تأثیر دو هفته شنای وامانده ساز و مکمل سازی کورکومین بر بیومارکرهای آسیب کبدی ناشی از مصرف الکل در رت‌های نر ویستار

حسین دالوند[۱]، احمد همت فر[۲*]، ناصر بهپور[۳،۴]

۱-دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، گروه فیزیولوژی ورزش، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران

۲ -استادیار، گروه فیزیولوژی ورزش، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران

۳- دانشیار، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

۴- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزش، واحد بروجرد ، دانشگاه آزاد اسلامی ، بروجرد، ایران

یافته / دوره بیست و یکم / شماره ۱ / بهار ۹۸ / مسلسل ۷۹

چکیده

دریافت مقاله: ۹۷/۱۰/۱ پذیرش مقاله: ۹۷/۱۱/۱۳

مقدمه: کورکومین ماده موثره زردچوبه می باشد که به عنوان گیاه دارویی برای درمان برخی بیماریها استفاده می شود. هدف از انجام این پژوهش بررسی تأثیر دو هفته شنای وامانده ساز و مکمل سازی کورکومین بر بیومارکرهای آسیب کبدی ناشی از مصرف الکل در رت‌های نر ویستار است.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش۳۲ سر رت نر نژاد ویستار بصورت تصادفی انتخاب و به ۴ گروه مساوی کنترل، تمرین، مکمل کورکومین و تمرین –مکمل تقسیم شدند. ابتدا هر ۸ ساعت یکبار به مدت ۴ روز متناسب با وزن بدن هر رت در تمام گروه ها گاواژ الکل صورت گرفت. سپس دوره ترک آغاز شد. از آن پس دوره تمرین شامل شنای طولانی مدت در آب برای دو گروه تمرین و گروه مکمل تمرین آغاز گردید. برای درمان گروه‌های مکمل و مکمل-تمرین نیز از کورکومین استفاده شد. در پایان پس از بیهوشی خونگیری از قلب انجام شد.

یافته‌ها: کورکومین اثر معنی داری بر میزان آنزیم های AST (P= ۰/۴۰۱) و ALT (P= ۰/۹۷۸) و نسبت این دو آنزیم(p= ۰/۶۵۷) نداشت. تمرین باعث کاهش معنی دار میزان AST (P= ۰/۰۲۲) شد اما باعث کاهش معنی دار میزان ALT (P= ۰/۷۵۹) و نسبت این دو آنزیم (p= ۰/۲۲۵) نشد. تعامل تمرین و مکمل نیز باعث کاهش معنی دار میزان فعالیت آنزیم ALT (P= ۰/۴۶۲) و AST (P= ۰/۰۷۳) و نسبت AST/ALT (P= ۰/۵۲۰) نشد.

بحث و نتیجه‌گیری: کاهش نشانگرهای آسیب کبدی در این مطالعه نشان می دهد که تمرین و مصرف کورکومین ممکن است از طریق اثرات محافظتی باعث بهبود اثرات منفی الکل بر کبد و جلوگیری از ابتلا به بیماری کبد چرب الکلی شود.

واژه‌های کلیدی: کورکومین، شنای وامانده ساز، الکل، کبد

*آدرس مکاتبه: ، بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده علوم انسانی، گروه فیزیولوژی ورزش.

پست الکترونیک: ahematfar@yahoo.com

مقدمه

کمبود فعالیت بدنی، رژیم غذایی نامناسب و کنترل نشده و افزایش رفتارهای پرخطر در جامعه مانند استرس و مصرف الکل به عنوان عوامل خطر بسیاری از بیماریها از جمله چاقی، بیماریهای قلبی عروقی و سندرم متابولیک شناخته شده اند (۱،۲). در این میان مصرف الکل به عنوان عامل آسیب های کبدی شناخته شده است (۳-۱). علاوه بر این همزمانی مصرف زیاد الکل و بی تحرکی آسیب‌های بافت کبد را افزایش می‌دهد (۱, ۸-۴). چرا که کبد یکی از اندامهای حیاتی بدن به شمار می رود که در تنظیم بسیاری از مکانیسم های فیزیولوژیکی نقش دارد و اختلال در عملکرد آن باعث بوجود آمدن بسیاری از اختلالات فیزیولوژیک و انواعی از بیماری های مختلف می شود (۹). گزارش شده است که مهمترین آسیب‌های الکل ناشی از افزایش فشار اکسیداتیو و آسیب میتوکندریایی است (۱۰). بررسی عملکرد کبد بصورت بیوشیمیایی همواره مورد توجه پژوهشگران بوده، بطوری که برخی آنزیم های کبد مانند آسپارتات آمینوترانسفراز (AST) و آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) به عنوان نشانگرهای برخی آسیب های کبدی مطرح شده اند (۱۱). به علاوه، مطالعات نشان می‌دهند فعالیت آنزیم های بدن تحت تأثیر شدت، مدت و نوع فعالیت تغییر می کنند. آسیب‌های سلول های کبد می‌تواند سطوح آنزیم‌های کبدی از قبیل ALT و AST را در سرم افزایش دهد (۱۱). شواهدی وجود دارد که فعالیت های بدنی مناسب اثرات کاهنده و متوقف کننده روی مصرف زیاد الکل و آسیب های ناشی از سوء مصرف الکل دارد (۱۲). همچنین معلوم شده تمرین مقاومتی و تمرین هوازی باعث کاهش معنی دار آنزیم های AST و ALT می‌شوند (۱۳). در سال های اخیر، در کنار فعالیت های ورزشی، استفاده از آنتی اکسیدان‌های گیاهی جهت درمان های غیر دارویی انواع بیماریها، مورد توجه بسیاری از محققین قرار گرفته است. کورکومین، یک ترکیب پلی فنلی و ماده فعال مشتق از ریزوم گیاه زردچوبه است که فعالیتهای آنتی اکسیدانتی، ضدالتهابی، ضد میکروبی آن تایید شده است (۱۴،۱۵). هم چنین دارای اثرات حمایت کنندگی از سلولهای کبدی نیز است (۱۱، ۱۸-۱۶). نشان داده شده است که ماده مؤثره زردچوبه یعنی کورکومین در برابر آسیب‌های کبدی ناشی از مصرف الکل اثرات محافظتی دارد (۱۸-۱۶). مصرف روزانه کورکومین ممکن است برای کبد در برابر استرس اکسیداتیو مرتبط با مصرف الکل اثر محافظتی داشته باشد (۱۹). ثابت شده که مصرف کورکومین و تمرین استقامتی به مدت ۶ هفته باعث کاهش معنی دار آنزیم AST می شود و مصرف کورکومین در همین مدت باعث کاهش ALT می شود (۲۰). همچنین نشان داده شده است که ۸ هفته تمرین هوازی و مکمل سازی کورکومین باعث کاهش شاخص های آسیب کبدی (AST و ALT) شد (۲۱). در مطالعه ای دیگر پاولتیک و همکاران پاسخ آنزیم های کبدی یک دانشجوی زن ۳۰ ساله را به تمرین بررسی کردند و در پایان نشان دادند سطوح ALT و AST افزایش یافت (۲۲). با توجه به نتایج متناقض مطالعات و نیز اینکه اکثر مطالعات به بررسی اثرات تمرینات بلند مدت مانند ۶ هفته و ۸ هفته پرداخته‌اند و هنوز در مورد الگوی تمرینات کوتاه مدت ابهاماتی وجود دارد و نیز کمبود مطالعاتی که همزمان ترکیب تمرین شنا و مکمل کورکومین را با پروتکل تمرینی کوتاه مدت بر این شاخصها ارزیابی کرده باشد، ضروری به نظر می رسد که مطالعاتی برای روشن شدن بهتر و معلوم شدن اثرات تمرینات کوتاه مدت و مکمل سازی کوتاه مدت بر این مارکرها انجام گیرد.

لذا با توجه به اثرات دو شیوه گیاه درمانی و فعالیت بدنی در حمایت از بافت کبدی، مطالعه حاضر به منظور بررسی تاثیر همزمان این دو شیوه یعنی مصرف کورکومین و تمرین ورزشی بر بیومارکرهای آسیب کبدی

ناشی از مصرف الکل در رت‌های نر ویستار طراحی و اجرا شد.

مواد و روش‌ها

آزمودنی‌های این پژوهش ۳۲ سر رت نر ویستار با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم، و سن ۸ هفته بودند، که به صورت تصادفی از بین رت‌های مرکز گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران انتخاب و خریداری شدند. رت‌ها بصورت تصادفی به ۴ گروه مساوی کنترل، تمرین، مکمل یاری و مکمل یاری - تمرین تقسیم شدند. چرخه روشنایی- تاریکی بطور مساوی ۱۲ ساعت در مورد آنها اعمال می‌شد. در هر قفس۴ رت در دمای ۲۰-۲۱ درجه سانتی گراد و میزان رطوبت ۶۰ – ۴۰ درصد نگهداری شدند. برای سازگاری با محیط نگهداری و عادت کردن به فرد محقق و دست آموز شدن، حداقل تا یک هفته پس از خریداری حیوانات، مداخلات اجرا نشدند علاوه بر اندازه‌گیری‌های وزن قبل و انتهای دوره، پیش از هر گاواژ الکل نیز وزن آزمودنی‌ها اندازه گیری و ثبت می شد. کلیه گروه‌ها ابتدا مطابق پروتکل استاندارد مصرف افراطی الکل (۲۳) در مدت ۴ روز و هر ۸ ساعت یکبار برای هر رت ۵ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز گاواژ الکل شدند. بیشترین دوز مصرفی ۷ گرم به ازای هر کیلو وزن بدن در روز بود. در دوره مصرف الکل غذای رت ها قطع شد تا از نظر تغذیه یکسان باشند اما آب همیشه در دسترس بود. جهت گاواژ الکل، میزان (w/v) ٪۲۵ درصد الکل در مکمل وانیلی شرکت انشور مطابق دستورالعمل راهنما تهیه و برای همه‌ی گروه‌ها استفاده شد. بعد از دوره ۴ روزه مصرف الکل، دوره ترک که به مدت ۶ روز بود آغاز شد و دسترسی به غذا فراهم شد. سپس از روز هفتم مداخلات در گروه‌های مختلف آغاز شد. تمامی مداخلات در فاز روشنایی بین ساعت ۹ صبح تا ۲ بعد از ظهر اجرا شد. دوره تمرین شامل ۲ هفته که هر هفته ۵ جلسه شنای تا سرحد خستگی در استخری که دمای آب قابلیت تنظیم داشت و روی ۲۰ تا ۲۲ درجه سانتی گراد تنظیم شده بود، انجام شد. کورکومین با حلال DMSO و با غلظت ۱۰ درصد مولار و بر اساس ترکیب اصلاح شده تهیه گردید(۲۴). کورکومین ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن به مدت ۲ هفته، ۵ بار در هفته که معادل جلسات شنا کردن بود به صورت درون صفاقی به رت های گروه مکمل و مکمل-تمرین تزریق شد. تمام تزریق ها بین ساعت ۱۰ تا ۱۱ صبح انجام میشد. در گروههای الکل-تمرین و الکل-تمرین-کورکومین، تمرین شنا ۲ ساعت بعد از تزریق کورکومین انجام شد. قبل از خونگیری حیوانات ۱۲ ساعت در حالت ناشتا نگه داشته شدند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه مداخلات با استفاده از داروی بیهوشی کتامین(۵۰-۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلزین(۵-۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) رت‌ها بیهوش شدند. سپس خونگیری از قلب آنها انجام شد. نمونه ها به ظروف دارای ماده ضد انعقاد تخلیه شدند و در نهایت ۱۰ دقیقه با ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند. نمونه‌ها پس از تخلیه به داخل میکروتیوب‌ها سریعا با نیتروژن منجمد شدند و در نهایت پلاسما به دست آمده در دمای ۸۰- درجه نگهداری شد.

جدول۱. شاخص‌های توصیفی متغیرهای اصلی پژوهش

گروه‌ها / متغیر	الکل	کورکومین	تمرین	تمرین - کورکومین
غلظت ALT(iu/dl)	۱۴۰/۴۸±۲/۴۶	۱۲۹/۲۹±۲/۹۲	۱۲۵/۲۰±۲/۰۹	۱۳۵/۳۴±۴/۴۷
غلظت AST(iu/dl)	۷۵/۱۴±۰/۳۱	۶۳/۸±۴/۴۱	۵۶/۳±۴/۹۷	۶۰/۷±۸/۴۹
نسبت AST/ALT	۰/۰±۵۳/۳۷	۰/۰±۴۹/۲۸	۰/۰±۴۵/۱۹	۰/۰±۴۵/۲۱

آنالیز آماری

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها ابتدا آزمون کلموگروف - اسمیرنوف جهت تعیین نرمال بودن داده‌ها انجام شد و سپس برای بررسی اثر تعاملی متغیرهای مستقل از تحلیل واریانس دو طرفه استفاده شد و در صورت نیاز از آزمون تعقیبی حداقل تفاوت معنی داری فیشر(LSD) استفاده شد. با استفاده از نرم افزار SPSS 18 (PASW Statistic) همه داده ها تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

اطلاعات توصیفی [میانگین و انحراف استاندارد ($\overline{X} \pm SD$)] به دست آمده از داده ها در جدول ۱ ارایه شده است.

تجزیه و تحلیل استنباطی یافته‌های پژوهش

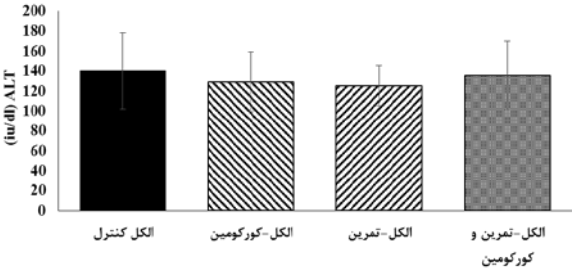
آزمون های کلموگروف-اسمیرنوف نشان داد که داده ها نرمال هستند (غلظتALT p= ۰/۸۰۶، غلظت AST p=۰/۶۷۱ و نسبت AST/ALT p= ۱/۰۰). آزمون لوین نیز حاکی از همگنی واریانس ها داشت(سطح معنی داری به ترتیب برای۰/۷۰۱ =ALT، ۰/۱۳۶= AST و ۰/۱۳۷ = AST/ALT).

مقایسه تغییرات در غلظت ALT در گروه های مورد مطالعه در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲ . تغییرات در غلظت ALT (iu/dl) در اثر تمرین، مکمل و تعامل تمرین و مکمل

گروه ها	اندازه اثر	مقدار F	سطح معنی داری P	میانگین مجذورات	درجه آزادی	مجموع مجذورات
اثر تمرین	۰/۲۸۸	۶/۴۶۱	۰/۰۲۲	۵۶۱/۸۰	۱	۵۶۱/۸۰
اثر مکمل	۰/۰۴۵	۰/۷۴۵	۰/۴۰۱	۶۴/۸۰	۱	۶۴/۸۰
اثر تعاملی تمرین و مکمل	۰/۱۸۷	۳/۶۸۰	۰/۰۷۳	۳۲۰	۱	۳۲۰

همانطور که نتایج در جدول ۲ نشان می دهد، تمرین به طور مستقل(۰/۷۵۹ =P و ۰/۰۹۸=F)، مکمل بطور مستقل(۰/۹۷۸ =P و۰/۰۰۱ =F) و نیز تعامل تمرین-مکمل(۰/۴۶۲ =P و ۰/۵۶۸ =F) باعث کاهش معنی داری در غلظت ALT سرمی در مقایسه با گروه الکل نشدند.



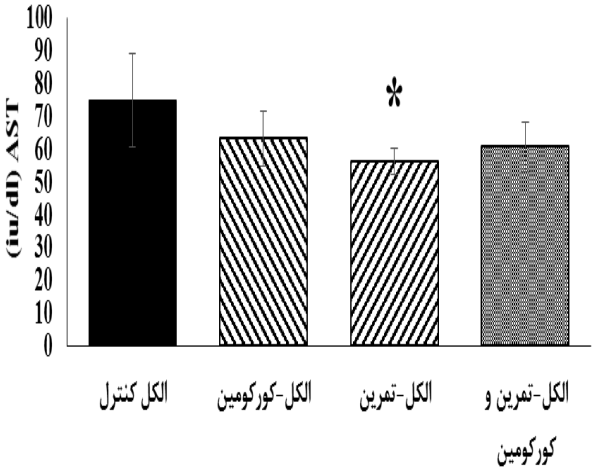
شکل۱. مقایسه مقادیر ALT (iu/dl) در چهار گروه پژوهش.

مقایسه تغییرات در غلظت AST در گروه های مورد مطالعه در جدول ۳ نشان داده شده است.

جدول ۳: تغییرات در غلظت AST (iu/dl) در اثر تمرین، مکمل و تعامل تمرین و مکمل.

گروه ها	اندازه اثر	مقدار F	سطح معنی داری P	میانگین مجذورات	درجه آزادی	مجموع مجذورات
اثر تمرین	۰/۰۰۶	۰/۰۹۸	۰/۷۵۹	۹۶/۸۰۰	۱	۹۶/۸۰۰
اثر مکمل	۰/۰۰۰	۰/۰۰۱	۰/۹۷۸	۰/۸۰۰	۱	۰/۸۰۰
اثر تعاملی تمرین و مکمل	۰/۰۳۴	۰/۵۶۸	۰/۴۶۲	۵۶۱/۸۰۰	۱	۵۶۱/۸۰۰

نتایج در جدول ۳ نشان دهنده کاهش معنی دار غلظت AST سرمی در گروه تمرین در مقایسه با گروه الکل می باشد (۰/۰۲۲ =P و ۰/۷۴۵ =F). اما در گروه مکمل (۰/۴۰۱ =P و ۰/۷۴۵ =F) و نیز گروه تعامل تمرین- مکمل (۰/۰۷۳ =P و ۳/۶۸۰ =F) کاهش معنی داری در غلظت AST سرمی در مقایسه با گروه الکل یافت نشد.



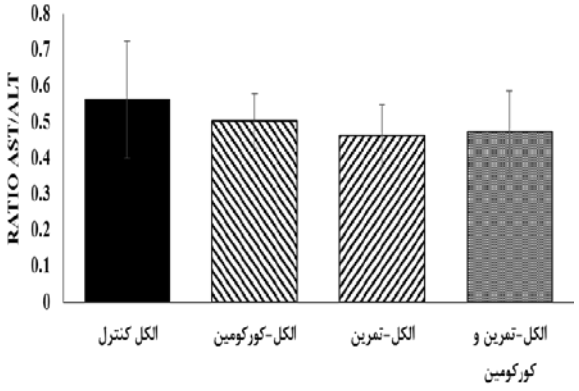
شکل۲ . مقایسه مقادیر AST (iu/dl) در چهار گروه پژوهش. * نشان دهنده اختلاف معنی دار با گروه کنترل می باشد (P≤ ۰/۰۵).

مقایسه تغییرات در نسبت AST/ALT در گروه های مورد مطالعه در جدول ۴ نشان داده شده است.

جدول۴. تغییرات در نسبت AST/ALT در اثر تمرین، مکمل و تعامل تمرین و مکمل.

گروه ها	اندازه اثر	مقدار F	سطح معنی داری P	میانگین مجذورات	درجه آزادی	مجموع مجذورات
اثر تمرین	۰/۰۹۱	۱/۵۹۶	۰/۲۲۵	۰/۰۲۲	۱	۰/۰۲۲
اثر مکمل	۰/۰۱۳	۰/۲۰۵	۰/۶۵۷	۰/۰۰۳	۱	۰/۰۰۳
اثر تعاملی تمرین و مکمل	۰/۰۲۶	۰/۴۳۳	۰/۵۲۰	۰/۰۰۶	۱	۰/۰۰۶

نتایج در جدول ۴ نشان می دهد که تمرین به طور مستقل(P= ۰/۲۲۵ و F= ۱/۵۹۶)، مکمل به طور مستقل(P= ۰/۶۵۷ و F= ۰/۲۰۵) و همچنین تعامل تمرین= مکمل (P= ۰/۵۲۰ و F= ۰/۴۳۳) باعث کاهش معنی داری در نسبت AST/ALT در مقایسه با گروه الکل نشدند.



شکل۳ . مقایسه مقادیر نسبت AST/ALT در چهار گروه پژوهش.

بحث و نتیجه‌گیری

مقایسه نتایج سه گروه مکمل، تمرین، و تمرین-مکمل با گروه کنترل در رت های الکلی شده نشان داد که میزان آنزیم های AST و ALT در سه گروه تجربی نسبت به گروه کنترل کاهش یافت. اما بیشترین میزان کاهش در گروه تمرین بود که میزان AST بطور معنی داری (P= ۰/۰۲۲ و F= ۰/۷۴۵) کاهش داشت. همانطور که در مطالعات نشان داده شده در اثر مصرف الکل میزان این آنزیم ها که می توانند نشانه بیماری های کبد باشند افزایش خواهد یافت (۲۵). یافته ها از این ایده حمایت می کنند که افزایش در سطوح سرمی امینوترانسفراز ها تاحدودی می تواند ناشی از بیان ژن باشد. آنزیم ALT دارای دو ایزوفرم GPT1 و GPT2 می باشد، ژنی که برای ALT1 سیتوزولی کدگذاری شده است، به عنوان GPTیا GPT1 نیز شناخته شده، که در کروموزوم ۸ (8q24.3) قرار دارد، در حالی که ALT2 توسط ژن دیگری (GPT2) کدگذاری شده که در کروموزوم ۱۶ (16q12.1) قرار دارد. همینطور آنزیم AST نیز دارای دو ایزوفرم GOT1 و GOT2 می باشد که بترتیب در سیتوپلاسم و میتوکندری قرار دارند. ژنی که برای GOT1 کدگذاری می شود در کروموزوم ۱۰ (10q24.2) قرار دارد، در حالی که ژنی که برای

GOT2 میتوکندریایی کد شده است در کروموزوم ۱۶ (16q21) قرار دارد (۲۶). جالب توجه است، مطالعاتی که در بافت خارج از موجود زنده انجام شد نشان داد که اتانول ممکن است بواسطه افزایش بیان ژن باعث افزایش ترانس آمینازها، به خصوص AST میتوکندریایی شود، حتی بیش از میزانی که به علت آسیب سلولی رخ می دهد(۲۷). در مجموع، شواهد قوی وجود دارد که PPARαدر تنظیم مقادیر ALT وAST ، به ویژه ALT1نقش مهمی دارد. به نظر می رسد یکی دیگر از مکانیزم های بیان GPT2 محور PI3K-ATF4 باشد که در تنظیم بیان این انزیم ها نقش دارد (۲۷). نشان داده شده است که بیان ALT و AST نیز می تواند توسط سیگنال IRE1α / c-Jun کنترل شود (۲۸).

مصرف افراطی الکل می تواند باعث آسیب به بدن انسان شود، که با مشکلاتی برای سلامتی همراه است (۱۲،۲۳). همچنین سوء مصرف از الکل سنتز اسیدهای چرب را به وسیله تنظیم مثبت بیان پروتئین c۱ وابسته به عنصر تنظیم کننده استرول (SREBP-1c) و مهار اکسیداسیون اسید چرب بوسیله تنظیم منفی بیان گیرنده الفا فعال شده توسط پرولیفریتور پروکسیزوم (PPAR-a) در کبد را افزایش می دهد (۹).از طرفی مصرف مزمن الکل منجر به هپاتواستئوتوزیس الکلی و بعد به التهاب، نکروز، فیبروز و نهایتا سیروز نیز منجر می شود که میلیونها مبتلا در سراسر جهان دارد و یکی از دلایل عمده مرگ ومیر در کشورهای درحال رشد می باشد (۱۸). بیماری کبد چرب الکلی در اثر مصرف زیاد الکل بوجود می آید این بیماری علت اصلی بیماری مزمن کبد در سرتاسر جهان است و می تواند منجر به فیبروز و سیروز شود. بیماری کبد الکلی به استرس اکسیداتیو ناشی از الکل، کاهش گلوتاتیون، متابولیسم متیونین غیرنرمال، سوء تغذیه و تولید اندوتوکسین ها مربوط است (۲۹).

در این مطالعه نشان داده شد که استفاده از مکمل کورکومین، تمرین، و نیز روش همزمان تمرین- مکمل می توانند باعث کاهش سطوح این آنزیمها شوند، که ممکن است باعث بهبود اثرات منفی الکل بر کبد و جلوگیری از ابتلا به بیماری کبد چرب الکلی شوند.

سطوح انزیمی AST و ALT در گروه مکمل کورکومین در مقایسه با گروه الکل کاهش داشته است. همسو با مطالعه حاضر فو و همکاران در مطالعه ای تشان دادند کورکومین بطور معنی داری از کبد دربرابر اسیب بوسیله کاهش فعالیت AST, ALT محافظت می کند (۳۰). لذا این کاهش ممکن است به دلیل اثر محافظتی کورکومین بر کبد باشد که مانع تاثیر سوء الکل بر کبد و مانع افزایش میزان این انزیم ها شده باشد. کورکومین از طریق افزایش دفع متابولیت های سمی (۳۱)، اثرات انتی اکسیدانی، و کاهش استرس اکسیداتیو و نیز به عنوان یک مهارکننده پراکسیداسیون چربی، اثرات محافظتی خود را اعمال می کند (۳۱, ۳۲).

در مطالعه حاضر تمرین شنا تا سر حد خستگی بطور مستقل باعث کاهش میزان ALT و AST سرمی شد هر چند این کاهش در ALT معنی دار نبود، اما با مطالعه فرزانگی و همکاران همسو بود (۲۱). نتایج این مطالعه توسط یافته های سرنیویسا و همکاران حمایت شد (۳۳). در مطالعه نظرعلی و همکاران سطوح آنزیم AST در گروه مکمل و گروه تمرین –مکمل کاهش معنی داری یافت که با مطالعه حاضر همسو بود، در حالیکه سطوح ALT در گروه تعامل تمرین- مکمل و گروه مکمل افزایش داشت اما این افزایش معنی دار نبود (۲۰). همچنین در مطالعه گئورگاکول و همکاران سطوح AST و ALT در گروه تمرین بعد از تمرین افزایش داشت (۱۲)، که دلیل افزایش AST شاید به دلیل افزایش بیان GOT1 در اثر تمرین باشد (۳۴)، که با مطالعه حاضر همسو نبود. علت کاهش آنزیم AST در اثر تمرین در این مطالعه، احتمالا به دلیل افزایش بیشتر دفاع آنتی

اکسیدانی از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب در سلول های کبدی و نیز تاثیر بیشتر سازگاری با تمرین استقامتی باشد. هم چنین مصرف کورکومین ممکن است از طریق مهار آنزیم میتوکندریایی AST، از دلایل احتمالی دیگر کاهش بیشتر فعالیت آنزیم AST در مقایسه با ALT در رت های تمرین کرده عنوان شود (۳۵). آسیب ممکن است بطور گسترده تر در یک قسمت نسبت به قسمت های دیگر رخ دهد. مثلا الکل اثرات منفی و مخرب خود را بیشتر بر میتوکندری اعمال میکند تا سیتوپلاسم، و چون AST یک آنزیم میتوکندریایی و سیتوپلاسمی در هپاتوسیت ها است، درنتیجه ممکن است افزایش بیشتری در AST نسبت به ALT در پاسخ به مصرف الکل رخ دهد. و این نیز ممکن است یکی از دلایل کاهش AST همراه با تمرین ورزشی و یا مکمل سازی با کورکومین در رت های الکلی شده، باشد (۳۵). از طرفی احتمالا یک عامل سمی ممکن است برای سنتز ترانس آمینازها بر سوبستراها بطور متفاوت تاثیر بگذارد. برای مثال، کاهش سطوح ویتامین B6 (پیریدوکسین) بوسیله الکل باعث تخریب سنتزALT و سطح ALT می شود اما AST را تخریب نمی کند. به همین دلایل، افراد مبتلا به هپاتیت الکل، تنها افزایش متوسط ترانس آمینازها را دارند (۳۵). معلوم شده که تغییر در میزان آنزیم های کبدی تا حدی تحت تاثیر مدت، شدت، حجم و نوع تمرین می باشد (۱۲, ۳۶). قبلا ثابت شده که ۱۲ هفته تمرین هوازی مداوم باعث کاهش معنی دار AST و ALT می شود (۳۷). رویز و همکاران در مطالعه ای نشان دادند که ۶۰ دقیقه فعالیت بدنی شدید در روز باعث افزایش میزان AST و نسبت AST/ALT شد (۳۸). تعامل تمرین و مکمل در این مطالعه باعث کاهش سطوح آنزیم های ALT، AST، و نسبت این دو آنزیم شده است. هرچند این کاهش معنی دار نبود، اما با نتایج پژوهش فرزانگی و همکاران (۱۳۹۱)،که نشان دادند ۸ هفته تمرین هوازی همزمان با مکمل سازی کورکومین باعث کاهش شاخص های آسیب کبدی (AST و ALT) شده بود همسو بود (۲۱). احتمالا از دلایلی که موجب تغییرات معنادار ALT و AST در مطالعه حاضر نشد، می توان به کوتاه بودن طول دوره تمرین و مکمل سازی اشاره داشت، و یا اینکه به دلیل شدت بالای تمرین در این پژوهش باشد که تا سرحد خستگی ادامه داشت. با این حال همین دوره کوتاه و دوز پایین کورکومین موجب برخی تغییرات بالینی و حتی کاهش معنادار AST شده بود. علاوه بر این باید در نظر داشت که فعالیت بدنی وامانده ساز خود یکی از عوامل رها سازی رادیکال های آزاد و افزایش فشار اکسیداتیو است (۳۹). با این حال سازگاری با تمرین حتی در این دوره کوتاه مدت موجب بهبود متغیرهای مورد اندازه‌گیری شد.

تمرین به طور مستقل، مصرف مکمل کورکومین بطور مستقل و تعامل تمرین و مکمل باعث تغییرمعنی داری در نسبت AST/ALT نشد. اما همین میزان کاهش نسبت AST/ALT در این مطالعه نشان می دهد که ورزش منظم و مصرف مکمل کورکومین از طریق اثرات محافظتی ممکن است باعث پیش گیری از اثرات سمی الکل بر کبد شود. معلوم شده که نسبت بالای AST/ALT نشانه بیماری کبد چرب الکلی می باشد (۴۰). نسبت بالاتر AST/ALT (نسبت ۲:۱) نشانه مصرف سوء الکل است. البته ممکن است حتی در صورت بیماری کبد الکلی شدید، ALT در ظاهر نیز نرمال باشد (۴۱). در بیماری مزمن کبد به دلیل نیمه عمر طولانی تری که ALT در پلاسما دارد، میزان فعالیت ALT بالاتر از AST می باشد. اما یک استثنا در بیماری های مزمن کبدی وجود دارد، آن هم بیماری کبد الکلی است که میزان فعالیت AST بالاتر از ALT می باشد. شاید افزایش فعالیت AST نسبت به ALT به دلیل نیمه عمر طولانی تر AST میتوکندریایی رهاشده در پاسخ به الکل باشد و نیز

آسیب میتوکندریایی ناشی از مصرف الکل باشد که باعث تراوش بیشتر AST می شود و اینکه کمبود پیریدوکسال-۶-فسفات در افراد الکلی باشد که یک کوفاکتور برای فعالیت انزیمی ALT می باشد. در افراد الکلی کمبود پیریدوکسال-۶-فسفات باعث کاهش فعالیت ALT می شود، درنتیجه ممکن است عاملی برای افزایش نسبت AST/ALT در این افراد باشد (۴۴-۴۱). معلوم شده که کورکومین و تمرین ورزشی می توانند از طریق افزایش فعالیت آنتی اکسیدانتی منجر به کاهش آسیب کبدی ناشی از مصرف الکل شوند (۱۶). مکمل سازی کورکومین بعد از تمرین اثرات سودمندی بر بیوشیمی پارامترهای کبدی دارد (۴۵).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد تمرین باعث کاهش معنی دار میزان AST شد. اما دو هفته مکمل سازی و نیز تعامل تمرین و مکمل باعث کاهش معنی دار در میزان آنزیم های کبدی نشد، با این حال در مجموع ترکیب ۲هفته تمرین شنا تا واماندگی و مکمل سازی با کورکومین، با کاهش بالینی شاخص های آسیب های کبدیAST و ALT همراه است. لذا احتمالا تعامل فعالیت ورزشی استقامتی و استفاده از کورکومین، هر چند به مدت کوتاه میتوانند روشهای نسبتا مناسبی برای درمان آسیب های کبدی ناشی از مصرف الکل محسوب شوند، و نیز ممکن است موجب کاهش عوارض مصرف الکل در دوره ترک شود. با این حال احتمالا برای افزایش اثرات ورزش و کورکومین علاوه بر ترک الکل، نیاز به دوره‌های طولانی تر مداخلات ورزش و کورکومین می‌باشد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر بخشی از رساله دکتری در رشته فیزیولوژی ورزش دانشگاه آزاد اسلامی واحد بروجرد می باشد. ضمن تشکر و سپاس بی پایان از اساتید بزرگوارم برخود لازم می دانم قدردان زحمات کسانی باشم که در این مسیر مرا یاری نمودند.

References

1. Martins IS, Coelho LT, Casajus MI, Okani ET. Smoking, consumption of alcohol and sedentary life style in population grouping and their relationships with lipemic disorders. Revista de saude publica. 1995;29(1):38-45.
2. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. Jama. 2004;291(10):1238-45.
3. Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. BMC medicine. 2014;12:145.
4. Massey VL, Beier JI, Ritzenthaler JD, Roman J, Arteel GE. Potential Role of the Gut/Liver/Lung Axis in Alcohol-Induced Tissue Pathology. Biomolecules. 2015;5(4): 2477-503.
5. Ponomarenko Y, Leo MA, Kroll W, Lieber CS. Effects of alcohol consumption on eight circulating markers of liver fibrosis. Alcohol and alcoholism. 2002;37(3):252-5.
6. Rachdaoui N, Sarkar DK. Effects of alcohol on the endocrine system. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2013;42(3):593-615.
7. Schroder H, Marrugat J, Fito M, Weinbrenner T, Covas MI. Alcohol consumption is directly associated with circulating oxidized low-density lipoprotein. Free radical biology & medicine. 2006;40(8): 1474-81.
8. Wei H, Qu H, Wang H, Deng H. Associations between sitting time and non-alcoholic fatty liver diseases in Chinese male workers: a cross-sectional study. BMJ open. 2016;6(9):e011939.
9. Lu C, Zhang F, Xu W, Wu X, Lian N, Jin H, et al. Curcumin attenuates ethanol-induced hepatic steatosis through modulating Nrf2/FXR signaling in hepatocytes. IUBMB life. 2015;67(8):645-58.
10. Song BJ, Akbar M, Abdelmegeed MA, Byun K, Lee B, Yoon SK, et al. Mitochondrial dysfunction and tissue injury by alcohol, high fat, nonalcoholic substances and pathological conditions through post-translational protein modifications. Redox biology. 2014;3:109-23.
11. Khorsandi L, Taherimobarakeh M, Kalantari H. The Protective Effect of Turmeric ((Curcuma Longa)(CL)) Extract on Acetaminophen-Induced Liver Damage in Mice. Journal of Zanjan University of Medical Sciences. 2006;14(55):23-9.
12. Georgakouli K, Manthou E, Fatouros IG, Deli CK, Spandidos DA, Tsatsakis AM, et al. Effects of acute exercise on liver function and blood redox status in heavy drinkers. Experimental and therapeutic medicine. 2015;10(6):2015-22.
13. Shamsoddini A, Sobhani V, Ghamar Chehreh ME, Alavian SM, Zaree A. Effect of Aerobic and Resistance Exercise Training on Liver Enzymes and Hepatic Fat in Iranian Men With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Hepatitis monthly. 2015;15(10):e31434.
14. Garcia-Nino WR, Pedraza-Chaverri J. Protective effect of curcumin against heavy

Longa Supplementation on Liver Enzymes (AST-ALT) and CRP Inflammatory Marker in Inactive Women. International Journal of Sport Studies. 2015;Vol., 5 (6),: 726-32.

21. Farzanegi FH, M. Salehi, M. Interactive effect of endurance training and curcumin supplementation on some indices of liver damage in rats exposed to heavy metal lead. Daneshvar Medicine. 2016; 20(102 (1-2013) :63-70.
22. Pavletic AJ, Pao M. Exercise-induced elevation of liver enzymes in a healthy female research volunteer. Psychosomatics. 2015;56(5):604-6.
23. Maynard ME, Leasure JL. Exercise enhances hippocampal recovery following binge ethanol exposure. PloS one. 2013;8(9):e76644.
24. Majchrowicz E. Induction of physical dependence upon ethanol and the associated behavioral changes in rats. Psychopharmacologia. 1975;43(3): 245-54.
25. Niemela O. Biomarker-Based Approaches for Assessing Alcohol Use Disorders. International journal of environmental research and public health. 2016;13(2):166.
26. McGill MR. The past and present of serum aminotransferases and the future of liver injury biomarkers. EXCLI journal. 2016;15:817-28.
27. Zhou SL, Gordon RE, Bradbury M, Stump D, Kiang CL, Berk PD. Ethanol up-regulates fatty acid uptake and plasma membrane expression and export of mitochondrial aspartate aminotransferase in HepG2 cells. Hepatology. 1998;27(4):1064-74.

metals-induced liver damage. Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association. 2014;69:182-201.

15. Fallah Huseini H, Zahmatkash M, Haghighi M. A Review on Pharmacological Effects of Curcuma longa L. (Turmeric). Journal of Medicinal Plants. 2010;1(33):1-15.
16. Moradi KB AM, Peeri M, matin homaee H. Effect of Curcumin Supplementation and Resistance Training in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Journal of Medicinal Plants. 2016;15(4):161-71.
17. Nanji AA, Jokelainen K, Tipoe GL, Rahemtulla A, Thomas P, Dannenberg AJ. Curcumin prevents alcohol-induced liver disease in rats by inhibiting the expression of NF-kappa B-dependent genes. American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology. 2003;284(2):G321-7.
18. Varatharajalu R, Garige M, Leckey LC, Reyes-Gordillo K, Shah R, Lakshman MR. Protective Role of Dietary Curcumin in the Prevention of the Oxidative Stress Induced by Chronic Alcohol with respect to Hepatic Injury and Antiatherogenic Markers. Oxidative medicine and cellular longevity. 2016;2016:5017460.
19. Pyun CW, Han KH, Hong GE, Lee CH. Effect of curcumin on the increase in hepatic or brain phosphatidylcholine hydroperoxide levels in mice after consumption of excessive alcohol. BioMed research international. 2013;2013:242671.
20. Nazarali P, Shadkam T, Shemshaki A. Effect of Exercise Training with Curcuma

28. Josekutty J, Iqbal J, Iwawaki T, Kohno K, Hussain MM. Microsomal triglyceride transfer protein inhibition induces endoplasmic reticulum stress and increases gene transcription via Ire1alpha/cJun to enhance plasma ALT/AST. The Journal of biological chemistry. 2013;288(20):14372-83.
29. Rukkumani R, Aruna K, Varma PS, Rajasekaran KN, Menon VP. Comparative effects of curcumin and an analog of curcumin on alcohol and PUFA induced oxidative stress. Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques. 2004;7(2):274-83.
30. Fu Y, Zheng S, Lin J, Ryerse J, Chen A. Curcumin protects the rat liver from CCl4-caused injury and fibrogenesis by attenuating oxidative stress and suppressing inflammation. Molecular pharmacology. 2008;73(2):399-409.
31. Deshpande UR, Gadre SG, Raste AS, Pillai D, Bhide SV, Samuel AM. Protective effect of turmeric (Curcuma longa L.) extract on carbon tetrachloride-induced liver damage in rats. Indian journal of experimental biology. 1998;36(6):573-7.
32. Salahshoor M, Mohamadian S, Kakabaraei S, Roshankhah S, Jalili C. Curcumin improves liver damage in male mice exposed to nicotine. Journal of traditional and complementary medicine. 2016;6(2): 176-83.
33. Sreenivasa Baba C, Alexander G, Kalyani B, Pandey R, Rastogi S, Pandey A, et al. Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Journal of gastroenterology and hepatology. 2006;21(1 Pt 1):191-8.
34. Hittel DS, Kraus WE, Tanner CJ, Houmard JA, Hoffman EP. Exercise training increases electron and substrate shuttling proteins in muscle of overweight men and women with the metabolic syndrome. Journal of applied physiology. 2005;98(1):168-79.
35. Titcomb CP, Jr. Liver function tests: what is the risk? Journal of insurance medicine. 2003;35(1): 26-35.
36. Bacchi E, Negri C, Zanolin ME, Milanese C, Faccioli N, Trombetta M, et al. Metabolic effects of aerobic training and resistance training in type 2 diabetic subjects: a randomized controlled trial (the RAED2 study). Diabetes care. 2012;35(4): 676-82.
37. Shima S, m. <Paper11-5.pdf>. International Journal of Cell Science and Biotechnology. 2017;Vol.6 (2017):E-ISSN 2320 –7574.
38. Ruiz JR, Labayen I, Ortega FB, Moreno LA, Rodriguez G, Breidenassel C, et al. Physical activity, sedentary time, and liver enzymes in adolescents: the HELENA study. Pediatric research. 2014;75(6):798-802.
39. Morales-Alamo D, Calbet JA. Free radicals and sprint exercise in humans. Free radical research. 2014;48(1):30-42.
40. Nyblom H, Berggren U, Balldin J, Olsson R. High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than

heavy drinking. Alcohol and alcoholism. 2004;39(4):336-9.

41. Agrawal S, Dhiman RK, Limdi JK. Evaluation of abnormal liver function tests. Postgraduate medical journal. 2016;92(1086):223-34.
42. Kim WR, Flamm SL, Di Bisceglie AM, Bodenheimer HC, Public Policy Committee of the American Association for the Study of Liver D. Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. Hepatology. 2008;47(4):1363-70.
43. Diehl AM, Potter J, Boitnott J, Van Duyn MA, Herlong HF, Mezey E. Relationship between pyridoxal 5'-phosphate deficiency and aminotransferase levels in alcoholic hepatitis. Gastroenterology. 1984;86(4):632-6.
44. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2005;172(3):367-79.
45. Huang WC, Chiu WC, Chuang HL, Tang DW, Lee ZM, Wei L, et al. Effect of curcumin supplementation on physiological fatigue and physical performance in mice. Nutrients. 2015;7(2):905-21.

The Effects of two Weeks Exhaustive swimming and Curcumin Supplementation on Liver Damage Biomarkers Caused by Alcohol Consumption in Male Wistar Rats

Dalvand H[1], Hemmatfar A[2]*, Behpour N[3,4]

1- Ph.D Student of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Boroujerd Branch, Islamic Azad University, Borujerd, Iran.
2- Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Boroujerd Branch, Islamic Azad University, Borujerd, Iran, ahematfar@yahoo.com
3-Associate Professor, Faculty of Physical Education, Razi University, Kermanshah, Iran.
4- Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Boroujerd Branch, Islamic Azad University, Borujerd, Iran.

Received: *22 Des 2018* Accepted: *2 Feb 2019*

Abstract

***Background*:** Curcumin is an active ingredient in turmeric, which is used as herbal medicine for the treatment of certain diseases. The aim of this study was to investigate the effects of two weeks of exhaustive swimming and supplementation of curcumin on alcohol induced liver damage biomarkers in male wistar rats.

Materials and Methods: In this study, 32 male wistar rats were randomly selected and divided into 4 equal groups: control, training, supplemental curcumin, and training with curcumin supplement. At first, every 8 hours for 4 days, alcohol was gavaged to all groups, proportional to the body weight of each rat. This was followed by an alcohol withdrawal period. After that, the practice period began, including long-term swimming in water, for the exercise group, and the curcumin supplement with exercise group. Finally, blood samples were taken from the heart under anaesthetic

Results: Curcumin had no significant effect on AST (P = 0.401) and ALT (P = 0.978) and the ratio of these two enzymes (p = 0.657). Exercise significantly reduced AST (P = 0.022), but did not significantly decrease ALT (P = 0.759) or the ratio of these two enzymes (p = 0.225). Exercise and supplementation interaction did not significantly decrease ALT (P = 0.462) or AST (P = 0.073) activity or the AST / ALT ratio (P = 0.520).

Conclusion: The reduction of liver damage markers in this study suggests that exercise and curcumin consumption may, through protective effects, improve the negative effects of alcohol on the liver, and prevent alcohol induced liver disease.

Keywords: curcumin, swimming to exhaustion, alcohol, liver.

Citation: Dalvand H, Hemmatfar A, Behpour N. The Effects of two Weeks Exhaustive swimming and Curcumin Supplementation on Liver Damage Biomarkers Caused by Alcohol Consumption in Male Wistar Rats. Yafte. 2019; 21(1):9-18.