

تأثیر تمرینات هوازی و مقاومتی بر برخی سایتوکین‌ها در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر

الکلی، مرور سیستماتیک و فراتحلیل

فرانک شبانیان^۱، مهدی غفاری^۲، محمد فرامرزی^۳، ابراهیم بنی طالبی^۴

چکیده

اهداف: بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) شایع‌ترین نوع بیماری کبدی در جهان است. هدف از این پژوهش تعیین و بررسی تأثیر تمرینات ورزشی هوازی و مقاومتی بر برخی از سایتوکاین‌ها در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بود.

روش مطالعه: این پژوهش یک مطالعه مروری نظام‌مند و فراتحلیل بود. بعد از غربالگری اولیه، متن کامل مقالات ارزیابی و مقالات دارای معیار ورود به پژوهش آنالیز شدند. از تعداد ۱۲۰ مقاله مورد بررسی ۱۲ مقاله معیار ورود به مرور سیستماتیک و فراتحلیل را کسب کردند. میانگین سنی آزمودنی‌ها در پژوهش حاضر 52 ± 10 سال بود. اثرات مداخله با استفاده از تفاوت میانگین استاندارد شده (SMD) و مدل اثرات تصادفی ارزیابی گردید. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های تعیین اندازه اثر، تحلیل سوگیری و ناهمگنی و با استفاده از نرم‌افزار STATA انجام شد.

یافته‌ها: نتایج فراتحلیل تنها تأثیر معنی‌دار سطوح CRP بر اثر تمرین استقامتی با شدت متوسط و بالا و تمرین مقاومتی با شدت متوسط را نشان داد. همچنین، نتایج فراتحلیل نشان داد تمرین استقامتی با شدت متوسط و بالا و تمرین مقاومتی با شدت متوسط در کل باعث بهبود معنی‌دار سطوح اینترلوکین ۶، اینترلوکین ۸، آدیپونکتین و $TNF-\alpha$ نمی‌گردد.

نتیجه گیری: نتایج تنها نشان دهنده تأثیر تمرین استقامتی با شدت متوسط و بالا و تمرین مقاومتی با شدت متوسط بر سطوح شاخص CRP به عنوان حساس‌ترین شاخص التهابی بود. با توجه به نتایج این فراتحلیل و با توجه به محدودیت تعداد مطالعات در این زمینه نیاز به تحقیقات بیشتر و با کیفیت بالاتر احساس می‌شود.

واژه‌های کلیدی: اینترلوکین ۶ (IL-6)، اینترلوکین ۸ (IL-8)، CRP، آدیپونکتین، فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا ($TNF-\alpha$)، تمرینات ورزشی.

^۱ کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران.

^۲ استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران. نویسنده مسئول: ghafari.mehdi@sku.ac.ir

^۳ استاد فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.

^۴ دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران.

مقدمه

بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن است (Younossi, Stepanova et al. 2011). بیش از ۲۱/۵ درصد از جمعیت ایران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی هستند (Motamed, Khoonsari et al. 2020). بیماری کبد چرب غیر الکلی عمدتاً همراه با رسوب بیش از حد اسیدهای چرب آزاد و تری گلیسیرید در پارانشیم کبدی و مقاومت به انسولین تشخیص داده می‌شود. این فرایند موجب افزایش اکسیداسیون اسید چرب بتا و ترشح استرس اکسیداتیو و سایتوکین‌های التهابی می‌گردد (Edmison and McCullough 2007). شیوع این بیماری در افراد مبتلا به دیابت نوع دو ۵۰ درصد و در افراد چاق ۳۰-۷۶ درصد و چاقی مفرط تا ۹۸ درصد تخمین زده شده است (Koehler, Schouten et al. 2012, Koehler, Schouten et al. 2012).

با توجه به این که داروی خاصی برای درمان قطعی NAFLD وجود ندارد، انجمن بیماری‌های داخلی و متابولیک آمریکا تغییر سبک زندگی فعال و فعالیت بدنی منظم همراه با رژیم غذایی را برای مدیریت و درمان آن به این بیماران توصیه کرده‌اند (Gutin and Owens 1999). به همین جهت بسیاری از تحقیقات علمی در حوزه فیزیولوژی ورزشی و تندرستی، اثرات فعالیت ورزشی را بر درمان و مدیریت بیماری NAFLD از طریق روش‌های گوناگون تمرینی تأیید نموده‌اند و نشان داده‌اند که فعالیت بدنی منظم می‌تواند باعث تغییرات شاخص‌ها و چربی‌های احاطه کننده کبد شود (Boström, Wu et al. 2012). لذا هر یک از این مطالعات شیوه‌های گوناگون تمرینی مانند تمرینات مقاومتی و هوازی را برای رسیدن به این هدف در پیش گرفته‌اند.

ورزش هوازی به طور سنتی بهترین مدل تمرینی مورد مطالعه در مداخلات مرتبط با بیماران کبد چرب نوع دو بوده است. این مدل تمرینی، با به کارگیری گروه‌های عضلانی بزرگ می‌تواند منجر به بهبود بسیاری از عوارض جانبی مرتبط بیماری NAFLD گردد (Afsordeh, Ranjbar and Alizadeh 2019). ورزش بر متابولیسم کبدی تأثیر می‌گذارد. در افراد کم تحرک، اتخاذ رژیم‌های ورزشی هوازی و مقاومتی منجر به کاهش قابل توجه تجمع چربی کبدی و احشایی، افزایش اکسیداسیون چربی و افزایش حساسیت به انسولین می‌شود (Zelber-Sagi, Nitzan et al. 2008). مطالعات مختلف اثر فعالیت‌های ورزشی هوازی و مقاومتی را بر شاخص‌های التهابی بیماران مبتلا به NAFLD را در نمونه‌های انسانی و حیوانی مورد بررسی قرار داده‌اند و پاسخ‌های متنوع و حتی متناقضی را گزارش کرده‌اند (Hallsworth, Fattakhova et al. 2011, de Piano, de Mello et al. 2012, Fealy, Haus et al. 2012). اوکوچی و همکاران (۲۰۱۱)، در مطالعه‌ای به بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین ترکیبی شامل انقباضات ارادی عضلانی یا انقباض الکتریکی در عضلات چهار سر ران و همسترینگ بر استئاتوز کبدی^۱ پرداختند، و کاهش سطوح IL-6 در بیماران مبتلا به NAFLD را مشاهده کردند (Kawaguchi, Shiba et al. 2011). هیکن و همکاران (۲۰۱۳)، در مطالعه‌ای با بررسی تأثیر ۱۲ ماه تمرین هوازی با شدت متوسط بر شاخص‌های التهابی، افزایش آدیپونکتین و عدم کاهش سطوح CRP، TNF- α را گزارش کردند (Hickman, Byrne et al. 2013). لذا هر یک از این مطالعات شیوه‌های گوناگون تمرینی، مانند تمرینات مقاومتی و هوازی را برای رسیدن به این هدف در پیش گرفته‌اند و اغلب آن‌ها به نتایج مثبتی نیز دست یافته‌اند و نشان داده‌اند که تمرین ورزشی با تغییر هموستاز و اجبار بدن به سوخت و ساز بیشتر می‌تواند به کاهش اثرات مخرب بیماری کبد چرب و یا حتی درمان آن کمک کند، ورزش هوازی به طور سنتی بهترین مدل تمرینی مورد مطالعه در مداخلات مرتبط با

¹ Hepatic Steatosis

بیماران کبد چرب نوع دو بوده است. این مدل تمرینی، با به کارگیری گروه‌های عضلانی بزرگ می‌تواند بسیاری از عوارض جانبی مرتبط با این بیماری را نظیر مقاومت به انسولین، افزایش قند خون، پروفایل لیپیدی را در این بیماران بهبود بخشد (Afsordeh, Ranjbar and Alizadeh 2019, Afsordeh, Ranjbar and Alizadeh 2019).

تمرینات مقاومتی مناسب همانند تمرینات هوازی، موجب افزایش حساسیت انسولینی، هزینه کرد انرژی و بهبود کیفیت زندگی می‌شود. همچنین، تمرینات مقاومتی در طولانی مدت می‌تواند باعث کاهش سطوح پایه سایتوکین‌ها گردد (de Piano, de Mello et al. 2012). با وجود تفاوت بنیادی و اختصاصی در مکانیسم‌های اثر این دو نوع تمرین بر بدن، بسیاری از تأثیرات درمانی این دو شیوه هم راستا است و در کاهش شدت بیماری NAFLD اثر دارد (Moosavi-Sohroforouzani and Ganbarzadeh 2016). بیشترین منافع در NAFLD ممکن است از طریق ترکیبی از تمرینات هوازی و مقاومتی باشد که هم آمادگی قلب و تنفس را هدف قرار می‌دهد و هم واسطه‌های عضله اسکلتی، معروف به مایوکاین‌ها (Glass, Radia et al. 2017) پروتئین‌ها یا پپتیدهای سیگنالینگ که از عضله منقبض شده در گردش خون آزاد می‌شوند و بر کبد اثر می‌گذارند را متاثر می‌سازد (Pedersen and Fischer 2007). چاقی، ناشی از کم تحرکی و تغذیه نامناسب، یکی از عوامل اصلی خطر ابتلا به کبد چرب است (Younossi, Koenig et al. 2016). سازوکار مطرح شده در زمینه ارتباط چاقی و کبد چرب غیرالکلی به رابطه این بیماری و مقاومت انسولینی ناشی از چاقی که بر اثر دریافت کالری اضافی و محدودیت یا نبود فعالیت بدنی کافی ایجاد می‌شود، اشاره کرده و آن را به عنوان رایج‌ترین عامل مؤثر در بیماری زایی کبد چرب غیرالکلی بیان کرده است. به طور کلی بافت چربی احشایی به انسولین مقاوم‌تر است، بنابراین توانایی تحریک بیشتر لیپولیز و نیز فراخوانی بیشتر اسیدهای چرب آزاد را در جریان خون دارد که خود عاملی بر تجمع بیشتر تری‌گلیسرید در کبد می‌باشد. التهاب سیستمیک، افزایش سایتوکین‌ها و آدیپوسایتوکین‌های التهابی یکی دیگر از ویژگی‌ها و نشانه‌های بیماری کبد چرب می‌باشد. همچنین چاقی و چاقی شکمی که به عنوان یک وضعیت التهابی شناخته می‌شود عامل خطری برای بیماری NAFLD است (Somi, Boostani et al. 2017). مهم‌ترین عوامل پاتوفیزیولوژیک زمینه ساز رابطه بین NAFLD و عوارض سیستمیک خارج کبدی، مقاومت به انسولین و چاقی احشایی است (Paschos and Paletas 2009, Guturu and Duchini 2012). یک توده چربی احشایی منبسط شده و ملتهب، مولکول‌های پیش التهابی مختلفی را آزاد می‌کند که با مقاومت به انسولین و تصلب شرایین مرتبط هستند (Armstrong, Adams et al. 2014, Kim, Chung et al. 2016, Kim and Kim 2017). همه این عوامل مسئول التهاب مزمن، استرس اکسیداتیو و لیپوتوکسیسیتی هستند که می‌تواند منجر به حالت هیپرانفکادی، دیس لیپیدمی آتروژنیک و دیس گلیسمی شود. به نوبه خود، این عوامل باعث ایجاد عوارض سیستمیک خارج کبدی NAFLD مانند بیماری قلبی عروقی و دیابت می‌شوند (Targher, Day and Bonora 2010, Armstrong, Adams et al. 2014). از آنجایی که چاقی علت اصلی بیماری کبد چرب غیرالکلی است می‌توان گفت ورزش منظم، از طریق بهبود متابولیسم کبدی و جلوگیری از تبدیل گلوکز مازاد به چربی از ایجاد کبد چرب در افراد سالم جلوگیری می‌کند. فعال سازی AMPK راه‌های مختلفی را ایجاد می‌کند و در نهایت منجر به اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد و عضله اسکلتی، مهار سنتز کلسترول و لیپوژنز در کبد و افزایش هزینه‌های انرژی می‌شود. اثرات تمرین از طریق سازوکارهای مختلفی رخ می‌دهد که شامل سه عامل اصلی یعنی: عضله اسکلتی، بافت چربی و کبد می‌شود (Cerqueira, Marinho et al. 2020). همان‌طور که در بالا ذکر شد، افزایش سایتوکین‌ها یکی از

ویژگی‌ها و نشانه‌های بیماری کبد چرب است. سائتوکین‌ها با هم در بدن عمل می‌کنند و یک شبکه پیچیده از اقدامات در بافت‌های مختلف را تشکیل می‌دهند که ممکن است اثرات مفید یا غیر مفیدی در پیدایش اختلالات مختلف فیزیولوژیکی مانند دیابت نوع ۲، چاقی، سندرم متابولیک و CVD داشته باشند (Santos, Zanuso et al. 2021). تجمع چربی ناشی از افزایش وزن و چاقی با افزایش اندازه آدیپوسیت‌ها و نفوذ ماکروفاژها همراه است که در نتیجه به تغییر میزان سائتوکین‌های مترشحه از بافت چربی منجر خواهد شد. IL-8 از کبد، به وسیله جذب و فعال سازی ماکروفاژهای کبدی و سلول‌های ستاره‌ای در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی بیان می‌شود، و در التهاب و فیبروز نقش دارد (Zimmermann, Seidler et al. 2011). CRP یک مارکر التهابی دیگر است. در برخی از مطالعات سطح CRP و فریتین در موارد استئاتوهپاتیت غیر الکلی در مقایسه با استئاتوز ساده افزایش بیشتری داشته است (Kim, Kim et al. 2004). آدیپونکتین یک آدیپوکین منحصر به فرد و یک فاکتور ضدالتهابی است (Shetty, Economides et al. 2004, Cheraghpour, Ehrampoush et al. 2013). سطح پلاسمایی آدیپونکتین در بیماران کبد چرب کاهش می‌یابد. آدیپونکتین از سلول‌های بافت چربی ترشح می‌شود و وظیفه حساس سازی انسولین را دارد (Mozaffari-Khosravi, Hosseinzadeh-Shamsi-Anar et al. 2011). سطح آدیپونکتین گردش خون، پس از کاهش توده چربی در اثر فعالیت بدنی در انسان افزایش می‌یابد (Tofighi 2010). سیتوکاین TNF- α توسط سلول‌های کشنده طبیعی (NK cell) و ماکروفاژها تولید شده و از قویترین محرک‌ها برای تولید IL-6 است. TNF- α و IL-6 به مقدار قابل توجهی از بافت چربی به ویژه چربی احشایی رها می‌شوند. همچنین نقش مهمی در مقاومت به انسولین کبدی، هموستاز گلوکز، مصرف انرژی و تنظیم وزن بدن بر عهده دارد. در چاقی، بیان ژن TNF- α در سلول‌های چربی افزایش می‌یابد که با بروز مقاومت به انسولین مرتبط است و در اختلال‌های متابولیک ناشی از افزایش لپتین نقش دارد. افزایش TNF- α در بیماران NAFLD که مقاومت به انسولین کبدی را از طریق تنظیم افزایشی پروتئین‌های سرکوبگر سیگنالینگ سائتوکاین‌ها که با اتصال به تیروزین کینازهای سیتوزولی با تغییر در توانایی این تیروزین کینازها در فسفریلاسیون مبدل‌های پیام و فعال کننده رونویسی STST باعث تضعیف پیام رسانی گیرنده‌های انسولینی و توانایی انسولین در فعال کردن مسیر پیام رسانی می‌شود. TNF- α از جمله فاکتورهای التهابی موثر در بیماری NAFLD است، که از بافت چربی به ویژه چربی احشایی از طریق تحریک سمپاتیکی ترشح می‌شود (Nayebifar, Afzalpour et al. 2011). فعالیت بدنی منظم سبب تنظیم کاهشی تحریک سمپاتیکی می‌گردد که احتمال دارد باعث کاهش ترشح TNF- α و IL-6 گردد (Nayebifar, Afzalpour et al. 2011). شواهد زیادی وجود دارد که سائتوکین‌های ترشح شده از بافت چربی (آدیپوکین‌ها)، در پاتوژنز و پیشرفت NAFLD نقش دارند. یافته‌ها نشان می‌دهند که ورزش فرایندهای التهابی را تضعیف کرده و در بهبود ایمنی ذاتی و در ایجاد توازن در میان مسیرهای سیگنالینگ پیش التهابی در افراد چاقی به NAFLD کمک می‌کند و موجب کاهش غلظت سائتوکین‌های پیش التهابی مانند TNF- α ، افزایش گونه‌های واکنش پذیر اکسیژن و همچنین استرس اکسیداتیو می‌شود (Bashiri, Hadi et al. 2010). بر اساس جستجوی ما تاکنون فرا تحلیلی در ارتباط با تأثیر فعالیت هوازی و مقاومتی بر بیماران NAFLD صورت نگرفته است و به طور قطع نمی‌توان درباره آن اظهار نظر کرد. گستردگی بیماری کبد چرب، پیچیدگی در پاتوژنز این بیماری و پراکندگی مطالعات صورت گرفته در این زمینه، لزوم جهت‌دهی صحیح به این تحقیقات را موجب می‌شود (Orci, Gariani et al. 2016). انتظار می‌رود نتایج این مطالعه بتواند با جمع بندی مناسب، اثرات فعالیت استقامتی و قدرتی را بر

شاخص‌های التهابی و ضد التهابی بیماری کبد چرب غیر الکلی، بر پزشکان و محققان این حوزه آشکار کند و مورد استفاده قرار گیرد.

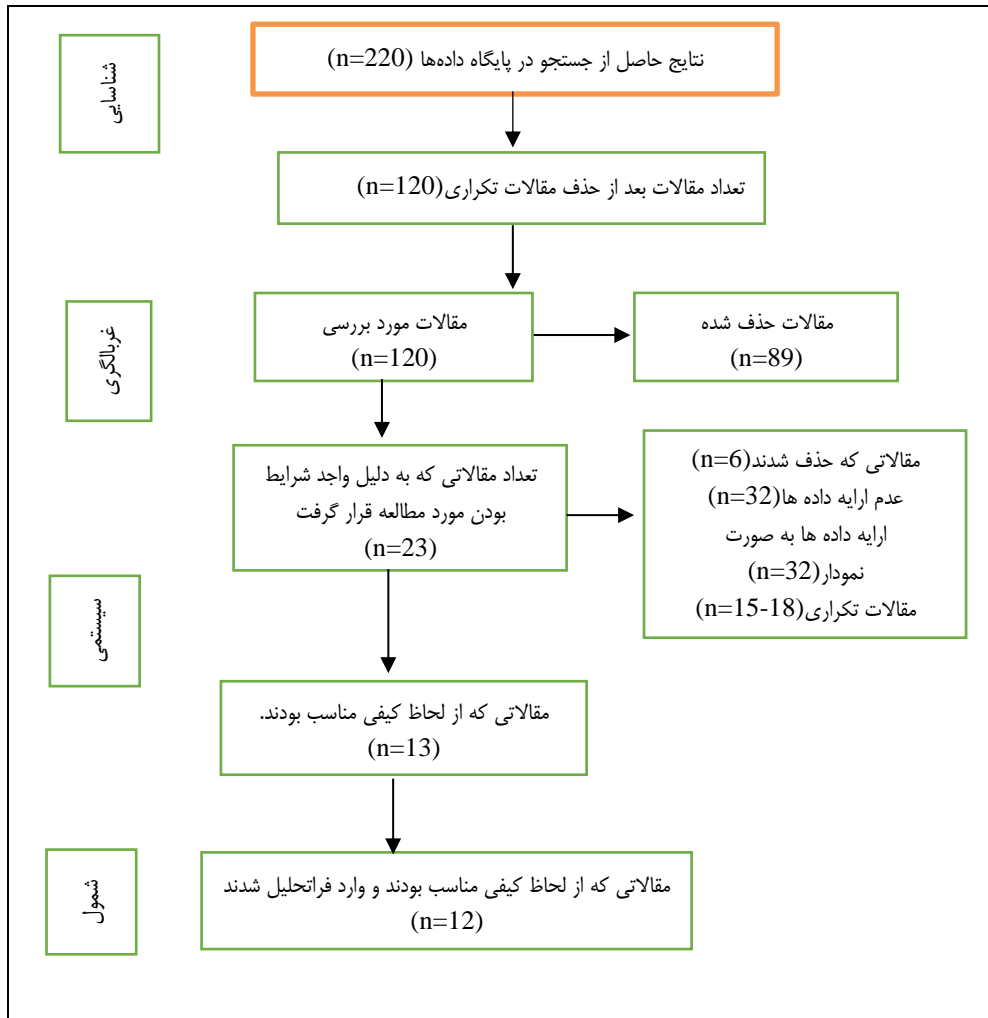
روش‌شناسی تحقیق

این پژوهش مطالعه مروری و فراتحلیل است که در سال ۱۴۰۰ انجام شد و بر اساس دستورالعمل کوکرین انجام پذیرفت بر همین اساس به منظور تعیین پژوهش‌های مداخله‌ای پایگاه‌های اطلاعاتی Science Direct، PubMed، Scopus، Web of Science، SID، Magiran و Google Scholar و نشریات وزارت علوم جهت یافتن مقالات معتبر مورد بررسی قرار گرفت از ترکیب واژه‌های متنی زیر جهت تدوین استراتژی جستجو در پایگاه‌های مورد نظر استفاده گردید.

("exercise" OR "training " OR "physical activity "OR "Resistance training "OR "Aerobic Exercise" "indurance training" "AND", "NAFLD", "NAFL", "NASH", "nonalcoholic steatohepatitis", "non-alcoholic fatty liver disease", "fatty liver", "hepatic steatosis", "and liver steatosis", IL-6, interleukin 6, IL-8, interleukin 8 ,Adiponectin, CRP, TNF- α .)

بر اساس جستجوهای انجام شده در پایگاه‌های اطلاعاتی تعداد ۲۲۰ مقاله انتخاب شدند و بعد از بررسی اولیه مقالات مرتبط تعداد ۱۲۰ مقاله وارد مرحله ارزیابی شدند. پس از بررسی متن کامل مقالات باقیمانده در صورتی که مقالات شرایط ورود به مطالعه را داشتند، اطلاعات آنها استخراج شد. در مجموع تعداد ۱۲ مقاله وارد فراتحلیل شدند (شکل ۱). بر این اساس ۵۹۳ نفر فرد مبتلا به NAFLD که به دو گروه کنترل و تجربی به ترتیب به تعداد ۲۹۶ و ۲۹۷ نفر تقسیم می‌شدند. میانگین سنی آزمودنی‌ها در پژوهش حاضر 52 ± 10 سال بود. معیارهای ورود مقالات مطالعه حاضر شامل پژوهش‌هایی که بیش از چهار هفته مداخله تمرینی داشتند و شامل افراد مبتلا به NAFLD بوده و مقالاتی که صرفاً نمونه آنها انسانی و کار آزمایشی بالینی بود و همچنین پژوهش‌هایی که تمرین ورزشی هوازی، تمرین مقاومتی و اینتروال در افراد مبتلا به NAFLD انجام شده بود. بر اساس معیارهای خروج پژوهش‌هایی که ویژگی‌های زیر را داشتند حذف شدند: مقالات مروری، گزارش‌های موردی، پژوهش‌های حیوانی، مقالات همایش‌ها و کنفرانس‌ها، مقالاتی که داده‌های آنها برای تحلیل آماری مناسب نبود و پژوهش‌های تکراری تماماً از مقاله حذف شدند. طبقه بندی شدت فعالیت ورزشی بر اساس موضوع راهبردی انجمن ورزش و علوم ورزشی استرالیا بود (Norton, Norton and Sadgrove 2010). معیارهای مورد استفاده برای طبقه بندی شدت ورزش عبارتند از درصد حداکثر ضربان قلب (HRmax)، میزان ضربان قلب ذخیره (HRR درصد)، درصد اکسیژن مصرفی (اوج VO_2)، نمره مقیاس بورگ و اکسیژن مصرفی بیشینه (VO_{2max}). پس از بررسی اولیه مقالات اطلاعات مربوط به نام نویسنده اول مقاله، سال انتشار، شهر محل اجرای مطالعه، حجم نمونه، سن، جنسیت شرکت کنندگان، روش نمونه‌گیری، مشخصات برنامه ورزشی، نوع تمرین، شدت و مدت تمرین از مقالات استخراج شدند کیفیت متن مقالات به وسیله دو داور متخصص با استفاده از چک‌لیست کوکرین ارزیابی شد (Norton, Norton and Sadgrove 2010). در صورت تناقض نظر دو داور، توسط داور سوم کنترل می‌شد. در چک لیست کوکرین موارد مربوط سوی‌گیری پژوهش مانند سلسله مراتب قرار دادن افراد در گروه‌های کنترلی و تجربی، عدم اطلاع شرکت کنندگان از گروه‌های مطالعاتی و عدم اطلاع کارکنان آزمایشگاهی، مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس ارزیابی کوکرین میزان سوی‌گیری در چهار مطالعه کم‌خطر و در ۱۶ مطالعه دیگر مشخص نبود. آنالیز حساسیت برای تحت

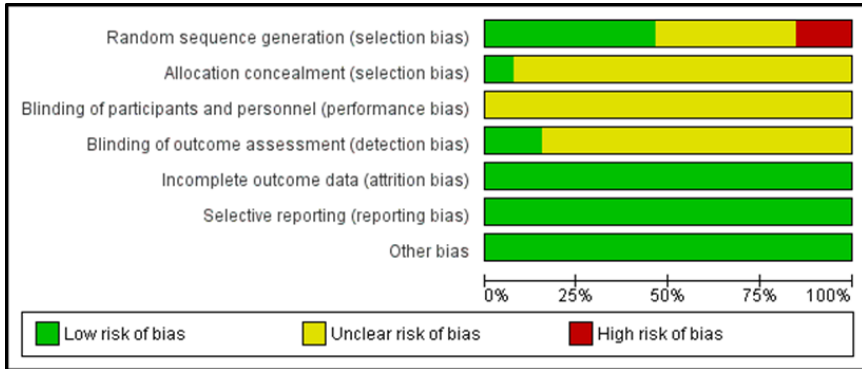
تأثیر قرار گرفتن مطالعه و مطالعات انجام پذیرفت و ارزیابی نامتقارن به وسیله آزمون رگرسیون متقارن و آزمون Begg's انجام شد. نتایج سوگیری‌های پژوهش‌ها عدم تقارن را نشان داد. کلیه متغیرهای در گروه تجربی و کنترل با استفاده از تفاوت میانگین استاندارد شده با ضریب اطمینان ۹۵ درصد مورد بررسی قرار گرفت. ناهمگنی مطالعات با استفاده از شاخص I square مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به نوع مطالعات و یکسان نبودن داده‌ها از مدل اثرات تصادفی (Random Effect Model) استفاده شد. تحلیل آماری به وسیله این نرم‌افزار STATA انجام شد. سطح معناداری نیز $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.



شکل ۱- چگونگی انتخاب مقالات

جدول شماره ۱ مشخصات مطالعات انجام گرفته بر روی افراد مبتلا به NAFLD وارد شده به مرور سیستماتیک و فراتحلیل

نویسنده (سال)	نوع	بیماری	جنسیت	تعداد کل	تعداد گروه تجربی	تعداد گروه کنترل	سن	BMI	Marker	شدت تمرین
(Hickman, Byrne et al. 2013)	هوازی و ترکیبی	NAFLD	مرد/زن	۲۹	۱۳	۱۶	C:45 ±14 E: 50 ±9	C:35 ± 8 E: 33 ± 6	hsCRP, Adiponectin, TNF-α	متوسط
(Houghton, Thomas et al. 2017)	هوازی	NAFLD	مرد/زن	۲۴	۱۲	۱۲	C: 51 E: 54	C: 33 E: 33	IL-6, hsCRP, TNF-α	متوسط
(Kawaguchi, Shiba et al. 2011)	ترکیبی	NAFLD	مرد/زن	۳۵	۱۲	۲۳	C: 52±3.5 E: 55.2 ± 3.7	C: 27.41 ± 0.91 E: 28.28 ± 0.79	IL-6	متوسط، در حد زندگی معمولی
(Keating, Hackett et al. 2015)	هوازی	اضافه وزن و چاقی	مرد/زن	۲۴	۱۲	۱۲	45-39	36-31	hsCRP	شدت زیاد/حجم کم
(Larson-Meyer, Newcomer et al. 2008)	هوازی	NAFLD	مرد/زن	۲۲	۱۱	۱۱	C:37. ±7 E: 36±5	C:27.8 ± 2.1 E:27.7± 1.6	IL-6, CRP, TNF-α	متوسط
(Lazo, Solga et al. 2010)	هوازی	اضافه وزن یا چاقی مبتلا به دیابت نوع ۲	مرد/زن	۲۴۴	۱۳۴	۱۲۰	C:45-76 61.6±6.7	C: 35.3± 4 E: 34.7± 5.4	IL-8, Adiponectin, TNF-α	۱۲ ماه با شدت متوسط ۱۲ ماه با شدت بالا
(Levinger, Goodman et al. 2009)	هوازی	NAFLD	مرد/زن	۲۵	۱۲	۱۳	C: 48.5 ± 7.7 E: 50.6 ± 5.1	NR	IL-6, IL-8, CRP, TNF-α	۵۰ درصد یک تکرار بیشینه
(Pugh, Spring et al. 2014)	هوازی	NAFLD	مرد/زن	۵۴	۳۴	۲۰	C: 43 - 51 E: 44- 51	C: 28-31 E: 30-32	Adiponectin	۶۰ درصد ضربان قلب ذخیره
(Straznick y, Lambert et al. 2012)	هوازی	NAFLD	مرد/زن	۳۸	۱۹	۱۹	C: 55±6 E: 54±4	C: 33.9 ± 3.5 E: 32.4 ± 3.9	CRP	متوسط
(Iwanaga, Hashida et al. 2020)	ترکیبی	دیابت نوع ۲ NAFLD	مرد/زن	۱۸	۹	۹	C: 45. E: 45	NR	IL-6, Adiponectin	متوسط
(Rezende et al (2016)	هوازی	زنان یا نسه مبتلا به NAFLD	زن	۳۹	۱۹	۲۰	C:54/5± 8.9 E:56.2±7.8	C:54.5±8.9 E:34.1±44	IL-8, TNF-α	متوسط
(Thompson, Markovitch et al. 2010)	هوازی	میانسالان کم‌تحرک	مرد/زن	۴۱	۲۰	۲۱	C:52±4 E:54±5	C:28.0±2.7 E:28.5±2.9	IL-6, IL-8, CRP, TNF-α	۷۰ درصد ضربان قلب ذخیره



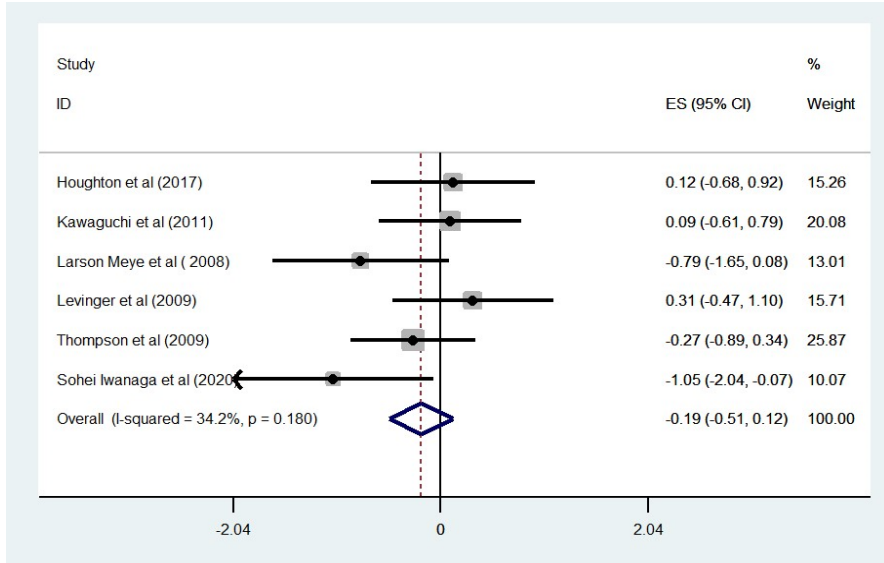
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Cuthbertson et al (2015)	?	?	?	?	●	●	●
Hickman et al (2013)	?	?	?	?	●	●	●
Houghton et al (2017)	●	?	?	?	●	●	●
Kawaguchi et al (2011)	●	?	?	●	●	●	●
Keating et al (2015)	●	?	?	?	●	●	●
Larson Meye et al (2008)	?	?	?	?	●	●	●
Lazo et al (2010)	●	?	?	?	●	●	●
Levinger et al (2009)	●	?	?	?	●	●	●
Pugh et al(2014)	?	?	?	?	●	●	●
Rezende et al(2016)	●	?	?	?	●	●	●
Sohei Iwanaga et al (2020)	●	●	?	●	●	●	●
Straznicky et al (2012)	?	?	?	?	●	●	●
Thompson et al (2009)	●	?	?	?	●	●	●

شکل ۲: کیفیت و خطر سوگیری در مطالعات وارد شده در فراتحلیل

یافته ها

نتایج آنالیز ۱۲ کارآزمایی بالینی انجام گرفته روی افراد مرتبط با بیماری NAFLD نشان داد که تمرین‌های با شدت متوسط هوازی موجب بهبود شاخص‌های التهابی کبد چرب نمی‌گردد. اکثر مطالعات تاثیر تمرین‌های هوازی با شدت متوسط روی بیماران مبتلا به NAFLD را بررسی کرده‌اند و تنها یک مطالعه تاثیر تمرین مقاومتی با شدت متوسط و دو مطالعه با تمرین هوازی با شدت بالا در تحقیقات فراتحلیل وارد شده است و هیچ مطالعه‌ای تمرین هوازی با شدت پایین در فراتحلیل وارد نشده است. نتایج فراتحلیل نشان داد، تمرین هوازی در کل باعث بهبود

معنی‌دار سطوح $TNF-\alpha$ ، $IL-8$ ، $IL-6$ و آدیپونکتین نمی‌گردد. تعداد مطالعات در ارتباط با شاخص التهابی $IL-6$ ، پنج مطالعه بود که چهار مطالعه آن مربوط به تمرینات با شدت متوسط و یک مطالعه مربوط به تمرینات مقاومتی با شدت متوسط بود. همان‌گونه که اطلاعات نمودار یک نشان می‌دهد، تمرین هوازی و مقاومتی باعث کاهش سطح $IL-6$ نمی‌شود ($P=0/29$ ، $SDM=-0/21$ ، $SE=0/20$) (نمودار ۱).

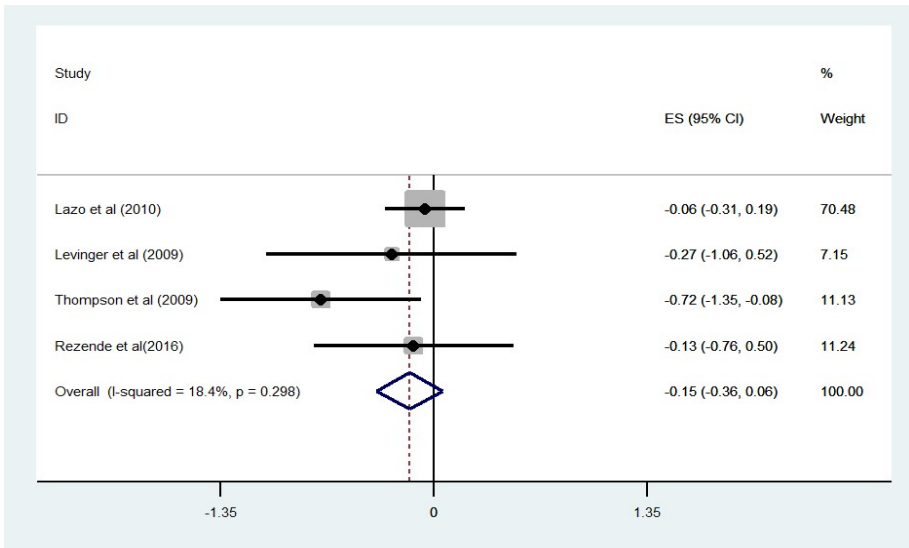


نمودار ۱: نمودار انباشت تأثیر تمرین‌های استقامتی متوسط و تمرین مقاومتی متوسط بر سطوح سرمی $IL-6$ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای هر مطالعه به صورت خطوط افقی نمایش داده شده است و علامت لوزی نتیجه ترکیبی مطالعات با فاصله اطمینان ۹۵ درصد است)

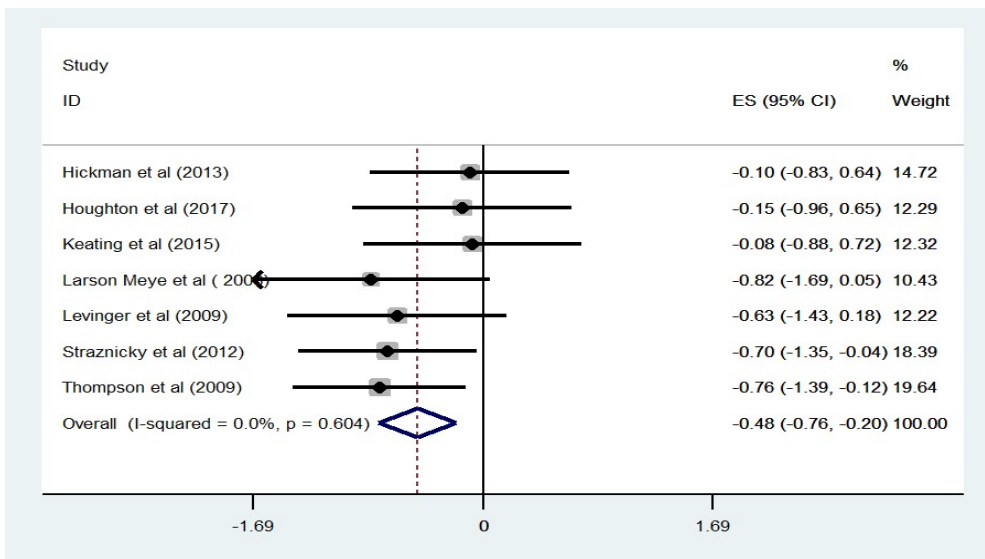
در نمودار ۲ میزان کاهش سطوح سرمی $IL-8$ در تمرینات استقامتی با شدت متوسط و شدت بالا و تمرین مقاومتی با شدت متوسط نشان داده شده است. تعداد مطالعات در ارتباط با $IL-8$ ، چهار مطالعه بود که یک مطالعه مربوط به تمرینات استقامتی با شدت بالا، دو مطالعه مربوط به تمرینات استقامتی با شدت متوسط و یک مطالعه مربوط به تمرینات مقاومتی با شدت متوسط می‌باشد. در تغییرات سطوح $IL-8$ تمرینات با شدت متوسط ($P=0/16$ ، $SDM=-0/20$) تأثیر معنی‌داری دیده نشده است (نمودار ۲).

نمودار ۳ در ارتباط با شاخص التهابی CRP در تمرینات با شدت بالا و شدت متوسط نشان داده شده است. هفت مطالعه مربوط به بررسی سطوح CRP وجود دارد، که چهار مطالعه آن تمرینات هوازی با شدت متوسط و دو مطالعه با شدت بالا و یک مطالعه با تمرین مقاومتی با شدت متوسط بودند، که باعث کاهش معنی‌دار در سطوح CRP شده‌اند ($P=0/01$ ، $SDM=-0/48$ ، $SE=0/14$) (نمودار ۳).

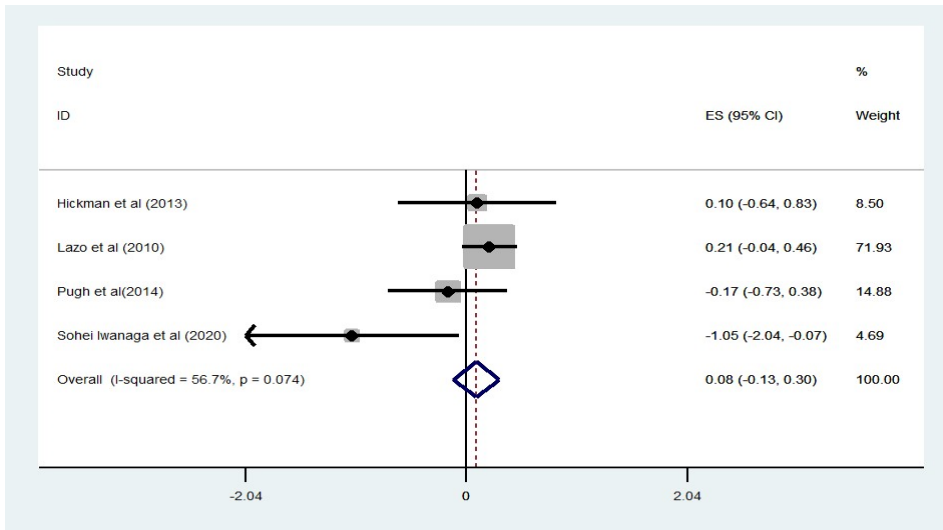
تعداد مطالعات در ارتباط با شاخص ضد التهابی آدیپونکتین چهار مطالعه بود هر چهار مطالعه مربوط به تمرین استقامتی با شدت متوسط، که باعث کاهش معنی‌دار آدیپونکتین نشده است ($P=0/70$ ، $SDM=-0/08$) (نمودار ۴).



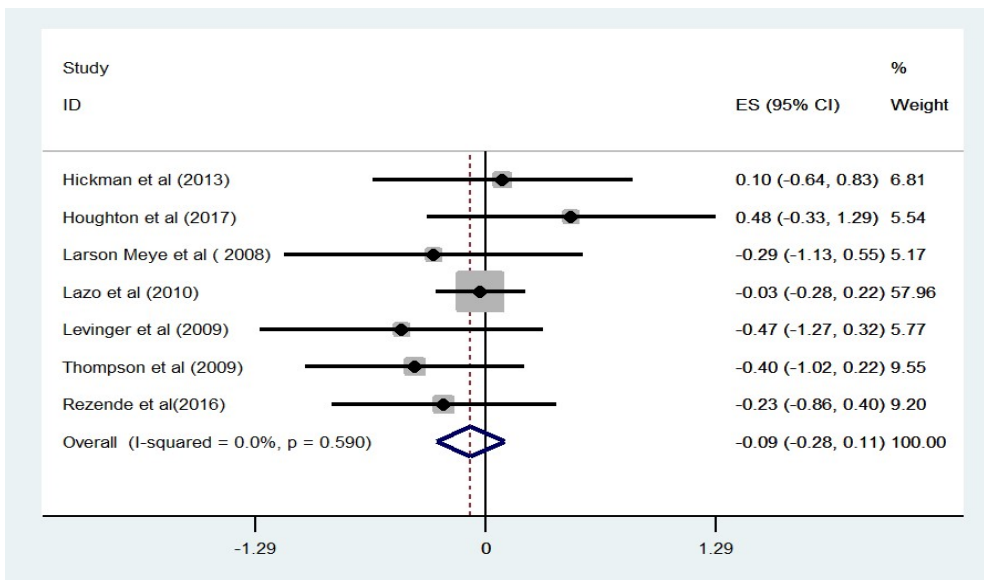
نمودار ۲: نمودار انباشت تأثیر تمرین‌های استقامتی بالا و متوسط و تمرین مقاومتی متوسط بر سطوح سرمی IL-8 (فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای هر مطالعه به صورت خطوط افقی نمایش داده شده است و علامت لوزی نتیجه ترکیبی مطالعات با فاصله اطمینان ۹۵ درصد است)



نمودار ۳: نمودار انباشت تأثیر تمرین‌های استقامتی بالا و متوسط و تمرین مقاومتی متوسط بر سطوح سرمی CRP (فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای هر مطالعه به صورت خطوط افقی نمایش داده شده است و علامت لوزی نتیجه ترکیبی مطالعات با فاصله اطمینان ۹۵ درصد است)



نمودار ۴: نمودار انباشت تأثیر تمرین‌های استقامتی بالا و متوسط و تمرین مقاومتی متوسط بر سطوح سرمی آدیپونکتین (فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای هر مطالعه به صورت خطوط افقی نمایش داده شده است و علامت لوزی نتیجه ترکیبی مطالعات با فاصله اطمینان ۹۵ درصد است).



نمودار ۵: نمودار انباشت تأثیر تمرین‌های استقامتی بالا و متوسط و تمرین مقاومتی متوسط بر سطوح سرمی TNF-α (فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای هر مطالعه به صورت خطوط افقی نمایش داده شده است و علامت لوزی نتیجه ترکیبی مطالعات با فاصله اطمینان ۹۵ درصد است)

در آنالیز زیر گروهی تمرینات استقامتی و مقاومتی بر سطوح آنزیم شاخص التهاب $TNF-\alpha$ چهار تحقیق وجود داشته است. ۲ تحقیق تمرین استقامتی با شدت متوسط، یک تحقیق تمرین استقامتی با شدت بالا و یک تحقیق تمرین مقاومتی با شدت پایین که موجب کاهش معنی‌دار $TNF-\alpha$ نشده است ($P=0/38$ ، $SDM=-0/09$ ، $SE=0/10$) (نمودار ۵).

بحث و بررسی:

نتایج فراتحلیل ۱۲ کارآزمایی بالینی نشان داد که انجام تمرینات ورزشی هوازی در بیماران NAFLD موجب بهبود $IL-6$ ، $IL-8$ ، $Adiponectin$ ، $TNF-\alpha$ نمی‌گردد، اما شاخص التهابی CRP را بهبود می‌دهد. مطالعات مروری گذشته نیز تأثیر تمرینات ورزشی بر بیماران NAFLD را مورد بررسی قرار داده‌اند. ون و همکاران (۲۰۱۸) در مطالعه مروری خود بیان کردند ورزش باعث افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب و کاهش آسیب به میتوکندری می‌گردد و از فعالیت بدنی به عنوان یک استراتژی مهم برای درمان این بیماری نام بردند (van der Windt, Sud et al. 2018). هاشیدا و همکاران (۲۰۱۷) در مطالعه مروری خود با تأکید بر تمرینات مقاومتی بیان کردند، این تمرینات نیز می‌تواند برای این بیماران مفید باشد (Hashida, Kawaguchi et al. 2017). تاکاهاشی و همکاران در مطالعه مروری خود به این نتیجه رسیدند که فعالیت بدنی یک راهکار قوی برای کاهش پاتوژن NAFLD است (Takahashi, Kotani et al. 2018). گلاس و همکاران (۲۰۱۷) در مطالعه مروری تأثیر تمرین ورزشی را به عنوان درمانی برای بیماری NAFLD بررسی کردند که طی ۱۲ هفته تمرین هوازی، مقاومتی، ترکیبی هوازی و مقاومتی و روش‌های جدید تمرین به طور قابل توجهی فاکتورهای التهابی کبد را بهبود می‌بخشد. موسوی سه‌روزفروزانی و قنبرزاده (۲۰۱۷)، در یک مطالعه مروری به بررسی تأثیرات فیزیولوژیک تمرینات هوازی و مقاومتی بر مقاومت به انسولین و برخی نشانگرهای زیستی (لپتین، آدیپونکتین، $IL-6$ ، $TNF-\alpha$ در بیماران مبتلا به NAFLD پرداختند. نتایج این مطالعه مروری نشان داد که بیماران مبتلا به NAFLD فارغ از نوع تمرین می‌توانند با شرکت در فعالیت‌های منظم ورزشی از اثرات مفید آن بر پیشگیری و بهبود التهاب در بیماری کبد چرب بهره‌گیرند و با توجه به نتایج این پژوهش به نظر می‌رسد مداخلاتی در تنظیم شاخص‌های التهابی و پیش‌التهابی موثر خواهند بود که موجب کاهش درصد چربی و مقاومت به انسولین در بیماران NAFLD می‌شود (Moosavi-Sohroforouzani and Ganbarzadeh 2016).

در بیماران NAFLD ترکیبی از تمرینات هوازی و مقاومتی که به آمادگی قلبی تنفسی و بهبود بیشتر شاخص التهابی کمک می‌کند، بیشترین تأثیر را داشته است (Pedersen, Pilegaard et al. 2011). اکثر مداخلات ورزشی در NAFLD از دستورالعمل‌های فعالیت بدنی کالج آمریکایی پزشکی ورزشی برای بزرگسالان سالم تبعیت می‌کند که شامل حداقل ۱۵۰ دقیقه فعالیت بدنی در هفته با شدت متوسط، یا ۷۵ دقیقه فعالیت بدنی در هفته با شدت زیاد و دو بار تمرین مقاومتی در روزهای غیر متوالی است (Nath, Panigrahi et al. 2020). با توجه به این که ورزش حساسیت به انسولین و همچنین نیمرخ گلوکز و لیپید را بهبود می‌بخشد، ممکن است که $IL-6$ به طور مستقیم در این فرآیندها نقش داشته باشد، بنابراین، درک نقش $IL-6$ در NAFLD، ممکن است اهداف درمانی آینده را شناسایی کند که می‌تواند با تجویزهای خاص ورزشی اصلاح شود. از مطالعات وارد شده به فراتحلیل حاضر مربوط به فاکتور $IL-6$ مطالعات هوگتون و همکاران (Houghton, Thoma et al. 2017)

کاواگوچی^۱ و همکاران (۲۰۱۱) و لوینگر و همکاران (Levinger, Goodman et al. 2009)، تغییر قابل توجهی در سطح شاخص التهابی IL-6 مشاهده نکردند. از سویی دیگر در پژوهشی که توسط لارسون (Larson- 2008 Meyer, Newcomer et al. 2010)، تامپسون (Thompson, Markovitch et al. 2010) و سوهی ایواناگا^۲ و همکاران صورت گرفت، کاهش سطح IL-6 در اثر تمرین هوازی مشاهده گردید. همچنین نوع تمرینات در شش مطالعه انجام شده بر این شاخص التهابی به ترتیب هوگتون و کاواگوچی و همکاران تمرین ترکیبی با شدت متوسط و لوینگر و همکاران تمرین مقاومتی با شدت متوسط بود که موجب بهبود IL-6 نشده بود. و در هر دو مطالعات لارسون و سوهی ایواناگا و همکاران تمرین استقامتی با شدت متوسط باعث کاهش IL-6 شده بود. تفاوت نتایج در این شاخص التهابی می‌تواند ناشی از نقش‌های بسیار متنوع این فاکتور و ترشح آن از ارگان‌های مختلف بدن باشد. گزارش‌های اولیه با مهار استرس اکسیداتیو و جلوگیری از اختلال عملکرد میتوکندری، از یک عمل محافظت کبدی IL-6 در کبد استاتوتیک پشتیبانی می‌کند. با این حال، به نظر می‌رسد این یک اثر متناقض از قرار گرفتن در معرض IL-6 کوتاه مدت و طولانی مدت است، زیرا ممکن است حساسیت کبد را نسبت به آسیب و مرگ سلول‌های آپوپتوتیک نشان دهد. هنوز مشخص نشده است که آیا افزایش سطح IL-6 در آسیب مزمن کبدی به التهاب کمک می‌کند یا نشان دهنده یک پاسخ ضد التهابی است (Fontes-Cal, Mattos et al. 2021). مدل‌های بالینی نشان می‌دهد که افزایش IL-6 ممکن است نشانگرهای آسیب کبدی را تعدیل کند. IL-6 باعث بهبود جذب گلوکز و اکسیداسیون اسیدهای چرب در عضله اسکلتی می‌شود. با توجه به این‌که ورزش حساسیت به انسولین و همچنین نیمرخ گلوکز و لیپید را بهبود می‌بخشد، ممکن است که IL-6 به طور مستقیم در این فرآیندها نقش داشته باشد، بنابراین، درک نقش IL-6 در بیماری NAFLD ممکن است اهداف درمانی آینده را شناسایی کند که می‌تواند با تجویزهای خاص ورزشی اصلاح شود. همچنین از شش مطالعه موجود چهار مطالعه تمرین استقامتی با شدت متوسط را مورد بررسی قرار داده بود و تنها یک مطالعه تمرین مقاومتی با شدت متوسط و یک تمرین استقامتی با شدت بالا را بررسی کرده بود. لذا میتوان تعداد کم مطالعات موجود و همچنین مطالعات کم در زمینه نوع تمرینات موجب دلیل عدم تغییر این عامل در اثر تمرینات ورزشی در پژوهش حاضر باشد. در ارتباط با IL-8 طبق مطالعات وارد شده در پژوهش حاضر، مطالعات تامپسون (Thompson, Markovitch et al. 2010) و لوینگر (Levinger, Goodman et al. 2009)، نشان دادند که تمرینات استقامتی با شدت بالا و تمرین مقاومتی با شدت متوسط باعث بهبود سطح IL-8 می‌گردد. از طرف دیگر، لازو (Lazo, Solga et al. 2010) و رزنده (Rezende, Duarte et al. 2016) در نتیجه تمرینات استقامت هوازی با شدت متوسط، کاهش در سطح IL-8 مشاهده نکردند. نشان داده شده است که IL-8 سرم در بیماران مبتلا به NAFLD و همچنین در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی افزایش می‌یابد که نشان می‌دهد IL-8 یک عامل احتمالی التهاب کبدی است. علاوه بر این IL-8 سرم نشان دهنده‌ی پیشرفت به فیبروز در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبد است. IL-8 سرم به طور مستقل با فیبروز کبد در بیماران مبتلا به NAFLD مرتبط است (Glass, Henao et al. 2018). مشخص شده است که ارتباط مستقل IL-8 پس از کنترل عوامل مخدوش کننده شناخته شده از جمله سن، جنس، شاخص توده بدنی، دیابت شیرین، فشار خون بالا و سندرم متابولیک، باقی می‌ماند. این یافته بر اهمیت IL-8 به عنوان یک بیومارکر غیرتهاجمی فیبروز کبد در بیماران مبتلا به NAFLD تاکید می‌کند

¹ Kawaguchi² Suhi Iwanaga

(Bahcecioglu, Yalniz et al. 2005). نشان داده شده است که بیان ژن IL-8 کبدی به میزان ۲/۲ برابر در بیماران مبتلا به بیماری پنهان بالینی (اما پیشرفته) بیشتر بوده است که نشان می‌دهد پروتئین IL-8 شناسایی شده در سرم ممکن است منعکس کننده تغییرات در بیان ژن کبدی قبل از فیروز کبدی باشد (Zimmermann, Seidler et al. 2011). به طور خاص، مطالعات، IL-8 را به عنوان یک نشانگر زیستی مفید برای طبقه‌بندی بیماران مبتلا به فیروز در NAFLD شناسایی می‌کند و برای اولویت بندی بیمارانی که بیشتر به درمان‌های مداخله‌ای نیاز دارند یک نشانه فوری می‌تواند تلقی شود (Glass, Henao et al. 2018). مشخص شده است که تغییرات IL-8 ناشی از فعالیت ورزشی وابسته به تغییرات IL-6 است. بنابراین احتمالاً IL-6 تنظیم کننده بیان IL-8 کبد به عنوان یک مکانیسم احتمالی برای بهبود فیروز ناشی از ورزش در NAFLD می‌باشد (Glass, Radia et al. 2017). همچنین در مطالعه حاضر تنها چهار مطالعه شرایط ورود به فراتحلیل را داشتند لذا تعداد کم مطالعات می‌تواند بر نتایج به دست آمده اثر داشته باشد.

در ارتباط با شاخص التهابی CRP طبق مطالعات موجود در پژوهش حاضر تحقیقات لارسون (Larson- Meyer, Newcomer et al. 2008)، استرازانکی (Straznicky, Lambert et al. 2012)، هیکمن (Hickman, Byrne et al. 2013) و هوگتون (Houghton, Thoma et al. 2017) در نتیجه فعالیت هوازی با شدت متوسط کاهش سطح CRP را مشاهده کردند و در مقابل تامپسون (Thompson, Markovitch et al. 2010)، و کیتینگ (Keating, Hackett et al. 2015) با فعالیت هوازی با شدت بالا و لوینگر (Levinger, Goodman et al. 2009) با تمرین مقاومتی با شدت متوسط، کاهش معنی‌دار در سطح CRP مشاهده نکردند. به طور کلی هفت مطالعه در ارتباط با CRP وارد فراتحلیل حاضر شدند که از این هفت مطالعه، چهار مطالعه مربوط به تمرین هوازی با شدت متوسط، یک مطالعه مربوط به تمرین مقاومتی و دو مطالعه مربوط به تمرین هوازی با شدت بالا بود. به نظر می‌رسد کاهش وزن و کاهش درصد چربی یکی از دلایلی باشد که از بین شاخص‌های التهابی تنها CRP تغییر معنی‌دار را نشان داد. از طرفی می‌توان این معنی‌داری را به حساسیت CRP ربط داد چرا که این شاخص بر اساس مطالعات یکی از حساس‌ترین شاخص‌ها نسبت به مداخلات می‌باشد (Mahmoudi, Siahkouhian et al. 2019).

همچنین در رابطه با آدیپونکتین، براساس مطالعات موجود در فراتحلیل حاضر لازو (Lazo, Solga et al. 2010) و هیگمن (Hickman, Byrne et al. 2013) در نتیجه فعالیت هوازی با شدت متوسط، بهبود سطح آدیپونکتین در بیماران NAFLD را مشاهده نکردند، اما مخالف با آنها پوگ (Pugh, Sprung et al. 2014) و ایواناگا (Iwanaga, Hashida et al. 2020) (۲۰۲۰)، بهبود سطح این شاخص ضد التهابی را مشاهده کردند. به نظر می‌رسد تعداد مطالعاتی که سطوح آدیپونکتین را اندازه‌گیری کرده است کم است (در مطالعه حاضر ۴ مقاله مرور شد) و برای نتیجه‌گیری قاطعانه‌تر نیازمند مقالات با کیفیت‌تر و با تعداد بیشتر است. آدیپونکتین نقش حفاظتی علیه NAFLD دارد، حساسیت به انسولین را بهبود می‌دهد و نقش ضد التهابی دارد و با ممانعت از ورود اسیدهای چرب به داخل سلول‌های کبدی از بالا رفتن چربی در سلول‌های کبدی جلوگیری می‌کند و همچنین با افزایش سوخت و ساز چربی در سلول‌های کبدی از طریق فرآیند اکسیداسیون از افزایش چربی در سلول‌های کبدی جلوگیری می‌کند (Fadaei, Ardin et al. 2021). بنابراین کاهش آدیپونکتین در بیماری با افزایش چربی در سلول‌های

کبدی همراه است و افزایش آدیپونکتین ناشی از فعالیت ورزشی با کاهش چربی کبدی همراه خواهد بود. به طور کلی مطالعات نشان داده است که تمرینات ورزشی منظم بر غلظت آدیپونکتین موثر هستند، همچنین شدت تمرین مهم‌ترین مولفه در تغییرات سطوح آدیپونکتین می‌باشد (Fadaei, Ardin et al. 2021). در پژوهش حاضر ده مطالعه مرور شده از تمرینات با شدت متوسط استفاده کرده و یکی از علل عدم معنی‌داری تغییرات آدیپونکتین می‌تواند شدت متوسط تمرینات و همچنین تعداد مقالات ورودی کم در مطالعات مرور شده حاضر باشد.

از مطالعات وارد شده به فراتحلیل حاضر مطالعات هیکمن (Hickman, Byrne et al. 2013) و هگتون (Houghton, Thoma et al. 2017)، در نتیجه تمرین هوازی با شدت متوسط، کاهش در سطح $TNF-\alpha$ را گزارش نکردند. بر خلاف آن لارسون (Larson-Meyer, Newcomer et al. 2008)، رزنه (Rezende, Duarte et al. 2016)، لوینگر (Levinger, Goodman et al. 2009) و تامپسون (Thompson, Markovitch et al. 2010)، سطوح کاهش یافته $TNF-\alpha$ را گزارش کردند. نکته مهم این است که نشانگرهای التهابی گردش خون نشان دهنده التهاب داخل کبد نیستند، زیرا که نشانگرهای التهاب داخل کبد به طور مستقیم مورد ارزیابی قرار نگرفته‌اند است (Houghton, Thoma et al. 2017). کبد چرب شامل وضعیت‌های متنوع کلینیکی و پاتولوژیکی از وضعیت استئاتوز ساده، استئاتوز با التهاب، تا استئاتوهپاتیت غیرالکلی می‌شود و می‌تواند به سمت سیروز و وضعیت‌های پیشرفته‌تر نیز سوق پیدا کند. $TNF-\alpha$ با تنظیم افزایشی نفوذ پذیری میتوکندری و آلوده شدن سیتوکروم میتوکندری توسط فعال شدن کاسپاز-۳ منجر به مرگ سلولی می‌شود. $TNF\alpha$ و $IL-6$ نقش مهمی در ایجاد التهاب مزمن خفیف دارند. بررسی‌ها نشان می‌دهد که $IL-6$ مانند لپتین با نمایه توده بدنی و مقاومت به انسولین مرتبط است. بنابراین همراه با افزایش وزن، التهاب نیز بروز می‌کند. همچنین مشخص شده است که سایتوکین‌ها باعث تغییر در بیان ژن لپتین و میزان در گردش آن می‌شوند. بنابراین عدم تغییر معنی‌دار $TNF-\alpha$ و $IL-6$ در پژوهش حاضر را می‌توان به عدم تغییر معنی‌دار درصد چربی و وزن نسبت داد چرا که یکی از مهم‌ترین عوامل تاثیرگذار بر شاخص‌های التهابی چاقی و درصد چربی می‌باشد. همچنین بررسی وضعیت مقاومت به انسولین در بیماران کبد چرب به شدت با شاخص‌های التهابی و التهاب سیستمیک در ارتباط می‌باشد که در پژوهش حاضر مورد ارزیابی قرار نگرفته و احتمالاً می‌تواند بر عدم معنی‌داری شاخص‌ها تاثیر گذار باشد.

با توجه به مطالب اشاره شده و مطالعات متناقض موجود برخی مطالعات اشاره کرده‌اند که بهبود سایتوکین‌های التهابی و ضدالتهابی ممکن است تنها در صورتی رخ دهد که کاهش قابل توجه در وزن بدن در طول برنامه تمرینی روی داده باشد (Ghasemalipour, Eizadi and Hajirasouli 2015). از طرفی مطالعات دیگری گزارش کردند که مدت و شدت تمرین پاسخ‌های سایتوکینی را به تمرینات ورزشی تحت تاثیر قرار می‌دهد و فعالیت بدنی بیشتر و شدیدتر با غلظت پائین‌تر نشانگرهای التهابی همراه است. با این وجود ارتباط معکوس مشاهده شده بین فعالیت ورزشی و التهاب تا حدودی ناشناخته است و به نظر می‌رسد بیشترین تاثیر مرتبط با اثر فعالیت بدنی بر بافت چربی، کاهش بافت چربی و نهایتاً کاهش نشانگرهای التهابی در گردش است (Taheri Kalani and Nikseresht 2015). این تناقض همچنین به علت تعداد مطالعات کمی که وارد فراتحلیل شدند دانست، به علاوه تنها یک مطالعه با عنوان تمرین مقاومتی، معیار ورود به مطالعه حاضر را داشت و به طور قطع نمی‌توان در مورد تمرین مقاومتی اظهار نظر کرد. اکثر مطالعات وارد شده در فراتحلیل حاضر شدت‌های متوسط تمرین هوازی را

بررسی کرده بودند که نیاز به مطالعات بیشتر با دید گسترده‌تر و شدت‌های متفاوت تمرینی را نشان می‌دهد. این می‌تواند نشان دهنده دید سنتی پژوهشگران به تاثیر تمرین هوازی باشد و جای مطالعاتی بر روی تمرینات متنوع با شدت‌های کم و زیاد با بررسی فاکتورهای التهابی بیشتر و متنوع بر روی بیماران NAFLD خالی است.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که انجام تمرینات ورزشی هوازی در بیماران NAFLD موجب بهبود IL-6, IL-8, Adiponectin و TNF- α نمی‌گردد، اما شاخص التهابی CRP را بهبود می‌دهد. برای نتیجه‌گیری قاطعانه‌تر نیاز به تحقیقات بیشتر و با کیفیت بالاتر که شدت‌های مختلف تمرینات را بر بیماران NAFLD بررسی نمایند، نیاز است.

تقدیر و تشکر: بدین وسیله از حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه شهرکرد جهت انجام این پروژه تقدیر و تشکر می‌گردد.

تضاد منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

سهام نویسندگان

تمامی نویسندگان در آماده‌سازی این مقاله مشارکت داشته‌اند.

منابع

- Afsordeh, K., et al. (2019). "Effect of aerobic training and vitamin D supplements on fatty liver and lipid profiles in women with fatty liver." 43(1): 8-14.
- Armstrong, M. J., et al. (2014). "Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease." *Hepatology* 59(3): 1174-1197.
- Bahcecioglu, I. H., et al. (2005). "Levels of serum hyaluronic acid, TNF-alpha and IL-8 in patients with nonalcoholic steatohepatitis." *Hepato-gastroenterology* 52(65): 1549-1553.
- Bashiri, J., et al. (2010). "Effect of concurrent creatine monohydrate ingestion and resistance training on hepatic enzymes activity levels in non-athlete males." *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 12(1): 42-47.
- Boström, P., et al. (2012). "A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis." 481(7382): 463-468.
- Cerqueira, É., et al. (2020). "Inflammatory effects of high and moderate intensity exercise—a systematic review." *Frontiers in physiology* 10: 1550.
- Cheraghpour, M., et al. (2013). "The relationship between the immune system and the inflammatory mechanisms in obesity with insulin resistance." *Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology* 7(5).
- de Piano, A., et al. (2012). "Long-term effects of aerobic plus resistance training on the adipokines and neuropeptides in nonalcoholic fatty liver disease obese adolescents." *Eur J Gastroenterol Hepatol* 24(11): 1313-1324.
- Edmison, J. and A. J. McCullough (2007). "Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data." *Clin Liver Dis* 11(1): 75-104, ix.

- Fadaei, F., et al. (2021). "The effect of 5 weeks of high-intensity interval training on the serum levels of Resistin and adiponectin in Wistar rats with nonalcoholic fatty liver." *Tehran University Medical Journal TUMS Publications* 79(3): 240-247.
- Fealy, C. E., et al. (2012). "Short-term exercise reduces markers of hepatocyte apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease." *J Appl Physiol* (1985) 113(1): 1-6.
- Fontes-Cal, T. C., et al. (2021). "Crosstalk between plasma cytokines, inflammation, and liver damage as a new strategy to monitoring NAFLD progression." *Frontiers in Immunology* 12: 708959.
- Ghasemalipour, H., et al. (2015). "The Effect of Regular Aerobic Training on Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) in Males With Type II Diabetes." *Avicenna Journal of Medical Biochemistry* 3(1): 4-26908.
- Glass, O., et al. (2018). "Serum Interleukin-8, osteopontin, and monocyte chemoattractant protein 1 are associated with hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease." *Hepatology Communications* 2(11): 1344-1355.
- Glass, O. K., et al. (2017). "Exercise training as treatment of nonalcoholic fatty liver disease." *Journal of Functional Morphology and Kinesiology* 2(4): 35.
- Gutin, B. and S. Owens (1999). "Role of exercise intervention in improving body fat distribution and risk profile in children." *Am J Hum Biol* 11(2): 237-247.
- Guturu, P. and A. Duchini (2012). "Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: role of obesity, insulin resistance and mechanisms of hepatotoxicity." *International journal of hepatology* 2012.
- Hallsworth, K., et al. (2011). "Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss." *Gut* 60(9): 1278-1283.
- Hashida, R., et al. (2017). "Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review." *J Hepatol* 66(1): 142-152.
- Hickman, I. J., et al. (2013). "A pilot randomised study of the metabolic and histological effects of exercise in non-alcoholic steatohepatitis." *Journal of Diabetes & Metabolism* 4(8): 1-10.
- Houghton, D., et al. (2017). "Exercise reduces liver lipids and visceral adiposity in patients with nonalcoholic steatohepatitis in a randomized controlled trial." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 15(1): 96-102. e103.
- Iwanaga, S., et al. (2020). "Hybrid Training System Improves Insulin Resistance in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Pilot Study." *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 252(1): 23-32.
- Kawaguchi, T., et al. (2011). "Hybrid training of voluntary and electrical muscle contractions reduces steatosis, insulin resistance, and IL-6 levels in patients with NAFLD: a pilot study." *J Gastroenterol* 46(6): 746-757.
- Keating, S. E., et al. (2015). "Effect of aerobic exercise training dose on liver fat and visceral adiposity." *Journal of hepatology* 63(1): 174-182.

- Kim, D., et al. (2016). "Body fat distribution and risk of incident and regressed nonalcoholic fatty liver disease." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 14(1): 132-138. e134.
- Kim, D. and W. R. Kim (2017). "Nonobese fatty liver disease." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 15(4): 474-485.
- Kim, H. J., et al. (2004). "Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults." *Archives of internal medicine* 164(19): 2169-2175.
- Koehler, E. M., et al. (2012). "Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study." *Journal of hepatology* 57(6): 1305-1311.
- Larson-Meyer, D. E., et al. (2008). "Effect of 6-month calorie restriction and exercise on serum and liver lipids and markers of liver function." *Obesity* 16(6): 1355-1362.
- Lazo, M., et al. (2010). "Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes." *Diabetes care* 33(10): 2156-2163.
- Levinger, I., et al. (2009). "Inflammation, hepatic enzymes and resistance training in individuals with metabolic risk factors." *Diabetic medicine* 26(3): 220-227.
- Mahmoudi, A., et al. (2019). "The Effect of Running on a Treadmill and Low Calorie Diet on Visfatin and hs-CRP Values in People with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease." *Journal of Ardabil University of Medical Sciences* 19(1): 20-29.
- Moosavi-Sohroforouzani, A. and M. Ganbarzadeh (2016). "Reviewing the physiological effects of aerobic and resistance training on insulin resistance and some biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease." *KAUMS Journal (FEYZ)* 20(3): 282-296.
- Motamed, N., et al. (2020). "The incidence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease: A cohort study from Iran." 20(2).
- Mozaffari-Khosravi, H., et al. (2011). "The Effect a Single Mega Dose of Vitamin D on Pro-inflammatory Factors in Mothers with Gestational Diabetes Mellitus after Delivery." *SSU_Journals* 19(2): 242-256.
- Nath, P., et al. (2020). "Effect of Exercise on NAFLD and Its Risk Factors: Comparison of Moderate versus Low Intensity Exercise." *J Clin Transl Hepatol* 8(2): 120-126.
- Nayebifar, S., et al. (2011). "The effect of aerobic and resistance trainings on serum C-Reactive Protein, lipid profile and body composition in overweight women." *Modern Care Journal* 8(4).
- Norton, K., et al. (2010). "Position statement on physical activity and exercise intensity terminology." *J Sci Med Sport* 13(5): 496-502.
- Orci, L. A., et al. (2016). "Exercise-based Interventions for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-analysis and Meta-regression." *Clin Gastroenterol Hepatol* 14(10): 1398-1411.

- Paschos, P. and K. Paletas (2009). "Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome." *Hippokratia* 13(1): 9.
- Pedersen, B. K. and C. P. Fischer (2007). "Beneficial health effects of exercise—the role of IL-6 as a myokine." *Trends in pharmacological sciences* 28(4): 152-156.
- Pedersen, L., et al. (2011). "Exercise-induced liver chemokine CXCL-1 expression is linked to muscle-derived interleukin-6 expression." *The Journal of physiology* 589(6): 1409-1420.
- Pugh, C. J., et al. (2014). "Exercise training reverses endothelial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 307(9): H1298-1306.
- Rezende, R. E., et al. (2016). "Randomized clinical trial: benefits of aerobic physical activity for 24 weeks in postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease." *Menopause* 23(8): 876-883.
- Santos, A. R. d. O. d., et al. (2021). "Adipokines, Myokines, and Hepatokines: Crosstalk and Metabolic Repercussions." *International Journal of Molecular Sciences* 22(5): 2639.
- Shetty, G. K., et al. (2004). "Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes." *Diabetes care* 27(10): 2450-2457.
- Somi, M. H., et al. (2017). "Determine effect of weight loss on serum level of inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, CRP and TNF- α in obese patients with fatty liver disease." *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences* 39(3): 61-69.
- Straznicky, N., et al. (2012). "The effects of dietary weight loss with or without exercise training on liver enzymes in obese metabolic syndrome subjects." *Diabetes, Obesity and Metabolism* 14(2): 139-148.
- Taheri Kalani, A. and M. Nikseresht (2015). "The effect of 10 weeks resistance and aerobic training on inflammatory cytokines in sedentary overweight men." *scientific journal of ilam university of medical sciences* 23(5): 17-26.
- Takahashi, H., et al. (2018). "Therapeutic Approaches to Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Exercise Intervention and Related Mechanisms." *Front Endocrinol (Lausanne)* 9: 588.
- Targher, G., et al. (2010). "Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease." *New England Journal of Medicine* 363(14): 1341-1350.
- Thompson, D., et al. (2010). "Time course of changes in inflammatory markers during a 6-mo exercise intervention in sedentary middle-aged men: a randomized-controlled trial." *Journal of applied physiology* 108(4): 769-779.
- Tofighi, A. (2010). "Impact of water training on serum adiponectin level and insulin resistance in obese postmenopausal women." *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 12(3): 260-315.

- van der Windt, D. J., et al. (2018). "The Effects of Physical Exercise on Fatty Liver Disease." *Gene Expr* 18(2): 89-101.
- Younossi, Z. M., et al. (2016). "Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes." *Hepatology* 64(1): 73-84.
- Younossi, Z. M., et al. (2011). "Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008." *Hepatology* 53(6): 524-530. e521.
- Zelber-Sagi, S., et al. (2008). "Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study." *Hepatology* 48(6): 1791-1798.
- Zimmermann, H. W., et al. (2011). "Interleukin-8 is activated in patients with chronic liver diseases and associated with hepatic macrophage accumulation in human liver fibrosis." *PloS one* 6(6): e21381.

The effect of aerobic and resistance training on some cytokines in patients with non-alcoholic fatty liver, systematic review and meta-analysis

Faranak Shabanian¹, Mehdi Ghafari^{*1}, Mohammad Faramarzi², Ebrahim Banitalebi¹,

1 Department of Sports Sciences, Faculty of Humanities, Shahrekord University, Shahrekord, Iran.

2 Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

*Corresponding author: ghafari.mehdi@sku.ac.ir

Abstract

Objectives: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common type of liver disease in the world. The purpose of this study was to investigate the effect of aerobic and resistance training on some cytokines in patients with non-alcoholic fatty liver disease.

Methods: This research was a systematic review and meta-analysis. After the initial screening, the full text of the evaluation articles and the articles with criteria for entering the research were analyzed. Out of the 120 reviewed articles, 12 articles met the criteria for inclusion in the systematic review and meta-analysis. The average age of the subjects in the present study was 52 ± 10 years. The effects of the intervention were evaluated using the standardized mean difference (SMD) and the random effects model. Data were analyzed using effect size tests, bias and heterogeneity analysis and using STATA software.

Results: The results of the meta-analysis showed only a significant effect of CRP levels as a result of moderate and high intensity endurance training and moderate intensity resistance training. Also, meta-analysis results showed that moderate and high intensity endurance training and moderate intensity resistance training in general do not significantly improve interleukin-6, interleukin-8, adiponectin and TNF- α levels.

Conclusion: The results only showed the effect of moderate and high intensity endurance training and moderate intensity resistance training on CRP index levels as the most sensitive inflammatory index. According to the results of this meta-analysis and considering the limited number of studies in this field, the need for more and higher quality research is felt.

Key words: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 8 (IL-8), Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α), CPR, Adiponectin and Exercise training.