فیزیولوژی ورزشی دوره ۱۲، شماره ۴۷، پاییز ۱۳۹۹. صص ۵۴-۳۷

مقالهٔ پژوهشی

اثر دو شیوهٔ تمرینی منتخب بر آنزیم‌های کبدی و پروفایل لیپیدی نوجوانان چاق مبتلا به کبد چرب

حمدالله ایرجی[۱]، وازگن میناسیان[۲]، رویا کلیشادی[۳]

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، ایران
۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، ایران (نویسندهٔ مسئول)
۳. استاد، متخصص کودکان، مرکز تحقیقات رشد و نمو کودکان اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۸/۰۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۴/۱۸

چکیده

خطر بیماری کبد چرب غیرالکلی با شاخص تودهٔ بدن مرتبط است و کودکان دارای چاقی درمعرض خطرهای بیشتر این عارضه قرار دارند. پژوهش حاضر با هدف مقایسهٔ تغییرات در برخی آنزیم‌های کبدی و نیمرخ لیپیدی نوجوانان مبتلا به کبد چرب پس از یک دوره مداخلات ورزشی انجام شد. در این مطالعه، ۲۰ نوجوان پسر (۱۱ تا ۱۴ سال) با شاخص تودهٔ بدن بالای صدک نود و پنجم نمودار رشد سنی که بیماری کبد چرب آن‌ها شناسایی شده بود، در گروه‌های تمرین تناوبی شدید (تعداد = ۱۰ نفر؛ شاخص توده بدن= ۱/۸۳ ± ۲۶/۵۱ کیلوگرم بر متر مربع) و مدرسه‌محور (تعداد = ۱۰ نفر؛ شاخص توده بدن= ۲/۸۳ ± ۲۶/۶۹ کیلوگرم بر متر مربع) به شکل تصادفی قرار گرفتند. سونوگرافی کبد و متغیرهای اوج اکسیژن مصرفی، نیمرخ لیپیدی، مقاومت انسولینی وسطوح آنزیم‌هایALT و AST آزمودنی‌ها قبل و بعد از هشت هفته تمرین مدرسه‌محور رایج در مدارس (۵۰-۶۰ دقیقه) و تناوبی شدید (۴۰-۳۶ دقیقه دویدن با۱۰۰ تا ۱۱۰ درصد حداکثر سرعت هوازی) اندازه‌گیری شدند. تحلیل آماری با استفاده از آزمون تحلیل کواریانس انجام شد. نتایج نشان داد که مداخلات ورزشی افزایش چشمگیری در اوج کسیژن مصرفی گروه‌های تمرینی ($P = 0.001$) داشت. همچنین کاهش معناداری درمقاومت انسولینی ($P = 0.01$)، تری‌گلیسرید، ALT و AST در هردو گروه تمرینی مشاهده شد ($P = 0.01$). سطوح لیپوپروتئین پرچگال فقط درگروه تمرینی مدرسه‌محور افزایش معناداری داشت ($P = 0.048$)، اما بین سطوح لیپوپروتئین کم‌چگال گروه‌های مختلف تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P =0.250$)؛ بنابراین، نتیجه‌گیری می‌شود که هردو شیوهٔ تمرین‌های تناوبی شدید و مدرسه‌محورمنتخب اثرهای تقریباً برابری بر بهبود اغلب متغیرهای متابولیکی مرتبط با سلامت در نوجوانان مبتلا به کبد چرب دارند.

واژگان کلیدی: تمرین ورزشی، کبد چرب، نیمرخ لیپیدی.

1. Email: h. iraji@spr.ui.ac.ir
2. Email: v.minasian@spr.ui.ac.ir
3. Email: kelishadi@med.mui.ac.ir

مقدمه

برای گسترش روزافزون بیماری‌های ناشی از چاقی در کودکان و نوجوانان به راهبردهای[1] پیشگیری و درمانی فوری نیاز است (۱). بیماری کبد چرب غیرالکلی یکی از شایع‌ترین عوارض کبدی در نوجوانان گزارش شده است که ناشی از چاقی است و کبد چرب شامل طیف وسیعی از استئاتوز کبدی ساده (تجمع چربی درکبد) تا استئوهپاتیت غیرالکلی (تجمع چربی با التهاب)، فیبروز و سیروز پیشرفته است (۲). کبد چرب با سطح افزایش‌یافتهٔ آنزیم‌های کبدی از جمله آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپارتات آمینوترانسفراز (AST) و تجمع چربی درسلول‌های کبدی همراه است و معمولاً با افزایش سطوح آمینوترانسفرازها و یا شواهدی حاکی از استئاتوز کبدی در مطالعات رادیوگرافی تشخیص داده می‌شود (۳). همچنین این عارضه با عوامل خطرزای قلبی-عروقی مانند چاقی-شکمی، اختلال چربی خون، فشارخون زیاد و مقاومت انسولینی در کودکان و بزرگسالان رابطه دارد (۱) و به‌عنوان سندرم متابولیک کبدی نیز شناخته می‌شود که مقاومت انسولینی نقش مهمی در ایجاد این سندرم دارد (۴). مطالعات قبلی دو دههٔ گذشته حاکی از افزایش چشمگیر شیوع کبد چرب به موازات افزایش چاقی کودکان است (۴) و در منطقهٔ آسیا شیوع کبد چرب در دامنهٔ بین ۱۵ تا ۳۰ درصد جمعیت عمومی و در بیش از ۵۰ درصد از بیماران مبتلا به دیابت و سندرم متابولیک گزارش شده است (۵). در مطالعات گوناگون، شیوع کبد چرب در کودکان چاق بین ۴۶/۲ تا ۷۷/۱ درصد گزارش شده است (۵) و در ایران در یک مطالعه ۵۴/۴ درصد (۶) و در مطالعه‌ای دیگر ۵۳/۳ درصد (۷) گزارش شده است. کبد چرب در کودکان به‌سرعت پیشرفت می‌کند و برخی نوجوانان به آخرین مرحلهٔ بیماری‌های کبدی نیز می‌رسند. علاوه بر این، ابتلا به کبد چرب در کودکی ممکن است یک عامل خطرزای مهم برای سرطان کبد در بزرگسالی باشد (۸). گرچه روش‌های درمان دارویی معتبری برای کودکان مبتلا وجود ندارد، در بزرگسالان نشان داده شده است که فعالیت بدنی می‌تواند به‌منظور پیشگیری و درمان کبد چرب حتی بدون کاهش وزن و تغییر رژیم مفید باشد (۹)؛ به همین دلیل، مداخلات کمکی درمانی که معمولاً شامل اصلاحات تغذیه‌ای و فعالیت ورزشی هستند، برای درمان کبد چرب توصیه می‌شوند (۸). مطالعات محدودی دربارهٔ نقش فعالیت‌های بدنی گوناگون در درمان کبد چرب کودکان انجام شده است و به تمرین‌های ورزشی به‌عنوان یک شیوهٔ درمانی مستقل برای کنترل کبد چرب در نوجوانان کمتر توجه شده است (۸). علاوه بر این، اطلاعات کافی دربارهٔ مناسب‌ترین شیوهٔ تمرین ورزشی (از لحاظ نوع، مقدار و شدت) برای کنترل چاقی و بیماری‌های مرتبط در نوجوانان وجود ندارد (۱۰). برنامه‌های مدرسه‌محور شامل اجرای فعالیت‌های گوناگون ورزشی قبل از شروع کلاس، هنگام تدریس دروس مختلف، زنگ تفریح و همچنین کلاس‌های تربیت بدنی است که در مدارس اجرا

1. Strategies

می‌شوند و به دانش‌آموزان کمک می‌کنند تا به ۶۰ دقیقه فعالیت پیشنهادی روزانه برسند. مهم‌تر اینکه از جنبهٔ هزینه و زمان نیز بسیار مناسب هستند (۱۱). مطالعات اخیر نشان می‌دهند ضمن اینکه مدرسه یک محیط مناسب برای مداخلات ورزشی است، تمرین‌های مدرسه‌محور می‌توانند باعث ایجاد انگیزهٔ بیشتر برای تداوم فعالیت، افزایش توده و قدرت عضلانی، کاهش وزن، افزایش دانسیتهٔ استخوان‌ها و بهبود آمادگی قلبی-تنفسی کودکان و نوجوانان شوند (۱۲، ۱۰). ازسوی‌دیگر، شواهد حاکی از اثرهای مثبت تمرین‌های تناوبی شدید بر پروفایل متابولیکی و کبد چرب است (۱۴، ۱۳) و در برخی مطالعات انجام‌شده در بین کودکان و نوجوانان نشان داده شده است که تمرین‌های تناوبی شدید به سلامت متابولیکی (پروفایل لیپیدی، مقاومت انسولینی، فشارخون، ترکیب بدنی و آمادگی هوازی) منجر می‌شوند، اما مسئلهٔ اساسی این است که تمرین‌های تناوبی شدید برای اغلب کودکان و نوجوانان دارای اضافه‌وزن و چاق، لذت‌بخش و تحمل‌پذیر نیستند و چنین رویکردی در راهبردهای توسعهٔ تندرستی افراد جامعه دارای محدودیت خاصی است؛ زیرا، پایبندی افراد و به‌ویژه کودکان و نوجوانان به فعالیت‌های ورزشی نیز دارای اهمیت خاصی است (۱۱). تاکنون در اغلب مطالعات اثربخشی انواع تمرین‌های تداومی، مقاومتی و ترکیبی در توسعهٔ تندرستی نوجوانان بررسی شده است و شیوه‌های تمرینی دیگر مانند تناوبی شدید و مدرسه‌محور برای کنترل و درمان کبد چرب کودکان و نوجوانان کمتر بررسی شده‌اند؛ بنابراین، این مطالعه با هدف بررسی رابطه بین آمادگی قلبی تنفسی و سطوح آنزیم های کبدی و همچنین مقایسهٔ اثر دو شیوه تمرین تناوبی شدید و مدرسه‌محور منتخب بر برخی پارامترهای مرتبط با کبد چرب در کودکان و نوجوانان مبتلا به این بیماری انجام شد.

روش پژوهش

آزمودنی‌های این مطالعه ۲۰ دانش‌آموز پسر ۱۱ تا ۱۴ سال (BMI ≤ ٪۹۵ نمودار رشد سنی کودکان و نوجوانان) با درجاتی از کبد چرب (۱۸ نفر گرید یک و دو نفر گرید دو با تشخیص با سونوگرافی) بودند (شکل شمارهٔ یک). معیارهای ورود آزمودنی‌ها به مطالعه شامل استفاده‌نکردن از داروهای خاص (حتی مرتبط با کبد چرب)، نداشتن سابقهٔ بیماری قلبی-عروقی و همچنین داشتن زندگی کم‌تحرک (کمتر از ۳۰ دقیقه فعالیت در هفته) بود که به کمک پرسشنامه بررسی شد. معیارهای خروج آزمودنی‌ها از پژوهش شامل وجود آسیب جسمانی، بیماری‌ها و غیبت در بیش از سه جلسه برنامهٔ تمرینی بود. آزمودنی‌های این پژوهش به شکل تصادفی در دو گروه تمرین‌های مدرسه‌محور و تناوبی شدید قرار گرفتند؛ به‌صورتی‌که در هر گروه نُه نفر آزمودنی با کبد چرب گرید یک و یک نفر با کبد چرب گرید دو حضور داشتند. برای بررسی کمیت و کیفیت غذای مصرفی آزمودنی‌ها، پرسشنامهٔ ۲۴

ساعت یادآوری غذایی در چند مرحله تکمیل شد، اما مداخله‌ای در تغذیهٔ افراد انجام نگرفت و والدین آزمودنی‌ها فقط دربارهٔ تغذیهٔ سالم مشاوره دریافت کردند.

قبل از شروع مطالعه اطلاعات لازم دربارهٔ روند اجرای آزمون‌ها و پروتکل تمرین‌های ورزشی به والدین آزمودنی‌ها ارائه شد و در صورت تمایل والدین، آزمودنی‌ها رضایت‌نامهٔ آگاهانهٔ شرکت در این مطالعه را تکمیل و امضا کردند. سعی شد تمامی موازین اخلاقی پژوهشی رعایت شود. مراحل اجرایی این پژوهش در کمیتهٔ اخلاق در پژوهش دانشگاه اصفهان با کد IR.UI.REC.1396.028 تأیید شد و سپس روند مطالعه آغاز شد.

براساس مقیاس پنج‌مرحله‌ای تانر (خوداظهاری) مشخص شد که هیچ‌کدام از آزمودنی‌های این مطالعه به مرحله بلوغ کامل نرسیده‌اند (۱۵) (جدول شمارهٔ دو). درصد چربی بدن به‌وسیلهٔ کالیپر (مدل SLIMGUIDE ساخت آمریکا) با اندازه‌گیری چهارنقطه‌ای و به کمک فرمول پیترسون محاسبه شد (۱۶) و اوج کسیژن مصرفی و حداکثر سرعت هوازی نیز به‌وسیلهٔ آزمون ۲۰ متر رفت‌وبرگشت اندازه‌گیری شد (۱۷). از روش سونوگرافی به‌منظور ارزیابی چربی کبدی توسط یک رادیولوژیست خبره (با دستگاه Voluson Expert 730 ساخت کشور کره) استفاده شد و سطوح کبد چرب با عناوین گرید یک، دو و سه براساس معیارهای شدت کبد چرب مشخص شد (۱۸).

نمونه‌های خونی ۴۸ ساعت قبل و بعد از آخرین جلسهٔ تمرینی در ساعت ۹ صبح و بعد از ۱۲ ساعت ناشتا جمع‌آوری شدند. بلافاصله بعد از جمع‌آوری، نمونه‌های خونی در داخل یخ قرار گرفتند و به آزمایشگاه انتقال یافتند و سپس با سرعت ۳۰۰۰ دور به‌مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند. پلاسما در دمای ۸۰- تا آنالیز نهایی نگهداری شد. سطوح تری‌گلیسیرید، HDL، LDL، انسولین، آنزیم‌های آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپارتات آمینوترانسفراز (AST) با روش‌های آنزیماتیک و الکتروکمی لومینسانس (ECLIA) با استفاده از دستگاه‌های اتوآنالایزر (Cobas®C-311 و Cobas®E-411) و کیت‌های شرکت روچهٔ آلمان اندازه‌گیری شدند. مقاومت انسولینی نیز با استفاده از مدل هموستاز (HOMA-IR) و معادلهٔ زیر محاسبه شد (۶).

$$\text{HOMA-IR} = [\text{انسولین ناشتا } (\mu U/ml) \times \text{گلوکزناشتا } (mmol/\ L)] \div ۲۲/۵$$

برنامه‌های تمرینی در گروه‌های تجربی سه روز در هفته و به‌مدت هشت هفته در سالن ورزشی اجرا شد (جدول شمارهٔ یک). جلسات تمرینی دو گروه با گرم‌کردن بدن شروع شد که شامل پنج دقیقه دویدن آهسته و پنج تا ۱۰ دقیقه انجام‌دادن نرمش و حرکات کششی بود. سپس افراد برنامه‌های تمرینی را اجرا کردند. برنامهٔ گروه تمرین تناوبی شدید براساس پروتکل راسیل و همکاران (۱۹) بود که بعد از اجرای آزمایشی در یک نمونهٔ کوچک و به‌منظور همسان‌سازی با گروه تمرینی مدرسه‌محور تعدیل‌هایی در آن

صورت گرفت. این تمرین‌ها شامل دویدن یک مسافت بیست‌متری مشخص به‌مدت ۳۰ ثانیه و ۳۰ ثانیه استراحت فعال بین آن‌ها بود. مسافتی که هر فرد باید در مدت زمان ۳۰ ثانیه می‌دوید، براساس حداکثر سرعتی که در آزمون ۲۰ متر شاتل ران به‌دست آورده بود، اعمال شد و این مسافت هر دو هفته یک‌بار براساس رکورد جدید افزایش پیدا کرد.

جدول ۱- خلاصهٔ برنامه‌های تمرینی

Table1. Exercise Program Summary

تمرین	هفته‌های اول و دوم	هفته‌های سوم تا پنجم	هفته‌های ششم تا هشتم
مدرسه‌محور منتخب	آزمون ۲۰ متر شاتل ران فوتسال، بسکتبال، هندبال و طناب‌زنی زمان کل: ۵۰ دقیقه ACC ~ ۳۵۰-۳۰۰	آزمون۲۰ متر شاتل ران فوتسال، بسکتبال، هندبال و طناب‌زنی زمان کل: ۵۵ دقیقه ACC ~ ۴۰۰-۳۵۰	آزمون۲۰ متر شاتل ران فوتسال، بسکتبال، هندبال و طناب زنی زمان کل: ۶۰ دقیقه ACC ~ ۴۵۰-۴۰۰
تناوبی شدید	۲× (۶×۳۰s/۳۰s)* MAS ۱۰۰٪ ریکاوری = ۴ دقیقه زمان کل: ۳۶ دقیقه ACC ~ ۳۰۰-۲۵۰	۲× (۷×۳۰s/۳۰s) MAS ۱۰۵٪ ریکاوری= ۴ دقیقه زمان کل: ۳۸ دقیقه ACC ~ ۳۵۰-۳۰۰	۲× (۸×۳۰s/۳۰s) MAS ۱۱۰٪ ریکاوری= ۴ دقیقه زمان کل: ۴۰ دقیقه ACC ~ ۴۵۰-۴۰۰

ACC: کالری مصرفی تقریبی

* آزمودنی در دو دوره، شش تکرار دویدن ۳۰ ثانیه‌ای را با ۱۰۰ درصد حداکثر سرعت هوازی (MAS) انجام داد و بین هر تکرار، ۳۰ ثانیه ریکاوری با ۵۰ درصد حداکثر سرعت هوازی داشت. بین هر دوره، چهار دقیقه ریکاوری غیرفعال درنظر گرفته شد.

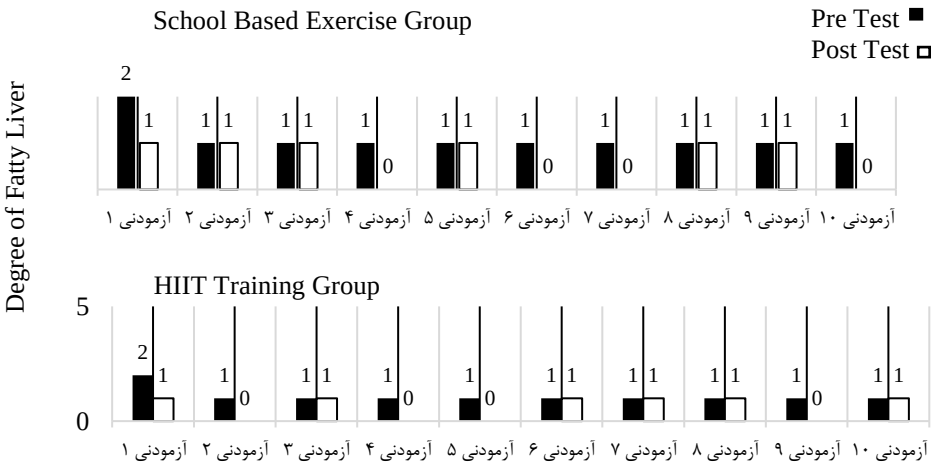
برنامهٔ گروه تمرین‌های مدرسه‌محور با توجه به برنامه‌های تمرینی، فعالیت و بازی‌های رایج آموزشگاهی در این سنین طراحی شد که شامل اجرای آزمون ۲۰ متر رفت و برگشت به‌عنوان یک شیوهٔ تمرین هوازی، تمرین مهارت‌ها و بازی‌های مهارتی (فوتسال، هندبال و بسکتبال) و طناب‌زنی بود که سه جلسه در هفته در سالن ورزشی انجام شد. سعی شد ضربان قلب آزمودنی‌ها در حین انجام‌دادن فعالیت‌ها بیشتر از ۱۵۰ ضربه در دقیقه حفظ شود که این امر با شمارش نبض کنترل شد. در انتهای جلسات تمرینی، افراد ۱۰ دقیقه فعالیت سردکردن شامل دویدن با شدت آهسته، نرمش و کشش‌های ایستا را انجام می‌دادند و همواره دو مربی بر فعالیت گروه‌های تمرینی نظارت داشتند. ارزیابی بعد از مداخلات شامل اندازه‌گیری پارامترهای متابولیکی، ترکیب بدن، اوج اکسیژن مصرفی، و سونوگرافی ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسهٔ تمرینی در وضعیت پیش از مداخلات تکرار شد.

همان‌گونه‌که در جدول شمارهٔ سه مشاهده می‌شود، سطح انسولین و مقاومت انسولینی کاهش معناداری در هر دو گروه داشت و همچنین کاهش معناداری در سطوح ALT و AST بعد از مداخلات ورزشی و تغییرات معناداری نیز در پروفایل لیپیدی آزمودنی‌ها مشاهده شد (جدول شمارهٔ سه).

ابتدا از آزمون شاپیرو-ویلک[1] برای تعیین توزیع طبیعی داده‌ها استفاده شد، سپس از آزمون‌های مجذور کای، ضریب همبستگی پیرسون، تحلیل کواریانس و آزمون تعقیبی بونفرنی به‌منظور مقایسهٔ میانگین گروه‌های تجربی به‌کار گرفته شد. سطح معناداری $P \leq 0.05$ درنظر گرفته شد و از نرم‌افزار اس.پی.اس.اس.[2] نسخهٔ ۲۳ برای تحلیل داده‌ها استفاده شد.

نتایج

مشخصه‌های بدنی و فیزیولوژیک آزمودنی‌ها در جدول شمارهٔ دو نشان داده شده است. تحلیل آماری و مقایسهٔ نتایج گروه ها در ابتدا حاکی از نبود تفاوت در درجهٔ سونوگرافی، سن و سطح بلوغ آزمودنی‌ها بود. بعد از مداخلات ورزشی، درجهٔ سونوگرافی گروه‌ها (شکل شمارهٔ یک)، وزن، شاخص توده بدن و درصد چربی آزمودنی‌ها کاهش معناداری یافت و اوج اکسیژن مصرفی افزایش معناداری در مقایسه با مقادیر پایه یافت و در دو گروه تمرین‌های تناوبی شدید و مدرسه‌محور تفاوت معناداری را نشان داد (جدول شمارهٔ دو).



شکل ۱- درجه کبد چرب قبل وبعد از مداخله درگروه های تجربی

Figure 1- Degree of Fatty Liver Before and After Interventions in Experimental Groups

1. Shapiro Wilks
2. SPSS

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار مشخصه‌های بدنی و فیزیولوژیکی آزمودنی‌ها

Table2. Mean and Standard Deviation of Physical and Physiological Characteristics of Subjects

HIIT Group (N=10)		SBE Group (N=10)		Variables
After Training	Before Training	After Training	Before Training	
4/2/4		4/2/4		مقیاس تانر (4/3/2) Tanner Scale
61.60±6.47#	64.35±6.77	64.05±10.84#	65.89±12.03	وزن (کیلوگرم) Weight (kg)
30.06±1.79#	30.51±2	29.69±2.09#	30.36±2.18	چربی بدن (درصد) Body fat (%)
38.61±1.75#£	35.13±2.29	37.35±2.72#	35.20±3.52	اوج اکسیژن مصرفی (میلی‌لیتر/کیلوگرم/دقیقه) VO_2 Peak (ml/k/min)

$P \leq 0.05$

معناداری درون‌گروهی (Significance Within the Groups)

£: معناداری بین‌گروهی (Significance Between Groups)

HIIT: High-Intensity Interval Training
SBE: School-Based Exercise
VO_2peak: Peak Oxygen Consumption

جدول ۳- متغیرهای متابولیکی مورد اندازه گیری قبل و پس از مداخلات ورزشی

Table 3- Metabolic Variables Measured Before and After Exercise Interventions

HIIT Group (N=10)			SBE Group (N=10)			Variables
Percentage of Changes	After Training	Before Training	Percentage of Changes	After Training	Before Training	
-10.8	32.2±6.19#	36.1±10.71	-8.7	33/4±7.91#	36.6±11.87	آلانین آمینو ترانسفراز ALT (U/L)
-13.8	31.3±6.55 #	36.3±13/6	-9.33	30.1±5.17 #	33.2±7.62	ASTآسپارتات آمینوترانسفراز (U/L)
-12.8	2.1±11.91#	4.1±13.66	-10.6	2±12.58#	3±14.7	انسولین Insulin (mU/mL)
-16.4	0.30±2.44#	0.85±2.92	-10.9	0.32±2.36#	0.48±2.65	HOMA-IR
-7.4	124.2±21.76#	134.2±36.89	-5.2	137.2±34.56#	144.8±41.82	تری‌گلیسرید TG (mg/dL)
2.3	55.04±6.1	53.82±7.07	5.6	59.6±5.5#	56.45±6.85	HDL (mg/dL)
-10	95.93±18.37#	106.59±32.9	-5.7	95.95±17.27#	101.79±22.56	LDL (mg/dL)

Data are mean ± SD

P≤0.05

#: Differences between time points within condition (pre-post)

£: Differences between groups

HIIT: High-intensity interval training

SBE: School–based exercise

ALT: Alanine aminotransferase

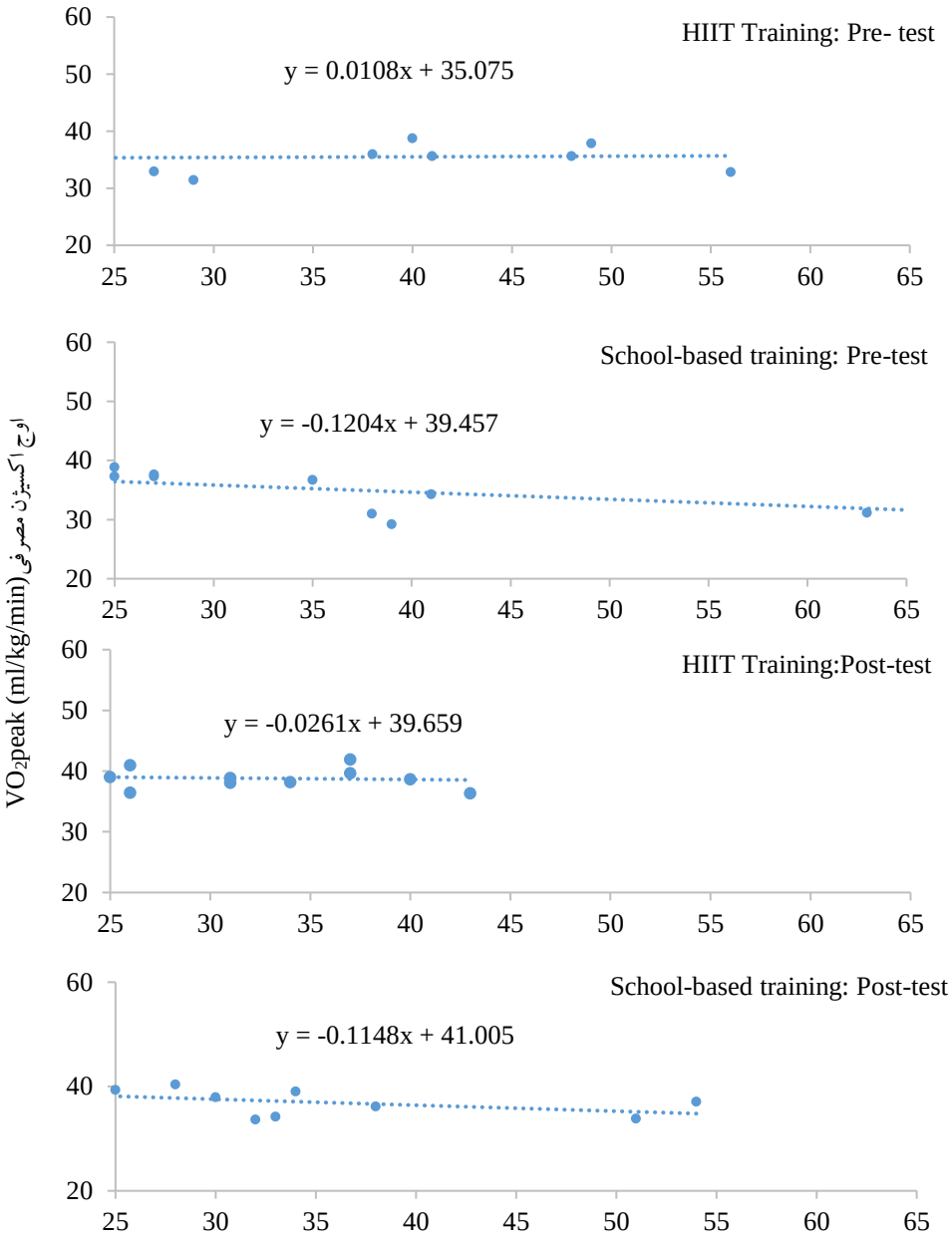
AST: Aspartate aminotransferase

HDL: High-density lipoprotein cholesterol

TG: Triglyceride

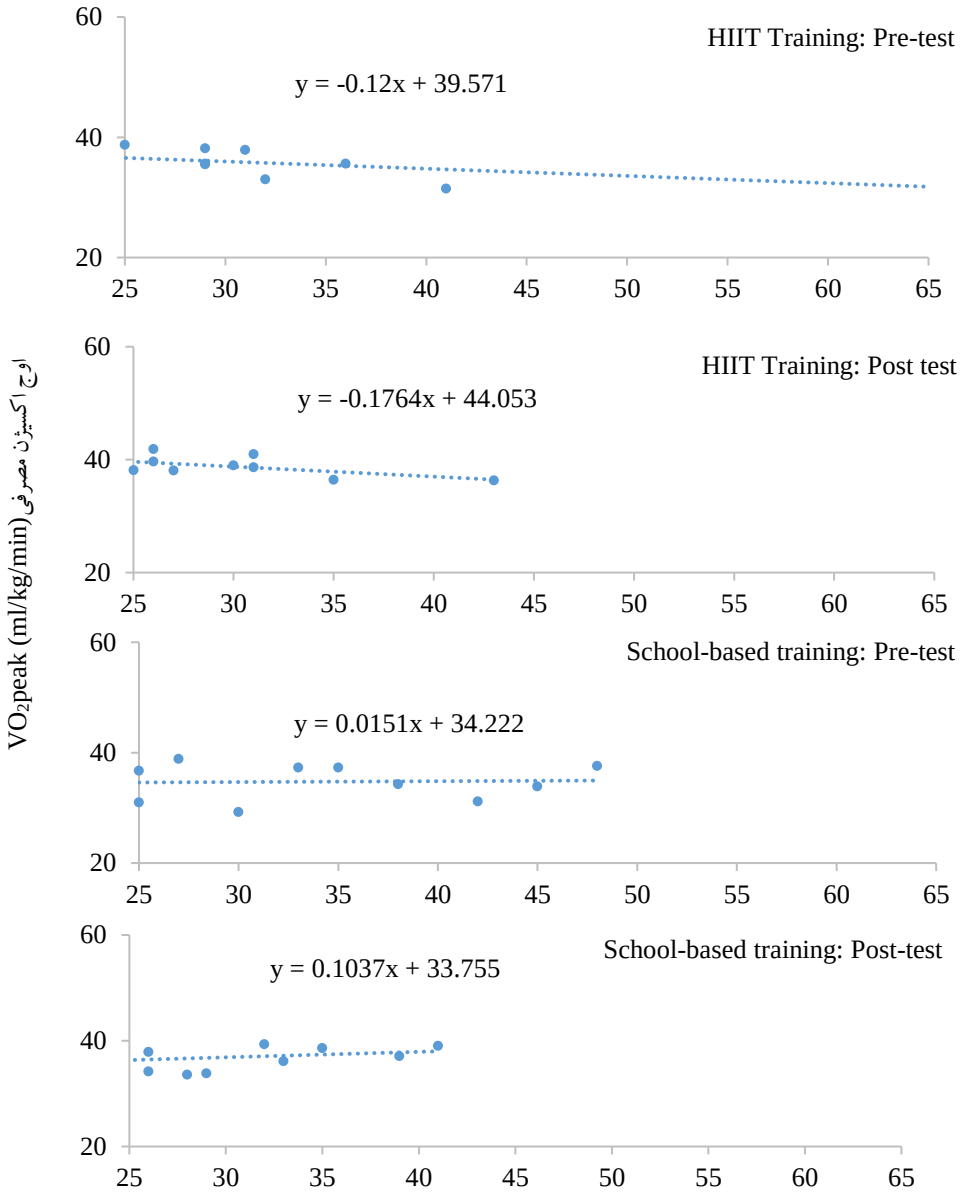
LDL: Low-density lipoprotein cholesterol

HOMA-IR: Homoeostasis Model Assessment index for Insulin Resistance



شکل ۲- ارتباط بین سطح آلانین آمینو ترانسفراز پلاسما و اوج اکسیژن مصرفی در گروه‌های تجربی

Figure 2- Relationship Between Level ALT and VO_2Peak In Experimental Groups



شکل ۳- ارتباط بین سطوح آسپارتات آمینوترانسفراز پلاسما و اوج اکسیژن مصرفی در گروه های تجربی

Figure 3- Relationship Between Level AST and VO_2 Peak in Experimental Groups

بحث و نتیجه‌گیری

این پژوهش با هدف اصلی مقایسهٔ اثر یک دوره تمرین‌های مدرسه‌محور و تناوبی شدید منتخب بر برخی متغیرهای مرتبط با بیماری کبد چرب، در نوجوانان دارای اضافه‌وزن و چاق پسر مبتلا به این کبد چرب انجام شد. نتایج تحلیل داده‌ها نشان داد که هر دو شیوهٔ تمرینی موجب کاهش سطوح آنزیم‌های ALT و AST شده است. هم‌راستا با این نتایج، مطالعات متعددی نیز نشان داده‌اند که بهبود آمادگی هوازی به کاهش مقاومت انسولینی و سطوح ALT آزمودنی‌ها منجر می‌شود (۲۱، ۲۰). آنزیم‌های AST و ALT، دو شاخص درخور توجه در ارزیابی آسیب‌های کبدی هستند و سطح آن‌ها در خون افراد مبتلا به کبد چرب افزایش دارد (۲۲)؛ البته سطوح طبیعی آنزیم ALT در افراد مبتلا به کبد چرب نیز مشاهده می‌شود و زمانی که از این آنزیم‌ها برای بررسی تغییرات کبدی درپی فعالیت ورزشی استفاده می‌شود، باید با احتیاط اقدام کرد (۱۸). مطالعاتی که اثر تمرین هوازی بر سطوح کبد چرب را بررسی و ازشیوه‌های متفاوتی استفاده کرده‌اند، درمجموع این تمرین‌ها را درکاهش سطح ALT و AST مؤثر می‌دانند (۲۳). در مطالعهٔ حاضر از شیوه‌های تمرینی مدرسه‌محور و تناوبی شدید استفاده شد و نتایج حاکی از تغییرات و کاهش معنادار در سطوح ALT (تمرین مدرسه‌محور ۸/۷ درصد در مقابل تمرین تناوبی شدید ۱۰/۸ درصد) و سطوح AST (مدرسه‌محور ۱۰/۶ درصد در مقابل تناوبی شدید ۱۲/۸ درصد) بین گروه‌های تجربی بود و همچنین بررسی نتایج سونوگرافی (تغییر در تقریباً ۵۰ درصد از افراد گروه‌های تجربی) هم‌راستا با تغییرات در آنزیم‌ها بود. براساس شکل‌های شمارهٔ دو و شمارهٔ سه، بین سطوح آنزیم‌های ALT و AST و ظرفیت هوازی آزمودنی‌ها رابطهٔ معکوس مشاهده شد؛ به‌طوری‌که پس از مداخلات ورزشی با افزایش ظرفیت هوازی در هر دو گروه تمرینی، مقادیر آنزیم‌های ALT و AST کاهش یافت. نکتهٔ جالب توجه اینکه، تغییرات در آنزیم‌های ALT و AST با توجه به شدت و نوع تمرین یکسان نیست؛ بنابراین، با توجه به داده‌های حاصل از این مطالعه می‌توان نتیجه‌گیری کرد که آنزیم‌های ALT و AST به تمرین‌های کم‌شدت، بهتر پاسخ می‌دهند.

در مطالعهٔ حاضر نیز هر دو گروه تمرینی افزایش معناداری را در اوج اکسیژن مصرفی بعد از مداخلات ورزشی نشان دادند (تمرین مدرسه‌محور ۶/۴۱ درصد در مقابل تمرین تناوبی شدید ۹/۳۸ درصد). در مطالعات متعددی بهبودی در اوج اکسیژن مصرفی در نوجوانان، درپی تمرین‌های تناوبی گزراش شده است، اما سازوکار دقیق چگونگی اثرهای تمرین‌های تناوبی شدید بر بهبود اکسیژن مصرفی بیشینه به‌خوبی شناخته نشده است. برخی پژوهشگران دوره‌های استراحت با شدت کمتر در بین تناوب‌ها را که باعث کامل‌شدن دوره‌های تمرینی با شدت زیاد در افراد می‌شود، محرک قوی‌تری برای دستگاه قلبی-عروقی در مقایسه با تمرین‌های تداومی با شدت متوسط می‌دانند (۲۴). شیوه‌های مختلف تمرین هوازی اثرها و پاسخ های متفاوتی بر کارکردهای فیزیولوژیک ایجاد می‌کنند؛ بنابراین، انتخاب و

به‌کارگیری شیوه‌های تمرینی مؤثر در کنترل چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن در کودکان و نوجوانان اهمیت زیادی دارد و به انجام‌دادن مطالعات بیشتری نیاز است.

در مطالعات متعددی افزایش مقاومت انسولینی در کودکان و نوجوانان چاق و دارای کبد چرب گزارش شده است (۲۵). در مطالعهٔ حاضر نیز درجاتی از مقاومت انسولینی مشاهده شد که بعد از اتمام مداخلات ورزشی تغییرات مثبت و معناداری در شاخص HOMA بعد از تمرین‌های مدرسه‌محور (۱۲/۱ درصد) و تناوبی (۱۵/۲ درصد) نشان داده شد، ولی بین دوگروه تغییر معناداری مشاهده نشد که حاکی از اثربخشی تقریباً یکسان این دو شیوهٔ تمرینی است. در مطالعات متعددی اثرهای مثبت تمرین هوازی بر مقاومت انسولینی در نوجوانان و جوانان نشان داده شده است (۲۶)، اما در برخی مطالعات محدود نیز بهبودی معناداری در سطوح چربی کبدی و مقاومت انسولینی آزمودنی‌ها گزارش نشده است (۲۷).

ارتباطی قوی بین چاقی و سطوح کبد چرب در کودکان گزارش شده است، به‌طوری‌که در یک مطالعه بیش از ۷۰ درصد از کودکان چاق دارای کبد چرب بودند (۲۸)؛ ازاین‌رو، کاهش وزن اضافه از طریق رژیم غذایی و تمرین‌های ورزشی به‌عنوان یک روش مطلوب در درمان کبد چرب مطرح شده است (۲۹). مطالعات مرتبط با کودکان نشان می‌دهند که کاهش متوسط در وزن اضافه و BMI موجب کاهش درخور توجه در سطوح ALT و بهبود عملکرد کبدی می‌شود (۳۰). در برخی مطالعات قبلی نیز گزارش شده است که ترکیبی از رژیم غذایی و فعالیت بدنی باعث بهبود آنزیم‌های کبدی و عملکرد کبدی، صرفاً با کاهش بین سه تا۱۰ درصدی وزن بدن می‌شود (۲۹). در مطالعهٔ حاضر، هر دو گروه کاهش معناداری را در وزن بدن (تمرین مدرسه‌محور ۲/۹۳ درصد در مقابل تمرین تناوبی شدید ۴/۲۵ درصد) بعد از تمرین‌های ورزشی تجربه کردند که با کاهش معناداری در سطوح ALT و AST هر دو گروه هم‌راستا بود. با توجه به اینکه آزمودنی‌های این مطالعه هیچ‌گونه محدودیت غذایی نداشتند، هر دو گروه کاهش چشمگیر وزن را تجربه کردند که این کاهش و بهبودی، در چربی کبدی به‌ترتیب پنج و شش نفر در گروه‌های تمرین‌های مدرسه‌محور و تناوبی بود. در مطالعهٔ حاضر، در هر دو گروه کاهش معناداری در درصد چربی بدن (تمرین مدرسه‌محور ۲/۲۳ درصد در مقابل تمرین تناوبی شدید ۱/۲۵ درصد) مشاهده شد که با مطالعهٔ راسیل و همکاران (۳۱) همخوان بود. سازوکار کاهش وزن و چربی بدن به‌دنبال تمرین‌های تناوبی شدید کاملاً مشخص نیست، اما افزایش در متابولیسم انرژی بعد از این تمرین‌ها از علل احتمالی این تغییرات است. علاوه بر این، تمرین‌های تناوبی شدید باعث افزایش سطوح آنزیم‌های میتوکندریایی و ظرفیت هوازی می‌شوند و درنتیجه به کاهش چربی منجر می‌شوند؛ ضمن اینکه بخشی از روند دوباره‌سازی گلیکوژن هنگام و بعد از تمرین تناوبی از طریق اکسیداسیون بیشتر چربی‌ها رخ می‌دهد (۱۹).

در مطالعات قبلی ارتباط بین پروفایل لیپیدی با آنزیم‌های کبدی و درجهٔ سونوگرافی در کبد چرب گزارش شده است (۳۲). در مطالعهٔ حاضر نیز مانند مطالعات گذشته (۳۴، ۳۳) پروفایل لیپیدی بعد از فعالیت بدنی با افزایش در HDL (تمرین مدرسه‌محور ۵/۶ درصد در مقابل تمرین تناوبی شدید ۲/۳ درصد) و کاهش در سطوح تری‌گلیسرید (تمرین مدرسه‌محور ۵/۲ درصد در مقابل تمرین تناوبی شدید ۷/۴ درصد) و LDL (تمرین مدرسه‌محور ۵/۷ درصد در مقابل تمرین تناوبی شدید ۱۰ درصد) همراه بود. کاهش در سطوح LDL در مقایسه با مقادیر پایه تغییرات معناداری را نشان داد، اما بین دو گروه تفاوت معناداری مشاهد نشد. شاید بخشی از تفاوت‌ها به‌دلیل تعداد آزمودنی‌های اندک، دورهٔ تمرینی کوتاه‌مدت و جنبه‌های تغذیه‌ای است؛ ضمن اینکه در برخی مطالعات اشاره شده است که سطوح LDL و HDL کمتر با فعالیت بدنی تغییر می یابد و بیشتر تحت‌تأثیر تغذیه قرار می‌گیرند (۳۵) و حتی یک درصد کاهش در LDL حدود دو درصد خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی را کاهش می‌دهد (۳۶). مکانیسم تحریکی فعالیت بدنی که موجب کاهش چربی‌های خون می‌شود، به‌طور کامل مشخص نیست، اما نشان داده شده است که فعالیت ورزشی می‌تواند تجزیهٔ چربی‌های خون را افزایش دهد و همچنین باعث افزایش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز (LPL) شود که این آنزیم باعث هیدرولیز شیلومیکرون‌ها، LDL و TG می‌شود و درنهایت موجب کاهش تجمع چربی در کبد می‌شود (۳۵).

به‌طورکلی، مطالعات محدودی دربارهٔ اثربخشی تمرین‌های تناوبی شدید در کنترل یا درمان بیماری کبد چرب کودکان انجام شده است و نشان داده شده است که تمرین تناوبی شدید در بیماران مبتلا به کبد چرب باعث کاهش چربی کبد، چربی بدن و بهبود سطوح AST و ALT می‌شود (۱۴). از نتایج مطالعهٔ حاضر می‌توان نتیجه‌گیری کرد که احتمالاً با افزایش مدت زمان تمرین‌ها و ایجاد محدودیت کالریک، بهبودی بیشتری در پارانشیم کبدی مشاهده شود. با وجود اهمیت تمرین‌های تناوبی شدید در کنترل و درمان بیماری‌های مرتبط با چاقی، اغلب افراد و به‌ویژه کودکان و نوجوانان، به شدت زیاد و سختی این تمرین‌ها و همچنین کاهش سطح انگیزه به‌عنوان یک عامل بازدارندهٔ مهم اشاره می‌کنند؛ بنابراین، معرفی راهبردهای جدید برای تشویق و پیروی نوجوانان به فعالیت بدنی منظم به‌منظور توسعهٔ آمادگی و تندرستی افراد ضروری است. کسب لذت حاصل از فعالیت بدنی یکی از اهداف مهم فعالیت‌های ورزشی است و نشان داده شد که کسب لذت از انجام‌دادن تمرین‌های مدرسه‌محور در این پژوهش، به کنترل و درمان کبد چرب کودکان چاق مبتلا کمک کرده است. نتیجه‌گیری می‌شود که تمرین‌های تناوبی شدید و مدرسه‌محور اثرهای تقریباً یکسانی بر بهبود پارامترهای سلامتی در ارتباط با کبد چرب در نوجوانان مبتلا به کبد چرب داشتند، اما با توجه به برخی محدودیت‌ها در اجرای تمرین‌های تناوبی شدید برای نوجوانان و همچنین پیروی آن‌ها از اجرای منظم تمرین‌های شدید

به‌وسیلهٔ افراد چاق مبتلا به کبد چرب، استفاده از تمرین‌های مدرسه‌محور در قالب بازی و اجرای مهارت‌های ورزشی، به‌صورت منظم و حداقل سه جلسه در هفته توصیه می‌شود؛ البته در پژوهش‌های آینده باید به متغیرهای تمرینی، حجم و شدت تمرین‌ها، جنسیت، نوع بیماری، نوع تغذیه و سایر عوامل توجه بیشتری شود.

پیام مقاله: مطالعه حاضر نشان داد که در کودکان و نوجوانان بدون تغییر در رژیم غذایی و استفاده از داروها می توان با انجام تمرینات ورزشی منظم، نسبت به کنترل بیماری کبد چرب در بزرگسالی اقدام کرد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه بخشی از رسالهٔ دکتری است که با حمایت مالی معاونت محترم پژوهش و فناوری دانشگاه اصفهان انجام شده است. بدین‌وسیله نویسندگان از همکاری ایشان، همهٔ اولیای آزمودنی‌ها و نوجوانان شرکت‌کننده در این پژوهش صمیمانه قدردانی می‌کنند.

منابع

1. Koot BG, de Groot E, van der Baan-Slootweg OH, Bohte AE, Nederveen AJ, Jansen PL, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk in children with obesity. Obesity (Silver Spring). 2015;23(6):1239-43.
2. Utz-Melere M, Targa-Ferreira C, Lessa-Horta B, Epifanio M, Mouzaki M, Mattos AA. Non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: lifestyle change-A systematic review and meta-analysis. Annals of Hepatology. 2018;17(3):345-54.
3. Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: A critical appraisal of current data and implications for future research. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;43(4):413-27.
4. AlKhater SA. Paediatric non-alcoholic fatty liver disease: An overview. Obes Rev. 2015;16(5):393-405.
5. Wong VW. Nonalcoholic fatty liver disease in Asia: A story of growth. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28(1):18-23.
6. Adibi A, Kelishadi R, Beihaghi A, Salehi H, Talaei M. Sonographic fatty liver in overweight and obese children, a cross sectional study in Isfahan. Endokrynol Pol. 2009;60(1):14-9.
7. Shiasi-Arani K, Haghshenas M, Talari HR, Akbari H, Hami K, Taghavi-Ardakani A, et al. Prevalence of fatty liver disease in obese children and adolescents who referred to pediatric clinic of Kashan university of medical sciences. Journal of Babol University of Medical Sciences. 2013;15(5):77-83.(In Persian).
8. Africa JA, Newton KP, Schwimmer JB. Lifestyle interventions including nutrition, exercise, and supplements for nonalcoholic fatty liver disease in children. Dig Dis Sci. 2016;61(5):1375-86.

9. Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, Thoma C, Moore S, Taylor R, et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. Gut. 2011;60(9):1278-83.
10. Pozuelo-Carrascosa DP, Cavero-Redondo I, Herráiz-Adillo Á, Díez-Fernández A, Sánchez-López M, Martínez-Vizcaíno V. School-based exercise programs and cardiometabolic risk factors: a meta-analysis. Pediatrics. 2018;142(5):1-11 .
11. Costigan SA, Eather N, Plotnikoff RC, Taaffe DR, Lubans DR. High-intensity interval training for improving health-related fitness in adolescents: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med. 2015;49(19):1253-61.
12. Verjans-Janssen SRB, van de Kolk I, Van Kann DHH, Kremers SPJ, Gerards S. Effectiveness of school-based physical activity and nutrition interventions with direct parental involvement on children's BMI and energy balance-related behaviors: A systematic review. PloS one. 2018;13(9):0204560.
13. Logan GR, Harris N, Duncan S, Schofield G. A review of adolescent high-intensity interval training. Sports Med. 2014;44(8):1071-85.
14. Hallsworth K, Thoma C, Hollingsworth KG, Cassidy S, Anstee QM, Day CP, et al. Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. Clin Sci (Lond). 2015;129(12):1097-105.
15. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. Arch Dis Child. 1976; 51(3):170-9.
16. Peterson MJ, Czerwinski SA, Siervogel RM. Development and validation of skinfold-thickness prediction equations with a 4-compartment model. Am J Clin Nutr. 2003;77(5):1186-91.
17. Matsuzaka A, Takahashi Y, Yamazoe M, Kumakura N, Ikeda A, Wilk B, et al. Validity of the multistage 20-M Shuttle-Run test for Japanese children, adolescents, and adults. Pediatr. Exerc. Sci 2004; 16(2):113-25.
18. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;67(1):328-57.
19. Racil G, Ben Ounis O, Hammouda O, Kallel A, Zouhal H, Chamari K, et al. Effects of high vs. moderate exercise intensity during interval training on lipids and adiponectin levels in obese young females. Eur J Appl Physiol. 2013;113(10):2531-40.
20. Kelishadi R, Cook SR, Amra B, Adibi A. Factors associated with insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease among youths. Atherosclerosis. 2009; 204(2):538-43.
21. De Lira CT, Dos Santos MA, Gomes PP, Fidelix YL, Dos Santos AC, Tenorio TR, et al. Aerobic training performed at ventilatory threshold improves liver enzymes and lipid profile related to non-alcoholic fatty liver disease in adolescents with obesity. J. Nutr. Health. 2017;23(4):281-8.
22. Sattar N, Forrest E, Preiss D. Non-alcoholic fatty liver disease. BMJ. 2014; 349:4596.
23. Vittorio JM, Lavine JE. Role of Exercise in Mitigating Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Diabetes Care. 2020;43(2):280-2.

24. Ross LM, Porter RR, Durstine JL. High-intensity interval training (HIIT) for patients with chronic diseases. J Sport Health Sci. 2016;5(2):139-44.
25. Mandato C, Lucariello S, Licenziati MR, Franzese A, Spagnuolo MI, Ficarella R, et al. Metabolic, hormonal, oxidative, and inflammatory factors in pediatric obesity-related liver disease. J Pediatr. 2005;147(1):62-6.
26. Nassis GP, Papantakou K, Skenderi K, Triandafillopoulou M, Kavouras SA, Yannakoulia M, et al. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. Metabolism. 2005;54(11):1472-9.
27. Devries MC, Samjoo IA, Hamadeh MJ, Tarnopolsky MA. Effect of endurance exercise on hepatic lipid content, enzymes, and adiposity in men and women. Obesity (Silver Spring). 2008;16(10):2281-8.
28. Alisi A, Manco M, Vania A, Nobili V. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease in 2009. J Pediatr. 2009;155(4):469-74.
29. Oh S, Han G, Kim B, Shoda J. Regular exercise as a secondary practical treatment for nonalcoholic fatty liver disease. Exerc Med. 2018;2(4):1-8
30. Nobili V, Alisi A, Raponi M. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: preventive and therapeutic value of lifestyle intervention. World J Gastroenterol. 2009;15 (48): 6017-22.
31. Astorino TA, Schubert MM, Palumbo E, Stirling D, McMillan DW. Effect of two doses of interval training on maximal fat oxidation in sedentary women. Med Sci Sports Exerc. 2013;45(10):1878-86.
32. Abdelbasset WK, Tantawy SA, Kamel DM, Alqahtani BA, Soliman GS. A randomized controlled trial on the effectiveness of 8-week high-intensity interval exercise on intrahepatic triglycerides, visceral lipids, and health-related quality of life in diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. Medicine (Baltimore). 2019;98(12):14918.
33. Leite N, Milano G, Cieslak F, Lopes W, Rodacki A, Radominski R. Effects of physical exercise and nutritional guidance on metabolic syndrome in obese adolescents. Brazilian J Phy Therapy. 2009;13:73-81.
34. Silva DAS, Petroski EL, Pelegrini A. Effects of aerobic exercise on the body composition and lipid profile of overweight adolescents. Rev. Bras. de Cienc. do Esporte. 2014;36 (2):295-309.
35. Wang Y, Xu D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. Lipids Health Dis. 2017;16(1):1-8.
36. Goldner D, Lavine JE. NAFLD in children: Unique considerations and challenges. Gastroenterology. 2020;158(7):1967-83.

ارجاع‌دهی

ایرجی حمدالله، میناسیان وازگن، کلیشادی رویا. اثر دو شیوهٔ تمرینی منتخب بر آنزیم‌های کبدی و پروفایل لیپیدی نوجوانان چاق مبتلا به کبد چرب. فیزیولوژی ورزشی. پاییز۱۳۹۹؛ ۱۲(۴۷): ۵۴ـ۳۷. شناسهٔ دیجیتال: 10.22089/spj.2020.8057.1971

Iraji H, Minasian V, Kelishadi R. Effect of Two Exercise Modalities on Some Liver Enzymes and Lipid Profile of Adolescents with Fatty Liver. Sport Physiology. Fall 2020; 12(47): 37-54. (In Persian). DOI: 10.22089/spj.2020.8057.1971

Effect of Two Exercise Modalities on Some Liver Enzymes and Lipid Profile of Adolescents with Fatty Liver

H. Iraji[1], V. Minasian[2], R. Kelishadi[3]

1. Ph.D. Student of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Iran
2. Associate Professor of Exercise physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Iran (Corresponding Author)
3. Professor, Child Growth and Development Research Center, Research Institute for Primordial Prevention of Non-Communicable Disease, Isfahan University of Medical Sciences, Iran

Received: 2019/10/31 **Accepted: 2019/07/09**

Abstract

The risk for nonalcoholic fatty liver (NAFLD) disease is directly related to the body mass index, with obese children being most at risk for NAFLD. The main aim of this study was to evaluate the changes in some liver enzymes and lipid profile of adolescents with fatty liver, following a selected school based and high intensity interval training. Thirty adolescent boys (aged11-14year) with obesity (based on $\geq 95^{th}$ percentile of body mass index and age growth chart) and clinically defined as NAFLD disease were divided equally into the high intensity interval training (BMI; 26.51±1.83kg/m^2, n=10), and selected school-based exercises (BMI; 26.69±2.45kg/m^2, n=10). Hepatic ultrasonography, VO_2peak, lipid profile, insulin resistance, AST and ALT levels of subjects were measured before and after the SBE (45-60 min. selected exercise and games) and HIIT (36-40 min Running at 100-110 maximum aerobic speed) protocols. ANCOVA statistics was used to analysis of data and results showed that there was a significant increase in VO_2peak of groups after exercise intervention (P=0.001). Also, there were significant reductions in insulin resistance (P=0.01), triglyceride, alanine amino transferase and aspartate amino transferase levels in both groups (P=0.01). HDL levels increased significantly only in SBE group (P=0.048), but there were no significant differences between LDL levels of groups (P=0.250). Therefore, we concluded that both selected school based and high intensity interval training protocols were equally effective in improving some health parameters in children with obesity and fatty liver.

Keyword: Lipid Profile, NAFLD, Exercise Training.

1. Email: iraji.hamid@gmail.com
2. Email: v.minasian@spr.ui.ac.ir
3. Email: kelishadi@med.mui.ac.ir