

ผลของการฝึกแอโรบิกแบบหนักสลับเบาต่อไขมันและพังผืดในตับในผู้ที่มีภาวะน้ำหนักตัวเกินและภาวะอ้วนร่วมกับโรคไขมันพอกตับชนิดที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์[†]

ปิยานัฐ ธนวนิชนาม^{1,*}, มณีรัตน์ ชยานุกัทรกุล^{1,2}, ณัฐวรรณ สงวนวงษ์^{1,2}, ธนัท ทับเที่ยง³,
วีรภัทร โฆษิตานุกฤต², จักรพรรณพงษ์ อธิปนิธาน², นิตยา ศิริแสง⁴ และ อรอนงค์ กุละพัฒน์^{1,2}
Peeyanit Thanawanitnam^{1,*}, Maneerat Chayanupatkul^{1,2}, Natthawan Sanguanwong^{1,2}, Tanat Tabtieang³,
Weerapat Kositanurit², Chakrapanpong Threrapanithan², Nittaya Sirisang⁴ and Onanong Kulaputana^{1,2}

¹สาขาเวชศาสตร์การกีฬา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร 10330

²ภาควิชาสรีรวิทยา และ ห้องปฏิบัติการวิจัย Sports and Exercise Medicine Research Laboratory คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร 10330

³ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร 10330

⁴ศูนย์อาชีวอนามัยและสร้างเสริมสุขภาพบุคลากร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย กรุงเทพมหานคร 10330

¹Sports Medicine Program Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand

²Department of Physiology and Sports and Exercise Medicine Research Laboratory, Faculty of medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand

³Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand

⁴Occupational Health and Health Promotion, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok 10330, Thailand

*อีเมล: 6270014030@student.chula.ac.th

บทคัดย่อ

ในปัจจุบันโรคที่เกี่ยวข้องทางเมตาบอลิกมีอัตราเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะโรคไขมันพอกตับชนิดที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ ซึ่งยังไม่มียามาตรฐานที่ใช้ในการรักษา จึงมักแนะนำให้ผู้ที่ภาวะดังกล่าวปรับเปลี่ยนพฤติกรรม โดยเน้นไปที่การออกกำลังกาย และการควบคุมการรับประทานอาหาร การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลของการฝึกแอโรบิกแบบหนักสลับเบาต่อการลดลงของไขมันและพังผืดในตับในผู้ที่มีภาวะน้ำหนักตัวเกินและภาวะอ้วนร่วมกับโรคไขมันพอกตับชนิดที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ ในอาสาสมัคร 16 คน แบ่งเป็นกลุ่มทดลอง 8 คน และกลุ่มควบคุม 8 คน โดยทั้ง 2 กลุ่มมีข้อมูลพื้นฐานไม่แตกต่างกัน กลุ่มทดลองฝึกออกกำลังกายแบบหนักสลับเบาด้วยการปั่นจักรยาน 3 วันต่อสัปดาห์ ระยะเวลา 23 นาทีต่อวัน และทั้ง 2 กลุ่มคุมอาหารเหมือนกันโดยมีนักโภชนาการคอยควบคุม วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ independent t-test ผลการศึกษาพบว่า การออกกำลังกายด้วยการปั่นจักรยานแบบหนักสลับเบาในระยะเวลา 3 เดือน ไม่ส่งผลต่อการลดลงของไขมันพอกตับและพังผืดในตับ และไม่มีแตกต่างจากกลุ่มควบคุม ทั้งนี้กลุ่มทดลองมีสมรรถภาพการทำงานของร่างกายที่ดีขึ้น ทั้งอัตราการใช้ออกซิเจนสูงสุดของร่างกาย ความหนักสูงสุดของการออกกำลังกาย และอัตราการเผาผลาญขณะพักที่มากขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

คำสำคัญ: พังผืดในตับ, ภาวะน้ำหนักตัวเกิน, โรคไขมันพอกตับชนิดที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์, การออกกำลังกายแบบหนักสลับเบา, การควบคุมการรับประทานอาหาร

Abstract

Nowadays, metabolic syndrome is rapidly increasing leading to the increased incidence of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). Unfortunately, there is no FDA approved medication for this disease. The affected patients have been advised to increase physical activities or exercises and eat healthy diets. In this study, we compared the effects of 3-month high intensity interval training (HIIT) and healthy diet practice versus healthy diet practice alone. Sixteen overweight or obese subjects with MASLD (8-intervention, 8-control) were enrolled in the study. The

[†]Presented at the National Conference on Routine to Research (R2R) for High Performance Organization 2024 (March 27, 2024 at Walailak University, Thailand)

baseline characteristics were comparable between groups. The intervention group performed HIIT cycling exercise (23 minutes per session) 3 days per week. Both groups followed the same diet practice with the guidance of a nutritionist. Differences between the two groups were analyzed by independent t-test. The result showed that at 3 months, hepatic fat content and liver stiffness did not significantly change in both groups. Cardiovascular fitness, peak workload, and resting metabolism increased in the exercise trained group, whereas such changes were not observed in the control group. Despite improving physical fitness, three months of HIIT and healthy diet did not improve hepatic steatosis and stiffness in overweight/obese patients with MAFLD.

Keywords: Liver stiffness, Overweight, Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, High intensity interval training, Healthy diet practice

บทนำ

ผู้ป่วยโรคไขมันพอกตับชนิดที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์จะมีความสัมพันธ์กับ metabolic syndrome ซึ่งเป็นกลุ่มความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของร่างกาย ได้แก่ โรคอ้วน (obesity) โรคไขมันในเลือดสูง (dyslipidemia) ภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus) อีกทั้งยังเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดมะเร็งตับปฐมภูมิ (hepatocellular carcinoma; HCC) ได้ (Kucukoglu et al., 2021) จากการศึกษาของ Younossi et al. ในปี 2016 พบว่าอุบัติการณ์การเกิด HCC ในผู้ป่วยโรคไขมันพอกตับชนิดที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD หรือชื่อใหม่คือ metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MASLD) เท่ากับ 0.44 ต่อ 1,000 คนต่อปี (Younossi et al., 2016) โดยเมื่อเกิด HCC จะมีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นภายในระยะเวลา 5 ปี (Hashimoto et al., 2013) จากการคาดการณ์เชื่อว่าในปี ค.ศ. 2030 อุบัติการณ์ของ MASLD จะเพิ่มขึ้น 6 - 20 % ในภูมิภาคเอเชียแปซิฟิก โดยมีอุบัติการณ์ของ MASLD-related HCC และ decompensated cirrhosis เพิ่มขึ้น 65 - 100 % ซึ่งจะสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น โดยอุบัติการณ์ของการเกิด MASLD สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของโรคอ้วนและ metabolic syndrome ของประชากรในภูมิภาคนี้ (Estes et al., 2020) เนื่องจากยังไม่มีมาตรฐานที่ใช้รักษาโรคนี้ การจัดการกับ MASLD จึงใช้วิธีการปรับเปลี่ยนการรับประทานอาหาร เครื่องดื่ม และเพิ่มการออกกำลังกาย (EASL, EASD & EASO, 2016) การศึกษาก่อนหน้านี้ได้ชี้ให้เห็นว่าการฝึกออกกำลังกายแบบแอโรบิก (aerobic training) สามารถทำให้การทำงานของตับดีขึ้นหรือลดความรุนแรงของ MASLD ได้ (Abdelbasset et al., 2020; Hashida et al., 2017; Houghton et al., 2017; Oh et al., 2015; Oh et al., 2017)

โดยส่วนใหญ่การศึกษาที่ผ่านมาเกี่ยวกับการฝึกออกกำลังกายจะเป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างชนิดของการออกกำลังกาย เปรียบเทียบระหว่างระดับความหนักของการออกกำลังกายต่อภาวะไขมันพอกตับในคนอ้วน โดยมักจะขาดการควบคุมที่ดีเกี่ยวกับการรับประทานอาหาร (Oh et al., 2017) ในระยะหลังมีการนำการออกกำลังกายแอโรบิกแบบหนักสลับเบามาทำการศึกษามากขึ้นในกลุ่มประชากรต่าง ๆ โดยมีรายงานว่าการศึกษาการฝึกออกกำลังกายแบบนี้มีผลดีในโรคอ้วน เช่น ไขมันในเลือดลดลง สัดส่วนร่างกาย (body composition) ดีขึ้น หรือน้ำตาลในเลือดลดลง เป็นต้น (Abdelbasset et al., 2020; Oh et al., 2017; Su et al., 2019) โดยการออกกำลังกายแบบ HIIT เป็นการออกกำลังกายที่มีการเพิ่ม-ลดความหนักสลับกันตามวัตถุประสงค์ของการศึกษา เช่น เพิ่มความหนักขึ้นไปทีละระดับ 80 - 85 % ของอัตราการใช้ออกซิเจนสูงสุดของร่างกาย เป็นระยะเวลา 3 นาที สลับการลดความหนักลงเหลือ 50 % ของอัตราการใช้ออกซิเจนสูงสุดของร่างกาย เป็นระยะเวลา 2 นาที ทำซ้ำหนัก-เบา 3 - 4 รอบ เป็นต้น การออกกำลังกายแอโรบิกรูปแบบนี้มีความน่าสนใจคือเป็นการออกกำลังกายแบบแอโรบิกที่ใช้ระดับความหนักสลับกันระหว่างหนักและเบา ซึ่งจะใช้เวลาในการออกกำลังกายสั้นกว่าแบบอื่น อย่างไรก็ตามมีการศึกษาการออกกำลังกายรูปแบบนี้ไม่มากนักในอาสาสมัครที่มี MASLD โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่มีภาวะน้ำหนักตัวเกินหรืออ้วน ดังนั้นโครงการวิจัยนี้จึงมุ่งศึกษาว่าการฝึกออกกำลังกายแอโรบิกแบบหนักสลับเบาจะมีผลต่อการลดลงของไขมันและพังผืดในตับในอาสาสมัครซึ่งมีไขมันสะสมในตับได้หรือไม่เพียงไร และสมรรถภาพทางแอโรบิก ซึ่งวัดจากอัตราการใช้ออกซิเจนสูงสุด (VO_{2max}) จะมีการเปลี่ยนแปลงเช่นใด โดยในการศึกษารั้งนี้จะใช้ระยะเวลาการฝึกออกกำลังกายแบบหนักสลับเบา เป็นระยะเวลา 3 เดือน และกำหนดให้อาสาสมัครทุกคนควบคุมพฤติกรรมการรับประทานอาหารโดยมีการปรับสัดส่วนอาหารให้เป็นไปตามคำแนะนำอาหารเพื่อสุขภาพ

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลของการฝึกออกกำลังกายแบบหนักสลับเบาเป็นระยะเวลา 3 เดือนร่วมกับการควบคุมการรับประทานอาหาร เปรียบเทียบกับการควบคุมการรับประทานอาหารเพียงอย่างเดียว ต่อความรุนแรงของโรคไขมันพอกตับชนิดที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ ในอาสาสมัครที่มีภาวะน้ำหนักตัวเกินและภาวะอ้วนร่วมกับโรคไขมันพอกตับชนิดที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์

วิธีการศึกษา

รูปแบบการวิจัย (study design) เป็น การวิจัยเชิงทดลอง (experimental study) โดยศึกษาในประชากรเป้าหมาย (target population) คือ เพศชายและเพศหญิงที่เป็นโรคไขมันพอกตับชนิดที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ร่วมกับภาวะน้ำหนักตัวเกินหรืออ้วน (BMI 23 - 34.9 kg./m²) อายุ 18 - 60 ปี โดยมีการเกณฑ์การรับเข้า (inclusion criteria) คือมีค่า Controlled Attenuation Parameter (CAP) score ≥ 248 dB/m และมีเกณฑ์การคัดออก ดังนี้ ตั้งครรภ์ มี CAP score ≥ 400 dB/m เป็นโรคไขมันพอกตับชนิดที่เกิดจากแอลกอฮอล์ (alcoholic fatty liver disease) หรือดื่มแอลกอฮอล์เกิน 20 กรัมในเพศหญิง และ 30 กรัมในเพศชาย ต่อวัน (EASL, EASD & EASO, 2016) liver stiffness measurement (LSM) ≥ 10 kPa (Castera et al., 2019) โรคตับอื่น ๆ เช่น hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), autoimmune liver disease, celiac disease (Farrell et al., 2007) มีความผิดปกติของระบบหัวใจหลอดเลือดที่ตรวจพบด้วย resting EKG (Fletcher et al., 2013) มีความดันโลหิตสูง (มากกว่า 250/115 มิลลิเมตรปรอท) ในระหว่างทดสอบ exercise stress test มีความเสี่ยง/ข้อห้ามในการทดสอบหรือการออกกำลังกาย การใช้ยาที่อาจมีผลต่อระดับไขมันในตับ เช่น vitamin E, pioglitazone และ liraglutide หากเคยใช้ยาดังกล่าว ต้องหยุดยามาแล้วไม่น้อยกว่า 3 เดือน และโรคเบาหวานที่ใช้ insulin ชนิดฉีด

ข้อมูลการวัดต่างๆ ที่เก็บรวบรวมได้แก่ การประเมินประสิทธิภาพการใช้ออกซิเจนสูงสุดด้วย cardiopulmonary exercise testing (CPET) by cycle ergometry ของผู้เข้าร่วมวิจัย ซึ่งจะถูกมาใช้กำหนดความหนักในการออกกำลังกาย โดยเป็นทั้งการประเมินความพร้อม และใช้เป็นการติดตามผลการออกกำลังกาย ระดับการใช้พลังงานขณะพัก ค่าไขมันและพังผืดในตับ (Liver elastography) การประเมินองค์ประกอบของร่างกาย และเจาะเลือดตรวจค่าน้ำตาล ไขมัน และเอนไซม์ตับ จากนั้นทำการสุ่มแบ่งอาสาสมัครออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มทดลอง (Intervention) และกลุ่มควบคุม (Control) ผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มทดลองทำการฝึกออกกำลังกายแอโรบิกแบบหนักสลับเบา จำนวน 3 วันต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 3 เดือน ร่วมกับการแนะนำการควบคุมการรับประทานอาหาร (healthy diet practice) ที่เหมาะสมสำหรับ MASLD และผู้เข้าร่วมวิจัย กลุ่มควบคุมได้รับคำแนะนำการรับประทานอาหารเช่นเดียวกับกลุ่มทดลองแต่ไม่มีการฝึกออกกำลังกาย และทำการประเมินผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้ง 2 กลุ่มซ้ำแบบเดียวกันอีกครั้งเมื่อครบกำหนด 3 เดือน

โปรแกรมการออกกำลังกายของกลุ่มทดลอง ทำการฝึกภายใต้การดูแลในห้องปฏิบัติการ (supervised exercise) เป็นระยะเวลา 3 เดือน โดยทำการฝึกออกกำลังกาย 3 วันต่อสัปดาห์ ด้วยจักรยาน (stationary bike) ทำการฝึกแบบหนักสลับเบาเป็นระยะเวลาประมาณ 23 นาทีต่อครั้ง เริ่มจากอบอุ่นร่างกายก่อนเริ่ม 5 นาที จากนั้นจะปั่นจักรยานแบบหนักสลับเบาทั้งหมด 3 รอบ ที่ระดับความหนัก 80 - 85 % ของอัตราการใช้ออกซิเจนสูงสุดเป็นระยะเวลา 3 นาที สลับกับระดับความหนัก 50 % ของอัตราการใช้ออกซิเจนสูงสุด 2 นาที โดยระหว่างการฝึกออกกำลังกายมีการติดตามอัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต ระดับความเข้มข้นของออกซิเจนปลายนิ้ว (oxygen saturation) ระดับการรับรู้ความเหนื่อย (Borg dyspnea scale) และระดับความล้า (rating of perceived exertion: RPE) ตลอดการออกกำลังกาย ตั้งแต่เริ่มจนจบ ในระหว่างเข้าร่วมการวิจัย อาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่มมีการควบคุมการรับประทานอาหาร ซึ่งได้รับการสอนในช่วงเริ่มต้นของโปรแกรม และมีการติดตามให้ข้อมูลป้อนกลับเป็นระยะ การบันทึกอาหารทำที่เริ่มต้น และติดตามที่ 1 เดือน และ 3 เดือนของการเข้าร่วมวิจัย

การเก็บรวบรวมข้อมูล

การตรวจวัดทางคลินิก ได้แก่ การวัดค่าไขมันและพังผืดในตับ และการวัดสารชีวเคมีในเลือด ได้แก่ lipid profiles และ liver enzymes ในส่วนของการวัด Controlled Attenuated Parameter ด้วย transient elastography [FibroScan] ซึ่งเป็นการตรวจวัดปริมาณไขมันสะสมในตับ เป็นมาตรฐานสำหรับการตรวจวัดทางคลินิกโดยใช้หลักการปล่อยคลื่นเสียงความถี่ต่ำเข้าไปในเนื้อตับ และวัดค่าความต้านทานนั้นๆ หากตับมีปริมาณไขมันสะสมมาก ก็จะมีแรงต้านทานมาก โดยจะทำการวัดจำนวน 10 ครั้ง ต่อเนื่องและถูกต้อง จากนั้นเครื่องจะทำการหาค่าเฉลี่ยและแปลผลออกมา การตรวจวัดทางคลินิกข้างต้นเป็นไปตามมาตรฐานการตรวจวัดทางห้องปฏิบัติการทางคลินิก

การทดสอบการออกกำลังกายเพื่อประเมินสมรรถภาพหัวใจและปอด พร้อมกับติด 12 lead EKG ขณะทดสอบ (CPET) เพื่อคัดกรองผู้ที่มีภาวะ ischemic heart disease และ exercise induced arrhythmias and asthma ออกจากการวิจัย พร้อมติดตั้งเครื่องมือเพื่อวัด gas จากลมหายใจให้อาสาสมัคร (Ultima System CardiO2, MCG Diagnostics, USA) และวัดความหนักสูงสุดในการออกกำลังกาย (Peak workload) เริ่มต้นให้อาสาสมัครนั่งพักบนจักรยานวัดงาน (Monark 828E, Sweden) หายใจเข้าออกปกติผ่านหน้ากากที่ครอบไว้ให้คงที่อย่างน้อย 3 นาที เพื่อเก็บข้อมูลค่าพื้นฐาน เริ่ม warm up 3 นาที ไม่มีแรงต้านในการปั่น หลังจากนั้นเพิ่มความหนัก โดยในแต่ละนาทีจะเพิ่มวัตต์ขึ้นเรื่อยๆ ตลอดการทดสอบให้ปั่นจักรยานด้วยรอบปั่นที่คงที่ 65-75 รอบต่อนาที ในขณะที่ทดสอบจะทำการบันทึก HR, BP, Borg dyspnea scale, RPE, O₂ saturation การทดสอบจะสิ้นสุดเมื่ออาสาสมัครไม่สามารถรอบปั่นไว้ได้ หรือเหนื่อยจนไม่สามารถปั่นต่อไปได้ (Volitional exhaustion) หรือมีความผิดปกติของ EKG หรือของการตอบสนองของระบบหายใจ หรือหัวใจหลอดเลือด โดยก่อนเริ่มการทดสอบจะมีการทำ calibration ของเครื่องทุกครั้ง ส่วนการวัด resting metabolism ทำการวัดด้วยวิธีการเช่นเดียวกับที่รายงานในงานวิจัยก่อนหน้า (Kulaputana et al., 2024)

Body composition เป็นการตรวจวิเคราะห์องค์ประกอบในร่างกาย (Inbody 770, Korea) ด้วยการส่งกระแสไฟฟ้าระดับต่ำที่ไม่เป็นอันตรายเข้าสู่ร่างกาย โดยกำหนดให้อาสาสมัครยืนและจับอุปกรณ์ตามท่าทางที่กำหนด เพื่อให้กระแสไฟฟ้าระดับต่ำไหลผ่านแผ่น electrode ทำให้ทราบค่าความต้านทานกระแสไฟฟ้าของร่างกาย ซึ่งจะแปรผันตามปริมาณและสัดส่วนขององค์ประกอบของร่างกาย แล้วนำไปคำนวณร่วมกับข้อมูล เพศ อายุ น้ำหนัก และส่วนสูง การทดสอบนี้ทำในภาวะงดอาหาร (fasting) เป็นเวลา 8 ชั่วโมง

Perceived rating Scales โดยใช้ ตารางระดับการรับรู้ความเหนื่อยการออกกำลังกายของร่างกาย (Borg dyspnea scale) scale 6 - 20 และระดับความล้าของกล้ามเนื้อขณะออกกำลังกาย (Rating of perceived exertion: RPE) scale 0 - 10 ตั้งแต่ไม่มีอาการไปจนถึงมีอาการมากที่สุด โดยระหว่างการฝึกออกกำลังกายหรือทดสอบจะทำการบันทึกระดับการรับรู้ความเหนื่อยการออกกำลังกายของร่างกาย และระดับความล้าของกล้ามเนื้อขณะออกกำลังกาย ตั้งแต่เริ่มต้นอบอุ่นร่างกาย (นาทิตั้งที่ 0) ขณะออกกำลังกายในนาทิตั้งที่ 5 8 10 13 15 18 20 และภายหลังจากการออกกำลังกาย (Cooldown) (นาทิตั้งที่ 23)

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

1. แสดงข้อมูลเชิงอายุ น้ำหนัก ส่วนสูง BMI และ outcome ต่าง ๆ นำเสนอเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation หรือ SD) หรือ ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (standard error หรือ SE)

2. ทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Independent t-test และทดสอบความแตกต่างก่อนและหลังการทดลองภายในกลุ่มด้วย Paired t-test โดยใช้โปรแกรม SPSS version 22 for window (IBM Corp.)

การพิทักษ์สิทธิของกลุ่มตัวอย่าง

ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย จะได้รับทราบถึงลักษณะ วัตถุประสงค์และการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัย รวมทั้งอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้ จะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย ได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่จะได้รับและจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย รับทราบว่า การยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ สามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น และข้อมูลที่จะนำไปสู่การเปิดเผยตัวผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย จะได้รับการปกปิดและไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน

หากผลการทดลองในกลุ่มทดลองส่งผลที่ดีขึ้นกว่ากลุ่มควบคุม จะให้สิทธิ์แก่กลุ่มควบคุมโดยการสอนการออกกำลังกายเช่นเดียวกับกลุ่มทดลองด้วย ภายหลังจากการศึกษาครั้งนี้สิ้นสุด

ผลการศึกษา

จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยรวม 16 คน เป็นเพศชาย 6 คน และเพศหญิง 10 คน มีอายุเฉลี่ย 41.56 ± 8.48 ปี BMI เฉลี่ย 30.14 ± 2.69 kg/m² ไขมันพอกตับ (CAP score) เฉลี่ย 304.13 ± 38.32 dB/m และ พังผืดตับ (liver stiffness) เฉลี่ย เท่ากับ 5.58 ± 1.27 kPa ผู้เข้าร่วมวิจัยแบ่งเป็นกลุ่มทดลอง และ กลุ่มควบคุม กลุ่มละ 8 คน โดยรายละเอียดของต่าง ๆ ของแต่ละกลุ่ม แสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐาน (mean $\pm$ SD)

ตัวชี้วัด	Intervention (N = 8)	Control (N = 8)	p-value
อายุ (ปี)	39.38 $\pm$ 8.50	43.75 $\pm$ 8.41	0.32
เพศ (ชาย/หญิง)	3 : 5	3 : 5	-
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	80.47 $\pm$ 14.21	79.55 $\pm$ 10.01	0.88
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	162.06 $\pm$ 10.38	163.25 $\pm$ 8.75	0.81
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร ²)	30.48 $\pm$ 3.17	29.80 $\pm$ 2.28	0.63
มวลกล้ามเนื้อ (กิโลกรัม)	28 $\pm$ 7.76	27.91 $\pm$ 6.29	0.98
มวลไขมัน (กิโลกรัม)	30.16 $\pm$ 7.66	29.39 $\pm$ 5.46	0.82
มวลไขมัน (เปอร์เซ็นต์)	37.84 $\pm$ 8.28	37.29 $\pm$ 7.24	0.89
CAP score (dB/m)	300.25 $\pm$ 42.63	308 $\pm$ 35.98	0.7
Liver stiffness (kPa)	5.83 $\pm$ 1.25	5.34 $\pm$ 1.34	0.46

ตัวชี้วัด	Intervention (N = 8)	Control (N = 8)	p-value
VO ₂ (mL/kg/min)	18.68 ± 5.16	21.64 ± 4.04	0.22
Workload (Watts)	134.25 ± 40.63	131.75 ± 47.55	0.91
Resting metabolic rate (kcal/day)	1003.17 ± 228.33	1056.87 ± 272.58	0.68

จากผลการทดลองพบว่าตัวชี้วัดก่อนและหลังเข้าโปรแกรมในกลุ่มทดลอง ไม่มีความแตกต่างกัน ยกเว้น มี HDL-C ลดลงเฉลี่ย -1.63 ± 1.92 mg/dL และมีอัตราการใช้ออกซิเจนสูงสุด (VO_{2 Peak}) งานสูงสุด (Peak workload) และอัตราการเผาผลาญขณะพัก (Resting metabolic rate) เพิ่มขึ้น 3.14 ± 3.01 mL/kg/min, 13.75 ± 13.76 Watts และ 149.82 ± 127.94 kcal ตามลำดับ สำหรับตัวชี้วัดก่อนและหลังในกลุ่มควบคุมไม่มีความแตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงของกกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม (mean ± SD)

ตัวชี้วัด	Intervention (N = 8)			Control (N = 8)		
	Pre	Post	p-value	Pre	Post	p-value
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	80.47 ± 14.21	79.65 ± 14.87	0.18	79.55 ± 10.01	81.04 ± 11.10	0.25
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²)	30.48 ± 3.17	30.14 ± 3.22	0.18	29.80 ± 2.28	30.55 ± 2.33	0.13
มวลกล้ามเนื้อ (กิโลกรัม)	28 ± 7.76	28.21 ± 7.78	0.27	27.91 ± 6.29	28.55 ± 6.65	0.08
มวลไขมัน (กิโลกรัม)	30.16 ± 7.66	28.99 ± 7.52	0.09	29.39 ± 5.46	29.69 ± 4.40	0.81
มวลไขมัน (%)	37.84 ± 8.28	36.75 ± 7.63	0.09	37.29 ± 7.24	37.09 ± 6.48	0.85
CAP score (dB/m)	300.25 ± 42.63	297.38 ± 36.11	0.56	308 ± 35.98	300 ± 39.03	0.37
Liver stiffness (kPa)	5.83 ± 1.25	5.86 ± 1.48	0.92	5.34 ± 1.34	5.13 ± 1.13	0.68
FPG (mg/dL)	92.75 ± 11.34	95.75 ± 8.97	0.20	97.50 ± 17.78	97.50 ± 18.53	1.00
Cholesterol (mg/dL)	223.88 ± 31.95	214 ± 22.21	0.11	219.50 ± 35.6	223.50 ± 35.47	0.48
HDL-C (mg/dL)	51.63 ± 9.59	50 ± 10.28	0.05*	49.88 ± 8.31	50.25 ± 9.92	0.86
Triglycerides (mg/dL)	132.75 ± 76.80	118.63 ± 48.66	0.30	142.50 ± 75.96	138.50 ± 70.69	0.86
LDL-C (mg/dL)	145.63 ± 28.54	140.38 ± 24.88	0.27	141.13 ± 39.88	145.50 ± 32.49	0.60
Cholesterol: HDL-C ratio	4.50 ± 1.30	4.45 ± 1.07	0.96	4.48 ± 0.85	4.53 ± 0.80	0.87
AST (U/L)	22 ± 8.83	20.50 ± 8.90	0.66	24.63 ± 13.33	21.13 ± 5.33	0.41
ALT (U/L)	29.88 ± 17.85	27.50 ± 17.99	0.70	25.75 ± 9.72	26.13 ± 7.97	0.83
GGT (U/L)	42.13 ± 19.67	44.50 ± 19.86	0.29	24 ± 8.05	25 ± 7.95	0.26
VO _{2peak} (mL/kg/min)	18.68 ± 5.16	21.81 ± 3.92	0.02*	21.64 ± 4.04	21.34 ± 3.82	0.80
Peak workload (Watts)	134.25 ± 40.63	148 ± 52.05	0.03*	131.75 ± 47.55	124.63 ± 45.79	0.28
Resting metabolic rate (kcal/day)	1003.17 ± 228.33	1153 ± 204.54	0.01*	1056.87 ± 272.58	1104.19 ± 289.41	0.61

Abbreviations: FPG = fasting plasma glucose, HDL-C = high density lipoprotein cholesterol, LDL-C = low density lipoprotein cholesterol, AST = Aspartate transaminase, ALT = Alanine transaminase, GGT = Gamma glutamic transpeptidase และ VO_{2peak} = oxygen consumption at peak exercise

จากผลการทดลองพบว่าตัวชี้วัดของทั้ง 2 กลุ่ม เปรียบเทียบก่อนและหลังทดลองไม่แตกต่างกัน ยกเว้น กลุ่มทดลองมีการเพิ่มขึ้นของงาน (Workload) ที่ใช้ในการปั่นจักรยานมากกว่ากลุ่มควบคุม 20.74 Watts อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.02$) ดังแสดงไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบผลการทดลองระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

ตัวชี้วัด	Change within group		Mean difference Intervention - control (mean $\pm$ SE)	p-value
	Intervention (mean $\pm$ SD)	Control (mean $\pm$ SD)		
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	-0.81 $\pm$ 1.52	1.49 $\pm$ 3.36	-2.34 $\pm$ 1.32	0.99
ดัชนีมวลกาย (kg/m^2)	-0.34 $\pm$ 0.65	0.75 $\pm$ 1.24	-1.06 $\pm$ 0.51	0.59
มวลกล้ามเนื้อ (กิโลกรัม)	0.21 $\pm$ 0.50	0.64 $\pm$ 0.88	-0.43 $\pm$ 0.37	0.27
มวลไขมัน (กิโลกรัม)	-1.18 $\pm$ 1.69	0.30 $\pm$ 3.42	-1.36 $\pm$ 1.30	0.32
มวลไขมัน (%)	-1.09 $\pm$ 1.56	-0.20 $\pm$ 2.81	-0.82 $\pm$ 1.06	0.46
CAP score (dB/m)	-2.88 $\pm$ 13.25	-8 $\pm$ 23.76	3.85 $\pm$ 9.45	0.69
E (kPa)	0.04 $\pm$ 1.02	-0.21 $\pm$ 1.42	0.46 $\pm$ 0.58	0.44
FPG (mg/dL)	3 $\pm$ 5.93	0 $\pm$ 3.21	2.65 $\pm$	0.30
Cholesterol (mg/dL)	-9.88 $\pm$ 15.50	4 $\pm$ 14.98	-12.92	0.09
HDL-C (mg/dL)	-1.63 $\pm$ 1.92	0.38 $\pm$ 5.68	-2.04	0.37
Triglycerides (mg/dL)	-14.13 $\pm$ 35.70	-4 $\pm$ 63.11	-14.12	0.52
LDL-C (mg/dL)	-5.25 $\pm$ 12.50	4.38 $\pm$ 22.29	-8.33	0.31
Cholesterol: HDL-C ratio	-0.05 $\pm$ 0.46	0.06 $\pm$ 0.55	-0.10 $\pm$ 0.23	0.66
AST (U/L)	-1.50 $\pm$ 9.29	-3.50 $\pm$ 11.4	0.13	0.97
ALT (U/L)	-2.38 $\pm$ 16.68	0.38 $\pm$ 4.72	-1.12	0.85
GGT (U/L)	2.38 $\pm$ 5.88	1 $\pm$ 2.33	2.06	0.47
VO _{2peak} (mL/kg/min)	3.14 $\pm$ 3.01	-0.30 $\pm$ 3.25	2.31	0.13
Peak workload (Watts)	13.75 $\pm$ 13.76	-7.13 $\pm$ 17.18	20.74	0.02*
Resting metabolic rate (kcal/day)	149.82 $\pm$ 127.94	47.32 $\pm$ 248.66	85.72	0.38

Abbreviations: FPG = fasting plasma glucose, HDL-C = high density lipoprotein cholesterol, LDL-C = low density lipoprotein cholesterol, AST = Aspartate transaminase, ALT = Alanine transaminase, GGT = Gamma glutamic transpeptidase และ VO_{2peak} = oxygen consumption at peak exercise

จากผลการทดลองพบว่าทั้ง 2 กลุ่มมีการควบคุมการรับประทานอาหารไม่แตกต่างกัน ทั้ง baseline, หลัง 1 เดือน และหลัง 3 เดือน ดังแสดงไว้ในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงการเปรียบเทียบพลังงานและสารอาหารที่รับประทานระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

ตัวชี้วัด	กลุ่มทดลอง			กลุ่มควบคุม			p-value
	Baseline	1 month	3 months	Baseline	1 month	3 months	
Caloric intake (kcal/day)	1487 $\pm$ 576.88	1293.75 $\pm$ 491.71	1405.75 $\pm$ 451.39	1511 $\pm$ 1165.24	1073.5 $\pm$ 470.82	1084 $\pm$ 283.69	0.52
CHO (%)	43 $\pm$ 4.96	44.25 $\pm$ 10.00	39.25 $\pm$ 10.61	39.75 $\pm$ 10.08	39.25 $\pm$ 14.23	45 $\pm$ 4.69	0.83
PRO (%)	22.38 $\pm$ 6.26	23 $\pm$ 6.02	24.25 $\pm$ 8.45	23.378 $\pm$ 5.93	24.38 $\pm$ 5.95	20.13 $\pm$ 2.75	0.81
FAT (%)	34.63 $\pm$ 5.90	33.13 $\pm$ 5.33	36.50 $\pm$ 4.96	36.88 $\pm$ 7.28	36.38 $\pm$ 12.34	34.88 $\pm$ 3.52	0.61

Abbreviations: CHO = carbohydrate, PRO = protein

สรุปผลการศึกษา

การออกกำลังกายด้วยการปั่นจักรยานแบบหนักสลับเบาเป็นระยะเวลา 3 เดือน ไม่ส่งผลต่อการลดลงของปริมาณไขมันที่สะสมในตับ และพังผืดในตับ แต่จะเพิ่มสมรรถภาพของร่างกายให้ดีขึ้น ทั้งอัตราการใช้ออกซิเจนสูงสุดของร่างกาย ความหนักในการออกกำลังกาย และอัตราการเผาผลาญขณะพักโดยเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่รับประทานอาหารเพียงอย่างเดียว

อภิปรายผล

จากการทดลองพบว่าการออกกำลังกายแบบ HIIT เป็นระยะเวลา 3 เดือน ไม่มีผลต่อการลดลงของปริมาณไขมันที่สะสมในตับและพังผืดตับ โดยปกติแล้วการลดลงของไขมันพอกตับจะสัมพันธ์กับน้ำหนักตัวที่ลดลง (Magkos et al., 2016) และมีการศึกษาแบบ systematic review ได้สรุปผลการศึกษาไว้ว่าประเภทของการออกกำลังกายมีผลน้อยกว่าการลดลงของน้ำหนักตัว (Houttu et al., 2022) แต่การศึกษาค้างนี้ต้องการดูผลจากการออกกำลังกายเพียงอย่างเดียว จึงพยายามให้อาสาสมัครควบคุมน้ำหนักตัวให้เป็นไปตามธรรมชาติด้วยการควบคุมการรับประทานอาหารให้คงที่ ในระหว่างเข้าโครงการ ไม่มีการวางแผนการให้น้ำหนัก มีอีกการศึกษาหนึ่งที่ระยะเวลาการออกกำลังกายเป็น 24 สัปดาห์ พบว่า หากออกกำลังกายที่ระดับความหนักสูง (vigorous exercise) เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ ส่งผลให้ไขมันพอกตับลดลง แต่ไม่มีการควบคุมอาหาร ทำให้อาสาสมัครของโครงการดังกล่าวมีน้ำหนักตัวที่ลดลง จึงยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดว่าเป็นผลจากการออกกำลังกายหรือผลจากน้ำหนักตัวที่ลดลง (Zhang et al., 2016) ในการทดลองนี้อาสาสมัครน้ำหนักตัวคงที่ การใช้การออกกำลังกายแบบ HIIT เป็นระยะเวลา 3 เดือน จึงไม่สามารถลดไขมันพอกตับได้

จากผลการทดลองพบว่าค่าผลเลือดก่อนและหลังการทดลองไม่มีการเปลี่ยนแปลง โดยการศึกษาในปี 2022 แสดงให้เห็นว่า การปรับการรับประทานอาหารเป็นเวลา 6 เดือน ส่งผลลดระดับไขมันในเลือด (Montemayor et al., 2022) แต่ในการศึกษาค้างนี้ผลเลือดไม่เปลี่ยนแปลงในทั้ง 2 กลุ่ม โดยคาดว่าเกิดจากการที่การศึกษานี้เป็นการควบคุมอาหารในระยะเวลาที่สั้นกว่าและไม่ได้มีการปรับการรับประทานอาหารที่เข้มงวดจนเกินไป เนื่องจากต้องการดูผลจากการออกกำลังกายเป็นหลักและมีความตั้งใจจะให้อาสาสมัครคงการปฏิบัติตัวได้ในระยะยาว แต่จากผลการทดลองสัดส่วนของ total cholesterol : HDL-C พบว่าค่าก่อน-หลัง ในกลุ่มเดียวกัน และระหว่างกลุ่มเปลี่ยนแปลงไม่แตกต่างกัน การเปลี่ยนแปลงของ HDL-C ในกลุ่มทดลอง จึงไม่มีนัยสำคัญทางคลินิกเนื่องจากมีการลดลงของ total cholesterol ร่วมด้วย ทำให้ค่า total C : HDL-C ไม่เปลี่ยนแปลง

จากผลการทดลองครั้งนี้พบว่า อัตราการใช้ออกซิเจน (VO_2) งาน (Workload) สูงสุดและอัตราการเผาผลาญขณะพัก (Resting metabolic rate) เพิ่มขึ้น เป็นที่ทราบกันดีว่าหากมีการออกกำลังกายแบบแอโรบิกเป็นระยะเวลา 3 เดือนจะช่วยพัฒนาระบบหัวใจและไหลเวียนเลือด ระบบการหายใจ รวมไปถึงเพิ่มการเผาผลาญของร่างกายขณะพัก (Hellsten & Nyberg, 2015; Nakahara et al., 2015) โดย Nakahara et al. (2015) ได้แสดงให้เห็นว่าการออกกำลังกายที่ระดับความหนักสูงแค่ไม่กี่ครั้งต่อสัปดาห์สามารถเพิ่มปริมาณไกลโคเจนในกล้ามเนื้อขณะพักและความสามารถในการอดทนระหว่างการออกกำลังกายแบบปั่นจักรยานได้ และชี้ให้เห็นถึงประสิทธิภาพของการออกกำลังกายที่ประหยัดเวลา เกิดการปรับตัวอย่างรวดเร็วในกล้ามเนื้อและประสิทธิภาพการออกกำลังกาย ซึ่งเป็นผลมาจากการที่ anaerobic threshold เพิ่มขึ้น 34 % ระดับแลคเตตในเลือดลดลง 40 % และการตอบสนองของ Minute Ventilation ลดลง 30 % (Casaburi et al., 1987)

ผลที่ได้จากการศึกษาค้างนี้เป็นผลที่เกิดจากการออกกำลังกายเป็นหลัก เนื่องจากผลของการควบคุมจัดการเรื่องอาหารไม่มีความแตกต่างกันในทั้งก่อน ระหว่าง และหลังการทดลอง มีการสอน ติดตาม และให้คำแนะนำ เหมือนกันทั้ง 2 กลุ่ม ทำให้สามารถมั่นใจว่าสิ่งที่เห็นเกิดจากผลของการฝึกออกกำลังกายอย่างเดียว แต่อย่างไรก็ตามอาจจะมีปัจจัยอื่นๆ ที่ไม่ได้ควบคุมที่อาจส่งผลต่อผลการศึกษาค้างได้ เช่น การพักผ่อน ความเครียด เป็นต้น

ข้อจำกัด

การศึกษาค้างนี้มีจำนวนอาสาสมัครที่เข้าร่วมน้อย และระยะเวลาการศึกษาเพียง 3 เดือน ซึ่งค่อนข้างสั้น จึงอาจทำให้ไม่เห็นผลการเปลี่ยนแปลงของไขมันพอกตับและพังผืดตับ หากในอนาคตเพิ่มจำนวนอาสาสมัครและระยะเวลาที่ศึกษาเป็นไปได้อาจจะเห็นผลที่ชัดเจนขึ้น

หากในอนาคตมีการศึกษาแล้วได้ผลที่ชัดเจนขึ้น จะสามารถนำมาปรับใช้กับองค์กรได้ เนื่องจากสามารถป้องกันการเกิดหรือลดอาการร้ายแรงของโรคที่จะเกิดขึ้น ทำให้การใช้สวัสดิการหรือลดอัตราการรักษาลง และประชาชนมีสุขภาพที่ดีขึ้นได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช GA 65/66 และทุน Fundamental Fund ประจำปี 2567 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอกสารอ้างอิง

- Abdelbasset, W. K., Tantawy, S. A., Kamel, D. M., Alqahtani, B. A., Elnegamy, T. E., Soliman, G. S., & Ibrahim, A. A. (2020). Effects of high-intensity interval and moderate-intensity continuous aerobic exercise on diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease: A comparative randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*, 99(10), e19471.
- Casaburi, R., Storer, T. W., & Wasserman, K. (1987). Mediation of reduced ventilatory response to exercise after endurance training. *Journal of Applied Physiology*, 63(4), 1533-1538.
- Castera, L., Friedrich-Rust, M., & Loomba, R. (2019). Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 156(5), 1264-1281.
- EASL, EASD, & EASO. (2016). EASL-EASD-EASO Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 64(6), 1388-1402.
- Estes, C., Chan, H. L. Y., Chien, R. N., Chuang, W. L., Fung, J., Goh, G. B., Hu, T. H., Huang, J. F., Jang, B. K., Jun, D. W., Kao, J. H., Lee, J. W., Lin, H. C., Razavi-Shearer, K., Seto, W. K., Wong, G. L., Wong, V. W., & Razavi, H. (2020). Modelling NAFLD disease burden in four Asian regions-2019-2030. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 51(8), 801-811.
- Farrell, G. C., Chitturi, S., Lau, G. K., & Sollano, J. D. (2007). Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 22(6), 775-777.
- Fletcher, G. F., Ades, P. A., Kligfield, P., Arena, R., Balady, G. J., Bittner, V. A., Coke, L. A., Fleg, J. L., Forman, D. E., Gerber, T. C., Gulati, M., Madan, K., Rhodes, J., Thompson, P. D., & Williams, M. A. (2013). Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 128(8), 873-934.
- Hashida, R., Kawaguchi, T., Bekki, M., Omoto, M., Matsuse, H., Nago, T., Takano, Y., Ueno, T., Koga, H., George, J., Shiba, N., & Torimura, T. (2017). Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Journal of Hepatology*, 66(1), 142-152.
- Hashimoto, E., Taniai, M., & Tokushige, K. (2013). Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 28(S4), 64-70.
- Hellsten, Y., & Nyberg, M. (2015). Cardiovascular Adaptations to Exercise Training. *Comprehensive Physiology*, 6(1), 1-32.
- Houghton, D., Thoma, C., Hallsworth, K., Cassidy, S., Hardy, T., Burt, A. D., Tiniakos, D., Hollingsworth, K. G., Taylor, R., Day, C. P., McPherson, S., Anstee, Q. M., & Trenell, M. I. (2017). Exercise reduces liver lipids and visceral adiposity in patients with nonalcoholic steatohepatitis in a randomized controlled trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 15(1), 96-102.
- Houttu, V., Bouts, J., Vali, Y., Daams, J., Grefhorst, A., Nieuwdorp, M., & Holleboom, A. G. (2022). Does aerobic exercise reduce NASH and liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease? A systematic literature review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1032164.
- Kucukoglu, O., Sowa, J. P., Mazzolini, G. D., Syn, W. K., & Canbay, A. (2021). Hepatokines and adipokines in NASH-related hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 74(2), 442-457.
- Kulaputana, O., Kaewpaluk, P., & Sanguanrungrasirikul, S. (2024). Postexercise substrate oxidation is environmental temperature dependent before and after short-term exercise training in obese women. *European Journal of Sport Science*, 24, 139-148.
- Magkos, F., Fraterrigo, G., Yoshino, J., Luecking, C., Kirbach, K., Kelly, S. C., de Las Fuentes, L., He, S., Okunade, A. L., Patterson, B. W., & Klein, S. (2016). Effects of moderate and subsequent progressive weight loss on metabolic function and adipose tissue biology in humans with obesity. *Cell Metabolism*, 23(4), 591-601.
- Montemayor, S., Mascaró, C. M., Ugarriza, L., Casares, M., Llompарт, I., Abete, I., Zulet, M., Martínez, J. A., Tur, J. A., & Bouzas, C. (2022). Adherence to Mediterranean diet and NAFLD in patients with metabolic syndrome: The FLIPAN study. *Nutrients*, 14(15), 3186.

- Nakahara, H., Ueda, S. Y., & Miyamoto, T. (2015). Low-frequency severe-intensity interval training improves cardiorespiratory functions. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 47(4), 789-798.
- Oh, S., Shida, T., Yamagishi, K., Tanaka, K., So, R., Tsujimoto, T., & Shoda, J. (2015). Moderate to vigorous physical activity volume is an important factor for managing nonalcoholic fatty liver disease: A retrospective study. *Hepatology*, 61(4), 1205-1215.
- Oh, S., So, R., Shida, T., Matsuo, T., Kim, B., Akiyama, K., Isobe, T., Okamoto, Y., Tanaka, K., & Shoda, J. (2017). High-intensity aerobic exercise improves both hepatic fat content and stiffness in sedentary obese men with nonalcoholic fatty liver disease. *Scientific Reports*, 7, 43029.
- Su, L., Fu, J., Sun, S., Zhao, G., Cheng, W., Dou, C., & Quan, M. (2019). Effects of HIIT and MICT on cardiovascular risk factors in adults with overweight and/or obesity: A meta-analysis. *PLoS One*, 14(1), e0210644.
- Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 64(1), 73-84.
- Zhang, H. J., He, J., Pan, L. L., Ma, Z. M., Han, C. K., Chen, C. S., Chen, Z., Han, H. W., Chen, S., Sun, Q., Zhang, J. F., Li, Z. B., Yang, S. Y., Li, X. J., & Li, X. Y. (2016). Effects of moderate and vigorous exercise on nonalcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*, 176(8), 1074-1082.
- .