Archive of SID

Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 29, No.3, Autumn 2019 ORIGINAL ARTICLE

[DOI: 10.29252/iau.29.3.222]

Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir at 14:26 +0330 on Monday October 28th 2019

Investigation of the relationship between fitness and physical activity level with serum levels of nerve growth factor and markers of blood-brain permeability in people with multiple sclerosis: the role of body composition

***Mostafa Khodadoost*[1], *Raoof Negaresh*[2], *Motahare Mokhtarzade*[2], *Rouholah Rabjbar*[3]**
[1]*Department of Physical Education, Abadan branch, Islamic Azad University, Abadan, Iran*
[2]*Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Humanities, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran*
[3]*Department of Sports Physiology, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran*

Abstract

Background: Nerve growth factors reduction and blood-brain barrier distribution is one of the characteristics of multiple sclerosis (MS). Active life-style is known as a complementary and important strategy in MS therapy. The aim of the current study was to investigate the relationship between aerobic capacity and physical activity with serum level of nerve growth factors and markers of blood-brain barrier permeability in MS patients with normal weight or overweight.
Materials and methods: In this study, 61 patients with MS (31 normal weight and 30 overweight) participated. Aerobic capacity and physical activity level were evaluated by the progressive cycling test and Baecke questionnaire. The levels of nerve growth factors and blood-brain barrier markers were measured by ELISA kit. Pearson and regression test were used to examine the relationship between variables.
Results: A significant correlation was found between the level of physical activity and aerobic capacity with brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and S100 calcium-binding protein B (S100B) in all participants, while BDNF concentrations were only associated with the aerobic capacity in the normal weight group. There was a significant relationship between s100b and both variables in the overweight group. Regression results showed that aerobic capacity independently predicted 20% and 30% of changes in BDNF and s100b.
Conclusion: In general, physical activity and fitness levels have a significant correlation with BDNF and s100b in people with MS, which can be modulated by the body composition. Therefore, physical activity can consider as complementary therapies in people with multiple sclerosis.
Keywords: *Multiple sclerosis, Blood-brain barrier, Nerve growth factors, Overweight.*

Cited as: Khodadoost M, Negaresh R, Mokhtarzade M, Rabjbar R. Investigation of the relationship between fitness and physical activity level with serum levels of nerve growth factor and markers of blood-brain permeability in people with multiple sclerosis: the role of body composition. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2019; 29(3): **222-231.**

Correspondence to: Mostafa Khodadoost
Tel: *+98 9164262029*
E-mail: khodadust.m@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-7899-0831
Received: 17 Sep 2018; **Accepted:** 6 Jan 2019

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/iau.29.3.222]
Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir at 14:26 +0330 on Monday October 28th 2019

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۹، شماره ۳، پاییز ۹۸، صفحات ۲۲۲ تا ۲۳۱

Original Article

بررسی ارتباط آمادگی جسمانی و سطح فعالیت بدنی با سطوح سرمی عوامل رشد عصبی و مارکرهای نفوذپذیری سد خونی مغزی در افراد مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس: نقش ترکیب بدن

مصطفی خدادوست[۱]، رئوف نگارش[۲]، مطهره مختارزاده[۲]، روح اله رنجبر[۳]

[۱]مربی ، گروه تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد آبادان
[۲]دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تربیت مدرس
[۳]استادیار ، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز

چکیده

سابقه و هدف: *از ویژگی‌های بیماری مالتیپل اسکلروزیس(MS)، کاهش غلظت عوامل رشد عصبی و اختلال در سد خونی-مغزی است. زندگی فعال یک استراتژی مهم در درمان MS شناخته می‌شود. هدف این مطالعه، بررسی ارتباط بین آمادگی جسمانی و سطح فعالیت بدنی با غلظت سرمی عوامل رشد عصبی و مارکرهای نفوذپذیری سد خونی-مغزی در افراد مبتلا به MSاست که وزن نرمال یا اضافه وزن دارند.*

روش بررسی: *در ۶۱ فرد مبتلا به MS (۳۱ فرد با وزن نرمال و ۳۰ فرد دارای اضافه وزن)، ظرفیت هوازی به عنوان شاخص آمادگی جسمانی و سطح فعالیت بدنی به ترتیب توسط آزمون پیشرونده دوچرخه ثابت و پرسشنامه بک ارزیابی شد. سطوح عوامل رشد عصبی و ماکرهای سد خونی-مغزی با کیت الایزا ارزیابی شد. از آزمون همبستگی پیرسون و رگرسیون برای بررسی ارتباط بین متغیرها استفاده شد.*

یافته‌ها: *ارتباط معنی‌داری بین سطح فعالیت بدنی و ظرفیت هوازی با فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز(BDNF) و پروتئین s100 متصل به کلسیم B (s100b) در کل شرکت‌کنندگان مشاهده شد ($p<۰/۰۵$)، در حالی که غلظت BDNF در گروه وزن نرمال تنها با ظرفیت هوازی ارتباط معنی‌داری داشت ($p<۰/۰۵$) و غلظت s100b با سطح فعالیت بدنی و ظرفیت هوازی در گروه دارای اضافه وزن ارتباط معنی‌داری را نشان داد ($p<۰/۰۵$). نتایج آنالیز رگرسیون نشان داد که ظرفیت هوازی به صورت مستقل پیش‌بینی کننده ۲۰ ٪ و ۳۰ ٪ از تغییرات BDNF و s100bاست.*

نتیجه‌گیری: *در مجموع سطح فعالیت بدنی و آمادگی جسمانی ارتباط معنی‌داری با BDNF و s100b در افراد مبتلا به MS دارد که می‌تواند به وسیله وضعیت ترکیب بدن افراد تعدیل شود.*

واژگان کلیدی: *مالتیپل اسکلروزیس، سد خونی-مغزی، عوامل رشد عصبی، اضافه وزن.*

مقدمه

مالتیپل اسکلروزیس(MS) یک بیماری خود ایمنی و دمیلینه کننده سیستم عصبی مرکزی است که به علت هجوم سلول‌های سیستم ایمنی به غلاف میلینی پوشش دهنده نرون‌های سیستم عصبی مرکزی رخ می‌دهد (۱). یکی از ویژگی‌های پاتوژنز MS اختلال در تولید و رهایش عوامل رشد عصبی است (۲). عوامل رشد عصبی نقش‌های متنوعی دارند و در فرایندهای متعددی مانند رشد و ترمیم عصبی، رمیلینه شدن، نوروژنز و سیناپتوژنز دخیل هستند (۳, ۴). در حقیقت، شرایط التهابی سیستم ایمنی بیماران و افزایش رادیکال‌های آزاد دو عامل مهم سرکوب کننده تولید عوامل رشد عصبی است که در نهایت می‌تواند روند بیماری را تشدید کند (۲, ۴, ۵).

آدرس نویسنده مسئول: آبادان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد آبادان، گروه تربیت بدنی، مصطفی خدادوست
(**email**: khodadust.m@gmail.com)
ORCID ID: 0000-0001-7899-0831
تاریخ دریافت مقاله: ۹۷/۶/۲۶
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۷/۱۰/۱۶
www.SID.ir

Archive of SID

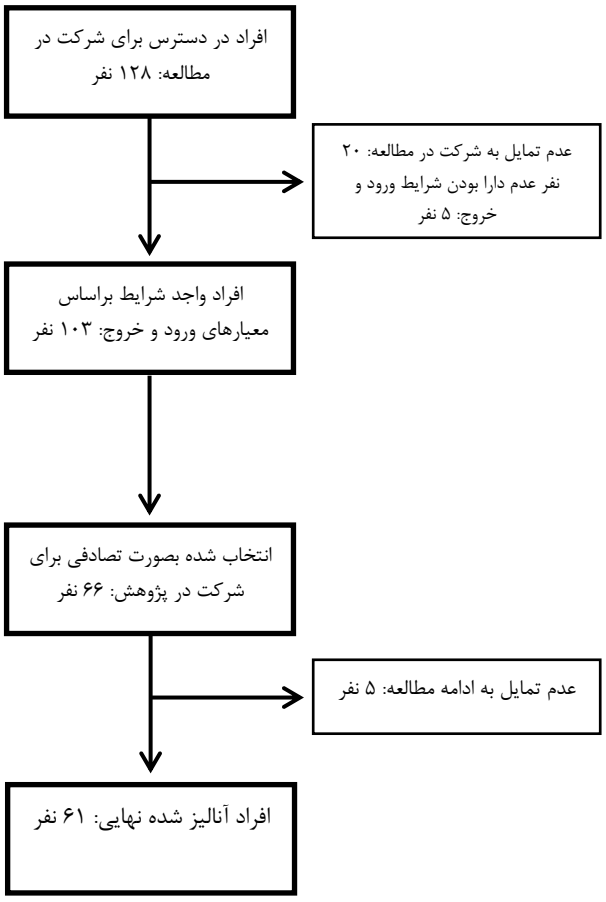
[DOI: 10.29252/iau.29.3.222]
Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir at 14:26 +0330 on Monday October 28th 2019

همانطور که افزایش التهاب و تولید رادیکال‌های آزاد سرکوب کننده تولید و رهایش عوامل رشد عصبی است، می‌تواند منجر به اختلال سد خونی-مغزی نیز شود که یکی از ویژگی‌های پاتولوژیکی دیگر بیماری MS است (۲, ۶). در حقیقت، سد خونی-مغزی، فیلتر بسیار دقیقی بین گردش خون محیطی و گردش خون سیستم عصبی مرکزی است (۷). اختلال حاد یا مزمن در سد خونی-مغزی منجر به افزایش نفوذ عوامل خطرزا به داخل سیستم عصبی مرکزی می‌شود که تشدید کننده شرایط التهابی و دمیلینه شدن عصبی خواهد شد (۸).

اگرچه هنوز علت اصلی بیماری MS مشخص نشده است، اما محققان عقیده دارند ترکیبی از عوامل ارثی و محیطی می توانند در پاتوژنز این بیماری دخیل باشند (۱, ۹). برای مثال در سال‌های اخیر چند تحقیق نشان داده است که اضافه وزن منجر به افزایش ریسک ابتلا به MS می‌شود (۱۰, ۱۱). در مطالعه‌ای که توسط لانگر-گولد و همکارانش (۱۰) انجام شده است، مشخص شد که چاقی دوران کودکی منجر به افزایش ریسک ابتلا به MS می شود. از طرفی دیگر، هدرستوم و همکارانش (۱۱) با بررسی ۱۵۷۱ فرد مبتلا به MS دریافتند که افرادی که در سن ۲۰ سالگی یا پیش از آن دارای نمایه توده بدنی (BMI) بالاتر از ۲۷ کیلوگرم بر متر مربع بودند، دو برابر بیشتر در خطر ابتلا به MS بودند. جالب توجه است که در میان بیماران MS حدود ۴۰ درصد چاقی و اضافه وزن گزارش شده است (۱۲, ۱۳). از آنجایی که MS با اختلالات حرکتی و خستگی همراه است ممکن است از طریق کاهش فعالیت بدنی منجر به افزایش وزن و تغییر ترکیب بدن شود. این در حالی است که برخلاف عقیده اولیه که بیماران MS را از فعالیت بدنی بر حذر می‌داشت، مطالعات کنونی به خوبی نشان داده اند که فعالیت بدنی یکی از موثرترین استراتژی‌های درمانی مکمل در افراد مبتلا به MS است (۹, ۱۴). تاکنون مطالعه‌ای وجود نداشته است که به بررسی ارتباط سطح فعالیت بدنی و آمادگی جسمانی بیماران مبتلا به MS با عوامل رشد عصبی و نفوذپذیری سد خونی-مغزی بپردازد. از طرفی مشخص شده است که ترکیب بدن می‌تواند یک تعدیل کننده مهم اثر مداخلات درمانی باشد (۲). لذا، فرض اولیه ما در این پژوهش این است که نیم رخ عوامل رشد عصبی و ماکرهای نفوذپذیری سد خونی-مغزی در افراد مبتلا به MS با وزن نرمال و دارای اضافه وزن متفاوت است. همچنین، ما به دنبال این بودیم که ارتباط سطح فعالیت بدنی و آمادگی جسمانی با مارکرهای مذکور را بررسی کنیم. در نهایت، نقش ترکیب بدنی به عنوان یک تعدیل کننده ارتباط سطح فعالیت بدنی و آمادگی جسمانی با عوامل رشد عصبی و ماکرهای سد خونی مغزی به عنوان فرضیه اصلی بررسی شد.

مواد و روشها

مطالعه حاضر توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی آبادان تایید شد. براساس معیارهای ورود و خروج، از بین ۱۲۸ فرد مبتلا به MS نوع عود-بهبود (RRMS) که اطلاعات آنها از انجمن MS خوزستان اخذ شد، طبق شکل ۱، ۶۶ نفر (سن بالاتر از ۱۸ سال) به عنوان نمونه نهایی در نظر گرفته شد. تمام منافع و خطرات پژوهش برای شرکت کنندگان در مطالعه توضیح داده شد و شرکت کنندگان با روند و اهداف پژوهش آشنا شدند. سپس رضایت نامه آگاهانه توسط شرکت کنندگان تکمیل شد.



شکل ۱. دیاگرام چگونگی انتخاب شرکت کنندگان و آنالیز نهایی

معیارهای ورود به مطالعه شامل سن بالاتر از ۱۸ سال، شاخص ناتوانی (EDSS)<۴، BMI< ۲۰ کیلوگرم بر متر مربع، مبتلا به RRMS و حداقل زمان ابتلا به بیماری<۲ سال بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل تغییر داروهای مصرفی در شش ماه گذشته، داشتن سابقه عود در چهار ماه گذشته، ابتلا به بیماری

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/iau.29.3.222]
Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir at 14:26 +0330 on Monday October 28th 2019

های مزمن جانبی مانند دیابت، سیگار کشیدن و استفاده از رژیم های غذایی خاص بود.

از بین ۱۰۸ فرد داوطلب برای شرکت در مطالعه، ۵ نفر حائز معیارهای ورود و خروج نشدند. براساس شاخص توده بدنی، از بین ۱۰۳ فرد واجد شرایط، ۵۴ نفر دارای وزن نرمال و ۴۹ نفر دارای اضافه وزن یا چاق بودند. از بین این افراد به طور تصادفی ۶۶ فرد مبتلا به MS (۳۳ نفر با وزن نرمال و ۳۳ نفر دارای اضافه وزن) انتخاب شدند. در جلسه اول، متغییرهای دموگرافیک شرکت کنندگان در پژوهش (سن، جنس، قد، وزن و شرایط دقیق بیماری)، از آنها اخذ شد و شرکت کنندگان پرسشنامه سطح فعالیت بدنی و آزمون‌های بلند شدن و رفتن (TUG) و دوچرخه کارسنج برای ارزیابی آمادگی جسمانی را انجام دادند. در جلسه دوم، از شرکت کنندگان در حالت ناشتایی ده ساعته، نمونه خونی در حالت نشسته از ورید بازویی جهت ارزیابی متغیرهای بیوشیمایی اخذ شد.

در این مطالعه، منظور از افراد با وزن نرمال، افرادی بود که BMI آنها بین ۲۰ تا ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع باشد و منظور از افراد دارای اضافه وزن، افرادی بود که BMI آنها بالاتر از ۲۵ تا ۳۰ کیلوگرم بر متر مربع باشد. برای تعیین BMI، ابتدا وزن و قد آزمودنی‌ها محاسبه شد. سپس BMI براساس تقسیم وزن بدن (برحسب کیلوگرم) بر مجذور قد(برحسب متر) محاسبه شد.

در این پژوهش عوامل رشد عصبی شامل عامل نوتروفیک مشتق از مغز (BDNF)، عامل رشد عصبی (NGF)، عامل رشد مشتق از پلاکت(PDGF) و عامل نوتروفیک مژگانی (CNTF) بود. سطح سرمی عوامل رشد عصبی به روش الایزا محاسبه شد. بدین منظور از کیت شرکت R&D system (آمریکا) براساس راهنمای شرکت سازنده برای ارزیابی BDNF و NGF استفاده شد. همچنین سطح سرمی PDGF و CNTF توسط کیت‌های الایزا ساخت شرکت IBL International GMBH (آلمان) اندازه گیری شد. برای نشان دادن عملکرد و وضعیت نفوذپذیری سد خونی-مغزی از دو نشانگر سرمی به نام های پروتئین s100 متصل به کلسیم B(s100b) و انولاز ویژه نرون(NSE) استفاده شد. سطوح سرمی s100b منعکس کننده نفوذ پذیری سد خونی-مغزی است و بیشتر شدن آن در گردش خون محیطی نشان دهنده اختلال در نفوذ پذیری سد خونی-مغزی و ناکارامدی آن است(۶, ۱۵). علاوه بر این، NSE نشان دهنده آسیب و تخریب نورونی، آسیب های ایسکمیک و اختلالات ساختاری در دیواره سلول های عصبی است (۶). با وجود اینکه، NSE اغلب به عنوان شاخص آسیب عصبی در نظر گرفته می‌شود، اما یک نشانگر غیر اختصاصی از نفوذ پذیری سد خونی-مغزی نیز است (۲, ۶). در مطالعه حاضر، سطح سرمی s100b و NSE بترتیب با استفاده از کیت الایزا ساخت شرکت Abnova(تایوان) و Alpha diagnostic(آمریکا) اندازه گیری شد. ضریب تغییر(CV) تمام کیت های استفاده شده کمتر از ۸ درصد بود.

برای ارزیابی سطح فعالیت بدنی از پرسش‌نامه استاندارد و بین المللی فعالیت بدنی بک استفاده شد. این پرسش‌نامه مشتمل بر ۱۶ سوال (براساس مقیاس لیکرت) است که سطح فعالیت بدنی را در چندین بعد شامل کار، ورزش و اوقات فراغت می‌سنجد. امتیاز این پرسشنامه از مجموع امتیاز سه بعد کار، ورزش و اوقات فراغت به دست می‌آید. امتیاز حاصل شده در این پرسش‌نامه بین ۱ و ۱۵ است که امتیاز بالاتر نشان دهنده فعالیت بدنی بیشتر فرد است. پایایی درونی پرسش‌نامه فعالیت بدنی بک به روش آلفا کرونباخ، ۸۳ ٪ گزارش شده است که نشان دهنده همبستگی درونی سوالات است (۱۶). برای ارزیابی آمادگی جسمانی از آزمون دوچرخه پیشرونده استورر و دیویس (۱۷) جهت ارزیابی ظرفیت هوازی و از آزمون زمان بلند شدن و رفتن (TUG) استفاده شد. در آزمون دوچرخه پیشرونده، ابتدا مقدار بیشینه وات بوسیله دوچرخه مونارک (Monark 839 E, Dalarna, Sweden) اندازه گیری شد. آزمون TUG، یک تست ساده جهت ارزیابی زمان بلند شدن و رفتن افراد است که هم زمان به تعادل ایستا و پویا نیاز دارد. این آزمون شامل بلند شدن شخص از روی یک صندلی است که بلافاصله باید سه متر رو به جلو حرکت کند، دور مانع دور بزند و سه متر برگردد (۱۸). زمان بلند شدن و طی کردن این آزمون به عنوان رکورد برای هر شخص توسط کرونومتر ثبت شد.

تمام تحلیل‌های آماری توسط نرم افزار SPSS21 و در سطح معنی‌داری کمتر تز ۰/۰۵ انجام شد. ابتدا اختلاف متغیرهای دموگرافیک، بیوشیمیایی سطح فعالیت بدنی و آمادگی جسمانی بین آزمودنی ها براساس وزن (نرمال در مقابل اضافه وزن) به وسیله آزمون تی مستقل بررسی شد. سپس از آزمون همبستگی پیرسون برای بررسی ارتباط سطح فعالیت بدنی و آمادگی جسمانی با متغیرهای شیمیایی در کل شرکت کنندگان استفاده شد. از آزمون همبستگی پیرسون برای بررسی ارتباط در زیر گروه‌ها استفاده شد. در نهایت از روش رگرسیون برای تعیین اینکه چگونه سطح فعالیت بدنی و آمادگی جسمانی مستقلا می‌توانند سطح متغییرهای بیوشیمیایی را پیش بینی کنند استفاده شد.

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/iau.29.3.222]
Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir at 14:26 +0330 on Monday October 28th 2019

یافته‌ها

از بین ۶۶ فرد مبتلا به MS، داده‌های ۶۱ نفر اخذ شد. ۵ نفر به علت عدم تمایل به ادامه پژوهش در حین گرفتن داده‌ها حذف شدند. نتایج متغیرهای دموگرافیک و بیوشیمیایی در جدول‌های ۱ و ۲ مشاهده می‌شوند.

جدول ۱. جدول توصیفی متغیرهای دموگرافیک و فعالیت بدنی در شرکت کنندگان به تفکیک با وزن نرمال (۳۱ نفر) و اضافه وزن (۳۰ نفر)

متغیر	گروه نرمال	گروه اضافه وزن
سن(سال)	۳۰/۳۰±۳/۱۲	۳۲/۱۲±۲/۶۶
وزن(kg)	۶۰/۲۰±۳/۲۶*	۷۷/۳۸±۴/۸۴
BMI(kg/m^2)	۲۱/۵۷±۱/۱۶*	۲۷/۹۵±۱/۳۲
TUG(ثانیه)	۱۳/۴±۳/۹*	۱۵/۷۸±۵/۱
ظرفیت هوازی (ml/kg.min)	۱۷/۹۰±۱/۰۳*	۱۷/۲۲±۱/۳۵
فعالیت بدنی	۷/۰۶±۰/۹۶	۶/۸۴±۱/۲۶
EDSS	۱/۵±۱	۱/۸±۱/۱

* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین دو گروه (p≤۰/۰۵)؛ BMI: نمایه توده بدن؛ TUG: تست زمان بلند شدن و رفتن؛ EDSS: شاخص ناتوانی کورتز

جدول ۲. جدول توصیفی عوامل رشد عصبی و مارکرهای نفوذپذیری سد خونی مغزی در شرکت کنندگان به تفکیک با وزن نرمال (۳۱ نفر) و اضافه وزن (۳۰ نفر)

متغیر	گروه نرمال	گروه اضافه وزن
BDNF(mg/ml)	۲۵/۶۸±۴*	۲۱/۵۷±۴/۸۱
NGF(pg/ml)	۳۶۳/۰۱±۱۰۴/۱۵	۳۶۹/۵۱±۸۴/۹۹
PDGF(pg/ml)	۴۹۷/۸۲±۴۲/۸۴	۵۱۵/۰۶±۴۷/۳۷
CNTF(pg/ml)	۶۶/۰۶±۸/۶۴	۶۹/۲±۸/۰۲
S100b(mg/l)	۵۱/۲۷±۱۰/۶۵	۵۵/۲۴±۱۰/۰۸
NSE(ug/l)	۶/۶۷±۰/۹۳*	۷/۸۱±۱/۰۴

* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین دو گروه (p≤۰/۰۵)؛ BDNF: عامل نوروتروفیک مشتق از مغز؛ NGF: عامل رشد عصبی؛PDGF: عامل رشد مشتق از پلاکت؛ CNTF: عامل نوروتروفیک مژگانی S100b: s100 پروتیئن متصل به کلسیم b؛ NSE: انولاز ویژه نرون

نتایج حاصل از آزمون همبستگی پیرسون بین نشانگرهای آمادگی جسمانی و فعالیت بدنی با متغیرها بیوشیمیایی حاکی از این بود که ارتباط معنی‌دار مثبتی بین سطح فعالیت بدنی با غلظت BDNF (p=۰/۰۲۳، r=۰/۲۹) و ارتباط منفی و معنی‌داری با s100b (p=۰/۰۳۰، r=-۰/۲۷) وجود دارد. همچنین مشخص شد که ارتباط معنی‌داری بین ظرفیت هوازی و غلظت BDNF (p<۰/۰۰۱، r=۰/۵۴) و s100b (p<۰/۰۰۱، r=-۰/۴۴) وجود دارد. در نهایت مشاهده شده که بین نتایج حاصل از آزمون TUG با BDNF (p<۰/۰۰۱، r=-۰/۵۱) همبستگی متوسط معنی‌دار و معکوسی وجود دارد، اما ارتباط مثبت و معنی‌داری با غلظت s100b (p=۰/۰۲۱، r=۰/۲۹) و NSE (p=۰/۰۰۳، r=۰/۳۷) برقرار است. ارتباط معنی‌داری بین دیگر عوامل ارزیابی شده مشاهده نشد (جدول ۳).

جدول ۳. ارتباط سطح فعالیت بدنی و آمادگی جسمانی (ظرفیت هوازی و آزمون TUG) با عوامل رشد عصبی و مارکرهای نفوذپذیری سد خونی- مغزی در تمام شرکت کنندگان (۶۱ نفر).

	NSE	S100b	CNTF	PDGF	NGF	BDNF
فعالیت بدنی						
همبستگی	۰/۲۹*	-۰/۱۸	۰/۰۲	۰/۰۹	-۰/۲۷*	-۰/۱۱
مقدار *p*	۰/۰۲۳	۰/۸۸۶	۰/۸۳۲	۰/۴۷۷	۰/۰۳۰	۰/۳۷۱
ظرفیت هوازی						
همبستگی	۰/۵۴*	-۰/۰۸	-۰/۰۷	۰/۱۷	-۰/۴۴*	-۰/۱۳
مقدار *p*	<۰/۰۰۱	۰/۵۰۲	۰/۵۵۴	۰/۱۷۷	<۰/۰۰۱	۰/۳۱۲
TUG						
همبستگی	-۰/۵۱*	-۰/۰۲	-۰/۰۵	۰/۱۶	۰/۲۹*	۰/۳۷*
مقدار *p*	<۰/۰۰۱	۰/۸۷۹	۰/۶۶۵	۰/۲۰۰	۰/۰۲۱	۰/۰۰۳

* نشان دهنده همبستگی معنی‌دار بین متغیرها در تمام شرکت کنندگان در پژوهش (p≤۰/۰۵)

سپس آزمون همبستگی پیرسون بین متغیرهایی که همبستگی معنی‌داری را نشان داده بودند به تفکیک زیر گروه‌ها (نرمال و اضافه وزن) اجرا شد. نتایج این آزمون در شکل‌های ۲ و ۳ قابل مشاهده است. در گروه وزن نرمال، تنها ارتباط معنی‌دار (مثبت و متوسط) بین ظرفیت هوازی با غلظت BDNF (p<۰/۰۰۱، r=۰/۷۲) و ارتباط متوسط و مثبتی بین TUG با غلظت s100b (p=۰/۰۰۴، r=۰/۵۰) مشاهده شد. در گروه دارای اضافه وزن، ارتباط معنی‌داری بین فعالیت بدنی (p=۰/۰۵۶، r=-۰/۳۶) و ظرفیت هوازی (p<۰/۰۰۱، r=-۰/۵۹) با s100b مشاهده شد. همچنین همبستگی معنی‌داری بین آزمون TUG با غلظت BDNF (p<۰/۰۰۱، r=-۰/۵۹) و NSE (p=۰/۰۰۵، r=۰/۵۰) وجود داشت.

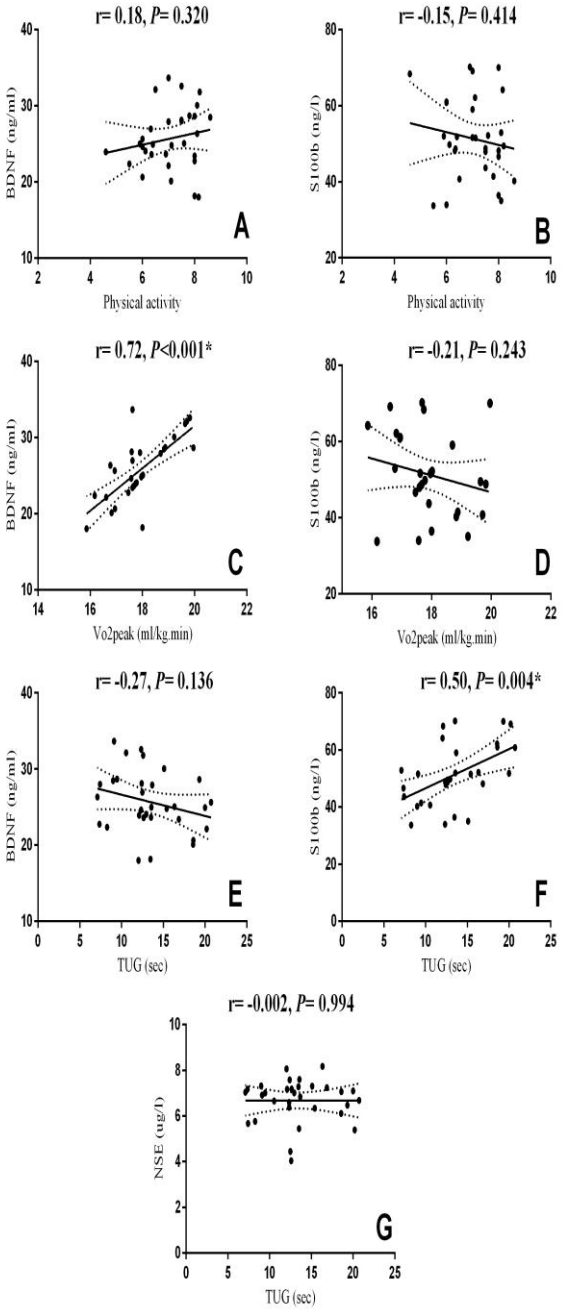
ما از آزمون رگرسیون به شیوه ورود مرحله‌ای برای تعیین اینکه چگونه سطح فعالیت بدنی، ظرفیت هوازی و TUG می‌توانند پیش بینی کننده غلظت BDNF، s100b و NSE باشند، استفاده کردیم (جدول ۴). به طور مختصر، برای پیش بینی غلظت BDNF دو مدل معنی‌دار بود، یک بار با استفاده از ظرفیت هوازی (β=۰/۵۴، B= ۲/۱۴) به تنهایی و یک بار با ظرفیت هوازی (β=۰/۴۵، B= ۱/۷۵) و TUG (β= -۰/۴۱، B=-۰/۴۲) ساخته شد (بترتیب p=۰/۰۰۱ و p<۰/۰۰۱) که به ترتیب دارای ضریب تعیین برابر با ۰/۳۰۱ و ۰/۴۵۹ بودند (خطای استاندارد براورد=

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/iau.29.3.222]
Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir at 14:26 +0330 on Monday October 28th 2019

۴/۰۸ ng/ml و ۳/۶۲). در معادله پیش بینی غلظت s100b تنها ظرفیت هوازی (β= -۰/۴۴، B= -۳/۷۸) وارد شد (p=۰/۰۰۱) و ضریب تعیین برابر با ۰/۲۰۰ داشت (خطای استاندارد براورد= ng/l ۹/۴). برای پیش بینی غلظت NSE نیز با توجه به نتایج آزمون همبستگی تنها از داده‌های آزمون TUG (β= ۰/۳۷، B= ۰/۰۹) استفاده شد (p=۰/۰۰۳) که دارای ضریب تعیین برابر با ۰/۱۳۸ بود (خطای استاندارد براورد= ug/l ۱/۰۶).



شکل ۲. بررسی همبستگی سطح فعالیت بدنی و آمادگی جسمانی با غلظت BDNF، s100b و NSE در افراد مبتلا به MS با وزن نرمال. * نشان دهنده همبستگی معنی‌دار(p≤۰/۰۵)

جدول ۴. نتایج آنالیز رگرسیون و مدل های ساخته شده برای پیش بینی متغیرها

متغیر	مدل	B	خطای معیار	مقدار p	ضریب همبستگی
BDNF	مقدار ثابت	-۱۴/۰۰۳	۷/۴۸۵	۰/۰۶۶	۰/۳۰۱
	ظرفیت هوازی	۲/۱۴۴	۰/۴۲۵	۰/۰۰۱	
#BDNF	مقدار ثابت	-۱/۰۰۵	۷/۳۵۷	۰/۸۹۲	۰/۴۵۹
	ظرفیت هوازی	۱/۷۵۷	۰/۳۸۹	۰/۰۰۱	
	TUG	-۰/۴۲۵	۰/۱۰۳	۰/۰۰۱	
S100b	مقدار ثابت	۱۱۹/۶۶۴	۱۷/۳۲۷	۰/۰۱۵	۰/۲۰۰
	ظرفیت هوازی	-۳/۷۸۱	۰/۹۸۴	۰/۰۰۱	
NSE	مقدار ثابت	۵/۹۱۸	۰/۴۵۱	۰/۰۰۱	۰/۱۳۸
	TUG	۰/۰۹۰	۰/۰۲۹	۰/۰۰۳	

#برای پیش بینی غلظت BDNF دو مدل معنی‌دار وجود داشت.

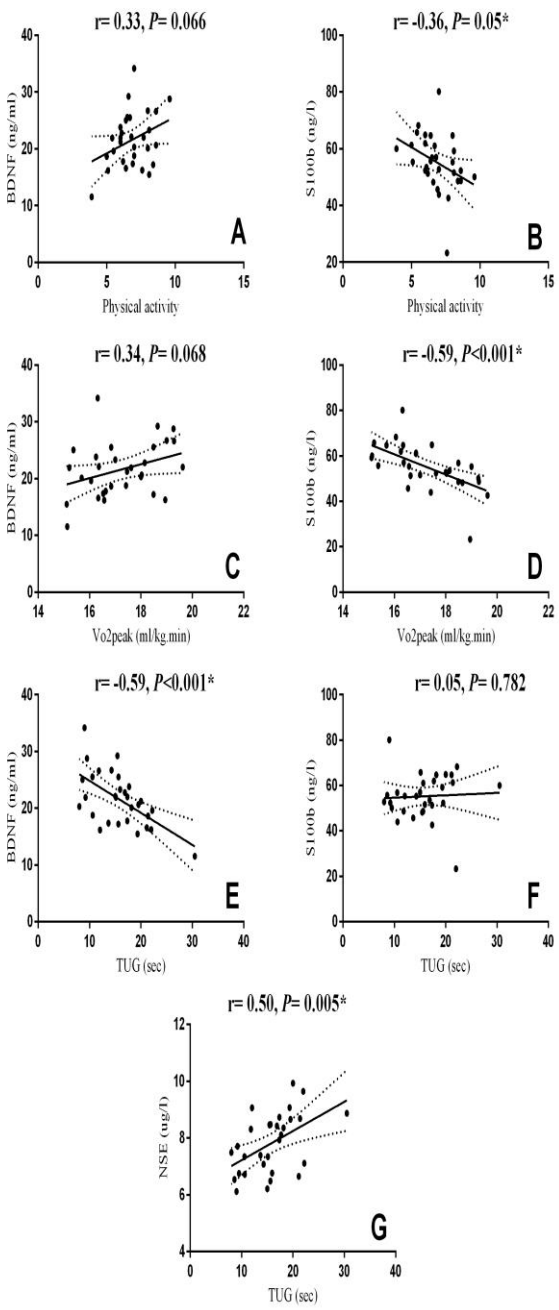
بحث

مطالعه حاضر، اولین مطالعه‌ای است که همبستگی بین سطح فعالیت بدنی و آمادگی جسمانی (ظرفیت هوازی وTUG) افراد مبتلا به MS را با عوامل رشد عصبی (BDNF، NGF، PGDF و CNTF) و مارکرهای عملکرد سد خونی-مغزی (s100b و NSE) را با تمرکز به شرایط وزنی بررسی می‌کند. هدف از دسته بندی وزنی در این مطالعه مشخص کردن چگونگی بهبود احتمالی عوامل رشد عصبی و مارکرهای عملکرد سد خونی-مغزی در پاسخ به فعالیت بدنی است، زیر ا پیش از این ما در یک مطالعه آزمایشی تصادفی شاهددار مشاهده کردیم که پتانسیل پاسخ عوامل رشد عصبی به یک دوره تمرین هوازی متناوب وابسته به وزن افراد است، به طوری که غلظت BDNF تنها در گروهی که وزن نرمال داشتند به دنبال هشت هفته تمرین بهبود معنی‌داری داشت (۲).

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/iau.29.3.222]
Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir at 14:26 +0330 on Monday October 28th 2019



شکل ۳. بررسی همبستگی سطح فعالیت بدنی و آمادگی جسمانی با غلظت BDNF، s100b و NSE در افراد مبتلا به MS با اضافه وزن. * نشان دهنده همبستگی معنادار($p\leq ۰/۰۵$)

با این حال، تفاوت معنی‌داری بین پاسخ سایتوکاین‌ها، خستگی و افسردگی افراد مبتلا به MS دارای وزن نرمال و اضافه وزن مشاهده نشد (۲). همچنین مطالعه دیگری که اثر حاد فعالیت بدنی را بر در افراد سالم با وزن نرمال و چاق بررسی کرده بود، گزارش داد که میزان افزایش s100b به عنوان شاخص نفوذپذیری سد خونی-مغزی پس از فعالیت بدنی در افراد چاق نسبت به افراد نرمال افزایش قابل توجهی داشته است (۱۹). این در حالی بود که میزان تولید رادیکال‌های آزاد نیز در افراد چاق بیشتر بود. در مطالعه همبستگی حاضر نیز ما مشاهده کردیم که سطح فعالیت بدنی و نشان‌گرهای آمادگی جسمانی ارتباط معناداری با BDNF، s100b و NSE داشتند، اما با سایر متغییرهای بیوشیمیایی ارتباطی مشاهده نشد. ترکیب بدن افراد تعدیل کننده این ارتباط بود به نحوی که تنها ارتباط معنی‌دار بین ظرفیت هوازی افراد با وزن نرمال و رکورد TUG افراد دارای اضافه وزن با BDNF مشاهده شد. همچنین همبستگی معنی‌داری بین ظرفیت هوازی افراد دارای اضافه وزن و رکورد TUG افراد با وزن نرمال با s100b وجود داشت. در نهایتا غلظت NSE تنها در افراد دارای اضافه وزن با رکورد TUG همبستگی نشان داد. علاوه بر این در کل شرکت کنندگان، ظرفیت هوازی به طور مستقل توصیف کننده حدود ۳۰ و ۲۰ درصد از تغییرات BDNFو s100b بود. ظرفیت هوازی به عنوان یک شاخص فیزیولوژیکی مهم در افراد مبتلا به MS به شمار می‌رود، زیرا به عنوان عامل موثر در سلامت و عملکرد نه تنها افراد مبتلا به MS، بلکه افراد سالم نیز شناخته می‌شود (۲۰). به علاوه، ظرفیت هوازی ارتباط تنگاتنگی با خطر ابتلا به سایر بیماری‌ها مانند بیماری‌های قلبی و عروقی و حتی تخریب ساختارهای مغز دارد (۲۰-۲۲). همچنین سطح پایین‌تر ظرفیت هوازی منجر به کاهش توانایی‌های جسمانی فرد می‌شود که کیفیت زندگی را تحت الشعاع قرار می‌دهد (۲۳). اخیرا مطالعه مروری نظام مند و متاآنالیز انجام شده توسط لانگسکوف-کریستوفرسن و همکارانش (۲۴)، میانگین ظرفیت هوازی افراد مبتلا به MS را ml/kg.min ۵/۲۵±۵,۲ برآورد کرد در حالی که این مقدار برای افراد سالم ml/kg.min ۹/۳۰±۴/۵ بود. به طور مشابه ما نیز مشاهده کردیم که ظرفیت هوازی بیماران مبتلا به MS به خصوص در افرادی که دارای اضافه وزن بودند، پایین‌تر از افراد سالم است. علاوه بر این، مطالعات دیگر تاکید دارند که ظرفیت هوازی پایین تر از ml/kg.min ۷/۲۷ ارتباط قوی با ریسک مرگ و میر و بیماری‌های قلبی عروقی دارد (۲۲). بنابراین پایین بودن ظرفیت هوازی در شرکت کنندگان این مطالعه می‌تواند با کاهش کیفیت زندگی و تشدید علایم بیماری همراه باشد. میزان ظرفیت هوازی در بیماران با اضافه وزن پایین‌تر بود که این می‌تواند به علت بالاتر بودن احتمالی خستگی باشد، زیرا شواهد حکایت کننده این مسئله است که افراد دارای اضافه وزن، مقدار خستگی و افسردگی بیشتری را گزارش می‌کنند (۲۵, ۲۶). بنابراین خستگی ناشی از بیماری

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/iau.29.3.222]
Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir at 14:26 +0330 on Monday October 28th 2019

MS می‌تواند به عنوان یکی از مانع‌های مهم فعالیت بدنی باشد که می‌تواند منجر به کاهش تحمل فرد به فعالیت بدنی شود. مشاهده ارتباط معنی‌دار مثبت بین BDNF و ظرفیت هوازی از یافته پیشین مطالعه ما حمایت می‌کند که بهبود سطح BDNF تنها در گروه دارای وزن نرمال با فعالیت بدنی حاصل می‌شود (۲). همچنین این یاقته می‌تواند توصیف کننده تناقض برخی گزارشات پیشین در مورد عوامل رشد عصبی باشد (۳, ۴, ۲۷) و تاکید بر این مسئله داشته باشد که وزن نمونه‌های به کار گرفته شده برای پژوهش می‌تواند بر روی نتایج تاثیر قابل توجهی داشته باشد. این در حالی است که اغلب مطالعات مداخله‌ای در MS که از تمرین ورزشی به عنوان مداخله استفاده کرده‌اند و بهبود معنی‌داری در عوامل رشد عصبی مشاهده نکرده‌اند، توجهی به ترکیب بدن افراد شرکت کننده نداشته‌اند و حتی این متغیر را گزارش نکرده‌اند (۵، ۲۷).

یکی از جنبه‌های نوین پژوهش حاضر تقسیم شرکت کنندگان براساس وزن بود. نتایج حاصل از این تقسیم بندی دور از انتظار نبود، زیرا پیش از این چندین پژوهش مشاهده کرده بودند که ارتباط قوی بین وزن، ترکیب بدن و متغیرهای بیوشیمیایی مانند عوامل رشد عصبی و وضعیت سد خونی-مغزی وجود دارد (۲۸, ۲۹). همچنین گزارش‌ها حاکی از همبستگی سطح فعالیت بدنی و آمادگی جسمانی با سایتوکاین‌ها، عوامل رشد عصبی، رادیکال های آزاد و عملکرد مغز در افراد سالم یا سایر بیماری‌ها است (۲۱, ۳۰). از طرفی مطالعه پیشین ما نیز نشان داده بود که ظرفیت هوازی ارتباط معنی‌داری با عوامل التهابی مانند لپتین و EDSS افراد مبتلا به RRMS در دوره بهبود دارد (۳۱). همچنین شواهد نشان داده‌اند که کاهش BMI با بهبود در ظرفیت هوازی و عوامل التهابی-ضد التهابی به دنبال یک دوره تمرین هوازی در بیماران RRMS همراه است (۳۲). در مجموع، سطح فعالیت بدنی و آمادگی جسمانی بالاتر با کاهش سایتوکاین‌های ضد التهابی و رادیکال‌های آزاد همراه است که هر دو تخریب کننده سد خونی-مغزی و سرکوب کننده تولید و ترشح عوامل رشد عصبی است (۲, ۶, ۱۹)؛ لذا به نظر می‌رسد زندگی فعال و فعالیت بدنی منظم می‌تواند یک استراتژی مکمل درمانی مهم و مناسب برای افراد مبتلا به MS باشد. سودمندی‌های فعالیت بدنی و زندگی فعال تنها به این موارد محدود نمی‌شود. مطالعات مروری و متاآنالیز اخیر نشان داده‌اند که فعالیت بدنی منظم با بهبود خستگی، افسردگی، کیفیت زندگی، توانایی جسمانی و کاهش علائم بیماری همراه است (۵, ۹, ۱۴, ۳۳).

در یک دهه اخیر توجه ویژه‌ای به مسئله اضافه وزن در بیماری MS شده است و آن را به عنوان یک ریسک فاکتور و یک بیماری جانبی MS در نظر می‌گیرند؛ لذا لازم است که مطالعات توجه بیشتری به این مسئله به عنوان یک عامل تعدیل کننده نتایج داشته باشند. یکی از شیوه‌های موثر برای کنترل و کاهش وزن، فعالیت بدنی منظم است و از طرفی مطالعه حاضر و مطالعات پیشین بر اهمیت وزن افراد مبتلا به MS در سازگاری به مداخلات پژوهشی (مانند فعالیت بدنی منظم) تاکید دارند (۲)؛ لذا استراتژی های کاهش وزن ممکن است بتوانند به عنوان یکی از درمان‌های اولیه در افراد چاق و دارای اضافه وزن مطرح باشد. با این حال اخیرا مطالعه موردی که در ایران انجام شده است نشان داده است کاهش شدید و کنترل نشده وزن می‌تواند با تشدید علایم بیماری همراه باشد (۳۴). لذا، در این خصوص مطالعات بیشتری نیاز است تا روش‌های صحیح و ایمن کاهش وزن در بیماران مبتلا به MS شناسایی شود.

مطالعه حاضر چندین محدودیت دارد. ابتدا اندازه نمونه کوچک به خصوص در زیر گروه‌ها از محدودیت‌های این پژوهش است که می‌تواند بر نتایج حاصل از آزمون رگرسیون تاثیر بگذارد و احتمال بروز خطای نوع دوم را افزایش می‌دهد. در این مطالعه، به دلیل محدودیت مواد آزمایشگاهی تنها از ۶۶ نفر مبتلا به MS استفاده شد. ما در این پژوهش به علت کمبود افراد با BMI بالاتر از ۳۰ کیلوگرم بر متر مربع که به عنوان افراد چاق طبقه بندی می‌شوند، تنها از افراد با BMI بین ۲۰ تا ۳۰ کیلوگرم بر متر مربع استفاده کردیم. لذا تحقیقات آینده می‌توانند بر افراد چاق متمرکز شوند تا بر دقت و اعتبار نتایج بیفزایند. در نهایت عدم استفاده از افراد سالم متناظر با شرکت کنندگان حاضر در پژوهش محدودیت دیگری است که می‌توانست برای مقایسه شدت و نوع ارتباط بین متغیرها مفید باشد.

در مجموع نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که سطح فعالیت بدنی و آمادگی جسمانی ارتباط معنی‌داری با برخی عوامل رشد عصبی و مارکرهای عملکرد سد خونی-مغزی در افراد مبتلا به MS دارد که می‌تواند به وسیله وضعیت ترکیب بدن افراد تعدیل شود. بنابراین، این نتایج تاکید می‌کنند اگرچه فعالیت بدنی می‌تواند با بهبود عوامل رشد عصبی و ماکرهای سد خونی-مغزی همراه باشد، اما ترکیب بدن یک فاکتور مهم و تعیین کننده در چگونگی این پاسخ به فعالیت بدنی است.

www.SID.ir

Archive of SID

تقدیر و تشکر

با توجه به اینکه این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد آبادان با شماره ۱۰/۴۶۶ است، از کمک‌های مادی و معنوی معاونت پژوهش این واحد دانشگاهی تشکر به عمل می‌آوریم. همچنین از کمک‌های دکتر نسترن مجدی نسب و دکتر روبرت موتل تشکر می‌کنیم.

REFERENCES

1. 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;50:121-7.

2. 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.

3. 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 2013;19:613-21.

4. Ozkul C, Guclu-Gunduz A, Irkec C, Fidan I, Aydin Y, Ozkan T, et al. Effect of combined exercise training on serum brain-derived neurotrophic factor, suppressors of cytokine signaling 1 and 3 in patients with multiple sclerosis. J Neuroimmunol 2018;316:121-9.

5. Mokhtarzade. The role of physical activity on modulation of nerve growth factors [Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Nerve Growth Factor (NGF)] in patients with multiple sclerosis: A systematic review. Journal of Isfahan Medical School 2017;1:1-12.

6. Roh H-T, Cho S-Y, Yoon H-G, So W-Y. Effect of Exercise Intensity on Neurotrophic Factors and Blood–Brain Barrier Permeability Induced by Oxidative–Nitrosative Stress in Male College Students. Int J Sport Nutr Exerc Metab 2017;27:139-46.

7. Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. Nat Med 2013;19:1584-96.

8. Ortiz GG, Pacheco-Moisés FP, Macías-Islas MÁ, Flores-Alvarado LJ, Mireles-Ramírez MA, González-Renovato ED, et al. Role of the blood–brain barrier in multiple sclerosis. Arch Med Res 2014;45:687-97.

9. Motl RW, Pilutti LA. The benefits of exercise training in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol 2012;8:487-97.

10. Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. Neurology 2013;80:548-52.

11. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. Mult Scler 2012;18:1334-6.

12. Khurana SR, Bamer AM, Turner AP, Wadhwani RV, Bowen JD, Leipertz SL, et al. The prevalence of overweight and obesity in veterans with multiple sclerosis. Am J Phys Med Rehabil 2009;88:83-91.

13. Freeman J, Hobart J, Langdon D, Thompson A. Clinical appropriateness: a key factor in outcome measure selection: the 36 item short form health survey in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68:150-6.

14. Negaresh R, Motl RW, Mokhtarzade M, Dalgas U, Patel D, Shamsi MM, et al. Effects of exercise training on cytokines and adipokines in multiple sclerosis: a systematic review. Mult Scler Relat Disord 2018; 24:91-100.

15. Koh SX, Lee JK. S100B as a marker for brain damage and blood–brain barrier disruption following exercise. Sports Med 2014;44:369-85.

16. Mirzaee Vishkaee K, Rahmaninia F, Elmieh A. The relationship between nutritional knowledge, body composition and physical activity level in middle-aged, obese and underweight females. J Sport Biomotor Sci 2013;5:33-43.

17. Storer TW, Davis JA, Caiozzo VJ. Accurate prediction of VO2max in cycle ergometry. Med Sci Sports Exe 1990;22:704-12.

18. Sebastião E, Sandroff BM, Learmonth YC, Motl RW. Validity of the timed up and go test as a measure of functional mobility in persons with multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil 2016;97:1072-7.

19.Roh H-T, Cho S-Y, So W-Y. Obesity promotes oxidative stress and exacerbates blood-brain barrier disruption after high-intensity exercise. J Sport Health Sci 2017;6:225-230.

20. Langeskov-Christensen M, Heine M, Kwakkel G, Dalgas U. Aerobic capacity in persons with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Sports Med 2015;45:905-23.

www.SID.ir

[DOI: 10.29252/iau.29.3.222]
Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir at 14:26 +0330 on Monday October 28th 2019

Archive of SID

[DOI: 10.29252/iau.29.3.222]
Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir at 14:26 +0330 on Monday October 28th 2019

21. Prakash RS, Snook EM, Motl RW, Kramer AF. Aerobic fitness is associated with gray matter volume and white matter integrity in multiple sclerosis. Brain Res 2010;1341:41-51.

22. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. JAMA 2009;301:2024-35.

23. Marrie RA, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sørensen PS, Reingold S, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. Mult Scler 2015;21:263-81.

24. Langeskov-Christensen M, Bisson EJ, Finlayson ML, Dalgas U. Potential pathophysiological pathways that can explain the positive effects of exercise on fatigue in multiple sclerosis: A scoping review. J Neurol Sci 2017;373:307-320.

25. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Obesity- related sleepiness and fatigue. Ann N Y Acad Sci 2006;1083:329-44.

26. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin H-M, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1151-8.

27. Zimmer P, Bloch W, Schenk A, Oberste M, Riedel S, Kool J, et al. High-intensity interval exercise improves cognitive performance and reduces matrix metalloproteinases-2 serum levels in persons with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. Mult Scler 2018;24:1635-44.

28. Burguera B, Couce ME, Curran GL, Jensen MD, Lloyd RV, Cleary MP, et al. Obesity is associated with a decreased leptin transport across the blood-brain barrier in rats. Diabetes 2000;49:1219-23.

29. Suwa M, Kishimoto H, Nofuji Y, Nakano H, Sasaki H, Radak Z, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor level is increased and associated with obesity in newly diagnosed female patients with type 2 diabetes mellitus. Metabolism 2006;55:852-7.

30. Windsor MT, Bailey TG, Perissiou M, Meital L, Golledge J, Russell FD, et al. Cytokine Responses to Acute Exercise in Healthy Older Adults: The Effect of Cardiorespiratory Fitness. Front Physiol 2018;9:203.

31. Mokhtarzadeh M, Majdinasab N, Negaresh R, Ranjbar R. Association of relapse of multiple sclerosis with increased serum levels of leptin and decreased aerobic capacity in women. Isfahan Journal of Medical Science 2016;12:1-5.

32. Mokhtarzade M, Ranjbar R, Majdinasab N, Patel D, Shamsi MM. Effect of aerobic interval training on serum IL-10, TNFα, and adipokines levels in women with multiple sclerosis: possible relations with fatigue and quality of life. Endocrine 2017;57:262-71.

33. Latimer-Cheung AE, Pilutti LA, Hicks AL, Ginis KAM, Fenuta AM, MacKibbon KA, et al. Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: a systematic review to inform guideline development. Arch Phys Med Rehabil 2013;94:1800-28.

34. Bitarafan S, Amani K, Sahraian MA, Sarraf P, Soltani D, Moghadasi AN, et al. The first attack of multiple sclerosis presented immediately after voluntary and intensive weight loss: a case series. Iran J Neurol 2017;16:41-2.

www.SID.ir