Paramedical Sciences and Military Health

P-ISSN: 2423-7507 ISSN:2538-3086

Homepage: jps.ajaums.ac.ir

The Effect of Physical Activity on Patients with Non Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review Article

Mohammad Babaei[1]*, Ameneh Pourrahim[1], Marafet Siah Kouhian[1], Farnaz Seify[1], Reza Farzizadeh[1]

[1] Department of Sports Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran.

ARTICLE INFO

Article Type:
Review Article

Article History:
Received: 2024/03/08
Received in revised form: 2024/04/22
Accepted: 2024/05/20
Published:2024/06/30

Corresponding Author:
Mohammad Babaei

Email:
M.Babaei9674@gmail.comr

Abstract

Introduction : Non alcoholic fatty liver disease is the most common chronic liver disease that it leads to fibrosis, cirrhosis and destruction of liver cells if it was left untreated. Changing the lifestyle and doing physical activity can be the main factors in the prevention and treatment of this disease. The purpose of this study is to investigate the effect of physical activity on patients with non alcoholic fatty liver disease.

Materials and Methods: This study aims to investigate the effect of physical activity on patients with non alcoholic fatty liver disease. To reach this aim, 32 research articles were prepared from the scientific databases including PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Science and SID during the period of 2011 to 2024. Moreover, these articles have been analyzed and the conclusion has been drawn from them.

Results: Physical activity increases AMPK, PPAR-α/γ, T3, GLP-1, UCP-1, it reverses intestinal microbiome dysbiosis ,and it decreases FGF-21, ASK-1, PAMPs and ROS in patients with fatty liver.

Conclusion: Regular physical activity as an effective non pharmacological method can be used to prevent and treat non alcoholic fatty liver disease.

Keywords: non alcoholic fatty liver, fibrosis, liver cirrhosis, physical activity.

Cite this article: Babaei M, Pourrahim A, siahkohian M, Seify F, Farzizadeh R. The Effect of Physical Activity on Patients with Non Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review Article. Paramedical Sciences and Military Health 2024; 19 (2) :62-75.

© The Author(s).

: https://doi.org/10.22034/JPSMH.19.2.62

Publisher: Aja University of Medical Sciences

علوم پیراپزشکی و بهداشت نظامی
شاپای چاپی: ۷۵۰۷-۲۴۲۳ شاپای الکترونیکی: ۳۰۸۶-۲۵۳۸
Homepage: htt://jps.ajaums.ac.ir

تأثیر فعالیت بدنی بر بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی: مقاله مروری

محمد بابائی[1*]، آمنه پوررحیم[1]، معرفت سیاه کوهیان[1]، فرناز سیفی[1]، رقیه افروندہ[1]، رضا فرضی‌زاده[1]

[1] گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران.

اطلاعات مقاله

نوع مقاله
مقاله مروری

سابقه مقاله
دریافت: ۱۴۰۳/۱۲/ ۱۸
ویرایش: ۱۴۰۳/۰۲/۰۳
پذیرش: ۱۴۰۳/۰۲/۳۱
انتشار برخط: ۱۴۰۳/۰۴/۱۰

* نویسنده مسئول: محمد بابائی

آدرس الکترونیکی:
M.Babaei9674@gmail.comr

چکیده

مقدمه: بیماری کبد چرب غیر الکلی شایع ترین بیماری مزمن کبدی است که در صورت عدم درمان، منجر به فیبروز، سیروز و تخریب سلول‌های کبد می‌شود. تغییر در سبک زندگی و انجام فعالیت بدنی می‌تواند از عوامل اصلی در پیشگیری و درمان این بیماری باشد. هدف مطالعه حاضر بررسی تأثیر فعالیت بدنی بر بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه با هدف بررسی تأثیر فعالیت بدنی تأثیر فعالیت بدنی بر بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی، تعداد ۳۲ عدد مقاله پژوهشی که از پایگاه‌های علمی PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Science و SID تهیه شده‌اند (در بازه زمانی ۲۰۱۱ تا ۲۰۲۴) را مورد مطالعه و بررسی قرار داده و نتیجه‌گیری می‌کند.

یافته‌ها: انجام فعالیت بدنی باعث افزایش T۳، PPAR-α/γ، AMPK، GLP-۱، UCP-۱ و معکوس کردن دیس‌بیوز میکروبیوم روده و کاهش FGF-۲۱، ASK-۱، PAMPs و ROS در بیماران مبتلا به کبد چرب می‌شود.

نتیجه‌گیری: انجام منظم فعالیت بدنی به عنوان یک روش غیر دارویی مؤثر، می‌تواند برای پیشگیری و درمان بیماری کبد چرب غیر الکلی مورد استفاده قرار گیرد.

کلید واژه‌ها: کبد چرب غیر الکلی، فیبروز، سیروز کبدی، فعالیت بدنی.

استناد: بابائی محمد، پوررحیم آمنه، سیاه کوهیان معرفت، سیفی فرناز، فرضی زاده رضا. تأثیر فعالیت بدنی بر بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی: مقاله مروری. علوم پیراپزشکی و بهداشت نظامی. ۱۴۰۳؛ ۱۹ (۲) :۶۲-۷۵.

ناشر: دانشگاه علوم پزشکی ارتش.
© نویسندگان.
doi: https://doi.org/10.22034/JPSMH.19.2.62
CC BY NC

مقدمه

شـیوع بیماری کبد چرب غیر الکلی[۱](NAFLD) در سطح جهانی در حال افزایش است و انتظار می‌رود تا سال ۲۰۳۰ به علت اصلی پیوند کبد تبدیل شـود (۱). NAFLD شامل طیف وسـیعی از بیماری‌ها از استئاتوز[۲] ساده کبدی تا اسـتئاتوهپاتیت غیر الکلی[۳] (NASH)، فیبروز کبدی[۴]، سیروز[۵] و کارسـینوما سلولی کبدی[۶] (HCC) اسـت. NAFLD شیوع تخمینی ۲۵ درصدی در جمعیت عمومی دارد که در جمعیت‌های مبتلا به بیماری‌های متابولیـک نیز شـیوع بالاتـری دارد (۲). بیماران مبتلا بـه دیابت نوع ۲[۷] (T2D) شیوع NAFLD تا ۷۵٪ را نشـان می‌دهند و بیماران چاق شدید نرخ شیوع حتی ۹۰٪ را نشـان می‌دهند (۳, ۴). NAFLD به عنوان یک بیماری سیسـتمیک اولیه در دهه گذشـته شاخته شده اسـت و مهم‌تر از همه بیماری‌های خارج کبدی ماننـد بیماری‌های قلبی عروقی[۸] (CVD) عوامـل اصلـی مرگ و میر در این جمعیت هسـتند (۵). در سـطح جهانی شـیوع NAFLD ۲۵ درصـد تخمین زده می‌شـود. از ۱۳درصد در آفریقا تا ۲۳درصد در اروپا و ۳۲درصد در خاورمیانه متغیر اسـت (۶). NAFLD با تجمع بیش از حد چربی در کبد، مرتبط با مقاومت به انسـولین[۹] (IR) بر اسـاس تکنیک‌های تصویربرداری یا بافت شناسی تعریف می‌شود. علاوه بـر این، علل ثانویه اسـتئاتوز کبدی مانند مصرف الـکل باید در نظر گرفته شـود (۷). اضافه وزن، افزایش شـاخص توده بدن از ۲۵، افزایش فشـار خون شـریانی، افزایش تری‌گلیسرید و کاهش لیپوپروتئین با چگالی بالا[۱۰] (HDL-c)، پیـش دیابت و پروتئین واکنشـی C[۱۱] از علائم افراد مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی هستند (۸).

پاتوفیزیولوژی NAFLD

مصـرف بیش از حد مواد مغذی می‌توانـد منجر به دیس بیوز[۱۲](عدم تعادل گونه‌های میکروبی) در دسـتگاه گوارش شـود. انتقال الگوهای مولکولی مرتبط با میکروب به کبد از طریق ورید باب و به گردش خون سیسـتمیک از طریـق افزایـش نفوذپذیری سـد روده‌ای می‌تواند واکنـش های پیش التهابـی را در کبـد ایجاد کند. از طرف دیگر، برخـی از اجزای رژیم غذایی نیز می‌توانند به طور مسـتقیم مکانیسم‌های بیماری مرتبط را در بافت کبد ایجاد کنند (۹, ۱۰).

سمیت چربی[۱۳]

یکی از مشـخصه‌های NAFLD در سـطح آسیب شناسی بافت[۱۴]، تجمع قطرات چربی در سـلول های‌کبدی اسـت (۱۱). سـنتز بیـش از حد تری گلیسـیرید در سـلول‌های کبدی علت کبد چرب اسـت که در NAFLD رخ می‌دهد. بافت چربی سـفید ۶۰ درصد، لیپوژنز سـایر منابع ۲۶ درصد و مصرف غذای پرچرب یا قندی ۱۵ درصد سوبسترا را برای سنتز لیپید فراهم می‌کنـد (۱۲). کینازهای مرکزی ژرمینال (GCKIII) III[۱۵] و کیناز شـبه استریل پسـتانداران-۲۰[۱۶]، MST-4 و MST-3 با افزایش شدت بیماری در بیمـاران NAFLD مرتبـط هسـتند (۱۳, ۱۴). آزمایش‌های خاموش کردن siRNA در سـلول‌های کبدی انسـان نشان داد که کاهش سطوح MST3، MST4، و پروتئیـن کینـاز سـرین/ترئونین- ۲۴[۱۷] (STK24) منجر به کاهش سـنتز تری آسیل گلیسـرول (TAG) و در نتیجه کاهش تشـکیل قطرات چربی شـد. علاوه بر این، به نظر می رسـد که این سـه پروتئین بتا اکسیداسـیون را مهار می‌کنند و در نتیجه استرس اکسیداتیو را تحریک می‌کنند، که یک پاتومکانیسم کلیدی سمیت چربی در NAFLD اسـت (۱۴, ۱۵). ترکیب دیگر با عملکردهای سـمیت چربی، کلسـترول آزاد اسـت. تجمع کلسـترول آزاد می‌توانـد منجر به ایجاد کریسـتال‌های کلسـترول در قطرات چربی شود که با فیبروز NASH (التهاب کبدی غیر الکلی) در گروه انسـانی همراه است (۱۶). کلسترول آزاد، کبد را نسبت به ایجاد استئاتوهپاتیت ناشـی از فاکتور نکروز تومور[۱۸] (TNF) و اسید چرب سـنتتاز[۱۹] (FAS) در مدل‌های جوندگان حسـاس می‌کننـد. این به دلیل کاهـش گلوتاتیون[۲۰] میتوکندری اسـت. کاهش سـطح گلوتاتیون می‌تواند منجر به افزایش تولید گونه‌های اکسـیژن واکنشی[۲۱] (ROS) و در نتیجه فرآیندهای پیش التهابی در سلول شود (۱۷). علاوه بر مصرف بیش از حد کالری و افزایش مصرف فروکتوز، یکی از عوامل اصلی ابتلا به NAFLD اسـت. فروکتوز از طریق نوشـیدنی های شـیرین و غذاهای فرآوری شده به دسـت می‌آید. فروکتوز لیپوژنز را با افزایش سوبسـتراهای موجود برای سـنتز اسـیدهای چرب از طریق اثر آلدولاز B و کتوهگزوکیناز و همچنین با فعـال کردن پروتئین اتصـال دهنده عناصر تنظیم کننده اسـترول c[۲۲]۱

1 - Non-alcoholic fatty liver disease
2 - Steatosis
3 - Non-alcoholic steatohepatitis
4 - Liver fibrosis
5 - Cirrhosis
6 - Hepatocellular carcinoma
7 - Type 2 diabetes
8 - Cardiovascular disease
9 - Insulin resistance
10 - High-density lipoprotein
11 - C-reactive protein
12 - Dysbiosis
13 - Lipotoxicity
14 - Histopathologic
15 - Germinal centre kinase III
16 - Kinases Mammalian sterile 20-like
17 - Serine/threonine-protein kinase 24
18 - Tumour necrosis factor
19 - Fatty acid synthetase
20 - Glutathione
21 - Reactive oxygen species
22 - Sterol regulatory element-binding protein 1c

(SREBP۱c)) و غیره افزایش می‌دهد (۱۸).

مقاومت به انسولین

NAFLD اغلب با ویژگی‌های سندرم متابولیک نیز ظاهر می‌شود. کبد ارگان مرکزی متابولیسم است، بنابراین یک رابطه نزدیک بین NAFLD و IR وجود دارد (۱۹). افزایش FFA می‌تواند IR کبدی را در انسان القا کند. IR کبدی با محتوای دی اسیل گلیسرول[1] داخل کبدی (DAG) در کبد افراد چاق و غیر دیابتی مرتبط است. محتوای DAG در کبد با پروتئین کیناز C اپسیلون فعال (PKC-ε) در ارتباط است. استئاتوز کبدی ناشی از تغذیه کوتاه مدت چربی، منجر به فعال شدن کینازهای PKC- ε و کیناز JNK۱ (c-Jun N-terminal 1) می‌شود که با عمل سوبستراهای گیرنده انسولین ۱و۲[2] تداخل دارند و باعث ایجاد مقاومت به انسولین می‌شوند (۲۰). IR محرک مهم التهاب در کبد است. در موش‌های مبتلا به IR، فاکتور هسته‌ای کاپا-B کیناز زیرواحد بتا[3] (IKK-β) در کبدشان بیان شد (۲۱). IKK-β توسط استرس اکسیداتیو و سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNF فعال می‌شود که در بیماران NAFLD افزایش می‌یابد (۲۲, ۲۳).

تشخیص بالینی NAFLD

آزمایش‌های سرمی مانند اندازه گیری مقادیر آسپارتات آمینوترانسفراز[4] (AST)، آلانین آمینوترانسفراز[5] (ALT)، آلکالین فسفاتاز[6] (ALP)، نسبت ALT/AST، روش‌های عکس برداری مانند سونوگرافی، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی[7] (MRI) و سی‌تی اسکن[8] و نمونه برداری از کبد برای تشخیص NAFLD استفاده می‌شود (۲۴).

سبک زندگی بی تحرک با افزایش ریسک ابتلا به NAFLD همراه است. افراد چاق و افراد بدون فعالیت بدنی، سطوح بالایی از اسیدهای چرب آزاد کبدی را در مقایسه با همتایان فعال خود نشان می‌دهند (۲۵, ۲۶). در نتیجه، انجام منظم فعالیت‌های بدنی سازمان یافته که با در نظر گرفتن دقیق عواملی مانند شدت، تعداد جلسات و مدت زمان مشخص می‌شود، ممکن است به کاهش پیشرفت NAFLD کمک کند. در این زمینه، اصلاح شیوه زندگی، مانند افزایش فعالیت بدنی و تمرینات ورزشی، در مقایسه با درمان طولانی مدت مبتنی بر دارو هزینه مالی پایینی دارد.

1 - Diacylglycerol
2 - Insulin receptor substrates 1 and 2
3- Nuclear factor kappa-B kinase subunit beta
4 - Aspartate aminotransferase
5 - Alanine aminotransferase
6 - Alkaline phosphatase
7 - Magnetic resonance imaging
8 - Computerized tomographic scanning

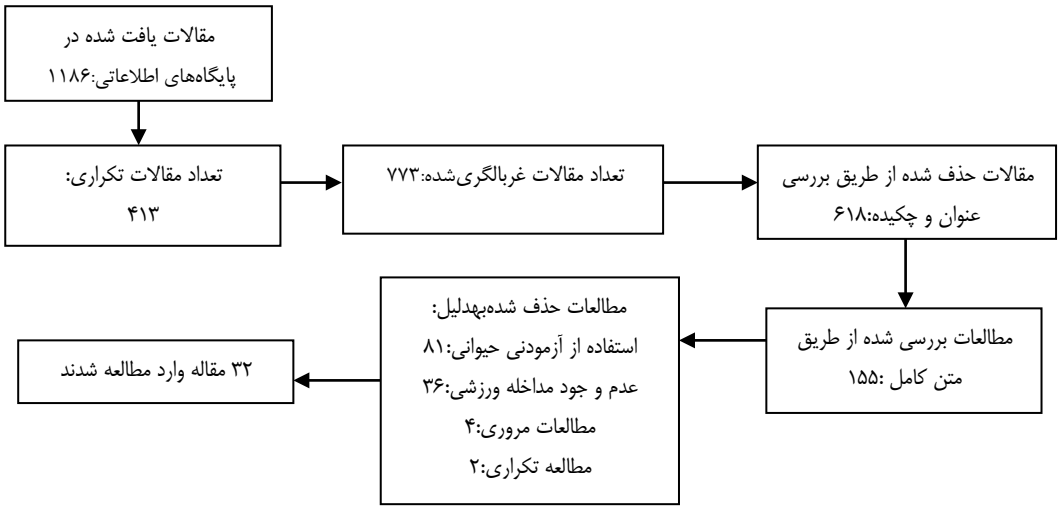
علاوه بر این، سایر عوامل خطر زا متابولیک مانند مقاومت به انسولین، دیس لیپیدمی، چاقی، دیابت نوع دو، فشار خون بالا و بیماری‌های قلبی عروقی را در بیماران مبتلا به NAFLD بهبود می‌بخشد (۲۷). با این‌حال، طبق دانش‌ما این شواهد جدید که فعالیت بدنی را با بیماری کبد چرب غیر الکلی و عوارض آن مرتبط می‌کند، به طور انتقادی ارزیابی نشده‌اند. بنابراین، در این مقاله، شواهد منتشر شده را مرور می‌کنیم تا مشخص کنیم که آیا فعالیت بدنی می‌تواند به عنوان ابزار درمانی برای NAFLD و عوارض آن استفاده شود یا خیر. امید است که اطلاعات ارائه شده برای پزشکان، فیزیولوژیست‌های ورزشی و کسانی که به سلامت شخصی یا عمومی علاقه مند هستند، ارزشمند باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه با تمرکز بر موضوع تأثیر فعالیت بدنی بر بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی، در اردیبهشت، خرداد و تیر ماه ۱۴۰۳ انجام شد. از پایگاه مقالات PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Science و SID در این مطالعه استفاده گردید. معیارهای انتخاب مقالات به پژوهش حاضر، شامل این موارد بودند: ۱- مقالات اصیل و علمی پژوهشی باشند. ۲- مقالات در بازه زمانی ۲۰۱۱ تا ۲۰۲۴ باشند. ۳- آزمودنی‌های مطالعات، انسان باشند. ۴- مطالعات صرفاً پاسخ فعالیت ورزشی را بررسی کرده باشند. ۵- طول مدت پروتکل تمرینی کمتر از دو هفته نباشد. معیارهای خروج از تحقیق حاضر، شامل این موارد بودند: ۱- مقالات مروری باشند. ۲- طول مدت پروتکل تمرینی یک جلسه‌ای و حاد باشد. ۵- آزمودنی‌ها همزمان با تمرین از انواع مکمل و دارو استفاده کرده باشند. جستجوی اولیه، شامل اصطلاحات زیر بود (جدول-۱). بعد از غربال‌گری مقالات، تعداد ۳۲ مقاله علمی پژوهشی برای مطالعه و بررسی وارد تحقیق حاضر شدند (شکل-۱).

جدول ۱- اصطلاحات استفاده شده برای جستجوی مقالات

"Randomized controlled trial" OR "Random" OR "RCT"	"Non-alcoholic fatty liver disease" OR "NAFLD" OR "non-alcoholic steatohepatitis" OR "NASH"	"Exercise" OR "Training" OR "Aerobic training" OR "Aerobic exercise" OR "Resistance exercise" OR "Resistance training" OR "high-intensity interval training" OR "high-intensity interval exercise" OR "HIIT"



شکل ۱- فلوچارت انتخاب مطالعات

جدول۲- مطالعات مورد بررسی

ردیف	نویسندگان	آزمودنی‌ها	مداخله	نتایج
۱	بیات و همکاران(۲۰۲۳)(۲۸)	گروه یوگا (n= ۱۸) کنترل (n= ۱۹)	۸ هفته تمرین یوگا (۳جلسه در هفته، ۵۰-۹۰ دقیقه)	کاهش معنی‌دار گرید کبد و چربی کبد در گروه یوگا
۲	جمشیدپور و همکاران (۲۰۲۳)(۲۹)	۳ گروه ۸ نفری: AT، مکمل و کنترل	۸ هفته تمرین هوازی(۳جلسه در هفته، ۳۰-۴۵ دقیقه) ا شدت ۱۱-۱۳ شاخص بورگ	کاهش معنی‌دار AST, ALT و چربی کبد در گروه تمرین
۳	یانگ و همکاران۱(۲۰۲۳) (۳۰)	تمرین(n= ۲۷) کنترل (n= ۲۷)	۱۲ هفته تمرین با شدت FAT max (۴جلسه در هفته، ۶۰دقیقه)	کاهش معنی‌دار MDA افزایش معنی‌دار GSH-PX, SOD در گروه تمرین
۴	نوروزپور و همکاران(۲۰۲۲)(۳۱)	۲ گروه ۱۲ نفری: تمرین و کنترل	۱۰ هفته تمرین ترکیبی(۳جلسه در هفته، ۱۵-۳۰دقیقه) با شدت ۵۰-۷۵٪ HRmax RT: با شدت ۵۰-۷۵٪۱RM	کاهش معنی‌دار AST, ALT ، تری گلیسرید،IL۱۸ افزایش معنی‌دار IL۱۰ در گروه تمرین
۵	پانچای و همکاران۲ (۲۰۲۱)(۳۲)	(n= ۱۸)AT (n= ۱۷)RT	۱۲ هفته تمرین (۵ جلسه در هفته) ۶۰ دقیقه تمرین هوازی با شدت ۶۰-۷۰٪ HRmax ۶۰ دقیقه تمرین مقاومتی فول بادی با شدت ۶۰٪۱RM	کاهش معنی‌دار محتوی چربی کبد و مقاومت به انسولین در دو گروه تمرینی
۶	بهرام و همکاران (۲۰۲۱)(۳۳)	۴ گروه ۱۰ نفری: تمرین، مکمل تمرین+مکمل کنترل	۸ هفته تمرین تناوبی (۳جلسه در هفته، ۶۰ دقیقه) با شدت ۸۰-۹۵٪ ضربان قلب ذخیره	کاهش معنی‌دار AST,ALT,ALP در گروه تمرین
۷	اکبرزاده و همکاران(۲۰۲۱)(۳۴)	۳ گروه ۸ نفری: AT، محدودیت کالری، AT+محدودیت کالری	۱۲ هفته تمرین هوازی (۴ جلسه در هفته) با شدت ۶۵-۸۰٪ ضربان قلب ذخیره	کاهش معنی‌دار چربی کبد، LDL در گروه تمرین
۸	کشاورزی و همکاران(۲۰۲۰)(۳۵)	۴گروه ۱۰ نفری: AT AT+مکمل، مکمل کنترل	دو هفته شاتل ران	کاهش معنی‌دار کلسترول،تری‌گلیسرید AST وLDL افزایش معنی‌دار HDL درگروه تمرین

1 - Yang et al
2 - Phunchai et al

جدول۲- مطالعات مورد بررسی

ردیف	نویسندگان	آزمودنی‌ها	مداخله	نتایج
۹	بیگی و همکاران(۲۰۲۰)(۳۶)	۲گروه ۱۰ نفری تمرین و کنترل	۶هفته تمرین هوازی+پیلاتس(۴جلسه در هفته، ۴۰-۷۰دقیقه) با شدت ۶۰-۴۰، ۹۰-۷۰٪ HRmax	کاهش معنی‌دار AST, ALT ، تری گلیسرید و کاهش گرید کبد
۱۰	مرادی و همکاران (۲۰۲۰)(۳۷)	(n= ۱۵) RT (n= ۱۵) RT+مکمل مکمل	۱۲ هفته تمرین مقاومتی غیر خطی	کاهش معنی‌دار AST,ALT در گروه تمرین مقاومتی
۱۱	رجبی و همکاران(۲۰۲۰)(۳۸)	اینتروال هوازی + (n= ۱۱)RT کنترل (n= ۱۱)	۱۲ هفته تمرین، ۳جلسه در هفته اینتروال هوازی: ۲-۵ ست ۴ دقیقه‌ای، با شدت۷۰-۷۵٪ HRmax RT: تمرین دایره‌ای با شدت ۶۰ تا ۷۵٪1RM	کاهش معنی‌دار ابعاد کبد و چربی کبد در گروه تمرین
۱۲	عبدالباسط و همکاران۱(۲۰۲۰)(۳۹)	تمرین هوازی با شدت بالا (=۱۶n) هوازی با شدت متوسط(۱۵ =n) کنترل(n= ۱۶)	۸ هفته (۳جلسه در هفته، ۴۰دقیقه) هوازی با شدت بالا: ۳ست ۴ دقیقه، ۸۰-۸۵٪ VO2max بین ست‌ها ۲ دقیقه، ۵۰٪ VO2max هوازی با شدت متوسط: ۶۰-۷۰٪ HRmax	کاهش معنی‌دار چربی احشایی،LDL و ALT افزایش معنی‌دار HDL در دوگروه تمرین
۱۳	افسرده و همکاران(۲۰۱۹)(۴۰)	۴گروه ۱۰ نفری: AT AT+مکمل، مکمل کنترل	۸ هفته تمرین هوازی (۳جلسه در هفته،۴۵ دقیقه) ۶۰٪ HRmax	کاهش معنی‌دار پارانشیم کبد و ALP در گروه تمرین هوازی
۱۴	بنی‌طالبی و همکاران (۲۰۱۹)(۴۱)	(n= ۱۷) AT +RT اینتروال سرعتی(n= ۱۷) کنترل(n= ۱۸)	۱۰ هفته تمرین(۳جلسه در هفته) ۲۰ - ۳۰ دقیقه تمرین هوازی با شدت ۶۰-۷۰٪HRmax، ۱۵-۳۰ دقیقه تمرین مقاومتی با شدت ۱۵-۱۰ تکرار بیشینه اینتروال سرعتی ۴ست ۳۰ ثانیه دوسرعت	کاهش معنی‌دار AST,ALT,FBS در گروه‌های تمرینی
۱۵	گمارچهره و همکاران(۲۰۱۹)(۴۲)	(n= ۱۳)AT (n= ۱۳)RT کنترل(n= ۱۳)	۸ هفته تمرین (۳جلسه در هفته،۴۵دقیقه) AT (HRR٪۷۵-۵۵) RT (۱RM ٪۷۰-۵۰)	افزایش معنی‌دار HDL کاهش معنی‌دار کلسترول خون کاهش معنی‌دارLDL در گروه AT
۱۶	علمیه و همکاران (۲۰۱۹)(۴۳)	۳گروه ۱۲ نفری: تمرین، مکمل تمرین+مکمل	۸ هفته تمرین تناوبی هوازی(۴ جلسه در هفته، ۶۰ دقیقه) با شدت ۵۵-۷۰٪ HRmax	کاهش معنی‌دار AST,ALT در گروه تمرین
۱۷	جیا و همکاران۲(۲۰۱۸)(۴۴)	۴۷۶ بیمار در گروه‌های AT,RT و کنترل	۶ ماه تمرین هوازی و مقاومتی	کاهش‌معنی‌دارFBS,AST ، واسپین افزایش معنی‌دار آیریزین در گروه‌های تمرینی
۱۸	یائو و همکاران۳ (۲۰۱۸)(۴۵)	(n= ۲۹)AT (n= ۳۱)RT کنترل (n= ۳۱)	۲۲ هفته تمرین (۳جلسه در هفته، ۵۰-۴۰دقیقه) AT: ۴۵-۶۰، ۵۵-۷۰٪ HRmax RT: ۳۰-۶۰، ۴۰-۷۰٪ 1RM	افزایش معنی‌دار HDL در دو گروه تمرین کاهش معنی‌دار ALTدر AT
۱۹	کیماسی و همکاران(۲۰۱۹)(۴۶)	۲گروه ۱۰نفری: پیلاتس و کنترل	۸ هفته تمرین پیلاتس(۳ جلسه در هفته، ۶۰ دقیقه) با شدت ۵۰-۸۰٪ HRmax	کاهش معنی‌دار AST,ALT,ALP و چربی کبد در گروه تمرین
۲۰	لیرا و همکاران ۴(۲۰۱۷)(۴۷)	کنترل(n= ۴۵) تمرین با شدت بالا(n= ۳۱) تمرین با شدت پایین(n= ۳۱)	۱۲ هفته (سه جلسه در هفته) تمرین با شدت بالا (تمرین در آستانه تهویه اول) تمرین با شدت پایین(تمرین ۲۰٪ در آستانه تهویه اول)	کاهش معنی‌دارLDL,ALT افزایش معنی‌دار HDL در گروه‌های تمرین

1 - Abdelbasset et al
2 - Jia et al
3 - Yao et al
4 - Lira et al

جدول۲- مطالعات مورد بررسی

ردیف	نویسندگان	آزمودنی‌ها	مداخله	نتایج
۲۱	سچانگ و همکاران[1](۲۰۱۷)(۴۸)	AT (n= ۱۹) تمرین تداومی با شدت متوسط(n= ۱۳) تمرین هوازی با شدت بالا(n= ۲۰)	۱۲ هفته تمرین، ۳جلسه در هفته	کاهش معنی‌دار چربی کبد و کاهش بیان ژن سنتز چربی در هر۳گروه. کاهش سفتی کبد و ماکروفاژها و کاهش التهاب در گروه هوازی با شدت بالا
۲۲	کاکی و همکاران(۲۰۱۷)(۴۹)	۲گروه ۱۱ نفری: RT و تناوبی شدید	۱۲ هفته(۳جلسه در هفته) تمرین مقاومتی با شدت ۶۵-۷۰٪ ۱RM تمرین تناوبی: ۶-۱۲ست دویدن ۱دقیقه‌ای با ۸۰-۸۵٪ HRmax	کاهش معنی‌دار ALTو کاهش معنی‌دار چربی کبد
۲۳	اسماعیل‌زاده و همکاران(۲۰۱۷)(۵۰)	AT: (n= ۱۲) AT+مکمل(n= ۱۱) مکمل(n= ۱۲) دارونما (n= ۱۱)	۱۰ هفته تمرین هوازی(۳ جلسه در هفته، ۸۰ دقیقه) با شدت ۴۵-۷۵٪ ضربان قلب ذخیره	کاهش معنی‌دار AST, ALT در گروه تمرین هوازی
۲۴	همت‌فر و همکاران(۲۰۱۷)(۵۱)	۲ گروه ۸ نفری تمرین و کنترل	۶ هفته (۳جلسه در هفته، ۶۰-۹۰ دقیقه) AT با شدت ۴۵-۷۵٪ HRmax RT با شدت ۷۰٪ ۱RM	کاهش معنی‌دار AST در گروه تمرین
۲۵	ایرجی و همکاران(۲۰۲۱)(۵۲)	تمرین(n= ۱۲) کنترل (n= ۱۱)	۸ هفته تمرین تناوبی(۳جلسه در هفته، ۳۶ دقیقه) ۳۰ثانیه دویدن با ۱۰۰-۱۱۰٪ سرعت هوازی +۳۰ثانیه استراحت فعال	کاهش معنی‌دار گرید کبد و AST ALT در گروه تمرین
۲۶	بارانی و همکاران (۲۰۱۴)(۵۳)	RT: (n= ۱۲) ترکیبی: (n= ۱۳) کنترل: (n= ۱۲)	۸ هفته(۳ جلسه در هفته، ۵۰-۶۰دقیقه) RT: ۶۰-۷۵٪ ۱RM AT با شدت ۶۰-۷۵٪ HRmax	کاهش معنی‌دار ALPدر گروه تمرین مقاومتی
۲۷	داوودی و همکاران(۲۰۱۲)(۵۴)	AT(n= ۱۲) کنترل (n= ۱۲)	۸ هفته تمرین هوازی (۵ جلسه در هفته، ۵۵-۴۵ دقیقه) با شدت ۵۰-۷۰٪ VO۲max	کاهش معنی‌دار AST,ALT و چگالی پارانشیم کبد در گروه تمرین
۲۸	شمس الدینی و همکاران (۲۰۱۵)(۵۵)	AT(n= ۱۰) RT(n= ۱۰) کنترل (n= ۱۰)	۸ هفته تمرین (۳جلسه در هفته، ۴۵ دقیقه) AT : ۶۰-۷۵٪ HRmax RT : ۵۰-۷۰٪ ۱RM	کاهش معنی‌دار AST,ALT و چربی کبد در دوگروه تمرینی
۲۹	کریستوفر و همکاران۲ (۲۰۱۳)(۵۶)	AT(n= ۶) کنترل(n= ۶۵)	۱۲ هفته تمرین هوازی (۵جلسه در هفته، ۴۵ دقیقه) با شدت ۶۰٪ ضربان قلب ذخیره	کاهش معنی‌دار AST,ALT در گروه تمرین
۳۰	پیانو و همکاران۳ (۲۰۱۲)(۵۷)	AT(n= ۱۴) AT +RT (n= ۱۴)	۱سال تمرین (۳جلسه در هفته، ۶۰دقیقه) AT (۵۰-۷۰ اکسیژن برداشتی) AT+RT(براساس ACSM)	کاهش معنی‌دار AST,ALT,GGT در گروه‌های تمرین
۳۱	سالیوان و همکاران۴(۲۰۱۲) (۵۸)	AT(n= ۱۲) کنترل(n= ۶)	۱۶ هفته تمرین هوازی (۵جلسه در هفته، ۳۰-۶۰ دقیقه) با شدت ۴۵-۵۵٪ اکسیژن مصرفی اوج	کاهش معنی‌دار تری گلیسرید درون کبد
۳۲	هالزورس و همکاران۵(۲۰۱۱) (۵۹)	RT (n= ۱۱) کنترل(n= ۸)	۸ هفته تمرین مقاومتی	کاهش معنی‌دار چربی کبد در گروه RT

AT: تمرین هوازی. RT: تمرین مقاومتی. ۱RM: یک تکرار بیشینه. HRmax: حداکثر ضربان قلب. VO۲max: حداکثر اکسیژن مصرفی. HRR: ضربان قلب ذخیره

1 - Sechang et al
2 Christopher et al
3 - Piano et al
4 - Sullivan et al
5 - Hallsworth et al

یافته‌ها

انجـام فعالیت بدنـی باعث کاهش معنـی‌دار فعالیـت آنزیم‌های کبدی، اسـترس اکسـیداتیو، مقاومت به انسولین و چربی کبد شـده و دفاع آنتی اکسـیدانی بافت کبد در بیماران مبتلا به کبد چـرب را به طور معنی‌داری افزایش می‌دهد.

بحث و نتیجه‌گیری

فعالیت بدنی و مسیرهای درگیر در استئاتوز کبدی

پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMPK)[1]

AMPK نقش ویژه‌ای در لیپوژنز کبدی، اکسیداسـیون اسیدهای چرب، گلیکوژنولیـز و گلوکونئوژنـز دارد. فعالیـت AMPK در بیمـاران مبتلا به NAFLD بـه طور غیر طبیعی کم اسـت که منجر بـه تجمع بیش از حد چربی در کبد می‌شـود (۶۰). به همین دلیل، AMPK یک هدف دارویی مورد علاقه اسـت. مدل‌های حیوانی NAFLD نشان می‌دهند که ورزش مسیر AMPK را تغییر می‌دهد و با کاهش لیپوژنز و افزایش اکسیداسیون اسـیدهای چرب منجر به تجمع کمتر چربی کبد می‌شود (۶۱, ۶۲). نکته مهم این اسـت که به نظر می‌رسـد فعال سـازی AMPK ناشی از ورزش وابسـته به شدت تمرین باشـد. با افزایش شـدت و مدت تمرین، استفاده از ATP بـه حدی افزایش می‌یابد که نمی‌توان آن را به سـرعت بازسـازی کرد. نسـبت AMP/ADP به ATP افزایش می‌یابـد و AMPK فعال می‌شـود (۶۱). عـلاوه بر ایـن، به منظـور تولید ATP اضافـی در طول تمرین، گلیکوژن، که سوبسـترا اصلی انرژی مورد استفاده در حین تمرین با شـدت‌های بالاتـر (معمولاً بیـش از ۷۰ درصد VO۲max) اسـت، از AMPK جدا می‌شود و منجر به فعال‌سازی AMPK می‌شود (AMPK متصـل به گلیکوژن غیرفعال اسـت) (۶۳, ۶۴). به نظر می‌رسـد ورزش با شدت متوسـط و شدید تداومی برای کاهش گلیکوژن به اندازه کافی برای فعال کردن AMPK لازم باشد (۶۵).

فاکتور رشد فیبروبلاست[2] (FGF-21)

FGF یک خانواده پیچیده از هورمون‌های پپتیدی اسـت که نقش مهمی در تنظیم هموستاز انرژی و متابولیسم دارد (۶۶). ایزوفرم FGF-21 ارتباط نزدیکی با متابولیسم چربی دارد (۶۷). FGF-21 در عضله اسکلتی، بافت چربـی و در بافـت کبد بیان می‌شـود (۶۸, ۶۹). نکته مهم این اسـت که FGF-21 به شـدت به هسـته گیرنده β-klotho وابسته است. اگر بیان کمتری از β-klotho وجود داشـته باشـد، مقاومـت در برابر FGF-21 مشاهده شـده است که منجر به اختلال در اکسیداسیون اسیدهای چرب مـی شـود. در NAFLD یک حالت مقـاوم در برابر FGF-21 احسـاس می‌شود (۷۰). دریافتند که پس از ۱۲ هفته تمرین مقاومتی، سطح سرمی FGF-۲۱ بـه طور قابل توجهی کاهش یافت که نتایج مشـاهده شـده با تمرینات ورزشـی هوازی در مدل های حیوانی NAFLD را تایید می‌کند. عـلاوه بر ایـن، مطالعه‌ای روی ۲۴ بیمار مبتلا به NASH نشـان داد که ۲۰ هفته تمرین هوازی به طور قابل توجهی FGF-21 سرمی را به موازات افزایش آمادگی قلبی تنفسـی کاهش داد (۷۱). برنامه‌های تمرینی مزمن به مدت چهار هفته یا بیشـتر منجر به کاهش FGF-21 سرم می‌شود. در حالی که بیان گیرنده‌های FGF و β-klotho نه تنها در بافت کبد بلکه در بافت چربی و عضله اسکلتی به طور همزمان افزایش می یابد. تا به امروز، ادبیات علمی نشـان می‌دهد که تمرین ورزشـی در شـدت‌ها و حجم‌های مختلف تمرین می‌تواند FGF-۲۱ را فعال کند (۷۲).

پپتید شبه گلوکاگون-۱[3] (GLP-1)

کبد نقش اصلی را در متابولیسم انسولین ایفا می‌کند که این کار تحت تاثیر چندیـن هورمون روده‌ای قرار می‌گیرد. یکـی از این هورمون‌ها GLP-1 است. GLP-1 یک اینکرتین[4] است که به تنظیم سیری و متابولیسم چربی در هر دو حالت ناشتا و تحریک شده با گلوکز کمک می کند. فعالیت بدنی می‌تواند بر سـطح سرمی GLP-1 تأثیر بگذارد و سطح GLP-1 را در افراد سالم و در افراد چاق افزایش دهد و اشتها را سرکوب کند (۷۳).

عملکرد میتوکندری و بتا اکسیداسیون

کبد به عنوان محل اولیه لیپوژنز و اکسیداسـیون اسـیدهای چرب، نقش اصلی را در متابولیسـم لیپید ایفا می‌کند. در واقع، تولید انرژی مشتق شده از لیپید در کبد از طریق بتا اکسیداسـیون اسـیدهای چرب اتفاق می‌افتد. نقایـص میتوکندری که هم به عـدم فعالیت بدنی و هم بـه چاقی مربوط می‌شوند، ظرفیت اکسایشی میتوکندری را کاهش می‌دهند که منجر به بتا اکسیداسیون ناقص و تجمع محصولات جانبی متابولیک، مانند سرامیدها و دی‌اسیل گلیسریدها می‌شود. تصور می‌شود که تجمع محصولات جانبی فوق الذکر پیام‌رسـانی گیرنده انسـولین را از طریق مکانیسم‌های مختلف مختـل می‌کند و در پاتوژنز مقاومت به انسـولین کبدی نقش حیاتی نقش ایفا می‌کند (۷۴). نشـان داده شده اسـت که فعالیت بدنی منظم ظرفیت اکسایشـی میتوکندری را بهبود می‌بخشد و محتوای میتوکندری را افزایش می‌دهد که با افزایش آمادگی قلبی تنفسـی مرتبط است. در واقع، آمادگی قلبی تنفسـی با اسـتئاتوز کبدی رابطه معکـوس دارد. بهبود آمادگی قلبی

1 - AMP-Activated Protein Kinase
2 - Fibroblast Growth Factor
3 - Glucagon-Like Peptide-1
4 - incretin

تنفسی به طور مستقل با بهبود استئاتوز مرتبط است (۷۵).

پروتئین‌های جفت نشده میتوکندریایی[1] (UCP)

میتوکندری‌ها اندامک‌های حیاتی هستند که در خط مقدم متابولیسم سلولی قرار دارند. به ویژه در کبد، که اندام متابولیک اولیه در بدن انسان است. UCP ها جزء کلیدی متابولیسم میتوکندری هستند جزء پروتئین‌های غشای داخلی میتوکندری به حساب می‌آیند که واسطه نشت پروتون در غشای داخلی از طریق انتقال آنیون و جداسازی اکسیداسیون سوبسترا از سنتز ATP است. پنج نوع UCP کلیدی در میتوکندری کشف شده است. UCP-۱ تا حد زیادی در بافت چربی قهوه‌ای یافت می‌شود و در گرمازایی و مصرف انرژی نقش دارد. UCP-۲ تقریباً در همه جا وجود دارد، در غلظت های بالایی در کبد یافت می‌شود و ترشح انسولین را از سلول‌های β پانکراس و همچنین متابولیسم اسیدهای چرب را تنظیم می‌کند. UCP-۳ تا حد زیادی در بافت چربی قهوه‌ای و همچنین عضلات اسکلتی بیان می‌شود و بر متابولیسم اسیدهای چرب و حساسیت به انسولین تأثیر می‌گذارد (۷۶). UCP-۴ و UCP-۵ در مغز یافت می‌شوند. اختلال عملکرد این ناقلان با اختلالات متابولیکی مختلف مانند چاقی و دیابت و کبد چرب مرتبط است (۷۷). به خوبی شناخته شده است که ورزش بیان UCP های مختلف میتوکندری را تنظیم می‌کند. مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که تمرین هوازی باعث افزایش بیان UCP-۱ در بافت چربی قهوه‌ای، بافت چربی سفید و عضلات می‌شود. همچنین نشان داده‌اند که UCP-۲ با ورزش در اندوتلیوم عروقی، میوکارد، بافت چربی و ماهیچه‌های اسکلتی تعدیل می‌شود، همانطور که UCP-۳ در عضلات اسکلتی تعدیل می‌شود (۷۸).

تکثیر کننده پراکسی زوم فعال شده با گیرنده[2] (PPAR)-α/γ

این گیرنده‌ها را می‌توان در بسیاری از اندام‌های کلیدی از جمله کبد یافت که دارای سه زیرگروه PPAR-γ، PPAR-α و PPARβ/δ هستند. PPARα یک گیرنده هسته‌ای است که نقش کلیدی در تنظیم متابولیسم لیپید ایفا می‌کند. PPAR-γ به شدت در پیام‌رسانی گلوکاگون و حساسیت به انسولین نقش دارد و بنابراین ارتباط نزدیکی با اختلالات مرتبط با چاقی دارد. مسیر PPAR یکی از اهداف برای کشف دارویی داروهای ضد استئاتوژن است. آگونیست‌های PPAR-γ مانند پیوگلیتازون[3] و آگونیست‌های دوگانه PPAR-α/γ مانند ساروگلیتازار[4] مقاومت به انسولین و متابولیسم لیپید را از طریق تنظیم متابولیسم اسیدهای چرب و تعدیل آدیپوسایتوکین‌های التهابی و ترشح آدیپونکتین بهبود می‌بخشد. مسیر PPAR-α به شدت تحت تأثیر تمرینات ورزشی در جمعیت بیمارانی که از نظر فیزیکی غیرفعال هستند، قرار دارد. به نظر می‌رسد تأثیر فعالیت بدنی بر مسیر PPAR-α مستقل از نوع ورزش باشد، زیرا فعال‌سازی PPAR در حیواناتی که تمرینات هوازی، تمرینات مقاومتی و تمرینات تناوبی با شدت بالا انجام داده‌اند، مشاهده شده است (۷۹-۸۱).

گیرنده تیروئید (THR -β)[5]

غده تیروئید و NAFLD رابطه پیچیده‌ای دارند زیرا هورمون‌های تیروئید از جمله تری یدوتیرونین[6] (T۳) و تیروکسین[7] (T۴) نه تنها در تنظیم متابولیسم لیپید، جذب گلوکز و افزایش اندازه و تعداد میتوکندری نقش دارند، بلکه کم کاری تیروئید نیز با افزایش خطر NAFLD در ارتباط است. دو زیرگروه THR در بدن انسان یافت می شود: THR-α که عمدتاً در بافت قلب بیان می شود و THR-β که بیشتر در کبد یافت می‌شود و مسئول پاسخ داخل کبدی به T۳ است (۸۲). THR-β یک گیرنده مهم در تنظیم متابولیسم کلسترول و اکسیداسیون اسیدهای چرب است. که به طور پیچیده با سایر مسیرهای مورد علاقه در NAFLD، از جمله FGF، PPAR-α-۲۱ و UCP۱ مرتبط است (۸۳, ۸۴). فعالیت بدنی منظم به طور قابل توجهی بر سطح گردش هورمون تیروئید در گروه‌های بزرگسالان سالم که تمرینات مقاومتی منظم انجام می‌دهند و همچنین در زنان یائسه مبتلا به سندرم متابولیک، تأثیر می‌گذارد (۸۵). فعالیت بدنی منجر به افزایش گردش T۳ و T۴ با سرعت کار یکسان می‌شود و به طور موثر غلظت هورمون تیروئید در حالت استراحت را کاهش می‌دهد. شدت ورزش یکی از ملاحظات مهم است، زیرا به نظر می‌رسد که اثرات متفاوتی بر هورمون‌های تیروئید ایجاد می‌کند، فعالیت با شدت بالا منجر به بیشترین تغییر می‌شود (۸۶). مدل‌های حیوانی NASH نشان داده‌اند که تمرینات هوازی به طور قابل‌توجهی با تنظیم هورمون‌های تیروئید، باعث کاهش چربی کبد، التهاب و مهم‌تر از آن، پیشرفت فیبروز کبدی می‌شود (۸۷).

آپوپتوز سیگنال تنظیم کننده کیناز ۸۱[8] (ASK-۱) و استرس شبکه آندوپلاسمی[9] (ERS)

ASK-۱ به عنوان تنظیم کننده مجموعه پیچیده‌ای از وظایف تحت تاثیر ERS شناخته شده است و نقش کلیدی در آسیب سلول‌های کبدی،

1 - Mitochondrial Uncoupling Proteins
2 - Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
3 - Pioglitazone
4 - Saroglitazar
5 - Thyroid Receptor (THR)-β
6 - Triiodothyronine
7 - Thyroxine
8 - Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1
9 - Endoplasmic Reticulum Stress

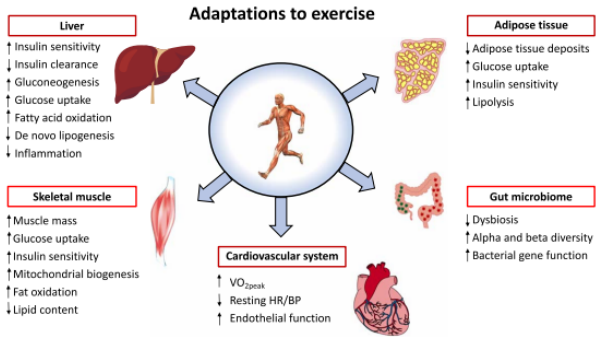
التهاب و فیبروز کبد ایفا می‌کند. به این دلایل، ASK-۱ یک هدف مولکولی مهم در درمان NAFLD و NASH است. مدل‌های حیوانی چاقی نشان داده‌اند که ورزش منظم هوازی همراه با شنا می‌تواند مقاومت به انسولین را از طریق تنظیم پیام‌رسانی انسولین با واسطه ASK-۱ کاهش دهد (۸۸).

گیرنده فارنزوئید X و اسیدهای صفراوی و میکروبیوم[1]

FXR سنتز اسیدهای صفراوی را کنترل می‌کند و می‌تواند بر هموستاز لیپید و گلوکز تأثیر بگذارد. موش‌های بدون بیان مناسب FXR در روده، مستعد ابتلا به NAFLD، چاقی و سرطان‌های کبد هستند (۸۹). فعالیت بدنی بر اسیدهای صفراوی و مسیر FXR تأثیر می‌گذارد. در افراد سالم و ورزشکاران استقامتی، میزان کلی اسید صفراوی در پاسخ به تمرین ورزشی کاهش می‌یابد (۹۰). میکروبیوم روده محل زندگی ارگانیسم های متعدد است. رژیم غذایی اغلب یکی از عوامل اولیه برای سلامت و ترکیب میکروبیوم روده است. شواهد که نشان می‌دهد ورزش ممکن است نقش مثبتی در سلامت میکروبیوم داشته باشد. بی‌تحرکی و همچنین رژیم غذایی پرچرب و کم فیبر از طریق افزایش تولید الگوهای مولکولی مرتبط با بیماری (PAMPs)، پپتیدها، الکل‌های درون زا و کاهش اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه، تأثیر مستقیمی بر ترکیب میکروبیوتای روده دارد. این منجر به اختلال در سد مخاطی روده و افزایش نفوذپذیری روده یا «روده نشتی» می‌شود که امکان تعامل بیشتر PAMPs و متابولیت‌های تولید شده توسط میکروبیوتا با سلول‌های ایمنی سطح مخاط را فراهم می‌کند (۹۱). در بیماران مبتلا به NAFLD و NASH، چندین مطالعه تأثیر فعالیت بدنی را بر معکوس کردن دیس بیوز، بازگرداندن محور سالم روده-کبد نشان داده‌اند که انتظار می‌رود منجر به رفع نشت روده شود (۹۲).

گونه های اکسیژن واکنشی (ROS)

ROS از طریق مکانیسم‌های پیچیده‌ای که به آسیب سلولی، التهاب و فیبروز کمک می‌کند که نقش کلیدی در توسعه NAFLD و پیشرفت بیماری به NASH ایفا می‌کند. علاوه بر این، ROS تغییرات اپی ژنتیکی را القا می‌کند که هموستاز اسیدهای صفراوی را مختل می‌کند و بر محور روده-کبد تأثیر می‌گذارد و منجر به التهاب و آسیب کبد می‌شود (۹۳). نشان داده شده است که فعالیت بدنی سطوح استرس اکسیداتیو سرمی را بدون نیاز به محدودیت غذایی در بیماران چاق کاهش می‌دهد. تمرین ورزشی با تنظیم مجدد چندین آنزیم آنتی اکسیدانی ضروری و واسطه‌های ضد التهابی در NAFLD، تولید بیش از حد ROS را سرکوب می‌کند (۹۴). فاکتور هسته ای اریتروئید-۲[2] (Nrf-۲) یک فاکتور رونویسی که نقش کلیدی در تنظیم دفاعی آنتی اکسیدانی درون‌زا ایفا می‌کند، در تنظیم پاسخ آنتی اکسیدانی بدن و دفاع در برابر استرس اکسیداتیو حیاتی است و می‌تواند با فعالیت بدنی در عضلات اسکلتی انسان فعال شود (۹۵). فعالیت بدنی می‌تواند مسیرهای پیام‌رسانی AMPK را فعال کند و در نتیجه باعث افزایش تولید ROS در میتوکندری به دلیل مصرف اکسیژن و نرخ متابولیک بالاتر می شود. این افزایش گذرا در سطوح ROS مسیر Nrf-۲ را فعال می‌کند که به نوبه خود بیان ژن‌های آنتی اکسیدانی را افزایش می‌دهد. فعال شدن مسیر Nrf-۲ ظرفیت آنتی اکسیدانی را افزایش می‌دهد، التهاب را کاهش می‌دهد و حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد، استئاتوز کبدی و التهاب را کاهش می‌دهد و پیشرفت NAFLD را کند می‌کند (۹۶). علاوه بر این، فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ مانند AMPK و گیرنده Coactivator-۱α فعال شده با تکثیر پراکسی زوم به دلیل فعالیت بدنی، بیوژنز میتوکندری کبد را تحریک می‌کند و سیستم آنتی اکسیدانی را فعال می‌کند و به طور همزمان سطوح استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد (۹۷). علاوه بر این، اتوفاژی در سلول‌های کبدی در حین تمرین ورزشی فعال می‌شود، بنابراین میتوکندری‌های آسیب‌دیده را حذف می‌کند، عملکرد میتوکندری را بهبود می‌بخشد، استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد و باعث از بین رفتن ROS می‌شود (۹۸).



شکل۲- سازگاری‌های تمرینی در بیماران NAFLD

یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد، انجام منظم فعالیت بدنی با افزایش T۳، PPAR-α/γ، AMPK، GLP-۱، UCP-۱ و معکوس کردن دیس‌بیوز میکروبیوم روده و کاهش FGF-۲۱، ASK-۱، PAMPs و ROS به عنوان یک روش غیر دارویی مؤثر می‌تواند برای پیشگیری و درمان بیماری کبد چرب غیر الکلی مورد استفاده قرار گیرد.

1 - Farnesoid X Receptor (FXR), Bile Acids and the Microbiome

2 . Nuclear factor erythroid 2

مطابق توصیه کالج پزشـکی ورزشی آمریکا[1]، بیماران مبتلا به NAFLD، حداقل هفته‌ای ۱۵۰ دقیقه فعالیت با شدت متوسط و یا ۷۰ دقیقه فعالیت با شدت بالا باید انجام دهند. همچنین اگر بیماران فعالیت بدنی نظام مند انجام می‌دهند، ترکیبی از تمرینـات هوازی، مقاومتی و تمرینات تناوبی با شدت بالا توصیه می‌شود (۹۹).

1 . American College of Sports Medicine

تضاد منافع

بین نویسندگان تضاد منافع وجود ندارد.

حامی مالی

حامی مالی ندارد.

References

1. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. Gastroenterology. 2011;141(4):1249-53.
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016;64(1):73-84.
3. Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14(1):32-42.
4. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;15(1):11-20.
5. Roderburg C, Krieg S, Krieg A, Vaghiri S, Mohr R, Konrad M, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and risk of new-onset heart failure: a retrospective analysis of 173,966 patients. Clin Res Cardiol. 2023;112(10):1446-53.
6. Bambha K, Belt P, Abraham M, Wilson LA, Pabst M, Ferrell L, et al. Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2012;55(3):769-80.
7. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388-402.
8. Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal AJ, Harrison SA, Brunt EM, Goodman Z, et al. From NAFLD to MAFLD: Implications of a Premature Change in Terminology. Hepatology. 2021;73(3):1194-8.
9. Méndez-Sánchez N, Bugianesi E, Gish RG, Lammert F, Tilg H, Nguyen MH, et al. Global multi-stakeholder endorsement of the MAFLD definition. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022;7(5):388-90.
10. Tilg H, Effenberger M. From NAFLD to MAFLD: when pathophysiology succeeds. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17(7):387-8.
11. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2010;16(42):5286-96.
12. Liu Q, Bengmark S, Qu S. The role of hepatic fat accumulation in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Lipids in health and disease. 2010 Dec;9:1-9.
13. Cansby E, Kulkarni NM, Magnusson E, Kurhe Y, Amrutkar M, Nerstedt A, et al. Protein kinase MST3 modulates lipid homeostasis in hepatocytes and correlates with nonalcoholic steatohepatitis in humans. Faseb j. 2019;33(9):9974-89.
14. Caputo M, Cansby E, Kumari S, Kurhe Y, Nair S, Ståhlman M, et al. STE20-Type Protein Kinase MST4 Controls NAFLD Progression by Regulating Lipid Droplet Dynamics and Metabolic Stress in Hepatocytes. Hepatol Commun. 2021;5(7):1183-200.
15. Mahlapuu M, Caputo M, Xia Y, Cansby E. GCKIII kinases in lipotoxicity: Roles in NAFLD and beyond. Hepatol Commun. 2022;6(10):2613-22.
16. Min HK, Kapoor A, Fuchs M, Mirshahi F, Zhou H, Maher J, et al. Increased hepatic synthesis and dysregulation of cholesterol metabolism is associated with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. Cell Metab. 2012;15(5):665-74.
17. Marí M, Caballero F, Colell A, Morales A, Caballeria J, Fernandez A, et al. Mitochondrial free cholesterol loading sensitizes to TNF- and Fas-mediated steatohepatitis. Cell Metab. 2006;4(3):185-98.
18. Herman MA, Samuel VT. The Sweet Path to Metabolic Demise: Fructose and Lipid Synthesis. Trends Endocrinol Metab. 2016;27(10):719-30.
19. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Am J Med. 1999;107(5):450-5.
20. Samuel VT, Liu ZX, Qu X, Elder BD, Bilz S, Befroy D, et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. J Biol Chem. 2004;279(31):32345-53.
21. Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. Nat Med. 2005;11(2):183-90.
22. Duan Y, Luo J, Pan X, Wei J, Xiao X, Li J, et al. Association between inflammatory markers and non-alcoholic fatty liver disease in obese children. Front Public Health. 2022;10:991393.
23. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. Gastroenterology. 2011;140(1):124-31.
24. Cobbina E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. Drug Metab Rev. 2017;49(2):197-211.
25. Rushing J, Wing R, Wadden TA, Knowler WC, Lawlor M, Evans M, et al. Cost of intervention delivery in a lifestyle weight loss trial in type 2 diabetes: results from the Look AHEAD clinical trial. Obes Sci Pract. 2017;3(1):15-24.
26. Rustgi VK, Duff SB, Elsaid MI. Cost-effectiveness and potential

value of pharmaceutical treatment of nonalcoholic fatty liver disease. J Med Econ. 2022;25(1):347-55.

27. Newman JD, Schwartzbard AZ, Weintraub HS, Goldberg IJ, Berger JS. Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. J Am Coll Cardiol. 2017;70(7):883-93.

28. M ZBHNS. Effectiveness of 8 Weeks of Cyclic Yoga Exercise on the Liver Fat Grade in Type 2 Diabetic Women with NAFLD. Koomesh. 2023;25:372-3.

29. Jamshidpour A, Tadibi V, Rezvani N. Effect of 8 weeks Aerobic Training and Artichoke Distillate on Lipid Profile and Liver Enzymes in Women with Non-Alcoholic Fatty Liver. Journal of Sport and Exercise Physiology. 2022;15(4):11-8.

30. Yang R, Wan L, Zhu H, Peng Y. The effect of 12 week-maximum fat oxidation intensity (FATmax) exercise on microvascular function in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease and its mechanism. Gen Physiol Biophys. 2023;42(3):251-62.

31. Norouzpour M, Marandi SM, Ghanbarzadeh M, Zare Mayavan AA. The effect of combined training on serum concentrations of inflammatory cytokines and factors associated with metabolic syndrome in elderly women with fatty liver. Journal of Sport and Exercise Physiology. 2022;15(2):64-75.

32. Charatcharoenwitthaya P, Kuljiratitikal K, Aksornchanya O, Chaiyasoot K, Bandidniyamanon W, Charatcharoenwitthaya N. Moderate-Intensity Aerobic vs Resistance Exercise and Dietary Modification in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. Clin Transl Gastroenterol. 2021;12(3):e00316.

33. Bahram ME, Afroundeh R, Ghiyami Taklimi SH, Sadeghi A, Gholamhosseini M. Effect of High-intensity Interval Training and Loquat Leaf Extract Consumption on Liver Enzymes in Obese Men With Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Complementary Medicine Journal. 2021;11(2):102-15.

34. Akbarzadeh E, Mohebbi H, Shafaghi A. Effect of Aerobic Training and Calorie Restriction on Lipid profile, Liver Steatosis and Hormonal Changes in Postmenopausal Women with Non-Alcoholic Fatty-Liver Disease (NAFLD). Journal of Applied Exercise Physiology. 2021;17(33):121-40.

35. Keshavarzi E, Shakerian S, Ghanbarzadeh M. Effect of Aerobic Exercise with Thymes Supplement on Plasma Lipoproteins and Liver Enzymes of Men with Fatty Liver: A Semi-experimental Study. Navid No. 2020;23(74):32-43.

36. Kh SBAHY. Effects of aerobic- pilates exercise training on serum levels of liver enzymes and sonography of patients with non-alcoholic fatty liver disease Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport. 2020;8(16):102-15.

37. Moradi Kelardeh B, Rahmati-Ahmadabad S, Farzanegi P, Helalizadeh M, Azarbayjani MA. Effects of non-linear resistance training and curcumin supplementation on the liver biochemical markers levels and structure in older women with non-alcoholic fatty liver disease. J Bodyw Mov Ther. 2020;24(3):154-60.

38. Rajabi S, Askari R, Haghighi A, Razavianzadeh N. The Effect of Resistance- Aerobic Interval Training on the Fatty Liver Grade, Liver Dimensions, and Liver Enzymes in Obese or Overweight Women with Fatty Liver. Community Health Journal. 2021;14(4):65-74.

39. Abdelbasset WK, Tantawy SA, Kamel DM, Alqahtani BA, Elnegamy TE, Soliman GS, et al. Effects of high-intensity interval and moderate-intensity continuous aerobic exercise on diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease: A comparative randomized controlled trial. Medicine (Baltimore). 2020;99(10):e19471.

40. afsordeh k, ranjbar r, alizadeh a. Effect of aerobic training and vitamin D supplements on fatty liver and lipid profiles in women with fatty liver. Pejouhesh dar Pezeshki (Research in Medicine). 2019;43(1):8-14.

41. Banitalebi E, Faramarzi M, Nasiri S, Mardaniyan M, Rabiee V. Effects of different exercise modalities on novel hepatic steatosis indices in overweight women with type 2 diabetes. Clin Mol Hepatol. 2019;25(3):294-304.

42. Ghamarchehreh ME, Shamsoddini A, Alavian SM. Investigating the impact of eight weeks of aerobic and resistance training on blood lipid profile in elderly with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2019;12(3):190-6.

43. Elmieh A, Rafizadeh B, Khanbabakhani H. Effect of Aerobic Interval Training and Consumption of Chicory Extract on Levels of Liver Enzymes in Obese Boys with Non-Alcoholic Fatty Liver. Journal of Applied Exercise Physiology. 2019;15(30):103-14.

44. G Y Jia TH, L Gao , L Wang , S C Wang , L Yang , J Zhang , Y Y Guan , N N Yan , . Effect of aerobic exercise and resistance exercise in improving non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. Chinese Medical Association Publishing House Ltd. 2018;26(1):34-41.

45. Jinlan Yao MM, Shengnan Y. Effect of aerobic and resistance exercise on liver enzyme and blood lipids in Chinese patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. Int J Clin Exp Med. 2018;11(5):4867-74.

46. Keymasi Z, Sadeghi A, Pourrazi H. Effect of Pilates Training on Hepatic Fat Content and Liver Enzymes in Men with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology. 2017;4(2):49-56.

47. de Lira CT, Dos Santos MA, Gomes PP, Fidelix YL, Dos Santos AC, Tenório 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. Nutr Health. 2017;23(4):281-8.

48. Oh S, So R, Shida T, Matsuo T, Kim B, Akiyama K, et al. High-Intensity Aerobic Exercise Improves Both Hepatic Fat Content and Stiffness in Sedentary Obese Men with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Sci Rep. 2017;7:43029.

49. Galedari M, Kaki A. The Effect of 12 Weeks High Intensity Interval Training and Resistance Training on Liver Fat, Liver Enzymes and Insulin Resistance in Men with Nonalcoholic Fatty Liver. Jundishapur Scientific Medical Journal. 2017;16(5):493-503.

50. Esmaelzadeh Toloee M, Faramarzi M, Noroozian P. Effect of Aerobic Training with Ginger Supplementation on some Liver Enzymes (AST,ALT,GGT) and Resistance to Insulin in Obese Women with Type 2 Diabetes. medical journal of mashhad university of medical sciences. 2017;60(4):636-47.

51. Hematfar A, Samavati Sharif M, Valizadeh Y, Siavoshy H, Keihanshokouh J. Effect of a Six-week Combined Aerobic and

Resistance Exercise Training on Some Liver Function Parameters in Middle-aged Men with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Avicenna Journal of Clinical Medicine. 2017;24(3):206-14.

52. Iraji H, Minasian V, Kelishadi R. Effect of HIIT exercises on liver fat, liver Enzymes, and insulin resistance in children and adolescents with non-al-coholic fatty liver. Research in Medicine. 2021 Mar 10;45(1):1-7.

53. Barani F, Afzalpour ME, Ilbiegi S, Kazemi T, Mohammadi Fard M. The effect of resistance and combined exercise on serum levels of liver enzymes and fitness indicators in women with nonalcoholic fatty liver disease. Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2014;21(2):188-202.

54. Davoodi M MH, Nikbakht M. The effect of eight weeks selected aerobic exercise on liver parenchyma and liver enzymes (AST, ALT) of fat liver patients. J Sharekord Univ Med Sci. 2012;14(1):84-90.

55. Shamsoddini A, Sobhani V, Ghamar Chehreh ME, Alavian SM, Zaree A. Effect of Aerobic and Resistance Exercise Training on Liver Enzymes and Hepatic Fat in Iranian Men With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Hepat Mon. 2015;15(10):e31434.

56. Pugh CJ, Cuthbertson DJ, Sprung VS, Kemp GJ, Richardson P, Umpleby AM, et al. Exercise training improves cutaneous microvascular function in nonalcoholic fatty liver disease. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2013;305(1):E50-8.

57. de Piano A dMM, Sanches Pde L, da Silva PL, Campos RM, Carnier J, Corgosinho F, Foschini D, Masquio DL, Tock L, Oyama LM, do Nascimento CM, Tufik S, Dâmaso AR. . . Long-term effects of aerobic plus resistance training on the adipokines and neuropeptides in nonalcoholic fatty liver disease obese adolescents. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012;24(11):1313-24.

58. Sullivan S, Kirk EP, Mittendorfer B, Patterson BW, Klein S. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2012;55(6):1738-45.

59. 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.

60. Smith BK, Marcinko K, Desjardins EM, Lally JS, Ford RJ, Steinberg GR. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: role of AMPK. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2016;311(4):E730-e40.

61. Gehrke N, Biedenbach J, Huber Y, Straub BK, Galle PR, Simon P, et al. Voluntary exercise in mice fed an obesogenic diet alters the hepatic immune phenotype and improves metabolic parameters - an animal model of life style intervention in NAFLD. Sci Rep. 2019;9(1):4007.

62. Cintra DE, Ropelle ER, Vitto MF, Luciano TF, Souza DR, Engelmann J, et al. RETRACTED: Reversion of hepatic steatosis by exercise training in obese mice: the role of sterol regulatory element-binding protein-1c. Life Sci. 2012;91(11-12):395-401.

63. Apró W, Wang L, Pontén M, Blomstrand E, Sahlin K. Resistance exercise induced mTORC1 signaling is not impaired by subsequent endurance exercise in human skeletal muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2013;305(1):E22-32.

64. Chen ZP, Stephens TJ, Murthy S, Canny BJ, Hargreaves M, Witters LA, et al. Effect of exercise intensity on skeletal muscle AMPK signaling in humans. Diabetes. 2003;52(9):2205-12.

65.Casuso RA, Plaza-Díaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Aragón-Vela J, Robles-Sanchez C, Nordsborg NB, et al. High-intensity high-volume swimming induces more robust signaling through PGC-1α and AMPK activation than sprint interval swimming in m. triceps brachii. PLoS One. 2017;12(10):e0185494.

66. Yun YR, Won JE, Jeon E, Lee S, Kang W, Jo H, et al. Fibroblast growth factors: biology, function, and application for tissue regeneration. J Tissue Eng. 2010;2010:218142.

67. Kurosu H, Choi M, Ogawa Y, Dickson AS, Goetz R, Eliseenkova AV, et al. Tissue-specific expression of betaKlotho and fibroblast growth factor (FGF) receptor isoforms determines metabolic activity of FGF19 and FGF21. J Biol Chem. 2007;282(37):26687-95.

68. Fukumoto S. Actions and mode of actions of FGF19 subfamily members. Endocr J. 2008;55(1):23-31.

69. Lin BC, Wang M, Blackmore C, Desnoyers LR. Liver-specific activities of FGF19 require Klotho beta. J Biol Chem. 2007;282(37):27277-84.

70. Falamarzi K, Malekpour M, Tafti MF, Azarpira N, Behboodi M, Zarei M. The role of FGF21 and its analogs on liver associated diseases. Front Med (Lausanne). 2022;9:967375.

71. Stine JG, Welles JE, Keating S, Hussaini Z, Soriano C, Heinle JW, Geyer N, Chinchilli VM, Loomba R, Kimball SR. Serum fibroblast growth factor 21 is markedly decreased following exercise training in patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis. Nutrients. 2023 Mar 20;15(6):1481.

72. Porflitt-Rodríguez M, Guzmán-Arriagada V, Sandoval-Valderrama R, Tam CS, Pavicic F, Ehrenfeld P, et al. Effects of aerobic exercise on fibroblast growth factor 21 in overweight and obesity. A systematic review. Metabolism. 2022;129:155137.

73. Martins C, Stensvold D, Finlayson G, Holst J, Wisloff U, Kulseng B, et al. Effect of moderate- and high-intensity acute exercise on appetite in obese individuals. Med Sci Sports Exerc. 2015;47(1):40-8.

74. Petersen MC, Shulman GI. Roles of Diacylglycerols and Ceramides in Hepatic Insulin Resistance. Trends Pharmacol Sci. 2017;38(7):649-65.

75. Dahmus J, Hummer B, Rivas G, Schmitz K, Caldwell SH, Argo CK, et al. Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Liver Disease Have the Lowest Cardiorespiratory Fitness. Dig Dis Sci. 2023;68(6):2695-703.

76. Echtay KS, Liu Q, Caskey T, Winkler E, Frischmuth K, Bienengräber M, et al. Regulation of UCP3 by nucleotides is different from regulation of UCP1. FEBS Lett. 1999;450(1-2):8-12.

77. Liu J, Li J, Li WJ, Wang CM. The role of uncoupling proteins in diabetes mellitus. J Diabetes Res. 2013;2013:585897.

78.Zhou M, Lin BZ, Coughlin S, Vallega G, Pilch PF. UCP-3 expression in skeletal muscle: effects of exercise, hypoxia, and AMP-activated protein kinase. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2000;279(3):E622-9.

79.Nikroo H, Hosseini SRA, Fathi M, Sardar MA, Khazaei M. The effect of aerobic, resistance, and combined training on PPAR-α, SIRT1 gene expression, and insulin resistance in high-fat diet-

induced NAFLD male rats. Physiol Behav. 2020;227:113149.

80. Kapravelou G, Martínez R, Andrade AM, Nebot E, Camiletti-Moirón D, Aparicio VA, et al. Aerobic interval exercise improves parameters of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and other alterations of metabolic syndrome in obese Zucker rats. Appl Physiol Nutr Metab. 2015;40(12):1242-52.

81. Gu X, Ma X, Mo L, Wang Q. The role of exercise intensity on fatty liver in rats. Chin J Physiol. 2022;65(6):301-10.

82. Li L, Song Y, Shi Y, Sun L. Thyroid Hormone Receptor-β Agonists in NAFLD Therapy: Possibilities and Challenges. J Clin Endocrinol Metab. 2023;108(7):1602-13.

83. Domouzoglou EM, Fisher FM, Astapova I, Fox EC, Kharitonenkov A, Flier JS, et al. Fibroblast growth factor 21 and thyroid hormone show mutual regulatory dependency but have independent actions in vivo. Endocrinology. 2014;155(5):2031-40.

84. Videla LA, Fernández V, Vargas R, Cornejo P, Tapia G, Varela N, et al. Upregulation of rat liver PPARα-FGF21 signaling by a docosahexaenoic acid and thyroid hormone combined protocol. Biofactors. 2016;42(6):638-46.

85. Berahman H, Elmieh A, Fadaei Chafy MR. The effect of water-based rhythmic exercise training on glucose homeostasis and thyroid hormones in postmenopausal women with metabolic syndrome. Horm Mol Biol Clin Investig. 2021;42(2):189-93.

86. Ciloglu F, Peker I, Pehlivan A, Karacabey K, Ilhan N, Saygin O, et al. Exercise intensity and its effects on thyroid hormones. Neuro Endocrinol Lett. 2005;26(6):830-4.

87. Liu Q, Li H, He W, Zhao Q, Huang C, Wang Q, et al. Role of aerobic exercise in ameliorating NASH: Insights into the hepatic thyroid hormone signaling and circulating thyroid hormones. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1075986.

88. Zhang Y, Ye T, Zhou P, Li R, Liu Z, Xie J, et al. Exercise ameliorates insulin resistance and improves ASK1-mediated insulin signalling in obese rats. J Cell Mol Med. 2021;25(23):10930-8.

89. Collins SL, Stine JG, Bisanz JE, Okafor CD, Patterson AD. Bile acids and the gut microbiota: metabolic interactions and impacts on disease. Nat Rev Microbiol. 2023;21(4):236-47.

90. Danese E, Salvagno GL, Tarperi C, Negrini D, Montagnana M, Festa L, et al. Middle-distance running acutely influences the concentration and composition of serum bile acids: Potential implications for cancer risk? Oncotarget. 2017;8(32):52775-82.

91. Mouries J, Brescia P, Silvestri A, Spadoni I, Sorribas M, Wiest R, et al. Microbiota-driven gut vascular barrier disruption is a prerequisite for non-alcoholic steatohepatitis development. J Hepatol. 2019;71(6):1216-28.

92. Cheng R, Wang L, Le S, Yang Y, Zhao C, Zhang X, et al. A randomized controlled trial for response of microbiome network to exercise and diet intervention in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Nat Commun. 2022;13(1):2555.

93. Ohtani N, Kawada N. Role of the Gut-Liver Axis in Liver Inflammation, Fibrosis, and Cancer: A Special Focus on the Gut Microbiota Relationship. Hepatol Commun. 2019;3(4):456-70.

94. Farzanegi P, Dana A, Ebrahimpoor Z, Asadi M, Azarbayjani MA. Mechanisms of beneficial effects of exercise training on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Roles of oxidative stress and inflammation. Eur J Sport Sci. 2019;19(7):994-1003.

95. Safdar A, deBeer J, Tarnopolsky MA. Dysfunctional Nrf2-Keap1 redox signaling in skeletal muscle of the sedentary old. Free Radic Biol Med. 2010;49(10):1487-93.

96. Bataille AM, Manautou JE. Nrf2: a potential target for new therapeutics in liver disease. Clin Pharmacol Ther. 2012;92(3):340-8.

97. Stevanović J, Beleza J, Coxito P, Ascensão A, Magalhães J. Physical exercise and liver “fitness»: Role of mitochondrial function and epigenetics-related mechanisms in non-alcoholic fatty liver disease. Mol Metab. 2020;32:1-14.

98. Chun SK, Lee S, Yang MJ, Leeuwenburgh C, Kim JS. Exercise-induced autophagy in fatty liver disease. Exercise and sport sciences reviews. 2017 Jul 1;45(3):181-6.

99. Stine JG, Long MT, Corey KE, Sallis RE, Allen AM, Armstrong MJ, Conroy DE, Cuthbertson DJ, Duarte-Rojo A, Hallsworth K, Hickman IJ. American College of Sports Medicine (ACSM) International Multidisciplinary Roundtable report on physical activity and nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology communications. 2023 Apr 1;7(4):e0108.