

Effect of aerobic training and spirulina supplementation on mitochondrial-derived peptides in overweight elderly men

Ammar Raoufi Sangachin, Ahmad Abdi*, Alireza Barari

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

* Corresponding author e-mail: a.abdi58@gmail.com

Citation: Raoufi Sangachin A, Abdi A, Barari A. Effect of aerobic training and spirulina supplementation on mitochondrial-derived peptides in overweight elderly men. *Daneshvar Medicine* 2022; 30(2):12-23. doi: 10.22070/DANESHMED.2022.15505.1152

Abstract

Background and Objective: Mitochondrial-derived peptides (MDPs) humanin (HN) and MOTS-c are involved in cell survival, suppression of apoptosis, and metabolism. The aim of this study was to evaluate the effect of aerobic exercise (AT) with Spirulina supplementation (SP) on MDPs in overweight elderly men.

Materials and Methods: In this clinical trial study, 40 overweight elderly men (age 57.50 ± 4.84 years, BMI 26.90 ± 2.85 kg/square meters) were selected from Anzali and were randomly divided into five groups Control-Normal (CN), Overweight (Obe), Overweight-Aerobic Training (ObeAT), Overweight-Spirulina (ObeSP) and Overweight-Aerobic Training-Spirulina (ObeATSP). Training groups participated in an aerobic exercise program for eight weeks, five sessions per week (with an intensity of 65 to 85% of maximum heart rate, 40 minutes). The groups of ObeSP and ObeATSP were provided two 500 mg SP tablets daily in the morning and evening. Data were tested using dependent t-test and analysis of covariance at a significance level of $p < 0.05$.

Results: It was shown that AT and SP increased HM ($P=0.026$ and $P=0.046$) and MOTS-c ($P=0.005$ and $P=0.018$). Simultaneous intervention of AT and SP also had a positive and strengthening effect on increasing HM ($P=0.00001$) and MOTS-c ($P=0.0001$). Fat profile also improved following AT and SP consumption ($p < 0.05$).

Conclusion: AT and SP improve mitochondrial function by improving serum HM and MOTS-c levels as well as fat profile and improve metabolic status in overweight men. Nevertheless, the effect of the combination of exercise and supplementation was greater.

Keywords: Exercise, Spirulina, humanin, MOTS-c, Overweight

Received: 08 Mar 2022

Last revised: 14 Jun 2022

Accepted: 22 Jun 2022

اثر فعالیت ورزشی هوازی و مکمل اسپیرولینا بر پتیدهای مشتق از میتوکندری در مردان مسن دارای اضافه وزن

نویسندگان: عمار رئوفی سنگاچین، احمد عبدی*، علیرضا براری

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

Email: a.abdi58@gmail.com

*نویسنده مسئول: احمد عبدی

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه و هدف: پتیدهای مشتق از میتوکندری (MDPs) هیومنین (HN) و MOTS-C در بقای سلولی، سرکوب آپوپتوز و متابولیسم نقش دارند. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر تمرین هوازی (AT) همراه با مکمل اسپیرولینا (SP) بر مردان مسن دارای اضافه وزن بود.

مواد و روش ها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی، ۴۰ نفر مرد مسن دارای اضافه وزن شهر انزلی انتخاب (سن $57/50 \pm 4/84$ سال، شاخص توده بدنی $26/90 \pm 2/85$ کیلوگرم بر متر مربع) و به طور تصادفی به پنج گروه کنترل-سالم (CN)، اضافه وزن (Obe)، اضافه وزن-تمرین (ObeAT)، اضافه وزن-اسپیرولینا (ObeSP) و اضافه وزن-تمرین-اسپیرولینا (ObeATSP) تقسیم شدند. گروه‌های تمرین به مدت هشت هفته، هر هفته پنج جلسه در برنامه تمرینی هوازی (با شدت ۶۵ تا ۸۵ درصد حداکثر ضربان قلب، ۴۰ دقیقه) شرکت کردند. به گروه‌های ObeATSP و ObeSP روزانه ۲ عدد قرص ۵۰۰ میلی‌گرمی SP در صبح و عصر داده شد. داده‌ها با استفاده از آزمون t همبسته و تحلیل کواریانس در سطح معنی‌داری $p > 0/05$ آزمون شد.

نتایج: نشان داده شده که AT و SP باعث افزایش HM ($P = 0/026$ و $P = 0/046$) و MOTS-C ($P = 0/005$ و $P = 0/018$) شد. همچنین مداخله همزمان AT و SP، اثر مثبت و تقویتی بر افزایش افزایش HM ($P = 0/0001$) و MOTS-C ($P = 0/0001$) داشت. نمرخ چربی نیز به دنبال AT و مصرف SP بهبود یافت ($p < 0/05$).

نتیجه‌گیری: AT و SP با تأثیر بر سطوح سرمی HM و MOTS-C و همچنین نمرخ چربی باعث بهبود عملکرد میتوکندری شده و وضعیت متابولیکی را در مردان دارای اضافه وزن بهبود می‌بخشد. با وجود این، اثر ترکیب تمرین و مکمل بیشتر بود.

واژه‌های کلیدی: فعالیت ورزشی، اسپیرولینا، هیومنین، MOTS-C و اضافه وزن

دریافت: ۱۴۰۰/۱۲/۱۷

آخرین اصلاح‌ها: ۱۴۰۱/۰۳/۲۴

پذیرش: ۱۴۰۱/۰۴/۰۱

مقدمه

هستند. خاصیت حساسیت به انسولین MPDها قبلاً در مدل‌های سلولی و جوندگان نشان داده شده است. تجویز HN و HN-GF6A باعث کاهش گلوکز خون و افزایش حساسیت به انسولین در موش‌های دیابتی شد، در حالی که در مدل موش دیابتی غیرچاق، تجویز HN از شروع زودرس دیابت نوع ۱ جلوگیری کرد (۹). مشابه HN، پپتید شبه هومانین کوتاه ۲ (SHLP2) باعث کاهش تولید گلوکز کبدی و افزایش دفع گلوکز بافت محیطی در موش‌های دارای قند خون بالا شد (۱۰). نقش MDP در حساسیت به انسولین با کشف MOTs-c بیشتر حمایت شد. بیان بیش از حد MOTs-c باعث افزایش جذب گلوکز در میوبلاست‌ها و تجویز داخل صفاقی MOTs-c باعث فعال شدن مسیر AMPK و بیان GLUT4 در عضله اسکلتی شد و مقاومت به انسولین القا شده با سن و رژیم غذایی را در موش‌ها معکوس کرد (۶). این داده‌ها نشان می‌دهد که در جوندگان، MDP در بهبود مقاومت به انسولین ناشی از T2D نقش دارد.

نشان داده شده است که فعالیت ورزشی بیان MOTs-c رمزگذاری شده با mtDNA را در انسان القا می‌کند. درمان با MOTs-c به طور قابل توجهی عملکرد بدنی را در موش‌های جوان، میانسال و مسن بهبود می‌بخشد، متابولیسم عضلات اسکلتی و بیان بسیاری از ژن‌ها را تنظیم می‌کند و باعث افزایش سازگاری با استرس متابولیک در سلول‌های C2C12 می‌شود (۱۱). مطالعات روی جوندگان و همچنین مطالعات سلولی نشان داده است که MDP عمدتاً محافظ سلول بوده و متابولیسم سلولی را کنترل می‌کند (۱). HN و آنالوگ‌های آن باعث محافظت در برابر سمیت سلولی ناشی از آمیلوئید بتا شده (۱۲) و همچنین دارای اثرات ضد آپوپتوزی هستند (۱۳). HN همچنین تأثیرات مفیدی بر متابولیسم سلولی دارد که به موازات تمرینات ورزشی، درمان برون‌زا با HN در جوندگان باعث بهبود حساسیت به انسولین، ترشح انسولین تحریک شده با گلوکز، کاهش توده چربی و بهبود عملکرد شناختی می‌شود (۱۴، ۱۵). علاوه بر این، HN و آنالوگ‌های آن می‌توانند تنفس میتوکندری و میتوژنز را در انواع مختلف سلول ارتقا دهند (۱۶). مطابق با این مشاهدات،

میتوکندری‌ها به دلیل نقش خود در متابولیسم سلولی از قبیل ترموژن و تولید ATP شناخته شده‌اند. علاوه بر این، میتوکندری‌ها در سیگنالینگ درون سلولی، آپوپتوز و سایر فرآیندهای سلولی نقش دارند (۱). به نظر می‌رسد پیری با اختلال عملکرد میتوکندری همراه بوده و اختلال عملکرد میتوکندری با ایجاد طیف وسیعی از بیماری‌های مرتبط با سن، مانند بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت و اختلالات عصبی مرتبط است (۲، ۳). اختلال عملکرد میتوکندری منجر به مجموعه‌ای از اختلالات در تمام بافت‌ها می‌شود. پپتیدهای مشتق شده از میتوکندری (MDPs) پروتئین‌های تازه کشف شده از میتوکندری هستند (۴). این مولکول‌ها اجزای ضروری میتوکندری بوده که مسیرهای سیگنالینگ را فعال می‌کنند و بیان ژن‌ها را تنظیم می‌کنند (۴). طی روند پیری، سطح این پپتیدها کاهش یافته و منجر به کاهش عملکرد فیزیولوژیکی میتوکندری می‌شود (۵). مطالعات روی جوندگان نشان می‌دهد که MDP، متابولیسم میتوکندری را تقویت کرده و فرآیندهای حیاتی مانند پیری، التهاب و مقاومت به انسولین را تنظیم می‌کند (۶، ۷). هومانین (HN) یک پلی‌پپتید محافظ عصبی ۲۴ اسید آمینه است که در نوروهای سالم بیماران آلزایمر کشف شده است. HN و آنالوگ‌های HN عملکرد مهم سلولی مانند افزایش بقای سلولی، متابولیسم، پاسخ به عوامل استرس‌زا و التهاب را در داخل بدن و در شرایط آزمایشگاهی تنظیم می‌کند (۷). میزان HM در پلاسما و مایع مغزی-نخاعی قابل اندازه‌گیری بوده و در بافت‌های مختلفی از جمله هیپوتالاموس، کبد، قلب، کلیه، روده بزرگ، بیضه‌ها، عروق و عضلات اسکلتی بیان می‌شود (۸). مطالعات نشان داده که سطوح در گردش خون HM در انسان‌ها و موش‌ها با افزایش سن کاهش می‌یابد (۷). MOTs-c نیز به عنوان یک MDP، چرخه فولات، بیوسنتز پورین را فعال کرده و با فعال‌سازی پروتئین‌کیناز فعال شده با (AMP 5' AMPK)، متابولیسم میتوکندری را تقویت می‌کند (۶). این پپتید در پلاسما، مغز، کبد و عضلات اسکلتی یافت شده و میزان آن با افزایش سن کاهش می‌یابد (۸). علاوه بر این HN و MOTs-c تنظیم‌کننده‌های کلیدی حساسیت به انسولین و متابولیسم

اسپیرولینا را نشان داده‌اند، مکانیسم زیربنای اثرات مفید اسپیرولینا هنوز به طور کامل شناخته نشده است. علیرغم این که مطالعات نشان داده اند MDP بر عملکرد میتوکندری نقش دارد، با این حال، ارتباط MDP در انسان‌های چاق به وضوح درک نشده است. علاوه بر این اثرات فعالیت ورزشی و اسپرولینا بر سلامتی به خوبی نشان داده شده است. با این وجود مکانیزم سلولی که تمرین و اسپرولینا بر بهبود عملکرد میتوکندری دارد به خوبی شناسایی نشده است. در این پژوهش سعی شده تا اثر همزمان فعالیت ورزشی هوازی همراه با مکمل اسپرولینا بر MDP در مردان مسن دارای اضافه وزن مورد بررسی قرار گیرد.

مواد و روش‌ها

جامعه مورد مطالعه

در این مطالعه کارآزمایی بالینی دو سوکور، ابتدا ۱۳۶ مرد مسن دارای اضافه وزن شهر انزلی در دامنه سنی ۶۵-۵۵ سال، با بررسی پرونده‌های افراد توسط پزشک به صورت هدفمند انتخاب شدند. در مجموع ۴۰ مرد که غیرسیگاری و غیر الکلی بودند و سابقه بیماری مزمن نداشتند، داوطلب شرکت در مطالعه شدند. نمونه‌گیری از میان افراد دارای اضافه وزن به صورت داوطلبانه، هدفمند و در دسترس انجام شد. حجم نمونه مطالعه حاضر بر اساس نتایج تحقیقات پیشین، در سطح معنی‌داری ۵ درصد (خطای نوع اول) و توان آماری ۹۵٪ با خطای نوع دوم ۵ درصد و با استفاده از نرم افزار Medcalc 18.2.1 (۸ نفر در هر گروه) تعیین شد. کلیه آزمودنی‌های واجد شرایط شرکت در آزمون، یک هفته قبل از شروع تحقیق فرم رضایت‌نامه کتبی و پرسشنامه مربوطه را تحویل داده و آمادگی خود را جهت شروع برنامه تمرینی اعلام نمودند. معیار ورود به مطالعه شامل: دامنه سنی در محدوده ۵۰-۶۵ سال، BMI بیشتر از ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع، سبک زندگی غیر فعال (فعالیت ورزشی کمتر از ۱ ساعت در هفته)، عدم استفاده از دارو در ۶ ماه قبل 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، پرفشار خونی و اختلالات اعصاب محیطی) اخذ شد. معیارهای خروج از پژوهش نیز شامل عدم مصرف

شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد تمرین ورزشی ممکن است سطوح MDP را تغییر دهد، هر چند تناقضاتی نیز در یافته‌ها مشاهده شد. در پژوهشی نشان داده شد که ۱۲ هفته تمرین مقاومتی بیان HN را در عضلات اسکلتی افزایش داد، در حالی که پیاده‌روی نوردیک هوازی تأثیر معنی‌داری نداشت (۱۷).

همان‌طور که گفته شد، چاقی با اختلال عملکرد میتوکندری، اختلال عملکرد انسولین و هیپرگلیسمی همراه است. بنابراین، جستجو در خصوص مواد فعالی که روند بهبودی چاقی و اختلالات متابولیکی ناشی از آن را تسریع می‌کنند، کاملاً منطقی به نظر می‌رسد. اسپرولینا به دلیل فواید تغذیه‌ای گسترده، با میل و رغبت زیاد مصرف می‌شود. به دلیل محتوای بالای پروتئین‌ها، فیتوکمیکال‌ها و همچنین انواع ویتامین‌ها و مواد معدنی ارزش زیادی دارد (۱۸). تعداد مطالعات تحقیقاتی که در مورد مزایای درمانی آن ارائه شده، به طور مداوم در حال افزایش است. اثرات اسپرولینا شامل فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، تعدیل‌کننده ایمنی، ضد ویروسی، ضد باکتریایی، محافظت‌کننده عصبی و کاهش چربی خون است. علاوه بر این، اثرات محافظتی اسپرولینا در برابر سرطان، چاقی، کم خونی، بیماری‌های قلبی عروقی و دیابت نیز نشان داده شده است (۱۹). همچنین، هیچ گزارشی در مورد عوارض جانبی قابل توجه استفاده از این ریزجلبک به عنوان یک مکمل غذایی وجود ندارد. به نظر می‌رسد به احتمال زیاد اثرات مفید اسپرولینا از محتوای فیکوسیانیین و بتاکاروتن ناشی می‌شود که هر دو دارای خواص ضد سرطانی، ضد التهابی و از بین بردن رادیکال‌های آزاد هستند. علاوه بر این، ترکیبات فنلی موجود در اسپرولینا نقشی مهمی در تنظیم سیگنال ردوکس ایفا کرده و تشکیل گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن را بهبود می‌بخشند. یکی دیگر از ترکیبات فعال مهم اسپرولینا، γ -لینولینیک اسید (GLA) است که گزارش شده برای حیوانات و انسان ضروری است. خواص ضد التهابی، آنتی‌اکسیدانی، ضد باکتریایی، ضد فیبروتیک، ضد رگ‌زایی و کاهش‌دهنده کلسترول اسید γ -لینولینیک در مطالعات متعدد نشان داده شده است (۱۸). با این حال، اگر چه تعداد زیادی از مطالعات اخیر خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و تعدیل‌کننده ایمنی

تمرینی در حدود ۱ ساعت بود که ۱۰ دقیقه تمرین گرم کردن و کششی، ۴۰ دقیقه تمرین هوازی و ۱۰ دقیقه سرد کردن بود. در گرم کردن از حرکات کششی، دویدن آرام و نرمش به مدت ۱۰ دقیقه استفاده شد. مرحله اصلی تمرین شامل پیاده روی تردمیل، دوچرخه ثابت و بالارفتن از پله با شدت ۶۵ درصد حداکثر ضربان قلب بود که به تدریج به ۷۰ تا ۸۵ درصد افزایش یافت (۲۰). جلسات ورزش توسط مربیان کارشناسان ورزشی به دقت کنترل می شد. به شرکت کنندگان توصیه شد که فعالیت بدنی معمول خارج از جلسات تمرینی را ادامه داده و در طول هشت هفته اجرای برنامه تمرینی از شرکت در هر گونه برنامه ورزشی دیگر خود داری کنند. در ضمن برای کنترل شدت تمرین از ضربان سنج پلار (مدل H1، ساخت فنلاند-مونتاژ چین) استفاده گردید. حداکثر ضربان قلب هر آزمودنی با استفاده فرمول زیر محاسبه شد.

سن - ۲۲۰ = ضربان قلب بیشینه

ضربان قلب بیشینه × شدت = ضربان قلب بیشینه

مکمل و انجام تمرین، تشخیص بیماری‌های زمینه‌ای دیگر در حین اجرای پروتکل از قبیل مشکلات قلبی-ریوی و اختلالات اسکلتی و عصبی هنگام فعالیت ورزشی که مانع از اجرای فعالیت می‌شد، احساس خطر اجرای تمرین یا مصرف مکمل و نداشتن تماس تلفنی از طرف پژوهشگر برای پیگیری بود. از آزمودنی‌ها خواسته شد که در طول دوره تحقیق رژیم غذایی خود را تغییر ندهند. افراد به طور تصادفی ساده با استفاده از جدول اعداد تصادفی به ۵ گروه کنترل-سالم (CN)، اضافه‌وزن (Obe)، اضافه‌وزن-تمرین (ObeAT)، اضافه‌وزن-اسپیرولینا (ObeSP) و اضافه‌وزن-تمرین-اسپیرولینا (ObeATSP) تقسیم شدند. در طی اجرای پروتکل از گروه کنترل خواسته شد که فعالیت‌های روزمره خود را انجام دهند و از فعالیت بدنی پرهیز کنند. قبل از شروع تمرین، یک جلسه برای سازگاری افراد با تمرین و روش صحیح انجام تمرینات اختصاص یافت.

پروتکل تمرین

گروه‌های تمرین به مدت هشت هفته و هر هفته پنج جلسه در برنامه تمرینی شرکت کردند (جدول ۱). جلسات

جدول ۱. پروتکل تمرینی هوازی برای مردان دارای اضافه وزن

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
مدت (دقیقه)	۴۰	۴۰	۴۰	۴۰	۴۰	۴۰	۴۰	۴۰
شدت (MaxHR)	۶۵	۷۰	۷۰	۷۵	۷۵	۸۰	۸۰	۸۵

درون آزمونی کمتر از ۱۰ درصد اندازه‌گیری شد. سطوح سرمی MOTs-C با استفاده از کیت الیزا شرکت eninsula Laboratories International, CA, USA: Catalog number: S-1526 با دامنه تغییرات بین ۰/۱۰ تا ۱۰۰ ng/ml اندازه‌گیری شد. میزان سرمی نیمرخ لیپیدی نیز به روش رنگ‌سنجی آنزیمی و کیت شرکت پارس آزمون اندازه‌گیری شد.

تجزیه و تحلیل آماری

پس از تأیید توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو ویلک و همگنی واریانس‌ها توسط آزمون لون، برای تجزیه و تحلیل آماری از آزمون t همبسته، تحلیل کواریانس و آزمون تعقیبی بنفرونی استفاده شد. محاسبات با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۶ انجام شد و سطح معنی‌داری آزمون‌ها $\alpha = 0.05$ در نظر گرفته شد.

نحوه مصرف مکمل اسپیرولینا (SP)

قرص SP از شرکت مهبان دارو خریداری شده و روزانه ۲ عدد قرص ۵۰۰ میلی گرمی در صبح و عصر توسط آزمودنی‌های گروه اسپیرولینا و تمرین-اسپیرولینا مصرف می‌شود. گروه‌های دارونما نیز همزمان قرص‌های ناشاسته را مصرف می‌کردند (۲۱).

نمونه‌گیری خونی و آنالیز آزمایشگاهی

دو روز قبل و بعد از دوره تمرینی (برای از بین رفتن اثر حاد آخرین جلسه تمرین) در وضعیت ناشتایی (۱۲ ساعت) نمونه‌گیری خونی از ورید بازویی در حالت نشسته اخذ شد. میزان سرمی HM با استفاده از کیت الیزا شرکت MyBioSource, CA, USA; Catalog number: MBS914849 با دامنه تغییرات بین ۲۵ تا ۱۸۰۰ pg/ml و با ضریب تغییرات برون آزمونی کمتر از ۸ درصد و ضریب تغییرات

نتایج

($F=16/588$, $P=0/0001$). نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی نشان داد که کاهش معنی‌داری در میزان TC در گروه‌های ObeAT ($P=0/0001$)، ObeSP ($P=0/014$) و ObeATSP ($P=0/0001$) نسبت به گروه Obe؛ و گروه ObeATSP نسبت به گروه ObeSP ($P=0/004$) وجود دارد. همچنین تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون کوواریانس نشان داد که تفاوت معنی‌داری در میزان تغییرات TG بین گروه‌های مختلف وجود دارد ($P=0/001$). کاهش معنی‌داری در میزان TG در گروه‌های ObeAT ($P=0/001$) و ObeATSP ($P=0/003$) نسبت به گروه Obe وجود دارد. از دیگر نتایج تحلیل کواریانس تفاوت معنی‌داری در میزان تغییرات HDL بین گروه‌های مختلف بود ($F=16/643$, $P=0/0001$). نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی افزایش معنی‌داری را در میزان HDL در گروه‌های ObeAT ($P=0/026$)، ObeSP ($P=0/04$) و ObeATSP ($P=0/0001$) نسبت به گروه Obe؛ و گروه ObeATSP نسبت به گروه‌های ObeAT ($P=0/020$) و ObeSP ($P=0/029$) نشان داد.

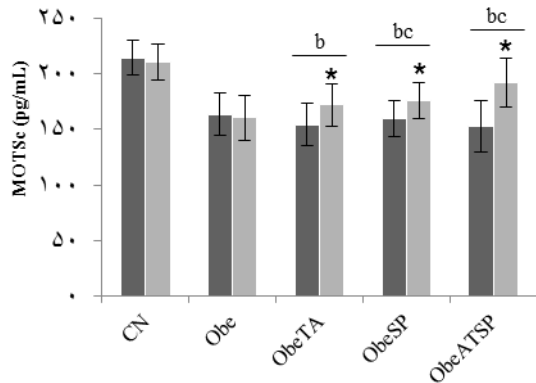
ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌ها به همراه نتایج آماری برخی متغیرها در جدول ۲ آورده شده است. نتایج نشان داد وزن و شاخص توده بدن در گروه‌های ObeAT (به ترتیب $P=0/0001$ و $P=0/001$)، ObeSP (به ترتیب $P=0/004$ و $P=0/003$) و ObeATSP (به ترتیب $P=0/001$ و $P=0/001$) پس از هشت هفته مداخله در مقایسه با مقادیر پیش‌آزمون کاهش معنی‌داری داشت. همچنین نتایج آزمون t همبسته نشان داد که سطوح کلسترول تام (TC)، تری‌گلیسرید (TG) در گروه‌های ObeAT (به ترتیب $P=0/008$ و $P=0/038$)، ObeSP (به ترتیب $P=0/001$ و $P=0/009$) و ObeATSP (به ترتیب $P=0/007$ و $P=0/001$) بعد از هشت هفته از مداخله در مقایسه با مقادیر پیش‌آزمون کاهش معنی‌داری داشته؛ و سطح لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) در گروه‌های ObeAT ($P=0/002$)، ObeSP ($P=0/0001$) و ObeATSP ($P=0/0001$) بعد از هشت هفته از مداخله در مقایسه با مقادیر پیش‌آزمون افزایش معنی‌داری پیدا کرد (جدول ۲). تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون کوواریانس نشان داد که تفاوت معنی‌داری در میزان تغییرات TC بین گروه‌های مختلف وجود دارد.

جدول ۲. مقادیر مربوط به میانگین تغییرات پیش‌آزمون - پس‌آزمون متغیرهای پژوهش

گروه متغیر	CN	Obe	ObeAT	ObeSP	ObeATSP
سن (سال)	پیش‌آزمون	۵۶/۳۸ ± ۵/۱۵	۵۶/۷۵ ± ۴/۸۳	۵۵/۷۵ ± ۵/۶	۵۸/۳۸ ± ۴/۸۳
قد (متر)	پس‌آزمون	۱/۷۳ ± ۰/۰۵	۱/۶۹ ± ۰/۰۷	۱/۷ ± ۰/۰۶	۱/۷ ± ۰/۰۷
وزن (کیلوگرم)	پیش‌آزمون	۶۸/۸۸ ± ۳/۷۵	۷۷/۷۵ ± ۶/۶۷	۷۹/۱۲ ± ۴/۸۵	۸۲/۸۸ ± ۴/۶۴
	پس‌آزمون	۶۸/۷۵ ± ۳/۳۲	۷۶/۹۴ ± ۷/۱۹	۷۶/۳۱ ± ۴/۷۹	۷۹/۶۹ ± ۴/۴۷
	p درون‌گروهی	۰/۷۳۲	۰/۴۴۱	۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۰۱
شاخص توده بدنی	پیش‌آزمون	۲۳/۰۰ ± ۱/۴	۲۷/۰۰ ± ۰/۹۹	۲۷/۳۶ ± ۲/۱۴	۲۸/۵۸ ± ۳/۲۲
	پس‌آزمون	۲۲/۹۷ ± ۱/۴۲	۲۶/۷۱ ± ۱/۴	۲۶/۳۸ ± ۱/۹۹	۲۷/۴۹ ± ۳/۱۵
	p درون‌گروهی	۰/۷۸۱	۰/۴۲۷	۰/۰۰۱	۰/۰۰۰۱
TC (mg/dl)	پیش‌آزمون	۱۵۵/۱۲ ± ۲۳/۱۹	۱۸۰/۸۲ ± ۱۸/۳۶	۱۶۷/۲۵ ± ۱۵/۷۸	۱۹۲/۰ ± ۱۸/۴۲
	پس‌آزمون	۱۵۶/۳۸ ± ۱۷/۸۶	۱۸۱/۲۵ ± ۲۰/۰۴	۱۵۰/۲۵ ± ۱۲/۱۲	۱۶۰/۶۲ ± ۱۹/۵۳
	درون‌گروهی	۰/۵۹۲	۰/۸۶۷	۰/۰۰۸	۰/۰۰۰۱
TG (mg/dl)	پیش‌آزمون	۱۵۹/۶۶ ± ۱۴/۸۴	۱۸۷/۰۰ ± ۲۰/۰۵	۱۸۰/۳۸ ± ۲۸/۲۳	۱۸۳/۷۵ ± ۲۳/۵۹
	پس‌آزمون	۱۵۸/۶۲ ± ۱۳/۳۷	۱۹۱/۸۸ ± ۲۴/۴۵	۱۵۶/۶۲ ± ۱۹/۶۹	۱۶۲/۳۸ ± ۲۵/۲۳
	p درون‌گروهی	۰/۶۴۳	۰/۰۸۶	۰/۰۳۸	۰/۰۰۷
HDL-C (mg/dl)	پیش‌آزمون	۵۳/۴۲ ± ۴/۱۰	۴۵/۸۸ ± ۵/۵۹	۴۱/۸۸ ± ۴/۸۸	۴۴/۸۷ ± ۵/۱۹
	پس‌آزمون	۵۱/۷۵ ± ۴/۵۹	۴۵/۵۲ ± ۵/۷	۴۴/۶۲ ± ۶/۳۹	۵۰/۵۰ ± ۳/۶۶
	p درون‌گروهی	۰/۵۲۱	۰/۶۲۶	۰/۰۰۲	۰/۰۰۰۱

*تفاوت با پیش‌آزمون

* تفاوت با پیش آزمون، **a** تفاوت با گروه CN، **b** تفاوت با گروه Obe، **c** تفاوت با گروه ObeATSP
کنترل-سالم (CN)، اضافه‌وزن (Obe)، اضافه‌وزن-تمرین (ObeAT)، اضافه‌وزن-اسپیرولینا (ObeSP) و اضافه‌وزن-تمرین-اسپیرولینا (ObeATSP).



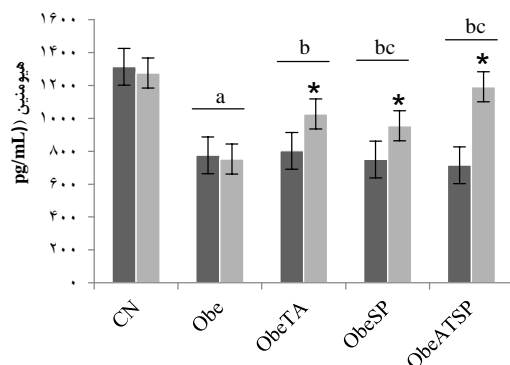
نمودار ۲. تغییرات سطوح MOTSc سرمی در گروه‌های مختلف با استفاده از آزمون t زوجی و آزمون تحلیل کواریانس (در سطح $p > 0.05$).
* تفاوت با پیش آزمون، **b** تفاوت با گروه Obe، **c** تفاوت با گروه ObeATSP
کنترل-سالم (CN)، اضافه‌وزن (Obe)، اضافه‌وزن-تمرین (ObeAT)، اضافه‌وزن-اسپیرولینا (ObeSP) و اضافه‌وزن-تمرین-اسپیرولینا (ObeATSP).

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که AT و SP به تنهایی و همزمان با هم باعث افزایش سطوح سرمی HM و MOTSc در مردان مسن دارای اضافه وزن شد. همراستا با پژوهش حاضر دیلی-کونورایت و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند که ۱۶ هفته تمرین ترکیبی هوازی-مقاومتی باعث افزایش بیان پلاسمایی MOTSc در زنان مبتلا به سرطان سینه شده، که این تغییرات با کاهش توده چربی، وزن، CRP و HOMA-IR همراه بود (۲۲). همچنین، گیدلوند و همکاران (۲۰۱۶) برای اولین بار گزارش دادند که میزان پروتئین HM در عضلات اسکلتی مردان پیش‌دیابتی میانسال به دنبال ۱۲ هفته تمرین مقاومتی افزایش یافت. در این کارآزمایی، شرکت‌کنندگان به سه گروه کنترل، تمرین مقاومتی و راه رفتن نوردیک تقسیم شدند. شرکت‌کنندگان سه بار در هفته به مدت ۶۰ دقیقه در هر جلسه تمرین را اجرا کردند. نتایج نشان داد که علیرغم افزایش در پروتئین HM عضلانی، تمرین مقاومتی و پیاده روی نوردیک با شدت کم غلظت پلاسمایی HM را تغییر نداد (۱۷). اخیراً در مطالعات حیوانی، گوو و همکاران (۲۰۲۰) (۲۳) و یانگ و همکاران (۲۰۲۱) (۲۴) در موش‌ها چاق و لاغر نشان دادند که هشت هفته دویدن روی تردمیل باعث

نتایج مقایسه درون‌گروهی افزایش معنی‌داری را در میانگین سطوح HM در گروه‌های ObeAT ($P=0.001$)، ObeSP ($P=0.001$) و ObeATSP ($P=0.001$) بعد از هشت هفته مداخله نشان داد (نمودار ۱). تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون کواریانس نشان داد که تفاوت معنی‌داری در میزان تغییرات HM بین گروه‌های مختلف وجود دارد ($F=13.765$, $P=0.0001$). نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی نشان داد که کاهش معنی‌داری در میزان HM در گروه Obe نسبت به گروه CN وجود دارد ($P=0.029$). همچنین افزایش معنی‌داری در گروه‌های ObeAT ($P=0.026$)، ObeSP ($P=0.046$) و ObeATSP ($P=0.001$) نسبت به گروه Obe؛ و ObeATSP ($P=0.001$) نسبت به گروه‌های ObeAT ($P=0.017$) و ObeSP ($P=0.009$) مشاهده شد (نمودار ۱).

علاوه بر این نتایج مقایسه درون‌گروهی افزایش معنی‌داری را در میانگین سطوح MOTSc در گروه‌های ObeATSP ($P=0.006$)، ObeSP ($P=0.001$) و ObeATSP ($P=0.001$) بعد از هشت هفته مداخله نشان داد (نمودار ۲). تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون کواریانس نشان داد که تفاوت معنی‌داری در میزان تغییرات MOTSc بین گروه‌های مختلف وجود دارد ($F=16.522$, $P=0.0001$). نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی نشان داد افزایش معنی‌داری در گروه‌های ObeAT ($P=0.005$)، ObeSP ($P=0.018$) و ObeATSP ($P=0.001$) نسبت به گروه Obe؛ و ObeATSP نسبت به گروه‌های ObeAT ($P=0.004$) و ObeSP ($P=0.001$) وجود دارد (نمودار ۲).



نمودار ۱. تغییرات سطوح هیومین (HM) سرمی در گروه‌های مختلف با استفاده از آزمون t همبسته و آزمون تحلیل کواریانس (در سطح $p > 0.05$).

MOTS-c در خون و عضلات می‌شود (۲۹). این نتایج نشان می‌دهد که احتمال دارد SP نیز از این مسیر بر MDP تاثیر داشته و باعث بهبود عملکرد میتوکندری شود. همچنین به نظر می‌رسد SIRT-1 با افزایش میزان PGC-1 α (۳۰) و دی‌استیله کردن آن (۲۹) نقش مهمی در بیوژنز میتوکندری‌ها داشته باشد. داده‌ها نشان می‌دهد که سیگنال آدیپونکتین ممکن است تولید و یا ترشح MOTS-c میتوکندری را، تا حدی از طریق PGC-1 α تنظیم کند (۲۳). نتایج پژوهش حاضر نشان داد که اثر همزمان AT و SP بر MDP بیشتر از هر کدام به تنهایی بود. شاید تمرین و مکمل با اثر هم‌افزایی که داشته‌اند باعث بدست آمدن چنین نتایجی شده است.

ارتباط نزدیکی بین اضافه وزن و دیس لیپیدی وجود دارد. نتایج پژوهش حاضر بهبود نیمرخ لیپیدی را به دنبال AT و مصرف SP در مردان مسن دارای اضافه وزن نشان داد. هر چند اثر همزمان AT و SP بیشتر از هر کدام به تنهایی بود. در این راستا هرناندز و همکاران (۲۰۱۹) در پژوهشی نشان دادند که AT همراه با SP در مردان دارای اضافه وزن و چاق باعث افزایش HDL و کاهش TCA، LDL، TG و BMI شده و این تغییرات در گروه ترکیبی بیشتر بود (۳۱). همچنین اکبرپوربنی و همکاران (۱۳۹۹) نیز بیان کردند که AT و مکمل SP تا حدودی می‌تواند سبب بهبود نیمرخ لیپیدی در زنان مبتلا به دیابت نوع دو دارای اضافه وزن شود (۳۲). اثر مفید SP بر نیمرخ لیپیدی احتمالا مربوط به پروتئین C-phycocyanin این مکمل می‌باشد. بیان شده که C-phycocyanin باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های درون‌زا شده و رادیکال‌های آزاد را از بین می‌برد (۳۳). ناگائوکا و همکاران (۲۰۰۵) اثر کاهش چربی SP را به کاهش جذب روده‌ای کلسترول نسبت می‌دهند (۳۴). احتمالا ترکیبات SP به اسیدهای صفراوی در ژئوزنوم متصل شده و حلالیت میسل کلسترول را تحت تاثیر قرار می‌دهد. این فرآیندها باعث بهبود قابل توجهی در میزان TC، TG و TCA می‌شود (۳۱). فعالیت ورزشی منظم نیز از طریق فعال کردن لیپوپروتئین لیپاز، TG خون را هیدرولیز کرده و روی ذرات لیپوپروتئین‌ها تاثیر داشته و در نهایت اسیدهای چرب آزاد را رها می‌کند. این اسیدهای چرب آزاد توسط عضلات جذب می‌شوند (۳۵). تاون و همکاران

افزایش بیان MOTS-c عضلانی و پلاسمایی می‌شود. با این وجود وود هد و همکاران (۲۰۲۰) در مطالعه‌ی نشان دادند که ۲ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا علیرغم بهبود در عملکرد ورزشی و افزایش عملکرد میتوکندری تاثیری بر بیان HM عضلانی ندارد (۲۵). تفاوت در نتایج ممکن است ناشی از مداخلات تمرین (تعداد هفته‌ها و نوع فعالیت ورزشی) و یا وضعیت سلامتی شرکت کنندگان (افراد دیابتی در مقابل افراد مسن دارای اضافه وزن) باشد. همچنین وود هد و همکاران (۲۰۲۱) بیان کردند که ممکن است تمرین ورزشی MDP را در افرادی که از سلامت متابولیکی کمتری برخوردار هستند، بیشتر افزایش دهد و این تغییرات تلاشی برای بازگرداندن تعادل متابولیکی می‌باشد (۲۶). در مطالعات حیوانی نشان داده شده که HM و MOTS-c در پیشگیری از بیماری‌های مرتبط با سن مانند دیابت نوع ۲ و بیماری قلبی عروقی نقش بالقوه داشته است. سطوح HM بعد از ۵۰ سالگی شروع به کاهش پیدا کرده و این روند با افزایش سن ادامه پیدا می‌کند (۷). درمان با MOTS-c در موش‌های پیر باعث به تاخیر انداختن فرآیند پیری و بهبود توانایی جسمانی شده، که به نظر با تاثیر بر ارگان‌های مختلف بخصوص میتوکندری و عملکرد آن مرتبط است (۲۷). شواهد امیدوار کننده‌ای وجود دارد که نشان می‌دهد بین اثر فعالیت ورزشی و بهبود MDP ارتباطی وجود دارد. همچنین نشان داده شده که شباهت‌هایی در سازگاری‌های ناشی از فعالیت ورزشی بین HM و MOTS-c وجود داشته که نشان می‌دهد این دو پپتید با هم هماهنگ عمل کرده و مسیرهای سیگنالینگ مشابه‌ای دارند (۲۲). علاوه بر تمرینات ورزشی، گوو و همکاران (۲۰۲۰) شواهدی ارائه کرده‌اند که نشان می‌دهد آدیپوکاین آدیپونکتین می‌تواند از طریق مسیر APPL1 و سروتوئین-۱ (SIRT-1) برای تولید و ترشح MOTS-c عضلانی تاثیر داشته باشد (۲۳). از آنجایی که SP باعث افزایش آدیپونکتین در گردش شده و می‌تواند با تاثیر بر مسیر AMPK و SIRT-1 باعث سرکوب پاتوفیزیولوژی مرتبط با چاقی شود (۲۸)، احتمالا از این مسیر می‌تواند بر MDP تاثیر داشته باشد. همچنین در مطالعه‌ای روی حیوانات نشان داده شده که یک هفته درمان با آنالوگ آدیپونکتین Acrp30 باعث افزایش

پژوهش شرکت کردند. همچنین بر نحوه همکاری، منافع و خطرات احتمالی شرکت در مطالعه تاکید شد و به داوطلبان توضیح داده شد که در صورت عدم تمایل در هر مرحله از پژوهش می‌توانند از ادامه همکاری منصرف شوند. در ضمن اطلاعات بدست آمده به صورت محرمانه نگه داشته شده و پژوهشگران فقط نتایج کلی و گروهی را بدون ذکر نام و مشخصات منتشر کردند. این پژوهش با تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت با کد IR.IAU.M.REC.1399.050 و در مرکز کارآزمایی بالینی به شماره IRCT20140415017288N7 ثبت شده است.

تشکر و قدردانی

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

تعارض منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

(۲۰۱۶) نشان دادند که ده هفته AT در زنان دارای اضافه وزن موجب کاهش وزن، BMI، چربی بدن و بهبود نیمرخ چربی شد (۳۶). از محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان به اندازه‌گیری سطوح سرمی HM و MOTS-C اشاره کرد که نمی‌تواند تغییرات سطوح بافتی و سلولی MDPها را نشان دهد. همچنین علیرغم اهمیت بالینی مکمل SP، تنوع ترکیبات فعال زیستی موجود در آن امکان نشان دادن مکانیزم عمل مشخص را محدود می‌کند. محدودیت دیگر مطالعه حاضر انتخاب آزمودنی‌ها مردان مسن دارای اضافه وزن بودند، بنابراین ممکن است در جمعیت‌های دیگر نتایج مشابه‌ای به دست نیاید.

نتیجه گیری

AT و SP با تاثیر بر سطوح سرمی HM و MOTS-C و همچنین نیمرخ چربی باعث بهبود عملکرد میتوکندری شده و وضعیت متابولیسمی را در مردان دارای اضافه وزن بهبود می‌بخشد. با وجود این اثر ترکیبی AT و SP بیشتر بود.

ملاحظات اخلاقی

هدف از پژوهش به شرکت کنندگان توضیح داده شده و افراد به صورت داوطلبانه و بدون پرداخت هزینه در این

منابع

- Mottis A, Herzig S, Auwerx J. Mitocellular communication: Shaping health and disease. *Science* 2019 ;366(6467):827-32. doi: 10.1126/science.aax3768
- Sun N, Youle RJ, Finkel T. The mitochondrial basis of aging. *Molecular Cell* 2016;61(5):654-66. doi: 10.1016/j.molcel.2016.01.028
- Siasos G, Tsigkou V, Kosmopoulos M, Theodosiadis D, Simantiris S, Tagkou NM, et al. Mitochondria and cardiovascular diseases—from pathophysiology to treatment. *Nnals of Translational Medicine* 2018;6(12):256. doi: 10.21037/atm.2018.06.21
- Lee C, Yen K, Cohen P. Humanin: a harbinger of mitochondrial-derived peptides? *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2013;24(5):222-8. doi: 10.1016/j.tem.2013.01.005
- Kim KH, Son JM, Benayoun BA, Lee C. The mitochondrial-encoded peptide MOTS-c translocates to the nucleus to regulate nuclear gene expression in response to metabolic stress. *Cell Metabolism* 2018;28(3):516-24. e7. doi: 10.1016/j.cmet.2018.06.008
- Lee C, Zeng J, Drew BG, Sallam T, Martin-Montalvo A, Wan J, et al. The mitochondrial-derived peptide MOTS-c promotes metabolic homeostasis and reduces obesity and insulin resistance. *Cell metabolism* 2015;21(3):443-54. doi: 10.1016/j.cmet.2015.02.009

7. Muzumdar RH, Huffman DM, Atzmon G, Buettner C, Cobb LJ, Fishman S, et al. Humanin: a novel central regulator of peripheral insulin action. *PloS one* 2009;4(7):e6334. doi: 10.1371/journal.pone.0006334
8. Nashine S, Kenney MC. Effects of mitochondrial-derived peptides (MDPs) on mitochondrial and cellular health in AMD. *Cells* 2020;9(5):1102. doi: 10.3390/cells9051102
9. Hoang PT, Park P, Cobb LJ, Paharkova-Vatchkova V, Hakimi M, Cohen P, et al. The neurosurvival factor Humanin inhibits β -cell apoptosis via signal transducer and activator of transcription 3 activation and delays and ameliorates diabetes in nonobese diabetic mice. *Metabolism* 2010;59(3):343-9. doi: 10.1016/j.metabol.2009.08.001
10. Cobb LJ, Lee C, Xiao J, Yen K, Wong RG, Nakamura HK, et al. Naturally occurring mitochondrial-derived peptides are age-dependent regulators of apoptosis, insulin sensitivity, and inflammatory markers. *Aging* 2016;8(4):796. doi: 10.18632/aging.100943
11. Reynolds JC, Lai RW, Woodhead JS, Joly JH, Mitchell CJ, Cameron-Smith D, et al. MOTS-c is an exercise-induced mitochondrial-encoded regulator of age-dependent physical decline and muscle homeostasis. *Nature Communications* 2021;12(1):1-11. doi: 10.1038/s41467-020-20790-0
12. Hashimoto Y, Niikura T, Tajima H, Yasukawa T, Sudo H, Ito Y, et al. A rescue factor abolishing neuronal cell death by a wide spectrum of familial Alzheimer's disease genes and $A\beta$. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2001;98(11):6336-41. doi: 10.1073/pnas.101133498
13. Ikonen M, Liu B, Hashimoto Y, Ma L, Lee K-W, Niikura T, et al. Interaction between the Alzheimer's survival peptide humanin and insulin-like growth factor-binding protein 3 regulates cell survival and apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2003;100(22):13042-7. doi: 10.1073/pnas.2135111100
14. Kuliawat R, Klein L, Gong Z, Nicoletta-Gentile M, Nemkal A, Cui L, et al. Potent humanin analog increases glucose-stimulated insulin secretion through enhanced metabolism in the β cell. *The FASEB Journal* 2013;27(12):4890-8. doi: 10.1096/fj.13-231092
15. Gong Z, Su K, Cui L, Tas E, Zhang T, Dong HH, et al. Central effects of humanin on hepatic triglyceride secretion. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2015;309(3):E283-E92. doi: 10.1152/ajpendo.00043.2015
16. Kim S-J, Mehta HH, Wan J, Kuehnemann C, Chen J, Hu J-F, et al. Mitochondrial peptides modulate mitochondrial function during cellular senescence. *Aging* 2018;10(6):1239. doi: 10.18632/aging.101463
17. Gidlund EK, von Walden F, Venojärvi M, Risérus U, Heinonen OJ, Norrbom J, et al. Humanin skeletal muscle protein levels increase after resistance training in men with impaired glucose metabolism. *Physiological Reports* 2016;4(23):e13063. doi: 10.14814/phy2.13063
18. Al-Dhabi NA, Valan Arasu M. Quantification of phytochemicals from commercial Spirulina products and their antioxidant activities. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2016;2016:7631864. doi: 10.1155/2016/7631864.
19. Pak W, Takayama F, Mine M, Nakamoto K, Kodo Y, Mankura M, et al. Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of spirulina on rat model of non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* 2012;51(3):227-34. doi: 10.3164/jcbrn.12-18
20. Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, Waters DL, Sinacore DR, Colombo E, et al. Aerobic or resistance exercise, or both, in dieting obese older adults. *New England Journal of*

- Medicine 2017;376(20):1943-55. doi: 10.1056/NEJMoal616338
21. Eskandari M, Pournemati P, Hooshmand Moghadam B, norouzi j. The Interactive Effect of Aerobic Exercise and Supplementation of Blue-Algae (Spirulina) on Anthropometric Indexes and Cardiovascular Risk Factors in Diabetic Men. *Sadra Medical Journal* 2019;8(1):51-62. doi:10.30476/SMSJ.2020.83630.1068
 22. Dieli-Conwright CM, Sami N, Norris MK, Wan J, Kumagai H, Kim S-J, et al. Effect of aerobic and resistance exercise on the mitochondrial peptide MOTS-c in Hispanic and Non-Hispanic White breast cancer survivors. *Scientific Reports* 2021;11(1):1-7. doi: 10.1038/s41598-021-96419-z
 23. Guo Q, Chang B, Yu Q-l, Xu S-t, Yi X-j, Cao S-c. Adiponectin treatment improves insulin resistance in mice by regulating the expression of the mitochondrial-derived peptide MOTS-c and its response to exercise via APPL1-SIRT1-PGC-1 α . *Diabetologia* 2020;63(12):2675-88. doi: 10.1007/s00125-020-05269-3
 24. Yang B, Yu Q, Chang B, Guo Q, Xu S, Yi X, et al. MOTS-c interacts synergistically with exercise intervention to regulate PGC-1 α expression, attenuate insulin resistance and enhance glucose metabolism in mice via AMPK signaling pathway. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 2021;1867(6):166126. doi: 10.1016/j.bbadis.2021.166126
 25. Woodhead JS, D'Souza RF, Hedges CP, Wan J, Berridge MV, Cameron-Smith D, et al. High-intensity interval exercise increases humanin, a mitochondrial encoded peptide, in the plasma and muscle of men. *Journal of Applied Physiology* 2020;128(5):1346-54. doi: 10.1152/jappphysiol.00032.2020
 26. Woodhead JS, Merry TL. Mitochondrial-derived peptides and exercise. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects* 2021;1865(12):130011. doi: 10.1016/j.bbagen.2021.130011
 27. Crimmins EM. Lifespan and healthspan: past, present, and promise. *The Gerontologist* 2015;55(6):901-11. doi: 10.1093/geront/gnv130
 28. Heo M-G, Choung S-Y. Anti-obesity effects of Spirulina maxima in high fat diet induced obese rats via the activation of AMPK pathway and SIRT1. *Food & Function* 2018;9(9):4906-15. doi: 10.1039/c8fo00986d
 29. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell* 2006;127(6):1109-22. doi: 10.1016/j.cell.2006.11.013
 30. Bare G-HZRJ. O. Lerin C. Kim SH Mostoslavsky R. Alt FW Wu Z. Puigserver P. Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-1 α . *EMBO Journal* 2007;26:1913-23. doi: 10.1038/sj.emboj.7601633
 31. Hernández-Lepe MA, Wall-Medrano A, López-Díaz JA, Juárez-Oropeza MA, Luqueño-Bocardo OI, Hernández-Torres RP, et al. Hypolipidemic effect of Arthrospira (Spirulina) maxima supplementation and a systematic physical exercise program in overweight and obese men: A double-blind, randomized, and crossover controlled trial. *Marine Drugs* 2019;17(5):270. doi: 10.3390/md17050270
 32. Akbarpour M, Mehrabe E. The Effect of Aerobic Exercise and Spirulina Supplementation on Some Cardiovascular Risk Factors in Overweight Women with Type 2 Diabetes. *Journal of Sport Biosciences* 2020;12(2):207-22. doi: 10.22059/jsb.2020.276235.1330
 33. Upasani C, Balaraman R. Protective effect of Spirulina on lead induced deleterious changes in the lipid peroxidation and endogenous antioxidants in rats. *hyotherapy Research: An International Journal*

- Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives 2003;17(4):330-4. doi: 10.1002/ptr.1135
34. Nagaoka S, Shimizu K, Kaneko H, Shibayama F, Morikawa K, Kanamaru Y, et al. A novel protein C-phycocyanin plays a crucial role in the hypocholesterolemic action of *Spirulina platensis* concentrate in rats. *The Journal of Nutrition* 2005;135(10):2425-30. doi: 10.1093/jn/135.10.2425
 35. Oscai LB, Essig DA, Palmer WK. Lipase regulation of muscle triglyceride hydrolysis. *Journal of Applied Physiology* 1990;69(5):1571-7. doi: 10.1152/jappl.1990.69.5.1571
 36. Tan S, Wang J, Cao L, Guo Z, Wang Y. Positive effect of exercise training at maximal fat oxidation intensity on body composition and lipid metabolism in overweight middle-aged women. *Clinical Physiology and Functional Imaging* 2016;36(3):225-30. doi: 10.1111/cpf.12217.