

اثر تمرین هوازی و محدودیت کالری بر نیمرخ لیپیدی، استئاتوز کبدی و تغییرات هورمونی در زنان یائسه مبتلا به کبد چرب غیر الکلی

الهام اکبرزاده^۱، حمید محبی^۲، افشین شفقی^۳

چکیده

سابقه و هدف: کمبود استروژن به ویژه بتا استرادیول در زمان یائسگی، یکی از دلایل ابتلا به کبد چرب و سندروم متابولیک و پیشرفت آن در زنان یائسه است. همچنین با توجه به تاثیر فعالیت ورزشی و تنظیم کالری دریافتی بر بهبود عوامل خطر ساز این بیماری، در این پژوهش اثر تمرین هوازی و محدودیت کالری بر نیمرخ لیپیدی، استئاتوز کبدی و تغییرات هورمونی در زنان یائسه مبتلا به کبد چرب غیر الکلی، مورد بررسی قرار گرفت. **مواد و روشها:** بیست و چهار زن مبتلا به کبد چرب غیر الکلی نوع به صورت داوطلبانه در این مطالعه شرکت کردند. آزمودنی‌ها به صورت تصادفی به ۳ گروه تمرین هوازی، محدودیت کالری و محدودیت کالری همراه با تمرین هوازی یا ترکیبی تقسیم شدند. در گروه محدودیت کالری، ۲۵ درصد از انرژی مورد نیاز روزانه‌ی هر آزمودنی به مدت ۱۲ هفته کاسته شد. در گروه تمرین هوازی، ۲۵ درصد افزایش هزینه‌ی انرژی از طریق فعالیت ورزشی هوازی در نظر گرفته شد. فعالیت هوازی، به صورت دویدن بر روی نوارگردان بر اساس معادل سوخت و سازی MET ۶ (معادل ۶۵ تا ۸۰ درصد ضربان قلب ذخیره)، ۴ روز در هفته و به مدت ۱۲ هفته بود. همچنین در گروه ترکیبی، ۱۲/۵ درصد افزایش هزینه‌ی انرژی از طریق فعالیت هوازی و ۱۲/۵ درصد محدودیت کالری از طریق رژیم کم کالری در نظر گرفته شد. سطوح استروژن پلاسمایی و همچنین نیمرخ لیپیدی، انسولین و گلوکز ناشتا در نمونه‌ی سرم، ۴۸ ساعت پیش و پس از تمرین اندازه گیری شد. اندازه‌گیری چربی کبدی با استفاده از روش الاستوگرافی ناحیه‌ی شکمی ناشتایی انجام شد. **یافته‌ها:** پس از ۱۲ هفته میزان سطوح استروژن پلاسمایی و انسولین سرم در گروه‌های محدودیت کالری (به ترتیب ۷/۹۱٪-، ۱۹/۲۳٪-) و ترکیبی (به ترتیب ۷/۰۳٪-، ۲۵/۶۵٪-) نسبت به پیش‌آزمون کاهش معناداری داشتند، اما در گروه تمرین هوازی تغییر معناداری مشاهده نشد. تنها در گروه ترکیبی میزان سطوح کلسترول (۷/۹۴٪-) و تری‌گلیسرید (۹/۵۸٪-) نسبت به پیش‌آزمون کاهش معناداری نشان داد ($p < 0.05$). در میزان HDL در هیچ یک از گروه‌ها پس از ۱۲ هفته تغییر معناداری ایجاد نشد. در هر سه گروه تمرین هوازی، محدودیت کالری و ترکیبی نسبت به پیش‌آزمون کاهش معناداری در میزان سطوح LDL (به ترتیب ۲/۴۱٪-، ۱/۵۴٪-، ۲/۲۷٪-)، گلوکز ناشتا (به ترتیب ۱/۹۹٪-، ۵/۶۵٪-، ۶/۹۹٪-)، شاخص مقاومت به انسولین (به ترتیب ۱۱/۳۲٪-، ۲۳/۳۸٪-، ۳۰/۹۶٪-) و استئاتوز کبدی (به ترتیب ۱۴/۵۰٪-، ۶/۲۲٪-، ۵/۹۰٪-) مشاهده شد ($p < 0.05$).

نتیجه گیری: در مجموع با توجه به بهبود سطوح LDL، گلوکز، شاخص مقاومت انسولین و استئاتوز کبدی در هر سه گروه پژوهش حاضر، می‌توان نتیجه گرفت که ۱۲ هفته پروتکل تعادل منفی انرژی، روندی موثر در بهبود عوامل مرتبط با بیماری کبد چرب غیر الکلی در زنان یائسه به شمار می‌رود. با این وجود، تمرین هوازی همراه با محدودیت کالری می‌تواند به تغییرات موثرتری در بهبود ترکیب بدن، نیمرخ لیپیدی و کنترل متابولیسمی منجر شود و تمرینات هوازی در حفظ سطح استروژن و بهبود استئاتوز کبدی موثرتر است. لذا با توجه به کاهش سطوح استروژن در نتیجه‌ی تعادل منفی ناشی از محدودیت کالری، همچنین تاثیر توأمان فعالیت ورزشی و محدودیت کالری بر بهبود عوامل خطر ساز این بیماری، توصیه می‌شود از ترکیب تمرینات هوازی در کنار محدودیت کالری در روند درمان استفاده شود.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، محدودیت کالری، مقاومت انسولینی، کبد چرب غیر الکلی، زنان یائسه

۱ دانشجوی دکتری گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران.

۲ استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران. نویسنده مسئول: mohebbi@guilan.ac.ir

۳ دانشیار بیماری‌های گوارش و کبد باالین، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات غربالگری و پیشگیری از سرطان‌های گوارش، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

مقدمه

کبد یکی از اعضای مهم بدن است که سم‌زدایی از داروها، دفع محصولات زاید ناشی از تخریب و نوسازی گلبول‌های قرمز خون به صورت صفرا، تولید عوامل انعقادی خون، ذخیره‌ی قند به صورت گلیکوژن و نیز تنظیم سوخت و ساز قند و چربی از مهم‌ترین نقش‌های آن در بدن است (۱). بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)^۱ وضعیتی بالینی-پاتولوژیک^۲ است که به عنوان طیفی از بیماری‌های کبدی از استئاتوز غیر التهابی به دلیل تجمع تری‌گلیسرید در سلول‌های کبدی- که معمولاً به عنوان حضور قطرات چربی در سیتوپلاسم بیش از ۵ درصد سلول‌های کبدی تعریف می‌شود - تا استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH)^۳ - شکل تهاجمی بیماری که با استئاتوز، تغییرات التهابی و تورم سلول‌های کبدی مرتبط با میزان فیبروز کبدی همراه است - را در بر می‌گیرد (۲). NAFLD معمولاً همراه با سندروم متابولیک گسترش یافته و با چاقی، مقاومت انسولینی، دیابت شیرین نوع دو و اختلالات چربی خون^۴ در ارتباط است (۳). آمار شیوع کبد چرب غیر الکلی در ایران به طور میانگین ۳۳/۹ درصد گزارش شده است (۴). با توجه به وجود چربی احشایی، مقاومت انسولینی و اختلالات چربی خون در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی، این بیماری به عنوان گونه‌ی کبدی سندروم متابولیک در نظر گرفته می‌شود و ارتباط نزدیکی بین ابتلا به دیابت و سندروم متابولیک با NAFLD وجود دارد (۵). کمبود استروژن (به ویژه بتا استرادیول) در زمان یائسگی (کم‌تر از ۱۰ pg/ml) یکی از دلایل ابتلا به کبد چرب و سندروم متابولیک و پیشرفت آن در زنان یائسه است. بر اساس آمار گزارش شده، دو سوم زنان یائسه دارای اضافه وزن یا چاق بوده و ۴۳ درصد آن‌ها دارای نشانه‌های سندروم متابولیک هستند. همچنین شیوع استئاتوز کبد غیر الکلی در زنان یائسه نسبت به پیش از یائسگی ۲ برابر گزارش شده است (۶).

مطالعات بالینی از این نظریه حمایت می‌کند که استروژن بدن را از ابتلا و گسترش NAFLD محافظت می‌کند (۷). به‌علاوه تغییرات ترکیب بدن، توزیع چربی و تغییرات هورمونی یا متابولیک که پس از یائسگی اتفاق می‌افتد بر ابتلا و گسترش این بیماری اثرگذار است (۸). اثر کاهش استروژن بر NAFLD از دو طریق مرکزی (خارج کبدی) و محیطی (داخل کبدی) قابل بررسی است (۹). مطالعات نشان داده‌اند که برداشتن تخمدان موش‌ها توسط جراحی، منجر به افزایش غذای دریافتی و وزن بدن، تغییر توزیع چربی و در نتیجه افزایش بافت چربی و تجمع چربی کبدی می‌شود (۱۰). علاوه بر افزایش غذای دریافتی، مشاهداتی مبنی بر کاهش انرژی مصرفی (EE)^۵ ناشی از کمبود استروژن نیز وجود دارد (۱۱). در نتیجه کاهش استروژن در زمان یائسگی با افزایش غذای دریافتی، کاهش انرژی مصرفی، افزایش وزن بدن، افزایش تجمع چربی به ویژه در ناحیه‌ی شکمی، افزایش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز بافت چربی، کاهش لیپولیز بافت چربی و افزایش چربی کبدی، در ابتلا به NAFLD ایفای نقش می‌کند (۹). اثرات مرکزی کاهش استروژن در دوران یائسگی از طریق اثرگذاری مستقیم بر هیپوتالاموس و یا از طریق غیر مستقیم و با تنظیم هورمون‌های بافت چربی نظیر لپتین، آدیپونکتین و رزیستین اعمال می‌شود (۱۲). علاوه بر اثرات مرکزی کاهش استروژن، به خوبی مشخص شده است که تقریباً تمامی بافت‌های بدن در مردان و زنان، تحت تاثیر ترشح استروژن قرار دارند. نشان داده شده که کمبود استروژن در زمان یائسگی، سبب

¹ Nonalcoholic Fatty Liver Disease

² Clinicopathological

³ Nonalcoholic Steatohepatitis

⁴ Dyslipidemia

⁵ Energy Expenditure

فعال شدن مسیر متابولیک انباشت چربی در کبد خواهد شد (۹). اثر محیطی استروژن بر تجمع چربی کبدی از طریق افزایش لیپید دریافتی کبد در نتیجه‌ی افزایش جریان اسید چرب در گردش حاصل از تجمع چربی داخل شکمی به کبد (۱۳)، افزایش لیپوژنز و کاهش اکسیداسیون اسید چرب در کبد (۸) و کاهش رهایش VLDL-TG از کبد (۱۴) اعمال می‌شود. لازم به ذکر است اثرات استروژن بر افزایش استئاتوز کبدی در نتیجه‌ی افزایش فاکتورهای رونویسی SREBP1-c^۱، ChREBP^۲ و PPAR- γ ^۳ و همچنین کاهش نشانگر اکسایشی PPAR- α ^۴ روی می‌دهد (۱۵). در نتیجه، با توجه به کاهش میزان استروژن در زنان یائسگی، هورمون درمانی یکی از پیشگیری‌های رایج ابتلا به NAFLD در زنان است (۹). با این وجود طبق آمار سازمان سلامت زنان آمریکا، هورمون درمانی می‌تواند خطر ابتلا به انواع بیماری‌های قلبی-عروقی و همچنین سرطان سینه را نیز افزایش دهد (۱۶). در نتیجه جایگزینی فعالیت بدنی جهت فعالسازی مسیر محافظت‌کننده‌ی استروژن در مقابل بیماری کبد چرب غیر الکلی (از طریق اثر گذاری بر عوامل رونویسی سنتز اسیدهای چرب منجر به استئاتوز کبدی، کاهش وزن، کاهش چربی احشایی و بهبود مقاومت انسولینی) در زنان یائسه توصیه می‌شود (۹).

کاهش وزن در نتیجه‌ی تغییر سبک زندگی، از طریق بهبود مقاومت انسولینی و عوامل خطرزای سندروم متابولیک، در بهبود NAFLD موثر است (۱۷). با وجود اینکه کاهش وزن به زنان یائسه‌ی دارای اختلالات متابولیک و کبد چرب غیر الکلی اکیداً توصیه می‌شود اما دستیابی به کاهش وزن توأم با حفظ توده‌ی عضلانی و استخوانی آن‌ها حایز اهمیت است (۱۸). در نتیجه روشی یکپارچه شامل محدودیت کالری و فعالیت ورزشی (هوازی، مقاومتی و ترکیبی)، یکی از موثرترین ابزارها برای بهبود عملکرد کبد، کاهش چربی‌های احشایی، چربی‌های کبدی و بهبود مقاومت انسولینی همراه با حفظ توده‌ی عضلانی و استخوانی به شمار می‌رود (۱۹، ۲۰). تمرینات ورزشی با توجه به افزایش کالری مصرفی، ایجاد تعادل منفی انرژی، بهبود متابولیسم گلوکز، بهبود نیمرخ لیپیدی و کاهش مقاومت انسولینی به عنوان یک راهکار مدیریتی مهم برای بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی در نظر گرفته می‌شود (۲۱). شواهد معتبری وجود دارد که مداخلات ورزشی با افزایش فعالیت AMPK^۵ در کبد و از طریق غیر فعال کردن استیل کوآ کربوکسیلاز کبدی، موجب کاهش سنتز لیپیدها می‌شود. همچنین فعالیت ورزشی با افزایش بیان PGC1-a^۶ باعث بهبود عملکرد میتوکندری و کاهش استئاتوز کبدی، التهاب و فیروز می‌شود (۲۲).

هر ۳ نوع فعالیت ورزشی هوازی، مقاومتی و ترکیبی بر کاهش و اصلاح استئاتوز کبدی در بیماران مبتلا به NAFLD موثرند (۲۳). با این وجود، تمرینات هوازی با کاهش وزن و اثرگذاری بر متغیرهای وابسته نظیر سطح کلسترول سرم، بهبود اختلالات لیپیدی، میزان استئاتوز کبدی و مقاومت انسولینی، از مداخلات اثر گذار بر کبد چرب غیر الکلی به حساب می‌آیند (۲۴، ۲۵، ۲۶). از طرفی محدودیت کالری یکی دیگر از راه‌های اثر گذار در جهت بهبود حساسیت انسولینی و متابولیسم گلوکز و در نتیجه بهبود NAFLD به شمار می‌رود (۲۷). مطالعات اندکی اثرات بالقوه‌ی محدودیت کالری بر تجمع چربی کبدی و نیمرخ لیپیدی را نشان داده‌اند (۳۲-۲۸). در مطالعاتی که مقایسه‌ی اثر رژیم غذایی کم کربوهیدرات و رژیم غذایی کم چرب مورد بررسی قرار گرفت، نتایج حاکی از آن بود

¹ Sterol regulatory element-binding protein 1

² Carbohydrate-responsive element-binding protein c

³ Peroxisome proliferator-activated receptor Gamma

⁴ Peroxisome proliferator-activated receptor Alpha

⁵ Adenosine monophosphate-activated protein kinase

⁶ Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

که فارغ از نوع درشت مغذی محدود شده، هر دو رژیم غذایی در صورت کاهش وزن می‌تواند منجر به بهبود نیمرخ لیپیدی و استئاتوز کبدی شود (۳۳). بر طبق این داده‌ها بعضی پژوهشگران اثر رژیم محدودیت انرژی بدون در نظر گرفتن محدودیت درشت مغذی‌ها را در درمان بیماران مبتلا به NAFLD بررسی کرده‌اند. بر طبق راهنمای تشخیص و مدیریت کبد چرب غیر الکلی آمریکا، کاهش حداقل ۳ تا ۵ درصد وزن بدن از طریق رژیم کم‌کالری می‌تواند به کاهش چربی کبدی منجر شود (۳۴).

همانطور که پیش از این گفته شد، کنترل وزن و تمرین ورزشی به عنوان دو روش فراگیر و توصیه شده در ارتباط با پیشگیری و بهبود بیماری کبد چرب غیر الکلی در نظر گرفته شده است. تمرین ورزشی و محدودیت کالری می‌توانند از طریق بهبود مقاومت انسولینی، کاهش وزن و کاهش چربی احشایی به بهبود استئاتوز کبدی بینجامد. اما یکی از نکات مثبت فعالیت ورزشی، بهبود NAFLD حتا بدون کاهش مقادیر قابل توجه وزنی است. از طرفی جنسیت به عنوان یکی از عوامل بالقوه‌ی تعیین کننده‌ی ابتلا به این بیماری در نظر گرفته می‌شود. کاهش استروژن در زمان یائسگی، به جز اثرات مرکزی نظیر افزایش غذای دریافتی و کاهش انرژی مصرفی، بافت‌هایی نظیر کبد را به صورت متابولیک تحت تاثیر قرار داده و سبب تجمع چربی اکتویپیک می‌شود. با وجود کمبود اطلاعات در زمینه‌ی نقش ورزش بر چربی‌های کبدی در زمان یائسگی، مطالعات حیوانی نشان داده است که تمرینات ورزشی اگر در زمان یائسگی ادامه داشته باشد، سبب کاهش چربی‌های کبدی می‌شود. این اثرات شبه-استروژنی ورزش بر ژن‌های درگیر در فرآیند تجمع چربی در کبد، ورزش را به خط مقدم پیشگیری و بهبود این بیماری تبدیل کرده است. با توجه به پیشینه‌ی پژوهش‌های انجام شده، و اهمیت کاهش استروژن در دوران یائسگی و ارتباط آن با ابتلا به کبد چرب غیر الکلی، همچنین تاثیر فعالیت ورزشی و محدودیت کالری بر بهبود عوامل خطر ساز این بیماری، در این پژوهش اثر تمرین هوازی و محدودیت کالری بر نیمرخ لیپیدی، استئاتوز کبدی و عوامل هورمونی مرتبط با کبد چرب در زنان یائسه‌ی مبتلا به NAFLD، مورد بررسی قرار گرفت.

روش پژوهش

جامعه و نمونه پژوهش: پژوهش حاضر از نوع نیمه‌تجربی بوده و جامعه‌ی آماری این پژوهش را زنان یائسه‌ی مبتلا به کبد چرب غیر الکلی نوع یک مراجعه کننده به مرکز فوق تخصص گوارش و کبد تشکیل دادند. در این پژوهش، ۳۰ زن یائسه‌ی مبتلا به کبد چرب غیر الکلی (معیار یائسگی: عدم قاعدگی در ۱۲ ماه پیاپی) برای شرکت در پژوهش داوطلب شده که در نهایت پس از اندازه‌گیری‌های اولیه و مطابق با معیارهای پژوهش، ۲۴ زن یائسه‌ی مبتلا به کبد چرب غیر الکلی دارای اضافه وزن ($25 \leq BMI < 30$) به عنوان آزمودنی و به صورت داوطلبانه در این پژوهش شرکت کردند.

معیارهای انتخاب آزمودنی‌ها: معیارهای انتخاب آزمودنی‌های پژوهش عبارتند از: ۱- زنان میانسال ۵۰ تا ۶۰ سال ۲- یائسگی: عدم قاعدگی در ۱۲ ماه پیاپی ۳- ابتلا به کبد چرب غیر الکلی نوع یک؛ ۴- شاخص توده‌ی بدنی بین ۲۵ تا ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع؛ ۳- عدم تغییرات وزنی بیشتر از ۲ کیلوگرم در ۶ ماه گذشته؛ ۵- عدم استعمال دخانیات؛ ۶- عدم مصرف الکل به میزان بیش از ۳۰ گرم روزانه؛ ۷- عدم مصرف مکمل‌های دارویی خاص و عدم پیروی از رژیم غذایی خاص؛ ۸- عدم ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی و تنفسی؛ ۹- عدم ابتلا به بیماری‌ها و مشکلات ارتوپدی؛ ۱۰- نداشتن منع شرکت در فعالیت‌های ورزشی و ۱۱- نداشتن تمرین ورزشی منظم در یک سال گذشته (حداقل ۳ روز در هفته). پس از ارایه‌ی توضیحات لازم به صورت شفاهی و کتبی درباره‌ی چگونگی

اجرای پژوهش، روش انجام کار و خطرات احتمالی و همچنین زمان بندی همکاری، فرم رضایت نامه جهت اعلام آمادگی برای شرکت در پژوهش توسط آزمودنی ها تکمیل شد. در جدول ۱ اطلاعات و ویژگی های فردی آزمودنی ها به صورت میانگین و انحراف از معیار ارائه شده است

جدول ۱: میانگین و انحراف از معیار ویژگی های فردی آزمودنی ها

متغیر	تمرین هوازی (n=۸)	محدودیت کالری (n=۸)	ترکیبی (n=۸)
سن (سال)	۵۴ ± ۲/۷۲	۵۲ ± ۲/۶۴	۵۳ ± ۲/۵۷
وزن (کیلوگرم)	۸۲/۹۵ ± ۳/۲۷	۸۳/۰۰ ± ۱/۷۵	۸۰/۸ ± ۴/۶۱
قد (سانتی متر)	۱۶۶ ± ۲/۷۷	۱۶۷ ± ۲/۲۹	۱۶۷ ± ۲/۳۲
شاخص توده ی بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۹/۹۶ ± ۰/۸۴	۲۹/۸۱ ± ۰/۷۵	۲۹/۱۳ ± ۱/۹۴
دور کمر (سانتی متر)	۹۰/۶۵ ± ۴/۰۰	۸۸/۶۳ ± ۲/۴۳	۹۱/۱۶ ± ۴/۵
نسبت دور کمر به دور لگن	۰/۸۹ ± ۰/۰۴	۰/۸۴ ± ۰/۰۴	۰/۸۴ ± ۰/۰۵
درصد چربی بدن	۴۲/۱۲ ± ۳/۲۷	۴۰/۶۵ ± ۲/۴۲	۴۱/۷۵ ± ۲/۴۳
میزان متابولیسم پایه (کیلوکالری)	۱۵۱۴/۷۵ ± ۴۱/۱۶	۱۵۲۲/۷۵ ± ۲۰/۳۰	۱۴۹۸/۸۷ ± ۴۱/۶۱
انرژی مورد نیاز روزانه (کیلوکالری)	۱۸۱۷/۸۷ ± ۴۹/۴۷	۱۸۲۷/۲۵ ± ۲۴/۲۶	۱۷۹۸/۵۰ ± ۴۹/۸۵

گروه های پژوهش: آزمودنی ها به صورت تصادفی به ۳ گروه تمرین هوازی (EX: n=۸)، محدودیت کالری (CR: n=۸) و محدودیت کالری همراه با تمرین هوازی (EX+CR: n=۸) تقسیم شدند. برای تعیین میزان دریافت مواد غذایی آزمودنی ها پیش از شروع دوره ی آزمون، از روش یادآمد خوراک ۳ روزه و از نرم افزار N4 به منظور تفسیر داده های مصرف مواد غذایی، استفاده شد. پس از محاسبه ی میزان متابولیسم پایه با استفاده از فرمول هریس بندیکت^۱، با اعمال اثر سطح فعالیت جسمانی و اثرگرمازایی غذا، انرژی کل مورد نیاز روزانه محاسبه شد (۳۵). در گروه محدودیت کالری، ۲۵ درصد از انرژی مورد نیاز روزانه ی هر آزمودنی (معادل تقریباً ۲۰۰۰ کیلوکالری در ۴ روز هفته) به مدت ۱۲ هفته کاسته شد. در گروه تمرین هوازی، ۲۵ درصد افزایش هزینه ی انرژی از طریق فعالیت ورزشی هوازی در نظر گرفته شد. فعالیت هوازی، به صورت دویدن بر روی نوارگردان بر اساس معادل سوخت و سازی MET ۶ (معادل ۶۵ تا ۸۰ درصد ضربان قلب ذخیره)، ۴ روز در هفته و به مدت ۱۲ هفته بود. همچنین در گروه محدودیت کالری همراه با تمرین هوازی، ۱۲/۵ درصد افزایش هزینه ی انرژی از طریق فعالیت هوازی با شدت متوسط (درصدی از مقدار انرژی مورد نیاز روزانه) و ۱۲/۵ درصد محدودیت کالری از طریق رژیم کم کالری طی ۴

¹ Harris benedict equation

روز در هفته و به مدت ۱۲ هفته در نظر گرفته شد. درصد تامین انرژی از درشت مغذی‌ها: ۵۵ درصد کربوهیدرات، ۳۰ درصد چربی و ۱۵ درصد پروتئین و استفاده از همه‌ی گروه‌های غذایی با تاکید بر مصرف میوه، سبزی، کاهش مصرف نمک و مواد غذایی حاوی قندهای ساده بود (جدول ۲). این رژیم به طور مستمر (۳ روز در هفته) بر اساس خوداظهاری بیماران و با استفاده از جداول کنترل رژیم غذایی روزانه، کنترل و مدیریت شد. جهت همگن‌سازی تعادل منفی انرژی در گروه‌ها، محدودیت کالری آزمودنی‌ها در ۴ روز از هفته اعمال شد و در ۳ روز باقی‌مانده آزمودنی‌ها رژیم غذایی معادل با انرژی مورد نیاز روزانه دریافت کردند.

جدول ۲: میانگین و انحراف از معیار ویژگی‌های رژیم غذایی آزمودنی‌ها

ترکیبی (n=۸)	محدودیت کالری (n=۸)	تمرین هوازی (n=۸)	گروه / متغیر
۱۵۷۳/۶۹ ± ۴۳/۶۲	۱۳۷۰/۴۴ ± ۱۸/۲۰	۱۸۱۷/۸۷ ± ۴۹/۴۷	انرژی دریافتی روزانه (کیلوکالری)
۲۱۶ ± ۵	۱۸۸ ± ۲	۲۵۰ ± ۶	کربوهیدرات دریافتی روزانه (گرم)
۵۹ ± ۲	۵۱ ± ۱	۶۸ ± ۲	پروتئین دریافتی روزانه (گرم)
۵۲ ± ۲	۴۶ ± ۳	۶۰ ± ۲	چربی دریافتی روزانه (گرم)

برنامه تمرینی و اندازه‌گیری هزینه انرژی فعالیت ورزشی: برنامه‌ی تمرینی ۱۲ هفته‌ای شامل: فعالیت هوازی و دویدن بر روی تردمیل (۴ جلسه در هفته) و هر جلسه شامل ۱۰ دقیقه سرد کردن، دویدن با شدت ۶۵ تا ۸۰ درصد ضربان قلب ذخیره و ۵ دقیقه سرد کردن (۷۲ ± ۳/۵۴ دقیقه) در نظر گرفته شد. همچنین انرژی مصرفی (Kcal) در طول فعالیت از طریق فرمول محاسبه‌ی کالری مصرفی با استفاده از ضربان قلب اندازه‌گیری شد (۳۶).

$$۴/۱۸۴ \div [زمان * ۲۰/۴۰ - (ضربان قلب * ۰/۴۴۷۲) + (وزن * ۰/۱۲۶۳) - (سن * ۰/۰۷۴)] = \text{انرژی مصرفی}$$

ارزیابی متغیرهای پژوهش: پیش از شروع مطالعه، سطح آمادگی جسمانی و شاخص‌های آنتروپومتریک شامل قد و وزن (ترازوی Seca مدل ۲۲۰ (ساخت کشور آلمان))، شاخص توده‌ی بدن، درصد چربی (از طریق اندازه‌گیری ضخامت چین پوستی در سه ناحیه‌ی فوق خاصره^۱، سه سر بازویی^۲ و ران^۳، با استفاده از کالیپر لافایت^۴ (ساخت کشور آمریکا) (۳۷) و نسبت دور کمر به دور لگن اندازه‌گیری شد. همچنین پرسش‌نامه‌ی سلامت جسمانی و پرسش‌نامه‌ی میزان فعالیت بدنی بک و همکاران توسط آزمودنی‌ها تکمیل شد. به منظور اندازه‌گیری سطوح استروژن، نیمرخ لیپیدی، انسولین و گلوکز ناشتا، ۴۸ ساعت پیش از شروع و پس از پایان دوره‌ی تمرینی، ۶ میلی‌لیتر نمونه‌ی خون از ورید بازویی آزمودنی‌ها گرفته شد (شکل ۱). برای به حداقل رساندن تاثیر غذای مصرفی، زمان روز

^۱ Suprailiac

^۲ Triceps

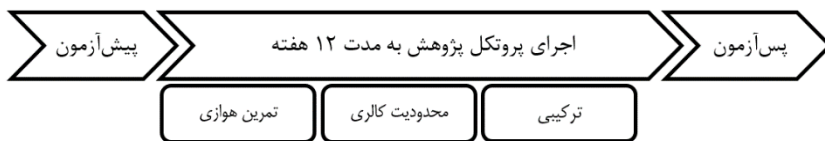
^۳ Thigh

^۴ Lafayette

و ریتم شبانه‌روزی، همه‌ی نمونه‌ها بین ساعت ۸ تا ۹ صبح و پس از حداقل ۱۰ ساعت ناشتایی شبانه جمع‌آوری شد. سطوح استروژن سرمی با استفاده از روش رادیوایمونواسی (RIA) و کیت استرادیول انسانی با حساسیت ۰/۰۲/نانوگرم در لیتر، میزان گلوکز سرمی با استفاده از کیت آزمایشگاهی پارس‌آزمون ساخت ایران و با روش رنگ‌سنجی آنزیمی توسط دستگاه هیتاچی ۹۱۱ و انسولین با استفاده از کیت دیاسورین ساخت کشور ایتالیا و به روش کمی لومینانس توسط دستگاه لیاسون اندازه‌گیری شد. مقادیر تری‌گلیسرید و کلسترول به روش آنزیمی و با استفاده از کیت تکنیکان و اتوانالایزر (RA1000) مورد سنجش قرار گرفت. برای اندازه‌گیری HDL-C از روش رسوب با پل آنیون‌ها و کاتیون‌های دو ظرفیتی استفاده شد و همچنین LDL-C نیز از معادله‌ی فریدوالد^۱ و همکاران محاسبه شد. نمونه‌های پیش‌آزمون و پس‌آزمون تمام آزمودنی‌ها در یک پلیت مورد اندازه‌گیری قرار گرفت.

شکل ۱: شیوه‌ی اجرای پژوهش

همچنین پس از اندازه‌گیری مقادیر ناشتای انسولین (به روش ECL) و گلوکز (به روش رنگ‌سنجی) طی فرآیندهای آزمایشگاهی، مقاومت به انسولین با استفاده از شاخص مقاومت به انسولینی مدل هومئوستاتیک (HOMA-IR)^۲ و از طریق معادله‌ی شاخص مقاومت به انسولین برآورد شد (۳۸). در این روش مقادیر گلوکز و انسولین در حالت ناشتا اندازه‌گیری و در فرمول زیر قرار داده شد:



$$\text{HOMA-IR} = \frac{22/50}{\text{گلوکز سرم (میلی مول/لیتر)}} * \frac{\text{انسولین سرم (میلی واحد/دسی لیتر)}}{100}$$

اندازه‌گیری چربی کبدی با استفاده از روش الاستوگرافی ناحیه‌ی شکمی و پس از ۴ ساعت ناشتایی انجام شد. به این صورت که بیمار بر روی تخت به حالت خوابیده، دست چپ خود را زیر سر قرار می‌داد. ژل روی پوست بیمار در ناحیه‌ی کبدی - یک چهارم بالایی حفره شکمی و زیر دیافراگم - ریخته می‌شد. سپس امواج صوت از طریق پروب^۳ به بدن منتقل می‌شد. ممکن بود بیمار از طریق پروب لرزش‌های ملایمی را احساس نماید. امواج صوت، ضبط، اندازه‌گیری و بر روی مانیتور نمایش داده می‌شد. این فرآیند حدود ۵ دقیقه به طول می‌انجامید. میزان استئاتوز کبدی بر اساس مقادیر cap score (dB/m) حاصل از الاستوگرافی مشخص شد.

روش‌های تجزیه و تحلیل آماری

از میانگین و انحراف معیار برای گزارش توصیفی داده‌ها استفاده شد. پس از اینکه طبیعی بودن داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیروویلیک تایید شد، برای مقایسه‌ی درون گروهی و بین گروهی متغیرهای پژوهش از آزمون تجزیه و تحلیل واریانس ۲×۳ (ANOVA) و برای تعیین معنادار بودن آماری تفاوت بین میانگین متغیرها از آزمون تعقیبی

^۱ Friedwald

^۲ Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance

^۳ Probe

توکی استفاده شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار آماري SPSS 20.0 در سطح معناداری حداقل $p < 0.05$ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها

میانگین و انحراف از معیار مقادیر پیش‌آزمون و پس‌آزمون متغیرهای پژوهش در سه گروه تمرین هوازی، محدودیت کالری و ترکیبی در جدول ۳ و ۴ آمده است.

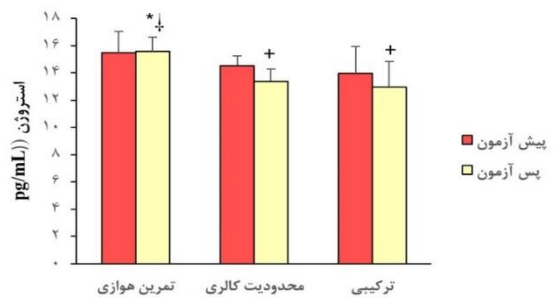
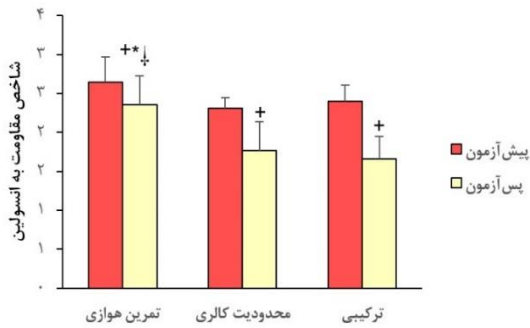
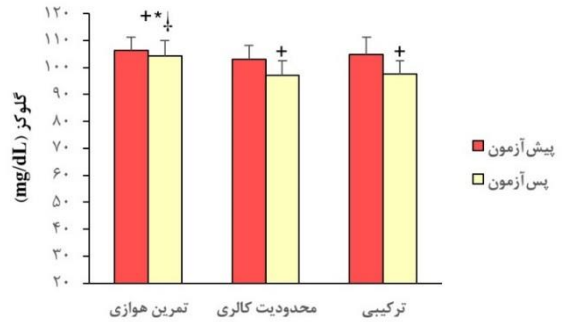
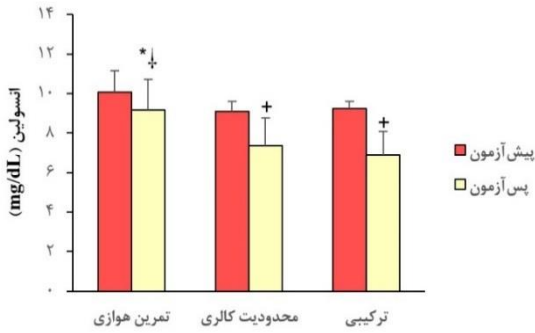
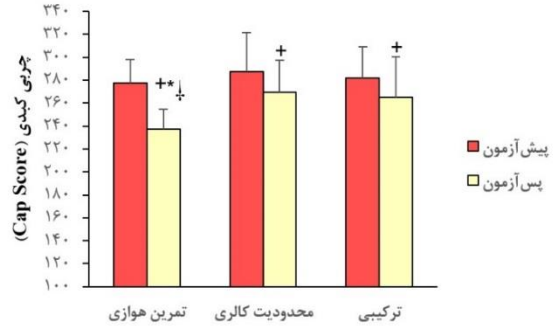
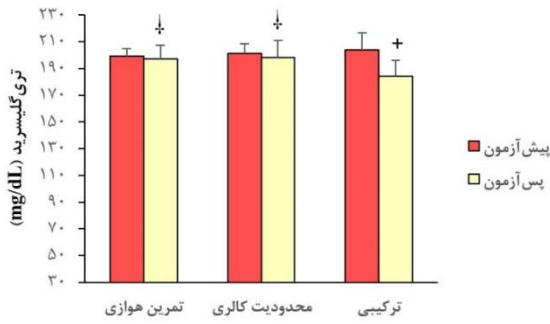
جدول ۳: میانگین و انحراف از معیار متغیرهای فعالیت ورزشی

ترکیبی (n=۸)	تمرین هوازی (n=۸)	گروه متغیر
۱۴۲/۹±۵۸/۰۳	۱۴۱/۸±۳۵/۰۸	میانگین ضربان قلب فعالیت ورزشی (ضربه در دقیقه)
۲۲۴/۶±۸۱/۲۳۲	۴۵۴/۱۲±۴۷/۳۷	انرژی مصرفی فعالیت ورزشی (کیلوکالری)

نتایج تحلیل واریانس نشان داد که پس از ۱۲ هفته بین میانگین مقادیر وزن بدن، درصد چربی، استروژن، کلسترول، تری‌گلیسرید، گلوکز ناشتا، انسولین ناشتا، شاخص مقاومت به انسولین و چربی کبدی گروه‌ها تفاوت معناداری وجود دارد در حالیکه بین میانگین مقادیر HDL و LDL گروه‌ها تفاوت معناداری وجود نداشت. مقایسه‌ی میانگین داده‌های پیش‌آزمون و پس‌آزمون نشان داد که گروه محدودیت کالری و ترکیبی نسبت به پیش‌آزمون کاهش معناداری در میزان وزن بدن، درصد چربی، سطوح استروژن پلاسمایی (به ترتیب ۷/۹۱٪، ۷/۰۳٪) و انسولین ناشتا (به ترتیب ۱۹/۲۳٪، ۲۵/۶۵٪) داشتند ($p < 0.05$) و گروه تمرین هوازی تغییر معناداری در این متغیر از خود نشان نداد. تنها در گروه ترکیبی میزان سطوح کلسترول (۷/۹۴٪) و تری‌گلیسرید (۹/۵۸٪) نسبت به پیش‌آزمون کاهش معناداری نشان داد ($p < 0.05$) و گروه تمرین هوازی و محدودیت کالری تغییر معناداری در این متغیر از خود نشان نداد. در هر سه گروه تمرین هوازی، محدودیت کالری و ترکیبی نسبت به پیش‌آزمون کاهش معناداری در میزان دور کمر (به ترتیب ۳/۲۹٪، ۲/۶۶٪، ۲/۳۹٪)، سطوح LDL (به ترتیب ۲/۴۱٪، ۱/۵۴٪، ۲/۲۷٪)، گلوکز ناشتا (به ترتیب ۱/۹۹٪، ۵/۶۵٪، ۶/۹۹٪)، شاخص مقاومت به انسولین (به ترتیب ۱۱/۳۲٪، ۲۳/۲۸٪، ۳۰/۹۶٪) و استئاتوز کبدی (به ترتیب ۱۴/۵۰٪، ۶/۲۲٪، ۵/۹۰٪) مشاهده شد ($p < 0.05$). همچنین HDL در هیچ یک از گروه‌ها افزایش معناداری نداشت. بعلاوه با استناد به نتایج آزمون تجزیه و تحلیل واریانس دو در سه بین گروهی مشاهده می‌شود که میزان تغییرات سطوح استروژن پلاسمایی ($F=4/33$, $p=0/02$)، کلسترول ($F=29/63$, $p=0/001$)، تری‌گلیسرید ($F=14/10$, $p=0/001$)، گلوکز ناشتا ($F=6/42$, $p=0/007$)، انسولین ناشتا ($F=26/38$, $p=0/001$)، HOMA-IR ($F=40/60$, $p=0/001$) و استئاتوز کبدی ($F=7/49$, $p=0/003$) بین گروه‌ها متفاوت است، در حالیکه در میزان تغییرات سطوح HDL ($F=0/3$, $p=0/7$) و LDL ($F=1/46$, $p=0/2$) بین گروه‌ها تفاوتی وجود ندارد (جدول ۴ و نمودار ۱).

جدول ۴: میانگین و انحراف از معیار مقادیر متغیرهای پژوهش

گروه متغیر	تمرین هوازی (n=۸)		محدودیت کالری (n=۸)		ترکیبی (n=۸)	
	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	پیش‌آزمون	پس‌آزمون
وزن (کیلوگرم)	۸۲/۹۵ ± ۳/۲۷	۷۹/۳۵ ± ۲/۹۱	۸۳/۰ ± ۱/۷۵	۷۸/۴۳ ± ۲/۲۲	۸۰/۸ ± ۴/۶۱	۷۴/۸۷ ± ۴/۱۳
پهن شدن شاخص توده‌ی بدن (Kg/m ²)	۲۹/۹۶ ± ۰/۸۴	۲۸/۶۷ ± ۱/۰۶	۲۹/۸۱ ± ۰/۷۵	۲۸/۱۷ ± ۱/۱	۲۹/۱۳ ± ۱/۹۴	۲۶/۹۹ ± ۱/۷۳
دور کمر (سانتی‌متر)	۹۰/۶۵ ± ۴	۸۷/۶۶ ± ۴/۲۸	۸۸/۶۳ ± ۲/۴۳	۸۶/۲۷ ± ۲/۵۱	۹۱/۱۶ ± ۴/۵	۸۸/۹۸ ± ۵/۱۲
پهن شدن درصد چربی	۴۲/۷۲ ± ۳/۲۷	۴۱/۷۵ ± ۲/۵۵	۴۲/۱۲ ± ۲/۴۲	۳۹/۶۲ ± ۲/۲۰	۴۱/۷۵ ± ۲/۴۳	۳۹/۰ ± ۱/۴۱
کلسترول (mg/dL)	۲۱۱/۸ ± ۱۰/۶۶	۲۱۱/۰۶ ± ۱۰/۱۱	۲۰۹/۶۶ ± ۱۲/۵۸	۲۰۷/۴۴ ± ۱۲/۸۴	۲۰۸/۹۱ ± ۲۱	۱۹۲/۳ ± ۱۷/۰۳
HDL (mg/dL)	۴۸/۳۶ ± ۸/۰۲	۴۹/۱۷ ± ۱۱/۷۶	۴۶/۳۲ ± ۸/۶۷	۵۲/۹۵ ± ۹/۸۹	۴۵/۸۷ ± ۶/۵۸	۴۹/۰۷ ± ۱۰/۲
LDL (mg/dL)	۱۴۹/۹۷ ± ۵/۶۱	۱۴۶/۳۶ ± ۴/۴۸	۱۵۵/۸۸ ± ۹/۳۱	۱۵۳/۴۸ ± ۸/۷۷	۱۵۳/۴۴ ± ۷/۶	۱۴۹/۹۵ ± ۸/۵۶



نمودار ۱: مقادیر پیش‌آزمون و پس‌آزمون متغیرها در گروه‌های پژوهش.

† تفاوت معنادار نسبت به پیش‌آزمون. * تفاوت معنادار نسبت به گروه محدودیت کالری. † تفاوت

معنادار نسبت به گروه ترکیبی

بحث و بررسی

در پژوهش حاضر، اثر تمرین هوازی و محدودیت کالری بر نیمرخ لیپیدی، استئاتوز کبدی و تغییرات هورمونی در زنان یائسه‌ی مبتلا به کبد چرب غیر الکلی، مورد بررسی قرار گرفت. در این پژوهش گروه محدودیت کالری و ترکیبی نسبت به پیش‌آزمون، کاهش معناداری در میزان سطوح استروژن پلاسمایی داشتند. از طرفی گروه تمرین هوازی تغییر معناداری نداشت. همچنین تفاوت معناداری بین تغییرات سطوح پلاسمایی استروژن دو گروه تمرین هوازی و محدودیت کالری و همچنین دو گروه تمرین هوازی و ترکیبی مشاهده شد. پژوهش مومینخف و همکاران^۱ نشان داد که ۱۲ ماه تمرین ترکیبی هوازی و قدرتی با شدت متوسط، سطوح استروژن و آندروژن سرم را تنها در زنان یائسه‌ی غیرورزشکاری که کاهش چربی بیش از ۲ درصد را تجربه کرده بودند، به طور معناداری کاهش می‌دهد (۳۹). در مطالعه‌ی حاضر گروه تمرین هوازی کاهش معنادار درصد چربی و وزن را تجربه نکردند، در نتیجه تغییر معناداری در میزان سطوح استروژن آنها مشاهده نشد. همچنین در مطالعه‌ی کمپبل و همکاران^۲ استرادیول در گروه محدودیت کالری (۱۶/۲- درصد) و ترکیبی (۲۰/۳- درصد) نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری داشت اما فعالیت ورزشی تنها کاهش اندکی (۴/۹- درصد) ایجاد کرد که این نتایج با پژوهش حاضر همسو است (۴۰). در پژوهشی دیگر تاثیر ۱۲ ماه تمرین هوازی با شدت متوسط بر سطوح سرمی استروژن ۱۷۳ زن یائسه‌ی کم تحرک دارای اضافه وزن مورد بررسی قرار گرفت و نتیجه‌ی آن کاهش معنادار درصد چربی و وزن بدن بود که کاهش معنادار سطوح استرادیول تنها در شرایط کاهش چربی بیش از ۲ درصد رخ داد (۴۱). روی هم رفته تعادل منفی انرژی به ویژه از طریق محدودیت کالری می‌تواند به کاهش سطوح استروژن ناشی از کاهش وزن و درصد چربی منجر شود. در نتیجه در زمان یائسگی که کاهش هورمون‌های جنسی یکی از دلایل ابتلا و پیشرفت کبد چرب به شمار می‌رود، می‌توان نتیجه گرفت که انجام تمرینات ورزشی در کنار محدودیت کالری جهت تعدیل اثرات کاهش هورمون استروژن، از طریق کاهش فاکتورهای رونویسی ChREBP، SREBP1-C و PPAR- γ و همچنین افزایش نشانگر اکسایشی PPAR- α امری ضروری است.

در پژوهش حاضر در مولفه‌های نیمرخ چربی خون به جز HDL کلسترول، در گروه ترکیبی بهبود معناداری مشاهده شد ($p=0/001$). این یافته با نتایج برخی پژوهش‌های قبلی هم‌خوانی دارد (۴۲، ۴۳). همچنین این یافته، خاطر نشان می‌کند که جهت تجربه‌ی اثرات سودمند تمرینات ورزشی و محدودیت کالری بر HDL کلسترول احتمالاً به مداخلات طولانی‌تر و شدت بیشتر تمرینات ورزشی نیاز است (۴۴). بعلاوه تمرین ورزشی مشابه با مطالعات پیشین تنها بر کاهش LDL اثر معناداری داشته و بر دیگر مولفه‌های نیمرخ چربی اثر معناداری نداشته است (۴۵، ۴۶). از آنجائیکه محدودیت کالری به تنهایی بر LDL اثر داشت و بر دیگر مولفه‌های نیمرخ چربی خون اثر معناداری نداشت، این یافته با این نظریه که بهبود نیمرخ لیپیدی با تکیه بر رژیم غذایی، به زمان نسبتاً طولانی (حداقل ۶ ماه) نیاز دارد، همسو است (۴۲). روی هم رفته با توجه به مطالعه‌ی حاضر و همگام با مطالعات پیشین (۴۷) می‌توان نتیجه گرفت که تمرینات هوازی به تنهایی، تنها در صورت کاهش وزن معنادار می‌تواند به بهبود نیمرخ لیپیدی منجر شوند و کاهش وزن همراه با ترکیب محدودیت کالری با تمرینات هوازی، راهکار موثرتری جهت بهبود مولفه‌های سندروم متابولیک در بیماران مبتلا به کبد چرب الکلی به شمار می‌رود.

¹ Monninkhof et al

² Campbell et al

یکی از مهم‌ترین نگرانی‌های کاهش استروژن در زنان یائسگی، ایجاد مقاومت انسولینی است. بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که موش‌ها پس از OVX دچار مقاومت انسولینی شدند اما با وجود تناقض نتایج، در موارد متعددی، این شرایط با انجام تمرینات ورزشی بهبود یافته است (۴۸-۵۰). چوی و همکاران^۲ خاطر نشان کردند که تمرینات هوازی و استروژن از ساز و کار مشترکی برای بهبود چربی اکتویک استفاده می‌کنند (۵۱). در این مطالعه آمده است که تمرینات ورزشی با اثرگذاری بر حساسیت انسولینی، متابولیسم گلوکز و عملکرد سلول‌های B می‌توانند به عنوان جایگزینی برای استروژن در زنان یائسگی اثرگذار باشند. همچنین ترکیبات رژیم غذایی با اثرگذاری بر مقاومت انسولینی، جریان اسیدهای چرب، لیپوژنز درون کبدی و استرس اکسیداتیو در کبد، با پاتوژنز بیماری کبد چرب غیر الکلی در ارتباط است (۵۲، ۵۳). در مطالعه‌ی حاضر هر سه گروه تمرین هوازی، محدودیت کالری و ترکیبی، کاهش معنادار سطوح گلوکز خون ناشتا و بهبود شاخص مقاومت انسولینی را تجربه کردند. در همین راستا نت و همکاران^۳ گزارش کردند که ۶ ماه تمرین هوازی با شدت متوسط سبب کاهش معنادار گلوکز ناشتا و شاخص مقاومت انسولینی (HOMA-IR) شد. همچنین در این مطالعه بهبود سطوح گلوکز در گروه تمرین هوازی، مستقل از مقادیر کاهش وزن بود (۵۴). بعلاوه کاهش معنادار مقادیر گلوکز و شاخص مقاومت انسولینی در گروه محدودیت کالری و ترکیبی با مطالعه‌ی صارمی و همکاران که اثر ۱۲ هفته محدودیت کالری و محدودیت کالری همراه با تمرین هوازی را در مردان چاق و دارای اضافه وزن مورد بررسی قرار داده بودند، همسو است (۵۵). با این وجود تفاوت معناداری بین گروه محدودیت کالری و ترکیبی با گروه تمرین هوازی در کاهش مقادیر گلوکز مشاهده شد. همچنین در سطوح انسولین ناشتا، تنها در گروه محدودیت کالری و ترکیبی بهبود معناداری مشاهده شد که با مطالعه‌ی میسون و همکاران^۴ همخوان است (۵۶). کالری رژیم غذایی و دریافت ماده‌ی غذایی مشخص، در پیشرفت استاتوز کبدی نقش اساسی دارد. در میان عوامل مرتبط با رژیم غذایی، فروکتوز یکی از مهم‌ترین عوامل، هم به عنوان سوپسترا و هم تقویت‌کننده‌ی DNL^۵ کبدی از طریق فعال‌سازی عوامل رونویسی کلیدی SREBP-1 و ChREBP است. لازم به ذکر است که سلول‌های کبدی نسبت به سلول‌های بافت‌های دیگر در معرض غلظت زیادتر فروکتوز هستند، زیرا فروکتوز پس از جذب مستقیماً از طریق ورید باب به کبد انتقال می‌یابد (۵۷). بعلاوه، کربوهیدرات‌ها می‌توانند با ایفای نقش در لیپوژنز از طریق ورود به چرخه‌ی کربس و تولید استیل کوآ برای DNL و یا با تهیه‌ی گلیسرول جهت سنتز TG از طریق تریوز فسفات^۶ بر تنظیم متابولیسم اسید چرب کبدی اثرگذار در نهایت گلوکز نیز بر تقویت رونویسی پیرووات کیناز اثر گذار است. پیرووات می‌تواند در چرخه‌ی اسید سیتریک و یا در مسیر آنابولیکی برای DNL استفاده شود (۵۸). با توجه به اینکه ترکیبات رژیم غذایی با اثرگذاری بر مقاومت انسولینی، جریان اسیدهای چرب، لیپوژنز درون کبدی و استرس اکسیداتیو در کبد، با پاتوژنز بیماری کبد چرب غیر الکلی در ارتباط است (۵۹)، این نتیجه‌گیری منطقی به نظر می‌رسد.

در مطالعه‌ی حاضر کاهش معنادار استاتوز کبدی در هر سه گروه مشاهده شد که این کاهش در گروه تمرین هوازی - با وجود عدم تغییرات وزنی قابل توجه - نسبت به دو گروه محدودیت کالری و ترکیبی معنادار بود. با

¹ Overiectomy

² Choy et al

³ Nath et al

⁴ Mason et al

⁵ De novo lipogenesis

⁶ Triose-Phosphate

توجه به اینکه مطالعات اخیر نشان داده‌اند دور کمر به عنوان یکی از شاخص‌های آنتروپومتریک مهم استئاتوز کبدی در نظر گرفته می‌شود (۶۰) و همچنین با توجه به کاهش معنادار دور کمر در گروه تمرین هوازی، این نتیجه‌گیری منطقی به نظر می‌رسد. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که تمرینات هوازی سبب کاهش ۳ تا ۴۳ درصدی در میزان چربی کبدی می‌شوند که در بعضی مطالعات این کاهش مستقل از کاهش وزن بود (۶۱، ۶۲، ۶۳). با وجود مطالعات انجام شده، شدت و حجم بهینه‌ی تمرینات جهت کاهش چربی کبدی در مطالعات متفاوت است. کیسلر و همکاران^۱ تمرینات هوازی با شدت بالا را برای بهبود کبد چرب غیر الکلی موثر دانسته‌اند (۶۴). اما در مطالعه‌ی دیگری که درباره‌ی نقش شدت و حجم فعالیت ورزشی بر چربی کبدی در ۴۸ بیمار مبتلا به NAFLD انجام شد، تغییرات شدت فعالیت ورزشی، اثر معناداری بر تغییرات چربی کبدی نداشت (۶۵). در مقاله‌ی مروری هاشیدا و همکاران، ۲۴ پروتکل فعالیت ورزشی در ۱۸ مقاله که اثر فعالیت ورزشی هوازی را بر استئاتوز کبدی بررسی کرده بودند، مورد ارزیابی قرار گرفت. کاهش استئاتوز کبدی در ۹۱/۷ درصد مطالعات مشاهده شد، که از این مقدار ۴۰ درصد آن‌ها بهبود استئاتوز کبدی را بدون کاهش وزن نشان داد (۶۶). همچنین مطالعات حیوانی و انسانی اخیر نشان داده است که فعالیت هوازی با مهار بیان عوامل سنتز تری گلیسرید نظیر SREBP1 می‌تواند بر کاهش استئاتوز کبدی بیماران مبتلا به NAFLD اثر گذار باشد (۶۷، ۲۴). با توجه به افزایش استئاتوز کبدی در نتیجه‌ی افزایش فاکتورهای رونویسی SREBP1-c، ChREBP و PPAR- γ و همچنین کاهش نشانگر اکسایشی PPAR- α ناشی از کاهش استروژن در زمان یائسگی، به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی هوازی، فعالیتی اثر بخش در بهبود NAFLD در این دوران خواهد بود.

نتیجه‌گیری

در مجموع با توجه به بهبود سطوح LDL، گلوکز، شاخص مقاومت انسولین و استئاتوز کبدی در هر سه گروه در پژوهش حاضر، می‌توان نتیجه گرفت که ۱۲ هفته پروتکل تعادل منفی انرژی، روندی موثر در بهبود عوامل مرتبط با بیماری کبد چرب الکلی در زنان یائسه به شمار می‌رود. با این وجود، تمرین هوازی همراه با محدودیت کالری می‌تواند به تغییرات موثرتری در بهبود ترکیب بدن، نیمرخ لیپیدی و کنترل متابولیکی منجر شود و تمرینات هوازی در حفظ سطح استروژن و بهبود استئاتوز کبدی موثرتر است. لذا، با توجه به پیشینه‌ی پژوهش‌های انجام شده و اهمیت کاهش استروژن در دوران یائسگی و ارتباط آن با ابتلا به کبد چرب غیر الکلی و با توجه به کاهش سطوح استروژن در نتیجه‌ی تعادل منفی ناشی از محدودیت کالری، همچنین تاثیر توامان فعالیت ورزشی و محدودیت کالری بر بهبود عوامل خطر ساز این بیماری، توصیه می‌شود از ترکیب تمرینات هوازی در کنار محدودیت کالری در روند درمان استفاده شود.

¹ Kistler et al

منابع

1. Hadizadeh F, Faghihmani E, Adibi P. 2017. Nonalcoholic fatty liver disease: Diagnostic biomarkers. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 8:11-26.
2. Arab J, Arrese M, Trauner M. 2018. Recent Insights into the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu Rev Pathol.* 24:321-350.
3. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. 2016. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis.* 20:205-214.
4. Moghaddasifar I, Lankarani KB, Moosazadeh M, Afshari M, Ghaemi A, Aliramezany M, et al. 2016. Prevalence of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Its Related Factors in Iran. *Int J Organ Transplant Med.* 7:149-160.
5. Pacifico L, Nobili V, Anania C, Verdecchia P, Chiesa C. 2011. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *World J Gastroenterol.* 17:3082-3091.
6. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. 2002. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 287:356-359.
7. Lonardo A, Carani C, Carulli N, Loria P. 2006. 'Endocrine NAFLD' a hormonocentric perspective of nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis, *J of Hepatology.* 44:1196-1207.
8. Suzuki A, Abdelmalek MF. 2009. Nonalcoholic fatty liver disease in women. *Womens Health (Lond).* 5:191-203.
9. Lavoie JM, Pighon A. 2012. NAFLD, Estrogens, and Physical Exercise: The Animal Model. *J Nutr Metab.* 914-938.
10. Picard F, Deshaies Y, Lalonde J, Samson P, Labrie C, Belanger A, et al. 2000. Effects of the estrogen antagonist EM-652.HCl on energy balance and lipid metabolism in ovariectomized rats. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 24:830-840.
11. Rogers NH, Perfield JW, 2nd, Strissel KJ, Obin MS, Greenberg AS. 2009. Reduced energy expenditure and increased inflammation are early events in the development of ovariectomy-induced obesity. *Endocrinology.* 150:2161-2168.
12. Cooke PS, Naaz A. 2004. Role of estrogens in adipocyte development and function. *Exp Biol Med (Maywood).* 229:1127-1135.
13. Malavazos AE, Gobbo G, Zelaschi RF, Cereda E. 2010. Lifestyle intervention and fatty liver disease: the importance of both disrupting inflammation and reducing visceral fat. *Hepatology.* 51:1091-1092.
14. Barsalani R, Chapados NA, Lavoie JM. 2010. Hepatic VLDL-TG production and MTP gene expression are decreased in ovariectomized rats: effects of exercise training. *Horm Metab Res.* 42:860-867.
15. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. 2002. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest.* 109:1125-1131.
16. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. 2002. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 288:321-333.
17. Zelber-Sagi S, Lotan R, Shlomain A, et al. 2012. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. *J Hepatol.* 56:1145-1151.

18. DiStefano J. 2020. NAFLD and NASH in Postmenopausal Women: Implications for Diagnosis and Treatment. *Endocrinology*. 161:134-154.
19. Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, Marrazzo A, Romagnoli D, Lonardo A. 2017. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Adv Ther*. 34:1291-1326.
20. Lee S, Dedlin AR, Kim Y, Libman I, Rivera-Vega M, et al. 2013. Aerobic exercise but not resistance exercise reduces intrahepatic lipid content and visceral fat and improves insulin sensitivity in obese adolescent girls: a randomized controlled trial. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 305:1222-1229.
21. Colberg SR, Albright AL, Blissmer BJ, Braun B, Chasan-Taber L, Fernhall B, et al. 2010. Exercise and type 2 diabetes: American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Med Sci Sport Exe*. 33:147-167
22. Rabol R, Petersen KF, Dufour S, Flannery C, Shulman GI. 2011. Reversal of muscle insulin resistance with exercise reduces postprandial hepatic de novo lipogenesis in insulin resistant individuals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 108:13705-13709.
23. Takahashi H, Kotani K, Tanaka K, Egucih Y, Anzai K. 2018. Therapeutic Approaches to Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Exercise Intervention and Related Mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 9:588.
24. Cho J, Lee I, Kim D, Koh Y, Kong J, Lee S, et al. 2014. Effect of aerobic exercise training on non-alcoholic fatty liver disease induced by a high fat diet in C57BL/6 mice. *J Exerc Nutrition Biochem*. 18:339-346.
25. Rezende RE, Duarte SM, Stefano JT, et al. 2016. Randomized clinical trial: benefits of aerobic physical activity for 24 weeks in postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *Menopause*. 23:876-883.
26. Guo R, Liang EC, So KF, Fung ML, Tipoe GL. 2015. Beneficial mechanisms of aerobic exercise on hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 14:139-144.
27. Yu H, Jia W, Guo Z. 2014. Reducing Liver Fat by Low Carbohydrate Caloric Restriction Targets Hepatic Glucose Production in Non-Diabetic Obese Adults with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Med*. 3:1050-1063.
28. Kantartzis K, Thamer C, Peter A, et al. 2009. High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 58:1281-1288.
29. Wong VW, Chan RS, Wong GL, et al. 2013. Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Hepatol*. 59:536-542.
30. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, et al. 1997. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol*. 27:103-107.
31. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, et al. 2004. 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*. 53:413-419.
32. Akyüz F, Demir K, Ozdil S, Aksoy N, Poturoğlu S, Ibrişim D, et al. 2007. The effects of rosiglitazone, metformin, and diet with exercise in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*. 52:2359-2367.

33. Ferolla SM, Silva LC, Ferrari Mde L, da Cunha AS, Martins Fdos S, Couto CA, et al. 2015. Dietary approach in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 7:2522-2534.
34. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. 2012. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association *Hepatology.* 55:2005-2023.
35. National Research Council (US) Committee on Diet and Health. 1989. *Calories: Total Macronutrient Intake, Energy Expenditure, and Net Energy Stores.*
36. Keytel LR, Goedecke JH, Noakes TD, Hiiloskorpi H, Laukkanen R, van der Merwe L, Lambert EV. 2005. Prediction of energy expenditure from heart rate monitoring during submaximal exercise. *J Sports Sci.* 23:289-297.
37. Jackson, AS, Pollock ML, Ward A. Generalized equations for predicting body density of women. 1980. *Med Sci Sports Exerc.* 12:175-181.
38. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 28:412-419.
39. Monninkhof EM, Velthuis MJ, Peeters PHM, Twisk JWR, Schuit AJ. 2009. Effect of exercise on postmenopausal sex hormone levels and role of body fat: A randomized controlled trial. *Journal of clinical oncology.* 27: 4492-4499.
40. Campbell KL, Foster-Schubert KE, Alfano CM, Wang CC, Wang CY, Duggan CR, et al. 2012. Reduced-calorie dietary weight loss, exercise, and sex hormones in postmenopausal women: randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 30:2314-2326.
41. McTiernan A, Tworoger SS, Ulrich CM, Yasui Y, Irwin ML, Rajan KB, et al. 2004. Effect of exercise on serum estrogens in postmenopausal women: a 12- month randomized clinical trial. *Cancer Res.* 64:2923-2928.
42. Wegge JK, Roberts CK, Ngo TH, Barnard RJ. 2004. Effect of diet and exercise intervention on inflammatory and adhesion molecules in postmenopausal women on hormone replacement therapy and at risk for coronary artery disease. *Metabolism: clinical and experimental.* 53:377-381.
43. Yassine HN, Marchetti CM, Krishnan RK, Vrobel TR, Gonzalez F, Kirwan JP. 2009. Effects of exercise and caloric restriction on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in older obese adults—a randomized clinical trial. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 64:90-95.
44. Saremi A, Asghari M, Ghorbani A. 2010. Effects of aerobic training on serum omentin-1 and cardiometabolic risk factors in overweight and obese men. *Journal of sports sciences.* 28:993-998.
45. Park DH, Ransone JW. 2003. Effects of submaximal exercise on high-density lipoprotein-cholesterol subfractions. *Int J Sports Med.* 24:245-251.
46. George AS, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. 2009. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 50:68-76.
47. Fletcher B, Berra K, Ades P, Braun LT, Burke LE, Durstine JL, et al. 2005. Managing abnormal blood lipids: a collaborative approach. *Circulation.* 112:3184-3209.

48. Latour M, Shinoda M, Lavoie J. 2001. Metabolic effects of physical training in ovariectomized and hyperestrogenic rats. *Journal of Applied Physiology*. 90:235-241.
49. Hansen P, McCarthy T, Pasia E, Spina R.J, Gulve E. 1996. Effects of ovariectomy and exercise training on muscle GLUT-4 content and glucose metabolism in rats. *Journal of Applied Physiology*. 80:1605-1611.
50. Saengsirisuwan V, Pongseeda S et al. 2009. Modulation of insulin resistance in ovariectomized rats by endurance exercise training and estrogen replacement. *Metabolism*. 58:38-47.
51. Choi B, Jang J, Park S. 2005. Estrogen and exercise may enhance β -cell function and mass via insulin receptor substrate 2 induction in ovariectomized diabetic rats. *Endocrinology*. 146:4786-4794.
52. Conlon BA, Beasley JM, Aebersold K, Jhangiani SS, Wylie-Rosett J. 2013. Nutritional management of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutrients*. 5:4093-4114.
53. Asrih M, Jornayvaz FR. 2014. Diets and nonalcoholic fatty liver disease: the good and the bad. *Clin Nutr*. 33:186-190.
54. Nath P, Panigrahi MK, Sahu MK, Narayan J, Sahoo RK, Patra AA, et al. 2020. Effect of Exercise on NAFLD and Its Risk Factors: Comparison of Moderate versus Low Intensity Exercise. *Journal of clinical and translational hepatology*. 8:120-126.
55. Bahrami A1, Saremi A. 2011. Effect of caloric restriction with or without aerobic training on body composition, blood lipid profile, insulin resistance, and inflammatory marker in middle-age obese /overweight men. *Arak Medical University Journal (AMUJ)*. 14:11-19.
56. Mason C, Schubert KE, Imayama I, Kong A, Xiao L, Bain C, et al. 2011. Dietary Weight Loss and Exercise Effects on Insulin Resistance in Postmenopausal Women. *Am J Prev Med*. 41:366-375.
57. Softic S, Cohen DE, Kahn CR. 2016. Role of dietary fructose and hepatic de novo lipogenesis in fatty liver disease. *Dig. Dis. Sci*. 61:1282-1293.
58. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. 2015. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J. Hepatol*. 62:1148-1155.
59. Okita M, Hayashi M, Sasagawa T, Takagi K, Suzuki K, Kinoyama S, et al. 2001. Effect of moderately energy-restricted diet on obese patients with fatty liver. *Nutrition*. 17: 542- 547.
60. Grotti Clemente A. 2016. Waist circumference as a marker for screening nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Paul Pediatr*. 34(1):47-55.
61. Sullivan S, Kirk EP, Mittendorfer B, Patterson BW, Klein S. 2012. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 55:1738-1745.
62. Khaoshbaten M, Gholami N, Sokhtehzari, S, Monazami A.H, Nejad, M.R. 2013. The effect of an aerobic exercise on serum level of liver enzymes and liver echogenicity in patients with non alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench*. 6:112-116.
63. Shamsoddini A, Sobhani V, Ghamar Chehreh M.E, Alavian S.M, Zaree A. 2015. Effect of Aerobic and Resistance Exercise Training on Liver Enzymes and Hepatic Fat in Iranian Men With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepat. Mon*. 15:314-334.

64. Kistler K.D, Brunt E.M, Clark J.M, Diehl A.M, Sallis J.F, Schwimmer J.B. 2011. NASH CRN Research Group. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am. J. Gastroenterol.* 106:460-468.
65. Keating SE, Hackett DA, Parker HM, O'Connor HT, Gerofi JA, Sainsbury A, et al. 2015. Effect of aerobic exercise training dose on liver fat and visceral adiposity. *J Hepatol.* 63:174-182.
66. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. 2017. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol.* 66:142-152.
67. Woo M, Lu A. 2015. Effects of aerobic exercise combined with controlled diet on the serum level of SREBP-1c and RBP4 in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine.* 30:132-137.

Effect of Aerobic Training and Calorie Restriction on Lipid profile, Liver Steatosis and Hormonal Changes in Postmenopausal Women with Non-Alcoholic Fatty-Liver Disease (NAFLD)

Elham Akbarzadeh ¹, Hamid Mohebbi ^{1*}, Afshin Shafaghi ².

1 Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran

2 Department of Internal Medicine, School of Medicine, GI Cancer Screening and Prevention Research Center, Razi Hospital, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

* **Corresponding author:** mohebbi@guilan.ac.ir

Abstract

Background and Purpose: Estrogen deficiency during menopause is one of the causes of fatty liver and metabolic syndrome and its progression in postmenopausal women. Due to the importance of estrogen reduction during menopause and its relationship with non-alcoholic fatty liver disease, as well as the effect of exercise and calorie restriction on improving the risk factors for this disease, in this study the effect of aerobic training and calorie restriction on lipid profile, liver steatosis and hormonal changes in Postmenopausal Women with Non-Alcoholic Fatty-Liver Disease (NAFLD) was evaluated.

Methodology: Twenty-four women with type 1 non-alcoholic fatty volunteered to participate in this study. The Subjects were randomly divided into 3 groups: aerobic training, calorie restriction and calorie restriction with aerobic training. In the calorie restriction group, 25% of each subject's daily energy requirement was reduced for 12 weeks. In the aerobic training group, 25% increase in energy expenditure through aerobic exercise was considered. Aerobic training was running on a treadmill based on MET=6 (65% to 80% of the subject's heart rate reserve) 4 days a week for 12 weeks. Also in the combined group, 12.5% increase in energy expenditure through aerobic exercise and 12.5% calorie restriction through low calorie diet were considered. Plasma levels of estrogen, lipid profile, fasting insulin and glucose 48 hours before and after the training period were measured. Liver fat was measured using abdominal elastography.

Results: After 12 weeks, plasma estrogen and serum insulin levels in the calorie restriction group (-7.91%, -19.23%, respectively) and combined (-7.03%, -25.65%, respectively) decreased significantly compared to the pretest ($p < 0.05$), But no significant change was observed in the aerobic training group. Only in the combined group, the levels of cholesterol (-7.94%) and triglycerides (-9.58%) showed a significant decrease compared to the pretest ($p < 0.05$). There was no significant change in HDL levels in any of the groups after 12 weeks. All three groups, aerobic exercise, calorie restriction and combination compared to the pretest, significantly reduced the LDL levels (-2.41%, -1.54%, -2.27%, respectively), fasting glucose (-1.99%, -5.65, -6.99%, respectively), insulin resistance index (-11.32%, -23.38%, -30.96%, respectively), and hepatic steatosis (-14.50%, -6.22%, -5.90%, respectively) ($p < 0.05$).

Conclusion: In general, considering the improvement of LDL, fasting glucose, insulin resistance index and liver steatosis in all three groups in the present study, it can be concluded that 12 weeks of negative energy balance protocol is an effective process in improving the factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in postmenopausal women. However, aerobic exercise combined with calorie restriction can lead to more effective changes in improving body composition, lipid profile, and metabolic control, and aerobic exercise is more effective in maintaining estrogen levels and improving hepatic steatosis. Therefore, according to the background of research and the importance of estrogen reduction during menopause and its relationship with non-alcoholic fatty liver disease and due to the decrease in estrogen levels as a result of negative balance due to calorie restriction, to improve the risk factors for this disease, it is recommended to use a combination of aerobic exercise along with calorie restriction in the treatment process.

Key words: Aerobic Training, Calorie Restriction, Insulin Resistance, NAFLD, Postmenopausal Women