

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، Web of Science، Scopus، Sid، Magiran، 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 ($P=0.216$)، 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

بالبینی 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]. این

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، به دلیل 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، آدیوکاین‌ها 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 مبتلابه 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 مبتلابه 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 مبتلابه MS شد [۲۶]. همچنین، بریکن و همکاران (۲۰۱۶) بیان کردند که هفت هفته تمرین هوازی موجب کاهش غیرمعنادار IL-6 در مقایسه با گروه شاهد در افراد مبتلابه 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 مبتلابه MS شد [۲۸]. شولز و همکاران (۲۰۰۴) دریافتند هشت هفته تمرین تناوبی موجب بهبود IL-6 در مقایسه با گروه شاهد در افراد مبتلابه 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 مبتلابه 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 مبتلابه 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 مبتلابه 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 مداخلات کاربن 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 اطلاعاتی به مطالعات انسانی، مقالات پژوهشی (اصیل) و همچنین زبان‌های فارسی و انگلیسی محدود بود. کلید واژه‌های به‌کارگرفته‌شده و نحوه جست‌وجو

بیماری، که عمدتاً به‌صورت علائم حسی و حرکتی ظهور می‌کند [۸]، به‌طور 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 فعل‌وانفعالات 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، به‌طور 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 به‌طور عمده با سایتوکین‌های پیش‌التهابی، کموکاین‌ها (Chemokines) و دیگر میانجی‌ها ایجاد می‌شود [۱۳]. میزان سایتوکین‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های اصلی دستگاه ایمنی و با فعالیت بیماری MS ارتباط دارد، به‌گونه‌ای 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) به‌عنوان نوعی سایتوکاین 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 به‌طور معنادار در این بیماران کمتر است [۱۷]. IL-10 به‌طور 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، به‌ویژه 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

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 آزمودنی‌ها؛ ۲. تخصیص تصادفی افراد به گروه‌های مختلف؛ ۳. اطلاع‌نداشتن افراد از گروه‌بندی‌هایشان؛ ۴. یکسان بودن آزمودنی‌ها از نظر وزن بدن و معیارهای دیگر در گروه‌های مورد مطالعه؛ ۵. یک سوکور یا دوسوکور بودن مطالعات؛ ۶. خروج کمتر از ۱۵ درصد شرکت‌کنندگان 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 سؤالات 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 کرده‌اند.

فرا تحلیل تحقیق حاضر برای بررسی تعیین تأثیر تمرینات هوازی در سائیتوکاین‌های 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 داده‌ها 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 آزمودنی‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار CMA (Comprehensive Meta-Analysis) نسخه دو تحلیل شدند [۴۴، ۴۵].

یافته‌ها

جست‌وجو در پایگاه‌های اطلاعات، تعداد ۲۱۸ مقاله از پاب‌مد، ۳۱۰ مقاله از اسکاپوس، ۳۷۸ مقاله از وب او ساینس و ۱۰ مقاله از پایگاه‌های داده فارسی به دست آمد که در مجموع، ۹۱۶ مطالعه جست‌وجو شد و پس از حذف مقالات تکراری، ۴۹۱ مقاله برای بررسی‌های 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 فرا تحلیل، ۱۵ مقاله حذف و در نهایت، ۷ مطالعه وارد فرا تحلیل حاضر شدند (شکل ۱).

ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌های تحقیق حاضر در حالت پایه در جدول

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”.

جست‌وجو برای مقالات فارسی در پایگاه‌های اطلاعاتی SID، Magiran و Noor Mags انجام شد. علاوه بر این، جست‌وجوی دستی در فهرست منابع همه مطالعات بازایی شده و Google Scholar برای اطمینان از گم‌نشدن مطالعات واجد شرایط صورت گرفت. پس از حذف مقالات تکراری، عناوین و چکیده‌ها غربالگری شدند و متن کامل مقالات بالقوه واجد شرایط برای تعیین ورود به فرا تحلیل حاضر بررسی شدند. هر سه محقق همه مقالات شناسایی شده را به طور مستقل ارزیابی کردند.

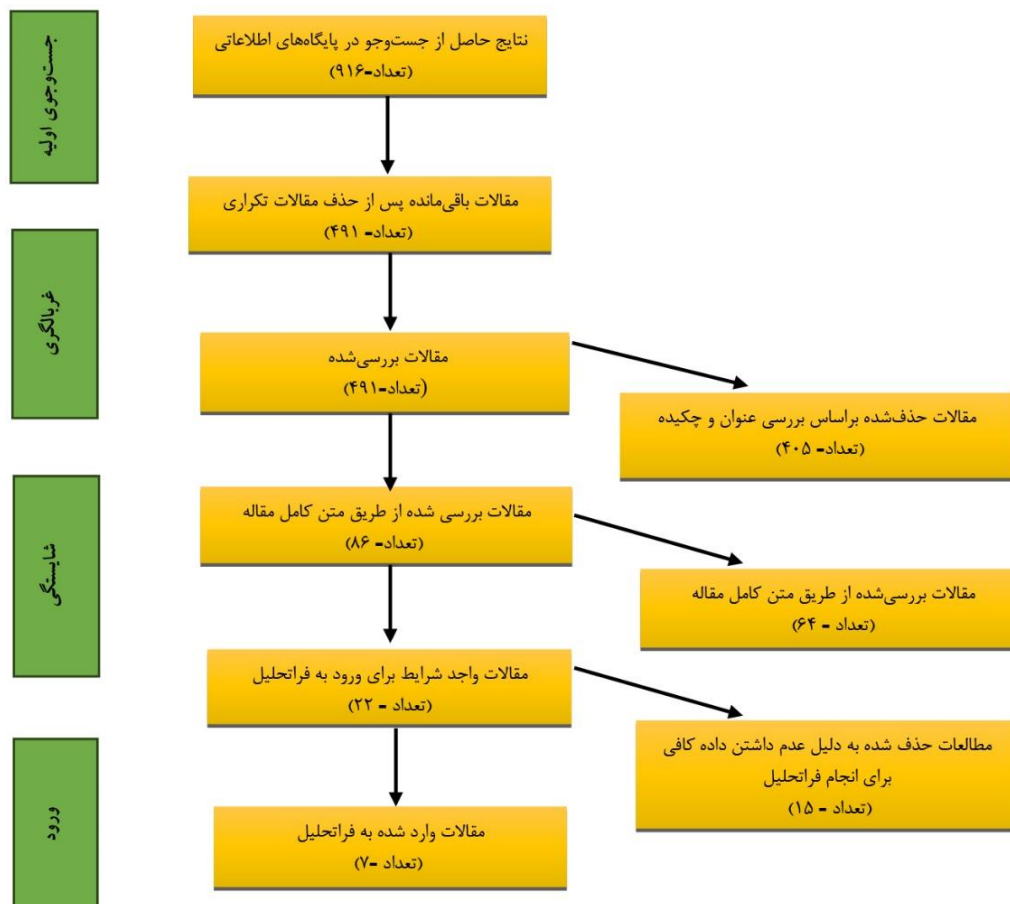
معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: ۱. مقالات چاپ شده در مجلات فارسی یا انگلیسی‌زبان؛ ۲. پژوهش انسانی با آزمودنی‌های مبتلابه مولتیپل اسکلروزیس؛ ۳. بررسی اثر مداخله تمرین هوازی در برابر گروه شاهد (بدون تمرین ورزشی)، با طول مداخله بیشتر از دو هفته؛ ۴. اندازه‌گیری مقادیر مارکرهای التهابی اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۱۰ در گردش خون (سرم یا پلاسما). درباره نوع مطالعات، مطالعات تصادفی دارای گروه شاهد با گروه‌های 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 غیرانسانی؛ ۲. مقالات غیراصیل؛ ۳. مقالات مروری و فرا تحلیل؛ 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.

داده‌های مربوط به گزارش فرا تحلیل حاضر استخراج شدند: ۱. ویژگی‌های تحقیق شامل نام محققان و سال، نوع مطالعه، تصادفی بودن گروه‌بندی‌ها و حجم نمونه؛ ۲. ویژگی‌های آزمودنی شامل تعداد آزمودنی و جنسیت، سن و شاخص توده بدنی؛ ۳. ویژگی‌های مداخله تمرینی شامل نوع تمرین، طول تمرین، شدت تمرین، تعداد جلسات و مدت هر جلسه تمرین؛ ۴. مقادیر مارکرهای التهابی اندازه‌گیری شده اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۱۰ بود که به منظور محاسبه اندازه اثر، داده‌های مربوط به مارکرهای التهابی شامل میانگین و انحراف استاندارد برای هر دو گروه مداخله و شاهد در دو مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون یا میانگین تعییرات (پیش‌آزمون و پس‌آزمون) و انحراف استاندارد مربوط به آن استخراج شد. علاوه بر این، در صورت نیاز، داده‌های مدنظر از سایر داده‌ها مانند انحراف معیار، میان و انحراف چارکی برآورد شدند [۳۶]. همچنین، استخراج داده‌ها از نمودار مقالات با استفاده از نرم‌افزار Get data صورت گرفت [۳۷، ۳۸]. هر سه نویسنده داده‌ها 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 شرکت‌کنندگان و مداخله‌گر برای مداخلات تمرین هوازی قابل اجرا نبود، از ارزیابی کنار گذاشته شدند. بنابراین،

میانگین سنی $5/22 \pm 34/74$ سال و شاخص توده بدنی $4/1 \pm$ $28/41$ کیلوگرم بر مترمربع بودند. در مطالعات واردشده، گروه شاهد هیچ‌گونه تمرین هوازی انجام ندادند. حداقل تعداد شرکت‌کنندگان 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: فلوجارت انتخاب مطالعات

جدول ۱: ویژگی آزمودنی‌ها و پروتکل ورزشی

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

افزایش IL-10	تمرین دوچرخه ثابت با شدت ۶۰ تا ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه به مدت بیست تا چهل دقیقه	۸ هفته ۳ جلسه در هفته	IL-10	مداخله: ۴/۴۰ شاهد: $25/40 \pm$ ۲۴/۲۰	مداخله (۱۵): ۷/۴۰ شاهد (۱۵): $29/60 \pm$ ۳۰/۸۰	۳۰ زن	هوشمندی و کوشکی ۲۰۱۷ [۲۲]
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 $49/90 \pm$ شاهد (۱۰): $7/60 \pm$ 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 $26/50 \pm$ شاهد (۱۵): $3/20 \pm$ 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 $39/00 \pm$ شاهد (۲۹): $11/00 \pm$ 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 [۳۰-۳۲، ۲۷] بود که در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۲: بررسی کیفیت مطالعات

مطالعه - سال	مشخص بودن ضوابط واجد شرایط بودن آزمودنی‌ها	تخصیص تصادفی افراد به گروه‌های مختلف	اطلاع‌نداشتن افراد از گروه بندی‌هایشان	یکسان بودن آزمودنی‌ها از نظر وزن بدن و معیارهای دیگر در گروه‌های مورد مطالعه	یک‌سوکور یا دوسوکور بودن مطالعات	خروج کمتر از ۱۵ درصد شرکت‌کنندگان 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 [۲۲]	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

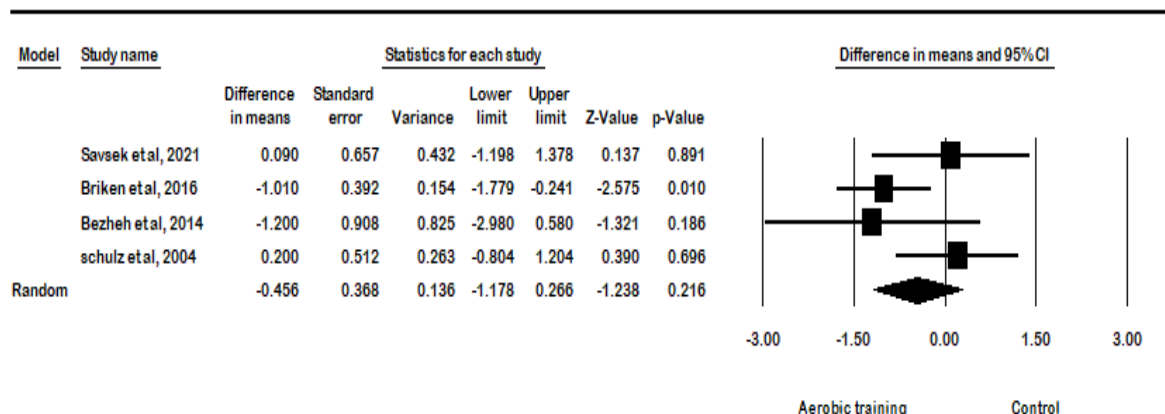
اثر تمرینات هوازی در اینترلوکین ۶ (IL-6)

تجزیه و تحلیل داده‌های چهار مطالعه (با چهار مداخله تمرین هوازی) نشان داد که تمرینات هوازی سبب کاهش غیرمعنادار IL-6 [WMD = -۰/۴۵۶ (۰/۲۶۶ تا -۱/۱۷۸)، P = ۰/۲۱۶] 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 (I2 = ۳۹/۴۶۳، P = ۰/۱۷۵). نتیجه تست آزمون Egger نشان دهنده نبود سوگیری انتشار غیرمعنادار برای IL-6 (P = ۰/۷۹۷) 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 = ۰/۴۴۷ (۱/۲۴۶ تا -۰/۳۵۲)، P = ۰/۲۷۲] 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 (I2 = ۸۷/۸۴۲، P = ۰/۰۰۱). نتیجه تست آزمون Egger نشان دهنده نبود سوگیری انتشار غیرمعنادار برای IL-10 (P = ۰/۵۷۸) بود.

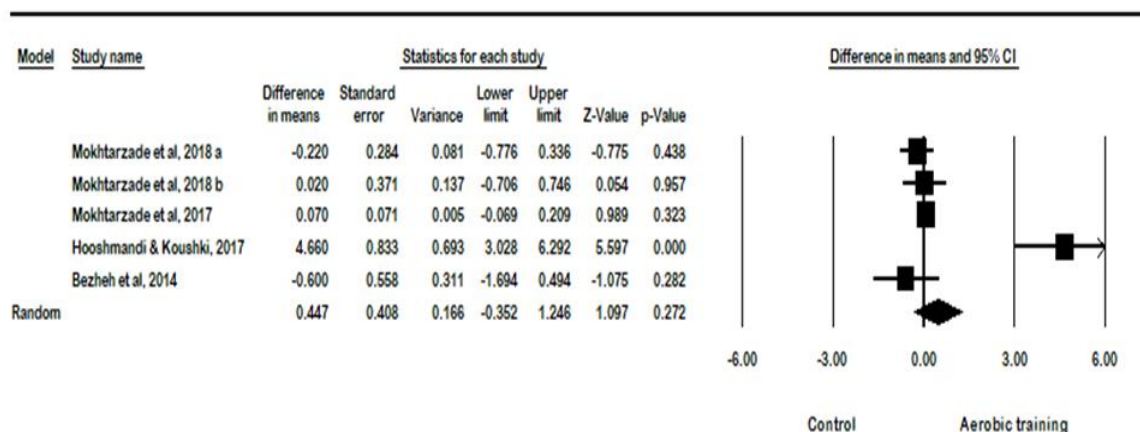
Meta Analysis



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

بهبود وضعیت بیماران مبتلا به MS، نقش بالینی مهمی ایفا کند [۵۰]. IL-6 هم اثر پیش‌التهابی و هم اثر ضدالتهابی دارد و با افزایش درصد چربی بدن، میزان ترشح آن از بافت چربی افزایش می‌یابد [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 سایتوکین حساس به ذخایر گلیکوژن نیز عمل می‌کند [۵۳]. اینترلوکین تولیدشده با عضله در حال انقباض اغلب در ورزش‌های شدید و کوتاه‌مدت زیاد می‌شود [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 ضدالتهابی آن است. از آنجا که غلظت IL-6 با ذخایر سوختی عضلات، به‌ویژه گلیکوژن در ارتباط است، فعالیت درازمدت می‌تواند موجب تخلیه این ذخایر و کاهش IL-6 شود [۵۳].

بیماری MS به‌صورت موازی به افزایش سایتوکین‌های پیش‌التهابی و کاهش سایتوکین‌های ضدالتهابی منجر می‌شود [۵۸]. IL-10 بیشتر در پاسخ به افزایش سایتوکین‌های التهابی، در جهت سرکوب آن‌ها افزایش می‌یابد. 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 منوسیت‌های ماکروفاژی نوع M1 به فنوتیپ منوسیت‌های ماکروفاژی نوع M2، موجب می‌شود سایتوکین‌های ضدالتهابی مانند IL-10 افزایش و سایتوکین‌های پیش‌التهابی کاهش یابند [۵۹].

تمرین باعث افزایش سوخت‌وساز عضلانی و سبب افزایش IL-6 در عضله و خون می‌شود. افزایش IL-6 باعث افزایش IL-10 می‌شود [۶۰]. یکی دیگر از مکانیسم‌های احتمالی در افزایش IL-10 در پی فعالیت ورزشی منظم، تعادل بین سایتوکین‌های ترشح‌شده از سلول‌های Th1 و Th2 است که فعالیت ورزشی منظم می‌تواند باعث ایجاد تنظیم افزایش در تولید سایتوکین‌های ترشح‌شده از سلول‌های Th2 و تنظیم کاهش نسبی در سایتوکین‌های ترشح‌شده از سلول‌های Th1 شود که در نهایت، به افزایش سایتوکین‌های ضدالتهابی، از جمله IL-10، منجر می‌شود [۶۱].

محدودیت‌هایی پژوهش

با وجود یافته‌های بالینی مهم مطالعه حاضر، چندین محدودیت وجود داشت که باید در نظر گرفته شوند. با اینکه مطالعه حاضر اولین فراتحلیل متمرکز تمرینات هوازی درباره سایتوکین‌های IL-6 و IL-10 در بیماران مبتلا به MS است و یافته‌های 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 زیرگروه‌های براساس جنسیت، سن و شاخص توده بدنی امکان‌پذیر نبود. دوم، برخی از مطالعاتی که وارد مطالعه حاضر شدند، به‌صورت کارآزمایی تصادفی کنترل‌شده نبودند. سوم تحلیل داده‌ها نشان‌دهنده سطح ناهمگونی بالا، همچنین سوگیری انتشار و تفسیر نتایج مطالعه حاضر بود که به‌وضوح، شدت بیماری آزمودنی‌ها بود.

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

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

همچنین در مطالعه دیگر، مختارزاده و همکاران (۲۰۱۷) بیان کردند که تمرین تناوبی موجب افزایش غیرمعدنار IL-10 در مقایسه با گروه شاهد در افراد مبتلا 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 مبتلا به MS می‌شود [۳۲]. بیژه و همکاران (۲۰۱۴) نتیجه گرفتند هشت هفته تمرین هوازی منتخب در آب موجب کاهش معدنار IL-6 و افزایش IL-10 در مقایسه با گروه شاهد در افراد مبتلا به MS شد [۲۸]. دلایل تفاوت در نتایج را می‌توان شدت تمرینات، متفاوت بودن تعداد جلسات تمرینی، دامنه سنی، شرایط روحی و روانی بیماران، شدت بیماری، اصول تغذیه‌ای مناسب، خستگی و کیفیت خواب بیماران بیان کرد.

از بین انواع ورزش‌ها، تمرینات هوازی کاربرد زیادی دارند؛ زیرا به‌طور وسیعی اکسیژن مصرف می‌کنند و سبب تغییرات متابولیکی مهمی می‌شوند؛ از جمله بهبود متابولیسم، کاهش سطح اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین، کلاسترول و تری‌گلیسرید و تقویت سیستم ایمنی، بهبود ترشح اندورفین و وضعیت خلقی و روانی [۴۶]. در طول این فعالیت‌ها فرایند ازدست‌رفته میلین تغییری نمی‌کند. هنگامی که سیستم عضلانی اسکلتی فعال نباشد، مدت اکسیداسیون کاهش می‌یابد و این خود عامل مهمی در بروز خستگی و کندی انجام فعالیت‌های زندگی روزمره است. با انجام ورزش، ظرفیت اکسیداسیون عضلات افزایش می‌یابد و در نتیجه، برای ایجاد انطباق تحریک می‌شود و باعث افزایش میزان اکسیژن دریافتی در بدن می‌شود [۴۶]. برخی بیماری‌ها سبب مهار اکسیژن در هریک از مراحل فوق می‌شود و ظرفیت عملکردی را کاهش می‌دهد، اما ورزش‌های هوازی می‌توانند 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 می‌رسد ترشح عوامل نوروتروفیکی به‌دنبال ورزش یکی از سازوکارهای احتمالی افزایش حفاظت اکسونی و سلامت مغزی بیماران باشد [۴۷]. IL-6 سایتوکین مهمی است که از گلبول‌های سفید خون و بافت چربی ترشح می‌شود و در پاسخ‌های التهابی و ایمنی نقش دارد [۴۸]. مهم‌تر 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 فعال‌سازی سلول‌های T و تشدید بیماری MS، کاهش این سایتوکین با تمرین ورزشی ممکن است در

استفاده کرد. به‌طور کلی، برای درک بهتر و کمی‌کردن نقش تمرین هوازی روی برخی از عوامل التهابی و ضدالتهابی در MS، ضمن رفع نقاط ضعف روش‌شناختی مطالعات گذشته، به تحقیقات با حجم نمونه بیشتر و مدت‌زمان طولانی‌تر 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 می‌کنند که در این مقاله، هیچ‌گونه تعارض منافعی وجود ندارد.

مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان در طراحی و اجرای مطالعه سهیم بوده‌اند.

حمایت مالی

این مطالعه از سازمان‌های تأمین مالی در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی، هیچ‌گونه کمک مالی‌ای دریافت نکرده است.

نتایج فراتحلیل حاضر تأییدی بر نیاز به بررسی‌های بیشتر برای درک و شناخت مؤلفه‌های مؤثر در پاسخ سایتوکاین‌های IL-6 و IL-10 به تمرینات هوازی در بیماران مبتلا به MS است. پیشنهاد می‌شود که در مطالعات مروری آینده، برای دستیابی به نتایج دقیق‌تر، محدودیت‌های کنترل‌ناپذیر در مطالعه در نظر گرفته شود؛ از قبیل تفکیک جنسیت، دامنه سنی، شرایط روحی و روانی بیماران، شدت بیماری، اصول تغذیه‌ای مناسب، خستگی و کیفیت خواب بیماران.

نتیجه‌گیری

بیماری MS یکی از بیماری‌های عصبی مزمن پیش‌رونده و با شیوع زیاد است. تعادل سایتوکاین‌ها با بیماری MS ارتباط دارد و دستخوش تغییرات می‌شود، به‌گونه‌ای که تعادل التهابی و ضدالتهابی بدن به سمت افزایش التهاب سوق می‌یابد. از سوی دیگر، تمرین هوازی می‌تواند به‌عنوان 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 سایتوکاین‌های بیماران مشخص نمی‌شود، بلکه با وجود تغییر نکردن در سطوح سایتوکاین‌ها، وضعیت معلولیت و نتایج بالینی بیماران می‌تواند 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، می‌توان از تمرینات هوازی در کنار مداخلات درمانی دیگر مانند مداخلات دارویی و تغذیه‌ای 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.2012.2.5076]
- 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 CF, 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, Bricchetto 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, Shabkhez 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. Sadegh 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/jaep.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, Baharlooie 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.0000000000006150](#)] [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/jappphysiol.00954.2007](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.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/jappphysiol.00008.2007](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.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)]