

The effect of exercise training on fibroblast growth factor 21 in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis

Mousa Khalafi¹ , Piunik Hovsepiyan¹ , Faeghe Ghasemi² , Mehdi HosseinKhah¹ 

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

2. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Guilan, Guilan, Iran

Corresponding author: Mousa Khalafi, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran. e-mail: Mousa.khalafi@kashanu.ac.ir

Received: 17 August 2025

Revised: 9 December 2025

Accepted: 16 December 2025

Abstract

Background & Aim: FGF21 is a hepatic hormone produced by liver that plays a crucial role in regulating glucose and lipid metabolism. The aim of this study was to investigate the effect of exercise training on FGF21 levels in individuals with type 2 diabetes.

Methods: A search in was conducted PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar using the keywords "exercise," "fibroblast growth factor 21," and "type 2 diabetes" from the inception of database indexing to June 30, 2023. To ensure the most up-to-date results, the search was extended to December 19, 2023. The effect size was determined using the standardized mean difference (SMD) and 95% confidence intervals (CIs).

Results: A total of 20 studies, including 28 intervention arms and 683 patients with type 2 diabetes, were included in the meta-analysis. The age of the subjects ranged from 26 to 72 years, and their body mass index ranged from 23 to 32 kg/m². The results showed that exercise training led to a significant increase in FGF21 (SMD: 1.46, CI: 0.77 to 2.15, p=0.001). However, the I² test revealed high and significant heterogeneity (I²=93.47, p=0.001), and Egger's test showed evidence of publication bias (p=0.001). Subgroup analysis based on the type of training also showed that both aerobic (SMD: 2.69, p=0.001) and resistance (SMD: 2.94, p=0.002) training led to a significant increase in FGF-21. However, the effects of combined exercise (SMD: -0.01, p=0.92) and HIIT (SMD: 0.73, p=0.50) were not significant.

Conclusion: The results of this study suggest that both aerobic and resistance training have a significant impact on increasing circulating levels of FGF21 in patients with type 2 diabetes. This finding has important implications for improving insulin resistance in this population.

Keywords:

Exercise training, Aerobic Exercise, Resistance Training, Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21), Type 2 diabetes

How to Cite this Article: Khalafi M, Hovsepiyan P, Ghasemi F, HosseinKhah M. The effect of exercise training on fibroblast growth factor 21 in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. J Torbat Heydariyeh Univ Med Sci. 2026;14 (1):86-104.DOI:

تأثیر تمرین ورزشی بر فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۱ در بیماران دیابت نوع ۲: مروری نظام‌مند و فراتحلیل

موسی خلفی^۱، پیونیک هوسپیان^۱، فائقه قاسمی^۲، مهدی حسین خواه^۱

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

۲. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، گیلان، ایران

چکیده	تاریخ دریافت:
زمینه و هدف: فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ (FGF21) هورمونی کبدی است که در تنظیم متابولیسم گلوکز و لیپید نقش دارد. هدف این مطالعه بررسی اثر تمرینات ورزشی بر سطح FGF21 در بیماران دیابتی نوع ۲ است.	۱۴۰۴/۰۵/۲۶
روش‌ها: جستجو در PubMed، Scopus، Web of science، Google Scholar با استفاده از کلیدواژه‌های تمرین ورزشی، فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ و دیابت نوع ۲ بدون محدودیت زمانی شروع تا ۳۰ ژوئن ۲۰۲۳ انجام شد و برای به‌روزرسانی نتایج، جستجو تا ۱۹ دسامبر ۲۰۲۳ تمدید شد. برای تعیین اندازه اثر از تفاوت میانگین استاندارد شده و فاصله اطمینان ۹۵٪ استفاده شد.	تاریخ بازنگری: ۱۴۰۴/۰۹/۱۸
نتایج: در مجموع ۲۰ مطالعه شامل ۲۸ مداخله ورزشی و ۶۸۳ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ وارد فراتحلیل شدند. دامنه سنی و شاخص توده بدنی آزمودنی‌ها به ترتیب در بازه ۲۶ تا ۷۲ سال و ۲۳ تا ۳۲ کیلوگرم بر متر مربع بودند. نتایج نشان داد که تمرین ورزشی منجر به افزایش معنی‌دار FGF21 شد [p=۰/۰۰۱، CI: ۰/۷۷ الی ۲/۱۵]. تحلیل زیر گروهی بر اساس نوع تمرین نیز نشان داد که تمرین هوازی (SMD: ۲/۶۹، p=۰/۰۰۱) و مقاومتی (SMD: ۰/۰۰۲، p=۰/۰۰۲) منجر به افزایش معنی‌دار FGF-21 می‌شود.	تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۹/۲۵
نتیجه‌گیری: تمرینات هوازی و مقاومتی به‌طور معنی‌دار سطح FGF21 گردش خونی را در بیماران دیابتی نوع ۲ افزایش می‌دهند که این افزایش می‌تواند به بهبود مقاومت به انسولین کمک کند.	کلیدواژه‌ها: تمرین ورزشی، تمرین هوازی، تمرین مقاومتی، فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ (FGF21)، دیابت نوع ۲
	تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی تربت‌حیدریه محفوظ است.

مقدمه

به انسولین ترکیب بدنی می‌شود. با این حال، نتایج مطالعات در این زمینه متناقض گزارش شده است. از سویی دیگر، مطالعات فراتحلیل قبلی گزارش کرده‌اند که فعالیت ورزشی حاد ممکن است منجر به افزایش گذرا در FGF21 شود (۱۴). در مورد آثار تمرین ورزشی نیز، کاهش معنی‌دار این هپاتوکین در افراد با اختلالات متابولیکی در فراتحلیل قبلی گزارش شده است (۱۵، ۱۶). با این حال، مطالعه قبلی افراد با اختلالات متابولیکی مختلف مانند اضافه‌وزن و چاقی، دیابت و بیماری کبد چرب را در یک فراتحلیل قرار داده بود که میزان وخامت متابولیکی افراد از عوامل مؤثر در پاسخ FGF21 به تمرین ورزشی باشد. با توجه به وجود مطالعات اصیل کافی در بیماران دیابتی نوع ۲، هدف از فراتحلیل حاضر بررسی تأثیر تمرین ورزشی FGF21 در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد.

روش‌ها

نوع مطالعه. مطالعه حاضر از نوع مطالعات مرور نظام‌مند و فراتحلیل می‌باشد که بر اساس دستورالعمل‌های بیانیه موارد گزارشگری ترجیحی برای مرورهای سیستماتیک و متآنالیز (PRISMA) و کتابچه راهنمای بررسی‌های سیستماتیک مداخلات کاکرین انجام شده است.

منابع داده و روش جستجو. پایگاه‌های مطالعات الکترونیکی اصلی مانند PubMed، Scopus و Web of Science، مگیران، نورمگز و Google Scholar برای جستجو انتخاب شدند. جستجوی اولیه با استفاده از کلیدواژه‌های تمرین ورزشی، فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ و دیابت نوع ۲، از زمان شروع پایگاه‌ها تا تاریخ ۹ تیر ماه ۱۴۰۲ (۳۰ June 2023) انجام شد و سپس به منظور به‌روزرسانی نتایج، جستجو تا ۲۸ آذر ۱۴۰۲ (۱۹ December 2023) انجام شد. جستجو در پایگاه‌های مطالعاتی محدود به مطالعات انسانی، مقالات پژوهشی (اصیل) و همچنین زبان‌های انگلیسی و فارسی بود. کلیدواژه‌های به کار گرفته شده و نحوه جستجو برای استخراج مقالات انگلیسی به صورت زیر بود:

دیابت نوع ۲ یک بیماری سیستمیک است که با هیپرگلیسمی، هیپرلیپیدمی و مقاومت به انسولین مشخص می‌شود (۱). شیوع دیابت نوع ۲ در حال رسیدن به ابعاد همه‌گیری است، به طوری که تخمین زده می‌شود تعداد بیماران دیابت نوع ۲ تا سال ۲۰۳۰ به ۳۶۶ میلیون نفر افزایش یابد (۲، ۳). امروزه مشخص شده است که چندین پروتئین که به‌طور انحصاری یا عمدتاً توسط کبد ترشح می‌شوند، مستقیماً بر متابولیسم انرژی تأثیر می‌گذارند. این پروتئین‌های مشتق شده از کبد که به نام هپاتوکین‌ها شناخته می‌شوند و نقش مهمی در ارتقاء مقاومت به انسولین یا بهبود متغیرهای متابولیک دیابت نوع ۲ دارند (۴، ۵). یکی از این پروتئین‌ها فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ (FGF21) است که عمدتاً در بافت‌های متابولیکی مانند کبد و عضلات بیان می‌شود (۶). FGF21 عضوی از خانواده FGF است که به شدت در تنظیم هموستاز انرژی، متابولیسم گلوکز و لیپید و حساسیت به انسولین نقش دارد. از نظر فیزیولوژیکی، FGF21 به‌عنوان یک هورمون پاسخ‌دهنده به استرس ناشی از انواع استرس‌های سلولی مانند گرسنگی و همچنین سرما عمل می‌کند، که به نوبه خود سازگاری با محیط استرس را با ترویج گلوکونئوژنز، کتوژنز، و سازگاری گرمایی تسهیل می‌کند (۷-۹). القای سیستمیک FGF21 از چاقی جلوگیری می‌کند و هیپرگلیسمی و مقاومت به انسولین را کاهش می‌دهد (۶).

یکی از عوامل مؤثر در بروز بیماری‌های مزمن مانند دیابت نوع ۲، عدم فعالیت بدنی است، این در حالی است که تمرین ورزشی منظم می‌تواند منجر به پیشگیری از بروز بیماری دیابت نوع ۲ و همچنین بهبود آن شود (۱۰). به‌خوبی مشخص شده است که برخی از آثار مفید تمرینات ورزشی به‌واسطه تنظیم ترشح هپاتوکین‌ها صورت می‌گیرد (۱۱). یکی از مهم‌ترین هپاتوکین‌ها که در اثرات مفید تمرینات ورزشی نقش دارد FGF21 می‌باشد (۵، ۱۲، ۱۳). مطالعات انجام شده نشان داده‌اند که تمرین ورزشی به‌واسطه تنظیم این هپاتوکین منجر به بهبود مقاومت

¹ Fibroblast growth factor 21

PubMed	((("exercise training"[All Fields] OR "exercise"[All Fields] OR "training"[All Fields] OR "physical activity"[All Fields]) AND ("fibroblast growth factor 21"[All Fields] OR "FGF21"[All Fields] OR "FGF-21"[All Fields]) AND ("Type 2 diabetes"[All Fields] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes mellitus type 2"[All Fields])) AND ((humans[Filter]) AND (English[Filter] OR Persian[Filter]))
Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("exercise training" OR "exercise" OR " training" OR "physical activity") AND TITLE-ABS-KEY ("fibroblast growth factor 21" OR "FGF21" OR "FGF-21") AND TITLE-ABS-KEY ("Type 2 diabetes" OR "type 2 diabetes mellitus" OR "diabetes mellitus, type 2"))
Web of Science	((ALL=("exercise training" OR "exercise" OR " training" OR "physical activity")) AND ALL=("fibroblast growth factor 21" OR "FGF21" OR "FGF-21")) AND ALL=("Type 2 diabetes" OR "type 2 diabetes mellitus" OR "diabetes mellitus, type 2")

بیماران دیابت نوع ۲ بود. در مقابل معیارهای خروجی در تحقیق شامل مقالات غیرانسانی، غیر اصیل، مروری و فراتحلیل بود.

استخراج داده‌ها. اطلاعات زیر برای گزارش فراتحلیل حاضر استخراج شدند: الف) ویژگی تحقیق شامل؛ نوع مطالعه، تصادفی بودن گروه‌بندی‌ها و حجم نمونه، ب) ویژگی‌های آزمودنی شامل؛ سن و شاخص توده بدنی (BMI) ج) ویژگی‌های تمرین ورزشی شامل؛ نوع تمرین، طول تمرین، تعداد جلسات و شدت و مدت هر جلسه تمرین (که برای توصیف دقیق‌تر پروتکل‌های تمرینی و تجزیه و تحلیل اثرات آن‌ها استخراج شد) و د) مقادیر FGF21. به منظور محاسبه اندازه اثر، داده‌های میانگین و انحراف استاندارد برای هر دو گروه تمرین و کنترل در دو مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون و یا میانگین تغییرات (پس‌آزمون - پیش‌آزمون) و انحراف استاندارد مربوط به آن استخراج شد. به علاوه، در صورت نیاز داده‌های موردنظر از سایر داده‌ها مانند انحراف معیار، میانه و انحراف چارکی برآورد شدند. همچنین، در صورت نیاز داده‌های موردنظر از نمودار استخراج شدند. در مواردی که داده‌ها به صورت نمودار گزارش شده بودند، مقادیر عددی با استفاده از نرم‌افزار GetData استخراج شد. همچنین، برای مطالعاتی که نتایج به صورت میانه و بازه بین چارک‌ها (IQR) یا دامنه ارائه شده بود، تبدیل میانه به میانگین و IQR به انحراف معیار با استفاده از فرمول‌های مربوطه محاسبه شدند (۱۷-۱۹). در نهایت در صورت عدم دسترسی به داده‌های مورد نیاز، مکاتبه با

علاوه بر این، جستجوی دستی در منابع مقالات واجد شرایط نیز انجام شد. جستجو مقالات به صورت مستقل توسط دو نویسنده انجام شد.

معیارهای انتخاب مقاله. پس از انجام جستجو، تمامی مقالات فراخوان شده وارد نرم افزار endnote نسخه ۲۰ شده و پس از حذف مقالات تکراری، عناوین و چکیده‌ها غربالگری شدند. در ادامه، متن کامل مقالات بالقوه واجد شرایط برای تعیین ورود به فراتحلیل حاضر بررسی شدند. همه مقالات شناسایی شده به‌طور مستقل توسط محقق (پ ه) مورد ارزیابی قرار گرفتند و هرگونه اختلاف‌نظر با راهنمایی نویسندگان دیگر (م خ، ف ق) حل شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل موارد زیر بود: الف) مقالات چاپ شده در مجلات فارسی یا انگلیسی زبان؛ ب) پژوهش انسانی با آزمودنی‌های دیابت نوع ۲؛ ج) بررسی اثر تمرین در برابر گروه کنترل (بدون ورزش)، با طول مداخله بیشتر از ۲ هفته، د) اندازه‌گیری فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ در گردش خون (سرم یا پلاسما) ه) مداخله صرفاً شامل تمرین ورزشی بود و مطالعاتی که تنها به فعالیت بدنی عمومی یا تغییرات سبک زندگی پرداخته بودند، وارد مطالعه نشدند. در مورد نوع مطالعات، مطالعات تصادفی سازی شده و دارای گروه کنترل با گروه‌های موازی وارد تحقیق حاضر می‌شدند. در ارتباط با نوع، شدت، مدت و تواتر تمرین ورزشی محدودیتی وجود نداشت تا تمامی پروتکل‌های مختلف تمرین ورزشی (هوازی، مقاومتی، ترکیبی و غیره) شامل شوند. هدف از این انتخاب، بررسی اثرات کلی تمرین ورزشی بر سطح FGF-21 در

تحلیل بصری نمودار کیفی^۴ و همچنین از تست Egger به عنوان تعیین‌کننده ثانویه استفاده شد که سطح معنی‌داری برای این آزمون $p < 0.1$ در نظر گرفته شد. علاوه بر این، در صورت مشاهده سوگیری انتشار با تحلیل بصری فونل پلات، از روش trim and fill برای تصحیح اندازه اثر استفاده شد. تمام آزمون‌های آماری نیز با استفاده از نرم‌افزار CMA3^۵ تحلیل شدند.

نتایج

جستجو و شناسایی مطالعات. طبق جستجو در پایگاه اطلاعاتی، تعداد ۳۴ مقاله از PubMed، ۱۰۴ از Scopus و ۷۰ از Web of Science استخراج شده است. علاوه بر آن، با جستجو دستی در Google Scholar ۹ مطالعه و در بروزرسانی ۴ مقاله دیگر اضافه گردید. بعد از حذف مقالات ۱۶۸ مقاله باقی ماندند. پس از بررسی مقالات بر اساس عنوان و چکیده ۴۶ مقاله باقی ماندند که در نتیجه بررسی کامل متون ۲۴ مقاله حذف و تعداد ۲۲ مطالعه برای ورود به فراتحلیل حاضر انتخاب شدند. همچنین، دو مطالعه به دلیل عدم داشتن داده کافی از مطالعه خارج شدند. در مجموع، ۲۰ مطالعه شامل ۲۸ مداخله ورزشی وارد فراتحلیل شدند. همه این مطالعات وارد شده دارای گروه تمرین و کنترل می‌باشند که به صورت تصادفی به گروه‌ها تقسیم‌بندی شده بودند. همچنین چند مقاله دارای بیش از یک گروه تمرینی بوده است که به صورت جداگانه وارد فراتحلیل شده. اطلاعات کامل در جدول و نمودار ۱ ارائه شده است.

ویژگی آزمودنی‌ها: در مجموع، ۶۸۳ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ وارد فراتحلیل شدند. ۲۰ مقاله در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفته و تمام داده‌های آن‌ها استخراج شده است. ۱۰ مطالعه دارای آزمودنی زن، ۹ مطالعه دارای آزمودنی مرد و ۱ مطالعه دارای آزمودنی زن و مرد بود. دامنه سنی و شاخص توده بدنی این افراد به ترتیب در بازه ۲۶ تا ۷۲ سال و ۲۳ تا ۳۲ کیلوگرم بر متر مربع بودند. جزئیات کامل از اطلاعات آزمودنی‌ها در جدول ۱ قابل مشاهده است.

نویسنده مسئول مقالات انجام گرفت. استخراج داده‌ها توسط نویسنده (پ ه) استخراج شد و در صورت هرگونه اختلاف نظری با نویسندگان دیگر (م خ، ف ق) حل شد.

بررسی کیفیت مطالعات: برای ارزیابی کیفیت مطالعات در این پژوهش از چک لیست Pedro استفاده شده که شامل ۱۱ معیار می‌باشد. با توجه به ماهیت مداخلات ورزشی، دو معیار مربوط به کور کردن شرکت‌کنندگان و مداخله‌گر قابل اجرا نبودند و از ارزیابی کنار گذاشته شدند. بنابراین، کیفیت مطالعات بر اساس ۹ معیار باقی‌مانده سنجیده شد، به طوری که دامنه امتیاز صفر تا ۹ به ترتیب نشان‌دهنده کیفیت پایین تا کیفیت بالا برای هر مطالعه بود. معیارهای ارزیابی کننده در جدول ۲ ارائه شده است معیارهای ارزیابی کننده در جدول ۲ ارائه شده‌اند. ارزیابی کیفیت توسط دو نویسنده به صورت مستقل انجام شد و هرگونه اختلاف نظر با مشورت نویسنده سوم حل و فصل شد. استفاده از PEDro به دلیل کاربرد گسترده آن در مطالعات ورزشی معتبر است و قابلیت اطمینان مناسبی برای ارزیابی کیفیت RCT ها دارد (۲۰).

روش آماری: فراتحلیل حاضر به منظور بررسی تأثیر تمرین ورزشی در برابر کنترل بر FGF21 صورت گرفت. با توجه به گزارش مقدار این فاکتور با استفاده از واحدهای مختلف، اندازه اثر SMDs^۲ و فاصله اطمینان ۹۵ درصد (CI)^۳ با استفاده از روش اثر تصادفی محاسبه شد. تفسیر اندازه اثر بر اساس دستورالعمل کاکرین به ترتیب زیر بود: صفر تا ۰/۱۹ اندازه اثر خفیف، ۰/۲ تا ۰/۴۹ اندازه اثر کوچک، ۰/۵ تا ۰/۷۹ اندازه اثر متوسط و ۰/۸ و بزرگ‌تر از ۰/۸ اندازه اثر بزرگ بود (۲۱). از آزمون I² که دستورالعمل آن بر اساس کاکرین می‌باشد برای بررسی ناهمگونی (عدم تجانس) به صورت زیر انجام شد: کمتر از ۲۵ درصد، بیشتر از ۲۵ درصد، بیشتر از ۵۰ و بیشتر از ۷۵ درصد، به ترتیب نشان‌دهنده ناهمگونی خفیف، کم، متوسط و ناهمگونی بالا بود. به منظور سوگیری انتشاری از

⁴ Funnel plot

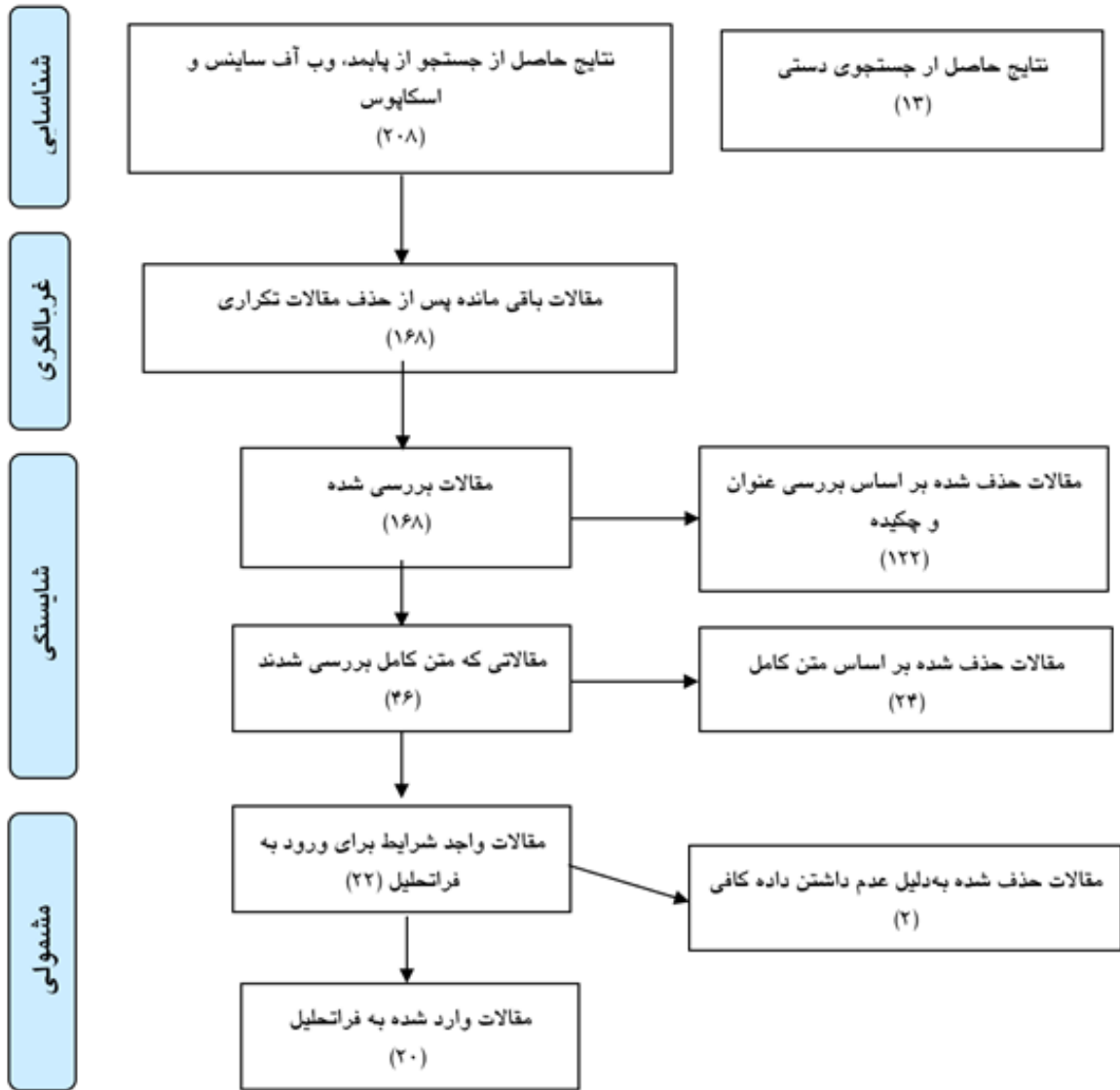
⁵ Comprehensive Meta-Analysis version 3

² Standardized mean differences

³ Confidence interval

از ۸ هفته استفاده کرده بودند. جلسات تمرین نیز اکثر سه روز در هفته بود و دو مطالعه از ۲ و ۵ روز در هفته استفاده کرده بودند. در جزئیات بیشتر در جدول ۱ قابل مشاهده است.

پروتکل‌های تمرین ورزشی: تحقیقات وارد شده به این فراتحلیل حاضر از تحقیقات وارد شده به این فراتحلیل حاضر از تمرین هوازی (۹)، مقاومتی (۷)، ترکیبی (۸) و تناوبی (۴) استفاده کرده بودند. طول دوره تمرین از ۸ تا ۲۴ هفته بود که اکثر مطالعات



نمودار ۱. فلوجارت انتخاب مطالعات

جدول ۱: ویژگی‌های آزمودنی‌ها و پروتکل تمرین

طول مداخله (جلسه در هفته)	توصیف مداخلات ورزشی و کنترل	شاخص توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	سن (سال)	ویژگی آزمودنی- ها	جنسیت (نمونه)	مطالعه (سال)
۸ هفته (۳)	تمرین ۱: هوازی، ۶۰ تا ۷۵ درصد ضربان قلب هدف تمرین ۲: مقاومتی، ۵۰ تا ۷۰ درصد یک تکرار بیشینه با ۱۰ تا ۱۶ تکرار کنترل: فعالیت عادی روزانه	تمرین ۱: $30/10 \pm 2/90$ تمرین ۲: $30/90 \pm 2/60$ کنترل: $30/20 \pm 2/00$	تمرین ۱: $51/00 \pm 8/0$ تمرین ۲: $51/00 \pm 8/0$ کنترل: $51/00 \pm 8/0$	دیابت کبد چرب غیرالکی	زن (۴۵)	Astinchap و همکاران، (۲۰۲۱) (۲۲)
۲۴ هفته (۲)	تمرین: هوازی، ۸۰ تا ۸۵ درصد ضربان قلب بیشینه کنترل: فعالیت عادی روزانه	تمرین: $30/40 \pm 3/40$ کنترل: $30/40 \pm 3/70$	تمرین: $50/60 \pm 7/0$ کنترل: $48/70 \pm 9/0$	دیابت	مرد (۲۱)	Andersen و همکاران، (۲۰۱۴) (۲۳)
۱۶ هفته (۳)	تمرین: ترکیبی، به مدت ۳۷ تا ۴۲، ۱ تا ۳ ست ۱۰ تا ۱۲ تکراری زیربیشینه و هوازی، به ۳۵ دقیقه با ۵۰ تا ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی کنترل: فاقد مداخله ورزشی	تمرین: $29/56 \pm 3/56$ کنترل: $29/36 \pm 3/32$	تمرین: $51/10 \pm 3/4$ کنترل: $52/41 \pm 4/4$	دیابت	مرد و زن (۳۴)	Bonfante و همکاران، (۲۰۲۲) (۲۴)
۱۰ هفته (۳)	تمرین ۱: تناوبی با شدت بالا، ۴ ست ۳۰ ثانیه با بیشتر شدت تمرین ۲: ترکیبی، هوازی ۵۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه و مقاومتی ۱ تا ۳ ست با ۱۰ تا ۱۵ تکرار با بیشترین وزنه ممکن کنترل: فعالیت عادی روزانه	تمرین ۱: $29/27 \pm 3/00$ تمرین ۲: $28/68 \pm 4/34$ کنترل: $30/12 \pm 3/52$	تمرین ۱: $55/36 \pm 5/4$ تمرین ۲: $54/14 \pm 5/3$ کنترل: $55/71 \pm 6/0$	دیابت	زن (۵۲)	Banitalebi و همکاران، (۲۰۱۸) (۲۵)
۱۲ هفته (۳)	تمرین: هوازی، شدت ۴۵ تا ۶۵ درصد ضربان قلب بیشینه کنترل: فعالیت عادی روزانه	تمرین: $31/00$ کنترل: $31/00$	تمرین: $43/00$ کنترل: $43/00$	دیابت	زن (۴۰)	Jamali و Gharakhanlou همکاران، (۲۰۲۱) (۲۶)
۱۲ هفته (۳)	تمرین: هوازی، ۶۰ تا ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه کنترل: فعالیت عادی روزانه	تمرین: $32/00 \pm 1/16$ کنترل: $31/00 \pm 1/48$	تمرین: $55/40 \pm 3/0$ کنترل: $54/93 \pm 2/9$	دیابت	زن (۴۴)	Dastah و همکاران، (۲۰۲۱) (۲۷)
۱۲ هفته (۳)	تمرین ۱: تناوبی با شدت بالا، ۴ دقیقه با شدت ۸۵ تا ۹۵ درصد ضربان قلب بیشینه با ۳ دقیقه ریکاوری فعال با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه تمرین ۲: هوازی شدت متوسط، ۵۰ تا ۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه کنترل: فاقد مداخله ورزشی	تمرین ۱: $30/00 \pm 1/40$ تمرین ۲: $29/30 \pm 1/90$ کنترل: $29/30 \pm 1/50$	تمرین ۱: $43/90 \pm 2/0$ تمرین ۲: $44/00 \pm 2/0$ کنترل: $44/70 \pm 3/0$	دیابت	مرد (۳۷)	Riahy، (۲۰۲۳) (۲۸)

ادامه جدول ۱: ویژگی‌های آزمودنی‌ها و پروتکل تمرین

۱۲ هفته (۳)	تمرین: مقاومتی، ۷۰ درصد یک تکرار بیشینه با ۳ ست و ۱۰ تکرار کنترل: فعالیت عادی روزانه	تمرین: ۲۵/۴۱±۳/۴۹ کنترل: ۲۶/۸۸±۳/۵۹	تمرین: ۷۲/۴۵±۶/۰ کنترل: ۷۲/۴۵±۶/۰	دیابت	مرد (۲۰)	Shabkhiz و همکاران، (۲۰۲۰) (۲۹)
۱۲ هفته (۳)	تمرین ۱: مقاومتی شدت متوسط، ت ۶۰ تا ۶۵ درصد یک تکرار بیشینه در ۳ ست با ۱۲ تکرار تمرین ۲: مقاومتی شدت بالا، ۸۰ تا ۸۵ درصد یک تکرار بیشینه در ۴ ست با ۷ تکرار کنترل: فاقد مداخله ورزشی	تمرین ۱: ۲۶/۶۶±۲/۲۷ تمرین ۲: ۲۷/۲۱±۲/۲۶ کنترل: ۲۷/۹۵±۲/۴۱	تمرین ۱: ۵۲/۱۰±۶/۱ تمرین ۲: ۴۷/۰۸±۷/۷ کنترل: ۵۰/۶۰±۵/۸	دیابت	مرد (۳۲)	Saydi و همکاران، (۲۰۱۹) (۳۰)
۸ هفته (۳)	تمرین: تناوبی با شدت بالا، ۴ دقیقه با شدت ۸۰ تا ۸۵ درصد ضربان قلب بیشینه با ۳ دقیقه ریکاوری فعال با شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه کنترل: فعالیت عادی روزانه	تمرین: ۲۷/۱۴±۱/۳۱ کنترل: ۲۷/۰۵±۲/۰۱	تمرین: ۵۵/۴۰±۳/۰ کنترل: ۵۵/۲۰±۳/۰	دیابت	زن (۲۰)	Alizadeh و همکاران، (۲۰۱۹) (۳۱)
۸ هفته (۳)	تمرین ۱: هوازی، ۴۵ تا ۶۵ درصد ضربان قلب بیشینه تمرین ۲: مقاومتی، ۴۰ تا ۵۰ درصد یک تکرار بیشینه کنترل: فعالیت عادی روزانه	تمرین ۱: ۳۰/۷۱±۳/۴۴ تمرین ۲: ۲۹/۷۶±۳/۸۴ کنترل: ۲۹/۳۷±۴/۵۵	تمرین ۱: ۵۰/۸۳±۶/۹ تمرین ۲: ۵۳/۲۸±۱/۷ کنترل: ۵۰/۱۷±۵/۴	دیابت	زن (۴۲)	Farzanegi (۲۰۱۶) (۳۲)
۸ هفته (۳)	تمرین: مقاومتی، ۵۰ تا ۷۰ درصد یک تکرار بیشینه با ۱۰ تا ۱۶ تکرار کنترل: فعالیت عادی روزانه	تمرین: ۳۰/۹۰±۳/۶۰ کنترل: ۳۰/۲۰±۳/۱۰	تمرین: ۴۸/۰۰±۸/۰ کنترل: ۴۸/۰۰±۸/۰	دیابت کبد چرب غیر الکی	زن (۳۰)	Fereidoonfar و همکاران، (۲۰۲۰) (۳۳)
۱۲ هفته (۹)	تمرین: ترکیبی، هوازی ۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه و مقاومتی ۶۰ تا ۷۰ درصد یک تکرار بیشینه کنترل: فعالیت عادی روزانه	تمرین: ۲۷/۳۰±۲/۵۶ کنترل: ۲۷/۳۰±۲/۵۶	تمرین: ۲۶/۳۹±۲/۸ کنترل: ۲۶/۳۹±۲/۸	دیابت	مرد (۴۴)	Fallah و همکاران، (۲۰۲۲) (۳۴)
۸ هفته (۳)	تمرین: ترکیبی، هوازی ۵۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه مقاومتی ۴۰ تا ۷۰ درصد یک تکرار بیشینه و تکرار ۸ تا ۱۲ کنترل: فعالیت عادی روزانه	تمرین: ۲۴/۱۰±۰/۸۹ کنترل: ۲۳/۶۶±۰/۶۷	تمرین: ۶۶/۵۰±۱/۱ کنترل: ۶۷/۸۷±۱/۵	دیابت	مرد (۱۶)	Ghiyami و همکاران، (۲۰۲۳) (۳۵)

ادامه جدول ۱: ویژگی‌های آزمودنی‌ها و پروتکل تمرین

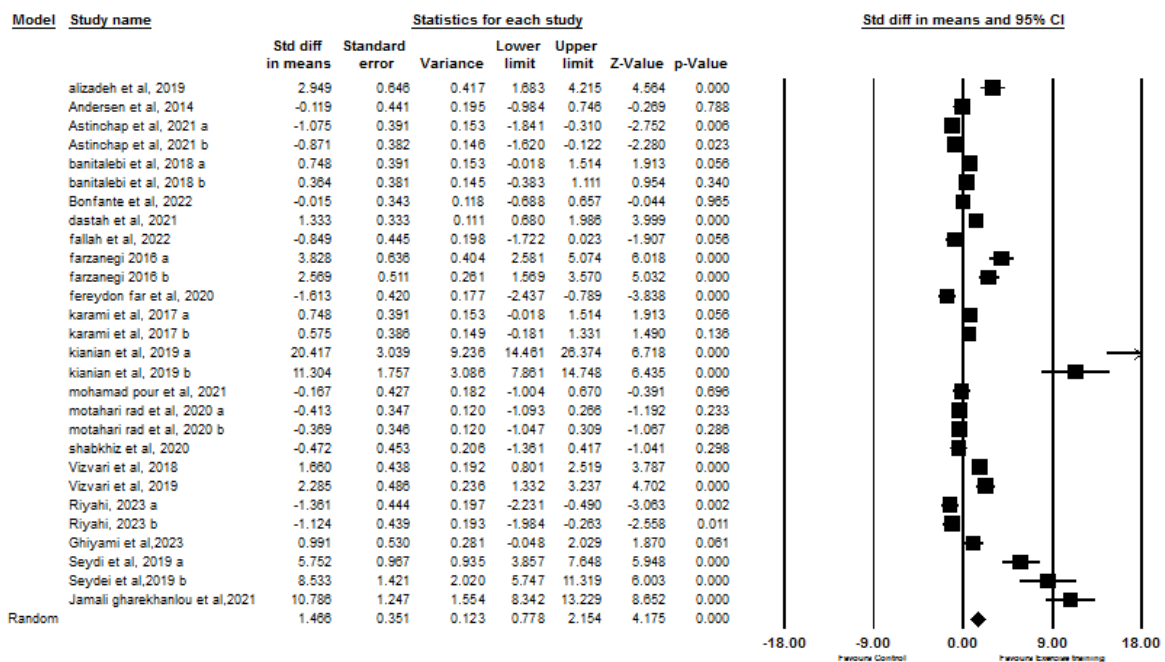
۸ هفته (۳)	تمرین ۱: تناوبی با شدت بالا، ۴ تا ۱۰ تکرار ۳۰ ثانیه تمرین ۲: ترکیبی، ۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه و مقاومتی ۷۰ درصد یک تکرار بیشینه کنترل: فعالیت عادی روزانه	تمرین ۱: $29/07 \pm 2/77$ تمرین ۲: $29/85 \pm 2/97$ کنترل: $29/70 \pm 4/17$	۶۰-۴۵	دیابت	زن (۴۲)	Karami و همکاران، (۲۰۱۷) (۳۶)
۸ هفته (۳)	تمرین ۱: مقاومتی، ۳ ست با ۱۰ تکرار تمرین ۲: هوازی، ۶۵ تا ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه کنترل: فعالیت عادی روزانه	تمرین ۱: $31/20 \pm 1/20$ تمرین ۲: $32/40 \pm 3/30$ کنترل: $32/60 \pm 2/90$	تمرین ۱: $02/40 \pm 1/0$ تمرین ۲: $02/40 \pm 1/0$ کنترل: $03/00 \pm 1/0$	دیابت	مرد (۳۴)	Keihanian و همکاران، (۲۰۱۹) (۳۷)
۱۲ هفته (۳)	تمرین: ترکیبی، هوازی ۶۰-۸۰ درصد قلب بیشینه مقاومتی ۵۰ تا ۵۵ یک تکرار بیشینه با ۲-۳ ست با ۸ تا ۱۲ تکرار کنترل: فعالیت عادی روزانه	تمرین: $28/40 \pm 2/60$ کنترل: $26/40 \pm 2/90$	تمرین: $35/00 \pm 3/0$ کنترل: $33/00 \pm 4/0$	دیابت	مرد (۲۲)	Mohammadpour و همکاران، (۲۰۲۱) (۳۸)
۱۲ هفته (۳)	تمرین ۱: ترکیبی، هوازی ۷۵ تا ۹۵ درصد ضربان قلب بیشینه و فعالیت ریکاوری با شدت ۴۰ تا ۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه و مقاومتی ۴۰ تا ۸۰ درصد تکرار بیشینه با ۳ ست و تکرار ۸ تا ۱۸ تمرین ۲: ترکیبی، مقاومتی ۴۰ تا ۸۰ درصد تکرار بیشینه با ۳ ست و تکرار ۸ تا ۱۸ و هوازی ۷۵ تا ۹۵ درصد ضربان قلب بیشینه و فعالیت ریکاوری با شدت ۴۰ تا ۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه کنترل: فعالیت عادی روزانه	تمرین ۱: $29/60 \pm 1/70$ تمرین ۲: $29/50 \pm 1/30$ کنترل: $29/10 \pm 1/30$	تمرین ۱: $43/90 \pm 2/0$ تمرین ۲: $44/00 \pm 2/0$ کنترل: $44/70 \pm 3/0$	دیابت	مرد (۵۱)	Motahari Rad و همکاران، (۲۰۲۰) (۳۹)
۸ هفته (۳)	تمرین: هوازی، ۷۰ تا ۸۰ درصد ضربان قلب بیشینه کنترل: فعالیت عادی روزانه	تمرین: $28/18 \pm 1/32$ کنترل: $28/53 \pm 1/62$	تمرین: $44/29 \pm 2/8$ کنترل: $44/29 \pm 2/8$	دیابت	زن (۲۸)	Vizvari و همکاران، (۲۰۱۸) (۴۰)
۸ هفته (۵)	تمرین: هوازی، ۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه کنترل: فعالیت عادی روزانه	ندارد	۵۰-۴۰	دیابت	زن (۲۸)	Vizvari و همکاران، (۲۰۱۹) (۴۱)

فرا تحلیل

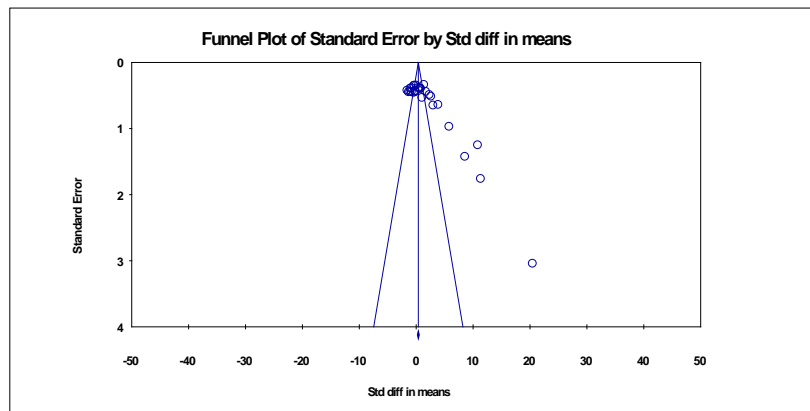
در مجموع ۲۰ مطالعه شامل ۲۸ مداخله ورزشی برای بررسی اثر تمرین ورزشی بر مقادیر گردش خونی FGF21 در بیماران دیابتی نوع ۲ وارد فراتحلیل شدند. از مجموع ۲۰ مطالعه‌ی بررسی شده، ۱۵ مطالعه نشان دادند که تمرینات ورزشی با شدت‌های مختلف منجر به بهبود شرایط دیابتی از طریق تنظیم FGF21 شده‌اند. همچنین، نتایج تحلیل داده‌ها نشان می‌دهد که تمرین ورزشی منجر به افزایش معنی‌دار FGF21 در بیماران دیابتی نوع ۲ می‌شود [p=۰/۰۰۱، (۲/۱۵ الی ۰/۷۷) CI: SMD: ۱/۴۶]. (نمودار ۲). بررسی ناهمگونی با استفاده از آزمون I² نشان داد که ناهمگونی بالا و معنی‌داری وجود دارد (۰/۰۰۱، p=۰/۰۰۱). بررسی سوگیری انتشار با استفاده از تحلیل بصری نمودار کیفی نشان دهنده سوگیری انتشار بود که نتایج آزمون Egger نیز آن را تأیید کرد (p=۰/۰۰۱). برای شناسایی منابع ناهمگونی بالا، تحلیل‌های زیرگروهی انجام شد. تحلیل زیرگروهی بر اساس نوع تمرین نیز نشان داد که تمرین هوازی (SMD: ۲/۶۹، P=۰/۰۰۲) و مقاومتی (SMD: ۲/۹۴، P=۰/۰۰۲) منجر به افزایش معنی‌دار FGF-21 شدند، در حالی که تمرین ترکیبی (SMD: -۰/۰۱، P=۰/۹۲) و HIIT (SMD: -۰/۷۳، P=۰/۵۰) اثر معنی‌داری نداشتند. همچنین، تحلیل زیرگروهی بر اساس BMI نشان داد که افراد دارای اضافه وزن (SMD: ۰/۷۴، P=۰/۰۰۲) و افراد چاق (SMD: ۳/۵۱، P=۰/۰۰۱) منجر به افزایش معنی‌دار FGF-21 می‌شود. همچنین، تحلیل زیرگروهی بر اساس سن نشان داد که افراد بالای ۵۰ سال (SMD: ۱/۸۳، P=۰/۰۰۱) منجر به افزایش معنی‌دار FGF-21 می‌شود. با این حال، در افراد زیر ۵۰ سال (SMD: ۰/۹۸، P=۰/۰۷) اثر معنی‌داری نداشت. همچنین، تحلیل زیرگروهی بر اساس جنسیت نشان داد که زنان (SMD: ۱/۴۹، P=۰/۰۰۱) و مردان (SMD: ۱/۶۸، P=۰/۰۰۴) منجر به افزایش معنی‌دار FGF-21 می‌شود. با این حال، در گروهی که شامل هر دو جنس زن و مرد بود (SMD: -۰/۰۱۵، P=۰/۹۶) معنی‌دار نبود. تحلیل زیرگروهی بر اساس نوع نمونه نشان داد که در مطالعاتی

که FGF-21 در سرم اندازه‌گیری شده بود، اثر تمرین ورزشی معنادار بود (SMD: ۱/۵۴، P=۰/۰۰۱)، در حالی که در مطالعاتی که FGF-21 در پلازما اندازه‌گیری شده بود، اثر معنی‌داری مشاهده نشد (SMD: -۰/۱۲، P=۰/۷۸) با توجه به اینکه این زیرگروه تنها شامل یک مطالعه بود. بررسی بر اساس روش اندازه‌گیری نیز نشان داد که در مطالعاتی که از روش ELISA سنتی استفاده شده بود، اثر تمرین بر FGF-21 معنادار بود (SMD: ۱/۵۴، P=۰/۰۰۱)، در حالی که در مطالعه‌ای که از کیت alphaLISA استفاده کرده بود، اثر معنی‌داری مشاهده نشد؛ این زیرگروه نیز تنها شامل یک مطالعه بود. بنابراین نتایج باید با احتیاط تفسیر شوند. تحلیل زیرگروهی طول مدت مداخله نشان داد که مداخلات ≥ 8 هفته (SMD: ۲/۱۰، P=۰/۰۰۱) و بیشتر از ۸ هفته (SMD: ۰/۹۹، P=۰/۰۰۱) منجر به افزایش معنی‌دار FGF-21 شد.

همچنین، تحلیل حساسیت leave-one-out نشان داد که هیچ مطالعه‌ای به تنهایی جهت کلی اثر را تغییر نمی‌دهد. بررسی سوگیری انتشار با آزمون Egger نشان داد که احتمال وجود سوگیری انتشار وجود دارد (P=۰/۰۰۱). برای بررسی بصری، Funnel Plot رسم شد و نامتقارنی آن نیز نشان‌دهنده وجود small-study effects بود (شکل ۳). به منظور تعدیل اثر سوگیری انتشار، روش Trim-and-Fill اعمال شد. پس از اعمال این روش، ۳ مطالعه فرضی اضافه شد و اندازه اثر تعدیل‌شده برابر با (CI 95%: 1.183-2.799) 1.991 به دست آمد. این نتایج نشان می‌دهد که اثر تمرین ورزشی بر FGF21 همچنان معنی‌دار است، اگرچه ممکن است اندازه اثر واقعی کمی کمتر از مقدار گزارش‌شده در تحلیل اصلی باشد. بر اساس مدل اثرات تصادفی و مقدار $\tau^2 = 1/73$ ، بازه پیش‌بینی ۹۵٪ برای مطالعات آینده محاسبه شد (PI 95% = -1.93 تا ۴.۸۶) که نشان می‌دهد اثر واقعی تمرین بر FGF21 در مطالعات جدید می‌تواند بسیار متفاوت باشد و اهمیت تفسیر محتاطانه اندازه اثر را تأکید می‌کند.



نمودار ۲. نمودار انباشت مربوط به اثر تمرین ورزشی بر FGF21



نمودار ۳. نمودار قیفی (Funnel Plot) مربوط به ارزیابی سوگیری انتشار در اثر تمرین ورزشی بر FGF21

۲ بود. نتایج نشان داد که تمرینات ورزشی، به ویژه تمرینات هوازی و مقاومتی، منجر به افزایش معنی دار FGF21 می شوند، در حالی که تمرین ترکیبی و HIIT اثر معنی داری نشان ندادند. این یافته ها نشان می دهد که پاسخ FGF21 نسبت به نوع تمرین حساس است و سازوکارهای فیزیولوژیک متفاوتی می تواند این اختلاف پاسخها را توضیح دهد.

کیفیت مطالعات. بررسی کیفیت مطالعات نشان داد که کیفیت مطالعات در محدوده ۵ تا ۹ بودند. جدول کیفیت مطالعات در جدول ۲ ارائه شده است.
بحث
 هدف از فراتحلیل حاضر، بررسی تأثیر انواع تمرینات ورزشی بر سطوح گردش خونی FGF21 در بیماران مبتلا به دیابت نوع

جدول ۲: ارزیابی کیفیت مطالعات مورد بررسی در تحقیق

مطالعه و سال	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹
	معیار ورودی	تصادفی بودن	پنهان بودن تصادفی	یکسان سازی پیش آزمون	ارزیابی کور داده ها	خروج کمتر از ۱۵ درصد شرکت کنندگان	تحلیل با قصد درمان	تحلیل بین گروهی	وجود گزارش معناداری آماری
آستین چپ و همکاران، (۲۰۲۱)	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✓	✓
آندرسون و همکاران، (۲۰۱۴)	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
بونفانته و همکاران، (۲۰۲۲)	✓	✓	✗	?	✗	✓	✗	✓	✓
بنی طالبی و همکاران، (۲۰۱۸)	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✗	✓	✓
جمالی قرخانلو و همکاران، (۲۰۲۱)	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✗	?	?
داستاه و همکاران، (۲۰۲۱)	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✓	✓
ریاحی، (۲۰۲۲)	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✗	?	?
شبخیز و همکاران، (۲۰۲۰)	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✓	✓
صیدی و همکاران، (۲۰۱۹)	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✗	?	?
علی زاده و همکاران، (۲۰۱۹)	✓	✗	✗	✓	✗	✓	✗	✓	✓
فرزانی (۲۰۱۶)	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✓	✓
فریدون فرا و همکاران، (۲۰۲۳)	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
فلاح و همکاران، (۲۰۲۲)	✓	✓	✗	?	✗	✓	✗	✓	✓
قیامی تکلیبی و همکاران، (۲۰۲۳)	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✗	?	?
کرمی و همکاران، (۲۰۱۷)	✓	✓	✗	?	✗	✗	✗	✓	✓
کیانیان و همکاران، (۲۰۱۹)	✓	✓	✗	?	✗	✓	✗	✓	✓
محمدپور و همکاران، (۲۰۲۱)	✓	✓	✗	?	✗	✓	✗	✓	✓
مطهری راد و همکاران، (۲۰۲۰)	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✗	✓	✓
ویزوری و همکاران، (۲۰۱۸)	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✓	✓
ویزوری و همکاران، (۲۰۱۹)	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✓	✓

باین حال، باید توجه داشت که سطوح پایه FGF21 در بیماران دیابتی معمولاً افزایش یافته است، که ممکن است نشان دهنده "مقاومت به FGF21" باشد، مشابه سایر هورمون‌ها مانند انسولین و لپتین (۴۶). بنابراین، در برخی مطالعات کاهش این هورمون پس از تمرینات ورزشی گزارش شده و این پدیده بهبود حساسیت به FGF21 را منعکس می‌کند (۲۹). این تناقض در ادبیات می‌تواند ناشی از تفاوت در نوع و شدت تمرین، وضعیت متابولیکی، مقاومت انسولینی و سطوح پایه FGF21 باشد، عواملی که در مطالعات گوناگون بسیار متغیر بوده‌اند. با این وجود، ناهمگونی بسیار بالای بین مطالعات $I^2 \approx 93$ ٪) نشان می‌دهد که پاسخ FGF21 به تمرینات ورزشی در

نتایج مطالعه حاضر با مطالعات پیشین همخوانی دارد که گزارش کرده‌اند FGF21 در تنظیم متابولیسم گلوکز، لیپید و حساسیت به انسولین نقش کلیدی دارد و تمرین ورزشی یکی از محرک‌های افزایش آن است (۴۲-۴۵). FGF21 عمدتاً در کبد بیان می‌شود و یک تنظیم‌کننده قدرتمند هموستاز انرژی محسوب می‌شود. برخی مطالعات نشان داده‌اند که تمرین ورزشی از طریق فعال‌سازی مسیرهایی مانند AMPK و PPAR α منجر به افزایش ترشح FGF21 می‌شود (۴۲، ۴۳). از نظر بالینی، افزایش FGF21 در بیماران دیابتی نوع ۲ می‌تواند نقش حفاظتی در بهبود مقاومت به انسولین و کاهش التهاب متابولیک داشته باشد (۴۶).

و مقاومت به انسولین، تنظیم گلوکز و متابولیسم لیپید را در چاقی بهبود می‌بخشد (۵).

همچنین، تحلیل زیرگروهی بر اساس سن نشان داد که پاسخ FGF21 به تمرینات در افراد بالای ۵۰ سال معنی‌دار است، در حالی‌که در افراد زیر ۵۰ سال این تغییر معنی‌دار نبود. یکی از دلایل ممکن برای این تفاوت، سطوح پایه بالاتر FGF21 در افراد مسن است، چرا که مطالعات FGF21 را به عنوان یک هورمون ضدپیری معرفی کرده‌اند و نشان داده‌اند که سطح آن در گردش خون با افزایش سن در جوانان و انسان‌ها افزایش می‌یابد (۴۹، ۵۰). همچنین، با افزایش سن، مقاومت به انسولین نیز افزایش یافته و کارایی متابولیک کاهش می‌یابد، که ممکن است باعث شود افراد مسن پاسخ قوی‌تری به تمرینات ورزشی از نظر افزایش FGF21 نشان دهند (۴۸). از سوی دیگر، تفاوت در نوع تمرین، شدت یا مدت‌زمان مداخله ورزشی در گروه‌های سنی مختلف می‌تواند بر نتایج تأثیر گذاشته باشد. با این حال، با توجه به محدودیت تعداد مطالعات، هنوز تحلیل‌های کافی برای بررسی دقیق پاسخ‌های وابسته به سن FGF21 به تمرین وجود ندارد. همچنین، یافته‌های تحلیل زیرگروهی بر اساس جنسیت نیز حاکی از آن است که هم مردان و هم زنان به طور معنی‌داری به تمرینات ورزشی پاسخ داده و افزایش FGF21 را تجربه کرده‌اند. این موضوع می‌تواند نشان‌دهنده اثربخشی عمومی ورزش در بهبود نشانگرهای متابولیکی بدون تفاوت جنسیتی باشد. با این حال، در مطالعه‌ای که شرکت‌کنندگان ترکیبی از زنان و مردان بودند، افزایش FGF21 معنی‌دار نبود. از آنجا که تنها یک مطالعه در این زیرگروه قرار داشت، نمی‌توان در مورد نتایج آن قضاوت قطعی کرد و این یافته می‌تواند ناشی از طراحی مطالعه، نسبت جنسیتی نامتوازن، یا عوامل مداخله‌گر دیگر باشد. بنابراین، مطالعات آینده باید در طراحی خود به جنسیت به عنوان یک متغیر مؤثر توجه بیشتری نشان دهند و تحلیل‌های جنسیتی مجزایی ارائه کنند. همچنین، در تحلیل زیرگروهی مربوط به روش اندازه‌گیری FGF21، تفاوت قابل‌توجهی بین مطالعات مبتنی بر سرم و مطالعاتی که از

جمعیت‌های مختلف تحت تأثیر عوامل متعددی قرار دارد. تحلیل‌های زیرگروهی ما نشان داد که تفاوت در نوع تمرین (هوازی، مقاومتی، ترکیبی، HIIT)، ویژگی‌های شرکت‌کنندگان (BMI، سن، جنسیت)، روش اندازه‌گیری (سرم/پلاسما، نوع کیت) و طول مدت مداخله نقش مهمی در این ناهمگونی دارد. تحلیل زیرگروهی ما بر اساس نوع تمرین نشان داد که تمرینات هوازی و مقاومتی اثرات مثبت و معنی‌داری بر افزایش FGF21 دارند، در حالی‌که تمرینات ترکیبی و HIIT چنین اثری نداشتند. این تفاوت می‌تواند ناشی از چند عامل باشد: اول، پروتکل‌های تمرینی هوازی و مقاومتی معمولاً دارای شدت متوسط و بار متابولیکی پیوسته هستند که محور AMPK-PPAR α را به‌طور مؤثر تحریک می‌کند، در حالی‌که تمرینات HIIT و ترکیبی به دلیل شدت بالا، مدت کوتاه، یا تنوع طراحی پروتکل‌ها ممکن است پاسخ هورمونی ناپایدار یا کمتر قابل پیش‌بینی ایجاد کنند. دوم، ناهمگونی بالای مطالعات واردشده و تفاوت‌های بین جمعیت‌ها و ویژگی‌های متابولیکی شرکت‌کنندگان می‌تواند حساسیت فراتحلیل برای شناسایی اثر واقعی HIIT و ترکیبی را کاهش دهد. به عبارت دیگر، نبود اثر معنی‌دار برای HIIT و ترکیبی ممکن است به کمبود مطالعات کافی یا پراکندگی اثرات در مطالعات موجود مربوط باشد و لزوماً نشان‌دهنده عدم اثر واقعی این نوع تمرین‌ها نیست. همچنین، نتایج تحلیل زیرگروهی بر اساس BMI نشان داد که تمرینات ورزشی منجر به افزایش معنادار FGF21 در هر دو گروه افراد دارای اضافه‌وزن و چاق می‌شود. این یافته‌ها با توجه به اینکه چاقی یکی از عوامل کلیدی در بروز مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ است، اهمیت ویژه‌ای دارند. از آنجایی که FGF21 یک عامل هورمونی است که نقش مهمی در تنظیم متابولیسم چربی و گلوکز ایفا می‌کند (۴۷)، افزایش آن در پاسخ به تمرینات در افراد با BMI بالا می‌تواند نشان‌دهنده اثر محافظتی ورزش در بهبود وضعیت متابولیکی این بیماران باشد (۵، ۴۸). تمرینات ورزشی از طریق فعال‌سازی PPAR γ باعث بیان گیرنده‌های FGF21 در بافت چربی می‌شود و در نتیجه بافت‌ها را به FGF21 حساس می‌کند

یکی از یافته‌های برجسته مطالعه ما ناهمگونی بسیار بالا ($I^2=93\%$) بود که نشان‌دهنده تنوع قابل توجه در نتایج مطالعات است. علاوه بر این، بازه (Prediction Interval) از 1.93- تا 4.86 (نشان داد که اگرچه اندازه اثر کلی مثبت است، اما اثر واقعی در مطالعات آینده ممکن است طیف وسیعی داشته باشد، از مقادیر منفی تا افزایش‌های چشمگیر. این موضوع نشان می‌دهد که اثر تمرین بر FGF21 یک پاسخ یکنواخت نیست و تحت تأثیر عوامل متعددی مانند نوع تمرین، شدت، مدت، وضعیت متابولیک و سطح پایه FGF21 قرار دارد. چنین بازه گسترده‌ای اهمیت انجام مطالعات بیشتر و طراحی پروتکل‌های استانداردتر را برجسته می‌کند.

همچنین، وجود سوگیری انتشار بر اساس آزمون Egger و نمودار کیفی تأیید شد. با این حال، روش Trim-and-Fill نشان داد که حتی پس از افزودن مطالعات فرضی گم‌شده، اندازه اثر همچنان معنی‌دار و نسبتاً بزرگ باقی می‌ماند. بنابراین، اگرچه سوگیری انتشار ممکن است بخشی از افزایش اندازه اثر را توضیح دهد، اما اثر واقعی تمرین بر FGF21 همچنان قابل استناد است.

مطالعه حاضر چندین محدودیت دارد. نخست، پروتکل‌های تمرینی از نظر نوع، شدت و مدت بسیار متفاوت بودند و همین امر ناهمگونی را افزایش داد. دوم، تعداد مطالعات در برخی زیرگروه‌ها (HIIT، جنسیت مختلط، نوع نمونه، روش اندازه‌گیری) بسیار محدود بود و مانع نتیجه‌گیری قطعی شد. سوم، تفاوت‌های متابولیکی شرکت‌کنندگان از جمله BMI، مقاومت به انسولین و سطوح پایه FGF21 می‌تواند بر پاسخ‌ها تأثیر گذاشته باشد (۵۱). چهارم، به دلیل تنوع بالای پروتکل‌های تمرینی (هوایی، مقاومتی، HIIT و ترکیبی) و تفاوت در نحوه تعریف و گزارش شدت تمرین در این مطالعات، امکان استخراج یک شاخص همگن شدت و انجام تحلیل زیرگروهی شدت وجود نداشت. این ناهمگونی روش‌شناختی احتمالاً بخشی از ناهمگونی مشاهده‌شده در نتایج را توضیح می‌دهد. از طرفی به دلیل تعداد

پلازما استفاده کرده بودند مشاهده شد. با اینکه تقریباً تمام مطالعات وارد شده FGF21 را در سرم اندازه‌گیری کرده بودند و تنها یک مطالعه از پلازما استفاده کرده بودند، همین تمایز محدود نیز می‌تواند به ایجاد بخشی از ناهمگونی کمک کند. تفاوت‌های شناخته‌شده بین سرم و پلازما از جمله فرآیند لخته‌سازی در سرم که ممکن است باعث آزادسازی یا تغییر غلظت برخی پروتئین‌ها شود، و حضور ضدانعقادها در پلازما که می‌تواند پایداری یا بازیابی مولکول را تحت تأثیر قرار دهد، در مطالعات آدیپوکاین‌ها و هورمون‌های متابولیک پیش‌تر مطرح شده است و می‌تواند به اختلاف در اندازه اثر منجر شود. علاوه بر این، اگرچه نوع کیت الیزا در تقریباً همه مطالعات یکسان بود و تنها یک مطالعه از کیت متفاوت استفاده کرده بود، اختلافات جزئی در حساسیت آنتی‌بادی، استانداردهای کالیبراسیون و حد تشخیص بین کیت‌ها ممکن است تفاوت‌های کوچکی در مقادیر اندازه‌گیری شده ایجاد کند. بنابراین، با وجود اینکه روش نمونه‌گیری و نوع کیت احتمالاً علت اصلی ناهمگونی بالا نیستند، اما همین تفاوت‌های محدود آزمایشگاهی می‌توانند بخشی از پراکندگی مشاهده‌شده را توضیح دهند و ضرورت استانداردسازی بیشتر روش‌های اندازه‌گیری FGF21 در مطالعات آینده را برجسته می‌کنند. تحلیل زیرگروهی طول مدت مداخله نشان داد که مداخلات ≥ 8 هفته و > 8 هفته هر دو باعث افزایش معنی‌دار FGF21 می‌شوند، که نشان می‌دهد حتی دوره‌های نسبتاً کوتاه تمرین نیز می‌توانند پاسخ هورمونی مثبت ایجاد کنند. با این حال، تفاوت مقادیر SMD بین کوتاه‌مدت و بلندمدت نشان‌دهنده احتمال وجود اثر جمعی و افزایش پاسخ با طول مدت مداخله است. این یافته با مکانیسم‌های شناخته‌شده فیزیولوژیک مطابقت دارد، زیرا تمرینات مداوم باعث فعال‌سازی مسیرهای AMPK-PPAR α و افزایش ترشح FGF21 می‌شوند و این فرآیند با گذر زمان تقویت می‌شود. بنابراین، طول مدت مداخله یکی از عوامل مهم تعیین‌کننده شدت پاسخ FGF21 به تمرینات ورزشی است، هرچند سایر عوامل مانند نوع تمرین، شدت و ویژگی‌های شرکت‌کنندگان نیز نقش تعدیل‌کننده دارند.

بالینی با طراحی استانداردتر، مدت کافی، شدت تمرین مشخص و روش‌های یکسان اندازه‌گیری FGF21 ضروری است.

تشکر و قدردانی

این پژوهش بخشی از رساله دکتری تخصصی در رشته روانشناسی تربیتی و دارای کد اخلاق IR.IAU.BIRJAND.REC.1402.037 علمی دانشگاه آزاد اسلامی بیرجند می باشد. نویسندگان مقاله، از تمام نوجوانان دختر دارای علائم اضطرابی که همکاری کاملی جهت اجرای پژوهش داشتند، کمال تشکر و قدردانی را به عمل می آورند.

تضاد منافع

در این پژوهش هیچ‌گونه تعارض منافی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

مشارکت نویسندگان:

- (۱) مفهوم‌پردازی و طراحی مطالعه، یا جمع‌آوری داده‌ها، یا تجزیه و تحلیل و تفسیر داده‌ها: همه نویسندگان
- (۲) تهیه پیش‌نویس مقاله یا بازبینی آن جهت تدوین محتوای اندیشمندانه: همه نویسندگان
- (۳) تأیید نهایی دست‌نوشته پیش از ارسال به مجله: موسی خلفی

محدود مطالعات در انواع تمرینات ورزشی امکان بررسی دقیق‌تر فراهم نبود.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مرور نظام‌مند و فراتحلیل نشان داد که تمرینات ورزشی به‌طور کلی موجب افزایش معنی‌دار سطوح گردش خونی FGF21 در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود. این اثر در زیرگروه‌های مختلف، از جمله تمرینات هوازی و مقاومتی، افراد دارای اضافه‌وزن یا چاق و همچنین زنان و مردان، پایدار باقی ماند و نشان می‌دهد که پاسخ FGF21 نسبت به تمرین، یک سازوکار بالقوه مهم در بهبود متابولیک بیماران دیابتی است. با این حال، در پروتکل‌های تمرین ترکیبی، HIIT و در مطالعاتی که نمونه پلاسما یا کیت آزمایشگاهی متفاوت استفاده کرده بودند، اثر معنی‌دار مشاهده نشد؛ هرچند این نتایج به دلیل تعداد بسیار محدود مطالعات در این زیرگروه‌ها باید با احتیاط تفسیر شود. علی‌رغم اثر معنادار کلی، ناهمگونی بین مطالعه‌ای بالا بود که احتمالاً ناشی از تفاوت در نوع تمرین، مدت، شرایط بالینی آزمودنی‌ها و روش‌های اندازه‌گیری است. گزارش بازه پیش‌بینی ۹۵٪ نیز نشان داد که اگرچه انتظار می‌رود تمرین در اکثر مطالعات آینده اثر افزایشی بر FGF21 داشته باشد، دامنه این اثر می‌تواند متفاوت باشد. در مجموع، تمرین ورزشی می‌تواند یک رویکرد غیر دارویی مؤثر برای تعدیل FGF21 و بهبود وضعیت متابولیک در بیماران دیابتی نوع ۲ باشد؛ اما برای دستیابی به نتیجه‌گیری دقیق‌تر، انجام کارآزمایی‌های

References

1. Pinti MV, Fink GK, Hathaway QA, Durr AJ, Kunovac A, Hollander JM. Mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an organ-based analysis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2019;316(2):E268-E85.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00314.2018>
2. Wild D, von Maltzahn R, Brohan E, Christensen T, Clauson P, Gonder-Frederick L. A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: implications for diabetes management and patient education. *Patient education and counseling*. 2007;68(1):10-5.
<https://doi.org/10.1016/j.pec.2007.05.003>
3. Ghane M. Investigation of Frequency of Herpes Simplex Virus in Patients with Type 2 Diabetes and Healthy Individuals by PCR and ELISA. *Medical Laboratory Journal*. 2018;12(1):6-10.
<https://doi.org/10.29252/mlj.12.1.6>
4. Choi KM. The impact of organokines on insulin resistance, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology and Metabolism*. 2016;31(1):1-6.
<https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.1.1>
5. Geng L, Liao B, Jin L, Huang Z, Triggler CR, Ding H, et al. Exercise alleviates obesity-induced metabolic dysfunction via enhancing FGF21 sensitivity in adipose tissues. *Cell reports*. 2019;26(10):2738-52. e4.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.02.014>
6. 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.
<https://doi.org/10.3390/ijms18010008>
7. Kleiner S, Douris N, Fox EC, Mepani RJ, Verdeguer F, Wu J, et al. FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes & development*. 2012;26(3):271-81.
<https://doi.org/10.1101/gad.177857.111>
8. Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, et al. Endocrine regulation of the fasting response by PPAR α -mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell metabolism*. 2007;5(6):415-25.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.05.003>
9. Liang Q, Zhong L, Zhang J, Wang Y, Bornstein SR, Triggler CR, et al. FGF21 maintains glucose homeostasis by mediating the cross talk between liver and brain during prolonged fasting. *Diabetes*. 2014;63(12):4064-75.
<https://doi.org/10.2337/db14-0541>
10. Magkos F, Hjorth MF, Astrup A. Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16(10):545-55.
<https://doi.org/10.1038/s41574-020-0381-5>
11. 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.
<https://doi.org/10.3390/jcm10030385>
12. Khalafi M, Mohebbi H, Symonds ME, Karimi P, Akbari A, Tabari E, et al. The impact of moderate-intensity continuous or high-intensity interval training on adipogenesis and browning of subcutaneous adipose tissue in obese male rats. *Nutrients*. 2020;12(4):925.
<https://doi.org/10.3390/nu12040925>
13. Azali Alamdari K, Khalafi M. The effects of high intensity interval training on serum levels of fgf21 and insulin resistance in obese men. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*. 2019;18(1):41-8.
14. Khalafi M, Alamdari KA, Symonds ME, Nobari H, Carlos-Vivas J. Impact of acute exercise on immediate and following early post-exercise FGF-21 concentration in adults: Systematic review and meta-analysis. *Hormones*. 2021;20:23-33.
<https://doi.org/10.1007/s42000-020-00245-3>
15. Ravasi AA, Khalafi M, Azali Alamdari K. Effect of Exercise Training on Serum FGF21 Level in Adults with Metabolic Disorders, A Meta-Analysis. *Research in Sport Medicine and Technology*. 2021;19(22):130-51.
16. Liu C, Yan X, Zong Y, He Y, Yang G, Xiao Y, et al. The effects of exercise on FGF21 in adults: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2024;12:e17615.
<https://doi.org/10.7717/peerj.17615>
17. 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):13.

<https://doi.org/10.1186/1471-2288-5-13>

18. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. BMC medical research methodology. 2014;14(1):135.

<https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-135>

19. Khalafi M, Rosenkranz SK, Ghasemi F, Kheradmand S, Habibi Maleki A, Korivi M, et al. Efficacy of intermittent fasting on improving liver function in individuals with metabolic disorders: a systematic review and meta-analysis. Nutrition & metabolism. 2025;22(1):1.

<https://doi.org/10.1186/s12986-024-00885-x>

20. 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.

<https://doi.org/10.1093/ptj/83.8.713>

21. Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch V. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Hoboken: Wiley. 2019. ;4.

22. Astinchap A, Monazzami A, Fereidoonfara K, Rahimi Z, Rahimi M. Modulation of fibroblast growth factor-21 and β klotho proteins expression in type 2 diabetic women with non-alcoholic fatty liver disease following endurance and strength training. Hepatitis Monthly. 2021;21(7).

<https://doi.org/10.5812/hepatmon.116513>

23. Andersen T, Schmidt J, Thomassen M, Hornstrup T, Frandsen U, Randers MB, et al. A preliminary study: effects of football training on glucose control, body composition, and performance in men with type 2 diabetes. Scandinavian journal of medicine & science in sports. 2014;24:43-56.

<https://doi.org/10.1111/sms.12259>

24. Bonfante ILP, Monfort-Pires M, Duft RG, da Silva Mateus KC, de Lima Júnior JC, dos Santos Trombeta JC, et al. Combined training increases thermogenic fat activity in patients with overweight and type 2 diabetes. International Journal of Obesity. 2022;46(6):1145-54.

<https://doi.org/10.1038/s41366-022-01086-3>

25. Banitalebi E, Kazemi A, Faramarzi M, Nasiri S, Haghghi 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 sciences. 2019;217:101-9.

<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.11.062>

26. Gharakhanlou BJ, Bonab SB. The effect of 12 weeks of training in water on serum levels of SIRT1 and FGF-21, glycemic index, and lipid profile in patients with type 2 diabetes. International Journal of Diabetes in Developing Countries. 2022:1-8.

<https://doi.org/10.1007/s13410-021-01032-5>

27. 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.

28. Riahy S. The effects of 12 weeks of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on FGF21, irisin, and myostatin in men with type 2 diabetes mellitus. Growth Factors. 2023:1-12.

<https://doi.org/10.1080/08977194.2023.2279163>

29. 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.

<https://doi.org/10.1080/17461391.2020.1762755>

30. Saydi A, Sheikholeslami-Vatani D. The Effect of Resistance Training with High and Moderate Intensities on Lipid Profile, Glycemic Index and FGF21 in Type 2 Diabetic Patients. Sport Physiology & Management Investigations. 2019;11(3):89-103.

31. Alizadeh L, Tofighi A, Azar JT. The Effect of Eight 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.

32. Farzanegi P. Aerobic and Resistance Exercises Modulate Fibroblast Growth Factor-21 (FGF21) Level in Menopause Women with

Type II Diabetic. West Indian Med J. 2017;1-18.

<https://doi.org/10.7727/wimj.2016.551>

33. Fereidoonfar K, Monazzami A, Razimi Z, Rahimi M. Effects of eight-week resistance training on serum level of β Klotho and FGF21 in diabetic women with non-alcoholic fatty liver disease. Iranian Journal of Physiology and Pharmacology. 2020;4(1):48-39.

34. Fallah E, Mirzayan Shanjani S, Banaifar A, Kazemzadeh Y, Sedaghati S. The Effect of Combined Exercise and Broccoli Supplementation on FGF-21 and Insulin Resistance in Type-2 Diabetes Obese Men. Journal of Animal Biology. 2022;14(3):49-60

35. Ghiyami SH, AFROUNDEH R, POURVAGHAR MJ, Sadeghi A, Katebi L. The Effect of 8 Weeks of Combined Exercises with Supplemental Consumption of Mulberry Leaf Extract on the Serum Levels of Fibroblast Growth Factor 21, Glucose and Insulin in Elderly Men with Type 2 Diabetes. 2023.;12(4):1-12

36. Karami M, Banitalebi E. The comparison 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. Journal of Nursing Education. 2017;6(3):37-46.

<https://doi.org/10.21859/jne-06035>

37. 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.

<https://doi.org/10.1556/2060.106.2019.01>

38. Mohammadpour N, Etemad Z, Mohammadzade K, Abbassi Dalooi A. The Effect Of Combined Training With Canagliflozin On Some Hepatokines In Type 2 Diabetic Men. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism. 2021;20(3):167-78.

39. 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. Archives of Physiology and Biochemistry. 2023;129(2):424-33.

<https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1829649>

40. 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. Medical Laboratory Journal. 2018;12(2):1-6.

<https://doi.org/10.29252/mlj.12.2.1>

41. Vizvari E, Abbas Zade H. Effect of moderate aerobic exercise on serum levels of FGF21 and fetuin A in women with type 2 diabetes. Medical Laboratory Journal. 2020;14(6):17-22.

<https://doi.org/10.52547/mlj.14.6.17>

42. Kharitononkov A, Wroblewski VJ, Koester A, Chen Y-F, Clutinger CK, Tigno XT, et al. The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21. Endocrinology. 2007;148(2):774-81.

<https://doi.org/10.1210/en.2006-1168>

43. Kharitononkov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. The Journal of clinical investigation. 2005;115(6):1627-35.

<https://doi.org/10.1172/JCI23606>

44. García-Hermoso A, Ramírez-Vélez R, Díez J, González A, Izquierdo M. Exercise training-induced changes in exerkine concentrations may be relevant to the metabolic control of type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of sport and health science. 2023;12(2):147-57.

<https://doi.org/10.1016/j.jshs.2022.11.003>

45. Kim H, Jung J, Park S, Joo Y, Lee S, Sim J, et al. Exercise-induced fibroblast growth factor-21: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(8):7284.

<https://doi.org/10.3390/ijms24087284>

46. Wang Y-S, Ye J, Cao Y-H, Zhang R, Liu Y, Zhang S-W, et al. Increased serum/plasma fibroblast growth factor 21 in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Postgraduate Medical Journal. 2019;95(1121):134-9 .

<https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2018-136002>

47. Vecchiatto B, de Castro TL, Muller CR, Azevedo-Martins AK, Evangelista FS.

Physical exercise-induced FGF-21 to fight obesity: An update review. *Obesities*. 2022;2(4):372-9.

<https://doi.org/10.3390/obesities2040031>

48. Zhang X, Yeung DC, Karpisek M, Stejskal D, Zhou Z-G, Liu F, et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes*. 2008;57(5):1246-53.

<https://doi.org/10.2337/db07-1476>

49. Villarroya J, Gallego-Escuredo JM, Delgado-Anglés A, Cairó M, Moure R, Gracia Mateo M, et al. Aging is associated with increased FGF21 levels but unaltered FGF21

responsiveness in adipose tissue. *Aging cell*. 2018;17(5):e12822.

<https://doi.org/10.1111/accel.12822>

50. Jung H-W, Park JH, Kim DA, Jang I-Y, Park SJ, Lee JY, et al. Association between serum FGF21 level and sarcopenia in older adults. *Bone*. 2021;145:115877.

<https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.115877>

51. Lu W, Li X, Luo Y. FGF21 in obesity and cancer: New insights. *Cancer letters*. 2021;499:5-13.

<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.11.026>