

تأثیر فعالیت بدنی منظم بر برخی سایتوکین‌ها در افراد مبتلا به مولتیپل

اسکلروزیس: مروری نظام‌مند

مطهره مختارزاده^۱، نسترن مجددی‌نسب^۲، روح‌اله رنجبر^۳، رؤف نگارش^۴

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه شهید چمران، اهواز

۲. دانشیار نورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور، اهواز

۳. استادیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه شهید چمران، اهواز

۴. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران*

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۰/۰۱

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۵/۰۹

چکیده

هدف این مقاله مروری، بررسی نظام‌مند تأثیر فعالیت بدنی منظم بر سایتوکین‌ها در افراد مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس است. این مطالعه مروری نظام‌مند، براساس واژه‌های سیستم MeSH در پایگاه‌های اطلاعاتی پاب مد، گوگل اسکولار، ساینس دایرکت و اشپرنگر به زبان انگلیسی و پایگاه‌های اطلاعاتی مگ ایران و جهاد دانشگاهی به زبان فارسی انجام شد. معیارهای انتخاب مقاله شامل فارسی یا انگلیسی بودن زبان مقاله، بازه زمانی ۱۵ سال اخیر، صرفاً مبتلایان به مولتیپل اسکلروزیس، بررسی اثر فعالیت بدنی منظم در مبتلایان به مولتیپل اسکلروزیس به همراه ارزیابی فاکتورهای پیش‌التهابی و ضدالتهابی بود. روش کار مطالعات به وسیله مقیاس PEDro ارزیابی شد. از بین ۱۳۲۰ مطالعه مورد بررسی، ۱۸ مطالعه شرایط مورد نظر را داشتند. میانگین شاخص PEDro مطالعات مرور شده $1/12 \pm 6/72$ بود. مطالعات از تمرین‌های استقامتی (سه مطالعه)، مقاومتی (پنج مطالعه)، ترکیبی (شش مطالعه)، و بیهوش (یک مطالعه) و تمرین در آب (سه مطالعه) استفاده کرده بودند. پرکاربردترین سایتوکین‌ها در مطالعات مرور شده به ترتیب مربوط به اینترلوکین شش و ۱۰ (به ترتیب ۱۰ و نه مطالعه) بودند. مطالعات بیشتری لازم است؛ اما فعالیت بدنی منظم می‌تواند به عنوان یک روش درمانی کمکی در بیماری مولتیپل اسکلروزیس مورد توجه باشد و از طریق تعدیل سایتوکین‌ها، بر روند بیماری مولتیپل اسکلروزیس مؤثر باشد.

واژگان کلیدی: سایتوکین، سیستم ایمنی، فعالیت بدنی، مولتیپل اسکلروزیس

مقدمه

بیماری‌های مزمن التهابی میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان درگیر کرده‌اند. این بیماری‌ها شامل آرتریت روماتیسم، آسم، دیابت، میوپاتی، مالتیپل اسکلروزیس (MS، ام.اس.) و چند بیماری دیگر هستند (۱). ام.اس. عارضه‌ای مزمن در سیستم عصبی مرکزی است که علاوه بر جای گرفتن در طبقه بیماری‌های التهابی و خود ایمن، بیماری مرتبط با دستگاه عصبی نیز شناخته می‌شود. این بیماری اغلب در سنین جوانی و میان‌سالی نمایان می‌شود (۳-۱). علت پاتولوژیک این بیماری ناشناخته است؛ اما مطالعات همه‌گیرشناسی نشان داده‌اند که احتمالاً ام.اس. یک بیماری چندعاملی است که احتمالاً با تعامل وراثت و چندین عامل محیطی ایجاد می‌شود (۴). این بیماری بین زنان سه برابر شایع‌تر است. برخی محققان اعتقاد دارند که این تفاوت تاحدودی می‌تواند ناشی از نیم‌رخ متفاوت سایتوکینی در جنسیت‌های مختلف باشد (۳،۱). بیش از ۲/۵ میلیون نفر در سراسر دنیا به این بیماری مبتلا هستند. همچنین، بیش از ۴۰ هزار نفر در ایران از این بیماری رنج می‌برند (۵). سطح ناتوانی مبتلایان به ام.اس. به‌طور معمول توسط مقیاس وضعیت ناتوانی^۲ (EDSS) ارزیابی می‌شود که در دامنه صفر (ازلحاظ نورولوژیک طبیعی) تا ۱۰ (مرگ بر اثر بیماری) طبقه‌بندی می‌شود (۶،۲). بیماری ام.اس. به چهار نوع دسته‌بندی می‌شود که عبارت است از: ۱- ام.اس. عودکننده- بهبودیابنده^۳ که رایج‌ترین نوع ام.اس. (۸۵ درصد انواع ام.اس.) است (۷، ۲- ام.اس. اولیه پیشرونده^۴ با ۱۰ تا ۱۵ درصد شیوع (۲)، ۳- ام.اس. ثانویه پیشرونده^۵ (۲،۷) و ۴- ام.اس. پیشرونده- عودکننده^۶ که نوع نادری ام.اس. است (۸). پیش از این مشخص شده بود که تعادل سایتوکین‌ها در بیماری ام.اس. دستخوش تغییرات می‌شود و با بیماری ام.اس. ارتباط دارد؛ به‌نحوی که تعادل التهابی/ضدالتهابی بدن به سمت افزایش التهاب سوق می‌یابد (۲). سایتوکین‌ها پروتئین‌های ترشح‌شده از بافت‌های گوناگونی هستند که تکثیر، تمایز و عملکرد سلول‌های ایمنی را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۹). سایتوکین‌ها می‌توانند توسط ارگان‌ها و بافت‌های مختلفی مانند نوتروفیل‌ها^۷، ماکروفاژهای^۸ فعال شده، فیبروبلاست‌ها^۹، سلول‌های اندوتلیوم، سلول‌های T و عضله ترشح شوند (۱۰). در افراد سالم، بین سایتوکین‌های پیش‌التهابی کمک‌کننده

1. Multiple Sclerosis
2. Expanded Disability Status Scale
3. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis
4. Primary-Progressive Multiple Sclerosis
5. Secondary-Progressive Multiple Sclerosis
6. Progressive-Relapsing Multiple Sclerosis
7. Neutrophil
8. Macrophage
9. Fibroblast

سلول‌های T نوع یک^۱ (Th1) و سایتوکین‌های ضدالتهابی کمک‌کننده سلول‌های T نوع دو (Th2) تعادل برقرار است؛ درحالی‌که در مبتلایان به ام.اس. این تعادل با افزایش سایتوکین‌های التهابی Th1 مانند اینترلوکین^۲ یک (IL-1)، اینترلوکین شش (IL-6) و عامل نکروز تومور^۳ (TNF-a) به سایتوکین‌های ضدالتهابی Th2 مانند اینترلوکین-۱۰ (IL-10) و اینترلوکین چهار (IL-4) برهم می‌خورد؛ فرایندی که می‌تواند تخریب میلین را تشدید کند و همراه با آن نیز از بازسازی آن جلوگیری کند (۱۱)؛ در نتیجه، سایتوکین‌ها نقش مهمی در ایجاد بیماری ام.اس. ایفا می‌کنند؛ درحالی‌که به نظر می‌رسد بازگشت تعادل Th1/Th2 چه با مداخلات دارویی و چه با درمان‌های کمکی مانند استفاده از مکمل‌ها و ورزش، با بهبود و کنترل روند بیماری ام.اس. در ارتباط است (۱۳-۱۱). به نظر می‌رسد که فعالیت بدنی منظم نیز بتواند با اثرگذاری بر تولید و ترشح سایتوکین‌ها، نقش قابل‌توجهی در روند بیماری ام.اس. داشته باشد. سایتوکین‌های پیش‌التهابی از جمله اینترلوکین دو (IL-2) و TNF-a نقش مهمی در پاسخ‌های خودایمنی بدن دارند (۱۴). همچنین، پژوهش‌های قبلی گزارش کرده‌اند که در بیماری‌های مزمن خودایمن مانند ام.اس. سلول‌های پیش‌التهابی Th1 از طریق ترشح اینترفرون^۴ گاما (IFN- γ) منجر به افزایش التهاب و پاسخ‌های التهابی می‌شوند که این موضوع در بلندمدت می‌تواند روند دمی‌لینه‌شدن سیستم عصبی را تشدید کند (۱۵). همچنین، اینترلوکین-۱۷ (IL-17) که توسط سلول‌های T ترشح می‌شود، نقشی محوری در التهاب مغز ایفا می‌کند؛ به طوری‌که پیشنهاد شده است بخش عمده‌ای از التهاب مغز ناشی از بالا رفتن غلظت IL-17 است؛ فرایندی که در بیماری ام.اس. نیز مشاهده می‌شود و به نظر می‌رسد که در نهایت این روند می‌تواند فرایند تخریب میلین در بافت مغز را تشدید کند (۱۵، ۲). این نقش حیاتی سایتوکین‌ها آن‌ها را به هدف درمانی مهمی در مبتلایان به ام.اس. تبدیل کرده است.

سایتوکین‌های مورد توجه در بیماری ام.اس. طیف متنوعی از سایتوکین‌های التهابی مانند IL-1، IL-2، IL-6، IL-17، INF-y و TNF-a و سایتوکین‌های ضدالتهابی مانند IL-1ra، IL-4 و IL-10 را تشکیل می‌دهند. اغلب سایتوکین‌های ذکر شده منبع عمده تولیدشان سلول‌های مرتبط با دستگاه ایمنی مانند سلول‌های T، ماکروفاژها، سلول‌های B، منوس‌ها و سلول‌های کشنده طبیعی^۵ (NK) است که از مکانیزم‌های متفاوتی می‌توانند اثرهای التهابی یا ضدالتهابی را القا کنند. با این وجود، تعدادی از سایتوکین‌های مورد توجه در بیماری ام.اس. در بافت‌های دیگری نیز تولید می‌شوند که برای نمونه

-
1. T Helper Type 1
 2. Interleukin
 3. Tumor Necrosis Factor
 4. Interferon
 5. Neutral Kill

می‌توان به لپتین و پروتئین واکنشگر^۱ C (CRP) اشاره کرد که بافت چربی و کبد به ترتیب محل عمده تولید آن‌ها را تشکیل می‌دهد.

توصیه‌های اولیه برای مبتلایان به ام.اس. شرکت نکردن در فعالیت‌های منظم بدنی بود؛ زیرا، متعاقب افزایش دمای مرکزی بدن در فعالیت‌های بدنی منظم به‌خصوص فعالیت‌های شدید، برخی علائم ناپایدار بیماری و خستگی ظاهر می‌شد (۲۱)؛ اما اکنون فعالیت بدنی منظم و سبک زندگی فعال به‌عنوان راهکار مفید و مؤثری برای ارتقای سطح توانمندی‌ها و عملکرد مبتلایان به ام.اس. توصیه می‌گردد؛ به‌طوری‌که گزارش شده است فعالیت بدنی منظم با بهبود سیستم قلبی- تنفسی، عملکرد و کیفیت عضلانی، افزایش کیفیت زندگی و کاهش خستگی در مبتلایان به ام.اس. همراه بوده است (۲۳-۲۱). با این وجود، در زمینه نقش تنظیم‌گری فعالیت بدنی منظم در سیستم ایمنی و سایتوکین‌ها در بیماری ام.اس. ابهام‌هایی وجود دارد. برخی مطالعات در نمونه‌های سالم و غیر ام.اس. نشان داده‌اند که فعالیت بدنی منظم دستگاه ایمنی را حداقل از طریق تنظیم تولید و ترشح سایتوکین‌ها تحت تأثیر قرار می‌دهد و به انعطاف‌پذیری و محافظت نورونی سیستم عصبی کمک می‌کند. این در حالی است که در روند بیماری ام.اس.، تخریب میلین عصب دستگاه عصبی مرکزی با فعالیت بیماری در ارتباط است (۲۵، ۲۴). فلوریندو^۲ (۲۴) در مطالعه مروری و نظام‌مندی که روی پنج پژوهش تا سال ۲۰۱۲ انجام داد، مشاهده کرد که فعالیت بدنی در مبتلایان به ام.اس. با بهبود کارکرد غلظت برخی سایتوکین‌های التهابی همراه است. وی پیشنهاد داد که فعالیت بدنی عملکردی ضدالتهابی در مبتلایان به ام.اس. داشته است و از طریق اثرگذاری بر سایتوکین‌ها می‌تواند نقش تنظیمی در سیستم ایمنی ایفا کند (۲۴). در مطالعه مروری فلوریندو، از مطالعات کمی استفاده شده بود که نتیجه‌گیری نهایی در مورد اثرهای فعالیت بدنی منظم را سخت می‌کند. با این وجود، به نظر می‌رسد که اثرهای ورزش منظم در بیماری‌زایی و روند ام.اس.، از طریق تجزیه و تحلیل سایتوکین‌ها نتایج غیرقطعی ارائه داده است.

در مجموع، مبتلایان به ام.اس. نسبت به افراد سالم فعالیت بدنی کمتری دارند (۲۶) که این فعالیت بدنی کمتر در مبتلایان به ام.اس. با برخی از مشکلات مرتبط با سلامت مانند افزایش خطر پوکی استخوان، مرگ، بیماری‌های قلبی- عروقی، افسردگی و خستگی در ارتباط است (۲۹-۲۷). افزون‌براین، به نظر می‌رسد که سطح آمادگی و میزان فعالیت بدنی با نیم‌رخ سایتوکینی و وضعیت دستگاه ایمنی در ارتباط است؛ بنابراین، به نظر می‌رسد که فعالیت بدنی منظم با اثرگذاری بر دستگاه ایمنی در روند بیماری نقش داشته باشد؛ اما تاکنون مقاله مروری نظام‌مند جامعی در این زمینه انجام

-
1. C-Reactive Protein
 2. Florindo

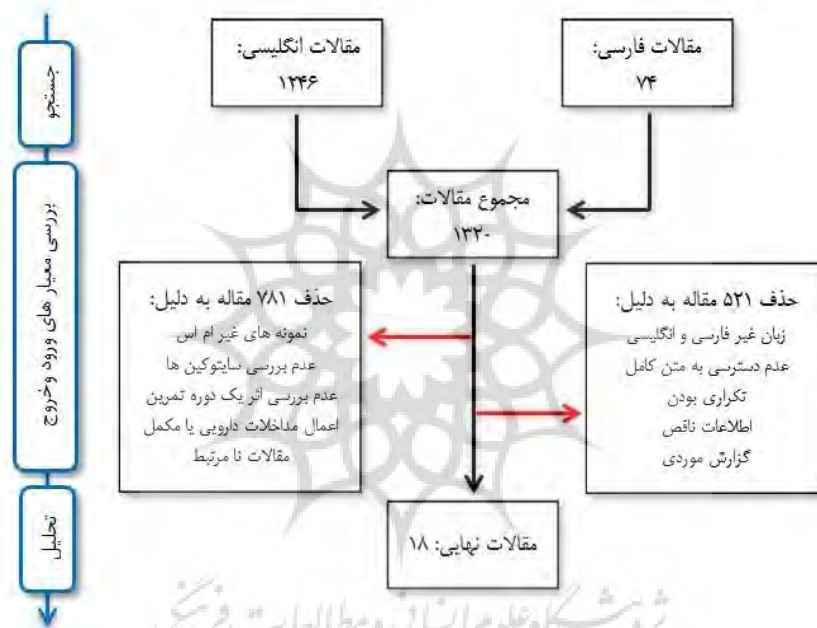
نشده است؛ براین اساس، هدف از این مقاله مروری، بررسی اثر فعالیت بدنی منظم بر برخی سایتوکین های بررسی شده در پژوهش های پیشین در مبتلایان به ام.اس. در بازه زمانی ژانویه ۲۰۰۰ تا ژوئیه ۲۰۱۶ است. علاوه بر این، این پژوهش مروری به دنبال این است که پتانسیل تنظیم فعالیت بدنی منظم را در برخی سایتوکین ها در افراد مبتلا به ام.اس. مطالعه کند.

روش پژوهش

این مطالعه با هدف مرور اثر فعالیت بدنی منظم و تمرین درمانی بر سایتوکین های پیش التهابی و ضد التهابی در مبتلایان به ام.اس. انجام شد. بدین منظور، به صورت مجزا دو پژوهشگر جست و جو را در پایگاه های اطلاعاتی پابمد^۱، گوگل اسکالر^۲، ساینس دایرکت^۳ و اشپرینگر^۴ به زبان انگلیسی و پایگاه های اطلاعاتی مگ ایران^۵ و جهاد دانشگاهی به زبان فارسی انجام دادند. جست و جو با استفاده از واژه های استاندارد سیستم MeSH^۶ انجام شد و شامل واژه های MS /Multiple sclerosis، exercise، immune /Cytokine /inflammatory /training /physicalactivity /therapy در بخش جست و جو در پایگاه های انگلیسی در بازه زمانی ژانویه ۲۰۰۰ تا ژوئیه ۲۰۱۶ و واژه های مولتیپل اسکلروزیس / ام.اس.، تمرین / فعالیت بدنی / ورزش و التهاب / سایتوکین / سیستم ایمنی، در بخش جست و جو در پایگاه های فارسی در بازه زمانی سال های ۱۳۸۰ تا ۱۳۹۵ بود. پس از جست و جو، تعداد ۱۳۲۰ مقاله به دست آمد. شرایط ورود به مطالعه شامل عبارت بود از: فارسی یا انگلیسی بودن زبان مقاله، بازه زمانی مورد نظر، مطالعه صرفاً روی مبتلایان به ام.اس. (جنسیت و سن تفاوتی نداشت)، در دسترس بودن متن کامل مقاله، بررسی اثر فعالیت بدنی منظم در مبتلایان به ام.اس.، ارزیابی سایتوکین های پیش التهابی و ضد التهابی (جدول شماره دو) و انسان بودن نمونه های مورد مطالعه بود. در صورتی که مقاله مورد نظر هریک از شرایط ذکر شده را نداشت یا علاوه بر فعالیت بدنی، از روش ها و مداخلات دیگری مانند دارو (به عنوان مداخله و به جز داروهای معمول) یا مکمل در طول دوره تمرینی استفاده شده بود، آن مقاله از مطالعه خارج می شد. در نهایت، پس از حذف مقالات تکراری، تعداد ۱۸ مقاله برای بررسی نهایی که دارای شرایط یاد شده بودند، وارد مطالعه شدند (شکل شماره یک). برای دقت در انتخاب و پالایش مطالعات، دو پژوهشگر به صورت مجزا تمام جست و جوها و روند انتخاب مقالات را انجام دادند.

-
1. Pubmed
 2. Google Scholar
 3. Sciencedirect
 4. Springer
 5. Magiran
 6. Medical Subject Heading

برای ارزیابی کیفیت مطالعات انجام شده از مقیاس پایگاه شواهد اطلاعاتی^۱ (PEDro) استفاده شد (۳۰-۳۲). این مقیاس برای طبقه‌بندی و ارزیابی کیفیت روش کار مطالعات، براساس ۱۱ معیار استفاده می‌شود که می‌تواند عددی در دامنه صفر تا ۱۱ برای هر مطالعه باشد (عدد بالاتر نشان‌دهنده کیفیت بالاتر است)؛ به طوری که اگر مطالعه‌ای هر کدام از ۱۱ معیار را داشته باشد، نمره یک را برای آن معیار دریافت می‌کند و در صورت برخورداری از آن معیار، آن مطالعه نمره‌ای برای آن معیار دریافت می‌کند. در پایان، جمع نمرات ۱۱ معیار، کیفیت روش کار مطالعه را نشان می‌دهد.



شکل ۱- نمودار چگونگی جست‌وجو و انتخاب مقاله

نتایج

از ۱۳۲۰ مقاله دریافت شده از پایگاه‌های اطلاعاتی داخلی و خارجی در ۱۵ سال اخیر و پس از اعمال متغیرهای ورودی و خروجی، تعداد ۱۸ مقاله مرور شدند. تمام این مقالات اثر یک دوره تمرین را بر سایتوکین‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی بررسی کرده‌اند. جنسیت شرکت‌کنندگان در شش مطالعه فقط زن (۳۳/۳ درصد) و در دو مطالعه فقط مرد (۱۱/۱ درصد) بود (۵،۳۸،۳۹،۴۱،۴۳،۴۵،۴۶،۴۸)؛

1. Physiotherapy Evidence Database Scale

درحالی که در نه مقاله جنسیت شرکت کنندگان مرد و زن (۵۰ درصد) بود (۴۷-۴۴،۴۲،۴۰،۳۷-۳۳). حجم نمونه‌های به کاررفته در مطالعات (آنالیز نهایی) بین ۱۰ تا ۵۲ مبتلا به ام.اس. بود که در یک، دو یا سه گروه تقسیم می‌شدند. سن شرکت کنندگان در پژوهش‌های مرور شده بین ۱۸ تا ۶۰ سال بود و نه مطالعه (۵۰ درصد) فقط روی بیماران ام.اس. عودکننده- بهبودیابنده بود (۴۳،۴۸-۴۱،۳۹،۳۷-۳۳)؛ درحالی که نه مطالعه (۵۰ درصد) یا درزمینه تمام انواع ام اس (دو مطالعه) بود یا نوع ام.اس. شرکت کنندگان را مشخص نکرده بود (هفت مطالعه). معیار تشخیص ام.اس. در پنج مطالعه، معیار مک‌دونالد^۱ و همکاران (۴۹) و در یک مطالعه، معیار پوسر^۲ و همکاران (۵۰) بود (۴۴،۴۳،۴۰،۳۹،۳۷،۳۶)؛ درحالی که سایر مطالعات معیار تشخیص ام.اس. شرکت کنندگان را مشخص نکرده بودند. شاخص ناتوانی شرکت کنندگان در پژوهش در دامنه صفر تا ۶/۵ بود. همه مطالعات به جز مطالعات کیکگاد^۳ و همکاران (۳۵) و وایت^۴ و همکاران (۴۳) دارای گروه کنترل بودند؛ البته در مطالعه بنسی^۵ و همکاران (۴۰) از دو گروه تجربی استفاده شده بود. همچنین، در مطالعه آلورانگو فیلو^۶ و همکاران (۳۳) از گروه افراد سالم به عنوان گروه کنترل استفاده شده بود. از بین سایتوکین‌ها، IL-6 در ۱۰ مطالعه (۵۵/۵ درصد) و IL-10 در نه مطالعه (۵۰ درصد)، پرکاربردترین شاخص‌ها بودند. پس از این دو شاخص، TNF-a و IFN-y به ترتیب در هشت (۴۴/۴ درصد) و شش (۳۳/۳ درصد) مطالعه قرار داشتند. مطالعات مرور شده از تمرین‌های استقامتی (سه مطالعه)، مقاومتی (پنج مطالعه)، ترکیبی (شش مطالعه)، ویریشن (یک مطالعه) و تمرین در آب (سه مطالعه) استفاده کرده بودند. مشخصات مداخلات تمرینی در جدول شماره دو توضیح داده شده است.

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
 رتال جامع علوم انسانی

-
1. McDonald
 2. Poser
 3. Kierkegaard
 4. White
 5. Bansi
 6. Alvarenga-Filho

جدول ۱- مقیاس کیفیت روش کار PEDro برای هریک از مطالعات

مطالعه	شاخص‌ها											
	۱#	۲#	۳#	۴#	۵#	۶#	۷#	۸#	۹#	۱۰#	۱۱#	مجموع
آلورانگو فیلیو و همکاران (۳۳)	۱	۰	۰	۱	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۶
دکس و همکاران (۳۴)	۱	۱	۱	۱	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۸
کیکگاد و همکاران (۳۵)	۱	۰	۰	۱	۰	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۴
کزهد و همکاران (۳۶)	۱	۱	۱	۱	۱	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۹
ابراهیمی و همکاران (۳۷)	۱	۰	۰	۱	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۷
حجازی و همکاران (۳۸)	۱	۰	۰	۱	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۷
مقدسی و همکاران (۳۹)	۱	۰	۰	۱	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۶
بنسی و همکاران (۴۰)	۱	۰	۰	۱	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۷
گلزاری و همکاران (۴۱)	۱	۰	۰	۱	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۷
کاستانو و همکاران (۴۲)	۱	۰	۰	۱	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۷
وایت و همکاران (۴۳)	۱	۰	۰	۱	۱	۱	۱	۱	۰	۰	۰	۷
اسچولز و همکاران (۴۴)	۱	۰	۰	۱	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۸
مقدسی و همکاران (۴۵)	۱	۰	۰	۱	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۷
بیژه و همکاران (۴۶)	۱	۰	۰	۱	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۷
کردی و همکاران (۴۷)	۰	۱	۰	۱	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۶
معظمی و همکاران (۵)	۱	۰	۰	۱	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۶
مسعودی‌نژاد و شیروانی (۴۸)	۱	۰	۰	۱	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۷
مقصودی و همکاران (۲۱)	۰	۱	۰	۱	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۵

۱# شاخص‌های ورود و خروج (شاخص‌های منتخب) شرکت‌کنندگان، ۲# اختصاص تصادفی شرکت‌کنندگان به گروه‌ها، ۳# تخصیص پنهان‌شده شرکت‌کنندگان، ۴# شبیه‌بودن شاخص‌های مهم درحالت پایه در گروه‌ها، ۵# کورسازی شرکت‌کنندگان، ۶# کورسازی پژوهشگران/درمانگرها، ۷# کورسازی ارزیاب‌ها/اندازه‌گیرها، ۸# ارزیابی نهایی حداقل بیش از ۸۵٪ از شرکت‌کنندگان اختصاص‌داده‌شده به گروه‌ها در یکی از شاخص‌های کلیدی، ۹# آنالیز با توجه به درمان، ۱۰# مقایسه بین گروهی حداقل برای یکی از شاخص‌ها و ۱۱# نمایش پراکندگی و مرکزیت شاخص‌ها حداقل برای یکی از شاخص‌ها.

برای ارزیابی کیفیت روش کار مطالعات از مقیاس PEDro استفاده شد. این مقیاس برای مطالعات مرور شده بین چهار تا نه متغیر بود. میانگین شاخص PEDro در مطالعات مرور شده $1/12 \pm 6/72$ (بیشترین فراوانی نمره هفت با نه تکرار) بود. با این وجود، کورسازی شرکت‌کنندگان و پژوهشگران (شاخص‌های پنج و شش) در پژوهش‌های تمرین درمانی کمتر اتفاق می‌افتد (۳۰). همچنین، ۱۱ مورد از مطالعات مرور شده دارای کیفیت بالا (نمره هفت و بالاتر) بودند (۳۰). مطالعه کزهد^۱ و همکاران (۳۶) با نمره نه بالاترین نمره کیفیت روش کار داشت. این مطالعه به جز شاخص‌های پنج و شش سایر شاخص‌ها را در برداشت.

جدول ۲- تأثیر فعالیت بدنی منظم و تمرین ورزشی بر سایتوکین های پیش التهابی و ضد التهابی در مبتلایان به MS

نتایج	سایتوکین ها	ویژگی تمرین	ویژگی شرکت کننده گان	نویسنده گان
توجهات پایه غلظت IL-6، IL-17، IL-22، TNF- α و IFN γ در مبتلایان به ام‌اس، بالاتر بود و ارتباط معناداری بین IL-6، IL-22، TNF- α و IFN γ با شاخص حساسی در مبتلایان به ام‌اس وجود داشت. پس از ۱۲ هفته تمرین، غلظت IL-22 کاهش معناداری در مبتلایان به ام‌اس داشت.	TNF- α ، IL-22، IL-17، IL-6	دوره ۱۲ هفته به جلسه	سن: گروه سالم، ۳۸ (۱۰)، ۴۱ (۱۰)، ۴۱ (۱۰) گروه ام‌اس، تمرین کرده، ۳۸ (۱۰)، ۴۱ (۱۰)، ۴۱ (۱۰) گروه ام‌اس، تمرین نکرده، ۳۸ (۱۰)، ۴۱ (۱۰)، ۴۱ (۱۰) همکاران (۳۳)	ایوانکو لیبو و همکاران (۳۳)
غلظت IL-6، IL-8، IL-7، IL-4، IL-5، IL-13، IL-12، IL-17، IL-10، IL-11، IL-18، IL-19، IL-20، IL-21، IL-22، TNF- α ، IFN- γ ، TGF- β کاهش معناداری داشت و سایر سایتوکین ها تغییری نداشتند.	IL-6، IL-10، IL-12، TNF- α ، TGF- β	شدت تمرین مقاومتی معادل ۶۰٪ حداکثر توان هوازی، ۶۰٪ تا ۸۰٪ تمرین هوازی با ۶۰٪ فرم VO2max	سن: بالاتر از ۱۸	دکس و همکاران (۳۴)
غلظت IL-4، IL-5، IL-6، IL-7، IL-8، IL-13، IL-12، IL-17، IL-10، IL-11، IL-18، IL-19، IL-20، IL-21، IL-22، TNF- α ، IFN- γ ، TGF- β کاهش معناداری داشت. اما سایر سایتوکین ها تغییری نداشتند.	IL-1ra، IL-4، IL-5، IL-6، IL-7، IL-8، IL-12، IL-13، IL-17	دوره ۱۲ هفته، دو جلسه	سن: ۵۰ تا ۱۸	کیکلاک و همکاران (۳۵)
غلظت IL-6، IL-10، IL-17، IL-18، IL-23، TNF- α ، IFN- γ کاهش معناداری داشت. اما سایر سایتوکین ها تغییری نداشتند.	IL-1 β ، IL-4، IL-10، IL-17، IL-23، TNF- α ، IFN- γ	دوره ۲۲ هفته، دو جلسه	سن: ۶۰ تا ۱۸	گروه و همکاران (۳۶)
غلظت IL-6، IL-10، IL-17، IL-18، IL-23، TNF- α ، IFN- γ کاهش معناداری داشت. اما سایر سایتوکین ها تغییری نداشتند.	IL-6، IL-10، TGF- β	دوره ۱۰ هفته، سه جلسه	سن: ۶۰ تا ۲۰	ایزایی و همکاران (۳۷)
غلظت IL-6، IL-10، TGF- β کاهش معناداری نکرد. اما سایر سایتوکین ها تغییری نداشتند.	IL-6، IL-10، TGF- β	دوره ۱۵ است یا سه نگراری	سن: ۵۰ تا ۲۰	جباری و همکاران (۳۸)

ادامه جدول ۲- تأثیر فعالیت بدنی منظم و تمرین ورزشی بر سائتوکین‌های پیش التهابی و ضد التهابی در مبتلایان به MS

نویسنده‌گان	ویژگی شرکت کننده‌گان	ویژگی تمرین	سائتوکین‌ها	نتایج
مقنسی و همکاران (۴۵)	سن: ۳۷±۳۵ جنسیت زن EDSS: کمتر تا ۹/۵ نماد: ۲۲ مبتلا به ام‌اس، در دو گروه کنترل و تجربی	دوره هشت هفته‌ای سه جلسه بیخ تمرین مقاومتی با وزنه و کش شدت: توضیح داده نشده است.	IL-6	غلظت IL-6 تغییر معناداری پس از دوره تمرین داشت ارتباط معناداری بین IL-6 قبل و بعد از دوره تمرین مشاهده شد.
بیزه و همکاران (۴۶)	سن: ۲۵±۲۷ برای گروه کنترل، ۲۸±۲۷ برای گروه تجربی. جنسیت: مرد EDSS: یک تا چهار نماد: ۳۰ فرد مبتلا به ام‌اس، در دو گروه تجربی و کنترل	دوره هشت هفته‌ای سه جلسه بیخ تمرین هوازی بر آب شدت: ۶۰ تا ۹۰ درصد HRmax	IL-10, IL-6	غلظت IL-6 و IL-10 در گروه تجربی کاهش معناداری داشته است.
کردی و همکاران (۴۷)	سن: ۶۰±۱۸ جنسیت زن و مرد EDSS: دو تا سه نماد: ۴۸ مبتلا به ام‌اس، در سه گروه تجربی و یک گروه کنترل	دوره هشت هفته‌ای چهار جلسه بیخ تمرین ترکیبی مقاومتی و استقامتی شدت: تمرین استقامتی ۷۰-۵۰ درصد HRmax، تمرین مقاومتی سه ست ۱۰-۱۲ تکرار با ۲۰ تا ۵۰ درصد IRM	TNF-α, IL-10, TNF-β	غلظت IL-10 در گروه تمرین ترکیبی با سه جلسه تمرین مقاومتی و یک جلسه تمرین استقامتی نسبت به سایر گروه‌ها افزایش معناداری داشت اما غلظت گلوبولین و TNF-α تغییری نداشت.
مقنسی و همکاران (۵۰)	سن: ۲۵±۲۷ برای گروه کنترل، ۲۸±۲۷ برای گروه تجربی جنسیت: مرد EDSS: یک تا چهار نماد: ۳۰ فرد مبتلا به ام‌اس، در دو گروه تجربی و کنترل	دوره هشت هفته‌ای سه جلسه بیخ تمرین هوازی بر آب شدت: ۶۰ تا ۹۰ درصد HRmax	TGF-β	غلظت TGF-β در دو گروه تغییر معناداری نداشته است.
مسعودی‌بازو و شیروانی (۴۸)	سن: ۳۷±۳۷ جنسیت زن EDSS: ۷/۸ تا ۹/۵ نماد: ۳۰ نفر مبتلا به ام‌اس، هم‌دانشه در دو گروه کنترل و تمرین	دوره هشت هفته‌ای سه جلسه بیخ تمرین ترکیبی مقاومتی و هوازی شدت: تمرین مقاومتی با ۵۰ تا ۷۵ درصد RM، یک ست کش ۱۵ تکرار، تمرین هوازی با شدت ۷۵ تا ۹۰ درصد HRmax	IL-10, IFN-γ, TNF-α, hs-CRP	غلظت IL-10 گروه تجربی و IFN-γ در دو گروه کاهش معناداری داشته غلظت TNF-α و hs-CRP در دو گروه تفاوت معناداری نداشت.
مقنسی و همکاران (۳۱)	سن: ۳۷±۳۵ جنسیت زن EDSS: یک تا چهار نماد: ۲۹ فرد مبتلا به ام‌اس، در دو گروه تجربی و کنترل	دوره هشت هفته‌ای سه جلسه بیخ تمرین ترکیبی مقاومتی و هوازی شدت: تمرین مقاومتی با ۵۰ تا ۷۰ درصد IRM، تمرین هوازی ۴۰ تا ۷۰ درصد HRmax	IL-10, IFN-γ, TNF-α, hs-CRP	غلظت IL-10 گروه تجربی و IFN-γ در دو گروه کاهش معناداری داشته غلظت TNF-α و hs-CRP در دو گروه تفاوت معناداری نداشت.

بحث و نتیجه گیری

پژوهش‌هایی که اثر فعالیت بدنی منظم را در بیماری ام.اس. با تأکید بر نقش سایتوکین‌ها بررسی کرده باشند، اندک هستند. با وجود عملکردهای متنوع سایتوکین‌ها، به‌سختی می‌توان پاسخ و سازگاری سایتوکین‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی را به‌دنبال فعالیت بدنی منظم تفسیر و تعیین کرد. پژوهش‌های پیشین به‌خوبی نشان داده‌اند که فعالیت بدنی منظم استعداد ابتلا به بیماری‌های عفونی شایع را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد. نشان داده شده است که فعالیت بدنی شدید و رقابتی می‌تواند خطر ابتلا به عفونت را افزایش دهد؛ اما فعالیت بدنی منظم با شدت متوسط، به پیشگیری از عفونت کمک می‌کند (۵۱-۵۵).

روند دمیلینه‌شدن آکسون‌ها با آسیب الیگودندروسیت‌ها^۱ که منجر به ظاهرشدن مناطق فاقد میلین می‌شود، مشخص می‌گردد. دمیلینه‌شدن آکسون‌ها و فرایندهایی که در پی آن ایجاد می‌شوند، می‌توانند در نهایت در پتانسیل عمل آکسون اختلال ایجاد کنند. برخی آکسون‌ها از طریق رشد و تکثیر سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیتی، در مناطق مجاور می‌توانند تا مدتی زنده بمانند. این فرایند جبرانی برای مدت کوتاهی باقی می‌ماند؛ اما تغییرات خودایمنی در بیماری ام.اس. توسط سلول‌های Th1 و Th17 و اثرهای ضدالتهابی سلول‌های Th2 با دورهٔ بهبودی و ریکووری این بیماری در ارتباط است (۲۴، ۴۱، ۴۴، ۵۶). در سطح سلول‌های ایمنی بدن، فعالیت بدنی منظم منجر به افزایش اولیه در هنگام فعالیت بدنی در تعداد لنفوسیت‌های محیطی می‌شود؛ اما سه تا ۲۴ ساعت پس از فعالیت بدنی، سطح لنفوسیت‌ها کمتر از مقدار قبل از فعالیت می‌شود (۵۲، ۵۷). درخور توجه است که کاهش تعداد لنفوسیت‌ها بیشتر در سلول‌های Th1 که ترشح‌کنندهٔ IL-2، IFN- γ و TNF α هستند، نمود می‌یابد؛ تا سلول‌های Th2 که ترشح‌کنندهٔ IL-4، IL-5 و IL-10 هستند (۵۸)؛ بنابراین، فعالیت بدنی منظم می‌تواند تعادل Th1/ Th2 را تحت‌تأثیر قرار دهد که در بیماری ام.اس. مورد توجه است (۵۵، ۵۹). از آنجایی که داروهای استفاده‌شده برای بیماری ام.اس. مانند اینترفرون بتا (IFN-b) و گلاتیرامر استات^۲، اثرهای مشابه تعدیلی بر سیستم ایمنی مانند فعالیت بدنی منظم دارند، ممکن است درمان دارویی و فعالیت بدنی منظم با تعاملی احتمالی که ایجاد می‌کنند، بتوانند اثرهای یکدیگر را تکمیل کنند. با این وجود، اثر فعالیت بدنی و ورزش بر سایتوکین‌ها به‌خصوص در بیماران مبتلا به ام.اس. کاملاً روشن نیست؛ برای مثال، وایت و همکاران (۴۳) و کیگکاد و همکاران (۳۵) کاهش معنادار در غلظت IL-4 را پس از یک دوره فعالیت بدنی منظم گزارش داده‌اند؛ درحالی‌که کژوهد و همکاران (۳۶) و گلزاری و همکاران (۴۱) تفاوتی مشاهده نکردند. این تناقض در نتایج در شاخص‌های سایتوکینی

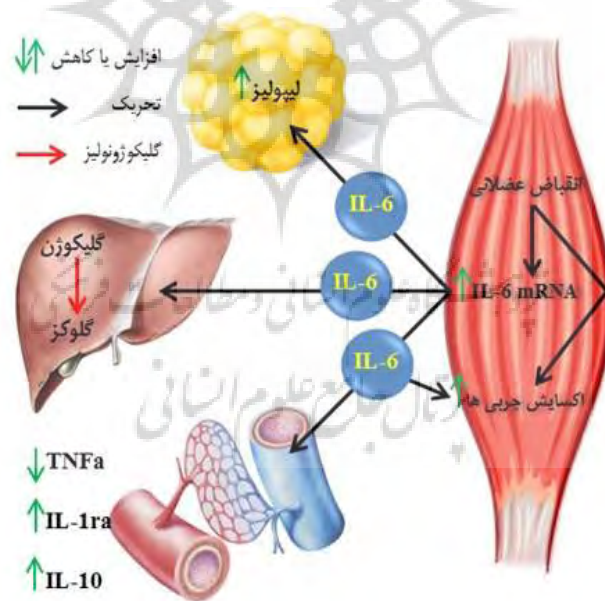
-
1. Oligodendrocytes
 2. Glatiramer Acetate

دیگری نیز قابل مشاهده است که نتیجه‌گیری در مورد اثر فعالیت بدنی منظم در افراد مبتلا به ام.اس. را سخت می‌کند.

اینترلوکین ۱۰: از بین پژوهش‌های مرور شده، نه مطالعه اثر فعالیت بدنی منظم را بر IL-10 بررسی کرده‌اند. سه مطالعه کاهش در سطح IL-10 (۲۱،۴۳،۴۶) و پنج مطالعه فقدان تغییر (۳۳-۳۶،۳۸،۳۹) در سطوح اولیه را گزارش کرده‌اند؛ اما مطالعه کردی و همکاران (۴۷) افزایش در سطح IL-10 را در یکی از گروه‌های تمرینی گزارش کرده است. IL-10 که ابتدا عامل ممانعت‌کننده تولید سایتوکین‌ها نیز نامیده می‌شد، سایتوکینی ضدالتهابی است که پیش از این نشان داده شده است با دوره فروکش بیماری ام.اس. رابطه دارد. این سایتوکین از سلول‌های Th2 ترشح می‌شود و ترشح سایتوکین‌های التهابی سلول‌های Th1 را سرکوب می‌کند (۲۱). این سایتوکین در درمان بیماری ام.اس اهمیت دارد و یکی از عملکردهای داروهای این بیماران مانند IFN-b، افزایش در سطوح این سایتوکین است تا با افزایش سایتوکین‌های التهابی مانند IFN- γ و TNF α مقابله کند (۲۱،۳۳)؛ بنابراین، افزایش مشاهده شده در سطوح این سایتوکین در برخی مطالعات، می‌تواند نشان‌دهنده سودمندی فعالیت بدنی منظم برای بیماران باشد. در مطالعات مرور شده، بیشتر مطالعات تغییر نکردن این فاکتور ضدالتهابی را گزارش داده‌اند و تنها در مطالعه کردی و همکاران (۴۷) که از پروتکل‌های مختلف تمرین‌های ترکیبی مقاومتی- هوازی استفاده شده بود، افزایش در سطح IL-10 در یکی از گروه‌های تمرینی گزارش داده شده بود. به نظر می‌رسد که IL-10 تحت تأثیر بافت چربی، آمادگی جسمانی اولیه و طول دوره تمرین باشد (۳۳-۳۵)؛ بنابراین، می‌توان یکی از علل فقدان اثرگذاری فعالیت بدنی منظم در مطالعات مرور شده را به کوتاه بودن دوره تمرینی (اغلب کمتر از هشت هفته) و سطح پایین آمادگی افراد مبتلا به ام.اس. نسبت به افراد مشابه سالم در نظر گرفت (۳۳،۳۶،۳۸). افزون بر این، در این مطالعات به تغییرات متابولیک ایجاد شده به دنبال تمرین بدنی منظم که می‌تواند سیستم ایمنی و سازگاری آن را تحت تأثیر قرار دهد، توجه نشده است.

اینترلوکین شش: از بین پژوهش‌های مرور شده، ۱۱ مطالعه اثر فعالیت بدنی منظم را بر این سایتوکین بررسی کرده‌اند که چهار مطالعه کاهش (۳۵،۳۸،۴۶،۵۲) و هفت مطالعه تغییر نکردن را (۳۳،۳۴،۳۹،۴۰،۴۳،۴۵) پس از یک دوره فعالیت بدنی منظم گزارش داده‌اند. مشابه با IL-10، نتایج IL-6 نیز متناقض است؛ اما بیشتر مطالعات نشان می‌دهند که سطح سرمی IL-6 در پی تمرین تغییر نمی‌کند. در مطالعاتی که سطح سرمی این فاکتور کاهش یافته است، دو مطالعه از تمرین هوازی در آب و یک مطالعه از تمرین قدرتی شدید استفاده کرده بودند. جالب توجه است که در مطالعه الورانگو فیلو (۲۴) نشان داده شده است که سطح سرمی IL-6 به صورت مزمن در بیماران مبتلا به ام.اس. بالاتر است و ارتباط معناداری نیز بین این فاکتور با خستگی وجود دارد. سطح سرمی سایتوکین

IL-6 به صورت مزمن التهابی است که سطوح آن در بیماری ام.اس. افزایش می‌یابد (۲۴) و فرایند دمیلینه‌شدن آکسون‌ها را تشدید می‌کند. با توجه به اهمیت این فاکتور در سیستم عصبی مرکزی و تشکیل ضایعات (۶۰)، کاهش این فاکتور نتیجه‌ی کلینیکی مهم در مبتلایان به ام.اس. به‌شمار می‌رود (۴۲)؛ اگرچه فعالیت بدنی منظم، با شدت و مدت استفاده‌شده در پژوهش‌های پیشین تا حدودی در به‌دست‌آوردن این نتیجه تردید ایجاد کرده است. ورزش و فعالیت بدنی از طریق اثرگذاری بر این فاکتور می‌توانند اثرهای ضدالتهابی سیستم ایمنی را میانجی‌گری کنند. سایتوکین IL-6 اعمال بسیار متنوعی دارد. این فاکتور در ایمنی ذاتی، تولید پروتئین فاز حاد را توسط سلول‌های کبدی تحریک می‌کند. این فاکتور که به‌طور معمول هماهنگ با عوامل محرک کلونی عمل می‌کند، محرک تولید نتروفیل‌ها از سلول‌های پیش‌ساز استخوانی است. همچنین، IL-6 در ایمنی اکتسابی، رشد لنفوسیت‌های B را تحریک می‌کند و می‌تواند تولید سایتوکین‌های التهابی را از جمله Th17 افزایش دهد (۶۱). مطالعه‌ی مقدسی و همکاران (۳۹) نیز نشان داد که ارتباط منفی معناداری بین IL-6 با عوامل رشد عصبی وجود دارد. آن‌ها پیشنهاد کرده‌اند که IL-6 ممکن است از طریق تأثیرگذاری بر عوامل رشد عصبی، فرایند دمیلینه‌شدن را به صورت منفی تنظیم کند.



شکل ۲- عملکرد ضدالتهابی و متابولیکی IL-6 ترشح‌شده از عضله اسکلتی (۶۸،۷۲)

تعدادی از مطالعات از IL-6 به عنوان یک فاکتور التهابی به علت اثر آن بر پاکسازی پاتوژن (۴۲،۶۲) و فعال کردن سلول‌های T نام می‌برند و عقیده دارند که IL-6 ظرفیت بالقوه‌ای برای کمک به فرایند پیشرفت بیماری ام.اس. دارد (۷۰)؛ اما تعدادی از مطالعات بر نقش ضدالتهابی IL-6 نیز تأکید داشته‌اند (۳۵،۴۳). یکی از منابع تولید IL-6 عضله اسکلتی است. در هنگام ورزش، ترشح IL-6 از عضله اسکلتی می‌تواند بر میزان رهایش گلوکز کبدی تأثیر بگذارد؛ بنابراین، توجه به پاسخ حاد IL-6 در افراد مبتلا به ام.اس. نیز دارای اهمیت است که در مطالعات پیشین کمتر به آن توجه شده است. همچنین، کاهش در سطح استراحتی این سایتوکین پس از سازگاری با ورزش در افراد سالم و چاق، نشان‌دهنده کاهش در وابستگی به گلوکز به عنوان سوخت است (۶۱،۶۳،۶۴)؛ بنابراین، کاهش IL-6 مشاهده شده در پژوهش‌های مرور شده، علاوه بر کاهش در التهاب می‌تواند نشانگر تغییرات متابولیکی مبتلایان به ام.اس. نیز باشد.

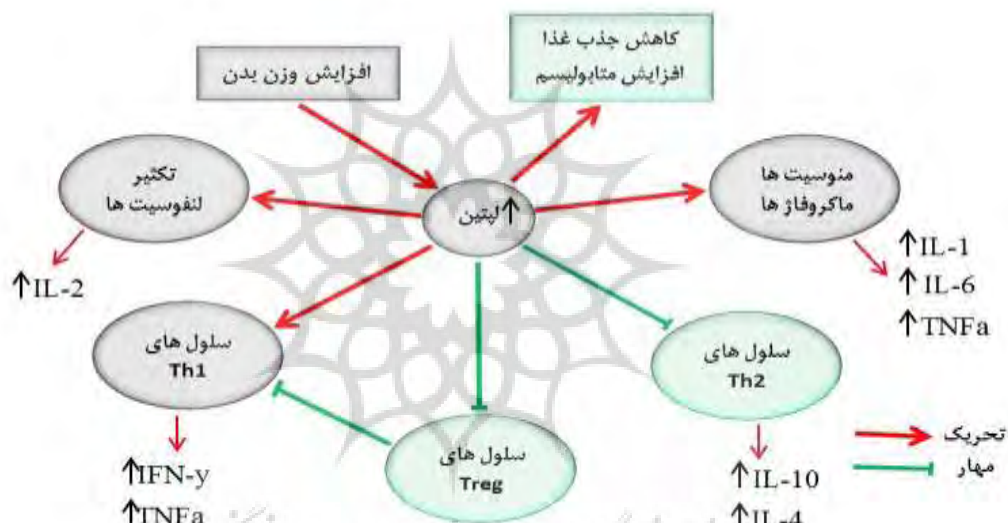
عامل نکروز تومور آلفا: از بین مطالعات مرور شده، هشت مطالعه اثر فعالیت بدنی منظم را بر TNF α بررسی کرده‌اند که اغلب این مطالعات تغییری در سطوح این سایتوکین گزارش نکرده‌اند (۳۳،۳۴،۴۰،۴۲،۴۷)؛ اما مطالعه کاستانو همکاران (۴۲) و دکس و همکاران (۳۴) به ترتیب افزایش و کاهش در TNF α را گزارش کرده‌اند. این نتایج متناقض می‌تواند ناشی از عملکرد دوگانه TNF α باشد. گزارش شده است که افزایش در TNF α با تخریب سد خونی مغزی (۴۲) و دمی‌لینه شدن آکسون‌های ناشی از التهاب (۴۲،۶۶،۶۷،۷۵) در ارتباط است؛ اما با کاهش مطلوب در عود بیماری بر اثر درمان به وسیله INF-b (۴۲) و تحریک رمی‌لینه شدن آکسون‌ها از طریق افزایش تکثیر الیگودندروسیت‌ها در ارتباط است (۶۹،۷۰). با توجه به اهمیت دوره عود و بهبود در افراد مبتلا به ام.اس.، تعیین و تفسیر پاسخ و سازگاری TNF α در این دوره‌ها می‌تواند ابعاد مفیدی را نمایان کند؛ بنابراین، تبیین نقش‌های متناقض TNF α در بیماری ام.اس. سخت است. یک توضیح احتمالی برای این پدیده نقش دو گیرنده TNF α به نام‌های p55 و p75 است. احتمالاً فعالیت بدنی منظم از طریق مسیر گیرنده p75، نقش حفاظتی در اعصاب از طریق القای سوپر اکسید دیسموتاز و در نتیجه، حفاظت نرونی از گونه‌های اکسیژن فعال داشته باشد (۴۷،۷۱). به نظر می‌رسد که در سلول‌های آسیب‌دیده و سرطانی، مسیر هر دو گیرنده TNF α در نهایت با مرگ سلولی همراه است که امکان دارد در سلول‌های عصبی بیماران مبتلا به ام.اس. نیز صادق باشد (۶۷،۷۰). آلورانگو فیلو و همکاران (۳۳) نیز ارتباط معنادار و مثبتی را بین TNF α و خستگی مشاهده کردند که نشان‌دهنده اهمیت TNF α در پاتوژنز خستگی نیز است.

لپتین: دو مطالعه اثر فعالیت بدنی منظم را بر سطوح سرمی لپتین به عنوان یک سایتوکین التهابی بررسی کرده‌اند. در این دو مطالعه که از تمرین و یبریشن و ترکیبی استفاده شده بود، به ترتیب

تغییر نکردن و کاهش در سطوح استراحتی لپتین مشاهده شد (۳۷،۴۸). در مطالعه ابراهیمی و همکاران (۳۷) که نبود تغییر در لپتین مشاهده شد، تغییری در گرلین و بافت چربی نیز مشاهده نشد. با توجه به ارتباط لپتین با بافت چربی، احتمالاً نبود تغییر در توده چربی بدن می‌تواند تاحدودی تفسیرکننده این نتیجه باشد. در مطالعه مسعودی و شیروانی (۴۸) نیز که کاهش در سطح سرمی لپتین مشاهده شده بود، به تغییرات متابولیک و بافت چربی توجه نشده بود. مطالعات اخیر به نقش بافت چربی و آدیپوسایتوکین‌های ترشح شده از آن مانند لپتین توجه ویژه‌ای کرده‌اند (۷۴-۷۲). پژوهش‌های دو دهه اخیر جنبه‌های مهم و پیچیده‌ای از تعامل تغذیه، متابولیسم و هموستاز سیستم ایمنی را مشخص کرده‌اند. به این دلیل، اکنون لپتین نه فقط هورمون کنترل‌کننده وزن از طریق مهار مصرف مواد غذایی و مصرف بیشتر انرژی (از طریق تولید حرارت) شناخته می‌شود (۷۸-۷۵)، بلکه پیشنهاد شده است که لپتین در تنظیم چندین پاسخ ایمنی اکتسابی و ذاتی شرکت دارد (۷۷،۷۱). به عبارتی، لپتین را عامل ارتباطی کلیدی بین تغییرات متابولیکی و سیستم ایمنی می‌دانند. اثر لپتین بر عملکرد سیستم ایمنی به خوبی مشخص شده است. لپتین، تکثیر سلول‌های T، فعالیت منوسیت‌ها و ماکروفاژها و تولید سایتوکین‌های التهابی (IL-1، IL-12 و TNF α) را تحریک می‌کند (۷۲،۷۴،۷۹،۸۰). فریزولا^۱ و همکاران (۷۳) نشان دادند که لپتین از طریق تحریک ترشح IL-6 و TNF α ، با عود بیماری ام.اس. ارتباط دارد؛ بنابراین، تفسیر نقش لپتین با توجه به تغییرات سایتوکین‌های دیگر می‌تواند نتایج کامل‌تری را ارائه کند.

در سال‌های اخیر، برخی از پژوهشگران تأثیر لپتین را بر سلول‌های ایمنی بررسی کردند و نشان دادند که لپتین می‌تواند تعادل Th1/Th2 را در سلول‌های ایمنی تنظیم کند (۷۲،۷۸)؛ بر این اساس، پیشنهاد شده است که افزایش سطح لپتین ممکن است در برخی از بیماری‌های خودایمنی شناخته شده مانند ام.اس. و التهاب مفصلی، به وسیله تخریب تعادل Th1/Th2 نقش داشته باشد و به پیدایش بیماری کمک کند (۷۲). در یک نمونه ام.اس. آنسفالومیلیت خودایمن آزمایشگاهی، نقش لپتین با استفاده از موش‌های مبتلا به کمبود لپتین بررسی شد. نتیجه این مطالعه نشان داد که وجود لپتین برای ایجاد پیشرفت تخریب غلاف سلول‌های عصبی بیماری‌های خودایمنی ضروری است (۸۱). همچنین، پژوهشگران توانستند با استفاده از تزریق پادتن ضدلپتین یا مهارکننده عملکرد گیرنده‌های لپتین، عملکرد سایتوکین لپتین را مهار کنند و شاهد بهبود نشانه‌های کلینیکی مبتلایان به ام.اس.، کاهش سرعت پیشرفت بیماری و کاهش عود بیماری باشند (۴۸). با توجه به اینکه این فاکتور التهابی احتمالاً در پیشرفت بیماری ام.اس. و دیگر بیماری‌های التهابی نقش دارد (۸۲) و افزایش تولید آن در سرم و مایع مغزی- نخاعی بیماران مبتلا به ام.اس. عودکننده- بهبودیابنده مشاهده شده است (۸۴،۸۳)،

راهبردهای کاهش لپتین می‌تواند عامل مؤثری در کنترل و درمان بیماری ام.اس. باشد. پژوهش‌های متعدد در افراد سالم و چاق نشان داده‌اند که فعالیت بدنی منظم می‌تواند منجر به کاهش لپتین شود (۸۵). پژوهش مسعودی‌نژاد و شیروانی (۴۸) روی بیماران مبتلا به ام.اس. نیز نشان داد که تمرین ترکیبی با کاهش سطح لپتین همراه است؛ بنابراین، فعالیت بدنی منظم می‌تواند به‌عنوان یک راهبرد کمکی - درمانی در کنار درمان دارویی دارای اهمیت باشد. انجام پژوهش‌ها در زمینه تعامل بافت چربی و سیستم ایمنی روبه‌افزایش است. با توجه به نقش و پتانسیل ورزش در تأثیرگذاری بر این تعامل، به‌نظر می‌رسد که انجام پژوهش‌های بیشتری در این زمینه روی بیماران ام.اس. ضروری است.



شکل ۳- تأثیر لپتین بر سیستم ایمنی، ترشح سایتوکین‌های التهابی و ضدالتهابی، جذب غذا و سوخت‌وساز (۷۹-۷۸، ۸۵، ۹۳)

سایر سایتوکین‌ها: مانند سایتوکین‌های ذکرشده، نتایج درمورد سایر سایتوکین‌ها از جمله IL-17، IFN- γ و CRP اندک یا متناقض است. برخی پژوهش‌های مرور شده نشان داده‌اند که فعالیت بدنی منظم می‌تواند از طریق کاهش سایتوکین‌های التهابی IL-22 (۴۰)، INF- γ (۲۱، ۴۱، ۴۴)، IL-17 (۳۵، ۴۱) و CRP (۴۳) تأثیر مثبتی بر روند التهاب در بیماری ام.اس. داشته باشد. بعضی پژوهش‌ها در نتایجی متضاد، کاهش در سایتوکین ضدالتهابی IL-4 (۳۵، ۴۳) و افزایش در سایتوکین التهابی IL-23 را (۳۵) نیز گزارش کرده‌اند؛ اما برخی پژوهش‌ها تغییری در سایتوکین‌های اندازه‌گیری شده

(IL-2، TGF-b، IL-21) نشان نداده‌اند (۳۳،۳۸،۴۱). نتایج متناقض و اندک، نتیجه‌گیری کلی در این زمینه را پیچیده می‌کند.

چندین مطالعه پژوهشی و مروری تأثیر فعالیت بدنی منظم را بر شاخص‌های روانی، کیفیت زندگی و خستگی مبتلایان به ام.اس. نشان داده‌اند (۳۰، ۳۲، ۸۶). در مجموع، فعالیت بدنی منظم و ورزش از طریق مکانیزم‌های فیزیولوژیک منجر به بهبود علائم بیماری بدون تشدید التهاب و مزایای عملکردی می‌شوند و برخلاف تصورات قبلی، مبتلایان به ام.اس. به خوبی فعالیت بدنی و ورزش را تحمل می‌کنند و آن‌ها منجر به اثرهای مفیدی در این افراد می‌شوند. مطالعه مروری حاضر نشان می‌دهد که نتایج متناقض در برخی سایتوکین‌ها نیاز به بررسی بیشتری دارد؛ اما فعالیت بدنی منظم نقش مؤثری را از طریق تنظیم ترشح سایتوکین‌های ضدالتهابی و التهابی ایفا می‌کند و می‌تواند تعدیلات مناسبی در سیستم ایمنی برای کاهش یا جلوگیری از روند دمیلینه‌شدن آکسون‌ها در پی داشته باشد؛ بنابراین، احتمالاً فعالیت بدنی منظم و ورزش می‌توانند جزئی از برنامه درمانی مبتلایان به ام.اس. در نظر گرفته شوند؛ هرچند که اثر ورزش و فعالیت بدنی بر روند التهاب و سایتوکین‌های مرتبط با آن‌ها در بیماری ام.اس. به‌طور کامل شناخته نشده‌اند و ابهام‌های بسیاری در این زمینه وجود دارند.

نتایج متناقض که در بالا اشاره شد و تنوع سایتوکین‌ها و عملکردهای مختلف آن‌ها، ضرورت انجام پژوهش‌های دقیق‌تر و گسترده‌تری را برای شناخت هرچه‌بہتر اثرهای فعالیت بدنی منظم بر سیستم ایمنی نشان می‌دهند. علاوه بر سایتوکین‌های مطرح‌شده در بالا، نشان داده شد که ارتباط پیچیده‌ای بین سیستم ایمنی و بافت چربی نیز وجود دارد. افزون‌براین، بافت چربی با خطرهای دیگری از جمله خطر قلبی-عروقی و مرگ‌ومیر نیز مرتبط است (۶۵، ۷۱، ۷۲). لپتین عامل مهم مؤثری در سیستم ایمنی شناخته شد که رابط بین تغذیه، سوخت‌وساز و سیستم ایمنی است؛ اما پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند که علاوه بر لپتین، آدیپوسایتوکین‌های دیگری مانند رزیستین، آدیپونکتین و غیره نیز بر سیستم ایمنی تأثیرگذار هستند (۷۱، ۷۲، ۸۷، ۸۹) و ممکن است در بیماری‌زایی ام.اس. نقش داشته باشند که نیاز است اثر فعالیت بدنی بر آن‌ها در بیماری ام.اس. نیز شناخته شود. با این وجود، یکی از علت‌های اختلاف در نتایج پژوهش‌ها، تنوع پروتکل تمرینی، مدت و شدت فعالیت‌های بدنی اعمال شده است. مطالعات انجام‌شده اغلب از یک نوع تمرین به‌عنوان مداخله استفاده کرده بودند و بین انواع تمرین‌های ورزشی و شدت‌های مختلف تمرین مقایسه‌ای نشده است. پیشنهاد می‌شود با توجه به تنوع تمرین‌های ورزشی، فعالیت‌های ورزشی مختلف نیز مقایسه شوند. همچنین، با توجه به اندک بودن مطالعات در این زمینه و پیچیدگی دستگاه ایمنی، بیماری‌زایی ام.اس. و سایتوکین‌های مرتبط، به‌نظر می‌رسد لازم است پژوهش‌های بیشتر و جامع‌تری نسبت به پژوهش‌های مرور شده انجام شود تا بتوان نتایج قطعی‌تری در این زمینه به‌دست آورد.

منابع

1. Shariati A, Latifi M, MajdiNasab N, Abad M, Abad AC. Collaborative care model effect on multiple sclerosis (MS) patients' lifestyle. *Jundishapur Chron Dis Care*. 2013;11;2(3):47-56.
2. Pak F, Nafariyeh T, Asghari N, Shokrollahy M, Kokhaei P. Immunopathology of multiple sclerosis. *Koomesh*. 2013;14(2):117-29. (In Persian).
3. Inglese M. Multiple sclerosis: New insights and trends. *Am J Neuroradiol*. 2006;27(5):954-7.
4. Ploeger HE, Takken T, De Greef MH, Timmons BW. The effects of acute and chronic exercise on inflammatory markers in children and adults with a chronic inflammatory disease: a systematic review. *Exerc Immunol Rev*. 2009;15(1):6-41.
5. Moazzami M, Fathi M, Soltani M, Gelardi N. The effects of aerobic exercise in water on cortisol levels and $\text{tgf-}\beta$ in patients with multiple sclerosis. *Quarterly J Sabzevar Uni Med Sci*. 2014;21(2):207-16. (In Persian).
6. Torabipour A, Asl ZA, Majdinasab N, Ghasemzadeh R, Tabesh H, Arab M. A study on the direct and indirect costs of multiple sclerosis based on expanded disability status scale score in Khuzestan, Iran. *Inter J Preven Med*. 2014;5(9):1131-8.
7. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis the 2013 revisions. *Neurol*. 2014;83(3):278-86.
8. Plantone D, de Angelis F, Doshi A, Chataway J. Secondary progressive multiple sclerosis: Definition and measurement. *CNS Drugs*. 2016;30(6):517-26.
9. Alexander WS. Suppressors of cytokine signalling (SOCS) in the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(6):410-6.
10. Scholz C, Patton KT, Anderson DE, Freeman GJ, Hafler DA. Expansion of autoreactive T cells in multiple sclerosis is independent of exogenous B7 costimulation. *Immunol*. 1998;160(3):1532-8.
11. Turner AP, Kivlahan DR, Haselkorn JK. Exercise and quality of life among people with multiple sclerosis: looking beyond physical functioning to mental health and participation in life. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2009;90(3):420-8.
12. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2005; 23: 683-747.
13. Cannella B, Raine CS. Multiple sclerosis: Cytokine receptors on oligodendrocytes predict innate regulation. *Ann Neurol*. 2004;55(1):46-57.
14. Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, Cosman F, Cantorna MT. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *Neuroimmunol*. 2003;134(1):128-32.
15. Lovett-Racke AE, Rocchini AE, Choy J, Northrop SC, Hussain RZ, Ratts RB, et al. Silencing T-bet defines a critical role in the differentiation of autoreactive T lymphocytes. *Immunity*. 2004;21(5):719-31.

16. Majdinasab N, Behbahani MH, Galehdari H, Mohaghegh M. Association of interleukin 7 receptor gene polymorphism rs6897932 with multiple sclerosis patients in Khuzestan. *Iran J Neurol*. 2014;13(3):168-71.
17. Dembic Z. The cytokines of the immune system: The role of cytokines in disease related to immune response. Miniapoles: Academic Press; 2015. P.10-65.
17. Ranjbar R, Ahmadizad S, Khoshniyat-Niko M, Mohsenzade A. The effect of endurance training accompanied by fasting and a period of detraining on serum leptin and fructosamine in overweight men. *Iran J Endocrinol Metabol*. 2013;15(3):269-78. (In Persian).
18. Abolfathi F, Ranjbar R, Shakerian S, Yazdanpanah L. The effect of eight weeks aerobic interval training on adiponectin serum levels, lipid profile and hs-crp in women with type ii diabetes. *Iran J Endocrinol Metabol*. 2015; 7(4): 316-25. (In Persian).
19. Calle MC, Fernandez ML. Effects of resistance training on the inflammatory response. *Nutr Res Prac*. 2010;4(4):259-69.
20. Maghsogi N, Khosravi N, Ravasi AA. The effect of selective training (aerobic and strength) on some cytokine in male and female patient with MS. *J Sport Biol*. 2011;10(3):5-23. (In Persian).
21. Pouretzad M, Babadi M, Soiuki HN, Nasab NM. A comparison of two exercise therapy programs on functional balance in people with multiple sclerosis. *Jentashapir J Health Res*. 2011;3(1):283-91. (In Persian).
22. Monjezi S, Negahban H, Tajali S, Yadollahpour N, Majdinasab N. Effects of dual-task balance training on postural performance in patients with Multiple Sclerosis: A double-blind, randomized controlled pilot trial. *Clin Rehabil*. 2016;26(9):215-26.
23. Florindo M. Inflammatory cytokines and physical activity in multiple sclerosis. *ISRN neurol*. 2014;20(14):1-12.
24. Maltseva DV, Sakharov DA, Tonevitsky EA, Northoff H, Tonevitsky AG. Killer cell immunoglobulin-like receptors and exercise. *Exerc Immunol Rev*. 2011;17(1):150-63.
25. Marrie RA, Horwitz RI. Emerging effects of comorbidities on multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):820-8.
26. Wens I, Dalgas U, Stenager E, Eijnde BO. Risk factors related to cardiovascular diseases and the metabolic syndrome in multiple sclerosis—a systematic review. *Mult Scler*. 2013;19(12):1556-64.
27. Dalgas U, Stenager E, Ingemann-Hansen T. Multiple sclerosis and physical exercise: Recommendations for the application of resistance-, endurance-and combined training. *Mult Scler*. 2007;12(2):1-16.
28. Behrozian S, Ravanbakhsh M, Majdi Nasab N. Comparison of some important breathing pattern indices in people with multiple sclerosis and healthy people. *Mod Rehab*. 2016;9(5):171-7.
29. Sá MJ. Exercise therapy and multiple sclerosis: A systematic review. *Neurol*. 2014;261(9):1651-61.

30. Latimer-Cheung AE, Ginis KA, Hicks AL, Motl RW, Pilutti LA, Duggan M, et al. Development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94(9):1829-36.
31. Pilutti LA, Platta ME, Motl RW, Latimer-Cheung AE. The safety of exercise training in multiple sclerosis: A systematic review. *Neurologic Sci.* 201;12(2): 14-25.
32. Alvarenga-Filho H, Sacramento PM, Ferreira TB, Hygino J, Abreu JE, Carvalho, SR, et al. Combined exercise training reduces fatigue and modulates the cytokine profile of T-cells from multiple sclerosis patients in response to neuromediators. *Neuroimmunol.* 2016;293:91-9.
33. Deckx N, Wens I, Nuyts AH, Hens N, de Winter BY, Koppen G, et al. 12 weeks of combined endurance and resistance training reduces innate markers of inflammation in a randomized controlled clinical trial in patients with multiple sclerosis. *Med Inflamm.* 2016;20(16):1485-92.
34. Kierkegaard M, Lundberg IE, Olsson T, Johansson S, Ygberg S, Opava C, et al. High-intensity resistance training in multiple sclerosis: An exploratory study of effects on immune markers in blood and cerebrospinal fluid, and on mood, fatigue, health-related quality of life, muscle strength, walking and cognition. *Neurologic Sci.* 2016;362(1):251-7.
35. Kjølhed T, Dalgas U, Gade AB, Bjerre M, Stenager E, Petersen T, et al. Acute and chronic cytokine responses to resistance exercise and training in people with multiple sclerosis. *Scand J Med Sci Sports.* 2015;8(7):865-74.
36. Ebrahimi A, Eftekhari E, Etemadifar M. Effects of whole body vibration on hormonal & functional indices in patients with multiple sclerosis. *Indian Med Res.* 2015;142(4):450-6.
37. Hejazi SM, Pakzadnia S, Moghadami V, Ghiami SMM, Soltani M. The effect of the aerobic selected exercise in water on the cortisol level, IL-10, IL-6 and TGFb in the patients with multiple. 2013;3(2):23-8.
38. Moghadasi M, Moeini A, Edalatmanesh MA. Effect of resistance training on cytokines in female patients with multiple sclerosis. *South Med.* 2013;4(12): 169-73
39. Bansi J, Bloch W, Gamper U, Kesselring J. Training in MS: Influence of two different endurance training protocols (aquatic versus overland) on cytokine and neurotrophin concentrations during three week randomized controlled trial. *Mult Scler.* 2012;13(5):245-58.
40. 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. *Inter Immunopharm.* 2010;10(11):1415-9.
41. Castellano V, Patel DI, White LJ. Cytokine responses to acute and chronic exercise in multiple sclerosis. *Appl Physiol.* 2008 Jun 1;104(6):1697-702.
42. White LJ, Castellano V, Mc Coy SC. Cytokine responses to resistance training in people with multiple sclerosis. *Sport Sci.* 2006;24(8):911-4.

43. Schulz KH, Gold SM, Witte J, Bartsch K, Lang UE, Hellweg R. Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *Neurologic Sci.* 2004;225(1):11-8.
44. Moghadasi M, Edalatmanesh M, Moeini A, Arvin H. Effect of 8 weeks resistance training on plasma levels of nerve growth factor and interleukin-6 in female patients with multiple sclerosis. *South Med.* 2015;18(3):527-37. (In Persian).
45. 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. (In Persian).
46. Kordi MR, Anooshe L, Khodadade S, Maghsodi N, Sanglachi B, Hemmatinafar B. Comparing the effect of three methods of combined training on serum levels of ghrelin, pro and anti-inflammatory cytokines in multiple sclerosis (MS) patients. *ZUMS Journal.* 2014;22(91):39-51. (In Persian).
47. Masudinejad M, Shirvani H. Effect of selected combined training program on leptin serum levels of men with multiple sclerosis. *Sport Physiol Physic Activ.* 2010;7(1):545-53. (In Persian).
48. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50(1):121-7.
49. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983;13(3):227-31.
50. White LJ, Dressendorfer RH. Exercise and multiple sclerosis. *Sport Med.* 2004;34(15):1077-100.
51. Waschbisch A, Tallner A, Pfeifer K, Mäurer M. Multiple sclerosis and exercise: Effects of physical activity on the immune system. *Nervenarzt.* 2009;80(6):688-92.
52. Schulz KH, Heesen C. Effects of exercise in chronically ill patients. Examples from oncology and neurology. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* 2005 Aug;48(8):906-13.
53. Gold SM, Schulz KH, Hartmann S, Mladek M, Lang UE, Hellweg R, et al. Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls. *Neuroimmunol.* 2003;138(1):99-105.
54. Döring A, Pfueller CF, Paul F, Dörr J. Exercise in multiple sclerosis--an integral component of disease management. *EPMA Journal.* 2011 Dec 24;3(1):1.
55. Franciotta D, Salvetti M, Lolli F, Serafini B, Aloisi F. B cells and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008;7(9):852-8.
56. White LJ, Castellano V. Exercise and brain health: Implications for multiple sclerosis. *Sport Med.* 2008;38(3):179-86.
57. Steensberg A, Toft AD, Bruunsgaard H, Sandmand M, Halkjær-Kristensen J, Pedersen BK. Strenuous exercise decreases the percentage of type 1 T cells in the circulation. *Appl Physiol.* 2001;91(4):1708-12.

58. Heesen C, Gold SM, Hartmann S, Mladek M, Reer R, Braumann KM, et al. Endocrine and cytokine responses to standardized physical stress in multiple sclerosis. *Brain, Behav Immun.* 2003;17(6):473-81.
59. Sharief MK. Cytokines in multiple sclerosis: pro-inflammation or pro-remyelination? *Mult Scler.* 1998;4(3):169-73.
60. Alinejad HA, Shamsi MM. Exercise induced release of cytokines from skeletal muscle: emphasis on IL-6. *Iran Endocrinol Metabol.* 2010;12(2):181-90. (In Persian).
61. Özenci V, Kouwenhoven M, Link H. Cytokines in multiple sclerosis: Methodological aspects and pathogenic implications. *Mult Scler.* 2002;8(5):396-404.
62. Ozenci V, Kouwenhoven M, Huang YM, Xiao BG, Kivisakk P, Fredrikson S, et al. Multiple sclerosis: Levels of interleukin-10-secreting blood mononuclear cells are low in untreated patients but augmented during interferon-b-1b treatment. *Scandin J Immunol.* 1999;49(5):554-563.
63. Najafi N. The effect of aerobic training on IL6 and IL10 in women with multiple sclerosis (Master s thesis). Ahvaz, Iran: Physical Education and Sport Science, Shahid Chamran University;2015. P. 110-16. (In Persian).
64. Azimian E, Ranjbar R, Shakerian S, Habibi A, Ghafourian M. Comparison of an acute bout of combined exercise training in different intensities on tumor necrosis factor- α (TNF α) and interleukin-6 (IL-6) in active men. *Sport Physiol.*2015; 28(4):87-102. (In Persian).
65. Burks JS, Johnson KP. Multiple sclerosis: Diagnosis, medical management, and rehabilitation: Diagnosis, medical management, and rehabilitation. *Demos Medical.* 2000;28(4):114-20.
66. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann New York Academy of Sci.* 2002;966(1):290-303.
67. Huang YM, Xiao BG, Özenci V, Kouwenhoven M, Teleshova N, Fredrikson S, et al. Multiple sclerosis is associated with high levels of circulating dendritic cells secreting pro-inflammatory cytokines. *Neuroimmunol.* 1999;99(1):82-90.
68. Arnett HA, Mason J, Marino M, Suzuki K, Matsushima GK, Ting JP. TNF α promotes proliferation of oligodendrocyte progenitors and remyelination. *Nature Neurosci.* 2001;4(11):1116-22.
69. Arnett HA, Wang Y, Matsushima GK, Suzuki K, Ting JP. Functional genomic analysis of remyelination reveals importance of inflammation in oligodendrocyte regeneration. *Neurosci.* 2003;23(30):9824-32.
70. Mokhtarzade M. The effect of aerobic interval training on leptin, adiponectin, TNF-a and interleukin 10 in women with multiple sclerosis (Master s thesis). Ahvaz, Iran: Physical Education and Sport Science, Shahid Chamran University;2015. P. 74-6. (In Persian).
71. Kraszula Ł, Jasińska A, Eusebio MO, Kuna P, Głabiński A, Pietruczuk M. Evaluation of the relationship between leptin, resistin, adiponectin and natural regulatory T cells in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurologia i Neurochirurgia Polska.* 2012;46(1):22-8.

72. Frisullo G, Angelucci F, Mirabella M, Caggiula M, Patanella K, Nociti V, et al. Leptin enhances the release of cytokines by peripheral blood mononuclear cells from relapsing multiple sclerosis patients. *Clin Immunol*. 2004;24(3):287-93.
73. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem*. 2004;50(9):1511-25.
74. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nature Gen*. 1996;12(3):318-20.
75. Berti L, Gammeltoft S. Leptin stimulates glucose uptake in C 2 C 12 muscle cells by activation of ERK2. *Mol Cel Endocrinol*. 1999;157(1):121-30.
76. Procaccini C, Jirillo E, Matarese G. Leptin as an immunomodulator. *Mol Aspects Med*. 2012;33(1):35-45.
77. Procaccini C, Pucino V, Mantzoros CS, Matarese G. Leptin in autoimmune diseases. *Metabol*. 2015;64(1):92-104.
78. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines novel link between inflammation. *J Physiol Pharmacol*. 2006;4:505-28.
79. Matarese G, Procaccini C, De Rosa V. The intricate interface between immune and metabolic regulation: a role for leptin in the pathogenesis of multiple sclerosis? *Leukocyte Biol*. 2008;84(4):893-9.
80. Matarese G, Sanna V, Giacomo AD, Lord GM, Howard JK, Bloom SR, et al. Leptin potentiates experimental autoimmune encephalomyelitis in SJL female mice and confers susceptibility to males. *Eur Immunol*. 2001;31(5):1324-32.
81. Mokry LE, Ross S, Timpson NJ, Sawcer S, Smith GD, Richards JB. Obesity and multiple sclerosis: A mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2016;13(6):1002-15.
82. Carrieri PB, Carbone F, Perna F, Bruzzese D, La Rocca C, Galgani M, et al. Longitudinal assessment of immuno-metabolic parameters in multiple sclerosis patients during treatment with glatiramer acetate. *Metabol*. 2015;64(9):1112-21.
83. Reis BS, Lee K, Fanok MH, Mascaraque C, Amoury M, Cohn LB, et al. Leptin receptor signaling in T cells is required for Th17 differentiation. *Immunol*. 2015;194(11):5253-60.
84. Fatouros IG, Tournis S, Leontsini D, Jamurtas AZ, Sxina M, Thomakos P, et al. Leptin and adiponectin responses in overweight inactive elderly following resistance training and detraining are intensity related. *Clin Endocrinol Metabol*. 2005;90(11):5970-7.
85. Cruickshank TM, Reyes AR, Ziman MR. A systematic review and meta-analysis of strength training in individuals with multiple sclerosis or Parkinson disease. *Med*. 2015;94(4)25-36.
86. Monazamnezhad A, Habibi A, Majdinasab N, Ghalvand A. The effects of aerobic exercise on lipid profile and body composition in women with multiple sclerosis. *Jundishapur J Chron Dis Care*. 2015;4(1):1-14.
87. AfshounPour MT, Davoodi Z, Habibi H, Ranjbar R, Shakerian S. The effect of circuit resistance exercise on plasma resistin concentration and insulin resistance in type 2 diabetic men. *SSU Journals*. 2015;23(8):770-81. (In Persian).

88. Ranjbar R, Ahmadizad S, Khoshniyat-Niko M, Salimi AR. The Effect of endurance training accompanied by fasting and a period of detraining on serum adiponectin and glucose resistance in sedentary men. *Sport Sci.* 2012;15(3):163-80. (In Persian).

ارجاع دهی

مختارزاده مطهره، مجدینسب نسترن، رنجبر روح‌اله، نگارش رئوف. تأثیر فعالیت بدنی منظم بر برخی سایتوکین‌ها در افراد مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس: مروری نظام‌مند. *فیزیولوژی ورزشی*. بهار ۱۳۹۷؛ ۱۰(۳۷): ۹۹-۱۲۲. شناسه دیجیتال: 10.22089/spj.2018.1152

Mokhtarzade M, Majdinasab N, Ranjbar R, Negaresh R. The Effect of Regular Physical Activity on Cytokine in People with Multiple Sclerosis: A Systemic Review. *Sport Physiology*. Spring 2018; 10(37): 99-122. (In Persian). DOI: 10.22089/spj.2018.1152