



Original Paper

Effect of Interval Exercise on Serum Level of Fibroblast Growth Factor 21 and Myostatin in Obese and Overweight Males: A Clinical Trial Study

Saeed Ramezani (Ph.D)^{*1} , Ali Asghar Ravasi (Ph.D)² , Siroos Choobineh (Ph.D)³ , Zeynab Firozeh (Ph.D)¹ 

¹ Ph.D in Exercise Physiology, Bojnourd Education Department, Bojnourd, Iran. ² Professor of Exercise Physiology, Department of Physical Education, University of Tehran, Tehran, Iran. ³ Associate Professor of Exercise Physiology, Department of Physical Education, University of Tehran, Tehran, Iran.

Abstract

Background and Objective: Differentiation of white adipose tissue into brown through hormonal and non-hormonal factors, causes weight loss and weakens in obese and overweight people. This study was performed to determine the effect of 12 weeks of interval exercise with different intensities on serum levels of fibroblast growth factor 21 and myostatin in obese and overweight males.

Methods: This clinical trial study was done on 47 obese and overweight males (20.5±0.73 years old). Subjects were randomly divided into four groups: control, interval exercise with low intensity, moderate intensity and high intensity. The exercise program consisted of 12 weeks of interval exercise with light, medium and heavy intensity respectively with 58-63, 73-78 and 88-93 percent of Reserve heart rate for 25 to 63 minutes and three sessions per week. Serum indices of fibroblast growth factor 21 and myostatin were measured using fasting blood sample 48 hours before and after exercise program using ELISA method.

Results: Performing 12 weeks of interval training with different intensities was not contribute to significant changes in the serum levels of fibroblast growth factor 21 and myostatin. Implementation of interval exercise at moderate and high intensities was associated with reduction of body fat percentage and increasing in maximal oxygen consumption (VO₂max) in overweight and obese men (P<0.05).

Conclusion: Performing 12 weeks of low, medium and high intensity interval training without changing the serum level of fibroblast growth factor 21 and myostatin has a beneficial effect on improving body composition and increasing VO₂max in obese and overweight young males.

Keywords: Interval Exercise, Obesity, Myostatin, Fibroblast Growth Factor 21

*Corresponding Author: Saeed Ramezani (Ph.D), E-mail: rsacid92@gmail.com

Received 15 Nov 2020

Revised 28 Feb 2021

Accepted 13 Mar 2021

Published online 12 Mar 2022

Cite this article as: Ramezani S, Ravasi AA, Choobineh S, Firozeh Z. [Effect of Interval Exercise on Serum Level of Fibroblast Growth Factor 21 and Myostatin in Obese and Overweight Males: A Clinical Trial Study]. J Gorgan Univ Med Sci. 2022; 23(4): 1-9. [Article in Persian]





تحقیقی

اثر تمرین تناوبی با شدت‌های مختلف بر سطح سرمی عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱ و مایوستاتین مردان چاق و دارای اضافه وزن: یک مطالعه کارآزمایی بالینی

دکتر سعید رضائی*^۱، دکتر علی اصغر رواسی^۲، دکتر سیروس چوبینه^۳، دکتر زینب فیروزه^۱

^۱ دکتری فیزیولوژی ورزش، اداره آموزش و پرورش بجنورد، بجنورد، ایران. ^۲ استاد فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران. ^۳ دانشیار فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: تمایز بافت چربی سفید به قهوه‌ای از طریق برخی عوامل هورمونی و غیرهورمونی می‌تواند با افزایش هزینه انرژی، موجب کاهش وزن و تضعیف عوارض متابولیکی افراد چاق و دارای اضافه وزن گردد. این مطالعه به منظور تعیین اثر ۱۲ هفته تمرین تناوبی با شدت‌های مختلف بر سطح سرمی عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱ و مایوستاتین مردان چاق و دارای اضافه وزن انجام شد.

روش بررسی: این کارآزمایی بالینی روی ۴۷ مرد جوان چاق و دارای اضافه وزن با دامنه سنی ۲۰/۵۰±۰/۷۳ سال انجام شد. آزمودنی‌ها به روش تصادفی ساده در چهار گروه کنترل، تمرین تناوبی شدت کم، شدت متوسط و شدت زیاد قرار گرفتند. برنامه تمرینی شامل ۱۲ هفته تمرین تناوبی با شدت کم، متوسط و زیاد به ترتیب ۶۳-۵۸ درصد، ۷۸-۷۳ درصد و ۹۳-۸۸ درصد ضربان قلب ذخیره، در مدت زمان ۲۵ تا ۶۳ دقیقه و سه جلسه در هفته بود. شاخص‌های سرمی فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۱ و مایوستاتین با استفاده از نمونه خونی حالت ناشتا ۴۸ ساعت قبل و بعد از برنامه تمرینی با استفاده از روش الایزا اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: اجرای ۱۲ هفته تمرین تناوبی با شدت‌های مختلف به تغییر معنی‌دار در سطح سرمی عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱ و مایوستاتین منجر نگردید. انجام تمرین تناوبی در شدت‌های متوسط و زیاد با کاهش درصد چربی بدن و افزایش حداکثر اکسیژن مصرفی (VO₂max) در مردان دارای اضافه وزن و چاق همراه بود (P<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: انجام ۱۲ هفته تمرین تناوبی با شدت کم، متوسط و زیاد بدون تغییر در سطح سرمی عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱ و مایوستاتین، اثر مطلوبی بر بهبود ترکیب بدن و افزایش VO₂max در مردان جوان چاق و دارای اضافه وزن دارد.

واژه‌های کلیدی: تمرین تناوبی، چاقی، مایوستاتین، عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱

* نویسنده مسؤول: دکتر سعید رضائی، پست الکترونیکی rsaeid92@gmail.com

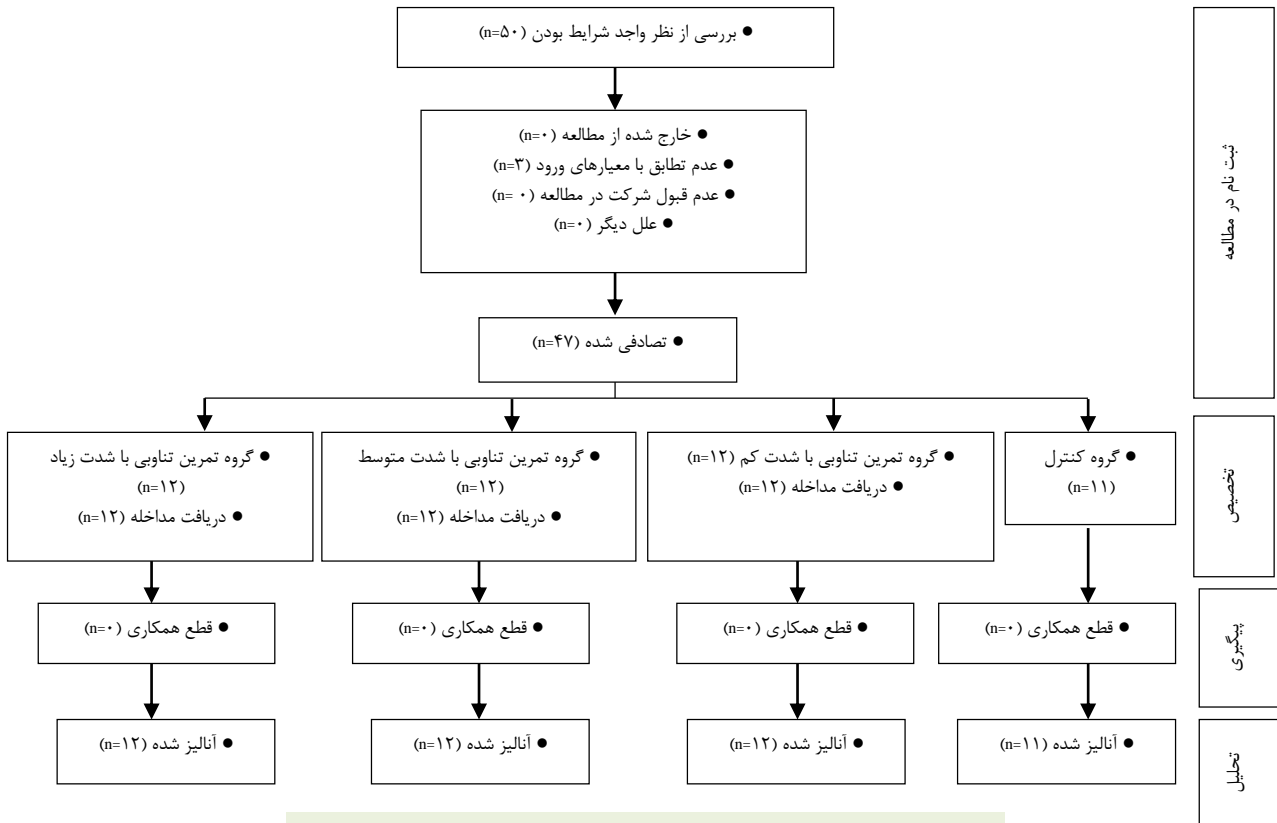
نشانی: بجنورد، اداره آموزش و پرورش، تلفن و نمابر ۰۵۸-۳۲۲۲۱۷۱۱

وصول ۱۳۹۹/۸/۲۵ اصلاح نهایی ۱۳۹۹/۱۲/۱۰ پذیرش ۱۳۹۹/۱۲/۲۳ انتشار ۱۴۰۰/۱۲/۲۱

مقدمه

چاقی به علت عدم تعادل انرژی دریافتی و مصرفی اتفاق می‌افتد. بافت چربی سفید می‌تواند تحت تاثیر محرک‌هایی همچون سرما، تحریک آدرنرژیک و تحریک هورمونی به بافت چربی شبه قهوه‌ای تبدیل شود. این وضعیت همراه با سهم ۲۰ درصدی بافت چربی قهوه‌ای از میزان متابولیسم پایه، می‌تواند در افزایش هزینه انرژی مصرفی روزانه موثر باشد.^۱ هدر رفتن انرژی و تبدیل آن به گرما در بافت چربی قهوه‌ای و شبه قهوه‌ای از طریق نشت پروتونها در پروپروتئین غیرجفتی یک (UCP-1: uncoupling protein 1) اتفاق می‌افتد.^۲ هورمون‌هایی مانند عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱ موجب

تحریک بیان ژن UCP1 می‌شود. این هورمون بیشتر در کبد ساخته می‌شود؛ ولی در شرایط استرس محیطی شامل سرما و فعالیت ورزشی در بافت چربی سفید و قهوه‌ای هم ساخته می‌شود.^۳ در سلول‌های چربی، عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱، برداشت گلوکز مستقل از انسولین را توسعه می‌دهد؛ لیپولیز را تنظیم نموده؛ ترشح آدیپونکتین را القا می‌کند و سنتز میتوکندریایی را افزایش می‌دهد.^۴ این هورمون از طریق افزایش بیان PGC1- α نقش خود در قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید را اعمال می‌کند. سطح سرمی عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱ در افراد چاق بیشتر از افراد با وزن طبیعی است.^۵ مقایسه سطح سرمی عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱ پس از فعالیت ورزشی در افراد چاق و



شکل ۱: نمودار کارآزمایی بالینی

چربی از طریق اکسیداسیون اسیدچرب و بهبود حساسیت به انسولین می‌شود. فقدان مایوستاتین، قهوه‌ای شدن سلول چربی سفید را از طریق تنظیمات وکرائینی بیان FNDC5/Irisin در بافت چربی سفید پیش می‌برد.^{۱۳} شواهد زیادی نشان می‌دهد چاقی با افزایش بیان مایوستاتین همراه است و در نمونه عضله افراد چاق در مقایسه با افراد لاغر، مقدار مایوستاتین بیشتری وجود دارد.^{۱۴} تمرین مزمن میزان مایوستاتین سرم را در انسان کاهش می‌دهد.^{۱۵} در مقابل، فعالیت ورزشی شدید حاد بلافاصله بعد از توقف فعالیت، سطح مایوستاتین را به شدت افزایش می‌دهد.^{۱۶}

این مطالعه به منظور تعیین اثر ۱۲ هفته تمرین تناوبی با شدت‌های مختلف بر سطح سرمی عامل رشد فیروبلاستی ۲۱ و مایوستاتین مردان سالم چاق و دارای اضافه وزن انجام شد.

روش بررسی

این کارآزمایی بالینی روی ۴۷ دانشجوی مرد جوان (دامنه سنی ۲۰/۵۰±۰/۷۳ سال) پردیس دانشگاه فرهنگیان امام محمد باقر(ع) شهرستان بجنورد در سال ۱۳۹۸ انجام شد. آزمودنی‌ها از طریق فراخوان در ابتدای پاییز سال ۱۳۹۸ به صورت هدفمند و در دسترس انتخاب شدند.

مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی - دانشگاه تهران (IR.U.T.SPORT.REC.1398.051)

افراد با وزن طبیعی، حاکی از افزایش بیشتر این هورمون در شرکت کنندگان با وزن طبیعی است. سطح سرمی عامل رشد فیروبلاستی ۲۱ پس از توقف فعالیت ورزشی در مردان با وزن طبیعی و مردان دارای اضافه وزن و چاق تا ۶ ساعت افزایش می‌یابد.^۶

تغییرات سطح سرمی عامل رشد فیروبلاستی ۲۱، ارتباط مستقیمی با شدت فعالیت ورزشی دارد.^۷ از طرفی تناقض در نتایج پژوهش‌های مختلف در زمینه اثر فعالیت‌های ورزشی بر مقادیر سرمی عامل رشد فیروبلاستی ۲۱، لزوم مطالعه بیشتر را خاطر نشان می‌سازد.^۸ Besse-Patin و همکاران پس از هشت هفته و سه جلسه در هفته تمرین استقامتی، تغییر معنی‌داری در سطح سرمی عامل رشد فیروبلاستی ۲۱ مردان دارای اضافه وزن و چاق مشاهده نکردند.^۹ از سوی دیگر، Scalzo و همکاران کاهش سطح پلاسمایی عامل رشد فیروبلاستی ۲۱ را بعد از سه هفته تمرین تناوبی شدید در مردان جوان نشان دادند.^{۱۰}

از دیگر هورمون‌هایی که با تحریک بیان ژن UCP1، فعالیت چربی قهوه‌ای را در بافت چربی سفید القا می‌کند؛ هورمون مایوستاتین است.^{۱۱} مایوستاتین یا فاکتور رشد و تمایز ۸ (GDF8) به عنوان تنظیم کننده منفی توده عضلانی طبقه‌بندی می‌شود که بیشتر در عضله اسکلتی و بافت چربی بیان می‌شود.^{۱۲} کاهش مایوستاتین منجر به افزایش قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید، افزایش هزینه انرژی، افزایش هایپرتروفی عضله، کاهش لیپوژنز و کاهش در تجمع

و مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT20190719044269N1) قرار گرفت.

معیارهای ورود به مطالعه شامل دامنه سنی ۲۵-۲۰ سال، شاخص توده بدنی بیش از ۲۵ کیلوگرم بر مترمربع و دارا بودن سلامتی کامل جسمانی بودند. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل داشتن فعالیت بدنی منظم طی شش ماه گذشته، ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی، استفاده از دارو و اعتیاد به مواد مخدر بودند. معیارهای خروج از مطالعه شامل غیبت بیش از سه جلسه و ایجاد مشکلات جسمی حاد بودند.

بعد از انتخاب آزمودنی‌ها اطلاعاتی در خصوص چگونگی اجرای پژوهش به آنها داده شد و خاطر نشان گردید تا رژیم غذایی و فعالیت‌های روزانه خود را تغییر ندهند. سپس فرم رضایت‌نامه کتبی آگاهانه شرکت در مطالعه را تکمیل نمودند.

مردان جوان به روش تصادفی ساده در چهار گروه کنترل (۱۱ نفر)، گروه تمرین تناوبی با شدت کم (۱۲ نفر)، گروه تمرین تناوبی با شدت متوسط (۱۲ نفر) و گروه تمرین تناوبی با شدت زیاد (۱۲ نفر) قرار گرفتند (شکل یک).

تغییرات فاکتورهای خونی شامل عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱ و مایوستاتین و نیز تغییرات فاکتورهای پیکرسنجی شامل درصد چربی بدن، شاخص توده بدنی، نسبت دور کمر به لگن و تغییر در حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max}) متعاقب ۱۲ هفته برنامه تمرین تناوبی مورد ارزیابی قرار گرفتند.

وزن آزمودنی‌ها با استفاده از ترازوی دیجیتال، کنترل ضربان قلب توسط ضربان سنج بیورر (ساخت آلمان) و برآورد درصد چربی بدن با استفاده از کالیپر و به روش سه نقطه‌ای Jackson و Pollock^{۱۷} تعیین شد. شاخص توده بدنی از تقسیم وزن بر حسب کیلوگرم بر مجذور قد بر حسب متر محاسبه شد. اندازه‌گیری قد و نسبت دور کمر به لگن (WHR) با متر نواری انجام شد. برای اندازه‌گیری VO_{2max} از آزمون یک مایل (۱۶۰۹/۳۵ متر) پیاده روی راکپورت استفاده شد.^{۱۸} آزمودنی‌ها پس از ۵ دقیقه گرم کردن (دویدن آهسته و حرکات کششی سبک) مسیر یک مایل مشخص شده در سالن ورزشی را با حداکثر سرعت راه رفتند. با اتمام مسافت یک مایل، فعالیت متوقف و زمان فعالیت ثبت شد. تعداد ضربان قلب از روی ضربان سنج یادداشت و با استفاده از فرمول ذیل VO_{2max} محاسبه شد.

(تعداد ضربان قلب × ۰/۱۵۶۵) - (زمان × ۲/۲۶۴۹) - (جنسیت × ۶/۳۱۵) + (سن × ۰/۳۸۷۷) - (وزن × ۰/۰۷۶۹) - ۱۳۲/۸۵۳ = حداکثر اکسیژن مصرفی (میلی لیتر/کیلوگرم/دقیقه) (وزن بدن بر حسب پوند، سن بر حسب سال، جنسیت مرد عدد ۱، زمان بر حسب دقیقه و ضربان قلب در مدت یک دقیقه)

به منظور بررسی غلظت سرمی عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱ و مایوستاتین، نمونه‌های خونی ۴۸ ساعت قبل و ۴۸ ساعت پس از گذشت آخرین جلسه تمرینی در ساعت ۸-۷ صبح، بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی در آزمایشگاه تخصصی جمع‌آوری گردید. ۵ میلی‌لیتر خون از ورید بازویی گرفته شد و پس از لخته شدن در محیط آزمایشگاه، برای جداسازی سرم به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ و سرم به دست آمده در دمای منفی ۲۸ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. روش آزمایشگاهی، الایزای ساندویچی بود که با استفاده از کیت‌های پژوهشی مخصوص نمونه‌های انسانی شرکت ZellBio، ساخت کشور آلمان انجام گرفت. این کیت‌ها از شرکت پادگین طب تهیه شدند. کیت‌ها دارای حساسیت ۶/۵ پیکوگرم در میلی‌لیتر و ۰/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر به ترتیب برای FGF21 و مایوستاتین بودند.

مراحل انجام بررسی آزمایشگاهی متغیرهای سرمی

الف) ۵۰ میکرون از استانداردهای ساخته شده را داخل چاهک‌های مربوطه ریخته، سپس ۴۰ میکرون از نمونه آزمودنی‌ها را به چاهک‌های در نظر گرفته شده ریختیم. فقط به چاهک‌های نمونه‌ها ۱۰ میکرون آنتی‌بادی بیوتین اضافه شد.

ب) به تمام چاهک‌ها ۵۰ میکرون آنتی‌بادی کونژوگه اضافه و پلیت به مدت ۶۰ دقیقه در انکوباتور با دمای ۲۷ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت.

ج) با محلول شستشوی رقیق شده تمام چاهک‌ها ۴ بار و با زمان مکث ۳۰ ثانیه شستشو داده و در انتها چاهک‌ها را به‌طور کامل خشک نمودیم.

د) ۱۰۰ میکرون محلول رنگزا را داخل چاهک‌ها ریخته و پلیت را به مدت ۱۰ دقیقه در انکوباتور با دمای ۲۷ درجه سانتی‌گراد و در تاریکی قرار دادیم.

ه) ۵۰ میکرون محلول متوقف کننده به هر چاهک اضافه و در نهایت تا ۱۰ دقیقه بعد از اضافه کردن محلول متوقف کننده جذب نوری چاهک‌ها را در طول موج ۴۵۰ نانومتر اندازه‌گیری نمودیم.

برنامه تمرین

برنامه تمرینی شامل ۱۲ هفته تمرین تناوبی با شدت‌های کم، متوسط و زیاد، تواتر سه جلسه در هفته و مدت ۶۰-۲۵ دقیقه در هر جلسه بود. گروه تمرینی شدت کم با ۵۸ تا ۶۳ درصد ضربان قلب ذخیره، گروه تمرینی شدت متوسط با ۷۳ تا ۷۸ درصد ضربان قلب ذخیره و گروه تمرینی شدت زیاد با ۸۸ تا ۹۳ درصد ضربان قلب ذخیره به تمرین دویدن پرداختند.^{۱۹}

سه شدت تمرینی هم کالری شدند.^{۲۰-۲۳} گروه تمرینی شدت کم با وهله تمرینی دو دقیقه و استراحت غیرفعال بین وهله‌ها به مدت یک دقیقه تمرین کردند. گروه تمرینی شدت متوسط با وهله تمرینی یک دقیقه و ۴۵ ثانیه و استراحت غیرفعال یک دقیقه و ۱۵ ثانیه

جدول ۱: میانگین و انحراف استاندارد شاخص های آنتروپومتریکی آزمودنی های تحقیق در وضعیت پایه

گروه ها	سن (سال)	F مقدار p-value	قد (سانتی متر)	F مقدار p-value	وزن (کیلوگرم)	F مقدار p-value	درصد چربی بدن	F مقدار p-value	شاخص توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	F مقدار p-value
کنترل	۲۰/۴۵±۰/۶۸	۰/۴۹۲	۱۷۳/۵۴±۶/۵۴	۴/۱۱۲	۸۴/۶۳±۶/۶۴	۰/۲۲۱	۲۵/۲۱±۵/۲۵	۰/۳۰۷	۲۸/۱۶±۲/۰۷	۰/۰۸۴
تمرین با شدت کم	۲۰/۳۶±۰/۶۷		۱۷۵/۷۲±۵/۲۵		۸۷/۱۲±۱۱/۴۹		۲۶/۸۹±۵/۹۲		۲۸/۱۴±۲/۷۴	
تمرین با شدت متوسط	۲۰/۷۲±۰/۹۰	۰/۶۹۰	۱۷۷/۲۷±۵/۳۴	۰/۳۵۶	۸۷/۵۳±۹/۳۹	۰/۸۸۱	۲۵/۸۶±۴/۰۹	۰/۸۲۰	۲۷/۹۴±۲/۴۵	۰/۹۶۸
تمرین با شدت زیاد	۲۰/۴۵±۰/۶۸		۱۷۷/۹۰±۷/۰۷		۸۷/۰۹±۹/۱۴		۲۴/۹۷±۵/۰۷		۲۷/۶۹±۲/۶۶	

P-value مربوط به آزمون تحلیل واریانس یک راهه است.

جدول ۲: تغییرات میانگین سرمی FGF21 و مایوستاتین گروه های تحقیق قبل و ۱۲ هفته پس از تمرین

متغیرها	گروه ها	قبل از تمرین	بعد از تمرین	T تغییرات درون گروهی p-value *	F تغییرات بین گروهی p-value **
فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۱ (pg/ml)	کنترل	۱۲۰/۹۱±۱۶/۹۰	۱۲۸/۰۰±۱۸/۹۲	-۱/۱۹	۰/۲۶۱
	تمرین با شدت کم	۱۱۸/۵۵±۲۱/۲۱	۱۲۸/۰۹±۱۵/۴۵	-۱/۳۲	۰/۲۱۴
	تمرین با شدت متوسط	۱۰۹/۵۴±۲۵/۶۵	۱۱۹/۰۰±۱۹/۱۲	-۱/۹۶	۰/۰۷۷
مایوستاتین (ng/ml)	کنترل	۲۷۸/۷۲±۴۴/۰۸	۲۸۴/۸۱±۳۳/۹۲	-۰/۵۵	۰/۵۹۱
	تمرین با شدت کم	۲۸۱/۰۰±۴۹/۳۳	۲۹۸/۹۰±۴۸/۰۰	-۱/۱۶	۰/۲۷۳
	تمرین با شدت متوسط	۲۴۵/۰۰±۶۷/۱۱	۲۵۰/۰۹±۸۰/۱۰	-۰/۲۶	۰/۷۹۳
تمرین با شدت زیاد	۳۱۰/۱۸±۳۱/۴۵	۳۲۵/۵۵±۳۲/۲۶	-۱/۰۵	۰/۳۱۷	

* آزمون تی زوجی، ** آزمون تحلیل کوواریانس یک راهه

با کاهش در مقادیر متغیرهای درصد چربی بدن، شاخص توده بدن و نسبت دور کمر به لگن ($P < 0.05$) و در شدت های متوسط و زیاد با افزایش حداکثر اکسیژن مصرفی ($P < 0.05$) در مردان دارای اضافه وزن و چاق همراه بود (جدول ۳).

آزمون اختلافات بین گروهی در متغیرهای فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۱ و مایوستاتین تفاوت آماری معنی داری نشان نداد ($P > 0.05$) (جدول ۲). در حالی که تغییرات بین گروهی در متغیرهای شاخص توده بدنی، درصد چربی بدن، نسبت دور کمر به لگن و حداکثر اکسیژن مصرفی، از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.05$) (جدول ۳).

با توجه به جدول ۳، بعد از ۱۲ هفته تمرین تناوبی، شاخص توده بدنی هر سه گروه مداخله با گروه کنترل اختلاف آماری معنی دار نشان داد ($P < 0.05$). در صورتی که بین گروه های مداخله، تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد. در مورد متغیر نسبت دور کمر به لگن تنها بین گروه تمرینی با شدت زیاد در مقایسه با گروه کنترل اختلاف آماری معنی دار یافت شد ($P < 0.05$). در متغیر درصد چربی بدن، ۱۲ هفته تمرین تناوبی تفاوت آماری معنی داری را بین گروه با شدت متوسط و زیاد با گروه تمرینی شدت کم و گروه کنترل ایجاد کرد ($P < 0.05$). در مورد متغیر حداکثر اکسیژن مصرفی، بعد از دوره تمرینی، تفاوت آماری معنی داری بین گروه متوسط و زیاد با گروه کنترل مشاهده شد ($P < 0.05$). همچنین بین گروه های تمرینی، گروه تمرینی شدت زیاد با گروه تمرینی شدت کم و متوسط اختلاف آماری معنی داری داشت ($P < 0.05$).

تمرین کردند. گروه تمرینی شدت زیاد با وهله تمرینی یک دقیقه و ۱۵ ثانیه و استراحت غیرفعال یک دقیقه و ۴۵ ثانیه تمرین کردند. تعداد وهله ها از پنج وهله در هفته اول به ۱۶ وهله در هفته دوازدهم رسید. در هر جلسه تمرین، ۱۰ دقیقه گرم کردن شامل دویدن آهسته و انجام حرکات کششی و پنج دقیقه سرد کردن شامل حرکات کششی اجرا شد. تمرینات در سالن ورزشی انجام گردید. در حین اجرای برنامه تمرینی، سه نفر از آزمودنی های گروه شدت زیاد با درد در ناحیه مچ پا و زانو مواجه شدند که با انتقال یک هفته ای به گروه شدت متوسط و حصول بهبودی، در گروه خود قرار گرفتند.

روش آماری

نرمال بودن توزیع داده ها با استفاده از آزمون شاپیرو - ویلک بررسی شد. برای تحلیل داده ها از آزمون تحلیل کوواریانس تک متغیره (در صورت برقراری پیش فرض ها) و از آزمون تحلیل واریانس تک متغیره (در صورت عدم برقراری پیش فرض ها) استفاده شد. برای مقایسه جفتی اختلافات بین گروهی از آزمون تعقیبی LSD استفاده گردید. همچنین تغییرات درون گروهی با استفاده از آزمون تی زوجی بررسی شد. داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-26 در سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها

میانگین و انحراف استاندارد شاخص های آنتروپومتریکی آزمودنی ها در وضعیت پایه در جدول یک آمده است.

۱۲ هفته تمرین تناوبی با شدت های مختلف به تغییر معنی داری در سطح سرمی عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱ و مایوستاتین منجر نشد (جدول ۲)؛ اما انجام تمرین تناوبی در شدت های کم، متوسط و زیاد

جدول ۳: تغییرات میانگین شاخص‌های ترکیب بدنی و اکسیژن مصرفی گروه‌های تحقیق قبل و ۱۲ هفته پس از تمرین

متغیرها	گروه‌ها	قبل از تمرین	بعد از تمرین	تغییرات درون گروهی T p-value *	تغییرات بین گروهی F p-value
شاخص توده بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	کنترل	۲۸/۱۶±۲/۰۷	۲۸/۲۲±۲/۲۰	-۰/۱۸ ۰/۲۶۵	۹/۱۱ ** ۰/۰۰۱
	a تمرین با شدت کم	۲۸/۱۴±۲/۷۴	۲۷/۰۳±۳/۰۱	۵/۰۰ ۰/۰۰۱	
	a تمرین با شدت متوسط	۲۷/۹۴±۲/۴۵	۲۷/۰۸±۲/۷۱	۵/۷۵ ۰/۰۰۱	
	a تمرین با شدت زیاد	۲۷/۶۹±۲/۶۶	۲۶/۵۱±۲/۴۱	۴/۶۱ ۰/۰۰۱	
درصد چربی بدن	کنترل	۲۵/۲۱±۵/۲۵	۲۵/۲۵±۵/۳۷	-۰/۳۱ ۰/۷۵۶	۹/۹۹ # ۰/۰۰۱
	a تمرین با شدت کم	۲۶/۸۹±۵/۹۳	۲۵/۳۰±۶/۲۰	۸/۲۳ ۰/۰۰۱	
	a تمرین با شدت متوسط	۲۵/۸۶±۴/۰۹	۲۳/۳۳±۴/۴۹	۴/۱۷ ۰/۰۰۲	
	a تمرین با شدت زیاد	۲۴/۹۷±۵/۰۷	۲۳/۲۰±۴/۷۷	۴/۹۱ ۰/۰۰۱	
نسبت دور کمر به دور لگن (سانتی‌متر)	کنترل	۰/۹۴±۰/۰۵	۰/۹۳±۰/۰۶	۱/۶۱ ۰/۱۳۸	۳/۳۵ # ۰/۰۲۹
	تمرین با شدت کم	۰/۹۴±۰/۰۵	۰/۹۲±۰/۰۳	۲/۶۳ ۰/۰۲۵	
	تمرین با شدت متوسط	۰/۹۴±۰/۰۶	۰/۹۲±۰/۰۵	۳/۹۶ ۰/۰۰۳	
	a تمرین با شدت زیاد	۰/۹۴±۰/۰۶	۰/۹۱±۰/۰۴	۲/۹۹ ۰/۰۱۳	
حداکثر اکسیژن مصرفی (میلی لیتر در کیلوگرم وزن بدن در دقیقه)	کنترل	۴۴/۴۵±۲/۸۴	۴۴/۵۲±۲/۳۷	-۰/۲۴ ۰/۸۰۹	۱۴/۰۱ # ۰/۰۰۱
	b تمرین با شدت کم	۴۲/۹۴±۲/۸۲	۴۳/۸۶±۳/۲۵	-۲/۲۲ ۰/۰۵۱	
	ab تمرین با شدت متوسط	۴۳/۲۱±۲/۴۷	۴۴/۶۳±۲/۰۹	-۳/۶۰ ۰/۰۰۵	
	a تمرین با شدت زیاد	۴۲/۸۰±۲/۲۵	۴۶/۰۰±۱/۷۵	-۱۰/۹۹ ۰/۰۰۱	

* آزمون تی زوجی، ** آزمون تحلیل کوواریانس تک متغیره، # آزمون تحلیل واریانس یک راهه
a معنی‌داری نسبت به گروه کنترل، b معنی‌داری نسبت به گروه تمرین شدت زیاد

بحث

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، انجام ۱۲ هفته تمرین تناوبی با سه شدت کم، متوسط و زیاد منجر به تغییر معنی‌داری در سطح سرمی عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱ در مردان دارای اضافه وزن و چاق نشد. این یافته با نتایج برخی مطالعات^{۹، ۲۴ و ۲۵} موافق بود و با برخی دیگر^{۱۰، ۲۶ و ۲۷} همخوانی نداشت.

Besse-Patin و همکاران تغییر معنی‌داری در سطح عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱ پلاسمای مردان چاق غیردیابتی، پس از هشت هفته تمرین استقامتی (سه جلسه در هفته، دویدن یا دوچرخه سواری، ۶۰-۴۵ دقیقه) مشاهده نکردند.^۹ بیرجندی و همکاران نیز تغییر معنی‌داری در مقادیر سرمی عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱، ۴۰ مرد جوان و غیرفعال دارای اضافه وزن و چاق پس از شش هفته تمرین تناوبی شدید (دویدن‌های ۳۰ ثانیه‌ای همراه با ۳۰ ثانیه استراحت) مشاهده نکردند.^{۲۴} همچنین Kong و همکاران نشان دادند که پنج هفته (۲۰ جلسه) HIIT (۶۰ تکرار ۸ ثانیه‌ای با ۱۲ ثانیه استراحت) در مقادیر سرمی عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱ زنان چاق، تغییر معنی‌داری ایجاد نمی‌کند.^{۲۵} Cuevas-Ramos و همکاران به این نتیجه رسیدند که دو هفته تمرین هوازی (پنج بار در هفته با شدت ۸۵ درصد حداکثر ضربان قلب به مدت ۳۰ دقیقه) در زنان جوان سالم موجب افزایش معنی‌داری در عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱ سرم می‌شود.^{۲۶}

Scalzo و همکاران سطح سرمی عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱ در ۹ فرد جوان را قبل و بعد از سه هفته تمرین تناوبی سرعتی (۴ تا ۸ ست ۳۰ ثانیه‌ای، ۹ جلسه تمرین) را مورد ارزیابی قرار دادند. نتایج نشان داد این تمرینات باعث کاهش سطح پلاسمایی عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱ می‌شود.^{۱۰} همچنین Taniguchi و همکاران بیان نمودند که پنج هفته تمرین استقامتی با وجود عدم تغییر در وزن

مردان سالمند، منجر به کاهش معنی‌داری در سطح سرمی عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱ شده است.^{۲۷}

معمولاً مکانیسم یک پدیده یکسان نیست؛ بلکه عوامل مختلفی دخیل هستند. برای مثال، استفاده از نمونه‌های چاق، دارای اضافه وزن و یا دارای وزن طبیعی می‌تواند از دلایل تفاوت در نتایج پژوهش باشد. در مطالعه حاضر، مطالعه Besse-Patin و همکاران^۹ و مطالعه بیرجندی و همکاران^{۲۴} نمونه‌ها دارای اضافه وزن و یا چاق و در مطالعه Cuevas-Ramos و همکاران^{۲۶} افراد دارای وزن طبیعی بودند. همان‌طور که در افراد چاق بیان می‌شود، سطح سرمی عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱ این افراد بالاتر از افراد با وزن طبیعی است و می‌تواند دلیلی بر عدم افزایش این هورمون در اثر تمرینات تناوبی باشد. از طرفی تمرین ورزشی، KLOTHO را فعال می‌کند که باعث افزایش مقادیر سرمی عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱ می‌شود. تمرین استقامتی طولانی مدت موجب بهبود حساسیت انسولینی و کاهش انسولین سرم می‌شود. عملکرد مشابه عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱ با انسولین موجب می‌گردد که احتمالاً به دلیل افزایش حساسیت به انسولین، نیازی به مقادیر بالای عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱ پلاسمای نباشد و مقدار آن کاهش می‌یابد.^۳ عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱ محیط خونی بیشتر از کبد ترشح می‌شود.^{۲۸} تمرین می‌تواند بیان گیرنده KLOTHO β را در کبد موش افزایش دهد.^{۲۹، ۳۰} کمپلکس پایدار KLOTHO-FGF21-β گیرنده می‌تواند بیان PGC1α را در بافت کبد افزایش دهد.^{۳۱} و موجب کاهش سطح عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱ سرم شود.^{۳۲} از دلایل وجود اختلاف در نتایج می‌توان به اختلاف در گروه‌ها شامل تعداد شرکت‌کننده‌ها، شدت و مدت تمرین، جنسیت، سن و اختلاف زمانی آخرین جلسه تمرینی با نمونه‌گیری خونی اشاره کرد.^۳

از طرفی نتایج پژوهش ما حاکی از بهبود ترکیب بدن و افزایش اکسیژن مصرفی بیشینه، متعاقب ۱۲ هفته تمرین تناوبی با سه شدت مختلف بود. به طوری که میزان شاخص توده بدنی، درصد چربی بدن و نسبت دور کمر به لگن آزمودنی‌ها کاهش یافت. این تغییرات در راستای اجرای تمرینات استقامتی امری طبیعی و قابل پیش‌بینی است.^{۳۷} تمرین هوازی، استفاده از منابع چربی بدن را به عنوان سوخت مصرفی افزایش می‌دهد. تمرین هوازی به دلیل افزایش فعالیت و تراکم میتوکندری، افزایش ظرفیت آنزیم‌های اکسایشی و دیگر آنزیم‌های مؤثر در لیپولیز، باعث افزایش اکسیداسیون بافت چربی و اکسیژن مصرفی می‌شود. همچنین اجرای تمرینات استقامتی با تحریک کاتکولامین‌ها و کاهش سطح انسولین باعث افزایش تراکم گیرنده‌های بتا آدرنرژیک در سطح سلول‌های چربی می‌شود که روند اکسیداسیون توده چربی را افزایش می‌دهد.^{۳۸} فعالیت ورزشی علاوه بر بافت چربی سفید مردان جوان لاغر^{۳۹} در مردان چاق^{۴۰} نیز موجب ایجاد سازگاری میتوکندریایی می‌شود. یکی از مکانیسم‌های هدررفت انرژی که می‌تواند نقش مهمی در کاهش توده چربی داشته باشد؛ قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید ناشی از فعالیت‌های استقامتی است که در جوندگان به اثبات رسیده است؛ اما در مورد انسان نامشخص است.^{۴۱} با وجود این که در پژوهش حاضر سنجش بیان ژن آنزیم‌های میتوکندریایی، لیپولیزی و پروتئین‌های انتقال‌دهنده اسیدهای چرب آزاد بررسی نشده؛ اما این مکانیسم‌ها می‌تواند سازوکار احتمالی در بهبود ترکیب بدنی و اکسیژن مصرفی بیشینه مطالعه ما باشد.

برخی از محدودیت‌های مطالعه حاضر شامل عدم مشاهده مستقیم تغییر فنوتیپ بافت چربی سفید شکمی و رانی، عدم کنترل مستقیم برنامه غذایی و عدم سنجش بیان mRNA شاخص‌های محرک قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید بود که پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی این موارد مورد سنجش و بررسی قرار گیرند.

با توجه به وجود تفاوت معنی‌دار بین گروه تمرینی شدت زیاد با گروه کنترل در متغیر نسبت دور کمر به لگن و همچنین تفاوت معنی‌دار بین گروه تمرینی شدت زیاد با سایر گروه‌ها در متغیر اکسیژن مصرفی بیشینه، استفاده از تمرین تناوبی با شدت زیاد به عنوان روشی کارا و سودمند برای کاهش وزن مردان جوان دارای اضافه وزن و چاق پیشنهاد می‌گردد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که گرچه شدت‌های متفاوت تمرین تناوبی، تغییری در سطح سرمی عامل رشد فیروبلاستی ۲۱ و مایوستاتین در مردان دارای اضافه وزن و چاق ایجاد نکرد؛ اما توانست تغییرات معنی‌داری در شاخص‌های ترکیب بدنی و اکسیژن مصرفی بیشینه ایجاد کند.

همچنین در این پژوهش، ۱۲ هفته تمرین تناوبی با شدت‌های مختلف نتوانست تغییر آماری معنی‌داری در مقادیر سرمی مایوستاتین ایجاد کند. این نتایج با یافته‌های برخی مطالعات^{۳۳،۳۴،۳۵} موافق بود. در صورتی که با نتایج مطالعه Hittel و همکاران^{۱۴} مخالف بود.

در مطالعه Elliott و همکاران که روی ۲۴ شرکت‌کننده مرد (۱۳ نفر غیرفعال و ۱۱ نفر فعال) انجام شد؛ تمرینات شامل شش هفته تمرین تناوبی شدید، هر ۵ روز یک جلسه، شش ست ۳۰ ثانیه‌ای دوی سرعت و ۳ دقیقه استراحت فعال روی دوچرخه ارگومتر بود و تغییر آماری معنی‌داری در مقادیر سرمی مایوستاتین مردان مسن مشاهده نشد.^{۳۳} همچنین شبانی و ایزد دوست بیان کردند هشت هفته برنامه تمرینی دوییدن با شدت ۶۰ تا ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب به مدت ۵۰ دقیقه در زنان جوان غیرفعال با وزن طبیعی، تغییر معنی‌داری در سطح مایوستاتین ایجاد نمی‌کند.^{۳۴} Besse-Patin و همکاران بیان نمودند که هشت هفته تمرین استقامتی با شدت ۸۵-۳۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی در مردان چاق با میانگین سنی ۳۵ سال با وجود بهبود ترکیب بدن و افزایش معنی‌دار در حداکثر اکسیژن مصرفی، تغییر معنی‌داری در مایوستاتین سرم ایجاد نکرد.^۹ در مطالعه Hittel و همکاران اثر شش ماه تمرین هوازی متوسط بر مقادیر سرمی و عضلانی مایوستاتین مردان میانسال بررسی و کاهش ۳۷ درصدی مشاهده گردید.^{۱۴} در مطالعه ما، شبانی و ایزد دوست^{۳۴} و مطالعه Besse-Patin و همکاران^۹ مدت فعالیت ورزشی حدود نصف مدت مطالعه Hittel و همکاران^{۱۴} بود که احتمالاً برای ایجاد سازگاری‌های مورد نیاز برای کاهش سطح سرمی مایوستاتین کافی نبوده است.

در کنار اختلافات فردی وابسته به وراثت در بیان ژن مایوستاتین، شرایط تغذیه‌ای متفاوت در آزمودنی‌ها می‌تواند بر بیان ژن مایوستاتین اثرگذار باشد.^{۳۵} در مطالعه حاضر، رژیم غذایی شرکت‌کنندگان به طور غیرمستقیم از طریق دریافت رژیم غذایی ثبت شده آنان در هفته ابتدایی و انتهایی برنامه تمرینی بررسی شد. به علاوه سنجش میزان بیان mRNA مایوستاتین در عضله اسکلتی نیز می‌تواند در درک بهتر نتایج حاصله موثر باشد. احتمالاً هدف‌گزینی مایوستاتین روش جدیدی برای درمان بیماری‌های متابولیکی است.^{۳۵} در پژوهش حاضر هیچکدام از متغیرهای سرمی عامل رشد فیروبلاستی ۲۱ و مایوستاتین، تفاوت معنی‌داری را متعاقب ۱۲ هفته تمرین تناوبی نشان ندادند. مکانیسم ارتباط این دو متغیر نامشخص است؛ اما یک مکانیسم احتمالی می‌تواند بیان بالای Mir34 باشد. چرا که افزایش مقادیر مایوستاتین، رونویسی از Mir34 را افزایش می‌دهد و این عامل، سرکوبگر گیرنده FGF21 و احتمالاً دلیل مقاومت به FGF21 مشاهده شده در افراد چاق و در نتیجه افزایش بیشتر این هورمون در آنان نسبت به افراد با وزن طبیعی است.^{۳۶}

تشکر و قدردانی

این مقاله نتیجه پایان نامه آقای سعید رضانی برای اخذ درجه دکتری در رشته فیزیولوژی ورزشی از دانشکده تربیت بدنی و علوم

ورزشی دانشگاه تهران بود. از تمام کسانی که در این مطالعه با ما همکاری داشتند؛ صمیمانه تشکر می‌نمایم.

References

- Rolfe DF, Brown GC. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiol Rev*. 1997 Jul; 77(3): 731-58. DOI: 10.1152/physrev.1997.77.3.731
- 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
- Zhang Y, Wang D, Liu Y, Zhang Y, Liu Y, Su Z, Luo T. Impacts of chronic exercise on human blood fibroblast growth factor 21 levels in normal people: a meta-analysis. *Biomedical Research*. 2017; 28(13): 5726-32.
- Park JG, Xu X, Cho S, Hur KY, Lee MS, Kersten S, Lee AH. CREBH-FGF21 axis improves hepatic steatosis by suppressing adipose tissue lipolysis. *Sci Rep*. 2016 Jun; 6: 27938. DOI: 10.1038/srep27938
- Zhang X, Yeung DCY, Karpisek M, Stejskal D, Zhou ZG, Liu F, et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes*. 2008 May; 57(5): 1246-53. DOI: 10.2337/db07-1476
- 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 May; 43(5): 482-90. DOI: 10.1139/apnm-2017-0639
- Willis SA, Sargeant JA, Thackray AE, Yates T, Stensel DJ, Aithal GP, et al. Effect of exercise intensity on circulating hepatokine concentrations in healthy men. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2019 Oct; 44(10): 1065-72. DOI: 10.1139/apnm-2018-0818
- 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.
- 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
- Scalzo RL, Peltonen GL, Giordano GR, Binns SE, Klochak AL, Paris HLR, 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
- Feldman BJ, Streeper RS, Farese Jr RV, Yamamoto KR. Myostatin modulates adipogenesis to generate adipocytes with favorable metabolic effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Oct; 103(42): 15675-80. DOI: 10.1073/pnas.0607501103
- Singh R, Braga M, Pervin S. Regulation of brown adipocyte metabolism by myostatin/follistatin signaling. *Front Cell Dev Biol*. 2014 Oct; 2: 60. DOI: 10.3389/fcell.2014.00060
- Ge X, Sathikumar D, Lua B, Kukreti H, Lee M, McFarlane C. Myostatin signals through miR-34a to regulate Fndc5 expression and browning of white adipocytes. *Int J Obes (Lond)*. 2017 Jan; 41(1): 137-48. DOI: 10.1038/ijo.2016.110
- Hittel DS, Axelson M, Sarna N, Shearer J, Huffman KM, Kraus WE. Myostatin decreases with aerobic exercise and associates with insulin resistance. *Med Sci Sports Exerc*. 2010 Nov; 42(11): 2023-9. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3181e0b9a8
- Bagheri R, Hooshmand Moghadam B, Church DD, Tinsley GM, Eskandari M, Hooshmand Moghadam B, et al. The effects of concurrent training order on body composition and serum concentrations of follistatin, myostatin and GDF11 in sarcopenic elderly men. *Experimental Gerontology*. 2020; 133: 110869. DOI: 10.1016/j.exger.2020.110869
- Kabak B, Belviranlı M, Okudan N. Irisin and myostatin responses to acute high-intensity interval exercise in humans. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018 Mar; 35(3): /j/hmbci.2018.35.issue-3/hmbci-2018-0008/hmbci-2018-0008.xml. DOI: 10.1515/hmbci-2018-0008
- Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *Br J Nutr*. 1978 Nov; 40(3): 497-504. DOI: 10.1079/bjn19780152
- Kline GM, Porcari JP, Hintermeister R, Freedson PS, Ward A, McCarron RF, et al. Estimation of VO₂max from a one-mile track walk, gender, age, and body weight. *Med Sci Sports Exerc*. 1987 Jun; 19(3): 253-59.
- American College of Sports Medicine. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2009.
- Margaria P, Cerretelli P, Aghemo P, Sassi G. Energy cost of running. *J Appl Physiol*. 1963 Mar; 18: 367-70. DOI: 10.1152/jappl.1963.18.2.367
- Uth N, Sørensen H, Overgaard K, Pedersen PK. Estimation of VO₂max from the ratio between HR_{max} and HR_{rest}—the Heart Rate Ratio Method. *Eur J Appl Physiol*. 2004 Jan; 91(1): 111-15. DOI: 10.1007/s00421-003-0988-y
- Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jan; 37(1): 153-56. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)01054-8
- Pugh LG. The influence of wind resistance in running and walking and the mechanical efficiency of work against horizontal or vertical forces. *J Physiol*. 1971 Mar; 213(2): 255-76. DOI: 10.1113/jphysiol.1971.sp009381
- Cheragh Birjandi S, Saghebjo 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]
- 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. DOI: 10.1155/2016/4073618
- 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
- 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 Jan; 101(1): 191-98. DOI: 10.1210/jc.2015-3308
- 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 Dec; 63(12): 4057-63. DOI: 10.2337/db14-0595

29. Fisher FM, Kleiner S, Douris N, Fox EC, Mepani RJ, Verdegue F, et al. FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes Dev.* 2012 Feb; 26(3): 271-81. DOI: 10.1101/gad.177857.111
30. Fletcher JA, Linden MA, Sheldon RD, Meers GM, Morris EM, Butterfield A, et al. Fibroblast growth factor 21 and exercise-induced hepatic mitochondrial adaptations. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016 May; 310(10): G832-43. DOI: 10.1152/ajpgi.00355.2015
31. Yie J, Hecht R, Patel J, Stevens J, Wang W, Hawkins N, et al. FGF21 N- and C-termini play different roles in receptor interaction and activation. *FEBS Lett.* 2009 Jan; 583(1): 19-24. DOI: 10.1016/j.febslet.2008.11.023
32. Estall JL, Ruas JL, Choi CS, Laznik D, Badman M, Maratos-Flier E, et al. PGC-1 α negatively regulates hepatic FGF21 expression by modulating the heme/Rev-Erb(α) axis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Dec; 106(52): 22510-5. DOI: 10.1073/pnas.0912533106
33. Elliott BT, Herbert P, Sculthorpe N, Grace FM, Stratton D, Hayes LD. Lifelong exercise, but not short-term high-intensity interval training, increases GDF11, a marker of successful aging: a preliminary investigation. *Physiol Rep.* 2017 Jul; 5(13): e13343. DOI: 10.14814/phy2.13343
34. Shabani R, Izaddoust F. Effects of aerobic training, resistance training, or both on circulating irisin and myostatin in untrained women. *Acta Gymnica.* 2018; 48(2): 47-55. DOI: 10.5507/ag.2018.007
35. Jency NE, Sims JK, Dieli-Conwright CM, Sattler FR, Rice JC, Schroeder ET. Exercise does not influence myostatin and follistatin messenger RNA expression in young women. *J Strength Cond Res.* 2010 Feb; 24(2): 522-30. DOI: 10.1519/JSC.0b013e3181c8664f
36. Fu T, Seok S, Choi S, Huang Z, Suino-Powell K, Xu HE, et al. MicroRNA 34a inhibits beige and brown fat formation in obesity in part by suppressing adipocyte fibroblast growth factor 21 signaling and SIRT1 function. *Mol Cell Biol.* 2014 Nov; 34(22): 4130-42. DOI: 10.1128/MCB.00596-14
37. Horowitz JF, Klein S. Lipid metabolism during endurance exercise. *Am J Clin Nutr.* 2000 Aug; 72(2 Suppl): 558S-63S. DOI: 10.1093/ajcn/72.2.558S
38. Knuth CM, Pepler WT, Townsend LK, Miotto PM, Gudiksen A, Wright DC. Prior exercise training improves cold tolerance independent of indices associated with non-shivering thermogenesis. *J Physiol.* 2018 Sep; 596(18): 4375-91. DOI: 10.1113/JP276228
39. Dohmann TL, Hindsø M, Dela F, Helge JW, Larsen S. High-intensity interval training changes mitochondrial respiratory capacity differently in adipose tissue and skeletal muscle. *Physiol Rep.* 2018 Sep; 6(18): e13857. DOI: 10.14814/phy2.13857
40. Cunha Brandao CF, de Carvalho FG, de Oliveira Souza A, Morandi Junqueira-Franco MV, Batitucci G, Couto-Lima CA, et al. Physical training, UCP1 expression, mitochondrial density, and coupling in adipose tissue from women with obesity. *Scand J Med Sci Sports.* 2019 Nov; 29(11): 1699-706. DOI: 10.1111/sms.13514
41. Tsiloulis T, Carey AL, Bayliss J, Canny B, Meex RCR, Watt MJ. No evidence of white adipocyte browning after endurance exercise training in obese men. *Int J Obes (Lond).* 2018 Apr; 42(4): 721-27. DOI: 10.1038/ijo.2017.295