



اثر تمرینات ترکیبی (اینتروال هوازی و مقاومتی) با دو شدت مختلف بر FGF-21، آنزیمهای کبدی، مقاومت به انسولین و ترکیب بدن در زنان مبتلا به کبد چرب غیر الکلی

فهیمه مهربانی^۱، فرهاد رحمانی نیا^{۲*}، جواد مهربانی^۳، نسرين رضویان زاده^۴

تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۵/۱۰

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۱/۱۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۸/۲۹

چکیده

هدف: کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) وضعیتی است که در آن تجمع چربی در کبد افزایش می‌یابد. ورزش می‌تواند با جلوگیری از تجمع بیش از حد چربی در کبد به عنوان یک مداخله غیردارویی منجر به بهبود این عارضه و جلوگیری از پیشرفت بیماری‌های مزمن کبدی باشد. هدف تحقیق حاضر مقایسه تاثیر تمرینات ترکیبی با شدتهای متفاوت بر FGF-21، مقاومت به انسولین، آنزیمهای کبدی و ترکیب بدن زنان مبتلا به کبد چرب بود.

روش کار: تعداد ۳۳ زن مبتلا به NAFLD با میانگین سنی $43/45 \pm 7/75$ سال و شاخص توده بدنی $32/84 \pm 6$ کیلوگرم بر مترمربع) به صورت تصادفی به سه گروه مساوی تقسیم شدند؛ اینتروال هوازی (AIT) - تمرین مقاومتی (ترکیبی ۱)، اینتروال شدید (HIIT) - تمرین مقاومتی (ترکیبی ۲) و گروه کنترل. برنامه تمرینی به مدت ۱۲ هفته و ۳ جلسه در هفته انجام شد. متغیرهای پژوهش قبل و بعد از دوره تمرینی اندازه گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر ($p < 0/05$) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد شاخص HOMA-IR و FGF-21 سرمی در گروه‌های تمرین ترکیبی در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش یافته بود ($p < 0/05$). در سطوح آنزیمهای ALT و AST، اثر و تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. همچنین، کاهش معنی‌داری درصد چربی بدن مشاهده شد ($p < 0/05$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد زنان مبتلا به NAFLD احتمالاً بتوانند از هر دو شدت تمرین ترکیبی مقاومتی و اینتروال متوسط و شدید به‌عنوان یک راهکار غیردارویی برای کاهش درصد چربی و بهبود مقاومت به انسولین و FGF-21 استفاده کنند.

واژگان کلیدی: کبد چرب، تمرین ترکیبی، فاکتور رشد فیروبلاست، آسپاراتات آمینوترانسفراز، توده چربی

۱. دانش آموخته دکتری فیزیولوژی ورزش، ۲. استاد دانشگاه گیلان، ۳. دانشیار دانشگاه گیلان، ۴. استادیار دانشکده علوم پزشکی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران

*نویسنده مسئول: Frahmani2001@yahoo.com

مقدمه

کبد چرب وضعیتی است که در آن تجمع چربی در کبد افزایش می‌یابد. این بیماری به علت رسوب بیش از حد چربی (بیش از ۵/۵ درصد وزن کبد) در داخل سیتوپلاسم هپاتوسیتها که اغلب تری‌گلیسریدها هستند اتفاق می‌افتد و طیف آن می‌تواند از یک استئاتوز ساده کبدی تا استئاتوهپاتیت^۱، که ممکن است به بروز فیبروز، سیروز و کارسینوما کبدی منتهی شود، گسترش یابد (۱). کبد چرب بر اساس علل به وجود آورنده به دو نوع کبد چرب غیر الکلی و الکلی تقسیم می‌شود. بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD^۲) در حال تبدیل شدن به شایع‌ترین پاتولوژی مزمن کبدی در کودکان و بزرگسالان است که بیش از ۳۵ درصد مردم جهان به آن مبتلا هستند (۲،۳). همچنین، بیماری‌های مزمن کبدی (CLD) باعث مرگ ۱/۲ میلیون نفر در سال می‌شود و به عنوان هشتمین علت مرگ و میر در جهان شناخته می‌شود (۴). دلایل اصلی ابتلا به NAFLD بر اساس یک فرضیه دو ضربه‌ای^۳ (فرضیه اول: افزایش تجمع TG در اثر مقاومت به انسولین و افزایش تحویل FFA به کبد و فرضیه دوم: استرس اکسیداتیو کبدی در نتیجه افزایش التهاب و پراکسیداسیون لیپیدی) می‌باشد (۲۹). در واقع هنگامی که میزان سنتز مجدد و جذب اسیدهای چرب در کبد بیشتر از

میزان خروج و اکسیداسیون باشد تجمع تری‌گلیسرید داخل کبدی و گونه‌های اکسیژن و اکشن پذیر (ROS) بالا می‌رود (۳۵). به واسطه اپیدمی چاقی، NAFLD به شایع‌ترین علت افزایش آنزیمهای کبدی از ۲،۸ به ۴۶ درصد تبدیل شده است (۲۲). افزایش سطوح قند خون، پروفایل لیپیدی، آنزیمهای ALT، AST، γ -GT، نسبت پایینتر AST/ALT و مقاومت به انسولین از علائم کبد چرب می‌باشد (۲۶). در دهه‌های اخیر لیپوفازی^۴ بعنوان یک فرآیند کاتابولیک که اجزای سلولی مازاد یا غیرطبیعی و اندامکهای ناکارآمد را حذف می‌کند و یک مکانیسم جایگزین برای بسیج^۵ قطرات چربی در کبد می‌باشد تحقق یافت (۱۱). مهار مسیر لیپوفازی در ارتباط با توسعه کبد چرب از طریق افزایش محتوای لیپید هپاتوسیت‌ها، چاقی و مقاومت به انسولین است (۱۱). خوشبختانه نتایج پژوهش‌های علمی حاکی از تاثیرات مثبت فعالیت ورزشی از طریق تحریک مایوکاینها و هپاتوکاینهای موثر در مرحله شروع و القای فرآیند لیپوفازی به عنوان یک مداخله غیر دارویی برای بهبود NAFLD می‌باشد (۲۸،۴). در سال ۲۰۱۲ پژوهشگران با نمونه‌گیری خونی و بایوپسی عضله از ۸ مرد میانسال ۴۴ ساله قبل و ۳ ساعت بعد از دویدن فرا استقامتی (ماراتن) نتیجه گرفتند که فعالیت ورزشی

4. Lipophagy

5. Mobilize

1. Steatohepatitis non-alcoholic - NASH

2. Non-alcoholic fatty liver

3. Two hit hypothesis

FGF21 در بین بیماران مبتلا به NAFLD نسبت به گروه کنترل بالاتر است اما بیان ژن آن با کاهش گرید کبد چرب و محتوای TG درون کبدی به صورت موازی کاهش می یابد (۳۶). نتایج مطالعه بالینی نشان می دهد که از بین پارامترهای متابولیکی اندازه گیری شده در ۱۳۸ بیمار مبتلا به استئاتوز کبدی از گرید ۱ تا ۳، سطح FGF21 و ALT بیشترین همبستگی را با محتویات لیپیدی درون کبدی (HFC) دارد و همسو با افزایش FFA بالا می رفت (۱۸). همچنین، سطح FGF21 در بین زنان و مردان میانسال دارای اضافه وزن و مبتلا به کبد چرب در مقایسه با افراد سالم بالاتر بود. همچنین با بالا رفتن رتبه بندی کبد چرب سطح آن نیز افزایش می یافت به طوری که از ۲۰۰ pg در گرید یک به ۳۵۰ pg در گرید ۳ رسید (۳۹). از آنجا که سطح FGF21 به طور معناداری در نمونه های چاق و بیماران با گروهی از اختلالات مرتبط با چاقی، شامل بیماری کبد چرب غیرالکلی، دیابت نوع دو بیشتر است، هنوز به روشنی مشخص نشده است که سطح افزایش یافته FGF21 در شرایط پاتولوژیکی به مقاومت FGF21 یا پاسخ جبرانی آن مربوط می شود (۱۸). عضلات اسکلتی اخیرا به عنوان یک عضو اندوکرین با ترشح مایوکاین ها به داخل گردش خون در حین یا بلافاصله پس از فعالیت بدنی و تحریک لیپوفاژی می توانند با اثر سیستمی خود بر دیگر بافتها

منجر به افزایش بیان ژن فاکتورهای اتوفاژی (LC3، ATG4، 12، کاتپسین-ال، BEKN-1 و ULK) شد (۱۳۴). همچنین، ۶ هفته تمرین HIIT برای ۳ بار در هفته روی موناک با شدت ۹۰ درصد توان اوج با ۱۰ وهله ۴ دقیقه ای تمرین و دو دقیقه استراحت فعال منجر به افزایش SIR1 (از عوامل تحریک لیپوفاژی) و در نتیجه افزایش بیان فاکتورهای بایوژنز میتوکندریایی و اکسیداسیون اسیدچرب در عضلات اسکلتی شد (۴). فاکتور رشد فیبروبلاست-۲۱ (FGF21)^۱ نیز یک نوع ادیپوماوکاین (۵) است که عمدتا در کبد بعنوان هیپاتوکاین بیان می شود (۶). نتایج بسیاری از پژوهش ها اثر مثبت آنها را بر هموستاز گلوکز، متابولیسم لیپید و بالانس انرژی تایید می کند (۱۱). زو و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند بعد از ۵ هفته تزریق FGF21 به موش های چاق شده وزن، گلوکز-انسولین ناشتا، HOMA-IR و آنزیم های کبدی آنها کاهش معنی داری یافت و پروفایل لیپیدی آنها بهبود پیدا کرد. همچنین، بیان ژن UCP1- α و محرکهای لیپوفاژی (AMPK, LC3-III, BECN1) افزایش معنی داری یافت (۱۱). کبد مهمترین جایگاه تنظیمی FFA آزاد شده از ادیپوسیت می باشد، در واقع هیپاتوسیتها قادر به تشخیص مستقیم تغییرات FFA در گردش و تنظیم غلظت FGF21 به تناسب آنها هستند (۱۸). مطالعات نشان می دهند که سطح پلاسمایی

باعث افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب آزاد در میتوکندری و کاهش لیپوژنز کبدی شود (۴). ورزش هوازی بلندمدت با تحریک مسیر اتوفاژی، متابولیسم لیپید کبد را از طریق لیپوفاژی تنظیم می کند (۷،۴۸). با این وجود، افراد غالباً به دلیل یکنواختی و زمان بر بودن این نوع تمرینات، به سختی موافق رژیمهای تمرینی با شدت متوسط و طولانی مدت هستند (۷). مطالعات نشان می دهد تمرینات اینتروال شدید به دلیل تقسیم شدن به وهله های فعالیت- استراحت، میتواند فواید بیشتری را نسبت به تمرینات مداوم طولانی مدت برای سلامت قلبی- تنفسی فراهم کند و در عین حال به زمان کمتری برای اجرا نیاز داشته باشد (۲). هاس- وورس (۲۰۱۵) نشان داد که متعاقب ۱۲ هفته HIIT در بیماران NAFLD، توده چربی بدن (۱/۸ کیلوگرم)، درصد چربی کبدی (IHL: ۲۷ درصد)، ALT (۱۰- IU/L)، AST (۴ IU/L) را کاهش معنی دار داد. همچنین آنها نشان دادند در مقایسه با تمرینات فقط هوازی یا مقاومتی، تمرینات HIIT می تواند با کاهش ۸ درصدی وزن منجر به کاهش ۸۰ درصدی IHL شود و اثرات مطلوبتری را نسبت به آنها داشته باشد (۸). عبدالباسط و همکاران نیز (۲۰۱۹) متعاقب ۸ هفته HII همراه با مصرف دارو در ۳۲ بیمار چاق دیابتی مبتلا به NAFLD، بهبود قابل توجهی در $\dot{V}O_{2peak}$ ، JHTG،

لیپیدهای احشایی، گلوکز پلاسما و همه ابعاد پرسشنامه کیفیت زندگی مرتبط با سلامت بیماریهای مزمن کبدی (CLDQ) را مشاهده کردند (۴۶). برطبق دستورالعملهای انجمن بررسی بیماری های کبدی آمریکا (AASLD^۱) دست کم ۳-۵ درصد کاهش وزن، برای بهبود استئاتوز لازم می باشد (۴۷). شواهد موجود نشان می دهد که چاقی، مقاومت به انسولین و رژیم های پرچرب در بیماران NAFLD با افزایش فاکتورهایی مثل MTOR، کالپاین و مهار FOXO1 و همچنین، تولید سایتوکاینهای پیش التهابی مانند IL-6 و TNF- α و تغییر در ترشح چندین آدیپوکاین مانند افزایش رزیستین و کاهش ادیپونکتین منجر به افزایش استرس ER و مهار لیپوفاژی (کاهش Atg7, EFTB) و بتااکسیداسیون و در نتیجه افزایش محتویات LDs در کبد می شود (۱۴). لافونته و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند یک دوره تمرین ورزشی بر روی موشهای نر NAFLD شده (با رژیم غذایی پرچرب) منجر به کاهش انسولین و گلوکز ناشتا، تری آسید گلیسرید و کاهش آسیب کبدی شد (۱۳۹). علاوه بر این، ورزش بدون تغییر در لیپولیز، پروتئین های میتوکندری یا نشانگرهای اتوفاژی/ لیپوفاژی، سطح SREBP-1c (فاکتور محرک آنزیمهای لیپوژنز کبدی) را کاهش داد (۵۱). خوشبختانه تمرین اینتروال نیز می تواند

وجود، کاهش در چربی درون کبدی از لحاظ آماری بین شدت‌های تمرینی تفاوتی نداشت. بنابراین شدت ممکن است یک بعد مهم فعالیت بدنی باشد که باید مورد توجه قرار گیرد (۵۰). همچنین بر اساس توصیه ACSM در کنار تمرینات هوازی، تمرین مقاومتی نیز دو تا سه روز در هفته برای بهرمند شدن از اثرات مفید ورزش توصیه می‌شود (۷). مطالعات نشان می‌دهد تمرین مقاومتی نیز با صرف هزینه انرژی کمتر در مقایسه با تمرین هوازی می‌تواند NAFLD را (از طریق افزایش قدرت و توده عضلانی و در نتیجه افزایش مصرف FFA) بهبود دهد (۳۰). تمرین مقاومتی از یک سو نیاز به دلیل درگیری کمتر قلبی-تنفسی، قابلیت اجرای بیشتری دارد و از سویی با انقباض عضله مستقل از انسولین GLUT-4 را افزایش می‌دهد و از این طریق متابولیسم گلوکز را بالا می‌برد (۳۸). برخی تحقیقات اشاره بر کاهش محتوای لیپیدی کبد بدون تغییر آنزیم‌های کبدی متعاقب تمرین مقاومتی و ترکیبی دارد که بر اثر بخشی تمرینات ترکیبی تاکید بیشتری شد (۲۷). تاکشی و همکاران (۲۰۱۷) نشان داد ۲۴ هفته فعالیت مقاومتی (اسکات و شنای سوئدی) برای ۳ بار در هفته به مدت ۲۰ تا ۳۰ دقیقه آنزیم ALT، انسولین و TG کبدی و HOMA-IR را به طور معنی داری کاهش داد (۳۸). اما کتینگ و همکاران (۲۰۱۷) اثر بخشی ۸ هفته تمرین مقاومتی (با شدت ۸۵-۸۰ درصد 1RM در بین افراد ۳۰ تا ۵۰ ساله) را در کاهش چربی

علاوه بر افزایش هزینه انرژی در حین فعالیت و با در دسترس قرار دادن اکسیژن در اختیار بافت شرایط را به نفع اکسیداسیون چربی بالا برد و منجر به بهبودی شاخص‌های ترکیب بدن، مقاومت به انسولین و کبد چرب شود (۲،۷). در واقع مکانیسم احتمالی کاهش وزن یا توده چربی بعد از تمرینات HIIT افزایش ظرفیت و چگالی میتوکندری (بایوژنز)، افزایش کاتوکالامین‌ها و لیپولیز از طریق فعال کردن گیرنده‌های بتا آدرنرژیک و کاهش انرژی دریافتی پس از تمرین در مقایسه با حالت استراحت (تقریباً ۶۰۰ کالری کمتر) و نسبت به فعالیت متوسط مداوم (تقریباً ۳۰۰ کالری کمتر) باشد (۲). وین و همکاران (۲۰۱۸) در تحقیقی روی ۱۸ فرد بزرگسال بیمار چاق تاثیر چهار هفته تمرین ورزشی با دو الگوی مختلف HIIT (چهار دقیقه به VO_{2peak} ۸۰٪ و MICT (۶۰ دقیقه به VO_{2peak} ۵۵٪) که از نظر هزینه انرژی با هم همسان شده بودند (در هر جلسه حدود ۴۰۰ کیلوکالری) را مورد مقایسه قرار دادند. نتایج آنها نشان داد وزن بدن پایه، چاقی احشایی شکمی و غلظت‌های انسولین ناشتا در MICT بیشتر از HIIT بود، درحالی‌که چربی درون کبدی بین افراد MICT و HIIT همسان بوده و البته بالاتر از افراد گروه کنترل بود. چاقی احشایی شکمی، نمایه توده بدن، AST، ALT و شاخص‌های التهابی/ آپوپتوزی کبدی با مداخله تمرین ورزشی هیچ تغییری نکرد. هر دو مدل تمرین چربی درون کبدی را کاهش داد. با این

منظور جلوگیری از پیشرفت طیف بیماری به سمت سایر بیماریهای مزمن کبدی مثل سیروز، هپاتیت و سرطان سلولهای کبدی و ترویج فعالیت ورزشی در جهت استفاده کمتر از داروهای شیمیایی و یا هورمون درمانی (۲۵) مطالعات بیشتری نیاز می‌باشد زیرا از بین افراد مبتلا به NAFLD در صورت عدم مدیریت، ۲۵ درصد مبتلا به NASH (۱) و ۲۵ درصد این افراد در حدود ۱۰ سال به سیروز مبتلا خواهند شد (۳۱). بررسی های اخیر (۲۰۱۷) در ارتباط با میزان شیوع NAFLD در بین ۳۴۷۰۹ زن و مرد حاکی از بالاتر بودن شیوع در زنان (۲۲/۹) در برابر ۱۸/۳ درصد) بخصوص در سنین ۵۶ تا ۶۰ سال می باشد (۱۲). در همین راستا، بهینه کردن تمرین در ارائه راهکارهای موثرتر به بیماران مبتلا به کبد چرب، کمک کننده خواهد بود. علاوه بر این، چالش فعلی پژوهشگران مشخص نمودن بهترین دوز- پاسخ برای تجویز فعالیت ورزشی در بیماران کبد چرب است. بنابراین، پژوهش حاضر با هدف تعیین اثر تمرینات ترکیبی با دو شدت مختلف بر مارکهای لیپوفاژی، ترکیب بدن، مقاومت به انسولین و آنزیمهای کبدی در زنان مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی انجام شد.

روش پژوهش

طرح پژوهش: تحقیق حاضر از نوع نیمه تجربی است که به شکل پیش آزمون - پس

کبد و چربی احشایی رد کرده اند (۳۸). نتیجه بررسی ۳ نوع مدل تمرینی بر روی ۳۰۴ جوان چاق نشان داد که پس از ۲۴ هفته تمرین (هفته ای ۴ بار) چربی زیر پوستی در گروه ترکیبی نسبت به هوازی و مقاومتی به طور معنی داری کاهش یافت (۶). اسلنتز^۱ و همکاران (۲۰۱۱) نیز به بررسی تاثیر ۴ ماه تمرین هوازی، مقاومتی و ترکیبی بر ذخایر چربی کبد، آنزیم های کبد و مقاومت به انسولین ۱۴۴ بیمار مرد و زن مبتلا به اضافه وزن پرداختند. نتایج حاکی از آن بود که کاهش معنی داری در ALT در گروه تمرین استقامتی و ترکیبی نشان داده شد ولی AST کاهش معنی داری نداشت (۲۴). همچنین، هشت هفته تمرین هوازی با شدت و حجم- های مختلف از تمرین باعث کاهش چربی احشایی و کبدی بدون کاهش وزن در بین افراد چاق شد اما هیچ اختلاف معنی داری بین گروه‌ها با رژیم مختلف تمرینی دیده نشد (۳۲). از آنجا که تحقیقات بعمل آمده در ایران اغلب توسط جامعه پزشکی صورت گرفته و متخصصان ورزش تنها در موارد اندکی به بررسی پرداخته (۱۵) و اکثر مطالعات انجام شده در این رابطه، مطالعات توصیفی بوده است و مطالعات محدودی به مقایسه تاثیر شدتهای مختلف تمرینی بر بهبود NAFLD پرداخته اند نشان داده شده است که شدت ممکن است مهمتر از مدت یا حجم کلی تمرین باشد (۴۳،۷). همچنین به

قلب همراه با تمرین مقاومتی، گروه تجربی (۲): تمرین اینتروال با شدت بالا (HIIT) با شدت ۸۵-۹۵ درصد حداکثر ضربان قلب به همراه تمرین مقاومتی و گروه کنترل تقسیم شدند. تمام افراد در همه گروهها با مشورت پزشک حتی الامکان دوزهای دارویی مشابهی (متفورمین (۱۲۲)) دریافت می کردند. قبل از اجرا، طرح پژوهشی توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گیلان (IR.GUMS.REC.1397.182) به تایید رسید. در ابتدای کار برای شرکت در تمرینات پس از توجیه کامل نسبت به جزئیات کار و جلسه آشناسازی با تمرینات، به افراد فرم رضایتنامه شرکت در پژوهش و همچنین پرسشنامه آمادگی برای انجام فعالیت بدنی (PAR-Q) داده شد. به منظور آگاهی از تغییرات کالری دریافتی، اطلاعات مربوط به رژیم غذایی آزمودنیها توسط پرسشنامه یادآمد خوراک ۲۴ ساعته در هفته اول و دوازدهم ثبت شد. سپس این اطلاعات با استفاده از نرم افزار تخصصی تحلیل مواد غذایی (N4) میانگین کالری مصرفی آزمودنیها در دو مرحله زمانی تعیین شد. پرسشنامه فعالیت بدنی بوچارد نیز برای اطمینان از غیرفعال بودن آزمودنیها تکمیل شد. طی یک هفته پیش از اجرای برنامه، آزمودنیها برای تعیین دقیق گرید کبدچرب بعد از ۸ ساعت ناشتایی به مرکز سونوگرافی مراجعه کردند. در مرحله پیش آزمون یک

آزمون در سه گروه انجام شد. آزمودنیها: جامعه آماری مورد نظر کلیه زنان مبتلا به کبد چرب غیرالکلی شهرستان شاهرود بودند. حجم نمونه با نرم افزار G-power تعیین که پس از تایید پزشک متخصص از بیماری کبد چرب با سونوگرافی و آزمایشات بیوشیمیایی و بررسی پرونده پزشکی آنها ۳۳ نفر (با میانگین سنی $43/45 \pm 7/75$ سال و شاخص توده بدنی $32/84 \pm 6$ کیلوگرم بر مترمربع) به صورت هدفدار و در دسترس بعنوان افراد واجد شرایط انتخاب و در نهایت به صورت تصادفی به سه گروه تقسیم شدند. معیار ورود به مطالعه حاضر BMI بالاتر از ۲۵، بالابودن چربی درون کبدی با ارزیابی سونوگرافی و دامنه سنی ۳۵-۵۹ سال بود. معیارهای خروج از تحقیق بر اساس خود اظهاری و بررسی پرونده پزشکی آنها شامل افراد با سابقه بیماری قلبی و کلیوی، هیپاتیت ویروسی یا دیگر بیماریهای کبدی، مصرف الکل، فشارخون بالای کنترل نشده، اختلالات خودایمنی، شرایط پزشکی مانع برای اجرای تمرین (کمردرد و زانودرد شدید)، کاهش وزن بیش از سه کیلوگرم در سه ماه گذشته و شرکت در فعالیت منظم ورزشی در شش ماه اخیر شامل بیش از ۶۰ دقیقه در هفته تمرین متوسط تا شدید بود.

پروتکل پژوهش: پس از انتخاب آزمودنیها، افراد به صورت تصادفی (بر اساس گرید کبدچرب) به سه گروه ۱۱ نفری، شامل گروه تجربی (۱) شامل تمرین اینتروال هوازی (AIT) با شدت ۷۰ تا ۷۵ حداکثر ضربان

(۲۵) و دو دقیقه استراحت فعال با شدت ۶۰-۵۰ درصد حداکثر ضربان قلب بود. برنامه تمرین اینتروال با شدت بالا (HIIT) شامل وهله های یک دقیقه ای دویدن روی تردمیل با شدت ۸۵ تا ۹۵ درصد حداکثر ضربان قلب (۱۳) و یک دقیقه استراحت فعال با شدت ۶۰-۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب بود (۹). شدت تمرینات اینتروال با استفاده از ضربان سنج بیورر مدل PM62 ساخت کشور آلمان کنترل شد. تمرین مقاومتی با وسایل بدنسازی شامل ۶ حرکت در ۳ تا ۴ دایره با شدتی معادل ۶۰-۷۵ درصد یک تکرار بیشینه و ۸ تا ۱۲ تکرار بود. به منظور اعمال اضافه بار، هر دو هفته یکبار بر میزان وزنه افزوده شد. حرکات تمرین مقاومتی شامل (۳) دو حرکت بالاتنه (زیربغل سیمکش و پرس سینه) سه حرکت پایین تنه (خم کردن پا، بازکردن پا و پرس پا) و یک حرکت میان تنه (دراز و نشست) بود. برای حرکت دراز و نشست نیز در هر دایره از حداکثر تکرار استفاده شد. استراحت بین ایستگاهها ۳۰ تا ۴۵ ثانیه و استراحت بین دایره ها ۶۰ تا ۹۰ ثانیه در نظر گرفته شد (جدول ۱).

هفته پیش از آغاز برنامه اصلی تمرین، سونوگرافی، شاخص های تن سنجی و ترکیب بدن شامل قد، وزن، درصد چربی، نسبت محیط کمر به لگن و شاخص توده بدن اندازه گیری شد. نمونه های خونی پس از اتمام این آزمونها و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی و ۲۴ ساعت عدم فعالیت شدید از ورید بازویی به میزان پنج سی سی گرفته شد. دو گروه بر طبق برنامه تمرینی جدول (۱)، هفته ای سه جلسه علاوه بر فعالیتهای عادی روزانه خود به تمرین پرداختند، به طوریکه در ابتدا برنامه تمرین مقاومتی و سپس برنامه تمرینات اینتروال هوازی را انجام دادند. گروه کنترل نیز پس از انجام پیش آزمون، در هیچ فعالیت منظم ورزشی شرکت نکردند. سرانجام بعد از اتمام برنامه تمرین ۱۲ هفته ای در پس آزمون، تمام آزمونها و نمونه گیری های خونی یک هفته مجدداً از آنها گرفته شد.

برنامه های تمرینی

برنامه تمرین اینتروال هوازی (MIT) شامل وهله های چهار دقیقه ای دویدن روی تردمیل (سان یاک مدل QST9512C) با شدت ۷۰ تا ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب

جدول ۲. برنامه تمرینات اینتروال هوازی، اینتروال با شدت بالا و مقاومتی

تمرین مقاومتی		تمرین اینتروال							
استراحت	تکرار	دایره	شدت	تمرین MIT	شدت	تمرین HIIT	هفته		
بین ایستگاه‌ها: ۳۰-۴ ثانیه بین دایره‌ها: ۶۰-۹۰ ثانیه	۸-۱۰	۲	۷۵٪ حداکثر ضربان قلب	۴×۲	۸۵ تا ۹۰٪ حداکثرضربان قلب	۱×۸*	۱		
	۱۰-۱۲					۱			
	۸-۱۰	۳		۴×۲		۹۵ تا ۹۰٪ حداکثر ضربان قلب	۱×۹	۳	
	۱۰-۱۲						۳		
	۸-۱۰						۱×۱۰	۵	
	۱۰-۱۲						۱×۱۰	۶	
	۸-۱۰	۴		۴×۲		۷۰٪ حداکثر ضربان قلب	۹۵ تا ۹۰٪ حداکثر ضربان قلب	۱×۱۱	۷
	۱۰-۱۲							۱×۱۱	۸
	۸-۱۰							۱×۱۲	۹
	۱۰-۱۲							۱×۱۲	۱۰
	۸-۱۰	۴		۴×۲		۷۰٪ حداکثر ضربان قلب	۹۵ تا ۹۰٪ حداکثر ضربان قلب	۱×۱۳	۱۱
	۱۰-۱۲							۱×۱۳	۱۲

*تعداد ست × زمان به دقیقه

روش اندازه گیری متغیرها

در مطالعه حاضر غلظت پلاسمایی FGF21 با استفاده از کیت های مخصوص آزمایشگاهی است بایوفرم چین (تحت لیسانس آمریکا) و انسولین با استفاده از کیت مخصوص بایوتچ آمریکا حساسیت $0.11 \text{ ml}/\mu\text{U}$ به روش الایزا اندازه گیری شدند. گلوکز خون با روش کالریمتری آنزیمی و فن آوری گلوکز اکسیداز با کیت ویژه گلوکز (پارس آزمون ایران) سنجیده شد. برای اندازه گیری غلظت آنزیمهای کبدی آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) و آلانین آمینوترانسفراز (ALT)

روش آنزیماتیک و کیت پارس آزمون ساخت کشور ایران استفاده شد. شاخص مقاومت به انسولین از فرمول HOMA-R محاسبه شد: $\text{گلوکز پلاسما (میلی مول/لیتر)} = \text{مقاومت به انسولین}$
 $22/5 = \text{انسولین پلاسما (میکروواحد/دسی لیتر)} \times$
 به منظور بررسی آزمون فرضیه های تحقیق و مقایسه بین گروهی و تغییرات درون گروهی از آزمون ANOVA با اندازه گیری های مکرر و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. از آزمون ناپارامتریک علامت برای بررسی اثر تمرینات بر درجه کبد چرب (متغیر کیفی) و از آزمون یومن ویتنی برای مقایسه بین گروهها استفاده شد. برای بررسی ارتباط و

معناداری کمتر از ۰/۰۵ انجام گردید.

یافته‌ها

اطلاعات مربوط به تغییرات میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای تحقیق در جدول ۲ ارائه شده است.

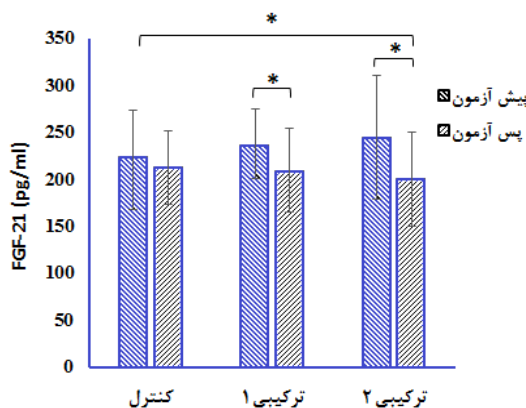
همبستگی بین متغیرها در صورت نرمال بودن داده‌ها از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. تحلیل آماری موارد فوق با استفاده از نرم افزار spss22 در سطح

جدول ۲. اطلاعات توصیفی (انحراف استاندارد \pm میانگین) متغیرهای تحقیق

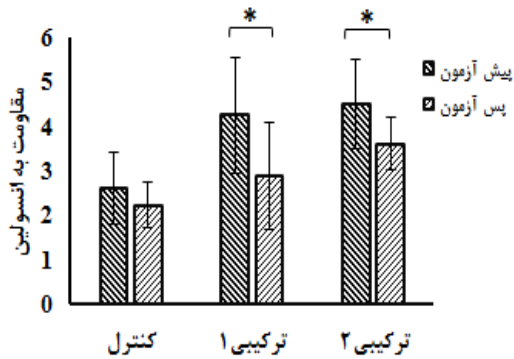
	ترکیبی ۲ (RT \pm AIT)		ترکیبی ۱ (RT \pm AIT)		کنترل	
	پیش آزمون	پس آزمون	پیش آزمون	پس آزمون	پیش آزمون	پس آزمون
سن (سال)	۴۳/۷ \pm ۸۲/۵۳	۴۳/۷ \pm ۸۲/۵۳	-	-	-	-
وزن (کیلوگرم)	۷۷/۲۰ \pm ۰۴/۵۲	۷۷/۲۰ \pm ۰۴/۵۲	۸۵/۱۵ \pm ۸۰/۸۹	۸۵/۱۵ \pm ۸۰/۸۹	۷۷/۲۰ \pm ۰۴/۵۲	۷۷/۲۰ \pm ۰۴/۵۲
BMI (kg/m ²)	۳۲/۷ \pm ۰۳/۶۱	۳۲/۷ \pm ۰۳/۶۱	۳۵/۵ \pm ۷۱/۴۸	۳۵/۵ \pm ۷۱/۴۸	۳۱/۶ \pm ۴۱/۷۴	۳۱/۶ \pm ۴۱/۷۴
چربی بدن (درصد)	۴۶/۷ \pm ۵۸/۲۱	۴۶/۷ \pm ۵۸/۲۱	۵۰/۱ \pm ۶۷/۱۷	۵۰/۱ \pm ۶۷/۱۷	۴۶/۶ \pm ۶۱/۸۴	۴۶/۶ \pm ۶۱/۸۴
دور کمر (سانتی متر)	۹۴/۱۳ \pm ۰۹/۲۴	۹۴/۱۳ \pm ۰۹/۲۴	۹۸/۶ \pm ۲۷/۶۳	۹۸/۶ \pm ۲۷/۶۳	۹۲/۱۲ \pm ۲۷/۶۶	۹۲/۱۲ \pm ۲۷/۶۶
نسبت کمر به لگن	۰/۰ \pm ۸۵/۰۵	۰/۰ \pm ۸۵/۰۵	۰/۰ \pm ۸۵/۰۵	۰/۰ \pm ۸۵/۰۵	۰/۰ \pm ۸۵/۰۶	۰/۰ \pm ۸۵/۰۶
توان هوازی (ml/kg/min)	۲۷/۷ \pm ۰۵/۵۱	۲۷/۷ \pm ۰۵/۵۱	۲۱/۷ \pm ۷۳/۹۸	۲۱/۷ \pm ۷۳/۹۸	۲۶/۷ \pm ۱۱/۷	۲۶/۷ \pm ۱۱/۷

IR و FGF-21 سرمی در گروه تمرینات ترکیبی در مقایسه با گروه کنترل بود. در سطوح آنزیمهای ALT و AST، اثر و تفاوت معنی داری مشاهده نشد.

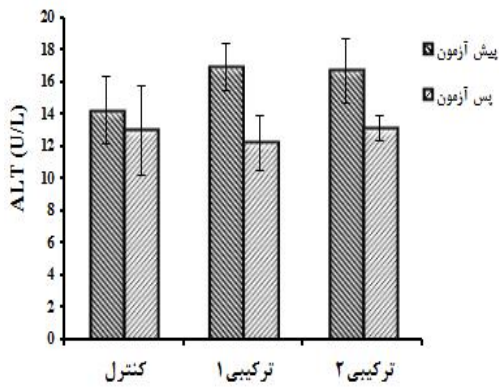
نمودارهای ۱ و ۲، سطوح FGF-21 و شاخص مقاومت به انسولین را پیش و پس از اجرای تمرینات ترکیبی نشان می‌دهد. یافته‌ها بیانگر کاهش شاخص HOMA-



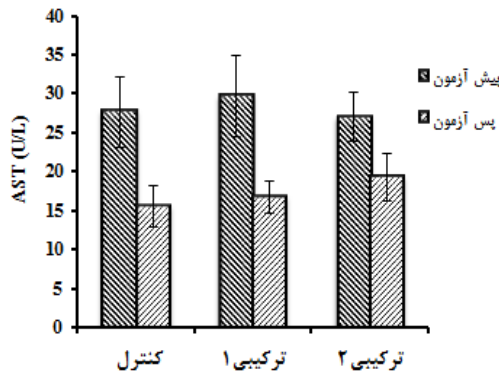
نمودار ۱. سطح FGF-21 سرم؛ اختلاف معنی دار در سطح ($p < 0/05$);



نمودار ۲. شاخص مقاومت به انسولین؛ اختلاف معنی دار در سطح ($p < 0.05$)؛



نمودار ۳. سطح آنزیم ALT سرم؛



نمودار ۴. سطح آنزیم AST سرم

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که سطح FGF-21 سرمی در هر دو نوع تمرین ترکیبی ۱ و ۲ نسبت به گروه کنترل کاهش معنادار پیدا کرد به طوری که بین دو گروه اختلاف معناداری مشاهده نشد. هم راستا با این نتایج مطهری راد و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند ۱۲ هفته تمرین ترکیبی (یک گروه ابتدا تمرین مقاومتی (IRM) ۸۰٪-۴۰٪) و بعد اینتروال هوازی (۱۰ تکرار یک دقیقه ای دویدن روی تردمیل با شد ۹۵٪ HRmax- ۷۵٪) را اجرا می‌کردند و گروه دوم برعکس) اثری بر FGF21 پلاسمای بیماران دیابتی نوع دو (۴۰-۴۵ سال) نداشت اما توانست آیریزین، توان هوازی و قدرت بالا و پایین تنه را افزایش و ترکیب بدن را بهبود بخشد (۴۸). همچنین کنگ و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند که ۵ هفته فعالیت HIIT و MICT تغییرات قابل توجهی در سطح FGF21 و ترکیب بدن زنان چاق ایجاد نمی‌کند و فقط توانست VO2peak را افزایش و گلوکز خون را کاهش دهد (۴۳). از آنجا که پیک FGF21 یک ساعت پس از ورزش است (زیرا محرک ترشح آن افزایش PPAR- α می‌باشد که توسط لیپولیز و FFA تحریک می‌شود) و در انسان نیمه عمر دوساعته دارد (۴۳)، احتمالاً کاهش FGF21 در تحقیق حاضر نمونه گیری خونی ۲۴ ساعت بعد از فعالیت بوده است. چراغ بیرجندی و همکاران (۱۳۹۵) نیز نشان دادند که شش هفته (۳ جلسه در هفته)

تمرین HIIT تغییر معناداری بر مقادیر سرمی FGF21 در مردان چاق ایجاد نکرد (۴۸). گزارش شده تمرینات ورزشی منجر به افزایش بیان گیرنده های FGF21 (FGFR-) 1 و LKB1 از طریق افزایش فعال سازی PPAR-C در بافتها بدون اینکه غلظت FGF21 تغییر کند، می‌شود (۴۵). شاید تمرین ترکیبی ۱ و ۲ تحقیق حاضر توانسته حساسیت به FGF21 را با افزایش بیان گیرنده های آن بالا ببرد. اگر چه اثرات مفید FGF21 در مطالعات مختلف مشخص شده است (۳۳)، اما مطالعات مقطعی ارتباط مستقیم بین سطح در گردش این هورمون با شاخص توده بدنی را نشان داده‌اند (۴۸). همچنین مدل‌های حیوانی چاق، سطح افزایش یافته FGF21 را نشان داده‌اند و باعث طرح این پیشنهاد شدند که افزایش سطح این هورمون در چاقی، ممکن است اثرات مفیدی نداشته باشد. این مطالعات بیان کردند که افزایش سطح سرمی FGF21 در افراد چاق می‌تواند باعث افزایش مقاومت نسبت به آن و کاهش اثرات درمانی آن شود و در نتیجه به سوخت و ساز نامتناسب گلوکز و چربی منجر شود (۳۳). تحقیقات پیشین بیان می‌کنند که سطح سرمی FGF21 در افراد چاق بالاتر می‌باشد و می‌تواند دلیلی بر عدم افزایش این هورمون در اثر تمرینات تناوبی باشد (۳۳). احتمالاً کاهش معنی دار FGF21 در تحقیق حاضر همسو با بهبود ترکیب بدن آزمودنی های تحقیق کاهش یافته است. مطالعات نشان می‌دهند که سطح

گزارش آن‌ها سطوح پایه قند خون، انسولین، FFA، اپی‌نفرین، میانگین ضربان قلب بیشینه و METs فاکتورهای مستقل در ارتباط با افزایش سطوح FGF21 ناشی از ورزش بودند که همبستگی مثبت معنی داری با سطوح FGF21 داشتند. توفیقی و همکاران (۲۰۱۷) نیز نشان دادند ۸ هفته HIIT (۸-۳) وهله ۴ دقیقه ای با شدت ۹۰ درصد ضربان قلب حداکثر با وهله های ۲ دقیقه ای استراحت فعال با شدت ۵۰-۶۰ درصد) منجر به افزایش معنی دار سطح FGF21 و بهبود ترکیب بدن در زنان جوان غیر فعال چاق نسبت به گروه تمرین و پیش آزمون شد (۴۴). احتمالاً تمرینات HIIT حجم پلاسما را نسبت به هوازی تداومی کمتر کاهش دهد. بنابراین سطح فاکتورها افزایش می یابند. نتیجه تز سگاوورس و همکاران (۲۰۱۵) نشان داد که سطوح FGF21، ۵ و ۳۰ دقیقه پس از تمرین اینتروال سرعتی (۴ وهله ۳۰ ثانیه وینگیت) در مقایسه با تمرین تداومی (با شدت ۶۵٪) به طور معنی داری بالاتر بود. آنها افزایش فعالیت سمپاتیک (تحت شرایط هایپوکسی) و افزایش لیپولیز و رهایی FFA را از دلایل افزایش پاسخ جبرانی FGF21 (برای جلوگیری از خروج نابجای FFA از کبد) می دانستند (۴۲). احتمالاً شدتهای بالاتر تمرین با اینتروالهای کمتر به دلیل تولید اسید لاکتیک بیشتر و برداشت کمتر آن در اینتروالهای طولانی تر منجر به تولید بیشتر این هورمون می شود. بنابراین، به نظر می رسد شدت تمرین عامل مهمی برای

پلاسمایی FGF21 در بین بیماران مبتلا به NAFLD نسبت به گروه کنترل بالاتر است اما بیان ژن آن با کاهش گرید کبد چرب و محتوای TG درون کبدی به صورت موازی کاهش می یافت (۳۶). در واقع FGF21 همسو با افزایش FFA بالا می رود و از این طریق لیپولیز ادیپوسیت و ورود آنها به کبد و تشکیل TG درون کبدی را مهار و بتااکسیداسیون کبدی را افزایش دهد (۱۸). در واقع، با بررسی های آزمایشگاهی بین ۲۱۰ مرد و زن با و بدون سندروم متابولیک مشخص شد سطح اوریک اسید، گلوکز ناشتا، BMI و BFP فاکتورهای مستقل در ارتباط با سطح FGF21 هستند که بین آنها همبستگی مثبت و معنی داری وجود دارد (۱۹). از عوامل افزایش FGF21 روزه داری، رژیم کتوژنیک، فروکتوز و چاقی است. از آنجا که سطح FGF21 پلاسما به طور معناداری در نمونه های چاق و بیماران با گروهی از اختلالات مرتبط با چاقی، شامل بیماری کبد چرب غیرالکلی، دیابت نوع دو بیشتر است، هنوز به روشنی مشخص نشده است که سطح افزایش یافته FGF21 در شرایط پاتولوژیکی به مقاومت FGF21 یا پاسخ جبرانی آن مربوط می شود (۱۸). برعکس، در مطالعه راموس و همکاران (۲۰۱۲) سطوح FGF21، FFA و ادیپونکتین پس از فعالیت هوازی حاد (تست بروس) تغییری نکرد اما بعد از ۲ هفته تمرین منظم در بین ۶۰ زن جوان سالم (هفته ای ۵ بار تمرین با اجرای تست بروس) به طور معنی داری افزایش یافتند (۳۷). به

ترانس آمینازهای کبدی نشانگرهای مناسبی برای ارزیابی جراحی کبدی می باشند و به طور گسترده برای ارزیابی اثربخشی درمانهای مختلف در بیماران مبتلا به NAFLD مورد استفاده قرار می گیرند. بر اساس یافته های مطالعه حاضر در هر دو گروه تمرین ترکیبی ۱ و ۲، ۱۲ هفته تمرین ترکیبی، تغییر معناداری در آنزیمهای AST و ALT ایجاد نکرد. نتایج تحقیق حاضر با نتایج پژوهش بارانی و همکاران (۲۳) وین و همکاران (۵۰) همسو می باشد. وین و همکاران (۲۰۱۸) در تحقیقی روی ۱۸ فرد بزرگسال چاق مبتلا به کبد چرب، تاثیر چهار هفته تمرین ورزشی با دو الگوی مختلف (HIIT و MICT) را مورد مقایسه قرار دادند. نتایج آنها نشان داد چاقی احشایی شکمی، توده بدن، AST و ALT با مداخله تمرین ورزشی هیچ تغییری نکرد. بارانی و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند که آنزیم های کبدی ALT و AST در بیماران کبد چرب در اثر هشت هفته تمرینات ترکیبی تغییر معناداری نکرد. همچنین این نتایج با نتایج هاس وورس و همکاران (۲۰۱۵) و شجاعی مرادی و همکاران (۲۰۱۶) متناقض است (۸،۴۵). نتایج تحقیق هاس وورس (۲۰۱۵) نشان داد که متعاقب ۱۲ هفته HIIT تعدیل شده روی ارگومتر، توده چربی بدن (۱/۸ کیلوگرم)، درصد چربی کبدی (IHL: ۲۷ درصد)، ALT (۱۰ IU/L-)، AST (۴ IU/L-) در بیماران NAFLD کاهش معنی دار یافت. این نتایج متناقض ممکن است مربوط به برخی ویژگیهای فردی

تعیین افزایش FGF21 پلازما باشد (۴۲). تفاوت موجود در نتایج این مطالعات با پژوهش حاضر را می توان به تفاوت در گروههای مورد بررسی، تعداد نمونه ها، شدت و مدت فعالیت، جنس، سن، تفاوت در وضعیت چاقی و اضافه وزن افراد مورد مطالعه و همچنین فاصله زمانی بین آخرین جلسه تمرینی و نمونه گیری خونی نسبت داد. از طرفی تفاوت در اثرگذاری انواع تمرینات اینتروال بر سطح FGF21 ممکن است به دلیل تفاوت در پروتکل های HIIT به کار رفته باشد. از آنجایی که برخی پژوهش ها FGF21 را یک فاکتور پیش گوئی کننده مستقل استئاتوز کبدی در نظر گرفته گرفته اند (۱۸) اما با توجه به نتایج مطالعه حاضر الزاما افزایش FGF21 برای بهبود اثرات متابولیسم آن بر کبد چرب کافی نیست. از آنجایی که FGF21 علاوه بر کبد در بافتهای پیرامونی دیگر از قبیل بافت چربی سفید و قهوه ای، پانکراس و عضله اسکلتی نیز تولید می شود و تولید آن بسته به شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی بدن مانند: سطح فعالیت ورزشی، قرارگیری در هوای سرد، آسیب و بیماریهای کبدی و کلیوی و استرس میتوکندریایی، تغییر می کند، انجام مطالعات بیشتر در زمینه پاسخ این هورمون به عوامل مختلف مورد نیاز می باشد. در این مطالعه، غلظت سرمی آنزیمهای کبدی ALT و AST به عنوان نشانگرهای بیوشیمیایی عملکرد کبدی مورد بررسی قرار گرفتند.

همکاران (۲۰۱۶) حاکی از عدم تغییر معنادار درصد چربی در اثر سه ماه تمرینات ترکیبی و تمرینات تناوبی شدید بود (۱۷). علت متناقض بودن نتایج را می توان متفاوت بودن نوع، شدت و حجم تمرینات نسبت داد. مطالعات گذشته نتایج متناقضی را گزارش کرده اند که البته بیشتر مطالعات بیانگر کاهش وزن و بهبود شاخص توده بدنی و ترکیب بدن هستند (۲۱). هاس و ورس (۲۰۱۵) نشان داد که متعاقب ۱۲ هفته HIIT تعدیل شده روی ارگومتر، توده چربی بدن (۱/۸ کیلوگرم)، درصد چربی کبدی (IHL: ۲۷ درصد) کاهش معنی داری در بیماران NAFLD یافت. همچنین آنها نشان دادند در مقایسه با تمرینات فقط هوازی یا مقاومتی، تمرینات HIIT می تواند با کاهش ۸ درصدی وزن منجر به کاهش ۸۰ درصدی IHL شود و اثرات مطلوبتری را نسبت به آنها داشته باشد (۸). از سویی دیگر هاگنون و همکاران (۲۰۱۷) عدم تغییر معنادار وزن و BMI را در اثر تمرین اینتروال هوازی در ترکیب با تمرین مقاومتی بر بیماران NAFLD گزارش کردند (۲۰). همچنین مطالعات زیادی نیز کاهش ۱۳ درصدی لیپید درون کبدی را بعد از ۸ تا ۱۲ هفته تمرین مقاومتی بدون کاهش وزن مشاهده کردند (۲۷). از دلایل احتمالی این تغییرات می توان به تغذیه و طول دوره برنامه تمرین اشاره کرد. زیرا به منظور رعایت اخلاق در پژوهش و با توجه به اینکه کاهش وزن اولین گام در کنترل بیماری NAFLD هست

همچون تفاوت سنی، شرایط آمادگی جسمانی، وجود سطوح پایه بالاتر یا طبیعی آنزیم های کبدی در آزمودنی ها و تفاوت در نوع و شیوه تمرینی مورد استفاده در این تحقیقات باشد. همچنین به دلیل قالب بودن سیستم بی هوازی در تمرینات مقاومتی درگیری آنزیمهای کبدی در این نوع تمرین نسبت به هوازی، کمتر می باشد. طبق تحقیقات گذشته، در تشخیص بیماری کبد چرب این امکان وجود دارد که در مراحل ابتدایی و خوش خیم این بیماری، آنزیم های کبدی در سطح نرمال باشند (۷) و در واقع تشخیص براساس آنزیمهای کبدی به تنهایی امکان پذیر نمی باشد. بنابراین، از دیگر دلایل عدم تفاوت معنادار در آنزیم های کبدی می توان به نرمال و طبیعی بودن سطوح این آنزیم ها در وضعیت پایه در بیشتر نمونه های تحقیق ما اشاره کرد. برطبق نتایج تحقیق حاضر، هیچ یک از تمرینات ترکیبی ۱ و ۲، تغییر معناداری در وزن و شاخص توده بدنی (BMI) ایجاد نکرد. اگرچه شاخص های دور شکم و نسبت محیط کمر به لگن در هر دو گروه تمرین ترکیبی کاهش یافت اما از لحاظ آماری معنادار نبود اما هر دو گروه تمرینی ۱ و ۲ در مقایسه با گروه کنترل باعث کاهش معنادار درصد چربی بدن شد به طوری که تمرین ترکیبی ۲ در مقایسه با تمرین ترکیبی ۱ باعث کاهش بیشتری شد. در تحقیق کاکي و گله داری ۱۲ هفته تمرین مقاومتی و تناوبی شدید، هر دو باعث کاهش معنادار درصد چربی بدن شد (۲۱) اما مطالعه حسینیان و

$PGC1-\alpha$ می باشد. بنابراین از آنجایی که بخش اینتروال هر دو نوع تمرین ترکیبی از شدت نسبتا بالایی برخوردار بوده است (۷۰ تا ۷۵ درصد و ۸۵ تا ۹۵ درصد حداکثر ضربان قلب) و طبیعتا در ترکیب با تمرین مقاومتی، ATP بالایی را مصرف کرده است، می توان کاهش درصد چربی بدن در اثر تمرینات ترکیبی را به شدت متوسط به بالا و متعاقب آن فعالسازی $PGC1-\alpha$ نسبت داد. از سوی دیگر، تمرینات HIIT، باعث افزایش آنزیمهای میتوکندری و انتقال دهنده های اسیدچرب در کوتاه مدت شده و اکسیداسیون چربی را افزایش می دهد (۱۶). بنابراین می توان ادعان داشت که بخش اینتروال تحقیق حاضر، احتمالا با افزایش آنزیمهای میتوکندریایی هوازی و انتقال دهنده های اسیدچرب و متعاقب آن افزایش اکسیداسیون چربی، در کاهش درصد چربی بدن مشارکت داشته باشد. از طرفی، تحقیقات بیانگر افزایش کاتکولامینها به هنگام HIIT و افزایش غلظت هورمون رشد پس از فعالیت HIIT می باشد که به نوبه خود باعث افزایش لیپولیز و رهاسازی FFA از بافت چربی می شود (۱۶). لذا شاید بتوان بخشی از کاهش مشاهده شده در درصد چربی بدن را به تغییرات این هورمونها نسبت داد که البته در تحقیق حاضر سنجیده نشد. نتایج این پژوهش نشان داد شاخص مقاومت به انسولین در گروه های تمرین در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته

(۴۹)، و تاثیر برخی مواد در روند درمان کبد چرب (نوشابه های دارای کافئین (۷۰)، قهوه، آنتی اکسیدانها) که به آسانی در رژیمهای غذایی معمول هستند (۴۷) در ابتدای مطالعه توصیه های تغذیه ای جهت کاهش وزن به افراد هر دو گروه مطالعه داده شد. همچنین تمرینات قدرتی به این جهت که منجر به افزایش توده عضلانی و درصد توده بدون چربی بدن می شود ممکن است تغییری را در وزن بدن و به دنبال آن شاخص توده بدنی افراد ایجاد ننماید (۷). همچنین، بر طبق تحقیقات گذشته، تمرینات قدرتی منجر به افزایش توده عضلانی، افزایش متابولیسم پایه و کاهش درصد چربی بدن می شود (۱۷). بنابراین عدم تغییر وزن بدن و شاخص توده بدنی در پژوهش حاضر را می توان احتمالا به دلیل انجام تمرین مقاومتی در کنار تمرینات اینتروال با شدتهای مختلف با بهبود ترکیب بدنی نسبت داد. اسلنتز^۱ و همکاران (۲۰۱۱) نیز مشاهده کردند ۴ ماه تمرین هوازی باعث کاهش معنی دار در چربی کبد، چربی احشایی و مقاومت به انسولین گردید و این در حالی بود که در نتیجه ی تمرین مقاومتی فقط کاهش در چربی زیرپوستی شکم حاصل گردید (۳۴). تمرینات HIIT نیز می تواند روی بافت چربی تاثیرگذار باشد و با تحریک $PGC1-\alpha$ قابلیت و ظرفیت اکسیداتیو را افزایش دهد. تحقیقات عنوان کرده اند که شدت فعالیت یک فاکتور کلیدی در افزایش

مکانیسمی، مقاومت به انسولین در بافت چربی منجر به مهار ناقص لیپاز، افزایش لیپولیز و رهایش اسیدهای چرب آزاد می شود که در سرم بیماران کبدچرب افزایش می یابد و توسط کبد برداشت می شود. بنابراین بهبود در مقاومت به انسولین ریزش اسیدهای چرب به کبد را کاهش می دهد (۱۰).

تضاد منافع

در این پژوهش هیچ گونه تضاد منافی برای نویسندگان وجود ندارد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله پژوهشگران از آزمودنی های تحقیق قدردانی می کنند.

بود ۳۲ درصد کاهش در گروه تمرین ترکیبی ۱ و ۲۰ درصد کاهش در گروه تمرین ترکیبی ۲ اما از لحاظ آماری معنادار نبود. همچنین در این شاخص تفاوت معناداری بین دو گروه تمرینی ۱ و ۲ مشاهده نشد. هم راستا با مطالعه حاضر، لافونته و همکاران (۲۰۱۹)، هالس و ورس و همکاران (۲۰۱۵) و تاکشی و همکاران (۲۰۱۷)، کاهش مقاومت به انسولین را نشان دادند (۳۸،۴۰،۵۱). به نظر می رسد، بهبود مقاومت به انسولین از جمله مکانیسم های موثر در تاثیر تمرین ورزشی بر بهبود NAFLD است. برای مثال بسچی و همکاران (۲۰۱۳) در یک پژوهش ۱۶ هفته ای تمرین هوازی و مقاومتی، نشان دادند که هر دو تمرین به طور قابل توجهی حساسیت به انسولین را افزایش داد (۴۰). از لحاظ

منابع

1. Glass OK, Radia A, Kraus WE, Abdelmalek MF. Exercise Training as Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*. 2017;2 (4):35.
2. Cassidy S, Thoma C, Houghton D, Trenell MI. High-intensity interval training: a review of its impact on glucose control and cardiometabolic health. *Diabetologia*. 2017;60 (1):7-23.
3. Tjønnå AE and et al. Aerobic interval training vs. continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome-“A Pilot Study”. *Circulation*. 2008;118(4):346.
4. Gurd BJ, Perry CG, Heigenhauser GJ, Spriet LL, Bonen A. High-intensity interval training increases SIRT1 activity in human skeletal muscle. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2010;35 (3):350-7.
5. Currie KD, Dubberley JB, McKELVIE RS, MacDONALD MJ. Low-volume, high-intensity interval training in patients with CAD. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2013;45(8):1436-42.
6. Alberga AS and et al. Effects of aerobic and resistance training on abdominal fat, apolipoproteins and high-sensitivity C-reactive protein in adolescents with obesity: the HEARTY randomized clinical trial. *International journal of obesity*. 2015;39(10):1494-500.

7. Rajabi S. The effect of two combined training programs with different intensities on some plasma indices of liver cell death, adipokine and physical fitness factors in women with non-alcoholic fatty liver. *IJOGI*, 2020;23(3):69-82. (in persian)
8. Hallsworth K, Thoma C, Hollingsworth KG, Cassidy S, Anstee QM, Day CP, Trenell MI. Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Clinical Science*. 2015; 129(12):1097-105.
9. Buckley TA & Hass CJ. Reliability in one-repetition maximum performance in people with Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*. 2012; 6.
10. Badr NM and et al. Effect of high intensity interval training versus resistance training on quality of life and functional capacity on patients with fatty liver diseases (part II). *Egyptian Journal of Occupational Medicin*. 2016;40 (1): 71-82.
11. Zhu S, Wu Y, Ye X, Ma L, Qi J, Yu D, Wei Y, Lin G, Ren G, Li D. FGF21 ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by inducing autophagy. *Molecular and cellular biochemistry*. 2016;420(1-2):107-19.
12. Summart, Ueamporn et al. "Gender Differences in the Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the Northeast of Thailand: A Population-Based Cross-Sectional Study." *F1000Research* 6 2017;- :1-17
13. Katsagoni CN, Georgoulis M, Papatheodoridis GV, Panagiotakos DB, Kontogianni MD. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism*. 2017;68:119-32.
14. Lavallard VJ, Gual P. Autophagy and non-alcoholic fatty liver disease. *BioMed research international*. 2014;14.
15. Rezaee Shirazi R. Effects of 12 weeks high intensity interval training on plasma Adiponectin, Leptin and insulin resistance in obese males with non-alcoholic fatty liver. *Metabolism and Exercise A bioannual journal*. 2016;5(1):25-36 (in Persian)
16. Gurd, B. J and et al. High-intensity interval training increases SIRT1 activity in human skeletal muscle. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 2010;35(3): 350-357 .
17. Gibala MJ and et al. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *The Journal of physiology*. 2012;590(5):1077-1084 .
18. Yan H, Xia M, Chang X, Xu Q, Bian H, Zeng M, Rao S, Yao X, Tu Y, Jia W, Gao X. Circulating fibroblast growth factor 21 levels are closely associated with hepatic fat content: a cross-sectional study. *PloS one*. 2011;6(9):e24895.
19. Cuevas-Ramos D and et al. Daily physical activity, fasting glucose, uric acid, and body mass index are independent factors associated with serum fibroblast growth factor 21 levels. *European Journal of Endocrinology*. 2010;163(3):469-77.

20. Houghton D, Thoma C, Hallsworth K, Cassidy S, Hardy T, Burt AD, Tiniakos D, Hollingsworth KG, Taylor R, Day CP, McPherson S. Exercise reduces liver lipids and visceral adiposity in patients with nonalcoholic steatohepatitis in a randomized controlled trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(1):96-102.
21. Kaki A, Galedari M. The Effect of 12 Weeks high Intensity Interval Training and Resistance Training on Liver Fat, Liver Enzymes and Insulin Resistance in Men with Nonalcoholic Fatty Liver. *Jundishapur Sci Med J* 2017; 16(5):493-505. (in persian)
22. Pan, Jen-Jung, and Michael B Fallon. Gender and Racial Differences in Nonalcoholic Fatty Liver Disease." *World Journal of Hepatology*. (2017);6(5): 274-283.
23. Barani F, Afzalpour M E, Ilbiegi S, Kazemi T, Mohammadi Fard M. The effect of resistance and combined exercise on serum levels of liver enzymes and fitness indicators in women with nonalcoholic fatty liver disease. *J Birjand Univ Med Sci*.2014; 21(2):188-202. (In Persian)
24. Jameson, J. L., In Kasper, D. L., In Longo, D. L., In Fauci, A. S., In Hauser, S. L., & In Loscalzo, J. *Harrison's principles of internal medicine e20 - diseases of the liver and bile ducts*. (2018);1;(3). (Book).
25. NAFLD, Estrogens, and Physical Exercise: The Animal Model. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2012;13.
26. Medrano M, Labayen I, Ruiz JR, Rodríguez G, Breidenassel C, Castillo M, Pedrero R, Widhalm K, Kafatos A, Manios Y, Molnar D. Cardiorespiratory fitness, waist circumference and liver enzyme levels in European adolescents: The HELENA cross-sectional study. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2017;19.
27. Kenneally S, Sier JH, Moore JB. Efficacy of dietary and physical activity intervention in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *BMJ Open Gastroenterology*. 2017;4(1):e000139.
28. Chun SK, Lee S, Yang MJ, Leeuwenburgh C, Kim JS. Exercise-Induced Autophagy in Fatty Liver Disease. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 2017;45(3):181-6.
29. Wainwright P, Byrne CD. Bidirectional relationships and disconnects between NAFLD and features of the metabolic syndrome. *International journal of molecular sciences*. 2016 ;17(3):367.
30. Hashida R and et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Journal of hepatology*. 2017;66(1):142-52.

31. Liu J, Xu Y, Hu Y, Wang G. The role of fibroblast growth factor 21 in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease and implications for therapy. *Metabolism*. 2015;64(3):380-90.
32. Keating SE, Hackett DA, Parker HM, O'Connor HT, Gerofi JA, Sainsbury A, Baker MK, Chuter VH, Caterson ID, George J, Johnson NA. Effect of aerobic exercise training dose on liver fat and visceral adiposity. *Journal of hepatology*. 2015;63(1):174-82.
33. Park MJ, Kim DI, Choi JH, Heo YR, Park SH. New role of irisin in hepatocytes: The protective effect of hepatic steatosis in vitro. *Cellular signalling*. 2015;27(9):1831-9.
34. Slentz CA and et al. Effects of aerobic vs. resistance training on visceral and liver fat stores, liver enzymes, and insulin resistance by HOMA in overweight adults from STRRIDE AT/RT. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2011;301(5),1033-1039.
35. Croci I, Byrne NM, Chachay VS, Hills AP, Clouston AD, O'Moore-Sullivan TM, Prins JB, Macdonald GA, Hickman IJ. Independent effects of diet and exercise training on fat oxidation in non-alcoholic fatty liver disease. *World journal of hepatology*. 2016;8(27):1137.
36. Li H, Fang Q, Gao F, Fan J, Zhou J, Wang X, Zhang H, Pan X, Bao Y, Xiang K, Xu A. Fibroblast growth factor 21 levels are increased in nonalcoholic fatty liver disease patients and are correlated with hepatic triglyceride. *Journal of hepatology*. 2010;53(5):934-40.
37. Cuevas-Ramos D, Almeda-Valdés P, Meza-Arana CE, Brito-Córdova G, Gómez-Pérez FJ, Mehta R, Oseguera-Moguel J, Aguilar-Salinas CA. Exercise increases serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels. *PLoS One*. 2012;7(5):e38022.
38. Takahashi A and et al. Simple Resistance Exercise for 24 Weeks Decreases Alanine Aminotransferase Levels in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Sports Medicine International Open*. 2017;1(01):E2-7.
39. Yilmaz Y, Eren F, Yonal O, Kurt R, Aktas B, Celikel CA, Ozdogan O, Imeryuz N, Kalayci C, Avsar E. Increased serum FGF21 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *European journal of clinical investigation*. 2010;40(10):887-92.
40. Bacchi E, Negri C and et al. Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial). *Hepatology*, 2013;58(4):1287-1295 .
41. Lavallard VJ, Meijer AJ, Codogno P, Gual P. Autophagy, signaling and obesity. *Pharmacological research*. 2012;66(6):513-25.
42. Segsworth, Blair M. Acute Sprint Interval Exercise Induces a Greater FGF-21 Response in Comparison to Work-Matched Continuous Exercise. *Electronic Thesis and Dissertation Repository*. 2015;92:3254.

43. Kong Z, Sun Sh, Liu M, et al. Short-Term High-Intensity Interval Training on Body Composition and Blood Glucose in Overweight and Obese Young Women. *J Diabetes Res* 2016;9.
44. Tofighi A, Alizadeh R, Tolouei Azar J. the effect of eight weeks of high intensity interval training (HIIT) on serum amounts of fibroblast growth factor 21 (FGF21) and Irisin in sedentary obese women. *URMIA MEDICAL JOURNAL*. 2017;28(7):453-66. (in persian)
45. Shojaee-Moradie F, Cuthbertson DJ, and et al. Exercise Training Reduces Liver Fat and Increases Rates of VLDL Clearance But Not VLDL Production in NAFLD. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(11):4219-28.
46. Abdelbasset WK, Tantawy SA and et al. A randomized controlled trial on the effectiveness of 8-week high-intensity interval exercise on intrahepatic triglycerides, visceral lipids, and health-related quality of life in diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine*. 2019;98:12.
47. Hematfar A, Samavati Sharif MA and et al. Effect of a Six-week Combined Aerobic and Resistance Exercise Training on Some Liver Function Parameters in Middle-aged Men with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Scientific Journal of Hamadan University of Medical Sciences*. 2017;24(3):206-214.
48. Jamart G, Benoit N and et al. Autophagy-related and autophagy-regulatory genes are induced in human muscle after ultraendurance exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2012;112:3173-3177.
49. Kooshki Fateme The Effect of Oral Supplementation of Chromium Picolinate on Liver Function, Oxidative index, Leptin and Resistin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. A Thesis Submitted for Master Degree in Nutrition Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, 2019;169. (in persian)
50. Win NC and et al. Energy-matched moderate and high intensity exercise training improves nonalcoholic fatty liver disease risk independent of changes in body mass or abdominal adiposity-a randomized trial. *Metabolism*. 2018;78:128-140.
51. la Fuente FP, Quezada L and et al. Exercise regulates lipid droplet dynamics in normal and fatty liver. *Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2019;10.



Metabolism and Exercise A bioannual journal

Vol 11, Number 1, 2021



The effect of combined training (aerobic interval and resistive) with two intensity on FGF-21, liver enzymes, insulin resistance and body composition in women with non-alcoholic fatty liver

Mehrabani F¹, Rahmaninia F^{*2}, Mehrabani J³, Razavianzadeh N⁴

Received: 19/11/2020

Accepted: 1/2/2021

Published: 1/8/2022

Abstract

Aim: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a condition in which the accumulation of fat in the liver increases. Exercise training can improve the condition by preventing excessive accumulation of fat in the liver as a non-pharmacological intervention and preventing the progression of the disease to chronic liver disease. The aim of this study was to compare the effect of combined exercises training with two intensities on FGF-21, insulin resistance, liver enzymes and body composition of women with fatty liver.

Method: 33 women with NAFLD with a mean age of 57.7 ± 45.43 years and a body mass index of 32.66 kg/m^2 randomly divided into three equal groups; aerobic interval training (AIT); high intensity interval training (HIIT); and controls. The training program was performed for 12 weeks and 3 sessions per week. The variables were measured before and after the training program. Data were analyzed using analysis of variance with repeated measures ($p < 0.05$).

Results: The results showed that HOMA-IR index and serum FGF-21 were significantly reduced in the combined training groups compared to the control ($p < 0.05$). No significant effect or difference was observed in ALT and AST enzyme levels. Also, a significant decrease in body fat percentage was observed ($p < 0.05$).

Conclusion: It seems that women with NAFLD are likely to be able to use both combined resistance training intensity and moderate to severe interval as a non-pharmacological solution to reduce fat percentage and improve insulin and FGF-21 resistance.

Keywords: Fatty liver, combined exercise, insulin resistance, fibroblast growth factor, aspartate aminotransferase

1. PhD in Exercise Physiology, 2. Professor, University of Guilan, 3. Associate Professor, University of Guilan, 4. Assistant Professor, Department of Medical Sciences, Islamic Azad University, Shahrood Branch, Shahrood, Iran

*Email: Frahmani2001@yahoo.com