

Effect of Eight Weeks of High- Intensity Intermittent Exercise (HIIT) and Low- Intensity Persistence Exercise (LIET) with a High- Fat Diet on the Expression of FSP27 and HIF-1 α of Adipose Tissue in Overweight Male Rats

Zahra Naghian, Farzaneh Taghian*

Department of Physical Education and Sport Science, Isfahan (Khorasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran.

Received: February 05, 2022; Accepted: June 20, 2022

Abstract

Background and Aim: Obesity and gaining weight lead to dysfunction in adipose tissue metabolism, reduced blood flow, and increased hypoxia. On the other hand, exercise training has been identified as complementary medicine, convenient and efficient. This study aimed to compare the effects of eight weeks of high- intensity interval training (HIIT) and low- intensity continuous training (LIET) on the expression of HIF-1 α and FSP27 genes in adipose tissue of overweight male rats. This study was conducted in 1399 at Royan Biotechnology Research Institute in Isfahan city.

Methods: In the present experimental study, 40 male Wistar rats weighing 155.4 ± 24.6 g were randomly divided into four groups at five weeks of age. The control group, HIIT and LIET, consumed high- fat food for 16 weeks, and the sham group consumed standard food. The HIIT group performed high- intensity exercise, and the LIET group performed low- intensity exercise. Finally, the expression of HIF-1 α and the FSP27 gene of adipose tissue isolated from mice were measured by real- time PCR.

Results: There was a significant difference in the expression of HIF-1 α and FSP27 between the study groups ($P= 0.001$). The expression of the HIF-1 α gene in the HIIT group ($P= 0.003$) and LIET group ($P= 0.001$) decreased by 3.3- fold compared to the control group. Also, the expression level of FSP27 between the control group and HIIT group ($P= 0.016$) and LIET ($P= 0.042$) decreased by 0.3 fold.

Conclusion: A high- fat diet has significantly increased the weight of rats and caused obesity. Moreover, high- intensity and low- intensity endurance training decreased the expression level of the HIF-1 α and FSP27 in adipose tissue. Furthermore, these training protocols improved the metabolism and function of adipocyte fat drop.

Keywords: Obesity; High- intensity intermittent exercise; Low- intensity persistence exercise; HIF-1 α ; FSP27

Please cite this article as: Naghian Z, Taghian F. Effect of Eight Weeks of High- Intensity Intermittent Exercise (HIIT) and Low- Intensity Persistence Exercise (LIET) with a High- Fat Diet on the Expression of FSP27 and HIF-1 α of Adipose Tissue in Overweight Male Rats. *Pejouhesh dar Pezeshki*. 2022;46(4):59-71.

*Corresponding Author: Farzaneh Taghian; Email: f_taghian@yahoo.com

مقایسه تاثیر تمرین تناوبی شدید (HIIT) و تداومی کم شدت (LIET) بر میزان بیان ژن های FSP27 و HIF-1 α بافت چربی احشایی موش های صحرایی دارای اضافه وزن

زهرا نقیان، فرزانه تقیان*

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۳/۳۰

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۱/۱۶

خلاصه

سابقه و هدف: چاقی و اضافه وزن سبب اختلالات در متابولیسم بافت چربی سبب کاهش جریان خون و افزایش هایپوکسی می شود. از سویی، انجام تمرین های ورزشی به عنوان یک مکمل درمانی کم هزینه و کارآمد مشخص شده است. هدف از مطالعه حاضر مقایسه اثرات هشت هفته تمرین اینتروال شدید (HIIT) و تمرین تداومی کم شدت (LIET) بر میزان بیان ژن های HIF-1 α و FSP27 در بافت چربی موش های صحرایی نر دارای اضافه وزن بود. این مطالعه در سال ۱۳۹۹ در پژوهشکده زیست فناوری رویان اصفهان انجام شده است.

روش کار: در مطالعه تجربی حاضر، ۴۰ موش نر ویستار در سن پنج هفتگی و با وزن $24/6 \pm 155/4$ گرم به طور تصادفی به چهار گروه مساوی تقسیم شدند. گروه کنترل، HIIT و LIET که به مدت ۱۶ هفته غذای پر چرب مصرف کردند و گروه شم در این مدت از غذای استاندارد استفاده کرد. تمرینات گروه HIIT با پروتکل تمرینی شامل وهله های شدید و گروه LIET کم شدت اجرا شد بود. در پایان، میزان بیان ژن HIF-1 α و FSP27 بافت چربی جدا شده از موش ها به روش Real-time pcr اندازه گیری شد.

یافته ها: میزان بیان ژن های HIF-1 α و FSP27 در بافت چربی موش های دارای اضافه وزن و چاق به طور معناری افزایش یافته است و نسبت به گروه شم بیان ژن ها به ترتیب حدود ۷/۳ و ۱/۵ برابر افزایش یافته است. همچنین، میزان بیان ژن HIF-1 α در گروه HIIT ($P=0/003$) و گروه LIET ($P=0/001$) نسبت به گروه کنترل به میزان ۳/۳ برابر کاهش یافته است. همچنین میزان بیان FSP27 بین گروه کنترل و گروه HIIT ($P=0/016$) و LIET ($P=0/042$) به میزان ۰/۳ برابر کاهش یافته است.

نتیجه گیری: رژیم غذایی پرچرب به طور قابل توجهی وزن موش ها را افزایش داده و سبب چاقی شده است. تمرین های با شدت زیاد و تداومی کم شدت سبب کاهش بیان ژن HIF-1 α و FSP27 در بافت چربی شده اند. انجام این تمرین ها سبب بهبود متابولیسم و عملکرد بافت چربی می شود.

واژگان کلیدی: چاقی؛ تمرین تناوبی شدید؛ تمرین استقامتی کم شدت؛ HIF-1 α ؛ FSP27

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Naghian Z, Taghian F. Effect of Eight Weeks of High- Intensity Intermittent Exercise (HIIT) and Low- Intensity Persistence Exercise (LIET) with a High- Fat Diet on the Expression of FSP27 and HIF-1 α of Adipose Tissue in Overweight Male Rats. Pejouhesh dar Pezeshki. 2022;46(4):59-71.

*نویسنده مسئول مکاتبات: فرزانه تقیان؛ آدرس پست الکترونیکی: f_taghian@yahoo.com

مقدمه

بافت چربی یک اندام مهم و پیچیده است که اثرات قابل توجهی بر فیزیولوژی کل بدن دارد. بافت چربی در نتیجه هایپرتروفی و هایپرپلازی سلول‌های چربی گسترش می‌یابد (۱). مشخص شده است که اختلالات در متابولیسم بافت چربی، کاهش جریان خون در بافت چربی و افزایش تولید سیتوکین‌های پیش التهابی توسط سلول‌های چربی هیپرتروفیک و نفوذ سلول‌های ایمنی سازگار و ذاتی از ویژگی‌های بافت چربی ناکارآمد در اثر چاقی است (۲). میزان ناکافی اکسیژن در بافت چربی که معمولاً به عنوان «هیپوکسی بافت چربی» شناخته می‌شود، ممکن است زمینه‌ساز اختلال عملکرد بافت چربی در چاقی باشد (۱). مطالعات نشان داده اند که اختلالات متابولیکی در چاقی ناشی از هایپوکسی بافت چربی است (۳). شواهد روشنی وجود دارد که چاقی منجر به هایپوکسیک بافت چربی می‌شود و سطوح پایین اکسیژن در دسترس به طور بالقوه می‌تواند الگوهای متابولیک را به سمت گلیکولیز یا تجمع لاکتات تغییر دهد (۴). علاوه بر این، بیان بالای پروتئین^۱ HIF1A و ژن‌های پایین دست آن در مسیر HIF در بافت چربی یک قرابت معتبر برای وجود شرایط هایپوکسی است. HIF1A در تنظیم مستقیم متابولیسم و عروق از طریق رونویسی ژن‌های مربوطه نقش دارد. HIF1A سبب ایجاد تغییر عمومی در سطوح در گردش آدیپوسیتوکین‌ها^۲ و سایر عواملی می‌شود که بر سیگنال‌دهی انسولین تأثیر منفی می‌گذارند و منجر به مقاومت سیستمیک به انسولین می‌شود. همچنین، پروتئین مخصوص چربی 27 (FSP27) یک پروتئین مرتبط با قطرات لیپید مخصوص سلول‌های چربی، عضوی از خانواده پروتئین‌های عامل مرگ سلولی DFF45 است، که به طور منفی لیپولیز را تنظیم می‌کند (۵). این پروتئین ذخیره تری‌گلیسیرید را از دو طریق افزایش می‌دهد: PLIN1 با دمین CIDE-N FSP27 تعامل دارد تا انتقال چربی و رشد قطرات چربی را افزایش دهد و FSP27 با ATGL تعامل داشته و فعالیت آن را کنترل می‌کند تا هم لیپولیز پایه و هم لیپولیز

تحریک شده را تنظیم کند (۵). علاوه بر بافت چربی، FSP27 در کبد نیز بیان می‌شود، اگرچه سطح بیان آن در مقایسه با بافت چربی بسیار کمتر است. مطالعات نشان داده است که کبد نه تنها در متابولیسم کربوهیدرات، بلکه در متابولیسم لیپیدها نیز نقش بسیار مهمی دارد. افزایش میزان کالری مصرفی سبب افزایش تحویل اسیدهای چرب آزاد به کبد می‌شود که منجر به استئاتوز^۳ کبدی می‌شود که در آن قطرات چربی داخل کبدی با افزایش بیان پروتئین FSP27 سبب بزرگ شدن قطرات چربی می‌شوند. در واقع، افزایش بیان کبدی FSP27 ارتباط نزدیکی با استئاتوز موش‌های چاق و چاق ژنتیکی دارای کمبود لپتین داشت (۷، ۶). این نشان دهنده اهمیت FSP27 در کبد برای ذخیره‌سازی کارآمدتری اسیل گلیسرول درون سلولی است (۶). انجام تمرین‌های ورزشی به ویژه تمرین‌های تناوبی شدید و تمرین‌های مداوم با شدت متوسط تا شدید سبب بهبود اکسیداسیون چربی، کاهش عوامل القای هایپوکسی، کاهش درصد چربی بدن، بهبود آمادگی قلبی و تنفسی و کاهش هورمون‌های جنسی در زنان جوان چاق و کاهش وزن می‌شود (۸، ۹). Li و همکاران در سال ۲۰۲۱ نشان دادند که انجام تمرین‌های ورزشی با شدت ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی در موش‌هایی که به مدت ۱۲ هفته رژیم غذایی پر چرب مصرف کرده‌اند، میزان پیشرفت فیبروز بافت چربی و میزان بیان ژن HIF-1 را کاهش داده است (۱۰). علاوه بر این، میزان بیان ژن PPAR γ در اثر تمرین‌های ورزشی با شدت ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی افزایش یافته است. در واقع در این مطالعه نشان داده شده است که بهبود بیان ژنهای PPAR γ و HIF-1 سبب بهبود متابولیسم گلوکز در بافت چربی شده است (۱۰). در مطالعه ای دیگر، نورشاهی و همکاران به بررسی تأثیر یک جلسه فعالیت تداومی و تناوبی با شدت بالا بر شاخص هایپوکسی و التهاب در بافت چربی موش‌های چاق نر و بیستار پرداختند. آنالیز نتایج حاصل از سنجش میزان بیان پروتئین‌های HIF-1 α به روش وسترن بلات نشان داد که میزان بیان این پروتئین در چربی احشایی در گروه تداومی با شدت بالا ۳۳/۵ درصد و در

¹. Hypoxia-inducible factor². Adipocytes³. Steatosis

تمرین‌های تناوبی شدید (HIIT) و تداومی کم شدت (LIET) بر بیان ژن‌های HIF-1 α و FSP-27 در بافت چربی رت‌های چاق است. لازم به ذکر است که این مطالعه در سال ۱۳۹۹ در پژوهشکده زیست فناوری رویان اصفهان انجام شده است.

روش کار

پژوهش حاضر از نوع تجربی بوده که در آن از ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در سن پنج هفتگی با وزن $24/6 \pm 155/4$ گرم که از موسسه زیست فناوری رویان تهیه شده بودند، استفاده شد. میزان توان مطالعه برای تعداد نمونه در هر گروه را با نرم‌افزار G*power محاسبه شده است و مشخص شد که میزان توان مطالعه با ۰/۸ (۸۰ درصد) و حجم نمونه ۱۰ سر در هر گروه مشخص شد (حجم نمونه بر اساس توان ۸۰ درصد و سطح آلفا ۰/۰۵ برآورد شد).

حیوانات در قفس‌های پلی‌کربناتی تیپ ۳ به صورت ۵ تایی و با دسترسی آزاد به غذای استاندارد و آب و در یک شرایط عاری از بیماری نگهداری شدند. شرایط نگهداری برای تمام گروه‌ها یکسان و در دمای 22 ± 3 درجه سانتی‌گراد و با رطوبت ۵۰ درصد و شرایط ۱۲:۱۲ ساعت تاریکی و روشنایی بود که شروع چرخه آن در ساعت ۸ در نظر گرفته شد. تمام مراحل آزمایش توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان با کد اخلاقی IR.IAU.KHUISF.REC.1397.233 تأیید شد. پس از گذشت یک هفته برای تطابق با محیط، کلیه موش‌ها در سن شش هفتگی به طور تصادفی به چهار گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند که شامل: (۱) گروه شم (n=۱۰) با رژیم غذایی شامل ۱۰ درصد چربی، ۷۰ درصد کربوهیدرات و ۲۰ درصد پروتئین، (۲) گروه تجربی تمرین‌های کم شدت (LIET) (n=۱۰)، (۳) گروه تمرین‌های اینتروال با شدت بالا (HIIT) (n=۱۰) و (۴) کنترل (n=۱۰) با رژیم غذایی شامل ۶۰ درصد چربی (۹۰ درصد چربی فرآوری شده حیوانی و ۱۰ درصد روغن دانه سویا، ۲۰ درصد کربوهیدرات و ۲۰ درصد پروتئین) بود و این شرایط به مدت ۱۶ هفته ادامه پیدا کرد. در ادامه پژوهش، اگرچه همه گروه‌ها به جز گروه شم همچنان غذای پرچرب را مصرف می‌کردند ولی تنها دو گروه تجربی LIET و HIIT در

گروه تناوبی با شدت بالا ۴۵ درصد نسبت به گروه کنترل، کاهش داشته است (۱۱). بررسی‌ها نشان می‌دهد که PGC-1 α ، VEGF و HIF1- α ممکن است واسطه‌های اصلی سازگاری برای تمرین‌های با شدت بالا باشند (۱۲). هیپوکسی می‌تواند منجر به التهاب شود و التهاب می‌تواند منجر به هیپوکسی بافتی شود. با این حال، فاکتور هیپوکسیک HIF1- α برای جلوگیری از التهاب بیش از حد ضروری است (۱۲). شواهد تجربی گسترده نشان می‌دهند که اختلالات در متابولیسم بافت چربی تاثیر مستقیم بر هموستاز چربی و گلوکز دارد (۱۳). در تحقیقات مربوط به چاقی و دیابت، شدت فعالیت بدنی به‌عنوان یک فاکتور مهم در تنظیم ژنی عوامل مرتبط با چاقی تلقی می‌شود و تأثیرگذاری آن بر بیماران دیابتی مورد توجه قرار گرفته است. در بیماران دیابتی با توجه به تجمع چربی، اضافه‌وزن، امکان ابتلا به سندروم متابولیک، بیماری‌های قلبی-عروقی و آتروواسکلروزیس^۴، تعیین شدت تمرین برای اثرگذاری تمرین مهم است (۱۶-۱۴). داده‌های اخیر بر نقش HIF-1 α و FSP27 به عنوان پروتئین‌های تنظیم‌کننده کلیدی در چاقی دلالت دارند (۱۷). با توجه به اثر تمرین‌های تناوبی شدید (HIIT) و تداومی کم شدت (LIET) بر اختلالات متابولیکی نظیر دیابت و مقاومت به انسولین، درک تاثیرات این تمرین‌ها بر میزان تغییرات بیان ژن‌های FSP27 و HIF-1 α می‌تواند پنجره جدیدی بر بهبود این قبیل اختلالات بگشاید (۱، ۲۰-۱۸). از سویی با توجه به اینکه پروتکل‌های تمرینی با توجه به میزان شدت، تکرار و مدت ممکن است دارای تاثیرات متفاوتی بر روی بافت چربی داشته باشند و بر اساس مطالعات انجام شده بیان ژن‌های FSP27 و HIF-1 α نقش بسیار مهمی عملکرد بافت چربی و نقش تنظیمی مهمی در متابولیسم چربی دارد. همچنین، تحقیقات انجام شده تاکنون به طور دقیق ارتباط بین این پروتئین‌ها و تمرین‌های تناوبی شدید (HIIT) و تداومی کم شدت (LIET) را مشخص نکرده‌اند. ضمن اینکه تاثیر شدت‌های مختلف تمرین نیز بررسی نشده است. بنابراین لزوم نمایان کردن تفاوت‌های این دور روش بیش از پیش احساس می‌شود. بنابراین هدف این تحقیق ارزیابی تاثیرات هشت هفته

⁴.Atherosclerosis

فعالیت در هنگام استراحت شامل دو دقیقه با شدت ۳۰ درصد سرعت بیشینه از هفته اول تا پایان هفته سوم و ۲۰ درصد سرعت بیشینه از ابتدای هفته چهارم تا انتهای دوره تمرینها بود. پروتکل تمرینی گروه LIET نیز مطابق با مسافت طی شده در گروه HIIT در هر هفته و براساس ۴۵ درصد حداکثر سرعت بیشینه طراحی شد (۲۱، ۱۳). پروتکل تمرین LIET شامل سه قسمت گرم کردن (۳۰ درصد سرعت بیشینه و مدت پنج دقیقه)، تمرین اصلی (۴۵ درصد سرعت بیشینه) و سرد کردن (۳۰ درصد سرعت بیشینه و مدت پنج دقیقه) بود. مطابق این پروتکل، گروه LIET در هر جلسه با سرعت ثابت ۱۸ متر در دقیقه (۴۵ درصد سرعت بیشینه) می‌دویدند که در هفته اول ۱۸، هفته دوم ۳۰، هفته سوم ۳۶ و از هفته چهارم به بعد ۴۵ دقیقه این مسافت را طی می‌کردند (جدول ۱) (۲۱، ۲۲). شایان ذکر است گروه کنترل در این مدت با وجود مصرف غذای پر چرب در هیچ برنامه تمرینی شرکت نکرد.

پروتکل‌های تمرینی ویژه خود به مدت پنج روز هفته و برای هشت هفته شرکت کردند. شایان ذکر است گروه کنترل در این مدت باوجود مصرف غذای پر چرب در هیچ برنامه تمرینی شرکت نکرد.

پروتکل‌های تمرین‌های شدید اینتروال و استقامتی کم شدت

تمرین شامل دویدن حیوانات بر روی تردمیل جوندگان بود، قبل از شروع پروتکل تمرینی، حیوانات تحت یک دوره آشناسازی یک هفته‌ای با تردمیل قرار گرفتند (۲۱). در طی این دوره حیوانات روزی یک‌بار به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه بر روی تردمیل با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه دویدند. تمرین HIIT شامل وهله‌های شدید و کم شدت بود که به ترتیب شامل دو دقیقه با شدت ۷۵ درصد سرعت بیشینه در هفته اول، ۸۰ درصد سرعت بیشینه در هفته دوم، ۸۵ درصد سرعت بیشینه در هفته سوم، ۹۰ درصد سرعت بیشینه در هفته چهارم تا پایان تمرین است. همچنین، در گروه HIIT استراحت به صورت فعال بوده و میزان شدت

جدول ۱- برنامه تمرین HIIT و LIET

هفته	گروه	شدت هنگام تمرین (حداکثر سرعت)	شدت هنگام استراحت (حداکثر سرعت)	سرعت (متر / دقیقه)	تعداد وهله‌های تمرین شدید	کل تمرین (دقیقه)	حجم کل مسافت طی شده در هر جلسه (متر)
۱	HIIT	٪۷۵	٪۳۰	۳۰	۲	-	۲۴۶
	LIET	٪۴۵	-	۱۸	-	۱۸	۲۴۶
۲	HIIT	٪۸۰	٪۳۰	۳۲	۴	-	۴۴۵
	LIET	٪۴۵	-	۱۸	-	۳۰	۴۴۵
۳	HIIT	٪۸۵	٪۳۰	۳۴	۶	-	۵۸۸
	LIET	٪۴۵	-	۱۸	-	۳۶	۵۸۸
۴	HIIT	٪۹۰	٪۲۰	۳۶	۸	-	۷۴۸
	LIET	٪۴۵	-	۱۸	-	۴۵	۷۴۸
۵	HIIT	٪۹۰	٪۲۰	۳۶	۸	-	۷۴۸
	LIET	٪۴۵	-	۱۸	-	۴۵	۷۴۸
۶	HIIT	٪۹۰	٪۲۰	۳۶	۸	-	۷۴۸
	LIET	٪۴۵	-	۱۸	-	۴۵	۷۴۸
۷	HIIT	٪۹۰	٪۲۰	۳۶	۸	-	۷۴۸
	LIET	٪۴۵	-	۱۸	-	۴۵	۷۴۸
۸	HIIT	٪۹۰	٪۲۰	۳۶	۸	-	۷۴۸
	LIET	٪۴۵	-	۱۸	-	۴۵	۷۴۸

استخراج بافت:

پس از دوره هشت هفته تمرین، موش‌های تمامی گروه‌ها به مدت ۴۸ ساعت پس از اتمام آخرین جلسه تمرین (به دلیل از بین رفتن اثرات حاد تمرین) و پس از ۱۶ ساعت ناشتایی تمامی حیوانات با تزریق سدیم پنتوباریتال (۴۰ میلی‌گرم / کیلوگرم) بیهوش شدند و پس از استخراج بافت چربی احشایی و شست‌وشوی آن با سالین، بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد شد و تا زمان انجام مراحل آزمایشگاهی در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد (۲۲).

استخراج RNA و سنتز cDNA:

به منظور استخراج RNA، از کیت استخراج ایرایزول RNA، ساخت شرکت زیست فن آوران رنا و طبق دستورالعمل کیت و به صورت خلاصه به این صورت استفاده شد که میزان ۵۰-۱۰۰ میلی‌گرم از بافت چربی موش فریز شده را در حاوان استریل منتقل کرده و به همراه یک میلی‌لیتر بافر استخراج ساییده شد تا به شکل محلول همگن درآمده و تا مرحله نهایی و تهیه RNA خالص ادامه پیدا کرد. با استفاده از دستگاه نانو دراپ نسبت جذبی ۲۶۰/۲۸۰ برای نمونه‌های استخراج شده سنجیده شد که همگی بین ۱/۸-۲ بودند و بیانگر کیفیت و خلوص RNA استخراج شده بود. سنتز cDNA با استفاده از پنج میکروگرم از RNA استخراج شده و با استفاده از دستورالعمل کیت سنتز cDNA زیست فناوران رنا انجام شد.

واکنش REAL TIME PCR

برای ارزیابی کمی بیان ژن‌های FSP27 (۸) و HIF-1 α (۷)

واکنش Real Time PCR بر روی cDNAهای سنتز شده طبق شرایط مندرج در جدول ۳ و دمای پیشنهادی شرکت سازنده پرایمر زیست فناوران رنا انجام شد. برای انجام quantitative Real Time PCR از دستگاه ترمال سایکلر Step one و مسترمیکس زیست فناوران رنا استفاده شد. ژن TBP (TATA-Box Binding Protein)، به عنوان کنترل سنتز cDNA در واکنش زنجیره‌ای پلی مرز مورد استفاده قرار گرفت (۲۳). پرایمرهای مورد استفاده در این پژوهش از شرکت زیست فناوران رنا تهیه شد. مشخصات پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۲ آمده است. تجزیه و تحلیل داده‌ها براساس مقایسه چرخه آستانه (CT) انجام شد. منحنی تکثیر هر واکنش PCR با منحنی تکثیر ژن مرجع TBP مربوطه نرمالیز شد. در این مطالعه، اختلاف CT به دست آمده از نمونه‌های مورد آزمایش و نمونه‌های مرجع محاسبه و با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ نسبت ژن هدف به ژن مرجع اندازه‌گیری شد.

جدول ۲- مراحل و دمای بهینه برای تکثیر ژن‌های مورد مطالعه، ژن TBP به عنوان کنترل سنتز cDNA در واکنش زنجیره‌ای پلی مرز

مرحله	تعداد چرخه	نام مرحله	دما (درجه سانتی‌گراد)	زمان
۱	۱	واسرشت سازی اولیه	۹۵	۴ دقیقه
		واسرشت سازی	۹۴	۳۵ ثانیه
۲	۴۰	اتصال	۵۰	۳۰ ثانیه
		گسترش	۷۲	۳۰ ثانیه
۳	۱	گسترش نهایی	۷۲	۱۰ دقیقه

جدول ۳- مشخصات پرایمرها مورد استفاده در real time PCR و PCR

نام ژن	توالی پرایمر	طول محصول (bp)	Accession Number
HIF-1 α	F: 5' GTTTACTAAAGGACAAGTCACCC3' R: 5' TTCTGTTTGTGAAGGGAG3'	193	O35800
FSP27	F: 5' GTGTTAGCACCGCAGATCG3' R: 5' CACGATTGTGCCATCTTC3'	140	Q5XI33
TBP	F: 5' TGTATCCACAGTGAATCTTGGTTG3' R: 5' GGTTTCGTGGCTCTCTTATCCTC3'	124	Q66HB1

تجزیه تحلیل آماری:

برای همگن سازی توزیع میانگین داده‌ها، آزمون Shapiro-Wilk انجام شد. علاوه بر این، داده‌ها با استفاده از تجزیه واریانس یک طرفه (ANOVA) با آزمون تعقیبی Tukey محاسبه شد. علاوه بر این، در سطح آمار توصیفی نتایج به صورت میانگین داده‌ها \pm انحراف استاندارد (SD) نشان داده شده است. سطح اهمیت آماری در همه تجزیه و تحلیل‌ها $P < 0/05$ تعیین شد.

یافته‌ها

تعداد یک سر موش از گروه کنترل و یک سر موش از گروه

HIIT در ادامه تلف شدند که تعداد موش‌ها در هر یک از این گروه‌ها از ۱۰ به ۹ سر کاهش یافت. لازم به ذکر است که پس از افت نمونه‌ها، در این مطالعه ۳۸ سر موش صحرایی پس از مداخله اول و دوم باقی ماند. داده‌های توصیفی مربوط به وزن موش‌های صحرایی در جدول ۴ ارائه شده است. همان‌طور که از نتایج این جدول مشخص است تمرین تناوبی شدید نسبت به تمرین تداومی کم شدت وزن را بیشتر کاهش داده است. ($P=0/001$). همچنین رژیم پر چرب سبب افزایش معنادار میانگین وزن رت‌ها در دو گروه شم و کنترل و بروز چاقی در آنها شده است ($P=0/001$).

جدول ۴- مقایسه وزن موش‌ها قبل و بعد از پروتکل‌های تمرینی

گروه	شروع مداخله اول (رژیم غذایی)	پایان مداخله دوم	پایان مداخله دوم
شم		$291/8 \pm 2/73$	$418/8 \pm 0/76$
کنترل	$155/24 \pm 4/6$	$420/14 \pm 1/88$	$455/15 \pm 11/97$
تمرین تداومی کم شدت		$410/30 \pm 2/79$	$396/29 \pm 7/36$
تمرین تناوبی شدید		$409/12 \pm 1/76$	$376/11 \pm 0/7$

\$ نشانگر تفاوت معنی دار بین گروه شم و سایر گروه‌ها می باشد در پایان مداخله دوم. * نشانگر تفاوت معنی دار بین گروه کنترل و سایر گروه‌ها می باشد. @ نشانگر تفاوت معنی دار بین گروه تمرین تداومی کم شدت و تمرین تناوبی شدید.

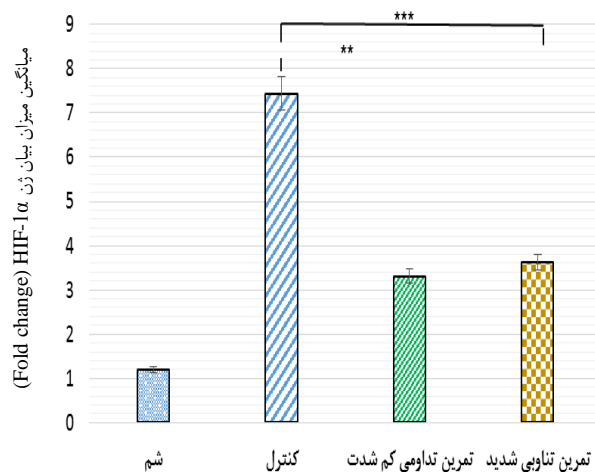
بعد از هشت هفته تمرین تناوبی شدید (HIIT) ($P=0/016$) و تداومی کم شدت (LIET) ($P=0/042$) به همراه رژیم پرچرب با گروه کنترل تفاوت معناداری وجود دارد. نتایج نشان داده است که میزان بیان ژن FSP27 در گروه کنترل نسبت به گروه شم حدود ۱/۵ برابر به طور معنادار افزایش یافته است. همچنین نتایج نشان می‌دهد که بیان ژن FSP27 در اثر تمرین‌های تناوبی شدید و تداومی کم شدت به میزان ۳/۳ برابر نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است به میزان ۰/۳ برابر نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است. در مورد پروتئین FSP27، تمرین HIIT سبب کاهش بیان پروتئین FSP27 و احتمالاً افزایش لیپولیز در بافت چربی آنها شده است. همچنین، نتایج آزمون فوق بیان داشت که از نظر تغییر در بیان پروتئین FSP27 بین دو نوع تمرین تفاوت معناداری وجود نداشت ($P=0/997$) (نمودار ۲).

همچنین نتایج نشان داده است که بین میزان بیان ژن HIF-1 α بافت چربی موش‌های نر دارای اضافه وزن در گروه‌های مورد مطالعه بعد از هشت هفته تمرین تناوبی شدید (HIIT) ($P=0/003$) و تداومی کم شدت (LIET) ($P=0/001$) به همراه رژیم پرچرب با گروه کنترل تفاوت معناداری وجود دارد. نتایج نشان داده است که میزان بیان ژن HIF-1 α در گروه کنترل نسبت به گروه شم حدود ۷/۳ برابر به طور معنادار افزایش یافته است. در این مطالعه مشخص شد که بیان ژن HIF-1 α در اثر تمرین‌های تناوبی شدید و تداومی کم شدت به میزان ۳/۳ برابر نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است. اما نتایج ما نشان داده است که از نظر تغییر در بیان ژن HIF-1 α بین دو گروه تمرینی تفاوت معناداری وجود ندارد ($P=0/948$) (نمودار ۱). تحلیل میانگین داده‌ها نشان داد که بین میزان بیان ژن FSP27 بافت چربی موش‌های نر دارای اضافه وزن در گروه‌های مورد مطالعه

بحث

بر اساس این مطالعه مشخص شد که تمرین‌های HIIT و IET هر دو سبب کاهش بیان HIF-1 α و FSP27 در بافت چربی موش‌های دارای اضافه وزن و چاق شده است. در این مطالعه نشان داده شد که میزان بیان ژن‌های HIF-1 α و FSP27 در بافت چربی موش‌های دارای اضافه وزن و چاق به طور معناداری افزایش یافته است و نسبت به گروه شم بیان ژن‌ها به ترتیب حدود ۷/۳ و ۱/۵ برابر افزایش یافته است. از سویی، مشخص شد که بیان ژن HIF-1 α در اثر تمرین‌های تناوبی شدید و تداومی کم شدت به میزان ۳/۳ برابر نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است. همچنین نتایج نشان می‌دهد که، بیان ژن FSP27 در اثر تمرین‌های تناوبی شدید و تداومی کم شدت به میزان ۳/۳ برابر نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است به میزان ۰/۳ برابر نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است. نتیجه کاهش میزان بیان HIF-1 α سبب کاهش میزان هایپوکسی بافت چربی شده و از طرفی کاهش میزان بیان FSP27 سبب فعال شدن لیپولیز و کاهش ذخایر تری گلیسیرید بافت چربی می‌شود.

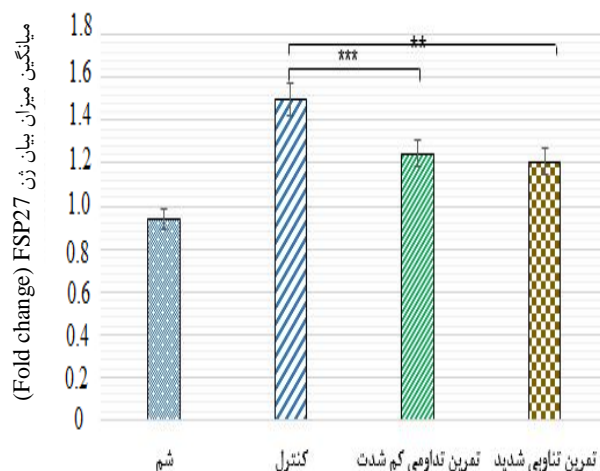
فاکتور یک القایی هیپوکسی (HIF-1) به عنوان فاکتور اصلی رونویسی هسته‌ای در نظر گرفته می‌شود که واسطه پاسخ سلولی به تنش کمبود اکسیژن در بافت است. بسیاری از ژن‌هایی که توسط HIF-1 در بافت چربی القا می‌شوند (۲۳). از جمله این فاکتورها می‌توان به پیتین، VEGF، GLUT1، متالوپروتئینازهای MMP2 و MMP9، IL-4، IL-6، PAI-1، اشاره کرد که نقش مهم هیپوکسی را در فرآیندهای مهم مانند التهاب، مقاومت به انسولین و عدم تحمل گلوکز و رگزایی بر جسته می‌کند (۲۴). فرض شده است که رگزایی بافت چربی برای حفظ نورموکسی در کل انبار چربی در طول توسعه تدریجی چاقی کافی نیست. به عبارت دیگر، کاهش عرضه اکسیژن به بافت برای تحریک اختلال عملکرد بافت چربی پیشنهاد شده است. در واقع، بیان کمتری از ژن‌های رگزا و تراکم مویرگی کمتر در بافت چربی زیر جلدی شکم چاق در مقایسه با افراد لاغر مشاهده شده است (۲۵). تمرین‌های تداومی کم شدت نوعی از ورزش است که سبب انقباض عضلات در مقابل نیروی مقاوم خارجی می‌شود. تمرین‌های استقامتی سبب



نمودار ۱- تغییرات میانگین داده‌های بیان ژن HIF-1 α بافت

چربی احشایی موش‌های نر دارای اضافه وزن در گروه‌های مختلف.

** بیانگر اختلاف معنادار میانگین تغییرات بیان ژن بین دو گروه تمرین تناوبی کم شدت و گروه کنترل ($P < 0.05$). *** بیانگر اختلاف معنادار میانگین تغییرات بیان ژن بین دو گروه تمرین تناوبی شدید و گروه کنترل ($P < 0.05$).



نمودار ۲- تغییرات میانگین داده‌های بیان ژن FSP27 بافت

چربی احشایی موش‌های نر دارای اضافه وزن در گروه‌های مختلف.

** بیانگر اختلاف معنادار میانگین تغییرات بیان ژن بین دو گروه تمرین تناوبی شدید و گروه کنترل ($P < 0.05$). *** بیانگر اختلاف معنادار میانگین تغییرات بیان ژن بین دو گروه تمرین تناوبی کم شدت و گروه کنترل ($P < 0.05$).

بر اساس آنچه از یافته‌های پژوهش حاضر برآمد، چنین به نظر می‌رسد تمرین HIIT و LIET هر دو سبب کاهش بیان HIF-1 α و FSP27 در بافت چربی موش‌های دارای اضافه وزن و چاق شده است.

افزایش اکسیداسیون چربی و افزایش میزان استیل کوآ هم در حالت استراحت و هم در هنگام ورزش می‌شود (۲۳، ۱۷). اگرچه تمرین‌های هوازی با ایجاد افزایش هزینه انرژی مصرفی هنگام اجرا سبب کاهش وزن و سطح کلسترول سرمی می‌شود، ولی مشکل اساسی این‌گونه تمرین‌ها، ایجاد خستگی زیاد و ناراحتی‌های وابسته به آن است که عموماً تکمیل این‌گونه پروتکل‌های تمرینی را به خصوص در بیمارانی که از آمادگی قلبی- تنفسی پایینی برخوردارند با مشکل مواجه کرده و در بسیاری از موارد سبب انصراف این افراد از ورزش می‌شود (۲۶). در این تحقیق مشخص شد در اثر تمرین‌های تناوبی شدید (HIIT) و تداومی کم شدت (LIET) میزان بیان ژن HIF-1 α بافت چربی احشایی موش‌های صحرایی دارای اضافه وزن کاهش یافته است. نورشاهی و همکاران به بررسی تاثیر یک جلسه فعالیت تداومی و تناوبی با شدت بالا بر شاخص هایپوکسی و التهاب در بافت چربی موش‌های چاق نر ویستار پرداختند (۱۱). تمرین‌های تناوبی با شدت بالا در این مطالعه شامل پنج وهله دو دقیقه‌ای با شدت ۱۰۰ درصد vVO₂max بود که به وسیله چهار وهله دو دقیقه‌ای با شدت ۳۰ درصد vVO₂max از هم جدا شده بودند. همچنین فعالیت تداومی شامل دویدن با شدت ۶۵ درصد vVO₂max بود و زمان دویدن بر اساس میزان جا به جایی در گروه تناوبی با شدت بالا محاسبه شد. آنالیز نتایج حاصل از سنجش میزان بیان پروتئین‌های HIF-1 α به روش وسترن بلات نشان داد که میزان بیان این پروتئین در چربی احشایی گروه تداومی ۳۳/۵ درصد و در گروه تمرین‌های تناوبی با شدت بالا ۴۵ درصد نسبت به گروه کنترل، کاهش داشته است. کاهش میزان HIF-1 α در این تحقیق احتمالاً نشان‌دهنده خون‌رسانی کافی به بافت چربی هنگام فعالیت و بلافاصله بعد از فعالیت حاد است (۱۱). با توجه به نتایج این مطالعه می‌توان چنین استنباط کرد که فعالیت ورزشی تناوبی با شدت بالا در یک جلسه در افراد چاق منجر به افزایش هایپوکسی و التهاب بافت چربی نمی‌شود. با توجه به نتایج به دست آمده از پژوهش نورشاهی و همکاران، کاهش HIF-1 α به عنوان شاخص کاهش اکسیژن می‌توان گفت که احتمالاً جریان خون بافت چربی احشایی به دنبال یک جلسه فعالیت تداومی و تناوبی با شدت بالا

افزایش یافته است که با افزایش اکسیژن‌رسانی به سلول‌های چربی منجر به تخریب و تجزیه HIF-1 α توسط پروتئوزوم پروتئولیز ۵۲۶ شده است (۲۸، ۲۷، ۱۲، ۱۱). همچنین می‌توان چنین استنباط کرد که جریان خون بافت چربی حین استرسی مانند ورزش افزایش پیدا می‌کند پس با افزایش جریان خون بافت چربی در گروه فعالیت تناوبی با شدت بالا که شدت زیادی دارد و احتمالاً خون‌رسانی به آن به دلیل تولید گرمای بیشتر است، هایپوکسی کمتر رخ داده و در گروه کنترل که فعالیت بدنی انجام ن داده‌اند، هایپوکسی به دلیل سلول‌های چربی هایپرتروفی شده، بیشتر است (۱۱). بنابراین، جریان خون برای اکسیژن‌رسانی بیشتر، در فعالیت تناوبی با شدت بالا بیشتر خواهد بود که کمتر بودن سطوح HIF-1 α در گروه تمرین‌های تناوبی با شدت بالا را در مقایسه با فعالیت تداومی توجیه می‌کند (۱۱). هایپوکسی در گروه تناوبی با شدت بالا و رابطه بسیار قوی بین هایپوکسی و التهاب، احتمالاً این نوع فعالیت سبب انتشار بیشتر جریان خون به بافت چربی پس از فعالیت می‌شود و از این طریق سبب کاهش سطوح التهابی بافت چربی شود. هایپوکسی بافت چربی به عنوان محرک مهم اختلال عملکرد سلول‌های چربی در مدل‌های حیوانی و افراد چاق در نظر گرفته می‌شود (۲۴). در این زمینه، مدل‌های حیوانی تراریخته فاکتور القاکننده هیپوکسی (HIF-1 α) را بیش از حد بیان می‌کنند، نقش مهمی در تعریف اثرات ناشی از هیپوکسی بر پروتئین‌ها و مولکول‌های دخیل در مقاومت به انسولین مرتبط با چاقی داشته است (۲۹-۳۲).

بافت چربی یک اندام متابولیک مهم است که برای حساسیت به انسولین کل بدن، هموستاز انرژی و مقادیر مقاومت به انسولین اهمیت دارد (۳۳). چاقی تا حد زیادی نتیجه اختلال در فرآیندهای تولید چربی و مسیرهای اکسیداسیون آن است به طوری که تنظیم مثبت مسیرهای منتج به لیپولیز، آسیب‌های سلولی و معیوب بودن زنجیره اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری سبب بروز و پیشرفت چاقی می‌شود (۲۴). از این رو پژوهش حاضر به بررسی تاثیر تمرین‌های شدید اینتروال و تمرین‌های استقامتی کم شدت بر سطوح HIF-1 α و FSP27 قطره چربی بافت چربی موش‌های نر با نژاد ویستار دارای اضافه

وزن و چاق پرداخته است.

در بروز سندروم متابولیک شواهد زیادی در مورد وجود هیپوکسی در مناطق مختلف بدن از جمله بافت چربی، عضلات و کبد وجود دارد (۳۴، ۳۵، ۱) و حتی مشخص شده است که یک گرادیان غلظتی نامتعادل در غلظت اکسیژن در این بافت ها وجود دارد که می تواند سبب بروز ناهنجاری های مرتبط با چاقی و ناهنجاری های ثانویه در آن شود (۳۴). مطالعات زیادی نشان می دهد که هیپوکسی به میزان زیادی با متابولیسم چربی مرتبط است. همچنین هیپوکسی سبب تنظیم مثبت ژن های درگیر در لیپوژنز، برداشت چربی و تشکیل قطرات چربی می شود (۳۶). بنابراین، HIFs نقش مهمی در هموستناز چربی ها دارد. به طوری که در حیوانات دارای نقص هتروزیگوت (VHL^Δ)، بیان HIF-1α و HIF-2α افزایش یافت و منجر به تجمع مقادیر زیادی چربی خنثی شد (۳۷).

در پژوهش حاضر مقایسه بیان ژن HIF-1α در گروه های مختلف تفاوت معناداری را نشان داد. در این تحقیق مشخص شد که انجام تمرین LIET و هم HIIT سبب کاهش بیان ژن HIF-1α در بافت چربی موش های گروه تمرینی شد، اما همچنان میزان آن از گروه شم بالاتر بود. رضانی و همکاران در سال ۲۰۱۸ در پژوهشی به بررسی تاثیر یک دوره تمرین اینتروال شدید بر سیگنالینگ تنظیم عوامل درگیر در تغییرات عروقی مولکولی و بافت چربی پرداختند. تمرین هوازی نیز شامل دویدن روی تردمیل به مدت هشت هفته، سه روز در هفته به مدت ۴۰ دقیقه انجام شد. نتایج نشان داد که میزان HIF-1α نسبت به گروه کنترل بهبود یافت، همچنین این محققان در نتایج خود اعلام کردند که تمرین های تناوبی شدید منجر به بهبود سیگنالینگ عوامل درگیر در تغییرات عروقی و در نهایت منجر به کاهش سایز بافت چربی می شود (۳۸). این موضوع با یافته های پژوهش حاضر مبنی بر افزایش بیان HIF-1α نسبت به گروه شم و کاهش بافت چربی در گروه تمرین همخوانی داشت.

با توجه به نتایج پژوهش حاضر، این احتمال وجود دارد که تمرین با شدت مناسب بتواند از طریق کاهش بیشتر HIF-1α و

به دنبال آن افزایش پویایی سیستم ایمنی، بهبود التهاب و کاهش تغییر فنوتایپ آنها موجبات افزایش حساسیت به انسولین در بافت چربی را در افراد چاق رقم بزند.

Rankin و همکاران نیز نشان دادند که HIFs عملکرد مهمی به عنوان یک تنظیم کننده متابولیسم چربی دارد و سبب آسیب روند اکسیداسیون اسیدهای چرب و افزایش ظرفیت ذخیره چربی می شود. از طرفی، این محققان نشان دادند که تشکیل قطره چربی در پی القای هیپوکسی با افزایش بیان پروتئین های مرتبط با آن (Adfp) مرتبط است. بارزترین این پروتئین ها FSP27 است (۳۹). بر این اساس و همسو با نتایج پژوهش حاضر انتظار تطابق کاهش تنظیمی FSP27 با HIF-1α در بافت چربی موش های دارای رژیم غذایی چرب تا حدودی قابل پیش بینی است. Kinni و همکاران نشان دادند که سه هفته ورزش هوازی اختیاری و اجباری سبب افزایش mRNA و پروتئین HIF-1α در مغز می شود، اما گروه تمرین اجباری افزایش بیشتری را در مقایسه با گروه تمرین اختیاری داشتند (۴۰). در این پژوهش مقایسه بیان ژن FSP27 در گروه های مختلف تفاوت معناداری را نشان داد (P=۰/۰۵). اگرچه هم تمرین LIET و هم HIIT سبب کاهش بیان ژن FSP27 در بافت چربی موش های گروه تمرینی شد (P=۰/۰۴۲ و P=۰/۰۱۶)، اما همچنان میزان آن از گروه شم بالاتر بود (۰/۱۰) و (P=۰/۰۲۸). همسو با نتایج مطالعه حاضر Grahn و همکاران در سال ۲۰۱۴ در پژوهشی بیان داشتند که افزایش برخی از پروتئین های مرتبط با قطره چربی مانند FSP27 سبب افزایش رشد و توسعه قطره چربی در موش و انسان می شود که همچنین منجر به مقاومت به انسولین و اختلالات متابولیکی می شود (۴۱). از طرفی کاهش مشاهده شده FSP27 در موش های چاق گروه تمرینی تحقیق حاضر با توجه به اثر انسولین روی بیان FSP27 منطقی به نظر می رسد. چرا که انسولین بیان Cidec^c را در آدیپوسیت های انسانی از طریق مسیرهای وابسته به Akt1 و JNK2 افزایش می دهد (۴۲). در تایید این موضوع و همسو با نتایج پژوهش حاضر Thomas Reynolds و همکاران در سال ۲۰۱۴ نیز در پژوهشی تاثیر رژیم پرچرب و تمرین منتخب

⁶. Cell Death Inducing DFFA Like Effector C

⁵. van hippel-lindau

فیزیولوژیکی می‌شود که به شکل‌گیری مقاومت به انسولین منجر می‌شود (۴۵). نتایج پژوهش حاضر بیان داشت که تمرین HIIT سبب کاهش بیان پروتئین FSP27 و احتمالاً افزایش لیپولیز در بافت چربی آنها شده است و به نظر می‌رسد با افزایش شدت و نوع تمرین، کاهش بیشتری در بیان FSP27 در موش‌های چاق ایجاد می‌شود. بر خلاف نتایج پژوهش حاضر قانندی و همکاران بیان داشتند که با افزایش شدت تمرین استقامتی بیان پروتئین FSP27 افزایش غیر معناداری می‌یابد. سنجش میزان رادیکال‌های آزاد و فاکتورهای التهابی و استرس اکسیداتیو و رابطه آنها با بیان ژن‌های HIF-1 α و FSP27 از محدودیت‌های این مطالعه است. از سویی بررسی ژن‌های پایین دست HIF-1 α و FSP27 و ارتباط و نقش آنها با متابولیسم و بیوژنز میتوکندری از دیگر محدودیت‌های این مطالعه است.

نتیجه‌گیری

در مجموع نتایج نشان دادند که تمرین‌های با شدت زیاد و تمرین‌های استقامتی کم شدت سبب تنظیم کاهشی بیان ژن HIF-1 α و FSP27 در بافت چربی شده است. با توجه به اینکه در مطالعه حاضر کاهش مشاهده شده در مورد متغیرهای مورد مطالعه پس از دوره‌های تمرینی یکسان نبود و با توجه به اثر بیشتر تمرین‌ها HIIT بر کاهش بیشتر بیان ژن HIF-1 α ، پیشنهاد می‌شود استفاده از این نوع تمرین‌ها در بهبود بیماری سندروم متابولیک بررسی شود.

تشکر و قدردانی

این پژوهش به عنوان بخشی از پایان‌نامه کارشناسی ارشد است. از اساتید، پزشکان و تمام کسانی که در انجام تحقیق ما را یاری کردند از جمله مؤسسه رویان اصفهان کمال تشکر و قدردانی را داریم.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه، در دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان بررسی، و با کد اخلاق IR.IAU.KHUISF.REC.1397.233 ثبت شده است.

تعارض منافع

نویسندگان، تعارض منافی را گزارش نکرده‌اند.

رانینگ ویل بر بیان cidea (که FSP27 نیز از زیر خانواده‌های این ژن است) در بافت کبد و بافت چربی موش را مورد بررسی قرار دادند و نشان دادند که رژیم پرچرب سبب افزایش معناداری در سطوح mRNA cidea در بافت چربی و کبد شده است (۴۳). تمرین ورزشی نیز باعث جلوگیری از افزایش در mRNA های cidea در بافت چربی و کبد، به دنبال رژیم غذایی پر چرب شد. نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر تفاوت‌های معناداری در میزان بیان FSP27 بین گروه کنترل و گروه HIIT ($P=0/016$) و LIET ($P=0/042$) نشان داد. Tyson و همکاران نشان دادند، سطح FSP27 موش‌های گروه چاق ناشی از رژیم غذایی پر چرب و گروه رژیم غذایی کم چرب مشابه بود که بر خلاف نتایج پژوهش حاضر بود، اما در بخش دیگر یافته‌های خود بیان داشتند که تمایل به افزایش FSP27 در گروه تمرین HIIT به علاوه رژیم کم چرب در مقابل گروه بدون تمرین با غذای رژیمی بیشتر مشاهده می‌شود که همسو با نتایج پژوهش حاضر بود (۴۴). بر خلاف نتایج پژوهش حاضر قانندی و همکاران در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۸ اثر شدت‌های مختلف تمرین استقامتی بر بیان پروتئین ویژه بافت چربی (FSP27) را در موش‌های دیابتی شده بررسی کردند و نتایج این بررسی بیان داشت که بیان پروتئین FSP27 در گروه‌های تمرین استقامتی با سه شدت (کم، متوسط و زیاد) با کنترل دیابتی و کنترل سالم تفاوت معناری نداشت (۳۷). نشان داده شده است که بیان FSP27 تحت تاثیر PPAR است. افزایش PPAR در اثر تمرین استقامتی در بافت چربی نشان داده شده است. مشخص شده است که PPAR نقش مهمی در تنظیم تکثیر و تمایز سلول‌های مختلف مانند سلول‌های چربی دارد. فعال شدن آن به وسیله تیاژولیدینون سبب حساسیت به انسولین و اثر ضد دیابتی می‌شود (۳۷).

Wang و همکاران نشان دادند که عدم تعادل بین سنتز و ذخیره‌سازی چربی میانجی‌گری به وسیله FSP27/PPAR در بافت آدیپوز اپیدیمال، نقش محوری در شکل‌گیری مقاومت به انسولین در طول رشد جبرانی بازی می‌کند، آنها بیان کردند نارسایی نسبی بیان FSP27 در بافت آدیپوز اپیدیمال منجر به کاهش ظرفیت ذخیره‌سازی چربی، به دلیل یک سری تغییرات

References

1. Abedpoor N, Taghian F, Hajibabaie F. Physical activity ameliorates the function of organs via adipose tissue in metabolic diseases. *Acta histochemica*. 2022;124(2):151844.
2. Aldiss P, Lewis JE, Lupini I, Bloor I, Chavoshinejad R, Boocock DJ, et al. Exercise training in obese rats does not induce browning at thermoneutrality and induces a muscle-like signature in brown adipose tissue. *Frontiers in endocrinology*. 2020;11:97.
3. Han R, Liang J, Zhou B. Glucose Metabolic Dysfunction in Neurodegenerative Diseases—New Mechanistic Insights and the Potential of Hypoxia as a Prospective Therapy Targeting Metabolic Reprogramming. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(11):5887.
4. Lin Y, Bai M, Wang S, Chen L, Li Z, Li C, et al. Lactate is a Key Mediator That Links Obesity to Insulin Resistance via Modulating Cytokine Production From Adipose Tissue. *Diabetes*. 2022.
5. Tsiloulis T, Watt MJ. Exercise and the regulation of adipose tissue metabolism. *Progress in molecular biology and translational science*. 2015;135:175-201.
6. Tamori Y. FSP27 is a potent player regulating lipid storage in liver as well as adipose tissue. *Diabetology international*. 2013;4(2):97-100.
7. Vilà-Brau A, De Sousa-Coelho AL, Gonçalves JF, Haro D, Marrero PF. Fsp27/CIDEc is a CREB Target Gene Induced During Early Fasting in Liver and Regulated by Fatty Acid Oxidation Rate.
8. Bruce C, Kriketos A, Cooney G, Hawley J. Disassociation of muscle triglyceride content and insulin sensitivity after exercise training in patients with Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47(1):23-30.
9. Kong Z, Fan X, Sun S, Song L, Shi Q, Nie J. Comparison of high-intensity interval training and moderate-to-vigorous continuous training for cardiometabolic health and exercise enjoyment in obese young women: a randomized controlled trial. *PloS one*. 2016;11(7):e0158589.
10. 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. *Endocrine connections*. 2021;10(3):325-35.
11. Nourshahi M, Aboozari N, Khodaghali F. Effect of Single Bout of Continuous Exercise and High Intensity Interval Exercise on HIF-1 α and TNF- α Levels in Adipose Tissue of Obese Male Wistar Rats. *Sport Physiology*. 2018;9(36):73-88.
12. Li J, Li Y, Atakan MM, Kuang J, Hu Y, Bishop DJ, et al. The molecular adaptive responses of skeletal muscle to high-intensity exercise/training and hypoxia. *Antioxidants*. 2020;9(8):656.
13. Marcondes RR, Maliqueo M, Fornes R, Benrick A, Hu M, Ivarsson N, et al. Exercise differentially affects metabolic functions and white adipose tissue in female letrozole-and dihydrotestosterone-induced mouse models of polycystic ovary syndrome. *Molecular and cellular endocrinology*. 2017;448:66-76.
14. Pistor KE. The effects of endurance exercise training on adipose tissue metabolism: York University; 2012.
15. Hajibabaie F, Kouhpayeh S, Mirian M, Rahimmanesh I, Boshtam M, Sadeghian L, et al. MicroRNAs as the actors in the atherosclerosis scenario. *Journal of physiology and biochemistry*. 2020;76(1):1-12.
16. Hood MS, Little JP, Tarnopolsky MA, Myslik F, Gibala MJ. Low-volume interval training improves muscle oxidative capacity in sedentary adults. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011;43(10):1849-56.
17. Wang C-H, Liu H-M, Chang Z-Y, Huang T-H, Lee T-Y. Losartan prevents hepatic steatosis and macrophage polarization by inhibiting HIF-1 α in a murine model of NAFLD. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(15):7841.
18. De Strijcker D, Lapauw B, Ouwens DM, Van de Velde D, Hansen D, Petrovic M, et al. High intensity interval training is associated with greater impact on physical fitness, insulin sensitivity and muscle mitochondrial content in males with overweight/obesity, as opposed to continuous endurance training: a randomized controlled trial. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*. 2018;18(2):215.
19. Rhibi F, Zouhal H, Lira FS, Ouerghi N, Prioux J, Besbes S, et al. Inflammatory cytokines and metabolic responses to high-intensity intermittent training: effect of the exercise intensity. *Biology of Sport*. 2022;39(2):263-72.
20. Ryan BJ, Schleh MW, Ahn C, Ludzki AC, Gillen JB, Varshney P, et al. Moderate-intensity exercise and high-intensity interval training affect insulin sensitivity similarly in obese adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(8):e2941-e59.
21. Abedpoor N, Taghian F, Ghaedi K, Niktab I, Safaeinejad Z, Rabiee F, et al. PPAR γ /Pgc-1 α -Fndc5 pathway up-regulation in gastrocnemius and heart muscle of exercised, branched chain amino acid diet fed mice. *Nutrition & metabolism*. 2018;15(1):1-15.
22. Bagheri MH, Azamian-Jazi A, Banitalebi E, Kazeminasab F, Nasr-Esfahani MH. Both high-intensity interval training and low-intensity endurance training decrease intrahepatic lipid deposits via alterations of the expression of HIF-1 α , HIG2 in a murine model of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Science & Sports*. 2021;36(2):120-8.
23. Moldogazieva NT, Mokhosoev IM, Terentiev AA. Metabolic heterogeneity of cancer cells: an interplay

between HIF-1, GLUTs, and AMPK. *Cancers*. 2020;12(4):862.

24. Arcidiacono B, Chiefari E, Foryst-Ludwig A, Currò G, Navarra G, Brunetti FS, et al. Obesity-related hypoxia via miR-128 decreases insulin-receptor expression in human and mouse adipose tissue promoting systemic insulin resistance. *EBioMedicine*. 2020;59:102912.

25. Żebrowska A, Jastrzębski D, Sadowska-Krępa E, Sikora M, Di Giulio C. Comparison of the effectiveness of high-intensity interval training in hypoxia and normoxia in healthy male volunteers: a pilot study. *BioMed research international*. 2019;2019.

26. Romijn JA, Coyle E, Sidossis L, Gastaldelli A, Horowitz J, Endert E, et al. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 1993;265(3):E380-E91.

27. Ohno H, Shirato K, Sakurai T, Ogasawara J, Sumitani Y, Sato S, et al. Effect of exercise on HIF-1 and VEGF signaling. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*. 2012;1(1):5-16.

28. He Q, Gao Z, Yin J, Zhang J, Yun Z, Ye J. Regulation of HIF-1 α activity in adipose tissue by obesity-associated factors: adipogenesis, insulin, and hypoxia. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2011;300(5):E877-E85.

29. Jiang C, Qu A, Matsubara T, Chanturiya T, Jou W, Gavrilova O, et al. Disruption of hypoxia-inducible factor 1 in adipocytes improves insulin sensitivity and decreases adiposity in high-fat diet-fed mice. *Diabetes*. 2011;60(10):2484-95.

30. Halberg N, Khan T, Trujillo ME, Wernstedt-Asterholm I, Attie AD, Sherwani S, et al. Hypoxia-inducible factor 1 α induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. *Molecular and cellular biology*. 2009;29(16):4467-83.

31. Lee KY, Gesta S, Boucher J, Wang XL, Kahn CR. The differential role of Hif1 β /Arnt and the hypoxic response in adipose function, fibrosis, and inflammation. *Cell metabolism*. 2011;14(4):491-503.

32. Zhang X, Lam KS, Ye H, Chung SK, Zhou M, Wang Y, et al. Adipose tissue-specific inhibition of hypoxia-inducible factor 1 α induces obesity and glucose intolerance by impeding energy expenditure in mice. *Journal of biological chemistry*. 2010;285(43):32869-77.

33. Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiology & behavior*. 2008;94(2):206-18.

34. Pour M-AB, Joukar S, Hovanloo F, Najafipour H. Long-term low-intensity endurance exercise along with blood-flow restriction improves muscle mass and neuromuscular junction compartments in old rats. *Iranian journal of medical sciences*. 2017;42(6):569.

35. Haghparast Azad M, Niktab I, Dastjerdi S, Abedpoor N, Rahimi G, Safaiejad Z, et al. The combination of

endurance exercise and SGTC (Salvia-Ginseng-Trigonella-Cinnamon) ameliorate mitochondrial markers' overexpression with sufficient ATP production in the skeletal muscle of mice fed AGEs-rich high-fat diet. *Nutrition & metabolism*. 2022;19(1):1-16.

36. Kondo K, Sugioka T, Tsukada K, Aizawa M, Takizawa M, Shimizu K, et al. Fenofibrate, a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Agonist, Improves Hepatic Microcirculatory Patency and Oxygen Availability in a High-Fat-Diet-Induced Fatty Liver in Mice. *Oxygen transport to tissue XXXI*: Springer; 2010. p. 77-82.

37. Ghaedi H, Faramarzi M, Ghotra Samani K, Bani Talebi E, Azamian A. The Effect of Endurance Training on Expression of Specific Lipid Profile (FSP27) and Insulin Resistance in Diabetic Rats. *Armaghane danesh*. 2018;23(2):160-74.

38. Ramezani A, Mehrialvar Y, Gaiini AA, Golab F, Kheratmand R. Effect of a period of high-intensity interval training on regulation signaling of factors involved in vascular changes (molecular and tissue) following myocardial ischemia. *SSU_Journals*. 2018;26(2):151-63.

39. Rankin EB, Rha J, Selak MA, Unger TL, Keith B, Liu Q, et al. Hypoxia-inducible factor 2 regulates hepatic lipid metabolism. *Molecular and cellular biology*. 2009;29(16):4527-38.

40. Kinni H, Guo M, Ding JY, Konakondla S, Dornbos III D, Tran R, et al. Cerebral metabolism after forced or voluntary physical exercise. *Brain research*. 2011;1388:48-55.

41. Grahn THM, Kaur R, Yin J, Schweiger M, Sharma VM, Lee M-J, et al. Fat-specific protein 27 (FSP27) interacts with adipose triglyceride lipase (ATGL) to regulate lipolysis and insulin sensitivity in human adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(17):12029-39.

42. Ito M, Nagasawa M, Hara T, Ide T, Murakami K. Differential roles of CIDEA and CIDEC in insulin-induced anti-apoptosis and lipid droplet formation in human adipocytes. *Journal of lipid research*. 2010;51(7):1676-84.

43. Reynolds IV TH, Banerjee S, Sharma VM, Donohue J, Couldwell S, Sosinsky A, et al. Effects of a high fat diet and voluntary wheel running exercise on cidea and cidec expression in liver and adipose tissue of mice. *PLoS One*. 2015;10(7):e0130259.

44. Tyson D, Wu X, Uzer G, Rubin J, Styner M. Exercise Browns Intramyocellular Lipid in Diet-Induced Obesity. *Obesity: Basic Science*, ed: Endocrine Society. 2015.

45. Wang S-X, Wei J-G, Chen L-L, Hu X, Kong W. The role of expression imbalance between adipose synthesis and storage mediated by PPAR- γ /FSP27 in the formation of insulin resistance in catch up growth. *Lipids in Health and Disease*. 2016;15(1):1-12.