

Review Article

The Effect of Aerobic Exercise on Interleukin 6 and Interleukin 10 in Patients with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis

Omid Zafarmand¹ , Khadijeh Molaei^{2*} , Mohsen Salesi³

1. MSc in Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sports Sciences, School of Humanities, University of Yasouj, Yasouj, Iran
2. MSc in Exercise Physiology, Department of Sports Sciences, Faculty of Education and Psychology, University of Sistan and Baluchestan, Zahedan, Iran
3. Associate Professor, Department of Sports Sciences, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran

***Corresponding author:** Khadijeh Molaei, Department of Sports Sciences, Faculty of Education and Psychology, University of Sistan and Baluchestan, Zahedan, Iran. Email: kh.molaei2027@gmail.com

DOI: [10.22034/nkums.17.4.10](https://doi.org/10.22034/nkums.17.4.10)

How to Cite this Article:

Zafarmand O, Molaei Kh, Salesi M. The Effect of Aerobic Exercise on Interleukin 6 and Interleukin 10 in Patients with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis J North Khorasan Univ Med Sci. 2025;17(4): 10-20 DOI: 10.22034/nkums.17.4.10

Received: 25 February 2025

Accepted: 13 May 2025

Keywords:

Aerobic Exercise,
Interleukin-6, Interleukin-10, Multiple Sclerosis

Abstract

Introduction: Multiple sclerosis is a chronic autoimmune and inflammatory disease, for which exercise, especially aerobic activity, has been considered a disease-modifying treatment. Therefore, the present study aims to conduct a systematic review and meta-analysis of studies that investigated the effect of aerobic exercise on interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) in patients with multiple sclerosis.

Methods: A search was conducted across major databases, including PubMed, Web of Science, Scopus, SID, and Magiran, up to February 22, 2025, for studies comparing aerobic exercise with a control on the cytokines IL-6 and IL-10. The effect size was calculated using the standardized mean difference and a 95% confidence interval, using CMA2 software.

Findings: This meta-analysis included seven studies involving 295 people with multiple sclerosis. The results indicated that aerobic exercise in patients with multiple sclerosis leads to a non-significant decrease in IL-6 [WMD= -0.456 Pg/ml (0.266 to -1.178) P=0.216] and a non-significant increase in IL-10 [WMD= 0.447 Pg/ml (1.246 to -0.352) P=0.272] compared to the control group.

Conclusions: Aerobic exercises can enhance physical capacity, regulate and balance inflammatory and anti-inflammatory cytokines, and modify indicators that lead to a decrease in IL-6 and an increase in IL-10 in patients with multiple sclerosis. Specialists can incorporate these exercises as a complementary treatment alongside medications for these patients.



تأثیر تمرینات هوازی بر اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۱۰ در بیماران مبتلابه مولتیپل

اسکلروزیس: مروری نظام‌مند و فراتحلیل

امید ظفرمند^۱، خدیجه ملایی^{۲*}، محسن ثالثی^۳

^۱ کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه یاسوج، یاسوج، ایران
^۲ کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران
^۳ دانشیار، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

* نویسنده مسئول: خدیجه ملایی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران
ایمیل: kh.molaei2027@gmail.com

DOI: 10.22034/nkums.17.4.10

چکیده	تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۲/۰۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۲/۲۳
مقدمه: مولتیپل اسکلروزیس (MS) نوعی بیماری خودایمنی و التهابی مزمن است که ورزش، به‌ویژه تمرینات هوازی، به‌عنوان درمان تعدیل‌کننده آن مورد توجه قرار گرفته است. از این‌رو، هدف مطالعه حاضر مرور نظام‌مند همراه با فراتحلیل بر نتایج پژوهش‌هایی است که تأثیر تمرینات هوازی در اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۱۰ در آن‌ها در بیماران مبتلابه مولتیپل اسکلروزیس بررسی شدند.	واژگان کلیدی: تمرین هوازی، اینترلوکین ۶، اینترلوکین ۱۰، مولتیپل اسکلروزیس
روش کار: جست‌وجو در پایگاه‌های اطلاعاتی اصلی، شامل PubMed، Scopus، Web of Science، Magiran و Sid، تا ۲۲ بهمن ۱۴۰۳ (فوریه ۲۰۲۵) برای مطالعات تمرین هوازی در برابر گروه شاهد روی سایتوکاین‌های اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۱۰ صورت گرفت. تفاوت میانگین استاندارد شده و فاصله اطمینان ۹۵ درصد با استفاده از نرم‌افزار CMA2 برای تعیین اندازه اثر استفاده شد.	
یافته‌ها: هفت مطالعه شامل ۲۹۵ آزمونی مبتلابه مولتیپل اسکلروزیس به فراتحلیل حاضر وارد شدند. نتایج نشان می‌دهد که تمرین هوازی به کاهش غیرمعنادار IL-6 ($P=0.316$)، IL-10 ($P=0.272$) و افزایش غیرمعنادار WMD= -0.456 Pg/ml ($P=0.178$) و افزایش غیرمعنادار WMD= 0.447 Pg/ml ($P=0.352$) در مقایسه با گروه شاهد در بیماران مبتلابه مولتیپل اسکلروزیس منجر شد.	
نتیجه‌گیری: تمرینات هوازی می‌تواند با افزایش توان فیزیکی، موجب تنظیم و تعادل سایتوکاین‌های التهابی، ضدالتهابی و تعدیل در شاخص‌هایی شود که به کاهش IL-6 و افزایش IL-10 در بیماران مولتیپل اسکلروزیس منجر می‌شوند و متخصصان می‌توانند در کنار درمان‌های دارویی، برای این بیماران از این تمرین‌ها به‌عنوان درمان مکمل استفاده کنند.	

مقدمه

بالیینی متفاوتی دارد [۴]، به‌طوری که در برخی منابع از آن با نام بیماری هزار چهره یاد می‌شود. MS به مشکلات جسمانی و روحی و روانی متعددی منجر می‌شود؛ از جمله عدم تعادل، افسردگی، خستگی، اختلال تکلم و بینایی، اسپاسم و ضعف عضلانی، درد، اختلال عملکرد روده و مثانه، مشکلات جنسی، نقص در تمرکز، لرزش، سرگیجه، اختلال شناختی، کاهش توانایی راه‌رفتن و آتاکسی [۵]. این اختلالات عملکرد روزانه، زندگی اجتماعی و خانوادگی، استقلال عملکردی و برنامه‌ریزی فرد را برای آینده شدیداً تحت تأثیر قرار می‌دهد [۶]. تظاهرات بالینی در بیماران MS در همه زیرگروه‌ها متغیر است؛ زیرا ضایعات التهابی می‌توانند در هر مکانی از سیستم اعصاب مرکزی تأثیر بگذارند [۷].

مولتیپل اسکلروزیس (Multiple Sclerosis: MS) نوعی بیماری خودایمنی مزمن است که در آن، لنفوسیت‌ها از سد خونی - مغزی عبور و در سیستم عصبی مرکزی، فرایندهای التهابی ایجاد می‌کنند. این فرایندها می‌توانند عواملی باشند که به ناتوانی‌های جسمی و شناختی زیادی منجر می‌شوند [۱]. بیماری MS که بیشترین شیوع را در بین بیماری‌های نورولوژیکی دارد، معمولاً در رده سنی بیست تا چهل سال بروز می‌کند و بیشتر بیماران آن زنان هستند [۲]. در حال حاضر، بیش از ۲/۸ میلیون نفر در سراسر جهان به این بیماری مبتلا هستند [۳]. این بیماری، به‌دلیل الگوی منتشرشده آسیب و همچنین بسته به ناحیه‌ای که در سیستم عصبی مرکزی درگیر شده است، ویژگی‌های

تغییرات می‌تواند در تفسیر سازوکارهای فیزیولوژیک حاصل از ورزش و تمرین جسمانی مؤثر باشد [۲۲]. همچنین، آدیپوکاین‌ها به فعالیت ورزشی واکنش نشان می‌دهند و تا حدودی با یکدیگر در ارتباطند [۲۳]. در حال حاضر، بیماری MS درمان قطعی و ریشه‌کن‌کننده‌ای ندارد. با توجه به افزایش تعداد بیماران مبتلای به MS و افزایش هزینه‌های ناشی از درمان و آثار بسیار مخرب آن در مبتلایان به MS، نقش ورزش در کنترل علائم بیماری حائز اهمیت است [۲۴، ۲۵].

درباره تأثیر تمرینات هوازی بر IL-6 و IL-10 در بیماران مبتلای به MS، مطالعات محدودی انجام شده است. بر همین اساس، ساوشک و همکاران (۲۰۲۱) گزارش دادند دوازده هفته تمرین هوازی موجب کاهش غیرمعنادار IL-6 در مقایسه با گروه شاهد در زنان مبتلای به MS شد [۲۶]. همچنین، بریکن و همکاران (۲۰۱۶) بیان کردند نه هفته تمرین هوازی موجب کاهش غیرمعنادار IL-6 در مقایسه با گروه شاهد در افراد مبتلای به MS شد [۲۷]. بیژه و همکاران (۲۰۱۴) نتیجه گرفتند هشت هفته تمرین هوازی منتخب در آب موجب کاهش معنادار IL-6 و افزایش معنادار IL-10 در مقایسه با گروه شاهد در افراد مبتلای به MS شد [۲۸]. شولز و همکاران (۲۰۰۴) دریافتند هشت هفته تمرین تناوبی موجب بهبود IL-6 در مقایسه با گروه شاهد در افراد مبتلای به MS شد [۲۹]. در مطالعه‌ای دیگر، مختارزاده و همکاران (۲۰۱۸) گزارش دادند تمرین تناوبی موجب افزایش غیرمعنادار IL-10 در مقایسه با گروه شاهد در افراد مبتلای به MS شده است [۳۰]. همچنین، در مطالعه دیگر، مختارزاده و همکاران (۲۰۱۷) بیان کردند که تمرین تناوبی موجب افزایش غیرمعنادار IL-10 در مقایسه با گروه شاهد در افراد مبتلای به MS شده است [۳۱]. اما در مطالعه هوشمندی و کوشکی (۲۰۱۷) نشان داده شد که تمرین هوازی موجب بهبود IL-10 در مقایسه گروه شاهد در زنان مبتلای به MS می‌شود [۳۲]. با توجه به نقش احتمالی IL-6 و IL-10 در افزایش طول عمر و کاهش خطر بیماری‌های مرتبط با سن و با توجه به نتایج متناقض درباره اثر تمرینات هوازی بر سایتوکین‌های IL-6 و IL-10 و همچنین وجود مطالعات محدود درباره تأثیر تمرینات هوازی در این سایتوکین‌ها در بیماران MS، محققان در فراتحلیل حاضر، تأثیر تمرینات هوازی را در سایتوکین‌های IL-6 و IL-10 در بیماران MS بررسی کرده‌اند.

روش کار

این مطالعه براساس دستورالعمل‌های بیانیه موارد گزارشگری ترجیحی برای مرورهای سیستماتیک و متآنالیز (PRISMA) [۳۳] کتابچه راهنمای بررسی سیستماتیک مداخلات کارکن انجام گرفت [۳۴، ۳۵]. برای استخراج مقالات اصیل چاپ‌شده، جست‌وجوی جامعی در پایگاه‌های اطلاعاتی Scopus، PubMed و Web of Science با استفاده از کلیدواژه‌های تمرین هوازی، تمرین تناوبی (تمرین اینتروال)، تمرین تداومی، اینترلوکین ۶، اینترلوکین ۱۰، مولتیپل اسکلروزیس از زمان شروع تا تاریخ ۲۲ بهمن ۱۴۰۳ (فوریه ۲۰۲۵) برای مقالات فارسی و انگلیسی انجام شد. جست‌وجو در پایگاه‌های مطالعاتی به مطالعات انسانی، مقالات پژوهشی (اصیل) و همچنین زبان‌های فارسی و انگلیسی محدود بود. کلید واژه‌های به کار گرفته شده و نحوه جست‌وجو

بیماری، که عمدتاً به صورت علائم حسی و حرکتی ظهور می‌کند [۸]، به طور مزمز ادامه می‌یابد [۹] و با تأثیر در متغیری که بر عملکرد فیزیکی، روانی و اجتماعی دارد [۱۰]، سبب ایجاد مشکلاتی در سلامت فردی و اجتماعی فرد می‌شود [۹].

عوامل ایمنی زیادی در ابتلا و بدتر شدن بیماری MS دخیل هستند؛ در این بین، سایتوکاین‌ها (Cytokines) نقش ویژه‌ای دارند. سایتوکاین‌ها پروتئین‌های ترشح‌شده کوچکی هستند که سلول‌ها آن‌ها را آزاد می‌کنند و تأثیر ویژه‌ای در فعل و انفعالات و ارتباطات بین سلول‌ها دارند. سایتوکاین‌ها، براساس عملکرد خود در پیشبرد یا مهار التهاب، به دو گروه سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی تقسیم می‌شوند [۱۱]. سایتوکاین‌ها، که از عناصر تنظیمی مهم ایمنی به شمار می‌روند، به طور گسترده‌ای در آسیب‌شناسی MS درگیرند، اما نقش دقیق آن‌ها و اینکه چگونه در این بیماری تنظیم می‌شوند [۱۲] مشخص نیست. بیماری MS در درجه اول نوعی اختلال التهابی است و فرایندهای التهابی در آن به طور عمده با سایتوکین‌های پیش‌التهابی، کموکاین‌ها (Chemokines) و دیگر میانجی‌ها ایجاد می‌شود [۱۳]. میزان سایتوکین‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی به عنوان تنظیم‌کننده‌های اصلی دستگاه ایمنی و با فعالیت بیماری MS ارتباط دارد، به گونه‌ای که اختلال تنظیمی حاد در تعادل بین سایتوکین‌ها، یکی از عوامل کلیدی در هنگام عود بیماری است، که به ضایعات التهابی حاد در این بیماران منجر می‌شود [۱۴].

اینترلوکین ۶ (Interleukin 6: IL-6) نوعی سایتوکاین پیش و ضدالتهابی است که در هر دو سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی نقش دارد. IL-6 سایتوکاین چندمنظوره است که با سلول‌های لنفاوی و غیرلنفاوی تولید می‌شود. اکنون مشخص شده است که IL-6 نوعی واسطه پلی‌پپتیدی است که پاسخ ایمنی، واکنش فاز حاد و خون‌ساز را تنظیم می‌کند. علاوه بر این، نشان داده شده است که تولید بی‌نظم IL-6 در انواع بیماری‌های التهابی مزمن و برخی بدخیمی‌های لنفاوی نقش دارد [۱۵].

بیماری MS نشانه‌های متعددی از بیماری التهابی را دارد که پاسخ خودایمنی را، که با CNS همراه است، عرضه می‌کند [۱۶]. همچنین اینترلوکین ۱۰ (Interleukin 10: IL-10) به عنوان نوعی سایتوکین ضدالتهابی با کاهش التهاب در بیماران MS مرتبط است و تشدید علائم ممکن است به کاهش تولید IL-10 منجر شود و در نتیجه، مقادیر پایه‌ای آن به طور معنادار در این بیماران کمتر است [۱۷]. IL-10 به طور عمده، توسط سلول‌های ایمنی (سلول‌های T، سلول‌های B و مونوسیت ماکروفاژها) و غیرایمنی تولید و رها می‌شود. عملکرد بیولوژیکی اصلی IL-10 مهار مستقیم فعالیت سایتوکاین‌ها و همچنین تضعیف پاسخ‌های ایمنی سازشی است [۱۸، ۱۹] و بیان ژن‌های التهابی را مهار می‌کند. افزایش IL-10 در حالت التهاب سبب کاهش سایتوکاین‌های التهابی و کاهش آثار منفی التهاب می‌شود [۲۰، ۲۱].

در این بین، فعالیت بدنی منظم و ورزش، با پاسخ‌ها و سازگاری‌های فیزیولوژیک در دستگاه‌های مختلف همراه است و شناخت و بررسی این پاسخ یا سازگاری‌ها، به ویژه در دستگاه ایمنی که در واکنش‌های حیاتی نقش مهمی ایفا می‌کند، بسیار مهم و قابل توجه است [۲۲]. بر اثر انجام فعالیت‌ها و تمرین‌های گوناگون ورزشی، عوامل التهابی و ضدالتهابی، از نظر پاسخ و سازگاری، دچار تغییرات مختلفی می‌شوند که شناخت این

برای استخراج مقالات به صورت زیر بود:

“Aerobic training” or “HIIT” or “Interval training” or “Aerobic Interval Training” or “Aerobic Interval” or “Intermittent Training” or “High Intensity Intermittent” or “High Intensity Interval Exercise” or “High Intensity” or “High Intensity Interval Training” or “Sprint Interval Exercise” or “SIT” or “Moderate-intensity continuous exercise” or “Interleukin-6” or “IL-6” or “Interleukin-10” or “IL-10” or “Multiple sclerosis” OR “MS”.

جست و جو برای مقالات فارسی در پایگاه های اطلاعاتی SID، Magiran و Noor Mags انجام شد. علاوه بر این، جست و جوی دستی در فهرست منابع همه مطالعات باز یابی شده Google Scholar برای اطمینان از گم نشدن مطالعات واجد شرایط صورت گرفت. پس از حذف مقالات تکراری، عناوین و چکیده ها غربالگری شدند و متن کامل مقالات بالقوه واجد شرایط برای تعیین ورود به فراتحلیل حاضر بررسی شدند. هر سه محقق همه مقالات شناسایی شده را به طور مستقل ارزیابی کردند.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: ۱. مقالات چاپ شده در مجلات فارسی یا انگلیسی زبان؛ ۲. پژوهش انسانی با آزمودنی های مبتلابه مولتیپل اسکلروزیس؛ ۳. بررسی اثر مداخله تمرین هوازی در برابر گروه شاهد (بدون تمرین ورزشی)، با طول مداخله بیشتر از دو هفته؛ ۴. اندازه گیری مقادیر مارکرهای التهابی اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۱۰ در گردش خون (سرم یا پلاسما). درباره نوع مطالعات، مطالعات تصادفی دارای گروه شاهد با گروه های موازی وارد مطالعه حاضر شدند. در ارتباط با نوع، شدت، مدت و تعداد جلسات مداخله تمرین هوازی محدودیتی وجود نداشت. در مقابل، معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: ۱. مقالات غیر انسانی؛ ۲. مقالات غیراصلی؛ ۳. مقالات مروری و فراتحلیل؛ ۴. مقالاتی بدون مداخله تمرین هوازی؛ ۵. مقالات بدون شاهد. مقالات براساس عنوان و چکیده بررسی شدند و هر سه نویسنده مقالات را براساس معیارهای ورودی و خروجی بررسی کامل کردند.

داده های مربوط به گزارش فراتحلیل حاضر استخراج شدند: ۱. ویژگی های تحقیق شامل نام محققان و سال، نوع مطالعه، تصادفی بودن گروه بندی ها و حجم نمونه؛ ۲. ویژگی های آزمودنی شامل تعداد آزمودنی و جنسیت، سن و شاخص توده بدنی؛ ۳. ویژگی های مداخله تمرینی شامل نوع تمرین، طول تمرین، شدت تمرین، تعداد جلسات و مدت هر جلسه تمرین؛ ۴. مقادیر مارکرهای التهابی اندازه گیری شده اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۱۰ بود که به منظور محاسبه اندازه اثر، داده های مربوط به مارکرهای التهابی شامل میانگین و انحراف استاندارد برای هر دو گروه مداخله و شاهد در دو مرحله پیش آزمون و پس آزمون یا میانگین تغییرات (پیش آزمون و پس آزمون) و انحراف استاندارد مربوط به آن استخراج شد. علاوه بر این، در صورت نیاز، داده های مدنظر از سایر داده ها مانند انحراف معیار، میان و انحراف چارکی برآورد شدند [۳۶]. همچنین، استخراج داده ها از نمودار مقالات با استفاده از نرم افزار Get data صورت گرفت [۳۷، ۳۸]. هر سه نویسنده داده ها را استخراج کردند.

برای ارزیابی کیفیت مطالعات وارد شده به این مطالعه، از چک لیست PEDro استفاده شد که شامل یازده معیار است [۳۹، ۴۰]. با توجه به اینکه معیارهای کور کردن شرکت کنندگان و مداخله گر برای مداخلات تمرین هوازی قابل اجرا نبود، از ارزیابی کنار گذاشته شدند. بنابراین،

ارزیابی کیفیت مطالعات با استفاده از نه معیار انجام شد که دامنه امتیاز ۰ تا ۹ داشت و به ترتیب نشان دهنده کیفیت پایین و بالا برای مطالعات بود. معیارهای ارزیابی کننده عبارت بودند از: ۱. مشخص بودن ضوابط واجد شرایط بودن آزمودنی ها؛ ۲. تخصیص تصادفی افراد به گروه های مختلف؛ ۳. اطلاع نداشتن افراد از گروه بندی هایشان؛ ۴. یکسان بودن آزمودنی ها از نظر وزن بدن و معیارهای دیگر در گروه های مورد مطالعه؛ ۵. یک سوکور یا دوسوکور بودن مطالعات؛ ۶. خروج کمتر از ۱۵ درصد شرکت کنندگان از پژوهش؛ ۷. انجام تجزیه و تحلیل به صورت Intention to Treat (ITT)؛ ۸. وجود گزارش تفاوت آماری بین گروهی برای متغیر اصلی پژوهش؛ ۹. وجود گزارش میانگین، انحراف معیار و میزان معناداری (P-value). در این مطالعه به تمام سوالات مقیاس PEDro با دو گزینه بله (نمره یک) یا خیر (نمره صفر) پاسخ داده شد. ارزیابی کیفیت مطالعات براساس مقیاس PEDro در (جدول ۲) نشان داده شده است [۴۱، ۴۲]. هر سه نویسنده ارزیابی کیفیت مطالعات را بررسی کرده اند.

فراتحلیل تحقیق حاضر برای بررسی تعیین تأثیر تمرینات هوازی در سایتوکاین های IL-6 و IL-10 در بیماران مبتلابه MS انجام گرفت. در این مطالعه، برای انجام تجزیه و تحلیل آماری از میانگین، انحراف استاندارد و حجم نمونه استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از مدل اثر تصادفی انجام شد، برای این منظور WMD (Weighted Mean Difference) و فاصله اطمینان ۹۵ درصد (Confidence Interval: CI) در نظر گرفته شد. به منظور تعیین ناهمگونی (عدم تجانس) مطالعات، از آزمون I2 استفاده شد و تفسیر آماری I2 مطابق با دستورالعمل کوکران، به ترتیب ناهمگونی کم (کمتر از ۲۵ درصد)، ناهمگونی خفیف (۲۵ تا ۵۰ درصد)، ناهمگونی متوسط (۵۰ تا ۷۵ درصد) و ناهمگونی بالا (بیشتر از ۷۵ درصد) تفسیر شد [۴۳]. براساس میزان I2، در صورت نبود ناهمگونی یا ناهمگونی کم از مدل ثابت و در صورت ناهمگونی متوسط و زیاد از مدل تصادفی برای محاسبه WMD استفاده شد [۴۳]. همچنین، سوگیری انتشار با استفاده از تفسیر بصری از فونل پلات (Funnel Plot) و تست ایگر (Egger) به عنوان تعیین کننده ثانویه استفاده شد، در صورتی که $P > 0/1$ بود، سوگیری انتشار معنادار در نظر گرفته شد. تمام آزمودنی های آماری با استفاده از نرم افزار Comprehensive Meta-Analysis (CMA) نسخه دو تحلیل شدند [۴۴، ۴۵].

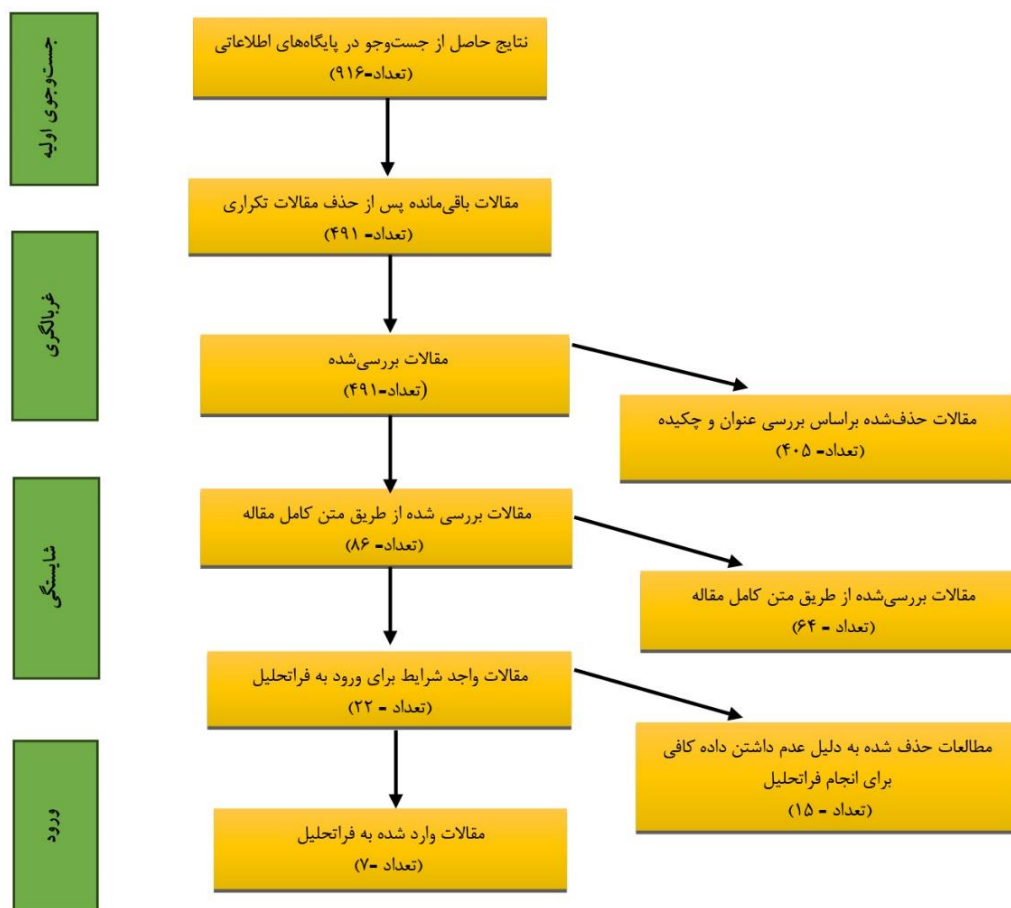
یافته ها

جست و جو در پایگاه های اطلاعات، تعداد ۲۱۸ مقاله از پابمد، ۳۱۰ مقاله از اسکاپوس، ۳۷۸ مقاله از وب او ساینس و ۱۰ مقاله از پایگاه های داده فارسی به دست آمد که در مجموع، ۹۱۶ مطالعه جست و جو شد و پس از حذف مقالات تکراری، ۴۹۱ مقاله برای بررسی های بیشتر باقی ماندند. پس از بررسی مقالات براساس عنوان، کلیدواژه و چکیده، تعداد ۸۶ مقاله برای مطالعه متن کامل انتخاب شدند. پس از بررسی متن کامل مقالات، ۲۲ مقاله، سپس به دلیل نداشتن داده کافی برای انجام فراتحلیل، ۱۵ مقاله حذف و در نهایت، ۷ مطالعه وارد فراتحلیل حاضر شدند (شکل ۱).

ویژگی های توصیفی آزمودنی های تحقیق حاضر در حالت پایه در جدول

میانگین سنی $5/22 \pm 34/74$ سال و شاخص توده بدنی $4/01 \pm 28/41$ کیلوگرم بر مترمربع بودند. در مطالعات وارد شده، گروه شاهد هیچ گونه تمرین هوازی انجام ندادند. حداقل تعداد شرکت کنندگان در مطالعات ۲۸ نفر [۲۶] و حداکثر ۶۷ نفر [۲۹] بود.

۱ ارائه شده است. در این مطالعه، ۲۹۵ آزمودنی مبتلابه مولتیپل اسکلروزیس وارد فراتحلیل شدند. در گروه مداخله، تعداد ۱۶۴ آزمودنی با میانگین سنی $6/10 \pm 31/75$ سال و شاخص توده بدنی $2/22 \pm 26/73$ کیلوگرم بر مترمربع و در گروه شاهد تعداد ۱۳۱ آزمودنی با



شکل ۱: فلوچارت انتخاب مطالعات

جدول ۱: ویژگی آزمودنی‌ها و پروتکل ورزشی

محققان - سال انتشار	نمونه (جنسیت)	سن (سال)	شاخص توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	متغیرها	طول مداخله هفته (جلسه)	توصیف مداخلات تمرینی و شاهد	نتایج
ساوشک و همکاران ۲۰۲۱ [۲۶]	۲۸ زن	مداخله (۱۴): $6/70 \pm 39/70$ شاهد (۱۴): $5/70 \pm 42/30$	مداخله: گزارش نشده است شاهد: گزارش نشده است	IL-6	۱۲ هفته ۲ جلسه در هفته	تمرین دوچرخه ثابت با شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد ماکزیمم ضربان قلب ذخیره و به مدت ۶۰ دقیقه	کاهش IL-6
مختارزاده و همکاران ۲۰۱۸ [۳۰]	۵۸ زن و مرد	مداخله ۱ (۱۴): $31/24 \pm 3/10$ مداخله ۲ (۱۴): $32/11 \pm 2/00$ شاهد ۱ (۱۵): $3/00 \pm 29/16$ شاهد ۲ (۱۵): $3/20 \pm 32/16$	مداخله: $0/70 \pm 21/37$ مداخله: $1/30 \pm 27/71$ شاهد: $1/50 \pm 21/81$ شاهد: $1/30 \pm 28/27$	IL-10	۸ هفته ۳ جلسه در هفته	تمرین تناوبی سه تا شش وهله فعالیت دو دقیقه‌ای با ۶۰ درصد توان با استراحت فعال دو دقیقه‌ای برای اندام فوقانی و تحتانی	افزایش IL-10
مختارزاده و همکاران ۲۰۱۷ [۳۱]	۴۰ زن	مداخله (۲۲): $2/81 \pm 32/04$ شاهد (۱۸): $3/28 \pm 31/27$	مداخله: $2/49 \pm 27/08$ شاهد: $1/67 \pm 26/21$	IL-10	۸ هفته ۳ جلسه در هفته	تمرین تناوبی سه تا شش وهله فعالیت دو دقیقه‌ای با ۶۰ درصد توان با استراحت فعال دو دقیقه‌ای برای اندام فوقانی و تحتانی	افزایش IL-10

افزایش IL-10	تمرین دوچرخه ثابت با شدت ۷۵ تا ۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه به مدت بیست تا چهل دقیقه	۸ هفته ۳ جلسه در هفته	IL-10	مداخله: ۴/۴۰ ۲۵/۴۰ ± شاهد: ۳/۸۰ ± ۲۴/۲۰	مداخله (۱۵): ۷/۴۰ ۲۹/۶۰ ± شاهد (۱۵): ۶/۷۰ ± ۳۰/۸۰	۳۰ زن	هوشمندی و کوشکی ۲۰۱۷ [۳۲]
کاهش IL-6	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 ۲ تا ۳ جلسه در هفته	IL-6	مداخله: گزارش نشده است شاهد: گزارش نشده است	مداخله (۳۲): ۷/۶۰ ۴۹/۹۰ ± شاهد (۱۰): ۷/۶۰ ± ۵۰/۴۰	۴۲ زن و مرد	بریکن و همکاران ۲۰۱۶ [۲۷]
کاهش IL-6 کاهش IL-10	تمرین هوازی منتخب در آب با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر ضربان قلب	۸ هفته ۲ جلسه در هفته	IL-6 IL-10	مداخله: گزارش نشده است شاهد: گزارش نشده است	مداخله (۱۵): ۳/۲۰ ۲۶/۵۰ ± شاهد (۱۵): ۳/۲۰ ± ۲۵/۴۰	۳۰ زن و مرد	بیژه و همکاران ۲۰۱۴ [۲۸]
کاهش IL-6	تمرین تناوبی با ۷۵ درصد توان و به مدت سی دقیقه	۸ هفته ۲ جلسه در هفته	IL-6	مداخله: گزارش نشده است شاهد: گزارش نشده است	مداخله (۳۸): ۹/۰۰ ۳۹/۰۰ ± شاهد (۲۹): ۱۱/۰۰ ۴۰/۰۰ ±	۶۷ زن و مرد	شولز و همکاران ۲۰۰۴ [۲۹]

کیفیت مطالعات

نتایج بررسی کیفیت مقالات با استفاده از Pedro نشان داد که کیفیت مقالات حداقل امتیاز ۵ [۲۷-۲۹] و حداکثر امتیاز ۷ [۳۰] بود که در جدول ۲ ارائه شده است.

هفت مطالعه (با هشت مداخله تمرین هوازی) به مطالعه حاضر وارد شدند. حداقل مدت مداخله تمرین هوازی در هر جلسه حداقل سی دقیقه [۲۹] و حداکثر شصت دقیقه [۲۶] بود. مدت مداخله تمرین هوازی حداقل هشت هفته [۲۸-۳۲] و حداکثر دوازده هفته [۲۶] بود که تعداد جلسات تمرین هوازی در هر هفته حداقل دو جلسه [۲۶-۲۹] و حداکثر سه جلسه [۳۲-۳۰، ۲۷] بود که در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۲: بررسی کیفیت مطالعات

مطالعه - سال	مشخص بودن ضوابط واجد شرایط بودن آزمودنی ها	تصادفی افراد به گروه های مختلف	اطلاع نداشتن افراد از گروه بندی هایشان	از نظر وزن بدن و معیارهای دیگر در گروه های مورد مطالعه	یک سوکور یا دوسوکور بودن مطالعات	خروج کمتر از ۱۵ درصد شرکت کنندگان از پژوهش	انجام تجزیه و تحلیل به صورت Intention to Treat (ITT)	تفاوت آماری بین گروهی برای متغیر اصلی پژوهش	وجود گزارش میانگین، انحراف معیار و معناداری (P value)	وجود گزارش
ساوشک و همکاران ۲۰۲۱ [۲۶]	۱	۱	۱	۰	۰	۱	۰	۱	۱	۶
مختارزاده و همکاران ۲۰۱۸ [۳۰]	۱	۱	۰	۱	۱	۱	۰	۱	۱	۷
مختارزاده و همکاران ۲۰۱۷ [۳۱]	۱	۱	۰	۱	۰	۱	۰	۱	۱	۶
هوشمندی و کوشکی ۲۰۱۷ [۳۲]	۱	۱	۰	۱	۰	۱	۰	۱	۱	۶
بریکن و همکاران ۲۰۱۶ [۲۷]	۱	۱	۰	۰	۰	۱	۰	۱	۱	۵
بیژه و همکاران ۲۰۱۴ [۲۸]	۱	۱	۰	۰	۰	۱	۰	۱	۱	۵
شولز و همکاران ۲۰۰۴ [۲۹]	۱	۱	۰	۰	۰	۱	۰	۱	۱	۵

نتایج فراتحلیل

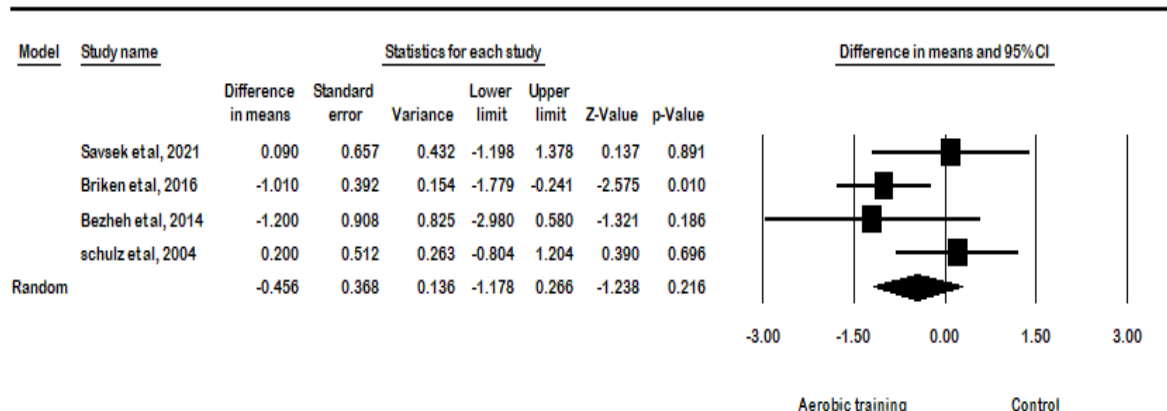
اثر تمرینات هوازی در اینترلوکین ۶ (IL-6)

تجزیه و تحلیل داده‌های چهار مطالعه (با چهار مداخله تمرین هوازی) نشان داد که تمرینات هوازی سبب کاهش غیرمعنادار IL-6 [$WMD = -0.178$ (۰/۲۶۶ تا -۰/۴۵۶)، $P = 0.216$] در مقایسه با گروه شاهد در بیماران مبتلا به MS شد (شکل ۲). با استفاده از آزمون I2 ناهمگونی بررسی شد و نتایج نشان داد که ناهمگونی غیرمعنادار وجود دارد ($I^2 = 39.463$ ، $P = 0.175$). نتیجه تست آزمون Egger نشان‌دهنده نبود سوگیری انتشار غیرمعنادار برای IL-6 ($P = 0.797$) بود.

اثر تمرینات هوازی بر اینترلوکین ۱۰ (IL-10)

تجزیه و تحلیل داده‌های چهار مطالعه (با پنج مداخله تمرین هوازی) نشان داد که تمرینات هوازی سبب افزایش غیرمعنادار IL-10 [$WMD = 0.447$ (۱/۲۴۶ تا ۰/۴۴۷)، $P = 0.272$] در مقایسه با گروه شاهد در بیماران مبتلا به MS شد (شکل ۳). با استفاده از آزمون I2 ناهمگونی بررسی شد و نتایج نشان داد که ناهمگونی معنادار وجود دارد ($I^2 = 87.842$ ، $P = 0.001$). نتیجه تست آزمون Egger نشان‌دهنده نبود سوگیری انتشار غیرمعنادار برای IL-10 ($P = 0.578$) بود.

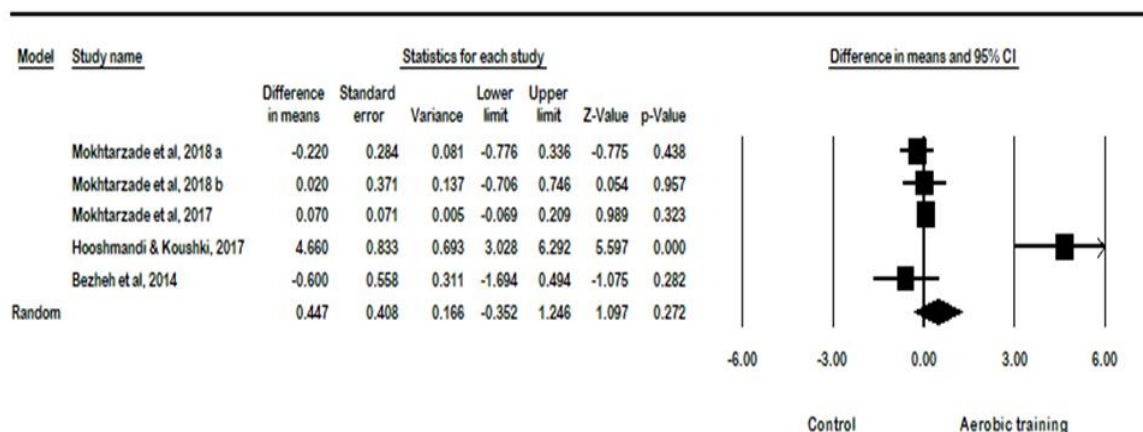
Meta Analysis



Meta Analysis

شکل ۲: نمودار فارست پلات، اثر تمرینات هوازی بر IL-6 در بیماران مبتلا به MS

Meta Analysis



Meta Analysis

شکل ۳: نمودار فارست پلات، اثر تمرینات هوازی در IL-10 در بیماران مبتلا به MS

IL-6 و IL-10 در بیماران مبتلا به MS بود. هفت مطالعه (با هشت مداخله تمرین هوازی) شامل ۲۹۵ آزمونی مبتلا به MS وارد فراتحلیل

بحث

هدف پژوهش فراتحلیل حاضر، اثر تمرینات هوازی در سایتوکاین‌های

شدند. نتایج این فراتحلیل نشان داد که تمرینات هوازی موجب کاهش غیرمعنادار IL-6 و افزایش غیرمعنادار IL-10 در مقایسه با گروه شاهد در بیماران مبتلای به MS شد.

ساوشک و همکاران (۲۰۲۱) گزارش دادند دوازده هفته تمرین هوازی موجب کاهش غیرمعنادار IL-6 در مقایسه با گروه شاهد در زنان مبتلای به MS شد [۲۶]. بریکن و همکاران (۲۰۱۶) بیان کردند نه هفته تمرین هوازی موجب کاهش غیرمعنادار IL-6 در مقایسه با گروه شاهد در افراد مبتلای به MS شد [۲۷]. شولز و همکاران (۲۰۰۴) دریافتند هشت هفته تمرین تناوبی موجب بهبود IL-6 در مقایسه با گروه شاهد در افراد مبتلای به MS شد [۲۹]. مختارزاده و همکاران (۲۰۱۸) گزارش دادند تمرین تناوبی موجب افزایش غیرمعنادار IL-10 در مقایسه با گروه شاهد در افراد مبتلای به MS شده است [۳۰].

همچنین در مطالعه دیگر، مختارزاده و همکاران (۲۰۱۷) بیان کردند که تمرین تناوبی موجب افزایش غیرمعنادار IL-10 در مقایسه با گروه شاهد در افراد مبتلای به MS شده است [۳۱]. اما در مطالعه هوشمندی و کوشکی (۲۰۱۷) نشان داده شد که تمرین هوازی موجب بهبود IL-10 در مقایسه با گروه شاهد در زنان مبتلای به MS می شود [۳۲]. بیژه و همکاران (۲۰۱۴) نتیجه گرفتند هشت هفته تمرین هوازی منتخب در آب موجب کاهش معنادار IL-6 و افزایش IL-10 در مقایسه با گروه شاهد در افراد مبتلای به MS شد [۲۸]. دلایل تفاوت در نتایج را می توان شدت تمرینات، متفاوت بودن تعداد جلسات تمرینی، دامنه سنی، شرایط روحی و روانی بیماران، شدت بیماری، اصول تغذیه ای مناسب، خستگی و کیفیت خواب بیماران بیان کرد.

از بین انواع ورزش ها، تمرینات هوازی کاربرد زیادی دارند؛ زیرا به طور وسیعی اکسیژن مصرف می کنند و سبب تغییرات متابولیکی مهمی می شوند؛ از جمله بهبود متابولیسم، کاهش سطح ایپ نفرین و نوراپی نفرین، کلسترول و تری گلیسرید و تقویت سیستم ایمنی، بهبود ترشح اندورفین و وضعیت خلقی و روانی [۴۶]. در طول این فعالیت ها فرایند ازدست رفته میلین تغییری نمی کند. هنگامی که سیستم عضلانی اسکلتی فعال نباشد، مدت اکسیداسیون کاهش می یابد و این خود عامل مهمی در بروز خستگی و کندی انجام فعالیت های زندگی روزمره است. با انجام ورزش، ظرفیت اکسیداسیون عضلات افزایش می یابد و در نتیجه، برای ایجاد انطباق تحریک می شود و باعث افزایش میزان اکسیژن دریافتی در بدن می شود [۴۶]. برخی بیماری ها سبب مهار اکسیژن در هریک از مراحل فوق می شود و ظرفیت عملکردی را کاهش می دهد، اما ورزش های هوازی می توانند در کارایی سیستم انرژی هوازی تطابق فیزیولوژیکی ایجاد کنند، توانایی عملکردی فرد را افزایش دهند و حتی در شرایط پیشرفت بیماری، ظرفیت عملکردی را بهبود بخشند [۴۶].

به نظر می رسد ترشح عوامل نوروتروفیکی به دنبال ورزش یکی از سازوکارهای احتمالی افزایش حفاظت اکسونی و سلامت مغزی بیماران باشد [۴۷]. IL-6 سایتوکاین مهمی است که از گلبول های سفید خون و بافت چربی ترشح می شود و در پاسخ های التهابی و ایمنی نقش دارد [۴۸]. مهم تر اینکه سیگنالینگ IL-6 واسطه اصلی برای خطر بیماری MS است [۴۹]. با توجه به نقش مهم IL-6 در تشکیل ضایعه در سیستم عصبی مرکزی، مشارکت در فعال سازی سلول های T و تشدید بیماری MS، کاهش این سایتوکاین با تمرین ورزشی ممکن است در

بهبود وضعیت بیماران مبتلای به MS، نقش بالینی مهمی ایفا کند [۵۰]. IL-6 هم اثر پیش التهابی و هم اثر ضد التهابی دارد و با افزایش درصد چربی بدن، میزان ترشح آن از بافت چربی افزایش می یابد [۵۱]. اثر فعالیت ورزشی و بدنی بر تولید IL-6 به شدت، مدت تمرین و حجم عضلانی بدن بستگی زیادی دارد [۵۲]. غلظت گلیکوژن درون سلولی عضلات، محرک مهمی برای تولید IL-6 است. به عبارت دیگر، IL-6 به عنوان سایتوکاین حساس به ذخایر گلیکوژن نیز عمل می کند [۵۳]. اینترلوکین تولید شده با عضله در حال انقباض اغلب در ورزش های شدید و کوتاه مدت زیاد می شود [۵۴، ۵۵]. این افزایش ناشی از آثار ورزش بر بافت چربی و افزایش لیپولیز (Lipolysis) و اکسیداسیون چربی [۵۶]، بر هموستاز (Homeostasis) گلیکوژن در کبد [۵۷] و تأثیر ضد التهابی آن است. از آنجا که غلظت IL-6 با ذخایر سوختی عضلات، به ویژه گلیکوژن در ارتباط است، فعالیت درازمدت می تواند موجب تخلیه این ذخایر و کاهش IL-6 شود [۵۳].

بیماری MS به صورت موازی به افزایش سایتوکین های پیش التهابی و کاهش سایتوکین های ضد التهابی منجر می شود [۵۸]. IL-10 بیشتر در پاسخ به افزایش سایتوکین های التهابی، در جهت سرکوب آن ها افزایش می یابد. یکی از دلایل افزایش IL-10 پس از تمرین، افزایش اکسیداسیون چربی و در نتیجه کاهش بافت چربی، از جمله چربی احشایی، است [۵۹]. نشان داده شده است که کاهش در توده چربی همراه با کاهش نفوذ ماکروفاژها به درون بافت چربی و تبدیل منوسیت های ماکروفاژی نوع M1 به فنوتیپ منوسیت های ماکروفاژی نوع M2، موجب می شود سایتوکین های ضد التهابی مانند IL-10 افزایش و سایتوکین های پیش التهابی کاهش یابند [۵۹]. تمرین باعث افزایش سوخت و ساز عضلانی و سبب افزایش IL-6 در عضله و خون می شود. افزایش IL-6 باعث افزایش IL-10 می شود [۶۰]. یکی دیگر از مکانیسم های احتمالی در افزایش IL-10 در پی فعالیت ورزشی منظم، تعادل بین سایتوکین های ترشح شده از سلول های Th1 و Th2 است که فعالیت ورزشی منظم می تواند باعث ایجاد تنظیم افزایش در تولید سایتوکین های ترشح شده از سلول های Th2 و تنظیم کاهش نسبی در سایتوکین های ترشح شده از سلول های Th1 شود که در نهایت، به افزایش سایتوکین های ضد التهابی، از جمله IL-10، منجر می شود [۶۱].

محدودیت های پژوهش

با وجود یافته های بالینی مهم مطالعه حاضر، چندین محدودیت وجود داشت که باید در نظر گرفته شوند. با اینکه مطالعه حاضر اولین فراتحلیل متمرکز تمرینات هوازی درباره سایتوکاین های IL-6 و IL-10 در بیماران مبتلای به MS است و یافته های بالینی مهمی را برای این بیماران فراهم کرده است، باید چندین محدودیت در این مطالعه را در نظر گرفت. اول اینکه به علت تعداد محدود مطالعات بالینی موجود، امکان انجام دادن زیرگروه های براساس جنسیت، سن و شاخص توده بدنی امکان پذیر نبود. دوم، برخی از مطالعاتی که وارد مطالعه حاضر شدند، به صورت کارآزمایی تصادفی کنترل شده نبودند. سوم تحلیل داده ها نشان دهنده سطح ناهمگونی بالا، همچنین سوگیری انتشار و تفسیر نتایج مطالعه حاضر بود که به وضوح، شدت بیماری آزمودنی ها بود.

استفاده کرد. به طور کلی، برای درک بهتر و کمی کردن نقش تمرین هوازی روی برخی از عوامل التهابی و ضدالتهابی در MS، ضمن رفع نقاط ضعف روش شناختی مطالعات گذشته، به تحقیقات با حجم نمونه بیشتر و مدت زمان طولانی تر نیاز است.

سپاسگزاری

از تمامی کسانی که ما را در اجرای این تحقیق یاری رساندند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می کنند که در این مقاله، هیچ گونه تعارض منافی وجود ندارد.

مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان در طراحی و اجرای مطالعه سهیم بوده اند.

حمایت مالی

این مطالعه از سازمان های تأمین مالی در بخش های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی، هیچ گونه کمک مالی ای دریافت نکرده است.

نتایج فراتحلیل حاضر تأییدی بر نیاز به بررسی های بیشتر برای درک و شناخت مؤلفه های مؤثر در پاسخ سایتوکاین های IL-6 و IL-10 به تمرینات هوازی در بیماران مبتلا به MS است. پیشنهاد می شود که در مطالعات مروری آینده، برای دستیابی به نتایج دقیق تر، محدودیت های کنترل ناپذیر در مطالعه در نظر گرفته شود؛ از قبیل تفکیک جنسیت، دامنه سنی، شرایط روحی و روانی بیماران، شدت بیماری، اصول تغذیه ای مناسب، خستگی و کیفیت خواب بیماران.

نتیجه گیری

بیماری MS یکی از بیماری های عصبی مزمن پیش رونده و با شیوع زیاد است. تعادل سایتوکاین ها با بیماری MS ارتباط دارد و دستخوش تغییرات می شود، به گونه ای که تعادل التهابی و ضدالتهابی بدن به سمت افزایش التهاب سوق می یابد. از سوی دیگر، تمرین هوازی می تواند به عنوان درمان مکمل و مؤثر برای تنظیم رفتار سیستم ایمنی بدن در بیماران MS به کار برده شود. اثر تمرین هوازی تنها با تغییرات اساسی در سطوح سرمی یا پلاسمای سایتوکاین های بیماران مشخص نمی شود، بلکه با وجود تغییر نکردن در سطوح سایتوکاین ها، وضعیت معلولیت و نتایج بالینی بیماران می تواند بهبود یابد.

نتایج مطالعه فراتحلیل حاضر نشان داد که تمرین هوازی به کاهش IL-6 و افزایش IL-10 در بیماران مبتلا به MS منجر شد. بنابراین، می توان از تمرینات هوازی در کنار مداخلات درمانی دیگر مانند مداخلات دارویی و تغذیه ای برای کنترل وضعیت التهابی بیماران مبتلا به MS

References

- Ghasemi Kahrizsangi G, Salehi H, Heydari L. The effect of a rhythmic motor program on perceptual-motor abilities of educable mentally retarded children. *J Sports Mot Dev Learn*. 2012;4(1):75-92. [DOI: 10.22059/jmlm.2012.25076]
- Hassanpour-Dehkordi A, Jivad N. Comparison of regular aerobic and yoga on the quality of life in patients with multiple sclerosis. *Med J Islam Repub Iran*. 2014;28:141. [PMID: 25694999]
- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10130):1622-36. [DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1] [PMID: 29576504]
- Kantarci O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol*. 2006;19(3):248-54. [DOI: 10.1097/01.wco.0000227033.47458.82] [PMID: 16702830]
- Döring A, Pfueller CE, Paul F, Dörr J. Exercise in multiple sclerosis -- an integral component of disease management. *Epm J*. 2011;3(1):2. [DOI: 10.1007/s13167-011-0136-4] [PMID: 22738091]
- McCabe MP. Mood and self-esteem of persons with multiple sclerosis following an exacerbation. *J Psychosom Res*. 2005;59(3):161-6. [DOI: 10.1016/j.jpsychores.2005.04.010] [PMID: 16198189]
- Inojosa H, Proschmann U, Akgün K, Ziemssen T. The need for a strategic therapeutic approach: multiple sclerosis in check. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13:20406223211063032. [DOI: 10.1177/20406223211063032] [PMID: 35070250]
- Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):27-40. [DOI: 10.1111/ene.13819] [PMID: 30300457]
- Karimi S, Andayeshgar B, Khatony A. Prevalence of anxiety, depression, and stress in patients with multiple sclerosis in Kermanshah, Iran: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):166. [DOI: 10.1186/s12888-020-02579-z] [PMID: 32295564]
- Podda J, Tacchino A, Pedullà L, Monti Bragadin M, Battaglia MA, Brichetto G, Ponzio M. Mind wandering in people with Multiple Sclerosis: A psychometric study. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;58:103521. [DOI: 10.1016/j.msard.2022.103521] [PMID: 35085980]
- Imitola J, Chitnis T, Khoury SJ. Cytokines in multiple sclerosis: from bench to bedside. *Pharmacol Ther*. 2005;106(2):163-77. [DOI: 10.1016/j.pharmthera.2004.11.007] [PMID: 15866318]
- Podajil JR, Miller SD. Immunopathological mechanisms in multiple sclerosis. *Drug discovery today: disease mechanisms*. 2006;3(2):177-84. [DOI: 10.1016/j.ddmec.2006.05.009]
- Golzari Z, Shabkhiz F, Soudi S, Kordi MR, Hashemi SM. Combined exercise training reduces IFN- γ and IL-17 levels in the plasma and the supernatant of peripheral blood mononuclear cells in women with multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol*. 2010;10(11):1415-9. [DOI: 10.1016/j.intimp.2010.08.008] [PMID: 20797460]
- Tawfik TZ, Gad AH, Mehaney DA, El Nahrery E, Shehata HS, Hashem H, et al. Interleukins 17 and 10 in a sample of Egyptian relapsing remitting multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*. 2016;369:36-8. [DOI: 10.1016/j.jns.2016.07.034] [PMID: 27653861]
- Hamzeh Shalamzari M, Molanouri Shamsi M, Aboulhasani M, Mokhtarzade M, Rezvani M. The effect of long-term home-based exercise training on interleukin-6 and interleukin-17 cytokines and disease status in people with multiple sclerosis. *Danesh Med*. 2023;31(3):81-94. [DOI: 10.22070/daneshmed.2023.17075.1296]
- Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BM, Kwakkel G. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2005(1):Cd003980. [DOI: 10.1002/14651858.CD003980.pub2] [PMID: 15674920]

17. Florindo M. Inflammatory cytokines and physical activity in multiple sclerosis. *ISRN Neurol.* 2014;2014:151572. [DOI: [10.1155/2014/151572](#)] [PMID: [24592334](#)]
18. Docherty S, Harley R, McAuley JJ, Crowe LAN, Pedret C, Kirwan PD, et al. The effect of exercise on cytokines: implications for musculoskeletal health: a narrative review. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2022;14(1):5. [DOI: [10.1186/s13102-022-00397-2](#)] [PMID: [34991697](#)]
19. Babbitt DM, Diaz KM, Fearheller DL, Sturgeon KM, Perkins AM, Veerabhadrapa P, et al. Endothelial activation microparticles and inflammation status improve with exercise training in African Americans. *Int J Hypertens.* 2013;2013:538017. [DOI: [10.1155/2013/538017](#)] [PMID: [23691280](#)]
20. Xie L, Fu Q, Ortega TM, Zhou L, Rasmussen D, O'Keefe J, et al. Overexpression of IL-10 in C2D macrophages promotes a macrophage phenotypic switch in adipose tissue environments. *PLoS One.* 2014;9(1):e86541. [DOI: [10.1371/journal.pone.0086541](#)] [PMID: [24466141](#)]
21. Schoenfeld BJ. Science and development of muscle hypertrophy (2nd edition). Human Kinetics. 2020. [Link]
22. Akbari H, Abedi A, Ghofrani M, Seyedahmadi M. Effect of regular physical activity on BDNF and IL-17 factors in patients with multiple sclerosis: a meta-analysis study. *J Prevent Med.* 2023;10(1):20-35. [DOI: [10.32598/JPM.10.1.623.1](#)]
23. Rahim Pour R, Mehrabani J. The effect of treadmill aerobic training on adipolin, glucose and insulin in type 2 diabetic male rats. *J Appl Health Stud Sport Physiol.* 2018;5(1):93-105. [DOI: [10.22049/jassp.2019.26571.1238](#)]
24. Sadeh S, Golestany A. Effects of 10 weeks of aerobic training in water on chemerin and insulin resistance in women with multiple sclerosis. *Int Med Today.* 2017;23(3):226-34. [Link]
25. Proschinger S, Kuhwand P, Rademacher A, Walzik D, Warnke C, Zimmer P, et al. Fitness, physical activity, and exercise in multiple sclerosis: a systematic review on current evidence for interactions with disease activity and progression. *J Neurol.* 2022;269(6):2922-40. [DOI: [10.1007/s00415-021-10935-6](#)] [PMID: [35084560](#)]
26. 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. [DOI: [10.2340/16501977-2814](#)] [PMID: [33739437](#)]
27. 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. [DOI: [10.1016/j.jneuroim.2016.08.007](#)] [PMID: [27725121](#)]
28. Bezheh N, Soltani M, Khaleghzade H. Effects of aerobic training in water on IL-6 and IL-10 in patients with Multiple Sclerosis. *Evidence-Based Care.* 2014;4(2):63-72. [DOI: [10.22038/ebcj.2014.2912](#)]
29. Schulz KH, Gold SM, Witte J, Bartsch K, Lang UE, Hellweg R, et al. Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2004;225(1-2):11-8. [DOI: [10.1016/j.jns.2004.06.009](#)] [PMID: [15465080](#)]
30. 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. [DOI: [10.1016/j.nepep.2018.05.010](#)] [PMID: [29880392](#)]
31. Mokhtarzade M, Ranjbar R, Majdinasab N, Patel D, Molanouri Shamsi M. Effect of aerobic interval training on serum IL-10, TNF α , and adipokines levels in women with multiple sclerosis: possible relations with fatigue and quality of life. *Endocrine.* 2017;57(2):262-71. [DOI: [10.1007/s12020-017-1337-y](#)] [PMID: [28616851](#)]
32. Hooshmandi Z, Koushki-Jahromi M. Effect of aerobic exercise on anti-inflammatory cytokine (interleukin-10), free radical (nitric oxide), fatigue, and quality of life in multiple sclerosis patients. *Int J Appl Exerc Physiol.* 2017;13(25):51-62. [DOI: [10.22080/iaep.2017.1587](#)]
33. 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. [DOI: [10.1136/bmj.n71](#)] [PMID: [33782057](#)]
34. Zafarmand O, Molaei K, Mogharnasi M. Effect of aerobic exercise on glycosylated hemoglobin and resistin in overweight and obese people with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J North Khorasan Univ Med Sci.* 2025;16(4):8-29. [Link]
35. Zafarmand O, Molaei K, Taheri A, Mogharnasi M, Salehi M. The effect of high-intensity interval training on serum levels of liver enzymes and body composition in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Sabzevar Uni Med Sci.* 2025;31(6):889-903. [DOI: [10.30468/jsums.2025.7799.3068](#)]
36. 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. [DOI: [10.48305/jims.v41.i725.0524](#)]
37. Kazeminasab F, Hassanpour N, Zafarmand O. The effect of exercise training on serum apelin levels and insulin resistance in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Sabzevar Uni Med Sci.* 2024;31(5):759-72. [DOI: [10.30468/jsums.2024.7801.3070](#)]
38. Zafarmand O, Attarzadeh Hosseini SR. The effect of aerobic training on leptin and acylated ghrelin in overweight and obese people: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Health Stud Sport Physiol.* 2025;12(2):28-49. [DOI: [10.22049/jahssp.2024.29841.1667](#)]
39. Halafi M, Malandish A, Rosenkranz SK, Ravasi AA. Effect of resistance training with and without caloric restriction on visceral fat: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2021;22(9):e13275. [DOI: [10.1111/obr.13275](#)] [PMID: [33998135](#)]
40. Khalafi M, Alamdari KA, Symonds ME, Nobari H, Carlos-Vivas J. Impact of acute exercise on immediate and following early post-exercise FGF-21 concentration in adults: systematic review and meta-analysis. *Hormones (Athens).* 2021;20(1):23-33. [DOI: [10.1007/s42000-020-00245-3](#)] [PMID: [33151509](#)]
41. Kazeminasab F, Baharlooei M, Khalafi M. The Impact of Exercise on Serum Levels of Leptin and Adiponectin in Obese Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Endocrinol Metab.* 2022;23(6):409-25. [Link]
42. Khalafi M, Sakhaei MH, Kazeminasab F, Symonds ME, Rosenkranz SK. The impact of high-intensity interval training on vascular function in adults: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1046560. [DOI: [10.3389/fcvm.2022.1046560](#)] [PMID: [36465439](#)]
43. Wen H, Wang L. Reducing effect of aerobic exercise on blood pressure of essential hypertensive patients: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(11). [DOI: [10.1097/MD.00000000000006150](#)] [PMID: [28296729](#)]
44. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj.* 1997;315(7109):629-34. [DOI: [10.1136/bmj.315.7109.629](#)] [PMID: [9310563](#)]
45. Zafarmand O, Mogharnasi M, Moghadasi M. The effect of exercise training on serum levels of adipokines related to energy homeostasis (adropin, asprosin) and insulin resistance in patients with type 2 diabetes or obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Health Stud Sport Physiol.* 2024;11(2):23-43. [DOI: [10.22049/jahssp.2024.29339.1620](#)]
46. Motl RW, Snook EM, Schapiro RT. Symptoms and physical

- activity behavior in individuals with multiple sclerosis. *Res Nurs Health*. 2008;31(5):466-75. [DOI: [10.1002/nur.20274](https://doi.org/10.1002/nur.20274)] [PMID: [18286635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18286635/)]
47. White LJ, Castellano V. Exercise and brain health-implications for multiple sclerosis: part 1--neuronal growth factors. *Sports Med*. 2008;38(2):91-100. [DOI: [10.2165/00007256-200838020-00001](https://doi.org/10.2165/00007256-200838020-00001)] [PMID: [18201113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18201113/)]
 48. Blüher M. Adipose tissue inflammation: a cause or consequence of obesity-related insulin resistance? *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(18):1603-14. [DOI: [10.1042/CS20160005](https://doi.org/10.1042/CS20160005)] [PMID: [27503945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27503945/)]
 49. Vandebergh M, Becelaere S, Dubois B, Goris A. Body mass index, interleukin-6 signaling and multiple sclerosis: a mendelian randomization study. *Front Immunol*. 2022;13:834644. [DOI: [10.3389/fimmu.2022.834644](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.834644)] [PMID: [35386698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35386698/)]
 50. 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. [DOI: [10.1152/japplphysiol.00954.2007](https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00954.2007)] [PMID: [18388249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18388249/)]
 51. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3338-42. [DOI: [10.1210/jcem.85.9.6839](https://doi.org/10.1210/jcem.85.9.6839)] [PMID: [10999830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10999830/)]
 52. Hashemian M, Vakili AR, Akaberi A. Effect of glucose-insulin-potassium on plasma concentrations of C-reactive protein in acute myocardial infarction. *J Babol Univ Med Sci*. 2011;13(6):45-51. [Link]
 53. Nieman DC, Zwetsloot KA, Meaney MP, Lomiwes DD, Hurst SM, Hurst RD. Post-exercise skeletal muscle glycogen related to plasma cytokines and muscle IL-6 protein content, but not muscle cytokine mRNA expression. *Front Nutr*. 2015;2:27. [DOI: [10.3389/fnut.2015.00027](https://doi.org/10.3389/fnut.2015.00027)] [PMID: [26442273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26442273/)]
 54. Abedi B. The effects of 12-wk combined aerobic/resistance training on C-reactive protein (CRP) serum and interleukin-6 (IL-6) plasma in sedentary men. *Yafte*. 2012;14(4):95-106. [Link]
 55. Martins RA, Verissimo MT, Coelho e Silva MJ, Cumming SP, Teixeira AM. Effects of aerobic and strength-based training on metabolic health indicators in older adults. *Lipids Health Dis*. 2010;9:76. [DOI: [10.1186/1476-511X-9-76](https://doi.org/10.1186/1476-511X-9-76)] [PMID: [20663148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20663148/)]
 56. Namazi A, Aghaalienejad H, Peeri M, Rahbarizadeh F. The effects of short-term circuit resistance training on serum homocysteine and CRP concentrations in active and inactive females. *IJEM*. 2010;12(2):169-76. [Link]
 57. Donges CE, Duffield R, Drinkwater EJ. Effects of resistance or aerobic exercise training on interleukin-6, C-reactive protein, and body composition. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(2):304-13. [DOI: [10.1249/MSS.0b013e3181b117ca](https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181b117ca)] [PMID: [20083961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20083961/)]
 58. Navikas V, Link H. Review: cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurosci Res*. 1996;45(4):322-33. DOI: [10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19960815\)45:4<322::AID-JNRI>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19960815)45:4<322::AID-JNRI>3.0.CO;2-B) [PMID: [8872892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8872892/)]
 59. Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans*. 2005;33(Pt 5):1078-81. [DOI: [10.1042/BST0331078](https://doi.org/10.1042/BST0331078)] [PMID: [16246049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16246049/)]
 60. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(2):693-9. [DOI: [10.1152/japplphysiol.00008.2007](https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00008.2007)] [PMID: [17303714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17303714/)]
 61. Vahdat H, Mombini H, Eslami Farsani M, Ab Abzadeh S, Barzegar H. Effect of high-intensity interval training (HIIT) on the levels of irisin and interleukin-10 in overweight men. *Qom Univ Med Sci J*. 2018;12(2):35-44. [DOI: [10.29252/qums.12.2.35](https://doi.org/10.29252/qums.12.2.35)]