

The Effect of High-Intensity Interval Training on Soleus Muscle FGF21 Expression and Lipid Profile in Rats Fed a High-Fat Diet

Mozhgan Rezvani Rad ¹, Mahdieh Molanouri Shamsi^{1*}, Reza Gharakhanlou¹, Shahnaz Shahrbanian¹

Receive 2025 January 04; Accepted 2025 April 15

Abstract

Aim: Precise therapeutic strategies and simultaneous investigation of the mechanisms involved in obesity are essential. Therefore, the present study aimed to investigate the effect of high-intensity interval training on soleus muscle FGF21 expression and lipid profile in rats fed a high-fat diet. **Methods:** For this purpose, 24 healthy adult male rats (Age: six weeks, weight: 200±20 grams) were randomly divided into four groups: control (CON) (N=6), control+exercise (CON+EXE) (N=6), high-fat diet (HFD) (N=6), and high-fat diet+exercise (HFD+EXE) (N=6). Diet and exercise interventions were initiated simultaneously and continued for 10 weeks. HIIT training consisted of eight periods of interval activity (90% MRC for 2.5 min) with active rest periods (50% MRC) for 2.5 min). The PCR method was used to examine FGF21 expression in the soleus muscle. Serum lipid indices were also measured. One-way ANOVA and Tukey's post hoc test were used to analyze the data. The significance level was considered to be $P<0.05$, and statistical analyses were evaluated using SPSS27 software. **Results:** By performing HIIT, weight and BMI were reduced, and LDL, cholesterol, HDL, and HDL/LDL ratio were increased in the training groups compared to those in the control group ($P=0.001$). The expression of FGF21 in the soleus muscle was significantly higher in the training group than in the control group ($P=0.001$). **Conclusions:** Ten weeks of HIIT without caloric restriction could potentially increase FGF21 expression and improve lipid profiles and weight loss. Therefore, this type of training can modulate and regulate obesity and its complications, without caloric restriction.

Keywords: Obesity, High-Fat Diet, Skeletal Muscle, Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21), High-Intensity Interval Training (HIIT)



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

1. Department of Physical Education and Sport Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.
***(corresponding author)**
(molanouri@modares.ac.ir)

Cite as: Mozhgan Rezvani Rad, Mahdieh Molanouri Shamsi, Reza Gharakhanlou, Shahnaz Shahrbanian. The Effect of High-Intensity Interval Training on Soleus Muscle FGF21 Expression and Lipid Profile in Rats Fed a High-Fat Diet. Applied Health Studies in Sport Physiology. 2026; 13(1): 118-130.

Owner and Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

Journal ISSN (online): 2676-6507

Access Type: Open Access

DOI: 10.22049/jahssp.2025.30245.1714

Extended abstract

Background

The increase in obesity worldwide has been accompanied by an unprecedented increase in metabolic disorders, including dyslipidemia, type 2 diabetes, and nonalcoholic fatty liver disease. Although exercise alone may not induce weight loss, it is recognized as an effective means of maintaining body weight or preventing weight gain and is recognized as an effective behavioral intervention for the metabolic syndrome. Among the key factors in the effect of exercise on obesity-induced metabolic improvements is fibroblast growth factor 21 (FGF21). Since obesity is a metabolic state that has been previously associated with FGF21 resistance, the aim of the present study was to investigate the role of this key molecular factor in rats that were simultaneously exposed to a high-fat diet during exercise. Therefore, the aim of the present study was to investigate the effect of a high-intensity interval training session on soleus muscle FGF21 expression and lipid profile in rats fed a high-fat diet.

Materials and Methods

The present study was experimental. Twenty-four healthy adults male Wistar rats (age: six weeks, weight: 200±20 g) were purchased from the Pasteur Institute (Tehran-Iran) and maintained in the animal laboratory of Tarbiat Modares University of Tehran (temperature: 25±2, humidity: 45%, light-dark cycle: 12-12 hours).

Experimental design

The purchased rats were randomly divided into four control groups (CON, standard diet and no exercise), exercise group (CON+EXE, standard diet+exercise), high-fat diet group, and high-fat diet+exercise group (HFD+EXE) (N=6). This study was approved by the Ethics Committee of Tarbiat Modares University (IR.MODARES.AEC.1402.016).

Training protocol

High-fat diet (HFD): HFD and HFD+HIIT groups received a high-fat diet (manufactured by Razi Serum Institute, Iran) and CON and CON+EXE groups received a standard diet (manufactured by Razi Serum Institute, Iran) for 10 weeks. The high-fat diet contained 60% of total energy from fat (derived from animal fat), 20% from carbohydrates, and 20% from protein.

Maximal Running Capacity (MRC) Test: This test started at a speed of six meters per minute and gradually increased the speed by three meters per minute every three minutes until reaching the fatigue threshold. Rats that were not in the training group trained only during the adaptation period and the MRC test. The MRC test was subsequently re-administered at the end of the training protocol.

High-intensity interval training protocol (HIIT): The HIIT training protocol, according to the guidelines used in the sources, consisted of eight rounds of intense activity (90% MRC for 2.5 minutes) with active rest periods (50% MRC for 2.5 minutes).

Weight and BMI measurement: A digital scale with a sensitivity of 0.01 g was used to measure the weight of the rats. The weight of the rats was measured and recorded regularly from the first week to the end of the training protocol on a specific day and time of the day each week. The height of the rats was measured using a caliper from the tip of the nose to the beginning of the tail. The height of the rats was also measured at the end of the diet period. The BMI was measured using the Lee index. Therefore, after measuring the height (cm) and weight (g) of the rats, the Lee index was estimated using the following formula. Lee index = cube root of body weight (g)/ height (cm)

Extraction of laboratory animal tissue: The animals were anesthetized using a combination of xylazine (10 mg/kg) and ketamine (80 mg/kg) by intraperitoneal injection. The separated serum and tissue samples stored in a freezer at -20 and -80 degrees Celsius for subsequent research.

Assessment of studied factors: The lipid profile (total cholesterol, HDL, LDL, HDL/LDL and cholesterol) in serum was measured at the end of the period with an automatic analyzer. The PCR-Qtr method was used to examine the expression of the FGF21 gene.

Statistical analysis

The one-way ANOVA test was used, and if the results were significant, the Tukey post hoc test was used. Statistical analyses were performed using SPSS27 software, and the significance level was considered to be P<0.05.



Results

Weight and BMI variable, a significant increase was observed in the HFD group in the eighth and tenth weeks compared to the CON group and a significant decrease in weight was observed in the HFD+EXE and CON+EXE groups compared to HFD ($P=0.001$). A significant decrease in HDL and HDL/LDL was observed in the HFD group compared to the CON group ($P=0.001$). A significant increase in LDL and T-Chol was observed in the HFD group compared to the CON group ($P=0.001$). FGF21 was significantly increased in the CON+EXE and HFD+EXE groups compared to HFD ($P=0.001$).

Discussion

Overall, the findings of the present study showed that high-intensity interval training reduced weight and BMI and improved lipid profile in the training groups compared to their controls. In fact, a 1% reduction in LDL and plasma cholesterol concentrations leads to a 2% reduction in coronary heart disease. This indicates that our training program was likely successful in significantly reducing the risk of coronary heart disease in samples with primary obesity without caloric restriction. The HIIT protocol used may have been able to increase ligand-receptor sensitivity. With the reduction of triglycerides and body weight, FFAs increase and consequently activate peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR α), which is a positive and upstream regulator of FGF21. It is likely that the levels of free fatty acids from adipose tissue into the blood increased, followed by increased expression of intramuscular FGF21, and as a result, FFAs were called to muscle cells for more energy production. So the source of inflammation, which was the same visceral fat resulting from the constant consumption of a high-fat diet, was reduced following HIIT exercise.

Article message

The training protocol used in the present study also showed that, despite the continuous consumption of a high-fat diet, it can activate the expression of muscle FGF21, which is a potential therapeutic agent, and improve lipid profiles. However, researchers should consider the limitations of the present study when referring to the results of our research and focus on resolving these limitations in their future studies.

مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال سیزدهم، شماره اول؛

بهار و تابستان 1405؛ صفحات 130-118



مقاله پژوهشی

تاثیر تمرین تناوبی با شدت بالا بر بیان FGF21 عضله نعلی و پروفایل لیپیدی در موش‌های صحرایی تغذیه شده با رژیم پرچرب

مژگان رضوانی راد¹، مهدیه ملانوری شمسی^{1*}، رضا قراخانلو¹، شهناز شهربانیان¹

تاریخ پذیرش: 1404/01/26

تاریخ دریافت: 1403/10/15

چکیده

هدف: راهکارهای دقیق درمانی و همزمان بررسی مکانیسم‌های درگیر در چاقی بسیار ضروری است. در نتیجه هدف از انجام تحقیق حاضر تاثیر تمرین تناوبی با شدت بالا بر بیان FGF21 عضله نعلی و پروفایل لیپیدی در موش‌های صحرایی تغذیه شده با رژیم پرچرب بود. **روش پژوهش:** بدین منظور 24 سر رت نر (سن: شش هفته، وزن: 200 ± 20 گرم) به طور تصادفی به چهار گروه کنترل (CON) ($N=6$)، کنترل+تمرین (CON+EXE) ($N=6$)، رژیم پرچرب (HFD) ($N=6$) و رژیم پرچرب+تمرین (HFD+EXE) ($N=6$) تقسیم شدند. مداخله رژیم غذایی و ورزش همزمان شروع شد و به مدت 10 هفته ادامه داشت. تمرین HIIT هشت دوره فعالیت اینتروال (90 درصد MRC به مدت 2/5 دقیقه) با دوره‌های استراحت فعال (50 درصد MRC) به مدت 2/5 دقیقه بود. برای بررسی FGF21 عضله نعلی از روش qRT-PCR استفاده شد. همچنین شاخص‌های لیپیدی در سرم نیز اندازه‌گیری شد. برای تحلیل داده‌ها از آزمون آنوای یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معنی‌داری $P < 0/05$ در نظر گرفته و آنالیزهای آماری توسط نرم‌افزار SPSS27 مورد ارزیابی قرار گرفت. **یافته‌ها:** با انجام HIIT، کاهش وزن و BMI و همچنین کاهش LDL، کلسترول و افزایش HDL و نسبت HDL/LDL در گروه‌های تمرین در مقایسه با کنترل مشاهده شد ($P=0/001$). بیان FGF21 عضله نعلی در گروه‌های تمرین در مقایسه با گروه‌های کنترل خود افزایش معنی‌دار داشتند ($P=0/001$). **نتیجه‌گیری:** ده هفته انجام HIIT بدون محدودیت کالریک می‌تواند به طور بالقوه موجب افزایش بیان FGF21 و اثرات مثبت آن بر بهبود پروفایل لیپیدی و کاهش وزن شود. پس این نوع تمرین می‌تواند چاقی و عوارض ناشی از آن بدون محدودیت کالریک نیز تعدیل و تنظیم کند.

واژه‌های کلیدی: چاقی، رژیم پرچرب، عضله اسکلتی، فاکتور رشد فیبروبلاست 21، تمرین تناوبی با

شدت بالا

نحوه ارجاع: مژگان رضوانی راد، مهدیه ملانوری شمسی، رضا قراخانلو، شهناز شهربانیان "تاثیر تمرین تناوبی با شدت بالا بر بیان FGF21 عضله نعلی و پروفایل لیپیدی در موش‌های صحرایی تغذیه شده با رژیم پرچرب". مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. 1405؛ 13 (1): 118-130.

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

شاپای الکترونیکی: 2676-6507

نوع دسترسی: آزاد

DOI: 10.22049/jahssp.2025.30245.1714

:



مقدمه

افزایش چاقی در سراسر جهان با افزایش بی‌سابقه‌ای در اختلالات متابولیک از جمله دیس‌لیپیدمی، دیابت نوع دو و بیماری کبد چرب غیرالکلی همراه بوده است (1). اگرچه ورزش به تنهایی ممکن است کاهش وزن را تحریک نکند، اما به عنوان وسیله‌ای موثر برای حفظ وزن بدن یا جلوگیری از افزایش وزن شناخته شده است و به عنوان یک مداخله رفتاری موثر برای سندرم متابولیک شناخته می‌شود (2). ورزش مجموعه‌ای از سازگاری‌ها را تنظیم می‌کند که برای مزایای کلی متابولیک آن، از جمله بهبود دفع گلوکز در کل بدن، حساسیت به انسولین و هموستاز لیپید بسیار مهم هستند (1).

از جمله عوامل کلیدی در اثرگذاری ورزش بر بهبود متابولیسم ناشی از چاقی، فاکتور رشد فیبروبلاست 21 (FGF21) است. FGF21 عمدتاً توسط کبد، بافت‌های چربی، پانکراس و عضله اسکلتی ترشح می‌شود (3). FGF21 عملکردهای کاهش سطح گلوکز و چربی خون، بازایی عملکرد میتوکندری و تضعیف آسیب استرس اکسیداتیو را دارد (4). همچنین FGF21 می‌تواند آپتوز را به واسطه التهاب کاهش دهد (5). بنابراین کاهش مقاومت FGF21 و بهبود حساسیت آن ممکن است رویکردی برای جلوگیری از التهاب ناشی از چاقی باشد. فعال شدن گیرنده‌های گلوکاگون در طول ورزش مزمن، بیان کبدی FGF21 را القا می‌کند، که نشان می‌دهد FGF21 در پایین دست اثر گلوکاگون است (6). علاوه بر این، این امکان وجود دارد که FGF21 ممکن است در تأثیر متابولیک عملکرد گلوکاگون در پاسخ به ورزش نقش مهمی داشته باشد. در یک مطالعه نشان داده شد که FGF21 واسطه اجزای متعدد عملکرد گلوکاگون، از جمله تنظیم تعادل انرژی، گلوکز و متابولیسم لیپید است (7). با این حال، نقش سیگنال‌دهی FGF21 در طول ورزش و پس از آن در بافت‌های مختلف از جمله عضله اسکلتی مورد بحث است. تجویز FGF21 در جوندگان دیابتی چاق؛ حساسیت کل بدن به انسولین را افزایش می‌دهد، هیپرتری‌گلیسیریدمی را بهبود می‌بخشد و لیپوژنز کبدی را کاهش می‌دهد (8، 9). علاوه بر این، شواهد در حال ظهور نشان می‌دهد که کبد به سطوح پلاسمایی FGF21 در طول ورزش در انسان کمک می‌کند، و این ترشح توسط نسبت گلوکاگون به انسولین تنظیم می‌شود (10). فعالیت ورزشی سطح FGF21 را تنظیم می‌کند، اما افزایش یا کاهش آن بحث برانگیز است (2). سطح سرمی FGF21 پس از دو هفته ورزش به طور قابل توجهی افزایش یافت (11)، اما پس از 36 هفته ورزش در بیماران مبتلا به چاقی و پس از 12 هفته در موش‌های چاق کاهش داشت؛ همچنین سطح تری‌گلیسیرید و شاخص توده بدنی نیز کاهش یافت (12). این نتایج در حالی است که نشان داده شده است FGF21 برای تنظیم

وزن بدن و توده چربی مورد نیاز نیست، اما برای عوامل موثر در تنظیم سطح قند و لیپید ناشی از ورزش در طول تغذیه با چربی بالا ضروری است (1). همچنین اعتقاد بر این است که ورزش ممکن است با تحریک FGF21 منجر به بهبود متابولیسم بدن شود. در یک تحقیق نشان داده شد که ورزش حاد به مدت 30 دقیقه می‌تواند FGF21 را هم در انسان و هم در حیوانات افزایش دهد. این افزایش همراه با افزایش اسیدهای چرب آزاد و گلیسرول است (13). همچنین، در تحقیق دیگر نشان داده شد که انجام تمرینات با 75 درصد VO_{2max} به مدت 60 دقیقه باعث افزایش مقادیر سرمی FGF21 شد (14). در یک مطالعه دیگر نشان داده شد که پس از انجام یک دوره HIIT منجر به افزایش معنی‌دار FGF21 سرم خون در مقایسه با گروه کنترل در زنان چاق بی‌تحرك شد (15). اما مطالعات دیگر این نتایج را تایید نمی‌کنند. در این رابطه در یک پژوهش نشان دادند که 30 دقیقه تمرینات هوازی زیربیشینه باعث ایجاد FGF21 کمتری در افراد چاق در مقایسه با افراد با وزن طبیعی می‌شود (16). همچنین، در تحقیق دیگر نشان داده شد که پنج هفته HIIT هیچ تغییر قابل توجهی در FGF21 ایجاد نکرد (17). در پژوهشی دیگر نشان داده شد که شش هفته HIIT هیچ تغییر قابل توجهی در FGF21 در مردان دارای اضافه وزن و چاق ایجاد نکرد (18). از آنجایی که یافته‌ها یکسان نیستند، انجام تحقیقات بیشتر با مدت زمان طولانی‌تر و شدت‌های متفاوت ضروری است.

یافته‌های فوق حاکی از آن است که حساسیت FGF21 ممکن است پس از ورزش هوازی افزایش یابد، اما تحقیقات بیشتری در این زمینه مورد نیاز است. علاوه بر این، چون که FGF21 از چند بافت مجزا تولید و ترشح می‌شود، این نکته مهم است که تغییرات این عامل مولکولی کلیدی در پاسخ به فعالیت ورزشی را در هر بافت به صورت مجزا بررسی شود. بر اساس این یافته‌ها، هدف محققین پژوهش حاضر بررسی نقش عمل FGF21 عضله اسکلتی در فواید ورزش بر هموستاز متابولیک بود. از آنجایی که چاقی از قبل یک حالت متابولیکی است که قبلاً با مقاومت FGF21 همراه بوده است (19)، محققین تحقیق حاضر نقش این عامل مولکولی کلیدی را در موش‌های صحرایی که همزمان با فعالیت ورزشی در معرض تغذیه با چربی بالا قرار داشتند، بررسی کردند. در نتیجه هدف از انجام تحقیق حاضر تأثیر یک دوره تمرین تناوبی با شدت بالا بر بیان FGF21 عضله نعلی و پروفایل لیپیدی در موش‌های صحرایی تغذیه شده با رژیم پرچرب بود.

روش پژوهش

مطالعه حاضر از نوع تجربی بود. تعداد 24 سر رت نر بالغ سالم نژاد ویستار (سن: شش هفته، وزن: 200 ± 20 گرم) از انیستیتو پاستور (تهران-ایران)

¹ Fibroblast Growth Factor 21

شنبه	دوشنبه	چهارشنبه
6 متر بر دقیقه- مدت 10 دقیقه	6 متر بر دقیقه- مدت 10 دقیقه	6 متر بر دقیقه- مدت 10 دقیقه
دوره‌های فعالیت: 8×2/5 دقیقه - 90 درصد MRC	دوره‌های فعالیت: 8×2/5 دقیقه - 90 درصد MRC	دوره‌های فعالیت: 8×2/5 دقیقه - 90 درصد MRC
دوره‌های استراحت: 8×2/5 دقیقه - 90 درصد MRC	دوره‌های استراحت: 8×2/5 دقیقه - 90 درصد MRC	دوره‌های استراحت: 8×2/5 دقیقه - 90 درصد MRC

سازگاری با تمرین (یک هفته)

هفته‌های 1 الی 10

برای اندازه‌گیری وزن موش‌ها از ترازوی دیجیتالی با حساسیت 0/01 گرم استفاده شد. وزن رت‌ها از هفته آغازین تا انتهای پروتکل تمرین به صورت منظم در یک روز و ساعت مشخص از روز در هر هفته اندازه‌گیری و ثبت گردید. رت‌ها با استفاده از کولیس از نوک بینی تا ابتدای دم اندازه‌گیری شد. قد رت‌ها در پایان دوره مصرف رژیم‌های غذایی نیز اندازه‌گیری گردید. برای اندازه‌گیری BMI از شاخص لی⁴ استفاده شد. بنابراین، پس از اندازه‌گیری قد (cm) و وزن (گرم) رت‌ها، با استفاده از فرمول زیر شاخص لی برآورد شد (21، 22).

شاخص لی = (ریشه مکعب) وزن بدن (گرم) / قد (سانتی متر)

بعد از آشناسازی و سازگاری با محیط جدید، رت‌های گروه مصرف غذای پرچرب به مدت 10 هفته تحت رژیم غذایی در دسترس پرچرب (تهیه شده توسط پلت‌سازی انستیتو سرم‌سازی رازی، ایران) قرار گرفتند که شامل 60 درصد انرژی کل از چربی (مشتق شده از روغن حیوانی)، 20 درصد کربوهیدرات و 20 درصد پروتئین بود. در طول پژوهش، رت‌های گروه کنترل در مدت زمان اجرای تمرینات ورزشی رژیم غذایی استاندارد

خریداری شد و پس از دو هفته آشنایی با محیط جدید (آزمایشگاه حیوانات دانشگاه تربیت مدرس تهران، دما: 25 ± 2 ، رطوبت: 45 درصد، چرخه روشنایی-تاریکی: 12-12 ساعت) به صورت تصادفی به چهار گروه کنترل (CON¹، رژیم غذایی استاندارد و بدون تمرین، N=6)، گروه تمرین (CON+EXE، رژیم غذایی استاندارد+EXE، N=6)، گروه رژیم پرچرب (HFD، N=6) و گروه رژیم پرچرب+تمرین (HFD+EXE، N=6)، تقسیم شدند. گروه‌های HFD و HFD+HIIT رژیم غذایی پرچرب (ساخت انیستیتو سرم‌سازی رازی، ایران) و گروه‌های CON و CON+EXE، غذای استاندارد (ساخت انیستیتو سرم‌سازی رازی، ایران) را به مدت 10 هفته دریافت کردند. مداخلات رژیم غذایی و ورزش همزمان شروع شد و به مدت 10 هفته ادامه یافت. در هفته‌های اول، دوم، هشتم و دهم وزن رت‌های هر گروه اندازه‌گیری شد (20). این مطالعه، توسط کمیته اخلاق دانشگاه تربیت مدرس مورد تایید قرار گرفته است (IR.MODARES.AEC.1402.016).

پروتکل تمرین HIIT² مطابق با دستورالعمل بهره گرفته از منابع شامل هشت دور فعالیت شدید (90 درصد MRC³ به مدت 2/5 دقیقه) با دوره‌های استراحت فعال (50 درصد MRC به مدت 2/5 دقیقه) بود (20). بدین منظور همه حیوانات به مدت یک هفته جهت آشنایی و سازگاری با تردمیل شش کاناله (شش متر در دقیقه به مدت 10 دقیقه) قرار گرفتند. پس از آن، آزمون حداکثر ظرفیت دویدن (MRC) انجام شد. این تست با سرعت شش متر در دقیقه شروع شد و به تدریج سرعت هر سه دقیقه یکبار، سه متر در دقیقه تا مادام رسیدن به آستانه خستگی افزایش یافت. این سرعت به عنوان عدم توانایی رت‌ها در رسیدن به انتهای تردمیل بعد از تحریک با پنج محرک مکانیکی (برس نرم) در عرض یک دقیقه تعریف می‌شود (100 درصد MRC) و بنابراین به عنوان حداکثر سرعت در نظر گرفته شده در طول آزمون تعریف گردید و عملکرد هوازی حیوان طبق مسافت طی شده در نظر گرفته شد. تمرینات هر جلسه در ساعات آغازین روز (صبح) و سه مرتبه در هفته (روزهای شنبه، دوشنبه و چهارشنبه) و به مدت 10 هفته صورت پذیرفت. رت‌هایی که در گروه تمرینی قرار نداشتند فقط در طول دوره سازگاری و انجام آزمایش MRC تمرین انجام دادند. آزمون MRC متعاقباً در انتهای پروتکل تمرینی مجدداً اعمال شد (20) (جدول 1).

جدول 1- پروتکل تمرین

¹ Control

² High Intensity Interval Training

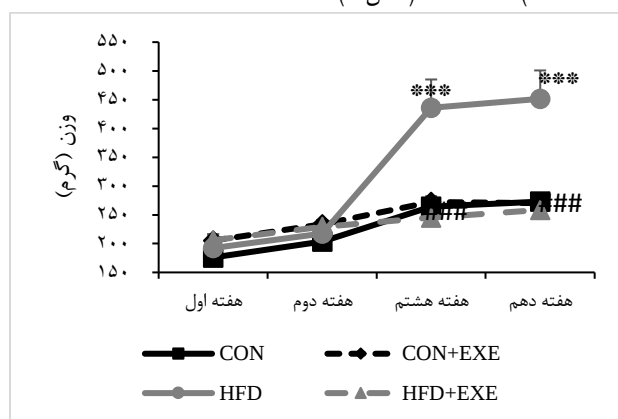
³ Maximum Running Capacity (MRC)

⁴ Lee Index

در مطالعه حاضر کلیه موازین و ملاحظات اخلاقی رعایت شده است. از همه آزمودنی‌ها رضایت نامه کتبی آگاهانه در پژوهش اخذ گردید. همچنین تمامی آزمودنی‌ها مختار بودند که هر زمانی که بخواهند از ادامه شرکت در تحقیق انصراف دهند. مطالعه حاضر زیر نظر پزشک متخصص و انجمن دیابت انجام شده است.

یافته‌ها

شکل 1، در متغیر وزن در هفته‌های هشتم و دهم افزایش معنی‌دار در گروه HFD در مقایسه با گروه CON ($P=0/001$) و کاهش معنی‌دار وزن در گروه HFD+EXE و CON+EXE در مقایسه با HFD ($P=0/001$) مشاهده شد (شکل 1).



شکل 1- تغییرات وزن -***: افزایش معنی‌دار در گروه HFD در مقایسه با گروه CON ($P=0/001$), ###: کاهش معنی‌دار وزن در گروه HFD+EXE و CON+EXE در مقایسه با HFD ($P=0/001$), در هفته‌های هشتم و دهم.

شکل 2، در متغیر BMI در هفته هشتم و دهم افزایش معنی‌دار در گروه HFD در مقایسه با گروه CON ($P=0/001$) و کاهش معنی‌دار BMI در گروه HFD+EXE و CON+EXE در مقایسه با HFD ($P=0/001$) مشاهده شد (شکل 2).

که شامل 10 درصد انرژی از چربی، 70 درصد از کربوهیدرات و 20 درصد پروتئین را مصرف کردند (23).

در پایان مداخله، 48 ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی پس از اندازه‌گیری وزن، حیوانات با استفاده از ترکیبی از داروی زایلین (10 میلی‌گرم بر کیلوگرم) و کتامین (80 میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت تزریق درون صفاقی بیهوش شدند. پس از اطمینان از بیهوشی حیوان با رعایت اصول اخلاقی مطابق با معاهده هلسینکی، قفسه سینه رت‌ها شکافته و خون به طور مستقیم از قلب گرفته شد و سپس نمونه‌گیری بافتی انجام شد. نمونه‌های سرمی و بافتی جدا شده به ترتیب به لوله‌های میکروتیوب و کرایوتیوب کدگذاری شده منتقل و برای انجام مراحل بعدی تحقیق در فریزر منهای 20 و منهای 80 درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. علاوه بر اندازه‌گیری وزن حیوانات به صورت هفتگی و اندازه‌گیری BMI آن‌ها (21، 22)، پروفایل لیپیدی (کلسترول تام، HDL، LDL، HDL/LDL و کلسترول) در سرم در انتهای دوره با دستگاه آنالیزور اتوماتیک اندازه‌گیری شد. برای بررسی بیان ژن FGF21 از روش PCR-Qtr استفاده شد. توالی پرایمر در ژن FGF21 مطابق جدول 2 بود.

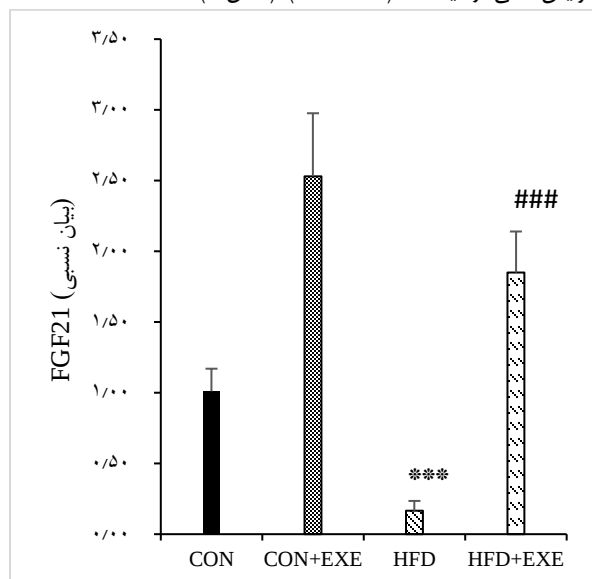
جدول 1- توالی پرایمر در ژن FGF21

Gene Name	Primer sequence
r-FGF21-F	ATTCAACGCAGGAGAAAACAGG
r-FGF21-R	TCATCCAGTCCATCAATGCCG
r-Gapdh-F	GGATAGTGAGAGCAAGAGAGAGG
r-Gapdh-R	ATGGTATTGGAGAGAAGGGAGGG

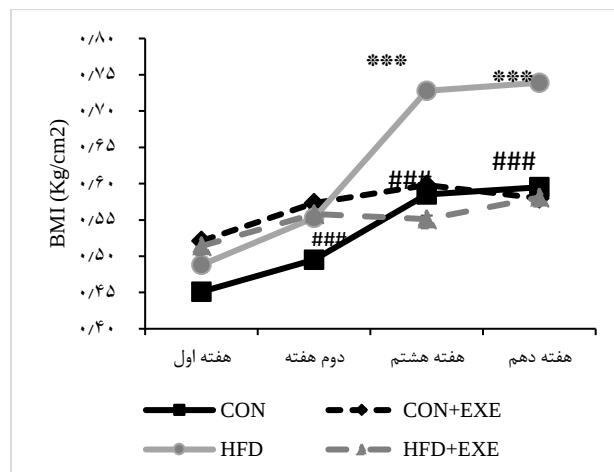
برای آنالیز داده‌ها از آمار توصیفی جهت توصیف داده‌ها و رسم نمودار استفاده شد. برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک و برای مشخص کردن معنی‌دار بودن داده‌ها از تفاوت میانگین متغیرهای اندازه‌گیری شده بین گروه‌های تحقیق، از آزمون آنوای یک‌راهه و در صورت معنی‌دار بودن نتایج، از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. آنالیزهای آماری توسط نرم افزار SPSS27 انجام و سطح معنی‌داری $P<0/05$ در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی

بیان FGF21 در گروه HFD در مقایسه با CON کاهش معنی‌دار داشت. همچنین در گروه‌های CON+EXE و HFD+EXE در مقایسه با HFD افزایش معنی‌دار دیده شد ($P=0/001$)، (شکل 3).



شکل 3- سطح بیان FGF21 -***: کاهش معنی‌دار HFD در مقایسه با CON. ###: افزایش معنی‌دار CON+EXE و HFD+EXE در مقایسه با HFD ($P=0/001$).



شکل 2- تغییرات BMI -***: افزایش معنی‌دار در گروه HFD در مقایسه با گروه CON ($P=0/001$)، ###: کاهش معنی‌دار وزن در گروه CON+EXE و HFD+EXE در مقایسه با HFD ($P=0/001$)، در هفته‌های هشتم و دهم

کاهش معنی‌دار HDL و HDL/LDL در گروه HFD در مقایسه با گروه CON ($P=0/001$) مشاهده شد. همچنین افزایش معنی‌دار متغیرهای مذکور در CON+EXE و HFD+EXE در مقایسه با HFD دیده شد. افزایش معنی‌دار LDL و T-Chol در گروه HFD در مقایسه با گروه CON ($P=0/001$) مشاهده شد. همچنین کاهش معنی‌دار متغیرهای مذکور در CON+EXE و HFD+EXE در مقایسه با HFD دیده شد. (جدول 3).

جدول 3- تغییرات پروفایل لیپیدی میان گروه‌های آزمایش

متغیرها	گروه‌های آزمایش	میانگین $\pm$ انحراف استاندارد	یافته‌های آزمون شاپیروویلک	F	p-value
HDL (mg/dl)	CON	6/366 $\pm$ 0/488	0/433	35/541	0/001***
	CON+EXE	6/610 $\pm$ 0/309	0/580		
	HFD***	2/233 $\pm$ 0/204	0/680		
	HFD+EXE	4/553 $\pm$ 0/350	0/153		
LDL (mg/dl)	CON	37/500 $\pm$ 1/135	0/974	431/292	0/001***
	CON+EXE	38/440 $\pm$ 1/300	0/639		
	HFD***	86/716 $\pm$ 1/292	0/305		
	HFD+EXE	57/340 $\pm$ 0/520	0/640		
HDL/LDL (mg/dl)	CON	0/170 $\pm$ 0/012	0/080	79/961	0/001***
	CON+EXE	0/172 $\pm$ 0/007	0/849		
	HFD***	0/025 $\pm$ 0/002	0/931		
	HFD+EXE	0/079 $\pm$ 0/006	0/209		
T-Chol. (mg/dl)	CON	93/500 $\pm$ 2/800	0/366	957/151	0/001***
	CON+EXE	96/666 $\pm$ 2/525	0/516		
	HFD***	$\pm$ 2/062 224/000	0/788		
	HFD+EXE	$\pm$ 1/632 212/000	0/941		

(P<0/001) :***, (P<0/01) :**, (P<0/05) :*

بحث

هدف از تحقیق حاضر تاثیر یک دوره تمرین تناوبی با شدت بالا بر بیان FGF21 عضله نعلی و پروفایل لیپیدی در موش‌های صحرایی تغذیه شده با رژیم پرچرب بود. به طور کلی یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد که با انجام تمرینات تناوبی با شدت بالا کاهش وزن و BMI و همچنین بهبود پروفایل لیپیدی در گروه‌های تمرین در مقایسه با کنترل آن‌ها مشاهده شد. بسیاری از مطالعات بیان کرده‌اند که با انجام فعالیت ورزشی منظم می‌توان سطوح پروفایل لیپیدی را بهبود بخشید (24، 25). پروتکل HIIT بکار رفته در تحقیق حاضر نیز توانست طی ده هفته با وجود مصرف دائم HFD؛ باعث کنترل و کاهش وزن و متناسب با آن باعث بهبود و تنظیم پروفایل لیپیدی شود؛ که بر اساس تحقیقات قبلی می‌توان گفت پروتکل مذکور موجب جلوگیری از ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی و متابولیسمی در افراد چاق می‌شود (26). مولینا و همکاران (2016)، نشان دادند که دوازده جلسه HIIT همراه با مشاوره تغذیه در کاهش توده چربی در افراد دارای اضافه وزن و چاق موثر است (27). با این حال، برخی مطالعات نشان دادند که نه تمرین کوتاه مدت HIIT و نه تمرین تناوبی سرعتی به هیچ عنوان از کاهش معنی‌دار بالینی در توده چربی در بیماران چاق کمک نمی‌کند (28، 29). این اختلاف یافته‌های ممکن است از تفاوت در نوع پروتکل تمرینی و نوع آزمودنی‌ها باشد. مداخلات HIIT به کاهش گرسنگی و تمایل به خوردن در افراد چاق کمک می‌کند (30). در مطالعه حاضر در گروه HFD+EXE علیرغم مصرف دائم رژیم پرچرب؛ کاهش معنی‌دار وزن و BMI و بهبود پروفایل لیپیدی در مقایسه با گروه HFD مشاهده شد. ممکن است بر اساس تحقیقات قبلی با انجام تمرینات منظم HIIT، کاهش تمایل به خوردن غذای پرچرب در گروه HFD+EXE محقق شده باشد و علاوه بر افزایش متابولیسم ناشی از انجام فعالیت ورزشی منظم، این دلیل نیز یکی از دلایل کاهش توده بدنی رت‌ها در این گروه در مقایسه با گروه HFD شده باشد. با این حال مطالعات بیشتری برای درک بهتر اثرات دقیق HIIT در هر دو طرف تعادل انرژی و بهینه‌سازی نقش آن به عنوان یک استراتژی کاهش وزن ضروری است. در مورد تأثیر HIIT بر پروفایل لیپیدی اختلاف نظر زیادی وجود دارد. با توجه به نتایج ما، ده هفته HIIT منجر به بهبود پروفایل لیپیدی در نمونه‌های جونده چاق شد. با این حال برخی تحقیقات نتایج مشابه یافته‌های پژوهش ما بدست نیاوردند به طوری که در مطالعه ساویر و همکاران (2016)، پس از هشت هفته تمرینات HIIT هیچ اثر قابل توجهی بر پروفایل لیپیدی در بزرگسالان چاق مشاهده نکردند (31). این اختلافات در نتایج ممکن است با تنوع برنامه‌های تمرینی، تکنیک‌های اندازه‌گیری مورد استفاده، جنسیت، رده سنی یا درجه چاقی مرتبط باشد. با این حال

برخی مطالعات با یافته‌های تحقیق حاضر مطابقت دارند (32، 33). نتایج تحقیق حاضر توانایی HIIT را برای ایجاد بهبود در پروفایل لیپیدی برجسته می‌کند. در واقع، کاهش یک درصد در غلظت LDL و کلسترول پلازما منجر به کاهش دو درصد در بیماری عروق کرونر قلب می‌شود (34). این نشان می‌دهد که برنامه تمرینی ما احتمالاً در کاهش خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر قلب به طور چشمگیری در نمونه‌های با چاقی اولیه بدون محدودیت کالریک موفق بوده است. از جمله مکانیسم‌های بیوشیمیایی موثر در بهبود پروفایل لیپیدی به دنبال انجام HIIT، می‌توان به فعالسازی عوامل موثر در متابولیسم لیپید از جمله پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونوفسفات (AMPK) و پروتئین کیناز B (PKB) و کاهش فعالیت مسیر پیام‌دهی پروتئین کیناز A (PKA) اشاره کرد (35). به طوری که پس از فعالیت HIIT، مکانیسم بیوشیمیایی AMPK/PPAR- α فعال شده و در نتیجه فراخوان اسیدهای چرب آزاد حاصل از شکسته شدن تری‌گلیسیریدهای ذخیره شده؛ برای تولید و بازسازی انرژی، افزایش می‌یابد و در نتیجه تری‌گلیسیرید و به تبع آن کلسترول و LDL با تداوم منظم فعالیت ورزشی کاهش و HDL افزایش می‌یابد (36).

در سال‌های اخیر، مطالعات متعدد نشان داده‌اند که چاقی یکی از عوامل مهم بیماری‌های قلبی-عروقی است (37). با افزایش مصرف رژیم پرچرب و در نتیجه افزایش تجمع چربی احشایی؛ عواملی هم‌چون استرس اکسیداتیو، هایپرگلیسمی، دیس لیپیدمی، التهاب، اختلال عملکرد میتوکندری، و استرس شبکه آندوپلاسمی افزایش می‌یابند و می‌توانند مسیر التهاب را فعال کنند (38) و مهار یا معکوس کردن این عوامل خطر؛ ناشی از ورزش، سرعت پیشرفت التهاب سیستماتیک را کاهش می‌دهد (3، 39). ورزش توانست بیان عوامل مولکولی موثر در التهاب را در یک مدل موش چاق کاهش دهد (40). در تحقیق حاضر بیان FGF21 درون عضلانی در گروه HFD+EXE در مقایسه با HFD افزایش معنی‌دار داشت. با این حال در یک مطالعه سطح سرمی FGF21 در گروه کنترل-بیمار نسبت به ورزش-بیمار افزایش داشت (41). از جمله دلیل اصلی تناقض در یافته‌ها؛ موضع اندازه‌گیری ژن موردنظر بوده است زیرا FGF21 سرم خون یکی از پیش‌بینی‌کننده‌های مستقل و از جمله نشانگرهای اصلی تصلب شرائین و آترواسکلروزیس است (41). FGF21 به عنوان یک عامل ضدالتهابی بالقوه شناخته شده است. در حالت چاقی و افزایش چربی احشایی و کاهش تحرک عضلانی، سطوح بیان عوامل موثر در التهاب افزایش می‌یابد و باعث کاهش β -Klotho (KLB) می‌شود. در نتیجه FGF21 نمی‌تواند به FGFR1 متصل شود تا آبشار سیگنالینگ پایین دستش را فعال کند و به دنبال آن عوامل موثر در متابولیسم چربی و عوامل ضدالتهابی فعال شوند

به طور خلاصه، از یافته‌های مطالعه ما می‌توان نتیجه گرفت که ده هفته انجام فعالیت ورزشی HIIT بدون محدودیت کالریک؛ می‌تواند به طور بالقوه عوامل خطر ناشی از بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی و متابولیکی ناشی از چاقی را در سطح سلولی-مولکولی بهبود بخشد. همچنین پروتکل تمرینی به کار رفته در تحقیق حاضر نشان داد که با وجود مصرف دائم رژیم پرچرب، می‌تواند بیان FGF21 عضلانی که یک عامل درمانی بالقوه محسوب می‌شود را فعال کند و باعث بهبود پروفایل لیپیدی گردد. با این حال محققان هنگام ارجاع به نتایج تحقیقات ما باید محدودیت‌های بیان شده در تحقیق حاضر را در نظر بگیرند و در مطالعات آینده خود بر حل این محدودیت‌ها تمرکز کنند.

تشکر و قدردانی

از تمام کسانی که ما را در انجام این پژوهش یاری رساندند نهایت قدردانی و تشکر را داریم.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

et al. The roles of FGF21 in atherosclerosis pathogenesis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2019;20:103-14. [In Persian]

6. Hughey CC, Bracy DP, Rome FI, Goelzer M, Donahue EP, Viollet B, et al. Exercise training adaptations in liver glycogen and glycerolipids require hepatic AMP-activated protein kinase in mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2024;326(1):E14-E28.

7. Richter MM, Kemp IM, Heebøll S, Winther-Sørensen M, Kjeldsen SA, Jensen NJ, et al. Glucagon augments the secretion of FGF21 and GDF15 in MASLD by indirect mechanisms. *Metabolism*. 2024;156:155915.

8. Yano K, Yamaguchi K, Seko Y, Okishio S, Ishiba H, Tochiki N, et al. Hepatocyte-specific fibroblast growth factor 21 overexpression ameliorates high-fat diet-induced obesity and

(42). بر اساس یافته‌های تحقیق حاضر پروتکل HIIT بکار رفته احتمالاً توانسته است حساسیت لیگاند-گیرنده را افزایش دهد (13). همچنین یافته‌ها حاکی از آن است که با کاهش تری‌گلیسیرید و وزن بدن، FFAها افزایش یافته و در نتیجه گیرنده α -فعال شده با تکثیر پراکسی زوم (PPAR α) که یک تنظیم‌کننده مثبت و بالادستی FGF21 است را فعال می‌کند (43). بنابراین مطابق با مکانیسم بیان شده احتمالاً سطوح اسیدهای چرب آزاد از بافت چربی به درون خون افزایش و به دنبال آن بیان FGF21 درون عضلانی بالا رفته است و در نتیجه FFAها به سمت سلول‌های عضلانی برای تولید انرژی بیشتر فراخوان شده‌اند. پس منبع التهاب که همان چربی احشایی ناشی از مصرف دائم رژیم پرچرب بود، به دنبال فعالیت ورزشی HIIT کاهش می‌یابد (44). بیان گیرنده γ فعال شده با تکثیرکننده‌های پراکسی زوم (PPAR γ) در سلول‌های چربی پس از تمرین هوازی تنظیم مثبت شد (3). بیان بالای PPAR γ می‌تواند فعالیت محور FGF21-ApN را افزایش دهد (45). بنابراین، این احتمال می‌رود که ورزش HIIT بکار رفته در تحقیق حاضر سطح گیرنده‌های پایین دستی FGF21 (ApN) را افزایش می‌دهد و در نتیجه حساسیت FGF21 را بالا می‌برد (13). با این حال در تحقیق حاضر امکان اندازه‌گیری گیرنده‌های FGF21 وجود نداشت و پیشنهاد می‌شود در تحقیقات آتی انجام شود.

نتیجه‌گیری

Reference

1. Vecchiatto B, de Castro TL, Muller CR, Azevedo-Martins AK, Evangelista FS. Physical exercise-induced FGF-21 to fight obesity: An update review. *Obesities*. 2022;2(4):372-9.
2. Liu C, Yan X, Zong Y, He Y, Yang G, Xiao Y, et al. The effects of exercise on FGF21 in adults: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2024;12:e17615.
3. Li X-H, Liu L-Z, Chen L, Pan Q-N, Ouyang Z-Y, Fan D-J, et al. Aerobic exercise regulates FGF21 and NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis and inhibits atherosclerosis in mice. *PLOS ONE*. 2022;17(8):e0273527.
4. Wang Z, Sun T, Yu J, Li S, Gong L, Zhang Y. FGF21: A Sharp Weapon in the Process of Exercise to Improve NAFLD. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2023;28(12):351.
5. Tabari FS, Karimian A, Parsian H, Rameshknia V, Mahmoodpour A, Majidinia M,

16. Slusher A, Whitehurst M, Zoeller R, Mock J, Maharaj M, Huang C-J. Attenuated fibroblast growth factor 21 response to acute aerobic exercise in obese individuals. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2015;25(9):839-45.
17. 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. *Journal of diabetes research*. 2016;2016(1):4073618.
18. 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. *Journal of Birjand University of Medical Sciences*. 2016;23(3):211-21. [In Persian]
19. Li X-H, Liu L-Z, Chen L, Pan Q-N, Ouyang Z-Y, Fan D-J, et al. Aerobic exercise regulates FGF21 and NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis and inhibits atherosclerosis in mice. *PloS one*. 2022;17(8):e0273527.
20. Martinez-Huenchullan SF, Ban LA, Olaya-Agudo LF, Maharjan BR, Williams PF, Tam CS, et al. Constant-moderate and high-intensity interval training have differential benefits on insulin sensitive tissues in high-fat fed mice. *Frontiers in physiology*. 2019;10:459.
21. Hariri N, Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutrition Research Reviews*. 2010;23(2):270-99. [In Persian]
22. Lee MO. DETERMINATION OF THE SURFACE AREA OF THE WHITE RAT WITH ITS APPLICATION TO THE EXPRESSION OF METABOLIC RESULTS. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1929;89(1):24-33.
23. Khalafi M, Mohebbi H, Karimi P, Faridnia M, Tabari E. The Effect of High Intensity Interval training and Moderate Intensity Continuous Training on Mitochondrial Content and PGC-1 α of Subcutaneous Adipose Tissue in liver steatosis in mice. *Laboratory Investigation*. 2022;102(3):281-9.
9. Le TD, Fathi P, Watters AB, Ellis BJ, Besing G-LK, Bozadjieva-Kramer N, et al. Fibroblast growth factor-21 is required for weight loss induced by the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide in male mice fed high carbohydrate diets. *Molecular Metabolism*. 2023;72:101718.
10. Solomon TP, Carter S, Haus JM, Karstoft K, von Holstein-Rathlou S, Nielsen MS, et al. Plasma FGF21 concentrations are regulated by glucose independently of insulin and GLP-1 in lean, healthy humans. *PeerJ*. 2022;10:e12755.
11. Khalafi M, Alamdari KA, Symonds ME, Nobari H, Carlos-Vivas J. Impact of acute exercise on immediate and following early post-exercise FGF-21 concentration in adults: Systematic review and meta-analysis. *Hormones*. 2021;20:23-33. [In Persian]
12. Kim H, Jung J, Park S, Joo Y, Lee S, Sim J, et al. Exercise-induced fibroblast growth factor-21: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(8):7284.
13. Porflitt-Rodríguez M, Guzmán-Arriagada V, Sandoval-Valderrama R, Tam CS, Pavicic F, Ehrenfeld P, et al. Effects of aerobic exercise on fibroblast growth factor 21 in overweight and obesity. A systematic review. *Metabolism*. 2022;129:155137.
14. Tanimura Y, Aoi W, Takanami Y, Kawai Y, Mizushima K, Naito Y, et al. Acute exercise increases fibroblast growth factor 21 in metabolic organs and circulation. *Physiological reports*. 2016;4(12):e12828.
15. 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. *Studies in Medical Sciences*. 2017;28(7):453-66. [In Persian]

high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on endothelial function and cardiometabolic risk markers in obese adults. *Journal of Applied Physiology*. 2016;121(1):279-88.

32. Ouerghi N, Ben Fradj MK, Khammassi M, Feki M, Kaabachi N, Bouassida A. Plasma chemerin in young untrained men: association with cardio-metabolic traits and physical performance, and response to intensive interval training. *Neuroendocrinology letters*. 2017;38(1):59-66.

33. Fisher G, Brown AW, Bohan Brown MM, Alcorn A, Noles C, Winwood L, et al. High intensity interval-vs moderate intensity-training for improving cardiometabolic health in overweight or obese males: a randomized controlled trial. *PloS one*. 2015;10(10):e0138853.

34. Pedersen TR, Olsson AG, Færgeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg Kr, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation*. 1998;97(15):1453-60.

35. Spaulding HR, Yan Z. AMPK and the adaptation to exercise. *Annual review of physiology*. 2022;84(1):209-27.

36. Li H, Dun Y, Zhang W, You B, Liu Y, Fu S, et al. Exercise improves lipid droplet metabolism disorder through activation of AMPK-mediated lipophagy in NAFLD. *Life sciences*. 2021;273:119314.

37. Kachur S, Lavie CJ, De Schutter A, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular diseases. *Minerva medica*. 2017;108(3):212-28.

38. Poznyak AV, Melnichenko AA, Wetzker R, Gerasimova EV, Orekhov AN. NLRP3 inflammasomes and their significance for atherosclerosis. *Biomedicine*. 2020;8(7):205.

39. Hong J, Park E, Lee J, Lee Y, Rooney BV, Park Y. Exercise training mitigates ER stress

Male Rats with High Fat Diet Induced Obesity. *Journal of Sport Biosciences*. 2018;10(3):297-315. [In Persian]

24. Öner S, Yasul Y, Akçınar F. The effects of high-intensity interval training on body composition and lipid profile. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. 2021;15(2):641-5.

25. Sadeghi J, Monazzami A, Kalani AT. Effects of Eight-Week High-Intensity Interval Training on Aerobic Performance, Lipid Profile, and Hematological Indices in Overweight Adolescents. *Jundishapur Journal of Health Sciences*. 2021;13(2). [In Persian]

26. Racil G, Chelly M-S, Coquart J, Padulo J, Teodor DF, Russo L. Long-and Short-Term High-Intensity Interval Training on Lipid Profile and Cardiovascular Disorders in Obese Male Adolescents. *Children*. 2023;10(7):1180.

27. Molina C, Cifuentes G, Martinez C, Mancilla R, Diaz E. Effects of 12 sessions of high intensity intermittent training and nutrition counseling on body fat in obese and overweight participants. *Revista médica de Chile*. 2016;144(10):1254-9.

28. Keating SE, Johnson NA, Mielke GI, Coombes JS. A systematic review and meta-analysis of interval training versus moderate-intensity continuous training on body adiposity. *Obesity reviews*. 2017;18(8):943-64.

29. Astorino TA, Heath B, Bandong J, Ordille GM, Contreras R, Montell M, et al. Effect of periodized high intensity interval training (HIIT) on body composition and attitudes towards hunger in active men and women. *The Journal of sports medicine and physical fitness*. 2017;58(7-8):1052-62.

30. Alkahtani SA, Byrne NM, Hills AP, King NA. Interval training intensity affects energy intake compensation in obese men. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2014;24(6):595-604.

31. Sawyer BJ, Tucker WJ, Bhammar DM, Ryder JR, Sweazea KL, Gaesser GA. Effects of

and UCP2 deficiency-associated coronary vascular dysfunction in atherosclerosis. *Scientific reports*. 2021;11(1):15449.

40. Lee J, Lee Y, LaVoy EC, Umetani M, Hong J, Park Y. Physical activity protects NLRP3 inflammasome-associated coronary vascular dysfunction in obese mice. *Physiological reports*. 2018;6(12):e13738.

41. Domouzoglou EM, Naka KK, Vlahos AP, Papafaklis MI, Michalis LK, Tsatsoulis A, et al. Fibroblast growth factors in cardiovascular disease: The emerging role of FGF21. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2015;309(6):H1029-H38.

42. Fisher FM, Maratos-Flier E. Understanding the physiology of FGF21. *Annual review of physiology*. 2016;78:223-41.

43. Mounesan A, Nourzad F. The effect of aerobic and resistance exercise on sugar indicators and FGF21 in cardiac tissue of diabetic rat. *Journal of Exercise & Organ Cross Talk*. 2023;3(4):208-15.

44. Yang SJ, Hong HC, Choi HY, Yoo HJ, Cho GJ, Hwang TG, et al. Effects of a three-month combined exercise programme on fibroblast growth factor 21 and fetuin-A levels and arterial stiffness in obese women. *Clinical endocrinology*. 2011;75(4):464-9.

45. Nawrocki AR, Rajala MW, Tomas E, Pajvani UB, Saha AK, Trumbauer ME, et al. Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(5):2654-60.