



## اثر هم-افزایی تمرین تناوبی شدید و مکمل-اسید الازیک بر وضعیت التهابی زنان دارای اضافه وزن و چاق: مطالعه بالینی دوسو کور تصادفی

آیلار بیرار: دکتری، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران  
رقیه افرونده: دانشیار فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران  
صالح افراسیابی: استادیار، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه خلیج فارس بوشهر، بوشهر، ایران  
علیرضا شفاغی سرچشمه: گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران، ایران  
فرشته طاهرخانی: گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

✉ مرجان منصورى دارا: گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده ادبیات، علوم انسانی و اجتماعی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران (\* نویسنده مسئول)  
mrj.md@yahoo.com

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

چاقی،  
التهاب،  
الازیک اسید،  
تمرین تناوبی شدید

**زمینه و هدف:** چاقی از مهم‌ترین دغدغه‌ها و مشکلات تهدید کننده‌ی سلامتی در سرتاسر جهان است و فعالیت ورزشی و رژیم غذایی سالم از مهم‌ترین راه‌های درمان و پیشگیری از آن می‌باشند. بنابراین، هدف از اجرای تحقیق بررسی تاثیر ۱۲ هفته تمرین تناوبی شدید (HIIT) - روش کار: در یک کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده دوسو کور، ۵۶ زن چاق به ۴ گروه تمرین ورزشی تناوبی شدید (HIIT)، گروه مکمل‌دهی اسید الازیک (EA)، گروه مکمل-تمرین (EA+HIIT) و گروه دارونما تقسیم شدند. شرکت‌کنندگان گروه HIIT به مدت دوازده هفته، تمرین مورد نظر را بصورت ۴ وهله ۴ دقیقه‌ای دوییدن اینتروال در ۸۵-۹۵ درصد ضربان قلب اوج (HRpeak) انجام دادند. همچنین مکمل‌دهی اسید الازیک بصورت یک کپسول ۵۰ میلی گرمی /روز مصرف شد. نمونه‌های خونی قبل از انجام مداخله و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی ۱۲ هفته HIIT برای بررسی سطوح سرمی TNF- $\alpha$  و IL-6 انجام شد. به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون تحلیل کواریانس تک متغیره و آزمون‌های تعقیبی بونفرونی برای مقایسه تغییرات بین گروه‌ها استفاده شد.

**یافته‌ها:** نتایج آزمون بونفرونی نشان داد بین گروه‌های "EA+HIIT" و "EA"، "EA+HIIT" و "PLA"، گروه "HIIT" و "PLA" ( $P=0/001$ )، و "HIIT" و "EA" ( $P=0/045$ ) در متغیر TNF- $\alpha$  زنان چاق تفاوت معناداری وجود دارد. از طرفی، بین گروه‌های "EA+HIIT" و "HIIT" ( $P=0/056$ ) و "EA" و "PLA" در متغیر TNF- $\alpha$  زنان چاق تفاوت معناداری وجود ندارد ( $P=0/239$ ). نتایج آزمون بونفرونی نشان داد که بین دو گروه "EA+HIIT" و "HIIT" در متغیر IL-6 زنان چاق تفاوت معناداری وجود ندارد ( $P=0/99$ ). بین دو گروه "EA+HIIT" و "EA" ( $P=0/003$ )، بین دو گروه "EA+HIIT" و "PLA" ( $P=0/019$ )، بین دو گروه "HIIT" و "EA" ( $P=0/006$ ) و بین دو گروه "HIIT" و "PLA" ( $P=0/038$ ) در متغیر IL-6 زنان چاق تفاوت معناداری وجود دارد. از طرفی، بین دو گروه "EA" و "PLA" در متغیر IL-6 زنان چاق تفاوت معناداری وجود ندارد ( $P=0/99$ ).

**نتیجه‌گیری:** یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که انجام تمرین تناوبی شدید همراه با مکمل‌دهی اسید الازیک سبب بهبود وضعیت التهابی زنان چاق می‌شود؛ هر چند که انجام تمرینات شدید نتایجی بهتری نسبت به مکمل یاری داشت.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت‌کننده:** حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Birar A, Afroundeh R, Afraseyabi S, Shafaei Sarcheshmeh A, Taherkhani F, Mansouri dara M. Randomized Double-Blind Clinical Trial Examining the High Intensity Interval Training and Ellagic Acid Effects on Antioxidant, and Inflammatory Status in Obese Women. Razi J Med Sci. 2025(19 Apr);32.10.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 4.0 صورت گرفته است.



## Randomized Double-Blind Clinical Trial Examining the High Intensity Interval Training and Ellagic Acid Effects on Antioxidant, and Inflammatory Status in Obese Women

**Aylar Birar:** PhD in Exercise Physiology, Dept. of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

**Roghayyeh Afroundeh:** Associate Professor, Dept. of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

**Saleh Afraseyabi:** Assistant Professor, Department of Sport Sciences, Faculty of Human Science, Persian Gulf University, Bushehr, Bushehr, Iran

**Alireza Shafaei Sarcheshmeh:** Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences & Health, University of Tehran, Tehran, Iran

**Fereshteh Taherkhani:** Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences & Health, University of Tehran, Tehran, Iran

**Marjan Mansouri dara:** Department of Physical Education and Sport Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran\*Corresponding Author [mrj.md@yahoo.com](mailto:mrj.md@yahoo.com)

### Abstract

**Background & Aims:** Obesity increases the risk of various diseases, such as type 2 diabetes, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), cardiovascular diseases and some cancers (1). The reports of the World Health Organization show that the occurrence of 4 million deaths per year may be directly related to overweight or obesity (1). Obesity is a low-grade chronic inflammatory condition that is closely related to atherosclerosis, high blood pressure, and insulin resistance (4). Also, thermodynamically, obesity is the result of the relationship between more energy intake and less energy consumption. Therefore, finding ways to increase energy expenditure may help fight obesity. Ellagic acid (EA) is one of the types of polyphenols in which the strong hydrogen bond network acts as an electron acceptor, which enables it to participate in a number of reactions. This polyphenol is found naturally in many fruits and vegetables, including strawberries, red raspberries, pomegranates, and grapes (11). EA can reduce the symptoms of chronic diseases such as dyslipidemia, insulin resistance in type 2 diabetes and NAFLD (12). Most of the conducted studies showed that in addition to saving time, HIIT compared to MICT leads to more weight loss, especially visceral fat mass and more improvement in metabolic profile and cardiorespiratory health in obese people (17, 18). Previous researches did not examine pro-inflammatory factors and due to the lack of clinical studies on the effects of EA supplementation on metabolic diseases and the lack of studies on the simultaneous effect of HIIT and antioxidant supplements on the immune system status of people. increasing obesity in Iranian women due to lifestyle and diets, the current research tries to answer the question of whether doing intense intermittent exercise and supplementing with ellagic acid at the same time has an effect on the inflammatory status of overweight and obese women.

**Methods:** This study was a double-blind randomized clinical trial on overweight and obese women who were randomly assigned to four different groups: HIIT, EA supplement, EA+HIIT and control group. The statistical population of the present study was obese and overweight women in Tehran, and the participants was 56 people. Inactive women (those who do not do enough moderate to vigorous physical activity during the week), people with  $BMI \geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, people with no history of taking supplements or anti-inflammatory drugs, and people with minimal weight changes in one year. The latter were invited to this study. Exclusion criteria also include women with cognitive impairment, acute phase inflammatory diseases, cancer history in the last 5 years, users of immune system enhancing drugs, having fractures or joint problems of the lower body in the last six months, having a disease. Nervous people or people participating in regular sports programs.

To check the biochemical variable, before starting the 12-week program, 5 cc of brachial vein blood was taken from each subject in a 12-hour fasting state (between 07:00-08:00). After the

### Keywords

Obesity,  
Inflammation,  
Ellagic Acid,  
High Intensity Interval  
Training

Received: 23/02/2025

Published: 19/04/2025

initial blood sampling, the intervention groups implemented the selected protocols for 12 weeks. Then, two days after the last training session and taking the supplement, exactly the same as the pre-test period, blood sampling was done to measure TNF- $\alpha$  and IL-6 plasma levels. The training protocol and supplement intake both lasted for 12 weeks. In general, they performed the training protocol 3 times a week in 4 steps of 4-minute interval running at 85-95% HRpeak, which is accompanied by 3 minutes of walking at 50-60% HRpeak and 7 minutes of rest. In the first 3 weeks of training, 4 minutes of running at a lower range (85% HRpeak) of training intensity was performed. The speed of running until the training intensity reached 90% of HRpeak was performed in the fourth and fifth weeks, and in the sixth week it increased to above 95% of HRpeak. The final running speed and intensity did not change in the following weeks of training (30). Also, the subjects of the EA supplement group and the EA+HIIT group randomly received 50 mg of EA (once a day in the morning) or placebo (cellulose) (31).

In order to analyze the data, descriptive and inferential statistics were used using SPSS 22 software. Mean and standard deviation were used to describe the collected data and inferential statistics were used to test the hypotheses. The Shapiro-Wilk test was used to check the normality of the data distribution, and the LUNE test was used to determine the equality of the data distribution. In order to test the hypothesis of the effect of HIIT along with EA on the serum levels of biochemical factors (IL-6 and TNF- $\alpha$ ), one-variable analysis of covariance and post hoc Bonferroni tests were used to compare changes between groups. The power of the test was calculated using G\*power 3.0 software, which was at least 0.90 in different comparisons. A significance level of  $P < 0.05$  was considered.

**Results:** The result of univariate analysis of covariance shows that after 12 weeks of EA+HIIT, there was a significant difference in TNF- $\alpha$  level with a significance of 0.0001 and an effect size of 0.66. The results of the Bonferroni test showed that between the two groups "EA+HIIT" and "EA", between the two groups "EA+HIIT" and "PLA" ( $P=0.0001$ ), between the two groups "HIIT" and "EA" ( $P=0.045$ ) There is a significant difference between the two groups "HIIT" and "PLA" ( $P=0.0001$ ) in TNF- $\alpha$  variable of obese women. The results showed that after 12 weeks of EA+HIIT with a significance of 0.0001 and an effect size of 0.399, there was a significant difference in the level of IL-6. The results of the inference test showed that there was a correlation between the two groups "EA+HIIT" and "EA" ( $P=0.003$ ), between the two groups "EA+HIIT" and "PLA" ( $P=0.019$ ), between the two groups "HIIT" and "EA" ( $P=0.006$ ) and between the two groups "HIIT" and "PLA" ( $P=0.038$ ) there is a significant difference in TNF- $\alpha$  variable of obese women.

**Conclusion:** The results of the present study showed that a 12-week period of intense interval training with ellagic acid supplementation has a significant effect on the serum levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 in obese and overweight women. This study was conducted for the first time to investigate the synergistic effect of HIIT and ellagic acid consumption on inflammatory status in obese women. In general, the results of this study showed that 12 weeks of HIIT activity with the addition of EA (50 mg/day) decreased the activity of pro-inflammatory factors IL-6 and TNF- $\alpha$  and generally improved the inflammatory condition in these people. He gets fat. These results confirm the evidence that the antioxidant group of polyphenols and exercise can play an important role in controlling weight and obesity by reducing the complications of obesity. However, more studies are needed to provide sufficient evidence.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

#### Cite this article as:

Ebrahimpour S, Baharvand P, Seyed Ameri N, Riahi S, Mohammadi M. Evaluation of the Knowledge, Attitude, and Practice of Pharmacists Regarding Smoking Cessation in Iran. *Razi J Med Sci.* 2025(16 Apr);32.9.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

**\*This work is published under CC BY-NC-SA 4.0 licence.**

## مقدمه

چاقی خطر بیماری‌های مختلف، از قبیل دیابت نوع ۲، بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD-Nonalcoholic fatty liver disease)، بیماری‌های قلبی-عروقی و بعضی از سرطان‌ها را افزایش می‌دهد (۱). گزارش‌های سازمان بهداشت جهانی نشان می‌دهد وقوع ۴ میلیون مرگ در سال احتمالاً مستقیماً با اضافه وزن یا چاقی مرتبط باشد (۱). مصرف طولانی مدت رژیم‌های سرشار از چربی و ساکارز ممکن است باعث اختلال در عملکرد بافت چربی سفید (white -WAT adipose tissue) شود. WAT نقش بسیار پیچیده‌تری در ارگان‌سیسم ایفا می‌کند تا صرفاً ذخیره انرژی و تغییرات منفی در عملکردهای متابولیکی و غدد درون ریز آن باعث اختلال در هموستاز گلوکز و لیپیدها، متابولیسم انرژی، دریافت غذا، تنظیم توده بدنی و عملکردهای سیستم ایمنی می‌شود و در نتیجه منجر به بیماری‌زایی می‌شود، وضعیتی که به عنوان Adiposopathy شناخته می‌شود (۲). این عملکرد نامناسب WAT باعث افزایش ترشح چندین فاکتور آدیپوسیتی پیش التهابی مانند رزیستین، فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF- $\alpha$ )، اینترلوکین-۶ (IL-6) و عوامل دیگری می‌شود. تولید بیش از حد این عوامل باعث اختلال در عملکرد دیگر فاکتورهای موثر در کنترل چاقی، مانند لپتین و آدیپونکتین می‌شود که ممکن است منجر به التهاب موضعی و سیستمیک شود (۳). به همین دلیل، چاقی یک حلت التهابی مزمن با درجه پایین است که ارتباط نزدیکی با آترواسکلروز، فشار خون بالا و مقاومت به انسولین دارد (۴).

از نظر ترمودینامیکی، چاقی نتیجه رابطه بین دریافت انرژی بیشتر و مصرف انرژی کمتر است. بنابراین، یافتن راه‌هایی برای افزایش مصرف انرژی ممکن است به مبارزه با چاقی کمک کند. سال‌ها تمرین با شدت متوسط (Moderate Intensity Continuous -MICT Training) محبوب‌ترین شیوه‌ی تمرین جهت بهبود ترکیب بدنی، تناسب قلبی-عروقی، مقاومت به انسولین و پروفایل لیپیدی بوده است (۵، ۶). با وجود این، پایبندی طولانی مدت به این نوع فعالیت ورزشی کم است و بسیاری از افراد ورزش را عمدتاً به دلیل کمبود وقت و یا از دست دادن انگیزه و رضایت نادیده

می‌گیرند (۷). مطالعات اخیر نشان دادند تمرین تناوبی شدید (High intensity interval training-HIIT)، که شامل فعالیت ورزشی شدید با ریکاوری فعال با شدت سبک است، به دلیل کم بودن میزان یکنواختی، لذت بخش‌تر است (۸) و بنابراین میزان مشارکت و پایبندی در آن چشمگیر است (۹). بیشتر مطالعات انجام شده نشان دادند که علاوه بر صرفه‌جویی در وقت، HIIT در مقایسه با MICT منجر به کاهش وزن بیشتر، به خصوص توده چربی احشایی و بهبودی بیشتر پروفایل متابولیکی و سلامت قلبی-تنفسی در افراد چاق می‌شود (۹، ۱۰). تحقیقات نشان دادند تمرینات هوازی با شدت متوسط می‌تواند فشار اکسیداتیو را با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کاهش دهد و تولید ROS در عضله اسکلتی (۱۱)، بافت چربی (۱۲) و بافت عروق (۱۳) را کاهش می‌دهد. MICT همچنین فشار اکسیداتیو سیستمیک را به خصوص در افراد چاق کاهش می‌دهد (۱۴-۱۶). گروه‌سواد و همکاران در مطالعه‌ای اخیراً نشان دادند در مقایسه با MICT، اجرای ۱۰ هفته HIIT سبب افزایش بیشتر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و کاهش رادیکال‌های آزاد در بافت عضله موش‌های چاق شد (۱۷).

همچنین افزایش شیوع و شدت چاقی باعث گسترش استفاده از مکمل و داروهای ضد چاقی برای کنترل وزن شده و در بازار به وفور یافت می‌شوند. به دلیل عوارض جانبی نامطلوب، اهمیت آن‌ها را برای دستیابی دراز مدت حفظ وزن بدن و کاهش آن دشوار ساخته است. بنابراین، به مواد دارویی ایمن‌تر و کارآمدتری برای جلوگیری از وقوع و رشد چاقی دراز مدت نیاز است. اخیراً مواد فتوشیمیایی طبیعی گوناگونی از میوه‌ها و سبزیجات مشتق می‌شود که برای سرکوب چاقی و سندروم متابولیک مرتبط با آن مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۸). علاوه بر این، محققان نشان دادند که مصرف ترکیبات گیاهی به دلیل دارا بودن خواص آنتی‌اکسیدانی بسیار، سبب کاهش فشار اکسیداتیو، التهاب و افزایش تعادل آنتی‌اکسیدانی و بهبود ظرفیت آن در شرایط چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن می‌شود (۱۸). این تأثیرات به دلیل وجود ترکیبات فعال زیستی مانند ترکیبات فنولیک، کاروتنوئیدها، توکوفرول‌ها، فسفولیپیدها، فیبرهای رژیم غذایی، اسیدهای چرب

یاری اسید الاژیک به طور همزمان بر وضعیت التهابی زنان دارای اضافه وزن و چاق تأثیرگذار است؟

### روش کار

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده دوسو کور بر روی زنان دارای اضافه وزن و چاق بود که به صورت تصادفی در چهار گروه مختلف قرار گرفتند: HIIT، مکمل EA، EA+ HIIT و گروه کنترل. مطالعه حاضر بخشی از یک کارآزمایی بالینی ثبت شده (IRCT20191020045170N1) و توسط کمیته اخلاق پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی ایران (IR.SSRC.REC.1398.005) تأیید شده است. همه‌ی داوطلبان طبق اصول معاهده‌ی هلسینکی، فرم رضایت نامه آگاهانه برای شرکت داوطلبانه در مطالعه را امضا کردند. شرکت کنندگان از طریق پخش اعلامیه‌ها در سطح باشگاه‌ها، مراکز تندرستی و مراکز درمانی تغذیه مناطق ۵-۱ شهر تهران و نیز از طریق آگاهی‌های فضای مجازی به این مطالعه فراخوانده شدند. این مطالعه در سال ۱۳۹۸ در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات، تهران، ایران شروع و با اتمام نمونه‌گیری در اواخر همان سال به پایان رسید. پس از انجام اندازه‌گیری‌های اولیه، شرکت کنندگان به طور تصادفی در یکی از ۴ گروه HIIT، EA، EA+ HIIT و کنترل قرار گرفتند. تصادفی سازی با استفاده از پاکت‌های مات مهر و موم شده بدون شناسایی انجام شد. محقق مسئول ارزیابی گروه‌های شرکت کننده کورسازی شد. همچنین شرکت کنندگان در این پژوهش از فرضیه‌های این مطالعه مطلع نبودند.

جامعه آماری مطالعه حاضر زنان چاق و دارای اضافه وزن شهر تهران بودند و نمونه‌ی آماری ۵۶ نفر بود. زنان غیرفعال (کسانی که میزان کافی از فعالیت بدنی متوسط تا شدید را در طول هفته انجام نمی‌دهند)، افراد با شاخص توده بدنی

$BMI \geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (Body mass index- BMI) افراد بدون سابقه مصرف مکمل‌ها یا داروهای ضدالتهابی و افراد با کمترین تغییرات وزنی در یک سال اخیر به این مطالعه دعوت شدند. معیارهای خروج

اشباع یگانه و چندگانه و برخی مواد معدنی (به عنوان مثال سلنیوم، روی و مس) است (۱۸، ۱۹). پلی فنول‌های رژیم غذایی به دلیل تأثیرگذاری بر بیماری‌های متابولیک، مانند چاقی، دیابت نوع II، هیپرگلیسمی و مقاومت به انسولین در انسان و حیوان، به طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته‌اند (۲۰، ۲۱). در یک موش مدل چاق، تجویز اپی گالوکاتچین گالات شدت و پیشرفت چاقی افت پیدا کرد (۲۲). به علاوه، نشان داده شده است که گیاهان خوراکی مانند کدو تلخ (۲۳) و زرزوراترول (۲۴) باعث بهبود اختلالات متابولیسم گلوکز و لیپیدها و بهبود چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب گردیدند.

اسید الاژیک (Ellagic acid-EA) بالاترین محتوای پلی فنول است که از میوه‌ها، گل‌ها و پوست گیاهان مختلف به دست می‌آید (۲۵). در مطالعات قبلی، پژوهشگران دریافتند که EA می‌تواند از طریق جلوگیری از القای فسفوریلاسیون Rb باعث کاهش آدیپوژنز شود تا از تمایز 3T3-L1 پیش آدیپوسیتی جلوگیری کند (۲۶). پانچال و همکاران نشان دادند که EA باعث کاهش سندرم متابولیک ناشی از رژیم غذایی پرکربوهیدرات و پرچرب در موش صحرایی می‌شود (۲۷). اوکلا و همکاران نشان دادند که EA، تشکیل سلول‌های جدید چربی و بیوسنتز اسیدهای چرب را در بافت‌های آدیپوز کاهش داده و باعث کاهش توده چربی احشایی در موش‌ها می‌شود (۲۸). اخیراً قدیمی و همکاران نشان دادند که EA، سبب کاهش عوامل التهابی و افزایش عوامل آنتی اکسیدانی، بهبود مقاومت به انسولین و شرایط گلیسمیک در بیماران مبتلا به دیابت II می‌شود (۲۹). تحقیقات گذشته عوامل پیش التهابی را مورد بررسی قرار ندادند و با توجه به کمبود مطالعات بالینی در مورد تأثیرات مکمل‌یاری EA بر بیماری‌های متابولیکی و نیز کمبود مطالعات در زمینه اثر همزمان HIIT و مکمل‌های آنتی اکسیدانی در زمینه وضعیت سیستم ایمنی افراد چاق، و افزایش روز افزون چاقی در زنان ایرانی به دلیل سبک زندگی و رژیم‌های غذایی، پژوهش حاضر درصدد پاسخ به این سوال است که آیا انجام تمرینات تناوبی شدید و مکمل

شرکت کنندگان به ۴ گروه EA, HIIT, EA+HIIT و گروه کنترل تقسیم شدند. پروتکل تمرینی و مصرف مکمل هر دو ۱۲ هفته به طول انجامید. به طور کلی پروتکل تمرینی ۳ بار در هفته و به صورت ۴ وهله ۴ دقیقه‌ای دویدن اینتروال در ۹۵-۸۵ درصد HRpeak که با ۳ دقیقه راه رفتن در ۶۰-۵۰ درصد HRpeak و ۷ دقیقه استراحت همراه است، انجام دادند. در ۳ هفته اول تمرین، ۴ دقیقه دویدن در دامنه‌ی کمتری (۸۵ درصد HRpeak) از شدت تمرین اجرا شد. سرعت دویدن تا جایی که شدت تمرین به ۹۰ درصد HRpeak می‌رسید در هفته چهارم و پنجم اجرا می‌شد و در هفته ششم به بالاتر از ۹۵ درصد HRpeak افزایش یافت. آخرین سرعت و شدت دویدن در هفته‌های بعدی تمرین تغییری نکرد (۳۰). شدت تمرین، با تعیین ضربان قلب آزمودنی‌ها قبل از شروع تمرینات، حین اجرا و پس از انجام فعالیت در هر جلسه توسط پژوهشگر با استفاده از ضربان سنج پولار شد. همچنین بر گروه کنترل مداخله انجام نشد. قبل و بعد از تمرین به ترتیب گرم کردن و سرد کردن انجام گرفت.

آزمودنی‌های گروه مکمل‌یاری EA و گروه EA+HIIT به صورت تصادفی ۵۰ میلی‌گرم (یک بار در روز و در صبح) EA یا دارونما (سلولز) را دریافت کردند. رنگ، شکل و اندازه کپسول مکمل مشابه کپسول دارونما بود. در این مطالعه شرکت کنندگان، محقق و دستیاران از مکمل و دارونما کور شدند. کپسول‌ها توسط شخص دیگری خارج از مطالعه در گروه‌های A و B تهیه شدند و در همان بسته قرار داده شدند تا محقق از محتوای کپسول‌ها بی اطلاع باشد. درمان دارویی در دو گروه مشابه بود. به همه شرکت کنندگان توصیه شد که در مطالعه رژیم غذایی و فعالیت‌های بدنی خود را تغییر ندهند. میزان و دوز انتخابی موثر مکمل EA برگرفته از مطالعه‌ی لیو و همکاران بود (۳۱). شرکت کنندگان برای کنترل مصرف کپسول‌های EA و جهت پیشگیری از ریزش آزمودنی، یک بار در هفته از طریق تلفن پیگیری شدند. در پایان مطالعه، هر شخص باید بطری حاوی مکمل

نیز شامل زنان دارای اختلال شناختی، مبتلا به بیماری‌های التهابی فاز حاد، دارای تاریخچه سرطان در ۵ سال اخیر، استفاده کنندگان داروهای تقویت سیستم ایمنی، دارای شکستگی یا مشکلات مفصلی پایین تنه در شش ماه اخیر، مبتلا به بیماری‌های عصبی و یا افراد شرکت کننده در برنامه‌های ورزشی منظم بودند. اطلاعات دموگرافیک افراد نیز با استفاده از ابزار و پرسش نامه‌های معتبر مورد سنجش قرار گرفت. پیش از شروع مداخله، اطلاعات مربوط به قد، وزن، نمایه‌ی توده بدنی (BMI) و سن آزمودنی‌ها ثبت شد. به منظور اندازه‌گیری وزن، از ترازوی Seca ساخت کشور آلمان با دقت ۰/۰۱ کیلوگرم و برای اندازه‌گیری قد، از قد سنج Seca با دقت ۰/۱ سانتی‌متر استفاده شد. BMI از تقسیم وزن (کیلوگرم) بر قد (سانتی‌متر) به توان ۲، محاسبه گردید. برای بررسی متغیر بیوشیمیایی، پیش از شروع برنامه‌ی ۱۲ هفته‌ای، از هر آزمودنی در حالت ناشتا ۱۲ ساعته (بین ساعت ۰۷:۰۰-۰۸:۰۰)، ۵ میلی لیتر خون ورید بازویی توسط پرستار گرفته شد. پس از خونگیری اولیه، گروه‌های مداخله پروتکل‌های منتخب را به مدت ۱۲ هفته اجرا کردند. سپس دو روز پس از آخرین جلسه تمرینی و مصرف مکمل دقیقاً مشابه دوره پیش از آن نمونه برداری خونی انجام گرفت. نمونه‌های خونی در لوله‌های ضد انعقاد EDTA جمع آوری و به آزمایشگاه منتقل شد و سپس به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۳۰۰۰-۲۰۰۰ RPM سانتریفیوژ شد. برای سنجش سطوح پلاسمایی TNF- $\alpha$  از کیت الایزا TNF- $\alpha$  انسانی ساخت شرکت ZelBio GmbH، کشور آلمان با حساسیت ۰/۹ نانوگرم در میلی لیتر و با محدوده سنجش ۷/۵-۲۴۰ نانوگرم در میلی لیتر استفاده شد. برای سنجش سطوح پلاسمایی اینترلوکین-۶ از کیت الایزا IL-6 انسانی ساخت شرکت ZelBio GmbH، کشور آلمان با حساسیت ۳/۵ نانوگرم در میلی لیتر و با محدوده سنجش ۹۶۰-۳۰ پیکوگرم در میلی لیتر استفاده شد. کیت‌های آزمایشگاهی مطالعه حاضر از شرکت پادگین طب در تهران خریداری و در آزمایشگاه نور تهران مورد سنجش قرار گرفتند.

### یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار مربوط به عوامل دموگرافیک سن، قد، وزن و BMI در جدول ۱- آمده است. طبق تحلیل آماری لون و شاپیرو-ویلک یافته‌های مربوط به متغیرهای وابسته در پیش‌آزمون تفاوت معناداری با هم نداشتند، و این بدین معنی است که آزمودنی‌ها دارای ویژگی و شرایط مشابهی بودند و داده‌ها توزیع نرمالی داشتند ( $p > 0.05$ ).

به منظور بررسی تغییرات درون گروهی و بین گروهی از آزمون کوواریانس استفاده شد. نتیجه آزمون تحلیل کواریانس تک متغیره نشان می‌دهد که پس از ۱۲ هفته EA+HIIT با معنی‌داری  $0.0001$  و اندازه اثر  $0.66$  تفاوت معنی‌داری در میزان TNF- $\alpha$  پدید آمده است. نتایج آزمون بونفرونی نشان داد که بین دو گروه "EA+HIIT" و "HIIT" در متغیر TNF- $\alpha$  زنان چاق تفاوت معناداری وجود ندارد ( $P = 0.056$ ). بین دو گروه "EA+HIIT" و "EA"، بین دو گروه "EA+HIIT" و "PLA" ( $P = 0.0001$ )، بین دو گروه "HIIT" و "EA" ( $P = 0.045$ ) و بین دو گروه "HIIT" و "PLA" ( $P = 0.0001$ ) در متغیر TNF- $\alpha$  زنان چاق تفاوت

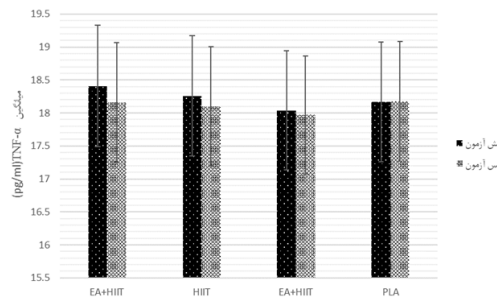
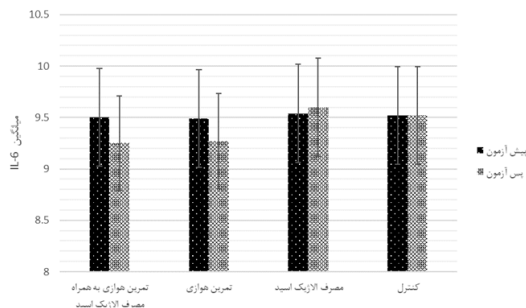
خود را برای شمارش کپسول‌های برگرداند. بیمارانی که کمتر از  $10\%$  کپسول مصرف کرده بودند، از مطالعه خارج شدند.

به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها از آمار توصیفی و استنباطی و با استفاده از نرم افزار SPSS 22 استفاده شد. استفاده از میانگین و انحراف معیار برای توصیف داده‌های جمع‌آوری شده و برای آزمون فرضیه‌ها از آمار استنباطی استفاده شد. از آزمون شاپیرو-ویلک به منظور بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها و از آزمون لون نیز برای تعیین برلبر بودن پراکندگی داده‌ها استفاده شد. به منظور آزمون فرضیه تاثیر HIIT همراه با EA بر سطوح سرمی عوامل بیوشیمیایی (IL-6) و TNF- $\alpha$ ) از آزمون تحلیل کواریانس تک متغیره و آزمون‌های تعقیبی بونفرونی برای مقایسه تغییرات بین گروه‌ها استفاده شد. توان آزمون با استفاده از نرم افزار G\*power 3.0 محاسبه گردید که در مقایسه مختلف حداقل  $0.90$  بود. سطح معنی‌داری  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد.

جدول ۱- یافته‌های آنتروپومتریک آزمودنی‌های شرکت کننده در مطالعه

متغیر	HIIT+EA (n=15)	HIIT (n=14)	EA (n=14)	PLA (n=13)	P value
سن (سال)	۳۷/۵۲±۵/۴۰	۳۸/۴۲±۳/۸۷	۳۷/۹۲±۳/۷۳	۳۸/۶۹±۴/۹۲	۰/۶۴۲۱
قد (cm)	۱۵۶/۲۸±۵/۱۳	۱۵۶/۲۸±۵/۷۷	۱۵۴/۵۷±۴/۸۱	۱۵۶/۵۳±۵/۳۴	۰/۳۱۴۷
وزن (kg)	۷۵/۴۰±۶/۰۵	۷۴/۴۲±۸/۱۷	۷۵/۱۴±۵/۳۰	۷۳/۴۶±۶/۴۷	۰/۴۵۴۸
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	۳۰/۷۶±۱/۸۰	۳۰/۳۸±۱/۶۱	۳۱/۴۴±۱/۶۹	۲۹/۹۴±۱/۶۰	۰/۲۱۶۳

HIIT: تمرین تناوبی شدید، EA: مکمل دهی اسید الازیک، PLA: دارونما، BMI: شاخص توده بدن



نمودار ۱- تغییرات سطوح سرمی TNF- $\alpha$  و IL-6 طی مداخلات در هر ۴ گروه

تأثیر معنی داری بر ظرفیت آنتی اکسیدانی و استرس اکسیداتیو زنان فعال ندارد (۳۴). از علل ناهم‌سویی یافته‌های مطالعه حاضر می‌توان به شرایط فیزیولوژیک آزمودنی‌ها، مدت زمان و تعداد آزمودنی‌ها و نیز نوع و دوز مکمل مصرف شده اشاره کرد.

در علم پزشکی مدرن، فعالیت ورزشی منظم روشی مهم در پیشگیری و درمان بیماری به شمار می‌آید. اگر چه فعالیت ورزشی شدید حاد استرس اکسیداتیو را افزایش می‌دهد، نشان داده شده تمرین ورزشی منظم، سیستم دفاع آنتی اکسیدانی را تقویت

می‌نماید. در مورد اثر تمرین‌های ورزشی بر شاخص‌های پراکسیداسیون لیپیدی خون یافته‌های متفاوتی گزارش شده است. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد این شاخص‌ها در افرادی که تمرین‌های ورزشی منظم داشته‌اند، نسبت به گروه کنترل بی‌تحرک بالاتر و یا مشابه با آن‌ها بوده است (۳۵). به هر حال، وجود چنین تناقضی می‌تواند با وضعیت تغذیه، شدت تمرین‌ها، سطح تمرین، آمادگی بدنی افراد و روش‌های مورد استفاده برای اندازه‌گیری عوامل پیش التهابی مرتبط باشد. در واقع تقویت دفاع ضد اکسایشی سبب خنثی شدن بیشتر رادیکال‌های آزاد می‌گردد. با توجه به این سازگاری‌ها این انتظار وجود دارد که فشار اکسایشی پس از تمرین‌های هوازی کاهش یابد (۳۳، ۳۵، ۳۶). نظریه تمرین اهمیت تحمیل مقدار مشخصی از استرس بر بدن به منظور تحریک سازگاری فیزیولوژیکی را برجسته می‌کند. فعالیت ورزشی یک عامل استرس‌زا است که به بدن وارد می‌شود، که فرآیندهای سازگار در سیستم‌های بیولوژیکی که به منظور افزایش تقاضای کار فیزیکی سازگار می‌شوند، را آغاز می‌کند. برون داد تمرینات ورزشی منظم به طور گسترده‌ای شناخته شده است؛ از جمله سازگاری‌های فیزیولوژیکی مانند بهبود عملکرد قلبی-عروقی و ظرفیت تنفسی عضله اسکلتی و همچنین بهبود عملکرد (۱۴). آشکار شده است که ROS به‌عنوان پیام‌رسان‌های داخل سلولی عمل می‌کنند تا تغییرات در عملکرد سلول را تحریک و بیان ژن را تنظیم کنند. فاکتور هسته‌ای کاپا-B (NF-κB)

معناداری وجود دارد. از طرفی، بین دو گروه "EA" و "PLA" در متغیر TNF-α زنان چاق تفاوت معناداری وجود ندارد (P=۰/۲۳۹) (نمودار-۱ سمت راست).

نتیجه آزمون تحلیل کواریانس تک متغیره نشان می‌دهد که پس از ۱۲ هفته EA+HIIT با معنی‌داری ۰/۰۰۰۱ و اندازه اثر ۰/۳۹۹ تفاوت معنی‌داری در میزان IL-6 پدید آمده است. نتایج آزمون بونفرونی نشان داد که بین دو گروه "EA+HIIT" و "HIIT" در متغیر TNF-α زنان چاق تفاوت معناداری وجود ندارد (P=۰/۹۹). بین دو گروه "EA+HIIT" و "EA" (P=۰/۰۰۳) و بین دو گروه "EA+HIIT" و "PLA" (P=۰/۰۱۹) و بین دو گروه "HIIT" و "EA" (P=۰/۰۰۶) و بین دو گروه "HIIT" و "PLA" (P=۰/۰۳۸) در متغیر TNF-α زنان چاق تفاوت معناداری وجود دارد. از طرفی، بین دو گروه "EA" و "PLA" در متغیر TNF-α زنان چاق تفاوت معناداری وجود ندارد (P=۰/۹۹) (نمودار-۱ سمت چپ).

### بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد دوره‌ی ۱۲ هفته‌ای تمرین تناوبی شدید به همراه مکمل اسید الازیک به طور معناداری بروی سطوح سرمی TNF-α و IL-6 زنان چاق و دارای اضافه وزن تأثیر معناداری دارد. همسو با یافته‌های پژوهش حاضر چندین مطالعه انجام شده است. حجازی و همکاران همسو با مطالعه حاضر نشان دادند که هشت هفته تمرین هوازی و مصرف ویتامین C به طور معناداری سبب کاهش سطوح سرمی مالون دی‌آلدهید (MDA-Malondialdehyde) و افزایش میزان سوپر اکساید دیسموتاز (Superoxide dismutase-SOD) و کاتالاز در مردان دیابتی نوع ۲ شد (۳۲). این مطالعه از آن جهت اهمیت دارد که ویتامین C اثرات آنتی اکسیدانی مشابه با EA دارد. توفیقی و همکاران نیز کاهش GPx و MDA، SOD و کاتالاز و افزایش TAC را به دنبال ۸ هفته تمرین هوازی و مکمل کرولا را در مردان چاق گزارش کردند (۳۳). در سوی مقابل کینه و همکاران نشان دادند که اثر حاد مکمل سلینیوم همراه با HIIT

رادیکال‌های آزاد و افزایش فعالیت آنزیم‌های درگیر در پاسخ‌های ضد اکسیداتیو و ضدالتهابی ((۴۴-۴۶).

### نتیجه گیری

به طور کلی، نتایج این مطالعه نشان داد که ۱۲ هفته فعالیت HIIT همراه با مکمل یاری با EA (۵۰ میلی گرم/روز) باعث کاهش فعالیت عوامل پیش التهابی IL-6 و TNF- $\alpha$  و به طور کلی بهبود وضعیت التهابی در این افراد چاق می‌شود. این نتایج شواهدی را تأیید می‌کند که گروه آنتی اکسیدانی پلی فنول‌ها و تمرینات ورزشی - هر دو - با کاهش عوارض چاقی می‌تواند نقش مهمی در کنترل وزن و چاقی داشته باشد. با این وجود، مطالعات بیشتری برای ارائه شواهد کافی مورد نیاز است. این مطالعه بالینی مانند سایر مطالعات، می‌تواند نقاط قوت و ضعف داشته باشد. یکی از نقاط قوت این مطالعه این است که برای اولین بار اثر مکمل خالص EA همراه با تمرین تناوبی شدید در افراد چاق بر وضعیت التهابی بررسی شد. همچنین، طراحی این مطالعه به عنوان یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور که دارای گروه‌های موازی بود، نتایج این مطالعه را قابل توجه می‌کند. اما، به دلیل تعداد محدود شرکت کنندگان و مدت زمان مداخله، نتایج این مطالعه به صورت آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است. لازم به ذکر است که برای نتیجه‌گیری و بررسی اثرات بالینی، انجام مطالعات با تعداد شرکت کنندگان بیشتری و دوره مداخله طولانی‌تری ضروری است. همچنین با توجه به نقش عوامل مهمی چون وزن، شاخص‌های گلیسمیک و رژیم غذایی افراد چاق، در مطالعات آینده این موارد به خوبی کنترل شوند.

### تقدیر و تشکر

از تمامی آزمودنی‌هایی که در این مطالعه همراه و در کنار ما بودند، صمیمانه قدرانی می‌کنیم.

### ملاحظات اخلاقی

این مطالعه طبق استانداردهای اخلاقی تحقیقات پزشکی با مشارکت انسان در اعلامیه هلسینکی، پس از

یکی از فاکتورهای مهم رونویسی حساس به ردوکس است. بعضی از پژوهشگران بر این باورند که فعال شدن NF- $\kappa$ B ممکن است یک تنظیم کننده مهم سازگاری با تمرینات ورزشی باشد. این فرضیه بر مبنای عوامل متعددی نظیر تنظیم افزایشی NF- $\kappa$ B از طریق آنزیم‌های آنتی اکسیدان برای حفظ هموستاز اکسیژن، پاسخ التهابی همراه با NF- $\kappa$ B بر عضله اسکلتی و کاهش قابلیت اتصال NF- $\kappa$ B در طی تمرینات خسته کننده می‌باشد (۳۷). این مطالعات اهمیت فعال سازی NF- $\kappa$ B را برای تنظیم حفاظت آنتی اکسیدانی پس از تمرین نشان می‌دهد.

در حال حاضر برای جلوگیری از تولید بیش از حد استرس اکسایشی و به دنبال شروع التهاب در هنگام فعالیت‌های ورزشی (۳۸، ۳۹)، از گیاهان دارویی به ویژه پلی فنول‌ها استفاده می‌کنند (۳۲، ۳۵). به نظر می‌رسد مواد فنولیک موجود در اسید الازئیک یکی از دلایل اصلی کاهش معنادار IL-6 و TNF- $\alpha$  در مطالعه حاضر می‌باشد (۴۰). افزایش غلظت ROS با ایجاد اکسیداسیون چربی باعث آسیب کلی به پروتئین‌ها می‌شود. به عبارت دیگر، افزایش ROS ممکن است نفوذپذیری دیواره عروق، مهاجرت ماکروفاژها و اختلال در ترشح اندوتلین را افزایش دهد (۴۱). برای جلوگیری از این اثرات مضر، سلول‌ها یک سیستم آنتی اکسیدانی مصنوعی برای از بین بردن ROS ایجاد می‌کنند. در بیماران دیابتی و افراد چاق، غلظت آنتی اکسیدان کاهش یافته و در نتیجه تعادل بین تولید ROS و دفاع آنتی اکسیدانی ایجاد می‌شود (۴۲، ۴۳). بنابراین مصرف داروها و مکمل‌های گیاهانی به دلیل برخورداری از آنتی اکسیدان فراوان سبب بهبود شرایط گلیسمیک و نیز کاهش التهاب و رادیکال‌های آزاد و در نتیجه افزایش سطوح ایمنی در بدن فرد بیمار می‌شود (۴۱، ۴۲). سازوکارهای موجود در فعالیت زیستی چندوجهی EA عمدتاً به قدرت آنتی اکسیدانی و ضد التهابی و توانایی آن در مقابله با RONS که محصول جانبی متابولیسم هوازی فیزیولوژیک هستند، متکی است (۴۴). برخی از سازوکارها برای خواص ضد التهابی EA پیشنهاد شده است، از جمله مهار NF- $\kappa$ B، مهار

55.

6. Pojednic R, D'Arpino E, Halliday I, Bantham A. The Benefits of Physical Activity for People with Obesity, Independent of Weight Loss: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(9):4981.

7. Bartlett JD, Close GL, MacLaren DP, Gregson W, Drust B, Morton JP. High-intensity interval running is perceived to be more enjoyable than moderate-intensity continuous exercise: implications for exercise adherence. *J Sports Sci*. 2011;29(6):547–53.

8. Ribeiro KMOBdF, Freitas RVdM, Ferreira LMdBM, Deshpande N, Guerra RO. Effects of balance vestibular rehabilitation therapy in elderly with benign paroxysmal positional vertigo: a randomized controlled trial. *Disabil Rehabil*. 2017;39(12):1198–206.

9. Batrakoulis A, Fatouros IG. Psychological Adaptations to High-Intensity Interval Training in Overweight and Obese Adults: A Topical Review. *Sports*. 2022;10(5):64.

10. Guo Z, Cai J, Wu Z, Gong W. Effect of High-Intensity Interval Training Combined with Fasting in the Treatment of Overweight and Obese Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(8):4638.

11. Le Moal E, Pialoux V, Juban G, Groussard C, Zouhal H, Chazaud B, et al. Redox control of skeletal muscle regeneration. *Antioxid Redox Signal*. 2017;27(5):276–310.

12. Sakurai T, Izawa T, Kizaki T, Ogasawara J-e, Shirato K, Imaizumi K, et al. Exercise training decreases expression of inflammation-related adipokines through reduction of oxidative stress in rat white adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;379(2):605–9.

13. Chirico EN, Faës C, Connes P, Canet-Soulas E, Martin C, Pialoux V. Role of exercise-induced oxidative stress in sickle cell trait and disease. *Sports Med*. 2016;46(5):629–39.

14. Youssef H, Groussard C, Lemoine-Morel S, Jacob C, Moussa E, Fazah A, et al. Aerobic training suppresses exercise-induced lipid peroxidation and inflammation in overweight/obese adolescent girls. *Pediatr Exerc Sci*. 2015;27(1):67–76.

15. Samjoo I, Safdar A, Hamadeh M, Raha S, Tarnopolsky M. The effect of endurance exercise on both skeletal muscle and systemic oxidative stress in previously sedentary obese men. *Nutr Diabetes*. 2013;3(9):E88–E.

16. Emami SR, Jafari M, Haghshenas R, Ravasi A. Impact of eight weeks endurance training on biochemical parameters and obesity-induced oxidative stress in high fat diet-fed rats. *J Exerc Nutr*

تأیید کمیته اخلاق پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی ایران (IR.SSRC.REC.1398.005) و در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی با شماره و آدرس [https://irct.behdasht.gov.ir/\(IRCT20191020045170N1\)](https://irct.behdasht.gov.ir/(IRCT20191020045170N1)) ثبت شد.

### مشارکت نویسندگان

درخت اولیه موضوع و طراحی فرآیند تحقیق: مرجان منصوری دارا، رقیه افرونده، آیلار بیرار و صالح افراسیابی؛ جمع آوری و مدیریت داده‌ها: مرجان منصوری دارا، آیلار بیرار، علیرضا شفائی و فرشته طاهرخانی؛ تجزیه و تحلیل داده‌ها: صالح افراسیابی؛ بحث و تفسیر نتایج: رقیه افرونده، آیلار بیرار و مرجان منصوری دارا؛ نوشتن متن نهایی مقاله: آیلار بیرار و مرجان منصوری دارا؛ ویرایش مقاله: صالح افراسیابی، علیرضا شفائی و فرشته طاهرخانی؛ مسئولیت اصلی مقاله: مرجان منصوری دارا و رقیه افرونده.

### References

1. Organization WH. Methods and data sources for country-level causes of death 2000-2015: Global health estimates technical paper. Geneva: who. 2017.
2. Kowalska K, Olejnik A, Zielińska-Wasielica J, Olkiewicz M. Raspberry (*Rubus idaeus* L.) fruit extract decreases oxidation markers, improves lipid metabolism and reduces adipose tissue inflammation in hypertrophied 3T3-L1 adipocytes. *J Func Foods*. 2019;62:103568.
3. Al-Roub A, Al Madhoun A, Akhter N, Thomas R, Miranda L, Jacob T, et al. IL-1 $\beta$  and TNF $\alpha$  Cooperativity in Regulating IL-6 Expression in Adipocytes Depends on CREB Binding and H3K14 Acetylation. *Cells*. 2021;10(11):3228.
4. Moura MH, Donado-Pestana CM, Rodrigues L, Pessoa EV, e Silva RR, Festuccia WT, et al. Long-term supplementation with phenolic compounds from jaboticaba (*Plinia jaboticaba* (Vell.) Berg) reduces adiposopathy and improves glucose, lipid, and energy metabolism. *Food Res Int*. 2021;143:110302.
5. Andreato L, Esteves J, Coimbra D, Moraes A, De Carvalho T. The influence of high-intensity interval training on anthropometric variables of adults with overweight or obesity: a systematic review and network meta-analysis. *Obes Rev*. 2019;20(1):142–

- Biochem. 2016;20(1):29.
17. Groussard C, Maillard F, Vazeille E, Barnich N, Sirvent P, Otero YF, et al. Tissue-specific oxidative stress modulation by exercise: A comparison between MICT and HIIT in an obese rat model. *Oxid Med Cell Long*. 2019;2019.
  18. Singh S, Semwal BC, Murti Y. Role of Herbal Supplements in the Treatment of Obesity and Diabetes. *Treating Endocrine and Metabolic Disorders With Herbal Medicines: IGI Global*; 2021. p. 74–103.
  19. Deekshith C, Jois M, Radcliffe J, Thomas J. Effects of culinary herbs and spices on obesity: A systematic literature review of clinical trials. *Journal of Functional Foods*. 2021;81:104449.
  20. Yang CS, Zhang J, Zhang L, Huang J, Wang Y. Mechanisms of body weight reduction and metabolic syndrome alleviation by tea. *Molecular nutrition & food research*. 2016;60(1):160–74.
  21. Legeay S, Rodier M, Fillon L, Faure S, Clere N. Epigallocatechin gallate: a review of its beneficial properties to prevent metabolic syndrome. *Nutrients*. 2015;7(7):5443–68.
  22. Neyrinck AM, Van Hée VF, Bindels LB, De Backer F, Cani PD, Delzenne NM. Polyphenol-rich extract of pomegranate peel alleviates tissue inflammation and hypercholesterolaemia in high-fat diet-induced obese mice: potential implication of the gut microbiota. *British Journal of Nutrition*. 2013;109(5):802–9.
  23. Alam MA, Uddin R, Subhan N, Rahman MM, Jain P, Reza HM. Beneficial role of bitter melon supplementation in obesity and related complications in metabolic syndrome. *Journal of lipids*. 2015;2015.
  24. Chen S, Zhao X, Ran L, Wan J, Wang X, Qin Y, et al. Resveratrol improves insulin resistance, glucose and lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Digestive and Liver Disease*. 2015;47(3):226–32.
  25. Shaygannia E, Bahmani M, Zamanzad B, Rafieian-Kopaei M. A review study on *Punica granatum L.* *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*. 2016;21(3):221–7.
  26. Wang L, Li L, Ran X, Long M, Zhang M, Tao Y, et al. Ellagic acid reduces adipogenesis through inhibition of differentiation-prevention of the induction of Rb phosphorylation in 3T3-L1 adipocytes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013;2013.
  27. Panchal SK, Ward L, Brown L. Ellagic acid attenuates high-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome in rats. *European journal of nutrition*. 2013;52(2):559–68.
  28. Okla M, Kang I, Kim DM, Gourineni V, Shay N, Gu L, et al. Ellagic acid modulates lipid accumulation in primary human adipocytes and human hepatoma Huh7 cells via discrete mechanisms. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2015;26(1):82–90.
  29. Ghadimi M, Foroughi F, Hashemipour S, Rashidi Nooshabadi M, Ahmadi MH, Ahadi Nezhad B, et al. Randomized double-blind clinical trial examining the Ellagic acid effects on glycemic status, insulin resistance, antioxidant, and inflammatory factors in patients with type 2 diabetes. *Phytotherapy Research*. 2021;35(2):1023–32.
  30. Zhang H, K Tong T, Qiu W, Wang J, Nie J, He Y. Effect of high-intensity interval training protocol on abdominal fat reduction in overweight Chinese women: a randomized controlled trial. *Kinesiology*. 2015;47(1):57–66.
  31. Liu Y, Yu S, Wang F, Yu H, Li X, Dong W, et al. Chronic administration of ellagic acid improved the cognition in middle-aged overweight men. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2018;43(3):266–73.
  32. Hejazi M. A comparison of the effect of eight weeks aerobic training and vitamin c supplements consumption on antioxidant enzymes in men with type 2 diabetes. *The Horizon of Medical Sciences*. 2018;24(2):103–10.
  33. Tofighi A, Babaei S, Mollazadeh P. The effect of 6 weeks of aerobic training with chlorella consumption on lipid peroxidation indices and total antioxidant capacity of inactive obese men following exhaustive activity. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2021;19(6):591–604.
  34. Keane K. Impact of high intensity interval training (HIIT) and/or selenium (Se) supplementation on oxidative stress and antioxidant status in active females 2014.
  35. Gaeini A, Ghardashi Afousi A. The effect of 10 Weeks of aerobic interval training on antioxidant and oxidation status in type 2 diabetic patients. *Journal of Sport Biosciences*. 2017;9(1):93–108.
  36. Harun MN, Nasruddin FA, Syahrom A. Rowing biomechanics, physiology and hydrodynamic: A systematic review. *International journal of sports medicine*. 2020.
  37. Taati B, Arazi H, Suzuki K. Oxidative stress and inflammation induced by waterpipe tobacco smoking despite possible protective effects of exercise training: A review of the literature. *Antioxidants*. 2020;9(9):777.
  38. Al-jamour D, Kordi MR, Gaeini AA, Hosseini A, Gharahdaghi N, Rahmati MR. The Physiological Oxidative Stress Response to Cold Water Immersion Following a Repeated Sprint Activity in Trained Men. *Journal of Research in Rehabilitation Sciences*. 2018;13(4):225–32.
  39. Hoseini A, Kordi MR, Pournemati P, Jamshidi AA, Dashty AJ, Hadjizadeh S. Neuro-muscular Fatigue Induced by Repeated-Sprint Exercise: The Effect of Cold Water Immersion. *Journal of Research*

in Rehabilitation Sciences. 2017;13(1):28–35.

40. Hou C, Zhang W, Li J, Du L, Lv O, Zhao S, et al. Beneficial effects of pomegranate on lipid metabolism in metabolic disorders. *Molecular nutrition & food research*. 2019;63(16):1800773.

41. Ramos-Tovar E, Muriel P. Free radicals, antioxidants, nuclear factor-E2-related factor-2 and liver damage. *Journal of Applied Toxicology*. 2020;40(1):151–68.

42. Ramos-Romero S, Léniz A, Martínez-Maqueda D, Amézqueta S, Fernández-Quintela A, Hereu M, et al. Inter-individual variability in insulin response after grape pomace supplementation in subjects at high cardiometabolic risk: Role of microbiota and miRNA. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2021;65(2):2000113.

43. Sepehri MH, Nemati J, Koushkie Jahromi M, Eskandari MH, Daryanoosh F. The Effect of High-Intensity Interval Training on GLP-1, Appetite, and Weight in Obese Rats. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2021;20(3):290–9.

44. Kazemi M, Lalooha F, Nooshabadi MR, Dashti F, Kavianpour M, Haghhighian HK. Randomized double blind clinical trial evaluating the Ellagic acid effects on insulin resistance, oxidative stress and sex hormones levels in women with polycystic ovarian syndrome. *Journal of Ovarian Research*. 2021;14(1):1–12.

45. Mirzaie Z, Bastani A, Haji-Aghamohammadi AA, Rashidi Nooshabadi M, Ahadinezhad B, Khadem Haghhighian H. Effects of Ellagic Acid on Oxidative Stress Index, Inflammatory Markers and Quality of Life in Patients With Irritable Bowel Syndrome: Randomized Double-blind Clinical Trial. *Clinical Nutrition Research*. 2022;11(2):98–109.

46. Qi M, Wang N, Xiao Y, Deng Y, Zha A, Tan B, et al. Ellagic acid ameliorates paraquat-induced liver injury associated with improved gut microbial profile. *Environmental Pollution*. 2022;293:118572.