



## Combined Effects of High-Intensity Interval Training and Vitamin D Supplementation on the Levels of Inflammatory Markers, Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF- $\beta$ 1) and Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ), in Young Women with Vitamin D Deficiency: A Clinical Trial

Marzieh Noshirvanpour Kochaksaraie (M.Sc)<sup>1</sup> , Hossain Arabzadeh (M.Sc)<sup>1</sup> , Masoumeh Habibian (Ph.D)<sup>\*3</sup>

<sup>1</sup> M.Sc in Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Qa.S.C., Islamic Azad University, Qaemshahr, Iran. <sup>2</sup> M.Sc in Exercise Biomechanic, Department of Motor Behavior and Sports Biomechanics, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Mazandaran, Iran. <sup>3</sup> Associate Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Qa.S.C., Islamic Azad University, Qaemshahr, Iran.

### Research Article

#### Abstract

**Background and Objective:** Vitamin D deficiency is highly prevalent among obese individuals, with multiple underlying mechanisms contributing to this condition. This study aimed to determine the combined effects of high-intensity interval training (HIIT) and vitamin D supplementation on the levels of inflammatory markers, transforming growth factor beta 1 (TGF- $\beta$ 1) and tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), in young women with vitamin D deficiency.

**Methods:** In this clinical trial, 39 sedentary women with vitamin D deficiency were randomly assigned to three groups: A control group, a HIIT-based running group, and a combined group (training + vitamin D). The training program included 12 one-minute repetitions of running at 80% to 90% of maximum heart rate (HR<sub>max</sub>) and one minute of active rest at 50% HR<sub>max</sub>, performed three sessions per week. Vitamin D supplementation was used weekly at a dose of 50,000 IU. TGF- $\beta$ 1 and TNF- $\alpha$  levels were measured and compared before and after the intervention.

**Results:** After 8 weeks of HIIT-based running, with and without vitamin D supplementation, the levels of inflammatory markers, TGF- $\beta$ 1 and TNF- $\alpha$ , showed a statistically significant decrease compared to the control group ( $P < 0.05$ ). The mean percentage change in TGF- $\beta$ 1 and TNF- $\alpha$  was also significantly greater in the combined group than in the training group without vitamin D supplementation ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** Following 8 weeks of HIIT-based running, both inflammatory markers, TGF- $\beta$ 1 and TNF- $\alpha$  decreased in the study subjects, and this reduction was more pronounced in the vitamin D-receiving group.

**Keywords:** High-Intensity Interval Training; Tumor Necrosis Factor-alpha; Transforming Growth Factor beta1; Vitamin D Deficiency

\*Corresponding Author: Masoumeh Habibian (Ph.D), E-mail: [habibian\\_m@yahoo.com](mailto:habibian_m@yahoo.com)



Received 7 Jan 2025

Received in revised form 2 Mar 2025

Accepted 5 Apr 2025

Available Online 4 Oct 2025

Cite this article as: Noshirvanpour Kochaksaraie M, Arabzadeh H, Habibian M. [Combined Effects of High-Intensity Interval Training and Vitamin D Supplementation on the Levels of Inflammatory Markers, Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF- $\beta$ 1) and Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ), in Young Women with Vitamin D Deficiency: A Clinical Trial]. J Gorgan Univ Med Sci. 2025; 27(3): 10-20. <http://dx.doi.org/10.21859/JGorganUnivMedSci.27.3.10>. [Article in Persian]





### Introduction

Obesity is recognized as a chronic inflammatory disease, with transforming growth factor beta 1 (TGF- $\beta$ 1) playing a significant role in its pathogenesis, as well as in the regulation of adipocyte differentiation and the immuno-inflammatory microenvironment. Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and TGF- $\beta$  are among the main adipokines involved in regulating inflammatory processes in obese individuals. TGF- $\beta$ 1 is a polypeptide member of the cytokine family. The TGF- $\beta$  superfamily comprises a large group of critical cellular proteins that regulate a wide range of cellular processes by signaling through high-affinity TGF- $\beta$  receptors. TGF- $\beta$ 1 is fundamentally expressed in adipose tissue, cultured preadipocytes, and differentiated adipocytes. TGF- $\beta$ 1 signaling regulates many cellular processes, such as autophagy, apoptosis, inflammation, fibrosis, and adipocyte differentiation.

TNF- $\alpha$  is a classic pleiotropic proinflammatory cytokine produced by adipose tissue. This cytokine is upregulated in obesity and contributes to obesity-related metabolic disease. Additionally, TNF- $\alpha$  can lead to hyperlipidemia by stimulating hepatic lipogenesis, promoting fat lipolysis alongside the suppression of triglyceride clearance, and inhibiting insulin-stimulated lipogenesis in adipose tissue. TNF- $\alpha$  directly alters the lipid metabolism of adipocytes by inhibiting the uptake of free fatty acids (FFAs) and lipogenesis, as well as by stimulating the release of FFAs via lipolysis. Higher levels of TNF- $\alpha$  have been observed in overweight and obese individuals compared to normal-weight individuals, indicating the cytokine's role in metabolic disorders and immune system activation within the adipose tissue.

Inadequate levels and deficiency of vitamin D represent a global health concern, with obese individuals being particularly vulnerable. This increased obesity-related vitamin D deficiency has been observed across various populations and age groups. Low levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with higher levels of systemic inflammation. Evidence suggests that vitamin D can reduce inflammatory cytokines and consequently decrease systemic inflammation through binding to vitamin D receptors. One of the mechanisms for vitamin D deficiency and insufficiency in obesity is the sequestration of vitamin D in adipose tissue, which in turn culminates in vitamin D deficiency and subsequent obesity-induced inflammation. Furthermore, vitamin D deficiency exacerbates the activation of the TGF- $\beta$ /Smad2/3 pathway. Two weeks of oral vitamin D3 supplementation has been shown to significantly reduce TNF- $\alpha$  serum levels in patients with intestinal inflammation.

Physical activity is considered a major factor in the treatment of obesity and its related diseases. For instance, the risk of morbidity and mortality is lower in physically active overweight or obese men and women compared to their sedentary counterparts. Furthermore, regular exercise training, in addition to reducing pro-inflammatory cytokines, leads to an increase in the circulating concentration of anti-inflammatory cytokines. Nevertheless, the effects of exercise training on the levels of the inflammatory markers TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1 have been reported inconsistently.

This study was conducted to determine the combined

effects of high-intensity interval training (HIIT) and vitamin D supplementation on the levels of the inflammatory markers TGF- $\beta$ 1 and TNF- $\alpha$  in young women with vitamin D deficiency.

### Methods

This clinical trial was conducted on 39 sedentary, overweight young women with a body mass index (BMI) equal to or greater than 25 and less than 29 kg/m<sup>2</sup> (age range= 23 to 29 years) during 2021. The inclusion criteria comprised sedentary, overweight women who had not participated in any regular physical activity for at least six months prior and whose 25-hydroxyvitamin D levels were less than 20 ng/mL. The exclusion criteria included cardiovascular diseases, hypertension, and inflammatory diseases, use of specific medications or supplements, pregnancy, failure to attend at least three regular training sessions, and non-adherence to the prescribed vitamin D supplementation regimen.

Participants were enrolled in the study following an introduction to the research procedures and completion of an informed consent form. They were asked to record every food item consumed over a 3-day period. Based on this record, the participants' mean daily caloric intake was calculated. Subsequently, an individual nutritional counseling session was conducted with each participant to ensure adherence to a consistent diet for weight maintenance. Participants were advised to continue their usual diet throughout the study period (particularly in the phases leading up to the blood sampling).

The subjects were selected using convenience and purposeful sampling and then randomly assigned, via a simple lottery method, into three groups of 13 participants each, as follows:

A control group: Placebo + food (once a week for 8 weeks)

Intervention group 1: HIIR-based running and placebo + food (once a week for 8 weeks)

Intervention group 2: HIIR-based running and vitamin D supplementation (a dose of 5,000 IU) with food (once a week for 8 weeks)

The placebo consisted of an oral paraffin pearl (manufactured by Zahraei Pharmaceutical Company, Iran), which was visually identical to the vitamin D supplementation.

Compliance with the consumption of the placebo and vitamin D supplementation by the subjects was reminded through weekly phone contacts.

A week prior to the start of the protocol, subjects were familiarized with how to perform the training. The structure of each training session for the two training intervention groups consisted of three parts: A warm-up (5 minutes), HIIT, and a cool-down (return to baseline) (5 minutes) as three sessions per week. The warm-up and cool-down were performed at an intensity of 50% of maximum heart rate (HR<sub>max</sub>). The main training consisted of 12 one-minute repetitions of running at an intensity of 80% to 90% of HR<sub>max</sub>, followed by one minute of active recovery at an intensity of 50% of HR<sub>max</sub>.

The training sessions began in the first week with an intensity of 80% of HR<sub>max</sub> and 6 repetitions. This gradually



increased, reaching an intensity of 90% of HRmax with 12 repetitions by the fifth week (with a progressive increment of 5% in training intensity and 3 repetitions every two weeks) and continued until the final week. Furthermore, participants' HRmax was determined using the formula (220 minus age). Training intensity during the field-based exercises was monitored and controlled using Polar heart rate monitors or wristwatches.

Blood samples (5 mL) were collected from subjects, following 12 hours of overnight fasting (consumption of a light meal the night before blood sampling), in the two phases of pre-test and post-test (48 hours after the final training session). Samples were drawn in the morning from the antecubital vein of the left arm while the subject was in a seated position and after a 15-minute rest period. To separate the serum, blood samples were centrifuged for 15 minutes at 3000 rpm. The resulting serum was then transferred into microtubes, frozen at  $-80^{\circ}\text{C}$ , and stored for the measurement of the research variables.

Pre-test 25-hydroxyvitamin D levels were determined using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) commercial kit (manufactured by Padtan Gostar Isar Company, Iran) with a sensitivity of 2.6 ng/mL. Serum concentrations of TGF- $\beta$ 1 and TNF- $\alpha$  were measured using ELISA commercial kits from China, with sensitivities of 0.75 ng/mL and 4.69 pg/mL, respectively.

### Results

A statistically significant decrease was observed in the post-test TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1 levels in the HIIT-based running group ( $5.10 \pm 0.62$  and  $17.73 \pm 1.63$ , respectively) and the HIIT-based running + vitamin D group ( $4.73 \pm 0.47$  and  $17.22 \pm 1.32$ , respectively) ( $P < 0.001$ ); however, the levels of these variables showed no statistically significant changes in the control group.

Pairwise comparisons of the mean percentage changes in TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1 levels, conducted using the Mann-Whitney U test, demonstrated that intervention groups 1 and 2 differed significantly from the control group ( $P < 0.001$ ). Furthermore, the reduction in TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1 levels was significantly greater in intervention group 2 (training + vitamin D) compared to intervention group 1 (training + placebo) ( $P < 0.001$ ).

### Conclusion

Following 8 weeks of HIIT-based running, both inflammatory markers TGF- $\beta$ 1 and TNF- $\alpha$  decreased in the study subjects, and this reduction was more pronounced in the vitamin D-receiving group.

Regular physical exercise can inhibit the latent activation

of TGF- $\beta$ 1. Besides the direct and reciprocal stimulation of TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  affects TGF- $\beta$  receptors. TNF- $\alpha$  can increase the expression of TGF- $\beta$  receptors type I and II and stimulate the phosphorylation of Smad3 in fibroblasts. In addition, TNF- $\alpha$  induces the expression of activator protein 1 (AP-1). This protein, upon binding to DNA, leads to increased transcription of the TGF- $\beta$ 1 gene. The TNF- $\alpha$ -induced increase in TGF- $\beta$ 1 expression may be associated with the activation of the nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- $\kappa$ B) pathway. TGF- $\beta$ 1 and TNF- $\alpha$  have a reciprocal stimulatory effect, and their synergistic effects are primarily in enhancing the release of inflammatory factors. Therefore, it appears that HIIT-based running, by suppressing both of these inflammatory markers and inhibiting their synergistic effects, ultimately reduces inflammation in conditions of overweight combined with vitamin D deficiency.

The greater effect of combined intervention of HIIT-based running and vitamin D supplementation on the downregulation of TGF- $\beta$ 1 and TNF- $\alpha$  compared to HIIT-based running alone is among the other important findings of the present research.

### Ethical Statement

This study received approval from the Ethics Committee of Islamic Azad University, Sari Branch (IR.IAU.SARI.REC.1402.309). It was also registered with the Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT) (IRCT20190831044650N3).

### Conflicts of Interest

No conflict of interest.

### Acknowledgments

This article has been extracted from the master's thesis of Ms. Marzieh Noshirvanpour Kochaksaraie in Exercise Physiology at the Faculty of Humanities, Islamic Azad University, Ghaemshahr Branch. We would like to thank all participants who sincerely assisted us in conducting this study.

### Authors' Contributions

**Marzieh Noshirvanpour Kochaksaraie (M.Sc):** Project execution, Data collection, Drafting of the initial manuscript, Approval of the final manuscript.

**Hossain Arabzadeh (M.Sc):** Project execution, Data collection, Drafting of the initial manuscript, Approval of the final manuscript.

**Masoumeh Habibian (Ph.D):** Project administration and design, Data analysis, Interpretation of the results, Approval of the final manuscript.

**The combined intervention of HIIT-based running and vitamin D supplementation is more effective than HIIT-based running alone in strengthening the reduction of systemic inflammation.**



## تحقیقی

# اثر ترکیبی تمرین تناوبی شدید و مصرف ویتامین D بر سطح مارکرهای التهابی TGF- $\beta$ 1 و TNF- $\alpha$ در زنان جوان با کمبود ویتامین D: یک مطالعه کارآزمایی بالینی

مرضیه نوشیروانپور کوچکسرای<sup>۱</sup>، حسین عرب زاده<sup>۲</sup>، دکتر معصومه حبیبیان<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup> کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد قائمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائمشهر، ایران. <sup>۲</sup> کارشناس ارشد بیومکانیک ورزشی، گروه بیومکانیک ورزشی و رفتار حرکتی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران. <sup>۳</sup> دانشیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد قائمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائمشهر، ایران.

## چکیده

**زمینه و هدف:** کمبود ویتامین D در افراد چاق بسیار شایع است و مکانیسم‌های مختلفی می‌تواند در آن دخیل باشد. این مطالعه به منظور تعیین اثر ترکیبی تمرین تناوبی شدید و مصرف ویتامین D بر سطح مارکرهای التهابی TGF- $\beta$ 1 و TNF- $\alpha$  در زنان جوان با کمبود ویتامین D انجام شد. **روش بررسی:** در این کارآزمایی بالینی ۳۹ زن کم‌تحرک با کمبود ویتامین D به‌طور تصادفی در سه گروه کنترل، تمرین دوییدن تناوبی شدید و ترکیبی (تمرین + ویتامین D) قرار گرفتند. برنامه تمرینی شامل ۱۲ تکرار یک دقیقه‌ای دوییدن با شدت ۸۰ تا ۹۰ درصد ضربان قلب حداکثر و یک دقیقه استراحت فعال با شدت ۵۰ درصد ضربان قلب حداکثر و ۳ جلسه در هفته بود. ویتامین D به صورت هفتگی با دوز ۵۰۰۰۰ واحد مصرف شد. سطح مارکرهای التهابی TGF- $\beta$ 1 و TNF- $\alpha$  قبل و بعد از مداخله اندازه‌گیری و مقایسه گردید. **یافته‌ها:** سطح هر دو مارکر التهابی TGF- $\beta$ 1 و TNF- $\alpha$  پس از ۸ هفته تمرین دوییدن تناوبی شدید با و بدون مصرف ویتامین D در مقایسه با گروه کنترل کاهش آماری معنی‌داری یافت ( $P < 0/05$ ). میانگین درصد تغییرات TGF- $\beta$ 1 و TNF- $\alpha$  گروه ترکیبی در مقایسه با مداخله تمرینی بدون ویتامین D به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ( $P < 0/05$ ). **نتیجه‌گیری:** هر دو مارکر التهابی TGF- $\beta$ 1 و TNF- $\alpha$  متعاقب ۸ هفته تمرین دوییدن تناوبی شدید در آزمودنی‌های مورد مطالعه کاهش یافت و این کاهش در گروه دریافت‌کننده ویتامین D بیشتر بود. **واژه‌های کلیدی:** تمرین تناوبی پرشدت، فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا، فاکتور رشد تبدیل بتا یک، کمبود ویتامین D

\* نویسنده مسئول: دکتر معصومه حبیبیان، پست الکترونیکی: habibian\_m@yahoo.com

نشانی: قائمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قائمشهر، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، تلفن ۰۱۱-۴۲۱۴۴۵۰۲۵-۳۰

وصول ۱۴۰۳/۱۰/۱۸ اصلاح نهایی ۱۴۰۳/۱۲/۱۲ پذیرش ۱۴۰۴/۱/۱۶ انتشار ۱۴۰۴/۷/۱۲

## مقدمه

کشت شده و در سلول‌های چربی تمایز یافته بیان می‌شود. سیگنال‌دهی TGF $\beta$ 1 بسیاری از فرایندهای سلولی مانند اتوفاجی، آپوپتوز، التهاب، فیروز و تمایز سلول‌های چربی را تنظیم می‌کند. TGF $\beta$ 1 بسته به نوع و وضعیت تمایز سلولی که TGF $\beta$ 1 به آن اضافه شده است؛ توانایی ترویج یا سرکوب تکثیر سلولی را دارد.<sup>۴</sup> علاوه بر این، مشاهده شده سطح TGF $\beta$ 1 گردش در انسان‌های چاق، موش‌های ob/ob و موش‌های چاق تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب، به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد.<sup>۵</sup> TNF $\alpha$  یک سایتوکاین پیش‌التهابی کلاسیک پلی‌تروپیک است که از بافت چربی تولید می‌شود. این سایتوکاین با چاقی تنظیم مثبت شده و به بیماری متابولیک مرتبط با چاقی کمک می‌کند. علاوه بر این TNF- $\alpha$  می‌تواند به‌واسطه تحریک سنتز چربی در کبد، لیپولیز چربی همراه با سرکوب کلیرانس تری‌گلیسرول و مهار لیپوژنز

چاقی به‌عنوان یک بیماری التهابی مزمن در نظر گرفته می‌شود و فاکتور رشد تبدیل‌کننده بتا ۱ (TGF $\beta$ 1: Transforming growth factor beta 1) ممکن است نقش مهمی در پاتوژنز بیماری و تنظیم تمایز سلول‌های چربی و محیط التهابی ایمنی داشته باشد.<sup>۱</sup> عامل نکروزدهنده تومور آلفا (TNF- $\alpha$ : Tumor necrosis factor alpha) و TGF- $\beta$  از جمله آدیپوکاین‌های اصلی هستند که در تنظیم فرایندهای التهابی در افراد چاق دخالت دارند.<sup>۲</sup> TGF- $\beta$ 1 یک عضو پلی‌پپتیدی از خانواده سایتوکاین‌ها است. ابرخانواده TGF- $\beta$  گروه بزرگی از پروتئین‌های سلولی مهم است که طیف وسیعی از فرایندهای سلولی را با ارسال سیگنال از طریق گیرنده‌های TGF- $\beta$  با عملکرد بالا تنظیم می‌کند.<sup>۳</sup> TGF $\beta$ 1 به‌طور اساسی در بافت چربی بدن، در پره آدیپوسیت‌های

تحریک شده با انسولین در بافت چربی منجر به افزایش چربی خون شود.<sup>۶</sup>  $TNF-\alpha$  می تواند به طور مستقیم متابولیسم لیپیدی سلول های چربی را از طریق مهار جذب اسیدهای چرب آزاد و لیپوژنز و نیز تحریک آزادسازی اسیدهای چرب آزاد را از طریق لیپولیز تغییر دهد. به این ترتیب  $TNF-\alpha$  مشتق از بافت چربی می تواند به ایجاد دیس لیپیدمی و عوارض متابولیکی ناشی از آن کمک کند.<sup>۷</sup>  $TNF-\alpha$  و  $TGF-\beta$  می توانند تولید یکدیگر را تقویت کنند و نشان داده شده است که  $TNF-\alpha$  بر بیان  $TGF-\beta$  در بسیاری از سلول ها و بافت ها مانند سلول های اندوتلیال، سلول های اپیتلیال ریه، ماکروفاژها و همچنین بافت چربی زیرجلدی اثر می گذارد.<sup>۸</sup> سطوح بالاتر  $TNF-\alpha$  در افراد دارای اضافه وزن و چاق در مقایسه با افراد دارای وزن نرمال مشاهده شده است که نشان دهنده نقش این سایتوکاین در اختلالات متابولیک و فعال سازی سیستم ایمنی در بافت چربی است.<sup>۹</sup> سطح ناکافی و کمبود ویتامین D یک مشکل بهداشتی جهانی است و افراد چاق به ویژه در معرض این خطر هستند. این افزایش کمبود ویتامین D مرتبط با چاقی در بین جمعیت ها و گروه های سنی مختلف مشاهده شده است.<sup>۱۰</sup> سطح پایین ۲۵-هیدروکسی ویتامین D با سطوح بالاتر التهاب سیستمیک همراه است.<sup>۱۱</sup> شواهد نشان می دهد که ویتامین D می تواند سایتوکاین های التهابی را کاهش داده و در نتیجه التهاب سیستمیک را از طریق اتصال به گیرنده های ویتامین D کاهش دهد.<sup>۱۲</sup> یکی از مکانیسم های کمبود و نارسایی ویتامین D در چاقی، جذب ویتامین D در بافت چربی است که به نوبه خود منجر به کمبود ویتامین D و در نتیجه التهاب ناشی از چاقی می شود.<sup>۱۳</sup> علاوه بر این، کمبود ویتامین D باعث تشدید فعال سازی  $TGF-\beta/Smad2/3$  می شود.<sup>۱۴</sup> نشان داده شد که دو هفته مصرف مکمل خوراکی ویتامین D3 به طور قابل توجهی سطح سرمی  $TNF-\alpha$  را در بیماران دارای التهاب روده کاهش داده است.<sup>۱۵</sup> با این وجود یافته ها در مورد مکمل ویتامین D همچنان مورد بحث هستند. در یک متآنالیز عدم تاثیر مفید مکمل ویتامین D بر سایتوکاین های التهابی گزارش شده است.<sup>۱۶</sup> به علاوه برخی از محققین نیز نشان دادند مصرف مکمل ویتامین D3، با تغییر معنی داری در نشانگرهای التهابی  $TNF-\alpha$  و  $TGF-\beta1$  زنان سرطانی همراه نبوده است.<sup>۱۷</sup> در حالی که افزایش معنی داری در سطوح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و کاهش  $TGF-\beta1$  و  $TNF-\alpha$  در افراد مبتلا به سندرم نفروتیک به دنبال مصرف مکمل ویتامین D3 مشاهده شده است.<sup>۱۸</sup>

فعالیت بدنی یک عامل اصلی در درمان چاقی و بیماری های مرتبط با آن محسوب می شود. به عنوان مثال، نشان داده شده است که خطر ابتلا به بیماری و مرگ و میر در مردان و زنان دارای اضافه وزن یا چاق و فعال از نظر جسمانی در مقایسه با افراد کم تحرک، کمتر است.<sup>۱۹</sup> همچنین تمرین ورزشی منظم علاوه بر کاهش

سایتوکاین های پیش التهابی، منجر به افزایش غلظت سایتوکاین های ضد التهابی در گردش می شود.<sup>۲۰</sup> با این وجود اثر تمرینات ورزشی بر سطوح شاخص های التهابی  $TNF-\alpha$  و  $TGF-\beta1$  متفاوت گزارش شده است. به عنوان مثال در یک مطالعه بر روی زنان مبتلا به بیماری مولتیپل اسکلووزیس، تغییری در سطوح  $TNF-\alpha$  و  $TGF-\beta1$  پس از ۱۲ هفته تمرین ترکیبی مشاهده نشد؛<sup>۲۱</sup> اما کاهش معنی دار سطوح  $TNF-\alpha$  در زنان چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ توسط محققین دیگر نیز گزارش شده است.<sup>۲۲</sup> در مطالعات حیوانی نیز مشاهده شد که هم زمانی تمرینات تناوبی شدید با مصرف رژیم غذایی پرچرب از افزایش  $TGF-\beta1$  در بافت چربی زیرجلدی جلوگیری می کند و می تواند اثر پیشگیرانه بر افزایش اندازه سلول چربی داشته باشد.<sup>۲۳</sup> اصلاح سبک زندگی مانند رژیم غذایی و ورزش، دفاع خط اول برای ارتقای سلامت در افراد چاق است. ورزش تناوبی با شدت بالا به عنوان یک استراتژی موثر از نظر زمان برای بهبود سلامت متابولیک و التهاب محبوبیت پیدا کرده است.<sup>۲۴</sup> این مطالعه به منظور تعیین اثر ترکیبی تمرین تناوبی شدید و مصرف ویتامین D بر سطح مارکرهای التهابی  $TGF-\beta1$  و  $TNF-\alpha$  در زنان جوان با کمبود ویتامین D انجام شد.

### روش بررسی

این کارآزمایی بالینی روی ۳۹ زن جوان کم تحرک دارای اضافه وزن با شاخص توده بدنی مساوی و یا بالاتر از ۲۵ و کمتر از ۲۹ کیلوگرم بر متر مربع، در دامنه سنی ۲۳ تا ۲۹ سال طی سال ۱۴۰۰ انجام شد.

به منظور انتخاب آزمودنی ها در باشگاه های ورزشی شهر بابل از زنان کم تحرکی که برای ثبت نام مراجعه نموده بودند؛ برای شرکت در مطالعه به صورت فراخوان دعوت به عمل آمد.

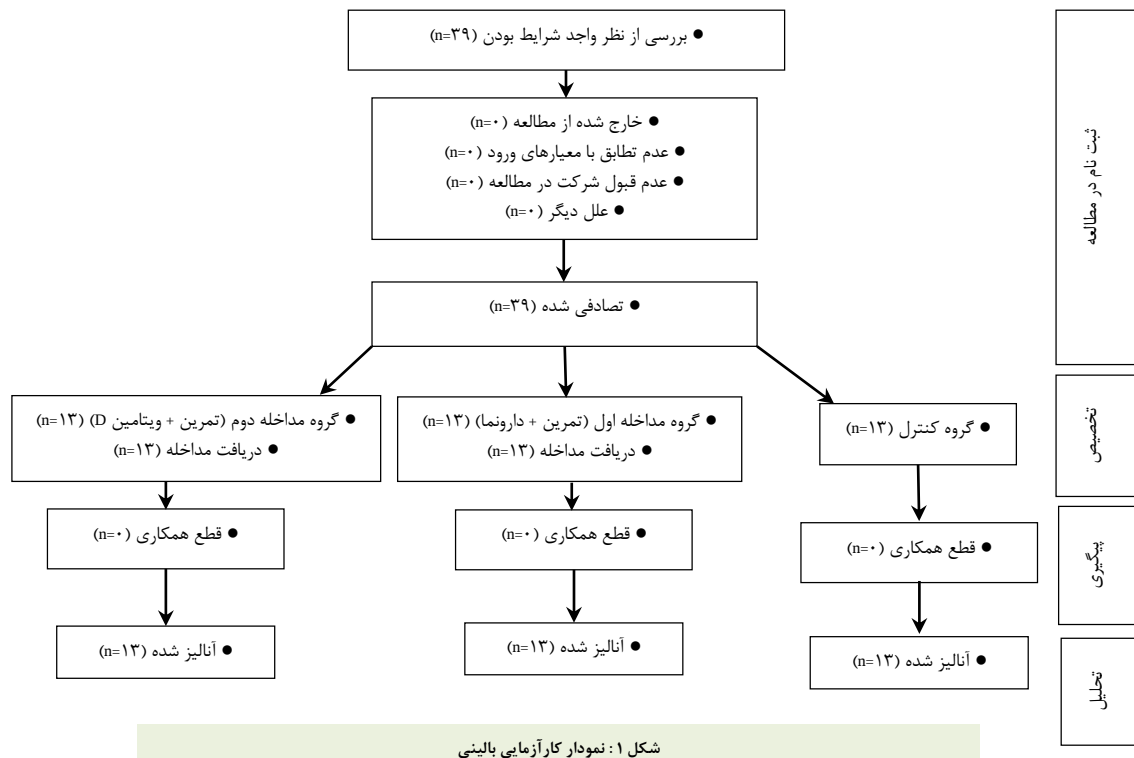
معیارهای ورود به مطالعه شامل زنان کم تحرک دارای اضافه وزن بودند که حداقل شش ماه قبل در هیچ فعالیت ورزشی شرکت نکرده بودند و دارای سطوح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D کمتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی لیتر بودند.

معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل ابتلا به بیماری های قلبی و عروقی، پرفشاری خون و بیماری های التهابی، استفاده از هرگونه داروی خاص یا مکمل و بارداری بودند.

معیارهای خروج از مطالعه شامل عدم انجام سه جلسه تمرینی منظم و عدم مصرف منظم ویتامین D بودند.

آزمودنی ها پس از آشنایی با روند پژوهش و تکمیل فرم رضایت نامه وارد مطالعه شدند. با این وجود تا پایان مطالعه هیچیک از آنان از مطالعه خارج نشدند (شکل یک).

اگرچه کنترل دقیق رژیم غذایی آزمودنی ها بسیار سخت است؛ اما از آزمودنی ها خواسته شد تا هر ماده غذایی که در طول روز مصرف



طریق تماس هفتگی یادآوری شد. یک هفته قبل از شروع پروتکل، آزمودنی‌ها با چگونگی اجرای تمرینات آشنا شدند. برنامه هر جلسه تمرینی برای دو گروه مداخله تمرینی شامل سه بخش گرم کردن (۵ دقیقه)، تمرینات تناوبی شدید پرشدت و ۵ دقیقه سرد کردن (بازگشت به حالت اولیه) به صورت سه جلسه در هفته بود. گرم و سرد کردن با شدت ۵۰ درصد ضربان قلب حداکثر و تمرین اصلی با ۱۲ تکرار یک دقیقه‌ای دویدن با شدت ۸۰ تا ۹۰ درصد ضربان قلب حداکثر و یک دقیقه استراحت فعال با شدت ۵۰ درصد ضربان قلب حداکثر انجام شد. تمرینات در هفته اول با شدت ۸۰ درصد ضربان قلب حداکثر و ۶ تکرار شروع شد و در هفته پنجم به شدت ۹۰ درصد ضربان قلب حداکثر با ۱۲ تکرار (با افزایش تدریجی ۵ درصد به شدت تمرین، ۳ تکرار در هر دو هفته) رسید و تا هفته آخر ادامه یافت.<sup>۲۶</sup> همچنین حداکثر ضربان قلب شرکت‌کنندگان با استفاده از رابطه (سن منهای عدد ۲۲۰) تعیین گردید و شدت تمرین در حین تمرینات که به روش میدانی انجام شد؛ با استفاده از ضربان سنج پولار و یا ساعت‌های مچی کنترل شد. نمونه‌های خونی آزمودنی‌ها (به میزان ۵ میلی‌لیتر)، به دنبال ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه (مصرف رژیم غذایی سبک در شب قبل از خون‌گیری)، در دو مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین)، از ورید بازویی دست چپ در وضعیت نشسته و پس از ۱۵ دقیقه استراحت، در صبح جمع‌آوری شد. برای جداسازی سرمی نمونه‌های خونی به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰

نمودند را برای ۳ روز یادداشت نمایند. بر این اساس میزان کالری دریافتی روزانه افراد محاسبه گردید و طی جلسه‌ای با تک‌تک افراد مشاوره غذایی برای رعایت رژیم یکسان برای حفظ وزن انجام شد. به آزمودنی‌ها توصیه شد رژیم غذایی معمولی خود را در طی دوره تحقیق (به ویژه در مراحل قبل از خونگیری) رعایت نمایند. با توجه به مطالعه قبلی<sup>۲۵</sup> در مورد اثر قوی متغیرهای مستقل و استفاده از نرم‌افزار جی‌پاور با احتساب ضریب اطمینان ۹۵ درصد، توان ۸۰ درصد و اندازه اثر ۰/۵، حجم نمونه ۳۶ نفر برآورد شد و با احتیاط بیشتر برای هر گروه ۱۳ نفر در نظر گرفته شد. آزمودنی‌ها به روش در دسترس و هدفمند انتخاب شدند و سپس به‌طور تصادفی به روش قرعه‌کشی ساده در سه گروه ۱۳ نفری به شرح زیر قرار گرفتند. گروه کنترل: مصرف‌کننده دارونما به همراه غذا هفته‌ای یک‌بار به مدت ۸ هفته. گروه مداخله اول: انجام تمرین دویدن تناوبی شدید به همراه دریافت‌کننده دارونما به همراه غذا هفته‌ای یک‌بار به مدت ۸ هفته. گروه مداخله دوم: انجام تمرین دویدن تناوبی شدید توام با مصرف ویتامین D (دوز ۵ هزار واحد) به همراه غذا هفته‌ای یک‌بار به مدت ۸ هفته.<sup>۲۵</sup> دارونما شامل پرل حاوی پارافین خوراکی ساخت شرکت داروسازی زهراوی - ایران بود که از نظر ظاهری کاملاً مشابه مکمل ویتامین D بود. در خصوص مصرف دارونما و ویتامین D توسط آزمودنی‌ها از

| جدول ۱: ویژگی‌های آنتروپومتری آزمودنی‌ها بر حسب شاخص‌های مرکزی و انحراف استاندارد در وضعیت پایه |                |               |            |                       |                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------|------------|-----------------------|-------------------------------------------|
| گروه‌ها                                                                                         | قد (سانتی‌متر) | وزن (کیلوگرم) | سن (سال)   | BMI (کیلوگرم/مترمربع) | ۲۵-هیدروکسی ویتامین D (نانوگرم/میلی لیتر) |
| کنترل                                                                                           | ۱۶۷/۹۲±۴/۵۹    | ۷۶/۲۳±۵/۰۳    | ۲۶/۱۵±۱/۹۵ | ۲۷/۰۲±۱/۰۲            | ۱۴/۵۹±۴/۰۴                                |
| تمرین دویدن + دارونما                                                                           | ۱۶۳/۶۲±۴/۵۵    | ۷۵/۳۲±۴/۹۸    | ۲۵/۹۲±۱/۹۸ | ۲۸/۱۲±۱/۱۴            | ۱۵/۰۸±۳/۷۶                                |
| تمرین دویدن + ویتامین D                                                                         | ۱۶۵/۲۳±۵/۴۹    | ۷۵/۴۶±۴/۲۸    | ۲۵/۴۶±۱/۸۵ | ۲۷/۶۵±۱/۱۴            | ۱۵/۴۹±۳/۵۹                                |
| ارزش F                                                                                          | ۱/۸۳۸          | ۰/۱۲۱         | ۰/۵۸۳      | ۲/۲۳۰                 | ۰/۲۴۸                                     |
| P-value (آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه)                                                           | ۰/۱۸۸          | ۰/۸۸۷         | ۰/۵۶۳      | ۰/۱۴۸                 | ۰/۷۸۲                                     |

| جدول ۲: مقایسه تغییرات میانگین پس از ۸ هفته در گروه‌های مورد مطالعه |                         |            |            |                        |                        |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------|------------|------------------------|------------------------|
| متغیرها                                                             | گروه‌ها                 | پیش آزمون  | پس آزمون   | میانگین و انحراف معیار | P-value (آزمون t زوجی) |
| TNF- $\alpha$ (پیکوگرم بر میلی لیتر)                                | کنترل                   | ۵/۵۰±۰/۵۵  | ۵/۵۱±۰/۵۴  | ۰/۱۹±۰/۶۲              | ۰/۲۸۳                  |
|                                                                     | تمرین دویدن + دارونما   | ۵/۳۸±۰/۶۷  | ۵/۱۰±۰/۶۲  | -۶/۱۹±۱/۱۰             | <۰/۰۰۱                 |
|                                                                     | تمرین دویدن + ویتامین D | ۵/۳۴±۰/۵۴  | ۴/۷۳±۰/۴۷  | -۱۰/۷۳±۱/۰۸            | <۰/۰۰۱                 |
| TGF- $\beta$ ۱ (پیکوگرم بر میلی لیتر)                               | کنترل                   | ۱۹/۹۷±۱/۸۳ | ۱۹/۹۹±۱/۸۲ | ۰/۰۸±۰/۲۴              | ۰/۲۴۲                  |
|                                                                     | تمرین دویدن + دارونما   | ۱۹/۶۷±۱/۸۲ | ۱۷/۷۳±۱/۶۳ | -۹/۸۳±۱/۸۳             | <۰/۰۰۱                 |
|                                                                     | تمرین دویدن + ویتامین D | ۱۹/۸۱±۱/۵۸ | ۱۷/۲۲±۱/۳۲ | -۱۳/۰۳±۱/۶۶            | <۰/۰۰۱                 |

معنی‌داری مشاهده نشد (جدول یک).

در پس آزمون سطح TNF- $\alpha$  و TGF- $\beta$ ۱ در گروه تمرین دویدن + (به ترتیب ۵/۱۰±۰/۶۲ و ۱۷/۷۳±۱/۶۳) و گروه تمرین دویدن + ویتامین D (به ترتیب ۴/۷۳±۰/۴۷ و ۱۷/۲۲±۱/۳۲) کاهش آماری معنی‌داری یافت ( $P<۰/۰۰۱$ )؛ اما سطوح این متغیرها در گروه کنترل تغییر آماری معنی‌داری نیافت (جدول ۲).

مقایسه دو به دو میانگین درصد تغییرات سطوح TNF- $\alpha$  و TGF- $\beta$ ۱ حاصل از آزمون یومن ویتنی نشان داد که اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه‌های مداخله اول و دوم با گروه کنترل وجود دارد ( $P<۰/۰۰۱$ ). همچنین کاهش سطوح TNF- $\alpha$  و TGF- $\beta$ ۱ در گروه مداخله دوم (تمرین + ویتامین D) در مقایسه با گروه مداخله اول (تمرین + دارونما) به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ( $P<۰/۰۰۱$ ).

### بحث

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، هر دو مارکر التهابی TGF- $\beta$ ۱ و TNF- $\alpha$  متعاقب ۸ هفته تمرین دویدن تناوبی شدید در آزمودنی‌های مورد مطالعه کاهش یافت و این کاهش در گروه دریافت‌کننده ویتامین D بیشتر بود.

در همین راستا، در یک مطالعه متاآنالیز Park و همکاران نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین ورزشی ترکیبی به‌طور قابل توجهی سطوح TNF- $\alpha$  را در زنان یائسه مبتلا به چاقی شکمی کاهش داده است و به اعتقاد محققین کاهش ترشح TNF- $\alpha$  از بافت چربی متعاقب این مداخله تمرینی، به دلیل کاهش چربی بدن و توده چربی احشایی بوده است.<sup>۲۷</sup> موافق با نتایج تحقیق حاضر، رئوفی سنگاچین و همکاران در ارزیابی اثر ۸ هفته برنامه تمرینی شامل پیاده‌روی بر روی تردمیل، دوچرخه ثابت و بالارفتن از پله با شدت ۶۵ درصد ضربان

دور در دقیقه سانتیفرود شدند. سپس سرم حاصل به درون میکروتیوب ریخته شد و در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد منجمد و برای اندازه‌گیری متغیرهای تحقیق مورد استفاده قرار گرفت.

مقادیر ۲۵-هیدروکسی ویتامین D در پیش‌آزمون با استفاده از کیت تجاری ساخت شرکت پادتن گستر ایتار کشور ایران به روش الایزا و با حساسیت ۲/۶ نانوگرم بر میلی‌لیتر تعیین شد. غلظت سرمی TGF- $\beta$ ۱ و TNF- $\alpha$  با استفاده از کیت‌های تجاری کشور چین و با حساسیت ۰/۷۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر و ۴/۶۹ پیکوگرم بر میلی‌لیتر به روش الایزا سنجیده شد.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-24 تجزیه و تحلیل شدند. داده‌ها بر حسب شاخص‌های مرکزی و پراکندگی توصیف شدند. همچنین از آزمون‌های شاپیرو-ویلک و لوین به ترتیب برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها و تجانس واریانس‌ها استفاده شد. برای بررسی تغییرات درون گروهی از آزمون‌های t زوجی و برای بررسی تغییرات بین گروهی از آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر یک‌راهه و از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه (از آزمون‌های کروسکال-والیس و یومن ویتنی برای داده‌ها با توزیع غیرنرمال) نیز استفاده شد. در صورت مشاهده معنی‌داری اختلاف بین گروه‌ها، برای تعیین محل اختلاف از آزمون تعقیبی بن‌فرونی استفاده شد. سطح معنی‌داری همه آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

بین متغیرهای قد (سانتی‌متر)، وزن (کیلوگرم)، سن (سال)، BMI (کیلوگرم/مترمربع) و میزان ۲۵-هیدروکسی ویتامین D (نانوگرم بر میلی‌لیتر) گروه‌های مورد مطالعه در پیش‌آزمون اختلاف آماری

۲/۵ دقیقه انجام شد که منجر به کاهش معنی‌دار بیان ژن TGF- $\beta$ 1 در بافت چربی گردید.<sup>۲۳</sup> علاوه بر تحریک مستقیم و متقابل TNF- $\alpha$  و TGF- $\beta$ ؛ TNF- $\alpha$  بر گیرنده‌های TGF- $\beta$  اثرگذار است و TNF- $\alpha$  می‌تواند بیان گیرنده‌های TGF- $\beta$  نوع I و II را افزایش داده و فسفوریلاسیون Smad3 را در فیبروبلاست‌ها تحریک نماید.<sup>۲۴</sup> همچنین TNF- $\alpha$  می‌تواند بیان پروتئین فعال‌کننده ۱ را القا کند. این پروتئین ضمن اتصال به DNA، منجر به افزایش رونویسی ژن TGF- $\beta$ 1 می‌شود. افزایش بیان TGF- $\beta$ 1 ناشی از TNF- $\alpha$  ممکن است با فعال‌سازی مسیر NF-kB مرتبط باشد. TGF- $\beta$ 1 و TNF- $\alpha$  دارای اثر تحریک‌کننده متقابل هستند و اثر هم‌افزایی TGF- $\beta$ 1 و TNF- $\alpha$  بیشتر در تقویت انتشار عوامل التهابی است.<sup>۲۵</sup> بنابراین به‌نظر می‌رسد که تمرین دویدن تناوبی شدید با سرکوب هر یک از این دو شاخص التهابی و با مهار اثرات هم‌افزایی این دو سایتوکاین التهابی منجر به کاهش التهاب در شرایط اضافه وزنی همراه با کمبود ویتامین D می‌شود.

تأثیر بیشتر مداخله ترکیبی تمرین دویدن تناوبی شدید و مصرف مکمل ویتامین D در تنظیم منفی TGF- $\beta$ 1 و TNF- $\alpha$  در مقایسه با تمرین دویدن شدید از جمله یافته‌های مهم دیگر در تحقیق حاضر است. به‌طور مشابه محققین دیگر نشان دادند که اثر تعاملی تمرین پیلاتس و مصرف ویتامین D در کاهش سطح TNF- $\alpha$  و افزایش شاخص ضدالتهابی اینترلوکین-۱۰ (IL-10) در مقایسه به هریک از مداخله صرف تمرینی در مردان دارای اضافه وزنی همراه با کمبود ویتامین D بیشتر بوده است.<sup>۲۵</sup> در این راستا مهدی‌پور و همکاران در مطالعه اثرات متقابل مقاومت هوازی و ویتامین D (۱۰۰۰۰ واحد یکبار در هفته) بر روی فیروز قلبی و عملکرد قلب در یک مدل تجربی از سگته قلبی نشان دادند که هر دو مداخله تمرین هوازی و مداخله ترکیبی (با تأثیر بیشتر)، منجر به کاهش فیروز میوکارد از طریق کاهش سیگنال TGF- $\beta$ 1، Smad2/3 و همچنین تنظیم کلاژن I و III شده است.<sup>۲۶</sup> محققین نشان دادند که سطوح پایین ویتامین D می‌تواند یکی از دلایل احتمالی افزایش عوامل التهابی TGF- $\beta$ 1 و TNF- $\alpha$  محسوب شود.<sup>۲۷، ۲۸ و ۲۹</sup> مکانیسم‌های متعددی پیشنهاد شده است که براساس آن، ۱،۲۵- دی هیدروکسی ویتامین D باعث کاهش التهاب می‌شود. ۱،۲۵- دی هیدروکسی ویتامین D هم بر سیستم ایمنی ذاتی و هم بر سیستم ایمنی اکتسابی اثر می‌گذارد. در شرایط آزمایشگاهی، این اثرات منجر به کاهش تولید نشانگرهای پیش‌التهابی مانند TNF- $\alpha$  و افزایش تولید سایتوکین‌های ضدالتهابی مانند IL10 می‌گردد.<sup>۳۰</sup> گیرنده ویتامین D به‌عنوان یک تنظیم‌کننده منفی مسیر TGF- $\beta$ /Smad3، رونویسی وابسته به Smad3 را از طریق تحریک تشکیل کمپلکس بین گیرنده ویتامین D و Smad3 فسفریله در فیبروبلاست‌ها، مهار می‌کند.<sup>۳۰</sup> به‌علاوه کاهش سطح TGF- $\beta$ 1

قلب اوج و ۳ جلسه در هفته بر روی ۴۰ مرد میانسال و سالمند نشان دادند که سطوح فاکتورهای التهابی TGF- $\beta$  و TNF- $\alpha$  در گروه اضافه‌وزن بیشتر از گروه دارای وزن نرمال بوده و تمرین ورزشی با کاهش معنی‌دار در فاکتورهای التهابی در مردان دارای اضافه وزن همراه بوده است.<sup>۲۸</sup> در مطالعه انجام شده روی دوچرخه‌سواران تفریحی و افراد کم‌تحرک با شاخص توده بدنی نرمال مشاهده شد که میانگین سطح TGF- $\beta$ 1 در دوچرخه سواران تفریحی پایین‌تر از گروه کنترل بوده است.<sup>۲۹</sup> بنابراین انجام تمرین بدنی منظم می‌تواند فعال‌سازی نهفته TGF- $\beta$ 1 را مهار نماید. اما دخت‌عبدیان و احمدی در مطالعه خود به منظور مقایسه اثر چهار هفته تمرینات تناوبی شدید در حجم‌های متفاوت بر سطح TNF- $\alpha$  دختران جوان دارای اضافه‌وزن و چاق گزارش کردند که میانگین TNF- $\alpha$  تنها پس از انجام پروتکل تمرین تناوبی شدید شامل چهار ست دویدن ۶۰ ثانیه‌ای با شدت ۱۹ الی ۲۰ براساس میزان درک فشاریورگ همراه با چهار دقیقه استراحت بین ست‌ها، کاهش یافت؛ اما پروتکل تمرینی تناوبی شدید شامل چهار ست ۳۰ ثانیه‌ای دویدن با همان شدت و دو دقیقه استراحت بین ست‌ها منجر به کاهش معنادار TNF- $\alpha$  نشد.<sup>۳۰</sup> همچنین شریعت‌زاده و همکاران در ارزیابی اثر چهار هفته تمرین تناوبی شدید با و بدون تحمل وزن در زنان دارای اضافه وزن نشان دادند که سطح TNF- $\alpha$  متعاقب هر دو نوع مداخله تمرینی کاهش معنی‌داری یافت.<sup>۳۱</sup> با این وجود Alfin و همکاران در ارزیابی اثر ۴ هفته تمرین تناوبی شدید بر روی تردمیل در مردان دارای اضافه وزن نشان دادند که پس از این تمرینات، درصد توده چربی بدن و وزن بدن کاهش معنی‌داری یافت؛ اما سطح سرمی TGF- $\beta$ 2 تغییر معنی‌داری نیافت.<sup>۳۲</sup> این تضاد ممکن است به سطح پایه ویتامین D در آزمودنی‌ها مربوط شود. زیرا در اکثر مطالعات انسانی، آزمودنی‌ها از این جهت غربالگری نشدند که از محدودیت‌های اصلی مطالعه حاضر نیز محسوب می‌شود. همچنین در خصوص اثر تمرینات ورزشی بر سطح TGF- $\beta$ 1 مطالعات انسانی اندکی به چشم می‌خورد که از جمله محدودیت‌های دیگر در تحقیق حاضر است؛ با این وجود Kwak و همکاران در مقایسه اثر فعالیت ورزشی بر سطح TGF- $\beta$ 1 در موش‌های صحرایی مسن و جوان نشان دادند که پروتکل تمرینی شامل ۱۲ هفته تمرین به مدت ۴۵ دقیقه در هر جلسه و ۵ روز در هفته منجر به کاهش سطح TGF- $\beta$ 1 در بافت بطن چپ موش‌های مسن شد.<sup>۳۳</sup> همچنین فیاضی و همکاران ده هفته تمرین تناوبی شدید هم‌زمان با تغذیه پرچرب بر بیان ژن TGF- $\beta$ 1 و اندازه سلول‌ها در بافت چربی زیرجلدی موش‌های صحرایی را مطالعه نمودند. انجام پروتکل تمرینی شامل هشت دوره فعالیت شدید در ۹۰ درصد حداکثر ظرفیت دویدن به مدت ۲/۵ دقیقه، با دوره‌های استراحت فعال با شدت ۵۰ درصد حداکثر ظرفیت دویدن به مدت

TGF- $\beta$ 1 و TNF- $\alpha$  در زنان جوان غیرفعال دارای اضافه وزن و کمبود ویتامین D گردد. با این وجود اثر مداخله ترکیبی تمرین تناوبی شدید توأم با دریافت ویتامین D در تقویت کاهش این مارکرهای التهابی در مقایسه با انجام تمرین تناوبی شدید بیشتر بود.

#### ملاحظات اخلاقی

مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی - واحد ساری (IR.IAU.SARI.REC.1402.309) قرار گرفت. همچنین مورد تایید مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT20190831044650N3) قرار گرفت.

#### مشارکت نویسندگان

مرضیه نوشیروانپور کوچکسرای: نوشتن نسخه اولیه مقاله، انجام پروژه، جمع آوری داده‌ها و تایید نسخه نهایی مقاله.

حسین عرب زاده: نوشتن نسخه اولیه مقاله، انجام پروژه، جمع آوری داده‌ها و تایید نسخه نهایی مقاله.

دکتر معصومه حبیبیان: مدیریت و طراحی پروژه، آنالیز داده‌ها، تفسیر نتایج و تایید نسخه نهایی مقاله.

#### تعارض منافع

بین نویسندگان تعارض منافع وجود ندارد.

#### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه خانم مرضیه نوشیروانپور کوچکسرای برای اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته فیزیولوژی ورزشی از دانشکده علوم انسانی دانشگاه آزاد اسلامی - واحد قائم‌شهر بود. بدین‌وسیله از تمامی شرکت‌کنندگان که صمیمانه ما را در اجرای این مطالعه، یاری نمودند؛ تشکر می‌نمایم.

#### References

1. Felicidade I, Bocchi M, Ramos MRZ, Carlos LO, Wagner NRF, Campos ACL, et al. Transforming growth factor beta 1 (TGF $\beta$ 1) plasmatic levels and haplotype structures in obesity: a role for TGF $\beta$ 1 in steatosis development. Mol Biol Rep. 2021 Sep;48(9):6401-11. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06640-2>.
2. Kralisch S, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M. Adipokines and adipocyte targets in the future management of obesity and the metabolic syndrome. Mini Rev Med Chem. 2007 Jan;7(1):39-45. <https://doi.org/10.2174/138955707779317821>.
3. Feng XH, Derynck R. Specificity and versatility in tgfbeta signaling through Smads. Annu Rev Cell Dev Biol. 2005;21:659-93. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.21.022404.142018>.
4. Maharjan BR, McLennan SV, Twigg SM, Williams PF. The Effect of TGF $\beta$ 1 in Adipocyte on Inflammatory and Fibrotic Markers at Different Stages of Adipocyte Differentiation. Pathophysiology. 2022 Nov;29(4):640-49. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology29040050>.
5. Yadav H, Quijano C, Kamaraju AK, Gavrilova O, Malek R, Chen W, et al. Protection from obesity and diabetes by blockade of TGF- $\beta$ /Smad3 signaling. Cell Metab. 2011 Jul;14(1):67-79. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.04.013>.
6. Sethi JK, Hotamisligil GS. Metabolic Messengers: tumour necrosis factor. Nat Metab. 2021 Oct;3(10):1302-12.

در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با کمبود ویتامین D<sup>۲۸</sup> و یا کاهش سطوح TNF- $\alpha$  در مردان دارای اضافه وزنی و کمبود ویتامین D در مطالعه قبلی<sup>۲۵</sup> گزارش گردید که تاییدی بر نقش ویتامین D در تعدیل سایتوکاین‌های التهابی TGF- $\beta$ 1 و TNF- $\alpha$  است. همچنین تمرین ورزشی می‌تواند تعداد سلول‌های T تنظیمی در گردش را افزایش دهد که به‌طور عمده سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند IL-10 را آزاد می‌کند. به‌علاوه تمرینات ورزشی می‌تواند از طریق مکانیسم‌های متفاوت، تغییرات فنوتیپ ماکروفاژ را از نوع M1 پیش‌التهابی به نوع M2 ضدالتهابی افزایش دهد. به عنوان مثال تمرینات ورزشی با القای سایتوکین‌های ضدالتهابی مانند IL-10 و IL-1Ra و مهار تولید TNF- $\alpha$  در بافت چربی و ماکروفاژهای نفوذ شده، یک محیط ضدالتهابی ایجاد می‌کند. علاوه بر این، گزارش شده است که تمرین ورزشی می‌تواند مشابه با مکمل ویتامین D، به کاهش التهاب در وضعیت کمبود ویتامین D همراه با چاقی، از طریق کاهش در تولید سایتوکین‌ها از بافت چربی، عضلات و سلول‌های تک‌هسته‌ای و یا به‌طور غیرمستقیم با افزایش حساسیت به انسولین، افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بدن، بهبود عملکرد اندوتلیال و کاهش در وزن و چربی بدن، کمک کند.<sup>۲۹</sup>

از محدودیت این مطالعه می‌توان به عدم گزارش مقادیر ویتامین D در پایان این مطالعه اشاره نمود.

#### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که هر یک از مداخله‌های تمرین دوییدن تناوبی شدید با و بدون مصرف ویتامین D می‌توانند منجر به کاهش التهاب سیستمیک دست‌کم از طریق تنظیم منفی مارکرهای التهابی

<https://doi.org/10.1038/s42255-021-00470-z>.

7. Cawthorn WP, Sethi JK. TNF-alpha and adipocyte biology. FEBS Lett. 2008 Jan;582(1):117-31. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.11.051>.
8. de Souza Dantas Oliveira SH, de Souza Aarão TL, da Silva Barbosa L, Souza Lisboa PG, Tavares Dutra CD, Margalho Sousa L, et al. Immunohistochemical analysis of the expression of TNF-alpha, TGF-beta, and caspase-3 in subcutaneous tissue of patients with HIV lipodystrophy syndrome. Microb Pathog. 2014 Feb-Mar;67-68:41-47. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2014.02.004>.
9. Eswar S, Rajagopalan B, Ete K, Nageswara Rao Gattam S. Serum Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) Levels in Obese and Overweight Adults: Correlations With Metabolic Syndrome and Inflammatory Markers. Cureus. 2024 Jul;16(7):e64619. <https://doi.org/10.7759/cureus.64619>.
10. Park CY, Han SN. Vitamin D and obesity. Adv Food Nutr Res. 2024;109:221-47. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2023.12.006>.
11. Ngo DT, Sverdlow AL, McNeil JJ, Horowitz JD. Does vitamin D modulate asymmetric dimethylarginine and C-reactive protein concentrations? Am J Med. 2010 Apr;123(4):335-41. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.09.024>.
12. Faraji S, Alizadeh M. Mechanistic Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic Syndrome Components in Patients with or without Vitamin D Deficiency. J Obes Metab

- Syndr. 2020 Dec;29(4):270-80. <https://doi.org/10.7570/jomes20003>.
13. Karonova T, Belyaeva O, Jude EB, Tsiberkin A, Andreeva A, Grineva E, et al. Serum 25(OH)D and adipokines levels in people with abdominal obesity. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Jan;175:170-76. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.09.005>.
14. Darban M, Doustmohamadian S. Vitamin D reduces TGF- $\beta$  levels in advanced Fibrosis. (The role of vitamin D in reducing TGF- $\beta$  levels in advanced Fibrosis). *P J M H S*. 2021;15(1): 598-602.
15. Dadaei T, Safapoor MH, Asadzadeh Aghdai H, Balaii H, Pourhoseingholi MA, Naderi N, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on TNF- $\alpha$  serum level and disease activity index in Iranian IBD patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2015 Winter;8(1):49-55.
16. Jamka M, Woźniewicz M, Walkowiak J, Bogdański P, Jeszka J, Stelmach-Mardas M. The effect of vitamin D supplementation on selected inflammatory biomarkers in obese and overweight subjects: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2016 Sep;55(6):2163-76. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-1089-5>.
17. Mohseni H, Amani R, Hosseini SA, Ekrami A, Ahmadzadeh A, Latifi SM. Genetic Variations in VDR could Modulate the Efficacy of Vitamin D3 Supplementation on Inflammatory Markers and Total Antioxidant Capacity among Breast Cancer Women: A Randomized Double Blind Controlled Trial. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019 Jul;20(7):2065-2072. <https://doi.org/10.31557/apjcp.2019.20.7.2065>.
18. Susanti S, Subandiyah K, Khotimah H. The role of vitamin D3 supplementation to transforming growth factor  $\beta$ 1 and tumor necrosis factor  $\alpha$  levels in steroid resistant nephrotic syndrome. *AIP Conf Proc*. 2021; 2353(1): 030064. <https://doi.org/10.1063/5.0052610>.
19. Barry VW, Baruth M, Beets MW, Durstine JL, Liu J, Blair SN. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014 Jan-Feb;56(4):382-90. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.09.002>.
20. Docherty S, Harley R, McAuley JJ, Crowe LAN, Pedret C, Kirwan PD, et al. The effect of exercise on cytokines: implications for musculoskeletal health: a narrative review. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2022 Jan;14(1):5. <https://doi.org/10.1186/s13102-022-00397-2>.
21. Hamedinia, MR, Khademosharie M, Ghaderisahi F. [The Effect of Combined Exercise Training on TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1 Levels in Women with Multiple Sclerosis Patients]. *JAEP*. 2019;15(30):63-76. <https://doi.org/10.22080/jaep.2019.14693.1794>. [Article in Persian]
22. Rjabi A, akbarnejad A, Siahkohian M, Yari M. [The response of TNF- $\alpha$ , IL-6 serum levels and lipid profiles to two aerobic training frequencies with the same volume in obese middle-aged women with type 2 diabetic]. *J Sport Exerc Physiol*. 2021;14(1):59-72. <https://doi.org/10.52547/joeppa.14.1.59>. [Article in Persian]
23. Fayyazi S, Gharakhanlou R, Molanouri M, Kordi M. [The effect of a period of high-intensity interval training on gene expression of transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ 1) and the size of cells in subcutaneous adipose tissue of rats fed with high-fat diet]. *Daneshvar Medicine*. 2023;31(2):83-94. <https://doi.org/10.22070/daneshmed.2023.17577.1341>. [Article in Persian]
24. Fico BG, Garten RS, Zourdos MC, Whitehurst M, Ferrandi PJ, Dodge KM, et al. The Impact of Obesity on C1q/TNF-Related Protein-9 Expression and Endothelial Function following Acute High-Intensity Interval Exercise vs. Continuous Moderate-Intensity Exercise. *Biology (Basel)*. 2022 Nov;11(11):1667. <https://doi.org/10.3390/biology11111667>.
25. Khodadoust M, Habibian M. [Investigating the Changes of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Interleukin-10 After 8 Weeks of Regular Pilates Exercise and Vitamin D Intake in Overweight Men: A Randomized Clinical Trial]. *J Arak Uni Med Sci*. 2020;23(6):888-901. <http://dx.doi.org/10.32598/jams.23.6.3537.5>. [Article in Persian]
26. Poon ET, Siu PM, Wongpipit W, Gibala M, Wong SH. Alternating high-intensity interval training and continuous training is efficacious in improving cardiometabolic health in obese middle-aged men. *J Exerc Sci Fit*. 2022 Jan;20(1):40-47. <https://doi.org/10.1016/j.jesf.2021.11.003>.
27. Park SM, Kwak YS, Ji JG. The Effects of Combined Exercise on Health-Related Fitness, Endotoxin, and Immune Function of Postmenopausal Women with Abdominal Obesity. *J Immunol Res*. 2015;2015:830567. <https://doi.org/10.1155/2015/830567>.
28. Raoufi Sangachin A, Abdi A, Barari A. [Effect of Endurance Training and Spirulina Supplementation on Inflammatory Cytokines Level in Overweight Men: A Clinical Trial Study]. *J Gorgan Univ Med Sci*. 2022;24(2):1-9. [Article in Persian]
29. Eka Widiastuti IA, Arsyad A, Idris I, Patellongi I, Kadriyan H, Buanayuda GW, et al. Exercise adaptations and TGF- $\beta$ 1 levels in recreational cyclists. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021 Sep;70:102872. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102872>.
30. Dokht-Abdian R, Ahmadi A. [The Effect of Four Weeks of High-Intensity Interval Training with Different Volumes on IL-6, TNF- $\alpha$  and hs-CRP in Overweight and Obese Young Girls]. *Journal of Physical Activity and Health*. 2023;2(1):1-14. <https://doi.org/10.30495/pah.2023.1979849.1033>. [Article in Persian]
31. Shariatzadeh M, Moghadam Z, Maleki L, Keshavarz E, Hedayati M. Short-Term Effect of Two Types of High-Intensity Interval Training on Plasma Level of TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP and Lipid Profile of Overweight Women. *Journal of Sport Biosciences*. 2017;9(2):195-207. <https://doi.org/10.22059/jsb.2017.128575.963>.
32. Alfin F, Subadi I, Nuniek NS, Tinduh D, Melaniani S. Effects of High-intensity Interval Training Treadmill with Changes in Inclination on TGF- $\beta$ 2 Serum Level of Overweight Male. *Int J Health Sci*. 2022;6(S4):2646-59. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6nS4.7646>.
33. Kwak HB, Kim JH, Joshi K, Yeh A, Martinez DA, Lawler JM. Exercise training reduces fibrosis and matrix metalloproteinase dysregulation in the aging rat heart. *FASEB J*. 2011 Mar;25(3):1106-17. <https://doi.org/10.1096/fj.10-172924>.
34. Walsh JS, Evans AL, Bowles S, Naylor KE, Jones KS, Schoenmakers I, et al. Free 25-hydroxyvitamin D is low in obesity, but there are no adverse associations with bone health. *Am J Clin Nutr*. 2016 Jun;103(6):1465-71. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120139>.
35. Liu ZW, Zhang YM, Zhang LY, Zhou T, Li YY, Zhou GC, et al. Duality of Interactions Between TGF- $\beta$  and TNF- $\alpha$  During Tumor Formation. *Front Immunol*. 2022 Jan;12:810286. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.810286>.
36. Mehdipour M, Damirchi A, Razavi Tousi SMT, Babaei P. Concurrent vitamin D supplementation and exercise training improve cardiac fibrosis via TGF- $\beta$ /Smad signaling in myocardial infarction model of rats. *J Physiol Biochem*. 2021 Feb;77(1):75-84. <https://doi.org/10.1007/s13105-020-00778-6>.
37. Ramadan A, Sallam S, Yousef R, Elsheikh M, Ali A, Elhusseny Y, et al. Evaluation of IGF-1, TNF- $\alpha$ , and TGF- $\beta$  Gene Expression after Oral Vitamin D Supplementation in

- School-Aged Children with Chronic Bronchial Asthma. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2022 May;10(B):1358-64. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.9266>.
38. Irani M, Seifer DB, Grazi RV, Julka N, Bhatt D, Kalgi B, et al. Vitamin D Supplementation Decreases TGF- $\beta$ 1 Bioavailability in PCOS: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov;100(11):4307-14. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2580>.
39. Cannell JJ, Grant WB, Holick MF. Vitamin D and inflammation. *Dermatoendocrinol*. 2015 Jan;6(1):e983401. <https://doi.org/10.4161/19381980.2014.983401>.
40. Zerr P, Vollath S, Palumbo-Zerr K, Tomcik M, Huang J, Distler A, et al. Vitamin D receptor regulates TGF- $\beta$  signalling in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):e20. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204378>.
41. Habibian M. [The Effects of Exercise on Inflammation and Oxidative Stress in Vitamin D Deficiency Status Accompanied by Obesity and Overweight: A Review of the Evidence]. *J Gorgan Univ Med Sci*. 2024;26(4):1-12. <http://dx.doi.org/10.21859/JGorganUnivMedSci.26.4.1>. [Article in Persian]