DOI: 10.48305/jims.v41.i749.1157

مجله دانشکده پزشکی اصفهان — سال چهل و یکم/شماره‌ی ۷۴۹/هفته‌ی اول اسفند ۱۴۰۲

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۰/۲۳ — تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۲۷ — تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۱۲/۷

تأثیر تمرین ورزشی بر مارکرهای التهابی در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس: مروری نظام‌مند و فراتحلیل

موسی خلفی[۱]، ساناز محمدی دینانی[۲]، مرضیه سادات حسینی[۲]، کیوان شریف مرادی[۳]

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: بیماری مولتیپل اسکلروزیس (Multiple sclerosis) MS، یک بیماری پیش‌رونده‌ی التهابی می‌باشد که ماکرهای التهابی نقش مؤثری در گسترش این بیماری دارند. در مقابل، تمرین ورزشی ممکن است منجر به بهبود التهاب مزمن شود. با این وجود اثر تمرین ورزشی بر مارکرهای التهابی در این بیماران به وضوح درک نشده است. از این‌رو، هدف فراتحلیل حاضر بررسی تأثیر تمرین ورزشی بر سایتوکین‌های التهابی IL-6، TNF-α و IL-10 و همچنین CRP در بیماران مبتلا به MS می‌باشد.

روش‌ها: جستجوی نظامند در ۳ پایگاه اطلاعاتی اصلی PubMed، Web of Science و Scopus برای مقالات انگلیسی و فارسی منتشر شده تا تاریخ ۱ دی ۱۴۰۱ انجام شد. به منظور تعیین اندازه‌ی اثر تمرین ورزشی در برابر گروه شاهد بر IL-6، IL-10، TNF-α و CRP از تفاوت میانگین استاندارد شده (SMD) و فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد (CIs) استفاده گردید.

یافته‌ها: ۱۶ مطالعه شامل ۶۸۷ بیمار مبتلا به MS وارد فراتحلیل شدند. تمرین ورزشی منجر به کاهش معنی‌دار سطوح IL-6 [P = ۰/۰۰۲، (۰/۱۴-- الی ۰/۶۵-- :CI) ۰/۴۰-] و CRP [P = ۰/۰۲، (۰/۰۴-- الی ۰/۷۰-- :CI) ۰/۳۷-] گردید، اما بر سطوح TNF-α [P = ۰/۲۰، (۰/۱۴ الی ۰/۶۸-- :CI) ۰/۲۷-] و IL-10 [P = ۰/۹۴، (۰/۴۳ الی ۰/۴۰-- :CI) ۰/۱۵] اثر معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: تمرین ورزشی ممکن است منجر به بهبود وضعیت التهاب مزمن به واسطه‌ی کاهش IL-6 و CRP در بیماران مبتلا به MS شود. از این‌رو، تجویز تمرینات ورزشی منظم برای بیماران MS ممکن است رویکرد مناسبی برای مدیریت بیماری باشد.

واژگان کلیدی: تمرین ورزشی؛ سایتوکین؛ التهاب؛ پروتئین واکنشی-C؛ اینترلوکین-۶؛ اینترلوکین-۱۰؛ فاکتور نکروزدهنده‌ی تومور-آلفا؛ مولتیپل اسکلروزیس

ارجاع: خلفی موسی، محمدی دینانی ساناز، حسینی مرضیه سادات، شریف مرادی کیوان. **تأثیر تمرین ورزشی بر مارکرهای التهابی در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس: مروری نظام‌مند و فراتحلیل.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۲؛ ۴۱ (۷۴۹): ۱۱۵۷-۱۱۶۹

مقدمه

بیماری مولتیپل اسکلروزیس (Multiple sclerosis) MS، یک بیماری مزمن التهابی دمیلینه‌کننده‌ی سیستم عصبی مرکزی است که شیوع آن در جهان افزایش یافته است، به طوری‌که بیش از ۲/۵ میلیون نفر در جهان مبتلا به این بیماری هستند (۱). این بیماری، با دمیلیناسیون، از دست دادن نورون و اختلالات عصبی دائمی مشخص می‌شود و با وجود پیشرفت علمی صورت گرفته در جهت کاهش ناتوانی و افزایش بقای افراد مبتلا به MS، هنوز درمانی برای این بیماری وجود ندارد و علت بیماری به طور ناقص شناخته شده است (۱، ۲). به طور کلی نتایج مطالعات ایمونولوژیک و کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌اند که پاسخ‌های ایمنی نقش کلیدی در شروع و پیشرفت بیماری MS ایفا می‌کنند (۳). در این راستا، واسطه‌های التهابی مانند سایتوکین‌ها ممکن است نقش مهمی در پاتوژنز بیماری MS به واسطه‌ی تسهیل ارتباط بین سلولی، تحریک تکثیر سلول‌های مؤثر آنتی‌ژن خاص و گسترش التهاب موضعی و سیستمیک ایفا کنند (۴، ۵). در میان این سایتوکین‌ها، فاکتور نکروزدهنده‌ی تومور آلفا (TNF-α)، اینترلوکین-۶ (IL-6) و اینترلوکین-۱۰ (IL-10) به عنوان شناخته شده‌ترین و پرکاربردترین سایتوکین‌ها در بررسی‌های بالینی می‌باشند که به همراه پروتئین واکنشی C (CRP) برای ارزیابی وضعیت التهاب سیستمیک و همچنین شروع، شیوع و پیشرفت

۱- استادیار، گروه علوم ورزشی، دانشکده‌ی علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران
۲- دانشجو کارشناسی ارشد، گروه علوم ورزشی، دانشکده‌ی علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران
۳- دانشیار، گروه علوم ورزشی، دانشکده‌ی علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: کیوان شریف مرادی: دانشیار، گروه علوم ورزشی، دانشکده‌ی علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران
Email: ksharifmoradi@gmail.com

بیماری MS به کار گرفته شده‌اند (٤).

شواهد علمی موجود، حاکی از آن است که تمرینات ورزشی این پتانسیل را دارند که منجر به بهبود مؤلفه‌های مرتبط با پاتوژنز و پیامدهای بیماری MS شامل قدرت عضلانی، ظرفیت هوازی، بهبود خستگی، راه رفتن، تعادل و کیفیت زندگی شوند (٦، ٧). مهم‌تر اینکه، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهند تمرین ورزشی یک رویکرد درمانی مؤثر به عنوان القا کننده محافظت عصبی در بیماران مبتلا به MS می‌باشد (٨). با این وجود، مطالعاتی نیز عدم ارتباط بین تمرین ورزشی و محافظت عصبی را گزارش کرده‌اند (٩، ١٠).

اختلال در تعادل التهابی به سوی گسترش وضعیت پیش‌التهابی، مشخصه‌ی اصلی بیماری MS می‌باشد که ممکن است هدف بالقوه‌ای برای تعدیل از طریق تمرین ورزشی باشد (٧). با این وجود، نتایج مطالعات کارآزمایی‌های بالینی به صورت متناقض گزارش شده است. برخی مطالعات گزارش کرده‌اند که تمرین ورزشی منجر به افزایش سایتوکین‌های ضدالتهابی و کاهش سایتوکین‌های پیش‌التهابی می‌شود، اما این شواهد به طور کافی گسترش نیافته است. با وجود انجام فراتحلیل و مطالعات مروری در زمینه‌ی اثرگذاری تمرین ورزشی بر کنترل بیماری MS (١١-١٥)، فراتحلیلی در زمینه‌ی اثر تمرین ورزشی بر مارکرهای التهابی در این بیماران وجود ندارد. بنابراین، با توجه به تناقض در شواهد علمی موجود در مطالعات بالینی و اهمیت التهاب در بیماری MS، فراتحلیل حاضر به منظور بررسی تأثیر تمرین ورزشی بر مارکرهای التهابی در بیماران مبتلا به MS انجام شده است.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر مطابق با دستورالعمل‌های PRISMA و کتاب راهنمای بررسی‌های نظام‌مند مداخلات کاکرین انجام شده است {Higgins, 2008 #5454} {Page, 2021 #5453}.

معیارهای از پیش تعریف شده برای ورود به فراتحلیل حاضر به کار گرفته شدند که شامل ١- کارآزمایی‌های تصادفی کنترل شده (RCT)، ٢- مطالعات دارای آزمودنی‌های مبتلا به بیماری MS (با سابقه‌ی بیماری بیشتر از یک سال)، ٣- مطالعات بررسی‌کننده‌ی اثر تمرین ورزشی در برابر گروه شاهد، ٤- مطالعات با طول مداخله‌ی ورزشی بیشتر از دو هفته، ٥- مطالعات با اندازه‌گیری مقادیر سرمی IL-6، IL-10، TNF-α و CRP. معیارهای خروج از تحقیق نیز شامل ١- مطالعات با مدل غیر تصادفی‌سازی شده، ٢- مطالعات فاقد گروه شاهد، ٣- مطالعات دارای مداخله‌ی ورزشی ترکیبی با مداخله‌ی درمانی دیگر و ٤- مطالعات با مداخله ورزشی تک جلسه‌ای (حاد).

استراتژی جستجو: جستجوی جامع در ٣ پایگاه اطلاعاتی اصلی PubMed، Web of Science و Scopus از زمان شروع تا تاریخ ١ دی ١٤٠١ (December 22, 2022) با استفاده از کلید واژه‌های «تمرین ورزشی»، «ماکرهای التهابی» و «MS» انجام شد. کلید واژه‌های به کار گرفته شده شامل موارد زیر بود:

("exercise" or "exercise training" or physical activity) and ("inflammation" OR "inflammatory" OR "cytokine" OR "adipokine" OR "interleukin-6" OR "interleukin6" OR "IL-6" OR "IL6" OR "Tumor necrosis factor alpha" OR "Tumor necrosis factor-alpha" OR "TNF-α" OR "TNFα" OR "interleukin10" OR "IL-10" OR "IL10") and ("Multiple sclerosis" or "MS")

هیچ محدودیتی برای جستجوی نظام‌مند اعمال نشد. همچنین، جستجوی دستی در پایگاه‌های اطلاعاتی فارسی زبان و Google Scholar با استفاده از کلید واژه‌های فارسی انجام شد. علاوه بر این، جستجوی دستی در لیست منابع مقالات وارد شده به فراتحلیل نیز انجام شد تا اطمینان حاصل شود، مطالعه واجد شرایطی خارج نشده باشد. جستجوی نظام‌مند توسط یک نویسنده (م خ) انجام شد و بررسی و اسکرین مقالات به طور مستقل توسط دو نویسنده (س م، م ح) و هر نوع اختلاف نظر از طریق مشورت با نویسنده دیگر (ک ش) حل شد. تمام مقالات فراخوان شده وارد نرم‌افزار Endnote نسخه‌ی ٢٠ شدند و در ادامه پس از حذف مقالات تکراری، اسکرین در دو مرحله انجام شد. در مرحله‌ی اول، اسکرین مقالات بر اساس عنوان و چکیده و اسکرین مرحله‌ی دوم بر اساس متن کامل مقالات در برابر معیارهای ورود و خروج تحقیق حاضر انجام شدند.

استخراج و ترکیب داده‌ها: برای گزارش و انجام فراتحلیل حاضر اطلاعات مربوط به مقاله (شامل نویسنده اول، سال انتشار مقاله)، طراحی مطالعه (شامل کارآزمایی تصادفی بودن)، ویژگی آزمودنی‌ها (شامل تعداد جنسیت، شاخص توده‌ی بدنی، سابقه‌ی بیماری)، ویژگی مداخلات ورزشی (شامل نوع تمرین، طول تمرین، تعداد جلسات تمرینی در هفته، شدت و مدت تمرینات)، متغیرهای اصلی تحقیق (شامل ماکرهای اندازه‌گیری شده و روش اندازه‌گیری آن‌ها) توسط دو نویسنده مستقل (س م، م ح) استخراج شدند. همچنین، برای محاسبه‌ی اندازه‌ی اثر، داده‌های مربوط به متغیرهای تحقیق شامل میانگین و انحراف استاندارد در هر دو مرحله‌ی پیش‌آزمون و پس‌آزمون و یا داده‌های مربوط به میانگین تغییرات و انحراف استاندارد مربوط به آن برای هر دو گروه مداخله ورزشی و شاهد استخراج شدند. داده‌هایی که به صورت میانه و انحراف چارکی و خطای معیار گزارش شده بودند به میانگین و انحراف استاندارد تبدیل شدند. همچنین، در صورت لزوم، داده‌های مذکور از نمودار با استفاده از نرم‌افزار Getdata استخراج شدند. شباهت بین داده‌های استخراج شده دو نویسنده (س م، م ح) توسط نویسنده دیگر (ک ش) بررسی شد.

بررسی کیفیت مطالعات: ارزیابی کیفیت هر مطالعه توسط یک نویسنده (س م) بررسی و توسط نویسنده دیگر (م ح) تأیید شد. برای بررسی کیفیت مطالعات وارد شده به فراتحلیل حاضر از ابزار PEDRO استفاده شد که دارای ۱۱ مؤلفه برای ارزیابی می‌باشد. از آن‌جایی که فراتحلیل حاضر در مورد مداخلات ورزشی می‌باشد و امکان پنهان بودن آزمودنی‌ها و تمرین‌دهنده از تخصیص درمان وجود نداشت، این دو مؤلفه از ارزیابی خارج شدند. در نهایت، بررسی کیفیت مطالعات وارد شده با استفاده از ۹ مؤلفه صورت گرفت که امتیاز بالا نشان‌دهنده‌ی کیفیت بالاتر مطالعات بود. جزئیات مربوط به بررسی کیفیت مطالعات در جدول ۱ ارائه شده است.

فراتحلیل: به منظور بررسی اثر تمرین ورزشی بر IL-6، TNF-α و CRP، سه مقایسه‌ی مجزا بین تمرین ورزشی در برابر گروه شاهد انجام شد. اندازه‌ی اثر بر اساس داده‌های پس‌آزمون در برابر پیش‌آزمون برای گروه‌های مداخله و شاهد، با استفاده از میانگین، انحراف معیار و حجم نمونه برای هر گروه یا بر اساس میانگین تغییرات و انحراف استاندارد تغییرات محاسبه شد.. اندازه‌های اثر بر اساس دستورالعمل‌های کوهن (مقادیر ۰/۲۰ تا ۰/۴۹، ۰/۵۰ تا ۰/۷۹ و بزرگتر از ۰/۸۰ نشان‌دهنده‌ی اندازه‌های اثر کوچک، متوسط و بزرگ، به ترتیب) تفسیر شدند. مقادیر فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد (۹۵%Cis) و مقادیر P به عنوان شاخص‌های اهمیت اثر در نظر گرفته شدند. ناهمگونی با استفاده از آماره I^2 و آماره Q کوکران مورد بررسی قرار گرفت که در آن مقدار I^2 با ارزش عددی صفر درصد نشان‌دهنده‌ی عدم وجود ناهمگنی و مقادیر ۲۵، ۵۰ و ۷۵ درصد نشان‌دهنده‌ی ناهمگونی کم، متوسط و بالا می‌باشد. آمار Q کوکران نیز بر اساس مقادیر P تفسیر شد که مقادیر کمتر از ۰/۰۵ نشان‌دهنده‌ی ناهمگونی معنی‌دار بود. همچنین، سوگیری انتشار با استفاده از نمودار فونل پلات برای عدم تقارن ارزیابی شد و آزمون Egger به عنوان معیار ثانویه به کار گرفته شد. تحلیل زیر گروهی بر اساس نوع تمرین ورزشی شامل تمرین هوازی و ترکیبی (هوازی و مقاومتی) انجام شد. با این حال، به دلیل تعداد محدود مطالعات، تحلیل زیر گروهی بر اساس جنسیت صورت نگرفت. تمامی تحلیل‌ها با استفاده از نرم‌افزار CMA3 صورت گرفت.

یافته‌ها

پس از جستجوی انجام شده در پایگاه‌های اطلاعاتی، در مجموع ۱۲۳۲ مقاله یافت شد که وارد نرم‌افزار Endnote نسخه‌ی ۲۰ شدند.

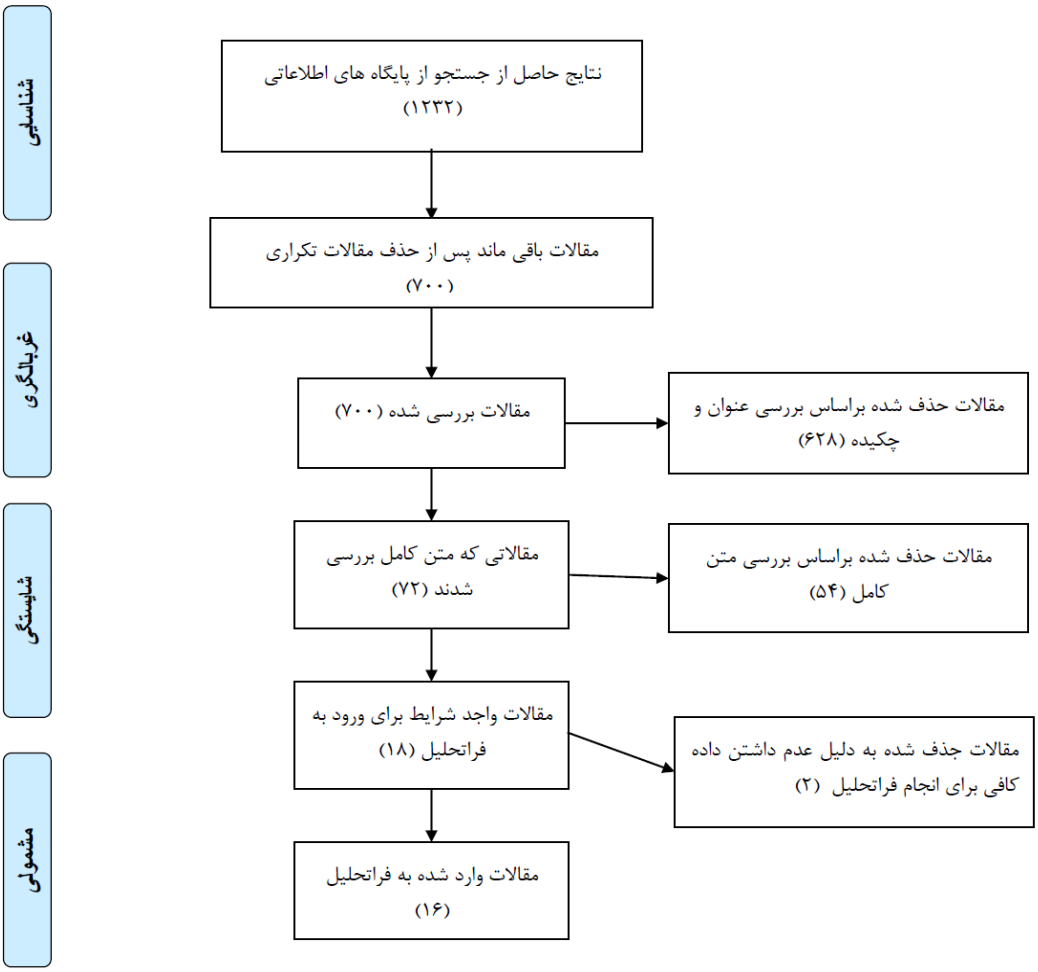
جدول ۱. بررسی کیفیت مطالعات وارد شده به فراتحلیل

مطالعه- سال	۱ معیار ورود	۲ تصادفی بودن	۳ پنهان بودن تصادفی	٤ یکسان بودن در پیش‌آزمون	٥ Assessors blind	٦ ٪۸۵ آزمودنی‌ها	۷ Intention to (ITT) treat	۸ تحلیل بین گروهی	۹ Point Measure
Briken و همکاران، ۲۰۱۶ (۱۶)	✓	✓	×	✓	×	✓	×	✓	✓
Deckx و همکاران، ۲۰۱۶ (۱۷)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	×	✓	✓
Eftekhari و همکاران، ۲۰۱۸ (۱۸)	✓	✓	✓	✓	×	✓	×	✓	✓
Faramarzi و همکاران، ۲۰۲۰ (۱۹)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	×	✓	✓
هوشمندی و کوشکی، ۲۰۱۷ (۲۰)	✓	✓		✓	×	✓	×	✓	✓
حسینی و همکاران، ۲۰۲۱ (۲۱)	✓	✓	×	✓	×	✓	×	✓	✓
Kjølhede و همکاران، ۲۰۱۶ (۲۲)	✓	✓	✓	✓	×	✓	×	✓	✓
کردی و همکاران، ۲۰۱۶ (۲۳)	✓	✓	×	✓	×	✓	×	✓	✓
مقصودی و خسروی، ۲۰۱۲ (۲۴)	✓	✓	×	✓	×	✓	×	✓	✓
Mokhtarzade و همکاران، ۲۰۲۱ (۲۵)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	×	✓	✓
Mokhtarzade و همکاران، ۲۰۱۸ (۲۶)	✓	✓	×	✓	✓	✓	×	✓	✓
Mokhtarzade و همکاران، ۲۰۱۷ (۲۷)	✓	✓	×	✓	×	✓	×	✓	✓
Rezaee و همکاران، ۲۰۲۰ (۲۸)	✓	✓	×	✓	×	✓	×	✓	✓
Savšek و همکاران، ۲۰۲۱ (۲۹)	✓	✓	✓	✓	×	✓	×	✓	✓
Schulz و همکاران، ۲۰۰۴ (۳۰)	✓	✓	×	✓	×	✓	×	✓	✓
Tadayon Zadeh و همکاران، ۲۰۲۰ (۳۱)	✓	✓	×	✓	×	✓	×	✓	✓

در ادامه، پس از حذف مقالات تکراری، ۷۰۰ مقاله وارد اسکرین مرحله‌ی اول شدند که ٤٥٢ مقاله در این مرحله حذف شدند. از مجموع ۷۲ مقاله باقی مانده، تعداد ۱۸ مقاله تمامی معیارهای ورود به فراتحلیل حاضر را بدست آوردند و ٥٦ مقاله از مطالعه‌ی حاضر کنار گذاشته شدند. با این حال، ۲ مطالعه به دلیل عدم داشتن داده کافی جهت محاسبه‌ی اندازه‌ی اثر، از فراتحلیل کنار گذاشته شدند. تمامی مطالعات وارد شده به فراتحلیل حاضر دارای گروه تمرین ورزشی در برابر گروه شاهد با استفاده از طرح تصادفی‌سازی شده بودند (١٦–٣١). همچنین، یک مطالعه دارای ۳ گروه تمرین ترکیبی مجزا (۲۳)، یک مطالعه دارای گروه‌های مجزای تمرین ورزش در زنان و مردان (٢٤) و در افراد با وزن طبیعی و اضافه وزن بودند.

همچنین، یک مطالعه دارای گروه‌های مجزا بر اساس وضعیت ناتوانی آزمودنی‌ها در ۳ گروه بود (۱۹). در مجموع، ١٦ مطالعه دارای ۲۲ مداخله ورزشی وارد فراتحلیل حاضر شدند (٢٦) (شکل ۱).

ویژگی آزمودنی‌ها و مداخلات ورزشی: جزئیات کامل ویژگی آزمودنی‌ها و همچنین پروتکل تمرینات ورزشی در جدول ۲ ارائه شده است. در مجموع ٦٨٧ آزمودنی مبتلا به بیماری MS با دامنه‌ی تقریبی سن ۲۹ تا ۵۱ سال و شاخص توده‌ی بدنی ۲۲ تا ۲۹ کیلوگرم بر مترمربع وارد فراتحلیل شدند. در مجموع، ۹ مطالعه دارای آزمودنی‌های زن و مرد و ۷ مطالعه دارای آزمودنی‌ها زن بودند. سابقه‌ی بیماری افراد به بیش از ۲ سال می‌رسید. طول مداخلات ورزشی از ۸ هفته تا ٢٤ هفته بود که ۸ هفته تمرین بیشترین تکرار را در بین مطالعات داشت. تعداد جلسات تمرینی از ۲ جلسه در هفته تا ۵ جلسه بود که ۳ جلسه در هفته بیشترین تکرار را در بین مطالعات داشت. در ارتباط با نوع تمرین ورزشی، ۷ مطالعه از تمرین ترکیبی (هوازی و مقاومتی)، ۷ مطالعه از تمرین هوازی و ۱ مطالعه از تمرین مقاومتی و ۱ مطالعه از پیلاتس استفاده کرده بودند. شدت و مدت تمرینات ورزشی وابسته به نوع تمرین متنوع بود که جزئیات دقیق مداخلات ورزشی در جدول ۲ ارائه شده است.



شکل ۱. دیاگرام جستجو

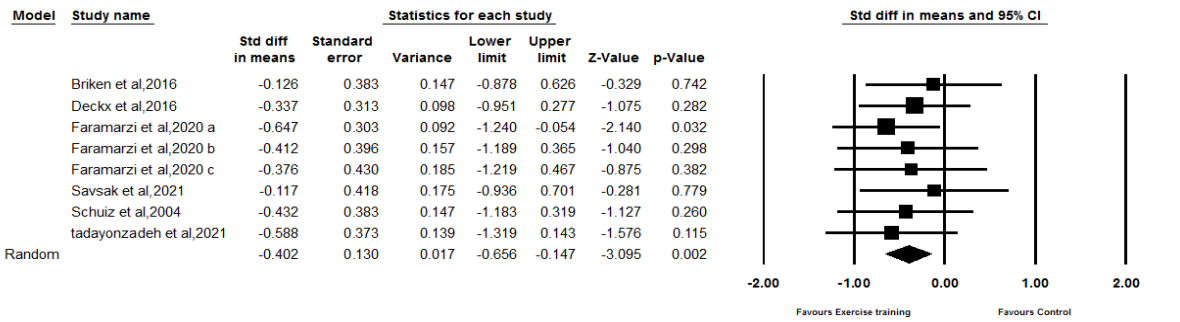
جدول ۲. ویژگی آزمودنی‌ها و پروتکل تمرین

مطالعه (سال)	نمونه (جنسیت)	سن (سال)	شاخص توده‌ی بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	نوع تمرین	توصیف مداخلات تمرینی	طول مداخله (جلسه در هفته)	متغیر
Briken و همکاران، ۲۰۱۶ (۱۶)	۴۲ (زن و مرد)	تمرین: ۴۹/۹±۷/۶ شاهد: ۵۰/۴±۷/۶	-	تمرین هوازی	تمرین با پیشرفت فزاینده در شدت و مدت متناسب با سطح آمادگی فرد با افزایش ۱۲/۵ وات در دقیقه تا واماندگی توسط دوچرخه ارگومتر	۹ هفته (۳-۲)	IL-6
Deckx و همکاران، ۲۰۱۶ (۱۷)	۶۳ (زن و مرد)	تمرین: ۴۷±۲ شاهد: ۵۰±۳	تمرین: ۲۴±۵/۴ شاهد: ۲۴±۴	تمرین ترکیبی	تمرین هوازی با دوچرخه ثابت و راه رفتن روی تردمیل شامل ۱-۳ ست ۶-۱۰ دقیقه‌ای و استراحت ۲-۳ دقیقه‌ای بین ست‌ها و تمرین مقاومتی شامل ۱-۴ ست با ۱۰-۱۵ تکرار با استراحت ۱-۲ دقیقه‌ای بین ست‌ها	۱۲ هفته (۵)	IL-6 IL-10 TNF-α
Eftekhari و همکاران، ۲۰۱۸ (۱۸)	۳۰ (زن)	تمرین: ۳۴/۷±۵/۳ شاهد: ۳۱/۸±۴/۹	تمرین: ۲۴/۴±۵/۴ شاهد: ۲۴/۵±۴/۶	تمرین پیلاتس	۳۰-۴۰ دقیقه تمرینات پیلاتس با ۱-۲ ست و ۳-۱۰ تکرار و کاهش تدریجی زمان استراحت برای افزایش تدریجی شدت	۸ هفته (۳)	IL-10
Faramarzi و همکاران، ۲۰۲۰ (۱۹)	۹۴ (زن)	۱۸-۵۰	-	تمرین ترکیبی	۱۰۰ دقیقه تمرین شامل تمرینات پیلاتس، تعادل، تمرینات استقامتی و مقاومتی فزاینده تا سطح ناتوانی	۱۲ هفته (۳)	IL-6 CRP TNF-α
هوشمندی و کوشکی، ۲۰۱۷ (۲۰)	۳۰ (زن)	تمرین: ۲۹/۶±۷/۴ شاهد: ۳۰/۸±۶/۷	تمرین: ۲۵/۴ ±۴/۴ شاهد:۲۴/۲±۳/۸	تمرین هوازی	۲۰-۴۰ دقیقه تمرین توسط دوچرخه ثابت با شدت ۷۵-۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه	۸ هفته (۳)	IL-10
حسینی و همکاران، ۲۰۲۱ (۲۱)	۲۰ (زن)	تمرین: ۳۳/۵±۶/۴ شاهد: ۳۶/۸±۶/۸	تمرین: ۲۶/۲±۵/۹ شاهد: ۲۸/۹±۴/۹	تمرین ترکیبی	۱۵-۲۰ دقیقه تمرینات هوازی ریتمیک با شدت ۵۵-۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه و تمرین مقاومتی ۱-۲ ست با ۸-۱۴ تکرار توسط کش تراباند، TRX و وزن بدن	۸ هفته (۳)	IL-10
Kjølhede و همکاران، ۲۰۱۶ (۲۲)	۳۵ (زن و مرد)	تمرین: ۴۴/۶±۷ شاهد: ۴۲/۲±۸			تمرین مقاومتی پیش رونده با افزایش تعداد تکرار و تعداد ست در طول ۲۴ هفته	۲۴ هفته	IL-10 TNF-α
کردی و همکاران، ۲۰۱۴ (۲۳)	۴۸ (زن و مرد)	تمرین اول: ۳۵/۸۰±۸/۴۲ تمرین دوم: ۳۱/۳۳±۸/۲۱ تمرین سوم: ۳۳/۹۱±۷/۹۴ شاهد: ۳۳/۶۳±۶/۹۹	تمرین اول: ۲۴/۹۲±۲/۷۶ تمرین دوم: ۲۳/۹۹±۵/۷۸ تمرین سوم: ۲۴/۰۱±۳/۳۵ شاهد: ۲۴/۴۴±۴/۷۸	تمرین ترکیبی	تمرین استقامتی با دوچرخه کارسنج و تردمیل با شدت ۷۰-۴۰ درصد ضربان قلب بیشینه تمرینات مقاومتی ۷۰-۵۰ درصد یک تکرار بیشینه حداکثر	۸ هفته (۴)	IL-10 TNF-a
مقصودی و خسروی، ۲۰۱۲ (۲۴)	۳۵ (زن و مرد)	تمرین زنان: ۳۴/۳±۵/۹ تمرین مردان: ۳۲/۷±۶/۰۱ شاهد زنان: ۳۴/۰±۴/۶ شاهد مردان: ۲۶/۲±۳/۱	تمرین زنان: ۲۵/۴±۳/۹ تمرین مردان: ۲۳/۲±۳/۳ شاهد زنان: ۲۴/۲±۲/۲ شاهد مردان: ۲۲/۱±۴/۰۹	تمرین ترکیبی	تمرین هوازی شامل پیاده روی روی تردمیل و رکاب زدن روی دوچرخه با شدت ۴۰-۷۰ درصد ماکزیمم ضربان قلب و تمرینات قدرتی با شدت ۵۰-۷۰ درصد یک تکرار بیشینه ماکزیمم	۸ هفته (۳)	IL-10 TNF-α CRP

http://jims.mui.ac.ir

ادامه جدول ۲. ویژگی آزمودنی‌ها و پروتکل تمرین

مطالعه (سال)	نمونه (جنسیت)	سن (سال)	شاخص توده‌ی بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	نوع تمرین	توصیف مداخلات تمرینی	طول مداخله (جلسه در هفته)	متغیر
مختارزاده و همکاران، ۲۰۲۱ (۲۵)	۴۲ (زن و مرد)	تمرین: ۸/۱۸±۳۵/۰۶ شاهد: ۹/۱۳±۳۶/۳۸	تمرین: ۲/۶۱±۲۳/۴۷ شاهد: ۲±۲۲/۶۲	تمرین ترکیبی	سه جلسه در هفته تمرین هوازی و دو جلسه در هفته تمرین مقاومتی تمرین مقاومتی با استفاده از باندهای الاستیک و وزن بدن و تمرین هوازی با شدت ۵۰–۷۵ درصد ضربان قلب ذخیره ای	۲۴ هفته (۵)	TNF-α
Mokhtarzade و همکاران، ۲۰۱۸ (۲۶)	۶۳ (زن و مرد)	تمرین-نرمال: ۳/۱±۳۱/۲۴ شاهد-نرمال: ۳/۰±۲۹/۱۶ تمرین- اضافه وزن: ۲/۰±۳۲/۱۱ شاهد- اضافه وزن: ۳/۲±۳۲/۱۶	تمرین-نرمال: ۰/۷±۲۱/۳۷ شاهد-نرمال: ۱/۵±۲۱/۸۱ تمرین- اضافه وزن: ۱/۳±۲۷/۷۱ شاهد- اضافه وزن: ۱/۳±۲۸/۲۷	تمرین تناوبی	۳-۶ وهله فعالیت ۲ دقیقه‌ای با ۶۰ درصد توان با استراحت فعال دو دقیقه‌ای برای اندام فوقانی و تحتانی	۸ هفته (۳)	TNF-α IL-10
Mokhtarzade و همکاران، ۲۰۱۷ (۲۷)	۴۰ (زن)	تمرین: ۲/۸۱±۳۲/۰۴ شاهد: ۳/۲۸±۳۱/۲۷	تمرین: ۲/۴۹±۲۷/۰۸ شاهد: ۱/۶۷±۲۶/۲۱	تمرین تناوبی	۳-۶ وهله فعالیت ۲ دقیقه‌ای با ۶۰ درصد توان با استراحت فعال دو دقیقه‌ای برای اندام فوقانی و تحتانی	۸ هفته (۳)	TNF-α IL-10
Rezaee و همکاران، ۲۰۲۰ (۲۸)	۲۰ (زن و مرد)	تمرین: ۳/۳±۲۸/۹ شاهد: ۲/۹±۲۸/۵	تمرین: ۱/۴±۲۴/۴ شاهد: ۱/۲±۲۴/۳	تمرین هوازی	۳۰ دقیقه فعالیت هوازی با شدت ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی	۶ هفته	TNF-α
Savšek و همکاران، ۲۰۲۱ (۲۹)	۲۸ (زن)	تمرین: ۶/۷±۳۹/۷ شاهد: ۵/۷±۴۲/۳	–	تمرین هوازی	۶۰ دقیقه فعالیت ورزشی هوازی با شدت ۶۰–۷۰ درصد ماکزیمم ضربان قلب ذخیره	۱۲ هفته (۲)	IL-6
Schulz و همکاران، ۲۰۰۴ (۳۰)	۶۷ (زن و مرد)	تمرین: ۹/۰±۳۹/۰ شاهد: ۱۱/۰±۴۰/۰		تمرین تناوبی	تمرین تناوبی به مدت ۳۰ دقیقه با ۷۵ درصد توان	۸ هفته (۲)	IL-6
adayon Zadeh و همکاران، ۲۰۲۰ (۳۱)	۳۰ (زن)	تمرین: ۲/۱±۳۲/۱ شاهد: ۳/۱±۳۲/۰	تمرین: ۲/۶±۲۵/۲ شاهد: ۲/۷±۲۴/۳	تمرین ترکیبی	تمرین هوازی شامل ۶–۲۰ دقیقه فعالیت هوازی با شدت ۴۰–۶۰ درصد ماکزیمم ضربان قلب، تمرین مقاومتی شامل ۱–۴ ست با ۱۰–۱۵ تکرار و تمرین تعادلی	۸ هفته (۳)	IL-6 CRP IL-10

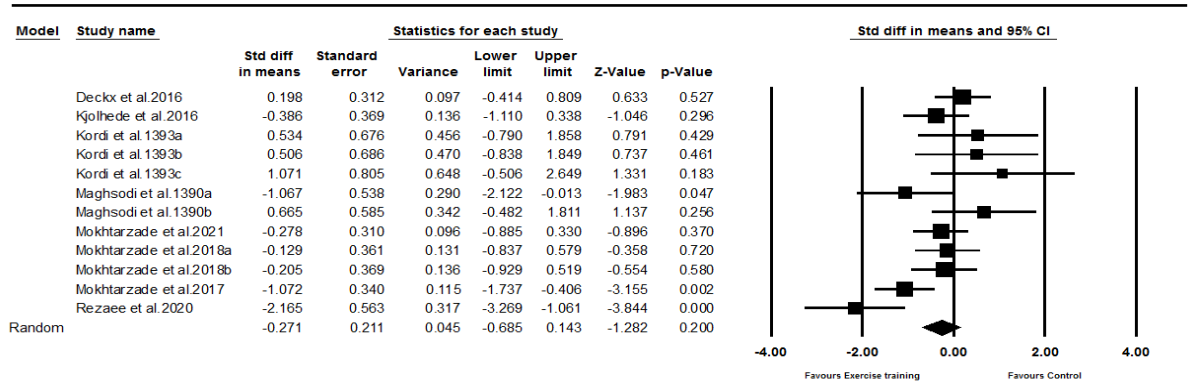


شکل ۲. نمودار انباشت (Forest Plot) اثر تمرین ورزشی بر IL-6

اطلاعات مربوط به کیفیت مطالعات با ابزار PEDro ارزیابی شده است، (جدول ۱). بر اساس نتایج بدست آمده، کیفیت مطالعات دارای امتیاز بین ۵ تا ۹ از ماکزیمم امتیاز ۸ بودند.

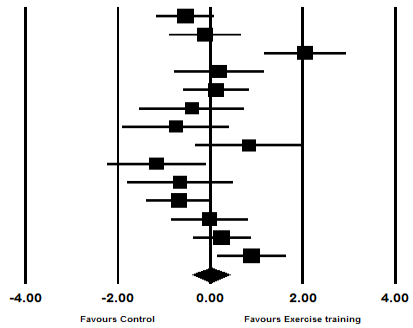
فراتحلیل: تأثیر تمرین ورزشی بر سطوح IL-6: در مجموع، ٦ مطالعه دارای ۸ مداخله ورزشی وارد فراتحلیل شدند. نتایج نشان داد که تمرین ورزشی منجر به کاهش معنی‌داری سطوح گردش خونی IL-6 نسبت به گروه شاهد می‌شود [P = ۰/۰۰۲، (۰/۱٤- الی ۰/٦٥- :CI) ۰/٤۰-] (شکل ۲). تحلیل زیرگروهی بر اساس نوع تمرین ورزشی نیز نشان داد تمرین هوازی منجر به کاهش معنی‌دار سطوح IL-6 نسبت به گروه شاهد می‌شود [P = ۰/۰۰۲، (۰/۱۷- الی ۰/۷۹- :CI) ۰/٤۸-]، در حالی که اثرات تمرین هوازی معنی‌دار نبود [P = ۰/۳۰، (۰/۲۱الی ۰/٦۷- :CI) ۰/۲۳-]. بررسی ناهمگونی با استفاده از نتایج I^2 نشان داد که ناهمگونی معنی‌داری وجود ندارد (P = ۰/۹٦، I^2 = ۰/۰۱). همچنین، نتایج تحلیل سوگیری انتشار با تحلیل بصری فونل پلات نشان داد که سوگیری انتشار وجود دارد در حالی که و نتایج آزمون Egger آن را تأیید نکرد. همچنین، نتایج روش trim and fill برای اصلاح سوگیری انتشار نیز نشان داد با اضافه شدن ۲ مطالعه به سمت چپ منحنی، مقدار اندازه‌ی اثر به (۰/۲۵الی ۰/۷۰- :CI) ۰/٤۷- افزایش می‌یابد.

تأثیر تمرین ورزشی بر سطوح TNF-α: در مجموع، ۸ مطالعه دارای ١٤ مداخله ورزشی وارد فراتحلیل شدند. نتایج نشان داد که تمرین ورزشی تأثیر معنی‌داری بر سطوح گردش خونی TNF-α نسبت به گروه شاهد ندارد [P = ۰/۲۰، (۰/١٤ الی ۰/٦۸- :CI) ۰/۲۷-] (شکل ۳). تحلیل زیرگروهی بر اساس نوع تمرین ورزشی نیز نشان داد تمرین هوازی منجر به کاهش سطوح TNF-α نسبت به گروه شاهد می‌شود [P = ۰/۰٤، (۰/۰۳- الی ۱/٦۰- :CI) ۰/۸۱-]، در حالی که اثرات تمرین ترکیبی معنی‌دار نبود [P = ۰/٦۹، (۰/۵۵الی ۰/۳۷- :CI) ۰/۰۹]. بررسی ناهمگونی با استفاده از نتایج I2 نشان داد که ناهمگونی معنی‌داری وجود دارد (P = ۰/۰۰۲، I^2 = ٦۲/۸۱). همچنین، نتایج تحلیل سوگیری انتشار با تحلیل بصری فونل پلات نشان داد که سوگیری انتشار وجود دارد، در حالی که نتایج آزمون Egger آن را تأیید نکرد. همچنین، نتایج روش trim and fill برای اصلاح سوگیری انتشار نیز نشان داد با اضافه شدن ۲ مطالعه به سمت چپ منحنی مقدار اندازه اثر به (۰/۰۱ الی ۰/۸۲- :CI) ۰/٤۱- افزایش می‌یابد.



شکل ۳. نمودار انباشت (Forest Plot) اثر تمرین ورزشی بر TNF-α

Model	Study name	Std diff in means	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
	Deckx et al,2016	-0.547	0.317	0.100	-1.168	0.074	-1.727	0.084
	Eftekhari et al,2018	-0.122	0.401	0.161	-0.907	0.663	-0.305	0.761
	Hoshmandi et al,1395	2.044	0.451	0.203	1.161	2.927	4.537	0.000
	Hosseini et al,1400	0.187	0.501	0.251	-0.795	1.169	0.373	0.709
	Kjølhede et al,2016	0.120	0.366	0.134	-0.598	0.838	0.327	0.744
	Kordi et al,1393 a	-0.405	0.582	0.338	-1.545	0.735	-0.696	0.487
	Kordi et al,1393 b	-0.751	0.592	0.351	-1.912	0.411	-1.267	0.205
	Kordi et al,1393 c	0.826	0.596	0.355	-0.341	1.993	1.387	0.166
	Maghsodi et al.1390 a	-1.166	0.544	0.296	-2.233	-0.099	-2.141	0.032
	Maghsodi et al.1390 b	-0.664	0.585	0.342	-1.810	0.483	-1.135	0.256
	Mokhtarzade et al,2018 a	-0.679	0.359	0.129	-1.384	0.025	-1.889	0.059
	Mokhtarzade et al,2018 b	-0.019	0.422	0.178	-0.845	0.808	-0.044	0.965
	Mokhtarzade et al,2017	0.243	0.319	0.102	-0.382	0.868	0.762	0.446
	Tadayonzadeh et al,2021	0.887	0.383	0.146	0.137	1.637	2.318	0.020
Random		0.015	0.213	0.045	-0.402	0.432	0.071	0.944



شکل ٤. نمودار انباشت (Forest Plot) اثر تمرین ورزشی بر IL-10

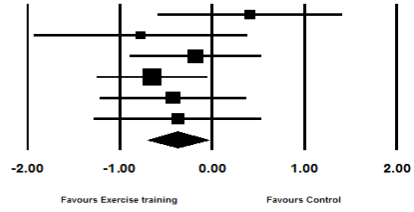
تأثیر تمرین ورزشی بر سطوح IL-10 در مجموع، ۱۰ مطالعه دارای ۱٤ مداخله ورزشی وارد فراتحلیل شدند. نتایج نشان داد که تمرین ورزشی تأثیر معنی‌داری بر سطوح گردش خونی IL-10 نسبت به گروه شاهد ندارد [P = ۰/۹٤، (CI: -۰/٤۰ الی ۰/٤۳) ۰/۱۵] (شکل ٤). تحلیل زیرگروهی بر اساس نوع تمرین ورزشی نیز نشان داد که هیچ کدام از تمرینات هوازی [P = ۰/٤۷، (CI: -۰/٦٦ الی ۱/٤۱) ۰/۳۷] و ترکیبی [P = ۰/۵۱، (CI: -۰/۷۲ الی ۰/۳٦) -۰/۱۷] تأثیر معنی‌داری بر IL-10 ندارند. بررسی ناهمگونی با استفاده از نتایج I2 نشان داد که ناهمگونی معنی‌داری وجود دارد (P = ۰/۰۰۱، I^2 = ٦۹/۹٦). همچنین، نتایج تحلیل سوگیری انتشار با تحلیل بصری فونل پلات نشان داد که سوگیری انتشار وجود دارد در حالی که نتایج آزمون Egger آن را تأیید نکرد. همچنین، نتایج روش trim and fill برای اصلاح سوگیری انتشار نیز نشان داد با اضافه شدن ۳ مطالعه به سمت راست منحنی مقدار اندازه‌ی اثر به ۰/۲۳ (CI: -۰/۱۸ الی ۰/٦٤) افزایش می‌یابد.

تأثیر تمرین ورزشی بر سطوح CRP. در مجموع، ۳ مطالعه دارای ٦ مداخله ورزشی وارد فراتحلیل شدند. نتایج نشان داد که تمرین ورزشی منجر به کاهش معنی‌داری سطوح گردش خونی CRP نسبت به گروه شاهد می‌شود [P = ۰/۰۲، (CI: -۰/۷۰ الی -۰/۰٤) -۰/۳۷] (شکل ۵). بررسی ناهمگونی با استفاده از نتایج I2 نشان داد که ناهمگونی معنی‌داری وجود ندارد (P = ۰/۵٦، I^2 = ۰/۰۱). همچنین، نتایج تحلیل سوگیری انتشار با تحلیل بصری فونل پلات و آزمون Egger نشان دادند که سوگیری انتشار وجود ندارد.

بحث

بیماری MS به عنوان یک بیماری با واسطه‌ی ایمنی و نورودژنراتیو شناخته شده که ممکن است واسطه‌های التهابی نقش مهمی در پاتوژنز این بیماری ایفا کنند. از این‌رو، سایتوکین‌های التهابی هدفی برای مداخلات درمانی در بیماران مبتلا به MS می‌باشند که اثرات تمرین ورزشی بر این مارکرها در مطالعات بالینی به صورت متناقض گزارش شده است. یافته‌های فراتحلیل حاضر از مجموع ۱٦ مطالعه RCT با مجموع ٦۸۷ آزمودنی مبتلا به بیماری MS نشان داد که تمرین ورزشی منجر به کاهش مقادیر گردش خونی IL-6 و CRP می‌شود در حالی که اثرات قابل توجهی بر IL-10 و TNF-α نداشت. با این وجود، بررسی‌های زیرگروهی حاکی از اثرگذاری تمرین هوازی بر کاهش TNF-α در این بیماران بود، در حالی که تمرین ترکیبی نقش مؤثرتری در کاهش IL-6 داشت.

Model	Study name	Std diff in means	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
	Maghsodi et al.1390a	0.407	0.509	0.259	-0.591	1.405	0.799	0.424
	Maghsodi et al.1390b	-0.776	0.590	0.348	-1.933	0.380	-1.315	0.188
	Tadayonzadeh et al.2020	-0.182	0.366	0.134	-0.899	0.536	-0.496	0.620
	Faramarzi et al.2020a	-0.650	0.306	0.094	-1.249	-0.050	-2.123	0.034
	Faramarzi et al.2020b	-0.424	0.405	0.164	-1.218	0.369	-1.049	0.294
	Faramarzi et al.2020c	-0.372	0.463	0.215	-1.280	0.536	-0.803	0.422
Random		-0.373	0.168	0.028	-0.701	-0.044	-2.224	0.026



شکل ۵. نمودار انباشت (Forest Plot) اثر تمرین ورزشی بر CRP

نتایج فراتحلیل‌های قبلی در افراد با وضعیت‌های سلامتی مختلف از جمله بیماران دیابتی، افراد سالمند، زنان یائسه و همچنین بیماران سرطانی نشان می‌دهند که تمرین ورزشی ممکن است منجر به کاهش سطوح سایتوکین‌های پیش‌التهابی و افزایش سایتوکین‌های ضدالتهابی التهابی شود (۳۲-۳۵). با این حال، اثرگذاری تمرینات ورزشی در فراتحلیل‌های قبلی به صورت متناقض نیز گزارش شده بود به طوری که نتایجی از عدم تأثیرات قابل توجه تمرین ورزشی بر TNF-α و IL-6 نیز وجود دارد (۳۶). علاوه براین، یک مرور نظام‌مند با مطالعات محدود شامل ٤ مطالعه برای IL-10، ٥ مطالعه برای IL-6 و ٦ مطالعه برای TNF-α گزارش کرده است که تمرین ورزشی اثرات قابل توجهی بر التهاب ندارد. با این وجود، فراتحلیل حاضر با تعداد مطالعات بیشتری ارائه شده است.

IL-6 به عنوان سایتوکین پیش‌التهابی شناخته می‌شود که عمدتاً توسط مونوسیت‌ها/ماکروفاژها و همچنین عضله‌ی اسکلتی تولید می‌شود (۳۷). با این حال، IL-6 دارای نقش ضد التهابی نیز می‌باشد که می‌تواند باعث بازسازی بافت شود، به ویژه زمانی که به عنوان مایوکین از عضله‌ی اسکلتی ترشح می‌شود (۳۸). در مقابل، افزایش سطح IL-6 در اختلالات خود ایمنی مختلف نشان می‌دهد که این سایتوکین نقش مهمی در میانجیگری شروع و/یا پیشرفت بیماری دارد (۳۹، ٤۰). مهم‌تر اینکه، سیگنالینگ IL-6 به عنوان یک واسطه‌ی اصلی برای خطر بیماری MS می‌باشد (٤۱). با توجه به نقش مهم IL-6 در تشکیل ضایعه در سیستم عصبی مرکزی، مشارکت در فعال‌سازی سلول‌های T و تشدید بیماری MS، کاهش این سایتوکین به واسطه‌ی تمرین ورزشی ممکن است نقش بالینی مهم در بهبود وضعیت بیماران مبتلا به MS داشته باشد (٤۲). علاوه براین، با توجه به نقش متابولیکی IL-6، این احتمال نیز وجود دارد که کاهش IL-6 منعکس‌کننده‌ی بهبود وضعیت متابولیکی بدن باشد (٤۲). در ارتباط با نقش نوع تمرین ورزشی، فراتحلیل حاضر از اهمیت تمرینات ترکیبی بر کاهش IL-6 حمایت می‌کند. این احتمال وجود دارد که تمرینات ترکیبی به واسطه‌ی اثرگذاری همزمان بر بافت چربی و توده‌ی عضلانی منجر به اثرات بزرگتری در کاهش IL-6 شده باشد. در واقع، تمرین ترکیبی ممکن است هم به واسطه‌ی جنبه‌ی تمرین هوازی آن که منجر به تحریک لیپولیز می‌شود و هم به واسطه‌ی جنبه‌ی تمرین مقاومتی آن که منجر به سازگاری عضلانی با عوامل استرس‌زا را امکان‌پذیر می‌کند، باعث کاهش IL-6 شود (٤۳).

مشابه IL-6، TNF-α نیز به عنوان یک سایتوکین پیش‌التهابی شناخته می‌شود که در بیماران مبتلا به MS افزایش می‌یابد (٤٤). TNF-α به واسطه‌ی عملکرد و تأثیرش بر سیستم‌های ایمنی و عصبی در بیماران مبتلا به MS، نقش مهمی در علائم پاتولوژی بیماری MS ایفا می‌کند (٤٥). اگرچه در مطالعه‌ی حاضر تمرین ورزشی منجر به کاهش TNF-α نشد، اما اثرات معنی‌داری تمرین هوازی بر کاهش این آدیپوسایتوکین ممکن است نشان‌دهنده‌ی اثرگذاری این نوع تمرینات در بهبود وضعیت التهابی بیماران مبتلا به MS باشد. این احتمال وجود دارد که تمرین هوازی به واسطه‌ی تأثیر بر بافت چربی، منجر به کاهش سطوح گردشی TNF-α شده باشد. به ویژه اینکه، بافت چربی یکی از مهم‌ترین خواستگاه‌ها برای ترشح TNF-α می‌باشد (٤٦). با این وجود، مطالعات بیشتر در این زمینه ضروری می‌باشد تا نقش تمرینات ورزشی بر TNF-α در بیماران مبتلا به MS مشخص شود.

علاوه بر این، یافته‌های فراتحلیل حاضر نشان داد که تمرین ورزشی با اثرات قابل توجه بر IL-10 همراه نیست. در مورد IL-10، فراتحلیل قبلی در بیماران مبتلا به سرطان نتایج مشابهی از عدم اثرگذاری تمرین ورزشی بر این سایتوکین ضدالتهابی گزارش کرده‌اند (۳٦). در مقابل، فراتحلیلی دیگر در افراد چاق و دارای اضافه وزن نشان داد که تمرین ورزشی منجر به افزایش معنی‌دار IL-10 می‌شود (٤۷). همچنین، فراتحلیلی دیگر در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ نیز افزایش سطوح گردشی IL-10 را در نتیجه تمرین ورزشی گزارش کرده‌اند (٤۸).

مهم‌ترین دلیل برای تناقض در بین مطالعات موجود ممکن است ناشی از تفاوت در ویژگی‌های آزمودنی‌ها باشد. بیماری MS به صورت موازی منجر به افزایش سایتوکین‌های پیش‌التهابی و کاهش سایتوکین‌های ضد التهابی می‌شود (٤۹). در این بین، IL-10 به عنوان سایتوکین با اثرات ضد التهابی شناخته شده است که در بیماران مبتلا به MS کاهش می‌یابد (٤۹). از این‌رو، IL-10 به عنوان یک بیوماکر بالقوه برای درمان بیماری MS شناخته شده است (۵۰). با این وجود، عدم اثرگذاری تمرین ورزشی بر IL-10 نشان‌دهنده‌ی نقش مکانیسم‌های دیگر در زمینه‌ی اثرات مفید تمرین در بیماران مبتلا به MS می‌باشد. همچنین، باید توجه داشت که مطالعه‌ی حاضر محدود به اثرات مزمن تمرین ورزشی بود و مقادیر استراحتی این سایتوکین‌ها بررسی شده‌اند. از این‌رو، اثرات فعالیت ورزشی ممکن است کوتاه‌مدت و گذار باشد که منجر به تغییر در مقادیر پایه‌ی سایتوکین‌های ضدالتهابی نشود.

همچنین، فراتحلیل حاضر نشان داد که تمرین ورزشی، مقادیر گردشی CRP را در بیماران مبتلا به MS کاهش می‌دهد. در مورد CRP، فراتحلیل‌های قبلی اثرات مفید تمرین را در افراد چاق، دیابتی، سندرم متابولیک، سرطان و همچنین افراد سالمند گزارش کرده‌اند (۳۳، ۳٦، ۵۱، ۵۲). بنابراین، به نظر می‌رسد که تمرین ورزشی مداخله‌ی مؤثر و کارآمدی برای کاهش CRP باشد. CRP به عنوان یک نشانگر بالینی مهم برای تشخیص شدت و فعالیت بیماری در اختلالات مختلفی معرفی شده است، اما در ارتباط با بیماری MS

نتایج متناقضی وجود دارد (۵۳، ٥٤). به نظر می‌رسد سطوح CRP با خطر MS مرتبط نباشد (۵۳، ۵۵). با این حال، CRP به عنوان یک نشانگر جایگزین مفید برای تشخیص التهاب مرتبط با عود بیماری MS معرفی شده است (۵۵). در زمینه‌ی مکانیسم‌های مؤثر بر کاهش CRP به دنبال تمرین ورزشی، تعدیل در سایتوکین‌های التهابی ممکن است یکی از مهم‌ترین دلایل باشد. به ویژه IL-6 که به عنوان محرک اصلی برای ترشح CRP از کبد شناخته می‌شود (٥٦). علاوه بر این، بهبود ترکیب بدنی و کاهش توده‌ی چربی نیز ممکن است نقش مؤثری در کاهش CRP ایفا کند (۵۷).

فراتحلیل حاضر دارای چندین محدودیت می‌باشد که می‌بایست در نظر گرفته شود. سطح ناهمگونی بالا و معنی‌داری برای IL-10 و TNF-α مشاهده شد که ممکن است به دلیل تنوع در پروتکل‌های تمرینی و شدت بیماری آزمودنی‌ها باشد. تعداد کم مطالعات در زیرگروه‌های تمرینی منجر شد که تفسیر این نتایج با احتیاط بیشتری صورت گیرد. با وجود وارد کردن ١٦ مطالعه به فراتحلیل حاضر، چندین مطالعه به دلیل عدم داشتن گروه شاهد، از فراتحلیل حاضر خارج شدند. همچنین، وخامت و مرحله‌ی بیماری MS ممکن عامل مؤثری در پاسخ مارکرهای التهابی به تمرینات ورزشی باشد که باید در مطالعات آینده بررسی شود.

نتیجه‌گیری

در مجموع، یافته‌های فراتحلیل حاضر نشان داد که تمرین ورزشی ممکن است منجر به بهبود وضعیت التهاب مزمن به واسطه‌ی کاهش IL-6 و CRP در بیماران مبتلا به MS شود. از این‌رو، تجویز تمرینات ورزشی منظم برای بیماران MS ممکن است رویکرد مناسبی برای مدیریت بیماری در این افراد شود.

References

1. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. Mult Scler 2020; 26(14): 1816-21.
2. Daryabor G, Amirghofran Z, Gholijani N, Bemani P. Obesity and adipose tissue-derived cytokines in the pathogenesis of multiple sclerosis. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 2022; 22(12): 1217-31.
3. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. Lancet Neurol 2015; 14(4): 406-19.
4. Imitola J, Chitnis T, Khoury SJ. Cytokines in multiple sclerosis: from bench to bedside. Pharmacol Ther 2005; 106(2): 163-77.
5. Wang K, Song F, Fernandez-Escobar A, Luo G, Wang JH, Sun Y. The properties of cytokines in multiple sclerosis: pros and cons. Am J Med Sci 2018; 356(6): 552-60.
6. Motl RW, Sandroff BM. Benefits of exercise training in multiple sclerosis. Curr Neurol Neurosci Rep 2015; 15(9): 62.
7. Motl RW, Pilutti LA. The benefits of exercise training in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol 2012; 8(9): 487-97.
8. Motl RW, Sandroff BM, Kwakkel G, Dalgas U, Feinstein A, Heesen C, et al. Exercise in patients with multiple sclerosis. Lancet Neurol 2017; 16(10): 848-56.
9. Hvid LG, Harwood DL, Eskildsen SF, Dalgas U. A critical systematic review of current evidence on the effects of physical exercise on whole/regional grey matter brain volume in populations at risk of neurodegeneration. Sports Med 2021; 51(8): 1651-71.
10. Diechmann MD, Campbell E, Coulter E, Paul L, Dalgas U, Hvid LG. Effects of exercise training on neurotrophic factors and subsequent neuroprotection in persons with multiple sclerosis-a systematic review and meta-analysis. Brain Sci 2021; 11(11): 1499.
11. Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BM, Kwakkel G. Exercise therapy for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2005; 2005(1): CD003980.
12. Asano M, Dawes D, Arafah A, Moriello C, Mayo N. What does a structured review of the effectiveness of exercise interventions for persons with multiple sclerosis tell us about the challenges of designing trials? Mult Scler 2009; 15(4): 412-21.
13. White LJ, Dressendorfer RH. Exercise and multiple sclerosis. Sports Med 2004; 34(15): 1077-100.
14. Flores VA, Šilić P, DuBose NG, Zheng P, Jeng B, Motl RW. Effects of aerobic, resistance, and combined exercise training on health-related quality of life in multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord 2023; 75: 104746.
15. Langeskov-Christensen M, Heine M, Kwakkel G, Dalgas U. Aerobic capacity in persons with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Sports Med 2015; 45(6): 905-23.
16. Briken S, Rosenkranz SC, Keminer O, Patra S, Ketels G, Heesen C, et al. Effects of exercise on Irisin, BDNF and IL-6 serum levels in patients with progressive multiple sclerosis. J Neuroimmunol 2016; 299: 53-8.
17. Deckx N, Wens I, Nuyts AH, Hens N, De Winter BY, Koppen G, et al. 12 weeks of combined endurance and resistance training reduces innate markers of inflammation in a randomized controlled clinical trial in patients with multiple sclerosis. Mediators Inflamm 2016; 2016: 6789276.
18. Eftekhari E, Etemadifar M. Interleukin-10 and brain-derived neurotrophic factor responses to the Mat Pilates training in women with multiple sclerosis. Scientia Medica 2018; 28(4): 31668.
19. Faramarzi M, Banitalebi E, Raisi Z, Samieyan M, Saberi Z, Mardaniyan Ghahfarrokhi M, et al. Effect of combined exercise training on pentraxins and pro-

inflammatory cytokines in people with multiple sclerosis as a function of disability status. Cytokine 2020; 134: 155196.
20. Hooshmandi Z, Koushki-Jahromi M. Effect of aerobic exercise on anti inflammatory cytokine)interlukin- 10), free radical)nitric oxide), fatigue and quality of life in multiple sclerosis patients [in Persian]. J Appl Exerc Physiol 2017; 13(25): 51-62.
21. Hosseini E, Zolfaghar Didani M, Ahmadi B, Khodaei K. The effect of the combined functional training on serum levels of IL-17, IL-10, fatigue, and body composition in multiple sclerosis women [in Persian]. Razi J Med Sci 2021; 28(2): 11-22.
22. Kjølhede T, Dalgas U, Gade AB, Bjerre M, Stenager E, Petersen T, et al. Acute and chronic cytokine responses to resistance exercise and training in people with multiple sclerosis. Scand J Med Sci Sports 2016; 26(7): 824-34.
23. Kordi MR, Anooshe L, Khodadade S, Maghsodi N, Sanglachi B, Hemmatinafar M. Comparing the effect of three methods of combined training on serum levels of ghrelin, pro and anti-inflammatory cytokines in multiple sclerosis (MS) patients]in Persian]. J Adv Med Biomed Res 2014; 22(91): 39-51.
24. Maghsodi N, Khosravi N. The effect of a period of selected training (aerobic and resistance) on some cytokines in male and female patients with multiple sclerosis [in Persian]. J Sport Biosci 2012; 4(10): 5-23.
25. Mokhtarzade M, Molanouri Shamsi M, Abolhasani M, Bakhshi B, Sahraian MA, Quinn LS, et al. Home-based exercise training influences gut bacterial levels in multiple sclerosis. Complement Ther Clin Pract 2021; 45: 101463.
26. Mokhtarzade M, Motl R, Negaresh R, Zimmer P, Khodadoost M, Baker JS, et al. Exercise-induced changes in neurotrophic factors and markers of blood-brain barrier permeability are moderated by weight status in multiple sclerosis. Neuropeptides 2018; 70: 93-100.
27. Mokhtarzade M, Ranjbar R, Majdinasab N, Patel D, Shamsi MM. Effect of aerobic interval training on serum IL-10, TNF alpha, and adipokines levels in women with multiple sclerosis: possible relations with fatigue and quality of life. Endocrine 2017; 57(2): 262-71.
28. Rezaee S, Kahrizi S, Nabavi SM, Hedayati M. Vegf and tnf-α responses to acute and chronic aerobic exercise in the patients with multiple sclerosis. Asian J Sports Med 2020; 11(30): e98312.
29. Savšek L, Stergar T, Strojnik V, Ihan A, Koren A, Špiclin Ž, et al. Impact of aerobic exercise on clinical and magnetic resonance imaging biomarkers in persons with multiple sclerosis: An exploratory randomized controlled trial. J Rehabil Med 2021; 53(4): jrm00178.
30. 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.
31. Tadayon Zadeh F, Amini H, Habibi S, Shahedi V, Isanejad A, Akbarpour M. The effects of 8-week combined exercise training on inflammatory markers in women with multiple sclerosis. Neurodegener Dis 2020; 20(5-6): 212-6.
32. Xing H, Lu J, Yoong SQ, Tan YQ, Kusuyama J, Wu XV. Effect of aerobic and resistant exercise intervention on inflammaging of type 2 diabetes mellitus in middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis. J Am Med Dir Assoc 2022; 23(5): 823-30. e13.
33. Khalafi M, Akbari A, Symonds ME, Pourvaghar MJ, Rosenkranz SK, Tabari E. Influence of different modes of exercise training on inflammatory markers in older adults with and without chronic diseases: a systematic review and meta-analysis. Cytokine 2023; 169: 156303.
34. Khalafi M, Malandish A, Rosenkranz SK. The impact of exercise training on inflammatory markers in postmenopausal women: A systemic review and meta-analysis. Exp Gerontol 2021; 150: 111398.
35. Meneses-Echávez JF, Correa-Bautista JE, González-Jiménez E, Schmidt Rio-Valle J, Elkins MR, Lobelo F, et al. The effect of exercise training on mediators of inflammation in breast cancer survivors: a systematic review with meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2016; 25(7): 1009-17.
36. Abbasi F, Pourjalali H, do Nascimento IJB, Zargarzadeh N, Mousavi SM, Eslami R, et al. The effects of exercise training on inflammatory biomarkers in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Cytokine 2022; 149: 155712.
37. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. Nat Immunol 2015; 16(5): 448-57.
38. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro-and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. Biochim Biophys Acta 2011; 1813(5): 878-88.
39. Šiško Markoš I, Franceschi M, Vidranski V, Markoš P, Jukić T, Fröbe A, et al. The Concentration of interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in saliva and blood of patients with inactive multiple sclerosis and coexisting hashimoto's thyroiditis. Acta Clin Croat 2023; 62(2): 339-44.
40. Nishimoto N, Sasai M, Shima Y, Nakagawa M, Matsumoto T, Shirai T, et al. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. Blood 2000; 95(1): 56-61.
41. Vandebergh M, Becelaere S, CHARGE Inflammation Working Group, Dubois B, Goris A. Body Mass Index, interleukin-6 signaling and multiple sclerosis: a Mendelian randomization study. Front Immunol 2022; 13: 834644.
42. Castellano V, Patel DI, White LJ. Cytokine responses to acute and chronic exercise in multiple sclerosis. J Appl Physiol (1985) 2008; 104(6): 1697-702.
43. Pranoto A, Cahyono MBA, Yakobus R, Izzatunnisa N, Ramadhan RN, Rejeki PS, et al. Long-term resistance-endurance combined training reduces pro-inflammatory cytokines in young adult females with obesity. Sports (Basel) 2023; 11(3): 54.
44. Mikova O, Yakimova R, Bosmans E, Kenis G, Maes M. Increased serum tumor necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple

sclerosis. Eur Neuropsychopharmacol 2001; 11(3): 203-8.
45. Fresegna D, Bullitta S, Musella A, Rizzo FR, De Vito F, Guadalupi L, et al. Re-examining the role of TNF in MS pathogenesis and therapy .Cells 2020; 9(10): 2290.
46. Hauner H. Secretory factors from human adipose tissue and their functional role. Proc Nutr Soc 2005; 64(2): 163-9.
47. Wang S, Zhou H, Zhao C, He H. Effect of exercise training on body composition and inflammatory cytokine levels in overweight and obese individuals: a systematic review and network Meta-analysis. Front Immunol 2022; 13: 921085.
48. García-Hermoso A, Ramírez-Vélez R, Díez J, González A, Izquierdo M. Exercise training-induced changes in exerkine concentrations may be relevant to the metabolic control of type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Sport Health Sci 2023; 12(2): 147-57.
49. Navikas V, Link H. Cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis. J Neurosci Res 1996; 45(4): 322-33.
50. Özenci V, Kouwenhoven M, Huang Y, Kivisäkk P, Link H. Multiple sclerosis is associated with an imbalance between tumour necrosis factor-alpha (TNF-α)-and IL-10-secreting blood cells that is corrected by interferon-beta (IFN-β) treatment. Clin Exp Immunol 2000; 120(1): 147-53.
51. Hayashino Y, Jackson JL, Hirata T, Fukumori N, Nakamura F, Fukuhara S, et al. Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Metabolism 2014; 63(3): 431-40.
52. Alizaei Yousefabadi H, Niyazi A, Alaee S, Fathi M, Mohammad Rahimi GR. Anti-inflammatory effects of exercise on metabolic syndrome patients: a systematic review and meta-analysis. Biol Res Nurs 2021; 23(2): 280-92.
53. Grut V, Biström M, Salzer J, Stridh P, Lindam A, Alonso-Magdalena L, et al. Systemic inflammation and risk of multiple sclerosis-A presymptomatic case-control study. Mult Scler J Exp Transl Clin 2022; 8(4): 20552173221139768.
54. Olsson A, Gustavsen S, Gisselø Lauridsen K, Chenoufi Hasselbalch I, Sellebjerg F, Bach Søndergaard H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and CRP as biomarkers in multiple sclerosis: a systematic review. Acta Neurol Scand 2021; 143(6): 577-86.
55. Soilu-Hänninen M, Koskinen J, Laaksonen M, Hänninen A, Lilius EM, Waris M. High sensitivity measurement of CRP and disease progression in multiple sclerosis. Neurology 2005; 65(1): 153-5.
56. Bode JG, Albrecht U, Häussinger D, Heinrich PC, Schaper F. Hepatic acute phase proteins-regulation by IL-6-and IL-1-type cytokines involving STAT3 and its crosstalk with NF-κB-dependent signaling. Eur J Cell Biol 2012; 91(6-7): 496-505.
57. Stewart LK, Flynn MG, Campbell WW, Craig BA, Robinson JP, Timmerman KL, et al. The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein. Med Sci Sports Exerc 2007; 39(10): 1714-9.

DOI: *10.48305/jims.v41.i749.1157*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 41, No. 749, 1st Week, March 2024**

Received: 13.01.2024 Accepted: 16.02.2024 Published: 26.02.2024

The Effect of Exercise Training on Inflammatory Markers in Patients with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis

Mousa Khalafi[1], Sanaz Mohammadi Dinani[2], Marzieh Sadat Hosseini[2], Keyvan Sharifmoradi[3]

Review Article

Abstract

Background: Multiple sclerosis (MS) is a progressive inflammatory disease in which inflammatory markers play an effective role in the development of this disease. In contrast, exercise training may lead to improved chronic inflammation. However, the effect of exercise training on inflammatory markers is not clearly understood. Therefore, the purpose of this meta-analysis is to investigate the effect of exercise training on IL-6, TNF-α, and IL-10 as well as CRP in patients with MS.

Methods: A comprehensive search was conducted in the three principal databases of PubMed, Web of Science, and Scopus for English and Persian articles published until December 22, 2022. To determine the effect sizes of the effect of exercise training on inflammatory markers IL-6, IL-10, TNF-α, and CRP, standardized mean difference (SMD) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated.

Findings: Sixteen studies involving 687 patients with MS were included in the meta-analysis. Exercise training resulted in a significant decrease in levels of IL-6 [P = 0.002, (CI: -0.14 to 0.65: -0.40)] and CRP [P = 0.02 -0.04 to 0.70 CI: -0.37], but did not lead a significant effect on the levels of TNF-α [P = 0.20, (0.14 to 0.68 CI: -) -0.27] and IL -10 [P = 0.94, (0.43 to 0.40 CI: -0.15)].

Conclusion: Exercise training may lead to improvement of chronic inflammation status by reducing IL-6 and CRP in patients with MS. Therefore, prescribing regular exercise may be a suitable approach for disease management in patients with MS.

Keywords: Exercise; Cytokines; Inflammation; C-Reactive protein; Interleukin-6; Interleukin-10; Tumor necrosis factor-alpha; Multiple sclerosis

Citation: Khalafi M, Mohammadi Dinani S, Sadat Hosseini M, Sharifmoradi K. **The Effect of Exercise Training on Inflammatory Markers in Patients with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis.** J Isfahan Med Sch 2024; 41(749): 1157-69.

1- Assistant Professor, Department of Sport Sciences, School of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran
2- MSc Student, Department of Sport Sciences, School of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran
3- Associate Professor, Department of Sport Sciences, School of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran
Corresponding Author: Keyvan Sharifmoradi, Associate Professor, Department of Sport Sciences, School of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran; Email: ksharifmoradi@gmail.com