ORIGINAL ARTICLE

# *Effect of High-Intensity Interval Training and Alternate-Day Fasting on Angiogenic Protein Expression in Visceral Adipose Tissue of Rats Fed a High-Fat, High-Fructose Diet*

Muslim Aqil Abdulwahid Al-Atwan [1]
Mousa Khalafi [2]
Aref Habibi Maleki [3]

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

(Received October 5, 2024; Accepted March 2, 2025)

## *Abstract*

**Background and purpose:** In obesity, adipose tissue undergoes chronic inflammation and dysregulated or ectopic angiogenesis. Exercise and dietary interventions are established strategies for combating obesity. The present study aimed to investigate the effects of High-Intensity Interval Training (HIIT) and Alternate-Day Fasting (ADF) on the expression of angiogenic proteins in visceral adipose tissue of rats fed a high-fat, high-fructose diet (HFFD).

**Materials and methods:** This experimental study was conducted using 40 male Sprague-Dawley rats, which were randomly assigned to five groups (n = 8 per group): 1) Standard Diet (Con), 2) High-Fat, High-Fructose Diet (HFFD),3) HFFD + HIIT, 4) HFFD + ADF, and 5) HFFD + HIIT + ADF. The HIIT protocol was implemented five days per week and consisted of seven intervals of 4 minutes at 85–90% of the maximum running speed (Smax), interspersed with 2-minute recovery periods at 50% of Smax. ADF was implemented on an every-other-day schedule throughout the intervention. The protein expression levels of Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGF-A) and Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF) in visceral adipose tissue were measured using the Western blotting technique. Data were analyzed using independent t-tests, one-way ANOVA, and Tukey's post hoc test.

**Results:** The HFFD group exhibited a significant increase in body weight, whereas the HIIT, ADF, and combined HIIT+ADF interventions resulted in significant weight reduction. The protein expression levels of VEGF-A and PEDF were significantly reduced in the HFFD group ($P< 0.05$). In contrast, the expression of PEDF was significantly elevated in the HFFD+HIIT, HFFD+ADF, and HFFD+HIIT+ADF groups ($P< 0.05$). However, no significant differences were observed in VEGF-A expression among the intervention groups ($P> 0.05$).

**Conclusion:** In summary, a high-fat, high-fructose diet (HFFD) leads to significant weight gain. Conversely, HIIT, ADF, and their combination (HIIT+ADF) not only promote weight loss but also appear to mitigate abnormal angiogenesis by enhancing PEDF protein expression in visceral adipose tissue. This increase in PEDF is likely associated with improved adipose tissue function.

***Keywords:*** angiogenesis, visceral fat, interval training, intermittent fasting

**J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 35 (244): 27-41 (Persian).**

**Corresponding Author: Mousa Khalafi -** Department of Sports Sciences, Faculty of Humanities, Kashan University, Kashan, Iran. (E-mail: mousa.khalafi@kashanu.ac.ir)

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-12 ]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و پنجم شماره ۲۴۴ اردیبهشت سال ۱۴۰۴ (۴۱-۲۷)

# تأثیر تمرین تناوبی با شدت زیاد [HIIT] و روزه داری یک روز در میان [ADF] بر بیان پروتئین های آنژیوژنزی بافت چربی احشایی رت های تحت تغذیه با رژیم غذایی پرچرب و پر فروکتوز

مسلم عقیل عبدالواحد، ال عطوان [۱]
موسی خلفی [۲]
عارف حبیبی ملکی [۳]

## چکیده

**سابقه و هدف:** در چاقی، بافت چربی دچار التهاب و آنژیوژنز (رگ زایی) نابجا می‌شود. فعالیت ورزشی و رژیم غذایی از راهبردهای مقابله‌ای با چاقی هستند. مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT) و روزه داری یک روز در میان (ADF) بر محتوای پروتئین‌های آنژیوژنزی بافت چربی احشایی رت‌های تحت تغذیه با رژیم غذایی پرچرب و پر فروکتوز (HFFD)، انجام پذیرفت.

**مواد و روش‌ها:** جهت انجام این پژوهش تجربی، ۴۰ رت اسپراگ داولی به طور تصادفی به پنج گروه هشت‌تایی، رژیم غذایی استاندارد (Con)، HFFD، HFFD+HIIT، HFFD+ADF و HFFD+HIIT+ADF، تقسیم شدند. تمرین HIIT پنج روز در هفته و در ۷ تناوب ۴ دقیقه ای با شدت ۹۰ – ۸۵ درصد حداکثر سرعت (Smax) و تناوب‌های استراحتی ۲ دقیقه‌ای با ۵۰ درصد Smax انجام شد. ADF نیز به صورت یک روز در میان اجرا می‌شد. بیان پروتئینی عامل رشد اندوتلیال عروقی آ (VEGF-A) و عامل مشتق از اپیتلیوم رنگدانه ای (PEDF) با تکنیک وسترن بلات ارزیابی شد. از t مستقل، ANOVA و آزمون تعقیبی توکی برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد.

**یافته‌ها:** HFFD منجر به افزایش معنی‌دار وزن و HIIT، ADF و HIIT+ADF منجر به کاهش وزن شد. بیان پروتئین‌های VEGF-A و PEDF در گروه HFFD کاهش معنی‌داری نشان داد (P<۰/۰۵). در گروه HFFD+HIIT، HFFD+ADF و ترکیبی (HFFD+HIIT+ADF) بیان پروتئینی PEDF افزایش معنی‌داری یافت (P<۰/۰۵). با وجود این، بیان پروتئینی VEGF-A بین گروه های مداخله تفاوت معنی داری نداشت (P>۰/۰۵).

**استنتاج:** در مجموع می‌توان گفت که HFFD منجر به افزایش وزن می‌شود. در مقابل، HIIT، ADF و HIIT+ADF علاوه بر کاهش وزن، با افزایش بیان پروتئینی PEDF احشایی منجر به کاهش آنژیوژنز نابجا می‌شود که احتمالاً با بهبود عملکرد بافت چربی همراه است.

**واژه های کلیدی:** آنژیوژنز، چربی احشایی، تمرین اینتروال، روزه داری متناوب

**مولف مسئول: موسی خلفی**-کاشان، دانشگاه دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران **E-mail:** mousa.khalafi@kashanu.ac.ir
۱. کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران
۲. استادیار، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران
۳. دکترای فیزیولوژی ورزشی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۳/۷/۱۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۳/۷/۲۵ تاریخ تصویب : ۱۴۰۳/۱۲/۱۲

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-12 ]

## مقدمه

در قرن حاضر، شیوه زندگی انسان‌ها به سوی کم تحرکی و رژیم‌های غذایی ناسالم تغییر یافته است که از عواقب آن می‌توان به اپیدمی چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن اشاره کرد(۱، ۲). در چاقی، تعادل انرژی دریافتی و انرژی مصرفی دچار بر هم ریختگی می‌شود. به عبارتی، دریافت انرژی نسبت به مصرف انرژی پیشی می گیرد. بر این اساس، می‌توان یکی از علت‌های اصلی اضافه وزن و چاقی را خوردن غذاهای پرچرب، پرکالری، مصرف زیاد نوشیدنی ها/مواد قندی و نداشتن تحرک کافی دانست(۳، ۴). به هر حال، چاقی به عنوان یکی از عوامل خطرزای اصلی برای بسیاری از اختلال‌ها و بیماری‌های مزمن ناتوان کننده از جمله سندرم سوخت و سازی، دیابت ملیتوس نوع دو (T2DM)، کبد چرب، بیماری‌های قلبی عروقی، التهاب مزمن و برخی از انواع سرطان‌ها، معرفی شده است(۵، ۶). از این رو، بررسی ساز و کارهای نهفته در پشت این موضوع و عوامل درگیر در این رابطه می‌تواند در شناخت و پیشگیری از خطرات و اختلالات در ارتباط با چاقی کمک نماید. در این زمینه، باید توجه داشت که چاقی با انباشت بیش از حد و ناسالم بافت چربی سفید (WAT) در بدن همراه است و تجمع احشایی WAT به طور عمده با خطر تهدید کننده سلامتی بیش‌تری در ارتباط است(۷، ۸).

رشد WAT در چاقی با افزایش حجم (هایپرتروفی) آدیپوسیت‌ها و یا افزایش تعداد آن‌ها (هایپرپلازی) رخ می‌دهد(۹، ۱۰) و توانایی بافت چربی برای رشد به مقدار زیادی به رشد عروقی آن وابسته است(۱۱). بر این اساس، رگ زایی (آنژیوژنز) مناسب و کافی برای هومئوستاز بافت چربی ضروری است(۱۲). آنژیوژنز یا نئوواسکولاریزاسیون، فرآیندی است که رگ های خونی جدید از سیستم عروقی موجود ایجاد می‌شوند. معلوم شده است که ظرفیت آنژیوژنزی WAT در طول توسعه چاقی در جوندگان افزایش می‌یابد، با این حال، تراکم شبکه عروقی WAT در مقایسه با جوندگان لاغر کم‌تر است، که دلالت بر آنژیوژنز ناکافی WAT نسبت به رشد آدیپوسیت دارد(۲۳ - ۲۱). بنابراین، زمانی که اندازه یا حجم آدیپوسیت‌ها افزایش می‌یابد، اکسیژن قبل از آن که به میتوکندری آدیپوسیت‌ها برسد باید در فواصل بیش تری انتشار یابد و این مسأله با کاهش فشار نسبی اکسیژن در بافت چربی موش‌های چاق در مقایسه با موش‌های با وزن نرمال همراه می‌شود(۱۱). بر این اساس، آنژیوژنز ناکافی به کمبود اکسیژن (هایپوکسی) بافت چربی منجر می‌شود که این وضعیت نیز با التهاب و فیبروز بافت چربی همراه است(۴، ۱۲). در مقابل، محرک‌های آنژیوژنزی می توانند آنژیوژنز را ترویج، هایپوکسی و متعاقب آن التهاب را در بافت چربی کاهش دهند. در این راستا، آنژیوژنز بواسطه تعادل دقیق بین عوامل محرک آنژیوژنزی و بازدارنده آنژیوژنزی کنترل می‌شود که گسترش بافت را از طریق حفظ یک تعادل، بین فاکتورهای پیش آنژیوژنزی و ضد آنژیوژنزی تنظیم می‌کند(۱۳، ۱۴). بنابراین، یکی از تعیین‌کننده‌های اصلی برای اختلال عملکرد بافت چربی را می‌توان هایپوکسی در نظر گرفت(۱۵). با این حال، خود هایپوکسی WAT علاوه با ایجاد و تشدید التهاب و فیبروز می‌تواند با القای تنظیم‌گر کلیدی هایپوکسی یا HIF منجر به پاسخ‌های آنژیوژنزی شود(۱۶، ۱۷). در این راستا، پژوهش های قبلی نشان می دهند که HIF-1 با فعال‌سازی و تنظیم افزایشی بیان ژن هایی مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (Vegf-A)، فاکتور رشد فیبروبلاستی - ۱ (Fgf1) و ۲ (Fgf2)، گیرنده دومینی درج کیناز (Kdr) یک گیرنده برای VEGF، مولکول چسبنده پلاکت و سلول اندوتلیال ۱ (Pecam1) و حتی برخی سایتوکاین‌ها مانند اینترلوکین ۸ باعث القای فرآیند آنژیوژنز می شود. در این میان، VEGF یکی از قوی‌ترین و کلیدی‌ترین تنظیم کننده مثبت آنژیوژنزی است. تکثیر و تمایز سلولی اندوتلیال را تحریک و نفوذپذیری عروقی را افزایش می‌دهد و به شدت با چگالی مویرگی همبستگی دارد و از سلول‌های اندوتلیالی و

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-12 ]

بافت چربی ترشح می‌شود(۴، ۱۸). با این حال، کاهش مقادیر mRNA VEGF در WAT انسان و جوندگان چاق نسبت به نمونه‌های لاغر گزارش شده است(۴، ۱۹، ۲۰). در مقابل محرک‌های آنژیوژنزی، عوامل ضدآنژیوژنزی قرار دارند که می‌توان از فاکتور مشتق از اپیتلیوم رنگدانه‌ای (PEDF)، آنژیواستاتین، ترومبوسپوندین و دیگر شاخص‌ها، نام برد. در این بین، PEDF در قیاس با بسیاری از شاخص‌های ضدآنژیوژنزی درون زا دارای آثار ضدآنژیوژنزی قوی است و منجر به مهار مهاجرت سلول‌های اندوتلیال می‌شود(۲۴ – ۲۱).

مداخلات غیر دارویی از جمله تمرینات ورزشی و تغییر رژیم غذایی، راهبردهای اولیه درمانی برای چاقی و پیشگیری از بیماری های در ارتباط با آن هستند(۲۷- ۲۵). تمرین ورزشی، مداخله ای کارآمد است و علاوه بر مزایای افزایش سلامت قلبی عروقی مانند کاهش مقاومت انسولینی، بهبود نمایه لیپیدی و بهبود فشار خون منجر به کاهش توده چربی و کنترل بهتر وزن می‌شود(۲۵، ۲۶، ۳۰ – ۲۸). به علاوه، معلوم شده است که تمرین ورزشی منجر به نوآرایی بافت چربی می‌شود(۳۳ - ۳۱). در این راستا، تمرین ورزشی با تعدیل عوامل آنژیوژنزی مانند VEGF/ عوامل قهوه‌ای شدن مانند UCP-1 منجر به کاهش فیبروز، تقلیل التهاب و افزایش آنژیوژنز WAT احشایی و زیر پوستی رت‌های چاق شده با HFD می‌شود(۳۴- ۳۱). در این بین، تمرین تناوبی پر شدت (HIIT) در مقایسه با تمرین تداومی با شدت کم تا متوسط، نتایج قابل توجهی در بهبود ترکیب بدن، آنژیوژنز و نوآرایی بافت چربی ایجاد می کند(۳۱، ۳۲، ۳۸- ۳۵). علاوه بر تمرین ورزشی، امروزه روزه‌داری متناوب نیز به عنوان مداخله غذایی محبوب تبدیل شده است، از جمله الگوهای غذایی گوناگون آن، روزه‌داری یک روز در میان (ADF)، روزه‌داری ۵ به ۲، و غذا خوردن با محدودیت زمانی (TRE)، می‌باشد. صرف نظر از نوع آن، در کاهش وزن بدن و توده چربی موثر است و با بهبود سلامت قلبی متابولیکی همراه است(۴۱ - ۳۹). علاوه بر این، چندین مطالعه نشان داده اند که روزه داری بر نوآرایی و ویژگی‌های بافت چربی اثرگذار است و با تعدیل بیان VEGF بافت چربی مزایایی متابولیکی خود را القاء می‌کند(۴۴ – ۴۲). باعث تعدیل آنژیوژنز WAT، قهوه‌ای شدن WAT و بهبود مقاومت انسولینی و کاهش التهاب می‌شود(۴۳).

همان‌طور که اشاره شد تمرین ورزشی و روزه‌داری متناوب می‌توانند با تعدیل آنژیوژنز WAT نمونه‌های چاق موثر باشند، اما این که آیا تمرین HIIT به تنهایی، روزه داری به تنهایی و یا ترکیب تمرین HIIT +روزه داری متناوب می‌توانند همزمان با دریافت رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز (HFHF) با تعدیل آنژیوژنز WAT احشایی از گسترش ناسالم این بافت جلوگیری کنند یا خیر، تاکنون بررسی نشده است. بر این اساس، در پژوهش حاضر تأثیر تمرین HIIT، روزه داری متناوب از نوع ADF و ترکیب HIIT با ADF بر بیان پروتئین VEGF-A و PEDF بافت چربی احشایی رت‌های تحت تغذیه با HFHF، ارزیابی گردید.

## مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه تجربی، با طراحی پس‌آزمون با گروه کنترل است. این پژوهش پس از تأیید از سوی کمیته ملی اخلاق در پژوهش (IR.UT.SPORT.REC.1403.021) انجام شد. برای این مطالعه، ۴۰ سر رت نر از نژاد اسپراگ داولی با وزن متوسط ۲۰±۱۸۰ گرم از انستیتو پاستور ایران تهیه گردید. رت‌ها در قفس‌های پلی‌کربنات نگهداری شدند و شرایط محیطی شامل دمای ۲ ± ۲۲ درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت نسبی ۵۰ درصد به همراه دسترسی آزاد به آب و غذای مخصوص رت فراهم گردید.

*گروه‌بندی*

اوّلین مرحله تقسیم‌بندی شامل دسته‌بندی رت‌ها به صورت تصادفی به پنج گروه هشت تایی به صورت،

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-12 ]

گروه رژیم غذایی استاندارد (Con)، گروه رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز (HFFD )، گروه رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز به همراه تمرین تناوبی با شدت زیاد (HFFD+HIIT)، گروه رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز به همراه روزه‌داری متناوب (HFFD+HIIT) و گروه رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز به همراه تمرین تناوبی با شدت زیاد و روزه‌داری متناوب (HFFD+HIIT+ADF)، بوده است. پس از یک دوره دو هفته‌ای آشنایی و وفق‌پذیری با محیط آزمایشگاه دانشگاه کاشان و نیز آشنایی با شرایط قرار گرفتن و فعالیت بر روی تردمیل ویژه رت‌ها، آزمون حداکثر سرعت دویدن (Smax) برای گروه‌های دارای HIIT برگزار شد. بعد از تخمین Smax، این گروه‌ها به مدت ۵ روز در هفته و به مدت ۱۲ هفته به تمرین دویدن بر روی تردمیل پرداختند. در طول دوره مداخله، گروه‌های با ADF به صورت یک روز در میان به آب و غذا دسترسی کامل داشتند و یک روز در میان فاقد دسترسی به غذا بودند. لازم به ذکر است که تمرین HIIT در انتهای زمان دسترسی به غذا انجام می‌شد.

*رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز (HFFD )*

غذاهای مصرفی گروه‌های HFFD شامل ۶۰ درصد انرژی از چربی، ۲۰ درصد از پروتئین و ۲۰ درصد از کربوهیدرات به همراه نوشیدنی حاوی ۱۰ درصد فروکتوز بود.

*رژیم غذایی استاندارد (Con)*

رت‌ها در گروه Con از رژیم غذایی با ۱۰ درصد انرژی از چربی، ۷۰ درصد از کربوهیدرات و ۲۰ درصد پروتئین تغذیه می‌شدند.

*آزمون برآورد حداکثر سرعت دویدن (Smax)*

آزمون Smax برای گروه‌های دارای HIIT بر اساس پروتکل‌های موجود در پژوهش‌های پیشین اجرا شد(۴۵، ۴۶). در مرحله اولیه، رت‌ها به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ تا ۱۵ متر در دقیقه گرم شدند و سپس سرعت تردمیل به ازای هر دو دقیقه به میزان ۲ متر در دقیقه افزایش می‌یافت. این رویه تا زمانی ادامه یافت که رت‌ها قادر به ادامه دویدن نبودند. سرعتی که در آن رت وامانده شد، به عنوان رکورد ثبت می‌گردید و شدت تمرین بر اساس آن محاسبه می‌شد.

*پروتکل تمرین HIIT*

تمرینات HIIT پس از تخمین Smax تنظیم شد. پروتکل تمرینی نیز بر اساس مطالعات پیشین اجرا شد(۳۱، ۴۵). این برنامه شامل ۷ تناوب بود؛ هر تناوب شامل ۴ دقیقه دویدن با شدت ۹۰ – ۸۵ درصد Smax بر روی تردمیل با شیب ۵ درجه و دو دقیقه استراحت فعال به شدت ۵۰ درصد Smax بود. شدت تمرین به تدریج افزایش می‌یافت تا رت‌ها با تمرین سازگار شوند. مدت زمان کل تمرین تقریباً ۵۷ دقیقه بود و رت‌ها در گروه HIIT به مدت ۱۲ هفته و به تعداد ۵ جلسه در هفته این پروتکل را دنبال کردند. در ابتدای هر جلسه تمرین ۱۰ دقیقه گرم کردن و در انتهای آن ۵ دقیقه سرد کردن انجام می‌شد.

*جمع آوری نمونه*

چهل و هشت ساعت پس از آخرین جلسه تمرین ورزشی، نمونه‌برداری‌ها انجام گرفت. برای جمع‌آوری نمونه‌ها، ابتدا رت‌ها با ترکیبی از داروی زایلازین (۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و کتامین (۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) به‌صورت تزریق درون صفاقی بی‌هوش شدند. پس از بی‌هوشی، شکم رت‌ها با استفاده از تیغ جراحی شکافته شد و بافت چربی احشایی برداشته شد. بافت‌ها با سرم فیزیولوژیک شستشو گردیدند و بلافاصله به میکروتیوب منتقل شدند و در ازت مایع منجمد گردیدند. نمونه‌ها برای سنجش‌های سلولی و مولکولی در فریزر با دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-12 ]

*وسترن بلات*

برای استخراج پروتئین‌های بافت چربی احشایی، از بافر RIPA استفاده شد که شامل ۰/۰۵ میلی‌مولار بافر تریس (با pH برابر ۸)، ۱۵۰ میلی‌مولار کلرید سدیم، ۰/۰۱ درصد EGTA، ۱ درصد SDS و ۰/۱ درصد آنتی‌پروتئاز کوکتل (ROCHE) بود. به این ترتیب، ۱۰۰ میلی‌گرم بافت در ۵۰۰ میکرولیتر بافر حاوی آنتی‌پروتئاز با استفاده از یک هموژنایزر دستی هموژن شد و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید. سپس نمونه در سانتریفیوژ یخچال‌دار (rfroil14sw, bo) با دور ۱۲۰۰۰ در دقیقه و دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شد. مایع رویی جمع‌آوری و غلظت پروتئین آن با استفاده از کیت تعیین‌کننده پروتئین (Rad-Bio) اندازه‌گیری شد (در طول موج ۵۹۵ نانومتر). در نهایت، نمونه‌ها در دمای ۲۰ درجه زیر صفر در فریزر نگهداری شدند. هموژن به‌دست‌آمده به نسبت ۱:۱ با نمونه لودینگ بافر (۵۰ میلی‌مولار تریس - کلرید هیدروژن، ۲ درصد سدیم دو دسیل سولفات، ۱۰ درصد گلیسرول، ۵ درصد بتا - مریکاپتواتانول و ۰/۰۵ درصد برموفنول آبی) مخلوط گردید. سپس نمونه‌ها به مدت ۵ دقیقه جوشانده شدند تا تمامی پروتئین‌ها به‌طور کامل دناتوره شوند. پروتئین‌ها با استفاده از الکتروفورز ژل پلی‌آکریل‌آمید ـ SDS جدا شده و به غشای نیتروسلولز منتقل شدند. غشا به مدت ۱ ساعت در ۵ درصد BSA در سالین بافر شده ـ تریس و ۰/۱ درصد (TBST) Tween 20 مسدود گردید و سپس در آنتی‌بادی اولیه (۱:۵۰۰) انکوبه شد. انکوباسیون در آنتی‌بادی ثانویه روز بعد به مدت ۶۰ دقیقه در دمای اتاق در ۴ درصد TBST انجام گرفت. پروتئین‌ها با استفاده از یک واکنش شیمیایی لومینسانس (ECL) و تجزیه و تحلیل دنسیتومتری با نرم‌افزار Image J اندازه‌گیری شدند. آنتی‌بادی‌های اولیه و ثانویه VEGF-A (Elabscience®, E-AB-67255)، PEDF (SANTA CRUZ, sc-390172) و ß-Actin (SANTA CRUZ, sc-517582) استفاده شدند.

*ارزیابی آماری*

به منظور تجزیه و تحلیل داده‌های پژوهش حاضر، از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ استفاده شد. بدین منظور، پس از جمع‌آوری داده‌های خام، با استفاده از آزمون آماری کولموگروف اسمیرنوف توزیع نرمال داده‌ها مورد بررسی قرار گرفت. همه داده‌ها به صورت میانگین ±انحراف معیار ارائه شدند. هم‌چنین، P< ۰/۰۵ به لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. از t مستقل، آنالیز واریانس یک راهه (ANOVA) و به دنبال آن از آزمون تعقیبی توکی برای تجزیه و تحلیل یافته‌های کمی استفاده شد. نمودارها نیز با استفاده از نرم‌افزار Graphpad Prism 6.0 تهیه شدند.

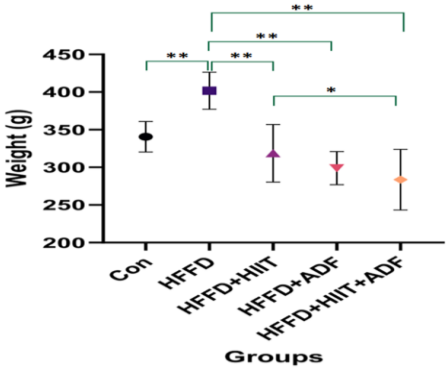
## یافته‌ها

نتایج تحلیل داده‌ها نشان داد که ۱۲ هفته رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز (HFFD) در مقایسه با رژیم غذایی استاندارد (Con) منجر به افزایش معنی‌دار وزن رت‌ها می‌شود (P=۰/۰۰۱). در مقابل، تمرین HIIT، رژیم ADF و ترکیب این دو (HIIT+ADF) در مقایسه با HFFD منجر به کاهش معنی‌دار وزن رت‌ها می‌شود (P=۰/۰۰۱). هم‌چنین، بعد از ۱۲ هفته مداخله، بین گروه تمرین HIIT و گروه HIIT+ADF تفاوت معنی‌داری در وزن رت‌ها وجود دارد (P=۰/۰۴۴). به عبارتی، گروه ترکیبی (HIIT+ADF) کاهش وزن بیش‌تری دارد. با وجود این، وزن رت‌ها بین گروه‌های ADF و HIIT+ADF تفاوت معنی داری ندارد (P>۰/۰۵) (نمودار شماره ۱).

اثرات چاقی (HFFD)، تمرین HIIT، ADF و ترکیب این دو (HIIT+ADF) بر بیان پروتئینی VEGF-A و PEDF با استفاده از روش آزمایشگاهی وسترن بلات بر روی پنج سر رت (با انتخاب تصادفی) از هر گروه ارزیابی شد. یافته‌ها نشان داد که رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز (HFFD) در مقایسه با رژیم غذایی استاندارد (Con) منجر به کاهش معنی‌دار بیان پروتئینی VEGF-A بافت چربی

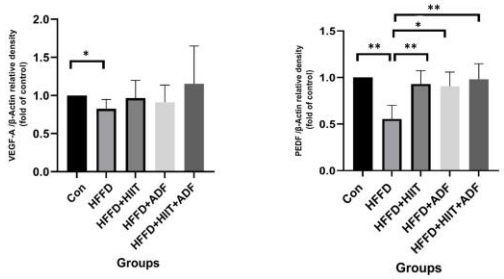
[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-12 ]

احشایی می‌شود (P=۰/۰۳). با وجود این، تمرین HIIT، رژیم ADF و ترکیب این دو (HIIT+ADF) در مقایسه با HFFD منجر به افزایش غیر معنی دار بیان پروتئینی VEGF-A احشایی رت‌ها می‌شود (P>۰/۰۵).




**نمودار شماره ۱:** تغییرات وزن رت‌ها در گروه های مختلف پژوهش، Con: رژیم غذایی استاندارد، HFFD: رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز، HIIT: تمرین تناوبی با شدت زیاد، ADF: روزه داری یک روز در میان، *: نشان دهنده تفاوت معنی دار

علاوه بر این، یافته‌ها نشان داد که چاقی (HFFD) در مقایسه با رژیم غذایی استاندارد (Con) منجر به کاهش معنی‌دار بیان پروتئینی PEDF بافت چربی احشایی می‌شود (P=۰/۰۰۲). در مقابل، تمرین HIIT، ADF و HIIT+ADF در مقایسه با HFFD با افزایش معنی‌دار بیان پروتئینی PEDF بافت چربی احشایی همراه است (به ترتیب P=۰/۰۰۷، P=۰/۰۱ و P=۰/۰۰۲) (نمودار شماره ۲).




**نمودار شماره ۲:** تغییرات بیان پروتئینی VEGF-A و PEDF بافت چربی احشایی رت ها در گروه های مختلف پژوهش، Con: رژیم غذایی استاندارد، HFFD: رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز، HIIT: تمرین تناوبی با شدت زیاد، ADF: روزه داری یک روز در میان، *: نشان دهنده تفاوت معنی دار

## بحث

در شرایط چاقی، بافت چربی به سرعت توسعه پیدا می‌کند، اختلالی که در این شرایط متحمل بافت چربی می‌شود این است که شبکهٔ عروقی نیز با همان سرعت نمی تواند گسترش یابد، در نتیجه هایپوکسی، التهاب، تعادل نامطلوب پروفایل آدیپوسیتوکاینی و اختلال عملکرد بافت چربی ایجاد می شود که با افزایش مقاومت انسولینی همراه است(۳۲). میزان اختلال عملکرد بافت چربی با آنژیوژنز بافت چربی ارتباط نزدیکی دارد(۴۷). در این راستا، VEGF-A یکی از مهم ترین و کلیدی‌ترین عوامل آنژیوژنزی است. در مقابل، PEDF نیز یکی از قوی‌ترین شاخص‌های ضد آنژیوژنزی بافت چربی است که عملکردهای چندگانه‌ای در شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی دارد؛ به گونه‌ای که در پیشگیری از آنژیوژنز اکتوپیک ضروری است(۳۲، ۴۷).

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که مصرف ۱۲ هفته رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز (HFFD) در مقایسه با رژیم غذایی نرمال (Con) با کاهش معنی‌دار مقادیر پروتئینی VEGF-A همراه است. در این راستا، یادآور می گردد که VEGF-A به عنوان قوی ترین محرک، تنظیم کننده کلیدی آنژیوژنز و نفوذپذیری عروقی معرفی شده است. در شرایط چاقی، تجمع قطرات چربی (TGها) در آدیپوسیت‌ها افزایش می‌یابد و این شرایط نیز منجر به هایپرتروفی آدیپوسیت‌ها می‌شود که در نهایت منجر به افزایش هایپوکسی، التهاب و ایجاد فیبروز بافت چربی می گردد که به نوبه خود مسئولی برای ایجاد اختلالات متابولیکی است(۴۷). بنابراین، کاهش مقادیر پروتئینی VEGF-A بافت چربی احشایی متعاقب HFFD احتمالاً با تضعیف فرآیند آنژیوژنز همراه خواهد بود که این شرایط نیز ماشه ای برای هایپوکسی، التهاب و فیبروز بافت چربی احشایی است. با این که پیش از این در بسیاری از مطالعات نشان داده شده است که انجام مداخلات تغذیه‌ای و تمرین ورزشی با افزایش عوامل آنژیوژنزی بافت چربی همراه است(۳۲، ۴۷). در پژوهش

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-12 ]

حاضر تمرین HIIT، ADF و ترکیب این دو (HIIT+ADF) نتوانست افزایش معنی داری در مقادیر VEGF-A بافت چربی احشایی رت های تحت تغذیه با HFFD ایجاد کند. ناهمسو با یافته پژوهش حاضر، حبیبی ملکی و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند که تمرین ورزشی هوازی با شدت متوسط (MICT) منجر به افزایش معنی دار مقادیر VEGF بافت چربی احشایی رت‌های چاق شده با HFD می‌شود(۴). حبیبی ملکی و همکاران (۲۰۲۰) در پژوهش دیگری با مقایسه آثار ۱۲ هفته تمرین تداومی با شدت زیاد (HICT) و HIIT نشان دادند که هر دو شیوه تمرین ورزشی منجر به افزایش مقادیر پروتئینی VEGF بافت چربی احشایی می‌شود(۳۲). احتمالاً اختلاف نتایج این بخش از پژوهش حاضر را بتوان با نوع رژیم غذایی، مدت مداخله، نوع و شدت تمرین ورزشی توجیه کرد. چرا که در مطالعه آن‌ها رژیم غذایی چاقی صرفاً HFD بود و آزمودنی‌ها در پژوهش حاضر از HFFD تغذیه کرده بودند. حبیبی ملکی و همکاران در هر دو مطالعه خود پس از رسیدن آزمودنی‌ها به شاخص چاقی، رژیم غذایی HFD را به رژیم غذایی استاندارد (Con) تغییر داده بود و در طول تمرین ورزشی رژیم‌ها Con بودند و در مطالعه حاضر رت‌ها از ابتدا تا انتهای پژوهش همراه با HIIT و ADF با HFFD تغذیه داده شدند. به علاوه، روش‌های ارزیابی آزمایشگاهی مطالعه حاضر وسترن بلات بود که در آن بیان پروتئینی مورد ارزیابی قرار گرفته بود؛ با این که در پژوهش آن‌ها از تکنیک الایزا محتوای پروتئینی این شاخص ارزیابی شده بود. با این حال، نتایج مطالعه حاضر با یافته‌های بیراوند و همکاران (۲۰۲۲)، همادینی و همکاران (۲۰۱۷) و یزدانیان و همکاران (۲۰۱۸) همسو بود(۵۰ –۴۸). بیراوند و همکاران (۲۰۲۲) در پژوهش خود با بررسی تأثیر HIIT و ADF بر بیان ژن VEGF-A بافت عضله قلب رت‌های صحرایی نر چاق در بیان VEGF-A بین گروه‌های پژوهش تفاوت معنی‌داری مشاهده نکردند(۴۸). هم‌چنین، همادینی و همکاران (۲۰۱۷) نیز در بیان ژن VEGF احشایی در بین گروه‌های MICT، HIIT و کنترل در رت‌های صحرایی نر نژاد ویستار تغییر معنی داری مشاهده نکردند(۴۹). یزدانیان و همکاران (۲۰۱۸) نیز با بررسی تأثیر HIIT و MICT بر بیان ژن VEGF بافت قلبی رت‌های نر ویستار تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های تمرینی و کنترل مشاهده نکردند(۵۰). ناهمسو با یافته های حاضر، Lee و همکاران (۲۰۲۳) نشان دادند که محدودیت مداوم کالری منجر به کاهش چشمگیر وزن بدن، نوآرایی و افزایش آنژیوژنز WAT می‌شود(۵۱). هم‌چنین، در پژوهش دیگری Hua و همکاران (۲۰۲۱) نیز نشان دادند که ۱۶ هفته ADF با افزایش مقادیر VEGF منجر به افزایش آنژیوژنز WAT می‌شود(۵۲). از دلایل ناهمسویی مطالعات در راستای ADF را نیز احتمالاً بتوان با نوع روزه‌داری و مدت زمان آن توجیه کرد. چرا که در مطالعه Lee و همکاران (۲۰۲۳) نوع رژیم محدودیت مداوم بود و در مطالعه Hua و همکاران (۲۰۲۱) نیز طول دوره روزه‌داری طولانی‌تر بود، ترکیب و نوع رژیم چاقی نیز متفاوت تر از پژوهش حاضر بود.

از دیگر یافته های پژوهش حاضر می توان به کاهش معنی دار مقادیر پروتئینی PEDF در گروه HFFD در مقایسه با Con و هم‌چنین افزایش معنی‌دار مقادیر پروتئینی PEDF در هر سه گروه HIIT، ADF و ترکیب این دو (HIIT+ADF) در مقایسه با گروه HFFD اشاره کرد. نتایج پژوهش حاضر با یافته های پژوهش حبیبی ملکی و همکاران (۲۰۲۰) که نشان دادند HIIT و HICT به طور معنی‌داری PEDF چربی زیر پوستی را کاهش می‌دهد، Duggan و همکاران (۲۰۱۷) که هیچ تغییر آماری معنی‌داری در اثر MICT بر PEDF مشاهده نکردند(۳۲، ۵۳). Duggan و همکاران (۲۰۱۶) که کاهش معنی‌دار PEDF در گروه‌های MICT و رژیم غذایی و ترکیب تمرین و رژیم غذایی مشاهده کردند ناهمسو است(۵۴). شاید بتوان این ناهمسویی‌ها را با نوع آزمودنی (انسان/حیوان)، نوع، شدت و مدت

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-12 ]

زمان تمرینات، نوع روزه داری، ترکیب رژیم غذایی مورد استفاده برای چاقی و تفاوت روش‌های آزمایشگاهی مرتبط دانست. PEDF دارای عملکردهای چندگانه‌ای است که برای پیشگیری از آنژیوژنز اکتوپیک (نابجا) ضروری است. این فاکتور همچنین یک تنظیم کننده قوی ضد آنژیوژنزی است و در مقابل محدوده وسیعی از محرک‌های آنژیوژنیک فعال است(۲۱). هم‌چنین، در مقایسه با دیگر فاکتورهای ضد آنژیوژنزی درون زا مانند ترومبوسپوندین، اندواستاتین و آنژیواستاتین در مهار مهاجرت سلول های اندوتلیال تاثیرات بیش تری دارد(۲۱، ۲۲). این مارکر با داشتن فعالیت ها و عملکردهای گسترده، پتانسیل بالینی بالایی برای تشخیص، درمان، پیش‌بینی و پیش گویی برخی از بیماری‌ها دارد. در این راستا، گزارش شده است که PEDF مشتق شده از چربی، هایپوکسی و التهاب موضعی را القا می‌کند و باعث مقاومت به انسولین می‌شود. Lakeland و همکاران (۲۰۱۴) با رد فرضیه مرتبط بودن PEDF با هایپوکسی، التهاب موضعی و مقاومت انسولینی، شواهدی ارائه کردند که PEDF مشتق شده از چربی نقش عمده‌ای در تنظیم عروق بافت چربی در طول رشد فیزیولوژیکی یا پاتولوژیک بافت ایفا نمی کند و تولید بیش از حد PEDF چربی در چاقی می تواند لیپولیز چربی را افزایش دهد(۵۵). در واقع، احتمالاً این فرضیه در پژوهش حاضر نیز قوت بیش‌تری گرفت، چرا که آنژیوژنز جزء جدایی ناپذیر سلامت و رشد بافت، به ویژه در بافت‌هایی مانند بافت چربی است(۵۶). سلول‌های چربی و دیگر سلول‌های بخش عروقی استرومایی چربی، مولکول‌های پیش‌آنژیوژنزی زیادی از جمله فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGF)، لپتین، آدیپونکتین، فاکتور رشد هپاتوسیتی، آنژیوپویتین ۲ و مهم‌تر از همه، VEGF-A را ترشح می‌کنند که اکثریت فعالیت‌های پیش آنژیوژنزی را تشکیل می‌دهد(۵۷، ۵۸). همان‌طور که اشاره شد PEDF نیز یک مهارکننده درون‌زای اصلی آنژیوژنز است و مطالعات روی سلول‌های چربی اولیه انسان نشان داده است که ترشح PEDF هشت برابر بیش تر از ترشح آدیپونکتین و ۱۴۰ برابر بیش‌تر از ترشح VEGF است(۵۵، ۵۹). حال، در پژوهش حاضر نیز از کاهش مقادیر پروتئینی PEDF بافت چربی احشایی در گروه HFFD چنین استنباط می گردد که در شرایط چاقی (کم تحرکی + رژیم‌های غذایی پرکالری) که بافت چربی با سرعت زیادی توسعه می‌یابد بایستی آنژیوژنز نیز به تبع آن افزایش یابد. همان‌طور که پیش از این نیز اشاره شد، در شرایط چاقی آنژیوژنز با سرعتی که بافت چربی تجمع می‌یابد، نمی‌تواند همراستا شود. پایین بودن مقادیر VEGF و این امر نیز با هایپوکسی، التهاب و دیگر اختلالات مرتبط همراه می‌شود که نشان دهنده شرایط پاتولوژیک است(۴۷، ۶۰). بر این اساس، برای این که آنژیوژنز بتواند تا حدودی در شرایط توسعه سریع چاقی اتفاق بیافتد، تولید و ترشح عوامل ضد آنژیوژنزی مانند PEDF مهار می شود که با یافته این بخش از پژوهش حاضر نیز همخوانی دارد. اخیراً در مطالعه ای نیز نشان داده اند که PEDF با تعدیل ATGL باعث افزایش لیپولیز و حساسیت به انسولین در شرایط چاقی می‌شود(۶۱). دیگر یافته پژوهش حاضر، افزایش معنی‌دار مقادیر پروتئینی PEDF بافت چربی احشایی در نتیجه HIIT، ADF و ترکیب این دو (HIIT+ADF) بود. ناهمسو با یافته های مطالعه حاضر، Duggan و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند که ۱۲ ماه تمرین ورزشی با کاهش معنی دار PEDF گردش خون مرتبط است(۶۲، ۶۳). Duggan و همکاران (۲۰۱۴) در پژوهش دیگری به تاثیر تمرین ورزشی و رژیم غذایی بر مقادیر شاخص‌های آنژیوژنزی زنان چاق پرداختند و نشان دادند که کاهش وزن در گروه رژیم غذایی و ترکیب تمرین ورزشی با رژیم غذایی به‌طور بارزی با کاهش PEDF گردش خون همراه است(۶۳). حبیبی ملکی و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند که MICT منجر به کاهش غیرمعنی‌دار مقادیر PEDF شد(۴). هم‌چنین، حبیبی ملکی و همکاران (۲۰۲۰) در پژوهش

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-12 ]

دیگری با مقایسه آثار ۱۲ هفته MICT با HIIT نشان دادند که در نتیجه هر دو شیوه تمرین ورزشی مقادیر PEDF کاهش می‌یابد و این کاهش در حد معنی‌دار نبوده است(۳۲). در ابتدا، دلیل ناهمسویی این بخش از یافته‌ها را می توان به متفاوت بودن نوع آزمودنی ها (انسان و حیوان)، نمونه مورد ارزیابی (سرم، بافت چربی زیرپوستی و احشایی)، رژیم غذایی چاقی که در اکثر مطالعات تنها HFD بود در حالی که در پژوهش حاضر HFFD بود. هم‌چنین نوع، مدت و شدت تمرین ورزشی نیز از عوامل اثرگذار بر یافته‌ها بودند. با این حال، اثر ADF و ترکیب HIIT+ADF برای نخستین بار در پژوهش حاضر بر PEDF مورد ارزیابی قرار گرفته بود. در این بخش، می‌توان چنین استنباط کرد که در نتیجه HIIT، ADF و به ویژه HIIT+ADF میزان کاهش وزن رت‌ها بیش‌تر از دیگر گروه ها است؛ به عبارتی انجام مداخلات تمرینی و رژیم غذایی در پژوهش حاضر با کاهش توده چربی همراه بوده است. در چنین شرایطی، تجمع TGها در آدیپوسیت‌ها کاهش می‌یابد و افزایش عوامل ضد آنژیوژنزی با عملکردهای چندگانه (در اینجا PEDF) می‌تواند از توسعه آنژیوژنز و در نتیجه توسعه آدیپوسیتی ممانعت کند.

در مجموع، می‌توان چنین استنباط کرد که پیروی از HIIT، ADF و به ویژه ترکیبی از HIIT+ADF احتمالاً بتواند با تعدیل آنژیوژنز بافت چربی احشایی از گسترش ناسالم آن در طول تغذیه با HFFD تا حدودی ممانعت کند. در این راستا، مطالعات بیش‌تری در آینده لازم است.

## سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی ورزشی دانشگاه کاشان است. از تمام افرادی که در فرایند اجرای این مطالعه به ما کمک کردند، به گرمی قدردانی می‌نماییم.

## References

1. Arner E, Forrest AR, Ehrlund A, Mejhert N, Itoh M, Kawaji H, et al. Ceruloplasmin is a novel adipokine which is overexpressed in adipose tissue of obese subjects and in obesity associated cancer cells. PLoS One 2014; 9(3): e80274. PMID: 24676332.
2. Haslam DW, James WP. Obesity. Lancet 2005; 366(9492): 1197-1209. PMID: 16198769.
3. Rolls ET. Sensory processing in the brain related to the control of food intake. Proc Nutr Soc 2007; 66(1): 96-112. PMID: 17343776.
4. Habibi Maleki A, Tofighi A, Pakdel F, Tolouei Azar J. The effect of 12 weeks of moderate intensity continuous training (MICT) on inflammatory and angiogenesis factors of visceral and subcutaneous adipose tissue in obese rats: a semi experimental study. Urmia Med J 2019; 30(4): 300-314.
5. Elagizi A, Kachur S, Carbone S, Lavie CJ, Blair SN. A Review of Obesity, Physical Activity, and Cardiovascular Disease Curr Obes Rep 2020; 9(4): 571-581. PMID: 32870465.
6. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2018 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2018; 137(12): e67-e492. PMID: 29386200.
7. Foster MT, Shi H, Seeley RJ, Woods SC. Removal of intra abdominal visceral adipose tissue improves glucose tolerance in rats: role of hepatic triglyceride storage. Physiol Behav 2011; 104(5): 845-854. PMID: 21683727.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-12 ]

8. Seale P, Conroe HM, Estall J, Kajimura S, Frontini A, Ishibashi J, et al. Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice. J Clin Invest 2011; 121(1): 96-105. PMID: 21123942.
9. Cao Y. Angiogenesis modulates adipogenesis and obesity. J Clin Invest 2007; 117(9): 2362-2368. PMID: 17786229.
10. Camp HS, Ren D, Leff T. Adipogenesis and fat cell function in obesity and diabetes. Trends Mol Med 2002; 8(9): 442-447. PMID: 12223316.
11. Halberg N, Khan T, Trujillo ME, Wernstedt Asterholm I, Attie AD, Sherwani S, et al. Hypoxia inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. Mol Cell Biol 2009; 29(16): 4467-4483. PMID: 19546236.
12. Cheng R, Ma JX. Angiogenesis in diabetes and obesity. Rev Endocr Metab Disord 2015; 16(1): 67-75. PMID: 25663658.
13. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. Nat Med 2000; 6(4): 389. PMID: 10742145.
14. Chung AS, Lee J, Ferrara N. Targeting the tumour vasculature: insights from physiological angiogenesis. Nat Rev Cancer 2010; 10(7): 505. PMID: 20574450.
15. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. J Clin Invest 2011; 121(6): 2094-2101. PMID: 21633177.
16. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. Diabetes 2007; 56(4): 901-911. PMID: 17395738.
17. Rausch ME, Weisberg S, Vardhana P, Tortoriello DV. Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T cell infiltration. Int J Obes 2008; 32(3): 451-463. PMID: 17895881.
18. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. J Clin Oncol 2005; 23(5): 1011-1027. PMID: 15585754.
19. Pasarica M, Sereda OR, Redman LM, Albarado DC, Hymel DT, Roan LE, et al. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response. Diabetes 2009; 58(3): 718-725. PMID: 19074987.
20. Lee H J, Jin B Y, Park M R, Kim NH, Seo KS, Jeong YT, et al. Inhibition of adipose tissue angiogenesis prevents rebound weight gain after caloric restriction in mice fed a high fat diet. Life Sci 2023; 332: 122101. PMID: 37730110.
21. Dawson D, Volpert O, Gillis P, Crawford S, Xu H J, Benedict W, et al. Pigment epithelium derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis. Science 1999; 285(5425): 245-248. PMID: 10398599.
22. He X, Cheng R, Benyajati S, Ma JX. PEDF and its roles in physiological and pathological conditions: implication in diabetic and hypoxia induced angiogenic diseases. Clin Sci 2015; 128(11): 805-823. PMID: 25881671.
23. Stellmach V, Crawford SE, Zhou W, Bouck N. Prevention of ischemia induced retinopathy by the natural ocular antiangiogenic agent pigment epithelium derived factor. Proc Natl Acad Sci 2001; 98(5): 2593-2597. PMID: 11226284.
24. Tombran Tink J. The neuroprotective and angiogenesis inhibitory serpin, PEDF: new insights into phylogeny, function, and signaling. Front Biosci 2005; 10: 2131-2149.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-12 ]

25. Khalafi M, Habibi Maleki A, Sakhaei MH, Rosenkranz SK, Pourvaghar MJ, Ehsanifar M, et al. The effects of exercise training on body composition in postmenopausal women: a systematic review and meta analysis. Front Endocrinol 2023; 14: 1183765. PMID: 37388207.
26. Khalafi M, Sakhaei MH, Kazeminasab F, Rosenkranz SK, Symonds ME. Exercise training, dietary intervention, or combined interventions and their effects on lipid profiles in adults with overweight and obesity: a systematic review and meta analysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2023. PMID: 37414662.
27. Khalafi M, Habibi Maleki A, Symonds ME, Rosenkranz SK, Rohani H, Ehsanifar M. The effects of intermittent fasting on body composition and cardiometabolic health in adults with prediabetes or type 2 diabetes: A systematic review and meta analysis. Diabetes Obes Metab 2024; 26(9): 3830-3841. PMID: 38956175.
28. Khalafi M, Symonds ME, Ghasemi F, Rosenkranz SK, Rohani H, Sakhaei MH. The effects of exercise training on postprandial glycemia and insulinemia in adults with overweight or obesity and with cardiometabolic disorders: a systematic review and meta analysis. Diabetes Res Clin Pract 2023: 110741. PMID: 37276984.
29. Khalafi M, Sakhaei MH, Kheradmand S, Symonds ME, Rosenkranz SK. The impact of exercise and dietary interventions on circulating leptin and adiponectin in individuals with overweight and obesity: a systematic review and meta analysis. Adv Nutr 2022. PMID: 36811585.
30. Bellicha A, van Baak MA, Battista F, Beaulieu K, Blundell JE, Busetto L, et al. Effect of exercise training on weight loss, body composition changes, and weight maintenance in adults with overweight or obesity: An overview of 12 systematic reviews and 149 studies. Obes Rev 2021; 22: e13256. PMID: 33955140.
31. Khalafi M, Mohebbi H, Symonds ME, Karimi P, Akbari A, Tabari E, et al. The impact of moderate intensity continuous or high intensity interval training on adipogenesis and browning of subcutaneous adipose tissue in obese male rats. Nutrients 2020; 12(4): 925. PMID: 32230849.
32. Habibi Maleki A, Tofighi A, Ghaderi Pakdel F, Tolouei azar J. The effect of 12 weeks of high intensity interval training and high intensity continuous training on VEGF, PEDF and PAI 1 levels of visceral and subcutaneous adipose tissues in rats fed with high fat diet. Sport Physiol Manag Investig 2020; 12(1): 101-120.
33. Garritson JD, Boudina S. The effects of exercise on white and brown adipose tissue cellularity, metabolic activity and remodeling. Front Physiol 2021; 12: 772894. PMID: 34795599.
34. Meister BM, Hong SG, Shin J, Rath M, Sayoc J, Park JY. Healthy versus unhealthy adipose tissue expansion: the role of exercise. J Obes Metab Syndr 2022; 31(1): 37-50. PMID: 35283364.
35. Kolnes KJ, Petersen MH, Lien-Iversen T, Højlund K, Jensen J. Effect of exercise training on fat loss—energetic perspectives and the role of improved adipose tissue function and body fat distribution. Front Physiol 2021; 12. PMID: 34630157.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-12 ]

36. Kuo CH, Harris MB. Abdominal fat reducing outcome of exercise training: fat burning or hydrocarbon source redistribution? Can J Physiol Pharmacol 2016; 94(7): 695-698. PMID: 27152424.
37. Khalafi M, Mojtahedi S, Ostovar A, Rosenkranz SK, Korivi M. High intensity interval exercise versus moderate intensity continuous exercise on postprandial glucose and insulin responses: a systematic review and meta analysis. Obes Rev 2022; 23(8): e13459. PMID: 35535401.
38. Habibi Maleki A, Tofighi A, GHADERI PF, TOLOUEI AJ, Ehsani FM. Effect of three different exercise training modalities on blood lipid profile, fetuin-A, and fibroblast growth factor 21 (FGF 21) in visceral adipose tissue of obese rats. 2020.
39. Yang F, Liu C, Liu X, Pan X, Li X, Tian L, et al. Effect of epidemic intermittent fasting on cardiometabolic risk factors: a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials. Front Nutr 2021; 8: 669325. PMID: 34733872.
40. Wang W, Wei R, Pan Q, Guo L. Beneficial effect of time restricted eating on blood pressure: a systematic meta analysis and meta regression analysis. Nutr Metab 2022; 19(1): 77. PMID: 36348493.
41. Pureza IRdOM, de Lima Macena M, da Silva Junior AE, Praxedes DRS, Vasconcelos LGL, Bueno NB. Effect of early time restricted feeding on the metabolic profile of adults with excess weight: a systematic review with meta analysis. Clin Nutr 2021; 40(4): 1788-1799. PMID: 33139084.
42. Kim KH, Kim YH, Son JE, Lee JH, Kim S, Choe MS, et al. Intermittent fasting promotes adipose thermogenesis and metabolic homeostasis via VEGF mediated alternative activation of macrophage. Cell Res 2017; 27(11): 1309-1326. PMID: 29039412.
43. Hua L, Li J, Feng B, Jiang D, Jiang X, Luo T, et al. Dietary intake regulates white adipose tissues angiogenesis via liver fibroblast growth factor 21 in male mice. Endocrinology 2021; 162(3): bqaa244. PMID: 33369618.
44. Verma N, Thakkar N, Phillips J, Ealey K, Sung HK. Dynamic remodeling of white adipose tissue by intermittent fasting. Curr Opin Food Sci 2020; 34: 21-29.
45. Habibi Maleki A, Tolouei Azar J, Razi M, Tofighi A. The effect of different exercise modalities on Sertoli germ cells metabolic interactions in high fat diet induced obesity rat models: implication on glucose and lactate transport, Igf1, and Igf1R dependent pathways. Reprod Sci 2024; 31(8): 2246-2260. PMID: 38632221.
46. Tolouei Azar J, Habibi Maleki A, Moshari S, Razi M. The effect of different types of exercise training on diet induced obesity in rats, cross talk between cell cycle proteins and apoptosis in testis. Gene 2020; 754: 144850. PMID: 32505844.
47. Habibi Maleki A, Tofighi A, Ghaderi Pakdel F, Tolouei Azar J. The effect of 12 weeks of moderate intensity continuous training (MICT) on inflammatory and angiogenesis factors of visceral and subcutaneous adipose tissue in obese rats: a semi experimental study. 2019.
48. Beyranvand S. Effects of high intensity interval training and intermittent fasting on VEGF gene expression in the cardiac muscle tissue of obese male rats. J Nutr Fasting Health 2022; 10(1).

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-12 ]

49. Ghafari Homadini S, Asad MR, Bazgir B, Rahimi M. Effects of high intensity interval training and moderate intensity continuous training on VEGF gene expression in visceral and subcutaneous adipose tissues of male wistar rats. Iran J Endocrinol Metab 2017; 19(3): 170-176.
50. Yazdanian N, Asad MR, Rahimi M. The effect of high intensity interval training and moderate intensity continuous training on PGC1α and VEGF in heart muscle of male wistar rats. Sport Physiol 2018; 10(38): 111-124.
51. Lee HJ, Jin BY, Park MR, Kim NH, Seo KS, Jeong YT, et al. Inhibition of adipose tissue angiogenesis prevents rebound weight gain after caloric restriction in mice fed a high fat diet. Life Sci 2023; 332: 122101. PMID: 37730110.
52. Hua L, Li J, Feng B, Jiang D, Jiang X, Luo T, et al. Dietary intake regulates white adipose tissues angiogenesis via liver fibroblast growth factor 21 in male mice. Endocrinology 2021; 162(3). PMID: 33369618.
53. Duggan C, Tapsoba JdD, Wang CY, Schubert KEF, McTiernan A. Long term effects of weight loss and exercise on biomarkers associated with angiogenesis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2017; 26(12): 1788-1794. PMID: 29042415.
54. Duggan C, Tapsoba JdD, Wang CY, McTiernan A. Dietary weight loss and exercise effects on serum biomarkers of angiogenesis in overweight postmenopausal women: a randomized controlled trial. Cancer Res 2016; 76(14): 4226-4235. PMID: 27417562.
55. Lakeland TV, Borg ML, Matzaris M, Abdelkader A, Evans RG, Watt MJ. Augmented expression and secretion of adipose derived pigment epithelium derived factor does not alter local angiogenesis or contribute to the development of systemic metabolic derangements. Am J Physiol Endocrinol Metab 2014; 306(12): E1367-E1377. PMID: 24760990.
56. Rupnick MA, Panigrahy D, Zhang CY, Dallabrida SM, Lowell BB, Langer R, et al. Adipose tissue mass can be regulated through the vasculature. Proc Natl Acad Sci 2002; 99(16): 10730-10735. PMID: 12149466.
57. Zhang QX, Magovern CJ, Mack CA, Budenbender KT, Ko W, Rosengart TK. Vascular endothelial growth factor is the major angiogenic factor in omentum: mechanism of the omentum mediated angiogenesis. J Surg Res 1997; 67(2): 147-154. PMID: 9073561.
58. Chavan SS, Hudson LK, Li JH, Ochani M, Harris Y, Patel NB, et al. Identification of pigment epithelium derived factor as an adipocyte derived inflammatory factor. Mol Med 2012; 18: 1161-1168. PMID: 22714715.
59. Famulla S, Lamers D, Hartwig S, Passlack W, Horrighs A, Cramer A, et al. Pigment epithelium derived factor (PEDF) is one of the most abundant proteins secreted by human adipocytes and induces insulin resistance and inflammatory signaling in muscle and fat cells. Int J Obes 2011; 35(6): 762-772. PMID: 20938440.
60. Khalafi M, Mohebbi H, Symonds ME, Karimi P, Akbari A, Tabari E, et al. The impact of moderate intensity continuous or high intensity interval training on adipogenesis and browning of subcutaneous

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-12 ]

adipose tissue in obese male rats. Nutrients 2020; 12(4). PMID: 32230849.

61. Dai Z, Qi W, Li C, Lu J, Mao Y, Yao Y, et al. Dual regulation of adipose triglyceride lipase by pigment epithelium derived factor: a novel mechanistic insight into progressive obesity. Mol Cell Endocrinol 2013; 377(1-2): 123-134. PMID: 23850519.
62. Duggan C, Tapsoba Jde D, Wang CY, McTiernan A. Dietary weight loss and exercise effects on serum biomarkers of angiogenesis in overweight postmenopausal women: a randomized controlled trial. Cancer Res 2016; 76(14): 4226-4235. PMID: 27417562.
63. Duggan C, Xiao L, Wang CY, McTiernan A. Effect of a 12 month exercise intervention on serum biomarkers of angiogenesis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014; 23(4): 648-657. PMID: 24501378.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-12 ]