

مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال ششم، شماره دوم؛

پاییز و زمستان ۱۳۹۸؛ صفحات ۲۴-۱۷

مقاله پژوهشی

تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر مقادیر سرمی آیریزین، FGF21 و شاخص‌های گلایسیمی در زنان دیابتی نوع ۲

لیلا علی زاده^۱، اصغر توفیقی^{۲*}، جواد طلوعی آذر^۳

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۶/۱۹ تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۵/۳۰



با اسکن QR فوق می‌توانید جزئیات مقاله حاضر را در سایت www.jahssp.azaruniv.ac.ir/ مشاهده کنید

چکیده

در اثر فعالیت ورزشی، مایوکاین‌هایی نظیر آیریزین و FGF21 با میانجی‌گری اثرات ضد التهابی خود، در مهار پیشرفت مقاومت به انسولین ناشی از دیابت نوع ۲ موثر می‌باشند. از این رو، هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر ۸ هفته HIIT بر مقادیر سرمی آیریزین، FGF21 و شاخص‌های گلایسیمی در زنان دیابتی نوع ۲ بود. ۲۰ زن مبتلا به دیابت نوع ۲ (سن: ۵۵/۳ سال و BMI: ۲۷/۰۹ کیلوگرم بر متر مربع) به طور تصادفی در دو گروه ۱۰ نفری HIIT و کنترل تقسیم‌بندی شدند. برنامه تمرین HIIT به مدت ۸ هفته، ۳ جلسه در هفته و با شدت ۸۵ - ۸۰ درصد ضربان قلب بیشینه اجرا شد. پیش و پس از اتمام برنامه تمرینی از دو گروه در حالت ناشتا نمونه‌گیری خونی به عمل آمد تا مقادیر سرمی آیریزین، FGF21 و شاخص‌های گلایسیمی اندازه‌گیری شود. داده‌های پژوهش با استفاده از آزمون آماری t همبسته و t مستقل تجزیه و تحلیل شدند ($p < 0.05$). HIIT به طور معناداری مقادیر سرمی آیریزین و FGF21 زنان دیابتی نوع ۲ را بعد از ۸ هفته افزایش ($p = 0.001$) و HbA1c ($p = 0.003$)، گلوکز و مقاومت به انسولین ($p = 0.006$) را کاهش داد. بین گروه تمرین و کنترل در مقادیر FGF21، آیریزین و شاخص‌های گلایسیمی تفاوت معناداری وجود داشت ($p = 0.001$). بر اساس نتایج پژوهش حاضر، به نظر می‌رسد HIIT از طریق تحریک ترشح مایوکاین‌هایی نظیر آیریزین و FGF21 در کنترل همئوستاز قند و مقاومت به انسولین بدن موثر باشد. با وجود این، با توجه به تأثیر آیریزین بر تغییرات بافت چربی سفید و قهوه‌ای، بررسی تغییرات آدیپوکاین‌ها در کنار FGF21 و آیریزین عضلانی با تمرینات HIIT قابل توجه می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT)، آیریزین، FGF21، شاخص‌های گلایسیمی، زنان دیابتی نوع ۲

تمامی حقوق این مقاله با زمتن برای دانشگاه شهید مدنی آذربایجان محفوظ است.

نحوه ارجاع: لیلا علی زاده، اصغر توفیقی، جواد طلوعی آذر. تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر مقادیر سرمی آیریزین، FGF21 و شاخص‌های گلایسیمی در زنان دیابتی نوع ۲. دو فصلنامه مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش ۱۳۹۸؛ ۶(۲): ۲۴-۱۷.

Original Article

The Effect of Eight Weeks of High Intensity Interval Training (Hiit) on Serum Irisin, Fgf21 and Glycemic Indices in Type 2 Diabetic Women

Leyla. Alizadeh¹, Asghar. Tofighi^{2*}, Javad. Tolouei Azar³

Received September 10 2018; Accepted August 21 2019

Abstract

Due to exercise, Myokines such as Irisin and FGF21 by mediating anti-inflammatory effects, can be effective in progression of insulin resistance caused by type 2 diabetes. Thus, the purpose of this study was to investigate the effect of 8 weeks of HIIT on Serum Irisin, FGF21 and Glycemic Indices in Type 2 diabetic women. 20 diabetic women (age:55.3 and BMI:27.09) were randomly divided into two groups of HIIT and controls (n=10). The HIIT program performed at 3 sessions per week with 85-80% intensity of maximum heart rate for 8 weeks. Blood samples for measured Serum Irisin, FGF21 and glycemic index were taken from two groups in fasting state. Data were analyzed by dependent t-test and independent t-test ($p < 0.05$). HIIT significantly increased the serum levels of irisin and FGF21 ($p = 0.001$) and decreased HbA1c ($p = 0.003$), glucose and insulin resistance ($p = 0.006$) in diabetic women after 8 weeks. There was a significant difference between exercise and control group in FGF21 and Irisin and glycemic indices ($p = 0.001$). Based on the results of this study, it seems that HIIT by stimulating the secretion of myokine, such as irisin and FGF21 can be effective in controlling glucose homeostasis and insulin resistance. However, with regard to the effect of irisin on changes in white and brown adipose tissue, the study of changes in Adipokine with FGF21 and muscle irisin in HIIT is remarkable.

Keywords: High intensity interval training (HIIT), Irisin, FGF21, Glycemic indexes, Type 2 diabetic women.



Scan this QR code to see the accompanying video, or visit jahssp.azaruniv.ac.ir

1. M.Sc. of exercise physiology, Urmia University, Urmia, Iran.
2. Associate professor of exercise physiology, Urmia University, Urmia, Iran.
(Corresponding Author):
a.tofighi@urmia.ac.ir
3. Assistant professor of exercise physiology, Urmia University, Urmia, Iran.

All rights are reserved for Azarbaijan Shahid Madani University.

Cite as: Leyla. Alizadeh, Asghar. Tofighi, Javad. Tolouei Azar, The effect of 8 weeks of high intensity interval training (HIIT) on Serum Irisin, FGF21 and glycemic indices in type 2 diabetic women. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2020; 6(2): 17-24.

گلوکز می‌شود (۱۶). بیان شده است که FGF21 (مشابه تمرین ورزشی) تأثیر پولیوتروپیک^۳ چندگانه بر هومئوستاز گلوکز و لیپید دارد.

FGF21 به عنوان یک تنظیم‌کننده کلیدی در حفظ هومئوستاز انرژی و به عنوان یک مولکول درمانی امیدبخش برای درمان چاقی و دیابت نوع ۲ توجه فراوانی را به خود معطوف کرده است (۱۷). FGF21 عمدتاً در کبد بیان و ترشح می‌شود، اما به وسیله بافت چربی، لوزالمعده و عضله اسکلتی نیز ساخته می‌شود. کبد بیشتر در پاسخ به روزه‌داری FGF21 را ترشح می‌کند، در حالی که BAT در اثر تحریک نورو آدرنژیک FGF21 را ترشح می‌کند (۱۸). FGF21 باعث مهار سنتز اسیدهای چرب و تری گلیسرید در کبد می‌شود (۱۹). علاوه بر نقش ذکر شده برای FGF21 نقش فیزیولوژیایی آن به شکل دخالت در ساخت انسولین، مهار ترشح گلوکاگن و القای بیان سلول‌های بتای پانکراس شناخته شده است و بنابراین نقش مهمی در حفظ عملکرد سلول‌های بتا و اثرات انسولین در حالت‌های افزایش قند خون به همراه خواهد داشت (۲۰). در اکثر تحقیقات انجام شده مقادیر FGF21 در بیماران دیابتی بالاتر از افراد نرمال است. به طرز جالبی، FGF21 می‌تواند فواید درمانی ترکیبات ضد دیابتی مانند متفورمین^۴ را میانجی‌گری کند (۲۱). تحقیقات نشان داده‌اند که توزیع FGF21 در جوندگان سبب بهبود حساسیت به انسولین، کاهش گلوکز و تری گلیسرید پلاسمایی و کاهش اندک اما معنی‌دار در وزن بدن می‌شود (۲۲). علاوه بر این نشان داده شده است که بیش بیانی FGF21 سبب بهبود کنترل گلاسمیک می‌شود (۲۳). بنابراین، به نظر می‌رسد که FGF21 می‌تواند پتانسیل درمانی داشته باشد و به عنوان یک عامل مفید برای درمان بیماری‌های متابولیکی نظیر دیابت قرار گیرد. از آنجایی که فعالیت ورزشی تأثیرات قابل توجهی بر اختلالات متابولیکی ناشی از چاقی، دیابت نوع ۲ و آترواسکلروزیس دارد، اخیراً تأثیر فعالیت ورزشی بر مقادیر FGF21 مورد توجه قرار گرفته است (۲۴). نشان داده شده است که ۲ هفته فعالیت ورزشی کنترل شده سبب افزایش مقادیر سرمی FGF21 می‌شود (۲۵). با وجود این در رابطه با مقادیر جریان خون FGF21 بعد از تمرین ورزشی در نمونه‌های انسانی و حیوانی مطالعات ضد و نقیض می‌باشد، زیرا که برخی مطالعات بیان خونی این مارکر بعد از فعالیت ورزشی در نمونه‌های انسانی (۲۶) و حیوانی (۲۷) کاهش می‌یابد.

گزارش‌های زیادی نشان داده‌اند که عضلات اسکلتی سایتوکاین‌های مختلفی را بعد از فعالیت ورزشی تولید و ترشح می‌کنند (منسوب به مایوکاین‌ها) که به‌عنوان فاکتورهای اندوکراین یا پاراکراین عمل می‌کنند و اثرات سودمند متابولیک و پاسخ‌های فیزیولوژیایی به ورزش را تعدیل می‌کنند (۲۸). بنابراین، فعالیت ورزشی برای پیشگیری و درمان اختلالات متابولیکی مثل چاقی، دیابت نوع ۲ و آترواسکلروزیس حیاتی است. اخیراً کارستوف و همکارانش (۲۰۱۴) اثرات برتر تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) را در مقایسه با تمرین تداومی نشان دادند (۲۸). میترانون و همکاران (۲۰۱۴) نیز نشان دادند که هر دو HIIT با حجم کم و تمرین تداومی توده چربی بدن را بهبود بخشیدند. همچنین آمادگی قلبی - تنفسی، عملکرد اندوتلیال و قند خون ناشتا را بهبود بخشیدند. اگرچه این فواید در گروه HIIT بیشتر بود (۲۹).

تحقیقات مختلف به بررسی تأثیرات متابولسمی تمرینات اینتروال شدید پرداخته و بیان کردند که این نوع تمرینات می‌تواند باعث تحریک اکسیداسیون اسیدهای چرب از طریق افزایش آنزیم‌های کلیدی مسیر اکسیداسیون چربی به ویژه بتااکسیداسیون و چرخه کربس شود، در نتیجه از این نوع تمرینات به

دیابت، یکی از رایج‌ترین بیماری‌های غیر قابل انتقال و چهارمین عامل اصلی مرگ و میر در بیشتر کشورهای پر درآمد و قطعاً یکی از بزرگ‌ترین چالش‌های بهداشتی امروز جهان است (۱). طبق گزارش‌های IDF در سال ۲۰۱۵ میلادی ۴۱۵ میلیون نفر به دیابت مبتلاء بودند که تا سال ۲۰۴۰ به ۶۴۲ میلیون افزایش خواهد یافت (۲). به طور غیر قابل باوری ایران در رتبه سوم از تعداد کل جمعیت بالغ مبتلاء به دیابت در سراسر منطقه خاورمیانه و شمال آفریقا قرار دارد (۳). اگرچه، امروزه درمانی برای این بیماری در حال پیشرفت وجود ندارد، داروهای جدید و یک رویکرد جامع برای درمان آن پیش‌آگاهی و کیفیت زندگی، شیوع دیابت و مرگ و میر ناشی از عوارض دیابت را کاهش داده است. کم تحرکی از مهم‌ترین ریسک فاکتورهای دیابت نوع ۲ محسوب می‌شود (۴). کاهش فعالیت بدنی سبب کاهش انرژی مصرفی شده و در شروع اضافه وزن می‌تواند نقش داشته باشد، بر اساس تحقیقات کاهش فعالیت بدنی و افزایش وزن هر دو منجر به ایجاد مقاومت انسولینی می‌شود. مقاومت به انسولین یک فاکتور مشخص پیشرفت دیابت نوع ۲ است (۵).

فعالیت ورزشی با افزایش انقباض عضلات اسکلتی در بهبود شرایط مقاومت به انسولین موثر می‌باشد (۶). عضلات اسکلتی حدود ۴۰ درصد از وزن بدن را تشکیل می‌دهند. در تحقیقات اخیر بیان شده است که این بافت به عنوان ارگان اندوکراین شناسایی شده و پروتئین‌هایی که از بافت عضلانی ترشح و رها می‌شوند را مایوکاین می‌نامند (۷). تا کنون بیش از ۵۰ مایوکاین جدید شناسایی شده است. نشان داده شده است که مایوکاین‌ها سبب ایجاد ارتباط شبکه‌ای بین بافتی در بدن می‌شوند و نقش حیاتی در ارتباط متقابل بین عضله اسکلتی و سایر ارگان‌ها نظیر بافت چربی، کبد و پانکراس بازی می‌کنند. از بین مایوکاین‌های زیادی که شناسایی شده است، IL-6، IL-15، مایواستاتین و آیریزین معمولاً به مقدار زیادی از بافت عضلانی بیان شده و غلظت پلاسمایی آن‌ها با تمرین ورزشی افزایش می‌یابد (۸، ۹). هو و همکاران (۲۰۱۴) بیان کردند که تمرین ورزشی قادر به افزایش مقادیر جریان خون آیریزین در افراد با بیماری‌های سندروم متابولیکی می‌باشد (۱۰).

آیریزین یک مایوکاین جدید است که به تازگی شناسایی شده و به وسیله عضلات اسکلتی در یک مدل وابسته به ورزش بعد از شکافته شدن پروتئولیک از FNDC5. به عنوان محصول ژن FNDC5 به داخل گردش خون ترشح می‌شود (۱۱). بیان FNDC5 و پس از آن ترشح آیریزین به وسیله ورزش و PGC-1 α در عضلات اسکلتی ایجاد می‌شوند (۱۲). به بیان دیگر هورمون آیریزین به وسیله عضلات اسکلتی ترشح می‌شود و با ورزش افزایش می‌یابد (۱۳). تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که آیریزین از بافت چربی هم ترشح می‌شود (۱۴). آیریزین به طور بالقوه می‌تواند از چاقی جلوگیری کند و به وسیله تحریک بیان ژن‌های مخصوص قهوه‌ای کننده بافت چربی سفید از طریق مسیرهای احتمالی ERK، MAPK، P38 MAPK با دیابت نوع ۲ مرتبط است (۱۵). به بیان دیگر آیریزین جریان خون، در افراد با دیابت نوع ۲ پایین‌تر از گروه کنترل غیر دیابتی است (۱۵). علاوه بر آیریزین، عامل رشد فیبروبلاست (FGF21) نیز تحت تأثیر تمرین ورزشی قرار می‌گیرد و در بیماری‌های متابولسمی نظیر دیابت نوع ۲ می‌تواند تأثیر مثبت داشته باشد. اخیراً نشان داده شده است که FGF21 به عنوان هورمونی عمل می‌کند که سبب تنظیم تحمل

³. Pleiotropic effects

⁴. Metformin

¹. International Diabetes Federation

². fibroblast growth factor 21

آمادگی هوازی آزمودنی‌ها از طریق محاسبه حداکثر اکسیژن مصرفی انجام شد. تخمین VO_{2max} از روش نسبتی ضربان قلب یعنی نسبت بین حداکثر ضربان قلب (HRmax) و ضربان قلب استراحت (HRrest) (Larry Hoover, 2013) با استفاده از تحقیق یو^۲ و همکاران (۲۰۰۴) محاسبه شد.

برنامه تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT)

برنامه تمرینی شامل راه رفتن یا دویدن بر روی تردمیل سه جلسه در هفته به مدت ۸ هفته با ۱۰ دقیقه گرم کردن (با شدت ۵۰٪ HRmax) و ۵ دقیقه سرد کردن و زمان کلی ۴۰ دقیقه بود. برنامه هر جلسه تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) شامل تکرار وهله‌های تمرینی به مدت ۴ دقیقه با شدت ۸۵ - ۸۰ درصد ضربان قلب بیشینه و ۳ دقیقه ریکاوری فعال بین وهله‌ها با شدت ۷۰ - ۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه بود. حداکثر ضربان قلب بیشینه نیز بر اساس فرمول زیر بدست آمد:

$HR_{max} = 220 - age$. در جدول ۱ مشخصات پروتکل تمرینی ارائه شده است (۳۳).

متغیرهای بیوشیمیایی اندازه‌گیری

خون‌گیری بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی و در دو مرحله انجام شد. در مرحله اول طبق دستورالعمل‌های ارائه شده مخصوص شرایط خونگیری، از آزمودنی‌ها خواسته شد تا سه روز قبل از نمونه‌گیری خونی از انجام هر گونه فعالیت بدنی سنگین، شرایط استرس آور و مصرف مواد غذایی و دارویی اجتناب نمایند. سرم‌های حاصل از نمونه‌های خون در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام آزمایش مرحله دوم فریز شدند. خونگیری مرحله دوم ۴۸ ساعت بعد از انجام آخرین جلسه تمرین به منظور از بین رفتن اثرات آخرین جلسه تمرینی از گروه تمرین HIIT و کنترل به عمل آمد. مقادیر سرمی FGF21 با استفاده از روش آزمایشگاهی ELISA و کیت (ZellBio GmbH, Ulm, Germany) ساخت کشور آلمان با شماره کاتولوگ (Cat. No : ZB-1983-H9648) و حساسیت (۲/۵ pg/mL) و ضریب تغییرات درون آزمون (Intra-Assay: CV<10%) و ضریب تغییرات برون آزمون (Inter-Assay: CV<12%) اندازه‌گیری شد. مقادیر سرمی آیریزین با استفاده از روش آزمایشگاهی ELISA و کیت (CUSABIO) ساخت کشور چین با شماره کاتولوگ (Cat. No : Csb-Eq027943hu) و حساسیت (۰/۷۸ ng/mL)، ضریب تغییرات درون آزمون (Intra-Assay: CV<8%) و ضریب تغییرات برون آزمون (Inter-Assay: CV<10%) اندازه‌گیری شد. مقادیر گلوکز خون با استفاده از کیت ویژه گلوکز ساخت شرکت پارس آزمون ایران با حساسیت ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمون این کیت ۱/۴۹٪ و ضریب تغییرات برون آزمون آن ۰/۶۹٪ بود. مقادیر انسولین توسط کیت الایزا (MERCODIA, Sweden) با حساسیت ۱ mU/L سنجیده شد. ضریب تغییرات درون آزمون این کیت ۳/۲٪ و ضریب تغییرات برون آزمون آن ۲/۹٪ بود. مقاومت انسولین با روش ارزیابی مدل هومئوستازی (HOMA) بر اساس گلوکز خون ناشتا بر حسب میلی مول بر لیتر در غلظت

عنوان یک روش موثر برای کاهش وزن و یا افزایش ظرفیت استقامتی بهره برده‌اند (۳۰، ۳۱). با وجود این، تحقیقات در رابطه با بررسی نقش این تمرینات بر مایوکاین‌ها و آدیپوکاین‌های کلیدی نظیر آیریزین و FGF21 که اخیراً شناسایی شده و به عنوان هدف درمان بیماری‌های متابولیکی قرار گرفته‌اند محدود می‌باشد. بنابراین، هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر مقادیر سرمی آیریزین، FGF21 و شاخص‌های گلیسمی در زنان دیابتی نوع ۲ می‌باشد.

روش پژوهش

این پژوهش به صورت تجربی انجام شد. ۲۰ نفر از زنان غیر فعال دارای دیابت نوع ۲ بودند که به دو گروه تجربی (تمرین) و کنترل تقسیم شدند (تعداد هر گروه: ۱۰ نفر). آزمودنی‌ها در دامنه سنی ۵۰ تا ۶۰ سال قرار داشتند که با مراجعه به انجمن دیابت ارومیه انتخاب شدند و با طرح پیش‌آزمون - پس‌آزمون مورد مقایسه قرار گرفتند. این افراد دارای شاخص توده بدنی ۳۰ - ۲۵ بودند. همچنین، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA_{1c}) آن‌ها بالاتر از ۶/۵ درصد بود. اطلاعات و آگاهی‌های لازم درباره نحوه انجام پژوهش و مراحل آن در اختیار شرکت‌کنندگان قرار گرفت. معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلاء به دیابت نوع ۲، مصرف روزانه ۴ عدد قرص متفورمین ۵۰۰ میلی‌گرم (۲ عدد قرص ۱۰۰۰ میلی‌گرم)، نداشتن هیچ پیشینه‌ای از عوارض دیابت، سپری شدن حداقل ۲ سال از ابتلاء آن‌ها به دیابت نوع ۲، پر کردن فرم رضایت‌نامه و پرسش‌نامه سلامت عمومی و تاریخچه پزشکی، پر کردن پرسشنامه آمادگی برای شروع فعالیت بدنی توسط آزمودنی‌ها و عدم سابقه تمرین منظم در شش ماه گذشته بود. همچنین، معیارهای خروج از مطالعه شامل عدم تمایل و شرکت آزمودنی - ها در پژوهش، مصرف داروهای متمایز از درمان دیابت و مکمل‌های غذایی و چربی‌سوز، عدم حضور منظم در جلسات تمرینی و آسیب دیدگی بودند.

اندازه‌گیری شاخص‌های آنتروپومتریک و حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max})

در ابتدا از آزمودنی‌ها دعوت شد تا در جلسه توجیهی شرکت کنند. طی این جلسه برگه‌های رضایت‌نامه و پرسش‌نامه سلامت عمومی و تاریخچه پزشکی و همین‌طور پرسش‌نامه آمادگی برای شروع فعالیت بدنی توسط آزمودنی‌ها تکمیل شدند و در مورد نحوه انجام تمرینات به آن‌ها اطلاع‌رسانی شد. در مرحله بعد ۲۴ ساعت قبل از شروع اولین جلسه تمرین و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی به میزان ۵ سی‌سی خون از ورید بازویی آن‌ها گرفته شد. شاخص‌های آنتروپومتریک آزمودنی‌ها شامل قد و وزن با قد سنج دیواری با دقت ۰/۵ سانتی‌متر و ترازوی استاندارد دیجیتال اومرون ساخت کشور ژاپن اندازه‌گیری شد. BMI از تقسیم وزن بر مجذور قد محاسبه شد. درصد چربی بدن با اندازه‌گیری ضخامت لایه چربی زیر پوستی سه نقطه‌ای (سه سر بازو، فوق خاصره و ران) با استفاده از کالیپر لافایت اندازه‌گیری و با معادلات جکسون و پولاک برای زنان محاسبه شد که فرمول آن به صورت زیر است (۳۲):

$$100 \times \text{درصد چربی بدن} = [(4/95 / Db) - 4/5] \times 100$$

$$S = (0.0001392 \times \text{سن}^2) + (0.00009929 \times S) + (0.99421 - Db) \text{ (چگالی بدن)}$$

مجموع ضخامت چربی زیر پوستی سه سر بازو، فوق خاصره و ران = S

مثبت خود را اعمال می کند، هنوز به خوبی شناخته نشده است. از این رو، هدف پژوهش حاضر، بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر مقادیر سرمی FGF21 و آیریزین در زنان مبتلاء به دیابت نوع ۲ می باشد. یافته های پژوهش حاضر نشان داد که ۸ هفته تمرین HIIT، به طور معناداری مقادیر سرمی FGF21 زنان مبتلاء به دیابت نوع ۲ را نسبت به شرایط پایه افزایش داد. همچنین، بین گروه تمرین HIIT و کنترل تفاوت معناداری وجود داشت. نتیجه پژوهش حاضر نشان دهنده تأثیر مثبت تمرین ورزشی می باشد، زیرا که در اکثر مطالعات نشان داده شده است که توزیع FGF21 در نمونه های حیوانی و انسانی سبب کاهش وزن بدن، سطوح تری گلیسرید خون و LDL می شود و همچنین حساسیت انسولینی را بهبود می بخشد. ماشیلی و همکاران (۲۰۱۱) گزارش دادند که درمان با FGF21 باعث القای مصرف گلوکز ناشی از انسولین در عضله اسکلتی نمونه انسانی از طریق تنظیم مثبت انتقال دهنده گلوکز - ۱ می شود (۳۴). FGF21 سبب تحریک لیپولیز در موش های دیابتی و نمونه های انسانی چاق می شود (۳۵). در رابطه با تأثیر طولانی مدت تمرین HIIT بر مقادیر FGF21 و آیریزین پژوهش های محدود و متناقضی وجود دارد. جان کیم و همکارانش (۲۰۱۶) نشان دادند ۱۲ هفته تمرین مقاومتی با ۱۰ تکرار با وزنه در موش های مبتلاء به دیابت نوع ۲ باعث افزایش معنادار FGF21 و آیریزین در گروه تمرین شدند (۳۶). بلایر (۲۰۱۵) اثر دو سرعت اینتروال با حداکثر سرعت دویدن و ورزش مداوم را در یک جلسه مورد بررسی قرار داد و نشان داد که میزان FGF21 در دقایق اولیه پس از تمرین با حداکثر سرعت دویدن در مقایسه با تمرین مداوم افزایش داشت، ولی در میزان آیریزین تغییر معناداری مشاهده نشد (۳۷). در انسان افزایش FGF21 با افزایش طول مدت تمرین در ارتباط است که این افزایش تولید FGF21 از کبد به شیوه وابسته به میزان گلوکاگون به انسولین نسبت داده شده است (۳۸). از سازوکارهای اثرگذار دیگری که هم بر روی FGF21 و آیریزین تأثیر دارد می توان به نقش سیستم عصبی سمپاتیک اشاره کرد. به نظر می رسد سیستم عصبی سمپاتیک با تنظیم FGF21 و آیریزین به عنوان بخشی از کنترل هماهنگ در بافت چربی قهوه ای باشد. برخی از مطالعات نشان

انسولین ناشتا بر حسب میلی واحد بر لیتر تقسیم بر عدد ثابت ۲۲/۵، صورت گرفت.

تجزیه و تحلیل آماری

در پژوهش حاضر برای تجزیه و تحلیل داده ها، از آمار توصیفی برای محاسبه شاخص های مرکزی و پراکندگی، از آزمون کولموگراف - اسمیرنوف ($K - S$) برای تشخیص توزیع طبیعی داده ها، از آزمون لون برای تعیین همگنی واریانس ها، از آزمون t همبسته برای بررسی تغییرات پیش آزمون تا پس آزمون متغیرهای وابسته، از آزمون t مستقل برای بررسی تفاوت بین گروه ها استفاده شد. تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ انجام گرفت و سطح معنی داری $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

ویژگی های توصیفی آزمودنی ها در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲. ویژگی های آزمودنیها و توصیف متغیرهای تحقیق

متغیر	کنترل	HIIT	پس آزمون
سن (سال)	۵۵/۲۰ ± ۳/۶۰	۵۵/۴۰ ± ۳/۶۰	-
قد (سانتی متر)	۱۶۳/۸۵ ± ۴/۲۰	۱۶۳/۹۶ ± ۳/۹۶	-
توده بدن (کیلوگرم)	۷۲/۸۵ ± ۷/۳۳	۷۲/۹۵ ± ۵/۱۱	-
BMI (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۷/۰۵ ± ۲/۰۱	۲۷/۱۴ ± ۱/۳۱	-
VO2max (ml.kg.min-1)	۳۱/۰۸ ± ۱/۲۰	۳۱/۰۶ ± ۱/۱۳	-
آیریزین (نانوگرم بر میلی لیتر)	کنترل HIIT	۲۴۷/۱۹ ± ۱۲/۹۹ ۲۴۶/۵۸ ± ۱۲/۴۸	۲۴۸/۱ ± ۱۱/۴ ۲۸۲/۲ ± ۱۱/۳
FGF21 (پیکوگرم بر میلی لیتر)	کنترل HIIT	۲۹۷/۲۱ ± ۱۰/۴۴ ۲۹۸/۷۷ ± ۱۳/۶۵	۲۹۵/۷۰ ± ۶/۸۳ ۳۴۰/۰۲ ± ۲۰/۸۴
انسولین (میلی واحد بر لیتر)	کنترل HIIT	۱۵/۹۲ ± ۳/۴۹ ۱۱/۶۳ ± ۱/۷۲	۱۶/۲۳ ± ۲/۴۵ ۱۶/۳۶ ± ۲/۱۲
گلوکز (میلی مول بر لیتر)	کنترل HIIT	۱۶۵/۷۵ ± ۲۴/۵۴ ۱۶۰/۴۶ ± ۲۸/۳۹	۱۶۴/۲۴ ± ۲۲/۳۶ ۱۴۱/۸۱ ± ۲۱/۲۶
HbA1c درصد	کنترل HIIT	۷/۷۰ ± ۰/۹۵۴ ۷/۷۲ ± ۱/۰۴	۷/۸۶ ± ۰/۴۶۱ ۶/۷۸ ± ۰/۵۶۹
مقاومت به انسولین (HOMA index)	کنترل HIIT	۱۱۷/۸۵ ± ۳۴/۷۸ ۱۱۵/۸۴ ± ۱۹/۲۲	۱۱۸/۷۴ ± ۳۲/۵۷ ۷۳/۰۰ ± ۱۳/۶۰

جدول ۳. نتایج آزمون t وابسته و مستقل در مورد متغیرهای مورد بررسی

متغیر	گروه	P درون گروهی	P بین گروهی
آیریزین (نانوگرم بر میلی لیتر)	کنترل HIIT	* ۰/۰۰۱ * ۰/۰۰۱	۰/۶۱۲ * ۰/۰۰۱
FGF21 (پیکوگرم بر میلی لیتر)	کنترل HIIT	* ۰/۰۰۱ * ۰/۰۰۱	۰/۳۹۰ * ۰/۰۰۱
انسولین (میلی واحد بر لیتر)	کنترل HIIT	۰/۹۱۹ * ۰/۰۰۱	۰/۴۰۸ * ۰/۰۰۱
گلوکز (میلی مول بر لیتر)	کنترل HIIT	* ۰/۰۳۴ * ۰/۰۰۶	۰/۲۵۴ * ۰/۰۰۶
HbA1c درصد	کنترل HIIT	* ۰/۰۰۱ * ۰/۰۰۳	۰/۵۶۹ * ۰/۰۰۳
مقاومت به انسولین (HOMA index)	کنترل HIIT	* ۰/۰۰۱ * ۰/۰۰۶	۰/۷۳۵ * ۰/۰۰۶

* تفاوت معنی دار ($P < 0.05$).

در بررسی نتایج درون گروهی (جدول ۳) متغیرهای پژوهش برای گروه تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) مشخص شد که مقادیر آیریزین، FGF21، انسولین، افزایش و مقادیر گلوکز، HbA1c و مقاومت به انسولین پلاسما نسبت به پیش آزمون خود کاهش معنادار داشته اند (جدول ۳). همچنین، نتایج آزمون t مستقل (جدول ۳) نشان داد که مقادیر سرمی آیریزین و FGF21 افزایش و مقادیر گلوکز، HbA1c و مقاومت به انسولین پلاسما پس از ۸ هفته تمرین تناوبی شدید (HIIT) نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری داشت (جدول ۳).

بحث و نتیجه گیری

مزایای استفاده از تمرینات ورزشی به منظور پیشگیری و درمان بیماری های متابولیکی نظیر دیابت ۲ به خوبی نشان داده شده است. با وجود این، سازوکارهای مولکولی - سلولی درگیر که از طریق آن ها فعالیت ورزشی اثرات

می دهد که تزریق آگونیست غیر انتخابی β - آدرنژیک باعث افزایش بیان و ترشح mRNA FGF21 می شود. در جوندگان تحریک گیرنده β -

بیانگر بیان بیشتر FNDC5 افراد تمرین کرده بود (۴۶). همانند فاکتورهای دیگر، تنظیم آیریزین نیز می‌تواند وابسته به پروتکل تمرینی باشد (به عنوان مثال شدت، استقامت در مقابل مقاومت، حاد در مقابل مزمن، زمان نمونه‌گیری بعد از ورزش)، همچنین سن و جنس و نژاد، تناسب‌اندام نیز میزان بیان آن را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۴۷). مطالعات مختلف نشان داده‌اند که بیان ژن آیریزین عضله اسکلتی ارتباط مثبتی با BMI دارد (۴۸). برخی از مطالعات نشان نیز داده‌اند که آیریزین ارتباط معکوسی با BMI، گلوکز و تری‌گلیسرید دارد (۴۸). همچنین، در برخی از پژوهش‌ها مقادیر آیریزین همبستگی مثبتی با توده عضلانی و همبستگی منفی با توده چربی (۳۶) با این حال، به نظر می‌رسد تمرین HIIT پژوهش حاضر از طریق تغییر در ترکیب بدن، افزایش نسبت بافت عضلانی به بافت چربی، کاهش BMI، تغییر در نوع چربی (تبدیل بافت چربی سفید به بافت چربی قهوه‌ای) و افزایش UCP1 منجر به گرمزایی و اتلاف انرژی شود و زمینه را برای افزایش مقادیر مایوکاین‌هایی همچون FNDC5، PGC-1 α و آیریزین به وجود آورد (۴۰).

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرینات تناوبی شدید باعث کاهش مقاومت به انسولین شد. فرزانگی (۲۰۱۵) نشان داد که تمرینات هوازی باعث افزایش سطوح سرمی FGF21 شد که همراه با کاهش سطح گلوکز خون در زنان مبتلاء به دیابت نوع ۲ بوده است. مطهری طبری (۲۰۱۵) نشان داد که تمرین هوازی به مدت ۸ هفته، ۳ جلسه در هفته با ۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه باعث کاهش گلوکز، انسولین و مقاومت به انسولین در زنان مبتلاء به دیابت نوع ۲ شد (۴۹) که با نتایج پژوهش حاضر همسو می‌باشد. سازوکاری که تمرین HIIT به واسطه آن حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد، مشخص نیست. در بیشتر بیماران مبتلاء به دیابت ملیتوس هدف از انجام فعالیت بدنی افزایش مصرف انرژی است و این مستقیماً به مقدار توده عضلانی مورد استفاده در حین ورزش مربوط است. فعالیتی که توده عضلانی بزرگ‌تری را درگیر می‌کند، نتایج بهتری را برای بیماران مبتلاء به دیابت ملیتوس دارد (۵۰). به نظر می‌رسد تمرین باعث اثربخشی انسولین در عضلات اسکلتی شده است و این امر باعث ارتقاء جذب گلوکز در عضلات اسکلتی، کاهش چربی بدن در قسمت مرکزی بدن باشد (۴۹). تمرین ورزشی اثرات عمیقی در کاهش بافت چربی احشایی و در نتیجه کاهش آدیپوکاین‌های مرتبط با مقاومت انسولینی و سندروم متابولیک و التهاب سیستمیک دارد (۵۱). کاهش لیپید و افزایش ظرفیت اکسیداتیو در سلول‌های عضلانی و افزایش عملکرد انسولین در سلول‌های اندام‌های درگیر در ورزش موجب تنظیم بهتر عملکرد مسیر سیگنالی که توسط انسولین صورت می‌گیرد می‌شود و نشانگرهای التهابی تغییر می‌کند و از آتروفی عضلانی جلوگیری می‌کند که موجب به وجود آمدن ترکیب جدید در عضلات اسکلتی می‌شود و باعث افزایش تراکم میتوکندری در عضلات می‌شود (۴۹). بهبود حساسیت به انسولین در ورزش‌های شدید ممکن است مربوط به فراخوانی تارهای عضلانی و یا کاهش گلیکوژن در عضله باشد که باعث جذب گلوکز توسط عضله اسکلتی در ساعت‌های بعد از ورزش می‌شود (۵۲). تمرینات تناوبی با شدت بالا در القای سازگاری میکروسکوپی می‌تواند با تمرینات استقامتی قابل مقایسه باشد که می‌تواند انسولین و تحویل قند را به عضله اسکلتی بهبود بخشد و منجر به افزایش حساسیت به انسولین شود (۵۲). به طور کلی با توجه به این‌که عضلات اسکلتی بیشترین سهم را در ایجاد مقاومت به انسولین کل بدن دارد، تمرینات ورزشی می‌تواند متابولیسم گلوکز، چربی و حساسیت به انسولین را بهبود بخشد. مطالعات نشان می‌دهد

آدرنژیک باعث افزایش بیان ژن FGF21 در بافت چربی قهوه‌ای شده است. در انسان نیز فعال شدن اعصاب سمپاتیک باعث افزایش FGF21 می‌شود (۳۹). علاوه بر این، فعالیت ورزشی یک محرک قوی برای بیان PGC-1 α از عضلات اسکلتی است که بخشی از آن به وسیله اعصاب سمپاتیک صورت می‌گیرد که به نوبه خود باعث فعال شدن FNDC5 و آیریزین می‌شود (۴۰). مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که FGF21 در پاسخ به فعال شدن عصب سمپاتیک افزایش می‌یابد و قابل توجه است که مقدار افزایش FGF21 با افزایش میزان آپی‌نفرین در ارتباط است (۳۹). گیرنده آلفای فعال‌کننده تکثیر پراکسی زومی (PPAR α) در کبد و گیرنده گامای فعال‌کننده تکثیر پراکسی زومی (PPAR γ) در بافت چربی سفید FGF21 را فعال می‌کند (۳۹). سازوکارهای مختلفی باعث فعال شدن PPAR α در اثر فعالیت ورزشی می‌شود. از جمله فعال شدن پروتئین کیناز AMP (AMPK) در حین فعالیت ورزشی شدید یکی از این عوامل باشد. AMPK تعدیل‌کننده کلیدی متابولیسم چربی و تعادل انرژی است. AMPK با افزایش در نسبت AMP/ATP داخل سلولی فعال می‌شود و فعال شدن آن مسیرهای متابولیکی تولیدکننده ATP را فعال می‌کند (۴۱). از این رو، فعال شدن AMPK باعث فعال شدن PPAR α به عنوان یک فاکتور رونویسی مهم کبدی باعث افزایش FGF21 می‌شود (۴۱).

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ۸ هفته تمرین HIIT، به طور معناداری مقادیر سرمی آیریزین در زنان دیابت نوع ۲ را نسبت به شرایط پایه افزایش داد. همچنین، بین گروه تمرین HIIT و کنترل تفاوت معناداری وجود داشت. همسو با نتایج پژوهش حاضر، تحقیقات مختلف نشان داده‌اند که آیریزین در طول فعالیت ورزشی رها شده و سبب تغییر سلول‌های چربی سفید به قهوه‌ای یا سفید مایل به قهوه‌ای و یا فنوتیپی مشابه سلول‌های چربی قهوه‌ای می‌شود (۳۲). در نمونه‌های انسانی، مقادیر پلاسمایی آیریزین بعد از ۱۰ هفته تمرین استقامتی منظم به طور معنی‌داری افزایش یافت. که پیشنهاد شد آیریزین عضلانی ناشی از فعالیت ورزشی قادر به درمان بیماری متابولیکی دیابت نوع ۲ انسانی است (۴۳). بیان شده است که در پاسخ به تمرین مقاومتی، پس از ۲۴ ساعت افزایش معنی‌داری در میزان پروتئین آیریزین پلازما مشاهده شد (۳۶). آیریزین در پاسخ به تمرین حاد در رت افزایش می‌یابد و تولید آن سازوکار زیر را دنبال می‌کند: تمرین ورزشی، بیان ژن PGC-1 α را افزایش می‌دهد که متعاقب آن بیان ژن FNDC5 افزایش می‌یابد و در نهایت، منجر به افزایش مقادیر آیریزین می‌گردد. به نظر می‌رسد آیریزین قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید را با افزایش بیان ژن UCP1 افزایش می‌دهد و از این طریق موجب افزایش هزینه انرژی از طریق ترموزن مستقل از تمرین و مصرف غذا در موش‌ها می‌گردد (۴۴). خدادادی و همکاران (۱۳۹۳) نیز پس از اجرای HIIT و پیلاتس بر روی ۲۱ زن دارای اضافه وزن به این نتیجه رسیدند که آیریزین در پاسخ به فعالیت ورزشی افزایش می‌یابد و تمرین تناوبی شدید و پیلاتس محرکی مناسب برای آن است. به نظر می‌رسد دلایل افزایش آیریزین در اثر تمرین تناوبی شدید و پیلاتس را باید در سیگنال‌های فعال‌کننده PGC-1 α جستجو کرد. بنابراین عواملی که می‌توانند موجب فعال‌سازی PGC-1 α گردند به احتمال زیاد بتوانند سبب آشکار پیام‌دهی تغییر فنوتیپ بافت چربی شوند (۴۵). این در حالی است که در پژوهش حاضر میزان PGC-1 α اندازه‌گیری نشد. همچنین، تیمونز و همکاران (۲۰۱۲) روی ۲۰۵ فرد سالم و مبتلاء به دیابت نوع ۲ به مدت ۶ هفته تمرین استقامتی و قدرتی را اجرا کردند. یافته‌ها

². AMP-activated protein kinase

¹. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

Archive of SID

10. Huh JY, Siopi A, Mougios V, Park KH, Mantzoros CS. Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(3):E453-E7.
11. Albrecht E, Norheim F, Thiede B, Holen T, Ohashi T, Schering L, et al. Irisin—a myth rather than an exercise-inducible myokine. *Scientific reports*. 2015;5:8889.
12. Dinas PC, Lahart IM, Timmons JA, Svensson P-A, Koutedakis Y, Flouris AD, et al. Effects of physical activity on the link between PGC-1 α and FNDC5 in muscle, circulating Irisin and UCPI of white adipocytes in humans: A systematic review. *F1000Research*. 2017;6.
13. 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(7382):463.
14. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Crujeiras AB, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PloS one*. 2013;8(4):e60563.
15. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(11):E2154-E61.
16. Kharitononkov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(6):1627-35.
17. Gaich G, Chien JY, Fu H, Glass LC, Deeg MA, Holland WL, et al. The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes. *Cell metabolism*. 2013;18(3):333-40.
18. Gälman C, Lundåsen T, Kharitononkov A, Bina HA, Eriksson M, Hafström I, et al. The circulating metabolic regulator FGF21 is induced by prolonged fasting and PPAR α activation in man. *Cell metabolism*. 2008;8(2):169-74.
19. Emanuelli B, Vienberg SG, Smyth G, Cheng C, Stanford KI, Arumugam M, et al. Interplay between FGF21 and insulin action in the liver regulates metabolism. *The Journal of clinical investigation*. 2014;124(2):515-27.
20. Hotta Y, Nakamura H, Konishi M, Murata Y, Takagi H, Matsumura S, et al. Fibroblast growth factor 21 regulates lipolysis in white adipose tissue but is not required for ketogenesis and triglyceride clearance in liver. *Endocrinology*. 2009;150(10):4625-33.
21. Nygaard EB, Vienberg SG, Ørskov C, Hansen HS, Andersen B. Metformin stimulates FGF21 expression in primary hepatocytes. *Experimental diabetes research*. 2012;2012.
22. Coskun T, Bina HA, Schneider MA, Dunbar JD, Hu CC, Chen Y, et al. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. *Endocrinology*. 2008;149(12):6018-27.
23. 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(1):69-80.
24. Taniguchi H, Tanisawa K, Sun X, Cao Z-B, Oshima S, Ise R, et al. Cardiorespiratory fitness and visceral fat are key determinants of serum fibroblast growth factor 21 concentration in Japanese men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(10):E1877-E84.

پیامدهی انسولین و فعالیت PI3K در عضله اسکلتی افراد دارای اضافه‌وزن و دیابت نوع ۲ کاهش می‌یابد. در واقع سوبسترای گیرنده انسولین و نیز PI3K بعد از تمرینات ورزشی افزایش می‌یابد که باعث بهبود جذب گلوکز القاء شده توسط انسولین می‌شود. همچنین، افزایش AMPK سازوکاری دیگری است که تمرینات ورزشی به واسطه آن حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد. از سویی افزایش AMPK ناشی از فعالیت ورزشی از طریق اجزای انتهایی آبشار سیگنالی انسولین یعنی مسیر سیگنالی AKT/AS60^۲ و بیان پروتئین GLUT4 و انتقال آن به غشای پلاسمایی در عضله اسکلتی، منجر به ورود گلوکز به داخل سلول و مصرف آن می‌شود (۵۳). در مجموع، به نظر می‌رسد تمرین HIIT پژوهش حاضر با افزایش FGF21 و آیریزین با اثرگذاری بر هومئوستاز گلوکز از طریق سازوکارهای فوق می‌تواند دلیلی برای کاهش گلوکز پلاسما و کاهش مقاومت به انسولین در پژوهش حاضر باشد.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله نویسندگان مراتب سپاس خویش را از همکاری کلیه بانوان حاضر در این پژوهش اعلام می‌دارند.

منابع

1. Reynolds K, Saydah SH, Isom S, Divers J, Lawrence JM, Dabelea D, et al. Mortality in youth-onset type 1 and type 2 diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth study. *Journal of diabetes and its complications*. 2018;32(6):545-9.
2. Cho N, Shaw J, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes J, Ohlrogge A, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;138:271-81.
3. Sahebkar M, Heidarian Miri H, Noormohammadpour P, Akrami R, Mansournia N, Tavana B, et al. Prevalence and correlates of low physical activity in the Iranian population: National survey on non-communicable diseases in 2011. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2018.
4. Henson J, Edwardson CL, Davies MJ, Yates T. Sedentary Behaviour, Diabetes, and the Metabolic Syndrome. *Sedentary Behaviour Epidemiology*: Springer; 2018. p. 193-214.
5. Paneni F, Costantino S, Cosentino F. Insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk. *Current atherosclerosis reports*. 2014;16(7):419.
6. Kjøbsted R, Munk-Hansen N, Birk JB, Foretz M, Viollet B, Bjørnholm M, et al. Enhanced muscle insulin sensitivity after contraction/exercise is mediated by AMPK. *Diabetes*. 2016;db160530.
7. Febbraio MA, Pedersen BK. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? *Exercise and sport sciences reviews*. 2005;33(3):114-9.
8. 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. *The FEBS journal*. 2014;281(3):739-49.
9. Raschke S, Eckel J. Adipo-myokines: two sides of the same coin—mediators of inflammation and mediators of exercise. *Mediators of inflammation*. 2013;2013.

^۲. Protein kinase B

^۱. phosphoinositide 3-kinase

40. Shirvani H, Arabzadeh E. Metabolic cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue in high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training by regulation of PGC-1 α . *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. 2018;1-8.
41. Berglund ED, Kang L, Lee-Young RS, Hasenour CM, Lustig DG, Lynes SE, et al. Glucagon and lipid interactions in the regulation of hepatic AMPK signaling and expression of PPAR α and FGF21 transcripts in vivo. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2010;299(4):E607-E14.
42. Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, Itoh N. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver1. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression*. 2000;1492(1):203-6.
43. Adams DC, Karolak MJ, Larman BW, Liaw L, Nolin JD, Oxburgh L. Follistatin-like 1 regulates renal IL-1 β expression in cisplatin nephrotoxicity. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2010;299(6):F1320-F7.
44. Xiong X-Q, Chen D, Sun H-J, Ding L, Wang J-J, Chen Q, et al. FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2015;1852(9):1867-75.
45. Khodadadi H, Rajabi H, Attarzadeh SR, Reza S, Abbasian S. The effect of high intensity interval training (HIIT) and pilates on levels of irisin and insulin resistance in overweight women. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2014;16(3):190-6.
46. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature*. 2012;488(7413):E9.
47. Schnyder S, Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise. *Bone*. 2015;80:115-25.
48. Hee Park K, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(12):4899-907.
49. Motahari-Tabari N, Shirvani MA, Shirzad-e-Ahoodashty M, Yousefi-Abdolmaleki E, Teimourzadeh M. The effect of 8 weeks aerobic exercise on insulin resistance in type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Global journal of health science*. 2015;7(1)115-24.
50. Tofighi A, Samadian Z, Mahdizadeh A. Blood Levels of Resistin, Glycemic Indices and Lipid Profile in Women with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Metab*. 2016;7(702):2.
51. Hayashino Y, Jackson JL, Hirata T, Fukumori N, Nakamura F, Fukuhara S, et al. Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism*. 2014;63(3):431-40.
52. Durrer C, Robinson E, Wan Z, Martinez N, Hummel ML, Jenkins NT, et al. Differential impact of acute high-intensity exercise on circulating endothelial microparticles and insulin resistance between overweight/obese males and females. *PloS one*. 2015;10(2):e0115860.
53. Penumathsa SV, Thirunavukkarasu M, Zhan L, Maulik G, Menon V, Bagchi D, et al. Resveratrol enhances GLUT-4 translocation to the caveolar lipid raft fractions through AMPK/Akt/eNOS signalling pathway in diabetic myocardium. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2008;12(6a):2350-61.
25. 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.
26. Taniguchi H, Tanisawa K, Sun X, Higuchi M. Acute endurance exercise lowers serum fibroblast growth factor 21 levels in Japanese men. *Clinical endocrinology*. 2016;85(6):861-7.
27. Petri I, Dumbell R, Scherbarth F, Steinlechner S, Barrett P. Effect of exercise on photoperiod-regulated hypothalamic gene expression and peripheral hormones in the seasonal Dwarf Hamster *Phodopus sungorus*. *PloS one*. 2014;9(3):e90253.
28. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(8):457.
29. Mitrnanun W, Deerochanawong C, Tanaka H, Suksom D. Continuous vs interval training on glycemic control and macro-and microvascular reactivity in type 2 diabetic patients. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2014;24(2):e69-e76.
30. Talanian JL, Galloway SD, Heigenhauser GJ, Bonen A, Spriet LL. Two weeks of high-intensity aerobic interval training increases the capacity for fat oxidation during exercise in women. *Journal of applied physiology*. 2007;102(4):1439-47.
31. Burgomaster KA, Hughes SC, Heigenhauser GJ, Bradwell SN, Gibala MJ. Six sessions of sprint interval training increases muscle oxidative potential and cycle endurance capacity in humans. *Journal of applied physiology*. 2005;98(6):1985-90.
32. Jackson AS, Pollock ML, Ward A. Generalized equations for predicting body density of women. *Medicine and science in sports and exercise*. 1980;12(3):175-81.
33. Taha MM, Abdeen HA, Abdelsamaia RA. High Intensity Interval Versus Continuous Moderate Aerobic Training as a Prophylaxis of Diabetic Nephropathy. *International Journal of Diabetes Research*. 2016;5(1):14-9.
34. Mashili FL, Austin RL, Deshmukh AS, Fritz T, Caidahl K, Bergdahl K, et al. Direct effects of FGF21 on glucose uptake in human skeletal muscle: implications for type 2 diabetes and obesity. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2011;27(3):286-97.
35. Dostalova I, Haluzikova D, Haluzik M. Fibroblast growth factor 21: a novel metabolic regulator with potential therapeutic properties in obesity/type 2 diabetes mellitus. *Physiological research*. 2009;58(1):1.
36. Kim H-J, Lee H-J, 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. *Physiological research*. 2016;65(2):271.
37. Segsworth BM. Acute Sprint Interval Exercise Induces a Greater FGF-21 Response in Comparison to Work-Matched Continuous Exercise. 2015.
38. von Holstein-Rathlou S, BonDurant LD, Peltekian L, Naber MC, Yin TC, Claflin KE, et al. FGF21 mediates endocrine control of simple sugar intake and sweet taste preference by the liver. *Cell metabolism*. 2016;23(2):335-43.
39. 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(3):e90696.