



## تأثیر هشت هفته تمرین ترکیبی (هوازی، مقاومتی) بر میزان هموسیستین سرم با تاکید بر پلی مورفیسم C677T ژن متیلن تترا هیدروفولات ردوکتاز مردان چاق مبتلا به کبد چرب غیر الکلی

امیر فلاح نژاد مجرد: دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اسلامشهر، ایران  
لاله بهبودی: استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اسلامشهر، ایران (✉ نویسنده مسئول) behbudi@gmail.com  
ساناز میرزاییان شانجانی: استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اسلامشهر، ایران  
مجتبی ایزدی: استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ساوه، ایران

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

کبد چرب غیر الکلی،  
چاقی،  
MTHFR،  
هموسیستین،  
C677T،  
تمرین هوازی،  
مقاومتی

**زمینه و هدف:** بیماری کبد چرب غیر الکلی شایع‌ترین بیماری کبدی در دنیا است. عوامل ژنتیکی، پیدایش و توسعه بیماری را تحت تاثیر قرار می‌دهد. مطالعه حاضر به منظور بررسی تاثیر هشت هفته تمرین ترکیبی (هوازی، مقاومتی) بر میزان هموسیستین سرم سه ژنوتیپ (CC,CT,TT) پلی مورفیسم C677T ژن متیلن تترا هیدروفولات ردوکتاز MTHFR بود.

**روش کار:** در این پژوهش نیمه تجربی میزان هموسیستین سرم ۶۰ بیمار مرد چاق ۳۰ تا ۴۰ ساله با BMI بین ۳۰k/m<sup>2</sup> الی ۳۵ مبتلا به کبد چرب غیر الکلی گردید ۱ در شش گروه (سه گروه تجربی و سه گروه کنترل) قبل و پس از ۸ هفته تمرین ترکیبی تحت بررسی قرار گرفتند. تمرین ترکیبی به صورت ترکیب تمرینات هوازی و مقاومتی در سه روز غیر متوالی به طوری که در نیمه ابتدای هر جلسه تمرینات هوازی و در نیمه دوم تمرین مقاومتی اجرا شد. تمرینات هوازی با شدت ۶۵ درصد حداکثر ضربان قلب ذخیره در جلسه اول و شدت ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب ذخیره در جلسه آخر و نیز تمرینات مقاومتی بر مبنای غیرخطی با تاکید بر استقامت و آمادگی عمومی به وسیله کرامر و فلک با شدت تمرین ۴۵ درصد در جلسه اول و ۶۰ درصد در جلسه آخر انجام گردید. به منظور مقایسه گروه‌ها آزمون‌های تحلیلی واریانس با اندازه‌های تکراری و در صورت وجود تفاوت بین گروه‌ها به منظور انجام مقایسه‌های جفتی از آزمون تعقیبی LSD استفاده و میزان خطا ( $\alpha < 0.05$ ) در نظر گرفته و با استفاده از نرم افزار SPSS19 تجزیه و تحلیل داده‌ها انجام شد.

**یافته‌ها:** در پایان ۸ هفته نتایج نشان داد که گروه‌های مختلف تمرینی در شاخص‌های سطح غلظت هموسیستین ( $p = 0.000$ ) تفاوت معنی‌داری را نشان داد. با عنایت به وجود تفاوت بین گروه‌ها مشخص شد که غلظت هموسیستین در گروه ژنوتیپ TT نسبت به هر دو گروه ژنوتیپ CT ( $P = 0.000$ ) و CC ( $P = 0.026$ ) به کاهش معنی‌دار منجر شده است، در صورتی که گروه ژنوتیپ CT نسبت به گروه ژنوتیپ CC تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $P = 0.815$ ). نتایج بعدی برای هر گروه نشان داد که در گروه تمرین TT بین پیش‌آزمون و پس‌آزمون تفاوت معنی‌داری وجود داشت ( $P = 0.025$ ) و همچنین گروه تمرین CT بین پیش‌آزمون و پس‌آزمون تفاوت معنی‌داری وجود داشت ( $p = 0.041$ )، اما در گروه CC تفاوت بین پیش‌آزمون و پس‌آزمون معنی‌دار نیست.

**نتیجه‌گیری:** بعد از هشت هفته تمرین ترکیبی (هوازی، مقاومتی) میزان هموسیستین سرم در بیماران کبد چرب کاهش داشته و این تاثیر در ژنوتیپ TT نسبت به دو ژنوتیپ CT و CC کاهش بیشتری را نشان داد. لازم به ذکر است با توجه به یافته‌های این پژوهش در رابطه با کاهش سطح هموسیستین سرم متعاقبا احتمال بهبود عملکرد کبد در بیماران کبد چرب غیر الکلی نیز حاصل گردد.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت‌کننده:** حامی مالی ندارد.

**شیوه استناد به این مقاله:**

Falahnezhad Mojarad A, Behboudi L, Mirzaiyan Shanjani S, Izadi M. The effect of eight weeks compound exercises (aerobic and resistance) on homocysteine serum level on NAFLD obese male subjects with emphasis on Methylenetetrahydrofolate reductase gene's polymorphism (MTHFR). Razi J Med Sci. 2021;28(5):90-103.

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.



Original Article

## The effect of eight weeks compound exercises (aerobic and resistance) on homocysteine serum level on NAFLD obese male subjects with emphasis on Methylenetetrahydrofolate reductase gene's polymorphism (MTHFR)

**Amir Falahnezhad Mojarad:** PhD Student, Department of Physical Education, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran

**Laleh Behboudi:** Assistant Professor, Department of Physical Education, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran (\*Corresponding author) behbudi@gmail.com

**Sanaz Mirzaiyan Shanjani:** Assistant Professor, Department of Physical Education, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran

**Mojtaba Izadi:** Assistant Professor, Department of Physical Education, Karaj Branch, Islamic Azad University, Saveh, Iran

### Abstract

**Background & Aims:** The Liver is one of the most important body organs. Some of its most important functions include, detoxing the taken medications, expulsion of the remains of destruction of the red blood cells in form of bile, producing blood coagulation components, preserving sugar in the form of glycogen and also preserving and burning of the fat and sugar in body. There are two kinds of fatty liver diseases, namely, alcoholic, and non-alcoholic fatty liver. The most common liver ailment is non-alcoholic fatty liver disease which happens when more than 5%-10% of the liver weight would consist of fat. This disease can be categorized into three different levels, 1,2 and 3. Emergence and development of such disease is affected by genetic factors in addition to having a low activity lifestyle and bad eating habits. Genetic factors play an important role in being overweight and having NAFLD. 16%-50% of the NAFLD patients are affected by the genetic factors. One of the genetic factors is the Methylene tetrahydrofolate reductase gen (MTHFR). This is the coding gen of the Methylene tetrahydrofolate reductase enzyme which it's common polymorphisms C677T. Gen MTHFR is one of the effective genes in producing active oxidants and therefore, effective in Steatosis, inflammation and fibrosis. It is possible that in case of an increase in C677T which will result in decreasing the functionality of MTHFR in a fatty liver, and considering that the considered enzyme is only functional in high temperatures, would result in an increase in this enzyme function and hence, increase of the temperature during an exercise. In case of an increase in C677T, a less functioning MTHFR is produced which will result in an increase in blood Homocysteine. In order to study the effect of eight week's compound exercises (aerobic and resistance) on homocysteine serum level on three genotypes (CC, CT, TT) of C677T polymorphism of Methylenetetrahydrofolate reductase gene's (MTHFR) was conducted.

**Methods:** In this semi-experimental study, the homocysteine serum level of 60 obese male between the age of 30 to 40 with the BMI of 30 to 35( $K/m^2$ ) whom were diagnosed with grade 1 NAFLD which also were divided in six groups (3 control groups, 3 experimental groups), before and after of eight weeks of compound exercises were observed. The compound exercises were executed as the combination of aerobic and resistance exercises for 3 separated (non- consecutive)

### Keywords

Non-alcoholic fatty liver,  
Obest,  
MTHFR,  
Homocysteine serum,  
C667T,  
exercises (aerobic and  
resistance)

Received: 09/05/2021

Published: 08/08/2021

days in the way that at the first half of the session the aerobic exercises were taken place and in the second half the resistance exercises. The aerobic exercises with the intensity of 65 percent of the maximum heart rate in the first session and 75 percent of the maximum heart rate of the last session and the resistance exercises were based on non-linear base with emphasis on endurance and total readiness with the mean of Kramer and Flak with the intensity of 45 percent of the first session and the 60 percent of the last session have had happened. To compare the groups with each other, the Statistical method of analysis of variance method, with repetitive size was used. If there were meant to be a difference between the groups for the means to compare them with each other the Post hoc test LSD method, with error of ( $05/0 < \alpha$ ) was considered, and the SPSS19 software was used to analyzing the experiment data.

Results: After 8 weeks, the results have shown that the different exercise groups have a noticeable variation in Homocysteine index ( $p=0/000$ ). By analyzing the variance of the data, we can see that there is a meaningful difference between different groups. There is a meaningful difference between the groups, even disregarding the test cases ( $p=0/000$ ). Due to the difference between the groups, the LSD test method is used to find the difference position. Based on this method, it has been resulted that the density of Homocysteine in TT genotype group was meaningfully reduced in comparison to other genotype groups, such as CT genotype group ( $p=0/000$ ) and CC genotype group ( $p=0/026$ ), however the CT genotype group did not show a noticeable difference rather than CC genotype group ( $p=0/815$ ), further results suggest that there is a noticeable difference between pre-test and post-test in TT genotype group ( $p=0/025$ ) and also the same situation was happened with the CT exercise group ( $p=0/041$ ), but there was no meaningful differences between pre-test and post-test of the CC group.

Conclusion: after eight weeks of compound exercises (aerobic and resistance) level of homocysteine serum on genotype reduction performance of TT was better in reduction comparison to genotype CT and CC. This finding shows that, because of the reduction level of the homocysteine serum, probably the function of the liver in non-alcoholic fatty liver patients will improve. Overall conclusion: Eight weeks of compound exercises (aerobic and resistance) can significantly reduce the level of Homocysteine. Considering the results of this study, it can be concluded that combined exercise of aerobic and resistance exercise could be used in curing the non-alcoholic fatty liver in the obese male patient in order to avoid weight gain and its comorbidities and also the lack of exercise in addition to curing the disease. These results also indicate that a reduced level of Homocysteine serum will probably result in better functionality of a fatty liver in the patient.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

#### Cite this article as:

Falahneshad Mojarad A, Behboudi L, Mirzaiyan Shanjani S, Izadi M. The effect of eight weeks compound exercises (aerobic and resistance) on homocysteine serum level on NAFLD obese male subjects with emphasis on Methylene tetrahydrofolate reductase gene's polymorphism (MTHFR). Razi J Med Sci. 2021;28(5):90-103.

**\*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.**

## مقدمه

کبد یکی از اعضای مهم بدن است که سم‌زدایی از داروها، دفع محصولات زائد ناشی از تخریب و نوسازی گلبول‌های قرمز خون به‌صورت صفرا، تولید عوامل انعقادی خون، ذخیره قند به‌صورت گلیکوژن و نیز تنظیم سوخت‌وساز قند و چربی از مهم‌ترین نقش‌های آن در بدن می‌باشد و نیز نقش مهمی در ذخیره‌سازی و سوخت‌وساز چربی بر عهده دارد. کبد طبیعی حاوی کمتر از پنج گرم چربی در ۱۰۰ گرم وزن خود بوده که از این میزان ۱۴ درصد تری‌گلیسرید، ۶۴ درصد فسفولیپید، ۸ درصد کلسترول و ۱۴ درصد اسید چرب است (۱). زمانی که کبد در شکستن چربی‌ها دچار مشکل شود چربی در بافت‌های کبد جمع شده و فرد دچار بیماری کبد چرب غیر الکلی (Non-alcoholic fatty liver disease) می‌گردد. این بیماری که به اختصار NAFLD نامیده می‌شود، شامل طیف گسترده‌ای از بیماری‌های کبدی است که ابتدای آن که کبد چرب ساده (استئاتوز) است که سپس به استئاتوهپاتیت غیرالکلی تبدیل می‌گردد و در نهایت به سیروز کبدی منجر می‌شود که درمان آن پیوند کبد می‌باشد. بیماری کبد چرب غیرالکلی زمانی ظهور پیدا می‌کند که بیش از ۵ تا ۱۰ درصد وزن کبد را چربی تشکیل می‌دهد، این بیماری در گریدهای ۱، ۲ و ۳ درجه‌بندی می‌شود (۲، ۳). شیوع این بیماری در افراد بالغ در جوامع غربی ۳۴ تا ۴۶ درصد گزارش شده است که در افراد چاق به ۷۰ تا ۸۰ درصد می‌رسد (۴). در ایران شیوع بیماری ۲۱/۵ تا ۴۳/۸ درصد برآورد شده است (۵). بیماری کبد چرب بر اساس علت به وجود آورنده آن، به دو نوع کبد چرب غیرالکلی و کبد چرب الکلی تقسیم می‌گردد. بیماری کبد چرب الکلی، در افراد الکلیسم و در اثر مصرف زیاد الکل به وجود می‌آید. بروز کبد چرب سالانه نزدیک به ۲۰ نفر از هر ۱۰۰۰۰ نفر است و نقطه اوج ابتلا به این بیماری در دهه ۴۰ زندگی و بیشتر در جنس مذکر دیده می‌شود (۶). بروز این بیماری به طور قابل توجهی در سالیان گذشته در نتیجه افزایش چاقی به دلیل سبک زندگی بدون تحرک و عادات غذایی نامناسب افزایش یافته است (۷). مطالعات متعددی نشان داده‌اند که علاوه بر

سبک زندگی بدون تحرک و عادات غذایی نامناسب، عوامل ژنتیکی نیز نقش بسیار مهمی را در چاقی و بیماری‌زایی NAFLD بازی می‌کنند (۸). برآورد می‌شود که فاکتورهای ژنتیکی در پیدایش و توسعه NAFLD در ۱۶-۵۰ درصد بیماران را تحت تأثیر قرار می‌دهد. یکی از این عوامل ژنتیکی، ژن متیلن تترا هیدرو فولات ردوکتاز (MTHFR) ژن کد کننده آنزیم متیل تترا هیدروفولات ردوکتاز که پلی مورفیسم شایع آن C677T می‌باشد. جهش C677T در ژن MTHFR باعث جایگزینی اسید آمینه والین به جای آلانین در موقعیت ۲۲۲ زنجیره پروتئینی می‌شود. جهش C677T سبب ایجاد MTHFR حساس به حرارت شده و حدود ۵۰٪ از فعالیت آنزیم می‌کاهد، در نتیجه آنزیم حاصله فقط در دمای بالا در بدن قابلیت فعالیت داشته و این فعالیت نیز مختصر است. در نتیجه این جهش، آنزیم MTHFR با فعالیت کمتر تولید می‌شود که افزایش سطح هموسیستئین خون را به همراه دارد (۹). هموسیستئین یک اسید آمینه حاوی سولفور می‌باشد، که از دیمیتلاسیون میتونین به وجود می‌آید و به‌عنوان هومولوگ سیستئین شناخته می‌شوند (۱۰). هموسیستئین در کبد همانند یک واسطه متابولیک فرآیند متابولیسمی میتونین تولید می‌شود. در بدن طی متابولیسم، بعد از تبدیل متیلن تتراهیدروفولات توسط آنزیم متیلن تترا هیدروفولات ردوکتاز به ۵ متیل تترا هیدروفولات، این کو آنزیم سبب کاهش غلظت هموسیستئین و S-ادنوزیل هموسیستئین می‌شود، لذا هرگونه اختلال در بیان ژن ۵متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز می‌تواند سبب تشدید بیماری کبد چرب گردد (۱۱). ژن MTHFR از جمله ژن‌های مؤثر در تولید گونه‌های اکسیدان فعال و در نتیجه مؤثر در استئاتوزیس، التهاب و فیبروز است و احتمال دارد که در صورت جهش C677T که منجر به کم شدن فعالیت MTHFR در کبد چرب می‌شود و با توجه به اینکه آنزیم مربوطه فقط در دمای بالا قابلیت فعالیت را دارد،

(CI,  $n=12$ ) و کنترل ( $n=9$ ) قرار گرفتند. در مقایسه‌ی درون گروهی، کاهش معنی‌داری در مقادیر سرمی هموسیستئین فقط گروه S+E ایجاد مشاهده شد. اگرچه در بین آنها، تفاوت معنی‌داری در مقادیر هموسیستئین مشاهده نشد (۱۹). سوباسی (Subasi) و همکاران (۲۰۰۹) گزارش دادند که تمرین هوازی و تمرین مقاومتی به مدت دوازده هفته تأثیری بر میزان غلظت هموسیستئین پلاسمایی ندارد (۲۰). ولی پس از مطالعه و جستجو در منابع علمی معتبر مطالعه‌ی ای که به تأثیر فعالیت بدنی بر عوامل ژنتیکی کبد چرب بپردازد مشاهده نشد، لذا هدف از اجرای این پژوهش بررسی تأثیر هشت هفته تمرین ترکیبی (هوازی، مقاومتی) بر میزان هموسیستئین سرم با تأکید بر پلی مورفیسم C677T ژن متیلن تترا هیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) مردان چاق مبتلا به کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) می‌باشد.

### روش کار

جامعه کل آماری این تحقیق را ۱۰۰۰ نفر از کارکنان یکی از ادارات دولتی شهر تهران تشکیل داده‌اند. از این تعداد ۳۲۰ نفر چاق بوده که تعداد ۱۱۱ نفر از آنها دارای دامنه سنی ۳۰ تا ۴۰ سال با BMI بین  $k/m^2$  ۳۰ الی ۳۵ (مردان چاق) که دارای کبد چرب گرید ۱ بوده به عنوان جامعه آماری انتخاب شدند. تعداد ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم به تفکیک در آزمودنی‌ها به صورت جدول ۱ گزارش گردید، سپس با آزمایش تعیین ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم (C677T) ژن MTHFR نمونه آماری بر مبنای فرمول کوهن برای جوامع معین با فاصله اطمینان ۹۵٪ و میزان خطای ۵٪ تعداد ۶۰ نفر از بین آنها با توجه به ژنوتیپ تعیین شده در آزمایش خون آزمودنی‌ها انتخاب شده که به صورت نمونه‌گیری تصادفی از روش سیستماتیک برای هر ژنوتیپ انتخاب (جدول ۲) و در ۶ گروه ۱۰ نفره (کنترل و تمرین در سه ژنوتیپ TT, CT, CC) تقسیم گردیدند.

مطالعه حاضر از نوع مطالعات نیمه تجربی بوده که با طرح اندازه‌گیری‌های آنروپومتری و نمونه‌گیری خون در دو مرحله پیش‌آزمون - پس‌آزمون در دو گروه تجربی و کنترل انجام می‌شود. در ابتدای پژوهش طی فراخوانی بین آزمودنی‌ها تعداد ۱۱۱ نفر که دارای کبد

باعث افزایش فعالیت این آنزیم در نتیجه افزایش دمای ناشی از فعالیت ورزشی شود (۱۲). درمان استاندارد پیشنهاد شده برای کبد چرب، تغییر سبک زندگی شامل اصلاح رژیم غذایی و فعالیت ورزشی است، ضمناً تمرینات استقامتی - قدرتی نسبت به تمرین استقامتی به تنهایی در عملکرد کبدی زنان مبتلا به چاقی شکمی بهبود بهتری را نشان داد (۱۳). تاکنون مطالعات زیادی در خصوص تأثیر فعالیت‌های ورزشی بر کبد چرب و عوامل خطرزای مرتبط با آن انجام شده است. فتحی و همکاران تأثیر ۴ هفته ورزش هوازی بر هموسیستئین، پروتئین تحریک‌کننده و لیپیدها در مردان فعال و غیرفعال را مورد بررسی قرار دادند که سطح سرمی هموسیستئین بعد از چهار هفته ورزش هوازی در افراد فعال در مقایسه با افراد غیرفعال بیشتر کاهش می‌یابد. (۱۵). ربیعی و همکاران در تحقیقی تحت عنوان مقایسه تأثیر ۱۲ هفته تمرین ترکیبی و هوازی در برنامه بازتوانی قلبی بر هموسیستئین خون بیماران تنگی عروق کرونر ۶۰ بیمار قلبی به این نتیجه رسیدند که در هر دو گروه تمرینی کاهش سطح سرمی هموسیستئین مشاهده شد ولی این تغییرات در گروه تمرین ترکیبی معنادار بود (۱۶). هابنروزنیاک (Hubner-Wozniak) و همکار در تحقیقی که روی کشتی‌گیران حرفه‌ای زن و مرد انجام دادند، گزارش کردند که تمرینهای قدرتی و سرعتی در کشتی‌گیران نخبه موجب کاهش معنی‌دار سطوح پروتئین واکتسگر C و هموسیستئین می‌شود (۱۷). ژوبرت (Gobrt) خاطر نشان کرد که عوامل تأثیرگذار بر غلظت خون هموسیستئین عبارتند از: طول، حالت و شدت تمرینات ورزشی و حداقل ۶۰ دقیقه ورزش با شدت زیاد باید انجام شود تا بر سطح هموسیستئین تأثیر بگذارد (۱۸). بهمردی و همکاران در تحقیقی تأثیر تمرینات ترکیبی قدرتی و استقامتی بر سطوح سرمی هموسیستئین بر زنان سالمند غیر فعال به طور تصادفی در یکی از چهار گروه، استقامتی+قدرت ( $E+S$ ,  $n=9$ )، قدرتی+استقامتی ( $S+E$ ,  $n=10$ )، ترکیبی چرخشی

پس از جلسه توجیهی و پرکردن فرم رضایت نامه و فرم آمادگی شرکت در فعالیت های جسمانی (PAR-Q)، افراد به طور تصادفی به ۶ گروه کنترل و تجربی (تمرین) تقسیم شده که در این مطالعه، در دو مرحله: مرحله اول، قبل و مرحله دوم پس از اجرای پروتکل تمرین از آزمودنی ها اندازه گیری های آنتروپومترى شامل قد، وزن، BMI و توسط دستگاه آنالایزر ترکیب بدنی و خونگیری از همه افراد در یک روز توسط متخصصین علوم آزمایشگاهی صورت گرفت.

قبل از مراجعه آزمودنی ها به آزمایشگاه برای جمع آوری نمونه خونی قبل و بعد از ۸ هفته تمرینات بدنی نکات عمده ضروری درباره تغذیه (پرسشنامه یادآمد خوراکی ۲۴ ساعته در سه روز) و فعالیت بدنی و بیماری در یک جلسه به آزمودنی ها اعلام شد تا نسبت به رعایت آنها دقت لازم را بعمل آورند. تمام آزمودنی ها در ساعت ۹ صبح روز مقرر به آزمایشگاه مراجعه کردند. بعد از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی و ۲۴ ساعت قبل از شروع اولین جلسه تمرین، حدود ۱۰ میلی لیتر خون از ورید بازویی آرنج راست به صورت نشسته گرفته شده و همه اندازه گیری ها، در شرایط یکسان ساعت ۷ تا ۹ صبح، دمای ۲۶ تا ۲۸ درجه سانتیگراد انجام گردید و خون گرفته شده از ورید داخل لوله آزمایش به آرامی ریخته شد و بعد از مدتی که خون به صورت لخته درآمد همراه با لوله ای دیگر بالانس شد. دور لوله های آزمایش حاوی نمونه های خونی ورقه آلومینیوم پیچیده شد تا نور تأثیری بر آن ها نگذارد. آنگاه با سرعت ۴۰۰۰ rpm به مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ گردید. هیچکدام از آزمودنی ها معیارهای خروج از مطالعه را نداشتند و طی ۴ روز قبل از اولین خونگیری بیماری خاصی در آنها مشاهده نشد. نمونه های خون هم قبل و هم بعد از پروتکل در همان روزهای خونگیری در آزمایشگاه آنالیز گردید. هدف از خونگیری در ابتدا تعیین ژنوتیپ های پلی مورفیسم ژن C677T در ۳ گروه ژنوتیپ های TT, CT, CC و سپس تشخیص میزان هموسیستئین سرم توسط کیت آزمایشگاهی (IBL Hamburg Germany) جهت تعیین پلی مورفیسم C677T آنزیم متیلن تترا هیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) برای تعیین ژنوتیپ های مورد نظر، ابتدا DNA ژنومی از (Peripheral PBMCs

جدول ۱- تعداد آزمودنی ها بر مبنای ژنوتیپها

ژنوتیپهای پلی مورفیسم (C677T) ژن MTHFR	CC	CT	TT	آلها
تعداد	۵۴	۳۵	۲۲	۸۴

جدول ۲- تفکیک گروهها بر مبنای ژنوتیپها

نوع ژنوتیپ	CC	CT	TT
گروه کنترل	۱۰	۱۰	۱۰
گروه تمرین	۱۰	۱۰	۱۰

چرب گردید ۱ بودند در جلسه ی توجیهی حاضر شدند. در این جلسه در ارتباط با مدت زمان پژوهش، مراحل، نوع تمرینات و مراحل خونگیری توضیحات کامل داده شد. از بین نفرات حاضر در جلسه تعداد ۲ نفر به دلایل شخصی از شرکت در طرح انصراف دادند. با بررسی پرونده کلینیکی این افراد، کارکنانی که دارای دامنه سنی ۳۰ تا ۴۰ سال با BMI بین ۳۰ الی ۳۵ که دارای کبد چرب گردید ۱ بودند جهت اطمینان مجدداً از سونوگرافی کبد استفاده شد و عدم وجود عفونت از یک ماه پیش و یا ابتلا به بیماری های قلبی- عروقی، دیابت، تالاسمی، بیماری های ارتوپدی، ناراحتی های تنفسی و ریوی و .... همچنین مصرف دارو یا استعمال دخانیات و مواد الکلی یا انرژی زا با تجویز یا بدون تجویز پزشک، همچنین مقرر شد افرادی که در ۶ ماه گذشته در فعالیت های منظم بدنی شرکت داشته اند از تحقیق حذف شوند که در این پژوهش فردی مشاهده نشد. از آزمودنی های واجد شرایط دعوت شد تا در روز مقرر، به مرکز سونوگرافی مراجعه نمایند و به منظور مشخص شدن هرچه دقیق تر میزان چربی کبد (درجه ۱، درجه ۲ یا درجه ۳)، حداقل ۴ تا ۶ ساعت ناشتا باشند. انجام سونوگرافی از کبد تمامی افراد، توسط متخصص رادیولوژی و سونوگرافی با دستگاه سونوگرافی کالرداپلر ESAOTE مدل My lab۴۰ ساخت کشور ایتالیا انجام گردید. در مرحله پیش آزمون مشخصات فردی و ویژگی های بدنی آزمودنی ها اندازه گیری و ثبت گردید و به دنبال آن آزمایشان خونی مورد نظر انجام گرفت. سپس گروه تمرینات ترکیبی برنامه تمرین را آغاز کرده و در این مرحله زمانی گروه کنترل هیچگونه برنامه ورزشی را دنبال نکرد.

از آخرین جلسه تمرین انجام گرفت.

### پروتکل تمرینات پژوهش

تمرینات از نوع ترکیبی بود که شامل مراحل: الف) گرم کردن: دویدن نرم و حرکات های کششی به مدت ۵ دقیقه.

الف) تمرین ترکیبی: تمرین ترکیبی به صورت ترکیب هوازی و مقاومتی در سه روز غیر متوالی به مدت زمان ۲۰ دقیقه در جلسات هفته اول شروع گردید و با افزایش ۵ دقیقه در هر هفته، جلسات هفته هشتم با ۶۰ دقیقه پایان پذیرفت. به طوری که در نیمه ابتدای هر جلسه تمرینات هوازی و در نیمه دوم تمرین مقاومتی اجرا شد. در تمرینات هوازی در هر جلسه حرکات راه رفتن، دویدن آهسته، دویدن، کار با دستگاه های دوچرخه و اسکی و حرکات ساده ایروبیک در نظر گرفته شده که با شدت ۶۵ درصد حداکثر ضربان قلب ذخیره در جلسه اول و شدت ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب ذخیره (۳،۱۸) در جلسه آخر افزایش یافت.

در برنامه تمرینات مقاومتی بر مبنای غیرخطی با تأکید بر استقامت و آمادگی عمومی به وسیله کرامر و فلک پیشنهاد شده تنظیم و توسط آزمودنی ها ایستگاه های تمرین با ۴ حرکت پرس سینه، پرس سرشانه، اسکات پا و جلو بازو لاری دست جمع با شدت های مختلف انجام شد.

در مجموع به طور مثال مدت زمان کل تمرین در جلسه اول هفته اول (۵ دقیقه تمرینات گرم کردن اولیه برای هر جلسه)، در ادامه تمرینات هوازی با شدت سبک ۷ دقیقه و تمرینات مقاومتی با شدت سبک ۷ دقیقه با ۱ دقیقه استراحت بین دو نوع تمرین ترکیبی در ۲۰ دقیقه به اتمام رسید. در برنامه تمرینات هوازی، مقاومتی بر مبنای غیرخطی با تأکید بر استقامت و آمادگی عمومی به وسیله کرامر و فلک پیشنهاد شده است. در جداول ۳ الی ۶ شدت و مدت تمرینات مقاومتی و هوازی به تفکیک بیان شده است.

**روش های آماری:** جهت تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار SPSS19 و سپس در بخش آمار استنباطی، فرضیه آماری تحقیق به آزمون گذاشته شده است. در این بخش به منظور مقایسه گروه ها در مراحل آزمون، از تحلیل واریانس با اندازه های تکراری استفاده شده

(Blood Mononuclear cells Modified Salting Out DNA استخراج شده و میزان DNA هر نمونه با استفاده از دستگاه نانو اسپکتروفتومتر UV در طول موج ۲۶۰ نانومتر بر حسب نانوگرم بر میکرولیتر سنجیده شد. برای ارزیابی کیفیت و میزان خلوص DNA از شاخص جذب در طول موج ۲۶۰ به ۲۸۰ نانومتر استفاده شد. استخراج Centrifugation Genomic DNA Kit با DNA انجام شده و تکثیر ژن هیدرولولات ردوکتاز (MTHFR) و تعیین ژنوتیپ های پلی مورفیسم C677T به روش PCR-RFLP بود (4). پرایمرها از شرکت تکاپوزیست سنتز در کشور کره بود. توالی پرایمرهای اختصاصی برای C677T:

Forward: 5'-CCTTGAACAGGTGGAGGCCA G-3'  
Reverse: 5'-GCGGTGAGAGTGGGGTGG-3'

واکنش PCR در حجم نهایی ۱۰ میکرولیتر حاوی 855 نانوگرم از DNA جدا شده از هر نمونه، ۰/۵ میکرومول از هر کدام از پرایمرها و ۰/۵ واحد آنزیم Taq polymerase صورت گرفت. تکثیر ژن مورد نظر در موقعیتهای C677T یا برنامه های دمایی زیر توسط دستگاه ترموسایکلر (Eppendorf AG, 22331 Hamburg, Germany) انجام شد.

برای پلی مورفیسم MTHFR-C677T دنا تورا سیون اولیه به مدت ۵ دقیقه در ۹۵°C و به دنبال آن ۳۰ سیکل به صورت: دنا تورا سیون (Denaturation) در ۹۵°C به مدت ۵۵ ثانیه، اتصال (Annealing) در ۶۳،۵°C مدت ۳۰ ثانیه، گسترش (Extention) در ۷۲°C به مدت ۱ دقیقه و سپس گسترش نهائی در ۷۲°C به مدت ۴ دقیقه بود.

در راستای تشکیل گروه ها بر مبنای ژنوتیپ های پژوهش از بین ۱۰۹ نفر که در آزمایش اولیه خون شرکت کرده بودند پس از تعیین ژنوتیپ ها تعداد ۶۰ نفر توسط یکی از همکاران دستیار به صورت تصادفی (۲۰ نفر ژنوتیپ CC، ۲۰ نفر ژنوتیپ CT و ۲۰ نفر ژنوتیپ TT) انتخاب شدند. در ادامه این نفرات در ۶ گروه ۱۰ نفره: کنترل (سه ژنوتیپ CC، CT، TT) و تمرین (سه ژنوتیپ CC، CT، TT) مجدداً به صورت تصادفی از روش سیستماتیک انتخاب شدند. ضمناً مرحله خونگیری بعد از پروتکل تمرین ۲۴ ساعت پس

نشان داده شده است.

### بررسی آمار استنباطی یافته‌های تحقیق

به منظور بررسی تأثیر هشت هفته تمرین ترکیبی (هوازی، مقاومتی) بر میزان هموسیستئین سرم با تأکید بر پلی مورفیسم T677C ژن متیلن تترا هیدروفولات ردوکتاز MTHFR مردان چاق مبتلا به کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)، ابتدا از شاپیرو-ویلک سپس از آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌های تکراری (طرح ۳×۲) استفاده شده است. نتایج آزمون شاپیرو-ویلک نشان داد که سطح هموسیستئین سرم برای همه ی گروه‌های تمرینی در جلسات پیش‌آزمون و پس‌آزمون دارای توزیع طبیعی می‌باشد ( $p > 0/05$ ). همچنین با توجه به آزمون لوین نشان می‌دهد که در مراحل پیش‌آزمون و پس-آزمون بین امتیازات گروه‌های تمرینی، تجانس واریانس وجود دارد ( $p > 0/05$ ). جدول ۹ نیز نتایج حاصل از آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌های تکراری را نشان می‌دهد.

نتایج تحلیل واریانس با اندازه‌های تکراری نشان می‌دهد که اثر آزمون و اثر تعاملی معنی‌دار است. همچنین نتایج نشان می‌دهد که اثر اصلی گروه معنی‌دار است به این معنی که بین گروه‌های مختلف تمرینی صرف نظر از نوع آزمون، تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $p = 0/000$ ).

به دلیل وجود تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی LSD به منظور تعیین مکان تفاوت استفاده شد. بر پایه یافته‌های آزمون تعقیبی LSD جدول ۱۰، گروه ژنوتیپ TT نسبت به هر دو گروه ژنوتیپ CT ( $p = 0/000$ ) و CC ( $p = 0/026$ ) به کاهش معنی‌دار منجر شدند. در صورتیکه گروه ژنوتیپ CT نسبت به گروه ژنوتیپ CC تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $p = 0/815$ ).

به دلیل این که اثر تعاملی (آزمون \* گروه) معنی‌دار بود، آزمون‌های t وابسته برای تک‌تک گروه‌های تمرینی، با توجه به جدول ۱۱ نشان داد که در گروه تمرین TT بین پیش‌آزمون و پس‌آزمون تفاوت معنی‌داری وجود داشت ( $p = 0/025$ )، گروه تمرین CT بین پیش‌آزمون و پس‌آزمون تفاوت معنی‌داری وجود داشت ( $p = 0/041$ ) اما در گروه دیگر تفاوت بین پیش‌آزمون و پس‌آزمون معنی‌دار نیست.

### جدول ۳- شدت تمرینات در برنامه تمرینات مقاومتی

حرکات	شدت	سبک L	متوسط M	سنگین H
پرس سینه		۵۵/۱۰ × ۲	۶۰/۸ × ۲	۶۵/۶ × ۳
پرس سرشانه		۵۵/۱۰ × ۱	۶۰/۸ × ۲	۶۵/۶ × ۳
اسکات پا		۵۵/۱۰ × ۲	۶۰/۸ × ۲	۶۵/۶ × ۳
جلو بازو لاری دست جمع		۵۵/۱۰ × ۲	۶۰/۸ × ۲	۶۵/۶ × ۳

### جدول ۴- شدت تمرینات هوازی بر مبنای ترتیب جلسات

هفته	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸
جلسه اول	L	M	M	L	L	M	L	M
جلسه دوم	M	L	L	M	M	M	M	H
جلسه سوم	L	L	M	M	H	H	H	M

### جدول ۵- شدت تمرینات مقاومتی بر مبنای ترتیب جلسات

هفته	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸
جلسه اول	L	L	L	M	L	H	L	H
جلسه دوم	L	L	M	L	M	M	M	M
جلسه سوم	M	M	M	M	H	H	H	H

### جدول ۶- مدت زمان تمرینات (دقیقه) به تفکیک هفته

هفته	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸
مدت	۲۰	۲۵	۳۰	۳۵	۴۰	۴۵	۵۰	۶۰

است. همچنین در صورت وجود تفاوت بین گروه‌ها به منظور انجام مقایسه‌های جفتی از آزمون تعقیبی LSD استفاده گردیده است. لازم به ذکر است میزان خطا در تمام موارد ۵ درصد ( $P < 0/05$ ) در نظر گرفته شده است.

## یافته‌ها

### بررسی آمار توصیفی یافته‌های تحقیق

مشخصات آزمودنی‌ها به شرح جداول ۷ و ۸ در دو گروه کنترل و تجربی ارائه شده است.

شکل ۱، تغییرات نمرات آزمودنی‌های گروه تجربی در خصوص سطح هموسیستئین از پیش‌آزمون به پس‌آزمون در سه ژنوتیپ را نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود هر سه ژنوتیپ کاهش را سطح هورمون هموسیستئین نشان می‌دهند که این کاهش در ژنوتیپ TT بیش‌تر است.

در شکل ۲، مقایسه میانگین متغیرهای هموسیستئین سرم به تفکیک پیش‌آزمون و پس‌آزمون

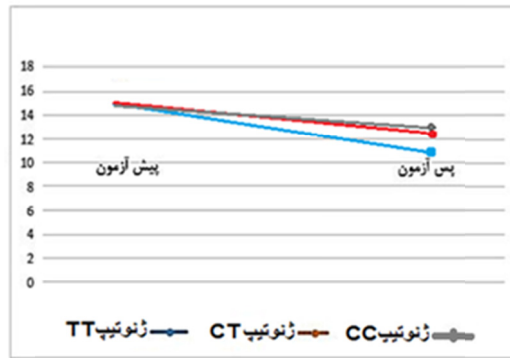


جدول ۷- شدت تمرینات در برنامه تمرینات مقاومتی

گروه کنترل						متغیر
ژنوتیپ CC		ژنوتیپ CT		ژنوتیپ TT		
۶/۲	۱۰۱/۵	۶/۱	۱۰۲/۲	۵/۶	۱۰۲/۲	وزن (کیلوگرم)
۵/۹	۱/۸	۵/۴	۱/۸	۵/۲	۱/۸	قد (سانتی‌متر)
۱/۴۰	۳۳/۸	۱/۲	۳۳/۸	۳/۱	۳۵	سن (سال)
۱/۲۳	۳۰/۰۶	۱/۲۳	۳۱/۱۷	۱/۴۲	۳۱/۰۸	BMI

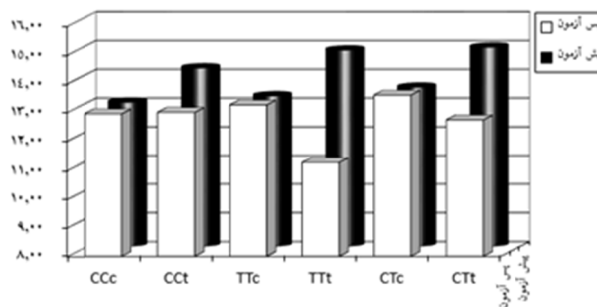
جدول ۸- شدت تمرینات در برنامه تمرینات مقاومتی

گروه تمرین						متغیر
ژنوتیپ CC		ژنوتیپ CT		ژنوتیپ TT		
۶/۱	۱۰۰/۶	۴/۹	۱۰۱/۶	۵/۴	۹۸/۶	وزن (کیلوگرم)
۴	۱/۸	۵/۴	۱/۸	۴/۳	۱/۸	قد (سانتی‌متر)
۱	۳۳/۸	۱/۶	۳۵/۷	۱/۲	۳۳/۸	سن (سال)
۱/۱۸	۳۱/۸۵	۱/۲۷	۳۱/۲۵	۰/۷۰۴	۳۲/۸۷	BMI



سطح هموسیتستین سرم آزمودنی‌ها

شکل ۱- تغییرات نمرات آزمودنی‌های گروه تجربی در مراحل آزمون



شکل ۲- مقایسه میانگین متغیر وابسته هموسیتستین در بین ژنوتیپ‌های (TT,CT,CC) پلی مورفسم C677T ژن MTHFR در مرحله پیش آزمون (نمودار مشکی) و پس آزمون (نمودار سفید)

**بحث و نتیجه‌گیری**  
 بر اساس نتایج حاصل از تحقیق حاضر، مشخص شد که تمرینات ترکیبی (هوازی و مقاومتی) تأثیر معنی‌داری بر غلظت هموسیتستین سرمی در مردان

**جدول ۹- آزمون تحلیل واریانس با اندازه های تکراری برای مقایسه گروه ها در مراحل آزمون**

شاخص	مجموع مجذورات	درجه آزادی	میانگین مجذورات	F	P
درون گروهی	آزمون	۳۶/۳۵۷	۱	۳۶/۳۵۷	۰/۰۰۳
بین گروهی	آزمون * گروه	۲۵/۵۵۸	۲	۱۲/۷۷۹	۰/۰۰۰
	خطا	۴۲/۵۵۹	۲۷	۱/۵۷۶	
	گروه	۱۲/۷۷۳	۲	۶/۳۸۷	۰/۰۰۰
	خطا	۵۶۲/۵۹	۲۷	۲۰/۸۳۷	

**جدول ۱۰- نتایج آزمون تعقیبی LSD برای بیان تفاوت بین گروه ها در مرحله پس آزمون**

گروه	گروه	میانگین اختلاف	خطای استاندارد	ارزش P
ژنوتیپ TT	ژنوتیپ CT	-۱/۰۹۲۵۴	۰/۱۳۳۷۷	۰/۰۰۰
ژنوتیپ CC	ژنوتیپ CT	-۱/۴۱۲۰۰	۰/۱۳۳۷۷	۰/۰۲۶
ژنوتیپ CT	ژنوتیپ CC	۰/۰۳۱۳۳	۰/۱۳۳۷۷	۰/۸۱۵

**جدول ۱۱- نتایج آزمون تی وابسته برای بیان تفاوت درون گروه ها بین پیش آزمون و پس آزمون**

گروه	Df	آماره t	ارزش P
ژنوتیپ TT	۱۹	۲/۶۲	۰/۰۲۵
ژنوتیپ CT	۱۹	۲/۳۲	۰/۰۴۱
ژنوتیپ CC	۱۹	۲/۰۴	۰/۰۶۳

کاهش داشته و معنی دار بوده است می توان به صورت بنیادی بحث کرد. با توجه به اینکه هر آمینو اسید دارای چندین کدون برای ترجمه شدن می باشد، کدون های آمینو اسید آلانین شامل (GCG, GCA, GCC, GCT) می باشد که این آمینو اسید از نظر توالی کدون شباهت زیادی با آمینو اسید والین دارد. کدون های آمینو اسید والین شامل (GTG, GTA, GTC, GTT) می باشد.

جایجایی C با T در نوکلئوتید ۶۷۷ ژن MTHFR موجب تغییر آمینو اسید در جایگاه ۲۲۲ پلی مورفیسم C۶۷۷T ژن MTHFR از والین (حالت وحشی) به آمینو اسید آلانین (جهش یافته) تغییر می کند. حال با توجه به نتایج بدست آمده در پژوهش با توجه به اینکه میزان غلظت هموسیستئین در ژنوتیپ TT نسبت به دو ژنوتیپ دیگر به صورت معنی دار کاهش یافته است می توان گفت احتمالاً آمینو اسید والین موجود در جایگاه ۲۲۲ در ساختار پروتئین MTHFR نقش مهمی در فعالیت این آنزیم ایفا می کند. به عبارتی دیگر با توجه به اینکه ژنوتیپ TT که در پلی مورفیسم C۶۷۷T بیان گر کدون آمینو اسید والین در جایگاه ۲۲۲ می باشد، بر میزان غلظت هموسیستئین نسبت به دو ژنوتیپ CT و CC که با توجه به جهش آلل های C و

چاق کبد چرب گرید ۱ دارد، این نتیجه با جدیدی و همکاران، فتحی و همکاران، ربیعی و همکاران، هابنروزنیاک و همکار، ژوبرت موافق و با بهمردی و همکاران و سوباسی و همکاران مخالف است. نتایج نشان داد که غلظت هموسیستئین بین گروه های مختلف تمرینی تفاوت معنی داری داشت، بنابراین با وجود تفاوت بین گروه ها مشخص شد که غلظت هموسیستئین در گروه ژنوتیپ TT نسبت به هر دو گروه ژنوتیپ CT و CC به کاهش معنی دار منجر شده است، در صورتی که گروه ژنوتیپ CT نسبت به گروه ژنوتیپ CC تفاوت معنی داری نداشت. ضمناً نتایج بعدی برای هر گروه نشان داد که در گروه تمرین TT بین پیش آزمون و پس آزمون تفاوت معنی داری وجود داشت و همچنین گروه تمرین CT بین پیش آزمون و پس آزمون تفاوت معنی داری وجود داشت، اما در گروه دیگر تفاوت بین پیش آزمون و پس آزمون معنی دار نبود. نتایج بدست آمده از نگاه ژنتیکی را باید به صورت بنیادی و ریشه ای بر مبنای اصول پایه علم ژنتیک بحث کرد. در خصوص میزان غلظت هموسیستئین سرمی می توان گفت نسبت به نوع ژنوتیپ های پلی مورفیسم C677T که در ژنوتیپ TT نسبت به دیگر ژنوتیپ ها

که دو باز ابتدا و انتهای آنها با هم یکی است وجود دارد. برای بهتر متوجه شدن به چند نمونه اشاره می‌نماییم:

سیتارام در مقاله‌ی ترجمه اشتباه IGF-1 در طول بیان بیش از حد پروتئین در باکتری E.Coli با استفاده از ژن سینتتیک با فراوانی کم کدون دریافت که مولکول IGF-1 که با استفاده از یک ژن سینتتیک با فراوانی کم در باکتری E.Coli بیان شود تمام ۶ آمینواسید آرژنین و کدون های ترجیحی مخمر بقیه آمینوآسیدها را کدگذاری می‌کند. جایگزینی لیزین به جای آرژنین در این آمینوآسیدها زمانی که یک ژن شامل کودون ترجیحی E.Coli با کدون CGT برای کدگذاری تمامی آمینوآسیدهای آرژنین باشد قابل شناسایی نخواهد بود و صرفاً برای بیان پروتئین ذکر شده استفاده می‌شود (۲۱). در مقاله دیگری مک نولتی اختلالات موثر ترجمه اشتباه در آرژنین کمیاب کدون CGG در باکتری E.Coli دریافت که سطوح بالای جایگزینی اشتباه گلوتامین به جای آرژنین، نشان دهنده خوانده شدن اشتباه باز دوم CAG به جای CGG می‌باشد (۲۲). هوانگ در مقاله جایگزینی اشتباه گلیسین و گلوتامیک اسید دیده شده در یک پروتئین نو ترکیب موجود در سلول باکتری E.Coli بیان داشت که یک نوع جدیدی از جایگزینی اشتباه آمینوآسید در یک پروتئین نو ترکیب بیان شده در باکتری E.Coli مشاهده شده که در آن آمینوآسید گلیسین هدف با یک گلوتامیک اسید جایگزین شده است (۹). در واقع با توجه به جایگزینی اشتباه آمینو اسید لیزین با کدون AAA با آمینوآسید آرژنین با کدون AGA و یا جایگزینی آمینوآسید آرژنین با کدون CGG با آمینوآسید گلوتامین با کدون CAG و موارد مشابه در این پژوهش نیز می‌توان خطای جایگزینی آمینو اسید والین با کدون GTT با آلانین با کدون GCT را محتمل دانست. در این صورت اشتباه در جایگزینی آمینوآسید در فرآیند ترجمه جهش را جبران کرده و پروتئین نهایی مشابه پروتئین وحشی می‌باشد، که این نیز می‌تواند دلیل بروز رفتار تقریبی گروه ژنوتیپ CT مشابه گروه ژنوتیپ TT در خصوص کاهش غلظت هموسیستئین باشد.

حال باید از نظر رفتار برهم کنش تمرین و رفتار گروه‌های تمرینی فارغ از نگاه علم ژنتیک در شناخت

T در پلی مورفیسم C677T بیانگر کدون آمینو اسید آلانین در جایگاه ۲۲۲ می‌باشند، تاثیرگذاری بیشتری دارد بنابراین می‌توان نتیجه گرفت احتمالاً این تغییر جهش در جایگاه ۲۲۲ پلی مورفیسم C677T در ساختار پروتئین MTHFR نوع رفتار این آنزیم را نسبت به تاثیرگذاری بر روی میزان غلظت هموسیستئین تغییر می‌دهد. لذا این جهش ژنتیکی منجر به جایگزینی والین به آلانین شده که قدرت آنزیم را در کاهش غلظت هموسیستئین تضعیف می‌کند و چه بسا تحقیقات مخالف این پژوهش احتمالاً از لحاظ ژنوتیپ و آلل‌ها بدین صورت نبوده‌اند. از سویی دیگر میزان غلظت هموسیستئین در آزمون درون گروهی در گروه‌های تمرینی TT و گروه تمرین CT بین پیش‌آزمون و پس‌آزمون تفاوت معنی‌داری وجود داشته اما در گروه CC تفاوت بین پیش‌آزمون و پس‌آزمون معنی‌دار نبود. در اینجا جهت تحلیل بحث از نگاه ژنتیکی باید به نقش بازها در این خصوص اشاره کرد. حالت چند ریختی تک-نوکلئوتید، به‌طور مخفف SNP که اسنیپ خوانده می‌شود که یک تغییر در دنباله DNA است که در یک نوکلئوتید (G, T, A, C) در ژنوم بین افراد یک گونه بیولوژیکی یا بین یک جفت کروموزوم در یک فرد این نوکلئوتید تفاوت دارد. در یک جمعیت، می‌توان یک فرکانس آلل حداقلی به اسنیپ‌ها نسبت داد. اسنیپ‌ها می‌توانند نقش نشانه‌گذار زیستی را ایفا کرده و کمک کنند مکان ژن‌هایی را که با بیماری مرتبط‌اند را پیدا کنند. بعضی از این تفاوت‌های ژنتیکی نشان داده‌اند که در مطالعه سلامت انسان بسیار مهم هستند. محققان اسنیپ‌هایی پیدا کرده‌اند که ممکن است در پیش‌بینی واکنش یک فرد به داروهای خاص، حساسیت او به فاکتورهای محیطی و خطر ابتلا به بیماری‌های خاص مفید باشند. حال با توجه به نتایج بدست آمده در تفاوت معنی‌داری در دو گروه تمرین TT و CT بین پیش‌آزمون و پس‌آزمون و عدم معنی‌داری در گروه تمرینی CC اگرچه این دو کدون از دو نوع اسید آمینه متفاوت هستند (TT آمینو اسید والین، CT آمینو اسید آلانین) ولی می‌توان به این بحث اشاره کرد که اولاً کدون GTT با کدون GCT تنها در یک باز (GCT, GTT) آن هم باز میانی با هم فرق دارد. بر پایه مطالعات قبلی امکان خطا در ترجمه کدون‌هایی

بهبود ترکیب بدن به دلیل بر هم خوردن تعادل بین انرژی دریافتی، مصرفی و ایجاد تعادل کالریک منفی، ممکن است منجر به کاهش هموسیستئین پس از تمرین شود (۲۴).

در خصوص عدم معنی‌داری در گروه ژنوتیپ CC میتوان یکی از احتمالات را به نقش مارکر هموسیستئین در فرایندهای زیست- شیمی نسبت داد. هموسیستئین دو نقش مهم دارد: ۱- میانجی در راه سنتز سیستئین از متیونین است و ۲- میانجی مهم در حمل گروه‌های فعال متیل، از تتراهیدروفولات به آسادنوزیل متیونین (SAM) که فعال‌کننده چرخه متیل است. وقتی غلظت SAM بالاست، هموسیستئین به دلیل جلوگیری از سنتز متیل تتراهیدروفولات و تحریک سنتز سیستاتیونین و در نهایت تولید سیستئین به سمت راه ترانس سولفوران منحرف می‌شود. در این راستا استرس اکسیداتیو، باعث مهار سنتز متیونین می‌شود و چرخه ری متیلاسیون نمی‌تواند زمان زیادی ادامه یابد. در نتیجه سنتز متیونین مختل می‌گردد؛ و منجر به انحراف هموسیستئین از مسیر ترانس سولفوران می‌شود. این مسیر از حمل هموسیستئین اضافه، ناتوان است و همچنین منجر به کاهش در غلظت درون سلولی SMA می‌شود که برای سنتز سیستاتیونین لازم است. در اثر افزایش بار هموسیستئین و کاهش غلظت SAM و در نتیجه انباشت هموسیستئین در سلول و متعاقباً رفتن آن به درون خون، سبب افزایش هموسیستئین در خون می‌شود لذا راه ترانس سولفوران نیز بی اثر خواهد شد (۲۵).

به طور خلاصه، ۸ هفته تمرین ترکیبی (هوازی، مقاومتی) می‌تواند سطوح هموسیستئین را کاهش معنی‌داری بدهد، با توجه به نتایج این تحقیق، استفاده از تمرین ترکیبی هوازی و مقاومتی را می‌توان جهت بهبود بیماری کبد چرب غیر الکلی مردان چاق پیشنهاد کرد تا ضمن بهبودی بیماری از بروز چاقی و بسیاری از بیماری‌های ناشی از عدم تحرک و چاقی پیشگیری گردد. به‌طور کلی بعد از هشت هفته تمرین ترکیبی (هوازی، مقاومتی) میزان هموسیستئین سرم در بیماران کبد چرب کاهش داشته و این تأثیر در ژنوتیپ TT نسبت به دو ژنوتیپ CT و CC کاهش بیشتری را

مکانیسم از علم فیزیولوژی و نحوه تأثیر نوع تمرین ورزشی بر میزان غلظت هموسیستئین، موضوع را مورد بررسی قرار داد. در ابتدا باید به این نکته اشاره نمود که با توجه به اینکه غلظت هموسیستئین در کلیه گروه‌های مختلف تمرینی کاهش معنی‌داری داشته است، می‌توان نتیجه گرفت شدت و مدت تمرین در پژوهش حاضر از سطح قابل قبولی برخوردار بوده است. همچنین به نظر می‌رسد که تمرینات ترکیبی (هوازی و مقاومتی) موجب کسر اکسیژن شده و اتکا به سیستم فسفاژن را تمرین کاهش می‌دهد. حال جهت تأمین انرژی مورد نیاز و تولید کراتین در بدن طی واکنشهایی انتقال متیل صورت می‌گیرد که در آنها متیونین با تبدیل به هموسیستئین موجب سنتز کراتین می‌شود، بنابراین سنتز کراتین در بدن همراه با افزایش سطح هموسیستئین است؛ اما به دلیل سازگاری ایجاد شده به دلیل توسعه شاخص‌های هوازی، کاهش اتکا به سیستم فسفاژن هنگام کسر اکسیژن، می‌تواند موجب کاهش سطح هموسیستئین شود (۱۸).

از طرفی کاهش غلظت هموسیستئین در آزمودنی‌ها را می‌توان به عوامل دیگری چون افزایش جذب ویتامین در روده و افزایش فعالیت آنزیمی و تولید نیتریک اکسید (NO) نسبت داد که منجر به کاهش غلظت هموسیستئین می‌شود. از طرفی یکی از مکانیسم‌هایی که به آن استناد می‌شود افزایش عملکرد انتقال دهنده گلوکز (GLUT4) در فعالیت تمرینات ترکیبی (هوازی و مقاومتی) است که ورود گلوکز به داخل سلولهای چربی از طریق GLUT4 را تسهیل می‌کند؛ و باعث افزایش در برداشت گلوکز در آدیپوسیت‌ها شده و حساسیت به انسولین را در بافت چربی تنظیم می‌نماید (۲۳). استدلال دیگری که می‌توان در رابطه با تأثیر تمرین پژوهش بر کاهش سطوح هموسیستئین آزمودنی‌های این پژوهش ارائه داد، این است که بخش عمده‌ای از اسیدهای چرب مورد نیاز عضلات در حال فعالیت از طریق افزایش ۳ تا ۴ برابری لیپولیز تری گلیسرید بافت چربی تأمین می‌شود. فعالیت ورزشی دارای شدت مناسب، مقدار جریان خون به بافت چربی را ۲ برابر می‌کند و سبب افزایش ۱۰ برابری یا بیشتر جریان خون به عضلات فعال بدن می‌شود که به عقیده بسیاری از پژوهشگران، کاهش چربی بدن، کاهش نسبت WHR و

genetic risk factor for cardiovascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet.* 1995;10:111-13.

10. Gallistl S, Sudi KM, Erwa W, Aigner R, Borkenstein M. Determinants of homocysteine during weight reduction in obese children and adolescents. *Metabolism.* 2001;50(10):1220-30.

11. Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Yang H, Zhan Q, Huang J, et al. Influence of polygenetic polymorphisms on the susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease of Chinese people. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(4):772-777.

12. Romeo S, Huang-Doran I, Baroni MG, Kotronen A. Unravelling the pathogenesis of fatty liver disease: patatin-like phospholipase domain-containing 3 protein. *Curr Opin Lipidol.* 2010;21(3):247-252.

13. 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. *Biomed Pharmacother.* 2016;80:1-7.

14. Pouzesg Jadidi J, Pouzesg Jadidi R, Seifi-Skishahr F, Azadi B. Effect of Eight Weeks of Upper Body, Lower Body, and Concurrent Resistance Training on the Levels of Homocysteine, Adiponectin, and Insulin Resistance in Healthy Untrained Females. *J Rehabil Med.* 2020;9(3):83-92.

15. Gallistl S, Sudi KM, Erwa W, Aigner R, Borkenstein M. Determinants of homocysteine during weight reduction in obese children and adolescents. *Metabolism.* 2001;50(10):1220-30.

16. Rabiee et al. Comparison of the effect of 12 weeks of combined and aerobic training in cardiac rehabilitation program on blood homocysteine in patients with coronary artery stenosis, Poster of the 9th International Conference on Physical Education and Sports Science, March 11, 2016.

17. Hubner-Wozniak E, Ochocki P. Effects of training on resting plasma levels of homocysteine and C-reactive protein in competitive male and female wrestlers. *Biomed Hum Kinet.* 2009;1:42-46.

18. Joubert LM. Exercise, nutrition and homocysteine [dissertation]. Oregon State University; 2008

19. Behmardi T, Banitalebi E, Ghafari M. Effects of Combined training strength and endurance on serum levels of homocysteine in elderly inactive woman. *J Geriatr Nurs.* 2016;2(3):69-80

20. Subasi SS, Gelecek N, Ozdemir N, Ormen M. Influences of acute resistance and aerobic exercises on plasma homocysteine level and lipid profiles. *Turk Biochem.* 2009;34:9-14.

21. Seetharam R, Heeren RA, Wong EY, Bradford SR, Klein BK, Aykent S, et al. Mistranslation in IGF-over-expression of the protein in Escherichia coli using a synthetic gene containing low-frequency codons. *Biochem Biophys Res*

نشان داد. این یافته بر این نکته اشاره دارد که با توجه به کاهش سطح هموسیستئین سرم احتمالاً بهبود عملکرد کبد در بیماران کبد چرب غیر الکلی حاصل گردد.

## تقدیر و تشکر

از اساتید محترم و کلیه عزیزانی که ما را در اجرای این تحقیق یاری نمودند کمال سپاسگزاری را داریم. این مقاله حاصل رساله‌ی دوره دکترای فیزیولوژی و متابولیسم ورزشی با کد اخلاق IR.IAU.TMU.REC.1399.085 می‌باشد.

## References

- Behboodi L, Izadi M. The effect of 6 weeks of aerobic exercise on body composition and serum levels of interleukin 10 in obese middle-aged women. *J Obstet Gynecol.* 2017;20(8):60-51.
- Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(2):285-300.
- Mensink RP, Plat J, Schrauwen P. Diet and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Lipidol.* 2008;19(1):25-29.
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004;40(6):1387-1395.
- 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):124-131.
- Tsuneto A, Hida A, Sera N, Imaizumi M, Ichimaru S, Nakashima E, et al. Fatty liver incidence and predictive variables. *Hypertens Res.* 2010;33(6):638-43.
- Masarone M, Federico A, Abenavoli L, Loguercio C, Persico M. Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history. *Rev Recent Clin Trials.* 2014;9(3):126-33.
- Zain SM, Mohamed R, Mahadeva S, Cheah PL, Rampal S, Basu RC, et al. A multi-ethnic study of a PNPLA3 gene variant and its association with disease severity in non-alcoholic fatty liver disease. *Hum Genet.* 2012;131(7):1145-1152.
- Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate

Commun.1988;155(1):518±23.

22. McNulty DE, Claffee BA, Huddleston MJ, Kane JF. Mistranslational errors associated with the rare arginine codon CGG in Escherichia coli. Protein Express Pur. 2003;27(2):365-74.

23. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. Digest Dis Sciences. 2009;54(9):1847-56.

24. Yamaner F, Bayraktaroğlu T, Atmaca H, Ziyagil MA, Tamer K. Serum leptin, lipoprotein levels, and glucose homeostasis, between national wrestlers and sedentary males. J Med Sci. 2010;40(3):471-77.

25. Subasi SS, Gelecek N, Ozdemir N, Ormen M. Influences of acute resistance and aerobic exercises on plasma homocysteine level and lipid profiles. Turkish J Biochem. 2009;34:9-14.