

Original Paper

Effect of 12 weeks of light and heavy interval training on the level of irisin and fibroblast growth factor 21 in obese and overweight women: A clinical trial study

Mohammad Reza Hamedinia (Ph.D), Professor, Ph.D in Physiology of Sport, Department of Physical Education, University of Science and Technology, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran.

***Zeynab Firozeh (Ph.D)**, **Corresponding Author**, Ph.D in Physiology of Sport, Department of Physical Education Sports Science, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran. zfirozeh@yahoo.com ORCID ID: 0000-0002-6365-3573

Amir Hossein Haghghi (Ph.D), Associate Professor, Ph.D in Physiology of Sport, Department of Physical Education, University of Medical Sciences, Hakim Sabzevari, Sabzevar, Iran. ORCID ID: 0000-0002-7258-9737

Saeid Ramezani (M.Sc), Ph.D Candidate in Physiology of Sport, Department of Physical Education, University of Tehran, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0002-3133-3110

Abstract

Background and Objective: Increasing the cost of energy in obesity preventing and treating and reducing its complications can be achieved by stimulating the factors including Irisin and FGF21 associated with browning of the white adipose tissue. The aim of this study was to determine the effect of 12 weeks of light and heavy interval exercises on the level of irisin and FGF21 in obese and overweight women.

Methods: This clinical trial study was done on 35 overweight and obese women (39.8 ± 3.85 years old and body mass index 27.1 ± 3.37 kg/m²). The subjects were divided randomly into three groups of interval exercises including Heavy (n=12), light (n=12), and control (n=11) groups. The training program included 12 weeks of heavy and light interval exercises for 25 to 60 minutes per session and three sessions per week. Before and after the training period, irisin and FGF21 serum indices were measured for each subject.

Results: Serum level of FGF21 increased only after 12 weeks of heavy interval training ($P < 0.05$). However, there was no change in serum irisin levels after both heavy and light interval exercises. Body fat percentage, waist to hip ratio, and BMI Subjects of light and heavy interval exercises reduced and VO₂max increased significantly compared to control group ($P < 0.05$).

Conclusion: 12 weeks of low and heavy interval training without altering serum levels of irisin have a beneficial effect on increasing VO₂max and improving body composition. Also, heavy interval training has a significant increase in FGF21, Which can be effective in weight loss through the browning of white adipose tissue.

Keywords: Interval training, Obesity, Irisin, Fibroblastic growth factors

Received 11 Mar 2018

Revised 13 Oct 2018

Accepted 16 Oct 2018

Cite this article as: Mohammad Reza Hamedinia, Zeynab Firozeh, Amir Hossein Haghghi, Saeid Ramezani. [Effect of 12 weeks of light and heavy interval training on the level of irisin and fibroblast growth factor 21 in obese and overweight women: A clinical trial study]. J Gorgan Univ Med Sci. 2019 Spring; 21(1): 7-14. [Article in Persian]

اثر ۱۲ هفته تمرینات تناوبی سنگین و سبک بر سطح آیریزین و عامل رشد فیروبلاست ۲۱ در زنان چاق و دارای اضافه وزن: یک مطالعه کارآزمایی بالینی

دکتر محمدرضا حامدی نیا، استاد فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران.

ORCID ID: 000-0002-6365-3573

* دکتر زینب فیروزه، دکتری فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران.

ORCID ID: 0000-0002-7258-9737

دکتر امیرحسین حقیقی، دانشیار فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران.

ORCID ID: 0000-0002-3133-3110

سعید رضانی، دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: افزایش هزینه انرژی در پیشگیری و درمان چاقی و کاهش عوارض آن می‌تواند از طریق تحریک عوامل مرتبط با قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید صورت گیرد که آیریزین و $FGF21$ از جمله این عوامل هستند. این مطالعه به منظور تعیین اثر ۱۲ هفته تمرینات تناوبی سنگین و سبک بر سطح آیریزین و عامل رشد فیروبلاست ۲۱ ($FGF21$) زنان چاق و دارای اضافه وزن انجام شد.

روش بررسی: این کارآزمایی بالینی روی ۳۵ زن دارای اضافه وزن و چاق (سن 39.8 ± 3.08 سال و شاخص توده بدن 27.1 ± 2.37 کیلوگرم بر مترمربع) از بین شرکت کنندگان در فراخوان انجام شد. شرکت کنندگان به‌طور تصادفی ساده در سه گروه تمرین تناوبی سنگین (۲ نفر)، تمرین تناوبی سبک (۲ نفر) و گروه کنترل (۱۱ نفر) قرار گرفتند. برنامه تمرینی شامل ۱۲ هفته تمرینات تناوبی سنگین و سبک به مدت ۲۵ تا ۶۰ دقیقه در هر جلسه و سه جلسه در هفته بود. قبل و بعد از دوره تمرینی برای اندازه‌گیری شاخص‌های آیریزین و $FGF21$ سرمی از همه آزمودنی‌ها در حالت ناشتا خونگیری شد.

یافته‌ها: سطح $FGF21$ سرمی تنها پس از ۱۲ هفته تمرین تناوبی سنگین در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت ($P < 0.05$). در حالی که تغییری در سطح آیریزین سرمی متعاقب هر دو نوع تمرین تناوبی سنگین و سبک در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نشد. همچنین درصد چربی بدن، نسبت دور کمر به دور لگن و BMI آزمودنی‌های گروه‌های تمرین تناوبی سبک و سنگین در مقایسه با گروه کنترل کاهش آماری معنی‌داری یافتند ($P < 0.05$). VO_{2max} دو گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل افزایش آماری معنی‌داری نشان داد ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: ۱۲ هفته تمرین تناوبی سبک و سنگین بدون تغییر در سطح سرمی آیریزین، تاثیر مطلوبی بر افزایش VO_{2max} و بهبود ترکیب بدن داشت. همچنین تمرین تناوبی سنگین باعث افزایش معنی‌دار $FGF21$ می‌شود که می‌تواند از طریق قهوه‌ای کردن بافت چربی سفید در کاهش وزن موثر باشد.

کلید واژه‌ها: تمرین تناوبی، چاقی، آیریزین، عوامل رشدی فیروبلاست

* نویسنده مسؤول: دکتر زینب فیروزه، پست الکترونیکی zfirozeh@yahoo.com

نشانی: سبزوار، توحید شهر، دانشگاه حکیم سبزواری، دانشکده علوم ورزشی، کد پستی ۹۶۱۷۸۳۶۷۷۸، تلفن ۰۵۱-۴۴۰۱۲۷۶۵، شماره ۴۴۰۱۲۷۵۳

وصول مقاله: ۱۳۹۶/۱۲/۲۰، اصلاح نهایی: ۱۳۹۷/۷/۲۱، پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۷/۲۴

مقدمه

چاقی به‌عنوان یک بیماری همه‌گیر در سال‌های اخیر در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه برجسته شده است. تبدیل بافت چربی سفید به بافت چربی قهوه‌ای یک راه‌حل برای افزایش هزینه انرژی و مقابله با چاقی است. بافت چربی قهوه‌ای (brown adipose tissue: BAT) برای تولید گرما و حمایت پستانداران از سرما توسعه یافته است و یک بافت مهم در هدر دادن انرژی و تولید گرما از طریق پروتئین غیرجفتی یک (uncoupling protein 1: UCP-1) است (۱). علاوه بر سرما و تحریک آدرنرژیک، تحریک هورمونی هم می‌تواند قهوه‌ای شدن

را تحریک کند (۲ و ۳). یکی از این هورمون‌ها آیریزین است. این هورمون اولین بار به‌عنوان یک مایوکاین وابسته به هم فعال کننده آلفای گیرنده گامای تکثیرکننده پراکسی زوم (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-Alpha) (PGC1) شناخته شد که باعث القا توسعه چربی شبه‌قهوه‌ای در بافت چربی سفید می‌شود. PGC-1 با القا بیان UCP1 و آنزیم‌های کلیدی زنجیره تنفسی میتوکندریایی، گرم‌زایی را تنظیم می‌کند (۴). آیریزین به‌عنوان یک ادیوکاین و یک مایوکاین طی فعالیت ورزشی در خون آزاد شده، به بافت چربی انتقال یافته، به سطح سلول‌های چربی سفید متصل می‌شود. متابولیسم انرژی را تنظیم نموده و باعث قهوه‌ای شدن سلول‌های چربی سفید با تحریک بیان

ندارد (۱۵). اگرچه در رابطه با اهمیت فعالیت بدنی اجماع عمومی وجود دارد؛ اما نوع تمرین بهینه به منظور کاهش وزن و توسعه سلامتی هنوز روشن نیست (۱۶). Segsworth بیان کرد احتمالاً بین تمرینات ورزشی، تمرین تناوبی شدید بیشترین اثر را در افزایش میزان FGF21 پلازما دارد (۱۱). با توجه به عدم تشابه یافته‌ها به دلیل استفاده از روش‌های تمرینی مختلف و همچنین استفاده از تمرینات تناوبی به عنوان تمریناتی مؤثر در پیشگیری و درمان چاقی (۱۶)، لزوم بررسی اثر شدت‌های مختلف این نوع تمرینات بر سطح آیریزین و FGF 21 احساس می‌گردد. لذا این مطالعه به منظور تعیین اثر ۱۲ هفته تمرینات تناوبی سنگین و سبک بر سطح آیریزین و عامل رشد فیبروبلاست ۲۱ (FGF21) زنان چاق و دارای اضافه وزن انجام گردید.

روش بررسی

این کارآزمایی بالینی روی ۳۵ زن دارای اضافه وزن و چاق (سن ۳۹/۸±۳/۵۸ سال و شاخص توده بدن ۲۷/۱±۳/۳۷ کیلوگرم بر مترمربع) از بین شرکت کنندگان در فراخوان در سالن ورزشی شهرستان بجنورد طی سال ۱۳۹۶ انجام شد.

مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق (IR.HSU.REC.1397.002) دانشگاه حکیم سبزواری قرار گرفت. همچنین کد ثبت را از مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT20180714040464N1) دریافت نمود.

جامعه آماری شامل زنان چاق و دارای اضافه وزن شهر بجنورد بودند که به‌وسیله فراخوانی در پارک‌ها و مراکز عمومی برای شرکت در تحقیق دعوت شدند.

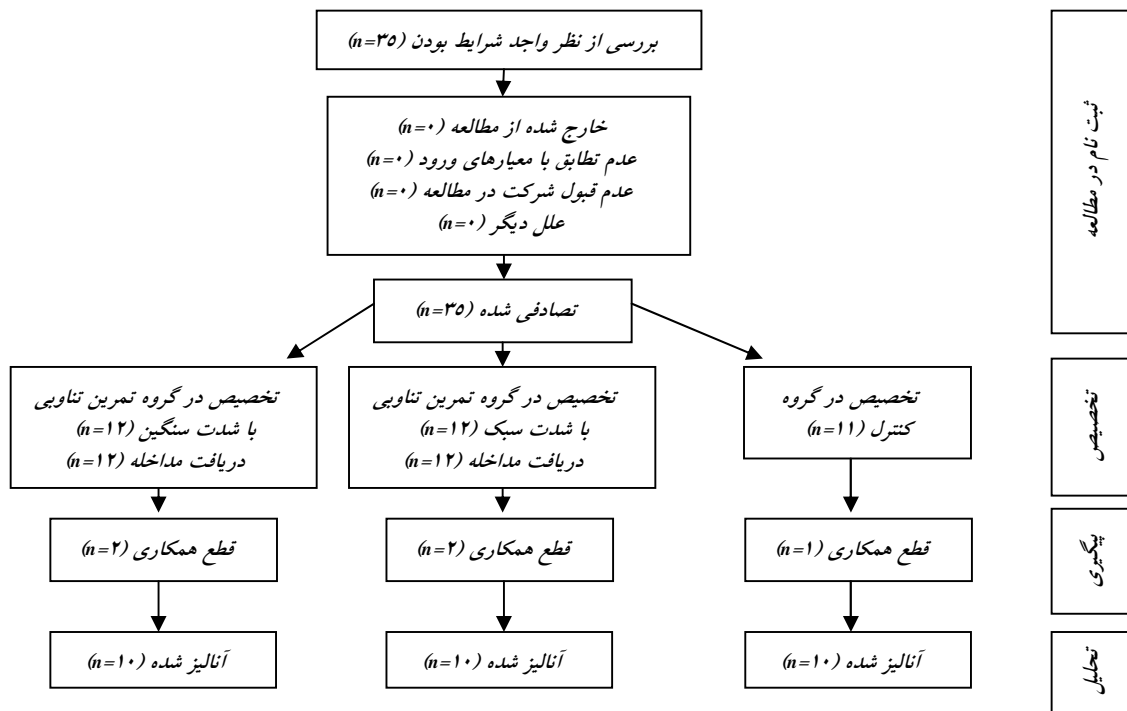
معیارهای ورود به مطالعه شامل زنان دارای اضافه وزن یا چاقی (داشتن نمایه توده بدنی بیش از ۲۵ کیلوگرم بر مترمربع)، دامنه سنی ۳۵-۴۵ سال و نداشتن فعالیت بدنی منظم در شش ماه گذشته بودند. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل استفاده از دارو یا تغییر رژیم غذایی، ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی و یائسگی و غیبت بیش از سه جلسه و ایجاد مشکلات جسمی حاد در حین تمرینات که می‌توانست برای سلامت فرد خطرناک باشد؛ بودند.

بعد از انتخاب آزمودنی‌ها در یک جلسه به افراد اطلاعات لازم در خصوص چگونگی اجرای پژوهش داده شد و نکات مورد توجه و مهم در خصوص نحوه تغذیه (تغییر ندادن رژیم غذایی) و مصرف دارو (مثل عدم استفاده از داروهای چربی خون) برای افراد شرح داده شد. سپس آنان فرم رضایت‌نامه کتبی آگاهانه شرکت در مطالعه را تکمیل نمودند. از بین زنان مورد مطالعه ۷ نفر چاق بودند و ۲۸ نفر اضافه وزن داشتند.

زنان به‌طور تصادفی ساده و طبقه‌ای در سه گروه تمرین تناوبی با شدت سبک (۱۲ نفر)، تمرین تناوبی با شدت سنگین (۱۲ نفر) و

UCP1 می‌شود. ورزش بیان PGC-1 را افزایش می‌دهد که این ماده باعث تحریک بیان FNDC5 (fibronectin type III domain containing 5) شده که در اثر تجزیه FNDC5، هورمون آیریزین تولید می‌شود (۵). اگرچه اهمیت آیریزین ناشی از ورزش به عنوان هدف درمانی برای چاقی به‌خوبی شناخته شده؛ اما تغییرات سطح آیریزین گردش خون به دنبال انواع مختلف تمرین به‌طور کامل شناخته نشده است (۷۶). شدت، مدت و نوع ورزش بر غلظت آیریزین تاثیر متفاوت نشان داده است. به طوری که تمرین‌های ورزشی کوتاه‌مدت، تمرین مقاومتی و تمرین با شدت بالا در مقایسه با ورزش کم شدت و هوایی، اثر بیشتری بر افزایش مقدار آیریزین نشان داده است (۹۰۸). از طرف دیگر تاثیر ورزش‌های طولانی مدت بر غلظت آیریزین هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است و دارای ابهامات فراوانی است (۹). در این رابطه Boström و همکاران افزایش دو برابری آیریزین گردش خون را بعد از ۱۰ هفته تمرین استقامتی در انسان‌ها مشاهده کردند (۵). در حالی که Huh و همکاران بعد از هشت هفته تمرین دوی سرعتی اینتروال در ۱۵ زن جوان (۷) و Pekkala و همکاران (۱۰) نیز بعد از ۲۱ هفته تمرین ترکیبی استقامتی و قدرتی در ۹ مرد میانسال دارای اضافه وزن، افزایشی در آیریزین مشاهده نکردند. از طرفی Norheim و همکاران بعد از ۱۲ هفته تمرین ترکیبی مقاومتی - استقامتی در سطح آیریزین ۲۶ مرد میانسال دارای اضافه وزن کاهش مشاهده کردند (۹). همچنین Tsuchiya و همکاران بیان کردند اثر تمرین تناوبی با شدت‌های مختلف بر میزان آیریزین سرمی هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است (۸).

یکی دیگر از هورمون‌هایی که با تحریک بیان ژن UCP1، فعالیت چربی قهوه‌ای را القا می‌کند؛ عامل رشدی فیبروبلاست ۲۱ (FGF21: fibroblast growth factor 21) است. این هورمون بیشتر در کبد ساخته می‌شود و می‌تواند بیان PGC1 را تحریک کند. این عمل نقش کلیدی FGF 21 را در میانجی‌گری گلوکونئوز، اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد، بیوژنز میتوکندریایی در بافت چربی سفید و قهوه‌ای شدن این بافت نشان می‌دهد (۱۱). ارتباط بین ورزش و FGF21 به‌طور گسترده بررسی نشده و اثر فعالیت‌های مختلف ورزشی بر FGF21 ناهمسو و نیازمند مطالعه بیشتر است (۱۱). افزایش سطح FGF21 با فعالیت بدنی روزانه در انسان‌های سالم مرتبط است (۱۲). در مطالعه Scalzo و همکاران سطح پلاسمایی FGF21 قبل و بعد از سه هفته تمرین تناوبی شدید در مردان جوان کاهش یافت (۱۳). در مقابل در تحقیق Cuevas-Ramos و همکاران دو هفته تمرین تناوبی شدید باعث افزایش FGF-21 در زنان سالم شد (۱۴). از طرفی Besse-Patin و همکاران نشان دادند که هشت هفته تمرین استقامتی سه جلسه در هفته بر سطح سرمی FGF21 مردان دارای اضافه وزن و چاق اثری



شکل ۱: نمودار کارآزمایی بالینی

انسانی (ساخت چین کمپانی EASTBIOPHARM) تهیه شده از شرکت سینا اصفهان با حساسیت آیریزین ۰/۰۲۳ میکوگرم در میلی لیتر و FGF21 ۲/۴۹ میکوگرم در میلی لیتر اندازه گیری گردید. شرکت کنندگان در مطالعه در دو مرحله، پیش از شروع پروتکل پژوهشی و پس از ۱۲ هفته در محل تمرین حاضر شدند و وزن، قد و نسبت دور کمر به دور باسن آنها اندازه گیری شد. شاخص توده بدنی آزمودنی ها از تقسیم وزن بر حسب کیلوگرم بر مجذور قد بر حسب متر محاسبه شد.

برای گروه کنترل مداخله ای صورت نگرفت.

در گروه های مداخله برنامه تمرینی شامل ۱۲ هفته تمرین تناوبی با شدت های سبک و سنگین، با تواتر سه جلسه در هفته بود. مدت جلسه های تمرینی از ۲۵ دقیقه در جلسه اول شروع و به ۶۰ دقیقه در جلسه آخر رسید. گروه های تمرین با شدت سنگین ۷۷-۹۳ درصد حداکثر ضربان قلب و شدت سبک ۶۳-۵۰ درصد حداکثر ضربان قلب به تمرین پرداختند (۱۸). مدت هر وهله تمرین دویدن در گروه تمرین با شدت سنگین یک دقیقه و استراحت بین وهله ها دو دقیقه بود. تعداد وهله ها از پنج وهله در هفته اول با افزایش یک وهله تمرینی در هر هفته، به ۱۶ وهله در هفته دوازدهم رسید. همچنین در گروه تمرین با شدت سبک مدت فعالیت دو دقیقه و استراحت بین وهله ها یک دقیقه بود. در هر جلسه تمرین ۱۰ دقیقه گرم کردن و ۱۰ دقیقه سرد کردن صورت گرفت که شامل پیاده روی بسیار سبک و سپس انجام حرکات کششی عضلات اصلی بود. لازم به ذکر است

کنترل (۱۱ نفر) قرار گرفتند. در حین اجرای برنامه تمرینی، تعدادی از آزمودنی ها به دلیل مشکلاتی از قبیل درد شدید زانو، درد عضلانی، به هم ریختگی عادت ماهیانه و خونریزی شدید از ادامه برنامه تمرینی انصراف دادند. از هر گروه مداخله دو نفر به دلایل ذکر شده از مطالعه حذف شدند. در پایان تمرینات نیز یک نفر از گروه کنترل به علت عدم تمایل برای خونگیری مجدد از مطالعه حذف شد (شکل یک).

اندازه گیری نسبت دور کمر به دور باسن (WHR) با استفاده از متر نواری انجام شد. کنترل ضربان قلب آزمودنی ها توسط ضربان سنج پلار مدل (پوکس ۱۰۰۰، ساخت ژاپن) انجام شد. برای برآورد درصد چربی بدن آزمودنی ها، از ابزاری به نام کالیبر و از شیوه سه نقطه ای Jackson و Pollock (۱۷) استفاده شد. برای اندازه گیری VO_{2max} از آزمون پیاده روی راکپورت استفاده شد. برای بررسی آیریزین و FGF21 نمونه های خونی ۴۸ ساعت قبل از شروع مطالعه و ۴۸ ساعت پس از ۱۲ هفته تمرین در ساعت ۹-۸ صبح بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی در آزمایشگاه تخصصی جمع آوری گردید. ۱۰ میلی لیتر خون از ورید بازویی جمع آوری و پس از لخته شدن در محیط آزمایشگاه، برای جداسازی سرم به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. سپس سرم به منظور ارزیابی آیریزین و FGF21 در دمای ۲۸- درجه سانتی گراد نگهداری شد. مقادیر آیریزین سرم و FGF21 به روش الایزای ساندویچی با استفاده از کیت های پژوهشی مخصوص نمونه های

جدول ۱: تغییرات شاخص‌های ترکیب بدن، VO_2max ، آیریزین و $FGF21$ در مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون گروه‌های تمرینی و گروه کنترل

متغیرها	گروه‌ها	میانگین و انحراف معیار		P بین گروهی		P درون گروهی	درصد تغییر
		قبل	بعد	قبل	بعد		
BMI (kg/m ²)	مداخله ۱	۲۷/۱±۱/۳۷	۲۵/۳±۱/۳۹ *			۷۷/۷۸	۰/۰۰۱ #
	مداخله ۲	۲۹/۵±۲/۵۰	۲۷/۳±۲/۲۰ *	۰/۱۱	۶/۰۷	۴۷/۱۳	۰/۰۰۱ #
	کنترل	۲۸/۷±۲/۰۵	۲۸/۸±۲/۰۹	۰/۰۰۲ #		۰/۱۸	۰/۶۷۸
WHR	مداخله ۱	۰/۸۳±۰/۰۲	۰/۸۱±۰/۰۲ *			۲۵/۱۸	۰/۰۰۱ #
	مداخله ۲	۰/۸۴±۰/۰۴	۰/۸۱±۰/۰۴ *	۰/۲۹۰	۳/۷۷	۸/۱۳	۰/۰۰۱ #
	کنترل	۰/۸۶±۰/۰۴	۰/۸۶±۰/۰۴	۰/۰۱۰ #		۰/۱۳	۰/۷۲۶
VO ₂ max ml/kg.min	مداخله ۱	۳۸/۳±۳/۶۵	۴۱/۵±۲/۷۹ *			۷۹/۳۴	۰/۰۰۱ #
	مداخله ۲	۳۲/۵±۵/۸۴	۳۴/۷±۵/۱۶ *	۰/۰۰۲ #	۳/۰۷۶	۳۲/۰۰	۰/۰۰۱ #
	کنترل	۳۱/۸±۳/۶۱	۳۱/۴±۳/۱۶	۰/۰۰۱ #		۱/۱۶	۰/۳۰۹
درصد چربی بدن	مداخله ۱	۳۶/۹±۱/۸۷	۳۳/۵±۱/۶۹ *			۱۹۷/۰۴	۰/۰۰۱ #
	مداخله ۲	۳۳/۷±۲/۶۲	۳۴/۵±۴/۲۰ *	۰/۸۴۱	۵/۶۱	۱۴۴/۰۹	۰/۰۰۱ #
	کنترل	۳۷/۹±۲/۶۲	۳۷/۹±۲/۱۸	۰/۰۰۳ #		۰/۱۳	۰/۷۲۳
آیریزین (pg/ml)	مداخله ۱	۴/۸۶±۱/۴۵	۴/۸۱±۱/۵۲			۰/۰۸	۰/۷۷۵
	مداخله ۲	۶/۹۶±۱/۳۴	۷/۳۱±۱/۵۷	۰/۰۳۳ #	۳/۲۳	۱/۶۹	۰/۲۲۶
	کنترل	۵/۸۳±۲/۷۵	۵/۹۰±۲/۷۱	۰/۴۱۰		۰/۵۶	۰/۴۷۱
FGF21 (pg/ml)	مداخله ۱	۴۲/۶±۵۱/۵	۵۱/۰±۵۸/۴ **			۱/۰۷۵	۰/۰۰۱ #
	مداخله ۲	۷۷/۵±۲۳۹/۶	۹۵۳/۷±۴۶۳/۲	۰/۰۰۱ #	۲/۲۱	۳/۷۱	۰/۰۸۶
	کنترل	۷۲۶/۲±۳۹۳/۲	۷۲۹/۳±۳۸۵/۷	۰/۱۰۱		۰/۴۴	۰/۵۲۲

گروه مداخله اول: تمرینات تناوبی سنگین، گروه مداخله دوم: تمرینات تناوبی سبک
* تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل و پیش‌آزمون؛ ** تفاوت معنی‌دار نسبت به پیش‌آزمون؛ # $P < 0/05$

آماري معنی‌داری یافت ($P < 0/010$). علاوه بر این تفاوت آماری معنی‌داری بین سطح سرمی آیریزین و $FGF21$ گروه‌های تحقیق در پس‌آزمون در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نشد. بعد از ۱۲ هفته تمرین تناوبی سنگین و یا سبک، شاخص‌های وزن بدن، نسبت دور کمر به دور باسن و نمایه توده بدنی در هر سه گروه مورد مطالعه نسبت به پیش‌آزمون کاهش آماری معنی‌دار و شاخص VO_2max افزایش آماری معنی‌داری یافت ($P < 0/001$). علاوه بر این تفاوت آماری معنی‌داری بین مقادیر نمایه توده بدنی ($P < 0/002$)، درصد چربی بدن ($P < 0/003$)، نسبت دور کمر به دور باسن ($P < 0/010$) و VO_2max ($P < 0/001$) گروه‌های مداخله و کنترل در پس‌آزمون مشاهده شد؛ اما تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه مداخله یافت نشد.

بحث

با توجه به نتایج این مطالعه سطح سرمی آیریزین در گروه‌های تمرینی تغییر آماری معنی‌داری نشان نداد. نتایج این پژوهش با نتایج برخی از محققین هم‌خوانی داشت (۷ و ۱۰ و ۲۱-۱۸). هم راستا با نتایج مطالعه حاضر Kurdiava و همکاران (۲۲)، بیان کردند که ۱۲ هفته تمرین ترکیبی در مردان دارای اضافه وزن و چاق منجر به افزایش در FNDC5 و آیریزین نشد. هرچند باعث افزایش شش برابری بیان PGC-1 شد. آنها بیان کردند افزایش سطح آیریزین در عضلات محدود می‌شود و به نوع فیبر عضلانی و موقعیت تمرینی وابسته است. همچنین اظهار داشتند که عدم تغییر

که تمرینات در سالن ورزشی انجام گردید. برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. برای تحلیل داده‌ها از آزمون آنووا با اندازه‌گیری مکرر برای بررسی تغییرات درون گروهی، از آزمون MANOVA برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها زمانی که اختلاف نمونه‌ها در پیش‌آزمون معنی‌دار نبود و از آزمون ANCOVA برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها زمانی که اختلاف نمونه‌ها در پیش‌آزمون معنی‌دار بود؛ استفاده شد. همچنین از آنووا اختلافات پیش‌آزمون و پس‌آزمون برای بررسی اختلافات بین گروهی VO_2max ، زمانی که همبستگی شیب رگرسیون در آنکوا وجود نداشت و از آزمون تعقیبی LSD استفاده شد. تحلیل داده‌ها توسط نرم‌افزار آماری SPSS-23 در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ انجام شد.

یافته‌ها

نتایج متغیرهای مورد مطالعه در جدول یک آمده است. در مرحله پیش‌آزمون، تفاوت آماری معنی‌داری بین درصد چربی بدن، نسبت دور کمر به دور باسن و نمایه توده بدنی آزمودنی‌های گروه‌های مورد مطالعه مشاهده نشد. اختلاف آماری معنی‌داری بین سطح پایه VO_2max ($P < 0/002$)، آیریزین ($P < 0/033$) و $FGF21$ ($P < 0/010$) وجود داشت. بعد از ۱۲ هفته تمرین تناوبی سنگین و یا سبک، سطح آیریزین سرمی در مقایسه با گروه کنترل تغییر آماری معنی‌داری نیافت؛ اما $FGF21$ (۱۹/۳۸ درصد) تنها متعاقب تمرین تناوبی سنگین افزایش

آیریزین در گردش رخ نداده است. نتایج این پژوهش با نتایج برخی از پژوهشگران همخوانی نداشت. Boström و همکاران در پژوهشی اثر ده هفته تمرین استقامتی با شدت ۶۵ درصد VO_{2max} را بر سطح سرمی آیریزین بررسی و گزارش کردند که میزان آیریزین سرم در این افراد دو برابر شده است. همچنین این محققین نشان دادند که سه هفته تمرین استقامتی دوییدن روی تردمیل در موش‌ها، میزان آیریزین سرم را تا شش برابر افزایش داده است (۵). با توجه به این که نوع تمرین در پژوهش حاضر تناوبی بود؛ نتایج متفاوت در رابطه با اثرگذاری تمرینات بدنی بر سطح سرمی آیریزین می‌تواند به علت تفاوت در نوع تمرین به کار رفته در پژوهش‌ها باشد. به‌طور مثال پروتکل‌های تمرین مقاومتی در افزایش غلظت آیریزین سرم، مؤثرتر از تمرین هوازی بوده‌اند. شاید به این دلیل که در این نوع تمرین (مقاومتی)، آسیب عضلانی بیشتر است. زیرا یک همستگی مثبت میان غلظت سرمی آیریزین و تولید مارکرهای آسیب عضلانی مانند لاکتات و کراتین کیناز گزارش شده است (۲۵). از دیگر دلایل نتایج متفاوت در رابطه با اثرگذاری تمرینات بدنی بر سطح سرمی آیریزین می‌توان تفاوت در شدت و مدت دوره تمرینی، تفاوت‌های فردی و وراثتی و نیز تفاوت در وضعیت جسمانی آزمودنی‌ها، وزن بدن، سن، جنسیت، مقادیر توده عضلانی، مقادیر چربی قهوه‌ای، تفاوت در مدت زمان ذخیره‌سازی نمونه‌های سرم اشاره کرد (۲۰).

در پژوهش حاضر سطح FGF21 سرم بین گروه‌های تمرینی تغییر معنی‌داری نداشت. مقادیر انحراف معیار متفاوت در دو گروه تمرینی و اختلاف معنی‌دار مقادیر پیش‌آزمون در گروه‌های مستقل، نشان‌دهنده وجود تفاوت‌های وراثتی در مورد شاخص FGF21 است. از این رو تعداد کم نمونه‌ها می‌تواند در عدم تغییر مقادیر پس‌آزمون بین گروهی نقش داشته باشد. در گروه تمرین تناوبی سنگین افزایش معنی‌داری نسبت به پیش‌آزمون مشاهده شد. هم‌راستا با این نتیجه، دلویی و همکاران نشان دادند که هشت هفته تمرین هوازی با ۶۰ تا ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه به مدت ۳۰ تا ۴۵ دقیقه در زنان چاق، باعث افزایش سطح FGF21 سرم می‌شود (۲۶). Cuevas-Ramos و همکاران نیز به این نتیجه رسیدند که دو هفته تمرین هوازی، پنج بار در هفته با شدت ۸۵ درصد حداکثر ضربان قلب به مدت ۳۰ دقیقه روی زنان جوان سالم، موجب افزایش معنی‌دار FGF21 شده است (۱۴). همچنین توفیقی و همکاران افزایش معنی‌داری را در غلظت سرمی FGF21 ۲۰ زن چاق و غیرفعال بعد از هشت هفته تمرینات تناوبی شدید (با شدت ۹۰ درصد ضربان قلب ذخیره به مدت چهار دقیقه و استراحت فعال باشد) ۵۰ تا ۶۰ درصد ضربان قلب ذخیره به مدت دو دقیقه) مشاهده کردند (۲۷). از سوی دیگر Besse-Patin و همکاران پس از هشت هفته

آیریزین می‌تواند به علت عواملی مانند SMAD3 (SMAD Family Member 3) باشد که بیان و شکسته شدن FNDC5 را سرکوب می‌کند. بنابراین عدم تغییر نوع تار و فعالیت مسیر SMAD3 و تاثیر این عوامل بر ترشح آیریزین می‌تواند یکی از مکانیسم‌های پیشنهادی عدم تغییر آیریزین در پژوهش ما باشد که به علت محدودیت تحقیق، نوع تار قبل و پس از تمرینات سنجیده نشد. در مطالعه دیگر، شیروانی و اصلانی مشاهده کردند که هشت هفته تمرین تناوبی شدید یا هشت هفته تمرین تداومی متوسط، در موش‌های صحرائی نر سالم دارای اضافه وزن تاثیری بر میزان آیریزین سرم ندارد. هرچند بیان ژن PGC-1 افزایش نشان داد (۱۹). Hecksteden و همکاران با بررسی ۲۶ هفته تمرین ایروبیکی با ۶۰ درصد ضربان قلب ذخیره و ۲۶ هفته تمرین مقاومتی در افراد ۳۰ تا ۶۰ سال، تغییری در میزان آیریزین مشاهده نکردند. همچنین بین گروه‌ها از نظر میزان آیریزین تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. این محققین تخریب آیریزین ناشی از طولانی بودن دوره انجماد نمونه‌های سرم را به عنوان عامل اصلی اثرگذار بر نتیجه پژوهش خود بیان کردند (۲۰). این محققین دلیل عدم تاثیر تمرین‌ها بر میزان آیریزین سرم را ناشی از اختلال عملکردی پروتئین‌های FNDC5 تولیدی دانستند. زیرا در پژوهشی در انسان با وجود افزایش تولید پروتئین FNDC5 ناشی از فعالیت ورزشی، ۹۹ درصد پروتئین‌ها به دلیل نداشتن طول کافی، فاقد عملکرد بودند (۲۳).

Pekkala و همکاران نیز به این نتیجه رسیدند که ۲۱ هفته تمرین استقامتی منجر به افزایش بیان FNDC5 عضله اسکلتی نمی‌شود و عواملی غیر از FNDC5 ممکن است در تنظیم رونویسی بیان ژن PGC-1 و ترشح آیریزین نقش داشته باشد (۱۰). حکیمی و عطارزاده نشان دادند که هشت هفته تمرین هوازی با وجود کاهش معنی‌دار وزن، شاخص توده بدنی و درصد چربی بدن، با عدم تغییر معنی‌دار آیریزین سرمی همراه بوده است (۲۱) که مشابه با پژوهش حاضر است. براساس پژوهش‌های Timmons و همکاران، افزایش پیش‌سازهای آیریزین مانند FNDC5 پس از فعالیت بدنی، تنها در افراد مسن مشاهده شده است (۲۴). با توجه به دامنه سنی افراد شرکت‌کننده در پژوهش حاضر، شاید بتوان یک دلیل عدم معنی‌داری تغییرات سطح آیریزین و کاهش آن را سن افراد شرکت‌کننده دانست. در مطالعه Raschke و همکاران گزارش شد که ۱۱ هفته تمرین استقامتی و تمرین مقاومتی در هر دو گروه تمرینی، اثر معنی‌داری بر سطح FNDC5 mRNA ندارد. در صورتی که در این افراد، تمایز سلول‌های چربی سفید از سلول‌های چربی قهوه‌ای مشاهده شده است (۲۳). با توجه به این که در پژوهش حاضر، بیوپسی بافت عضلانی انجام نشد؛ ممکن است تبدیل بافت چربی سفید به بافت چربی قهوه‌ای اتفاق افتاده باشد؛ ولی تغییری در

سازوکاری در جهت افزایش FGF21 باشد (۱۴). در پژوهش حاضر غلظت FFA اندازه‌گیری نشد. از این رو نمی‌توان در این مورد با اطمینان بحث کرد. اگرچه FFA در این تحقیق اندازه‌گیری نشد؛ به نظر می‌رسد کاهش درصد چربی مشاهده شده یک شاخص غیر مستقیم برای افزایش FFA است که لیپولیز بافت چربی را نشان می‌دهد (۲۶). فعالیت مسیر پیام‌رسانی P13/AKT ناشی از انقباض عضلانی مکانیسم دیگری است که می‌تواند موجب افزایش غلظت عضلانی FGF21 شود (۱۲).

در این پژوهش، به افراد توصیه‌هایی در خصوص عدم تغییر رژیم غذایی ارائه شد؛ اما کنترل دقیق رژیم غذایی افراد مورد توجه قرار نگرفت. از دیگر محدودیت‌های تحقیق حاضر می‌توان به عدم بررسی مقادیر FND5 عضلانی (از طریق بیوپسی) اشاره کرد.

تفاوت‌های فردی در مورد فاکتورهای آیریزین و FGF21 سرم در این مطالعه کاملاً آشکار بود. لذا انجام مطالعات بیشتر در زمینه پاسخ این عوامل با تعداد آزمودنی‌های بیشتر مورد نیاز است. همچنین از آنجایی که از آزمودنی‌های چاق و دارای اضافه‌به‌طور تصادفی در گروه‌ها استفاده شده بود؛ بهتر است برای بررسی دقیق‌تر نتایج این گونه مطالعات از روش همگن‌سازی افراد چاق در گروه‌ها استفاده گردد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که ۱۲ هفته تمرین تناوبی سنگین می‌تواند سطح سرمی FGF21 را به‌طور معنی‌داری افزایش دهد. اثری که در گروه تمرین تناوبی سبک و کنترل دیده نشد. همچنین شدت‌های مختلف تمرینات تناوبی نتوانست تغییر معنی‌داری در سطح سرمی آیریزین ایجاد کند؛ اما آثار مطلوبی بر ترکیب بدن و VO_{2max} داشت. بنابراین افزایش سطح FGF21 ناشی از تمرینات تناوبی سنگین به عنوان یکی از مکانیسم‌های قهوه‌ای‌کننده بافت چربی سفید، می‌تواند در کاهش و کنترل وزن زنان چاق و دارای اضافه‌وزن نقش موثری ایفا نماید.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه خانم زینب فیروزه برای اخذ درجه دکتری در رشته تربیت بدنی - فیزیولوژی از دانشکده تربیت بدنی دانشگاه حکیم سبزواری بود. بدین وسیله از همه کسانی که ما را در اجرای این مطالعه یاری نمودند؛ سپاسگزار می‌نمایم.

References

1. 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. doi: 10.1146/annurev-physiol-021113-170252
2. Sepa-Kishi DM, Ceddia RB. Exercise-mediated effects on white and brown adipose tissue plasticity and metabolism. *Exerc Sport Sci Rev*. 2016 Jan; 44(1): 37-44. doi:

تمرین استقامتی (سه جلسه در هفته، دویدن یا دوچرخه سواری، ۶۰-۴۵ دقیقه) تغییر معنی‌داری در سطح FGF21 پلاسمای مردان چاق غیردیابتی مشاهده نکردند (۱۵). همچنین چراغ بیرجندی و همکاران بعد از شش هفته تمرین تناوبی شدید (دویدن با تکرارهای ۳۰ ثانیه‌ای همراه با ۳۰ ثانیه استراحت) تغییر معنی‌داری در مقادیر FGF21 سرم ۴۰ مرد جوان، غیرفعال و دارای اضافه‌وزن و چاق مشاهده نکردند (۲۸). Kong و همکاران نیز نشان دادند که ۲۰ جلسه HIIT (۶۰ تکرار ۸ ثانیه‌ای با ۱۲ ثانیه استراحت) طی ۵ هفته در مقادیر FGF21 سرم زنان چاق تغییر معنی‌داری ایجاد نمی‌کند (۲۹). وجود اختلاف در نتایج می‌تواند در نتیجه اختلاف در گروه‌ها، تعداد شرکت‌کننده‌ها، شدت و مدت تمرین، جنسیت، سن و اختلاف زمانی آخرین جلسه ورزشی با نمونه‌گیری خونی باشد (۲۷). از آنجایی که در پژوهش ما تمرین تناوبی سنگین در مقایسه با سبک توانست مقادیر پس‌آزمون FGF21 را به‌طور معنی‌داری تغییر دهد؛ احتمالاً شدت تمرین می‌تواند عامل مهمی در افزایش سرمی FGF21 باشد. با این وجود مکانیسم‌های دخیل در افزایش FGF21 ناشی از تمرین تناوبی سنگین کاملاً آشکار نیست (۱۱). یکی از مکانیسم‌های پیشنهادی، بیان و فعالیت پروتئین کیناز فعال شده توسط AMP (AMP-activated protein kinase: AMPK) است که منجر به فعالیت مسیرهای متابولیکی تولیدکننده ATP شده و از انجام واکنش‌های آنابولیک جلوگیری می‌کند. از این رو پیام‌رسانی AMPK باعث تنظیم اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد و عضله اسکلتی و همچنین بیورژن میتوکندریایی می‌شود (۳۰). نشان داده شده است که سطح پلاسمایی اسیدهای چرب آزاد سیگنال عمده برای افزایش غلظت FGF21 است. چرا که با تزریق اسیدچرب سطح سرمی FGF21 افزایش یافته است. بنابراین در تنظیم سیگنال مناسب برای افزایش بیان ژن FGF21، غلظت بالای FFA مورد نیاز است (۳۱). از طرفی فعالیت AMPK باعث فعالیت گیرنده آلفای فعال‌کننده تکثیر پراکسی زومی (PPAR) به عنوان یک فاکتور مهم رونویسی شده و در نتیجه می‌تواند باعث افزایش مقادیر FGF21 شود (۱۴). ژن FGF21 دارای یک عنصر پاسخ PPAR است که به‌وسیله مجموعه FFA/PPAR alpha/RXR فعال می‌شود (۳۲).

اگر فعالیت بدنی از شدت و مدت کافی برخوردار باشد؛ فراخوانی اسیدهای چرب آزاد بیشتر شده و این عامل می‌تواند

10.1249/JES.0000000000000068

3. Jeremic N, Chaturvedi P, Tyagi SC. Browning of white fat: novel insight into factors, mechanisms, and therapeutics. *J Cell Physiol*. 2017 Jan; 232(1): 61-68. doi: 10.1002/jcp.25450
4. Cereijo R, Giralt M, Villarroya F. Thermogenic brown and beige/brite adipogenesis in humans. *Ann Med*. 2015 Mar; 47(2): 169-77. doi: 10.3109/07853890.2014.952328

5. 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 Jan; 481(7382): 463-68. doi: 10.1038/nature10777
6. Kim HJ, Lee HJ, So B, Son JS, Yoon D, Song W. Effect of aerobic training and resistance training on circulating irisin level and their association with change of body composition in overweight/obese adults: a pilot study. *Physiol Res*. 2016 Jun; 65(2): 271-79.
7. 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 Dec; 61(12): 1725-38. doi: 10.1016/j.metabol.2012.09.002
8. Tsuchiya Y, Ijichi T, Goto K. Effect of sprint training on resting serum irisin concentration - Sprint training once daily vs. twice every other day. *Metabolism*. 2016 Apr; 65(4): 492-95. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.006
9. Norheim F, Langleite 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 Feb; 281(3): 739-49. doi: 10.1111/febs.12619
10. 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 Nov; 591(21): 5393-400. doi: 10.1113/jphysiol.2013.263707
11. Segsworth BM. Acute sprint interval exercise induces a greater FGF-21 response in comparison to work-matched continuous exercise. *Electronic Thesis and Dissertation Repository*. 2015.
12. 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 May; 8(5): e63517. doi: 10.1371/journal.pone.0063517
13. 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 Mar; 9(6): e90696. doi: 10.1371/journal.pone.0090696
14. 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(5): e38022. doi: 10.1371/journal.pone.0038022
15. Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, Castan-Laurell I, Louche K, Dray C, et al. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. *Int J Obes (Lond)*. 2014 May; 38(5): 707-13. doi: 10.1038/ijo.2013.158
16. Wewege M, van den Berg R, Ward RE, 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 Jun; 18(6): 635-46. doi: 10.1111/obr.12532
17. Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *Br J Nutr*. 1978 Nov; 40(3): 497-504.
18. American College of Sports Medicine. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2010.
19. Shirvani H, Aslani J. [The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on serum irisin and expression of skeletal muscle PGC-1 α gene in male rats]. *Tehran Univ Med J*. 2017; 75(7): 513-20. [Article in Persian]
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 Nov; 11: 235. doi: 10.1186/1741-7015-11-235
21. Hakimi M, Attarzade Hosseini S. [The changes of irisin serum levels and lipid profile of overweight male students after eight weeks of aerobic training]. *J Shahid Sadoughi Uni Med Sci*. 2016; 23(12): 1189-201. [Article in Persian]
22. Kurdiová T, Balaz M, Vician M, Maderova D, Vlcek M, Valkovic L, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J Physiol*. 2014 Mar; 592(5): 1091-107. doi: 10.1113/jphysiol.2013.264655
23. Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H, Sommerfeld M, Schwahn U, Brockmann B, et al. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *PLoS One*. 2013 Sep; 8(9): e73680. doi: 10.1371/journal.pone.0073680
24. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature*. 2012 Aug; 488(7413): E9-10. doi: 10.1038/nature11364
25. Nygaard H, Slettaløkken G, Vegge G, Hollan I, Whist JE, Strand T, et al. Irisin in blood increases transiently after single sessions of intense endurance exercise and heavy strength training. *PLoS One*. 2015 Mar; 10(3): e0121367. doi: 10.1371/journal.pone.0121367
26. Abbassi Daloui A, Hedayatzadeh S, Abdi A, Abbaszadeh Sourati H. [The effect of 8 weeks of aerobic exercise on serum levels of FGF21, Apolipoprotein A-1 and LDL-C to HDL-C ratio in obese women]. *Sport Physiology & Management Investigations*. 2016; 8(1): 77-87. [Article in Persian]
27. Tofighi A, Alizadeh R, Tolouei Azar J. [The effect of eight weeks high intensity interval training (hiit) on serum amounts of fgf21 and irisin in sedentary obese women]. *J Urmia Univ Med Sci*. 2017; 28(7): 453-66. [Article in Persian]
28. Cheragh Birjandi S, Saghebjoor M, Hedayati M. [Effect of high intensity interval training and L-Arginine supplementation on serum levels of fibroblast growth factor 21 and atrial natriuretic peptide in overweight and obese young men]. *J Birjand Univ Med Sci*. 2016; 23(3): 211-21. [Article in Persian]
29. Kong Z, Sun S, Liu M, Shi Q. Short-term high-intensity interval training on body composition and blood glucose in overweight and obese young women. *J Diabetes Res*. 2016; 2016: 4073618.
30. Long YC, Zierath JR. AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *J Clin Invest*. 2006 Jul; 116(7): 1776-83.
31. Mai K, Andres J, Biedasek K, Weicht J, Bobbert T, Sabath M, et al. Free fatty acids link metabolism and regulation of the insulin-sensitizing fibroblast growth factor-21. *Diabetes*. 2009 Jul; 58(7): 1532-38. doi: 10.2337/db08-1775
32. 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 Jun; 5(6): 415-25.