

پاسخ برخی هیپاتوکین‌ها و مقاومت انسولینی به یک دوره تمرینات اینتروال شدید در زنان

مبتلا به کبد چرب غیر الکلی

بهلول قربانیان^۱، یوسف صابری^۲

چکیده

سابقه و هدف: هیپاتوکین‌های کبدی یکی از عوامل دخالت‌کننده در بیماری کبد چرب غیر الکلی می‌باشد. یکی از روش‌های درمانی موثر در این بیماری، تمرینات ورزشی می‌باشد. هدف از مطالعه حاضر بررسی پاسخ برخی عوامل هیپاتوکینی به یک دوره تمرینات تناوبی شدید در زنان مبتلا به کبد چرب غیر الکلی می‌باشد. **مواد و روشها:** مطالعه حاضر از نوع نیمه تجربی بوده که جامعه مورد مطالعه آن زنان مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بود که ۲۵ نفر از آن‌ها به روش نمونه‌گیری تصادفی در دو گروه، تمرین یا کنترل تقسیم شدند. پروتکل تمرین تناوبی شدید به مدت ۸ هفته و چهار جلسه در هفته و هر جلسه به مدت ۶۰ دقیقه اجرا شد. نمونه‌های خونی در شرایط پیش و پس از آزمون به مقدار ۵ سی‌سی از ورید بازویی گرفته شد. مقادیر کموناکسین ۲ حاصل از لکوسیت (LECT2)، فاکتور رشد وابسته به آنژیوپوئیتین (AGF)، گلوبولین متصل به هورمون جنسی (SHBG) و انسولین اندازه‌گیری شد. برای بررسی تغییرات درون گروهی پیش‌آزمون با پس‌آزمون متغیرهای وابسته از آزمون تی وابسته، برای تعیین تفاوت معنادار بین گروه‌ها از آزمون تی مستقل استفاده شد. **یافته‌ها:** مطالعه حاضر نشان داد که بعد از هشت هفته تمرینات اینتروال شدید LECT2 و AGF در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل و پیش‌آزمون کاهش معنادار و SHBG افزایش معناداری داشت ($p < 0.05$). همچنین مقاومت انسولینی، درصد چربی بدن، شاخص توده بدن و نسبت دور کمر به لگن در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری داشت ($p < 0.05$). **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد تمرینات اینتروال شدید در زنان مبتلا به کبد چرب غیر الکلی به عنوان یک راهکار غیر دارویی برای بهبود مقاومت انسولینی و بهبود هیپاتوکینهای مرتبط با کبد چرب می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: تمرینات اینتروال شدید، SHBG، LECT2، AGF، کبد چرب غیر الکلی

^۱ دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران نویسنده مسئول:

b.gorbanian@gmail.com

^۲ دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

مقدمه

بیماری کبد چرب غیرالکلی^۱ (NAFLD)، نوعی تجمع چربی در سلول‌های کبدی است که در صورت عدم کنترل، روندی بدخیم را به سمت فیروز شدن بافت کبد و تخریب سلولی آن طی می‌کند. این بیماری شایع‌ترین بیماری مزمن کبدی است که با شیوع ۳۳-۲۰ درصدی در جهان شناخته شده است (۱). افزایش غلظت تری گلیسرید داخل سلولی در کبد، اولین مرحله برای بروز و پیشرفت این بیماری است که در صورت عدم کنترل پیشرفت آن، در نهایت به وضعیت پیشرفته‌تر مانند سیروز کبدی و تخریب بافت کبد منتهی می‌شود. بعلاوه این بیماری یک عامل خطر مستقل برای بیماری‌هایی نظیر دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی عروقی است و همچنین در زنان تجمع چربی بیشتر از مردان می‌باشد (۲). بطور کلی کبد چرب را می‌توان به دو نوع کبد چرب غیرالکلی^۲ (NAFL) و استئاتوهپاتیت غیرالکلی^۳ (NASH) تقسیم کرد (۲). در نوع کبد چرب غیر الکلی، استئاتوز کبدی خود را بدون التهاب نشان می‌دهد ولی در نوع استئاتوهپاتیت غیرالکلی استئاتوز خود را همراه با التهاب کبد نشان می‌دهد که از نظر پاتولوژی تشخیص افتراقی آن با استئاتوهپاتیت الکلی دشوار است (۳). بروز بیماری بیشتر در سنین ۴۰ تا ۶۰ سال می‌باشد (۳). از عوامل دخالت کننده در این بیماری می‌توان به هیپاتوکین‌های کبدی اشاره کرد. هیپاتوکین‌هایی که عمدتاً توسط کبد تولید می‌شوند، شامل فتوئین آ و ب، گلوبولین متصل به هورمون جنسی^۴ (SHBG)، فاکتور رشد وابسته به آنژیوپوئیتین^۵ (AGF) و کموتاکسین ۲ حاصل از لکوسیت^۱ (LECT2) می‌باشد. SHBG عمدتاً در کبد تولید می‌شود (۵،۴). عملکرد اصلی این هیپاتوکین انتقال هورمون جنسی است، با این حال، غلظت سرمی SHBG نیز با متابولیسم گلوکز، چاقی و اجزای سندرم متابولیک ارتباط دارد (۶). در زنان یائسه با NAFLD، غلظت پایین این هیپاتوکین در مقایسه با گروه شاهد تشخیص داده شده است و مشخص شده است که غلظت سرمی SHBG بدون توجه به سن، BMI و دور کمر، با NAFLD در ارتباط است (۷). به طور مشابه، ارتباط غلظت کم هیپاتوکین با NAFLD نیز در بیماران دیابتی نوع ۲ نشان داده شده است (۸). علاوه بر این، غلظت سرمی SHBG با افزایش میزان چربی داخل کبدی کاهش می‌یابد و معرفی تغییر سبک زندگی به عنوان یک درمان برای چاقی باعث افزایش غلظت سرمی SHBG شد که با کاهش میزان چربی کبد همراه می‌باشد (۹،۱۰). عامل رشد مرتبط با آنژیوپوئیتین (AGF) (همچنین به عنوان پروتئین ۶ مرتبط با آنژیوپوئیتین شناخته می‌شود) که توسط ژن Angptl6 کدگذاری شده است به صورت عمده از کبد به داخل گردش خون ترشح می‌شود (۱۱). مطالعات نشان داده است که موش‌های چاق شده کمبود AGF، مقاومت انسولین و انباشت لیپید در کبد و عضلات اسکلتی را داشتند. بنابراین این هیپاتوکین ممکن است عملکردی مهمی در سوخت و ساز لیپید و کربوهیدرات داشته باشد و ممکن است به عنوان پروتئینی در نظر گرفته شود که دشمن چاقی و مقاومت به انسولین باشد (۱۲). با این حال، ابرت و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند که غلظت سرمی AGF به طور قابل توجهی در بیماران دیابتی در مقایسه با بیماران غیر دیابتی افزایش یافته است. علاوه بر این، AGF در ارتباط مستقیم با نشانگرهای مقاومت انسولین است و در ارتباط منفی با کلسترول و HDL می‌باشد. نامکونگ و همکاران (۲۰۱۱) سطوح بیشتری از AGF را در بیماران

¹ Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

² Non-Alcoholic Fatty Liver

³ Nonalcoholic SteatoHepatitis

⁴ Sex Hormone Binding Globulin

⁵ Angiopoietin-related Growth Factor

⁶ Leukocyte Derived Chemotaxin 2

مبتلا به سندروم متابولیک در مقایسه با گروه کنترل را نشان دادند. به طوری که سندروم متابولیکی یک پیش بینی کننده برای سطوح سرمی AGF می باشد (۱۳،۱۴). بنابراین این هیپاتوکین به طور بالقوه در پاتوژنز بیماری کبد چرب درگیر می باشد (۱۵). همچنین از هیپاتوکین های دیگری که با چاقی و مقاومت انسولینی درگیر است، LECT2 می باشد (۱۶). در انسان LECT2 عمدتاً در هیپاتوسیت ها بیان می شود (۱۷). داده های مطالعات حیوانی نشان داده است که بیان LECT2 در کبد در رژیم غذایی با چربی بالا بیشتر است. حذف LECT2 در موش، حساسیت انسولین را بهبود می بخشد، که این موضوع نقش LECT2 در اختلالات متابولیکی را نشان می دهد. درمان با پروتئین LECT2 نوترکیب موجب ایجاد مقاومت به انسولین در عضلات اسکلتی از طریق اختلال در سیگنالینگ انسولین می شود (۱۷).

در مطالعات تجربی، بیان LECT2 در کبد توسط AMP کیناز به طور منفی تنظیم می شود. علاوه بر این، در مطالعات انسانی نشان داده شده است که LECT2 سرم یک ارتباط مستقیمی با BMI، دور کمر، HOMA-IR¹ و HbA1c² دارد (۱۸). اوکومورا و همکاران (۲۰۱۳) گزارش دادند که سطح سرمی LECT2 به طور قابل توجهی در بیماران چاق و NAFLD بیشتر می باشد (۱۸). از طرفی تاکنون سازوکار اثرگذار مثبت تمرینات ورزشی بر NAFLD مشخص نشده است. ورزش NAFLD را مستقل از کاهش وزن بهبود می بخشد، اگرچه، دوز بهینه ورزش و مکانیسم های پاتوفیزیولوژیک که باعث بهبود NAFLD می شوند هنوز معلوم نیست. به هر حال آمارها نشان می دهند که تنها حدود ۳۰٪ افراد وقت کافی برای انجام فعالیت های طولانی مدت هوازی را دارند و بسیاری نیز از خسته کننده بودن این نوع تمرینات شکایت داشته اند، از این رو مطالعات جدید با استفاده از روش های جدید تمرینی به یک ایده اثرگذار و بهتر نسبت به تمرینات هوازی طولانی مدت و خسته کننده قدیمی دست یافته اند و نشان داده اند که این تمرینات علاوه بر صرفه جویی در زمان از لحاظ فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی نیز دارای فواید دیگری نیز می باشند. یکی از این تمرینات ورزشی، تمرینات اینتروال شدید می باشد. HIIT شامل تناوب های فعالیت ورزشی با شدت زیاد و وهله های استراحتی فعال با شدت پایین است. تمرین تناوبی شدید یک مدل بسیار کار آمد زمانی تمرین ورزشی بوده و بسیاری از سازگاری های متابولیکی با تمرین استقامتی و منظم را تحریک می کند (۱۹). در همین راستا تراپ و همکاران (۲۰۰۸) و لیتل و همکاران (۲۰۱۱) اثر تمرین تناوبی شدید را بر میزان مقاومت انسولینی آزمایش نمودند که یافته ها بیانگر کاهش مقاومت انسولینی آزمودنی ها بود (۲۰،۲۱). بنابراین، این طور به نظر می رسد که تمرین های اینتروال شدید می تواند در کاهش درصد چربی بدن و نیز کاهش مقاومت به انسولین اثر گذار باشد (۲۲). از فواید این نوع تمرینی می توان به بهبود فاکتورهای چون آمادگی هوازی و بی هوازی، فشار خون، عوامل قلب و عروقی، نیم رخ لپیدی، کاهش وزن در اثر تجزیه چربی های شکمی، حفظ توده عضلانی و افزایش حساسیت انسولینی به دلیل آمادگی بیشتر عضلات برای مصرف گلوکز اشاره کرد (۲۳،۲۴). به دلیل اینکه آثار متابولیکی تمرینات اینتروال شدید حداقل تا ۴۸ ساعت باقی می ماند، می تواند به راحتی و در حداقل زمان، در همه سطوح آمادگی مورد استفاده قرار گیرد، برای افراد با شرایط ویژه نیز مورد استفاده قرار می گیرد (۲۵). بنابراین با توجه به کمبود مطالعات مربوط به تاثیر تمرینات اینتروال شدید بر روی فاکتورهای هیپاتوکینی، عوارض درمان های دارویی محدودی برای کبد چرب (افزایش وزن پیشرونده و هزینه بالا استفاده مداوم و منظم از آنها) و همچنین تجمع چربی بیشتر در جامعه زنان باعث شد تا مطالعه حاضر در پی رسیدن به این سوال باشد که آیا یک دوره

¹ Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

² Hemoglobin A1c

تمرینات اینتروال شدید بر سطوح سرمی LECT2، AGF، SHBG و مقاومت انسولینی در زنان مبتلا به کبد چرب غیر الکلی تاثیر معناداری دارد یا نه؟

روش پژوهش

مطالعه حاضر از نوع نیمه تجربی بوده و طرح آن به صورت پیش آزمون - پس آزمون با گروه شاهد می باشد. جامعه آماری شامل زنان بیمار مبتلا به کبد چرب بود که براساس نمونه گیری تصادفی و به صورت داوطلبانه از بین بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب با دامنه سنی ۳۰ - ۵۰ سال مراجعه کننده به مراکز درمانی تبریز تعداد ۲۵ نفر انتخاب شدند. همه افراد داوطلب قبل از نام نویسی باید معیار ورود این مطالعه را می داشتند. معیارهای ورود شامل عدم استعمال دخانیات، عدم مصرف الکل، عدم ابتلا به بیماریهای تنفسی، التهابی، قلبی-عروقی، کلیوی و سایر بیماریهای مزمن. همچنین بیماران استئوپاتیت الکلی و بیماران سیروز کبدی و بیمارانی که از مکمل های غذایی و رژیم غذایی تعریف شده استفاده می کنند و در یک ماه گذشته کاهش شدید وزن داشته اند از فرآیند تحقیق خارج شدند. پس از توضیح و شرح کامل موضوع، اهداف، روشهای تحقیق، تکمیل و اخذ فرم رضایتنامه و تکمیل پرسشنامه سلامت و سابقه ورزشی و معاینه بوسیله پزشک، آزمودنی ها پس از احراز شرایط ذکر شده، و دریافت کد اخلاق از کمیته پژوهش و اخلاق دانشگاه با کد IR.TABRIZ.RC.1399.472 در قالب طرح نیمه تجربی به صورت تصادفی به دو گروه تمرین (۱۳ نفر) و کنترل (۱۲ نفر) تقسیم شدند. گروه تمرین در یک برنامه تمرینی هشت هفته ای که هر هفته شامل چهار جلسه و هر جلسه یک ساعت انجام شد. درحالی که گروه شاهد در مدت پژوهش روش زندگی معمول خود را حفظ و دنبال کردند. بعد از انتخاب آزمودنی ها، ۴۸ قبل از شروع برنامه تمرینی خونگیری به منظور ارزیابی سطوح سرمی LECT2 و AGF و SHBG صورت گرفت. در ادامه آزمودنی های گروه تجربی به مدت هشت هفته به اجرای برنامه تمرینی پرداختند و در پایان هفته هشتم و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی نیز نمونه های خونی برای بار دوم دریافت گردید. برنامه تمرین تناوبی شدید شامل یک دقیقه دویدن با شدت ۸۰-۸۵ درصد ضربان قلب بیشینه با فواصل استراحت فعال ۲ دقیقه ای با شدت ۵۰-۵۵ درصد ضربان قلب بیشینه بود که در جلسه اول ۶ نوبت اجرا شد و به مرور تا هفته هشتم به ده نوبت رسید (۲۳).

جدول ۱: برنامه تمرینی HIIT

هفته	تمرین			استراحت فعال	
	تواتر	مدت اجرا	شدت	مدت	شدت
اول - دوم	۶	۱ دقیقه	۸۰ درصد	۲ دقیقه	۵۵-۵۰ درصد
سوم - چهارم	۶	۱ دقیقه	۸۰ درصد	۲ دقیقه	۵۵-۵۰ درصد
پنجم - ششم	۸	۱ دقیقه	۸۵ درصد	۲ دقیقه	۵۵-۵۰ درصد
هفتم - هشتم	۱۰	۱ دقیقه	۸۵ درصد	۲ دقیقه	۵۵-۵۰ درصد

روش نمونه گیری خون

خون گیری (۵ میلی لیتر) از ورید بازو و در حالت نشسته در دو مرحله، یک روز قبل از اولین جلسه ی تمرین (پیش آزمون) و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه ی تمرین در هفته ی ۸ و پس از ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی انجام شد. پس

از پایان خون گیری، نمونه‌ها در لوله‌های محتوی ماده ضد انعقاد (۳ تا ۴ میلی گرم در میلی لیتر اتیلن دی آمین تترا استیک اسید EDTA) ریخته شده و سپس از طریق سانتریفوژ پلاسما جدا شده و در منفی ۷۰ درجه سانتی گراد برای آنالیزهای بعدی فریز شد. مقادیر پلاسمایی AGF و SHBG و LECT2 با روش الایزا (ELISA)، پروفایل لیپیدی با استفاده از روش رنگ سنجی آنزیمی سنجش شد و گلوکز و انسولین از طریق کیت شرکت Elabscience آمریکا که گلوکز به روش کالریمتریک و انسولین به روش الایزا با حساسیت و دامنه $0.47-50 \mu\text{IU/ml}$ و $0.78-50 \mu\text{IU/ml}$ مقاومت انسولینی از طریق فرمول مربوطه اندازه‌گیری شد.

$$\text{HOMA-IR} = [(\text{میکرویونیت بر میلی لیتر}) \text{ انسولین} \times (\text{میلی گرم بر میلی لیتر}) \text{ گلوکز}] / 40.5$$

برای تعیین شاخص توده بدن از تقسیم وزن بر قد به توان دو استفاده شد. حداکثر اکسیژن مصرفی ($\text{VO}_{2\text{max}}$) از آزمون یک مایل راه رفتن با حداکثر توان راکپورت و برای تعیین درصد چربی بدن از اندازه‌گیری ضخامت چین‌های پوستی پشت بازو، شکم و فوق خاصره سمت راست بدن با استفاده از کالیپر و فرمول بروزک و همکاران (۱۹۶۷) استفاده شد. و همچنین اندازه‌گیری‌های مربوط به دور کمر و دور باسن جهت تعیین نسبت آنها با استفاده از متر نواری انجام گرفت. همچنین AGF و SHBG با استفاده از کیت شرکت Elabscience آمریکا که AGF با حساسیت و دامنه 0.19 ng/mL و $0.31-20 \text{ ng/mL}$ و SHBG با حساسیت و دامنه $3/75 \text{ pmol/mL}$ و $4.0-6/25 \text{ pmol/mL}$ و LECT2 با استفاده از کیت شرکت biovendor با حساسیت $0.1-10 \text{ ng/mL}$ اندازه گرفته شد.

روش‌های تجزیه و تحلیل آماری

پس از جمع‌آوری داده‌های خام ابتدا با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف، نرمال بودن توزیع داده‌ها بررسی شد. از آزمون t مستقل و وابسته برای مقایسه میانگین درون گروهی و بین گروهی متغیرها استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل و انجام آزمون‌های آماری از نرم افزار SPSS 21 در سطح معنی‌داری 0.05 استفاده شد.

یافته‌ها

بعد از مداخله هشت هفته‌ای تمرینات اینتروال شدید تغییرات درون گروهی LECT2 و AGF، مقاومت انسولینی، درصد چربی بدن، شاخص توده بدن در گروه تمرین کاهش معنادار و SHBG و حداکثر اکسیژن مصرفی افزایش معناداری داشت ($p < 0.05$). اما LECT2 و AGF، مقاومت انسولینی، درصد چربی بدن، شاخص توده بدن و SHBG و حداکثر اکسیژن مصرفی در گروه کنترل تغییر معناداری نداشت ($p > 0.05$). همچنین تغییرات بین گروهی تفاوت معنادار متغیرهای مورد مطالعه را در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل نشان داد (نسبت به پس آزمون) ($p < 0.05$).

جدول ۲: میانگین متغیرهای جسمانی، فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی گروه هادر پیش آزمون

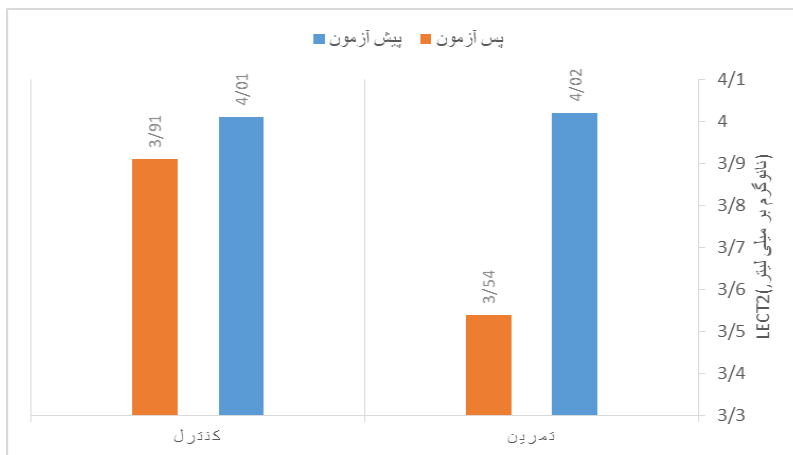
پیش آزمون			مرحله متغیر	
آزمون تی		گروه تجربی (n=۱۳)		
P	t			
-	-	۴۲/۶۶ ± ۷/۰۸	گروه کنترل (n=۱۲)	سن (سال)
-	-	۱۶۱/۵۰ ± ۴/۷	۴۱/۷۶ ± ۶/۱۷	قد (سانتی متر)
۰/۲۷	-۱/۱۱	۷۲/۲۶ ± ۵/۳۵	۷۴/۵۰ ± ۴/۶۹	وزن (کیلوگرم)
۰/۳۴	-۰/۹۶۱	۲۹/۰۲ ± ۱/۵۳	۲۹/۶۴ ± ۱/۶۷	BF (درصد)
۰/۵۵	-۰/۵۹۶	۲۷/۴۵ ± ۱/۵۲	۲۷/۸۵ ± ۱/۸۳	BMI (کیلوگرم بر متر مربع)
۰/۹۱	-۰/۱۰۷	۰/۸۱ ± ۰/۰۳	۰/۸۲ ± ۰/۰۳	WHR
۰/۶۱	-۰/۵۰۶	۳۴/۲۸ ± ۲/۴۰	۳۴/۷۸ ± ۲/۴۶	VO ₂ max (میلی لیتر / کیلوگرم بر دقیقه)
۰/۹۱	-۰/۱۱۳	۴/۴۹ ± ۰/۹۷	۴/۵۴ ± ۱/۲۹	HOMA-IR
۰/۳۰	۳/۳۷	۱۵/۸۴ ± ۱/۲۹	۱۵/۴۷ ± ۱/۷۶	انسولین (واحد بین المللی میکرو در هر میلی لیتر)
۰/۹۴	-۰/۰۷	۱۱۷/۱۳ ± ۱۸/۵۲	۱۱۷/۷۰ ± ۲۰/۲۹	قندخون (میلی گرم بر دسی لیتر)

p < ۰/۰۵ به عنوان سطح معنادار در نظر گرفته شده است

جدول ۳: میانگین متغیرهای جسمانی، فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی گروه ها در پس آزمون

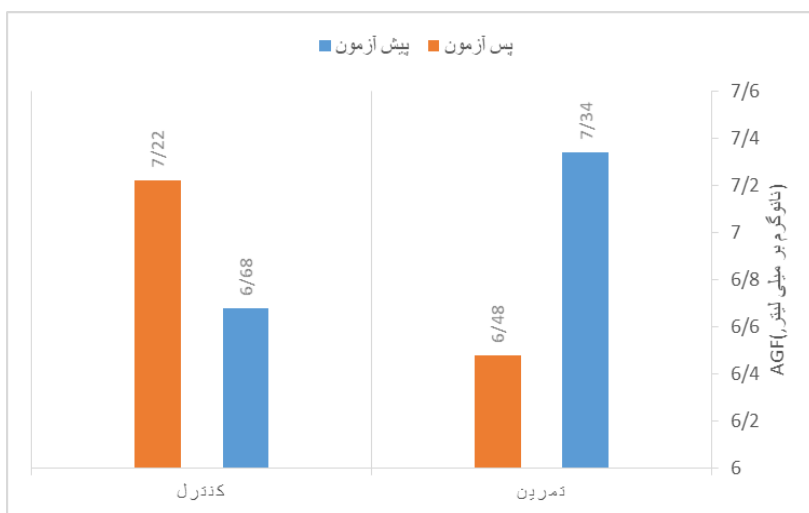
پس آزمون			مرحله متغیر	
آزمون تی		گروه تجربی (n=۱۳)		
P	T			
۰/۰۳۴	۲/۲۵۰	۷۳/۹۱ ± ۵/۱۸	۶۹/۶۶ ± ۴/۲۶	وزن (کیلوگرم)
۰/۰۰۱	۵/۹۶	۲۹/۵۶ ± ۱/۳۵	۲۶/۱۴ ± ۱/۴۹	BF (درصد)
۰/۰۰۱	۳/۱۷	۲۸/۰۷ ± ۱/۶۹	۲۶/۰۳ ± ۱/۵۱	BMI (کیلوگرم بر متر مربع)
۰/۰۰۱	۴/۲۸	۰/۸۳ ± ۰/۰۳	۰/۷۷ ± ۰/۰۲	WHR
۰/۰۰۱	-۵/۷۷	۳۲/۵۰ ± ۲/۳۸	۳۸/۴۱ ± ۲/۷۰	VO ₂ max (میلی لیتر / کیلوگرم بر دقیقه)
۰/۰۱۹	۲/۵۳	۴/۶۴ ± ۱/۳۱	۳/۳۶ ± ۱/۲۰	HOMA-IR
۰/۰۰۳	۳/۳۷	۱۶/۳۶ ± ۲/۰۶	۱۳/۷۰ ± ۱/۸۷	انسولین (واحد بین المللی میکرو در هر میلی لیتر)
۰/۲۰	۱/۳۱	۱۱۳/۶۴ ± ۲۵/۰۵	۱۰۰/۸۸ ± ۲۳/۵۶	قندخون (میلی گرم بر دسی لیتر)

p < ۰/۰۵ به عنوان سطح معنادار در نظر گرفته شده است



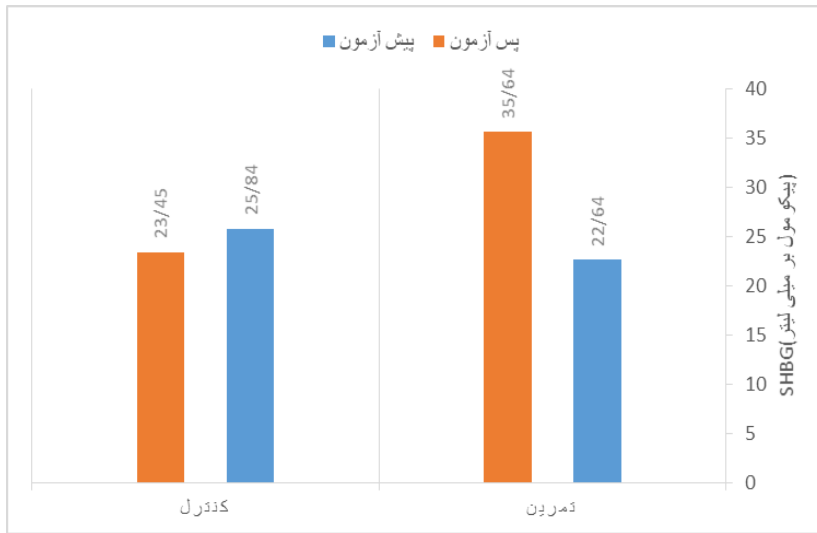
نمودار ۱: تغییرات LECT2 بعد از هشت هفته تمرینات اینتروال شدید در دو گروه تمرین و کنترل

*اختلاف معنادار بین پیش آزمون و نسبت به گروه کنترل



نمودار ۲: تغییرات AGF بعد از هشت هفته تمرینات اینتروال شدید در دو گروه تمرین و کنترل

*اختلاف معنادار بین پیش آزمون و نسبت به گروه کنترل



نمودار ۳: تغییرات SHBG بعد از هشت هفته تمرینات ایترنال شدید در دو گروه تمرین و کنترل

*اختلاف معنادار بین پیش آزمون و نسبت به گروه کنترل

بحث و بررسی

از یافته‌های مطالعه حاضر می‌توان به افزایش SHBG بعد از هشت هفته تمرینات ایترنال شدید اشاره کرد. گردش خونی گلبولین اتصال دهنده هورمون جنسی که از کبد ترشح می‌شود، عملکرد بیولوژیکی و سیگنالینگ هورمون‌های جنسی را تنظیم می‌کند (۹۷). رابطه بین این هورمون‌ها و هموستاز گلوکز پیچیده است. به عنوان مثال، سطح تستوسترون با مقاومت به انسولین، عدم تحمل گلوکز و افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ در زنان رابطه مثبتی وجود دارد (۹۸، ۹۹). رابطه SHBG و متابولیسم گلوکز نسبت به هورمون‌های جنسی و متابولیسم گلوکز سازگار می‌باشد. غلظت SHBG در گردش خون با حساسیت به انسولین در انسان ارتباط مستقیمی دارد و نشان می‌دهد که SHBG در گردش خون ممکن است از ایجاد دیابت نوع ۲ جلوگیری کند (۲۶). در یک مطالعه مقطعی که SHBG پلاسما را در ۲۳۳ مرد اندازه‌گیری کرد و ارتباط معنی‌داری بین غلظت SHBG پلاسما و چربی داخل کبدی با سونوگرافی وجود داشت (۲۷). علاوه بر این تحقیقات نشان داده است، گردش خون SHBG با تغییرات در شیوه زندگی از جمله کنترل رژیم غذایی و ورزش هوازی افزایش نشان داده است و پاسخ به افزایش SHBG با کاهش استتاتوز کبدی بیشتر از کاهش با چربی احشایی ارتباط می‌یابد که با مطالعه حاضر همسو می‌باشد (۲۶). مطالعات، کیم و همکاران و فاهرنر و هاکنر با مطالعه حاضر همسو می‌باشد (۲۸، ۲۹). تیمچوک و همکاران نشان دادند پیاده روی روزانه به مدت ۳ هفته به همراه رژیم درمانی با افزایش ۳۸ درصد SHBG سرم در مردان چاق همراه است (۳۰). کیم و همکاران نشان دادند تمرین هوازی به مدت ۱۶ هفته، SHBG سرم را ۶٪ در زنان یائسه چاق (۲۸) افزایش داده است. فاهرنر و هاکنر طی مطالعه خود نشان دادند که یک دوره تمرین دویدن ۴۵ دقیقه در مردان سالم، تغییر قابل توجهی در افزایش SHBG سرم روی داد (۲۹). از مطالعات ناهمسو با مطالعه حاضر به مطالعه خورشیدی و همکاران، مونیخوف و همکاران می‌توان اشاره کرد (۳۱، ۳۲). با توجه به یافته‌های همسو و ناهمسو این احتمال وجود دارد که نوع، شدت و مدت تمرینات ورزشی به کار رفته و همچنین آزمودنی‌های مورد مطالعه تغییرات SHBG را تحت تاثیر قرار دهند. همچنین به نظر می‌رسد افزایش آمادگی هوازی ناشی از تمرینات

ورزشی از دیگر عواملی است که می‌تواند در تغییرات SHBG نقش داشته باشد. در این مورد مک تیرنان و همکاران نشان دادند مقادیر SHBG در زنان یائسه که در پایان دوره تمرینات آمادگی هوازی بالایی به دست آورده بودند (۳۳). این احتمال در افزایش SHBG با افزایش حداکثر اکسیژن مصرفی در مطالعه حاضر نیز صادق است. با این حال مکانیسم درگیر در افزایش SHBG ناشی از آمادگی بدنی هنوز نامشخص است (۳۴). از مکانیسم‌های دیگر فعالیت ورزشی در تغییرات SHBG می‌توان به انسولین اشاره کرد. کاهش انسولین به عنوان یک مکانیسم احتمالی در افزایش SHBG مورد توجه برخی پژوهشگران قرار گرفته است (۳۵). احتمالاً در طی پژوهش حاضر نیز افزایش SHBG ناشی از کاهش انسولین بوده است. همچنین مطالعات بهبود سطوح SHBG را در اثر تمرینات ورزشی و بهبود ترکیب بدن از کاهش درصد چربی بدن نشان داده است (۳۶). از طرفی رابطه معکوسی بین BMI و فعالیت جسمانی و همچنین بین SHBG و BMI وجود دارد (۳۷). که حکایت از تاثیر کاهش وزن در افزایش سطوح SHBG می‌کند. در مقابل، تمرینات ورزشی که نقش موثری در کاهش وزن افراد دارای اضافه وزن یا چاق دارد، می‌تواند منجر به افزایش سطوح SHBG شود، که ارتباط معکوس بین وزن و سطوح SHBG در پژوهش حاضر نیز قابل مشاهده است. همچنین طبق آزمایشات آزمایشگاهی، آدیپونکتین تولید مثبت SHBG را در سلولهای کبدی (۳۷) تنظیم می‌کند. که در مطالعه حاضر آدیپونکتین اندازه‌گیری نشده است که به عنوان محدودیتی در مطالعه حاضر قرار گرفته است. برای رسیدن به مکانیسم‌های دقیق فعالیت ورزشی بر روی SHBG نیازمند انجام پژوهش‌های بیشتر در این زمینه می‌باشد.

از یافته‌های دیگر مطالعه حاضر می‌توان به کاهش معنادار LECT2 بعد از هشت هفته تمرین اینتروال شدید اشاره کرد. LECT2 در ابتدا به عنوان یک پروتئین کموتاکسین نوتروفیل (۳۸) کشف شده است و به عنوان یک هیپاتوکین در نظر گرفته می‌شود (۳۹، ۱۷). مطالعات بسیار محدودی در خصوص فعالیت ورزشی بر روی LECT2 صورت گرفته است. تنها مطالعه صورت گرفته مطالعه سارگنت و همکاران (۲۰۱۸) می‌باشد. سارگنت و همکاران نشان دادند که یک ساعت تمرین با شدت متوسط نتوانست غلظت سرمی LECT2 را تغییر دهد (۴۰). بنابراین طول مداخله تمرینی، شدت، مدت و نوع آزمودنی‌های شرکت کننده در پژوهش به عنوان عوامل احتمالی در ناهمسو بودن با مطالعه حاضر می‌باشند. از طرفی تحقیقات نشان داده است که در انسان، غلظت سرمی LECT2 با مقاومت به انسولین رابطه مثبتی دارد (۱۶). در پژوهش حاضر نیز این ادعا صدق می‌کند چون بعد از هشت هفته تمرینات اینتروال شدید مقاومت انسولینی به همراه LECT2 کاهش معناداری داشته است. همچنین بیان کبدی و غلظت گردش خون LECT2 با AMPK کبدی تنظیم می‌شود (۱۶) که در پژوهش حاضر اندازه‌گیری نشده است. AMPK یکی از عوامل دخالت کننده در کاهش مقاومت انسولینی است که احتمالاً از روی این مسیر نیز بر سطوح LECT2 نیز موثر است. کاهش مقاومت انسولینی در پژوهش حاضر با مطالعه اینو و همکاران (۲۰۱۵) همسو می‌باشد (۴۱). چندین مکانیسم برای کاهش مقاومت به انسولین بعد از فعالیت ورزشی پیشنهاد شده است. از جمله افزایش گیرنده‌های در دسترس و پیام رسانی انسولین (۴۱)، افزایش بیان ژن پروتئین‌های حامل گلوکوز (۴۱)، افزایش فعالیت گلیکوژن سنتاز و هگروکیناز (۴۲)، کاهش رهایش اسیدهای چرب آزاد و افزایش پاک سازی آن‌ها (۴۳)، افزایش تحویل گلوکوز به عضله و تغییر در ترکیب آن است (۴۴، ۴۵). احتمالاً این نتایج می‌توانند از طریق تاثیر انقباضات عضلانی بر تغییر مکان GLUT4 به سمت غشا سلولی توجیه شود که به وسیله فعالیت AMPK فعال شده و به وسیله پروتئین کیناز یا افزایش غلظت کلسیم سیتوپلاسمی ناشی از دپولاریزاسیون غشایی روی می‌دهد. نسبت

بالتر مقادیر درون سلولی آدنوزین مونوفسفات به آدنوزین مونوفسفات که منعکس کننده وضعیت بحرانی انرژی حین تمرین می‌باشد نیز می‌تواند به تسهیل جابه جایی کمک کند (۴۶). در طی پژوهش حاضر نیز تمرینات اینتروال شدید نیز توانسته است از طریق افزایش انتقال گلوکز به عضلات یا کاهش سنتز اسیدهای چرب، باز جذب گلوکز با کمک فعالیت عضلانی اسکلتی افزایش یافته و مقاومت انسولینی کاهش یافته است. با این حال در مورد نحوه و مکانیسم دقیق تاثیر گذاری فعالیت ورزشی بر روی LECT2 مشخص نشده است و نیازمن انجام تحقیقات بیشتر می‌باشد.

از دیگر یافته‌های مطالعه حاضر می‌توان به کاهش AGF بعد از هشت هفته تمرین اینتروال شدید اشاره کرد. مشخص شده است که فاکتور رشد مرتبط با آنژیوپویتین (AGF/Angpt16) به طور قوی چربی، گلوکز و سوخت و ساز انرژی را تنظیم می‌کند. مطالعات قبلی در مورد حیوانات نشان می‌دهد که AGF با مقابله با چاقی می‌تواند یک تنظیم کننده بالقوه هموستاز متابولیک باشد (۴۷). با این حال، مطالعات انسانی بسیار محدود و هنوز مکانیسم تاثیر ورزش منظم در سطح AGF در انسان هنوز گزارش نشده است. تنها مطالعه‌ای که هم همسو با مطالعه حاضر نیز می‌باشد، مطالعه بیونگ و همکاران (۲۰۱۸)، کونگ و همکاران (۲۰۰۹) می‌باشد (۴۸، ۴۹). بیونگ و همکاران تاثیر فعالیت ورزشی بر مهار تنظیم Angpt16 در موش و انسان بررسی کردند که نشان دادند، Angpt16 بعد از دوازده هفته تمرینات در موش و انسان کاهش معناداری داشته است (۴۸). کونگ و همکاران نشان دادند که تمرینات منظم ورزشی در افراد سالم باعث کاهش AGF می‌شود (۴۹). بیونگ و همکاران اظهار کردند که کاهش فاکتور رشد مرتبط با آنژیوپویتین همراه با کاهش لپتین می‌باشد که احتمالاً یکی از مکانیسم‌های تاثیر گذاری فعالیت ورزشی از طریق مکانیسم لپتین می‌باشد (۴۸). علاوه بر این، AGF با نشانگرهای مقاومت به انسولین همبستگی مثبتی دارد (۴۹). پس کاهش مقاومت انسولینی ناشی از تمرینات اینتروال شدید، کاهش AGF را نیز به دنبال داشته است. به طور کلی اظهار نظر در این برای رسیدن به یک نتیجه کلی و مکانیسم‌های تاثیر گذار ورزش در این زمینه نیازمند تحقیقات بیشتری می‌باشد.

نتیجه گیری

با توجه به اثر بخش بودن تمرینات اینتروال شدید بر عوامل هپاتوکینی و مقاومت انسولینی در بیماران مبتلا به کبد چرب، به نظر می‌رسد انجام این تمرینات به عنوان یکی از راه کارهای غیر دارویی در این بیماران مورد استفاده قرار گیرد. اگر چه به دلیل کمبود مطالعات در زمینه تاثیر گذاری فعالیت ورزشی بر روی هپاتوکین‌های کبدی به خصوص LECT2 و AGF نیازمند مطالعات بیشتر در این زمینه می‌باشد.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از محل اعتبار ویژه پژوهشی (گرنه) به شماره ۲۷۴۵۲/د/۲۰۸ می‌باشد بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی و همکاران ایشان و همچنین از آزمودنی‌های شرکت کننده در طرح نهایت تشکر و قدردانی را به عمل می‌آوریم.

منابع

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. (2016)؛ Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. J Hepatology، 64:73-84. doi: 10.1002/hep.28431.

2. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, Fagerland MW, Owen N, Powell KE, et al. (2016): Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised metaanalysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet*. *Lancet*. 24;388(10051):e6. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31677-4.
3. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. (2017): Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol* .18:457–471. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30411-4.
4. Berube D, Seralini GE, Gagne R, Hammond GL. (1990): Localization of the Human Sex Hormone-Binding Globulin Gene (Shbg) to the Short Arm of Chromosome-17 (17p12-p13). *Cytogenet Cell Genet*;54:65–7.
5. Perry JRB, Weedon MN, Langenberg C, Jackson AU, Lyssenko V, Sparso T, et al. (2010) Genetic evidence that raised sex hormone binding globulin (SHBG) levels reduce the risk of type 2 diabetes. *Hum Mol Genet*;19:535–44.
6. Lazo M, Zeb I, Nasir K, Tracy RP, Budoff MJ, Ouyang P, et al. (2015): Association Between Endogenous Sex Hormones and Liver Fat in a Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*;13:1686–93.
7. Luo J, Chen Q, Shen T, Wang X, Fang W, Wu X, et al. (2018): Association of sex hormone-binding globulin with nonalcoholic fatty liver disease in Chinese adults. *Nutr Metab (Lond)*;15:79.
8. Hua X, Li M, Pan F, Xiao Y, Cui W, Hu Y. (2017): Non-alcoholic fatty liver disease is an influencing factor for the association of SHBG with metabolic syndrome in diabetes patients. *Sci Rep*;7:14532.
9. Polyzos SA, Kountouras J, Tsatsoulis A, Zafeiriadou E, Katsiki E, Patsiaoura K, et al. (2013): Sex steroids and sex hormone-binding globulin in postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hormones (Athens)*;12:405–16.
10. Hua X, Sun Y, Zhong Y, Feng W, Huang H, Wang W, et al. (2014): Low serum sex hormone-binding globulin is associated with nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*;80:877–83.
11. Oike Y, Yasunaga K, Ito Y, Matsumoto S, Maekawa H, Morisada T, et al. (2003): Angiopoietin-related growth factor (AGF) promotes epidermal proliferation, remodeling, and regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*;100:9494–9.
12. Ebert T, Kralisch S, Loessner U, Jessnitzer B, Stumvoll M, Fasshauer M, et al. (2014) Relationship Between Serum Levels of Angiopoietin-Related Growth Factor and Metabolic Risk Factors. *Horm Metab Res*;46:685–90.
13. Ebert T, Bachmann A, Loessner U, Kratzsch J, Blueher M, Stumvoll M, et al. (2009): Serum levels of angiopoietin-related growth factor in diabetes mellitus and chronic hemodialysis. *Metabolism*;58:547–51.
14. Namkung J, Koh SB, Kong ID, Choi JW, Yeh BI. (2011): Serum levels of angiopoietin-related growth factor are increased in metabolic syndrome. *Metabolism*;60:564–8.
15. Kitazawa M, Ohizumi Y, Oike Y, Hishinuma T, Hashimoto S. 2007: Angiopoietin-related growth factor suppresses gluconeogenesis through the akt/

- forkhead box class O1-Dependent pathway in Hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther*;323:787–93.
16. Yamagoe S, Yamakawa Y, Matsuo Y, Minowada J, Mizuno S, Suzuki K .1996؛ Purification and primary amino acid sequence of a novel neutrophil chemotactic factor LECT2. *Immunol Lett* 52: 9–13. [http://dx.doi.org/10.1016/0165-2478\(96\)02572-2](http://dx.doi.org/10.1016/0165-2478(96)02572-2).
17. Lan F, Misu H, Chikamoto K, Takayama H, Kikuchi A, Mohri K, Takata N, Hayashi H, Mutsazawa-Nagata N, Takeshita Y, Noda H, Matsumoto Y, Ota T, nagano T, Nakagen M, Miayamoto K, Takatsuki K, Seo T, Iwayama K, Tokuyama K, Matsugo S, Tang H, Saito Y, Yamoagoe S, Kaneko S, Takamura T؛ (2014) LECT2 functions as a hepatokine that links obesity to skeletal muscle insulin resistance. *Diabetes* 63: 1649–1664. <http://dx.doi.org/10.2337/db13-0728>.
18. Okumura A, Unoki-Kubota H, Matsushita Y, Shiga T, Moriyoshi Y, Yamagoe S, Kaburagi Y. 2013؛ Increased serum leukocyte cell-derived chemotaxin 2 (LECT2) in obesity and fatty liver. *Biosci Trends*7: 276–283. <http://dx.doi.org/10.5582/bst.2013.v7.6.276>.
19. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. 2012؛ Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hepatology*. 57(1):157-66.
20. Dasgupta S, Bhattacharya S, Biswas A, Majumdar SS, Mukhopadhyay S, Ray S, Bhatta-Charya S .2010؛ NF-kB mediates lipid-induced fetuin- A expression in hepatocytes that impaires adipocyte function effecting insulin resistance. *Biochem J* 429: 451–462. <http://dx.doi.org/10.1042/BJ20100330>.
21. Elliott BT, Herbert P, Sculthorpe N, Grace FM, Stratton D, Hayes LD, Elliott CBT. 2017؛ Lifelong exercise, but not short-term high-intensity interval training, increases GDF11, a marker of successful aging: a preliminary investigation. *Physiol Rep*.
22. Fletcher JA, Linden MA, Sheldon RD, Meers GM, Morris EM, Butterfield A, Perfield JW, Thyfault JP, Rector RS. 2016؛ Fibroblast growth factor 21 and exercise-induced hepatic mitochondrial adaptations. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 310: G832-43.
23. Francois ME, Little JP. 2015؛ Effectiveness and safety of high-intensity interval training in patients 708 with type 2 diabetes. *Diabetes Spectr*. 28: 39–44,.
24. Hackney AC, Lane AR. (2015) Exercise and the Regulation of Endocrine 733 Hormones. In: *Progress in molecular biology and translational science*. 293–311.
25. Hayashino Y, Jackson JL, Hirata T, Fukumori N, Nakamura F, Fukuhara S, Tsujii S, Ishii H. 2014؛ Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism* 63: 431–440,.
26. Peter A, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Staiger H, Machicao F, et al. (2010)؛ Relationships of circulating sex hormone-binding globulin with metabolic traits in humans. *Diabetes* 59:3167–73. doi: 10.2337/db10-0179.
27. Bonnet F, Velayoudom Cephise FL, Gautier A, Dubois S, Massart C, Camara A, et al. (2013) ؛ Role of sex steroids, intrahepatic fat and liver enzymes in the

- association between SHBG and metabolic features. *Clin Endocrinol.* 79:517–22. doi: 10.1111/cen.12089.
28. Kim JW, Kim DY. (2012)؛ Effects of aerobic exercise training on serum sex hormone binding globulin, body fat index, and metabolic syndrome factors in obese postmenopausal women. *Metab Syndr Relat Disord.* 10:452–7. doi: 10.1089/met.2012.0036.
29. Fahrner CL, Hackney AC. (1998)؛ Effects of endurance exercise on free testosterone concentration and the binding affinity of sex hormone binding globulin (SHBG). *Int J Sports Med.* 19:12–5. doi: 10.1055/s-2007-971872.
30. Tymchuk CN, Tessler SB, Barnard RJ. (2000)؛ Changes in sex hormone-binding globulin, insulin, and serum lipids in postmenopausal women on a lowfat, high-fiber diet combined with exercise. *Nutr Cancer* 38:158–62. doi: 10.1207/S15327914NC382_3.
31. Khorshidi D, Sarmadiyan M, Khoramjah M. (2016)؛ Effect of Aerobic- Strength Training on Sex Hormone Binding Globulin and Some Obesity Indices in Overweight and Obese Postmenopausal Women. *ijbd.* 9 (1) :14-20.
32. Monninkhof EM, Velthuis MJ, Peeters PH, Twisk JW, Schuit AJ.(2009)؛ Effect of exercise on postmenopausal sex hormone levels and role of body fat: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 27(27):4492-9.
33. McTiernan A, Tworoger SS, Ulrich CM, et al. (2004)؛Effect of exercise on serum estrogens in postmenopausal women: A 12-month randomized clinical trial. *Cancer Res;* 64:2923-8.
34. Friedenreich CM, Neilson HK, Woolcott CG, et al.(2011) Mediators and moderators of the effects of a year-long exercise intervention on endogenous sex hormones in postmenopausal women. *Cancer Causes Control.* 22:1365-73.
35. Plymate SR, Jones RE, Matej LA, Friedl KE.(1988)؛ Regulation of sex hormone binding globulin (SHBG) production in Hep G2 cells by insulin. *Steroids.* 52(4):339- 40.
36. McTiernan,Wu L, Chen C, Chlebowski R, Mossavar-Rahmani Y, Modungo F.(2006)؛ Relation of BMI and physical activity to sex hormones in postmenopausal women. *Obesity;*14(9):1662-77.
37. Simó R, Saez-Lopez C, Lecube A, Hernandez C, Fort JM, Selva DM. (2014)؛ Adiponectin upregulates SHBG production: molecular mechanisms and potential implications. *Endocrinology* 155:2820–30. doi: 10.1210/en.2014-1072.
38. Sreekumar R, Rosado B, Rasmussen D, CharltonM. (2003)؛ Hepatic gene expression in histologically progressive nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 38:244–51. doi: 10.1053/jhep.2003.50290.
39. Yamagoe S, Mizuno S, Suzuki K. (199)؛ Molecular cloning of human and bovine LECT2 having a neutrophil chemotactic activity and its specific expression in the liver. *Biochim Biophys Acta* 1396:105–13. doi: 10.1016/S0167-4781(97)00181-4.
40. Sargeant JA, Aithal GP, Takamura T,Misu H, Takayama H, Douglas JA, et al. (2018)؛ The influence of adiposity and acute exercise on circulating hepatokines in normal weight and overweight/obese men. *Appl Physiol Nutr Metab.* 43:482–90. doi: 10.1139/apnm-2017-0639.

41. Inoue DS, De Mello MT, Foschini D, Lira FS, De Piano Ganen A, Da Silveria Campos RM, De Lima Sanches P, Silva PL, Corgosinho FC, Rossi FE, Tufik S, and Dâmaso AR. (2015)؛ Linear and undulating periodized strength plus aerobic training promote similar benefits and lead to improvement of insulin resistance on obese adolescents, *Diabetes and its Complications*. 29: 258-264.
42. Henriksen EJ. (2002)؛ Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance, *Journal of Applied Physiology*. 93: 788-96.
43. Houmard JA, Hickey MS, Tyndall GL, Gavigan KE, Dohm G, Dohm L. (1995)؛ Seven days of exercise increase GLUT-4 protein content in human skeletal muscle, *Journal of Applied Physiology*. 79:1936-1938.
44. Gilardini L, McTernan PG, Girola A, Da Silva NF, Alberti L, and Kumar S, et al. (2006)؛ Adiponectin is a candidate marker of metabolic syndrome in obese children and adolescents, *Atherosclerosis*. 189:401-407.
45. Wadden T, Stunkard A. 2004؛ *Handbook of obesity treatment*. New York: Guilford Press (1st Ed): 19.
46. Santos JM, Ribeiro SB, and Gaya AR. (2008)؛ Skeletal muscle pathways of contraction-enhanced glucose uptake. *Journal of Sports Medicine*, 29:785-94.
47. Ingerslev B, Hansen JS, Hoffmann C, Clemmesen JO, Secher NH, Scheler M, Hrabě de Angelis M, Häring HU, Pedersen BK, Weigert C, Plomgaard P. (2017)؛ Angiotensin-like protein 4 is an exercise-induced hepatokine in humans, regulated by glucagon and cAMP. *Mol Metab*. 6: 783 1286-1295.
48. Kong, In Deok; Kim, Min-Jeong; Kim, Dae Sik; Sim, Yun Bok; Kim, (2009)؛ Na Hyun Habitual Exercise Decreases Serum Angiotensin-related Growth Factor Levels In Healthy Human Subjects .*Medicine & Science in Sports & Exercise*: 41 (5): 494-495 .doi: 10.1249/01.MSS.0000356059.70642.b7.
49. Byung Il Yeh. Min-Jeong Kim. Jun Namkung. Jae-Seung Chang. (2018)؛ Downregulation Of Angptl6 Expression By Exercise In Mice And Human. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 50:217-218 · May *with 11 Reads* DOI: 10.1249/01.mss.0000535803.23025.8c.

The Response of Some Hepatokines and Insulin Resistance to High Intensity Interval Training In Women with Non-Alcoholic Fatty Liver

Bahloul Ghorbanian^{1*}, Yousef Saberi².

1 Department of Exercise Physiology, Faculty of Education and Psychology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran

2 Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Urmia University, Urmia, Iran

* **Corresponding author:** Email: b.gorbanian@gmail.com

Abstract

Background and Purpose: Liver hepatokines are one of the contributing factors in non-alcoholic fatty liver disease. One of the most effective treatments for this condition is exercise. Therefore, the aim of this study was to investigate the response of some liver hepatokines to a period of high intensity interval training in women with fatty liver.

Methodology: twenty Five women with non-alcoholic fatty liver were randomly divided into two groups: exercise or control. The high intensity interval training protocol was performed for 8 weeks and four sessions per week for 60 minutes each session. Blood samples were taken from the arm vein to 5 cc pre- and post-test conditions. Plasma levels of Leukocyte-derived chemotaxin 2 (LECT2), angiopoietin-dependent growth factor (AGF), sex hormone-binding globulin (SHBG), and insulin were measured. Independent paired T-test was used to determine the intra-group changes of pre-test with post-test of dependent variables, and independent t-test was used to determine the significant difference between the groups.

Results: The present study showed that after eight weeks of intense interval training LECT2 and AGF in the training group compared to the control had a significant decrease and SHBG significantly increased ($p < 0.05$). Also, insulin resistance, body fat percentage, body mass index and waist to pelvic hip ratio have been significantly reduced in the exercise group compared to the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: High intensity interval training in women seems to be a non-pharmacological solution to improve insulin resistance and improve fatty liver-related hepatokines.

Key words: HIIT, SHBG, LECT2, AGF, Non-alcoholic fatty liver