

The Effect of Running on a Treadmill and Low Calorie Diet on Visfatin and hs-CRP Values in People with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Mahmoudi A*¹, Siahkhouhian M¹, Iranparvar M², Anari H³

1. Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

2. Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

3. Department of Radiology, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

* *Corresponding author.* Tel: +984533520456, Fax: +984133373333, E-mail: asgharmahmoodi64@yahoo.com

Received: May 20, 2018 Accepted: Feb 19, 2019

ABSTRACT

Background & objectives: with Regard to the increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), focusing on various strategies for its prevention and management seem necessary. The purpose of this study was to investigate the effect of running on treadmill and low calorie diet on visfatin and hs-CRP values in people with NAFLD.

Methods: In this quasi-experimental Study, 55 NAFLD patients were selected and randomly assigned to one of four groups: training (n=14), diet (n=14), training plus diet (n=14) and control (n=13). The training program included eight weeks running on a treadmill with maximum heart rate intensity of 55-75% for 45 minutes three times a week. A low calorie diet with an energy deficit of 500 calories of daily energy intake was calculated from 3-day food records of the patients. Combined group subjects also used both types of intervention. Data were analyzed using covariance analysis and Bonferroni's post hoc test at a significance level of $p < 0.05$.

Results: Visfatin values in the training group ($p=0.01$), in the combined group ($p=0.001$) and also hs-CRP values in the training group ($p=0.003$) and the combined group ($p=0.008$) decreased significantly. The body mass index of subjects was significantly decreased by training ($p=0.003$) and combined intervention ($p=0.001$).

Conclusion: Running on treadmill and a low calorie diet simultaneously reduce the plasma levels of visfatin and hs-CRP in male patients with NAFLD. Therefore, these therapeutic interventions are beneficial in reducing NAFLD inflammatory factors.

Keywords: Exercise; Calorie Restriction; Inflammation; Non-alcoholic Fatty Liver Disease

تأثیر دویدن روی تردمیل و رژیم غذایی کم کالری بر مقادیر ویسفاتین و hs-CRP در افراد مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی

اصغر محمودی^{۱*}، معرفت سیاه کوهیان^۱، منوچهر ایران پرور^۲، حسن اناری^۳

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

۲. گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۳. گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۹۱۴۱۷۶۵۱۶۶ فاکس: ۰۴۱۳۳۳۷۳۳۳۳ پست الکترونیک: asgharmahmoodi64@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: با توجه به شیوع روزافزون NAFLD، تمرکز بر استراتژی‌های مختلف برای پیشگیری و مدیریت آن ضروری است. هدف این پژوهش بررسی تأثیر دویدن روی تردمیل و رژیم غذایی کم کالری بر مقادیر ویسفاتین و hs-CRP در افراد مبتلا به NAFLD بود.

روش کار: در این مطالعه نیمه تجربی ۵۵ فرد مبتلا به NAFLD انتخاب شدند و به طور تصادفی در یکی از چهار گروه تمرین (۱۴ نفر)، رژیم غذایی (۱۴ نفر)، تمرین و رژیم غذایی (۱۴ نفر) و کنترل (۱۳ نفر) قرار گرفتند. برنامه تمرینی شامل هشت هفته تمرین با شدت ۷۵-۵۵ درصد حداکثر ضربان قلب، ۴۵ دقیقه و سه روز در هفته بود. رژیم غذایی با کسر ۵۰۰ کیلو کالری از ثبت غذایی سه روزه بیماران طراحی شد. آزمودنی‌های گروه ترکیبی هر دو نوع مداخله را به کار بردند. داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل کوواریانس و آزمون تعقیبی بونفرونی در سطح معنی‌داری $p < 0.05$ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: مقادیر ویسفاتین در گروه تمرین ($p=0/01$)، در گروه ترکیبی ($p=0/001$) و مقادیر hs-CRP در گروه تمرین ($p=0/003$) و گروه ترکیبی ($p=0/008$) کاهش معناداری را نشان داد. شاخص توده بدنی آزمودنی‌ها نیز بر اثر تمرین ($p=0/003$) و مداخله ترکیبی ($p=0/001$) کاهش معناداری یافت.

نتیجه‌گیری: دویدن روی تردمیل و رژیم غذایی کم کالری بصورت همزمان باعث کاهش بیشتر مقادیر پلاسمایی ویسفاتین و hs-CRP در بیماران مرد مبتلا به NAFLD می‌شود. بنابراین برای کاهش عوامل التهابی وابسته به NAFLD مداخله درمانی مفیدی هستند.

واژه‌های کلیدی: فعالیت ورزشی، محدودیت کالری، التهاب، بیماری کبد چرب غیرالکلی

دریافت: ۱۳۹۷/۰۲/۳۰ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۱/۳۰

مقدمه

الکل، عفونت ویروسی هپاتیت C و اختلالات اندوکراین شناخته شده است [۱]. NAFLD به طور عمده با نداشتن فعالیت بدنی، فعالیت ورزشی و افزایش کالری دریافتی مرتبط است [۲]. این بیماری پیامد متابولیسم غیرطبیعی چربی مانند افزایش لیپولیز تام بدن، جذب

بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)^۱ با انباشت تری گلیسرید در کبد به میزان بیش از پنج درصد وزن کبد در غیاب عوامل ثانویه از جمله مصرف زیاد

^۱ Nonalcoholic Fatty Liver Disease

بیماران نسبت به گروه کنترل منجر شد [۱۲]. بنابراین برای نتیجه‌گیری نهایی از این مطالعات فعلا راه زیادی در پیش است. زیرا مطالعات قبلی، علاوه بر تفاوت در نمونه‌های مورد مطالعه، در روش‌شناسی پژوهش، از نظر نوع مداخله، طول زمان و همچنین عوامل اندازه‌گیری شده تفاوت‌های اساسی با هم دارند. با توجه به اهمیت موضوع و اینکه علاوه بر نیاز مطالعات بیشتر در این زمینه، اغلب نتایج قبلی معطوف به افراد چاق صرف نظر از ابتلا به NAFLD است. نکته حائز اهمیت دیگر این است که اطلاعات کافی درباره آثار فعالیت ورزشی و رژیم غذایی به صورت همزمان بر افراد مبتلا به NAFLD وجود ندارد. لذا در این پژوهش قصد داریم به این سوال پاسخ دهیم که آیا هشت هفته تمرین دویدن روی تردمیل و رژیم غذایی کم‌کالری بر مقادیر ویسفاتین و hs-CRP در افراد مبتلا به NAFLD تأثیر دارد؟

روش کار

پژوهش حاضر یک کارآزمایی بالینی از نوع کاربردی و روش آن نیمه‌تجربی بود که توسط کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل با کد IR.ARUMS.REC.1395.93 تأیید شد و با کد IRCT2016102330450N1 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران ثبت شد. طرح تحقیق شامل پیش‌آزمون و پس‌آزمون با گروه کنترل بود. جامعه آماری این پژوهش را بیماران مرد مراجعه‌کننده به کلینیک دیابت بیمارستان امام خمینی (ره) شهر اردبیل (زمستان ۹۵ و بهار ۹۶) تشکیل می‌دادند که پس از دریافت فراخوان دعوت به همکاری جهت شرکت در پژوهش اعلام همکاری نمودند. لذا روش نمونه‌گیری به صورت افراد در دسترس بود. در این مطالعه حجم نمونه با استفاده از معادله برآورد حجم نمونه فلیس و با در نظر گرفتن توان آزمون $0/8$ و $0/05 = \alpha$ و تغییرات میانگین ۵ واحد برآورد شد [۱۳]. بر اساس برآورد صورت گرفته، حجم نمونه ۱۰/۹۷ نفر به

اسیدهای چرب آزاد کبد و سنتز لیپوپروتئین خیلی کم چگال، کاهش اکسیداسیون اسید چرب آزاد و کاهش خروج تری‌گلسیرید از کبد است [۳]. تغییرات در متابولیسم چربی باعث افزایش عوامل التهابی از جمله ویسفاتین و پروتئین واکنشی C با حساسیت بالا (hs-CRP)^۱ در بیماران مبتلا به NAFLD می‌شود [۳-۵]. ویسفاتین با چربی تام بدن رابطه مستقیم دارد و به طور عمده در بافت چربی احشایی سنتز و بیان می‌شود [۶]. ویسفاتین در هموستاز گلوکز، مقاومت انسولینی و اعمال التهابی نقش دارد [۷] و باعث تحریک تولید سایتوکاین‌های التهابی از جمله فاکتور نکروز دهنده توموری آلفا، اینترلوکین-۶ و اینترلوکین-۱ بتا می‌شود [۴]. ویسفاتین آثار نامطلوبی بر التهاب کبدی در NAFLD دارد [۴]. بر اساس برخی مطالعات مقادیر ویسفاتین در NAFLD افزایش می‌یابد [۸].

با توجه به شیوع روزافزون NAFLD، تمرکز بر استراتژی‌های مختلف برای پیشگیری و مدیریت آن ضروری است [۹]. از طرفی، با توجه به نبود درمان دارویی قطعی برای کاهش چربی کبد، مداخلات سبک زندگی شامل فعالیت ورزشی منظم و اصلاح رژیم غذایی به عنوان نخستین خط درمانی در NAFLD توصیه شده است [۹]. همچنین با توجه به اهمیت عوامل التهابی، مطالعات مختلف به بررسی امکان تعدیل آنها و عوامل موثر بر رهایش آنها پرداخته‌اند. در مطالعه صومی و همکاران کاهش وزن در افراد چاق مبتلا به کبد چرب باعث کاهش معنادار مقادیر hs-CRP شد [۱۰]. حسینی کاخک و همکاران گزارش کردند هشت هفته رژیم غذایی به تنهایی و تمرین در ترکیب با رژیم غذایی، بر آنزیم‌های کبدی افراد مبتلا به NAFLD تأثیری ندارد [۱۱]. اما در پژوهش داودی و همکاران هشت هفته تمرین هوازی در مردان مبتلا به کبد چرب، به کاهش معنادار مقادیر آسپاراتات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز

¹ High-Sensitivity C-Reactive Protein

دست آمد که با توجه به احتمال کاهش آزمودنی‌ها، حدود ۱۴ نفر برای هر گروه انتخاب شدند. معیارهای ورود شامل ابتلا به NAFLD درجه دو و سه، دامنه سنی ۴۵-۳۵ سال، شاخص توده بدنی^۱ بیشتر از ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع، عدم شرکت در برنامه‌های کاهش وزن در طی شش ماه گذشته، عدم استفاده از مشروبات الکلی و عدم استفاده از داروهای کاهش چربی و نداشتن فعالیت ورزشی منظم بود. معیارهای خروج شامل، ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی، کلیوی، ریوی، 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 به خروج از مطالعه بود. افراد مورد مطالعه 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 اخذ رضایت نامه کتبی، آزمودنی‌ها به طور تصادفی به چهار گروه تمرین ورزشی دویدن روی تردمیل (۱۴ نفر)، گروه رژیم غذایی کم‌کالری (۱۴ نفر)، گروه تعامل تمرین ورزشی و رژیم غذایی کم‌کالری (۱۴ نفر) و گروه کنترل (۱۳ نفر) تقسیم شدند. در طول پژوهش، شش نفر از آزمودنی‌ها به دلیل مشغله کاری، عدم رعایت رژیم غذایی، درد زانو و مصرف دارو از فرآیند مطالعه حذف شدند.

برای کنترل دقیق رژیم غذایی آزمودنی‌ها در طول تحقیق، همه آنها تحت نظر متخصص تغذیه بودند. مطابق با دستور متخصص تغذیه به منظور تعیین انرژی دریافتی، افراد مورد مطالعه فرم یادداشت غذایی را در طی یک هفته قبل و یک هفته پس از مطالعه (دو روز عادی و یک روز تعطیل) ثبت کردند.

برای تکمیل دقیق فرم‌ها، اطلاعاتی در خصوص چگونگی پر کردن فرم، واحدهای اندازه‌گیری و انتخاب روزهای مناسب برای تکمیل فرم‌ها به تمام آزمودنی‌ها داده شد. اطلاعات به دست آمده از فرم یادداشت غذایی با استفاده از راهنمای مقیاس‌های خانگی به گرم تبدیل شد و سپس با استفاده از نرم افزار تغذیه‌ای N4^۲ توسط متخصص تغذیه و رژیم درمانی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میانگین انرژی دریافتی آزمودنی‌های گروه تمرین ورزشی در شروع پژوهش $2953/18 \pm 116/22$ کیلوکالری، گروه رژیم غذایی کم‌کالری $2890/29 \pm 227/74$ کیلوکالری، گروه ترکیبی $2715/37 \pm 379/02$ کیلوکالری و گروه کنترل $2983/31 \pm 185/77$ کیلوکالری بود. میانگین انرژی دریافتی آزمودنی‌های گروه تمرین ورزشی بعد از هشت هفته مداخله $2878/93 \pm 112/04$ کیلوکالری و گروه کنترل $2919/47 \pm 88/31$ کیلوکالری بود. همچنین با کسر ۵۰۰ کیلوکالری از انرژی مصرفی، بعد از هشت هفته مداخله میانگین انرژی دریافتی آزمودنی‌های گروه رژیم غذایی کم‌کالری $2427/18 \pm 102/57$ کیلوکالری و گروه ترکیبی $2804/64 \pm 217/06$ کیلوکالری بود.

برنامه تمرین ورزشی بر اساس راهنمای سازمان جهانی گوارش برای NAFLD (۲۰۱۴) انتخاب شد و شامل تمرین ورزشی روی تردمیل بود [۱۴]. قبل از شروع برنامه تمرینی، اندازه‌گیری‌های اولیه نظیر ضربان قلب بیشینه با استفاده از فرمول زیر جهت تعیین شدت تمرین برآورد شد.

$$\text{سن} - 220 = \text{حداکثر ضربان قلب}$$

برنامه گروه تمرین ورزشی روی تردمیل شامل هشت هفته دویدن با شدت متوسط ۷۵-۶۰ درصد حداکثر ضربان قلب، به مدت ۴۵ دقیقه در هر جلسه و سه بار در هفته بود. ۱۰ دقیقه گرم کردن در ابتدای تمرین با راه رفتن ملایم و انجام حرکات کششی و ۱۰ دقیقه زمان سرد کردن در پایان جلسه تمرینی

^۱ Body Mass Index (BMI)

^۲ Nutritionist 4

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 آنالیز بیوشیمیایی قرار گرفتند. بدین منظور غلظت پلاسمایی ویسفاتین و hs-CRP به روش الیزا و با استفاده از کیت‌های شرکت Hangzhou Eastbiopharm، ساخت کشور چین اندازه‌گیری شد. شاخص‌های دموگرافیک شامل قد (تنها در ابتدای مطالعه) و وزن با حداقل لباس و بدون کفش اندازه‌گیری شد. BMI افراد با تقسیم وزن بر مجذور قد (kg/m^2) محاسبه شد.

داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شدند. برای مقایسه گروه‌ها با یکدیگر از آزمون تحلیل کوواریانس و آزمون تعقیبی بونفرونی با استفاده از نرم‌افزار SPSS-20 و سطح معنی‌داری $p < 0.05$ استفاده شد.

یافته‌ها

تعداد کل افراد وارد شده برای آنالیز نهائی در گروه تمرین ورزشی ۱۲ نفر، گروه رژیم غذایی کم‌کالری ۱۳ نفر، گروه ترکیبی ۱۲ نفر و در گروه کنترل ۱۲ نفر بود. افراد مورد مطالعه دارای میانگین سن: $39/62 \pm 3/8$ سال، میانگین وزن: $90/13 \pm 3/7$ کیلوگرم و میانگین شاخص توده بدنی: $30/02 \pm 1/14$ کیلوگرم بر متر مربع در ابتدای پژوهش بودند. مطابق جدول ۱، بر اساس نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک‌راهه تفاوت معناداری در متغیرهای سن، قد، وزن، BMI، ویسفاتین، hs-CRP، وضعیت کبدی و میزان کالری دریافتی گروه‌ها در ابتدای مطالعه وجود نداشت (جدول ۱).

گنجانده شد. 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 [۱۴]. برنامه گروه رژیم غذایی کم‌کالری تحت نظارت متخصص تغذیه به صورت زیر بود. روزانه ۵۰۰ کیلوکالری کمتر از انرژی محاسبه شده مورد نیاز و درصد سهم تأمین انرژی از درشت مغذی‌ها؛ ۶۰ درصد کربوهیدرات، ۲۵ درصد چربی و ۱۵ درصد پروتئین و استفاده از همه گروه‌های غذایی با تأکید بر مصرف میوه، سبزی، کاهش مصرف نمک و مواد غذایی حاوی قندهای ساده بود [۱۵]. برنامه گروه تعامل تمرین ورزشی و رژیم غذایی شامل ترکیبی از برنامه دویدن روی تردمیل و رژیم غذایی کم‌کالری بود. افراد گروه کنترل نیز برنامه معمول روزانه خود را دنبال کردند. برای اندازه‌گیری شاخص‌های آنتروپومتریکی مانند وزن و قد، آزمودنی‌ها بدون کفش با حداقل لباس از ترازو و قدسنج دیجیتالی سکا (مدل ۲۲۴ ساخت کشور آلمان) به ترتیب با دقت ۰/۱ کیلوگرم و ۰/۵ سانتیمتر استفاده شد. جهت انجام تمرین ورزشی از دستگاه تردمیل (مدل 6150E ساخت کشور انگلستان) و برای کنترل شدت تمرین بر اساس حداکثر ضربان قلب، از ضربان‌سنج پلار (مدل RS100 ساخت کشور فنلاند) استفاده شد. سونوگرافی کبد با دستگاه اولتراسوند سونوگرافی (شرکت Samsung Medison مدل RS80a، ساخت کره جنوبی) توسط متخصص رادیولوژی انجام شد و سطح کبد چرب افراد مورد مطالعه در یکی از درجات دو و سه مشخص گردید. به منظور ارزیابی متغیرهای بیوشیمیایی، نمونه‌های خونی از آزمودنی‌ها در دو مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون گرفته شد. بدین صورت که در مرحله پیش‌آزمون، ۷۲ ساعت قبل از شروع دوره تمرینی و

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک، آنتروپومتریک و بیوشیمیایی پایه گروه‌های مورد مطالعه (M±SD)

متغیر	گروه تمرین	گروه رژیم	گروه ترکیبی	گروه کنترل	p-value
سن (سال)	۳۹/۵±۲/۷	۳۹/۵±۴/۵	۴۲/۱±۳/۸	۴۱/۳±۲/۹	۰/۱۷
قد (سانتیمتر)	۱۷۲/۴±۶/۷	۱۷۳/۹±۵/۳	۱۷۰/۹±۸/۱	۱۷۵/۲±۶/۲	۰/۶۹
وزن (کیلوگرم)	۸۹/۱±۴/۹	۹۰/۴±۲/۶	۹۲/۴±۵/۳	۹۱/۳±۴/۵	۰/۴۸
BMI (kg/m ²)	۲۹/۶±۲/۲	۳۰/۱±۲/۱	۳۰/۱±۲/۵	۳۰±۲/۱	۰/۴۳
ویسفاتین (nsg/ml)	۲۶/۸±۳/۵	۲۳/۱±۲/۹	۲۵/۲±۲/۶	۲۴/۷±۱/۴	۰/۵۱
hs-CRP (mg/l)	۲۱/۳±۳/۱	۱۹/۷±۲/۴	۲۲/۹±۱/۷	۱۹/۸±۲/۳	۰/۲۷
کبد چرب درجه دو (تعداد)	۱۲	۱۱	۱۲	۱۱	۰/۱۴
کبد چرب درجه سه (تعداد)	۵	۶	۴	۵	۰/۱۲
کالری دریافتی (کیلوکالری)	۲۹۵۳±۱۱۶	۲۸۹۰±۲۲۷	۲۷۱۵±۳۷۹	۲۹۸۳±۱۸۵	۰/۸۸

* معناداری در سطح ۰/۰۵

در چهار گروه، در دو مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون بود. بنابراین برای بررسی دقیق‌تر تعیین تفاوت جفتی بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد (جدول ۳).

برای ارزیابی تغییرات متغیرهای مورد مطالعه از آزمون تحلیل کوواریانس استفاده شد که نتایج آن در جدول ۲ نشان داده شده است. نتایج بیانگر وجود تفاوت معنی‌دار بین مقادیر متغیرهای مورد مطالعه

جدول ۲. نتایج آزمون تحلیل کواریانس متغیرهای مورد مطالعه

متغیر	منبع تغییرات	مجموع مجذورات	درجه آزادی	میانگین تغییرات	F	p-value	ضریب اتا	توان آماری
ویسفاتین	گروه	۲۸/۹۶	۳	۲/۹۸	۴۵/۹۹	*۰/۰۰۱	۰/۷۹	۰/۹۷
	پیش‌آزمون	۳۷/۰۳	۱	۳۷/۰۳	۱۰۸/۲۲	۰/۰۰۱	۰/۷۵	۰/۹۹
	خطا	۲/۳۴	۴۴	۰/۰۶	-	-	-	-
hs-CRP	گروه	۲۳/۰۲	۳	۳/۲۷	۵۸/۰۴	*۰/۰۰۱	۰/۷۱	۰/۹۸
	پیش‌آزمون	۱۹/۴	۱	۱۹/۴	۱۴۲/۷۹	۰/۰۰۱	۰/۶۹	۰/۹۹
	خطا	۵/۹۲	۴۴	۰/۳۵	-	-	-	-
ALT	گروه	۳۴/۰۷	۳	۵/۱۱	۳۷/۱۶	*۰/۰۰۱	۰/۸۲	۰/۹۵
	پیش‌آزمون	۵۶/۱۱	۱	۵۶/۱۱	۲۴۱/۷۳	۰/۰۰۱	۰/۷۷	۰/۹۸
	خطا	۴/۷۶	۴۴	۰/۱۹	-	-	-	-
AST	گروه	۴۶/۴۹	۳	۳/۰۵	۵۲/۸۷	*۰/۰۰۱	۰/۸۷	۰/۹۶
	پیش‌آزمون	۲۷/۱۵	۱	۲۷/۱۵	۳۵۱/۳۸	۰/۰۰۱	۰/۷۶	۰/۹۸
	خطا	۳/۱۸	۴۴	۰/۳۲	-	-	-	-
BMI	گروه	۵۱/۳۹	۳	۳/۰۵	۴/۱۷	*۰/۰۰۱	۰/۸۸	۰/۹۳
	پیش‌آزمون	۲۴/۷	۱	۲۴/۷	۱۵/۳۸	۰/۰۰۱	۰/۷۴	۰/۹۸
	خطا	۹/۳۶	۴۴	۰/۴۶	-	-	-	-

* معناداری در سطح ۰/۰۵

جدول ۳. آزمون تعقیبی پونفرونی متغیرهای مورد مطالعه

p-value	خطای استاندارد	تفاوت میانگین	گروه‌های مورد بررسی		متغیر
			گروه اول	گروه دوم	
*۰/۰۱	۳/۴۱	۸/۴۱	تمرین		
۰/۰۸	۲/۳۰	۳/۶۸	رژیم	کنترل	ویسفاتین
*۰/۰۰۱	۲/۲۹	۱۴/۰۶	ترکیبی		
*۰/۰۰۳	۱/۵۲	۷/۱۹	تمرین		
۰/۱۶	۲/۴۶	۴/۵۸	رژیم	کنترل	hs-CRP
*۰/۰۰۱	۳/۱۹	۱۱/۰۶	ترکیبی		
*۰/۰۰۸	۲/۶۶	۹/۸۲	تمرین		
*۰/۰۰۴	۲/۳۵	۷/۵۴	رژیم	کنترل	ALT
*۰/۰۰۱	۳/۸۱	۱۶/۵۲	ترکیبی		
*۰/۰۱۴	۱/۷۲	۱۳/۹۶	تمرین		
*۰/۰۰۲	۲/۲۸	۸/۷۲	رژیم	کنترل	AST
*۰/۰۰۱	۱/۸۴	۱۹/۱۳	ترکیبی		
*۰/۰۰۳	۲/۰۷	۰/۸۹	تمرین		
۰/۰۶	۳/۳۳	۰/۳۷	رژیم	کنترل	BMI
*۰/۰۰۱	۲/۵۱	۱/۱۶	ترکیبی		

* معناداری در سطح ۰/۰۵

بحث

هدف از پژوهش حاضر، بررسی تأثیر دویدن روی تردمیل و رژیم غذایی کم کالری بر مقادیر ویسفاتین و hs-CRP در افراد مبتلا به NAFLD بود. نتایج پژوهش حاضر نشان داد هشت هفته مداخله به صورت دویدن روی تردمیل به تنهایی و تعامل آن با رژیم غذایی کم کالری به کاهش معنادار مقادیر hs-CRP و ویسفاتین در افراد مبتلا به NAFLD منجر می‌شود.

همسو با نتایج پژوهش حاضر درباره تأثیر فعالیت‌های ورزشی بر سطوح ویسفاتین، هایپوس و همکاران کاهش معنادار سطوح ویسفاتین را بر اثر تمرین هوازی با شدت ۸۰ درصد ضربان قلب ذخیره گزارش کردند و این تغییر با کاهش وزن و بهبود تحمل گلوکز ارتباط داشت [۱۶]. شواهد و مطالعات نشان داده‌اند مقادیر پلاسمایی ویسفاتین با توده چربی احشایی، وزن و شاخص توده بدنی ارتباط مستقیمی دارد. بنابراین از دلایل احتمالی کاهش سطوح ویسفاتین به بهبود شاخص‌های آنتروپومتریک از جمله

مطابق جدول ۳ در مقادیر ویسفاتین بین گروه تمرین و گروه کنترل ($p=۰/۰۱$) و همچنین گروه ترکیبی با گروه کنترل ($p=۰/۰۰۱$) تفاوت معناداری وجود دارد. علاوه بر آن، در مقادیر hs-CRP بین گروه تمرین و گروه کنترل ($p=۰/۰۰۳$) و همچنین گروه ترکیبی و گروه کنترل ($p=۰/۰۰۱$) تفاوت معناداری مشاهده شد.

با توجه به نتایج جدول ۳ می‌توان گفت تفاوت معناداری در مقادیر ویسفاتین، hs-CRP، ALT، AST و BMI بین گروه‌ها وجود دارد و دویدن روی تردمیل به تنهایی و تعامل دویدن روی تردمیل با رژیم غذایی کم کالری بر کاهش مقادیر متغیرهای مورد مطالعه در مردان مبتلا به NAFLD تأثیر مثبت و معنادار دارد. همچنین رژیم غذایی کم کالری نسبت به گروه کنترل موجب کاهش معنادار مقادیر ALT ($p=۰/۰۰۴$) و AST ($p=۰/۰۰۲$) شد. با توجه به مقادیر تفاوت میانگین‌ها، تعامل دویدن روی تردمیل و رژیم غذایی کم کالری بیشترین تأثیر را بر کاهش متغیرهای مورد مطالعه داشت.

وزن، شاخص توده بدنی، درصد چربی و محیط دور کمر می‌توان اشاره کرد [۱۶]. برخلاف نتایج این پژوهش، جورج و همکاران نشان دادند سطوح ویسفاتین در پاسخ به ۱۲ هفته فعالیت ورزشی افزایش می‌یابد [۱۷]. توجیه تناقض این مطالعات با یافته‌های پژوهش حاضر احتمالاً به دلیل متغیرهای گوناگونی شامل کنترل تغذیه، شدت و مدت تمرین، سطح آمادگی جسمانی اولیه و نوع آزمودنی‌ها باشد. درباره تأثیر رژیم غذایی کم‌کالری بر مقادیر hs-CRP، در پژوهش صومی و همکاران یک دوره برنامه مداخله کاهش وزن در افراد مبتلا به کبد چرب باعث کاهش معنادار مقادیر hs-CRP شد [۱۰]. لذا با توجه به تأثیر کاهش وزن و کاهش کالری دریافتی بر کاهش مقادیر hs-CRP، احتمالاً آزمودنی‌های پژوهش حاضر کاهش وزن کمتری نسبت به آن مطالعه داشتند که مداخله به کار رفته باعث کاهش معنادار مقادیر hs-CRP نشد.

نتایج این پژوهش با تحقیقات گائینی و همکاران [۱۸] و خسروی و همکاران که عدم تأثیر تمرینات هوازی بر شاخص التهابی CRP را گزارش کردند [۱۹] ناهمسو است. احتمالاً تفاوت در نوع آزمودنی‌ها و به ویژه نوع مداخله باعث این تفاوت‌ها شده است. مکانیسم‌های احتمالی تغییر hs-CRP و ویسفاتین بر اثر تمرین دویدن روی تردمیل و رژیم غذایی کم‌کالری، شامل کاهش وزن، بهبود ترکیب بدن و کاهش درصد بافت چربی متعاقب این مداخلات است [۲۰]. از آنجایی که بافت چربی از منابع اصلی تولید اینترلوکین-۶ است با کاهش بافت چربی، مقادیر سرمی اینترلوکین-۶ کاهش می‌یابد. کاهش در مقادیر سرمی اینترلوکین-۶ باعث کاهش تولید مقادیر hs-CRP می‌شود [۲۱]. همچنین فعالیت ورزشی با تنظیم کاهشی فعالیت اعصاب سمپاتیک باعث کاهش مقادیر عامل نکروز توموری آلفا می‌شود که محرک تولید اینترلوکین-۶ است و لذا از افزایش تولید

hs-CRP ممانعت می‌کند [۲۲-۲۱]. به علاوه، احتمالاً ترکیب تمرین دویدن روی تردمیل و رژیم غذایی کم‌کالری از طریق فعال‌سازی لیپولیز، بیش‌تنظیمی پروتئین جفت نشده-۱ و گیرنده‌های فعال کننده تکثیر پراکسی‌زوم‌ها و تغییرات در آدیپوسایتوکین‌ها به بهتر شدن وضعیت التهابی منجر می‌شود [۲۳]. همچنین این مداخلات با کاهش بیان میانجی‌های پیش التهابی از جمله فاکتور نکروز دهنده توموری آلفا و اینترلوکین ۱، بتا، التهاب کبدی را کاهش می‌دهند و موجب کاهش مقادیر ALT و AST کبدی، ویسفاتین، hs-CRP و سایر عوامل التهابی در افراد مبتلا به NAFLD می‌شوند [۲۴].

عدم استفاده از بیوپسی برای تشخیص ابتلاء به NAFLD، یکسان نبودن سطح آمادگی قلبی تنفسی اولیه آزمودنی‌ها، عدم کنترل دقیق فعالیت بدنی روزانه آزمودنی‌ها، کم بودن حجم نمونه و عدم پیگیری بلندمدت پس از پایان دوره مداخله از محدودیت‌های پژوهش حاضر بود تا مشخص شود آثار مفید تا چه مدت پس از قطع روند کاهش وزن، پایدار هستند.

یکی از نقاط متمایز پژوهش حاضر، بررسی تأثیر همزمان و مستقل فعالیت ورزشی و رژیم غذایی کم‌کالری بر برخی شاخص‌های التهابی در افراد مبتلا به NAFLD بود. نتایج نشان داد برای تأثیرگذاری بیشتر و بهتر بر نامه‌های رژیم غذایی بر بهبود وضعیت التهابی در NAFLD، استفاده همزمان از فعالیت ورزشی هوازی در تسریع فرآیند درمان بیماران از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. یکی دیگر از نقاط حائز اهمیت، اثبات وجود کبد چرب در افراد مورد مطالعه است. در بیشتر مطالعات مربوط به اثر درمانی کاهش وزن، به وضعیت کبدی افراد مورد مطالعه توجهی نشده است و ممکن است افراد مورد مطالعه از این نظر تفاوت زیادی با یکدیگر داشته باشند. بنابراین نتایج مطالعه این امتیاز خاص را دارد که نمونه‌های مورد مطالعه همگی افراد مبتلا به کبد چرب هستند و

نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر، دوییدن روی تردمیل و رژیم غذایی کم‌کالری هر کدام به تنهایی باعث کاهش مقادیر پلاسمایی ویسفاتین و hs-CRP در بیماران مرد مبتلا به NAFLD شدند. ترکیب دوییدن روی تردمیل با رژیم غذایی کم‌کالری باعث کاهش بیشتر این متغیرها شد. لذا برای کاهش عوامل التهابی وابسته به NAFLD مداخله درمانی مفیدی هستند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بدین وسیله مراتب تشکر و قدردانی خود را از مسئول محترم آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه محقق اردبیلی آقای ربعلی بلبلی و آزمودنی‌های این تحقیق که با اشتیاق و به صورت داوطلب با ایشان همکاری نمودند اعلام می‌دارند.

با توجه به اینکه کاهش وزن بخش مهمی از درمان این بیماران است، نتایج مطالعه حاضر کاربرد بالینی بیشتری پیدا می‌کند.

با توجه به طولانی بودن فرآیند درمان بیماری‌های مزمن از جمله NAFLD و فواید ناشی از تمرین‌های ورزشی طولانی مدت، توصیه می‌شود آثار همزمان تمرین هوازی و رژیم غذایی کم‌کالری در دوره‌های مداخله طولانی مدت (۶ ماهه و ۱۲ ماهه) در این بیماران بررسی شده و متغیرهای وابسته مورد ارزیابی و سنجش قرار بگیرند. همچنین مطالعات تکمیلی درباره تأثیر همزمان تمرین هوازی و سایر رژیم‌های غذایی (انکینز، مدیترانه‌ای و...) بر متغیرهای وابسته انجام شود. همچنین تأثیر همزمان تمرین مقاومتی و رژیم غذایی کم‌کالری بر عوامل مورد نظر بررسی شود.

References

- 1- Lonardo A, Sookoian S, Pirola C, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. *Metabolism*. 2016 Aug;65(8):1136–50.
- 2- Hallsworth K, Avery L, Trenell M. Targeting lifestyle behavior change in adults with NAFLD during a 20-min consultation: summary of the dietary and exercise literature. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016 Feb;18(3):11-19.
- 3- Katsiki N, Mikhailidis D, Mantzoros C. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. *Metabolism*. 2016 Aug;65(8):1109–23.
- 4- Polyzos S, Kountouras J, Mantzoros C. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016 Aug;65(8):1062–79.
- 5- Lee J, Yoon K, Ryu S, Chang Y, Kim H. High-normal levels of hs-CRP predict the development of non-alcoholic fatty liver in healthy men. *PLoS One*. 2017 Feb;12(2):1–12.
- 6- Khanna D, Baetge C, Simbo S, Lockard B, Galvan E, Jung YP, et al. Effects of diet and exercise-induced weight loss in sedentary obese women on inflammatory markers, resistin, and visfatin. *J Nutr Obes*. 2017 Nov;1(1):102-115.
- 7- Yun Qiu Y, Wang SF, Yu C, Chen Q, Jiang R, Pei L, et al. Association of circulating adipsin, visfatin, and adiponectin with nonalcoholic fatty liver disease in adults: A Case-Control Study. *Ann Nutr Metab*. 2019 Feb; 74:44-52.
- 8- Auguet T, Terra X, Porras JA, Orellana-Gavaldà JM, Martínez S, Aguilar C, et al. Plasma visfatin levels and gene expression in morbidly obese women with associated fatty liver disease. *Clin Biochem*. 2013 Aug;46:202-8.
- 9- Pugh C, Spring V, Kemp G, Richardson P, Shojaae-Moradie F, Umpleby A, et al. Exercise training reverses endothelial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014 Nov;307(9):H1298-306.
- 10- Somi MH, Boostani K, Azadbakht S, Alizadeh M, Eftekharsadat AT. Determine effect of weight loss on serum level of inflammatory cytokines IL-1 , IL6 , CRP and TNF- in obese patients with

- fatty liver disease. *Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services*. 2017 Aug;3(39): 61-9. (Full text in Persian)
- 11- Hosseini Kakhak A, Khaleghzadeh H, Nemati M, Hamediniya M. The effect of combined aerobic- resistance training on lipid profile and liver enzymes in patients with non-alcoholic fatty liver under nutrition diet. *Exercise Physiology*. 2015 Dec;7(27):65-84 .(Full text in Persian)
 - 12- Davoodi M, Moosavi H, Nikbakht M. The effect of eight weeks selected aerobic exercise on liver parenchyma and liver enzymes (AST, ALT) of fat liver patients. *J Shahrekord Univ Med Sci*. 2012 Apr; 14(1): 84-90.(Full text in Persian)
 - 13- Bartlett JE, Kotrlik JW, Higgins CC. Organizational Research: Determining appropriate sample size in survey research. *Information Technology, Learning, and Performance Journal*. 2001 Oct;19(1):43-50.
 - 14- Review T, Labrecque D, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan A, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Jul;48(6):467–73.
 - 15- Finkler E, Heymsfield SB, Onge M. Rate of weight loss can be predicted by patient characteristics and intervention strategies. *J Acad Nutr Diet*. 2012 Oct;112(1):75–80.
 - 16- Haus J, Solomon T, Marchetti C, O’leary VB, Brooks L, Gonzalez F, et al. Decreased visfatin after exercise training correlates with improved glucose tolerance. *Med Sci Sports Exerc*. 2009 Jun;41(6):1255–60.
 - 17- Jorge M, Oliveira V, Resende N, Paraiso L, Calixto A, Diniz A, et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2011 Sep;60(9):1244–52.
 - 18- Gaini A, Nazari A, Tabrizi A, Farahani A. The effect of an eight-week aerobic training on high sensitivity C-reactive protein of high school students with different body mass indexes. *Cardiovasc Nurs J*. 2012 Oct;1(4):48–56.
 - 19- Khosravi N, Fatahi F. Comparison the effect of two exercise training protocols on levels of interleukin-10, C-Reactive Protein and insulin resistance index in women with type 2 diabetes. *Horiz Med Sci*. 2017 Oct;23(4):285–92. [Full text in Persian]
 - 20- Ghanbarzadeh M, Omid M. The effects of physical activity on serum visfatin level: A literature review. *Daneshvar Medicine*. 2017 Mar;2(2):83–9. [Full text in Persian]
 - 21- Haghiri H, Hejazi SM. Changes of serum intercellular adhesion molecule – 1, vascular adhesion molecule-1 and C – Reactive Protein in middle-aged men with heart failure after eight weeks of aerobic exercise. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci*. 2017 May;24(12).
 - 22- Ghanbari Niaki A, Fathi R, Shahandeh F, Yazdani M. The effect of endurance training and *Pistacia atlantica* (bene) extraction on resting plasma visfatin and lipids levels in female rats. *Daneshvar Med*. 2011 Dec;18(94):1–11. [Full text in Persian]
 - 23- 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 Jan;66(1):142–52.
 - 24- 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 Apr;14(2):139–44.