

مقایسه‌ی تاثیر سه روش تمرین ترکیبی بر مقادیر سرمی گرلین و سایتوکاین‌های پیش و ضدالتهابی در بیماران مولتیپل اسکلروزیس (MS)

دکتر محمد رضا کردی^۱، دکتر لیلا انوشه^۲، سارا خداداده^۳، نسرين مقصودی^۴، بهرام سنگلجی^۴، دکتر محمد همتی‌نفر^۲

نویسنده‌ی مسوول: تهران، دانشگاه تهران، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی mrkordi@ut.ac.ir

دریافت: ۹۱/۱۲/۲۰ پذیرش: ۹۲/۸/۱۴

چکیده

زمینه و هدف: مولتیپل اسکلروزیس یک بیماری التهابی و مزمن دستگاه عصبی مرکزی همراه با اتیولوژی ناشناخته است. با توجه به اثرات مثبت فعالیت ورزشی در بیماران مبتلا به این بیماری، هدف از پژوهش حاضر، مقایسه‌ی تاثیر سه روش تمرین ترکیبی بر مقادیر سرمی گرلین، $TNF-\alpha$ و $IL-10$ در این بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس بود.

روش بررسی: بدین منظور، ۴۸ نفر از بیماران MS با $EDSS$ (Expanded Disability Status Scale) ۲ تا ۳ به صورت داوطلبانه در این پژوهش شرکت کردند و به طور تصادفی به چهار گروه تجربی یک (یک جلسه تمرین مقاومتی و سه جلسه تمرین هوازی در هفته)، تجربی دو (دو جلسه تمرین مقاومتی و دو جلسه تمرین هوازی در هفته)، تجربی سه (سه جلسه تمرین مقاومتی و یک جلسه تمرین هوازی در هفته) و کنترل تقسیم شدند. آزمودنی‌ها به مدت هشت هفته و چهار جلسه در هفته پروتکل‌های تمرینی مد نظر را اجرا کردند. نمونه‌های خونی پنج روز قبل و ۷۲ ساعت بعد از آخرین جلسه‌ی تمرین جمع‌آوری شد.

یافته‌ها: نتایج تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون آماری ANOVA و آزمون تعقیبی شفه نشان داد؛ مقادیر $IL-10$ در گروه تجربی سه افزایش معناداری نسبت به گروه تجربی یک و دو داشت، اما تغییرات آن در هر سه گروه تجربی نسبت به گروه کنترل معنادار نبود. در مقادیر $TNF-\alpha$ و گرلین سرمی تفاوت معناداری بین گروه‌ها مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرینات ترکیبی با تأکید بر تمرین قدرتی باعث افزایش مقادیر سایتوکاین‌های ضدالتهابی و متقابلاً کاهش سایتوکاین‌های پیش التهابی می‌شود، اما در خصوص اینکه کدام نوع از تمرینات ترکیبی اثرات بهتری در بیماران MS به دنبال دارد، نیاز به انجام مطالعات بیشتری در آینده است. همچنین، در رابطه با بهبود مقادیر گرلین سرمی در بیماران MS، مطالعات بیشتری با دوره‌های تمرینی طولانی‌تر همراه با رژیم غذایی مناسب مورد نیاز است.

واژگان کلیدی: تمرین ترکیبی، بیماری MS، $TNF-\alpha$ ، $IL-10$ ، التهاب

مقدمه

مزمن که شیوع بالایی در ایران (۴۰ تا ۵۰ هزار نفر) و جهان (۲/۵ میلیون نفر) دارد مولتیپل اسکلروزیس [Multiple Sclerosis (MS)] است که بیماری عصبی

بیماری‌های مزمن درمان قطعی ندارند و مداخلات فقط برای محدود کردن علائم، پیش‌گیری از پیشرفت و ارتقای سلامتی در این بیماران انجام می‌شود (۱). یکی از بیماری‌های

۲- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تهران

۴- کارشناس ارشد فیزیوتراپی، انجمن MS ایران

۱- دکترای فیزیولوژی ورزشی، دانشیار دانشگاه تهران

۳- کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه الزهرا

پیشرونده و اغلب ناتوان‌کننده است (۲). این بیماری اغلب در افراد جوان بین ۲۰ تا ۵۰ سال (به‌ویژه در زنان) اتفاق می‌افتد (۳). بیماری MS یکی از شایع‌ترین بیماری‌های دستگاه اعصاب مرکزی (Central Nerve System (CNS است و در اثر تخریب غلاف میلین ایجاد می‌شود (۴). مبتلایان به این بیماری گرفتار طیف وسیعی از مشکلات هستند، که می‌تواند از یک مشکل حسی ساده تا فلج هر چهار اندام متغیر باشد، علاوه بر آن، به دلیل مزمن بودن بیماری MS و بروز حملات مکرر، اغلب منجر به حساس و زود رنج شدن، خستگی، افسردگی و کاهش اعتماد به نفس مبتلایان می‌شود (۵). اگرچه MS به‌عنوان یک اختلال خودایمن که به‌طور ژنتیکی در افراد مستعد رخ می‌دهد در نظر گرفته شده است، اما بیماری‌زایی دقیق آن هنوز به درستی شناخته نشده است (۶). مطالعات بالینی و حیوانی نشان داده‌اند MS یک اختلال خودایمنی ایجاد شده توسط CD4 به اضافه سلول‌های T ویژه میلین است (۷). در افراد سالم، بین سایتوکین‌های التهابی T کمکی ۱ (TH-1) و سایتوکین‌های ضدالتهابی T کمکی ۲ (TH-2) تعادل برقرار است، در حالی که در بیماران MS این تعادل با افزایش نسبت سایتوکین‌ها TH-1 (مانند؛ IL-1، IL-6، TNF-α و...) به TH-2 (مانند؛ IL-10، IL-4) به هم می‌خورد (۸). بنابراین سایتوکین‌های ضدالتهابی TH-2 با بهبود و بازیافت بیماری همراه هستند (۹ و ۷). در مقابل، سایتوکین‌های TH-1 پیش‌التهابی هستند و نقش کلیدی در بیماری‌زایی MS اجرا می‌کنند (۱۰).

مطالعات متعددی نشان داده‌اند تمرین ورزشی می‌تواند التهاب مزمن و آسیب‌های مرتبط با آن را تعدیل کند. اثرات ضدالتهابی تمرین ورزشی در بیماری‌های مزمن توسط کاهش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی IL-6، IL-8، TNF-α و INF-γ (۱۲ و ۱۱) و افزایش در غلظت IL-10 ضدالتهابی میانجی‌گری می‌شود (۱۳). نقش حیاتی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی در پاتوژنز MS، آن‌ها را به یک هدف اساسی جهت رویکرد

درمانی تبدیل کرده است. علاوه بر این، تمرین ورزشی هوازی می‌تواند نشانگرهای التهابی پلاسما از قبیل CRP، IL-6، IL-18 و TNF-β را به صورت قابل توجهی کاهش دهد (۱۴). از آنجایی که مطالعات انجام شده روی فعالیت ورزشی و ایمونولوژی، بالقوه فعالیت ورزشی منظم را به‌عنوان یک درمان ضدالتهابی برای بیماران با اختلال التهابی مزمن برجسته کرده‌اند (۱۶ و ۱۵)، احتمالاً تمرین ورزشی نقش بالقوه‌ای در درمان اختلالات التهاب عصبی و کاهش پیش‌رونده‌ی عملکرد عصبی دارد. اخیراً گزارش شده است هورمون گرلین از تولید سایتوکاین‌هایی مانند IL-1، IL-6 و TNF-α درموش‌های مبتلا به التهاب، ممانعت می‌کند (۱۷). هورمون گرلین به‌طور عمده از سلول‌های اپی‌تلیال فوندوس معده ترشح می‌شود و در کنترل ترشح هورمون رشد و افزایش اشتها نقش دارد (۱۷). این اثرات گرلین می‌تواند در اختلال‌های التهابی نظیر MS نقش تنظیم‌کننده داشته باشد (۶). از طرفی گزارش شده است که مقادیر هورمون گرلین در افراد سالم به‌دنبال یک دوره تمرین ورزشی، به‌ویژه زمانی که کاهش وزن رخ داده باشد، افزایش می‌یابد (۱۷ و ۶).

اگرچه تأثیر مثبت ورزش بر بیماران MS تا حدودی مشخص شده است، اما بیشتر تحقیقات از تمرینات استقامتی و یا قدرتی به‌تنهایی استفاده کرده‌اند، در حالی که اثرات مثبت و مفید هر دو دسته‌ی این تمرینات برای بیماران مبتلا به MS لازم است و آثار مفیدی در بهبود ناتوانی‌های آنها دارد. از طرفی بررسی اثر تمرینات ترکیبی به‌ویژه مدل‌های مختلف آن، بسیار محدود است و درباره‌ی بیماران MS با توجه به مشکلاتی که دارند بسیار اندک است. با وجود این، هم‌چنان محققان به دنبال دستیابی به الگوهای تمرینی مناسب برای کمک به بیماران MS هستند. در همین راستا آسانو و همکارانش (۲۰۰۹) تحقیقاتی که بین سال‌های ۱۹۵۰ و ۲۰۰۷ در مورد اثرات فعالیت ورزشی بر بیماران MS انجام شده بودند را جهت به‌دست آوردن یک الگوی ورزشی منظم مورد

مطالعه قرار دادند و به این نتیجه رسیدند فعالیت ورزشی برای بیماران MS مفید است، اما اعلام کردند با توجه به کافی نبودن تحقیقات به سختی می‌توان الگوی ورزشی منظمی را برای این بیماران طراحی نمود (۱۸). از این‌رو؛ هدف از پژوهش حاضر، مقایسه‌ی تأثیر سه روش تمرین ترکیبی بر مقادیر گرلین سرمی، $TNF-\alpha$ و IL-10 در بیماران MS بود.

روش بررسی

جامعه و نمونه آماری: این پژوهش به روش نیمه تجربی بود و جامعه‌ی آماری آن را بیماران عضو انجمن MS ایران تشکیل دادند. نمونه‌ی آماری این تحقیق شامل ۴۸ نفر بیمار زن و مرد MS با EDSS بین ۲ تا ۳ است (سعی شده است بیماران مذکور از نظر وزن، سن تقویمی، سن بروز علائم،

تقریباً نزدیک به هم باشند). معاینات قبل و بعد از تمرینات توسط متخصص مغز و اعصاب انجام شد، بیمارانی که شرایط حضور در تحقیق را داشتند (عدم بارداری، صرع، بیماری قلبی - تنفسی، تومور بدخیم) بعد از مطالعه و آگاه شدن از جزئیات کار و امضا کردن گواهی تمایل به حضور، توانستند در این تحقیق شرکت کنند. در نهایت بیماران به صورت تصادفی به ۴ گروه تمرینی اول ($n=12$)، تمرینی دوم ($n=12$)، تمرینی سوم ($n=12$) و کنترل ($n=12$) تقسیم شدند، اما ۳۵ نفر از آزمودنی‌ها موفق به اتمام دوره‌ی تمرینات شدند؛ گروه کنترل ($n=8$)، گروه تمرینی اول ($n=9$)، گروه تمرینی دوم ($n=8$) و گروه تمرینی سوم ($n=10$). مشخصات آنروپومتریکی آزمودنی‌ها در جدول یک ارائه شده است.

جدول ۱: میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای آنروپومتریکی آزمودنی‌ها

متغیر	گروه‌ها			
	تجربی ۱	تجربی ۲	تجربی ۳	کنترل
سن (سال)	۳۵/۸۰±۸/۴۲	۳۱/۳۳±۸/۲۱	۳۳/۹۱±۷/۹۴	۳۳/۶۳±۶/۹۲
قد (سانتی‌متر)	۱۶۶/۴۸±۶/۹۸	۱۶۴/۹۷±۷/۸۹۷	۱۶۵/۰۵۵±۸/۵۵۷	۱۶۵/۱۱۵±۷/۵۸۷
وزن (کیلوگرم)	۶۸/۱۳±۹/۴۸	۶۳/۵۵±۱۳/۶۵	۶۶/۹۲±۱۲/۳۵	۶۳/۰۰±۱۱/۲۵
BMI (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۴/۹۲±۲/۷۶	۲۳/۹۹±۵/۷۸	۲۴/۰۱±۳/۳۵	۲۴/۴۴±۴/۷۸
EDSS (نمره)	۱/۳۳±۰/۶۶	۲/۰۶±۰/۸۶	۱/۹۵±۱/۱۲	۰/۵۳

پروتکل تمرینی: بعد از مشاوره با فیزیوتراپ، پزشک متخصص و همچنین مطالعات کتابخانه‌ای و استفاده از منابع موجود، به منظور تنظیم برنامه‌ی تمرینی هشت هفته‌ای، اطلاعات در رابطه با نحوه‌ی تمرین این بیماران گردآوری و براساس یک تکرار بیشینه (1RM) و ضربان قلب بیشینه (MHR) به دست آمده از پیش آزمون، برنامه‌ی تمرینی ترکیبی برای آزمودنی‌های گروه‌های تجربی تهیه شد. این پژوهش

شامل سه مدل تمرین ترکیبی بود که نحوه‌ی اجرای پروتکل‌های تمرینی قدرتی و استقامتی در جداول دو و سه ارائه شده است، قابل ذکر است قبل از اجرای تمرینات، برای دستیابی به شدت‌های مناسب تمرینات استقامتی و قدرتی، Pilot انجام شد. آزمودنی‌ها چهار جلسه در هفته پروتکل تمرینی را در حضور پژوهشگر اجرا کردند و شدت تمرین استقامتی به وسیله‌ی ضربان قلب با استفاده از ضربان سنج

کنترل شد. قبل از شروع پروتکل تمرینی در هر جلسه، آزمودنی‌ها به مدت پنج دقیقه برنامه‌ی گرم کردن و در پایان هر جلسه تمرینی نیز به مدت پنج دقیقه برنامه‌ی سرد کردن داشتند (شامل دویدن و حرکات نرمشی و کششی مختصر). در این تحقیق از گروه‌های شرکت‌کننده خواسته شد در هیچ برنامه‌ی تمرینی دیگر یا فیزیوتراپی و ماساژ شرکت نداشته باشند.

تمرین ترکیبی نوع اول: شامل ۳ جلسه تمرینات استقامتی و ۱ جلسه تمرین مقاومتی در هفته

تمرین ترکیبی نوع دوم: شامل ۲ جلسه تمرینات استقامتی و ۲ جلسه تمرین مقاومتی در هفته

تمرین ترکیبی نوع سوم: شامل ۱ جلسه تمرینات استقامتی و ۳ جلسه تمرین مقاومتی در هفته

گروه کنترل: هیچ تمرینی انجام ندادند.

جدول ۲: پروتکل تمرین استقامتی در طول هشت هفته

نوع تمرین	هفته ۱	هفته ۲	هفته ۳	هفته ۴	هفته ۵	هفته ۶	هفته ۷	هفته ۸
دوچرخه کارسنج	10 min, 40 % MHR	10 min, 50 % MHR	15 min, 50 % MHR	15 min, 55 % MHR	15 min, 55 % MHR	20 min, 55 % MHR	20 min, 60 % MHR	20 min, 70 % MHR
استراحت (غیر فعال)	۱۰ دقیقه	۱۰ دقیقه	۱۰ دقیقه	۱۰ دقیقه	۱۰ دقیقه	۱۰ دقیقه	۱۰ دقیقه	۱۰ دقیقه
نوار گردان	10 min, 40 % MHR	10 min, 50 % MHR	15 min, 50 % MHR	15 min, 55 % MHR	15 min, 55 % MHR	20 min, 55 % MHR	20 min, 60 % MHR	20 min, 70 % MHR

توجه: MHR: ضربان قلب حداکثر

جدول ۳: پروتکل تمرین مقاومتی در طول هشت هفته

نوع تمرین	هفته ۱	هفته ۲	هفته ۳	هفته ۴	هفته ۵	هفته ۶	هفته ۷	هفته ۸
باز کردن زانو	50% IRM, 3×10	55% IRM, 3×10	60% IRM, 3×10	60% IRM, 3×10	65% IRM, 3×10	65% IRM, 3×10	70% IRM, 3×10	70% IRM, 3×10
استراحت (غیر فعال)	۵ دقیقه	۵ دقیقه	۵ دقیقه	۵ دقیقه	۵ دقیقه	۵ دقیقه	۱۰ دقیقه	۱۰ دقیقه
خم کردن زانو	50% IRM, 3×10	55% IRM, 3×10	60% IRM, 3×10	60% IRM, 3×10	65% IRM, 3×10	65% IRM, 3×10	70% IRM, 3×10	70% IRM, 3×10

توجه: 1RM، یک تکرار بیشینه، 3×10، سه نوبت با ۱۰ تکرار

تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی: همه‌ی آزمودنی‌ها ساعت هشت صبح در محل انجمن بیماران MS به منظور اخذ خون حاضر شدند. نمونه‌ی خون (5cc) وریدی به صورت ناشتا قبل و بعد از هشت هفته تمرین منتخب گرفته شد (پنج روز قبل از شروع تمرینات و سه روز بعد از پایان تمرینات). همه‌ی نمونه‌ها از ورید ناحیه‌ی قدامی آرنج بعد از پمپاژ پنج دقیقه استراحت در حالت نشسته گرفته شد. آزمودنی‌ها از فعالیت جسمانی و مصرف الکل و کافئین و غذا در ۱۲ ساعت

تفاوت بین گروهی از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) و در صورت معنادار بودن تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی شفه استفاده شد. قابل ذکر است که قبل از اعمال متغیر مستقل با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه همگن بودن گروه‌ها سنجیده شد و این آزمون نشان داد که هیچ اختلاف معناداری بین گروه‌ها وجود ندارد. داده‌ها در سطح اطمینان ۹۵ درصد تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که در سطح سرمی IL-10 بین گروه‌ها، متعاقب اجرای سه مدل تمرین ترکیبی تفاوت معناداری وجود داشت (جدول ۴).

قبل از خونگیری منع شدند. برای کنترل اثر داروهای تزریقی بیماران بر عوامل ایمنولوژیک مورد بررسی، بین زمان دریافت خون (در پیش و پس آزمون) و تزریق داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی، ۴۸ ساعت فاصله در نظر گرفته شد. گرلین، IL-10 و TNF- α با استفاده از کیت‌های الایزا ویژه، ساخت شرکت Bendermed آلمان (به ترتیب با حساسیت‌های ۰/۹۲ pg/ml، ۰/۱۳ pg/ml و ۱/۶۵ pg/ml) به روش الایزا توسط دستگاه Elisa Stat Fax 2100 اندازه گیری شد.

تجزیه و تحلیل آماری: برای تعیین طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف استفاده شد و با توجه به اینکه نتایج این آزمون طبیعی بودن توزیع داده‌ها را نشان داد، از آزمون‌های آماری پارامتریک استفاده شد. برای بررسی

جدول ۴. میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای مورد مطالعه در مراحل پیش آزمون و پس آزمون و نتایج آزمون ANOVA

متغیر	گروه	پیش آزمون	پس آزمون	مقدار F	Pvalue
گرلین (pg/ml)	کنترل	۱۵/۳۱±۸/۱۸	۱۳/۶۳±۷/۳۸	۰/۳۲	۰/۸۱
	گروه ۱	۱۴/۶۱±۷/۱۳	۱۳/۸۷±۶/۶۸		
	گروه ۲	۹/۹۷±۳/۶۱	۱۰/۶۰±۴/۲۷		
	گروه ۳	۱۴/۷۵±۲/۶۹	۱۴/۳۷±۵/۲۱		
IL-10 (pg/ml)	کنترل	۷/۹۶±۵/۲۴	۸/۱۴±۴/۵۷	۵/۲۰۴	*۰/۰۰۵
	گروه ۱	۷/۸۶±۴/۴۱	۶/۳۳±۳/۴۲		
	گروه ۲	۷/۰۴±۳/۵۴	۴/۵۴±۱/۳۵		
	گروه ۳	۶/۸۱±۳/۶۶	۱۰/۱۴±۳/۱۸		
TNF- α (pg/ml)	کنترل	۱۱/۶۹±۵/۲۱	۷/۶۹±۴/۷۰	۱/۰۰۷	۰/۴۰۳
	گروه ۱	۷/۵۳±۴/۳۰	۵/۸۰±۳/۷۴		
	گروه ۲	۷/۳۸±۶/۰۹	۶/۰۹±۴/۴۸		
	گروه ۳	۶/۸۷±۴/۹۳	۸/۴۲±۵/۴۴		

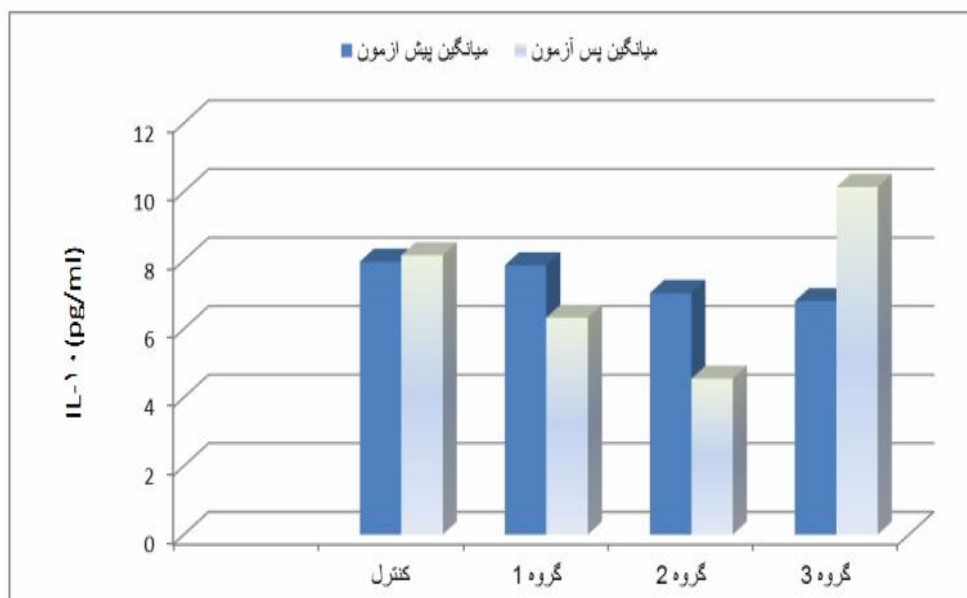
* سطح معناداری $P \leq 0/05$ ، گروه ۱ (یک جلسه مقاومتی و سه جلسه هوازی)، گروه ۲ (دو جلسه مقاومتی و دو جلسه هوازی)، گروه ۳ (سه جلسه مقاومتی و یک جلسه هوازی).

از این‌رو آزمون تعقیبی شفه نشان داد؛ مقادیر IL-10 در گروه سوم نسبت به گروه‌های اول و دوم افزایش معناداری داشت که این افزایش نسبت به گروه کنترل معنادار نبود. با این‌حال، نتایج آزمون ANOVA نشان داد بین مقادیر سرمی گرلین و TNF- α در گروه‌های مورد مطالعه

تفاوت معناداری وجود نداشت. مقدار میانگین، انحراف استاندارد و نتایج آزمون ANOVA متغیرهای مورد مطالعه در جدول چهار و همچنین تغییرات میانگین این متغیرها در مراحل پیش و پس آزمون در اشکال یک تا سه ارائه شده است.

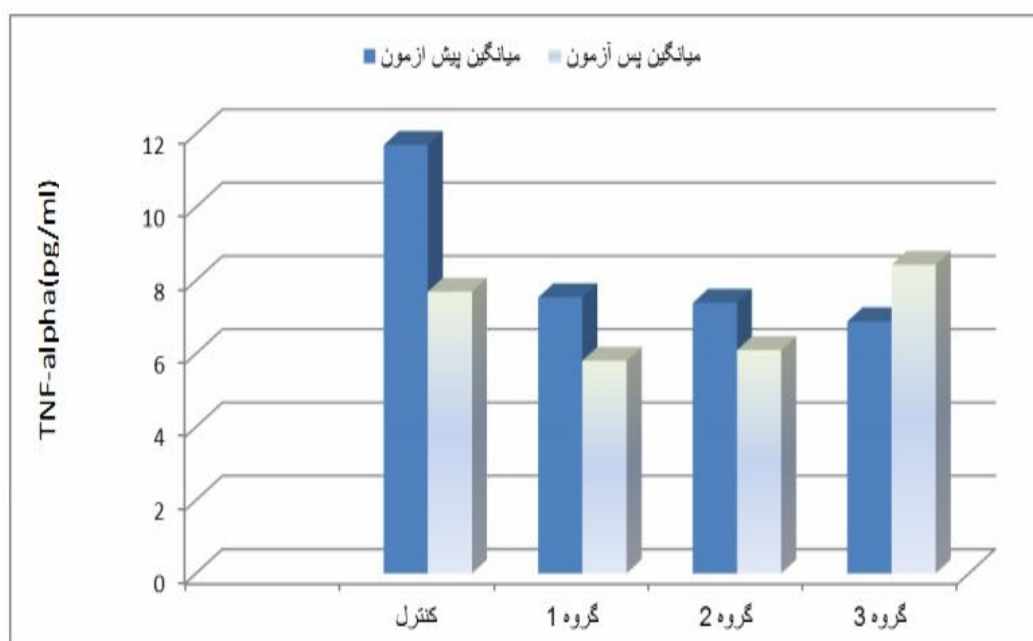


شکل ۱: میانگین مقادیر گرلین در گروه‌های مورد مطالعه در مراحل پیش و پس آزمون



شکل ۲: میانگین مقادیر IL-10 در گروه‌های مورد مطالعه در مراحل پیش و پس آزمون

*. تفاوت معنادار بین گروه ۳ و ۱ و گروه ۳ و ۲



شکل ۳. میانگین مقادیر $TNF-\alpha$ در گروه‌های مورد مطالعه در مراحل پیش و پس آزمون

بحث

پژوهش‌های بالینی در زمینه‌ی تاثیر فعاليت ورزشي مزمن بر تنظيم سايتوکايني در افراد مبتلا به MS محدود است و به دليل اعمال متنوع و متعدد سايتوکاين‌ها، اغلب به سختي مي‌توان اهميت بيولوژيکي تغييرات مربوط به پاسخ به فعاليت ورزشي را تفسير و توجيه کرد. از طرفي در محدود پژوهش‌هاي انجام گرفته، تاثير تمرينات هوازي و قدرتي به تنهائي بررسي شده است و کمتر از ترکيب دو نوع تمرين استفاده شده است، فقط در مطالعات معدودي اثر يک روش تمرين ترکيبی بر متغيرهاي سيستم ايمني در بيماران MS مورد بررسي قرار گرفته است. بنابراين، تاثير تمرينات ترکيبی به‌ويژه انواع مختلف آن بر سيستم ايمني اين بيماران شناخته نشده است. نتايج پژوهش حاضر نشان داد؛ بين مقادير گرلين سرمي پس از يک دوره تمرين ترکيبی در گروه‌هاي مورد مطالعه تفاوت معناداري وجود نداشت. فاستر و همکارانش (۲۰۰۵) تاثير يک سال تمرينات هوازي را بر مقادير گرلين سرمي زنان چاق خانه نشين بررسي کردند.

نتايج آن‌ها نشان داد؛ مقادير گرلين سرمي در گروه تجربی به‌طور معناداري افزايش يافت و در ضمن افراد گروه تجربی کاهش وزن $1/4 \pm 0/4$ کيلوگرمي را تجربه کردند (۱۹). عدم همسويي نتايج پژوهش حاضر با نتايج فاستر و همکارانش را مي‌توان به مدت دوره‌ي تمريني نسبت داد. از طرف ديگر افزايش گرلين سرمي استراحتي به‌دنبال يک دوره تمرين ورزشي، بيشتر در افرادي اتفاق مي‌افتد که کاهش وزن را تجربه کرده باشند و اين در حالي است که در پژوهش حاضر وزن و BMI آزمودني‌ها دچار تغييرات معناداري نشده بود. همچنين قابل ذکر است که آزمودني‌هاي مطالعه فاستر و همکارانش افراد سالم بودند و در همين زمينه بريل‌گن و همکارانش (۲۰۰۵) گزارش کرده‌اند؛ بيماران MS نسبت به افراد سالم مقادير گرلين سرمي بالاتري دارند (۶). بنابراين با استناد به نتايج بريل‌گن و همکارانش مي‌توان گفت؛ احتمالاً عدم تغيير در مقادير گرلين سرمي در پژوهش حاضر را مي‌توان به بالا بودن سطح اوليه آن در مرحله پيش آزمون نسبت داد. ميزان گرلين سرمي تحت تاثير نوع رژيم غذايي نيز

قرار می‌گیرد. میزان این هورمون در رژیم‌های غذایی کم پروتئین و پرچرب کاهش می‌یابد. با وجود این، یکی از محدودیت‌های پژوهش حاضر عدم کنترل مستقیم رژیم غذایی بیماران در طول مدت تمرینات بود. در نهایت، به نظر می‌رسد برای رسیدن به فواید افزایش سطوح گرلین در بیماران MS، باید دوره‌های فعالیت ورزشی طولانی مدت همراه با رژیم غذایی مناسب در نظر گرفته شود.

نتایج آزمون شفه نشان داد؛ مقادیر IL-10 در گروه سوم نسبت به گروه‌های اول و دوم افزایش معناداری داشت که این افزایش نسبت به گروه کنترل معنادار نبود. در همین راستا کاستلانو و همکارانش (۲۰۰۴) اثرات هشت هفته تمرین قدرتی پیش‌رونده (دو جلسه در هفته) را بر مقادیر IL-10 بیماران MS بررسی کردند (۲۰). نتایج نشان داد؛ مقادیر IL-10 بیماران به دنبال هشت هفته تمرین قدرتی به میزان ۱۷ درصد کاهش یافت. همچنین مقصودی و همکارانش (۱۳۹۰) نیز گزارش کردند هشت هفته تمرین منتخب (هوازی و قدرتی) باعث کاهش معنادار IL-10 در بیماران MS شد (۲۱). نتایج دو مطالعه فوق با یافته‌های پژوهش حاضر در گروه سوم ناهمسو است. پروتکل تمرینی گروه سوم شامل؛ سه جلسه تمرین قدرتی و یک جلسه تمرین هوازی در هفته بود. به نظر می‌رسد یکی از دلایل ناهمسوئی ممکن است متفاوت بودن تعداد جلسات تمرینی که در مطالعه مقصودی و همکارانش سه جلسه در هفته و در مطالعه حاضر چهار جلسه در هفته بود، باشد. با توجه به نتایج مطالعه کاستلانو و همکارانش می‌توان گفت؛ اضافه شدن یک جلسه تمرین هوازی و مقاومتی به دو جلسه تمرین مقاومتی در هفته می‌تواند در افزایش مقادیر IL-10 در پژوهش حاضر موثر باشد. با این حال، به دنبال یک جلسه فعالیت ورزشی در اثر انقباض عضله، میوکاین‌هایی مثل IL-6 ترشح می‌شوند که خود موجب ترشح سایتوکاین‌هایی مانند IL-10 می‌شود که اثرات ضدالتهابی قوی‌ای را اعمال می‌کند و شدت و مدت

پاسخ‌های التهابی به فعالیت ورزشی را محدود می‌کند. از طرفی با فعالیت ورزشی منظم مقادیر در گردش خون سایتوکاین‌های التهابی مثل؛ IL-6، TNF- α و CRP کاهش می‌یابد و در مقابل IL-10، IL-4 و TGF- β افزایش می‌یابد که نشان‌دهنده عملکرد ضدالتهابی فعالیت ورزشی منظم است (۲۲). در همین زمینه گلزاری و همکارانش (۲۰۱۱)؛ تأثیر هشت هفته تمرین ترکیبی بر مقادیر پلاسمایی IL-4، IL-17 و INF- γ را در زنان مبتلا به بیماری MS بررسی و گزارش کردند؛ مقادیر پلاسمایی IL-17 و INF- γ پس از دوره تمرینی در این بیماران به صورت معناداری کاهش یافت (۲۳). در نتیجه گزارش کردند تمرینات ترکیبی احتمالاً از طریق کاهش تولید IL-17، دارای اثرات ضد التهابی مفیدی برای بیماران MS است. بنابراین، در پژوهش حاضر افزایش معنادار مقادیر IL-10 در گروه سوم همراه با افزایش مقادیر TNF- α در آن گروه است که به نظر می‌رسد این افزایش معنادار IL-10 یک پاسخ جبرانی به افزایش TNF- α و مقابله با عملکرد التهابی آن است. با توجه به این که سایتوکاین ضدالتهابی IL-10 در درمان بیماری MS عامل مهمی محسوب می‌شود و این بیماران با کمبود آن (IL-10) مواجه هستند، می‌توان گفت تمرینات ترکیبی با تأکید بر تمرین قدرتی و افزایش احتمالی مقادیر سایتوکاین‌های ضدالتهابی نقش به‌سزایی در بهبود بیماری MS دارند.

از طرف دیگر IL-10 سایتوکاینی تنظیمی محسوب می‌شود که همراه با دوره فروکش بیماری در بیماران EAE (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis) می‌باشد، اما در گروه اول و دوم این پژوهش و برخی مطالعات پیشین مشاهده شد که کاهش در مقادیر IL-10 همراه با تشدید علائم بیماری نیست. در واقع همراه با کاهش این عامل، بهبود در ناتوانایی‌های بیماران مشاهده شد. می‌توان نتیجه گرفت، کاهش در IL-10 که همراه با کاهش در سایتوکاین‌های پیش التهابی (TNF- α و INF- γ) به دنبال یک

دوره تمرین ورزشی در بیماران MS رخ می‌دهد، با کاهشی که در اثر روند عود بیماری اتفاق می‌افتد، متفاوت است. در نهایت این موضوع به اثرات فعالیت ورزشی بر تنظیم و تعادل سایتوکاین‌ها در بیماران MS برمی‌گردد (۲۱). در پژوهش حاضر نیز کاهش مقادیر IL-10 در گروه‌های اول و دوم با کاهش مقادیر TNF- α در این گروه‌ها همراه بود. در نهایت، معنادار بودن تغییرات مقادیر سرمی IL-10 بین گروه اول و دوم با گروه سوم نشان می‌دهد که نوع تمرین ترکیبی می‌تواند تغییرات مختلفی در مقادیر IL-10 ایجاد کند، این موضوع می‌تواند در طراحی تمرینات ورزشی برای بیماران MS مد نظر قرار گیرد و برای روشن شدن آن نیاز به مطالعات بیشتر در آینده احساس می‌شود.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد؛ بین مقادیر TNF- α به‌دنبال یک دوره تمرین ترکیبی در گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معناداری وجود ندارد. افزایش گلوکوکورتیکوئیدها واسطه‌ای اثرات سرکوب‌گر فعالیت ورزشی بر TNF- α می‌باشد و در اصل افزایش کورتیزول طی فعالیت‌های ورزشی طولانی مدت رخ می‌دهد که منجر به کاهش TNF- α می‌شود (۲۱). گروه‌های اول و دوم مطالعه حاضر نسبت به گروه سوم تمرینات طولانی مدت‌تر و استقامتی‌تر را تجربه کردند که می‌توان این عامل را یکی از علت‌های کاهش میانگین TNF- α در گروه‌های اول و دوم دانست و احتمالاً نتایج متفاوت پژوهش‌ها روی TNF- α در اثر الگوهای مختلف فعالیت ورزشی می‌باشد. مطالعات مختلف در رابطه با تغییرات مقادیر TNF- α طی و بعد از فعالیت ورزشی در افراد سالم منجر به نتایج متضادی شده است. بیشتر پژوهش‌ها در آزمودنی‌های سالم روی ماکروفاژها و منوسیت‌ها نشان می‌دهد، کاتکولامین‌هایی مانند اپی‌نفرین، تولید سلولی TNF- α را مهار می‌کند (۲۴). از طرفی به‌دنبال فعالیت ورزشی و افزایش IL-6 عضلانی، تولید TNF- α مهار می‌شود (۲۵). البته این متغیر (TNF- α) در بیماران MS نقش

دوگانه‌ای را ایفا می‌کند، زیرا از یک طرف افزایش آن همراه با تخریب میلین است و از طرف دیگر این عامل نقش حفاظتی روی اعصاب از طریق افزایش تکثیر الیگودندروسیت‌ها و تحریک بازسازی میلین دارد (۲۶). یک توضیح احتمالی می‌تواند وجود دو مسیر علامت‌رسانی متفاوت توسط دو گیرنده‌ی مختلف (P75 و P55) TNF- α باشد (۲۶). کاستلانو و همکارانش (۲۰۰۸) تأثیر هشت هفته تمرین هوازی (سه جلسه در هفته، ۳۰ دقیقه فعالیت هوازی روی دوچرخه کارسنج با شدت ۶۰ درصد VO_{2peak}) بر TNF- α ، IL-6 و INF- γ ۱۱ بیمار MS و ۱۱ نفر سالم به‌عنوان گروه کنترل را مورد بررسی قرار دادند (۲۷). نتایج نشان داد؛ مقادیر استراحتی TNF- α پلاسمای بیماران MS در سراسر مطالعه در مقایسه با گروه کنترل بالاتر بود. همچنین پس از پایان دوره تمرینات، مقادیر استراحتی TNF- α پلاسما در بیماران MS افزایش یافت که این نتایج با یافته‌های پژوهش حاضر مبنی بر عدم تفاوت معنادار مقادیر TNF- α بین گروه‌های مورد مطالعه ناهمسو است. به نظر می‌رسد علت آن، متفاوت بودن پروتکل تمرینی باشد. از طرفی کاستلانو و همکارانش گزارش کردند احتمالاً فعالیت ورزشی منظم منجر به فعالیت التهابی خوب گیرنده P75 TNF- α می‌شود که از این طریق رشد و تکثیر سلول‌های عصبی را القای می‌کند (۲۷). گزارش شده است؛ عملکرد محافظت‌کننده‌ی نرونی گیرنده‌ی P75 TNF- α از طریق القای سوپراکسید دیسموتاز (SOD) (۲۶)، حفاظت نرون‌ها از گونه‌های اکسیژنی فعال (ROS) و تثبیت کالبدین برای پایداری کلسیم در CNS اعمال می‌شود (۲۸). کاستلانو و همکارانش پیشنهاد کردند تمرین هوازی احتمالاً مقادیر سایتوکاین‌های پیش‌التهابی در خون را افزایش می‌دهد، اگرچه پی‌آمد این افزایش، ناشناخته باقی مانده است. باتوجه به اینکه در پژوهش حاضر از جلسات تمرین مقاومتی همراه با تمرین استقامتی استفاده شده است، به‌نظر می‌رسد کاهش مشاهده شده در میانگین مقادیر استراحتی TNF- α در

دوره‌ی تمرینی کاهش یافته است، بنابراین، افزایش سایتوکاین‌های پیش التهابی مثل $TNF-\alpha$ در اثر فعالیت ورزشی، همراه با تشدید علائم بیماری نبود.

نتیجه‌گیری

به‌طور خلاصه، با توجه به نتایج پژوهش حاضر می‌توان گفت؛ احتمالاً روش‌های متفاوت تمرینات ترکیبی بر عوامل ایمنی بیماران مبتلا به MS اثرات مفیدی دارد. با وجود این، به نظر می‌رسد تمرینات ترکیبی با تأکید بر تمرین قدرتی باعث افزایش مقادیر سایتوکاین‌های ضدالتهابی و متقابلاً کاهش سایتوکاین‌های پیش التهابی می‌شود، اما در خصوص اینکه کدام نوع از تمرینات ترکیبی اثرات بهتری در بیماران MS به‌دنبال دارد، نیاز به انجام مطالعات بیشتری در آینده است. همچنین، در رابطه با بهبود مقادیر گرلین سرمی در بیماران MS، مطالعات بیشتری با دوره‌های تمرینی طولانی‌تر همراه با کنترل دقیق رژیم غذایی در آینده مورد نیاز است.

گروه‌های اول و دوم را بتوان به اثرات تمرینات ترکیبی در مقایسه با تمرینات استقامتی (مطالعه‌ی کاستلانو و همکارانش) نسبت داد. از طرف دیگر نتایج پژوهش حاضر در گروه‌های اول و دوم با نتایج کاستلانو و همکارانش (۲۰۰۴) همسو می‌باشد (۲۰). آن‌ها کاهش ۱۰ درصدی و غیرمعنادار $TNF-\alpha$ را نشان دادند و علت آن را تعداد کم آزمودنی‌ها (۶ نفر) بیان کردند. در پژوهش حاضر نیز کاهش ۲۱ و ۱۷ درصدی، اما غیرمعنادار میانگین $TNF-\alpha$ به ترتیب در گروه‌های اول و دوم مشاهده شد که احتمالاً دلیل آن را می‌توان به تعداد کم آزمودنی‌ها نسبت داد. با توجه به نتایج این پژوهش می‌توان گفت؛ پروتکل تمرینی منتخب در گروه‌های اول و دوم قادر به کاهش سایتوکاین‌های پیش التهابی $TNF-\alpha$ در بیماران MS است و این کاهش همراه با کاهش ناتوانایی‌های آزمودنی‌ها می‌باشد. از طرفی پژوهش حاضر نشان داد؛ میانگین مقادیر $TNF-\alpha$ در گروه سوم افزایش یافت. از آنجایی‌که ناتوانایی‌های آزمودنی‌ها در گروه سوم به‌دنبال

References

- 1- Thorne SE, Harris SR, Mahoney K, Con A, McGuinness L. The context of health care communication in chronic illness patient education and counseling. *Patient Educ Couns*. 2004; 54: 299-306.
- 2- Multiple sclerosis Information, Ministry of Health, 1387.
- 3- Longo D, Fauci A, Kasper D, et al. Harrison's principles of internal medicine, 18th Edition. McGraw Hill Professional. 2011.
- 4- Motl RW, Snook EM, Wynn DR, Vollmer T. Physical activity correlates with neurological impairment and disability in

- multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis*. 2008; 196: 492-5.
- 5- Sanglaji B. The effects of hayateno rehabilitation center multidisciplinary protocol on multiple sclerosis patient's quality of life. University of Welfare and Rehabilitation Sciences. 2004.
- 6- Berilgen MS, Bulut S, Ustundag B, tekataz A, Ayar A. Patients with multiple sclerosis have higher levels of serum ghrelin. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005; 26: 819-23.
- 7- Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2005; 23: 683-747.

- 8- 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. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009; 90: 420-28.
- 9- Cannella B, Raine C. Multiple sclerosis: cytokine receptors on oligodendrocytes predict innate regulation. *Ann Neurol*. 2003; 55: 46-57.
- 10- Zeis T, Graumann U, Reynolds R, Schaeren-Wiemers N. Normal-appearing white matter in multiple sclerosis is in a subtle balance between inflammation and neuroprotection. *Brain*. 2008; 131: 288-303.
- 11- Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U, Sagiv M. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *Int J Cardiol*. 2005; 100: 93-99.
- 12- Niessner A, Richter B, Penka M, et al. Endurance training reduces circulating inflammatory markers in persons at risk of coronary events: impact on plaque stabilization?. *Atherosclerosis*. 2006; 186: 160-65.
- 13- Ribeiro F, Alves AJ, Duarte JA, Oliveira J. Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *Int J Cardiol*. 2010; 141: 214-21.
- 14- Kohut M, McCann D, Russell D, et al. Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of [beta]-blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. *Brain Behav Immun*. 2006; 20: 201-9.
- 15- Etersen A, Pedersen B. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*. 2005; 98: 1154-64.
- 16- Timmons B. Paediatric exercise immunology: health and clinical applications. *Exerc Immunol Rev*. 2005; 11: 108-44.
- 17- Kraemer RR, Castracane VD. Exercise and humoral mediators of peripheral energy balance: ghrelin and adiponectin. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2007; 232: 184-94.
- 18- Asano M, Dawes DJ, Arafah A, Moriello C, Mayo NE. What does a structured review of the effectiveness of exercise interventions for persons with multiple sclerosis tell us about the challenges of designing trials? *Mult Scler*. 2009; 15: 412-21.
- 19- Foster-Schubert KE, McTiernan A, Frayo RS, et al. Human plasma ghrelin levels increase during a one-year exercise program. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 91: 821-25.
- 20- Castellano V, McCoy S, White L. Cytokine levels after eight weeks of progressive resistance training in multiple sclerosis patients. *Medicine & Science in Sports*. 2004; 36: 81-95.
- 21- Maghsodi N, Khosravi N, Ravasi AA. The effect of a period of selected training (aerobic and resistance) on some cytokines in male and female patients with multiple sclerosis. *Journal of Sport Biosciences*. 2011; 10: 5-23.
- 22- Das UN. Anti-inflammatory nature of exercise. *J Nutrition*. 2004; 21: 323-26.
- 23- 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. *International Immunopharmacology*. 2011; 10: 1415-19.

24- Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends Endocrinol Metab*. 1999; 11: 359-68.

25- White LJ, Castellano V, Mc Coy SC. Cytokine responses to resistance training in people with multiple sclerosis. *J Sports Sci*. 2006; 24: 911-14.

26- Arnett HA, Mason J, Marino M, Suzuki K, Matsushima GK, Ting JP. TNF alpha promotes

proliferation of oligodendrocyte progenitors and remyelination. *Nat Neurosci*. 2001; 4: 1116-22.

27- Castellano V, Patel ID, White LJ. Cytokine responses to acute and chronic exercise in multiple sclerosis. *J Appl Physiol*. 2008; 104: 1697-1702.

28- Cheng B, Christakos S, Mattson MP. Tumor necrosis factors protect neurons against metabolic-excitotoxic insults and promote maintenance of calcium homeostasis. *Neuron*. 1994; 12: 139-53.

Comparing the Effect of Three Methods of Combined Training on Serum Levels of Ghrelin, Pro and Anti-inflammatory Cytokines in Multiple Sclerosis (MS) Patients

Kordi MR¹, Anooshe L¹, Khodadade S², Maghsodi N², sanglachi B³, Hemmatinafar M¹

¹Dept. of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran.

²Dept. of of Exercise Physiology, University of Alzahra, Tehran, Iran.

³Dept. of Rehabilitation Management, Iranian Multiple Sclerosis Society Tehran, Iran

Corresponding Author: Kordi MR, Dept. of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran

E-mail: mrkordi@ut.ac.ir

Received: 10 Mar 2013

Accepted: 5 Nov 2013

Background and Objective: Multiple sclerosis is an inflammatory, chronic demyelinating disease of the central nervous system with unknown etiology. Due to the positive effects of exercise in patients with MS, we aimed to compare the effects of three combined exercise methods on serum levels of ghrelin, TNF- α and IL-10 in these patients.

Materials and Methods: Forty- eight MS patients with EDSS 2 to 3 voluntarily participated in this study and were randomly divided into four groups; experimental-1 (one session of resistance training and three sessions of aerobic training per week), experimental-2 (two sessions of resistance training and two sessions of aerobic training per week), experimental-3 (three sessions of resistance training and one session of aerobic training per week) and a control group. The subjects performed four sessions of training protocol per week for eight weeks. Blood samples were collected 5 days before and 72 hours after the training program.

Results: The results of the data analysis using ANOVA and post hoc Scheffe test indicated that IL-10 levels significantly increased in the experimental group-3 than in groups one and two, but these changes were not statistically significant in the three experimental groups compared to the control group. The serum levels of TNF- α and Ghrelin were not significantly different among the groups.

Conclusion: It seems that concurrent combined training with an emphasis on resistance training leads to increased levels of anti-inflammatory cytokines and reduces pro-inflammatory cytokines. However, decision on the best type of training programs in concurrent or combined training for MS patients calls for further research. As related to the improvement of serum Ghrelin levels in patients with MS, further studies with longer periods of exercises along with a proper diet is required.

Keywords: Combined training, MS disease, TNF- α , IL-10, Inflammation