

تأثیر تمرین تناوبی با شدت بالا بر سطوح سرمی آیرزین و هورمون رشد فیروبلاستی ۲۱ (FGF-21) و مقاومت به انسولین در رت‌های نر چاق

موسی خلفی^۱، دکتر حمید محبی^۱، دکتر پوران کریمی^۲

۱) گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران، ۲) مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسؤل: رشت، دانشگاه گیلان، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دکتر حمید محبی؛ e-mail: h_mohebbi@yahoo.com

چکیده

مقدمه: هدف پژوهش حاضر، بررسی آثار تمرینات ورزشی تناوبی با شدت بالا (HIIT) و تداومی با شدت متوسط (MICT) بر آیرزین، فاکتور رشد فیروبلاستی-۲۱ (FGF-21) و مقاومت به انسولین در رت‌های نر چاق بود. مواد و روش‌ها: ۴۰ سر رت نر در دو گروه به مدت ۱۰ هفته تحت رژیم غذایی پرچرب (۳۲ سر) و رژیم غذایی استاندارد (۸ سر) قرار گرفتند. پس از اقیاء چاقی، ۸ سر رت از گروه رژیم غذایی پرچرب (O) و ۸ سر رت گروه رژیم غذایی استاندارد (C) قربانی شده و سایر رت‌های چاق به طور تصادفی به ۳ گروه شاهد چاق (OC)، تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) و تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) تقسیم شدند. پروتکل HIIT شامل ۱۰ مرحله فعالیت ۴ دقیقه‌ای با شدت معادل ۸۵ تا ۹۰ درصد VO2max و با دوره‌های استراحتی فعال ۲ دقیقه‌ای بود و پروتکل MICT با شدت معادل ۶۵ تا ۷۰ درصد VO2max با مسافت طی شده همسان با پروتکل HIIT بود که هر دو پروتکل به مدت ۱۲ هفته و ۵ جلسه در هر هفته اجرا شدند. نمونه‌های سرمی در دو مرحله (قبل و بعد از اعمال پروتکل‌های تمرینی) برای اندازه‌گیری سطوح سرمی آیرزین، FGF-21، انسولین و گلوکز به روش الیزا جمع‌آوری شد. یافته‌ها: در گروه HIIT نسبت به گروه OC سطوح سرمی آیرزین (۶/۴۳±۰/۹۳) نانوگرم در میلی‌لیتر در مقابل (۴/۶۱±۰/۶۱) نانوگرم در میلی‌لیتر، (P=۰/۰۰۳) و FGF-21 (۱۶۵۸±۲۰۶/۵) نانوگرم در لیتر در برابر (۱۰۹۳±۱۲۵/۹۷) نانوگرم در لیتر، (P=۰/۰۰۷) به صورت معنی‌داری افزایش یافت. در حالی که MICT اثرات معنی‌داری بر دو هورمون آیرزین و FGF-21 نداشت (به ترتیب P=۰/۲۹، P=۱/۰۰). هم‌چنین در هر دو گروه HIIT و MICT نسبت به گروه OC سطوح سرمی گلوکز (HIIT: ۱۱۱/۱۶±۴/۰۷ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، MICT: ۱۱۷/۵±۱/۳۷ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در برابر ۱۵۴/۶۶±۱۳/۲۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، به ترتیب P=۰/۰۰۱، P=۰/۰۰۱) و شاخص مقاومت به انسولین (HIIT: ۱/۹۶±۰/۲۰، MICT: ۲/۵۳±۰/۴۶) در برابر (۳/۸۹±۰/۵۴) به ترتیب P=۰/۰۰۱، P=۰/۰۰۱) به صورت معنی‌داری کاهش یافتند؛ اما کاهش انسولین سرم (۱/۴۹±۰/۱۵) نانوگرم در میلی‌لیتر در برابر (۲/۱۴±۰/۴۳) نانوگرم در میلی‌لیتر، (P=۰/۰۱۸) تنها در گروه HIIT معنی‌دار بود. نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که هر دو پروتکل تمرینی HIIT و MICT منجر به بهبود مقاومت به انسولین در رت‌های چاق می‌شوند. با این حال افزایش آیرزین و FGF-21 سرمی تنها در گروه HIIT قابل توجه بود که نشان می‌دهد شدت فعالیت ورزشی نقش مهمی در تنظیم ترشح این هورمون‌ها دارد.

واژگان کلیدی: تمرین تناوبی با شدت بالا، هورمون رشد فیروبلاستی ۲۱، آیرزین، مقاومت به انسولین

دریافت مقاله: ۹۶/۱۲/۲۰ - دریافت اصلاحیه: ۹۷/۶/۶ - پذیرش مقاله: ۹۷/۶/۷

مقدمه

وجود، سازوکار مولکولی تاثیرگذاری تمرین ورزشی به خوبی درک نشده است. مایوکاین‌ها؛ سایتوکین‌هایی که در پاسخ به فعالیت ورزشی از عضله اسکلتی ترشح می‌شوند، به عنوان مکانیسم‌های مولکولی بالقوه در سازگاری به

فعالیت ورزشی منظم زیربنای اصلی درمان چاقی و پیشگیری از بیماری‌های مزمن متعددی می‌باشد؛^{۱،۲} با این

همکاران (۲۰۱۴) نیز کاهش آیریزین پلاسما را در اثر تمرین استقامتی گزارش کردند.^{۲۱} پیکالا و همکارانش (۲۰۱۳) نیز به این نتیجه رسیدند که ۲۶ هفته تمرین استقامتی همراه با تمرین مقاومتی منجر به افزایش بیان FNDC5 عضله اسکلتی نمی‌شود و عواملی به غیر از PGC-1 α ممکن است در تنظیم رونویسی بیان FNDC5 و ترشح آیریزین نقش داشته باشد.^{۱۲} بر اساس این مطالعات، آثار تمرینات ورزشی بر آیریزین می‌تواند مبهم باشد. در ارتباط با FGF-21، مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که سطوح FGF-21 پس از تمرین ورزشی در افراد چاق و دارای اضافه وزن کاهش می‌یابد.^{۲۲،۲۳} با این حال افزایش در سطوح این هورمون نیز پس از فعالیت ورزشی^{۱۷،۲۴} گزارش شده است. در همین رابطه، برگلوند^x و همکاران (۲۰۱۱)^{۲۴} و هانسن^{xi} و همکاران (۲۰۱۶)^{۲۵} افزایش FGF21 کبدی ناشی از فعالیت ورزشی را گزارش کردند در حالی که کروس و همکاران (۲۰۱۷) عدم تأثیر گزاری تمرین استقامتی بر سطوح گردش FGF-21 را گزارش کردند که مکانیسم این پاسخ‌های متفاوت نیز درک نشده است.^{۲۶} در سال‌های اخیر، تمرین تناوبی با شدت بالا^{xiii} (HIIT) به عنوان یک مداخله ورزشی مؤثر شناخته شده است که می‌تواند منافع مشابه و یا بیشتری از تمرینات تداومی با شدت متوسط^{xiii} (MICT) به همراه داشته باشد.^{۲۷،۲۸} به عنوان مثال، مداخلات HIIT اثرات مشابه با MICT در سازگاری‌های متابولیکی عضله اسکلتی، آمادگی قلبی عروقی و ترکیب بدن را نشان داده‌اند. همچنین مشخص شده است که HIIT می‌تواند آثار مفیدتری برای بهبود کنترل گلیسمی داشته باشد.^{۲۹} بنابراین، علاوه بر تناقض‌های موجود در مطالعات قبلی در ارتباط با آثار تمرینات ورزشی بر آیریزین و FGF-21، همچنین وجود مطالعات اندک در ارتباط با آثار تمرینات ورزشی بر FGF-21 و مهم‌تر از همه آثار تمرینات ورزشی با شدت‌های مختلف (HIIT و MICT) بر پاسخ آیریزین و FGF-21، ناشناخته باقی مانده است. از این‌رو، پژوهش حاضر به منظور درک پاسخ آیریزین و FGF-21 به دو نوع تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) و تداومی با شدت متوسط (MICT) پس از القاء چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب انجام شد.

تمرین ورزشی مشارکت دارند. آیریزینⁱ یکی از شناخته شده‌ترین مایوکاین‌ها، به عنوان محصول ژن FNDC5ⁱⁱ در اثر تحریک PGC-1 α ⁱⁱⁱ (عامل فعال‌کننده فاکتور رونویسی PPAR- γ) و فعالیت ورزشی از میوسیت‌ها آزاد می‌شود^۲ و هورمون اصلی درگیر در فرایند قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید می‌باشد. همچنین، آیریزین اثرات مهاری بر تمایز آدیپوسیت‌ها از طریق مسیر وابسته به PPAR- γ ^{iv} و C/EBP α ^v دارد.^{۳-۶} علاوه بر آیریزین، FGF-21^{vi} نیز به عنوان هپتوکاین/مایوکاین/آدیپوکاین معرفی شده^۷ که به طور عمده در کبد و عضله بیان می‌شود و نقش تنظیمی مهمی در متابولیسم گلوکز و چربی در انسان و جوندگان ایفا می‌کند.^۸ FGF-21 برداشت گلوکز در آدیپوسیت‌ها را از طریق القای GLUT-1^{vii} تحریک و ترشح گلوکاگون توسط سلول‌های آلفای پانکراس را مهار می‌کند.^۸ همچنین، افزایش FGF-21 باعث قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید از طریق افزایش سطوح پروتئینی PGC-1 α ^{۹،۱۰} و فعال‌سازی مسیر AMPK-SIRT1-PGC-1 α می‌شود که نشان‌دهنده پتانسیل FGF-21 به عنوان درمانی برای چاقی می‌باشد.^{۱۱} بنابراین، علی‌رغم تفاوت در خواستگاه ترشح آیریزین و FGF-21، هر دو به عنوان هورمون‌های مؤثر در تنظیم متابولیسم انرژی شناخته شده‌اند که نقش مهمی در تغییر فنوتیپ بافت چربی (قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید) و بهبود مقاومت به انسولین ایفا می‌کنند.

فعالیت ورزشی حاد در الگویی وابسته به شدت فعالیت ورزشی منجر به افزایش آیریزین^{۱۲-۱۴} و FGF-21^{۱۵-۱۸} می‌شود. با این حال تأثیر تمرینات ورزشی بر آیریزین متناقض می‌باشد.^{۱۹،۲۰} در این زمینه، بستروم^{viii} و همکاران (۲۰۱۲) افزایش ۲ برابری در آیریزین گردش را در اثر ۱۲ هفته تمرین استقامتی گزارش کردند.^{۲۰} مطالعات بعدی نشان دادند که تمرین استقامتی (۱۲ و ۲۶ هفته) با وجود بهبود عملکرد بدنی^{۲۰} و افزایش بیان PGC-1 α و FNDC5^{۲۱} منجر به افزایش معنی‌داری غلظت آیریزین نمی‌شود. نورهیم^{ix} و

i - Irisin

ii - Fibronectin type III domain-containing protein 5

iii - Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

iv - Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

v - CCAAT/enhancer-binding protein alpha

vi - Fibroblast growth factor 21

vii - Glucose transporter 1

viii - Boström

ix - Norheim

x - Berglund

xi - Hansen

xii - High intensity interval training

xiii - Moderate-intensity continuous training

موارد و روش‌ها

۴۰ سر رت نر ۶ هفته‌ای با محدوده وزنی 120 ± 20 گرم از مرکز تحقیقات حیوانی انستیتو پاستور (کرج، ایران) خریداری شدند. حیوانات پس از انتقال به دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه گیلان در قفس‌های ۴ تایی تحت شرایط استاندارد (چرخه روشنایی تاریکی ۱۲ ساعت، دمای 25 ± 2) با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. تمامی مداخلات حیوانی مطابق با دستورالعمل‌های اخلاقی مؤسسات ملی برای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گیلان (با کد IR.GUMS.REC.1397.081) انجام شد. پس از ۲ هفته سازگاری با محیط جدید و تغذیه از رژیم غذایی استاندارد، ابتدا رت‌ها در ۲ گروه غذای استاندارد (۸ سر) و رژیم غذایی پرچرب (۳۲ سر) به مدت ۱۰ هفته قرار گرفتند. در پایان مرحله اول (القاء چاقی)، ۸ سر رت گروه رژیم غذایی استاندارد (C) و ۸ سر رت چاق از گروه رژیم غذایی پرچرب (O) برای بررسی اثر چاقی قربانی شدند. در ادامه رت‌های چاق گروه رژیم غذایی پرچرب به طور تصادفی به ۳ گروه (هر گروه ۸ سر)، شاهد چاق (OC)، تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) و تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) تقسیم شده و رژیم غذایی استاندارد را مصرف کردند. رژیم غذایی استاندارد شامل ۱۰ درصد چربی، ۷۰ درصد کربوهیدرات و ۲۰ درصد پروتئین و رژیم غذایی پرچرب شامل ۶۰ درصد چربی، ۲۰ درصد کربوهیدرات و ۲۰ درصد پروتئین بود. غذای پرچرب به سفارش پژوهشگر توسط پلت سازی انستیتو سرم‌سازی رازی کرج تهیه شد که مشتق شده از روغن حیوانی (چربی گوسفند) بود. رت‌های گروه‌های HIIT و MICT به مدت ۱۲ هفته به اجرای پروتکل تمرینی پرداختند. همچنین، گروه OC در طول این ۱۲ هفته هیچ نوع برنامه تمرینی را دریافت نکردند. رت‌های گروه‌های C و O پس از ده هفته مصرف رژیم غذایی و رت‌های گروه‌های HIIT، MICT و OC پس از ۱۲ هفته پروتکل‌های تمرین با استفاده از ترکیب داروی کتامین-زایلازین بی‌هوش شده و نمونه‌های خونی جمع‌آوری شده در لوله‌های فاقد محلول EDTA ریخته شد. سرم نمونه‌های خونی با سانتریفیوژ جدا گردید و برای استفاده در مراحل آنالیز بیوشیمیایی به فریزر با دمای منفی ۸۰ درجه

سانتی‌گراد انتقال یافت. همچنین، وزن بدن رت‌ها در طول مداخله هر هفته کنترل شد.

پروتکل‌های تمرینی

پس از ۱۰ هفته مصرف رژیم غذایی پرچرب، رت‌های هر دو گروه تمرینی (HIIT، MICT) به مدت یک هفته مرحله آشناسازی با دویدن بر روی نوار گردان را، قبل از اجرای ۱۲ هفته تمرین ورزشی، پشت سر گذاشتند. پروتکل‌های هم حجم شده HIIT و MICT به مدت ۱۲ هفته، هر هفته ۵ جلسه با شیب ۲۵ درجه بر اساس پروتکل‌های تمرینی اصلاح شده توسط هافستاد و همکاران (۲۰۱۱، ۲۰۱۳) اجرا شد. پروتکل HIIT شامل اجرای ۱۰ مرحله فعالیت ۴ دقیقه‌ای با شدت معادل ۸۵ تا ۹۰ درصد VO_{2max} و با دوره‌های استراحتی فعال ۲ دقیقه‌ای با شدت معادل ۴۵ تا ۵۰ درصد VO_{2max} بود که به صورت پیش‌رونده تا هفته دهم، سرعت نوارگردان افزایش یافت و دو هفته پایانی (یازدهم و دوازدهم) سرعت نوارگردان حفظ شد. بر این اساس، سرعت نوارگردان از ۱۷ متر بر دقیقه در هفته اول به ۲۶ متر بر دقیقه در هفته دهم رسید و در دو هفته پایانی این سرعت حفظ شد. پروتکل MICT با شدت معادل ۶۵ تا ۷۰ درصد VO_{2max} بود که مسافت طی شده با پروتکل HIIT همسان شد به طوری که سرعت نوارگردان به صورت پیش‌رونده تا هفته دهم افزایش یافت و دو هفته پایانی حفظ شد.^{۲۰،۲۱} بر این اساس، سرعت نوارگردان در هفته اول از ۱۲ متر بر دقیقه به ۱۶ متر بر دقیقه در هفته دهم رسید و دو هفته پایانی (یازدهم و دوازدهم) سرعت نوارگردان حفظ شد. همچنین، ۱۰ دقیقه گرم کردن و ۵ دقیقه سرد کردن با شدت پایین در ابتدا و انتهای هر جلسه تمرینی اجرا شد.^{۲۰،۲۱}

اندازه‌گیری متغیرهای بیوشیمیایی. برای سنجش انسولین، آیریزین و FGF-21 از روش الیزا ساندویچی با استفاده از کیت‌های (به ترتیب) Rat Insulin ELISA Kit، Rat Irisin ELISA Kit و Fibroblast Growth Factor (ساخت Rat 21 ELISA Kit از شرکت MyBioSource) ساخت کشور آمریکا) با حساسیت (به ترتیب) ۰/۰۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر، ۰/۰۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر و ۲ پیکوگرم بر میلی‌لیتر با شماره کاتالوگ (به ترتیب) **MBS724709**، **MBS2601445** و **MBS030711** مطابق با روش درج شده در بروشور کیت استفاده شد. همچنین گلوکز با استفاده از کیت گلوکز (شرکت پارس آزمون، ایران) به روش گلوکز اکسیداز با حساسیت ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر اندازه‌گیری شد.

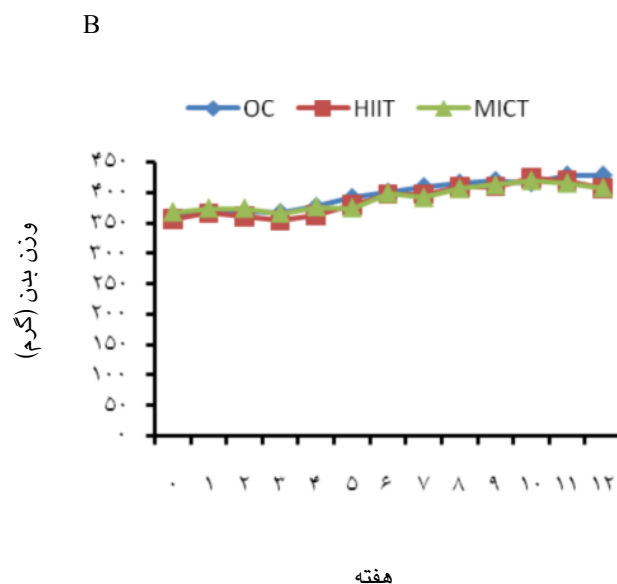
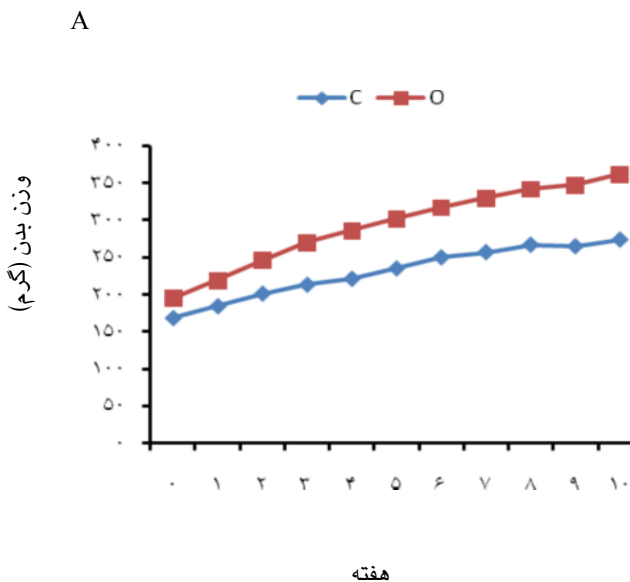
یافته‌ها

اثرات چاقی و تمرینات ورزشی (HIIT و MICT) بر وزن بدن. میانگین وزن رت‌ها در گروه‌های مختلف در طول مراحل چاق شدن و اجرای تمرینات ورزشی در نمودار ۱ آمده است. نتایج تحلیل داده‌ها نشان داد که وزن بدن رت‌ها به طور پیوسته در همه گروه‌ها افزایش می‌یابد، با این حال تحلیل داده‌های وزن بدن در انتهای مصرف رژیم‌های غذایی با استفاده از آزمون ANCOVA نشان داد که ۱۰ هفته رژیم غذایی پرچرب منجر به افزایش بیشتر وزن بدن نسبت به گروه رژیم غذایی استاندارد می‌شود ($P=0/001$ ، $F=23/04$). مقادیر وزن بدن رت‌ها در گروه رژیم غذایی استاندارد از $168/13 \pm 13/30$ گرم به $274 \pm 12/80$ گرم و در گروه رژیم غذایی پرچرب از $193/53 \pm 18/44$ گرم به $362/25 \pm 21/14$ گرم رسید.

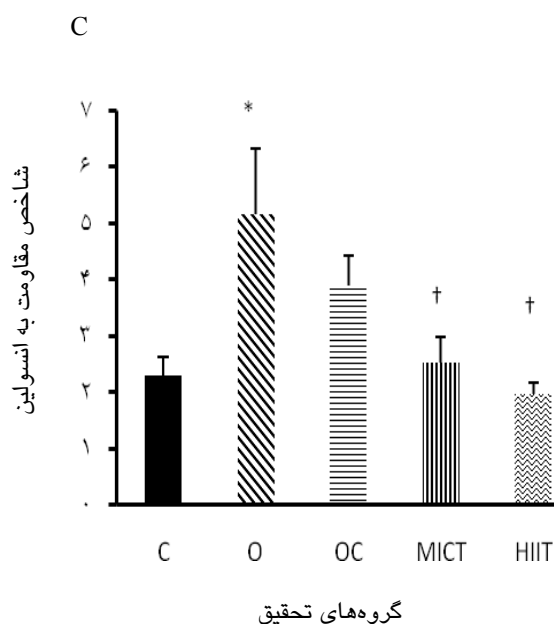
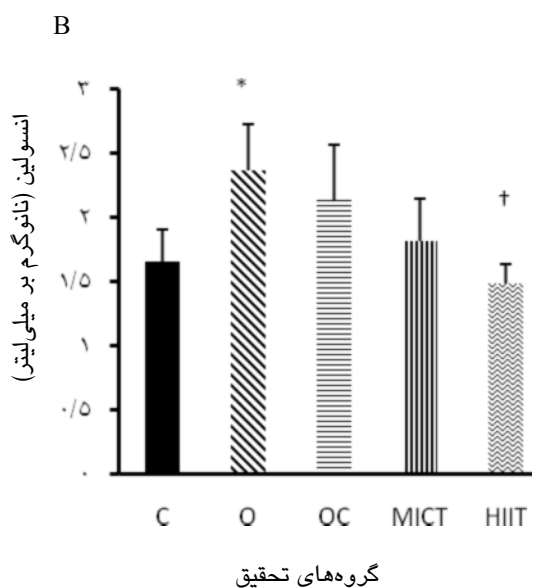
در انتهای تحقیق، تحلیل داده‌ها نشان داد که وزن بدن گروه‌های HIIT (۵ درصد) و MICT (۶ درصد) نسبت به گروه OC به طور غیر معنی‌داری کمتر بود. همچنین تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های تمرینی (HIIT و MICT) در انتهای تحقیق وجود نداشت ($F=1/31$ ، $P=0/29$).

به منظور تخمین مقاومت به انسولین، مدل هومئوستاز ارزیابی مقاومت به انسولین (HOMA-IR) به صورت نسبت انسولین ناشتا (میکرو واحد بر میلی‌لیتر) \times گلوکز ناشتا (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) // 2430 به کار گرفته شد.^{۳۲} لازم به ذکر است، بر اساس پذیره‌ی عمومی، ۱ واحد بین‌المللی انسولین معادل $0/0247$ میلی‌گرم انسولین می‌باشد. بنابراین به منظور تبدیل مقادیر از نانوگرم بر میلی‌لیتر به میکرو واحد بر لیتر، مقادیر سرمی انسولین بر حسب نانوگرم بر میلی‌لیتر بر عدد $0/0247$ تقسیم شدند.

روش آماری. برای گزارش توصیفی داده‌ها از آمار توصیفی (میانگین و انحراف استاندارد) استفاده شد. پس از این که نرمال بودن داده‌ها با آزمون شاپیروویلیک تأیید شد، جهت تعیین معنی‌دار بودن تفاوت میانگین متغیرها (گلوکز، انسولین، مقاومت به انسولین، ایریزین و FGF-21) بین گروه‌های تحقیق، از آزمون‌های ANOVA و تست تعقیبی بونفرونی استفاده گردید. همچنین، به منظور مقایسه وزن رت‌ها در انتهای ۱۰ هفته رژیم غذایی و نیز انتهای پروتکل‌های تمرینی، از آزمون ANCOVA و تست تعقیبی بونفرونی استفاده شد. اطلاعات مورد نیاز پس از جمع‌آوری، توسط نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۰ در سطح معنی‌داری حداقل $P \leq 0/05$ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.



نمودار ۱- تأثیر تغذیه (A) و تمرین (B) بر وزن بدن رت‌ها؛ C: رژیم غذایی استاندارد، O: رژیم غذایی پرچرب، OC: شاهد چاق، MICT: تمرین تناوبی با شدت متوسط، HIIT: تمرین تناوبی با شدت بالا



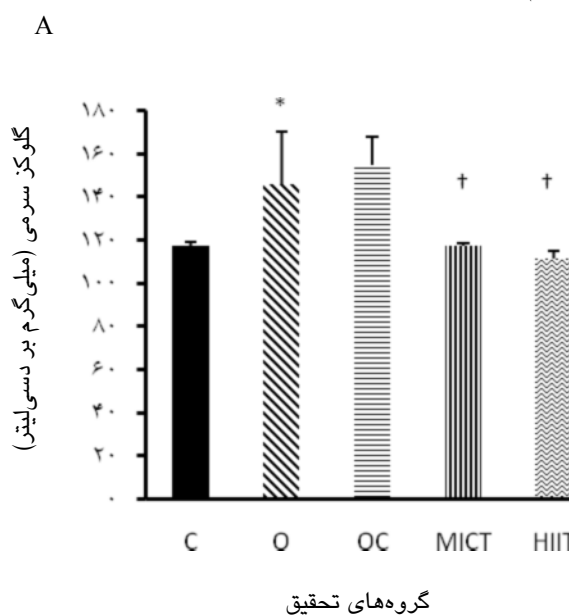
نمودار ۲- تغییرات سرمی گلوکز (A) و انسولین (B) و شاخص مقاومت به انسولین (C): C: رژیم غذایی استاندارد، O: رژیم غذایی پرچرب، OC: شاهد چاق، MICT: تمرین مداومی با شدت متوسط، HIIT: تمرین تناوبی با شدت بالا

* معنی‌داری نسبت به گروه C. † معنی‌داری نسبت به گروه OC. ($P \leq 0.05$)

اثرات چاقی و تمرینات ورزشی (MICT و HIIT) بر سطوح آیریزین و FGF-21 سرمی.

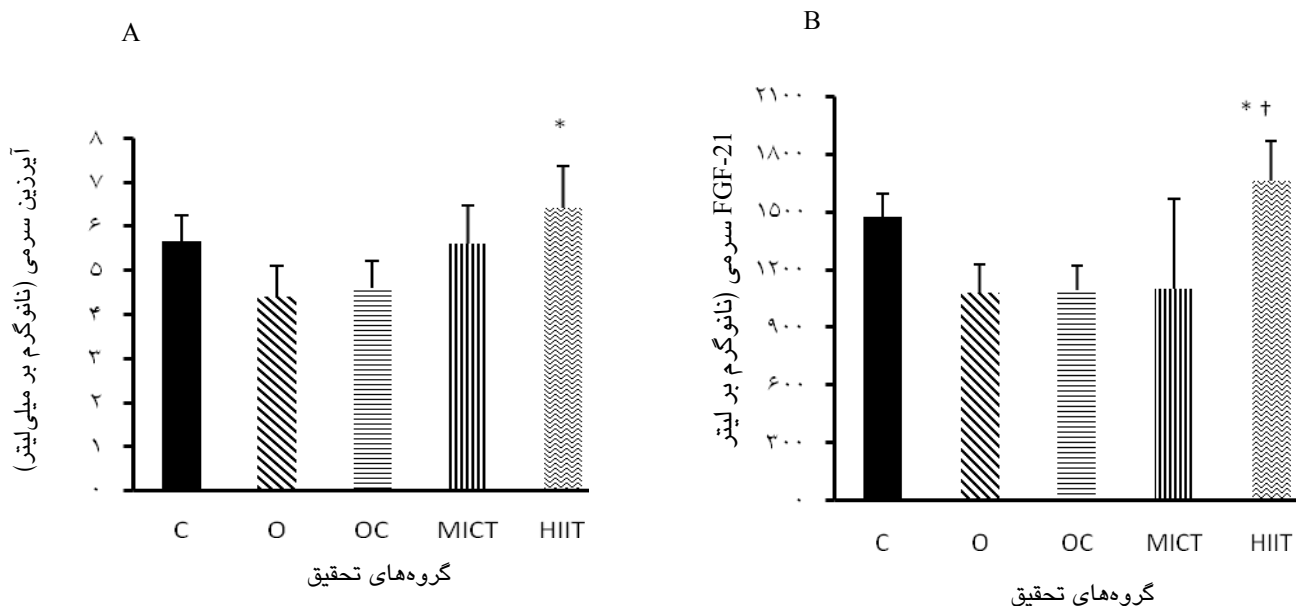
مقادیر آیریزین و FGF-21 سرمی گروه‌های تحقیق در نمودار ۳ آمده است. بر اساس نتایج تحلیل داده‌ها، سطوح

اثرات چاقی و تمرینات ورزشی (HIIT و MICT) بر سطوح انسولین و گلوکز سرمی و شاخص مقاومت به انسولین. سطوح سرمی گلوکز (O: $146/16 \pm 9/92$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، C: $117/37 \pm 0/79$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، ۲۵ درصد، $P=0/005$) و انسولین (O: $2/37 \pm 0/15$ میلی‌لیتر، ۴۴ درصد، $P=0/007$) و شاخص مقاومت به انسولین (O: $4/14 \pm 0/47$ ، C: $2/30 \pm 0/13$ ، ۸۰ درصد، $P=0/001$) در گروه O نسبت به گروه C به طور معنی‌داری بالاتر بود. هر دو HIIT و MICT منجر به کاهش قابل توجهی در سطوح سرمی گلوکز (HIIT: $111/16 \pm 1/66$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، MICT: $104/66 \pm 0/39$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، OC: $117/5 \pm 0/56$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، HIIT: ۲۸ درصد و $P=0/001$ ، MICT: ۲۴ درصد و $P=0/001$) و شاخص مقاومت به انسولین (HIIT: $1/96 \pm 0/08$ ، MICT: $2/53 \pm 0/18$ ، OC: $3/89 \pm 0/22$ ، HIIT: ۴۹ درصد و $P=0/001$ ، MICT: ۳۴ درصد و $P=0/01$) نسبت به گروه OC شدند. با این حال، کاهش انسولین (HIIT: $1/49 \pm 0/06$ نانوگرم بر میلی‌لیتر، MICT: $2/14 \pm 0/17$ نانوگرم بر میلی‌لیتر، OC: $1/82 \pm 0/13$ نانوگرم بر میلی‌لیتر، HIIT: ۳۰ درصد و $P=0/018$ ، MICT: ۱۴ درصد و $P=0/93$) تنها در گروه HIIT نسبت به گروه OC معنی‌دار بود و بین دو گروه تمرینی (HIIT و MICT) تفاوت معنی‌داری در هیچ‌کدام از متغیرهای انسولین، گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین وجود نداشت ($P > 0/05$) (نمودار ۲).



سرمی (HIIT: $6/43 \pm 0/38$ نانوگرم بر میلی‌لیتر، MICT: $5/61 \pm 0/35$ نانوگرم بر میلی‌لیتر) وجود نداشت ($P=0/71$). علاوه بر این، HIIT منجر به افزایش معنی‌دار سطوح سرمی FGF-21 (HIIT: $1608 \pm 206/5$ نانوگرم بر لیتر، OC: $1093 \pm 125/97$ نانوگرم بر لیتر، ۵۱ درصد و $P=0/007$) نسبت به گروه OC شد. در حالی که MICT تأثیر معنی‌داری بر FGF-21 سرمی (MICT: $1096 \pm 472/15$ نانوگرم بر لیتر، OC: $1093 \pm 125/97$ نانوگرم بر لیتر) نداشت ($P=1/00$). مقایسه بین گروه‌های HIIT و MICT نشان داد که افزایش سطوح سرمی FGF-21 (HIIT: $1608/82 \pm 84/30$ نانوگرم بر لیتر، MICT: $1096/43 \pm 192/75$ نانوگرم بر لیتر، ۵۱ درصد) در گروه HIIT نسبت به گروه MICT به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P=0/007$).

سرمی آیرزین (O: $4/41 \pm 0/28$ نانوگرم بر میلی‌لیتر، C: $5/66 \pm 0/24$ نانوگرم بر میلی‌لیتر، ۲۲/۵ درصد و $P=0/08$) و FGF-21 (O: $1471/50 \pm 5/84$ نانوگرم بر لیتر، C: $1080/00 \pm 60/52$ نانوگرم بر لیتر، ۲۶/۵ درصدی و $P=0/12$) در گروه O نسبت به گروه C کاهش غیر معنی‌دار داشتند. با این حال HIIT ($P=0/002$) منجر به افزایش معنی‌دار سطوح آیرزین سرمی (HIIT: $6/43 \pm 0/93$ نانوگرم بر میلی‌لیتر، OC: $4/61 \pm 0/61$ نانوگرم بر میلی‌لیتر، ۲۹ درصد) نسبت به گروه OC شد، در حالی که افزایش آیرزین (MICT: $5/61 \pm 0/86$ نانوگرم بر میلی‌لیتر، OC: $4/61 \pm 0/61$ نانوگرم بر میلی‌لیتر، ۲۱ درصد) در گروه MICT ($P=0/29$) نسبت به گروه OC معنی‌دار نبود. همچنین، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه HIIT و MICT در سطوح آیرزین



نمودار ۳- تغییرات آیرزین (A) و FGF-21 (B) سرمی؛ C: رژیم غذایی استاندارد، O: رژیم غذایی پرچرب، OC: شاهد چاق، MICT: تمرین تداومی با شدت متوسط، HIIT: تمرین تناوبی با شدت بالا.

* معنی‌داری نسبت به گروه OC. † معنی‌داری نسبت به گروه MICT ($P \leq 0/05$)

21 در پاسخ به فعالیت ورزشی (حاد)^{۱۶،۲۰،۳۳} افزایش می‌یابد، با این حال عدم‌تغییر و کاهش این هورمون در پاسخ به فعالیت ورزشی نیز گزارش شده است.^{۲۴} همچنین، سطوح FGF-21 در نتیجه تمرین ورزشی افزایش^{۱۷،۲۴} و کاهش^{۲۳،۳۰} می‌یابد که مکانیسم این سازگاری‌های متفاوت به تمرینات ورزشی درک نشده است. برخی مطالعات نشان داده‌اند که افزایش سرمی FGF-21 در نتیجه فعالیت ورزشی، به طور عمده ناشی از تولید این هورمون از

بحث

پژوهش حاضر نشان داد که تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) منجر به افزایش قابل توجه FGF-21 سرمی شد، در حالی که تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) اثرات معنی‌دار بر این هورمون نداشت. همچنین، HIIT نسبت به MICT منجر به افزایش قابل‌توجهی در سطوح سرمی FGF-21 شد. مطالعات انجام‌شده نشان می‌دهند که

به فعال‌سازی سیگنالینگ گلوکاگون است و نقش این هورمون در تنظیم ترشح FGF-21 بسیار بارزتر می‌باشد. مهم‌تر این که، در مطالعه حاضر اگرچه کاهش انسولین در هر دو گروه HIIT و MICT اتفاق افتاد ولی افزایش FGF-21 تنها در گروه HIIT حاصل شد. این یافته نشان می‌دهد که افزایش FGF-21 سرمی در نتیجه تمرینات ورزشی، نه تنها مستقل از عمل انسولین می‌باشد، بلکه در الگویی وابسته به شدت فعالیت ورزشی تنظیم می‌شود. دلیل دیگر برای فعال‌سازی Akt1، انقباض عضلانی می‌باشد که مستقل از عمل انسولین است. بر این اساس، ساکاموتو و همکاران (۲۰۰۴) افزایش فعالیت Akt1 به واسطه فسفوریله شدن در پاسخ به فعالیت ورزشی را در الگویی وابسته به شدت فعالیت ورزشی گزارش کرده‌اند.^{۴۲} در ارتباط با فعال‌سازی Akt1 به دنبال تمرینات ورزشی، چوانلو و همکاران (۲۰۱۷) اخیراً نشان دادند که تمرین تناوبی با شدت بالا منجر به فعال‌سازی بیشتر Akt1 در مقایسه با تمرین تداومی با شدت متوسط می‌شود.^{۴۳} بنابراین، به نظر می‌رسد افزایش سرمی FGF-21 در نتیجه HIIT نسبت به گروه MICT و شاهد می‌تواند در نتیجه فعال‌سازی Akt1 و به دنبال آن، بیان و ترشح FGF-21 از عضله اسکلتی به گردش خون باشد.

برای اولین بار، یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که چاقی ناشی از مصرف رژیم غذایی پرچرب منجر به کاهش ۲۶/۵ درصدی FGF-21 سرمی در موش‌ها شد. بسیاری از مطالعات انجام‌شده افزایش سطوح گردش FGF-21 را در شرایط پاتولوژیکی مانند چاقی،^{۴۴} دیابت نوع ۲،^{۴۵} اختلال لیپیدی^{۴۶} و اختلال در تحمل گلوکز^{۴۷} گزارش کرده‌اند که با یافته پژوهش حاضر مبنی بر کاهش سطوح سرمی این هورمون پس از القاء چاقی با رژیم غذایی پرچرب همخوانی ندارد. پیشنهاد شده است که افزایش FGF-21 در وضعیت چاقی و اختلالات متابولیکی مرتبط با چاقی به دلیل پدیده‌ای مشابه با هایپرانسولینمی و مقاومت به انسولین می‌باشد.^{۴۸} با این حال، هال^{۴۹} و همکاران (۲۰۱۲) این فرضیه را به چالش کشیدند و نتیجه گرفتند که در مدل موش‌های مقاوم به انسولین و چاق، مقاومت واضحی به FGF-21 وجود ندارد.^{۵۰} یافته‌های مطالعه حاضر نیز حاکی از آن است که القاء چاقی با رژیم غذایی پرچرب منجر به کاهش ۲۶/۵ درصدی FGF-21 سرمی می‌شود. اگرچه این یافته تا

هیپاتوسیت‌ها می‌باشد که به واسطه افزایش نسبت گلوکاگون به انسولین (افزایش گلوکاگون و کاهش انسولین) تنظیم افزایشی^{۳۶،۳۷} می‌یابد. در مطالعه حاضر، با توجه به این که میزان گلوکاگون در دست نمی‌باشد و از محدودیت‌های مطالعه حاضر است، در این مورد به طور قطع نمی‌توان نظر داد. با این حال، علی‌رغم کاهش انسولین ناشی از تمرین در هر دو گروه HIIT و MICT، تنها افزایش FGF-21 در HIIT معنی‌دار بود که نشان می‌دهد تغییرات سرمی این هورمون وابسته به شدت فعالیت ورزشی می‌باشد و احتمالاً مکانیسم‌های متفاوت دیگری در تغییرات این هورمون نقش داشته باشند. اگرچه FGF-21 سرمی در پاسخ به چاقی ناشی از رژیم غذایی به طور کامل از کبد تولید می‌شود،^{۳۸} چندین بافت از جمله عضله اسکلتی نیز می‌تواند منجر به افزایش سطوح گردش FGF-21 شوند.^{۳۹،۴۰} FGF-21 به عنوان مایوکاین نیز شناخته می‌شود که بیان ژن و ترشح آن از عضله اسکلتی با بیش بیان Akt1 تنظیم افزایشی می‌یابد.^{۴۱} بر این اساس، انسولین باعث افزایش ترشح FGF-21 از عضله اسکلتی^{۴۲} در مسیر سیگنالی وابسته به PI3K/Akt می‌شود^{۴۳} به طوری که بیان عضلانی FGF-21 ارتباط بسیار بالایی با سطوح گردش آن دارد.^{۴۴} کروس^{۴۵} و همکاران (۲۰۱۷) افزایش سطوح گردش FGF-21 را در پاسخ انسولین اگزوزن در افراد چاق و دیابتی نوع ۲ گزارش کردند و نشان دادند که بیان عضلانی این هورمون عامل اصلی افزایش FGF-21 گردش می‌باشد.^{۴۶} این یافته‌ها با اثر تنظیمی نسبت گلوکاگون به انسولین در نتیجه فعالیت ورزشی در بافت کبد همخوانی ندارد. بر اساس این یافته، به نظر می‌رسد عملکرد انسولین در فعالیت ورزشی بر FGF-21 وابسته به نوع بافت باشد به طوری که افزایش نسبت گلوکاگون به انسولین (از طریق افزایش گلوکاگون و کاهش انسولین) در کبد منجر به افزایش ترشح این هورمون می‌شود؛ در حالی که افزایش انسولین در عضله اسکلتی منجر به افزایش سطوح FGF-21 می‌گردد. با این حال، برگلوند^{۴۷} و همکاران (۲۰۱۱)^{۴۸} و هانسن^{۴۹} و همکاران (۲۰۱۶)^{۵۰} در مطالعات جداگانه گزارش کردند که افزایش FGF21 کبدی ناشی از فعالیت ورزشی به طور عمده وابسته

i-Up-Regulation

ii-Kruse

iii-Berglund

iv-Hansen

و ترشح آیریزین عضلانی وابسته به PGC-1 α /FNDC و دانست. این یافته‌ها با مطالعات قبلی انجام‌شده در زمینه آثار شدت فعالیت ورزشی بر آیریزین در نمونه‌های سالم، سندرم متابولیک و دیابتی در پاسخ به فعالیت حاد و مزمن نیز گزارش شده است.^{۱۳،۱۴،۵۸} علاوه بر این، سطوح ATPⁱⁱⁱ و متابولیت‌های مربوط به گلیکولیز و لیپولیز در عضله اسکلتی محرکی دیگر برای ترشح آیریزین از عضله اسکلتی می‌باشند.^۹ اجرای مراحل فعالیت ورزشی شدید (در تمرینات HIIT) منجر به کاهش بیشتری در CP، ATP و گلیکوژن عضله می‌گردد.^{۱۰} بنابراین، تفاوت در افت سطح انرژی درون سلولی (نسبت ATP به AMP) و انباشت متابولیت‌های عضله اسکلتی در نتیجه شدت‌های مختلف تمرین، می‌تواند دلیل دیگری بر تفاوت بین HIIT با MICT در ترشح آیریزین و سطوح سرمی این هورمون باشد.

بخش دیگری از یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که هر دو نوع پروتکل HIIT و MICT منجر به کاهش معنی‌دار گلوکز سرمی و بهبود شاخص مقاومت به انسولین در رت‌های چاق می‌شوند. همچنین، علی‌رغم کاهش انسولین سرمی در هر دو گروه HIIT و MICT، این تغییرات تنها در گروه HIIT معنی‌دار بود. القاء چاقی با رژیم غذایی پرچرب در مطالعه حاضر منجر به افزایش انسولین، گلوکز و گسترش مقاومت به انسولین نسبت به گروه شاهد سالم شد. همسو با یافته‌های حاضر، بسیاری از مطالعات قبلی انجام‌شده از بهبود مقاومت به انسولین در پاسخ به تمرینات تناوبی شدید^{۶۱،۶۲} و تمرینات تداومی با شدت متوسط^{۶۱،۶۲} حمایت می‌کنند، با این وجود، برخی مطالعات نقش مؤثرتر تمرینات تناوبی با شدت بالا^{۴۴} و برخی دیگر تمرینات تداومی با شدت متوسط^{۶۳} بر بهبود مقاومت به انسولین را گزارش کرده‌اند. تمرین ورزشی به‌عنوان ابزاری برای بهبود وضعیت اختلال گلیسمی و مقاومت به انسولین از طریق مکانیسم‌های کوتاه مدت (مستقل از انسولین) و بلند مدت (وابسته به انسولین) شناخته شده است.^{۶۴،۶۵} آیریزین به‌واسطه گسترش جذب گلوکز از طریق افزایش جاگیری GLUT4 و PEPCK^{iv} در کبد^{۶۶} و همچنین FGF-21 به‌واسطه گسترش جذب گلوکز در آدیپوسیت‌ها از طریق القای GLUT-1 و مهار ترشح گلوکاگون توسط سلول‌های

حدودی چالش‌برانگیز می‌باشد، اخیراً مطالعه اسلوشرⁱ و همکاران (۲۰۱۵) نیز عدم تفاوت معنی‌دار بین افراد چاق و سالم در سطوح سرمی FGF-21 را گزارش کرده‌اند^۹ که تا حدودی از یافته مطالعه حاضر مبنی بر عدم افزایش FGF-21 در وضعیت چاقی حمایت می‌کند.

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب منجر به کاهش غیر معنی‌دار (۲۲/۵ درصد) آیریزین سرمی شده و در مقابل هر دو تمرین تناوبی با شدت بالا و تداومی با شدت متوسط منجر به افزایش سطوح آیریزین سرمی شد؛ با این حال تنها افزایش آیریزین در گروه HIIT معنی‌دار بود. این افزایش سطوح آیریزین ناشی از هر دو نوع تمرین حاضر (HIIT و MICT)، می‌تواند ناشی از تحریک فعالیت PGC-1 α عضله اسکلتی و در نتیجه بیان FNDC5 باشد. در توافق با این نظریه برای اولین بار بستر و همکاران بیان عضلانی FNDC5 را در نتیجه بیان PGC-1 α مطرح کردند.^۲ اگرچه نتایج متضادی از عدم ارتباط بین بیان PGC-1 α با افزایش سطوح آیریزین نیز وجود دارد،^{۶۷} و همکارانش گزارش کردند که همبستگی بسیار بالایی بین بیان PGC-1 α و FNDC5 به‌عنوان پیش‌ساز آیریزین وجود دارد.^{۶۸} PGC-1 α به‌عنوان یکی از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های متابولیسم انرژی عضله اسکلتی است^{۶۹} که می‌تواند تحت تأثیر شرایط پاتولوژیکی مانند چاقی و دیابت نوع ۲ تنظیم کاهشی^{۴۴،۵۵} و از سوی دیگر با فعالیت ورزشی تنظیم افزایشی یابد.^{۶۰} بنابراین، با توجه به نقش مهم PGC-1 α در تنظیم FNDC5 به‌عنوان پیش‌ساز آیریزین، احتمال می‌رود که کاهش آیریزین سرمی با چاقی و نیز افزایش این هورمون با تمرینات ورزشی (HIIT و MICT) ناشی از پاسخ متفاوت PGC-1 α به چاقی و تمرین ورزشی باشد. نکته مهم دیگر این است که پاسخ PGC-1 α وابسته به شدت فعالیت ورزشی می‌باشد به طوری که HIIT نسبت به MICT منجر به افزایش قابل‌توجهی در محتوی پروتئینی PGC-1 α عضله اسکلتی می‌شود.^{۷۰} بخشی از این پاسخ‌های متفاوت می‌تواند ناشی از تحریک بیشتر PGC-1 α از طریق مکانیسم‌های بالادست از جمله فعال‌سازی AMPK باشد که پاسخی وابسته به شدت فعالیت ورزشی دارند.^{۱۲} بنابراین، می‌توان پاسخ بالاتر آیریزین به تمرین HIIT نسبت به MICT را ناشی از تحریک بیشتر PGC-1 α عضله اسکلتی

iii- Adenosine triphosphate

iv-Phosphoenolpyruvate carboxykinase

i-Slusher

ii -Huh

با توجه به بهبود مقاومت به انسولین و افزایش جذب گلوکز به واسطه مکانیسم‌های احتمالی در هر دو نوع تمرین، احتمالاً نیاز به افزایش جبرانی انسولین که با القاء چاقی ایجاد شده بود کاهش پیدا کرده است.

مهم‌ترین محدودیت‌های پژوهش حاضر شامل عدم اندازه‌گیری سطوح بافتی FGF-21 و FNDC5/PGC-1 α و سطوح سرمی گلوکاگون بودند.

علی‌رغم این محدودیت‌ها، یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که القاء چاقی با رژیم غذایی پرچرب منجر به گسترش مقاومت به انسولین و کاهش غیرقابل توجه در سطوح هورمون‌های آیرزین و FGF-21 می‌شود. از طرفی، تمرین ورزشی در الگویی وابسته به شدت تمرین، منجر به افزایش سطوح سرمی آیرزین و FGF-21 می‌شود که با بهبود مقاومت به انسولین همراه‌اند. پیشنهاد می‌شود در تحقیقات آینده تغییرات آیرزین و به‌ویژه FGF-21 در سطح بافت‌های مختلف از جمله عضله اسکلتی، بافت چربی و کبد و همچنین انواع مختلف گیرنده‌های این هورمون به‌منظور درک مکانیسم‌های احتمالی آثار تمرینات ورزشی مورد بررسی قرار گیرد.

سپاسگزاری: مقاله حاضر از طرح رساله دکتری تخصصی دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه گیلان استخراج شده است. بدین‌وسیله از زحمات کلیه دستیاران تشکر و قدردانی می‌گردد.

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

آلفای پانکراس^۸، اثرات مستقیمی بر بهبود گلوکز و مقاومت به انسولین دارند. علاوه بر این، هر دو این هورمون‌ها به‌واسطه افزایش مصرف انرژی از طریق گسترش فرایند قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید می‌تواند اثرات غیرمستقیمی بر کاهش گلوکز و بهبود مقاومت به انسولین داشته باشد.^{۹،۱۰} بنابراین، با توجه به افزایش سطوح سرمی آیرزین در هر دو گروه HIIT و MICT و افزایش FGF-21 در گروه HIIT، به نظر می‌رسد که بخشی از اثرات تمرینات ورزشی بر بهبود مقاومت به انسولین و کاهش گلوکز سرمی، به واسطه این دو هورمون باشد. همچنین، افزایش غیر معنی‌دار سطوح آیرزین و عدم تغییرات FGF-21 در گروه MICT نشان می‌دهد آثار بهبود دهنده مقاومت به انسولین در پاسخ به این نوع تمرین تنها محدود به تغییرات این دو هورمون نمی‌باشد. بخش اصلی بهبود مقاومت به انسولین وابسته به جذب و متابولیسم گلوکز و ظرفیت ذخیره‌سازی آن در عضله اسکلتی می‌باشد. هر دو HIIT و MICT علاوه بر بهبود ترکیب بدنی و نیز کاهش توده چربی به ویژه چربی احشایی، منجر به بیان چندین پروتئین کلیدی از جمله GLUT4^{۷،۱۸} و آنزیم از جمله هگزوکیناز و گلیکوژن سنتتاز^{۱۸،۱۹} در عضله اسکلتی برای افزایش جذب گلوکز و بهبود مقاومت به انسولین و به دنبال آن کاهش نیاز به افزایش جبرانی انسولین می‌شوند. بنابراین، به نظر می‌رسد تغییرات وابسته به جذب و مصرف گلوکز در عضله اسکلتی در پاسخ به این دو نوع تمرین، مکانیسمی دیگر برای بهبود مقاومت به انسولین و کاهش گلوکز سرمی باشند. از طرفی،

References

- Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 811-6.
- Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports* 2015; 25 Suppl 3: 1-72.
- Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463-8.
- Huh JY, Dincer F, Mesfum E, Mantzoros CS. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38: 1538-44.
- Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463-8.
- Zhang Y, Xie C, Wang H, Foss RM, Clare M, George EV, et al. Irisin exerts dual effects on browning and adipogenesis of human white adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016; 311: E530-41.
- Luo Y, McKeenan WL. Stressed Liver and Muscle Call on Adipocytes with FGF21. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 194.
- Iglesias P, Selgas R, Romero S, Diez J J. Mechanisms In Endocrinology: Biological role, clinical significance, and therapeutic possibilities of the recently discovered metabolic hormone fibroblastic growth factor 21. *European Journal of Endocrinology* 2012; 167: 301-9.
- Kajimura S, Saito M. A new era in brown adipose tissue biology: molecular control of brown fat development and energy homeostasis. *Annu Rev Physiol* 2014; 76: 225-49.
- Poher AL, Altirriba J, Veyrat-Durebex C, Rohner-Jeanrenaud F. Brown adipose tissue activity as a target for the treatment of obesity/insulin resistance. *Front Physiol* 2015; 6: 4.
- Chau MD, Gao J, Yang Q, Wu Z, Gromada J. Fibroblast growth factor 21 regulates energy metabolism by acti-

- vating the AMPK-SIRT1-PGC-1 α pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 12553-8.
12. Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, Ahtiainen JP, Horttanainen M, Pöllänen E, et al. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *J Physiol* 2013; 591: 5393-400.
 13. Huh JY, Mougios V, Kabasakalis A, Fatouros I, Siopi A, Douroudos II, et al. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E2154-61.
 14. Khalafi M, Ravasi AA, Shabkhiz F, Moradi M, Zarei Y, The Effects Of High Intensity Interval Exercise (Hiie) And Moderate Intensity Continuous Exercise (Mice) On Serum Irisin And Subcutaneous Ucp-1 In Diabetic Male Rats. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders* 2016;15: 237-46.[Farsi]
 15. Sargeant JA, Aithal GP, Takamura T, Misu H, Takayama H, Douglas JA, et al. The influence of adiposity and acute exercise on circulating hepatokines in normal-weight and overweight/obese men. *Appl Physiol Nutr Metab* 2018; 43: 482-90.
 16. Kim KH, Kim SH, Min YK, Yang HM, Lee JB, Lee MS. Acute exercise induces FGF21 expression in mice and in healthy humans. *PLoS One* 2013; 8: e63517.
 17. Cuevas-Ramos D, Almeda-Valdés P, Meza-Arana CE, Brito-Córdova G, Gómez-Pérez FJ, Mehta R, et al. Exercise increases serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels. *PLoS One* 2012; 7: e38022.
 18. Martin-Rincon M, Perez-Lopez A, Azzinnari M, Said-Quintana M, Santana A, Morales-Alamo D, et al. FGF21 is Produced By Active Skeletal Muscle during Intense Exercise in Humans: Influence Of PIO2: 359 Board# 180 May 31 9: 30 AM-11: 00 AM. *Medicine and Science in Sports and Exercis* 2017; 49: 88-9.
 19. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature* 2012; 488: E9-10; discussion E10-1.
 20. Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, Morsch A, Ruppenthal S, et al. Irisin and exercise training in humans - results from a randomized controlled training trial. *BMC Med* 2013; 11: 235.
 21. Norheim F, Langley TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J* 2014; 281: 739-49.
 22. Scalzo RL, Peltonen GL, Giordano GR, Binns SE, Klochak AL, Paris HL, et al. Regulators of human white adipose browning: evidence for sympathetic control and sexual dimorphic responses to sprint interval training. *PLoS One* 2014; 9: e90696.
 23. Yang SJ, Hong HC, Choi HY, Yoo HJ, Cho GJ, Hwang TG, et al. Effects of a three-month combined exercise programme on fibroblast growth factor 21 and fetuin-A levels and arterial stiffness in obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 464-9.
 24. Berglund ED, Lustig DG, Baheza RA, Hasenour CM, Lee-Young RS, Donahue EP, et al. Hepatic glucagon action is essential for exercise-induced reversal of mouse fatty liver. *Diabetes* 2011; 60: 2720-9.
 25. Hansen JS, Pedersen BK, Xu G, Lehmann R, Weigert C, Plomgaard P. Exercise-Induced Secretion of FGF21 and Follistatin Are Blocked by Pancreatic Clamp and Impaired in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2816-25.
 26. Kruse R, Vienberg SG, Vind BF, Andersen B, Højlund K. Effects of insulin and exercise training on FGF21, its receptors and target genes in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017; 60: 2042-51.
 27. Burgomaster KA, Howarth KR, Phillips SM, Rakobowchuk M, Macdonald MJ, McGee SL, et al. Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans. *J Physiol* 2008; 586: 151-60.
 28. Gibala MJ, McGee SL. Metabolic adaptations to short-term high-intensity interval training: a little pain for a lot of gain? *Exerc Sport Sci Rev* 2008; 36: 58-63.
 29. Little JP, Jung ME, Wright AE, Wright W, Manders RJ. Effects of high-intensity interval exercise versus continuous moderate-intensity exercise on postprandial glycaemic control assessed by continuous glucose monitoring in obese adults. *Appl Physiol Nutr Metab* 2014; 39: 835-41.
 30. Hafstad AD, Lund J, Hadler-Olsen E, Höper AC, Larsen TS, Aasum E. High- and moderate-intensity training normalizes ventricular function and mechanoenergetics in mice with diet-induced obesity. *Diabetes* 2013; 62: 2287-94.
 31. Hafstad AD, Boardman NT, Lund J, Hagve M, Khalid AM, Wisløff U, et al. High intensity interval training alters substrate utilization and reduces oxygen consumption in the heart. *J Appl Physiol* 2011; 111: 1235-41.
 32. Cacho J, Sevillano J, de Castro J, Herrera E, Ramos MP. Validation of simple indexes to assess insulin sensitivity during pregnancy in Wistar and Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: E1269-76.
 33. Tanimura Y, Aoi W, Takanami Y, Kawai Y, Mizushima K, Naito Y, et al. Acute exercise increases fibroblast growth factor 21 in metabolic organs and circulation. *Physiol Rep* 2016; 4. Pii. E12828.
 34. Taniguchi H, Tanisawa K, Sun X, Higuchi M. Acute endurance exercise lowers serum fibroblast growth factor 21 levels in Japanese men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 85: 861-7.
 35. Taniguchi H, Tanisawa K, Sun X, Kubo T, Higuchi M. Endurance Exercise Reduces Hepatic Fat Content and Serum Fibroblast Growth Factor 21 Levels in Elderly Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 191-8.
 36. Hansen JS, Rutti S, Arous C, Clemmesen JO, Secher NH, Drescher A, et al. Circulating Follistatin Is Liver-Derived and Regulated by the Glucagon-to-Insulin Ratio. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 550-60.
 37. Hansen JS, Clemmesen JO, Secher NH, Hoene M, Drescher A, Weigert C, et al. Glucagon-to-insulin ratio is pivotal for splanchnic regulation of FGF-21 in humans. *Mol Metab* 2015; 4: 551-60.
 38. Markan KR, Naber MC, Ameka MK, Anderegg MD, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA, et al. Circulating FGF21 is liver derived and enhances glucose uptake during refeeding and overfeeding. *Diabetes* 2014; 63: 4057-63.
 39. Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, Koukos G, Flier JS, Maratos-Flier E. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPAR α and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metab* 2007; 5: 426-37.
 40. Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, et al. Endocrine regulation of the fasting response by PPAR α -mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab* 2007; 5: 415-25.
 41. Izumiya Y, Bina HA, Ouchi N, Akasaki Y, Kharitonov A, Walsh K. FGF21 is an Akt-regulated myokine. *FEBS Lett* 2008; 582: 3805-10.

42. Hojman P, Pedersen M, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Yfanti C, Akerstrom T, et al. Fibroblast growth factor-21 is induced in human skeletal muscles by hyperinsulinemia. *Diabetes* 2009; 58: 2797-801.
43. Sakamoto K, Arnolds DE, Ekberg I, Thorell A, Goodyear LJ. Exercise regulates Akt and glycogen synthase kinase-3 activities in human skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 319: 419-25.
44. Chavanelle V, Boisseau N, Otero YF, Combaret L, Dardet D, Montaurier C, et al. Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on glycaemic control and skeletal muscle mitochondrial function in db/db mice. *Sci Rep* 2017; 7: 204.
45. Tanajak P, Pongkan W, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Increased plasma FGF21 level as an early biomarker for insulin resistance and metabolic disturbance in obese insulin-resistant rats. *Diab Vasc Dis Res* 2018; 15: 263-9.
46. Mraz M, Bartlova M, Lacinova Z, Michalsky D, Kasalicky M, Haluzikova D, et al. Serum concentrations and tissue expression of a novel endocrine regulator fibroblast growth factor-21 in patients with type 2 diabetes and obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 369-75.
47. Huijsman E, van de Par C, Economou C, van der Poel C, Lynch GS, Schoiswohl G. Adipose triacylglycerol lipase deletion alters whole body energy metabolism and impairs exercise performance in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297: E505-13.
48. Chavez AO, Molina-Carrion M, Abdul-Ghani MA, Folli F, DeFronzo RA, Tripathy D. Circulating fibroblast growth factor-21 is elevated in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes and correlates with muscle and hepatic insulin resistance. *Diabetes Care* 2009; 32: 1542-6.
49. Fisher FM, Chui PC, Antonellis PJ, Bina HA, Kharitonov A, Flier JS, et al. Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state. *Diabetes* 2010; 59: 2781-9.
50. Hale C, Chen MM, Stanislaus S, Chinookoswong N, Hager T, Wang M, et al. Lack of overt FGF21 resistance in two mouse models of obesity and insulin resistance. *Endocrinology* 2012; 153: 69-80.
51. Slusher AL, Whitehurst M, Zoeller RF, Mock JT, Maharaj M, Huang CJ. Attenuated fibroblast growth factor 21 response to acute aerobic exercise in obese individuals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25: 839-45.
52. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012; 61: 1725-38.
53. Rodgers JT, Lerin C, Gerhart-Hines Z, Puigserver P. Metabolic adaptations through the PGC-1 alpha and SIRT1 pathways. *FEBS Lett* 2008; 582: 46-53.
54. Soyak S, Krempler F, Oberkofler H, Patsch W. PGC-1alpha: a potent transcriptional cofactor involved in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1477-88.
55. Crunkhorn S, Dearie F, Mantzoros C, Gami H, da Silva WS, Espinoza D, et al. Peroxisome proliferator activator receptor gamma coactivator-1 expression is reduced in obesity: potential pathogenic role of saturated fatty acids and p38 mitogen-activated protein kinase activation. *J Biol Chem* 2007; 282: 15439-50.
56. Kang C, O'Moore KM, Dickman JR, Ji LL. Exercise activation of muscle peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha signaling is redox sensitive. *Free Radic Biol Med* 2009; 47: 1394-400.
57. Terada S, Kawanaka K, Goto M, Shimokawa T, Tabata I. Effects of high-intensity intermittent swimming on PGC-1alpha protein expression in rat skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 2005; 184: 59-65.
58. Khalafi M, Shabkhiz F, Azali Alamdari K, Bakhtiyari A. Irisin Response to Two Types of Exercise Training in Type 2 Diabetic Male Rats. *Arak Medical University Journal* 2016; 19: 37-45.[Farsi]
59. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012; 61: 1725-38.
60. Hargreaves M, McKenna MJ, Jenkins DG, Warmington SA, Li JL, Snow RJ, et al. Muscle metabolites and performance during high-intensity, intermittent exercise. *J Appl Physiol* (1985) 1998; 84: 1687-91.
61. Iellamo F, Caminiti G, Sposato B, Vitale C, Massaro M, Rosano G, et al. Effect of High-Intensity interval training versus moderate continuous training on 24-h blood pressure profile and insulin resistance in patients with chronic heart failure. *Intern Emerg Med* 2014; 9: 547-52.
62. Ciolac EG, Bocchi EA, Bortolotto LA, Carvalho VO, Greve JM, Guimarães GV. Effects of high-intensity aerobic interval training vs. moderate exercise on hemodynamic, metabolic and neuro-humoral abnormalities of young normotensive women at high familial risk for hypertension. *Hypertens Res* 2010; 33: 836-43.
63. Motiani KK, Savolainen AM, Eskelinen JJ, Toivanen J, Ishizu T, Yli-Karjanmaa M, et al. Two weeks of moderate-intensity continuous training, but not high-intensity interval training, increases insulin-stimulated intestinal glucose uptake. *J Appl Physiol* (1985) 2017; 122: 1188-97.
64. Wallberg-Henriksson H, Holloszy JO. Contractile activity increases glucose uptake by muscle in severely diabetic rats. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1984; 57: 1045-9.
65. Richter EA, Mikines KJ, Galbo H, Kiens B. Effect of exercise on insulin action in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985) 1989; 66: 876-85.
66. Xin C, Liu J, Zhang J, Zhu D, Wang H, Xiong L, et al. Irisin improves fatty acid oxidation and glucose utilization in type 2 diabetes by regulating the AMPK signaling pathway. *Int J Obes (Lond)* 2016; 40: 443-51.
67. Bradley H, Shaw CS, Worthington PL, Shepherd SO, Cocks M, Wagenmakers AJ. Quantitative immunofluorescence microscopy of subcellular GLUT4 distribution in human skeletal muscle: effects of endurance and sprint interval training. *Physiol Rep* 2014; 2: pii: e12085.
68. Hood MS, Little JP, Tarnopolsky MA, Myslik F, Gibala MJ. Low-volume interval training improves muscle oxidative capacity in sedentary adults. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43: 1849-56.
69. Koval JA, DeFronzo RA, O'Doherty RM, Printz R, Ardehali H, Granner DK, et al. Regulation of hexokinase II activity and expression in human muscle by moderate exercise. *Am J Physiol* 1998; 274: E304-8.

Original Article

The Effect of High Intensity Interval Training on the Serum Levels of Irisin and Fibroblastic Growth Factor-21 (FGF-21), and Insulin Resistance in Obese Male Rats

Khalafi M¹, Mohebbi H¹, Karimi P²

¹Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran, ²Neuroscience Research Center (NSRC), Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I.R. Iran

e-mail: h_mohebbi@yahoo.com

Received: 11/03/2018 Accepted: 29/08/2018

Abstract

Introduction: The purpose of this study was to investigate the effects of high intensity interval training (HIIT) and moderate intensity continuous training (MICT) on irisin, FGF-21 and insulin resistance in obese male rats. **Material and Methods:** Forty male rats were divided into two groups: high-fat diet (n=32) and standard diet (n=8), for 10 weeks. After inducing obesity, eight rats from the high-fat diet group (O) and eight from the standard dietary group (C) were sacrificed, and the other obese rats were randomly divided into three groups: obesity control (OC), moderate intensity continuous training (MICT) and high intensity interval training (HIIT). The HIIT protocol, including 10 bouts of 4-minute activity with equivalent intensity of 85-90% vo₂max and 2 minute active rest periods, and the MICT protocol with equivalent intensity of 65-70% VO₂max, with covered distance matched to that of the HIIT protocol, were performed for 12 weeks and 5 sessions per week. Serum samples were collected in two steps (after completion of diet and training protocols) to measure serum levels of irisin, FGF-21, insulin and glucose by ELISA. **Results:** In the comparison of the HIIT group to the OC group, serum levels of irisin (6.43 ±0.93 ng/ml vs. 4.61±0.61 ng/ml, p=0.003) and FGF-21 (1658±206.5 ng/l vs. 1093±125.97 ng/l, P=0.007) significantly increased, while MICT had no significant effect on these two hormones (P=0.29, P=1.00 respectively). Also, when comparing both the HIIT and MICT groups to the OC group, serum levels of glucose (HIIT: 111.16±4.07 mg/dl, MICT: 117.5±1.37 mg/dl vs. 154.66±13.21 mg/dl, P=0.001, P=0.001 respectively) and insulin resistance index (HIIT: 1.96±0.20, MICT: 2.53±0.46 vs. 3.89±0.54, P=0.001, P=0.01 respectively) significantly decreased; although, serum insulin reduction (1.49±0.15 ng/ml vs. 2.14±0.43 ng/ml, P=0.018) was only significant in the HIIT group (P=0.018). **Conclusion:** It seems that both HIIT and MICT training protocols lead to improved insulin resistance in obese rats. However the increase in serum irisin and FGF-21 was significant only in the HIIT group, suggesting that exercise intensity plays an important role in regulating the secretion of these hormones.

Keywords: High-intensity interval training, Fibroblastic growth factor-21, Irisin, Insulin resistance, Obesity