

تأثیر رژیم غذایی و تمرین هوازی بر سطوح آمینوترانسفرازهای سرم بیماران استئاتوهپاتیت غیرالکی

نویسندگان: حسین نیکرو^۱، دکتر سیدرضا عطارزاده حسینی^۲، دکتر حمیدرضا سیما^۳، دکتر محسن نعمتی^۴

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
 ۲. استادیار گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
 ۳. استادیار فوق تخصص بیماری‌های کبد، گوارش و آندوسکوپ، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
 ۴. استادیار متخصص تغذیه و رژیم درمانی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
- * نویسنده مسئول: سیدرضا عطارزاده حسینی
E-mail: attarzadeh@um.ac.ir

چکیده

مقدمه و هدف: بیماری استئاتوهپاتیت غیرالکی (NASH) قسمتی از طیف وسیع بیماری مزمن کبد چرب غیرالکی است. در ۹۰٪ موارد، بیماران مبتلا به NASH با غلظت بالای آمینوترانسفرازهای سرم تشخیص داده می‌شوند. هدف این پژوهش، مقایسه تأثیر رژیم غذایی و برنامه تمرین هوازی همراه با رژیم غذایی بر سطوح آمینوترانسفرازهای سرم (ALT و AST) بیماران NASH بوده است.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش، ۲۳ بیمار NASH با دامنه سنی ۲۵ تا ۵۰ سال، به طور تصادفی به دو گروه رژیم غذایی (۱۱ نفر) و تمرین هوازی همراه با رژیم غذایی (۱۲ نفر) تقسیم شدند. رژیم غذایی هر دو گروه ۵۰۰ کیلوکالری کمتر از انرژی روزانه آنها بود و گروه دوم، علاوه بر داشتن رژیم غذایی به مدت هشت هفته سه جلسه‌ای با شدت ۵۵ تا ۶۰٪ ضربان قلب ذخیره در تمرین‌های هوازی (پیاده‌روی، جاگینگ و دویدن) شرکت کردند. آمینوترانسفرازهای سرم پیش و پس از مداخله به روش فنومتریک اندازه‌گیری و نتایج با استفاده از تی استیودنت همبسته و مستقل در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ آزمایش شدند.

نتایج: تغییرات درون‌گروهی مقادیر ALT و AST سرم بیماران گروه رژیم غذایی تفاوت معنی‌داری نداشت؛ اما همین تغییرات در گروه تمرین هوازی همراه با رژیم غذایی معنی‌دار بود. مقایسه میان‌گروهی، تفاوت معنی‌داری را در سطوح آمینوترانسفرازهای سرم نشان داد.

نتیجه‌گیری: کاهش آمینوترانسفرازهای سرم به سبب کاهش عوامل پاتوژن بیماری، کاهش التهاب هپاتوسیت‌ها و بهبود عملکرد سلول‌های کبدی به وجود می‌آید. به احتمال، برنامه تمرین هوازی توأم با رژیم غذایی در مقایسه با رژیم غذایی با کاهش آمینوترانسفرازهای سرم تأثیر بهتری بر پیشگیری، کنترل و درمان بیماری NASH دارد.

واژگان کلیدی: رژیم غذایی، تمرین هوازی، آمینوترانسفرازها، کبد چرب غیرالکی

دوماهنامه علمی-پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال هیجدهم - شماره ۹۳
تیر ۱۳۹۰

دریافت: ۱۳۹۰/۱/۱۴

آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۰/۲/۳۱

پذیرش: ۱۳۹۰/۳/۱

مقدمه

طوری که بیماران را به سمت نارسایی کبد سوق می‌دهد (۱۶ و ۱۲). بروز تجمع چربی در کبد در شرایطی مختلف مانند: بی‌حرکی (۱۴)، چاقی (۱، ۱۴ و ۱۷) افزایش تراوش اسیدهای چرب آزاد از منابع آگزوزن و آندوزن به ویژه در نواحی احشایی (۱۴)، افزایش لیپوژنز مجدد و بی‌نظمی در بتا اکسیداسیون (۱۴ و ۱۴)، هیپرلیپیدمی (۱۸) دیابت نوع دوم (۱۹)، بایپس ایلئوژونال، پانکراتودنوکتومی (۲۰) و آبتالیوپروتئینمی (۲۰ و ۱۸)، دیورتیکولوز روده کوچک و مصرف بعضی داروها مانند آمیودارون، گلوکوکورتیکوئیدها، استروژن‌های صنعتی، انسولین، کلروکین و تاموکسیفن (۱۷ و ۲۰) مشاهده شده است. در بسیاری از موارد، هیچ عامل زمینه‌ای مشخصی برای ایجاد بیماری NASH وجود ندارد (۱).

هنوز درباره پاتوژنز NALFD و NASH ابهام‌های زیادی وجود دارد؛ اما مهم‌ترین فرضیه در سبب‌شناسی این بیماری، نظریه دو مرحله‌ای نام دارد که شامل (۱) مقاومت به انسولین و (۲) آسیب اکسیداتیو است (۲۱). تاکنون مقاومت به انسولین و کاهش حساسیت به انسولین در جایگاه مهم‌ترین مکانیسم پاتوفیزیولوژیکی اولیه در ایجاد بیماری مشخص شده است (۶، ۱۶ و ۳)؛ این بیماری علائم بالینی بارزی نیز ندارد اما حساسیت، درد خفیف و میهم، خستگی و بی‌حالی به هنگام لمس کبد بزرگ شده در قسمت فوقانی و راست شکم بعضی از بیماران گزارش شده است (۲۲).

پژوهش‌ها نشان می‌دهند که آنزیم‌های کبدی، بهترین شاخص برای ارزیابی وضعیت کبد هستند (۱۵). بالارفتن سطوح آمینوترانسفرازهای سرم در ۸۰ تا ۹۰٪ موارد نشانه عمومی بیماری کبد چرب پیشرفته یا NASH است (۲۳ و ۲۴). بیشتر بیماران NASH با غلظت بالای شاخص‌های آسیب کبدی در خون، مانند آلانین آمینوترانسفراز (Alanine Aminotransferase) و آسپاراتات آمینوترانسفراز (Aspartate Aminotransferase) تشخیص

بیماری کبد چرب غیرالکلی (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) از نظر تغییرات هیستولوژی، مشابه هپاتیت الکلی است ولی با مصرف الکل بی‌ارتباط است (۲۰). در حال حاضر، NAFLD، شایع‌ترین بیماری مزمن کبدی در سراسر جهان شناخته شده است (۳ و ۴) - طوری که شیوع آن در جمعیت عمومی کشورهای مختلف میان ۳ تا ۲۵٪ (۶ و ۵) و در کشورهای در حال توسعه حدود ۲۰ تا ۳۰٪ (۷) تخمین زده، گزارش شده - است. سوادکوهی و همکاران شیوع NAFLD تأیید شده با سونوگرافی را در شهر زاهدان ۳۲/۸٪ گزارش کردند (۸). ابراهیمی‌دریانی و همکاران مطالعه‌ای روی بیماران کبدی با افزایش غیرطبیعی و بدون علامت آنزیم‌های کبدی انجام دادند. از میان بیمارانی که به‌طور غیرطبیعی، سطوح آنزیم‌های کبدی آنها افزایش داشت، پس از رد سایر بیماری‌های کبدی و تأیید سونوگرافی و بیوپسی کبد، ۴۳/۵٪ مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرالکلی (Non-Alcoholic Steatohepatitis) بودند (۹) این بیماری در ابتدا بیشتر در زنان چاق و دیابتی دیده شده بود (۱۰) ولی در حال حاضر مشخص شده است که احتمال بروز آن در هر سن و جنسی به‌ویژه در مردان وجود دارد (۱۱). بیماران مبتلا به NALFD از نظر شدت ابتلای کبد در طیفی وسیع قرار می‌گیرند به طوری که گروه بزرگی از این افراد با تجمع ساده چربی در سلول‌های کبد مواجه‌اند (۱۲).

لودویگ و همکاران برای اولین بار در سال ۱۹۸۰، فرم شدیدتر NALFD را به نام NASH، در زنان چاق غیردیابتی که در مصرف مقادیر بالای الکل سابقه بارزی نداشتند؛ نشان دادند (۱۳). بیماری NASH می‌تواند کبد را به طرف فیروز و سیروز پیش‌ببرد (۱۳، ۱۴ و ۱۵) و بدین سبب، برخلاف نظر پیشین، مبنی بر خوش‌خیم و بی‌خطر بودن تجمع چربی در کبد، این بیماری بدخیم و جدی است به -

داده می‌شوند (۶). افزایش ۱/۵ تا ۴ برابر در مقادیر ALT، AST یا هر دو معمول است و این مقادیر به ندرت از ۱۰ برابر سطح فوقانی نرمال، تجاوز می‌کنند. از میان آنزیم‌های کبدی، آنزیم ALT بیش از بقیه با التهاب حاصل از تجمع چربی در کبد مرتبط بوده، نیز افزایش سطح آن در پلاسما با چاقی شکمی، سندرم متابولیک، دیس-لیپیدی، هایپرگلیسمی، پرفشارخونی و دیابت نوع دوم مرتبط است (۵). برخلاف نمای هپاتیت الکلی که در آن آنزیم AST دست کم دو برابر بیشتر از ALT است (۲۳)؛ در بیماران NASH سطح سرمی ALT اغلب، بیش از AST و نسبت AST به ALT کمتر از یک است (۳، ۱۶ و ۲۳). تاکنون درمانی به طور کامل مناسب و ویژه برای بیماری NASH ابداع نشده است؛ تنها درمان‌های مختلف دارویی وجود دارند که بیشتر برای جلوگیری از پیشرفت ضایعه، کنترل عامل ایجادکننده، مانند مقاومت به انسولین و بیماری‌های زمینه‌ای نظیر کنترل دیابت و کاهش وزن استفاده می‌شوند (۲۴). بسیاری از مطالعات پیشین، روی نمونه‌های انسانی نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی منظم و رژیم غذایی در بهبود و درمان مقاومت به انسولین و دیگر عوامل مهم دخیل در پاتوژنز NALFD از قبیل هیپرتری‌گلیسریدمی، هیپرگلیسمی، سندرم متابولیک و چاقی مؤثرند؛ اما پژوهش‌های اندکی وجود دارد که این تأثیرهای مثبت را در بیماران NASH و NALFD بررسی و مشخص کرده باشد (۲۵ و ۲۶). اوکیتا و همکاران و تندر و همکاران در مطالعه خود، اثر رژیم غذایی کم‌کالری را بر مبتلایان به NALFD بررسی کردند؛ آنها پس از ۲۴ هفته مداخله، کاهش معنی‌داری در وزن بدن، BMI، WC، ALT، AST و بهبودی قابل ملاحظه‌ای در سونوگرافی بیماران دیدند (۲۷ و ۲۸). در حالی که بنجامینو و همکاران با مطالعه تأثیر چهار هفته رژیم غذایی با محدودیت مصرف کربوهیدرات بر بیماران استئاتو هپاتیت غیرالکلی، عملکرد مطلوب هریک از این

مبتلا به NALFD، به رغم کاهش معنی‌دار در BMI، تغییری در آنزیم‌های کبدی ALT و AST نیافتند (۲۹). در همین رابطه، هیگمن و همکاران با بررسی اثر بلندمدت کاهش وزن بر بیماران کبدی مزمن و غیرالکلی دارای اضافه وزن نشان دادند که کاهش ملایم وزن همراه با فعالیت ورزشی، بهبود در مقادیر ALT سرم را موجب می‌شود (۳۰). سرینی‌واسا و همکاران با مطالعه روی ۴۴ بیمار NASH دریافتند که سه ماه رژیم غذایی و فعالیت ورزشی پیاده‌روی و دوی نرم، کاهش میانگین ALT سرم از ۱۰۴ به ۶۳/۲ و AST سرم از ۷۰/۵ به ۴۱/۵ را سبب می‌شود؛ در این مطالعه، ALT سرم ۴۵٪ از بیماران به حد نرمال رسید (۱۵)، همچنین سیار و همکاران با مطالعه روی ۲۷ زن و مرد مبتلا به بیماری کبدی غیرالکلی نشان دادند که رژیم غذایی و فعالیت ورزشی پیاده‌روی و دوی نرم به مدت سه ماه، بهبود مقادیر آمینوترانسفراز کبدی را سبب می‌شود. در حالی که در شاخص جرم بدن تفاوت معنی‌داری ایجاد نمی‌کند (۳۱). اگرچه در دهه‌های اخیر، پیشرفت‌هایی در روند شناسایی، پیشگیری و درمان این بیماری صورت گرفته است، اما هنوز پژوهش‌های اندکی درباره اثر فعالیت ورزشی و رژیم غذایی روی نمونه‌های انسانی مبتلا به NASH انجام شده است (۳۲)؛ به طوری که تأثیر شدت، حجم، نوع و ماهیت فعالیت ورزشی بر بیماری کبد چرب غیرالکلی و عوامل خطرزای وابسته به متابولیک؛ در پرده ابهام است (۱۴). از آنجاکه بر اساس مطالعات همه‌گیرشناسی، فراوانی و شیوع این بیماری در کشور ما بالاست و مطالعات کمی درباره اثر رژیم غذایی همراه با فعالیت ورزشی بر سطوح آمینوترانسفرازهای سرم مبتلایان به NASH انجام شده؛ در این پژوهش با مقایسه تأثیر رژیم غذایی و برنامه تمرین هوازی همراه با رژیم غذایی بر سطوح آمینوترانسفرازهای سرم مبتلایان به استئاتو هپاتیت غیرالکلی، عملکرد مطلوب هریک از این

دو شیوه غیردارویی در مدیریت و درمان بیماری NASH بررسی شده است.

مواد و روش‌ها

روش اجرای این پژوهش از نوع نیمه تجربی با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون بود. جامعه آماری مبتلایان به بیماری NASH با دامنه سنی ۲۵ تا ۵۰ سال بودند که تحت نظارت و درمان کلینیک ویژه کبد بیمارستان امام رضا^(ع) مشهد قرار داشتند. نخست، کمیته اخلاقی، طرح را تأیید کرد و سپس از طریق تشخیص بیماری توسط پزشکان فوق تخصص گوارش و کبد، ۲۳ بیمار داوطلب به‌طور متوالی با روش نمونه‌گیری انتخابی در دسترس برگزیده، به‌صورت تصادفی به دو گروه رژیم غذایی (۱۱ نفر) و تمرین هوازی و رژیم غذایی (۱۲ نفر) تقسیم شدند.

در این پژوهش، ابتدا به کبد چرب با سونوگرافی تأیید شد. سطح سرمی آنزیم ALT بیماران افزایش ۱/۵ برابری داشت و نسبت AST به ALT بیماران کمتر از یک بود؛ همچنین بیماران، سابقه مصرف الکل (روزانه بیش از ۲۰ گرم)، ابتلا به بیماری‌های هپاتیت ویروسی B و C، هپاتیت خود ایمنی، سلیاک، ویلسون، کمبود α_1 -آنتی‌تریپسین و هموکروماتوز، بیماری‌های عروق کرونری، نارسایی کلیه و هیپوتیروئیدی (۱۵) نداشتند؛ در این پژوهش نخست بیماران به‌صورت شفاهی و کتبی با ماهیت و نحوه اجرای آن و خطرهای احتمالی آشنا شدند. پیش‌از نمونه‌گیری به آنها نکاتی عمده و ضروری درباره تغذیه، فعالیت بدنی، بیماری، مصرف دارو، دخانیات و الکل، یادآوری شد تا نسبت به رعایت آنها دقت لازم را به‌عمل آورند؛ سپس بیماران برگه رضایت‌نامه کتبی شرکت و همکاری در کار پژوهشی و پرسش‌نامه آمادگی فعالیت بدنی را بیماران تکمیل کردند.

در روز اول با استفاده از قدسنج، طول قد ایستاده بر-حسب سانتی‌متر اندازه‌گیری شد و با دستگاه سنجش

ترکیب بدنی (Inbody-720) ساخت کشور کره به روش مقاومت و هدایت‌پذیری الکتریکی به ترتیب وزن بر-حسب کیلوگرم و درصد چربی بدن تعیین شدند. از تقسیم وزن بدن بر مجذور قد به متر، نمایه توده بدن بر-حسب کیلوگرم بر متر مربع به‌دست‌آمد.

در مرحله پیش‌از آغاز و پس‌از پایان برنامه تمرین ورزشی و رژیم غذایی از ورید جلو بازویی بیماران به میزان ۱۰ سی‌سی نمونه خون گرفته شد. پیش‌از اندازه‌گیری ترکیب بدن و جمع‌آوری نمونه خون، همه بیماران، ۱۲ ساعت ناشتا بودند و ۲۴ ساعت فعالیت بدنی شدید نداشتند. از نمونه‌های خون برای تعیین آنزیم‌های ALT و AST استفاده شد؛ به‌طوری‌که با استفاده از روش کیتیک آنزیمی سطح آمینوترانسفرازهای سرم بیماران اندازه‌گیری شد؛ برای این منظور، ابتدا مخلوط محلول‌های سوپسترا و کوآنزیم به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در بن‌ماری قرار داده شد، سپس با افزودن سرم به محلول بالا، طی مدت ۴ دقیقه با استفاده از فتومتر و کیت شرکت پارس آزمون، آنزیم‌های مذکور اندازه‌گیری و ثبت شد. آمینوترانسفرازهای سرم به عنوان متغیرهای وابسته در ابتدا و پایان هشت هفته مداخله با شرایط یکسان اندازه‌گیری و بررسی شدند.

در این پژوهش، رژیم غذایی هر فرد بر اساس متابولیسم پایه و سطح فعالیت روزمره (روزانه ۲۵ کیلو-کالری به‌ازای هر کیلوگرم وزن مطلوب بدن) تعیین شد؛ به‌طوری‌که برنامه رژیم غذایی هر روز شامل ۵۰۰ کیلوکالری کمتر از انرژی محاسبه‌شده مورد نیاز بود (۱۵ و ۲۵). کربوهیدرات‌ها ۵۵٪، چربی‌ها ۳۰٪ و پروتئین‌ها ۱۵٪ سهم انرژی این رژیم را تأمین می‌کردند؛ استفاده از همه گروه‌های غذایی، مصرف میوه، سبزی، کاهش مصرف نمک و مواد غذایی حاوی شکر (۳۳) تأکید شده بود؛ برنامه رژیم غذایی به‌طور مستمر (سه روز در هفته) بر اساس خوداظهاری بیماران با استفاده از

نتایج

نتایج آزمون کلوموگروف- اسمیرنوف و تی استیودنت مستقل به ترتیب نشان دادند که توزیع داده‌ها نرمال و نیز هر دو گروه پیش از مداخله متغیر مستقل، در تمام متغیرها همگن بودند. داده‌های جدول شماره ۱ مقایسه تغییرات درون‌گروهی نشان می‌دهد که پس از مداخله هشت هفته برنامه رژیم غذایی و تمرین هوازی همراه با رژیم غذایی، میانگین وزن، نمایه توده بدن، محیط کمر و درصد چربی بدن بیماران مبتلا به استئاتوهایپاتیت غیرالکلی کاهش معنی‌دار یافت ($P < 0/05$). مقایسه تغییرات درون‌گروهی سطوح آمینوترانسفرازهای سرم از آن حاکی است که کاهش AST و ALT، تنها در گروه تمرین هوازی همراه با رژیم غذایی معنی‌دار بوده است ($P < 0/05$).

آزمون آماری تی استیودنت در گروه‌های مستقل (جدول شماره ۲)، نتایج مقایسه تغییرات میانگین بین-گروهی متغیرهای تحقیق را نشان داد که کاهش میانگین-های مربوط به متغیرهای وزن بدن، نمایه توده بدن و درصد چربی بدن معنی‌دار نیست ($P > 0/05$)؛ به عبارت-دیگر، هر دو روش مداخله رژیم غذایی و تمرین هوازی همراه با رژیم غذایی، بر وزن بدن، نمایه توده بدن و درصد چربی بدن تأثیر یکسان دارند؛ در همین راستا، مقایسه تغییرات میانگین بین‌گروهی مربوط به اندازه‌های محیط کمر، سطوح آلانین آمینوترانسفراز و آسپاراتات آمینوترانسفراز سرم معنی‌دار بود ($P < 0/05$)؛ به عبارتی، روش مداخله تمرین هوازی همراه با رژیم غذایی در مقایسه با برنامه رژیم غذایی تأثیر بیشتری بر کاهش اندازه محیط کمر، سطح ALT و AST سرم دارد.

جدول کنترل رژیم غذایی و فعالیت روزانه و نظارت متخصص تغذیه و رژیم درمانی مدیریت شد.

برنامه تمرین هوازی بر اساس راهنمای کالج آمریکایی طب ورزش (۳۴) طراحی و زیر نظر مربی و پژوهشگران در سالن اختصاصی دوومیدانی برگزار شد. برنامه ورزشی، ۱۵ دقیقه گرم کردن، تمرین هوازی و ۱۰ دقیقه سرد کردن را شامل می‌شد که به مدت هشت هفته، با تواتر سه جلسه در هفته و هر جلسه ۳۵ تا ۵۰ دقیقه انجام شد. برنامه تمرین هوازی با شدت ۵۵ تا ۶۰٪ ضربان قلب ذخیره‌ای، شامل پیاده‌روی، جاگینگ، دویدن و ترکیب گام‌های ساده ایروبیک بود؛ جلسه 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 حداکثر ضربان قلب ذخیره‌ای برای هر بیمار به روش کارونن محاسبه و در حین تمرین با ضربان‌سنج POLAR ساخت کشور فنلاند کنترل شد.

داده‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۱/۵ تجزیه و تحلیل-شدند. میانگین و انحراف استاندارد داده‌ها محاسبه شد و پس از اطمینان یافتن از نرمال بودن توزیع داده‌ها و تجانس واریانس‌ها از طریق آزمون کلوموگروف- اسمیرنوف و لوین؛ برای مقایسه میانگین‌های درون‌گروهی و بین-گروهی به ترتیب از آزمون تی استیودنت گروه‌های وابسته و مستقل استفاده شد. برای تعیین معنی‌داری نتایج سطح $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

جدول ۱. مقایسه تغییرات میانگین‌های درون گروهی متغیرهای تحقیق گروه رژیم غذایی (۱۱ نفر) و گروه رژیم غذایی همراه با تمرین هوازی (۱۲ نفر)

متغیرها	گروه‌ها	مراحل		تغییرات درون گروهی	
		پیش‌آزمون*	پس‌آزمون*	مقدار t	مقدار P
وزن بدن (کیلوگرم)	رژیم غذایی	۹۸/۲۶±۱۹/۹۹	۹۴/۹۳±۱۸/۶۵	۴/۰۷۴	۰/۰۰۲†
	رژیم+ ورزش	۹۲/۱۹±۱۵/۰۹	۸۶/۸۰±۱۲/۸۰	۴/۰۱۵	۰/۰۰۲†
نمایه توده بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	رژیم غذایی	۳۲/۵۸±۶/۶۲	۳۱/۴۳±۶/۰۸	۴/۲۲۸	۰/۰۰۲†
	رژیم+ ورزش	۳۰/۳۷±۴/۰۵	۲۸/۶۲±۴/۸۱	۳/۹۷۷	۰/۰۰۲†
محیط کمر (سانتی‌متر)	رژیم غذایی	۱۰۹/۱۸±۱۱/۲۹	۱۰۵/۷۳±۱۱/۰۶	۵/۸۲۲	۰/۰۰۰†
	رژیم+ ورزش	۱۰۵/۵۰±۸/۵۷	۹۷/۹۲±۶/۸۳	۷/۶۷۳	۰/۰۰۰†
چربی بدن (درصد)	رژیم غذایی	۳۵/۱۰±۹/۹۶	۳۲/۳۴±۱۰/۱۵	۴/۶۷۳	۰/۰۰۱†
	رژیم+ ورزش	۳۰/۱۱±۵/۵۷	۲۵/۹۷±۴/۹۱	۶/۶۰۳	۰/۰۰۰†
آلانین آمینوترانسفراز (واحد بر لیتر)	رژیم غذایی	۷۷/۲۷±۲۹/۲۰	۷۱/۷۳±۳۴/۷۸	۱/۰۵۱	۰/۳۱۸
	رژیم+ ورزش	۸۶/۴۲±۲۱/۱۹۴	۴۳/۱۷±۱۹/۳۴۸	۵/۱۴۸	۰/۰۰۰†
آسپارات آمینوترانسفراز (واحد بر لیتر)	رژیم غذایی	۵۱/۱۸±۱۳/۲۴	۴۷/۰۰±۱۶/۷۱	۱/۲۶۲	۰/۲۳۶
	رژیم+ ورزش	۵۰/۹۲±۱۳/۰۲۸	۳۰/۲۵±۷/۸۶۴	۵/۱۰۶	۰/۰۰۰†

* اعداد به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند. † سطح معناداری پذیرفته شده $P < 0.05$

جدول ۲. مقایسه تغییرات میانگین‌های بین گروهی متغیرهای تحقیق گروه رژیم غذایی (۱۱ نفر) و گروه رژیم غذایی همراه با تمرین هوازی (۱۲ نفر)

متغیرها	گروه‌ها	اختلاف پیش و پس‌آزمون*	مقایسه بین گروهی	
			خطای معیار میانگین	مقدار t
وزن بدن (کیلوگرم)	رژیم غذایی	۳/۳۲±۲/۷۰	۱/۶۰۷	۱/۲۸۴
	رژیم+ ورزش	۵/۳۹±۴/۶۵		
نمایه توده بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	رژیم غذایی	۱/۱۵±۰/۹۰	۰/۵۲۹	۱/۱۱۸
	رژیم+ ورزش	۱/۷۴±۱/۵۲		
محیط کمر (سانتی‌متر)	رژیم غذایی	۳/۴۵±۱/۹۷	۱/۱۷۹	۳/۵۰۱
	رژیم+ ورزش	۷/۵۸±۳/۴۲		
چربی بدن (درصد)	رژیم غذایی	۲/۷۵±۱/۹۵	۰/۸۶	۱/۶۰۴
	رژیم+ ورزش	۴/۱۴±۲/۱۷		
آلانین آمینوترانسفراز (واحد بر لیتر)	رژیم غذایی	۵/۵۴±۱۷/۵	۱۰/۱۳۵	۳/۷۲۰
	رژیم+ ورزش	۴۳/۲۵±۲۹/۱۱		
آسپارات آمینوترانسفراز (واحد بر لیتر)	رژیم غذایی	۴/۱۸±۱۰/۹۹	۵/۲۸۷	۳/۱۱۷
	رژیم+ ورزش	۲۰/۶۷±۱۴/۰۲		

* اعداد به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند. † سطح معناداری پذیرفته شده $P < 0.05$

ویژه دارد (۱۲، ۱۰ و ۱۳). مهم‌ترین مشخصه بیماری NASH،

افزایش آمینوترانسفرازهای سرم است (۵).

نتایج تحقیق حاضر، روی بیماران مبتلا به

استئاتوهپاتیت غیرالکلی که تنها در برنامه رژیم غذایی

بحث و نتیجه‌گیری

بیماری NASH قسمتی از طیف وسیع بیماری مزمن، کبد

چرب غیرالکلی است (۶). اگرچه بیماری کبد چرب با

سرعت بسیار کند به سمت تخریب پارانشیم کبد و سیروز

پیش می‌رود اما به سبب شیوع زیاد آن در جوامع اهمیتی

شرکت کردند، نشان داد که هشت هفته محدودیت کالری به‌رغم کاهش معنی‌دار در وزن بدن، نمایه توده بدن، محیط کمر و درصد چربی بدن، کاهش معنی‌دار مقادیر آلانین آمینوترانسفراز و آسپاراتات آمینوترانسفراز سرم را سبب نمی‌شود؛ این امر نشان می‌دهد که آمینوترانسفرازهای سرم بیماران مبتلا به استئوپاتیت علاوه بر وزن بدن، نمایه توده بدن، محیط کمر، درصد چربی بدن و چاقی به عواملی دیگر نیز ارتباط دارند؛ در همین راستا، بنجامینو پس از اینکه بیماران چاق شدید را به مدت چهار هفته تحت رژیم غذایی قرارداد، کاهش در وزن بدن، نمایه توده بدن، حجم کبد و افزایش دانسیته کبد را با سی‌تی‌اسکن مشاهده کرد؛ البته این تغییرات، کاهش معنی‌دار آلانین آمینوترانسفراز و آسپاراتات آمینوترانسفرازهای سرم بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی را موجب نشد (۲۸)؛ در صورتی که در مطالعه اوکیتا و تندلر بعد از ۲۴ هفته رژیم غذایی هم-زمان با کاهش وزن بدن، نمایه توده بدن و محیط کمر، کاهش در آلانین آمینوترانسفراز و آسپاراتات آمینوترانسفرازهای سرم بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی مشاهده شد (۲۷ و ۲۹). از مهم‌ترین عوامل دخیل در تفاوت نتایج می‌توان به طول مدت زمان مداخله رژیم غذایی، ماهیت تمرین، شدت و حجم تمرین هوازی، تفاوت‌های فردی و تعداد آزمودنی‌ها اشاره کرد. بنابر نتایج این تحقیق و مطالعه بنجامینو، برای مشاهده تغییرات معنی‌دار در سطوح آمینوترانسفرازهای سرم بیماران NASH، به رژیم غذایی طولانی‌تر از هشت هفته نیازمندیم.

بر اساس یافته‌های این تحقیق، بیماران مبتلا به استئوپاتیت غیرالکلی که در برنامه تمرین هوازی همراه با رژیم غذایی شرکت کردند، نشان دادند که اثر افزوده هشت هفته تمرین هوازی بر محدودیت کالری، کاهش معنی‌دار وزن بدن، نمایه توده بدن، محیط کمر،

درصد چربی بدن، سطح ALT و AST سرم بیماران NASH را سبب شد. کاهش آمینوترانسفرازهای سرم را می‌توان نتیجه کاهش عوامل پاتوژن بیماری و تخریب سلول، بهبود سلول‌های کبدی و کاهش التهاب هپاتوسیت‌ها دانست (۱۹ و ۱۵). نتایج پژوهش حاضر مبنی بر کاهش آمینوترانسفرازهای سرم با مطالعات سرینی-واسا (۱۵)، هیگمن (۳۰)، سینار (۳۱)، وینو (۵) و سوزوکی (۳۵) با اینکه طول مدت مداخله آنها بیش از مطالعه حاضر بود؛ مطابقت داشت.

برنامه تمرین هوازی همراه با رژیم غذایی در دوره هشت هفته‌ای در مقایسه با برنامه رژیم غذایی بر کاهش مقادیر آمینوترانسفرازهای سرم بیماران NASH تأثیر مطلوب‌تری دارد. کاهش معنی‌دار سطح ALT و AST سرم بیماران را می‌توان به افزایش حساسیت به انسولین بافتی و کبدی نسبت داد. مقاومت به انسولین با فاکتورهای مختلف سندرم متابولیک مرتبط است و در حال حاضر، حتی در شرایط نبود چاقی و دیابت نوع دوم، در جایگاه مهم‌ترین مشخصه و عامل ایجادکننده بیماری NASH مشخص شده- است (۳۶ و ۱۵). فعالیت ورزشی هوازی با شدت و مدت کافی، تأثیری مفید بر بهبود حساسیت به انسولین، تغییر در سطوح عمقی و گیرنده‌های عضلات اسکلتی دارد. عمده-ترین مکانیسم مقاومت به انسولین، تنظیم منفی گیرنده‌های عمقی انسولین و نیز کاهش سیگنال‌دهی انسولین با علامت‌دهی بیش از حد اسیدهای چرب آزاد جریان خون ایجاد می‌شود (۲۳ و ۱۵). افزایش IRS-1 و پروتئین انتقال-دهنده GLUT4 برای جذب گلوکز توسط عضله ضروری است. فعالیت ورزشی، موجب افزایش محتوای GLUT4 mRNA و پروتئین عضله اسکلتی را سبب می‌شود (۳۷ و ۱۵) که این خود، مصرف بهتر گلوکز و کاهش مقاومت به انسولین را در پی دارد؛ بنابراین فعالیت ورزشی می‌تواند تأثیری مثبت بر درمان، کنترل و پیشگیری بیماری NASH داشته باشد.

هشت هفته تقلیل دهد و تغییراتی مطلوب‌تر بر کاهش سطوح آمینوترانسفرازهای سرم ایجاد کند و این نشان-دهنده اثر بهینه فعالیت‌های حرکتی و ورزشی، رژیم غذایی به عنوان یک شیوه غیردارویی و مکمل در فرایند پیشگیری و درمان بیماری NASH است؛ با این حال، هنوز عوامل ناشناخته بسیاری در فرایندهای متابولسمی وجود دارند که ممکن است بر پیشگیری و درمان بیماری کبد چرب غیر الکلی مؤثر باشند. توصیه می‌شود در مطالعات بعدی، رژیم غذایی، طولانی‌تر از هشت هفته باشد و پژوهش روی تعداد بیشتری از نمونه‌ها انجام گیرد و تفاوت‌های فردی و وراثتی در حد ممکن کنترل شوند.

از دیگر یافته‌های مهم این تحقیق، کاهش معنی‌دار محیط کمر بیماران هر دو گروه بود. بر اساس مطالعات گذشته، اندازه محیط کمر بیماران NAFLD و NASH همبستگی معنی داری با سطوح آمینوترانسفرازهای سرم به ویژه ALT، تجمع چربی در کبد و عوامل پاتوژنز بیماری نظیر مقاومت به انسولین، هایپرلیپیدمی، هایپرگلیسمی، دیابت نوع دوم و سندرم متابولیک دارد (۵). نتایج جدول شماره ۲ نشان می‌دهد، بیماران تحت برنامه تمرین هوازی همراه با رژیم غذایی کاهش بیشتری در اندازه محیط کمر داشتند که این خود از کاهش مقادیر چربی احشایی حاکی است. فعالیت ورزشی، سوخت‌وساز بیشتر ذخایر چربی ناحیه احشایی و در نهایت، توزیع مجدد ذخایر چربی در بدن نیز، کاهش چاقی احشایی و تشدید پاسخ‌دهی به انسولین در بافت چربی را سبب می‌شود. مطالعات نشان می‌دهند که فعالیت ورزشی منظم، کاهش خطر ابتلا به دیابت نوع دوم یا دیابت غیروابسته به انسولین و افزایش سطح HDL سرم را موجب می‌شود؛ دیابت نوع دوم و کاهش سطح HDL سرم از عوامل خطرزای بیماری NASH است (۱۵). به هر حال، کاهش چشم‌گیر اندازه محیط کمر و مقادیر چربی احشایی می‌تواند دلیلی بر کاهش آمینوترانسفرازهای سرم بیماران باشد.

در یک نتیجه‌گیری کلی بر اساس مطالعه اوکیتا و همکاران و تندلر و همکاران، رژیم غذایی طولانی به مدت ۲۴ هفته آثار درمانی مؤثری بر کاهش عوامل ایجادکننده کبد چرب غیر الکلی و نیز کاهش آمینوترانسفرازهای سرم بیماران دارد که این تأثیرهای مثبت در رژیم غذایی هشت هفته‌ای مطالعه ما مشاهده نشد. همچنین باید اشاره کرد که افزودن فعالیت ورزشی هوازی به رژیم غذایی می‌تواند دوره طولانی مدت ۲۴ هفته‌ای رژیم غذایی را به

منابع

- Zafrani ES. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging pathological spectrum. *Virchows Arch.* 2004; 444(1): 3-12.
- Caldwell S, Lazo M. Is exercise an effective treatment for NASH? Knowns and unknowns. *Ann Hepatol.* 2009; 8(1): 60-66.
- Shifflet A, Wu GY. Non-alcoholic Steatohepatitis: An Overview. *J Formos Med Assoc.* 2009; 108(1): 4-12.
- Rector RS, Thyfault JP, Morris RT, Laye MJ, Borengasser SJ, Booth FW, et al. Daily exercise increases hepatic fatty acid oxidation and prevents steatosis in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008; 294(3): 619-626.
- 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(8): 616-622.
- Sass DA, Chang P, Chopra KB. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Review. *Dig Dis Sci.* 2005; 50(1): 171-180.
- Alavian SM, Ramezani M, Bazzaz A, Azizabadi Farahani M, Behnava B, Keshvari M. Frequency of Fatty Liver and Some of Its Risk Factors in Asymptomatic Carriers of HBV Attending the Tehran Blood Transfusion Organization Hepatitis Clinic. *Ir J Endo & Metabo.* 2008; 10(2): 99-106.
- Savadkoobi F, Hosseini Tabatabaei MT, Shahabi Nezhad S. The frequency of fatty liver in sonography of patients without liver diseases background and its correlation with blood cholesterol and triglyceride. *Tabib Shargh.* 2004; 5(3): 177-183.
- Ebrahimi Daryani N, Mirmomen S, Seyed Majidi MR, Bahrani H, Mohammadi HR, HaghPanah B. Frequency of liver disorders in patients without Transaminase referred to Imam Khomeini hospital during 1999-2001. *Ir J Infect Dis and Trop Med.* 2002; 16: 21-30.
- Laroussi N, Mosnier JF, Morel Y, Deugnier Y, Dumas O, Audigier JC. Non alcoholic steatohepatitis: A multifactorial, frequent, paucysymptomatic liver disease with a fibrotic outcome. *Gastroenterol Clin Biol.* 2002; 26(5): 475-9.
- Roberts E, editor. Steatohepatitis in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2002; 16: 749-65.
- Sotoudeh M, Tavangar SM, Khadem-sameni F, Derakhshan MH, Merat S. Correlation of the serum levels of the ALT and AST with the degree of inflammation and fibrosis in the liver of patients with non-alcoholic steatohepatitis: validation of the revisions applied on the Brunt scoring system. *Ir. J. Hakim.* 2006; 8(4): 1-8.
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980; 55(7): 434-438.
- Spassiani NA, Kuk JL. Exercise and the fatty liver. *Appl. Physiol Nutr Metab.* 2008; 33(4): 802-807.
- 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(1Pt 1):191-8.
- Petta S, Muratore C, Craxì A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future. *Dig Liver Dis.* 2009; 41(9): 615-625.
- Bonkovsk HL. Optimal management of nonalcoholic fatty liver/steatohepatitis *J Clin Gastroenterol.* 2003; 36(3): 266-8.
- Koruk M, Savaş MC, Yilmaz O, Tayşi S, Karakok M, Gündoğdu C, et al. Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2003; 37(2): 177-82.
- Jeffrey R, Lewis Smruti R, Mohanty. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Review and Update. *Dig Dis Sci.* 2010; 55(3): 560-78.
- Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med.* 1997; 15; 126(2): 137-45.
- Orangi E, Ostad Rahimi A, Mahdavi R, Somi M, Tarzamani M. Oxidative Stress-related Parameters and Antioxidant Status in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Patients. *Ir J Endo & Metabo.* 2011; 12(5): 493-499.
- Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, and Joseph Loscalzo, editors. *Harrison's principles of internal medicine (Disorders of the liver & Biliary Disease)* 17th ed. Translated by: Gouran Orimi O, Arjmand M. McGraw-Hill Professional publishing; 2008.
- Reid AE. Nonadcoholic Fatty Liver Disease. In: Feldman M, Fnedman LS. Brandt Lt, editors. *Sleisenger and Fordtrans Gstrointestind and liver Disease.* ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006: p.1793-1807.
- 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(9): 2359-67.
- 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(1): 103-7.
- Shojaee-Moradie F, Baynes KC, Pentecost C, Bell JD, Thomas EL, Jackson NC. Exercise training reduces fatty acid availability and improves the insulin sensitivity of glucose metabolism. *Diabetologia.* 2007; 50(2): 404-13.
- Okita M, Hayashi M, Sasagawa T, Takagi K, Suzuki K, Kinoyama S, Ito T, et al. Effect of a Moderately Energy-Restricted Diet on Obese Patients With Fatty Liver. *Nutrition.* 2001; 17(7-8): 542-47.
- Tendler D, Lin S, Yancy Jr W, 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(2): 589-93.
- 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(8):1423-7.

30. Hickman L.J, Jonsson J.R, Prins J.B, Ash S, Purdie D.M, Clouston A.D, 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(3): 413-419.
31. 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 Gastroenterology Hepatol*. 2006; 21(1): 169-173.
32. Lavoie JM, Gauthier MS. Regulation of fat metabolism in the liver: link to nonalcoholic hepatic steatosis and impact of physical exercise. *Cell Mol Life Sci*. 2006; 63(12): 1393-1409.
33. Mahan LK, Escott-Stump S, editors. *Krause's Food and Nutrition Therapy*. 12th ed, Philadelphia: Saunders press; 2008.
34. American College of Sport Medicine. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardio respiratory and muscular fitness, and flexibility in health adults. *Medicine and Science in Sport and Exercise*. 1998; 30: 975-91.
35. Suzuki A, Lindor K, St Saver J, 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(6): 1060-1066.
36. Pagano G, Pacini G, Musso G. Non-alcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002; 35: 367-72.
37. 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(8):1888-96.

Daneshvar

Medicine

*Scientific-Research
Journal of Shahed
University
Seventeenth Year,
No.93
June, July
2011*

Received: 3/4/2011

Last revised: 21/5/2011

Accepted: 22/5/2011

The effect of diet and aerobic training on serum aminotransferases levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis

Hossein Nikroo¹, Seyed Reza Attarzade Hosseini^{1*}, Hamidreza Sima², Mohsen Nematy³

1. Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Iran.
2. Gastroenterology and Hepatology Fellowship, Mashhad University of Medical Sciences, Iran.
3. Department of Biochemistry and Nutrition, Mashhad University of Medical Sciences, Iran

E-mail:attarzadeh@um.ac.ir

Abstract

Background and Objective: Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is part of a broad spectrum of chronic nonalcoholic fatty liver disease. Patients in 90% of cases characterized by elevated levels of serum aminotransferases. The purpose of this study was to compare the effect of diet and aerobic training with diet on serum aminotransferases levels in patients with NASH.

Materials and Methods: Twenty-three NASH patients with an age range of 25 to 50 years old were randomly divided into two groups of diet (n=11) and aerobic training with diet (n=12). In this study, diet in both groups included 500 kilocalories of energy and loss was daily calculated. The second group in addition to diet also participated in aerobic training which consisted of walking, jogging and running for a period of 8 weeks, 3 days a week with 55–60% heart rate reserve. Serum aminotransferases levels before and after the intervention was measured by photometric method. Data were analyzed by paired samples and independent-samples t-test at a significance level of $p < 0.05$.

Results: The changes within groups regarding serum ALT and AST levels were not significant in patients of diet group; but changes were significant in aerobic training plus diet group. The comparison of between groups showed that there exists a significant difference between both groups in levels of serum aminotransferases.

Conclusion: Reduction of serum aminotransferases levels occurs due to reduced risk factors pathogeneses and reduced hepatocyte inflammation. Probably, the combined program (aerobic exercise with diet) is more effective for prevention, control and treatment of NASH.

Key words: Diet, Aerobic training, Aminotransferases, Non-alcoholic fatty liver, Steatohepatitis