

Response of plasma levels of Irisin, Follistatin and FGF21 to aerobic exercise in women recovered from Covid-19

Parisa Amiri Farsani¹, Farshad Ghazalian^{1*}, Sara Mobarak², Esmat Radmanesh³, Mandana Gholami¹

1. Department of Physical Education and Sports Sciences, Science and Research Unit, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2. Department of Infectious Diseases, University of Medical Sciences, Abadan, Iran
3. Department of Physiology, University of Medical Sciences, Abadan, Iran

* Corresponding author e-mail: phdghazalian@gmail.com

Abstract

Background and Objective: Recently, performing regular sports activities due to the release of Myokines has been considered as a suitable strategy for rehabilitation, control of complications and consequences related to Covid-19. The purpose of this study was to investigate the response of plasma levels of Irisin, Follistatin and FGF21 to aerobic training in women recovered from Covid-19.

Materials and Methods: 22 women recovered from Covid-19 in Abadan and Khorramshahr cities were divided into two groups of 11 people, including the aerobic exercise group and the control group, after a general call and selection. The aerobic exercise group performed the exercise protocol with an intensity of 50 to 70% of the reserve heart rate for eight weeks (three sessions per week). Before and after the end of the training protocol, blood samples were collected and Irisin, Follistatin and FGF21 levels were measured by ELISA method. The data were analyzed using the statistical test of covariance (ANCOVA) at $p < 0.05$.

Results: Based on the comparison of data between the groups, values of Irisin ($P < 0.05$), Follistatin ($P < 0.05$) and FGF21 ($P < 0.05$) in the aerobic group significantly increased as compared to the control group. Also, intragroup changes of Irisin ($P < 0.05$), Follistatin ($P < 0.05$) and FGF21 ($P < 0.05$) also showed that there is a significant increase between the average before and after the aerobic group.

Conclusion: Performing aerobic exercises in women recovered from Covid-19 can be effective in restoring their Myokine profile.

Keywords: Covid-19, Irisin, Follistatin, FGF21

Received: May 07, 2022

Revised: Jul 15, 2023

Accepted: Aug 19, 2023

How to cite this article: Amiri Farsani P, Ghazalian F, Mobarak S, Radmanesh E, Gholami M. Response of plasma levels of Irisin, Follistatin and FGF21 to aerobic exercise in women recovered from Covid-19. *Daneshvar Medicine* 2023; 31(3):55-67. doi: 10.22070/DANESHMED.2023.17706.1350

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

پاسخ سطوح پلاسمایی آیریزین، فولیستاتین و FGF21 به تمرینات هوازی در زنان بهبودیافته از کووید-۱۹

پریسا امیری فارسانی^۱، فرشاد غزالیان^{۱*}، سارا مبارک^۲، عصمت رادمش^۳، ماندانا غلامی^۴

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۲. گروه بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی، آبادان، ایران
۳. گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی، آبادان، ایران
۴. گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی، آبادان، ایران

Email: phdghazalian@gmail.com

*نویسنده مسئول: فرشاد غزالیان

چکیده

مقدمه و هدف: به‌تازگی انجام فعالیت‌های ورزشی منظم به‌واسطه ترشح مایوکاین‌ها به‌عنوان راهکاری مناسب جهت بازتوانی، کنترل عوارض و پیامدهای مرتبط با کووید-۱۹ مورد توجه قرار گرفته است. هدف از انجام این مطالعه بررسی پاسخ سطوح پلاسمایی آیریزین، فولیستاتین و فاکتور رشد فیروبلاست ۲۱ (FGF21) به تمرینات هوازی در زنان بهبودیافته از کووید-۱۹ بود.

مواد و روش‌ها: ۲۲ زن بهبودیافته از کووید-۱۹ شهرستان‌های آبادان و خرمشهر پس از فراخوان عمومی و گزینش در دو گروه ۱۱ نفره شامل گروه تمرین هوازی و گروه کنترل تقسیم‌بندی شدند. گروه تمرینات هوازی پروتکل تمرینی را با شدت ۵۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب ذخیره و به مدت هشت هفته (سه جلسه در هفته) اجرا کردند. قبل و پس از پایان پروتکل تمرینی نمونه‌های خونی جمع‌آوری شد و اندازه‌گیری سطوح آیریزین، فولیستاتین و FGF21 به روش الیزا انجام شد. داده‌ها با استفاده از آزمون آماری کوواریانس (آنکوا) در سطح ($P < 0.05$) آنالیز شد.

نتایج: بر اساس مقایسه بین‌گروهی داده‌ها، مقادیر آیریزین ($P < 0.05$)، فولیستاتین ($P < 0.05$) و FGF21 ($P < 0.05$) گروه هوازی در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری داشته است. همچنین تغییرات درون‌گروهی آیریزین ($P < 0.05$)، فولیستاتین ($P < 0.05$) و FGF21 ($P < 0.05$) نیز نشان داد که بین میانگین قبل و بعد گروه هوازی افزایش معنادار وجود دارد.

نتیجه‌گیری: انجام تمرینات هوازی در زنان بهبودیافته از کووید-۱۹ می‌تواند در بازیابی پروفایل مایوکاینی آنها مؤثر باشد.

واژه‌های کلیدی: کووید-۱۹، آیریزین، فولیستاتین، FGF21

وصول مقاله: ۱۴۰۲/۰۲/۱۷

اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۲/۰۴/۲۴

پذیرش: ۱۴۰۲/۰۵/۲۸

مقدمه

کرونا ویروس (COVID-19) یک بیماری همه‌گیر جهانی شامل تظاهرات بالینی متفاوت از یک بیماری بدون علامت یا خفیف تا پنومونی شدید ویروسی بوده که ممکن است به دیسترس تنفسی حاد (Acute respiratory distress syndrome: ARDS) منجر شود (۱). همچنین این بیماری باعث بروز چندین تظاهر خارج ریوی در انسان می‌شود (۲). تعداد زیادی از مبتلایان به کرونا ویروس در جهان بهبود می‌یابند درحالی‌که با عوارض و عواقب مختلفی مواجه هستند. این بیماری علاوه بر تأثیرات منفی فیزیولوژیک، پیامدهای روانی از جمله افسردگی و اضطراب را نیز در افراد افزایش می‌دهد (۳). این ویروس سیستم رنین-آنژیوتانسین را مختل کرده و با افزایش سطوح مایوستاتین (Myostatin) و اینترلوکین ۶ (Interleukin 6: IL-6) و کاهش سطوح فاکتور رشد شبهانسولین ۱ (Insulin-like growth factor 1: IGF-1)، افزایش تجزیه و کاهش سنتز پروتئین‌ها را موجب می‌شود. همچنین بروز طوفان سایتوکاینی، بی‌حرکی و مصرف کورتون‌ها پروتئولیز عضلانی را شتاب خواهد بخشید (۴). عضله اسکلتی یک بافت پرعروق است که پروتئین‌هایی به نام مایوکاین را ترشح می‌کند. این مایوکاین‌ها عملکردهای بیولوژیکی خود را روی اندام‌های مختلف اعمال و فرایندهای مهمی از جمله متابولیسم را کنترل می‌کنند (۵). با از دست‌دادن توده عضلانی در بیماران کووید-۱۹ تعادل در پروفایل مایوکاینی دچار اختلال شده و نقش حفاظت‌کنندگی آنان بر سایر ارگان‌ها کاهش می‌یابد. به همین دلیل از دست‌دادن عضلات در این بیماران و عوارض ناشی از آن باید مورد توجه قرار بگیرد (۶). بدین جهت ارائه تمرینات توان‌بخشی برای محافظت از ارگان‌ها در برابر اختلال ایجادشده در هومئوستاز مایوکاینی بیماران کووید-۱۹ نقشی مهم دارد (۷). فعالیت بدنی و ورزش یک استاندارد طلایی سالم و به‌عنوان یک رویکرد غیردارویی کارآمد در برابر بسیاری از بیماری‌های مزمن است. عفونت SARS-COV-2 مقادیر ACE2 را از طریق مکانیسم‌های پاتولوژیک افزایش می‌دهد، درحالی‌که پاسخ فیزیولوژیکی ACE2 به فعالیت‌های ورزشی سلامت عمومی را در انسان ارتقا می‌دهد. مکانیسم مولکولی اصلی

تأثیر فعالیت ورزشی بر عفونت SARS-COV-2 از طریق فعالیت محور ACE2/Ang1-7/Mas است. افزایش فعالیت این محور از طریق فعالیت محور PGC-1 α /FNDC5/IRISIN القا می‌شود (۸). همچنین متخصصان سلامت اشاره کرده‌اند که پس از همه‌گیری، تعداد افرادی که از سلامت روانی رنج می‌برند افزایش می‌یابد (۹). فعالیت ورزشی می‌تواند با افزایش مقادیر مایوکاین‌ها از اختلال عملکرد شناختی در این بیماران پیشگیری کند (۱۰). انجام فعالیت‌های ورزشی با مکانیزم کراس تاک بین عضله اسکلتی و سایر ارگان‌ها، عملکرد آنها را بهبود و از بروز بیماری‌هایی که با کووید-۱۹ مرتبط هستند، پیشگیری می‌کند. همچنین کمک می‌کند تا افراد سریع‌تر به شرایط عادی زندگی بازگردند (۶). آیریزین یکی از اعضای خانواده مایوکاین‌هاست که با شکستن پروتئین FNDC5 از سلول‌های عضله اسکلتی ترشح می‌شود. این مایوکاین در طول فعالیت بدنی از عضله اسکلتی آزاد شده و به‌عنوان لینک بین عضلات و سایر ارگان‌ها و بافت‌ها عمل می‌کند. مطالعات بر اهمیت آیریزین به‌عنوان یک درمان بالقوه برای دیابت، پوکی استخوان، کاهش التهاب، مهار ایمنی و همچنین یک استراتژی درمانی در برابر چندین نوع سرطان، آزیمر و افسردگی پیشنهاد شده است (۱۱). همچنین مطالعات افزایش سطح سرمی آیریزین ناشی از انجام فعالیت ورزشی و تأثیرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضد آپوپتوزی بر روی بافت ریه و شریان‌های ریوی در بیماران ریوی را نشان داده است (۱۲). مدیریت عوارض خارج ریوی در بیماران کووید-۱۹ نیز ضروری است؛ زیرا این عفونت ویروسی نه‌تنها بر سیستم تنفسی بلکه بر چندین دستگاه دیگر هم تأثیر می‌گذارد. با توجه به تحقیقات انجام‌شده آیریزین می‌تواند به‌عنوان یک مداخله جدید بالقوه برای کووید-۱۹ از طریق کاهش طوفان التهابی، سرکوب پاسخ ایمنی و کاهش هم‌زمان اختلالات عصبی مانند اضطراب و افسردگی پیشنهاد شود (۱۱). مطالعات نشان داده است که بیماران COPD با کاهش سطوح آیریزین مواجه هستند. نتایج نشان داده است فعالیت ورزشی منظم در این بیماران سطوح سرمی آیریزین را افزایش می‌دهد (۱۳). بر این

افزایش بیان مایوکاین‌های مختلف از جمله *FGF21* می‌تواند طوفان سایتوکاینی و پیامدهای ناشی از آن را مهار کند (۲).

به نظر می‌رسد ارائه تمرینات توان‌بخشی مناسب برای محافظت از ارگان‌های مختلف بدن در برابر اختلالات به‌وجودآمده در پروفایل مایوکاینی بیماران بهبودیافته از کووید-۱۹ نقش مهمی داشته باشند (۲۰). تاکنون مطالعات زیادی در مورد تأثیر انواع رژیم‌های ورزشی بر بهبود و بازتوانی این بیماران به‌ویژه تغییراتی که در مقادیر مایوکاین‌ها ایجاد می‌شود، صورت نگرفته است. با توجه به وجود اختلالات هومئوستازی مایوکاین‌ها در این بیماران این سؤال پیش می‌آید که آیا انجام تمرینات هوازی باعث تغییر در سطوح پلاسمایی مایوکاین‌ها می‌شود؟ بدین منظور در تحقیق حاضر پاسخ سطوح پلاسمایی آیریزین، فولیستاتین و *FGF21* به تمرینات هوازی در زنان بهبودیافته از کووید-۱۹ مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار

تحقیق حاضر کارآزمایی بالینی، نیمه تجربی از نوع میدانی است که با کد مصوبه اخلاق IR.ABADANUMS.REC.1400.152 و کد کارآزمایی بالینی IRCT20220209053982N1 به ثبت رسیده است. آزمونیهای شرکت‌کننده در این تحقیق زنان بهبودیافته از کووید-۱۹ شهرستان‌های آبادان و خرمشهر بودند. از بین جامعه آماری در دسترس و افراد واجد شرایط بر اساس معیارهای ورود به مطالعه و زیر نظر پزشک متخصص بیماری‌های عفونی تعداد ۲۲ زن بهبودیافته از کووید-۱۹ جهت شرکت در این پژوهش انتخاب شدند. روش نمونه‌گیری در این مطالعه به‌صورت نمونه در دسترس و به شکل هدفمند بود و آزمودنی‌ها به‌صورت تصادفی ساده در دو گروه تمرین هوازی (۱۱ نفر) و گروه کنترل (۱۱ نفر) قرار گرفتند.

معیارهای ورود و خروج از مطالعه

معیارهای ورود به این مطالعه: زنان بهبودیافته از کووید-۱۹ (داشتن تست PCR یا اسکن ریه مثبت)، دامنه سنی ۲۰ تا ۴۵ سال، حداکثر اکسیژن مصرفی بالای 1 mL/Kg.min^{-1}

اساس انجام تمرینات ورزشی و افزایش سطوح مایوکاین‌های ترشح‌شده از عضله از جمله آیریزین می‌تواند باعث کاهش فشار اکسیداتیو و بهبود عملکرد ریوی در بیماران کووید-۱۹ شود (۶). همچنین افزایش مقادیر آیریزین ناشی از انجام فعالیت‌های ورزشی منظم می‌تواند ورود *SARS-COVID-2* به درون سلول را با مشکل مواجه کند و نقش مهمی در حفظ سلامت افراد و همچنین کاهش احتمال آلودگی در موارد شدید کووید-۱۹ داشته باشد (۱۴).

ویروس *SARS-COVID-2* با ایجاد اختلال در هومئوستاز مایوکاینی (افزایش مقادیر مایو استاتین و کاهش سطوح *IGF-1*) پروتئولیز عضلانی را افزایش و سنتز پروتئین را کاهش می‌دهد. این موضوع باعث کاهش توده عضلانی در بیماران مبتلا خواهد شد (۴). مهار مایواستاتین به‌عنوان یک تنظیم‌کننده منفی رشد عضلانی، منجر به افزایش توده عضلانی خواهد شد (۱۵). مطالعات نشان داده است که اجرای تمرینات ورزشی می‌تواند مقادیر فولیستاتین را افزایش و مقادیر مایواستاتین را کاهش دهد (۱۶). طبق مطالعات انجام فعالیت‌های ورزشی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با افزایش بیان پروتئین‌هایی از جمله فولیستاتین و *IGF1* همراه خواهد بود. همچنین با افزایش مقادیر فولیستاتین، *IGF1* فاکتور تمایز رشد ۱۵ (*Growth differentiation factor 15: GDF15*)، آیریزین و غیره، طوفان سایتوکاینی در این بیماران کاهش می‌یابد (۲). احتمال بروز عوارض متابولیکی طولانی‌مدت ناشی از کووید-۱۹ نیز مورد توجه قرار گرفته است. همچنین باید از عوارض و پیامدهای مرتبط با کووید-۱۹ بر افرادی که در معرض خطر بالاتری هستند آگاه بود (۱۷). فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ (*Fibroblast growth factor 21: FGF21*) مایوکاین مهمی است که در متابولیسم لیپیدها و گلوکز نقش دارد. *FGF21* عضو خانواده فاکتور رشد فیبروبلاستی است که از ارگان‌های مختلف سنتز و نقش مهمی در هومئوستاز انرژی دارد (۱۸). از این رو استفاده از ترکیباتی که از مایوکاین‌ها مشتق شده و یا ارائه رژیم‌های ورزشی خاص می‌توانند در درمان بیماری‌های متابولیک امیدوارکننده باشند (۱۹). بر اساس مطالعات انجام فعالیت‌های ورزشی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با

کشور آلمان و وزن آنها با استفاده از ترازوی دیجیتال مدل (PS06-PS07) ساخت کشور آلمان اندازه‌گیری و ثبت شد. سپس گروه تجربی پروتکل تمرینی مورد نظر را اجرا کردند. در طول این مدت گروه کنترل به زندگی عادی و روزمره خود پرداخته و اجازه شرکت در فعالیت‌های منظم را نداشتند. در طول همه مراحل تحقیق آزمودنی‌ها اجازه انصراف از ادامه مطالعه را داشتند.

پروتکل تمرینات هوازی

پروتکل تمرین هوازی شامل ۳ جلسه در هفته و به مدت هشت هفته اجرا شد. شدت تمرین در چهار هفته اول ۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر ضربان قلب ذخیره و از هفته پنجم تا هشتم ۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب ذخیره در نظر گرفته شده بود. زمان تمرین از ۱۵ دقیقه در هفته اول شروع شد و تا هفته چهارم هر هفته ۵ دقیقه به زمان تمرین اضافه می‌شد. با توجه به افزایش شدت تمرین، زمان تمرین در هفته پنجم ۲۰ دقیقه و تا پایان دوره تمرین هر هفته ۵ دقیقه به زمان تمرین اضافه می‌شد. پس از گرم‌کردن که شامل ۱۰ دقیقه دوییدن آرام و ۵ دقیقه حرکات کششی فعال بود، آزمودنی‌های تمرین اصلی را اجرا می‌کردند. در پایان هر جلسه تمرین به‌منظور سردکردن، آزمودنی‌ها ۱۰ دقیقه به راه‌رفتن و انجام حرکات نرمشی و کششی می‌پرداختند.

۲۵، نداشتن فعالیت ورزشی در طول یک سال گذشته، عدم بارداری، عدم مصرف الکل و دخانیات، عدم ابتلا به مشکلات طبی دیگر از جمله بیماری‌های کبدی، کلیوی، گوارشی، قلبی-عروقی، نقص سیستم ایمنی، بیماری‌های متابولیکی و عدم هرگونه مشکلات عضلانی، مفصلی و ارتوپدی که مانع از انجام فعالیت‌های ورزشی شود. معیارهای خروج از مطالعه: انجام فعالیت ورزشی خارج از مطالعه، ایجاد شرایط بحرانی و خاص برای هر یک از افراد در طول مطالعه، عدم تمایل داوطلب به ادامه شرکت در فعالیت‌ها، ابتلای به بیماری و مصرف دارو، از دست‌دادن بیش از ۲۰ درصد جلسات تمرینی مورد نظر.

روش اجرا

شرکت‌کنندگان در این مطالعه شامل زنان بهبودیافته از کووید-۱۹ شهرستان‌های آبادان و خرمشهر بود که از طریق اعلام فراخوان در مراکز مختلف (دانشگاه‌ها، باشگاه‌های ورزشی و ادارات) شهرستان‌های آبادان و خرمشهر انتخاب شدند. آزمودنی‌ها به شکل داوطلبانه و زیر نظر پزشک متخصص بیماری‌های عفونی انتخاب شدند. قبل از شرکت افراد در این پژوهش همه مراحل و روش انجام کار برای آنها تشریح و پس از آگاهی کامل رضایت‌نامه کتبی تکمیل و امضا شد. پیش از شروع پروتکل قد آزمودنی‌ها با استفاده از قدسنج سکا با حساسیت ۵ میلی‌متر ساخت

جدول ۱. پروتکل تمرینات هوازی

RPE	زمان	HRR درصد	زمان
۶	۱۵	٪ ۵۰-۶۰	هفته اول
۷	۲۰	٪ ۵۰-۶۰	هفته دوم
۸	۲۵	٪ ۵۰-۶۰	هفته سوم
۹	۳۰	٪ ۵۰-۶۰	هفته چهارم
۱۰	۲۰	٪ ۶۰-۷۰	هفته پنجم
۱۱	۲۵	٪ ۶۰-۷۰	هفته ششم
۱۲	۳۰	٪ ۶۰-۷۰	هفته هفتم
۱۳	۳۵	٪ ۶۰-۷۰	هفته هشتم

نشسته از هر آزمودنی گرفته شد. دومین نمونه خونی ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی گرفته شد. به‌منظور جلوگیری از احتمال تأثیر حاد تمرین، همه آزمودنی‌ها در شرایطی مشابه با شرایط پیش‌آزمون در خون‌گیری شرکت کرده و اندازه‌گیری متغیرهای مطالعه در هر دو گروه به‌طور هم‌زمان انجام شد. در هر مرحله از خون‌گیری با رعایت

جمع‌آوری نمونه‌های خونی

برای تعیین سطوح متغیرهای این مطالعه، کلیه آزمودنی‌ها ۴۸ ساعت پیش از شروع پروتکل تمرینی، بین ساعت ۸ تا ۱۰ صبح و داشتن شرایط دوازده ساعت ناشتا در آزمایشگاه حضور یافته و پس از ۳۰ دقیقه استراحت نمونه خونی اولیه به مقدار ۱۰ میلی‌لیتر از سیاهرگ بازویی در حالت

روش تحلیل داده‌ها

به منظور تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها، از آزمون شاپیرو-ویلک و جهت بررسی برابری تجانس واریانس‌ها از آزمون لوون استفاده شد. پس از اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌ها، از آزمون آماری کوواریانس (آنکوا) در سطح $(P < 0/05)$ استفاده شد. آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ انجام شد.

نتایج

قبل از تحلیل داده‌ها، تمام پیش‌فرض‌های آزمون کوواریانس شامل طبیعی بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیرو-ویلک، هم‌گونی واریانس‌ها با آزمون لوون و هم‌گونی شیب رگرسیون $(P < 0/05)$ مورد بررسی قرار گرفت.

در جدول شماره ۲ مقادیر مربوط به قد، وزن، شاخص توده بدن (BMI) و حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max}) آزمودنی‌های گروه‌های هوازی و کنترل در دو مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون گزارش شده است. نتایج تحلیل آزمون کوواریانس نشان می‌دهد که میزان وزن و شاخص توده بدن (BMI) در گروه هوازی در مقایسه با گروه کنترل کاهش و مقادیر حداکثر اکسیژن مصرفی افزایش معنادار داشته است $(P < 0/05)$.

اصول بهداشتی، نمونه توسط پرستار متخصص از سیاهرگ بازویی گرفته و بی‌فاصله در لوله‌های محتوی EDTA ریخته شد. سپس نمونه‌های خونی به مدت ۱۰ دقیقه با ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ و پلاسمای آنها جدا شد. پلاسمای به دست آمده در میکروتیوب‌های مخصوص ریخته و در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد فریز و تا روز ارزیابی نگهداری شد.

تحلیل بیوشیمیایی

سطح سرمی آیریزین به روش الیزا (Enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA) با استفاده از کیت Human Irisin ELISA-ZellBio (Cat No: ZB-13253C-H96-48, Lot No: ZB-OEH19220411-62) ساخت کشور آلمان با حساسیت ۰/۴ نانوگرم بر میلی‌لیتر، آنالیز بیوشیمیایی سطح فولیستاتین با استفاده از کیت Human Follistatin ELISA-ZellBio (Cat No: ZB-11016C-H96-48, Lot No: ZB-OEH70220411-62) ساخت کشور آلمان با حساسیت ۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر و سطح سرمی FGF21 توسط کیت Human FGF21 ELISA-ZellBio (Cat No: ZB-11983C-H96-48, Lot No: ZB-OEH97220411-62) ساخت کشور آلمان با حساسیت ۶ پیکوگرم بر میلی‌لیتر مورد اندازه‌گیری قرار گرفتند.

جدول ۲. نتایج آزمون‌های آماری برای شاخص‌های آنتروپومتری در پیش‌آزمون و پس‌آزمون

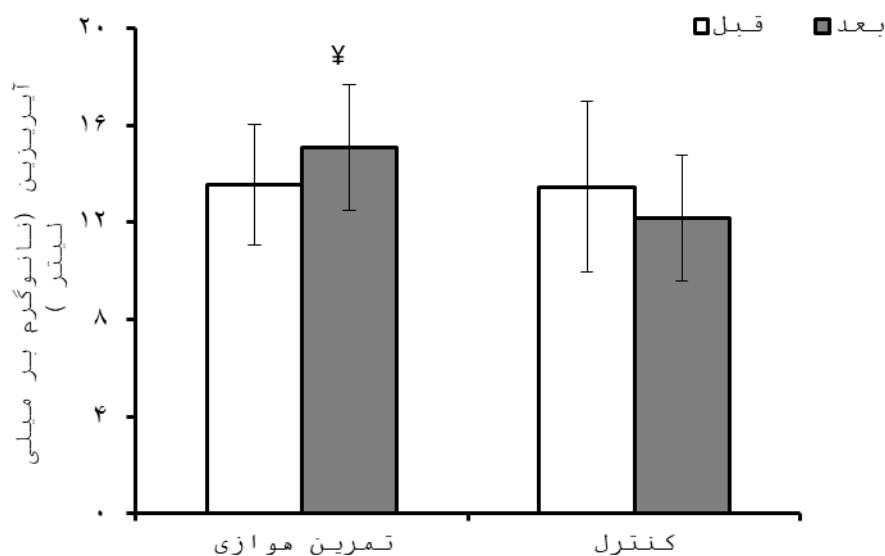
متغیرها	گروه	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	درون‌گروهی	بین‌گروهی
قد (سانتی‌متر)	تمرین هوازی	۱۵۹/۹±۴/۲۴	۱۵۹/۹±۴/۲۴	-	-
	کنترل	۱۶۰/۱±۴/۷۷	۱۶۰/۱±۴/۷۷	-	-
وزن (کیلوگرم)	تمرین هوازی	۵۹/۸±۱۱/۱	۵۸/۳±۱۰/۵	* ۰/۰۰۳	۰/۱۳۹
	کنترل	۷۱/۳±۱۴/۹	۷۱/۱±۱۴/۴	۰/۴۸۶	-
شاخص توده بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	تمرین هوازی	۲۳/۴۴±۵/۴	۲۲/۸۷±۵/۲	* ۰/۰۰۲	¥ ۰/۰۰۰۱
	کنترل	۲۷/۷۹±۵/۳	۲۷/۷۱±۵/۱	۰/۵۰۲	-
حداکثر اکسیژن مصرفی (ml/kg.min)	تمرین هوازی	۳۱/۲۳±۳/۹	۳۷/۷۹±۷/۴	* ۰/۰۰۱	¥ ۰/۰۰۰۱
	کنترل	۳۰/۰۶±۳/۲	۳۰/۳۱±۳/۴	۰/۲۴۵	-

نتایج آزمون آماری کوواریانس (آنکوا) در سطح $(P < 0/05)$

* معناداری درون‌گروهی، ¥ معناداری بین‌گروهی

داشته است (شکل ۱). تغییرات درون‌گروهی نشان داد که بین میانگین قبل و بعد از دوره تمرین سطوح آیریزین در گروه هوازی افزایش معناداری وجود دارد $(P < 0/05)$.

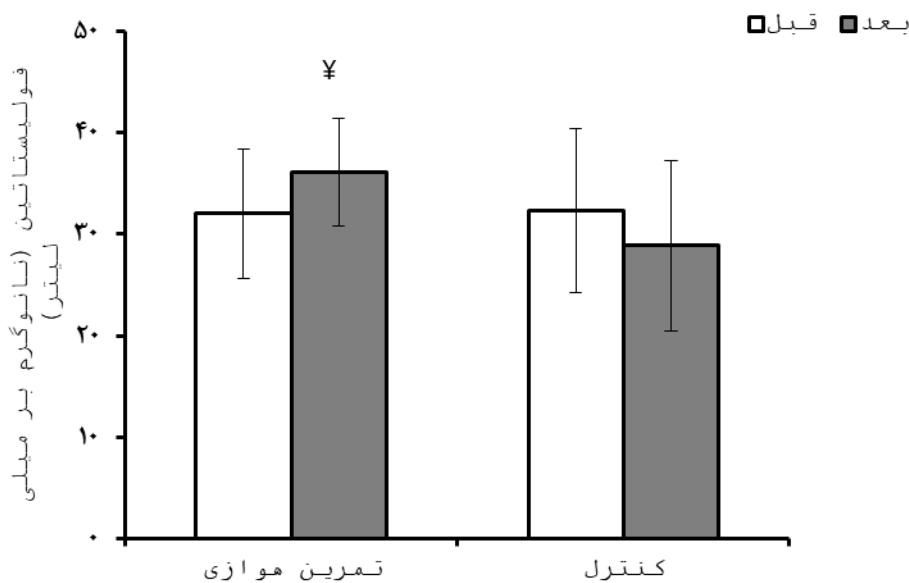
بررسی نتایج آماری داده‌ها نشان داد با حذف اثر پیش‌آزمون و در نظر گرفتن آن به عنوان یک متغیر هم‌پراش سطوح پلاسمایی آیریزین $(P < 0/05)$ پس از ۸ هفته تمرین در گروه هوازی در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری



شکل ۱. مقادیر آیریزین بین دو گروه در پیش‌آزمون و پس‌آزمون. ¶ اختلاف معنادار بین گروهی

نشان داد که بین میانگین قبل و بعد از دوره تمرین متغیر فولیستاتین، در گروه هوازی افزایش معناداری وجود دارد ($P < 0.05$).

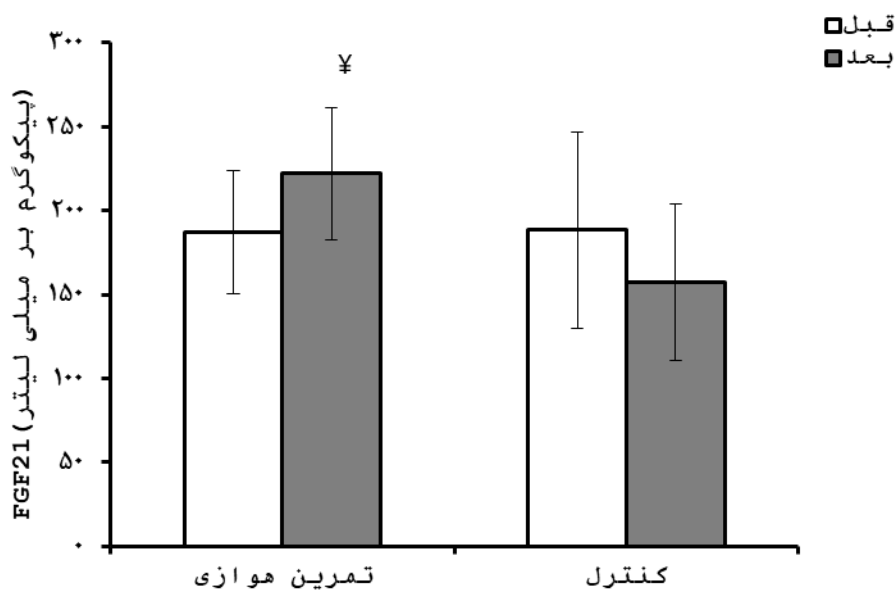
سطوح پلاسمایی فولیستاتین ($P < 0.05$) پس از ۸ هفته تمرین در گروه هوازی در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معناداری افزایش داشت (شکل ۲). تغییرات درون‌گروهی



شکل ۲. مقادیر فولیستاتین بین دو گروه در پیش‌آزمون و پس‌آزمون. ¶ اختلاف معنادار بین گروهی

میانگین قبل و بعد از دوره تمرین متغیر FGF21، در گروه هوازی افزایش معناداری وجود دارد ($P < 0.05$).

بررسی نتایج نشان داد سطوح سرمی FGF21 ($P < 0.05$) در گروه هوازی در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنادار دارد (شکل ۳). تغییرات درون‌گروهی نیز نشان داد که بین



شکل ۳. مقادیر FGF21 بین دو گروه در پیش‌آزمون و پس‌آزمون. * اختلاف معنادار بین گروهی

جدول ۳. نتایج آزمون‌های آماری برای فاکتورهای خونی در پیش‌آزمون و پس‌آزمون گروه‌های تحقیق

متغیرها	گروه	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	P درون‌گروهی	P بین‌گروهی
آیریزین (ng/mL)	تمرین هوازی	13/56±2/5	15/1±2/6	* 0/005	0/001
	کنترل	13/47±3/5	12/17±2/6	0/086	
فولیستاتین (ng/mL)	تمرین هوازی	32/05±7/4	36/12±5/3	* 0/016	0/001
	کنترل	32/38±8/1	28/91±8/4	* 0/015	
FGF21 (pg/mL)	تمرین هوازی	186/98±36/9	221/99±39/3	* 0/007	0/001
	کنترل	188/58±58/5	156/93±46/6	* 0/01	

بحث

مطالعه حاضر به منظور بررسی پاسخ سطوح پلاسمایی آیریزین، فولیستاتین و FGF21 به تمرینات هوازی در زنان بهبودیافته از کووید-۱۹ اجرا شد. یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که اجرای هشت هفته تمرینات منتخب هوازی منجر به افزایش معنادار در مقادیر آیریزین، فولیستاتین و FGF21 شد. همچنین با اجرای این تمرینات مقادیر BMI کاهش و مقادیر VO2max افزایش معناداری داشتند.

اگرچه در ارتباط با تأثیر انواع فعالیت‌های ورزشی بر سطوح مایوکاین‌های بیماران بهبودیافته از کووید-۱۹ اطلاعاتی در دست نیست، اما Gurovich و همکاران (۲۰۲۰) در مطالعه‌ای با توجه به فواید حاصل از تمرینات

مقاومتی در بیماران COPD، سرطان، پارکینسون و بیماری‌های مربوط به عروق کرونر بیان کردند که این نوع تمرینات می‌توانند به عنوان یک روش ایدئال در بازتوانی بهبودیافتگان از کووید-۱۹ مؤثر باشند (۳). تأثیرات ناشی از انجام فعالیت بدنی منظم تا حدی توسط مایوکاین‌های ترشح‌شده از عضله اعمال می‌شود. آیریزین یکی از این مایوکاین‌هاست که به عنوان یک مداخله جدید بالقوه در مقابله با کووید-۱۹ مورد توجه قرار گرفته است (۱۱). مطالعات بیان کرده‌اند که اثرات ضدالتهابی آیریزین می‌تواند منجر به مهار ایمنی و محافظت در مقابل دیابت، پوکی استخوان، آسیب‌های ایسکمیک، افسردگی و آلزایمر در بیماران کووید-۱۹ شود (۲۱). Ijiri و همکاران (۲۰۱۵) در مطالعه‌ای با بررسی تغییرات سطوح آیریزین مرتبط با

منظم می‌توانند التهاب حاد ناشی از عفونت SARS-CoV-2 را از طریق کاهش فعالیت مسیر پیام‌رسانی التهابی TLRها، افزایش مقادیر سایتوکاین‌های ضدالتهابی IL-10 و IL-37 کاهش دهند (۲۵). از این رو می‌توان نتیجه گرفت بهبود شرایط التهابی بدن در این بیماران هم می‌تواند از جمله علل دیگر در افزایش بیان مایوکاین‌های مفید ترشح‌شده از عضله از جمله آیریزین باشد. از طرف دیگر Dianatinasab و همکاران (۲۰۲۰) در مطالعه‌ای با بررسی تأثیر تمرینات هوازی، مقاومتی و ترکیبی در زنان مبتلا به سندروم متابولیکی تغییر معناداری در سطوح سرمی آیریزین مشاهده نکردند (۲۶). همچنین Huh و همکاران (۲۰۱۴) و Norheim و همکاران (۲۰۱۴) به ترتیب عدم تغییر و کاهش سطوح آیریزین در پاسخ به فعالیت ورزشی را گزارش کردند (۲۸،۲۷). از جمله علل مشاهده این نتایج می‌توان به وجود جامعه متفاوت آزمودنی‌ها، سطوح آمادگی جسمانی مختلف، تنوع پروتکل‌های تمرینی و کیفیت و دقت کیت‌های مورد استفاده اشاره کرد.

از دیگر نتایج این مطالعه افزایش معنادار سطوح فولیستاتین در پاسخ به هشت هفته تمرینات هوازی در زنان بهبودیافته از کووید-۱۹ بود. فولیستاتین عضوی از خانواده بزرگ فاکتور رشد بتاست که نقش مهمی در بیان مهارکننده‌های مسیر سیگنالینگ مایوستاتین داشته و در ترمیم و بازسازی بافت‌های آسیب‌دیده نقش دارد. مطالعات نشان داده است که انجام فعالیت‌های ورزشی، افزایش سطوح فولیستاتین به‌عنوان تنظیم‌کننده مثبت فاکتور رشد عضلانی را به همراه دارد (۱۵). نتایج پژوهش Aghabagi و همکاران (۲۰۲۰) افزایش معنادار مقادیر فولیستاتین را به دنبال هشت هفته تمرین استقامتی در زنان نشان داد (۲۹). شجیعی و همکاران (۱۳۹۸) با بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر فولیستاتین و مایوستاتین زنان دارای اضافه‌وزن افزایش معنادار سطوح فولیستاتین را گزارش کردند (۳۰). همچنین تاجیک و همکاران (۱۳۹۴) افزایش معنادار سطوح

فعالیت‌های بدنی در بیماران COPD نشان دادند که سطوح آیریزین بعد از فعالیت ورزشی حاد در این بیماران افزایش نمی‌یابد اما با اجرای هشت هفته فعالیت ورزشی منظم، مقادیر سرمی آن افزایش یافت (۱۳). امانت و همکاران (۲۰۲۰) نیز تغییرات سطوح آیریزین در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ را به دنبال ۱۲ هفته تمرینات هوازی، مقاومتی و ترکیبی بررسی کردند. نتایج آنها نشان داد با انجام ۱۲ هفته تمرینات، سطوح آیریزین در دو گروه تمرینات هوازی و ترکیبی افزایش معناداری یافت (۲۲). در مطالعه‌ای دیگر خسروی‌انفر و همکاران (۱۳۹۷) به بررسی تأثیر یک دوره تمرینات هوازی، مقاومتی و ترکیبی بر مقادیر آیریزین در ۳۶ نفر از زنان چاق پرداختند. نتایج آنها نشان داد با انجام هشت هفته تمرینات هوازی، مقاومتی و ترکیبی افزایش معناداری در مقادیر آیریزین در دو گروه هوازی و مقاومتی مشاهده شد (۲۳). در ارتباط با تأثیر فعالیت‌های ورزشی بر بیماران بهبودیافته از کووید-۱۹ نیز Nobari و همکاران (۲۰۲۱) در مطالعه‌ای با بررسی نقش تمرینات ورزشی بر بازتوانی و بهبود بیماران کووید-۱۹ بیان کردند که پرداختن به تمرینات ورزشی می‌تواند سطوح آیریزین را افزایش داده و در کاهش فشار اکسیداتیو و بهبود عملکرد ریوی در این بیماران کمک‌کننده باشد (۶). با انجام فعالیت‌های ورزشی مقادیر آیریزین به‌عنوان یکی از مایوکاین‌های ترشح‌شده از عضله افزایش می‌یابد. در این میان نقش $PGC-1\alpha$ در تنظیم ترشح آیریزین بسیار مهم است. فعال‌شدن AMPK باعث فعال‌سازی $PGC-1\alpha$ به‌عنوان عامل تنظیم‌کننده بیان FND5 شده و در نهایت افزایش ترشح آیریزین را به همراه خواهد داشت. با این حال مطالعات نشان داده‌اند که افزایش بیان آیریزین به نوع و مدت تمرین بستگی دارد. این احتمال وجود دارد که تمرینات استقامتی با ایجاد تغییر در دسترسی به منابع سوختی در طول فعالیت و ایجاد کسر انرژی، مسیرهای متابولیکی مؤثر در ترشح آیریزین را فعال کند (۲۴). همچنین بر اساس مطالعات، فعالیت‌های بدنی

تأثیر تمرینات هوازی بر سطوح فولیستاتین افراد میان‌سال دارای اضافه‌وزن را گزارش کردند (۴۰). عیسی‌زاده و همکاران (۱۳۹۹) نیز تغییرات معناداری در سطوح فولیستاتین در پاسخ به تمرینات ترکیبی مشاهده نکردند و یکی از علل این موضوع را ناشی از طولانی‌شدن کل زمان تمرین ترکیبی و خستگی ناشی از آن اعلام کردند (۴۱).

نتایج این مطالعه افزایش معنادار سطوح FGF21 در پاسخ به هشت هفته تمرینات منتخب هوازی در زنان بهبودیافته از کووید-۱۹ را نیز نشان داد. آسیب به اندام‌های متابولیکی مانند بافت عضلانی و چربی، کبد و پانکراس بیماران کووید-۱۹ را در معرض درجات مختلفی از بیماری‌های متابولیک قرار می‌دهد (۴۲). FGF21 پروتئینی است که به‌وفور از عضله اسکلتی، کبد، بافت چربی و پانکراس بیان می‌شود (۴۳). این پروتئین تنظیم‌کننده کلیدی است که در حفظ هومئوستاز انرژی نقش دارد و در درمان بیماری‌های متابولیک توجه روزافزونی را به خود جلب کرده است (۴۴). Vizvari و همکاران (۲۰۱۹) با بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ افزایش معنادار سطوح FGF21 را گزارش کردند (۴۵). همچنین در سال (۲۰۱۸) در مطالعه‌ای دیگر افزایش معنادار سطوح FGF21 در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ در پاسخ به هشت هفته تمرین هوازی شدید توسط آنها گزارش شد (۴۶). عباسی دلویی و ملکی دلارستانی (۱۳۹۵) نیز در مطالعه‌ای افزایش معنادار سطوح سرمی FGF21 در پاسخ به یک دوره تمرین هوازی در افراد چاق را گزارش کردند (۴۷). بیماران مبتلا به ARDS و سایر مشکلات بالینی، میزان بالایی از کاهش توده عضلانی را تجربه می‌کنند (۴۸). به‌خوبی نشان داده شده بافت عضلانی یکی از بافت‌هایی است که در اثر ابتلا به کووید-۱۹ بیشترین آسیب را می‌بیند (۴۹). به‌طوری که در این بیماران عملکرد میتوکندریایی و رفتار متابولیکی عضله اسکلتی ممکن است مختل شود. مطالعات نشان داده‌اند فعالیت‌های ورزشی التهاب موضعی و سیستمیک را کاهش

فولیستاتین در زنان غیرفعال میان‌سال در پاسخ به هشت هفته تمرین هوازی را گزارش کردند (۳۱). در مطالعه طاهری و همکاران (۱۴۰۰) نیز افزایش معنادار سطوح فولیستاتین در پاسخ به ده هفته تمرینات عضلات مرکزی در زنان سالمند گزارش شد (۳۲). مطالعات تأثیر تمرینات ورزشی مقاومتی بر تغییرات معنادار فولیستاتین را نشان داده‌اند. اما مدت تمرین نیز از عوامل تنظیم‌کننده فاکتور رشد عضلانی به‌ویژه فولیستاتین است، به‌گونه‌ای که تمرینات هوازی نیز با افزایش مقادیر فولیستاتین باعث بهبود ساختار بافت عضلانی می‌شوند (۳۳). در یک مطالعه جالبی نشان داده شد که ورزش هوازی می‌تواند هایپرتروفی عضلانی را در زنان افزایش دهد (۳۴) و با انجام فعالیت هوازی با شدت متوسط سطوح فولیستاتین افزایش و مقادیر مایوستاتین کاهش می‌یابد (۳۶ و ۳۵). همچنین بروز طوفان سایتوکائینی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ و ایجاد اختلال در عملکرد میتوکندریایی با افزایش مقادیر ROS و استرس اکسیداتیو همراه است (۳۷). افزایش استرس اکسیداتیو و التهاب (افزایش سیاتو کائین‌های پیش‌التهابی و کاهش سایتوکائین‌های ضدالتهابی) با ایجاد اختلال در تنظیم مایوکائین‌ها، نقش کلیدی در تغییرات عضلانی ایفا می‌کنند. اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی فعالیت‌های ورزشی به‌ویژه تمرینات هوازی پذیرفته شده‌اند. ورزش می‌تواند با افزایش بیورژن میتوکندریایی، کاهش آسیب اکسیداتیو، کاهش التهاب مزمن و بهبود پروفایل مایوکائینی، ساختار و عملکرد عضلانی را بهبود بخشد (۳۸). عبدالمسیح و همکاران (۲۰۲۱) هم در مطالعه‌ای به کاهش سطح رونویسی IL-6 در پاسخ به تمرینات هوازی در بیماران کووید-۱۹ نیز اشاره کرده‌اند (۳۹). بر این اساس می‌توان نتیجه گرفت افزایش سطوح فولیستاتین به‌عنوان یکی از نتایج این مطالعه می‌تواند ناشی از بهبود ساختار بافت عضلانی، فواید آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی تمرینات هوازی نیز باشد. از طرف دیگر کلالی و همکاران (۱۴۰۰) در مطالعه‌ای عدم

عوارض ناشی از کووید-۱۹ کمک‌کننده باشد. هرچند به علت یافته‌های محدود در این زمینه نیاز به انجام مطالعات بیشتر ضروری است.

ملاحظات اخلاقی

بدین وسیله از آزمودنی‌های شرکت‌کننده در این پژوهش، همچنین جناب آقای دکتر محمد کوگانی استادیار اپیدمیولوژی دانشگاه علوم پزشکی آبادان و جناب آقای سید محمدعلی ملائکه مسئول امور آزمایشگاه‌های معاونت آموزشی-پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی آبادان که در اجرای این پژوهش همکاری صمیمانه داشته‌اند تقدیر و تشکر می‌شود.

تعارض و منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

و تغییرات متابولیسمی کل بدن که عمدتاً توسط مایوکاین‌های مختلف ایجاد می‌شود را القا می‌کند (۵۰). در ارتباط با تأثیر تمرینات ورزشی بر زنان به‌ویژه کسانی که شدت بالای کووید-۱۹ را تجربه می‌کنند؛ پیاده‌روی، دویدن، دوچرخه‌سواری و شنا می‌تواند بهترین اثر را در تحریک آگزیرکین‌ها (exerkines) داشته باشند (۴۹). بر این اساس افزایش مقادیر FGF21 در این بیماران می‌تواند ناشی از بهبود ساختار و رفتار متابولیسمی بافت عضلانی (افزایش عملکرد میتوکندریایی) و همچنین کاهش التهاب ناشی از انتخاب شدت و مدت مناسب پروتکل تمرینی باشد.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه انجام هشت هفته تمرینات هوازی از طریق افزایش مقادیر آیریزین، فولیستاتین و FGF21 احتمالاً می‌تواند در بازتوانی و بهبود

منابع

- Gorskaya Yu F, Semenova EN, Nagurskaya EV, Bekhalo VA, Nesterenko VG. Apoptosis and P53 Activation are involved in COVID-19 Pathogenesis. *COVID-19 Pandemic: Case Studies & Opinions*. 2021; 2(2): 208-213.
- Bo W, Xi Y, Tian Z. The role of exercise in rehabilitation of discharged COVID-19 patients. *Sports Medicine and Health Science*. 2021; 3(4): 194-201.
- Gurovich AN, Tiwari S, Kehl S, Umucu E, Peñailillo L. A Novel "Eccentric" Therapeutic Approach for Individuals Recovering From COVID-19. *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal*. 2021; Vol (32): S15-S21.
- Filgueira TO, Castoldi A, Santos LER, De Amorim GJ, De Sousa Fernandes MS, Anastácio W de L do N, et al. The Relevance of a Physical Active Lifestyle and Physical Fitness on Immune Defense. *Frontiers in Immunology*. 2021; Vol (12).
- Yalcin M, Kocak E, Kacar M. The Role of Exercise as a Treatment and Preventive Strategy during Covid-19 Pandemic. *Anatolian Clinic Journal of Medical Sciences*. 2020; 25(1): 238-45.
- Nobari H, Fashi M, Eskandari A, Pérez-Gómez J, Suzuki K. Potential Improvement in Rehabilitation Quality of 2019 Novel Coronavirus by Isometric Training System; Is There "Muscle-Lung Cross-Talk" ? *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(12): 6304.
- Piccirillo R. Exercise-Induced Myokines With Therapeutic Potential for Muscle Wasting. Vol. 10, *Frontiers in Physiology*. 2019; Vol (10): 287.
- De Sousa RAL, Improta-Caria AC, Aras-Júnior R, de Oliveira EM, Soci ÚPR, Cassilhas RC. Physical exercise effects on the brain during COVID-19 pandemic: links between mental and cardiovascular health. *Neurological Sciences*. 2021; 42(4): 1325-1334.
- Aristizabal JP, Navegantes R, Melo E, Pereira A Jr. Use of Heart Rate Variability Biofeedback to Reduce the Psychological Burden of Frontline Healthcare Professionals Against COVID-19. *Frontiers in psychology*. 2020; 11: 572191.
- Jimeno-Almazán A, Pallarés JG, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Franco-López F, Sánchez-Alcaraz Martínez BJ, et al. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(10): 5329.
- Catalano A. COVID-19: Could Irisin Become the Handyman Myokine of the 21st Century? *Coronaviruses*. 2020; 1 (1): 32-41.
- Ghanei, M., Shirvani, H., Roshani Koosha, M. S., Shakibae, A., Arabzadeh, E. Exercise

- training and muscle-lung crosstalk: The emerging roles of Irisin and Semaphorin-3A in pulmonary diseases. *Journal of Exercise & Organ Cross Talk*. 2021; 1(1): 24-28.
13. Ijiri N, Kanazawa H, Asai K, Watanabe T, Hirata K. Irisin, a newly discovered myokine, is a novel biomarker associated with physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Official Journal of the Asian Pacific Society of Respiriology*. 2015; 20(4): 612-617.
 14. Benassi R, Da Silva DD, Da Silva Nogueira ER, Da Silva EP, De Oliveira JD, Da Silva Manhaes T, Paulino ED, De Magalhães Neto AM, Gonçalves LC. Irisin and effects on cardiometabolic diseases in physical conditioning and treatment of covid-19. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2021; 10(2): 76-87.
 15. Taheri F, Fathi M, Hejazi K. The Effect of 10 Weeks Core Muscle Training on Levels of Follistatin, Myostatin, and Pain in Elderly Women. *Quarterly of the Horizon of Medical Sciences*. 2021; 27(2): 164-181.
 16. Attarzadeh Hosseini S R, Motahari Rad M, Moien Neia N. The effect of two different intensities resistance training on muscle growth regulatory myokines in sedentary young women. *Arak Medical University Journal*. 2016; 19 (7):56-65. [Persian]
 17. Steenblock C, Schwarz PEH, Ludwig B, Linkermann A, Zimmet P, Kulebyakin K, et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9(11): 786-798.
 18. Yan J, Nie Y, Cao J, Luo M, Yan M, Chen Z, et al. The Roles and Pharmacological Effects of FGF21 in Preventing Aging-Associated Metabolic Diseases. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021; Vol (8): 655575.
 19. Leal LG, Lopes MA, Batista ML Jr. 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; Vol (9): 1307.
 20. Qi D, Yan X, Xiang J, Peng J, Yu Q, Tang X, et al. Effects of Early Physical and Pulmonary Rehabilitation for Severely and Critically ill COVID-19 Patients. *Research Square*. 2020; Vol (1): 1-17.
 21. Leustean L, Preda C, Teodoriu L, Mihalache L, Arhire L, Ungureanu MC. Role of Irisin in Endocrine and Metabolic Disorders—Possible New Therapeutic Agent? *Applied Sciences*. 2021; 11 (12): 5579.
 22. Amanat S, Sinaei E, Panji M, MohammadporHodki R, Bagheri-Hosseini Z, Asadimehr H, Fararouei M, Dianatinasab A. A Randomized Controlled Trial on the Effects of 12 Weeks of Aerobic, Resistance, and Combined Exercises Training on the Serum Levels of Nesfatin-1, Irisin-1 and HOMA-IR. *Frontiers in Physiology*. 2020; Vol (11):562895.
 23. Khosravianfar M, Jalali dehkordi K, Sharifi G, jalali dehkordi A. Comparison of the effect of period of resistance, aerobic and concurrent training on irisin, CRP serum levels in obese women. *Journal of Shahrekord University Medical Sciences*. 2018; 20 (2):13-23. [Persian]
 24. Nazar Ali P, Ansari Ghadim R, Rahmani H. The effect of high-intensity circular exercises on high serpentine serum levels and insulin resistance in inactive women with overweight. *J Endocrine Metabol Iran*. 2018; 10(40): 149-62. [Persian]
 25. Nigro E, Polito R, Alfieri A, Mancini A, Imperlini E, Elce A, Krstrup P, Orrù S, Buono P, Daniele A. Molecular mechanisms involved in the positive effects of physical activity on coping with COVID-19. *European journal of applied physiology*. 2020; 120 (12): 2569-2582.
 26. Dianatinasab A, Koroni R, Bahramian M, Bagheri-Hosseini Z, Vaismoradi M, Fararouei M, Amanat S. The effects of aerobic, resistance, and combined exercises on the plasma irisin levels, HOMA-IR, and lipid profiles in women with metabolic syndrome. *Journal of exercise science and fitness*. 2020; 18 (3): 168-176.
 27. Huh JY, Dincer F, Mesfum E, Mantzoros CS. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *International Journal of Obesity*. 2014; 38 (12): 1538-44.
 28. Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, Gulseth HL, Birkeland KI, Jensen J, Drevon CA. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS Journal*. 2014; 281(3): 739-49.
 29. Aghabagi E, Ghanbar Zadeh M, Ranjbar R. The effect of 8 weeks endurance and resistance training on Myostatin and Follistatin serum level in postmenopausal women' s. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*. 2020; 10 (S4): 63-69.
 30. Shajiei A, Rashidlamir A, Khajei R, Ramzan Pour M. The effect of eight weeks of a blinded clinical trial of aerobic exercise with green coffee consumption on plasma levels of follistatin and myostatin in Overweight non-athletic women. *Journal of Neyshabur Faculty of Medical Sciences*. 2020; 7 (4): 104-119.
 31. Tajik M, Rashidlamir A, Attarzadeh Hosseini R. The Effect of an 8-week Aerobic Training and Weight-loss Diet on the Level of Serum Follistatin in Inactive Middle-aged Women. 2015; 23 (5): 411-419. [Persian]
 32. Taheri F, Fathi M, Hejazi K. The Effect of 10 Weeks Core Muscle Training on Levels of Follistatin, Myostatin, and Pain in Elderly Women. *Quarterly of The Horizon of Medical Sciences*. 2021; 27(2): 164-180. [Persian]

33. shirzad J, Tofighi A, Tolouei Azar J, khadem Ansari M. H. Adaptation of Irisin, Follistatin and Myostatin to 8 weeks of Resistance, Endurance and Concurrent Training in Obese Men. *Sport Physiology & Management Investigations*. 2021; 12(4): 23-41 [Persian]
34. Chapman MA, Arif M, Emanuelsson EB, Reitzner SM, Lindholm ME, Mardinoglu A, Sundberg CJ. Skeletal Muscle Transcriptomic Comparison between Long-Term Trained and Untrained Men and Women. *Cell Reports*. 2020; 31(12): 107808.
35. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature*. 1997; 387(6628): 83-90.
36. Domin R, Dadej D, Pytka M, Zybek-Kocik A, Ruchała M, Guzik P. Effect of Various Exercise Regimens on Selected Exercise-Induced Cytokines in Healthy People. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(3): 1261.
37. Burtcher J, Millet GP, Burtcher M. Low cardiorespiratory and mitochondrial fitness as risk factors in viral infections: implications for COVID-19. *Br J Sports Med*. 2021; 55(8): 413-415.
38. El Assar M, Álvarez-Bustos A, Sosa P, Angulo J, Rodríguez-Mañas L. Effect of Physical Activity/Exercise on Oxidative Stress and Inflammation in Muscle and Vascular Aging. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(15): 8713.
39. AbdelMassih A.F, Menshawey R, Hozaien R, Kamel A, Mishriky F, Husseiny R, et al. The potential use of lactate blockers for the prevention of COVID-19 worst outcome, insights from exercise immunology. *Medical hypotheses*. 2021; Vol (148): 110520.
40. Kolali A, Radfar B. Khayami K, Khayami H. The effect of spirulina supplement along with aerobic exercise on the changes of myostatin, follistatin and fat mass of overweight middle-aged peopl. *Gorgan The 5th National Sports Physiology and Biochemistry Conference*. 2020. <https://civilica.com/doc/1356288> [Persian]
41. Esazadeh L, Hosseini Kakhk A, Khajeie R, Hejazi S. M. The Effect of Concurrent Training Order (Resistance-Aerobic) on Some Factors of Physical Fitness, Functional Capacity and Serum Levels of Myostatin and Follistatin Hormones in Postmenopausal Women (Clinical Trial). *Journal of Sport Biosciences*. 2020; 12(2): 189-206.
42. Steenblock C, Schwarz PEH, Ludwig B, Linkermann A, Zimmet P, Kulebyakin K, et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9(11): 786-798.
43. Fereidoonfara KH, Monazzami AA, Rahimi Z and Rahimi MA. The effect of eight weeks of resistance training on the serum concentration of beta-klutho proteins and fibroblast growth factor 12 in diabetic women with non-alcoholic fatty liver disease. *Iranian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2020; 4(1 and 2): 39-48. [Persian]
44. Gaich G, Chien JY, Fu H, Glass LC, Deeg MA, Holland WL, et al. The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes. *Cell metabolism*. 2013; 18(3): 333-40.
45. Vizvari E, Farzanegi P, Abbas zade H. Effect of Moderate Aerobic Exercise on Serum Levels of FGF21 and Fetuin A in Women with Type 2 Diabete. *Medical Laboratory Journa*. 2020; 14(6): 17-22. [Persian]
46. Vizvari E, Farzanegi P, Abbas Zade Sourati H. Effect of Vigorous Aerobic Exercise on Serum Levels of SIRT1, FGF21 and Fetuin A in Women with Type II Diabetes. *Medical Laboratory Journa*. 2018; 12 (2):1-6 [Persian]
47. Abbassi Dalooi A, Maleki Delarestaghi A. The Effect of Aerobic Exercise on Fibroblast Growth Factor 21 and Adiponectin in Obese Men. *Journal of Sport Biosciences*. 2017; 9(1):109-121. [Persian]
48. Files DC, Sanchez MA, Morris PE. A conceptual framework: the early and late phases of skeletal muscle dysfunction in the acute respiratory distress syndrome. *Critical Care*. 2015. 2015; 19(1): 266.
49. Suzuki, K.; Hekmatikar, A.H.A.; Jalalian, S.; Abbasi, S.; Ahmadi, E.; Kazemi, A.; Ruhee, R.T.; Khoramipour, K. The Potential of Exerkines in Women's COVID-19: A New Idea for a Better and More Accurate Understanding of the Mechanisms behind Physical Exercise. *International Journal Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(23): 15645.
50. Soares MN, Eggelbusch M, Naddaf E, Gerrits KHL, Van der Schaaf M, Van den Borst B, Wiersinga WJ, Van Vugt M, Weijs PJM, Murray AJ, Wüst RCI. Skeletal muscle alterations in patients with acute Covid-19 and post-acute sequelae of Covid-19. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2022; 13(1): 11-22.