

Effect of High-Intensity Interval Training and Somatotropin Injection on Hepatocyte Apoptosis Markers and Atherogenic Index in Mice with Fatty Liver Disease

Bahareh Ketabdar¹,
Mehrdad Fathi²,
Seyyed Reza Attarzadeh Hosseini³,
Mohammad Mosaferi Ziaaldini⁴

¹ PhD Student in Sport Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

² Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

³ Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Sports Physiology, Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

(Received May 21, 2023 ; Accepted July 15, 2023)

Abstract

Background and purpose: Fatty liver disease and overcoming it is a health concern. This study aimed to investigate the effect of a period of high-intensity interval training (HIIT) and somatotropin injection on hepatocyte apoptosis markers and atherogenic index in mice with fatty liver disease.

Materials and methods: In this basic experimental study, 21 male mice were randomly divided into three groups (n=7): control (C), exercise (HIIT), Exercise + somatotropin (H-GH). The HIIT was performed for eight weeks/ five sessions a week. The speed was 25 meters per minute at the beginning which increased to 70 meters per minute at the end of week eight. The somatotropin dosage was 1 mg/kg. Markers, including CK-18, paraoxonase, insulin resistance, ALT/AST ratio, and LDL/HDL were measured. Statistical analysis was carried out using One-way ANOVA and post hoc Tukey test.

Results: CK18 values significantly decreased only in the HIIT group (P=0.01). Paraoxonase levels in both HIIT (P=0.00) and H-GH (P=0.01) groups significantly increased compared to the control group. Between groups changes of HOMA-IR index significantly reduced in the HIIT group (P=0.05) and slightly increased in the H-GH group but was not significant (P=0.36). The ratio of ALT/AST in both HIIT (P=0.02) and H-GH (P=0.03) groups significantly reduced. LDL/HDL ratio showed significant decrease only in the HIIT group (P=0.01).

Conclusion: High-intensity interval training produced a more effective response in improving the markers of none alcoholic fatty liver disease than GH. Injection of growth hormone alone can have negative consequences on some indicators of the disease.

Keywords: high-intensity interval training, Growth hormone, hepatic damage, CK18, PON, Liver enzymes

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (223): 25-38 (Persian).

Corresponding Author: Mehrdad Fathi - Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.
(E-mail: mfathei@um.ac.ir)

تاثیر یک دوره تمرین تناوبی شدید و تزریق سوماتوتروپین بر نشانگرهای آپوپتوز هپاتوسیت و شاخص آتروژنیک موش‌های سوری مبتلا به کبد چرب

بهاره کتابدار¹

مهرداد فتحی²

سید رضا عطارزاده حسینی³

محمد مسافری ضیاءالدینی⁴

چکیده

سابقه و هدف: غلبه بر کبد چرب یکی از دغدغه‌های جامعه امروزی می‌باشد، لذا این مطالعه با هدف بررسی اثر یک دوره تمرین تناوبی شدید و تزریق سوماتوتروپین بر نشانگرهای آپوپتوز هپاتوسیت و شاخص آتروژنیک موش‌های سوری مبتلا به کبد چرب، انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: پژوهش حاضر از نوع بنیادی و به روش تجربی - آزمایش بنیان است. تعداد 21 سر موش به صورت تصادفی به سه گروه هفت تایی، کنترل (C)، تمرین (HIIT) و تمرین + سوماتوتروپین (H-GH) تقسیم شدند. تمرین تناوبی شدید به مدت هشت هفته و پنج جلسه در هفته با سرعت 25 متر بر دقیقه شروع و با سرعت 70 متر بر دقیقه در پایان هفته هشتم پایان پذیرفت. پروتکل تزریق سوماتوتروپین به صورت روزانه یک میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن بود. نشانگرهایی چون سیتوکراتین-18، پاراکسوناز، مقاومت به انسولین، نسبت ALT/AST و LDL/HDL مورد ارزیابی قرار گرفت. جهت ارزیابی داده‌ها از آزمون آماری تحلیل واریانس و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد.

یافته‌ها: مقادیر سیتوکراتین-18 تنها در گروه HIIT کاهش معنی‌داری داشت ($P=0/01$). مقادیر پاراکسوناز در هر دو گروه HIIT ($P=0/00$) و H-GH ($P=0/01$) نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری به همراه داشت. تغییرات بین گروهی مقاومت به انسولین به لحاظ آماری در گروه HIIT، کاهش معنی‌دار ($P=0/05$) و در گروه H-GH، افزایش ناچیزی داشت و در سطح معنی‌داری نبود ($P=0/36$). نسبت ALT/AST در هر دو گروه HIIT ($P=0/02$) و H-GH ($P=0/03$) کاهش معنی‌داری داشت. نسبت LDL/HDL تنها در گروه HIIT کاهش معنی‌داری داشت ($P=0/01$).

استنتاج: تمرین تناوبی شدید به نسبت GH، پاسخ موثرتری در بهبود نشانگرهای NAFLD ایجاد نمود، تزریق هورمون رشد به تنهایی می‌تواند تبعات منفی بر برخی شاخص‌های این ناهنجاری داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: تمرین تناوبی شدید، هورمون رشد، آسیب کبدی، CK18، پاراکسوناز، آنزیم‌های کبد

مقدمه

جمله شایع‌ترین عوامل ایجاد بیماری مزمن کبدی در کشورهای پیشرفته می‌باشد (2,1). تخمین زده می‌شود تا

بیماری کبد چرب غیر الکلی (Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) از

E-mail: mfathei@um.ac.ir

مؤلف مسئول: مهرداد فتحی - مشهد: میدان آزادی - پردیس دانشگاه فردوسی مشهد - دانشکده علوم ورزشی

1. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

2. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

3. استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

4. استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ دریافت: 1402/2/31 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1402/3/13 تاریخ تصویب: 1402/4/24

سال 2030، مهم‌ترین علت مرگ و میر ناشی از بیماری‌های کبدی، کبد چرب غیر الکلی همراه با چاقی باشد که شیوع جهانی آن 25 درصد گزارش شده است (3). NAFLD شامل دامنه وسیعی از آسیب‌های کبدی است که از استئاتوز ساده به استئاتوهپاتیت، فیروز، سیروز و در نهایت سرطان سلول‌های کبدی پیشرفت می‌کند (4). این بیماری که شرایط بالینی - پاتولوژی قلمداد می‌شود به علت رسوب و تجمع ذرات درشت (Macro Vesicular) چربی در داخل سیتوپلاسم هپاتوسیت‌ها (Hepatocyte) به مقدار بیش از پنج الی 10 درصد وزن کبد ایجاد می‌شود و آسیب شدید هپاتوسیت‌ها را در طیف وسیعی نشان می‌دهد (5). به‌طور خاص هیچ علت دقیقی برای این بیماری معرفی نشده است؛ اما بی‌حرکی و اضافه وزن، مقاومت به انسولین (Insulin resistance index (HOMA-IR))، افزایش تراوش اسیدهای چرب آزاد از منابع اگزوژن (Exogenous) و آندوژن (Endogenous)، افزایش لیپوژن مجدد و بی‌نظمی در بتا اکسیداسیون همگی می‌توانند رسوب گیری چربی در کبد را افزایش دهند (6). علائم عمومی در خصوص بیماری استئاتوهپاتیت غیر الکلی در 90 درصد موارد، بالا رفتن سطوح آمینوترانسفرازهای سرم می‌باشد. علی‌رغم افزایش فعالیت سرمی آسپارات آمینوترانسفراز (Aspartate aminotransferase (AST) و آلانین آمینوترانسفراز (Alanine aminotransferase (ALT) در بیماری‌های کبدی، ALT بیش از بقیه با التهاب حاصل از تجمع چربی در کبد مرتبط بوده و نیز افزایش سطح آن با چاقی شکمی، سندرم متابولیک، دیس لیپیدی، هایپر گلیسمی (Hyperglycemia) و پُر فشارخونی مرتبط می‌باشد. بنابراین می‌توان از نسبت AST/ALT برای افتراق علل آسیب‌های کبدی و تفکیک دقیق‌تر آن از آسیب عضلانی استفاده کرد (7). بریل و همکاران (2016) اخیراً نشان دادند که افزایش ALT پلاسما عمدتاً به دلیل مقاومت به انسولین در بافت چربی و محتوای تری گلیسیرید کبد است. بنابراین، بهبود NAFLD می‌تواند در کاهش آنزیم‌های کبد موثر باشد (8). هم‌چنین

مشخص شده است رابطه مستقیم بین سیتوکراتین-18 (Cytokeratin 18 (CK18)) و آنزیم‌های کبد برقرار است (9). CK18 که از آن به‌عنوان یکی از دقیق‌ترین نشانگرهای سرمی در تشخیص NAFLD یاد می‌شود، اصلی‌ترین رشته پروتئینی متوسط کبد است که در آسیب هپاتوسیت‌ها، مرگ سلولی و در طی آپوپتوز بر اثر کاسپازها در جریان خون آزاد می‌شود. قطعات CK18 شکسته شده پایدار و مقاوم به پروتئولیز بوده و در پلاسما و سرم قابل اندازه‌گیری هستند (10). هم‌چنین اندازه‌گیری CK-18 به‌عنوان یک مارکر آپوپتوزی به همراه آنزیم پاراکسوناز (Paraoxonase) به‌عنوان یک مارکر پراکسیداسیون لیپیدی در بیماران کبد چرب غیر الکلی می‌تواند اطلاعات جامع در خصوص این بیماری گزارش دهد (11). از آنجایی که افزایش استرس اکسیداتیو و التهاب به‌عنوان یک عامل مهم در شروع و پیشرفت بیماری‌های کبد است، لذا اندازه‌گیری فعالیت آنزیم پاراکسوناز می‌تواند به‌عنوان یک بیومارکر نشان دهنده اختلال کبدی باشد. آنزیم پاراکسوناز یک پروتئین با 354 اسید آمینه بوده و یک استراز متصل وابسته به کلسیم است که باعث خواص ضد التهابی و ضد آتروژنیک HDL می‌باشد (12). هم‌چنین این آنزیم یک آنتی اکسیدانت است و باعث کاهش استرس اکسیداتیو با هیدرولیز لیپوپراکسید می‌شود، لذا اختلال عمل آنزیم پاراکسوناز می‌تواند نقش موثر در توسعه و پیشرفت آسیب کبدی از استئاتوز ساده تا مراحل پیشرفته داشته باشد (5، 13). از طرفی دیس لیپیدی ناشی از هایپر گلیسمی، معمولاً با افزایش سطوح TG، LDL و کاهش HDL خون همراه است. مشخص شده است که در افراد مواجه با دیس لیپیدی، امکان ابتلاء به بیماری‌های مرتبط با پروفایل چربی از جمله کبد چرب، افزایش مقاومت به انسولین و بیماری‌های قلبی و عروقی افزایش می‌یابد و لذا از نسبت LDL/HDL در تشخیص و پیشگیری بیماری‌ها می‌توان بهره برد (14). با توجه به این که مهم‌ترین مداخله‌های غیر دارویی شناخته شده

پژوهش‌ها بدون در نظر گرفتن تزریق آگوزون عوامل درگیر و موثر بر NAFLD (هم‌چون هورمون رشد) انجام گرفته است، لذا اهمیت موضوع و موارد یاد شده، در مطالعه حاضر، به بررسی تأثیر تمرینات تناوبی شدید (با/بدون تزریق هورمون رشد) بر نشانگرهای آپوپتوز هپاتوسیت و شاخص آتروژنیک موش‌های سوری مبتلا به آسیب کبدی، پرداخته شد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع تحقیقات تجربی می‌باشد، و در این مطالعه کلیه اصول اخلاقی بیانیه هلسینکی رعایت گردید و پژوهش در دانشگاه فردوسی مشهد با شناسه اخلاق IR.UM.REC.1400.72 مصوب گردید. جامعه آماری، موش‌های نر بالغ با نژاد سوری با میانگین وزن 23 گرم بود که پس از 10 هفته قرار گرفتن تحت رژیم غذایی پرچرب و تأیید القاء کبد چرب، 21 سر از آن‌ها به صورت تصادفی به 3 گروه 7 تایی شامل گروه گروه کنترل (C)، تمرین تناوبی شدید (HIIT)، تمرین + هورمون رشد (H-GH) تقسیم شدند و همه گروه‌ها تا انتها تحت رژیم پرچرب قرار گرفتند. در طول این مدت، موش‌ها در شرایط کنترل شده، نور (12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی، دما 22 ± 3 سانتی‌گراد) و رطوبت (حدود 45 درصد) نگهداری شدند. موش‌ها پس از تأیید اولیه آسیب توسط متخصص سونوگرافی و بررسی آنزیم‌های کبد وارد پژوهش شدند. نمونه‌های تحت فعالیت ورزشی، طبق جدول شماره 2، پنج جلسه در هفته برنامه تمرینی داشتند. در پایان مطالعه، پس از 48 ساعت از آخرین جلسه تمرین توزین انجام شده، موش‌ها بیهوش شدند. سپس، قفسه سینه حیوان شکافته شد و برای اطمینان از کم‌ترین آزار حیوان برای کشتار آن، نمونه‌های خون مستقیم از قلب حیوان گرفته شد.

رژیم غذایی پرچرب

غذای پرچرب مورد استفاده شامل غذای پایه

برای کاهش NAFLD، محدودیت کالری و فعالیت ورزشی معرفی شده است، اما نوع، شدت و حجم تمرینی و هم‌چنین نوع پیتیدهایی که به صورت داروهای آگوزون می‌باشد، مورد بحث محققین است (15). برخی مطالعات نشان داده‌اند تمرینات تناوبی شدید (High Intensity Interval Training (HIIT)) در مقایسه با سایر تمرینات ضمن کاهش توده چربی می‌تواند اثر مثبتی بر توده خالص بدن داشته باشد. HIIT دوره‌های تمرینی کوتاه مدت تا میان مدت (30 ثانیه الی 5 دقیقه) است که با شدت بالا انجام می‌شود (16). از جمله سازگاری‌های HIIT می‌توان به فعال کردن AMPK، افزایش انتقال‌دهنده‌های اسید چرب، بهبود ظرفیت اکسیداسیون لیپیدها و افزایش حساسیت به انسولین اشاره کرد، لذا در بهبود بیماران مبتلا به NAFLD موثر می‌باشد (17). تندپا و همکاران (1398) نشان دادند که HIIT با تأثیرگذاری بر نیم‌رخ لیپیدی و کاهش آنزیم‌های کبدی می‌تواند انتخاب مناسبی برای بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی باشد (18). هم‌چنین طبق مطالعات انجام شده ارتباط چشمگیری بین افت سطوح GH در بیماران NAFLD وجود دارد (20,19). GH یک پلی‌پپتید تک زنجیره‌ای با 191 آمینو اسید می‌باشد که فرم نوترکیب آن، سوماتروپین نام دارد. هورمون رشد مانع از تمایز آدیپوسیت شده، تری‌گلیسرید را کاهش می‌دهد و از طریق مسیر سیگنالینگ پروتئین G لیپاز حساس به هورمون را فعال می‌کند و لذا لیپولیز را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، GH جنبه‌های مختلفی از فیزیولوژی کبد را از طریق فعال کردن JAK2-STAT5 تنظیم می‌کند (21). اختلال در سیگنالینگ GH-JAK2-STAT5 منجر به ایجاد تغییراتی در متابولیسم لیپیدهای کبدی می‌شود که با توسعه NAFLD در انسان و مدل‌های موش مرتبط است. اکثر مطالعات تأثیر مثبت تمرینات استقامتی بر کبد چرب را گزارش نموده‌اند، اما کم‌تر تحقیقی در خصوص NAFLD و تمرینات HIIT بر موضوع یاد شده صورت گرفته است. از طرف دیگر بیش‌تر

جوندگان که با افزودن 12 درصد چربی حیوانی، دو درصد کلسترول (شرکت مرک آلمان) و یک درصد اسید کولیک (شرکت سیگما آمریکا) توسط محقق ساخته شد. این فرمول از لحاظ مقدار کالری و انرژی لازم جهت القای کبد چرب مناسب می باشد (جدول شماره 1) (22، 23).

جدول شماره 1: درصد مواد تشکیل دهنده رژیم غذایی استاندارد و پرچرب

ماده	رژیم استاندارد (درصد)	رژیم پرچرب (درصد)
چربی	10	22
کربوهیدرات	60	50
پروتئین	27	24
سایر مواد	3	4

تمرین تناوبی شدید

بر اساس جدول شماره 2، برنامه تمرین تناوبی شدید به مدت هشت هفته و با استفاده از دستگاه نوارگردان ویژه جوندگان صورت پذیرفت. مرحله آشناسازی و سازگاری شامل چهار روز برنامه تمرین تناوبی با سرعت 10 تا 25 متر بر دقیقه مطابق الگوی برنامه تمرینی تناوبی فزاینده اجرا شد. برنامه تمرین تناوبی شدید به صورت 10 تکرار یک دقیقه ای و استراحت فعال دو دقیقه ای (با نصف سرعت دویدن اصلی) انجام شد، به گونه ای که کل زمان تمرین روزانه برای هر موش 30 دقیقه بود. برنامه تمرین تناوبی شدید با سرعت 25 متر بر دقیقه شروع و با سرعت 70 متر بر دقیقه در پایان هفته هشتم پایان پذیرفت (24).

پروتکل تزریق

پروتکل تزریق شامل روزانه تزریق سوماتروپین کمپانی سینادارو (سیناژن ساخت ایران) یک میلی گرم به ازای هر کیلو رم از وزن بدن موش ها در نظر گرفته شد که به صورت درون صفاقی تزریق گردید (25).

جمع آوری نمونه های خونی و اندازه گیری

به منظور اجتناب از تفسیر اشتباه داده ها، نمونه ها 48 ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین و پس از ناشتایی شبانه با ترکیبی از داروی زیلازین (8 میلی گرم / کیلوگرم) و کتامین (75 میلی گرم / کیلوگرم) به صورت تزریق درون صفاقی بیهوش شدند. سپس نمونه های خون مستقیم از قلب حیوان به میزان $1/1 \pm 2$ سی سی گرفته شده پس از 15 دقیقه سانتریفیوژ با دور 3000، سرم آن ها جدا و تا زمان اندازه گیری در دمای 80- فریز شد. سطوح آنزیم های AST (درجه حساسیت: 2IU/L) و ALT (درجه حساسیت: 4IU/L) و گلوکز (درجه حساسیت: 5 mg/dL) با استفاده از کیت اندازه گیری شرکت پارس آزمون و به وسیله روش کالریمتریک توسط دستگاه اتوآنالایزر (هیتاچی 912 ساخت کشور ژاپن) اندازه گیری شد. برای سنجش HDL و LDL از کیت شرکت پارس آزمون (درجه حساسیت: یک میلی گرم دسی لتر) به روش آنزیمی استفاده گردید. در این روش پس از افزودن محلول رسوب دهنده به سرم، مخلوط فوق سانتریفیوژ می شود. محلول رویی را جدا و با اتوآنالایزر غلظت HDL و LDL اندازه گیری شد.

هم چنین جهت اندازه گیری مقادیر انسولین، CK-18 و پاراکسوناز (کیت Biological Assays ساخت کشور چین به ترتیب و با حساسیت: 0/031 نانوگرم میلی لیتر، 0/023 نانوگرم میلی لیتر، 0/027 نانوگرم میلی لیتر) از روش الایزا استفاده شد. برای ارزیابی مقاومت به انسولین از روش مدل ارزیابی (HOMA-IR) طبق فرمول زیر استفاده شد.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{گلوکز ناشتا (میلی مول بر لیتر)} \times \text{انسولین ناشتا (میکرو واحد بر لیتر)}}{22.5}$$

جدول شماره 2: پروتکل تمرین تناوبی شدید موش های سوری در طی هشت هفته

هفته	آشنایی	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
سن (هفته)	6	7	8	9	10	11	12	13	14
سرعت (m/min)	10-25	25-35	35-45	45-55	55-65	65-70	65-70	65-70	65-70
مدت (min)	1	1	1	1	1	1	1	1	1
استراحت بین تکرارها	2	2	2	2	2	2	2	2	2
تعداد تکرار	10	10	10	10	10	10	10	10	10
جلسه در هفته	4	5	5	5	5	5	5	5	5

بررسی آماری

پس از جمع آوری و وارد کردن داده‌ها در محیط نرم‌افزار SPSS نسخه 26 برای محاسبه شاخص‌های گرایش مرکزی و پراکندگی از آمار توصیفی و برای کسب اطمینان از نرمال بودن توزیع نظری داده‌ها از آزمون آماری شاپیروویلیک استفاده گردید. هم‌چنین تعیین تفاوت میانگین‌های بین گروهی با آزمون آماری تحلیل واریانس (One-Way ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی بررسی شد. آزمون فرضیه‌ها با سطح معنی‌داری $P \leq 0/05$ در نظر گرفته شد.

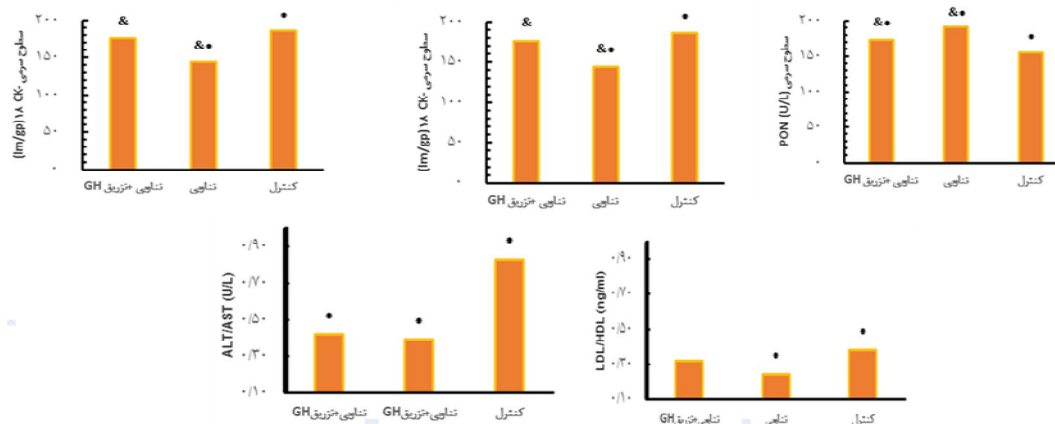
یافته‌ها

تغییرات وزنی نمونه‌ها پس از القاء و مداخله در جدول شماره 3 ثبت شده است. در خصوص نتایج آماری پژوهش و براساس جدول شماره 4 و نمودار شماره 1، نتایج حاصل از مقایسه میانگین‌ها و آزمون توکی نشان داد که مقادیر CK18 در هر دو گروه در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت، ولی این تغییرات تنها در گروه HIIT نسبت به گروه کنترل در سطح معنی‌داری بود ($P=0/01$). هم‌چنین مقادیر CK18 در گروه H-GH نسبت به گروه HIIT در حد معنی‌داری بالاتر بود ($P=0/004$). مقادیر پاراکسوناز در هر دو گروه HIIT و H-GH ($P=0/01$) و ($P=0/00$) نسبت به گروه کنترل

افزایش معنی‌داری به همراه داشت. هم‌چنین تفاوت بین گروه HIIT و H-GH در سطح معنی‌داری بود ($P=0/04$). نسبت ALT/AST در هر دو گروه HIIT و H-GH ($P=0/02$) و ($P=0/03$) به نسبت گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت، هر چند تفاوت بین گروه HIIT با H-GH در سطح معنی‌داری نبود ($P=0/11$). تغییرات بین گروهی شاخص HOMA-IR به لحاظ آماری در مقایسه با گروه کنترل در گروه HIIT، کاهش معنی‌دار ($P=0/05$) و در گروه H-GH، افزایش ناچیزی داشت و در سطح معنی‌داری نبود ($P=0/36$). هم‌چنین تفاوت بین گروهی این شاخص بین دو گروه HIIT و H-GH معنی‌دار بود ($P=0/03$). نسبت LDL/HDL در هر دو گروه در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت ولی این تغییرات تنها در گروه HIIT نسبت به گروه کنترل در سطح معنی‌داری بود ($P=0/01$) و تغییرات در گروه H-GH در سطح معنی‌داری نبود ($P=0/2$). هم‌چنین تفاوت بین گروه HIIT و H-GH در سطح معنی‌داری نبود ($P=0/1$).

جدول شماره 3: توزین نمونه‌ها پس از القاء و مداخله

گروه	قبل از مداخله	بعد از مداخله
کنترل	27±3	28±4
HIIT	25±1	21±3
H-GH	26±5	23±2



نمودار شماره 1: نتایج حاصل از آزمون تعقیبی توکی و بررسی تغییرات بین گروهی متغیرها در سه گروه کنترل، تمرین تناوبی و تمرین تناوبی + تزریق GH. *: سطح معنی‌داری بین گروه کنترل با گروه تمرین یا تمرین + تزریق GH ، &: سطح معنی‌داری بین گروه تمرین با گروه تمرین + تزریق GH

جدول شماره 4: نتایج حاصل از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه شاخص‌های مورد بررسی در گروه‌ها

متغیر	گروه	میانگین±انحراف استاندارد	مقادیر F	سطح معنی داری
سیترکراتین-18 (pg/ml)	C	185/83±21/32	11/87	*0/001
	HIIT	143/85±9/19		
	HIIT+GH	176/26±9/11		
پاراآکسوناز (U/L)	C	154/56±12/32	33/66	*0/000
	HIIT	191/28±10/37		
	HIIT+GH	173/57±8/39		
(U/L)ALT/AST	کنترل	1/61±1/14	8/52	*0/003
	HIIT	0/89±0/49		
	HIIT+GH	1/13±0/95		
HOMA-IR	C	59/12±4/05	21/05	*0/002
	HIIT	43/75±5/83		
	HIIT+GH	61/32±4/13		
(mg/dl) LDL/HDL	C	0/38±0/12	6/12	*0/005
	HIIT	0/24±0/09		
	HIIT+GH	0/32±0/11		

کنترل (C)، تمرین (HIIT)، تمرین + هورمون رشد (HIIT+GH)
* سطح معناداری P<0/05 در نظر گرفته شده است.

بحث

نتایج این تحقیق که با هدف بررسی اثر تمرین تناوبی شدید و تزریق سوماتوتروپین بر نشانگرهای آپوپتوز هپاتوسیت، پروفایل لیپیدی و شاخص آتروژنیک موش‌های سوری مبتلا به آسیب کبدی انجام شد، نشان داد که مقادیر CK18 کاهش معنی‌داری در گروه HIIT نسبت به گروه کنترل داشت، که با یافته‌های مسعودزاده و همکاران (1400) (26) همسو و با نتایج هوگتون و همکاران (2017) (27) مغایرت داشت. مسعودزاده و همکاران تاثیر فعالیت تناوبی شدید را بر مقادیر CK18 در موش‌های مبتلا به NAFLD مورد بررسی قرار دادند. پروتکل تمرینی به صورت تمرینات تناوبی 30 ثانیه‌ای و با سرعت 29 الی 35 متر بر دقیقه و در زمان 30 دقیقه اجرا شد. نتایج آن‌ها حاکی از کاهش معنی‌دار مقادیر CK-18 در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل بود (26). با توجه به این که شاخص‌های آپوپتوز هپاتوسیت در اثر فعالیت ورزشی به واسطه افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی و بهبود حساسیت به انسولین کاهش می‌یابد، لذا فعالیت ورزشی می‌تواند به عنوان یک محرک ضد آپوپتوز ایفای نقش کند و منجر به

کاهش قطعات CK18 شود. علاوه بر این، کاهش در مسیر پیام‌رسانی FAS1، از جمله دلایل کاهش CK18 است. FAS به‌عنوان یک پروتئین گلیکوزیله در کبد توسط اتصال لیگاند FAS، فعال شده و منجر به آپوپتوز سلول‌های کبدی می‌شود و در نهایت بیان FAS در بیماران مبتلا به کبد چرب افزایش می‌یابد (4). هوگتون و همکاران تاثیر 12 هفته تمرین دوچرخه سواری هر هفته سه بار با شدت معادل 16 تا 18 از مقیاس بورگ، (هر جلسه سه ست دو دقیقه‌ای به همراه پنج تمرین مقاومتی با شدت بالا) را بر روی 24 بیمار مبتلا به NASH مورد بررسی قرار دادند، علی‌رغم کاهش معنی‌دار در تغییرات وزن و شاخص توده بدنی، ولی کاهش CK-18 در حد معنی‌داری نبود (27). احتمالاً دلیل این تفاوت به محدوده سنی جامعه مورد نظر (دامنه سنی 52 سال بود) مرتبط باشد، که این موضوع متعاقباً می‌تواند باعث ایجاد تفاوت‌های فیزیولوژیک از جمله، کاهش میزان متابولیسم در این سنین، تغییرات ترشح هورمون‌ها، همچون هورمون رشد باشد که همه این عوامل بر NAFLD موثر می‌باشند (28، 29). تغییرات بین گروهی CK18 در گروه H-GH نسبت به گروه H بالاتر بود، پژوهشی که مستقیماً اثر تمرین HIIT و تزریق GH بر CK18 را بررسی کرده باشد توسط محقق یافت نشد اما می‌توان با استناد به ارتباط آپوپتوز و مقاومت به انسولین، این اثر را از جمله دلایل بالاتر بودن CK18 در این گروه دانست.

از دیگر یافته‌های این پژوهش می‌توان به افزایش مقادیر پاراکسوناز در هر دو گروه HIIT و H-GH نسبت به گروه کنترل اشاره کرد. همچنین تفاوت بین گروه HIIT و H-GH در سطح معنی‌داری بود، که این نتایج با مطالعه مسعودزاده و همکاران (1399) (30)، فتح‌اللهی و همکاران (1398) (31) همسو و با پژوهش تیلور و همکاران (2015) (32) در مغایرت بود. نتایج مطالعه مسعودزاده و همکاران حاکی از افزایش سطوح سرمی پاراکسوناز پس از دو ماه تمرین با شدت متوسط و بالا

بود (30). در بیماران مبتلا به NAFLD، افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب آزاد با تاثیرات منفی باعث کاهش PON1 می‌شود، این مسئله می‌تواند به شیوه‌های مختلف باعث ایجاد و توسعه التهاب شود، این عوامل شامل تولید بیش از حد سایتوکاین‌ها، اختلال در عملکرد هپاتوسیت‌ها (به‌ویژه میتوکنسدری‌ها)، پُر اکسیداسیون لیپیدی و گونه‌های اکسیژن واکنشی می‌باشند. فعالیت ورزشی از طریق بهبود پروفایل لیپیدی، بیان آنزیم‌های چرخه اسید سیتریک و افزایش فعالیت آنزیم LCAT می‌تواند بر پروفایل چربی و HDL موثر باشد (33). از جمله منابع مهم در تولید شاخص‌های پُر اکسیداسیون لیپیدی، چربی‌های خون است، لذا فعالیت ورزشی می‌تواند بستری برای کاهش فشار اکسایشی و در نتیجه افزایش PON1 به همراه داشته باشد (34). این در حالی است که تأثیر فعالیت بدنی بر فعالیت PON1 ممکن است وابسته به نوع و شدت تمرین باشد، چرا که برخی مطالعات از جمله پژوهش Romani و همکاران (2009) تغییر معنی‌داری بر سطح فعالیت PON1 گزارش نکردند (35). این اختلاف در مشاهدات ممکن است ناشی از جامعه مورد استفاده، نوع پروتکل، رژیم غذایی باشد، چرا که در این مطالعه نمونه‌های مورد تمرین فاقد بیماری زمینه‌ای یا اختلالات کبدی بودند.

یافته‌های پژوهش حاضر در خصوص نسبت ALT/AST کاهش معنی‌دار این نسبت در هر دو گروه تمرین و H-GH نسبت به گروه کنترل را تایید نمود، که با یافته‌های نانبی‌فر و همکاران (1398) (36) و فرزانی و همکاران (2019) (37) هم‌سو بود. از جمله دلایل کاهش معنی‌دار آنزیم ALT به واسطه تمرینات ورزشی احتمالاً مواردی چون، افزایش اکسیداسیون کبدی، کاهش فعالیت و مهار آنزیم‌های لیپوژنیک، افزایش حساسیت به انسولین بافتی و کبدی و در نتیجه کاهش میزان چربی کبد است. هم‌چنین فعالیت ورزشی تا حدود زیادی باعث حفاظت کبد در برابر استرس اکسیداتیو و استرس

رتیکولوم آندوپلاسمی (ER) می‌شود و اتوفازی را نیز بهبود می‌بخشد (38،39). تمام موارد ذکر شده به‌عنوان مکانیسم‌های نماینده آسیب کبدی در NAFLD هستند. از طرفی آنزیم AST به جز کبد، به‌طور طبیعی در ایتروسیت‌ها، عضلات، قلب، پانکراس و کلیه‌ها وجود دارد و احتمالاً از جمله دلایل زیاد بودن این آنزیم‌ها در مطالعات ناهمخوان، همین مسئله باشد چرا که مشخص شده است آنزیم‌های کبدی در اثر فعالیت بدنی می‌توانند تا چند روز در خون افزایش یابند (40). لذا عواملی چون تفاوت در رژیم غذایی نمونه‌ها، تاثیر تمرینات ورزشی و هم‌چنین اثرات القاء کبد چرب به همراه تزریق پپتیدها ممکن است بر سایر ارگان‌های آزادکننده این آنزیم موثر باشد، که در این خصوص نیاز به بررسی و مطالعه مجزا است. هم‌چنین کاهش معنی‌دار این فاکتور در گروه H-GH را می‌توان به خاصیت لیپولیتیک این هورمون نسبت داد، چرا که نسبت ALT/AST در گروه H-GH نیز مانند گروه HIIT کاهش یافت. هم‌سو با نتایج پژوهش حاضر، کین و همکاران (2010) اثرات تزریق مزمن هورمون رشد بر موش‌های صحرایی مبتلاء به استئاتوز را مورد سنجش قرار دادند، نتایج آن‌ها نشان داد دریافت GH به صورت آگزوژن، دیس‌لیپیدی ناشی از رژیم پُرچرب را معکوس کرده و احتمال وقوع استئاتوز کبد را کاهش می‌دهد (41). هم‌چنین طبق نتایج مطالعه‌ای دیگر که بر روی بیماران در حال درمان کبد چرب با نقص ترشح GH صورت گرفته بود؛ نشان داده شد که آنزیم‌های کبدی وابسته به NAFLD پس از 24 ماه تزریق هورمون رشد، کاهش یافت (38). در توجیه این نتایج مشخص شده است در موش‌های مبتلاء به سیروز کبدی و نمونه‌های انسانی مبتلاء به کبد چرب، ترشح هورمون رشد کاهش می‌یابد (42). هورمون رشد با جلوگیری از تمایز آدیپوسیت‌ها، منجر به کاهش تری‌گلیسرید شده و از طریق مسیر سیگنالینگ پروتئین G، HSL را فعال کرده و بدین ترتیب لیپولیز را افزایش می‌دهد (20). لذا در مورد آنزیم‌های کبدی، به نظر می‌رسد،

بعد از انجام فعالیت ورزشی می‌توان به مواردی مانند، افزایش پیام‌دهی پیش‌گیرنده‌های انسولین، GLUT4، فعالیت گلیکوکوژن سنتتاز، هگزوکیناز، کاهش رهایی و افزایش پاک‌شدن اسیدهای چرب آزاد، افزایش رهایی گلوکز از خون به عضله به علت افزایش مویرگ‌های عضله و تغییرات در ترکیب عضله در جهت افزایش برداشت گلوکز اشاره کرد (48). از طرفی مقادیر HOMA در گروه H-GH در مقایسه با گروه کنترل افزایش ناچیز به همراه داشت که در سطح معنی‌داری نبود، که با یافته‌های هلی و همکاران (2003) (49) همسو و با ماتسوموتو و همکاران (2014) (50) در تضاد بود. هلی تاثیر تزریق دوزهای بالای سوماتروپین را در ورزشکاران مرد زبده استقامتی با چهار جلسه تمرین استقامتی هفتگی بررسی کرد، آن‌ها گزارش کردند پس از هفته‌های اول و چهارم سطوح انسولین ناشتایی و HOMA-IR افزایش معنی‌دار داشت (49).

در مطالعه ماتسوموتو که بر روی بیماران در حال درمان کبد چرب با نقص ترشح GH صورت پذیرفت؛ نشان داده شد پس از 24 ماه تزریق هورمون رشد، تغییرات شاخص HOMA-IR علی‌رغم افزایش نسبی معنا دارد نبود و فاکتورهای کبدی وابسته به NAFLD کاهش یافت (50)، در توجیه این تفاوت‌ها می‌توان به این موضوع اشاره کرد که در پژوهش حاضر و هلی جامعه مدنظر در حال انجام فعالیت ورزشی بوده و احتمالاً تزریق مازاد پپتید سوماتروپین باعث ایجاد این نتایج شده است چرا که طبق مطالعات، فعالیت ورزشی به تنهایی می‌تواند محرک GH باشد (42). تزریق این هورمون می‌تواند آثار مضاعف ایجاد نماید، در حالی که ماتسوموتو بر روی بیماران با نقص ترشح GH مطالعه کرده بود و لذا جبران اگزوزن آن تاثیرات القاء این هورمون بر شاخص HOMA-IR را دستخوش تغییر قرار نداد.

نتایج در خصوص نسبت LDL/HDL فقط در گروه HIIT در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری به همراه داشت که با مطالعه قربانیان و همکاران

تاثیر تمرین و تزریق GH بر خاصیت افزایش مقاومت به انسولین این پپتید غالب می‌باشد، با این حال برای اظهار نظر در خصوص اثرات هورمون رشد نیاز به تحقیقات بیش‌تر می‌باشد.

از جمله نتایج تحقیق حاضر کاهش معنی‌دار مقادیر HOMA-IR در گروه HIIT بود، که با تحقیقات چانگ و همکاران (2020) لامبرت و همکاران (2018) همسو می‌باشد، در مطالعه چانگ که تاثیر 12 هفته فعالیت ورزشی را بر روی موش‌های نر مورد سنجش قرار دادند، کاهش حساسیت به انسولین و افزایش عملکرد سلول‌های بتای پانکراس مشاهده شد (44، 45). با این حال، برخی از مطالعات نگرانی در مورد افزایش مقاومت به انسولین و اختلال در گلوکز ناشتا در طول درمان GH، به خصوص در بیماران چاق و مسن را ایجاد کرده است (46). مقاومت به انسولین و چاقی دو فاکتور مهم در پاتوژنز NAFLD می‌باشند که هر دو منجر به افزایش جریان اسیدهای چرب آزاد از چربی زیر پوستی و احشایی به کبد شده و لیپوژنز کبدی را تحریک می‌کنند. اختلال در متابولیسم گلوکز و مقاومت به انسولین به عنوان یکی از مهم‌ترین پیش‌زمینه‌های ایجاد کبد چرب غیرالکلی است که با پیشرفت بیماری و ایجاد فیروز در ارتباط است و تعدیل این وضعیت به عنوان راهکاری مناسب در درمان NFALD محسوب می‌شود (47). به‌طور کلی مسیر پیام‌رسانی انسولین شامل مسیر متابولیک و غیر متابولیک است. در مسیر غیر متابولیک، واسطه‌هایی فعال شده که در نهایت وارد هسته می‌شوند و باعث بیان بعضی از ژن‌ها می‌گردند. اما مسیر متابولیک از یک طرف باعث تحریک مسیرهای آنابولیسم مثل لیپوژنز و گلیکوکوژنز شده و از طرف دیگر باعث قرارگیری GLUT4 در غشا می‌گردد. بدین ترتیب باعث ورود و ذخیره گلوکز به سلول‌های هدف انسولین می‌شود. فعالیت ورزشی منجر به افزایش عملکرد انسولین از طریق کاهش تجمع تری‌گلیسرید درون سلولی و افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌گردد (46). از جمله مکانیزم‌های دخیل در افزایش عملکرد انسولین

تأثیر مقدار و شدت تمرینات ورزشی قرار می‌گیرد. افزایش HDL با کاهش وزن و تری‌گلیسرید ارتباط دارد و لذا از رسوب کلسترول به داخل عروق به ویژه عروق نزدیک به کبد جلوگیری می‌کند (18).

به‌طور کلی می‌توان از نتایج پژوهش حاضر، این‌طور استنباط کرد که فعالیت ورزشی پاسخ موثرتری در بهبود نشانگرهای NAFLD به نسبت پپتید GH ایجاد کرده و تزریق این هورمون به تنهایی می‌تواند تبعات منفی بر برخی شاخص‌های این ناهنجاری به همراه داشته باشد.

سپاسگزاری

این پژوهش مستخرج از رساله دکتری فیزیولوژی ورزشی در دانشکده علوم ورزشی دانشگاه فردوسی مشهد می‌باشد. از کلیه عزیزانی که ما را در انجام این پروژه یاری نمودند تقدیر و تشکر به عمل می‌آوریم.

(1400)(51) و حاجی نیا و همکاران (1399)(52) همسو بود. قربانیان تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید را بر تغییرات شاخص‌های آتروژنیک و آنزیم‌های کبدی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی مورد بررسی قرار دادند. یافته‌های آن‌ها حاکی از کاهش معنی‌دار سطوح LDL و نسبت LDL/HDL و افزایش HDL بود (51). احتمالاً فعالیت ورزشی از طریق افزایش حساسیت گیرنده‌های بتا آدرنژیک بافت چربی و افزایش برداشت و اکسیداسیون اسیدهای چرب در عضلات، باعث افزایش لیپولیز و بهبود نیمرخ لیپیدی می‌شود (52). هم‌چنین فعالیت ورزشی با افزایش فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز (LPL) میزان LDL را کاهش و با افزایش فعالیت آنزیم LCAT، میزان HDL را افزایش می‌دهد و بدین ترتیب منجر به کاهش نسبت LDL/HDL می‌شود. HDL نقش کلیدی در انتقال کلسترول دارد و افزایش سطوح آن، تحت

References

1. Iqbal U, Perumpail BJ, Akhtar D, Kim D, Ahmed A. The epidemiology, risk profiling and diagnostic challenges of nonalcoholic fatty liver disease. *Medicines* 2019;6(1):41.
2. Hunter GR, Brock DW, Byrne NM, Chandler-Laney PC, Del Corral P, Gower BA. Exercise training prevents regain of visceral fat for 1 year following weight loss. *Obesity* 2010; 18(4): 690-695.
3. Salehisahlabadi A, Khoshgoftar M, Asadi E, Jadid H. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Iranian children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences* 2018; 25(4): 486-494 (Persian).
4. Rajabi S, Askari R, Haghghi AH, Razaviyazadeh N. Effect of resistance-interval training with two different intensities on cytokeratin18 and some functional parameters in women with fatty liver. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2020; 23(3): 68-81 (Persian).
5. Kim D, Touros A, Kim WR. Nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Clin Liver Dis* 2018; 22(1): 133-140.
6. Yang J, Fernández-Galilea M, Martínez-Fernández L, González-Muniesa P, Pérez-Chávez A, Martínez JA, et al. Oxidative stress and non-alcoholic fatty liver disease: effects of omega-3 fatty acid supplementation. *Nutrients* 2019; 11(4): 872.
7. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *Canadian Medical Association Journal* 2005; 172(7): 899-905.
8. Bril F, Sninsky JJ, Baca AM, Superko HR, Portillo Sanchez P, Biernacki D, et al. Hepatic steatosis and insulin resistance, but

- not steatohepatitis, promote atherogenic dyslipidemia in NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(2): 644-652.
9. Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabrés M, Abbate M, Montemayor S, Mascaró CM, Casares M, et al. Oxidative stress and pro-inflammatory status in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Antioxidants* 2020; 9(8): 759.
 10. Lee J, Vali Y, Boursier J, Duffin K, Verheij J, Brosnan MJ, et al. Accuracy of cytokeratin 18 (M30 and M65) in detecting non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15(9): e0238717.
 11. Agbim U, Asrani SK. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13(4): 361-374.
 12. Kotur-Stevuljević J, Vekić J, Stefanović A, Zeljković A, Ninić A, Ivanišević J, et al. Paraoxonase 1 and atherosclerosis-related diseases. *Biofactors* 2020; 46(2): 193-205.
 13. Taler-Verčič A, Goličnik M, Bavec A. The structure and function of paraoxonase-1 and its comparison to paraoxonase-2 and-3. *Molecules* 2020; 25(24): 5980.
 14. Pirola CJ, Sookoian S. Multiomics biomarkers for the prediction of nonalcoholic fatty liver disease severity. *World J Gastroenterol* 2018; 24(15): 1601-1615.
 15. Del Vecchio FB, Coswig VS, Cabistany LD, Orcy RB, Gentil P. Effects of exercise cessation on adipose tissue physiological markers related to fat regain: A systematic review. *SAGE Open Med* 2020; 8: 2050312120936956.
 16. García-Hermoso A, Cerrillo-Urbina A, Herrera-Valenzuela T, Cristi-Montero C, Saavedra J, Martínez-Vizcaíno V. Is high-intensity interval training more effective on improving cardiometabolic risk and aerobic capacity than other forms of exercise in overweight and obese youth? A meta-analysis. *Obes Rev* 2016; 17(6): 531-540.
 17. MacLaren D, Morton J. *Biochemistry for sport and exercise metabolism*. 1st ed: John Wiley & Sons; 2011.
 18. Tondpa Khaghani B, Dehkoda MR, Amani Shalamzari S. Improvement of Aerobic Power and Health Status in Overweight Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with High Intensity Interval Training. *Payavard* 2019; 13(1): 71-80 (Persian).
 19. Rufinatscha K, Röss C, Folie S, Haas S, Salzmann K, Moser P, et al. Metabolic effects of reduced growth hormone action in fatty liver disease. *Hepatol Int* 2018; 12(5): 474-481.
 20. Kaltenecker D, Themanns M, Mueller KM, Spirk K, Suske T, Merkel O, et al. Hepatic growth hormone-JAK2-STAT5 signalling: Metabolic function, non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma progression. *Cytokine* 2019; 124: 154569.
 21. Kaltenecker D, Themanns M, Mueller KM, Spirk K, Suske T, Merkel O, et al. Hepatic growth hormone-JAK2-STAT5 signalling: metabolic function, non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma progression. *Cytokine* 2019; 124: 154569.
 22. Tu LN, Showalter MR, Cajka T, Fan S, Pillai VV, Fiehn O, et al. Metabolomic characteristics of cholesterol-induced non-obese nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Sci Rep* 2017; 7(1): 6120.
 23. Efati M, Khorrami M, Zarei Mahmmmodabadi A, Raouf Sarshoori J. Induction of an animal model of non-alcoholic fatty liver disease using a formulated high-fat diet. *J Babol Univ Med Sci* 2016; 18(11): 57-62 (Persian).

24. Baranjian Tabrizi H, Mirdar S, Moghanibashi MM, Ansari Pirsaraei Z. The Effect of High Intensity Interval Training on mitochondrial biogenesis of lung tissue. *Journal of Advanced Biomedical Sciences* 2016; 6(4): 522-529 (Persian).
25. Heffernan M, Summers RJ, Thorburn A, Ogru E, Gianello R, Jiang WJ, et al. The Effects of Human GH and Its Lipolytic Fragment (AOD9604) on Lipid Metabolism Following Chronic Treatment in Obese Mice and β 3-AR Knock-Out Mice. *Endocrinology* 2001; 142(12): 5182-5189.
26. Masodzade G, Barari A, Abasi Dalooi A, Farzanegi P. Comparing the Effect of High and Moderate Intensity Exercise Trainings and Resveratrol Supplementation on FGF-21 and Cytokeratin-18 in Rats with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2021; 31(197): 1-11 (Persian).
27. 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* 2017; 15(1): 96-102.e3.
28. Fintini D, Inzaghi E, Colajacomo M, Bocchini S, Grugni G, Brufani C, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in children and adolescents with Pader-Willi Syndrome (PWS). *Pediatr Obes* 2016; 11(3): 235-238.
29. de Boer H, Blok G-J, van der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev* 1995; 16(1): 63-86.
30. Masodzade G, Barari A, Abbasi Dalooi A, Farzanegi P. Effect of High and Moderate Aerobic Exercise on Serum Fibroblast-21 Growth Factor and Paraoxonase-1 Enzyme Activity in rat with Non-Alcohol-Fatty Liver. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences* 2021; 27(6): 818-824 (Persian).
31. Fatolahi H, Azarbayjani MA, Peeri M, Mateen Homaei H. The effect of short-term training and curcumin on the paraoxonase-1 activity after alcohol withdrawal in male Wistar rats. *EBNESINA* 2019; 20(4): 11-18 (Persian).
32. Taylor JK, Plaisance EP, Mahurin AJ, Mestek ML, Moncada-Jimenez J, Grandjean PW. Paraoxonase responses to exercise and niacin therapy in men with metabolic syndrome. *Redox Report* 2015; 20(1): 42-8.
33. Stanton KM, Kienzle V, Dinnes DLM, Kotchetkov I, Jessup W, Kritharides L, et al. Moderate-and High-Intensity Exercise Improves Lipoprotein Profile and Cholesterol Efflux Capacity in Healthy Young Men. *J Am Heart Assoc* 2022; 11(12): e023386.
34. Zahabi Gh, Barari AR, Ahmadi M. Effect of Concurrent Training on Paraoxonase Activity Levels and Some of the Lipid Plasma Markers in the Blood of Women without Exercise Activity. *Journal of Paramedical Science and Rehabilitation* 2015; 4(1): 15-23 (Persian).
35. Romani R, De Medio GE, Di Tullio S, Lapalombella R, Pirisinu I, Margonato V, et al. Modulation of paraoxonase 1 and 3 expression after moderate exercise training in the rat. *J Lipid Res* 2009; 50(10): 2036-2045.
36. Nayebifar S, Ghasemi E, Karimipour S. Effect of high-intensity interval training and omega-3 supplementation on liver enzymes and lipid profile of young men. *Science & Sports* 2020; 35(1): 1-9 (Persian).
37. Farzanegi P, Dana A, Ebrahimipour Z, Asadi M, Azarbayjani MA. Mechanisms of beneficial effects of exercise training on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Roles of oxidative stress and inflammation. *European*

- Journal of Sport Science 2019; 19(7): 994-1003 (Persian).
38. Rosa-Caldwell ME, Lee DE, Brown JL, Brown LA, Perry Jr RA, Greene ES, et al. Moderate physical activity promotes basal hepatic autophagy in diet-induced obese mice. *Appl Physiol Nutr Metab* 2017; 42(2): 148-156.
 39. Cheng F, Dun Y, Cheng J, Ripley-Gonzalez JW, Jiang W, You B, et al. Exercise activates autophagy and regulates endoplasmic reticulum stress in muscle of high-fat diet mice to alleviate insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2022; 601: 45-51.
 40. Pettersson J, Hindorf U, Persson P, Bengtsson T, Malmqvist U, Werkström V, et al. Muscular exercise can cause highly pathological liver function tests in healthy men. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65(2): 253-259.
 41. Qin Y, Tian Y-p. Preventive effects of chronic exogenous growth hormone levels on diet-induced hepatic steatosis in rats. *Lipids in Health and Disease* 2010; 9(1): 78.
 42. Fock KM, Khoo J. Diet and exercise in management of obesity and overweight. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 59-63.
 43. Kang SJ, Kwon A, Jung MK, Chae HW, Kim S, Koh H, et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among adolescents and young adults with hypopituitarism due to growth hormone deficiency. *Endocrine Practice* 2021; 27(11): 1149-1155.
 44. Lambert K, Hokayem M, Thomas C, Fabre O, Cassan C, Bourret A, et al. Combination of nutritional polyphenols supplementation with exercise training counteracts insulin resistance and improves endurance in high-fat diet-induced obese rats. *Sci Rep* 2018; 8(1): 2885.
 45. Chang GR, Hou PH, Chen WK, Lin CT, Tsai HP, Mao FC. Exercise Affects Blood Glucose Levels and Tissue Chromium Distribution in High-Fat Diet-Fed C57BL6 Mice. *Molecules* 2020; 25(7): 1658.
 46. Kim S-H, Park M-J. Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 22(3): 145-152.
 47. amanat S, Eftekhari MH, Bagheri Lankarani K, Fararouei M. Effect of Genistein Supplementation on Insulin Sensitivity, Insulin Resistance, and Beta Cells function Index in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease: a Randomized, Controlled Trial. *Iranian J Nutr Sci Food Technol* 2018; 13(1): 1-10 (Persian).
 48. Grace A, Chan E, Giallauria F, Graham PL, Smart NA. Clinical outcomes and glycaemic responses to different aerobic exercise training intensities in type II diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1): 37.
 49. Healy ML, Gibney J, Russell-Jones DL, Pentecost C, Croos P, Sonksen PH, et al. High dose growth hormone exerts an anabolic effect at rest and during exercise in endurance-trained athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11): 5221-5226.
 50. Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Nishizawa H, Bando H, Suda K, et al. Long-term effects of growth hormone replacement therapy on liver function in adult patients with growth hormone deficiency. *Growth Hormone & IGF Research* 2014; 24(5): 174-179.
 51. Ghorbanian B, Saberi Y, Babaloyan S. The effect of eight weeks of high-intensity interval training on changes in atherogenic parameters and liver enzymes in patients

- with non-alcoholic fatty liver. EBNESINA 2021; 23(3): 23-32 (Persian).
52. Hajinia M, Haghighi A, Asgari R. The effect of high-intensity interval training and high-intensity resistance training on the Lipid profile and body composition in overweight and obese men. J Torbat Heydariyeh Univ Med Sci 2020; 8(3): 61-74 (Persian).