www.mums.ac.ir
Medical Journal of Mashhad
University of Medical Sciences
Vol 69, No.7, P: 793-810
September 2026

مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
سال ۶۹، شماره ۷
مهر ۱۴۰۵، صفحه ۸۱۰-۷۹۳

مقاله اصلی

اثر تمرینات هوازی شدید و مکمل‌دهی میو-اینوزیتول بر بیان ژن‌های UCP1، PGC-1α و PRDM16 مرتبط با تبدیل چربی سفید به قهوه‌ای در بافت چربی موش‌های صحرایی چاق

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۲/۱۱- تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۵/۱۴

انیس محمدی[۱]
جمشید بنایی بروجنی*[۲]
لیلا صرامی[۳]

[۱] گروه علوم ورزشی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران
[۲] گروه علوم ورزشی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران (نویسنده مسئول).
[۳] گروه علوم ورزشی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران

Email: banaii9557@iau.ac.ir

خلاصه

مقدمه: هدف پژوهش حاضر بررسی اثر تمرینات هوازی شدید و مکمل‌دهی میو-اینوزیتول بر بیان ژن‌های UCP1، PGC-1α و PRDM16 مرتبط با قهوه‌ای‌سازی بافت چربی در موش‌های صحرایی چاق بود.

روش کار: در این مطالعه تجربی، ۵۰ سر موش صحرایی نر ویستار پس از القای چاقی با رژیم غذایی پرچرب، به‌صورت تصادفی در پنج گروه ۱۰ تایی شامل کنترل سالم، کنترل چاق، تمرین هوازی شدید، میو-اینوزیتول و تمرین هوازی شدید + میو-اینوزیتول قرار گرفتند. مداخلات به مدت ۸ هفته اجرا شد. بیان نسبی ژن‌های UCP1، PGC-1α و PRDM16 در بافت چربی با روش Real-Time PCR و روش ۸۲-ΔΔCt ارزیابی شد. داده‌ها با تحلیل واریانس یک‌طرفه، آزمون تعقیبی توکی و تحلیل واریانس دوطرفه تحلیل شدند.

نتایج: چاقی موجب کاهش بیان ژن‌های UCP1، PGC-1α و PRDM16 و افزایش وزن بافت چربی احشایی شد. تمرین هوازی شدید و میو-اینوزیتول هر دو بیان این ژن‌ها را افزایش دادند؛ با این حال، بیشترین افزایش در گروه ترکیبی مشاهده شد. اثر متقابل تمرین و میو-اینوزیتول نیز برای هر سه ژن معنادار بود.

نتیجه‌گیری: ترکیب تمرین هوازی شدید و میو-اینوزیتول می‌تواند پاسخ‌های ژنی مرتبط با قهوه‌ای‌سازی بافت چربی را در مدل حیوانی چاقی تقویت کند.

کلمات کلیدی: چاقی، تمرین هوازی شدید، میو-اینوزیتول، UCP1، قهوه‌ای‌سازی بافت چربی

مقدمه

چاقی در دهه‌های اخیر به یکی از مهم‌ترین چالش‌های سلامت عمومی در جهان تبدیل شده است و روند فزاینده شیوع آن، نگرانی‌های گسترده‌ای را در حوزه‌های پزشکی، بهداشت عمومی و علوم زیستی ایجاد کرده است. بر اساس گزارش‌های جهانی، افزایش مصرف غذاهای پرکالری، کاهش فعالیت بدنی و تغییر سبک زندگی از مهم‌ترین عوامل مؤثر در گسترش چاقی محسوب می‌شوند (۱). امروزه چاقی صرفاً به افزایش وزن بدن یا تجمع بیش از حد چربی محدود نمی‌شود، بلکه به‌عنوان یک اختلال متابولیکی پیچیده شناخته می‌شود که با تغییر در عملکرد طبیعی بافت چربی، برهم خوردن تعادل انرژی و افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های مزمن همراه است. مطالعات نشان داده‌اند که چاقی با بروز اختلالات متعددی از جمله دیابت نوع دو، بیماری‌های قلبی—عروقی، کبد چرب غیرالکلی، برخی سرطان‌ها و اختلالات التهابی ارتباط دارد و به همین دلیل یکی از مهم‌ترین عوامل تهدیدکننده سلامت انسان محسوب می‌شود (۲).

در گذشته، بافت چربی تنها به‌عنوان محلی برای ذخیره انرژی در نظر گرفته می‌شد، اما یافته‌های جدید نشان داده‌اند که این بافت یک اندام فعال متابولیکی است که در تنظیم تعادل انرژی، متابولیسم گلوکز و چربی و بسیاری از فرایندهای فیزیولوژیک نقش دارد (۳). در شرایط چاقی، بافت چربی سفید به‌تدریج دچار تغییرات ساختاری و عملکردی می‌شود و ظرفیت طبیعی آن برای حفظ تعادل متابولیکی کاهش می‌یابد. این تغییرات سبب می‌شود که انرژی مازاد عمدتاً به شکل تری‌گلیسرید ذخیره شده و میزان مصرف انرژی کاهش یابد. در نتیجه، پژوهشگران در سال‌های اخیر به دنبال راهکارهایی بوده‌اند که بتوانند عملکرد متابولیکی بافت چربی را بهبود بخشند و از تجمع بیش از حد انرژی جلوگیری کنند. یکی از مهم‌ترین رویکردهای مطرح‌شده در این زمینه، فرایند «تبدیل چربی سفید به قهوه‌ای» یا قهوه‌ای‌سازی بافت چربی سفید است. این فرایند به ظهور سلول‌هایی با ویژگی‌های مشابه سلول‌های چربی قهوه‌ای در درون بافت چربی سفید اشاره دارد که به آن‌ها سلول‌های بژ نیز گفته می‌شود. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که افزایش ظرفیت قهوه‌ای‌سازی بافت چربی می‌تواند با افزایش مصرف انرژی، کاهش ذخیره چربی و بهبود وضعیت متابولیکی همراه باشد (۴). هاگبرگ و اسپالدینگ (۵) نیز گزارش کرده‌اند که تغییر فنوتیپ بافت چربی سفید و افزایش ویژگی‌های قهوه‌ای آن می‌تواند به‌عنوان یکی از راهبردهای نوین مقابله با چاقی و بیماری‌های متابولیکی مورد توجه قرار گیرد. به همین دلیل، شناخت عوامل مؤثر بر قهوه‌ای‌سازی بافت چربی به یکی از مهم‌ترین محورهای تحقیقات نوین در حوزه متابولیسم انرژی تبدیل شده است.

فرایند قهوه‌ای‌سازی بافت چربی سفید با تغییرات گسترده‌ای در سطح ژن‌های تنظیم‌کننده متابولیسم انرژی همراه است. در میان ژن‌های شناخته‌شده، UCP1 به‌عنوان مهم‌ترین نشانگر ژنتیکی مرتبط با قهوه‌ای‌سازی شناخته می‌شود و افزایش بیان آن معمولاً به‌عنوان شاخص اصلی فعال شدن برنامه ژنتیکی بافت چربی بژ و قهوه‌ای در نظر گرفته می‌شود (۶). علاوه بر این، ژن PRDM16 به‌عنوان یکی از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های هویت سلولی آدیپوسیت‌ها شناخته شده است و نقش مهمی در هدایت سلول‌های چربی به سمت ویژگی‌های مرتبط با بافت چربی بژ و قهوه‌ای دارد (۷). از سوی دیگر، PGC-1α نیز یکی از ژن‌های کلیدی مرتبط با ظرفیت اکسیداتیو و

سازگاری‌های متابولیکی سلولی محسوب می‌شود و مطالعات مختلف نشان داده‌اند که افزایش بیان آن با ارتقای ویژگی‌های ترموژنیک و قهوه‌ای‌سازی بافت چربی ارتباط دارد (۸). بنابراین، ارزیابی هم‌زمان این سه ژن می‌تواند تصویری جامع از میزان تغییرات ژنتیکی مرتبط با فرایند تبدیل چربی سفید به قهوه‌ای ارائه دهد.

اهمیت این ژن‌ها زمانی آشکارتر می‌شود که نقش آن‌ها در تنظیم تعادل انرژی بدن مورد توجه قرار گیرد. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که افزایش بیان ژن‌های مرتبط با قهوه‌ای‌سازی می‌تواند با افزایش مصرف انرژی و کاهش تجمع چربی همراه باشد (۹). همچنین و شیانگ و همکاران (۱۰) گزارش کردند که تحریک برنامه ژنتیکی مرتبط با قهوه‌ای‌سازی در مدل‌های چاقی ناشی از رژیم پرچرب می‌تواند وضعیت متابولیکی حیوانات را بهبود بخشد. افزون بر این، افزایش بیان ژن‌های ترموژنیک با ارتقای ظرفیت مصرف اسیدهای چرب و کاهش ذخیره انرژی در بافت چربی ارتباط دارد و از این رو یکی از اهداف اصلی مداخلات نوین ضدچاقی محسوب می‌شود. بر همین اساس، بسیاری از پژوهشگران معتقدند که بررسی عوامل مؤثر بر بیان ژن‌های UCP1، PRDM16 و PGC-1α می‌تواند درک دقیق‌تری از سازوکارهای تنظیم متابولیسم انرژی فراهم کند.

در میان مداخلات غیر دارویی، فعالیت بدنی یکی از مؤثرترین راهکارها برای بهبود وضعیت متابولیکی و کنترل چاقی شناخته می‌شود. شواهد علمی نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی منظم می‌توانند تغییرات مطلوبی در ترکیب بدن، تعادل انرژی و عملکرد بافت چربی ایجاد کنند (۱۱). در سال‌های اخیر، تمرینات هوازی شدید به دلیل ایجاد تقاضای انرژی بالا و تحریک سازگاری‌های متابولیکی گسترده مورد توجه ویژه قرار گرفته‌اند. گیبلا و همکاران (۱۲) گزارش کردند که تمرینات شدید حتی با حجم تمرینی کمتر می‌توانند پاسخ‌های متابولیکی قابل توجهی ایجاد کنند. همچنین چو و همکاران (۱۳) نشان دادند که تمرینات هوازی، مقاومتی و تناوبی شدت‌بالا موجب افزایش بیان ژن‌های UCP1، PRDM16 و PGC-1α در بافت چربی سفید موش‌های چاق می‌شوند. نورشاهی و همکاران (۱۴) نیز گزارش کردند که تمرینات تناوبی شدت‌بالا نسبت به تمرینات تداومی تأثیر بیشتری بر افزایش بیان UCP1 در بافت چربی موش‌های چاق دارند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرینات هوازی شدید می‌توانند محرک مهمی برای قهوه‌ای‌سازی بافت چربی باشند.

در کنار فعالیت بدنی، استفاده از مکمل‌های تغذیه‌ای نیز به‌عنوان راهکاری مکمل برای کنترل اختلالات متابولیکی ناشی از چاقی مورد توجه قرار گرفته است. یکی از این ترکیبات، م یو-اینوزیتول است که در سال‌های اخیر به دلیل نقش آن در تنظیم متابولیسم گلوکز و چربی مورد مطالعه قرار گرفته است (۱۵). مطالعات مختلف نشان داده‌اند که مصرف میو-اینوزیتول می‌تواند وضعیت متابولیکی افراد دارای اضافه وزن و چاقی را بهبود بخشد و برخی پیامدهای نامطلوب ناشی از رژیم‌های پرچرب را کاهش دهد. واله و همکاران (۱۶) گزارش کردند که مکمل‌دهی میو-اینوزیتول در مدل چاقی ناشی از رژیم پرچرب با بهبود شاخص‌های متابولیکی و کاهش اختلالات مرتبط با چاقی همراه است. همچنین کوآرتا و همکاران (۱۷) نشان دادند که این ترکیب می‌تواند محیط متابولیکی مطلوب‌تری را در سلول‌های چربی ایجاد کند. با این حال، اطلاعات محدودی درباره تأثیر میو-اینوزیتول بر

ژن‌های اختصاصی مرتبط با قهوه‌ای‌سازی بافت چربی وجود دارد.

طی سال‌های اخیر، مطالعات متعددی به بررسی نقش فعالیت بدنی و مداخلات تغذیه‌ای در تنظیم ژن‌های مرتبط با قهوه‌ای‌سازی پرداخته‌اند. نورشاهی و همکاران (۱۴) افزایش معنی‌دار بیان UCP1 را در پاسخ به تمرینات شدت‌بالا در بافت چربی موش‌های چاق گزارش کردند . چو و همکاران (۱۳) نیز نشان دادند که تمرینات مختلف ورزشی قادرند بیان ژن‌های UCP1، PRDM16 و PGC-1α را در بافت چربی سفید افزایش دهند. وانگ و همکاران (۹) بیان کردند که ارتقای بیان ژن‌های ترموژنیک با بهبود مصرف انرژی و کاهش تجمع چربی همراه است. از سوی دیگر، واله و همکاران (۱۶) و کوآرتا و همکاران (۱۷) اثرات مطلوب میو-اینوزیتول را بر وضعیت متابولیکی مدل‌های چاقی گزارش کرده‌اند. با وجود این یافته‌ها، بیشتر مطالعات موجود اثرات مستقل تمرینات ورزشی یا مکمل‌های تغذیه‌ای را بررسی کرده‌اند و پژوهش‌های اندکی به ارزیابی اثرات ترکیبی این دو مداخله پرداخته‌اند.

با وجود پیشرفت‌های حاصل‌شده در زمینه شناخت عوامل مؤثر بر قهوه‌ای‌سازی بافت چربی، هنوز خلأهای علمی مهمی در این حوزه وجود دارد. نخست آنکه بیشتر مطالعات پیشین بر شاخص‌های عمومی متابولیکی نظیر وزن بدن، مقاومت انسولینی و شاخص‌های بیوشیمیایی تمرکز داشته‌اند و بررسی مستقیم ژن‌های کلیدی مرتبط با تبدیل چربی سفید به قهوه‌ای کمتر مورد توجه قرار گرفته است. دوم آنکه اطلاعات محدودی درباره اثر هم‌زمان تمرینات هوازی شدید و مکمل میو-اینوزیتول بر ژن‌های اصلی قهوه‌ای‌سازی وجود دارد. همچنین هنوز مشخص نیست که آیا ترکیب این دو مداخله می‌تواند اثر هم‌افزایی بر بیان ژن‌های UCP1، PRDM16 و PGC-1α ایجاد کند یا خیر. این مسئله نشان می‌دهد که بخشی از سازوکارهای ژنتیکی مرتبط با پاسخ بافت چربی به مداخلات ورزشی و تغذیه‌ای همچنان ناشناخته باقی مانده است.

از سوی دیگر، با توجه به افزایش شیوع چاقی در سراسر جهان و محدودیت‌های موجود در درمان‌های رایج، شناسایی راهکارهایی که بتوانند ظرفیت مصرف انرژی را در بافت چربی افزایش دهند، از اهمیت فراوانی برخوردار است. قهوه‌ای‌سازی بافت چربی سفید یکی از امیدبخش‌ترین رویکردهای مطرح در سال‌های اخیر محسوب می‌شود و بررسی عوامل مؤثر بر این فرایند می‌تواند افق‌های جدیدی در کنترل چاقی و اختلالات متابولیکی ایجاد کند. از این منظر، مطالعه هم‌زمان اثر تمرینات هوازی شدید و مکمل میو-اینوزیتول بر ژن‌های کلیدی قهوه‌ای‌سازی می‌تواند به درک بهتر سازگاری‌های ژنتیکی ناشی از این مداخلات کمک کند.

نوآوری پژوهش حاضر در آن است که برای نخستین بار اثر تعاملی تمرینات هوازی شدید و مکمل‌دهی میو-اینوزیتول را بر سه ژن اصلی مرتبط با تبدیل چربی سفید به قهوه‌ای شامل UCP1، PGC-1α و PRDM16 در بافت چربی موش‌های چاق مورد بررسی قرار می‌دهد. برخلاف بسیاری از مطالعات پیشین که عمدتاً بر پیامدهای متابولیکی عمومی تمرکز داشته‌اند، پژوهش حاضر به‌طور اختصاصی تغییرات بیان ژنی مرتبط با قهوه‌ای‌سازی را ارزیابی می‌کند. نتایج این مطالعه می‌تواند دانش موجود درباره سازگاری‌های ژنتیکی ناشی از فعالیت بدنی و مکمل‌های تغذیه‌ای را گسترش دهد و زمینه طراحی راهکارهای نوین برای کنترل چاقی را فراهم سازد. بر این اساس، هدف پژوهش حاضر بررسی اثر تمرینات هوازی شدید و مکمل‌دهی میو-اینوزیتول بر بیان ژن‌های UCP1، PGC-1α و PRDM16 مرتبط با تبدیل چربی سفید به قهوه‌ای در بافت چربی موش‌های چاق است.

روش کار

پژوهش حاضر از نوع مطالعات تجربی ـ آزمایشگاهی با طرح مداخله‌ای کنترل‌شده است که با هدف بررسی اثر تمرینات هوازی شدید و مکمل‌دهی میو-اینوزیتول بر بیان ژن‌های UCP1، PGC-1αو PRDM16 مرتبط با تبدیل چربی سفید به قهوه‌ای در بافت چربی موش‌های چاق انجام شد. طراحی مطالعه به‌صورت فاکتوریال و مداخله‌ای تنظیم گردید تا اثر مستقل تمرین هوازی شدید، اثر مستقل مکمل‌دهی میو-اینوزیتول و اثر هم‌زمان این دو مداخله بر بیان ژن‌های اصلی قهوه‌ای‌سازی بافت چربی بررسی شود. از آنجا که عنوان و هدف پژوهش حاضر به‌طور اختصاصی بر بیان ژن‌های مرتبط با قهوه‌ای‌سازی تمرکز دارد، در این مطالعه هیچ‌گونه سنجش پروتئینی، وسترن‌بلات، بررسی مسیر سیگنالینگ یا شاخص‌های مربوط به فعال‌سازی مولکولی انجام نشد و متغیرهای اصلی پژوهش صرفاً بیان نسبی ژن‌های UCP1 ، PGC-1αو PRDM16 بودند.

جامعه آماری پژوهش را موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با سن تقریبی ۸ تا ۱۰ هفته و وزن اولیه حدود ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم تشکیل دادند که از حیوان‌خانه معتبر تهیه شدند. انتخاب حیوانات نر با هدف کاهش اثر نوسانات هورمونی بر پاسخ‌های متابولیکی و بیان ژن‌های مرتبط با بافت چربی انجام شد. حیوانات پس از ورود به حیوان‌خانه، در شرایط استاندارد آزمایشگاهی شامل دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵۰ تا ۶۰ درصد، چرخه روشنایی ـ تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. پیش از آغاز مراحل اصلی پژوهش، یک دوره سازگاری ۷ روزه برای حیوانات در نظر گرفته شد تا استرس ناشی از جابه‌جایی و تغییر محیط کاهش یابد و وضعیت عمومی حیوانات به شرایط پایدار برسد.

برای القای چاقی، تمامی حیوانات به‌جز گروه کنترل سالم، به مدت ۱۲ هفته تحت رژیم غذایی پرچرب قرار گرفتند. الگوی رژیم غذایی پرچرب بر اساس مطالعات چو و همکاران (۱۳) و واله و همکاران (۱۶) طراحی شد و شامل رژیمی با حدود ۶۰ درصد کالری از چربی، ۲۰ درصد از پروتئین و ۲۰ درصد از کربوهیدرات بود. هدف از به‌کارگیری این رژیم، ایجاد مدل حیوانی چاقی ناشی از تغذیه پرچرب و فراهم‌سازی شرایط مناسب برای بررسی تغییرات بیان ژنی مرتبط با قهوه‌ای‌سازی بافت چربی بود. در طول دوره القای چاقی، وزن بدن حیوانات به‌صورت هفتگی ثبت شد و وضعیت عمومی، رفتار تغذیه‌ای، میزان فعالیت و سلامت حیوانات مورد پایش قرار گرفت. در پایان هفته دوازدهم، حیواناتی که افزایش وزن قابل قبول و ویژگی‌های مدل چاقی را نشان دادند، وارد مرحله مداخله شدند.

پس از تأیید القای چاقی، تعداد ۵۰ سر موش صحرایی به‌صورت تصادفی ساده در پنج گروه مساوی ۱۰ تایی تقسیم شدند. گروه اول، کنترل سالم بود که حیوانات آن رژیم غذایی استاندارد دریافت کردند و هیچ‌گونه تمرین یا مکملی نداشتند. گروه دوم، کنترل چاق بود که حیوانات آن رژیم غذایی پرچرب دریافت کردند اما در دوره مداخله تحت تمرین یا مکمل‌دهی قرار نگرفتند. گروه سوم، تمرین هوازی شدید بود که حیوانات چاق آن فقط پروتکل تمرین هوازی شدید را اجرا کردند. گروه چهارم، میو-اینوزیتول بود که حیوانات چاق آن فقط مکمل میو-اینوزیتول دریافت کردند. گروه پنجم، تمرین هوازی شدید همراه با میو-اینوزیتول بود

که حیوانات چاق آن به‌طور هم‌زمان تحت هر دو مداخله قرار گرفتند. این گروه‌بندی امکان مقایسه وضعیت طبیعی، اثر چاقی، اثر مستقل تمرین، اثر مستقل مکمل و اثر ترکیبی تمرین و مکمل را فراهم ساخت. با حذف گروه شم، طراحی پژوهش ساده‌تر و مستقیم‌تر شده و تمرکز تحلیل‌ها بر اثر واقعی مداخلات بر بیان ژن‌های قهوه‌ای‌سازی قرار گرفت.

پروتکل تمرین هوازی شدید بر اساس مطالعه چو و همکاران (۱۳) و با استفاده از تردمیل حیوانی طراحی و اجرا شد. پیش از شروع دوره اصلی تمرین، حیوانات گروه‌های تمرینی به مدت یک هفته با دستگاه تردمیل سازگار شدند. در این مرحله، حیوانات روزانه حدود ۱۰ دقیقه با سرعت پایین، تقریباً ۱۰ متر بر دقیقه و بدون شیب، روی تردمیل حرکت کردند تا استرس اولیه ناشی از محیط تمرین کاهش یابد. پس از دوره سازگاری، برنامه تمرینی اصلی به مدت ۸ هفته و با تناوب ۵ جلسه در هفته اجرا شد. جلسات تمرینی در ساعات ثابت روز، ترجیحاً بین ساعت ۹ تا ۱۱ صبح، انجام شد تا اثرات احتمالی ریتم شبانه‌روزی بر پاسخ‌های متابولیکی و بیان ژنی کنترل گردد.

هر جلسه تمرین شامل تناوب‌هایی از دویدن با شدت بالا و استراحت فعال بود. در بخش‌های شدید، حیوانات به مدت یک دقیقه با سرعت حدود ۲۵ تا ۲۸ متر بر دقیقه و شیب ۵ درجه روی تردمیل دویدند و سپس به مدت دو دقیقه با سرعت حدود ۱۰ متر بر دقیقه وارد مرحله استراحت فعال شدند. این چرخه در هر جلسه ۱۰ مرتبه تکرار شد و مدت کلی فعالیت هر جلسه حدود ۳۰ دقیقه بود. شدت تمرین در طول دوره مداخله به‌صورت تدریجی افزایش یافت و در هفته‌های پایانی، در صورت تحمل حیوانات، سرعت بخش‌های شدید تا حدود ۳۰ متر بر دقیقه افزایش داده شد تا اصل اضافه‌بار تمرینی رعایت شود. در طول اجرای تمرین از شوک الکتریکی استفاده نشد و برای هدایت حرکت حیوانات از تحریک ملایم و غیرآسیب‌زا استفاده گردید. وضعیت عمومی، رفتار حرکتی، تغییرات وزن بدن و نشانه‌های احتمالی خستگی یا آسیب در حیوانات به‌صورت منظم پایش شد.

پروتکل مکمل‌دهی میو-اینوزیتول بر اساس مطالعه عارف‌حسینی و همکاران (۱۸) و با توجه به مطالعات مرتبط با چاقی ناشی از رژیم پرچرب مانند واله و همکاران (۱۶) تنظیم شد. مکمل میو-اینوزیتول از منبع معتبر آزمایشگاهی تهیه و به‌صورت محلول تازه در آب آشامیدنی حیوانات حل شد. غلظت محلول میو-اینوزیتول برابر ۱ درصد وزنی ـ حجمی در نظر گرفته شد و محلول مکمل هر ۴۸ ساعت یک‌بار تعویض گردید تا پایداری و تازگی محلول حفظ شود. حیوانات گروه‌های دریافت‌کننده مکمل به مدت ۸ هفته و هم‌زمان با دوره تمرینی، دسترسی آزاد به آب حاوی میو-اینوزیتول داشتند. میزان مصرف آب به‌صورت روزانه ثبت شد تا برآورد تقریبی از دریافت مکمل در هر حیوان به دست آید. این روش تجویز به دلیل غیرتهاجمی بودن، کاهش استرس حیوانات و سازگاری بیشتر با شرایط طبیعی مصرف مایع انتخاب شد.

چهل‌وهشت ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، حیوانات با استفاده از ترکیب کتامین و زایلازین بیهوش شدند و نمونه‌گیری انجام گرفت. فاصله ۴۸ ساعته از آخرین جلسه تمرین با هدف کاهش اثرات حاد فعالیت ورزشی و ارزیابی سازگاری‌های پایدارتر در بیان ژن‌ها در نظر گرفته شد. پس از القای بیهوشی کامل، بافت چربی سفید از ناحیه احشایی استخراج شد. در پژوهش‌هایی که با هدف مقایسه نواحی مختلف بافت چربی طراحی می‌شوند، می‌توان بافت چربی زیرپوستی را نیز به‌صورت جداگانه برداشت و مورد ارزیابی قرار داد، با این حال، در صورتی که عنوان مقاله صرفاً به «بافت چربی» اشاره داشته باشد، برداشت و تحلیل بافت چربی سفید احشایی به‌تنهایی

کفایت کرده و نیازی به نمونه‌برداری از بافت چربی زیرپوستی نخواهد بود، بهتر است نوع بافت چربی مورد بررسی، یعنی احشایی یا زیرپوستی، در روش‌شناسی و یافته‌ها به‌طور دقیق مشخص شود. نمونه‌های بافتی بلافاصله پس از برداشت در نیتروژن مایع منجمد شدند و تا زمان انجام آزمایش‌های مولکولی در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

برای بررسی بیان ژن‌های مرتبط با تبدیل چربی سفید به قهوه‌ای، ابتدا RNA کل از نمونه‌های بافت چربی با استفاده از کیت استخراج RNA استاندارد جداسازی شد. کمیت و کیفیت RNA استخراج‌شده با استفاده از اسپکتروفتومتر و نسبت جذب نوری ۲۶۰ به ۲۸۰ نانومتر ارزیابی گردید. سپس از RNA استخراج‌شده، cDNAبا استفاده از کیت سنتز cDNAتهیه شد. بیان ژن‌های UCP1 ، PGC-1αو PRDM16با استفاده از روش Real-Time PCR و پرایمرهای اختصاصی هر ژن اندازه‌گیری شد. برای نرمال‌سازی داده‌ها، از ژن مرجع GAPDH یا β-actin استفاده گردید. با توجه به اینکه بیان ژن‌های مرجع ممکن است در شرایط چاقی یا مداخله تمرینی تغییر کند، بهتر است پایداری ژن مرجع پیش از تحلیل نهایی بررسی شود. میزان بیان نسبی ژن‌ها با استفاده از روش ۲^-ΔΔCt محاسبه شد. در این روش، ابتدا مقدار Ct ژن هدف نسبت به ژن مرجع نرمال شد و سپس تغییرات بیان ژنی نسبت به گروه کالیبراتور محاسبه گردید. برای پژوهش حاضر، اگر هدف اصلی بررسی اثر مداخلات در شرایط چاقی باشد، گروه کنترل چاق می‌تواند به‌عنوان کالیبراتور اصلی در نظر گرفته شود. در این صورت، تغییرات بیان ژنی گروه‌های تمرین، میو-اینوزیتول و تمرین همراه با میو-اینوزیتول نسبت به وضعیت چاقی بدون مداخله گزارش می‌شود. با این حال، برای نمایش اثر چاقی نسبت به وضعیت طبیعی نیز می‌توان گروه کنترل سالم را در مقایسه‌های مکمل مورد استفاده قرار داد.

داده‌های پژوهش با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۷ تجزیه‌وتحلیل شدند. ابتدا نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیرو—ویلک و همگنی واریانس‌ها با آزمون لون بررسی شد. برای مقایسه کلی بیان ژن‌های UCP1 ، PGC-1αو PRDM16بین پنج گروه پژوهش، از تحلیل واریانس یک‌طرفه استفاده شد. در صورت مشاهده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها، آزمون تعقیبی توکی برای تعیین محل اختلاف بین گروه‌ها به کار رفت. این تحلیل امکان مقایسه گروه کنترل سالم، کنترل چاق و سه گروه مداخله‌ای را فراهم می‌کند.

برای بررسی اثرات مستقل و تعاملی تمرین هوازی شدید و مکمل‌دهی میو-اینوزیتول، از تحلیل واریانس دوطرفه ۲×۲ در چهار گروه چاق استفاده شد. در این تحلیل، تمرین هوازی شدید در دو سطح «دارد» و «ندارد» و مکمل میو-اینوزیتول نیز در دو سطح «دارد» و «ندارد» به‌عنوان عوامل مستقل وارد مدل شدند. چهار گروه واردشده در این تحلیل شامل کنترل چاق، تمرین هوازی شدید، میو-اینوزیتول و تمرین هوازی شدید همراه با میو-اینوزیتول بودند. متغیرهای وابسته در این مدل شامل بیان ژن‌های UCP1 ، PGC-1αو PRDM16 بودند. این تحلیل امکان بررسی اثر اصلی تمرین، اثر اصلی مکمل و اثر متقابل تمرین × مکمل را بر بیان ژن‌های قهوه‌ای‌سازی فراهم ساخت. اندازه اثر مداخلات نیز با استفاده از شاخص Partial Eta Squared گزارش شد.

برای بررسی تغییرات وزن بدن طی دوره پژوهش، از تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر در قالب مدل گروه × زمان استفاده شد. در این تحلیل، زمان به‌عنوان عامل درون‌گروهی

و گروه پژوهش به‌عنوان عامل بین‌گروهی در نظر گرفته شد. در صورت اندازه‌گیری شاخص‌های کمکی مانند وزن چربی احشایی یا وزن نهایی بدن، این شاخص‌ها نیز با تحلیل واریانس یک‌طرفه یا دوطرفه متناسب با هدف تحلیل بررسی شدند. با توجه به اینکه متغیرهای اصلی پژوهش بیان ژن‌های UCP1، PGC-1α و PRDM16 هستند، سایر شاخص‌ها صرفاً به‌عنوان داده‌های کمکی و توصیفی در تفسیر نتایج استفاده می‌شوند. سطح معنی‌داری در تمامی آزمون‌ها ۰۵/۰ در نظر گرفته شد.

نتایج

در پژوهش حاضر، اثر تمرینات هوازی شدید و مکمل‌دهی میو-اینوزیتول بر شاخص‌های مرتبط با وضعیت بافت چربی و بیان ژن‌های UCP1 ، PGC-1α و PRDM16 در بافت چربی موش‌های صحرایی چاق بررسی شد. یافته‌ها در ابتدا بر اساس تغییرات وزن بدن طی دوره مداخله و وزن بافت چربی احشایی گزارش می‌شوند و سپس یافته‌های اصلی مربوط به بیان ژن‌های مرتبط با تبدیل چربی سفید به قهوه‌ای ارائه خواهند شد. داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند و سطح معنی‌داری در تمامی آزمون‌ها ۰۵/۰ در نظر گرفته شد.

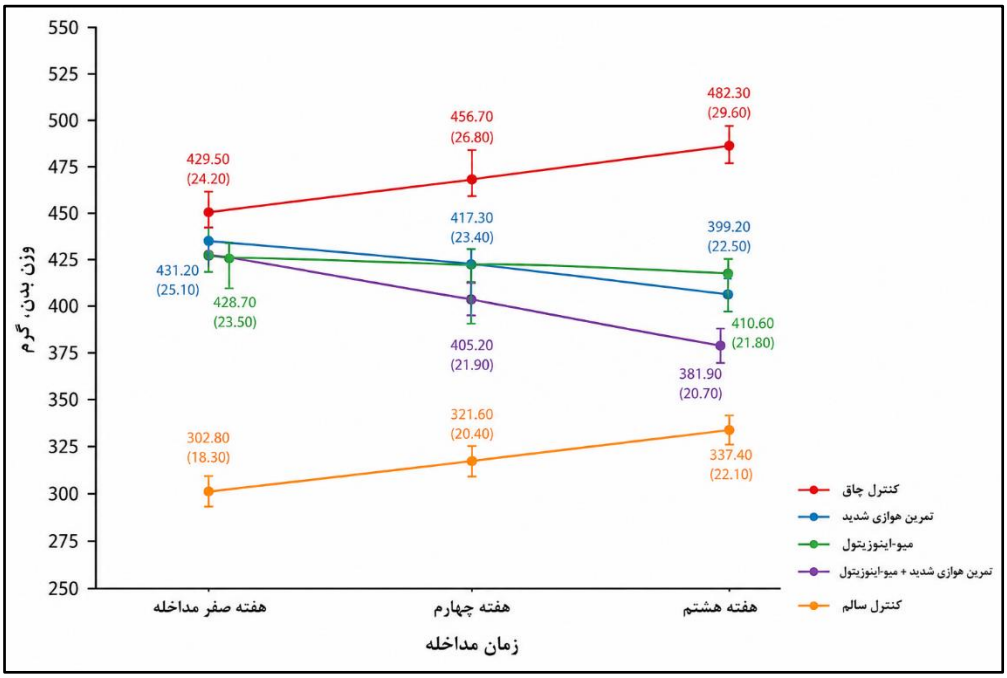
برای بررسی روند تغییرات وزن بدن در طول دوره ۸ هفته‌ای مداخله، وزن حیوانات در سه مقطع هفته صفر مداخله، هفته چهارم و هفته هشتم ثبت شد. نتایج نشان داد که روند تغییر وزن بدن بین گروه‌های پژوهش متفاوت بود؛ به‌طوری‌که گروه کنترل چاق در طول دوره مداخله افزایش وزن بیشتری نشان داد، در حالی که گروه‌های دریافت‌کننده تمرین هوازی شدید، میو-اینوزیتول و به‌ویژه گروه ترکیبی تمرین هوازی شدید + میو-اینوزیتول روند افزایشی کمتری داشتند یا کاهش وزن نسبی نشان دادند. نتایج تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱. تغییرات وزن بدن موش‌های صحرایی طی دوره مداخله در گروه‌های پژوهش

گروه	هفته صفر مداخله، گرم	هفته چهارم، گرم	هفته هشتم، گرم	اثر زمان p	اثر گروه p	اثر گروه × زمان p
کنترل سالم	۳۰۲/۸۰ ± ۱۸/۳۰	۳۲۱/۶۰ ± ۲۰/۴۰	۳۳۷/۴۰ ± ۲۲/۱۰	۰/۰۰۱>	۰/۰۰۱>	۰/۰۰۱>
کنترل چاق	۴۲۹/۵۰ ± ۲۴/۲۰	۴۵۶/۷۰ ± ۲۶/۸۰	۴۸۲/۳۰ ± ۲۹/۶۰	۰/۰۰۱>	۰/۰۰۱>	۰/۰۰۱>
تمرین هوازی شدید	۴۳۱/۲۰ ± ۲۵/۱۰	۴۱۷/۳۰ ± ۲۳/۴۰	۳۹۹/۲۰ ± ۲۲/۵۰	۰/۰۰۱>	۰/۰۰۱>	۰/۰۰۱>
میو-اینوزیتول	۴۲۸/۷۰ ± ۲۳/۵۰	۴۲۱/۴۰ ± ۲۲/۶۰	۴۱۰/۶۰ ± ۲۱/۸۰	۰/۰۰۱>	۰/۰۰۱>	۰/۰۰۱>
تمرین هوازی شدید + میو-اینوزیتول	۴۳۰/۴۰ ± ۲۴/۶۰	۴۰۵/۲۰ ± ۲۱/۹۰	۳۸۱/۹۰ ± ۲۰/۷۰	۰/۰۰۱>	۰/۰۰۱>	۰/۰۰۱>

نتایج جدول ۱ نشان داد که اثر زمان، اثر گروه و اثر متقابل گروه × زمان بر وزن بدن معنی‌دار بود. در پایان هفته هشتم، بیشترین وزن بدن در گروه کنترل چاق مشاهده شد، در حالی که گروه تمرین هوازی شدید + میو-اینوزیتول کمترین وزن

بدن را در میان گروه‌های چاق داشت. این الگو نشان می‌دهد که مداخله ترکیبی نسبت به تمرین یا مکمل به‌تنهایی اثر بیشتری در تعدیل روند افزایش وزن ناشی از چاقی داشته است برای نمایش روند تغییرات وزن بدن طی دوره مداخله، شکل ۱ به‌صورت نمودار خطی ارائه می‌شود. این شکل مکمل جدول ۱ است و به‌طور مستقیم با نتایج تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر ارتباط دارد؛ زیرا امکان مشاهده هم‌زمان اثر زمان، اثر گروه و اثر متقابل گروه × زمان را در پنج گروه پژوهش فراهم می‌کند. بر اساس داده‌های جدول ۱، انتظار می‌رود گروه کنترل چاق روند افزایشی بیشتری در وزن بدن داشته باشد، در حالی که گروه‌های مداخله‌ای، به‌ویژه گروه تمرین هوازی شدید + میو-اینوزیتول، روند کنترل‌شده‌تری را نشان دهند.



شکل ۱. روند تغییرات وزن بدن موش‌های صحرایی در گروه‌های پژوهش طی دوره مداخله

همان‌گونه که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، گروه کنترل چاق در طول دوره مداخله روند افزایشی مشخصی در وزن بدن داشت، در حالی که گروه‌های مداخله‌ای روند کنترل‌شده‌تری را نشان دادند. در پایان هفته هشتم، گروه تمرین هوازی شدید + میو-اینوزیتول کمترین وزن بدن را در میان گروه‌های چاق داشت که با نتایج جدول ۱ همسو است و نشان‌دهنده اثر بیشتر مداخله ترکیبی در تعدیل افزایش وزن ناشی از چاقی است .به‌منظور بررسی وضعیت تجمع چربی در گروه‌های پژوهش، وزن بافت چربی احشایی و نسبت آن به وزن بدن محاسبه شد. نتایج نشان داد که گروه کنترل چاق بیشترین وزن بافت چربی احشایی را داشت. در مقابل، گروه‌های مداخله‌ای کاهش وزن بافت چربی احشایی را نشان دادند و این کاهش در گروه تمرین هوازی شدید + میو-

اینوزیتول برجسته‌تر بود. نتایج مقایسه وزن بافت چربی احشایی در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۲. مقایسه وزن بافت چربی احشایی در گروه‌های پژوهش

گروه	وزن بافت چربی احشایی، گرم	نسبت وزن چربی احشایی به وزن بدن، درصد	مقدار F	مقدار p
کنترل سالم	۰/۸۵ ± ۷/۹۰	۰/۲۶ ± ۲/۳۵	۴۶/۸۲	۰/۰۰۱>
کنترل چاق	۲/۳۵ ± ۲۵/۴۲	۰/۴۸ ± ۵/۲۷	۴۶/۸۲	۰/۰۰۱>
تمرین هوازی شدید	۱/۶۸ ± ۱۵/۳۲	۰/۳۹ ± ۳/۸۴	۴۶/۸۲	۰/۰۰۱>
میو-اینوزیتول	۱/۷۴ ± ۱۷/۳۸	۰/۴۱ ± ۴/۲۳	۴۶/۸۲	۰/۰۰۱>
تمرین هوازی شدید + میو-اینوزیتول	۱/۴۲ ± ۱۲/۶۵	۰/۳۵ ± ۳/۳۱	۴۶/۸۲	۰/۰۰۱>

نتایج جدول ۲ نشان داد که وزن بافت چربی احشایی بین گروه‌های پژوهش تفاوت معنی‌داری داشت. گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل سالم وزن بافت چربی احشایی بیشتری نشان داد. در مقابل، تمرین هوازی شدید و مکمل‌دهی میو-اینوزیتول موجب کاهش وزن بافت چربی احشایی نسبت به گروه کنترل چاق شدند. بیشترین کاهش وزن بافت چربی احشایی در گروه تمرین هوازی شدید + میو-اینوزیتول مشاهده شد که نشان‌دهنده اثر قوی‌تر مداخله ترکیبی بر کاهش تجمع چربی احشایی در موش‌های صحرایی چاق است.

یافته‌های مربوط به بیان نسبی ژن‌های UCP1 ، PGC-1αو PRDM16نشان داد که الگوی بیان این ژن‌ها بین گروه‌های پژوهش متفاوت بود. در گروه کنترل چاق، بیان هر سه ژن نسبت به کنترل سالم کاهش یافت، در حالی که تمرین هوازی شدید و مکمل‌دهی میو-اینوزیتول موجب افزایش بیان ژن‌های مرتبط با قهوه‌ای‌سازی شدند. بیشترین مقدار بیان نسبی در گروه تمرین هوازی شدید + میو-اینوزیتول مشاهده شد. نتایج مقایسه بین گروه‌ها در جدول ۳ ارائه شده است.

جدول ۳. مقایسه بیان نسبی ژن‌های UCP1 ، PGC-1αو PRDM16 در بافت چربی موش‌های صحرایی گروه‌های پژوهش

ژن	کنترل سالم	کنترل چاق	تمرین هوازی شدید	میو-اینوزیتول	تمرین هوازی شدید + میو-اینوزیتول	مقدار F	مقدار p
UCP1	۱/۷۶ ± ۰/۲۴	۱/۰۰ ± ۰/۱۴	۲/۱۸ ± ۰/۲۹	۱/۶۳ ± ۰/۲۲	۲/۹۱ ± ۰/۳۴	۷۲/۶۴	۰/۰۰۱>
PGC-1α	۱/۶۸ ± ۰/۲۱	۱/۰۰ ± ۰/۱۳	۲/۰۶ ± ۰/۲۶	۱/۵۵ ± ۰/۲۰	۲/۷۴ ± ۰/۳۱	۶۵/۲۸	۰/۰۰۱>
PRDM16	۱/۵۹ ± ۰/۱۹	۱/۰۰ ± ۰/۱۲	۱/۹۱ ± ۰/۲۴	۱/۴۷ ± ۰/۱۸	۲/۴۹ ± ۰/۲۸	۵۸/۹۳	۰/۰۰۱>

نتایج جدول ۳ نشان داد که بین گروه‌های پژوهش از نظر بیان نسبی ژن‌های UCP1 ، PGC-1αو PRDM16 تفاوت معنی‌داری وجود داشت. در هر سه ژن، گروه کنترل چاق کمترین مقدار بیان نسبی را نشان داد. تمرین هوازی شدید نسبت به میو-اینوزیتول اثر بیشتری بر افزایش بیان ژن‌ها داشت، اما بالاترین میزان بیان در گروه ترکیبی مشاهده شد. این الگو نشان می‌دهد که مداخله هم‌زمان تمرین هوازی شدید و میو-اینوزیتول می‌تواند پاسخ ژنی قوی‌تری در جهت تبدیل چربی سفید به قهوه‌ای ایجاد کند. نمایش تصویری این یافته‌ها در شکل ۲ ارائه شده است.

شکل ۲. مقایسه بیان نسبی ژن‌های UCP1 ، PGC-1αو PRDM16در بافت چربی موش‌های صحرایی گروه‌های پژوهش

در شکل ۲، بیان نسبی سه ژن UCP1 ، PGC-1αو PRDM16در پنج گروه پژوهش به‌صورت نمودار ستونی گروهی نمایش داده می‌شود. این شکل نشان می‌دهد که گروه کنترل چاق پایین‌ترین سطح بیان ژنی را داشته و گروه تمرین هوازی شدید + میو-اینوزیتول بالاترین مقدار بیان هر سه ژن را نشان داده است. حروف متفاوت روی ستون‌ها نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها بر اساس آزمون تعقیبی توکی در سطح ۰۵/۰ است.

برای تعیین دقیق محل اختلاف بین گروه‌ها، آزمون تعقیبی توکی انجام شد. در این تحلیل، مقایسه‌های اصلی بر اساس تفاوت گروه کنترل چاق با کنترل سالم و گروه‌های مداخله‌ای انجام گرفت. نتایج آزمون تعقیبی توکی در جدول ۴ ارائه شده است.

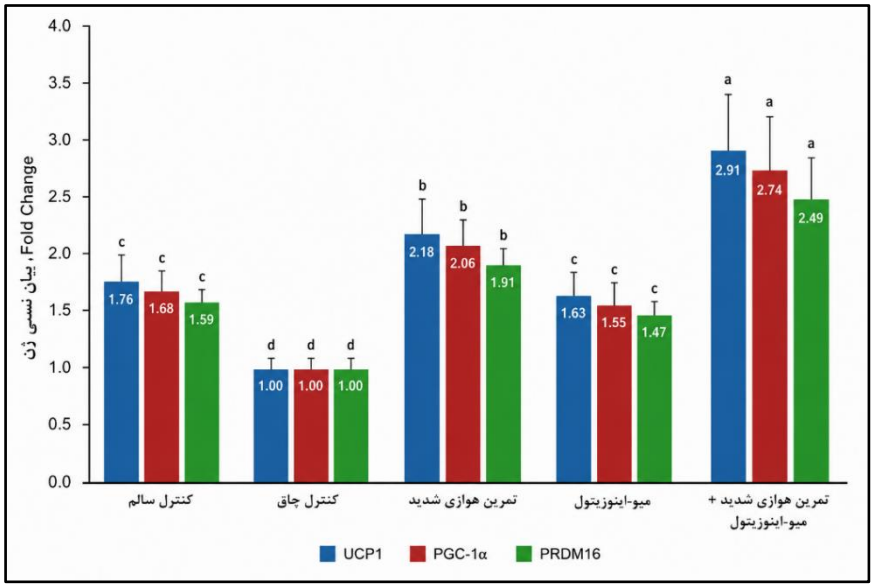
جدول ٤. نتایج آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه زوجی بیان ژن‌های UCP1 ، PGC-1αو PRDM16

ژن	مقایسه زوجی	اختلاف میانگین	مقدارp	نتیجه
UCP1	کنترل چاق با کنترل سالم	-۰/۷۶	۰/۰۰۱>	معنی‌دار
	کنترل چاق با تمرین هوازی شدید	۱/۱۸	۰/۰۰۱>	معنی‌دار
	کنترل چاق با میو-اینوزیتول	۰/۶۳	۰/۰۰۳	معنی‌دار
	کنترل چاق با تمرین هوازی شدید + میو-اینوزیتول	۱/۹۱	۰/۰۰۱>	معنی‌دار
PGC-1α	کنترل چاق با کنترل سالم	-۰/۶۸	۰/۰۰۱>	معنی‌دار
	کنترل چاق با تمرین هوازی شدید	۱/۰۶	۰/۰۰۱>	معنی‌دار
	کنترل چاق با میو-اینوزیتول	۰/۵۵	۰/۰۰۵	معنی‌دار
	کنترل چاق با تمرین هوازی شدید + میو-اینوزیتول	۱/۷۴	۰/۰۰۱>	معنی‌دار
PRDM16	کنترل چاق با کنترل سالم	-۰/۵۹	۰/۰۰۱>	معنی‌دار
	کنترل چاق با تمرین هوازی شدید	۰/۹۱	۰/۰۰۱>	معنی‌دار
	کنترل چاق با میو-اینوزیتول	۰/۴۷	۰/۰۱۱	معنی‌دار
	کنترل چاق با تمرین هوازی شدید + میو-اینوزیتول	۱/۴۹	۰/۰۰۱>	معنی‌دار

بر اساس نتایج جدول ۴، گروه کنترل چاق در مقایسه با گروه کنترل سالم کاهش معنی‌داری در بیان ژن‌های UCP1 ، PGC-1αو PRDM16 نشان داد. همچنین بیان هر سه ژن در گروه‌های تمرین هوازی شدید، میو-اینوزیتول و تمرین

هوازی شدید + میو-اینوزیتول نسبت به گروه کنترل چاق به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. بیشترین اختلاف میانگین در مقایسه گروه کنترل چاق با گروه تمرین هوازی شدید + میو-اینوزیتول مشاهده شد که نشان‌دهنده اثر برجسته‌تر مداخله ترکیبی بر بیان ژن‌های مرتبط با قهوه‌ای‌سازی است.

برای نمایش یافته اصلی پژوهش، شکل ۲ به‌صورت نمودار ستونی گروهی ارائه می‌شود. این شکل مکمل جدول ۳ و جدول ۴ است و با نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی ارتباط مستقیم دارد. هدف از ارائه این شکل، نمایش بصری تفاوت بیان نسبی ژن‌های UCP1 ، PGC-1αو PRDM16بین گروه‌های پژوهش است. این شکل باید نشان دهد که گروه کنترل چاق پایین‌ترین سطح بیان ژنی را داشته و گروه تمرین هوازی شدید + میو-اینوزیتول بیشترین مقدار بیان نسبی هر سه ژن را نشان داده است.



شکل ۲. مقایسه بیان نسبی ژن‌های UCP1 ، PGC-1αو PRDM16 در بافت چربی موش‌های صحرایی گروه‌های پژوهش

یادداشت: داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند. ستون‌هایی که دارای حروف متفاوت هستند، بر اساس آزمون تعقیبی توکی در سطح ۰.۰۵ دارای تفاوت معنی‌دار آماری می‌باشند.($P<0.05$)

مطابق شکل ۲، گروه کنترل چاق پایین‌ترین میزان بیان نسبی ژن‌های UCP1 ، PGC-1αو PRDM16 را نشان داد. در مقابل، تمرین هوازی شدید و میو-اینوزیتول موجب افزایش بیان این ژن‌ها شدند و بیشترین مقدار بیان نسبی هر سه ژن در گروه تمرین هوازی شدید + میو-اینوزیتول مشاهده شد. این الگوی تصویری با نتایج جدول ۳ و آزمون تعقیبی توکی در جدول ۴ هماهنگ است و نشان می‌دهد مداخله ترکیبی اثر برجسته‌تری بر شاخص‌های ژنی مرتبط با تبدیل چربی سفید به قهوه‌ای داشته است.

برای بررسی اثر مستقل تمرین هوازی شدید، اثر مستقل مکمل‌دهی میو-اینوزیتول و اثر تعاملی تمرین × مکمل، تحلیل واریانس دوطرفه در چهار گروه چاق انجام شد. در این تحلیل، گروه کنترل سالم وارد مدل نشد و تمرکز تحلیل بر مقایسه گروه‌های چاق بود. نتایج در جدول ۵ گزارش شده است.

جدول ۵. اثرات اصلی و تعاملی تمرین هوازی شدید و میو-اینوزیتول بر بیان ژن‌های UCP1 ، PGC-1α و PRDM16 در گروه‌های چاق

ژن	منبع تغییرات	مقدار F	مقدار p	اندازه اثر Partial Eta Squared
UCP1	اثر اصلی تمرین هوازی شدید	۵۳/۸۶	۰/۰۰۱>	۰/۷۱
UCP1	اثر اصلی میو-اینوزیتول	۲۶/۴۲	۰/۰۰۱>	۰/۴۸
UCP1	اثر تمرین هوازی شدید × میو-اینوزیتول	۱۴/۷۳	۰/۰۰۲	۰/۳۶
PGC-1α	اثر اصلی تمرین هوازی شدید	۴۸/۱۹	۰/۰۰۱>	۰/۶۸
PGC-1α	اثر اصلی میو-اینوزیتول	۲۲/۸۵	۰/۰۰۱>	۰/۴۴
PGC-1α	اثر تمرین هوازی شدید × میو-اینوزیتول	۱۲/۲۶	۰/۰۰۴	۰/۳۲
PRDM16	اثر اصلی تمرین هوازی شدید	۴۱/۵۷	۰/۰۰۱>	۰/۶۳
PRDM16	اثر اصلی میو-اینوزیتول	۱۸/۹۴	۰/۰۰۲	۰/۳۹
PRDM16	اثر تمرین هوازی شدید × میو-اینوزیتول	۱۰/۸۱	۰/۰۰۷	۰/۲۹

نتایج جدول ۵ نشان داد که تمرین هوازی شدید اثر اصلی معنی‌داری بر افزایش بیان ژن‌های UCP1 ، PGC-1αو PRDM16داشت. مکمل‌دهی میو-اینوزیتول نیز اثر اصلی معنی‌داری بر بیان هر سه ژن نشان داد. علاوه بر این، اثر متقابل تمرین هوازی شدید × میو-اینوزیتول برای بیان ژن‌های UCP1 ، PGC-1αو PRDM16 معنی‌دار بود. این یافته نشان می‌دهد که ترکیب تمرین هوازی شدید و مکمل‌دهی میو-اینوزیتول نسبت به هر یک از مداخلات به‌تنهایی، اثر قوی‌تری بر بیان ژن‌های مرتبط با تبدیل چربی سفید به قهوه‌ای داشته است.

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که چاقی ناشی از رژیم پرچرب با افزایش وزن بدن، افزایش وزن بافت چربی احشایی و کاهش بیان ژن‌های UCP1، PGC-1α و PRDM16 در بافت چربی همراه بود. در مقابل، تمرین هوازی شدید و مکمل‌دهی میو-اینوزیتول توانستند بیان این ژن‌ها را افزایش دهند و روند افزایش وزن بدن و تجمع چربی احشایی را تعدیل کنند. مهم‌ترین یافته مطالعه آن بود که گروه تمرین هوازی شدید + میو-اینوزیتول بیشترین مقدار بیان نسبی هر سه ژن را نشان داد. این نتیجه بیانگر آن است که مداخله ترکیبی نسبت به تمرین یا مکمل به‌تنهایی، پاسخ ژنی قوی‌تری در جهت تبدیل چربی سفید به قهوه‌ای ایجاد کرده است. با توجه به اینکه این پژوهش صرفاً بر بیان ژن متمرکز بود، نتایج باید در سطح تغییرات ژنی تفسیر شوند و نباید به‌طور مستقیم به تغییرات پروتئینی یا عملکرد قطعی ترموژنیک تعمیم داده شوند.

کاهش بیان ژن‌های UCP1، PGC-1α و PRDM16 در گروه کنترل چاق نشان می‌دهد که چاقی می‌تواند ظرفیت ژنتیکی بافت چربی برای قهوه‌ای‌سازی را تضعیف کند. این یافته با دیدگاه چیمینیو همکاران (۲) و زاتراله و همکاران (۳) همسو است که چاقی را با اختلال عملکرد بافت چربی و کاهش کارآمدی متابولیکی آن مرتبط دانسته‌اند. در چنین شرایطی، بافت چربی سفید بیشتر به سمت ذخیره انرژی حرکت می‌کند و توان آن برای بروز ویژگی‌های بژ و قهوه‌ای کاهش می‌یابد. بنابراین، کاهش بیان این سه ژن در گروه کنترل چاق می‌تواند نشانه‌ای از تضعیف برنامه ژنتیکی مرتبط با مصرف انرژی و تبدیل چربی سفید به قهوه‌ای باشد.

افزایش بیان UCP1 در گروه‌های مداخله‌ای، به‌ویژه در گروه ترکیبی، یکی از مهم‌ترین یافته‌های پژوهش بود. UCP1 به‌عنوان شاخص اصلی قهوه‌ای‌سازی بافت چربی شناخته می‌شود و افزایش بیان آن معمولاً نشان‌دهنده تقویت برنامه ژنتیکی مرتبط با سلول‌های بژ و قهوه‌ای است. این یافته با نتایج کانن و ندرگارد (۶)، نورشاهی و همکاران (۱۴) و چو و همکاران (۱۳) همخوانی دارد که بر اهمیت UCP1 در پاسخ ترموژنیک و اثر تمرینات شدید بر افزایش شاخص‌های قهوه‌ای‌سازی تأکید کرده‌اند. در پژوهش حاضر، تمرین هوازی شدید اثر بیشتری نسبت به میو-اینوزیتول داشت، اما ترکیب این دو مداخله بیشترین افزایش UCP1 را ایجاد کرد.

یافته‌های مربوط به PGC-1α و PRDM16 نیز الگوی مشابهی داشتند. PGC-1α از ژن‌های مهم مرتبط با سازگاری متابولیکی و ظرفیت اکسیداتیو سلول است و PRDM16 در شکل‌گیری هویت بژ و قهوه‌ای آدیپوسیت‌ها نقش دارد. پویگسور و اشپیگلمن (۸) بر نقش PGC-1α در تنظیم ژنتیکی متابولیسم انرژی تأکید کرده‌اند و سیل و همکاران (۷) PRDM16 را یکی از عوامل اصلی تعیین‌کننده ویژگی‌های قهوه‌ای سلول‌های چربی دانسته‌اند. افزایش هم‌زمان UCP1، PGC-1α و PRDM16 در گروه‌های مداخله‌ای نشان می‌دهد که پاسخ مشاهده‌شده محدود به یک ژن منفرد نبوده، بلکه الگوی هماهنگی از افزایش بیان ژن‌های اصلی مرتبط با قهوه‌ای‌سازی ایجاد شده است.

کاهش وزن بافت چربی احشایی در گروه‌های مداخله‌ای نیز با افزایش بیان ژن‌های قهوه‌ای‌سازی همسو بود. گروه کنترل چاق

بیشترین وزن چربی احشایی را داشت، در حالی که تمرین هوازی شدید، میو-اینوزیتول و به‌ویژه ترکیب این دو مداخله موجب کاهش آن شدند. این یافته با نتایج وانگ و همکاران (۹)، شیانگ و همکاران (۱۰) و ماگرو و دیاس (۴) هماهنگ است که قهوه‌ای‌سازی بافت چربی سفید را با بهبود وضعیت متابولیکی و افزایش ظرفیت مصرف انرژی مرتبط دانسته‌اند. البته در پژوهش حاضر رابطه مستقیم علّی بین کاهش چربی احشایی و افزایش بیان ژن‌ها بررسی نشد، اما هم‌زمانی این دو تغییر نشان می‌دهد که مداخلات اعمال‌شده می‌توانند وضعیت ژنتیکی و ظاهری بافت چربی را در جهت مطلوب تغییر دهند.

اثر تمرین هوازی شدید بر افزایش بیان هر سه ژن قابل توجه بود. تمرینات شدید به دلیل ایجاد فشار انرژی‌بر بالا می‌توانند پاسخ‌های سازگاری قوی‌تری در بافت چربی ایجاد کنند. گیبلا و همکاران (۱۲) نشان دادند که تمرینات شدید حتی با حجم کمتر می‌توانند سازگاری‌های متابولیکی چشمگیری ایجاد کنند. همچنین المهنا و همکاران (۱۱) اثر تمرین منظم را بر بهبود وضعیت متابولیکی افراد دارای اضافه‌وزن و چاقی گزارش کرده‌اند. نتایج پژوهش حاضر نیز نشان داد که تمرین هوازی شدید می‌تواند بیان ژن‌های UCP1، PGC-1α و PRDM16 را در بافت چربی موش‌های چاق افزایش دهد و از این نظر با یافته‌های نورشاهی و همکاران (۱۴)، فخرفاطمی و همکاران (۱۹) و چو و همکاران (۱۳) همسو است. مکمل‌دهی میو-اینوزیتول نیز موجب افزایش بیان ژن‌های مورد بررسی شد، هرچند اثر آن نسبت به تمرین هوازی شدید کمتر بود. کروزه و سولاج (۱۵) میو-اینوزیتول را ترکیبی مؤثر در تنظیم متابولیسم گلوکز و چربی معرفی کرده‌اند. همچنین عارف‌حسینی و همکاران (۱۸)، واله و همکاران (۱۶) و کوآرتا و همکاران (۱۷) گزارش کرده‌اند که میو-اینوزیتول می‌تواند بخشی از اختلالات متابولیکی ناشی از چاقی را تعدیل کند. در پژوهش حاضر، افزایش بیان ژن‌های UCP1، PGC-1α و PRDM16 در گروه میو-اینوزیتول نشان می‌دهد که این مکمل ممکن است محیط ژنتیکی مناسب‌تری برای حرکت بافت چربی به سمت ویژگی‌های بژ فراهم کند. با این حال، چون مسیرهای پروتئینی یا عملکردی بررسی نشدند، تفسیر سازوکار دقیق اثر میو-اینوزیتول نیازمند مطالعات تکمیلی است.

نتایج تحلیل واریانس دوطرفه نشان داد که تمرین هوازی شدید و میو-اینوزیتول هر دو اثر اصلی معنی‌داری بر بیان UCP1، PGC-1α و PRDM16 داشتند. همچنین اثر متقابل تمرین × میو-اینوزیتول برای هر سه ژن معنی‌دار بود. این یافته نشان می‌دهد که اثر ترکیبی دو مداخله صرفاً حاصل جمع ساده اثرات مستقل آن‌ها نیست، بلکه همراهی تمرین و مکمل پاسخ ژنی قوی‌تری ایجاد کرده است. برتری گروه ترکیبی نسبت به گروه‌های تمرین و مکمل به‌تنها یی نشان می‌دهد که استفاده هم‌زمان از محرک تمرینی شدید و حمایت تغذیه‌ای می‌تواند برای تقویت بیان ژن‌های مرتبط با تبدیل چربی سفید به قهوه‌ای مؤثرتر باشد.

در نتیجه‌گیری کلی می‌توان گفت که چاقی ناشی از رژیم پرچرب با کاهش بیان ژن‌های UCP1، PGC-1α و PRDM16 در بافت چربی موش‌های صحرایی همراه بود. تمرین هوازی شدید و مکمل‌دهی میو-اینوزیتول هر دو موجب افزایش بیان این ژن‌ها شدند، اما بیشترین پاسخ در گروه تمرین هوازی شدید + میو-اینوزیتول مشاهده شد. همچنین کاهش وزن بدن و کاهش وزن بافت چربی احشایی در گروه‌های مداخله‌ای با افزایش بیان ژن‌های قهوه‌ای‌سازی همسو بود. بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر، ترکیب تمرین هوازی شدید و میو-اینوزیتول می‌تواند راهبردی مؤثر برای تقویت بیان ژن‌های مرتبط با تبدیل چربی سفید به قهوه‌ای در مدل حیوانی چاقی باشد.

از محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان به استفاده از موش‌های صحرایی نر، محدود بودن دوره مداخله به ۸ هفته، تمرکز بر بافت چربی احشایی و بررسی صرفاً بیان ژن اشاره کرد. همچنین در این

مطالعه تغییرات پروتئینی، بررسی بافت‌شناسی و شاخص‌های مستقیم ترموژنز ارزیابی نشدند. پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آینده، اثر دوزهای مختلف میو-اینوزیتول، شدت‌های متفاوت تمرین هوازی، دوره‌های طولانی‌تر مداخله و پاسخ بافت‌های چربی احشایی و زیرپوستی بررسی شود. همچنین انجام مطالعات تکمیلی در سطح پروتئین، بافت‌شناسی و عملکرد متابولیکی می‌تواند ارتباط میان تغییرات بیان ژن و قهوه‌ای‌سازی واقعی بافت چربی را روشن‌تر سازد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب سپاس و قدردانی خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نجف‌آباد، به‌دلیل حمایت از اجرای این پژوهش اعلام می‌کنند. همچنین از تمامی افرادی که در انجام مراحل این مطالعه، نگهداری حیوانات آزمایشگاهی، اجرای پروتکل‌های پژوهشی و انجام آزمایش‌های مولکولی همکاری و مساعدت داشتند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

نویسندگان این پژوهش اعلام می‌دارد که هیچ‌گونه تعارض منافع در انجام این مطالعه وجود نداشته است.

ملاحظات اخلاقی

تمامی مراحل این پژوهش مطابق با اصول اخلاقی پژوهش در مطالعات حیوانی و دستورالعمل‌های مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. پروتکل پژوهش پیش از اجرا توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نجف‌آباد، مورد بررسی و تأیید قرار گرفت و با کد اخلاق IR.IAU.NAJAFABAD.REC.1405.050 به تصویب رسید. در تمامی مراحل مطالعه، اصول جایگزینی، کاهش و بهبود روش‌ها (اصول سه‌گانه اخلاق در پژوهش‌های حیوانی) رعایت شد؛ به‌گونه‌ای که تعداد حیوانات مورد استفاده به حداقل ممکن کاهش یافت و تمامی اقدامات لازم برای پیشگیری از درد، رنج و استرس غیرضروری حیوانات به عمل آمد.

References

1. Peri K, Eisenberg M. Review on the update in obesity management: epidemiology. BMJ Public Health. 2024;2:e000247.
2. Cimini FA, Sentinelli F, Oldani A, Barchetta I, Cavallo MG. Adipose tissue dysfunction and metabolic diseases: The role of vitamin D/vitamin D receptor axis. Int J Mol Sci. 2025;26(21):10256.
3. Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C, et al. Chronic adipose tissue inflammation links obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Front Physiol. 2020;11:1607.
4. Magro BS, Dias DPM. Brown and beige adipose tissue: New therapeutic targets for metabolic disorders. Health Sci Rev. 2024;10:100148.
5. Hagberg CE, Spalding KL. White adipocyte dysfunction and obesity-associated pathologies in humans. Nat Rev Mol Cell Biol. 2024;25(4):270-289.
6. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: Function and physiological significance. Physiol Rev. 2004;84(1):277-359.
7. Seale P, Bjork B, Yang W, Kajimura S, Chin S, Kuang S, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. Nature. 2008;454(7207):961-967.
8. Puigserver P, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha: Transcriptional coactivator and metabolic regulator. Endocr Rev. 2003;24(1):78-90.
9. Wang H, Yu L, Wang J, Zhang Y, Xu M, Lv C, et al. SLC35D3 promotes white adipose tissue browning to ameliorate obesity by NOTCH signaling. Nat Commun. 2023;14(1):7643.
10. Xiang L, Liu M, Xiang G, Yue L, Zhang J, Xu X, et al. Dapagliflozin promotes white adipose tissue browning through regulating angiogenesis in high-fat-induced obese mice. BMC Pharmacol Toxicol. 2024;25:26.
11. Al-Mhanna SB, Franklin BA, Jakicic JM, Stamatakis E, Pescatello LS, Riebe D, et al. Impact of aerobic exercise on cardiometabolic health in patients with diabesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Diabetes Complications. 2025;39(12):109203.
12. Gibala MJ, Little JP, MacDonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume high-intensity interval training in health and disease. J Physiol. 2012;590(5):1077-1084.
13. Chou TJ, Lin LY, Lu CW, Hsu YJ, Huang CC, Huang KC. Effects of aerobic, resistance, and high-intensity interval training on thermogenic gene expression in white adipose tissue in high-fat-diet-induced obese mice. Obes Res Clin Pract. 2024;18(1):64-72.

14. Nourshahi M, Mir Khalafzade F, Khodagholi F, Aboozari N. Effect of eight weeks of continuous and high-intensity interval training on uncoupling protein-1 in visceral and subcutaneous white adipose tissue of obese rats. J Sport Biosci. 2021;13(4):427-438.
15. Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. Biochimie. 2013;95(10):1811-1827.
16. Valle A, Reynés B, Petre-Munteanu A, Palou A, Picó C, Palou M. Myo-inositol supplementation in diet-induced obese lactating rats mitigates metabolic dysregulation and improves offspring health in early life. J Nutr Biochem. 2025;145:110012.
17. Quarta S, Calabriso N, Carluccio MA, Lo Rizzo M, Wabitsch M, Verri T, et al. Anti-inflammatory role of myo-inositol in obesity: Suppression of TNF-α-induced inflammation and monocyte adhesion in hypertrophic human adipocytes. Food Sci Nutr. 2025;13(9):e70962.
18. Arefhosseini S, Roshanravan N, Tutunchi H, Rostami S, Khoshbaten M, Ebrahimi-Mameghani M. Myo-inositol supplementation improves cardiometabolic factors, anthropometric measures, and liver function in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. Front Nutr. 2023;10:1092544.
19. Fakherfatemi M, Ahmadi S, Rezaei H. The effect of high-intensity interval training on insulin resistance indices and the expression of adipose tissue-related genes in an animal model of type 2 diabetes. Iran J Sport Sci. 2025;21(2):45-60.

.

Original Article

The Effect of High-Intensity Aerobic Training and Myo-Inositol Supplementation on the Expression of UCP1, PGC-1α, and PRDM16 Genes Related to White-to-Brown Fat Conversion in Adipose Tissue of Obese Rats

Received: 01/05/2026 - Accepted: 05/08/2026

Anis Mohammadi[1]
Jamshid Banaei Borojeni[*2]
Leila sarrami[3]

[1] Department of Sport Sciences, Na.C., Islamic Azad University, NajafAbad, Iran.
[2] Department of Sport Sciences, Na.C., Islamic Azad University, NajafAbad, Iran. (Corresponding Author)
[3] Department of Sport Sciences, Na.C., Islamic Azad University, NajafAbad, Iran.

Email: banaii9557@iau.ac.ir

Abstract
Introduction: This study examined the effects of high-intensity aerobic training and myo-inositol supplementation on the expression of UCP1, PGC-1α, and PRDM16 genes associated with adipose tissue browning in obese rats.
Methods: In this experimental study, 50 male Wistar rats were assigned after high-fat-diet-induced obesity to five groups of 10: healthy control, obese control, high-intensity aerobic training, myo-inositol, and high-intensity aerobic training plus myo-inositol. Interventions were performed for 8 weeks. Relative expression of UCP1, PGC-1α, and PRDM16 in adipose tissue was assessed by Real-Time PCR using the 2^-ΔΔCt method. Data were analyzed using one-way analysis of variance, Tukey's post hoc test, and two-way analysis of variance.
Results: Obesity reduced UCP1, PGC-1α, and PRDM16 gene expression and increased visceral adipose tissue weight. Both high-intensity aerobic training and myo-inositol increased expression of these genes; however, the greatest increase was observed in the combined-intervention group. The training × myo-inositol interaction was significant for all three genes.
Conclusion: Combining high-intensity aerobic training with myo-inositol supplementation may enhance gene-expression responses associated with adipose tissue browning in an animal model of obesity.
Keywords: Obesity, High-Intensity Aerobic Training, Myo-Inositol, UCP1, Adipose Tissue Browning