

## تأثیر هشت هفته تمرین‌های تناوبی با شدت بالا و مصرف عصاره برگ لوکوات بر سطوح سرمی

### TNF- $\alpha$ و اینترلوکین ۱۸ در مردان چاق مبتلا به کبد چرب غیرالکلی

ستاره مرادی وفا<sup>۱</sup>، حامد قیامی تکلیمی<sup>۲\*</sup>، علی همتی عقیف<sup>۳</sup>، محمدجواد پوروقار<sup>۴</sup>، زهرا بهرام<sup>۴</sup>

#### چکیده

مقدمه: تمرین‌های تناوبی با شدت بالا (HIIT) و مصرف عصاره‌های گیاهی احتمالاً اثرات سودمندی بر شاخص‌های التهابی دارد. هدف از مطالعه حاضر تأثیر هشت هفته تمرین‌های تناوبی شدید و مصرف عصاره برگ لوکوات بر سطوح سرمی TNF- $\alpha$  و اینترلوکین ۱۸ در مردان چاق مبتلا به کبد چرب غیرالکلی بود.

روش‌ها: در این مطالعه نیمه‌تجربی، ۴۰ مرد مبتلا به کبد چرب غیرالکلی دارای نمایه توده بدنی ( $33/92 \pm 1/82$ ) به‌طور تصادفی به چهار گروه کنترل، تمرین، عصاره، عصاره+تمرین، هر گروه ۱۰ نفر تقسیم شدند. تمرین‌ها به مدت ۸ هفته و سه جلسه در هفته به مدت ۶۰ دقیقه با شدت بین ۸۰-۹۵ درصد ضربان قلب ذخیره انجام شد. به مدت هشت هفته، روزی دو عدد کپسول ۲۵۰ میلی‌گرمی عصاره برگ لوکوات نیز تجویز شد. از آزمون تی زوجی و تحلیل کوواریانس استفاده شد.

یافته‌ها: کاهش معنادار سطوح TNF- $\alpha$  (۱۵/۳٪) و اینترلوکین ۱۸ (۱۴/۹٪) در گروه تمرین+عصاره مشاهده شد ( $P \leq 0/05$ ). اختلاف معناداری در سطوح TNF- $\alpha$  ( $P = 0/001$ ) و اینترلوکین ۱۸ ( $P = 0/001$ ) بین گروه‌ها به دست آمد که این تغییرات در گروه عصاره+تمرین نسبت به گروه‌های تمرین و عصاره بزرگ‌تر است.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد انجام تمرین‌ها تناوبی شدید همراه با مصرف عصاره برگ لوکوات قادر به بهبود شاخص‌های TNF- $\alpha$  و اینترلوکین ۱۸ مرتبط با کبد چرب در افراد مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی خواهد شد. با این حال تأیید این فرضیه نیازمند پژوهش‌های بیشتر است.

واژگان کلیدی: تمرین‌های ایتروال شدید، لوکوات، اینترلوکین ۱۸، TNF- $\alpha$ ، کبد چرب

۱- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه البرز، قزوین، ایران

۲- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

۳- دانشکده علوم اجتماعی، دانشگاه بین‌المللی امام خمینی، قزوین، ایران

۴- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

\*نشانی: اردبیل، خیابان دانشگاه، دانشگاه محقق اردبیلی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، کدپستی:

۵۶۱۹۹۱۳۱۳۱، تلفن: ۰۰۴۵۷۳۵۲۴۵۲، پست الکترونیک: hamedghiyami88@gmail.com

## مقدمه

کبد چرب یک بیماری فراگیر در سراسر جهان است. تغییرات در سبک زندگی با شیوع کبد چرب در حال افزایش است. شیوع کبد چرب غیرالکلی به موازات افزایش شیوع در چاقی افزایش می‌یابد. مطالعات نشان می‌دهد که میانگین شیوع کبد چرب در جهان بیش از ۲۵/۲۴ درصد است و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۲۲ به ۲۸/۲۱ درصد برسد که به‌طور جدی بر سلامت افراد تأثیر می‌گذارد. با تجزیه و تحلیل عوامل خطر کبد چرب، مطالعات نشان دادند که نمایه توده بدنی یکی از کلاسیک‌ترین شاخص‌های اپیدمیولوژیک برای ارزیابی چاقی، با خطر ابتلا به کبد چرب مرتبط است [۱]. در یک دیدگاه ساده‌تر، کبد چرب غیرالکلی را می‌توان به‌عنوان افزایش محتوای چربی کبد در غیاب علت ثانویه استئاتوز تعریف کرد. در واقع، شروع بالینی این بیماری یک فرآیند بسیار پیچیده است که ارتباط نزدیکی با مقاومت به انسولین، قابلیت انبساط محدود و ناکارآمدی بافت چربی دارد. توزیع چربی یک سازگار پاتوفیزیولوژیک اصلی برای بیماری متابولیک است و چاقی شکمی ممکن است با توزیع چربی به همان نسبت متفاوت باشد. سازگار اصلی که منجر به بروز کبد چرب غیرالکلی می‌شود، هنوز به‌طور کامل روشن نیست؛ اما عواملی همچون چاقی، سندرم متابولیک، کمبود منابع آنتی‌اکسیدانی در بدن، ژنتیک، سبک زندگی ناسالم و بی‌تحرك و تغذیه نامناسب می‌توانند در بروز این بیماری مؤثر باشند [۲-۴] رویکرد درمان این بیماری بیشتر مدیریت است تا دارو زیرا داروی قطعی برای درمان بیماری کبد چرب غیرالکلی وجود ندارد [۵]. پاتوژنز این وضعیت بالینی به‌طور کامل شناخته نشده است، اما معمولاً با یک فرضیه «دو ضربه» توضیح داده می‌شود، در این سازگار اولین «ضربه» با تجمع بیش از حد لیپیدها در کبد همراه است. ضربه دوم می‌تواند منجر به پیشرفت کبد چرب از طریق افزایش استرس اکسیداتیو، پراکسیداسیون لیپیدی، عدم تعادل سطح آدیپوکین‌ها یا انتشار محصولات سمی شود. یعنی واسطه‌هایی که عمدتاً از بافت چربی مشتق می‌شوند نقش عمده‌ای در تنظیم فرآیندهای التهابی در سراسر بدن دارند. علاوه بر این، بسیاری از این واسطه‌ها قادر به تنظیم عملکردهای بسیار متنوعی از جمله فرآیندهای التهابی، ایمنی و متابولیک مانند مقاومت به انسولین هستند. سیتوکین‌های پیش

التهابی نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی جنبه‌های مختلف کبد چرب دارند. شاخص‌های اینترلوکین-۱۸، TNF- $\alpha$  فراخوانی ماکروفاژ را افزایش می‌دهد و مقاومت انسولین ناشی از سایتوکاین را ایجاد می‌کند. مشاهدات نشان می‌دهد که TNF- $\alpha$  نقش مهمی در توسعه کبد چرب غیر الکی و پیشرفت به کبد چرب الکی از طریق تنظیم مولکول‌های کلیدی مرتبط با متابولیسم لیپید، سایتوکین‌های التهابی و فیبروز در کبد دارد [۶]. اینترلوکین ۱۸ یک سیتوکین پیش التهابی مرتبط با سندرم متابولیک است. افزایش غلظت اینترلوکین-۱۸ سرم و ارتباط آن با آسیب سلول‌های کبدی، التهاب سیستمیک و درجه استئاتوز کبدی نقش حمایت کننده در سازگار پاتوفیزیولوژیک کبد چرب غیرالکلی دارد. اینترلوکین-۱۸ را می‌توان به‌عنوان نقشی در پیش‌بینی استئاتوز پیشرفته کبد و کبد چرب در افراد چاق در نظر گرفت [۷]. همچنین مقاومت به انسولین به شدت با التهاب سیستمیک با درجه پایین مرتبط است. احتمالاً برخی از واسطه‌ها از بافت چربی در افراد چاق آزاد می‌شوند و علاوه بر آن التهاب کبدی و سیستمیک را تقویت می‌کنند. اینترلوکین-۱۸ نقش مهمی در آبشار التهابی دارد [۸]. سطوح بالای اینترلوکین ۱۸ در گردش خون را در بیماران بزرگسال مبتلا به سندرم متابولیک گزارش شده است. شواهد نشان می‌دهد سطوح پلاسمایی اینترلوکین ۱۸ در بزرگسالان مبتلا به بیماری مزمن کبدی افزایش می‌یابد و با شدت بیماری مرتبط است [۹]. تغییر سبک زندگی با افزایش فعالیت بدنی و تغذیه مناسب در بهبود کبد چرب موثر است [۱۰]. برگ‌های لوکوات به‌عنوان داروی سنتی برای پیشگیری از شیمی درمانی و درمان بیماری‌های التهابی مزمن استفاده می‌شود، اگرچه شواهدی که از عملکرد آنها حمایت می‌کند هنوز ضعیف است. مطالعات گزارش کرده‌اند عصاره برگ لوکوات، تولید عوامل پیش التهابی از جمله نیتریک اکسید سنتاز، اکسید نیتریک، اینترلوکین-۱۸ و TNF- $\alpha$  را مهار می‌کند. لوکوات و برگ‌های آن به‌عنوان یک جزء در نسخه‌های دارویی چینی به‌عنوان یک عامل ضد سرفه و ضدالتهاب برای برونشیت مزمن، و همچنین در طب سنتی ژاپنی به‌عنوان یک عامل ادرارآور، گوارشی و تب بر استفاده شده است. تحقیقات نشان می‌دهد که عصاره لوکوات حاوی آنتی‌اکسیدان‌های زیادی است و عصاره‌های مختلف آن دارای فعالیت زیستی هستند که قادر به مقابله با التهاب، دیابت،

گزارش کردند [۲۰]. میزان AST و ALT سرم خون در تحقیق Tondpa Khaghani و همکاران (۱۳۹۷) در گروه تناوبی شدید نسبت به گروه تمرین تداومی کاهش معناداری داشت [۲۱]. در مجموع، پاسخ‌های فیزیولوژیایی و بیوشیمیایی انواع مختلف تمرین تا حدی متفاوت از تمرین هوازی است. بنابراین، تعیین پروتکل تمرین ورزشی مطلوب که بتواند سطح نشانگرهای التهابی را در بیماران مبتلا به کبد چرب کاهش دهد، اهمیت زیادی دارد این اولین مطالعه انسانی است که تأثیر مصرف عصاره برگ لوکوات همراه با هشت هفته تمرین تناوبی شدید را بر سطوح سرمی TNF- $\alpha$  و اینترلوکین-۱۸ بررسی می‌کند. هدف از تحقیق حاضر، بررسی اثر یک دوره تمرین‌های تناوبی شدید و مصرف عصاره برگ لوکوات بر سطوح سرمی سطوح سرمی TNF- $\alpha$  و اینترلوکین-۱۸ مردان چاق مبتلا به کبد چرب است.

## روش‌ها

پژوهشی حاضر با شناسه IR.IKIU.REC.1398.73.46 در تاریخ ۱۴۰۱/۰۶/۰۹ توسط کمیته اخلاق مورد تأیید قرار گرفت. مطالعه حاضر از نوع نیمه‌تجربی با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون با چهار گروه تمرین‌های تناوبی شدید، گروه عصاره لوکوات، گروه ترکیبی عصاره لوکوات+تمرینات تناوبی شدید و گروه کنترل هر گروه ۱۰ نفر در نظر گرفته شد. جامعه آماری بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی گرید ۲ و ۳ بودند که به درمانگاه گوارش ولایت قزوین مراجعه داشتند. برای (G Power 1.3) نشان دادن حداقل تعداد آزمودنی مورد نیاز از نرم‌افزار استفاده شد که جهت دستیابی به توان آماری ۰/۸ در اندازه اثر برابر با سطح آلفا ۰/۰۵ برابر ۱۰ نفر آزمودنی در هر گروه مشخص شد. تعداد ۴۰ مرد چاق مبتلا به کبد چرب از میان این جامعه آماری به صورت هدفمند و با توجه به معیارهای ورود به مطالعه به صورت تصادفی ساده انتخاب شدند افراد مورد مطالعه با استفاده از روش تصادفی‌سازی ساده و با استفاده از جدول اعداد تصادفی به ۴ گروه ۱۰ نفری، شامل گروه تمرین‌های HIT (۱۰ نفر)، گروه عصاره لوکوات (۱۰ نفر)، گروه ترکیبی عصاره لوکوات+HITT (۱۰ نفر) و گروه کنترل (۱۰ نفر) تقسیم شدند. ابتدا به هر فرد یک شماره اختصاص داده شد. سپس با استفاده از جدول اعداد تصادفی هر شماره انتخاب

سرطان، عفونت باکتریایی، پیری، درد، آرژری و سایر مشکلات سلامتی است. ترکیبات زیست فعال مانند فنولیک‌ها و ترپنوئیدها برای ارائه درک بهتری از سازکارهای شیمیایی زیربنایی فعالیت‌های بیولوژیکی عصاره لوکوات جدا و مشخص شده‌اند. برگ لوکوات سرشار از فنول‌ها و تری‌ترپن‌ها هستند. اثرات ضدالتهابی و سازکارهای مولکولی چای لوکوات و فرآیندهای التهابی، در مطالعات پیشین بررسی شده است [۱۱]. گزارش شده است که برگ‌های تازه لوکوات دارای فعالیت‌های بیولوژیکی مانند فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی هستند [۱۱]. با توجه به اثر مثبت فعالیت ورزشی بر درمان، کنترل و پیشگیری بیماری کبد و افزایش بتا اکسایش و کاهش لیپوژنز، ورزش یکی از تنظیم‌کننده‌های اصلی متابولیسم کبد به حساب می‌آید. تحقیقات زیادی در خصوص تأثیر فعالیت‌های ورزشی بر کبد چرب و عوامل خطرزای مرتبط با آن انجام شده که بیشتر آنها کاهش چربی کبدی، چربی احشایی، مقاومت به انسولین و فعالیت آنتی‌اکسیدانی و کاهش عوامل غیر آنزیمی را به طور مستقل از تغییر وزن و رژیم غذایی، گزارش کرده‌اند [۳]. یافته‌ها از تأثیر ورزش هوازی [۱۲-۱۴] و مقاومتی [۱۵-۱۷] در بهبود کبد چرب حمایت می‌کند. در مواردی مطالعات تأثیر مثبت برنامه تمرینی را در درمان کبد چرب گزارش نکرده که نوع تمرین، شدت و حجم تمرینی در این مطالعات متفاوت می‌باشد. تحقیقات از روش‌های تمرین سنتی مانند تمرین‌های تداومی با شدت پایین تا متوسط استفاده کرده‌اند و مطالعات کمی تأثیر انواع دیگر تمرین مانند تمرین‌های تناوبی شدید<sup>۱</sup> را سنجیده‌اند. همچنین پژوهشگران یک رابطه عکس بین شدت ورزش و شدت کبد چرب را گزارش کرده‌اند و احتمال داده‌اند که شدت مهم‌تر از مدت‌زمان یا حجم کل تمرین است [۱۸]. از طرفی بسیاری از مطالعات در حوزه‌ی سلامتی با ارائه شیوه‌های مختلف تمرینی سعی دارند تا به درمان این بیماری کمک شود. Blair و همکاران (۲۰۰۱) گزارش کردند که فعالیت جسمانی منظم با نشانگرهای التهابی رابطه معکوس دارد و التهاب با درجه پایین را سرکوب می‌کند [۱۹]. Bahram و همکاران (۱۴۰۰) پس از هشت هفته تمرین هوازی به همراه مصرف لوکوات کاهش مقادیر آنزیم‌ها کبدی بیماران چاق مبتلا به کبد چرب را

<sup>1</sup> High-intensity interval training

شده، به‌صورت تصادفی به یکی از گروه‌ها اختصاص داده می‌شود و این کار تا پایان تکمیل شدن تعداد افراد در هر گروه ادامه یافت. لذا محقق اختیاری برای تغییر وضعیت انتساب افراد و یا پیش‌بینی آن نداشت. پنهان‌سازی تصادفی شدن توسط فرد سومی انجام شد که در مراحل مداخله شرکت نکرده است. به آزمودنی‌ها توصیه شد که برنامه دارویی و غذایی خود را ادامه دهند. به‌علت شیوع باندمی کووید ۱۹ همه اقدامات پیشگیری از قبیل ضدعفونی نمودن ابزار، تهویه مناسب محل تمرین، تب سنجی روزانه، رعایت فاصله اجتماعی و... انجام شد. از سوی دیگر، گروه کنترل هیچ مداخله‌ای دریافت نکردند و به آنها آموزش داده شد که طبق معمول به زندگی روزمره خود ادامه دهند و همچنین از آزمودنی‌ها و پزشکان درخواست شد تا ما را از تغییرات برنامه‌های درمانی آنها مطلع سازند. قبل از مراحل پژوهش، کلیه شرایط آزمون به‌طور دقیق در یک جلسه توجیهی توضیح و فرم رضایت‌نامه و پرسشنامه‌ها به بیماران داده شد و گروه‌ها براساس سن (۵۰-۴۰ سال)، نمایه توده بدنی (در محدوده ۳۵-۳۰ kg/m<sup>2</sup>)، گرید کبد چرب (تشخیص با سونوگرافی) همگن شدند. موارد خروج از مطالعه عبارت خواهند بود از:

- ۱- عدم تمایل و شرکت آزمودنی‌ها در پژوهش ۲- مصرف مکمل‌های غذایی ۳- عدم مصرف منظم عصاره ۴- حضور نامنظم در جلسات تمرینی ۵- تغییر در درمان روتین بیمار طبق نظر پزشک (تغییر در دوز و نوع داروهای مصرفی) و آسیب‌دیدگی بود. تمرین‌ها به‌مدت هشت هفته، سه جلسه در هفته (سه فاز) انجام شد. تمرین‌های تناوبی شدید با شش تکرار یک دقیقه‌ای دویدن با شدت ۹۵-۸۰ درصد ضربان قلب ذخیره با فواصل استراحت فعال ۲ دقیقه‌ای با شدت ۵۵-۵۰ درصد ضربان قلب ذخیره همراه بود و به مرور تا هفته هشتم به ۹ اینتروال رسید. پروتکل فوق از پروتکل تمرینی مطالعه Hood و همکاران [۲۲] که یک دقیقه فعالیت شدید و یک دقیقه استراحت فعال را روی افراد بی‌تحریک اجرا کردند، اقتباس شد. برای اینکه آزمودنی‌ها با شرایط تمرین و شیوه اجرا آشنا بشوند، یک هفته پیش از شروع برنامه تمرینی اصلی، برنامه تمرینی را اجرا خواهند کرد. عصاره برگ لوکوات نیز به‌مدت ۸ هفته، روزی ۲ عدد کپسول ۲۵۰ میلی‌گرمی تجویز شد. هر کپسول حاوی ۲۵۰ میلی‌گرم عصاره برگ لوکوات

ساخت شرکت چوفارم کره جنوبی بود. ۵۰۰ میلی‌گرم (۵۰/۹۴ میلی‌گرم اسید اورسولیک) در روز عصاره برگ لوکوات به افراد گروه مداخله ۳۰ دقیقه بعد از صبحانه و شام به‌مدت ۸ هفته داده شد [۲۳]. رژیم غذایی آزمودنی‌ها تحت نظر یک متخصص تغذیه از طریق فرم یادآمد خوراکی، یک هفته قبل از شروع برنامه تمرینی تا پایان مطالعه کنترل شد. اطلاعات مربوط به رژیم غذایی آزمودنی‌ها، داده‌های مربوط به دریافت انرژی و درشت مغذی‌ها با استفاده از پرسشنامه یادآمد خوراک ۲۴ ساعته جمع‌آوری شد. به افراد همچنین اطلاعاتی در رابطه با رژیم غذایی داده شد و به آنها توصیه شد بدون اطلاع محقق، هیچ تغییری در رژیم غذایی ایجاد نکنند [۲۴]. قد ایستاده آزمودنی‌ها بدون کفش و توسط قد سنج محاسبه شد. وزن آنها توسط ترازوی سکا و با حداقل لباس ممکن اندازه‌گیری گردید. جهت محاسبه نمایه توده بدن بیماران، وزن آنها بر حسب کیلوگرم بر توان دوم قد آنها به متر تقسیم گردید. یک هفته قبل از شروع تمرین و برای به حداقل رساندن تأثیر غذای مصرفی و زمان روز خون‌گیری همه نمونه‌ها بین ساعت ۸ تا ۹ صبح و پس از حداقل هشت ساعت خواب و به‌دنبال ۴۸ ساعت مصرف نکردن مواد غذایی حاوی عصاره لوکوات و ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه انجام گرفت. آزمودنی در وضعیت نشسته قرار گرفته و مقدار ۵ سی‌سی خون از سیاهرگ ناحیه ساعد (ورید آنتیکوبیتال) گرفته شد. در این مطالعه، سطوح سرمی IL-18 و TNF- $\alpha$  به‌ترتیب توسط کیت‌های آزمایشگاهی EK0864 تولید boster biological با حساسیت کمتر از ۱ pg/ml ضریب تغییرات درون سنجی ۴/۳ درصد و بین‌ارزیابی ۶۹ درصد و کیت TNF- $\alpha$  سرمی با استفاده از کیت شرکت International GmbH IBL با شماره کاتالوگ Be55182 و با حساسیت 2/3 pg/ml به روش الایزای ساندویچی اندازه‌گیری شدند. ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین نیز خون‌گیری مجدداً انجام شد. همه اندازه‌گیری‌ها، در شرایط یکسان انجام شدند. در این پژوهش تمامی داده‌ها به‌صورت میانگین و انحراف معیار ارائه شده است. برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک (Shapiro-Wilk) و برای همگنی واریانس‌ها از آزمون لون استفاده شد و با توجه به تأیید آن؛ برای بررسی میزان اختلاف میانگین‌ها در پیش‌آزمون گروه‌ها از تحلیل واریانس تک‌راهه (Independent Samples t Test) و اختلاف میانگین‌ها نسبت به

پیش‌آزمون از آزمون آماری  $t$  زوجی (paired t-test) استفاده شد. با توجه به تفاوت‌های پیش‌آزمون، از تحلیل کوواریانس برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها و آزمون تعقیبی بونفرونی (Bonferroni) استفاده شد. درصد تغییرات از طریق محاسبه (اختلاف پیش‌آزمون از پس‌آزمون؛ تقسیم بر پس‌آزمون، ضربدر ۱۰۰) به دست آمد. کلیه محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۳ در سطح معنی‌داری  $P < 0/05$  انجام شد.

آزمون تی زوجی نشان می‌دهد سطوح TNF- $\alpha$  و اینترلوکین ۱۸ در گروه‌های تمرین و تمرین+عصاره پس از مداخله کاهش معنادار داشته‌اند. ( $P < 0/05$ ) (جدول ۲). همچنین در گروه عصاره کاهش سطوح TNF- $\alpha$  و اینترلوکین ۱۸ مشاهده شد که معنادار نبود. از نظر درصد تغییر، گروه عصاره+تمرین کاهش بیشتری در مقادیر TNF- $\alpha$  (۱۵/۳ درصد) و اینترلوکین ۱۸ (۱۴/۹ درصد) نسبت به پیش‌آزمون نشان می‌دهد (جدول ۲). اختلاف معناداری را در سطوح TNF- $\alpha$  ( $P = 0/001$ )،  $F = 6/28$ ، با انجام آزمون اینترلوکین ۱۸ ( $P = 0/001$ )،  $F = 6/28$ ، با انجام آزمون تحلیل کوواریانس بین گروه‌ها مشاهده شد. این تغییرات در گروه عصاره + تمرین نسبت به گروه‌های تمرین و عصاره بزرگ‌تر است (جدول ۳). نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی به صورت اختلاف میانگین بین گروه‌ها به صورت دوجه دو گزارش شده است (جدول ۳).

## یافته‌ها

در مجموع ۴۰ شرکت‌کننده به ترتیب در تحلیل نهایی وارد شدند. جدول ۱ ویژگی‌های فردی و فیزیولوژیکی آزمودنی‌ها قبل از مداخلات را نشان می‌دهد. تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مطالعه در تمام اندازه‌گیری‌های پایه شامل سن، وزن، قد و نمایه توده بدن (BMI)، وجود نداشت، ( $p > 0/05$ ).

جدول ۱- تفاوت داده‌های پایه بین گروه‌های مطالعه

متغیر	کنترل	عصاره	تمرین	تمرین+عصاره	سطح معنی‌داری
سن (سال)	۴۱/۳ ± ۲/۲۷	۴۱/۶ ± ۲/۸۰	۴۳/۱ ± ۱/۱۰	۴۲/۶ ± ۱/۸۷	۰/۴۳۴
قد (سانتی‌متر)	۱۶۶/۱ ± ۹/۹۴	۱۶۷/۲ ± ۷/۰۲	۱۶۹/۳ ± ۸/۲۴	۱۶۹/۷ ± ۹/۳۵	۰/۹۵
وزن (کیلوگرم)	۹۴/۲۰ ± ۹/۶۸	۹۶/۸۰ ± ۹/۵۶	۹۷/۳۰ ± ۷/۸۵	۹۵/۷ ± ۸/۴۰	۰/۲۱
نمایه توده بدن (کیلوگرم/مترمربع)	۳۳/۶ ± ۱/۸۰	۳۳/۶ ± ۱/۴۸	۳۳/۹ ± ۱/۷۵	۳۴/۶ ± ۲/۲۶	۰/۵۵

جدول ۲- بررسی اثرات درون‌گروهی و بین‌گروهی

گروه‌ها	پیش‌آزمون		پس‌آزمون		انحراف معیار ± میانگین		تغییر درون‌گروهی		تغییر بین‌گروهی	
	مقدار P	تغییر	مقدار P	تغییر	P value	t	P value	%Δ	P value	F
TNF- $\alpha$		۷/۵۳ ± ۰/۶۶	۷/۳۵ ± ۰/۵۷	-۰/۶۹	۰/۵۲	-۲/۳۹	کنترل			
		۷/۶۳ ± ۰/۶۵	۷/۰۳ ± ۰/۶۱	۱/۲۱	۰/۰۷	-۷/۸۰	عصاره			
		۷/۵۵ ± ۰/۵۱	۶/۷۰ ± ۰/۴۱	۲/۵۱	*۰/۰۲	-۱۱/۲	تمرین			*۰/۰۰۱
		۷/۶۱ ± ۰/۴۹	۶/۴۴ ± ۰/۴۵	۴/۱۱	*۰/۰۰۱	-۱۵/۳	عصاره+تمرین			
اینترلوکین ۱۸		۲۵۸/۷۸ ± ۵/۹۴	۲۵۶/۳۰ ± ۴/۱۴	۱/۸۳	۰/۶۳	-۰/۹۵	کنترل			
		۲۵۹/۴۷ ± ۴/۴۰	۲۵۲/۴۰ ± ۵/۳۰	۵/۱۵	۰/۱۰	-۲/۷	عصاره			*۰/۰۰۱
		۲۶۰/۰۲ ± ۴/۰۳	۲۳۶/۵۴ ± ۷/۳۶	۱۸/۱۳	۰/۰۰۱	-۹	تمرین			
عصاره+تمرین		۲۵۹/۳۰ ± ۴/۴۴	۲۲۰/۶۴ ± ۳/۲۸	۱۱/۱۲	۰/۰۰۱	-۱۴/۹	عصاره+تمرین			

\*مقدار P را بین پیش‌آزمون و پس‌آزمون نشان می‌دهد.

†مقدار P را بین گروه‌ها نشان می‌دهد.

Δدرصد اختلاف میانگین

جدول ۳- اختلاف میانگین بین گروه‌های مطالعه

گروه‌ها	TNF- $\alpha$ (mg/dl)	اینتروکین ۱۸ (mu/l)
کنترل	۰/۹۰	۳/۴۸
کنترل	۱/۸۰*	۶/۲۵*
کنترل	۲/۰۱*	۱۸/۴۵*
عصاره	۱/۱۹	۱۴/۷۵*
عصاره	۲/۴۹*	۲۰/۱۸*
تمرین	۱/۸۸*	۱۴/۱۸

## بحث

هدف از انجام این مطالعه بررسی اثربخشی عصاره برگ لوکوات به همراه تمرین‌های تناوبی شدید بر مقادیر سرمی TNF- $\alpha$  و IL-18 در مردان چاق مبتلا به کبد چرب بود. یافته‌ها نشان داد که ۸ هفته تمرین تناوبی شدید و مصرف عصاره برگ لوکوات بر بهبود سطوح سرمی TNF- $\alpha$  و IL-18 در گروه تمرین+عصاره اثر معناداری داشت. افزایش سطوح فاکتور نکروز تومور و اینترلوکین-۱۸ با التهاب در ارتباط است که در کبد چرب غیرالکلی اتفاق می‌افتد. بنابراین، کاهش واسطه‌های پیش التهابی در مدیریت درمان کبد چرب غیرالکلی مهم است. با جستجوی مطالعات پیشین فقط یک مطالعه به بررسی اثر هم‌زمان عصاره و تمرین تناوبی بر بیماران مبتلا به کبد چرب پرداخته بود و در سایر مطالعات اثر تمرین و عصاره به صورت مستقل بررسی شده است. در مطالعه‌ای Bahram و همکاران (۲۰۲۱) کاهش سطوح آنزیم‌های کبدی را در بیماران چاق مبتلا به کبد چرب غیرالکلی گزارش کردند [۲۰]. در رابطه با اثر لوکوات بر شاخص‌های التهابی مطالعات محدودی در نمونه‌های حیوانی انجام شده است [۲۵]. این مطالعه با هدف روشن کردن اثرات ضدالتهابی و سازگاری‌های مولکولی عصاره چای لوکوات، در هر دو مدل سلولی و حیوانی انجام شده بود [۱۱]. این مطالعه نشان داد که دمنوش عصاره لوکوات دارای محتوای فنلی بالاتر و فعالیت آنتی‌اکسیدانی قوی‌تر است، که نشان می‌دهد، مصرف عصاره برگ لوکوات ممکن است عملکردهای بیولوژیکی داشته باشد. مشاهده شد که برگ لوکوات، می‌تواند تولید واسطه‌های التهابی شامل نیتریک اکسید، IL-6 و TNF- $\alpha$  را مهار کند. گزارش شده است که TNF- $\alpha$  در بسیاری از فرآیندهای سلولی مختلف، از جمله تولید سیتوکین‌های متعدد و پروتئین‌های فاز حاد و بسیاری از

فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک نقش دارد. گزارش شده است برگ لوکوات دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی قوی‌تری است و می‌تواند تولید واسطه‌های التهابی را با کاهش مسیرهای NF-kB و MAPK با واسطه TAK1 سرکوب کند [۱۱]. در مطالعه‌ای مشخص شد عصاره برگ لوکوات ترشح TNF- $\alpha$ ، IL-6 و IL-18 را مهار می‌کند [۲۶]. در مدل‌های حیوانی، عصاره‌های برگ لوکوات نیز فعال‌سازی NF-kB ماکروفاژهای آلوئولی را مهار می‌کنند، که منجر به مهار بیان TNF- $\alpha$ ، IL-1 $\beta$  و پروستاگلاندین E2 به روشی وابسته به دوز شد. Li و همکاران (۲۰۱۹) گزارش کردند مصرف لوکوات باعث کاهش کلسترول تام و تری‌گلیسیرید در سرم شد. در مقایسه با موش‌های دارای کبد چرب، سطح سوپراکسید دیسموتاز و مالون دی‌آلدئید پس از مصرف عصاره در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ترتیب افزایش و کاهش داشت [۲۷]. نتایج برخی از تحقیقات نشان می‌دهد شرکت در فعالیت‌های ورزشی باعث کاهش سطح IL-18 و TNF- $\alpha$  می‌شود [۲۸]. از سوی دیگر، برخی از تحقیقات عدم تأثیر تمرین‌های منظم ورزشی بر تغییرات سطوح سرمی اینترلوکین ۱۸ را گزارش کرده‌اند. Esposito و همکاران (۲۰۰۲) گزارش کردند که انجام ۸ هفته تمرین هوازی در افراد چاق موجب کاهش غلظت IL-18 می‌شود [۲۹]. در تحقیقی Nicklas و همکاران (۲۰۰۴) با بررسی آثار مستقل و ترکیبی فعالیت بدنی (هوازی و مقاومتی) و رژیم غذایی بر شاخص‌های التهابی نتیجه گرفتند که تمرین ورزشی تأثیری بر سطوح سرمی CRP و IL-6 ندارد [۳۰]. Vatandost و همکاران (۲۰۱۲) در پژوهشی به بررسی اثر تمرین مقاومتی بر سطوح IL-18 و TNF- $\alpha$  در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع یک پرداختند. پس از شش هفته انجام تمرین مقاومتی با شدت ۵ درصد وزن بدن موش‌ها به مدت ۱ ساعت ۵ بار در هفته کاهش معنی‌داری در سطوح

فسفوریل‌اسیون پروتئین کیناز فعال شده با AMP کبدی است. ایجاد التهاب در پی عدم تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد و سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی باعث ایجاد استرس اکسیداتی می‌شود. به همین دلیل افراد مبتلا به کبد چرب و افراد فعال نیازمند مصرف مکمل‌های گیاهی هستند. لوکوات نیز خواص آنتی‌اکسیدانی بالایی دارد به‌نحوی که این ظرفیت لوکوات با فنولیک‌ها و فلاونوئیدهای موجود در آن ارتباط زیادی دارد [۳۴]. چندین مطالعه نشان داده است که عصاره لوکوات فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدانی را افزایش و پر اکسیداسیون لیپید را کاهش می‌دهد و کبد چرب مرتبط با استئاتوهپاتیت غیرالکلی را سرکوب می‌کند [۳۵، ۳۶]. Mun و همکاران (۲۰۱۹) گزارش کردند که عصاره آبی برگ این درخت به‌طور قابل‌توجهی با کاهش گونه‌های فعال اکسیژن داخل سلولی و افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان، استرس اکسیداتیو را کنترل می‌کند [۳۷]. گزارش شده است جذب اسید چرب به‌طور قابل‌توجهی توسط پیش‌تیمار عصاره برگ لوکوات نیز تعدیل شد؛ بنابراین، عصاره برگ لوکوات یک عملکرد بالقوه در سرکوب توسعه کبد چرب غیرالکلی ناشی از تجمع اسید چرب آزاد دارد. از طرفی اثربخشی احتمالی عصاره برگ لوکوات در بهبود آنزیم‌های کبدی را می‌توان با خاصیت آنتی‌اکسیدانی اسید اورسولیک موجود در برگ گیاه مرتبط دانست. خواص آنتی‌اکسیدانی فراوان و خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد از جمله خواص اسید اوریک است که باعث مهار پراکسیداسیون لیپید غشای سلول می‌شود. مطالعات که تأثیر اسید اورسولیک بر بیماری کبد چرب را بررسی کرده بر روی حیوانات انجام شده است. در مطالعه‌ای گزارش شد اسید اورسولیک به‌طور قابل‌توجهی میزان استئاتوز کبدی، استرس شبکه آندوپلاسمی و سطح تری‌گلیسیرید کبدی را کاهش داده و از پیشرفت بیماری در موش‌ها جلوگیری می‌کند [۳۸]. از دیگر سازکارهای احتمالی اثرگذاری لوکوات در تحقیقات گفته شده می‌توان به پاسخ قابل توجه با افزایش آپوپتوز در مسیر گونه‌های فعال اکسیژن، مهار فعال‌سازی ژن IRE1 $\alpha$  ناشی از چربی خون، فسفوریل‌اسیون JNK<sup>2</sup> که در مطالعات بر روی کبد موش‌های دیابتی انجام شده نام برد [۳۸]. بنابراین با توجه به نتیجه پژوهش حاضر و مطالب مطرح‌شده در زمینه اثر لوکوات

ایترلوکین-۱۸ و TNF- $\alpha$  مشاهده کردند [۳۱]. همچنین Kouhi و همکاران (۲۰۱۳) مطالعه‌ای را تحت عنوان اثر تمرین مقاومتی بر سطح سرمی ایترلوکین-۱۸ با حساسیت بالا در مردان چاق به مدت ۱۲ هفته انجام دادند. نتایج عدم کاهش معنادر IL-18 را نشان داد [۳۲]. در مورد تغییرات سطوح ایترلوکین-۱۸ و TNF- $\alpha$  در اثر فعالیت ورزشی مطالعات همسویی یافت نشد. با توجه تأثیرگذاری سریع فعالیت تناوبی شدید و انجام این گونه تمرین‌ها شناخت آثار این‌گونه تمرین‌ها بر عوامل خطر ساز در افراد چاق دارای اهمیت است [۱۵]. کبد چرب در افراد چاق و اضافه وزن موجب کاهش توانایی اکسیداسیون چربی در شرایط ناشتا می‌شود؛ که این وضعیت ذخیره چربی درون‌سلولی را افزایش می‌دهد. همچنین چند سازکار دیگر نیز از جمله اختلال در مسیرهای سیگنالینگ درون‌سلولی انسولین، لیپوژنز مجدد اسیدهای چرب آزاد، کاهش بتا‌اکسیداسیون، اختلال میتوکندریایی و استرس اکسیداتیو به توسعه کبد چرب کمک می‌کنند [۱۲]. فعالیت‌های ورزشی شدید نیز باعث افزایش اکسیداسیون لیپید، حساسیت به انسولین و همچنین افزایش میزان متابولیک پایه می‌شود؛ از طریق افزایش میزان متابولیک پایه و افزایش اکسیداسیون لیپیدی باعث بهبود شرایط التهابی شود [۳۳]. از آنجا که یکی از اثرات مثبت تمرین در افراد چاق افزایش اکسیداسیون چربی است و در بیان ایجاد التهاب است. بنابراین یک توضیح احتمالی برای کاهش التهاب پس از تمرین ایتروال، افزایش ظرفیت اکسایشی عضله است که می‌تواند چربی درون‌سلولی را به‌عنوان سوخت در حین ورزش مصرف نموده و موجب کاهش محتوای چربی کبدی شود [۱۲]. چون تأمین انرژی در تمرین تناوبی به‌طور عمده از طریق هوازی انجام می‌شود، نیاز به مسیرهای گلوکونئوز و پراکسیداسیون لیپیدهاست و کاهش فاکتورهای التهابی TNF- $\alpha$  و ایترلوکین-۱۸ در این مطالعه منطقی به نظر می‌آید. سازکارهای احتمالی در که در بهبود استئاتوز کبدی با استفاده از تمرین‌های تناوبی شدید گزارش شده است شامل افزایش عملکرد میتوکندری کبدی (فعالیت سیترات سنتاز و اکسیداسیون اسید چرب)، افزایش محتوای گیرنده فعال شده با تکثیر کننده پراکسی زوم کبدی، افزایش PPAR- $\gamma$  کبدی و بیان ژن گلوکوتایون پراکسیداز، بهبود حساسیت به انسولین بافت کبد و چربی مستقل از

<sup>2</sup> c-Jun N-terminal kinases

$\alpha$  در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی می‌شود. پیشنهاد می‌شود بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی از این روش در بهبود التهاب ناشی از اضافه وزن استفاده کنند. با توجه به اثرات مفید فعالیت بدنی و ترکیبات مفید عصاره لوکوات در بیماران مبتلا به کبد چرب، این عصاره می‌تواند در کنار فعالیت بدنی به‌عنوان درمان کمکی و جایگزین برای مبتلایان به کبد چرب غیرالکلی مورد استفاده قرار گیرد. همچنین پیشنهاد می‌شود که مطالعات آتی، با نمونه‌های بزرگ‌تر در جمعیت‌های مختلف انجام شود.

### سپاسگزاری

از تمامی آزمودنی‌های شرکت کننده و کسانی که ما را در اجرای این تحقیق یاری رساندند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

### تعارض منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

و تمرین به‌صورت مجزا می‌توان بیان کرد که طراحی طرحی پژوهشی که به‌طور هم‌زمان استفاده از عصاره برگ لوکوات و تمرین را در برگیرد، می‌تواند در بهبود وضعیت التهابی مفید باشد. امکان مقایسه وجود همسویی و ناهم‌سویی نتایج این مطالعه به دلیل کمبود مطالعات صورت گرفته وجود نداشت. صرف‌نظر از محدودیت‌های پژوهش حاضر از قبیل حجم کم نمونه‌ها، تفاوت‌های ژنتیکی، عدم امکان کنترل استرس و هیجان آزمودنی‌ها در هنگام اجرای تمرین‌ها، میزان فعالیت بدنی و تغذیه خارج از ساعات تمرین، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد پس از انجام ۸ هفته تمرین‌های ترکیبی همراه با مصرف عصاره پیش‌رونده سطوح سرمی ایتروکین-۱۸ و TNF- $\alpha$  در مردان چاق مبتلا به کبد چرب کاهش پیدا می‌کند. به لحاظ جدید بودن این عامل التهابی (ایتروکین-۱۸) در رابطه با تمرین‌های تناوبی شدید تغییرات سطوح سرمی بهتر است با احتیاط تفسیر شود.

### نتیجه‌گیری

به‌نظر می‌رسد مصرف عصاره برگ لوکوات به همراه تمرین‌های تناوبی با شدت بالا منجر به کاهش IL-18 و TNF-

### مآخذ

- Saida T, Fukushima W, Ohfuji S, Kondo K, Matsunaga I, Hirota Y. Effect modification of body mass index and body fat percentage on fatty liver disease in a Japanese population. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014; 29(1):128-36.
- Dehghan P, Miwechi M, Izadi E., Mohammadi FA, RI. MA, & Sohrabi, M. R. (2015). Comparison of physical activity and body mass index in patients with and without non-alcoholic fatty liver disease. *Community Health*. 1(2), 81-88 [In Persian].
- Hosseini Kakhk A, Khalegh Zadeh H, Nematy M, hamed nia m. The effect of combined aerobic-resistance training on lipid profile and liver enzymes in patients with non-alcoholic fatty liver under nutrition diet. *Sport Physiology*. 2015;7(27):65-84 [In Persian].
- Jahani G, Firoozrai M, Matin Homae H, Tarverdizadeh B, Azarbayjani MA, Movaseghi GR, et al. The Effect of Continuous and Regular Exercise on Erythrocyte Antioxidative Enzymes Activity and Stress Oxidative in Young Soccer Players. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2010;17(74):22-32.
- Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hepatology*. 2012; 57(1):157-66.
- Kim D, Chung GE, Kwak M-S, Seo HB, Kang JH, Kim W, et al. Body fat distribution and risk of incident and regressed nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016; 14(1):132-8. e4.
- Flisiak-Jackiewicz M, Bobrus-Chociej A, Tarasów E, Wojtkowska M, Białokoz-Kalinowska I, Lebensztejn DM. Predictive role of interleukin-18 in liver steatosis in obese children. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018; 2018.
- Dinarello CA, editor, Interleukin-18 and the pathogenesis of inflammatory diseases. *Seminars in nephrology*. 2007: Elsevier.
- Vecchiet J, Falasca K, Cacciatore P, Zingariello P, Dalessandro M, Marinopicolli M, et al. Association



- between plasma interleukin-18 levels and liver injury in chronic hepatitis C virus infection and non-alcoholic fatty liver disease. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2005; 35(4):415-22.
10. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010; 51(1):121-9.
  11. Zar PPK, Morishita A, Hashimoto F, Sakao K, Fujii M, Wada K, et al. Anti-inflammatory effects and molecular mechanisms of loquat (*Eriobotrya japonica*) tea. *Journal of Functional Foods*. 2014; 6:523-33.
  12. Slentz CA, Bateman LA, Willis LH, Shields AT, Tanner CJ, Piner LW, et al. Effects of aerobic vs. resistance training on visceral and liver fat stores, liver enzymes, and insulin resistance by HOMA in overweight adults from STRRIDE AT/RT. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2011; 301(5): E1033-E9.
  13. Shamsoddini A, Sobhani V, Chehreh MEG, 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) [In Persian].
  14. Davoodi m, Moosavi h, Nikbakht m. The effect of eight weeks selected aerobic exercise on liver parenchyma and liver enzymes (AST, ALT) of fat liver patients. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences*. 2012; 14(1):84-90.
  15. 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 [In Persian].
  16. Behzadimoghadam M, Galedari M, Motalebi L. The Effect of Eight Weeks Resistance Training and Low-Calorie Diet on Plasma Levels of Liver Enzymes and Liver Fat in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology*. 2018; 12(4):25-32 [In Persian].
  17. Alie M, Matinhomae H, Azarbayjani MA, et al. The Effect of Different Resistance Training Intensities on Liver Function in Obese Men. *Journal of Sport Biosciences*. 2017; 9(1):75-92.
  18. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, Diehl AM, Sallis JF, Schwimmer JB. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *The American journal of gastroenterology*. 2011; 106(3):460.
  19. Blair SN, Cheng Y, Holder JS. Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits? *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2001; 33(6): S379-S99.
  20. 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 [In Persian].
  21. Tondpa Khaghani B, Dehkhoda MR, Amani Shalamzari S. Improvement of Aerobic Power and Health Status in Overweight Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with High Intensity Interval Training. *Journal of Payavard Salamat*. 2019; 13(1):71-80.
  22. Hood MS, Little JP, Tarnopolsky MA, Myslik F, Gibala MJ. Low-volume interval training improves muscle oxidative capacity in sedentary adults. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011; 43(10):1849-56.
  23. Cho YH, Lee SY, Kim CM, Kim ND, Choe S, Lee CH, et al. Effect of loquat leaf extract on muscle strength, muscle mass, and muscle function in healthy adults: a randomized, double-blinded, and placebo-controlled trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2016; 2016.
  24. Shenoy S, Guglani R, Sandhu JS. Effectiveness of an aerobic walking program using heart rate monitor and pedometer on the parameters of diabetes control in Asian Indians with type 2 diabetes. *Primary Care Diabetes*. 2010; 4(1):41-5.
  25. Jian T, Chen J, Ding X, Lv H, Li J, Wu Y, et al. Flavonoids isolated from loquat (*Eriobotrya japonica*) leaves inhibit oxidative stress and inflammation induced by cigarette smoke in COPD mice: the role of TRPV1 signaling pathways. *Food Funct*. 2020; 11(4):3516-26.
  26. Lee SH, Lee SY, Son DJ, Lee H, Yoo HS, Song S, et al. Inhibitory effect of 2'-hydroxycinnamaldehyde on nitric oxide production through inhibition of NF- $\kappa$ B activation in RAW 264.7 cells. *Biochemical pharmacology*. 2005; 69(5):791-9.
  27. Li W, Yang H, Zhao Q, Wang X, Zhang J, Zhao X. Polyphenol-Rich Loquat Fruit Extract Prevents Fructose-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Modulating Glycometabolism, Lipometabolism, Oxidative Stress, Inflammation, Intestinal Barrier, and Gut Microbiota in Mice. *J Agric Food Chem*. 2019; 67(27):7726-37.
  28. Ghaedi H, Hosseini SA, Jaberi H. Effect of 8 Weeks of Resistance Exercise Combined with Shirazi Thyme Supplementation on Plasma Levels of INF- $\gamma$  and TNF-alpha in Men with Non-Alcoholic Fatty Liver. *complementary Medicine Journal*. 2021; 11(3):256-67.
  29. Esposito K, Pontillo A, Ciotola M, Di Palo C, Grella E, Nicoletti G, et al. Weight loss reduces interleukin-18 levels in obese women. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2002; 87(8):3864-6.
  30. Nicklas BJ, Ambrosius W, Messier SP, Miller GD, Penninx BWJH, Loeser RF, et al. Diet-induced weight loss, exercise, and chronic inflammation in older, obese adults: a randomized controlled clinical

- trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2004; 79(4):544-51.
31. Vatandost M, Zolfaghari F, Agha-Alinejad H, Peeri M, Nasirzade A, Khanmohamadi S, et al. The effect of 6 weeks resistance training on serum levels of IL-18 and TNF- $\alpha$  in type I diabetic male rats. *Ann Biol Res*. 2012;3(2):924-9 [In Persian].
  32. Kouhi F, Moradi F, Absazadegan M. Effect of resistance training on serum interleukin-18 and C-reactive protein in obese men. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*. 2014; 16(1):1-8.
  33. Skrypnik D, Ratajczak M, Karolkiewicz J, Mądry E, Pupek-Musialik D, Hansdorfer-Korzon R, et al. Effects of endurance and endurance-strength exercise on biochemical parameters of liver function in women with abdominal obesity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016; 80:1-7.
  34. Zhou C, Sun C, Chen K, Li X. Flavonoids, phenolics, and antioxidant capacity in the flower of *Eriobotrya japonica* Lindl. *Int J Mol Sci*. 2011; 12(5):2935-45.
  35. Yoshioka S, Hamada A, Jobu K, Yokota J, Onogawa M, Kyotani S, et al. Effects of *Eriobotrya japonica* seed extract on oxidative stress in rats with non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2010; 62(2):241-6.
  36. Bae D, You Y, Yoon H-G, Kim K, Lee Y-H, Kim Y, et al. Protective effects of loquat (*Eriobotrya japonica*) leaves against ethanol-induced toxicity in HepG2 cells transfected with CYP2E1. *Food Science and Biotechnology*. 2010; 19(4):1093-6.
  37. Mun J, Park J, Yoon H-G, You Y, Choi K-C, Lee Y-H, et al. Effects of *Eriobotrya japonica* Water Extract on Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Impairment. *Journal of Medicinal Food*. 2019; 22(12):1262-70.
  38. Li J-S, Wang W-J, Sun Y, Zhang Y-H, Zheng L. Ursolic acid inhibits the development of nonalcoholic fatty liver disease by attenuating endoplasmic reticulum stress. *Food & function*. 2015; 6(5):1643-51.

## Effect of High-Intensity Interval Training and Loquat Leaf Extract Consumption on the Serum Levels of TNF-A and Interleukin 18 in Obese Men with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Setareh Moradi Vafa<sup>1</sup>, Hamed Ghiyami Taklimi<sup>\*2</sup>, Ali Hemati Afif<sup>3</sup>, Mohammad Javad Pourvaghar<sup>4</sup>, Zahra Bahram<sup>4</sup>

1. Department of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Humanities, University of Alborz, Qazvin, Iran

2. Department of Physical Education and Sport Sciences, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

3. Faculty of Social Sciences, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran

4. Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran

### ABSTRACT

**Background:** Interval exercises with high intensity and consumption of plant extracts probably have beneficial effects on inflammatory indicators. The aim of this study was to investigate the effect of eight weeks of High-Intensity Interval Training (HIIT) and the consumption of Loquat leaf extract on the serum levels of TNF- $\alpha$  and interleukin-18 in obese men with non-alcoholic fatty liver disease.

**Methods:** In this semi-experimental study, forty men with non-alcoholic fatty liver disease with body mass index ( $33.92 \pm 1.82$ ) with informed written consent were randomly selected and assigned into four groups: control, training, Extract, Extract + training (Each group of 10 people). Exercises were performed for eight weeks and three sessions per week for 60 minutes with intensity between 80-95% of the reserve heart rate. Two capsules of 250 mg of Loquat leaf extract were also prescribed daily. Paired t-test and analysis of covariance were used.

**Results:** A significant decrease in the levels of TNF- $\alpha$  (15.3%) and interleukin 18 (14.9%) was observed in the training + extract group ( $P < 0.05$ ). A significant difference was observed in the levels of TNF- $\alpha$  ( $P = 0.001$ ) and interleukin 18 ( $P = 0.001$ ) between the groups, and these changes were more significant in the Extract + training group than in the training and extract groups.

**Conclusions:** It is concluded that performing intense intermittent training along with Loquat leaf extract will be able to improve TNF- $\alpha$  and interleukin 18 indices related to fatty liver in people with non-alcoholic fatty liver disease. However, confirmation of this hypothesis requires more research.

**Keywords:** Interval training, Loquat, Interleukin 18, TNF- $\alpha$ , Fatty liver

\* Ardabil, University Street, University of Mohaghegh Ardabili, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Department of Physical Education and Sports Sciences, Postal code: 5619913131, Phone: 0457352453, Email: hamedghiyami88@gmail.com

