



The effect of probiotic consumption and intense intermittent exercise on the level of liver enzymes in male rats with steatosis

Abstract

Article Info

Introduction: Fatty liver is one of the increasing diseases in Iran and the world, and for this reason, it is necessary and useful to find a solution to treat or prevent its progress. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of probiotic consumption and intense intermittent exercise on liver enzymes in male rats with steatosis.

Research method: In this experimental study, 40 male rats were randomly divided into 5 groups of 8 including healthy control, a steatosis, exercise+steatosis, probiotic+steatosis, exercise+probiotic+steatosis. To develop fatty liver, they received high-fat emulsion at the rate of 10 mg/kg daily. consumption of probiotics; The respective groups received 10⁹ CFU/ml of *Lactobacillus rhamnosus* GG by gavage daily for 5 weeks and 5 days a week. Data were measured by one-way variance method and Bonferroni's post hoc test at the level of $p > 0.05$

Findings: The levels of AST and ALT enzymes in the probiotic group, the exercise group and the probiotic+exercise group were not significantly lower than the healthy control group, but there was a significant decrease compared to the steatosis group ($p = 0.001$). The level of ALP enzyme in the exercise group and the probiotic+exercise group showed a significant decrease compared to the steatosis group, and the steatosis+exercise+probiotic group, although the decrease was not significant compared to the control group, but it had a significant decrease compared to the steatosis group ($p = 0.001$)

Conclusion: It seems that the combination of probiotic consumption with intense intermittent exercise has a visible effect on the reduction of liver enzymes

Key words: probiotic, high intense interval training, liver enzymes, steatosis

Authors:

Saeed Shahmohammadi¹

Farshad Ghazalian^{2*}

Hossein Shirvani³

Hossein Abednatanzi⁴

Affiliations

1. PhD student, Department of Physical education, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran, Iran
2. Assistant professor, Department of Physical education, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
3. Associate Professor, Sports Physiology Research Center, Lifestyle Research Institute, Baqiatallah University of Medical Sciences (AJ), Tehran, Iran
4. Assistant professor, Department of Physical education, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran



تأثیر مصرف پروبیوتیک و تمرین تناوبی شدید بر سطح آنزیم های کبدی در موشهای صحرایی نر مبتلا به استئاتوزیس

اطلاعات مقاله

چکیده

مقدمه: کبد چرب یکی از بیماری های روبه افزایش در ایران و جهان است و به همین دلیل یافتن راهکاری برای درمان و یا جلوگیری از پیشرفت آن امری ضروری و مفید است. از همین رو هدف از این مطالعه بررسی اثر مصرف پروبیوتیک و تمرینات تناوبی شدید بر آنزیمهای کبدی موشهای صحرایی نر مبتلا به استئاتوزیس بود.

روش بررسی: در این بررسی تجربی، ۴۰ سر موش صحرایی نر به طور تصادفی در ۵ گروه ۸ تایی شامل کنترل سالم، استئاتوزیس، تمرین+استئاتوزیس، پروبیوتیک+استئاتوزیس، تمرین+پروبیوتیک+استئاتوزیس قرار گرفتند. برای ایجاد کبد چرب امولسیون پرچرب را به میزان ۵ روزانه دریافت کردند. مصرف پروبیوتیک ها؛ گروههای مربوطه به مدت ۵ هفته و ۵ روز در هفته روزانه 10^9 CFU/ml از باکتری لاکتوباسیلوس رامنسوس GG به صورت گاواژ دریافت می کردند. دادهها به روش واریانس یکراهه و آزمون تعقیبی بونفرونی در سطح $p < 0.05$ اندازه گیری شد.

یافتهها: سطح آنزیم AST و ALT در گروه پروبیوتیک، گروه تمرین و گروه پروبیوتیک+تمرین نسبت به گروه کنترل سالم با وجود کاهش معنادار نبود اما نسبت به گروه استئاتوزیس کاهش داشت ($p=0.001$). سطح آنزیم ALP در گروه تمرین و گروه پروبیوتیک+تمرین نسبت به گروه استئاتوزیس کاهش معناداری را نشان میدهد و گروه استئاتوزیس+تمرین+پروبیوتیک با وجود کاهش کمتر نسبت به گروه کنترل معنادار نبود اما نسبت به گروه استئاتوزیس کاهش معناداری داشت ($p=0.001$).

نتیجه گیری: مصرف پروبیوتیک به همراه انجام تمرین تناوبی شدید برای کاهش آنزیمهای کبدی مبتلایان به کبد چرب غیر الکلی پیشنهاد می شود.

کلمات کلیدی: پروبیوتیک، تمرین تناوبی شدید، آنزیم های کبدی، استئاتوزیس

وابستگی سازمانی نویسندگان

۱. دانشجوی دکتری، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران ۰۰۰۰۳-۰۰۰۰۳-۴۷۴۱-۰۱۸۵ orcid
۲. دانشیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران ن phdghazalian@gmail.com
۳. دانشیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی، پژوهشکده سبک زندگی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران ن
۴. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران ن

مقدمه

بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) شایع ترین بیماری مزمن کبدی است و بخش زیادی از جمعیت در سراسر جهان به آن مبتلا هستند [۱]. NAFLD به عنوان تجمع چربی (< ۵٪) در سلول های کبد در غیاب مصرف بیش از حد الکل یا سایر علل بیماری های کبدی، از جمله بیماری خود ایمنی، شرایط ناشی از دارو یا هیپاتیت ویروسی تعریف می شود [۲]. استئاتوهپاتیت (NASH) با التهاب، تورم سلول های کبدی و درجات مختلف فیروز مشخص می شود و پتانسیل پیشرفت به سیروز و سرطان کبد (کارسینوم کبدی (HCC)) را دارد [۳]. NAFLD تقریباً در ۲۳٫۵٪ از جمعیت بزرگسال ایالات متحده و ۱۷ تا ۴۶٪ از بزرگسالان در کشورهای غربی وجود دارد [۴]. آسیب سلولی کبدی با افزایش نامتناسب آسپاراتات ترانس آمیناز (AST) و آلانین ترانس آمیناز (ALT) نسبت به آلکالین فسفاتاز (ALP) نشان داده می شود، در حالی که آسیب کلستاتیک با افزایش نامتناسب در ALP نسبت به AST و ALT نشان داده می شود [۵]. پنج سنجش آزمایشگاهی معمولاً تست های عملکرد کبد (LFTs) نامیده می شوند، اگرچه این آزمایش ها نه مختص کبد و نه معیارهای واقعی عملکرد کبد هستند. در نتیجه، آلانین آمینوترانسفراز (ALT یا SGPT)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST یا SGOT)، گاماگلوتامیل ترانسفراز (GGT)، آلکالین فسفاتاز (ALP) و بیلی روبین ثابت شده است که برای پزشکان و متخصصان انتخاب خطر به طور یکسان می توانند در تشخیص مشکل ساز هستند. در اکثر موارد، LFT ها آسیب احتمالی سلول های کبدی (ALT و AST) یا قطع جریان صفرا یا کلستاز (ALP، GGT) را نشان می دهند. آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) هر دو در داخل سلول های کبدی یافت می شوند. هنگامی که سلول های کبدی می میرند یا آسیب می بینند، این آنزیم ها در گردش خون آزاد می شوند، جایی که می توان آنها را اندازه گیری کرد و به آنها اجازه می دهد تا نشانگر آسیب سلول های کبدی در نظر گرفته شوند. علیرغم شباهت های آنها، آنها تا حدودی در ویژگی آنها برای کبد و توزیع آنها در سلول های کبدی متفاوت هستند. ALT در بافت های دیگر از جمله کلیه، ریه، پانکراس، گلبول های قرمز و ماهیچه های اسکلتی یافت می شود. با این حال، غلظت آن در کبد بسیار بالاتر است و بنابراین، برای اختلال عملکرد کبدی نسبتاً اختصاصی در نظر گرفته می شود. علاوه بر این، ALT فقط در داخل سیتوپلاسم سلول های کبدی قرار دارد. AST همچنین در بسیاری از بافت ها، از جمله قلب، مغز، ماهیچه های اسکلتی و کلیه یافت می شود. توزیع آن

به طور یکنواخت تر از ALT است، بنابراین افزایش آن برای آسیب سلول های کبدی کمتر خاص در نظر گرفته می شود. علاوه بر این، AST هم در میتوکندری و هم در سیتوپلاسم سلول های کبدی یافت می شود. همچنین ممکن است گاهی اوقات به عنوان یک مولکول بزرگتر از حد طبیعی به نام ماکرو آنزیم شناسایی شود که منجر به افزایش خوانش در سنجش های آزمایشگاهی معمولی می شود. این ماکرو آنزیم ممکن است منجر به افزایش مجزا در AST چندین برابر نرمال بدون شواهدی از بیماری دیگر شود که با نتیجه نامطلوب همراه نیست [۶]. آزمایش های سرمی مرتبط با کبد معمولاً الگوی کبدی افزایش آنزیم را با آلانین آمینوترانسفراز سرم (ALT) بالاتر از آسپاراتات آمینوترانسفراز سرم (AST) منعکس می کنند [۷]. واقع منصفانه است که بگوییم بیماری کبد چرب غیر الکلی احتمالاً شایع ترین علت افزایش خفیف آمینوترانسفرازها است [۸].

میکروبیوتای روده (GM) مجموعه ای از باکتری ها، قارچ ها، باستانی ها، ویروس ها و تک یاخته ها و غیره است که در روده انسان زندگی می کنند و نقش اساسی در سلامت و بیماری انسان دارند. تبادل اطلاعات نزدیک بین میکروب های روده و میزبان نقش حیاتی در هضم، دفاع ایمنی، تنظیم سیستم عصبی، به ویژه متابولیسم، حفظ تعادل ظریف بین خود و میزبان انسان دارد. مطالعات نشان داده است که ترکیب GM و متابولیت های آن به شدت با بروز بیماری های مختلف مرتبط است. محققان بیشتر و بیشتری نشان داده اند که میکروبیوتای روده یک «ارگان» مجازی با عملکرد غدد درون ریز است و متابولیت های فعال زیستی تولید شده توسط آن می توانند بر نقش فیزیولوژیکی میزبان تأثیر بگذارند [۹]. اصطلاح دیسبیوز به اختلال در میکروبیوم طبیعی روده اشاره دارد که با آسیب شناسی در میزبان همراه است. دیسبیوز با چندین جنبه از سندرم متابولیک، از جمله NAFLD مرتبط است [۱۰]. در NAFLD، شواهد اولیه مبنی بر ارتباط دیسبیوز روده با آسیب کبدی از مطالعات انسانی که ارتباط بین NASH و رشد بیش از حد باکتری روده کوچک را نشان می دهد، به دست آمده است [۱۱]. آشفتگی اولیه میکروبیوتا می تواند منجر به اختلال در طولانی مدت فنوتیپ های متابولیک، از جمله NAFLD و چاقی شود [۱۲].

اختلال در میکروبیوتای روده در پاسخ به رژیم غذایی نامتعادل (به عنوان مثال، رژیم غذایی سرشار از چربی اشباع شده و فروکتوز) ممکن است باعث افزایش نفوذپذیری روده شود که منجر به شرایط التهابی مزمن شود [۱۳]. به طور قابل توجهی، یک حالت التهابی با درجه پایین مداوم ممکن است

آزمایشگاه بیمارستان بقیه الله به عنوان نمونه پژوهش انتخاب شدند. این تحقیق به صورت طرح تک آزمون به مدت پنج هفته و هر هفته پنج روز انجام شد و موش ها به صورت تصادفی در هر یک از پنج گروه هشت راسی شامل گروه کنترل، گروه استئاتوزیس، گروه استئاتوزیس و تمرین HIIT و گروه استئاتوزیس و پروبیوتیک و گروه استئاتوزیس با پروبیوتیک و تمرین HIIT قرار گرفتند. پروتکل تمرینی موش ها مطابق برنامه زیر انجام شد (۲۹۴۹). برای ایجاد استئاتوزیس کبدی، از امولسیون پر چرب (مطابق ترکیب جدول ۱) طبق روش ارائه شده توسط Zou و همکاران استفاده شد [۱۸]. به طور خلاصه، موش های گروه های دو تا پنج امولسیون پرچرب را به میزان 10 mg/kg ، روزانه راس ساعت ۸ صبح به مدت ۶ هفته از طریق گاواژ دریافت کردند. به موش های گروه کنترل نیز همزمان و به همان مقدار (10 mg/kg)^۱ نرمال سالین گاواژ شد.

کشت باکتری و نحوه مصرف پروبیوتیک (کشت باکتری لاکتوباسیلوس رامنسوس GG)

لاکتوباسیلوس رامنسوس (PTCC ۱۶۳۷ GG) به صورت لیوفلیزه در ویال های استاندارد از سازمان پژوهش های علمی و صنعتی ایران (تهران، ایران) خریداری شد. باکتری ها در محیط کشت MRS (زیستی گویا، تهران، ایران) غنی شده با L - سیستئین HCL کشت داده و به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه شدند. جهت بررسی تاثیر مصرف پروبیوتیک ها؛ گروه های مربوطه به مدت ۵ هفته و ۵ روز در هفته روزانه 10^9 CFU/ml از باکتری لاکتوباسیلوس رامنسوس GG به صورت گاواژ دریافت کردند [۱۹].

موش ها به منظور آشنایی با تردمیل قبل از اجرای پروتکل ۵ روز و هر روز به مدت ۵ دقیقه به وسیله تردمیل خودکار ساخت شرکت دانش سالار ایرانیان تمرین داده شدند. پروتکل تمرینی موش ها مطابق برنامه زیر انجام شد [۲۰].

موش ها به صورت نا محدود به آب و غذا دسترسی داشتند و آب در ظرف های ۵۰۰ میلی لیتری در قفس ها وجود داشت. دمای مطلوب نگهداری حیوانات ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی گراد و رطوبت نسبی حدود ۵۵٪ تا ۶۰٪ بود. چرخه روشنایی هر ۱۲ ساعت یکبار توسط تنظیم کننده نور محل نگهداری موش ها رعایت شد. به منظور جمع آوری اطلاعات ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا)، موش های مورد مطالعه در هر گروه بواسطه تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین ۱۰ درصد و با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم و زایلوزین ۲ درصد و با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم بیهوش شدند و

منجر به تسریع در پیشرفت استئاتوز ساده کبدی به NASH شود [۱۴].

تمرینات تناوبی با شدت بالا یا به اختصار HIIT نوعی تمرین بیهوازی است که در مدل های مختلفی توسط محققان اعمال شده است و در هر کدام شدت و مدت زمان انجام تمرین و متعاقباً مدت زمان و نوع ریکاوری متفاوت بوده است. این نوع تمرینات شامل فعالیت های انفجاری کوتاه مدت (۶ ثانیه تا ۴ دقیقه) بسیار شدید (برابر یا بیشتر از ۹۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) می شود که با دوره های استراحت فعال یا غیرفعال از یکدیگر متمایز می شوند [۱۵]. انواع و تنوع ورزش تاکنون هیچ پیشنهاد توافقی در مورد نوع ورزش برای کاهش استئاتوز کبدی وجود ندارد. تقریباً می توان از مطالعات قبلی استنباط کرد که هر نوع ورزش به عملکرد کبد کمک می کند، بنابراین از ایجاد بدخیم NA-FLD جلوگیری می کند. هاتون و همکاران تمرین هوازی را با ورزش مقاومتی به مدت ۱۲ هفته در بیماران NAFLD مقایسه کرد، و نشان داد که هر دو نوع ورزش به طور مداوم محتوای تری گلیسیرید (TG) در کبد و گلوکز خون را کاهش می دهند [۱۶].

گزارش شده است که ورزش نه تنها بر وزن بدن و محتوای چربی کبد در مدل های حیوانی مختلف، و همچنین در برخی از مطالعات انسانی، تأثیرات عمیقی بر میکروبیوم روده دارد. بنابراین، هنگامی که محققان پیشنهاد می کنند که ورزش ممکن است به دلیل تعدیل میکروبیوم روده (تا حدی) بر NAFLD تأثیر بگذارد، این به تأثیرات مشاهده شده بر روی چاقی، یکی از عوامل مهم NAFLD، نسبت داده می شود. جالب توجه است، تنها یک مطالعه روی جوندگان وجود دارد که به تأثیر تعدیل کننده ورزش بر NAFLD از طریق میکروبیوم روده می پردازد [۱۷].

با بررسی های انجام گرفته به نظر می رسد این اولین مطالعه در رابطه با تاثیر همزمان لاکتوباسیلوس رامنسوس و تمرینات HIIT بر استئاتوزیس باشد که میتواند جنبه نوآوری و جدید بودن تحقیق را نشان دهد. از همین رو این پژوهش با هدف بررسی تاثیر مصرف پروبیوتیک ها و تمرینات HIIT بر آنزیم های کبدی انجام شد و می خواهیم بدانیم این دو مداخله چه تاثیری بر میزان آنزیم های کبدی موش های دچار استئاتوزیس دارند.

روش بررسی

این پژوهش از نوع تجربی و کاربردی می باشد. ۴۰ سر موش صحرائی نژاد نر ویستار با میانگین وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم در

جدول ۲

پنجم		چهارم		سوم		دوم		اول		هفته	روز
تعداد تناوب	تعداد تناوب	تعداد تناوب	تعداد تناوب	تعداد تناوب	تعداد تناوب	تعداد تناوب	تعداد تناوب	تعداد تناوب	تعداد تناوب	سرعت (سرعت) (m/m)	سرعت (سرعت) (m/m)
۵تناوب ۱ دقیقه	۵تناوب ۲دقیقه	۵تناوب ۱ دقیقه	۵تناوب ۲دقیقه	۵تناوب ۱ دقیقه	۵تناوب ۲دقیقه	۵تناوب ۱ دقیقه	۵تناوب ۲دقیقه	۵تناوب ۱ دقیقه	۵تناوب ۲دقیقه	۱۶)ای (m/m)	اول
۱۵)ای (m/m)	۳۶)ای (m/m)	۱۴)ای (m/m)	۳۱)ای (m/m)	۱۳)ای (m/m)	۲۶)ای (m/m)	۱۱)ای (m/m)	۲۱)ای (m/m)	۱۰)ای (m/m)	۱۰)ای (m/m)	۱۰)ای (m/m)	دوم
۵تناوب ۱ دقیقه	۵تناوب ۲دقیقه	۵تناوب ۱ دقیقه	۵تناوب ۲دقیقه	۵تناوب ۱ دقیقه	۵تناوب ۲دقیقه	۵تناوب ۱ دقیقه	۵تناوب ۲دقیقه	۵تناوب ۱ دقیقه	۵تناوب ۲دقیقه	۱۷)ای (m/m)	سوم
۱۵)ای (m/m)	۳۷)ای (m/m)	۱۴)ای (m/m)	۳۲)ای (m/m)	۱۳)ای (m/m)	۲۷)ای (m/m)	۱۱)ای (m/m)	۲۲)ای (m/m)	۱۰)ای (m/m)	۱۰)ای (m/m)	۱۰)ای (m/m)	چهارم
۵تناوب ۱ دقیقه	۵تناوب ۲دقیقه	۵تناوب ۱ دقیقه	۵تناوب ۲دقیقه	۵تناوب ۱ دقیقه	۵تناوب ۲دقیقه	۵تناوب ۱ دقیقه	۵تناوب ۲دقیقه	۵تناوب ۱ دقیقه	۵تناوب ۲دقیقه	۱۸)ای (m/m)	پنجم
۱۵)ای (m/m)	۳۸)ای (m/m)	۱۴)ای (m/m)	۳۳)ای (m/m)	۱۳)ای (m/m)	۲۸)ای (m/m)	۱۱)ای (m/m)	۲۳)ای (m/m)	۱۰)ای (m/m)	۱۰)ای (m/m)	۱۰)ای (m/m)	
۵تناوب ۱ دقیقه	۵تناوب ۲دقیقه	۵تناوب ۱ دقیقه	۵تناوب ۲دقیقه	۵تناوب ۱ دقیقه	۵تناوب ۲دقیقه	۵تناوب ۱ دقیقه	۵تناوب ۲دقیقه	۵تناوب ۱ دقیقه	۵تناوب ۲دقیقه	۱۹)ای (m/m)	
۱۵)ای (m/m)	۳۹)ای (m/m)	۱۴)ای (m/m)	۳۴)ای (m/m)	۱۳)ای (m/m)	۲۹)ای (m/m)	۱۱)ای (m/m)	۲۴)ای (m/m)	۱۰)ای (m/m)	۱۰)ای (m/m)	۱۰)ای (m/m)	
۵تناوب ۱ دقیقه	۵تناوب ۲دقیقه	۵تناوب ۱ دقیقه	۵تناوب ۲دقیقه	۵تناوب ۱ دقیقه	۵تناوب ۲دقیقه	۵تناوب ۱ دقیقه	۵تناوب ۲دقیقه	۵تناوب ۱ دقیقه	۵تناوب ۲دقیقه	۲۰)ای (m/m)	
۱۵)ای (m/m)	۴۰)ای (m/m)	۱۴)ای (m/m)	۳۵)ای (m/m)	۱۳)ای (m/m)	۳۰)ای (m/m)	۱۱)ای (m/m)	۲۵)ای (m/m)	۱۰)ای (m/m)	۱۰)ای (m/m)	۱۰)ای (m/m)	

REC.1401.120 می باشد.

تجزیه و تحلیل آماری

از آزمون شاپیرو-ویلک جهت اطمینان از توزیع طبیعی داده ها و از آزمون لوین جهت اطمینان از همگن بودن واریانس ها استفاده گردید. برای توصیف داده و رسم نمودارها از آمار توصیفی و برای مقایسه بین گروه ها در متغیرهای مورد مطالعه از آزمون واریانس یکراهه (ANOVA) و آزمون تعقیبی بنفرونی استفاده شد. سطح معیندار نیز $P < 0.05$ در نظر گرفته شد. کلیه بررسی های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS Win نسخه ۲۶ انجام شد و نمودارها با نرم افزار اکسل ۲۰۲۲ انجام گرفته است.

یافته ها

برای هر یک از آزمون های مورد مطالعه پس از پایان پژوهش نتایج زیر بدست آمد.

در پایان مطالعه برای بررسی میزان سطح آنزیم های کبدی شامل ALT، AST و ALP از موشها خونگیری از طریق ورید دمی و در لوله های مخصوص جمع آوری شدند و به منظور جداسازی سرم از نمونه خونهای بدست آمده پس از ۲۰ دقیقه انکوباسیون در آزمایشگاه به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۳۰ درجه سانتی گراد با سرعت ۳۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند که با استفاده از سمپله های ۲ سی سی جهت آزمایشات از محتویات دیگر لوله خارج شدند. سپس سرم بدست آمده برای اندازه گیری فاکتورهای ذکر شده به روش با استفاده از کیت های تجاری پارس آزمون (با حساسیت ۲-۴ واحد بین المللی در لیتر) و به روش فتومتریک در محیط آزمایشگاه بررسی شدند.

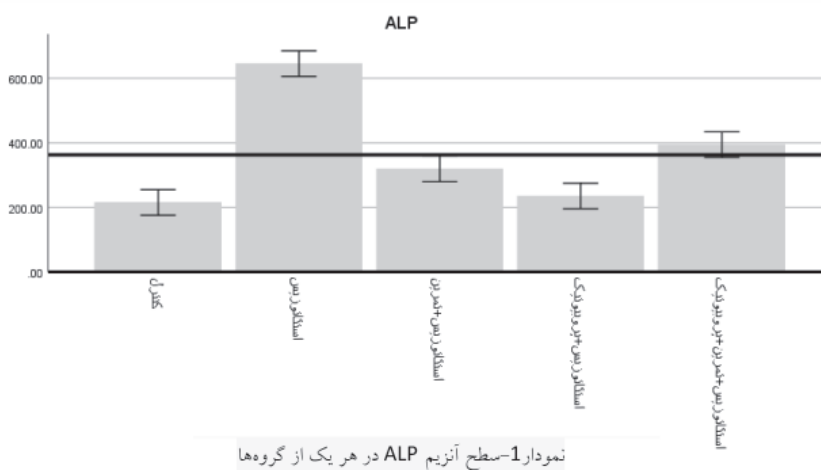
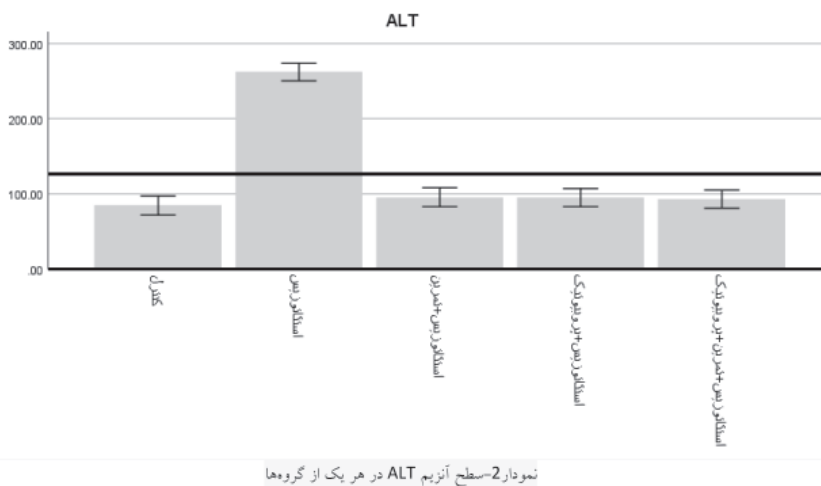
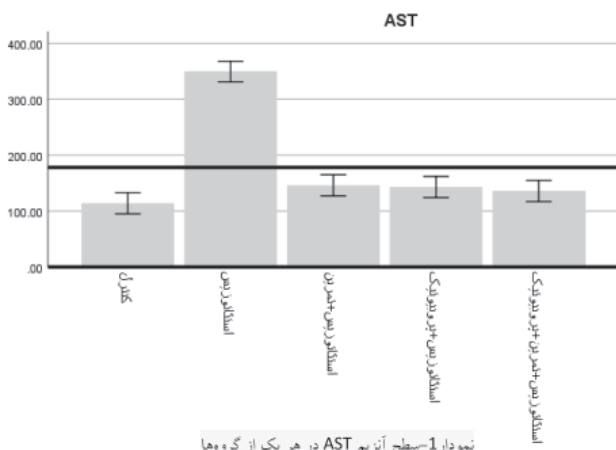
ملاحظات اخلاقی

تمامی اصول اخلاقی در مورد کار با حیوانات رعایت شده و این تحقیق داری کد اخلاق به نشانی IR.IAU.SRB.

جدول 3- نتایج آزمون آنوا و آزمون تعقیبی بن فرونی

P	F	استاندارد + تمرین + پروبیوتیک	استاندارد + پروبیوتیک	استاندارد + تمرین	استاندارد	کنترل	گروه آنزیم (واحد بر لیتر)
0/001	108.43	136.13±20.12.#	143.3750±99.26#	146.5000±26.63#	350.00±40.07	114.75±3.65	AST
0/001	159.65	93.44±7.55#	95.48±8.95#	95.8125±17.70	262.50±30.06	85.13±10.01	ALT
0/001	78.83	395.25±65.02#	236.00±25.53&	320.6250±320.63	646.13±646.13	7.54±39.91	ALP

* اختلاف معنادار با گروه کنترل
اختلاف معنادار با گروه استاندارد
& اختلاف معنادار بین تمامی گروهها



آمینوترانسفراز (AST) و ALT به طور قابل توجهی کاهش یافت. این نشان داد که لاکتوباسیلوس به بهبود وضعیت التهابی کبد بیمار کمک می کند [۲۲]. در یک مطالعه توسط رف و همکاران نشان دادند که مصرف ماست پروبیوتیک سطوح آنزیم‌های کبدی، کلسترول تام و لیپوپروتئین‌های با چگالی پایین را در نمونه‌های مبتلا به کبد چرب بهبود داد که می تواند در مدیریت NAFLD مفید باشد که میتواند از جهت کاهش آنزیم‌های کبدی با مطالعه ما همسو باشد [۲۳].

در یک مطالعه توسط وو و همکاران بر روی موش‌های دچار آسیب کبدی مشخص شد که باسیلوس SC۰۶ آسیب‌های کبدی ناشی از استرس اکسیداتیو را از طریق بهینه سازی ترکیب، مسیرهای متابولیک و تکثیر بیماری زا و ترشح میکروبیوتای روده کاهش می دهد. این یافته‌ها مکانیسم‌های پروبیوتیک‌ها را در کاهش استرس اکسیداتیو روشن می‌کنند و یک استراتژی امیدوارکننده برای پیشگیری از بیماری‌های کبدی با هدف قرار دادن میکروبیوتای روده ارائه می‌کنند که از جهت کاهش آنزیم‌های کبدی ALT، AST و ALP در این مطالعه می‌تواند با پژوهش ما همسو باشد [۲۴]. در یک مطالعه توسط آلر و همکاران مشاهده شد که با مصرف قرص پروبیوتیک حاوی استرپتوکوکوس ترموفیلوس و لاکتوباسیلوس بولگاریوس به مدت سه ماه باعث کاهش معنادار ALT و AST شد که با نتایج پژوهش ما همسو است [۲۵]. مالاگوارنا و همکاران در مطالعه خود مشاهده کردند که سطح آنزیم AST در افراد مبتلا به NASH با مصرف بیفیدو باکتریوم لانگوم و فروکتو اولیگو ساکارید به مدت ۲۴ هفته کاهش یافت که این قسمت میتواند با پژوهش ما همسو باشد ام در همین مطالعه تغییری در سطح آنزیم ALT مشاهده نشد [۲۶]. شوخی و همکاران در مطالعه خود بر روی افراد مبتلا به NASH دریافتند که افراد مصرف کننده متفورمین به همراه پروبیوتیک پروتکسین میزان هر دو آنزیم ALT و AST کاهش یافت اما در افراد مصرف کننده متفورمین به همراه دارونما فقط آنزیم AST کاهش یافت که با پژوهش ما همسو است [۲۷].

پیشنهاد شده که پروبیوتیک‌ها با افزایش یکپارچگی دیواره روده، کاهش التهاب کبدی و کاهش اثر باکتری‌های پاتوژن دخیل در ایجاد NAFLD با خروج یا مهار آنها و از طرفی با تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیر به عنوان عوامل ضد میکروبی، مانع از آسیب سلول‌های کبدی و آزاد شدن محتوای آنزیمی آنها به خون می‌گردند [۲۸]. در یک مطالعه توسط محمد و همکاران بعد از ده هفته نمرین HIIT در موش‌های دچار دیابت نوع دو سطح سرمی آنزیم‌های کبدی به صورت معناداری کاهش یافت که از این جهت میتواند

در جدول ۳ مقدار هر آنزیم هر واحد در لیتر بیان شده است و همچنین نتایج آزمون آنوا و در نمودارهای بالا مقدار هر آنزیم در مقایسه با گروه‌های دیگر مشخص شده است. با توجه به یافته‌ها میزان آنزیم ALT، AST و در گروه‌های استئاتوزیس+تمرین، استئاتوزیس+پروبیوتیک و استئاتوزیس+تمرین+پروبیوتیک نسبت به گروه استئاتوزیس کاهش معنادار داشته است اما این کاهش نسبت به گروه کنترل سالم معنادار نشد. آنزیم ALP استئاتوزیس+تمرین، استئاتوزیس+پروبیوتیک نسبت به گروه کنترل سالم این کاهش معنادار نبود همچنین در گروه استئاتوزیس+تمرین+پروبیوتیک این کاهش کمتر بود و نسبت به گروه کنترل سالم معنادار نبود اما نسبت به گروه استئاتوزیس با وجود کاهش کمتر نسبت به دو گروه دیگر معنادار بود. در کل به نظر میرسد ترکیب مداخله تمرین تناوبی شدید به همراه مصرف پروبیوتیک میتواند در کاهش آنزیم‌های کبدی موثر باشد.

بحث و بررسی

حال به بررسی برخی پژوهش‌ها در زمینه در راستای این تحقیق پرداخته و در انتها نتیجه گیری کلی بیان می‌شود. با توجه به نتایج می‌توان فهمید که ۵ هفته تمرینات تناوبی شدید به همراه مصرف پروبیوتیک باعث کاهش سطح آنزیم‌های کبدی می‌شود و میتواند در بهبود وضعیت این بیماری موثر باشد.

پروبیوتیک‌ها را می‌توان به عنوان بیوتراپی استفاده کرد زیرا از طریق تغییر در تعادل میکروبی اثرات مفیدی بر سلامتی دارند. برای پروبیوتیک‌ها، باکتری‌های اسید لاکتیک مانند بیفیدوباکتریوم و لاکتوباسیلوس به طور گسترده ای به عنوان میکروارگانیزم استفاده می‌شوند. در میان آنها، نوع لاکتوباسیلوس یکی از میکروبهایی است که بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته است، و بسیاری از آنها تجزیه و تحلیل توالی ژنوم کامل را تکمیل کرده اند و هنوز در حال پیشرفت هستند. مطالعات حیوانی زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد لاکتوباسیلوس بیماری کبد را بهبود می‌بخشد. لاکتوباسیلوس برای طیف وسیعی از بیماری‌ها مانند بیماری‌های گوارشی، آلرژی‌ها، بیماری‌های تنفسی، بیماری‌های عصبی و روانپزشکی، بیماری‌های کبدی، عفونت‌های دستگاه تناسلی-ادراری، سندرم متابولیک، بیماری‌های قلبی عروقی، چاقی، سرطان، بیماری‌های دهانی و کمک‌های واکسن کاربرد دارد [۲۱].

در مطالعه‌ای که در آن *L. acidophilus* سه بار در روز به مدت ۱ ماه به بیماران بالغ NAFLD تجویز شد،

بر NAFLD پیشنهاد شده است مانند کاهش مقاومت به انسولین، کاهش ذخایر چربی احشایی و محیطی و افزایش برداشت اسیدهای چرب را میتوان نام برد [۳۸]. در انتها با توجه به بررسی مقالات و نتایج پژوهش ما میتوان برای بهبود افراد مبتلا به کبد چرب مصرف مکملهای پروبیوتیک به همراه تمرینات HIIT پیشنهاد کرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل استخراج از رساله نویسنده اول بوده است که در دانشگاه علوم و تحقیقات با همکاری دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله انجام شده است و از تمامی نویسندگان و همکاران در نوشتن این مقاله تشکر میشود.

منابع

1. Paradies, G.; Paradies, V.; Ruggiero, F.M.; Petrosillo, G. Oxidative stress, cardioplipin and mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2014, 20, 14205–14218.
2. Marcuccilli, M.; Chonchol, M. NAFLD and chronic kidney disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 562.
3. Rives, C.; Fougerat, A.; Ellero-Simatos, S.; Loiseau, N.; Guillou, H.; Gamet-Payrastre, L.; Wahli, W. Oxidative stress in NAFLD: Role of nutrients and food contaminants. *Biomolecules* 2020, 10, 1702.
4. Marchesini, G.; Day, C.P.; Dufour, J.F.; Canbay, A.; Nobili, V.; Ratziu, V.; Tilg, H.; Roden, M.; Gastaldelli, A.; Yki-Järvinen, H.; et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016, 64, 1388–1402. [CrossRef] [PubMed]
5. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017;112:18-35.
6. Aranda-Michel J, Sherman KE. Tests of the liver: Use and misuse. *Gastroenterologist.* 1998;6:34–43.
7. Torres, D.M., Williams, C.D., and Harrison, S.A. (2012). Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease.

با پژوهش ما همسو باشد [۲۹]. در مطالعه‌های توسط آکپولوت و همکاران مشخص شد که پارامترهای مرتبط با بیماری‌های متابولیک را می‌توان با کمک تمرینات منظم کنترل کرد که از این جهت میتواند با پژوهش ما همسو باشد [۳۰]. در یک مطالعه توسط فدایی و همکاران بعد از ۵ هفته تمرینات تناوبی شدید بر روی رتهای ویستار مبتلا به کبد چرب غیر الکلی سطح آنزیمهای کبدی ALT و AST کاهش یافت که از این جهت میتواند با پژوهش ما همسو باشد [۳۱]. در یک مطالعه توسط افزونده و همکاران که تاثیر تمرینات تناوبی شدید به همراه مصرف مکمل لوکوات بر سطح آنزیمهای کبدی مردان چاق مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بود بعد از هشت هفته سطح سرمی آنزیمهای کبدی ALT، AST و ALP کاهش یافت که از این جهت میتواند با پژوهش ما همسو باشد [۳۲]. در یک مطالعه توسط جورکش و همکاران دو تمرین مقاومت و استقامتی بعد از شش هفته هر کدام به تنهایی و در ترکیب با هم توانستند سطح آنزیم های ALT و AST در رتهای اوریکتومی شده کاهش دهند که با مطالعه ما همسو است [۳۳]. در یک مطالعه توسط شکی و همکاران بعد از هشت هفته تمرین هوازی تناوبی به همراه مصرف مکمل سیلی مارین بر شاخصهای بافتی آنتی اکسیدانی، آسیب کبدی و آنروژنیک رتهای نر ویستار تغذیه شده با غذای پرچرب استفاده از تمرین هوازی تناوبی به تنهایی یا با مصرف مکمل سیلیمارین، سبب کاهش متغیرهای خطرزای بیماری کبد چرب غیرالکلی از قبیل آنزیمهای درگیر و شاخص آنروژنیک در موشهای تغذیه شده با غذای پرچرب میشود؛ بنابراین میتواند از طریق افزایش عملکرد آنتی اکسیدانی و کاهش پروفایل چربیهای خون، به بهبود عارضه موردنظر کمک نماید [۳۴]. استرازنیک و همکاران است که نشان دادند پس از یک دوره تمرینات هوازی ویی هوازی تغییری در سطوح آنزیمهای کبدی ایجاد نمی شود که با پژوهش ما همسو نیست [۳۵]. به طور کلی فعالیت آنزیمهای کبدی تحت تاثیر مدت، شدت، نوع و شیوه تمرینات ورزشی تغییر میکند، بنابراین شاید دلیل ناهمسو بودن پژوهش ما همین موضوع باشد [۳۶]. در یک مطالعه توسط کد خدا و همکاران بعد از ۸ هفته تمرینات HIIT به همراه مکمل خرفه سطح آنزیم های کبدی ALT و AST کاهش یافت اما تفاوت معنا دار برای آنزیم ALP یافت نشد که میتواند با پژوهش ما از جهت کاهش میزان سطح آنزیمهای کبدی همسو باشد [۳۷]. فعالیت ورزشی میتواند به کاهش استئاتوز کبدی و جلوگیری از پیشرفت آن کمک کند و به سلامت قلب و عروق و بهبود حساسیت به انسولی که از دلایل اصلی مرگ و میر در این بیماران است کمک کند. سازو کارهای مختلفی برای تاثیرگذاری فعالیت ورزشی

- a review of its impact on glucose control and cardiometabolic health. *Diabetologia*. 2017 Jan 1;60(1):7-23.
17. Kalaki-Jouybari F, Shanaki M, Delfan M, Gorgani-Firouzjae S, Khakdan S. High-intensity interval training (HIIT) alleviated NAFLD feature via miR-122 induction in liver of high-fat high-fructose diet induced diabetic rats. *Archives of physiology and biochemistry*. 2018 Oct 3:1-8.
18. Zou Y, Li J, Lu C, Wang J, Ge J, Huang Y, Zhang L, Wang Y. High-fat emulsion-induced rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Life sciences*. 2006 Aug 8;79(11):1100-7.
19. Bacchi E, Negri C, Targher G, et al. Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 randomized trial). *Hepatology* 2013; 58: 1287–1295.
20. Wang Y, Kirpich I, Liu Y, Ma Z, Barve S, McClain CJ, Feng W. *Lactobacillus rhamnosus* GG treatment potentiates intestinal hypoxia-inducible factor, promotes intestinal integrity and ameliorates alcohol-induced liver injury. *The American journal of pathology*. 2011 Dec 1;179(6):2866-75.
21. Kalaki-Jouybari F, Shanaki M, Delfan M, Gorgani-Firouzjae S, Khakdan S. High-intensity interval training (HIIT) alleviated NAFLD feature via miR-122 induction in liver of high-fat high-fructose diet induced diabetic rats. *Archives of physiology and biochemistry*. 2018 Oct 3:1-8.
22. Jeong, J. J., Park, H. J., Cha, M. G., Park, E., Won, S. M., Ganesan, R., ... & Suk, K. T. (2022). The lactobacillus as a probiotic: Focusing on liver diseases. *Microorganisms*, 10(2), 288.
23. Abdel Monem, S.M. Probiotic Therapy in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis in Zagazig University Hospitals. *Euroasian J. Hepatogastroenterol*. 2017, 7, 101–106. [CrossRef] [PubMed]
24. Nabavi, Raf Raf, Soumi, Homayoni Rad, Aziz, Asghari Jafarabadi, & Mohammad. (2016). The effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in people with *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 10, 837–858.
8. Friedman LS, Martin P, Munroz SJ. Liver function tests and the objective evaluation of the patient with liver disease. In: Zakim D, Boyer TD, ed. *Hepatology: a textbook of liver disease*. Vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1996: 791–833.
9. Jia, Q., Xie, Y., Lu, C., Zhang, A., Lu, Y., Lv, S., & Zhang, J. (2019). Endocrine organs of cardiovascular diseases: Gut microbiota. *Journal of cellular and molecular medicine*, 23(4), 2314-2323.
10. Le Roy T, Llopis M, Lepage P, Bruneau A, Rabot S, Bevilacqua C, et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut* 2013;62:1787-1794.
11. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, et al. Inflammation-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012;482:179-185.
12. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, Leung JM, Cho I, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell* 2014;158:705721.
13. Frazier, T.H.; DiBaise, J.K.; McClain, C.J. Gut microbiota, intestinal permeability, obesity-induced inflammation, and liver injury. *Jpen J. Parenter. Enter. Nutr*. 2011, 35, 14S–20S. [CrossRef] [PubMed]
14. Tyrovolas, S.; Panagiotakos, D.B.; Georgousopoulou, E.N.; Chrysohou, C.; Skoumas, J.; Pan, W.; Tousoulis, D.; Pitsavos, C. The anti-inflammatory potential of diet and nonalcoholic fatty liver disease: The ATTICA study. *Ther. Adv. Gastroenterol*. 2019, 12, 1756284819858039. [CrossRef]
15. Zhang L, Li N, des Robert C, Fang M, Liboni K, McMahon R, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG decreases lipopolysaccharide-induced systemic inflammation in a gastrostomy-fed infant rat model. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. (2006) 42:545–52. doi: 10.1097/01.mpg.0000221905.68781.4
16. Cassidy S, Thoma C, Houghton D, Trenell MI. High-intensity interval training:

monthly, 13(4).

34. Mohammad P, Esfandiar KZ, Abbas S, Ahoora R. Effects of moderate-intensity continuous training and high-intensity interval training on serum levels of Resistin, Chemerin and liver enzymes in Streptozotocin-Nicotinamide induced Type-2 diabetic rats. *J Diabetes Metab Disord*. 2019 Oct 10;18(2):379-387. doi: 10.1007/s40200-019-00422-1. PMID: 31890663; PMCID: PMC6914745.

35. Akbulut T, Cinar V, Ugur K, Yardim M, Karagoz ZK, Aydin S. Effect of regular exercise on the levels of subfatin and asprosin: a trial with different types of exercise. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 Apr;26(8):2683-2691. doi: 10.26355/eurrev_202204_28598. PMID: 35503613.

36. Sheki, Massoud, Hosseini, Ghorbani, Rezaei Shirazi, Parsian, & Heshmat Elah. (2020). The effect of 8 weeks of intermittent aerobic training along with silymarin supplementation on tissue antioxidant, liver damage and atherogenic indices of male Wistar rats fed with high-fat diet. *Metabolism and sports activity*, 10(2). [Persian]

37. Straznicki, N. E., Lambert, E. A., Grima, M. T., Eikelis, N., Nestel, P. J., Dawood, T., ... & Lambert, G. W. (2012). The effects of dietary weight loss with or without exercise training on liver enzymes in obese metabolic syndrome subjects. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 14(2), 139-148.

38. Fealy, C. E., Haus, J. M., Solomon, T. P., Pagadala, M., Flask, C. A., McCullough, A. J., & Kirwan, J. P. (2012). Short-term exercise reduces markers of hepatocyte apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Applied Physiology*, 113(1), 1-6.

39. Kodkhoda, Yazdi Yazdi, Amneh, Safi Pourafshar, & Zarei. (2021). Investigating the effect of intense interval training with purslane supplement on the serum levels of liver enzymes in rats with fatty liver. *Sports and biomotor sciences*, 25(26), 56-65. [Persian]

non-alcoholic fatty liver disease. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences*, 20(6), 12-25. [Persian]

25. Wu Y, Wang B, Tang L, Zhou Y, Wang Q, Gong L, Ni J, Li W. Probiotic *Bacillus Alleviates Oxidative Stress-Induced Liver Injury by Modulating Gut-Liver Axis in a Rat Model*. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Jan 31;11(2):291. doi: 10.3390/antiox11020291. PMID: 35204173; PMCID: PMC8868294.

26. Aller, R., De Luis, D. A., Izaola, O., Conde, R., Gonzalez Sagrado, M., Primo, D., ... & Gonzalez, J. (2011). Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 15(9), 1090-5.

27. Malaguarnera, M., Greco, F., Barone, G., Gargante, M. P., Malaguarnera, M., & Toscano, M. A. (2007). *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharide (FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Digestive Diseases and Sciences*, 52, 3259-3265.

28. Shavakhi, A., Minakari, M., Firouzian, H., Assali, R., Hekmatdoost, A., & Ferns, G. (2013). Effect of a probiotic and metformin on liver aminotransferases in non-alcoholic steatohepatitis: a double blind randomized clinical trial. *International journal of preventive medicine*, 4(5), 531.

29. Pratt DS. Liver chemistry and function tests. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010:1227-37.

30. Vagvala, S. H., & O'Connor, S. D. (2018). Imaging of abnormal liver function tests. *Clinical liver disease*, 11(5), 128.

31. Neuman MG, Malnick S, Maor Y, Nanau RM, Melzer E,

32. Ferenci P, et al. Alcoholic liver disease: Clinical and translational research. *Exp Mol Pathol*. 2015;99(3):596-610.

33. Kelishadi, R., Farajian, S., & Mirlohi, M. (2013). Probiotics as a novel treatment for non-alcoholic Fatty liver disease; a systematic review on the current evidences. *Hepatitis*