

تأثیر تمرین ورزشی بر سطوح فتوئین-A در افراد با بیماری‌های متابولیکی و کلیوی: مروری نظام مند با فراتحلیل

موسی خلفی*، امیر قنبرپور نصرتی، کیوان شریف مرادی^۱

چکیده

مقدمه: فتوئین-A به‌عنوان یک هپاتوکین نقش مهمی در تنظیم متابولیسم بدن ایفا می‌کند که با بیماری‌های قلبی-عروقی افزایش می‌یابد. از این‌رو، هدف فراتحلیل حاضر بررسی تأثیر تمرین ورزشی بر سطوح فتوئین-A در افراد با بیماری‌های متابولیکی و کلیوی بود.

روش‌ها: جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Web of Science و همچنین Google Scholar تا آبان ۱۴۰۱ (November 2022) با استفاده از کلید واژه‌های «تمرین ورزشی» و «فتوئین-A» انجام شد. برای تعیین اندازه اثر، تفاوت میانگین استاندارد شده (SMD) و فاصله اطمینان ۹۵٪ با استفاده از نرم‌افزار CMA2 محاسبه شد. ناهمگونی با استفاده از آزمون I² و سوگیری انتشار با تحلیل بصری فونل پلات و آزمون Egger بررسی شدند. بررسی کیفیت مطالعات وارد شده به فراتحلیل با استفاده از چک لیست PEDRO انجام شد.

یافته‌ها: در مجموع ۱۶ مطالعه شامل ۲۱ مداخله ورزشی و ۵۵۴ آزمودنی مبتلا به دیابت نوع ۲، چاق و بیماری کلیوی وارد فراتحلیل شدند. تمرین ورزشی منجر به کاهش معنی دار سطوح فتوئین-A ($p=0/001$)، (CI ۱/۳۵ -) $[-0/93]$ شد. ناهمگونی بالا ($p=24/89I2$) و همچنین سوگیری معنی داری ($p=0/001$) وجود داشت. نتایج تحلیل زیر گروهی براساس نوع تمرین ورزشی نشان داد که تمرین هوازی منجر به کاهش معنی دار فتوئین-A می‌شود ($p=0/001$) در حالی که کاهش این نشانگر با تمرین ترکیبی معنی دار نبود ($p=0/33$).

نتیجه‌گیری: تمرین ورزشی به‌ویژه تمرین هوازی منجر به کاهش سطوح فتوئین-A در بیماران متابولیکی می‌شود که ممکن است در آثار مفید تمرین‌های ورزشی نقش داشته باشد.

واژگان کلیدی: تمرین ورزشی، فتوئین-A، هپاتوکین، بیماری‌های قلبی-عروقی، بیماری‌های متابولیکی

۱- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

* **نشانی:** کاشان، کیلومتر ۶ بلوار قطب راوندی، دانشگاه کاشان، دانشکده علوم انسانی، کد پستی: ۸۷۳۱۷۵۳۱۵۳، تلفن: ۰۳۱۵۵۹۱۳۷۰۸، پست

الکترونیک: mousa.khalafi@kashanu.ac.ir

مقدمه

شیوع چاقی در سراسر جهان در حال افزایش است که نشان دهنده یک مشکل مهم بهداشت عمومی است. چاقی با افزایش مرگ‌ومیر همراه است که عمدتاً به افزایش بروز دیابت نوع دو و بیماری‌های قلبی-عروقی در نتیجه توسعه مقاومت به انسولین نسبت داده می‌شود. کبد به همراه بافت عضلانی و چربی، نقش مهمی در تنظیم مقاومت به انسولین ایفا می‌کند. بافت کبد به‌واسطه ترشح هپاتوکین‌ها بر متابولیسم گلوکز و لیپید و در نتیجه خطر ابتلا به دیابت نوع دو و بیماری‌های قلبی-عروقی تأثیر می‌گذارد [۱]. از این‌رو، تنظیم ترشح هپاتوکین‌ها به‌عنوان یکی از مهم‌ترین اهداف پیشگیری و درمانی برای چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن شناخته شده‌اند. یکی از مهم‌ترین هپاتوکین‌های شناخته شده که نقش مؤثری در تنظیم حساسیت به انسولین ایفا می‌کند، فتوئین-A است [۲]. این هورمون عمدتاً توسط سلول‌های کبدی سنتز می‌شود و در غلظت‌های بالا به سرم ترشح می‌شود [۴، ۳]. شواهد بالینی نشان می‌دهند که غلظت بالای گردش خونی فتوئین-A با مقاومت به انسولین، سندرم متابولیک، اختلال لیپیدی و دیابت نوع دو مرتبط است [۷-۵]. فتوئین-A به واسطه مهار تیروزین کیناز گیرنده انسولین تحریک شده با انسولین و به‌دنبال آن مهار آبشارهای سیگنال پایین دستی انسولین منجر به توسعه مقاومت به انسولین می‌شود [۶-۴]. علاوه بر این، فتوئین-A با مهار فعالیت پروتئین کیناز B (Akt) منجر به کاهش برداشت گلوکز خون می‌شود [۹، ۸]. در این راستا، مطالعه فراتحلیل شامل هفت مطالعه و دربرگیرنده ۱۱۴۹۷ آزمودنی و ۲۱۷۶ مورد دیابت نوع دو نشان داده است که افزایش سطوح فتوئین-A با افزایش ۲۳ درصدی خطر ابتلا به دیابت نوع دو مرتبط است [۳]. همچنین، مطالعات انسانی نشان می‌دهند که فتوئین-A با اسیدهای چرب آزاد، تری‌گلیسرید و همچنین التهاب مزمن مرتبط است [۸] که ممکن است به‌واسطه گسترش التهاب و مقاومت به انسولین منجر به گسترش بیماری‌های قلبی-عروقی شود [۱۰، ۷]. علاوه بر این، سازکارهای بیولوژیکی قابل قبولی وجود دارد که توسط آن فتوئین-A ممکن است در خطرات مرتبط با مرگ‌ومیر در افراد مبتلا به بیماری‌های مزمن کلیوی دخیل باشد.

صرف‌نظر از نوع تمرین، تمرین‌های ورزشی منظم به‌عنوان یک راهبرد درمانی مؤثر برای چاقی و بیماری‌های مزمن مرتبط با چاقی توصیه شده است که دارای اثرات مفیدی بر کاهش وزن، کاهش توده چربی به ویژه چربی احشایی و کبدی، بهبود وضعیت التهابی، بهبود مقاومت به انسولین و همچنین بهبود شاخص‌های گلیسمی بعد از وعده غذایی است [۱۷-۱۱]. اثرات مفید تمرین ورزشی حتی در طول برنامه‌های غذایی کاهش وزن بر شاخص‌های گلیسمی، التهابی و همچنین درصد چربی و VO₂max نیز گزارش شده است [۲۰-۱۸]. برخی از اثرات مفید تمرین‌های ورزشی ممکن است به‌واسطه تنظیم ترشح هپاتوکین‌ها صورت گیرد [۲۳-۲۱] که فتوئین-A به‌عنوان یک مارکر اصلی درگیر در اثرات مفید تمرین ورزشی گزارش شده است. با این حال، نتایج مطالعات در ارتباط با فتوئین-A متناقض است که نتایج حاکی از اثر گذاری و عدم اثرگذاری تمرین ورزشی بر کاهش این هپاتوکین است. علاوه بر این، مقاله فراتحلیل قبلی گزارش کرده است که تمرین ورزشی ممکن است منجر به کاهش فتوئین-A شود، با این حال، این اثرات مفید تمرین در افراد چاق و بیماران دیابتی نوع دو مشاهده نشد [۲۴]. مطالعه فراتحلیل قبلی محدود به مقالات چاپ شده در مجلات انگلیسی زبان بوده که تعداد کم مطالعات وارد شده به فراتحلیل مهم‌ترین محدودیت آن بود. از این‌رو، مطالعه حاضر، با هدف بررسی تأثیر تمرین ورزشی بر فتوئین-A در افراد چاق با و بدون بیماری مزمن طراحی شده است تا بتواند پاسخ شفافی در مورد اثرات تمرین ورزشی بر فتوئین-A در بیماران دیابتی نوع دو و چاق فراهم کند.

روش‌ها

فراتحلیل حاضر براساس دستورالعمل‌های بیانیه موارد ترجیحی در گزارش مقالات مروری منظم و فراتحلیل (PRISMA) (موهر و همکاران، ۲۰۰۹) [۲۵] و کتاب راهنمای کارین برای بررسی نظام‌مند مداخلات (Cochrane Handbook for Systematic Reviews) [۲۶] انجام شد. همچنین، برای اطمینان از عدم تکراری بودن فراتحلیل حاضر، جستجو در سایت PROSPERO

منابع داده‌ها و روش جستجو: برای انجام فراتحلیل حاضر، جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Web of

بودند، وارد تحقیق شدند. در ارتباط با تمرین ورزشی، محدودیتی برای نوع تمرین، شدت و مدت پروتکل تمرینی اعمال نشد. معیارهای خروج از تحقیق شامل موارد زیر است: مطالعات حیوانی، مطالعات با طول مداخله ورزشی کمتر از دو هفته، مطالعات غیر اصیل از جمله مقالات مروری، کنفرانسی، مطالعات با آزمودنی‌های سالم (غیر چاق و اضافه وزن) و مطالعات که تمرین ورزشی به‌عنوان بخشی از یک درمان چند جزئی (به‌عنوان مثال، تمرین ورزشی با مداخله غذایی) بود. تمامی مراحل انتخاب مطالعات به‌طور مستقل توسط دو نویسنده (الف ق، ک ش م) انجام شد و هر نوع اختلاف نظر از طریق مشورت با نویسنده دیگر (م خ) حل شد.

استخراج داده‌ها: اطلاعات توصیفی و همچنین داده‌های مورد نیاز برای انجام فراتحلیل از تمامی مطالعات نهایی واجد شرایط برای ورود به تحقیق حاضر استخراج شد. این اطلاعات شامل: الف) نوع مطالعه شامل تک گروهی-دوگروهی بودن و تصادفی و غیر تصادفی بودن تقسیم بندی آزمودنی‌ها، ب) سال انتشار و نویسنده اول، ج) ویژگی آزمودنی‌ها شامل سن، نمایه توده بدنی (BMI) و وضعیت سلامتی، د) ویژگی تمرین‌های ورزشی شامل نوع، شدت، مدت، تعداد جلسه (در هفته) و طول تمرین ورزشی بودند. همچنین به‌منظور انجام فراتحلیل داده‌ها مربوط به فتوئین A- شامل، میانگین و انحراف استاندارد مقادیر در مرحله پیش آزمون و پس آزمون، میانگین تغییرات (پس آزمون-پیش آزمون) و انحراف استاندارد آن و حجم نمونه استخراج شد. با این حال، در صورت نیاز این داده از میانه و انحراف چارکی و خطای معیار میانگین برآورد شدند [۲۶، ۲۷]. علاوه بر این، در صورت نیاز از نرم‌افزار Getdata برای استخراج داده‌ها از نمودار استفاده شد [۲۸]. با این حال، در صورت عدم وجود داده کافی برای انجام فراتحلیل، با نویسنده مسئول مقاله از طریق ایمیل مکاتبه‌ای صورت گرفت که دو نفر از نویسندگان مسئول داده‌های مورد نیاز را فراهم کردند. تمامی مراحل مربوط به استخراج داده‌ها توسط دو نفر از نویسندگان (م خ، الف ق) انجام شد و هر نوع اختلاف نظر از طریق مشورت با نویسنده دیگر (ک ش م) حل شد.

بررسی کیفیت مطالعات: بررسی کیفیت مطالعات وارد شده به فراتحلیل حاضر با استفاده از چک لیست PEDRO انجام شد [۲۹]. این چک لیست دارای ۱۱ آیتم است که دو آیتم آن یعنی

Science و همچنین Google Scholar انجام شد. برای استخراج مقالات اصیل پژوهشی، جستجو تا آبان ۱۴۰۱ (November 2022) با استفاده از کلید واژه‌های «تمرین ورزشی» و «فتوئین-A» انجام شد. کلید واژه‌های استفاده شده برای تمرین ورزشی شامل: «Exercise»، «Exercise training»، «Training» و «Physical activity» بود. کلید واژه‌های فتوئین-A شامل: «Fetuin A»، «Fetuin-A» و « α 2-Heremans-Schmid glycoprotein» بود. کلید واژه‌های هر کدام از مجموع تمرین و فتوئین-A با استفاده از عملگر «Or» با هم وصل شدند. همچنین، کلید واژه‌ها دو مجموعه با استفاده از عملگر «And» باهم ترکیب شدند. علاوه بر این، اگر در پایگاه اطلاعاتی موجود بود، محدودیت‌های مطالعات انسانی و زبان انگلیسی/فارسی اعمال شد. همچنین، به‌منظور اطمینان از اینکه مطالعه‌ای گم نشده باشد، جستجوی دستی در منابع مقالات واجد شرایط و همچنین فراتحلیل قبلی [۲۴] انجام شد. برای مطالعات فارسی زبان، جستجو در مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی، مگیران و نورمگز صورت گرفت. تمامی مراحل جستجو به‌طور مستقل توسط دو نویسنده (م خ، الف ق) انجام شد.

انتخاب مطالعات و معیارهای ورود و خروج: تمامی مقالات فراخوان شده وارد نرم‌افزار End Note نسخه ۲۰ شدند. پس از حذف مقالات تکراری، غربالگری اولیه با استفاده از عنوان، چکیده و کلید واژه‌ها صورت گرفت. پس از آن، غربالگری ثانویه برای مقالات باقی مانده با بررسی متن کامل صورت گرفت برای تعیین اینکه آیا معیارهای ورود به تحقیق حاضر را دارا هستند. معیارهای ورود به مطالعه حاضر برگرفته از دستورالعمل PICOS (شامل، جمعیت، مداخله، مقایسه، متغییر و نوع مطالعه) به‌صورت زیر بود الف) جمعیت: مطالعاتی با آزمودنی‌های انسان با سن بزرگتر مساوی ۱۸ سال صرف‌نظر از جنس و وضعیت سلامتی، ب) مداخله: مطالعات بررسی کننده اثر تمرین ورزشی با طول مداخله ورزشی بیشتر-مساوی دو هفته، ج) مقایسه: مطالعات دارای گروه کنترل و یا دارای مقادیر اندازه‌گیری شده در مرحله پیش آزمون، د) متغییر: مطالعات با اندازه‌گیری مقادیر سرمی یا پلاسمایی فتوئین-A و ه) نوع مطالعه: مطالعات تک گروهی یا دو گروهی. در ارتباط با آزمودنی‌ها، مطالعاتی که دارای افراد چاق با و بدون بیماری مزمن از جمله افراد سالم، بیماران کلیوی و بیماران دیابتی

فونل پلات، از روش trim-and-fill برای اصلاح آن استفاده شد. تمام آزمون‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار CMA2 صورت گرفت.

یافته‌ها

جستجو: پس از جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی تا آبان ۱۴۰۱ (November 2022) تعداد ۲۹۲ مطالعه یافت شد که پس از حذف مطالعات تکراری، ۲۹۰ مطالعه وارد مرحله غربالگری اولیه شدند. پس از غربالگری اولیه تعداد ۲۴۰ مطالعه حذف و ۵۰ مطالعه وارد مرحله غربالگری ثانویه شد. در این مرحله، تعداد ۳۴ مطالعه در نتیجه دلایل زیر حذف شدند: عدم اندازه‌گیری فتوئین-A (۱۵ مطالعه)، عدم داشتن گروه تمرین ورزشی (۱۰ مطالعه)، طول مداخله ورزشی کمتر از دو هفته (۸ مطالعه) و ترکیب تمرین ورزشی با رژیم غذایی (۱ مطالعه). در نهایت، ۱۶ مطالعه (شامل ۲۱ مداخله ورزشی) وارد فراتحلیل شدند که چهار مطالعه دارای تنها گروه تمرین ورزشی [۳۵-۳۲] و ۱۲ مطالعه دارای گروه تمرین ورزشی در برابر گروه کنترل بود (نمودار ۱) [۴۶-۳۶، ۲]. همچنین، از بین مطالعات وارد شده، چهار مطالعه دارای بیش از یک گروه تمرینی بودند [۴۷، ۴۴، ۴۱، ۲] و یک مطالعه دارای دو گروه آزمودنی مختلف بود که تنها داده گروه دارای اضافه وزن وارد فراتحلیل شد [۳۳]. همچنین، یک مطالعه دارای مداخله تغذیه‌ای بود که بین گروه تمرین و کنترل به صورت یکسان اعمال شده بود [۳۶].

ویژگی آزمودنی‌ها: در مجموع ۵۵۴ آزمودنی شامل بیماران دیابتی نوع دو، افراد چاق و بیماران مبتلا به نارسایی‌های مزمن کلیوی و بیماران همودیالیزی [۴۸، ۴۴، ۴۲] وارد تحقیق حاضر شدند. آزمودنی‌ها وارد شده به مطالعه حاضر دارای دامنه سنی تقریبی ۳۹ تا ۶۷ سال و BMI تقریبی ۲۷ تا ۴۰ کیلوگرم بر متر مربع بودند. هفت مطالعه دارای آزمودنی زن، دو مطالعه دارای آزمودنی مرد و ۷ مطالعه دارای آزمودنی‌های مرد و زن بودند.

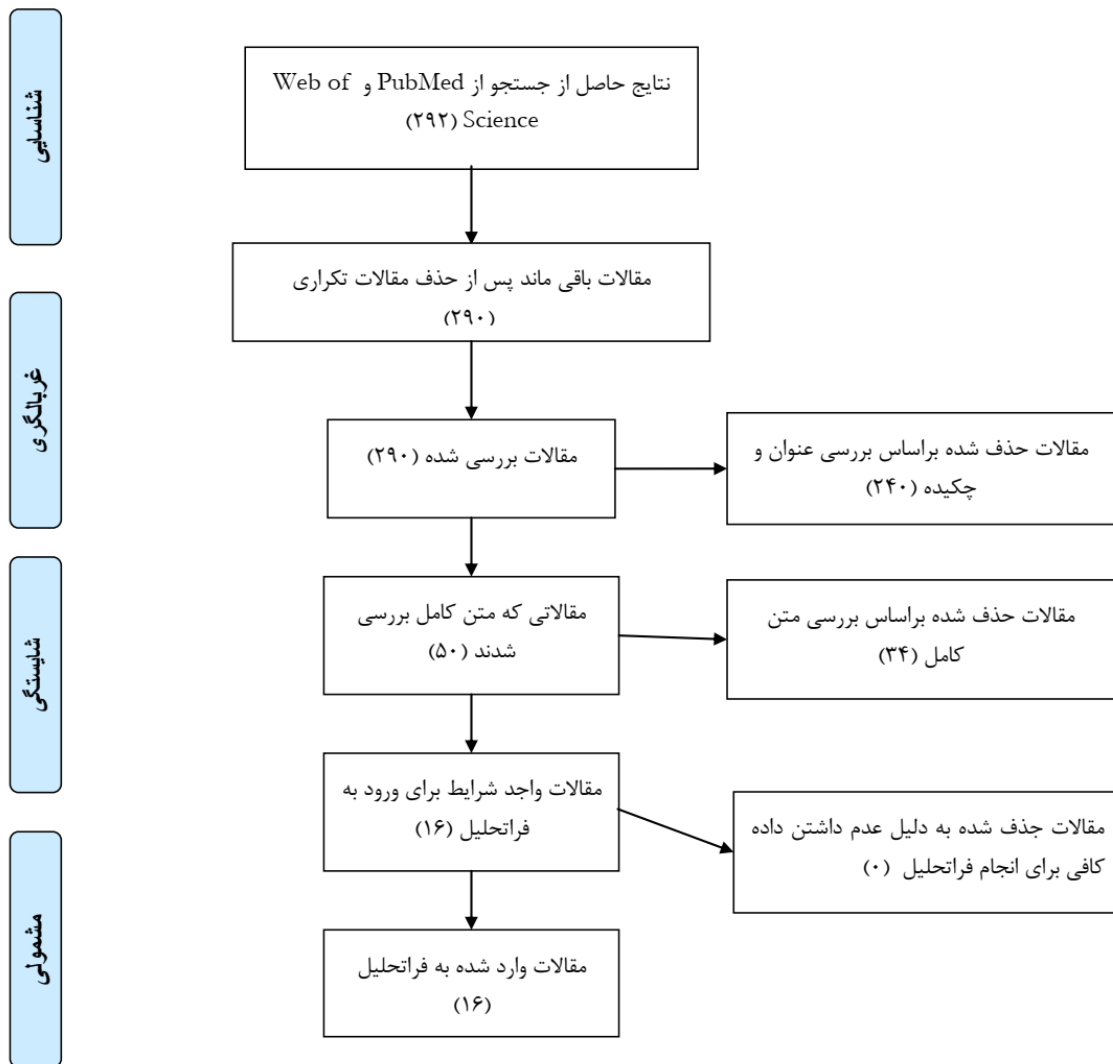
ویژگی پروتکل تمرین: در مجموع ۱۶ مطالعه شامل ۲۱ مداخله ورزشی وارد فراتحلیل حاضر شدند که شش مطالعه از پروتکل تمرین هوازی [۴۵، ۴۱، ۳۸، ۳۷، ۳۴، ۳۲]، پنج مطالعه از پروتکل تمرین ترکیبی [۴۴، ۳۹، ۳۶، ۳۵، ۳۳] استفاده کرده بودند. همچنین، دو مطالعه از دو نوع تمرین هوازی [۴۶، ۴۰]، یک مطالعه از دو نوع تمرین هوازی و مقاومتی [۲]، یک

یک سوکور بودن آزمودنی‌ها و یک سوکور بودن مداخله‌گر به دلیل عدم اجرای آنها در مداخلات ورزشی حذف شدند. در نهایت برای ارزیابی کیفیت مطالعات از نه آیتم استفاده شد. بررسی کیفیت مطالعات به طور مستقل توسط دو نویسنده (الف ق، ک ش م) انجام شد و هر نوع اختلاف نظر از طریق مشورت با نویسنده دیگر (م خ) حل شد. در صورت رعایت معیار مورد نظر از گزینه بله (✓)، عدم رعایت از گزینه خیر (x) و همچنین عدم شفاف بودن از گزینه نامعلوم (؟) استفاده شد. امتیاز ارائه شده برای کیفیت مطالعات از امتیاز صفر تا حداکثر ۹ بود که امتیاز بالاتر نشان دهنده کیفیت بالاتر مطالعه بود.

فراتحلیل: فراتحلیل حاضر برای بررسی تأثیر تمرین ورزشی بر مقادیر گردش خونی فتوئین-A انجام شد. اندازه اثر SMD و فاصله اطمینان ۹۵ درصد (CIs) با استفاده از مدل تصادفی محاسبه شد. مشابه مطالعات فراتحلیل قبلی [۲۴، ۳۰]، برای محاسبه SMD، از میانگین و انحراف استاندارد گروه تمرین در برابر کنترل برای مطالعات دو گروهی و میانگین و انحراف استاندارد پس از آزمون در برابر پیش آزمون برای مطالعات تک گروهی استفاده شد. تحلیل مقادیر SMD براساس دستورالعمل کوکران انجام شد که مقادیر بزرگتر از ۰/۲۰ تا ۰/۴۹ نشان دهنده اندازه اثر کوچک، مقادیر بزرگتر از ۰/۵۰ تا ۰/۷۹ نشان دهنده اندازه اثر متوسط و مقادیر بیشتر از ۰/۸۰ نشان دهنده اندازه اثر بزرگ بود. برای بررسی عدم تجانس (ناهمگونی) بین مطالعات وارد شده به فراتحلیل از آزمون I^2 و معنی داری آزمون Q استفاده شد. تحلیل مقادیر I^2 براساس دستورالعمل کوکران انجام شد که مقادیر I^2 کمتر از ۲۵ درصد نشان دهنده ناهمگونی ناچیز، بیشتر از ۲۵ درصد نشان دهنده ناهمگونی کم، بیشتر از ۵۰ درصد نشان دهنده ناهمگونی متوسط و بیشتر از ۷۵ درصد نشان دهنده ناهمگونی بالا بود. همچنین به منظور بررسی سوگیری انتشار از تحلیل بصری فونل پلات و همچنین آزمون Egger استفاده شده که سطح معنی داری کمتر از $P < 0/1$ در نظر گرفته شد [۳۱]. همچنین، تحلیل زیر گروهی براساس نوع تمرین ورزشی (هوازی، ترکیبی)، نوع مطالعه (تک گروهی، دو گروهی) و وضعیت آزمودنی‌ها (چاق، دیابتی نوع دو و بیماران کلیوی) انجام شد. نتایج تحلیل زیر گروهی زمانی گزارش شد که حداقل ۳ مداخله در هر زیر گروه وجود داشت. در صورت مشاهده سوگیری انتشار با تحلیل بصری

مداخله تمرین ترکیبی شامل تمرین هوازی و تعادلی بود که به عنوان تمرین هوازی دسته بندی شد. طول مداخله ورزشی از شش هفته تا ۱۲ ماه بود که اکثر مطالعات دارای طول مداخله هشت و ۱۲ هفته ای بودند. تعداد جلسات تمرین از ۳ تا ۵ جلسه بود که اکثر مطالعات دارای ۳ یا ۵ جلسه تمرین در طول هفته بودند.

مطالعه از دونوع تمرین هوازی و ترکیبی [۲] و یک مطالعه از دو نوع تمرین ترکیبی [۴۲] به صورت گروه های مجزا استفاده کرده بودند. پروتکل تمرین هوازی شامل دویدن، راه رفتن، دوچرخه سواری، تمرین هوازی در آب و تمرین تناوبی شدید بود. پروتکل تمرینات ترکیبی شامل تمرین هوازی و مقاومتی به عنوان بدنه اصلی پروتکل تمرین ورزشی بود و در یک



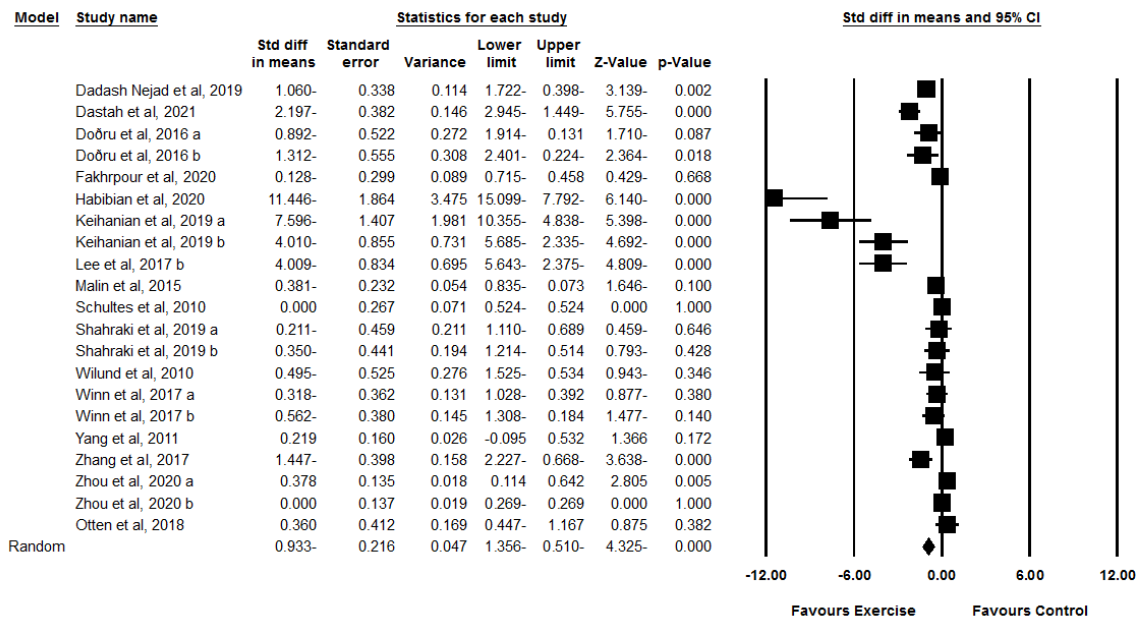
نمودار ۱- دیاگرام جستجو

نشان دهنده ناهمگونی بالا و معنی داری بود ($P=0/001$ ، $I^2=89/24$). بررسی سوگیری انتشار با تحلیل بصری فونل پلات و آزمون Egger نشان دهنده سوگیری انتشار بود ($P=0/001$). نتایج روش trim-and-fill نشان داد که دو مطالعه به سمت چپ منحنی اضافه می شود که مقادیر اصلاح شده حاکی

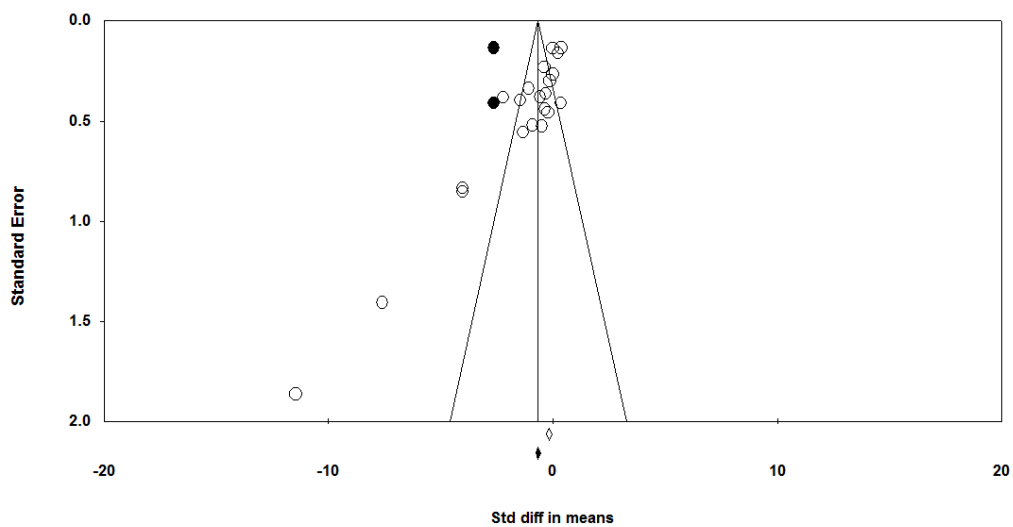
کیفیت مطالعات: نتایج کیفیت مطالعات وارد شده به تحقیق حاضر دارای حداقل امتیاز ۴ و حداکثر امتیاز ۸ بودند (جدول ۲). فراتحلیل. نتایج حاصل از ۱۶ مطالعه دارای ۲۱ مداخله ورزشی نشان داد که تمرین ورزشی با اندازه اثر بزرگ منجر به کاهش معنی داری سطوح فتوئین A- [$P=0/001$ ، $CI: 1/35$ - $0/51$] (-) (-) (-) می شود. بررسی ناهمگونی با آزمون I^2

فتوئین-A در بیماران دیابتی نوع دو ($P= ۰/۰۰۱$ ، $P=۰/۰۷$ - $SMD=۰/۵۳$) و افراد چاق ($P= ۰/۰۱$ ، $SMD=۰/۵۹$)، درحالی‌که تغییرات معنی‌داری در بیماران کلیوی ($P= ۰/۰۸$ ، $SMD=۰/۰۸$) مشاهده نشد. همچنین، نتایج تحلیل زیر گروهی براساس نوع مطالعه نشان داد که کاهش معنی‌دار فتوئین-A تنها در مطالعات دو گروهی مشاهده شد ($P=۰/۰۰۱$ ، $SMD=۰/۶۱$).

از عدم تغییرات قابل توجه در اندازه اثر بود [$CI: -۱/۸۳$ (نمودار ۳) - $۰/۷۱$].
تحلیل زیر گروهی. نتایج تحلیل زیر گروهی براساس نوع تمرین ورزشی نشان داد که تمرین هوازی منجر به کاهش معنی‌دار فتوئین-A می‌شود ($P= ۰/۰۰۱$ ، $SMD=۰/۰۶$) درحالی‌که کاهش این نشانگر با تمرین ترکیبی معنی‌دار نبود ($P= ۰/۳۳$ ، $SMD=۰/۲۵$). نتایج تحلیل زیر گروهی براساس نوع بیماری نشان داد که تمرین ورزشی منجر به کاهش



نمودار ۲- نمودار انباشت (Forest Plot) مربوط به اثر تمرین ورزشی بر فتوئین-A



نمودار ۳- نمودار فونل پلات (funnel plots) مربوط به اثر تمرین ورزشی بر فتوئین-A

جدول ۱- ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌ها و مداخلات تمرینی

طول مداخله (تعداد جلسات)	پروتکل	نمایه توده بدنی (kg/m ²)	سن (سال)	گروه‌ها	ویژگی آزمودنی‌ها	نمونه (جنسیت)	مطالعه، سال نوع مطالعه
۶ هفته (۳)	تمرین هوازی-۶۰ دقیقه تمرین تردمیل و دوچرخه با شدت ۶۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی	۳۶/۵±۱/۵	۴۳/۲±۳/۲	تمرین هوازی	زنان چاق غیردیابتی	۱۴ (زن)	Schultes و همکاران تک گروهی (۲۰۱۰) [۳۲]
۳ هفته... (۳)	تمرین هوازی- یک ساعت تمرین هوازی با شدت کم بر روی یک کراس ترینر و تمرین تناوبی با شدت متوسط یا زیاد بر روی یک دوچرخه ارگومتر تمرین مقاومتی- شامل تمرینات بالاته و پایین تنه شامل چندین گروه عضلانی با شدت متوسط.	تمرین: ۳۱/۵±۳/۵۷ کنترل: ۳۱/۶±۴/۶۵	تمرین: ۵۹/۳۳±۸/۳۰ کنترل: ۶۲/۰±۷/۴۵	تمرین ترکیبی (هوازی+مقاومتی) کنترل	افراد مبتلا به دیابت نوع ۲	۳۲ (مرد/زن)	Otten و همکاران دو گروهی (تصادفی) (۲۰۱۸) [۳۶]
۸ هفته (۳)	تمرین هوازی- ۲۵ تا ۴۰ دقیقه با شدت ۵۰ تا ۷۰٪ حداکثر ضربان قلب	تمرین: ۳۰/۳±۲/۸ کنترل: ۲۹/۳±۳/۰	تمرین: ۵۰/۴±۸/۶ کنترل: ۵۰/۳±۲/۴	هوازی کنترل	زنان یائسه دارای اضافه وزن مبتلا به دیابت نوع دو	۲۰ (زن)	Habibian, Abbaszadeh دو گروهی (تصادفی) (۱۳۹۹) [۳۷]
۱۲ هفته (۳)	تمرین هوازی در آب- ۶۰ دقیقه با شدت ۶۰ تا ۷۵٪ ضربان قلب بیشینه	تمرین: ۳۲/۰۰±۱/۱۶ کنترل: ۳۱/۰۵±۱/۴۸	تمرین: ۵۵/۴۰±۳/۲۰ کنترل: ۵۴/۹۳±۲/۹۹	هوازی (تمرین در آب) کنترل	زنان چاق مبتلا به دیابت نوع دو	۴۴ (زن)	Dastah S, Babaei (۱۴۰۰) دو گروهی (تصادفی) [۳۸]
۸ هفته (۳)	تمرین هوازی-۳۰ دقیقه با ۴۰ تا ۷۰٪ ضربان قلب ذخیره تمرین مقاومتی-۳۰ دقیقه شامل دو ست با ۱۸-۲۰ تکرار، ۱-۲ دقیقه استراحت بین ست‌ها	تمرین: ۳۱/۹۱±۰/۷۸ کنترل: ۳۲/۱۷±۱/۱۶	۶۰-۷۵ سال	ترکیبی (مقاومتی+استقامتی) کنترل	زنان سالمند چاق	۲۰ (زن)	Dadash و Nejad همکاران (۱۳۹۸) دو گروهی (تصادفی) [۳۹]
۸ هفته (۵)	تمرین هوازی ۱-: ۵۱-۳۰ دقیقه با شدت ۷۵-۷۰٪ ضربان قلب بیشینه تمرین هوازی ۲-: ۵۱-۳۰ دقیقه با شدت ۵۵-۵۰٪ ضربان قلب بیشینه	تمرین ۱: ۳۲/۶±۱/۹۵ تمرین ۲: ۳۲/۶±۱/۸۶ کنترل: ۳۲/۷۷±۲/۷۲	تمرین ۱: ۴۲/۰±۳/۰۵ تمرین ۲: ۳۹/۰±۳/۱۳ کنترل: ۳۹/۲۵±۳/۰۵	هوازی ۱ (MTWG) هوازی ۲ (BWG) کنترل	زنان پیش از یائسگی	۳۵ (زن)	Doğru و همکاران سه گروهی (تصادفی) (۲۰۱۶) [۴۰]
۱۲ هفته (۵)	تمرین هوازی ۶۰ دقیقه تمرین دوچرخه با ۷۰٪ ضربان قلب بیشینه	تمرین: ۲۷/۶±۳/۲ کنترل: ۲۷/۹±۳/۸	۴۷/۲±۷/۵	هوازی کنترل	دیابت ملیتوس نوع دو	۳۲ (مرد/زن)	Zhang و همکاران دو گروهی (تصادفی) (۲۰۱۷) [۴۱]

¹ Moderate tempo walking group

² Brisk walking group

تمرین ترکیبی ۱: ۶۰ دقیقه	تمرین استقامتی و ۹۰ دقیقه	تمرین ترکیبی ۱: ۲۷/۰±۴/۷	تمرین ترکیبی ۱: ۶۶/۰±۱۳/۰	بیماران مبتلا به	دو گروهی	Zhou و همکاران
تمرین ترکیبی ۲: ۶۰ دقیقه	تمرین استقامتی و ۹۰ دقیقه	تمرین ترکیبی ۲: ۲۸/۰±۵/۲	تمرین ترکیبی ۲: ۶۷/۰±۱۴/۰	ترکیبی ۱ (تعادلی+هوازی)	۱۱۲ (مرد/زن)	[۴۲] (۲۰۲۰)
تمرین مقاومتی قدرتی در هفته				ترکیبی ۲ (قدرتی+هوازی)	کلیوی	
تمرین هوازی-دویدن با ۶۰ تا ۷۵٪ ضربان قلب ذخیره	تمرین ترکیبی-تمرینات مقاومتی با ۵۰ تا ۸۵٪ یک تکرار بیشینه و تمرین هوازی ۶۰ تا ۷۵٪ ضربان قلب ذخیره	تمرین ۱: ۳۲/۲۸±۳/۱۵	تمرین ۱: ۳۸/۸±۴/۰	هوازی	زنان دارای اضافه وزن و چاق	Shahraki و همکاران
تمرین ترکیبی-تمرینات مقاومتی با ۵۰ تا ۸۵٪ یک تکرار بیشینه و تمرین هوازی ۶۰ تا ۷۵٪ ضربان قلب ذخیره		تمرین ۲: ۳۲/۶۳±۴/۸۸	تمرین ۲: ۳۸/۶±۲/۷۲	ترکیبی (مقاومتی+هوازی)	۴۵ (زن)	[۴۳] (۱۳۹۹)
		کنترل: ۳۲/۵±۲/۴	کنترل: ۴۰/۶±۳/۴۲	کنترل		
تمرین ترکیبی-تمرین مقاومتی با ۶۵-۴۰٪	IRM و تمرین هوازی شامل ۴۵ دقیقه در هر جلسه با شدت RPE ۱۴-۱۲ از ۲۰ بر اساس مقیاس بورگ	-	۶۱/۰±۹/۰۲	ترکیبی (مقاومتی+هوازی)	۴۵ (مرد/زن)	Fakhrpour و همکاران
				کنترل	همودیالیزی	[۴۴] (۲۰۲۰)
تمرین مقاومتی: اجرای هفت حرکت مقاومتی؛ ۳ ست با ۱۰ تکرار بیشینه	تمرین هوازی-۴۵-۳۰ دقیقه دویدن با شدت ۸۵-۷۵٪ ضربان قلب بیشینه	تمرین ۱: ۳۱/۲±۱/۲	تمرین ۱: ۵۲/۴±۱/۸	مقاومتی	دیابت ملیتوس نوع ۲	Keihanian و همکاران
تمرین هوازی-۴۵-۳۰ دقیقه دویدن با شدت ۸۵-۷۵٪ ضربان قلب بیشینه		تمرین ۲: ۳۲/۴±۳/۳	تمرین ۲: ۵۲/۴±۱/۵	هوازی	۳۴ (مرد)	[۲] (۲۰۱۹)
		کنترل: ۳۲/۶±۲/۹	کنترل: ۵۳/۰±۱/۱	کنترل		
تمرین ترکیبی-شامل ۲ جلسه تمرین استقامتی	تمرین دوچرخه (۶۰ دقیقه) و ۲ جلسه تمرین مقاومتی کل بدن (۶۰ دقیقه)	تمرین (سالم): ۲۳/۵±۰/۵	تمرین (سالم): ۴۹/۸±۲/۱	ترکیبی (مقاومتی+هوازی)	۲۶ (مرد)	Lee و همکاران
		تمرین (دیسگلايسمی): ۲۹/۰±۰/۷	تمرین (دیسگلايسمی): ۵۲/۵±۱/۶	کنترل	نرمال گلايسمی و بدون اضافه وزن	[۳۳] (۲۰۱۷)
تمرین هوازی-۶۰ دقیقه	با تقریباً ۸۵٪ ضربان قلب بیشینه	۳۴/۱±۱/۲	۶۶/۳±۰/۹	هوازی	۲۰ (مرد/زن)	Malin و همکاران
					سالمند چاق	[۳۴] (۲۰۱۴)
تمرین هوازی-۴۵ دقیقه	با شدت ادراک خستگی ۱۲-۱۴	تمرین: ۳۰/۱±۲/۴	تمرین: ۶۰/۸±۳/۲	هوازی	بیماران همودیالیزی	Wilund و همکاران
		کنترل: ۲۹/۰±۲/۰	کنترل: ۵۹/۰±۴/۹	کنترل	۱۷ (مرد/زن)	[۴۵] (۲۰۱۰)
تمرین ۱-تمرین تناوبی شامل ۴ دقیقه با ۸۰٪		تمرین ۱: ۴۰/۳±۵/۲	تمرین ۱: ۴۶±۹	هوازی ۱ (HIIT)	۱۸ (مرد/زن)	Winn و همکاران
			تمرین ۲: ۴۰/۳±۵/۲	هوازی ۲ (MICT)		[۴۶] (۲۰۱۰)

¹ high intensity interval exercise training

² moderate intensity continuous exercise training

<p>حداکثر اکسیژن مصرفی اوج/۳ دقیقه با ۵۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی اوج تمرین ۲- تمرین هوازی شامل ۶۰ دقیقه با ۵۵٪ اکسیژن مصرفی اوج</p>	<p>هوازی ۲: ۳۳/۸±۴/۱ کنترل: ۵۱±۱۳ کنترل: ۳۰/۳±۳/۷</p>	<p>۴۱±۱۴</p>	<p>کنترل</p>	<p>[۴۶] (۲۰۱۷)</p>
<p>تمرین ترکیبی - ۴۵ دقیقه تمرین هوازی با شدت ۷۵- ۶۰٪ ضربان قلب بیشینه و ۲۰ دقیقه تمرین مقاومتی</p>	<p>تمرین ترکیبی - ۴۵ دقیقه ۲۷/۶±۲/۴</p>	<p>۴۵/۳±۹/۵</p>	<p>چاق ترکیبی (مقاومتی+هوازی)</p>	<p>Yang و همکاران تک گروهی ۴۰ (زن) [۳۵] (۲۰۱۱)</p>

جدول ۲- کیفیت مطالعات وارد شده

مطالعه - سال	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹
معیار ورود	تصادفی بودن	پنهان بودن تصادفی	یکسان بودن در پیش آزمون	ارزیابان کور	٪۸۵ آزمودنی‌ها	تحلیل به قصد درمان	تحلیل بین گروهی	معیار نقطه‌ای	
Schultes و همکاران (۲۰۱۰) [۳۲]	✓	×	×	×	×	✓	×	×	✓
Otten و همکاران (۲۰۱۸) [۳۶]	✓	✓	✓	✓	✓	×	×	✓	✓
Habibian, Abbaszadeh (۱۳۹۹) [۳۷]	✓	✓	×	✓	×	✓	×	✓	✓
Dastah S, Babaei (۱۴۰۰) [۳۸]	✓	✓	×	✓	×	✓	×	✓	✓
Dadash Nejad و همکاران (۱۳۹۸) [۳۹]	✓	✓	×	✓	×	✓	×	✓	✓
Doğru و همکاران (۲۰۱۶) [۴۰]	✓	✓	×	✓	×	✓	×	✓	✓
Zhang و همکاران (۲۰۱۷) [۴۱]	✓	✓	؟	✓	×	✓	×	✓	✓
Zhou و همکاران (۲۰۲۰) [۴۲]	✓	✓	✓	✓	×	×	×	✓	✓
Shahraki و همکاران (۱۳۹۹) [۴۳]	✓	✓	×	✓	×	✓	×	✓	✓
Fakhrpour و همکاران (۲۰۲۰) [۴۴]	✓	✓	×	✓	×	✓	×	✓	✓

✓	✓	×	✓	×	✓	×	✓	✓	Keihanian و همکاران (۲۰۱۹) [۲]
✓	×	×	✓	×	×	×	×	✓	Lee و همکاران (۲۰۱۷) [۳۳]
✓	×	×	✓	×	×	×	×	✓	Malin و همکاران (۲۰۱۴) [۳۴]
✓	✓	×	×	✓	✓	×	✓	✓	Wilund و همکاران (۲۰۱۰) [۴۵]
✓	✓	×	✓	✓	؟	؟	✓	✓	Winn و همکاران (۲۰۱۷) [۴۶]
✓	×	×	✓	×	×	×	×	✓	Yang و همکاران (۲۰۱۱) [۳۵]

بحث

ورزشی ممکن است منجر به کاهش فتوئین-A شود [۷، ۴۸]. در ارتباط با نتایج کلی تأثیر تمرین ورزشی بر فتوئین-A، یافته‌های مطالعه حاضر با مطالعات قبلی همخوانی دارد که نشان دهنده نقش مؤثر تمرین ورزشی در تنظیم این هپاتوکین است. بافت کبد، به عنوان مهم‌ترین منبع برای تولید و ترشح فتوئین-A شناخته شده است. در واقع، فتوئین-A به واسطه افزایش اسیدهای چرب آزاد، فعالیت NF-kB و مقادیر گلوکز خون و به دنبال آن فعال‌سازی مسیرهای پیام‌رسان ERK-1, 2 در کبد بیان می‌شود. در مقابل، تمرین ورزشی ممکن است به واسطه تعدیل مسیرهای درگیر در بیان فتوئین-A منجر به تنظیم کاهشی و در نتیجه کاهش تولید این هپاتوکین شود. در همین زمینه، تمرین ورزشی ممکن است به واسطه کاهش انباشت اسیدهای چرب درون کبدی از طریق کاهش فعالیت SREBP-1c و همچنین افزایش فعالیت PPAR γ منجر به کاهش بیان و تولید فتوئین-A شود [۲۴]. علاوه بر این، تمرین ورزشی به واسطه بهبود مسیرهای التهابی و همچنین مسیرهای اکسیداتیو در کبد منجر کاهش گلوکولیپوتوکسیتیته کبد و در نتیجه کاهش بیان و تولید فتوئین-A می‌شود [۲۴]. با توجه به اثرات التهابی فتوئین-A از طریق افزایش فعال‌سازی TLR4 و اثرات افزایش دهنده مقاومت به انسولین از طریق مهار تیروزین کیناز گیرنده انسولین، کاهش مقادیر این هورمون در نتیجه

تمرین ورزشی نقش مهمی در تنظیم متابولیسم گلوکز و بهبود مقاومت به انسولین ایفا می‌کند که هپاتوکین‌ها ممکن است مسئول بخشی از این آثار مفید تمرین ورزشی باشند. از این رو، فراتحلیل حاضر با هدف بررسی نقش تمرین ورزشی بر سطوح فتوئین-A انجام شد. براساس یافته‌های مطالعه حاضر، تمرین ورزشی منجر به کاهش معنی‌دار فتوئین-A می‌شود. با این حال، به نظر می‌رسد که تمرین ورزشی تنها در بیماران دیابتی نوع دو و چاق منجر به کاهش فتوئین-A می‌شود و در بیماران کلیوی اثرات قابل توجهی ندارد. همچنین، به نظر می‌رسد که تمرین هوازی روش تمرینی مؤثری برای کاهش فتوئین-A باشد درحالی‌که اثرات تمرین ترکیبی قابل توجه نبود.

بررسی ادبیات پژوهش نشان می‌دهد که تمرین ورزشی ممکن است منجر به بهبود سطوح فتوئین-A شود. در همین راستا، نتایج مطالعه Ramírez-Vélez و همکاران با مجموع ۹ مداخله ورزشی شامل ۱۶۳ آزمودنی نشان داد که تمرین ورزشی منجر به کاهش مقادیر فتوئین-A می‌شود [۲۴]. علاوه بر این، ارتباط معکوس بین سطح آمادگی قلبی تنفسی با سطوح فتوئین-A نیز گزارش شده است [۴۷]. حاکی از اینکه سطح آمادگی قلبی ممکن است تا حدودی غلظت فتوئین-A را تنظیم کند. همچنین، مطالعات مروری دیگر پیشنهاد کرده‌اند که تمرین

تمرین ورزشی بر کاهش فتوئین-A در بیماران چاق و دیابتی نوع دو از لحاظ بالینی بسیار مهم است به طوری که فتوئین-A می‌تواند به‌عنوان هدف درمانی برای این افراد باشد. با این وجود، تمرین ورزشی منجر به تغییرات فتوئین-A در بیماران کلیوی و همودیالیزی نشد. اگر چه باید توجه داشت تعداد مطالعات وارد شده برای این زیر گروه کم بود و لازم است مطالعات بیشتری در این زمینه صورت گیرد.

علاوه براین، با توجه به اینکه تعدادی از مطالعات به دنبال بررسی تأثیر تمرین ورزشی در طرح تک گروهی بودند (پس آزمون در برابر پیش آزمون)، این مطالعات نیز مشابه فراتحلیل Ramirez-Vélez و همکاران وارد فراتحلیل حاضر شدند [۲۴].

مطالعات تک گروهی برای بررسی اثر متغیر مستقل بر روی متغیر وابسته انتخاب بسیار ضعیفی است که نگرانی‌های مهمی در ارتباط با تعمیم‌پذیری و همچنین اهمیت بالینی این نوع مطالعات وجود دارد [۵۵، ۵۶]. اگرچه با وجود محدودیت‌های در این زمینه استفاده از این نوع مطالعات در مداخلات بالینی همچنان به‌کار گرفته می‌شود، اما بهتر است یافته‌های این نوع مطالعات برابر مداخلات کارآزمایی تصادفی شده بررسی شود [۵۶]. این موضوع در فراتحلیل قبلی مورد توجه قرار نگرفته بود که اهمیت بالینی آن مطالعه را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۲۴]. از این رو، مطالعه تحلیل زیر گروهی براساس طرح مطالعه شامل مطالعات تک گروهی در برابر مطالعات با طرح گروه‌های مداخله و کنترل انجام شد؛ که نتایج ما نشان داد تمرین ورزشی در مطالعات تصادفی شده با گروه کنترل اثرات معنی‌دار بر کاهش فتوئین-A دارد. این نتایج از اهمیت بالینی اثر تمرین ورزشی بر کاهش فتوئین-A حمایت می‌کند که می‌توان به‌عنوان یک تنظیم‌گر مهم در تعدیل آثار مفید تمرین ورزشی در نظر گرفت.

با وجود یافته‌های بالینی مهم مطالعه حاضر، چندین محدودیت وجود دارد که باید در زمان تفسیر داده‌ها در نظر گرفته شوند. نتایج تحلیل داده نشان داد که سطح بالایی از ناهمگونی در نتایج تحقیق حاضر وجود دارد که ممکن است نوع تمرین ورزشی، تفاوت در میزان وخامت اختلالات متابولیک آزمودنی‌ها، تفاوت در میزان چاقی و سن آزمودنی‌ها و طرح مطالعه از دلایل اصلی این ناهمگونی باشد. علاوه براین، اگرچه تحلیل زیر گروهی برای نوع تمرین ورزشی انجام شد، اما

تمرین ورزشی می‌تواند از لحاظ بالینی ارزشمند و به‌عنوان یک سازگار احتمالی برای اثرات مفید تمرین‌های ورزشی باشد. با این حال، باید توجه داشت که اثرات مفید تمرین‌های ورزشی وابسته به نوع تمرین ورزشی است. تمرین‌های هوازی و تناوبی شدید به‌عنوان روش تمرینی مؤثر برای کاهش توده چربی به‌ویژه چربی احشایی و کبدی شناخته شده‌اند [۴۹، ۱۶]؛ درحالی‌که تمرین‌های مقاومتی نقش مؤثر در افزایش و حفظ توده عضلانی ایفا می‌کنند. همچنین، تمرین ترکیبی ممکن است منجر به توسعه همزمان اثرات مفید تمرین هوازی و مقاومتی شوند [۵۰]. اگرچه این سازگاری چالش برانگیز است. در همین راستا، تحلیل زیر گروهی به‌منظور درک اثرات نوع تمرین ورزشی بر سطوح فتوئین-A انجام شد که نشان دهنده نقش مؤثر تمرین هوازی در کاهش فتوئین-A بود، درحالی‌که اثرات تمرین ترکیبی قابل توجه نبود. با توجه به نقش مؤثر تمرین هوازی در کاهش چربی کبدی و بهبود متابولیسم کبد، قابل درک است که تمرین هوازی روش تمرینی مؤثرتری برای بهبود فتوئین-A باشد. در واقع، تمرین هوازی ممکن است به‌واسطه بهبود مسیرهای التهابی در کبد، کاهش انباشت چربی کبدی و همچنین بهبود فعالیت PPAR γ منجر به کاهش بیان و تولید کبدی فتوئین-A می‌شود [۵۳-۵۱].

اگرچه آثار تمرینات ورزشی برای پیش‌گیری، بهبود و درمان اختلالات متابولیکی شناخته شده است، با این وجود وضعیت متابولیکی افراد ممکن است در اثرات تمرینات ورزشی نقش داشته باشند. در همین راستا، فراتحلیل‌های اخیر نشان داد که تمرین ورزشی منجر به بهبود شاخص‌های گلیسمی در افراد با اختلال گلوکز می‌شود و افراد سالم تحت تأثیر آثار مثبت تمرین قرار نمی‌گیرند [۱۷، ۵۴]. در ارتباط با فتوئین-A، نتایج فراتحلیل قبلی نشان داد که تمرین ورزشی اثر قابل توجهی بر کاهش این هپاتوکین در بیماران دیابتی نوع دو و چاق ندارد که با یافته‌های مطالعه حاضر هم‌خوانی ندارد. با این حال باید توجه داشت که تعداد کم مطالعات وارد شده به فراتحلیل قبلی مهم‌ترین محدودیت آن بود که اهمیت تحلیل زیر گروهی را نیز به مراتب بیشتر تحت تأثیر قرار می‌داد. فتوئین-A به‌واسطه تنظیم منفی مسیر سیگنالینگ انسولین منجر به توسعه مقاومت به انسولین می‌شود، اتفاقی که با چاقی و دیابت نوع دو رخ می‌دهد [۶-۴]. بنابراین، نتایج مطالعه حاضر مبنی بر اثرگذاری

هدف بهبود متابولیسمی این افراد توصیه می‌شود.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله حاضر مراتب قدردانی و تشکر خود را از نویسندگانی که داده‌های مورد نیاز برای انجام فراتحلیل حاضر را فراهم کردند، اعلام می‌دارند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

تعداد کم مطالعات در گروه تمرین ترکیبی و وجود یک مطالعه با تمرین مقاومتی منجر به عدم شفاف‌سازی اثر این نوع تمرین های ورزشی شد. از این رو، انجام مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده با حجم نمونه بزرگ برای شفاف‌سازی اثرات تمرین‌های ورزشی در این زمینه همچنان ضروری است.

نتیجه گیری

به‌طور کلی نتایج مطالعه حاضر از اهمیت مداخلات ورزشی در کاهش سطوح فتوئین-A حمایت می‌کند که ممکن است یک میانجی متابولیسمی مهم برای اثرات مفید تمرین‌های ورزشی باشد. همچنین، با توجه به آثار مثبت تمرین هوازی در بیماران دیابتی نوع دو و افراد چاق، استفاده از این نوع تمرین‌های با

مآخذ

- Jung TW, Yoo HJ, Choi KM. Implication of hepatokines in metabolic disorders and cardiovascular diseases. *BBA clinical*. 2016;5:108-13.
- 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.
- Guo VY, Cao B, Cai C, Cheng KK-y, Cheung BMY. Fetuin-A levels and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetologica*. 2018; 55(1):87-98.
- Srinivas P, Wagner AS, Reddy LV, Deutsch D, Leon MA, Goustin AS, et al. Serum alpha 2-HS-glycoprotein is an inhibitor of the human insulin receptor at the tyrosine kinase level. *Molecular endocrinology*. 1993; 7(11):1445-55.
- Ix JH, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ali S, Ketteler M, Whooley MA. Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study. *Circulation*. 2006; 113(14):1760-7.
- Mori K, Emoto M, Yokoyama H, Araki T, Teramura M, Koyama H, et al. Association of serum fetuin-A with insulin resistance in type 2 diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes care*. 2006; 29(2):468-.
- Trepanowski J, Mey J, Varady K. Fetuin-A: a novel link between obesity and related complications. *International journal of obesity*. 2015; 39(5):734-41.
- Malin SK, Mulya A, Fealy CE, Haus JM, Pagadala MR, Scelsi AR, et al. Fetuin-A is linked to improved glucose tolerance after short-term exercise training in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Applied Physiology*. 2013; 115(7):988-94.
- Mathews ST, Rakhade S, Zhou X, Parker GC, Coscina DV, Grunberger G. Fetuin-null mice are protected against obesity and insulin resistance associated with aging. *Biochemical and biophysical research communications*. 2006; 350(2):437-43.
- Siegel-Axel DI, Ullrich S, Stefan N, Rittig K, Gerst F, Klingler C, et al. Fetuin-A influences vascular cell growth and production of proinflammatory and angiogenic proteins by human perivascular fat cells. *Diabetologia*. 2014; 57(5):1057-66.
- Rippe JM, Hess S. The role of physical activity in the prevention and management of obesity. *Journal of the American Dietetic Association*. 1998;98(10):S31-S8.
- Hill JO, Wyatt HR. Role of physical activity in preventing and treating obesity. *Journal of applied physiology*. 2005.
- Khalafi M, Symonds ME. The impact of high-intensity interval training on inflammatory markers in metabolic disorders: A meta-analysis. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2020; 30(11):2020-36.
- Shabkhiz F, Khalafi M, Rosenkranz S, Karimi P, Moghadami K. Resistance training attenuates circulating FGF-21 and myostatin and improves insulin resistance in elderly men with and without type 2 diabetes mellitus: A randomised controlled clinical trial. *European journal of sport science*. 2021; 21(4):636-45.
- Khalafi M, Malandish A, Rosenkranz SK, Ravasi AA. Effect of resistance training with and without caloric restriction on visceral fat: A systemic review

- and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2021; 22(9):e13275.
16. Khalafi M, Symonds ME. The impact of high intensity interval training on liver fat content in overweight or obese adults: A meta-analysis. *Physiology & Behavior*. 2021; 236:113416.
 17. Khalafi M, Ravasi AA, Malandish A, Rosenkranz SK. The impact of high-intensity interval training on postprandial glucose and insulin: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022; 109815.
 18. Khalafi M, Symonds M. Impact of exercise training plus caloric restriction on cardiometabolic health in menopausal women who are overweight or obese: A meta-analysis. *Science & Sports*. 2022.
 19. Khalafi M, Azali Alamdari K, Symonds ME, Rohani H, Sakhaei MH. A comparison of the impact of exercise training with dietary intervention versus dietary intervention alone on insulin resistance and glucose regulation in individual with overweight or obesity: a systemic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2022; 1-15.
 20. Khalafi M, Symonds ME, Akbari A. The impact of exercise training versus caloric restriction on inflammation markers: a systemic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2021; 1-16.
 21. Oh K-J, Lee DS, Kim WK, Han BS, Lee SC, Bae K-H. Metabolic adaptation in obesity and type II diabetes: myokines, adipokines and hepatokines. *International journal of molecular sciences*. 2016; 18(1):8.
 22. Seo DY, Park SH, Marquez J, Kwak H-B, Kim TN, Bae JH, et al. Hepatokines as a molecular transducer of exercise. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(3):385.
 23. Takahashi H, Kotani K, Tanaka K, Egucih Y, Anzai K. Therapeutic approaches to nonalcoholic fatty liver disease: exercise intervention and related mechanisms. *Frontiers in endocrinology*. 2018; 9:588.
 24. Ramírez-Vélez R, García-Hermoso A, Hackney AC, Izquierdo M. Effects of exercise training on Fetuin-a in obese, type 2 diabetes and cardiovascular disease in adults and elderly: a systematic review and Meta-analysis. *Lipids in health and disease*. 2019; 18(1):1-11.
 25. Liberati, Alessandro, et al. "The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration." *Annals of internal medicine* 151.4 (2009): W-65.
 26. Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2008.
 27. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC medical research methodology*. 2005; 5(1):1-10.
 28. Khalafi M, Sakhaei MH, Kheradmand S, Symonds ME, Rosenkranz SK. The impact of exercise and dietary interventions on circulating leptin and adiponectin in individuals with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Advances in Nutrition*. 2022.
 29. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Physical therapy*. 2003; 83(8):713-21.
 30. Maillard F, Pereira B, Boisseau N. Effect of high-intensity interval training on total, abdominal and visceral fat mass: a meta-analysis. *Sports Medicine*. 2018; 48(2):269-88.
 31. Khalafi M, Alamdari KA, Symonds ME, Nobari H, Carlos-Vivas J. Impact of acute exercise on immediate and following early post-exercise FGF-21 concentration in adults: Systematic review and meta-analysis. *Hormones*. 2021; 20(1):23-33.
 32. Schultes B, Frick J, Ernst B, Stefan N, Fritsche A. The effect of 6-weeks of aerobic exercise training on serum fetuin-A levels in non-diabetic obese women. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*. 2010; 118(10):754-6.
 33. Lee S, Norheim F, Gulseth HL, Langleite TM, Kolnes KJ, Tangen DS, et al. Interaction between plasma fetuin-A and free fatty acids predicts changes in insulin sensitivity in response to long-term exercise. *Physiological reports*. 2017; 5(5):e13183.
 34. Malin SK, Del Rincon JP, Huang H, Kirwan JP. Exercise-induced lowering of fetuin-A may increase hepatic insulin sensitivity. *Medicine and science in sports and exercise*. 2014; 46(11):2085.
 35. Yang SJ, Hong HC, Choi HY, Yoo HJ, Cho GJ, Hwang TG, et al. Effects of a three-month combined exercise programme on fibroblast growth factor 21 and fetuin-A levels and arterial stiffness in obese women. *Clinical endocrinology*. 2011; 75(4):464-9.
 36. Otten J, Stomby A, Waling M, Isaksson A, Söderström I, Ryberg M, et al. A heterogeneous response of liver and skeletal muscle fat to the combination of a Paleolithic diet and exercise in obese individuals with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2018; 61(7):1548-59.
 37. Habibian M, Abbaszadeh TF. The Effect Of Regular Exercise Training On Fetuin- A And Adiponectin Levels In Postmenopausal Owerweight Women With Type 2 Diabetes Mellitus. *Pars Journal of Medical Sciences*, 2022. 18(2): p. 49-56.
 38. Dastah S, Babaei S. Effect of aquatic training on serum Fetuin-A, ANGPTL4 and FGF21 levels in type 2 diabetic obese women. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2021; 8(2):51-60.
 39. Dadash Nejad F, Gholami M, Soheili S. The effect of eight-week combined exercise training (resistance-endurance) and Omega-3 ingestion on the levels of fetuin-A and metabolic profile in obese

- elderly women. *Daneshvar Medicine*. 2020; 27(4):35-44.
40. Doğru Y, Büyükyazı G, Ulman C, Taneli F, Tıkız H, Göral M, et al. Effects of two different eight-week walking programs on insulin resistance and ER stress-related markers in pre-menopausal women/Premenopozal kadınlarda 8 haftalık farklı şiddetteki yürüyüş antrenmanlarının insülin direnci ve ER stresiyle ilişkili markerler üzerine etkileri. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2016; 41(5):322-30.
 41. Zhang L-Y, Liu T, Teng Y-Q, Yao X-Y, Zhao T-T, Lin L-Y, et al. Effect of a 12-week aerobic exercise training on serum fetuin-A and adipocytokine levels in type 2 diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2018; 126(08):487-92.
 42. Zhou Y, Hellberg M, Hellmark T, Höglund P, Clyne N. Twelve months of exercise training did not halt abdominal aortic calcification in patients with CKD—a sub-study of RENEXC—a randomized controlled trial. *BMC nephrology*. 2020; 21(1):1-10.
 43. Shahraki A, Vahidian-Rezazadeh M, Nikoofar M. Impact of aerobic and combined exercise training on serum levels of Fetuin-A and some metabolic syndrome indices of overweight and obese women: A clinical trial study. *KAUMS Journal (FEYZ)*. 2020; 24(3):322-31.
 44. Fakhrpour R, Khosroshahi HHT, Ebrahim K, Ahmadizad S, Abbasnejad M, Abbasi MM, et al. Effect of sixteen weeks combined training on FGF-23, Klotho, and Fetuin-A levels in patients on maintenance hemodialysis. *Iranian journal of kidney diseases*. 2020; 14(3):212.
 45. Wilund KR, Tomayko EJ, Wu P-T, Ryong Chung H, Vallurupalli S, Lakshminarayanan B, et al. Intradialytic exercise training reduces oxidative stress and epicardial fat: a pilot study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010; 25(8):2695-701.
 46. Winn NC, Liu Y, Rector RS, Parks EJ, Ibdah JA, Kanaley JA. Energy-matched moderate and high intensity exercise training improves nonalcoholic fatty liver disease risk independent of changes in body mass or abdominal adiposity—a randomized trial. *Metabolism*. 2018; 78:128-40.
 47. Jenkins NT, McKenzie JA, Hagberg JM, Witkowski S. Plasma fetuin-A concentrations in young and older high-and low-active men. *Metabolism*. 2011; 60(2):265-71.
 48. Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *European journal of clinical investigation*. 2017; 47(8):600-11.
 49. Slentz CA, Bateman LA, Willis LH, Shields AT, Tanner CJ, Piner LW, et al. Effects of aerobic vs. resistance training on visceral and liver fat stores, liver enzymes, and insulin resistance by HOMA in overweight adults from STRRIDE AT/RT. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2011; 301(5):E1033-E9.
 50. Khalafi M, Sakhaei MH, Rosenkranz SK, Symonds ME. Impact of concurrent training versus aerobic or resistance training on cardiorespiratory fitness and muscular strength in middle-aged to older adults: A systematic review and meta-analysis. *Physiology & Behavior*. 2022; 113888.
 51. Guo R, Liong EC, So KF, Fung M-L, Tipoe GL. Beneficial mechanisms of aerobic exercise on hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international*. 2015; 14(2):139-44.
 52. Batatinha HA, Lima EA, Teixeira AA, Souza CO, Biondo LA, Silveira LS, et al. Association Between Aerobic Exercise and Rosiglitazone Avoided the NAFLD and Liver Inflammation Exacerbated in PPAR- α Knockout Mice. *Journal of cellular physiology*. 2017; 232(5):1008-19.
 53. Khabiri P, Rahimi MR, Rashidi I, Nedaei SE. Effect of aerobic training and aged garlic extract supplementation on TLR4 and NF κ B gene expression in visceral adipose tissue and lipid profile changes in obese male rats. *Iranian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2022; 6(0):201-10.
 54. Khalafi M, Mojtahedi S, Ostovar A, Rosenkranz SK, Korivi M. High-intensity interval exercise versus moderate-intensity continuous exercise on postprandial glucose and insulin responses: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2022:e13459.
 55. Campbell DT. Experimental and quasi-experimental designs for research on teaching. *Handbook of research on teaching*. 1963; 5:171-246.
 56. Knapp TR. *Why is the one-group pretest–posttest design still used?*: SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA; 2016. p. 467-72.

The Effect of Exercise Training on Fetuin-A Levels in Individuals with Metabolic and Kidney Diseases: A Systematic Review with Meta-analysis

Mousa Khalafi*¹, Amir Ghanbarpour Nosrati¹, Keyvan Sharifmoradi¹

1. Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran

ABSTRACT

Background: Fetuin-A, as a hepatokine, plays an important role in the regulation of whole-body metabolism, which is increased with chronic diseases. Therefore, the aim of this meta-analysis is to investigate the effect of exercise training on Fetuin-A levels in individuals with metabolic and kidney diseases.

Methods: A systematic search was conducted in PubMed, Web of Science, and Google Scholar databases until November 2022 using the keywords "exercise training" and "Fetuin-A". To determine the effect size, standardized mean difference (SMD) and 95% confidence interval were calculated using CMA2 software. Heterogeneity was evaluated using the I² test, and publication bias was evaluated by visual interpretation of the funnel plot and Egger's test. The quality of the included studies was evaluated using the PEDRO checklist.

Results: A total of 16 studies including 21 trials arms and 554 subjects with type 2 diabetes, obesity and kidney disease were included in the meta-analysis. Exercise training resulted in a significant decrease in Fetuin-A levels [-0.93 (CI: -1.35 to -0.51) P= 0.001]. There was a high heterogeneity (I²= 89.24, P= 0.001) and also a significant publication bias (P= 0.001). The results of subgroup analysis based on the type of exercise training showed that aerobic training resulted in a significant decrease in Fetuin-A (P= 0.001) while the reduction of this marker with combined training was not significant (P= 0.33).

Conclusion: Exercise training, especially aerobic training, results in a decrease in Fetuin-A levels in metabolic patients, which may be contributed to the beneficial effects of exercise.

Keywords: Exercise Training, Fetuin-A, Hepatokines, Cardiovascular Diseases, Metabolic Diseases

* Faculty of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran, and Postal Code: 8731753153, Phone: +983155913708, e-mail: mousa.khalafi@kashanu.ac.ir

