

Evaluation of Liver Fibrosis-4 (FIB-4) index and Oxidative Stress Following Aerobic Training and *Momordica Charantia L.* in Men with Type 2 Diabetes

Iraj Naeiji¹, Ahmad Abdi*¹

1- Department of Exercise Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, I. R. Iran

(Received: 2021/01/14

Accepted: 2021/11/01)

Abstract

Background: Liver fibrosis is associated with lifestyle-related diseases, including diabetes. The present study investigated the effect of eight weeks of aerobic training combined with *Momordica Charantia L.* consumption on Liver fibrosis4- (FIB4-) index and Oxidative Stress in men with type 2 diabetes (T2D).

Materials and Methods: In the current clinical trial study, 36 men with type 2 diabetes (age: 5.15 ± 53.08 years, weight: 6.53 ± 78.08 kg, and BMI: 1.2218 ± 26.22 kg/square meters) were selected from Tehran and were randomly divided into four groups (Control (C), *Momordica charantia* (MC), Training (T), and *Momordica charantia*+Training (MCT)). The training groups participated in a progressive aerobic training for eight weeks, three sessions a week (%40 to %70 of the reserved heart rate and for 15 min in the first week to 45 min in the eighth week). The MC and MCT groups were given 2000 mg of MC powders for eight weeks (twice a day before breakfast and dinner). Two days before and after the protocol, blood samples were obtained in fasting state.

Results: The results showed that the levels of FIB-4 and alanine aminotransferase (ALT) decreased significantly in the MCT ($P = 0.007$) and T ($P = 0.002$) groups compared with the control group, and aspartate aminotransferase (AST) ($P = 0.005$) and malondialdehyde (MDA) ($P = 0.000$) decreased significantly in the experimental group. Also, superoxide dismutase (SOD) ($P = 0.001$), glutathione peroxidase (GPX) ($P = 0.000$), and catalase (CAT) ($P = 0.001$) in the experimental groups increased significantly compared to the C group. The amounts of SOD and GPX in the MCT group were significantly higher compared with those of the T and MC group ($p \leq 0/05$).

Conclusions: It seems that T and MC have interactive effects on reducing FIB-4 indice, liver enzymes, and Oxidative Stress in men with T2D.

Keywords: Herb; Exercise; Oxidative Stress; ALT and AST

* Corresponding author: Ahmad Abdi

Email: a.abdi58@gmail.com

بررسی تاثیر تمرین هوازی و مصرف خیار تلخ بر شاخص فیبروز کبدی در افراد دیابتی

ایرج نائیجی^۱، احمد عبدی^{*}

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله املی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۰۸/۱۰

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۰۹/۲۵

چکیده:

سابقه و هدف: فیبروز کبدی با بیماری‌های مربوط به سبک زندگی، از جمله دیابت همراه است. این مطالعه به بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی و مصرف خیار تلخ بر شاخص فیبروزی-۴ (FIB-۴) کبدی و فشار اکسایشی در مردان دیابتی نوع ۲ (T2DM) می‌پردازد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی، ۳۶ نفر مرد T2DM تهران انتخاب (سن $52/08 \pm 5/15$ سال، وزن $78/08 \pm 6/53$ کیلوگرم و شاخص توده بدنی $26/22 \pm 1/22$ کیلوگرم بر متر مربع) و به‌طور تصادفی به چهار گروه (کنترل (C)، خیارتلخ (MC)، تمرین (T) و تمرین+خیار تلخ (MCT)) تقسیم شدند. گروه‌های تمرین به مدت هشت هفته، هر هفته سه جلسه (با شدت ۴۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب ذخیره و مدت ۱۵ در هفته اول تا ۴۵ دقیقه در هفته هشتم) در برنامه تمرینی هوازی فزاینده شرکت کردند. گروه‌های MC و MCT، ۲۰۰۰ میلی‌گرم پودر MC را به مدت هشت هفته (دوبار در روز پیش از صبحانه و شام) مصرف کردند. دو روز پیش و پس از اجرای پروتکل، در حالت ناشتا خون‌گیری انجام شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که میزان FIB-۴ و آلانین آمینوترانسفراز (ALT) گروه‌های MCT ($P=0/007$) و T ($P=0/002$) نسبت به گروه C؛ و میزان آپارتات آمینوترانسفراز (AST) ($P=0/005$) و مالون‌دی‌آلدئید (MDA) ($P=0/000$) در گروه‌های تجربی نسبت به گروه C کاهش معناداری داشت. همچنین میزان سوپراکسید دیسموتاز (SOD) ($P=0/001$)، گلوکاتیون پروکسیداز (GPX) ($P=0/000$) و کاتالاز (CAT) ($P=0/001$) در گروه‌های تجربی نسبت به گروه C افزایش معناداری داشت. میزان SOD در GPX و گروه MCT نسبت به گروه T و MC افزایش معناداری داشت ($P \leq 0/05$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد T و MC با تاثیر متقابل سبب کاهش شاخص FIB-۴، آنزیم‌های کبدی و استرس اکسیداتیو در مردان مبتلا به T2DM می‌شود.

واژگان کلیدی: گیاه دارویی، فعالیت ورزشی، فشار اکسایشی، ALT و AST

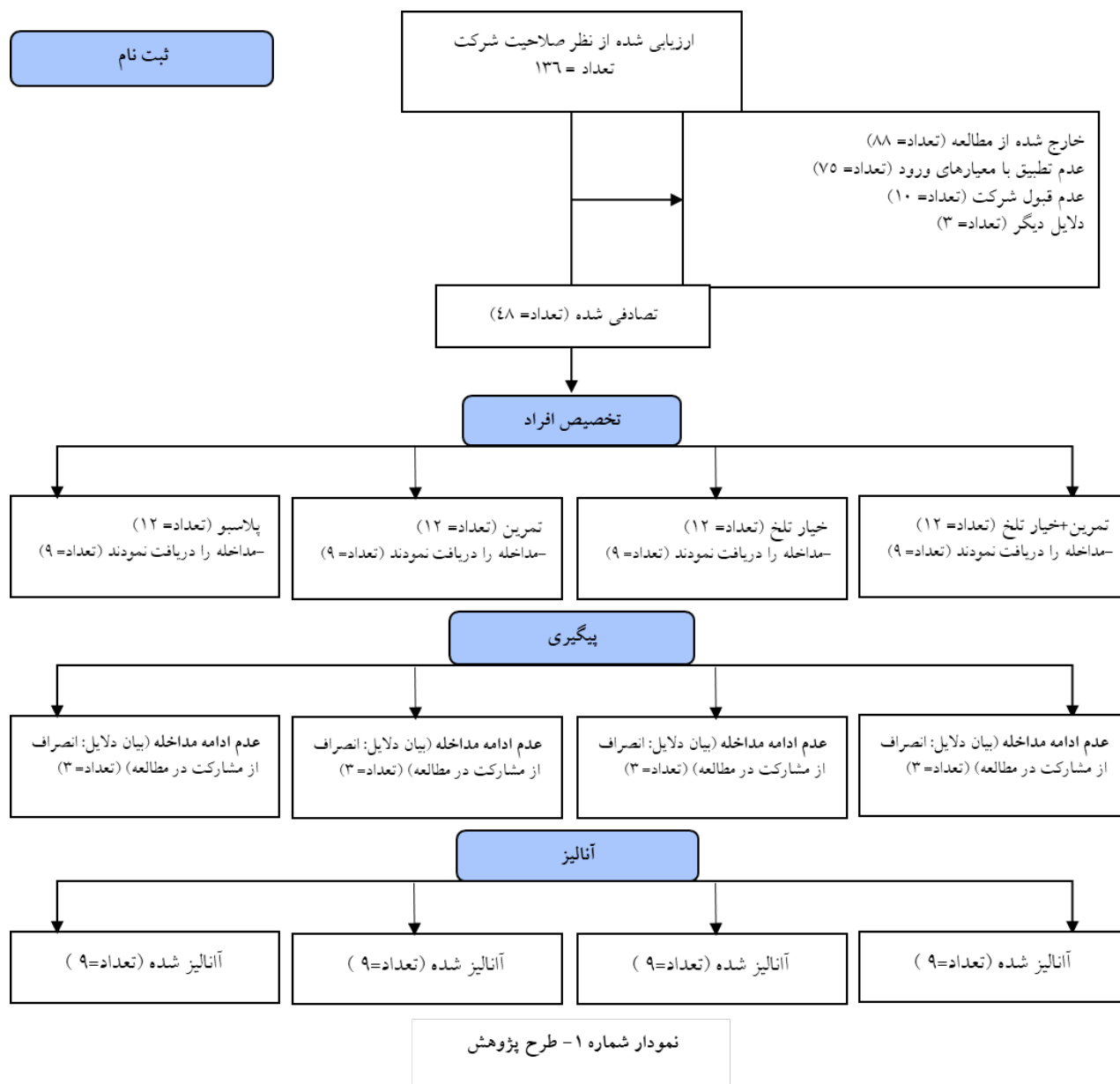
مقدمه

آن در ماتریکس خارج سلولی مشخص می‌شود. پیشرفت فیبروز کبدی اغلب تحت شرایط پاتولوژیک مختلف از جمله T2DM و مقاومت به انسولین رخ می‌دهد. مطالعه‌های پیشین گزارش داده که گلوکز و یا انسولین بالا، تولید و بیان کلاژن را در سلول‌های کبدی افزایش داده که نقش اساسی در فیبروز کبدی دارد (۳). با توجه به نتایج مطالعه‌های اپیدمیولوژیک متابولیسم غیر طبیعی گلوکز و دیابت که مربوط به سبک زندگی است، با پیشرفت فیبروز کبدی و کارسینومای سلول‌های کبدی همراه است (۴). شاخص FIB-۴ یک شاخص غیر تهاجمی برای فیبروز کبدی است که با استفاده از سن، تعداد پلاکت، فعالیت آپارتات

در حال حاضر دیابت نوع ۲ (T2DM) بیش از ۳۷۰ میلیون نفر را در جهان مبتلا کرده است (۱). بر هم خوردن میزان طبیعی آنزیم‌های کبدی، بیماری کبد چرب غیر الکلی، سیروز کبدی، کارسینوم سلول‌های کبدی و نارسایی کبدی از عوارض T2DM می‌باشد. فیبروز کبدی یکی از ویژگی‌های آسیب مزمن کبدی است که در اثر عوامل مختلفی از جمله بیماری هپاتیت، سوء مصرف الکل و بیماری‌های کبد چرب غیر الکلی ایجاد می‌شود (۲). از نظر آسیب‌شناسی، فیبروز کبدی با فعال شدن سلول‌های ماهواره‌ای کبدی (HSC) و تجمع بیش از حد

نویسنده مسئول: احمد عبدی

پست الکترونیک: a.abdi58@gmail.com



همراه است. دستورالعمل‌های انجمن‌های اروپایی که کبد، دیابت و چاقی را در افراد دیابتی و افراد دارای کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) مطالعه شده قرار می‌دهند، ۱۵۰ دقیقه فعالیت ورزشی با شدت متوسط را در هفته برای این افراد توصیه می‌کنند (۱۰). کالج پزشکی ورزشی آمریکا (ACSM) نیز برای این افراد ۱۵۰ دقیقه فعالیت ورزشی در هفته در قالب ۳۰ فعالیت ورزشی روزانه یا دوره‌های فعالیت حداقل ۱۰ دقیقه‌ای را توصیه می‌کنند (۱۱). نتیجه پژوهشی نشان داد که فعالیت بدنی با شدت متوسط روی ترمیم سبب کاهش فیبروز کبدی شده و می‌تواند کبد آسیب دیده را ترمیم کند. همچنین نشان داده شده که فعالیت ورزشی می‌تواند دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن را بهبود ببخشد. بهبود در سیستم آنتی‌اکسیدانی با حذف ROS می‌تواند استرس اکسیداتیو در بافت‌ها را کاهش دهد (۱۲). محققان بیان کردند که فعالیت ورزشی روی ترمیم سبب کاهش شاخص‌های فیبروز در موش‌ها از طریق فعال شدن HSCs می‌شود (۱۳). علاوه بر فعالیت‌های ورزشی نشان داده شده که برخی داروهای گیاهی سبب بهبود عملکرد کبد می‌شود. خيار تلخ (MC: Momordica Charantia L) به عنوان یکی از گیاهان ضد دیابت، دارای آثار ضدالتهاب، آنتی‌اکسیدان، تقویت‌کننده سیستم ایمنی و کاهش‌دهنده کلسترول است. ساپونین‌ها، فتل‌ها، آلکالوئیدها

آمینوترانسفراز (AST) و آلانین آمینوترانسفراز (ALT) محاسبه می‌شود (۵). در مطالعه‌ای نشان داده شد که این شاخص، برای شناسایی سیروز کبدی یا کارسینوم سلول‌های کبدی در بیماران دیابتی مفید است (۶). کبد اصلی ترین ارگان سم زدایی بدن است و در کنترل هموستاز طبیعی گلوکز نقش مهمی دارد (۷). نشان داده شده که دیابت سبب افزایش استرس اکسیداتیو در کبد می‌شود. تولید اکسیدان‌هایی مانند آنیون‌های سوپراکسید، پراکسید هیدروژن و رادیکال‌های هیدروکسیل توسط سلول‌های کوپفر فعال شده دلیل اصلی آسیب‌های کبدی شناخته شده است (۸). تولید بیش از حد ROS سبب القا آپوپتوز در سلول‌های کبدی و تخریب بافت کبد می‌شود (۸). با این حال، کبد نه تنها برای خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد، بلکه برای محافظت از سلول‌های کبدی در برابر آسیب اکسیداتیو به آنتی‌اکسیدان‌های قوی مانند سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT) و خانواده آنزیم گلوتاتیون (GSH) مجهز است (۹). با توجه به شواهد موجود در خصوص اثر فیبروز کبدی و مرگ‌ومیر ناشی از آن، درمان این بیماری و مهار توسعه فیبروز در بیماران T2DM مهم است. فعالیت ورزشی یکی از روش‌های مناسب برای بهبود عملکرد کبد است. گزارش شده که فعالیت بدنی با کاهش خطر کارسینومای سلول‌های کبدی (HCC)

جدول ۱. پروتکل تمرینی هوازی برای مردان دیابتی

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
مدت (دقیقه)	۱۵	۲۰	۲۵	۳۰	۳۵	۴۰	۴۵	۴۵
شدت (RHRmax)	۴۰-۴۵	۴۵-۵۰	۵۰-۵۵	۵۵-۶۰	۶۰-۶۵	۶۰-۶۵	۶۵-۷۰	۶۵-۷۰

شدت = ضربان قلب هدف

در ضمن برای کنترل شدت تمرین از ضربان سنج پلار (مدل H1، ساخت فلاند-مونتاژ چین) استفاده شد. گروه کنترل و مکمل بدون هیچ فعالیتی در پژوهش حضور یافتند و گروه‌های تمرین و تمرین-مکمل به اجرای فعالیت پرداختند. لازم به ذکر است که برنامه تمرینی در سالن‌های ورزشی استاندارد شده و با رعایت نکات ایمنی اجرا شده و برای کنترل شدت تمرین نیز از ضربان سنج استفاده شد. هنگام اجرای برنامه تمرینی متخصص فیزیولوژی ورزش حضور داشته و همچنین یک پزشک برای مواقع ضروری در صورت آسیب حضور داشت. به بیماران توصیه شد که یک تا دو ساعت قبل از تمرین یک وعده غذای سبک داشته باشند. همچنین در روز و زمان فعالیت به اندازه کافی آب مصرف کنند. برای جلوگیری از آسیب با علاوه بر استفاده از جوراب و کفش‌های مناسب، معاینه و ارزیابی منظم پا، شست و شوی روزانه پا با آب و صابون، خشک کردن پا بعد از استحمام، روش صحیح گرفتن ناخن، روش صحیح گرم نگه داشتن پا، کنترل قند خون، کنترل فشار خون و چربی آموزش داده شد و اجرای آن توسط محقق پیگیری می‌شد. همچنین روش‌های مراقبت از پا نیز به بیماران آموزش داده شد.

روش تهیه و خوراندن مکمل: پودر خشک میوه خیار تلخ از شرکت توسعه گیاهان دارویی ایستا قند (اصفهان) خریداری شده و در کیسول‌های ۵۰۰ میلی‌گرمی قرار داده شد. هر بیمار در روز چهار عدد (۲۰۰۰ میلی‌گرم) از این کیسول را مصرف کردند. به این صورت که دو کیسول ۵۰۰ میلی‌گرمی را دوبار در روز پیش از صبحانه و شام به مدت هشت هفته مصرف می‌کردند (۱۸). به گروه‌های دیگر نیز کیسول‌های حاوی دارونما داده شد. برای رعایت دوسوکور بودن بررسی، کیسول‌های دارونما شبیه کیسول خیار تلخ تهیه و تجویز شد و آزماینده نیز از نوع کیسول آگاهی نداشت.

روش اندازه‌گیری شاخص‌های آنتروپومتری: در این پژوهش وزن و قد افراد با استفاده از ترازو و قد سنج پزشکی Seca ساخت آلمان اندازه‌گیری شد. شاخص توده بدنی (BMI) نیز با استفاده از فرمول وزن (کیلوگرم) / مجذور قد (متر) محاسبه شد.

نمونه‌گیری خونی و آنالیز آزمایشگاهی: دو روز پیش و پس از دوره تمرینی در وضعیت ناشتایی (۱۲ ساعت) نمونه‌گیری خونی از ورید بازویی در حالت نشسته دریافت شد. سطوح سرمی MDA بر مبنای واکنش با تیوباربیتریک اسید و با استفاده از دستگاه فلوریمتری انجام شد. SOD با استفاده از کیت تجاری ساخت شرکت RANDOX، و سطوح GPX و CAT به روش اسپکتوفوتومتری اندازه‌گیری شد. میزان سرمی آنزیم‌های کبدی (AST و ALT) به روش اتوانالایز بی‌تی ۳۰۰۰ (Auto Analyzer BT ۳۰۰۰) با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون ساخت کشور ایران استفاده شد. شاخص ۴-FIB با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد (۵).

$$[(ALT (IU/L) \sqrt{\times (1.09 \times) Age \times AST (IU/L)}] / [platelets]$$

تجزیه و تحلیل آماری: پس از تایید نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو ویلک، برای تجزیه و تحلیل آماری پیش و پس از آزمون t زوجی و برای مقایسه اختلاف بین گروه‌ها از روش آماری تحلیل کواریانس (ANCOVA) و آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. تمام داده‌ها به‌صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده‌اند. محاسبه‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ انجام شد و سطح معناداری آزمون‌ها $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

ملاحظه‌های اخلاقی: هدف از پژوهش به شرکت‌کنندگان توضیح داده شده

، پلی‌ساکاریدها و پپتیدها اجزای اصلی MC است (۱۴). مطالعه‌های اخیر نشان داده که MC با تاثیر بر mRNA-PGC $\alpha 1$ می‌تواند فعالیت شاخص‌های پیش‌التهابی را کاهش داده و سبب بهبود متابولیسم اسیدچرب شود (۱۵). علاوه بر این نشان داده شد که عصاره استخراج شده از خیار تلخ دارای اثر هیپوگلیسمی روی خرگوش‌های سالم و دیابتی داشت (۱۲). مطالعه‌ها نشان می‌دهد که این گیاه سبب بهبود هیپرگلیسمی، بهبود مقاومت به انسولین، بهبود اختلال در عملکرد سلول‌های بتا، بهبود سطوح انسولین سرمی و بهبود بی‌نظمی‌های لیپیدی می‌شود (۱۳-۱۵). با وجود توصیه‌هایی که در خصوص اثر ترکیب تمرین و رژیم غذایی شده، با این حال مطالعه کمی در این راستا انجام شده است. با توجه به محدود بودن پژوهش‌ها در زمینه اثر همزمان تمرین هوازی و MC بر فیروز کبدی، در این پژوهش سعی شده تا اثر همزمان تمرین هوازی و MC بر شاخص FIB-4 کبدی و فشار اکسایشی مردان T2DM بررسی شود.

مواد و روش‌ها

آزمودنی‌ها: در یک مطالعه کارآزمایی بالینی دو سوکور، ۱۳۶ مرد بزرگسال مبتلا به T2DM با دامنه سنی ۴۵-۵۵ سال، با هماهنگی بیمارستان لولاگر تهران و انجمن دیابت و بررسی پرونده‌های افراد توسط پزشک انجمن دیابت به صورت هدفمند انتخاب شدند. این پژوهش با تایید کمیته اخلاق در پژوهش پژوهشگاه علوم ورزشی با کد IR.SSRI.REC.1398.008 و در مرکز کارآزمایی بالینی به شماره IRCT20161218031451N2 ثبت شده است. در تعیین حجم نمونه، با توجه به فرمول حجم نمونه برای نمره‌های پیوسته، در صورتی که تفاوت‌های مورد انتظار برابر با ۱/۴ باشد، با توان آزمون ۸۰ درصد در سطح معناداری $\alpha = 0.05$ ، تعداد آزمودنی‌های هر گروه برابر ۹ اعلام شد (۱۶). از آنجا که احتمال افت آزمودنی در آزمودنی‌های انسانی زیاد است در شروع محقق برای هر گروه ۱۲ نفر را انتخاب کرد. پس از برقراری تماس تلفنی، مصاحبه با افراد داوطلب و کسب رضایت، ۴۸ نفر به صورت تصادفی در چهار گروه (کنترل (C)، خیار تلخ (MC)، تمرین (T) و تمرین+خیار تلخ (MCT)) قرار گرفتند، اما در ادامه از هر گروه ۹ نفر باقی ماندند (نمودار ۱). همه شرکت‌کنندگان در آزمون، یک هفته پیش از شروع پژوهش فرم رضایت‌نامه و پرسش‌نامه را تحویل دادند. تمامی آزمودنی‌ها بیماری غیراز دیابت نوع دو نداشته و انسولین استفاده نمی‌کردند. معیار ورود به مطالعه شامل: تایید بیماری دیابت نوع ۲ توسط پزشک متخصص، نبود زخم پا، نبود عارضه چشمی دیابت (رتینوپاتی)، نبود بیماری‌های قلبی-عروقی و اختلال‌های اعصاب محیطی و رضایت به شرکت در مطالعه بود. معیارهای خروج از پژوهش نیز شامل مصرف نکردن مکمل و انجام تمرین، تشخیص بیماری‌های زمینه‌ای دیگر هنگام اجرای پروتکل، احساس خطر اجرای تمرین یا مصرف مکمل و نداشتن تماس تلفنی از طرف پژوهشگر برای پیگیری بود.

پروتکل تمرین: بعد از شرکت در یک برنامه آشنایی با تمرین، گروه‌های تمرین به مدت هشت هفته و هر هفته سه جلسه در برنامه تمرینی شرکت کردند. برنامه تمرینی در هر جلسه شامل سه بخش گرم کردن، مرحله اصلی تمرین (راه رفتن سریع و دویدن روی تردمیل) و سرد کردن بود. مرحله اصلی تمرین شامل ۱۵ دقیقه فعالیت با شدت ۴۰ تا ۴۵ درصد ضربان قلب ذخیره بوده که به صورت تداومی تا هفته هشتم به زمان و شدت تمرین افزوده می‌شد (۱۷) (جدول ۱). ضربان قلب ذخیره هر آزمودنی با استفاده از روش کارونن محاسبه شد.

سن - ۲۲۰ = ضربان قلب بیشینه
 ضربان قلب استراحت + [(ضربان قلب استراحت - ضربان قلب بیشینه) ×

جدول ۲. ویژگی آزمودنی‌ها در گروه‌های مختلف

متغیر	C	MC	T	MCT	P بین گروهی
سن (سال)	۱۵	۵۱/۸۹ ± ۶/۲۵	۵۵/۴۴ ± ۵/۳۴	۵۳/۳۳ ± ۴/۷۱	۰/۳۹۸
قد (متر)	۴۰-۴۵	۱/۶۹ ± ۰/۷۲	۱/۷۱ ± ۰/۰۶۹	۱/۶۹ ± ۰/۰۵۳	۰/۹۷۶
سابقه بیماری (سال)	۱۵	۸/۸۹ ± ۳/۵۸	۷/۵۶ ± ۴/۵۵	۶/۷۸ ± ۳/۸۹	۰/۴۰۲
داروی مصرفی (نفر)	گلی بن‌گلامید	۶	۶	۵	۰/۹۵۵
	متفورمین	۳	۳	۴	
وزن	پیش‌آزمون	۷۴/۵۶ ± ۸/۴۱	۷۶/۸۹ ± ۶/۹۷	۷۴/۸۹ ± ۶/۲۵	۰/۲۷۸
	پس‌آزمون	۷۶/۰۰ ± ۷/۶۶	۷۴/۶۷ ± ۵/۵۲	۷۳/۶۷ ± ۵/۰۷	
	P درون گروهی	۰/۱۸۷	۰/۰۳۳*	۰/۰۰۰*	

جدول ۳. نتایج آزمون درون گروهی و بین گروهی مربوط به متغیرهای پژوهش در گروه‌های آزمودنی

متغیر	C	MC	T	MCT	P بین گروهی
MDA (nmol/L)	پیش‌آزمون	۲/۵۹ ± ۰/۶۳	۲/۷۳ ± ۰/۳۲	۲/۶۶ ± ۰/۵۵	۰/۰۰۰
	پس‌آزمون	۲/۷۶ ± ۰/۷۲	۲/۱۵ ± ۰/۲۸ ±*	۲/۰۹ ± ۰/۴۸ ±*	
	P درون گروهی	۰/۰۵۷	۰/۰۰۳*	۰/۰۰۰*	
GPX (U.mg.Hb)	پیش‌آزمون	۳۶/۲۷ ± ۷/۱۰	۳۷/۲۶ ± ۴/۳۶	۳۴/۹۲ ± ۴/۹۵	۰/۰۰۰
	پس‌آزمون	۳۴/۹۶ ± ۷/۲۰	۴۳/۰۳ ± ۵/۲۶ ±*	۴۰/۵۲ ± ۵/۳۰ ±*	
	P درون گروهی	۰/۱۵۸	۰/۰۰۰*	۰/۰۰۰*	
SOD (U.mg.Hb)	پیش‌آزمون	۳۵/۸۵ ± ۵/۸۴	۳۴/۵۹ ± ۶/۳۱	۳۴/۴۳ ± ۷/۲۰	۰/۰۰۰
	پس‌آزمون	۳۴/۲۵ ± ۶/۵۷	۳۹/۸۲ ± ۶/۷۸ ±*	۳۹/۶۶ ± ۷/۹۹ ±*	
	P درون گروهی	۰/۰۵۹	۰/۰۰۲*	۰/۰۰۰*	
CAT (mU/L)	پیش‌آزمون	۱۲۱/۴۴ ± ۹/۹۸	۱۲۱/۴۴ ± ۹/۹۸	۱۲۱/۰۰ ± ۱۰/۴۲	۰/۰۰۰
	پس‌آزمون	۱۲۱/۲۲ ± ۹/۵۵	۱۳۰ ± ۱۳/۲۱ ±	۱۳۲/۵۶ ± ۱۱/۱۲ ±	
	P درون گروهی	۰/۸۶۳	۰/۰۱۱*	۰/۰۰۲*	
شاخص FIB-4	پیش‌آزمون	۳/۹۵ ± ۱/۳۷	۳/۴۷ ± ۰/۸۷	۴/۱۹ ± ۰/۹۹	۰/۰۰۰
	پس‌آزمون	۴/۰۸ ± ۱/۴۱	۲/۵۱ ± ۰/۶۲ ±	۲/۹۳ ± ۰/۵۸ ±	
	P درون گروهی	۰/۵۵۰	۰/۰۰۵*	۰/۰۰۶*	
AST (U/L)	پیش‌آزمون	۲۱/۰۰ ± ۲/۵۸	۲۲/۰۰ ± ۳/۸۷	۲۱/۶۲ ± ۴/۷۷	۰/۰۰۰
	پس‌آزمون	۲۱/۴۲ ± ۴/۰۳	۱۵/۳۳ ± ۲/۷۸ ±	۱۵/۲۲ ± ۴/۳۲ ±	
	P درون گروهی	۰/۶۶۷	۰/۰۰۱*	۰/۰۱۱*	
ALT (U/L)	پیش‌آزمون	۱۷/۲۸ ± ۱/۶	۱۸/۴۴ ± ۳/۵۷	۱۸/۶۲ ± ۵/۲۳	۰/۰۰۰
	پس‌آزمون	۱۷/۴۲ ± ۲/۵	۱۵/۳۳ ± ۵/۷۴	۱۲/۵ ± ۳/۸۱ ±	
	P درون گروهی	۰/۸۹۵	۰/۰۳۹*	۰/۰۰۲*	

* تفاوت با پیش‌آزمون، β تفاوت بین گروه‌ها، \pm تفاوت با گروه C، \neq تفاوت با گروه MCT ($P < ۰/۰۵$)

($P=۰/۰۰۰$; $P=۳۶/۶۰$ درصد) نشان داد (جدول ۳). تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون کوواریانس نشان داد که تفاوت معناداری در میزان تغییرهای MDA بین گروه‌های مختلف وجود دارد ($P=۰/۰۰۰$) (جدول ۳). نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی نشان داد که بین گروه C با MC ($P=۰/۰۰۰$)، T ($P=۰/۰۰۰$) و MCT ($P=۰/۰۰۰$)؛ و همچنین بین گروه MCT با MC ($P=۰/۰۱۶$) و T ($P=۰/۰۲۱$) تفاوت معناداری وجود دارد (جدول ۴). نتایج مقایسه درون گروهی افزایش معناداری را در میانگین سطوح GPX در گروه‌های T ($P=۰/۰۰۰$)؛ $۱۶/۲۸$ درصد)؛ MC ($P=۰/۰۰۰$)؛ $۱۵/۵۸$ درصد) و MCT ($P=۰/۰۰۰$)؛ $۲۵/۵۶$ درصد) نشان داد (جدول ۳). تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون کوواریانس نشان داد که تفاوت معناداری در میزان تغییرهای GPX بین گروه‌های مختلف وجود دارد ($P=۰/۰۰۰$) (جدول ۳). نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی نشان داد که بین گروه C با MC ($P=۰/۰۰۰$)، T ($P=۰/۰۰۰$)؛ و همچنین

و افراد به صورت داوطلبانه و بدون پرداخت هزینه در این پژوهش شرکت کردند. همچنین بر نحوه همکاری، منافع و خطرهای احتمالی شرکت در مطالعه تاکید شد و به داوطلبان توضیح داده شد که در صورت تمایل نداشتن در هر مرحله از پژوهش می‌توانند از ادامه همکاری منصرف شوند. در ضمن اطلاعات به‌دست آمده به صورت محرمانه نگه داشته شده و پژوهشگران فقط نتایج کلی و گروهی را بدون ذکر نام و مشخصات منتشر کردند.

یافته‌ها

ویژگی‌های شرکت کنندگان در جدول ۲ آمده است. بعد از تایید نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو ویلک، نتایج مقایسه درون گروهی کاهش معناداری را در میانگین سطوح MDA در گروه‌های T ($P=۰/۰۰۰$)؛ $۲۱/۳۰$ درصد)، MC ($P=۰/۰۰۳$)؛ $۲۰/۳۲$ درصد) و MCT

جدول ۴. نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی مربوط به متغیرهای پژوهش در گروه‌های آزمودنی

متغیر	گروه	گروه مقایسه شونده	تفاوت میانگین‌ها	p
MDA (nmol/L)	C	MC	۰/۷۰۵	۰/۰۰۰
		T	۰/۷۱۸	۰/۰۰۰
		MCT	۱/۱۵۹	۰/۰۰۰
GPX (U.mg.Hb)	MCT	MC	-۰/۴۵۳	۰/۰۱۶
		T	-۰/۴۴۰	۰/۰۲۱
	C	MC	-۷/۱۶۷	۰/۰۰۰
SOD (U.mg.Hb)	MCT	T	-۶/۸۱۱	۰/۰۰۰
		MCT	-۱۰/۸۴۱	۰/۰۰۰
	C	MC	۳/۶۸۰	۰/۰۱۲
شاخص FIB-4	MCT	T	۴/۰۳۰	۰/۰۰۷
		MC	-۶/۷۷۱	۰/۰۰۱
	C	T	-۷/۷۰۸	۰/۰۰۰
CAT (mU/L)	MCT	MCT	-۱۲/۵۰۸	۰/۰۰۰
		MC	۵/۷۳۷	۰/۰۰۸
	C	T	۴/۸۰۰	۰/۰۳۸
AST (U/L)	MCT	MC	-۹/۲۲۵	۰/۰۲۷
		T	-۹/۴۴۰	۰/۰۲۲
	C	MCT	-۱۲/۷۸۷	۰/۰۰۱
ALT (U/L)	MCT	MC	۱/۳۳۱	۰/۰۰۲
		T	۱/۲۷۰	۰/۰۰۳
	C	MCT	۱/۳۳۴	۰/۰۰۳
شاخص FIB-4	MCT	MC	۶/۳۹۹	۰/۰۰۳
		T	۶/۹۹۳	۰/۰۰۲
	C	MCT	۷/۳۷۵	۰/۰۰۱
ALT (U/L)	MCT	T	۵/۸۹۸	۰/۰۰۹
		MCT	۶/۵۴۷	۰/۰۰۴

بین گروه MCT با MC (P=۰/۰۱۲) و T (P=۰/۰۰۷) تفاوت معناداری وجود دارد (جدول ۴). علاوه بر این نتایج مقایسه درون گروهی افزایش معناداری را در میانگین سطوح SOD در گروه‌های T (P=۰/۰۰۳؛ ۲۰/۲۲ درصد)، MC (P=۰/۰۰۲؛ ۱۵/۸۶ درصد) و MCT (P=۰/۰۰۰؛ ۳۲/۹۹ درصد) نشان داد (جدول ۳). نتایج آزمون کوواریانس نشان داد که تفاوت معناداری در میزان تغییرهای SOD بین گروه‌های مختلف وجود دارد (P=۰/۰۰۰) (جدول ۳). نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی نشان داد که بین گروه C با MC (P=۰/۰۰۱)؛ T (P=۰/۰۰۰) و MCT (P=۰/۰۰۰)؛ و همچنین بین گروه MCT با MC (P=۰/۰۰۸) و T (P=۰/۰۳۸) تفاوت معناداری وجود دارد (جدول ۴). از دیگر نتایج این پژوهش با استفاده از آزمون درون-گروهی افزایش معناداری را در میانگین سطوح CAT در گروه‌های T (P=۰/۰۰۲؛ ۷/۵۲ درصد)، MC (P=۰/۰۱۱؛ ۷/۴۸ درصد) و MCT (P=۰/۰۰۰؛ ۱۰/۴۴ درصد) بود (جدول ۳). نتایج آزمون کوواریانس نشان داد که تفاوت معناداری در میزان تغییرهای CAT بین گروه‌های مختلف وجود دارد (P=۰/۰۰۱) (جدول ۳). نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی نشان داد که بین گروه C با MC (P=۰/۰۲۲)؛ T (P=۰/۰۲۷) و MCT (P=۰/۰۰۱) تفاوت معناداری وجود دارد (جدول ۴).

نتایج مقایسه درون گروهی کاهش معناداری را در میانگین سطوح FIB-4 در گروه‌های T (P=۰/۰۰۶؛ ۲۷/۵۵ درصد)، MC (P=۰/۰۰۵؛ ۲۶/۲۱ درصد) و MCT (P=۰/۰۱۳؛ ۲۹/۰۷ درصد) نشان داد (جدول ۳). تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون کوواریانس نشان داد که تفاوت معناداری در میزان تغییرهای FIB-4 بین گروه‌های مختلف وجود دارد (P=۰/۰۰۱) (جدول ۳).

نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی نشان داد که بین گروه C با MC (P=۰/۰۰۲)؛ T (P=۰/۰۰۳) و MCT (P=۰/۰۰۳) تفاوت معناداری وجود دارد (جدول ۴). نتایج مقایسه درون گروهی کاهش معناداری را در میانگین سطوح AST در گروه‌های T (P=۰/۰۱۱؛ ۳۰/۱۳ درصد)، MC (P=۰/۰۰۱؛ ۲۹/۰۸ درصد) و MCT (P=۰/۰۰۲؛ ۲۹/۹۹ درصد) نشان داد (جدول ۳). تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون کوواریانس نشان داد که تفاوت معناداری در میزان تغییرهای AST بین گروه‌های مختلف وجود دارد (P=۰/۰۰۰) (جدول ۳). نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی نشان داد که بین گروه C با MC (P=۰/۰۰۳)؛ T (P=۰/۰۰۲) و MCT (P=۰/۰۰۱) تفاوت معناداری وجود دارد (جدول ۴). نتایج مقایسه درون گروهی کاهش معناداری را در میانگین سطوح ALT در گروه‌های T (P=۰/۰۰۲؛ ۳۰/۳۴ درصد)، MC (P=۰/۰۳۹؛ ۱۸/۳۰ درصد) و MCT (P=۰/۰۰۰؛ ۳۷/۴۳ درصد) نشان داد (جدول ۳). تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون کوواریانس نشان داد که تفاوت معناداری در میزان تغییرهای ALT بین گروه‌های مختلف وجود دارد (P=۰/۰۰۲) (جدول ۳). نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی نشان داد که بین گروه C با T (P=۰/۰۰۹) و MCT (P=۰/۰۰۴) تفاوت معناداری وجود دارد (جدول ۴).

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که میزان پس‌آزمون FIB-4 در گروه‌های T و MCT نسبت به گروه C کاهش معناداری داشت. همچنین در هر سه گروه تجربی میزان FIB-4 نسبت به پیش‌آزمون کاهش معناداری داشت. مطالعه‌ها نشان می‌دهد، افزایش سطوح اسیدهای چرب پلاسما و مقاومت به انسولین که با آسیب کبدی همراه است، نشانه‌های متابولیسمی T2DM نیز بوده و T2DM یک عامل خطرزا برای فیروز کبدی با بررسی شاخص FIB-4 است (۱۹). عوامل موثر بر فیروز کبدی شامل سن، مقاومت به انسولین، چاقی، سطوح AST و ALT و همچنین میزان بالای چربی در گردش است (۵). هم راستا با این پژوهش، یوسل و همکاران (۲۰۱۸) بیان کردند که تمرین هوازی سبب کاهش فیروز کبدی ناشی از دیابت می‌شود (۲۰). همچنین مک نایر و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند که بین سطح آمادگی بدنی با شدت فیروز کبدی و عملکرد دیاستول ارتباط مستقیمی وجود دارد (۲۱). با این وجود، برخی پژوهش‌ها نشان دادند که فعالیت ورزشی هوازی تأثیری بر فیروز کبدی، ALT و AST ندارد. هوگتون و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند که با وجود کاهش سطح HTGC، چربی احشایی و تری‌گلیسیرید پلاسما به دنبال ۱۲ هفته تمرین، میزان التهاب و فیروز کبدی تغییر نداشت (۲۲). بنی‌طالبی و همکاران (۱۳۹۷) نیز بیان کردند که تمرین‌های سرعتی تأثیر معناداری بر شاخص استئاتوز کبدی (HSI) و شاخص چربی کبد (FLI) ندارد (۲۳). هالسوت و همکاران (۲۰۱۱) نیز نبود تغییر معنادار در آنزیم‌های کبدی AST و ALT را به دنبال فعالیت ورزشی مقاومتی گزارش دادند (۲۴). شاید تفاوت در آزمودنی‌ها از نظر جنسیت و سن، طرح و الگوی تمرینی و همچنین شرایط بدنی آزمودنی‌ها سبب تفاوت در نتایج شده است. به نظر در پژوهش حاضر کاهش سطح شاخص FIB-4، ناشی از کاهش در سطوح AST و ALT سرمی در گروه T بود. فعالیت‌های ورزشی هوازی با تولید HSP۷۰ سبب مهار فعالیت AST و ALT می‌شود. علاوه بر این از آنجا که بین حساسیت انسولین و تجمع چربی در بافت کبدی ارتباط منفی وجود دارد، فعالیت ورزشی سنتز چربی‌ها را در کبد مهار کرده و با افزایش اکسیداسیون چربی مسیر پروتئین کیناز فعال شده توسط AMPK (AMP) را فعال می‌کند. سپس AMPK با غیرفعال کردن استیل-کوآ کربوکسیلاز، فعال‌سازی مالونیل‌کوآ دکربوکسیلاز و مهار بیان آنزیم‌های لیپوژنیک، از جمله استیل-CoA کربوکسیلاز و اسیدهای چرب سنتز از سنتز لیپید در کبد جلوگیری می‌کند (۲۵) و به این ترتیب از فیروز کبدی جلوگیری می‌کند. یکی دیگر از عوامل

دیگر نتایج این پژوهش بهبود معنادار شاخص‌های استرس‌اکسیداتیو در گروه MCT نسبت به گروه T و MC بود. اثر ترکیب T و MC بر شاخص‌های استرس‌اکسیداتیو سری برسی نشد. با این وجود قلندری و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که فعالیت ورزشی هوازی همراه با سیلیمارین سبب کاهش گلوکز خون، انسولین، AST، HOMA-IR، ALT و ALP در مردان مبتلا به T2DM شده، هر چند اثر تمرین و سیلیمارین به صورت ترکیبی بیشتر بود (۴۱). صالحی و همکاران (۱۳۹۳) نیز بیان کردند که تاثیر ترکیب تمرین مقاومتی و دانه خرفه بر سطوح ALT، AST و آلکالین فسفات در مقایسه به هر کدام به تنهایی بیشتر بوده است (۴۲). به نظر ترکیب دو مداخله تمرین هوازی و مکمل‌های گیاهی با تاثیری که بر توده چربی دارد، سبب افزایش در لپتین و آدیپونکتین شده و با افزایش بیان ژن شاخص‌های بیوژنز میتوکندری در کبد شده و همچنین با آثار آنتی‌اکسیدانی خود می‌تواند سبب بهبود آنزیم‌های کبدی شود (۴۱). مهاجر ایروانی و همکاران (۱۳۹۸) نیز نشان دادند که T و MC و ترکیب این دو، سبب بهبود عوامل موثر بر کنترل گلیسیمیک در مردان مبتلا به T2DM می‌شود (۴۳). به نظر می‌رسد در پژوهش حاضر ترکیب T و MC دارای آثار هم‌افزایی بوده و تاثیر بهتری نسبت به هر کدام به تنهایی داشته است. بنابراین توصیه می‌شود از ترکیب ترکیب T و MC برای کنترل و جلوگیری از بیماری‌های مربوط به کبد به خصوص فیروز کبدی استفاده کرد.

از محدودیت‌های پژوهش حاضر بررسی نکردن تغییرات ساختار کبدی از طریق سونوگرافی و یا دیگر روش‌ها بود. همچنین دوره‌های کوتاه‌مدت تمرین و استفاده از مکمل (در این پژوهش هشت هفته‌ای) در بیماری‌هایی همچون دیابت که در درازمدت آثار خود را به جای می‌گذارد، از محدودیت دیگر پژوهش است و توصیه می‌شود پژوهش‌های طولی نیز برای بررسی تغییر سبک زندگی انجام گیرد.

نتیجه‌گیری

در پژوهش حاضر T همراه با MC سبب بهبود شاخص FIB-4 در افراد T2DM شد، هر چند اثر MC به تنهایی معنادار نشد. همچنین در گروه‌های MCT نسبت به دیگر گروه‌های مطالعه شده، تغییرهای آنزیم‌های کبدی و فشار اکسایشی بهتر بود. به نظر ترکیبی از T و MC برای کنترل فشار روی کبد و فشار اکسایشی نسبت به T و مصرف MC به تنهایی بهتر است.

تشکر و قدردانی

این پژوهش در قالب پایان نامه کارشناسی ارشد در دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله املی انجام شده است. بدینوسیله، نویسندگان تشکر و قدردانی خود را از افراد شرکت‌کننده در این پژوهش اعلام می‌دارند.

تعارض منافع

در این پژوهش هیچ‌گونه تضاد منافی برای نویسندگان وجود ندارد.

موثر بر تغییر آنزیم‌های کبدی کاهش وزن است که در پژوهش حاضر در گروه‌های تجربی کاهش وزن مشاهده شد. کاهش وزن همراه با محدودیت‌های کالری دریافتی منجر به کاهش محتوای TG کبدی و کاهش گلیکونئوز در بدن می‌شود و در پی آن کاهش آنزیم‌های AST و ALT را سبب می‌شود (۲۶). کاهش معنادار در ALT و AST در اثر T و رژیم غذایی را می‌توان به افزایش حساسیت به انسولین بافتی و کبدی، افزایش اکسیداسیون کبدی، کاهش فعالیت و مهار آنزیم‌های لیپوژنیک و در نتیجه کاهش چربی کبدی نسبت داد (۲۷). علاوه بر این نشان داده شده که تمرین‌های ورزشی منظم سبب تقویت ظرفیت ضد اکسایشی بدن شده و از این طریق ممکن است سبب کاهش آسیب سلولی در سطح سلول‌های کبدی شود (۲۷). نتایج پژوهش حاضر کاهش MDA و افزایش GPX، SOD و CAT به دنبال فعالیت ورزشی هوازی را نشان داد. فعالیت ورزشی متوسط و سبک زندگی فعال نه تنها در پیشگیری از استرس اکسیداتیو، بلکه در محافظت اولیه و ثانویه از دیابت نوع II و سندرم متابولیک مفید است (۲۸). گائینی و همکاران (۱۳۹۵) بیان کردند که تمرین تناوبی هوازی سبب کاهش در میزان MDA و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی (SOD و GPX) در بیماران مبتلا به T2DM می‌شود (۲۹). همچنین شیرابراهیمی و همکاران (۱۳۹۷) نشان دادند که هشت هفته تمرین‌های هوازی سبب افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش استرس اکسیداتیو در بیماران T2DM می‌شود (۳۰). چندین مکانیزم برای افزایش بیان SOD پس از فعالیت ورزشی گزارش شده است. به نظر افزایش NO ناشی از فعالیت ورزشی با تاثیر بر cGMP، PKG و MAPK p38 سبب افزایش بیان SOD می‌شود (۳۱). علاوه بر این تمرین‌های ورزشی سبب افزایش SIRT1 شده که سبب افزایش فعالیت سیستم آنتی‌اکسیدانی (توسط MnSOD و CAT) می‌شود (۳۲). با این وجود مارویچ و همکاران (۲۰۰۹) افزایش میزان MDA را به دنبال ۱۲ هفته تمرین هوازی گزارش دادند (۳۳). با توجه به نتایج مطالعه‌ها، شدت و مدت فعالیت ورزشی از عوامل بسیار مهمی است که می‌تواند در نوع اثرگذاری فعالیت بدنی بر شاخص‌های استرس اکسایشی و وضعیت آنتی‌اکسیدانی بدن تاثیر داشته باشد (۳۴). فعالیت ورزشی به ویژه زمانی که به صورت منظم انجام می‌شود می‌تواند سبب تقویت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی شود.

از دیگر نتایج پژوهش حاضر کاهش معنادار AST به دنبال مصرف MC بود. همچنین میزان ALT و AST به دنبال مصرف MC نسبت به پیش‌آزمون کاهش معناداری داشت. کرمانی و همکاران (۱۳۹۴) نشان دادند که عصاره آبی و متانولی MC سبب کاهش AST و ALP در مدل موش‌های دیابتی می‌شود (۳۵). همچنین نشان داده شد که مصرف MC با کاهش وزن و کاهش AST و ALT در موش‌های دیابتی همراه است (۳۶). میزان GPX، SOD و CAT در گروه T، MC و MCT نسبت به گروه C افزایش و میزان MDA در همین گروه‌ها کاهش معناداری داشت. همراستا با این پژوهش کوماری و همکاران (۲۰۱۸) در مطالعه‌ای نشان داده شد که استفاده از ۱/۵ گرم MC در روز توسط افراد T2DM سبب کاهش معنادار MDA می‌شود (۳۷). هورکس و همکاران (۲۰۱۰) نیز فعالیت آنتی‌اکسیدانی مشابهی را برای MC نشان دادند (۳۸). این مطالعه‌ها بیان کردند که وجود پلی‌فنول‌ها، فلاونوئیدها و فلاونول‌ها MC می‌تواند فعالیت مهارتی بر رادیکال‌های آزاد داشته باشد. MC حاوی اسید آمینه‌های بسیاری است که می‌تواند شکل‌گیری محصول‌های نهایی گلیکاته (AGE) را کاهش دهد (۳۹). اعتقاد بر این است که تجمع AGE در بافت‌ها یکی از عوامل مربوط به عوارض دیابت است. به دنبال مصرف MC افزایش قابل توجهی در آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی از قبیل SOD، CAT، GPX و گلوکاتایون در موش‌های تغذیه شده با فروکتوز مشاهده شد (۴۰). از

منابع:

- Disse E, Thivolet C. Hypoglycemic coma in a diabetic patient on peritoneal dialysis due to interference of icodextrin metabolites with capillary blood glucose measurements. *Diabetes Care*. 2004;27(9):2279-.
- Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1655-69.
- Sugimoto R, Enjoji M, Kohjima M, Tsuruta S, Fukushima M, Iwao M, et al. High glucose stimulates hepatic stellate cells to proliferate and to produce collagen through free radical production and activation of mitogen-activated protein kinase. *Liver Int*. 2005;25(5):1018-26.
- Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol*. 2014;60(1):110-7.
- Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(10):1104-12.
- Kawata N, Takahashi H, Iwane S, Inoue K, Kojima M, Kohno M, et al. FIB-4 index-based surveillance for advanced liver fibrosis in diabetes patients. *Diabetology Int*. 2020:1-8.
- Leclercq IA, Morais ADS, Schroyen B, Van Hul N, Geerts A. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: mechanisms and consequences. *J Hepatol*. 2007;47(1):142-56.
- Wei Y, Chen P, de Bruyn M, Zhang W, Bremer E, Helfrich W. Carbon monoxide-releasing molecule-2 (CORM-2) attenuates acute hepatic ischemia reperfusion injury in rats. *BMC gastroenterology*. 2010;10(1):42.
- Han D, Hanawa N, Saberi B, Kaplowitz N. Mechanisms of liver injury. III. Role of glutathione redox status in liver injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;291(1):G1-G7.
- Liver EAftSot. European Association for the Study of Diabetes (EASD) European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64:1388-402.
- Alaca N, Uslu S, Gulec Suyen G, Ince U, Serteser M, Kurtel H. Effects of different aerobic exercise frequencies on streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetic rats: Continuous versus short bouts and weekend warrior exercises: *J diabetes*. 2018;10(1):73-84.
- Silva ANd, Lima LCF. The association between physical exercise and Reactive Oxygen Species (ROS) production. *J Sports Med & Dop ST*. 2015; 05,(01).
- Karin D, Koyama Y, Brenner D, Kisseleva T. The characteristics of activated portal fibroblasts/myofibroblasts in liver fibrosis. *Differentiation*. 2016;92(3):84-92.
- Zhang C, Chen H, Bai W. Characterization of *Momordica charantia* L. polysaccharide and its protective effect on pancreatic cells injury in STZ-induced diabetic mice. *Int J Biol Macromol*. 2018;115:45-52.
- Dwijayanti DR, Okuyama T, Ishii T, Mukai E, Nishizawa M. Bitter melon fruit extract affects hepatic expression of the genes involved in inflammation and fatty acid metabolism in ob/ob mice. *Phytother Res*. 2020;10(1):18-36.
- Moher D, Dulberg CS, Wells GA. Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trials. *Jama*. 1994;272(2):122-4.
- Association AD. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care*. 2014;37(Supplement 1):S14-S80.
- Cortez-Navarrete M, Martínez-Abundis E, Pérez-Rubio KG, González-Ortiz M, Villar MM-d. *Momordica charantia* Administration Improves Insulin Secretion in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Med Food*. 2018 1;21(7):672-677.
- Tada T, Toyoda H, Sone Y, Yasuda S, Miyake N, Kumada T, et al. Type 2 diabetes mellitus: A risk factor for progression of liver fibrosis in middle-aged patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(11):2011-8.
- Uslu S, Alaca N, Kilic K, Uysal A, Kurtel H. The effects of aerobic exercise frequencies on liver fibrosis, α -fetoprotein and cytokeratin 19 in experimental type 2 diabetes-induced rats: an immunohistochemistry study. *Biotech Histochem*. 2018;93(8):615-22.
- Canada JM, Abbate A, Collen R, Billingsley H, Buckley LF, Carbone S, et al. Relation of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease to left ventricular diastolic function and exercise tolerance. *Am J Cardiol*. 2019;123(3):466-73.
- Houghton D, Thoma C, Hallsworth K, Cassidy S, Hardy T, Burt AD, et al. Exercise reduces liver lipids and visceral adiposity in patients with nonalcoholic steatohepatitis in a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(1):96-102. e3.
- Banitalebi E, Mardaniyan Ghahfarrokhi M, Faramarzi M, Nasiri S. The Effect of 10 Weeks of Sprint Interval Training on New Non-Alcoholic Fatty Liver Markers in Overweight Middle-Aged Women with Type 2 Diabetes: A Clinical Trial. *J Rafsanjan Uni Med Sci*. 2018;17(6):495-510.
- 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.
- Kim K-S, Lee B-W, Kim YJ, Lee DH, Cha B-S, Park C-Y. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes: part II: treatment. *Diabetes Metab J*. 2019;43(2):127-43.
- Ebrahimi-Mamghani M, Arefhosseini S. Comparison of low-calorie diet with and without sibutramine on body weight and liver function of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Armaghane danesh*. 2011;16(2):101-10.
- Nikroo H, Nematy M, Sima H, Attarzade Hs. The effect of restricted diet with or without aerobic training program on cardio respiratory fitness and anthropometric indices in patients with non alcoholic steatohepatitis. *JNKUMS*. 2011; 3(3): 91-99.
- Baltaci SB, Mogulkoc R, Baltaci AK. Resveratrol and exercise. *Biomed rep*. 2016;5(5):525-30.
- Gaeini a, ghardashi afousi a. The Effect of 10 Weeks of Aerobic Interval Training on Antioxidant and Oxidation Status in Type 2 Diabetic Patients. *J Spo Bios*. 2017;9(1):93-108.
- Shirebrahimi E, Ramezanpour M, Hejazi S. A Comparison of the Effect of Eight Weeks Aerobic Training and Vitamin C Supplements Consumption on Antioxidant Enzymes in Men With Type 2 Diabetes. *Horizon Med Sci*. 2018;24(2):103-10.
- Fukai T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, Cheng Y, Kojda G, Harrison DG. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. *J Clin Invest*. 2000;105(11):1631-9.
- Corbi G, Conti V, Russomanno G, Rengo G, Vitulli P, Ciccarelli AL, et al. Is physical activity able to modify oxi-

- ductive damage in cardiovascular aging? *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012:728547.
33. Marwick TH, Hordern MD, Miller T, Chyun DA, Bertoni AG, Blumenthal RS, et al. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119(25):3244-62.
34. Naghizadeh H, Salehikia A. Effect of one course exercise with consumption vitamin E on antioxidant status and cardiovascular risk factors. *Zahedan J Research Med Sci*. 2010;12(1).
35. Kermany H, Shahanipour K, Nakhaee A. Effect of aqueous and methanolic extracts of *Momordica charantia* fruit on blood glucose and liver enzymes in diabetic rats. *Horizon Med Sci*. 2015;21(2):105-12.
36. Hossain M, Ahmed M, Islam A. Hypolipidemic and hepatoprotective effects of different fractions of ethanolic extract of immature leaves of *Mangifera indica* (Linn.) in alloxan induced diabetic rats. *Int J Pharm Sci Res*. 2010;1(11):132.
37. Kumari S, Dash I, Behera KK. Therapeutic Effect of *Momordica charantia* on Blood Glucose, Lipid Profile and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Randomised Controlled Trial. *J Clin & Diag Re*. 2018;12(9).
38. Horax R, Hettiarachchy N, Chen P. Extraction, quantification, and antioxidant activities of phenolics from pericarp and seeds of bitter melons (*Momordica charantia*) harvested at three maturity stages (immature, mature, and ripe). *J Agric Food Chem*. 2010;58(7):4428-33.
39. Gooda Sahib N, Abdul Hamid A, Saari N, Abas F, Pak Dek MS, Rahim M. Anti-pancreatic lipase and antioxidant activity of selected tropical herbs. *Int J Food Pro*. 2012;15(3):569-78.
40. Tripathi UN, Chandra D. The plant extracts of *Momordica charantia* and *Trigonella foenum graecum* have antioxidant and anti-hyperglycemic properties for cardiac tissue during diabetes mellitus. *Oxid Med Cell Longev*. 2009;2(5):290-6.
41. Ghalandari K, Shabani M, Khajehlandi A, Mohammadi A. Effect of aerobic training with silymarin consumption on glycemic indices and liver enzymes in men with type 2 diabetes. *Arch Physiol Biochem*. 2020; 4;1-6.
42. Salehi A, Farzanegi P. Effect of 8 weeks of resistance training with and without *Portulacalo* Seeds on some liver damage markers in women with type 2 diabetes. *Stud Med Sci*. 2015;25(11):968-78.
43. Mohajer Irvani O, Abdi A, Abbassi Dalooi A. Effect of aerobic training along with *Momordica charantia* L on serum incretin levels in type 2 diabetes men. *Meta Exe*. 2019;9(1):39-53.