

## The effect of aerobic exercise on plasma levels of fibroblast growth factor 21 and insulin resistance in individuals with cardiometabolic disorders: A Meta-Analysis

**Received:**

2025/04/16

**Accepted:**

2025/09/24

**Online ISSN**

3060-7078

**Omid Zafarmand<sup>1</sup>**

1.MSc in Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sports Sciences, School of Humanities, University of Yasouj, Yasouj, Iran.

**Mehdi Mogharnasi<sup>2</sup>**

2. Professor, Department of Sports Sciences, University of Birjand, Birjand, Iran.

**Abbas Saremi<sup>3</sup>**

3.Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Arak University, Arak, Iran.

\*Correspondence: Abbas Saremi

Email: a-saremi@araku.ac.ir,  
<https://orcid.org/0000-0002-0113-1497>.

### ABSTRACT

**Objectives and Study Background:** Fibroblast growth factor 21 (FGF21) is an endocrine hormone with anti-inflammatory effects that plays an important role in glucose regulation and insulin resistance. It has been identified as a marker of cardiovascular and metabolic diseases and is strongly associated with physical activity. This meta-analysis aimed to investigate the effects of aerobic exercise on plasma FGF21 levels and insulin resistance in individuals with cardiometabolic disorders.

**Review Methods and Data Sources:** Relevant English-language articles were searched from various databases, including PubMed, Scopus, Web of Science, and Persian-language articles using Google Scholar, Irandon, Magiran, Noor Mags and SID search engines until 15 Farvardinmah 1404 (April 2025). To determine the effect size, the weighted mean difference (SMD) and 95% confidence interval were calculated using CMA2 software. Heterogeneity was assessed using the  $I^2$  test, and publication bias was assessed using visual funnel plot analysis and the Egger test.

**Findings:** A total of 17 studies with 20 aerobic exercise interventions involving 464 subjects with metabolic disorders were meta-analyzed. The results showed that aerobic exercise intervention in subjects with metabolic disorders significantly increased plasma levels of FGF21 by a weighted mean difference of 0.391 pg/mL ( $P = 0.001$ ), and significantly decreased insulin resistance by a weighted mean difference of -0.845 mg/dL ( $P = 0.001$ ), compared to the control group.

**Conclusion:** The findings of the present study suggest that aerobic exercise may play a key role in improving the health of people with cardiometabolic disorders by increasing FGF21 levels and simultaneously reducing insulin resistance.

**Keywords:** Aerobic Exercise, FGF21, Insulin Resistance, Metabolic Syndrome.

### Extended Abstract

#### Introduction:

Obesity is a risk factor for impaired blood glucose regulation and insulin resistance, both of which play important roles in the pathogenesis of type 2 diabetes and cardiovascular diseases. As fat accumulates in the liver, the condition worsens, leading to fatty liver disease, which can also contribute to hypertension. The combination of metabolic defects—including obesity, insulin resistance, hypertension, and lipid metabolism disorders—collectively leads to metabolic syndrome. Importantly, adipose tissue, skeletal muscle, and the liver function as endocrine organs that play

crucial roles in regulating metabolism and insulin resistance. Insulin resistance is defined as the failure to respond to normal concentrations of circulating insulin. It is associated with type 2 diabetes, obesity, aging, physical inactivity, and genetic predisposition. Insulin resistance is characterized by a reduced ability of insulin to act on peripheral tissues such as skeletal muscle and adipose tissue, as well as a failure of insulin to suppress hepatic glucose output. The underlying defects in the pathology of type 2 diabetes include insulin resistance in both muscle and liver. The liver is a major organ for glucose and fat metabolism. Due to the accumulation of excess fat in the liver resulting from obesity, its numerous secretory factors (hepatokines) play a role in the development of obesity-induced diabetes. Recent studies have shown that several hepatokines are associated with obesity indices and have significant effects on the metabolism of central and peripheral tissues. Among them, fibroblast growth factor 21 (FGF21) has been the most extensively studied. FGF21 is a protein encoded in mammals by the FGF21 gene and belongs to the FGF family of fibroblast growth factors, which plays an important role in metabolic regulation, particularly in glucose and lipid homeostasis. FGF21 is expressed in the liver, skeletal muscle, adipose tissue, pancreas, and brain. It has recently gained recognition for its potential therapeutic applications in metabolic disorders and is involved in several metabolic processes, such as increasing glucose uptake in adipocytes and improving insulin sensitivity. FGF21 plays an important role in gluconeogenesis, promotes fatty acid oxidation, regulates lipid metabolism and mitochondrial function in white adipose tissue, and facilitates the browning of adipose tissue, thereby contributing to weight loss and improved lipid profiles in obese and diabetic individuals. FGF21 stimulates glucose uptake in adipocytes through induction of the glucose transporter GLUT-1 and inhibits glucagon secretion by pancreatic alpha cells. Elevated FGF21 levels are associated with improved insulin sensitivity and reduced hyperglycemia, making it a potential therapeutic agent for the management of obesity and type 2 diabetes.

### **Methodology:**

Relevant English-language articles were searched in various databases including PubMed, Scopus, and Web of Science, and Persian-language articles were searched using Google Scholar, Irandoc, Magiran, Noor Mags, and SID search engines up to 15 Farvardin 1404 (April 4, 2025). To determine effect size, the standardized mean difference (SMD) and 95% confidence intervals were calculated using CMA2 software. Heterogeneity was assessed using the  $I^2$  test, and publication bias was evaluated using visual funnel plot analysis and the Egger test.

### **Findings:**

A total of 17 studies with 20 aerobic exercise interventions involving 464 subjects with metabolic disorders were included in the meta-analysis. The results showed that aerobic exercise intervention in subjects with metabolic disorders significantly increased plasma levels of FGF21 by a weighted mean difference of 0.391 pg/mL ( $p=0.001$ ) and significantly decreased insulin resistance by a weighted mean difference of -0.845 mg/dL ( $p=0.001$ ) compared to the control group.

### **Discussion:**

FGF21 plays a key role in regulating energy homeostasis, glucose and lipid metabolism, and insulin sensitivity. It has potential clinical applications for obesity and related diseases such as cardiovascular disease and type 2 diabetes, as it can independently predict aortic stiffness in patients with type 2 diabetes. FGF21 is a key player in metabolic processes associated with obesity. One proposed mechanism involves the expression and activity of AMP-activated protein kinase (AMPK), which activates metabolic pathways that produce ATP while inhibiting anabolic reactions. AMPK signaling regulates fatty acid oxidation in the liver and skeletal muscle, as well as mitochondrial biogenesis.

Studies have shown that plasma levels of free fatty acids (FFA) are the primary signal for increasing FGF21 concentrations, as serum FGF21 levels rise following fatty acid injection. Therefore, high FFA concentrations are required for proper signaling to increase FGF21 gene expression. Additionally, AMPK activity activates peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR $\alpha$ ), an important transcription factor, which can lead to increased FGF21 levels. FGF21 contains a PPAR $\alpha$  response element that is activated by the FFA/PPAR $\alpha$ /RXR complex. Evidence indicates that fasting FGF21 concentration is directly related to visceral fat stores and plasma non-esterified fatty acid (NEFA) content; however, insulin resistance and other metabolic factors associated with type 2 diabetes play a more important role in increasing serum FGF21 levels. FGF21 has direct effects on improving glucose metabolism and insulin resistance by increasing glucose uptake in adipocytes through inducing GLUT-1 expression and inhibiting glucagon secretion from the pancreas. FGF21 improves glucose uptake by upregulating the expression of glucose transporters such as GLUT1, which helps reduce blood glucose levels and improve insulin sensitivity—benefits that are particularly valuable for individuals with type 2 diabetes and metabolic syndrome. FGF21 binds to FGF receptors and beta-klotho, a biomarker detectable in the bloodstream, and stimulates fatty acid oxidation in the liver, glucose uptake in adipose tissue, thermogenic adipose tissue gene expression, and the browning of white adipose tissue in an endocrine manner. Exercise training is known to improve insulin resistance through both insulin-independent and insulin-dependent mechanisms. FGF21 directly improves insulin resistance by promoting glucose uptake in adipocytes through induction of GLUT1 and inhibition of glucagon secretion by pancreatic alpha cells. FGF21 also indirectly reduces glucose levels and improves insulin resistance by promoting the browning of white adipose tissue and increasing energy expenditure.

**Conclusion:**

The results of this meta-analysis demonstrate that aerobic exercise is an effective and beneficial intervention for increasing FGF21 levels and reducing insulin resistance in individuals with cardiometabolic disorders. Given the growing interest in diverse exercise modalities and the minimal equipment required for these exercises, regular performance of aerobic exercise should be considered by health centers as an effective and low-cost treatment strategy for individuals with metabolic disorders.

## تاثیر تمرین هوازی بر سطوح پلاسمایی عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱ و مقاومت به انسولین در افراد دارای اختلالات قلبی متابولیکی: یک مطالعه فراتحلیل

| چکیده                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | تاریخ ارسال:<br>۱۴۰۴/۱/۲۷<br>تاریخ پذیرش:<br>۱۴۰۴/۰۷/۰۲<br>شاپا الکترونیکی<br>۳۰۶۰-۷۰۷۸                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>اهداف و زمینه مطالعه:</b> عامل رشد فیبروبلاست ۲۱ (FGF21)، یک هورمون درون‌ریز با اثرات ضد التهابی است که نقش مهمی در تنظیم گلوکز و مقاومت به انسولین بازی می‌کند. این هورمون به عنوان نشانگر امراض قلبی و متابولیکی معرفی گردیده است و ارتباط قوی با سطح فعالیت بدنی دارد. این مطالعه فراتحلیل با هدف بررسی اثر تمرین هوازی بر سطوح FGF21 و مقاومت به انسولین در افراد دارای اختلالات قلبی متابولیکی می‌باشد.</p> <p><b>روش‌های مرور و منابع داده‌ها:</b> مقالات انگلیسی زبان مرتبط از پایگاه داده‌های مختلف از جمله پاب‌مد، اسکوپوس، وب او ساینس و مقالات فارسی زبان با استفاده از موتور جستجوی گوگل اسکالر، ایرانداگ، مگیران، نورمگز و جهاد دانشگاهی تا ۱۵ فروردین ماه ۱۴۰۴ (۲۱ آوریل ۲۰۲۵) جستجو شدند. برای تعیین اندازه اثر، تفاوت میانگین وزنی SMD و فاصله اطمینان ۹۵ درصد با استفاده از نرم‌افزار CMA2 محاسبه گردید. ناهمگونی با استفاده از آزمون <math>I^2</math> و سوگیری انتشار با تحلیل بصری فونل پلانت و آزمون Egger بررسی شدند.</p> <p><b>یافته‌ها:</b> در مجموع ۱۷ مطالعه با ۲۰ مداخله تمرین هوازی روی ۴۶۴ آزمودنی مبتلا به اختلالات متابولیکی فراتحلیل شدند و نتایج نشان داد مداخله تمرین هوازی در افراد مبتلا به اختلالات متابولیکی با افزایش معنادار FGF21 به اندازه تفاوت میانگین وزنی <math>0.391/0.003</math> پیکوگرم بر میلی‌لیتر <math>P=0.001</math>، کاهش معنادار مقاومت به انسولین به اندازه تفاوت میانگین وزنی <math>0.845/0.001</math> میلی‌گرم در دسی‌لیتر <math>P=0.001</math>، نسبت به گروه شاهد همراه است.</p> <p><b>نتیجه‌گیری:</b> یافته‌های مطالعه حاضر پیشنهاد می‌کند که احتمالاً تمرین هوازی با افزایش هورمون FGF21 و همزمان کاهش مقاومت به انسولین نقش کلیدی در بهبود سلامت افراد با اختلالات قلبی متابولیکی بازی می‌کند.</p> <p><b>واژگان کلیدی:</b> تمرین هوازی، عامل رشد فیبروبلاست ۲۱، مقاومت به انسولین، سندرم متابولیک.</p> | <p><b>امید ظفرمند<sup>۱</sup></b><br/>۱. کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه یاسوج، یاسوج، ایران.</p> <p><b>مهدی مقرنسی<sup>۲</sup></b><br/>۲. استاد، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران.</p> <p><b>عباس صارمی<sup>۳</sup></b><br/>۳. استاد، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران.</p> <p>* نویسنده مسئول: عباس صارمی<br/>ایمیل:<br/><a href="mailto:a-saremi@araku.ac.ir">a-saremi@araku.ac.ir</a>,<br/><a href="https://orcid.org=0000-0002-0113-1497/">https://orcid.org=0000-0002-0113-1497/</a></p> |

## ۱- مقدمه:

با توسعه سیستم‌های اجتماعی، اقتصادی و در نتیجه تغییر سبک زندگی، بروز اضافه وزن، چاقی، سندرم متابولیک، التهاب سیستمیک و دیابت نوع دو در حال افزایش است و بار پزشکی سنگینی را به همراه دارد (۱).

چاقی یک عامل خطرزای اختلال گلوکز خون و مقاومت به انسولین است که نقش مهمی در پاتوژنز دیابت نوع دو و بیماری‌های قلبی عروقی دارد (۲). با انباشت چربی در کبد، وضعیت تشدید شده و بیماری کبد چرب روی می‌دهد (۳) که می‌تواند پرفشارخونی را هم به دنبال داشته باشد (۴). مجموع نارسایی‌های متابولیک شامل چاقی، مقاومت انسولینی، پرفشارخونی و اختلال متابولیسم لیپیدها هم ابتلا به سندرم متابولیک را در پی دارد. با این حال، بافت چربی، عضله اسکلتی و کبد به عنوان اندام‌های درون‌ریز در تنظیم متابولیسم و مقاومت به انسولین نقش مهمی دارند (۵).

مقاومت به انسولین به عنوان نارسایی در پاسخ به غلظت‌های طبیعی انسولین گردش‌یافته تعریف شده است. مقاومت به انسولین با دیابت نوع دو، چاقی، پیری، بی‌حرکی جسمانی و استعداد ژنتیکی همراه است. مقاومت انسولین با کاهش توانایی انسولین برای عمل روی بافت‌های محیطی مانند عضله اسکلتی و بافت چربی و نارسایی انسولین در بازدارنده خروجی گلوکز کبدی مشخص می‌شود. نقص‌های اساسی در آسیب‌شناسی دیابت نوع دو شامل مقاومت انسولین در عضله و کبد است (۶).

کبد یک ارگان اصلی برای متابولیسم گلوکز و چربی است (۷) که به واسطه تجمع چربی اضافی در کبد در اثر چاقی، عوامل متعدد ترشحی آن (هپاتوکین‌ها)، در بروز دیابت ناشی از چاقی نقش دارند (۸). در این راستا مطالعات اخیر نشان داده‌اند که تعدادی از هپاتوکین‌ها با شاخص‌های چاقی مرتبط هستند و اثرات مهمی بر متابولیسم بافت‌های مرکزی و محیطی دارند (۹). در این بین، عامل رشد فیبروبلاست FGF21<sup>۱</sup> بیشتر مورد مطالعه واقع شده است (۹)، FGF21 پروتئینی است که در پستانداران توسط ژن FGF21 کدگذاری می‌شود و به عنوان بخشی از خانواده عامل رشد فیبروبلاست FGF<sup>۲</sup> شناخته می‌شود که نقش مهمی در تنظیم متابولیسم، به ویژه در هموستاز گلوکز و لیپید دارد (۱۰). FGF21 در بافت کبد، عضلات اسکلتی، چربی، پانکراس و مغز نیز بیان می‌شود (۱۱). اخیراً به دلیل کاربردهای بالقوه درمانی آن در اختلالات متابولیک شناخته شده است و در چندین فرآیند متابولیک نقش دارد، به طوری که جذب گلوکز را در سلول‌های چربی افزایش می‌دهد و حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد (۱۱). FGF21 نقش مهمی در گلوکونئوزنز، ترویج اکسیداسیون اسیدهای چرب و تنظیم متابولیسم لیپید، میتوکندریایی در بافت چربی سفید و قهوه‌ای شدن بافت چربی و به کاهش وزن و بهبود پروفایل چربی در افراد چاق و دیابتی ایفا می‌کند (۱۲).

FGF21 از طریق القای ناقل گلوکز GLUT-1<sup>۳</sup> باعث تحریک جذب گلوکز در سلول‌های چربی می‌شود و از ترشح گلوکاگون توسط سلول‌های آلفای لوزالمعده جلوگیری می‌کند (۱۳). سطوح FGF21 با بهبود حساسیت به انسولین و کاهش هیپرگلیسمی مرتبط است و آن را به یک عامل درمانی بالقوه برای مدیریت چاقی و دیابت نوع دو تبدیل می‌کند (۱۲، ۱۴). همچنین التهاب مرتبط با چاقی را در بافت چربی کاهش می‌دهد و اثرات محافظتی در برابر تجمع چربی کبد دارد (۱۵).

تغییرات سبک زندگی از جمله رفتارهای تغذیه‌ای و انجام فعالیت بدنی نقش برجسته‌ای در پیشگیری و درمان دیابت دارند. نتایج یک مطالعه، پیشرفت ۹۳ درصدی را در پیشگیری از دیابت پس از برنامه‌های مداخله‌ای نشان می‌دهد (۱۶). همچنین گزارش شده است که فعالیت منظم بدنی با اثر گذاری بر بافت‌های مختلف بدن از جمله کبد، عضلات اسکلتی و چربی وسیله‌ای موثر برای کنترل وزن، سندرم متابولیک، دیابت نوع دو و بیماری‌های قلبی است (۱۰). فعالیت بدنی از جمله راهکارهای درمان غیردارویی و موثر بر درمان و پیشگیری چاقی و دیابت نوع دو می‌باشد (۱۷). تمرین هوازی با ایجاد تغییر مثبت بر فرایند متابولیک، از طریق برهم زدن شارژ انرژی سلول، تقاضای سلول را در جهت تامین انرژی مورد نظر برای ادامه حیات افزایش می‌دهد (۱۷).

<sup>1</sup> . Fibroblast growth factor 21

<sup>2</sup> . Fibroblast growth factors

<sup>3</sup> . Glucose Ttransporter 1

تحقیقات در رابطه با بررسی نقش تمرینات هوازی بر سطوح پلاسمایی FGF21 و مقاومت به انسولین به عنوان هدفی برای درمان اختلالات متابولیکی محدود هستند و با نتایج ضد و نقیض همراه بوده است. بر همین اساس، فخرپور و همکاران در تحقیقی بر روی ۲۸ زن دارای کبد چرب دریافتند ۸ هفته تمرین هوازی تناوبی به مدت ۳ جلسه در هفته و به مدت ۵۰ دقیقه که با شدت ۶۵ تا ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه با افزایش معنادار سطوح پلاسمایی FGF21 و کاهش غیرمعنادار مقاومت به انسولین همراه است (۱۸). در یک تحقیق دیگر رضانی و همکاران، تعداد ۴۷ مرد جوان دارای اضافه وزن و چاق در سه برنامه تمرین هوازی تناوبی به مدت ۱۲ هفته و ۵ جلسه در هفته که تمرین هوازی تناوبی با شدت کم ۵۸ تا ۶۳ درصد ضربان قلب ذخیره و تمرین هوازی تناوبی متوسط با شدت ۷۳ تا ۷۸ درصد ضربان قلب ذخیره و تناوبی با شدت زیاد ۸۸ تا ۹۳ درصد ضربان قلب ذخیره که در هر سه نوع تمرین هوازی تناوبی بهبود سطوح پلاسمایی FGF21 گزارش دادند (۱۹). بعلاوه، پرز لویز و همکاران مشاهده کردند که در زنان چاق شرکت در یک دوره ۱۲ هفته‌ای تمرین هوازی برای ۳ جلسه در هفته و با شدت ۵۵ تا ۷۵ درصد ضربان به کاهش سطوح پلاسمایی FGF21 و شاخص مقاومت به انسولین منجر می‌شود (۲۰). اما برخی نیز پس از تمرین هوازی کاهش FGF21 (۲۱، ۲۲) و برخی دیگر افزایش FGF21 (۲۷-۲۳) را گزارش دادند. بررسی‌ها در مورد تاثیر تمرینات هوازی بر FGF21 در افراد مبتلا به اختلالات متابولیکی معطوف است، هر چند سازوکارهای فیزیولوژیک این اثر به خوبی روشن نیست.

با توجه به ابهامات موجود در زمینه نقش و نوع تمرینات ورزشی در بهبود شرایط متابولیکی و همچنین شیوع نسبتاً زیاد این بیماری‌ها در کشور ما، مطالعه حاضر ممکن است به دانسته‌های ما در خصوص ارایه خدمات ورزشی و درمانی به مراکز مرتبط بهداشتی کمک نماید. بنابراین، به نظر می‌رسد که FGF21 می‌تواند پتانسیل درمانی داشته باشد و به عنوان یک عامل مفید برای درمان بیماری‌های متابولیکی نظیر دیابت قرار گیرد. از آنجایی که تمرینات هوازی تاثیرات قابل توجهی بر اختلالات متابولیکی ناشی از چاقی، دیابت نوع دو و آترواسکلوzeوزیس دارد، اخیراً تاثیر تمرینات هوازی بر مقادیر FGF21 مورد توجه قرار گرفته است. با وجود، تحقیقات محدود در رابطه با بررسی نقش تمرینات هوازی بر آدیپوکاین کلیدی FGF21 که اخیراً شناسایی شده و به عنوان هدف درمان بیماری‌های متابولیکی قرار گرفته‌اند، محدود می‌باشد. در مجموع، علی‌رغم اهمیت FGF21 در بروز، پیشگیری و حتی درمان اختلالات قلبی متابولیکی، در مورد پاسخ این هورمون به ورزش ابهامات زیادی وجود دارد، لذا هدف تحقیق حاضر بررسی تاثیر تمرین هوازی بر سطوح پلاسمایی FGF21 و مقاومت به انسولین در افراد دارای اختلالات قلبی متابولیکی بود.

## ۲- روش تحقیق:

پژوهش حاضر از نوع مطالعات مروری سیستماتیک و فراتحلیل بود که بر اساس دستورالعمل کوکراین<sup>۱</sup> و پریزما<sup>۲</sup> انجام شده است (۲۸، ۲۹).

### روش بررسی مطالعات

به جهت استخراج مقالات پژوهشی فارسی زبان و انگلیسی زبان، جست‌وجو در پایگاه‌های اطلاعاتی الکترونیکی به انجام رسید. برای این منظور، جست‌وجو مقالات اصیل چاپ شده انگلیسی زبان در پایگاه‌های اطلاعاتی الکترونیکی شامل: پاب‌مد<sup>۳</sup>، اسکوپوس<sup>۴</sup> و وب او ساینس<sup>۵</sup> انجام گرفت و علاوه بر این، مقالات فارسی زبان به صورت جست‌وجو دستی با استفاده از موتور جست‌وجوی

۱. Cochrane

۲. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, Prisma

۳. PubMed

۴. Scopus

۵. Web Of Science

گوگل اسکالر<sup>۱</sup>، ایرانداگ<sup>۲</sup>، مگیران<sup>۳</sup>، نورمگز<sup>۴</sup> و جهاد دانشگاهی<sup>۵</sup> نیز انجام شد که از زمان شروع تا ۱۵ فروردین ماه ۱۴۰۴ برای مقالات فارسی و از زمان شروع تا تاریخ ۴ آوریل ۲۰۲۵<sup>۶</sup> با استفاده از کلید واژه‌ها به صورت زیر انجام گرفت.

("Aerobic Exercise" OR "Aerobic training" OR "Endurance training" OR "Cardiovascular exercise") AND ("Fibroblast Growth Factors" OR "FGF21" OR "Fibroblast Growth Factor 21") AND ("Insulin Resistance" OR "Insulin resistance" OR "HOMA-IR" OR "Insulin sensitivity") AND ("Metabolic Syndrome" OR "Cardiometabolic disorders" OR "Type 2 diabetes" OR "Obesity" OR "Dyslipidemia" OR "Cardiovascular disease").

("تمرین هوازی" OR "ورزش هوازی" OR "تمرین استقامتی") AND ("فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۱" OR "FGF21" OR "عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱") AND ("مقاومت به انسولین" OR "حساسیت به انسولین") AND ("سندرم متابولیک" OR "اختلالات قلبی متابولیکی" OR "دیابت نوع دو" OR "چاقی" OR "بیماری‌های قلبی-عروقی" OR "دیس‌لیپیدمی"). تمامی مراحل جست‌وجو توسط هر سه محقق به‌طور مستقل انجام گردید و عدم توافق مجدداً با تبادل نظر تصمیم‌گیری شد (جدول ۱).

## معیارهای ورود و خروج از فراتحلیل

معیارهای ورود به مطالعه فراتحلیل حاضر شامل: ۱- مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده RCT<sup>۷</sup>، منتشر شده به زبان فارسی یا انگلیسی. ۲- مطالعات انجام شده بر روی در افراد دارای اختلالات قلبی متابولیکی. ۳- مطالعات بررسی کننده‌ی اثر تمرین هوازی در برابر گروه شاهد. ۴- مطالعات اندازه‌گیری کننده بر روی سطوح پلاسمایی FGF21 و مقاومت به انسولین. ۵- دارا بودن داده‌های میانگین و انحراف استاندارد برای پس‌آزمون و پیش‌آزمون متغیرهای مذکور برای آزمودنی‌های گروه‌های تمرین هوازی و شاهد بودند. معیارهای خروج از مطالعه فراتحلیل حاضر شامل: ۱- مطالعات انجام گرفته بر روی حیوانات، ۲- مطالعات ارائه شده در همایش، ۳- پایان‌نامه‌ها، ۴- مطالعات مقطعی<sup>۸</sup>، ۵- مطالعاتی که اثر تمرین هوازی بدون گروه شاهد را مورد بررسی قرار دادند، ۶- مطالعاتی که داده پس‌آزمون و پیش‌آزمون اثر تمرین هوازی بدون گروه شاهد بر روی سطوح پلاسمایی FGF21 و مقاومت به انسولین را گزارش نکردند، ۷- مطالعاتی که به صورت مروری، نظام‌مند و فراتحلیل به انجام رسیده بود، ۸- نویسندگان مطالعه حاضر به نویسنده مسئول مقالاتی که داده ناقص داشتند، ایمیل ارسال کردند و در صورتی که داده پس‌آزمون ارسال نشد، مقاله حذف گردید.

## استخراج داده‌ها

اطلاعات مربوط به نوع مطالعه، نویسنده‌ی اول، سال انتشار، تصادفی یا غیر تصادفی بودن، تعداد نمونه، کیفیت مطالعه، ویژگی‌های آزمودنی‌ها شامل سن، جنسیت و توصیف پروتکل تمرین (نوع مداخله، طول مداخله، تعداد جلسات در هفته و شدت تمرین) استخراج شد (۳۰-۳۲). در صورت نبود وجود داده‌های کافی برای انجام فراتحلیل، از طریق ایمیل با نویسنده‌ی مسئول مکاتبه صورت گرفت و داده‌های مورد نیاز مطالعه فراتحلیل حاضر دریافت شد. همچنین در صورت عدم پاسخگویی یا عدم دریافت از

1. Google Scholar

2. Irandon

3. Magiran

4. Noor Mags

5. Sid

6. April

7. Randomized controlled trial

8. Crossover

سوی نویسنده مسئول مقاله، استخراج داده‌ها از نمودار مقالات با استفاده از Getdata یا تخمین انحراف استاندارد<sup>۱</sup> SD از خطای استاندارد میانگین<sup>۲</sup> SEM صورت گرفت (۳۳-۳۵). استخراج اطلاعات توسط هر سه محقق به‌طور مستقل انجام شد و عدم توافق مجدداً با تبادل نظر تصمیم‌گیری گردید (جدول ۲).

## بررسی کیفیت مقالات

به منظور ارزیابی کیفیت مطالعات وارد شده به تحقیق حاضر از چک لیست پدرو<sup>۳</sup> استفاده شد (۳۶، ۳۷). این ابزار شامل ۱۱ معیار استاندارد است که جنبه‌های مختلف کیفیت مطالعات از جمله طراحی مطالعه، انتخاب و تخصیص شرکت‌کنندگان، کورسازی، پیگیری و گزارش‌دهی نتایج را مورد ارزیابی قرار می‌دهد. با این حال، برخی از معیارها مانند کورسازی شرکت‌کنندگان و مداخله‌گر برای مداخلات ورزشی قابل اجرا نبودند، زیرا در این نوع مداخلات اعمال کورسازی عملی یا اخلاقی ممکن نیست. به همین دلیل، این معیارها از فرآیند ارزیابی کنار گذاشته شدند. در نتیجه، کیفیت مطالعات بررسی‌شده بر اساس ۹ معیار باقی‌مانده ارزیابی شد که شامل طراحی مطالعه، تصادفی‌سازی، پیگیری کامل داده‌ها، گزارش نتایج و سایر مولفه‌های مرتبط با اعتبار داخلی و قابلیت اعتماد مطالعات بود. این ارزیابی امکان تحلیل دقیق‌تر و مقایسه‌پذیرتر کیفیت مطالعات را فراهم آورد و به درک بهتر قوت‌ها و محدودیت‌های شواهد موجود در زمینه مداخلات ورزشی کمک کرد. معیارهای ارزیابی شامل موارد زیر بود: (۱) وضوح و شفافیت ضوابط واجد شرایط بودن شرکت‌کنندگان، به‌طوری که مشخص باشد چه افرادی می‌توانستند در مطالعه شرکت کنند، (۲) تصادفی‌سازی تخصیص شرکت‌کنندگان به گروه‌های مختلف، به گونه‌ای که احتمال سوگیری در انتخاب گروه‌ها به حداقل برسد، (۳) عدم آگاهی شرکت‌کنندگان نسبت به گروه‌بندی‌هایشان، به منظور کاهش اثرات بالقوه توقعات یا سوگیری‌های رفتاری باشد، (۴) همسانی گروه‌ها در ابتدای مطالعه از نظر وزن بدن، تا اطمینان حاصل شود که تفاوت‌های مشاهده‌شده در نتایج ناشی از مداخله باشد و نه تفاوت‌های اولیه بین گروه‌ها باشد، (۵) ارزیابی یکسو کور برای متغیر اصلی (blinding of all assessors)، به منظور کاهش سوگیری در اندازه‌گیری نتایج می‌باشد، (۶) تعداد افراد خارج شده از پژوهش کمتر از ۱۵ درصد شرکت‌کنندگان باشد، تا اعتبار نتایج تحت تأثیر خروج افراد قرار نگیرد، (۷) انجام تجزیه و تحلیل به صورت تحلیل بر اساس قصد درمان (Intention-to-Treat, ITT)، برای حفظ اعتبار آماری و در نظر گرفتن همه شرکت‌کنندگان اولیه بود، (۸) گزارش تفاوت‌های آماری بین گروه‌ها برای متغیر اصلی، به منظور تعیین اثر واقعی مداخله گزارش شده باشد، (۹) ارائه مقادیر میانگین، انحراف معیار و سطح معناداری (p value) برای متغیرهای اصلی، تا امکان مقایسه و تجزیه و تحلیل دقیق نتایج فراهم شود. به تمام سؤالات چک‌لیست PEDro با دو گزینه «بله» و «خیر» پاسخ داده شد، به‌طوری که پاسخ «بله» نمره یک و پاسخ «خیر» نمره صفر دریافت کرد. بنابراین، حداقل امتیاز مطالعات صفر و حداکثر نه بود، که ارزش عددی بالاتر نشان‌دهنده کیفیت بالاتر پژوهش است (جدول ۳). ارزیابی کیفیت مطالعات توسط هر سه محقق به‌طور مستقل انجام شد تا صحت و اعتبار نتایج تضمین گردد.

## فرا تحلیل

مطالعه فراتحلیل حاضر برای تعیین بررسی اثر تمرین هوازی بر سطوح پلاسمایی FGF21 و مقاومت به انسولین در افراد دارای اختلالات قلبی متابولیکی صورت گرفت. در این مطالعه، برای انجام تجزیه و تحلیل آماری از میانگین، انحراف استاندارد و حجم نمونه استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از مدل اثر تصادفی انجام شد، برای این منظور از SMD<sup>۴</sup>، برای متغیر سطوح

<sup>۱</sup> . Standard deviation

<sup>۲</sup> . Standard Error of the Mean

<sup>۳</sup> . Pedro

<sup>۴</sup> . Standardized mean differences

پلاسمایی FGF21 و مقاومت به انسولین با فاصله اطمینان ۹۵ درصد CI محاسبه گردید. جهت تعیین ناهمگونی عدم تجانس مطالعات، از آزمون  $I^2$  استفاده شد و تفسیر آماری  $I^2$  مطابق با دستورالعمل کوکران به ترتیب: ناهمگونی کم کمتر از ۲۵ درصد؛ ناهمگونی خفیف ۲۵ تا ۵۰ درصد؛ ناهمگونی متوسط ۵۰ تا ۷۵ درصد و ناهمگونی بالا بیشتر از ۷۵ درصد تفسیر شد (۳۸). براساس میزان  $I^2$ ، در صورت عدم وجود ناهمگونی یا ناهمگونی کم از مدل ثابت و در صورت ناهمگونی متوسط و زیاد استفاده شد (۳۸). همچنین، سوگیری انتشار با استفاده از تفسیر بصری از فونل پلات<sup>۱</sup> و تست ایگر<sup>۲</sup> به عنوان یک تعیین کننده ثانویه استفاده شد، در صورتی که  $P > 0.1$  بود، سوگیری انتشار معنادار در نظر گرفته شد. آزمون‌های تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار CMA<sup>۳</sup> نسخه دو انجام گردید (۳۹، ۴۰).

### ۳- یافته‌ها:

براساس جست‌وجو در پایگاه‌های اطلاعات علمی تا ۱۵ فروردین‌ماه ۱۴۰۴ (۲۱ آوریل ۲۰۲۵)، برای مقالات انگلیسی زبان با استفاده از سایت‌های اطلاعاتی PubMed تعداد ۳۰، Scopus تعداد ۶ و Web of science تعداد ۱۰۰ که در نهایت تعداد ۱۳۶ مقاله و برای مقالات فارسی زبان با استفاده از موتور جستجوی Google Scholar، Magiran، Noor Mags، Sid، تعداد ۱۳ مقاله پیدا شد که روی هم مقالات انگلیسی و فارسی زبان تعداد ۱۴۹ مقاله یافت گردید. در اسکرین اولیه تعداد ۸۴ مقاله تکراری حذف و تعداد ۶۵ مقالات بعد از حذف موارد تکراری باقی‌ماند. در هنگام بررسی متن کامل مقالات تعداد ۴۸ مقاله براساس چکیده و عنوان از مطالعه خارج شدند و تعداد ۱۷ مقاله پس از شایستگی بکار گرفته شد و پس از بررسی نهایی در نهایت تعداد ۱۷ مقاله که برای تجزیه و تحلیل کیفی وارد فراتحلیل حاضر شدند (شکل ۱). همه این مطالعات وارد شده دارای گروه تمرین هوازی و شاهد می‌باشند که به صورت تصادفی به گروه‌ها تقسیم بندی شده بودند و گروه شاهد در مقالات وارد شده به فراتحلیل هیچ‌گونه فعالیت ورزشی انجام نداده بودند. همچنین در یک مقاله سه گروه تمرینی (۱۹) و در یک مقاله دیگر دو گروه تمرینی (۴۱) بود که به صورت جداگانه وارد فراتحلیل شدند.

### ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌ها

در مجموع تعداد ۴۶۴ آزمودنی مبتلا به اختلال متابولیکی در مطالعات مورد بررسی قرار گرفتند. در گروه مداخله تمرین هوازی تعداد ۲۵۰ آزمودنی با میانگین سنی  $37/23 \pm 3/44$  سال و شاخص توده بدنی  $29/31 \pm 2/30$  کیلوگرم بر متر مربع و در گروه شاهد تعداد ۲۱۴ آزمودنی با میانگین سنی  $39/12 \pm 4/31$  سال و شاخص توده بدنی  $29/94 \pm 2/62$  کیلوگرم بر متر مربع بودند. در این مطالعه فراتحلیل، گروه‌های شاهد در مطالعات وارد شده هیچ‌گونه تمرین ورزشی انجام نداده بودند. حداقل تعداد شرکت کنندگان در مطالعات ۲۰ نفر (۲۳، ۲۶، ۴۲، ۴۳) و حداکثر ۴۷ نفر (۱۹) بود (جدول ۲).

### ویژگی پروتکل‌های تمرین

۱۷ مطالعه (با ۲۰ مداخله تمرین هوازی) و تعداد ۴۶۴ آزمودنی مبتلا به اختلالات قلبی متابولیکی وارد مطالعه فراتحلیل حاضر شدند. حداقل مدت مداخله تمرین هوازی در هر جلسه حداقل ۱۵ دقیقه (۲۴) و حداکثر ۱۰۵ دقیقه (۴۴) بود. مدت مداخله تمرین هوازی حداقل ۸ هفته (۱۸، ۲۱-۲۳، ۲۵-۲۷، ۴۲-۴۶) و حداکثر ۱۲ ماه (۱۹، ۲۰، ۴۱، ۴۷) بود که تعداد جلسات مداخله تمرین هوازی در هر هفته حداقل ۳ جلسه (۱۸، ۲۰-۲۷، ۴۱، ۴۳-۴۵، ۴۷، ۴۸) و حداکثر ۵ جلسه (۱۹) می‌باشد که حداقل شدت تمرین

<sup>1</sup>. Funnel Plot

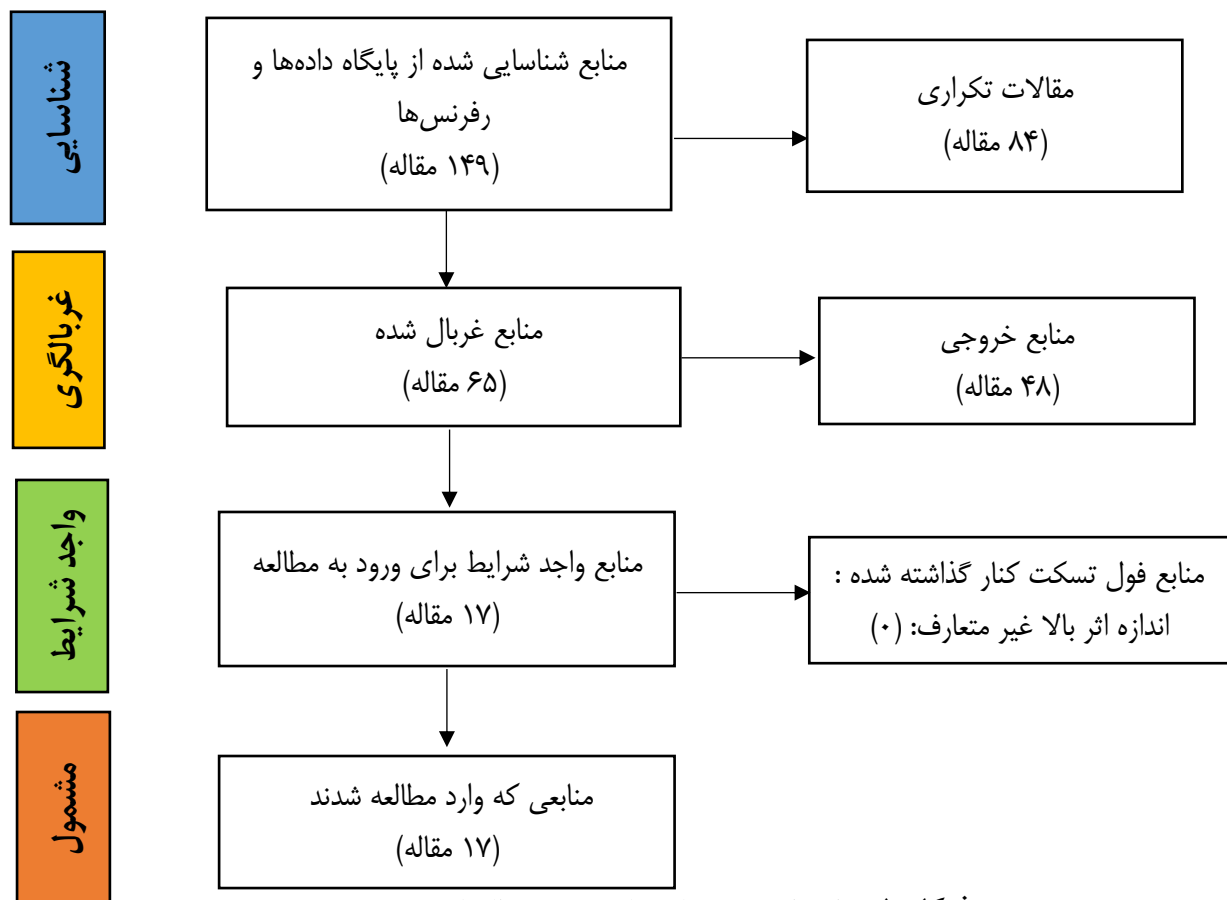
<sup>2</sup>. Egger

<sup>3</sup>. Comprehensive Meta-Analysis

هوازی با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه (۲۶، ۲۷) و حداکثر شدت تمرین هوازی ۶۰ تا ۱۰۰ درصد ضربان قلب ذخیره (۴۸) بود (جدول ۲).

جدول ضمیمه ۱: دستور جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی

| پایگاه اطلاعاتی | دستور جستجو                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | نتایج |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| PubMed          | ("Exercise"[MeSH Terms] OR "Aerobic Exercise" OR "Aerobic training" OR "Endurance training" OR "Cardiovascular exercise") AND ("Fibroblast Growth Factors"[MeSH Terms] OR "FGF21" OR "Fibroblast Growth Factor 21") AND ("Insulin Resistance"[MeSH Terms] OR "Insulin resistance" OR "HOMA-IR" OR "Insulin sensitivity") AND ("Metabolic Syndrome"[MeSH Terms] OR "Metabolic Syndrome" OR "Cardiometabolic disorders" OR "Type 2 diabetes" OR "Obesity"[MeSH] OR "Dyslipidemia" OR "Cardiovascular disease") | ۳۰    |
| Scopus          | TITLE-ABS-KEY("Aerobic Exercise" OR "Aerobic training" OR "Endurance training" OR "Cardiovascular exercise") AND TITLE-ABS-KEY("Fibroblast Growth Factor 21" OR "FGF21") AND TITLE-ABS-KEY("Insulin Resistance" OR "HOMA-IR" OR "Insulin sensitivity") AND TITLE-ABS-KEY("Metabolic Syndrome" OR "Cardiometabolic disorders" OR "Type 2 diabetes" OR "Obesity" OR "Dyslipidemia" OR "Cardiovascular disease")                                                                                                | ۶     |
| Web of science  | TS=("Aerobic Exercise" OR "Aerobic training" OR "Endurance training" OR "Cardiovascular exercise") AND TS=("Fibroblast Growth Factor 21" OR "FGF21") AND TS=("Insulin Resistance" OR "HOMA-IR" OR "Insulin sensitivity") AND TS=("Metabolic Syndrome" OR "Cardiometabolic disorders" OR "Type 2 diabetes" OR "Obesity" OR "Dyslipidemia" OR "Cardiovascular disease")                                                                                                                                        | ۱۰۰   |



شکل ۱: فرایند انتخاب مقاله مطابق با دستورالعمل‌های PRISM

## جدول ۲: ویژگی آزمودنی‌ها و پروتکل ورزشی

| محققان -<br>سال انتشار                   | نمونه (جنسیت)<br>و آزمودنی‌ها                 | سن<br>(سال)                                                                                                                                                | شاخص توده بدن<br>(کیلوگرم بر متر مربع)                                                                                       | متغیرها                     | توصیف مداخلات تمرینی و شاهد                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| محسنی و<br>همکاران<br>۲۰۲۴<br>(۴۴)       | ۲۴<br>دختر جوان<br>دارای<br>اضافه وزن         | مداخله (۱۲ نفر):<br>$20.08 \pm 1.73$<br>شاهد (۱۲ نفر):<br>$19.58 \pm 1.60$                                                                                 | مداخله:<br>$22.81 \pm 1.79$<br>شاهد:<br>$24.13 \pm 2.12$                                                                     | FGF-21                      | تمرین هوازی تناوبی به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته و به مدت ۲۰ تا ۱۰۵ دقیقه بود که با شدت ۹۰ تا ۹۵ درصد ضربان قلب بیشینه را اجرا کردند.                                                                                                                 |
| فخرپور و<br>همکاران<br>۲۰۲۲<br>(۱۸)      | ۲۸<br>زن دارای<br>کبد چرب                     | مداخله (۱۴ نفر):<br>۴۰ تا ۵۰ سال<br>شاهد (۱۴ نفر):<br>۴۰ تا ۵۰ سال                                                                                         | مداخله:<br>$33.85 \pm 1.69$<br>شاهد:<br>$29.54 \pm 1.09$                                                                     | FGF-21<br>مقاومت به انسولین | تمرین هوازی تناوبی به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته و به مدت ۵۰ دقیقه بود که با شدت ۶۵ تا ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه را اجرا کردند.                                                                                                                        |
| رمضانی و<br>همکاران<br>۲۰۲۲<br>(۱۹)      | ۴۷<br>مرد جوان<br>دارای<br>اضافه وزن و<br>چاق | مداخله (۱۲ نفر):<br>$20.36 \pm 0.67$<br>مداخله (۱۲ نفر):<br>$20.72 \pm 0.90$<br>مداخله (۱۲ نفر):<br>$20.45 \pm 0.68$<br>شاهد (۱۱ نفر):<br>$20.45 \pm 0.68$ | مداخله ۱:<br>$28.14 \pm 2.74$<br>مداخله ۲:<br>$27.94 \pm 2.45$<br>مداخله ۳:<br>$27.69 \pm 2.66$<br>شاهد:<br>$28.16 \pm 2.07$ | FGF-21                      | تمرین هوازی تناوبی به مدت ۱۲ هفته و ۵ جلسه در هفته بود که تمرین هوازی تناوبی با شدت کم ۵۸ تا ۶۳ درصد ضربان قلب ذخیره و تمرین هوازی تناوبی متوسط با شدت ۷۳ تا ۷۸ درصد ضربان قلب ذخیره و تناوبی با شدت زیاد ۸۸ تا ۹۳ درصد ضربان قلب ذخیره را اجرا کردند. |
| پرز لویز و<br>همکاران<br>۲۰۲۲<br>(۲۰)    | ۲۲<br>زن چاق                                  | مداخله (۱۰ نفر):<br>$56.70 \pm 3.70$<br>شاهد (۱۲ نفر):<br>$56.90 \pm 5.00$                                                                                 | مداخله:<br>$32.90 \pm 4.20$<br>شاهد:<br>$34.90 \pm 6.40$                                                                     | FGF-21<br>مقاومت به انسولین | تمرین هوازی به مدت ۱۲ هفته و ۳ جلسه در هفته و به مدت ۶۰ دقیقه بود که با شدت ۵۵ تا ۷۵ درصد ضربان قلب هدف را اجرا کردند.                                                                                                                                 |
| یعقوبی و عابدی<br>۲۰۲۱<br>(۴۵)           | ۲۴<br>زن دارای<br>دیابت نوع دو                | مداخله (۱۲ نفر):<br>$36.10 \pm 3.50$<br>شاهد (۱۲ نفر):<br>$34.40 \pm 3.30$                                                                                 | مداخله:<br>$28.30 \pm 1.60$<br>شاهد:<br>$27.20 \pm 1.70$                                                                     | FGF-21<br>مقاومت به انسولین | تمرین هوازی به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته بود که با شدت ۶۵ تا ۷۰ درصد ضربان قلب هدف را اجرا کردند.                                                                                                                                                    |
| رضایی و<br>همکاران<br>۲۰۲۱<br>(۴۶)       | ۳۰<br>مرد جوان<br>دارای<br>اضافه وزن          | مداخله (۱۵ نفر):<br>$21.80 \pm 2.42$<br>شاهد (۱۵ نفر):<br>$21.80 \pm 2.42$                                                                                 | مداخله:<br>$29.35 \pm 2.21$<br>شاهد:<br>$30.59 \pm 4.68$                                                                     | FGF-21<br>مقاومت به انسولین | تمرین هوازی تناوبی به مدت ۸ هفته و ۴ جلسه در هفته به مدت ۲۵ دقیقه بود که با شدت ۷۵ تا ۸۰ درصد ضربان قلب ذخیره را اجرا کردند.                                                                                                                           |
| مزارعی زاده و<br>همکاران<br>۲۰۲۱<br>(۴۸) | ۲۰<br>زن چاق                                  | مداخله (۱۰ نفر):<br>$33.70 \pm 1.10$<br>شاهد (۱۰ نفر):<br>$33.00 \pm 1.30$                                                                                 | مداخله:<br>$31.80 \pm 2.10$<br>شاهد:<br>$32.90 \pm 1.30$                                                                     | FGF-21                      | تمرین هوازی به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته به مدت ۳۵ دقیقه بود که با شدت ۶۰ تا ۱۰۰ درصد ضربان قلب ذخیره را اجرا کردند.                                                                                                                                 |
| چانگ و<br>نامکونگ<br>۲۰۲۱<br>(۴۷)        | ۲۹<br>زن دارای<br>سندرم<br>متابولیک           | مداخله (۱۵ نفر):<br>$60.20 \pm 7.90$<br>شاهد (۱۴ نفر):<br>$57.50 \pm 12.30$                                                                                | مداخله:<br>$28.90 \pm 3.00$<br>شاهد:<br>$29.50 \pm 4.40$                                                                     | FGF-21<br>مقاومت به انسولین | تمرین هوازی تناوبی به مدت ۱۲ هفته و ۳ جلسه در هفته به مدت ۵۰ دقیقه را اجرا کردند.                                                                                                                                                                      |
| آستین چپ و<br>همکاران<br>۲۰۲۰            | ۳۰                                            | مداخله (۱۵ نفر):<br>$53.00 \pm 7.00$<br>شاهد (۱۵ نفر):                                                                                                     | مداخله:<br>$30.20 \pm 3.10$<br>شاهد:                                                                                         | FGF-21<br>مقاومت به انسولین | تمرین هوازی به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته به مدت ۳۰ تا ۴۵ دقیقه بود که با                                                                                                                                                                             |

|                                                                                                                                                                                                                             |                             |                                                                        |                                                                                               |                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب ذخیره را اجرا کردند.                                                                                                                                                                            | ۳۰/۱۰ ± ۲/۹۰                | ۵۳/۰۰ ± ۷/۰۰                                                           | زن دیابتی و دارای کبد چرب                                                                     | (۲۱)                           |
| تمرین هوازی تناوبی به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته و به مدت ۵۵ دقیقه بود که با شدت ۸۰ تا ۸۵ درصد ضربان قلب بیشینه را اجرا کردند.                                                                                             | FGF-21<br>مقاومت به انسولین | مداخله: ۲۷/۱۴ ± ۱/۳۱<br>شاهد: ۲۷/۰۵ ± ۲/۰۱                             | مداخله (۱۰ نفر): ۵۵/۴۰ ± ۳/۶۰<br>شاهد (۱۰ نفر): ۵۵/۲۰ ± ۳/۶۰                                  | علی‌زاده و همکاران ۲۰۱۹ (۴۳)   |
| تمرین هوازی تناوبی سنگین و سبک به مدت ۱۲ هفته و ۳ جلسه در هفته به مدت ۲۵ تا ۶۰ دقیقه بود و تمرین تناوبی سنگین با شدت ۷۷ تا ۹۳ درصد ضربان قلب بیشینه و تمرین تناوبی سبک با شدت ۵۰ تا ۶۳ درصد ضربان قلب بیشینه را اجرا کردند. | FGF-21                      | مداخله ۱: ۲۷/۱۰ ± ۱/۳۷<br>مداخله ۲: ۲۹/۵۰ ± ۲/۵۰<br>شاهد: ۲۸/۷۰ ± ۲/۰۵ | مداخله (۱۲ نفر): ۳۹/۸۰ ± ۳/۵۸<br>مداخله (۱۲ نفر): ۳۹/۸۰ ± ۳/۵۸<br>شاهد (۱۱ نفر): ۳۹/۸۰ ± ۳/۵۸ | حامدی نیا و همکاران ۲۰۱۹ (۴۱)  |
| تمرین هوازی تناوبی به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته و به مدت ۲۷ تا ۴۷ دقیقه بود که با شدت ۹۰ درصد ضربان قلب هدف را اجرا کردند.                                                                                                | FGF-21<br>مقاومت به انسولین | مداخله: ۳۰/۴۸ ± ۱/۵۴<br>شاهد: ۳۰/۲۴ ± ۱/۱۹                             | مداخله (۱۰ نفر): ۲۹/۸۰ ± ۳/۳۲<br>شاهد (۱۰ نفر): ۳۰/۵۰ ± ۲/۶۷                                  | طلوعی آذر و همکاران ۲۰۱۹ (۲۳)  |
| تمرین هوازی تناوبی به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته و به مدت ۲۳ تا ۲۷ را اجرا کردند.                                                                                                                                          | FGF-21<br>مقاومت به انسولین | مداخله: ۳۲/۷۳ ± ۲/۱۸<br>شاهد: ۳۲/۳۴ ± ۱/۴۳                             | مداخله (۱۲ نفر): ۳۹/۸۳ ± ۵/۶۳<br>شاهد (۱۲ نفر): ۳۹/۴۱ ± ۵/۲۳                                  | آزالی علمداری و خلفی ۲۰۱۹ (۲۲) |
| تمرین هوازی تناوبی سرعتی به مدت ۱۰ هفته و ۳ جلسه در هفته و به مدت ۱۵ را اجرا کردند.                                                                                                                                         | FGF-21<br>مقاومت به انسولین | مداخله: ۲۹/۲۷ ± ۳/۰۰<br>شاهد: ۳۰/۱۲ ± ۳/۵۲                             | مداخله (۱۷ نفر): ۵۵/۳۶ ± ۵/۹۴<br>شاهد (۱۸ نفر): ۵۵/۷۱ ± ۶/۴۰                                  | بنی طالبی و همکاران ۲۰۱۹ (۲۴)  |
| تمرین هوازی تناوبی به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته و به مدت ۲۵ تا ۴۳ دقیقه بود که با شدت ۷۰ تا ۸۰ درصد ضربان قلب هدف را اجرا کردند.                                                                                          | FGF-21<br>مقاومت به انسولین | مداخله: ۲۸/۱۸ ± ۱/۳۲<br>شاهد: ۲۸/۵۲ ± ۱/۶۲                             | مداخله (۱۴ نفر): ۴۰ تا ۵۰ سال<br>شاهد (۱۴ نفر): ۴۰ تا ۵۰ سال                                  | ویزوری و همکاران ۲۰۱۸ (۲۵)     |
| تمرین هوازی تناوبی به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته بود که با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه را اجرا کردند.                                                                                                               | FGF-21                      | مداخله: ۳۰/۴۸ ± ۱/۵۴<br>شاهد: ۳۲/۲۴ ± ۱/۱۹                             | مداخله (۱۰ نفر): ۲۹/۸۰ ± ۳/۳۲<br>شاهد (۱۰ نفر): ۳۰/۵۰ ± ۲/۲۷                                  | توفیقی و همکاران ۲۰۱۷ (۲۶)     |
| تمرین هوازی تناوبی به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته به مدت ۲۰ تا ۴۰ دقیقه بود که با شدت ۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه را اجرا کردند.                                                                                               | FGF-21<br>مقاومت به انسولین | مداخله: ۲۹/۵۷ ± ۲/۷۷<br>شاهد: ۲۹/۷۰ ± ۴/۱۷                             | مداخله (۱۴ نفر): ۴۵ تا ۶۰ سال<br>شاهد (۱۴ نفر): ۴۵ تا ۶۰ سال                                  | کریمی و بنی طالبی ۲۰۱۷ (۲۷)    |

## نتایج فراتحلیل

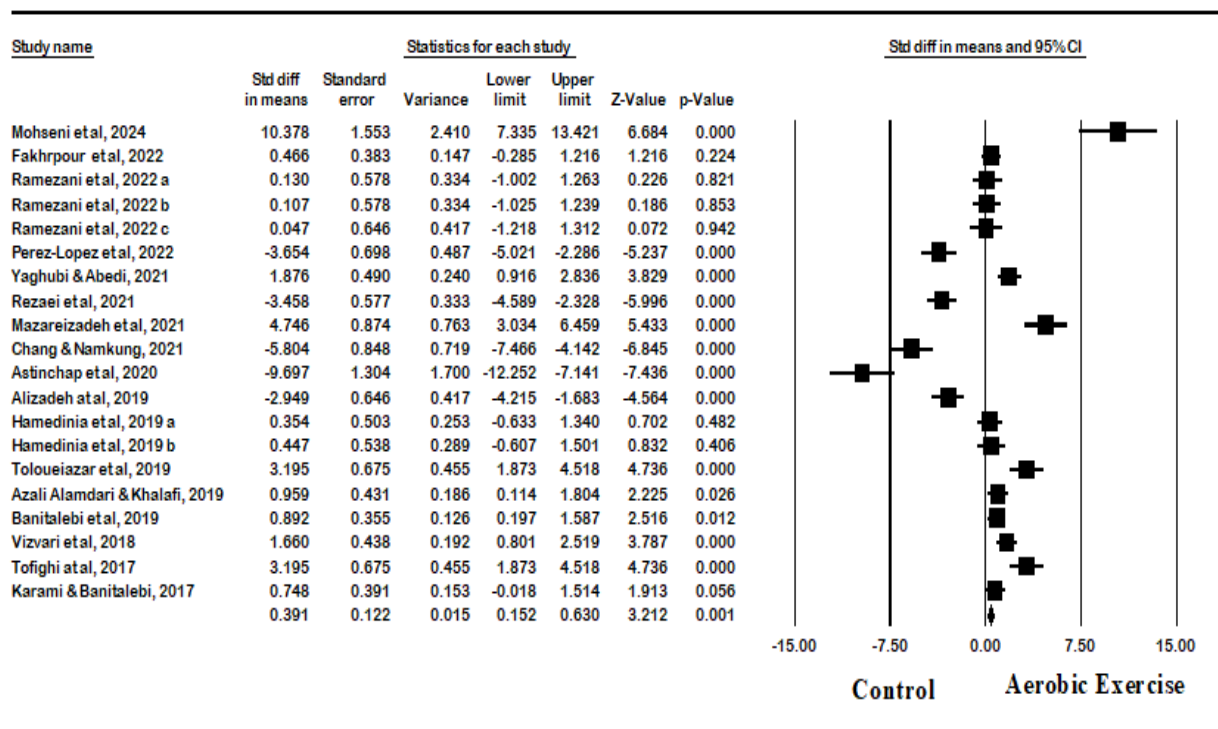
## اثر تمرین هوازی بر سطوح پلاسمایی عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱ (FGF21)

تجزیه و تحلیل داده‌های نشان داد که تمرین هوازی با افزایش معنادار FGF21  $[P = 0.001]$ ،  $(0.152/0.630)$  الی  $0.391$  = SMD] نسبت به گروه شاهد در افراد دارای اختلالات قلبی متابولیکی همراه است (شکل ۲). با استفاده از آزمون  $I^2$  ناهمگونی بررسی شد و نتایج نشان داد که ناهمگونی معنادار وجود دارد  $(P = 0.001, I^2 = 94.44)$ . نتیجه تست آزمون Egger نشان‌دهنده عدم وجود سوگیری انتشار غیرمعنادار برای FGF21  $(P = 0.446)$  بود.

## اثر تمرین هوازی بر مقاومت به انسولین

تجزیه و تحلیل داده‌های نشان داد که تمرین هوازی با کاهش معنادار مقاومت به انسولین  $[P = 0.001]$ ،  $(-0.612/ -1.077)$  الی  $-0.845$  = SMD] نسبت به گروه شاهد در افراد دارای اختلالات قلبی متابولیکی همراه است (شکل ۳). با استفاده از آزمون  $I^2$  ناهمگونی بررسی شد و نتایج نشان داد که ناهمگونی معنادار وجود دارد  $(P = 0.94, I^2 = 37.187)$ . نتیجه تست آزمون Egger نشان‌دهنده عدم وجود سوگیری انتشار غیرمعنادار برای مقاومت به انسولین  $(P = 0.228)$  بود.

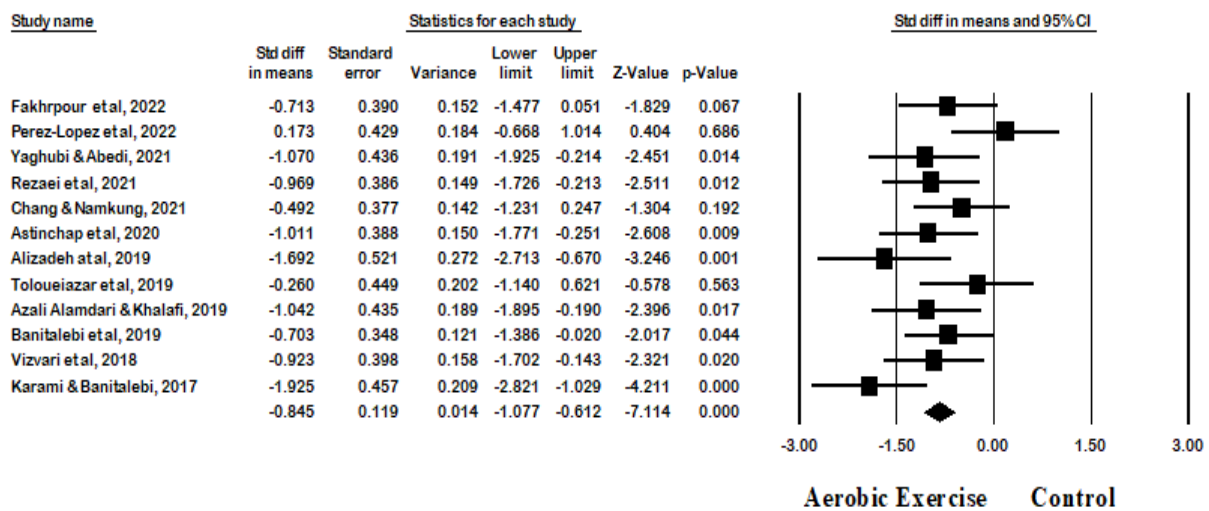
## Meta Analysis



## Meta Analysis

شکل ۲: نمودار فارست پلات، اثر تمرین هوازی بر سطوح پلاسمایی عامل رشد فیبروبلاستی ۲۱ (FGF21) در افراد دارای اختلالات قلبی متابولیکی

## Meta Analysis



## Meta Analysis

شکل ۳: نمودار فارست پلات، اثر تمرین هوازی بر مقاومت به انسولین در افراد دارای اختلالات قلبی متابولیکی

## کیفیت مطالعات

نتایج بررسی کیفیت مقالات با استفاده از (Pedro) نشان داد که حداقل امتیاز کیفیت مقالات ۴ و حداکثر امتیاز ۷ بود (جدول ۲).

جدول ۳: ارزیابی کیفیت مطالعات براساس ابزار PEDro

| مطالعه - سال                    | ۱ | ۲ | ۳ | ۴ | ۵ | ۶ | ۷ | ۸ | ۹ | امتیاز |
|---------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--------|
| محسنی و همکاران ۲۰۲۴ (۴۴)       | ۱ | ۱ | ۰ | ۱ | ۰ | ۱ | ۰ | ۱ | ۱ | ۶      |
| فخرپور و همکاران ۲۰۲۲ (۱۸)      | ۱ | ۱ | ۰ | ۱ | ۰ | ۱ | ۰ | ۱ | ۱ | ۶      |
| رمضانی و همکاران ۲۰۲۲ (۱۹)      | ۱ | ۱ | ۰ | ۱ | ۱ | ۱ | ۰ | ۱ | ۱ | ۶      |
| پرز لویز و همکاران ۲۰۲۲ (۲۰)    | ۱ | ۱ | ۰ | ۱ | ۰ | ۱ | ۰ | ۱ | ۱ | ۶      |
| یعقوبی و عابدی ۲۰۲۱ (۴۵)        | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ | ۰ | ۱ | ۰ | ۱ | ۱ | ۷      |
| رضایی و همکاران ۲۰۲۱ (۴۶)       | ۱ | ۱ | ۰ | ۱ | ۰ | ۱ | ۰ | ۱ | ۱ | ۶      |
| مزارعی زاده و همکاران ۲۰۲۱ (۴۸) | ۱ | ۱ | ۰ | ۱ | ۰ | ۱ | ۰ | ۱ | ۱ | ۶      |
| چانگ و نامکونگ ۲۰۲۱ (۴۷)        | ۱ | ۱ | ۱ | ۰ | ۰ | ۱ | ۰ | ۱ | ۱ | ۶      |
| آستین چپ و همکاران ۲۰۲۰ (۲۱)    | ۱ | ۱ | ۱ | ۰ | ۰ | ۱ | ۰ | ۱ | ۱ | ۶      |
| علی‌زاده و همکاران ۲۰۱۹ (۴۳)    | ۱ | ۰ | ۱ | ۰ | ۰ | ۱ | ۰ | ۱ | ۱ | ۵      |
| حامدی نیا و همکاران ۲۰۱۹ (۴۱)   | ۱ | ۱ | ۰ | ۰ | ۰ | ۱ | ۰ | ۱ | ۱ | ۵      |
| طلوعی آذر و همکاران ۲۰۱۹ (۲۳)   | ۱ | ۱ | ۱ | ۰ | ۰ | ۱ | ۰ | ۱ | ۱ | ۶      |
| آزالی علمداری و خلفی ۲۰۱۹ (۲۲)  | ۱ | ۱ | ۱ | ۰ | ۰ | ۱ | ۰ | ۱ | ۱ | ۶      |
| بنی طالبی و همکاران ۲۰۱۹ (۲۴)   | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ | ۰ | ۰ | ۰ | ۱ | ۱ | ۶      |
| ویزوری و همکاران ۲۰۱۸ (۲۵)      | ۱ | ۰ | ۱ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۱ | ۱ | ۴      |
| توفیقی و همکاران ۲۰۱۷ (۲۶)      | ۱ | ۱ | ۰ | ۱ | ۰ | ۱ | ۰ | ۱ | ۱ | ۶      |
| کریمی و بنی طالبی ۲۰۱۷ (۲۷)     | ۱ | ۱ | ۰ | ۰ | ۰ | ۱ | ۰ | ۱ | ۱ | ۵      |

## ۴- بحث

هدف پژوهش فراتحلیل حاضر، تعیین اثر تمرین هوازی بر سطوح پلاسمایی FGF21 و مقاومت به انسولین در افراد دارای اختلالات قلبی متابولیکی بود. در مجموع ۱۷ مطالعه (با ۲۰ مداخله تمرین هوازی) روی ۴۶۴ آزمودنی مبتلا به اختلالات متابولیکی فراتحلیل شدند و نتایج نشان داد مداخله تمرین هوازی در افراد مبتلا به اختلالات متابولیکی با افزایش معنادار FGF21 به اندازه تفاوت میانگین وزنی ۰/۳۹۱ پیکوگرم بر میلی‌لیتر ( $P=0/001$ )، کاهش معنادار مقاومت به انسولین به اندازه تفاوت میانگین وزنی ۰/۸۴۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر ( $P=0/001$ ) نسبت به گروه شاهد همراه است. همچنین در این فراتحلیل، کیفیت مطالعات با دقت از طریق مقیاس PEDro بررسی شد: نمرات PEDro از ۰ تا ۹، ارزیابی شدند. از بین ۱۷ مقاله بررسی شده، ۱۳ مطالعه در سطح خوب و ۴ مطالعه در سطح متوسط قرار گرفتند.

بررسی‌های فراتحلیلی نشان می‌دهد تمرین هوازی در افراد دارای اختلالات قلبی- متابولیکی بر سطوح پلاسمایی FGF21 و مقاومت به انسولین اثرگذار است، هرچند نتایج پژوهش‌ها یکسان نیست. مطالعات محسنی و همکاران (۴۴)، فخرپور و همکاران (۱۸) و رضانی و همکاران (۱۹) نشان دادند که اجرای ۸ تا ۱۲ هفته تمرین هوازی تناوبی با شدت‌های مختلف، باعث افزایش معنادار FGF21 می‌شود. در مقابل، یافته‌های پرز لویز و همکاران (۲۰)، یعقوبی و عابدی (۴۵) و رضایی و همکاران (۴۶) حاکی از کاهش این شاخص و بهبود مقاومت به انسولین است. همچنین، چانگ و نامکونگ (۴۷) پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی، کاهش معنادار FGF21 و مقاومت به انسولین را گزارش کردند. با این حال، برخی تحقیقات دیگر کاهش (۴۱، ۴۲) و برخی افزایش (۲۷-۲۳) FGF21 را ثبت کرده‌اند. این اختلاف نتایج می‌تواند ناشی از تفاوت در ویژگی شرکت‌کنندگان، تعداد نمونه، سن، جنسیت، روش‌های سنجش، زمان نمونه‌گیری پس از تمرین، و مدت و شدت برنامه‌های ورزش هوازی باشد.

مکانیسم‌های درگیر در افزایش FGF21 پس از تمرینات هوازی در افراد دارای اختلالات قلبی متابولیکی براساس بیان و فعالیت پروتئین کیناز فعال AMPK<sup>۱</sup> است که منجر به فعالیت مسیرهای متابولیکی تولید کننده ATP شده و از انجام واکنش‌های آنابولیک جلوگیری می‌کند. از این رو پیام‌رسانی AMPK باعث تنظیم اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد و عضله اسکلتی و همچنین بیوژنز میتوکندریایی می‌شود (۴۹). نشان داده شده است که سطح پلاسمایی اسیدهای چرب آزاد سیگنال اصلی برای افزایش غلظت FGF21 است، چرا که با تزریق اسید چرب سطح سرمی FGF21 افزایش می‌یابد. بنابراین در تنظیم سیگنال مناسب برای افزایش بیان ژن FGF21 غلظت بالای FFA<sup>۲</sup> مورد نیاز است (۵۰). از طرفی فعالیت AMPK باعث فعالیت گیرنده آلفای فعال کننده تکثیر پراکسی زومی PPAR $\alpha$  به عنوان یک فاکتور مهم رونویسی شده و در نتیجه می‌تواند منجر به افزایش مقادیر FGF21 شود (۵۱). FGF21 دارای یک عنصر پاسخ PPAR $\alpha$  است که به وسیله مجموعه FFA/PPAR  $\alpha$ /RXR فعال می‌شود (۵۲). اگر فعالیت بدنی از شدت و مدت کافی برخوردار باشد، فراخوانی اسیدهای چرب آزاد بیشتر شده و این عامل می‌تواند سازوکاری در جهت افزایش FGF21 باشد (۵۱). فعالیت مسیر پیام‌رسانی P13/AKT ناشی از انقباض عضلانی مکانیسم دیگری است که می‌تواند موجب افزایش غلظت عضلانی FGF21 شود (۵۳). یکی دیگر از مکانیسم‌های محتمل این است که ورزش از طریق اثر متقابل اپی‌نفرین بر رسپتورهای بتا آدرنرژیک<sup>۳</sup> در بافت چربی، لیپولیز را افزایش می‌دهد (۵۴). میزان پایه قند خون ناشتا، اسید چرب آزاد سرم، اپی‌نفرین و ضربان قلب در ورزش با افزایش سطوح FGF21 ارتباط دارد (۵۲). تغییرات در سطوح FGF21 نشانگر این است که ورزش پاسخ آدرنرژیک و افزایش اسید چرب آزاد سرم را تحریک می‌کند. متغیرهای بحث شده نشان می‌دهد که بیش از ۱۸ درصد افزایش در FGF21 بعد از ۲ هفته فعالیت بدنی رخ می‌دهد. ورزش گلوکز در دسترس را توسط افزایش فعالیت انسولین و فعال‌سازی پروتئین کیناز فعال کننده AMPK، انتقال GLUT4 و گلوکز مصرفی بهبود

<sup>۱</sup> . Activated Protein Kinase

<sup>۲</sup> . Free fatty acid

<sup>۳</sup> . Beta-adrenergic

می‌بخشد (۵۵). پاسخ FGF21 به ورزش شامل تاثیر فعالیت ورزشی در استفاده از کربوهیدرات و لیپید در افراد چاق است. افزایش FGF21 سرم هدفی برای کاهش سطح اسید چرب آزاد سرم به واسطه جلوگیری از لیپولیز می‌باشد (۱۵). مکانیسم کاهش درگیر در کاهش مقاومت به انسولین پس از تمرینات هوازی در افراد دارای اختلالات قلبی متابولیکی را می‌توان چنین بیان کرد که FGF21 نقش کلیدی در تنظیم هموستاز انرژی، متابولیسم گلوکز و لیپید و حساسیت به انسولین ایفا می‌کند (۱۰). در این راستا اطلاعاتی وجود دارد که غلظت FGF21 ناشتایی با ذخایر چربی احشایی (۵۶) و مقدار NEFA<sup>۱</sup> پلاسما (۵۷) ارتباط مستقیم دارد، ولی مقاومت به انسولین و سایر عوامل متابولیک مرتبط با دیابت نوع دو، نقش مهمتری در افزایش سطح سرمی FGF21 ایفا می‌کنند (۵۸). FGF21 به واسطه افزایش جذب گلوکز در آدیپوسیت‌ها از طریق القای بیان GLUT-1 و مهار ترشح گلوکاگون از پانکراس (۱۳) اثرات مستقیمی بر بهبود گلوکز و مقاومت به انسولین دارد. FGF21 جذب گلوکز را با تنظیم افزایش بیان ناقل گلوکز مانند GLUT1 بهبود می‌بخشد این عمل به کاهش سطح گلوکز خون و بهبود حساسیت به انسولین کمک می‌کند که این برای افراد مبتلا به دیابت نوع دو و سندرم متابولیک مفید می‌باشد (۵۹). FGF21 از طریق اتصال به گیرنده‌های FGF و بتا کلتو که یکی از عوامل بیولوژیکی قابل تشخیص در گردش خون است که به روش اندوکراین، اکسیداسیون اسید چرب در کبد، برداشت گلوکز در بافت چربی، بیان ژن بافت چربی گرمازا و فرایند قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید را تحریک می‌کند (۶۰). به عبارت دیگر، تمرین ورزشی به واسطه مکانیسم مستقل و یا وابسته به انسولین در بهبود مقاومت به انسولین شناخته شده است (۱۳). FGF21 به واسطه دریافت گلوکز در سلول‌های چربی از طریق القای GLUT1 و مهار ترشح گلوکاگون توسط سلول‌های آلفای پانکراس به طور مستقیم مقاومت به انسولین را ارتقا می‌بخشد (۱۳). همچنین FGF21 به واسطه قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید و افزایش مصرف انرژی به طور غیرمستقیم موجب کاهش گلوکز و بهبود مقاومت به انسولین می‌شود (۶۱). یکی دیگر از مکانیسم‌ها براساس تجمع چربی اضافی از دو مسیر اصلی مجزا، موجب مقاومت به انسولین می‌شود که شامل دگرگون شدن سیگنالینگ انسولین یا سایتوکین‌های ترشح شده از بافت چربی و آسیب یا مرگ سلول‌های بتای پانکراس در اثر تجمع اسیدهای چرب آزاد است، ولی فعالیت‌های ورزشی با کاهش تجمع چربی، احتمالاً ضمن تغییر در میزان برخی آدیپوکاین‌ها و کاهش تجمع اسیدهای چرب، حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد و از مقاومت به انسولین نیز پیشگیری می‌کند (۶۲). فعالیت‌های ورزشی مقاومت به انسولین به دلیل انقباض موقتی عضله و افزایش جذب گلوکز و توده عضله‌ای اسکلتی بهبود می‌بخشد (۶۳). برخی محققان سازوکار بهبود عمل انسولین را هم، مثبت اجزای پس گیرنده‌ی انسولین (مانند غلظت پروتئین گیرنده‌ی انسولین، پروتئین کیناز B و سنتز گلیکوژن) و همچنین پروتئین انتقال دهنده‌ی گلوکز GLUT4 می‌دانند (۶۴). نقش فعالیت ورزشی در افزایش عملکرد انسولین از طریق کاهش تجمع تری گلیسریدهای درون سلولی و افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب مشخص شده است (۶۴). مکانیسم‌های دیگری که برای افزایش حساسیت به انسولین و کاهش مقاومت به آن پس از انجام فعالیت بدنی، چندین مکانیسم مهم از جمله بالا رفتن میزان گلیکوژن سنتتاز و هگزوکیناز (۶۵)، بالا رفتن میزان سیگنالینگ انسولین بعد از گیرنده (۶۶)، بالا رفتن میزان پروتئین‌های حاوی گلوکز و mRNA (۶۷)، پایین آمدن میزان رهای اسیدهای چرب آزاد و بالا رفتن میزان پاک‌سازی آن‌ها (۶۸) و نیز بالا رفتن میزان تحویل گلوکز به عضله و تغییر در ترکیب عضله (۶۹) وجود دارد. بنابراین تمرینات ورزشی از طریق فعال سازی AMPK و افزایش فعالیت PI3-Kinase و Akt/PKB می‌تواند موجب افزایش حساسیت به انسولین شود. در نتیجه انسولین کمتری جهت تنظیم گلوکز خون پس از تمرین مورد نیاز است (۷۰). بنابراین به نظر می‌رسد افزایش سطوح سرمی FGF21 در بهبود مقاومت به انسولین و کاهش گلوکز دخیل است. این تحقیق دارای محدودیت‌هایی می‌باشد که شامل: محدود بودن تحقیقات، تعداد کم آزمودنی‌ها، عدم کنترل تغذیه، خواب و وضعیت روانی آزمودنی‌ها و سایر متغیرهای مزاحم مانند مقدار مصرف داروها، عدم اندازه‌گیری مستقیم متغیرها و سایر عوامل موثر بر مقاومت

<sup>۱</sup> . Non esterified fatty acids

به انسولین مانند مقدار منیزیم خون بود. بنابراین، با توجه به تحقیقات کم در این زمینه نیاز است با افزایش تعداد تحقیقات اولیه در آینده، انجام یک مطالعه فراتحلیل با تعداد مطالعات بیشتر همراه با شدت‌های تمرین هوازی مختلف کاملاً مشخص شده در افراد دارای اختلالات متابولیکی، لازم و ضروری به نظر می‌رسد.

## ۵- نتیجه گیری:

مطالعه فراتحلیل حاضر به بررسی تاثیر انواع مختلف تمرینات هوازی بر سطوح پلاسمایی FGF21 و مقاومت به انسولین در افراد دارای اختلالات قلبی متابولیکی پرداخت. نتایج فراتحلیل حاضر نشان داد که اجرای تمرین هوازی روشی موثر و سودمند برای افزایش FGF21 و کاهش مقاومت به انسولین در افراد دارای اختلالات قلبی متابولیکی می‌باشد. همچنین پیشنهاد می‌شود که باتوجه به علاقمندی افراد به روش‌های تمرینی متنوع و استفاده حداقلی از امکانات در اجرای این تمرینات، انجام منظم این نوع تمرینات ورزشی به‌عنوان راهکار درمانی موثر و کم هزینه برای افراد دارای اختلالات متابولیکی مورد توجه مراکز بهداشتی قرار گیرد.

## تضاد

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

## تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان مراتب سپاس خویش را از همکاری پژوهشگرانی که با ارائه داده‌های کمی به تکمیل این مطالعه فراتحلیل کمک کردند، اعلام می‌دارند.

## حامی مالی

این مطالعه هیچ‌گونه کمک مالی از سازمان‌های تأمین مالی در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرد.

## مشارکت نویسندگان

**نویسنده اول:** گردآوری مطالب، تحلیل داده‌ها و نگارش پیش‌نویس مقاله.

**نویسنده دوم:** طراحی مطالعه، نظارت بر گردآوری داده‌ها و ویرایش مقاله.

**نویسنده سوم:** تحلیل آماری، تفسیر یافته‌ها و بازنگری نهایی مقاله.

## منابع:

1. Kim H, Jung J, Park S, Joo Y, Lee S, Sim J, et al. Exercise-Induced Fibroblast Growth Factor-21: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8).
2. Reaven GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Med Clin North Am*. 2011;95(5):875-92.
3. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(18):3313-27.
4. Oikonomou D, Georgiopoulos G, Katsi V, Kourek C, Tsioufis C, Alexopoulou A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: coprevalent or correlated? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(9):979-85.
5. Oh KJ, Lee DS, Kim WK, Han BS, Lee SC, Bae KH. Metabolic Adaptation in Obesity and Type II Diabetes: Myokines, Adipokines and Hepatokines. *Int J Mol Sci*. 2016;18(1).
6. Jensen T, Deckert T. Diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy. Generalized vascular damage in insulin-dependent diabetic patients. *Horm Metab Res Suppl*. 1992;26:68-70.
7. Bril F, Cusi K. Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action. *Diabetes Care*. 2017;40(3):419-30.
8. Meex RCR, Watt MJ. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(9):509-20.
9. Camporez JP, Jornayvaz FR, Petersen MC, Pesta D, Guigni BA, Serr J, et al. Cellular mechanisms by which FGF21 improves insulin sensitivity in male mice. *Endocrinology*. 2013;154(9):3099-109.
10. Liu C, Yan X, Zong Y, He Y, Yang G, Xiao Y, Wang S. The effects of exercise on FGF21 in adults: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2024;12:e17615.
11. Chen Z, Yang L, Liu Y, Huang P, Song H, Zheng P. The potential function and clinical application of FGF21 in metabolic diseases. *Front Pharmacol*. 2022;13:1089214.
12. Tezze C, Romanello V, Sandri M. FGF21 as Modulator of Metabolism in Health and Disease. *Front Physiol*. 2019;10:419.
13. Iglesias P, Selgas R, Romero S, Díez JJ. Biological role, clinical significance, and therapeutic possibilities of the recently discovered metabolic hormone fibroblastic growth factor 21. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(3):301-9.
14. Yang M, Liu C, Jiang N, Liu Y, Luo S, Li C, et al. Fibroblast growth factor 21 in metabolic syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1220426.
15. Arner P, Pettersson A, Mitchell PJ, Dunbar JD, Kharitononkov A, Rydén M. FGF21 attenuates lipolysis in human adipocytes - a possible link to improved insulin sensitivity. *FEBS Lett*. 2008;582(12):1725-30.
16. Nasiri R, Meshkati Z, Nasiri S. Regular aerobic/resistance exercises and garlic extract supplementation effects in pregnancy outcome of Balb/C mice. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2017;4(2):89-96. [In Persian]
17. Warburton DER, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(5):541-56.
18. Fakhrpour R, Esmaili S, Khoshbaten M. The effect of high intensity interval training on serum levels of fibroblast growth factor 21, liver enzymes, lipid profile and insulin resistance in women with fatty liver. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2022;10(23):64-76. [In Persian]
19. Ramezani S, Ravasi AA, Choobineh S, Firozeh Z. Effect of Interval Exercise on Serum Level of Fibroblast Growth Factor 21 and Myostatin in Obese and Overweight Males: A Clinical Trial Study. *J-Gorgan-Univ-Med-Sci*. 2022;23(4):1. [In Persian]
20. Pérez-López A, Gonzalo-Encabo P, Pérez-Köhler B, García-Honduvilla N, Valadés D. Circulating myokines IL-6, IL-15 and FGF21 response to training is altered by exercise type but not by menopause in women with obesity. *Eur J Sport Sci*. 2022;22(9):1426-35.
21. Astinchap A, Monazzami A, Rahimi Z, Rahimi M. The effect of moderate intensity endurance training on some fatty liver and metabolic indices in diabetic women with non-alcoholic fatty liver. *phypha-ijpp*. 2020;4(1):58. [In Persian]
22. Azali alamdari k, khalafi m. The effects of high intensity interval training on serum levels of fgf21 and insulin resistance in obese men. *Ijdl*. 2019;18(1):41-8. [In Persian]
23. Toloueiazar J, Tofighi A, Alizadeh R. The Effect of High Intensity Interval Training on Serum Levels of FGF21, Insulin Resistance and Lipid Profile in Sedentary Obese Women. *Journal of Sport Biosciences*. 2019;10(4):449-64. [In Persian]
24. Banitalebi E, Kazemi A, Faramarzi M, Nasiri S, Haghighi MM. Effects of sprint interval or combined aerobic and resistance training on myokines in overweight women with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Life Sci*. 2019;217:101-9. [In Persian]

25. Vizvari E, Farzanegi P, Abbas Zade Sourati H. Effect of Vigorous Aerobic Exercise on Serum Levels of SIRT1, FGF21 and Fetuin A in Women with Type II Diabetes. *mljgoums*. 2018;12(2):1. [In Persian]
26. Tofighi A, Alizadeh R, Tolouei Azar J. the effect of eight weeks high intensity interval training (hiit) on serum amounts of fgf21 and irisin in sedentary obese women. *urmiamj*. 2017;28(7):453. [In Persian]
27. Karami M, Banitalebi E. The comparision of effect of 8 weeks of intense interval training and combined strength-endurance training on fibroblast growth factor-21 (FGF-21) levels in women with type 2 diabetes. *J-Nurs-Edu*. 2017;6(3):37. [In Persian]
28. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1):1.
29. Tarsilla M. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Journal of Multidisciplinary Evaluation*. 2008;6:142-8.
30. zafarmand o, Attarzadeh Hosseini SR. The Effect Of Aerobic training On Leptin And Acylated Ghrelin In Overweight and Obese People: A Systematic review and meta-Analysis. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2024. [In Persian]
31. Zafarmand O, Mogharnasi M, Moghadasi M. The effect of exercise training on serum levels of adipokines related to energy homeostasis (adropin, asprosin) and insulin resistance in patients with type 2 diabetes or obesity: A Systematic review and meta-Analysis. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2024;11(2):23-43. [In Persian]
32. Mogharnasi M, Kazeminasab F, Zafarmand O, Hassanpour N. The effect of aerobic and resistance training on Omentin-1 and Nesfatin-1 levels in adults: A systematic review and meta -Analysis. *Journals of Birjand University of Medical Sciences*. 2024;30(4):295. [In Persian]
33. Kazemi Nesab F, Zafarmand O. Comparison of the effects of high-intensity intermittent training and moderate-intensity continuous training on cardiometabolic factors in type 2 diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *KAUMS*. 2024;28(1):96. [In Persian]
34. Zafarmand O, Mogharnasi M. The Effect of Exercise Training on Myonectin and Insulin Resistance in Overweight and Obese People: A Systematic Review and Meta Analysis. *Sport Physiology & Management Investigations*. 2025;16(4):191-208. [In Persian]
35. Zafarmand O, Moghadasi M, Mogharnasi M. The Effect of Aerobic Training on Plasma Levels of Leptin and Adiponectin in Overweight and Obese Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta analysis. *IJEM*. 2023;25(4):351. [In Persian]
36. Soori R, Zafarmand O. The Effect of Resistance Training on Glycemic Indices and Lipid Profiles in Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2024;25(6):494-508. [In Persian]
37. Zafarmand O, Molaei K, Mogharnasi M. Effect of Aerobic Exercise on Glycosylated Hemoglobin and Resistin in Overweight and Obese People with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *North Khorasan University of Medical Sciences*. 2025;16(4):8-29. [In Persian]
38. Wen H, Wang L. Reducing effect of aerobic exercise on blood pressure of essential hypertensive patients: A meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(11).
39. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj*. 1997;315(7109):629-34.
40. Zafarmand O, Molaei K, Taheri A, Mogharnasi M, Salesi M. he Effect of High Intensity Interval Training on Serum Levels of Liver Enzymes and Body Composition in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*. 2025;31(6):889-903. [In Persian]
41. Hamedinia MR, Firozeh Z, Haghighi AH, Ramezani S. Effect of 12 weeks of light and heavy interval training on the level of irisin and fibroblast growth factor 21 in obese and overweight women: A clinical trial study. *J-Gorgan-Univ-Med-Sci*. 2019;21(1):7. [In Persian]
42. Motahari Rad M, Bijeh N, Attarzadeh Hosseini SR, Raouf Saeb A. The effect of two concurrent exercise modalities on serum concentrations of FGF21, irisin, follistatin, and myostatin in men with type 2 diabetes mellitus. *Arch Physiol Biochem*. 2023;129(2):424-33.
43. Alizadeh L, Tofighi A, Tolouei Azar J. The Effect of 8 Weeks of High Intensity Interval Training (HIIT) On Serum Irisin, FGF21 and Glycemic Indices in Type 2 Diabetic Women. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2019;6(2):17-24. [In Persian]
44. Mohseni Z, Abedi B, Kazemzadeh Y. The effect of high intensity interval training and thyme supplementation on serum levels of omentin 1 and fibroblast growth factor 21 in sedentary young girls. *KAUMS*. 2024;28(2):174. [In Persian]
45. yaghoubi z, abedi b. Effect of Eight Weeks of Aerobic Exercise with Ginger Supplementation on FGF21, Irisin and Insulin Resistance in Women with Type 2 Diabetes. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders*. 2021;21(2):111-8. [In Persian]

46. Rezaei M, Ghofrani M, Batavani M, Emadi S. Effect of High-intensity Interval Training on Serum Levels of Fibroblast Growth Factor 21 and Insulin Resistance in Overweight Young Men. *Yafteh*. 2021;23(3):34. [In Persian]
47. Chang JS, Namkung J. Effects of Exercise Intervention on Mitochondrial Stress Biomarkers in Metabolic Syndrome Patients: A Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5).
48. Mazareizadeh A, Abdollahi S, Hashemi FS, Ershadi R. The effect of intensity interval training and Tribulus terrestris supplementation on fibroblast growth factor 21 and adiponectin in obese women. *phypha-ijpp*. 2021;5(0):97. [In Persian]
49. Long YC, Zierath JR. AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1776-83.
50. Mai K, Andres J, Biedasek K, Weicht J, Bobbert T, Sabath M, et al. Free fatty acids link metabolism and regulation of the insulin-sensitizing fibroblast growth factor-21. *Diabetes*. 2009;58(7):1532-8.
51. 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.
52. Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, et al. Endocrine regulation of the fasting response by PPARalpha-mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab*. 2007;5(6):415-25.
53. Kim KH, Kim SH, Min YK, Yang HM, Lee JB, Lee MS. Acute exercise induces FGF21 expression in mice and in healthy humans. *PLoS One*. 2013;8(5):e63517.
54. Henderson GC, Fattor JA, Horning MA, Faghini N, Johnson ML, Mau TL, et al. Lipolysis and fatty acid metabolism in men and women during the postexercise recovery period. *J Physiol*. 2007;584(Pt 3):963-81.
55. Lundåsen T, Hunt MC, Nilsson LM, Sanyal S, Angelin B, Alexson SE, Rudling M. PPARalpha is a key regulator of hepatic FGF21. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;360(2):437-40.
56. Taniguchi H, Tanisawa K, Sun X, Cao ZB, Oshima S, Ise R, et al. Cardiorespiratory fitness and visceral fat are key determinants of serum fibroblast growth factor 21 concentration in Japanese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):E1877-84.
57. Sargeant JA, Aithal GP, Takamura T, Misu H, Takayama H, Douglas JA, et al. The influence of adiposity and acute exercise on circulating hepatokines in normal-weight and overweight/obese men. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2018;43(5):482-90.
58. Kruse R, Vienberg SG, Vind BF, Andersen B, Højlund K. Effects of insulin and exercise training on FGF21, its receptors and target genes in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(10):2042-51.
59. Inagaki T. Research Perspectives on the Regulation and Physiological Functions of FGF21 and its Association with NAFLD. *Frontiers in Endocrinology*. 2015;6.
60. Taniguchi H, Tanisawa K, Sun X, Kubo T, Higuchi M. Endurance Exercise Reduces Hepatic Fat Content and Serum Fibroblast Growth Factor 21 Levels in Elderly Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):191-8.
61. Stanford KI, Middelbeek RJ, Townsend KL, An D, Nygaard EB, Hitchcox KM, et al. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. *J Clin Invest*. 2013;123(1):215-23.
62. Kim ES, Im JA, Kim KC, Park JH, Suh SH, Kang ES, et al. Improved insulin sensitivity and adiponectin level after exercise training in obese Korean youth. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(12):3023-30.
63. Henriksen EJ. Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol* (1985). 2002;93(2):788-96.
64. Bonen A, Dohm GL, van Loon LJ. Lipid metabolism, exercise and insulin action. *Essays Biochem*. 2006;42:47-59.
65. Uslu S, Kebapçı N, Kara M, Bal C. Relationship between adipocytokines and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2012;4(1):113-20.
66. Shahgholi Abasi R, Izadi M, Soheili S, Imanzadeh R. Serum Resistin and Insulin Resistance Responses to Long-Term Physical Exercise in the Absence of Diet Control in Middle-Aged Obese Men. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2012;21(86):126-30. [In Persian]
67. Jung SH, Park HS, Kim KS, Choi WH, Ahn CW, Kim BT, et al. Effect of weight loss on some serum cytokines in human obesity: increase in IL-10 after weight loss. *J Nutr Biochem*. 2008;19(6):371-5.
68. Suh S, Jeong IK, Kim MY, Kim YS, Shin S, Kim SS, Kim JH. Effects of resistance training and aerobic exercise on insulin sensitivity in overweight korean adolescents: a controlled randomized trial. *Diabetes Metab J*. 2011;35(4):418-26.
69. Suntraluck S, Tanaka H, Suksom D. The Relative Efficacy of Land-Based and Water-Based Exercise Training on Macro- and Microvascular Functions in Older Patients With Type 2 Diabetes. *J Aging Phys Act*. 2017;25(3):446-52.
70. Hosseini Kakhk SA, Attarzadeh Z, Haghighi A. A comparison of the effects of two aquatic exercise sessions with different duration on adiponectin and insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*. 1970;20(4):563-72. [In Persian]