

تأثیر ۱۲ هفته تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) بر فاکتورهای التهابی و آنژیوژنزی بافت چربی احشایی و زیر پوستی موش‌های صحرائی چاق: یک مطالعه نیمه تجربی

عارف حبیبی ملکی^۱، اصغر توفیقی*^۲، فیروز قادری پاکدل^۳، جواد طلوعی آذر^۴

تاریخ دریافت ۱۳۹۷/۱۱/۲۱ تاریخ پذیرش ۱۳۹۸/۰۲/۰۷

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: فعالیت بدنی با تعدیل آنژیوژنز در بافت چربی، پروفایل متابولیکی کل بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. لذا، هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین تداومی با شدت متوسط بر مقادیر VEGF، PEDF و PAI-1 بافت چربی احشایی و زیر پوستی موش‌های چاق بود.

مواد و روش کار: ۱۵ سر موش نر نژاد ویستار، ابتدا به ۲ گروه تغذیه با غذای پر چرب (۱۰ سر) و تغذیه با غذای استاندارد (۵ سر) تقسیم شدند. پس از ۱۲ هفته، مجدداً گروه تغذیه با غذای پر چرب به ۲ گروه تمرین تداومی با شدت متوسط و کنترل رژیم غذایی پر چرب تقسیم شدند. برنامه تمرینی به مدت ۱۲ هفته، ۵ جلسه در هفته و با شدت ۶۰-۵۰ درصد حداکثر سرعت اجرا شد. مقادیر VEGF، PEDF و PAI-1 بافت چربی زیر پوستی و احشایی به روش الایزا اندازه‌گیری شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با آزمون آماری t همبسته و ANOVA یک راهه انجام شد ($P \leq 0.05$).

یافته‌ها: ۱۲ هفته رژیم غذایی پر چرب سبب افزایش معنادار و ۱۲ هفته تمرین تداومی با شدت متوسط باعث کاهش معنادار وزن رت‌ها شد. مقادیر VEGF چربی زیر پوستی و احشایی در گروه تمرین تداومی با شدت متوسط نسبت به گروه کنترل رژیم غذایی پر چرب افزایش معناداری داشت ($P=0.008$). مقادیر PEDF چربی زیر پوستی ($P=0.001$) و PAI-1 چربی احشایی ($P=0.002$) در گروه تمرین تداومی با شدت متوسط نسبت به گروه کنترل HFD کاهش معناداری داشت.

بحث و نتیجه‌گیری: تمرین هوازی با شدت متوسط اختلالات آنژیوژنزی ناشی از هایپرتروفی بافت چربی به ویژه بافت چربی احشایی که سبب ترشح فاکتورهای التهابی می‌شود را بهبود می‌بخشد که این عمل نقش به‌سزایی در کنترل تخریب متابولیکی چاقی دارد.

واژه‌های کلیدی: تمرین تداومی با شدت متوسط، موش‌های چاق، VEGF، PEDF، PAI-1

مجله پزشکی ارومیه، دوره سی‌ام، شماره چهارم، ص ۳۱۴-۳۰۰، تیر ۱۳۹۸

آدرس مکاتبه: دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران. تلفن: ۰۹۱۴۴۴۶۷۰۷۹

Email: a.tofghi@urmia.ac.ir

مقدمه

شرایط چاقی، بافت چربی، به ویژه بافت چربی سفید می‌باشد. بافت چربی سفید، یک ارگان اندوکراین است و بیشتر از اینکه ساکن و راکد باشد، یک ارگان مترشحه متابولیکی فعال است. این بافت برخی از آدیپوکاین‌ها و سایتوکاین‌ها را تولید می‌کند که در القای التهاب نقش به‌سزایی دارد. از جمله عواملی که سبب تحریک ترشح آدیپوکاین‌های التهابی در بافت چربی سفید می‌شود، تخریب

شیوع چاقی، در سرتاسر جهان افزایش یافته و بیماری‌های مرتبط با آن به یک مشکل بزرگ سلامتی در کشورها تبدیل شده است (۱). از دلایل اصلی چاقی و اضافه وزن، مصرف غذاهای پر چرب، پرکالری و عدم تحرک کافی است. چاقی با تجمع مفرط و بیش از حد چربی بدن همراه بوده و متعاقباً افزایش شرایط التهابی ناشی از چاقی منجر به دیابت، بیماری‌های قلبی — عروقی و هایپرلیپیدمی می‌شود (۲). از جمله عوامل القاکننده التهاب در

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

^۲ دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

^۳ دانشیار فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۴ استادیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

ساختاری و عملکردی بافت چربی سفید (آنژیوژنز^۱ و آدیپوژنز^۲ معیوب) است (۳-۶).

توانایی بافت چربی برای رشد، به مقدار زیادی به رشد عروقی بستگی دارد. آنژیوژنز مناسب برای هومئوستاز بافت چربی ضروری است (۷). زیرا که با افزایش اندازه آدیپوسیت (سلول چربی)، اکسیژن قبل از این که به میتوکندری آدیپوسیت برسد باید در فواصل بیشتری انتشار یابد و این مسأله با کاهش فشار نسبی اکسیژن در موش‌های چاق در مقایسه با موش‌های نرمال همراه است. نقص در رگ زایی (آنژیوژنز) بافت چربی سبب کاهش اکسیژن رسانی به بافت چربی شده که محیطی هایپوکسی را خلق می‌کند، بر اساس تحقیقات نیز افزایش هایپوکسی در محیط سلول‌های چربی منجر به التهاب بافت چربی می‌شود (۷). بنابراین، هایپوکسی تعیین کننده اولیه برای اختلال عملکرد بافت چربی می‌باشد. تعاملات دو جانبه بین سلول‌های اندوتلیال و آدیپوسیت‌ها نشان می‌دهد که اختلال عملکرد هر قسمت تأثیر اساسی بر سیستم دیگر دارد. برای مثال، اختلال عملکرد اندوتلیال در بافت چربی سهم مهمی در تکامل و پیشرفت دیابت نوع ۲ دارد. آدیپوکاین‌های مشخصی که توسط بافت چربی در حال رشد تولید می‌گردند، می‌توانند باعث اختلال عملکرد اندوتلیال شوند (۸).

محرک‌های آنژیوژنیک می‌توانند آنژیوژنز را افزایش دهند. افزایش آنژیوژنز (افزایش تراکم رگی) در محیط سلول‌های چربی میزان اکسیژن رسانی بافت چربی را افزایش می‌دهد که این افزایش اکسیژن رسانی، میزان هایپوکسی و التهاب سلول‌های چربی را کاهش می‌دهد. از فاکتورهای آنژیوژنیک در آدیپوژنز، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)^۳ به عنوان یک میانجی کلیدی در آنژیوژنز نقش دارد (۹). VEGF قوی‌ترین محرک برای آنژیوژنز، تنظیم کننده کلیدی آنژیوژنز و نفوذپذیری عروقی است. بیان شده است که VEGF-A مسؤل عمده پدیده آنژیوژنز در بافت چربی است (۱۰). این فاکتور تکثیر و تمایز سلولی اندوتلیال را تحریک و نفوذپذیری عروقی را افزایش می‌دهد. از سلول‌های توموری، سلول‌های اندوتلیالی و بافت چربی ترشح می‌شود و در وضعیت چاقی افزایش می‌یابد. کاهش میزان mRNA VEGF در بافت چربی افراد دارای اضافه وزن/چاق نسبت به افراد لاغر گزارش شده است که به شدت با چگالی مویرگی همبستگی دارد (۱۱).

از دیگر فاکتورهایی که در آنژیوژنز بافت چربی و القای شرایط التهابی نقش دارد به مهارگر فعال کننده پلاسمینوژن نوع-۱ (PAI-1)^۴ می‌توان اشاره کرد. PAI-1، به میزان بالایی در بافت چربی بیان می‌شود و بیان آن با تجمع چربی افزایش می‌یابد (۱۲). مطرح شده است که بیان آن در بین مناطق بافت چربی متفاوت است. این آدیپوکاین بر متابولیسم گلوکز و چربی تأثیر منفی می‌گذارد و مقادیر در گردش آن پس از هایپوکسی مزمن افزایش می‌یابد و ممکن است خطر ابتلا به دیابت را پیشگویی کند (۱۳). کاهش PAI-1، عدم تحمل گلوکز و مقاومت انسولینی، همچنین مقادیر کلسترول بالای سرمی ناشی از چاقی با رژیم غذایی پرچرب در موش‌ها را کنترل می‌کند. سهم PAI-1 مشتق شده از بافت چربی به PAI-1 در گردش، موازی با افزایش در اندازه سلول‌های چربی و توده بافت چربی است. جاناندلنه^۵ و همکارانش گزارش کردند که کاهش چربی احشایی به دنبال کاهش وزن، با کاهش مقادیر PAI-1 مرتبط است (۱۴)، اما آن‌ها سازوکار دقیقی برای این تغییرات ذکر نکردند که به تحقیقات بیشتری در این زمینه نیاز است.

همچنین، بافت چربی مهارکننده‌های آنژیوژنیک اندوژن را تولید می‌کند. فاکتور مشتق از ایپیتلیوم رنگدانه (PEDF)^۶، یک گلیکوپروتئین با عملکردهای چندگانه^۷ است که برای پیشگیری از آنژیوژنز اکتوپیک^۸ (ناجای) ضروری است؛ این فاکتور همچنین یک تنظیم کننده قوی ضد آنژیوژنیک است و در مقابل محدوده وسیعی از محرک‌های آنژیوژنیک فعال است (۱۵). همچنین، نسبت به سایر فاکتورهای ضد آنژیوژنیک درون‌زا مانند ترومبوسپوندين^۹، اندوستاتین^{۱۰} و آنژیواستاتین^{۱۱} در مهار مهاجرت سلول‌های اندوتلیال تأثیرات بیشتری دارد (۱۵، ۱۶). این مارکر با داشتن فعالیت‌ها و عملکردهای گسترده، پتانسیل بالینی بالایی برای تشخیص، درمان، پیش‌بینی و پیش‌گویی برخی از بیماری‌ها دارد. به طوری که، مقادیر بالای PEDF به توسعه چاقی و مقاومت به انسولین کمک می‌کند. بیان PEDF در آدیپوسیت‌ها و مقادیر در گردش آن با توسعه چاقی و مقاومت انسولینی افزایش می‌یابد. مقادیر سرمی آن در بیماران مبتلا به چاقی با میزان مقاومت به انسولین و میزان سرمی گلوکز به طور معناداری همبستگی دارد. کاهش وزن نیز منجر به کاهش PEDF سرمی می‌شود (۱۷).

به طور کلی، بیش از ۷۰ نوع بیماری همانند چاقی وجود دارند که با آنژیوژنز اکتوپیک (ناجای) ارتباط دارند (۱۸). اگر چه،

7 Multifunctional
8 Ectopic angiogenesis
9 Thrombospondin
10 Endostatin
11 Angiostatin

1 Angiogenesis
2 Adipogenesis
3 Vascular endothelial growth factor
4 Plasminogen activator inhibitor-1
5 Janand-Delenne
6 Pigment epithelium derived factor

تداومی با شدت متوسط (MICT) بر مقادیر بافتی بیومارکرهای آنژیوژنزی و ضد آنژیوژنزی؛ VEGF، PAI-1 و PEDF در بافت چربی احشایی و زیر پوستی موش‌های نر ویستار چاق تأثیری دارد؟

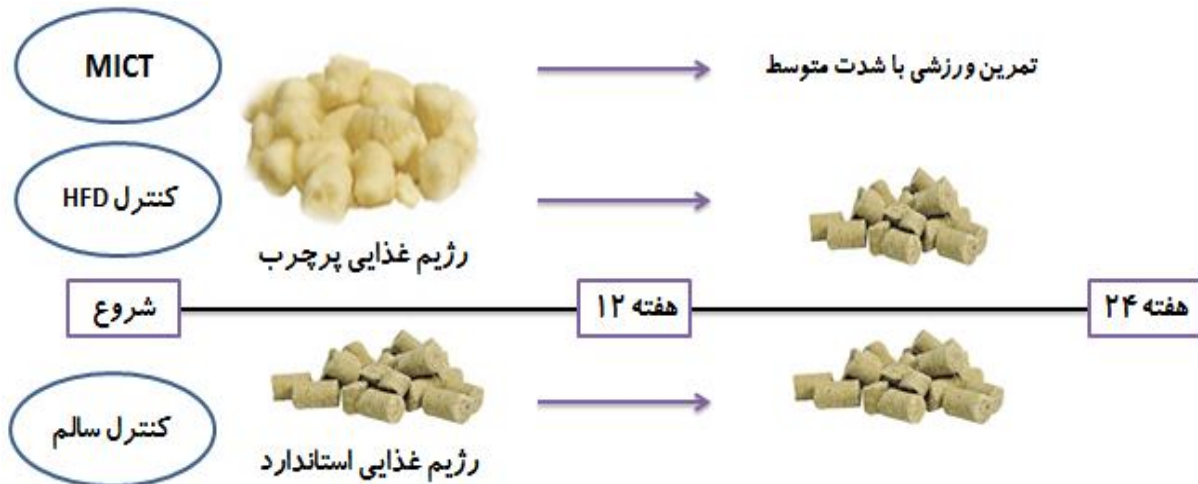
مواد و روش کار

پژوهش حاضر از نوع نیمه تجربی بود که توسط کیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه با کد (IR.UMSU.REC.1397.068) به تصویب رسید. در این مطالعه، تعداد ۱۵ سر موش نر نژاد ویستار ۶ هفته‌ای (خریداری شده از انستیتو پاستور ایران) در قفس‌های پلی کربنات، با شرایط کنترل شده محیطی با میانگین دمای 25 ± 3 درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۵ الی ۶۰ درصد در حیوان خانه دانشگاه علوم پزشکی نگهداری شدند. چرخه تاریکی (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) برای حیوانات رعایت شد و بعد از یک هفته سازگاری حیوانات با محیط آزمایشگاهی بر اساس همگن‌سازی وزنی به ۲ گروه تغذیه با غذای پر چرب (۱۰ اسر) (گروه کنترل HFD و MICT) و تغذیه با غذای نرمال (۵ سر) (گروه کنترل سالم) تقسیم شدند (تصویر ۱). حیوانات با دسترسی آزاد به آب و غذا در گروه تغذیه با غذای پر چرب به مدت ۱۲ هفته تحت تغذیه با غذای پر چرب، شامل ۶۰ درصد انرژی دریافتی از چربی (مشتق از روغن سویا)، ۱۶ درصد انرژی دریافتی از پروتئین و ۲۴ درصد انرژی دریافتی از کربوهیدرات (۲۴) قرار گرفتند. پس از اتمام دوره تغذیه با رژیم پر چرب بر اساس شاخص لی^۱ (۲۵) رت‌ها چاق محسوب شدند. با شروع دوره تمرینات (هفته ۱۲ تا ۲۴)، رژیم غذایی پر چرب به رژیم غذایی استاندارد مخصوص موش تغییر یافت. همچنین، موش‌های گروه کنترل سالم در طول مراحل انجام پروتکل‌ها تنها از رژیم غذایی استاندارد تغذیه می‌شدند. حیوانات گروه تغذیه شده با رژیم غذایی پر چرب به طور تصادفی به ۲ گروه (۵ تایی) تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) و کنترل با رژیم غذایی پر چرب (Co-HFD) تقسیم شدند (تصویر ۱).

فعالیت‌های ورزشی توانایی تنظیم و یا تعدیل عوامل آنژیوژنزی را دارند، تا بدین شکل از به وجود آمدن شرایط بیماری‌زا جلوگیری کنند، اما هنوز سازوکارهای مولکولی شروع فرآیند توسعه شبکه مویرگی در پاسخ به تمرینات ورزشی به خوبی شناسایی نشده است. در تحقیقات پیشین، بررسی تأثیرات فعالیت ورزشی بر روی برخی از این بیومارکرها گسترش یافته است. تحقیقات در زمینه تمرین ورزشی نشان داده‌اند که ترکیب هایپوکسی با تمرین ورزشی منجر به بیان mRNA و پروتئین VEGF بالاتری می‌شود (۱۹). دوگان و همکارانش (۲۰۱۴) در مطالعه خود نشان دادند که ۱۲ ماه مداخله فعالیت ورزشی بر مقادیر VEGF سرم تأثیر معناداری ندارد. اما کاهش توده چربی، با کاهش معنادار مقادیر PAI-1 و PEDF در گردش همراه است (۲۰، ۲۱). آن‌ها در مطالعه دیگری، گزارش کردند که تمرینات ورزشی با تعدیل آنژیوژن، خطر ابتلا به برخی از سرطان‌ها را کاهش می‌دهد. از محدودیت مطالعات آن‌ها، می‌توان به عدم بررسی تغییرات مقادیر بافتی این آنالیت‌ها اشاره کرد (۲۱). همچنین، در مطالعه‌ای که اخیراً بر روی تأثیر دو نوع تمرین ورزشی (HICT و MICT)، بر بیان ژن VEGF در رت‌ها انجام شده بود، بیان ژن VEGF در بافت چربی زیرپوستی، به طور معناداری نسبت به بافت چربی احشایی افزایش یافته بود (۲۲). سبک زندگی ممکن است به تغییرات مقادیر پلاسمایی PAI-1 منجر شود. در مطالعات مداخله‌ای گزارش شده است که با کاهش مقادیر PAI-1 پلاسمای، مقاومت به انسولین بهبود می‌یابد. نشان داده شده است که فعالیت ورزشی با شدت متوسط با کاهش مقادیر پروفایل لیپیدی و PAI-1 در گردش منجر به تغییرات مطلوب در سندرم متابولیک می‌شود (۲۳).

با توجه به تأثیر گذاری تمرینات ورزشی بر روی پروفایل آنژیوژنیک و از طرفی، محدودیت‌های تحقیقات پیشین و عدم توجه به بررسی تغییرات همزمان محتوای بافتی بیومارکرهای آنژیوژنزی و التهابی بافت چربی زیر پوستی و احشایی آنژیوژن در پاسخ به اعمال مداخله‌های گوناگون تمرینی، در مطالعه حاضر به دنبال پاسخ به این پرسش هستیم مبنی بر اینکه آیا تمرین هوازی

¹ Lee obesity index



تصویر ۱. طرح شماتیک گروه‌بندی پژوهش

میلی گرم/کیلوگرم) و کتامین (۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم) به صورت تزریق درون صفاقی بی‌هوش شدند. سپس نمونه‌های خون به طور مستقیم از بطن چپ قلب گرفته شدند و برای سنجش مقادیر گلوکز و انسولین به مدت ۱۵ دقیقه و با سرعت ۲۵۰۰ متر بر دقیقه سانتریفیوژ شدند. بافت چربی احشایی (مزانتریک) و زیرپوستی بالای کشاله ران برداشته و در سرم فیزیولوژیک شستشو شد. بافت‌ها بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد گردید. نمونه‌ها جهت انجام آزمایش‌های سلولی - مولکولی در فریزر ۸۰- نگهداری شد. بافت چربی زیر پوستی و احشایی با دستگاه همگن‌کننده بافت، هموژن شد و مقادیر VEGF، PAI-1 و PEDF بافتی با استفاده از کیت و به روش الایزا مورد سنجش قرار گرفتند.

مقادیر بافتی VEGF با استفاده از روش آزمایشگاهی ELISA و کیت (Bioassay Technology Laboratory) ساخت کشور چین با شماره کاتولوگ (Cat. No: E0659Ra) و حساسیت (ng/l) و (۵/۰۱)، ضریب تغییرات درون آزمون (Intra-Assay: CV<8%) و ضریب تغییرات برون آزمون (Inter-Assay: CV<10%) اندازه‌گیری شد. مقادیر بافتی PAI-1 با استفاده از روش آزمایشگاهی ELISA و کیت (Bioassay Technology Laboratory) ساخت کشور چین با شماره کاتولوگ (Cat. No: E0635Ra) و حساسیت (۰/۰۴۹ ng/ml)، ضریب تغییرات درون آزمون (Intra-Assay: CV<8%) و ضریب تغییرات برون آزمون (Inter-Assay: CV<10%) اندازه‌گیری شد. مقادیر بافتی PEDF با استفاده از روش آزمایشگاهی ELISA و کیت (Bioassay Technology Laboratory) ساخت کشور چین با شماره

به منظور آشنایی و آماده‌سازی گروه تمرین (MICT) برای دویدن بر روی تردمیل، موش‌ها به مدت دو هفته، سه جلسه در هفته و هر جلسه ۱۰ تا ۱۵ دقیقه با سرعت ۷ الی ۱۵ متر بر دقیقه بر روی تردمیل دویدند. آزمون حداکثر سرعت دویدن رت‌ها (Vmax)، قبل و ۶ هفته پس از شروع پروتکل تمرینی، برای تعیین شدت برنامه تمرینی و اعمال اضافه بار مطابق با مطالعات قبلی (۲۶، ۲۷) انجام شد. برای اجرای این آزمون، موش‌های گروه MICT پس از گرم کردن (۵ دقیقه با سرعت ۶ الی ۸ متر بر دقیقه) با شیب صفر درجه و با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه شروع به دویدن کردند. سرعت تردمیل هر ۲ دقیقه یک بار به میزان ۰/۳ متر بر ثانیه (۱/۸ تا ۲ متر در دقیقه) افزایش می‌یافت. Vmax سرعتی بود که با وجود اعمال تحریکات ملایم با چوب دستی^۱، موش توانایی یا تمایلی برای ادامه دویدن نداشت.

پروتکل تمرینی MICT با اقتباس از کارهای منتشر شده قبلی (۲۸-۳۰) پس از برآورد حداکثر سرعت دویدن موش‌ها (Vmax) شروع شد. به طوری که، پس از ۵ دقیقه گرم کردن با سرعت ۷ الی ۱۰ متر بر دقیقه، رت‌ها در گروه MICT با شدت ۵۰-۶۰ درصد Vmax به مدت ۸۰ دقیقه و پنج جلسه در هفته به مدت ۱۲ هفته دویدند. در انتهای هر جلسه، سرد کردن با سرعت ۶ متر بر دقیقه به مدت ۳ دقیقه اجرا شد. همچنین، به منظور بررسی تغییرات وزن، موش‌ها هر هفته یکبار با ترازوی دیجیتال با دقت ۰/۱ گرم وزن‌کشی شدند.

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینات و پس از یک شب ناشتایی، موش‌ها با ترکیبی از داروی زایلانین (۱۰

¹ Wooden cane

کاتولوگ (Cat. No: E0535Ra) و حساسیت (۰/۲۱ ng/ml)، ضریب تغییرات درون آزمون (Intra-Assay: CV<8%) و ضریب تغییرات برون آزمون (Inter-Assay: CV<10%) اندازه‌گیری شد. مقادیر گلوکز خون با استفاده از کیت ویژه گلوکز (ساخت شرکت پارس آزمون ایران با حساسیت ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمون این کیت ۱/۴۹٪ و ضریب تغییرات برون آزمون آن ۰/۶۹٪ بود. مقادیر سرمی انسولین با استفاده از روش آزمایشگاهی ELISA و کیت

کاتولوگ (Cat. No: E0535Ra) و حساسیت (۰/۲۱ ng/ml)، ضریب تغییرات درون آزمون (Intra-Assay: CV<8%) و ضریب تغییرات برون آزمون (Inter-Assay: CV<10%) اندازه‌گیری شد. مقادیر گلوکز خون با استفاده از کیت ویژه گلوکز (ساخت شرکت پارس آزمون ایران با حساسیت ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمون این کیت ۱/۴۹٪ و ضریب تغییرات برون آزمون آن ۰/۶۹٪ بود. مقادیر سرمی انسولین با استفاده از روش آزمایشگاهی ELISA و کیت

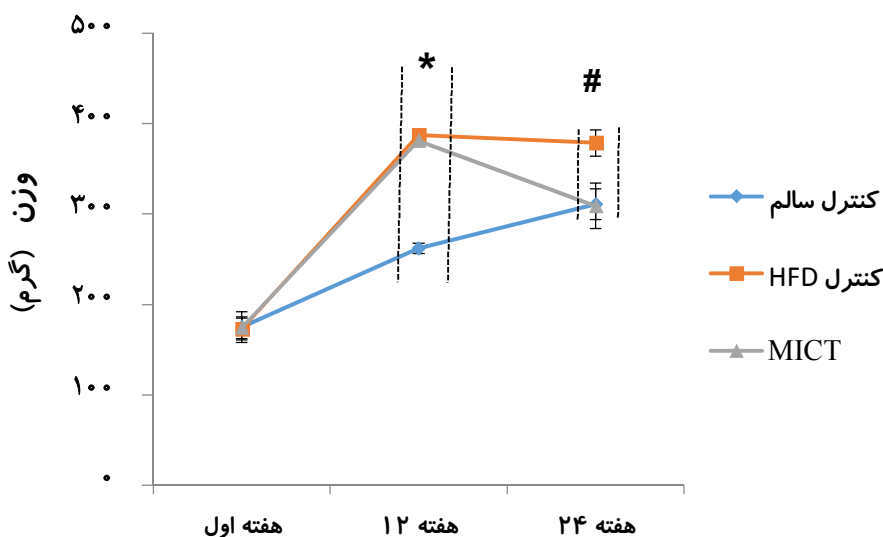
$$[HOMA-IR = ۴۰۵ \div \text{انسولین سرم (میلی واحد بر لیتر)} \times \text{گلوکز سرم (میلی گرم بر دسی لیتر)}]$$

تغییرات وزن موش‌ها در نمودار ۱ نشان داده شده است. در بررسی درون گروهی تغییرات وزن موش‌ها، ۱۲ هفته رژیم غذایی استاندارد (معمولی) و پر چرب سبب افزایش معنادار وزن موش‌های تمام گروه‌ها شد (برای تمامی گروه‌ها، $P=۰/۰۰۱$). در گروه کنترل سالم در هفته ۲۴ (بعد از رژیم غذایی معمولی یا استاندارد)، مقادیر وزن موش‌ها افزایش معناداری نسبت به هفته ۱۲ داشت ($P=۰/۰۰۳$). اما در گروه HFD در هفته ۲۴، وزن موش‌ها تقریباً ثابت مانده و تغییرات معناداری نسبت به هفته ۱۲ ایجاد نشد ($P=۰/۱۶۹$). این در حالی بود که MICT، تغییرات وزنی ناشی از HFD را کنترل و کاهش معناداری در وزن موش‌ها نسبت به هفته ۱۲ ایجاد کرد ($P=۰/۰۰۳$) (نمودار ۱).

تجزیه و تحلیل آماری:

در پژوهش حاضر از آزمون آماری شاپیرو - ویلک برای بررسی توزیع طبیعی داده‌ها، از آزمون لون جهت بررسی همگنی واریانس‌ها، از آزمون t همبسته برای بررسی تغییرات وزن موش‌ها در هر گروه، از آزمون آنالیز واریانس یک راهه (*ANOVA*) و آزمون تعقیبی توکی برای تعیین تفاوت بین گروهی استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌های پژوهش با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۳ انجام شد. سطح معناداری معادل ($P \leq ۰/۰۵$) در نظر گرفته شد.

یافته‌ها



نمودار (۱): تغییرات وزن موش‌ها در طول ۲۴ هفته پژوهش.

*: معناداری نسبت به هفته اول ($P \leq 0.05$). #: معناداری نسبت به هفته ۱۲ ($P \leq 0.05$).

همچنین، نتایج آزمون آماری ANOVA یک راهه برای وزن هفته ۲۴ نشان داد که بین گروه‌های مختلف بعد از ۲۴ هفته تفاوت معناداری وجود داشت ($F=20/648$ و $P=0/001$) (جدول ۱). نتایج آزمون تعقیبی توکی نیز نشان داد که در هفته ۲۴، گروه کنترل HFD، وزن بالاتری نسبت به گروه کنترل سالم و MICT داشت که این تغییرات معنادار بود (برای هر دو گروه: $P=0/001$).

در بررسی بین گروهی نیز نتایج آزمون آماری ANOVA یک راهه نشان داد که بین گروه‌های مختلف در هفته ۱۲ (بعد از HFD) تفاوت معناداری وجود داشت ($F=1063/552$) و $P=0/001$ (جدول ۱). نتایج آزمون تعقیبی توکی نیز نشان داد که دو گروه کنترل HFD و MICT نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معناداری در وزن داشتند (برای تمام گروه‌ها: $P=0/001$).

جدول (۱): نتایج آزمون ANOVA یک راهه در تعیین تفاوت موجود در وزن موش‌ها

زمان اندازه گیری	منبع تغییر	مجذور مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	F	P
هفته اول	بین گروهی	۱۰/۰۰۰	۲	۵/۰۰۰		
	درون گروهی	۲۳۰۰/۰۰۰	۱۲	۱۹۱/۶۶۷	۰/۰۲۶	۰/۹۷۴
	کل	۲۳۱۰/۰۰۰	۱۴			
هفته ۱۲ (بعد HFD)	بین گروهی	۴۹۷۰۳/۳۳۳	۲	۲۴۸۵۱/۶۶۷		
	درون گروهی	۲۸۰/۴۰۰	۱۲	۲۳/۵۵۲	۱۰۶۳/۵۵۲	* ۰/۰۰۱
	کل	۴۹۹۸۳/۷۳۳	۱۴			
هفته ۲۴	بین گروهی	۱۵۶۹۶/۵۳۳	۲	۷۸۴۸/۲۶۷		
	درون گروهی	۴۵۶۱/۲۰	۱۲	۳۸۰/۱۰۰	۲۰/۶۴۸	* ۰/۰۰۱
	کل	۲۰۲۵۷/۷۳۳	۱۴			

* تفاوت معنادار بین گروهی

طرفی، نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که مقادیر مقاومت به انسولین گروه‌های کنترل سالم، MICT کاهش معناداری نسبت به گروه کنترل HFD داشتند ($P=0/001$) (برای تمام گروه‌ها). همچنین، با توجه به نتایج جدول ۲، هر چند مقادیر مقاومت به انسولین در گروه MICT بعد از رژیم غذایی پر چرب کاهش یافت، اما این مدالیته تمرینی نتوانست مقدار مقاومت به انسولین را به سطوح پایه (گروه کنترل سالم) برساند.

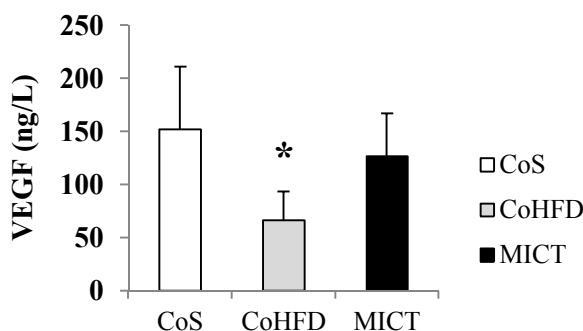
همچنین، نتایج میانگین و انحراف معیار مقادیر مقاومت به انسولین، VEGF، PEDF، PAI-1 و سطوح معناداری هر کدام از متغیرها در هفته ۲۴ در سه گروه بر اساس آزمون ANOVA یک راهه در جدول ۲ و نمودار ۲، ۳ و ۴ نشان داده شده است. نتایج آزمون آماری ANOVA یک راهه نشان داد بین مقاومت به انسولین، در گروه‌های پژوهش پس از ۱۲ هفته مداخله تفاوت معناداری وجود داشت ($F=112/647$ و $P=0/001$) (جدول ۲). از

جدول (۲): میانگین، انحراف معیار و نتایج آزمون ANOVA یک راهه در تعیین تفاوت موجود در VEGF، PEDF، PAI-1 و مقاومت به

انسولین موش‌ها

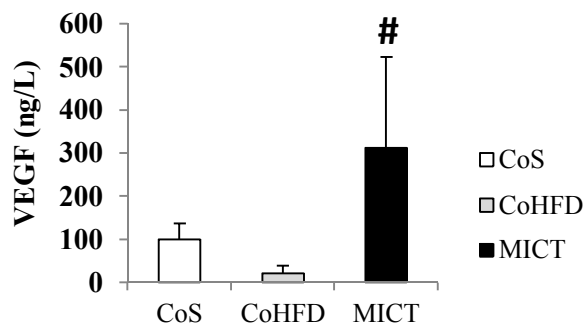
گروه‌ها	مقاومت به انسولین			چربی زیر پوستی			چربی احشایی		
	VEGF	PEDF	PAI-1	VEGF	PEDF	PAI-1	VEGF	PEDF	PAI-1
	(ng/L)	(ng/ml)	(ng/L)	(ng/L)	(ng/ml)	(ng/L)	(ng/L)	(ng/ml)	(ng/L)

(ng/ml)		(ng/ml)		(ng/ml)		(ng/ml)		
۱/۸۲ ± ۰/۶۳	± ۱/۹۴	۹۹/۵۶ ± ۳۷/۰۸	۰/۴۳ ± ۰/۲۳	۳/۶۹ ± ۱/۸۴	± ۵۹/۲۷	۰/۱۶ ± ۰/۰۲	۱۵۱/۹۹	کنترل سالم
۳/۱۱ ± ۰/۴۷	± ۱/۹۲	۲۱/۷۸ ± ۱۶/۹۱	۱/۰۷ ± ۰/۶۸	۷/۰۲ ± ۱/۳۰	۶۶/۵۰ ± ۲۶/۹۳	۰/۹۸ ± ۰/۱۴	۶/۸۹	HFD کنترل
۱/۱۲ ± ۰/۸۸	± ۱/۹۴	۳۱۲/۸۸ ± ۲۱۰/۲	۰/۵۴ ± ۰/۵۷	۲/۸۴ ± ۰/۴۶	± ۴۰/۲۱	۰/۴۵ ± ۰/۰۴	۱۲۶/۶۳	MICT
۱۰/۷۵۸	۳/۱۷۵	۷/۴۲۶	۲/۰۲۷	۱۳/۷۰۴	۴/۹۳۸	۱۱۲/۶۶۷		مقدار F
× ۰/۰۰۲	۰/۰۷۸	× ۰/۰۰۸	۰/۱۷۴	× ۰/۰۰۱	× ۰/۰۲۷	× ۰/۰۰۱		مقدار P



چربی زیر پوستی

a



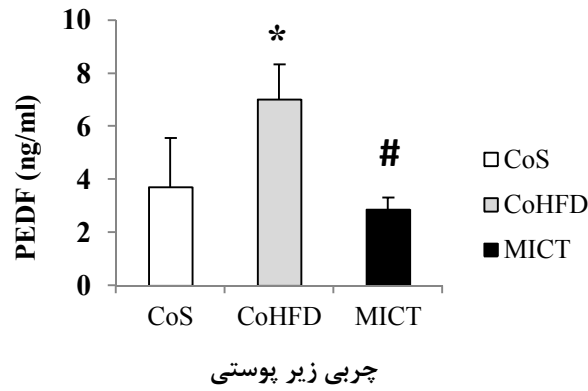
چربی احشایی

b

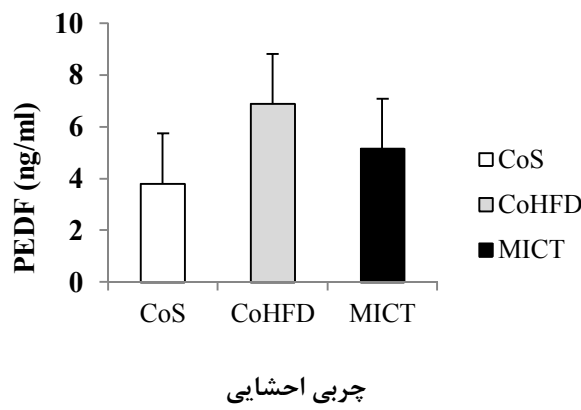
نمودار (۲): نتایج VEGF در a: چربی زیر پوستی و b: چربی احشایی.

*: معناداری نسبت به گروه کنترل سالم (P=۰/۰۲۵) # : معناداری نسبت به گروه کنترل HFD (P=۰/۰۰۸) (CoS: کنترل سالم، CoHFD:

کنترل با رژیم غذایی پر چرب، MICT: موش چاق با تمرین تداومی با شدت متوسط)



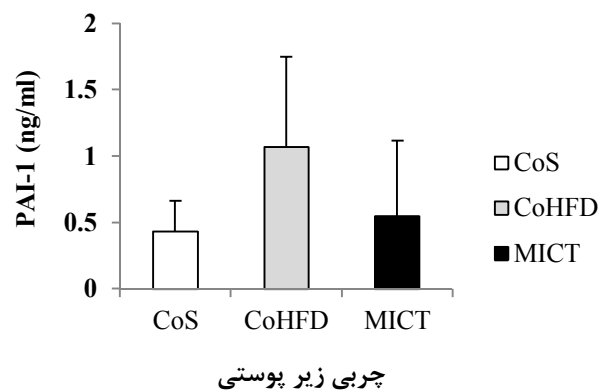
a



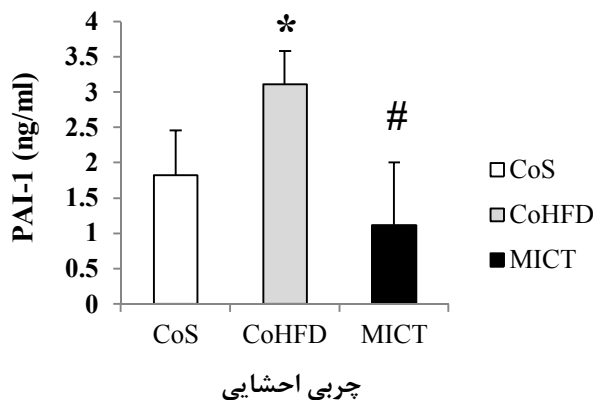
b

نمودار (۳): نتایج PEDF در a: چربی زیر پوستی و b: چربی احشایی.

*: معناداری نسبت به گروه کنترل سالم ($P=0/005$) # : معناداری نسبت به گروه کنترل HFD ($P=0/001$). CoS: کنترل سالم، CoHFD: کنترل با رژیم غذایی پر چرب، MICT: موش چاق با تمرین تداومی با شدت متوسط



a



b

نمودار (۴): نتایج PAI-1 در a: چربی زیر پوستی و b: چربی احشایی.

*: معناداری نسبت به گروه کنترل سالم ($P=0/030$): # : معناداری نسبت به گروه کنترل HFD ($P=0/002$). CoS: کنترل سالم، CoHFD: کنترل با رژیم غذایی پر چرب، MICT: موش چاق با تمرین تداومی با شدت متوسط

بحث و نتیجه گیری

هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) بر فاکتورهای التهابی و آنژیوژنی بافت چربی احشایی و زیر پوستی موش‌های صحرایی چاق بود. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که در چربی زیر پوستی مقادیر VEGF با رژیم غذایی پر چرب به مقدار بیشتری تحت تأثیر قرار گرفت و تمرین MICT هر چند مقادیر VEGF را بالا برد، اما این افزایش معنادار نبود. این در حالی بود که در بررسی چربی احشایی پژوهش حاضر مشاهده شد که رژیم غذایی پر چرب سبب کاهش غیر معنادار VEGF شد، اما فعالیت ورزشی MICT به طور معناداری مقادیر VEGF چربی احشایی را بالا برد که نشان دهنده تأثیر بیشتر MICT بر آنژیوژن در بافت چربی احشایی می‌باشد. از آنجایی که بافت چربی احشایی به مقدار بیشتری سبب ترشح فاکتورها و آدیپوکاین‌های التهابی می‌شود، بنابراین تأثیر MICT بر رگ‌زایی بافت چربی احشایی را باید مثبت قلمداد کرد، زیرا که رگ‌زایی بیشتر این بافت مانع هایپوکسی و ترشح آدیپوکاین‌های التهابی شده که این ممانعت سبب ایجاد تأثیرات مثبت نظیر بهبود مقاومت به انسولین می‌شود که در پژوهش حاضر نیز مقادیر مقاومت به انسولین گروه تمرینی تغییرات بسیار خوبی را نشان داد، به بیان دیگر MICT سبب کاهش معنادار مقاومت به انسولین نسبت به گروه کنترل HFD شد. از طرفی، تغییرات VEGF بافت چربی احشایی را می‌توان به تأثیرات وزنی ناشی از MICT نسبت داد زیرا که در این رابطه بیان شده است، کاهش میزان mRNA VEGF در بافت چربی افراد دارای اضافه‌وزن/چاق نسبت به افراد

لاغر گزارش شده است که به شدت با چگالی مویرگی همبستگی دارد (۱۱). نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ۱۲ هفته رژیم غذایی پر چرب سبب افزایش معنادار وزن در گروه‌های HFD شد. این در حالی بود که تمرین ورزشی MICT به طور معناداری مقادیر افزایش یافته وزن ناشی از HFD را کنترل کرد (کاهش وزن معنادار)، که این کاهش وزن می‌تواند در افزایش VEGF چربی احشایی گروه MICT مؤثر بوده باشد. جدا از تغییرات وزنی، همان طور که بیان شد، تغییرات هایپوکسی بافت چربی با رژیم غذایی پر چرب بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. بیان شده است یک گام کلیدی در طول پیشرفت از حالت لاغری به چاقی، گسترش سریع بافت چربی است. افزایش سریع بافت چربی با توسعه همزمان رگ زایی به دلیل ناتوانی رگ‌زایی جدید همگام نبوده که حد نفوذی اکسیژن در سلول‌های چربی به شدت کاهش می‌یابد. بنابراین، هایپوکسی، تعیین کننده اولیه برای اختلال عملکردی بافت چربی است (۳۱). در نتیجه تغییرات افزایشی VEGF گروه تمرین MICT پژوهش حاضر می‌تواند از طریق کنترل هایپوکسی محیط بافت چربی تأثیرات مطلوب را به بار آورد. زیرا که آنژیوژن نقش مهمی در رشد بافت آدیپوز سالم ایفا می‌کند (۳۲). همچنین، تغییرات افزایشی سریع بافت چربی به دنبال HFD و افزایش سریع این بافت (که با افزایش وزن موش‌های گروه HFD پژوهش حاضر مورد تأیید قرار گرفت) از طریق تغییرات ماتریکس خارج سلولی (ECM) بافت چربی می‌تواند توجیه کننده تخریب رگ زایی و آنژیوژن در این بافت باشد، زیرا که بیان شده است رسوب بیش از حد ECM می‌تواند خواص آنژیوژنیک بافت چربی را تحت تأثیر

قرار دهد. علاوه بر ایجاد سفتی (سختی) افزایش یافته برای عروق، ECM می‌تواند به طور مستقیم آنژیوژنز را گسترش یا مهار کند. برای مثال، کلاژن IV، یک پروتئین غشایی پایه بسیاری از رگ‌های خونی است، که در طی آنژیوژنز جوانه زدن اولیه عروق را مهار می‌کند. بسیاری از اجزاء دیگر ECM نیز در این فرایند نقش دارند. انتظار می‌رود که این اجزاء ECM سختی و انطباق کمتری برای گسترش آدیپوسیت و تکثیر مویرگی ایجاد می‌کند. در نتیجه، تراکم مویرگ در بافت چربی با چاقی کاهش می‌یابد و با عروق بزرگتر و ناکارآمد همراه است. که به نظر می‌رسد تمرینات MICT پژوهش حاضر نیز با تأثیر بر ECM سبب گسترش رگ زایی و فاکتور VEGF پژوهش حاضر شده باشد. اما در این پژوهش تغییرات ECM مورد ارزیابی قرار نگرفت.

در نهایت، افزایش مقادیر VEGF بافت چربی به دنبال تمرین ورزشی MICT پژوهش حاضر را می‌توان مثبت قلمداد کرد، زیرا که در این رابطه بیان شده است افزایش فاکتورهای آنژیوژنی و به دنبال آن گسترش رگ‌های خونی در بافت چربی در حال رشد از طریق سازوکارهای متعددی در ایجاد آدیپوژنز سالم و مثبت شرکت می‌کنند که عبارتند از: ۱. رگ‌های خونی، مواد مغذی و اکسیژن را در خون فراهم می‌کنند؛ چرا که آدیپوسیت‌ها نیز شبیه دیگر بافت‌های بدن نیاز به رشد و نگهداری دارند (۴). ۲. عروق بافت چربی از لحاظ متابولیک موجب انتقال لیپیدهای سیستمیک به محل ذخیره آن‌ها در آدیپوسیت‌ها می‌شود و همچنین در زمان نیاز متابولیک آدیپوکاین‌ها و مواد مغذی مانند اسیدهای چرب آزاد را از این سلول‌ها انتقال می‌دهند (۳۳). ۳. رگ‌های خونی، پلازما را فراهم می‌سازند که غنی از فاکتورهای رشدی و سایتوکین‌ها است. این عوامل سیگنال‌های رشد و بقا را در آدیپوسیت‌ها برای حفظ اعمال فیزیولوژیک آن‌ها تشدید می‌کنند (۴). ۴. رگ‌های خونی، سلول‌های بنیادی در گردش مشتق از مغز استخوان و دیگر بافت‌ها را حمایت می‌کنند که قادر به تمایز به پری‌آدیپوسیت، آدیپوسیت و سلول‌های عروقی است. ۵. رگ‌های خونی در بافت چربی به عنوان جایگاه سلول‌های اجدادی عمل می‌کنند و ممکن است سیگنال‌هایی برای تکامل آدیپوسیت فراهم کنند (۳۴). ۶. رگ‌ها، انفیلتراسیون^۱ مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها را به درون بافت چربی تسهیل می‌کنند و تعداد زیاد سلول‌های التهابی منشأ گرفته از مغز استخوان را تحریک می‌کنند که در افراد چاق مشاهده می‌گردد (۳۵). ۷. سلول‌های اندوتلیال فعال شده در رگ‌های آنژیوژنیک، فاکتورهای رشد و سایتوکین‌های مختلف تولید می‌کنند که با

آدیپوسیت‌ها به شکل پاراکرین برای افزایش رشد و توسعه آن‌ها ارتباط برقرار می‌کنند (۴). ۸. مطالعه اخیر نشان داده است که سلول‌های استرومایی مثل پری‌سیت‌های عروقی ویژگی‌های سلول‌های بنیادی را دارند و می‌توانند به پری‌آدیپوسیت و آدیپوسیت تمایز یابند. ۹. رگ‌های آنژیوژنیک محصولات بیهوده را از بافت چربی بر می‌دارند. ۱۰. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که عروق بافت چربی دارای پنجره‌هایی هستند که ممکن است نقش مهمی در تعیین اثرات موضعی یا عمومی آدیپوکاین‌ها بازی کنند (۳۶).

فاکتور مشتق شده از اپیتلیوم رزگدا نه (PEDF) یک گلیکوپروتئین ۵۰ کیلو دالتونی (۵۰-kDa) ترشحی است که متعلق به گروه غیر مهارری سرپین است. PEDF یک فاکتور نوروتروفیک^۲ و یک مهارگر طبیعی^۳ آنژیوژنز شناخته شده است (۳۷). که به مقدار فراوان از آدیپوسیت‌ها ترشح می‌شود (۳۷). در رابطه با PEDF نتایج پژوهش حاضر نشان داد که در چربی زیر پوستی تنها مقادیر PEDF با رژیم غذایی پر چرب افزایش معناداری داشت، در حالی که تمرین ورزشی MICT مقادیر PEDF را به طور معناداری کاهش داد. در بررسی مقادیر این پروتئین در چربی احشایی تغییرات معناداری مشاهده نشد. تاثیرات متفاوت مثبت و منفی در رابطه با این فاکتور بیان شده است. با وجود این، به نظر می‌رسد افزایش PEDF در گروه HFD پژوهش حاضر تاثیرات پاتولوژیک داشته باشد زیرا که غلظت بالاتر PEDF در بیماران مبتلا به دیابت به ویژه در افرادی که عوارض عروقی دارند نسبت به افراد سالم مشاهده شده است. همچنین، بیان شده است PEDF با مقاومت از سولینی در بزرگسالان ارتباط دارد زیرا که این فاکتور در افراد چاق در مقایسه با افراد با وزن طبیعی، بدون در نظر گرفتن دیابت نیز بالاتر است (۳۸). همسو با این بررسی‌ها در پژوهش حاضر نیز افزایش PEDF گروه کنترل HFD که رت‌ها دچار چاقی نیز شده بودند با افزایش معنادار مقاومت به انسولین همسو بود که به نظر می‌رسد یکی از سازوکارهای کنترل کننده تمرین ورزشی بر مقاومت به انسولین بر اساس پژوهش حاضر به کنترل PEDF ناشی از MICT بر گردد. در این رابطه گاتا و همکارانش (۲۰۱۲) در مطالعه خود نشان دادند که غلظت سرمی PEDF نشان دهنده القای بیشتر مقاومت به انسولین بوده و بیانگر این است که بیان PEDF ارتباط نزدیکی با توسعه مقاومت به انسولین دارد [۱]. تغییرات گلوکز و گلاسیسمیک هم بر مقادیر PEDF تاثیرگذار است. بیان شده است، هاپیرگلاسیسمی، اما نه

³ natural angiogenesis inhibitor

¹ infiltration

² neurotrophic

انسولین، ترشح PEDF را در هر دو نوع سلول‌های کبدی افزایش می‌دهد (۳۹)، به نظر می‌رسد افزایش گلوکز و گلیسمیک پژوهش حاضر نیز در افزایش مقادیر PEDF گروه کنترل HFD مؤثر بوده که تمرین ورزشی MICT با کنترل و کاهش گلوکز و گلیسمیک مقادیر این فاکتور در بافت چربی را کنترل کرده باشد. گزارش شده است که مقادیر سرمی PEDF در طول یک دوره ۱ ساله با BMI در بیماران ژاپنی مبتلا به دیابت نوع ۲ همبستگی مثبت دارد (۴۰). همچنین، تسچونر و همکاران (۲۰۱۱) گزارش کردند که مقادیر سرمی PEDF پس از کاهش وزن به دنبال جراحی چاقی^۴ کاهش می‌یابد (۴۱) که با نتایج پژوهش حاضر همسو می‌باشد زیرا که تمرین MICT مقادیر وزن رت‌ها و به دنبال آن PEDF را نیز کاهش داد.

نشانی داده شده است که مهار PAI-1 منجر به افزایش فاکتورهای آنژیوژنیک مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروقی A (VEGF-A)، فاکتور رشد فیبروبلاستی-۲ (FGF-2) و فاکتور رشد ناشی از پلاسمین می‌شود و منجر به آنژیوژنز در شرایط ایسکمیک در موش می‌شود (۴۲). که در پژوهش حاضر نیز همسو با افزایش VEGF مقادیر PAI-1 کاهش معناداری را نشان داد. زیرا که در بررسی PAI-1 پژوهش حاضر مشخص شد که رژیم غذایی پر چرب سبب افزایش معنادار PAI-1 در چربی احشایی می‌شود، در حالی که MICT به طور معناداری مقادیر PAI-1 را کاهش می‌دهد. این تغییرات در چربی زیرپوستی معنادار نبود. همسو با نتایج پژوهش حاضر شواهد نشان می‌دهد که بافت چربی یک منبع تولید PAI-1 است و چربی احشایی PAI-1 بیشتری نسبت به چربی زیرپوستی تولید می‌کند (۴۳). بیان شده است که PAI-1 در افراد دارای اضافه وزن افزایش می‌یابد. که تغییرات وزنی پژوهش حاضر نیز موید این مطلب است. جاناددله^۵ و همکاران (۲۰۱۶) گزارش کردند که کاهش چربی احشایی به دنبال کاهش وزن، با کاهش مقادیر PAI-1 مرتبط است (۱۴)، اما آن‌ها سازوکار دقیقی برای این تغییرات ذکر نکردند. در پژوهش حاضر نیز کاهش PAI-1 چربی احشایی گروه تمرین MICT با کاهش وزن رت‌ها همراه بود. بیان شده است تولید PAI-1 با گلوکوکورتیکوئیدها، آنژیوتنسیین II، اسیدهای چرب، TNF- α و TGF- β در آدیپوسیت‌های انسان افزایش می‌یابد، اگرچه کاتکولامین‌ها بیان PAI-1 را سرکوب می‌کنند (۴۴، ۴۵). به نظر می‌رسد تمرین

در مجموع، می‌توان بیان کرد که تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) اختلالات آنژیوژنزی ناشی از انباشت نامنا سبب بافت آدیپوسیت به ویژه بافت چربی احشایی که سبب ترشح فاکتورهای التهابی می‌شود را بهبود می‌بخشد. که این عمل نقش به‌سزایی در کنترل تخریب متابولیسمی مقاومت انسولینی ناشی از چاقی دارد. از جمله محدودیت‌های پژوهش حاضر نیز عدم کنترل دقیق میزان آب و غذای مصرفی برای هر حیوان و عدم کنترل دقیق Vo_2max هر حیوان بود.

همچنین، با توجه به نتایج پژوهش حاضر پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی:

— تأثیر تمرین ورزشی و HFD بر تغییرات ماتریکس خارج سلولی (ECM) و کلاژن‌های بافت چربی مورد ارزیابی قرار گیرد.

— تغییرات چگالی عروقی و بیان ژنی پروتئین‌های پژوهش حاضر با HFD و تمرین ورزشی مورد ارزیابی قرار گیرد.

تقدیر و تشکر

این پژوهش برگرفته از پایان‌نامه رشته فیزیولوژی ورزشی می‌باشد. این پژوهش، توسط کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه با کد (IR.UMSU.REC.1397.068) به تصویب رسید. از تمامی عزیزانی که ما را در انجام این پژوهش یاری کردند کمال تشکر و قدردانی را داریم.

References:

1. Haslam DW, James WP. Obesity. Lancet (London, England) 2005;366(9492):1197-209.

انسولین، ترشح PEDF را در هر دو نوع سلول‌های کبدی افزایش می‌دهد (۳۹)، به نظر می‌رسد افزایش گلوکز و گلیسمیک پژوهش حاضر نیز در افزایش مقادیر PEDF گروه کنترل HFD مؤثر بوده که تمرین ورزشی MICT با کنترل و کاهش گلوکز و گلیسمیک مقادیر این فاکتور در بافت چربی را کنترل کرده باشد. گزارش شده است که مقادیر سرمی PEDF در طول یک دوره ۱ ساله با BMI در بیماران ژاپنی مبتلا به دیابت نوع ۲ همبستگی مثبت دارد (۴۰). همچنین، تسچونر و همکاران (۲۰۱۱) گزارش کردند که مقادیر سرمی PEDF پس از کاهش وزن به دنبال جراحی چاقی^۴ کاهش می‌یابد (۴۱) که با نتایج پژوهش حاضر همسو می‌باشد زیرا که تمرین MICT مقادیر وزن رت‌ها و به دنبال آن PEDF را نیز کاهش داد.

نشانی داده شده است که مهار PAI-1 منجر به افزایش فاکتورهای آنژیوژنیک مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروقی A (VEGF-A)، فاکتور رشد فیبروبلاستی-۲ (FGF-2) و فاکتور رشد ناشی از پلاسمین می‌شود و منجر به آنژیوژنز در شرایط ایسکمیک در موش می‌شود (۴۲). که در پژوهش حاضر نیز همسو با افزایش VEGF مقادیر PAI-1 کاهش معناداری را نشان داد. زیرا که در بررسی PAI-1 پژوهش حاضر مشخص شد که رژیم غذایی پر چرب سبب افزایش معنادار PAI-1 در چربی احشایی می‌شود، در حالی که MICT به طور معناداری مقادیر PAI-1 را کاهش می‌دهد. این تغییرات در چربی زیرپوستی معنادار نبود. همسو با نتایج پژوهش حاضر شواهد نشان می‌دهد که بافت چربی یک منبع تولید PAI-1 است و چربی احشایی PAI-1 بیشتری نسبت به چربی زیرپوستی تولید می‌کند (۴۳). بیان شده است که PAI-1 در افراد دارای اضافه وزن افزایش می‌یابد. که تغییرات وزنی پژوهش حاضر نیز موید این مطلب است. جاناددله^۵ و همکاران (۲۰۱۶) گزارش کردند که کاهش چربی احشایی به دنبال کاهش وزن، با کاهش مقادیر PAI-1 مرتبط است (۱۴)، اما آن‌ها سازوکار دقیقی برای این تغییرات ذکر نکردند. در پژوهش حاضر نیز کاهش PAI-1 چربی احشایی گروه تمرین MICT با کاهش وزن رت‌ها همراه بود. بیان شده است تولید PAI-1 با گلوکوکورتیکوئیدها، آنژیوتنسیین II، اسیدهای چرب، TNF- α و TGF- β در آدیپوسیت‌های انسان افزایش می‌یابد، اگرچه کاتکولامین‌ها بیان PAI-1 را سرکوب می‌کنند (۴۴، ۴۵). به نظر می‌رسد تمرین

2. Abranches MV, de Oliveira FCE, da Conceição LL, Peluzio MdCG. Obesity and diabetes: the link

⁵ Janand-Delenne

⁴ Bariatric surgery

- between adipose tissue dysfunction and glucose homeostasis. *Nutr Res Rev* 2015;28(2):121-32.
3. Ràfols ME. Adipose tissue: cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinol Nutr* 2014;61(2):100-12.
 4. Cao Y. Angiogenesis modulates adipogenesis and obesity. *J Clin Invest* 2007;117(9):2362-8.
 5. Camp HS, Ren D, Leff T. Adipogenesis and fat-cell function in obesity and diabetes. *Trends Mol Med* 2002;8(9):442-7.
 6. Parlee SD, Lentz SI, Mori H, MacDougald OA. Quantifying size and number of adipocytes in adipose tissue. *Methods Enzymol*. 537: Elsevier; 2014. p.93-122.
 7. Cheng R, Ma JX. Angiogenesis in diabetes and obesity. *Rev Endocr Metab Disord* 2015 Mar;16(1):67-75.
 8. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(9):3171-82.
 9. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Hosoya Y, Yamashita H, Fujita H, et al. Adipogenesis in obesity requires close interplay between differentiating adipocytes, stromal cells, and blood vessels. *Diabetes*. 2007;56(6):1517-26.
 10. Karkkainen MJ, Haiko P, Sainio K, Partanen J, Taipale J, Petrova TV, et al. Vascular endothelial growth factor C is required for sprouting of the first lymphatic vessels from embryonic veins. *Nature Immunol* 2004;5(1):74-80.
 11. Pasarica M, Sereda OR, Redman LM, Albarado DC, Hymel DT, Roan LE, et al. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response. *Diabetes* 2009;58(3):718-25.
 12. Conde J, Scotece M, Gomez R, Lopez V, Gomez-Reino JJ, Lago F, et al. Adipokines: biofactors from white adipose tissue. A complex hub among inflammation, metabolism, and immunity. *BioFactors* 2011;37(6):413-20.
 13. Kaji H. Adipose Tissue-Derived Plasminogen Activator Inhibitor-1 Function and Regulation. *Compr Physiol* 2016;6(4):1873-96.
 14. Janand-Delenne B, Chagnaud C, Raccach D, Alessi M, Juhan-Vague I, Vague P. Visceral fat as a main determinant of plasminogen activator inhibitor 1 level in women. *Int J Obes* 1998;22(4):312-21.
 15. Dawson D, Volpert O, Gillis P, Crawford S, Xu H-J, Benedict W, et al. Pigment epithelium-derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis. *Science* 1999;285(5425):245-8.
 16. He X, Cheng R, Benyajati S, Ma J-x. PEDF and its roles in physiological and pathological conditions: implication in diabetic and hypoxia-induced angiogenic diseases. *Clin Sci* 2015;128(11):805-23.
 17. Tahara N, Yamagishi S-i, Tahara A, Nitta Y, Kodama N, Mizoguchi M, et al. Serum level of pigment epithelium-derived factor is a marker of atherosclerosis in humans. *Atherosclerosis* 2011;219(1):311-5.
 18. Fox SB, Gasparini G, Harris AL. Angiogenesis: pathological, prognostic, and growth-factor pathways and their link to trial design and anticancer drugs. *Lancet Oncol* 2001;2(5):278-89.
 19. Tang K, Breen EC, Wagner H, Brutsaert TD, Gassmann M, Wagner PD. HIF and VEGF relationships in response to hypoxia and sciatic nerve stimulation in rat gastrocnemius. *Respir Physiol Neurobiol* 2004;144(1):71-80.
 20. Duggan C, Tapsoba Jde D, Wang CY, McTiernan A. Dietary Weight Loss and Exercise Effects on Serum Biomarkers of Angiogenesis in Overweight Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *Cancer Res* 2016;76(14):4226-35.

21. Duggan C, Xiao L, Wang CY, McTiernan A. Effect of a 12-month exercise intervention on serum biomarkers of angiogenesis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(4):648-57.
22. Ghafari Homadini S, Asad MR, Bazgir B, Rahimi M. Effects of High Intensity Interval Training and Moderate-Intensity Continuous Training on VEGF Gene Expression in Visceral and Subcutaneous Adipose Tissues of Male Wistar Rats. *IJIM* 2017;19(3):170-6.
23. Esmat S, Al Salam RA, Rashed L. Effect of exercise on plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) level in patients with metabolic syndrome. *J Am Sci* 2010;6(12):1374-80.
24. Hariri N, Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutr Res Rev* 2010;23(2):270-99.
25. Lee MO. Determination of the surface area of the white rat with its application to the expression of metabolic results. *Am J Physiol Cell Physiol* 1929;89(1):24-33.
26. Burniston JG. Adaptation of the rat cardiac proteome in response to intensity - controlled endurance exercise. *Proteomics* 2009;9(1):106-15.
27. Chavanelle V, Boisseau N, Otero YF, Combaret L, Dardevet D, Montaurier C, et al. Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on glycaemic control and skeletal muscle mitochondrial function in db/db mice. *Sci Rep* 2017;7(1):204-12.
28. Ostler JE, Maurya SK, Dials J, Roof SR, Devor ST, Ziolo MT, et al. Effects of insulin resistance on skeletal muscle growth and exercise capacity in type 2 diabetic mouse models. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014;306(6):E592-605.
29. Lee S, Park Y, Dellsperger KC, Zhang C. Exercise training improves endothelial function via adiponectin-dependent and independent pathways in type 2 diabetic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301(2):H306-14.
30. Chavanelle V, Boisseau N, Otero YF, Combaret L, Dardevet D, Montaurier C, et al. Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on glycaemic control and skeletal muscle mitochondrial function in db/db mice. *Sci Rep* 2017;7(1):204-11.
31. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest* 2011;121(6):2094-101.
32. Sun K, Wernstedt Asterholm I, Kusminski CM, Bueno AC, Wang ZV, Pollard JW, et al. Dichotomous effects of VEGF-A on adipose tissue dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(15):5874-9.
33. Rutkowski JM, Davis KE, Scherer PE. Mechanisms of obesity and related pathologies: the macro- and microcirculation of adipose tissue. *The FEBS Journal* 2009;276(20):5738-46.
34. Tang W, Zeve D, Suh JM, Bosnakovski D, Kyba M, Hammer RE, et al. White fat progenitor cells reside in the adipose vasculature. *Science (New York, NY)*. 2008;322(5901):583-6.
35. Powell K. Obesity: the two faces of fat. *Nature* 2007;447(7144):525-7.
36. Kamba T, Tam BY, Hashizume H, Haskell A, Sennino B, Mancuso MR, et al. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290(2):H560-76.
37. Famulla S, Lamers D, Hartwig S, Passlack W, Horigs A, Cramer A, et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) is one of the most abundant proteins secreted by human adipocytes and induces insulin resistance and inflammatory signaling in muscle and fat cells. *Int J Obes* .2011;35(6):762-72.

38. Tryggestad JB, Wang JJ, Zhang SX, Thompson DM, Short KR. Elevated plasma pigment epithelium-derived factor in children with type 2 diabetes mellitus is attributable to obesity. *Pediatric Diabetes* 2015;16(8):600-5.
39. Gattu AK, Birkenfeld AL, Jornayvaz F, Dziura J, Li F, Crawford SE, et al. Insulin resistance is associated with elevated serum pigment epithelium-derived factor (PEDF) levels in morbidly obese patients. *Acta diabetologica* 2012;49 Suppl 1:S161-9.
40. Nakamura K, Yamagishi Si, Adachi H, Kurita - Nakamura Y, Matsui T, Inoue H. Serum levels of pigment epithelium - derived factor (PEDF) are positively associated with visceral adiposity in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25(1):52-6.
41. Tschoner A, Sturm W, Ress C, Engl J, Kaser S, Laimer M, et al. Effect of weight loss on serum pigment epithelium - derived factor levels. *Eur J Clin Invest* 2011;41(9):937-42.
42. Tashiro Y, Nishida C, Sato-Kusubata K, Ohki-Koizumi M, Ishihara M, Sato A, et al. Inhibition of PAI-1 induces neutrophil-driven neoangiogenesis and promotes tissue regeneration via production of angiocrine factors in mice. *Blood* 2012;119(26):6382-93.
43. Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997;46(5):860-7.
44. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *Int J Obes* 2004;28(11):1357-62.
45. Correia ML, Haynes WG. A role for plasminogen activator inhibitor-1 in obesity: from pie to PAI? : *Am Heart Assoc* 2006. 46(2):147-58.
46. Ma L-J, Mao S-L, Taylor KL, Kanjanabuch T, Guan Y, Zhang Y, et al. Prevention of obesity and insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1. *Diabetes* 2004;53(2):336-46.
47. Mathieu P, Lemieux I, Després JP. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87(4):407-16.

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

Aref Habibi Maleki¹, Asghar Tofighi^{*2}, Firouz Ghaderi Pakdel³, Javad Tolouei Azar⁴

Received: 11 Feb, 2019; Accepted: 27 Apr, 2019

Abstract

Background & Aims: Physical activity by modulating angiogenesis in adipose tissue, effects on the entire body metabolic profile. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of 12 weeks of moderate intensity continuous training on VEGF, PEDF and PAI-1 of visceral and subcutaneous adipose tissue in obese rats.

Materials & Methods: 15 male Wistar rats were divided into 2 groups of high fat diet (n= 10) and rat fed with standard food (n=5). After 12 weeks, the high-fat diet group again divided into 2 MICT and control high-fat diet groups. The training program was performed for 12 weeks, 5 sessions per week, with a speed of 60-50% of maximum speed. VEGF, PEDF and PAI-1 levels of subcutaneous and visceral fat were measured by ELISA method. Data were analyzed by independent t-test and one-way ANOVA ($P \leq 0.05$).

Results: 12 weeks of high-fat diet significantly increased and 12 weeks of MICT significantly decreased the weight of the rats. The levels of subcutaneous and visceral fat VEGF in the MICT group were significantly higher than the control high-fat diet group ($P = 0.008$). PEDF values of subcutaneous fat ($P = 0.001$) and PAI-1 values of visceral fat ($P = 0.002$) in the MICT group were significantly lower than the control high-fat diet group.

Conclusion: Moderate-intensity continuous training improves the angiogenesis disorders due to adipose tissue hypertrophy; especially visceral adipose tissue that secretes inflammatory factors. This action has a significant role in controlling the metabolic disorder of obesity.

Keywords: Moderate intensity continuous training, obese rats, VEGF, PDEF, PAI-1

Address: Faculty of Sport Sciences, Urmia University, Urmia, Iran.

Tel: 09144467079

Email: a.tofighi@urmia.ac.ir

SOURCE: URMIA MED J 2019; 30(4): 314 ISSN: 1027-3727

¹ M.Sc. of exercise physiology, Faculty of Sport Sciences, Urmia University, Urmia, Iran

² Associate Professor of exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Urmia University, Urmia, Iran (Corresponding Author)

³ Associate Professor of Physiology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

⁴ Assistant Professor of exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Urmia University, Urmia, Iran