

Acute and chronic effects of exercise on irisin in healthy adults

Mohsen Jafari¹, Ali Asghar Ravasi²

¹ Assistant Professor, Department of Sport Sciences, Shirvan Branch, Islamic Azad University, Shirvan, Iran

² Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran

Abstract

Background: Irisin is a myokine that secretes from muscle during and after the exercise and induces non-shivering thermogenesis after stimulation of uncoupling protein-1 (UCP1) gene expression and elevation of number and size of mitochondria. Therefore, irisin activity is effective in reduction of fat percent that lead to treatment of obesity. The aim of this review study was to investigate the effect of various sports activities on irisin levels in healthy adults.

Materials and methods: In this systematic review, PubMed and Google Scholar databases were used for articles searching. Keywords include training, exercise, physical activity, irisin and brown adipose tissue. Among 154 articles published between 2010 and 2020, 53 articles were selected. Used parts of selected articles were those related to abstract, biology of irisin, mechanisms of effects of irisin on chronic diseases and mechanisms of effects of exercise on irisin.

Results: Elevation of irisin levels was reported in the most articles (90%) about acute effects of different types of physical activity on Irisin, also irisin levels were consistent after long term exercise in the most related articles (66%).

Conclusion: Results showed that higher exercise intensities were more effective for irisin secretion than lower exercise intensities. Overall, one session exercise increases irisin, while irisin levels remains constant after regular exercise. Also, higher exercise intensity and more muscle bulk usage is more effective for production and secretion of irisin from skeletal muscle that is effective in prevention of diseases such as atherosclerosis, osteoporosis, Alzheimer, cancer and diabetes.

Keywords: *Exercise, Physical activity, Irisin, Uncoupling protein-1.*

Cited as: Jafari M, Ravasi AA. Acute and chronic effects of exercise on irisin in healthy adults. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2021; 31(2): 135-145.

Correspondence to: Mohsen Jafari

Tel: +98 9105121055

E-mail: sport87mohsen@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-3537-0883

Received: 26 Jul 2020; **Accepted:** 4 Oct 2020

بررسی تأثیر فعالیت ورزشی حاد و مزمن بر آیریزین در بزرگسالان سالم

محسن جعفری^۱، علی اصغر رواسی^۲

^۱ استادیار، گروه علوم ورزشی، واحد شیروان، دانشگاه آزاد اسلامی، شیروان، ایران
^۲ استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: آیریزین میوکاینی است که در اثر ورزش از عضله ترشح می‌شود و با تحریک بیان ژن پروتئین جدا کننده ۱ (UCP1) موجب تبدیل بافت چربی سفید به قهوه‌ای از طریق افزایش تعداد و اندازه میتوکندری‌ها و ترموژن غیرلرزشی می‌شود. بدین ترتیب فعالیت آیریزین در کاهش درصد چربی مؤثر است که منجر به درمان چاقی می‌شود. هدف از این مطالعه مروری بررسی تأثیر انواع فعالیت های ورزشی بر سطوح آیریزین در افراد بزرگسال سالم بود.

روش بررسی: این تحقیق با طراحی مروری انجام گرفت. برای جستجوی مقالات از پایگاه های PubMed و Google Scholar استفاده شد. واژه‌های کلیدی مورد استفاده شامل تمرین (Training Exercise)، فعالیت بدنی (Physical activity)، آیریزین (Irisin) و بافت چربی قهوه‌ای (Brown adipose tissue) بودند. تعداد ۱۵۴ مقاله بین سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۰ در این رابطه یافت شدند که از بین آنها ۵۳ مقاله مورد استفاده قرار گرفتند. بخش‌هایی که در مقالات گزینش شده مورد استفاده قرار گرفتند، شامل چکیده و بخش‌های مربوط به بیولوژی آیریزین، مکانیزم‌های تأثیر آیریزین بر بیماری‌های مزمن و مکانیزم‌های تأثیر ورزش بر آیریزین بودند.

یافته‌ها: افزایش سطوح آیریزین در اکثر مقالاتی (معادل ۹۰٪) که درباره اثرات حاد انواع فعالیت های بدنی بودند گزارش شد؛ همچنین پس از تمرینات طولانی مدت ورزشی سطوح آیریزین در اکثر مقالات (حدود ۶۶٪) بدون تغییر گزارش شد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که شدت بالاتر تمرین نسبت به شدت پایین‌تر، تأثیر بیشتری بر سطوح آیریزین دارد. به طور کلی یک جلسه تمرین موجب افزایش آیریزین می‌شود، در حالی که سطوح آیریزین پس از تمرینات منظم ثابت باقی می‌ماند. همچنین هرچه شدت تمرین و توده عضلانی بیشتر باشد، اثر بیشتری بر تولید و ترشح آیریزین از عضله اسکلتی دارد که در پیشگیری از بیماری‌هایی چون آتروسکلروز، پوکی استخوان، آلزایمر، سرطان و دیابت مؤثر است.

واژگان کلیدی: تمرین، فعالیت بدنی، آیریزین، پروتئین جداکننده ۱.

مقدمه

جداکننده ۱ (Uncoupling Protein-1 (UCP1)) است (۱). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که عضله اسکلتی با ترشح هورمون‌هایی به نام میوکاین، یک عملکرد اندوکراین دارد و این اکتشاف به نقش عضله اسکلتی به عنوان یک منبع اصلی ترشح هورمون ناشی از ورزش تأکید می‌کند. توانایی تولید و ترشح چموکاین‌ها عمدتاً به علت تغییرات متابولیک مربوط به انقباضات عضلانی ناشی از ورزش است که منجر به افزایش رهایش چندین میوکاین قادر به تعامل با بافت چربی همچون اینترلوکین‌های ۶ (Interleukin-6 (IL6)) و ۱۵ (Interleukin-15) می‌شود.

آیریزین به عنوان یک میوکاین ورزشی مطرح است که قادر به تبدیل بافت چربی سفید (White Adipose Tissue (WAT)) به قهوه‌ای (White Adipose Tissue (BAT)) و تحریک ترموژن (گرمایی) در BAT و بژ با افزایش بیان ژن پروتئین

آدرس نویسنده مسئول: شیروان، گروه علوم ورزشی، واحد شیروان، دانشگاه آزاد اسلامی، محسن جعفری

(email: sport87mohsen@gmail.com)

ORCID ID: 0000-0002-3537-0883

تاریخ دریافت مقاله: ۹۹/۵/۵

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۹/۷/۱۳

مقالاتی که به زبانی غیر از فارسی و انگلیسی نوشته شده بودند، مطالعات غیرورزشی (مطالعاتی که در آنها اثرات دارو، مکمل غذایی، پروتکل های تغذیه ای و ... بر آیریزین بررسی شده بودند)، مطالعاتی که آزمودنی های آنها کودکان، نوجوانان، افراد بیمار و یا حیوانات بودند، مقالات متاآنالیز، مقالات مروری، کتاب، سرمقاله (Editorial) و نامه به سردبیر (Letter to The Editor) بودند. اطلاعات مستخرج از هر مقاله شامل نام نویسندگان، ویژگی های آزمودنی ها، نوع مداخله، نتیجه نهایی و بخش های مربوط به بیولوژی آیریزین، مکانیزم های تأثیر آیریزین بر بیماری های مزمن و مکانیزم های تأثیر ورزش بر آیریزین بودند.

یافته ها

از بین ۳۴ مقاله بررسی شده، ۱۶ عدد درباره تأثیر حاد ورزش بر آیریزین بودند (۲۶-۴۱)، ۱۴ عدد مربوط به تأثیر مزمن ورزش بر آیریزین بوده (۴۲-۵۵) و ۴ عدد هر دو تأثیرات حاد و مزمن ورزش را بر آیریزین مورد بررسی قرار داده بودند (۵۶-۵۹). از بین مقالاتی که درباره تأثیر حاد ورزش بر آیریزین بودند، آزمودنی های ۱۰ مقاله مرد، ۵ مقاله زن و ۵ مقاله مرد و زن بودند؛ همچنین نوع تمرینات در ۱۵ مقاله دویدن، در ۵ مقاله دوچرخه سواری و در ۵ مقاله مقاومتی بود. در بین مقالاتی که درباره تأثیرات مزمن ورزش و فعالیت بدنی بر آیریزین به دست آمد، آزمودنی های ۸ مقاله مرد، ۶ مقاله زن و ۴ مقاله مرد و زن بودند. به طور کلی نتایج نشان داد که پس از یک جلسه تمرین ورزشی (از هر نوعی) سطوح آیریزین افزایش می یابد و فقط در دو مقاله سطوح آیریزین بدون تغییر گزارش شد که نقطه اشتراک هر دو، مقاومتی بودن نوع پروتکل تمرینی بود (۳۲، ۵۷). از طرفی در بین ۱۸ مقاله ای که درباره تأثیر مزمن تمرینات ورزشی بر آیریزین بودند، سطوح آیریزین پس از پایان تمرینات در ۱۲ مقاله ثابت ماند، در ۴ مقاله کاهش یافت و در ۴ مقاله افزایش پیدا کرد. افزایش سطوح آیریزین در اکثر مقالاتی (معادل ۹۰٪) که درباره اثرات حاد انواع فعالیت های بدنی بر آیریزین بودند گزارش شد؛ همچنین پس از تمرینات طولانی مدت ورزشی سطوح آیریزین در اکثر مقالات (حدود ۶۶٪) بدون تغییر گزارش شد.

بحث

آیریزین یک پلی پپتید شبه هورمون است که شامل ۱۱۲ امینواسید بوده و از انتهای کربوکسیل یک پروتئین سرتاسری غشایی با ۱۹۶ امینواسید تحت عنوان FNDC5 مشتق می شود. آیریزین یک پیام رسان قدرتمند است که سیگنال هایی را به

(IL15) و آیریزین می شود (۲،۳). آیریزین با تجزیه پروتئولیتیک یک پروتئین غشایی به نام دومین حاوی ۵ فیبرونکتین نوع ۳ (Fibronectin Type III Domain) (Containing 5 (FNDC5)) در عضله اسکلتی تولید می شود. از طرف دیگر بیان ژن FNDC5 با افزایش بیان ژن PGC1 α ناشی از فعالیت بدنی تحریک می شود. آیریزین از طریق این مکانیزم ها موجب افزایش تعداد و اندازه میتوکندری ها در آدیپوسایت های سفید می شود که روند تبدیل آنها به بافت چربی بژ و سپس BAT را تقویت می نماید که نتیجه آن کاهش درصد چربی و کاهش خطر بیماری های مزمن ناشی از چاقی است (۱،۴).

سبک زندگی کم تحرک یکی از عوامل اصلی مربوط به ناتوانی و مرگ و میر در سراسر جهان است که عوارضی همچون چاقی، آتروسکلروز، دیابت نوع ۲ و سرطان را در پی دارد (۵،۶). ورزش به عنوان یک راهبرد مؤثر غیردارویی برای پیشگیری و درمان بیماری های گوناگون مورد استفاده است. مطالعات نشان داده اند که فعالیت بدنی از وقوع بیماری هایی مانند بیماری های قلبی عروقی پیشگیری می کند (۷-۱۰). ورزش عامل اصلی کاهش اندازه آدیپوسایت و محتوای چربی آن و افزایش پروتئین های میتوکندریایی همچون هم فعال ساز یک آلفای گیرنده گامای فعال شونده با تکثیر کننده پروکسیزوم (Peroxisome Proliferator - Activated Receptor Gamma) (Coactivator 1-Alpha (PGC1 α)) در بافت چربی است (۱۱). با توجه به اهمیت ورزش در پیشگیری و درمان بیماری های مزمن و حاد (۱۲-۱۴)، هدف از این مطالعه مروری بررسی تأثیر انواع فعالیت های ورزشی بر سطوح آیریزین در افراد بزرگسال سالم بود.

مواد و روشها

در این مرور سیستماتیک، مقالات مرتبط با آیریزین و ورزش در پایگاه های اطلاعاتی پابمد (PubMed) و گوگل اسکولار (Google Scholar) بین سال های ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۰ مورد جستجو و بررسی قرار گرفتند. واژه های کلیدی مورد استفاده شامل تمرین (Exercise و Training)، فعالیت بدنی (Physical Activity)، آیریزین (Irisin) و پروتئین جداکننده ۱ (-Uncoupling Protein-1) بودند. معیارهای ورود (Inclusion Criterion) شامل مقالات فارسی و انگلیسی بود که در آنها اثرات حاد و مزمن انواع فعالیت های بدنی و تمرینات ورزشی بر سطوح آیریزین مورد بررسی قرار گرفته بودند. معیارهای خروج (Exclusion Criteria) نیز شامل

سلول‌های مختلف بدن برای تعیین عملکرد آنها می‌فرستد (۱۵). سنتز و ترشح آیریزین با ورزش و PGC1 α تحریک می‌شود. PGC1 α قادر به تنظیم چندین ژن در پاسخ به سیگنال‌های تغذیه‌ای و فیزیولوژیکی است (۱۶). برخی مطالعات نشان داده‌اند که آیریزین دارای پتانسیل درمانی برای دیابت نوع ۲ با افزایش مصرف گلوکز در عضله اسکلتی و قلب، بهبود متابولیسم لیپید و گلوکز در کبد و تنظیم عملکرد سلول‌های پانکراسی است که این عملکردهای آیریزین از طریق فعال سازی پروتئین کیناز فعال شونده با میتوزن پی ۳۸ (P38 Mitogen Activated Protein Kinase (P38MAPK))، پروتئین کیناز فعال شونده با آدنوزین مونوفسفات (AMP-Activated Protein Kinase (AMPK)) و پروتئین کیناز فعال شونده با خارج سلول (Extracellular Regulated Protein Kinase (ERK)) است (۱۷،۱۸).

سطوح سرمی آیریزین در افراد چاق مبتلا به کبد چرب غیرالکلی ((Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)) نسبت به افراد سالم پایین‌تر است. احتمالاً آیریزین با التهاب سیاهرگ کبدی و جراحات‌های هیستولوژیک کبدی ارتباط دارد (۱۹). افراد مبتلا به بیماری کلیوی مزمن (Chronic Kidney Disease (CKD)) به دلیل دارا بودن سطوح بالای ریسک فاکتورهای مشترک این بیماری با بیماری سرخرگ کرونری (CAD)، معمولاً دچار حملات قلبی نیز می‌شوند. البته CKD خود نیز به دلیل ایجاد اضافه بار حجمی، تداخل در متابولیسم مواد معدنی متابولیسم، التهاب، استرس اکسایشی و اورمی ریسک فاکتور CAD محسوب می‌شود. همه این عوامل باعث مقاومت انسولین و هایپرانسولینمی می‌شوند و نقش مهمی در فیزیوپاتولوژی CKD و عوارض قلبی عروقی آن ایفا می‌کنند (۲۰،۲۱). مطالعات نشان می‌دهند که آیریزین ارتباط معکوسی با خطر CKD دارد (۲۲). آیریزین موجب کاهش تکثیر، حیات و مهاجرت سلول‌های سرطانی پستان و می‌شود و اثرات آپوپتوزی داروهای ضد سرطان را تقویت می‌کند؛ بنابراین می‌تواند در پیشگیری و درمان سرطان پستان و ریه مؤثر باشد (۲۳،۲۴). همچنین سطح سرمی آیریزین ارتباط مستقیمی با تراکم استخوانی و ارتباط معکوسی با خطر پوکی استخوان دارد (۲۵).

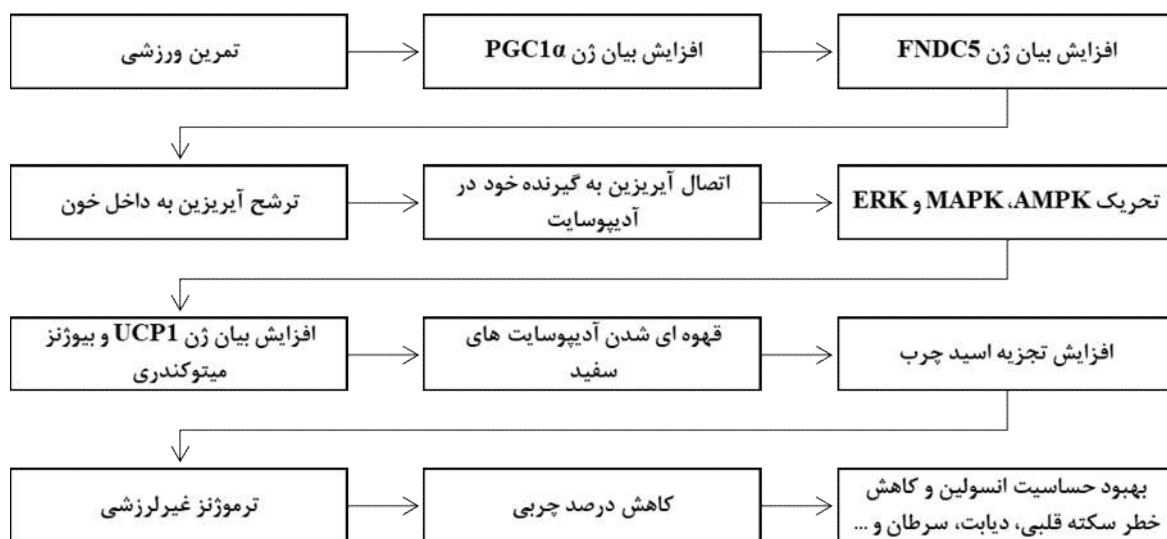
در پروتکل‌های حاد، معمولاً سطوح آیریزین بلافاصله پس از تمرینات افزایش می‌یافت، ولی تا ۲ تا ۳ ساعت پس از پایان تمرینات به سطوح طبیعی برمی‌گشت. Norheim و همکارانش (۲۰۱۴) تأثیر تمرین روی دوچرخه ثابت با شدت ۷۰ درصد VO₂Max و مدت ۴۵ دقیقه را بر سطوح آیریزین در مردان

غیرفعال ۴۰ تا ۶۵ ساله مورد بررسی قرار دادند و افزایش آن را گزارش کردند (۵۸). Huh و همکارانش (۲۰۱۵) به بررسی تأثیر سه نوع تمرین تناوبی، هوازی و مقاومتی (تناوبی: ۵ ست ۴ دقیقه ای راه رفتن با ۴ ست ۴ دقیقه ای دویدن با شدت ۹۰٪ ضربان قلب بیشینه (۳۶ دقیقه)، هوازی: راه رفتن و دویدن روی تردمیل با شدت ۶۵٪ ضربان قلب بیشینه (۳۶ دقیقه)، مقاومتی: ۳ ست ۸ تا ۱۲ تکراری با شدت ۷۵٪ تا ۸۰٪ یک تکرار بیشینه (۴۵ دقیقه)) بر سطوح آیریزین در مردان غیرفعال ۳۵ تا ۵۰ سال پرداختند و افزایش آن را گزارش کردند (۳۳). نتایج مشابهی نیز در تحقیق Winn و همکارانش (۲۰۱۷) به دست آمد که افزایش آیریزین پس از دو پروتکل هوازی و تناوبی (هوازی: راه رفتن با شدت ۵۵ درصد VO₂Peak روی تردمیل (۵۵ دقیقه)، تناوبی: ۴ دقیقه تمرین شدید با شدت ۸۰ درصد VO₂Peak با ۳ دقیقه اینتراوال ریکاوری فعال (۵۰ درصد VO₂Peak) روی تردمیل (۵۵ دقیقه)) مشاهده شد (۳۷). این نتایج نشان می‌دهد که آیریزین یک میوکاین ورزشی است و حداکثر افزایش غلظت آن ۱ تا ۳ ساعت پس از تمرین مشاهده می‌شود (۳۳،۳۷،۵۸). همچنین میزان افزایش آیریزین پس از تمرینات شدید (۳۳،۳۴) بیشتر از تمرینات کم شدت بود (۲۶،۵۸). Loffler و همکاران (۲۰۱۵) افزایش چشمگیر آیریزین را پس از ۱۰ دقیقه دویدن، ۱۰ دقیقه ژیمناستیک و ۱۰ دقیقه دوی سرعت در مردان و زنان ۲۰ تا ۲۴ ساله گزارش نمودند (۳۴). در حالی که افزایش آیریزین در تحقیق Aydin و همکاران (۲۰۱۳) شدت کمتری داشت، در این تحقیق مردان چاق ۳۵ تا ۵۰ ساله مسافت ۵۵۰۰ متر را به مدت ۴۵ دقیقه دویدند (۲۶).

Pekkala و همکارانش (۲۰۱۳) گزارش کردند که یک جلسه تمرین هوازی (تمرین روی دوچرخه ثابت با شدت ۵۰ درصد VO₂Max (۶۰ دقیقه)) موجب افزایش آیریزین شد ولی یک جلسه تمرین مقاومتی (۵ ست اکستنشن زانو با شدت ۱۰ تکرار بیشینه) تغییری در سطوح آیریزین ایجاد نکرد (۵۷). نتیجه مشابهی نیز در تحقیق Nygaard و همکارانش (۲۰۱۵) به دست آمد؛ آنها در مردان و زنان فعال جوان (۲۳ تا ۴۱ ساله) تأثیر دو پروتکل تناوبی و مقاومتی (تناوبی: ۶ ست ۵ دقیقه ای دویدن با ۲ دقیقه استراحت بین هر ست، مقاومتی: ۳ ست ۱۰ تکراری با ۲ دقیقه استراحت بین هر ست) را بر سطوح آیریزین مورد مطالعه قرار دادند؛ سطوح آیریزین پس از تمرینات تناوبی افزایش یافت، ولی پس از تمرینات مقاومتی تغییری پیدا نکرد. آنها بیان کردند که به نظر نمی‌رسد عواملی

شدت ۹۰ وات برای مردان و ۶۰ وات برای زنان، افزایش آیریزین را در زنان مشاهده کردند (۴۱). از آنجایی که آیریزین با موادی چون لاکتات، کراتین کیناز و دیگر شاخص‌های آسیب عضلانی ارتباط مستقیمی دارد (۳۳)، به نظر می‌رسد تمرینات شدیدتر به دلیل اینکه آسیب عضلانی بیشتری نسبت به تمرینات با شدت کمتر ایجاد می‌کنند، افزایش بیشتری در سطوح آیریزین را موجب می‌شوند. غلظت آیریزین ارتباط مستقیمی با درصد چربی دارد (۶۰)، چراکه احتمالاً افراد چاق مانند لپتین و انسولین، دچار مقاومت به آیریزین نیز هستند؛ بنابراین در این افراد غلظت آیریزین افزایش بیشتری پیدا می‌کند تا یک مکانیزم جبرانی برای افزایش گرم‌زایی غیرلرزشی و کاهش وزن بدن فراهم آورد (۶۱). غلظت آیریزین در نمونه‌های بزاقی و سرمی متفاوت است. درحالی که در نمونه بزاقی غلظت آیریزین پس از یک جلسه تمرین هوازی افزایش یافت، ولی تغییری در غلظت سرمی آن مشاهده نشد (۲۶). این تنها تحقیقی بود که در آن غلظت آیریزین در بزاق اندازه‌گیری می‌شد، بنابراین در این رابطه نیز بدون تحقیقات گسترده‌تر نمی‌توان به نتیجه‌گیری قطعی دست یافت. درنهایت اگرچه جمع‌آوری نمونه‌های بزاقی ساده و کم‌هزینه و غیرتهاجمی است، ولی نمونه‌های سرمی یا پلاسمایی می‌توانند نتایج دقیق‌تری را ارائه دهند. مکانیزم اصلی افزایش آیریزین پس از ورزش افزایش PGC1 α است. فعالیت ورزشی موجب افزایش بیان ژن PGC1 α در عضله اسکلتی می‌شود که منجر به افزایش سطوح FNDC5 در غشای میوسایت می‌شود. سپس FNDC5 تجزیه می‌شود و

چون سن، جنس، تغذیه و سطح آمادگی بر پاسخ آیریزین به ورزش مؤثر باشند (۳۲). بنابراین به نظر می‌رسد آیریزین پس از یک جلسه تمرین مقاومتی تغییر معنی‌داری پیدا نمی‌کند، ولی برای نتیجه‌گیری دقیق‌تر به تحقیقات بیشتری نیاز است. مطالعه ادبیات پیشینه نشان داد که انواع تمرینات حاد دوییدن می‌توانند موجب افزایش سطوح آیریزین شوند. Huh و همکارانش (۲۰۱۲) نشان دادند که مسابقه دوی ۸۰ متر در مردان فعال ۱۹ تا ۲۲ ساله موجب افزایش آیریزین می‌شود (۵۶). Anastasilakis و همکارانش (۲۰۱۴) گزارش کردند که در مردان و زنان فعال یک جلسه دوییدن (۳۰ دقیقه) موجب افزایش آیریزین می‌شود (۲۷). Daskalopoulou و همکارانش (۲۰۱۴) اظهار داشتند که دوییدن روی ترمیم تا سرحد واماندگی در مردان و زنان فعال، آیریزین را افزایش می‌دهد (۲۸). Brenmoehl و همکارانش (۲۰۱۴) بیان کردند که در موش‌ها تمرین حاد موجب افزایش آیریزین در عضله اسکلتی و سرم می‌شود (۳۱). Qiu و همکارانش (۲۰۱۸) پس از دوچرخه سواری (شدت معادل ۸۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی و مدت ۵۰ دقیقه) (۳۶)، Szumilewicz و همکارانش (۲۰۱۹) پس از ۶۰ دقیقه تمرین حاد (۳۸) و Algul و همکارانش (۲۰۱۷) پس از تمرین دوییدن با شدت ۶۵٪ تا ۷۶٪ ضربان قلب بیشینه (۳۰ دقیقه) (۳۹) افزایش آیریزین را گزارش کردند. Huh و همکارانش (هر دو در ۲۰۱۴) و Tsuchiya و همکارانش (۲۰۱۴، ۲۰۱۵، ۲۰۱۸) در تحقیقات دیگری نیز نتایج مشابهی را گزارش کردند (۲۹، ۳۰، ۳۵، ۴۰، ۵۹). Wiecek و همکارانش (۲۰۱۸) پس از ۲۰ ثانیه کار روی چرخ ثابت با



شکل ۱. مکانیزم اثر ورزش بر آیریزین و تأثیر آن بر WAT

آیریزین رها می‌شود. آیریزین وارد جریان خون شده و به گیرنده‌های خود در غشای آدیپوسایت‌ها متصل می‌شود و با تحریک بیان ژن UCP1 موجب قهوه‌ای شدن آدیپوسایت‌های سفید و ترموژن غیرلرزشی از طریق تجزیه اسیدهای چرب می‌شود که منجر به کاهش وزن از طریق کاهش درصد چربی و بهبود حساسیت انسولین می‌شود. بنابراین آیریزین ارتباط معکوسی با مقاومت انسولین و سندروم متابولیک دارد (شکل ۱) (۱، ۱۷).

در مورد تمرینات طولانی مدت، ویژگی‌های آزمودنی‌ها و مدت، شدت، تواتر و نوع تمرینات می‌تواند در پاسخ آیریزین به تمرین مؤثر باشد، چرا که نتایج ضد و نقیض بیشتری نسبت به تمرینات حاد وجود داشت، به طوری که در ۶۶٪ تحقیقات عدم تغییر آیریزین، در ۲۲٪ آنها کاهش آیریزین و در ۲۲٪ آنها افزایش آیریزین پس از تمرینات طولانی مدت ورزشی مشاهده شد؛ به عنوان مثال در افراد سالمند توده عضلانی کمتر می‌تواند باعث کاهش پاسخ آیریزین به تمرینات ورزشی شود، چرا که عضله اسکلتی بافت اصلی برای تولید آیریزین پس از تمرینات ورزشی محسوب می‌شود و افراد جوان به دلیل دارا بودن توده عضلانی بیشتر، سطوح بالاتری از آیریزین را در پاسخ به تمرین دارا هستند. در افراد فعال نسبت به افراد غیرفعال، سطوح پایه آیریزین کمتر است، چرا که این افراد به علت ظرفیت قلبی تنفسی و به طور کلی ظرفیت ورزشی بالاتر، نیاز به فراخوانی واحدهای عضلانی کمتری در هر شدت از ورزش نسبت به افراد غیرورزشکار دارند. در این رابطه ارتباط معکوسی بین سطوح آیریزین با حداکثر اکسیژن مصرفی گزارش شده است (۲۹).

Kim و همکارانش (۲۰۱۵) در تحقیقی اثربخشی ۱۲ هفته (دو جلسه ۶۰ دقیقه‌ای در هفته) تمرینات مقاومتی، سه چرخه ۱۲ تا ۱۵ تکراری با نوار الاستیک (تنظیم شدت بر اساس مقیاس بورگ) را بر آیریزین زنان غیرفعال سالمند (۷۴ تا ۷۸ ساله) بررسی کردند و عدم تغییر این ماده را گزارش کردند. آنها اظهار داشتند افزایش غلظت آیریزین در طی ورزش و پس از آن، تأثیر مطلوبی روی قدرت و عملکرد عضلانی دارد و افزایش درازمدت این ماده در بدن می‌تواند از آسیب و زوال عضلانی پیشگیری کند (۴۴)؛ بنابراین می‌توان برداشت کرد که افزایش آیریزین پس از ورزش اثرات مطلوبی روی عملکرد اکثر اندام‌های بدن دارد که درباره این موضوع نیاز به تحقیق بیشتری است. همچنین بازگشت آیریزین به سطوح طبیعی پس از تمرینات شدید نسبت به تمرینات با شدت متوسط

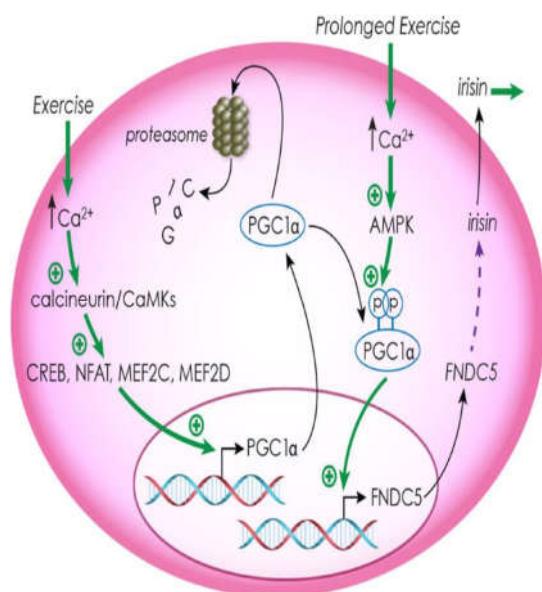
سریع‌تر بود (۳۷) که البته برای اثبات این موضوع نیز به پژوهش‌های بیشتری نیاز است.

به نظر می‌رسد افزایش آیریزین پس از تمرینات ورزشی منظم بیشتر در افرادی رخ می‌دهد که از نظر سنی در میانگین بالاتری هستند یا در سنین میانسالی و سالمندی به سر می‌برند. Miyamoto-Mikami و همکارانش (۲۰۱۵) تأثیر هشت هفته (سه جلسه ۵۵ دقیقه‌ای در هفته با شدت ۶۰٪ تا ۷۰٪ VO_2peak) تمرین روی دوچرخه ثابت را بر سطوح آیریزین بررسی کردند. آزمودنی‌های آنها شامل مردان غیرفعال ۲۰ تا ۲۲ ساله و مردان فعال ۵۹ تا ۷۵ ساله بودند. پس از تمرینات آیریزین فقط در افراد ۵۹ تا ۷۵ ساله افزایش پیدا کرد (۴۵). Zhao و همکارانش (۲۰۱۷) افزایش آیریزین را پس از ۱۲ هفته تمرین مقاومتی (دو جلسه ۵۵ دقیقه‌ای در هفته) در مردان غیرفعال ۵۹ تا ۶۵ ساله گزارش کردند (۴۹). Salimi Avansar و Hehedayatmanesh (۲۰۱۷) نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین دویدن (سه جلسه ۲۰ دقیقه‌ای در هفته با شدت ۶۵٪ تا ۷۵٪ ضربان قلب ذخیره) و تمرین مقاومتی دایره‌ای (سه جلسه در هفته، ۱۰ ایستگاه با ۷۰ درصد یک تکرار بیشینه) در افزایش آیریزین زنان چاق ۳۴ تا ۶۲ ساله مؤثر است (۵۰). نتایج مشابهی در تحقیق Khosravianfar و همکارانش (۲۰۱۸) مشاهده شد (۵۴). البته برای نتیجه‌گیری قطعی در مورد تأثیر سن بر پاسخ آیریزین به تمرینات ورزشی دراز مدت مطالعات بیشتری باید انجام شود.

در اکثر تحقیقات، سطوح آیریزین پس از تمرینات منظم ثابت باقی ماند. Hecksteden و همکارانش (۲۰۱۳) نشان دادند که در مردان و زنان غیرفعال دو نوع تمرین هوازی (۲۶ هفته تمرین دویدن، سه جلسه ۴۵ دقیقه‌ای در هفته با شدت ۶۰٪ ضربان قلب ذخیره) و مقاومتی (۲۶ هفته تمرین، دو ست ۱۵ تکراری با شدت ۱۰۰٪ RM_{20} در هر جلسه روی هر دستگاه) تأثیری بر سطوح آیریزین ندارند (۴۲). Kurdiova و همکارانش (۲۰۱۴) اظهار داشتند که سطوح آیریزین پس از ۱۲ هفته (سه جلسه ۶۰ دقیقه‌ای در هفته) تمرینات ترکیبی هوازی و قدرتی (با شدت ۵۰٪ تا ۶۰٪ RM_1) در مردان و زنان چاق تغییری نمی‌کند (۴۳). Ozbay و همکارانش (۲۰۲۰) پس از ۱۸ هفته (۴ جلسه در هفته، هر جلسه ۴۰ دقیقه) تمرین دویدن (۴۶)، Fukushima و همکارانش (۲۰۱۶) پس از شش ماه (سه جلسه در هفته) تمرینات ترکیبی هوازی (۳۰ دقیقه) و مقاومتی (۴۰ دقیقه) در مردان و زنان چاق ۳۰ تا ۶۰ ساله (۴۸)، Mombini و همکارانش (۲۰۱۸) پس از هشت هفته تمرین تناوبی (سه جلسه در هفته

آیریزین، از طریق فعالیت کمپلکس یوبیکوتین پروتئازوم تجزیه می‌شود (شکل ۲) (۷۳).

این افزایش آیریزین ناشی از تمرینات ورزشی، علاوه بر درمان چاقی و عوارض متابولیک ناشی از آن از طریق افزایش بیان ژن UCP1، فواید بسیار زیاد دیگری نیز می‌تواند داشته باشد. آیریزین در عضله اسکلتی از طریق سیگنال‌های مربوط به MAPK و AMPK باعث افزایش بیان ژن پروتئین‌هایی چون UCP1, UCP3, PPAR α , HK2, GLUT4, PCK1, PYGM و TFAM می‌شود که در بهبود متابولیسم لیپید و گلوکز و بهبود حساسیت انسولین در عضله بسیار مؤثرند (۷۳). آیریزین ارتباط مستقیمی با استئوپونتین (Osteopontin) و ارتباط معکوسی با اسکلوستین (Sclerostin) دارد که بر متابولیسم و ساختار استخوان مؤثرند. آیریزین همچنین از طریق مسیر Wnt/Beta-Catenin باعث افزایش استئوبلاستوژنز (Osteoblastogenesis) و کاهش تمایز استئوکلاست‌ها می‌شود. این ماده از طریق بیوژنز هیپوکامپ در پیشگیری از بیماری‌های مخرب عصبی همچون آلزایمر و پارکینسون نیز مؤثر است (۷۴، ۷۵).



شکل ۲. مکانیسم‌های ترشح آیریزین از عضله اسکلتی ناشی از ورزش (۷۳)

از یافته‌های مطالعه حاضر نتیجه‌گیری می‌شود، به طور کلی در افراد بزرگسال سالم سطوح آیریزین پس از فعالیت بدنی حاد افزایش می‌یابد که در پیشگیری از بیماری‌های مزمنی همچون بیماری سرخرگ کرونری، سرطان، پوکس استخوان، آلزایمر، پارکینسون، سکتة و دیابت و بهبود کیفیت زندگی

با شدت ۸۵٪ تا ۹۰٪ ضربان قلب بیشینه) در مردان دارای اضافه وزن ۳۵ تا ۴۵ ساله (۵۳) و Fernandez-del-Valle و همکارانش (۲۰۱۸) پس از سه هفته (سه جلسه در هفته) تمرین مقاومتی شدید در مردان و زنان سالم ۱۸ تا ۳۰ ساله (۵۵) هیچ تغییری را در سطوح آیریزین مشاهده نکردند. ثبات سطوح آیریزین پس از تمرینات منظم، می‌تواند نشان دهنده این موضوع باشد که در افراد سالم نیازی به افزایش آیریزین برای کاهش درصد چربی نیست و کاهش درصد چربی از طریق مکانیزم‌های دیگری رخ می‌دهد و افزایش آیریزین پس از تمرینات منظم، مانند مطالعاتی که ذکر شد (۴۵، ۴۹، ۵۰، ۵۴)، فقط در افراد سالم دارای سنین بالاتر رخ می‌دهد. در برخی تحقیقات نیز کاهش سطوح آیریزین پس از تمرینات منظم مشاهده شد (۴۷، ۵۱، ۵۲) که با توجه به متفاوت بودن نوع پروتکل و آزمودنی‌ها (از نظر سن و میزان فعالیت) در آنها، نتیجه‌ای غیرقابل پیش‌بینی است.

آیریزین در کنار دیگر میوکاین‌ها مانند بتا آمینو ایزو بوتیریک اسید ((β -Aminoisobutyric Acid (BAIBA)، عامل نروتروفیک مشتق از مغز (Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) و IL6 در پاسخ به تمرینات ورزشی از عضله اسکلتی ترشح می‌شود که در قهوه‌ای کردن WAT مؤثرند (۶۷-۶۲). آیریزین علاوه بر تحریک بیان ژن UCP1، از طریق مکانیزم‌های مربوط به PGC1 α ، از طریق فعال کردن سیرتوئین ۱ (Sirtuin-1) (یک سنسور متابولیک وابسته به NAD⁺) نیز در قهوه‌ای شدن WAT درگیر است (۶۸). افزایش آیریزین پس از تمرین حاد می‌تواند مربوط به استرس اکسایشی ناشی از ورزش باشد که P38MAPK و ERK را فعال می‌کند و این مواد محرک‌های PGC1 α هستند که آن هم تنظیم کننده تبدیل FNDC5 به آیریزین است (۶۹، ۷۰). همچنین کاهش سطوح ATP ناشی از تمرین حاد در افزایش آیریزین مؤثر است (۷۱). تمرینات مزمن نیز از طریق افزایش بیان ژن‌های IL6 و BDNF، BAIBA، PGC1 α ، FNDC5 و افزایش آیریزین و تحریک تبدیل WAT به BAT مؤثرند (۷۲). مکانیزم‌های تحریک PGC1 α ناشی از افزایش ترشح آیریزین پس از ورزش متعددند. به عنوان مثال تمرین مزمن با افزایش کلسیم درون سلولی باعث تحریک AMPK و سپس PGC1 α می‌شود. همچنین افزایش کلسیم ناشی از ورزش می‌تواند با تحریک کلسی نورین و کلسیم-کالمودولین باعث فعالیت پروتئین‌های سیگنالی درون سلولی چون CREB، MEF2C، NFAT و MEF2D شود که فعال کننده‌های PGC1 α هستند. پس از تحریک تبدیل FNDC5 به

باشند. همچنین با توجه به اینکه افزایش آیریزین پس از ورزش از طریق افزایش بیان ژن UCP1 می‌تواند در قهوه‌ای شدن WAT مؤثر باشد، این پروتئین می‌تواند در تحقیقات ورزشی و نیز دارویی به عنوان هدف (Target) در درمان چاقی و اضافه وزن و اختلالات مربوطه مورد نظر باشد.

مؤثر است. آیریزین معمولاً پس از تمرینات دراز مدت ثابت باقی می‌ماند و افزایش آن فقط در افرادی رخ می‌دهد که در رده سنی میانسالی و سالمندی هستند. پیشنهاد می‌شود پژوهش‌های آتی درباره تأثیر انواع فعالیت‌های بدنی در جمعیت‌های مختلف (به خصوص افراد چاق و دارای اضافه وزن در سنین مختلف) بر مسیرهای سیگنالی مربوط به آیریزین

REFERENCES

- Jafari M, Abbasi I, Fathi Araloo S. The Effect of Eight Weeks High-Intensity Interval Training (HIT) on of Irisin Levels in Obese Young Men. *Thrita* 2019; 8:e99505.
- Ost M, Coleman V, Kasch J, Klaus S. Regulation of myokine expression: Role of exercise and cellular stress. *Free Radical Bio Med* 2016; 98:78-89.
- Covington JD, Tam CS, Bajpeyi S, Galgani JE, Noland RC, Smith SR, et al. Myokine expression in muscle and myotubes in response to exercise stimulation. *Med Sci Sport Exer* 2016;48:384.
- Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:324.
- Bizheh N, Jaafari M. The effect of a single bout circuit resistance exercise on homocysteine, hs-CRP and fibrinogen in sedentary middle-aged men. *Ir J Basic Med Sci* 2011;14:568.
- Jafari M, Pouryamehr E, Rabbani H, Heydari M. Effect of Eight Weeks High Intensity Interval Training (HIT) on Adhesive Molecules in Obese Young Women. *J Appl Exerc Physiol* 2020;16:11-12.
- Jafari M, Rashidlamir A, Dastani M, Fathi M, Alavinya SE. The effect of cardiac rehabilitation on ApoA1 and ApoB in men with coronary heart disease (CHD) after coronary artery bypass graft (CABG). *Med Sci J Islamic Azad Univ Tehran Med Branch* 2018; 28:117-123. [In Persian]
- Jafari M. The Status of Inflammatory Factors Involved in Coronary Artery Disease in Veteran Football Players. *J Arch Mil Med* 2019; 7:e96700.
- Jafari M. Effect of Running Training on White Blood Cells and Platelets Count and Red Blood Cells Distribution Width in Untrained Middle-Aged Men. *Int J Sport Stud Hlth*. 2019; 2:e89513.
- Jafari M, Bizheh N, Ebrahimi Atri A, Fathi Araloo S. Acute and Chronic Effects of Physical Activity on Emerging Risk Factors of Heart Attack in Overweight Men. *Int J Sport Stud Hlth* 2019; 2:e94437.
- Stanford KI, Middelbeek RJ, Goodyear LJ. Exercise effects on white adipose tissue: being and metabolic adaptations. *Diabetes* 2015;64:2361-2368.
- Jafari M, Pouryamehr E, Fathi M. The Effect of Eight Weeks High Intensity Interval Training (HIIT) on E-Selection and P-Selection in Young Obese Females, *Int J Sport Stud Hlth* 2018; 1:e64336.
- Rashidlamir A, Hashemi Javaheri AA, Jaafari M. The effect of regular aerobic training with weight loss on concentrations of fibrinogen and resistin in healthy and overweight men. *Tehran Univ Med J* 2011;68:710-717. [In Persian]
- Mcleod JC, Stokes T, Phillips SM. Resistance exercise training as a primary countermeasure to age-related chronic disease. *Front Physiol* 2019;10:645.
- Liu S, Du F, Li X, Wang M, Duan R, Zhang J, et al. Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic β cells. *PLoS One* 2017;12:e0175498.
- Shan T, Liang X, Bi P, Kuang S. Myostatin knockout drives browning of white adipose tissue through activating the AMPK-PGC1 α -Fndc5 pathway in muscle. *FASEB J* 2013;27:1981-1989.
- Qian W, Chen K, Yang J, Ruifang BU. Association of plasma irisin level with prevalence of type 2 diabetes mellitus and physical activity. *Chinese J Endocrinol Metab* 2017;33:838-41.
- Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, Qi, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes* 2014;63:514-25.
- Polyzos SA, Koutouras J, Anastasilakis AD, Geladari EV, Mantzoros CS. Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2014; 63:207-217.

20. Zeng L, Mathew AV, Byun J, Atkins KB, Brosius FC, Pennathur S. Myeloperoxidase-derived oxidants damage artery wall proteins in an animal model of chronic kidney disease–accelerated atherosclerosis. *J Biol Chem* 2018;293:7238-49.
21. Hoyer FF, Nahrendorf M. Uremic Toxins Activate Macrophages: Implications for Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2019; 139:97–100.
22. Wen MS, Wang CY, Lin SL, Hung KC. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease. *PloS One* 2013;8:e64025.
23. Shao L, Li H, Chen J, Song H, Zhang Y, Wu F, et al. Irisin suppresses the migration, proliferation, and invasion of lung cancer cells via inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition. *Biochem Bioph Res Commun* 2017;485:598-605.
24. Provatopoulou X, Georgiou GP, Kalogera E, Kalles V, Matiatou MA, Papapanagiotou I, et al. Serum irisin levels are lower in patients with breast cancer: association with disease diagnosis and tumor characteristics. *BMC Cancer* 2015;15:898.
25. Colaianni G, Mongelli T, Cuscito C, Pignataro P, Lippo L, Spiro G, et al. Irisin prevents and restores bone loss and muscle atrophy in hind-limb suspended mice. *Sci Rep* 2017;7:2811.
26. Aydin SS, Aydin SS, Kuloglu T, Yilmaz M, Kalayci M. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides* 2013; 50:13-8.
27. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Saridakis ZG, Kynigopoulos G, Skouvaklidou EC, Molyvas D, et al. Circulating irisin in healthy, young individuals: day-night rhythm, effects of food intake and exercise, and associations with gender, physical activity, diet, and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3247-55.
28. Daskalopoulou SS, Cooke AB, Gomez YH, Mutter AF, Filippaios A, Mesfum ET, et al. Plasma irisin levels progressively increase in response to increasing exercise workloads in young, healthy, active subjects. *Eur J Endocrinol* 2014;171:343-52.
29. Huh JY, Mougios V, Kabasakalis A, Fatouros I, Siopi A, Douroudos II, et al. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E2154-61.
30. Tsuchiya Y, Ando D, Goto K, Kiuchi M, Yamakita M, Koyama K. High-intensity exercise causes greater irisin response compared with low-intensity exercise under similar energy consumption. *Tohoku J Exp Med* 2014;233:135-40.
31. Brenmoehl J, Albrecht E, Komolka K, Schering L, Langhammer M, Hoeflich A, et al. Irisin is elevated in skeletal muscle and serum of mice immediately after acute exercise. *Int J Biol Sci* 2014; 10: 338–349.
32. Nygaard H, Slettalokken G, Vegge G, Hollan I, Whist JE, Strand T, et al. Irisin in blood increases transiently after single sessions of intense endurance exercise and heavy strength training. *Plos One* 2015;10:e0121367.
33. Huh JY, Siopi A, Mougios V, Park KH, Mantzoros CS. Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:453-7.
34. Loffler D, Müller U, Scheuermann K, Friebe D, Gesing J, Bielitz J, et al. Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1289-99.
35. Tsuchiya Y, Ando D, Takamatsu K, Goto K. Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise. *Metabolism* 2015;64:1042-50.
36. Qiu S, Bosnyak E, Treff G, Steinacker JM, Nie AM, Kruger K, et al. Acute exercise-induced irisin release in healthy adults: Associations with training status and exercise mode. *Eur J Sport Sci* 2018;18:1226-33.
37. Winn NC, Grunewald ZI, Liu Y, Heden TD, Nyhoff LM, Kanaley JA. Plasma irisin modestly increases during moderate and high-intensity afternoon exercise in obese females. *PLoS One* 2017;12:1-12.
38. Szumilewicz A, Worska A, Piernicka M, Kuchta A, Jastrzębski Z, Radzimiński L, et al. Acute Postexercise Change in Circulating Irisin Is Related to More Favorable Lipid Profile in Pregnant Women Attending a Structured Exercise Program and to Less Favorable Lipid Profile in Controls: An Experimental Study with Two Groups. *Int J Endocrinol* 2019;2019.
39. Algul S, Ozdenk C, Ozcelik O. Variations in leptin, nesfatin-1 and irisin levels induced by aerobic exercise in young trained and untrained male subjects. *Biol Sport* 2017;34:339.
40. Tsuchiya Y, Mizuno S, Goto K. Irisin response to downhill running exercise in humans. *J Exerc Nutrition Biochem* 2018;22:12-17.

41. Wiecek M, Szymura J, Maciejczyk M, Kantorowicz M, Szygula Z. Acute Anaerobic Exercise Affects the Secretion of Asprosin, Irisin, and Other Cytokines – A Comparison Between Sexes. *Front Physiol* 2018; 9:1782.
42. Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, Morsch A, Ruppenthal S, et al. Irisin and exercise training in humans - results from a randomized controlled training trial. *BMC Med* 2013; 11:235.
43. Kurdiova T, Balaz M, Vician M, Maderova D, Vlcek M, Valkovic L, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J Physiol* 2014;592:1091-107.
44. Kim HJ, So B, Choi M, Kang D, Song W. Resistance exercise training increases the expression of irisin concomitant with improvement of muscle function in aging mice and humans. *Exp Gerontol* 2015; 70:11-17.
45. Miyamoto-Mikami E, Sato K, Kurihara T, Hasegawa N, Fujie S, Fujita S, et al. Endurance training-induced increase in circulating irisin levels is associated with reduction of abdominal visceral fat in middle-aged and older adults. *Plos One* 2015;10: e0120354.
46. Ozbay S, Ulupinar S, Şebin E, Altinkaynak K. Acute and chronic effects of aerobic exercise on serum irisin, adipon, and cholesterol levels in the winter season: Indoor training versus outdoor training. *Chin J Physiol* 2020;63:21-6.
47. Tsuchiya Y, Ijichi T, Goto K. Effect of sprint training on resting serum irisin concentration - Sprint training once daily vs. twice every other day. *Metabolism* 2016;65:492-5.
48. Fukushima Y, Kurose S, Shinno H, Thi Thu HC, Takao N, Tsutsumi H, et al. Effects of body weight reduction on serum irisin and metabolic parameters in obese subjects. *Diabetes Metab J* 2016;40:386-95.
49. Zhao J, Su Z, Qu C, Dong Y. Effects of 12 weeks resistance training on serum irisin in older male adults. *Front Physiol* 2017;8:171.
50. Salimi Avansar M, Hehedayatmanesh Z. The Effect of Twelve Weeks Combined Training (Aerobic + Resistance) on the Irisine and Insulin Resistance in Obese Sedentary Women. *Sci Med J Ahwaz Jundishapur Univ Med Sci* 2017;16:443-453. [In Persian]
51. Tiano JP, Springer DA, Rane SG. SMAD3 negatively regulates serum irisin and skeletal muscle FNDC5 and peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1- α (PGC-1 α) during exercise. *J Biol Chem* 2015;290:7671-84.
52. Shabani R, Izaddoust F. Effects of aerobic training, resistance training, or both on circulating irisin and myostatin in untrained women. *Acta Gymnica* 2018;48:47-55.
53. Mombini H, Eslami Farsani M, Ab Abzadeh S, Barzegar H, Vahdat H. Effect of High-Intensity Interval Training (HIIT) on the Levels of Irisin and Interleukin-10 in Overweight Men. *Qom Univ Med Sci J* 2018;12:35-44.
54. Rashid FA, Abbas HJ, Naser NA, Ali A. Effect of Long-Term Moderate Physical Exercise on Irisin between Normal Weight and Obese Men. *Sci World J* 2020;2020.
55. Fernandez-del-Valle M, Short MJ, Chung E, McComb J, Kloiber S, Naclerio F, et al. Effects of High-Intensity Resistance Training on Circulating Levels of Irisin in Healthy Adults: A Randomized Controlled Trial. *Asian J Sport Med* 2018;9.
56. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012;61:1725-38.
57. Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, Ahtiainen JP, Horttanainen M, Eija P, et al. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *J Physiol* 2013; 21:5393-400.
58. Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Drevon CA. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J* 2014; 281:739-49.
59. Huh JY, Mougios V, Skraparlis A, Kabasakalis A, Mantzoros CS. Irisin in response to acute and chronic whole-body vibration exercise in humans. *Metabolism* 2014;63:918-21.
60. Catli G, Kume T, Tuhan H, Anik A, Calan O, Bober E, et al. Relation of serum irisin level with metabolic and anthropometric parameters in obese children. *J Diabetes Complications* 2016;30:1560-5.
61. Tolson KP, Garcia C, Delgado I, Marooki N, Kauffman AS. Metabolism and energy expenditure, but not feeding or glucose tolerance, are impaired in young Kiss1r KO female mice. *Endocrinology* 2016;157:4192–4199.
62. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012;481:463.

63. Knudsen JG, Murholm M, Carey AL, Biensø RS, Basse AL, Allen TL, et al. Role of IL-6 in exercise training-and cold-induced UCP1 expression in subcutaneous white adipose tissue. *PLoS One* 2014;9: e84910.
64. Roberts LD, Bostrom P, O'Sullivan JF, Schinzel RT, Lewis GD, Dejam A, et al. Beta-Aminoisobutyric acid induces browning of white fat and hepatic beta-oxidation and is inversely correlated with cardiometabolic risk factors. *Cell Metab* 2014;19:96-108.
65. Cao L, Choi EY, Liu X, Martin A, Wang C, Xu X, et al. White to brown fat phenotypic switch induced by genetic and environmental activation of a hypothalamic-adipocyte axis. *Cell Metab* 2011;14:324-38.
66. Rao RR, Long JZ, White JP, Svensson KJ, Lou J, Lokurkar I, et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell* 2014;157:1279-91.
67. Reza MM, Subramaniyam N, Sim CM, Ge X, Sathiakumar D, McFarlane C, et al. Irisin is a pro-myogenic factor that induces skeletal muscle hypertrophy and rescues denervation-induced atrophy. *Nat Commun* 2017;8:1104.
68. Canto C, Auwerx J. PGC-1 α , SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:98.
69. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C. The p38-PGC-1 α -irisin-beta-trophin axis: Exploring new pathways in insulin resistance. *Adipocyte* 2014;3:67-8.
70. Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes* 2014;63:514-25.
71. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab* 2013;17:162-84.
72. Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J* 2014;281:739-49.
73. Gizaw M, Anandakumar P, Debela T. A review on the role of irisin in insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus. *J Pharmacopuncture* 2017;20:235..
74. Zhu X, Li X, Wang X, Chen T, Tao F, Liu C, et al. Irisin deficiency disturbs bone metabolism. *J Cell Physiol* 2021; 236:664-76.
75. Mohammadi S, Oryan S, Komaki A, Eidi A, Zarei M. Effects of hippocampal microinjection of irisin, an exercise-induced myokine, on spatial and passive avoidance learning and memory in male rats. *Int J Pep Res Therap* 2020;26:357-67.