‌ها می‌شود (3). ذخیره بیش از حد چربی در بافت چربی باعث ایجاد التهاب مزمن با درجه پایین همراه با اختلال در سیستم دفاع اکسیدانی شده و در نهایت منجر به غیر فعال

سبک زندگی غیرفعال همراه با مصرف غذاهایی با کالری بالا و کاهش مصرف انرژی تا حد زیادی مسئول افزایش چاقی به صورت همه‌گیر می‌باشد (1،2). در چنین شرایطی بافت چربی به عنوان غده درون‌ریز مجموعه‌ای از مولکول‌های فعال زیستی به نام آدیپوکین‌ها را سنتز و

E-mail: a.abdi58@gmail.com

مؤلف مسئول: احمد عبدی - آمل: دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی

1. دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

2. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

تاریخ دریافت: 1402/1/20 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1402/2/6 تاریخ تصویب: 1402/4/24

کردن سوبسترای گیرنده انسولین-1 (Insulin Receptor Substrate-1: IRS-1) و کاهش پاسخ آن به انسولین (مقاومت به انسولین) می‌شود (2). از سوی دیگر، نقص در هومئوستاز شبکه آندوپلاسمی (Endoplasmic Reticulum: ER) یکی از اختلالات سیستم دفاع اکسیدانی است که در افراد چاق و دیابتی مشاهده می‌شود (4). به نظر می‌رسد پروتئین تنظیم‌کننده گلوکز 78 (Glucose-regulating protein 78: GRP78) به‌عنوان رابط بین استرس ER و متابولیسم، نقش مهمی بر متابولیسم، حساسیت به انسولین و استئاتوز کبدی در چاقی دارد (5). علاوه بر این نشان داده شد که همولوگ 3 تریبلس (Tribbles homolog 3: TRB3) تحت شرایط استرس‌زا، مانند روزه‌داری، استرس ER و گرسنگی افزایش می‌یابد (6). افزایش بیان کبدی TRB3 منجر به هیپرگلیسمی و مقاومت به انسولین در موش‌های دیابتی می‌شود (7). هم‌چنین نشان داده شده که القای چاقی در موش‌ها باعث افزایش بیان TRB3 بافت چربی و مقاومت به انسولین می‌شود (8). به‌نظر می‌رسد تغییر در وزن و شاخص توده بدنی (Body mass index: BMI) می‌تواند باعث کاهش استرس ER در افراد چاق مقاوم به انسولین شود (9). مطالعات قبلی اثر مفید فعالیت ورزشی را بر استرس ER در بافت کبد و عضلات اسکلتی نشان دادند (10, 11). فعالیت ورزشی با کاهش چندین شاخص مرتبط با بیماری‌های متابولیک در سطح مولکولی مانند التهاب، ER و استرس اکسیداتیو همراه است (11).

Gaspar و همکاران (2018) در حیوانات چاق نشان دادند که فعالیت ورزشی حاد می‌تواند نشانگرهای استرس ER (از قبیل TRB3) را کاهش دهد (12). هم‌چنین Korkmaz و همکاران (2023) نشان دادند که فعالیت ورزشی با شدت متوسط قادر به کاهش سطوح عضلانی GRP78 است (13). با این وجود اطلاعات کمی در مورد تاثیر تمرین پیلاتس (Pilates Training: PT) بر استرس ER در زنان میانسال چاق وجود دارد. علاوه بر فعالیت ورزشی، به نظر می‌رسد برخی مواد طبیعی نیز

می‌تواند بر استرس ER تاثیر داشته باشد. رزوراترول (RSV: 3,5,40-trihydroxy trans-stilbene) در میوه‌های مختلفی مانند انگور، توت، زغال اخته و آجیل یافت می‌شود (14). مطالعات سلولی، حیوانی و بالینی اثرات ضد تومور، محافظت‌کننده قلب، آنتی‌اکسیدانی و ضد چاقی RSV را گزارش کرده‌اند. ثابت شده که استفاده از RSV یک روش ایمن و موثر برای درمان بسیاری از بیماری‌های مختلف در انسان‌ها می‌باشد (15-20). RSV تولید چندین سایتوکین التهابی مانند فاکتور نکروز تومور آلفا ($TNF-\alpha$) و اینترلوکین-6 (IL-6) را از طریق سیرتوئین-1 (SIRT1) مهار می‌کند (21). این اثرات RSV باعث تعدیل استرس ER می‌شوند (22). هم‌چنین مطالعات قبلی نشان داد که RSV با تاثیر بر مسیر PERK می‌تواند بر ER تاثیر داشته باشد (23). GRP78، فاکتور رونویسی فعال‌کننده 4 (Activating Transcription Factor 4: ATF4) و پروتئین همولوگ C/EBP (C/EBP homologous protein: CHOP) سه عامل مرتبط با استرس ER بوده که در مسیر پایین دست PERK عمل می‌کنند (24). در مطالعه‌ای نشان داده شد که شش هفته مصرف RSV سطح پروتئین GRP78، p-PERK و CHOP را به‌طور قابل توجهی کاهش داد (19).

Luo و همکاران (2023) نشان دادند که RSV بیان SIRT1 را افزایش داد و فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ PERK را مهار می‌کند (25). هم‌چنین Singh و همکاران (2021) نشان دادند که RSV قادر است فاکتور شبه هسته‌ای 2 مشتق از اریترئید 2 (Nrf2) را افزایش و میزان ER را کاهش دهد (26). RSV قادر است بیان واسطه‌های مختلف مانند GRP78 را در ماکروفاژهایی که به‌طور غیرمستقیم باعث التهاب می‌شوند را کاهش دهد (27). هم‌چنین به نظر RSV با تاثیر بر TRB3 مردان دیابتی بر متابولیسم و استرس اکسیداتیو تاثیر دارد (28). اگرچه GRP78 و TRB3 نقش مهمی در استرس ER دارند، ارتباط GRP78 و TRB3 در گردش

خون زنان چاق مورد بررسی قرار نگرفته است. هم‌چنین با توجه ارتباط دو طرفه قوی بین چاقی و استرس ER، استفاده از روش غیر دارویی مناسب برای درمان این بیماری از اهمیت بالایی برخوردار می‌باشد. در زنان، اضافه وزن با اختلال در تعادل اکسیدانی همراه بوده که منجر به استرس ER و بیماری‌های مختلفی می‌گردد. از سویی دیگر، زنان دارای اضافه وزن و چاق کم‌تر در فعالیت بدنی شرکت کرده و احتمال بروز آسیب‌هایی از قبیل آرتروز، دیسک، کمر درد و ... بیش‌تر است و قادر به شرکت در بسیاری از انواع فعالیت ورزشی نیستند. از آنجایی که تمرین پیلاتس فعالیت جهشی و پرشی نداشته، احتمال آسیب نیز در آن کم‌تر می‌باشد و به عنوان یک تمرین ورزشی ایمن مورد توجه است (29). لذا در این پژوهش سعی شده تا اثر همزمان تأثیر PT و RSV بر سطوح سرمی GRP78 و TRB3 در زنان میانسال چاق مورد بررسی قرار گیرد.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی، با ثبت کد IRCT20140415017288N11 در مرکز کارآزمایی بالینی و با تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت‌الله آملی با کد IR.IAU.AMOL.REC.1401.117، 76 زن میانسال چاق شهر تهران در دی ماه سال 1401 با دامنه سنی 50-35 سال انتخاب شدند. نمونه‌گیری از میان زنان چاق به صورت داوطلبانه و در دسترس انجام شد. حجم نمونه مطالعه حاضر بر اساس نتایج تحقیقات پیشین، در سطح معنی‌داری 5 درصد (خطای نوع اول) و توان آماری 95 درصد (خطای نوع دوم) با استفاده از فرمول محاسبه حجم نمونه برای مطالعات دارای پیش‌آزمون و پس‌آزمون، حدود 40 نفر (هشت نفر در هر گروه) تعیین شد، که در ذیل آورده شده است.

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 (S)^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

در این فرمول میانگین شاخص موثر بر سندرم متابولیک، فشار اکسایشی و استرس شبکه آندوپلاسمی (یعنی لیپوکالین-2) حدود 30 µg/L با انحراف معیار 10 µg/L در نظر گرفته شد. هم‌چنین ارزش بالینی کاهش شاخص التهاب نیز در حدود 20 درصد محاسبه شد.

$$n = \frac{(1.96 + 1.96)^2 (10)^2}{(6)^2} = 42.68$$

در شروع، هدف از پژوهش به شرکت کنندگان توضیح داده شد و افراد به صورت داوطلبانه و بدون پرداخت هزینه در این پژوهش شرکت کردند. هم‌چنین بر نحوه همکاری، منافع و خطرات احتمالی شرکت در مطالعه تأکید شد و به داوطلبان توضیح داده شد که در صورت عدم تمایل در هر مرحله از پژوهش می‌تواند از ادامه همکاری منصرف شوند. در ضمن اطلاعات به‌دست آمده به‌صورت محرمانه نگه‌داشته شد و پژوهشگران فقط نتایج کلی و گروهی را بدون ذکر نام و مشخصات منتشر می‌کنند. معیار ورود به مطالعه شامل، دامنه سنی در محدوده 35-50 سال، BMI بیش‌تر از 30 کیلوگرم بر متر مربع، سبک زندگی غیرفعال (فعالیت ورزشی کم‌تر از 1 ساعت در هفته) و رضایت به شرکت در مطالعه بود. هم‌چنین در این پژوهش از آزمودنی‌ها گواهی مربوط به سلامت نیز توسط پزشک متخصص (با رویکرد قلب و عروق و اختلالات اعصاب محیطی) اخذ شد. معیارهای خروج از پژوهش نیز شامل، حساسیت به مصرف مکمل، عدم توانایی برای انجام فعالیت ورزشی و استفاده از داروهای ضد التهابی بود. از آزمودنی‌ها خواسته شد که در طول دوره تحقیق رژیم غذایی خود را تغییر ندهند. لازم به ذکر است که افراد تحقیق حاضر سابقه شرکت در یک برنامه تمرینی منظم را یک سال قبل از شروع مطالعه نداشتند. پس از برقراری تماس تلفنی، مصاحبه با افراد داوطلب و کسب رضایت، 40 نفر به‌صورت تصادفی در چهار گروه دارونما (C)، تمرین پیلاتس (PT)، رزوراترول (RSV) و تمرین پیلاتس-رزوراترول (PTR) قرار گرفتند، اما در ادامه از گروه C

نحوه صحیح ایستادن در کلاس پیلاتس آموزش داده می‌شد. تمام جلسات تمرین تحت نظر مربی رسمی این رشته در سالن ورزشی پاد انجام شد.

نحوه مصرف مکمل رزوراترول (RSV)

گروه دریافت کننده مکمل، به مدت هشت هفته روزانه یک عدد کپسول 500 میلی گرمی ترانس رزوراترول خالص (Sumabe, Austraila) را به صورت ناشتا در صبح مصرف می‌کردند (31). به گروه‌های دیگر نیز کپسول‌های حاوی دارونما داده شد.

نمونه‌گیری خونی و آنالیز آزمایشگاهی

دو روز قبل و بعد از دوره تمرینی (برای از بین رفتن اثر حاد آخرین جلسه تمرین و مصرف مکمل) در وضعیت ناشتایی (12 ساعت) نمونه‌گیری خونی از ورید بازویی در حالت نشسته اخذ شد. میزان سرمی GRP78 و TRB3 به روش الیزا با استفاده از کیت شرکت Enzo Life Sciences, Lausen, Switzerland و Cusabio, China اندازه‌گیری شد.

تجزیه و تحلیل آماری

پس از تایید نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو ویلک، برای تجزیه و تحلیل آماری قبل و پس از آزمون از آزمون t زوجی و برای مقایسه اختلاف بین گروه‌ها از روش آماری آنکوا (ANCOVA) و آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. محاسبات با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه 26 انجام شد و سطح معنی‌داری آزمون‌ها $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌ها در جدول شماره 2 آورده شده است. نتایج تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها در میانگین سطوح وزن ($P=0/563$)، BMI ($P=0/907$) و درصد چربی بدن ($P=0/180$) در شروع تمرین وجود نداشت (جدول شماره 2).

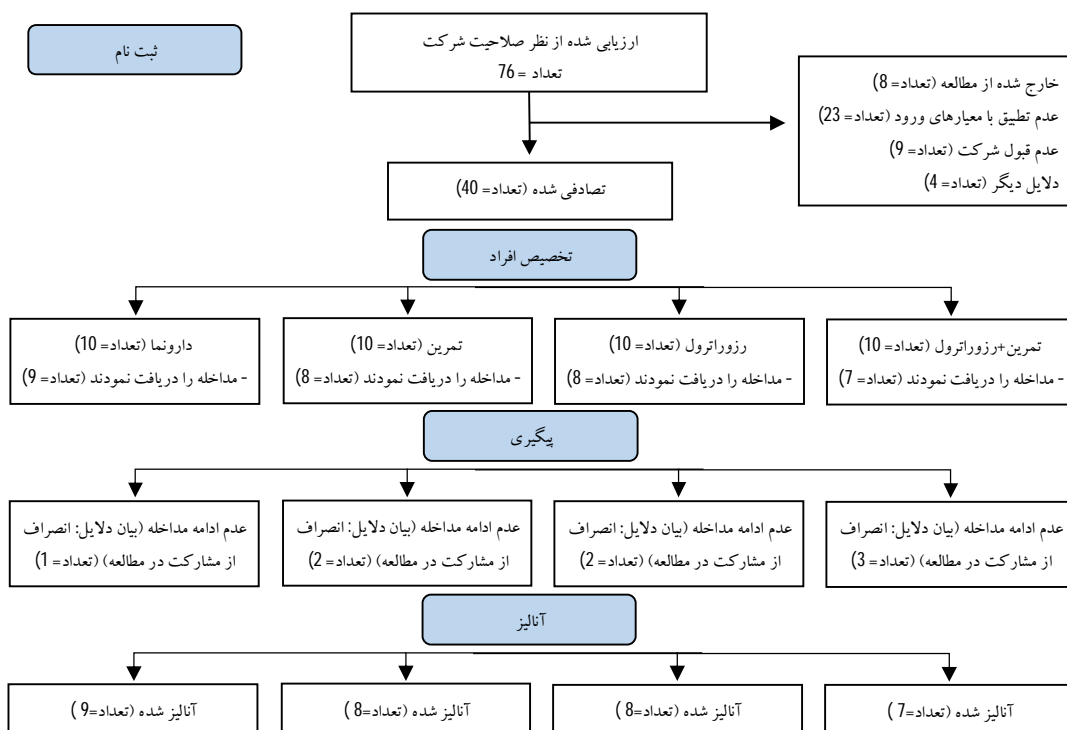
نه نفر، گروه PT هشت نفر، گروه RSV هشت نفر و گروه PTR هفت نفر باقی ماندند (نمودار شماره 1). در این پژوهش آزمودنی‌ها به صورت تصادفی ساده با قانون تخصیص تصادفی انتخاب شدند. بدین صورت که بعد از تعیین حجم نمونه (40 نفر)، بر روی 40 کاغذ مجزا کوچک عدد 1 تا 4 نوشته (برای هر عدد 10 ورق کاغذ) و در یک ظرف قرار داده شد. عدد 1 برای گروه C، عدد 2 برای گروه PT، عدد 3 برای گروه RSV و عدد 4 برای گروه PTR بود. سپس هر برگه کاغذ توسط آزمودنی‌ها به صورت تصادفی بیرون آورده شد و به ترتیب در گروه‌های مداخله یا دارونما قرار گرفتند. از آنجایی که در شروع مطالعه اهداف پژوهش برای آزمودنی‌ها توضیح داده شد، تمرین قابلیت کورسازی نداشت و فقط مکمل به صورت کور شده به آزمودنی‌ها داده شد.

پروتکل تمرین پیلاتس (PT)

بعد از شرکت در یک برنامه آشنایی با تمرین، گروه‌های تمرین به مدت هشت هفته و هر هفته سه جلسه در برنامه تمرینی شرکت کردند. برنامه تمرینی در هر جلسه شامل سه بخش گرم کردن، مرحله اصلی تمرین و سرد کردن بود. مدت زمان تمرین در هفته اول از 40 دقیقه شروع و به 60 دقیقه در هفته هشتم رسید. از کل زمان تمرین 10 دقیقه برای گرم کردن و 10 دقیقه برای سرد کردن اختصاص یافت. برای کنترل شدت تمرین از مقیاس درک فشار کار (Ratings of Perceived Exertion: RPE) استفاده شد. RPE در گرم کردن و سرد کردن در حدود 9-10 و در مرحله اصلی تمرین 14-16 بود (30). حرکات مورد استفاده در جلسات تمرینی شامل حرکات کششی، قدرتی، تعادلی و هماهنگی عصبی-عضلانی بود (جدول شماره 1). اصل اضافه بار نیز با افزایش تعداد حرکات در هر هفته تمرینی و زمان فعالیت رعایت می‌شد. تمرینات در وضعیت ایستاده، نشسته و خوابیده بدون استفاده از وسایل کمکی خاصی و روی تشک انجام شد. در شروع جلسات تمرینی وضعیت بدنی، کنترل تنفس و

جدول شماره 1: برنامه تمرین پیلاتس

نوع حرکت	شدت بر اساس RPE	زمان فعالیت (دقیقه)
گرم کردن	10-9	10
ایستادن پیلاتس، تنفس پیلاتس، رقتن روی پنجه پا، سینی با دست، مهره به مهره پایین رقتن، چهار دست و پا، بالا آوردن تک پا، گریه نشسته، پنج کردن سوزن نشسته، ستاره مرحله یک		
برنامه هفته اول	16-14	20
تبادل یک پا از رویرو با پای خیم، پایین رقتن از پشت به زمین، دایره تک پا و چرخش پنجه پا رساندن کف هر دو دست به زمین، چهار دست و پا با ضربه دست و پا پری دریایی، پل سرشانه با حرکت یک پا فشار		
سوم و چهارم		30
پل سرشانه با حرکت یک پا		
پایین رقتن از پشت به زمین، دایره تک پا و چرخش پنجه پا رساندن کف هر دو دست به زمین، چهار دست و پا با ضربه دست و پا پری دریایی، پل سرشانه با حرکت یک پا فشار		
لوزی، کبری، کبری با چرخش گردن شای کامل، ستاره کامل، سوپرمن، دارت، دارت با چرخش کمر، به طرفین، کن کن با پای جمع و صاف و دو پای صاف، تعادل یک پا از رویرو و با پای خیم		
پنجم و ششم		35
دایره تک پا و چرخش پنجه پا رساندن کف هر دو دست به زمین، چهار دست و پا با ضربه دست و پا پری دریایی، پل سرشانه با حرکت یک پا فشار		
چرخش گردن، سوپرمن، دارت، دارت با چرخش کمر، به طرفین، کن کن با پای جمع و صاف و دو پای صاف، خم شدن از پهلو خوابیده، کشش تک پا، کشش دو پا، کشش تک پا با پیچ بالا ته		
هفتم و هشتم		40
دایره تک پا و چرخش پنجه پا رساندن کف هر دو دست به زمین، چهار دست و پا با ضربه دست و پا پری دریایی، پل سرشانه با حرکت یک پا فشار		
ککش تک پا، کشش دو پا، کشش تک پا با پیچ بالا ته، ارمه رول آب، خط کش از پشت، و جلو، ضربه پا از پهلو		
سرد کردن	10-9	10
چهار دست و پا سجده، گریه، پنج کردن سوزن نشسته، پل سرشانه، تنفس، کشش سر، بالا و پایین آوردن شله		



فلوچارت شماره 1: فلوچارت طرح پژوهش

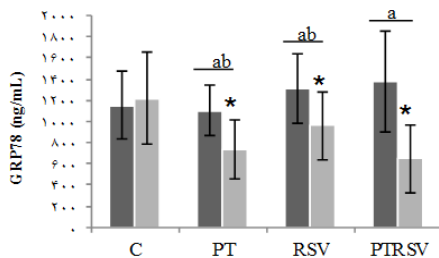
جدول شماره 2: ویژگی‌های دموگرافیک آزمودنی‌ها

گروه‌ها	C	PT	RSV	PTRSV
سن (سال)	43/88 ± 5/71	43/25 ± 5/52	41/25 ± 5/94	42/57 ± 6/55
قد (متر)	1/61 ± 0/053	1/58 ± 0/034	1/60 ± 0/021	1/60 ± 0/041
وزن (کیلوگرم)	83/00 ± 5/55	80/12 ± 4/25	81/00 ± 3/58	82/71 ± 4/88
پیش‌آزمون	83/37 ± 5/73	76/62 ± 4/68 ^{ab}	77/87 ± 3/64 ^{ab}	76/14 ± 5/78 ^a
پس‌آزمون	0/080	* 0/0001	* 0/003	* 0/0001
p درون گروهی	31/64 ± 0/73	31/73 ± 0/99	31/60 ± 1/65	32/10 ± 2/07
شاخص توده بدنی	31/78 ± 0/71	30/84 ± 1/22 ^{ab}	30/40 ± 1/93 ^{ab}	29/52 ± 1/85 ^a
پس‌آزمون	0/080	* 0/0001	* 0/002	* 0/002
p درون گروهی	39/93 ± 2/98	40/73 ± 2/58	39/20 ± 2/14	38/41 ± 2/71
درصد چربی بدن	38/24 ± 3/11	39/23 ± 2/89 ^a	38/31 ± 1/92 ^{ab}	63/58 ± 2/53 ^{ab}
پس‌آزمون	0/146	* 0/0001	* 0/009	* 0/0001
p درون گروهی				

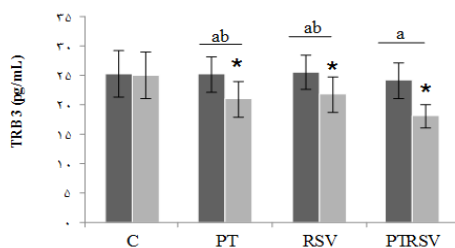
*: تفاوت با پیش‌آزمون، a: تفاوت با گروه C، b: تفاوت با گروه PTRSV.

PTRSV نسبت به گروه‌های PT ($P=0/036$) و RSV ($P=0/012$) نشان داد (نمودار شماره 1).

نتایج مقایسه درون گروهی کاهش معنی داری را در میانگین سطوح TRB3 در گروه‌های PT ($P=0/0001$)، RSV ($P=0/001$) و PTRSV ($P=0/0001$) بعد از هشت هفته مداخله نشان داد (نمودار شماره 2). هم‌چنین تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون آنکوا نشان داد که تفاوت معنی داری در میزان تغییرات TRB3 بین گروه‌های مختلف وجود دارد ($F=27/297$, $P=0/0001$). نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی کاهش معنی دار میزان تغییرات TRB3 را در گروه‌های PT ($P=0/0001$)، RSV ($P=0/0001$) و PTRSV ($P=0/0001$) نسبت به گروه C، و گروه PTRSV نسبت به گروه‌های PT ($P=0/034$) و RSV ($P=0/005$) نشان داد (نمودار شماره 2).



نمودار شماره 1: تغییرات سطوح GRP78 سرمی در گروه‌های مختلف با استفاده از آزمون t همبسته و آزمون آنکوا (در سطح $P<0/05$). *: تفاوت با پیش آزمون، a: تفاوت با گروه C، b: تفاوت با گروه PTRSV، C: کنترل، PT: تمرین پیلاتس، RSV: رزوراترول و PTRSV: تمرین پیلاتس-رزوراترول.



نمودار شماره 2: تغییرات سطوح TRB3 سرمی در گروه‌های مختلف با استفاده از آزمون t همبسته و آزمون آنکوا (در سطح $P<0/05$). *: تفاوت با پیش آزمون، a: تفاوت با گروه C، b: تفاوت با گروه PTRSV، C: کنترل، PT: تمرین پیلاتس، RSV: رزوراترول و PTRSV: تمرین پیلاتس-رزوراترول.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون آنکوا نشان داد که تفاوت معنی داری در میزان تغییرات BMI بین گروه‌های مختلف وجود دارد ($P=0/0001$ ، $F=15/167$). نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی کاهش معنی دار میزان تغییرات BMI را در گروه‌های PT ($P=0/003$)، RSV ($P=0/010$) و PTRSV ($P=0/0001$) نسبت به گروه C، و گروه PTRSV نسبت به گروه‌های PT ($P=0/045$) و RSV ($P=0/016$) نشان داد (جدول شماره 1). نتایج مقایسه درون گروهی کاهش معنی داری را در میانگین سطوح BMI در گروه‌های PT ($P=0/0001$)، RSV ($P=0/002$) و PTRSV ($P=0/002$) بعد از هشت هفته مداخله نشان داد (جدول شماره 2). هم‌چنین تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون آنکوا نشان داد که تفاوت معنی داری در میزان تغییرات درصد چربی بدن بین گروه‌های مختلف وجود دارد ($F=16/499$, $P=0/0001$). نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی کاهش معنی دار میزان تغییرات درصد چربی بدن را در گروه‌های PT ($P=0/0001$)، RSV ($P=0/007$) و PTRSV ($P=0/0001$) نسبت به گروه C، و گروه PTRSV نسبت به گروه RSV ($P=0/037$) نشان داد (جدول شماره 2). نتایج مقایسه درون گروهی کاهش معنی داری میانگین سطوح درصد چربی بدن در گروه‌های PT ($P=0/0001$)، RSV ($P=0/009$) و PTRSV ($P=0/0001$) بعد از هشت هفته نشان داد (جدول شماره 2).

نتایج مقایسه درون گروهی کاهش معنی داری را در میانگین سطوح GRP78 در گروه‌های PT ($P=0/003$)، RSV ($P=0/004$) و PTRSV ($P=0/0001$) بعد از هشت هفته مداخله نشان داد (نمودار شماره 1). تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون آنکوا نشان داد که تفاوت معنی داری در میزان تغییرات GRP78 بین گروه‌های مختلف وجود دارد ($F=16/527$, $P=0/0001$). نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی کاهش معنی دار میزان تغییرات GRP78 را در گروه‌های PT ($P=0/001$)، RSV ($P=0/007$) و PTRSV ($P=0/0001$) نسبت به گروه C، و گروه

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که PT باعث کاهش سطوح سرمی GRP78 در زنان میانسال چاق شده است. به نظر چاقی با افزایش اختلالات متابولیکی از قبیل استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکنندری، استرس ER و افزایش سایتوکاین‌های پیش التهابی همراه است. تمرین ورزشی اثرات مثبت متعددی بر اختلالات متابولیکی از طریق افزایش عملکرد آنتی‌اکسیدانی و بهبود عملکرد میتوکنندری، کاهش بیان سایتوکاین‌های التهابی داشته که این تغییرات با کاهش استرس ER همراه است (32). هم راستا با پژوهش حاضر Khadir و همکاران (2016) در پژوهشی نشان دادند که سه ماه فعالیت ورزشی (ترکیب هوازی و مقاومتی) بیان و رهایش GRP78، استرس ER را در افراد چاق کاهش می‌دهد (33). هم‌چنین Li و همکاران (2018) در تحقیقات خود روی موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پر چرب بیان داشتند که یک دوره تمرین روی تردمیل باعث کاهش معنی‌دار در GRP78 شده و از این طریق استرس ER را کاهش می‌دهد (34). Kim و همکاران (2018) نیز نتیجه‌گیری کردند که هر دو نوع تمرین هوازی و مقاومتی باعث کاهش GRP78 به عنوان یک نشانگر استرس ER در موش‌های میانسال می‌شود (35). به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی با تأثیر بر PGC-1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) می‌تواند باعث بهبود استرس ER شود. افزایش بیان PGC-1 α به دنبال فعالیت ورزشی باعث افزایش ژن‌های UPR (Unfolded Protein Response) از قبیل BiP (chain-binding protein 94) (Glucose-regulating protein 94)، ATF3 (Activating transcription factor 6) و CHOP می‌شود. هم‌چنین القای PGC-1 α ناشی از فعالیت ورزشی، فاکتور رونویسی فعال‌کننده 6 آلفا (Activating transcription factor 6 α : ATF6 α) که یک عامل کلیدی در شروع رونویسی ژن‌های موثر بر

UPR است را تحت تأثیر قرار می‌دهد (10). در مطالعات انسانی نشان داده شده که فعالیت ورزشی استقامتی باعث کاهش فعال‌سازی ژن‌های مثل GRP78 می‌شود (36). هم‌چنین استرس ER با اتوفاژی که برای کنترل عملکرد پروتئین‌ها و اندامک‌های داخل سلول مفید است، مرتبط می‌باشد. از آنجایی که اتوفاژی مستقیماً با میتوکنندری‌ها مرتبط است و اختلال عملکرد میتوکنندری می‌تواند منجر به استرس ER شود، بنابراین فعالیت ورزشی می‌تواند استرس ER را با تأثیر بر هموستاز پروتئین میتوکنندری کاهش دهد (37). با این وجود اثر فعالیت ورزشی بر GRP78 متناقض می‌باشد. Li و همکاران (2015) در پژوهش خود بیان کردند که تمرینات HIIT (High-intensity interval training) نسبت به تمرینات با شدت پایین‌تر باعث افزایش بیش‌تر GRP78 سرمی در نوجوانان مبتلا به دیابت نوع دو می‌شود (38). هم‌چنین Deldicque و همکاران (2013) مشاهده کردند که ورزش استقامتی روی تردمیل (6 کیلومتر در هفته) تأثیر معنی‌داری بر بیان پروتئین GRP78 در موش‌های چاق مسن ندارد (39). Kristensen و همکاران (2017) نیز نشان دادند که فعالیت ورزشی شنا‌قادر به سرکوب افزایش GRP78 در کبد موش HFD نیست (40). با این وجود، Shui و همکاران (2021) روی موش‌های دیابتی نشان دادند که هر دو نوع تمرین هوازی و مقاومتی بیان GRP78 و CHOP را کاهش داده ولی تأثیر تمرین هوازی بر استرس ER بهتر از تمرین مقاومتی بود (41). اثر فعالیت ورزشی هوازی بر بهبود شرایط استرس ER توسط محققین دیگر نیز مورد تأکید قرار گرفت. Sepúlveda-Fragoso و همکاران (2022) در حیوانات چاق مشاهده کردند که تمرین هوازی منجر به بهبود آنزیم‌های گلیکونئوژنز (PEPCK و G6Pase) و افزایش فاکتورهای لیپوژنیک (SREBP1c) شده و هم‌چنین استرس ER را کاهش می‌دهد (42). هم‌چنین Korkmaz و همکاران (2023) نشان دادند که فعالیت ورزشی با شدت متوسط قادر به کاهش سطوح عضلانی GRP78

است (13). به نظر می‌رسد تغییرات GRP78 می‌تواند تحت تاثیر شدت فعالیت ورزشی قرار گیرد تا بتواند استرس ER را کنترل کند (40). شاید تفاوت در نوع تمرین، آزمودنی‌ها و همچنین بافت اندازه‌گیری متغیرها باعث تفاوت در یافته‌ها شده است. هم‌چنین نتایج پژوهش حاضر نشان داد که PT باعث کاهش سطوح سرمی TRB3 در زنان میانسال چاق شده است. Marinho و همکاران (2012) در بررسی خود مشاهده کردند که تمرین ورزشی با کاهش بیان TRB3 باعث بهبود عملکرد انسولین در موش‌های چاق می‌شود (43). با این وجود نشان داده شد که تمرین اختیاری روی چرخ دوار در موش‌ها باعث افزایش بیان و پروتئین TRB3 در عضلات سه سر شد (44). TRB3 با اتصال به Akt در کبد، سلول‌های β پانکراس و کاردیومیوسیت‌ها (Cardiomyocytes) می‌تواند باعث اختلال در عملکرد انسولین شود (45). تمرین هوازی باعث افزایش پروتئین آدپتور آندوزوم (Endosome adapter protein: APPL1) شده که این پروتئین با مهار تعامل بین Akt و TRB3 می‌شود (43). در مطالعات سلولی و بافتی نشان داده شد که APPL1 به طور مستقیم با TRB3 به منظور اتصال به Akt رقابت می‌کند (46). با اتصال APPL1 به TRB3، فعالیت Akt افزایش یافت و در بهبود اختلالات متابولیکی ناشی از مقاومت به انسولین نقش دارد (47). به نظر می‌رسد نقش تنظیمی GRP78 و TRB3 بر استرس ER نیاز به بررسی‌های بیش‌تری دارد.

از دیگر نتایج پژوهش حاضر کاهش سطوح سرمی GRP78 و TRB3 به دنبال مصرف RSV در زنان میانسال چاق بود. نشان داده شده که رژیم غذای پرچرب با افزایش در نشانگرهای استرس ER از قبیل GRP78، CHOP و TRB3 همراه بود و مصرف RSV باعث معکوس شدن این روند می‌شود (48، 49). هم‌چنین نشان داده شده که RSV می‌تواند در برابر استئاتوز کبدی و استرس ER در موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب محافظت کند (50).

Yuan و همکاران (2018) نیز مشاهده کردند که RSV باعث کاهش GRP78 کلیوی موش‌های دیابتی می‌شود (19). کاهش سطوح استرس ER در افراد چاق به دنبال مصرف RSV باعث سرکوب التهاب از طریق تعدیل در بیان $\text{TNF-}\alpha$ و NF-Kb شد و از این طریق می‌تواند خواص ضد چاقی خود را القاء کند. هم‌چنین نشان داده شد که RSV بیان واسطه‌های مختلف مانند GRP78 را در ماکروفاژهایی که به طور غیر مستقیم باعث التهاب می‌شوند را کاهش می‌دهد (51).

Yan و همکاران (2018) در سلول‌های عصبی نشان دادند که RSV باعث کاهش استرس ER از طریق کاهش در GRP78، XBP1 (X-box binding protein 1) و نشانگرهای آپوپتوز (CHOP و کاسپاز-12)، و افزایش نشانگرهای اتوفاجی (LC3II و beclin-1) و فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی (CAT و SOD) می‌شود (52). Ardid-Ruiz و همکاران (2018) در تحقیق خود نشان دادند که RSV با تاثیر بر لپتین-SIRT1 باعث محافظت در برابر استرس ER می‌شود. در این پژوهش بیان شده که کاهش بیان ژن sXBP1 به دنبال مصرف RSV باعث کاهش استرس ER در بافت‌های چربی می‌شود. هم‌چنین بیان بیش از حد SIRT1 ناشی از مصرف RSV یکی از مکانیزم‌های است که باعث افزایش سیگنال‌دهی لپتین شد و به دنبال آن باعث بهبود استرس ER می‌شود (53). از دیگر نتایج پژوهش حاضر کاهش سطوح سرمی GRP78 و TRB3 در گروه ترکیبی نسبت به دیگر گروه‌ها بود. در همین راستا، Bal و همکاران (2022) نشان دادند که ترکیب تمرین منظم و RSV باعث تعدیل پاسخ‌های سلولی از جمله استرس اکسیداتیو و استرس ER می‌شوند (54). هم‌چنین Zhang و همکاران (2021) بیان کردند که هشت هفته فعالیت ورزشی هوازی همراه با کورکومین از طریق مهار مسیر $\text{IRE1}\alpha$ -XBP1، استرس ER را با تاثیر بر بیان و پروتئین GRP78 و CHOP کاهش می‌دهد (55). به نظر می‌رسد تولید ROS ناشی از افزایش وزن نقش مهمی در استرس

شد. به نظر یکی از مکانیزم احتمالی اثرات مفید تمرین و RSV بر استرس ER از طریق تعدیل در سطوح این شاخص‌ها باشد. در پژوهش حاضر تاثیر همزمان PT همراه با RSV، بیش تر از هر کدام به تنهایی بود. بنابراین به نظر می‌رسد حداقل بخشی از اثرات مطلوب دو مداخله غیر دارویی PT و مصرف RSV بر بهبود متابولیسم، استرس اکسیداتیو و استرس ER از طریق کاهش GRP78 و TRB3 در زنان میانسال چاق میانجی می‌شود. بنابراین توصیه می‌شود از ترکیب این دو در افراد چاق به منظور بهبود استرس ER استفاده شود.

سپاسگزاری

این تحقیق در قالب رساله دکتری در دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی انجام شد. بدین وسیله، نویسندگان تشکر و قدردانی خود را از افراد شرکت کننده در این پژوهش و این واحد دانشگاهی اعلام می‌دارند.

ER داشته باشد و فعالیت ورزشی و RSV هر دو دارای اثرات ضد اکسایشی بوده و از این طریق می‌تواند نقش خود را در بهبود وضعیت شاخص‌های مربوط به استرس ER از قبیل GRP78 و TRB3 اعمال کند. در پژوهش حاضر اثر همزمان PT و RSV بیش تر بود که نشان‌دهنده اثر هم‌افزایی این دو عامل بر GRP78 و TRB3 می‌باشد. از محدودیت‌های پژوهش حاضر عدم بررسی شاخص‌های استرس اکسیداتیو و التهابی و همچنین دیگر متغیرهای موثر بر ER به خاطر هزینه‌ها بود، که می‌توانست درک بهتری از اثر تمرین و RSV را نشان دهد. عدم بررسی فعالیت‌های خارج از زمان تمرین و همچنین بیماری‌های پنهان ناشی از چاقی می‌تواند از محدودیت‌های دیگر این پژوهش باشد. هم‌چنین محدودیت‌های مطالعات بالینی همراستا با این پژوهش حاضر باعث شد که از مطالعات حیوانی برای تفسیر نتایج استفاده شود. در پژوهش حاضر PT و RSV باعث کاهش معنی‌دار سطوح سرمی GRP78 و TRB3 در زنان میانسال چاق

References

1. Wieser V, Moschen AR, Tilg H. Inflammation, cytokines and insulin resistance: a clinical perspective. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2013; 61(2): 119-125.
2. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 415-445.
3. Grant RW, Dixit VD. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity* 2015; 23(3): 512-518.
4. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell* 2010; 140(6): 900-917.
5. Kammoun HL, Chabanon H, Hainault I, Luquet S, Magnan C, Koike T, et al. GRP78 expression inhibits insulin and ER stress-induced SREBP-1c activation and reduces hepatic steatosis in mice. *J Clin Invest* 2009; 119(5): 1201-1215.
6. Schwarzer R, Dames S, Tondera D, Klippel A, Kaufmann J. TRB3 is a PI 3-kinase dependent indicator for nutrient starvation. *Cell Signal* 2006; 18(6): 899-909.
7. Du K, Herzig S, Kulkarni RN, Montminy M. TRB3: a tribbles homolog that inhibits Akt/PKB activation by insulin in liver. *Science* 2003; 300(5625): 1574-1577.
8. Luo W, Zhou Y, Tang Q, Ai L, Zhang Y. Modulation of TRIB3 and Macrophage Phenotype to Attenuate Insulin Resistance After Downhill Running in Mice. *Front Physiol* 2021; 12: 637432.
9. Gregor MF, Yang L, Fabbrini E, Mohammed BS, Eagon JC, Hotamisligil GS, et al.

- Endoplasmic reticulum stress is reduced in tissues of obese subjects after weight loss. *Diabetes* 2009; 58(3): 693-700.
10. Wu J, Ruas JL, Estall JL, Rasbach KA, Choi JH, Ye L, et al. The unfolded protein response mediates adaptation to exercise in skeletal muscle through a PGC-1 α /ATF6 α complex. *Cell Metab* 2011; 13(2): 160-169.
 11. Passos E, Ascensão A, Martins MJ, Magalhães J. Endoplasmic reticulum stress response in non-alcoholic steatohepatitis: The possible role of physical exercise. *Metabolism* 2015; 64(7): 780-792.
 12. Gaspar RC, Muñoz VR, Formigari GP, Kuga GK, Nakandakari SCBR, Botezelli JD, et al. Acute physical exercise increases the adaptor protein APPL1 in the hypothalamus of obese mice. *Cytokine* 2018; 110: 87-93.
 13. Korkmaz K, Düzova H, Taşlıdere AÇ, Koç A, Karaca Z, Durmuş K. Effect of high-intensity exercise on endoplasmic reticulum stress and proinflammatory cytokine levels. *Sci Sports* 2023; 38(4): 428.
 14. Meng X, Zhou J, Zhao CN, Gan RY, Li HB. Health benefits and molecular mechanisms of resveratrol: A narrative review. *Foods* 2020; 9(3): 340.
 15. Giancchetti E, Fierabracci A. Insights on the effects of resveratrol and some of its derivatives in cancer and autoimmunity: a molecule with a dual activity. *Antioxidants* 2020; 9(2): 91.
 16. Cheng CK, Luo JY, Lau CW, Chen ZY, Tian XY, Huang Y. Pharmacological basis and new insights of resveratrol action in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol* 2020; 177(6): 1258-1277.
 17. Singh AK, Vinayak M. Resveratrol alleviates inflammatory hyperalgesia by modulation of reactive oxygen species (ROS), antioxidant enzymes and ERK activation. *Inflamm Res* 2017; 66(10): 911-921.
 18. Springer M, Moco S. Resveratrol and its human metabolites—Effects on metabolic health and obesity. *Nutrients* 2019; 11(1): 143.
 19. Yuan D, Liu X, Fang Z, Du L, Chang J, Lin S. Protective effect of resveratrol on kidney in rats with diabetic nephropathy and its effect on endoplasmic reticulum stress. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22(5): 1485-1493.
 20. Petrovski G, Gurusamy N, Das DK. Resveratrol in cardiovascular health and disease. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1215(1): 22-33.
 21. Nwachukwu JC, Srinivasan S, Bruno NE, Parent AA, Hughes TS, Pollock JA, et al. Resveratrol modulates the inflammatory response via an estrogen receptor-signal integration network. *Elife* 2014; 3: e02057.
 22. Xie YK, Zhou X, Yuan HT, Qiu J, Xin DQ, Chu XL, et al. Resveratrol reduces brain injury after subarachnoid hemorrhage by inhibiting oxidative stress and endoplasmic reticulum stress. *Neural Regen Res* 2019; 14(10): 1734-1742.
 23. Badiola N, Penas C, Minano-Molina A, Barneda-Zahonero B, Fadó R, Sánchez-Opazo G, et al. Induction of ER stress in response to oxygen-glucose deprivation of cortical cultures involves the activation of the PERK and IRE-1 pathways and of caspase-12. *Cell Death & Disease* 2011; 2(4): e149.
 24. Hammadi M, Oulidi A, Gackière F, Katsogiannou M, Slomianny C, Roudbaraki M, et al. Modulation of ER stress and apoptosis by endoplasmic reticulum calcium leak via translocon during unfolded protein response: involvement of GRP78. *FASEB J* 2013; 27(4): 1600-1609.
 25. Luo Y, Zhao Y, Lai J, Wei L, Zhou G, Yu Y, et al. Resveratrol Suppresses Bupivacaine-

- Induced Spinal Neurotoxicity in Rats by Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress via SIRT1 Modulation. *Biomed Res Int* 2023; 2023: 1176232.
26. Singh A, Yadawa AK, Chaturvedi S, Wahajuddin M, Mishra A, Singh S. Mechanism for antiParkinsonian effect of resveratrol: Involvement of transporters, synaptic proteins, dendrite arborization, biochemical alterations, ER stress and apoptosis. *Food Chem Toxicol* 2021; 155: 112433.
 27. Huang TT, Lai HC, Chen YB, Chen LG, Wu YH, Ko YF, et al. cis-Resveratrol produces anti-inflammatory effects by inhibiting canonical and non-canonical inflammasomes in macrophages. *Innate Immun* 2014; 20(7): 735-750.
 28. Zhao Y, Song W, Wang Z, Wang Z, Jin X, Xu J, et al. Resveratrol attenuates testicular apoptosis in type 1 diabetic mice: Role of Akt-mediated Nrf2 activation and p62-dependent Keap1 degradation. *Redox Biol* 2018; 14: 609-617.
 29. Metel S, Milert A. Joseph Pilates' method and possibilities of its application in physiotherapy. *Medical Rehabilitation* 2007; 11(2): 27-36.
 30. khairandish r, Ranjbar R, Habibi A. Effects of Pilates Training on Body Composition, Lipid Profile and Some Physical Fitness Parameters in Sedentary Obese Women. *Jundishapur Scientific Medical Journal* 2018; 17(1): 49-61 (Persian).
 31. Faghihzadeh F, Adibi P, Hekmatdoost A. Effects of dietary resveratrol supplementation on liver enzymes, hs-CRP, and hepatic steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Iranian J Nutr Sci Food Technol* 2014; 8(4): 40-49 (Persian).
 32. Ahn N, Koh J, Kim K. Endoplasmic reticulum stress of skeletal muscle and exercise training effects in aging and obesity. *Asian J Kinesiol* 2018; 20(3): 1-10.
 33. Khadir A, Kavalakatt S, Abubaker J, Cherian P, Madhu D, Al-Khairi I, et al. Physical exercise alleviates ER stress in obese humans through reduction in the expression and release of GRP78 chaperone. *Metabolism* 2016; 65(9): 1409-1420.
 34. Li F, bei Liu B, Cai M, jing Li J, Lou S-j. Excessive endoplasmic reticulum stress and decreased neuroplasticity-associated proteins in prefrontal cortex of obese rats and the regulatory effects of aerobic exercise. *Brain Res Bull* 2018; 140: 52-59.
 35. Kim K, Ahn N, Jung S. Comparison of endoplasmic reticulum stress and mitochondrial biogenesis responses after 12 weeks of treadmill running and ladder climbing exercises in the cardiac muscle of middle-aged obese rats. *Braz J Med Biol Res* 2018; 51(10): e7508.
 36. Kim HJ, Jamart C, Deldicque L, Lee YH, Kim CK, Raymackers J-M, et al. ER-stress markers and ubiquitin-proteasome pathway activity in response to 200-km run. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43(1): 18-25.
 37. He C, Bassik MC, Moresi V, Sun K, Wei Y, Zou Z, et al. Exercise-induced BCL2-regulated autophagy is required for muscle glucose homeostasis. *Nature* 2012; 481(7382): 511-515.
 38. Lee SS, Yoo JH, So YS. Effect of the low-versus high-intensity exercise training on endoplasmic reticulum stress and GLP-1 in adolescents with type 2 diabetes mellitus. *J Phys Ther Sci* 2015; 27(10): 3063-3068.
 39. Deldicque L, Cani PD, Delzenne NM, Baar K, Francaux M. Endurance training in mice increases the unfolded protein response induced by a high-fat diet. *J Physiol Biochem* 2013; 69(2): 215-225.

40. Kristensen CM, Brandt CT, Ringholm S, Pilegaard H. PGC-1 α in aging and lifelong exercise training-mediated regulation of UPR in mouse liver. *Exp Gerontol* 2017; 98: 124-133.
41. Shui X, Li C, Cao Y, Su Q. Effects of aerobic and resistance exercises on endoplasmic reticulum stress-related proteins in diabetic peripheral neuropathy rats. *Chin J Tissue Eng Res* 2021; 25(11): 1693-1698.
42. Sepúlveda-Fragoso V, Alexandre-Santos B, Barreto-Reis E, Fernandes T, Oliveira EM, Cavalcanti SdNV, et al. Comparison between aerobic exercise training and enalapril treatment as tools to improve diet-induced metabolic-associated fatty liver disease: Effects on endoplasmic reticulum stress markers. *Life Sci* 2022; 311(ptA): 121136.
43. Marinho R, Ropelle ER, Cintra DE, De Souza CT, Da Silva ASR, Bertoli FC, et al. Endurance exercise training increases APPL1 expression and improves insulin signaling in the hepatic tissue of diet-induced obese mice, independently of weight loss. *J Cell Physiol* 2012; 227(7): 2917-2926.
44. An D, Lessard SJ, Toyoda T, Lee MY, Koh HJ, Qi L, et al. Overexpression of TRB3 in muscle alters muscle fiber type and improves exercise capacity in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014; 306(12): R925-R933.
45. Liew CW, Bochenski J, Kawamori D, Hu J, Leech CA, Wanik K, et al. The pseudokinase tribbles homolog 3 interacts with ATF4 to negatively regulate insulin exocytosis in human and mouse β cells. *J Clin Invest* 2010; 120(8): 2876-2888.
46. Cheng KK, Iglesias MA, Lam KS, Wang Y, Sweeney G, Zhu W, et al. APPL1 potentiates insulin-mediated inhibition of hepatic glucose production and alleviates diabetes via Akt activation in mice. *Cell Metab* 2009; 9(5): 417-427.
47. Koh H J, Arnolds DE, Fujii N, Tran TT, Rogers MJ, Jessen N, et al. Skeletal muscle-selective knockout of LKB1 increases insulin sensitivity, improves glucose homeostasis, and decreases TRB3. *Mol Cell Biol* 2006; 26(22): 8217-8227.
48. Ding S, Jiang J, Zhang G, Bu Y, Zhang G, Zhao X. Resveratrol and caloric restriction prevent hepatic steatosis by regulating SIRT1-autophagy pathway and alleviating endoplasmic reticulum stress in high-fat diet-fed rats. *PloS One* 2017; 12(8): e0183541.
49. Zhao H, Zhang Y, Shu L, Song G, Ma H. Resveratrol reduces liver endoplasmic reticulum stress and improves insulin sensitivity in vivo and in vitro. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 1473-1485.
50. Pan QR, Ren YL, Liu WX, Hu YJ, Zheng JS, Xu Y, et al. Resveratrol prevents hepatic steatosis and endoplasmic reticulum stress and regulates the expression of genes involved in lipid metabolism, insulin resistance, and inflammation in rats. *Nutr Res* 2015; 35(7): 576-584.
51. Rui Y, Cheng J, Qin L, Shan C, Chang J, Wang G, et al. Effects of vitamin D and resveratrol on metabolic associated markers in liver and adipose tissue from SAMP8 mice. *Exp Gerontol* 2017; 93: 16-28.
52. Yan WJ, Liu RB, Wang LK, Ma YB, Ding SL, Deng F, et al. Sirt3-mediated autophagy contributes to resveratrol-induced protection against ER stress in HT22 cells. *Front Neurosci* 2018;12:116.
53. Ardid-Ruiz A, Ibars M, Mena P, Del Rio D, Muguerza B, Bladé C, et al. Potential involvement of peripheral leptin/STAT3

- signaling in the effects of resveratrol and its metabolites on reducing body fat accumulation. *Nutrients* 2018; 10(11): 1757.
54. Bal NB, Bostancı A, Sadi G, Dönmez MO, Uludağ MO, Demirel-Yilmaz E. Resveratrol and regular exercise may attenuate hypertension-induced cardiac dysfunction through modulation of cellular stress responses. *Life Sci* 2022; 296: 120424.
55. Zhang Y, Weng Y, Wang D, Wang R, Wang L, Zhou J, et al. Curcumin in combination with aerobic exercise improves follicular dysfunction via inhibition of the Hyperandrogen-induced IRE1 α /XBP1 endoplasmic reticulum stress pathway in PCOS-like rats. *Oxid Med Cell Longev* 2021; 2021: 7382900.