BIRJAND UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES
Journal of Translational Medical Research
https://journal.bums.ac.ir

Systematic review

The effect of exercise training on Nerve Growth Factor and Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in adults: A Systematic Review and Meta-Analysis

Fatemeh Kazeminasab [1], Omid Zafarmand [2]*, Zahra Bagheri [1]

[1] Department of Physical Education and Sport Sciences, School of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran.
[2] Department of Physical Education and Sport Sciences, School of Humanities, University of Yasouj, Yasouj, Iran.

***Corresponding author:** Omid Zafarmand
Tel: +989177422202 E-mail: Omidzafarmand2202@gmail.com

ABSTRACT

Background and Aims: Neurotrophins are a family of growth factors that play a crucial role in the survival and functioning of neurons. This meta-analysis examined the effects of physical exercise on Nerve Growth Factor (NGF) and Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) levels in adults.

Materials and Methods: This study was designed as a systematic review and meta-analysis. A comprehensive search was conducted across PubMed, Web of Science, Scopus, Magiran, Irandoc, NoorMags, and SID databases to identify relevant articles published from March 25, 2001, to July 6, 2025. To estimate the effect size, the weighted mean difference (WMD) with a 95% confidence interval (CI) was calculated using Comprehensive Meta-Analysis software (version 2). Heterogeneity among studies was assessed using the I^2 statistic, and publication bias was evaluated by visual inspection of funnel plots and Egger's test. The methodological quality of the included studies was assessed using the PEDro checklist.

Results: A total of 15 studies, including 24 exercise interventions involving 459 adults, were included in the meta-analysis. The results showed that physical exercise significantly increased NGF levels [WMD = 9.818 pg/mL (95% CI: 5.063 to 14.573), P = 0.001] compared to the control group. However, physical exercise did not lead to a significant change in GDNF levels [WMD = 0.101 ng/mL (95% CI: −0.094 to 0.296), P = 0.310].

Conclusion: The findings of this meta-analysis indicate that exercise training significantly increases NGF levels in adults, while changes in GDNF following exercise are not statistically significant. Therefore, exercise may improve neural function by elevating NGF levels; however, further well-designed studies are required to clarify its effects on GDNF.

Keywords: Adult, Exercise Training, Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor, Nerve Growth Factor

Citation: Kazeminasab F, Zafarmand O, Bagheri Z. [The Effect of Exercise Training on Nerve Growth Factor and Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis]. Journal of Translational Medical Research. 2025; 32(4): 266-284. [Persian]

DOI http://doi.org/10.61882/JBUMS.32.4.266

Received: October 02, 2025 **Accepted:** December 24, 2025

Copyright © 2025, Journal of Translational Medical Research. This open-access article is available under the Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 (CC BY-NC 4.0) International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), which allows for the copying and redistribution of the material only for noncommercial purposes, provided that the original work is properly cited.

[DOI: 10.66224/JBUMS.32.4.266]

مقاله مروری نظام‌مند

تأثیر تمرینات ورزشی بر سطوح فاکتور رشد عصبی و نوروتروفیک مشتق از یاخته‌های گلیال در بزرگسالان: یک مطالعه مروری فراتحلیل

فاطمه کاظمی‌نسب[1]، امید ظفرمند[2]*، زهرا باقری[1]

چکیده

زمینه و هدف: نوروتروفین‌ها خانواده‌ای از فاکتورهای رشد هستند که نقش مهمی در بقاء و عملکرد نورون‌ها ایفا می‌کنند. این مطالعه فراتحلیل با هدف بررسی تأثیر تمرینات ورزشی بر سطوح فاکتور رشد عصبی (NGF) و فاکتور نوروتروفیک مشتق‌شده از یاخته‌های گلیال (GDNF) در بزرگسالان انجام شده است.

روش تحقیق: این مطالعه در قالب یک مرور نظام‌مند و فراتحلیل طراحی و جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Web of Science، Scopus، Magiran، Irandoc، NoorMags و Sid برای شناسایی مقالات منتشرشده از ۵ فروردین ماه ۱۳۸۰ تا ۱۵ تیرماه ۱۴۰۴ (۶ جولای ۲۰۲۵) انجام شد. به‌منظور تعیین اندازه اثر، تفاوت میانگین وزنی (WMD) به همراه فاصله اطمینان ۹۵ درصد با استفاده از نرم‌افزار CMA2 محاسبه گردید. ناهمگونی بین مطالعات با آزمون I^2 و سوگیری انتشار از طریق تحلیل بصری نمودار قیفی (Funnel Plot) و آزمون (Egger) ارزیابی شدند. همچنین، کیفیت مطالعات واردشده به فراتحلیل با استفاده از چک‌لیست PEDro بررسی شد.

یافته‌ها: در مجموع ۱۵ مطالعه (با ۲۴ مداخله تمرین ورزشی) بر روی ۴۵۹ آزمودنی بزرگسال فراتحلیل شدند و نتایج نشان داد تمرینات ورزشی سبب افزایش معنادار سطوح NGF [P=۰/۰۰۱، (CI:۱۴/۵۷۳ – ۵/۰۶۳) پیکوگرم/میلی‌لیتر WMD= ۹/۸۱۸] در افراد بزرگسال نسبت به گروه شاهد شد. اما تمرینات ورزشی سبب تغییر معنادار سطوح GDNF [P=۰/۳۱۰، (CI:۰/۲۹۶ –۰/۰۹۴) نانوگرم/میلی‌لیتر WMD= ۰/۱۰۱] نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه فراتحلیل نشان داد که تمرینات ورزشی موجب افزایش معنادار سطوح NGF در افراد بزرگسال می‌شود، درحالی‌که تغییرات GDNF پس از تمرین از نظر آماری معنی‌دار نبود. بنابراین، به‌نظر می‌رسد تمرینات ورزشی می‌توانند با افزایش NGF در بهبود عملکرد عصبی نقش داشته باشند، هرچند برای بررسی دقیق‌تر اثر تمرین بر GDNF به مطالعات بیشتری نیاز است.

واژه‌های کلیدی: بزرگسال، تمرین ورزشی، نوروتروفیک برآمده از یاخته‌های گلیال، فاکتور رشد عصبی

مجله "تحقیقات پزشکی ترجمانی".۱۴۰۴؛ ۳۲ (۴): ۲۸۴-۲۶۶.

دریافت: ۱۴۰۴/۰۷/۱۰ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۰/۰۳

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

[2] گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه یاسوج، یاسوج، ایران.

***نویسنده مسئول: امید ظفرمند**

آدرس: استان کهگیلویه و بویراحمد- یاسوج- دانشگاه یاسوج - دانشکده علوم انسانی- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی.

تلفن: ۰۹۱۷۷۴۲۲۲۰۲ پست الکترونیکی: Omidzafarmand2202@gmail.com

[DOI: 10.66224/JBUMS.32.4.266]

مقدمه

نوروپلاستیسیته به‌عنوان سازوکار اصلی یادگیری، حافظه و عملکردهای شناختی محسوب می‌شود. این فرایند، در پاسخ به محرک‌های روان‌فیزیولوژیکی و محیطی شکل گرفته و به‌عنوان توانایی سیستم عصبی مرکزی در افزایش نوروژنز و گسترش اتصالات عصبی تعریف می‌شود (۱).

در این میان، نوروتروفین‌ها[1] که گروهی از فاکتورهای رشد هستند، نقش اساسی در بقاء، رشد و عملکرد نورون‌ها ایفا می‌کنند (۲). این ترکیبات شیمیایی با تحریک و تنظیم نوروژنز، در نواحی کلیدی مغز همچون هیپوکامپ، مخ، مخچه و ناحیه قاعده‌ای پیش‌مغز فعال‌اند؛ مناطقی که با فرایندهای شناختی هم‌چون یادگیری و حافظه ارتباط مستقیم دارند (۳). از مهم‌ترین نوروتروفین‌ها می‌توان به عامل نوروتروفیک مشتق از مغز[2](BDNF)، فاکتور رشد عصبی[3](NGF)، فاکتور نوروتروفیک مشتق از سلول‌های گلیال[4](GDNF)، نیورتورین[5](NRTN)، آرتمین[6](ARTN) و پرسفین[7](PSPN) اشاره کرد (۴). این عوامل با تأثیرگذاری بر نوروپلاستیسیته، به بهبود توانایی‌های شناختی و ادراکی کمک کرده و کاهش سطح آن‌ها می‌تواند به اختلالات شناختی منجر شود (۵).

در این میان، NGF به‌عنوان یکی از مهم‌ترین نوروتروفین‌ها، نقشی حیاتی در حفظ بقاء نورون‌های دوپامینرژیک، حرکتی، حسی، سمپاتیکی و پاراسمپاتیکی دارد (۶). بیشترین میزان بیان ژن و غلظت پروتئین NGF در ناحیه هیپوکامپ گزارش شده است (۷)، ناحیه‌ای از مغز که به‌دلیل دارا بودن گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین (nAChRs)، در پردازش‌های شناختی نقش بسزایی دارد (۸).NGF پس از سنتز در هیپوکامپ، توسط آکسون‌های نورون‌های کولینرژیک برداشت شده و به جسم سلولی آن‌ها منتقل می‌شود (۹). اثرگذاری این فاکتور رشد از طریق اتصال به گیرنده‌های سطح سلولی شامل گیرنده با میل ترکیبی پایین p75NTR و گیرنده تیروزین کینازی با میل ترکیبی بالا TrkA صورت می‌گیرد (۱۰). از میان این دو، کمپلکس NGF/TrkA نقش اصلی در پیام‌رسانی مرتبط با حفظ بقاء نورون‌ها و تقویت پلاستیسیته سیناپسی دارد (۱۰).

از سوی دیگر، GDNF نیز در رشد سیناپسی، تمایز سلول‌های عصبی و توسعه نورونی نقش دارد (۱۱). این عامل نوروتروفیک از طریق مسیرهای پیام‌رسانی متعدد اثر می‌گذارد که پیچیدگی عملکرد آن را نشان می‌دهد (۱۲). مسیر اصلی عملکرد GDNF، از طریق تشکیل کمپلکس با گیرنده GFRα1 و فعال‌سازی مسیرهای وابسته است (۱۳).

تمرینات ورزشی به‌عنوان یکی از مؤثرترین و کاربردی‌ترین راهکارهای غیردارویی برای بهبود عملکرد شناختی و حرکتی شناخته می‌شوند. این اثرات عمدتاً از طریق فرآیندهای نوروپلاستیسیته نظیر افزایش فعالیت عصبی، تقویت تحریکات پس‌سیناپسی، گسترش انشعابات دندریتی و افزایش میلین‌سازی آکسونی حاصل می‌شوند؛ فرآیندهایی که حتی پس از آسیب‌هایی مانند سکته مغزی نیز قابل وقوع‌اند (۱۴). شواهد نشان می‌دهند که تمرینات ورزش منظم، از مؤثرترین شیوه‌های غیردارویی برای حفظ عملکرد شناختی و ارتقاء سلامت بافت مغز است (۱۵). با این حال، یافته‌های موجود در این زمینه همگن نیستند و گزارش‌های پژوهشی نتایج متفاوت و گاه متناقضی ارائه داده‌اند.

تمرینات ورزشی سازگارترین و مؤثرترین روش غیردارویی برای محافظت از عملکرد شناختی و سلامت بافت مغز به شمار می‌رود (۱۵). نتایج ضد و نقیضی در این حوزه وجود دارد. عسکری و همکاران گزارش دادند که ده هفته تمرین هوازی تناوبی و تداومی با افزایش معنادار NGF و GDNF همراه شد (۱۶). بسیاری از مطالعات پیشین گزارش کرده‌اند که فعالیت ورزشی می‌تواند با افزایش بیان NGF، موجب بازسازی سلول‌های عصبی شود. افزایش NGF، فرآیندهای رشد، تمایز و آپوپتوز سلول‌های عصبی را تنظیم کرده و در نتیجه از آسیب به این سلول‌ها جلوگیری می‌کند (۱۷). با این حال، برخی دیگر از مطالعات، تغییرات معناداری را در سطوح NGF (۲۰-۱۸) و GDNF (۲۱, ۲۲) پس از تمرینات

[1] Neurotrophins
[2] Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)
[3] Nerve Growth Factor (NGF)
[4] Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)
[5] Neurturin (NRTN)
[6] Artemin (ARTN)
[7] Persephin (PSPN)

[DOI: 10.66224/JBUMS.32.4.266]

ورزشی گزارش نکرده‌اند.

در نهایت، با توجه به یافته‌های متناقض در این زمینه و با در نظر گرفتن مطالعات پیشین و اهمیت موضوع در ارائه پیشنهادات پژوهشی و طراحی پروتکل‌های تمرینی متنوع برای پر کردن شکاف‌های علمی موجود، هدف از مطالعه حاضر بررسی مکانیسم‌های تأثیرگذار بر فرآیندهای تمایز سلولی و سطوح فاکتورهای رشد عصبی و نوروتروفیک مشتق‌شده از یاخته‌های گلیال در بزرگسالان تحت تأثیر تمرینات ورزشی می‌باشد؛ عواملی که می‌توانند نقش مهمی در سلامت و بازسازی عصبی ایفا کنند.

روش تحقیق

این مطالعه در قالب یک مرور نظام‌مند و فراتحلیل طراحی و بر اساس دستورالعمل‌های (Cochrane) و (Prisma) انجام شده است (۲۳, ۲۴).

نحوه جستجو

برای استخراج مقالات انگلیسی زبان جستجو در پایگاه‌های PubMed، Web of Science، Scopus و مقالات فارسی زبان در پایگاه‌های Google Scholar، Magiran، Irandoc، NoorMags و SID از ۵ فروردین ماه ۱۳۸۰ تا ۱۵ تیرماه ۱۴۰۴ (۶ جولای[1] ۲۰۲۵) صورت گرفت، نحوه جستجو در (شکل ۱) نشان داده شده است. در جستجوی مقالات انگلیسی و فارسی زبان از کلیدواژه‌های مرتبط به زبان انگلیسی زیر استفاده شد:

("Exercise" OR "Physical Activity" OR "Aerobic Exercise" OR "Resistance Training" OR "Combined Training" OR "HIIT") AND ("Nerve Growth Factor" OR "NGF") AND ("Glial Cell Line-derived Neurotrophic Factor" OR "GDNF") AND ("Microglia" OR "Astrocytes" OR "Glial Cells") AND ("Adult" OR "Adults" OR "Healthy Adults")

("ورزش" OR "تمرین ورزشی" OR "فعالیت بدنی" OR "فعالیت جسمانی" OR "تمرین هوازی" OR "تمرین مقاومتی" OR "تمرین ترکیبی") AND ("فاکتور رشد عصبی" OR "NGF") AND ("فاکتور نوروتروفیک مشتق‌شده از یاخته‌های گلیال" OR "GDNF") AND ("میکروگلیا" OR "آستروسیت" OR "سلول گلیال") AND ("بزرگسالان" OR "بزرگسال").

تمامی مراحل جستجو توسط هر سه محقق به‌طور مستقل انجام شد و عدم توافق مجدداً با تبادل‌نظر تصمیم‌گیری شد.

معیارهای ورود و خروج از مطالعه

معیارهای ورود به مطالعه فراتحلیل حاضر شامل: ۱- مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده RCT[2]، منتشر شده به زبان فارسی یا انگلیسی. ۲- مطالعات انجام شده بر روی افراد بزرگسال. ۳- مطالعات بررسی‌کننده اثر تمرینات ورزشی در برابر گروه شاهد. ۴- مطالعات اندازه‌گیری‌کننده بر روی سطوح NGF و GDNF. ۵- دارا بودن داده‌های میانگین و انحراف استاندارد برای پیش‌آزمون و پس‌آزمون متغیرهای مذکور برای آزمودنی‌های گروه‌های تمرینات ورزشی و شاهد، بودند. معیارهای خروج شامل ۱- مطالعات انجام گرفته بر روی حیوانات، ۲- مطالعات ارائه شده در همایش، ۳- پایان‌نامه‌ها و رساله‌های دکتری، ۴- مطالعات مقطعی[3]، ۵- مطالعاتی که اثر تمرینات ورزشی بدون گروه شاهد را مورد بررسی قرار دادند، ۶- مطالعاتی که داده پیش‌آزمون و پس‌آزمون اثر تمرینات ورزشی بدون گروه شاهد بر روی سطوح NGF و GDNF را گزارش نکردند، ۷- مطالعاتی که به صورت مروری، نظام‌مند و فراتحلیل به انجام رسیده بود، ۸- نویسندگان مطالعه حاضر به نویسنده مسئول مقالاتی که داده ناقص داشتند، ایمیل ارسال کردند و در صورتی که داده پس آزمون ارسال نشد، مقاله حذف گردید.

[1] July

[2] Randomized controlled trial

[3] Cross-sectional studies

[DOI: 10.66224/JBUMS.32.4.266]

استخراج داده‌ها

اطلاعات مربوط به نوع مطالعه، نویسنده اول، سال انتشار، تعداد نمونه، ویژگی‌های آزمودنی‌ها شامل سن، جنسیت و توصیف پروتکل تمرین (نوع مداخله، طول مداخله، تعداد جلسات در هفته و شدت تمرین) استخراج شد (۲۵-۲۷). در صورت عدم وجود داده‌های کافی برای انجام فراتحلیل، از طریق ایمیل با نویسنده مسئول مکاتبه صورت گرفت و داده‌های مورد نیاز مطالعه فراتحلیل حاضر دریافت شد. همچنین در صورت عدم پاسخ‌گویی یا عدم دریافت از سوی نویسنده مسئول مقاله، استخراج داده‌ها از نمودار مقالات با استفاده از Getdata یا تخمین انحراف استاندارد از خطای استاندارد میانگین صورت گرفت (۲۸, ۲۹). استخراج اطلاعات توسط هر سه محقق به‌طور مستقل انجام شد و عدم توافق مجدداً با تبادل‌نظر تصمیم‌گیری شد (جدول ۱).

بررسی کیفیت مطالعات

به‌منظور ارزیابی کیفیت مطالعات وارد شده در تحقیق حاضر از چک‌لیست PEDro استفاد شد (۳۰). برای سنجش کیفیت روش‌شناسی مطالعات واردشده از مقیاس PEDro استفاده شد. این مقیاس در حالت اصلی شامل ۱۱ معیار است. با این حال، با توجه به این‌که معیارهای مربوط به کورسازی شرکت‌کنندگان و درمانگر (co-intervention blinding) در مطالعات ورزشی قابل اجرا نمی‌باشد، این دو مورد از ارزیابی کنار گذاشته شدند. بنابراین ارزیابی کیفیت نهایی بر اساس ۹ معیار انجام شد. معیارهای ارزیابی کیفیت روش‌شناسی مطالعات بر اساس مقیاس اصلاح‌شده PEDro عبارت‌اند از: ۱- ضوابط واجد شرایط بودن شرکت‌کنندگان مشخص باشد: پژوهش باید به‌طور شفاف معیارهای ورود (سن، جنس، وضعیت سلامتی، سطح فعالیت بدنی و ...) و معیارهای خروج (بیماری خاص، داروهای مصرفی و ...) را بیان کرده باشد. این امر باعث می‌شود امکان تعمیم نتایج بهتر سنجیده شود. ۲- اختصاص شرکت‌کنندگان به گروه‌ها به‌صورت تصادفی انجام شده باشد: روش‌های تصادفی‌سازی (Randomization) مانند استفاده از جدول اعداد تصادفی، نرم‌افزار یا قرعه‌کشی باید ذکر شده باشد. این کار احتمال سوگیری در تقسیم افراد بین گروه‌ها را کاهش می‌دهد. ۳- شرکت‌کنندگان نسبت به گروه‌بندی‌های خود آشنایی نداشته باشند: در مطالعات ورزشی، کورسازی کامل شرکت‌کنندگان اغلب امکان‌پذیر نیست، امّا باید تلاش شود تا حد امکان آگاهی آنان از گروه‌بندی (مثلاً توضیح ندادن تفاوت دقیق پروتکل‌ها) محدود گردد. ۴- گروه‌ها در ابتدا از نظر ویژگی‌های پایه مشابه باشند: پژوهش باید نشان دهد که گروه‌ها در شروع مطالعه از نظر متغیرهای کلیدی (مانند سن، جنس، وزن بدن، شاخص توده بدن، یا سطوح بیوشیمیایی پایه) تفاوت معناداری ندارند. ۵- ارزیابی یک‌سوکور متغیّر اصلی (blinding of assessors): فرد یا تیمی که داده‌ها را جمع‌آوری و ارزیابی می‌کند (مثل تکنسین آزمایشگاه یا فردی که نتایج آزمون عملکردی را ثبت می‌کند) نباید از تخصیص گروهی شرکت‌کنندگان اطلاع داشته باشد تا از سوگیری جلوگیری شود. ۶- نرخ ریزش نمونه کمتر از ۱۵ درصد باشد: اگر بیش از ۱۵ درصد از شرکت‌کنندگان در طول مطالعه حذف شوند یا پیگیری‌ها ناقص باشد، اعتبار نتایج کاهش می‌یابد. بنابراین حفظ مشارکت‌کنندگان اهمیت زیادی دارد. ۷- تحلیل داده‌ها به روش (Intention-to-treat, ITT) انجام شده باشد: در این روش، همه شرکت‌کنندگان بر اساس گروه‌بندی اولیه خود تحلیل می‌شوند، حتی اگر پروتکل را کامل اجرا نکرده یا مطالعه را نیمه‌کاره رها کرده باشند. این رویکرد باعث می‌شود نتایج به شرایط واقعی نزدیک‌تر باشد. ۸-گزارش تفاوت آماری بین‌گروهی برای متغیّر اصلی: مطالعه باید نتایج را به‌گونه‌ای ارائه کند که مقایسه مستقیم بین گروه‌ها مثلاً با ذکر p-value یا CI در گروه مداخله و شاهد امکان‌پذیر باشد. ۹- گزارش میانگین، انحراف معیار و سطح معناداری :(p-value) برای قضاوت درباره دقت و تفسیر نتایج، ارائه داده‌های توصیفی (میانگین±انحراف معیار) و شاخص‌های استنباطی (مانند p-value یا فاصله اطمینان ۹۵ درصد) الزامی است. به تمام سؤالات چک‌لیست Pedro، با دو گزینه بله (نمره یک) و یا خیر (نمره صفر) پاسخ داده شد و امتیاز حداقل صفر و حداکثر نه بود که در آن ارزش عددی بالاتر، نمایانگر کیفیت بالاتر پژوهش بود، (جدول ۲). ارزیابی کیفیت مطالعات توسط هر سه محقق به صورت مستقل انجام شد.

[DOI: 10.66224/JBUMS.32.4.266]

مطالعه فراتحلیل حاضر برای تعیین بررسی اثر تمرینات ورزشی بر سطوح NGF و GDNF در بزرگسالان صورت گرفت. در این مطالعه، برای انجام تجزیه و تحلیل آماری از میانگین، انحراف استاندارد و حجم نمونه استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از مدل اثر تصادفی[1] انجام شد، برای این منظور از میانگین اختلاف وزنی WMD[2]، برای متغیر سطوح NGF و GDNF با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (CI) محاسبه گردید. برای تعیین ناهمگونی (عدم تجانس) مطالعات، از آزمون (I^2) استفاده شد و تفسیر آماری (I^2) مطابق با دستورالعمل کوکران به ترتیب: ناهمگونی کم (کمتر از ۲۵ درصد)؛ ناهمگونی خفیف (۲۵ تا ۵۰ درصد)؛ ناهمگونی متوسط (۵۰ تا ۷۵ درصد) و ناهمگونی بالا (بیشتر از ۷۵ درصد) تفسیر شد (۳۱). براساس میزان (I^2)، در صورت عدم وجود ناهمگنی یا ناهمگنی کم از مدل ثابت و در صورت ناهمگنی متوسط و زیاد استفاده شد (۳۱). همچنین، سوگیری انتشار با استفاده از تفسیر بصری از Funnel Plot و تست Egger به عنوان یک تعیین کننده ثانویه استفاده شد، درصورتی‌که ($P>0/05$) بود، سوگیری انتشار معنادار در نظر گرفته شد. آزمون‌های تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار CMA[3] نسخه دو انجام گردید (۳۲).

یافته‌ها

براساس جستجو در پایگاه‌های اطلاعات علمی، PubMed، Scopus، Google Scholar، Web of science تعداد ۴۰۳۲ مقاله و با استفاده از موتور جستجوی Google Scholar، Magiran، Noor Mags، SID تعداد ۳۰ مقاله پیدا شد که روی هم تعداد ۴۰۶۲ مقاله یافت گردید. در مرحله اول تعداد ۲۲۸۰ مقاله تکراری حذف و تعداد ۱۷۸۲ مقالات بعد از حذف موارد تکراری باقی‌ماند. در مرحله دوم در هنگام بررسی متن کامل مقالات تعداد ۱۷۵۹ مقاله براساس چکیده و عنوان از مطالعه خارج شدند و تعداد ۲۳ مقاله پس از شایستگی به‌کار گرفته شد. در مرحله سوم پس از بررسی نهایی تعداد ۸ مطالعه به‌دلیل عدم داده پس‌آزمون، عدم وجود متغیّرهای پژوهش، عدم در دسترس بودن متن کامل مقاله و عدم وجود گروه شاهد، در نهایت تعداد ۱۵ مقاله برای تجزیه و تحلیل کیفی وارد فراتحلیل حاضر شدند (شکل ۱).

ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌های تحقیق حاضر

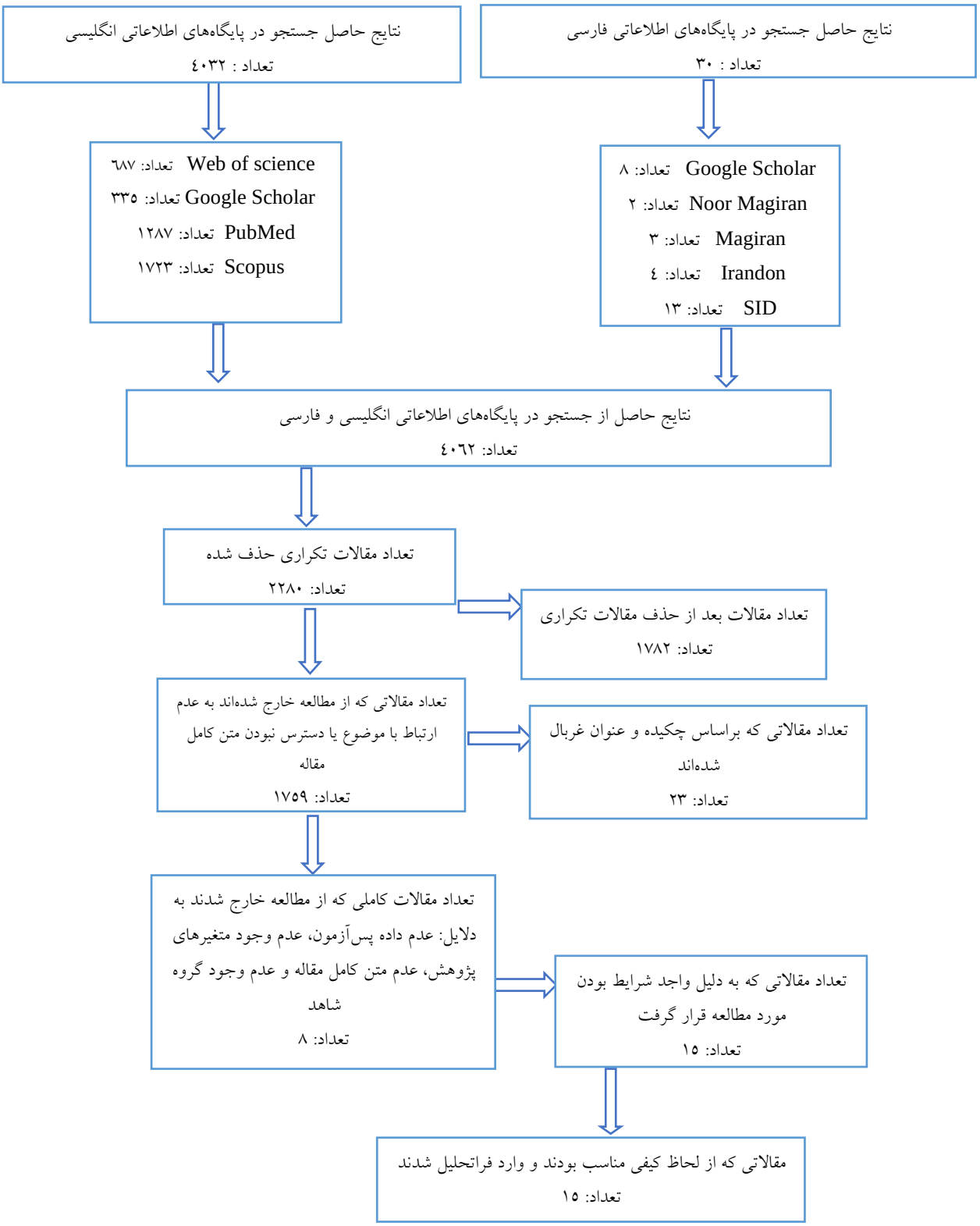
در مجموع تعداد ۴۵۹ آزمودنی بزرگسال در مطالعات مورد بررسی قرار گرفتند. در گروه مداخله تمرینات ورزشی تعداد ۲۸۵ آزمودنی با میانگین سنی ۴۵/۹۲±۴/۸۹ سال و شاخص توده بدنی ۲۶/۲۸±۳/۴۷ کیلوگرم بر متر مربع و در گروه شاهد تعداد ۱۷۴ آزمودنی با میانگین سنی ۴۴/۷۵±۵/۲۳ سال و شاخص توده بدنی ۲۶/۰۷±۲/۹۹ کیلوگرم بر متر مربع بودند. در این مطالعه فراتحلیل، گروه‌های شاهد در مطالعات وارد شده هیچ‌گونه تمرین ورزشی انجام نداده بودند. حداقل تعداد شرکت کنندگان در مطالعات ۱۲ نفر (۳۳) و حداکثر ۵۶ نفر (۳۴) بود (جدول ۱).

ویژگی پروتکل‌های تمرین

۱۵ مطالعه (با ۲۴ مداخله تمرین ورزشی) و تعداد ۴۵۹ آزمودنی بزرگسال در مطالعه فراتحلیل حاضر شدند. حداقل مدت مداخله تمرینات ورزشی در هر جلسه حداقل ۳۰ دقیقه (۱۹, ۲۰, ۳۵) و حداکثر ۶۰ دقیقه (۱۶, ۳۶) بود. مدت مداخله تمرینات ورزشی حداقل ۶ هفته (۳۷) و حداکثر ۱۵ هفته (۳۴) بود که تعداد جلسات مداخله تمرینات ورزشی در هر هفته حداقل ۲ جلسه (۲۰, ۲۲) و حداکثر ۴ جلسه (۳۷) می‌باشد که حداقل شدت تمرینات ورزشی با شدت ۴۰ تا ۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه (۳۸–۴۰) و حداکثر شدت ۷۰ تا ۸۵ درصد ضربان قلب بیشینه (۱۶) بود (جدول ۱).

[1] Random-effects model
[2] Weighted Mean Difference
[3] Comprehensive Meta-Analysis

[DOI: 10.66224/JBUMS.32.4.266]



شکل ۱- طرح شماتیک فرایند انتخاب مطالعات مورد بررسی در پژوهش

[DOI: 10.66224/JBUMS.32.4.266]

جدول ۱- ویژگی آزمودنی‌ها و پروتکل ورزشی

محققان – سال انتشار	کشور	نمونه (جنسیت)	آزمودنی‌ها	سن (سال)	شاخص توده بدن(BMI) (کیلوگرم بر متر مربع)	متغیّرها	توصیف مداخلات تمرینی و شاهد
بهارآور و همکاران ۲۰۲۵ (۳۸)	ایران	۲۴ زن مسن	سالم	مداخله (۱۲ نفر): ۶۵/۰۰ + ۳/۰۰ شاهد (۱۲ نفر): ۶۴/۰۰ + ۳/۰۰	مداخله: ۳۰/۵۵ + ۲/۵۰ شاهد: ۲۸/۲۲ + ۲/۰۳	NGF	تمرین مقاومتی ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته بود و تمرین با شدت ۴۰ تا ۶۰ درصد یک تکرار بیشینه اجرا کردند.
شیبانی و همکاران ۲۰۲۳ (۳۴)	ایران	۵۶ دانشجو دختر	تمرین نکرده	مداخله (۱۴ نفر)۱: ۲۰/۰۰ + ۱/۰۰ مداخله (۱۴ نفر)۲: ۲۰/۰۰ + ۱/۰۰ مداخله (۱۴ نفر)۳: ۱۹/۰۰ + ۱/۰۰ شاهد (۱۴ نفر): ۲۰/۰۰ + ۱/۰۰	مداخله۱: ۲۱/۰۰ + ۲/۰۰ مداخله۲: ۲۱/۰۰ + ۹/۰۰ مداخله۳: ۲۳/۰۰ + ۶/۰۰ شاهد: ۲۵/۰۰ + ۵/۰۰	GDNF	تمرین فوتسال (توجه بیرونی، توجه به توپ و توجه درونی توجه بر پا) در درپیل فوتسال به مدت ۱۵ هفته و ۳ جلسه در هفته که به مدت ۳۰ دقیقه بود و مداخله ۱ تمرین فوتسال و مداخله ۲ توجه بیرونی توجه به توپ و مداخله ۳ توجه درونی توجه به پا را اجرا کردند.
حقیقی و همکاران ۲۰۲۳ (۲۱)	ایران	۱۴ زن و مرد	مولتیپل اسکلروزیس	مداخله (۷ نفر): گزارش نشده است شاهد (۷ نفر): گزارش نشده است	مداخله: گزارش نشده است شاهد: گزارش نشده است	GDNF	تمرین ترکیبی (هوازی و مقاومتی) دایره‌ای به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته بود که تمرین هوازی اینتروال باشدت ۵۰ تا ۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه و تمرین مقاومتی کار با وزنه با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد درصد یک تکرار بیشینه را اجرا کردند.
Kim & Lim ۲۰۲۲ (۳۷)	کره جنوبی	۳۶ زن مسن	پیش دیابتی	مداخله (۱۵ نفر)۱: ۷۰/۴۷ + ۵/۵۷ مداخله (۱۲ نفر)۲: ۷۲/۲۵ + ۵/۰۷ شاهد (۹ نفر): ۶۷/۷۸ + ۲/۳۳	مداخله۱: ۲۶/۵۰ + ۴/۴۸ مداخله۲: ۲۵/۳۷ + ۲/۸۴ شاهد: ۲۴/۸۶ + ۲/۲۳	NGF	تمرین (هوازی و مقاومتی) ۶ و ۱۲ هفته و ۴ جلسه در هفته بود و مداخله یک تمرین هوازی با شدت ۵۵ تا ۶۵ درصد ضربان قلب بیشینه و به مدت ۶۰ دقیقه و مداخله ۲ تمرین مقاومتی با شدت ۵۵ تا ۶۵ درصد یک تکرار بیشینه و به مدت ۴۰ دقیقه را اجرا کردند.
وکیلی و همکاران ۲۰۲۲ (۳۹)	ایران	۲۳ زن سالمند	سالم	مداخله (۱۲ نفر): ۶۵/۶۰ + ۳/۳۰ شاهد (۱۱ نفر): ۶۴/۵۰ + ۳/۲۱	مداخله: ۳۰/۵۵ + ۲/۵۰ شاهد: ۲۸/۲۲ + ۲/۰۳	NGF	تمرین ترکیبی (هوازی و مقاومتی) دایره‌ای به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته بود که باشدت ۴۰ تا ۶۰ درصد یک تکرار بیشینه را اجرا کردند.
گنجی و همکاران ۲۰۲۱ (۳۳)	ایران	۱۲ مرد	پارکینسون	مداخله (۶ نفر): ۵۵/۶۰ + ۵/۲۹ شاهد (۶ نفر): ۵۵/۶۰ + ۵/۲۹	مداخله: ۲۶/۱۲ + ۳/۷۵ شاهد: ۲۶/۱۲ + ۳/۷۵	NGF	تمرین استقامتی به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته بود که با شدت۵۰ تا ۶۵ درصد ضربان قلب بیشینه را اجرا کردند.
شرابی و همکاران ۲۰۲۰ (۳۶)	ایران	۱۹ زن و مرد	دیابتی نوع ۲ مبتلا به نوروپاتی محیطی	مداخله (۱۰ نفر): ۴۹/۸۰ + ۲/۳۰ شاهد (۹ نفر): ۴۸/۴۰ + ۵/۸۰	مداخله: ۲۵/۹۰ + ۴/۱۰ شاهد: ۲۴/۰۰ + ۱/۷۰	NGF	تمرین هوازی (در آب) به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته به مدت ۶۰ دقیقه بود مداخله یک تمرین با شدت ۵۵ تا ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه را اجرا کردند
نامجو و همکاران ۲۰۲۰ (۴۰)	ایران	۴۵ زن	نوروپاتی دیابتی	مداخله (۱۵ نفر)۱: ۴۹/۰۰ + ۳/۷۴ مداخله (۱۵ نفر)۲: ۴۶/۰۶ + ۴/۰۶ شاهد (۱۵ نفر): ۴۸/۸۶ + ۵/۴۳	مداخله۱: ۲۸/۳۸ + ۱/۸۴ مداخله۲: ۲۷/۱۵ + ۱/۵۸ شاهد: ۲۶/۱۴ + ۱/۸۵	NGF	تمرین هوازی و مقاومتی به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته بود که مداخله یک تمرین هوازی با شدت ۵۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب ذخیره به مدت ۳۵ تا ۴۰ دقیقه و مداخله ۲ تمرین مقاومتی با شدت ۴۰ تا ۶۰ درصد یک تکرار بیشینه را اجرا کردند.

Body Mass Index (BMI), Nerve Growth Factor (NGF), Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF).

[DOI: 10.66224/JBUMS.32.4.266]

ادامه جدول ۱: ویژگی آزمودنی‌ها و پروتکل ورزشی

عسکری و همکاران ۲۰۲۰ (۱۶)	ایران	۳۵ زن	مولتیپل اسکلروزیس	مداخله (۱۴ نفر)۱: ۴/۲۱ + ۳۷/۶۲ مداخله (۱۰ نفر)۲: ۳/۶۸ + ۳۶/۸۰ شاهد (۱۱ نفر): ۴/۳۶ + ۳۸/۰۰	مداخله۱: ۳/۹۱ + ۲۷/۷۱ مداخله۲: ۲/۱۹ + ۲۶/۸۵ شاهد: ۳/۲۴ + ۲۶/۳۹	NGF GDNF	تمرین هوازی (تناوبی و تداومی) به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته بود که مداخله یک تمرین تناوبی با شدت۷۰ تا ۸۵ درصد ضربان قلب ذخیره بیشینه و مداخله ۲ تمرین تداومی با شدت ۵۰ تا ۶۹ درصد ضربان قلب ذخیره بیشینه به مدت ۳۰ تا ۶۰ دقیقه را اجرا کردند.
Domaszewska و همکاران ۲۰۲۰ (۲۲)	لهستان	۳۱ زن	یائسه	مداخله (۱۶ نفر): ۳/۷۴ + ۶۶/۳۸ شاهد (۱۵ نفر): ۴/۳۳ + ۶۸/۰۰	مداخله: ۳/۰۲ + ۲۶/۴۴ شاهد: ۳/۹۵ + ۲۸/۱۶	GDNF	تمرین مقاومتی به مدت ۸ هفته و ۲ جلسه در هفته و به مدت ۴۵ دقیقه بود و تمرین مقاومتی با شدت ۵۰ تا ۸۰ درصد یک تکرار بیشینه اجرا کردند.
نیکوخصلت و همکاران ۲۰۱۹ (۴۱)	ایران	۴۵ مرد	دیابتی مبتلا به نوروپاتی محیطی	مداخله (۱۴ نفر)۱: ۷/۹۶ + ۵۵/۱۱ مداخله (۱۰ نفر)۲: ۷/۹۶ + ۵۵/۱۱ مداخله (۱۰ نفر)۳: ۷/۹۶ + ۵۵/۱۱ شاهد (۱۱ نفر): ۷/۹۶ + ۵۵/۱۱	مداخله۱: ۳/۲۸ + ۲۹/۱۷ مداخله۲: ۳/۲۸ + ۲۹/۱۷ مداخله۳: ۳/۲۸ + ۲۹/۱۷ شاهد: ۳/۲۸ + ۲۹/۱۷	NGF	تمرین (هوازی و مقاومتی و ترکیبی) به مدت ۱۲ هفته و ۳ جلسه در هفته بود که مداخله یک تمرین هوازی با شدت۷۰ تا ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه به مدت ۲۵ تا ۴۵ دقیقه و مداخله ۲ تمرین مقاومتی با شدت ۷۰ تا ۷۵ درصد یک تکرار بیشینه و مداخله ۳ تمرین ترکیبی (هوازی و مقاومتی) با شدت۷۰ تا ۷۵ درصد را اجرا کردند.
نخزری خداخیر و همکاران ۲۰۱۸ (۱۸)	ایران	۱۴ زن و مرد	مولتیپل اسکلروزیس	مداخله (۷ نفر): ۷/۱۴ + ۳۷/۶۰ شاهد (۷ نفر): ۷/۱۴ + ۳۷/۶۰	مداخله: ۶/۵۰ + ۲۴/۱۰ شاهد: ۳/۶۶ + ۲۴/۱۰	NGF	تمرین ترکیبی (هوازی و مقاومتی) به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته بود که هوازی با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه و تمرین مقاومتی با شدت۵۰ تا ۶۰ درصد یک تکرار بیشینه را اجرا کردند.
محمدی مفرد و همکاران ۲۰۱۸ (۳۵)	ایران	۲۷ مرد	مولتیپل اسکلروزیس	مداخله (۹ نفر)۱: ۴/۸۰ + ۳۲/۷۰ مداخله (۹ نفر)۲: ۵/۶۰ + ۳۳/۶۰ شاهد (۹ نفر): ۵/۸۰ + ۳۴/۷۰	مداخله۱: ۱/۵۰ + ۲۴/۲۰ مداخله۲: ۱/۲۰ + ۲۳/۷۰ شاهد: ۱/۲۰ + ۲۳/۴۰	NGF	تمرین استقامتی (در خشکی و در آب) به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته بود که مداخله یک تمرین در خشکی با شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه به مدت ۳۰ دقیقه و مداخله ۲ با شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه به مدت ۳۰ دقیقه را اجرا کردند.
مقدسی و همکاران ۲۰۱۵ (۱۹)	ایران	۳۲ زن	مولتیپل اسکلروزیس	مداخله (۱۸ نفر): ۵/۵۰ + ۳۲/۴۰ شاهد (۱۴ نفر): ۵/۵۰ + ۳۲/۴۰	مداخله: ۶/۵۰ + ۲۵/۸۰ شاهد: ۴/۹۰ + ۲۵/۰۳	NGF	تمرین مقاومتی به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته را اجرا کردند.
Schulz و همکاران ۲۰۰۴ (۲۰)	آلمان	۴۶ زن و مرد	مولتیپل اسکلروزیس	مداخله (۱۱ نفر)۱: ۹/۰۰ + ۳۹/۰۰ مداخله (۱۱ نفر)۲: ۹/۵۰ + ۴۲/۰۰ شاهد (۱۲ نفر) ۱: ۱۱/۰۰ + ۴۰/۰۰ شاهد (۱۲ نفر) ۲: ۱۱/۶۰ + ۴۱/۰۰	مداخله۱: گزارش نشده است مداخله۲: گزارش نشده است شاهد ۱: گزارش نشده است شاهد ۲: گزارش نشده است	NGF	تمرین هوازی (تناوبی) به مدت ۸ هفته و ۲ جلسه در هفته و به مدت ۳۰ دقیقه بود که مداخله یک و ۲ با شدت ۶۰ تا ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه را اجرا کردند.

Body Mass Index (BMI), Nerve Growth Factor (NGF), Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF).

[DOI: 10.66224/JBUMS.32.4.266]

جدول ۲- ارزیابی کیفیت مطالعات براساس ابزار PEDro

مطالعه – سال	۱	۲	۳	٤	٥	٦	۷	۸	۹	امتیاز
بهارآور و همکاران ۲۰۲۵ (۳۸)	۱	۱	۰	۱	۱	۱	۰	۱	۱	۷
شیبانی و همکاران ۲۰۲۳ (۳۴)	۱	۱	۰	۱	۱	۱	۰	۱	۱	۷
حقیقی و همکاران ۲۰۲۳ (۲۱)	۱	۱	۰	۱	۱	۱	۰	۱	۱	۷
Kim & Lim ۲۰۲۲ (۳۷)	۱	۱	۰	۱	۱	۱	۰	۱	۱	۷
وکیلی و همکاران ۲۰۲۲ (۳۹)	۱	۱	۰	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۸
گنجی و همکاران ۲۰۲۱ (۳۳)	۱	۱	۱	۰	۱	۱	۰	۱	۱	۷
شرابی و همکاران ۲۰۲۰ (۳۶)	۱	۱	۰	۱	۱	۱	۰	۱	۱	۷
نامجو و همکاران ۲۰۲۰ (۴۰)	۱	۱	۰	۱	۱	۱	۰	۱	۱	۷
عسکری و همکاران ۲۰۲۰ (۱۶)	۱	۱	۰	۱	۱	۱	۰	۱	۱	۷
Domaszewska و همکاران ۲۰۲۰ (۲۲)	۱	۱	۰	۰	۱	۰	۰	۱	۱	۵
نیکوخصلت و همکاران ۲۰۱۹ (۴۱)	۱	۱	۰	۰	۱	۱	۰	۱	۱	۶
نخزری خداخیر و همکاران ۲۰۱۸ (۱۸)	۱	۱	۱	۰	۱	۱	۰	۱	۱	۷
محمدی مفرد و همکاران ۲۰۱۸ (۳۵)	۱	۱	۰	۱	۱	۱	۰	۱	۱	۷
مقدسی و همکاران ۲۰۱۵ (۱۹)	۱	۱	۰	۱	۱	۱	۰	۱	۱	۷
Schulz و همکاران ۲۰۰۴ (۲۰)	۱	۱	۰	۰	۱	۱	۰	۱	۱	۶

معیارهای ارزیابی شامل: ۱) ضوابط واجد شرایط بودن شرکت‌کنندگان مشخص بود، ۲) اختصاص شرکت‌کنندگان گروه‌های مختلف به‌صورت تصادفی انجام شده باشد، ۳) شرکت‌کنندگان نسبت به گروه بندی‌هایشان آشنایی نداشته باشند، ۴) گروه‌ها در ابتدا از نظر وزن بدن یکسان باشند، ۵) ارزیابی یک‌سو کور برای متغیّر اصلی وجود داشته باشد (blinding of all assessors)، ۶) تعداد افراد خارج شده از پژوهش کمتر از ۱۵ درصد شرکت‌کنندگان باشد، ۷) تجزیه و تحلیل به صورت intention to treat (ITT) انجام شده باشد، ۸) تفاوت آماری بین گروهی برای متغیّر اصلی گزارش شده باشد، ۹) میانگین، انحراف معیار و میزان معناداری (p value) گزارش شده باشد. به تمام سؤالات چک‌لیست PEDro، با دو گزینه بله (نمره یک) و یا خیر (نمره صفر) پاسخ داده شد و امتیاز حداقل صفر و حداکثر نه بود که در آن ارزش عددی بالاتر، نمایانگر کیفیت بالاتر پژوهش بود.

کیفیت مطالعات

بر اساس ارزیابی کیفیت مقالات با ابزار PEDro، امتیازات مقالات بین حداقل ۵ و حداکثر ۸ قرار داشتند (جدول ۲).

نتایج فراتحلیل

اثر تمرینات ورزشی بر سطوح فاکتور رشد عصبی (NGF) در بزرگسالان

تجزیه و تحلیل داده‌های ۲۱ مداخله تمرین ورزشی نشان داد که تمرینات ورزشی با افزایش معنادار سطوح NGF [P=۰/۰۰۱، (۱۴/۵۷۳ – ۵/۰۶۳) پیکوگرم/میلی‌لیتر WMD= ۹/۸۱۸] نسبت به گروه شاهد در افراد بزرگسال همراه بود (شکل ۲).

با استفاده از آزمون I^2 ناهمگونی بررسی شد و نتایج نشان داد که ناهمگونی معنادار وجود دارد (P=۰/۰۰۱، I^2=۹۹/۴۵۴). این میزان ناهمگنی بالا می‌باشد و نشان می‌دهد که تفاوت نتایج مطالعات فراتر از خطای تصادفی بوده و احتمالاً ناشی از تفاوت‌های واقعی بین آن‌هاست.

نتیجه تست آزمون Egger نشان‌دهنده عدم وجود سوگیری انتشار معنادار برای NGF (P=۰/۸۱۵) بود. با توجه به وجود این ناهمگنی، ما در تحلیل‌ها از مدل اثرات تصادفی استفاده کردیم تا این تغییرپذیری بین مطالعات لحاظ شود (شکل ۳).

نتایج تحلیل زیرگروه براساس جنسیت نشان داد که تمرین ورزشی باعث افزایش معنادار NGF در هر دو جنس زنان [P=۰/۰۰۱، (۵/۵۵۶ – ۲/۱۵۷) پیکوگرم/میلی‌لیتر ۳/۸۵۶ =WMD] و مردان [P=۰/۰۰۱، (۳۳/۹۸۱ – ۱۹/۷۴۶) پیکوگرم/میلی‌لیتر WMD=۲۶/۸۶۳] در افراد بزرگسال در مقایسه با گروه شاهد شد.

[DOI: 10.66224/JBUMS.32.4.266]

نتایج تحلیل زیرگروه براساس تعداد هفته مداخلات نشان داد که تمرین ورزشی باعث افزایش معنادار NGF در هر دو نوع مداخلات کمتر از ۸ هفته [P=۰/۰۳۴، (۰/۴۱۴ – ۱۰/۷۲۵) پیکوگرم/میلی‌لیتر WMD= ۵/۵۷۰] و بیشتر از ۸ هفته [P=۰/۰۲۵، (۴/۴۱۹ – ۶۴/۹۶۶) پیکوگرم/میلی‌لیتر WMD= ۳۴/۶۹۲] در افراد بزرگسال در مقایسه با گروه شاهد شد.

نتایج تحلیل زیرگروه براساس تعداد جلسات در هفته نشان داد که تمرین ورزشی باعث افزایش معنادار NGF در مداخلات بیشتر از ۲ جلسه [P=۰/۰۰۱، (۴/۴۱۷ – ۱۴/۵۰۷) پیکوگرم/میلی‌لیتر WMD=۹/۴۶۲] در افراد بزرگسال در مقایسه با گروه شاهد شد ولی تمرین ورزشی سبب تغییر معنادار NGF در مداخلات کمتر از ۲ جلسه [P=۰/۳۲۹، (۱۵/۴۸۵ – ۴۶/۱۸۹) پیکوگرم/میلی‌لیتر WMD=۱۵/۳۵۲] نشد.

نتایج تحلیل زیرگروه براساس مدت زمان تمرین در هر جلسه نشان داد که تمرین ورزشی باعث افزایش معنادار NGF در هر دو نوع مداخلات با مدت کمتر از ۵۰ دقیقه [P=۰/۰۰۱، (۸/۷۴۶ – ۲۱/۸۰۷) پیکوگرم/میلی لیتر WMD= ۱۵/۲۷۷] و با مدت بیشتر از ۵۰ دقیقه [P=۰/۰۰۱، (۰/۵۴۲ – ۲/۲۸۲) پیکوگرم/میلی‌لیتر WMD=۱/۴۱۲] در افراد بزرگسال در مقایسه با گروه شاهد شد.

نتایج تحلیل زیرگروه براساس شدت تمرین در هر مطالعه (نظیر حداکثر اکسیژن مصرفی[1]، حداکثر ضربان قلب HRmax[2] و حداکثر یک تکرار بیشینه 1RM[3] و...) طبقه بندی و گزارش شدند که نشان داد تمرین ورزشی باعث افزایش معنادار NGF با شدت بیشتر از ۶۰ درصد در گروه شدت بالا [P=۰/۰۰۱، (۷/۱۸۴ – ۱۹/۹۹۰) پیکوگرم/میلی‌لیتر WMD=۱۳/۵۸۷] در افراد بزرگسال در مقایسه با گروه شاهد شد، ولی تمرین ورزشی سبب تغییر معنادار NGF با شدت کمتر از ۶۰ درصد در گروه شدت پایین [P=۰/۰۰۹، (۱/۴۰۴ – ۹/۹۰۹) پیکوگرم/میلی‌لیتر WMD=۵/۶۵۷] نشد.

نتایج تحلیل زیرگروه براساس نوع تمرینات (هوازی، مقاومتی و ترکیبی) نشان داد که تمرین ورزشی سبب افزایش معنادار NGF در هر دو نوع تمرین هوازی [P=۰/۰۱۹، (۱/۲۱۶ – ۱۳/۸۲۳) پیکوگرم/میلی‌لیتر WMD=۷/۵۲۰]، مقاومتی [P=۰/۰۰۴، (۳/۳۰۸ – ۱۷/۳۱۱) پیکوگرم /میلی‌لیتر WMD=۱۰/۳۱۰] و ترکیبی [P=۰/۰۴۹، (۰/۸۰۰ – ۳۸/۳۹۸) پیکوگرم/میلی‌لیتر WMD=۱۹/۲۰۳] در افراد بزرگسال در مقایسه با گروه شاهد شد.

اثر تمرینات ورزشی بر سطوح نوروتروفیک مشتق از یاخته‌های گلیال (GDNF) در بزرگسالان

تجزیه و تحلیل داده‌های ۷ مداخله تمرین ورزشی نشان داد که تمرینات ورزشی سبب تغییر معنادار سطوح GDNF [P=۰/۳۱۰، (۰/۰۹۴ – ۰/۲۹۶) نانوگرم/میلی‌لیتر WMD=۰/۱۰۱] در افراد بزرگسال نسبت به گروه شاهد نشد (شکل ۴).

با استفاده از آزمون I^2 ناهمگونی بررسی شد و نتایج نشان داد که ناهمگونی معنادار وجود ندارد (P=۰/۲۱۱، I^2= ۲۸/۴۸۵). این نتیجه نشان می‌دهد که تغییرات مشاهده‌شده در نتایج مطالعات عمدتاً می‌تواند ناشی از خطای تصادفی باشد و تفاوت‌های واقعی بین مطالعات نقش قابل توجهی نداشته‌اند.

نتیجه تست آزمون Egger نشان‌دهنده عدم وجود سوگیری انتشار معنادار برای GDNF (P=۰/۶۵۶) بود. با توجه به وجود ناهمگنی میان مطالعات، در تحلیل‌ها از مدل اثرات تصادفی استفاده شد تا تغییرپذیری بین آن‌ها در نظر گرفته شود. بنابراین، به نظر می‌رسد ناهمگنی مشاهده شده ناشی از تفاوت‌های واقعی میان مطالعات بوده و نه حاصل سوگیری انتشار است (شکل ۵).

نتایج تحلیل زیرگروه براساس جنسیت نشان داد که تمرین ورزشی سبب تغییر معنادار GDNF در هر دو جنس زنان [P=۰/۳۵۸، (۰/۱۳۴ – ۰/۳۷۰) نانوگرم/میلی‌لیتر WMD=۰/۱۱۸] و مردان [P=۰/۹۷۷، (۰/۶۷۳ – ۰/۶۹۳) نانوگرم/میلی‌لیتر WMD= ۰/۰۱۰]در افراد بزرگسال در مقایسه با گروه شاهد نشد.

نتایج تحلیل زیرگروه براساس تعداد هفته مداخلات نشان داد که تمرین ورزشی سبب تغییر معنادار GDNF در مداخلات کمتر از ۸ هفته [P=۰/۱۲۷، (۰/۱۳۴ – ۱/۰۷۴) نانوگرم/میلی‌لیتر WMD= ۰/۴۷۰] و مداخلات بیشتر از ۸ هفته [P=۰/۴۷۸، (۰/۸۳۰–

[1] VO_2max
[2] Maximum Heart Rate
[3] One-Repetition Maximum

[DOI: 10.66224/JBUMS.32.4.266]

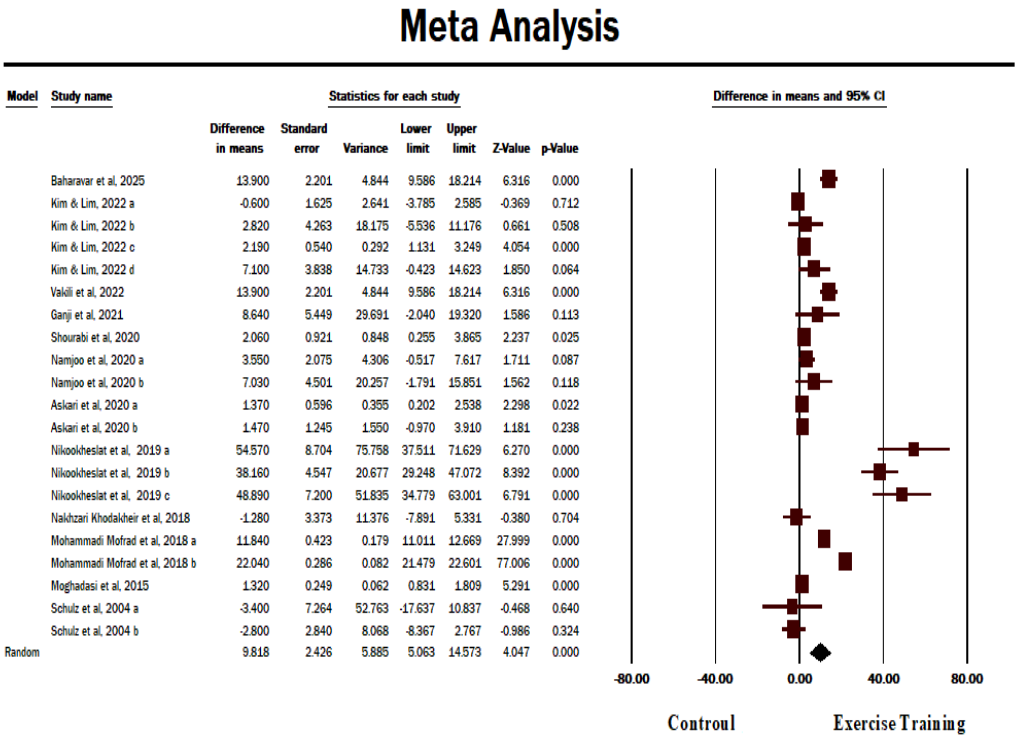
۰/۳۸۸) نانوگرم/میلی‌لیتر [WMD= -۰/۲۲۱ در افراد بزرگسال در مقایسه با گروه شاهد نشد.

تایج تحلیل زیرگروه براساس تعداد جلسات در هفته نشان داد که تمرین ورزشی سبب تغییر معنادار GDNF در مداخلات کمتر از ۲ جلسه [P=۰/۹۷۷، (۰/۶۷۳- - ۰/۶۹۳) نانوگرم/میلی‌لیتر [WMD=۰/۰۱۰ و مداخلات بیشتر از ۲ جلسه [P=۰/۳۳۷، (۰/۱۱۱ - ۰/۳۲۴) نانوگرم/میلی‌لیتر [WMD=۰/۱۰۶ در افراد بزرگسال در مقایسه با گروه شاهد نشد.

نتایج تحلیل زیرگروه براساس مدت زمان تمرین در هر جلسه نشان داد که تمرین ورزشی سبب افزایش معنادار GDNF در مداخلات بیشتر از ۵۰ دقیقه [P=۰/۰۰۳، (۰/۱۳۸ - ۰/۶۶۹) نانوگرم/میلی‌لیتر [WMD=۰/۴۰۳ در افراد بزرگسال در مقایسه با گروه شاهد شد ولی تمرین ورزشی سبب تغییر معنادار GDNF در مداخلات کمتر از ۵۰ دقیقه [P=۰/۴۹۵، (۰/۲۹۴ - ۰/۱۴۲) نانوگرم/میلی‌لیتر [WMD=-۰/۰۷۶ نشد.

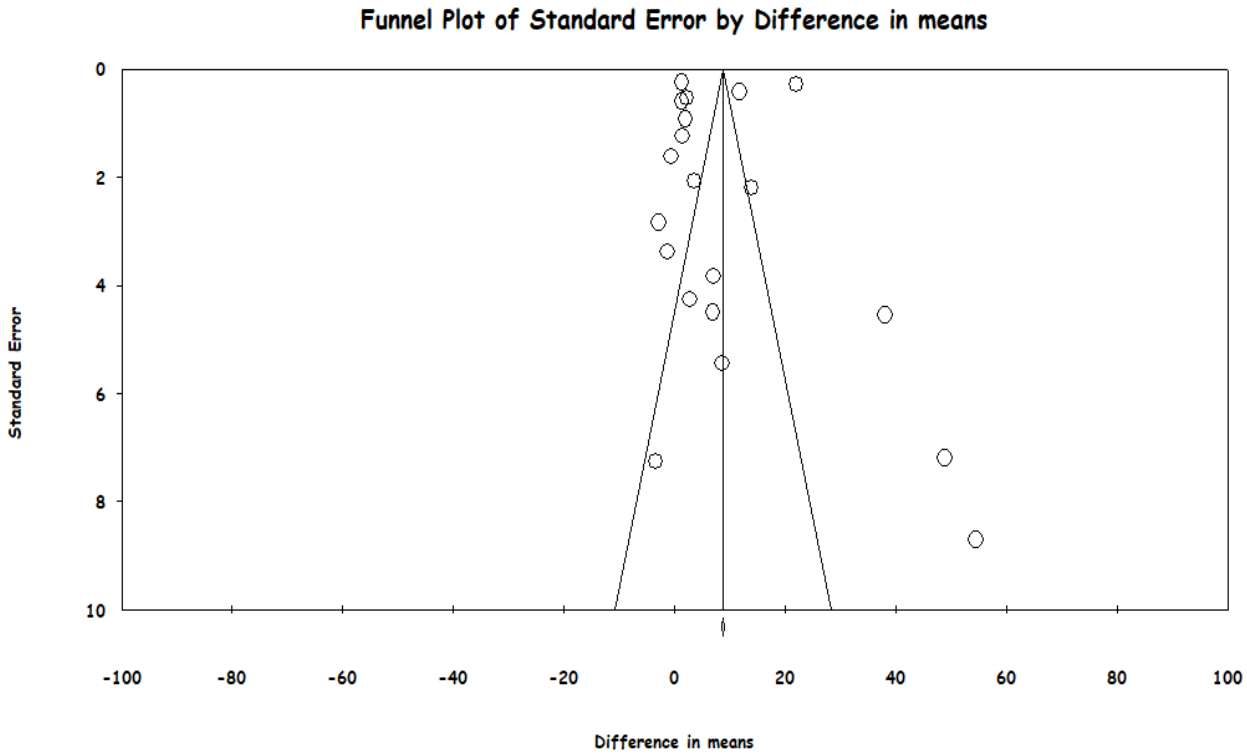
نتایج تحلیل زیرگروه براساس شدت تمرین در هر مطالعه (نظیر VO_2max، HRmax و 1RM و...) طبقه‌بندی و گزارش شدند که نشان داد که تمرین ورزشی باعث افزایش معنادار GDNF با شدت بیشتر از ۶۰ درصد در گروه شدت بالا [P=۰/۰۰۵، (۰/۱۰۴ - ۰/۵۹۹) نانوگرم/میلی‌لیتر [WMD=۰/۳۵۲ در افراد بزرگسال در مقایسه با گروه شاهد شد، ولی تمرین ورزشی سبب تغییر معنادار GDNF با شدت کمتر از ۶۰ درصد در گروه شدت پایین [P=۰/۹۶۵، (۰/۵۳۱ - ۰/۵۵۵) نانوگرم/میلی‌لیتر [WMD=۰/۰۱۲ نشد.

نتایج تحلیل زیرگروه براساس نوع تمرینات (هوازی، مقاومتی و ترکیبی) نشان داد که تمرین ورزشی سبب تغییر معنادار GDNF در تمرینات هوازی [P= ۰/۳۵۸ ، (۰/۱۳۴ - ۰/۳۷۰) نانوگرم/میلی‌لیتر [WMD= ۰/۱۱۸، مقاومتی [P=۰/۹۷۷، (۰/۶۷۳ - ۰/۶۹۳) نانوگرم/میلی لیتر [WMD=۰/۰۱۰ و ترکیبی [P=۰/۹۶۵، (۰/۵۳۱ - ۰/۵۵۵) نانوگرم/میلی‌لیتر [WMD=۰/۰۱۲ در افراد بزرگسال در مقایسه با گروه شاهد نشد.

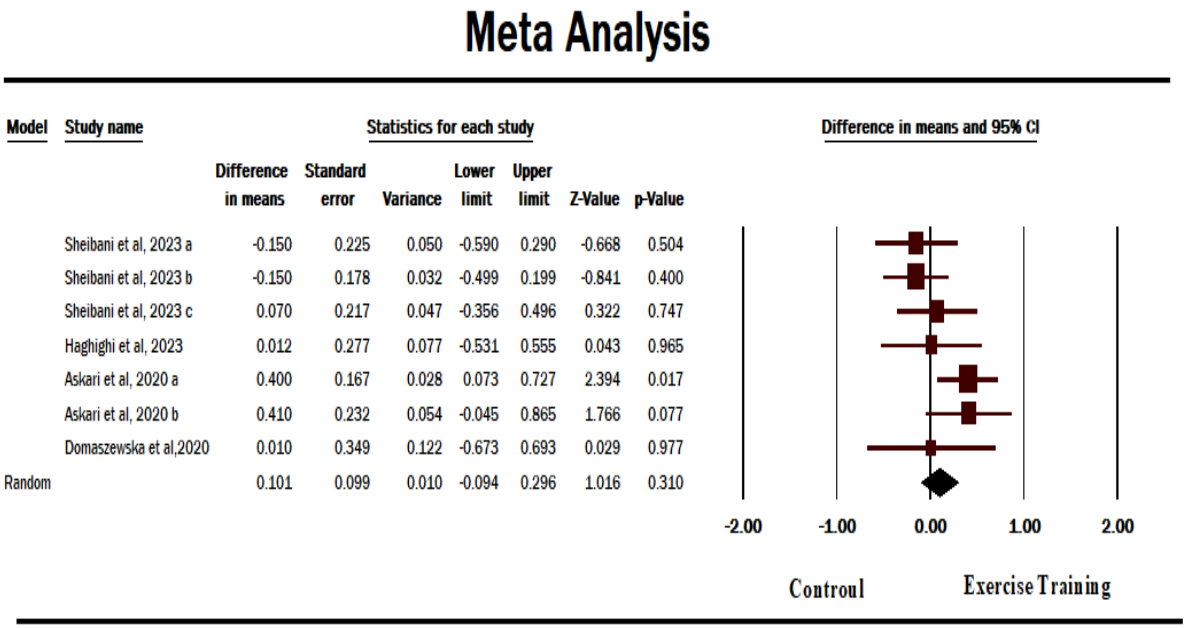


شکل ۲- نمودار فارست پلات، اثر تمرینات ورزشی بر سطوح NGF در بزرگسالان

[DOI: 10.66224/JBUMS.32.4.266]

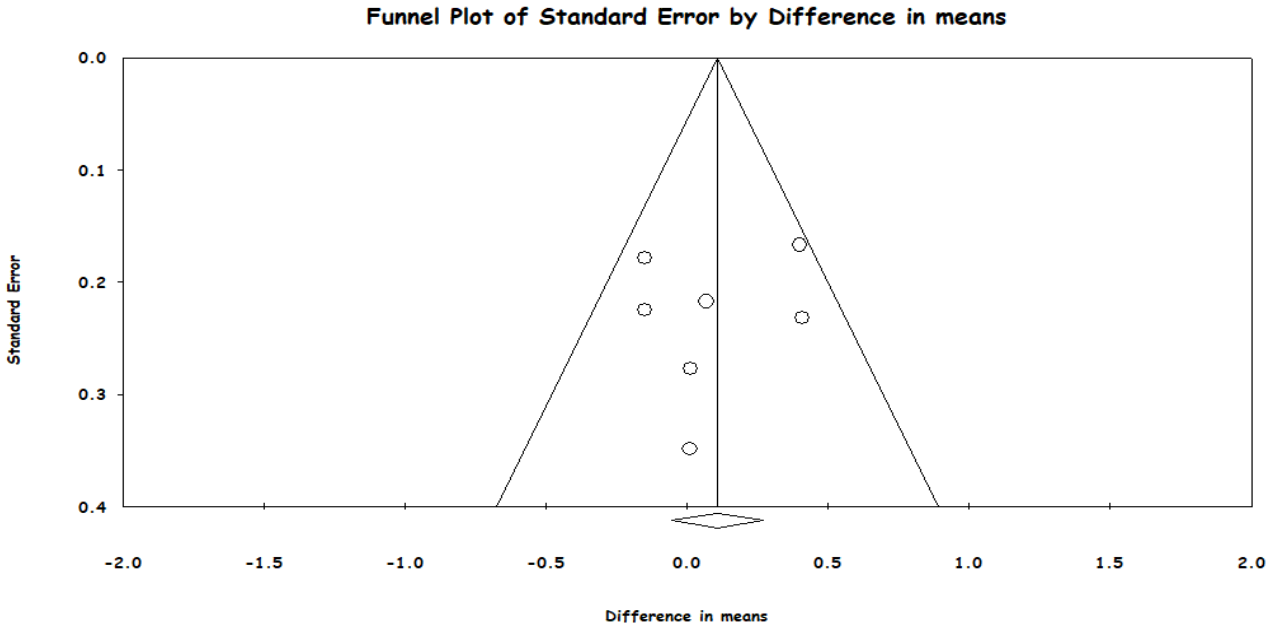


شکل ۳- فونل پلانت، اثر تمرینات ورزشی بر سطوح NGF در بزرگسالان



شکل ٤- نمودار فارست پلات، اثر تمرینات ورزشی بر سطوح GDNF در بزرگسالان

[DOI: 10.66224/JBUMS.32.4.266]



شکل ۵- نمودار فونل پلات، اثر تمرینات ورزشی بر سطوح GDNF در بزرگسالان

بحث

این پژوهش فراتحلیل با هدف بررسی تأثیر تمرینات ورزشی بر سطوح NGF و GDNF در افراد بزرگسال انجام گرفت. در مجموع، ۱۵ مطالعه (با ۲۴ مداخله تمرینی) بر روی ۴۵۹ آزمودنی بزرگسال مورد فراتحلیل قرار گرفتند. نتایج نشان داد که مداخله تمرینی در بزرگسالان با افزایش معنادار سطح NGF در مقایسه با گروه شاهد همراه بوده است، درحالی‌که تغییرات سطح GDNF در پاسخ به تمرینات ورزشی از نظر آماری معنادار نبود. این امر احتمالاً ناشی از ناهمگنی مطالعات است. تفاوت‌های سنی و جنسیتی شرکت‌کنندگان، وضعیت سلامت فرد و حضور بیماری‌های مزمن نظیر دیابت و همچنین تنوع در نوع، شدت و مدت تمرینات، می‌توانند پاسخ GDNF را دستخوش تغییر کنند. علاوه بر این، حجم نمونه‌های کوچک در برخی مطالعات ممکن است توان آماری کافی برای آشکارسازی تغییرات معنادار را کاهش دهد. بنابراین، عدم مشاهده تغییر چشمگیر در سطح GDNF، به معنای فقدان تأثیر تمرینات ورزشی نیست و پژوهش‌های آینده با طراحی منسجم‌تر و کنترل دقیق‌تر این عوامل می‌توانند روشن‌تر سازند که تمرینات ورزشی چگونه بر GDNF اثر می‌گذارند.

نتیجه تست آزمون Egger نشان‌دهنده عدم وجود سوگیری انتشار غیرمعنادار برای NGF و GDNF بود. این موضوع نشان می‌دهد که احتمال تأثیر انتخاب مطالعات یا گزارش‌های مثبت بر نتایج تحلیل کم بوده و یافته‌های ارائه شده نماینده‌ای قابل اعتماد از داده‌های موجود هستند. علاوه بر این، عدم سوگیری انتشار اهمیت یافته‌ها را افزایش می‌دهد، زیرا نشان می‌دهد که عدم مشاهده تغییر معنادار در سطح GDNF و تغییرات گزارش شده در NGF احتمالاً ناشی از اثر واقعی مداخلات و شرایط مطالعه است و نه به دلیل انتشار انتخابی یا گزارش‌دهی جانب‌دارانه مطالعات باشد که این نکته به اعتبار نتایج متاآنالیز و تفسیر اثر تمرینات ورزشی بر فاکتورهای نوروتروفیک کمک می‌کند.

بر اساس ارزیابی با ابزار PEDro، امتیازات مطالعات بین ۵ تا ۸ بود که نشان‌دهنده کیفیت متوسط تا مطلوب آن‌ها است. با این حال، محدودیت‌هایی در کورسازی شرکت‌کنندگان و ارزیابان مشاهده شد که باید در تفسیر نتایج مدنظر قرار گیرد.

NGF یکی از مهم‌ترین فاکتورهای نوروتروفیکی محسوب می‌شود که نقش مؤثری در محافظت از سلول‌های عصبی در برابر آسیب و سمیت و همچنین در فرآیندهای نورژنز، انعطاف‌پذیری

[DOI: 10.66224/JBUMS.32.4.266]

عصبی و حفظ ساختار و عملکرد مغز ایفا می‌کند (۴۲). این عوامل از طریق تنظیم مسیرهای مولکولی و سلولی، موجب بهبود عملکرد شناختی و حفظ یکپارچگی سیستم عصبی مرکزی می‌شوند (۴۳-۴۵). ارزش درمانی NGF در مقابله با بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی منجر به تولید پروتئین نوترکیب آن (rhNGF) شده است که در مطالعات بالینی برای حفظ نورون‌های کولینرژیک مغز پیشین و بهبود پلاستیسیته عصبی استفاده شده است (۴۶). همچنین، استیل‌کولین که انتقال‌دهنده عصبی مهمی در یادگیری و حافظه است، تحت تأثیر NGF قرار دارد (۸). NGF به‌عنوان یکی از نوروتروفین‌های کلیدی، در رشد، تمایز نورون‌ها، تشکیل سیناپس‌های جدید، رشد آکسون و دندریت، و بقای نورونی نقش دارد (۴۷). تجویز آن می‌تواند موجب افزایش تعداد آکسون‌های میلینه، ضخامت میلین و ترمیم بهتر بافت عصبی شود (۴۸). فعالیت بدنی منظم با افزایش سطح NGF و سایر نوروتروفین‌ها، نقش محافظتی در برابر مرگ سلول‌های عصبی و تحلیل عصبی مرتبط با افزایش سن دارد (۴۸). همچنین، ورزش از طریق افزایش نوروتروفین‌ها می‌تواند عملکردهای شناختی را حفظ کرده، نوروژنز را تحریک کرده و با کاهش عملکرد مغزی مقابله کند (۴۹). برخی شواهد نیز نشان می‌دهند که فعالیت ورزشی ممکن است در برابر آسیب‌های ناشی از ایسکمی-خون‌رسانی مجدد مغزی از طریق افزایش NGF و تقویت فرآیندهای نوروژنز و سیناپتوژنز اثرگذار باشد (۵۰، ۵۱). عوامل نوروتروفیک همچنین توسط نورون‌ها، سلول‌های شوآن و سایر بخش‌های سیستم عصبی تولید می‌شوند و در رشد و بقاء سلول‌های عصبی نقش دارند. از جمله این عوامل، NT4 و NT5 هستند که از طریق گیرنده TRKB و فعال‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهی Ras–Raf–MAPK و PI3K، موجب بقاء، تمایز و پلاستیسیته سیناپسی می‌شوند (۵۲). این نوروتروفین‌ها همچنین در حفظ ارتباطات عصبی- عضلانی اهمیت دارند (۵۲).

GDNF به‌عنوان قوی‌ترین عامل نوروتروفیک شناخته می‌شود که در ارتقاء بقای نورون‌های حرکتی، هم در شرایط درون‌سلولی و هم برون‌سلولی، نقش کلیدی دارد (۵۳). این فاکتور در عضلات اسکلتی بیان می‌شود، به‌صورت برگشت‌دهنده به جسم سلولی نورون منتقل می‌گردد و به حفظ طول‌عمر نورون‌های حرکتی کمک می‌کند. قدرت اثر GDNF تا حدود ۲۵۰۰ برابر بیشتر از سایر نوروتروفین‌ها گزارش شده است (۵۳). ورزش موجب افزایش تولید GDNF در سلول‌های گلیال ناحیه جسم سیاه می‌شود؛ بخشی از مغز که نورون‌های دوپامینرژیک در آن قرار دارند و به این ترتیب، می‌تواند در بهبود انعطاف‌پذیری این نورون‌ها نقش داشته باشد (۱۶). همچنین، تمرینات ورزشی با شدت بالا می‌توانند سطوح نوروتروفین‌ها را در مغز افزایش دهند. این افزایش احتمالاً در ارتباط با پاسخ بدن به فشار اکسایشی و عوامل پیش‌التهابی است، چراکه مطالعات نشان داده‌اند که این سه عامل (نوروتروفین‌ها، سیتوکاین‌های پیش‌التهابی و استرس اکسیداتیو) همگی پس از تمرین شدید افزایش می‌یابند (۳۴).

مطالعه حاضر با محدودیت‌هایی همراه بوده است که می‌تواند تفسیر و تعمیم نتایج را محدود کند. از جمله این محدودیت‌ها می‌توان به عدم بررسی انواع مختلف تمرینات ورزشی در رشته‌ها و شدت‌های گوناگون، مدت زمان مداخلات و حجم نسبتاً اندک نمونه‌ها اشاره کرد. همچنین، تعداد مطالعات انسانی مرتبط با متغیرهای NGF و GDNF بسیار محدود است؛ به ویژه بررسی اثرات GDNF تنها در ۷ مداخله صورت گرفته که این امر می‌تواند قدرت آماری تحلیل‌ها را کاهش دهد و بر اعتبار نتایج تأثیرگذار باشد. شایان ذکر است که در مطالعات مورد بررسی، هیچ یک از پژوهشگران سایر نوروتروفین‌ها یا عوامل مرتبط را مورد ارزیابی قرار نداده‌اند. علاوه بر این، وزن مطالعات و تحلیل حساسیت نیز به عنوان محدودیت‌های بالقوه باید مدنظر قرار گیرد. با وجود این محدودیت‌ها، برای دستیابی به شواهد دقیق‌تر و قابل اتکا، انجام مطالعات بیشتری با نمونه‌های انسانی بزرگ‌تر و تمرکز ویژه بر اثر تمرینات ورزشی بر سطوح NGF و GDNF ضروری است. افزایش تعداد مطالعات اولیه، زمینه‌ساز انجام یک فراتحلیل جامع‌تر خواهد بود که بتواند تأثیر شدت‌ها و نوع تمرینات را در جمعیت بزرگسال به‌طور کامل‌تر بررسی کند.

[DOI: 10.66224/JBUMS.32.4.266]

نتیجه‌گیری

یافته‌های این فراتحلیل نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی در بزرگسالان به‌طور معنادار سطح NGF را افزایش می‌دهد، درحالی‌که تغییر قابل توجهی در سطح GDNF ایجاد نمی‌کند. این نتایج نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی می‌توانند نقش مؤثری در بهبود عوامل محافظ سیستم عصبی و سلامت عصبی از طریق افزایش NGF داشته باشند، اما تأثیر مشابهی بر GDNF مشاهده نشد. بنابراین، مطالعات آینده می‌توانند با طراحی مداخلات ورزشی متنوع و بلندمدت، نقش دقیق‌تر تمرینات ورزشی در تنظیم فاکتورهای نوروتروفیک را بررسی کنند.

تقدیر و تشکّر

بدین‌وسیله، نویسندگان مراتب سپاس و قدردانی خود را از پژوهشگرانی که با ارائه داده‌های کمی، در تکمیل این مطالعه فراتحلیل همکاری داشتند، اعلام می‌دارند.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر به عنوان یک فراتحلیل از داده‌های منتشرشده انجام شد و شامل هیچ نمونه انسانی یا حیوانی جدیدی نمی‌باشد. تمام داده‌های مورد استفاده در این فراتحلیل از مقالات منتشرشده در دسترس عمومی استخراج شده‌اند و هیچ اطلاعات شخصی شناسایی‌پذیر جمع‌آوری نشده است. بنابراین، این مطالعه نیازی به تأیید مستقیم کمیته اخلاقی نداشت.

ملاحظات اخلاقی این مقاله، طبق دستورالعمل بین‌المللی پروتکل مقالات مرور نظام‌مند در سایت PROSPERO به نشانی https://www.crd.york.ac.uk/prospero با کد تأییدیه CRD420251231583 انجام شد.

حمایت مالی

این مطالعه هیچ حمایت مالی یا کمک منابع ملی یا بین‌المللی دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی و طراحی مطالعه: فاطمه کاظمی‌نسب، امید ظفرمند، زهرا باقری.

کسب، تحلیل و تفسیر داده‌ها: فاطمه کاظمی‌نسب، امید ظفرمند، زهرا باقری.

تهیه پیش‌نویس دست‌نوشته: فاطمه کاظمی‌نسب، امید ظفرمند، زهرا باقری.

بازبینی نقادانه دست‌نوشته برای محتوای فکری مهم: فاطمه کاظمی‌نسب، امید ظفرمند، زهرا باقری.

تحلیل آماری: فاطمه کاظمی‌نسب، امید ظفرمند.

نظارت بر مطالعه: فاطمه کاظمی‌نسب.

تضاد منافع

نویسندگان هیچ حمایت مالی یا منافع شخصی که بتواند بر نتایج این فراتحلیل تأثیر بگذارد، دریافت نکرده‌اند.

منابع

1. Azizi E, Nasiri E, Khalesi M. The Effect of Sprint Interval Training on Hippocampal Nerve Growth Factor and Cognitive Performance in Male Wistar Rats. J Sports Motor Dev Learn. 2022;14(3):41-54. DOI: https://doi.org/10.22059/jsmdl.2022.344288.1657. [Persian].
2. Gibon J, Barker PA. Neurotrophins and Proneurotrophins: Focus on Synaptic Activity and Plasticity in the Brain. Neuroscientist. 2017;23(6):587-604. DOI: 10.1177/1073858417697037
3. Lu L, Liu X, Huang WK, Giusti-Rodríguez P, Cui J, Zhang S, et al. Robust Hi-C Maps of Enhancer-Promoter Interactions Reveal the Function of Non-coding Genome in Neural Development and Diseases. Mol Cell. 2020;79(3):521-34.e15. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.06.007

[DOI: 10.66224/JBUMS.32.4.266]

4. Peterson AL, Nutt JG. Treatment of Parkinson's disease with trophic factors. Neurotherapeutics. 2008;5(2):270-80. DOI: 10.1016/j.nurt.2008.02.003

5. Rodríguez-Gutiérrez E, Torres-Costoso A, Pascual-Morena C, Pozuelo-Carrascosa DP, Garrido-Miguel M, Martínez-Vizcaíno V. Effects of Resistance Exercise on Neuroprotective Factors in Middle and Late Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. Aging Dis. 2023;14(4):1264-75. DOI: 10.14336/AD.2022.1207

6. Paratcha G, Ledda F. GDNF and GFRalpha: a versatile molecular complex for developing neurons. Trends Neurosci. 2008;31(8):384-91. DOI: 10.1016/j.tins.2008.05.003

7. Latina V, Caioli S, Zona C, Ciotti MT, Borreca A, Calissano P, et al. NGF-Dependent Changes in Ubiquitin Homeostasis Trigger Early Cholinergic Degeneration in Cellular and Animal AD-Model. Front Cell Neurosci. 2018;12:487. DOI: 10.3389/fncel.2018.00487

8. Chen ZR, Huang JB, Yang SL, Hong FF. Role of Cholinergic Signaling in Alzheimer's Disease. Molecules. 2022;27(6). DOI: 10.3390/molecules27061816

9. Dobryakova YV, Spivak YS, Zaichenko MI, Koryagina AA, Markevich VA, Stepanichev MY, et al. Intrahippocampal Adeno-Associated Virus-Mediated Overexpression of Nerve Growth Factor Reverses 192IgG-Saporin-Induced Impairments of Hippocampal Plasticity and Behavior. Front Neurosci. 2021;15:745050. DOI: 10.3389/fnins.2021.745050

10. Yan T, Zhang, Z., & Li, D. NGF receptors and PI3K/AKT pathway involved in glucose fluctuationinduced damage to neurons and α-lipoic acid treatment. BMC Neuroscience. 2020;21(1):38. DOI: https://bmcneurosci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12868-020-00588-y

11. Conway JA, Ince S, Black S, Kramer ER. GDNF/RET signaling in dopamine neurons in vivo. Cell Tissue Res. 2020;382(1):135-46. DOI: 10.1007/s00441-020-03268-9

12. Drinkut A, Tillack K, Meka DP, Schulz JB, Kügler S, Kramer ER. Ret is essential to mediate GDNF's neuroprotective and neuroregenerative effect in a Parkinson disease mouse model. Cell Death Dis. 2016;7(9):e2359. DOI: 10.1038/cddis.2016.263

13. Houghton FM, Adams SE, Ríos AS, Masino L, Purkiss AG, Briggs DC, et al. Architecture and regulation of a GDNF-GFRα1 synaptic adhesion assembly. Nat Commun. 2023;14(1):7551. DOI: 10.1038/s41467-023-43148-8

14. Regenhardt RW, Takase H, Lo EH, Lin DJ. Translating concepts of neural repair after stroke: Structural and functional targets for recovery. Restor Neurol Neurosci. 2020;38(1):67-92. DOI: 10.3233/RNN-190978

15. Belviranlı M, Okudan N. Differential effects of voluntary and forced exercise trainings on spatial learning ability and hippocampal biomarkers in aged female rats. Neurosci Lett. 2022;773:136499. DOI: 10.1016/j.neulet.2022.136499

16. Jafari M, Askari R, Hosseini A, Etemadifar M. Effect of Aquatic Exercise with Two Different Intensities on Serum Levels of GDNF and NGF in Women with Multiple Sclerosis. Razi Journal of Medical Sciences. 2020;27(2):80-90. URL: http://rjms.iums.ac.ir/article-1-5766-fa.html. [Persian].

17. Lin JY, Kuo WW, Baskaran R, Kuo CH, Chen YA, Chen WS, et al. Swimming exercise stimulates IGF1/ PI3K/Akt and AMPK/SIRT1/PGC1α survival signaling to suppress apoptosis and inflammation in aging hippocampus. Aging (Albany NY). 2020;12(8):6852-64. DOI: 10.18632/aging.103046

18. Nakhzari Khodakheir J, Haghighi AH, Hamedinia MR. The Effects of Combined Exercise Training with Aerobic Dominant and Coenzyme Q10 Supplementation on Serum BDNF and NGF levels in Patients with Multiple Sclerosis. J Arak Uni Med Sci. 2018;21(3):94-103. URL: http://jams.arakmu.ac.ir/article-1-5633-en.html. [Persian].

19. Moghadasi M, Edalatmanesh M, Moeini A, Nematollahzadeh mahani Ms, Arvin H. Effect of 8 weeks resistance training on plasma levels of nerve growth factor and interlukin-6 in female patients with multiple sclerosis. ISMJ. 2015;18(3):527-37. URL: http://ismj.bpums.ac.ir/article-1-699-en.html. [Persian].

20. Schulz KH, Gold SM, Witte J, Bartsch K, Lang UE, Hellweg R, et al. Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2004;225(1-2):11-8. DOI: 10.1016/j.jns.2004.06.009

[DOI: 10.66224/JBUMS.32.4.266]

21. Haghighi A H, Carotenuto A, Askari R, Nikkhah K B-RB, Sharabadi H, Souza D, et al. Effects of concurrent training and CoQ10 on neurotrophic factors and physical function in people with Multiple Sclerosis: a pilot study. Eur J Transl Myol. 2023;33(2). DOI: 10.4081/ejtm.2023.11253.

22. Domaszewska K, Koper M, Wochna K, Czerniak U, Marciniak K, Wilski M, et al. The Effects of Nordic Walking With Poles With an Integrated Resistance Shock Absorber on Cognitive Abilities and Cardiopulmonary Efficiency in Postmenopausal Women. Front Aging Neurosci. 2020;12:586286. DOI: 10.3389/fnagi.2020.586286

23. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. Syst Rev. 2015;4(1):1. DOI: 10.1186/2046-4053-4-1.

24. Tarsilla M. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Journal of Multidisciplinary Evaluation. 2008;6:142-8. DOI:10.56645/jmde.v6i14.284

25. Mogharnasi M, Kazeminasab F, Zafarmand O, Hassanpour N. The effect of aerobic and resistance training on Omentin-1 and Nesfatin-1 levels in adults: A systematic review and meta -Analysis. J Birjand Univ Med Scie. 2024;30(4):295-315. URL: http://journal.bums.ac.ir/article-1-3359-en.html. [Persian].

26. Kazemi Nesab F, Zafarmand O. Comparison of the effects of high-intensity intermittent training and moderate-intensity continuous training on cardiometabolic factors in type 2 diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. Feyz Medical Sciences Journal. 2024;28(1):96-109. URL: http://feyz.kaums.ac.ir/article-1-5008-en.html. [Persian].

27. Zafarmand O, Mogharnasi M, Moghadasi M. The effect of exercise training on serum levels of adipokines related to energy homeostasis (adropin, asprosin) and insulin resistance in patients with type 2 diabetes or obesity: A Systematic review and meta-Analysis. Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology. 2024; 28(1) :96-109.. DOI; 10.22049/jahssp.2024.29339.1620. [Persian].

28. Kazeminasab F, Sharafifard F, Bahrami Kerchi A, Bagheri R, Carteri RB, Kirwan R, et al. Effects of Intermittent Fasting and Calorie Restriction on Exercise Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2025;17(12) :1992. DOI: 10.3390/nu17121992

29. Belyani S, Kazeminasab F, Niazi M, Bagheri R, Hesari MM, Rosenkranz SK, et al. The Effects of Pomegranate Supplementation on Markers of Exercise-Induced Muscle Damage: A Systematic Review and Meta-Analysis. Curr Dev Nutr. 2025;9(2):104560. URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11875170/

30. Zafarmand O, Kazeminasab F, Mogharnasi M. The Effect of Aerobic Exercise on Lipid Profile and Plasma Levels of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Overweight and Obese Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Ilam Uni Med Sci. 2025;33(5):94-118. URL: http://sjimu.medilam.ac.ir/article-1-8682-en.html [Persian].

31 Wen H, Wang L. Reducing effect of aerobic exercise on blood pressure of essential hypertensive patients: A meta-analysis. Medicine. 2017;96(11) :e6150. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28296729/

32. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. Bmj. 1997;315(7109):629-34. DOI: 10.1136/bmj.315.7109.629

33. Farshid G, Alireza B, Ahmad A. Effects of Ganoderma Extraction and Eight-Week Endurance Exercises on Plasma Values Neurotrophic Factors Based on Brain and Nerve Growth in Men with Parkinson's. Razi Journal of Medical Sciences. 2021;27(12):120-30. URL: http://rjms.iums.ac.ir/article-1-6505-en.html. [Persian].

34. Sheibani E, Khavari Khorasani L, Ayatizadeh F. The Effect of Internal and External Attention in Futsal Dribbling Skills on Serum Level of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor and Cognitive Function. Journal of Sports and Motor Development and Learning. 2023;15(3):61-75. DOI: https://doi.org/10.22059/jsmdl.2023.358143.1713. [Persian].

35. Mohammadi Mofrad A, Nikbakht M, Ghanbarzadeh M, Habibi A. Compare of training in aquatic and land environment on nerve growth factor and insulin-like growth factor-1 in patients with multiple sclerosis. Qom Univ Med Sci J. 2018;11(11):49-57. URL: http://journal.muq.ac.ir/article-1-1142-en.html. [Persian].

[DOI: 10.66224/JBUMS.32.4.266]

36. Shourabi P BR, Ashtary-Larky, D, Wong A, Motevalli M. S, Hedayati A, Baker J. S, Rashidlamir A. Effects of hydrotherapy with massage on serum nerve growth factor concentrations and balance in middle aged diabetic neuropathy patients. CTCP. 2020;39:101141. DOI: 10.1016/j.ctcp.2020.101141. [Persian].

37. Kim B. R LST. Effects of Leisure-Time Physical Activity on Cognitive Reserve Biomarkers and Leisure Motivation in the Pre-Diabetes Elderly. Healthcare (Basel). 2022;10(4). DOI: 10.3390/healthcare10040737

38. Baharavar F, Vakili J, Sari-Sarraf V, Pourmanaf H. The effect of circuit training on muscle synthesis's indices, neurotrophic factors, and physical fitness in elderly women: a randomized controlled trial. Sport Sciences for Health. 2025;21:931-8. DOI:10.1007/s11332-025-01330-z.

39. Vakili J, Sari-Sarraf V, Baharavar F. The effect of 8 weeks of circuit training on serum levels of nerve growth factor (NGF) and physical fitness factors in elderly women. Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology. 2022;9(1):72-82. DOI: 10.22049/jahssp.2022.27654.1439. [Persian].

40. Namjoo FR, Mogharnasi M, Lamir AR, Samarghandian S. The Effect of Eight Weeks of Aerobic and Resistance Training on Serum Concentrations of Nerve Growth Factor and Neurotrophin 4 in Women with Diabetic Neuropathy. J Ilam Uni. Med. Sci. 2020;12(3):49-60. URL: https://journals.iau.ir/article_674287.html. [Persian].

41. Nikookheslat S, Vakili J, Aalizadeh M. Effect of 12 weeks aerobic, resistance and combined trainings on serum levels of NGF in diabetic patients with peripheral neuropathy. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2019;41(4):92-100. DOI:10.34172/mj.2019.050. [Persian].

42. Carito V, Ceccanti M, Ferraguti G, Coccurello R, Ciafrè S, Tirassa P, et al. NGF and BDNF Alterations by Prenatal Alcohol Exposure. Curr Neuropharmacol. 2019;17(4):308-17. DOI: 10.2174/1570159X15666170825101308

43. Stein AM, Silva TMV, Coelho FGM, Arantes FJ, Costa JLR, Teodoro E,et al. Physical exercise, IGF-1 and cognition A systematic review of experimental studies in the elderly. Dement Neuropsychol. 2018;12(2):114-22. DOI: 10.1590/1980-57642018dn12-020003

44. Gubbi S, Quipildor GF, Barzilai N, Huffman DM, Milman S. 40 YEARS of IGF1: IGF1: the Jekyll and Hyde of the aging brain. J Mol Endocrinol. 2018;61(1):T171-t85. DOI: 10.1530/JME-18-0093

45. Cabral DF, Rice J, Morris TP, Rundek T, Pascual-Leone A, Gomes-Osman J. Exercise for Brain Health: An Investigation into the Underlying Mechanisms Guided by Dose. Neurotherapeutics. 2019;16(3):580-99. DOI: 10.1007/s13311-019-00749-w

46. Rocco ML, Soligo M, Manni L, Aloe L. Nerve Growth Factor: Early Studies and Recent Clinical Trials. Curr Neuropharmacol. 2018;16(10):1455-65. DOI: 10.2174/1570159X16666180412092859

47. Bonanni R, Cariati I, Tarantino U, D'Arcangelo G, Tancredi V. Physical Exercise and Health: A Focus on Its Protective Role in Neurodegenerative Diseases. J Funct Morphol Kinesiol. 2022;7(2). DOI: 10.3390/jfmk7020038

48. Dakhili A, Gharakhanlou R, Movaheddin M, Khazani A, Keshavarz M. The effect of 6 weeks endurance training on gene expression of nerve growth factor in sensory spinal cord of rats with diabetic neuropathy. Iran J Diabetes and Metabolism. 2014;13(4):287-96. URL: http://ijdld.tums.ac.ir/article-1-5178-fa.html. [Persian].

49. Ma CL, Ma XT, Wang JJ, Liu H, Chen YF, Yang Y. Physical exercise induces hippocampal neurogenesis and prevents cognitive decline. Behav Brain Res. 2017;317:332-9. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.09.067

50. Kuipers SD, Bramham CR. Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy. Curr Opin Drug Discov Devel. 2006;9(5):580-6. DOI: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17002218/

51. Cohen-Cory S, Kidane AH, Shirkey NJ, Marshak S. Brain-derived neurotrophic factor and the development of structural neuronal connectivity. Dev Neurobiol. 2010;70(5):271-88. DOI: 10.1002/dneu.20774

52. Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. Annu Rev Neurosci. 2006;29:507-38. DOI: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112929

53. Gyorkos AM, McCullough MJ, Spitsbergen JM. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) expression and NMJ plasticity in skeletal muscle following endurance exercise. Neuroscience. 2014;257:111-8. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.10.068

[DOI: 10.66224/JBUMS.32.4.266]