

Research Paper

The Effect of Exercise During Ketogenic Diet on Hepatokines and Blood Lipid Profile in Overweight or Obese Men



Sajad Mobasser¹ , *Kazem Khodaei¹ , Mohammadreza Zolfaghar Didani¹

1. Department of Sport Physiology and Corrective Exercises, Sports Sciences Faculty, Urmia University, Urmia, Iran.



Citation Mobasser S, Khodaei K, Zolfaghar Didani M. [The Effect of Exercise During Ketogenic Diet on Hepatokines and Blood Lipid Profile in Overweight or Obese Men (Persian)]. *Scientific Journal of Rehabilitation Medicine*. 2024; 12(6):1052-1065. <https://dx.doi.org/10.32598/SJRM.12.6.2964>

<https://dx.doi.org/10.32598/SJRM.12.6.2964>

ABSTRACT

Background and Aims Liver hepatokines are important factors in obesity-related diseases. Both exercise and diet are essential interventions for obesity control. This study aims to compare the effectiveness of six weeks of aerobic and resistance exercises and ketogenic diet on fibroblast growth factor 21 (FGF21) selenoprotein P. levels and blood lipid profile in overweight or obese men.

Methods This is a quasi-experimental study with a pretest-posttest design. Participants were 36 overweight or obese male college students with a body mass index above 25 kg/m², who were selected using a convenience sampling method, and were randomly divided into three groups including aerobic exercise + ketogenic diet (n=12), resistance exercise + ketogenic diet (n=12), and ketogenic diet (n=12). Aerobic exercise consisted of moderate-intensity running for six weeks at three sessions per week. Resistance training consisted of circuit training for six weeks at three sessions per week. The ketogenic diet included the restriction of carbohydrate intake to ≤10% of total daily energy intake. Fasting blood samples were collected in pre-test and post-test phases. Serum levels of FGF21 and selenoprotein P. were measured by the ELISA method, and blood lipid profile including total cholesterol, HDL, and LDL were measured by enzyme assay method. Two-way mixed analysis of variance (ANOVA) was used for statistical analysis. Bonferroni post hoc test was used for between-group comparison and paired t-test was used for within-group comparison.

Results The interaction effect of time and group was no significant for FGF21 (P>0.05), but the main effect of time was significant (P=0.001). All three groups showed a significant increase in FGF21 in the posttest phase compared to the pretest phase (P≤0.05). The selenoprotein P. serum level was not significantly different between groups or between two evaluation times (P>0.05). The interaction effect of time and group was not significant for lipid profile (P>0.05). The within-group comparison indicated a significant decrease in LDL and total cholesterol and an increase in HDL in all groups (P≤0.05).

Conclusion It seems that both aerobic and resistance exercises during a ketogenic diet can increase FGF21 and improve lipid profile in overweight or obese men. There is no significant difference between the two methods. They have no superiority over the ketogenic diet alone in affecting hepatokines and lipid profile.

Keywords Exercise, Ketogenic diet, Hepatokines, Blood lipid profile, Obesity

Received: 24 Dec 2021

Accepted: 19 Jan 2022

Available Online: 21 Jan 2024

* Corresponding Author:

Kazem Khodaei, Assistant Professor.

Address: Department of Sport Physiology and Corrective Exercises, Sports Sciences Faculty, Urmia University, Urmia, Iran.

Tel: +98 (44) 32753174

E-Mail: k.khodaei@Urmia.ac.ir



Copyright © 2024 The Author(s);
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC-BY-NC; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.en>), which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

Extended Abstract

Introduction

Obesity is one of the risk factors for type 2 diabetes, which causes an increase in lipid accumulation, especially in the liver and skeletal muscle. This process can often lead to non-alcoholic fatty liver disease, which predicts cardiovascular diseases, dyslipidemia, high blood pressure, increased insulin resistance, and type 2 diabetes. In this regard, recent studies have shown that a number of hepatokines are associated with obesity and indicators of insulin resistance and have important effects on central and peripheral tissue metabolism. The effect of exercise and ketogenic diet on the hepatokines and blood lipid profile has been investigated previously. Considering the popularity of low carbohydrate ketogenic diet among overweight and obese individuals, the effectiveness of both aerobic and resistance exercises during a ketogenic diet on some hepatokines has not been investigated. It is not clear whether the mechanism of exercise and ketogenic diet in reducing weight and related diseases is through making changes in liver hepatokines. Therefore, this study aims to investigate the effect of aerobic and resistance exercises during a six-week period of ketogenic diet on serum levels of fibroblast growth factor 21 (FGF21) and selenoprotein P. (two hepatokines), and blood lipid profile in overweight or obese men.

Materials and Methods

This is a quasi-experimental study with a pretest-post-test design. Participants were 36 inactive male students of Farhangian University in Urmia, Iran, aged 19-25 years with a body mass index above 25 Kg/m². They were randomly divided into three groups including ketogenic diet (n=12), aerobic exercise+ketogenic diet (n=12), and resistance training+ketogenic diet (n=12). Four subjects from each group were excluded from the study due to not participating regularly in the training, inability to adhere to the ketogenic diet, and personal problems. The exercise groups participated in a six-week training program at three sessions per week, each for 40-60 minutes. The ketogenic diet group only maintained and followed their diet during the study and did not have regular exercise. Fasting blood samples were collected 48 hours before the exercise and diet programs for measuring the serum levels of FGF21, selenoprotein P., and blood lipid profile. The ketogenic diet was prescribed and controlled according to studies of Green et al. [28] and Vargas et al. [24].

The prescribed diet included the restriction of the carbohydrate intake, but the ad libitum total calorie intake. Carbohydrate intake restricted to 10% of daily caloric intake or about 50 grams per day. Counseling and nutritional resources were provided to help subjects adhere to the ketogenic diet. Ketogenic diet was monitored by measuring urinary ketones once per week by urine test stripes (DIA, Diaplus Inc. Canada). Moderate intensity continuous training protocol was used for aerobic exercise in this study according to Ahmadizad et al. [29], which included running for six weeks at 3 sessions per week. The circuit training protocol was used for resistance exercise according to Alcaraz et al. [30] which conducted for six weeks at three sessions per week and every other day. At each session, subjects were performed two short circuits. Total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), and high-density lipoprotein (HDL) were measured by an enzyme staining technique using a kit (Bayerpaul Company, Iran). Serum levels of FGF21 and selenoprotein P. were measured by the ELISA method using a kit (Elabscience, China). To evaluate the effectiveness of exercises and ketogenic diet, two-way mixed analysis of variance (ANOVA) was used, followed by Bonferroni post hoc test to compare the differences between groups. Within-group comparison was done by paired T-test in pre-test and post-test phases.

Results

The results of ANOVA for FGF21 showed that the effect of time was significant ($P=0.001$). However, the interaction effect of time and group was not significant ($P>0.05$). Therefore, no significant difference was found among the three groups. Within-group comparison of FGF21 was shown that all three groups had a significant increase in the post-test phase compared to the pretest phase ($P\leq 0.05$). The results of ANOVA for selenoprotein P. showed that main effect of time and the interaction effect of time and group were not significant ($P>0.05$). Therefore, no significant difference was observed between the groups. There was no significant within-group differences in selenoprotein P. levels in any groups, despite the decrease after intervention compared to the pretest phase ($P>0.05$). The results of ANOVA for lipid profile showed that the effect of time was significant ($P=0.001$), but, the interaction effect of time and group was not significant ($P>0.05$). Therefore, no significant difference was found in the lipid profile among three groups. Within-group comparison of HDL in three groups showed a significant increase in the post-test phase compared to the pretest, while total cholesterol and LDL showed a significant decrease.

Conclusion

It seems that aerobic and resistance exercises during ketogenic diet can be useful as non-pharmacological interventions for increasing FGF21 level and blood lipid profile in overweight or obese men. Aerobic and resistance exercises have no advantage over ketogenic diet alone. Further studies are needed to investigate the effect of the combination of exercise and ketogenic diet on selenoprotein P level.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

The ethical principles, such as obtaining informed consent from the participants, the confidentiality of their information, giving them the right to leave the study, were observed in this research. Ethical approval was obtained from the Research Ethics Committee of [Urmia University](#) (Code: IR.URMIA.REC.1399.011)

Funding

This study was extracted from the PhD thesis of Sajad Mobasseri approved by the Department of Exercise Physiology and Corrective exercises, [Urmia University](#).

Authors' contributions

The authors contributed equally to preparing this article.

Conflict of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgments

The authors would like to thank the men that participated in the present study.



مقاله پژوهشی

تأثیر ورزش طی رژیم غذایی کتوژنیک بر هپتوکاین‌ها و پروفایل لیپیدی خون در مردان دارای اضافه وزن یا چاق

سجاد مبصری^۱، کاظم خدائی^۱، محمدرضا ذوالفقار دیدنی^۱

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی و حرکات اصلاحی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.



Citation Mobasseri S, Khodaei K, Zolfaghar Didani M. [The Effect of Exercise During Ketogenic Diet on Hepatokines and Blood Lipid Profile in Overweight or Obese Men (Persian)]. *Scientific Journal of Rehabilitation Medicine*. 2024; 12(6):1052-1065. <https://dx.doi.org/10.32598/SJRM.12.6.2964>

doi <https://dx.doi.org/10.32598/SJRM.12.6.2964>

چکیده

مقدمه و اهداف هپتوکاین‌های کبدی از عوامل تأثیرگذار در بیماری‌های مرتبط با چاقی هستند. ورزش و تغذیه دو مداخله اساسی در کنترل چاقی است. هدف از مطالعه حاضر مقایسه اثربخشی ۶ هفته تمرین هوازی و مقاومتی طی رژیم غذایی کتوژنیک بر فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ و سلنوپروتئین P و پروفایل لیپیدی خون در مردان دارای اضافه‌وزن یا چاق بود.

مواد و روش‌ها این پژوهش از نوع نیمه‌آزمایشی با طرح پیش‌آزمون-پس‌آزمون است. ۳۶ دانشجوی مرد غیرفعال دارای اضافه‌وزن و چاق که شاخص توده بدنی بالای ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع داشتند به‌طور داوطلبانه و در دسترس انتخاب شدند. سپس به‌طور تصادفی در ۳ گروه تمرین هوازی طی رژیم کتوژنیک (۱۲ نفر)، تمرین مقاومتی طی رژیم کتوژنیک (۱۲ نفر) و رژیم کتوژنیک به‌تنهایی (۱۲ نفر) تقسیم شدند. تمرینات ورزشی هوازی، شامل دویدن با شدت متوسط به‌مدت ۶ هفته و هر هفته ۳ جلسه بود. تمرین مقاومتی شامل تمرینات قدرتی دایره‌ای به‌مدت ۶ هفته و هر هفته ۳ جلسه بود. رژیم کتوژنیک شامل محدودیت کربوهیدرات دریافتی کمتر یا مساوی ۱۰ درصد کل انرژی دریافتی روزانه بود. نمونه خونی ناشتا در پیش‌آزمون و پس‌آزمون گرفته شد. میزان سرمی فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ و سلنوپروتئین P به روش الایزا و پروفایل لیپیدی خون، شامل کلسترول تام، لیپوپروتئین پرچگال و لیپوپروتئین کم‌چگال به روش سنجش آنزیمی اندازه‌گیری شدند. برای تحلیل آماری از آزمون تحلیل واریانس ترکیبی دوره‌ای استفاده شد. برای مقایسه تفاوت بین گروهی از آزمون‌های تعقیبی بونفرونی و برای تفاوت درون گروهی از آزمون تی زوجی استفاده شد.

یافته‌ها طبق نتایج تعامل زمان در گروه تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها در میزان فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ یافت نشد ($P > 0.05$)، اما زمان تفاوت معنی‌دار نشان داد ($P = 0.001$). هر سه گروه نسبت به حالت پیش‌آزمون افزایش معنی‌داری در میزان فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ داشتند ($P \leq 0.05$). میزان سرمی سلنوپروتئین P تفاوت معنی‌داری در بین گروه‌ها و نسبت به پیش‌آزمون نشان نداد ($P > 0.05$). تعامل زمان در گروه، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها در پروفایل لیپیدی نشان نداد ($P > 0.05$). باین‌حال نتایج درون گروهی کاهش معنی‌دار لیپوپروتئین کم‌چگال و کلسترول تام و درحالی‌که افزایش معنی‌دار لیپوپروتئین پرچگال را در هر ۳ گروه نشان داد ($P \leq 0.05$).

نتیجه‌گیری باتوجه به نتایج به نظر می‌رسد هر ۲ نوع تمرینات هوازی و مقاومتی طی رژیم کتوژنیک می‌تواند به‌عنوان مداخله مفید باعث افزایش فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ و بهبود پروفایل لیپیدی در افراد دارای اضافه‌وزن و چاق نسبت به پیش‌آزمون شود، اما تفاوتی بین ۲ نوع تمرین ورزشی مشاهده نشد. همچنین هر ۲ تمرین هوازی و مقاومتی طی رژیم کتوژنیک نسبت به رژیم کتوژنیک به‌تنهایی، در فاکتورهای هپتوکاینی اندازه‌گیری‌شده و پروفایل لیپیدی برتری نداشت.

کلیدواژه‌ها تمرینات ورزشی، رژیم کتوژنیک، هپتوکاین‌ها، پروفایل لیپیدی خون، چاقی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰ دی ۰۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰ دی ۲۹

تاریخ انتشار: ۱۴۰۲ بهمن ۱۰

* نویسنده مسئول:

دکتر کاظم خدائی

نشانی: ارومیه، دانشگاه ارومیه، دانشکده علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی و حرکات اصلاحی.

تلفن: ۳۲۷۵۳۱۷۴ (۴۴) ۹۸+

رایانامه: k.khodaei@Urmia.ac.ir



Copyright © 2024 The Author(s);

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC-BY-NC: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.en>), which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

مقدمه

همچنین مطالعات نشان دادند که هپتوکاین‌ها تأثیر قدرتمندی بر دیس لیپیدمی دارند [۱۳]. مطالعات نشان دادند افزایش در میزان فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ باعث کاهش میزان کلسترول کبدی، تری‌گلیسیرید و لیپوپروتئین کم‌چگال و افزایش میزان لیپوپروتئین پرچگال در افراد چاق می‌شود [۱۴]. همچنین سطوح بالای سلنوپروتئین P با وضعیت نامطلوب پروفایل لیپیدی خون در ارتباط است [۱۵].

ورزش به‌عنوان یکی از مداخلات اصلی در کاهش و کنترل وزن در افراد دارای اضافه‌وزن و چاق است که تأثیرات مثبتی بر میزان هپتوکاین‌ها و پروفایل لیپیدی خون دارد. کیهانیان و همکاران تأثیر ۸ هفته تمرین مقاومتی و هوازی را بر سطوح سرمی فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ در مردان دیابتی بررسی کردند و نشان دادند هر ۲ تمرین باعث افزایش معنی‌دار فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ می‌شود [۱۶]. میسو و همکاران در موش‌های با کمبود سلنوپروتئین P، ظرفیت استقامتی بالایی بعد از فعالیت ورزشی با تنظیم مثبت گونه‌های فعال اکسیژن و پروتئین کیناز فعال‌شده با AMPK^۲ را مشاهده کردند [۱۷].

با در نظر گرفتن مداخلات انجام‌شده بر روی چاقی، می‌توان گفت رژیم غذایی مناسب یکی از راهکارهای اصلی برای کنترل وزن و کاهش چربی اضافه است. یکی از راهکارهای تغذیه‌ای انجام‌شده شامل رژیم غذایی با سطح کربوهیدرات بالا و چربی کم است [۱۸]. اما برطبق مطالعات انجام‌شده، رژیم غذایی با سطح چربی کم تنها مقدار کمی بر کاهش وزن تأثیر داشته است و ممکن است در مراحل بعدی سبب ایجاد مشکلات جدی شود. درحقیقت استفاده از این رژیم در افراد چاق دارای مشکلاتی است، چون اکثر آن‌ها رژیم غذایی با سطح چربی بالا را ترجیح می‌دهند [۱۹]. امروزه استفاده از رژیم غذایی کتوژنیک با کربوهیدرات خیلی کم، یکی از مؤثرترین روش‌ها برای کنترل وزن و چاقی است و حتی در بیشتر بیماری‌ها، از جمله دیابت و پرفشارخونی نیز تأثیرگذاری آن مثبت گزارش شده است [۲۰، ۲۱].

رژیم کتوژنیک با مقدار کربوهیدرات خیلی کم (زیر ۵۰ گرم در روز) و مقدار پروتئین و چربی متوسط به بالا شناخته می‌شود [۲۲، ۲۳]. ورزش و رژیم کتوژنیک یکی از مهم‌ترین برنامه‌های تدوین‌شده برای افراد چاق و حتی ورزشکارانی است که قصد کاهش وزن دارند. با این حال تأثیر نوع و شدت تمرینات ورزشی در طی مداخله رژیم کتوژنیک به‌طور کامل بررسی نشده است [۲۳، ۲۴]. در این راستا وارگاس و همکاران تأثیر ۸ هفته رژیم کتوژنیک همراه با تمرین مقاومتی را در مردان ورزشکار بررسی کردند. پژوهش‌های انجام‌شده نشان داد این رژیم همراه با تمرین مقاومتی باعث کاهش وزن بدن و درصد چربی بدن می‌شود، بدون اینکه توده بدون چربی را تغییر دهد [۲۴]. تأثیر تمرین

امروزه چاقی یکی از معضلات اساسی است که از آن به‌عنوان یک همه‌گیری جهانی یاد می‌شود. علی‌رغم هشدارهای جهانی و افزایش آگاهی از عواقب و مضرات چاقی، شواهد حاکی از افزایش شیوع چاقی و اضافه‌وزن در جهان است [۱]. در سال ۲۰۱۶ میزان شیوع چاقی در ایران ۲۲/۷ درصد و میزان شیوع اضافه‌وزن یا چاقی ۵۹/۳ درصد گزارش شده است [۲]. تغییر شیوه زندگی و عادات‌های غذایی مردم به سوی مصرف زیاد غذاهای پرچرب، انرژی‌زا و کاهش فعالیت‌های بدنی، موجب رشد روزافزون چاقی و اضافه‌وزن شده است [۳]. چاقی با خطر افزایش بیماری‌های زیادی از جمله بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت، پرفشارخونی، افزایش کلسترول و تری‌گلیسیرید خون، آرتروز، آسم و انواع مشخصی از سرطان مرتبط است [۴، ۵].

به‌عبارت‌دیگر چاقی یکی از فاکتورهای خطرناک برای مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ است که سبب افزایش تجمع لیپیدی، به‌ویژه در کبد و عضلات اسکلتی می‌شود [۶]. این فرایند اغلب می‌تواند به بیماری کبد چرب غیرالکلی منجر شود که پیشگویی‌کننده بیماری قلبی عروقی، دیس لیپیدمی، افزایش فشار خون و افزایش مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ است [۷]. در این راستا مطالعات اخیر نشان داده‌اند که تعدادی از هپتوکاین‌ها با چاقی و شاخص‌های مقاومت به انسولین مرتبط هستند و اثرات مهمی بر متابولیسم بافت‌های مرکزی و محیطی دارند [۸].

هپتوکاین‌ها فاکتورهای جدید شبه‌هورمونی هستند که از کبد آزاد می‌شوند. در این بین، فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ که بیشتر مورد مطالعه واقع شده است، به‌عنوان یکی از مهم‌ترین هپتوکاین‌ها برای بهبود هموستاز متابولیسم گلوکز در کبد، عضله اسکلتی و بافت چربی است [۹]. هپتوکاین فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ در کبد، اکسیداسیون اسیدهای چرب و اسیدهای چرب آزاد در گردش را افزایش و خروجی گلوکز کبدی را کاهش می‌دهد [۹]. چاقی، دیابت و بیماری کبد چرب غیرالکلی باعث افزایش میزان در گردش فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ می‌شود [۱۰].

یکی دیگر از عوامل هپتوکاینی سلنوپروتئین P است. سلنوپروتئین P یک پروتئین ترشحی است که به‌طور عمده توسط کبد تولید می‌شود. سلنوپروتئین P حاوی ۱۰ باقیمانده سلنوسیستئین است که به‌عنوان پروتئین فراهم‌کننده سیستئین عمل می‌کند. سلنوپروتئین P اثرات ضد اکسیداتیو خود را توسط فراهم کردن سلنیوم برای سلول هدف اعمال می‌کند [۱۱]. سطوح بالایی از میزان در گردش خون سلنوپروتئین P در انسان‌های با بیماری‌های متابولیک از چاقی و دیابت دیده شده است و ارتباط مثبتی بین میزان سلنوپروتئین P و مقاومت انسولین گزارش شده است [۱۲].

1. Fibroblast growth factor 21 (FGF21)

2. AMP-activated protein kinase

ورزشی و رژیم کتوژنیک هر کدام به تنهایی بر میزان هپتوکاین‌ها و پروفایل لیپیدی خون بررسی شده است [۲۵-۲۷].

باتوجه به استفاده گسترده از رژیم کم کربوهیدرات کتوژنیک در بین افراد دارای اضافه وزن و چاق، اثربخشی تمرینات هوازی و مقاومتی طی یک دوره رژیم کتوژنیک بر میزان هپتوکاین‌ها بررسی نشده است. هنوز مشخص نیست سازوکار فعالیت ورزشی و رژیم کتوژنیک در بهبود چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن ممکن است از طریق تغییر در هپتوکاین‌های کبدی باشد یا خیر؟

بنابراین شناخت پروتکل تمرینی مناسب همراه با رژیم کتوژنیک برای افراد چاق اهمیت زیادی به علت کاهش عوامل خطر و همچنین اقدامات درمانی دارد و درک ما از چاقی و عوارض متابولیکی ناشی از آن، با بررسی پاسخ مارکرهای مدنظر پژوهش حاضر به ۲ پروتکل اصلی تمرین هوازی و مقاومتی طی یک دوره رژیم غذایی کتوژنیک لازم و ضروری به نظر می‌رسد. بنابراین هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر ۲ نوع تمرین هوازی و مقاومتی طی یک دوره ۶ هفته‌ای رژیم غذایی کتوژنیک بر سطوح سرمی هپتوکاین‌های فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱، سلنوپروتئین P و پروفایل لیپیدی خون در مردان دارای اضافه وزن یا چاق بود.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع نیمه تجربی و به صورت طرح پیش‌آزمون پس‌آزمون بود. جامعه آماری، شامل دانشجویان پسر غیرفعال دانشگاه فرهنگیان ارومیه بود که به صورت داوطلبانه از بین دانشجویان پسر غیرفعال چاق یا دارای اضافه وزن در دامنه سنی ۱۹ تا ۲۵ سال به تعداد ۳۶ نفر انتخاب شدند. همه افراد داوطلب قبل از نام‌نویسی باید معیار ورود این مطالعه را می‌داشتند.

معیارهای ورود: شاخص توده بدنی بالای ۲۵ (شامل هر ۲ طبقه اضافه وزن و چاق می‌شود)، عدم شرکت در فعالیت ورزشی منظم طی ۶ ماه اخیر، عدم استفاده از مکمل‌های غذایی، عدم استعمال دخانیات، عدم مصرف الکل، عدم مصرف دارو، عدم ابتلا به بیماری‌های تنفسی، التهابی، قلبی-عروقی، کلیوی و سایر بیماری‌های مزمن که به صورت خودگزارشی توسط آزمودنی‌ها

ارائه شده است.

معیارهای خروج: غیبت ۳ جلسه و بیشتر در تمرینات، عدم رعایت رژیم کتوژنیک (کنترل با نوار کتوزیس).

در جلسه آشناسازی، پس از توضیح و شرح کامل موضوع، اهداف، روش‌های تحقیق و خطرات بالقوه، فرم رضایت‌نامه کتبی و پرسش‌نامه سلامت و سابقه ورزشی توسط آزمودنی‌ها ثبت و امضا شد. کد اخلاق از کمیته پژوهش و اخلاق دانشگاه دریافت شد. سپس آزمودنی‌ها، به‌طور تصادفی به ۳ گروه شامل گروه رژیم کتوژنیک به‌تنهایی (۱۲ نفر)، گروه تمرین هوازی طی رژیم کتوژنیک (۱۲ نفر) و گروه تمرین قدرتی طی رژیم کتوژنیک (۱۲ نفر) تقسیم شدند.

در ادامه ۴ نفر از هر گروه به دلیل شرکت نکردن منظم در فعالیت‌های ورزشی، عدم پایبندی به رژیم کتوژنیک و مشکلات شخصی از روند پژوهش خارج شدند. بنابراین تعداد نهایی هر گروه ۸ نفر شد. گروه‌های تمرین هوازی طی رژیم کتوژنیک و تمرین مقاومتی طی رژیم کتوژنیک علاوه بر رعایت رژیم کتوژنیک در یک برنامه تمرینی ۶ هفته‌ای که هر هفته شامل ۳ جلسه و هر جلسه ۴۰ تا ۶۰ دقیقه بود شرکت کردند، درحالی‌که گروه رژیم کتوژنیک در مدت پژوهش فقط رژیم خود را حفظ و دنبال کردند و فعالیت ورزشی منظم نداشتند. ۴۸ ساعت قبل از شروع برنامه‌های تمرینی و رژیم غذایی کتوژنیک خون‌گیری ناشتا به‌منظور ارزیابی سطوح سرمی فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱، سلنوپروتئین P و پروفایل لیپیدی خون صورت گرفت. بعد از ۶ هفته مداخله تمرینی و رژیم غذایی، ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی نمونه‌های خونی برای پس‌آزمون دریافت شد. ویژگی‌های جمعیت‌شناختی آزمودنی‌ها در جدول شماره ۱ ارائه شده است. تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها در متغیرهای جمعیت‌شناختی وجود نداشت.

رژیم غذایی

رژیم غذایی کتوژنیک طبق مطالعات گرین و همکاران و وارگاس و همکاران تجویز و کنترل شد [۲۴، ۲۸]. رژیم غذایی

جدول ۱. مشخصات جمعیت‌شناختی آزمودنی‌ها (n=۸)

گروه	سن (سال)	قد (سانتی‌متر)	وزن (کیلوگرم)	شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)
کتوژنیک	۲۰/۸۷±۱/۵۵	۱۸۴/۶۲±۵/۴۲	۱۰۳/۱۱±۲/۴۴	۳۰/۳۰±۱/۵۶
تمرین هوازی طی رژیم کتوژنیک	۲۰/۲۵±۱/۴۸	۱۸۲/۳۷±۵/۷۳	۱۰۴/۵۴±۲/۸۹	۳۱/۵۱±۲/۴۰
تمرین قدرتی طی رژیم کتوژنیک	۲۱/۰۰±۱/۳۰	۱۸۱/۳۷±۲/۳۸	۱۰۳/۸۶±۲/۸۹	۳۱/۷۲±۰/۵۷
مقادیر P بین گروهی	۰/۵۵	۰/۳۹	۰/۶۶	۰/۲۱

جدول ۲. ترکیب رژیم غذایی در گروه‌ها

گروه	درشت مغذی‌ها و انرژی دریافتی	هفته	میانگین $\pm$ انحراف معیار				
			اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم
تمرین هوازی طی رژیم کتوزنیک	پروتئین (گرم در روز)	۱۲۶/۰ $\pm$ ۷/۰	۱۳۰/۹ $\pm$ ۳/۰	۱۳۲/۱ $\pm$ ۴/۴	۱۲۶/۴ $\pm$ ۵/۳	۱۲۴/۹ $\pm$ ۳/۹	۱۲۳/۸ $\pm$ ۵/۷
	کربوهیدرات (گرم در روز)	۵۳/۶ $\pm$ ۱/۸	۵۴/۱ $\pm$ ۱/۰	۵۱/۳ $\pm$ ۱/۴	۵۰/۸ $\pm$ ۱/۵	۵۱/۶ $\pm$ ۰/۹	۵۰/۸ $\pm$ ۱/۲
	چربی (گرم در روز)	۱۵۰/۵ $\pm$ ۴/۳	۱۴۹/۸ $\pm$ ۷/۳	۱۴۷/۳ $\pm$ ۲/۴	۱۴۲/۴ $\pm$ ۱/۰	۱۴۰/۳ $\pm$ ۱/۵	۱۴۱/۲ $\pm$ ۴/۲
	انرژی دریافتی (کالری در روز)	۲۰۷۳/۱ $\pm$ ۵/۳	۲۰۸۸/۷ $\pm$ ۶/۷	۲۰۵۹/۴ $\pm$ ۳/۵	۲۰۹۹/۱ $\pm$ ۰/۱۰	۱۹۶۹/۸ $\pm$ ۱/۰	۱۹۶۴/۲ $\pm$ ۶/۵
تمرین مقاومتی طی رژیم کتوزنیک	پروتئین (گرم در روز)	۱۲۹/۹ $\pm$ ۵/۳	۱۲۷/۴ $\pm$ ۲/۴	۱۲۷/۲ $\pm$ ۵/۲	۱۲۱/۸ $\pm$ ۱/۵	۱۲۳/۸ $\pm$ ۱/۱	۱۱۶/۷ $\pm$ ۸/۹
	کربوهیدرات (گرم در روز)	۵۷/۰ $\pm$ ۲/۸	۵۲/۳ $\pm$ ۱/۵	۵۳/۲ $\pm$ ۳/۰	۵۱/۸ $\pm$ ۱/۲	۵۱/۶ $\pm$ ۰/۷	۵۰/۰ $\pm$ ۰/۸
	چربی (گرم در روز)	۱۵۲/۴ $\pm$ ۶/۱	۱۴۵/۴ $\pm$ ۳/۴	۱۴۱/۲ $\pm$ ۷/۹	۱۴۲/۶ $\pm$ ۲/۳	۱۴۱/۳ $\pm$ ۲/۵	۱۳۷/۴ $\pm$ ۲/۲
	انرژی دریافتی (کالری در روز)	۲۰۱۲/۰ $\pm$ ۷/۱	۲۰۲۸/۶ $\pm$ ۳/۱	۱۹۹۲/۶ $\pm$ ۸/۶	۱۹۷۸/۷ $\pm$ ۲/۰	۱۹۷۴/۰ $\pm$ ۶/۵	۱۹۰۳/۳ $\pm$ ۴/۲
رژیم کتوزنیک	پروتئین (گرم در روز)	۱۲۷/۷ $\pm$ ۵/۰	۱۳۰/۹ $\pm$ ۳/۱۶	۱۲۲/۷ $\pm$ ۴/۴	۱۱۹/۱ $\pm$ ۳/۳	۱۲۱/۵ $\pm$ ۲/۰	۱۱۶/۶ $\pm$ ۴/۳
	کربوهیدرات (گرم در روز)	۵۴/۶ $\pm$ ۲/۰	۵۲/۷ $\pm$ ۱/۲	۵۲/۸ $\pm$ ۰/۷	۵۱/۸ $\pm$ ۱/۵	۵۰/۷ $\pm$ ۰/۸	۵۰/۲ $\pm$ ۰/۸
	چربی (گرم در روز)	۱۴۴/۵ $\pm$ ۹/۶	۱۴۳/۹ $\pm$ ۱/۰	۱۴۰/۹ $\pm$ ۸/۰	۱۴۳/۵ $\pm$ ۴/۷	۱۴۰/۰ $\pm$ ۳/۴	۱۳۹/۶ $\pm$ ۱/۸
	انرژی دریافتی (کالری در روز)	۲۰۳۰/۸ $\pm$ ۹/۷	۲۰۲۷/۸ $\pm$ ۹/۸	۱۹۷۰/۵ $\pm$ ۸/۱	۱۹۷۵/۹ $\pm$ ۴/۹	۱۹۴۹/۵ $\pm$ ۳/۶	۱۹۲۳/۶ $\pm$ ۱/۵
مقادیر P بین گروهی	پروتئین (گرم در روز)	۰/۶۵	۰/۱۵	۰/۱۵	۰/۰۶	۰/۰۸	۰/۴۷
	کربوهیدرات (گرم در روز)	۰/۱۵	۰/۱۹	۰/۳۹	۰/۰۶	۰/۲۸	۰/۵۱
	چربی (گرم در روز)	۰/۷	۰/۵۴	۰/۳۵	۰/۱۸۶	۰/۸۱	۰/۷۸
	انرژی دریافتی (کالری در روز)	۰/۳	۰/۴۳	۰/۲۴	۰/۰۷۷	۰/۷	۰/۵۴

طب توانبخشی

آزمودنی‌ها و محققان از طریق فضای مجازی و ارتباط مستقیم در باشگاه و خودگزارشی آزمودنی‌ها رژیم غذایی را کنترل کردند. رژیم کتوزنیک مورد استفاده، رژیم چرخه‌ای بود و در هر هفته ۱ جلسه آزمودنی‌ها از رژیم غذایی عادی و معمولی پیروی می‌کردند. میزان و درصد درشت مغذی‌ها در هر جلسه با استفاده از نرم‌افزارهای تغذیه‌ای موجود در گوشی‌های هوشمند از جمله Samsung health و Nutrition fact تحلیل شد. برای کنترل اینکه آزمودنی‌ها رژیم را رعایت می‌کنند و وارد کتوزیس شده‌اند، هر هفته ۱ بار از نوارهای تشخیص کتوزیس ادراری مدرج DIA strip (ساخت شرکت Diaplus Inc، کشور کانادا) استفاده شد. اگر سطح کتون در ادرار فرد کمتر از ۴ میلی‌مول در دسی‌لیتر بود، از مطالعه خارج می‌شد. ترکیب رژیم غذایی در جدول شماره ۲ ارائه شده است. تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها در درشت مغذی‌ها و کالری دریافتی وجود نداشت.

تجویزی شامل محدود کردن مصرف کربوهیدرات بود، اما کل کالری مصرفی به صورت دلخواه بود. میزان مصرف کربوهیدرات به ۱۰ درصد کالری مصرفی روزانه یا حدود ۵۰ گرم در روز محدود شد. مشاوره و منابع تغذیه‌ای برای کمک به پایبندی به رژیم کتوزنیک ارائه شد. منابع غذایی روزانه پیشنهادی چایی یا الکترونیک، شامل لیست غذاهای «تشویق به خوردن غذا»، «خوردن در حد اعتدال» و «غذاهایی که از خوردن آن اجتناب شود» به آزمودنی‌ها ارائه شد.

لیست غذاهایی که تشویق به خوردنشان می‌شد، شامل غذاهای غیر فرآوری شده، متشکل از سبزیجات برگ سبز، آجیل و تخمه‌های خام، تخم مرغ، گوشت حیوانات، لبنیات و روغن‌های گیاهی و چربی‌های آووکادو، نارگیل و زیتون است. مصرف غذای کربوهیدراتی مانند نان، ماکارونی، شیرینی جات، نوشابه‌های گازدار، سیب‌زمینی، برنج و غیره محدود شد. برنامه‌های غذایی و دستورالعمل‌های پیشنهادی وعده‌های غذایی برای پاسخ‌گویی به نیازهای ریزمغذی و باتوجه ویژه به مصرف سدیم ارائه شد.

برنامه‌های تمرینی هوازی و مقاومتی

پروتکل تمرینات هوازی مداوم با شدت متوسط در این پژوهش طبق مطالعه احمدی‌زاد و همکاران در ۶ هفته و هر هفته ۳ جلسه تمرین دوییدن انجام شد. شدت تمرین ۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه (HRmax) در نظر گرفته شد. ۲ هفته اول تمرین با ۶۰ درصد شروع شد و هر ۲ هفته ۵ درصد اضافه می‌شد. شدت تمرین با استفاده از ضربان‌سنج کنترل شد. در هر جلسه ۱۰ دقیقه گرم کردن و سرد کردن استاندارد، شامل دوی نرم و کشش انجام شد. مدت تمرین اصلی علاوه بر گرم کردن و سرد کردن در هر جلسه ۴۰ تا ۶۰ دقیقه بود. در ۲ هفته اول با ۴۰ دقیقه شروع شد و هر ۲ هفته ۱۰ دقیقه به مدت جلسه تمرینی اضافه شد [۲۹].

پروتکل تمرین مقاومتی دایره‌ای طبق مطالعه الکاز و همکاران به مدت ۶ هفته و ۳ جلسه در هفته و یک روز در میان انجام شد. در هر جلسه آزمودنی‌ها ۲ دایره کوتاه انجام دادند. دایره اول شامل حرکات خم کردن زانو، پرس سینه و اکستنشن مچ پا بود. دایره دوم شامل زیر بغل سیم‌کشی، اسکوات و جلو بازو هالتر لاری (خم کردن آرنج) بود. هر ۲ دایره کوتاه ۳ تا ۵ سری انجام شد. تمرین از ۳ سری در ۲ هفته اول شروع شد و هر ۲ هفته ۱ سری اضافه شد. ۳۵ ثانیه استراحت بین هر حرکت ورزشی در نظر گرفته شد. ۵ دقیقه استراحت فعال و گرم کردن برای دایره دوم با حرکات مورد استفاده در آن دایره در نظر گرفته شد. حرکات با شدت 6RM انجام شد. یعنی آزمودنی‌ها وزنه‌ای را انتخاب کردند که تنها بتوانند ۶ حرکت انجام دهند. 6RM در حدود ۸۵ تا ۹۰ درصد 1RM است. گرم کردن در هر دایره شامل ۵ دقیقه گرم کردن با ۲ ست با حرکات خم کردن پا، پرس سینه، اکستنشن مچ پا، به ترتیب با ۱۰ تکرار با شدت ۵۰ درصد 6RM و ۸ تکرار با شدت ۷۵ درصد 6RM انجام شد. گرم کردن برای دایره دوم هم شامل ۵ دقیقه با حرکت کشیدن سیم‌کشی، اسکوات نیمه و جلو بازو هالتر لاری همانند روش بالا بود [۳۰].

روش نمونه‌گیری خون

۵ سی‌سی خون بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی از سیاهرگ دست چپ در وضعیت نشسته و در حالت استراحت در ۲ مرحله، ۲ روز قبل از اولین جلسه تمرین (پیش‌آزمون) و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین گرفته شد. مقادیر کلسترول تام، لیپوپروتئین کم‌چگال و لیپوپروتئین پرچگال با استفاده از روش سنجش رنگ‌آمیزی آنزیمی با کیت‌های شرکت بایرپول ساخت ایران اندازه‌گیری شد. مقادیر سرمی فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ و سلنوپروتئین P با روش الایزا، از طریق کیت‌های شرکت Elab-science ساخت کشور چین اندازه‌گیری شد که فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ با حساسیت و دامنه ۱۸/۷۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر

و ۳۱/۲۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر تا ۲۰۰۰ و سلنوپروتئین P با حساسیت و دامنه ۰/۱۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر و ۰/۱۶ تا ۱۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر اندازه گرفته شد.

تجزیه و تحلیل آماری

پس از جمع‌آوری داده‌ها ابتدا با آزمون شاپیرو ویلک^۴، نرمال بودن توزیع داده‌ها بررسی شد. برای بررسی اثر تمرین ورزشی هوازی و مقاومتی و رژیم کتوژنیک از آزمون تحلیل واریانس ترکیبی دوراهه (۳×۲) شامل اثر ۳ گروه در ۲ بار اندازه‌گیری در زمان استفاده شد. ملاک برای اثربخشی پروتکل‌ها داشتن تفاوت معنی‌داری اثر تعاملی زمان در گروه بود. برای مقایسه تفاوت بین گروهی از آزمون تعقیبی (Post hoc) بونفرونی استفاده شد. تفاوت درون‌گروهی هم با استفاده از آزمون تی زوجی^۵ در پیش‌آزمون و پس‌آزمون بررسی شد. برای تجزیه و تحلیل و انجام آزمون‌های آماری از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ و در سطح معنی‌داری کمتر یا مساوی ۰/۰۵ استفاده شد.

یافته‌ها

نتایج آزمون تحلیل واریانس ترکیبی دوراهه در جدول شماره ۲ ارائه شده است که نتایج فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ نشان داد زمان تفاوت معنی‌دار داشت ($P=0/01$)، اما اثر تعاملی زمان در گروه و عامل گروه معنی‌دار نبود ($P>0/05$). بنابراین بین ۳ گروه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. مقایسه درون‌گروهی فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ نشان داد هر ۳ گروه نسبت به حالت پیش‌آزمون افزایش معناداری داشتند (تصویر شماره ۱). نتایج تحلیل واریانس دوراهه سلنوپروتئین P نشان داد عامل زمان ($P>0/05$)، اثر تعاملی زمان در گروه و عامل گروه تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P>0/05$). بنابراین بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P>0/05$). در هر ۳ گروه سطوح سلنوپروتئین P علی‌رغم کاهش نسبت به پیش‌آزمون معنی‌دار نبود ($P>0/05$) (تصویر شماره ۱). نتایج تحلیل واریانس دوراهه درمورد هر ۳ متغیر پروفایل لیپیدی نشان داد عامل زمان تفاوت معنی‌دار داشت ($P=0/01$). ولی اثر تعامل زمان در گروه و عامل گروه تفاوت معنی‌دار نداشت ($P>0/05$). بنابراین بین ۳ گروه تفاوت معنی‌داری در پروفایل لیپیدی مشاهده نشد. مقایسه درون‌گروهی لیپوپروتئین پرچگال در ۳ گروه نسبت به حالت پیش‌آزمون افزایش معنی‌دار نشان داد درحالی‌که کلسترول تام و لیپوپروتئین کم‌چگال کاهش معنی‌داری را نشان دادند.

4. Shapiro-Wilk Test
5. Paired sample t test

3. Ankle extension

جدول ۳. نتایج آماری آزمون تحلیل واریانس ترکیبی دوراهه

P	اثر تعاملی	میانگین ± انحراف معیار		گروه‌ها	متغیر
		پس آزمون	پیش آزمون		
۰/۰۸	زمان	۱/۲۵±۰/۲۹	۱/۴۲±۰/۲۳	رژیم کتوژنیک	سلنوپروتئین P (نانوگرم بر میلی لیتر)
۰/۶۱	گروه	۱/۱۹±۰/۵۳	۱/۳۴ ±۰/۱۹	تمرین هوازی طی رژیم کتوژنیک	
۰/۹۳	زمان×گروه	۱/۲۸±۰/۳۷	۱/۵۳ ±۰/۲۳	تمرین قدرتی طی رژیم کتوژنیک	
۰/۰۰۱*	زمان	۳۰۹/۷۸±۵۵/۹۹	۱۳۱/۹۸±۴۵/۰۳	رژیم کتوژنیک	FGF21 (پیکوگرم بر میلی لیتر)
۰/۵۱	گروه	۲۹۶/۹۸±۱۰۱/۷۹	۱۱۶/۹۸±۳۶/۶۸	تمرین هوازی طی رژیم کتوژنیک	
۰/۷۳	زمان×گروه	۳۱۵/۲۹±۷۰/۹۱	۱۵۲/۰۷±۴۴/۱۱	تمرین قدرتی طی رژیم کتوژنیک	
۰/۰۰۱*	زمان	۱۰۵/۰۴±۳۲/۵۹	۲۳۷/۰۹±۴۵/۱۰	رژیم کتوژنیک	کلسترول تام (میلی گرم بر دسی لیتر)
۰/۳۲	گروه	۹۷/۵۹±۵۹/۲۷	۱۹۵/۷۳±۳۰/۱۴	تمرین هوازی طی رژیم کتوژنیک	
۰/۶۷	زمان×گروه	۱۰۸/۲۵±۴۱/۲۹	۲۲۵/۲۴±۵۸/۲۹	تمرین قدرتی طی رژیم کتوژنیک	
۰/۰۰۱*	زمان	۸۵/۳۴±۲۳/۲۸	۱۶۵/۰۵±۲۶/۸۲	رژیم کتوژنیک	لیپوپروتئین کم چگال (میلی گرم بر دسی لیتر)
۰/۴۹	گروه	۸۰±۴۲/۵۰	۱۵۱/۳۷±۱۵/۳۱	تمرین هوازی طی رژیم کتوژنیک	
۰/۸۱	زمان×گروه	۸۷/۶۴±۲۹/۶۱	۱۷۳/۴۴ ±۳۴/۹۹	تمرین قدرتی طی رژیم کتوژنیک	
۰/۰۰۱*	زمان	۲۵/۰۷±۱۷/۶	۷/۰۹±۲/۰۲	رژیم کتوژنیک	لیپوپروتئین پرچگال (میلی گرم بر دسی لیتر)
۰/۳۹	گروه	۲۴/۶۷±۳/۲۰	۶/۰۶±۱/۱۵	تمرین هوازی طی رژیم کتوژنیک	
۰/۷۸	زمان×گروه	۲۵/۲۴±۲/۲۳	۷/۷۲ ±۲/۶۴	تمرین قدرتی طی رژیم کتوژنیک	

* نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار (P≤۰/۰۵)

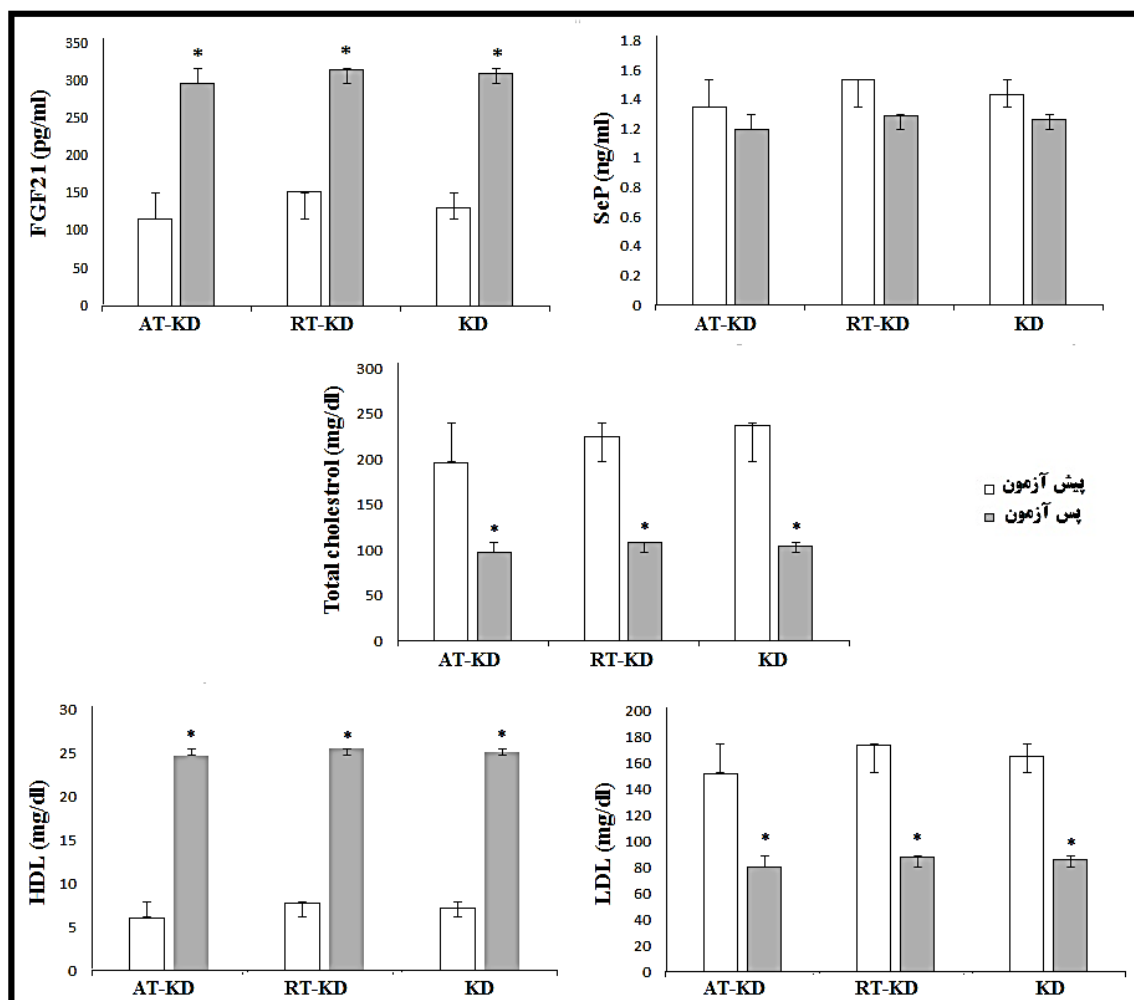
طبتوانبخش

بحث

فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ است. مطالعات کیهانیان و همکاران، اوپیداه و همکاران، کواس راموس و همکاران و کیم و همکاران افزایش در سطوح فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ بعد از تمرینات ورزشی به‌تنهایی را در انسان و حیوان نشان دادند [۱۶، ۲۵، ۳۱، ۳۲].

در مقابل مطالعه بسه پاتین و همکاران اشاره کرد. آن‌ها نشان دادند که بعد از ۸ هفته تمرینات استقامتی بیان ژن و سطح پلاسمایی فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ تغییر معناداری در افراد چاق پیدا نشد [۳۳]. دلیل عدم افزایش و نتایج ناهمسو می‌تواند اندازه‌گیری بیان ژن فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ در بافت عضلاتی افراد باشد که طبق مطالعات پیشین ذکرشده فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ بیشتر از کبد ترشح می‌شود. همچنین در این مطالعه برخلاف مطالعات مذکور گروه کنترلی وجود نداشت تا نتایج نسبت به آن بررسی شود. با این حال میزان پلاسمایی فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ افزایش غیرمعنی‌داری نسبت به پیش‌آزمون بعد از تمرین استقامتی داشت. لی و همکاران هم عدم تفاوت در میزان فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ را بعد از تمرینات دایره‌ای با شدت بالا در دانشجویان زن غیرفعال گزارش کردند [۳۴].

طبق دانش ما، مطالعه حاضر اولین پژوهشی است که اثربخشی ۲ نوع تمرین ورزشی هوازی و مقاومتی را طی یک دوره رژیم غذایی کتوژنیک بر میزان هپتوکاین‌های ترشحی از کبد و پروفایل لیپیدی در افراد دارای اضافه‌وزن یا چاق مقایسه کرده است. مطالعه حاضر نشان داد بعد از ۶ هفته تمرین هوازی و تمرین مقاومتی طی رژیم کتوژنیک و رژیم کتوژنیک به‌تنهایی، سطوح سرمی فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ در افراد دارای اضافه‌وزن یا چاق افزایش معناداری نسبت به پیش‌آزمون داشت، اما تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها یافت نشد. به نظر می‌رسد هر ۲ نوع تمرین هوازی و مقاومتی طی رژیم کتوژنیک برتری نسبت به رژیم کتوژنیک به‌تنهایی ندارند. مطالعه‌ای نیافتیم که تأثیر ورزش و رژیم کتوژنیک را باهم بر میزان فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ بررسی کرده باشد، اما مطالعات قبلی تأثیر ورزش و رژیم کتوژنیک را به‌طور مجزا بر میزان فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ بررسی کرده‌اند. تغییرات سطوح فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ به تمرین ورزشی در مطالعات متفاوت است که همین امر باعث عدم درک دقیق مکانیسم‌های تأثیرگذار تمرین ورزشی بر سطوح



طب توانبخشی

تصویر ۱. تغییرات درون گروهی در متغیرهای پژوهش. گروه رژیم کتوژنیک (KD)، گروه تمرین هوازی طی رژیم کتوژنیک (AT-KD)، گروه تمرین قدرتی طی رژیم کتوژنیک (RT-KD). * نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به پیش‌آزمون است. داده‌ها به‌صورت میانگین و انحراف استاندارد گزارش شده است.

احتمالاً از طریق مکانیسم‌های مختلف باعث افزایش سطوح سرمی فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ می‌شود.

فعالیت ورزشی با افزایش ترشح کاتکولامین‌ها و کاهش انسولین در لیپولیز و تغییرات متابولیک اثرگذار باشد. میزان پایه قند خون ناشتا، اسید چرب آزاد سرم، اپی نفرین با افزایش هم‌زمان در فعالیت ورزشی باعث افزایش سطوح فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ می‌شود [۳۷]. تغییرات در سطوح فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ نشانگر این است که فعالیت ورزشی پاسخ آدرنرژیک و افزایش اسید چرب آزاد سرم را تحریک می‌کند. یکی از مکانیسم‌های سلولی تأثیرگذار فعالیت ورزشی بر سطوح فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ را می‌توان افزایش اسیدهای چرب آزاد دانست [۳۸، ۳۹]. همچنین تحقیقات آزمایشگاهی نشان داده‌اند فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ در سلول‌های کبدی به‌وسیله PPAR α و تولید اجسام کتون تنظیم می‌شود.

6. Peroxisome proliferator-activated receptor

به نظر می‌رسد آزمودنی‌های سالم، ماهیت تمرینات مورد استفاده، مدت‌زمان کم و نبودن گروه کنترل ممکن است دلیل عدم تفاوت میزان فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ باشد. تنیگوچی و همکاران نیز کاهش فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ را بعد از تمرینات استقامتی مشاهده کردند [۳۵]. مدت‌زمان کم تمرین و عدم کاهش وزن می‌تواند دلیل ناهم‌سویی نتایج آن‌ها با دیگر نتایج باشد.

با توجه به موارد یادشده، تغییرات فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ با تمرینات ورزشی کمی بحث‌برانگیز است، اما احتمالاً شدت، نوع و مدت تمرینات و از همه مهم‌تر نوع آزمودنی‌های مورد مطالعه و وضعیت نمونه‌ها (سالم، دیابتی، چاق و اضافه وزن) به‌عنوان عوامل مهم در تغییرات فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ نسبت به فعالیت ورزشی باشد. به‌طور خاص فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ اکسیداسیون اسیدهای چرب و تولید اجسام کتون در کبد را تحریک می‌کند و لیپوژنز را مهار می‌کند [۳۶]. فعالیت ورزشی

و همکاران است. آن‌ها نشان دادند که تمرینات ورزشی بر سطوح سلنوپروتئین P افراد دارای اضافه‌وزن و چاق تأثیر معنی‌داری ندارد [۴۱]. این یافته با مطالعه حاضر همخوانی دارد.

سلنوپروتئین P از طریق AMPK کبدی تنظیم می‌شود که با فعالیت ورزشی به روشی وابسته به شدت فعالیت ورزشی فعال می‌شود، اما شدت فعالیت ورزشی هوازی و مقاومتی احتمالاً در پژوهش مذکور نبوده که بتواند سطوح سلنوپروتئین را تغییر معناداری بدهد و اگر شاید شدت فعالیت ورزشی هوازی و مقاومتی بالا بود، تغییرات کاهش سلنوپروتئین P معنادار می‌شد. از طرفی مطالعات بر روی موش‌ها تغییر غلظت آپولیپوپروتئین‌ها، کلسترول پلاسما و بیان ژن‌های دخیل در بیوسنتز، متابولیسم و انتقال کلسترول را نشان داده‌اند که حاکی از نقش سلنوپروتئین‌ها در تنظیم بیوسنتز لیپوپروتئین است و ارتباط بین تری‌گلیسرید را با سلنوپروتئین نشان دادند [۴۱، ۱۷]. بنابراین احتمالاً تمرینات هوازی و مقاومتی در پژوهش حاضر با اثرگذاری مثبت بر شاخص‌های چربی خون باعث کاهش غیر معنادار سلنوپروتئین P شده است، اما احتمالاً زمان زیادی لازم است.

تأثیر رژیم کتوژنیک بر میزان سلنوپروتئین P بررسی نشده است، اما تأثیر رژیم کتوژنیک بر میزان سلنیوم بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته است. ارسلان و همکاران نشان دادند استفاده از رژیم غذایی کتوژنیک در بازه زمانی ۶ و ۱۲ ماه باعث کاهش معنی‌دار در سطوح سلنیوم کودکان مبتلا به صرع شده است [۴۲]. هایشی و همکاران بعد از ۶ ماه استفاده از رژیم کتوژنیک کاهش معنادار سطوح سلنیوم را در کودکان مبتلا به صرع نشان داده‌اند [۴۳]. اما در پژوهش حاضر سطح سلنوپروتئین P در گروه کتوژنیک علی‌رغم کاهش، معنادار نبود که با یافته‌های مطالعات ارسلان و همکاران و هایشی و همکاران ناهمسو است. یکی از دلایل ناهمسو بودن مطالعه حاضر با مطالعات ذکر شده را می‌توان به مدت زمان استفاده از رژیم کتوژنیک ربط داد. چراکه طول این دوره در پژوهش حاضر ۶ هفته، اما در مطالعات هایشی و همکاران و ارسلان و همکاران ۶ ماه بیشتر بوده است که احتمالاً اگر طول دوره در پژوهش حاضر افزایش می‌یافت سطوح سلنوپروتئین P کاهش معناداری می‌یافت. از دلایل دیگر نوع نمونه‌های مورد مطالعه این است که در پژوهش حاضر افراد چاق و دارای اضافه‌وزن و در مطالعات ذکر شده بیماری صرع بود. مکانیسم‌های فیزیولوژیک تأثیرگذار رژیم کتوژنیک و فعالیت ورزشی بر روی سلنوپروتئین P مشخص نیست و برای رسیدن به نتایج دقیق نیاز به تحقیقات بیشتر در این زمینه است.

همچنین از یافته‌های دیگر مطالعه حاضر کاهش معنادار سطوح سرمی لیپوپروتئین کم‌چگال و کلسترول تام و افزایش لیپوپروتئین پرچگال بعد از مداخله رژیم کتوژنیک همراه با تمرینات قدرتی و تمرینات هوازی بود. مطالعات نشان داده است رژیم کتوژنیک با کاهش چربی‌های خون از جمله تری‌گلیسرید،

در مجموع شرایط محرومیت از انرژی طولانی مدت موجب ترشح فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ کبدی و سیگنال‌های تنظیم‌کننده مختلف می‌شود [۲۷]. در هنگام ورزش بدن تحت شرایط محرومیت از انرژی شدید قرار می‌گیرد. برطبق هموستاز اصلی گلوکز، مقادیر گردش گلوکاگون افزایش می‌یابد، درحالی‌که مقادیر انسولین کاهش می‌یابد [۴۰]. باتوجه به مطالب ذکر شده مکانیسم احتمالی برای افزایش فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ بعد از یک دوره تمرین ورزشی هوازی یا مقاومتی افزایش اسیدهای چرب آزاد، افزایش بیان ژن PPAR α ، افزایش تولید اجسام کتون و افزایش گلوکاگون و کاهش انسولین است. سیگنالینگ فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ به اثرات مفید متابولیکی شامل اصلاح یا تعدیل قند خون بالا، پایین آوردن چربی خون و کاهش تجمع چربی در کبد منجر می‌شود که در پژوهش حاضر نیز پروفایل لیپیدی کاهش معناداری داشته است.

مطالعات قبلی افزایش سطوح فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ را با رژیم کتوژنیک گزارش کرده‌اند [۲۷، ۲۶]. مکانیسم‌های رژیم کتوژنیک بر روی سطوح فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ مشخص نشده است، اما احتمالاً اصلی‌ترین عامل اثرگذار رژیم کتوژنیک بر سطوح فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱، همانند تمرینات ورزشی از طریق تولید اجسام کتون، افزایش اسید چرب آزاد و افزایش PPAR α است [۲۷]. باتوجه به مکانیسم‌های مشترک ورزش و رژیم کتوژنیک در افزایش فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ به نظر می‌رسد عدم تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های ورزش طی رژیم کتوژنیک و رژیم کتوژنیک به‌تنهایی این باشد که رژیم کتوژنیک به حد کافی مکانیسم‌های مورد نیاز برای افزایش فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ را فراهم کرده باشد و هر ۲ نوع تمرینات ورزشی هوازی و مقاومتی هم‌افزایی زیادی در افزایش میزان سرمی فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ ایجاد نکرده‌اند. با این حال، رسیدن به مکانیسم‌ها و دلایل قوی در مورد تأثیرگذاری رژیم کتوژنیک همراه با فعالیت ورزشی بر روی سطوح فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ نیازمند تحقیقات بیشتر است.

همچنین مطالعه حاضر نشان داد بعد از ۶ هفته تمرینات هوازی، مقاومتی و رژیم کتوژنیک سطوح سلنوپروتئین P در هیچ‌یک از گروه‌های تمرین هوازی طی رژیم کتوژنیک، تمرین مقاومتی طی رژیم کتوژنیک و رژیم کتوژنیک به‌تنهایی تغییر معنی‌دار نداشت. سارجیان و همکاران نشان داده‌اند که سلنوپروتئین P ارتباط معنی‌داری با مقاومت انسولینی از طریق تجزیه و تحلیل ژن و تراشه DNA دارد [۴۱]. میسو و همکاران نشان داده‌اند سلنوپروتئین P با مختل کردن مسیر پیام‌رسان انسولین از طریق غیرفعال‌سازی AMPK در ایجاد مقاومت به انسولین و هاپیر گلیسمی در سلول‌های کبدی و عضلات اسکلتی نقش دارد [۱۷]. تنها مطالعه‌ای که به تأثیرگذاری فعالیت ورزشی بر روی سطوح سلنوپروتئین P پرداخته است، مطالعه سارجیان

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

در اجرای پژوهش ملاحظات اخلاقی مطابق با دستورالعمل کمیته اخلاق دانشگاه ارومیه در نظر گرفته شده و کد اخلاق به شماره IR.URMIA.REC.1399.011 دریافت شده است.

حامی مالی

این مقاله برگرفته از پایان نامه آقای سجاد مبصری در گروه فیزیولوژی ورزشی و حرکات اصلاحی دانشگاه ارومیه است.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده سازی این مقاله مشارکت یکسان داشتند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از افرادی که در مطالعه حاضر شرکت کردند تشکر می کنند.

لیپوپروتئین کم چگال و افزایش لیپوپروتئین پرچگال می تواند در افراد مبتلا به کبد چرب، دیابتی و چاق بسیار کمک کننده باشد [۴۴، ۲۱] که مطالعه حاضر نیز تأیید کننده این موضوع است. از طرفی فعالیت ورزشی از مکانیسم های مختلفی بر پروفایل لیپیدی تأثیر می گذارد. نشان داده شد که فعالیت ورزشی با افزایش فعالیت لیپاز حساس به هورمون و کاهش فعالیت لیپاز کبدی در افزایش لیپوپروتئین پرچگال نقش دارد [۴۵]. همچنین افزایش لیسیتین-کلیسترول اسیل ترانسفراز^۷، باعث افزایش استریفیه شدن کلیسترول و مصرف آن شده و نهایتاً باعث افزایش لیپوپروتئین پرچگال می شود. افزایش فعالیت لیپاز حساس نیز که در اثر تمرین افزایش می یابد باعث هیدرولیز لیپوپروتئین غنی از لیپید^۸ TRL شده، در نتیجه کلیسترول موجود روی سطح آزاد شده و این کلیسترول به وسیله لیسیتین-کلیسترول اسیل ترانسفراز استریفیه شده و به درون لیپوپروتئین پرچگال از لیپید منتقل شده و باعث افزایش لیپوپروتئین پرچگال می شود [۴۵]. از طرفی مکانیسم های احتمالی برای کاهش لیپوپروتئین کم چگال پس از تمرین ورزشی، افزایش سطوح لیپاز حساس به هورمون و کاهش تری گلیسرید لیپاز کبدی و APOB پیشنهاد شده است [۴۶]. برای رسیدن به مکانیسم های تأثیر گذار بیشتر و دقیق تر رژیم کتوژنیک و فعالیت ورزشی نیاز به تحقیقات بیشتر در این زمینه است.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج پژوهش، می توان گفت ۶ هفته تمرین ورزشی هوازی و مقاومتی طی رژیم کتوژنیک باعث افزایش معنادار سطوح سرمی فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ در افراد دارای اضافه وزن یا چاق نسبت به مقدار پایه شد. با این حال اثرگذاری هر ۲ نوع تمرین مشابه بود. هر ۲ نوع طی رژیم کتوژنیک تمرین هیچ برتری ای نسبت به رژیم کتوژنیک به تنهایی نداشتند. سطوح سلنوپروتئین P بعد از هر ۲ نوع تمرین هوازی و مقاومتی و رژیم کتوژنیک تغییر معنی داری نداشت. همچنین میزان کلیسترول تام و لیپوپروتئین کم چگال بعد از هر ۳ مداخله تمرینات و رژیم کتوژنیک کاهش معناداری و میزان لیپوپروتئین پرچگال افزایش معنی داری نشان داد. با این حال هر نوع تمرین طی رژیم کتوژنیک برتری خاصی نسبت به رژیم کتوژنیک به تنهایی نداشت. بنابراین به نظر می رسد تمرین ورزشی هوازی و مقاومتی طی یک دوره رژیم کتوژنیک می تواند در افراد دارای اضافه وزن یا چاق به عنوان یک مداخله غیردارویی مناسب در بهبود میزان هپتوکاین فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ و پروفایل لیپیدی خون باشد، اما انجام هر یک از ۲ نوع تمرین هیچ برتری بیشتری نسبت به رژیم کتوژنیک به تنهایی نداشت. همچنین برای بررسی تأثیر ترکیب ورزش و رژیم کتوژنیک بر میزان سلنوپروتئین P مطالعات بیشتری لازم است.

7. Lecithin-cholesterol acyltransferase
8. Triglyceride rich lipoprotein

References

- [1] Mitchell NS, Catenacci VA, Wyatt HR, Hill JO. Obesity: Overview of an epidemic. *The Psychiatric Clinics of North America*. 2011; 34(4):717-32. [DOI:10.1016/j.psc.2011.08.005] [PMID]
- [2] Djalalinia S, Saeedi Moghaddam S, Sheidaei A, Rezaei N, Naghibi Irvani SS, Modirian M, et al. Patterns of obesity and overweight in the Iranian Population: Findings of STEPs 2016. *Frontiers in Endocrinology*. 2020; 11:42. [DOI:10.3389/fendo.2020.00042] [PMID]
- [3] Rahmani A, Sayehmiri K, Asadollahi K, Sarokhani D, Islami F, Sarokhani M. Investigation of the prevalence of obesity in Iran: A systematic review and meta-analysis study. *Acta Medica Iranica*. 2015; 53(10):596-607. [PMID]
- [4] Saydah S, Bullard KM, Cheng Y, Ali MK, Gregg EW, Geiss L, et al. Trends in cardiovascular disease risk factors by obesity level in adults in the United States, NHANES 1999-2010. *Obesity*. 2014; 22(8):1888-95. [DOI:10.1002/oby.20761] [PMID]
- [5] Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *The Oncologist*. 2010; 15(6):556-65. [DOI:10.1634/theoncologist.2009-0285] [PMID]
- [6] Blüher M. Obesity: Global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews. Endocrinology*. 2019; 15(5):288-98. [DOI:10.1038/s41574-019-0176-8] [PMID]
- [7] Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: Biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*. 2010; 51(2):679-89. [DOI:10.1002/hep.23280] [PMID]
- [8] Yoo HJ, Choi KM. Hepatokines as a link between obesity and cardiovascular diseases. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2015; 39(1):10-5. [DOI:10.4093/dmj.2015.39.1.10] [PMID]
- [9] 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. [DOI:10.1002/dmrr.1177] [PMID]
- [10] Gonzalez-Gil AM, Elizondo-Montemayor L. The role of exercise in the interplay between myokines, hepatokines, osteokines, adipokines, and modulation of inflammation for energy substrate redistribution and fat mass loss: A review. *Nutrients*. 2020; 12(6):1899. [DOI:10.3390/nu12061899] [PMID]
- [11] Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2012; 16(7):705-43. [DOI:10.1089/ars.2011.4145] [PMID]
- [12] Meex RCR, Watt MJ. Hepatokines: Linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nature Reviews. Endocrinology*. 2017; 13(9):509-20. [DOI:10.1038/nrendo.2017.56] [PMID]
- [13] Jung TW, Yoo HJ, Choi KM. Implication of hepatokines in metabolic disorders and cardiovascular diseases. *BBA Clinical*. 2016; 5:108-13. [DOI:10.1016/j.bbacli.2016.03.002] [PMID]
- [14] Huang Z, Xu A, Cheung BM. The potential role of fibroblast growth factor 21 in lipid metabolism and hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2017; 19(4):28. [DOI:10.1007/s11906-017-0730-5] [PMID]
- [15] di Giuseppe R, Koch M, Nöthlings U, Kastenmüller G, Artati A, Adamski J, et al. Metabolomics signature associated with circulating serum selenoprotein P levels. *Endocrine*. 2019; 64(3):486-95. [DOI:10.1007/s12020-018-1816-9] [PMID]
- [16] Keihanian A, Arazi H, Kargarfard M. Effects of aerobic versus resistance training on serum fetuin-A, fetuin-B, and fibroblast growth factor-21 levels in male diabetic patients. *Physiology International*. 2019; 106(1):70-80. [DOI:10.1556/2060.106.2019.01] [PMID]
- [17] Misu H, Takayama H, Saito Y, Mita Y, Kikuchi A, Ishii KA, et al. Deficiency of the hepatokine selenoprotein P increases responsiveness to exercise in mice through upregulation of reactive oxygen species and AMP-activated protein kinase in muscle. *Nature Medicine*. 2017; 23(4):508-16. [DOI:10.1038/nm.4295] [PMID]
- [18] Tobias DK, Chen M, Manson JE, Ludwig DS, Willett W, Hu FB. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*. 2015; 3(12):968-79. [DOI:10.1016/S2213-8587(15)00367-8] [PMID]
- [19] Stiegler P, Cunliffe A. The role of diet and exercise for the maintenance of fat-free mass and resting metabolic rate during weight loss. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*. 2006; 36(3):239-62. [DOI:10.2165/00007256-200636030-00005] [PMID]
- [20] Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: A review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2013; 67(8):789-96. [DOI:10.1038/ejcn.2013.116] [PMID]
- [21] Yuan X, Wang J, Yang S, Gao M, Cao L, Li X, et al. Effect of the ketogenic diet on glycemic control, insulin resistance, and lipid metabolism in patients with T2DM: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition & Diabetes*. 2020; 10(1):38. [DOI:10.1038/s41387-020-00142-z] [PMID]
- [22] Paoli A. Ketogenic diet for obesity: Friend or foe? *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2014; 11(2):2092-107. [DOI:10.3390/ijerph110202092] [PMID]
- [23] Volek JS, Vanheest JL, Forsythe CE. Diet and exercise for weight loss: A review of current issues. *Sports Medicine*. 2005; 35(1):1-9. [DOI:10.2165/00007256-200535010-00001] [PMID]
- [24] Vargas S, Romance R, Petro JL, Bonilla DA, Galancho I, Espinar S, et al. Efficacy of ketogenic diet on body composition during resistance training in trained men: A randomized controlled trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2018; 15(1):31. [DOI:10.1186/s12970-018-0236-9] [PMID]
- [25] Obydah WO, Shaker GA, Samir SM, El Bassiony SF, Abd El Mo-neim HA. Effect of vanillic acid and exercise training on fatty liver and insulin resistance in rats: Possible role of fibroblast growth factor 21 and autophagy. *Physiology International*. 2021. [DOI:10.1556/2060.2021.00188] [PMID]

- [26] Asrih M, Altirriba J, Rohner-Jeanrenaud F, Jornayvaz FR. Ketogenic diet impairs FGF21 signaling and promotes differential inflammatory responses in the liver and white adipose tissue. *PloS One*. 2015; 10(5):e0126364. [DOI:10.1371/journal.pone.0126364] [PMID]
- [27] Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, Koukos G, Flier JS, Maratos-Flier E. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPARalpha and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metabolism*. 2007; 5(6):426-37. [DOI:10.1016/j.cmet.2007.05.002] [PMID]
- [28] Greene DA, Varley BJ, Hartwig TB, Chapman P, Rigney M. A low-carbohydrate ketogenic diet reduces body mass without compromising performance in powerlifting and olympic weightlifting athletes. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2018; 32(12):3373-82. [DOI:10.1519/JSC.0000000000002904] [PMID]
- [29] Ahmadizad S, Avansar AS, Ebrahim K, Avandi M, Ghasemi-karam M. The effects of short-term high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on plasma levels of nesfatin-1 and inflammatory markers. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2015; 21(3):165-73. [DOI:10.1515/hmbci-2014-0038] [PMID]
- [30] Alcaraz PE, Perez-Gomez J, Chavarrias M, Blazeovich AJ. Similarity in adaptations to high-resistance circuit vs. traditional strength training in resistance-trained men. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2011; 25(9):2519-27. [DOI:10.1519/JSC.0b013e3182023a51] [PMID]
- [31] 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-e. [DOI:10.1371/journal.pone.0038022] [PMID]
- [32] Kim HJ, Song W. Resistance training increases fibroblast growth factor-21 and irisin levels in the skeletal muscle of Zucker diabetic fatty rats. *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*. 2017; 21(3):50-4. [DOI:10.20463/jenb.2017.0008] [PMID]
- [33] Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, Castan-Laurell I, Louche K, Dray C, et al. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: Identification of apelin as a novel myokine. *International Journal of Obesity*. 2014; 38(5):707-13. [DOI:10.1038/ijo.2013.158] [PMID]
- [34] Lee JS, Yoon ES, Jung SY, Yim KT, Kim DY. Effect of high-intensity circuit training on obesity indices, physical fitness, and browning factors in inactive female college students. *Journal of Exercise Rehabilitation*. 2021; 17(3):207-13. [DOI:10.12965/jer.2142260.130] [PMID]
- [35] Taniguchi H, Tanisawa K, Sun X, Kubo T, Higuchi M. Endurance exercise reduces hepatic fat content and serum fibroblast growth factor 21 levels in elderly men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016; 101(1):191-8. [DOI:10.1210/jc.2015-3308] [PMID]
- [36] Kharitononkov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Miccanovic R, Galbreath EJ, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *The Journal of Clinical Investigation*. 2005; 115(6):1627-35. [DOI:10.1172/JCI23606] [PMID]
- [37] Campos RM, de Piano A, da Silva PL, Carnier J, Sanches PL, Corgosinho FC, et al. The role of pro/anti-inflammatory adipokines on bone metabolism in NAFLD obese adolescents: Effects of long-term interdisciplinary therapy. *Endocrine*. 2012; 42(1):146-56. [DOI:10.1007/s12020-012-9613-3] [PMID]
- [38] Lewis JE, Ebling FJP, Samms RJ, Tsintzas K. Going back to the biology of FGF21: New insights. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2019; 30(8):491-504. [DOI:10.1016/j.tem.2019.05.007] [PMID]
- [39] 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. [DOI:10.1016/j.cmet.2015.12.003] [PMID]
- [40] Emhoff CA, Messonnier LA, Horning MA, Fattor JA, Carlson TJ, Brooks GA. Gluconeogenesis and hepatic glycogenolysis during exercise at the lactate threshold. *Journal of Applied Physiology*. 2013; 114(3):297-306. [DOI:10.1152/japplphysiol.01202.2012] [PMID]
- [41] Sargeant JA, Aithal GP, Takamura T, Misu H, Takayama H, Douglas JA, et al. The influence of adiposity and acute exercise on circulating hepatokines in normal-weight and overweight/obese men. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2018; 43(5):482-90. [DOI:10.1139/apnm-2017-0639] [PMID]
- [42] Arslan N, Kose E, Guzel O. The effect of ketogenic diet on serum selenium levels in patients with intractable epilepsy. *Biological Trace Element Research*. 2017; 178(1):1-6. [DOI:10.1007/s12011-016-0897-7] [PMID]
- [43] Hayashi A, Kumada T, Nozaki F, Hiejima I, Miyajima T, Fujii T. [Changes in serum levels of selenium, zinc and copper in patients on a ketogenic diet using Ketonformula (Japanese)]. *No To Hattatsu*. 2013; 45(4):288-93. [PMID]
- [44] Cunha GM, Guzman G, Correa De Mello LL, Trein B, Spina L, Bussade I, et al. Efficacy of a 2-Month Very Low-Calorie Ketogenic Diet (VLCKD) compared to a standard low-calorie diet in reducing visceral and liver fat accumulation in patients with obesity. *Frontiers in Endocrinology*. 2020; 11:607. [DOI:10.3389/fendo.2020.00607] [PMID]
- [45] Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: A meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*. 2007; 167(10):999-1008. [DOI:10.1001/archinte.167.10.999] [PMID]
- [46] Parente EB, Guazzelli I, Ribeiro MM, Silva AG, Halpern A, Vilares SM. [Obese children lipid profile: effects of hypocaloric diet and aerobic physical exercise (Portuguese)]. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2006; 50(3):499-504. [DOI:10.1590/S0004-27302006000300013] [PMID]