

The Effect of 12 Weeks of High-Intensity Interval Training on Visceral Adipose Tissue Fibrosis Indices of Rats Fed with a High-Fat and High-Carbohydrate Diet

Sajjad Mohammad Hashem Al Alak¹ , Mousa Khalafi² , Aref Habibi Maleki³ 

1. Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran.

E-mail: sajjadmmmm12345qwert@gmail.com

2. Corresponding Author, Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran.

E-mail: mousa.khalafi@kashanu.ac.ir

3. Physiology Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. E-mail: a.habibi@urmia.ac.ir

Article Info

Article type:

Research

Article history:

Received:

13 September 2024

Received in revised form:

12 November 2024

Accepted:

29 November 2024

Published online:

18 December 2024

Keywords:

diet,

fibrosis,

interval training,

obesity,

visceral adipose tissue.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is characterized by an excessive accumulation of adipose tissue, inflammation, and fibrosis, and exercise is an effective intervention against it. Therefore, the present study aimed to investigate the effects of high-intensity interval training (HIIT) on the expression levels of PEPD and MMP14 proteins in the visceral adipose tissue of rats fed with a high-fat and high-carbohydrate (HFD+HC) diet.

Methods: For this purpose, twenty-four Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups of eight rats, including standard diet (ND), HFD+HC, and HFD+HC+HIIT. The HIIT group ran on a treadmill with a training regimen that included seven intervals of four minutes at 85-90% of maximum speed (V_{max}) interspersed with 2-minutes rest intervals at 50% of V_{max} . After induction of anesthesia, visceral adipose tissue samples were extracted to assess PEPD and MMP14 protein expression using the Western Blot technique. Statistical analysis was conducted using ANOVA and Tukey's post hoc tests, at the significance level of $P < 0.05$.

Results: The HFD+HC group showed a significant decrease ($P=0.002$) in PEPD and a significant increase ($P=0.01$) in MMP14 protein expression. Conversely, HIIT resulted in a significant increase ($P=0.03$) in PEPD and a non-significant decrease ($P=0.26$) in MMP14 protein expression.

Conclusion: Obesity leads to reduced anti-fibrotic proteins and increased fibrotic factors in visceral adipose tissue. In contrast, HIIT during HFD+HC significantly enhances anti-fibrotic protein expression and moderately decreases fibrotic protein expression. These changes may help mitigate adipose tissue dysfunction (fibrosis) induced by HFD+HC and are associated with reduced inflammation and insulin resistance.

Cite this article: Mohammad Hashem Al Alak, S., Khalafi, M., & Habibi Maleki, A. The Effect of 12 Weeks of High-Intensity Interval Training on Visceral Adipose Tissue Fibrosis indices of Rats Fed with a High-Fat and High-Carbohydrate Diet. *Journal of Sport Biosciences*. 2024; 16 (3): 87-101.

DOI: <http://doi.org/10.22059/JSB.2024.382341.1651>.



Journal of Sport Biosciences by University of Tehran Press is licensed under [CC BY-NC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

| Web site: <https://jsb.ut.ac.ir/> | Email: jsb@ut.ac.ir.

© The Author(s).

Publisher: University of Tehran Press.

Extended Abstract

Introduction

Obesity is a major global health issue and a significant risk factor for chronic diseases such as cardiovascular disorders, stroke, type-2 diabetes, fatty liver disease, and certain cancers. The causes of obesity are complex, involving interactions between environmental and genetic factors, with physical inactivity, also, the consumption of high-calorie foods and sugary beverages playing key roles. Simply put, obesity is characterized by excessive accumulation of adipose tissue. With the progression of obesity and an increase in adipocyte size, widespread hypoxia can occur, triggering a pro-fibrotic transcriptional program that leads to adipose tissue fibrosis. Exercise is a valuable intervention for preventing and managing the negative effects of obesity. This study aimed to investigate whether high-intensity interval training (HIIT) affects visceral adipose tissue fibrosis during the rapid and unhealthy expansion of fat tissue.

Methods

This experimental study utilized a post-test design with a control group involving 24 male Sprague-Dawley rats. The rats were randomly divided into three groups: 1. Standard Diet (ND), 2. High-Fat and High-Carbohydrate Diet (HFD+HC), and 3- HFD+HC+HIIT, with 8 rats in each group. The HIIT program was conducted over 12 weeks, 5 days per week. The HIIT group ran on a treadmill with a training regimen that included seven intervals of four minutes at 85-90% of maximum speed (V_{max}) interspersed with 2-minutes rest intervals at 50% of V_{max} . The HFD+HC provided 60% energy from fat, 20% from carbohydrates, and 20% from protein, along with a 10% fructose drink. Samples were collected 48 hours after the last training session, and protein levels of PEPD and MMP14 were analyzed by Western blot technique. One-way ANOVA and Tukey's post hoc test were used to assess quantitative data, including histological and molecular findings.

Results

The results of the data analysis indicated that a 12-week HFD+HC diet led to a significant increase in the weight of the rats compared to those on an ND ($P=0.001$). In contrast, HIIT resulted in a significant decrease in the weight of the rats when compared to the HFD+HC group ($P=0.001$). Additionally, obesity induced by the HFD+HC diet resulted in a significant reduction in the protein expression of PEPD in visceral adipose tissue compared to the control (ND) group ($P=0.002$). Conversely, HIIT during the HFD+HC feeding period significantly increased the protein expression of PEPD

in visceral adipose tissue compared to the obese (HFD+HC) group ($P=0.03$). Furthermore, while obesity (HFD+HC) elevated the protein expression of MMP14 in visceral adipose tissue compared to the control group ($P=0.01$), HIIT during the HFD+HC feeding period did not result in a significant decrease in the expression of this protein in visceral adipose tissue compared to the obese (HFD+HC) group ($P=0.26$).

Conclusion

The accumulation of adipose tissue in obesity is linked to hypoxia, inflammation, and fibrosis, which are as significant in adipose tissue as in other vital organs. This study found that obesity (HFD+HC) decreases the expression of the PEPD protein in visceral adipose tissue, while HIIT significantly increases its expression. Exercise may reduce fat mass and promote adipocyte atrophy, which decreases hypoxia and inflammation in adipose tissue, likely leading to reduced fibrosis. Additionally, obesity significantly elevates MMP14 protein expression in visceral adipose tissue. This upregulation may relate to increased adipocyte hypertrophy, hypoxia, and inflammation. However, HIIT during the HFD+HC period may partially prevent this increase, even though the effect was not statistically significant. The downregulation of MMP14 might correlate with body weight loss, reduced fat mass, and enhanced angiogenesis, as exercise has been shown to improve angiogenesis, promote browning of adipocytes, and decrease inflammatory and fibrotic factors in white adipose tissue.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines: Ethical considerations were followed based on the guidelines presented by the ethical committee of the University of Tehran.

Funding: No funding was received for this study.

Authors' contribution: All authors contributed equally to the study design.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments: The authors would like to express their gratitude to all colleagues who provided support during this research.

تأثیر ۱۲ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر شاخص‌های فیبروز بافت چربی احشایی موش‌های تحت تغذیه با رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات

سجاد محمد هاشم العلاک^۱، موسی خلفی^۲، عارف حبیبی ملکی^۳

۱. گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان ایران. رایانامه: sajjadmmmm12345qwert@gmail.com
۲. گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان ایران. رایانامه: mousa.khalafi@kashanu.ac.ir
۳. مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. رایانامه: a.habibi@urmia.ac.ir

اطلاعات مقاله چکیده

نوع مقاله: پژوهشی	مقدمه: چاقی با تجمع مفرط بافت چربی، التهاب و فیبروز همراه است و تمرین ورزشی به‌عنوان مداخله‌ای کارآمد در برابر آن شناخته می‌شود. بنابراین، هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر بیان پروتئین‌های MMP14 و PEPD بافت چربی احشایی موش‌های تحت تغذیه با غذای پرچرب و پرکربوهیدرات (HFD+HC) بود.
تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۲۳	روش پژوهش: بدین‌منظور ۲۴ سر موش اسپراگداولی به‌طور تصادفی به سه گروه هشتتایی شامل رژیم غذایی استاندارد (ND)، HFD+HC و HFD+HC+HIIT تقسیم شدند. موش‌های گروه HIIT در یک برنامه دارای ۷ تناوب چهاردقیقه‌ای با ۸۵-۹۰ درصد حداکثر سرعت (Vmax) و تناوب‌های استراحتی دودقیقه‌ای با ۵۰ درصد Vmax روی تردمیل دویدند. پس از القای بی‌هوشی، نمونه‌های بافت چربی احشایی استخراج شد و برای ارزیابی بیان پروتئین PEPD و MMP14 از تکنیک وسترن بلات استفاده شد. تحلیل آماری توسط آزمون‌های ANOVA و تعقیبی توکی در سطح معناداری ($P < 0/05$) تجزیه و تحلیل شد.
تاریخ بازنگری: ۱۴۰۳/۰۸/۲۲	یافته‌ها: HFD+HC به کاهش معنادار ($P = 0/002$) بیان پروتئینی PEPD و افزایش معنادار ($P = 0/01$) بیان پروتئینی MMP14 بافت چربی احشایی منجر شد. در مقابل، تمرین HIIT افزایش معنادار ($P = 0/03$) بیان پروتئینی PEPD و کاهش غیرمعنادار ($P = 0/26$) بیان پروتئینی MMP14 را نشان داد.
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۹/۰۹	نتیجه‌گیری: چاقی با کاهش پروتئین‌های ضدفیبروزی و افزایش عوامل فیبروزی بافت چربی احشایی همراه است. در مقابل، تمرین HIIT در طول HFD+HC می‌تواند بیان پروتئین‌های ضدفیبروزی را به‌طور چشمگیری افزایش و بیان پروتئین‌های فیبروزی را تا حدی کاهش دهد. این تغییرات احتمالاً در مقابله/کاهش اختلال عملکرد بافت چربی (فیبروز) ناشی از HFD+HC مؤثر باشد و با کاهش التهاب و مقاومت انسولینی همراه باشند.
تاریخ انتشار: ۱۴۰۳/۰۹/۲۸	کلیدواژه‌ها: بافت چربی احشایی، تمرین تناوبی، چاقی، رژیم غذایی، فیبروز.

استناد: محمد هاشم العلاک، سجاد؛ خلفی، موسی؛ و حبیبی ملکی، عارف. تأثیر ۱۲ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر شاخص‌های فیبروز بافت چربی احشایی موش‌های تحت

تغذیه با رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات. نشریه علوم زیستی ورزشی. ۱۴۰۲
(۳) ۱۶؛ ۸۷-۱۰۱.

DOI: <http://doi.org/10.22059/JSB.2024.382341.1651>.

دسترسی به این نشریه علمی، رایگان است و حق مالکیت فکری خود را
بر اساس لایسنس کرییتیو کامنز (CC BY-NC 4.0) به نویسندگان واگذار
کرده است. | آدرس نشریه: <https://jsb.ut.ac.ir/> | ایمیل: jsb@ut.ac.ir



ناشر: انتشارات
دانشگاه
تهران.
© نویسندگان.

مقدمه

چاقی یکی از مشکلات مهم بهداشت جهانی به‌شمار می‌رود، چراکه یکی از عوامل خطرزای مهم برای ابتلا و تشدید بیماری‌های مزمن از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی، سکت، دیابت نوع دو، کبد چربی و برخی از سرطان‌هاست [۱، ۲]. با این حال، آمار مبتلایان به چاقی به‌طور مداوم در حال افزایش است و انتظار می‌رود تا سال ۲۰۲۵ حدود ۱ میلیارد بزرگسال یا ۱۲ درصد از جمعیت جهان دارای چاقی باشند [۳]. به‌طور کلی، می‌توان تعامل چندین عامل پیچیده، به‌ویژه عوامل محیطی و ژنتیکی را مسبب چاقی دانست؛ از جمله کم‌تحرکی، استفاده از غذاهای پرکالری (مانند فست‌فودها و رژیم‌های غذاهایی پرچرب [HFD]^۱) و نوشیدنی‌های کربوهیدراتی [۴]. به زبان ساده، چاقی با تجمع بیش‌ازحد بافت چربی در بدن شناخته می‌شود [۵]. به‌طور عمده، دو نوع بافت چربی داریم که عبارت‌اند از بافت چربی سفید (WAT) و بافت چربی قهوه‌ای (BAT). در این زمینه، معلوم شده است که BAT تأثیرات مفیدی برای سلامت کلی بدن دارد، مانند افزایش سوخت‌وساز انرژی، بهبود پروفایل لیپیدی و قندی [۶]. اما در شرایط چاقی، بر خلاف BAT، تجمع WAT در بدن افزایش می‌یابد و این شرایط می‌تواند آثار نامطلوب چاقی بر سیستم‌های بدن را میانجی‌گری کند [۷]. بر این اساس، معلوم شده است که توانایی WAT برای توسعه یافتن و تجمع کردن به‌طور چشمگیری به رشد عروقی نیاز دارد [۸، ۹]. در شرایط چاقی، ذخیره قطرات تری‌گلیسیریدی در سلول‌های چربی افزایش می‌یابد و این وضعیت به بزرگ شدن (هایپرتروفی) آدیپوسیت‌ها (سلول‌های WAT) منجر می‌شود [۱۰]. قطر آدیپوسیتی که دچار هایپرتروفی ناشی از چاقی شده است تا ۲۰۰ میکرون می‌رسد، درحالی‌که انتشار اکسیژن تقریباً به ۱۰۰ میکرون محدود است. بنابراین با ایجاد هایپرتروفی آدیپوسیتی، اکسیژن باید در فواصل بیشتری انتشار یابد تا به میتوکندری آدیپوسیت‌ها برسد و این شرایط به کاهش نسبی فشار اکسیژن در بافت چربی نمونه‌های چاق در مقایسه با نمونه‌های با وزن نرمال منجر می‌شود [۱۱]. کاهش اکسیژن بافتی نیز به هایپوکسی^۲ موسوم است. در این زمینه در پژوهش‌های قبلی نشان داده شده است که بافت چربی افراد چاق با هایپوکسی همراه است [۱۲، ۱۳]. زمانی‌که با گسترش چاقی و افزایش حجم آدیپوسیتی، هایپوکسی فراگیر شد، این شرایط به نوبه خود به برنامه رونیوسی قوی پیش‌فیبروتیک^۳ منجر می‌شود که در نهایت با فیبروز بافت چربی همراه است [۱۴، ۱۵]. در واقع، یکی از عواقب هایپوکسی بافت چربی را می‌توان فیبروز این بافت در نظر گرفت [۱۶] و بر اساس پژوهش‌های پیشین می‌توان ابراز کرد که اثر پاتوفیزیولوژیایی فیبروز بافت چربی نیز به اندازه شرایط فیبروزی در کبد، قلب و کلیه با اهمیت است و در تغییرات متابولیکی سیستمیک نقش دارد [۱۷]. پس فیبروز بافت چربی را می‌توان یک مشخصه از اختلال عملکرد متابولیکی بافت چربی در نظر گرفت [۱۶-۱۴]. چراکه فیبروز بافت چربی با اختلالات متابولیکی، مقاومت انسولینی و التهاب مزمن سیستمیک همبستگی قوی دارد [۱۵]. بر این اساس، هدف قرار دادن فیبروز

1. High-fat Diet

2. Hypoxia

3. Profibrotic

به راهبرد مناسبی برای مبارزه با چاقی و بیماری‌های متابولیکی مرتبط با آن تبدیل شده است [۱۶].

فیبروز با انباشت بیش‌ازحد اجزای ماتریکس خارج‌سلولی (ECM)^۱ شناخته می‌شود که این انباشت می‌تواند موجب عدم تعادل بین سنتز اجزای فیبریلار مانند کلاژن I، III و VI و یک اختلال در این پروتئین‌ها شود [۹، ۱۸]. در این زمینه چندین مسیر فیبروتیک کلیدی وجود دارد. پپتیداز D (PEPD)^۲ پروتئین مهمی در نوآرایی کلاژن است. در انسان و موش‌های مبتلا به چاقی، بیان و فعالیت PEPD بافت چربی کاهش می‌یابد و PEPD به گردش خون رها می‌شود که فیبروز بافت چربی و مقاومت به انسولین را افزایش می‌دهد [۱۹]. با استفاده از مدل‌های فارماکولوژیکی و ژنتیکی موش، پژوهشگران دریافتند که فیبروز چربی توسط فعالیت PEPD داخل‌سلولی ناکارآمد القا می‌شود. علاوه بر این، PEPD ترشح‌شده توسط ماکروفاژهای التهابی موجب ترویج التهاب، مقاومت انسولینی و اختلال عملکرد متابولیکی می‌شود. بر این اساس، بیان شده است که PEPD علاوه بر اینکه نشانگری مفید برای فیبروز چربی است، همچنین می‌تواند یک هدف درمانی بالقوه در مقاومت انسولینی مرتبط با چاقی باشد [۱۹]. در میان تمام آنزیم‌ها، ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs)^۳، خانواده بزرگی از اندوپپتیدازهای پروتئولیتیک هستند که به‌طور فعال در پویایی ریمودلینگ ECM نقش دارند [۱۴]. خانواده MMP از بیش از ۲۰ عضو تشکیل شده است [۲۰]. شایان توجه اینکه حتی اگر از نظر تئوری توانایی تجزیه بیشتر اجزای ECM را داشته باشند، ترجیح می‌دهند کلاژن‌ها را هضم کنند [۱۴، ۲۰]. در واقع، MMPها هنگام تجزیه پروتئین‌ها در طول ریمودلینگ ECM، ویژگی‌های سوبسترا را نشان می‌دهند [۲۱]. در میان خانواده MMPها، MMP14 (همچنین به MT1-MMP موسوم است) MMP غالب از نوع متصل به غشاء در بافت چربی است [۱۴، ۲۲]. MMP14 کلیدی برای تعدیل کلاژن‌های اطراف سلولی سفت^۴ است تا به سلول‌ها اجازه دهد از مناطق استرومال^۵ رشد کنند و به‌طور مستقیم در ریمودلینگ کلی ECM تحت هر دو شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی نقش دارد [۱۴، ۲۲-۲۴]. MMP14، عملکرد آنزیمی خود را نه‌تنها برای هضم پروتئین‌های کلاژن، بلکه برای فعال کردن سایر MMPها، مانند MMP2 و MMP9، پس از اتصال به غشای پلاسمایی آدیپوسیت‌ها اعمال می‌کند [۱۴، ۲۴]. در طول توسعه چاقی، مقادیر MMP14 بافت چربی تنظیم افزایشی می‌شود [۱۴، ۲۴]. پیش از این، بین MMP14، چاقی و دیابت ارتباط مستقیمی نشان داده‌اند [۲۲، ۲۴]. به‌طور کلی، بیش‌بیان MMP14 در بافت چربی چاق ایجاد شده موجب تحریک فیبروز و التهاب موضعی می‌شود؛ با اینکه عملکرد اصلی MMP14 هضم کلاژن‌ها برای ریمودلینگ ECM است [۲۴].

تمرین ورزشی، به‌عنوان مداخله‌ای کارآمد برای پیشگیری، کنترل و مقابله با آثار نامطلوب چاقی و اختلال‌های در ارتباط با آن است (۲۵، ۲۶). علاوه بر بهبود ترکیب بدن [۲۷]، سلامت دستگاه قلبی-عروقی و تنفسی [۲۸] به بهبود پروفایل لیپیدی، التهابی [۲۹]، حساسیت انسولینی

1. extracellular matrix

2. peptidase D

3. Matrix metalloproteinases

4. predominant membrane-bound-type MMP

5. stiff pericellular collagens

6. stromal regions

[۲۶]، کنترل بهتر بیماری‌های سوخت و سازی مانند دیابت [۳۰] و کبد چرب [۳۱] منجر می‌شوند. افزون بر این در پژوهش‌های قبلی نشان داده شده است که تمرین ورزشی موجب بازآرایی و تغییرات مثبت در بافت چربی شود [۳۲-۳۴]. در این زمینه نشان داده‌اند که تمرین موجب افزایش آنژیوژنز، قهوه‌ای شدن، کاهش التهاب و بهبود فیبروز WAT می‌شود [۳۲-۳۵]. در بررسی انواع شیوه‌های تمرینی نیز معلوم شده است که تمرینات با شدت زیادتر مانند تناوبی شدید (HIIT) در مقایسه با شیوه‌های سنتی مانند تداومی در افزایش نیمرخ سلامتی مانند بهبود ترکیب بدن، افزایش آنژیوژنز، کاهش التهاب، بازآرایی و کاهش فیبروز بافت چربی آثار مفید بیشتری دارد [۳۲، ۳۳، ۳۶-۳۹]. با این حال، تأثیر همزمان تمرین HIIT در دوره دریافت غذای پرچرب و پرکربوهیدرات (HFD+HC) بر تعدیل فیبروز بافت چربی احشایی به‌خوبی معلوم نشده است. بر این اساس، در پژوهش حاضر به دنبال پاسخگویی به این پرسش هستیم که آیا تمرین HIIT می‌تواند فیبروز بافت چربی احشایی را در طول گسترش سریع/ناسالم بافت چربی تحت تأثیر قرار دهد یا خیر؟ برای پاسخ به این پرسش، در پژوهش حاضر تأثیر تمرین HIIT بر بیان پروتئینی PEPD و MMP14 بافت چربی احشایی موش‌های نر تغذیه شده با HFD+HC ارزیابی شده است.

روش‌شناسی پژوهش

پژوهش حاضر از نوع تجربی است که با طرح پس‌آزمون با گروه کنترل اجرا شد. پس از تأیید روش پژوهش حاضر توسط کمیته ملی اخلاق در پژوهش (IR.U.T.SPORT.REC.1403.021)، ابتدا ۲۴ موش از نوع صحرایی نر اسپراگ داوولی با محدوده وزنی 180 ± 20 گرم خریداری شد. موش‌ها به صورت تصادفی به سه گروه تقسیم شدند: ۱. گروه تغذیه با غذای استاندارد (ND)، ۲. گروه تغذیه با غذای پرچرب و پرکربوهیدرات (HFD+HC)، و ۳. گروه تغذیه با غذای پرچرب و پرکربوهیدرات همراه با تمرین تناوبی با شدت بالا (HFD+HC+HIIT) (در هر گروه ۸ موش). پس از اینکه موش‌ها بعد از دو هفته با محیط آزمایشگاهی سازگار شدند و گروه HFD+HC+HIIT نیز با نحوه راه رفتن و دویدن روی نوار گردان ویژه موش آشنا شد، از این گروه آزمون عملکرد ورزشی [آزمون برآورد حداکثر سرعت (Vmax)] گرفته شد. برنامه تمرینی HIIT بر اساس Vmax برنامه‌ریزی شد. موش‌ها در گروه HIIT تا ۱۲ هفته و ۵ روز در هفته این برنامه ورزشی را اجرا کردند. آزمودنی‌ها در شرایط کنترل‌شده محیطی (میانگین دما: 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی/تاریکی: ۱۲/۱۲، و رطوبت نسبی: ۵۰ درصد) در قفس‌های پلی‌کربنات مخصوص موش نگهداری شدند. شایان ذکر است که در طول پژوهش آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند.

رژیم غذایی

۱. رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات (HFD+HC): این رژیم دارای ۶۰ درصد انرژی از چربی، ۲۰ درصد انرژی از کربوهیدرات، ۲۰ درصد انرژی از پروتئین بود. همچنین از نوشیدنی دارای فروکتوز ۱۰ درصد استفاده می‌کردند.

۲. رژیم غذایی استاندارد (ND): این رژیم دارای ۱۰ درصد انرژی از چربی، ۲۶ درصد انرژی از پروتئین و ۶۴ درصد انرژی از کربوهیدرات بود. هر دو رژیم غذایی از شرکت زیست‌فناوران رویان ایمن، اصفهان تهیه شده بودند.

آزمون عملکرد ورزشی [آزمون برآورد حداکثر سرعت (Vmax)]

موش‌های گروه HIIT آزمون برآورد حداکثر سرعت را مطابق با مطالعات پیشین اجرا کردند [۴۰-۴۲]. بدین‌منظور ابتدا گرم کردن با سرعت ۱۰-۱۵ متر بر دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه اجرا شد. هر دو دقیقه سرعت نوار گردان ۲ متر/دقیقه زیاد شد. این عمل تا جایی ادامه داشت که موش‌ها دیگر با وجود تحریک ملایم با چوبدستی دیگر قادر به ادامه آزمون نبودند. سرعتی که موش‌ها ناتوان به ادامه دویدن شدند، به‌عنوان رکورد ثبت شد و بر اساس همین رکورد (Vmax) شدت تمرین HIIT برنامه‌ریزی شد. در پژوهش‌های قبلی، برآورد شده است که بین سرعت دویدن روی نوار گردان و VO_{2max} همبستگی زیادی وجود دارد ($r=0/94-0/98$ ، $P<0/005$). بر این اساس، میزان Vmax تا حدی نشان‌دهنده مقدار VO_{2max} موش خواهد بود [۳۲، ۴۳].

برنامه تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT)

برنامه تمرینی پژوهش حاضر، برگرفته از مطالعات قبلی بود [۳۲، ۴۴]. بر این اساس، پس از اینکه Vmax به دست آمد، سرعت دویدن روی نوار گردان محاسبه شد. به‌طور کلی، برنامه HIIT دارای ۷ تناوب چهاردقیقه‌ای بود که شدت آن ۸۵ تا ۹۰ درصد Vmax بود. شیب نوار گردان نیز به ۵ درجه تنظیم شد. بین تناوب‌های چهاردقیقه‌ای نیز موش‌ها دو دقیقه استراحت فعال داشتند که سرعت آن نیز ۵۰ درصد Vmax در نظر گرفته شد. در ابتدا و پس از اتمام بدنه اصلی تمرین، گرم کردن به مدت ۱۰ دقیقه و سرد کردن به مدت ۵ دقیقه اجرا می‌شد. این برنامه تمرینی به مدت ۱۲ هفته و ۵ جلسه در هفته انجام شد.

نمونه‌برداری‌های بافتی

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین ورزشی، نمونه‌برداری‌ها انجام گرفت. برای جمع‌آوری نمونه‌ها، ابتدا موش‌ها با ترکیبی از داروی زایلازین (۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و کتامین (۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) به‌صورت تزریق درون صفاقی بی‌هوش شدند. سپس شکم موش‌ها با تیغ جراحی شکافته شد و بافت چربی سفید (WAT) احشایی برداشته شد و در سرم فیزیولوژیک شست‌وشو شد و پس از آن بلافاصله به میکروتیوب انتقال داده شده و در ازت مایع منجمد شد. نمونه‌ها، برای سنجش‌های سلولی و مولکولی در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

تکنیک وسترن بلات

نمونه‌های بافت چربی منجمد شده در بافر هموژن‌کننده زیر صفر درجه (۱:۲۰ w/vol) [۲۵ mM هیس، ۲۵۰ mM ساکاروز، ۰/۱ درصد تریتون X-100، mM EDTA ۲، و یک قرص کامل ۵۰ mM مهارکننده پروتئاز کوکتیل (Roche)، PH ۷/۴] هموژن می‌شود. مواد هموژن‌شده به مدت ۲۵ دقیقه با سرعت ۱۵۰۰۰ دور در دقیقه (۴°C) سانتریفیوژ می‌شود. پس از آن، مواد شناور

جمع‌آوری شده و محتوای پروتئین آن با کیت مخصوص تعیین‌کننده پروتئین (Bio-Rad, Richmond, SANTA CRUZ) سنجش می‌شود. این هموژن برای وسترن بلاتینگ جهت تعیین بیان پروتئین استفاده می‌شود. برای اجرای وسترن بلات، هموژن پروتئین در سمپل لودینگ بافر (۵۰ mM تریس‌کلرید هیدروژن، pH ۶/۸، ۲ درصد سدیم دودسیل سولفات، ۱۰ درصد گلیسرول، ۵ درصد بتامرکاپتواتانول و ۰/۰۰۵ درصد برموفنول آبی) حل می‌شود. نمونه‌ها به مدت ۵ دقیقه جوشانده می‌شوند تا از باندهای غیرویژه یا زمینه اجتناب شود.

ژل الکتروفورز و وسترن بلات

پروتئین (۲۰ μ g) مربوط به نمونه‌های هموژن‌شده از طریق ژل الکتروفورز سدیم دودسیل سولفات پلی‌آکریل‌آمید (صفحه SDS) با استفاده از ژل حل‌کننده ۵/۵ درصد و ۱۰ درصد جدا می‌گردد. پروتئین‌های جدا شده با استفاده از صفحه SDS به صورت الکتروفوریک به غشای پلی‌وینیلیدیم‌دی‌فلوراید منتقل می‌شوند و غشا با بافر مهارکننده محلول کازئین (Laboratories, Burlingame, SANTA CRUZ SP-5020, Vector) به مدت ۶۰ دقیقه در دمای اتاق و یا در طول شب و در دمای چهار درجه سانتی‌گراد انکوبه می‌شود. غشای آماده‌شده پروب با آنتی‌بادی‌های اولیه به مدت یک شب و پس از سه بار شست‌وشو در دمای اتاق با آنتی‌بادی ثانویه کونژوگه با HRP نیز مجدداً به مدت ۶۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شد. باندهای روی غشا با استفاده از تکنیک کمی لومینسانس مشخص شدند. در فاصله هر بار پروب، غشاها STRIPING شدند. چگالی باندها با استفاده از نسخه ۱/۶۲ بسته نرم‌افزاری دانسیتومتری (Image J National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA) مشخص شدند. از پروتئین بتا اکتین نیز به عنوان لودینگ کنترل استفاده شد. آنتی‌بادی‌های اولیه و ثانویه PEPD (SANTA CRUZ, sc-390042)، mouse anti-rabbit IgG-HRP (SANTA CRUZ, sc-2357) و m-IgGk BP-HRP (SANTA CRUZ, sc-516102) استفاده شدند.

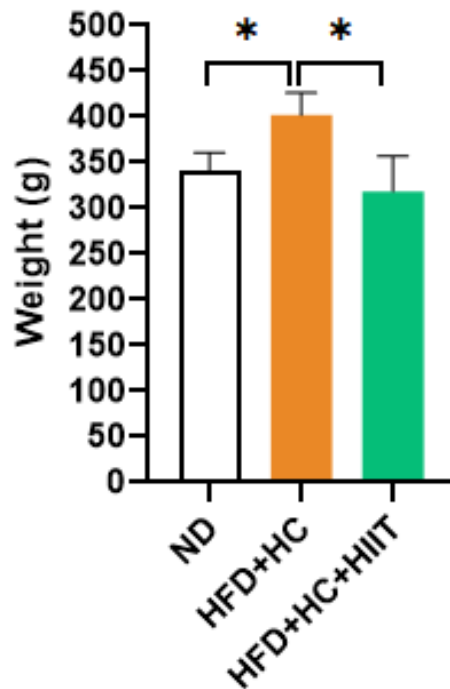
روش آماری

به منظور تجزیه و تحلیل داده‌های پژوهش حاضر، پس از جمع‌آوری داده‌های خام، با استفاده از آزمون آماری کولموگروف اسمیرنوف، توزیع نرمال داده‌ها بررسی شد. همه داده‌ها به میانگین (MD) \pm انحراف معیار (SD) ارائه شدند. همچنین $p < 0/05$ به لحاظ آماری معنادار در نظر گرفته شد. از آنالیز واریانس یک‌راهه (ANOVA) و به دنبال آن از آزمون تعقیبی توکی برای تجزیه و تحلیل یافته‌های کمی استفاده شد. تفاوت بین داده‌های کمی بافت‌شناسی و مولکولی، با استفاده از ANOVA و آزمون تعقیبی توکی مقایسه و ارزیابی شد. نمودارها با استفاده از نرم‌افزار آماری Graphpad Prism تهیه شدند.

یافته‌های پژوهش

تأثیر رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات (HFD+HC) و تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر وزن بدن، میانگین تغییرات وزن موش‌ها در گروه‌های مختلف پژوهش در نمودار ۱ آمده است. نتایج تحلیل داده‌ها نشان داد که ۱۲ هفته رژیم غذایی پرچرب و کربوهیدرات (HFD+HC) در مقایسه با رژیم

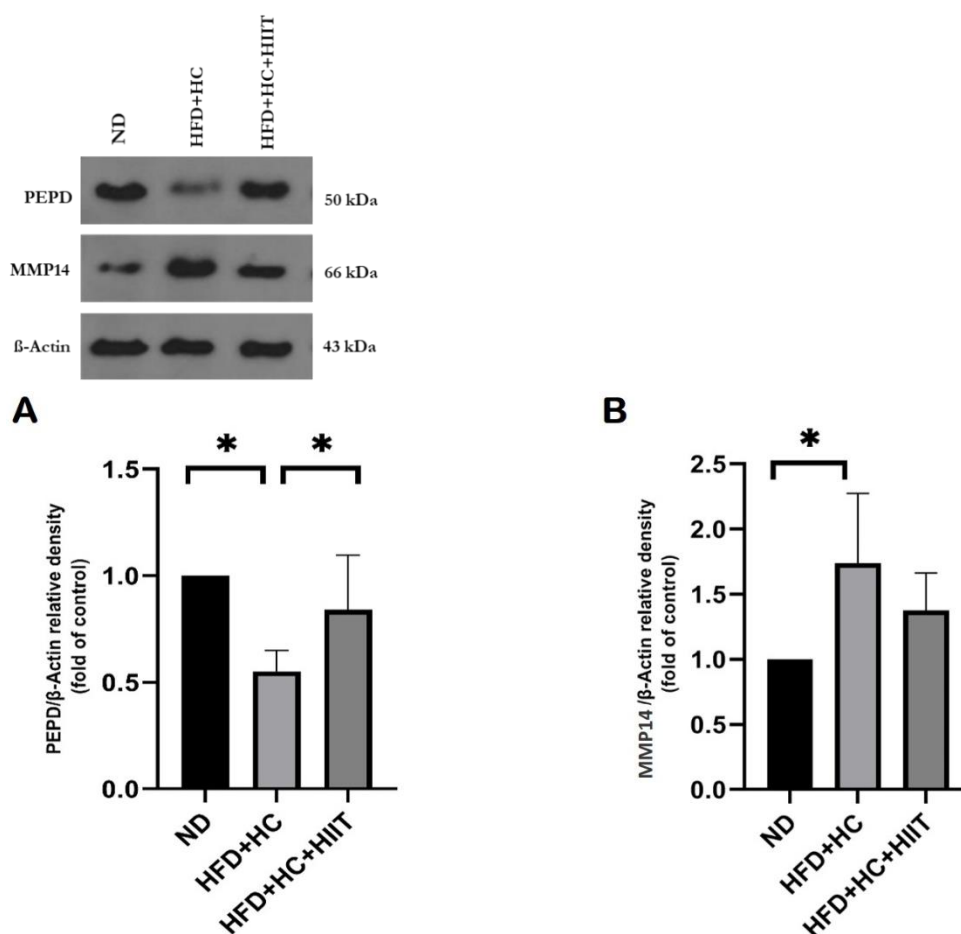
به افزایش
می‌شود ($P=0/001$).
مقایسه با HFD+HC
موش‌ها منجر می‌شود



غذایی استاندارد (ND)
معنادار وزن موش‌ها منجر
در مقابل، تمرین HIIT در
به کاهش معنادار وزن
($P=0/001$).

نمودار ۱. مقایسه وزن موش‌ها در گروه‌های مختلف پژوهش در انتهای پژوهش
ND: رژیم غذایی استاندارد، HFD+HC: رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات، HFD+HC+HIIT:
رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات همراه با تمرین تناوبی با شدت بالا، *: نشان‌دهنده
وجود تفاوت معنادار

تأثیر رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات (HFD+HC) و تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر میزان بیان پروتئینی PEPD و MMP14 بافت چربی احشایی. به‌منظور بررسی تأثیر تمرین HIIT بر بیان پروتئینی PEPD و MMP14 بافت چربی احشایی موش‌های تغذیه‌شده با HFD+HC از روش وسترن بلات استفاده شد. یافته‌ها نشان داد چاقی (HFD+HC) در مقایسه با کنترل (ND) به کاهش معنادار بیان پروتئینی PEPD بافت چربی احشایی منجر می‌شود ($P=0/002$). در مقابل، تمرین HIIT در طول دوره تغذیه با HFD+HC در مقایسه با گروه چاق (HFD+HC) موجب افزایش معنادار بیان پروتئینی PEPD بافت چربی احشایی می‌شود ($P=0/03$). افزون بر این چاقی (HFD+HC) در مقایسه با گروه کنترل به افزایش بیان پروتئینی MMP14 بافت چربی احشایی منجر می‌شود ($P=0/01$). در مقابل، تمرین HIIT در طول دوره تغذیه با HFD+HC در مقایسه با گروه چاق (HFD+HC) سبب کاهش غیرمعنادار بیان این پروتئین در بافت چربی احشایی می‌شود ($P=0/26$).



نمودار ۲. تغییرات بیان پروتئینی PEPD (A) و MMP14 (B) بافت چربی احشایی موش‌ها در گروه‌های مختلف پژوهش

ND: رژیم غذایی استاندارد، HFD+HC: رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات، HFD+HC+HIIT: رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات همراه با تمرین تناوبی با شدت بالا، *: نشان‌دهنده وجود تفاوت معنادار

بحث و نتیجه‌گیری

شیوه زندگی کم‌تحرک و الگوهای تغذیه‌ای مدرن (پیروی از غذاهای پرچرب و پرکربوهیدراتی) به ایجاد شرایط چاقی منجر می‌شوند. تجمع بافت چربی در شرایط چاقی با هایپوکسی، التهاب و در نهایت فیبروز همراه است. فیبروز بافت چربی نیز به همان اندازه که فیبروز کبد، قلب و دیگر اندام‌های حیاتی مهم است، حائز اهمیت است. بنابراین در پژوهش حاضر به بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا در دوره تغذیه با رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات بر تغییرات بیان

پروتئین‌های مرتبط با فیبروز (PEPD و MMP14) بافت چربی احشایی موش‌ها پرداختیم.

بر اساس یافته‌های پژوهش، چاقی (HFD+HC) می‌تواند بیان پروتئین PEPD بافت چربی احشایی موش‌ها را کاهش دهد. در مقابل، تمرین HIIT به‌طور معکوس موجب افزایش معنادار مقادیر بیان این پروتئین شد (با اندازه اثر بزرگ: $Cohen's\ d = 1/54$ و اندازه اثر بسیار بزرگ: $Glass's\ 3/22$ (delta =). همسو با یافته‌های پژوهش حاضر، پلگرینلی^۱ و همکاران (۲۰۲۲) نشان دادند که در شرایط چاقی میزان PEPD بافت چربی موش و انسان تنظیم کاهشی می‌شود و این شرایط با القای التهاب و فیبروز بافت چربی همراه است [۴۵]. به‌طور خلاصه، همان‌طور که پیش از این نیز گفته شده است در شرایط چاقی، ذخیره تری‌گلیسیریدها به شکل قطرات چربی درون آدیپوسیت‌ها افزایش می‌یابد و این وضعیت به هایپرتروفی آدیپوسیت‌ها منجر می‌شود که متعاقب آن سبب کاهش فشار اکسیژن و هایپوکسی بافت چربی می‌شود [۱۲، ۱۳]. این وضعیت موجب القای شرایط فیبروزی بافت چربی می‌شود که با اختلالات متابولیکی و التهاب مزمن همبستگی دارد [۱۲، ۴۶]. بنابراین، هدف قرار دادن فیبروز بافت چربی به‌عنوان یک راهبرد مقابله‌ای با آثار نامطلوب چاقی و بیماری‌های متابولیکی مرتبط با آن مطرح است. در این زمینه معلوم شده است که PEPD پروتئین مهمی در نوآرایی کلاژن است. در انسان و موش‌های مبتلا به چاقی، بیان و فعالیت PEPD بافت چربی کاهش و متعاقب آن التهاب و فیبروز بافت چربی و مقاومت به انسولین نیز افزایش می‌یابد [۱۹]. همان‌طور که یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که HFD+HC منجر به کاهش بیان پروتئینی PEPD بافت چربی احشایی موش‌ها می‌شود، احتمال می‌رود که این شرایط همراه با هایپرتروفی و هایپوکسی بافت چربی به القای شرایط التهاب و فیبروز بافت چربی منجر شود. با این حال، به‌علت برخی محدودیت‌ها در پژوهش حاضر مقادیر دیگر شاخص‌های مرتبط با هایپوکسی و التهابی را نتوانستیم ارزیابی کنیم. با این حال، دیگر یافته پژوهش حاضر نشان داد که تمرین HIIT در مقایسه با گروه چاق (HFD+HC) به افزایش معنادار مقادیر بیان پروتئین PEPD بافت چربی احشایی منجر می‌شود. همسو با ما، کاوانیشی و همکاران (۲۰۱۳) با استفاده از تکنیک رنگ‌آمیزی بافتی (Sirius red and α -smooth muscle actin staining) نشان دادند که فیبروز بافت چربی موش‌های کم‌تحرک گروه HFD در مقایسه با موش‌های کم‌تحرک گروه تحت تغذیه با غذای استاندارد بیشتر است [۴۷]. حبیبی ملکی و همکاران (۱۳۹۹ و ۱۳۹۸) نیز نشان دادند که ۱۲ هفته HFD با کاهش رگ‌زایی ($VEGF \downarrow$) به القای التهاب و فیبروز ($PAI-1 \uparrow$) منجر می‌شود [۳۳، ۴۶]. در این زمینه می‌توانیم چنین استنباط کنیم که انجام تمرین ورزشی با کاهش توده چربی به آتروفی آدیپوسیت‌ها منجر می‌شود و متعاقب آن با افزایش آنژیوژنز بافت چربی میزان هایپوکسی بافت چربی کاهش یافته و التهاب بافت چربی نیز تقلیل می‌یابد؛ احتمالاً این شرایط با کاهش فیبروز بافت چربی همراه است [۳۳، ۴۵، ۴۸]. در این خصوص لی و همکاران (۲۰۲۱) برای القای چاقی و فیبروز بافت چربی به موش‌ها ۱۲ هفته HFD دادند، سپس HFD و تمرین

¹. Pellegrinelli

ورزشی تا ۱۲ هفته ادامه یافت. آنها نشان دادند که تمرین ورزشی به بهبود تحمل گلوکز و مقاومت به انسولین ناشی از HFD منجر می‌شود. ادامه تغذیه با HFD موجب تشدید رسوب کلاژن و افزایش بیشتر بیان ژن‌های مرتبط با فیبروز بافت چربی می‌شود. همچنین نشان دادند که تمرین ورزشی با معکوس کردن این شرایط سبب مهار فیبروز بافت چربی می‌شود [۴۹]. با توجه به اینکه تجمع فیبروز نقطه اوج فرایندهای گوناگون پاتولوژیکی است و می‌تواند بر اندام‌های مختلف مانند قلب، عروق، کبد و کلیه تأثیر بگذارد [۱۹، ۵۰]، کاهش عوامل فیبروزی و افزایش عوامل ضد فیبروزی/نوآرایی کلاژن (مانند PEPD) در نتیجه HIIT می‌تواند راهبرد مقابله‌ای کارآمدی در برابر اختلالات متابولیکی و دیگر عواقب چاقی/تجمع مفرط WAT باشد.

علاوه بر این، پیش از این گفتیم که فیبروز با انباشت بیش‌ازحد ECM همراه است و این انباشت می‌تواند موجب عدم تعادل بین سنتز اجزای فیبریلار مانند کلاژن I، III و VI و یک اختلال در این پروتئین‌ها شود [۱۸، ۴۶]. در بین تمام آنزیم‌ها، ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) خانواده‌ای بزرگ از اندوپپتیدازهای پروتئولیتیک هستند که به‌طور فعال در پویایی ریمودلینگ ECM نقش دارند [۱۶]. بر اساس یافته‌های پژوهش، چاقی (HFD+HC) می‌تواند بیان پروتئین MMP14 بافت چربی احشایی موش‌ها را به‌طور معناداری افزایش دهد. همسو با یافته‌های این بخش از پژوهش حاضر، لی و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که در طول توسعه چاقی، مقادیر MMP14 بافت چربی تنظیم افزایشی می‌شود [۲۴]؛ آنها افزایش بارزی در بیان MMP14 و کلاژن VI (در هر دو مقادیر mRNA و پروتئین) در بافت چربی موش‌های چاق در پنج هفته اول تغذیه با HFD گزارش کردند و نشان دادند که این بیان افزایش‌یافته پس از ۱۸ هفته تغذیه با HFD در مقایسه با بافت چربی موش لاغر بارزتر بود [۲۴]. در این زمینه گزارش شده است که یکی از مهم‌ترین سازوکارهای محرک افزایش بیان MMP14 وجود هایپوکسی بافتی است [۲۴، ۵۱] و با مهار فاکتور القای هایپوکسی (HIF1 α) از القای MMP14 در شرایط *in vitro* جلوگیری می‌شود [۲۴]. بر این اساس، احتمالاً بتوان تنظیم افزایشی عوامل فیبروزی مانند MMP14 بافت چربی در شرایط چاقی را - مانند آنچه در PEPD استنباط کردیم - به سازوکارهای مرتبط با افزایش هایپرتروفی آدیپوسیت‌ها، هایپوکسی و التهاب بافتی نسبت داد. علاوه بر این، نشان داده شده است که تنظیم افزایشی بیان MMP14 بافت چربی به افزایش وزن بدن، هایپرتروفی آدیپوسیت‌ها، کبد چرب، مقاومت به انسولین و کاهش صرف انرژی منجر می‌شود و نقش مهم MMP14 در چاقی و ناهنجاری‌های مرتبط را تأیید می‌کند [۲۴]. همچنین گزارش شده است که بین افزایش MMP14 بافت چربی در شرایط چاقی با دیابت رابطه مستقیمی وجود دارد [۲۲، ۲۴].

در مقابل این اثر نامطلوبی که از HFD+HC و کم‌تحركی (در اینجا، افزایش بیان پروتئین MMP14) حاصل می‌شود، دیگر یافته پژوهش حاضر نشان داد که تمرین HIIT در دوره تغذیه با HFD+HC تا حدودی می‌تواند از افزایش این عامل التهابی/فیبروزی ممانعت کند، هرچند که این اثر به لحاظ آماری معنادار نبود ($P=0/26$)، اما اندازه اثر آن در حد

متوسط (Cohen's $d = ۰/۸۴$ و Glass's $\delta = ۰/۶۷$) بود. به خوبی پذیرفته شده است که فعالیت بدنی/ورزشی، به عنوان راهکاری مؤثر برای جلوگیری، مدیریت و کاهش تأثیرات منفی چاقی و اختلالات مرتبط با آن شناخته می‌شود [۲۷، ۴۶، ۵۴-۵۲]، و در پژوهش‌های قبلی نیز نشان داده شده است که تمرین ورزشی موجب بازآرایی و تغییرات مثبت در بافت چربی می‌شود [۴۸، ۵۴، ۵۵]. احتمالاً در اینجا نیز بتوان سازوکار تنظیم کاهشی MMP14 را به آثار مرتبط با کاهش وزن بدن، کاهش توده چربی (آتروفی آدیپوسیت‌ها) و افزایش آنژیوژنز/کاهش التهاب بافت چربی در شرایط HFD نسبت داد؛ چراکه پیش از این نشان داده اند که تمرین موجب افزایش آنژیوژنز بافت چربی، قهوه‌ای شدن و یا به دست آوردن فنوتیپ آدیپوسیت قهوه‌ای، کاهش عوامل التهابی و فیبروزی (مانند TGF و PAI-1 و PEDF) می‌شود [۳۳، ۴۶، ۴۸، ۵۵]. در این خصوص کاوانیشی و همکاران (۲۰۱۳) همسو با یافته‌های پژوهش حاضر نشان دادند که مقادیر mRNA TGF β و TIMP^۱ - از تنظیم‌کننده‌های اصلی فیبروز - موش‌های کم‌تحرک گروه HFD افزایش می‌یابد و در مقابل تمرین ورزشی به کاهش این شاخص‌ها منجر می‌شود [۵۶]. بر این اساس، با توجه به یافته این بخش از پژوهش حاضر می‌توان گفت که تمرین HIIT با تعدیل MMP14 احتمالاً تا حدودی از پیشروی التهاب و فیبروز بافت چربی می‌کاهد و احتمالاً این شرایط با کاهش مقاومت به انسولین نیز همراه است.

در پژوهش حاضر تنها مقادیر بیان پروتئینی PEPD و MMP14 بافت چربی احشایی ارزیابی شد، با وجود این، ارزیابی میزان بیان ژن (با تکنیک qRT-PCR) و تعداد سلول‌های (با تکنیک IHC) PEPD، MMP14، کلاژن ۶ (COL6)، شاخص‌های هایپوکسی (مانند HIF1)، التهابی (مانند اینترلوکین ۶، عامل نکروزدهنده تومور آلفا) و آنژیوژنی (مانند VEGF) می‌تواند درک جامع‌تری از تأثیرات آنها ارائه دهد.

در مجموع، پژوهش حاضر شواهدی ارائه می‌دهد که شیوه زندگی کم‌تحرک و استفاده از رژیم‌های غذایی پرکالری (HFD+HC) می‌تواند به تنظیم کاهشی عوامل ضد فیبروزی/ضد التهابی (PEPD) و افزایش عوامل فیبروزی (MMP14) بافت چربی احشایی منجر شود. در مقابل، تمرین HIIT در طول دوره تغذیه با HFD+HC می‌تواند بیان پروتئین PEPD را به طور بارزی تنظیم افزایشی و بیان پروتئین MMP14 را هرچند به میزان متوسط تنظیم کاهشی کند. احتمالاً این شرایط با تقلیل شرایط التهابی و کاهش مقاومت انسولینی همراه باشد و احتمالاً در برابر اختلال عملکرد بافت چربی (فیبروز) که از HFD+HC حاصل می‌شود، آثار مقابله‌ای داشته باشد.

تقدیر و تشکر

پژوهش حاضر برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد در رشته فیزیولوژی ورزشی دانشگاه کاشان است. از تمامی عزیزانی که ما را در انجام پژوهش حاضر یاری کردند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌کنیم.

¹. tissue inhibitors of metalloproteinase-1

References

- [1]. [Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, et al. An overview and update on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. *Progress in cardiovascular diseases*. 2018;61\(2\):142-50.](#)
- [2]. [Li L, Liu DW, Yan HY, Wang ZY, Zhao SH, Wang B. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obesity reviews*. 2016;17\(6\):510-9.](#)
- [3]. [Caballero B. Humans against obesity: who will win? *Advances in nutrition*. 2019;10\(suppl 1\):S4-S9.](#)
- [4]. [Masood B, Moorthy M. Causes of obesity: a review. *Clinical Medicine*. 2023;23\(4\):284.](#)
- [5]. [Engin A. The pathogenesis of obesity-associated adipose tissue inflammation. *Obesity and lipotoxicity*. 2017;221-45.](#)
- [6]. [Wang Z, Wang QA, Liu Y, Jiang L. Energy metabolism in brown adipose tissue. *The FEBS Journal*. 2021;288\(12\):3647-62.](#)
- [7]. [Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *International journal of molecular sciences*. 2019;20\(9\):2358.](#)
- [8]. [Lee H-J, Jin B-Y, Park M-R, Kim NH, Seo KS, Jeong YT, et al. Inhibition of adipose tissue angiogenesis prevents rebound weight gain after caloric restriction in mice fed a high-fat diet. *Life Sciences*. 2023;332:122101.](#)
- [9]. [Habibi Maleki A, Tofighi A, Ghaderi Pakdel F, Tolouei-Azar J. The effect of 12 weeks of moderate intensity continuous training \(MICT\) on inflammatory and angiogenesis factors of visceral and subcutaneous adipose tissue in obese rats: a semi-experimental study. *Urmia Medical Journal*. 2019;30\(4\):300-14. \(In Persian\)](#)
- [10]. [Vázquez-Vela MEF, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Archives of medical research*. 2008;39\(8\):715-28.](#)
- [11]. [Halberg N, Khan T, Trujillo ME, Wernstedt-Asterholm I, Attie AD, Sherwani S, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. *Molecular and cellular biology*. 2009;29\(16\):4467-83.](#)
- [12]. [Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes*. 2007;56\(4\):901-11.](#)
- [13]. [Rausch ME, Weisberg S, Vardhana P, Tortoriello DV. Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. *Int J Obes \(Lond\)*. 2008;32\(3\):451-63.](#)
- [14]. [Sun K, Li X, Scherer PE. Extracellular matrix \(ECM\) and fibrosis in adipose tissue: overview and perspectives. *Comprehensive Physiology*. 2023;13\(1\):4387.](#)
- [15]. [Sun K, Tordjman J, Clément K, Scherer PE. Fibrosis and adipose tissue dysfunction. *Cell metabolism*. 2013;18\(4\):470-7.](#)
- [16]. [Sun K, Li X, Scherer PE. Extracellular Matrix \(ECM\) and Fibrosis in Adipose Tissue: Overview and Perspectives. *Compr Physiol*. 2023;13\(1\):4387-407.](#)
- [17]. [Sun K, Tordjman J, Clément K, Scherer PE. Fibrosis and adipose tissue dysfunction. *Cell Metab*. 2013;18\(4\):470-7.](#)

- [18]. [Wight TN, Potter-Perigo S. The extracellular matrix: an active or passive player in fibrosis? Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2011;301\(6\):G950-5.](#)
- [19]. [Starling S. Unravelling adipose tissue fibrosis in obesity. Nat Rev Endocrinol. 2022;18\(7\):393.](#)
- [20]. [Jabłońska-Trypuć A, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix metalloproteinases \(MMPs\), the main extracellular matrix \(ECM\) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. J Enzyme Inhib Med Chem. 2016;31\(sup1\):177-83.](#)
- [21]. [Mariman EC, Wang P. Adipocyte extracellular matrix composition, dynamics and role in obesity. Cell Mol Life Sci. 2010;67\(8\):1277-92.](#)
- [22]. [Chun TH, Inoue M, Morisaki H, Yamanaka I, Miyamoto Y, Okamura T, et al. Genetic link between obesity and MMP14-dependent adipogenic collagen turnover. Diabetes. 2010;59\(10\):2484-94.](#)
- [23]. [Itoh Y, Seiki M. MT1-MMP: a potent modifier of pericellular microenvironment. J Cell Physiol. 2006;206\(1\):1-8.](#)
- [24]. [Li X, Zhao Y, Chen C, Yang L, Lee HH, Wang Z, et al. Critical Role of Matrix Metalloproteinase 14 in Adipose Tissue Remodeling during Obesity. Mol Cell Biol. 2020;40\(8\).](#)
- [25]. [Petridou A, Siopi A, Mougios V. Exercise in the management of obesity. Metabolism. 2019;92:163-9.](#)
- [26]. [Khalafi M, Symonds ME, Ghasemi F, Rosenkranz SK, Rohani H, Sakhaei MH. The effects of exercise training on postprandial glycemia and insulinemia in adults with overweight or obesity and with cardiometabolic disorders: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Research and Clinical Practice. 2023;201:110741.](#)
- [27]. [Khalafi M, Habibi Maleki A, Sakhaei MH, Rosenkranz SK, Pourvagher MJ, Ehsanifar M, et al. The effects of exercise training on body composition in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in endocrinology. 2023;14:1183765.](#)
- [28]. [Khalafi M, Sakhaei MH, Habibi Maleki A, Rosenkranz SK, Pourvagher MJ, Fang Y, et al. Influence of exercise type and duration on cardiorespiratory fitness and muscular strength in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2023;10:1190187.](#)
- [29]. [Khalafi M, Symonds ME. The impact of high-intensity interval training on inflammatory markers in metabolic disorders: A meta-analysis. Scandinavian journal of medicine & science in sports. 2020;30\(11\):2020-36.](#)
- [30]. [Shabkhiz F, Khalafi M, Rosenkranz S, Karimi P, Moghadami K. Resistance training attenuates circulating FGF-21 and myostatin and improves insulin resistance in elderly men with and without type 2 diabetes mellitus: A randomised controlled clinical trial. European journal of sport science. 2021;21\(4\):636-45.](#)
- [31]. [Khalafi M, Symonds ME. The impact of high intensity interval training on liver fat content in overweight or obese adults: A meta-analysis. Physiology & Behavior. 2021;236:113416.](#)
- [32]. [Khalafi M, Mohebbi H, Symonds ME, Karimi P, Akbari A, Tabari E, et al. The impact of moderate-intensity continuous or high-intensity interval training on adipogenesis and browning of subcutaneous adipose tissue in obese male rats. Nutrients. 2020;12\(4\):925.](#)
- [33]. [Habibi Maleki A, Tofighi A, Ghaderi Pakdel F, Tolouei Azar J. The effect of 12 weeks of high intensity interval training and high intensity continuous training on VEGF, PEDF and PAI-1 levels of visceral and subcutaneous adipose tissues in rats fed with high fat diet. Sport Physiology & Management Investigations. 2020;12\(1\):101-20. \(In Persian\)](#)

- [34]. [Garritson JD, Boudina S. The Effects of Exercise on White and Brown Adipose Tissue Cellularity, Metabolic Activity and Remodeling. Front Physiol. 2021;12:772894.](#)
- [35]. [Meister BM, Hong SG, Shin J, Rath M, Sayoc J, Park JY. Healthy versus Unhealthy Adipose Tissue Expansion: the Role of Exercise. J Obes Metab Syndr. 2022;31\(1\):37-50.](#)
- [36]. [Kolnes KJ, Petersen MH, Lien-Iversen T, Højlund K, Jensen J. Effect of Exercise Training on Fat Loss—Energetic Perspectives and the Role of Improved Adipose Tissue Function and Body Fat Distribution. Frontiers in Physiology. 2021;12.](#)
- [37]. [Kuo C-H, Harris MB. Abdominal fat reducing outcome of exercise training: fat burning or hydrocarbon source redistribution? Canadian journal of physiology and pharmacology. 2016;94\(7\):695-8.](#)
- [38]. [Khalafi M, Mojtahedi S, Ostovar A, Rosenkranz SK, Korivi M. High-intensity interval exercise versus moderate-intensity continuous exercise on postprandial glucose and insulin responses: A systematic review and meta-analysis. Obesity Reviews. 2022;23\(8\):e13459.](#)
- [39]. [Habibi Maleki A, Tofighi A, GHADERI PF, TOLOUEI AJ, Ehsani FM. Effect of three different exercise training modalities on blood lipid profile, fetuin-A, and fibroblast growth factor 21 \(FGF-21\) in visceral adipose tissue of obese rats. 2020. \(In Persian\)](#)
- [40]. [Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, DiTacchio L, Bushong EA, Gill S, et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. Cell metabolism. 2012;15\(6\):848-60.](#)
- [41]. [Habibi Maleki A, Tolouei Azar J, Razi M, Tofighi A. The effect of high-intensity interval training \(HIIT\) on GLUT-3 expression and lactate levels in testicular tissue of obese rats. Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology. 2023. \(In Persian\)](#)
- [42]. [Azar JT, Maleki AH, Moshari S, Razi M. The effect of different types of exercise training on diet-induced obesity in rats, cross-talk between cell cycle proteins and apoptosis in testis. Gene. 2020;754:144850.](#)
- [43]. [Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. 2007;14\(6\):753-60.](#)
- [44]. [Habibi Maleki A, Tolouei Azar J, Razi M, Tofighi A. The Effect of Different Exercise Modalities on Sertoli-germ Cells Metabolic Interactions in High-fat Diet-induced Obesity Rat Models: Implication on Glucose and Lactate Transport, Igf1, and Igf1R-dependent Pathways. Reprod Sci. 2024;31\(8\):2246-60.](#)
- [45]. [Pellegrinelli V, Rodriguez-Cuenca S, Rouault C, Figueroa-Juarez E, Schilbert H, Virtue S, et al. Dysregulation of macrophage PEPD in obesity determines adipose tissue fibro-inflammation and insulin resistance. Nature Metabolism. 2022;4\(4\):476-94.](#)
- [46]. [Habibi Maleki A, Tofighi A, Ghaderi Pakdel F, Tolouei Azar J. The effect of 12 weeks of moderate intensity continuous training \(MICT\) on inflammatory and angiogenesis factors of visceral and subcutaneous adipose tissue in obese rats: a semi-experimental study. 2019. \(In Persian\)](#)
- [47]. [Kawanishi N, Niihara H, Mizokami T, Yano H, Suzuki K. Exercise training attenuates adipose tissue fibrosis in diet-induced obese mice. Biochem Biophys Res Commun. 2013;440\(4\):774-9.](#)
- [48]. [Khalafi M, Mohebbi H, Symonds ME, Karimi P, Akbari A, Tabari E, et al. The Impact of Moderate-Intensity Continuous or High-Intensity Interval Training on Adipogenesis and Browning of Subcutaneous Adipose Tissue in Obese Male Rats. Nutrients. 2020;12\(4\).](#)
- [49]. [Li L, Wei Y, Fang C, Liu S, Zhou F, Zhao G, et al. Exercise retards ongoing adipose tissue](#)

- fibrosis in diet-induced obese mice. *Endocr Connect.* 2021;10(3):325-35.
- [50]. Wynn TA. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. *The Journal of clinical investigation.* 2007;117(3):524-9.
- [51]. Molière S, Jaulin A, Tomasetto C-L, Dali-Youcef N. Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Natural Inhibitors in Metabolism: Insights into Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(13):10649.
- [52]. Maleki AH, Azar JT, Razi M, Tofighi A. The Effect of Different Exercise Modalities on Sertoli-germ Cells Metabolic Interactions in High-fat Diet-induced Obesity Rat Models: Implication on Glucose and Lactate Transport, Igf1, and Igf1R-dependent Pathways. *Reproductive Sciences.* 2024;31(8):2246-60.
- [53]. Khalafi M, Symonds ME, Maleki AH, Sakhaei MH, Ehsanifar M, Rosenkranz SK. Combined versus independent effects of exercise training and intermittent fasting on body composition and cardiometabolic health in adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Journal.* 2024;23(1):7.
- [54]. Habibi Maleki A, Tofighi A, Ghaderi Pakdel F, Tolouei Azar J, ehsani far m. The effect of three different exercise training on blood lipid profile, fetuin-A, and fibroblast growth factor 21 (FGF-21) in visceral adipose tissue of obese rats. *Jundishapur Scientific Medical Journal.* 2020;19(1):109-22. (In Persian)
- [55]. de Sousa Neto IV, Durigan JLQ, da Silva ASR, de Cássia Marqueti R. Adipose tissue extracellular matrix remodeling in response to dietary patterns and exercise: molecular landscape, mechanistic insights, and therapeutic approaches. *Biology.* 2022;11(5):765.
- [56]. Kawanishi N, Niihara H, Mizokami T, Yano H, Suzuki K. Exercise training attenuates adipose tissue fibrosis in diet-induced obese mice. *Biochemical and biophysical research communications.* 2013;440(4):774-9.