

تأثیر همزمان تمرین‌های تناوبی با شدت بالا (HIIT) و رژیم غذایی پرچرب بر TGF- β 1 و MMP-9 و MMP-2 در بافت چربی زیرپوستی رت‌های نر

ویدا حکیمی^۱، حمید محبی^{۱*}، بهمن میرزایی^۱

چکیده

مقدمه: فیروز بافت چربی در اختلال متابولیسم گلوکز و مقاومت به انسولین در چاقی نقش دارد؛ اما تأثیر ورزش بر پیشرفت فیروز بافت چربی هنوز ناشناخته است. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر همزمان تمرین‌های تناوبی با شدت بالا و رژیم غذایی پرچرب بر TGF- β 1 و MMP-9 و MMP-2 در بافت چربی زیرپوستی رت‌های نر انجام شد.

روش‌ها: سر رت نر نژاد ویستار به صورت تصادفی به ۴ گروه، رژیم غذایی معمولی (ND)، رژیم غذایی پرچرب (HFD)، رژیم غذایی معمولی + تمرین‌های تناوبی با شدت بالا (ND+HIIT) و رژیم غذایی پرچرب + تمرین‌های تناوبی با شدت بالا (HFD+HIIT) تقسیم شدند. پروتکل HIIT شامل هشت مرحله فعالیت با شدت معادل ۹۰ درصد حداکثر ظرفیت دوییدن و دوره استراحت فعال ۲/۵ دقیقه‌ای با شدت معادل ۵۰ درصد MRC به مدت ۱۲ هفته (۵ جلسه در هفته) بود. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، نمونه‌های چربی زیرپوستی و خون جمع‌آوری شدند. برای اندازه‌گیری میزان پروتئین TGF- β 1 از روش وسترن بلات و برای اندازه‌گیری MMP-9، MMP-2، انسولین از روش الایزا استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد القای چاقی با افزایش معنی‌دار میزان TGF- β 1، MMP-9، MMP-2، مقاومت به انسولین همراه بود ($P < 0/0001$) و در مقابل تمرین تناوبی با شدت بالا به همراه رژیم غذایی پرچرب نسبت به گروه رژیم غذایی پرچرب موجب کاهش معنی‌دار میزان TGF- β 1، MMP-9، MMP-2، مقاومت به انسولین می‌شود ($P < 0/0001$).

نتیجه‌گیری: تمرین تناوبی با شدت بالا، ممکن است پیشرفت فیروز بافت چربی را تضعیف و اثر پیشگیرانه بر افزایش اختلالات متابولیسم گلوکز ناشی از رژیم غذایی پرچرب داشته باشد.

واژگان کلیدی: فیروز بافت چربی، ماتریکس متالوپروتئیناز، تمرین‌های تناوبی با شدت بالا، مقاومت به انسولین

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

***نشانی:** رشت، بزرگراه خلیج فارس، دانشگاه گیلان، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، کدپستی: ۴۱۹۹۶۱۳۷۷۶، پست الکترونیک: mohebbi@guilan.ac.ir

مقدمه

افزایش شیوع چاقی نتیجهٔ سبک زندگی کم‌تحرک و مصرف رژیم غذایی پرکالری است و شیوع آن نه تنها در بزرگسالان بلکه در کودکان نیز به‌طور چشم‌گیری رو به افزایش است [۱]. چاقی ارتباط نزدیکی با اختلالات متابولیکی، نظیر دیابت، بیماری‌های قلبی عروقی، بیماری کبد چرب غیر الکلی^۱ و انواع خاصی از سرطان‌ها دارد [۲]. در طول چند دههٔ گذشته، نقش مهم و حیاتی بافت چربی در ایجاد اختلالات متابولیکی مرتبط با چاقی شناخته شده است [۳]. بافت چربی سفید (WAT) محل اولیهٔ ذخیرهٔ انرژی به شکل تری‌گلیسیرید است و به‌عنوان یک غدهٔ درون‌ریز فعال نقش مهمی در تنظیم هموستاز انرژی ایفا می‌کند [۴] و به‌دلیل خاصیت پلاستیسیته‌ای^۲ که دارد در پاسخ به محرک‌های متابولیکی از جمله رژیم غذایی و ورزش، برای تنظیم هموستاز انرژی، بازسازی^۳ می‌شود [۵]. در چاقی به دلیل در دسترس بودن بیش از حد مواد مغذی، هموستاز ذخایر بافت چربی زیر جلدی و احشایی مختل می‌کند و در نهایت موجب گسترش پاتولوژیک ماتریکس خارج سلولی (ECM)، فیروز بیش از حد بافت، التهاب و تجمع چربی اکتوییک می‌شود [۶]. ماتریکس خارج سلولی (ECM) بافت چربی یک ساختار پیچیده و پویا است که به‌طور مداوم در حال بازسازی است [۷] و در عملکردهای مهم سلولی مانند اتصال، مهاجرت، تکثیر و تمایز سلول‌ها و همچنین فرآیندهای بنیادین بافت از جمله تشکیل عروق جدید نقش مهمی دارد [۸]. ماتریکس خارج سلولی در بافت چربی عمدتاً توسط کلاژن‌ها (I, VII)، فیبرونکتین، الاستین، گلیکوزآمینوگلیکان (GAG) و مقدار کمی از لامینین تشکیل می‌شود [۹] و مدولاسیون گردش ECM و اجزای آن توسط عوامل کلیدی که شامل ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) و مهارکننده‌های بافتی متالوپروتئینازها (TIMPs) می‌شود، تنظیم می‌شود [۹].

ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) خانواده‌ای از اندوپپتیدازهای وابسته به روی-کلسیم و بازیگران اصلی درگیر در بازسازی ECM هستند که دارای فعالیت پروتئولیتیکی در هر دو شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی هستند که توانایی تجزیهٔ اتصالات خارج سلولی را دارند [۱۰] و نقش مهمی در مراحل اولیهٔ پیشرفت بیماری‌های مرتبط با چاقی ایفا می‌کنند [۱۱].

تا به امروز حدوداً ۲۸ نوع MMP شناخته شده است که از میان آنها ژلاتینازها (MMP-2 و MMP-9) عمدتاً مسئول تخریب کلاژن نوع IV (یک جزء اصلی ECM) هستند [۱۲]. MMP-2 و MMP-9 در استرومای عروق و اطراف آدیپوسیت‌ها در بافت چربی وجود دارند که نشان دهندهٔ این است که هر دو این MMPها می‌توانند تا حدی مسئول بازسازی ECM و گسترش تراکم عروقی در بافت چربی باشند [۱۳]. علاوه بر این، نقش مهمی در رگ‌زایی و تمایز پره‌آدیپوسیت‌ها به سلول‌های چربی بالغ دارند که می‌توانند منجر به رشد تودهٔ چربی شوند [۱۴، ۱۵].

از سوی دیگر سطح فاکتور رشد تغییر دهندهٔ بتا (TGF- β) عملکردهای مرتبط با رشد را در بافت‌های مختلف کنترل می‌کند [۱۱]. TGF- β سه ایزوفرم ($\beta 1$ ، $\beta 2$ ، $\beta 3$) دارد که ایزوفرم TGF- $\beta 1$ نقش کلیدی در بازسازی ماتریکس خارج سلولی بافت چربی ایفا می‌کند و به‌عنوان یکی از دو مسیر اصلی در تنظیم فیروز بافت چربی شناخته شده است [۱۵]. به‌طور مشابه، هم در انسان و هم در مدل‌های حیوانی در شرایط چاقی، سطوح TGF- $\beta 1$ در گردش خون و بافت‌های چربی بسیار بالا گزارش شده است [۱۶]. نتایج پژوهشی نشان داده است که مهار فارماکولوژیک TGF- $\beta 1$ باعث کاهش تودهٔ بافت چربی به همراه کاهش بیان ژن‌های مرتبط در بازسازی ECM بافت چربی می‌شود [۱۷].

تا به امروز هیچ درمان هدفمندی برای کاهش یا معکوس کردن فیروز بافت چربی وجود ندارد و برخی از تحقیقات فیروز بافت چربی ناشی از چاقی را فرآیندی غیر قابل برگشت در انسان [۱۸] و جوندگان [۱۹، ۲۰] توصیف کرده‌اند. اما شواهد جدید نشان دادند که تمرین‌های ورزشی ممکن است نقش مهمی در بازسازی ECM در موش‌های با رژیم غذایی پرچرب، داشته باشد و پیشرفت فیروز بافت چربی را در مدل‌های حیوانی معکوس کند و با تغییر بیان ژن اجزای ECM به گسترش سالم بافت چربی و حفظ سلامت متابولیکی کمک کند [۲۴-۲۱].

مؤلفه‌های تمرینی از جمله شدت، مدت و نوع تمرین‌های ورزشی در ایجاد سازگاری‌های بافت چربی مؤثر هستند [۲۵]. تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) به دلیل کارایی زمانی و پاسخ‌های فیزیولوژیکی متمایز در مقایسه با دیگر تمرین‌های ورزشی اخیراً بیشتر مورد توجه قرار گرفته است [۲۶]. این تمرین‌ها سازگاری‌های متابولیکی مشابه تمرین‌های تداومی با شدت متوسط در زمان کوتاه‌تر به همراه دارد

1. NAFLD

2. plasticity

3. Remodeling

دسترسی به آب و غذا نیز در طول دوره پژوهشی به صورت آزادانه بود و برای محاسبه روند تغییر وزن، وزن رت‌ها در طول دوره پژوهش هر هفته اندازه‌گیری و ثبت می‌شد. مداخلات رژیم غذایی و تمرین‌های ورزشی به صورت هم‌زمان شروع گردید.

پروتکل تمرینی

در مرحله آشنایی رت‌های گروه‌های تمرینی به مدت ۵ روز به مدت ۱۰ الی ۱۵ دقیقه (در روز اول، حیوانات با سرعت ۵ متر در دقیقه راه رفتند سپس سرعت ۱ متر در دقیقه در روز افزایش یافت) با نحوه دویدن بر روی نوارگردان آشنا شدند [۳۲]. سپس آزمون حداکثر ظرفیت دویدن (MRC^1) اجرا شد. این آزمون شامل تمرین درجه‌بندی شده (بدون شیب) بود که با سرعت ۱۰ متر در دقیقه شروع شد و به تدریج سرعت هر ۳ دقیقه ۳ متر در دقیقه، تا زمان خستگی افزایش یافت. خستگی به معنی عدم توانایی دویدن و رفتن به فضای انتهایی نوارگردان پس از ۵ تحریک مکانیکی (برس نرم) در عرض ۱ دقیقه تعریف شد. میزان سرعت در آخرین مرحله تکمیل شده به عنوان حداکثر سرعت دویدن بر روی نوارگردان ثبت شد [۳۳]. آزمون MRS هر ۲ هفته یکبار به منظور اعمال اضافه بار تکرار شد و شدت تمرین‌های براساس سرعت جدید تغییر داده شد [۳۴] با توجه به اینکه تغییرات MRC درون گروهی بین حیوانات کمتر از ۱۰ درصد بود، پروتکل ورزشی در تمام موش‌های یک گروه آزمایشی یکسان بود.

پروتکل HIIT به مدت ۱۲ هفته و ۵ جلسه در هر هفته طراحی شد و شامل اجرای هشت مرحله فعالیت ۲/۵ دقیقه‌ای با شدت معادل ۹۰ درصد MRC (میانگین سرعت 33 m/min ND+HIIT= و 24 m/min HFD+HIIT=) و با دوره استراحت فعال ۲/۵ دقیقه‌ای با شدت معادل ۵۰ درصد MRC (میانگین سرعت 18 m/min ND+HIIT= و 15 m/min HFD+HIIT=) بود و تمام جلسات با ۱۰ دقیقه گرم کردن شروع و با ۵ دقیقه سرد کردن با سرعت ۵ متر در دقیقه پایان یافت و گروه‌های کنترل نیز ۵ روز در هفته به مدت ۳۰ دقیقه روی نوار گردان خاموش قرار داده می‌شدند [۳۵].

نمونه برداری

پس از دوره ۱۲ هفته تمرین، رت‌های تمامی گروه‌ها به مدت ۴۸ ساعت پس از اتمام آخرین جلسه تمرین و پس از ۱۰-۱۲ ساعت ناشتایی با محلول کتامین (80 mg.kg^{-1}) و زایلازین (10 mg.kg^{-1})

[۲۷] و مقاومت به انسولین را مستقل از تأثیرات آن بر میزان کاهش وزن چربی بدن بهبود می‌بخشد [۲۹، ۲۸].

با این حال، اینکه آیا و/یا چگونه شدت یک برنامه تمرینی ورزشی ممکن است پاسخ‌های تطبیقی را در بافت چربی زیر پوستی تغییر دهد، همچنان مبهم است. اثرات متفاوت HIIT بر سطوح آدیپوکلین در گردش و اندازه چربی در مدل‌های جوندگان این احتمال را مطرح می‌کند که HIIT ممکن است سازگاری‌های قوی‌تری را در بازسازی بافت چربی ایجاد کند [۳۰]. بنابراین، پژوهش حاضر با هدف تعیین بررسی تأثیر هم‌زمان یک دوره تمرین تناوبی با شدت بالا و رژیم غذایی پرچرب بر فاکتور رشد تغییردهنده بتا و میزان MMP-9, MMP-2 در بافت چربی زیر پوستی موش‌های نر طراحی و اجرا گردید.

روش‌ها

روش تحقیق حاضر از نوع تجربی با طرح پس‌آزمون بود. بدین منظور ۲۴ سر رت نر نژاد ویستار (۶ هفته‌ای) از انستیتو پاستور ایران تهیه شدند و پس از انتقال به محل اجرای پژوهش تحت شرایط کنترل شده در شرایط یکسان (دمای محیط 22 ± 5 ، رطوبت ۴۰ الی ۵۰ درصد، چرخه تاریکی و روشنایی ۱۲:۱۲، دسترسی آزاد به آب و غذای مخصوص رت در قفس‌های پلی‌کربنات به صورت ۳ تایی) و عاری از هر آلودگی و بیماری نگهداری شدند.

در پژوهش حاضر به کلیه ملاحظات اخلاقی و دستورالعمل‌های نگهداری حیوانات آزمایشگاهی در تمامی مراحل پژوهش عمل شد و فرایند کلی پژوهش توسط کمیته اخلاق دانشگاه گیلان با کد اخلاقی IR.GUILAN.REC.1402.042 تأیید شد. رت‌ها پس از ۱۴ روز سازگاری با محیط جدید (شامل ۵ روز تمرین روی نوار گردان) و با میانگین وزنی $153/03 \pm 1/28$ قبل از شروع مطالعه به طور تصادفی به ۴ گروه: رژیم غذایی استاندارد (ND)، رژیم غذایی پرچرب (HFD)، رژیم غذایی استاندارد+تمرین تناوبی با شدت بالا (ND+HIIT)، رژیم غذایی پرچرب+تمرین تناوبی با شدت بالا (ND+HIIT) تقسیم شدند.

گروه رژیم غذایی استاندارد و گروه رژیم غذایی پرچرب به مدت ۱۲ هفته به ترتیب رژیم غذایی استاندارد (شامل ۱۰ درصد چربی، ۷۰ درصد از کربوهیدرات و ۲۰ درصد از پروتئین) و رژیم غذایی پرچرب (شامل ۶۰ درصد چربی (مشتق از چربی حیوانی)، ۲۰ درصد کربوهیدرات و ۲۰ درصد پروتئین) را مصرف نمودند [۳۱].

¹ maximal running capacity

به نسبت ۱ به ۲۰۰ برای پوشش دادن نواحی خالی از پروتئین غشاء استفاده گردید.

غشاهای پس ۴ بار شستشو (از هر بار به مدت ۵ دقیقه) با بافر فسفات نمکی حاوی ۰/۰۵ درصد توین ۲۰ در معرض آنتی‌بادی ثانویه کونژوگه با Hrp6 به مدت یک ساعت در دما اتاق قرار گرفتند. پس از شستشوی مجدد با روش قبلی این بار به صورت سه تکرار از کیت (BioRad) که برای آشکارسازی مجموعه‌های ایمنی تشکیل شده استفاده گردید. غشاهای در معرض فیلم رادیوگرافی قرار گرفته و دانسیته‌ی باندها توسط نرم‌افزار Image J اندازه‌گیری و دانسیته باندهای پروتئین هدف در مقابل لودینگ کنترل بنا اکتین نرمالیزه شدند. نتایج به صورت دانسیته نسبی (نسبت به گروه کنترل) ارائه گردیدند.

روش آماری

توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو ویلک بررسی گردید. پس از تأیید توزیع طبیعی داده‌ها و با توجه به هدف تحقیق، از آزمون ANCOVA و تست تعقیبی بونفرونی به منظور مقایسه وزن رت‌ها در هفته اول و انتهای هفته ۱۲ و جهت تعیین معنی‌دار بودن تفاوت میانگین متغیرهای گروه‌های تحقیق از آزمون ANOVA و تست تعقیبی بونفرونی استفاده گردید. تمامی عملیات آماری در سطح معنی‌داری برابر و کمتر از ۵ درصد و با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل شد. نمودارها و جداول نیز با استفاده از نرم‌افزار Excel رسم گردیدند.

یافته‌ها

وزن رت‌ها در طول مراحل اجرای پژوهش در همه گروه‌ها به طور پیوسته در حال افزایش بود (نمودار ۱) و تحلیل داده‌های وزن بدن در انتهای هفته ۱۲ با استفاده از آزمون ANCOVA نشان داد که رژیم غذایی پُرچرب نسبت به رژیم غذایی استاندارد موجب افزایش بیشتر وزن رت‌ها می‌شود که این افزایش از نظر آماری معنی‌دار بود و میانگین وزن در گروه تمرین‌های تناوبی+رژیم غذایی پُرچرب نسبت به گروه رژیم غذایی پُرچرب به طور معنی‌داری کمتر بود. همچنین اگرچه میانگین وزن در گروه تمرین‌های تناوبی+رژیم غذایی معمولی نسبت به گروه رژیم غذایی معمولی کمتر بود اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود.

به صورت تزریق درون صفاقی بیهوش شده و نمونه‌های خونی به طور مستقیم از بطن راست قلب حیوان گرفته و سرم نمونه‌های خونی با سانتریفیوژ (با سرعت 3000 g به مدت ۱۵ دقیقه) جدا شد. نمونه بافت چربی زیر پوستی از ناحیه کشاله ران پای راست برداشته و پس از شستشو با سرم نرمال سالین با استفاده از ازت مایع منجمد شده و سپس در فریزر با دمای -۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

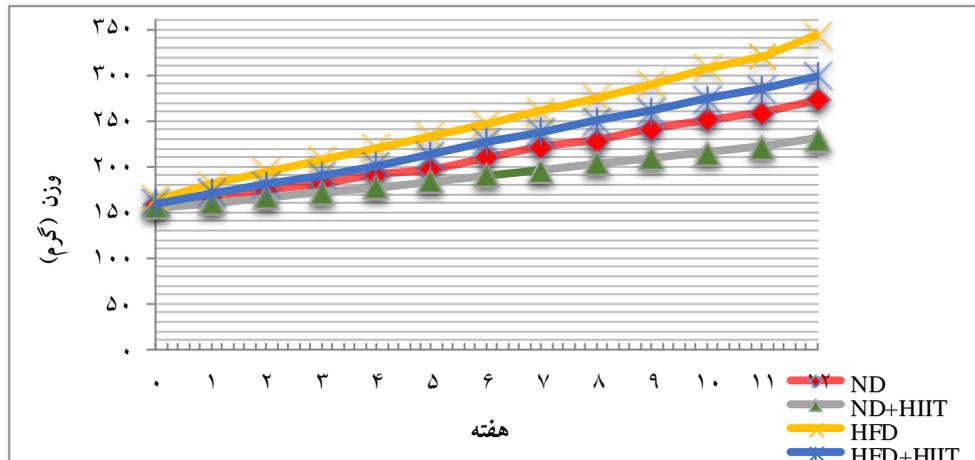
اندازه‌گیری متغیرهای بیوشیمیایی

برای سنجش میزان انسولین، MMP-9 و MMP-2 از روش الایزای ساندویچی با استفاده از کیت‌های (به ترتیب) Rat Insulin ELISA Kit و Rat MMP-2 ELISA Kit (Matrix Metalloproteinase) و Rat Total MMP-9 با شماره کاتالوگ (به ترتیب) MBS724709، E-EL-R0618، DY8174-05 با دقت (به ترتیب) ۰/۰۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر و ۰/۱۹ نانوگرم در میلی‌لیتر و ۵۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر تهیه شده از شرکت (به ترتیب) MyBioSource، RnDSYSTEMS، Elabscience مطابق با روش مندرج در برشور کیت استفاده شد. همچنین برای اندازه‌گیری گلوکز از کیت گلوکز (شرکت پارس آزمون، ایران) به روش گلوکز اکسیداز با حساسیت ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر اندازه‌گیری شد. مقاومت به انسولین، مطابق مدل هومئوستاز ارزیابی مقاومت به انسولین (IR-HOMA) به صورت نسبت انسولین ناشتا (میکرو واحد بر میلی‌لیتر) × گلوکز ناشتا (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) / (۲۴۳۰) محاسبه شد [۳۶].

در این مطالعه برای سنجش میزان سنتز پروتئین TGF-β1 بافت چربی از روش وسترن بلات استفاده شد. ابتدا، برای تهیه هموژنه ۱۰ درصد وزنی حجم بافت چربی از بافر ریپا (شرکت سیگما) حاوی مهارکننده پروتئاز کوکتیل (سیگما) استفاده شد و غلظت تام پروتئین با روش برآدفورد (سیگما) اندازه‌گیری شد. سپس پروتئین موردنظر در ژل ۱۰ درصد دناتورده کننده پلی‌آکریل آمید حاوی سدیم دودسیل سولفات^۲ با دستگاه الکتروفورز تفکیک گردید. بعد از تفکیک باندهای پروتئینی بر روی غشای پلی وینیلیدین دی فلوراید سیگما منتقل شد. بعد از استفاده از بافر بلاکینگ از آنتی‌بادی اولیه خرگوشی ضد پروتئین‌های TGFβ1 ساخت شرکت سانتا کروز با کد sc-146

1. Inguinal

2. Sodium dodecyl sulfate

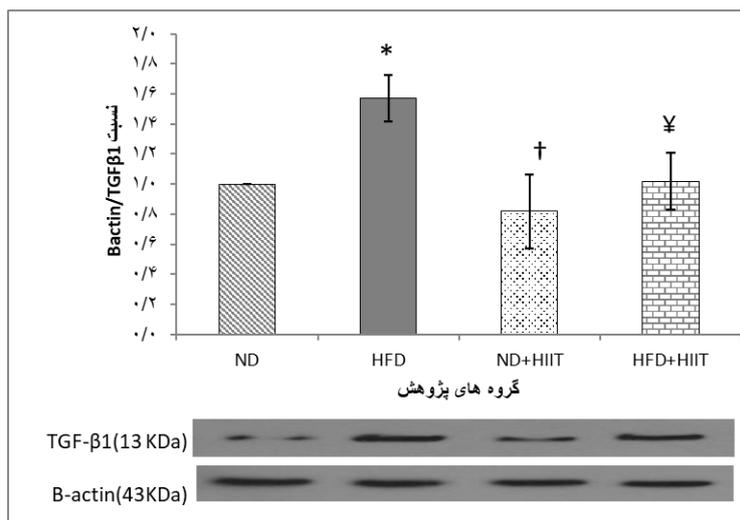


نمودار ۱- تغییرات وزنی رت‌ها در گروه‌های مختلف پژوهش تغییرات وزن بدن

ND: رژیم غذایی استاندارد، HFD: رژیم غذایی پرچرب، ND+HIIT: رژیم غذایی استاندارد+تمرین تناوبی با شدت بالا، HFD+HIIT: رژیم غذایی پرچرب+تمرین تناوبی با شدت بالا

معمولی باعث افزایش معنی‌داری در بیان این پروتئین می‌شود ($P < 0/0001$) و تمرین‌های تناوبی+رژیم غذایی نرمال موجب کاهش معنی‌دار TGF- β 1 نسبت به گروه رژیم غذایی معمولی ($P < 0/0001$) می‌شود و تمرین‌های تناوبی+رژیم غذایی پرچرب موجب کاهش معنی‌دار TGF- β 1 نسبت به رژیم غذایی پرچرب ($P < 0/0001$) شد (نمودار ۲).

اثرات هم‌زمان رژیم غذایی (HFD, ND) و تمرین‌های تناوبی شدید بر میزان MMP-9 و MMP-2 و بیان پروتئین TGF- β 1 در بافت چربی زیرپوستی و شاخص‌های متابولیکی: نتایج آزمون آنوا نشان داد که تفاوت معنی‌داری در میزان بیان پروتئین TGF- β 1 در بافت چربی در گروه‌های تحقیق وجود دارد ($F = 20/90, P < 0/0001$) و در آزمون تعقیبی بونفرونی مشخص شد که رژیم غذایی پرچرب نسبت به رژیم غذایی

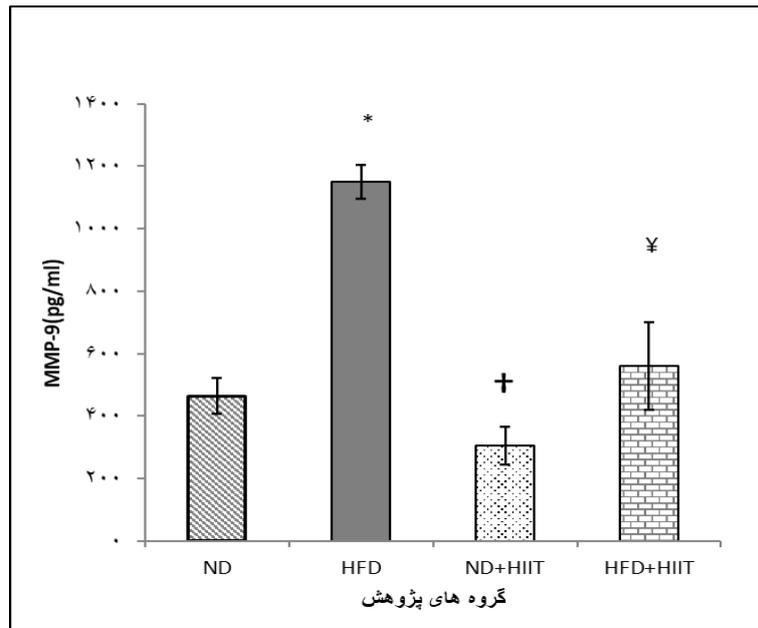


نمودار ۲- مقادیر پروتئینی TGF- β 1 چربی زیر پوستی

* معنی‌داری نسبت به گروه رژیم غذایی معمولی. † معنی‌داری نسبت به گروه رژیم غذایی معمولی. ‡ معنی‌داری نسبت به گروه تمرین‌های تناوبی+رژیم غذایی معمولی

معنی‌داری در میزان MMP-9 در گروه تمرین‌های تناوبی+رژیم غذایی پُرچرب نسبت به گروه رژیم غذایی پُرچرب مشاهده شد ($P < ۰/۰۰۰۱$). همچنین کاهش معنی‌داری در میزان MMP-9 در گروه تمرین‌های تناوبی+رژیم غذایی معمولی نسبت به گروه رژیم غذایی معمولی ($P = ۰/۰۲۷$) وجود دارد (نمودار ۳).

نتایج حاصل از آزمون آنوا نشان می‌دهد که تفاوت معنی‌داری در میزان MMP-9 بافت چربی در گروه‌های مختلف پژوهش ($F=۱۱۰/۲۱$ ، $P < ۰/۰۰۰۱$) وجود دارد که نتایج مربوط به مقایسه جفتی گروه‌ها که با استفاده از آزمون تعقیبی بونفرونی انجام شده است به شرح ذیل است. افزایش معنی‌دار در میزان MMP-9 در گروه رژیم غذایی پُرچرب نسبت به در گروه رژیم غذایی معمولی وجود دارد ($P < ۰/۰۰۰۱$). کاهش

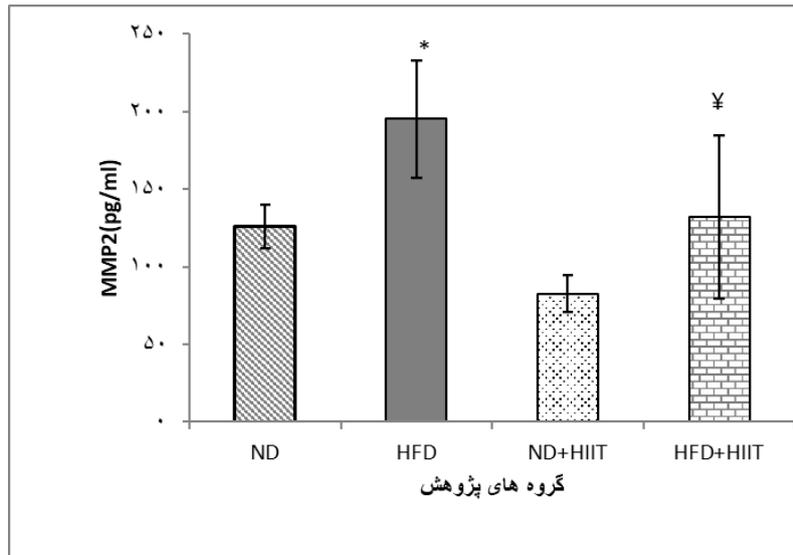


نمودار ۳- مقادیر چربی زیر پوستی در گروه‌های مختلف پژوهش

* معنی‌داری نسبت به گروه رژیم غذایی معمولی. † معنی‌داری نسبت به گروه رژیم غذایی معمولی. ‡ معنی‌داری نسبت به گروه تمرین‌های تناوبی+رژیم غذایی معمولی

همچنین در گروه رژیم غذایی پُرچرب نسبت به گروه رژیم غذایی معمولی افزایش معنی‌دار در سطوح سرمی گلوکز و انسولین و شاخص مقاومت به انسولین مشاهده شده است ($P < ۰/۰۰۰۱$). در گروه تمرین‌های تناوبی شدید+رژیم غذایی پُرچرب نسبت به گروه رژیم غذایی پُرچرب کاهش معنی‌دار سطوح گلوکز سرمی ($P < ۰/۰۰۰۱$) و شاخص مقاومت به انسولین ($P < ۰/۰۰۰۱$) و عدم تغییر معنی‌دار در سطوح انسولین ($P = ۰/۱۴۹$) مشاهده شد. در گروه تمرین‌های تناوبی+رژیم غذایی معمولی نسبت به گروه رژیم غذایی معمولی سطوح سرمی گلوکز و انسولین و مقاومت به انسولین تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P > ۰/۰۵$) (جدول ۱).

براساس نتایج تحلیل داده‌ها، در میزان MMP-2 بافت چربی زیرپوستی گروه‌های تحقیق تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($F=۱۱/۳۳$ ، $P < ۰/۰۰۰۱$) که نتایج آزمون تعقیبی نشان داد رژیم غذایی پُرچرب در مقایسه با رژیم غذایی معمولی موجب افزایش معنی‌دار ($P = ۰/۰۱۲$) MMP-2 می‌شود. اما در گروه تمرین‌های تناوبی+ رژیم غذایی معمولی در مقایسه با گروه رژیم غذایی معمولی ($P = ۰/۲۲۸$) در میزان MMP-2 تغییر معنی‌داری مشاهده نشد. همچنین تغییرات MMP-2 در گروه تمرین‌های تناوبی+رژیم غذایی پُرچرب نسبت به گروه رژیم غذایی پُرچرب به‌طور معنی‌داری کمتر بود ($P = ۰/۰۲۵$) (نمودار ۴).



نمودار ۴- مقادیر MM2 چربی زیر پوستی در گروه‌های مختلف پژوهش

* معنی داری نسبت به گروه رژیم غذایی معمولی † معنی داری نسبت به گروه تمرین‌های تناوبی+ رژیم غذایی معمولی

جدول ۱- مقادیر سرمی انسولین، گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین

متغیرها	گروه‌های بدون تمرین		گروه‌های تمرین کرده	
	ND	HFD	ND+HIIT	HFD+HIIT
گلوکز (میلی گرم بر دسی لیتر)	۸۳/۵±۳/۱	۱۳۹±۱۰/۲۶*	۸۰/۹±۴/۶	۱۲۸/۳±۱۰/۱†
انسولین (IU بر میلی لیتر)	۱۰/۵۱±۴/۳	۱۵/۵۳±۴/۸*	۱۰/۰۴±۳/۶	۱۲/۲۷±۲/۳۲
شاخص مقاومت به انسولین	۲/۱±۰/۱۰	۵/۳۵±۰/۵۸*	۲/۰۱±۰/۲۲	۴/۱۳±۰/۵†

* معنی داری نسبت به گروه رژیم غذایی معمولی

† معنی داری نسبت به گروه رژیم غذایی پُرچرب

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد ۱۲ هفته تمرینات تناوبی شدید به همراه رژیم غذایی پُرچرب نسبت به رژیم غذایی پُرچرب موجب وزن کمتر و بهبود غلظت گلوکز خون و مقاومت کمتری به انسولین می‌شود.

این نتایج نشان می‌دهد تمرین‌های تناوبی شدید در درمان اختلال متابولیسم گلوکز سیستمیک ناشی از رژیم غذایی پُرچرب مؤثر است. همسو با مطالعه حاضر، نتایج مطالعات بسیاری از بهبود مقاومت به انسولین پس از تمرین‌های تناوبی با شدت بالا حمایت کردند [۳۶، ۳۷]. اکنون به‌طور کلی ثابت شده است که بافت چربی نه تنها به‌عنوان یک انبار اصلی ذخیره چربی‌ها عمل می‌کند، بلکه نقش مهمی در حفظ هموستاز متابولیک سیستمیک ایفا می‌کند [۳۸] و ارتباط مؤثری بین عملکرد بافت چربی و اختلالات

متابولیسم گلوکز ناشی از چاقی وجود دارد [۳۹]. نتایج تحقیقات متعددی نشان می‌دهند که فیروز بافت چربی، که نشانه‌ای از اختلال عملکرد بافت چربی است، باعث التهاب و در نهایت باعث ایجاد مقاومت به انسولین می‌شود [۴۰، ۴۱، ۴۲]. بنابراین به‌نظر می‌رسد مهار فیروز و التهاب بافت چربی به‌عنوان یک رویکرد درمانی امیدوارکننده برای کاهش اختلالات متابولیکی مرتبط با چاقی باشد [۴۲، ۴۳]. فعالیت ورزشی با شدت بالا یک راهبرد جدید برای پیشگیری و درمان چاقی است و توانایی تغییر ساختار بافت چربی و گسترش سالم بافت را دارد [۴۴] با این حال، سازکارهای اساسی مزیت‌های این نوع تمرین‌های بر بافت چربی (مستقل از کاهش وزن) هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است.

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد ۱۲ هفته رژیم غذایی پُرچرب با افزایش ۵۵ درصدی میزان MMP-2 و ۱۴۸ درصدی MMP-9 و

۵۷ درصدی TGF- β 1 همراه بود که به تغییرات عوامل تنظیم‌کننده بازسازی ماتریکس خارج سلولی و احتمالاً وقوع فیروز در بافت چربی زیر پوستی ناشی از مصرف رژیم غذایی پُرچرب اشاره دارد. برخی از تحقیقات همسو با نتایج تحقیق حاضر افزایش فاکتورهای مرتبط با اجزای بازسازی ECM در بافت چربی نظیر TGF- β 1 که منجر به رسوب کلاژن بیشتر در نتیجه فیروز بافت و اختلال در هموستاز متابولیک را در پی مصرف رژیم غذایی پُرچرب و در شرایط چاقی گزارش نموده‌اند [۴۷-۴۵].

در مطالعه حاضر ۱۲ هفته تمرین‌های HIIT به همراه رژیم غذایی معمولی موجب تغییراتی در برخی عوامل تنظیم‌کننده بازسازی ماتریکس خارج سلولی از جمله کاهش ۵۲ درصدی MMP-9 و ۲۲ درصدی TGF- β 1 و عدم تغییر معنی‌دار MMP-2، گلوکز، انسولین و مقاومت به انسولین گردید و اما مهم‌ترین نتایج تحقیق حاضر نقش مهم تمرین‌های HIIT در جلوگیری از افزایش وزن و کاهش معنی‌دار مقاومت به انسولین ناشی از رژیم غذایی پُرچرب و کاهش ۱۰۴ درصدی MMP-9، ۳۲ درصدی MMP-2 و ۳۵ درصدی TGF- β 1 بود. یافته‌های تحقیق حاضر با نتایج برخی مطالعات قبلی مبنی بر تأخیر یا معکوس شدن فیروز در بافت چربی متعاقب تمرین‌های ورزشی هم‌خوان می‌باشد. همسو با مطالعه حاضر، فیاضی و همکاران دریافتند که سطح بیان mRNA تنظیم شده TGF- β 1 و COL1A1 در موش‌های چاق شده با رژیم غذایی پُرچرب به‌طور قابل توجهی با ۸ هفته فعالیت ورزشی کاهش و با ترکیب ورزش و رژیم غذایی (رژیم غذایی معمولی) سرکوب می‌شود [۲۱]. Ziegler و همکاران نیز کاهش فیروز بافت چربی اپیدیدیم و سطوح بیان ژن TGF- β در پاسخ به فعالیت ورزشی داوطلبانه با مقاومت فزاینده را در موش‌های بالغ و مسن گزارش کرده‌اند [۴۸]. در مطالعه دیگر تعامل هم‌زمان تمرین‌های تناوبی با شدت بالا و رژیم غذایی پُرچرب موجب کاهش ۶۶ درصدی بیان نسبی ژن TGF- β 1 در بافت چربی زیر پوستی رت‌ها گردید [۴۹].

TGF- β 1 یک سایتوکین پروفیبروتیک و به‌عنوان یک تنظیم‌کننده فیزیولوژیکی مهم سلول‌های چربی توصیف شده است [۱۱] و به‌طور قابل توجهی ژن‌های پروفیبروتیک را برای بازسازی ECM (کلاژن VI، CCN2/CTGF، TIMP1) از طریق چندین مسیر هم‌پوشانی سیگنال/عامل رونویسی از جمله SMADs، JNK و ERKs و MRTFA/SRF در تمام مراحل تمایز سلول‌های چربی

افزایش می‌دهد [۵۰]. حذف ژنتیکی TGF- β 1 از بافت چربی منجر به کاهش فیروز و اختلالات متابولیکی از جمله مقاومت به انسولین می‌شود [۱۱]. در مطالعه ما نیز کاهش بیان TGF- β 1 در بافت چربی زیر پوستی بعد از ۱۲ هفته فعالیت ورزشی تناوبی با شدت بالا در هر دو گروه از رژیم‌های غذایی مشاهده شد. بنابراین کاهش بیان TGF β 1 ناشی از فعالیت ورزشی ممکن است موجب کاهش بیان ژن‌های دخیل در سنتز کلاژن‌های ماتریکس خارج سلولی و یک سازگار محافظتی در برابر فیروزه شدن بافت چربی در اثر رژیم غذایی پُرچرب باشد. یکی از سازکارهای احتمالی کاهش بیان TGF- β 1 در پی تمرین‌های تناوبی با شدت بالا، به‌دلیل سازگاری‌های آنتی‌اکسیدانی حاصل از این تمرین‌های باشد. زیرا TGF- β 1 با القای NADPH اکسیداز و سرکوب فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدانی که منجر به عدم تعادل ردوکس می‌شود و می‌تواند تولید ROS میتوکندری را در انواع مختلف سلول افزایش دهد. از سوی دیگر، عدم تعادل ردوکس به‌دلیل افزایش ROS و/یا کاهش آنتی‌اکسیدان‌ها، بیان ژن TGF- β 1 را القا می‌کند و این چرخه معیوب باعث افزایش فعالیت TGF- β 1 می‌شود [۵۱]. تمرین‌های ورزشی منظم موجب افزایش فعالیت آنزیم‌هایی آنتی‌اکسیدانی مانند، به‌ویژه سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT) و گلوکوتیون پراکسیداز (GPX) می‌شود [۵۲]. این افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی قادر خواهد بود با اثرات رادیکال‌های آزاد مقابله کند یا به‌عبارت دیگر تولید ROS را به حداقل برساند. سطوح پایین ROS فعال شدن فرم نهفته TGF- β 1 را سرکوب می‌کند و منجر به سطوح پایین TGF- β 1 در بافت می‌شود [۵۳]. در رابطه با سازگار احتمالی دیگر، این فرضیه نیز مطرح است که تمرین‌های ورزشی موجب افزایش سیگنال‌های رگ‌زایی از طریق تنظیم فاکتورهای مؤثر و افزایش چگالی مویرگی با افزایش خون‌رسانی به بافت چربی می‌شود [۲۴]. افزایش خون‌رسانی به بافت کاهش بیان HIF-1 α و کاهش التهاب و در نهایت کاهش بیان TGF- β 1 می‌شود. در گروه تمرین HIIT به همراه رژیم غذایی پُرچرب افزایش میزان VEGF و کاهش HIF-1 α (نتایج ارائه نشده) مشاهده شد که مؤید این فرضیه است.

ورزش می‌تواند ابزار مفیدی برای کنترل فعالیت ماتریکس متالوپروتئینازها باشد. مطالعات قبلی نشان داد که ورزش به صورت حاد و مزمن غلظت MMP-2 و MMP-9 در پلازما و عضله اسکلتی و قلب را تغییر می‌دهد [۵۴، ۵۵]. اما در خصوص

تخریب اجزای ECM و فعال‌سازی فاکتورهای رشدی کمک می‌کند (۵۷). کاهش میزان MMP-2 و MMP-9 در گروه‌های تمرینی را می‌توان به دلیل تأثیر فعالیت ورزشی بر بیان بیشتر مهارکننده‌های این آنزیم‌ها نظیر TIMPs و سرکوب کاسپاز ۱ و همچنین اجزای التهابی گیرنده NOD مانند خانواده ۳ (NLRP3) و عوامل تحریک‌کننده آن مانند پروتئین میان‌کنش کننده با تیوردوکسین (TXNIP) و p62 و سیتوکین‌های پیش التهابی عنوان کرد (۶۰). محدودیت‌های پژوهش حاضر شامل عدم اندازه‌گیری میزان فعالیت آنزیم‌های MMP-2 و MMP-9 توسط زیموگرافی و عوامل مؤثر بر میزان این MMPs نظیر مهارکننده بافتی متالوپروتئینازها و همچنین عدم بررسی مسیر سیگنالینگ پایین دست TGF- β 1 و اندازه‌گیری میزان و کیفیت کلاژن (ساختار یا سفتی) است که احتمالاً در روند فیروز بافت چربی مؤثر هستند؛ بنابراین در مطالعات آتی بهتر است مورد بررسی قرار بگیرند تا به ارائه تصویری کامل از سازگاری ECM در پاسخ به ورزش کمک کنند.

نتیجه‌گیری

در مجموع، نتایج مطالعه ما نشان می‌دهد تمرین‌های تناوبی با شدت بالا به واسطه تأثیر بر TGF- β 1، MMP-2، MMP-9، توانایی بازسازی ماتریکس خارج سلولی بافت چربی را دارد و در نتیجه گسترش سالم بافت چربی را تسهیل و هموستاز گلوکز را بهبود بخشد و ممکن است فیروز بافت چربی را به تأخیر بیندازد. باین‌حال، مطالعات جدید برای بررسی تأثیرات فعالیت ورزشی با شدت و مدت و فرکانس‌های مختلف بر عوامل دخیل در فرایند فیروز بافت چربی مورد نیاز است.

سپاسگزاری

مقاله‌ی حاضر از طرح رساله دکتری تخصصی دانشکده‌ی علوم ورزشی دانشگاه گیلان استخراج شده است. بدینوسیله از زحمات کلیه‌ی دستیاران تشکر و قدردانی می‌گردد. نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچگونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

اثر فعالیت ورزشی بر ژلاتینازهای بافت چربی، مطالعات بسیار محدودی صورت گرفته است. همسو با نتایج این پژوهش نتایج مطالعه Duarte و همکاران نشان داد تمرین مقاومتی فزاینده موجب کاهش بافت چربی زیر پوستی و احشایی به همراه کاهش میزان بیان ژن MMP-9، TGF- β و کاهش فعالیت MMP-2 در موش‌های ماده اوارکتومی شده، می‌شود [۵۶]. در مطالعه دیگر تمرین‌های مقاومتی با حجم کم موجب تغییر در مقدار و فعالیت MMP-2 در بافت چربی احشایی نشد اما در مقابل، حجم بالاتر این تمرین‌های باعث کاهش فعالیت MMP-2 در موش‌های صحرایی سالم و تأخیر در فرآیند چربی‌زایی شد [۵۷]. نتایج مطالعه دیگر نشان داد دو نسخه تمرین ورزشی تداومی با شدت متوسط و تناوبی با شدت بالا بدون تأثیر بر وزن بدن موجب کاهش MMP-9 و اندازه سلول‌های چربی را در بافت چربی زیرپوستی شکم افراد مبتلا به چاقی شد [۲۶]. در تضاد با یافته‌های پژوهش حاضر، اخیراً نتایج مطالعه نشان داد که مدل‌سازی سندرم متابولیک به واسطه رژیم غذایی پُرچرب به مدت ۱۲ هفته در رت‌های ویستار موجب کاهش بیان ژن MMP-2 در بافت چربی شد و تمرین‌های تناوبی موجب افزایش بیان این آنزیم می‌شود (۵۸) و Pincu و همکاران در پژوهشی نشان دادند رژیم غذایی پُرچرب باعث تجمع کلاژن شده و بیان ژن بیشتر پروتئین‌های ECM از جمله MMPs، TIMPs و COL1A را در بافت چربی اپیدیدیم می‌شود. با این حال، تمرین ورزشی سطوح این mRNA این فاکتورها را تغییر نداد. البته باید به این نکته اشاره کرد که در این پژوهش محققین از نمونه کوچکی در گروه تمرینی (۳ موش) استفاده کرده بودند که تفسیر یافته‌ها را محدود می‌کند (۵۹). اگرچه دلایل این نتایج متضاد مشخص نیست اما ممکن است این تناقض به دلیل تفاوت در وضعیت متابولیسمی آزمودنی‌ها قبل از شروع تمرین‌های ورزشی و همچنین نوع بافت چربی هدف برا اندازه‌گیری شاخص‌های مورد نظر باشد و یا تأییدی بر فرضیه زیر باشد که بیان می‌کند فعالیت ورزشی در تضعیف عوامل مؤثر بر ایجاد فیروز که اغلب در بافت چربی با افزایش وزن رخ می‌دهد، مؤثر است اما ممکن است در کاهش فیروز موجود در بافت چربی مؤثر نباشد (۲۶).

MMP-2 و MMP-9 نقش عملکردی در توسعه و سازمان‌دهی ساختاری بافت چربی دارد به بازسازی بافت چربی از طریق

مآخذ

1. Lim HJ, Xue H, and Wang Y. Global trends in obesity. *Handbook of Eating and Drinking: Interdisciplinary Perspectives*. 2020; 1217-1235.
2. Björndal B, et al. Different adipose depots: their role in the development of metabolic syndrome and mitochondrial response to hypolipidemic agents. *Journal of obesity*. 2011; 2011.
3. Sun K, Kusminski CM, and Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *The Journal of clinical investigation*. 2011; 121(6):2094-2101.
4. Lu X, et al. Mitophagy controls beige adipocyte maintenance through a Parkin-dependent and UCP1-independent mechanism. *Science signaling*. 2018; 11(527):eaap8526.
5. Li S, et al. Fight against fibrosis in adipose tissue remodeling. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2021; 321(1):E169-E175.
6. Ruiz-Ojeda FJ, et al. Extracellular matrix remodeling of adipose tissue in obesity and metabolic diseases. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(19):4888.
7. Marcelin G, and Clément K. The multifaceted progenitor fates in healthy or unhealthy adipose tissue during obesity. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2021; 22(4):1111-1119.
8. Lu P, et al. Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2011; 3(12):a005058.
9. Marcelin G, Gautier EL, and Clément K. Adipose tissue fibrosis in obesity: etiology and challenges. *Annual Review of Physiology*. 2022; 84:135-155.
10. Robert S, et al. Involvement of matrix metalloproteinases (MMPs) and inflammasome pathway in molecular mechanisms of fibrosis. *Bioscience reports*. 2016; 36(4).
11. de Sousa Neto IV, et al. Adipose tissue extracellular matrix remodeling in response to dietary patterns and exercise: molecular landscape, mechanistic insights, and therapeutic approaches. *Biology*. 2022; 11(5):765.
12. Berg G, Barchuk M, and Miksztowicz V. Behavior of metalloproteinases in adipose tissue, liver and arterial wall: An update of extracellular matrix remodeling. *Cells*. 2019; 8(2):158.
13. Miksztowicz V, et al. Metalloproteinase 2 and 9 activity increase in epicardial adipose tissue of patients with coronary artery disease. *Current vascular pharmacology*. 2017; 15(2):135-143.
14. Bouloumié A, et al. Adipocyte produces matrix metalloproteinases 2 and 9: involvement in adipose differentiation. *Diabetes*. 2001; 50(9): 2080-2086.
15. Ye RZ, et al. Fat cell size: measurement methods, pathophysiological origins, and relationships with metabolic dysregulations. *Endocrine reviews*. 2022; 43(1): 35-60.
16. Yadav H, et al. Protection from obesity and diabetes by blockade of TGF- β /Smad3 signaling. *Cell metabolism*. 2011; 14(1): 67-79.
17. Toyoda S, et al. Transforming growth factor β 1 signaling links extracellular matrix remodeling to intracellular lipogenesis upon physiological feeding events. *Journal of Biological Chemistry*. 2022; 298(4).
18. Liu Y, et al. Accumulation and changes in composition of collagens in subcutaneous adipose tissue after bariatric surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2016; 101(1):293-304.
19. Lumeng CN, Bodzin JL, and Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *The Journal of clinical investigation* 2007; 117(1):175-184.
20. Zamarron BF, et al. Macrophage proliferation sustains adipose tissue inflammation in formerly obese mice. *Diabetes*. 2017; 66(2):392-406.
21. Javaid HMA, et al. Exercise inhibits NLRP3 inflammasome activation in obese mice via the anti-inflammatory effect of meteorin-like. *Cells*. 2021; 10(12):3480.
22. Nigro P, et al. Exercise training promotes sex-specific adaptations in mouse inguinal white adipose tissue. *Diabetes*. 2021; 70(6):1250-1264.
23. Kawanishi N, et al. Exercise training attenuates adipose tissue fibrosis in diet-induced obese mice. *Biochemical and biophysical research communications*. 2013; 440(4):774-779.
24. Nigro P, Vamvini M, Yang J, Caputo T, Ho L, and et al. Exercise training remodels inguinal white adipose tissue through adaptations in innervation, vascularization, and the extracellular matrix. *Cell Rep*. 2023; 42(4):112392.
25. Ghafari Homadini S, Asad MR, Bazgir B, Rahimi M. Effects of High Intensity Interval Training and Moderate-Intensity Continuous Training on VEGF Gene Expression in Visceral and Subcutaneous Adipose Tissues of Male Wistar Rats. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2017; 19(3):170-176
26. Ahn C, et al. Exercise training remodels subcutaneous adipose tissue in adults with obesity even without weight loss. *The Journal of Physiology*. 2022; 600(9):2127-2146.
27. Marcinko K, et al. High intensity interval training improves liver and adipose tissue insulin sensitivity. *Molecular metabolism*. 2015; 4(12):903-915.
28. Maharjan BR, et al. Exercise induces favorable metabolic changes in white adipose tissue preventing high-fat diet obesity. *Physiological reports*. 2021; 9(16):e14929.
29. Sultana RN, et al. The effect of low-volume high-intensity interval training on body composition and cardiorespiratory fitness: a systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*. 2019:1-35.
30. Shirvani H, and Arabzadeh E. Metabolic cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue in high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training by regulation of PGC-1 α . *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. 2020; 25:17-24.

31. Khalafi M, et al. The effect of high intensity interval training and moderate intensity continuous training on mitochondrial content and pgc-1 α of subcutaneous adipose tissue in male rats with high fat diet induced obesity. *Journal of Sport Biosciences*. 2018; 10(3):297-315.
32. Moreira JB, et al. High-versus moderate-intensity aerobic exercise training effects on skeletal muscle of infarcted rats. *Journal of applied physiology*. 2013; 114(8):1029-1041.
33. Høydal MA, et al. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2007; 14(6): 753-760.
34. Shamsi MM, et al. Combined effect of aerobic interval training and selenium nanoparticles on expression of IL-15 and IL-10/TNF- α ratio in skeletal muscle of 4T1 breast cancer mice with cachexia. *Cytokine*. 2017; 90:100-108.
35. Martinez-Huenschullán SF, et al. Constant-moderate and high-intensity interval training have differential benefits on insulin sensitive tissues in high-fat fed mice. *Frontiers in Physiology*. 2019; 10:459.
36. Sâmpolean D, et al. The prognosis of glycoregulation disturbances and insulin secretion in alcoholic and C virus liver cirrhosis. *Romanian journal of internal medicine*. 2009; 47(4):387-392.
۳۷. خلفی م، محبی ح، کریمی پ. تأثیر تمرین تناوبی با شدت بالا بر سطوح سرمی آیریزین و هورمون رشد فیروبلاستی ۲۱ (FGF-۲۱) و مقاومت به انسولین در رت‌های نر چاق. *مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران*. ۱۳۹۷; ۲۰ (۳): ۱۱۶-۱۲۶.
38. Stern JH. and Scherer PE. Advances in our understanding of adipose tissue homeostasis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015; 11(2):71-72.
39. Karpe F, and Tan G. Adipose tissue function in the insulin-resistance syndrome. *Biochemical Society Transactions*. 2005; 33(5):1045-1048.
40. Hasegawa Y, et al. Repression of adipose tissue fibrosis through a PRDM16-GTF2IRD1 complex improves systemic glucose homeostasis. *Cell metabolism*. 2018; 27(1):180-194. e6.
41. Lawler HM, et al. Adipose tissue hypoxia, inflammation, and fibrosis in obese insulin-sensitive and obese insulin-resistant subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016; 101(4):1422-1428.
42. Lee CH, et al. Betalains, phase II enzyme-inducing components from red beetroot (*Beta vulgaris* L.) extracts. *Nutrition and cancer*. 2005; 53(1):91-103.
43. Sun K, et al. Endotrophin triggers adipose tissue fibrosis and metabolic dysfunction. *Nature communications*. 2014; 5(1):3485.
44. Nigro P, et al. Exercise training remodels inguinal white adipose tissue through adaptations in innervation, vascularization, and the extracellular matrix. *Cell reports*. 2023; 42(4).
45. Muir LA, et al. Adipose tissue fibrosis, hypertrophy, and hyperplasia: Correlations with diabetes in human obesity. *Obesity*. 2016; 24(3):597-605.
46. Buechler C, Krautbauer S and Eisinger K. Adipose tissue fibrosis. *World journal of diabetes*. 2015; 6(4):548.
47. Jones JE, et al. The adipocyte acquires a fibroblast-like transcriptional signature in response to a high fat diet. *Scientific Reports*. 2020; 10(1):2380.
48. Ziegler A, et al. An anti-inflammatory phenotype in visceral adipose tissue of old lean mice, augmented by exercise. *Scientific Reports*. 2019; 9(1):12069.
۴۹. فیاضی ش، قراخانلو ر، ملانوری م، رضاگردی م. تأثیر یک دوره تمرین تناوبی پر شدت بر بیان ژن فاکتور رشد تغییردهنده بتا (TGF- β 1) و اندازه سلول‌ها در بافت چربی زیر جلدی رت‌های تغذیه شده با غذای پُرچرب. *دانشور پزشکی*. ۱۴۰۲؛ ۳۱(۲):۹۴-۸۳.
50. Maharjan BR, et al. The Effect of TGF β 1 in Adipocyte on Inflammatory and Fibrotic Markers at Different Stages of Adipocyte Differentiation. *Pathophysiology*. 2022; 29(4): 640-649.
51. Liu RM and Desai LP. Reciprocal regulation of TGF- β and reactive oxygen species: A perverse cycle for fibrosis. *Redox biology*. 2015; 6:565-577.
52. Azizbeigi K, et al. Antioxidant enzymes and oxidative stress adaptation to exercise training: Comparison of endurance, resistance, and concurrent training in untrained males. *Journal of exercise science & fitness*. 2014; 12(1):1-6.
53. Widiastuti IAE, et al. Exercise adaptations and TGF- β 1 levels in recreational cyclists. *Annals of Medicine and Surgery*. 2021; 70:102872.
54. Bellafiore, M., et al., The involvement of MMP-2 and MMP-9 in heart exercise-related angiogenesis. *Journal of translational medicine*. 2013; 11(1):1-7.
55. Urso ML, et al. Effects of exercise training on the matrix metalloprotease response to acute exercise. *European journal of applied physiology*. 2009; 106:655-663.
56. Duarte FO, et al. Physical training improves visceral adipose tissue health by remodelling extracellular matrix in rats with estrogen absence: A gene expression analysis. *International Journal of Experimental Pathology*. 2017; 98(4):203-213.
57. de Sousa Neto IV, et al. Effects of resistance training volume on MMPs in circulation, muscle and adipose tissue. *International Journal of Sports Medicine*, 2017; 38(04):307-313.
58. Pincu Y, Huntsman HD, Zou K, De Lisio M, Mahmassani ZS, Munroe MR, Garg K, Jensen T, Boppart MD. Diet-induced obesity regulates adipose-resident stromal cell quantity and extracellular matrix gene expression. *Stem Cell Research*. 2016 Jul 1;17(1):181-90.
59. Banihashemi M, et al. Influence of high intensity interval training on adipose tissue PAI-2 and MMP-2 mRNAs expression in rat with high-fat diet-induced metabolic syndrome. *Journal of Exercise & Organ Cross Talk*. 2022; 2(2):47-53.
60. Vandanmagsar B, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nature medicine*. 2011; 17(2):179-188.

The Effect of Simultaneous High Intensity Interval Training (HIIT) and High-Fat Diet on TGF- β 1, MMP-9 and MMP-2 in the Subcutaneous Adipose Tissue of Male Rats

Vida Hakimi¹, Hamid Mohebbi^{*1}, Bahman Mirzaei¹

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran

ABSTRACT

Background: Adipose tissue fibrosis is involved in glucose metabolism disorder and insulin resistance in obesity, but the effect of exercise on the progression of adipose tissue fibrosis is still unknown.

This study aimed to investigate the effect of high intensity interval training (HIIT) simultaneously with high-fat diet on TGF- β 1, MMP-9 and MMP-2 in the subcutaneous adipose tissue of male rats.

Methods: 24 male rats were randomly divided into 4 groups: normal diet (ND), high fat diet (HFD), Normal diet + high intensity interval training (ND+HIIT), high fat diet+ high intensity interval training (HFD+HIIT). The HIIT protocol includes 8 bouts of intense activity at 90% of maximum running capacity (MRC) for 2.5 minutes, with active rest periods at 50% of maximum running capacity for 2.5 minutes for 12 weeks (5 sessions per week). 48 hours after the last training session, blood was taken, and subcutaneous fat was removed. Western blot method was used evaluate the TGF- β 1 and ELISA method was used to measure levels of MMP-9, MMP-2, insulin.

Results: Induction of obesity was associated with a significant increase in TGF- β 1, MMP-9 and MMP-2 and insulin resistance ($P < 0.0001$). In contrast, high-intensity interval with high fat diet compared to the high fat diet group causes a significant decrease in the amount of TGF- β 1, MMP-9, MMP-2, and insulin resistance ($P < 0.0001$).

Conclusion: In conclusion, our data indicate that High-intensity interval training may weaken the progression of adipose tissue fibrosis and have a preventive effect on the increase in glucose metabolism disorders caused by a high-fat diet.

Keywords: Adipose Tissue Fibrosis, Matrix Metalloproteinase, High Intensity Interval Training, Insulin Resistance

* Persian Gulf Highway, University of Guilan, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Rasht, Iran. Postcode 4199613776. Email: mohebbi@guilan.ac.ir

