

The effect of high-intensity interval training with high-fat diet on the regulation of the inflammasome complex in the adipose tissue of male rats

Mozhgan Rezvani Rad, Mahdieh Molanouri Shamsi*, Reza Gharakhanlou, Shahnaz Shahrbanian

Department of Physical Education & Sport Sciences, Faculty of Humanities, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Corresponding author e-mail: molanouri@modares.ac.ir

Abstract

Background and Objective: Inflammasome complex causes maturation and expansion of caspase-1 activity and pro-inflammatory cytokines including IL-1 β . It is also critical for inducing pyroptotic cell death in response to pathogens and endogenous danger signals. Therefore, the present study was conducted to investigate the effect of high-intensity interval training with high-fat food on the regulation of the inflammasome complex in the adipose tissue of male Wistar rats.

Materials and Methods: In the present experimental study; 24 male Wistar rats (age: six weeks); were divided into four groups: control (C), exercise (HIIT), high-fat diet (HFD), high-fat diet+exercise (HFD+HIIT). Diet and exercise interventions started at the same time and continued for 10 weeks. Weight, BMI, serum lipid profile, and also the expression of NLRP3 and IL-1 β in visceral adipose tissue were measured. To determine changes between groups, one-way ANOVA and Tukey's post hoc test were used, and an independent t-test was used to determine the intensity of the effect size using SPSS27 software ($P < 0.05$).

Results: Significant weight reduction ($P = 0.009$), NLRP3 expression ($P = 0.001$), IL-1 β ($P = 0.001$), and LDL and cholesterol levels ($P = 0.001$) in the HFD+HIIT group compared to HFD were seen. Also, a significant increase in HDL and HDL/LDL was observed in the HFD+HIIT group compared to the HFD group ($P = 0.001$).

Conclusion: The exercise training protocol is used in the current study as an effective therapeutic strategy for improving metabolic disorders and inflammatory conditions, which leads to the reduction of inflammation. However, more research is needed to determine other cellular mechanisms of inflammation.

Keywords: High-intensity interval training, Adipose Tissue, Inflammation, High-fat diet

Received: May 15, 2024

Revised: Jun 18, 2024

Accepted: Jun 22, 2024

How to cite this article: Rezvani Rad M, Molanouri Shamsi M, Gharakhanlou R, Shahrbanian Sh. The effect of high-intensity interval training with high-fat diet on the regulation of the inflammasome complex in the adipose tissue of male. Daneshvar Medicine 2024; 32(3):46-57. doi: 10.22070/DANESHMED.2024.17631.1500

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

تاثیر یک دوره تمرین تناوبی با شدت بالا همراه با مصرف غذای پرچرب بر تنظیم کمپلکس اینفلامازومی در بافت چربی موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی نر

مژگان رضوانی راد، مهدیه ملانوری شمسی*، رضا قراخانلو، شهناز شهربانیان

گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

Email: molanouri@modares.ac.ir

*نویسنده مسئول: مهدیه ملانوری شمسی

چکیده

مقدمه و هدف: کمپلکس اینفلامازومی باعث بلوغ و گسترش فعالیت کاسپاز-۱ و سیتوکین های پیش التهابی از جمله IL-1 β می شود. همچنین برای القای مرگ سلولی پیروپتوتیک در پاسخ به پاتوژن ها و سیگنال های خطر درونزا حیاتی است. از این رو مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر یک دوره تمرین تناوبی با شدت بالا همراه با مصرف غذای پرچرب بر تنظیم کمپلکس اینفلامازومی در بافت چربی موش های صحرایی نر انجام شد.

مواد و روش ها: در مطالعه تجربی حاضر؛ ۲۴ سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی نر ویستار (سن: شش هفته)؛ به چهار گروه کنترل (C)، تمرین (HIIT)، رژیم پرچرب (HFD)، رژیم پرچرب+تمرین (HFD +HIIT)، تقسیم شدند. مداخلات رژیم غذایی و ورزش همزمان شروع شد و به مدت ۱۰ هفته ادامه داشت. وزن، BMI، پروفایل لیپیدی سرم خون و همچنین بیان NLRP3 و IL-1 β بافت چربی احشایی مورد اندازه گیری قرار گرفت. برای تعیین تغییرات میان گروه ها از آنوای یکراهه و آزمون تعقیبی توکی و برای تعیین شدت اندازه اثر از آزمون تی مستقل با استفاده از نرم افزار SPSS27 استفاده شد ($P < 0/05$).

نتایج: کاهش معنی دار وزن ($P=0/009$)، بیان NLRP3 ($P=0/001$)، IL-1 β ($P=0/001$) و میزان LDL و کلسترول ($P=0/001$) در گروه HFD+HIIT نسبت به HFD دیده شد. همچنین افزایش معنی دار HDL و HDL/LDL در گروه HFD+HIIT نسبت به گروه HFD ($P=0/001$) مشاهده شد.

نتیجه گیری: پروتکل تمرینی به کار رفته استراتژی درمانی موثری برای بهبود اختلالات متابولیک و وضعیت التهابی است که منجر به کاهش التهاب می شود. با این حال برای مشخص نمودن مکانیسم های سلولی دیگر التهاب به انجام تحقیقات بیشتری نیاز است.

واژه های کلیدی: تمرین تناوبی با شدت بالا، بافت چربی، التهاب، رژیم پرچرب

وصول مقاله: ۱۴۰۳/۰۲/۲۶

اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۳/۰۳/۲۹

پذیرش: ۱۴۰۳/۰۴/۰۲

مقدمه

در ایران همچون دیگر کشورهای در حال توسعه شیوع چاقی در حال گسترش است، به طوری که ۵۳/۲ درصد از ایرانیان ۲۰ تا ۶۰ ساله چاق هستند (۱). چاقی یک فرایند پرهزینه است بطوری که هزینه‌های قابل توجهی را بر دولت‌ها تحمیل می‌کند. چاقی می‌تواند منجر به یک زندگی با کیفیت ضعیف شود و در نهایت مرگ زودرس را به دنبال داشته باشد (۲). رژیم‌های غذایی با چربی بالا^۱ به ایجاد استرس متابولیک در بدن، اضافه وزن و التهاب مزمن سیستمیک منجر می‌شوند (۳). افزایش وزن سبب بروز التهاب مزمن در بدن می‌شود که به وسیله افزایش سطوح در گردش عوامل التهابی اینترلوکین‌ها از قبیل $IL-1\beta$ ^۲، مشخص می‌شود (۴). التهاب بافت چربی یک مشخصه مهم اختلال بافت چربی در افراد چاق است که در پاتوژنز بیماری‌های مرتبط از قبیل مقاومت به انسولین و دیابت نوع دو مشارکت دارد (۵).

از زمان کشف فاکتور اینفلامازومی $NLRP3$ ^۳، پیشنهاد شده است که این کمپلکس پروتئینی یک پیوند مولکولی مهم بین متابولیسم و التهاب است. $NLRP3$ حاوی یک دامنه جذب کاسپازو پروتئین موثر پروکاسپاز-۱ می‌باشد (۶). $NLRP3$ فعال شده، پروکاسپاز-۱ را به شکل فعال شده آنزیمی کاسپاز-۱ تبدیل می‌کند و سیتوکین‌های پیش التهابی بالغ مانند $IL-1\beta$ آزاد می‌کند (۷). در همین رابطه تحقیقات نشان داده‌اند فعال شدن اینفلامازوم یکی از سازوکارهای کلیدی در اضافه وزن و به دنبال آن چاقی و مقاومت به انسولین است. از طرفی غیرفعال کردن این اینفلامازوم در افراد دارای اضافه وزن باعث کاهش وزن آن‌ها می‌شود (۶). هم‌چنین $IL-1\beta$ ایجاد شده ناشی از فعال‌سازی $NLRP3$ به عنوان یک شاخص پیش‌التهابی به‌طور احتمالی در ایجاد مقاومت به انسولین و مرگ سلول‌های بتای پانکراس و بنابراین تکوین بیماری دیابت

نوع دو مرتبط با چاقی نقش دارد (۸). با توجه به اهمیت اینفلامازوم از یک طرف و کاهش آثار منفی چاقی از طرف دیگر، محققین به‌طور مداوم در پی کشف بهترین روش جهت کاهش آثار منفی چاقی هستند (۹).

در همین رابطه با مرور تحقیقات انجام شده قبلی مشخص شد که مطالعات محدودی تأثیر تمرینات ورزشی بر فعال‌سازی مسیرهای اینفلامازوم همزمان با مصرف غذای پرچرب را مورد بررسی قرار داده‌اند. در تحقیقی Mardare و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند تمرین استقامتی و مقاومتی در موش‌های چاق سطوح mRNA اینفلامازوم $NLRP3$ را در بافت چربی کاهش می‌دهد که نشان می‌دهد تمرینات ورزشی به‌طور مستقیم فعال‌سازی اینفلامازوم القا شده بر اثر چاقی را مهار می‌کنند (۱۰). Peña-Mejías و همکاران (۲۰۱۷) نیز در تحقیقی به بررسی اثر تمرینات مقاومتی بر عوامل التهابی در افراد سالمند پرداخته و نتیجه گرفتند که هشت هفته تمرینات مقاومتی منجر به کاهش بیان اینفلامازوم و همچنین نسبت پروکاسپاز-۱ به کاسپاز-۱ شد (۱۱). با این‌حال، هنوز اجماع نظر کلی در مورد بهترین روش تمرین برای تأثیر بر افراد در کنار مصرف غذای پرچرب وجود ندارد (۹). از جمله انواع تمرینات ورزشی؛ می‌توان به تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT)^۴ اشاره کرد. HIIT، شامل چندین وهله فعالیت (۳۰-۱۸۰ ثانیه) فوق بیشینه و نزدیک بیشینه با دوره‌های استراحت فعال یا غیرفعال است که سازگاری‌هایی معادل تمرینات تداومی فراهم می‌کند (۱۲). آثار مفید گزارش شده برای HIIT شامل بهبود در اوج اکسیژن مصرفی، حساسیت به انسولین و کاهش وزن می‌باشد و مشخص شده است که HIIT می‌تواند آثار مفیدتری برای بهبود کنترل گلیسمی داشته باشد (۱۳). تاکنون تحقیقات کمی در زمینه تأثیر روش تمرین تناوبی با شدت بالا بر مسیر التهابی اینفلامازوم انجام شده است؛ به

1. High Fat Diet
2. Interleukin-1 Beta
3. NLR family pyrin domain containing 3

4. High-Intensity Interval Training

MRC به مدت ۲/۵ دقیقه) بود (۱۴). بدین منظور همه حیوانات به مدت یک هفته جهت آشنایی و سازگاری با تردمیل (شش متر در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه) قرار گرفتند. پس از آن، آزمون حداکثر ظرفیت دویدن (MRC) انجام شد. این تست با سرعت شش متر در دقیقه شروع شد و به تدریج سرعت هر سه دقیقه یکبار، سه متر در دقیقه تا مادام رسیدن به آستانه خستگی افزایش یافت. این سرعت به عنوان عدم توانایی موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی در رسیدن به انتهای تردمیل بعد از تحریک با پنج محرک مکانیکی (برس نرم) در عرض یک دقیقه تعریف می‌شود (۱۰۰ درصد MRC) و بنابراین به عنوان حداکثر سرعت در نظر گرفته شده در طول آزمون تعریف گردید و عملکرد هوازی حیوان طبق مسافت طی شده در نظر گرفته شد. بر این اساس و با توجه به آزمون پیشینه به صورت فراینده گروه تمرین HIIT در دوره های شدید از سرعت ۱۸ در هفته اول به سرعت ۲۴ در هفته دهم رسیدند و دوره ریکاوری از سرعت ۱۰ تا سرعت ۱۴ در هفته دهم افزایش یافت در گروه تمرین اینتروال شدید و غذای پرچرب این سرعت در هفته اول با ۲۰ شروع شد و در هفته آخر به ۲۲ ختم شد و در دوره های ریکاوری سرعت از ۱۰ متر در دقیقه به ۱۱ رسید (۱۴).

از رژیم غذایی استاندارد و پرچرب برای تغذیه موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی استفاده شد (۱۵). بدین منظور، بعد از آشناسازی و سازگاری با محیط جدید، موش‌های گروه مصرف غذای پرچرب به مدت ۱۰ هفته تحت رژیم غذایی در دسترس پرچرب (تهیه شده توسط پلت سازی انستیتو سرم سازی رازی) قرار گرفتند که شامل ۶۰ درصد انرژی کل از چربی (مشتق شده از روغن حیوانی)، ۲۰ درصد کربوهیدرات و ۲۰ درصد پروتئین بود. در طول پژوهش، موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی گروه کنترل در مدت زمان اجرای تمرینات ورزشی رژیم غذایی استاندارد که شامل ۱۰ درصد انرژی از چربی، ۷۰ درصد کربوهیدرات و ۲۰ درصد پروتئین را مصرف کردند (۱۶). در پایان مداخله ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی پس از اندازه‌گیری وزن، حیوانات با استفاده از ترکیبی از داروی زایلانین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و کتامین (۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت تزریق درون صفاقی

طوری که شناسایی سازوکارهای مولکولی حاکم بر سازگاری‌های تحریک شده توسط روش تمرین تناوبی با شدت بالا در بافت آدیپوز و سازوکارهای تنظیمی که متابولیسم بافت چربی را بهبود می‌بخشند، هم‌چنان مورد بحث میان محققین است و نتایج بدست آمده در این زمینه می‌تواند از نظر درمانی برای حفظ سلامتی یا درمان اختلالات مرتبط با عارضه چاقی مفید باشد. بنابراین تحقیق حاضر با هدف بررسی تاثیر یک دوره تمرین تناوبی با شدت بالا همراه با مصرف غذای پرچرب بر تنظیم کمپلکس اینفلامازومی در بافت چربی موش سفید بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار انجام شد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع تجربی بود. این مطالعه، توسط کمیته اخلاق دانشگاه تربیت مدرس مورد تایید قرار گرفته است. تعداد ۲۴ سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ سالم نژاد ویستار (سن: شش هفته) از انستیتو پاستور خریداری شد و پس از دو هفته آشنایی با محیط جدید به صورت تصادفی به چهار گروه کنترل (C^۱، رژیم غذایی استاندارد و بدون تمرین، N=۶)، گروه تمرین (HIIT^۲، رژیم غذایی استاندارد+HIIT N=۶)، گروه رژیم پرچرب (HFD، N=۶) و گروه رژیم پرچرب+تمرین (HFD+HIIT، N=۶)، تقسیم شدند. گروه‌های HFD و HFD+HIIT رژیم غذایی پرچرب (ساخت انستیتو سرم سازی رازی) و گروه‌های C و HIIT، غذای استاندارد (ساخت انستیتو سرم سازی رازی) را به مدت ۱۰ هفته دریافت کردند. مداخلات رژیم غذایی و ورزش همزمان شروع شد و به مدت ۱۰ هفته ادامه یافت. در هفته‌های اول، دوم، هشتم و دهم وزن موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی هر گروه اندازه‌گیری شد.

پروتکل تمرین HIIT مطابق با دستورالعمل بهره گرفته از منابع شامل هشت دور فعالیت شدید (۹۰ درصد MRC^۳ به مدت ۲/۵ دقیقه) با دوره‌های استراحت فعال (۵۰ درصد

1. Control
2. High Intensity Interval Training
3. Maximum Running Capacity (MRC)

وزن حیوانات به صورت هفتگی، پروفایل لیپیدی (کلسترول تام، HDL، LDL، HDL/LDL و کلسترول) در سرم در انتهای دوره با دستگاه آنالیزور اتوماتیک اندازه‌گیری شد. برای بررسی بیان ژن *NLRP3* و *IL-1 β* در بافت چربی از روش qRT-PCR استفاده شد. توالی پرایمر در ژن‌های *NLRP3* و *IL-1 β* مطابق جدول ۱ بود.

بیهوش شدند. پس از اطمینان از بیهوشی حیوان با رعایت اصول اخلاقی آسان‌کشی شده، قفسه سینه موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی شکافته و خون به‌طور مستقیم از قلب گرفته شد و سپس نمونه‌گیری بافتی انجام شد. نمونه‌های سرمی جدا شده به لوله‌های کرایوتیوب کدگذاری شده منتقل و برای انجام مراحل بعدی تحقیق در فریزر منهای ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. علاوه بر اندازه‌گیری

جدول ۱. توالی پرایمر در ژن‌های *NLRP3* و *IL-1 β*

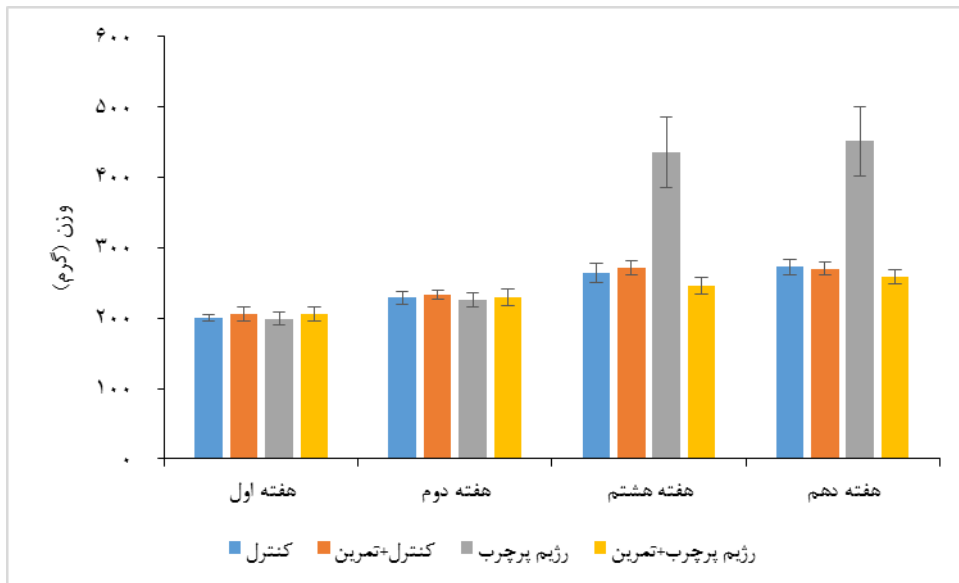
Gene Name	Primer sequence
r- <i>NLRP3</i> -F	GGAGTGGATAGGTTTGCTGG
r- <i>NLRP3</i> -R	GGTGTAGGGTCTGTTGAGGT
r- <i>IL-1β</i> -F	TAGCAGCTTTCGACAGTGAGG
r- <i>IL-1β</i> -R	ACAATGAGTGACACTGCCTTC
r-Gapdh-F	GGATAGTGAGAGCAAGAGAGAGG
r-Gapdh-R	ATGGTATTGGAGAGAAGGGAGGG

نتایج

نتایج مربوط به تغییرات وزن در هفته‌های مختلف در نمودار ۱ نشان داده شده است. در متغیر وزن در هفته هشتم و دهم افزایش معنی‌دار در گروه HFD نسبت به گروه C ($P=0/01$) و کاهش معنی‌دار وزن در گروه HFD+HIIT نسبت به HFD ($P=0/007$)، HIIT، ($P=0/001$) و گروه C ($P=0/009$) دیده شد. همچنین کاهش معنی‌دار در گروه HIIT نسبت به HFD ($P=0/001$) در هفته‌های هشتم و دهم مشاهده شد (نمودار ۱). در هفته‌های هشتم ($\eta^2=0/309$) و دهم ($\eta^2=0/421$)، تمرین بر کاهش وزن تاثیر بسیار قوی داشته است.

تجزیه و تحلیل آماری

برای آنالیز داده‌ها از آمار توصیفی جهت توصیف داده‌ها و رسم نمودار استفاده شد. برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلک و برای مشخص کردن معنی‌دار بودن داده‌ها از تفاوت میانگین متغیرهای اندازه‌گیری شده بین گروه‌های تحقیق، از آزمون آنوای یک راهه و در صورت معنی‌دار بودن نتایج، از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. همچنین از آزمون تی مستقل برای بررسی اندازه اثر هر مداخله بر متغیر مورد نظر استفاده گردید. آنالیزهای آماری توسط نرم افزار SPSS27 انجام و سطح معنی‌داری $P<0/05$ در نظر گرفته شد.



نمودار ۱. تغییرات وزن به تفکیک هفته های اول، دوم، هشتم و دهم

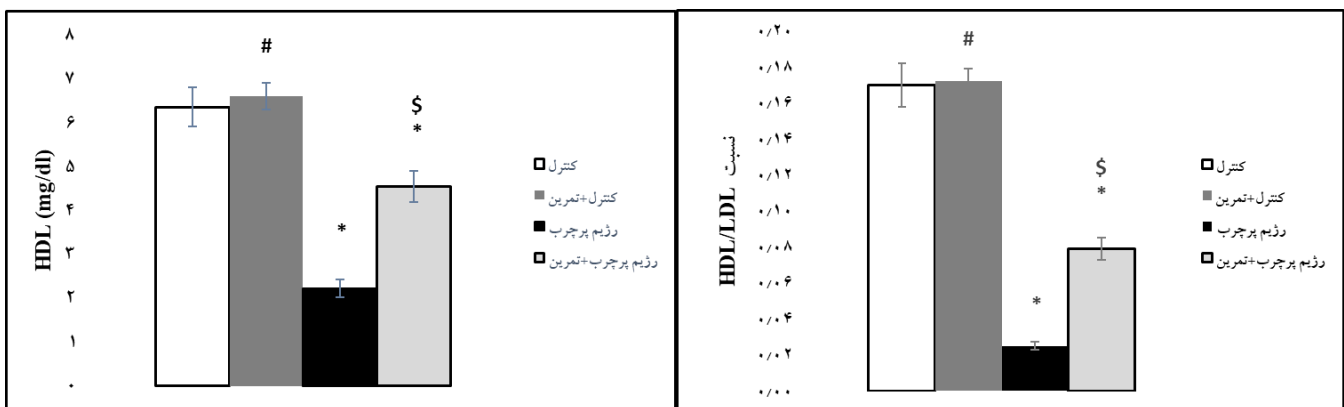
*: تغییرات معنی دار وزن در گروه HFD+HIIT نسبت به گروه های دیگر در هفته های هشتم و دهم

#: تغییرات معنی دار در گروه HFD نسبت به گروه C

§: تغییر معنی دار در گروه HIIT نسبت به HFD در هفته های هشتم و دهم

نتایج مربوط به HDL و نسبت HDL/LDL در نمودار ۲ نشان داده شده است. یافته های تحقیق حاضر نشان داد که در متغیر HDL سرم خون و HDL/LDL، افزایش معنی دار در گروه C نسبت به گروه های HFD (P=۰/۰۰۱) و HFD+HIIT (P=۰/۰۰۲) و افزایش معنی دار در گروه HIIT نسبت به HFD (P=۰/۰۰۱) وجود داشته است (نمودار ۲). در متغیرهای HDL (η²=۳/۳۰۲) و HDL/LDL (η²=۴/۶۰۹) تمرین تاثیر بسیار قوی داشته است.

نتایج مربوط به HDL و نسبت HDL/LDL در نمودار ۲ نشان داده شده است. یافته های تحقیق حاضر نشان داد که در متغیر HDL سرم خون و HDL/LDL، افزایش معنی دار در گروه C نسبت به گروه های HFD (P=۰/۰۰۱) و HFD+HIIT (P=۰/۰۰۷) و افزایش معنی دار در گروه HIIT نسبت به HFD (P=۰/۰۰۱) وجود داشته است (نمودار ۲). در متغیرهای HDL (η²=۳/۳۰۲) و HDL/LDL (η²=۴/۶۰۹) تمرین تاثیر بسیار قوی داشته است.



نمودار ۲. HDL و نسبت HDL/LDL

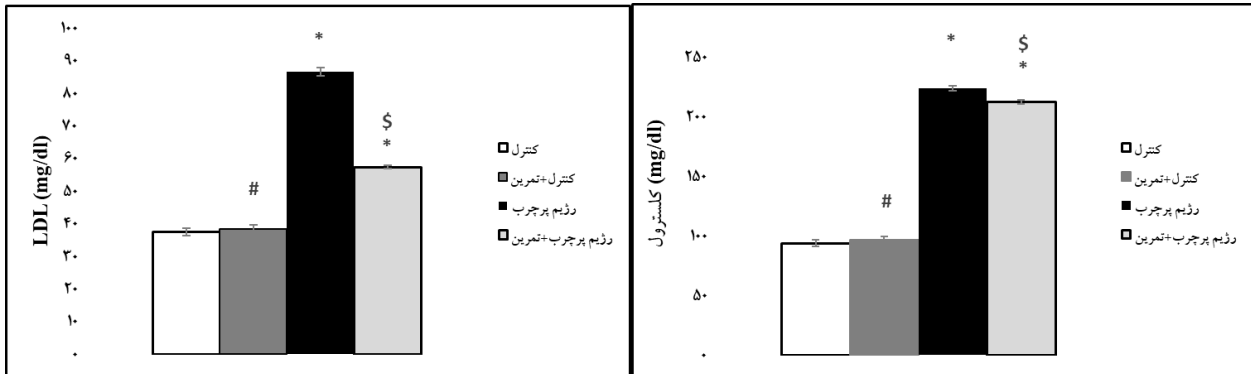
*: تغییر معنی دار در گروه های HFD و HFD+HIIT نسبت به گروه کنترل

#: تغییر معنی دار در گروه HIIT نسبت به گروه های HFD و HFD+HIIT

§: تغییر معنی دار در گروه HFD+HIIT نسبت به گروه HFD

نتایج مربوط به شاخص های LDL و کلسترول در نمودار ۳ نشان داده شده است. در متغیرهای LDL و کلسترول سرم خون، کاهش معنی دار در گروه C نسبت به گروه های HFD و HFD+HIIT ($P=0/001$) و HFD+HIIT ($P=0/001$) و کاهش معنی دار در گروه HIIT نسبت به گروه های HFD ($P=0/001$) و HFD+HIIT ($P=0/007$) و کاهش معنی دار در گروه HIIT نسبت به گروه های HFD ($P=0/001$) و HFD+HIIT ($P=0/007$) مشاهده شد. در متغیرهای LDL بسیار قوی داشته است. ($\eta^2=12/17$)، متغیر کلسترول ($\eta^2=2/631$)، تمرین تاثیر

نتایج مربوط به شاخص های LDL و کلسترول در نمودار ۳ نشان داده شده است. در متغیرهای LDL و کلسترول سرم خون، کاهش معنی دار در گروه C نسبت به گروه های HFD و HFD+HIIT ($P=0/001$) و HFD+HIIT ($P=0/001$) و کاهش معنی دار در گروه HIIT نسبت به گروه های HFD ($P=0/001$) و HFD+HIIT ($P=0/007$) و کاهش معنی دار در گروه HIIT نسبت به گروه های HFD ($P=0/001$) و HFD+HIIT ($P=0/007$) مشاهده شد. در متغیرهای LDL بسیار قوی داشته است. ($\eta^2=12/17$)، متغیر کلسترول ($\eta^2=2/631$)، تمرین تاثیر

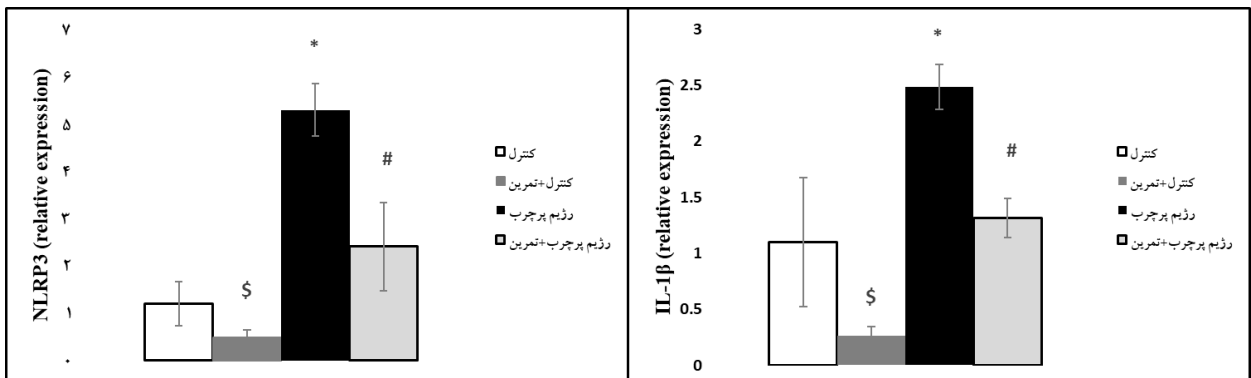


نمودار ۳. شاخص های LDL و کلسترول

*: تغییر معنی دار در گروه های HFD و HFD+HIIT نسبت به گروه کنترل و # تغییر معنی دار در گروه HIIT نسبت به گروه های HFD و HFD+HIIT و \$: تغییر معنی دار در گروه HFD+HIIT نسبت به گروه HFD

نتایج مربوط به بیان متغیرهای NLRP3 و IL-1 β در نمودار ۴ نشان داده شده است. در متغیرهای NLRP3 و IL-1 β کاهش معنی دار در گروه C نسبت به گروه های HFD و HFD+HIIT ($P=0/003$) و HFD+HIIT ($P=0/001$) و همچنین کاهش معنی دار در گروه HIIT نسبت به گروه های HFD ($P=0/001$) و HFD+HIIT ($P=0/001$) مشاهده شد. کاهشی نیز مشاهده شد (نمودار ۴). تمرین بر بیان NLRP3 ($P=0/02$, $\eta^2=3/064$) و بیان IL-1 β ($P=0/003$, $\eta^2=5/1$) تاثیر بسیار قوی داشته است.

نتایج مربوط به بیان متغیرهای NLRP3 و IL-1 β در نمودار ۴ نشان داده شده است. در متغیرهای NLRP3 و IL-1 β کاهش معنی دار در گروه C نسبت به گروه های HFD و HFD+HIIT ($P=0/003$) و HFD+HIIT ($P=0/001$) و همچنین کاهش معنی دار در گروه HIIT نسبت به گروه های HFD ($P=0/001$) و HFD+HIIT ($P=0/001$) مشاهده شد. کاهشی نیز مشاهده شد (نمودار ۴). تمرین بر بیان NLRP3 ($P=0/02$, $\eta^2=3/064$) و بیان IL-1 β ($P=0/003$, $\eta^2=5/1$) تاثیر بسیار قوی داشته است.



نمودار ۴. بیان متغیرهای NLRP3 و IL-1 β

کاهش معنی دار HFD+HIIT نسبت به HFD ($P=0/001$). *: کاهش معنی دار در گروه C نسبت به HFD ($P=0/001$). \$: کاهش معنی دار در گروه HIIT نسبت به HFD ($P=0/001$) و HFD+HIIT ($P=0/003$).

بحث

هدف از تحقیق حاضر بررسی تاثیر یک دوره تمرین تناوبی با شدت بالا همراه با مصرف غذای پرچرب بر تنظیم کمپلکس اینفلامازومی در بافت چربی موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی نر بود. یافته‌ها نشان داد که چاقی ناشی از HFD با افزایش قابل توجهی در وزن بدن، بیان NLRP3 و IL-1 β بافت چربی و در نتیجه افزایش التهاب و افزایش LDL و کلسترول سرم خون همراه بود (P<0/05). مداخله تمرینی در تحقیق حاضر باعث شد که تمامی نتایج ناشی از مصرف HFD معکوس شود و التهاب کاهش و سطح HDL سرم خون و نسبت HDL/LDL افزایش قابل توجهی یابد و دلیل این امر احتمالاً به دلیل مصرف انرژی بیشتر ناشی از انجام فعالیت ورزشی تناوبی با شدت بالا بوده است. حدس زده می‌شود که اثر مثبت HIIT در تحقیق حاضر ممکن است از طریق مسیرهای متابولیکی و التهابی به وسیله کاهش بیان NLRP3 و IL-1 β بافت چربی واسطه شود. ژانگ و همکاران (۲۰۲۱)، در نتایج خود بیان کردند که تمرینات تناوبی با شدت بالا، فعال شدن التهاب NLRP3 را در پاسخ به عوامل پاتولوژیک مختلف مهار می‌کند (۹). تعداد فزاینده ای از مطالعات نشان دادند که HIIT یکی از موثرترین مداخلات ورزشی است. دو مطالعه نشان دادند که HIIT مزمن به طور قابل توجهی از فعال شدن بیش از حد التهاب ناشی از NLRP3 در هیپوکامپ موش‌های مبتلا به بیماری آلزایمر (۱۷) و افسردگی ناشی از سکتة (۱۸) جلوگیری می‌کند. فرض بر این است که التهاب بافت مرتبط با چاقی عامل مهمی در فعال شدن سیستم ایمنی ذاتی است که منجر به التهاب مزمن سیستمیک با درجه پایین می‌شود. پیشنهاد شده است که نقطه شروع التهاب HIIT ممکن است تجمع متابولیت‌های مرتبط با استرس سلولی باشد که نشان داده شده است در پاسخ به تغذیه HFD به طور چشمگیری افزایش می‌یابد (۱۹). اما در تحقیق حاضر پس از ده هفته انجام تمرین HIIT، بیان

IL-1 β کاهش یافت و این نشان می‌دهد که پروتکل ورزشی به کار رفته در تحقیق حاضر در مدت ده هفته به خوبی در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی گروه HFD+HIIT سازگاری ایجاد کرده است و باعث کاهش التهاب موضعی و سیستمیک شده است. با این حال خاکرو و همکاران (۲۰۱۹)، به دنبال انجام فعالیت ورزشی هوازی با شدت بالا، افزایش بیان NLRP3 و IL-1 β را نتیجه گرفتند. از جمله دلایل ناهمسویی یافته‌های تحقیق حاضر با یافته‌های تحقیق خاکرو و همکاران، می‌توان به تفاوت در نوع پروتکل تمرینی و جامعه آماری اشاره کرد. یکی دیگر از دلایل بیان IL-1 β در گروه ورزش ممکن است اثرات ورزش و رژیم غذایی بر بیان آن باشد. IL-1 β به طور کلی یک سیتوکین پیش التهابی در نظر گرفته می‌شود که با چاقی و مقاومت به انسولین مرتبط است (۲۰). تغییرات در IL-1 β ممکن است به دنبال کاهش وزن در گروه ورزش، باعث کاهش التهاب سیستمیک و در نتیجه بهبود عوامل وابسته به آن از جمله حساسیت به انسولین است؛ هر چند که در تحقیق حاضر میزان حساسیت به انسولین اندازه‌گیری نشد. این مفروضات توسط مطالعات قبلی پشتیبانی می‌شود که نشان می‌دهد افراد چاق دارای محتوای mRNA IL-1 β بالاتری در بافت چربی شکم نسبت به افراد غیر چاق هستند و تمرین ورزشی سطوح mRNA IL-1 β را در افراد چاق کاهش می‌دهد (۲۱). فعال شدن NLRP-3 در طول چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی منجر به افزایش ترشح IL-1 β شد و احتمالاً بر سیگنال دهی انسولین نیز تأثیر می‌گذارد (۲۲). علاوه بر این، نشان داده شده است که mRNA IL-1 β و IL-1 β پلاسما با مقاومت به انسولین همبستگی دارند، که نشان می‌دهد کاهش بیان IL-1 β ناشی از تمرین ممکن است یک مکانیسم کمک کننده برای بهبود حساسیت به انسولین پس از تمرین باشد (۲۳). ما دریافتیم

نشان دادند که تغذیه با چربی بالا باعث افزایش سرامیدهای متعدد در سرم می شود (۲۷) مشاهده‌ای که با مطالعات قبلی مطابقت دارد (۲۴). به همین ترتیب، سرامید انتقال یافته در LDL در پلاسمای بیماران چاق مبتلا به دیابت نوع دو افزایش یافت (۲۸). علاوه بر این، در موش‌های لاغر، تزریق LDL - سرامید جذب گلوکز تحریک‌شده توسط انسولین را کاهش داد و این به دلیل اختلال در عملکرد انسولین به‌ویژه در عضلات اسکلتی بود (۲۹). به نظر می‌رسد سرامید با مهار انتقال سیگنال انسولین، عمدتاً در Akt، مقاومت به انسولین را القا می‌کند (۳۰). همچنین فرض بر این است که سرامید مسیرهای پیش التهابی را در ماکروفاژها شاید از طریق تقویت التهاب با واسطه TLR4 فعال می‌کند (۳۱). بنابراین، پیشنهاد شده است که تغییرات در سرامیدهای زنجیره بلند پلازما ممکن است اثرات HFD را بر وضعیت التهابی بافت چربی مرتبط کند.

ما فنوتیپ ماکروفاژ را در بافت چربی تعیین نکردیم، اما نشان دادیم که افزایش بیان IL-1 β و NLRP-3 که در بافت چربی گروه HFD شناسایی شد ممکن است نشان دهنده التهاب بافت چربی باشد. این یافته‌ها با مطالعات قبلی که وضعیت التهابی افزایش یافته در فعالیت ورزشی را در پاسخ به تغذیه مزمن با چربی بالا پیدا کرده بودند، مطابقت دارد (۳۲). جالب توجه است، پروتکل ورزشی به کار رفته در تحقیق حاضر به طور قابل توجهی بر بیان سایتوکین التهابی مورد بررسی در بافت چربی تأثیر گذاشت. ممکن است کاهش بیان IL-1 β به عنوان کاهش فعال شدن ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها تفسیر شود (۳۳). اگرچه ما فعالیت کاسپاز را تعیین نکردیم، بیان کاهش یافته IL-1 β ممکن است نشان دهنده کاهش بلوغ IL-1 β با کاهش فعالیت کاسپاز ۱ وابسته به NLRP-3 باشد (۳۴). با این حال، نشان داده شده است که کاهش فعالیت کاسپاز ۱ با سطوح پایین‌تر سرامیدها در سرم مرتبط است، که در مطالعه Cornelia Mardare و همکاران (۲۰۱۶)،

که بیان mRNA IL-1 β در گروه HFD افزایش و در گروه ورزش کاهش قابل توجهی داشت. این یافته با کاهش قابل توجه وزن و بهبود در پروفایل لیپیدی در گروه HFD+HIIT نسبت به HFD همراه بود. بنابراین نتایج مطالعه ما نشان می‌دهد که کاهش وزن و هم‌چنین کاهش بیان NLRP-3 در گروه HIIT و HFD+HIIT به اندازه کافی در کاهش بیان mRNA IL-1 β بافت چربی احشایی موثر بوده است. احتمالاً این تغییرات پس از ترجمه منجر به کاهش بلوغ پروتئین IL-1 β در HIIT یا کاهش تحرک IL-1 β در جریان خون می‌شود (۶).

به نظر می‌رسد که محیط التهابی موضعی در داخل بافت چربی دارای عواقب سیستمیک باشد که توسط سطوح افزایش یافته چندین سایتوکاین پیش التهابی منعکس می‌شود. در تحقیق حاضر نیز افزایش IL-1 β به دنبال افزایش وزن و افزایش بیان NLRP3 در بافت چربی در گروه HFD رخ داد و تایید کننده مطالعات پیشین است که با افزایش وزن التهاب موضعی در چربی احشایی و التهاب سیستمیک توسط نشانگرهای آن افزایش می‌یابد (۲۴). با این وجود پروتکل تمرینی به کار رفته در تحقیق حاضر باعث کاهش معنی‌دار وزن بدن و بهبود پروفایل لیپیدی در گروه‌های ورزش شد به طوری که LDL و کلسترول کاهش معنی‌دار و HDL افزایش معنی‌دار در گروه‌های ورزش نسبت به HFD پیدا کرده بود. از این رو یکی از دلایل کاهش التهاب را می‌توان این‌گونه احتمال داد که با کاهش LDL سرم خون، سطح سرامیدهای متصل به LDLها کاهش می‌یابد و باعث کاهش فعال‌سازی آنها می‌شود. از آنجا که سرامیدها در اولین مراحل آبشار سیگنالینگ التهاب موضعی و سیستمیک نقش دارند، می‌توان گفت با کاهش میزان سرامیدها؛ سطح بیان NLRP3 و متعاقباً بیان IL-1 β به دنبال فعالیت ورزشی کاهش یافته است (۲۵). در این رابطه، سرامیدها ممکن است یک رویداد بالقوه آغازگر بالادستی برای التهاب ناشی از چاقی باشند (۲۶). Cornelia Mardare و همکاران (۲۰۱۶)،

سیگنال‌دهی کمی متفاوت و متنوعی می‌پردازد، باید در مطالعات آینده روشن شود.

نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های تحقیق حاضر می‌توان این‌گونه بیان کرد که چاقی ناشی از HFD با افزایش بیان NLRP-3 و متعاقباً سایتوکاین پیش التهابی وابسته به آن یعنی IL-1 β در چربی احشایی همراه است و پروتکل HIIT به کار رفته در مدت ده هفته می‌تواند به خوبی سازگاری مثبت را ناشی از انجام ورزش و کاهش التهاب سیستمیک و موضعی را به وجود آورد و باعث کاهش وزن قابل توجه بدون محدودیت کالریک شود.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه تربیت مدرس با کد IR.MODARES.AEC.1402.016 به تصویب رسیده است

تعارض و منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

پس از مداخلات ورزشی نشان داده شد (۲۷). بنابراین، مطالعه ما نشان می‌دهد که HIIT می‌تواند بیان عوامل التهابی مهم از جمله NLRP-3 و به دنبال آن IL-1 β را کاهش معنی‌دار دهد و التهاب موضعی را در بافت چربی در افراد چاق کاهش دهد و حتی آن را تعدیل کند. از آنجا که LDL در گردش خون به دنبال انجام HIIT کاهش معنی‌دار یافت؛ می‌توان این احتمال را داد که سرآمیدهای فعال و متصل به LDL کاهش یافته‌اند و در نتیجه التهاب سیستمیک نیز درموش‌های چاق به دنبال انجام پروتکل HIIT کاهش یافته است. از سوی دیگر HDL و نسبت HDL/LDL نیز در گروه‌های ورزش افزایش یافت و این یافته نشان دهنده این است که متابولیسم بافت چربی دوباره بازتنظیم مثبت شده‌اند؛ زیرا که در گروه‌های ورزش، کاهش وزن معنی‌داری را نسبت به گروه HFD شاهد بودیم. پیشنهاد می‌شود که پروتکل HIIT به کار رفته استراتژی درمانی موثری برای بهبود اختلالات متابولیک و وضعیت التهابی است که منجر به کاهش التهاب می‌گردد. با این حال، شناسایی اهداف مولکولی قطعی برای این نوع پروتکل تمرینی، که به نظر می‌رسد به مسیرهای

منابع

1. Pourfarzi F, Sadjadi A, Poustchi H, Amani F. Prevalence of overweight and obesity in Iranian population: A population-based study in northwestern of Iran. *Journal of Public Health Research* 2022;11(1):475.
2. Rahmani A, Sayehmiri K, Asadollahi K, Sarokhani D, Islami F, Sarokhani M. Investigation of the prevalence of obesity in Iran: a systematic review and meta-analysis study. *Acta Medica Iranica* 2015;596-607.
3. Vaisi-Raygani A, Mohammadi M, Jalali R, Ghobadi A, Salari N. The prevalence of obesity in older adults in Iran: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics* 2019;19(1):1-9.
4. Karczewski J, Śledzińska E, Baturo A, Jończyk I, Maleszko A, Samborski P, et al. Obesity and inflammation. *European Cytokine Network* 2018;29:83-94.
5. Ellulu MS, Patimah I, Khaza' ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Archives of Medical Science* 2017;13(4):851-63.
6. Rheinheimer J, de Souza BM, Cardoso NS, Bauer AC, Crispim D. Current role of the NLRP3 inflammasome on obesity and insulin resistance: A systematic review. *Metabolism* 2017;74:1-9.
7. Sokolova M, Sjaastad I, Louwe MC, Alfsnes K, Aronsen JM, Zhang L, et al. NLRP3 inflammasome promotes myocardial remodeling during diet-induced obesity. *Frontiers in Immunology* 2019;10:1621.
8. He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation. *Trends in Biochemical Sciences* 2016;41(12):1012-21.
9. Zhang T, Ding S, Wang R. Research Progress of Mitochondrial Mechanism in NLRP3 Inflammasome Activation and Exercise Regulation of NLRP3 Inflammasome. *International Journal of Molecular Sciences* 2021;22(19):10866.
10. Mardare C, Krüger K, Liebisch G, Seimetz M, Couturier A, Ringseis R, et al. Endurance and resistance training affect high fat diet-induced increase of

- ceramides, inflammasome expression, and systemic inflammation in mice. *Journal of Diabetes Research* 2016; 2016: 4536470.
11. Mejías-Peña Y, Estébanez B, Rodríguez-Miguel P, Fernández-Gonzalo R, Almar M, de Paz JA, et al. Impact of resistance training on the autophagy-inflammation-apoptosis crosstalk in elderly subjects. *Aging* 2017;9(2):408.
 12. Hough P. High-intensity interval training. *Advanced personal training: Routledge*; 2021;171-203.
 13. Marcotte-Chénard A, Tremblay D, Mony M-M, Boulay P, Brochu M, Morais JA, et al. Acute and chronic effects of low-volume high-intensity interval training compared to moderate-intensity continuous training on glycemic control and body composition in older women with type 2 diabetes. *Obesities* 2021;1(2):72-87.
 14. Martínez-Huénchullan SF, Ban LA, Olaya-Agudo LF, Maharjan BR, Williams PF, Tam CS, et al. Constant-moderate and high-intensity interval training have differential benefits on insulin sensitive tissues in high-fat fed mice. *Frontiers in Physiology* 2019;10:459.
 15. Cordner ZA, Tamashiro KL. Effects of high-fat diet exposure on learning & memory. *Physiology & Behavior* 2015;152:363-71.
 16. Khalafi M, Mohebbi H, Karimi P, Faridnia M, Tabari E. The Effect of High Intensity Interval training and Moderate Intensity Continuous Training on Mitochondrial Content and PGC-1 α of Subcutaneous Adipose Tissue in Male Rats with High Fat Diet Induced Obesity. *Journal of Sport Biosciences* 2018;10(3):297-315.
 17. Liang F, Huang T, Li B, Zhao Y, Zhang X, Xu B. High-intensity interval training and moderate-intensity continuous training alleviate β -amyloid deposition by inhibiting NLRP3 inflammasome activation in APP^{swe}/PS1^{dE9} mice. *Neuroreport* 2020;31(5):425-32.
 18. Li C, Xu X, Wang Z, Wang Y, Luo L, Cheng J, et al. Exercise ameliorates post-stroke depression by inhibiting PTEN elevation-mediated upregulation of TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling in mice. *Brain Research* 2020;1736:146777.
 19. Atakan MM, Koşar ŞN, Güzel Y, Tin HT, Yan X. The role of exercise, diet, and cytokines in preventing obesity and improving adipose tissue. *Nutrients* 2021;13(5):1459.
 20. Aruwa CE, Saheed S. Adipose tissue inflammation linked to obesity: A review of current understanding, therapies and relevance of phyto-therapeutics. *Heliyon* 2023; 10(1):e23114.
 21. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity* 2022;55(1):31-55.
 22. Ghanbari M, Maragheh SM, Aghazadeh A, Mehrjuyan SR, Hussien BM, Shadbad MA, et al. Interleukin-1 in obesity-related low-grade inflammation: From molecular mechanisms to therapeutic strategies. *International Immunopharmacology* 2021;96:107765.
 23. Pellegrini C, Fornai M, Benvenuti L, Colucci R, Caputi V, Palazon-Riquelme P, et al. NLRP3 at the crossroads between immune/inflammatory responses and enteric neuroplastic remodeling in a mouse model of diet-induced obesity. *British Journal of Pharmacology* 2021;178(19):3924-42.
 24. Javaid HMA, Sahar NE, ZhuGe D-L, Huh JY. Exercise inhibits NLRP3 inflammasome activation in obese mice via the anti-inflammatory effect of meteorin-like. *Cells* 2021;10(12):3480.
 25. Williams EJ, Negewo NA, Baines KJ. Role of the NLRP3 inflammasome in asthma: Relationship with neutrophilic inflammation, obesity, and therapeutic options. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2021;147(6):2060-2.
 26. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Ramírez B, Rodríguez A, Becerril S, Valentí V, et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces adipose tissue inflammation and extracellular matrix remodeling. *Cellular & Molecular Immunology* 2021;18(4):1045-57.
 27. Mardare C, Krüger K, Liebisch G, Seimetz M, Couturier A, Ringseis R, et al. Endurance and Resistance Training Affect High Fat Diet-Induced Increase of Ceramides, Inflammasome Expression, and Systemic Inflammation in Mice. *Journal of Diabetes Research* 2016;2016:4536470.
 28. Boon J, Hoy AJ, Stark R, Brown RD, Meex RC, Henstridge DC, et al. Ceramides contained in LDL are elevated in type 2 diabetes and promote inflammation and skeletal muscle insulin resistance. *Diabetes* 2013;62(2):401-10.
 29. Ofori EK, Buabeng A, Amanquah SD, Danquah KO, Amponsah SK, Dziedzorm W, et al. Effect of circulating ceramides on adiposity and insulin resistance in patients with type 2 diabetes: An observational cross-sectional study. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism* 2023;6(3):e418.
 30. Mandal N, Grambergers R, Mondal K, Basu SK, Tahia F, Dagogo-Jack S. Role of ceramides in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. *Journal of Diabetes and its Complications* 2021;35(2):107734.
 31. Okla M, Zaher W, Alfayez M, Chung S. Inhibitory effects of toll-like receptor 4, NLRP3 inflammasome, and interleukin-1 β on white adipocyte browning.

- Inflammation 2018;41:626-42.
32. Kawanishi N, Niihara H, Mizokami T, Yano H, Suzuki K. Exercise training attenuates adipose tissue fibrosis in diet-induced obese mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2013;440(4):774-779.
 33. Kawanishi N, Yano H, Yokogawa Y, Suzuki K. Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice. *Exercise Immunology Review* 2010;16.
 34. Wani K, AlHarthi H, Alghamdi A, Sabico S, Al-Daghri NM. Role of NLRP3 inflammasome activation in obesity-mediated metabolic disorders. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021;18(2):511.