Feyz Medical Sciences Journal
2023, Volume 27, Issue 4
Pages: 461-472
Doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.4.461
Review Article

The effect of acute and chronic exercise on circulating GDF-15: a systematic review and meta-analysis

Mousa Khalafi [1*], Amir Ghanbarpour Nosrati [1], Razieh sadat Mostafavi [1], Fatemeh Hosseini Jebelli [1]

[1] Department of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran

[*]**Corresponding author:** Mousa Khalafi, Department of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran. **Email**: mousa.khalafi@kashanu.ac.ir

Received: 2 August 2023 **Revised:** 17 September 2023 **Accepted:** 17 September 2023

Abstract

Background and Aim: Growth differentiation factor 15 (GDF15) is a cytokine with anti-inflammatory effects, which the influences of acute and chronic exercise on it are not clearly known. Therefore, the aim of the present meta-analysis was to determine the effect of the acute and chronic exercise on circulating GDF15.

Methods: To extract original articles published in Farsi and English language journals, a comprehensive search was conducted in PubMed, Web of Science, Scopus, Magiran, Noormags and SID databases until December 22, 2022. Two separate meta-analyses were performed to calculate the effect size of standardized mean difference (SMD) and 95% confidence interval for the acute and chronic effects of exercise on GDF15.

Results: A total of 18 studies including 551 subjects were included in the meta-analysis. The results showed that acute exercise activity leads to a significant increase in GDF15 [P=0.001, (1.65 to 0.80 CI: 1.23)], while chronic exercise activity had no significant effect on GDF15 [P=0.24, (0.96 to 0.24-CI: 0.35)].

Conclusion: Exercise leads to a transient and short-term increase in GDF15, which may contribute to the beneficial metabolic effects of exercise.

Keywords: Exercise, GDF15, Cytokine

Copyright© 2023. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: http://feyz.kaums.ac.ir/

مجله علوم پزشکی فیض
دوره ۲۷، شماره ۴، مهر و آبان ۱۴۰۲
صفحات: ۴۷۲-۴۶۱
Doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.4.461
مطالعه مروری

تأثیر فعالیت ورزشی حاد و مزمن بر GDF-15 گردش خونی: مروری نظام‌مند و فراتحلیل

موسی خلفی [۱*]، امیر قنبرپور نصرتی [۱]، راضیه سادات مصطفوی [۱]، فاطمه حسینی جبلی [۱]

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

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۵/۱۱ اصلاح مقاله: ۱۴۰۲/۰۶/۲۶ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۰۶/۲۶

چکیده

زمینه و هدف: فاکتور تمایز رشد ۱۵ (GDF15) سایتوکینی با اثرات ضدالتهابی می‌باشد که آثار فعالیت ورزشی حاد و مزمن بر آن به وضوح مشخص نیست. ازاین‌رو، هدف فراتحلیل حاضر تعیین تأثیر فعالیت ورزشی حاد و مزمن بر GDF15 گردش خونی می‌باشد.

روش‌ها: برای استخراج مقالات اصیل چاپ شده در مجلات فارسی و انگلیسی زبان، جستجوی جامع در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Web of Science، Scopus، مگیران، نورمگز و SID تا تاریخ ۲۲ دسامبر ۲۰۲۲ صورت گرفت. دو فراتحلیل مجزا برای محاسبه اندازه اثر تفاوت میانگین استاندارد شده (SMD) و فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای اثر حاد و مزمن فعالیت ورزشی بر GDF15 انجام شد.

یافته‌ها: در مجموع ۱۸ مطالعه شامل ۵۵۱ آزمودنی وارد فراتحلیل شدند. نتایج نشان داد فعالیت ورزشی حاد منجر به افزایش معنی‌دار GDF15 می‌شود [P=۰/۰۰۱، (۱/۶۵ الی ۰/۸۰ :CI) ۱/۲۳]. درحالی‌که فعالیت ورزشی مزمن اثر معنی‌داری بر GDF15 نداشت [P=۰/۲۴، (۰/۹۶ الی ۰/۲۴- :CI) ۰/۳۵].

نتیجه‌گیری: فعالیت ورزشی منجر به افزایش گذرا و کوتاه‌مدت GDF15 می‌شود که ممکن است در اثرات متابولیکی مفید فعالیت ورزشی مشارکت داشته باشد.

کلیدواژه‌ها: فعالیت ورزشی، GDF15، سایتوکاین

*نویسنده مسئول: **موسی خلفی**. پست الکترونیک: mousa.khalafi@kashanu.ac.ir
آدرس: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

مقدمه

فاکتور تمایز رشد ۱۵ (GDF15) عضوی از خانواده فاکتور رشد تغییردهنده بتا (TGF-β) می‌باشد که دارای عملکردهای بیولوژیکی مختلفی می‌باشد [۱]. یافته‌های اخیر نشان می‌دهند که GDF15 در تنظیم عملکرد میتوکندری، همئوستاز انرژی، عملکرد اندوتلیوم و همئوستاز عروقی، التهاب مزمن و وزن بدن نقش دارد [۲،۳]. با وجود اینکه آثار GDF-15 در حال بررسی می‌باشد، سطوح بالای این بیومارکر در خون به عنوان نشانگر بالینی مهمی برای بیماری‌های مختلفی از سرطان، اختلالات التهابی، بیماری‌های قلبی عروقی و دیابت نوع ۲ می‌باشد که به عنوان یک نشانگر بالینی برای مرگ‌ومیر از هر نوع نیز شناخته شده است [۳, ۴]. GDF15 در اکثر بافت‌ها تحت شرایط فیزیولوژیکی به صورت کم تولید می‌شود، اما به شدت در پاسخ به التهاب و آسیب بافت القا می‌گردد. در شرایط پاتولوژیکی مانند بیماری قلبی عروقی، GDF15 در ماکروفاژهای پلاک آترواسکلروتیک و در میوکارد انفارکتوس دیده شده است [۳]. بنابراین، GDF15 را می‌توان به عنوان یک فاکتور بالینی مهم با فعالیت‌های مفید در نظر گرفت که می‌تواند در شرایط پاتولوژیک افزایش یابد و به عنوان هدف درمانی برای بسیاری از بیماری‌های مزمن باشد.

تأثیر مفید فعالیت ورزشی مزمن (تمرین ورزشی) بر سیستم‌های فیزیولوژیک مختلف بدن ازجمله سیستم قلبی عروقی و متابولیسم بدن به اثبات رسیده است که برخی از این آثار مفید تمرینات ورزشی به‌واسطه بهبود عملکرد میتوکندریایی، التهاب مزمن، همئوستاز انرژی و کنترل وزن بدن اتفاق می‌افتد [۵]. علاوه بر این، ارتباطات بین بافت‌های مختلف بدن به‌ویژه عضله اسکلتی با سایر بافت‌ها به‌واسطه ترشح سایتوکاین‌های مختلف ممکن است مسئول سازگاری‌های مفید تمرینات ورزشی باشد [۶،۷]. GDF15 به‌عنوان سایتوکاین ناشی از استرس تغذیه‌ای و سلولی شناخته شده است که در پاسخ به فعالیت ورزشی از عضله اسکلتی، کبد و قلب ترشح می‌شود و به‌عنوان مایوکاین، هپاتوکین و کاردیوکین نیز شناخته می‌شود [۷–۹]. اگرچه منشأ دقیق GDF15 به‌خوبی شناخته نشده، اما فعالیت ورزشی ممکن است به‌واسطه افزایش GDF15 منجر به بهبود متابولیسم کل بدن شود. از سوی دیگر، GDF15 در پاسخ به عوامل استرس‌زا مختلف افزایش می‌یابد و به‌عنوان یک بیومارکر بالینی برای بیماری‌های قلبی برجسته شده است [۱۰]. علاوه براین، تأثیر فعالیت ورزشی حاد و مزمن بر این بیومارکر به‌صورت متناقض گزارش شده است [۴, ۱۱–۲۵]. ازاین‌رو، با توجه به نقش دوگانه GDF-15 و تناقض در نتایج مطالعات ورزشی، هدف فراتحلیل حاضر تعیین تأثیر حاد و مزمن فعالیت ورزشی بر GDF15 گردش خونی می‌باشد.

روش‌ها

فراتحلیل حاضر بر اساس دستورالعمل PRISMA و راهنمای کاکرین برای مطالعات مرور نظام‌مند و فراتحلیل انجام شد. برای اطمینان از عدم تکراری بودم فراتحلیل حاضر، جستجو در سایت PROSPER نیز صورت گرفت.

جستجوی نظام‌مند

برای استخراج مقالات اصیل چاپ شده در مجلات فارسی و انگلیسی زبان جستجوی جامع در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Web of Science، Scopus برای مقالات انگلیسی و پایگاه‌های اطلاعاتی مگیران، نورمگز و SID برای مقالات فارسی انجام شد. جستجو با استفاده از کلیدواژه‌های زیر از زمان شروع تا تاریخ ۲۲ دسامبر ۲۰۲۲ (۱ دی ۱۴۰۱) صورت گرفت.

(Exercise or "exercise training" or physical activity) OR (diet OR dietary OR energy restriction OR caloric restriction OR weight loss OR lifestyle OR lifestyle intervention) AND ("growth differentiation factor" OR GDF-15 OR "Macrophage Inhibitory Cytokine-1" OR MIC-1 OR "MIC1").

همچنین برای اطمینان از حضور مقالات واجد شرایط جستجوی دستی در لیست منابع مقالات فراخوان شده و موتور جستجوی Google Scholar نیز صورت گرفت. تمامی مراحل جستجو به‌صورت مستقل توسط دو نویسنده انجام (ر م، ف ح) و اختلاف نظر احتمالی از طریق مشورت با نویسنده دیگر حل شد.

انتخاب مقالات و معیارهای ورود و خروج

تمامی مقالات فراخوان شده از جستجوی نظام‌مند وارد نرم‌افزار EndNote نسخه ۲۰ شده و در ادامه پس از حذف مقالات تکراری، اسکرین مقالات در دو مرحله انجام شد. در مرحله اول، اسکرین مقالات بر اساس عنوان، چکیده و کلیدواژه‌ها در برابر معیارهای ورود و خروج تحقیق صورت گرفت. در اسکرین مرحله دوم، متن کامل تمامی مقالات باقی‌مانده بررسی شد. معیارهای ورود به فراتحلیل حاضر بر اساس راهنمای PICO (جمعیت، مداخله، مقایسه و متغیر) شامل: الف) مقالات با آزمودنی‌های انسان صرفنظر از نظر جنس و وضعیت سلامتی، ب) مقالات دارای مداخلات ورزشی حاد و مزمن، و ج) مقایسه با گروه کنترل یا پیش آزمون د) مقالات با اندازه‌گیری مقادیر سرمی یا پلاسمایی GDF15 در مرحله پیش و پس از فعالیت یا تمرین ورزشی بود.

فراتحلیل حاضر محدود به مقالات چاپ شده در مجلات فارسی و انگلیسی زبان بود. در مورد نوع مطالعات، مطالعات دارای گروه مداخلی ورزشی به صورت تک گروهی (گروه مداخله ورزشی تنها) و دو گروهی (دارای گروه‌های مستقل مداخله ورزشی و کنترل) وارد فراتحلیل شدند. در مورد نوع آزمودنی‌ها، محدودیت برای وضعیت سلامتی، تمرینی و جنسیت افراد اعمال نشد. در مورد نوع مداخلات ورزشی، فعالیت ورزشی حاد (تک جلسه‌ای) و فعالیت ورزشی مزمن (با طول مداخله بیشتر از ۲ هفته) صرف‌نظر از نظر شدت، مدت، تواتر و نوع فعالیت ورزشی وارد فراتحلیل شدند. در مورد GDF15، فراتحلیل حاضر محدود به مقالات با اندازه‌گیری مقادیر گردش خونی GDF15 با استفاده از روش‌های معتبر ازجمله ELISA وارد فراتحلیل شدند و داده‌های مربوط به اندازه‌گیری

GDF15 از بافت‌هایی مانند عضله اسکلتی با روش‌های Real-time PCT و وسترن بلات از تحلیل حاضر خارج شدند. علاوه براین، معیارهای خروج از تحقیق حاضر شامل مقالات چاپ شده در کنفرانس‌ها، مقالات غیراصیل ازجمله مقالات مروری و مقالات با آزمودنی‌های حیوانی ازجمله رت بودند. تمامی مراحل اسکرین و انتخاب مقالات به‌صورت مستقل توسط دو نویسنده (ر م، ف ح) انجام و ابهامات موجود از طریق مشورت با نویسنده دیگر حل شد.

استخراج و ترکیب داده‌ها

داده‌های زیر برای فراتحلیل حاضر استخراج شدند: الف) ویژگی‌های مطالعات شامل نوع مطالعه، حجم نمونه، نویسنده اول و سال چاپ مقاله، ب) ویژگی‌های آزمودنی شامل سن، جنس، شاخص توده بدنی، وضعیت سلامتی و وضعیت تمرینی، ج) ویژگی مداخلات ورزشی شامل حاد و مزمن بودن مداخله ورزشی، شدت، تواتر، مدت و طول مداخله ورزشی، د) ویژگی‌های متغیر اصلی تحقیق شامل روش و زمان اندازه‌گیری. علاوه براین، برای محاسبه اندازه اثر، داده‌های میانگین و انحراف استاندارد GDF15 و حجم نمونه در هر دو مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون استخرج شد. در صورت عدم گزارش این داده‌ها، اختلاف میانگین (پس‌آزمون–پیش‌آزمون) و انحراف استاندارد مربوط به آن استخراج گردید. همچنین، در صورت نیاز داده‌های مذکور با استفاده از نرم‌افزار Getdata از نمودار استخراج شدند. با این حال، در صورت نیاز، میانگین و انحراف استاندارد از داده‌های دیگر مانند میانه و انحراف چارکی، میانگین و فاصله اطمینان و همچنین خطای معیار با استفاده از روش‌های معتبر برآورد شدند. لازم به ذکر است، مطالعاتی که بیش از یک گروه مداخله ورزشی داشتند، هر کدام از آنها به‌صورت مستقل وارد فراتحلیل شدند. برای جلوگیری از اثرگذاری تعداد آزمودنی‌های گروه کنترل، تعداد آزمودنی‌ها بر اساس تعداد مداخله ورزشی تقسیم شدند. در ارتباط با فعالیت ورزشی حاد، تنها داده‌های بلافاصله بعد از فعالیت در برابر پیش از فعالیت بررسی شد که مدت زمان اندازه‌گیری GDF15 بعد از فعالیت ورزشی تا ۱۵ دقیقه بعد از فعالیت ورزشی بود. در ارتباط با فعالیت ورزشی مزمن، مدت زمان اندازه‌گیری GDF15 در فاصله ۲۴ تا ۷۲ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین در حالت ناشتایی ۱۰ تا ۱۲ ساعته بود.

بررسی کیفیت مطالعات

برای ارزیابی کیفیت مطالعات وارد شده به فراتحلیل، از ابزار PEDRO استفاده شد [۲۶]. این ابزار دارای ۱۱ مؤلفه است که دو مؤلفه آن یعنی پنهان بودن مداخله‌گر و شرکت کنندگان به دلیل عدم امکان اجرای آنها در مطالعات ورزشی کنار گذاشته شدند [۲۷]. بنابراین، کیفیت تک تک مطالعات با استفاده از ۹ مؤلفه شامل مشخص بودن ضوابط واجد شرایط بودن، اختصاص تصادفی آزمودنی‌ها، پنهان بودن تخصیص‌ها، یکسان بودن گروه‌ها در حالت پایه، پنهان بودن ارزیابی‌کننده، جمع‌آوری داده‌ها از بیش از ۸۵ درصد آزمودنی‌ها، استفاده از تجزیه‌وتحلیل داده‌ها با رویکرد Intention to treat، گزارش تفاوت آماری بین گروهی و گزارش داده‌های کمی برای متغیر اصلی. برای هر کدام از سؤالات این ابزار با استفاده از ✓ (نمایانگر جواب مثبت) و × (نمایانگر جواب منفی) پاسخ داده شد. بااین‌حال، در صورت عدم اطمینان از ؟ (نمایانگر مبهم بودن) استفاده شد. مقالات با امتیاز و کیفیت بالاتر با ارزش عددی بزرگ و مقالات با امتیاز و کیفیت پایین‌تر با ارزش عددی کمتر مشخص شدند. بررسی کیفیت مطالعات توسط یک نویسنده انجام (ر م) و توسط نویسنده دیگر (م خ) تائید شد.

فراتحلیل

دو فراتحلیل مجزا برای بررسی اثر حاد و مزمن فعالیت ورزشی بر GDF15 انجام شد. برای بررسی اثر حاد فعالیت ورزشی، تغییرات پس‌آزمون در برابر پیش‌آزمون بررسی شد. برای بررسی اثر مزمن فعالیت ورزشی، مشابه فراتحلیل قبلی [۲۸]؛ تغییرات گروه تمرین در برابر کنترل برای مطالعات دو گروهی و تغییرات پس‌آزمون در برابر پیش‌آزمون برای مطالعات تک گروهی وارد فراتحلیل شدند. برای محاسبه اندازه اثر، SMD بلافاصله اطمینان ۹۵ درصد (CIs) با استفاده از روش تصادفی محاسبه شد. تفسیر اندازه اثر بر اساس دستورالعمل کاکرین به‌صورت زیر انجام شد: کمتر از ۰/۲۰ اندازه اثر ناچیز، بین ۰/۲۰ تا ۰/۴۹ اندازه اثر کوچک، بین ۰/۵۰ تا ۰/۷۹ اندازه اثر بزرگ و بیشتر از ۰/۸۰ اندازه اثر بزرگ. برای بررسی ناهمگونی از آزمون I^2 استفاده شده که تفسیر آن به‌صورت زیر بود: بزرگ‌تر از ۲۵ درصد ناهمگونی کوچک، بزرگ‌تر از ۵۰ درصد ناهمگونی متوسط و بزرگ‌تر از ۷۵ درصد ناهمگونی بالا. همچنین، برای بررسی سوگیری انتشار از تحلیل بصرفی فونل پلات و همچنین آزمون Egger به‌عنوان تعیین کننده ثانویه استفاده شد که سطح معنی‌داری برای آزمون Egger کمتر از ۰/۱۰ بود. تمامی تحلیل‌ها با استفاده از نرم‌افزار CMA3 در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ انجام شدند.

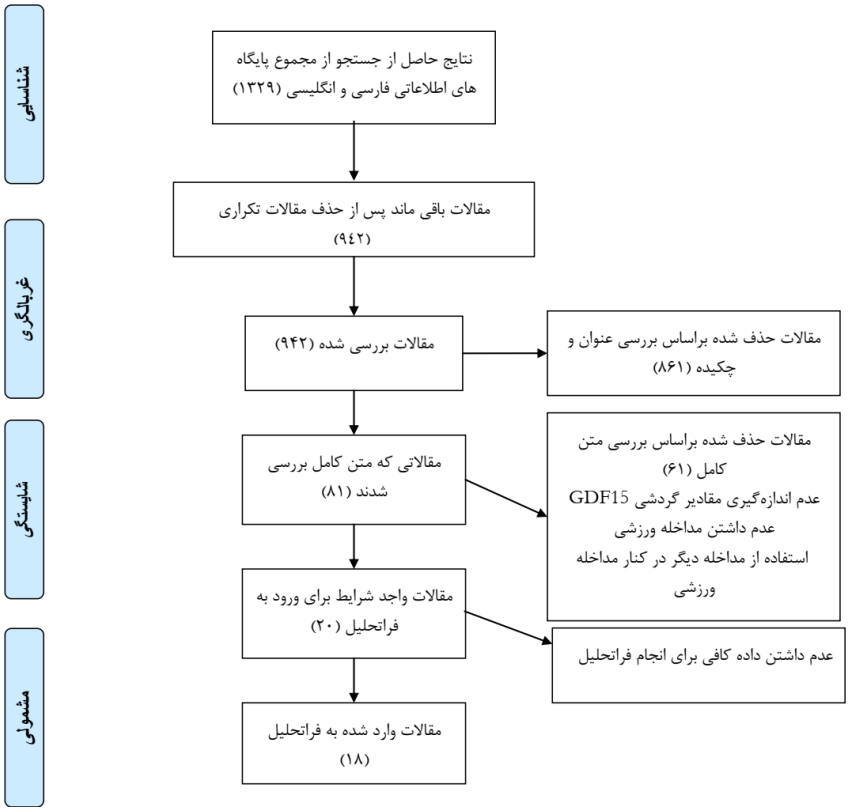
غربالگری

از جستجوی انجام شده در پایگاه‌های اطلاعاتی مختلف ۱۳۲۹ مقاله مستخرج شدند که پس از حذف مقالات تکراری ۹۴۲ مقاله برای اسکرین مرحله اول باقی ماندند. پس از اسکرین بر اساس عنوان، چکیده و کلیدواژه‌ها، ۸۶۱ مقاله حذف شده و ۸۱ مقاله وارد مرحله دوم اسکرین شدند. پس از اسکرین متن کامل مقالات، ۶۴ مقاله به دلایل زیر از فراتحلیل خارج شدند: عدم اندازه‌گیری مقادیر گردشی GDF15، عدم داشتن مداخله ورزشی، استفاده از مداخله دیگر در کنار مداخله ورزشی و عدم داشتن داده کافی برای انجام فراتحلیل. در نهایت ۱۸ مطالعه [۴،۱۱–۲۵،۲۹–۳۱] وارد فراتحلیل شدند که ۱۰ مطالعه برای بررسی اثر مزمن فعالیت ورزشی [۲۵،۳۰،۳۱–۲۲،۲۰،۱۸،۱۶،۱۱] ۷ مطالعه برای بررسی اثر حاد فعالیت ورزشی [۴،۱۲–۱۴،۱۷،۱۹،۲۱] و یک مطالعه [۱۵] برای بررسی هر دو اثر حاد و مزمن فعالیت ورزشی به کار گرفته شدند.

جدول-۱. ویژگی آزمودنی ها و پروتکل تمرین

مطالعه (سال)	**نمونه** (جنسیت)	**ویژگی آزمودنی‌ها**	**سن** (سال)	**شاخص توده بدن** (کیلوگرم بر متر مربع)	**نوع ورزش**	**توصیف مداخلات ورزشی و کنترل**	**طول مداخله** (جلسه در هفته)
چانگ و همکاران، ۲۰۲۱ [۱۱]	۲۹ (زن)	سندرم متابولیک	تمرین: ۶۰/۲±۷/۹ کنترل: ۵۷/۵±۱۲/۲	تمرین: ۲۸/۹±۳/۰ کنترل: ۲۹/۵±۴/۴	ترکیبی	تمرین ترکیبی: ۵۰ دقیقه تمرین ترکیبی شامل، ایروبیک استپ با شدت ۱۱-۱۶ درک فشار و مقاومتی شامل وزن بدن، ۱۲ حرکت ۱۰-۱۲ تکرار تا خستگی ارادی و باندهای الاستیک با شدت ۶ تا ۸ درک فشار کنترل: فاقد مداخله ورزشی	۱۲ هفته (۳>)
کونته و همکاران، ۲۰۲۰ [۱۲]	۴۷ (زن و مرد)	ورزشکار	۶۴/۶-۳۰/۳	-	هوازی	فعالیت ورزشی هوزای: مسابقه دوچرخه سواری جاده ای، ۱۳۰ کیلومتر، حداکثر زمان مجاز دوچرخه سواری۴۵۰ دقیقه	حاد
پلمگارد و همکاران، ۲۰۲۲ [۱۳]	۶ (مرد)	سالم	-	-	هوازی	فعالیت هوازی: ۱۲۰ دقیقه دوچرخه سواری با شدت ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی	حاد
پولسن و همکاران، ۲۰۲۰ [۱۴]	۴۷ (مرد و زن)	بیماران مبتلا به میوپاتی میتوکندری و متابولیک و سالم	۳۲-۴۶	۲۵-۲۶	هوازی	فعالیت هوازی: یک فعالیت حاد با افزایش مداوم حجم کار تا رسیدن به واماندگی بر روی ارگومتر	حاد
کویس و همکاران، ۲۰۲۲ [۱۵]	۹۰ (زن و مرد)	اضافه وزن و چاق	۳۴/۶۶±۹/۰۴	تمرین: ۲۹/۲±۲/۱ تمرین: ۲۹/۸±۲/۵ کنترل: ۳۰/۱±۲/۳	هوازی	تمرین هوازی1: هوازی شامل، پیاده روی، دویدن، دوچرخه سواری برای رسیدن به هزینه انرژی ورزش۳۲۰ کیلوکالری در روز برای زنان و ۴۲۰ کیلوکالری در روز برای مردان با شدت ۵۰ درصد اوج اکسیژن مصرفی تمرین هوازی2: با شدت ۷۰ درصد اوج اکسیژن مصرفی کنترل: فاقد مداخله ورزشی فعالیت ورزشی حاد: یک مسابقه ورزشی حاد بر روی ارگومتر برای رسیدن به هزینه انرژی ورزش۳۲۰ کیلوکالری در روز برای زنان و ۴۲۰ کیلوکالری در روز برای مردان با شدت ۶۰ درصد اوج اکسیژن مصرفی	۶ ماه (۵) حاد
رنگرز و همکاران، ۲۰۲۳ [۱۶]	۲۴ (مرد)	سالمند	تمرین: ۷۲/۲±۶/۹ کنترل:: ۷۰/۵±۵/۹	تمرین: ۲۷/۱±۴/۵ کنترل: ۲۶/۳±۴/۳	مقاومتی	تمرین مقاومتی: ۸ حرکت، ۳ ست با ۱۰ تکرار با شدت ۷۰ درصد یک تکرار بیشینه کنترل: فاقد مداخله ورزشی	۸ هفته (۳)
کلاینرت و همکاران، ۲۰۱۸ [۱۷]	۷ (مرد)	سالم	۲۷±۲/۶۴	۲۴±۰/۷	هوازی	فعالیت ورزشی هوازی: ۶۰ دقیقه با شدت ۶۷ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی توسط دوچرخه ارگومتر کنترل: فاقد مداخله ورزشی	حاد
سئو و همکاران، ۲۰۲۱ [۱۸]	۲۷ (زن)	سالمندان مبتلا به سارکوپنیا	تمرین: ۷۰/۳±۵/۳۸ کنترل: ۷۲/۹±۴/۷۵	تمرین: ۲۲/۹±۲/۰۲ کنترل: : ۲۲/۴±۱/۵۲	مقاومتی	تمرین مقامتی: ۵۰ دقیقه تمرین با وزن بدن و باندهای الاستیک ۳ تا ۵ ست با ۶ تا ۱۵ تکرار با شدت ۴ تا ۸ درک فشار کنترل: فاقد مداخله ورزشی	۱۶ هفته (۳)

کالتا–داس و همکاران، ۲۰۲۰ [۱۹]	۳۵ (مرد)	سالم	۳۹±۸	۲۵±۲	هوازی	فعالیت هوازی: دویدن در مسابقه ماراتن با مسافت ۴۲ کیلومتر و ۱۹۵ متر	حاد
پررون و همکاران، ۲۰۲۲ [۲۰]	۱۲ (زن و مرد)	سندرم هیپوپلاستیک قلب چپ	۲۴±۲/۵	-	هوازی	تمرین هوازی: ۳۰ دقیقه پیاده روی یا دویدن روی تردمیل یا دوچرخه ورزشی با شدت ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب	۴ هفته (۳)
تچو و همکاران، ۲۰۰۹ [۲۱]	۱۵ (مرد)	ورزشکار	۴۱/۲±۱/۲	-	هوازی	فعالیت ورزشی هوازی: دویدن در مسابقه ماراتن با مسافت ۲۴۶ کیلومتر	حاد
کمپدروس و همکاران، ۲۰۲۰ [۴]	۱۸ (مرد)	ورزشکار	۴۱/۷±۵/۰	۲۳/۶±۱/۸	هوازی	فعالیت ورزشی هوازی: دویدن در مسابقه ماراتن	حاد
مرادی و همکاران، ۲۰۲۱ [۲۲]	۳۶ (مرد)	اضافه وزن	تمرین۱: ۲۶/۸±۱/۷ تمرین۲: ۲۸±۱/۲ کنترل: ۲۷/۳±۱/۵	تمرین: ۲۷/۹±۱/۸ تمرین: ۲۷/۹±۱/۵ کنترل: ۲۸/۰±۱/۶	HIIT و هوازی	تمرین تناوبی با شدت بالا: تناوبی با شدت بالا شامل ۴ وهله ۴ دقیقه‌ای فعالیت با شدت ۵۰ تا ۹۵ درصد حداکثر ضربان قلب و بین هر وهله استراحت فعال ۳ دقیقه‌ای با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد حداکثر ضربان قلب بر روی تردمیل تمرین هوازی: تداومی با شدت متوسط شامل ۴۰ دقیقه دویدن با شدت ۵۰ تا ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب کنترل: فاقد مداخله ورزشی	۸ هفته (۳)
مقدمی و همکاران، ۲۰۲۰ [۲۳]	۲۴ (زن)	سالمندان مبتلا به سندروم متابولیک	۶۵/۴±۴/۱	تمرین: ۳۴/۲±۱/۶ کنترل: ۳۴/۱±۱/۴	هوازی	تمرین هوازی: ۳۰ تا ۶۰ دقیقه با شدت ۵۰ تا ۶۵ درصد حداکثر ضربان قلب کنترل: فاقد مداخله ورزشی	۱۲ هفته (۳)
مقدسی و همکاران، ۲۰۲۰ [۲۴]	۳۲ (زن و مرد)	دیابت نوع ۱	۱۰ تا ۲۵	–	ترکیبی	تمرین ترکیبی: تمرین ترکیبی شامل ۳۰ تا ۶۰ دقیقه تمرین هوازی با شدت ۶۰ تا ۸۵ درصد حداکثر ضربان قلب بر روی دوچرخه ثابت و تمرین مقاومتی شامل ۸ حرکت، ۱ تا ۲ ست با ۱۲ تا ۱۵ تکرار با شدت ۶۰ تا ۸۵ درصد یک تکرار بیشینه کنترل: فاقد مداخله ورزشی	۸ هفته (۳)
نادری و همکاران، ۲۰۲۱ [۲۵]	۴۵ (زن)	دیابت نوع ۲	تمرین۱: ۳۸/۳±۲/۵ تمرین۲: ۳۸/۶±۳/۴ کنترل: ۳۹/۲±۳/۶	تمرین: ۲۸/۳±۱/۶ تمرین: ۲۷/۹±۱/۳ کنترل: ۲۸/۲±۱/۵	HIIT و هوازی	تمرین: تناوبی با شدت بالا شامل ۴ تا ۱۰ وهله ۶۰ ثانیه‌ای فعالیت با شدت ۷۵ تا ۹۰ درصد حداکثر ضربان قلب و بین هر وهله استراحت فعال ۶۰ ثانیه‌ای با شدت ۴۵ تا ۵۰ درصد حداکثر ضربان قلب بر روی تردمیل تمرین۲: تداومی با شدت متوسط شامل ۲۰ تا ۴۵ دقیقه دویدن با شدت ۵۵ تا ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب کنترل: فاقد مداخله ورزشی	۱۲ هفته (۳)
ژانگ و همکاران ۲۰۱۹ [۲۹]	۲۴ (زن و مرد)	سالمندان چاق	۶۵±۱	۳۵/۳±۰/۹	هوازی	تمرین هوازی: ۶۰ دقیقه فعالیت هوازی با شدت ۸۵ درصد ماکزمیم ضربان قلب	۱۲ هفته (۵)
هافتمن و همکاران ۲۰۱۶ [۳۱]	۳۳ (زن)	سالمند	۸۲/۲۶±۱۵/۸۸	۳۰/۶۳±۱۳/۵۶	مقاومتی	تمرین مقاومتی: تمرین مقاومتی با باندهای الاستیک برای گروه عضلات بزرگ	۶ ماه (۲)



نمودار-۱. دیاگرام جستجو

ویژگی آزمودنی‌ها

در مجموع ۵۵۱ آزمودنی با دامنه سنی ۲۴ تا ۷۳ سال وارد فراتحلیل شدند. آزمودنی‌ها وارد شده افراد سالم و تمرین کرده و همچنین افراد با بیماری‌های متابولیکی مانند دیابت و بیماری قلبی عروقی بودند. در مجموع، ۵ مطالعه دارای آزمودنی زن، ۸ مطالعه دارای آزمودنی مرد و ۵ مطالعه دارای آزمودنی‌های زن و مرد بودند. جزئیات بیشتر آزمودنی‌ها در جدول ۱ ارائه شده است.

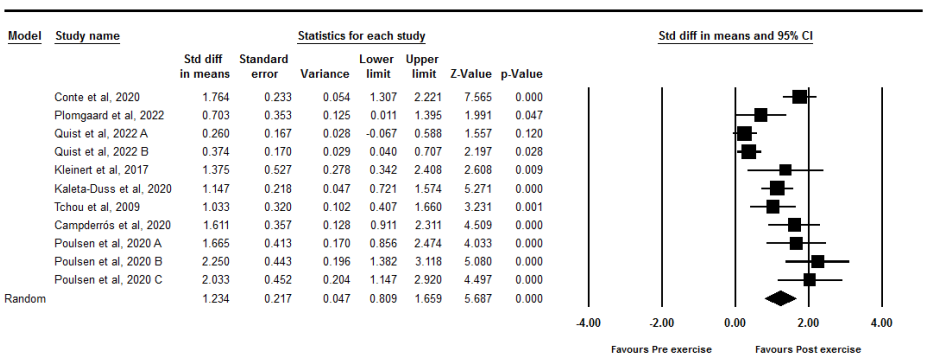
ویژگی مداخلات ورزشی

۱۱ مطالعه دارای مداخلات ورزشی مزمن بودند که طول مداخلات ورزشی از ۴ هفته تا ۶ ماه بود و تعداد جلسات تمرین ۳ تا ۵ جلسه در هفته بود که ۳ جلسه بیشترین تکرار را داشت. در مورد نوع تمرینات ورزشی، تمرین هوازی، مقاومتی، ترکیبی و تناوبی با شدت بالا (HIIT) بود. در مجموع، ۸ مطالعه دارای مداخله ورزشی حاد بود که فعالیت ورزشی بر مبنای فعالیت‌های هوازی مانند دویدن و دوچرخه‌سواری بودند. جزئیات بیشتر مداخلات ورزشی در جدول ۱ ارائه شده است.

فراتحلیل

فعالیت ورزشی حاد

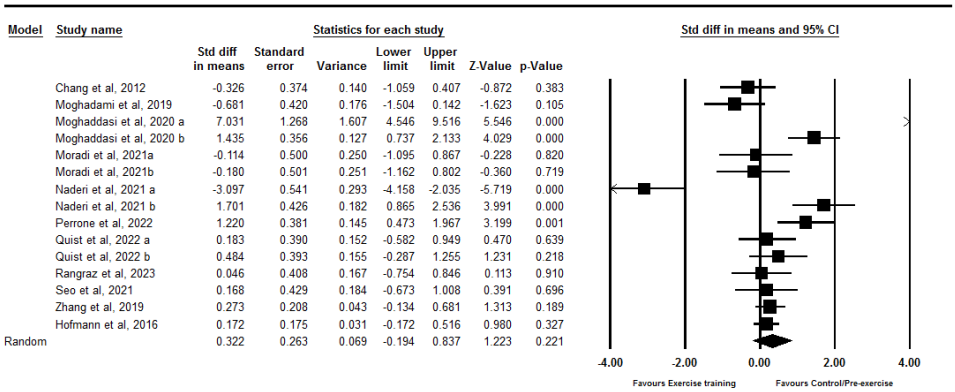
نتایج تحلیل ۱۲ مداخله ورزشی حاد نشان داد که فعالیت ورزشی منجر به افزایش معنی‌دار GDF15 نسبت به قبل از فعالیت ورزشی شد [۱/۲۳ (CI: ۰/۸۰ الی ۱/۶۵)، P=۰/۰۰۱] (نمودار۲). نتایج آزمون I^2 نشان داد که ناهمگونی بالای و معنی‌داری وجود دارد (I^2=۶۵/۸۵, P=۰/۰۰۱). نتایج تحلیل بصری فونل پلات نشان داد که سوگیری انتشار وجود داشت که نتایج آزمون Egger (P=۰/۰۱) آن را تائید کرد. نتایج حساسیت تحلیل با حذف موردی مطالعات منجر به تغییر معنی‌دار نشد.



نمودار-۲. نمودار انباشت (Forest Plot) مربوط اثر فعالیت ورزشی حاد بر GDF15

فعالیت ورزشی مزمن

نتایج تحلیل ۱۵ مداخله ورزشی حاد نشان داد که فعالیت ورزشی منجر به افزایش معنی‌دار GDF15 نسبت به قبل از فعالیت ورزشی شد [p=۰/۲۴، (CI: -۰/۲۴ الی ۰/۹۶) ۰/۳۵] (نمودار۳). نتایج آزمون I^2 نشان داد که ناهمگونی بالا و معنی‌داری وجود دارد (I^2=۸۶/۷۱, P=۰/۰۰۱). نتایج تحلیل بصری فونل پلات نیز نشان داد که سوگیری انتشار وجود دارد که نتایج آزمون Egger (P=۰/۶۵) آن را تائید نکرد. نتایج حساسیت تحلیل با حذف موردی مطالعات منجر به تغییر معنی‌دار نشد.



نمودار-۳. نمودار انباشت (Forest Plot) مربوط اثر فعالیت ورزشی مزمن بر GDF15

کیفیت مطالعات

بررسی کیفیت مطالعات با استفاده از ابزار Pedro صورت گرفت که نتایج آن در جدول ۲ آمده است. بر این اساس، مطالعات وارد شده به فراتحلیل حاضر دارای دامنه امتیاز ۲ تا ۸ بودند. جزئیات بیشتر در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول-۲. کیفیت مطالعات با ابزار PEDRO

مطالعه و سال	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹
	معیار ورودی	تصادفی بودن	پنهان بودن تصادفی	یکسان بودن در پیش آزمون	Assessors blind	٪ ۸۵ آزمودنی‌ها	Intention to treat (ITT)	تحلیل بین‌گروهی	Point Measure
چانگ و همکاران،۲۰۲۱	✓	✓	✓	✓	✓	✓	×	✓	✓
کونته و همکاران،۲۰۲۰	×	×	×	×	✓	✓	×	×	✓
پلمگارد و همکاران،۲۰۲۲	✓	×	×	×	×	✓	×	×	✓
پولسن و همکاران،۲۰۲۰	✓	×	×	×	×	×	×	✓	✓
کویس و همکاران،۲۰۲۲	×	✓	×	✓	✓	✓	✓	✓	✓
رنگرز و همکاران،۲۰۲۳	✓	✓	×	✓	×	✓	×	✓	✓
کلاینرت و همکاران،۲۰۱۸	×	×	×	✓	×	✓	×	×	✓
سئو و همکاران،۲۰۲۱	✓	✓	✓	✓	✓	×	×	✓	✓
کالتا-داس و همکاران،۲۰۲۰	×	×	×	×	×	✓	×	×	✓
پررون و همکاران،۲۰۲۲	×	×	×	×	×	✓	×	×	✓

تچو و همکاران،۲۰۰۹	×	×	×	✓	×	×	×	×	✓
کمپدروس و همکاران،۲۰۲۰	×	×	×	✓	×	×	×	×	✓
مرادی و همکاران،۲۰۲۱	✓	✓	×	✓	×	✓	×	✓	✓
مقدمی و همکاران،۲۰۲۰	✓	✓	×	×	×	✓	×	✓	✓
مقدسی و همکاران،۲۰۲۰	×	×	×	✓	×	✓	×	✓	✓
نادری و همکاران،۲۰۲۱	✓	✓	×	✓	×	✓	×	✓	✓
ژانگ و همکاران،۲۰۱۹	×	×	×	✓	×	×	×	✓	✓
هافتمن و همکاران،۲۰۱۶	✓	✓	×	✓	×	×	×	✓	✓

بحث

GDF15 یک مایوکین است که در پاسخ به استرس میتوکندریایی، متابولیکی و التهابی تولید می‌شود که اثرات مفیدی بر متابولیسم دارد [۳۲]. بسیاری از داده‌ها نشان می‌دهند که GDF15 نقش محافظتی در چندین بافت در طول استرس و حتی سالمندی دارد که در آن ممکن است به‌عنوان واسطه فرآیندهای دفاعی با هدف محافظت از آسیب التهابی و سایر استرس‌ها عمل کند [۳۳]. این در حالی است که سطح گردشی GDF15 با سطح فعالیت بدنی ارتباط معکوس دارد و با نشانگرهای التهاب و ضعف عضلانی همبستگی مثبت دارد [۳۲]. یافته‌های فراتحلیل حاضر نیز نشان داد که فعالیت ورزشی حاد منجر به افزایش معنی‌دار GDF15 می‌شود، درحالی‌که اثرات فعالیت ورزشی مزمن قابل توجه نبود. به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی حاد به‌واسطه استرس متابولیکی منجر به افزایش سطوح گردشی این مایوکاین شده باشد.

مطالعه حاضر با هدف تعیین اثرات حاد و مزمن فعالیت ورزشی بر GDF-15 انجام شد. در ارتباط با اثر حاد فعالیت ورزشی، اتفاق‌نظر وجود دارد که منجر به افزایش این سایتوکاین می‌شود. این فرضیه وجود دارد که عضله اسکلتی خواستگاه اصلی برای GDF می‌باشد. در همین راستا، نشان داده شده که افزایش GDF15 پس از یک جلسه ورزشی با افزایش بیان ژن GDF15 در عضله اسکلتی مرتبط است [۳۴]. از آنجایی‌که GDF15 یک عامل پاسخگو به استرس است، چندین مکانیسم در عضله اسکلتی از جمله مسیر مرتبط با استرس آندوپلاسمی در بیان و تولید GDF15 درگیر هستند [۳۴]. با وجود این، از آنجایی‌که مطالعه‌ای نشان داده مقادیر وریدی و شریانی GDF15 در پای تمرین کرده یکسان بوده است [۳۵]، نقش عضله اسکلتی در افزایش سطوح گردشی GDF15 به دنبال فعالیت ورزشی چالش برانگیز می‌شود. به ویژه اینکه ارتباط بالایی بین سطوح GDF15 با مارکرهای استرس کبدی، کلیوی و قلبی وجود دارد [۴،۳۵] و این احتمال را تشدید می‌کند که سطوح گردشی GDF15 ممکن است منابعی دیگری داشته باشد. در همین راستا، پلامگارد و همکاران گزارش کرده‌اند که انتشار انتشار کبدی GDF-15 نشان می‌دهد که GDF15 ناشی از فعالیت ورزشی در گردش خون عمدتاً از کبد مشتق می‌شود [۹]. صرف‌نظر از خواستگاه GDF15، افزایش GDF15 ناشی از فعالیت ورزشی ممکن است دارای اثرات ضدالتهابی و بهبوددهنده حساسیت به انسولین باشد [۳۶]. بنابراین، مشابه سایر سایتوکاین ها، GDF15 ممکن است اثرات بیولوژیکی متفاوتی را بسته به شرایطی که منجر به ترشح آن می‌شود، اعمال کند که در پاسخ به فعالیت ورزشی به‌صورت گذرا افزایش یابد و منجر به بهبود حساسیت انسولین و بهبود التهاب گردد.

علاوه براین، فراتحلیل حاضر نشان داد که فعالیت ورزشی مزمن اثرات معنی‌دار بر GDF-15 نداشت و نتایج اثرات مزمن فعالیت ورزشی متناقض بود. در همین زمینه، افزایش، کاهش و عدم تغییرات GDF-15 گزارش شده است [۱۱, ۱۵, ۱۶, ۱۸, ۲۰, ۲۲–۲۵, ۲۹]. مهم‌تر اینکه، فراتحلیل‌های قبلی گزارش کرده‌اند که سطوح GDF15 در شرایط پاتولوژیک مانند نارسایی مزمن قلبی، بیماری‌های عصبی و بیماری دیابت نوع ۲ افزایش می‌یابد [۳۷–۳۹]. با این وجود، القاء و تجویز دارویی GDF15 منجر به بهبود ترکیب بدنی، مقاومت به انسولین و پروفایل لیپیدی می‌شود [۴۰]. این تناقض موجود در عملکرد GDF15 و افزایش آن در شرایط پاتولوژیک ممکن است به‌واسطه اثرات ضدالتهابی این هورمون باشد که یک اثر محافظتی کلی بر روند بیماری دارد [۴۱،۴۲]. اگرچه دلیل تناقض بین مطالعات به خوبی مشخص نشده اما این احتمال وجود دارد که وضعت سلامتی و بیماری آزمودنی‌ها نقش مؤثری در این سازگاری‌های داشته باشد. در ارتباط با افزایش و کاهش GDF15 با تمرینات ورزشی دو فرضیه احتمالی وجود دارد.

در فرضیه اول، تمرین ورزشی ممکن است به‌واسطه بهبود وضعیت التهابی و به دنبال کاهش نیاز به افزایش جبرانی GDF15 منجر به کاهش این سایتوکاین شود. در فرضیه دوم، تمرین ورزشی ممکن است به واسطه افزایش GDF15 منجر به بهبود وضعیت التهابی و متابولیکی افراد شود. بااین‌حال، نیاز به بررسی‌های بیشتر در این زمینه ضروری است.

علی‌رغم یافته‌های بالینی مهم مطالعه حاضر، چندین محدودیت وجود داشت. به دلیل تعداد محدود مطالعات موجود، امکان بررسی‌های زیرگروهی به منظور درک آثار تمرینات ورزشی مختلف فراهم نبود. سوگیری انتشار معنی‌دار وجود داشت که احتمالاً به دلیل ویژگی آزمودنی‌ها، مداخلات ورزشی و همچنین روش تحقیق مطالعات وارد شده به فراتحلیل بود. در نهایت، هر دو مطالعات تک گروهی و دوگروهی وارد فراتحلیل شدند که مطالعات تک گروهی (فاقد گروه کنترل) ارزش بالینی و تعمیم‌پذیری کمتر را دارا می‌باشند.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که فعالیت ورزشی حاد منجر به افزایش گذرا و کوتاه‌مدت در GDF15 می‌شود که ممکن است نقش مهمی در اثرات ضدالتهابی و بهبوددهنده متابولیسم بدن ایفا کند. در مقابل، آثار فعالیت ورزشی مزمن به‌صورت متناقض است و تمرین ورزشی اثرات قابل‌توجهی بر این سایتوکاین ندارد.

تشکر و قدردانی: بدین‌وسیله از افرادی که نویسندگان این مقاله را در انجام این تحقیق یاری دادند، تشکر و قدردانی می‌شود.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Emmerson PJ, Wang F, Du Y, Liu Q, Pickard RT, Gonciarz MD, et al. The metabolic effects of GDF15 are mediated by the orphan receptor GFRAL. Nature medicine. 2017;23(10):1215-9.doi:10.1038/nm.4393 PMid:28846098

2. Yang L, Chang C-C, Sun Z, Madsen D, Zhu H, Padkjær SB, et al. GFRAL is the receptor for GDF15 and is required for the anti-obesity effects of the ligand. Nature medicine. 2017;23(10):1158-66. doi:10.1038/nm.4394 PMid:28846099

3. Rochette L, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. Insights into mechanisms of GDF15 and receptor GFRAL: therapeutic targets. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2020;31(12):939-51. doi:10.1016/j.tem.2020.10.004 PMid:33172749

4. Campderrós L, Sánchez-Infantes D, Villarroya J, Nescolarde L, Bayès-Genis A, Cereijo R, et al. Altered GDF15 and FGF21 levels in response to strenuous exercise: a study in marathon runners. Frontiers in physiology. 2020;11:550102. doi:10.3389/fphys.2020.550102 PMid:33329017 PMCid:PMC7711067

5. Tian D, Meng J. Exercise for prevention and relief of cardiovascular disease: prognoses, mechanisms, and approaches. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2019;2019. doi:10.1155/2019/3756750 PMid:31093312 PMCid:PMC6481017

6. Choopani A, Matoofi F, Karami A, Alizadeh R. Lyme disease and new molecular biological detection methods. Novel Clin Med 2023; 2(1): 11-23. doi: 10.22034/ncm.2023.378654.1058

7. Leal LG, Lopes MA, Batista Jr ML. Physical exercise-induced myokines and muscle-adipose tissue crosstalk: a review of current knowledge and the implications for health and metabolic diseases. Frontiers in physiology. 2018;9:1307. doi:10.3389/fphys.2018.01307 PMid:30319436 PMCid:PMC6166321

8. Johann K, Kleinert M, Klaus S. The role of GDF15 as a myomitokine. Cells. 2021;10(11):2990. doi:10.3390/cells10112990 PMid:34831213 PMCid:PMC8616340

9. Plomgaard P, Hansen JS, Townsend LK, Gudiksen A, Secher NH, Clemmesen JO, et al. GDF15 is an exercise-induced hepatokine regulated by glucagon and insulin in humans. Frontiers in Endocrinology. 2022;13:1037948. doi:10.3389/fendo.2022.1037948 PMid:36545337 PMCid:PMC9760804

10. Xu X, Li Z, Gao W. Growth differentiation factor 15 in cardiovascular diseases: from bench to bedside. Biomarkers. 2011;16(6):466-75. doi:10.3109/1354750X.2011.580006 PMid:21718220

11. Chang JS, Namkung J. Effects of Exercise Intervention on Mitochondrial Stress Biomarkers in Metabolic Syndrome Patients: A Randomized Controlled Trial. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021;18(5). doi:10.3390/ijerph18052242 PMid:33668309 PMCid:PMC7956208

12. Conte M, Martucci M, Mosconi G, Chiariello A, Cappuccilli M, Totti V, et al. GDF15 Plasma Level Is Inversely Associated With Level of Physical Activity and Correlates With Markers of Inflammation and Muscle Weakness. Frontiers in Immunology. 2020;11. doi:10.3389/fimmu.2020.00915 PMid:32477368 PMCid:PMC7235447

13. Plomgaard P, Hansen JS, Townsend LK, Gudiksen A, Secher NH, Clemmesen JO, et al. GDF15 is an exercise-induced hepatokine regulated

by glucagon and insulin in humans. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1037948. doi:10.3389/fendo.2022.1037948 PMid:36545337 PMCid:PMC9760804

14. Poulsen NS, Madsen KL, Hornsyld TM, Eisum ASV, Fornander F, Buch AE, et al. Growth and differentiation factor 15 as a biomarker for mitochondrial myopathy. Mitochondrion. 2020; 50: 35-41. doi:10.1016/j.mito.2019.10.005 PMid:31669236

15. Quist JS, Klein AB, Færch K, Beaulieu K, Rosenkilde M, Gram AS, et al. Effects of acute exercise and exercise training on plasma GDF15 concentrations and associations with appetite and cardiometabolic health in individuals with overweight or obesity - A secondary analysis of a randomized controlled trial. Appetite. 2022;182: 106423. doi:10.1016/j.appet.2022.106423 PMid:36563967

16. Rangraz E, Mirzaei B, Hatami H, Miri H. The Effect of resistance training on serum levels of selected cardiac biomarkers of diabetic elderly men. Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology. 2023;10(1):27-38.

17. Kleinert M, Clemmensen C, Sjøberg KA, Carl CS, Jeppesen JF, Wojtaszewski JFP, et al. Exercise increases circulating GDF15 in humans. Mol Metab. 2018;9:187-91. doi:10.1016/j.molmet.2017.12.016 PMid:29398617 PMCid:PMC5870087

18. Seo MW, Jung SW, Kim SW, Lee JM, Jung HC, Song JK. Effects of 16 Weeks of Resistance Training on Muscle Quality and Muscle Growth Factors in Older Adult Women with Sarcopenia: A Randomized Controlled Trial. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(13). doi:10.3390/ijerph18136762 PMid:34201810 PMCid:PMC8267934

19. Kaleta-Duss AM, Lewicka-Potocka Z, Dąbrowska-Kugacka A, Raczak G, Lewicka E. Myocardial Injury and Overload among Amateur Marathoners as Indicated by Changes in Concentrations of Cardiovascular Biomarkers. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(17). doi:10.3390/ijerph17176191 PMid:32859020 PMCid:PMC7503477

20. Perrone MA, Pomiato E, Palmieri R, Di Già G, Piemonte F, Porzio O, et al. The Effects of Exercise Training on Cardiopulmonary Exercise Testing and Cardiac Biomarkers in Adult Patients with Hypoplastic Left Heart Syndrome and Fontan Circulation. J Cardiovasc Dev Dis. 2022;9(6). doi:10.3390/jcdd9060171 PMid:35735800 PMCid:PMC9225068

21. Tchou I, Margeli A, Tsironi M, Skenderi K, Barnet M, Kanaka-Gantenbein C, et al. Growth-differentiation factor-15, endoglin and N-terminal pro-brain natriuretic peptide induction in athletes participating in an ultramarathon foot race. Biomarkers. 2009;14(6):418-22. doi:10.1080/13547500903062976 PMid:19563304

22. Moradi M, Akbarnejhad A, Choobineh S, SHABKHIZ F. The effect of eight weeks of intense and continuous intermittent training on GDF15 and IL6 factor levels in overweight men. 2021.

23. Moghadami K, Shabani M, Khalafi M. The effect of aerobic training on serum levels of Growth differentiation factor-15 and insulin resistance in elderly women with metabolic syndrome. Daneshvar Medicine. 2020;27(6):57-66.

24. Moghaddasi Y, Ghazalian F, Abediankenari S, Ebrahim K, Abednatanzi H. Effect of Aerobic and Resistance Training on GDF-15 Levels in Patients with Type 1 Diabetes. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2020;30(186):123-32.

25. Naderi L, Banaei Borojeni J, Kargarfard M, Keshavarz S. Comparison of Interval and Continuous Training on Growth Differentiation Factor 15, Pancreatic beta cell function and insulin resistance in Women with Type 2 Diabetes. medical journal of mashhad university of medical sciences. 2021;64(2).

26. De Morton NA. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. Australian Journal of Physiotherapy. 2009;55(2):129-33. doi:10.1016/S0004-9514(09)70043-1 PMid:19463084

27. Khalafi M, Sakhaei MH, Kheradmand S, Symonds ME, Rosenkranz SK. The impact of exercise and dietary interventions on circulating leptin and adiponectin in individuals who are overweight and those with obesity: A systematic review and meta-analysis. Advances in Nutrition. 2023;14(1):128. doi:10.1016/j.advnut.2022.10.001 PMid:36811585 PMCid:PMC10103003

28. Maillard F, Pereira B, Boisseau N. Effect of High-Intensity Interval Training on Total, Abdominal and Visceral Fat Mass: A Meta-Analysis. Sports Med. 2018;48(2):269-88. doi:10.1007/s40279-017-0807-y PMid:29127602

29. Zhang H, Fealy CE, Kirwan JP. Exercise training promotes a GDF15-associated reduction in fat mass in older adults with obesity. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2019; 316(5):E829-E36. doi:10.1152/ajpendo.00439.2018 PMid:30860878 PMCid:PMC6580172

30. Klein AB, Kleinert M, Richter EA, Clemmensen C. GDF15 in appetite and exercise: essential player or coincidental bystander? Endocrinology. 2022;163(1):bqab242. doi:10.1210/endocr/bqab242 PMid:34849709

31. Hofmann M, Schober-Halper B, Oesen S, Franzke B, Tschan H, Bachl N, et al. Effects of elastic band resistance training and nutritional supplementation on muscle quality and circulating muscle growth and degradation factors of institutionalized elderly women: the Vienna Active Ageing Study (VAAS). European journal of applied physiology. 2016;116:885-97. doi:10.1007/s00421-016-3344-8 PMid:26931422 PMCid:PMC4834098

32. Conte M, Martucci M, Mosconi G, Chiariello A, Cappuccilli M, Totti V, et al. GDF15 plasma level is inversely associated with level of physical activity and correlates with markers of inflammation and muscle weakness. Frontiers in immunology. 2020; 11:915. doi:10.3389/fimmu.2020.00915 PMid:32477368 PMCid:PMC7235447

33. Conte M, Giuliani C, Chiariello A, Iannuzzi V, Franceschi C, Salvioli S. GDF15, an emerging key

player in human aging. Ageing research reviews. 2022;75:101569. doi:10.1016/j.arr.2022.101569 PMid:35051643

34. Laurens C, Parmar A, Murphy E, Carper D, Lair B, Maes P, et al. Growth and differentiation factor 15 is secreted by skeletal muscle during exercise and promotes lipolysis in humans. JCI insight. 2020;5(6). doi:10.1172/jci.insight.131870 PMid:32106110 PMCid:PMC7213799

35. Kleinert M, Clemmensen C, Sjøberg KA, Carl CS, Jeppesen JF, Wojtaszewski JF, et al. Exercise increases circulating GDF15 in humans. Molecular metabolism. 2018;9:187-91. doi:10.1016/j.molmet.2017.12.016 PMid:29398617 PMCid:PMC5870087

36. Eddy AC, Trask AJ. Growth differentiation factor-15 and its role in diabetes and cardiovascular disease. Cytokine Growth Factor Rev. 2021;57:11-8. doi:10.1016/j.cytogfr.2020.11.002 PMid:33317942 PMCid:PMC7897243

37. Xie S, Li Q, Luk AO, Lan H-Y, Chan PK, Bayés-Genís A, et al. Major adverse cardiovascular events and mortality prediction by circulating GDF-15 in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Biomolecules. 2022;12(7):934. doi:10.3390/biom12070934 PMid:35883490 PMCid:PMC9312922

38. Xue XH, Tao LL, Su DQ, Guo CJ, Liu H. Diagnostic utility of GDF15 in neurodegenerative diseases: A systematic review and meta-analysis. Brain and Behavior. 2022;12(2):e2502. doi:10.1002/brb3.2502 PMid:35068064 PMCid:PMC8865151

39. Luo J-W, Duan W-H, Song L, Yu Y-Q, Shi D-Z. A meta-analysis of growth differentiation factor-15 and prognosis in chronic heart failure. Frontiers in cardiovascular medicine. 2021;8:630818. doi:10.3389/fcvm.2021.630818 PMid:34805295 PMCid:PMC8602355

40. Mullican SE, Lin-Schmidt X, Chin C-N, Chavez JA, Furman JL, Armstrong AA, et al. GFRAL is the receptor for GDF15 and the ligand promotes weight loss in mice and nonhuman primates. Nature medicine. 2017;23(10):1150-7.doi:10.1038/nm.4392 PMid:28846097

41. Johnen H, Kuffner T, Brown DA, Wu BJ, Stocker R, Breit SN. Increased expression of the TGF-b superfamily cytokine MIC-1/GDF15 protects ApoE−/− mice from the development of atherosclerosis. Cardiovascular Pathology. 2012; 21 (6):499-505. doi:10.1016/j.carpath.2012.02.003 PMid:22386250

42. Yalcin MM, Altinova AE, Akturk M, Gulbahar O, Arslan E, Ors Sendogan D, et al. GDF-15 and hepcidin levels in nonanemic patients with impaired glucose tolerance. Journal of Diabetes Research. 2016;2016. doi:10.1155/2016/1240843 PMid:27642607 PMCid:PMC5014962

How to Cite this Article:
Khalafi M, Ghanbarpour Nosrati A, Sadat Mostafavi R, Hosseini Jebelli F. The effect of acute and chronic exercise on circulating GDF-15: a systematic review and meta-analysis. Feyz Med Sci J 2023; 27(4): 461-72. doi:10.48307/FMSJ.2023.27.4.461