


## Effect of Endurance Training on Serum Levels of Alanine Aminotransferase, Aspartate Aminotransferase, and Resistin in Men with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Asghar Mahmoudi<sup>1\*</sup>, Marefat Siahkohian<sup>2</sup>, Manuchehr Iranparvar<sup>3</sup>, Farnaz Seifi-Skishahr<sup>4</sup>, Hasan Anari<sup>5</sup>

1. PhD Candidate of Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Education and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran
2. Professor of Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Education and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran
3. Associate Professor, Department of Internal Diseases, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
4. Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Education and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran  <https://orcid.org/0000-0002-4065-379X>
5. Assistant Professor, Department of Radiology, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

Received: 2017.November.05

Revised: 2017. December.04

Accepted: 2017. December.17

### Abstract

**Background and Aims:** Non-alcoholic fatty liver disease is a public health problem in the world. Exercise is a first-line therapy for patients with non-alcoholic fatty liver disease. Therefore, the present study was conducted to determine the effect of eight weeks of endurance training on serum levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and resistin in men with non-alcoholic fatty liver disease.

**Materials and Methods:** A total of 23 patients with non-alcoholic fatty liver disease were selected following purposeful sampling in the present quasiexperimental study. Participants were randomly divided into two groups: endurance training group (n=12) and control group (n=11). The endurance training program included moderate intensity training with 60-75% of maximal heart rate for 45 min/session, 3 times/week for 8 weeks. At both baseline and completion of the eighth week, blood samples were obtained from all the participants. Data were analyzed running Shapiro-Wilk test and dependent and independent t-tests at the significant level of  $p < 0.05$ .

**Results:** In the current study, eight weeks of endurance training resulted in a significant decrease in serum levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and resistin in males with non-alcoholic fatty liver ( $\alpha < 0.05$ ).

**Conclusion:** According to the findings, endurance training may improve the serum levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and resistin in men with non-alcoholic fatty liver disease. Therefore, to reduce the dependent risk factors of non-alcoholic fatty liver disease, this therapeutic intervention seems to be beneficial.

**Keywords:** Nonalcoholic fatty liver disease; Endurance training; Transaminases; Resistin

**Cite this article as:** Asghar Mahmoudi, Marefat Siahkohian, Manuchehr Iranparvar, Farnaz Seifi-Skishahr, Hasan Anari. Effect of Endurance Training on Serum Levels of Alanine Aminotransferase, Aspartate Aminotransferase, and Resistin in Men with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Rehab Med.* 2018; 7(3): 125-132.

\* **Corresponding Author:** Asghar Mahmoudi, PhD candidate of Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Education and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran.

Email: asgharmahmoodi64@yahoo.com

DOI: 10.22037/jrm.2017.111024.1703

## تأثیر تمرین استقامتی بر مقادیر آلانین آمینوترانسفراز، آسپاراتات آمینوترانسفراز و رزیستین سرم در مردان مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی

اصغر محمودی<sup>۱\*</sup>، معرفت سیاه‌کوهیان<sup>۲</sup>، منوچهر ایران‌پرور<sup>۳</sup>، فرناز سیفی اسکی شهر<sup>۴</sup>، حسن اناری<sup>۵</sup>

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
۲. استاد فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
۳. دانشیار بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل، اردبیل، ایران
۴. استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
۵. استادیار گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل، اردبیل، ایران

\* دریافت مقاله ۱۳۹۶/۰۷/۱۳ بازنگری مقاله ۱۳۹۶/۰۹/۱۳ پذیرش مقاله ۱۳۹۶/۰۹/۲۶ \*

### چکیده

#### مقدمه و اهداف

بیماری کبد چرب غیرالکلی یک مشکل سلامت عمومی در جهان به شمار می‌رود. فعالیت ورزشی نخستین خط درمانی برای افراد مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی است؛ بنابراین، پژوهش حاضر به منظور بررسی تأثیر هشت هفته تمرین استقامتی بر مقادیر سرمی آنزیم‌های کبدی آلانین آمینوترانسفراز، آسپاراتات آمینوترانسفراز و رزیستین سرم در مردان مبتلا به کبد چرب غیرالکلی انجام شد.

#### مواد و روش‌ها

در مطالعه نیمه‌تجربی حاضر، ۲۳ نفر از بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی به صورت هدفمند انتخاب شدند. افراد مورد مطالعه به صورت تصادفی در دو گروه تمرین استقامتی (۱۲ نفر) و کنترل (۱۱ نفر) قرار گرفتند. برنامه تمرین استقامتی شامل هشت هفته تمرین با شدت متوسط ۶۰ تا ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب به مدت ۴۵ دقیقه در هر جلسه و سه بار در هفته بود. قبل از شروع پژوهش و در پایان هفت هفته هشتم از تمامی افراد خون‌گیری به عمل آمد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری شاپیرو-ویلک، t زوجی و t مستقل در سطح معناداری  $\alpha < 0/05$  تجزیه و تحلیل شد.

#### یافته‌ها

در پژوهش حاضر، هشت هفته تمرین استقامتی به کاهش معنادار مقادیر سرمی آلانین آمینوترانسفراز، آسپاراتات آمینوترانسفراز و رزیستین در مردان مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی منجر شد ( $\alpha < 0/05$ ).

#### نتیجه‌گیری

تمرین استقامتی احتمالاً باعث بهبود مقادیر سرمی آلانین آمینوترانسفراز، آسپاراتات آمینوترانسفراز و رزیستین در مردان مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی شود؛ لذا در راستای کاهش عوامل خطر وابسته به بیماری کبد چرب غیرالکلی مداخله درمانی مفیدی است.

#### واژه‌های کلیدی

بیماری کبد چرب غیرالکلی؛ تمرین استقامتی؛ ترانس آمینازها؛ رزیستین

**نویسنده مسئول:** اصغر محمودی، دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و

روان‌شناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل. ایران

آدرس الکترونیکی: asgharmahmoodi64@yahoo.com

بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)<sup>۱</sup> به عنوان تظاهر کبدی سندروم متابولیک یا مقاومت انسولینی مطرح شده و شیوع آن همزمان فراگیر شدن چاقی افزایش یافته است<sup>[۱]</sup> و یک مشکل سلامت عمومی در جهان به شمار می‌رود.<sup>[۲]</sup> NAFLD پیامد متابولیسم غیرطبیعی چربی از جمله افزایش لیپولیز کلی بدن، جذب اسیدهای چرب آزاد کبد و سنتز لیپوپروتئین کم‌چگال، کاهش اکسیداسیون اسید چرب آزاد و کاهش خروج تری‌گلسیرید از کبد است. این تغییرات در متابولیسم چربی، باعث القای التهاب، استرس اکسایشی و تولید غیرطبیعی آدیپوکاین‌ها می‌شود که بر مسیرهای پیام‌رسان سلولی تأثیر دارد<sup>[۳]</sup> و از نشانگرهای خطر برای بیماری‌های قلبی-عروقی به شمار می‌رود.<sup>[۴]</sup> سطوح آدیپوکاین رزیستین، ALT<sup>۲</sup> و AST<sup>۳</sup> در بیماران مبتلا به NAFLD افزایش می‌یابد.<sup>[۵، ۱]</sup> ALT و AST در بسیاری از بافت‌های بدن وجود دارند، ولی غلظت آنها در کبد بیشتر است و با آسیب این بافت، مقادیر آنها افزایش می‌یابد.<sup>[۶]</sup> افزایش نسبت AST به ALT بیانگر شدت آسیب کبدی است و با افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی همراه است.<sup>[۷]</sup>

رزیستین عامل پیش‌التهابی است که افزایش غلظت آن، اثر مهاری بر ترشح و سیگنالینگ سلولی انسولین دارد و مصرف اسیدهای چرب آزاد و متابولیسم آنها را در عضله اسکلتی کاهش می‌دهد.<sup>[۸]</sup> رزیستین پروتئینی سیگنالینگ است که حلقه اتصال بین التهاب و بیماری کرونر قلبی است.<sup>[۹]</sup> رزیستین با ایجاد استرس اکسایشی در سلول‌های اندوتلیال، باعث مهار تولید نیتریک اکساید در سلول اندوتلیال می‌شود.<sup>[۱۰]</sup> همچنین با تحریک تشکیل فوم سل‌ها در ماکروفاژها، باعث القای فنوتیپ پروترومبوتیک در سلول‌های اندوتلیال شده و با افزایش بیان پی-سلکتین، فعال‌سازی پلاکتی را القا می‌کند<sup>[۱۱]</sup>؛ بنابراین رزیستین نقش تنظیمی مهمی در تلفیق تعاملات بین سلول اندوتلیال، مونوسیت/ماکروفاژها و سلول‌های عضلات صاف عروق دارد که در پاتوژنز و پیشرفت آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی-عروقی نقش دارد.<sup>[۱۲]</sup> در نتیجه کاهش مقادیر رزیستین یک سازگاری بیولوژیکی مفید به شمار می‌رود.

با توجه به نقش مهم و مثبت چاقی در پاتوفیزیولوژی NAFLD<sup>[۱۳]</sup> و نبود درمان دارویی موثر برای کاهش چربی کبدی، مداخلات سبک زندگی هدفمند شامل تمرین ورزشی منظم و اصلاح رژیم غذایی به عنوان نخستین خط درمانی در NAFLD توصیه شده است.<sup>[۱۴]</sup> تمرین ورزشی اثرات ضد التهابی دارد.<sup>[۱۵]</sup> تمرین ورزشی باعث بهبود متابولیسم چربی‌ها، افزایش ویژگی ضد التهابی و کاهش میزان عوامل خطر قلبی-عروقی می‌شود<sup>[۱۳، ۱۴]</sup>؛ لذا ارتباط بین رزیستین و فعالیت ورزشی یک حوزه پژوهشی مفید به شمار می‌رود. تأثیر تمرین ورزشی بر سطوح سرمی رزیستین ضد و نقیض است. بن و همکارانش<sup>۴</sup> افزایش سطوح سرمی رزیستین را متعاقب ۱۲ ماه تمرین ورزشی گزارش کردند.<sup>[۱۶]</sup> حال آن که گوندیم و همکارانش<sup>۵</sup> در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که تمرین استقامتی مقادیر سرمی رزیستین را در افراد چاق کاهش می‌دهد.<sup>[۱۷]</sup> در پژوهشی دیگر، اربابی نشان داد تمرین هوازی با شدت متوسط تأثیر معناداری بر مقادیر رزیستین سرم ندارد.<sup>[۱۸]</sup> صمدیان و همکارانش نیز نشان دادند ۱۲ هفته تمرین ترکیبی تأثیری بر مقادیر رزیستین ندارد آنها علت عدم تغییر رزیستین را به رژیم غذایی آزمودنی‌ها نسبت دادند.<sup>[۱۹]</sup> درباره اثربخشی فعالیت ورزشی بر آنزیم‌های کبدی نیز گزارش‌های متفاوتی وجود دارد. شمس‌الدینی و همکارانش کاهش معنادار مقادیر ALT و AST را پس از ۸ هفته تمرین استقامتی گزارش کردند<sup>[۲۰]</sup>؛ در حالی که برخی مطالعات افزایش مقادیر سرمی این آنزیم‌ها را بر اثر تمرین وامانده ساز<sup>[۲۱]</sup> و تمرین با شیب منفی<sup>[۲۲]</sup> گزارش کردند؛ بنابراین با توجه به اثربخشی فعالیت ورزشی در کاهش مقادیر سرمی بیومارکرهای التهابی و نتایج ضد و نقیض مطالعات موجود، پژوهش حاضر قصد دارد تأثیر هشت هفته تمرین استقامتی را بر مقادیر سرمی رزیستین، ALT و AST در مردان مبتلا به NAFLD بررسی کند.

## مواد و روش‌ها

در مطالعه نیمه‌تجربی حاضر ۲۳ بیمار مبتلا به NAFLD به صورت هدفمند انتخاب و به صورت تصادفی در دو گروه تمرین استقامتی (۱۲ نفر) و گروه کنترل (۱۱ نفر) قرار گرفتند. طرح تحقیق شامل پیش‌آزمون و پس‌آزمون با گروه کنترل می‌باشد. جامعه آماری این پژوهش را کلیه مردان مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی شهر اردبیل تشکیل می‌دادند که پس از دریافت فراخوان دعوت به همکاری جهت شرکت در پژوهش اعلام همکاری نمودند. از بین افراد داوطلب برای ۲۳ نفر پرونده پزشکی تشکیل تکمیل گردید. میزان حجم نمونه (تعداد ۲۳ نفر) از محدودیت‌های پژوهش حاضر بود که با مراجعه به تحقیقات مشابه و نظر به پرهزینه بودن آزمایش‌ها مورد تأیید قرار گرفت. همچنین با توجه به بالینی بودن این پژوهش انجام پروتکل تحقیقی از طرف کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل به شماره IR.ARUMS.REC.1395.93 مورد تأیید قرار گرفت. قبل از شروع پروتکل تمرینی در یک جلسه توجیهی کلیه برنامه‌ها، نحوه اجرای صحیح تمرین، مراحل خون‌گیری و خطرات احتمالی برای

<sup>1</sup> Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

<sup>2</sup> Alanine Aminotransferase

<sup>3</sup> Aspartate Aminotransferase

<sup>4</sup> Ben et al

<sup>5</sup> Gondim et al

شرکت‌کنندگان توضیح داده شد. شرکت‌کنندگان با حضور در کلینیک دیابت بیمارستان امام خمینی (ره) اردبیل، فرم سوابق پزشکی و فرم سوابق فعالیت بدنی را تکمیل نمودند. به آنها اطمینان داده شد که اطلاعات آنها به صورت محرمانه و بدون ذکر نام مورد بررسی قرار خواهد گرفت و در نهایت به صورت کلی گزارش خواهد شد. در پایان پس از گرفتن رضایت‌نامه کتبی از نمونه‌ها، آنها به طور تصادفی به دو گروه تمرین استقامتی (۱۲ نفر) و گروه کنترل (۱۱ نفر) تقسیم شدند.

معیارهای ورود شامل ابتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی گرید دو و سه، دامنه سنی ۳۵-۴۵ سال، شاخص توده بدنی ۲۷-۳۵ کیلوگرم بر متر مربع، نسبت دور کمر به محیط لگن (WHR) بیشتر از ۰/۹ سانتی‌متر، عدم شرکت در برنامه‌های کاهش وزن در طی شش ماه گذشته، عدم استفاده از مشروبات الکلی و عدم استفاده از داروهای کاهش‌دهنده چربی و غیره بود.

معیارهای خروج از مطالعه شامل ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی، کلیوی، ریوی، آسیب‌های اسکلتی، استفاده از داروهای موثر بر وزن، مشارکت در سایر برنامه‌های ورزشی یا تغییر در فعالیت فیزیکی، استفاده از مکمل‌های رژیمی، دیورتیک‌ها، مسهل‌ها و داروهای ایجادکننده استئاتوز کبدی در طی دوره مداخله و تمایل شخصی بود.

تمرین استقامتی بر اساس دستورالعمل سازمان جهانی گوارش برای بیماری کبد چرب غیرالکلی (۲۰۱۴) انتخاب شد و شامل تمرین استقامتی به شکل دویدن روی نوار گردان بود.<sup>[۲۳]</sup> قبل از شروع برنامه تمرینی، اندازه‌گیری‌های اولیه نظیر ضربان قلب بیشینه با استفاده از فرمول زیر جهت تعیین شدت تمرین استقامتی محاسبه گردید. (سن - ۲۲۰ = حداکثر ضربان قلب)

برای اندازه‌گیری شاخص‌های آنتروپومتریکی مانند وزن و قد آزمودنی‌ها بدون کفش با حداقل لباس از ترازو و قدسنج دیجیتال سکا، مدل ۲۲۴ ساخت کشور آلمان به ترتیب با دقت ۰/۱ کیلوگرم و ۰/۵ سانتی‌متر استفاده شد. جهت انجام تمرین استقامتی از دستگاه نوار گردان مدل 6150E ساخت کشور انگلستان و برای کنترل شدت تمرین بر اساس حداکثر ضربان قلب، از ضربان‌سنج پلار RS100 ساخت کشور فنلاند استفاده شد.

برنامه تمرینی شامل سه مرحله گرم کردن (۱۰ دقیقه)، دویدن روی نوار گردان (۴۵ دقیقه) و سرد کردن (۵ دقیقه) بود. گروه تمرین استقامتی به مدت هشت هفته تمرین استقامتی شامل دویدن با شدت متوسط ۶۰ تا ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب را به مدت ۴۵ دقیقه در هر جلسه و سه بار در هفته به صورت متناوب بر روی نوار گردان انجام دادند. روش تمرین به این صورت بود که در دو هفته اول تمرین با شدت ۶۰ درصد حداکثر ضربان قلب شروع و در هفته سوم و چهارم به ۶۵ درصد، هفته پنجم و ششم ۷۰ درصد و هفته‌های آخر به ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب رسید.<sup>[۲۳]</sup> افراد گروه کنترل نیز فعالیت عادی و رژیم غذایی خود را طبق روال قبل (تا هشت هفته بعد) ادامه دادند.

به منظور ارزیابی متغیرهای بیوشیمیایی، نمونه‌های خونی از آزمودنی‌ها در دو مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون (پس از هشت هفته تمرین) گرفته شد؛ بدین صورت که در مرحله پیش‌آزمون، پس از ۱۲ ساعت ناشتایی در حدود ساعت ۸:۳۰ صبح، به میزان ۱۰ سی‌سی از سیاهرگ بازویی دست چپ آزمودنی‌ها در حالت نشسته خون‌گیری شد. در مرحله پس‌آزمون نیز به منظور جلوگیری از آثار حاد تمرین، ۳۶ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی به همان میزان خون‌گیری شد. سپس مورد سنجش و آنالیز بیوشیمیایی قرار گرفتند. بدین منظور غلظت سرمی رزیستین به روش الایزا و با استفاده از کیت شرکت Hangzhou Eastbiopharm ساخت کشور چین اندازه‌گیری شد. غلظت سرمی ALT و AST به روش الایزا با استفاده از کیت‌های شرکت پارس آزمون اندازه‌گیری شد. شاخص‌های دموگرافیک شامل قد (تنها در ابتدای مطالعه)، وزن، دور کمر و لگن با توجه به تعریف سازمان بهداشت جهانی اندازه‌گیری شد. شاخص توده بدنی (BMI) افراد با تقسیم وزن بر مجذور قد ( $\text{kg/m}^2$ ) و نسبت دور کمر به لگن (WHR) با تقسیم دور کمر به محیط لگن محاسبه شد.

تمامی متغیرهای کمی با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک (از نظر نرمال بودن) آزمون لوین (بررسی همگن بودن واریانس‌ها)، آزمون t مستقل (بررسی تفاوت‌های بین گروهی) و آزمون t زوجی (بررسی تفاوت‌های درون گروهی) در سطح معناداری  $\alpha < 0.05$  تجزیه و تحلیل شد.

## یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار سن، قد، وزن، BMI، دور کمر و دور لگن افراد مورد مطالعه طی مراحل مختلف پژوهش در جدول ۱ ارائه شده است. تغییرات درون گروهی نشان داد بعد از مداخله، تغییر معناداری در مقادیر دور کمر ( $P=0.001$ ) و دور لگن ( $P=0.014$ ) گروه تمرین استقامتی مشاهده شد.

تغییرات متغیرهای بیوشیمیایی گروه‌های مورد مطالعه متعاقب ۸ هفته مداخله تمرین استقامتی در جدول شماره ۲ ارائه شده است. تغییرات درون گروهی نشان داد بر اثر تمرین استقامتی مقادیر ALT ( $P=0.005$ )، AST ( $P=0.012$ ) و رزیستین ( $P=0.001$ ) به صورت معناداری کاهش یافت. همچنین بر اساس نتایج تحلیل آماری بین گروهی، کاهش معناداری در مقادیر ALT ( $P=0.001$ )، AST ( $P=0.01$ ) و

رزیستین ( $P=0/001$ ) گروه تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد.

جدول ۱: تغییرات ایجادشده در ویژگی‌های دموگرافیک افراد مورد مطالعه

متغیرها	تمرین استقامتی			کنترل		
	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	P-Value	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	P-Value
سن (سال)	۴۱/۴۵±۳/۵۳	-	-	۳۹/۵۲±۲/۶۵	-	-
قد (سانتی‌متر)	۱۷۵/۴±۳/۴۲	-	-	۱۷۳/۱۹±۳/۴۳	-	-
وزن (کیلوگرم)	۹۰/۸۲±۶/۸۰	۸۹/۴۵±۷/۹۲	۰/۱۹	۹۰/۴۹±۳/۱۴	۹۱±۲/۷۷	۰/۲۰
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	۳۰/۱۲±۱/۲۳	۲۹/۴۷±۰/۸۹	۰/۱۵	۳۰/۲۲±۱/۰۳	۳۰±۱/۲۴	۰/۰۷
دور کمر (سانتی‌متر)	۱۰۷/۶۳±۹/۰۲	۱۰۴/۵۷±۸/۸۶	*۰/۰۰۱	۱۰۲/۶۸±۶/۱۹	۱۰۲±۶/۶۴	۰/۱۱
دور لگن (سانتی‌متر)	۱۱۶/۳۴±۱۰/۸۳	۱۱۲/۲۵±۱۰/۶۱	*۰/۰۱۴	۱۱۲/۰۳±۸/۶۵	۱۱۲/۱±۷/۱۱	۰/۸۳

جدول ۲: تغییرات متغیرهای بیوشیمیایی متعاقب هشت هفته تمرین استقامتی

متغیر	تمرین استقامتی			کنترل		
	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	P-Value	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	P Value
ALT (IU)	۵۵/۲۴±۶/۳۷	۴۳/۸۲±۰/۶۶	*۰/۰۰۵	۴۸/۴۲±۸/۹۱	۴۹/۲۸±۰/۶۹	۰/۶۹
AST (IU)	۴۵±۷/۵۹	۳۹/۲۰±۰/۵۷	*۰/۰۱۲	۳۷/۸۰±۹/۳۲	۳۸/۹۱±۰/۶۶	۰/۵۳
رزیستین (ng/ml)	۷/۰۹±۱/۵۴	۴/۷۵±۱/۶۱	*۰/۰۰۱	۵/۹۲±۱/۹۲	۶/۰۹±۱/۸۵	۰/۷۷

\*: معناداری آماری درون گروهی

†: معناداری آماری بین گروهی

## بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد هشت هفته تمرین استقامتی باعث کاهش معنادار مقادیر سرمی ALT، AST و رزیستین مردان مبتلا به NAFLD می‌شود.

همسو با نتایج پژوهش حاضر، شمس‌الدینی و همکارانش نشان دادند ۸ هفته تمرین هوازی به کاهش مقادیر ALT و AST در مردان مبتلا به NAFLD منجر می‌شود.<sup>[۲۰]</sup> همچنین پژوهش فرزانی و همکارانش حاکی از تأثیر مثبت تمرین هوازی بر مقادیر ترانس‌آمینازهای کبدی در زنان یائسه بود. در پژوهش مذکور، شدت کم تمرین به دلیل ایجاد استرس کمتر به بهبود مقادیر آنزیم‌های کبدی منجر شد<sup>[۲۴]</sup>؛ زیرا فعالیت آنزیم‌های کبدی تحت تأثیر مدت، شدت و نوع تمرین تغییر می‌کند.<sup>[۲۵]</sup> هایوس و همکارانش<sup>۶</sup> گزارش کردند تمرین استقامتی با هدف قرار دادن چربی کبد، خطر پیشرفت NAFLD را کاهش می‌دهد. بهبود چربی کبد احتمالاً ناشی از افزایش آدیپونکتین، اکسیداسیون چربی و افزایش حساسیت انسولینی باشد.<sup>[۲۶]</sup> هالس‌ورس و همکارانش<sup>۷</sup> نیز مکانیسم‌های اساسی تغییر در چربی کبد بر اثر فعالیت ورزشی را بازتاب تغییرات در حساسیت انسولینی، چربی‌های گردش خون و تعادل انرژی بیان کردند.<sup>[۲۷]</sup> برخلاف پژوهش حاضر، در مطالعه‌ای یک هفته تمرین وامانده‌ساز، باعث افزایش معنادار AST در دختران فعال می‌شود.<sup>[۲۱]</sup> رضایی و همکارانش نیز گزارش کردند سه جلسه تمرین با شیب منفی، افزایش معناداری در مقادیر سرمی آنزیم‌های ALT و AST ایجاد می‌کند.<sup>[۲۲]</sup> با توجه به وجود مقادیر زیاد AST در قلب، کبد، عضلات اسکلتی و تراکم بالای ALT در کبد، کلیه‌ها، قلب و عضلات اسکلتی<sup>[۲۸]</sup>، این احتمال وجود دارد که افزایش مقادیر سرمی ALT و AST در نتیجه آسیب‌دیدگی و ورود این آنزیم‌ها از همه ارگان‌های مذکور باشد. همچنین، تمرین با انقباض اکستریک و عدم رعایت فرصت کافی در دوره ریکاوری، باعث آسیب برخی از اندام‌های بدن می‌شود.<sup>[۲۲]</sup>

در زمینه تأثیر تمرین استقامتی بر مقادیر رزیستین سرم، همسو با نتایج پژوهش حاضر، آقاپور و همکارانش نشان دادند تمرین استقامتی مقادیر رزیستین سرم را در زنان یائسه مبتلا به پرفشار خونی کاهش می‌دهد.<sup>[۲۹]</sup> این پژوهشگران دلیل این تغییرات را اثرات ضد التهابی تمرین استقامتی اعلام کردند. گوندیم و همکارانش نیز در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که مداخلات بلندمدت فعالیت ورزشی با شدت متوسط، باعث کاهش رزیستین سرم در افراد دارای اضافه وزن و چاق می‌شود.<sup>[۱۷]</sup> کاهش توده چربی احشایی و محیط ضد التهابی ناشی از هر جلسه تمرین استقامتی، احتمالاً اثرات ضد التهابی بلندمدت ایجاد می‌کند. یکی از مکانیسم‌های احتمالی دیگر، تولید حاد اینترلوکین-۶ پس از هر جلسه تمرین است که به طور بالقوه، انباشت سایتوکاین‌های ضد التهابی از قبیل اینترلوکین-۱۰ و گیرنده آنتاگونیست

<sup>6</sup> Haus et al

<sup>7</sup> Hallsworth et al

اینترلوکین-۱ را تحریک می‌کند. افزایش تولید اینترلوکین-۶ از عضلات اسکلتی باعث تحریک تولید اینترلوکین-۱۰ و در نتیجه، باعث سرکوب تولید عامل هسته‌ای کاپا از طریق تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی (فاکتور نکروز توموری آلفا، اینترلوکین-۶ و اینترلوکین-۱) شده و به تحریک برنامه بیان ژن ضد التهابی منجر می‌شود.<sup>[۳۰]</sup>

چندین پژوهش نیز نتایج مخالف با پژوهش حاضر را گزارش کردند. صمدیان و همکارانش نشان دادند ۱۲ هفته تمرین ترکیبی تأثیری بر مقادیر رزیستین ندارد، آنها علت عدم تغییر رزیستین را به رژیم غذایی آزمودنی‌ها نسبت دادند. از طرف دیگر، این فرضیه مطرح است که در انسان‌ها، رزیستین سرم عمدتاً از سلول‌های التهابی مانند مونوسیت‌ها و ماکروفاژها سنتز شده و به جریان خون تراوش می‌شود و ممکن است خود بافت چربی رزیستین را به مقدار ناچیز سنتز کند.<sup>[۱۹]</sup> در پژوهش ناهمسوی دیگری، اربابی نشان داد تمرین هوازی با شدت متوسط اگر چه مقادیر آدیپونکتین را در مردان تمرین نکرده بهبود بخشید، اما تأثیر معناداری بر مقادیر سرمی رزیستین نداشت.<sup>[۱۸]</sup> این پژوهشگر، داشتن وزن طبیعی و عدم کاهش وزن را دلیل مشاهده این نتایج عنوان کردند.

تمرین استقامتی عمدتاً از طریق مکانیسم‌های زیر در تنظیم متابولیسم چربی کبد در بیماران مبتلا به NAFLD نقش دارد. تمرین استقامتی از طریق فعال‌سازی لیپولیز، بیش‌تنظیمی پروتئین جفت نشده-۱ (UCP-1)<sup>۸</sup> و گیرنده فعال‌کننده تکثیر پراکسی‌زوم گاما (PPAR $\gamma$ )<sup>۹</sup>، کاهش بیان پروتئین‌های اتصالی به عامل تنظیم‌کننده استرول (SREBPs)<sup>۱۰</sup>، تغییرات در آدیپوسایتوکاین‌ها، افزایش برخی مایوکاین‌ها و کاهش فعالیت استرویل کوآ دسچوراز کبدی (SCD-1)<sup>۱۱</sup> به بهبود NAFLD و کاهش عوامل التهابی، از جمله رزیستین منجر می‌شود.<sup>[۳۱، ۳۲]</sup> تمرین استقامتی با افزایش فسفوریلاسیون پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMPK)<sup>۱۲</sup> و فعال‌سازی مسیر AMPK/PGC-1 $\alpha$  در عضلات اسکلتی، سبب ایجاد لیپولیز در بافت چربی می‌شود.<sup>[۳۳]</sup> در نتیجه، تولید استیل کوآ از طریق بتاکسیداسیون افزایش می‌یابد. استیل کوآ با متابولیزه شدن به پروتون‌ها در چرخه کربس، سبب تولید ATP در زنجیره انتقال الکترونی می‌شود.<sup>[۳۱]</sup> همچنین، تمرین استقامتی باعث فسفوریلاسیون AMPK و افزایش مقادیر PGC-1 $\alpha$  و لیپاز تری‌گلسرید می‌شود.<sup>[۳۳]</sup> افزایش این پروتئین‌ها با بیش‌تنظیمی محتوی UCP-1 و افزایش ظرفیت اکسایشی همراه است.<sup>[۳۳]</sup> AMPK در کبد از طریق سرکوب بیان SREBPs، سنتز چربی را مهار می‌کند.<sup>[۳۲]</sup> SREBPs، عامل رونویسی کلیدی در فعال کردن ژن‌های لیپوژنیک از جمله، استیل کوآ کربوکسیلاز و اسید چرب سنتاز است.<sup>[۳۳]</sup> فعال‌سازی AMPK باعث کاهش مالونیل کوآ می‌شود که مهارکننده آلوستریک کاربنتیل پالمیتوئیل ترانسفراز-۱ است. همچنین، تمرین ورزشی باعث کاهش فعالیت SCD-1 می‌شود که آنزیم محدودکننده بیوسنتز اسیدهای چرب اشباع از اسیدهای چرب غیراشباع است. کاهش فعالیت SCD-1 باعث کاهش لیپوژنز می‌شود؛ در حالی که اکسیداسیون اسید چرب کبد را بیشتر می‌کند. علاوه بر آن، هنگام تمرین ورزشی مایوکاین‌های اختصاصی از جمله آیریزین، به عنوان افکتورهای ورزشی تولید می‌شوند و میزان مصرف انرژی را با مکانیسم‌های مختلف افزایش می‌دهند. آیریزین توانایی القای فنوتیپ چربی قهوه‌ای در چربی سفید را دارد؛ در نتیجه افزایش هزینه انرژی مستقل از میزان غذای مصرفی است.<sup>[۳۳]</sup>

علاوه بر آن، تمرین استقامتی با بیش‌تنظیمی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت از قبیل کاتالاز، گلوکاتایون پراکسیداز و سوپراکسید دیسموتاز-۱ میزان استرس اکسایشی را کاهش می‌دهد.<sup>[۳۴]</sup> همچنین با کاهش بیان میانجی‌های پیش‌التهابی فاکتور نکروز توموری آلفا و اینترلوکین-۱، بتا، التهاب کبدی را کاهش می‌دهد. به علاوه تمرین استقامتی با افزایش مقادیر p-AKT و کاهش نشانگرهای آپوپتوزی همانند کاسپاز-۳ و کاهش میزان آپوپتوز وابسته به میتوکندری با کاهش رهایش سیتوکروم-C از میتوکندری به سیتوزول، میزان آپوپتوز کبدی را کمتر می‌کند.<sup>[۳۴]</sup> سرانجام تمرین استقامتی، از راه القای اتوفاژی حفاظتی کبد، با تعدیل استرس اکسایشی از راه افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت، مهار التهاب کبدی با هضم میانجی‌های پیش‌التهابی و مهار آپوپتوز از طریق مسیرهای وابسته به کاسپاز-۱۲، پروتئین اتوفاژی-۵<sup>۱۴</sup> و بکلین-۱<sup>۱۵</sup>، متابولیسم چربی را از طریق لیپوفاژی تنظیم می‌کند<sup>[۳۴]</sup>؛ لذا سبب بهبود سطح آنزیم‌های کبدی و عوامل پیش‌التهابی از جمله، رزیستین می‌شود.

عدم استفاده از بیوپسی برای تشخیص ابتلاء به بیماری کبد چرب غیرالکلی، یکسان نبودن سطح آمادگی قلبی تنفسی اولیه آزمودنی‌ها، عدم کنترل دقیق فعالیت بدنی روزانه آزمودنی‌ها و کم بودن حجم نمونه از محدودیت‌های پژوهش حاضر بود.

<sup>8</sup> Uncoupling Protein-1

<sup>9</sup> Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma

<sup>10</sup> Sterol Regulatory Element Binding Proteins

<sup>11</sup> Hepatic Stearoyl-Coa Desaturase-1

<sup>12</sup> AMP-Activated Protein Kinase

<sup>13</sup> Caspase-9

<sup>14</sup> Autophagy Protein-5

<sup>15</sup> Beclin-1



بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر، احتمالاً تمرین استقامتی می‌تواند باعث تغییر و بهبود مقادیر سرمی ALT، AST و رزیستین در مردان مبتلا به NAFLD شود؛ لذا در راستای کاهش عوامل خطر وابسته به بیماری کبد چرب غیرالکلی مداخله درمانی مفیدی به شمار می‌رود.

### تشکر و قدردانی

مقاله حاضر حاصل بخشی از رساله دکتری تخصصی در رشته فیزیولوژی ورزشی، به راهنمایی آقایان دکتر معرفت سیاه‌کوهیان و دکتر منوچهر ایران‌پرور می‌باشد؛ بدین‌وسیله از تمام افراد مورد مطالعه، پرسنل محترم کلینیک دیابت بیمارستان امام خمینی (ره) اردبیل و مسئول محترم آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه محقق اردبیلی، آقای ربعلی بلبلی که در انجام مطالعه حاضر با ما همکاری نمودند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌کنیم.

### منابع

1. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016; 65(8):1062–79. ##
2. Di Costanzo A, D'Erasmo L, Polimeni L, Baratta F, Coletta P, Di Martino M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and subclinical atherosclerosis: A comparison of metabolically- versus genetically-driven excess fat hepatic storage. *Atherosclerosis*. 2017; 257:232–9. ##
3. Katsiki N, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. *Metabolism*. 2016; 65(8):1109–23. ##
4. Lonardo A, Sookoian S, Pirola CJ, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. *Metabolism*. 2016; 65(8):1136–50. ##
5. Chen SC-C, Tsai SP, Jhao J-Y, Jiang W-K, Tsao CK, Chang L-Y. Liver Fat, Hepatic Enzymes, Alkaline Phosphatase and the Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Prospective Study of 132,377 Adults. *Sci Rep*. 2017; 10(1):4649. ##
6. Zar A, Hosseini SA, Homaion A. Qom Univ Med Sci 2016 September Original Article Effect of Eight-Week Aquagymnastic Training on Liver Enzymes and Lipid Profile of Middle-Aged Women. *Qom Univ Med Sci J*. 2016; 10(7):29-37. ##
7. Weng SF, Kai J, Guha IN, Qureshi N. The value of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in cardiovascular disease risk assessment. *Open Heart*. 2015; 2(1):1-10. ##
8. Gruzdeva O, Uchasova E, Belik E, Dyleva Y, Shurygina E, Barbarash O. Lipid, adipokine and ghrelin levels in myocardial infarction patients with insulin resistance. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014; 14(1):1-7. ##
9. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*. 2005; 111(7):932–9. ##
10. Chen C, Jiang J, Lü J, Chai H, Wang X, Lin PH, et al. Resistin decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. 2010; 193–201. ##
11. Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: Functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol*. 2012; 165(3):622–32. ##
12. Codoner-Franch P, Alonso-Iglesias E. Resistin: Insulin resistance to malignancy. *Clin Chim Acta*. 2015; 438(1):46–54. ##
13. Hannah WN, Harrison SA. Lifestyle and dietary interventions in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2016; 61(5):1365–74. ##
14. Pugh CJA, Spring VS, Kemp GJ, Richardson P, Shojaee-Moradie F, Umpleby AM, et al. Exercise training reverses endothelial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014; 307(9):1298-306. ##
15. Marcelino-Rodriguez I, Almeida Gonzalez D, Aleman-Sanchez JJ, Brito Díaz B, Rodriguez Perez M del C, Gannar F, et al. Inverse association of resistin with physical activity in the general population. *PLoS One*. 2017; 12(8):0182493. ##
16. Ben Ounis O, Elloumi M, Lac G, Makni E, Van Praagh E, Zouhal H, et al. Two-month effects of individualized exercise training with or without caloric restriction on plasma adipocytokine levels in obese female adolescents. *Ann Endocrinol*. 2009; 70(4):235–41. ##
17. Gondim OS, De Camargo VTN, Gutierrez FA, De Oliveira Martins PF, Passos MEP, Momesso CM, et al. Benefits of regular exercise on inflammatory and cardiovascular risk markers in normal weight, overweight and obese adults. *PLoS One*. 2015; 10(10):1–14. ##
18. Arbabi A. The effect moderate exercise on the plasma level of C-reactive protein , leptin , adiponectin and resistin and their relationship with body fat percentage in un-trained males. *Int J Sport Stud*. 2015; 5(3):280–6. ##
19. Samadiyan Z, Tofighi A, Mehdizadeh A. The effect of 12 weeks of combined exercises on serum resistin levels and glycemic indices in obese women with type 2 diabetes. *Iranian J of Diab and Lip*. 1392; 12(6):524-33. [In Persian] ##
20. Shamsoddini A, Sobhani V, Ghamar Chehreh ME, Alavian SM, Zaree A. Effect of Aerobic and Resistance Exercise Training on Liver Enzymes and Hepatic Fat in Iranian Men With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepat Mon*. 2015; 15(10):31434. ##

21. Nobahar M. The effect of increasing exhausting exercise on some enzymes of active muscle damage index. *Met and exer J*. 1391; 2(1):1-12. [In Persian] ##
22. Rezaei M, Rahimi E, Bordbar S NS. The Effects of Three Sessions of Running on a Negative Slope on Serum Levels of Liver Enzymes in Adult Male Rats. *Zahedan J Res Med Sci*. 2013; 15(5):47-9. ##
23. LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh KL, Hamid SS, Isakov V, Lizarzabal M, Penaranda MM, Ramos JF, Sarin S, Stimac D, Thomson AB, Umar M, Krabshuis J LA. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2014; 48(6):467-73. ##
24. Farzanegi P, Pour Amin Z HM. Changes of Liver Trans-Aminases after a Period of Selected Aerobic Training in Postmenopausal Women. *MLJ*. 2014; 8(1):22-8. [In Persian] ##
25. Mikami T, Sumida S, Ishibashi Y, Ohta S. Endurance exercise training inhibits activity of plasma GOT and liver caspase-3 of mice exposed to stress by induction of heat shock protein 70. *J Appl Physiol*. 2004; 96(5):1776-81. ##
26. Haus JM, Solomon TPJ, Kelly KR, Fealy CE, Kullman EL, Scelsi AR, et al. Improved hepatic lipid composition following short-term exercise in nonalcoholic Fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(7):1181-8. ##
27. Hallsworth K, Avery L, Trenell MI. Targeting lifestyle behavior change in adults with NAFLD during a 20-min consultation: summary of the dietary and exercise literature. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016; 18(3):11.1-7. ##
28. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests.. *Clin Chem*. 2000; 46(12):2027-49. ##
29. Aghapour A, Farzanegi P. Effect of six-week aerobic exercise on Chemerin and Resistin concentration in hypertensive postmenopausal women. *Electron Physician*. 2013; 5(1):623-30. ##
30. Maroto-Sanchez B, Lopez-Torres O, Palacios G, Gonzalez-Gross M. What do we know about homocysteine and exercise? A review from the literature. *Clin Chem Lab Med*. 2016; 54(10):1561-77. ##
31. 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. *J Hepatol*. 2017;66(1): 142-52. ##
32. Berzigotti A, Saran U, Dufour J-F. Physical activity and liver diseases. *Hepatology*. 2016; 63(3):2-31. ##
33. Ceddia DMS-K and RB. Exercise-Mediated Effects on White and Brown Adipose Tissue Plasticity and Metabolism. *Exerc Sport Sci Rev*. 2016; 44(1):37-44. ##
34. Guo R, Liang E, So K, Fung M, Tipoe G. Beneficial mechanisms of aerobic exercise on hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2015; 14(2):139-44. ##