

تأثیر تمرینات مقاومتی - اینتروال با دو شدت متفاوت بر سیتوکراتین ۱۸ و برخی شاخص‌های عملکردی در زنان مبتلا به کبد چرب

سمیه رجبی^۱، دکتر رؤیا عسکری^{۲*}، دکتر امیرحسین حقیقی^۳، دکتر نسرین رضویان زاده^۴

۱. دانشجوی دکتری بیوشیمی و متابولیسم ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران.
۲. استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران.
۳. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران.
۴. استادیار گروه داخلی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۲/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۳/۰۶

خلاصه

مقدمه: امروزه شیوه‌های غیرتهاجمی در روند بررسی مرگ سلولی کبدی و استفاده از درمان‌های کمکی غیردارویی مورد توجه متخصصین سلامتی می‌باشد. مطالعه حاضر با هدف مقایسه تأثیر تمرینات ترکیبی با شدت‌های متفاوت بر CK18 (شاخص مرگ هپاتوسیت) و برخی شاخص‌های عملکردی در زنان مبتلا به کبد چرب غیرالکلی انجام شد. **روش کار:** این مطالعه کاربردی و نیمه‌تجربی با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون در سال ۱۳۹۷ بر روی ۳۳ زن مبتلا به کبد چرب غیرالکلی در شهرستان شاهرود انجام شد. افراد به صورت تصادفی به گروه‌های تمرینی و کنترل تقسیم شدند. گروه تمرین ترکیبی ۱، تمرین اینتروال هوازی (AIT) همراه با تمرین مقاومتی و گروه ترکیبی ۲، تمرین اینتروال شدید (HIIT) به همراه تمرین مقاومتی را به مدت ۱۲ هفته اجرا کردند. آزمون‌های عملکردی (قدرت و استقامت بالاتنه و پایین تنه، توان هوازی) و نمونه‌گیری خونی قبل و بعد از ۱۲ هفته انجام شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۴) و R و آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌گیری‌های تکراری انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: بین دو گروه تمرینی در میزان CK18 تفاوت معناداری وجود داشت ($p < 0/001$) و تمرین ترکیبی ۱ باعث کاهش بیشتری در CK18 شد. همچنین هر دو نوع تمرین باعث افزایش معنادار قدرت بیشینه و استقامت عضلانی بالاتنه و پایین‌تنه و VO_{2max} و نیز کاهش معنادار درصد چربی بدن شد ($p < 0/001$). در مقادیر وزن و شاخص توده بدنی تفاوت معناداری بین گروه‌ها مشاهده نشد ($p > 0/05$).

نتیجه‌گیری: زنان مبتلا به کبد چرب غیرالکلی احتمالاً بتوانند از هر دو تمرینی ترکیبی متوسط و شدید برای کاهش درصد چربی و بهبود شاخص‌های عملکردی مستقل از کاهش وزن استفاده کنند و برای جلوگیری از مرگ سلولی از برنامه‌های تمرین ترکیبی با شدت متوسط به‌عنوان یک درمان غیردارویی کمکی بهره گیرند.

کلمات کلیدی: تمرین ترکیبی، سیتوکراتین ۱۸، شاخص‌های عملکردی، کبد چرب

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر رؤیا عسکری؛ دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران. تلفن: ۰۵۱۴-۴۰۱۲۷۶۳؛ پست الکترونیک:

r.askari@hsu.ac.ir

مقدمه

بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)^۱، از شایع‌ترین علل بیماری کبدی است که به‌طور گسترده با چاقی، مقاومت به انسولین، دیس‌لیپیدمی و فشارخون بالا در ارتباط است. NAFLD شامل دامنه وسیعی از آسیب‌های کبدی می‌باشد که از استئاتوز ساده (نفوذ چربی بیش از ۵٪ در سلول‌های کبدی)، به استئاتوهپاتیت (NASH)^۲، فیروز، سیروز و در نهایت سرطان سلول‌های کبدی پیشرفت می‌کند (۱). مرگ سلول‌های کبدی در تقریباً تمام انواع بیماری‌های کبدی انسانی وجود دارد و به‌عنوان یک بخش حساس برای ارزیابی بیماری‌های کبدی حاد و مزمن، ویروسی، سمی، متابولیک یا منشأ خودایمنی استفاده می‌شود. مرگ سلولی نه‌تنها به عنوان یک پاسخ غیرفعال به استرس فیزیکی‌شیمیایی یا عوامل سمی اتفاق می‌افتد، بلکه ممکن است به‌طور فعال توسط میزبان از طریق مرگ برنامه‌ریزی شده سلول نیز ایجاد شود. انواع مرگ سلولی شامل نکروز^۳، آپوپتوز^۴، نکروپتوزیس^۵ و اتوفازی^۶ می‌باشد که به احتمال زیاد با بیماری‌های کبدی همچون NAFLD مرتبط هستند (۲).

سیتوکراتین ۱۸، یک پروتئین فیلامان بینابینی در سلول‌های کبدی است که طی آپوپتوز هپاتوسیت توسط کاسپازهای فعال‌شده، قطعه‌قطعه می‌شود. قطعات CK۱۸ می‌تواند توسط آنتی‌بادی M۳۰ ردیابی شود و بدین‌طریق شاخص ارزیابی ویژه آپوپتوز شود. همچنین الایزای M۶۵، می‌تواند هر دو شکل CK۱۸ (یعنی CK۱۸ با طول کامل و قطعات آن) را ردیابی کند و به‌عنوان یک شاخص مرگ سلولی کلی در هر دو وضعیت نکروز و آپوپتوز مورد استفاده قرار گیرد (۳).

مرگ برنامه‌ریزی شده سلول (آپوپتوز) یک فرآیند وابسته به ATP است که تحت شرایط فیزیولوژیکی طبیعی در حفظ هموستاز بافتی مشارکت می‌کند. هرچند در شرایط پاتوفیزیولوژیکی خاص مانند

NAFLD، آپوپتوز تنظیم مثبت می‌شود و با راه‌اندازی مسیرهای آپوپتوزی، باعث ایجاد پاسخ‌های پیش‌التهابی و پیش‌فیبروزی از هپاتوسیت‌ها نیز می‌شود. با توجه به نقش انواع مختلف مرگ سلولی (نکروز، آپوپتوز و اتوفازی) در پاتوژنز NAFLD، راهکارهای درمانی که مرگ سلولی را در این بیماران به حداقل برساند، ممکن است منجر به بهبودی این بیماران شود (۴). مطالعات مختلف هم در مدل‌های انسانی و هم حیوانی، پیشنهاد می‌کند که آمادگی هوزی اثر مفیدی بر NAFLD دارد (۷-۵). گفته می‌شود ظرفیت قلبی تنفسی پایین‌تر ناشی از عدم فعالیت بدنی یا عوامل ژنتیکی ممکن است منجر به کاهش ظرفیت اکسیداتیو میتوکندریایی کبدی شده و احتمال ابتلاء به استئاتوز و آسیب کبدی افزایش یابد (۸). تمرینات ورزشی از توسعه استئاتوز حتی در حضور یک رژیم پرچرب جلوگیری می‌کند (۴) و باعث افزایش توان هوزی بیماران NAFLD می‌شود (۹). ورزش هوزی بلندمدت همچنین تولید اتوفازی می‌کند که به‌واسطه آن قطرات چربی اضافی را به کمک لیپوفازی حذف کرده و اجزای آسیب دیده تولید شده از فرآیند NASH را هضم می‌کند. بنابراین تمرینات ورزشی اتوفازی را تحریک کرده و آپوپتوز سلول کبدی را در NASH کاهش می‌دهد. در مطالعه فیلی و همکاران (۲۰۱۲) که برای اولین بار درباره اثر ورزش بر CK۱۸ (الایزای M۳۰) بر روی ۱۳ فرد چاق با NAFLD انجام شد، ۶۰ دقیقه تمرین هوزی کوتاه‌مدت با شدت ۸۵-۸۰٪ حداکثر ضربان قلب بر روی تردمیل به مدت ۷ روز متوالی، شاخص آپوپتوز کبدی (CK۱۸) را در افراد چاق با NAFLD کاهش داد (۴). نتایج مطالعات نشان داده‌اند که تمرین مقاومتی نیز باعث کاهش محتوای چربی کبدی، درصد چربی بدن و آنزیم‌های کبدی، بهبود کنترل گلوکز از طریق افزایش بیان ناقل گلوکز نوع چهارم (GLUT۴)^۷، افزایش قدرت عضله و در نهایت بهبود وضعیت التهابی در بیماری NAFLD می‌شود (۱۰)، (۱۱).

^۱ Non-alcoholic fatty liver disease

^۲ Nonalcoholic Steatohepatitis

^۳ Necrosis

^۴ Apoptosis

^۵ Necroptosis

^۶ Autophagy

^۷ Glucose transporter type ۴

تمرین در ارائه راهکارهای مؤثرتر به بیماران مبتلا به کبد چرب، کمک‌کننده خواهد بود. با توجه به این‌که پژوهشگران در این پژوهش تاکنون هیچ مطالعه‌ای که تأثیر تمرینات ورزشی بر شاخص مرگ سلولی (CK18-M65) را بررسی کرده باشد، مشاهده نکردند؛ همچنین در زمینه اثر تمرین ترکیبی اینتروال- مقاومتی و همچنین مقایسه برنامه‌های تمرین ترکیبی با شدت‌های مختلف بر شاخص‌های مرگ سلولی و برخی شاخص‌های عملکردی جسمانی مطالعه‌ای یافت نشد، بنابراین مطالعه حاضر با هدف مقایسه تأثیر دو نوع تمرین ترکیبی (اینتروال-مقاومتی) با دو شدت مختلف به مدت ۱۲ هفته بر شاخص مرگ سلولی (CK18) و برخی شاخص‌های عملکرد جسمانی در زنان مبتلا به NAFLD انجام شد.

روش کار

این مطالعه کاربردی و نیمه‌تجربی با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون در سال ۱۳۹۷ بر روی زنان مبتلا به کبد چرب غیرالکلی در شهرستان شاهرود انجام شد. حجم نمونه با استفاده از نرم‌افزار G-power و بر اساس روش آماری آنوا با اندازه‌گیری‌های مکرر و سطح خطای آلفای ۰/۰۲ و اندازه اثر ۰/۸۵، برابر با ۴۰ نفر تعیین شد، اما تجزیه و تحلیل نهایی با توجه به ریزش افراد بر روی ۳۳ نفر از زنان مبتلا به کبدچرب غیرالکلی شهرستان شاهرود، به‌صورت نمونه در دسترس و هدفمند انجام گرفت. معیار ورود به مطالعه شامل: تأیید تشخیص NAFLD توسط پزشک داخلی پس از انجام سونوگرافی و معیارهای خروج از مطالعه شامل: افراد با سابقه بیماری قلبی و کلیوی، هپاتیت ویروسی یا دیگر بیماری‌های کبدی، مصرف الکل بیش از ۲۰ گرم در روز (۱۹)، فشارخون بالای کنترل نشده، اختلالات خودایمنی، شرایط پزشکی مانع برای اجرای تمرین (کمردرد و زانودرد شدید)، کاهش وزن بیش از ۳ کیلوگرم در ۳ ماه گذشته و شرکت در فعالیت منظم ورزشی در ۶ ماه اخیر (بیش از ۶۰ دقیقه در هفته تمرین متوسط تا شدید) بود. پس از انتخاب آزمودنی‌ها،

تمرین اینتروال با شدت بالا می‌تواند به اندازه تمرین استقامتی در بزرگسالان بی‌تحرك و بیماران مبتلا به دیابت نوع دو مؤثر باشد و در عین حال جذاب‌تر بوده و به زمان کمتری نیاز داشته باشد (۹). همچنین عنوان می‌شود که تمرین اینتروال (۳۰ ثانیه تا ۴ دقیقه) نه تنها ظرفیت هوازی، بلکه بسیاری از عوامل سلامتی شامل فشارخون، غلظت‌های تری‌گلیسیرید گردش خون، حساسیت به انسولین و کنترل گلیسمی را بهبود می‌بخشد. به‌علاوه، تمرین اینتروال می‌تواند سازگاری‌های میتوکندریایی مثبتی در عضله اسکلتی ایجاد کند و این سازگاری‌های میتوکندریایی در کبد نیز می‌تواند اتفاق بیفتد (۱۲). از طرفی ترکیب مداخلات ورزشی با هدف افزایش ظرفیت هوازی و بهبود تعدیل‌گرهای عضله اسکلتی که ممکن است مستقیماً سلامت کبدی را بهبود بخشند، بیشتر مورد تأیید قرار گرفته است (۱۳). نتایج مطالعات محدودی که به مقایسه تأثیر شدت‌های مختلف تمرینی بر بهبود NAFLD پرداخته‌اند، نشان داد که شدت ممکن است مهم‌تر از مدت یا حجم کلی تمرین باشد (۱۴، ۱۵). این احتمال وجود دارد که فعالیت‌بدنی شدید به‌عنوان یک استراتژی غیردارویی بهتر بر علیه بیماری کبد مورد ملاحظه قرار گیرد (۱۴). در همین راستا، چندین گروه نشان دادند که در جوندگان و انسان‌ها، تمرین با شدت بالا، محتوای چربی درون کبدی را کاهش داده و خطر بیماری قلبی-متابولیکی را نسبت به گروه‌های کنترل بدون تمرین بهبود می‌بخشد. با این وجود مقایسه‌های شدت تمرین بر فاکتورهای خطر NAFLD شامل محتوای چربی درون کبدی و شاخص‌های زیستی التهابی به‌ندرت انجام شده است (۱۴، ۱۶، ۱۷). فعالیت بدنی یک ارتباط وابسته به دوز دارد و ورزش شدید (دویدن) نسبت به متوسط، اثربخشی کامل‌تری برای بهبود متابولیکی و بیوشیمیایی و نیز بهبود هیستولوژیکی ایجاد می‌کند (۱۸). بنابراین شدت ممکن است یک بُعد مهم فعالیت بدنی باشد که باید مورد توجه قرار گیرد و مطالعات مداخله‌ای برای تأیید اثرات مختلف شدت تمرینات ورزشی بر افراد مبتلا به کبد چرب نیاز است (۱۵). در همین راستا، بهینه‌یابی

از روش تصادفی‌سازی طبقه‌بندی شده برای تقسیم افراد در ۳ گروه ۱۱ نفری استفاده شد؛ بدین‌صورت که افراد دارای گرید پایین به‌طور تصادفی در گروه‌ها تقسیم‌بندی شدند، سپس سعی شد تعداد افراد دارای گرید بالاتر پس از همسان‌سازی (از نظر تعداد و درجه) بر اساس قرعه در گروه‌ها تقسیم شوند. گروه‌های مورد نظر شامل گروه تجربی ۱: تمرین اینتروال هوازی (AIT)^۱ (با شدت ۷۵-۷۰٪ حداکثر ضربان قلب) همراه با تمرین مقاومتی، گروه تجربی ۲: تمرین اینتروال با شدت بالا (HIIT)^۲ (۸۵-۹۵٪ حداکثر ضربان قلب) به همراه تمرین مقاومتی و گروه کنترل بود. تمام افراد در همه گروه‌ها با مشورت پزشک حتی‌الامکان دوزهای دارویی مشابهی دریافت می‌کردند. قبل از اجرای کار، این پژوهش توسط کمیته اخلاق دانشگاه حکیم سبزواری (ID:IR.HSU.REC.۱۳۹۷,۰۰۴) به تأیید رسید. در ابتدای کار پس از توجیه کامل نسبت به جزئیات طرح پژوهشی به افراد فرم رضایت‌نامه شرکت در پژوهش و همچنین پرسشنامه آمادگی فعالیت بدنی (PAR-Q)^۳ داده شد (۲۰). به منظور آگاهی از تغییرات کالری دریافتی، اطلاعات مربوط به رژیم غذایی آزمودنی‌ها توسط پرسشنامه یادآمد خوراک ۲۴ ساعته در هفته اول و دوازدهم ثبت شد. سپس این اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار تخصصی تحلیل موادغذایی (N۴)^۴، میانگین کالری مصرفی آزمودنی‌ها در دو مرحله زمانی (هفته اول و دوازدهم) تعیین شد. پرسشنامه فعالیت‌بدنی بوچارد نیز برای اطمینان از غیرفعال بودن آزمودنی‌ها تکمیل شد (۲۱). طی یک هفته پیش از اجرای برنامه، آزمودنی‌ها برای تأیید کبدچرب بعد از ۸ ساعت ناشتایی به مراکز سونوگرافی مراجعه کردند. در مرحله پیش‌آزمون اندازه‌های تن‌سنجی و ترکیب بدن شامل قد، وزن، درصد چربی و شاخص توده بدنی اندازه‌گیری شد. سپس آزمون‌های قدرت بیشینه بالاتنه و پایین‌تنه (۱RM)، آزمون استقامت عضلانی بالاتنه و پایین‌تنه و آزمون توان

هوازی (آزمون بروس) گرفته شد. نمونه‌های خونی نیز پس از ۱۲ ساعت ناشتایی و ۲۴ ساعت عدم فعالیت شدید توسط متخصصان آزمایشگاهی از ورید بازویی به میزان ۵ سی‌سی گرفته شد. دو گروه بر طبق برنامه تمرینی، هفته‌ای ۳ جلسه علاوه بر فعالیت‌های عادی روزانه خود به انجام تمرینات پرداختند؛ به‌طوری‌که در ابتدا برنامه تمرین مقاومتی و سپس برنامه تمرینات اینتروال را انجام دادند. زمان هر جلسه تمرین حدود ۷۵-۵۵ دقیقه (گرم کردن با دویدن نرم، حرکات کششی پویا و جنبشی ۱۰ دقیقه، برنامه تمرین با وزنه ۳۰-۲۰ دقیقه، برنامه تمرین اینتروال ۳۰-۱۶ دقیقه و سرد کردن ۵ دقیقه) به‌طول انجامید. گروه کنترل نیز پس از انجام پیش‌آزمون، هیچ‌گونه تمرینی انجام ندادند و در هیچ فعالیت منظم ورزشی شرکت نکردند. سرانجام بعد از اتمام برنامه تمرین ۱۲ هفته‌ای در پس‌آزمون، تمام آزمون‌ها و نمونه‌گیری‌خونی دوباره از آن‌ها گرفته شد. با توجه به اینکه مطالعه حاضر، از روش مداخله ورزشی در مقابل عدم انجام تمرین ورزشی (در گروه کنترل) استفاده شد، لذا روش کور کردن امکان‌پذیر نبود. با این‌حال برای جلوگیری از تورش، متخصصان آزمایشگاهی برای نمونه‌گیری خونی و تحلیل نمونه‌ها و همچنین تحلیل‌گران آماری، هیچ‌کدام از افراد قرار گرفته در گروه‌های تجربی و شاهد اطلاعی نداشتند.

برنامه تمرین اینتروال هوازی (AIT) شامل وهله‌های ۴ دقیقه‌ای دویدن روی تردمیل (مدل QST۹۵۱۲C) با شدت ۷۵-۷۰٪ حداکثر ضربان قلب و ۲ دقیقه استراحت فعال با شدت ۶۰-۵۰٪ حداکثر ضربان قلب بود. شدت تمرینات اینتروال با استفاده از ضربان‌سنج بیور مدل PM۶۲ ساخت کشور آلمان کنترل شد. برنامه تمرین اینتروال با شدت بالا (HIIT) شامل وهله‌های یک دقیقه‌ای دویدن روی تردمیل با شدت ۹۵-۸۵٪ حداکثر ضربان قلب و یک دقیقه استراحت فعال با شدت ۷۰-۶۰٪ حداکثر ضربان قلب بود (۲۲) (جدول ۱).

^۱ Aerobic Interval Training

^۲ High Intensity Interval Training

^۳ Physical-Activity Readiness Questionnaire

^۴ Nutrition

جدول ۱- برنامه تمرین اینتروال با شدت بالا (HIIT) و اینتروال هوازی (AIT) طی ۱۲ هفته

هفته ۱	هفته ۲	هفته ۳	هفته ۴	هفته ۵	هفته ۶	هفته ۷	هفته ۸	هفته ۹	هفته ۱۰	هفته ۱۱	هفته ۱۲
HIIT	۱*۸ ^۱	۱*۹	۱*۱۰	۱*۱۱	۱*۱۲	۱*۱۳					
شدت	۸۵-۹۰٪ حداکثر ضربان قلب			۹۰-۹۵٪ حداکثر ضربان قلب							
AIT	۴*۲	۴*۳	۴*۴	۴*۵							
شدت	۷۰٪ حداکثر ضربان قلب			۷۵٪ حداکثر ضربان قلب							

^۱ست، * زمان به دقیقه

غلظت نمونه محاسبه شد. اندازه‌گیری قد و وزن افراد با لباس سبک، بدون کفش و با دستگاه اندازه‌گیری قد و وزن (Body scale) انجام شد. شاخص توده بدنی (BMI) از تقسیم وزن بر حسب کیلوگرم به مجذور قد بر حسب متر محاسبه شد. برای برآورد درصد چربی بدن از کالیپر مدل SH5020 ساخت کشور کره استفاده شد؛ بدین‌صورت که ضخامت چین پوستی در نواحی سه سر بازو، فوق خاصره و نقطه وسط ران اندازه‌گیری و درصد چربی بدن با استفاده از معادله سه نقطه‌ای جکسون و پولاک^۳ (۱۹۷۸) (۲۳) بر طبق فرمول (۱) محاسبه شد.

$$\text{فرمول ۱: } 100 \times (4/5) - (4/95 / \text{Db}) = \text{درصد چربی بدن}$$

که در این رابطه:

$$\text{Db (چگالی بدن)} = 1/0.99421 - (0.009929S) + (0.0000023 \times S^2) - (0.0001392 \times \text{سن})$$

مجموع ضخامت چربی زیرپوستی سه سر بازو، فوق خاصره و ران = S

برای ارزیابی قدرت بیشینه پایین‌تنه از آزمون ۱RM پرس پا و برای ارزیابی قدرت بیشینه بالاتنه از آزمون ۱RM پرس سینه استفاده شد (۲۴). یک تکرار بیشینه (۱RM) با استفاده از فرمول برزیسکی^۴ (۱۹۹۳) (۲۵) (فرمول ۲) محاسبه شد.

$$\text{فرمول ۲: } ((\text{تعداد تکرار} \times 0.278) - 1) / 0.278 = \text{وزنه جابه‌جا شده} = 1\text{RM}$$

برای برآورد VO₂max از آزمون بروس استفاده شد. این آزمون دارای مراحل ۳ دقیقه‌ای بود که در مراحل ابتدایی فرد با سرعت ۲/۷ کیلومتر بر ساعت و شیب ۱۰ روی تردمیل راه می‌رود، اما به تدریج سرعت و شیب

برنامه تمرین مقاومتی شامل ۶ حرکت در ۲ تا ۴ دایره (۲ هفته اول ۲ دایره، ۶ هفته میانی با ۳ دایره و ۴ هفته پایانی با ۴ دایره) با شدتی معادل ۶۵-۷۵٪ ۱RM و ۸-۱۲ تکرار بود. به منظور اعمال اضافه‌بار، هر ۲ هفته یک‌بار بر میزان وزنه افزوده شد. حرکات تمرین مقاومتی شامل دو حرکت بالاتنه (لت از جلو و پرس سینه)، سه حرکت پایین‌تنه (خم کردن پا، باز کردن پا و پرس پا) و یک حرکت عضلات مرکزی (دراز و نشست^۱) بود. برای حرکت دراز و نشست نیز در هر دایره از حداکثر تکرار استفاده شد. استراحت بین حرکات ۳۰-۴۵ ثانیه و استراحت بین دایره‌ها ۶۰-۹۰ ثانیه در نظر گرفته شد.

روش اندازه‌گیری متغیرها: در مطالعه حاضر غلظت پلاسمایی CK18 با استفاده از کیت مخصوص آزمایشگاهی (Hazngzhou Eastbiopharm CO, China) با حساسیت ۱۰/۱۵ نانوگرم بر لیتر اندازه‌گیری شد. اساس این کیت، روش الیزا^۲ بر اساس فناوری ساندویچی آنتی‌بادی بیوتین می‌باشد. CK18-M65 به چاهکی که از قبل با آنتی‌بادی مونوکلونال CK18-M65 پوشیده شده، اضافه شده و سپس آنکوبه گردید. آنتی‌بادی‌های CK18-M65 برچسب‌دار شده با بیوتین که متصل به streptavidin-HRP است، اضافه شد و کمپلکس ایمنی را تشکیل داد. سپس مواد به مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد واکنش دادند. آنزیم‌های غیرمتصل بعد از آنکوبه شدن و ۵ بار شستشو حذف شدند. در مرحله بعد، سوبسترای A و B اضافه شدند. سپس محلول آبی رنگ شده و در اثر اسید (ماده متوقف کننده) به رنگ زرد تغییر یافت و در نهایت، طی زمان ۱۰ دقیقه،

^۲ Jackson & pollock

^۴ Brzycki

^۱ Curl up

^۲ Elisa

تردمیل افزایش می‌یابد. این آزمون تا زمانی ادامه می‌یابد که فرد قادر به ادامه فعالیت نباشد. زمان کل ثبت شده برای هر فرد در فرمول (۳) قرار گرفته و VO_{2max} محاسبه گردید (۲۶).

فرمول ۳:

$$VO_{2max} = ۳/۷۴ \times \text{زمان (دقیقه)} \times ۲/۹۴ \text{ (ml/kg/min)}$$

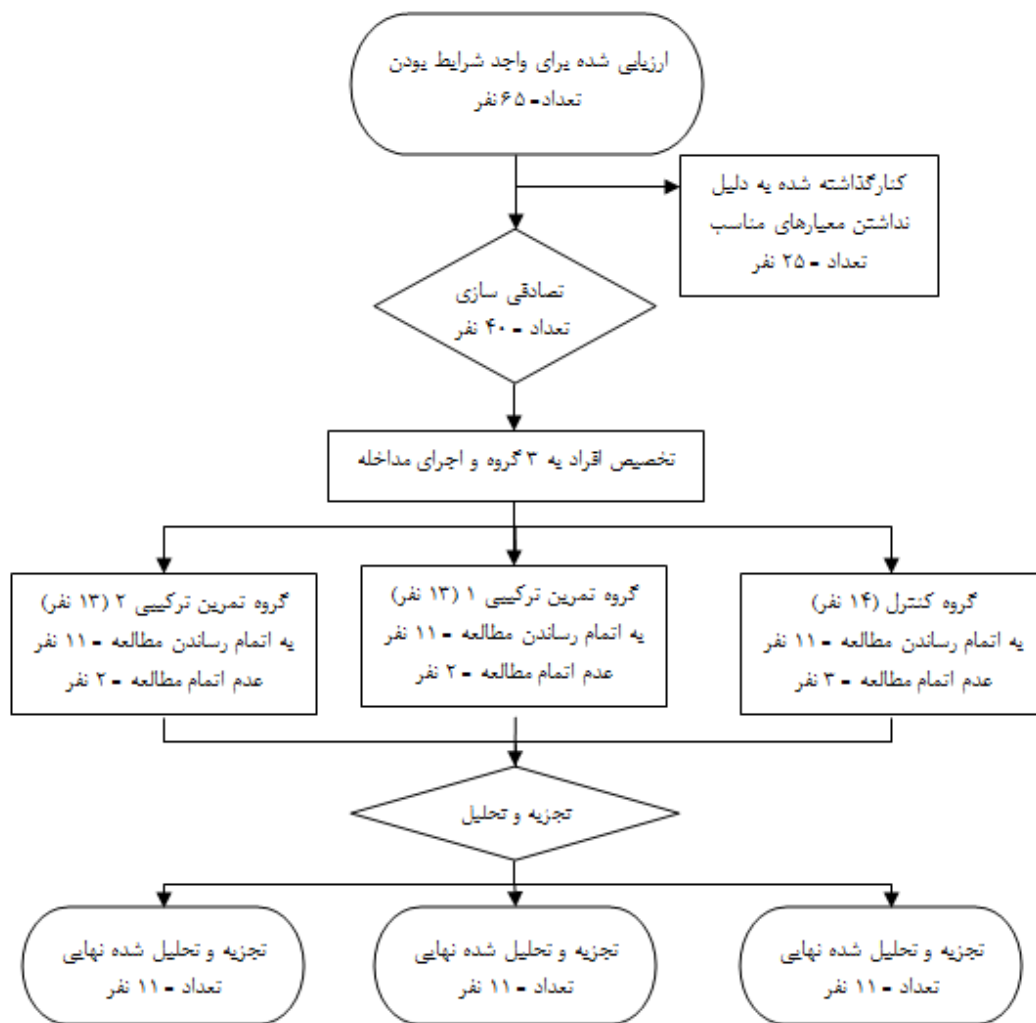
برای ارزیابی استقامت عضلانی بالاتنه از آزمون حداکثر تکرار با شدت $۱RM$ ۶۰٪ پرس سینه و برای ارزیابی استقامت عضلانی پایین‌تنه از آزمون حداکثر تکرار با شدت $۱RM$ ۶۰٪ پرس پا استفاده شد (۲۷).

به‌منظور بررسی آزمون فرضیه‌های تحقیق از آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌گیری‌های تکراری استفاده شد. در صورت عدم برقراری فرضیه‌های زیربنایی مربوط به آنالیز واریانس (نرمال بودن خطاها، ثابت بودن واریانس خطاها و عدم خودهمبستگی خطاها) از آنالیز واریانس وزن‌دار استفاده شد. به‌منظور بررسی نرمال بودن خطاها از آزمون شاپیروویلک و برای ثابت بودن واریانس خطاها، از آزمون لوین استفاده شد. در صورت معناداری میانگین‌ها در گروه‌های مورد مطالعه، برای تعیین محل

اختلاف از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. همچنین در صورت مشاهده تفاوت معنادار بین گروه‌ها در پیش‌آزمون، از آزمون تحلیل واریانس میزان تغییرات در طول زمان بین گروه‌ها استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS (نسخه ۲۴) و R انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این پژوهش، ۶۵ زن مبتلا به کبد چرب شهرستان شاهرود مورد بررسی قرار گرفتند که از این تعداد، ۳۲ نفر به دلیل نداشتن معیارهای مناسب، عدم تمایل به ادامه تمرین و عدم شرکت در پس‌آزمون از مطالعه کنار گذاشته شدند. در نهایت ۳۳ نفر (با میانگین سنی $۴۳/۴۵ \pm ۷/۵۷$ سال و شاخص توده بدنی $۳۲/۸۴ \pm ۶$ کیلوگرم بر متر مربع) که به‌طور مساوی در سه گروه ۱۱ نفری (گروه کنترل، گروه تمرین ترکیبی ۱ و گروه تمرین ترکیبی ۲) قرار گرفته بودند، مورد تجزیه و تحلیل نهایی قرار گرفتند (نمودار ۱).



نمودار ۱- فلوجارت مراحل انجام پژوهش

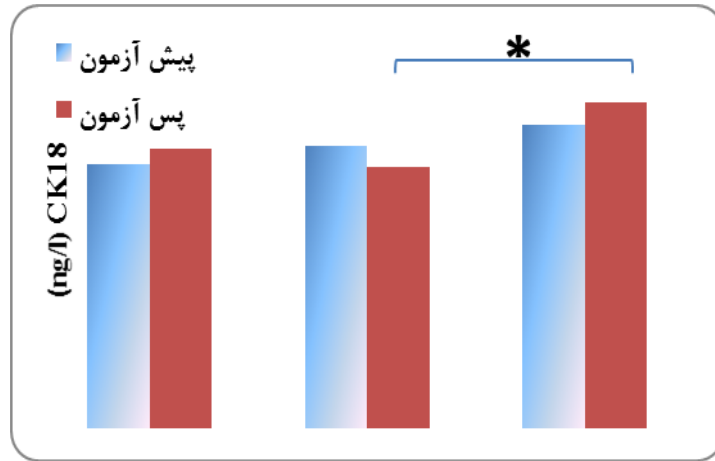
CK18 شد، اما این کاهش از لحاظ آماری معنادار نبود. اما گروه تمرین ترکیبی ۱ نسبت به گروه تمرین ترکیبی ۲، باعث کاهش بیشتری در میزان CK18 شد، و این کاهش از لحاظ آماری معنادار بود ($p < 0.001$) (نمودار ۲).

نتایج توصیفی متغیرها در مراحل پیش‌آزمون و پس‌آزمون و نتایج آزمون واریانس در جدول ۲ آورده شده است. بر اساس نتایج آنالیز واریانس با اندازه‌گیری‌های تکراری و آزمون تعقیبی توکی، تمرین ترکیبی ۱ در مقایسه با گروه کنترل باعث کاهش میزان

جدول ۲- تغییرات ترکیب بدن، شاخص‌های عملکرد جسمانی و بیوشیمیایی بعد از مداخله تمرینی ۱۲ هفته‌ای در سه گروه مختلف

متغیر	گروه	ترکیبی ۱ (AIT + مقاومتی)		ترکیبی ۲ (HIIT + مقاومتی)		کنترل		آنالیز واریانس	
		پیش‌آزمون	پس‌آزمون	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	F	P
سن (سال)		۴۴/۴۵±۶/۴۷	-	۴۲/۰۹±۹/۰۴	-	۴۳/۸۳±۷/۵۳	-	-	-
وزن (kg)		۸۵/۸۰±۱۵/۸۹	۸۶±۱۶/۶۸	۷۶/۷±۱۰/۶۶	۷۶/۴۳±۱۱/۴۱	۷۷/۰۴±۲۰/۵۳	۷۷/۸±۲۰/۲۸	۱/۲۴	۰/۲۵
شاخص توده بدنی (kg/m ²)		۳۵/۷۱±۵/۴۸	۳۵/۷۸±۵/۵۹	۳۰/۷۷±۳/۵۳	۳۰/۷۷±۳/۷۱	۳۲/۰۳±۷/۶۱	۳۱/۴۱±۶/۷۴	۰/۴۵	۰/۶۴
درصد چربی بدن		۵۰/۶۷ ± ۱/۱۷	*۴۸/۳۲±۴/۶۹	۴۷/۸۵±۴/۶۹	*۴۴/۷۳±۵/۲۰	۴۶/۵۸±۷/۲۱	۴۶/۶۱±۶/۸۴	۳۱/۰۵	<۰/۰۰۱
توان هوازی (ml/kg/min)		۲۱/۷۳±۷/۹۸	*۳۰/۱۴±۶/۰۲	۳۲/۰۵±۵/۳۸	*۳۷/۹۲±۲/۸۸	۲۷/۰۵±۷/۵۱	۲۳/۱۱±۷/۷	۲۵/۸۸	<۰/۰۰۱

<0/001	۱۵/۶۲	۱۹/۴۳±۴/۳۸	۱۸/۴۴±۳/۶۹	*۲۶/۱۲±۵/۷۱	۱۹/۸۷±۵/۳۳	*۲۴/۱۵±۶/۷۷	۱۷/۷۴±۴/۵	قدرت بالاتنه (kg)
<0/001	۱۶/۷۹	۸۵/۲±۲۸/۸۲	۸۷/۰۲±۲۹/۰۸	*۱۰۹/۱±۱۷/۵۲	۷۹/۹۱±۲۴/۳۵	*۹۵/۶۴±۲۸/۳۶	۷۱/۷۷±۲۷/۲۳	قدرت پایین تنه (kg)
<0/001	۱۷/۵۶	۱۵/۲۷±۶/۱۵	۱۴/۲۷±۴/۴۵	*۳۰/۰۹±۵/۹۴	۱۸/۱۸±۶/۳۴	*۲۵/۸۲±۸/۴۴	۱۳/۶۴±۴/۲۷	استقامت بالاتنه (تکرار)
<0/001	۸/۲۵	۲۵/۲۷±۷/۷۲	۲۴/۶۴±۷/۶۱	*۶۲/۳۷±۲۲/۹۵	۳۷/۹۱±۲۴/۷۳	*۵۲/۱۸±۱۴/۹۳	۳۰/۶۴±۹/۷۷	استقامت پایین تنه (تکرار)
0/049	۳/۳۳	۱۰۰۰/۳±۳۱۶	۹۴۴/۹±۲۵۲/۵۱	۱۱۶۹/۷±۲۱۴/۷۶	۱۰۸۵/۹۳±۱۶۶/۴	۹۳۷/۳۵±۳۵۳/۵۶	۱۰۱۰/۳±۳۷۴/۴	سیتوکراتین ۱۸ (ng/l) (M۶۵)

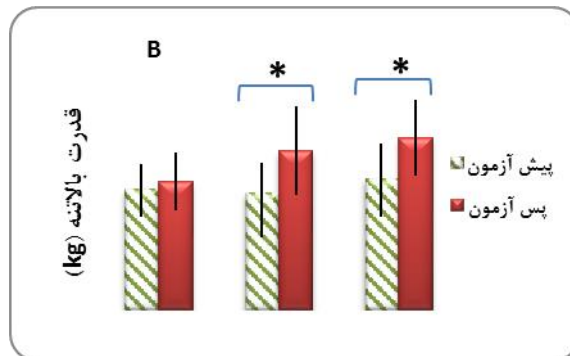


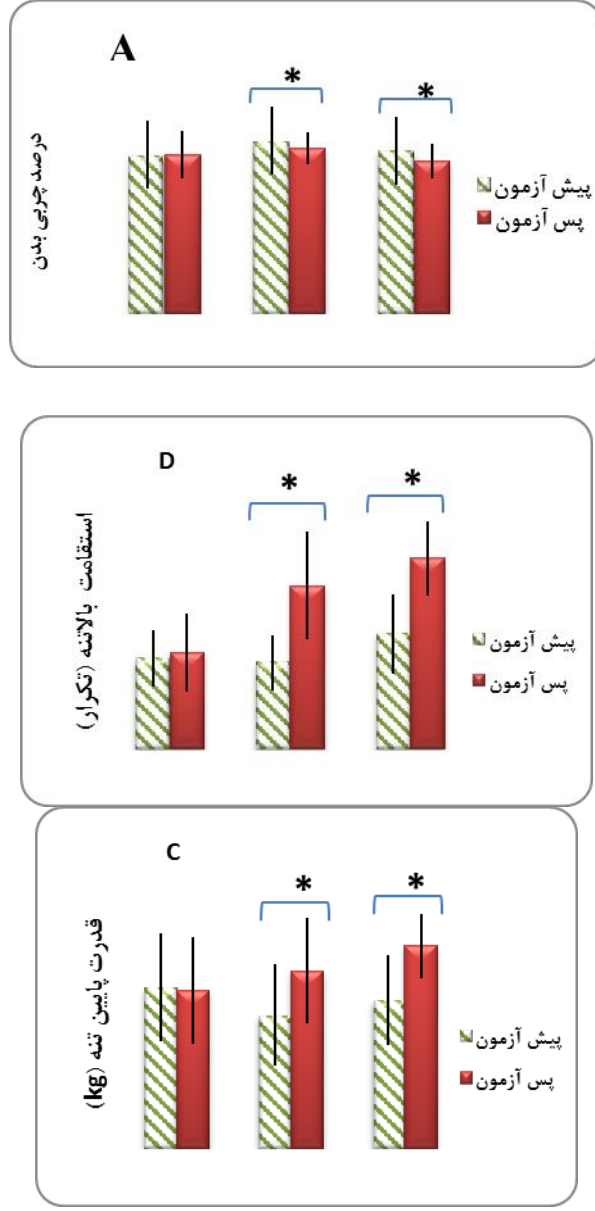
نمودار ۲- تغییرات بین گروه‌ها در طی زمان در میانگین میزان CK18

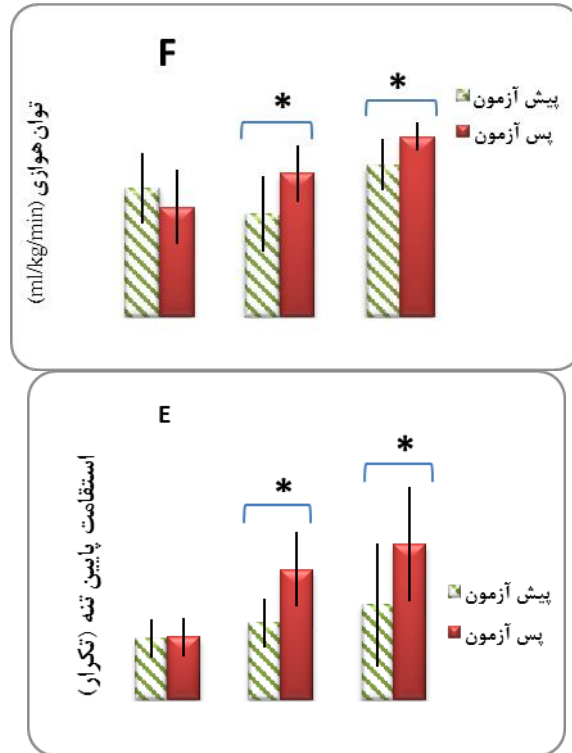
عضلانی بالاتنه و پایین تنه و توان هوازی شد که این افزایش در مقایسه با گروه کنترل از لحاظ آماری معنادار بود ($p < 0/001$) (نمودار ۳). در سایر متغیرهای پژوهش تفاوت معناداری مشاهده نشد ($p > 0/05$).

همچنین هر دو نوع تمرین ترکیبی ۱ و ۲ باعث کاهش درصد چربی بدن شد که از لحاظ آماری معنادار بود ($p < 0/001$) (نمودار ۳).

هر دو نوع تمرین ترکیبی ۱ و ۲ باعث افزایش در شاخص‌های قدرت بیشینه بالاتنه و پایین تنه، استقامت







نمودار ۳- تغییرات شاخص‌های عملکردی و ترکیب بدن در گروه‌های مختلف طی زمان (A درصد چربی بدن، B قدرت بالاتنه، C قدرت پایین تنه، D استقامت بالاتنه، E استقامت پایین تنه و F توان هوازی، * تفاوت معنادار در سطح ۰/۰۵

بحث

در این مطالعه بین تأثیر تمرینات ترکیبی مقاومتی-تناوبی با شدت بالا و پایین بر میزان CK18 معناداری وجود داشت و تمرین ترکیبی ۱ (AIT+ مقاومتی) نسبت به گروه تمرین ترکیبی ۲ (HIIT+ مقاومتی) کاهش بیشتری را نشان داد. این پژوهش احتمالاً اولین مطالعه‌ای است که تأثیر تمرین ورزشی را بر میزان CK18-M65 بررسی کرده است. در مطالعه فیلی و همکاران (۲۰۱۲) که برای اولین بار درباره اثر ورزش بر CK18-M30 بر روی ۱۳ فرد چاق با NAFLD انجام شد، عنوان گردید که ۶۰ دقیقه تمرین هوازی کوتاه‌مدت طراحی شده در حدود ۸۵-۸۰٪ حداکثر ضربان قلب بر روی تردمیل به مدت ۷ روز متوالی، شاخص آپوپتوز کبدی (CK18-M30) را کاهش می‌دهد. در این پژوهش فرض شده بود که تغییرات در محیط ایجاد کننده آپوپتوزی ممکن است از طریق بهبود در حساسیت به انسولین و افزایش ظرفیت اکسیداتیو تعدیل شده باشد و تمرین ورزشی

یک محرک ضد آپوپتوزی را ایجاد می‌کند که منجر به کاهش در قطعات CK18-M30 می‌شود و این که این امر می‌تواند توسط کاهش در مسیر پیام‌دهی FAS^۱ تعدیل شده باشد. FAS یک پروتئین گلیکوزیله است که در کبد بیان می‌شود و توسط اتصال لیگاند FAS فعال شده و منجر به کمپلکس مرگ سلول‌های کبدی (آپوپتوز) می‌شود و بیان FAS در بیماران NASH افزایش می‌یابد (۴). همراستا با نتایج این پژوهش، در مطالعه هاگتون و همکاران (۲۰۱۷) که بر روی ۲۴ بیمار NASH انجام شد، ۱۲ هفته تمرین (۳ ست ۲ دقیقه‌ای دوچرخه‌سواری با شدت ۱۸-۱۶ مقیاس بورگ با استراحت یک دقیقه‌ای و ۵ تمرین مقاومتی با شدت ۱۶-۱۴ (سخت)) ۳ بار در هفته، بدون تغییر در کاهش وزن و شاخص توده بدنی، کاهشی در قطعات CK18-M30 (شاخص آپوپتوز کبدی) ایجاد کرد که از نظر آماری معنادار نبود (۱۹). با این وجود، پژوهشی که

^۱ Fas برای اولین بار با استفاده از یک آنتی‌بادی مونوکلونال تولید شده توسط ایمن‌سازی موش‌ها با خط سلول FS-۷ مشخص شد. بنابراین نام Fas از آنتی‌ژن سطح مرتبط با FS-۷ گرفته شده است.

با افزایش اتوفازی و میتوفازی کبدی، باعث کاهش روند مرگ سلول‌های کبدی می‌شود. از طرفی پژوهش‌ها نشان می‌دهد که ورزش به طور مؤثری آپوپتوز را در مدل‌های حیوانی و آزمایشات کلینیکی کاهش می‌دهد. در این راستا، لیو و همکاران (۲۰۱۳) عنوان کردند که ورزش مقاومتی بلندمدت، آپوپتوز وابسته به میتوکندری را مهار می‌کند (۳۲). به علاوه نشان داده شده است که شاخص‌های آپوپتوز هیپاتوسیت توسط راه رفتن روی تردمیل در افراد چاق با NAFLD اساساً از طریق فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن و افزایش حساسیت به انسولین کاهش می‌یابد. بنابراین ورزش اثر بسیار مثبتی بر NAFLD به‌ویژه توسط کاهش آپوپتوز هیپاتوسیت در کبد چرب ایجاد می‌کند (۳۳).

در مطالعه حاضر از دلایل کاهش بیشتر میزان CK18 در اثر تمرینات ترکیبی ۱ می‌توان گفت احتمالاً تمرین ورزشی ممکن است از طریق کند کردن فرآیند مرگ سلولی و عدم پیشرفت آن، از بدتر شدن و تشدید بیماری کبد چرب جلوگیری کند. از آنجایی که محققین در این پژوهش، مطالعه‌ای که در آن اثر ورزش را بر شاخص مرگ کلی سلولی (CK18-M65) مورد بررسی قرار داده باشد؛ مشاهده نکردند، برای دستیابی به نتایج دقیق‌تر به مطالعات بیشتری در این زمینه نیاز است.

همچنین در این مطالعه ۱۲ هفته تمرین ترکیبی با دو شدت مختلف، سبب کاهش درصد چربی نسبت به گروه کنترل شد. همراستا با این نتایج، مردان پور و همکاران (۲۰۱۵) و کاکي و همکار (۲۰۱۷) نیز کاهش درصد چربی در اثر تمرین ورزشی را نشان دادند (۱۱، ۳۴)، اما برخی مطالعات نیز حاکی از عدم تغییر معنادار درصد چربی در اثر تمرینات ورزشی بود (۱۷، ۳۵). علت متناقض بودن نتایج را می‌توان به متفاوت بودن نوع، شدت و حجم تمرینات نسبت داد. تمرینات قدرتی به این جهت که منجر به افزایش توده عضلانی و درصد توده بدون چربی بدن می‌شوند، ممکن است تغییری را در وزن بدن و به‌دنبال آن شاخص توده بدنی افراد ایجاد نکنند (۳۶)، بنابراین عدم تغییر وزن بدن و شاخص توده بدنی در مطالعه حاضر را می‌توان به دلیل

تأثیر تمرین ورزشی بر میزان CK18-M65 (شاخص کلی مرگ سلولی کبدی) را بررسی کرده باشد، یافت نشد تا بتوان نتایج آن را با نتایج این مطالعه به روشنی مقایسه کرد. پژوهش‌ها نشان می‌دهد، فعالیت ورزشی با شدت زیاد التهاب را افزایش می‌دهد، اما یک برنامه تمرینی با شدت متوسط باعث کاهش التهاب می‌گردد (۲۸). بنابراین می‌توان بیان کرد که در مطالعه حاضر احتمالاً تمرین ترکیبی ۱ (تمرین اینتروال هوازی با شدت متوسط + مقاومتی) نسبت به تمرین ترکیبی ۲ (تمرین اینتروال با شدت بالا + مقاومتی) التهاب را که یکی از پیامدهای ایجاد مرگ سلولی و متعاقب آن پیشرفت بیماری کبد چرب است را کاهش داده و در نهایت باعث کاهش بیشتر در مقادیر CK18 شده است. ارتباط متقابل بین کبد، بافت چربی و عضله اسکلتی، یک مکانیسم احتمالی برای اثر تمرین ورزشی بر NAFLD است (۲۹). بنابراین از آنجایی که بافت چربی بیشتر متأثر از بخش اینتروال و عضله اسکلتی بیشتر متأثر از بخش مقاومتی تمرینات ترکیبی در این مطالعه می‌باشد و گواه این قضیه کاهش درصد چربی و افزایش توان هوازی و همچنین افزایش قدرت بیشینه و استقامت عضلانی بالاتنه و پایین‌تنه در اثر هر دو نوع تمرین ترکیبی می‌باشد، بنابراین هر دو نوع تمرین ترکیبی می‌تواند سازگاری‌هایی را در کبد نیز ایجاد نماید و بدین‌وسیله از مرگ سلول‌های کبدی و در نتیجه پیشرفت بیماری کبدی جلوگیری کند. مکانیسم‌هایی که توسط آن ورزش NAFLD را بهبود می‌بخشد، با افزایش هزینه انرژی در جلسات تمرین و فعال‌سازی AMPK، متابولیسم گلوکز و لیپید را بهبود بخشیده و روند چاقی و کبد چرب را کند می‌کند (۲۹). شواهد نشان می‌دهد که مرگ سلول کبدی می‌تواند توسط مسیرهای بیوشیمیایی و تغییرات مورفولوژیکی شامل آپوپتوز، مرگ سلولی اتوفازیک و نکروز اتفاق بیافتد (۳۰). دسلفسن و همکاران (۲۰۱۸) نشان دادند که اتوفازی و میتوفازی کبدی توسط تمرین ورزشی در یک روش وابسته به PGC1- α در عضله اسکلتی تنظیم می‌شود (۳۱). بنابراین شاید بتوان گفت احتمالاً تمرین ورزشی از طریق مکانیسم فعال‌سازی PGC1- α

انجام تمرین مقاومتی در کنار تمرینات اینتروال با شدت‌های مختلف با بهبود ترکیب بدنی نسبت داد.

به نظر می‌رسد تمرینات HIIT روی بافت چربی تأثیرگذار باشد و با تحریک $PGC1-\alpha$ (آنزیم اصلی در بایوژنز میتوکندری) قابلیت و ظرفیت اکسیداتیو چربی را افزایش دهد، بنابراین این‌طور به نظر می‌رسد که تمرینات HIIT می‌تواند در کاهش درصد چربی بدن تأثیرگذار باشد (۳۷). پژوهش‌ها نشان می‌دهد شدت فعالیت، یک فاکتور کلیدی در افزایش $PGC1-\alpha$ می‌باشد. سیگنال‌های بالادستی تحریک کننده بایوژنز میتوکندری به خوبی شناخته نشده‌اند، اما احتمالاً افزایش در بایوژنز میتوکندری به تغییرات قوی AMPK و $p38MAPK$ وابسته باشد. در واقع فعالیت ورزشی در الگوی وابسته به شدت منجر به فعال‌سازی AMPK و $P38MAPK$ می‌شود. بنابراین از آنجایی که بخش اینتروال هر دو نوع تمرین ترکیبی از شدت نسبتاً بالایی برخوردار بوده است (۷۵-۷۰٪ و ۹۵-۸۵٪) و طبیعتاً در ترکیب با تمرین مقاومتی انرژی (ATP) بالایی را مصرف کرده است، می‌توان کاهش درصد چربی بدن در اثر تمرینات ترکیبی را به شدت متوسط به بالا و متعاقب آن فعال‌سازی AMPK و $P38MAPK$ نسبت داد.

در مطالعه حاضر میزان حداکثر اکسیژن مصرفی آزمودنی‌ها در اثر هر دو نوع برنامه تمرینی ترکیبی به میزان معنی‌داری افزایش و بهبود داشت. افزایش توان هوازی در مطالعه حاضر با یافته‌های قلی‌زاده و همکاران (۲۰۱۶) و مردان‌پور و همکاران (۲۰۱۵) همراستا بود (۳۴، ۳۸). در مطالعه مردان‌پور و همکاران (۲۰۱۵) تمرین ترکیبی به مدت ۸ هفته بر روی زنان سالمند اجرا و افزایش VO_{2max} گزارش شد. همچنین نتایج مطالعه قلی‌زاده و همکاران (۲۰۱۶) نشان داد اجرای شکل‌های مختلفی از HIIT توسط افراد جوان و بیماران مسن به مدت ۱۵-۲ هفته منجر به افزایش قابل توجهی در VO_{2max} بین ۴۶-۴٪ می‌شود (۳۸). افزایش VO_{2max} در مطالعه حاضر می‌تواند به هر دو بخش تمرین ترکیبی مربوط باشد. تمرین مقاومتی می‌تواند از طریق افزایش در تراکم مویرگی عضله، حجم

خون و هموگلوبین باعث افزایش VO_{2max} شود (۳۴). تمرین اینتروال شدید نیز همانند تمرین هوازی باعث افزایش چگالی میتوکندری، بایوژنز میتوکندری و در نتیجه افزایش ظرفیت اکسیداتیو و در نهایت افزایش توان هوازی می‌شود (۳۹).

در مطالعه حاضر هر دو شدت تمرینات ترکیبی باعث افزایش در قدرت و استقامت عضلانی بالاتنه و پایین‌تنه شد. مکانیسم افزایش قدرت ناشی از تمرین قدرتی می‌تواند بخشی مربوط به افزایش هماهنگی عصبی عضلانی و بخشی ناشی از تغییرات احتمالی تارها و شرایط هورمون‌های آنابولیک مانند هورمون رشد و شبه انسولین باشد (۴۰) که البته در مطالعه حاضر سنجیده نشد. از جمله محدودیت‌های پژوهش حاضر این بود که نمونه آماری، افراد مبتلا به بیماری کبدچرب غیرالکلی با درجات مختلف کبد چرب بودند و پژوهشگران برای بررسی شاخص‌های مورد نظر به نمونه‌هایی با درجه کبد چرب یکسان برای قرارگیری در سه گروه دسترسی نداشتند.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد هر دو نوع تمرینات ترکیبی (اینتروال-مقاومتی) با شدت متوسط و بالا می‌تواند سبب بهبود در ترکیب بدن، بهبود شاخص‌های عملکردی جسمانی همچون توان هوازی، قدرت بیشینه و استقامت عضلانی مستقل از کاهش وزن شود. با این وجود، برای جلوگیری از فرآیند مرگ سلولی و پیشرفت آسیب کبدی، پیشنهاد می‌شود که از تمرینات ترکیبی با شدت متوسط استفاده شود. اگرچه با توجه به عدم وجود پژوهش‌هایی در این زمینه، مطالعات بیشتری در این بخش مورد نیاز است. بنابراین برنامه‌های ترکیبی در این پژوهش احتمالاً می‌تواند به‌عنوان یک درمان غیردارویی کمکی در بهبود ترکیب بدن و عملکرد جسمانی زنان مبتلا به کبد چرب و جلوگیری از آسیب کبدی مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمامی شرکت‌کنندگان در مطالعه که صمیمانه ما را در اجرای این پژوهش یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

۱. Asrih M, Jornayvaz FR. Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *J Endocrinol* ۲۰۱۳; ۲۱۸(۳):R۲۵-۳۶.
۲. Luedde T, Kaplowitz N, Schwabe RF. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance. *Gastroenterology* ۲۰۱۴; ۱۴۷(۴):۷۶۵-۷۸۳.e۴.
۳. Haima P. Non-invasive Detection of Liver Injury and Fatty Liver Disease. *TECO medical Clinical & Technical Review*; ۲۰۱۴.
۴. Fealy CE, Haus JM, Solomon TP, Pagadala M, Flask CA, McCullough AJ, et al. Short-term exercise reduces markers of hepatocyte apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Appl Physiol* (۱۹۸۵) ۲۰۱۲; ۱۱۳(۱):۱-۶.
۵. Kantartzis K, Thamer C, Peter A, Machann J, Schick F, Schraml C, et al. High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* ۲۰۰۹; ۵۸(۹):۱۲۸۱-۸.
۶. Krasnoff JB, Painter PL, Wallace JP, Bass NM, Merriman RB. Health- related fitness and physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* ۲۰۰۸; ۴۷(۴):۱۱۵۸-۶۶.
۷. Thyfault JP, Rector RS, Uptergrove GM, Borengasser SJ, Morris EM, Wei Y, et al. Rats selectively bred for low aerobic capacity have reduced hepatic mitochondrial oxidative capacity and susceptibility to hepatic steatosis and injury. *J Physiol* ۲۰۰۹; ۵۸۷(Pt ۸):۱۸۰۵-۱۸۱۶.
۸. Ordonez R, Carbajo-Pescador S, Mauriz JL, Gonzalez-Gallego J. Understanding nutritional interventions and physical exercise in non-alcoholic fatty liver disease. *Curr Mol Med* ۲۰۱۵; ۱۵(۱):۳-۲۶.
۹. Batacan RB, Duncan MJ, Dalbo VJ, Tucker PS, Fenning AS. Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Br J Sports Med* ۲۰۱۷; ۵۱(۶):۴۹۴-۵۰۳.
۱۰. Moosavi Sohroforouzani A, Ganbarzadeh M. Reviewing the physiological effects of aerobic and resistance training on insulin resistance and some biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease. *Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences* ۲۰۱۶; ۲۰(۳):۲۸۲-۲۹۶.
۱۱. Kaki A, Galedari M. The effect of ۱۲ weeks high intensity interval training and resistance training on liver fat, liver enzymes and insulin resistance in men with nonalcoholic fatty liver. *Jundishapur Scientific Medical Journal* ۲۰۱۷; ۱۶(۵):۴۹۳-۵۰۵.
۱۲. Linden MA, Fletcher JA, Morris EM, Meers GM, Laughlin MH, Booth FW, et al. Treating NAFLD in OLETF rats with vigorous-intensity interval exercise training. *Med Sci Sports Exerc* ۲۰۱۵; ۴۷(۳):۵۵۶-۶۷.
۱۳. Glass OK, Radia A, Kraus WE, Abdelmalek MF. Exercise training as treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology* ۲۰۱۷; ۲(۴):۳۵.
۱۴. Cho J, Kim S, Lee S, Kang H. Effect of training intensity on nonalcoholic fatty liver disease. *Med Sci Sports Exerc* ۲۰۱۵; ۴۷(۸):۱۶۲۴-۳۴.
۱۵. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, Diehl AM, Sallis JF, Schwimmer JB. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* ۲۰۱۱; ۱۰۶(۳):۴۶۰-۸.
۱۶. Hallsworth K, Thoma C, Hollingsworth KG, Cassidy S, Anstee QM, Day CP, et al. Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Clin Sci (Lond)* ۲۰۱۵; ۱۲۹(۱۲):۱۰۹۷-۱۰۵.
۱۷. Winn NC, Liu Y, Rector RS, Parks EJ, Ibdah JA, Kanaley JA. Energy-matched moderate and high intensity exercise training improves nonalcoholic fatty liver disease risk independent of changes in body mass or abdominal adiposity- A randomized trial. *Metabolism* ۲۰۱۸; ۷۸:۱۲۸-۱۴۰.
۱۸. Ratzl V. Non- pharmacological interventions in non- alcoholic fatty liver disease patients. *Liver Int* ۲۰۱۷; ۳۷ Suppl ۱:۹۰-۹۶.
۱۹. Houghton D, Thoma C, Hallsworth K, Cassidy S, Hardy T, Burt AD, et al. Exercise reduces liver lipids and visceral adiposity in patients with nonalcoholic steatohepatitis in a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* ۲۰۱۷; ۱۵(۱):۹۶-۱۰۲.e۳.
۲۰. Thomas S, Reading J, Shephard RJ. Revision of the physical activity readiness questionnaire (PAR-Q). *Can J Sport Sci* ۱۹۹۲; ۱۷(۴):۳۳۸-۴۵.
۲۱. Bouchard C, Tremblay A, Leblanc C, Lortie G, Savard R, Theriault G. A method to assess energy expenditure in children and adults. *Am J Clin Nutr* ۱۹۸۳; ۳۷(۳):۴۶۱-۷.
۲۲. Badr NM, E Batanony MM, Attia DI, El-Sayed SH, Ali HM. Effect of high intensity interval training versus resistance training on quality of life and functional capacity on patients with fatty liver diseases (part II). *Egyptian Journal of Occupational Medicine* ۲۰۱۶; ۴۰(۱):۷۱-۸۲.
۲۳. Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *Br J Nutr* ۱۹۷۸; ۴۰(۳):۴۹۷-۵۰۴.
۲۴. Buckley TA, Hass CJ. Reliability in one-repetition maximum performance in people with Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* ۲۰۱۲; ۲۰۱۲:۹۲۸۷۳۶.
۲۵. Brzycki M. Strength testing—predicting a one-rep max from reps-to-fatigue. *Journal of Physical Education, Recreation & Dance* ۱۹۹۳; ۶۴(۱):۸۸-۹۰.

۲۶. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J* ۱۹۷۳; ۸۰(۴):۰۴۶-۶۲.
۲۷. Hackett D. Muscle strength, endurance and power testing. Bond Univerisity ۲۰۱۷. available at URL: http://epublications.bond.edu.au/crn_physique/.
۲۸. Moazzami M, Fathi M, Soltani M, Gelardi N. The effects of aerobic exercise in water on cortisol levels and TGF- β in patients with multiple sclerosis. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences* ۲۰۱۴; ۲۱(۲):۲۰۷-۲۱۶.
۲۹. Takahashi H, Kotani K, Tanaka K, Eguchi Y, Anzai K. Therapeutic approaches to nonalcoholic fatty liver disease: exercise intervention and related mechanisms. *Front Endocrinol* ۲۰۱۸; ۹:۰۸۸.
۳۰. Bantel H, Schulze-Osthoff K. Mechanisms of cell death in acute liver failure. *Front Physiol* ۲۰۱۶; ۳:۷۹.
۳۱. Dethlefsen MM, Kristensen CM, Tøndering AS, Lassen SB, Ringholm S, Pilegaard H. Impact of liver PGC- 1α on exercise and exercise training- induced regulation of hepatic autophagy and mitophagy in mice on HFF. *Physiol Rep* ۲۰۱۸; ۶(۱۳):e۱۳۷۳۱.
۳۲. Luo L, Lu AM, Wang Y, Hong A, Chen Y, Hu J, et al. Chronic resistance training activates autophagy and reduces apoptosis of muscle cells by modulating IGF- 1 and its receptors, Akt/mTOR and Akt/FOXO $3a$ signaling in aged rats. *Exp Gerontol* ۲۰۱۳; ۴۸(۴):۴۲۷-۳۶.
۳۳. Guo R, Liang EC, So KF, Fung ML, Tipoe GL. Beneficial mechanisms of aerobic exercise on hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* ۲۰۱۰; ۱۴(۲):۱۳۹-۴۴.
۳۴. Mardanpour-Shahrekordi Z, Banitalebi E, Faramarzi M, Bagheri L, Shahrekordi M. The effect of sequence order of combined training (resistance and endurance) on strength, aerobic capacity and body composition in older women: a randomized clinical trial. *J Shahrekord Univ Med Sci* ۲۰۱۰; ۱۷(۳): ۱-۱۲.
۳۵. Hosseinian M, Banitalebi E, Amirhosseini SE. Effect of ۱۲ weeks of intensive interval and combined training on apolipoprotein A and B, Visfatin and Insulin resistance in overweight middle-aged women with type ۲ diabetes. *Horizon Med Sci* ۲۰۱۶; ۲۲(۳):۲۳۷-۲۴۰.
۳۶. Siavoshy H. Effects of two type exercise training programs on body composition of adolescence with Down syndrome. *Exceptional Education* ۲۰۱۰; ۳(۱۳۱):۶۰-۷۲.
۳۷. Gurd BJ, Perry CG, Heigenhauser GJ, Spriet LL, Bonen A. High-intensity interval training increases SIRT 1 activity in human skeletal muscle. *Appl Physiol Nutr Metab* ۲۰۱۰; ۳۰(۳):۳۰۰-۷.
۳۸. Gholizadeh M, Kordi M, Akbarnejad A. Comparison of Two High-Intensity Interval Training (HIIT) For Two Weeks on Fat Oxidation, Body Fat Percentage and VO 2 max in Overweight Young Males. *J Educ Community Health* ۲۰۱۶; ۳(۲):۴۷-۵۳.
۳۹. Cassidy S, Thoma C, Houghton D, Trenell MI. High-intensity interval training: a review of its impact on glucose control and cardiometabolic health. *Diabetologia* ۲۰۱۷; ۶۰(۱):۷-۲۳.
۴۰. Fyfe JJ, Bishop DJ, Stepto NK. Interference between concurrent resistance and endurance exercise: molecular bases and the role of individual training variables. *Sports Med* ۲۰۱۴; ۴۴(۶):۷۴۳-۶۲.