

Research Paper  

Effects of High-Intensity Interval Training (HIIT) and Alternate-Day Fasting (ADF) on Visceral Adipose Tissue Inflammatory and Oxidative Stress Markers in Rats Fed a High-Fat and High-Fructose Diet

SalahSattar Kazem Saleh¹, Mousa Khalafi^{*2}, Aref Habibi Maleki³

Received: April 10, 2025

Revised: July 17, 2025

Accepted: July 18, 2025

ABSTRACT

Objective: Obesity leads to oxidative stress and chronic inflammation. This study aimed to investigate the effects of high-intensity interval training (HIIT) and alternate-day fasting (ADF) on inflammatory markers and oxidative stress in the visceral adipose tissue of rats fed a high-fat, high-fructose diet (HFF).

Methodology: 40 eight-week-old Sprague-Dawley rats were randomly divided into five groups (n=8): control (Con), HFF, HFF+HIIT, HFF+ADF, and HFF+HIIT+ADF. The HIIT protocol was performed for 12 weeks, five sessions per week, consisted of seven intervals of four minutes at 85-90% of maximum velocity (Vmax), interspersed with two minutes of active recovery. ADF groups were deprived of food on alternate days. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and interleukin-10 (IL-10) protein expression levels were measured using Western blot analysis, and malondialdehyde (MDA) levels were assessed using a calorimetric method. Independent t-tests, one-way analysis of variance (ANOVA), and Tukey's post hoc test were employed to assess differences between groups at a significance level of $p < 0.05$.

Results: The HFF showed a significant increase in weight compared to the CON group. MDA levels and IL-10 and TNF- α protein expression were significantly elevated in the HFF ($p < 0.05$). The HIIT, ADF, and HIIT+ADF compared to the HFF group exhibited significant reductions in weight and MDA levels ($p < 0.05$).

Conclusion: The study indicated that HFF is associated with weight gain, elevated oxidative stress and inflammatory markers. HIIT, ADF, and especially HIIT+ADF reduce body weight and mitigate oxidative stress and modulated inflammation.

Keywords: Interval training, Visceral adipose tissue, Inflammation, Oxidative stress.

¹MSc in Exercise Physiology, Department of Sports Sciences, Faculty of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran. ² Assistant Professor, Department of Sports Sciences, Faculty of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran. ³ PhD in Exercise Physiology, Physiology Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* **Corresponding Author:** Mousa Khalafi. **Email:** mousa.khalafi@kashanu.ac.ir

Citation: Sattar Kazem Saleh S, Khalafi M, Habibi Maleki A. Effects of High-Intensity Interval Training (HIIT) and Alternate-Day Fasting (ADF) on Visceral Adipose Tissue Inflammatory and Oxidative Stress Markers in Rats Fed a High-Fat and High-Fructose Diet. *Metabolism and Exercise*. 2025;15(2):17-35.

DOI: <https://doi.org/10.22124/jme.2025.30287.403>

Extended Abstract

Introduction and State of Problem

Unfavorable changes in today's lifestyle, including physical inactivity, high-fat and high-carbohydrate diets, are associated with an increased prevalence of overweight and obesity. This condition, in turn, is linked to the occurrence of various metabolic disorders such as cardiovascular diseases, type 2 diabetes, hepatic steatosis, metabolic syndrome, inflammatory diseases, and certain types of cancer. Generally, the body contains two types of adipose tissue: white adipose tissue (WAT) and brown adipose tissue (BAT). The accumulation or excessive expansion of WAT in visceral and intra-abdominal regions (omentum and mesentery), retroperitoneal area, and around gonads is associated with chronic low-grade inflammation. It is believed that the expansion of visceral WAT plays a significant role in the onset or exacerbation of chronic metabolic cardiovascular diseases. The use of indirect therapeutic interventions, such as dietary modification and exercise, is considered as primary strategies for treating obesity and its associated negative outcomes. Therefore, studying the effects of HIIT and ADF on inflammatory and oxidative stress indices in visceral adipose tissue appears to be beneficial. Accordingly, in this study, the impact of HIIT, ADF, and their combination on the levels of TNF- α , IL-10, and MDA in the visceral fat of rats fed a high-fat and high-fructose diet (HFF) was evaluated. The results of this research could provide new insights for the development of prevention and management strategies for metabolic diseases.

Methodology

This study is a parallel-design experimental research. After approval of the research methodology by the National Ethics Committee for Research (IR.UT.SPORT.REC.1403.021), a total of 40 male Sprague Dawley rats, weighing 180 ± 20 grams, were purchased from the Iran Pasteur Institute. Initially, the subjects were randomly divided into five groups of eight rats each: 1) control diet group (CON), 2) high-fat and high-fructose diet group (HFF), 3) high-fat and high-fructose diet with high-intensity interval training (HFF+HIIT), 4) high-fat and high-fructose diet with alternate-day fasting (HFF+ADF), and 5) high-fat and high-fructose diet with both high-intensity interval training and alternate-day fasting (HFF+HIIT+ADF). Following V_{max} estimation, the HIIT groups engaged in treadmill running from week 5 to week 12. During the intervention, the ADF groups had full access to water and food (ad libitum) every other day and no access to food on alternate days. Samples were collected 48 hours after the last training session. After data collection, the data were analyzed using SPSS version 26 at a significance level of 0.05 ($P < 0.05$).

Results

The data analysis results indicated that the HFF diet significantly increased the body weight of rats compared to the control diet (CON) ($P = 0.001$). Conversely, the application of HIIT, ADF, and their combination (HIIT+ADF) significantly reduced the body weight of rats compared to the HFF group ($P = 0.001$). Additionally, a significant difference was observed in body weight between the HIIT group and the HIIT+ADF group ($P = 0.044$). Furthermore, the findings showed that the HFF diet significantly elevated MDA levels in the visceral adipose tissue of rats compared to the control diet (CON) ($P = 0.001$). In contrast, HIIT, ADF, and HIIT+ADF significantly decreased MDA levels ($P = 0.001$). Additionally, HFF significantly increased the

protein expression of TNF- α in visceral adipose tissue compared to the control diet (CON) ($P = 0.02$). The results also demonstrated that HFF led to a significant increase in IL-10 protein expression in visceral adipose tissue relative to the CON group ($P = 0.007$) (Figure 3).

Discussion and Conclusion

The sedentary lifestyle and consumption of HFF are directly associated with increased obesity and fat mass, particularly increased visceral fat. The accumulation of visceral fat not only leads to obesity but can also elevate inflammation and oxidative stress in adipose tissue. This study aimed to evaluate the effects of HIIT and ADF on certain inflammatory and oxidative stress indices (focusing on changes in tissue contents of MDA, TNF- α , and IL-10) in visceral fat of rats fed with HFF. The main finding demonstrated that HFF significantly increased rat body weight; in contrast, HIIT, ADF, and their combination (ADF+HIIT) significantly reduced body weight. Additionally, HFF increased MDA levels in the visceral adipose tissue of rats. Conversely, HIIT, ADF, and ADF+HIIT significantly decreased MDA levels. Moreover, HFF significantly increased the protein expression of TNF- α in rat visceral adipose tissue; in contrast, HIIT, ADF, and ADF+HIIT decreased TNF- α protein expression, although this difference was not statistically significant ($P > 0.05$). Similarly, HFF led to an increase in IL-10 protein expression in visceral fat tissue, while HIIT, ADF, and ADF+HIIT resulted in a decrease, but again, these differences were not statistically significant ($P > 0.05$). This study provides evidence that a HFF not only increases body weight but also elevates lipid peroxidation (MDA) and low-grade chronic inflammation (TNF- α and IL-10). In contrast, following HIIT, ADF, and especially their combination (HIIT+ADF) was associated with a significant reduction in MDA. However, protein expression levels of TNF- α and IL-10 during HFF were not significantly different. These findings suggest that although HIIT, ADF, and their combination result in weight loss and reduced oxidative stress, they do not significantly decrease low-grade chronic inflammation.

Originality/Value

Research Limitations/Implications

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

Funding

This study received no funding from public, commercial, or non-profit Organizations.

Authors' contribution

All authors contributed to the design, implementation, and writing of all parts of the present study.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict.

Acknowledgments

This study is based on a master's thesis in exercise Physiology from University of Kashan. We sincerely thank and appreciate all those who assisted us in conducting this research.

References

اثرات تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT) و روزه-داری یک روز در میان (ADF) بر شاخص‌های التهابی و استرس اکسایشی بافت چربی احشایی موش‌های تحت تغذیه با رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز

صالح ستار کاظم صالح¹، موسی خلفی^{2*}، عارف حبیبی ملکی³

تاریخ پذیرش: 1404/04/27

تاریخ بازنگری: 1404/04/26

تاریخ دریافت: 1404/01/21

چکیده

هدف: چاقی منجر به افزایش استرس اکسایشی و التهاب مزمن می‌شود. هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT) و روزه‌داری یک روز در میان (ADF) بر شاخص‌های التهابی و استرس اکسایشی بافت چربی احشایی موش‌های تحت تغذیه با رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز (HFF) بود.

روش‌شناسی: 40 موش اسپراگ‌داولی هشت هفته‌ای، به‌طور تصادفی به پنج گروه شامل کنترل (CON)، HFF، HFF+HIIT، HFF+ADF و HFF+HIIT+ADF تقسیم شدند. تمرین HIIT به مدت 12 هفته و پنج جلسه در هفته شامل هفت تناوب چهار دقیقه‌ای با شدت 85-90 درصد حداکثر سرعت (Vmax) با تناوب‌های استراحت فعال دو دقیقه‌ای با شدت 50 درصد Vmax اجرا شد. گروه‌های ADF به صورت یک روز در میان دسترسی به غذا نداشتند. بیان پروتئین نکروز تومورآلفا (TNF- α)، اینترلوکین 10 (IL-10) و مقادیر مالون‌دی‌آلدئید (MDA) ارزیابی شد. از روش‌های آماری t مستقل و تحلیل واریانس یک-طرفه و آزمون تعقیبی توکی جهت تعیین اختلاف بین گروه‌ها در سطح معنی‌داری $p < 0/05$ استفاده شد.

یافته‌ها: در مقایسه با CON منجر به افزایش معنی‌دار وزن شد. مقادیر MDA، IL-10، TNF- α در گروه HFF افزایش معنی‌داری یافت ($p < 0/05$). در گروه HIIT، ADF و HIIT+ADF وزن و مقادیر MDA در مقایسه با گروه HFF کاهش معنی‌داری یافت ($p < 0/05$).

نتیجه‌گیری: پژوهش حاضر نشان داد که غذای پرچرب و پرفروکتوز علاوه بر افزایش وزن با افزایش استرس اکسایشی و التهابی همراه است. تمرین تناوبی با شدت زیاد، روزه‌داری یک روز در میان و ترکیب این دو علاوه بر کاهش وزن منجر به کاهش استرس اکسایشی و تعدیل التهاب می‌شود.

واژه‌های کلیدی: تمرین اینتروال، بافت چربی احشایی، التهاب، استرس اکسایشی.

1. کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران. 2. استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم

ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران. 3. دکترای فیزیولوژی ورزشی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

*نویسنده مسئول: موسی خلفی، ایمیل: mousa.khalafi@kashanu.ac.ir

ارجاع‌دهی:

ستار کاظم صالح ص، خلفی م، حبیبی ملکی ع. اثرات تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT) و روزه‌داری یک روز در میان (ADF) بر شاخص‌های التهابی و استرس اکسایشی بافت چربی احشایی موش‌های تحت تغذیه با رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز. سوخت و ساز و فعالیت ورزشی. 2025; 15(2): 17-35

DOI: <https://doi.org/10.22124/jme.2025.30287.403>

نوآوری پژوهش و پیام کلی

در این بخش در چند جمله کوتاه، نوآوری پژوهش را بیان کنید و پیام کلی پژوهش را بنویسید

مقدمه

تغییرات نامطلوب در سبک زندگی امروزی، از جمله کم-تحركی، رژیم‌های غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات با افزایش شیوع اضافه‌وزن و چاقی همراه است. این وضعیت به نوبه خود با بروز اختلالات متابولیکی متعددی مانند بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت نوع دو، استئاتوز کبدی، سندرم متابولیک، بیماری‌های التهابی و برخی از انواع سرطان‌ها مرتبط است (1, 2). در این راستا، چاقی به عنوان یک وضعیت پاتولوژیک به تجمع بیش از حد قطرات چربی در بافت چربی گفته می‌شود. به‌طور کلی، دو نوع بافت چربی در بدن داریم که عبارتند از بافت چربی سفید (WAT) و بافت چربی قهوه‌ای (BAT). تجمع و یا گسترش بیش از حد WAT در قسمت احشایی و داخل صفاقی (امنتوم و مزانتر)، رتروپریتونئال و اطراف گونادی با التهاب مزمن با درجه پایین همراه است. در این بین، اعتقاد بر این است که گسترش WAT احشایی در ابتلا و یا تشدید بیماری‌های قلبی متابولیکی مزمن نقش بارزی دارد (3).

التهاب مزمن با درجه پایین، به واسطه افزایش مقادیر عوامل التهابی، یکی از ویژگی‌های اصلی چاقی است. سازوکارهای التهابی در بافت چربی احشایی شامل افزایش تولید سایتوکاین‌ها، افزایش فعالیت ماکروفاژها و تولید رادیکال‌های آزاد است که ممکن است به آسیب‌های التهابی و اکسایشی منجر شود (4, 5). در این راستا، برخی سایتوکاین‌های کلیدی در التهاب این بافت عبارتند از عامل نکروز تومورآلفا (TNF- α)، اینترلوکین 6 (IL-6)، اینترلوکین 1 بتا (IL-1 β)، ماکروفاژهای نوع M1 و M2. این عوامل به عنوان بازیگران اصلی در تنظیم و فعال‌سازی واکنش‌های التهابی در نظر گرفته می‌شوند.

TNF- α ، سایتوکاین پیش‌التهابی با وزن مولکولی حدود 26 کیلودالتونی است که عمدتاً از ماکروفاژها و سلول‌های چربی مشتق می‌شود و نقش مهمی در تنظیم متابولیسم بافت چربی دارد (6). به علاوه، پژوهش‌ها نشان داده‌اند که WAT افراد چاق، به عنوان منبع اصلی تولید TNF- α عمل می‌کند (7, 8). این سایتوکاین می‌تواند فعالیت متابولیک و حساسیت به انسولین را تحت تأثیر قرار دهد و به اختلالات متابولیکی مرتبط با چاقی دامن‌بزند (8, 9). به علاوه، TNF- α در فرآیندهای سلولی مختلفی نظیر آپوپتوز، چرخه سلولی، تمایز سلولی و تنظیم بیان ژن‌ها نقش دارد (10). در مقابل، سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند اینترلوکین 10 (IL-10)، اینترلوکین 4 (IL-4)، اینترلوکین 13 (IL-13) و فاکتور رشد تغییردهنده بتا (TGF- β) به‌طور بالقوه می‌توانند اثرات التهابی را تعدیل کنند (11). در این راستا، IL-10 یکی از سایتوکاین‌های ضدالتهابی است که توسط انواع سلول‌های ایمنی، از جمله ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های T و سلول‌های B تولید می‌شود (12). این سایتوکاین که به‌خاطر نقش سرکوب‌کننده‌اش در پاسخ ایمنی شناخته می‌شود، بر روی انواع مختلف سلول‌ها تأثیر می‌گذارد. برای مثال، IL-10 با کاهش مقادیر سایتوکاین‌هایی مانند IL-6، اینترفرون گاما (IFN-g) و TNF- α ، فعالیت سلول‌های T کمک‌کننده 1 را مهار می‌کند (11). از این رو، به عنوان گزینه‌ای برای درمان بیماری‌های التهابی محسوب می‌شود (13). به طوری که، برخی مطالعات نشان داده‌اند که IL-10 می‌تواند نوع ماکروفاژها را در بافت چربی تغییر دهد (14) و به کنترل استرس اکسایشی و التهاب بافت چربی احشایی کمک کند (15).

علاوه بر عوامل التهابی، استرس اکسایشی نیز به عنوان یکی از مکانیسم‌های کلیدی در پاتوفیزیولوژی چاقی و WAT نقش دارد (16). زمانی که سلول‌ها در معرض عوامل استرس‌زا قرار می‌گیرند، مانند شرایط التهابی مزمن، آلودگی و رژیم‌های غذایی نامناسب (پرچرب و پرکربوهیدرات) تولید رادیکال‌های آزاد افزایش می‌یابد (17, 18). این رادیکال‌ها می‌توانند به غشای سلولی، پروتئین‌ها و DNA آن‌ها آسیب برسانند و در نهایت منجر به بیماری‌های مزمن و اختلالات متابولیکی شوند (19). در این راستا، مالون‌دی‌آلدهید (MDA) به عنوان یک محصول جانبی از پراکسیداسیون لیپیدها شناخته می‌شود و معلوم شده است که ارتباط تنگاتنگی با سایتوکاین‌های التهابی مانند TNF- α و IL-10 دارد (20). بنابراین، به عنوان نشانگری کلیدی برای ارزیابی استرس اکسایشی و آسیب‌های سلولی مورد توجه قرار دارد و معمولاً با شرایط مختلفی همچون بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت، سرطان و اختلالات التهابی مرتبط است.

استفاده از مداخلات درمانی غیرمستقیم مانند تعدیل رژیم غذایی و تمرین ورزشی به عنوان استراتژی‌های درمانی و مقابله‌ای اولیه برای چاقی و پیامدهای منفی مرتبط با آن است. از مداخلات مربوط به رژیم غذایی که امروزه بیشتر مورد توجه قرار گرفته است می‌توان به روزه‌داری متناوب (IF) اشاره کرد. IF، یک الگوی غذایی است که شامل دوره‌های پرهیز از مصرف غذا و دوره‌های غذا خوردن می‌شود، از جمله الگوهای غذایی گوناگون آن می‌توان به روزه‌داری یک روز در میان (ADF)، روزه‌داری 5 به 2، و غذا خوردن با محدودیت زمانی (TRE) اشاره کرد (21، 22). پژوهش‌ها نشان داده است که IF می‌تواند تأثیر مثبتی بر سلامت چربی احشایی افراد چاق داشته باشد و به نوآرایی و تنظیم التهاب مرتبط با بافت چربی کمک کند (23، 24). علاوه بر این، IF می‌تواند فعالیت آنزیم‌های ضد اکسایشی مانند SOD را افزایش دهد، مقادیر MDA را کاهش دهد و به مقابله با استرس اکسایشی کمک کند (25، 26). با این حال، به علت نتایج ضد و نقیض نیاز به پژوهش‌های بیشتری در این راستا وجود دارد. به طوریکه مولاس و همکاران (2023) گزارش کردند که اثری بر مقادیر TNF-a در گردش خون ندارد (27). تورنر و همکاران (2023) نیز به این نتیجه رسیدند که IF می‌تواند به عنوان یک روشی برای کاهش مقادیر TNF-a در نظر گرفته شود (28). در پژوهش دیگری، ابراهیم و همکاران (2021) نشان دادند که IF می‌تواند مقادیر بیان TNF-a و مقادیر MDA بافت مغز رت‌های تغذیه شده با HFD را کاهش دهد (29). اسپاکر و همکاران (2016) نیز نشان دادند که IF می‌تواند با کاهش مقادیر TNF-a و IL-10 بافت چربی احشایی همراه باشد (30).

امروزه، اهمیت تمرینات ورزشی در تعدیل پاسخ‌های التهابی و استرس اکسایشی در شرایط گوناگون سلامتی بیش از پیش مورد توجه پژوهشگران حوزه سلامت قرار گرفته است و در پژوهش‌های متعددی کاهش التهاب و افزایش پتانسیل ضد اکسایشی حاصل از تمرین ورزشی به عنوان راهبردی کارآمد در ارتقاء وضعیت سلامتی و پیشگیری از برخی بیماری‌های متابولیکی و التهابی شناخته شده است (31-33). در این راستا، لیرا و همکاران (2009) نشان دادند که هشت هفته تمرین استقامتی منجر به افزایش مقادیر IL-10 و کاهش مقادیر TNF-a بافت چربی مزانتریک می‌شود (34). به علاوه، نشان داده شده است که تمرین ورزشی با کاهش توده چربی احشایی می‌تواند التهاب مزمن را از طریق مهارنفوذ ماکروفاژها و متعاقب آن کاهش تولید و رهایش TNF-a و IL-6 و نیز شتاب بخشیدن به تغییر فنوتیپ ماکروفاژهای M1 (تولید سایتوکاین‌های التهابی) موجود در بافت چربی به نوع M2 (تولید سایتوکاین‌های ضدالتهابی) کاهش دهد (35). با وجود این، پژوهشگران همواره به دنبال کارآمدترین شیوه تمرین ورزشی هستند تا با کمترین زمان و هزینه به مطلوب‌ترین نتیجه برسند. در این راستا، تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT) محبوبیت یافته و معلوم شده است که این نوع تمرین نه تنها زمان‌بر نیست، بلکه دارای پتانسیل ضد التهابی و ضد اکسایشی قابل توجهی است (36). بنابراین، به نظر می‌رسد مطالعه آثار HIIT و ADF بر شاخص‌های التهابی و استرس اکسایشی بافت چربی احشایی مفید باشد. بر این اساس، در پژوهش حاضر، تأثیر تمرین HIIT و ADF و ترکیب آن‌ها بر مقادیر TNF-a، IL-10 و MDA بافت چربی احشایی موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب و پر فروکتوز (HFF) مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج این پژوهش می‌تواند بینش جدیدی در توسعه استراتژی‌های پیشگیری و مدیریت بیماری‌های متابولیکی ارائه دهد.

روش‌شناسی

پژوهش حاضر، از نوع تجربی با طرح موزی است. پس از تأیید روش پژوهش حاضر توسط کمیته ملی اخلاق در پژوهش (IR.UT.SPORT.REC.1403.021)، تعداد 40 سر موش نر نژاد اسپراگداولی، با وزن 180 ± 20 گرم از انستیتو پاستور ایران خریداری شد. موش‌ها در قفس‌های پلی‌کربنات (دره‌رفس، 4 سر موش)، با شرایط کنترل شده محیطی و با میانگین دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، و چرخه روشنایی و تاریکی 12:12 ساعت و رطوبت نسبی 50 درصد با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه موش در حیوان‌خانه گروه علوم ورزشی دانشگاه کاشان نگهداری شدند.

گروه بندی آزمودنی ها: ابتدا آزمودنی ها به روش تصادفی به 5 گروه 8 تایی تقسیم شدند: 1) گروه رژیم غذایی کنترل (CON)، 2) گروه رژیم غذایی پرچرب و پر فروکتوز (HFF)، 3) گروه رژیم غذایی پرچرب و پر فروکتوز با تمرین تناوبی با شدت زیاد (HFF+HIIT)، 4) گروه رژیم غذایی پرچرب و پر فروکتوز با روزه داری یک روز در میان (HFF+ADF) و 5) گروه رژیم غذایی پرچرب و پر فروکتوز با تمرین تناوبی با شدت زیاد و روزه داری یک روز در میان (HFF+HIIT+ADF). پس از دو هفته سازگاری با محیط آزمایشگاهی دانشگاه کاشان و نیز آشناسازی با قرار گرفتن، راه رفتن و دویدن بر روی نوارگردان مخصوص موش (تجهیز گستر، ایران)، آزمون حداکثر سرعت دویدن (V_{max}) برای موش های گروه های دارای HIIT به صورت مجزا اجرا شد. پس از برآورد V_{max} ، گروه های دارای HIIT در هفته 5 روز تا 12 هفته به تمرین دویدن روی نوارگردان پرداختند. در طول دوره مداخله ای، گروه های دارای ADF به صورت یک روز در میان به آب و غذا دسترسی کامل (Ad libitum) داشتند و یک روز در میان فاقد دسترسی به غذا بودند (37). لازم به ذکر است که تمرین HIIT در انتهای ساعات دسترسی آزاد به غذا (عصرها) انجام می شد.

رژیم غذایی کنترل (CON)، پرچرب و پر فروکتوز (HFF): رژیم غذایی آزمودنی ها در گروه های HFF متشکل از 60 درصد انرژی از چربی، 20 درصد انرژی از پروتئین و 20 درصد انرژی از کربوهیدرات همراه با دریافت نوشیدنی دارای فروکتوز 10 درصد بود. لازم به ذکر است، این نوشیدنی در بطری های آبخوری مخصوص موش تهیه شده بود و موش های گروه های دارای HFF دسترسی آزاد به آن داشتند (38). رژیم HFF شامل پروتئین: 26 g، کربوهیدرات: 26 g، چربی: 35 g، متشکل از کازئین، نشاسته ذرت، مالتودکسترین، ساکارز، روغن سویا و مخلوطی از چربی های گیاهی و حیوانی بود. همچنین، رژیم غذایی کنترل (CON) متشکل از 10 درصد انرژی از چربی، 20 درصد انرژی از پروتئین و 70 درصد انرژی از کربوهیدرات بود (39). این رژیم شامل پروتئین: 25/6 g، کربوهیدرات: 50/3 g، چربی: 5/1 g، متشکل از کازئین، نشاسته ذرت، مالتودکسترین، ساکارز، روغن سویا و مخلوطی از چربی های گیاهی و حیوانی بود. هر دو رژیم غذایی از شرکت زیست فناوران رویان ایمن، اصفهان تهیه شده بودند.

آزمون برآورد حداکثر سرعت دویدن (V_{max}): در آزمودنی های گروه های HIIT پروتکل V_{max} برگرفته از پژوهش های منتشر شده قبلی اجرا شد (40). در این راستا، ابتدا موش ها بر روی نوارگردان مخصوص موش به مدت 10 دقیقه با سرعت 10 تا 15 متر در دقیقه گرم کردند. سپس، سرعت نوارگردان هر 2 دقیقه یک بار به میزان 2 متر در دقیقه افزایش یافت. این کار تا مرحله ای ادامه یافت که موش ها دیگر قادر به ادامه دویدن نبودند. سرعتی که در آن موش نمی توانست به آزمون V_{max} ادامه دهد به عنوان رکورد ثبت می شد و شدت تمرین بر اساس آن محاسبه شد. در مطالعات قبلی، برآورد شده است که بین سرعت دویدن بر روی نوارگردان و Vo_{2max} همبستگی زیادی وجود دارد ($r=0/94-0/98$ ، $p<0/005$). بر این اساس، میزان V_{max} تا حدی نشان دهنده مقدار Vo_{2max} موش خواهد بود (39، 41).

پروتکل HIIT: تمرین HIIT بعد از برآورد V_{max} برنامه ریزی شد. در این راستا، پروتکل تمرینی پژوهش حاضر با اقتباس از پژوهش منتشر شده قبلی (39) طراحی و اجرا شد. این برنامه، شامل 7 تناوب 4 دقیقه ای دویدن با شدت 85-90 درصد V_{max} با شیب 5 درجه بر روی نوارگردان بود و بین هر تناوب نیز دو دقیقه استراحت فعال با شدت 50 درصد V_{max} در نظر گرفته شد. در ابتدا و انتهای تمرین، 10 دقیقه گرم کردن و 5 دقیقه سرد کردن انجام می شد. موش هادر گروه تمرین HIIT برای 12 هفته (5 جلسه در هفته) پروتکل HIIT را اجرا کردند.

نمونه برداری و روش های آزمایشگاهی

48 ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، نمونه برداری‌ها انجام گرفت. برای جمع آوری نمونه‌ها، ابتدا موش‌ها با ترکیبی از زایلازین (10 میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و کتامین (75 میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) به صورت تزریق درون صفاقی بی‌هوش شدند. سپس، شکم موش‌ها با استفاده از تیغ جراحی شکافته شد، خون قلب تخلیه شد و سپس بافت چربی احشایی (چربی واقع در پشت کلیه) برداشته شد و در سرم فیزیولوژیک شستشو گردید و پس از آن بلافاصله به میکروتیوب انتقال داده شد و در ازت مایع منجمد گردید. نمونه‌ها، برای سنجش‌های سلولی و مولکولی در فریزر -80 درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. همچنین، لازم به ذکر است که به‌علت محدودیت‌های مالی، از هر گروه فقط بافت‌های 5 سر موش مورد ارزیابی‌های آزمایشگاهی قرار گرفت.

برای استخراج پروتئین‌های بافت چربی‌احشایی، از بافر **RIPA** استفاده شد که شامل 0/05 میلی‌مولار بافر تریس (با pH برابر 8)، 150 میلی‌مولار کلرید سدیم، 0/01 درصد **EGTA**، 1 درصد **SDS** و 0/1 درصد آنتی‌پروتئاز کوکتل (**ROCHE**) بود. به این ترتیب، 100 میلی‌گرم بافت در 500 میکرولیتر بافر حاوی آنتی‌پروتئاز با استفاده از یکهموژنایزر دستی هموژن شد و به مدت 30 دقیقه در دمای 4 درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید. سپس نمونه در سانتریفیوژیکال دار (**rfroil14sw, bo**) با دور 12000 و دمای 4 درجه سانتی‌گراد به مدت 10 دقیقه سانتریفیوژ شد. مایع رویی جمع‌آوری و غلظت پروتئین آن با استفاده از کیت تعیین‌کننده پروتئین (**Rad-Bio**) اندازه‌گیری شد (در طول موج 595 نانومتر). در نهایت، نمونه‌ها در دمای 20 درجه زیر صفر در فریزر نگهداری شدند. هموژن به دست‌آمده به نسبت 1:1 با نمونه لودینگ بافر (50 میلی‌مولار تریس - کلرید هیدروژن، 2 درصد سدیم دو دسیل سولفات، 10 درصد گلیسرول، 5 درصد بتا - مریکاپتواتانول و 0/005 درصد برموفنول آبی) مخلوط گردید. سپس نمونه‌ها به مدت 5 دقیقه جوشانده شدند تا تمامی پروتئین‌ها به‌طور کامل دناتوره شوند. پروتئین‌ها با استفاده از الکتروفورز ژل پلی‌آکریل‌امید - **SDS** جدا شده و به غشای نیتروسولوز منتقل شدند. غشا به مدت 1 ساعت در 5 درصد **BSA** در سالیین بافر شده - تریس و 0/1 درصد **(TBST)Tween 20** مسدود گردید و سپس در آنتی‌بادی اولیه (1:500) انکوبه شد. انکوباسیون در آنتی‌بادی ثانویه روز بعد به مدت 1 ساعت در دمای اتاق در 4 درصد **TBST** انجام گرفت. پروتئین‌ها با استفاده از یک واکنش شیمیایی لومینسانس (**ECL**) و با تجزیه و تحلیل دندسیتومتری با نرم‌افزار **J Image** اندازه‌گیری شدند. آنتی‌بادی‌های اولیه و ثانویه (**Actin β (SANTA .JL-10 (SANTA CRUZ, sc-8438)**، **TNF-a (SANTA CRUZ, sc-133192)**، **mouse anti-rabbit IgG-HRP: sc-2357**، **CRUZ, sc-517582** و **m-IgGk BP-HRP: sc-516102**) استفاده شدند. همچنین، برای ارزیابی مقادیر **MDA** بافت چربی احشایی از روش کالریمتریک با استفاده از کیت مخصوص **MDA (ZellBio)** با کاتالوگ نامبر: **ZB-MDA96** و حساسیت 0.1 μM استفاده شد.

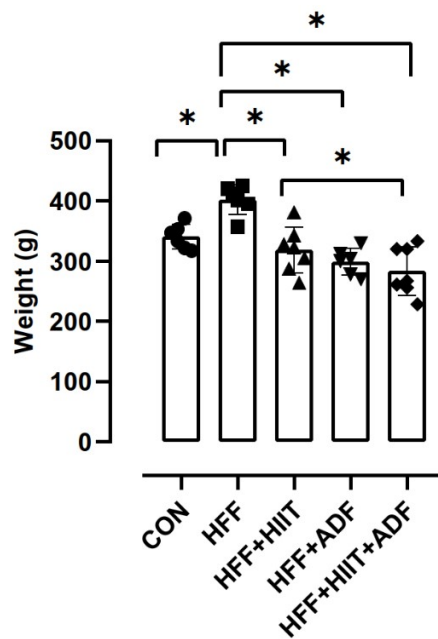
تجزیه و تحلیل آماری

بعد از جمع‌آوری اطلاعات، داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری **SPSS** نسخه ۲۶ در سطح معنی‌داری ($p < 0/05$) تجزیه و تحلیل شدند. برای گزارش توصیفی داده‌ها از میانگین و انحراف استاندارد استفاده گردید. طبیعی بودن داده‌ها با آزمون شاپیروویلک بررسی شد و برای تعیین معنی‌داری تفاوت بین گروه‌های تحقیق از آزمون **t** مستقل، تحلیل واریانس یک‌طرفه (**ANOVA**) و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. نمودارها با استفاده از نرم‌افزار آماری **Graphpad Prism** نسخه 10 تهیه شدند.

یافته‌ها

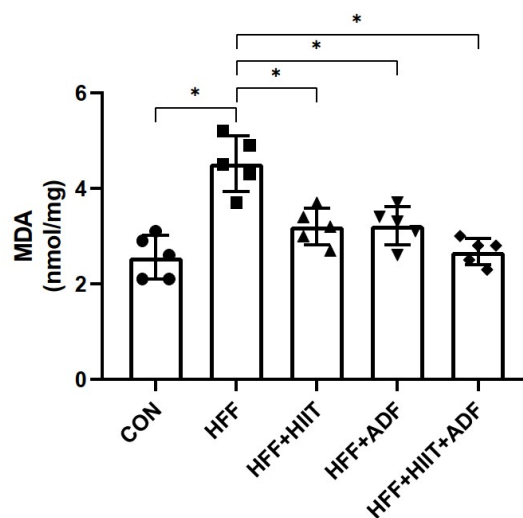
میانگین وزن موش‌ها در گروه‌های مختلف پژوهش در شکل ۱ ارائه شده است. نتایج تحلیل داده‌ها نشان داد که رژیم غذایی **HFF** در مقایسه با رژیم کنترل (**CON**) منجر به افزایش معنی‌دار وزن موش‌ها شد ($p=0/001$). در مقابل، انجام تمرین **ADF, HIIT** و ترکیب این دو مداخله (**HIIT+ADF**) در مقایسه با گروه **HFF** منجر به کاهش معنی‌دار وزن موش‌ها گردید.

($p=0/001$). به علاوه، بین گروه HIIT و گروه HIIT+ADF تفاوت معنی داری در وزن موش‌ها مشاهده شد ($p=0/044$) (شکل 1).



شکل 1. میانگین وزن موش‌ها در گروه‌های مختلف پژوهش
*: تفاوت معنی دار بین گروهی ($p<0/05$)

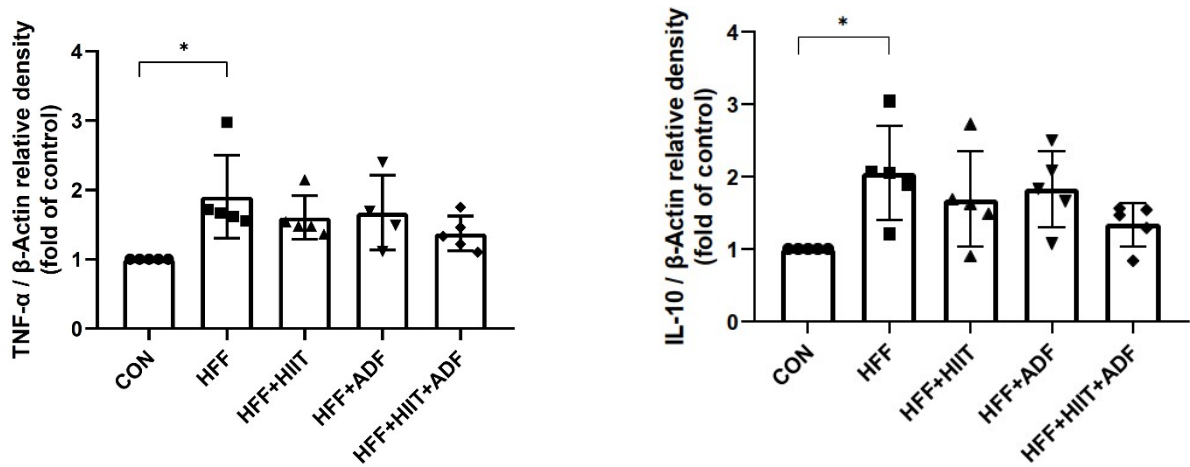
به علاوه، تحلیل یافته‌ها نشان داد که رژیم غذایی HFF در مقایسه با رژیم غذایی کنترل (CON) منجر به افزایش معنی دار مقادیر MDA در بافت چربی احشایی موش‌ها شد ($p=0/001$). در مقابل، HIIT، ADF، و HIIT+IF به طور معکوس موجب کاهش معنی دار مقادیر MDA گردید ($p=0/001$) (شکل 2) (جدول 1).



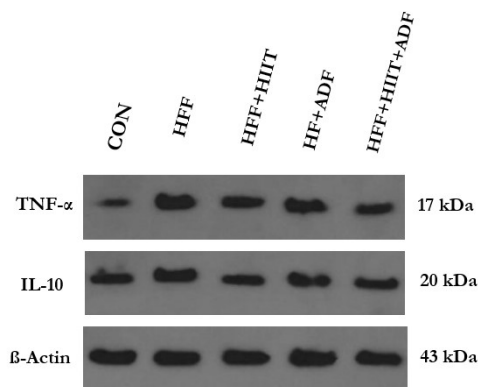
شکل 2. میانگین مقادیر مالون دی آلدئید (MDA) بافت چربی احشایی موش‌ها در گروه‌های مختلف پژوهش
*: تفاوت معنی‌دار بین گروهی ($p < 0.05$)



اثرات چاقی (HFF)، HIIT، ADF و ترکیب این دو (HIIT+ADF) بر بیان پروتئینی TNF-a و IL-10 با استفاده از روش آزمایشگاهی وسترن بلاتاریابی شد. یافته‌ها نشان داد که رژیم HFF در مقایسه با رژیم غذایی کنترل (CON) منجر به افزایش معنی‌دار بیان پروتئینی TNF-a بافت چربی احشایی شد ($p=0/02$). همچنین، یافته‌ها نشان داد که HFF در مقایسه با گروه CON منجر به افزایش معنی‌دار بیان پروتئینی IL-10 بافت چربی احشایی شد ($p=0/007$). (شکل 3) (جدول 1).



شکل 3. مقادیر بیان پروتئینی TNF-a و IL-10 بافت چربی احشایی موش‌ها در گروه‌های مختلف پژوهش
*: تفاوت معنی‌دار بین گروهی ($p<0/05$)



جدول 1. آزمون آماری ANOVA برای تغییرات شاخص‌های التهابی و استرس اکسایشی

متغیر	گروه‌ها	میانگین ± انحراف استاندارد	Df	آماره F	آماره P
TNF-a	HFF	1/90±0/9	3	1/26	0/32
	HFF+HIIT	1/60±0/31			
	HFF+ADF	1/62±0/48			
	HFF+HIIT+ADF	1/37±0/24			
IL-10	HFF	2/05±0/65	3	1/44	0/26
	HFF+HIIT	1/68±0/66			



			1/82±0/52	HFF+ADF	
			1/34±0/29	HFF+HIIT+ADF	
* 0/001	17/06	3	4/52±0/57	HFF	MDA
			3/20±0/38	HFF+HIIT	
			3/22±0/40	HFF+ADF	
			3/22±0/40	HFF+HIIT+ADF	

* تفاوت معنی داری ($p \leq 0/05$)

بحث

سبک زندگی کم‌تحرک و مصرف غذاهای پرچرب و پرفروکتوز (HFF) به‌طور مستقیم با افزایش چاقی و توده چربی، به‌ویژه افزایش چربی احشایی، مرتبط است. افزایش چربی احشایی نه تنها به چاقی منجر می‌شود، بلکه می‌تواند التهاب و استرس اکسایشی بافت چربی را نیز افزایش دهد. استرس اکسایشی و التهاب مزمن با درجه پایین ناشی از چربی احشایی نیز می‌تواند به بروز و تشدید بیماری‌های مزمن مانند دیابت نوع دو، بیماری‌های قلبی عروقی و برخی از انواع سرطان‌ها کمک کند. بنابراین، پژوهش حاضر با هدف ارزیابی تأثیر HIIT و ADF بر برخی شاخص‌های التهابی و استرس اکسایشی (با تمرکز بر تغییرات محتوای بافتی MDA، $TNF-\alpha$ و IL-10) بافت چربی احشایی موش‌های تحت تغذیه با HFF انجام گرفت. یافته اصلی پژوهش حاضر نشان داد که HFF منجر به افزایش معنی‌دار وزن موش‌ها می‌شود، در مقابل، ADF، HIIT و ترکیب این دو (ADF+HIIT) منجر به کاهش معنی‌دار وزن می‌شود. به علاوه، HFF منجر به افزایش مقادیر MDA بافت چربی احشایی موش‌ها می‌شود. در مقابل، ADF، HIIT و ADF+HIIT به‌طور معکوس باعث کاهش معنی‌دار مقادیر MDA می‌شود. همچنین، HFF بیان پروتئین $TNF-\alpha$ بافت چربی احشایی موش‌ها را به‌طور معنی‌داری افزایش می‌دهد و در مقابل، ADF، HIIT و ADF+HIIT باعث کاهش بیان پروتئین $TNF-\alpha$ می‌شود. این در حالی است که این تفاوت به لحاظ آماری غیرمعنی‌دار بود ($p > 0/05$). به علاوه، HFF منجر به افزایش بیان پروتئین IL-10 بافت چربی احشایی موش‌ها می‌شود. در مقابل، ADF، HIIT و ADF+HIIT به‌طور معکوس باعث کاهش بیان پروتئین IL-10 می‌شود، این تفاوت نیز به لحاظ آماری غیرمعنی‌دار بود ($p > 0/05$).

همان‌طور که پیش از این بیان شد، سبک زندگی کم‌تحرک و پیروی از رژیم‌های غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات، علاوه بر افزایش وزن و چاقی می‌تواند با افزایش شاخص‌های التهابی، استرس اکسایشی و اختلالات مرتبط با آن به بروز مشکلات جدی‌تر سلامتی منجر شوند. در این راستا، در پژوهش حاضر نشان دادیم که HFF علاوه بر افزایش وزن، منجر به افزایش مقادیر MDA بافت چربی احشایی می‌شود. افزایش مقادیر MDA، به عنوان یک محصول جانبی از پراکسیداسیون لیپیدی نشان‌دهنده آسیب‌های اکسایشی در سلول‌هاست (20). در پژوهش حاضر نیز افزایش مقادیر اندر بافت چربی احشایی موش‌های تحت تغذیه با HFF را می‌توان به عنوان افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و استرس اکسایشی قلمداد کرد. برای فهمیدن چگونگی افزایش آسیب اکسایشی بافت چربی در شرایط چاقی، ابتدا به چندین سازوکار اشاره می‌کنیم: الف) در شرایط چاقی، اندازه آدیپوسیت‌ها به علت تجمع مفرط قطرات چربی در آن‌ها افزایش می‌یابد. این افزایش اندازه (هایپرتروفی)، می‌تواند با نقص رگ‌زایی (آنژیوژنز) در این بافت همراه باشد (42). هایپرتروفی آدیپوسیتی و نقص آنژیوژنز به هایپوکسی آدیپوسیت‌ها منجر می‌شود که به نوبه خود می‌تواند به افزایش بیان و تولید سایتوکاین‌های التهابی مانند $TNF-\alpha$ ، IL-6 و استرس اکسایشی کم‌کنند (20، 43)؛ همسو با این سازوکار، دیگر یافته پژوهش حاضر نیز افزایش مقادیر پروتئینی $TNF-\alpha$ چربی احشایی در گروه HFF بود. ب) این سایتوکاین‌ها نه تنها به التهاب بافتی منجر می‌شوند، بلکه می‌توانند به استرس اکسایشی در سایر بافت‌ها نیز کمک کنند (44). ج) علاوه



بر این، می‌دانیم که کم‌تحركی و چاقی با مقاومت انسولینی همراه است. این وضعیت نیز می‌تواند به افزایش گلوکز خون و در نتیجه تولید بیشتر رادیکال‌های آزاد منجر شود. این رادیکال‌های آزاد نیز می‌توانند به آسیب اکسایشی در سلول‌ها و بافت‌ها منجر شوند (45). در این زمینه، چارادی و همکاران (2013) همسو با یافته‌های این بخش از پژوهش حاضر نشان دادند که HFD منجر به افزایش مقادیر MDA بافت چربی احشایی موش‌ها می‌شود (46). به علاوه، ما در پژوهش حاضر نشان دادیم که ADF، HIIT و ترکیب این دو مداخله (HIIT+ADF) در دوره تغذیه با HFF می‌توانند به طور بارزی مقادیر MDA بافت چربی احشایی را کاهش دهند. یا به عبارتی، از افزایش آن در طول دوره HFF مانع کنند. با توجه به اینکه MDA نشانگری از وقوع پراکسیداسیون لیپیدی - استرس اکسایشی - هست؛ یافته این بخش از پژوهش حاضر نشان‌دهنده کارآمدی HIIT و ADF بر کاهش آثار زیان‌بار حاصل از HFF است. در این راستا، خلفی و همکاران (2024) اخیراً نشان دادند که تمرین ورزشی + ADF در مقایسه با تمرین ورزشی به تنهایی منجر به کاهش معنی‌دار وزن بدن، BMI، توده چربی، چربی احشایی و کاهش دور کمر می‌شود. به علاوه، ترکیب تمرین ورزشی با ADF منجر به کاهش چشمگیرتری در توده چربی می‌شود (47). حبیبی ملکی و همکاران (2020) نیز نشان دادند که تمرین HIIT و تداومی با شدت زیاد (HICT) می‌تواند با افزایش آنژیوژنز و خون‌رسانی به بافت چربی، التهاب این بافت را کاهش دهند (48، 49). به علاوه، خلفی و همکاران (2019، 2020) نشان دادند که HIIT منجر به افزایش بیوژنز میتوکندریایی و باز آرای بافت چربی در موش‌های تغذیه شده با HFD می‌شود که با بهبود اختلالات متابولیکی همراه است (39، 50). ناهمسو با ما، فلاح نژاد و همکاران (2024) با بررسی اثر هشت هفته تمرین HIIT بر مقادیر MDA در گردش خون موش‌های چاق گزارش کردند که HIIT اثر معنی‌داری بر مقادیر در گردش خون MDA ندارد (51). به احتمال زیاد یکی از دلایل اصلی این ناهمسویی، تفاوت در نمونه‌های بررسی شده است؛ زیرا در پژوهش آن‌ها مقادیر MDA در گردش خون ارزیابی شده است، در حالی که در پژوهش حاضر مقادیر بافتی این شاخص مورد بررسی قرار گرفته است. در مجموع، بهبودی‌های مشاهده شده در پژوهش حاضر (کاهش مقادیر MDA) در نتیجه HIIT، ADF و به ویژه HIIT+ADF می‌تواند بیانگر باز آرای بافت چربی احشایی و در نتیجه تنظیم کاهشی شاخص‌های التهابی و استرس اکسایشی، احتمالاً با سازوکاری وابسته به تقلیل هایپوکسی و کاهش اندازه آدیپوسیت‌ها (آتروفی) تحت HFF باشد. بنابراین، با توجه به اینکه هر سه مداخله به تنهایی یا در ترکیب با هم بر MAD اثرگذار بودند و بیشترین تأثیر بهبودبخش/تقلیل‌کننده بر مقادیر MDA در گروه ترکیبی (HIIT+ADF) مشاهده شد، بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که ترکیب HIIT با ADF دارای اثر هم‌افزایی است.

التهاب مزمن با درجه پایین، مشخصه‌ای است که با چاقی مرتبط است؛ به عبارتی، بافت چربی به عنوان اندامی است که به لحاظ متابولیکی فعال است. این بافت یکی از اندام‌های تولید کننده و مترشح سایتوکاین‌ها است و متعاقب چاقی (با افزایش تجمع آدیپوسیت‌ها) تولید و ترشح این عوامل نیز افزایش می‌یابد (52). یکی از یافته‌های اصلی پژوهش حاضر نیز افزایش بیان پروتئینی TNF- α بافت چربی احشایی در گروه چاق (HFF) بود. بنابراین، یکی از عمده دلایل افزایش بیان پروتئینی TNF- α را می‌توان با افزایش وزن موش‌ها و احتمالاً تجمع مفرط چربی احشایی مرتبط دانست. در این راستا، معلوم شده است که هایپرتروفی آدیپوسیتی و هایپوکسی منجر به افزایش التهاب بافت چربی می‌شود (53). در مقابل، کاهش وزن با کاهش مقادیر TNF- α همراه است (54-56). با وجود این، دیگر یافته پژوهش حاضر نشان داد که با وجود کاهش وزن در گروه‌های دارای مداخلات HIIT و ADF بیان پروتئینی TNF- α بافت چربی احشایی تفاوت معنی‌داری نداشت. در این راستا، نشان داده شده است که تمرین ورزشی با کاهش توده چربی احشایی و تقویت یک محیط ضدالتهابی با هر وهله فعالیت ورزشی می‌تواند آثار ضد التهابی خود را اعمال کند. به عبارتی، کاهش وزن مرتبط با تمرین ورزشی می‌تواند التهاب مزمن با درجه پایین را با سازوکاری وابسته به مهار نفوذ ماکروفاژها و متعاقب آن کاهش

تولید و رهایش TNF-a و IL-6 تقلیل دهد. همچنین، فنوتیپ ماکروفاژهای M1 (تولید سایتوکاین-های التهابی) موجود در بافت چربی به نوع M2 (تولید سایتوکاین-های ضد التهابی) را افزایش دهد (35). به علاوه، نشان داده شده است که ADF می‌تواند فعالیت آنزیم‌های ضد اکسایشی مانند SOD را افزایش دهد، مقادیر MDA را کاهش دهد و به مقابله با استرس اکسایشی کمک کند (25). با وجود این، در پژوهش حاضر مقادیر TNF-a بافت چربی احشایی کاهش معنی‌داری نشان نداد. همسو با این بخش از یافته‌ها، اسپیکروهمکاران (۲۰۱۴) با بررسی تاثیر دویدن اختیاری بر مقادیر TNF-a بافت چربی احشایی نشان دادند که تمرین موجب تغییر معنی‌دار این شاخص نمی‌شود (57). ناهمسو با این بخش از یافته‌ها، ساکورایی و همکاران (2009) نشان دادند که تمرین ورزشی، مقادیر TNF-a بافت چربی پشتمغبنی را به میزان بارزی کاهش می‌دهد (58). از عمده دلایل ناهمسویی با یافته‌های پژوهش حاضر را می‌توان چنین استنباط کرد که با وجود کاهش وزنی که در اثر مداخلات ورزشی و تغذیه‌ای در پژوهش حاضر مشاهده کردیم، مصرف HFF همچنان با افزایش تولید TNF-a همراه بوده است و احتمالاً HIIT و ADF نتوانسته است این مقادیر را تا حد بارزی کاهش دهد. با این حال، میزان MDA بافت چربی به‌طور قابل توجهی کاهش یافته بود که نشان‌دهنده کاهش فشار اکسایشی و افزایش پتانسیل ضد اکسایشی این بافت در اثر HIIT و ADF است.

IL-10 یکی از مهم‌ترین سایتوکاین‌های ضد التهابی است که در مقابل سایتوکاین‌های التهابی مانند TNF- α و IL-6 اثر ضد التهابی قوی دارد و می‌تواند به کنترل استرس اکسایشی و التهاب بافت چربی احشایی کمک کند (15). به طرز جالبی، پژوهش حاضر نشان داد که چاقی (HFF) منجر به تنظیم افزایشی بیان پروتئینی IL-10 می‌شود. این افزایش را می‌توان به عنوان یک پاسخ جبرانی و محافظتی در برابر افزایش عوامل التهابی و استرس اکسایشی در شرایط چاقی در نظر گرفت. چرا که دیدیم در گروه HFF استرس اکسایشی (افزایش مقادیر MDA) و التهاب بافت چربی (افزایش مقادیر TNF-a) افزایش چشمگیری داشت و در برابر این وضعیت ناسالم، معلوم شده است که IL-10 به عنوان یک سایتوکاین با تنظیم پاسخ‌های التهابی استرس اکسایشی در بافت چربی احشایی، می‌تواند به پیشگیری از بیماری‌های مرتبط با چاقی و استرس اکسایشی کمک کند (15). دیگر یافته پژوهش حاضر نشان داد که HIIT، ADF و ترکیب این دو منجر به کاهش غیر معنی‌دار بیان پروتئینی IL-10 شدند. این سازوکار کاهش مربوط به این عامل ضد التهابی در نتیجه این مداخلات را می‌توان چنین توجیه کرد که با HIIT و ADF و به‌ویژه ترکیب این دو (HIIT+ADF) میزان فشار اکسایشی به طور بارزی کاهش می‌یابد؛ چرا که دیدیم مقادیر MDA - به عنوان نشانگری از پراکسیداسیون لیپیدی - در نتیجه هر سه مداخله به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است که احتمالاً بیانگر بهبود وضعیت عملکردی بافت چربی (کاهش هایپوکسی به علت کاهش حجم آدیپوسیت‌ها؛ کاهش توده چربی و کاهش فشار اکسایشی) است. علاوه بر این، دیدیم که بیان پروتئینی TNF-a نیز به عنوان یک سایتوکاین التهابی کاهش یافته بود که این کاهش تقلیل یافتن شرایط التهابی را نشان می‌دهد که با کاهش نیاز به تنظیم افزایشی بیان IL-10 است. با این حال، ناهمسو با یافته‌های این بخش از پژوهش حاضر، در مداخلات تیمانند جراحی چاقی که منجر به کاهش قابل توجه WAT می‌شود، بیان این سایتوکاین در WAT افزایش یافته بود که این افزایش به علت ویژگی‌های ضد التهابی این سایتوکاین مثبت قلمداد شده است (59, 60). با این حال، در پژوهش حاضر، هر سه مداخله (HIIT، ADF و HIIT+ADF) منجر به کاهش غیر معنی‌دار مقادیر بیان پروتئینی این سایتوکاین شد. همسو با این موضوع، نشان داده شده است که HIIT با افزایش بیوزنز میتوکندریایی و بازآرایی بافت چربی موش‌های تغذیه شده با HFD (56). همچنین، HIIT منجر به افزایش بیوزنز میتوکندریایی و بازآرایی بافت چربی موش‌های تغذیه شده با HFD می‌شود (39, 50). از طرفی، معلوم شده است که ADF منجر به تعدیل شرایط التهابی بافت چربی می‌شود. در این راستا، همسو با ما، اسپاکر و همکاران (2016) نیز نشان دادند که ADF می‌تواند با کاهش مقادیر TNF-a و IL-10 بافت چربی احشایی با بهبود پروفایل التهابی و متابولیکی این بافت همراه باشد (30). بنابراین، این بهبودی‌ها می‌تواند بیانگر

بازآرایی بافت چربی احشایی (احتمالاً افزایش لیپولیز، کاهش اندازه آدیپوسیت-ها و کاهش هایپوکسی) و تنظیم شرایط التهابی (با تعدیل مقادیر بیان پروتئینی IL-10 و TNF- α) و استرس اکسایشی (کاهش مقادیر MDA) بافت چربی احشایی موش-های تحت تغذیه با HFF باشد.

با وجود اینکه مطالعه حاضر نتایج ارزشمندی در مورد کاهش و یا تا حدی مقابله با آثار نامطلوب رژیم غذایی HFF ارائه کرده است، محدودیت‌هایی نیز وجود دارد که باید مورد توجه قرار گیرد. یکی از این محدودیت‌ها این است که آثار مذکور صرفاً در بافت چربی احشایی بررسی شده است که عدم اندازه‌گیری مقادیر در گردش خونی، مقایسه مطالعه حاضر با مطالعات قبلی را تحت تأثیر قرار داد. همچنین، در پژوهش حاضر مقدار دریافت غذا و نوشیدنی برای هر موش مورد ارزیابی قرار نگرفته بود. علاوه بر این، اگر چه MDA، TNF- α و IL-10 شاخص‌های کلیدی استرس اکسایشی و التهابی به شمار می‌روند، دیگر شاخص‌هایی مانند گلوکوتیون پراکسیداز (GPx)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، اینترلوکین 1 بتا (IL-1 β) و اینترلوکین 6 (IL-6) نیز در این زمینه نقش مهمی دارند. این بررسی‌ها می‌تواند به درک بهتری از سازوکارهای عمل کمک کند و بینش‌های بیشتری در این باره ارائه دهد.

نتیجه‌گیری کلی و پیام مقاله

در مجموع، پژوهش حاضر شواهدی ارائه می‌دهد که رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز (HFF) علاوه بر افزایش وزن بدن، منجر به افزایش پراکسیداسیون لیپیدی (MDA) و التهاب مزمن با درجه پایین (TNF-a و IL-10) می‌شود. در مقابل، پیروی از ADF، HIIT و به ویژه ترکیب آن‌ها (HIIT+ADF) با کاهش معنی‌دار MDA همراه است، اما بیان پروتئینی TNF-a و IL-10 در دوره HFF با تفاوت معنی‌داری همراه نیست. این یافته‌ها بیانگر این است که ترکیب این دو (HIIT+ADF) هرچند با کاهش وزن و کاهش استرس اکسایشی همراه است، اما به‌طور معنی‌داری منجر به کاهش التهاب مزمن با درجه پایین نمی‌شود.

محدودیت‌ها

محدودیت‌های پژوهش ذکر شود.

پیشنهاد برای مطالعات آتی

بنابراین، پیشنهاد می‌شود که در پژوهش‌های آینده، تأثیر HFF و اثرات مقابله‌ای HIIT و ADF بر این مقادیر نیز ارزیابی شود و دریافت غذا و نوشیدنی برای هر موش کنترل شود.

ملاحظات اخلاقی

رعایت دستورالعمل‌های اخلاقی

در خصوص دستورالعمل‌های اخلاقی که در مقاله حاضر رعایت شده بیان شود. کد اخلاقی ذکر شود.

منابع مالی

این مطالعه هیچ بودجه‌ای از سازمان‌های دولتی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان در طراحی، اجرا و نگارش تمام بخش‌های مطالعه حاضر مشارکت داشتند.

تعارض منافع

مولفان اظهار می‌کنند که منافع متقابلی از تألیف و انتشار این مقاله وجود ندارد.

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 می‌نماییم.



References

- 1) Mitrovic B, Gluvic ZM, Obradovic M, Radunovic M, Rizzo M, Banach M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: where do we stand today? Arch Med Sci. 2023;19(4):884-94.
- 2) Dallio M, Sangineto M, Romeo M, Cipullo M, Coppola A, Mammone S, et al. The influence of acute lifestyle changes on NAFLD evolution in a multicentre cohort: a matter of body composition. Nutrition & Diabetes. 2024;14(1):33.
- 3) Panuganti KK, Nguyen M, Kshirsagar RK. Obesity. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Minhthao Nguyen declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Ravi Kshirsagar declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
- 4) Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
- 5) Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. Journal of the American society of nephrology. 2004;15(11):2792-800.
- 6) Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. Journal of Allergy and clinical immunology. 2005;115(5):911-9.
- 7) Wallach D, Varfolomeev EE, Malinin NL, Goltsev YV, Kovalenko AV, Boldin MP. Tumor necrosis factor receptor and Fas signaling mechanisms. Annu Rev Immunol. 1999;17:331-67.
- 8) Cawthorn WP, Sethi JK. TNF-alpha and adipocyte biology. FEBS Lett. 2008;582(1):117-31.
- 9) Kern L, Mittenbühler MJ, Vesting AJ, Ostermann AL, Wunderlich CM, Wunderlich FT. Obesity-Induced TNF α and IL-6 Signaling: The Missing Link between Obesity and Inflammation-Driven Liver and Colorectal Cancers. Cancers (Basel). 2018;11(1).
- 10) Sethi JK, Hotamisligil GS. Metabolic Messengers: tumour necrosis factor. Nature Metabolism. 2021;3(10):1302-12.
- 11) Jacobson EC, Jain L, Vickers MH, Olins AL, Olins DE, Perry JK, et al. TNF- α Differentially Regulates Cell Cycle Genes in Promyelocytic and Granulocytic HL-60/S4 Cells. G3 (Bethesda). 2019;9(8):2775-86.
- 12) MacKenzie KF, Pattison MJ, Arthur JSC. Transcriptional regulation of IL-10 and its cell-specific role in vivo. Critical Reviews™ in Immunology. 2014;34(4).
- 13) Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. Annual review of immunology. 2011;29(1):71-109.
- 14) Wang X, Wong K, Ouyang W, Rutz S. Targeting IL-10 family cytokines for the treatment of human diseases. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2019;11(2):a028548.
- 15) Gao M, Zhang C, Ma Y, Bu L, Yan L, Liu D. Hydrodynamic delivery of mL10 gene protects mice from high-fat diet-induced obesity and glucose intolerance. Molecular therapy. 2013;21(10):1852-61.
- 16) Gotoh K, Inoue M, Masaki T, Chiba S, Shimasaki T, Ando H, et al. A novel anti-inflammatory role for spleen-derived interleukin-10 in obesity-induced inflammation in white adipose tissue and liver. Diabetes. 2012;61(8):1994-2003.
- 17) Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. J Clin Invest. 2004;114(12):1752-61.
- 18) Patel C, Ghanim H, Ravishankar S, Sia CL, Viswanathan P, Mohanty P, et al. Prolonged reactive oxygen species generation and nuclear factor-kappaB activation after a high-fat, high-carbohydrate meal in the obese. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(11):4476-9.
- 19) Chandimali N, Bak SG, Park EH, Lim H-J, Won Y-S, Kim E-K, et al. Free radicals and their impact on health and antioxidant defenses: a review. Cell Death Discovery. 2025;11(1):19.
- 20) Esposito K, Ciotola M, Schisano B, Misso L, Giannetti G, Ceriello A, et al. Oxidative stress in the metabolic syndrome. J Endocrinol Invest. 2006;29(9):791-5.

- 21) García-Sánchez A, Gámez-Nava JI, Díaz-de la Cruz EN, Cardona-Muñoz EG, Becerra-Alvarado IN, Aceves-Aceves JA, et al. The effect of visceral abdominal fat volume on oxidative stress and proinflammatory cytokines in subjects with normal weight, overweight and obesity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2020;1077-87.
- 22) Khalafi M, Habibi Maleki A, Symonds ME, Rosenkranz SK, Rohani H, Ehsanifar M. The effects of intermittent fasting on body composition and cardiometabolic health in adults with prediabetes or type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2024;26(9):3830-41.
- 23) Khalafi M, Habibi Maleki A, Ehsanifar M, Symonds ME, Rosenkranz SK. Longer-term effects of intermittent fasting on body composition and cardiometabolic health in adults with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2024:e13855.
- 24) Dwaib HS, AlZaim I, Eid AH, Obeid O, El-Yazbi AF. Modulatory effect of intermittent fasting on adipose tissue inflammation: amelioration of cardiovascular dysfunction in early metabolic impairment. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:626313.
- 25) Liu B, Page AJ, Hatzinikolas G, Chen M, Wittert GA, Heilbronn LK. Intermittent fasting improves glucose tolerance and promotes adipose tissue remodeling in male mice fed a high-fat diet. *Endocrinology*. 2019;160(1):169-80.
- 26) Sharsher SI, Ahmed AI, Metwally M, Arisha AH, Ahmed KE-D. Intermittent fasting decreases oxidative stress parameters and increases total antioxidant capacity. *Biointerface Res Appl Chem*. 2022;12(5):6763-75.
- 27) Dwaib HS, AlZaim I, Eid AH, Obeid O, El-Yazbi AF. Modulatory Effect of Intermittent Fasting on Adipose Tissue Inflammation: Amelioration of Cardiovascular Dysfunction in Early Metabolic Impairment. *Front Pharmacol*. 2021;12:626313.
- 28) Mulas A, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Lin S, Pavlou V, Varady KA. Effect of intermittent fasting on circulating inflammatory markers in obesity: A review of human trials. *Front Nutr*. 2023;10:1146924.
- 29) Turner L, Charrouf R, Martínez-Vizcaíno V, Hutchison A, Heilbronn LK, Fernández-Rodríguez R. The effects of time-restricted eating versus habitual diet on inflammatory cytokines and adipokines in the general adult population: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2024;119(1):206-20.
- 30) Ebrahim HA, El-Gamal R, Sherif RN. Intermittent Fasting Attenuates High-Fat Diet-Induced Cerebellar Changes in Rats: Involvement of TNF- α , Autophagy, and Oxidative Stress. *Cells Tissues Organs*. 2021;210(5-6):351-67.
- 31) Speaker KJ, Paton MM, Cox SS, Fleshner M. A Single Bout of Fasting (24 h) Reduces Basal Cytokine Expression and Minimally Impacts the Sterile Inflammatory Response in the White Adipose Tissue of Normal Weight F344 Rats. *Mediators of Inflammation*. 2016;2016(1):1698071.
- 32) Teixeira de Lemos E, Oliveira J, Páscoa Pinheiro J, Reis F. Regular physical exercise as a strategy to improve antioxidant and anti-inflammatory status: benefits in type 2 diabetes mellitus. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2012;2012.
- 33) Khalafi M, Symonds ME, Faramarzi M, Sharifmoradi K, Maleki AH, Rosenkranz SK. The effects of exercise training on inflammatory markers in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Physiology & Behavior*. 2024:114524.
- 34) Khalafi M, Akbari A, Rohani H, Sakhaei M, Noori Mofrad S. The Effect of Exercise Training on Inflammatory Markers in Patient with Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2022;24(1):52-65.
- 35) Lira FS, Rosa JC, Yamashita AS, Koyama CH, Batista ML, Jr., Seelaender M. Endurance training induces depot-specific changes in IL-10/TNF-alpha ratio in rat adipose tissue. *Cytokine*. 2009;45(2):80-5.
- 36) Reihmane D, Dela F. Interleukin-6: possible biological roles during exercise. *European journal of sport science*. 2014;14(3):242-50.
- 37) Kazemi A, Eslami R, Karimghasemi L. The effect of high-intensity interval training on tumor necrosis factor-alpha levels in visceral and subcutaneous adipose tissue and insulin resistance in male Rats. *Sport Physiology*. 2016;8(32):17-30.



- 38) 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.
- 39) Cho J, Johnson BD, Watt KD, Niven AS, Yeo D, Kim C-H. Exercise training attenuates pulmonary inflammation and mitochondrial dysfunction in a mouse model of high-fat high-carbohydrate-induced NAFLD. *BMC Medicine*. 2022;20(1):429.
- 40) 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.
- 41) 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. *Reproductive Sciences*. 2024;31(8):2246-60.
- 42) 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.
- 43) Corvera S, Solivan-Rivera J, Yang Loureiro Z. Angiogenesis in adipose tissue and obesity. *Angiogenesis*. 2022;25(4):439-53.
- 44) Park YM, Myers M, Vieira-Potter VJ. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction: role of exercise. *Mo Med*. 2014;111(1):65-72.
- 45) Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*. 2022;55(1):31-55.
- 46) Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015;13(10):423-44.
- 47) Charradi K, Elkahoui S, Limam F, Aouani E. High-fat diet induced an oxidative stress in white adipose tissue and disturbed plasma transition metals in rat: prevention by grape seed and skin extract. *The Journal of Physiological Sciences*. 2013;63(6):445-55.
- 48) 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.
- 49) 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.
- 50) Habibi Maleki A, Tofighi A, Ghaderi Pakdel F, Tolouei Azar J, Ehsanifar 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.
- 51) Khalafi M, Mohebbi H, Karimi P. High-intensity interval training increases mitochondria biogenesis in adipose tissue and improves insulin resistance in high fat diet-induced obese rat. *International Journal of Applied Exercise Physiology*. 2019;8(1):43-50.
- 52) Falahnezhad Mojarad A, Amini N, SeyyedAshour S. Effect of Eight Weeks of Intense Interval Training and Self-Obesity on Serum Lipid Peroxidation Status and Adiponectin Gene Expression in Obese Male Wistar Rats. *SSU_Journals*. 2024;32(2):7525-40.
- 53) Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes research and clinical practice*. 2005;69(1):29-35.
- 54) Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev*. 2013;93(1):1-21.
- 55) Chylikova J, Dvorackova J, Tauber Z, Kamarad V. M1/M2 macrophage polarization in human obese adipose tissue. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2018;162(2):79-82.

- 56) Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *European journal of clinical investigation*. 2018;48(9):e12997.
 - 57) 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.
 - 58) Speaker KJ, Cox SS, Paton MM, Serebrakian A, Maslanik T, Greenwood BN, et al. Six weeks of voluntary wheel running modulates inflammatory protein (MCP-1, IL-6, and IL-10) and DAMP (Hsp72) responses to acute stress in white adipose tissue of lean rats. *Brain, behavior, and immunity*. 2014;39:87-98.
 - 59) Sakurai T, Izawa T, Kizaki T, Ogasawara J-e, Shirato K, Imaizumi K, et al. Exercise training decreases expression of inflammation-related adipokines through reduction of oxidative stress in rat white adipose tissue. *Biochemical and biophysical research communications*. 2009;379(2):605-9.
 - 60) Clément K, Viguerie N, Poitou C, Carette C, Pelloux V, Curat CA, et al. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. *The FASEB Journal*. 2004;18(14):1657-69.
 - 61) Canello R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes*. 2005;54(8):2277-86.
-