

Research Article

Synergistic Effects of High-Intensity Interval Training and Berberine Hydrochloride Supplementation on Inflammatory and Hypoxia-Related Gene Expression in Obese Middle-Aged Women

Zahra Askarpour Kabir¹, Rambod Khajaei^{1*}, Mohammad Reza Hosseinabadi¹, Akbar Safipour Afshar²

1- Department of Sports Sciences, Ne.C., Islamic Azad University, Neyshabur, Iran

2- Department of Biology, Ne.C., Islamic Azad University, Neyshabur, Iran

*Corresponding author: r.khajeie@gmail.com

Received: 23 June 2025

Accepted: 12 August 2025

DOI: 10.60833/ascij.2025.1210145

Abstract

Obesity in middle-aged women is associated with increased chronic inflammation and tissue hypoxia, playing a crucial role in metabolic disorders and related diseases. This study aimed to investigate the synergistic effects of high-intensity interval training (HIIT) combined with berberine hydrochloride supplementation on the expression of inflammation-related (NF- κ B) and hypoxia-related (HIF-1 α) genes, and metabolic indicators in obese middle-aged women. In this randomized controlled clinical trial, 40 obese middle-aged women were randomly divided into three groups: HIIT + berberine (n=14), HIIT + placebo (n=13), and control (n=13). The training protocol included three HIIT sessions per week (30 minutes per session at 80-85% VO₂max intensity) for eight weeks. The HIIT + berberine group received 1000 mg of berberine hydrochloride daily in two divided doses. Venous blood samples were collected at baseline and after 8 weeks to evaluate NF- κ B and HIF-1 α gene expression in peripheral blood mononuclear cells. Clinical indices including BMI, body fat percentage, VO₂max, fasting glucose, insulin, insulin resistance (HOMA-IR), and C-reactive protein (CRP) were also measured. The results showed that the expression of NF- κ B and HIF-1 α genes significantly decreased after the 8-week intervention in the HIIT + berberine group compared to the HIIT + placebo and control groups. Additionally, the HIIT + berberine group demonstrated significant improvements in BMI, body fat percentage, VO₂max, CRP, and insulin resistance compared to other groups ($p < 0.05$). A significant difference was also observed between the HIIT + berberine and HIIT + placebo groups in favor of the supplementation group. The findings of this study suggest that high-intensity interval training combined with berberine hydrochloride supplementation has synergistic effects in reducing NF- κ B and HIF-1 α gene expression and improving metabolic indices in obese middle-aged women. This combined intervention could be recommended as a novel and effective strategy to enhance metabolic health and reduce the risk of obesity-related diseases.

Keywords: High-intensity interval training, Berberine hydrochloride, Inflammation, Hypoxia, NF- κ B, HIF-1 α .

مقاله پژوهشی

تاثیر هم‌افزایی تمرین تناوبی با شدت بالا و مکمل‌یاری بربرین هیدروکلراید بر پاسخ ژنی مرتبط با التهاب و هیپوکسی در زنان میانسال چاق

زهره اسکرپور کبیر^۱، رامبد خواجه‌ای^{۱*}، محمدرضا حسین‌آبادی^۱، اکبر صفی‌پور افشار^۲

۱- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران

۲- گروه زیست‌شناسی، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران

*مسئول مکاتبات: r.khajei@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۵/۲۱

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۴/۰۲

DOI: 10.60833/ascij.2025.1210145

چکیده

چاقی در زنان میانسال با افزایش التهاب مزمن و هیپوکسی بافتی همراه است که نقش کلیدی در بروز اختلالات متابولیکی و بیماری‌های مرتبط ایفا می‌کند. هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر هم‌افزایی تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) و مکمل‌یاری بربرین هیدروکلراید بر بیان ژن‌های مرتبط با التهاب (NF-κB) و هیپوکسی (HIF-1α) و شاخص‌های متابولیکی در زنان میانسال چاق بود. در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل‌شده، تعداد ۴۰ زن میانسال چاق به صورت تصادفی به سه گروه تقسیم شدند: گروه HIIT + بربرین (۱۴ نفر)، گروه HIIT + پلاسبو (۱۳ نفر) و گروه کنترل (۱۳ نفر). پروتکل تمرینی شامل ۳ جلسه تمرین HIIT در هفته (هر جلسه ۳۰ دقیقه با شدت ۸۰ تا ۸۵ درصد VO₂max) به مدت ۸ هفته بود. گروه HIIT + بربرین روزانه ۱۰۰۰ میلی‌گرم بربرین هیدروکلراید دریافت کردند. نمونه‌های خون وریدی جهت ارزیابی بیان ژن‌های NF-κB و HIF-1α در سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی با استفاده از تکنیک Real-Time PCR در ابتدا و پس از هشت هفته جمع‌آوری شدند. همچنین شاخص‌های بالینی شامل BMI، درصد چربی بدن، VO₂max، گلوکز ناشتا، انسولین، مقاومت به انسولین (HOMA-IR) و پروتئین واکنشگر C (CRP) اندازه‌گیری شدند. یافته‌ها نشان داد بیان ژن‌های NF-κB و HIF-1α پس از ۸ هفته مداخله در گروه HIIT + بربرین به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه‌های HIIT + پلاسبو و کنترل کاهش یافت. علاوه بر این، گروه HIIT + بربرین در مقایسه با سایر گروه‌ها بهبود معنی‌داری در BMI، درصد چربی بدن، VO₂max، CRP و مقاومت به انسولین نشان داد ($p < 0.05$). نتایج این مطالعه نشان داد که تمرین تناوبی با شدت بالا همراه با مکمل‌یاری بربرین هیدروکلراید دارای اثرات هم‌افزایی در کاهش بیان ژن‌های NF-κB و HIF-1α و بهبود شاخص‌های متابولیکی در زنان میانسال چاق است. این مداخله ترکیبی می‌تواند به عنوان یک رویکرد نوین و مؤثر در ارتقای سلامت متابولیک و کاهش خطر بیماری‌های مرتبط با چاقی توصیه گردد.

کلمات کلیدی: تمرین تناوبی با شدت بالا، بربرین هیدروکلراید، التهاب، هیپوکسی، NF-κB، HIF-1α.

مقدمه

مطالعات نشان می‌دهد که شیوع چاقی به‌طور پیوسته در حال افزایش است و زنان میانسال بیش از سایر گروه‌های سنی در معرض خطر ابتلا به عوارض ناشی

چاقی به‌ویژه در زنان میانسال یک معضل جهانی در حوزه سلامت عمومی محسوب می‌شود که با پیامدهای گسترده متابولیکی، التهابی و قلبی‌عروقی همراه است.

از چاقی مانند دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی و سندرم متابولیک قرار دارند (۱). تجمع بیش‌ازحد چربی در بافت آدیپوز، علاوه بر اختلالات متابولیکی، باعث فعال شدن مسیرهای التهابی و ایجاد هیپوکسی مزمن در این بافت می‌شود که نقش حیاتی در پیشرفت مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد متابولیک دارد (۲). یکی از مهم‌ترین مسیرهای مولکولی که در التهاب مزمن بافت چربی در چاقی نقش دارد، مسیر NF- κ B است. در حالت طبیعی NF- κ B در سیتوپلاسم با اتصال به پروتئین بازدارنده I κ B غیرفعال است؛ اما در شرایط چاقی، افزایش اسیدهای چرب آزاد و سیتوکین‌ها موجب فعال شدن کمپلکس IKK، تخریب I κ B و انتقال NF- κ B به هسته سلول‌ها می‌گردد. این فرایند منجر به بیان بیشتر ژن‌های التهابی نظیر TNF- α ، IL-6 و MCP-1 شده و مقاومت به انسولین را تشدید می‌کند (۳). از طرف دیگر، شرایط هیپوکسیک ایجادشده در بافت چربی به دلیل عدم تناسب بین رشد آدیپوسیت‌ها و رگ‌رسانی، منجر به فعال شدن فاکتور هیپوکسی HIF-1 α می‌شود. این فاکتور با فعال کردن ژن‌هایی مانند VEGF برای رگ‌زایی و LOX برای فیبروز، سبب ایجاد اختلال در متابولیسم گلوکز و افزایش فیبروز بافت چربی می‌گردد (۴). تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) یکی از راهکارهای نوین تمرینی برای مقابله با پیامدهای منفی چاقی است. این تمرین شامل دوره‌های کوتاه فعالیت شدید و فواصل استراحتی است و اثربخشی آن در کاهش التهاب، بهبود متابولیسم گلوکز، و کاهش چربی بدن در مطالعات متعددی اثبات شده است (۵). پژوهش‌ها نشان داده‌اند که HIIT می‌تواند با کاهش فعالیت NF- κ B و تعدیل پاسخ‌های التهابی به همراه افزایش ظرفیت رگ‌رسانی و کاهش هیپوکسی، در بهبود شاخص‌های سلامت متابولیکی مؤثر باشد (۶). تمرینات HIIT همچنین از طریق فعال‌سازی AMPK و افزایش بیان SIRT1، مسیرهای التهابی و هیپوکسیک را

مهار کرده و شرایط فیزیولوژیک مناسبی را در بافت چربی ایجاد می‌کند (۷). همچنین HIIT با افزایش تراکم مویرگی و تغییر جهت‌گیری ماکروفاژها از حالت التهابی به ضدالتهابی، نقش مهمی در کنترل التهاب مزمن ایفا می‌کند (۸). در کنار تمرینات ورزشی، مصرف مکمل‌های غذایی نیز در تعدیل مسیرهای التهابی و هیپوکسیک نقش دارد. بربرین هیدروکلراید، آلکالوئیدی با منشأ گیاهی، اخیراً به‌عنوان یک مکمل ضدالتهاب و تعدیل‌کننده متابولیسم مورد توجه زیادی قرار گرفته است. این مکمل با فعال کردن مسیر AMPK و افزایش فعالیت SIRT1 می‌تواند فعالیت NF- κ B و HIF-1 α را کاهش دهد (۹). مصرف بربرین می‌تواند با کاهش ترشح سیتوکین‌های التهابی و مهار بیان ژن‌های مرتبط با فیبروز و هیپوکسی، سلامت متابولیک و قلبی عروقی را در افراد چاق بهبود بخشد (۱۰). بربرین همچنین با کاهش بیان فاکتورهای التهابی و افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی در سلول‌ها، به تنظیم متابولیسم گلوکز و حساسیت به انسولین کمک می‌کند (۱۱). بررسی دقیق‌تر اثرات هم‌افزایی HIIT و مکمل بربرین بر مسیرهای ژنی مرتبط با التهاب و هیپوکسی می‌تواند شکاف موجود در پژوهش‌های پیشین را پر کند. هدف از این پژوهش بررسی اثر هم‌افزایی تمرین تناوبی با شدت بالا و مکمل‌یاری بربرین هیدروکلراید بر بیان ژن‌های NF- κ B و HIF-1 α به‌عنوان عوامل کلیدی التهاب و هیپوکسی در زنان میانسال چاق است. فرضیه این است که مداخله ترکیبی تمرین و مکمل بربرین نسبت به هرکدام به‌تنهایی اثرات مطلوب‌تر و مؤثرتری بر تعدیل مسیرهای التهابی و هیپوکسی و بهبود سلامت متابولیک زنان چاق خواهد داشت.

مواد و روش‌ها

طرح مطالعه: این مطالعه به‌صورت کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده (RCT) طراحی شد که هدف آن بررسی

تأثیر هم‌افزایی تمرین تناوبی با شدت بالا و مکمل‌یاری بربرین هیدروکلراید بر بیان ژن‌های مرتبط با التهاب و هیپوکسی در زنان میانسال چاق بود.

شرکت‌کنندگان: تعداد ۴۰ زن میانسال چاق به روش نمونه‌گیری داوطلبانه انتخاب شدند. انتخاب حجم نمونه بر اساس فرمول کوکران و با استفاده از نرم افزار G*Power انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل محدوده سنی ۴۰ تا ۵۵ سال، شاخص توده بدنی (BMI) بین ۳۰ تا ۳۵ کیلوگرم بر متر مربع، عدم سابقه بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت، مشکلات تیروئیدی، بیماری‌های التهابی و مفصلی مزمن و عدم مصرف داروهای مؤثر بر متابولیسم و التهاب بود. شرکت‌کنندگانی که سابقه فعالیت ورزشی منظم در ۶ ماه گذشته داشتند، از مطالعه خارج شدند.

گروه‌بندی: شرکت‌کنندگان به صورت تصادفی در سه گروه زیر قرار گرفتند: (۱) گروه HIIT + بربرین (۱۴ نفر) برای بررسی اثر هم‌افزایی تمرین و مکمل؛ (۲) گروه HIIT + پلاسبو (۱۳ نفر) برای ارزیابی اثر خالص تمرین HIIT؛ و (۳) گروه کنترل (۱۳ نفر) برای مقایسه با شرکت‌کنندگانی که هیچ‌گونه مداخله‌ای دریافت نکردند و بررسی روندهای طبیعی بدون مداخله. این طراحی سه‌گانه و تصادفی شده امکان می‌دهد تا تمایز بین اثرات ناشی از تمرین به تنهایی، مکمل به تنهایی، و اثر هم‌افزایی آن‌ها بررسی شود و در عین حال اثرات روانی ناشی از مصرف مکمل (placebo effect) کنترل شود.

پروتکل تمرین HIIT: در این مطالعه، مداخله تمرینی به صورت تمرین تناوبی با شدت بالا در قالب سه جلسه در هفته و به مدت ۸ هفته برای زنان میانسال چاق طراحی و اجرا شد. هر جلسه تمرین شامل سه مرحله بود: (۱) مرحله گرم‌کردن (۵ تا ۱۰ دقیقه) شامل فعالیت سبک و حرکات دینامیک مفصلی؛ (۲) مرحله اصلی تمرین شامل سیکل‌های تمرین تناوبی شدید (۸۰ تا ۸۵

درصد VO_{2max}) با فواصل بازپایی فعال (۵۰-۶۰٪ VO_{2max})؛ (۳) مرحله سرد کردن (۵ تا ۱۰ دقیقه) شامل فعالیت سبک و کشش ایستا. شدت تمرین در هر فاز با استفاده از مانیتور ضربان قلب دقیق (Polar H10) کنترل و ثبت شد و میزان فشار درک‌شده (RPE) نیز پس از هر جلسه به صورت استاندارد گزارش گردید. برای رعایت ایمنی و تناسب تمرین با توان فیزیکی افراد، در جلسه نخست هر شرکت‌کننده تحت ارزیابی عملی قرار گرفت و بر اساس شرایط مفصلی و آمادگی اولیه، به یکی از دو دستگاه (دوچرخه پشتی‌دار یا الپتیکال با تکیه‌گاه) اختصاص یافت. فرد در طول ۸ هفته فقط با همان دستگاه تمرین کرد و هیچ‌گونه جابجایی بین دستگاه‌ها انجام نشد، تا یکنواختی و دقت کنترل بار تمرینی حفظ شود. سیکل‌های تمرینی از 4×1 دقیقه در هفته اول شروع و به تدریج تا $8 \times 1/5$ دقیقه در هفته هشتم افزایش یافت (با رعایت اصل پیشرفت تدریجی). تمامی جلسات تمرینی تحت نظارت مستقیم مربی ورزشی برگزار شدند.

دوز و نحوه مصرف بربرین: براساس مقالات علمی معتبر، دوز مصرفی بربرین هیدروکلراید (امید پارسینا دماوند، ایران) در این مطالعه ۵۰۰ میلی‌گرم، دو بار در روز (مجموعاً ۱۰۰۰ میلی‌گرم/روز) تعیین شد. مکمل به صورت روزانه و هر روز در ساعات معین (صبح و عصر همراه با وعده‌های غذایی) به مدت ۸ هفته مصرف شد. گروه پلاسبو نیز کپسول‌های مشابه از نظر شکل و اندازه، اما حاوی نشاسته، دریافت کردند (۱۲).

نمونه‌گیری خون و استخراج RNA: نمونه‌گیری خون وریدی در سه مرحله از تمامی شرکت‌کنندگان انجام گرفت: قبل از شروع مداخله، در نقطه میانی (۴ هفته پس از شروع مداخله)، و پس از پایان مداخله (۸ هفته). نمونه‌گیری در ساعات اولیه صبح و پس از حداقل ۸ ساعت ناشتایی انجام شد. نمونه‌ها بلافاصله در لوله‌های حاوی EDTA جمع‌آوری شده و در دمای ۴ درجه

سانتی‌گراد نگهداری شدند. RNA کل با استفاده از کیت استخراج RNA (Qiagen, Germany) طبق دستورالعمل شرکت سازنده استخراج و پس از سنجش خلوص و غلظت، در دمای -۸۰ درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام واکنش RT-PCR نگهداری شد.

اندازه‌گیری بیان ژن‌های NF- κ B و HIF-1 α : برای بررسی بیان ژن‌های NF- κ B و HIF-1 α از روش Real-Time PCR استفاده شد. ابتدا cDNA از RNA استخراج‌شده با استفاده از کیت سنتز cDNA (Thermo Fisher Scientific, USA) تهیه شد. سپس بیان نسبی ژن‌های مورد نظر با استفاده از دستگاه Real-Time SYBR PCR (Applied Biosystems, USA) و روش SYBR Green اندازه‌گیری گردید. پرایمرهای اختصاصی ژن‌ها از مطالعات پیشین استخراج (جدول ۱) و پس از بررسی صحت آن‌ها جهت سنتز به شرکت پیشگام سفارش داده شدند. بیان ژن‌ها نسبت به ژن مرجع GAPDH نرمالیزه و از روش $2^{-\Delta\Delta Ct}$ برای آنالیز داده‌ها استفاده شد.

اندازه‌گیری متغیرهای بالینی: متغیرهای بالینی مورد ارزیابی شامل وزن، قد، شاخص توده بدنی (BMI)،

درصد چربی بدن و حداکثر اکسیژن مصرفی (VO2max) بودند. وزن و قد با ترازوی دیجیتال و استادیومتر استاندارد اندازه‌گیری شدند. درصد چربی بدن با استفاده از دستگاه بیوالکتریکال ایمپدانس (InBody 770، کره جنوبی) تعیین شد. برای سنجش VO2max، از تست فزاینده تردمیل به روش بروس استفاده گردید. علاوه بر این، پروفایل‌های متابولیکی شامل گلوکز ناشتا، انسولین، مقاومت به انسولین (HOMA-IR) و سطح CRP اندازه‌گیری شدند.

تحلیل آماری: آنالیز آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ انجام شد. توزیع نرمال داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف ارزیابی شد. برای بررسی تغییرات درون‌گروهی از آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌گیری مکرر (Repeated measures ANOVA) استفاده شد و برای مقایسه بین‌گروهی نیز از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه همراه با آزمون تعقیبی Bonferroni استفاده گردید. سطح معناداری آماری برای تمامی آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

جدول ۱- پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

Table 1. Primers Used in the Study

Gene	primer Sequence (5'→3')	Amplicon (bp)	Reference
NF- κ B	F: 5'-AGACCAAGGAGATGGACCTCA-3' R: 5'-GGTATTTCTGGTCCCGTGAA-3'	120	(3)
HIF-1 α	F: 5'-TCAAGTCAGCAACGTGGAAG-3' R: 5'-TATCGAGGCTGTGTCGACTG-3'	150	(13)
GAPDH	F: 5'-GTCTCCTCTGACTTCAACAGCG-3' R: 5'-ACCACCCTGTTGCTGTAGCCAA-3'	143	(3)

نتایج

مشخصات پایه جمعیت نمونه‌ها: جدول ۲ مشخصات دموگرافیک پایه شرکت‌کنندگان در هر سه گروه (+ HIIT، بربرین، HIIT + پلاسبو، کنترل) را نشان می‌دهد. تحلیل آماری اولیه با استفاده از آزمون ANOVA نشان داد که هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها در متغیرهای

سن، وزن بدن، BMI و درصد چربی بدن در ابتدای مطالعه وجود ندارد ($p < 0/05$)، که این امر نشان‌دهنده همگنی اولیه گروه‌ها است.

تغییرات بیان ژن‌های NF- κ B و HIF-1 α : پس از ۸ هفته مداخله، بیان ژن NF- κ B در گروه HIIT + بربرین

از ۱/۲۳ به ۰/۷۸ کاهش یافت ($p < ۰/۰۰۱$). در گروه HIIT + پلاسبو نیز این شاخص از ۱/۲ به ۰/۸۵ کاهش یافت ($p = ۰/۰۱$). اما در گروه کنترل تغییر معناداری مشاهده نشد (از ۱/۲۵ به ۱/۲۲، $p = ۰/۳$) (شکل ۱). بیان ژن HIF-1 α در گروه HIIT + بربرین از ۱/۱ به ۰/۷۵ کاهش یافت ($p = ۰/۰۰۲$) و در گروه HIIT + پلاسبو از ۱/۰۸ به ۰/۹ رسید ($p = ۰/۰۳$). در گروه کنترل، تغییر قابل توجهی مشاهده نشد (از ۱/۰۵ به ۱/۰۲، $p = ۰/۴$) (شکل ۲). بر اساس آنالیز واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر، کاهش بیان ژن‌های NF- κ B و HIF-1 α در گروه HIIT + بربرین نسبت به دو گروه دیگر معنی‌دار بود ($p < ۰/۰۱$). آزمون تعقیبی Bonferroni نشان داد که این کاهش در گروه HIIT + بربرین نسبت به کنترل ($p < ۰/۰۱$) و HIIT + پلاسبو ($p < ۰/۰۵$) معنی‌دار بود.

شاخص‌های آنتروپومتریک و آمادگی هوازی: پس از مداخله، هر دو گروه تمرینی کاهش معنی‌داری در شاخص توده بدنی (BMI)، درصد چربی بدن و افزایش معنی‌داری در Vo $\dot{V}$ max نشان دادند. در گروه HIIT + بربرین، BMI از ۳۱/۲ به ۲۸/۶ کاهش ($p < ۰/۰۰۱$) و درصد چربی بدن از ۳۳/۴ به ۲۹/۵ درصد کاهش یافت ($p < ۰/۰۰۱$). همچنین، Vo $\dot{V}$ max از ۲۸/۵ به ۳۶/۲ میلی‌لیتر بر کیلوگرم بر دقیقه افزایش پیدا کرد ($p < ۰/۰۰۱$).

در گروه HIIT + پلاسبو، BMI از ۳۱/۵ به ۲۹/۱ کاهش یافت ($p < ۰/۰۱$)، درصد چربی بدن از ۳۳/۹ به ۳۰/۴ درصد کاهش یافت ($p < ۰/۰۱$)، و Vo $\dot{V}$ max از ۲۸ به ۳۴ افزایش پیدا کرد ($p < ۰/۰۰۱$). در گروه کنترل، هیچ‌یک از این متغیرها تغییر معنی‌داری نشان ندادند (جدول ۳). در بررسی متغیرهای بیوشیمیایی، در گروه HIIT + بربرین، گلوکز ناشتا از ۱۰۵ به ۹۲ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر کاهش یافت (شکل ۳)، انسولین از ۱۵/۲ به ۱۰/۵ میکروواحد بر میلی‌لیتر کاهش پیدا کرد (شکل ۴) و HOMA-IR از ۴ به ۲/۴ کاهش یافت ($p < ۰/۰۰۱$). سطح CRP نیز در این گروه از ۴ به ۲/۵ میلی‌گرم بر لیتر کاهش پیدا کرد ($p < ۰/۰۰۱$). در گروه HIIT + پلاسبو، گلوکز ناشتا از ۱۰۴ به ۹۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، انسولین از ۱۵/۱ به ۱۲/۲ میکروواحد بر میلی‌لیتر، و HOMA-IR از ۳/۹ به ۳/۱ کاهش معنی‌داری نشان دادند ($p < ۰/۰۱$) (شکل ۵). سطح CRP نیز از ۴/۱ به ۳/۲ میلی‌گرم بر لیتر کاهش یافت ($p < ۰/۰۵$) (شکل ۶). در گروه کنترل، هیچ‌یک از این متغیرهای بیوشیمیایی تغییر معنی‌داری نداشتند.

نتایج این پژوهش فرضیه اولیه را تأیید کرد که مداخله ترکیبی HIIT و مکمل بربرین اثر هم‌افزایی و مطلوب‌تری نسبت به تمرین به‌تنهایی در کاهش بیان ژن‌های التهابی و هیپوکسی و بهبود شاخص‌های بالینی در زنان میانسال چاق دارد.

جدول ۲- مشخصات دموگرافیک پایه شرکت‌کنندگان (میانگین $\pm$ انحراف معیار)

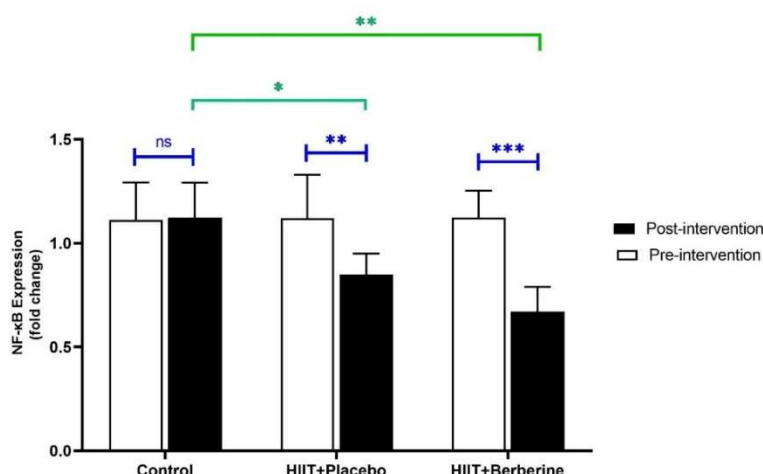
Table 2. Demographic Characteristics of Participants (Mean $\pm$ SD)

Variable	HIIT + Berberine (n=14)	HIIT + Placebo (n=13)	Control (n=13)	P-value
Age (years)	42.5 $\pm$ 2.1	43.2 $\pm$ 2.4	42.9 $\pm$ 2.3	0.75
Weight (kg)	84.6 $\pm$ 7.2	83.8 $\pm$ 7.5	85.2 $\pm$ 8.1	0.88
BMI (kg/m ²)	31.2 $\pm$ 1.6	31.5 $\pm$ 1.9	31.8 $\pm$ 2.0	0.69
Body fat (%)	33.4 $\pm$ 3.2	33.9 $\pm$ 1.43*	33.7 $\pm$ 3.6	0.93

جدول ۳- متغیرهای بالینی و بیوشیمیایی قبل و بعد از مداخله

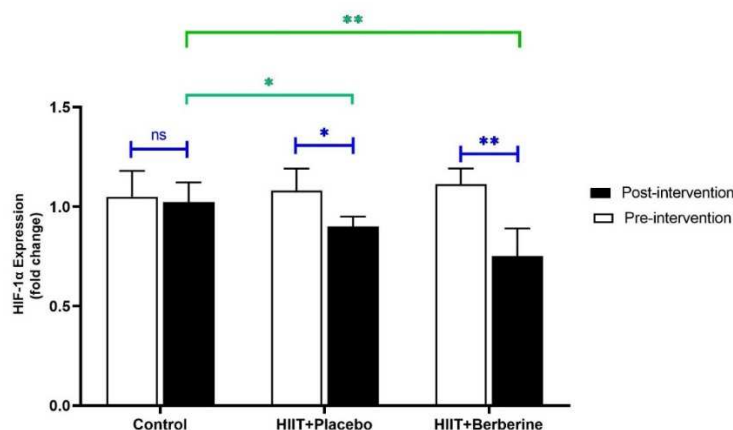
Table 3. Clinical and Biochemical Variables Before and After the Intervention

Variable	Group	Pre-Intervention (Mean $\pm$ SD)	Post-Intervention (Mean $\pm$ SD)	P-value (Within-group)
Body Mass Index (kg/m ²)	HIIT + Berberine	31.2 $\pm$ 1.6	28.6 $\pm$ 1.5	< 0.001
	HIIT + Placebo	31.5 $\pm$ 1.9	29.1 $\pm$ 1.7	< 0.001
	Control	31.1 $\pm$ 1.5	30.9 $\pm$ 1.5	0.30
Body Fat Percentage (%)	HIIT + Berberine	33.4 $\pm$ 3.2	29.5 $\pm$ 3.0	< 0.001
	HIIT + Placebo	33.9 $\pm$ 3.4	30.4 $\pm$ 3.2	0.01
	Control	33.2 $\pm$ 3.3	33.1 $\pm$ 3.4	0.44
VO ₂ max (ml/kg/min)	HIIT + Berberine	28.5 $\pm$ 4.3	36.2 $\pm$ 4.8	< 0.001
	HIIT + Placebo	28.0 $\pm$ 4.2	34.0 $\pm$ 4.5	< 0.001
	Control	28.3 $\pm$ 4.1	28.6 $\pm$ 4.0	> 0.41



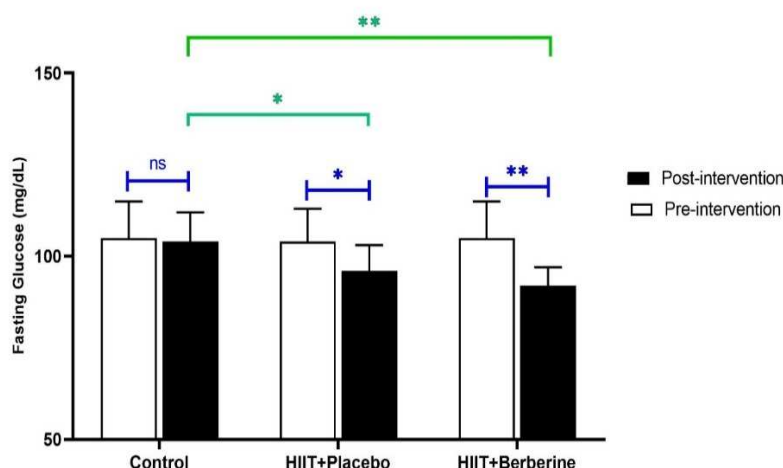
شکل ۱. تغییرات بیان ژن NF-κB پس از ۸ هفته مداخله. بیان ژن NF-κB در گروه تمرین تناوبی شدید به همراه مصرف بربرین به طور معناداری از ۱/۲۳ به ۰/۷۸ کاهش یافت ($p < 0.001$). در گروه تمرین به همراه دارونما نیز این کاهش از ۱/۲۰ به ۰/۸۵ مشاهده شد ($p = 0.01$). در گروه کنترل، تغییری معنادار گزارش نشد ($p = 0.30$). تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر نشان‌دهنده تعامل معنادار بین گروه و زمان بود ($p < 0.01$).

Fig. 1. Changes in NF-κB Gene Expression after 8 Weeks of Intervention. NF-κB gene expression in the high-intensity interval training (HIIT) plus berberine group significantly decreased from 1.23 to 0.78 ($p < 0.001$). In the HIIT plus placebo group, this reduction was also observed from 1.20 to 0.85 ($p = 0.01$). No significant change was reported in the control group ($p = 0.30$). Repeated measures ANOVA indicated a significant interaction between group and time ($p < 0.01$).



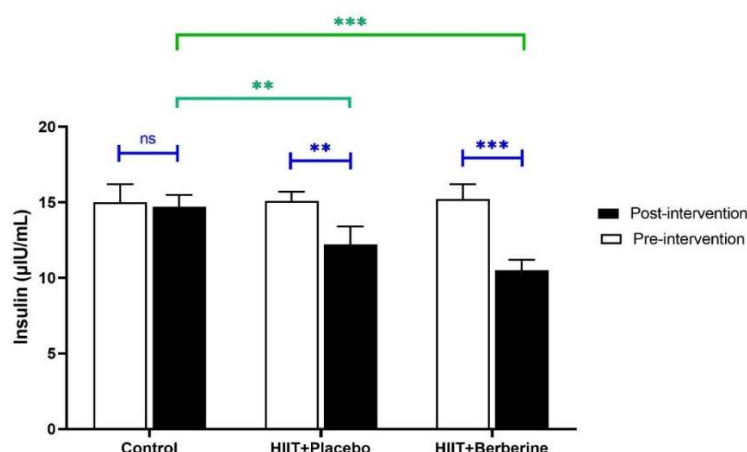
شکل ۲. تغییرات بیان ژن HIF-1 α پس از ۸ هفته مداخله. بیان ژن HIF-1 α در گروه تمرین تناوبی شدید به همراه مصرف بربرین از ۱/۱۰ به ۰/۷۵ کاهش معنی‌داری نشان داد ($p = 0.002$). در گروه تمرین به همراه دارونما نیز کاهش از ۱/۰۸ به ۰/۹۰ مشاهده شد ($p = 0.03$). در گروه کنترل، تغییری معنادار دیده نشد (۱/۰۵ به ۱/۰۲، $p = 0.40$). آنالیز واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر کاهش معنادار بیان ژن بین گروه‌ها را تأیید کرد ($p < 0.01$).

Figure 2. Changes in HIF-1 α Gene Expression after 8 Weeks of Intervention. HIF-1 α gene expression in the high-intensity interval training (HIIT) plus berberine group showed a significant decrease from 1.10 to 0.75 ($p = 0.002$). In the HIIT plus placebo group, a reduction from 1.08 to 0.90 was also observed ($p = 0.03$). No significant change was detected in the control group (from 1.05 to 1.02, $p = 0.40$). Repeated measures ANOVA confirmed a significant reduction in gene expression between the groups ($p < 0.01$).



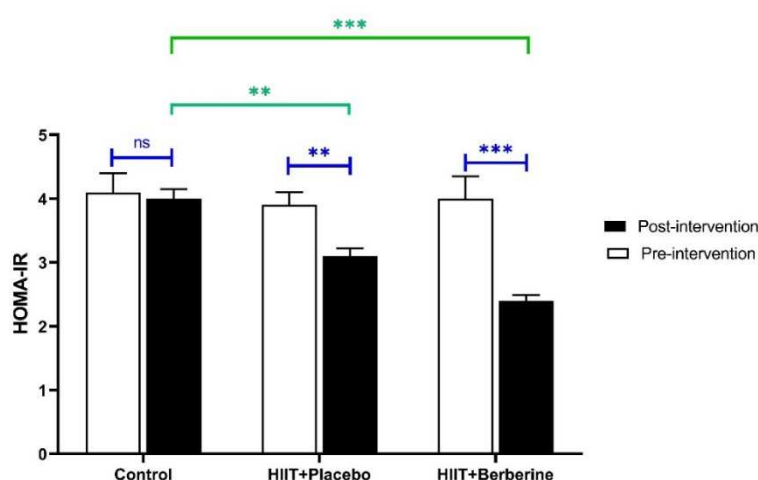
شکل ۳. تغییرات گلوکز ناشتا (Fasting Glucose) پس از ۸ هفته مداخله. در گروه تمرین تناوبی شدید به همراه بربرین، گلوکز ناشتا به طور معناداری از ۱۰۵ به ۹۲ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر کاهش یافت ($p < 0.001$). در گروه HIIT + Placebo نیز این کاهش از ۱۰۴ به ۹۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر مشاهده شد ($p < 0.01$)، اما در گروه کنترل تغییر معنی‌داری وجود نداشت ($p > 0.05$). تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین گروه‌ها بود ($p < 0.01$)، و آزمون Bonferroni کاهش بیشتر گلوکز در گروه HIIT + Berberine نسبت به سایر گروه‌ها را تأیید کرد ($p < 0.05$ و $p < 0.01$).

Figure 3. Changes in Fasting Glucose after 8 Weeks of Intervention. Fasting glucose levels significantly decreased in the HIIT + Berberine group from 105 to 92 mg/dL ($p < 0.001$). A similar but slightly smaller reduction was observed in the HIIT + Placebo group, from 104 to 96 mg/dL ($p < 0.01$). No significant change occurred in the control group ($p > 0.05$). Repeated measures ANOVA revealed a significant group $\times$ time interaction ($p < 0.01$), and Bonferroni post-hoc analysis confirmed that the reduction in fasting glucose was significantly greater in the HIIT + Berberine group compared to both the HIIT + Placebo and Control groups ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively).



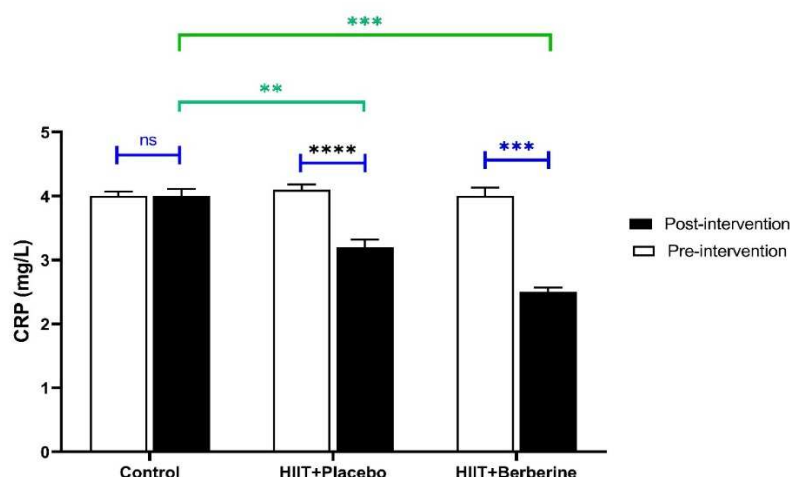
شکل ۴. تغییرات انسولین (Insulin) سرم پس از ۸ هفته مداخله. مقدار انسولین در گروه HIIT + Berberine به‌طور معناداری از ۱۵/۲ به ۱۰/۵ $\mu\text{IU/mL}$ کاهش یافت ($p < 0.001$). در گروه HIIT + Placebo نیز این کاهش از ۱۵/۱ به ۱۲/۲ $\mu\text{IU/mL}$ گزارش شد ($p < 0.01$). در گروه کنترل تغییری مشاهده نشد ($p > 0.05$). تفاوت بین گروه‌ها بر اساس ANOVA معنادار بود ($p < 0.001$) و آزمون تعقیبی Bonferroni کاهش بیشتری را در گروه HIIT + Berberine نسبت به سایر گروه‌ها نشان داد ($p < 0.01$ و $p < 0.001$).

Figure 4. Changes in Serum Insulin Levels after 8 Weeks of Intervention. Serum insulin levels significantly decreased in the HIIT + Berberine group from 15.2 to 10.5 $\mu\text{IU/mL}$ ($p < 0.001$). In the HIIT + Placebo group, a reduction from 15.1 to 12.2 $\mu\text{IU/mL}$ was also observed ($p < 0.01$). No significant change was noted in the control group ($p > 0.05$). Between-group differences were statistically significant according to ANOVA ($p < 0.001$), and Bonferroni post-hoc analysis indicated that the insulin reduction in the HIIT + Berberine group was significantly greater than in the other groups ($p < 0.01$ and $p < 0.001$).



شکل ۵. تغییرات HOMA-IR به‌عنوان شاخص مقاومت به انسولین پس از ۸ هفته مداخله. در گروه HIIT + Berberine شاخص HOMA-IR از ۴ به ۲/۴ کاهش یافت ($p < 0.001$). در گروه HIIT + Placebo این شاخص از ۳/۹ به ۳/۱ رسید ($p < 0.01$). در گروه کنترل هیچ تغییری دیده نشد ($p > 0.05$). تحلیل آماری تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها را تأیید کرد، به‌طوری که گروه HIIT + Berberine بیشترین بهبود را نسبت به سایر گروه‌ها نشان داد ($p < 0.01$ و $p < 0.001$).

Figure 5. Changes in HOMA-IR as an Index of Insulin Resistance After 8 Weeks of Intervention. In the HIIT + Berberine group, the HOMA-IR index decreased from 4.0 to 2.4 ($p < 0.001$). In the HIIT + Placebo group, it declined from 3.9 to 3.1 ($p < 0.01$). No significant change was observed in the control group ($p > 0.05$). Statistical analysis confirmed a significant difference between the groups, with the HIIT + Berberine group demonstrating the greatest improvement compared to the other groups ($p < 0.01$ and $p < 0.001$).



شکل ۶. تغییرات CRP (C-reactive protein) به‌عنوان شاخص التهابی پس از ۸ هفته مداخله. سطح CRP در گروه HIIT + Berberine از ۴ به ۲/۵ mg/L کاهش یافت ($p < 0.001$). در گروه HIIT + Placebo نیز این مقدار از ۴/۱ به ۳/۲ mg/L کاهش یافت ($p = 0.04$). در حالی که در گروه کنترل تغییری معنی‌دار مشاهده نشد ($p > 0.05$). براساس آنالیز آماری، تفاوت بین گروه‌ها معنادار بود ($p < 0.001$) و آزمون Bonferroni نشان داد که کاهش در گروه HIIT + Berberine نسبت به گروه کنترل و دارونما بیشتر و معنادارتر بود ($p < 0.01$ و $p < 0.001$).

Figure 6. Changes in CRP (C-Reactive Protein) as an Inflammatory Marker after 8 Weeks of Intervention. The CRP level in the HIIT + Berberine group significantly decreased from 4.0 to 2.5 mg/L ($p < 0.001$). In the HIIT + Placebo group, CRP was reduced from 4.1 to 3.2 mg/L ($p = 0.04$). No statistically significant change was observed in the control group ($p > 0.05$). According to statistical analysis, between-group differences were significant ($p < 0.001$). The Bonferroni post hoc test further confirmed that the reduction in CRP was significantly greater in the HIIT + Berberine group compared to both the placebo and control groups ($p < 0.01$ and $p < 0.001$, respectively).

بحث

متابولیک را بهبود دهد. همچنین مشاهده بهبود میزان VO_{2max} در گروه تمرین نیز با مطالعات متاآنالیز قبلی سازگار است؛ برای نمونه Maturana و همکاران (۲۰۲۱) گزارش کردند که تمرین تناوبی HIIT نسبت به تمرین پیوسته با شدت متوسط اثر قوی‌تری در ارتقای VO_{2max} دارد (۱۵). در خصوص شاخص‌های ترکیب بدنی، نتایج ما مبین کاهش ملازم BMI بود؛ که با یافته‌های Weweg و همکاران (۲۰۱۷) همخوانی دارد که نشان دادند هر دو شیوه HIIT و تمرین با شدت متوسط منجر به کاهش مشابه چربی بدن و دور کمر می‌شوند (۱۶). بهبود شاخص‌های التهابی (کاهش CRP) و مقاومت به انسولین (HOMA-IR) در مطالعه حاضر نیز مشابه نتایج Nikseresht (۲۰۲۴) بود که عنوان کرد هر دو مدل HIIT در کاهش CRP و HOMA-IR مؤثر هستند (۱۲). از این رو،

یافته‌های این مطالعه نشان داد که تمرین تناوبی با شدت بالا همراه با مکمل بربرین منجر به کاهش بیان ژن‌های $NF-\kappa B$ و $HIF-1\alpha$ شده و بهبود قابل‌توجهی در شاخص‌های VO_{2max} ، BMI، CRP و HOMA-IR ایجاد می‌کند. این نتایج با مطالعات پیشین هم‌راستا است. به عنوان مثال، Soltani و همکاران (۲۰۲۰) گزارش کردند که یک دوره دو هفته‌ای تمرین HIIT در زنان جوان چاق به کاهش در بیان $NF-\kappa B$ و بهبود مقاومت انسولینی منجر شد (۱۴). افزون بر این، Nikseresht و همکاران (۲۰۲۴) در بررسی مردان میانسال دارای پیش‌دیابت نشان دادند که انواع پروتکل‌های HIIT همراه یا بدون بربرین، سطوح $hs-CRP$ و HOMA-IR را به طور معناداری نسبت به گروه شاهد کاهش دادند (۱۲). این مطالعات نشان می‌دهند که HIIT می‌تواند با کاهش فرآیندهای التهابی، سلامت

یافته‌های ما در حد زیادی با شواهد موجود منطبق است و نشان‌دهنده اثرات مثبت HIIT و برترین بر کنترل التهابات سیستمیک و متابولیسم گلوکز می‌باشد. تمرین HIIT مورد استفاده در این مطالعه شامل دوره‌های فشرده با شدت بالا (معمولاً بالای ۸۰-۹۰٪ حداکثر ضربان قلب یا VO_{2max}) و دوره‌های استراحت یا فعالیت سبک بود. چنین ساختاری (برای مثال ۱ تا ۴ دقیقه فعالیت با شدت بالا به همراه دوره استراحت برابر یا کوتاه‌تر) بر اساس مکانیسم‌های بیولوژیک خود توانسته در زمان کمتر، ظرفیت هوازی را بهبود دهد و تأثیرات متابولیک قوی ایجاد کند. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که HIIT در مقایسه با تمرینات با شدت متوسط پیوسته (MICT) موجب ارتقای سریع‌تر VO_{2max} و حساسیت به انسولین می‌شود. به عنوان نمونه، Crowley و همکاران (۲۰۲۲) گزارش کردند که HIIT باعث بهبودهای چشمگیری در شاخص‌های قلبی‌عروقی و ظرفیت تنفسی می‌شود، هرچند ممکن است تأثیرات مشابهی بر شاخص‌های قندخون درازمدت با MICT داشته باشد (۱۷). از منظر بهره‌وری زمانی، یک متآنالیز دیگر نشان داد که HIIT با کمترین صرف وقت مشابه نتایج تمرین پیوسته را در ترکیب بدنی و سلامت متابولیک فراهم می‌کند (۱۸). بنابراین، پروتکل HIIT به کار رفته در این مطالعه علاوه بر ایجاد انطباق‌های متابولیک مؤثر (مانند افزایش ظرفیت هوازی و بهبود تحمل گلوکز)، مزیت صرفه‌جویی در وقت را نسبت به تمرینات طولانی‌تر شدت متوسط دارد. افزایش بیان ژن‌های التهابی مانند NF- κ B و عوامل وابسته به هیپوکسی مانند HIF-1 α در چاقی مزمن و بافت چربی مشاهده شده است. این تغییرات مولکولی عامل اصلی افزایش التهابات سیستمیک، مقاومت به انسولین و بروز بیماری‌های متابولیک هستند (۱۹). مطالعات نشان می‌دهند که «هیپوکسی» داخل بافت چربی باعث فعال‌شدن HIF-1 α و NF- κ B می‌شود که

در پی آن فاکتورهای التهابی آزاد شده و میکرومحیط استرومایی بافت را به سمت التهاب سوق می‌دهند. به بیان دیگر، فعالیت هم‌افزای HIF-1 α و NF- κ B یک چرخه معیوب التهابی را در چاقی راه‌اندازی می‌کند که سلامت متابولیک را به شدت مختل می‌سازد (۲۰). از این رو، مهار یا کاهش بیان این ژن‌ها می‌تواند التهاب مزمن را تخفیف داده و توانایی سلول‌های چربی در پاسخ به انسولین را بهبود دهد. یافته‌های ما مبین کاهش معنادار بیان NF- κ B و HIF-1 α پس از مداخله بود؛ که بر ضرورت هدف‌گیری این مسیرهای التهابی در زنان چاق تأکید دارد. کاهش NF- κ B با تنظیم نزولی مسیرهای التهابی همراه است و کاهش HIF-1 α می‌تواند از شکل‌گیری فیبروز بافت چربی و پیامدهای منفی متابولیکی ناشی از آن جلوگیری کند (۲۱). سرکوب ژن‌های التهابی و هیپوکسی احتمالاً می‌تواند به بهبود چشم‌انداز پیشگیری از دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی در زنان چاق کمک نماید. از نظر مکانیسم‌های بیولوژیک، HIIT و برترین اثرات مشترک و مکملی دارند. هر دو مسیر «AMPK» و «SIRT1» را فعال می‌کنند که منجر به افزایش اکسیداسیون لیپیدها، افزایش ترشح GLUT4 و مهار مسیرهای التهابی می‌شود (۲۲، ۲۳). به این ترتیب، احتمالاً ترکیب این دو مداخله بتواند سطح بالاتری از بهبود حساسیت انسولینی و کاهش التهابات متابولیک را نسبت به هر یک به تنهایی ایجاد کند. به عنوان مثال، اثرات برترین در سرکوب NF- κ B و HIF-1 α مشاهده شده است و بنابراین انتظار می‌رود مصرف آن مکمل اثرات ضدالتهابی تمرین HIIT باشد. با این حال، نتایج بالینی درباره هم‌افزایی دقیق این دو هنوز واضح نیست. در مطالعه ما علیرغم کاهش ژن‌های هدف، افزودن برترین به تمرین HIIT آنچنان تفاوت معناداری در متغیرهای کلینیکی نسبت به HIIT تنها ایجاد نکرد. این امر با گزارش Nikseresht و همکاران (۲۰۲۴) هم‌راستا است

کنترل چاقی و اختلالات متابولیک مرتبط با آن مفید باشد. به‌ویژه در جمعیت زنان که ریسک بیماری‌های قلبی-متابولیک با چاقی افزایش می‌یابد، استفاده از برنامه تمرینی HIIT در کنار مصرف بربرین ممکن است با کاهش التهاب سیستمیک و بهبود حساسیت به انسولین، مانع پیشرفت بیماری‌های مرتبط شود. در سطح عملی، این نتایج اهمیت بالینی دارد و از این ایده حمایت می‌کند که توصیه به فعالیت فیزیکی با شدت بالا و مصرف ایمن بربرین می‌تواند بخشی از توصیه‌های مراقبت از سلامت زنان چاق باشد.

منابع

1. Yadav R, Swetanshu, Singh P. The molecular mechanism of obesity: The science behind natural exercise yoga and healthy diets in the treatment of obesity. *Curr Probl Cardiol*. 2024;49(2):102345.
2. Ruck L, Wiegand S, Kühnen P. Relevance and consequence of chronic inflammation for obesity development. *Mol Cell Pediatr*. 2023;10(1):16.
3. Grun LK, Maurmann RM, Scholl JN, Fogaça ME, Schmitz CRR, Dias CK, et al. Obesity drives adipose-derived stem cells into a senescent and dysfunctional phenotype associated with P38MAPK/NF-KB axis. *Imm Ageing*. 2023;20(1):51.
4. Xia M, Yu Z, Wang Y, Liu D, Wang Y, Wu S, et al. Electroacupuncture combined with press needles alleviates simple obesity via VEGF-C/VEGFR-3/PI3K/AKT signaling pathway. *Obes Facts*. 2025:1-16.
5. Simonsen M, Eggertsen C, Pedersen J, Christiansen S, Vestergaard E, Hagstrøm S, et al. Intensity and enjoyment of play-based HIIT in children and adolescents with obesity. *Int J Sports Med*. 2025;46(3):207-216.
6. Paramita N, Puspasari BC, Arrody R, Kartinah NT, Andraini T, Mardatillah J, et al. Protective Effect of high-intensity interval training (HIIT) and moderate-

که بیان کرده بودند افزودن بربرین به پروتکل‌های HIIT نتایج اضافی بر متغیرهای التهابی و مقاومت انسولینی نداشت (۱۲). با این حال، تفاوت‌های احتمالی در الگوی تمرین، دوز بربرین یا ویژگی‌های جمعیت مورد مطالعه ممکن است سبب چنین اختلافاتی شود (۲۴). بنابراین، هرچند از منظر بیولوژیک این ترکیب پتانسیل هم‌افزایی دارد، کارآیی بالینی آن باید در مطالعات کنترل‌شده بیشتری بررسی شود. در مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی، یکسان بودن متغیرهای پایه مانند سن، BMI، وزن و درصد چربی بدن در گروه‌های مداخله و کنترل اهمیت فراوان دارد؛ زیرا این عوامل بر پاسخ‌های فیزیولوژیک به تمرین و مکمل اثرگذارند (۲۵). برای مثال، افراد مسن‌تر یا دارای درصد چربی بالاتر ممکن است پاسخ متابولیک ضعیف‌تری نسبت به ورزش نشان دهند (۲۶). از این رو، تصادفی‌سازی و ارزیابی اولیه دقیق این مشخصات تضمین می‌کند که هر تفاوت مشاهده‌شده پس از مداخله عمدتاً ناشی از اثرات HIIT و بربرین باشد، نه ترکیب نابرابر گروه‌ها. مطالعات قبلی همواره بر این نکته تأکید دارند که کنترل متغیرهای پایه موجب اعتبار بیشتر نتایج می‌شود. در مطالعه حاضر نیز داده‌های اولیه بین گروه‌ها تفاوت معناداری نداشت که این امر تفسیر تغییرات پس از مداخله را معتبرتر می‌کند. نتایج این مطالعه نشان داد تمرین تناوبی با شدت بالا همراه با مکمل بربرین هیدروکلراید موجب کاهش بیان ژن‌های مرتبط با التهاب (NF- κ B) و هایپوکسی (HIF-1 α) و بهبود قابل‌توجهی در متغیرهای بالینی چاقی (کاهش BMI، افزایش VO $\square$ max، کاهش CRP و HOMA-IR) در زنان میانسال چاق می‌شود.

نتیجه‌گیری

این یافته‌ها حاکی از آن است که این مداخله ترکیبی می‌تواند به عنوان یک استراتژی پیشگیرانه و درمانی در

- cross-sectional study. Clin Nutr ESPEN. 2023;58:397-408.
14. Soltani N, Esmaeil N, Marandi SM, Hovsepian V, Momen T, Shahsanai A, et al. Assessment of the effect of short-term combined high-intensity interval training on TLR4, NF- κ B and IRF3 expression in young overweight and obese girls. Public Health Genomics. 2020;23(1-2):26-36.
 15. Maturana FM, Martus P, Zipfel S, NIE AM. Effectiveness of HIIE versus MICT in improving cardiometabolic risk factors in health and disease: a meta-analysis. Med Sci Sports Exerc. 2021;53(3):559-573.
 16. Wewege M, Van Den Berg R, Ward R, Keech A. The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on body composition in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2017;18(6):635-646.
 17. Crowley E, Powell C, Carson BP, W. Davies R. The effect of exercise training intensity on VO₂max in healthy adults: an overview of systematic reviews and meta-analyses. Transl Sports Med. 2022; 2022(1):9310710.
 18. Khalafi M, Mojtahedi S, Ostovar A, Rosenkranz SK, Korivi M. High-intensity interval exercise versus moderate-intensity continuous exercise on postprandial glucose and insulin responses: A systematic review and meta-analysis. Obesity Reviews. 2022;23(8):e13459.
 19. Al-Shajrawi OM, Alwardat S, Alwardat N, Tengku Din TADAA, Hussain Abdulrazak M, Musa I, et al. Exploring the complex relationship between HIF-1 (rs11549465) and NF κ B1 (rs28362491) variations and obesity. World Academy of Sciences Journal. 2024;6(6):71.
 20. Zeng Y, Li W, Ma T, Zhang H, Xu J, Liu K. Early intervention of baicalin suppresses obesity-induced adipose tissue fibrotic remodeling through interfering NF- κ B/HIF-1 α /GRK2 signaling pathway. Phytomed Plus. 2025:100815.
 - intensity continuous training (MICT) against vascular dysfunction in hyperglycemic rats. J Nutr Metab. 2022; 2022:5631488.
 7. Gawel E, Hall B, Siatkowski S, Grabowska A, Zwierzchowska A. The combined effects of high-intensity interval exercise training and dietary supplementation on reduction of body fat in adults with overweight and obesity: A systematic review. Nutrients. 2024;16(3):355.
 8. Ahmad AM, Mahmoud AM, Serry ZH, Mohamed MM, Abd Elghaffar HA. Effects of low-versus high-volume high-intensity interval training on glycemic control and quality of life in obese women with type 2 diabetes. A randomized controlled trial. J Exerc Sci Fit. 2023;21(4):395-404.
 9. Wang H, Chen S, Tang Y, Nie K, Gao Y, Wang Z, et al. Berberine promotes lacteal junction zippering and ameliorates diet-induced obesity through the RhoA/ROCK signaling pathway. Phytomedicine. 2024; 124:155268.
 10. Shou JW, Shaw PC. Berberine Reduces lipid accumulation in obesity via mediating transcriptional function of PPAR δ . Int J Mol Sci. 2023;24(14):11600.
 11. Poudel A, Zhou JY, Mekala N, Welchko R, Rosca MG, Li L. Berberine hydrochloride protects against cytokine-induced inflammation through multiple pathways in undifferentiated C2C12 myoblast cells. Can J Physiol Pharmacol. 2019;97(8):699-707.
 12. Nikseresht M, Dabidi Roshan V, Nasiri K. Inflammatory markers and noncoding RNAs responses to low and high compressions of HIIT with or without berberine supplementation in middle-aged men with prediabetes. Physiol Rep. 2024;12(15):e16146.
 13. Olean-Oliveira T, Padilha CS, Figueiredo C, Dorneles GP, Marmett B, Peres A, et al. Central obesity is detrimental to anti-inflammatory, phenotype, and exhaustion markers in mononuclear cells - A

24. Mehrpuya E, Keshavarz S, Banitalebi E, Naghizadeh H, Ramezani J. Effects of aerobic exercise combined with berberine chloride hydrate supplementation on the mitochondrial biogenesis of cardiac muscles in diabetic male rats. *Zahedan J Res Medi Sci*. 2023;25(4):e132725.
25. Debes WA, Sadaqa M, Németh Z, Aldardour A, Prémusz V, Hock M. Effect of resistance exercise on body composition and functional capacity in older women with sarcopenic obesity-A systematic review with narrative synthesis. *J Clin Med*. 2024;13(2):441.
26. Janani S, Sedhunivas R. Effectiveness of exercise interventions on muscle mass among older adults with sarcopenic obesity: A scoping review. *Aging Med (Milton)*. 2024;7(1):115-120.
21. Chen Y, Zhang S, Ye L, Chen H, Ma P, Wu D. High intensity interval training improves hypothalamic inflammation by suppressing HIF-1 α signaling in microglia of male C57BL/6J mice. *FASEB J*. 2024;38(14):e23770.
22. DiNicolantonio JJ, McCarty MF, Assanga SI, Lujan LL, O'Keefe JH. Ferulic acid and berberine, via Sirt1 and AMPK, may act as cell cleansing promoters of healthy longevity. *Open Heart*. 2022;9(1):e001801.
23. Amirazodi M, Mehrabi A, Rajizadeh MA, Bejeshk MA, Esmailpour K, Daryanoosh F, et al. The effects of combined resveratrol and high intensity interval training on the hippocampus in aged male rats: an investigation into some signaling pathways related to mitochondria. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2022;25(2):254.