

Research Paper

The Effect of 8 Weeks of High Intensity Training vs High Volume Training on TCF4/CHOP10 Gene Complexes of Subcutaneous Fat Tissue in Male Rats



Melika Khoshbin¹ , Saeid Naghibi², Mohammad Shariatzadeh Joneydi³, *Maryam Vatandoust² , Ali Zare Banaadkouki⁴

1. Department of Exercise Physiology, Payame Noor University, Alborz, Iran.
2. Department of Exercise, Department of Physical Education and Sport Sciences, Payame Noor University, Tehran, Iran.
3. Department of Exercise Physiology, Sport Sciences Research Institute, Tehran, Iran.
4. Department of Exercise Physiology, School of Physical Education, Islamic Azad University of Karaj, Alborz, Iran.



Citation Khoshbin M, Naghibi S, Shariatzadeh Joneydi M, Vatandoust M, Zare Banaadkouki A. [The Effect of 8 weeks of High Intensity Training vs High Volume Training on TCF4/CHOP10 Gene Complexes of Subcutaneous Fat Tissue in Male Rats (Persian)]. *Jundishapur Journal of Medical Sciences*. 2022; 21(2):278-291. <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.2.2552>

<https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.2.2552>



ABSTRACT

Background and Objectives This study aims to evaluate the effect of different intensities of aerobic training on the expression of transcription factor 4 (TCF4) and C/EBP homologous protein (CHOP10) genes in subcutaneous adipose tissue of male Wistar rats.

Subjects and Methods In this experimental study, 32 male Wistar rats with a mean age of 6 weeks and a weight of 237 ± 33 gr were used. Then, they were randomly divided into four groups of 8, including control group, moderate-intensity aerobic training (MIT), high-intensity aerobic training (HIT), and high-intensity interval aerobic training (HIIT). The MIT group trained at an intensity of 65% VO_{2max} for 47 minutes. The HIT group running at a speed of 20 meters per minute with an increasing inclination for 40 minutes. The HIIT group trained at an intensity of 90-100% VO_{2max} for 37 minutes. Adipose tissue sample was collected 24 hours after the last training session to evaluate the expression of TCF4 and CHOP10 genes by real-time PCR method.

Results There was a significant difference in the expression of CHOP10 gene in the subcutaneous tissue of male Wistar rats in the HIIT group compared to the MIT and control group ($P=0.004$). However, no significant difference was observed between HIIT and HIT groups ($P=1$). In addition, there was a significant difference in TCF4 gene expression in the HIIT group compared to the control group ($P=0.006$). However, no significant difference was observed between HIIT and HIT groups ($P=1$)

Conclusion The expression level of adipogenic genes decreased after HIIT. These findings indicate that this exercise is effective in controlling the expression of genes involved in fat metabolism.

Keywords Adipose tissue, Transcription factor 4, Endoplasmic reticulum stress, Aerobic training

Received: 20 Jun 2021

Accepted: 06 Oct 2021

Available Online: 01 Jun 2022

*Corresponding Author:

Maryam Vatandoust, Assistant Professor.

Address: Department of Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Payame Noor University, Tehran, Iran.

Tel: +98 (912) 4277951

E-Mail: maryam.vatandoust@pnu.ac.ir

Extended Abstract

Introduction

A

Adipose tissue is an active endocrine organ that secretes bioactive molecules called adipokines that participate in the regulation of metabolic homeostasis. Some studies have reported that in addition to nutrition, some genes have an effect on the growth and proliferation of subcutaneous adipose tissue. One of these genes is transcription factor 4 (TCF4). Mutations in TCF4 can cause digestive problems that may result in the growth and proliferation of subcutaneous fat cells. Some genes act as an antagonist of TCF4 and prevent the reproduction and transcription of this gene. One of these genes is CHOP10 (C/EBP homologous protein). It is a basic-leucine zipper protein that plays a role in differentiation and apoptosis. The CHOP10 is involved in a variety of stress response pathways, including endoplasmic reticulum (ER) stress, redox stress, and nutrient deprivation. The functional role of CHOP10 in apoptosis and inhibition of adipose differentiation has already been reported.

One of the factors affecting fat metabolism is exercise. Exercise programs play a significant role in modulating the levels of adipokines secreted from adipose tissue and insulin resistance by reducing the number of fat cells, improving the secretory function of these cells, and reducing the content of macrophages in adipose tissue. It has been shown that the type and intensity of physical activity have different effects on energy metabolism. Aerobic exercises such as walking, cycling are low-cost therapeutic methods that are performed at low to moderate intensity for at least 30 minutes and 5 sessions per week to reduce metabolic risks, although, people are not able to implement these programs regularly. Therefore, there is a need for different intensities of aerobic exercises. High-intensity aerobic exercise has beneficial effects on important metabolic risk factors compared to low-intensity aerobic exercise. According to studies, adding intensity to

exercises is more effective than adding volume to exercises in improving metabolic diseases. In recent years, there have been extensive studies on high-intensity training (HIT) and high-volume training (HVT) in terms of their differences and similarities in adaptations. The present study aims to investigate the effect of 8 weeks of HIT compared to HVT on expression of TCF4 and CHOP10 genes in subcutaneous adipose tissue in male rats.

Methods:

In this experimental study, 32 male Wistar rats with a mean age of 6 weeks and a mean weight of 237 ± 33 g were selected. Then, they were randomly divided into four groups of 8 including control group, moderate-intensity training (MIT), high-intensity training (HIT), high-intensity interval training (HIIT). The MIT group ran at a constant intensity of 65% of VO_{2max} for 47 minutes. The HIT group ran at a speed of 20 meters per minute with an increasing slope for 40 minutes, and the HIIT group trained at an intensity of 90–100% of VO_{2max} for 37 minutes. Adipose tissue sampling was done 48 hours after the last training session to measure the expressions of TCF4 and CHOP10 genes by real-time PCR method. After collecting the data, they were analyzed in SPSS software, version 20 statistical. The significance level was $P < 0.05$. First, the normality of data distribution was examined using Shapiro-Wilk test. To determine the significance of the difference in variables among the study groups, Kruskal-Wallis test was used followed by the least significant difference test.

Results

The results of the Kruskal-Wallis test showed a significant difference between the three groups of HIIT, MIT and HIT in expression of TCF4 ($P = 0.011$) and CHOP10 ($P = 0.008$) genes (Figures 1 and 2) in subcutaneous adipose tissue of male Wistar rats.

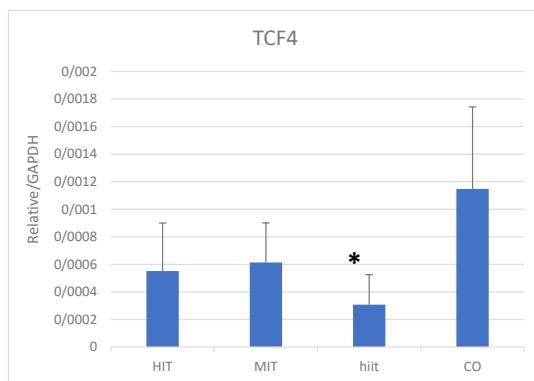


Figure 1. Changes in expression of TCF4 gene in different groups.* Significant difference compared to the control group ($P \leq 0.05$)

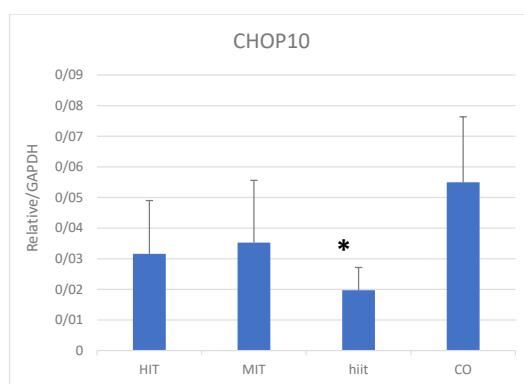


Figure 2. Changes in expression of CHOP10 gene in different groups. * Significant difference compared to the control group ($P \leq 0.05$)

There was a significant difference between the HIIT and control groups in TCF4 ($P=0.006$) and CHOP10 ($P=0.004$), but no significant difference was observed between the other groups.

Discussion

Overexpression of TCF4 causes higher production of primary adipocytes and their differentiation into subcutaneous fat. If this gene is overexpressed, it will cause obesity and related diseases such as hyperlipidemia, heart diseases, and diabetes. Overexpression of TCF4, which disrupts Wnt signaling pathway, stimulates the differentiation of primary adipocytes into mature adipocytes. Our results are consistent with the results of Fayaz et al. (2019), who showed that moderate-intensity aerobic activity reduced Wnt signaling compared to HIIT. Markewicz et al. (2019) concluded that TCF4 causes the differentiation of adipose tissue.

Evidence shows that CHOP10 temporarily inhibit the growth of primary adipocytes. Based on the findings of our study, HIIT increased the expression of CHOP10; as a result, primary fat cells were transformed into mature fat cells. Previous studies have shown that CHOP10 can protect cell survival by the regulation of autophagy in the early stages (before irreversible ER stress). Our results are consistent with the results of Bozi et al. (2016), who showed that aerobic exercise increased the amount of CHOP protein in a rat model of heart failure. In another study, it was reported that exercise increased the expression of ER proteins in the liver of obese rats and improved mitochondrial biogenesis.

More studies are needed to accurately understand the effective mechanisms caused by exercise. Since the role of exercise on mitochondrial biogenesis and fat metabolism has already been identified in many studies and it has been reported that the PGC1 α -ATF6 α signaling pathway increases CHOP protein level in skeletal muscles, more study on this

signaling pathway that is known as ER homeostasis, is recommended in skeletal or cardiac muscles.

It can be concluded that the expression of TCF4 and CHOP10 decreased after HIIT. These findings show that HIIT is effective in controlling the expression of genes involved in fat metabolism.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

The procedures for conducting this study were registered in the ethics committee of [Payam Noor University](#) with the number IR.PNU.REC.1399.083. It should be noted that the animals in this study were treated in accordance with the guidelines for care and work with laboratory animals of Helsinki 1964.

Funding

This article is based on Melika Khoshbeen's master's degree thesis, which was registered in the Department of Physical Education and Sports Sciences of [Payam Noor Alborz University](#). All research costs have been borne by the researcher.

Authors' contributions

All authors contributed equally in preparing all parts of the research.

Conflict of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgments

We are grateful to the laboratory officials of [Payam Noor Alborz University](#) who cooperated with us in this research.

مقاله پژوهشی

تأثیر ۸ هفته تمرینات شدید در مقابل تمرینات با حجم بالا بر کمپلکس ژنی فاکتور رونویسی ۴/ پروتئین همولوگ C/EBP-10 بافت چربی زیرجلدی رت‌های نر

مليکا خوشین^۱، سعید نقیبی^۲، محمد شریعت‌زاده جنیدی^۳، مریم وطن‌دوست^۴، علی زارع بنادکوکی^۵

۱. گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه پیام نور، البرز، ایران.

۲. گروه فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران.

۳. گروه فیزیولوژی ورزش، پژوهشکده علوم ورزشی، تهران، ایران.

۴. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، البرز، ایران.

۵. فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، البرز، ایران.



Citation: Khoshbin M, Naghibi S, Shariatzadeh Joneydi M, Vatandoust M, Zare Banaadkouki A. [The Effect of 8 weeks of High Intensity Training vs High Volume Training on TCF4/CHOP10 Gene Complexes of Subcutaneous Fat Tissue in Male Rats (Persian)]. *Jundishapur Journal of Medical Sciences*. 2022; 21(2):278-291. <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.2.2552>

doi: <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.2.2552>

جیکید



زمینه و هدف: هدف از انجام این تحقیق بررسی تأثیر شدت‌های متفاوت تمرین هوایی بر بیان ژن‌های فاکتور رونویسی ۴ و پروتئین همولوگ C/EBP-10 در بافت چربی زیرجلدی رت‌های نر ویستار بود.

روش پژوهشی در این مطالعه تجربی ۳۲ سر رت نر نژاد ویستار با میانگین سنی ۶ هفته و وزن ۲۳۷±۳۳ گرم انتخاب شدند. سپس به صورت تصادفی در ۴ گروه ۸ تالی شامل گروه کنترل، تمرین هوایی با شدت متوسط، تمرین هوایی پرشدت، تمرین هوایی تناوبی پرشدت قرار گرفتند که گروه تمرین هوایی با شدت متوسط با شدت ثابت ۶۵ متر در دقیقه حداکثر اکسیژن مصرفی به مدت ۴۷ دقیقه، گروه تمرین هوایی پرشدت دویدين با سرعت ۲۰ متر در دقیقه با شیب فرازینده در مدت ۴۰ دقیقه و گروه تمرین هوایی تناوبی پرشدت با شدت ۹۰ تا ۱۰۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی به مدت ۳۷ دقیقه تمرین کردند. بافتبرداری از بافت چربی ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی برای بررسی بیان ژن و پروتئین همولوگ فاکتور رونویسی ۴ به روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز در زمان واقعی انجام شد.

یافته‌ها نتایج بررسی‌های نشان داد اختلاف معناداری در بیان ژن پروتئین همولوگ C/EBP-10 در بافت زیرجلدی رت‌های نر ویستار فقط میان گروه تمرین هوایی تناوبی پرشدت نسبت به گروه‌های تمرین هوایی با شدت متوسط و کنترل وجود دارد ($P=0.004$)؛ با این حال میان گروه‌های تمرین هوایی تناوبی پرشدت و گروه‌های تمرینی دیگر تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P=1$). همچنین مشخص شد اختلاف معناداری در بیان ژن فاکتور رونویسی ۴ در بافت زیرجلدی رت‌های نر ویستار میان گروه تمرین هوایی تناوبی پرشدت نسبت به گروه کنترل ($P=0.06$) وجود دارد. با این حال، میان گروه‌های تمرین هوایی تناوبی پرشدت و تمرین هوایی پرشدت تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P=1$).

نتیجه‌گیری: نتایج پژوهش نشان داد میزان ژن‌های آدیپونیک مورد مطالعه در پاسخ به تمرینات هوایی تناوبی پرشدت کاهش یافت. این یافته‌ها نشان می‌دهند فعالیت ورزشی به منظور کنترل میزان بیان ژن‌های دخیل در متabolism چربی مؤثر است.

کلیدواژه‌ها: بافت چربی، فاکتور رونویسی-۴، استرس شبکه آندوبلاسمی، تمرین هوایی

تاریخ دریافت: ۲۰ خرداد ۱۴۰۰

تاریخ پذیرش: ۱۴ مهر ۱۴۰۰

تاریخ انتشار: ۱۱ خرداد ۱۴۰۱

* نویسنده مسئول:

دکتر مریم وطن‌دوست

نشانی: تهران، دانشگاه پیام نور، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی.

تلفن: +۹۸ (۰)۲۶۷۷۹۵۱

ایمیل: maryam.vatandost@pnu.ac.ir

سایتوکاین‌ها، به افزایش فراخوانی ماکروفازها به بافت چربی زیرجلدی منجر می‌شوند [۱۳]. یکی از عوامل تأثیرگذار بر متابولیسم چربی، انجام تمرينات ورزشی است. برنامه‌های تمرينی با کاهش در تعداد سلول‌های چربی، بهبود عملکرد ترشحی این سلول‌ها و کاهش محتوای ماکروفازهای بافت چربی، در تعديل سطوح آدیپوکاین‌های ترشح‌شده از بافت چربی و مقاومت انسولینی نقش بسزایی دارد [۱۴]. مطالعات نشان دادند تمرين و فعالیت بدنه، میزان اکسیداسیون کل بدن را افزایش می‌دهد و از این طریق انرژی لازم برای عضلات را فراهم می‌کند و نیمرخ لیپید را بهبود می‌بخشد [۱۵]. هرچند برخی از مطالعات، عدم تغییر نیمرخ لیپید به دنبال ۸ هفته تمرين هوایی را گزارش کرده‌اند [۱۶].

علاوه‌بر موارد یادشده عدم فعالیت بدنه نیز یکی از فاكتور اصلی مرتبط با چاقی است [۱۷]. تمرين ورزشی آنزیم‌های لیپوژنیک و بیان ژن‌های دی‌نولیپوژن مانند اسید چرب سنتاز^۸ پروتئین پیوندی^۹ C1 تنظیم‌کننده استرول را کاهش می‌دهد و دسترسی به اسیدهای چرب زنجیره بلند برای سنتز تری‌گلیسرید را تأمین می‌کند [۱۸]. نشان داده شده است که نوع و شدت فعالیت بدنه اثرات متفاوتی را بر متابولیسم انرژی ایفا می‌کند [۱۹]. مطالعات فراوانی تأثیر تمرين هوایی را بر چاقی و کاهش وزن بررسی کرده‌اند [۲۰، ۱۹]. فعالیت‌های ورزشی هوایی مانند پیاده‌روی، دوچرخه‌سواری صرف‌نظر از مکان، روش‌های کم‌هزینه درمانی هستند که با شدت پایین تا متوسط با زمان حداقل ۳۰ دقیقه و ۵ جلسه در هفته بهمنظور کاهش خطرات متابولیکی انجام می‌شوند. هرچند، اغلب مردم به طور منظم قادر نیستند این برنامه‌ها را اجرا کنند [۲۱]. از این‌رو نیاز به شدت‌های مختلف تمرين ورزشی مناسب است.

تمرينات هوایی شدید در مقایسه با تمرينات هوایی با شدت کم مزایای سودمندی را بر فاكتورهای خطرزای مهم متابولیسمی دارند [۲۲]. همچنین بنابر مطالعات انجام‌شده، شدت فعالیت ورزشی در مقابل حجم فعالیت عاملی مؤثرتر بر بهبود بیماری‌های متابولیکی است [۲۳]. در سال‌های گذشته بحث‌های گسترده‌ای درباره تمرين شدید^{۱۰} و تمرينات با حجم بالا^{۱۱} از حيث تفاوت‌ها و شباهت‌هایشان در سازگاری‌ها شکل گرفته است. نشان داده شده است تمرين شدید نه تنها یک ابزار مناسب و سودمند برای ورزشکاران نخبه، بلکه برای جلوگیری از آسیب و توان‌بخشی نیز مفید است. بیشتر پژوهش‌ها بر تغییرات عملکرد استقامتی، سازگاری‌های عضلانی یا فواید سلامتی، بهمنظور ایده‌های بهتری در زمینه مکانیسم‌های مولکولی، تمکز کرده‌اند [۲۱].

8. (FAS) Fatty acid synthase, SREBP-1c

9. SREBP-1c

10. High Intensity Training (HIT)

11. High Volume Training (HVT)

مقدمه

بافت چربی نوعی از بافت پیوندی است که نقش فیزیولوژیکی مهمی را در پستانداران ایفا می‌کند. در ابتدا تصور می‌شد بافت چربی صرفاً به عنوان یک انبار ذخیره چربی عمل می‌کند، اما امروزه بافت چربی به عنوان یک اندام اندوکرین فعال شناخته شده است که مولکول‌های بیواکتیو^۱ را که آدیپوکاین نامیده می‌شوند، ترشح می‌کند که در تنظیم هموستاز متابولیک مشارکت می‌کنند [۱۱]. برخی از تحقیقات ثابت کرده‌اند علاوه‌بر تغذیه، برخی از ژن‌ها نیز در رشد و تکثیر بافت چربی زیرجلدی تأثیر دارند [۱۲]. یکی از این ژن‌ها، پروتئین فاكتور رونویسی^{۱۴} است. پروتئین فاكتور رونویسی^{۱۴} به عنوان فاكتور رونویسی عمل می‌کند که به نقوش تقویت کننده ایمونوگلوبولین mu-E5/kap- pa-E2 متصل می‌شود. فاكتور رونویسی^{۱۴}، رونویسی را با اتصال به (5-CANNTG-3') E که معمولاً در SSTR2-INR^{۱۳} یا عنصر آغازگر گیرنده سوماتوستاتین^{۱۲} یافته می‌شود، فعال می‌کند [۴، ۳]. فاكتور رونویسی^{۱۴} در درجه اول با ایجاد تمایز عصبی با اتصال به دی‌ان‌ای در رشد عصبی جنین در دوران بارداری نقش دارد، در حالی که در بزرگسالی فاكتور رونویسی^{۱۴} در لنفوسيت‌ها، عضلات اسکلتی و دستگاه گوارش یافته می‌شود [۵].

جهش در فاكتور رونویسی^{۱۴} باعث مشکلات گوارشی می‌شود که ممکن است نتیجه آن رشد و تکثیر سلول‌های چربی زیرپوستی باشد [۱۶]. اما یافته‌های دیگری نیز نشان می‌دهد برخی از ژن‌ها نیز به عنوان آنتی‌فاكتور رونویسی^{۱۴} عمل کرده و مانع از تکثیر و رونویسی این ژن می‌شوند. یکی از این ژن‌ها پروتئین همولوگ^{۱۵} است که به عنوان مهارکننده عماکرد این ژن عمل می‌کند [۷]. پروتئین همولوگ یک پروتئین bZIP^{۱۶} است که در تمایز و آپوپتوز نقش دارد. پروتئین همولوگ در انواع مسیرهای پاسخ به استرس، از جمله استرس شبکه آندوپلاسمی (ER)^{۱۷}، فشار روکس و محرومیت از مواد مغذی نقش دارد [۸]. نقش عملکردی پروتئین همولوگ EBP/C در آپوپتوز [۹] و مهار تمایز چربی [۱۰] گزارش شده است. با ترویج تحریب سلول‌های β در پاتوژن دیابت نقش دارد [۱۱]. بیان پروتئین همولوگ C/EBP را می‌توان با استفاده از سایتوکاین‌های التهابی از طریق سیگنالینگ نیتریک اکساید ایجاد کرد [۱۲]. اختلال در ژنپروتئین همولوگ C/EBP شروع دیابت ناشی از استرس شبکه آندوپلاسمی را کند می‌کند و این نشان می‌دهد همولوگ C/EBP فنوتیپ دیابتی را تشید می‌کند [۱۳]. عواملی از قبیل افزایش میزان مصرف چربی و افزایش بیان ژنی

1. Bioactive molecules

2. Transcription Factor 4 (TCF4)

3. Somatostatin Receptor 2- Initiation Root

4. Somatostatin receptor 2

5. C/EBP homologous protein (CHOP10)

6. Basic leucine zipper domain

7. Endoplasmic Reticulum

شدند. ابتدا ۲ هفته و ۵ جلسه در هر هفته آشناسازی رت‌ها با تمرينات ورزشی ۱۵ دقیقه با سرعت ۵ تا ۱۵ متر انجام شد. پس از تقسیم‌بندی رت‌ها در گروه‌های تمرينی، توان هوایی میانگین رت‌های هر گروه براساس پروتکل هویدال و همکاران ارزیابی شد و شدت تمرينی هفته اول هر گروه مشخص شد. تمرينات ۸ هفته و ۵ روز در هفته براساس دستورالعمل شروع شد. کلیه تمرينات در صحیح و براساس ترتیب مشخص انجام شد. گروه کنترل ۸ هفته همراه با ۴ گروه تمرينی پس از ۸ هفته تمرين و ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرينی و ۱۲ ساعت ناشتابی بافت‌برداری شدند. حيوانات با تزریق زیالزین و کتابین بیهودش شدند و برداشت بافت چربی زیرجلدی بلا فاصله انجام شد. بافت نمونه هر حيوان بلا فاصله در تیوب وارد محلول نیتروژن مایع شد و در دمای منفی ۸۰ درجه فریز شد. نمونه‌ها در آزمایشگاه تا زمان انجام آزمایشات ارزیابی مقدار تغییرات بیان ژن در فریزر منهای ۸۰ درجه نگهداری شدند.

حداکثر اکسیژن مصرفی حيوانات با توجه به عدم دسترسی به ابزار مستقیم، با آزمون فزانینه بر روی نوارگردان مطابق با پروتکل هویدال و همکاران [۱] و با پروتکل غیرمستقیم ارزیابی شد. ابتدا ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد VO_{2max} انجام شد. سپس رت‌ها با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه، ۲ دقیقه شروع به دویدن کردند و هر ۲ دقیقه یکباره میزان ۲ متر بر دقیقه تا سر حد و امتدادگی سرعت افزایش یافت. موش‌ها ۸ هفته پس از ۵ دقیقه گرم کردن (با سرعت ۵ متر بر دقیقه) به فعالیت پرداختند. تعداد جلسات در هر هفته ۵ جلسه بود. پروتکل تمرين هوایی با شدت متوسط شامل دویدن در ۶۵ درصد VO_{2max} در زمان کل ۴۷ دقیقه بود. تمرين شامل ۵ دقیقه گرم کردن و ۵ دقیقه سرد کردن و ۳۷ دقیقه بدنه اصلی تمرين در ۶۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه بود. پروتکل تمرين هوایی پرشدت شامل دویدن در سرعت ۲۰ متر بر دقیقه در زمان ۴۰ دقیقه و با شیب فزانینه نوارگردان بود. تمرين شامل ۵ دقیقه گرم کردن و ۵ دقیقه سرد کردن و ۳۰ دقیقه بدنه اصلی تمرين در ۶۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه بود.

شیب تردمیل در هفته اول صفر بود و هر ۲ هفته، ۲ درصد بر شیب افزوده شد تا در هفته هشتم به ۸ درصد رسید [۲]. پروتکل تمرين هوایی تناوبی پرشدت شامل ۴ وهله تناوب شدید با زمان ۴ دقیقه دویدن با شدت ۹۰ تا ۱۰۰ درصد VO_{2max} و ۴ وهله تناوب کم‌شدت با زمان ۳ دقیقه دویدن در ۵۰ تا ۶۰ درصد VO_{2max} بود که در مجموع ۳۸ دقیقه طول کشید و شامل ۱۰ دقیقه گرم کردن و ۲۸ دقیقه بدنه اصلی تمرين بود. برای اطمینان از ایزولود بودن تمرين در هر ۳ گروه تمرينات ورزشی براساس روش روکنmo و همکاران عمل شد. براساس این روش زمان خالص تمرين در هر گروه براساس زمان، شدت و تکرار وهله‌های کار محاسبه و یکسان شد (فرمول شماره ۱).

به نظر می‌رسد افزایش تخریب ژنوم و استرس اکسیداتیو در گسترش بافت چربی زیرپوستی بدن، بهدلیل سرعت بالای فرایندهای متابولیک جهت حفظ اعمال بیولوژیکی در این افراد باشد که می‌تواند به افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و تخریب ژنوم منجر شود [۱۹].

مزیت‌های فعالیت بدنی منظم در سلامتی بهخوبی اثبات شده است. برخی مطالعات نشان داده‌اند تمرينات هوایی منظم با شدت متوسط، با کاهش تحريك سمتاپاتیکی و افزایش آدبیوسایتوکاین‌های ضدالتهابی، میزان رهایش میانجی‌های التهابی-که در ابتلا به بیماری‌های مزمن نقش مهمی دارند- از بافت چربی را مهار می‌کنند [۲۳].

برای به دست آوردن اطلاعات بیشتر درزمنینه کنترل تعادل متابولیسم چربی، بهویژه به دنبال تمرينات با شدت‌های مختلف که اطلاعات کمی در این رابطه در دست است، به مطالعه ژن‌ها و مسیرهای متابولیک در شرایط مختلف نیاز است.

بنابراین هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر شدت‌های مختلف تمرينات هوایی بر بیان ژن‌های فاکتور رونویسی^۴ و پروتئین همولوگ در بافت چربی زیرجلدی رت‌های نرزناد ویستار است. چه باستایج این تحقیق گامی باشد در جهت برنامه‌ریزی دقیق تر برای تمرينات ورزشی منظم‌تر در میان ورزشکاران و مربیان ورزشی رشته‌های مختلف که نتایج آن در کل جامعه ورزشی اثربخش خواهد بود.

روش بررسی

پژوهش حاضر از نوع تجربی و بنیادی است و بر روی ۳۲ سر موش نر ویستار ۸ هفت‌های با میانگین وزن بدن ۳۳ ± ۲۳.۷ گرم به عنوان نمونه تحقیق (خریداری شده از انستیتو رازی) انجام شد. موش‌ها در گروه‌های ۸ تایی و در محیطی با میانگین دمای $۲۲ \pm ۱/۴$ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴ ± ۰.۵ درصد و چرخه روشنایی تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت در قفس‌های مخصوص از جنس پلی‌کربنات نگهداری شدند. تمامی حيوانات به آب و غذای ویژه موش دسترسی آزاد داشتند. غذای آزمودنی‌های این پژوهش، تولید شرکت خوراک دام به پرور بود. در تمام مراحل پژوهش، آب موردنیاز حيوانات به صورت آزاد در اختیار آن‌ها قرارداده شد. تمامی مراحل نگهداری و کشتار موش‌ها براساس دستورالعمل نگهداری حيوانات آزمایشگاهی انجام شد.

موش‌ها به صورت تصادفی ساده به ۴ گروه ۸ تایی تقسیم شدند: کنترل ۸ هفت‌های^{۱۲}، تمرين هوایی با شدت متوسط^{۱۳}، تمرين هوایی پرشدت^{۱۴} و تمرين هوایی تناوبی پرشدت^{۱۵}. همچنین در همین زمان موش‌ها در گروه‌های تمرين و کنترل با تردمیل آشنا

12. 8-week control

13. Moderate-Intensity Training (MIT)

14. High-Intensity Training (HIT)

15. High-Intensity Interval Training (HIIT)

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورداستفاده در پژوهش حاضر

توالی پرایمرها	ژن‌ها
For: 5'- ATGCTGAGGAAGAAGATGTGGA -3' Rev: 5'- ATGAAACTGCGTGGATGGGA -3'	Cyclin D
For: 5'- AGAAGAGGAAGGCAAGGGATAGG -3' Rev: 5'- GAAGAGGGAGAAGATGAAGAGGA -3'	krox20

مجله علمی پژوهشی
جندي شاپور

ژل آگارز استفاده شد. توالی mRNA مربوط به ژن‌های TCF4 و CHOP10 با استفاده از مرکز ملی اطلاعات بیوتکنولوژی^{۱۸} استخراج شد. پرایمرها توسط نرم‌افزار ID Allel ساخته شد و سپس هر پرایمر با نرم‌افزار BLAST جهت اطمینان از یکتا بودن محل جفت شدن پرایمرها ارزیابی شد (جدول شماره ۱) (شرکت سیناژن). آزمایشات جهت بررسی هر ژن، ۲ بار انجام شد.

برای کمی‌سازی مقادیر بیان ژن موردنظر از فرمول $2^{-\Delta\Delta CT}$ استفاده شد. اطلاعات موردنیاز پس از جمع‌آوری، از طریق نسخه ۲۰ نرم‌افزار آماری SPSS در سطح معناداری $P < 0.05$ پردازش و تحلیل شدند و کلیه نتایج به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شدند. ابتدا طبیعی بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیروویلک^{۱۹} بررسی شد. برای تعیین معنادار بودن تفاوت بین متغیرها در ۳ گروه یا بیشتر از آزمون آماری تحلیل واریانس (آنوا) یکراهه^{۲۰} (کروسکال والیس)^{۲۱} همراه با تست بونفرونی استفاده شد.

یافته‌ها

نتایج آزمون شاپیروویلک حاکی از طبیعی نبودن توزیع داده‌ها در هر گروه از تحقیق بود ($P < 0.05$). همچنین یافته‌های آنتروپومتریک نمونه‌های پژوهش حاضر در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

18. National Center for Biotechnology Information (NCBI)

19. Shapiro-Wilk Test

20. one-way ANOVA

21. Kruskal-Wallis

$$\text{مدت زمان تمرین در گروه تداومی} = \frac{\text{شدت فعالیت در تدوام‌های سنگین}}{\text{مجموع زمان فعالیت در تناوب‌های سنگین}} + \frac{\text{شدت فعالیت در تدوام‌های سبک}}{\text{مجموع زمان فعالیت در تناوب‌های سبک}}$$

شدت موردنظر فعالیت برای فعالیت تداومی

بنابراین با این روش مجموع ۲۸ دقیقه تمرین تناوبی در شدت‌های میانگین ۹۵ و ۵۵ درصد $\dot{V}O_{2\max}$ معادل ۳۸ دقیقه تداومی در شدت ۶۵ درصد $\dot{V}O_{2\max}$ محاسبه شد. بر همین منوال شدت تمرینات تداومی پرشدت نیز معادل‌سازی شد. بهمنظور از بین بردن اثرات حاد تمرین، ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، نمونه‌برداری در هر گروه انجام شد. موش‌های صحرایی با تزریق درون‌صفاقی زایلزین و کتامین بیهوش شدند و بافت کبد جدا و در سرم فیزیولوژیک شست و شو داده شد و سپس بلافارسله در میکروتیوب قرار داده شد و با استفاده از ارت مایع منجمد شد و برای سنجش‌های بعدی به فریزر منهای ۸۰ درجه انتقال داده شد.

بيان ژن‌های TCF4 و CHOP10 با روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز در زمان واقعی^{۱۶} بررسی شد. استخراج ریبونوکلئیک اسید^{۱۷} به صورت RNX-PlusE انجام شد و بهمنظور بررسی کیفیت و کمیت آن از روش اسپکتروفومتری و الکتروفورز بروی

16. Real-Time PCR

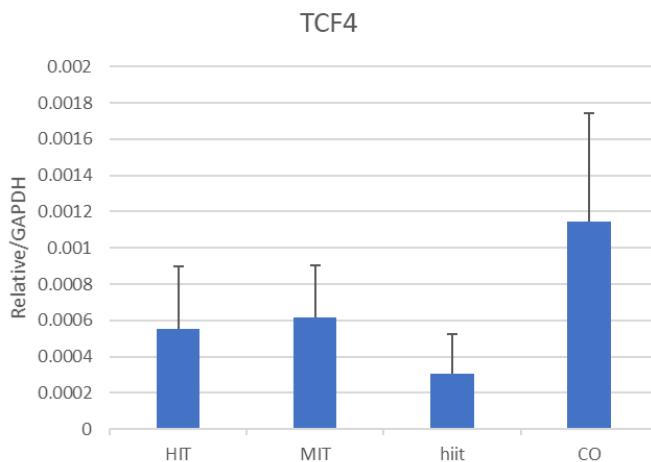
17. Ribonucleic Acid

جدول ۲. مشخصات توصیفی داده‌های آنتروپومتریک نمونه‌های پژوهش

میانگین \pm انحراف معیار	وزن بدن (کیلوگرم)	اکسیژن مصرفی بیشینه (میلی لیتر/کیلوگرم/دقیقه)	تعداد (سر)	سن (هفته)	گروه
۵۰/۲±۳/۹		۲۳۶/۳±۳۴/۵	۸	۸	گروه کنترل ۸ هفته
۶۹/۱±۳/۵*		۳۱۳/۷±۲۸/۶	۸	۸	گروه تمرین هوازی با شدت متوسط
۶۴/۲±۴/۵*		۳۱۰/۳±۳۱/۴	۸	۸	گروه تمرین هوازی با شدت متوسط
۶۵/۷±۶/۹*		۲۹۵/۶±۲۷/۲	۸	۸	گروه تمرین هوازی تناوبی پرشدت

* نشانه اختلاف معنادار با گروه کنترل است.

مجله علمی پژوهشی
جندي شاپور



تصویر ۱. تغییرات میانگین بیان ژن فاکتور رونویسی ۴ بافت چربی زیرجلدی رت‌های نر ویستار در گروه‌های مختلف

مجله علمی پژوهشی
جندي شاپور

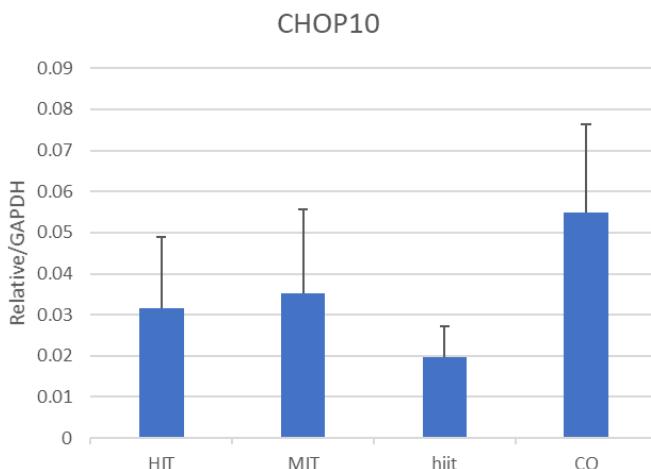
ندارد. مقایسه بین گروهی نشان داد تفاوت معناداری در بیان ژن فاکتور رونویسی ۴ در بافت چربی زیرجلدی رت‌های نر ویستار میان گروه تمرين هوازی تناوبی پرشدت نسبت به گروه‌های کنترل وجود دارد. با این حال میان گروه‌های تمرين هوازی تناوبی پرشدت و تمرين هوازی پرشدت تفاوت معناداری مشاهده نشد. ضمناً اختلاف معناداری میان گروه تمرين هوازی باشد متوجه و کنترل و تمرين هوازی پرشدت مشاهده نشد.

بررسی آزمون تعقیبی در گروه‌های تمرينی نشان داد اختلاف معناداری در بیان ژن فاکتور رونویسی ۴ میان گروه‌های کنترل و تمرين هوازی پرشدت وجود دارد. براساس یافته‌های حاصل از پژوهش ما مشخص شد، تمرين هوازی تناوبی پرشدت بیان ژن فاکتور رونویسی ۴ را در بافت چربی زیرجلدی رت‌های نر ویستار کاهش می‌دهد. با بررسی در نتایج بررسی‌های صورت‌گرفته مشخص می‌شود که بیان بیش از حد فاکتور رونویسی ۴ باعث تولید بیشتر سلول‌های چربی اولیه و تمایز آن‌ها به چربی زیرجلدی می‌شود. در صورتی که این ژن بیش از حد بیان شود

نتایج آزمون کروسکال والیس نشان داد بین اثر ۳ شیوه تمرينات هوازی با شدت متوسط، تمرين هوازی پرشدت و تمرين هوازی تناوبی پرشدت بر بیان ژن فاکتور رونویسی ۴ (تصویر شماره ۱) و پروتئین همولوگ (تصویر شماره ۲) بافت چربی زیرجلدی رت‌های نر ویستار تفاوت معناداری وجود ندارد. نتایج بین گروهی نشان داد، بین گروه تمرين هوازی تناوبی پرشدت و کنترل تفاوت معناداری در بیان ژن فاکتور رونویسی ۴ ($P=0.006$) و پروتئین همولوگ ۱۰- C/EBP ($P=0.004$) بافت چربی زیرجلدی رت‌های نر ویستار وجود دارد، اما بین دیگر گروه‌ها تفاوت معناداری در مقادیر متغیرهای ذکر شده مشاهده نشد.

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد بین شدت‌های مختلف تمرين هوازی با شدت متوسط، تمرين هوازی تناوبی پرشدت و تمرين هوازی پرشدت بر بیان ژن فاکتور رونویسی ۴ در بافت چربی رت‌های نر ویستار در گروه‌های پژوهش تفاوت معناداری وجود



تصویر ۲. تغییرات میانگین بیان ژن پروتئین همولوگ C/EBP ۱۰ بافت چربی زیرجلدی رت‌های نر ویستار در گروه‌های مختلف

مجله علمی پژوهشی
جندي شاپور

و همکاران [۳۰] اشاره کرد که به این نتیجه رسیدند که فاکتور رونویسی ۴ باعث تمایز بافت چربی می‌شود. همچنین نتایج بررسی آن‌ها نشان داد فاکتور رونویسی ۴ در تمایز سلول‌های دندربیتیک پلاسماسیتوئیدی که بخشی از سیستم ایمنی سازگار را تشکیل می‌دهند، دخیل است. همچنین بیان ژن فاکتور رونویسی ۴ برای رشد سلول‌های سازنده لنفوئید بسیار حیاتی است و باعث ایجاد سلول‌های T و B می‌شود.

علاوه‌براین، فاکتور رونویسی ۴ رشد سلول‌های سرتولی، میوژنر، ملانوژنر و انتقال اپیتلیال مزانشیمی را تنظیم می‌کند. پس می‌توان نتیجه گرفت افزایش بیان ژن فاکتور رونویسی ۴ ضمن اینکه باعث تبدیل چربی‌های نوع اولیه به چربی‌های بالغ می‌شود، می‌تواند باعث بهبود عملکرد سیستم ایمنی بدن شود. باوجوداین، این تنها مطالعه‌ای است که تاکنون تأثیر یک مداخله فیزیکی (فعالیت ورزشی با شدت‌های مختلف) را بر این ژن و مسیر سیگنالینگ آن را بررسی کرده است و برای مشخص شدن تأثیر تغییرات احتمالی ناشی از فعالیت بدنی بر آن، به تحقیقات گسترده‌تری نیاز است.

یافته‌های پژوهش جاضر نشان داد بین ۳ شیوه تمرین هوایی با شدت متوسط، تمرین هوایی پرشدت و تمرین هوایی تناوبی پرشدت بر بیان ژن پروتئین همولوگ C/EBP ۱۰۰ در بافت چربی رت‌های نر ویستار در گروههای پژوهش تفاوت معناداری وجود ندارد. مقایسه بین گروهی نشان داد تفاوت معناداری در بیان ژن پروتئین همولوگ C/EBP ۱۰۰ در بافت چربی زیرجلدی رت‌های نر ویستار میان گروه تمرین هوایی تناوبی پرشدت نسبت به گروههای تمرین هوایی با شدت متوسط و کنترل وجود دارد. باین حال میان گروه های تمرین هوایی تناوبی پرشدت و تمرین هوایی پرشدت تفاوت معناداری مشاهده نشد. ضمناً اختلاف معناداری میان گروه تمرین هوایی با شدت متوسط و گروههای کنترل و تمرین هوایی پرشدت مشاهده شد. از سویی دیگر تفاوت معناداری میان گروه کنترل نسبت به گروه تمرین هوایی پرشدت مشاهده شد. براساس یافته‌های حاصل از پژوهش حاضر مشخص شد. تمرین هوایی تناوبی پرشدت بیان ژن پروتئین همولوگ را در بافت چربی زیرجلدی رت‌های نر ویستار کاهش می‌دهد.

بررسی نتایج نشان داد القای هورمون از سلول‌های چربی اولیه رشد مرتبط باعث گسترش کلون می‌توزی و به دنبال آن بیان پروتئین اتصال‌دهنده ژن‌های CCAAT، C/EBP_a، C/EBP_b و C/EBP_c تمایز در سلول‌های چربی می‌شود. ترتیب این وقایع بسیار مهم است، زیرا P_a P_b P_c C/EB ۳ ضدباکتری است و بهطور زودرس باعث گسترش کلونال می‌توزی موردنیاز برای تمایز می‌شود.

یک فعال‌کننده رونویسی از ژن C/EB است P_a P_b C/EB و در اوایل برنامه تمایز بیان می‌شود، اما فاقد فعالیت اتصال به دی‌ان‌ای است و در محلی سازی به سانترومرها موفق نمی‌شود تا

باعث به وجود آمدن چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن مانند چربی خون، بیماری‌های قلبی و دیابت می‌شود [۲۴].

بیان بیش از حد فاکتور رونویسی ۴ منفی غالباً [۲۵] که سیگنالینگ Wnt را مختلط می‌کند، تمایز سلول‌های چربی اولیه به سلول‌های چربی بالغ را تحریک می‌کند. در حالی که فعال‌سازی سیگنالینگ Wnt از طریق فاکتور رونویسی ۴ توسط کلرید لیتیم باعث تمایز سلول‌های چربی می‌شود [۲۶]. اتصال Wnts مختلف به گیرنده‌های جزء‌به‌جزء مربوطه و پروتئین‌های مربوط به گیرنده‌های لیپوپروتئین با چگالی Km^{۳۳} مسیرهای سیگنالینگ را فعال می‌کند که بیان ژن و عملکرد سلول را تغییر می‌دهد. مسیر Wnt متعارف به بسیج β-کاتنین در هسته منجر می‌شود. در آنجا خانواده فاکتورهای رونویسی TCF / LEF را فعال می‌کند. قرار گرفتن سلول‌های پیش‌ساز سلول چربی در معرض Wnts یا بیان خارج‌رحمی یک فرم فعال سازنده -β-کاتنین با جلوگیری از القای PPARγ و C / EBPA مانع از چربی‌زایی می‌شود [۲۷-۲۸]. مکانیسم دقیق در گیر شناخته شده نیست، اما احتمالاً شامل بیان ژن‌های TCF/LEF است زیرا بیان TCF غالباً منفی (dnTCF) تا حدی اثرات مهاری Wnt را نجات می‌دهد [۲۸، ۲۹]. علاوه‌براین، بیان dnTCF باعث تمایز خودبه‌خود سلول‌های پیش سلول می‌شود که نشان می‌دهد مسیر سیگنالینگ Wnt متعارف در سلول‌های پیش‌ساز برای سرکوب چربی‌سازی عمل می‌کند.

یک کاندید جذاب برای یک مهارکننده چربی‌زایی ناشی از TCF، سیکلین D1 است؛ زیرا ژن آن یک هدف مستقیم از سیگنالینگ Wnt است و نشان داده شده است که فعالیت PPARγ را متضاد می‌کند [۲۹]. هنگامی که فاکتور رونویسی ۴ با پروتئین E دیگری (TCF12²⁵ یا TCF3²⁴) یا با یک نسخه دیگر از خود همکاری می‌کند، تصور می‌شود دیمر پروتئین E مستقیماً رونویسی ژن محلی را در یک پروتئین جعبه E-هدف فعال کند. باین حال، سایر شرکای اتصال‌دهنده bHLH ممکن است سرکوبگرهای رونویسی، مانند ETO یا mSin3A را در همان مکان ژنومی جذب کنند [۲۹-۲۷]. از طرف دیگر، فعالیت فاکتور رونویسی ۴ با مهارکننده پروتئین‌های اتصال‌دهنده دی‌ان‌ای که خانواده‌ای از ۴ پروتئین دامنه اصلی ماربیچ-حلقه^{۲۶} کوتاه هستند که فاکتور رونویسی ۴ را دنبال می‌کنند، مسدود می‌شود و این مانع از ارتباط دی‌ان‌ای می‌شود [۳۰].

همراستا با پژوهش حاضر می‌توان به نتایج یافته‌های فیاض و همکاران [۳۱] اشاره کرد که نشان دادند فعالیت هوایی با شدت متوسط در مقایسه با تمرین هوایی تناوبی پرشدت، سیگنالینگ Wnt را کاهش می‌دهد. اما در مقابل می‌توان به تحقیق مارکویکز

22. Dominant Negative-TCF4 (Dn-TCF4)

23. Low-Density Lipoprotein Receptor Protein (LRP)

24. Transcription Factor 3

25. Transcription Factor 12

26. bHLH

محدودیت‌های دیگر شامل عدم بررسی تغییرات متابولیکی در طی دوره تمرین و پس از آن و عدم همکاری صدرصدی حیوانات مورد مطالعه در تمرینات ورزشی موردنظر محقق بود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

مراحل انجام این مطالعه در کمیته اخلاق **دانشگاه پیام نور** با شماره IR.PNU.REC.1399.083 ثبت شد. قابل ذکر است که از حیوانات در این مطالعه مطابق با دستورالعمل مراقبت و کار با حیوانات آزمایشگاهی هلسبینکی ۱۹۶۴^۱ تبعیت شد.

حامي مالي

این مقاله بر اساس پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد مليکا خوشبین که در گروه تربیت بدنسازی و علوم ورزشی **دانشگاه پیام نور البرز** ثبت شده است، اجرا شده است. تمامی هزینه‌های پژوهش بر عهده محقق بوده است.

مشارکت‌نویسندها

تمام نویسندها در آماده‌سازی این مقاله مشارکت داشته‌اند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندها، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

از مسئولین آزمایشگاه **دانشگاه پیام نور البرز** که در این پژوهش با ما همکاری کردند، قدردانی می‌شود.

اینکه سلول‌های چربی اولیه از پایانه S-G1 از مسیر کلون میتوزی عبور کنند. شواهدی ارائه شده است که ژن پروتئین همولوگ رشد سلول‌های چربی اولیه را به طور موقت متوقف می‌کند. با رسیدن سلول‌های چربی اولیه به فاز ک، ژن پروتئین همولوگ با تنظیم کمتری همراه است، ظاهراً P_aP_bC/EB را از محدودیت مهاری رهایی کند و امکان انتقال مجده زن P_aP_bC/EB را فراهم می‌کند. همچنین، ژن پروتئین همولوگ با تنظیم مهارکننده پروتئاز N-استیل-آل-لوئنورو، از فعال شدن C/EB P_aP_b، بیان P_aP_bC/EB و چربی جلوگیری می‌کند [۳۲، ۳۳].

نتایج بررسی داده‌های تحقیقات نشان می‌دهد پروتئین همولوگ C/EBP ۱۰۰ که از طریق تنظیم اتفاقی در مراحل اولیه (قبل از استرس استرس شبکه آندوپلاسمی برگشت‌ناپذیر) می‌تواند برای بقای سلولی محافظت کند. این فاکتور رونویسی پاسخ‌گو به استرس به طور گسترده‌ای به عنوان ارتباط بین استرس پروتئین تاشو طولانی، یعنی استرس شبکه آندوپلاسمی و آپوپتوز شناخته شده است [۳۴]. با توجه به داشتن مهارکننده این فاکتور رونویسی نشان نداده‌اند که پروتئین همولوگ C/EBP ۱۰۰ مستقیماً به آپوپتوز منجر می‌شود. همراستا با نتایج پژوهش ما می‌توان به نتایج تحقیق بوزی و همکاران [۳۵] اشاره کرد که نشان دادند استرس هوازی سبب افزایش میزان پروتئین همولوگ C/EBP ۱۰۰ در رتلهای مدل سکته قلبی می‌شود. در پژوهش دیگری نیز گزارش شد که تمرین ورزشی بیان پروتئین‌های شبکه آندوپلاسمی کبد موش‌های چاق را افزایش می‌دهد و سبب بهبود بیوژن میتوکندری می‌شود. با توجه به کمبود مطالعات در زمینه استرس شبکه آندوپلاسمی و به خصوص ژن پروتئین همولوگ و تمرین ورزشی برای شناخت دقیق مکانیسم‌های تأثیرگذار ناشی از فعالیت ورزشی به تحقیقات بیشتری نیاز است.

نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش نشان داد میزان فاکتور رونویسی ۴ کاهش و پروتئین همولوگ ما نسبت به تمرینات ورزشی افزایش می‌باشد. این یافته‌ها نشان می‌دهند فعالیت ورزشی بمنظور کنترل میزان ژن‌های دخیل در متابولیسم چربی مؤثر است.

از آنجایی که نقش تمرین ورزشی بر بیوژن میتوکندری و متابولیسم چربی در تحقیقات بسیاری مشخص شده و از طرفی گزارش شده است که مسیر سیگنالینگ PGC1-α-ATF6α باعث افزایش پروتئین همولوگ C/EBP ۱۰۰ عضله اسکلتی می‌شود [۳۲]، پیشنهاد می‌شود در تحقیقی مشابه این مسیر سیگنالینگ که تحت عنوان هموستاز شبکه آندوپلاسمی شناخته می‌شود، در عضله اسکلتی یا قلبی بررسی شود.

یکی از مهم‌ترین محدودیت‌ها، تفاوت‌های ژنتیکی رت‌ها و تغییراتی است که ممکن است در مارکرهای مختلف در اثر افزایش سن در طول تحقیق ایجاد شده باشد و بر نتایج پژوهش مؤثر باشد.

References

- [1] Enns JE, Hanke D, Park A, Zahradka P, Taylor CG. Diets high in monounsaturated and polyunsaturated fatty acids decrease fatty acid synthase protein levels in adipose tissue but do not alter other markers of adipose function and inflammation in diet-induced obese rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2014; 90(2-3):77-84. [DOI:10.1016/j.plefa.2013.12.002] [PMID]
- [2] Severinsen MCK, Schéele C, Pedersen BK. Exercise and browning of white adipose tissue-a translational perspective. *Curr Opin Pharmacol.* 2020; 52:18-24. [DOI:10.1016/j.coph.2020.04.004] [PMID]
- [3] Mansueto G, Armani A, Visconti C, D'Orsi L, De Cegli R, Polischuk EV, et al. Transcription factor EB controls metabolic flexibility during exercise. *Cell Metab.* 2017; 25(1):182-96. [DOI:10.1016/j.cmet.2016.11.003] [PMID] [PMCID]
- [4] Teixeira JR, Szeto RA, Carvalho VM, Muotri AR, Papes F. Transcription factor 4 and its association with psychiatric disorders. *Transl Psychiatry.* 2021; 11(1):19. [DOI:10.1038/s41398-020-01138-0] [PMID] [PMCID]
- [5] de Pontual L, Mathieu Y, Golzio C, Rio M, Malan V, Boddaert N, et al. Mutational, functional, and expression studies of the TCF4 gene in Pitt-Hopkins syndrome. *Human Mutat.* 2009; 30(4):669-76. [DOI:10.1002/humu.20935] [PMID]
- [6] Zweier C, Peippo MM, Hoyer J, Sousa S, Bottani A, Clayton-Smith J, et al. Haploinsufficiency of TCF4 causes syndromal mental retardation with intermittent hyperventilation (Pitt-Hopkins syndrome). *Am J Hum Genet.* 2007; 80(5):994-1001. [DOI:10.1086/515583] [PMID] [PMCID]
- [7] Jiang WY, Xing C, Wang HW, Wang W, Chen SZ, Ning LF, et al. A Lox/CHOP-10 crosstalk governs osteogenic and adipogenic cell fate by MSCs. *J Cell Mol Med.* 2018; 22(10):5097-108. [DOI:10.1111/jcmm.13798] [PMID] [PMCID]
- [8] Burman A, Kropski JA, Calvi CL, Serezani AP, Pascoalino BD, Han W, et al. Localized hypoxia links ER stress to lung fibrosis through induction of C/EBP homologous protein. *JCI Insight.* 2018; 3(16):e99543. [DOI:10.1172/jci.insight.99543] [PMID] [PMCID]
- [9] Hu H, Tian M, Ding C, Yu S. The C/EBP homologous protein (CHOP) transcription factor functions in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and microbial infection. *Front Immunol.* 2019; 9:3083. [DOI:10.3389/fimmu.2018.03083] [PMID] [PMCID]
- [10] Manuel AM, Walla MD, Dorn MT, Tanis RM, Piroli GG, Frizzell N. Fumarate and oxidative stress synergize to promote stability of C/EBP homologous protein in the adipocyte. *Free Radic Biol Med.* 2020; 148:70-82. [DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2019.12.037] [PMID] [PMCID]
- [11] Yang Y, Liu L, Naik I, Braunstein Z, Zhong J, Ren B. Transcription factor C/EBP homologous protein in health and diseases. *Front Immunol.* 2017; 8:1612. [DOI:10.3389/fimmu.2017.01612] [PMID] [PMCID]
- [12] Andersen PA, Petrenko V, Rose PH, Koomen M, Fischer N, Ghiasi SM, et al. Proinflammatory cytokines perturb mouse and human pancreatic islet circadian rhythmicity and induce uncoordinated β-Cell clock gene expression via nitric oxide, lysine deacetylases, and immunoproteasomal activity. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(1):83. [DOI:10.3390/ijms22010083] [PMID] [PMCID]
- [13] Karaman S, Hollmén M, Robciuc MR, Alitalo A, Nurmi H, Morf B, et al. Blockade of VEGF-C and VEGF-D modulates adipose tissue inflammation and improves metabolic parameters under high-fat diet. *Mol Metab.* 2015; 4(2):93-105. [DOI:10.1016/j.molmet.2014.11.006] [PMID] [PMCID]
- [14] Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise regulation of adipose tissue. *Adipocyte.* 2016; 5(2):153-62. [DOI:10.1080/21623945.2016.1191307] [PMID] [PMCID]
- [15] Gordon B, Chen S, Durstine JL. The effects of exercise training on the traditional lipid profile and beyond. *Curr Sports Med Rep.* 2014; 13(4):253-9. [DOI:10.1249/JSR.0000000000000073] [PMID]
- [16] Zorba E, Cengiz T, Karacabey K. Exercise training improves body composition, blood lipid profile and serum insulin levels in obese children. *JJ Sports Med Phys Fitness.* 2011; 51(4):664-9. [PMID]
- [17] Ruegsegger GN, Booth FW. Running from disease: Molecular mechanisms associating dopamine and leptin signaling in the brain with physical inactivity, obesity, and type 2 diabetes. *Front Endocrinol.* 2017; 8:109. [DOI:10.3389/fendo.2017.00109] [PMID] [PMCID]
- [18] Biddle SJ, Batterham AM. High-intensity interval exercise training for public health: A big hit or shall we hit it on the head? *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2015; 12:95. [DOI:10.1186/s12966-015-0254-9] [PMID] [PMCID]
- [19] Ross LM, Slentz CA, Zidek AM, Huffman KM, Shalaurova I, Ottos JD, et al. Effects of amount, intensity, and mode of exercise training on insulin resistance and type 2 diabetes risk in the stride randomized trials. *Front Physiol.* 2021; 12:626142. [DOI:10.3389/fphys.2021.626142] [PMID] [PMCID]
- [20] Jiang Y, Tan S, Wang Z, Guo Z, Li Q, Wang J. Aerobic exercise training at maximal fat oxidation intensity improves body composition, glycemic control, and physical capacity in older people with type 2 diabetes. *J Exerc Sci Fit.* 2020; 18(1):7-13. [DOI:10.1016/j.jesf.2019.08.003] [PMID] [PMCID]
- [21] Fisher G, Brown AW, Brown MM, Alcorn A, Noles C, Winwood L, et al. High intensity interval-vs moderate intensity-training for improving cardiometabolic health in overweight or obese males: A randomized controlled trial. *Plos One.* 2015; 10(10):e0138853. [DOI:10.1371/journal.pone.0138853] [PMID] [PMCID]
- [22] Tjønna AE, Leinan IM, Bartnes AT, Jenssen BM, Gibala MJ, Winett RA, et al. Low-and high-volume of intensive endurance training significantly improves maximal oxygen uptake after 10-weeks of training in healthy men. *Plos One.* 2013; 8(5):e65382. [DOI:10.1371/journal.pone.0065382] [PMID] [PMCID]
- [23] Francois ME, Little JP. Effectiveness and safety of high-intensity interval training in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Spectr.* 2015; 28(1):39-44. [DOI:10.2337/diaspect.28.1.39] [PMID] [PMCID]
- [24] Zhang X, Meng K, Pu Y, Wang C, Chen Y, Wang L. Hyperglycemia altered the fate of cardiac stem cells to adipogenesis through inhibiting the β-Catenin/TCF-4 pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 49(6):2254-63. [DOI:10.1159/000493828] [PMID]

- [25] Nakamura Y, Hinoi E, Iezaki T, Takada S, Hashizume S, Takahata Y, et al. Repression of adipogenesis through promotion of Wnt/β-catenin signaling by TIS7 up-regulated in adipocytes under hypoxia. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1832(8):1117-28. [\[DOI:10.1016/j.bbadic.2013.03.010\]](https://doi.org/10.1016/j.bbadic.2013.03.010) [\[PMID\]](#)
- [26] Ross SE, Hemati N, Longo KA, Bennett CN, Lucas PC, Erickson RL, et al. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science*. 2000; 289(5481):950-3. [\[DOI:10.1126/science.289.5481.950\]](https://doi.org/10.1126/science.289.5481.950) [\[PMID\]](#)
- [27] Xu Y, Jiang Y, Jia B, Wang Y, Li T. Icariin stimulates osteogenesis and suppresses adipogenesis of human bone mesenchymal stem cells via miR-23a-mediated activation of the Wnt/β-catenin signaling pathway. *Phytomedicine*. 2021; 85:153485. [\[DOI:10.1016/j.phymed.2021.153485\]](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153485) [\[PMID\]](#)
- [28] Bagchi DP, Nishii A, Li Z, DelProposto JB, Corsa CA, Mori H, et al. Wnt/β-catenin signaling regulates adipose tissue lipogenesis and adipocyte-specific loss is rigorously defended by neighboring stromal-vascular cells. *Mol Metab*. 2020; 42:101078. [\[DOI:10.1016/j.molmet.2020.101078\]](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101078) [\[PMID\]](#) [\[PMCID\]](#)
- [29] Aamir K, Khan HU, Sethi G, Hossain MA, Arya A. Wnt signaling mediates TLR pathway and promote unrestrained adipogenesis and metaflammation: Therapeutic targets for obesity and type 2 diabetes. *Pharmacol Res*. 2020; 152:104602. [\[DOI:10.1016/j.phrs.2019.104602\]](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104602) [\[PMID\]](#)
- [30] Greb-Markiewicz B, Kazana W, Zarębski M, Ożyhar A. The subcellular localization of bHLH transcription factor TCF4 is mediated by multiple nuclear localization and nuclear export signals. *Sci Rep*. 2019; 9(1):15629. [\[DOI:10.1038/s41598-019-52239-w\]](https://doi.org/10.1038/s41598-019-52239-w) [\[PMID\]](#) [\[PMCID\]](#)
- [31] Fayaz E, Damirchi A, Zebardast N, Babaei P. Cinnamon extract combined with high-intensity endurance training alleviates metabolic syndrome via non-canonical WNT signaling. *Nutrition*. 2019; 65:173-8. [\[DOI:10.1016/j.nut.2019.03.009\]](https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.03.009) [\[PMID\]](#)
- [32] Pradhan RN, Zachara M, Deplancke B. A systems perspective on brown adipogenesis and metabolic activation. *Obes Rev*. 2017; 18:65-81. [\[DOI:10.1111/obr.12512\]](https://doi.org/10.1111/obr.12512) [\[PMID\]](#)
- [33] Dozorets RW. C/EBPβ lip-mediated augmentation of ER stress-triggered cell death: Mechanisms of action [PhD thesis]. Rehovot: The Weizmann Institute of Science; 2017. [\[Link\]](#)
- [34] Sun D, Wang C, Long S, Ma Y, Guo Y, Huang Z, et al. C/EBP-β-activated microRNA-223 promotes tumour growth through targeting RASA1 in human colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015; 112(9):1491-500. [\[DOI:10.1038/bjc.2015.107\]](https://doi.org/10.1038/bjc.2015.107) [\[PMID\]](#) [\[PMCID\]](#)
- [35] Bozi LH, Jannig PR, Rolim N, Voltarelli VA, Dourado PM, Wisloff U, et al. Aerobic exercise training rescues cardiac protein quality control and blunts endoplasmic reticulum stress in heart failure rats. *J Cell Mol Med*. 2016; 20(11):2208-12. [\[DOI:10.1111/jcmm.12894\]](https://doi.org/10.1111/jcmm.12894) [\[PMID\]](#) [\[PMCID\]](#)

Research Paper



Changes in Anterior Chamber Volume, Depth and Angle After Prophylactic Laser Peripheral Iridotomy in Patients With Primary Angle-closure Suspect

*Fereydoun Farrahi¹, Farshad Ostadian¹, Rooyan Fariiahi²

1. Department of Ophthalmology, Infectious Ophthalmologic Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
2. Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.



Citation Farrahi F, Ostadian F, Fariiahi R. [Changes in Anterior Chamber Volume, Depth and Angle After Prophylactic Laser Peripheral Iridotomy in Patients With Primary Angle-closure Suspect (Persian)]. *Jundishapur Journal of Medical Sciences*. 2022; 21(2):290-299.
<https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.2.2390>

<https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.2.2390>



ABSTRACT

Background and Objectives This study aims to assess changes in anterior chamber parameters after prophylactic laser peripheral iridotomy (LPI) in patients with primary angle-closure suspect (PACS).

Subjects and Methods In this study, 43 patients (86 eyes) with PACS (Mean age: 55.16 ± 9.14 years) participated. The anterior chamber parameters including anterior chamber volume (ACV), anterior chamber angle (ACA) and central anterior chamber depth (CACD) were extracted from the Pentacam map at 0-180° meridian before and one month after prophylactic LPI.

Results The only parameter that had a significant increase after LPI was ACV, which increased from 99.26 ± 19.57 mm³ to 113.09 ± 19.712 mm³ after LPI ($P < 0.001$). The relationship between age and ACV changes after LPI was statistically significant ($P = 0.014$), indicating that the increase of age is associated with the increased of ACV after LPI. The relationship of ACV and ACD with their initial values was statistically significant, such that with the increase of the initial values of ACV and ACD, their changes decrease. Due to the lack of significant increase in CACD after LPI, the relationship between its changes after LPI and its initial value cannot be relied upon.

Conclusion ACV is the only anterior chamber parameter that changes significantly after prophylactic LPI. This parameter can be used as a measurable scale to evaluate and monitor the eyes of patients with PACS. Among the PACS cases, older patients and patients with lower initial ACV have greater increase of ACV after LPI.

Keywords Primary angle closure suspect, Yag laser peripheral iridotomy, Pentacam, Anterior chamber volume, Anterior chamber depth, Anterior chamber angle

Received: 03 Feb 2021

Accepted: 03 Apr 2022

Available Online: 01 Jun 2022

*** Corresponding Author:**

Fereydoun Farrahi

Address: Department of Ophthalmology, Infectious Ophthalmologic Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Tel: +98 (916) 1111328

E-Mail: feraidoonfarrahi@yahoo.com

Extended Abstract

Introduction

The prevalence of primary angle-closure glaucoma (PACG) varies among different races and is more common in Asians. It prevents aqueous humor outflow from the trabecular meshwork, which increases intraocular pressure (IOP). The IOP elevation causes destruction of ganglion cells, optic nerve head axons, and vision loss. There are two main mechanisms that cause PACG; pupillary block and plateau iris configuration. The European glaucoma society has divided the PACG into three categories based on the natural course of the disease. Primary angle-closure suspect (PACS) occurs when there is a contact between iris and trabecular meshwork in 180 degrees or more, but there is no evidence of peripheral anterior synechiae (PAS), elevated IOP, or optic nerve damage. If PAS is present and the IOP is elevated, primary angle closure (PAC) will occur. If these changes lead to optic nerve damage, the condition is known as PACG, which accounts for 25% of all glaucoma cases. One of the common methods to prevent glaucoma in PACS and to treat PAC and PACG is laser peripheral iridotomy (LPI). Although the effect of LPI on the anterior chamber parameters including anterior chamber volume (ACV), anterior chamber angle (ACA) and central anterior chamber depth (CACD) in eyes with PAC and PACG has been widely investigated, but limited studies have been conducted on these parameters in eyes with PACS. In this regard, this study aims to evaluate the effect of prophylactic LPI on the ACV, ACA, and CACD in eyes with PACS using Pentacam.

Methods

This prospective descriptive epidemiological study was conducted in Imam Khomeini Hospital in Ahvaz, Iran. All patients with clinical diagnosis of PACS and anterior chamber angle <20 degrees with optical coherence tomography who were candidates for prophylactic LPI were included in this study (n=43). Patients with history or symptoms of eye

diseases including glaucoma, uveitis, corneal disorders (e.g. keratoconus, pterygium and corneal ectasia), diabetic retinopathy, history of ocular trauma, surgery or laser therapy, history of hypertension, anticholinergic drug use, local/systemic sympathomimetic, and those who did not return for follow-up were excluded. PACS was diagnosed according to the European Glaucoma Society Guidelines. LPI was performed on both eyes of all patients. ACV, ACA and CACD were extracted from the Pentacam map at 0-180° meridian before and one month after LPI for statistical analysis.

Results

Of 43 patients with PACS, 8 were male (18.6%) and 35 were female (81.4%). Their mean age was 55.16 ± 9.14 years. To investigate the effect of LPI on the anterior chamber parameters, paired samples t-test was used whose results showed that only the changes in ACV was statistically significant ([Table 1](#)).

Spearman's correlation test was used to investigate the relationship of ACV, ACA and CACD changes after LPI with age. The results showed that only the relationship between ACV and age was statistically significant ([Table 2](#)), indicating that the increase of age can increase the ACV after LPI, but the correlation coefficient of 0.264 indicated that this correlation was small.

Spearman's correlation test was also used to investigate the relationship of the changes in anterior chamber parameters after LPI with their initial values. The results showed that the relationship of ACV and CACD with their initial values were statistically significant, but this relationship was weak. Negative correlation coefficient in both tests indicated that by increasing the initial values of CACD and ACV, their changes after LPI decrease ([Table 3](#)).

Table 1. Comparative table of LPI effect on anterior chamber parameters

Variables	Mean \pm SD		P
	Before LPI	After LPI	
ACV	113.09 \pm 19.712 mm ³ (67-152)	99.26 \pm 19.57 mm ³ (53-149)	<0.001
ACA	28.12 \pm 5.48° (17.9-46.1)	27.68 \pm 5.0327° (18.8-43.1)	0.15
CACD	2.21 \pm 0.22 mm (1.64-2.77)	2.2 \pm 0.22 mm (1.58-2.74)	0.097