

## Therapeutic Effects of Aerobic Exercise and Low-calorie Diet on Nonalcoholic Steatohepatitis

Hossein Nikroo<sup>1</sup>, Mohsen Nematy<sup>2</sup>, Hamid Reza Sima<sup>3</sup>, Seyed Reza Attarzade Hosseini<sup>4</sup>, Masoud Pezeshki Rad<sup>5</sup>, Abbas Esmailzadeh<sup>6</sup>, Hasan Vossoughinia<sup>7</sup>, Maryam Mohammadian Damasaki<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.

<sup>2</sup> Associate professor, Biochemistry of Nutrition, Endoscopic & Minimally Invasive Surgery, and Cancer Research Centers, Department of Nutrition, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

<sup>3</sup> Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Inflammation and Inflammatory Research Center, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>4</sup> Associate Professor, Department of Sport Physiology, School of Physical Education and Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

<sup>5</sup> Assistant Professor, Department of Radiology, Vascular Surgery and Endovascular Research Center, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>6</sup> Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Imam Reza Hospital, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>7</sup> Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology Division, Ghaem Hospital, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>8</sup> Researcher, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

### ABSTRACT

#### Background:

Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is part of a broad spectrum of nonalcoholic fatty liver diseases that can lead to cirrhosis. To date, there is no effective medical treatment for NASH. We aim to compare the effect of aerobic exercise in conjunction with diet to diet alone on the improvement of metabolic syndrome and insulin resistance in patients with NASH.

#### Materials and Methods:

We enrolled 23 NASH patients, ages 25-50 years, and randomly divided them into two groups, aerobic exercise plus diet (n=12) or diet alone (n=11). In this study, diet in both groups included 500 kilocalories of energy less than the estimated daily energy requirement. In addition to diet, the first group participated in aerobic exercises that consisted of walking, jogging and running, for a period of eight weeks, three days a week at a 55%-60% heart rate reserve. For all patients, we measured blood pressure, Waist Circumference, serum ALT, HDL, TG, FBS, insulin levels, and insulin resistance according to HOMA-IR at baseline and after eight weeks. We analyzed data with the paired and independent samples t-test, at a significance level of  $p < 0.05$ .

#### Results:

Although, there was no significant difference noted in patients in the diet only group, HOMA-IR, Systolic Blood Pressure, Diastolic Blood Pressure, FBS, ALT, and insulin levels significantly decreased in patients who underwent both diet and exercise. Serum TG levels and WC decreased significantly in both groups. In a comparison between the groups, there was a significant decrease observed in WC, FBS, and ALT.

#### Conclusion:

Aerobic exercise in conjunction with diet may be more effective than diet alone in the treatment of patients with NASH.

**Keywords:** Aerobic exercise; Diet; Insulin resistance; Metabolic Syndrome; Nonalcoholic steatohepatitis

*please cite this paper as:*

Nikroo H, Nematy M, Sima HR, Attarzade Hosseini SR, Pezeshki Rad M, Esmailzadeh A, Vossoughinia H, Mohammadian Damasaki M. Therapeutic Effects of Aerobic Exercise and Low-calorie Diet on Nonalcoholic Steatohepatitis. *Govaresh* 2013;17:245-53.

#### Corresponding author:

Mohsen Nematy, MD, PhD

Biochemistry of Nutrition, Endoscopic & Minimally Invasive Surgery, Cancer Research Centers,  
Department of Nutrition, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Tel: + 98 511 8002103

Fax: + 98 511 8002421

E-mail: NematyM@mums.ac.ir

Received : 28 Aug. 2012

Edited : 01 Dec. 2012

Accepted : 02 Dec. 2012

## اثر درمانی فعالیت ورزشی هوازی و رژیم غذایی کم کالری بر استاتوهپاتیت غیرالکلی

حسین نیکرو<sup>۱</sup>، محسن نعمتی<sup>۲</sup>، حمیدرضا سیما<sup>۲</sup>، سیدرضا عطارزاده حسینی<sup>۴</sup>، مسعود پزشکی راد<sup>۵</sup>، عباس اسماعیل زاده<sup>۶</sup>، حسن وثوقی نیا<sup>۷</sup>، مریم محمدیان دمسکی<sup>۸</sup>

<sup>۱</sup> پژوهشگر، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران  
<sup>۲</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات بیوشیمی تغذیه، مرکز تحقیقات جراحی آندوسکوپی و روشهای کم تهاجمی، مرکز تحقیقات سرطان، گروه تغذیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
<sup>۳</sup> استادیار، گروه بیماری های داخلی، مرکز تحقیقات التهاب و بیماریهای التهابی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
<sup>۴</sup> دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران  
<sup>۵</sup> استادیار، گروه رادیولوژی، مرکز تحقیقات جراحی عروق و اندواسکولار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
<sup>۶</sup> استادیار، گروه بیماری های داخلی، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
<sup>۷</sup> استادیار، گروه بیماری های داخلی، بیمارستان قائم عج، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
<sup>۸</sup> پژوهشگر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

### چکیده

#### زمینه و هدف:

استاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH) قسمتی از طیف وسیع کبد چرب غیرالکلی است که می تواند در ۲۵ درصد موارد به سیروز منجر شود و تاکنون درمان دارویی ویژه ای برای این بیماران ابداع نشده است. هدف از این پژوهش مقایسه ی تأثیر فعالیت ورزشی هوازی همراه با رژیم غذایی و رژیم غذایی به تنهایی بر بهبود شاخص های سندرم متابولیک و مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به استاتوهپاتیت غیرالکلی بوده است.

#### روش بررسی:

۲۳ بیمار استاتوهپاتیت غیرالکلی با دامنه ی سنی ۲۵ تا ۵۰ سال، به طور تصادفی به دو گروه فعالیت ورزشی هوازی همراه با رژیم غذایی (۱۲ نفر) و رژیم غذایی به تنهایی (۱۱ نفر) تقسیم شدند. رژیم غذایی هر دو گروه ۵۰۰ کیلوکالری کمتر از انرژی محاسبه شده روزانه بود. گروه اول علاوه بر داشتن رژیم غذایی به مدت هشت هفته، هفته ای سه جلسه با شدت ۵۵ تا ۶۰ درصد ضربان قلب ذخیره ای در برنامه ی ورزشی هوازی: پیاده روی، آهسته دویدن (جاگینگ) و دویدن شرکت کردند. فشارخون، انسولین ناشتایی، FBS، HDL، ALT، TG، WC و مقاومت به انسولین با روش HOMA-IR قبل و بعد از هشت هفته مداخله اندازه گیری شد. داده ها با استفاده از روش آماری تی در گروه های همبسته و مستقل در سطح معنی داری  $p < 0.05$  آزمایش شدند.

#### یافته ها:

میانگین دورکمر (WC) و TG در هر دو گروه کاهش معنی داری را نشان داد و کاهش معنی داری در انسولین ناشتایی، HOMA-IR، SBP، DBP، FBS و ALT تنها در گروه رژیم غذایی همراه با فعالیت ورزشی هوازی مشاهده شد. هم چنین تفاوت معنی داری بین دو گروه در کاهش WC، FBS و ALT وجود داشت.

#### نتیجه گیری:

اضافه کردن فعالیت ورزشی هوازی به رژیم غذایی، اثر بخشی درمان را در استاتوهپاتیت غیرالکلی افزایش می دهد. **کلید واژه:** فعالیت ورزشی هوازی، رژیم غذایی، مقاومت به انسولین، سندرم متابولیک، استاتوهپاتیت غیرالکلی

گوارش/ دوره ۱۷، شماره ۴/ زمستان ۱۳۹۱-۲۵۳-۲۴۵

#### نویسنده مسئول: محسن نعمتی

مشهد، میدان آزادی، پردیس دانشگاه، دانشکده پزشکی، گروه تغذیه

تلفن: ۰۵۱۱-۸۰۰۲۱۰۳

نمابر: ۰۵۱۱-۸۰۰۲۴۲۱

پست الکترونیک: NematyM@mums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۱/۶/۷

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۱/۹/۱۱

تاریخ پذیرش: ۹۱/۹/۱۲

#### زمینه و هدف:

استاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH) قسمتی از طیف وسیع و پیشرونده ی کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) است. (۱) در گذشته NAFLD به عنوان یک بیماری خوش خیم معرفی شده بود، اما مطالعات اخیر نشان می دهد که یک بیماری جدی و قابل پیشرفت است که از استئاتوز ساده کبدی شروع می شود و می تواند با پیشروی

1. Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH)

2. Nonalcoholic Fatty liver Disease (NAFLD)

غذایی با محدودیت مصرف کربوهیدرات روی مبتلایان به NALFD کاهش معنی داری را در لیپوپروتئین با چگالی بالا<sup>۷</sup> BMI، HLD<sup>۸</sup>، و حجم کبد مشاهده کردند اما تغییری در سطح کلسترول، تری گلیسرید<sup>۸</sup>، FBS، LDL، ALT و AST گزارش نکردند. (۱۳) بنابراین می توان گفت علاوه بر نوع مداخله، طول دوره ی درمان هم اهمیت ویژه ای دارد.

داوودی و همکاران در سال (۱۳۹۱) در مطالعه نیمه تجربی، ۲۴ بیمار مرد مبتلا به کبد چرب را به دو گروه کنترل (۱۲ نفر) و آزمایش (۱۲ نفر) تقسیم کردند. گروه آزمایش به مدت هشت هفته تحت تمرینات هوازی منتخب، با شدت ۵۰ تا ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی همراه با افزایش بار فزاینده تمرینی قرار گرفتند. بعد از هشت هفته برنامه ی ورزشی هوازی منتخب، گرید کبد چرب، ALT و AST در گروه آزمایش در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری را نشان داد. این مطالعه نشان داد که فعالیت ورزشی به صورت تمرین هوازی منظم می تواند روش درمانی مناسبی برای کنترل و مراقبت از بیماران کبد چرب باشد. (۱۴) وینو و همکاران (۱۹۹۷) برای اولین بار، پاسخ های درمانی ۳ ماه رژیم غذایی (روزانه ۲۵ کیلوکالری برای هر کیلوگرم از وزن مطلوب) همراه با فعالیت ورزشی (پیاده روی و جاگینگ، سه روز در هفته و هر روز دو جلسه ی ۲۰ دقیقه ای با شدت متوسط) را در بیماران چاق NALFD بررسی کردند. نتایج آن ها، کاهش معنی داری BMI، ALT، AST، FBS، کلسترول تام، پروتئین تام، آلبومین و عدم تغییر در سطح TG را نشان داد. (۱۵) هیکمن و همکاران (۲۰۰۴) اثرات ۱۵ ماه کاهش وزن (رژیم غذایی و فعالیت ورزشی) را بررسی کردند و کاهش معنی دار وزن، انسولین ناشتایی، ALT و بهبود سطح کیفیت زندگی را نشان دادند. (۱۶) سیرینی و اسوا و همکاران (۲۰۰۶) با مطالعه روی بیماران NALFD دریافتند که سه ماه رژیم غذایی همراه با فعالیت ورزشی (پیاده روی و آهسته دویدن) موجب کاهش معنی دار WC، ALT و AST شد. در این مطالعه ALT سرم ۴۵ درصد از بیماران به حد نرمال رسید. (۱۷) سینار و همکاران (۲۰۰۶) با مطالعه روی ۲۷ زن و مرد مبتلا به NALFD نشان دادند که رژیم غذایی و فعالیت ورزشی پیاده روی و آهسته دویدن به مدت سه ماه سبب بهبود مقادیر آمینوترانسفراز کبدی می شود. در حالی که در BMI تفاوت معنی داری ایجاد نشد. (۱۸) هم چنین آکوز و همکاران (۲۰۰۷) با هدف مقایسه ی اثرات متفورمین، روزیگلیتازون و رژیم غذایی همراه با فعالیت بدنی بر بیماران NALFD پژوهشی را انجام دادند. آن ها پس از ۶ و ۱۲ ماه مداخله کاهش معنی دار BMI را فقط در گروه رژیم و ورزش مشاهده کردند و متعاقباً پاسخ های درمانی را بر اساس سطوح ALT سرم، در گروه های ۱، ۲ و ۳ به ترتیب ۳۳/۳، ۵۴/۵، ۵۴/۲ درصد در مدت ۶ ماه و به ترتیب ۲۲/۲، ۳۷/۵ و ۴۱/۲ درصد در مدت ۱۲ ماه گزارش کردند. آن ها رژیم غذایی همراه با فعالیت بدنی را بی خطر، قابل اطمینان تر و از لحاظ اقتصادی کم هزینه تر برای درمانی NALFD بیان کردند. (۸)

7. High Density Lipoprotein  
8. Triglyceride

به استثنای تهاپیت، فیروز و حتی سیروز تبدیل شود. (۲) پاتوژن بیماری NASH هنوز در حاله ای از ابهام است؛ اما قوی ترین فرضیه در مورد پاتوفیزیولوژی NAFLD و پیشرفت آن به سوی NASH "نظریه دو ضربه" است که ضربه ی اول شامل تجمع تری گلیسرید در کبد یا همان وضعیت کبد چرب است که مقاومت به انسولین عامل ایجاد آن می باشد و کبد را برای ضربه ی دوم آماده می کند که شامل آسیب عملکرد میتوکندری ها، استرس اکسیداتیو، فعال شدن مسیرهای التهابی و ترشح سیتوکین های پیش التهابی است. (۳ و ۴) مطالعات اخیر علاوه بر دو ضربه فوق ضربه سوم را بیان کردند که باز تولید ناکافی سلول های کبدی جهت احیاء بافت کبد است در واقع وجود مقاومت به انسولین و استرس اکسیداتیو مانع از فرایندهای احیای کبد می شوند. (۴) بنابراین مقاومت به انسولین و کاهش حساسیت به انسولین به عنوان مهم ترین مکانیسم پاتوفیزیولوژیکی اولیه در ایجاد بیماری مشخص شده است. (۱ و ۲) نشانه ی عمومی در خصوص بیماری NASH در ۹۰ درصد موارد افزایش سطوح آمینوترانسفرازهای سرم می باشد. (۵) تحقیقات بسیاری نشان داده اند، افزایش سرمی آلانین آمینوترانسفراز<sup>۱</sup> (ALT) بیش از آسپارات آمینوترانسفراز<sup>۲</sup> (AST) با التهاب حاصل از تجمع چربی در کبد، چاقی شکمی، شاخص های سندرم متابولیک و مقاومت به انسولین مرتبط است. (۶) هم چنین مطالعات مختلف ارتباط معنی داری بین شاخص های سندرم متابولیک و درجه استئاتوز کبدی را نشان داده اند. (۷)

تاکنون درمان دارویی ویژه ای برای بیماران NASH ابداع نشده و تنها درمان های دارویی غیرمستقیم برای کاهش مقاومت به انسولین مانند: متفورمین و خانواده تیازولیدی نیدین ها<sup>۳</sup> و مهار تولید رادیکال های آزاد مانند: ویتامین E و C تجویز می شود. (۸) اکنون متخصصین، اصلاح سبک زندگی به ویژه افزودن فعالیت ورزشی به برنامه روزانه و اصلاح رژیم غذایی را معقولانه و سالم ترین روش پیشگیری و درمانی این بیماری ذکر کرده اند. (۹ و ۱۰) در این راستا اوکیتا (۲۰۰۱) و تندلر (۲۰۰۷) در مطالعات خود اثر رژیم غذایی کم کالری را بر مبتلایان به NALFD بررسی کردند. آن ها بعد از ۲۴ هفته مداخله، کاهش معنی داری در وزن، دور کمر<sup>۴</sup> (WC)، انسولین، گلوکز خون ناشتایی<sup>۵</sup> (FBS)، نمایه توده ی بدن<sup>۶</sup> BMI، ALT، AST و بهبودی قابل ملاحظه ای در سونوگرافی بیماران مشاهده کردند. (۱۰ و ۱۱) در مطالعه ای دیگر هانگ و همکاران (۲۰۰۵)، ۱۶ بیمار مبتلا به NASH و دارای اضافه وزن را به مدت ۱۲ ماه تحت رژیم غذایی قرار دادند که شامل ۴۵-۴۰٪ کربوهیدرات/فیبر، ۴۰-۳۵٪ چربی (بیشتر مونو یا غیر اشباع چندتایی) و ۲۰-۱۵٪ پروتئین بود؛ که باعث کاهش معنی داری در وزن و بهبود حساسیت به انسولین گردید. (۱۲)

در حالی که بنجامینو و همکاران (۲۰۰۷) در بررسی اثر ۴ هفته رژیم

1. Alanine Aminotransferase (ALT)
2. Aspartate Aminotransferase (AST)
3. Thiazolidinediones
4. Waist Circumference
5. Fasting Blood Sugar
6. Body Mass Index

چربی و ۱۵ درصد پروتئین و استفاده از همه ی گروه های غذایی با تأکید بر مصرف میوه، سبزی، کاهش مصرف نمک و مواد غذایی حاوی قندهای ساده بود. (۲۰)

برنامه ی تمرین هوازی بر اساس راهنمای کالج امریکایی طب ورزش طراحی و تحت نظر مربی و پژوهشگران در سالن اختصاصی دو و میدانی برگزار شد. برنامه ی ورزشی شامل: ۱۵ دقیقه گرم کردن، تمرین هوازی و ۱۰ دقیقه سرد کردن بود که به مدت هشت هفته، با تواتر سه جلسه در هفته و هر جلسه ۳۵ تا ۵۰ دقیقه انجام شد. برنامه ی تمرین هوازی با شدت ۵۵ تا ۶۰ درصد ضربان قلب ذخیره ای شامل پیاده روی، آهسته دویدن، دویدن و ترکیب گام های ساده ایروبیک بود. جلسه ی اول تمرین هوازی به مدت ۱۰ دقیقه و هر جلسه یک دقیقه بر زمان تمرین افزوده شد؛ به طوری که در هفته ششم، هفتم و هشتم زمان تمرین هوازی در ۲۵ دقیقه حفظ شد. شدت تمرین بر اساس نسبتی از ضربان قلب ذخیره ای طبق فرمول زیر برای هر بیمار به روش کارونن محاسبه و در حین تمرین به وسیله ی ضربان سنج بر چسب POLAR ساخت کشور فنلاند کنترل شد. (۲۱ و ۲۲)

ضربان قلب استراحت + {درصد مورد نظر × (ضربان قلب استراحت - سن) - ۲۲} = ضربان قلب ذخیره ای

آزمودنی ها پس از ۱۲ ساعت ناشتایی و ۲۴ ساعت عدم فعالیت بدنی شدید به آزمایشگاه مرکزی جهاد دانشگاهی مشهد مراجعه کردند و از ورید بازویی آن ها به میزان ۱۰ سی سی نمونه ی خون گرفته شد. از نمونه های خون برای اندازه گیری TG، HDL، FBS، به روش آنزیماتیک توسط کیت های شرکت من، ALT به روش فوتومتریک توسط کیت های شرکت پارس آزمون و انسولین ناشتایی با روش ایمونورادیومتریک توسط کیت های شرکت ایمونوتک جمهوری چک استفاده شدند. مقاومت به انسولین از روش برآورد هموستازی مقاومت به انسولین (HOMA-IR)، پس از اندازه گیری غلظت گلوکز و انسولین ناشتایی سرم بر اساس فرمول زیر محاسبه شد. (۲۳)

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{گلوکز ناشتایی سرم} \times \text{انسولین ناشتایی سرم}}{(\text{میلی گرم در دسی لیتر}) \times (\text{میکروواحد در میلی لیتر})}$$

$$22/5 \times 18$$

برای اندازه گیری WC از متر نواری برچسب مابیس ساخت کشور ژاپن بر حسب سانتی متر با حساسیت ۰/۵ سانتی متر استفاده شد. با استفاده از روش های استاندارد بالینی، فشارخون سیستولی<sup>۱</sup> (SBP) و دیاستولی<sup>۲</sup> (DBP) در حالت استراحت با حساسیت ۵ میلی لیتر جیوه، ۳ بار با فاصله ۵ دقیقه با فشارسنج جیوه ای برچسب CEO124 ساخت کشور آلمان اندازه گیری شد. تمام متغیر های وابسته در این پژوهش در ابتدا و پایان هشت هفته مداخله با شرایط یکسان اندازه گیری و مورد

در تحقیقات فوق، مقایسه ای بین بیمارانی که تحت رژیم غذایی همراه با فعالیت ورزشی و رژیم غذایی به تنهایی بودند انجام نشده است و بیشتر تحقیقات، مداخلات ۳ ماهه و بیشتر را روی نمونه های NALFD مورد بررسی قرار داده اند. با این حال، روز به روز با افزایش شیوع NASH در جوامع مختلف، لزوم تحقیقات بیشتری در جهت اصلاح سبک زندگی، نوع و مدت دوره مداخله و نیز عوامل خطرزای وابسته به متابولیک و عوامل ایجاد کننده بیماری نظیر مقاومت به انسولین به ویژه روی بیماران NASH محسوس تر می گردد. (۱۹) هدف از این پژوهش تعیین مقایسه ی اثرات درمانی هشت هفته رژیم غذایی همراه و بدون فعالیت ورزشی هوازی روی بیماران مبتلا به NASH است.

### روش بررسی:

روش اجرای این پژوهش از نوع نیمه تجربی با طرح پیش آزمون و پس آزمون بود. نمونه ی آماری این پژوهش بر اساس فاکتور تغییرات از داده های مطالعه اولیه روی ۱۵ بیمار در هر گروه ۱۲ نفر محاسبه و تعیین شد. نخست پس از تأیید طرح توسط کمیته اخلاقی دانشگاه با کد ۸۹۸۷۸، اطلاعات کاملی درباره نحوه اجرا و خطرات احتمالی آن به صورت کتبی و شفاهی به بیماران داده شد. نمونه ی آماری این پژوهش بر اساس فاکتور تغییرات از داده های مطالعه اولیه روی ۱۵ بیمار در هر گروه ۱۲ نفر محاسبه و تعیین شد. بر این اساس، به روش نمونه گیری انتخابی در دسترس، ۲۴ بیمار مرد داوطلب مبتلا به NASH با دامنه ی سنی ۲۵ تا ۵۰ سال پس از تکمیل رضایت نامه شرکت و همکاری در کار پژوهشی برگزیده و سپس به طور تصادفی به دو گروه رژیم غذایی (۱۲ نفر) و رژیم غذایی همراه با تمرین هوازی (۱۲ نفر) تقسیم شدند.

در این پژوهش بیماران مبتلا به NASH توسط پزشکان فوق تخصص گوارش و کبد بیمارستان امام رضاع) مشهد تشخیص داده شدند. بیمارانی که کبد چرب آن ها در سونوگرافی تأیید شده، افزایش ۱/۵ برابری در سطح سرمی آنزیم ALT و نسبت AST به ALT کمتر از یک را داشتند؛ پس از رد سایر علل زیر به عنوان بیماران مبتلا به NASH شناخته شدند. این علل شامل مصرف الکل (روزانه بیش از ۲۰ گرم)، سایر بیماری های کبدی (هیپاتیت ویروسی B و C، هیپاتیت خود ایمنی، بیماری سلیاک، ویلسون، کمبود ۱۵- آنتی تریپسین و هموکروماتوز)، بیماری های عروق کرونری، نارسایی کلیه و هیپوتیروئیدی بودند. (۱۷)

رژیم غذایی برای همه بیماران در هر دو گروه توسط متخصص تغذیه و رژیم درمانی بر اساس سنجش ترکیبات بدن، متابولیسم پایه، محاسبه انرژی مورد نیاز روزانه و سطح فعالیت بدنی بیماران طراحی و به طور مستمر (سه روز در هفته) بر اساس خود اظهاری بیماران با استفاده از جداول کنترل رژیم غذایی روزانه، آزمودنی ها کنترل و مدیریت شدند. رژیم غذایی، روزانه ۵۰۰ کیلوکالری کمتر از انرژی محاسبه شده مورد نیاز و درصد سهم تأمین انرژی از درشت مغذی ها: ۶۰ درصد کربوهیدرات، ۲۵ درصد

1. Homeostasis Model Assessment insulin Resistance (HOMA-IR)  
2. Systolic Blood Pressure  
3. Diastolic Blood Pressure

بررسی قرار گرفتند.

داده ها با نرم افزار SPSS نسخه ۱۱/۵ تجزیه و تحلیل شدند. میانگین و انحراف استاندارد داده ها محاسبه شد و پس از اطمینان از نرمال بودن توزیع داده ها و همگن بودن گروه ها به ترتیب از طریق آزمون کولموگوروف-اسمیرنوف (K-S) و آزمون تی استیودنت گروه های مستقل؛ برای مقایسه ی میانگین های درون گروهی و بین گروهی به ترتیب از آزمون تی استیودنت گروه های وابسته و مستقل استفاده شد. برای تعیین معنی داری نتایج، سطح  $p < 0.05$  در نظر گرفته شد.

#### یافته ها:

نتایج نشان داد میانگین سن به سال، قد به سانتی متر، وزن به کیلوگرم و BMI به وزن به مجذور قد بیماران به ترتیب در گروه رژیم غذایی همراه با برنامه ی تمرین هوازی  $(38/67 \pm 7/37)$ ،  $(174/1 \pm 5/04)$ ،  $(92/19 \pm 15/1)$  و  $(30/38 \pm 4/5)$  و در گروه رژیم غذایی به تنهایی به ترتیب  $(32/58 \pm 6/62)$  و  $(98/27 \pm 19/1)$ ،  $(173/73 \pm 5/9)$ ،  $(35/64 \pm 9/22)$  بود. بعد از هشت هفته مداخله میانگین کاهش وزن و BMI به ترتیب در گروه رژیم غذایی همراه با برنامه ی تمرین هوازی  $5/39 \pm 4/65$  کیلوگرم و  $1/74 \pm 1/52$  وزن به مجذور قد و در گروه رژیم غذایی به تنهایی  $3/32 \pm 2/70$  کیلوگرم و  $1/15 \pm 0/90$  وزن به مجذور قد بود. هم چنین نتایج آزمون K-S و تست لوین از داده های پیش آزمون به ترتیب نشان داد که: توزیع داده ها در هر دو گروه رژیم غذایی همراه با تمرین هوازی و رژیم غذایی به تنهایی نرمال و نیز هر دو گروه پیش از مداخله متغیر مستقل، در تمام متغیرهای وابسته ی تحقیق همگن و دارای تجانس در واریانس ها بودند (جدول ۱). ضمناً حجم نمونه در گروه رژیم غذایی به تنهایی به دلیل خارج شدن یک بیمار از مطالعه به ۱۱ نفر کاهش یافت.

داده های جدول ۲ نشان می دهد که میانگین های درون گروهی پس از هشت هفته مداخله در متغیرهای WC، DBP، SBP، TG و FBS گروه رژیم غذایی همراه با فعالیت ورزشی هوازی کاهش معنی داری یافته است در صورتی که در گروه رژیم غذایی به تنهایی فقط متغیرهای WC و TG کاهش معنی دار داشتند ( $p < 0.05$ ). مقایسه ی میانگین های بین گروهی متغیرها نشان داد که، تنها تفاوت میانگین های WC و FBS بین دو گروه تفاوت معنی داری دارد. ( $p < 0.05$ ) به عبارت دیگر بین دو روش مداخله، در متغیرهای HDL، TG، SBP و DBP از لحاظ آماری تفاوت معنی داری وجود ندارد ( $p \geq 0.05$ ).

هم چنین داده های جدول ۲ نشان می دهد که میانگین های درون گروهی پس از هشت هفته مداخله در متغیرهای انسولین ناشتایی، HOMA-IR و ALT سرم گروه رژیم غذایی همراه با فعالیت ورزشی هوازی کاهش معنی داری یافته است ( $p < 0.05$ ) در صورتی که در گروه رژیم غذایی به تنهایی هیچ کدام از متغیرهای فوق کاهش معنی داری

1. One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test (K-S)

نداشته اند. ( $p \geq 0.05$ ) مقایسه ی میانگین های بین گروهی متغیرها نشان داد که، تفاوت میانگین های ALT سرم بین دو گروه تفاوت معنی داری دارد ( $p < 0.05$ )؛ با این وجود سطح تفاوت معنی داری بین دو گروه در متغیرهای انسولین ناشتایی و HOMA-IR به ترتیب  $p = 0.054$  و  $p = 0.066$  بود، که این تفاوت به لحاظ آماری معنی دار نیست.

#### بحث:

مقاومت به انسولین که مقدمه ای برای ایجاد بیماری دیابت است، اساس ایجاد سندرم متابولیک بوده و حتی قبل از بروز دیابت، می تواند بر سلول های کبدی آثار سوء بگذارد. سندرم متابولیک مجموعه ای از بیماری های پرفشاری خون، افزایش چربی های خون، چاقی و دیابت است و مطالعات اخیر حاکی از آن است که با افزایش تعداد بیماری های تشکیل دهنده این سندرم، شدت بیماری استئاتوهپاتیت نیز افزایش می یابد. (۲۴) قابل ذکر است خود مقاومت به انسولین مهم ترین عامل ایجاد کننده کبد چرب و تجمع چربی در کبد و کاهش خروج چربی از کبد است. (۲۵)

یافته های پژوهش حاضر روی بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرالکلی که تنها در برنامه ی رژیم غذایی شرکت کردند نشان داد که هشت هفته محدودیت کالری علی رغم کاهش معنی دار در WC و TG سرمی سبب کاهش معنی دار در مقادیر شاخص مقاومت به انسولین، ALT و انسولین سرمی نشد. این امر نشان می دهد که مقاومت به انسولین و ALT سرم که به ترتیب از مهم ترین عوامل پاتوژنز و مارکر NASH هستند علاوه بر WC و TG سرمی به عوامل دیگری مرتبط می باشند. در همین راستا مطالعه ی بنجامینو و همکاران (۲۰۰۷) با پژوهش حاضر هم خوانی دارد؛ آن ها پس از این که بیماران چاق شدید را به مدت چهار هفته تحت رژیم غذایی کم کربوهیدرات قرار دادند؛ کاهش در وزن، BMI، LDH، حجم کبد و افزایش دانسیته کبد را با سی تی اسکن مشاهده کردند؛ با این حال تغییری در FBS، TG، LDL و نیز ALT سرم بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی مشاهده نکردند. (۱۳) در صورتی که در مطالعه اوکیتا و تندلر که با پژوهش حاضر مغایرت دارد؛ بعد از ۲۴ هفته رژیم غذایی کم کالری همزمان با کاهش وزن، BMI و WC، ALT سرم را در بیماران مبتلا به NASH مشاهده کردند. (۱۱ و ۱۰) از مهمترین عوامل دخیل در تفاوت نتایج متفاوت به طول مدت زمان مداخله ی رژیم غذایی، نوع و میزان کالریهای متفاوت رژیم غذایی، تفاوت های فردی و تعداد آزمودنی ها اشاره کرد. بنابر نتایج این تحقیق و مطالعه ی بنجامینو، برای مشاهده ی تغییرات معنی دار در سطوح ALT سرم بیماران NASH نیازمند رژیم های غذایی طولانی تر از هشت هفته می باشیم.

بر اساس دیگر یافته های این پژوهش، بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرالکلی که در برنامه ی ورزشی هوازی همراه با رژیم غذایی شرکت کردند نشان داد که اثر افزوده هشت هفته ورزش هوازی بر محدودیت کالری باعث کاهش معنی داری در تمام شاخص های سندرم متابولیک نظیر FBS،



جدول ۱: توزیع نرمال داده ها و همگنی گروه ها قبل از آغاز تحقیق

متغیرها	رژیم همراه با فعالیت ورزشی هوازی		رژیم غذایی به تنهایی	
	پیش آزمون	<i>p</i>	پیش آزمون	<i>p</i>
WC (Cm)	۱۰۵/۵±۸/۶	۰/۹۹۹	۱۰۹/۲±۱۱/۳	۰/۷۳۳
TG (mg/dl)	۱۷۹/۷±۳۲/۶	۰/۶۴۸	۱۹۲/۴±۲۴/۲	۰/۳۰۵
HDL (mg/dl)	۳۲/۳±۴/۹	۰/۵۲۴	۳۴/۵±۲	۰/۱۹۷
SBP (mm Hg)	۱۲۷/۲±۱۱/۶	۰/۷۵۰	۱۲۴±۱۰/۱۵	۰/۴۹۵
DBP (mm Hg)	۸۵/۸±۴/۰۴	۰/۷۰۰	۸۴/۶±۵/۲	۰/۵۱۳
FBS (mg/dl)	۱۰۳/۲۵±۴/۶	۰/۵۴۳	۱۰۱/۴۵±۶/۰۶	۰/۴۳۰
Insulin (μIU/ml)	۱۳/۹۹±۱۲/۵	۰/۲۰۸	۱۱/۴۸±۳/۸	۰/۵۲۹
HOMA-IR	۳/۶±۳/۲۵	۰/۲۰۷	۲/۹±۱/۰۰۵	۰/۵۱۰
ALT (IU/l)	۸۶/۴۲±۲۱/۲	۰/۶۹۵	۷۷/۲۷±۲۹/۲	۰/۳۹۷

† معنی داری در سطح  $p < 0.05$   
 \* سطح معنی داری با توجه به نتایج K-S  
 \*\* سطح معنی داری با توجه به نتایج independent samples t-test

جدول ۲: مقایسه ی تغییرات میانگین های درون گروهی و بین گروهی متغیرهای وابسته

متغیرها	رژیم غذایی همراه با فعالیت ورزشی هوازی (۱۲ بیمار)				رژیم غذایی به تنهایی (۱۱ بیمار)			
	پیش آزمون (Mean±SD)	درصد تغییرات	<i>p</i>	پیش آزمون (Mean±SD)	پس آزمون (Mean±SD)	درصد تغییرات	<i>p</i>	
WC (Cm)	۹۷/۹۲±۶/۸۳	-۷/۱۸	۰/۰۰۰†	۱۰۹/۲±۱۱/۳	۱۰۵/۷۳±۱۱/۰۶	-۳/۲	۰/۰۰۰†	
SBP (mm Hg)	۱۲۲/۲±۷/۳۶	-۳/۹۳	۰/۰۴۳†	۱۲۴±۱۰/۱۵	۱۱۹/۵±۸/۵	-۳/۶۳	۰/۱۱۰	
DBP (mm Hg)	۸۵/۸±۴/۰۴	-۴/۰۸	۰/۰۲۱†	۸۴/۶±۵/۲	۸۲/۴±۳/۸	-۲/۶	۰/۰۶۷	
HDL (mg/dl)	۳۲/۳±۴/۹	-۰/۳۱	۰/۹۲۹	۳۴/۵±۲	۳۴/۶۵±۴/۹۵	+۰/۴۳	۰/۹۱۵	
TG (mg/dl)	۱۷۹/۷±۳۲/۶	-۱۸/۳۶	۰/۰۰۷†	۱۹۲/۴±۲۴/۲	۱۳۲±۴۹/۸	-۳۱/۴	۰/۰۰۰†	
FBS (mg/dl)	۱۰۳/۲۵±۴/۶	-۱۰/۲۲	۰/۰۰۳†	۱۰۱/۴۵±۶/۰۶	۹۸/۸±۶/۳	-۲/۶	۰/۲۵۲	
ALT (IU/l)	۸۶/۴۲±۲۱/۲	-۵/۰۵	۰/۰۰۰†	۷۷/۲۷±۲۹/۲	۷۱/۷۳±۳۴/۷۸	-۷/۱۷	۰/۳۱۸	
Insulin (μIU/ml)	۱۳/۹۹±۱۲/۵	-۵۳/۳۲	۰/۰۳۶†	۱۱/۴۸±۳/۸	۱۱/۴۳±۵/۵۵	-۰/۴۴	۰/۹۷۹	
HOMA-IR	۳/۶±۳/۲۵	-۵۸/۳۳	۰/۰۳۹†	۲/۹±۱	۲/۷۵±۱/۲۳	-۵/۱۷	۰/۷۲۱	

† معنی دار بودن  
 \* معنی داری در سطح  $p < 0.05$  جهت تغییرات درون گروهی  
 \*\* معنی داری در سطح  $p < 0.05$  جهت مقایسه بین گروهی

تحقیق حاضر با نتایج وینو<sup>۱</sup>، هیکن<sup>۲</sup>، ۲۰۰۴، سوزوکی<sup>۳</sup>، ۲۰۰۵، و هم چنین کاهش معنی داری در انسولین ناشتایی، شاخص مقاومت به انسولین و نیز ALT سرم بیماران مبتلا به NASH را نشان داد. نتیجه ی اخیر

1. Ueno T & et al
2. Hickman & et al
3. Suzuki Ayako & et al

(۳۱ و ۳۲) غلظت پلاسمایی اسیدهای چرب به طور مستقیم با ورود اسیدهای چرب به کبد مرتبط است. (۳۱ و ۳۳) بنابراین کبد، انباشته از اسیدهای چرب و لیپیدها می شود. افزایش گیرنده های عمقی انسولین و پروتئین انتقال دهنده GLUT4 برای جذب گلوکز توسط عضله ضروری است. (۱۷ و ۳۰) فعالیت ورزشی هوازی با شدت و مدت کافی، اثرات مفیدی بر بهبود حساسیت به انسولین و تغییر در سطوح عمقی و گیرنده های عضلات اسکلتی دارد و نیز باعث افزایش محتوای GLUT4 mRNA و پروتئین های عضله اسکلتی می شود. (۱۷ و ۳۰) این خود باعث مصرف بهتر گلوکز، کاهش مقاومت به انسولین و در نتیجه باعث کاهش ورود لیپیدها به کبد می شود.

فعالیت ورزشی می تواند اکسیداسیون لیپیدها را تحریک و سنتز لیپیدها را در درون کبد مهار کند. (۲۸ و ۳۱) که این فرایند به واسطه ی فعال سازی مسیر AMPK<sup>۷</sup> انجام می شود. این آنزیم با افزایش نسبت AMP به ATP در بافت ها، تحریک و فعال می شود که این افزایش نسبت نتیجه ای از محرک فیزیولوژیکی فعالیت ورزشی می باشد. (۳۱) محققان بیان کردند، شرط اصلی و لازمه ی فعال سازی مسیر AMPK هنگام فعالیت ورزشی، کاهش و فقدان فعالیت SCD-1<sup>۸</sup> کبدی می باشد. اخیراً مطالعات نشان دادند که فعالیت SCD-1 در کبد موش ها بعد از فعالیت ورزشی به طور چشمگیری کاهش یافته است. (۳۱) هنگام فعالیت ورزشی AMPK فعال می شود و فعالیت آن بعد از اتمام فعالیت ورزشی در عضله، کبد و بافت چربی باقی می ماند. (۳۴) در کبد، فعال شدن AMPK باعث مهار سنتز لیپیدها می شود، که این عمل را از طریق، غیرفعال کردن آنزیم استیل- کوآ کربوکسیلاز<sup>۹</sup>، فعال کردن آنزیم مانویل- کوآ دیکربوکسیلاز و مهار بیان ژن آنزیم های لیپوژنیک: استیل کوآ کربوکسیلاز و اسید چرب سنتتاز<sup>۱۰</sup> انجام می دهد و اساساً از طریق کاهش در میزان مالونیل- کوآ که خود یک مهار کننده آلوستریک آنزیم کارنتین پالمیتویل ترانسفراز-۱ (CPT-1) که این آنزیم انتقال زنجیره های بلند اسیدهای چرب سیتوزولیک به میتوکندری را کنترل می کند، اکسیداسیون لیپیدها را در کبد تحریک می کند. (۳۱ و ۳۴) بنابراین فعالیت ورزشی می تواند اثر مثبت بر درمان، کنترل و پیشگیری بیماری کبد چرب و NASH داشته باشد. پس می توان این کاهش معنی دار در سطوح ALT سرم بیماران، گروه برنامه ی تمرین هوازی همراه با اصلاح رژیم غذایی را به افزایش حساسیت به انسولین بافتی و کبدی، افزایش اکسیداسیون کبدی، کاهش فعالیت و مهار آنزیم های لیپوژنیک و نیز در نتیجه کاهش چربی کبدی، نسبت داد. (۱۷ و ۳۵)

پیش از این بیان شده بود که WC که خود نشان دهنده میزان تجمع چربی احشایی است (۳۶) و رابطه ی همبستگی معنی داری با سطوح آمینوترانسفرازهای سرم به ویژه ALT، تجمع چربی در کبد و ایجاد بیماری

سیرینی و اسبا بابا<sup>۱</sup>، سینار<sup>۲</sup>، آکوز<sup>۳</sup>، وانگ<sup>۴</sup> ۲۰۰۸ هم خوانی دارد. (۱۵ و ۱۶ و ۱۷ و ۱۸ و ۲۶ و ۲۷) هم چنین تفاوت معنی داری در متغیرهای WC، FBS و ALT سرم بین دو روش رژیم غذایی به تنهایی و همراه با فعالیت ورزشی هوازی وجود دارد. لذا نتایج این مطالعه نشان داد که رژیم غذایی همراه با فعالیت ورزشی هوازی اثر مطلوب تری بر درمان بیماری NASH دارد.

یکی از یافته قابل توجه در این پژوهش کاهش تقریباً دو برابری در سطح TG سرمی در گروه رژیم غذایی به تنهایی نسبت به گروه رژیم غذایی همراه با فعالیت ورزشی هوازی است. باید عنوان کرد که ماندگاری اثرات فعالیت های ورزشی بر متابولیسم چربی ها به ویژه تسهیل لیپولیز و مهار لیپوژنز می تواند عامل بالاتر بودن سطح TG در گروه فعالیت ورزشی همراه با رژیم غذایی است. از طرفی کاهش بیشتر WC در گروه فعالیت ورزشی همراه با رژیم غذایی نشان می دهد که بر داشت چربی احشایی بیشتر بوده بنابراین این چربی تا قبل از مصرف در عضله باید به واسطه جریان خون به محل مورد نظر مصرف انتقال یابند پس منطقی است که سطح چربی های جریان خون تا ساعت ها گاهی تا ۷۲ ساعت بعد از فعالیت ورزشی در سطح جریان خون بالا باشد. فعالیت ورزشی باعث کاهش ترشح انسولین و نتیجتاً باعث کاهش لیپوژنز و باعث افزایش ترشح گلوکاگن، اپی نفرین و نور اپی نفرین می شود که این باعث فعال سازی AMP کیناز می شود که خود این فعال سازی باعث تحریک مسیرهای گلوکونوژنز به ویژه آنزیم لیپاز برای لیپولیز چربی ها و تبدیل آن به گلوکز است و هم چنین لیپولیز را با مهار لیپوپروتئین لیپاز (LPL) بافت های چربی و افزایش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز (LPL) عضله تحریک می کند. لازم به ذکر است که فعالیت های ورزشی باعث تحریک لیپاز حساس به هورمون (HSL) که خود عاملی مهم برای تحریک لیپولیز و مهار لیپوژنز است، می شود.

مقاومت به انسولین، با فاکتورهای مختلف سندرم متابولیک مرتبط است و در حال حاضر به عنوان مهم ترین مشخصه و عامل ایجاد کننده بیماری استئاتوهپاتیت غیرالکلی، حتی در شرایط نبود چاقی و دیابت نوع دوم، مشخص شده است. (۱۵ و ۱۷) و نیز برخی به رابطه منفی بین حساسیت به انسولین و تجمع چربی در کبد اشاره کرده اند. (۲۸ و ۲۹) عمده ترین مکانیسم ایجاد مقاومت به انسولین، تنظیم منفی گیرنده های عمقی انسولین<sup>۵</sup> (IRS-1) و نیز کاهش سیگنال دهی انسولین است که خود با جلوگیری و علامت-دهی بیش از حد اسیدهای چرب آزاد جریان خون ایجاد می شود. (۱۷ و ۳۰) در حالت مقاومت به انسولین، انسولین نمی تواند به طور کامل فعالیت لیپاز حساس به هورمون (HSL) را سرکوب کند، که باعث افزایش لیپولیز و رها شدن اسیدهای چرب از منابع آندوزن می شود.

1. Sreenivasa Baba & et.al
2. Cinar & et al
3. Akyu'z & et al
4. Wang ChL & et al
5. Insulin receptor substrate – 1 (IRS-1)
6. AMPK

7. AMP-activated protein kinase (AMPK)  
8. Stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD-1)  
9. Acetyl-CoA carboxylase (ACC)  
10. Fatty acid synthase (FAS)

- preventive therapy. *CMAJ* 2006;174:961-74.
23. Shidfar F, Rezai KH, Hosseini SH, Haydari I. The Effects of Vitamin E on Insulin Resistance and Cardiovascular Diseases Risk Factors in Metabolic Syndrome. *Int J Endocrinol Metab* 2008;10:445-54.
  24. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-23.
  25. Schmitz-Peiffer C. Signalling aspects of insulin resistance in skeletal muscle: Mechanisms induced by lipid oversupply. *Cell Signal* 2000;12:583-94.
  26. Suzuki A, Lindor K, Saver J St, Lymp J, Mendes F, Muto A, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2005;43:1060-6.
  27. Wang Ch-L, Liang L, Fu J-F, Zou Ch-Ch, Hong F, Xue J-Z, et al. Effect of lifestyle intervention on non-alcoholic fatty liver disease in Chinese obese children. *World J Gastroenterol* 2008;14:1598-602.
  28. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Ragogna F, Ntali G, Esposito A, et al. Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans. *Diabetes Care* 2007;30:683-8.
  29. Larson-Meyer DE, Heilbronn LK, Redman LM, Newcoer BR, Frisard ML, Anton S, et al. Effect of Calorie Restriction with or without exercise on insulin sensitivity,  $\beta$ -cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects. *Diabetes Care* 2006;29:1337-44.
  30. Short KR, Vittone JL, Bigelow ML, Proctor DN, Rizza RA, Coenen-Schimke JM, et al. Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity. *Diabetes* 2003;52:1888-96.
  31. Lavoie JM, Gauthier MS. Regulation of fat metabolism in the liver: link to non-alcoholic hepatic steatosis and impact of physical exercise. *Cell Mol Life Sci* 2006;63:1393-409.
  32. Machado M. and Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:823-26.
  33. Tamura S. and Shimomura I. Contribution of adipose tissue and de novo lipogenesis to nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005;115:1139-42.
  34. Ruderman NB, Park H, Kaushik VK, Dean D, Constant S, Prentki M, et al. AMPK as a metabolic switch in rat muscle, liver and adipose tissue after exercise. *Acta Physiol Scand* 2003;178:435-42.
  35. Pagano G, Pacini G, Musso G. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: Further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002;35:367-72.
  36. Church TS, Kuk JL, Ross R, Priest EL, Biltoft E, Blair SN. Association of cardio respiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2006;130:2023-30.



کبد است. (۱۷ و ۱۹) اطلاعات به دست آمده از مطالعات دیگر نشان می دهد که فعالیت ورزشی منظم باعث کاهش خطر ابتلا دیابت نوع دوم یا دیابت غیروابسته به انسولین و افزایش سطح HDL سرم می شود؛ که هر دو از عوامل خطرزای قابل توجه برای ایجاد بیماری استاتوهپاتیت غیرالکلی می باشند. (۱۷)

#### سیاسگزاری:

این مطالعه با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد با شماره کد طرح پژوهشی ۸۹۸۷۸ انجام شد. از کلیه کارکنان آزمایشگاه جهاد دانشگاهی مشهد و دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه فردوسی مشهد قدردانی می شود. تشکر ویژه از تمامی بیمارانی که صمیمانه در این طرح پژوهشی شرکت نمودند.

NAFLD و NASH دارد. (۳۶ و ۳۷) و نیز با عوامل دیگر پاتوژنز بیماری نظیر مقاومت به انسولین، هایپرلیپیدمی، هایپرگلیسمی، دیابت نوع دوم و سندرم متابولیک مرتبط است. (۶) به طور کلی بافت چربی احشایی به انسولین مقاوم تر است بنابراین توانایی تحریک بیشتر لیپولیز و نیز فراخوانی بیشتر اسیدهای چرب آزاد را در جریان خون دارد که خود عاملی بر تجمع بیشتر تری گلیسرید در کبد می باشد. (۶) فعالیت ورزشی منظم باعث افزایش میزان مصرف انرژی روزانه، بهبود و افزایش اکسیداسیون چربی ها در عضلات اسکلتی و میتوکندری هپاتوسیت ها، سوخت و ساز بیشتر ذخایر چربی ناحیه ی احشایی و در نهایت با توزیع مجدد ذخایر چربی در بدن نیز باعث کاهش چاقی احشایی و تشدید پاسخ دهی به انسولین در بافت چربی می شود؛ که نتیجه ی آن، کاهش تراوش اسیدهای چرب آزاد به داخل کبد، کاهش رسوب گیری چربی در کبد و نیز افزایش اکسیداسیون چربی در

## REFERENCES

- Shifflet A, Wu GY. Non-alcoholic steatohepatitis: an overview. *J Formos Med Assoc* 2009; 108:4-12.
- Petta S, Muratore C, Craxi A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future. *Dig Liver Dis* 2009; 41:615-25
- Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Review and Update. *Dig Dis Sci* 2010;55:560-78.
- Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM* 2010;103:71-83.
- Nikroo H, Attarzade Hosseini SR, Sima HR, Nematy M. The effect of diet and aerobic training on serum aminotransferases levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Daneshvar Med* 2011; 93:51-60.
- Chen ZW, Chen LY, Dai HL, Chen JH, Fang LZ. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. *J Zhejiang Univ Sci B* 2008; 9:616-22.
- Watanabe S, Yaginuma R, Ikejima K, Miyazaki A. Liver diseases and metabolic syndrome. *J Gastroenterol* 2008; 43:509-18.
- Akyüz F, Demir K, Ozdil S, Aksoy N, Poturoğlu S, İbrişim D, et al. The effects of rosiglitazone, metformin, and diet with exercise in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2007; 52:2359-67.
- Caldwell S, Lazo M. Is exercise an effective treatment for NASH? Knowns and unknowns. *Ann of Hepatol* 2009; 8:60-6.
- Okita M, Hayashi M, Sasagawa T, Takagi K, Suzuki K, Kinoyama S, et al. Effect of a Moderately Energy-Restricted Diet on Obese Patients With Fatty Liver. *Nutrition* 2001;17:542-7.
- Tendler D, Lin S, Yancy JW, Mavropoulos J, Sylvestre P, Rockey DC, et al. The Effect of a Low-Carbohydrate, Ketogenic Diet on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Pilot Study. *Dig Dis Sci* 2007; 52:589-93.
- Huang MA, Greenon JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1072-81.
- Benjaminov O, Beglaibter N, Gindy L, Spivak H, Singer P, Wienberg M, et al. The effect of a low-carbohydrate diet on the nonalcoholic fatty liver in morbidly obese patients before bariatric surgery. *Surg Endosc* 2007;21:1423-7.
- Davoodi M, Moosavi H, Nikbakht M. The effect of eight weeks selected resistance exercise on liver parenchyma and liver enzymes. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2012;14:84-90.
- Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997;27:103-7.
- Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004;53:413-9.
- Sreenivasa Baba Ch, Alexander G, Kalyani B, Pandey R, Rastogi S, Pandey A, et al. Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:191-8.
- Cinar K, Coban S, Idilman R, Tuzun A, Sarioglu M, Bektas M, et al. Long-term prognosis of nonalcoholic fatty liver disease: Is pharmacological therapy actually necessary? *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:169-73.
- Spassiani NA, Kuk JL. Exercise and the fatty liver. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008;33:802-7.
- Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond J. Krause's Food and the Nutrition Care Process. 13 ed. Elsevier: Saunders; 2012.
- Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1435-45.
- Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Prescribing exercise as