

تأثیر تمرین ورزشی بر مارکرهای التهابی در بیماران مبتلا به استئوآرتریت و روماتوئید آرتریت: مروری نظام‌مند و فراتحلیل

موسی خلفی^۱، پیونیک هوسپیان^۲، محمد حسین سخائی^۳، کیوان شریف مرادی^۴

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: استئوآرتریت (OA) و روماتوئید آرتریت (RA) با گسترش التهاب مزمن، افزایش سایتوکین‌های پیش‌التهابی و کاهش سایتوکین‌های ضدالتهابی همراه است. درحالی‌که اثرات تمرین ورزشی بر مارکرهای التهابی در این بیماران بیان نشده است. هدف از مطالعه‌ی حاضر، بررسی اثر تمرینات ورزشی بر مارکرهای التهابی در بیماران مبتلا به OA و RA می‌باشد.

روش‌ها: جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Web of Science، Scopus، Google Scholar برای مقالات انگلیسی و فارسی منتشر شده تا ۱۰ اسفند ۱۴۰۱ انجام شد. فراتحلیل برای مطالعات تمرین ورزشی در برابر گروه کنترل بر روی مارکرهای التهابی IL-6، TNF- α و CRP صورت گرفت. برای تعیین اندازه‌ی اثر از تفاوت میانگین استاندارد شده (SMD) و فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد (CIs) با استفاده از نرم‌افزار CMA3 استفاده شد.

یافته‌ها: ۱۵ مطالعه شامل ۶۶۰ آزمودنی مبتلا به OA و RA وارد فراتحلیل شدند. نتایج نشان داد که تمرین ورزشی منجر به کاهش معنی‌دار TNF- α [$P = -0.02$]، CRP [$P = -0.001$]، IL-6 [$P = -0.12$]، و IL-6 کاهش [$P = -0.12$]، شد، درحالی‌که اثر تمرین ورزشی بر کاهش IL-6 [$P = -0.12$]، CRP [$P = -0.001$]، و IL-6 کاهش [$P = -0.12$]، اثر از تفاوت میانگین استاندارد شده (SMD) و فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد (CIs) با استفاده از نرم‌افزار CMA3 استفاده شد.

نتیجه‌گیری: تمرین ورزشی ممکن است منجر به کاهش مارکرهای التهابی در بیماران مبتلا به OA و RA می‌شود. بهبود التهاب با تمرین ورزشی ممکن است دلیلی برای اثر مفید تمرین ورزشی در این بیماران باشد.

واژگان کلیدی: تمرین ورزشی؛ سایتوکین؛ التهاب؛ CRP؛ استئوآرتریت؛ روماتوئید آرتریت

ارجاع: خلفی موسی، هوسپیان پیونیک، سخائی محمد حسین، شریف مرادی کیوان. تأثیر تمرین ورزشی بر مارکرهای التهابی در بیماران مبتلا به

استئوآرتریت و روماتوئید آرتریت: مروری نظام‌مند و فراتحلیل. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۲؛ ۴۱ (۷۲۵): ۵۲۴-۵۳۵

RA، یک بیماری مفصلی خودایمنی می‌باشد که ناشی از اختلالات پیچیده‌ی سیستم ایمنی و همچنین التهابی مزمن است. بار التهابی کنترل نشده در RA منجر به از دست دادن توده‌ی عضلانی می‌شود که به عنوان کاشکسی روماتوئید شناخته می‌شود (۴-۶). در برخی از مراحل پیشرفت OA و RA، التهاب به عنوان یکی از عوامل دخیل در نظر گرفته می‌شود و می‌تواند هدف درمانی مهمی برای این بیماران باشد (۷-۹). التهاب در مفصل باعث ایجاد مجموعه‌ای از رویدادها می‌شود که منجر به حساسیت محیطی، افزایش حساسیت نورون‌های آوران

مقدمه

استئوآرتریت زانو (Osteoarthritis) OA، یک بیماری دژنراتیو مفصلی است و پیش‌بینی شده تعداد افراد مبتلا به OA زانو به دلیل پیری جمعیت و اپیدمی چاقی، همچنان در حال افزایش باشد (۱، ۲). این بیماری تأثیر مخربی بر غشای سینوویال، لیگامنت‌ها، غضروف و کپسول مفصلی داشته و باعث کاهش حس عمقی و کاهش دامنه‌ی حرکتی مفصل، اختلال در هماهنگی عصبی عضلانی و ضعف عضلانی می‌شود (۳). از طرفی روماتوئید آرتریت (Rheumatoid arthritis)

۱- استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده‌ی علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده‌ی علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

۳- کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، گیلان، ایران

۴- دانشیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده‌ی علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: موسی خلفی؛ استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده‌ی علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

Email: mousa.khalafi@kashanu.ac.ir

و انگلیسی، انجام شد. جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی محدود به مطالعات انسانی، مقالات پژوهشی (اصیل) و همچنین زبان‌های انگلیسی و فارسی بود. کلیدواژه‌های به کار گرفته شده و نحوه‌ی جستجو برای استخراج مقالات به صورت زیر می‌باشد:

("exercise training" OR "exercise" OR "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 "TNF α ") AND ("Duloxetine" or "Cymbalta" or "osteoarthritis" or "osteoarthriti" or "osteoarthros" or "degenerative arthritis" or "rheumatoid arthritis" or "rheumatism" or "caplan's syndrome" or "felty's syndrome" or "rheumatoid" or "ankylosing spondylitis" or "arthrosis").

جستجو برای مقالات فارسی در پایگاه‌های اطلاعاتی Magiran, Noor Mags و SID.ir انجام شد. علاوه بر این، جستجوی دستی در فهرست منابع همه‌ی مطالعات بازیابی شده و Google Scholar برای اطمینان از عدم گم شدن مطالعه واجد شرایط صورت گرفت. پس از حذف مقالات تکراری، عناوین و چکیده‌ها غربالگری شدند و متن کامل مقالات بالقوه‌ی واجد شرایط برای تعیین ورود به فراتحلیل حاضر بررسی شدند. همه‌ی مقالات شناسایی شده به طور مستقل توسط دو محقق (پ، ه، م ح س) مورد ارزیابی قرار گرفتند و هرگونه اختلاف نظر با راهنمایی نویسندگان دیگر (م، خ، ک ش) حل شد.

معیارهای ورود به تحقیق شامل موارد زیر بود: الف) مقالات چاپ شده در مجلات فارسی یا انگلیسی زبان؛ ب) پژوهش انسانی با آزمودنی‌های مبتلا به OA و RA؛ ج) بررسی اثر تمرین ورزشی در برابر گروه شاهد (بدون تمرین ورزشی)، با طول مداخله‌ی بیشتر از ۲ هفته، د) اندازه‌گیری مقادیر مارکرهای التهابی IL-6، TNF- α و CRP در گردش خون (سرم یا پلاسما). در مورد نوع مطالعات، مطالعات تصادفی دارای گروه شاهد با گروه‌های موازی وارد مطالعه‌ی حاضر شدند. در ارتباط با نوع، شدت، مدت و تعداد جلسات تمرین ورزشی محدودیتی وجود نداشت. در مقابل معیارهای خروج در تحقیق شامل مقالات غیر انسانی، غیر اصیل، مروری و فراتحلیل بود. مقالات بر اساس عنوان و چکیده و همچنین بررسی کامل مقالات بر اساس معیارهای ورودی و خروجی توسط دو نویسنده (پ، ه، م ح س) صورت گرفت و هر نوع اختلاف نظر از طریق مشورت با نویسندگان دیگر (م، خ، ک ش) حل شد.

داده‌های زیر برای گزارش فراتحلیل حاضر استخراج شدند: الف) ویژگی تحقیق شامل نوع مطالعه، تصادفی بودن گروه‌بندی‌ها و حجم نمونه؛ ب) ویژگی‌های آزمودنی شامل داده‌های مربوط به سن و شاخص توده‌ی بدنی (BMI (Body mass index: ج) ویژگی‌های

اولیه‌ی درد و تحریک‌پذیری بیش از حد نورون‌های درد در سیستم عصبی مرکزی می‌شود. با از بین رفتن غضروف، غضروف‌ها واسطه‌های التهابی و آنزیم‌های تخریب‌کننده تولید می‌کنند. این آبشار از رویدادها توسط محرک‌های التهابی آغاز می‌شود و توسط سایتوکین‌های پیش‌التهابی مانند مارکر نکروز تومور- α (Tumor necrosis factor alpha) TNF- α و ایتترلوکین-6 (Interleukin-6) IL-6 هدایت می‌شود (۱۰-۱۲). TNF- α فرایندهای التهابی را شروع می‌کند و به عنوان یک محرک بلا دست، ترشح IL-6 را افزایش می‌دهد. افزایش IL-6 باعث تحریک و تولید CRP (C-reactive protein) از کبد می‌شود (۱۳، ۱۴). سطح سیستماتیک CRP منعکس‌کننده‌ی التهاب سینوویال در بیماران OA است و با سطح درد مرتبط می‌باشد (۱۵، ۱۶). یکی از ویژگی‌های اصلی این بیماری، التهاب شدید سینوویوم است که در آن سایتوکین‌های پیش‌التهابی مانند TNF- α ، IL-6 و پروتئین واکنشی (CRP) تا ۳C تا ۱۰۰ برابر افزایش می‌یابد (۱۷).

تمرین ورزشی، مداخله‌ی مؤثر برای بهبود وضعیت التهاب از طریق تنظیم سایتوکین‌ها می‌باشد (۱۸). مطالعات فراتحلیل انجام شده‌ی قبلی در این زمینه گزارش کرده‌اند که صرف‌نظر از نوع تمرین ورزشی، تمرینات ورزشی ممکن است اثر مفیدی در کاهش سایتوکین‌های پیش‌التهابی IL-6 و TNF- α و همچنین CRP در بیماران مبتلا به چاقی، دیابت نوع ۲، سندروم متابولیک و حتی سرطان داشته باشند (۱۹-۲۵). با این وجود، اثرات تمرینات ورزشی بر مارکرهای التهابی در بیماران مبتلا به OA و RA به صورت متناقض در مداخلات کارآزمایی بالینی گزارش شده است (۲۶-۴۰). جمع‌بندی نتایج مطالعات قبلی با رویکرد فراتحلیل می‌تواند شفافیت بیشتری برای اثرگذاری تمرینات ورزشی ارائه دهد. از این رو، هدف از فراتحلیل حاضر در این زمینه، بررسی تأثیر تمرین ورزشی بر مارکرهای التهابی در بیماران مبتلا به OA و RA می‌باشد.

روش‌ها

این مطالعه بر اساس دستورالعمل‌های بیانیه‌ی موارد گزارش‌گرایی ترجیحی برای مرورهای سیستماتیک و متآنالیز (PRISMA) (۴۱) و کتابچه‌ی راهنمای بررسی‌های سیستماتیک مداخلات کاکرین (۴۲) انجام شد.

برای استخراج مقالات اصیل چاپ شده، جستجوی جامعی در پایگاه‌های اطلاعات الکترونیکی اصلی شامل Web of Science، PubMed و Scopus با استفاده از کلیدواژه‌های تمرین ورزشی، مارکرهای التهابی و استئو آرتریت زانو و روماتوئید آرتریت، از زمان شروع تا تاریخ ۱۰ اسفند ۱۴۰۱ (March 2023) برای مقالات فارسی

اندازه‌ی اثر استفاده شد. علاوه بر این، حساسیت تحلیل با حذف موردی مطالعات نیز انجام شد تا نقش هر مطالعه در ناهمگونی مشخص شود. تمام آزمون‌های آماری نیز با استفاده از نرم‌افزار CMA3 (Analysis version 3-Comprehensive Meta) تحلیل شدند.

یافته‌ها

طبق جستجو در پایگاه اطلاعاتی، ۷۵۸۴ مقاله استخراج شد که پس از حذف مقالات تکراری، تعداد ۳۴۵۶ مقاله باقی ماندند. پس از بررسی مقالات بر اساس عنوان و چکیده، ۱۰۳ مقاله باقی ماندند که در نتیجه‌ی بررسی کامل متون مقالات، تعداد ۱۵ مطالعه برای ورود به فراتحلیل حاضر انتخاب و ۸۴ مقاله دیگر حذف شدند. همه‌ی این مطالعات وارد شده دارای گروه تمرین و شاهد می‌باشند که به صورت تصادفی به گروه تقسیم‌بندی شده بودند. همچنین یک مقاله دارای بیش از یک گروه تمرینی بود که به صورت جداگانه وارد فراتحلیل شد. اطلاعات کامل در جدول و شکل ۱ ارائه شده است.

در این مطالعه، ۶۶۰ بیمار مبتلا به OA یا RA وارد فراتحلیل شدند که ۲۷۵ نفر از آن‌ها مبتلا به OA و ۳۸۵ مبتلا به RA بودند. ۱۵ مقاله در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفته و تمام داده‌های آن‌ها استخراج شده است. ۵ مطالعه دارای آزمودنی زن، یک مطالعه دارای آزمودنی مرد و ۹ مطالعه دارای آزمودنی‌های زن و مرد بودند. ویژگی‌های سنی و شاخص توده‌ی بدنی این افراد به ترتیب در بازه‌ی ۲۲ تا ۷۰ سال و ۲۲ تا ۳۲ کیلوگرم بر متر مربع بود. جزئیات کامل از اطلاعات آزمودنی‌ها در جدول ۱ قابل مشاهده است.

مطالعات وارد شده به فراتحلیل حاضر از تمرین هوازی (۳)، مقاومتی (۶)، ترکیبی (۳)، تناوبی (۳) عملکردی (۱) و تایچی (۱) استفاده کرده بودند. طول دوره‌ی تمرین از ۴ تا ۲۴ هفته بود که اکثر مطالعات از ۸ و ۱۲ هفته استفاده کرده بودند. جلسات تمرین نیز اکثر سه روز در هفته بود و چهار مطالعه از ۲، ۴ و ۵ روز در هفته استفاده کردند. جزئیات بیشتر در جدول ۱ ارائه شده است.

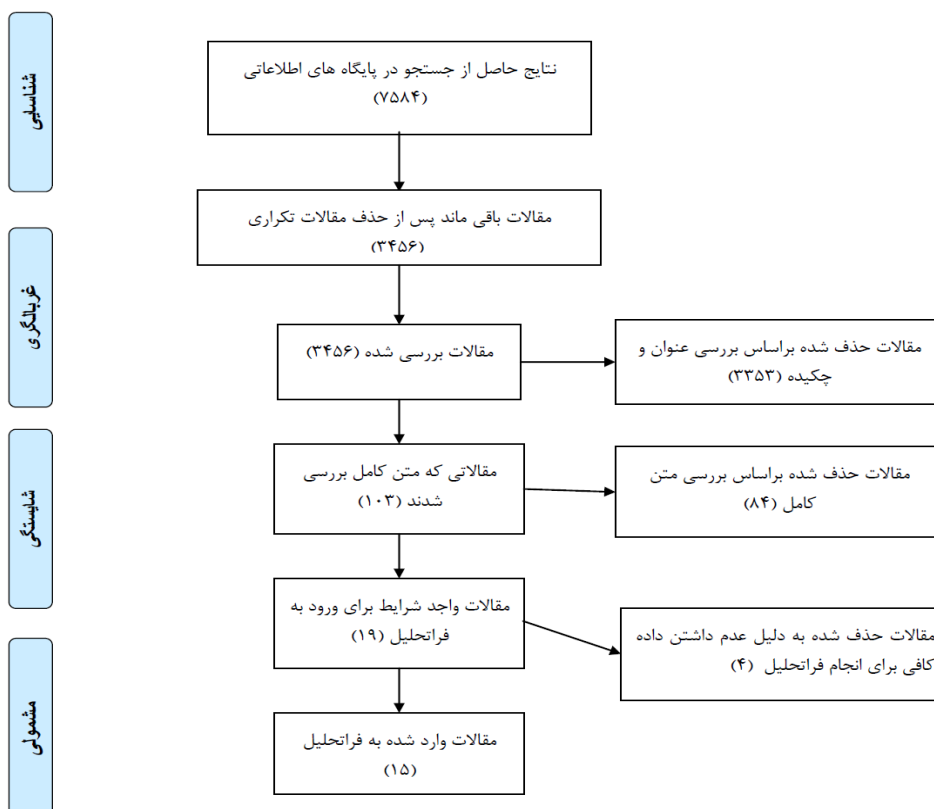
فراتحلیل

IL-6 تایچ حاصل از تحلیل ۱۱ مداخله‌ی ورزشی (۱۰ مطالعه) در برابر گروه شاهد نشان داد که تمرین ورزشی منجر به کاهش غیر معنی‌داری IL-6 با اندازه‌ی اثر کوچک می‌شود ($P = ۰/۱۲$)، $P = ۰/۱۰$ الی $(CI: -۰/۹۱ - ۰/۴۰)$ (شکل ۲). نتایج آزمون I^2 نشان داد که ناهمگونی بالا وجود دارد که از لحاظ آماری نیز معنی‌دار بود ($P = ۰/۰۰۱$)، $I^2 = ۸۳/۰۳$. علاوه بر این، نتایج تحلیل بصری فونل پلات نشان داد که سوگیری انتشار وجود دارد که آزمون Egger آن را تأیید نکرد ($P = ۰/۶۲$).

تمرین ورزشی شامل نوع تمرین، طول تمرین، تعداد جلسات و شدت و مدت هر جلسه تمرین؛ (د) مقادیر مارکرهای التهابی اندازه‌گیری شده شامل IL-6، TNF- α و CRP. به‌منظور محاسبه‌ی اندازه‌ی اثر، داده‌های مربوط به مارکرهای التهابی شامل میانگین و انحراف استاندارد برای هر دو گروه تمرین و شاهد در دو مرحله‌ی پیش‌آزمون و پس‌آزمون و یا میانگین تغییرات (پس‌آزمون-پیش‌آزمون) و انحراف استاندارد مربوط به آن استخراج شد. علاوه بر این، در صورت نیاز داده‌های مورد نظر از سایر داده‌ها مانند انحراف معیار، میانگین و انحراف چارکی برآورد شدند (۴۳، ۴۴). داده‌ها توسط دو نویسنده (پ ه، م ح س) استخراج شد و در صورت هرگونه اختلاف نظری با نویسندگان دیگر (م خ، ک ش) مشورت و حل گردید.

برای ارزیابی کیفیت مطالعات وارد شده به این مطالعه، از چک‌لیست Pedro استفاده شده که شامل ۱۱ معیار می‌باشد. با توجه به اینکه معیارهای کور کردن شرکت‌کنندگان و مداخله‌گر برای مداخلات ورزشی قابل اجرا نبودند، از ارزیابی کنار گذاشته شدند. بنابراین، ارزیابی کیفیت مطالعات با استفاده از ۹ معیار انجام شد که دارای دامنه‌ی امتیاز صفر تا ۹ به ترتیب نشان‌دهنده‌ی کیفیت پایین و کیفیت بالا برای مطالعات بود. معیارهای ارزیابی‌کننده در جدول ۲ ارائه شده است. ارزیابی کیفیت مطالعات توسط دو نویسنده (پ ه، م ح س) به صورت مستقل انجام شد و هر نوع اختلاف نظر از طریق مشورت با دیگر نویسندگان حل گردید.

سه فراتحلیل مجزا به‌منظور بررسی اثر مداخلات ورزشی در برابر گروه شاهد، برای هر یک از مارکرهای IL-6، TNF- α و CRP انجام شد. با توجه به گزارش مقادیر مارکرهای التهابی با استفاده از واحدهای مختلف، اندازه اثر (Standardized mean differences) SMDs و فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد (CI (Confidence interval با استفاده از روش اثر تصادفی محاسبه شد. تفسیر اندازه‌ی اثر بر اساس دستورالعمل کاکرین به ترتیب زیر بود: صفر تا ۰/۱۹ اندازه‌ی اثر خفیف، ۰/۲ تا ۰/۴۹ اندازه‌ی اثر کوچک، ۰/۵ تا ۰/۷۹ اندازه‌ی اثر متوسط و ۰/۸ و بزرگ‌تر از ۰/۸ اندازه‌ی اثر بزرگ بود (۴۲). آزمون I^2 که دستورالعمل آن بر اساس کاکرین می‌باشد، برای بررسی ناهمگونی (عدم تجانس) به صورت زیر انجام شد: کمتر از ۲۵ درصد، بیشتر از ۲۵ درصد، بیشتر از ۵۰ و بیشتر از ۷۵ درصد، به ترتیب نشان‌دهنده‌ی ناهمگونی خفیف، کم، متوسط و ناهمگونی بالا بود (۴۲). به‌منظور سوگیری انتشار از تحلیل بصری فونل پلات (Funnel plot) و همچنین از تست Egger به عنوان تعیین‌کننده‌ی ثانویه استفاده شد که سطح معنی‌داری برای این آزمون $P < ۰/۱$ در نظر گرفته شد (۴۵). علاوه بر این، در صورت مشاهده سوگیری انتشار با تحلیل بصری فونل پلات، از روش Trim and fill برای تصحیح



شکل ۱. فلوجارت انتخاب مطالعات

ورزشی منجر به کاهش معنی دار $TNF-\alpha$ با اندازه‌ی اثر بزرگ در گروه بیماران مبتلا به OA می‌شود [$P = 0/03$ ، $CI: -0/13$ الی $-0/12$]. درحالی‌که تغییرات در گروه RA ناچیز می‌باشند [$P = 0/20$ ، $CI: -0/19$ الی $0/10$]. (شکل ۳).

CRP. نتایج حاصل از تحلیل ۱۱ مداخله‌ی ورزشی (۱۰ مطالعه) در برابر گروه شاهد نشان داد که تمرین ورزشی منجر به کاهش معنی دار CRP با اندازه‌ی اثر بزرگ می‌شود [$P = 0/001$ ، $CI: -0/35$ الی $-0/47$]. نتایج آزمون I^2 نشان داد که ناهمگونی بالا وجود دارد که از لحاظ آماری نیز معنی دار بود ($P = 0/001$ ، $I^2 = 81/04$). علاوه بر این، نتایج تحلیل بصری فونل پلات نشان داد که سوگیری انتشار وجود دارد درحالی‌که آزمون Egger آن را تأیید نکرد ($P = 0/11$). با این حال، اصلاح سوگیری انتشار با روش Trim and fill نشان داد که با اضافه کردن دو مطالعه‌ی گم شده به سمت چپ منحنی اندازه‌ی اثر افزایش می‌یابد [$CI: -0/54$ الی $-0/77$]. نتایج تحلیل زیرگروهی بر اساس نوع بیماری نیز نشان داد که تمرین ورزشی منجر به کاهش معنی دار CRP با اندازه‌ی اثر بزرگ در گروه بیماران مبتلا به OA [$P = 0/15$ ، $CI: -0/18$ الی $-0/50$]. تمرین ورزشی منجر به کاهش معنی دار RA [$P = 0/04$ ، $CI: -0/09$ الی $-0/14$].

با این حال، اصلاح سوگیری انتشار با روش Trim and fill نشان داد که با اضافه کردن چهار مطالعه‌ی گم شده به سمت چپ منحنی اندازه‌ی اثر افزایش می‌یابد [$CI: -0/27$ الی $-0/25$]. نتایج تحلیل زیرگروهی بر اساس نوع بیماری نیز نشان داد که تمرین ورزشی منجر به کاهش غیر معنی دار IL-6 با اندازه‌ی اثر متوسط در گروه بیماران مبتلا به OA می‌شود [$P = 0/13$ ، $CI: -0/55$ الی $0/21$]. درحالی‌که تغییرات در گروه RA ناچیز می‌باشند [$P = 0/42$ ، $CI: -0/14$ الی $0/21$]. (شکل ۲).

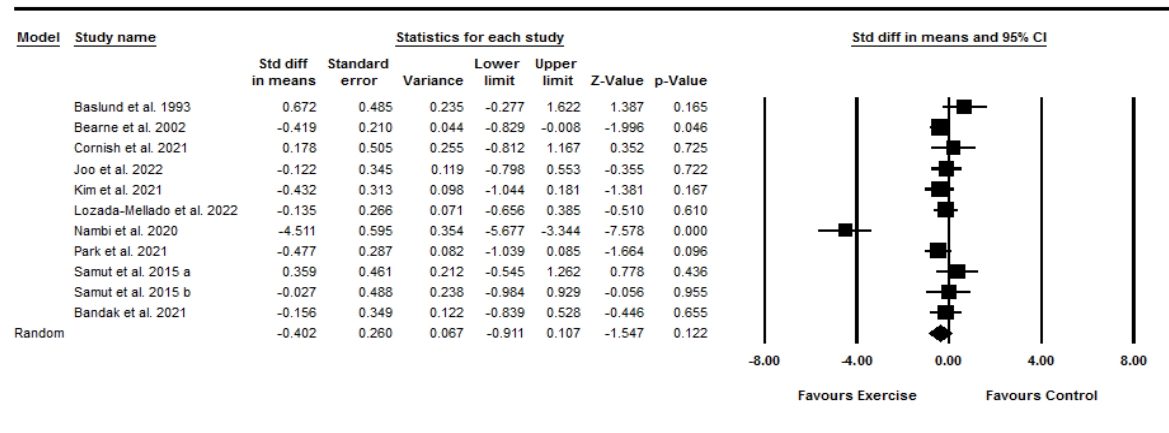
TNF- α . نتایج حاصل از تحلیل ۹ مداخله‌ی ورزشی (۸ مطالعه) در برابر گروه شاهد نشان داد که تمرین ورزشی منجر به کاهش معنی دار $TNF-\alpha$ با اندازه‌ی اثر کوچک می‌شود [$P = 0/02$ ، $CI: -0/15$ الی $-0/76$]. نتایج آزمون I^2 نشان داد که ناهمگونی بالا وجود دارد که از لحاظ آماری نیز معنی دار بود ($P = 0/001$ ، $I^2 = 91/21$). علاوه بر این، نتایج تحلیل بصری فونل پلات و همچنین آزمون Egger ($P = 0/07$) نشان داد که سوگیری انتشار وجود دارد. اصلاح سوگیری انتشار با روش Trim and fill نشان داد که با اضافه کردن سه مطالعه‌ی گم شده به سمت چپ منحنی اندازه‌ی اثر افزایش می‌یابد [$CI: -0/93$ الی $-0/32$]. نتایج تحلیل زیرگروهی بر اساس نوع بیماری نیز نشان داد که تمرین

جدول ۱. ویژگی آزمودنی‌ها و پروتکل تمرین

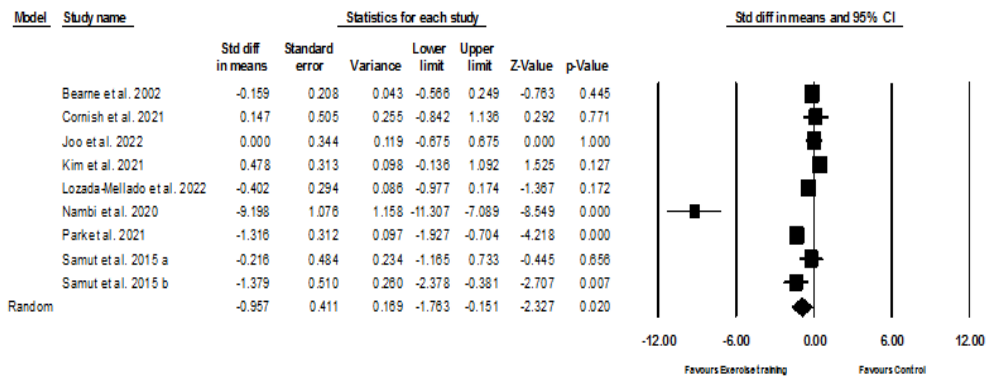
مطالعه (سال)	نمونه (جنسیت)	ویژگی آزمودنی‌ها	سن (سال)	شاخص توده‌ی بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	توصیف مداخلات ورزشی و شاهد	طول مداخله (جلسه در هفته)	متغیر
Andersson و همکاران، (۲۰۲۰) (۲۶)	۴۹ (مرد و زن)	روماتوئید آرتریت	تمرین: $69/0 \pm 2/7$ شاهد: $70/0 \pm 2/4$	تمرین: $25/0 \pm 5/2$ شاهد: $27/6 \pm 4/4$	تمرین: تمرین هوازی با ۷۰-۸۹ درصد حداکثر ضربان قلب و مقاومتی با ۷۰-۸۰ درصد یک تکرار بیشینه شاهد: انجام تمرینات در خانه با شدت کم	۲۰ هفته (۳)	CRP
Azeez و همکاران، (۲۰۲۰) (۲۷)	۶۶ (مرد و زن)	روماتوئید آرتریت	تمرین: $55/2 \pm 30/5$ شاهد: $57/7 \pm 30/0$	تمرین: $30/4 \pm 22/7$ شاهد: $31/1 \pm 19/7$	تمرین: تمرینات هوازی شامل راه رفتن دوچرخه سواری یا شنا و تمرین مقاومتی شامل تمرینات کل بدن و قدرتی دست شاهد: فاقد مداخله ورزشی	۱۲ هفته (۳)	CRP
Bandak و همکاران، (۲۰۲۱) (۲۸)	۶۰ (مرد و زن)	استئوآرتریت زانو	تمرین: $65/9 \pm 8/5$ شاهد: $61/3 \pm 7/1$	تمرین: $28/7 \pm 4/2$ شاهد: $28/1 \pm 4/5$	تمرین: تمرینات عملکردی شاهد: فاقد مداخله ورزشی	۱۲ هفته (۳)	IL-6
Baslund و همکاران، (۱۹۹۳) (۲۹)	۱۸ (مرد و زن)	روماتوئید آرتریت	تمرین: $49/0 \pm 9/0$ شاهد: $47/0 \pm 9/0$	-	تمرین: ۳ ست ۵ دقیقه با ضربان قلب هدف ثابت، ۵ دقیقه استراحت زیر ضربان قلب هدف شاهد: فاقد مداخله ورزشی	۸ هفته (۴-۵)	IL-6
Bearne و همکاران، (۲۰۰۲) (۳۰)	۹۳ (مرد و زن)	روماتوئید آرتریت	تمرین: $59/5$ شاهد: $65/5$	-	تمرین: ۱-۵ دقیقه تمرینات اصلاحی شاهد: فاقد مداخله ورزشی و انجام فعالیت روزانه	۸ هفته (۲)	TNF- α , IL-6
Peeler و Cornish، (۲۰۲۱) (۳۱)	۱۶ (مرد و زن)	استئوآرتریت زانو	تمرین: $58/8 \pm 6/8$ شاهد: $56/7 \pm 6/8$	تمرین: $30/6 \pm 5/6$ شاهد: $32/7 \pm 4/4$	تمرین: ۳۰ دقیقه راه رفتن با ۶۰-۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب شاهد: فاقد مداخله ورزشی	۱۲ هفته (۳)	CRP, TNF- α , IL-6
Joo و همکاران، (۲۰۲۲) (۳۲)	۴۲ (زن)	روماتوئید آرتریت	تمرین: $51/2 \pm 6/9$ شاهد: $47/6 \pm 9/3$	تمرین: $24/7 \pm 3/7$ شاهد: $23/9 \pm 4/3$	تمرین: تمرینات با کش در بدن، ۳ ست و ۱۵ تکرار، برای افزایش و کاهش شدت تمرین از رنگ مختلف کش استفاده می‌شد. شاهد: فاقد مداخله ورزشی	۱۲ هفته (۳)	CRP, TNF- α , IL-6
Kim و همکاران، (۲۰۲۱) (۳۳)	۴۳ (مرد و زن)	استئوآرتریت زانو	تمرین: $67/4 \pm 6/0$ شاهد: $66/9 \pm 6/3$	تمرین: $32/9 \pm 7/4$ شاهد: $31/9 \pm 5/3$	تمرین: ۲۰ دقیقه تمرینات انعطاف‌پذیری و قدرتی برای دامنه‌ی حرکتی مفصل؛ ۲۰ دقیقه تمرینات استقامتی با شدت کم مانند راه رفتن برای جلوگیری از سرد شدن یا بهبود آمادگی قلبی-عروقی شاهد: فاقد مداخله ورزشی	۴-۸ هفته (۳)	Hs-CRP, TNF- α , IL-6
Lozada-Mellado و همکاران، (۲۰۲۲) (۳۴)	۶۰ (زن)	روماتوئید آرتریت	تمرین: $45/5 \pm 11/1$ شاهد: $43/3 \pm 11/1$	تمرین: $25/3 \pm 3/2$ شاهد: $26/4 \pm 4/1$	تمرین: ۱۵-۳۰ دقیقه تمرینات هوازی با شدت ۷۵-۴۵ درصد حداکثر ضربان قلب؛ ۲-۱ ست با ۱۵-۱۰ تکرار با شدت ۶۰-۵۰ درصد یک تکرار بیشینه در تمرینات قدرتی کل بدن شاهد: فاقد مداخله ورزشی	۲۴ هفته (۲)	CRP, TNF- α , IL-6
Nambi و همکاران، (۲۰۲۰) (۳۵)	۶۰ (مرد)	استئوآرتریت زانو	تمرین ۱: $22/3 \pm 1/2$ تمرین ۲: $22/4 \pm 1/5$ شاهد: $22/9 \pm 1/7$	تمرین ۱: $22/5 \pm 1/5$ تمرین ۲: $22/8 \pm 1/3$ شاهد: $22/6 \pm 1/4$	تمرین: ۳ ست یا ۱۵ تکرار؛ هر یک ست ۵ بار برای ۳ ست شاهد: فاقد مداخله ورزشی	۴ هفته (۵)	CRP, TNF- α , IL-6

ادامه جدول ۱. ویژگی آزمودنی‌ها و پروتکل تمرین

مطالعه (سال)	نمونه (جنسیت)	ویژگی آزمودنی‌ها	سن (سال)	شاخص توده‌ی بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	توصیف مداخلات ورزشی و شاهد	طول مداخله (جلسه در هفته)	متغیر
Park و همکاران، (۲۰۲۱) (۳۶)	۵۴ (زن)	استئوآرتریت زانو	تمرین: ۶۶/۹ ± ۴/۶ شاهد: ۶۸/۰ ± ۴/۲	-	تمرین: تمرینات ایزومتریک برای کل بدن و با امتیاز ۱۵-۱۰ BRPE به مدت ۲۰ دقیقه شاهد: فاقد مداخله ورزشی	۸ هفته (۳)	CRP, TNF- α , IL-6
Samut و همکاران، (۲۰۱۵) (۳۷)	۴۲ (مرد و زن)	استئوآرتریت زانو	تمرین ۱: ۶۲/۵ ± ۷/۷ تمرین ۲: ۵۷/۶ ± ۵/۸ شاهد: ۶۰/۹ ± ۸/۹	تمرین ۱: ۳۰/۵ ± ۴/۵ تمرین ۲: ۳۳/۹ ± ۷/۳ شاهد: ۳۰/۴ ± ۵/۷	تمرین: ۵ تمرین ایزوکیبیتیک، ۱-۶ ست؛ تمرین ایروبیک ۶۵-۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب شاهد: فاقد مداخله‌ی ورزشی	۶ هفته (۳)	CRP, TNF- α , IL-6
Wadley و همکاران، (۲۰۱۴) (۳۸)	۱۹ (مرد و زن)	روماتوئید آرتریت	تمرین: ۵۷/۰ ± ۹/۰ شاهد: ۵۳/۰ ± ۱۲/۰	تمرین: ۲۹/۱ ± ۶/۶ شاهد: ۲۸/۳ ± ۴/۲	تمرین: ۳*(۳-۴)ست به مدت ۳ دقیقه با شدت ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (۳۰-۴۰ دقیقه کل تمرین) شاهد: فاقد مداخله‌ی ورزشی	۱۲ هفته (۳)	CRP
Du و همکاران، (۲۰۲۱) (۳۹)	۲۰ (مرد و زن)	روماتوئید آرتریت	تمرین: ۴۳/۸ ± ۳/۶ شاهد: ۵۲/۴ ± ۳/۴	تمرین: ۲۱/۴ ± ۰/۵ شاهد: ۲۲/۷ ± ۰/۴	تمرین: شامل ۲۰ دقیقه تمرینات تایچی پیاده‌روی و ۲۰ دقیقه حرکات تایچی کل بدن شاهد: فاقد مداخله‌ی ورزشی	۱۲ هفته	CRP
Sandstad و همکاران، (۲۰۱۵) (۴۰)	۱۸ (زن)	روماتوئید آرتریت	تمرین: ۳۲/۴ ± ۸/۳ شاهد: ۳۳/۴ ± ۸/۵	تمرین: ۲۴/۸ ± ۴/۹ شاهد: ۲۴/۰ ± ۴/۳	تمرین: ۴ ست ۴ دقیقه‌ای با ۸۵ تا ۹۵ درصد حداکثر ضربان قلب و ریکاوری ۳ دقیقه‌ای با ۷۰ درصد حداکثر ضربان شاهد: فاقد مداخله‌ی ورزشی	۱۰ هفته (۲)	CRP



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



Meta Analysis

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

کاهش IL-6 از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرین ورزشی می‌تواند یک روش مؤثر در کاهش مارکرهای التهابی در بیماران مبتلا به OA و RA باشد که این یافته از نظر بالینی مهم است و می‌تواند در بهبود التهاب مزمن در این بیماران مؤثر باشد.

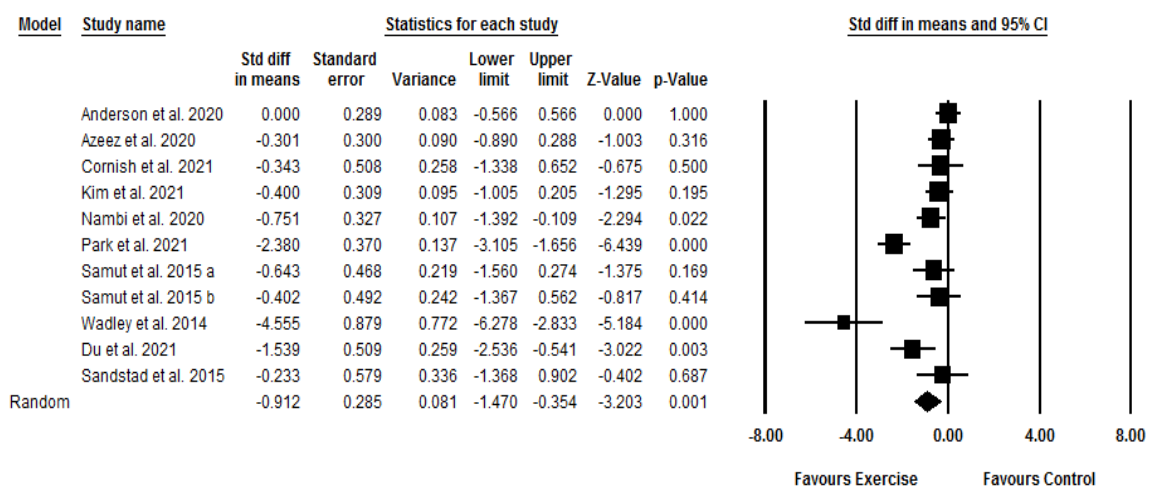
یافته‌های فراتحلیل حاضر، حاکی از عدم اثرگذاری معنی‌دار تمرین ورزشی در کاهش IL-6 در بیماران مبتلا به OA و RA بود. در ارتباط با IL-6، در مطالعات فراتحلیل قبلی نتایج متناقضی شامل اثر مفید و عدم اثرگذاری مؤثر تمرین ورزشی بر این سایتوکاین گزارش شده است. برای مثال، Zheng و همکاران نشان دادند که تمرین هوازی، باعث کاهش سطوح IL-6 در افراد میانسال و سالمند می‌شود (۴۶).

بررسی کیفیت مطالعات نشان داد که کیفیت مطالعات در محدوده ۵ تا ۹ بودند. جزئیات کامل کیفیت مطالعات در جدول ۲ ارائه شده است.

بحث

بیماری‌های OA و RA از بیماری‌های التهابی می‌باشند که مفاصل را درگیر می‌کنند و منجر به افزایش مارکرهای التهابی می‌شوند. افزایش در مارکرهای التهابی، نقش مهمی در گسترش درد در این بیماران ایفا می‌کند (۱، ۲، ۷-۹).

این در حالی است که تمرین ورزشی ممکن است به بهبود التهاب کمک کند. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تمرین ورزشی باعث کاهش سطوح گردشی خونی TNF- α و CRP می‌شود در حالی که



شکل ۴. نمودار انباشت (Forest plot) اثر تمرین ورزشی بر CRP

جدول ۲. بررسی کیفیت مطالعات با PEDRO

مطالعه و سال	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹
معیار ورودی	تصادفی بودن	پنهان بودن تصادفی	یکسان بودن در پیش‌آزمون	Assessors blind	۸۵ درصد آزمودنی‌ها	Intention to (ITT) treat	تحلیل بین‌گروهی	Point Measure	
Andersson و همکاران، (۲۰۲۰)	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Azeez و همکاران، (۲۰۲۰)	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✓	✓	✓
Bandak و همکاران، (۲۰۲۱)	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓
Baslund و همکاران، (۱۹۹۳)	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✓
Bearne و همکاران، (۲۰۰۲)	✓	✓	✗	?	✓	✓	✓	✓	✓
Cornish و همکاران، (۲۰۲۱)	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✓	✓
Joo و همکاران، (۲۰۲۲)	✓	✗	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✓
Kim و همکاران، (۲۰۲۱)	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✓
Lozada-Mellado و همکاران، (۲۰۲۲)	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓
Nambi و همکاران، (۲۰۲۰)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Park و همکاران، (۲۰۲۱)	✓	✓	?	✓	✗	✗	✓	✓	✓
Samut و همکاران، (۲۰۱۵)	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✓
Wadley و همکاران، (۲۰۱۴)	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✓
Du و همکاران، (۲۰۲۱)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Sandstad و همکاران، (۲۰۱۵)	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✓

از طرفی Khalafi و همکاران نیز گزارش کردند که تمرین ورزشی منجر به کاهش سطح IL-6 در زنان یائسه می‌شود (۲۳). این در حالی است که در مطالعات فراتحلیل دیگر، عدم اثرگذاری تمرین ورزشی بر IL-6 گزارش شده است (۲۲، ۴۷).

در ارتباط با TNF- α ، به نظر می‌رسد که نتایج مشابه با IL-6 در فراتحلیل‌های قبلی ارائه شده است. Zheng و همکاران نشان دادند که تمرین هوازی بر کاهش سطح TNF- α در افراد میانسال و سالمندان تأثیرگذار است (۴۶). همچنین Khalafi و همکاران نشان دادند که تمرین ورزشی منجر به کاهش TNF- α در زنان یائسه می‌شود (۲۳). از طرفی مقالات فراتحلیل دیگر عدم اثرگذاری تمرین مقاومتی را بر سطح TNF- α گزارش دادند (۴۷، ۴۸). به‌طورکلی، تناقضات موجود در بین مطالعات را می‌توان به دلیل متفاوت بودن در پروتکل‌های تمرینی و مهم‌تر از آن به ویژگی آزمودنی‌ها نسبت داد. در مطالعه‌ی حاضر، انواع تمرین ورزشی مانند هوازی، مقاومتی ترکیبی و HIIT استفاده شده که هر کدام به‌تنهایی می‌توانند تأثیرات متفاوتی بر مارکرهای التهابی بگذارند و به دلیل محدود بودن در تعداد مقالات بررسی زیرگروهی در نوع تمرین امکان‌پذیر نبود. علاوه بر این، به نظر می‌رسد که ناهمگونی بالا و سوگیری انتشار ممکن است یکی از دلایل مهم برای عدم اثرگذاری تمرین ورزشی بر کاهش معنی IL-6 باشد. به‌طوری‌که، با اصلاح سوگیری انتشار از روش Trim and fill و اضافه شدن مطالعات گم شده منجر به افزایش

اندازه‌ی اثر به اندازه‌ی متوسط شد. این موضوع تأیید می‌کند که نیاز به مطالعات بالینی دقیق و کنترل شده همچنان برای بررسی اثرگذاری تمرین در بیماران OA و RA وجود دارد. با وجود این محدودیت، تمرین ورزشی ممکن است به‌واسطه‌ی بهبود ترکیب بدنی به‌ویژه کاهش توده‌ی چربی کل بدن و چربی احشایی منجر به بهبود سایتوکین‌های التهابی شود. همچنین، اثرات مفید تمرین ورزشی در حفظ توده‌ی عضلانی، کاهش استرس اکسیداتیو و تغییرات بافت چربی از جمله تغییر در قطبیت ماکروفاژها، ممکن است دلایل دیگر برای اثرات مفید تمرین برای کاهش مارکرهای پیش‌التهابی باشد (۲۴). علاوه بر این، تمرین ورزشی ممکن است به‌واسطه‌ی افزایش ترشح سایتوکاین‌های ضد التهابی و ارتباط بافتی منجر به تنظیم منفی ترشح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از بافت چربی شود (۴۹). مهم‌تر اینکه، تمرین ورزشی ممکن است در مفاصل ملتهب منجر به آسیب ناشی از آسیب خون‌رسانی مجدد هاپوکسیک شود که در نتیجه‌ی آن، رادیکال‌های آزاد اکسیژن افزایش و باعث آسیب بافتی و آزادسازی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند IL-6، IL-1 β و TNF α شود. با این وجود، یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تمرین ورزشی نه‌تنها سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را افزایش نمی‌دهد، بلکه ممکن است منجر به کاهش معنی دار و غیر معنی دار آن‌ها شود. از این رو، می‌توان استنباط کرد که تمرینات ورزشی می‌توانند مداخله‌ی ایمن و مطمئن برای توان بخشی بیماران مبتلا به OA و RA باشد (۵۰).

برای این بیماران فراهم کرده است، ولی باید چندین محدودیت در این مطالعه را در نظر گرفت. اول اینکه به علت تعداد محدود مطالعات بالینی موجود، امکان بررسی اثر مؤلفه‌های تمرین به‌ویژه نوع تمرین وجود نداشت. دوم اینکه، اگرچه تحلیل زیرگروهی بر اساس نوع بیماری ارائه شد، اما تعداد کم مطالعه در زیرگروه RA منجر به کاهش دقت تفسیر این نتایج شد. ناهمگونی بالا و سوگیری انتشار مشاهده شده در نتایج فراتحلیل حاضر، تأییدی بر نیاز به بررسی‌های بیشتر برای درک و شناخت مؤلفه‌های مؤثر بر پاسخ مارکرهای التهابی به تمرینات ورزشی در بیماران مبتلا به OA و RA می‌باشد. در نهایت، در این مطالعه فقط سه مارکر التهابی شامل TNF- α ، IL-6 و CRP بررسی شده درحالی‌که مارکرهای التهابی دیگری نیز وجود دارند که منجر به درک دقیق‌تر اثرات تمرین بر التهاب مزمن در این بیماران می‌شود، اما به دلیل محدودیت در تعداد مطالعات موجود، مورد بررسی قرار نگرفت.

نتیجه‌گیری

به‌طورکلی یافته‌های کنونی از این مطالعه نشان داد که تمرین ورزشی ممکن است منجر به کاهش مارکرهای التهابی به‌ویژه TNF- α و CRP در بیماران مبتلا به OA و RA شود. بنابراین می‌توان از تمرینات ورزشی در کنار سایر مداخلات درمانی مانند مداخلات دارویی و تغذیه‌ای برای کنترل وضعیت التهابی بیماران مبتلا به OA و RA استفاده کرد.

با وجود یافته‌های متناقض در مورد IL-6 و TNF- α در فراتحلیل‌های قبلی، به نظر می‌رسد که اثرات تمرین ورزشی برای CRP همسو باشند به‌طوری‌که اثرات مفید تمرین بر کاهش CRP در بیماران دیابتی و مبتلا به سندروم متابولیک، افراد چاق و زنان یائسه در فراتحلیل‌های قبلی گزارش شده است (۲۰، ۲۳، ۵۱). در مطالعه‌ی حاضر نیز، تمرین ورزشی منجر به کاهش سطح CRP در افراد مبتلا به OA و RA شد. افزایش سطح CRP ارتباط مستقیمی با انباشت چربی به‌خصوص چربی احشایی دارد و به عنوان یک مارکر پیش‌التهابی در پاسخ به افزایش مارکرهای التهابی مانند TNF- α و IL-6 از کبد ترشح می‌شود (۱۹).

از سوی دیگر با توجه به مقالات موجود در فراتحلیل حاضر، اکثر آزمودنی‌ها وارد شده به فراتحلیل حاضر دارای اضافه‌وزن و چاق بودند. بنابراین ممکن است تمرین ورزشی به‌واسطه‌ی توده‌ی چربی منجر به کاهش CRP شده باشد. علاوه بر این، کاهش تولید و ترشح مارکر التهابی TNF- α ممکن است مکانیسم احتمالی دیگر برای کاهش CRP باشد. از آنجایی‌که فراتحلیل حاضر نشان داد که تمرین ورزشی، TNF- α را کاهش می‌دهد، بنابراین این فرضیه تقویت می‌شود. با این وجود، همچنان نیاز به مطالعات بالینی کنترل شده برای درک اثرات انواع تمرینات ورزشی در این زمینه ضروری می‌باشد.

محدودیت‌ها: با اینکه مطالعه‌ی حاضر اولین فراتحلیل متمرکز بر روی بیماران مبتلا به OA و RA می‌باشد و یافته‌های بالینی مهمی را

References

1. Heidari B., Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. *Caspian J Intern Med* 2011; 2(2): 205-12.
2. Lespasio MJ, Piuizzi NS, Husni ME, Muschler GF, Guarino A, Mont MA. Knee osteoarthritis: a primer. *Perm J* 2017; 21; 16-183.
3. Ezadpanah A, Moazami M, Khoshraftar Yazdi N. Effect of a period of therapeutic exercise and detraining after that on balance in the women with knee osteoarthritis [IN Persian]. *J Mod Rehab* 2016; 9(5): 101-9.
4. Crowson CS, Liang KP, Therneau TM, Kremers HM, Gabriel SE. Could accelerated aging explain the excess mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2010; 62(2): 378-82.
5. Metsios G, Stavropoulos-Kalinoglou A, Panoulas VF, Sandoo A, Toms TE, Nevill AM, et al. Rheumatoid cachexia and cardiovascular disease. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27(6): 985-8.
6. Summers GD, Deighton CM, Rennie MJ, Booth AH. Rheumatoid cachexia: a clinical perspective. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(8): 1124-131.
7. Arend WP, Dayer JM, Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(2): 151-60.
8. Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS, et al., Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science* 1992; 257(5066): 88-91.
9. Imamura M, Ezquerro F, Alfieri FM, Boas LV, Tozetto-Mendoza TR, Chen J, et al. Serum levels of proinflammatory cytokines in painful knee osteoarthritis and sensitization. *Int J Inflamm* 2015; 2015: 329792.
10. Haringman JJ, Ludikhuizen J, Tak PP. Chemokines in joint disease: the key to inflammation? *Ann Rheum Dis* 2004 63(10): 1186-94.
11. Dray A, Read SJ. Arthritis and pain. Future targets to control osteoarthritis pain. *Arthritis Res Ther* 2007; 9(3): 212.
12. Schaible HG, Ebersberger A, Von Banchet GS. Mechanisms of pain in arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966(1): 343-54.
13. Slaats J, Oever JT, van de Veerdonk FL, Netea MG. IL-1 β /IL-6/CRP and IL-18/ferritin: distinct inflammatory programs in infections. *PLoS Pathog* 2016; 12(12): e1005973.
14. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of

- vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001; 89(9): 763-71.
15. Stürmer T, Brenner H, Koenig W, Günther KP. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(2): 200-5.
 16. Pearle AD, Scanzello CR, George S, Mandl LA, DiCarlo EF, Peterson M, et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15(5): 516-23.
 17. McInnes IB. Rheumatoid arthritis: from bench to bedside. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27(2): 373-87.
 18. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(9): 607-15.
 19. Khalafi M, Symonds ME, Akbari A. The impact of exercise training versus caloric restriction on inflammation markers: a systemic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022; 62(15): 4226-41.
 20. 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.
 21. Khosravi N, Stoner L, Farajivafa V, Hanson ED. Exercise training, circulating cytokine levels and immune function in cancer survivors: a meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2019; 81: 92-104.
 22. Khalafi M, Symonds ME. The impact of high-intensity interval training on inflammatory markers in metabolic disorders: A meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports* 2020; 30(11): 2020-36.
 23. 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.
 24. Khalafi M, Akbari A, Rohani H, Sakhaei MH, Noori Mofrad SR. The effect of exercise training on inflammatory markers in patient with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis [in Persian]. *Iran J Endocrinol Metab* 2022; 24(1): 52-65.
 25. Noori Mofrad SR, Golpasandi H, Sakhaei MH, Khalafi M. The effect of high intensity interval training on inflammatory markers in patient with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [in Persian]. *JAHSSP* 2022; 9(2): 123-37.
 26. Andersson SEM, Lange E, Kucharski D, Svedlund S, Önnheim K, Bergquist M, et al. Moderate-to high intensity aerobic and resistance exercise reduces peripheral blood regulatory cell populations in older adults with rheumatoid arthritis. *Immun Ageing* 2020; 17(1): 12.
 27. Azeez M, Clancy C, O'Dwyer T, Lahiff C, Wilson F, Cunnane G. Benefits of exercise in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial of a patient-specific exercise programme. *Clin Rheumatol* 2020; 39(6): 1783-92.
 28. Bandak E, Boesen M, Bliddal H, Daugaard C, Hangaard S, Bartholdy C. The effect of exercise therapy on inflammatory activity assessed by MRI in knee osteoarthritis: Secondary outcomes from a randomized controlled trial. *Knee* 2021; 28: 256-65.
 29. Baslund B, Lyngberg K, Andersen V, Kristensen JH, Hansen M, Klokke M, et al. Effect of 8 wk of bicycle training on the immune system of patients with rheumatoid arthritis. *J Appl Physiol* (1985) 1993; 75(4): 1691-5.
 30. Bearne LM, Scott DL, Hurley MV. Exercise can reverse quadriceps sensorimotor dysfunction that is associated with rheumatoid arthritis without exacerbating disease activity. *Rheumatology* (Oxford) 2002; 41(2): 157-66.
 31. Cornish SM, Peeler J. The effect of a lower body positive pressure supported treadmill exercise regime on systemic biomarkers of inflammation and cartilage degradation in individuals with knee osteoarthritis: A pilot study. *Int J Kinesiol Sports Sci* 2021; 9(3): 18-27.
 32. Joo YB, Lee KB, Sul B, Lee HS, Lim SH, Park YJ. Effect of resistance exercise on serum leptin levels in a prospective longitudinal study of women patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2022; 24(1): 76.
 33. Kim S, Hsu FC, Groban L, Williamson J, Messier S. A pilot study of aquatic prehabilitation in adults with knee osteoarthritis undergoing total knee arthroplasty- short term outcome. *BMC Musculoskelet Disord* 2021; 22(1): 388.
 34. Lozada-Mellado M, Llorente L, Hinojosa-Azaola A, García-Morales JM, Ogata-Medel M, Alcocer-Varela J, et al. Comparison of the impacts of a dynamic exercise program vs. a mediterranean diet on serum cytokine concentrations in women with rheumatoid arthritis. A secondary analysis of a randomized clinical trial. *Front Nutr* 2022; 9: 834824.
 35. Nambi G, Abdelbasset WK, Alrawail SM, Elnegamy TE, Abodonya AM, Saleh AK. Effects of isokinetic knee muscle training on bone morphogenetic proteins and inflammatory biomarkers in post-traumatic osteoarthritis after anterior cruciate ligament injury: A randomized trial. *J Rehabil Med* 2020; 52(9): jrm00098.
 36. Park S, Min S, Park SH, Yoo J, Jee YS. Influence of isometric exercise combined with electromyostimulation on inflammatory cytokine levels, muscle strength, and knee joint function in elderly women with early knee osteoarthritis. *Front Physiol* 2021; 12: 688260.
 37. Samut G, Dinçer F, Özdemir O. The effect of isokinetic and aerobic exercises on serum interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels, pain, and functional activity in patients with knee osteoarthritis. *Mod Rheumatol* 2015; 25(6): 919-24.
 38. Wadley AJ, van Zanten JJ, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Smith JP, Kitas JD, et al. Three months of moderate-intensity exercise reduced plasma 3-nitrotyrosine in rheumatoid arthritis patients. *Eur J Appl Physiol* 2014; 114(7): 1483-92.
 39. Du J, Liang C, Guo C. The efficacy of selected tai chi movements and hand exercise for people with

- rheumatoid arthritis. Arch Budo 2022; 18: 175-82.
40. Sandstad J, Stensvold D, Hoff M, Nes BM, Arbo I, Bye A. The effects of high intensity interval training in women with rheumatic disease: a pilot study. Eur J Appl Physiol 2015; 115(10): 2081-9.
 41. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021; 372: n71.
 42. Higgins JP, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Cochrane, CA: Cochrane Collaboration; 2019
 43. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. BMC Med Res Methodol 2005; 5(1): 13.
 44. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. BMC Med Res Methodol 2014; 14: 135.
 45. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ 1997; 315(7109): 629-34.
 46. Zheng G, Qiu P, Xia R, Lin H, Ye B, Tao J, et al. Effect of aerobic exercise on inflammatory markers in healthy middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Aging Neurosci 2019; 11: 98.
 47. Sardeli AV, Tomeleri CM, Cyrino ES, Fernhall B, Cavaglieri CR, Chacon-Mikahil MPT. Effect of resistance training on inflammatory markers of older adults: A meta-analysis. Exp Gerontol 2018; 111: 188-96.
 48. Monteiro-Junior RS, de Tarso Maciel-Pinheiro P, da Matta Mello Portugal E, da Silva Figueiredo LF, Terra R, Carneiro LSF, et al. Effect of exercise on inflammatory profile of older persons: systematic review and meta-analyses. J Phys Act Health 2018; 15(1): 64-71.
 49. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-organ crosstalk: the emerging roles of myokines. Endocr Rev 2020; 41(4): 594-609.
 50. Bearne LM, Scott DL, Hurley M. Exercise can reverse quadriceps sensorimotor dysfunction that is associated with rheumatoid arthritis without exacerbating disease activity. Rheumatology (Oxford) 2002; 41(2): 157-66.
 51. Fedewa MV, Hathaway ED, Ward-Ritacco CL. Effect of exercise training on C reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised controlled trials. Br J Sports Med 2017; 51(8): 670-6.

The Effect of Exercise Training on Inflammatory Markers in Patients with Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis

Mousa Khalafi¹, Piunik Hovsepian², Mohammad Hossein Sakhaei³, Keyvan Sharifmoradi⁴

Review Article

Abstract

Background: Osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA) are associated with the development of chronic inflammation, increase of pro-inflammatory cytokine, and decrease of anti-inflammatory cytokine. However, the effects of exercise training on inflammatory markers in these patients are not understood. This study aims to investigate the effect of exercise on inflammatory markers in patients with OA and RA.

Methods: A systematic search was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar databases for English and Persian-published articles until March 1, 2024. Meta-analysis was conducted for the studies of exercise training against the control group on the inflammatory markers including IL-6, TNF- α and CRP. To determine the effect size, standardized mean difference (SMD) and 95% confidence interval (CIs) were used using CMA3 software.

Findings: 15 studies involving 660 subjects with OA and RA were included in the meta-analysis. The results showed that exercise training resulted in a significant decrease in TNF- α [-0.43 (CI: -1.76 to -0.15), P = 0.02] and CRP [-0.91, (CI: -1.47 to -0.35 CI), P = 0.001], while the effect of exercise training on the reduction of IL-6 [-0.40 (CI: -0.91 to 0.10), P = 0.12] was not significant.

Conclusion: Exercise training may lead to the reduction of inflammatory markers in patients with OA and RA. Improvement of inflammation with exercise training may be the reason for the beneficial effect of exercise training in these patients.

Keywords: Exercise training; Cytokines; Inflammation; CRP; Osteoarthritis; Rheumatoid arthritis

Citation: Khalafi M, Hovsepian P, Sakhaei MH, Sharifmoradi K. **The Effect of Exercise Training on Inflammatory Markers in Patients with Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis.** J Isfahan Med Sch 2023; 41(725): 524-35.

1- Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, School of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran

2- MSc Student, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran

3- MSc, Department of Exercise Physiology, School of Sport Sciences, University of Guilan, Guilan, Iran

4- Associate Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, School of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran

Corresponding Author: Mousa Khalafi, Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, School of Humanities, University of Kashan, Kashan, Ira; Email: mousa.khalafi@kashanu.ac.ir