

مقایسه تاثیر ۱۲ هفته مصرف ویتامین E و فعالیت بدنی منظم بر سطوح آنزیم‌های کبدی مبتلا به کبد چرب غیر الکلی

لعیا اسلامی^۱، فرهاد رحمانی نیا^۲، بابک نخستین روحی^۳

۱. کارشناس ارشد دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت

۲. استاد دانشگاه گیلان

۳. استادیار دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل*

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۰/۲۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۰۷/۱۴

چکیده

پژوهش حاضر با هدف مقایسه آثار ۱۲ هفته مصرف ویتامین E و فعالیت بدنی منظم بر سطوح آنزیم‌های کبدی بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی به عمل آمد. بیست نفر افراد بالغ مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی با میانگین سنی $41/8 \pm 8/1$ سال در این پژوهش به طور داوطلبانه شرکت کردند. بیماران به طور تصادفی به دو گروه ده نفره تقسیم شدند. گروه A شامل بیمارانی بود که روزانه دو عدد قرص ویتامین E، ۴۰۰ میلی‌گرم صبح و شب به مدت ۱۲ هفته دریافت می‌کردند و گروه B شامل بیمارانی بود که فعالیت بدنی برنامه ریزی شده و منظم انجام می‌دادند. آنزیم‌های آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)، آلکالین فسفاتاز (ALP) سرم خونی و سونوگرافی کبد برای ارزیابی میزان چربی کبدی، قبل و بعد از مداخله درمانی مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. در هر دو گروه درمانی مقادیر آنزیم‌های کبدی پس از درمان کاهش قابل توجهی نشان دادند ($P < 0.05$)، اما تفاوت بین گروهی معناداری بین سطح آنزیم‌های کبدی دو گروه وجود نداشت ($P > 0.05$). در سونوگرافی انجام شده پس از مداخله درمانی در هر دو گروه کاهش معناداری بین درجه چربی کبدی ملاحظه گردید ($P < 0.05$)، اگرچه در بین گروه‌های مورد بررسی تفاوت آماری معناداری وجود نداشت ($P > 0.05$). به نظر می‌رسد انجام فعالیت بدنی منظم بدون در نظر گرفتن نوع رژیم غذایی و یا کاهش وزن می‌تواند باعث کاهش آنزیم‌های کبدی و شواهد سونوگرافیک کبد چرب شود که با توجه به اثرات جانبی مصرف دراز مدت ویتامین E می‌تواند جایگزین مناسبی برای این دارو باشد.

واژگان کلیدی: کبد چرب غیر الکلی، فعالیت بدنی، ویتامین E، آمینوترانسفراز.

مقدمه

کبد چرب غیر الکلی^۱ (NAFLD) محدوده وسیعی از بیماری‌ها از رسوب چربی در کبد^۲ (STEATOSIS) گرفته تا التهاب کبدی ناشی از رسوب چربی^۳ (NASH) و سیروز کبدی^۴ (CIRRHOSIS) را شامل می‌شود (۱،۲). بیماری کبد چرب غیر الکلی یک وضعیت بالینی است که با افزایش مزمن آنزیم‌های کبدی و بافت شناسی کبد مشابه تغییرات مشاهده شده در هیپاتیت الکلی مشخص می‌شود، ولی مقدار مصرف الکل کمتر از میزانی است که بتواند آسیبی برای کبد ایجاد نماید (۳). کبد چرب غیر الکلی از بیماری‌های بسیار شایع در کشورهای صنعتی است که شیوع آن در جوامع مختلف، متفاوت است. این بیماری به علت علائم ناشناخته نوعی بیماری پنهان به شمار می‌آید و به راحتی قابل تشخیص نیست. عدم تحرک، چاقی و کمبود آنتی‌اکسیدان‌ها در رژیم غذایی از علل اصلی این بیماری به شمار می‌روند (۴). شیوع کبد چرب غیر الکلی حدود ۱۴-۳۴٪ از جمعیت اروپا، آسیا و آمریکا را در سال‌های اخیر شامل می‌شود (۵،۶). در مطالعه‌ای که در شهر شیراز بر روی ۸۱۹ نفر انسان بالغ با میانگین سنی حدود $41/8 \pm 8/1$ انجام گرفت، شیوع کبد چرب غیر الکلی، ۲۱/۵٪ بوده است. هم‌چنین در جمعیت مورد مطالعه، ابتلا به کبد چرب غیر الکلی در جنس مذکر، سن بالاتر و چاقی نسبت به جمعیت عمومی بیشتر بوده است (۷).

روش‌های رایج تشخیص بیماری کبد چرب غیر الکلی عبارتند از: ۱- افزایش سطوح آنزیم‌های کبدی شامل آلانین آمینوترانسفراز^۵ (ALT)، آسپاراتات آمینوترانسفراز^۶ (AST)، آلکالین فسفاتاز^۷ (ALP)؛ ۲- سونوگرافی از بافت کبدی؛ ۳- MRI شکمی که هزینه بالا عامل محدودکننده‌ای در سودمندی کاربرد عملی آن است و ۴- بیوپسی کبد که به طور روزمره از آن استفاده نمی‌شود مگر در: الف- سطوح بالای آمینوترانسفراز بیشتر از ۱۰ برابر میزان طبیعی ب- عدم امکان رد کردن یک علت دیگر برای التهاب کبدی و ج- سوءظن بالینی شدید به بیماری پیشرونده کبد (۸).

برخی مطالعات توصیفی نشان داده‌اند که ارتباط مثبت و معناداری بین مصرف میوه و سبزیجات سرشار از آنتی‌اکسیدان‌ها و کاهش خطر ابتلا به بیماری NASH وجود دارد (۹،۱۰). اثر قوی استرس اکسیداتیو در پاتوژنز بیماری‌های کبدی در دو دهه گذشته بررسی شده است (۱۱،۱۲). بر اساس این

1. Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD)
2. Steatosis
3. Non-alcoholicsteatohepatitis (NASH)
4. Liver cirrhosis
5. ALT(Alanine aminotransferase)
6. AST(Aspartateaminotransferase)
7. ALP (Alkalinephosphatase)

فرضیه که آسیب ناشی از استرس اکسیداتیو منجر به بدتر شدن کبد چرب غیر الکلی به ویژه NASH می‌شود، درمان با آنتی اکسیدان‌ها با هدف کاهش استرس اکسیداتیو در کودکان و بزرگسالان مبتلا به کبد چرب غیر الکلی انجام گرفته است (۸). در مطالعات آزمایشگاهی (غیر بالینی)^۱ نشان داده شده که ویتامین E تولید سیتوکین‌های التهابی^۲ را مهار می‌کند و باعث کاهش تولید فیبروز کبدی می‌شود (۸). ویتامین E هم‌چنین می‌تواند در سطح سلولی به طور مستقل به عنوان آنتی اکسیدان عمل کند و ممکن است به طور بالقوه، از طریق مهار پروتئین کیناز C^۳ و کاهش سطوح داخلی دی اسیل گلیسرول^۴ به بهبود عمل انسولین کمک کند (۸). نوبیلی^۵ و همکارانش (۲۰۰۶) در مطالعات غیر بالینی غیر بالینی به این نتیجه رسیدند که ویتامین E، تولید سیتوکین‌های التهابی را مهار کرده و باعث کاهش تولید کلاژن در فیبروز کبدی می‌شود. هم‌چنین مکمل‌های خود را به میزان قابل توجهی جهت بازیابی ذخایر گلوکاتایون کبدی، کاهش استرس اکسیداتیو، فیبروز کبدی و رسوب کلاژن در مدل‌های مختلف NASH مورد استفاده قرار می‌دهد (۱۳، ۱۴). مطالعات نشان می‌دهند که آنتی اکسیدان‌هایی نظیر ویتامین E و C، استرس اکسیداتیو را هم در حالت استراحت (۱۵) و هم در پاسخ به فعالیت (۱۶) کاهش داده اند. بر اساس شواهد به دست آمده استفاده از آنتی اکسیدان‌ها روش امیدوار کننده‌ای برای درمان آسیب‌های کبدی به نظر می‌رسد (۱۷). به نظر می‌رسد مصرف ویتامین E با دوز بالا می‌تواند باعث بهبود فعالیت انسولین و کاهش سطح پلاسمایی انسولین و کاهش سطح قند خون به وسیله کاهش استرس اکسیداتیو سلولی، تغییر خواص غشا و کاهش فعالیت‌های التهابی شود (۸) در حال حاضر بسیاری از متخصصین از ویتامین E در درمان هپاتیت ناشی از کبد چرب غیر الکلی استفاده می‌کنند (۱۸). در عین حال، نتایج حاصل از یک مطالعه متاآنالیز حاکی از آن است که مصرف طولانی مدت (بیش از یک سال) و با دوز بالای ویتامین E می‌تواند باعث افزایش در مرگ و میر کلی گردد (۱۸).

چاقی و عدم فعالیت جسمانی از جمله عوامل خطر ساز مستقل برای توسعه بیماری کبد چرب غیر الکلی است (۶). چاقی و مقاومت به انسولین شایع ترین اختلالات متابولیسم مرتبط با کبد چرب غیر الکلی بوده و ارتباط نزدیکی با اختلال متابولیسم لیپیدی که منجر به افزایش تجمع تری گلیسرید در کبد می‌شود، دارد (۱، ۱۹). از روش‌های رایج درمان کبد چرب غیر الکلی افزایش فعالیت بدنی و تغییر

-
1. In-vitro
 2. Inflammatory cytokines
 3. Protein kinas C
 4. Diacylglycerol
 5. Nobili V

در رژیم غذایی است. پژوهش‌ها نشان می‌دهند دستکاری رژیم غذایی و فعالیت بدنی با تاثیرات بر سوخت و ساز چربی کبدی باعث تعدیل چربی کبدی شده است. با این حال، تاثیر فعالیت بدنی به طور مستقل در کاهش چربی بیماران مبتلا به NASH هنوز به طور کامل مشخص نشده است (۲۰). میکائیل دوریس^۱ و همکارانش (۲۰۰۸) تاثیرات افزایش فعالیت بدنی روی محتوای کبد چرب و غلظت آنزیم‌های کبدی را در ۴۱ نفر مرد و زن چاق و لاغر بررسی کردند. آن‌ها با بررسی دور کمر (WC)^۲، درصد چربی بدن (BF)^۳، توموگرافی کامپیوتری (سی تی اسکن)، بیلی روبین، ALT، گلوتامیل ترانس فراز (GGT)^۴ قبل و بعد از ۱۲ هفته تمرین استقامتی به این نتیجه رسیدند که زنان چاق، ALT کمتری نسبت به مردان چاق دارند ($P=0.04$)؛ GGT در زنان، قبل و بعد از فعالیت بدنی کمتر بوده و WC ارتباط معناداری با GGT ($r=0.320$, $P=0.003$) و ALT ($r=0.320$) دارد و هم‌چنین BF همبستگی منفی با بیلی روبین دارد (۱۹). فابیا لیرا^۵ و همکارانش (۲۰۱۲) به این نتیجه رسیدند که مهم‌ترین عامل القا کننده افزایش ترشح چربی کبدی و اکسیداسیون آن، به هنگام فعالیت‌های با شدت بالاتر صورت می‌گیرد (۲۰).

اگرچه مصرف ویتامین E به عنوان آنتی اکسیدان یکی از روش‌های درمان کبد چرب غیر الکلی به شمار می‌رود، ولیکن همان‌طور که گفته شد به علت تاثیرات جانبی آن، مصرف طولانی مدت این ماده توصیه نمی‌شود. فعالیت بدنی منظم یکی از روش‌هایی است که به نظر می‌رسد به علت اثرات جانبی کمتر می‌تواند جایگزین روش‌های دیگر درمانی از جمله آنتی اکسیدان‌ها شود. با مطالعه ادبیات مرتبط با این موضوع به نظر می‌رسد روش‌های منظم فعالیت بدنی با شدت و مدت مناسب، کمتر در جهت درمان کبد چرب غیر الکلی مورد توجه قرار گرفته اند. با توجه به موارد ذکر شده، هدف از پژوهش حاضر، مقایسه آثار ۱۲ هفته مصرف ویتامین E و فعالیت بدنی منظم در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی است.

روش پژوهش

جمعیت مورد مطالعه، افراد بالغ (در محدوده سنی ۲۰-۵۵ سال) مراجعه کننده به تنها کلینیک خصوصی فوق تخصصی مرتبط با کبد چرب غیر الکلی در شهر گنبدکاووس بود. بیماران در دو گروه

-
1. Devries C Michaela
 2. Waist circumference
 3. Body fat (BF)
 4. GGT
 5. Fabio S Lira

ویتامین E ۴۰۰ میلی گرم صبح و شب و گروه B با فعالیت بدنی منظم بر اساس مقیاس بورگ (۲۲)، با میزان درک تلاش با درجه سختی ۸ و ۹، معادل ۴۰-۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی، به میزان سه جلسه در هفته که در ابتدا با ۲۰ دقیقه شروع شده و در طی ۱۲ هفته به ۶۰ دقیقه می‌رسید، قرار گرفتند.

مبتلایان به کبد چرب غیر الکلی با تایید فوق تخصص بیماری‌های گوارشی و در صورت داشتن شرایط ذیل وارد مطالعه شدند:

الف- تشخیص NASH با استفاده از معیارهای زیر:

۱. افزایش مستمر آنزیم‌های کبدی که به صورت افزایش بیش از ۱/۵ برابر دیده شود؛
۲. کبد چرب با استفاده از اولترا سونوگرافی کبد تشخیص داده شده باشد؛
۳. مصرف الکل کمتر از ۲۰ گرم در روز با اخذ شرح حال دقیق (۲۳)؛
۴. فقدان شواهد سرولوژیک عفونت با ویروس هپاتیت B و هپاتیت C (۲۳).

ب- سن ۲۰-۵۵ سال.

ج- محل سکونت فرد مورد مطالعه شهر گنبد باشد؛

د- فرد مورد مطالعه رضایت به انجام طرح داشته باشد.

معیارهای حذف از مطالعه عبارت بودند از:

الف- هر نوع بیماری که با انجام فعالیت بدنی منظم ممانعت داشته باشد؛

ب- پرفشارخونی کنترل نشده ($BP > 90/140$)؛

ج- ابتلا به هر نوع بدخیمی شناخته شده؛

د- وجود بیماری هم‌زمان جدی شناخته شده دیگر^۱ شامل نارسایی قلبی، نارسایی کلیوی، نارسایی تنفسی، کورپولمونل، بیماری روان شناختی، مشکلات تیروئید (۲۳)؛

ه- اعتیاد به مواد مخدر؛

و- بارداری، شیردهی یا قصد حاملگی در یک سال آینده؛

ز- مصرف مداوم داروهای تاثیرگذار بر کبد در یک ماه اخیر و استفاده از مکمل E به هر صورت؛

ح- ابتلا به بیماری کبدی دیگر مثل ویلسون^۲، هموکروماتوزیس^۳، کمبود آلفا یک آنتی تریپسین^۴ و هپاتیت اتوایمیون^۵ (۲۳)؛

-
1. Serious co-morbid disease
 2. Wilson syndrome
 3. Hemocromotosis
 4. Analpha-trypsin deficiency
 5. Autoimmune Hepatitis

ط- افراد مورد مطالعه ورزشکار حرفه‌ای باشند. با تشخیص کبد چرب غیر الکلی و رد کردن علل دیگر (بر اساس معیارهای فوق) پس از تکمیل فرم رضایت نامه، بیماران وارد مطالعه شدند. برای هر فرد پرسش‌نامه عمومی و پزشکی (شامل بررسی سطح فعالیت بدنی، سابقه بیماری و مصرف داروهای خاص) تکمیل شد. برای جمع آوری داده‌های تن‌سنجی، قد و وزن افراد مورد بررسی با استفاده از ترازوی دیجیتالی بیورر^۱ ساخت کشور آلمان به کیلوگرم و قدسنج درجه بندی شده سکا با دقت ۰/۱ اندازه‌گیری شد و در نهایت شاخص توده بدن به دست آمد. برای اندازه‌گیری متغیرهای پروفایل لیپیدی، آنزیم‌های کبدی ALT، AST و ALP از کیت‌های شرکت پارس آزمون و دستگاه اتوآنالیزور BT-3000 ساخت کشور ژاپن-آلمان استفاده شد. برای درجه ارتشاح چربی بدن از دستگاه سونوگرافی استفاده شد. تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS ورژن ۱۸ انجام گرفت. ویژگی‌های فردی آزمودنی‌ها با استفاده از روش‌های آمار توصیفی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. سپس با استفاده از آزمون کلموگراف-اسمیرنوف از طبیعی بودن جامعه اطمینان حاصل شد. در این مطالعه برای ارزیابی تغییرات حاصل از متغیرهای کمی با استفاده از آزمون‌های آماری t وابسته و مستقل برای داده‌های پارامتریک و آزمون‌های مان ویتنی و ویلکاکسون برای داده‌های غیرپارامتریک استفاده شد. معناداری آماری ($P < 0.05$) در نظر گرفته شد.

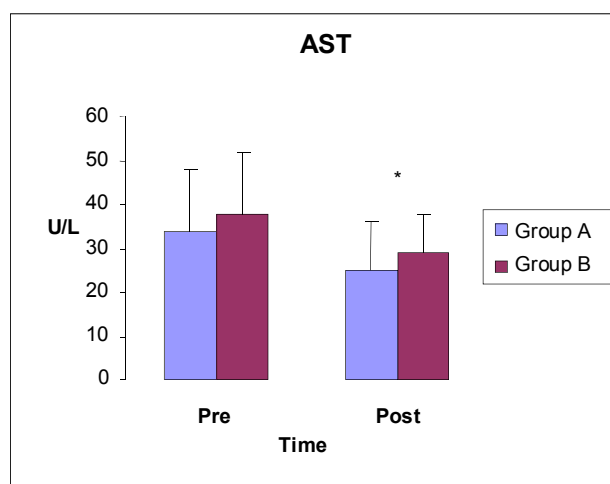
نتایج

در این مطالعه تعداد ۲۰ بیمار مبتلا به کبد چرب غیر الکلی که تشخیص آن‌ها بر اساس نتایج سونوگرافی و نیز افزایش در ترانس آمینازهای کبدی تأیید شده بود، وارد مطالعه شدند. سپس بیماران به صورت تصادفی در دو گروه A (ویتامین E) و گروه B (فعالیت بدنی منظم) قرار گرفتند. تفاوت آماری معناداری از نظر میانگین سنی بین دو گروه مشاهده نشد ($P > 0.05$). میانگین وزن و شاخص توده بدنی آزمودنی‌ها و تغییرات درجه سونوگرافیک چربی کبدی در دو گروه و قبل و بعد از مداخلات درمانی در جدول ۱ آمده است. تغییرات درون گروهی و بین گروهی آنزیم‌های ALT، AST و ALP به ترتیب در شکل‌های ۱، ۲ و ۳ آمده است.

جدول ۱- تغییرات درون گروهی و بین گروهی شاخص توده بدنی و درجه سونوگرافیک چربی کبدی

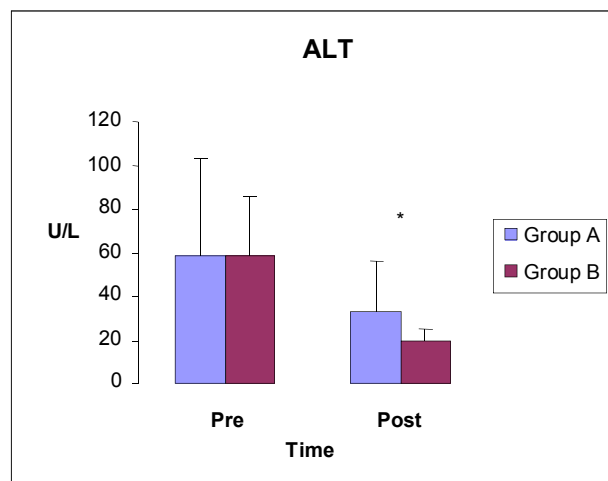
گروه B		گروه A		شاخص توده بدنی (Kg/m ²)
پس از درمان	قبل از درمان	پس از درمان	قبل از درمان	
*۲۹/۰۱ ± ۳/۴۵	۳۰/۱۵ ± ۳/۳۸	۲۸/۵۶ ± ۳/۴۰	۲۸/۶۷ ± ۳/۴۴	
*۱/۲ ± ۰/۲۵	۱/۲ ± ۰/۱۰	*۱/۵ ± ۰/۲۲	۲/۱ ± ۰/۱۸	درجه سونوگرافیک چربی کبدی (درجه ۱ تا ۳)

* نشان دهنده کاهش معنادار نسبت به قبل از مداخله درمانی
 * اعداد به صورت میانگین ± انحراف استاندارد (X ± SEM) گزارش شده اند.

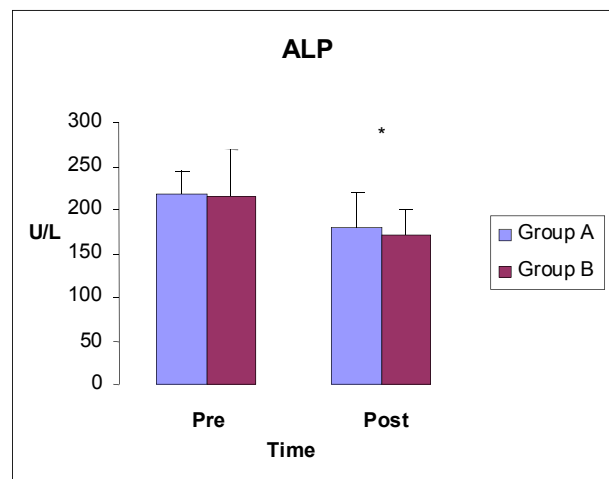


شکل ۱- تغییرات درون گروهی و بین گروهی آنزیم AST (میانگین ± انحراف استاندارد)

* نشانگر کاهش معنادار نسبت به قبل از مداخله درمانی در هر دو گروه



شکل ۲- تغییرات درون گروهی و بین گروهی آنزیم ALT (میانگین \pm انحراف استاندارد) * نشانگر کاهش معنادار نسبت به قبل از مداخله درمانی در هر دو گروه



شکل ۳- تغییرات درون گروهی و بین گروهی آنزیم ALP (میانگین \pm انحراف استاندارد) * نشانگر کاهش معنادار نسبت به قبل از مداخله درمانی در هر دو گروه است.

بحث و نتیجه گیری

هدف از مطالعه حاضر مقایسه آثار ۱۲ هفته مصرف ویتامین E و فعالیت بدنی منظم بر سطوح آنزیم‌های کبدی بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی است. یکی از عوامل خطر ساز اصلی همراه با بیماری کبد چرب غیر الکلی، چاقی و اضافه وزن است. در مطالعه حاضر، فقط ۳/۳٪ بیماران شاخص توده بدنی زیر ۲۵ کیلوگرم بر مترمربع داشتند. شاخص توده بدنی در ۸۳/۳٪ بیماران، بین ۲۵-۳۵ و در ۱۳/۳٪ بیماران بالای ۳۵ کیلوگرم بر مترمربع بود. در هر دو گروه مورد مطالعه، در ارتباط با کاهش وزن بدون ارائه برنامه غذایی توصیه کلی شده بود. پس از مطالعه، شاخص توده بدنی بیماران کاهش معناداری در گروه B نشان داد ($P < 0.05$)، که می‌تواند نشانگر تاثیر فعالیت بدنی در کاهش وزن از طریق افزایش کالری مصرفی باشد.

از میان درمان‌های دارویی کبد چرب، اثر ویتامین E در مطالعات مختلف نشان داده شده است. لاین (۲۰۰۰)، سانپال (۲۰۰۴) و هاریسون (۲۰۰۳) در سه مطالعه جداگانه، سودمندی استفاده از ویتامین E با دوز ۸۰۰ واحد روزانه در کاهش سطح آمینوترانسفرازهای کبدی را نشان دادند (۲۴-۲۶). سودمندی مصرف منظم ویتامین E در بهبود شواهد بافت شناسی (هیستولوژیک) کبد چرب در یک مطالعه بزرگ دیگر که توسط سانپال و همکارانش در سال ۲۰۱۰ انجام شد، مشخص شد. در این کارآزمایی بالینی ۲۴۷ بیمار غیردیابتی مبتلا به کبد چرب به طور تصادفی به سه گروه درمان با پیوگلیتازون ۱ (۳۰ mg/dl)، ویتامین E (۸۰۰ IU/D) و دارونما به مدت ۹۶ هفته تقسیم شدند. بهبود کلی در هیستولوژی کبد چرب به طور واضح در گروه ویتامین E بیشتر از دارونما بود؛ در حالی که در گروه پیوگلیتازون این بهبود به طور واضح ملاحظه نشد (۲۷).

در تایید نتایج فوق، در مطالعه حاضر نیز، پس از سه ماه مصرف مرتب ویتامین E در گروه A، سطح آنزیم‌های کبدی به طور معناداری کاهش یافت (شکل‌های ۱، ۲ و ۳). همچنین شواهد سونوگرافیک کبد چرب نیز پس از درمان با ویتامین E کاهش معناداری یافت ($P < 0.05$).

همان‌گونه که در مقدمه مقاله ذکر گردید مصرف طولانی مدت (بیش از یک سال) و با دوز بالای ویتامین E می‌تواند باعث افزایش در مرگ و میر کلی گردد (۱۸). بنابراین، پژوهش‌گران به دنبال روش‌های درمانی هستند که عوارض جانبی کمتری داشته باشد. از جمله این روش‌ها می‌توان به انجام فعالیت بدنی به عنوان عامل آنتی اکسیدانی اشاره کرد که علاوه بر اثر درمانی بر کبد چرب و نداشتن عارضه جانبی، فواید بسیار دیگری بر اکثر سیستم‌های بدن دارد.

در مطالعه حاضر، در گروه B که تحت درمان با فعالیت بدنی منظم قرار داشتند، کاهش واضح در میزان چربی کبد بر اساس سونوگرافی مشاهده شد ($P < 0.05$) (جدول ۱). همچنین، نتایج به دست آمده از این پژوهش حاکی از کاهش معنادار آنزیم‌های ALT، AST و ALP در این گروه است ($P < 0.05$) (شکل‌های ۳ و ۲، ۱)؛ گرچه تفاوت معناداری با گروه A قبل و بعد از مداخله درمانی ملاحظه نشد ($P > 0.05$).

اثر فعالیت بدنی بر روی کبد چرب به تنهایی و بدون تغییر در رژیم غذایی در تعدادی از مطالعات بررسی شده است (۲۸، ۲۹). در این مطالعات، بیماران فعالیت بدنی منظم به صورت دو تا سه جلسه در هفته و هر بار ۳۰ تا ۶۰ دقیقه برای مدت ۱۲ هفته داشتند و میزان چربی کبدی توسط MRI ارزیابی شد. در سه مطالعه میزان چربی کبدی حتی بدون کاهش وزن، کاهش یافت. در هیچ یک از این مطالعات اشاره‌ای به تغییر در آنزیم‌های کبدی نشده است. نتایج حاصله با نتایج پژوهش‌های کیت هالس وارث (۲۰۱۱) و واندر ۱ و همکارانش (۲۰۱۰) همخوانی دارد. پژوهش‌های کیت هالس وارث و همکارانش (۲۰۱۱) در ۱۹ بیمار مبتلا به NAFLD نیز نشان داد که محتوای چربی کبدی به دنبال ۸ هفته ورزش مقاومتی در بیماران کاهش می‌یابد (۲۴، ۲۹).

با این حال، نتایج حاصل با نتایج مطالعه میکائیل دوریس و همکارانش (۲۰۰۸) که بر روی ۴۱ بیمار مبتلا به NASH اثر ورزش استقامتی را می‌سنجید، مغایرت دارد. در بررسی دوریس و همکارانش، محتوای چربی کبدی که با سی تی اسکن اندازه‌گیری شد پس از ۳ ماه فعالیت بدنی، تغییر قابل ملاحظه‌ای نشان نداد. همچنین، تغییر مشخصی در سطح آنزیم‌های کبدی نیز ایجاد نشد (۲۸). بر خلاف مطالعه میکائیل دوریس و همکارانش، در مطالعه حاضر، کاهش معنادار در سطح آنزیم‌های کبدی در گروه فعالیت بدنی نیز پس از سه ماه درمان دیده شد ($P < 0.05$).

در مطالعه حاضر علاوه بر ثبت مدت زمان شروع، درجه سختی فعالیت هم در شروع درمان با معیار بورگ سنجیده و ثبت شد. همچنین از بیماران در مورد افزایش یا عدم افزایش درجه سختی، در مدت زمان فعالیت و در تمام طول درمان اطلاعات لازم اخذ گردید. در اکثر مطالعات، میزان و درجه سختی در طول پژوهش و برای تمام بیماران ثابت بوده است. لذا مقایسه این پارامتر با مطالعات قبلی امکان پذیر نبود.

علاوه بر ارزیابی جداگانه اثر روش‌های درمانی مورد استفاده بر روی سطح آنزیم‌های کبدی و نیز شواهد سونوگرافیک کبد چرب، اثر درمانی در بین گروه‌ها نیز با هم مقایسه شدند که مشخص گردید مشخصات دموگرافیک، مقادیر آنزیم‌های کبدی و درجه کبد چرب در سونوگرافی در ابتدای مطالعه

بین گروه‌های درمانی تفاوت معناداری نداشته است ($P > 0.05$). با توجه به نتایج حاصله، به نظر می‌رسد فعالیت بدنی به تنهایی توانسته است به اندازه ویتامین E در کاهش آنزیم‌های کبدی و نیز کاهش چربی کبد موثر باشد. با در نظر گرفتن عوارض احتمالی مصرف دراز مدت ویتامین E از یک سو و سودمندی غیرقابل انکار فعالیت بدنی از سوی دیگر، می‌توان اظهار داشت که احتمالاً فعالیت بدنی منظم براساس مقیاس بورگ و با شدت و مدت معین در بیمارانی که تمایل به مصرف دارو ندارند و به دنبال روش‌های کم‌ضرر برای درمان کبد چرب هستند، می‌تواند جایگزین سایر روش‌های درمانی از قبیل مصرف ویتامین E شود.

مطالعات قبلی که بر اساس اثر فعالیت بدنی بر کبد چرب طراحی شده بودند، در جمعیت سالم و با برنامه ورزشی نسبتاً سنگین به صورت مقاومتی یا استقامتی بوده است (۲۴،۲۸). انجام این حرکات برای اکثر بیماران مبتلا به کبد چرب مقدور نیست؛ چون با توجه به عوامل خطرزای کبد چرب، احتمال وجود بیماری‌های هم‌زمان دیگر مانند استئوآرتریت در افراد چاق، بیماری قلبی در افراد دیابتی و غیره زیاد است. لذا این مطالعه بر اساس مقیاس بورگ و به اختیار بیماران طراحی شد. مساله مهم در این پژوهش، منظم و پیوسته بودن فعالیت بدنی بود که در بیماران گروه B رعایت شد. در مجموع با توجه به موارد مذکور، در خصوص استفاده از ویتامین E و یا فعالیت بدنی منظم، نکات زیر قابل تامل است:

- به نظر می‌رسد ویتامین E باعث کاهش در سطح آنزیم‌های کبدی و سطح چربی کبد در بیماران NASH می‌شود (اثر آن بر روی هیستولوژی کبدی در این مطالعه ارزیابی نشد).
- به نظر می‌رسد انجام فعالیت بدنی منظم بدون در نظر گرفتن نوع رژیم غذایی و یا کاهش وزن می‌تواند باعث کاهش آنزیم‌های کبدی و شواهد سونوگرافیک کبد چرب شود. در مورد فواید فعالیت بدنی بر روی بافت شناسی کبدی بر اساس این مطالعه نمی‌توان قضاوت صریحی کرد.
- به نظر می‌رسد انجام فعالیت بدنی "منظم" حتی در صورتی که درجه سختی و مدت زمان آن (با در نظر گرفتن حداقل ۲۰ دقیقه) توسط بیمار انتخاب شده باشد می‌تواند به اندازه برنامه ورزشی سنگین و باشگاهی که بسیاری از بیماران را از انجام مرتب آن منصرف می‌کند، در بهبود عملکرد کبد موثر باشد.

در انتها لازم به ذکر است که این مطالعه به عنوان پایلوت و مقدمه‌ای برای انجام یک مطالعه RCT^۱ با حجم نمونه بزرگ‌تر طراحی شد. علیرغم ارزش بالای نوع مطالعه (RCT)، حجم کم نمونه‌ها، مانع از اعلام نظر قطعی در مورد نتایج حاصل از مطالعه می‌شود.

1. Randomized clinical trial

هم‌چنین، تغییرات هیستولوژیک در جریان درمان کبد چرب حائز اهمیت است. در گذشته برای ارزیابی این پارامتر از بیوپسی کبد استفاده می‌شد. در این مطالعه به دو دلیل بیوپسی برای بیماران انجام نشد: اولاً، طول مدت مطالعه کوتاه بود و مدت زمان ۳ ماه برای ارزیابی اثر هر درمانی روی هیستولوژی کوتاه است. دوماً، در حال حاضر از بیوپسی کبد برای تشخیص کبد چرب استفاده نمی‌شود. روش‌های جایگزین استفاده از فیبرواسکن است که متأسفانه در همه جای ایران قابل دسترس نیست.

منابع

- 1) Eslami L, Merat S, Malekzadeh R. Statins for non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010. (7): 1002-465.
- 2) Lazo M, Clark J M. The Epidemiology of Nonalcoholic Fatty liver Disease. A Global Perspective. *Semin Liver Dis*. 2008. 28(4): 339-50.
- 3) Ludwig J, Viggiano T R, McGill D B, Oh B J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980. 55(7): 434-8.
- 4) Chalasani N, Younossi Z, Lavine E J, Diehl M A, Brunt M E, Cusi K, et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology 2012 by the AGA Institute. *Am J Gastroenterol*. 2012. (142):1592-609.
- 5) Armsrong M J, Houlihan D D, Bentham L, Shaw J C, Cramb R, Olliff S, et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J Hepatol*. 2012. 56 (1): 234-40.
- 6) Caballeria L, Auladell M A, Torán P, Miranda D, Aznar J Pera G, et al. Prevalence and factors associated with the presence of non-alcoholic fatty liver disease in an apparently healthy adult population in primary care units. *BMC Gastroenterol*. 2007. 7(41):1-6.
- 7) Rogha M, Najafi N, Azari A, Kaji M, Pourmoghaddams Z, Rajabi F. Non-alcoholic Steatohepatitis in a Sample of Iranian Adult Population: Age is aRisk Factor. *Int J Prev Med*. 2011. 2(1): 24-7.
- 8) Nobili V, Manco M Dvito R, Ciampalin P, Piemonte F, Marcellini M. Effect of vitamin E on aminotransferase levels and Insulin resistance with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006. 24(11-12):1553-61.
- 9) Sanyal A J, Chalasani N, Kowdley K V, McCullough A, Diehl A M, Bass N M, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010. 362(18):1675-85.
- 10) Leeuwenburgh C, Heinecke J W. Oxidative Stress and Antioxidants in Exercise. *Curr Med Chem*. 2001. 8(7): 829-38.

- 11) Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud L L, Bjelakovic M, Nagorni A, Gluud C. Antioxidant supplements for liver diseases (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009. (2):1-8.
- 12) Sasaki Y. Does oxidative stress participate in the development of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2006. 41(12): 1148-35.
- 13) Hill D B, Devalarajan R, Joshi-Barve S, Barve S, McClain C J. Antioxidants attenuate nuclear factor-kappa B activation and tumor necrosis factor-alpha production in alcohol hepatitis patient monocytes and rat kupffer cell, in vitro. *Clin Biochem.* 1999. 32(7):563-70.
- 14) Wei Y, Wang D, Topczewski F, Paqliassotti M J. Saturated fatty acids induce endoplasmic reticulum stress and apoptosis independently of ceramide in liver cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006. 291(2):275-81.
- 15) Hung H, Apple L, Croft K, Miller E, Mori T, Puddy I. Effect of vitamin C and vitamin E on in vivo lipid peroxidation: results of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2002. 76(3): 549-55.
- 16) Vincent H K, Bourguignon C M, Vincent K R, Weltman A L, Bryant M, Taylor A G. Antioxidant supplementation lowers exercise-induced oxidative stress in young overweight adults. *Obesity.* 2006. 14(12): 2224-35.
- 17) Medina J, Moreno-Otero R. Pathophysiological basis for antioxidant therapy in chronic liver disease. *Drugs J.* 2005. 65(17): 2445-61.
- 18) Miller E R, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma R A, Apple L J, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005. 142(1):37-46.
- 19) Wang D, Wei Y, Paqliassotti M J. Saturated fatty acids promote endoplasmic reticulum stress and liver injury in rats with hepatic steatosis. *Endocrinology.* 2006. 147(2): 943-51.
- 20) Lira F S, Carnevali L C, Zanchi N E, Santos R V, Lavoie J M, Seelaender M. Exercise Intensity Modulation of Hepatic Lipid Metabolism. *J Nutr Metab.* 2012: 1-8.
- 21) Michaela DC, Imtiaz S A, Mazen, H J, Mark T A. Effect of Endurance Exercise on Hepatic Lipid Content, Enzymes, and Adiposity in Men and Women. *Articles Intervention and Prevention.* 2008. 16(10): 2281-8.
- 22) Borg G. Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. *Scand J Work Environ Health.* 1990. (16): 55-8.
- 23) Eslami L, Merat S, Nasser M S. Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Systematic Review. *Middle East J Dig Dis.* 2009.1(2): 89-99.
- 24) Hallsworth, K, Fattakhova, G, Hollingsworth, K.G, Thoma, C, Moore, S, Taylor, R, et al. (2011). Resistance exercise reduces liver fat its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Hepatology Journal,* (60):1278-83.
- 25) Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001. 15(10):1667-72.

- 26) Lavine J E. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr*. 2000. 136(6):734-8.
- 27) Yakaryilamz F, Guliter S, Savas B, Erdem O, Ersoy R, Erden E, et al. Effects of vitamin E treatment on peroxisom proliferator-activated receptor-alpha expression and insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis, results of a pilot study. *Inter Med J*. 2007. 37(4):229-35.
- 28) Johnson N A, Sachinwalla T, Walton D W, Smith K, Armstrong A, Thompson M W, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *J Hepatol*. 2009. 50(4):1105-12.
- 29) Van der Heijden G J, Wang Z J, Chu Z D, Sauer P J, Haymond M W, Rodriguez L M, et al. A 12-week aerobic exercise program reduces hepatic fat accumulation and insulin resistance in obese, Hispanic adolescents. *Obesity*. 2010. 18(2):384-90.

ارجاع دهی به روش ونکوور:

اسلامی لعیا، رحمانی نیا فرهاد، نخستین روحی بابک. مقایسه تاثیر ۱۲ هفته مصرف ویتامین E و فعالیت بدنی منظم بر سطوح آنزیم های کبدی مبتلا به کبد چرب غیرالکلی. فیزیولوژی ورزشی. پاییز ۱۳۹۳؛

۶(۲۳):۸۲-۶۹

The effect of 12 week vitamin E supplementation and regular physical activity on selected liver enzymes of non-alcoholic fatty liver patients

L. Eslami¹, F. Rahmani-Nia², B. Nakhostin-Roohi³

1. Master of Islamic Azad University, Guilan Branch

2. Professor at University of Guilan

3. Assistance professor at Islamic Azad University, Ardabil Branch*

Received date: 2013/10/06

Accepted date: 2014/01/15

Abstract

The purpose of this research was to evaluate the effects of 12 week vitamin E supplementation and regular physical activity on level of liver enzymes in non-alcoholic fatty liver patients. Thirty patients suffering from non-alcoholic fatty liver participated in this research voluntarily. They were randomly divided into two groups: Group A (patients who use two 400 mg vitamin E tablet daily in the morning and at night for 12 weeks, n=10), and group B (patients who received programmed regular physical exercise, n=10). Aspartate amino transferase (AST), Alanine amino transferase (ALT), and alkaline phosphatase (ALP) Enzymes were measured. Sonography was used to measure fatty steatosis grade. In sonography, although there was no significant difference in fatty steatosis grade between groups ($p>0.05$), there was significant decrease after treatment in both groups compared with pre-treatment ($p<0.05$). All liver enzymes were decreased in both groups after treatment compared with pre-treatment ($p<0.05$). There was no significant differences between groups ($p>0.05$). It seems that regular physical activity without considering the kind of diet or weight loss results in decreasing liver enzymes and ultrasound evidences in non-alcoholic fatty liver patients. According to side-effects of long duration supplementation of vitamin E, regular physical activity can be more suitable method to treat non-alcoholic fatty liver.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver, Vitamin E, Physical activity, Aminotransferase.

* Corresponding author

E-mail: b.nakhostinroohi@iauardabil.ac.ir