

Plasma Changes of Chemerin and Pentraxin-3 Following Eight Weeks of Endurance Exercise in Men with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Mahmoudi A¹, Siauhkouhian M^{*1}, Iranparvar M², Anari H³, Seifi F¹

1. Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

2. Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

3. Department of Radiology, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

* *Corresponding author.* Tel: +984152662206, Fax: +984133373333, E-mail: m_siahkohian@uma.ac.ir

Received: Aug 21, 2017 Accepted: Dec 21, 2017

ABSTRACT

Background & objectives: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease in the world which is associated with cardiovascular disease. The aim of this study was to investigate the plasma changes of chemerin and pentraxin-3 (PTX3) following 8 weeks of endurance training in men with NAFLD.

Methods: In this quasi-experimental Study, thirty four patients with NAFLD were selected purposefully. The participants were randomly divided into two groups, endurance training group (n=17) and control group (n=17). The endurance training program included eight weeks running on a treadmill with maximum heart rate (HR_{max}) intensity of 55-75% for 45 minutes three times a week. Seventy two hours before the beginning of the study and at the end of the eighth week, blood samples were taken from all the participants. The data were analyzed by paired sample t-test and independent t-test at the significant level $p < 0.05$.

Results: Plasma levels of chemerin in the endurance training group significantly decreased ($p=0.013$). Also, there was a significant difference between the two groups after the end of the intervention ($p=0.002$). Plasma levels of PTX3 increased significantly in the endurance training group ($p=0.001$). There was also a significant difference between two groups after the end of the intervention ($p=0.01$).

Conclusion: The present study showed that the 8-week endurance training increased the plasma levels of PTX3 and decreased the plasma levels of chemerin in men with NAFLD. Endurance training, possibly through various mechanisms, reduces the inflammatory factors and increases the anti-inflammatory factors in men with NAFLD. Endurance training, probably by activation of lipolysis, over-regulation of unpaired protein-1 and activator receptors of peroxisomes proliferation-, changes in adipocytokines, etc. decreases chormicin and increases PTX3 levels of plasma in men with NAFLD.

Keywords: Exercise; Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; Adipokines; Acute Phase Proteins.

تغییرات پلاسمایی کمرین و پنتراکسین-۳ متعاقب ۸ هفته تمرین استقامتی در مردان مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی

اصغر محمودی^۱، معرفت سپاه کوهیان^{۱*}، منوچهر ایران پرور^۲، حسن اناری^۳، فرناز سیفی^۱

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

۲. گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۳. گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۴۱۵۲۶۶۲۲۰۶ فاکس: ۰۴۱۳۳۳۷۳۳۳۳ پست الکترونیک: m_siahkohian@uma.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: بیماری کبد چرب غیرالکلی شایع‌ترین بیماری مزمن کبدی در دنیا است که با بیماری‌های قلبی-عروقی همراه است. هدف پژوهش حاضر بررسی تغییرات پلاسمایی کمرین و پنتراکسین-۳ متعاقب ۸ هفته تمرین استقامتی در مردان مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی بود.

روش کار: در این مطالعه نیمه‌تجربی ۳۴ نفر از بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی به صورت هدفمند انتخاب شدند و به طور تصادفی به دو گروه تمرین استقامتی (۱۷ نفر) و گروه کنترل (۱۷ نفر) تقسیم شدند. برنامه تمرین استقامتی شامل هشت هفته دویدن روی نوار گردان با شدت ۷۵-۵۵ درصد حداکثر ضربان قلب، به مدت ۴۵ دقیقه و سه روز در هفته بود. ۷۲ ساعت قبل از شروع پژوهش و در پایان هفته هشتم از تمامی افراد مشارکت کننده خون گیری به عمل آمد. داده‌ها با استفاده از آزمون آماری t مستقل و t زوجی در سطح معنی‌داری $p < 0/05$ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: سطوح پلاسمایی کمرین در گروه تمرین استقامتی به طور معناداری کاهش یافت ($p = 0/013$). همچنین بین دو گروه تفاوت آماری معناداری پس از پایان دوره تمرینی مشاهده شد ($p = 0/002$). سطوح پلاسمایی پنتراکسین-۳ در گروه تمرین استقامتی به طور معناداری افزایش یافت ($p = 0/001$). به علاوه، بین دو گروه تفاوت آماری معناداری پس از پایان دوره تمرینی مشاهده شد ($p = 0/01$).

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد ۸ هفته تمرین استقامتی باعث افزایش مقادیر پلاسمایی پنتراکسین-۳ و کاهش سطوح پلاسمایی کمرین در مردان مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی می‌شود. تمرین استقامتی، احتمالاً از طریق مکانیسم‌های مختلفی عوامل التهابی را کاهش و عوامل ضدالتهابی را در مردان مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی افزایش می‌دهد. تمرین استقامتی احتمالاً با فعال‌سازی لیپولیز، بیش‌تنظیمی پروتئین جفت نشده-۱ و گیرنده‌های فعال کننده تکثیر پراکسی‌زوم‌ها، تغییرات در آدیپوسایتوکین‌ها و... موجب کاهش مقادیر کمرین و افزایش پنتراکسین-۳ پلاسمایی در مردان مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی می‌شود.

واژه‌های کلیدی: فعالیت ورزشی، بیماری کبد چرب غیرالکلی، آدیپوکاین‌ها، پروتئین‌های فاز حاد

پذیرش: ۱۳۹۶/۰۹/۳۰

دریافت: ۱۳۹۶/۰۵/۳۰

مقدمه

بیماری کبد چرب غیرالکلی^۱ (NAFLD) شایع‌ترین بیماری مزمن کبدی در دنیا است که با بیماری‌های

قلبی-عروقی همراه است [۱]. طبق برخی مطالعات، سطح آدیپوکاین کمرین در بیماران مبتلا به NAFLD (به دلیل افزایش بافت چربی احشایی و متعاقباً فعال شدن آبشار پروتئازهای برون سلولی انعقادی، فیبرینولیزی و التهابی) بالا رفته و مقاومت

^۱ Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

انسولینی، التهاب کبدی و خطر قلبی عروقی را افزایش می‌دهد [۲]. علاوه بر آن، سطوح پلاسمایی پروتئین‌های ضد التهابی از جمله پنتراکسین-۳ (PTX3) در افراد مبتلا به NAFLD کاهش می‌یابد [۳]. PTX3 نوعی پروتئین فاز حاد است که نقش ضد التهابی مهمی در التهاب وابسته به چاقی دارد [۴]. بنابراین به عنوان پروتئین مهار کننده سیگنالینگ پیش التهابی عمل می‌کند [۴].

PTX3 پل ارتباط بین چاقی، التهاب و بیماری قلبی-عروقی است [۵]. نوراتا و همکاران گزارش کرده‌اند کمبود PTX3 با پیشرفت آترواسکلروز، تشدید انباشت ماکروفاژها و التهاب در زخم‌های آترواسکلروزی همراه است [۶]. متاسفانه مطالعات اندکی تأثیر مداخله ورزشی بر سطوح پلاسمایی PTX3 را بررسی کرده‌اند. طبق برخی مطالعات سطح PTX3 در افراد تمرین کرده استقامتی در مقایسه با گروه کنترل زیادتر است [۷]. در تحقیقی دیگر، یک دوره مداخله کوتاه مدت (۷ روزه) سبب افزایش PTX3 شد [۸]. نکته جالب توجه آنکه اخیراً در پژوهشی گزارش شد فعالیت ورزشی سطح PTX3 تولید شده توسط سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی را در افراد چاق کاهش می‌دهد [۴]. این نتایج، ضرورت بررسی بیشتر تأثیر تمرینات ورزشی بر تغییرات پلاسمایی سطح PTX3 در افراد چاق را نشان می‌دهد.

بر اساس پژوهش‌های جدید، افزایش سطوح پلاسمایی کمرین با بیماری حاد عروق کرونری در بیماران مبتلا به کبد چرب ارتباط دارد [۹]. کمرین تولید نیتریک اکساید را کاهش و تجزیه آن را افزایش می‌دهد. به این ترتیب، سبب اختلال عملکرد عروقی در این بیماران می‌شود [۹]. طبق پژوهش خو و همکاران فعالیت ورزشی موجب کاهش سطح کمرین پلاسمای، توده چربی، مقاومت انسولینی و

پروتئین واکنشی C (CRP) شد [۱۰]. استفانو و همکاران نیز کاهش کمرین را بر اثر تمرینات ورزشی گزارش کردند [۱۱]. اما سیفی و همکارانش نشان دادند ۱۲ هفته تمرین هوازی موجب افزایش مقادیر کمرین شد [۱۲]. در پژوهش دیگری ۱۲ هفته تمرین هوازی بر مقادیر کمرین تأثیری نداشت [۱۳]. لذا نتایج پژوهش‌ها در این حوزه ضد و نقیض است.

با توجه به شیوع روزافزون NAFLD، اقدام فوری برای کاهش آسیب کبدی و کاهش خطر قلبی-عروقی همراه با NAFLD ضروری است [۱۴]. اصلی‌ترین روش درمان این بیماری، کاهش وزن از راه رژیم غذایی و تمرینات ورزشی است [۱۴]. تمرین ورزشی باعث افزایش آمادگی قلبی تنفسی، بهبود متابولیسم چربی‌ها، افزایش ویژگی ضد التهابی و کاهش میزان عوامل خطر قلبی عروقی همراه با NAFLD می‌شود [۱۵، ۱۶]. با وجود این، مطالعات قبلی عمدتاً تأثیر تمرینات ورزشی را بر محتوای چربی داخل کبدی و آنزیم‌های کبدی در این بیماران بررسی کرده‌اند [۱۷] و علیرغم اثربخشی تمرین استقامتی بر کاهش بیومارکرهای التهابی و افزایش بیومارکرهای ضدالتهابی [۱۸] تاکنون تأثیر این نوع مداخله بر تغییرات سطوح پلاسمایی کمرین و PTX3 در مردان مبتلا به NAFLD بررسی نشده است. بنابراین پژوهش حاضر قصد دارد تغییرات پلاسمایی کمرین و PTX3 را متعاقب ۸ هفته تمرین استقامتی در مردان مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی بررسی کند.

روش کار

پژوهش حاضر یک کارآزمایی بالینی از نوع کاربردی و روش آن نیمه‌تجربی بود که پس از تأیید توسط کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل به شماره

² C-Reactive Protein

¹ Pentraxin-3

IR.ARUMS.REC.1395.93 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران با کد IRCT2016102330450N1 ثبت شد. طرح تحقیق شامل پیش‌آزمون و پس‌آزمون با گروه کنترل بود. روش نمونه‌گیری به صورت در دسترس بود. جامعه آماری این پژوهش را کلیه بیماران مراجعه کننده به کلینیک دیابت بیمارستان امام خمینی شهر اردبیل تشکیل می‌دادند که پس از دریافت فراخوان دعوت به همکاری جهت شرکت در پژوهش اعلام همکاری نمودند. از بین افراد داوطلب، برای ۴۶ نفر پرونده پزشکی تشکیل شد. در این مطالعه حجم نمونه با استفاده از معادله برآورد حجم نمونه فلیس و با در نظر گرفتن توان آزمون ۰/۸ و $\alpha=0/05$ و تغییرات میانگین ۵ واحد در نظر گرفته شد [۱۹]. بر اساس برآورد صورت گرفته، حجم نمونه ۱۰/۹۷ نفر به دست آمد که با توجه به احتمال افت آزمودنی‌ها، با احتیاط بیشتر تعداد ۱۷ نفر برای هر گروه انتخاب شدند. شرکت کنندگان با حضور در کلینیک دیابت بیمارستان امام خمینی (ره) اردبیل، فرم سوابق پزشکی و فرم سوابق فعالیت بدنی را تکمیل نمودند (هیچ کدام از آزمودنی‌ها دیابتی نبودند). به آنها اطمینان داده شد که اطلاعات آنها به صورت محرمانه و بدن ذکر نام مورد بررسی قرار خواهد گرفت و در نهایت به صورت کلی گزارش خواهد شد. در پایان پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی از آزمودنی‌ها، به طور تصادفی به دو گروه تمرین استقامتی (۱۷ نفر) و گروه کنترل (۱۷ نفر) تقسیم شدند. قبل از شروع پروتکل تمرینی در یک جلسه توجیهی کلیه برنامه‌ها، نحوه اجرای صحیح تمرین، مراحل خون‌گیری و خطرات احتمالی برای شرکت کنندگان توضیح داده شد. برای کنترل دقیق رژیم غذایی آزمودنی‌ها در طول تحقیق، همه آنها تحت نظر متخصص تغذیه بودند تا تغییر محسوسی در رژیم غذایی ایشان ایجاد نشود. مطابق با دستور متخصص تغذیه به منظور تعیین انرژی دریافتی،

افراد مورد مطالعه پرسشنامه‌های ثبت غذایی را در طی یک هفته قبل و یک هفته پس از مطالعه (۲ روز عادی و ۱ روز تعطیل) ثبت کردند. برای تکمیل دقیق پرسشنامه‌ها، اطلاعاتی در خصوص چگونگی پر کردن پرسشنامه، واحدهای اندازه‌گیری و انتخاب روزهای مناسب برای تکمیل فرم‌ها به تمام نمونه‌ها داده شد. اطلاعات به دست آمده از پرسشنامه یادداشت غذایی با استفاده از راهنمای مقیاس‌های خانگی به گرم تبدیل شد و سپس با استفاده از نرم افزار تغذیه‌ای N4¹ توسط متخصص تغذیه و رژیم درمانی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و تفاوت معناداری در رژیم غذایی نمونه‌ها، قبل و پس از مداخله تمرینی مشاهده نشد.

معیارهای ورود شامل ابتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی گرید ۲ و ۳، دامنه سنی ۴۵-۳۵ سال، شاخص توده بدنی (BMI)^۲ بیشتر از ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع، نسبت دور کمر به محیط لگن^۳ (WHR) بیشتر از ۰/۹ سانتیمتر، عدم شرکت در برنامه‌های کاهش وزن در طی شش ماه گذشته، عدم استفاده از مشروبات الکلی و عدم استفاده از داروهای کاهنده چربی و... بود. معیارهای خروج شامل، ابتلا به بیماریهای قلبی-عروقی، کلیوی، ریوی، آسیب‌های اسکلتی، استفاده از داروهای موثر بر وزن، مشارکت در سایر برنامه‌های ورزشی یا تغییر در فعالیت فیزیکی، استفاده از مکمل‌های رژیمی، دیورتیک‌ها، مسهل‌ها و داروهای ایجاد کننده استئاتوز کبدی در طی دوره مداخله و تمایل شخصی به خروج از مطالعه بود. از میان افراد شرکت کننده در پژوهش، تعداد ۱۲ نفر به علت ابتلا به این عارضه‌ها در مراحل اولیه تحقیق حذف شدند. در طول پژوهش نیز، دو نفر از گروه تمرین استقامتی به دلیل مشغله کاری و درد زانو و یک نفر از گروه کنترل به دلیل مصرف

¹ Nutritionist 4

² Body Mass Index (BMI)

³ Waist-Hip Ratio (WHR)

دارو از فرآیند مطالعه حذف شدند. فلودیگام بیماران شرکت کننده در شکل ۱ نشان داده شده است. تمرین استقامتی بر اساس دستورالعمل سازمان جهانی گوارش برای بیماری کبد چرب غیرالکلی (۲۰۱۴) انتخاب شد و شامل تمرین استقامتی به شکل دویدن روی نوار گردان بود [۲۰]. قبل از شروع برنامه تمرینی، اندازه گیری‌های اولیه نظیر ضربان قلب پیشینه با استفاده از فرمول زیر جهت تعیین شدت تمرین استقامتی محاسبه گردید (سن - ۲۲۰ = حداکثر ضربان قلب). برای اندازه گیری شاخص‌های آنتروپومترکی مانند وزن و قد آزمودنی‌ها بدون کفش با حداقل لباس از ترازو و قدسنج دیجیتالی سکا، مدل ۲۲۴ ساخت کشور آلمان به ترتیب با دقت ۰/۱ کیلوگرم و ۰/۵ سانتیمتر استفاده شد. جهت انجام تمرین استقامتی از دستگاه نوار گردان مدل 6150E ساخت کشور انگلستان و برای کنترل شدت تمرین بر اساس حداکثر ضربان قلب، از ضربان‌سنج پلار RS100 ساخت کشور فنلاند استفاده شد. برنامه تمرینی شامل سه مرحله گرم کردن (۱۰ دقیقه)، دویدن روی نوار گردان بدون شیب (۴۵ دقیقه) و سرد کردن (۵ دقیقه) بود. گروه تمرین استقامتی به مدت هشت هفته تمرین استقامتی شامل دویدن با شدت متوسط ۶۰ تا ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب را به مدت ۴۵ دقیقه در هر جلسه و سه بار در هفته به صورت متناوب بر روی نوار گردان انجام دادند. روش تمرین به این صورت بود که در دو هفته اول تمرین با شدت ۶۰ درصد حداکثر ضربان قلب شروع و در هفته سوم و چهارم به ۶۵ درصد، هفته پنجم و ششم ۷۰ درصد و هفته‌های آخر به ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب رسید [۲۰]. افراد گروه کنترل نیز فعالیت عادی و رژیم غذایی خود را طبق روال قبل (تا ۸ هفته بعد) ادامه دادند.

به منظور ارزیابی متغیرهای بیوشیمیایی، نمونه‌های خونی از آزمودنی‌ها در دو مرحله پیش‌آزمون و

پس‌آزمون (پس از ۸ هفته تمرین) گرفته شد. بدین صورت که در مرحله پیش‌آزمون، ۷۲ ساعت قبل از شروع دوره تمرینی و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی در حدود ساعت ۸:۳۰ صبح، به میزان ۱۰ سی‌سی از سیاهرگ بازویی دست چپ آزمودنی‌ها در حالت نشسته خون‌گیری شد. در مرحله پس‌آزمون نیز به منظور جلوگیری از آثار حاد تمرین، ۳۶ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی به همان میزان خون‌گیری شد. سپس مورد سنجش و آنالیز بیوشیمیایی قرار گرفتند. بدین منظور غلظت پلاسمایی کمرین و PTX3 به روش الیزا و با استفاده از کیت‌های شرکت Hangzhou Eastbiopharm. ساخت کشور چین اندازه‌گیری شد. شاخص‌های دموگرافیک شامل قد (تنها در ابتدای مطالعه)، وزن، دور کمر و لگن با توجه به تعریف سازمان بهداشت جهانی اندازه‌گیری شد. BMI افراد با تقسیم وزن بر مجذور قد (kg/m^2) و مقادیر WHR با تقسیم دور کمر به محیط لگن محاسبه شد.

در این پژوهش داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شده‌اند. تمامی متغیرهای کمی با استفاده از آزمون شاپیروویلیک (از نظر نرمال بودن)، آزمون لوین (برابر بودن واریانس‌ها) و t مستقل و t زوجی (تجزیه و تحلیل داده‌ها) با استفاده از نرم افزار SPSS-20 در سطح معنی‌داری $p < 0/05$ تجزیه و تحلیل شدند.

حجم کم نمونه از محدودیت‌های این پژوهش بود که با مراجعه به تحقیقات معتبر مشابه [۲۲،۲۱] و نظر به پرهزینه بودن آزمایش‌ها مورد تأیید قرار گرفت. از دیگر محدودیت‌ها می‌توان به عوامل ژنتیکی و روانی اشاره کرد که برای محققان قابل کنترل نبود. عدم استفاده از بیوپسی برای تشخیص ابتلاء به بیماری کبد چرب غیرالکلی، یکسان نبودن سطح آمادگی قلبی - تنفسی اولیه آزمودنی‌ها و عدم کنترل دقیق فعالیت بدنی روزانه آزمودنی‌ها از دیگر محدودیت‌های این پژوهش بود.



شکل ۱. فلویداگرام مردان مبتلا به کبد چرب غیرالکلی شرکت کننده در مطالعه

یافته‌ها

تعداد کل افراد وارد شده برای آنالیز نهائی در گروه تمرین استقامتی ۱۵ نفر و در گروه کنترل ۱۶ نفر بود. مطابق جدول ۱ بررسی نحوه توزیع متغیرها با آزمون شاپیروویلیک نشان داد که همه متغیرهای این پژوهش در ابتدای مطالعه توزیع نرمال داشتند ($p > 0/05$). همچنین تفاوت معناداری بین متغیرهای سن، قد، وزن، BMI و WHR بین گروه‌ها در ابتدای مطالعه وجود نداشت (جدول ۱). چون واریانس گروه‌ها همگن ($p = 0/641$) بود پس می‌توان نتیجه گرفت در ابتدای مطالعه بین دو گروه اختلاف آماری معناداری وجود نداشت. پس از ۸ هفته تمرین استقامتی، تفاوت آماری معناداری در متغیرهای مورد مطالعه مشاهده شد. سطوح پلاسمایی کمرین

در گروه تمرین استقامتی به طور معناداری کاهش یافت ($p = 0/013$)، در حالی که در گروه کنترل تفاوت معناداری مشاهده نشد ($p = 0/372$). همچنین بین دو گروه تفاوت آماری معناداری پس از پایان دوره مداخله تمرینی مشاهده شد ($p = 0/002$). سطوح پلاسمایی PTX3 در گروه تمرین استقامتی به طور معناداری افزایش یافت ($p = 0/001$) در حالی که در گروه کنترل تفاوت معناداری مشاهده نشد ($p = 0/258$). به علاوه، بین دو گروه تفاوت آماری معناداری پس از پایان دوره مداخله تمرینی مشاهده شد ($p = 0/01$). با توجه به معنادار نبودن نتایج t بین گروهی در مرحله پیش آزمون، مشخص می‌شود که مقادیر پلاسمایی PTX3 ($p = 0/69$) و کمرین ($p = 0/44$) دو گروه تمرین استقامتی و کنترل در

به اندازه ۲/۸۵ بیشتر از میانگین آن در پیش‌آزمون بود که این میزان اختلاف نیز از نظر آماری معنادار است ($p=0/001$). نتایج تفاوت میانگین‌ها در گروه کنترل معنادار نبود ($p>0/05$) (جدول ۲).

ابتدای مداخله یکسان بود. با توجه به تفاوت میانگین‌ها، میانگین کمترین در پس‌آزمون به اندازه ۷/۱ کمتر از میانگین آن در پیش‌آزمون بود که این میزان اختلاف از نظر آماری معنادار است ($p=0/013$). همچنین، میانگین PTX3 در پس‌آزمون

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک، آنتروپومتریک و بیوشیمیایی دو گروه پیش از مداخله*

متغیر	تمرین استقامتی (M±SD)	کنترل (M±SD)	آماره شاپیروویلیک
سن(سال)	۴۱/۵ ± ۳/۱۵	۳۹/۵ ± ۲/۵۹	۰/۳۴
قد(سانتیمتر)	۱۷۵/۴ ± ۳/۴۰	۱۷۳/۹ ± ۳/۳۸	۰/۸۲
وزن(کیلوگرم)	۹۰/۸۰ ± ۷/۸۷	۹۰/۴۰ ± ۲/۶۷	۰/۴۹
BMI(kg/m2)	۳۰/۱۶ ± ۱/۷۱	۳۰/۱۰ ± ۱/۰۳	۰/۱۸
WHR(cm)	۰/۹۹ ± ۰/۰۵	۰/۹۷ ± ۰/۰۴	۰/۷۷
کمرین(ng/ml)	۲۵۵/۷ ± ۱۳/۷۱	۲۴۸/۸۲ ± ۱۱/۷	۰/۲۵
پنتراکسین-۳(ng/ml)	۲/۹۲ ± ۰/۵۹	۲/۷۰ ± ۰/۳۰	۰/۱۷

* معناداری در سطح ۰/۰۵

جدول ۲. تغییرات متغیرهای بیوشیمیایی متعاقب هشت هفته تمرین استقامتی

متغیر	تمرین استقامتی (n=۱۷)		کنترل (n=۱۷)		P	P	P	تفاوت میانگین‌ها	تفاوت میانگین‌ها
	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	پیش‌آزمون	پس‌آزمون					
کمرین (ng/ml)	۲۵۵/۷ ± ۱۳/۷۱	۲۴۸/۸۲ ± ۱۱/۷	۲۴۸/۶ ± ۴/۷۰	۲۴۸/۸۲ ± ۱۱/۷	*۰/۰۱۳	۰/۰۲	۰/۳۷۲	+۳/۸	۰/۴۴
پنتراکسین-۳ (ng/ml)	۲/۹۲ ± ۰/۵۹	۲/۷۰ ± ۰/۳۰	۲/۷۱ ± ۰/۶۸	۲/۷۰ ± ۰/۳۰	*۰/۰۰۱	**۰/۰۱	۰/۲۵۸	+۱/۷	۰/۶۹

* معناداری آماری درون گروهی در سطح ۰/۰۵

** معناداری آماری بین گروهی در سطح ۰/۰۵

بحث

هدف از پژوهش حاضر بررسی تغییرات پلاسمایی کمرین و پنتراکسین-۳ متعاقب ۸ هفته تمرین استقامتی در مردان مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی بود. نتایج حاصل نشان داد سطح پلاسمایی کمرین در گروه تمرین استقامتی کاهش معناداری یافت اما سطح پلاسمایی PTX3 افزایش معناداری داشت. افزایش سطوح پلاسمایی PTX3 از طریق مهار مسیرهای پیش التهابی، سلول‌های میزبان را از آسیب التهابی حفظ می‌کند [۳] اما افزایش سطح کمرین

موجب تشدید مقاومت به انسولین و التهاب می‌شود [۲]. همسو با نتایج پژوهش حاضر، صارمی و همکاران نشان دادند دوازده هفته تمرین هوازی سطوح کمرین را در افراد دارای اضافه وزن و چاق کاهش می‌دهد. آنها کاهش وزن (به ویژه چربی احشایی) را علت کاهش کمرین بیان کردند و این تغییرات همراه با بهبود عوامل خطررزی قلبی-عروقی بود. با توجه به این یافته‌ها، تغییرات در چربی شکمی پس از تمرین استقامتی می‌تواند نقش مهمی در تنظیم ورود ماکروفاژها به بافت چربی و تنظیم شاخص‌های التهابی

سرم ایفا کند [۲۳]. در پژوهش همسوی دیگری استفانو و همکاران گزارش کردند ۶ ماه تمرین ترکیبی استقامتی و مقاومتی باعث کاهش کمرین در افراد چاق و دارای اضافه وزن می‌شود که این کاهش کمرین با تغییرات مقاومت انسولینی به طور مستقل از تغییرات در دور کمر همراه بود [۱۱]. در پژوهش خو و همکاران فعالیت ورزشی موجب کاهش سطح کمرین پلازما، توده چربی، مقاومت انسولینی و CRP شد. این پژوهشگران، دلیل این تغییرات را بهبود ترکیب بدن بر اثر فعالیت ورزشی، مستقل از کاهش وزن بیان کردند. بنابراین، احتمالاً کاهش بیشتر چربی موجب بهبود بیشتر در نیمرخ آدیپوکاینی و مقاومت انسولینی می‌شود. یکی از علل احتمالی دیگر افزایش سطح آدیپونکتین ناشی از فعالیت ورزشی و تأثیر کاهشی آن بر کمرین بود [۱۰].

برخلاف نتایج مطالعه حاضر، در پژوهش ذوالفقاری و همکاران دوازده هفته تمرین هوازی بر سطح کمرین زنان چاق تأثیری نداشت. همچنین وزن، شاخص توده بدن، درصد چربی بدن، انسولین، گلوکز و شاخص مقاومت انسولینی بدون تغییر ماند. این پژوهشگران، عدم کنترل تغذیه و انگیزه افراد مورد مطالعه را در عدم تغییر متغیرهای تحت مداخله دخیل دانستند [۱۳]. سیفی و همکاران نیز گزارش کردند ۱۲ هفته تمرین هوازی موجب افزایش سطح کمرین زنان چاق شد. این احتمال وجود دارد که شدت تمرین نقش مهمی در تغییرات کمرین داشته باشد و اگر شدت تمرین پایین باشد نمی‌توان انتظار کاهش کمرین را داشت [۱۲]. توجیه تناقض این پژوهش‌ها با یافته‌های پژوهش حاضر احتمالاً به دلیل متغیرهای گوناگونی از جمله کنترل تغذیه، شدت و مدت تمرین، سطح آمادگی جسمانی اولیه و نوع آزمودنی‌ها باشد.

داشتن فعالیت ورزشی مستقل از توده چربی احشایی، آدیپونکتین و پروتئین واکنشی C با حساسیت بالا می‌تواند مقادیر کمرین خون و مدل ارزیابی

هومئوستازیس مقاومت به انسولین^۲ را کاهش دهد [۹]. به نظر می‌رسد کمرین سبب تنظیم آدیپوژنز و هومئوستاز متابولیک در آدیپوسیت‌های انسانی می‌شود و نقش تنظیمی در تولید برخی از سایتوکاین‌های پیش التهابی دارد [۹]. مکانیسم تأثیر گذاری تمرین استقامتی بر کاهش کمرین و بهبود NAFLD و بهبود خطر قلبی-عروقی ناشناخته است. احتمالاً تمرین استقامتی با فعال‌سازی لیپولیز، بیش‌تنظیمی پروتئین جفت نشده-۱ و گیرنده‌های فعال کننده تکثیر پراکسی‌زوم‌ها و تغییرات در آدیپوسایتوکین‌ها موجب بهبود NAFLD و کاهش خطر قلبی-عروقی می‌شود [۲۲]. همچنین تمرین استقامتی با کاهش بیان میانجی‌های پیش التهابی فاکتور نکروز دهنده توموری آلفا و اینترلوکین ۱ بتا، التهاب کبدی را کاهش می‌دهد [۲۴]. علاوه بر آن، تمرین استقامتی از طریق القای اتوفآژی حفاظتی کبد، با تعدیل استرس اکسایشی از راه افزایش آنزیم‌های آنتی اکسیدانت، مهار التهاب کبدی با هضم میانجی‌های پیش التهابی و مهار آپوپتوز از طریق مسیرهای وابسته به کاسپاز-۹، پروتئین اتوفآژی-۵ (ATG5^۳) و بکلین-۱، متابولیسم چربی را از راه لیپوفآژی تنظیم می‌کند و بدین صورت موجب کاهش سطوح پلاسمایی کمرین و سایر عوامل مرتبط با آسیب اندوتلیال-آترواسکلروز می‌شود [۲۴].

همسو با نتایج پژوهش حاضر درباره تأثیر تمرین استقامتی بر سطح PTX3 پلازما، ناکاجیما و همکاران با معرفی نوتروفیل‌ها به عنوان منبع مهم PTX3 نشان دادند فعالیت ورزشی با شدت متوسط و شدید، سطح PTX3 را در افراد تمرین نکرده افزایش می‌دهد [۲۵]. افزایش سطح پلاسمایی PTX3 ناشی از فعالیت ورزشی با نشانگر فعال شدن و تخریب نوتروفیل‌ها (میلوپراکسیداز) ارتباط مثبتی دارد و در پاسخ به

² Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

³ Autophagy Protein 5 (ATG5)

¹ High sensitive C Reactive Protein

فعالیت ورزشی، غلظت درون سلولی PTX3 نوتروفیل‌ها در مقایسه با سطوح استراحتی کاهش می‌یابد [۷]. تمرین استقامتی باعث بهبود آمادگی قلبی-تنفسی می‌شود که با افزایش سطوح استراحتی PTX3 و بهبود شاخص‌های سلامت قلبی-عروقی (مقاومت عروقی و پروفایل‌های کلسترول) همراه است [۴]. میاکا و همکاران در پژوهش دیگری نشان دادند کاهش سطوح پلاسمایی PTX3 با سلامت پایین عروقی و نیمرخ‌های متابولیک در افراد چاق همراه است [۲۶]. در پژوهش ناکامورا و همکاران سطوح PTX3 و آدیپونکتین پلازما ارتباط مثبتی با سطوح لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C)^۱ داشت که به داشتن آثار ضد آترواسکلروزی معروف است. در پژوهش مذکور تمرین ورزشی موجب افزایش سطح PTX3 و کاهش سختی شریانی در مردان چاق سالمند شد [۲۷]. برخلاف پژوهش حاضر، فوکودا و همکاران نشان دادند شش ماه برنامه توانبخشی قلبی موجب کاهش معنادار سطح PTX3 می‌شود. این پژوهشگران، تعدیل آنژیوژنز، ترومبوژنز و پلاک‌های آترواسکلروزی بر اثر برنامه توانبخشی را علت این موضوع ذکر کردند [۲۸]. دلیل این مغایرت احتمالاً به دلیل تفاوت در آزمودنی‌های تحقیق، مدت و شدت پروتکل تمرینی باشد.

در توجیه مکانیسم اثربخشی تمرین استقامتی بر سطح PTX3 می‌توان گفت پنتراکسین‌ها از طریق واکنش‌های گوناگونی در تنظیم پاسخ التهابی شرکت می‌کنند. تمرین استقامتی باعث تحریک تعامل PTX3 با P-سلکتین می‌شود [۲۹]. این تعامل در پاسخ به محرک التهابی انباشت نوتروفیل‌ها را متوقف می‌کند. با توجه به این شواهد پیشنهاد شده است که PTX3 با سازوکار بازخورد منفی فراخوانی اولیه نوتروفیل‌ها را کنترل می‌کند. بنابراین به عنوان یک تنظیم کننده ذاتی پاسخ التهابی اولیه عمل می‌کند و احتمالاً آسیب بافتی شدید ناشی از التهاب را کاهش می‌دهد [۲۹].

همچنین PTX3 باعث افزایش فعال‌سازی عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا شده و پاسخ‌های ضد التهابی را در ماکروفاژها القا می‌کند [۳۰]. همچنین تمرین استقامتی باعث افزایش HDL-C شده و این عامل باعث افزایش تولید PTX3 می‌شود. در واقع، HDL-C بیان PTX3 را در سلول‌های اندوتلیال افزایش می‌دهد [۲۷]. از آنجا که القای بیان PTX3 از راه مسیر فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-فسفات/پروتئین کیناز B تأثیر آتروپروتکتیو دارد، تعدیل مثبت PTX3 مانع از فعال شدن مسیر آبشارهای التهابی می‌شود. لذا از آسیب دیدگی دیواره عروقی محافظت می‌کند [۳۱]. افزایش تولید PTX3 باعث سرکوب التهاب می‌شود، در نتیجه، آثار ضد التهابی و ضد آترواسکلروزی دارد. همچنین، بالا رفتن سطح PTX3 ناشی از فعالیت ورزشی سبب بروز پاسخ‌های ضد التهابی عروق و افزایش تولید نیتریک اکساید می‌شود [۳۲]. PTX3 باعث کاهش فعالیت التهابی بیش از حد ماکروفاژها شده و فرآیند درمان را بهتر می‌کند، لذا می‌تواند رویکرد جدیدی در درمان التهاب حاد به ویژه زخم‌های مرتبط با التهاب مانند انفارکتوس میوکارد، زخم‌های آترواسکلروزی و التهاب سیستمیک باشد که ماکروفاژها در آن نقش دارند [۳۰].

با توجه به طولانی بودن فرآیند درمان بیماری‌های مزمن از جمله بیماری کبد چرب غیرالکلی و لزوم کاهش وزن در این بیماری و فواید ناشی از تمرین‌های ورزشی بلندمدت توصیه می‌شود آثار تعامل تمرین استقامتی و رژیم غذایی در دوره‌های مداخله طولانی مدت (۶ ماهه و ۱۲ ماهه) و بر روی آزمودنی‌های زیاد بررسی شده و متغیرهای مربوطه مورد ارزیابی و سنجش قرار گیرند.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد ۸ هفته تمرین استقامتی باعث افزایش مقادیر پلاسمایی PTX3 و کاهش سطح پلاسمایی کم‌رین در مردان مبتلا به NAFLD

¹ High Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C)

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از رساله دکتری تخصصی مصوب در دانشگاه محقق اردبیلی در رشته فیزیولوژی ورزشی است. بدین وسیله از تمام افراد مورد مطالعه، پرسنل محترم کلینیک دیابت بیمارستان امام خمینی (ره) اردبیل و مسئول محترم آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه محقق اردبیلی، آقای ربعلی بلیلی که در انجام این مطالعه همکاری نمودند صمیمانه تشکر و قدردانی می‌گردد.

می‌شود. احتمالاً تمرین استقامتی، از طریق مکانیسم‌های مختلفی عوامل التهابی را کاهش و عوامل ضدالتهابی را در مردان مبتلا به NAFLD افزایش می‌دهد. تمرین استقامتی با فعال‌سازی لیپولیز، بیش‌تنظیمی پروتئین جفت نشده-۱ و گیرنده‌های فعال کننده تکثیر پراکسی‌زوم‌ها و تغییرات در آدیپوسایتوکین‌ها، القای اتوفاژی حفاظتی کبد، مهار التهاب کبدی و آپوپتوز موجب تغییر در مقادیر پلاسمایی کمرین و PTX3 مردان مبتلا به NAFLD می‌شود.

References

- 1- Kitade H, Chen G, Ni Y, Ota T. Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: New insights and potential new treatments. *Nutrients*. 2017 Apr; 9(4):1–13.
- 2- Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016 Aug;65(8):1062–79.
- 3- Soeki T, Niki T, Kusunose K, Bando S, Hirata Y, Tomita N, et al. Elevated concentrations of pentraxin 3 are associated with coronary plaque vulnerability. *J Cardiol*. 2011 Sep;58(2):151–7.
- 4- Slusher AL, Shibata Y, Whitehurst M, Maharaj A, Quiles JM, Huang C-J. Exercise reduced pentraxin 3 levels produced by endotoxin-stimulated human peripheral blood mononuclear cells in obese individuals. *Exp Biol Med*. 2017 Jan;242(12):1279–86.
- 5- Hamza RT, Elfaramawy AA, Mahmoud NH. Serum Pentraxin 3 Fragment as a Noninvasive Marker of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children and Adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2016 Jun;86(1):11–20.
- 6- Norata GD, Marchesi P, Pulakazhi Venu VK, Pasqualini F, Anselmo A, Moalli F, et al. Deficiency of the long pentraxin ptx3 promotes vascular inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2009 Aug;120(8):699–708.
- 7- Slusher AL, Mock JT, Whitehurst M, Maharaj A, Huang CJ. The impact of obesity on pentraxin 3 and inflammatory milieu to acute aerobic exercise. *Metabolism*. 2015 Feb;64(2):323–9.
- 8- Chu SH, Park JH, Lee MK, Jekal Y, Ahn KY, Chung JY, et al. The association between pentraxin 3 and insulin resistance in obese children at baseline and after physical activity intervention. *Clin Chim Acta*. 2012 Oct;413(19–20):1430–7.
- 9- Esfahani M, Movahedian A, Baranchi M, Ataei N. The role of adipokines in the pathophysiology of cardiovascular diseases. *RJMS*. 2017 Jun;24(157): 51-73. (Full text in Persian)
- 10- Khoo J, Dhamodaran S, Chen D-D, Yap S-Y, Chen R, Tian R. Exercise-Induced Weight Loss Is More Effective than Dieting for Improving Adipokine Profile, Insulin Resistance, and Inflammation in Obese Men. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2015 Dec;25(6):566–575.
- 11- Stefanov T, Blüher M, Vekova A, Bonova I, Tzvetkov S, Kurktschiev D, et al. Circulating chemerin decreases in response to a combined strength and endurance training. *Endocrine*. 2014 Apr;45(3):382–91.
- 12- Seifi L, Daryanoosh F, Samadi M. The effect of 12 weeks aerobic exercise training on visfatin, chemerin serum changes in 45-60 years old obese women with diabetes type 2. *JSSU*. 2016 Apr; 24(1): 55-64. (Full text in Persian)
- 13- Zolfaghary M, Taghian F, Hedayati M. The Effects of Green Tea Extract Consumption, Aerobic Exercise and a Combination of These on Chemerin Levels and Insulin Resistance in Obese Women. *IJEM*. 2013 Apr;15(3):253-61. (Full text in Persian)
- 14- Keating SE, Adams LA. Exercise in NAFLD: Just do it. *J Hepatol*. 2016 Oct;65(4):671–3.

- 15- Pugh CJ, Spring VS, Kemp GJ, Richardson P, Shojaee-Moradie F, Umpleby AM, et al. Exercise training reverses endothelial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014 Nov;307(9):1298-306.
- 16- Palmefors H, DuttaRoy S, Rundqvist B, Börjesson M. The effect of physical activity or exercise on key biomarkers in atherosclerosis—a systematic review. *Atherosclerosis*. 2014 Jul;235(1):150–61.
- 17- Brouwers B, Hesselink MKC, Schrauwen P, Schrauwen-Hinderling VB. Effects of exercise training on intrahepatic lipid content in humans. *Diabetologia*. 2016 Oct;59(10):2068–79.
- 18- Berzigotti A, Saran U, Dufour J-F. Physical activity and liver diseases. *Hepatology*. 2016 Mar;63(3):2–31.
- 19- Barlett JE, Kotrlik JW, Higgins CC. Organizational research: Determining appropriate sample size in survey research. *Inf Technol Learn Perform J*. 2001 Oct;19(1):43-50.
- 20- Review T, LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Jul;48(6):467–73.
- 21- Shamsoddini A, Sobhani V, Ghamar Chehreh ME, Alavian SM, Zaree A. Effect of Aerobic and Resistance Exercise Training on Liver Enzymes and Hepatic Fat in Iranian Men With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepat Mon*. 2015 Oct;15(10):31434.
- 22- Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol*. 2017 Jan;66(1):142–52.
- 23- Saremi A, Shavandi N, Parastesh M, Daneshmand H. Twelve-week aerobic training decreases chemerin level and improves cardiometabolic risk factors in overweight and obese men. *Asian J Sports Med*. 2010 Sep;1(3):151–8.
- 24- Guo R, Liang E, So K, Fung M, Tipoe G. Beneficial mechanisms of aerobic exercise on hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2015 Apr;14(2):139–44.
- 25- Nakajima T, Kurano M, Hasegawa T, Takano H, Iida H, Yasuda T, et al. Pentraxin3 and high-sensitive C-reactive protein are independent inflammatory markers released during high-intensity exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2010 Nov;110(5):905–13.
- 26- Miyaki A, Maeda S, Choi Y, Akazawa N, Eto M, Tanaka K, et al. Association of Plasma Pentraxin 3 With Arterial Stiffness in Overweight and Obese Individuals. *Am J Hypertens*. 2013 Oct;26(10):1250–5.
- 27- Nakamura A, Miura SI, Shiga Y, Norimatsu K, Miyase Y, Suematsu Y, et al. Is pentraxin 3 a biomarker, a player, or both in the context of coronary atherosclerosis and metabolic factors? *Heart Vessels*. 2015 Nov;30(6):752–61.
- 28- Fukuda T, Kurano M, Iida H, Takano H, Tanaka T, Yamamoto Y, et al. Cardiac rehabilitation decreases plasma pentraxin 3 in patients with cardiovascular diseases. *Eur J Prev Cardiol*. 2012 Dec;19(6):1393–400.
- 29- Bottazzi B, Inforzato A, Messa M, Barbagallo M, Magrini E, Garlanda C, et al. The pentraxins PTX3 and SAP in innate immunity, regulation of inflammation and tissue remodelling. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1416–27.
- 30- Shiraki A, Kotooka N, Komoda H, Hirase T, Oyama J ichi, Node K. Pentraxin-3 regulates the inflammatory activity of macrophages. *Biochem Biophys Rep*. 2016 Mar;5(3):290–5.
- 31- Fornai F, Carrizzo A, Forte M, Ambrosio M, Damato A, Ferrucci M, et al. The inflammatory protein Pentraxin 3 in cardiovascular disease. *Immun Ageing*. 2016 Aug;13(1):25-33.
- 32- Zempo-Miyaki A, Fujie S, Sato K, Hasegawa N, Sanada K, Maeda S, et al. Elevated pentraxin 3 level at the early stage of exercise training is associated with reduction of arterial stiffness in middle-aged and older adults. *J Hum Hypertens*. 2016 Sep;30(9):521–6.