Systematic Review

The effect of exercise training on the circulating levels of BDNF in patients with multiple sclerosis: a systematic review with meta-analysis

Khalafi M*, Borzuk M, Ghanbarpour A

Department of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Humanities, University of Kashan, Kashan, I.R. Iran.

Received: 2023/02/12 | Accepted: 2023/05/9

Abstract:

Background: Brain-derived neurogenic factor (BDNF) plays an effective role in improving neurological processes, therefore it is a therapeutic target for patients with multiple sclerosis (MS). This meta-analysis aimed to investigate the effect of exercise training on the circulating levels of BDNF in patients with MS.

Materials and Methods: PubMed, Scopus and Web of Science databases were searched until April 2023 for exercise training studies on BDNF circulation levels in MS patients. This search was performed using the keywords: "exercise training", "BDNF" and "MS". Standardized mean difference (SMD) effect sizes and 95% confidence intervals were calculated using CMA2 software.

Results: 20 exercise interventions from a total of 15 studies including 603 subjects with MS were included in the meta-analysis. The results of data analysis showed that exercise training with a small and significant effect size leads to an increase in the circulating levels of BDNF in patients with MS [0.45 (CI: 0.18 to 0.72), p=0.001].

Conclusions: exercise training leads to the positive regulation of BDNF in patients with MS, which may play an important role in controlling this disease.

Keywords: Exercise training, BDNF, Multiple sclerosis

***Corresponding Author**
Email: mousa.khalafi@kashanu.ac.ir
Tel: 0098 315 591 3708
Fax: 0098 315 591 3708

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, June, 2023; Vol. 27, No 2, Pages 225-235

Please cite this article as: Khalafi M, Borzuk M, Ghanbarpour A. The effect of exercise training on the circulating levels of BDNF in patients with multiple sclerosis: a systematic review with meta-analysis. ***Feyz*** 2023; 27(2): 225-35.

تأثیر تمرین ورزشی بر مقادیر گردشی BDNF در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس: یک مرور نظام‌مند با فراتحلیل

موسی خلفی[1*]، محمد برزوک[2]، امیر قنبرپور نصرتی[3]

خلاصه:

سابقه و هدف: فاکتور نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز (BDNF)، نقش مؤثری در بهبود فرآیندهای عصبی ایفا می‌کند، از این‌رو این فاکتور هدف درمانی برای بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس (MS) می‌باشد. هدف فراتحلیل حاضر بررسی تأثیر تمرین ورزشی بر مقادیر گردشی BDNF در بیماران مبتلا به MS بود.

موارد و روش‌ها: جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus و Web of Science تا ۲۳ اردیبهشت سال ۱۴۰۲ برای مطالعات تمرین ورزشی روی مقادیر گردش خونی BDNF در بیماران مبتلا به MS انجام شد. جستجو با استفاده از کلمات کلیدی "تمرین ورزشی"، "BDNF" و "MS" صورت گرفت. اندازه اثر تفاوت میانگین استانداردشده (SMD) و فاصله اطمینان ۹۵ درصد با استفاده از نرم‌افزار CMA2 محاسبه شد.

نتایج: ۲۰ مداخله ورزشی از مجموع ۱۵ مطالعه شامل ۶۰۳ آزمودنی مبتلا به بیماری MS وارد فراتحلیل شدند. نتایج تحلیل داده‌ها نشان داد که تمرین ورزشی با اندازه اثر کوچک و معنی‌دار، منجر به افزایش مقادیر گردشی BDNF در بیماران مبتلا به MS می‌شود [۰/۴۵ (CI:۰/۱۸ الی ۰/۷۲)، P=۰/۰۰۱].

نتیجه‌گیری: تمرین ورزشی، منجر به تنظیم مثبت BDNF در بیماران مبتلا به MS می‌شود که ممکن است نقش مهمی در کنترل این بیماری ایفا کند.

واژگان کلیدی: تمرین ورزشی، BDNF، مولتیپل اسکلروزیس

دوماه‌نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیست و هفتم، شماره ۲، خرداد - تیر ۱۴۰۲، صفحات ۲۳۵-۲۲۵

مقدمه

شایع‌ترین بیماری مزمن ناتوان‌کننده در سیستم اعصاب مرکزی که به‌ویژه در بزرگسالان جوان بروز می‌کند، بیماری مولتیپل اسکلروزیس Multiple sclerosis (MS) است. علائم و نشانه‌های مختلفی در اثر دمیلینه‌شدن بافت عصبی در بیماران مبتلا به MS بروز می‌کند که ازجمله آن‌ها می‌توان به خستگی عضلانی مفرط، ضعف عضلانی، اسپاستیسیتی و اختلالات تعادلی اشاره کرد. این علائم ممکن است بر عملکردهای فیزیکی بیماران تأثیرگذار باشد [۵- ۱].

۱. استادیار، گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

۲. کارشناسی‌ارشد، گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

۳. دانشیار، گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

* **نشانی نویسنده مسؤول:**
کاشان، گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان

تلفن: ۰۳۱۵۵۹۱۳۷۰۸ **دورنویس:** ۰۳۱۵۵۹۱۳۷۰۸

پست الکترونیک: mousa.khalafi@kashanu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۲۳ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۱۴۰۲/۲/۱۹

علت اصلی بیماری MS هنوز ناشناخته باقی مانده است، با این حال عوامل ژنتیکی و محیطی (بیماری‌های عفونی، نقص سیستم ایمنی و استعمال دخانیات) در بروز آن مؤثر می‌باشند [۶، ۷]. تمرینات ورزشی منظم نقش مؤثری در بهبود بیماری‌های متابولیکی مانند چاقی و دیابت ایفا می‌کند [۱۶- ۸]، این در حالی است که آثار مفید تمرین ورزشی برای بیماری‌های عصبی نیز مشخص شده است [۱۷، ۱۸]. در همین راستا، شواهد علمی حاکی از آن است که فعالیت بدنی و تمرین ورزشی نقش مهمی در بهبود علائم بیماری MS دارند [۲۳-۱۹]. به‌نظر می‌رسد ترشح عوامل نوروتروفیکی به‌دنبال تمرین ورزشی یکی از سازوکارهای احتمالی افزایش حفاظت اکسونی و سلامت مغزی بیماران باشد [۲۶-۲۴]. فاکتور نوروتروفین مشتق از مغز (BDNF) Brain derived neurotrophic factor یک پروتئین است که ژن آن در سیستم اعصاب مرکزی و سیستم اعصاب محیطی بیان می‌شود و در توسعه، حفظ، نگهداری و ترمیم سیستم عصبی نقش مهمی ایفا می‌کند [۳۰-۲۷]. BDNF در بیماری MS، نقش مهمی در جلوگیری از تحلیل عصبی به واسطه بقای نورونی، ترمیم نورونی و میلین‌سازی ایفا می‌کند [۳۱]. مطالعات انجام‌شده نشان داده‌اند که سطوح BDNF در مایع مغزی نخاعی و سرم بیماران مبتلا به MS، کاهش می‌یابد [۳۲]. از طرفی، ممکن است تمرین ورزشی

مداخله مؤثر برای تنظیم ترشح BDNF باشد. در همین راستا، Wens و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند که تمرین استقامتی و مقاومتی، غلظت BDNF در بیماران مبتلا MS را افزایش می‌دهد [۳۳]. Castellano و همکاران (۲۰۰۸) در مطالعه‌ای دیگر، اثر هشت هفته تمرین هوازی بر سطوح سرمی BDNF در افراد مبتلا به MS را بررسی کردند. نتایج نشان داد که به‌طور موقت بعد از چهار هفته تمرین، افزایشی در سطوح سرمیBDNF مشاهده شد، اما بعد از هشت هفته تمرین، سطح آن به میزان اولیه بازگشت [۳۴]. این امکان وجود دارد که در صورت بررسی مطالعات با مداخلات ورزشی بر BDNF، تأثیرات ورزش در بیماران مبتلا به MSدر سطح وسیع‌تری دیده شود؛ با این وجود، نتایج متناقضی در مورد تأثیر تمرینات ورزشی بر BDNF وجود دارد. علاوه‌براین، فراتحلیل‌های انجام‌شده قبلی در افراد با آزمودنی مختلف و با وضعیت سلامتی متفاوت انجام شده که ممکن است نتایج آن‌ها تحت تأثیر وضعیت سلامتی آزمودنی‌ها باشد [۳۵، ۳۶، ۳۷]. همچنین، فراتحلیل اخیر در بیماران مبتلا به MS، تنها محدود به مطالعات با زبان انگلیسی بوده که ممکن است مطالعات فارسی اضافه‌شده، نتایج را تحت‌تأثیر قرار دهند [۳۸]. علاوه‌براین، مطالعات واردشده به فراتحلیل قبلی شامل مطالعات با و بدون گروه کنترل بودند که نگرانی‌های مهمی در مورد تعمیم‌پذیری و ارزش بالینی مطالعات تک‌گروهی وجود دارد [۳۹،۴۰]. عدم بررسی این موضوع در فراتحلیل قبلی می‌تواند ارزش بالینی نتایج را تحت تاثیر قرار دهد. علاوه‌براین، تحلیل‌های زیرگروهی براساس نوع تمرین ورزشی نیز می‌تواند برای درک اثرگذاری تمرین، مهم باشد. از این‌رو، مطالعه حاضر با رویکرد مرور نظام‌مند با فراتحلیل طراحی شده است تا تأثیر تمرین ورزشی بر مقادیر BDNF در بیماران متبلا به MS بررسی کند.

موارد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع مطالعات مروری سیستماتیک و فراتحلیل بود و براساس دستورالعمل کوکراین و PRISMA انجام شد. برای استخراج مقاله‌های موردنظر تا اردیبهشت سال ۱۴۰۲ از واژه‌های کلیدی زیر در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar استفاده گردید. همچنین، جستجوی جامع در پایگاه‌های اطلاعاتی Magiran، Noor Mags، SID،IR نیز صورت گرفت. برای مقالات فارسی نیز کلیدواژه‌های "ورزش"، "فعالیت بدنی"، "تمرین ورزشی"، "تمرین هوازی"، "تمرین مقاومتی"، "تمرین اینتروال"، "تمرین تناوبی با شدت بالا"، "تمرین ترکیبی"، "فاکتور رشد مشتق‌شده از مغز"، "بیمای MS" استفاده شدند. برای مقالات انگلیسی از کلید واژه‌های "exercise"، "physical activity"، "exercise training"، "aerobic training"، "resistance training"، "interval training"، "High-intensity interval training"، "concurrent training"، "combined training"، "BDNF"، "Multiple sclerosis" و"MS" بهره گرفته شد. علاوه‌براین، جستجوی دستی در فهرست مقالات استخراج‌شده برای اطمینان از عدم وجود مقاله‌ی گم‌شده، انجام گرفت. چکونگی جستجوی انجام‌شده در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

جدول شماره ۱- نحوه جستجوی نظام‌مند

پایگاه	کلیدواژه‌های جستجو	محدودیت	نتیجه
PubMed	("exercise"[All Fields] OR "physical activity"[All Fields] OR "exercise training"[All Fields] OR "aerobic training"[All Fields] OR "resistance training"[All Fields] OR "interval training"[All Fields] OR "High-intensity interval training"[All Fields] OR "concurrent training"[All Fields] OR "combined training"[All Fields]) AND ("Brain-derived neurotrophic factor"[MeSH Terms] OR ("brain derived"[All Fields] AND "neurotrophic"[All Fields] AND "factor"[All Fields]) OR "Brain-derived neurotrophic factor"[All Fields] OR "bdnf"[All Fields] OR "Brain-derived neurotrophic factor"[All Fields]) AND ("Multiple sclerosis"[All Fields] OR "MS"[All Fields])	-	۷۹
Scopus	(TITLE-ABS-KEY "exercise" OR "physical activity" OR "exercise training" OR "aerobic training" OR "resistance training" OR "interval training" OR "High-intensity interval training" OR "concurrent training" OR "combined training") AND TITLE-ABS-KEY (bdnf OR "Brain-derived neurotrophic factor") AND TITLE-ABS-KEY ("Multiple sclerosis" OR "MS"))	-	۱۱۵
Web of science	ALL=("exercise" OR "physical activity" OR "exercise training" OR "aerobic training" OR "resistance training" OR "interval training" OR "High-intensity interval training" OR "concurrent training" OR "combined training") AND ALL=(bdnf OR "Brain-derived neurotrophic factor") AND ALL=("Multiple sclerosis" OR "MS")	-	۲۲۲

معیارهای ورود به مطالعه و خروج آن‌ها

پس از جستجو، تمامی مقالات بازیابی‌شده وارد نرم‌افزار Endnote شدند تا مقالات تکراری حذف شود. سپس، غربالگری اولیه براساس عنوان، چکیده و کلیدواژه‌ها صورت گرفت. در ادامه، غربالگری ثانویه براساس بررسی متن کامل مقاله صورت گرفت تا مشخص شود که کدام‌یک از مقالات معیارهای ورود به تحقیق حاضر را دارا می‌باشند. معیارهای ورود به تحقیق حاضر شامل: مطالعات منتشرشده در نشریات فارسی و انگلیسی‌زبان، مطالعات با آزمودنی‌های انسان مبتلا به بیماری MS (صرف‌نظر از جنسیت و سن)، مطالعات با مداخله ورزشی در برابر گروه کنترل با طول مداخله بیشتر از دو هفته (صرف‌نظر از نوع، شدت و مدت پروتکل تمرین) و مطالعات با اندازه‌گیری مقادیر سرمی / پلاسمایی BDNF بودند. همچنین، معیارهای خروج از تحقیق شامل: مقالات غیراصیل مانند مقالات مروری و مطالعات با بررسی اثر حاد (تک‌جلسه) فعالیت ورزشی بودند.

استخراج داده‌ها

پس از غربالگری، اطلاعات لازم از تمامی مقالات واجد شرایط برای ورود به مطالعه‌ی حاضر استخراج شد. اطلاعات استخراج‌شده شامل: نویسنده اول و سال انتشار مقاله، نوع مطالعه، ویژگی آزمودنی‌ها شامل جنسیت، وضعیت بیماری، سن و شاخص توده بدنی و ویژگی مداخلات ورزشی شامل نوع، مدت، شدت و طول پروتکل تمرین بودند. همچنین، برای انجام فراتحلیل، میانگین و انحراف استاندارد مربوط به BDNF در مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون، حجم نمونه و یا داده‌های مربوط به اختلاف میانگین (پس‌آزمون – پیش‌آزمون) به همراه انحراف استاندارد، استخراج شدند. در صورت نیاز، برای محاسبه میانگین و انحراف استاندارد از سایر داده‌ها ازجمله خطای معیار، میانه و دامنه چارکی استفاده شد [۴۱, ۴۲, ۴۳]. علاوه‌براین، در صورت نیاز داده‌های موردنیاز با کمک نرم‌افزار Getdata از نمودار استخراج شد. همچنین، درصورتی‌که داده‌های کافی برای انجام فراتحلیل وجود نداشت، با نویسنده مسؤول برای اخذ داده‌های گم‌شده مکاتبه صورت گرفت. در ارتباط با مطالعاتی که بیش از یک گروه تمرینی داشتند، گروه‌های تمرین به‌صورت مجزا وارد شدند و تعداد آزمودنی‌های مربوط به گروه کنترل، تقسیم شدند. تمامی مراحل استخراج داده‌ها به‌صورت مستقل توسط دو نویسنده انجام شد و هر نوع اختلاف‌نظر از طریق مشورت با نویسنده سوم حل شد.

ارزیابی کیفیت مقالات

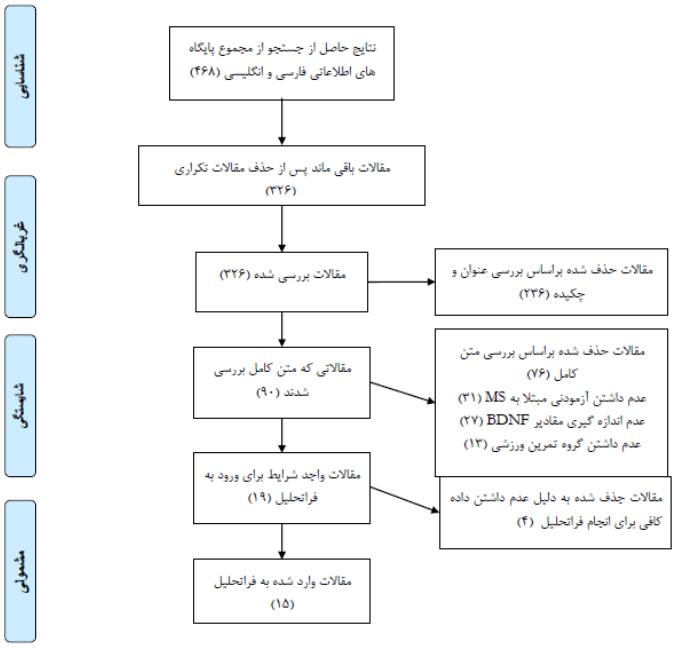
برای ارزیابی کیفیت مطالعات واردشده به تحقیق حاضر، از چک‌لیست ۸ موردی اقتباس‌شده از PRISMA. استفاده شد که پیش از این در فراتحلیل‌های قبلی نیز به‌کار گرفته شده بود [۱۵]. این ابزار، شامل ۸ مؤلفه به صورت زیر بود: ۱) ضوابط واجدشرایط‌بودن مشخص بود، ۲) شرکت‌کنندگان به‌طور تصادفی به گروه‌ها اختصاص داده شدند، ۳) گروه‌ها در ابتدا مشابه بودند، ۴) ارزیابی یک‌سوکور برای متغیر اصلی وجود داشت، ۵) تجزیه و تحلیل به‌صورت ITT انجام شد، ۶) تعداد افراد خارج‌شده از تحقیق، کمتر از ۱۵ درصد شرکت‌کنندگان بود، ۷) محاسبه حجم نمونه توضیح داده شد و ۸) تفاوت آماری بین‌گروهی برای متغیر اصلی گزارش شده بود. تمام سؤالات چک‌لیست مذکور، دو گزینه‌ای (بله :✓ و خیر:×) بودند و در صورت عدم تشخیص از ؟ استفاده شد. امتیاز نیز حداقل صفر و حداکثر هشت بود که در آن ارزش عددی بالاتر، نمایانگر کیفیت بالاتر پژوهش بود (جدول شماره ۲).

فراتحلیل

فراتحلیل اصلی به‌منظور بررسی اثر تمرین ورزشی بر مقادیر BDNF با استفاده از نرم‌افزار CMA2 انجام شد. لذا، برای مطالعات با گروه‌های تمرین و کنترل، داده‌های میانگین و انحراف استاندارد هر دو گروه در مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون وارد نرم‌افزار شدند. همچنین، برای مطالعات با گروه تمرین ورزشی بدون کنترل، تنها داده‌های پس‌آزمون در برابر پیش‌آزمون، وارد نرم‌افزار گشتند [۴۴]. برای محاسبه اندازه اثر، SMD و فاصله اطمینان ۵۹ درصد (CIs) با استفاده از روش تصادفی محاسبه شد. تحلیل اندازه اثر، با کمک دستورالعمل کوکران صورت گرفت؛ به‌طوری‌که اندازه اثر صفر تا ۰/۱۹ نشان‌دهنده اندازه اثر ناچیز، ۰/۲۰ تا ۰/۴۹ نشان‌دهنده اندازه اثر کوچک، ۰/۵ تا ۰/۷۹ نشان‌دهنده اندازه اثر متوسط و بیشتر از ۰/۸ نشان‌دهنده اندازه اثر بزرگ بود. به منظور بررسی ناهمگونی بین مطالعات واردشده به فراتحلیل از آزمون I^2 استفاده شد. تحلیل این آزمون نیز براساس دستورالعمل کوران به‌صورت زیر صورت گرفت: کمتر از ۲۵ درصد، بیشتر از ۲۵ درصد، بیشتر از ۵۰ درصد و بیشتر از ۷۵ درصد که به‌ترتیب نشان‌دهنده ناهمگونی خفیف، کم، متوسط و بزرگ بود. علاوه‌براین، به‌منظور بررسی سوگیری انتشار از تحلیل بصری فونل‌پلات و همچنین آزمون Egger به‌عنوان یک تعیین‌کننده ثانویه استفاده گردید. در صورت مشاهده سوگیری انتشار با تحلیل بصری فونل پلات، از روش trim and fill برای اصلاح سوگیری انتشار استفاده شد. سطح معنی‌داری برای تمامی آزمون‌ها، مقادیر کمتر از ۰/۰۵ درنظر گرفته شد؛ به جز برای آزمون Egger که سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۱۰ بود [۴۵]. علاوه‌بر تحلیل زیرگروهی براساس نوع تمرین (هوازی، مقاومتی و ترکیبی) و نوع مطالعه (مطالعات تک‌گروه و دوگروهی) انجام شد.

نتایج

جستجو در مجموع ۴۶۸ مقاله از جستجوی جامع در پایگاه‌های اطلاعاتی به‌دست آمد که پس از حذف مقالات تکراری و همچنین غربالگری اولیه، ۹۰ مقاله وارد مرحله دوم غربالگری شدند. در ادامه، بررسی متن کامل مقالات صورت گرفت که ۷۶ مقاله به دلایل زیر از تحقیق حاضر کنار گذاشته شدند: عدم اندازه‌گیری مقادیر BDNF، عدم داشتن آزمودنی مبتلا به بیماری MS، عدم داشتن گروه تمرین ورزشی و عدم داشتن داده کافی برای انجام فراتحلیل. درنهایت، ۱۵ مطالعه وارد فراتحلیل حاضر شدند. از مجموع مطالعات واردشده به تحقیق حاضر، ۳ مطالعه تک‌گروهی و دارای تمرین ورزشی تنها و ۱۲ مطالعه دیگر دوگروهی و شامل تمرین ورزشی در برابر کنترل بودند. همچنین، ۲ مطالعه دارای دو گروه تمرینی مجزا، ۱ مطالعه دارای آزمودنی‌های با وزن طبیعی و دارای اضافه به‌صورت گروه‌های مجزا [۴۶] و یک مطالعه دارای سه گروه مجزا براساس وضعیت ناتوانی [۴۷] بودند. درمجموع، ۱۵ مطالعه شامل ۲۰ مداخله ورزشی وارد فراتحلیل شدند (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱- فلوچارت جستجو

در مجموع ۶۰۸ آزمودنی مبتلا به بیماری MS وارد فراتحلیل حاضر شدند که ۵ مطالعه دارای آزمودنی زن و ۱۰ مطالعه دارای آزمودنی زن و مرد بودند. طول بیماری MS در بین آزمودنی‌های واردشده به تحقیق حاضر متغیر بود، با این حال بسیاری از مطالعات، اطلاعات کاملی در این زمینه ارائه نداده بودند. در ارتباط با سن آزمودنی‌ها، میانگین سن آزمودنی‌های در دامنه سنی ۳۲ تا ۵۲ سال بود. در ارتباط با تمرینات ورزشی، پروتکل‌های تمرینی مختلف شامل تمرینات هوازی، مقاومتی، ترکیبی فانکشنال، تمرینات در آب، تمرین تناوبی با شدت بالا، پیلاتس و ترکیبی از این‌ها به‌کار گرفته شده بود. طول مداخلات ورزشی از ۳ تا ۲۴ هفته بود که ۸ و ۱۲ هفته طول مداخله بیشترین تکرار را داشتند. تعداد جلسات تمرینی بین ۲ الی ۵ جلسه در هفته بود که ۳ جلسه بیشترین تکرار را داشت. اطلاعات کامل مطالعات واردشده به فراتحلیل حاضر، در جدول شماره ۲ ارائه شده است.

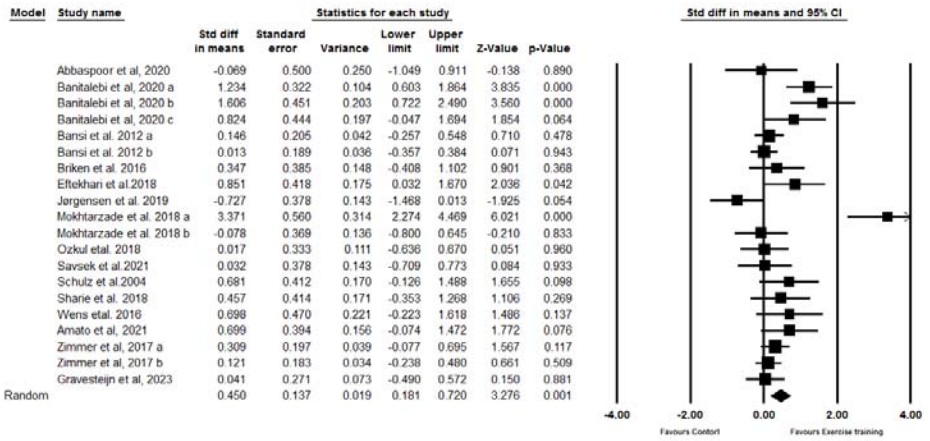
جدول شماره ۲- ویژگی آزمودنی‌ها و پروتکل‌های تمرین

مطالعه (سال)	نمونه (جنسیت)	سن (سال)	شاخص توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	توصیف مداخلات ورزشی و کنترل	طول مداخله (جلسه در هفته)
عباسپور و همکاران، ۲۰۲۰ [۴۸]	۲۰ (زن)	تمرین: ۳۳/۵۰±۶/۳۷ کنترل: ۳۶/۷۵±۶/۸۰	-	تمرینات ترکیبی فانکشنال (ایروبیک با ۵۵ تا ۷۰ درصد از حداکثر ضربان قلب و تمرین مقاومتی باند الاستیک، وزن بدن و تی‌آر ایکس) کنترل : فاقد مداخله ورزشی	۸ (۳)
بنی‌طالبی و همکاران،۲۰۲۰ [۴۷]	۹۴ (زن)	۱۸ تا ۵۰	-	تمرینات ترکیبی فانکشنال (دوچرخه‌سواری و دویدن با ۵۰ تا ۷۰ درصد از حداکثر ضربان قلب و تمرین مقاومتی با ۴۰ تا ۷۰ درصد یک تکرار بیشینه اکستنشن پا، اسکوات، اکستنشن سه سر بازو و فلکشن دو سر بازو، حرکات کششی و پیلاتس) کنترل: فاقد مداخله ورزشی	۱۲ (۳)
بانسی و همکاران، ۲۰۱۲ [۴۹]	۶۰ (زن و مرد)	ارگومتر روی زمین: ۵۲ ارگومتر در آب: ۵۰	-	تمرین ارگومتر روی زمین (۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) تمرین ارگومتر در آب (۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی)	۳ (۵)
بریکن و همکاران، ۲۰۱۶ [۵۰]	۴۲ (زن و مرد)	تمرین: ۴۹/۹±۷/۶ کنترل: ۵۰/۴±۷/۶	-	تمرین: ارگومتری بازو، پارویی و دوچرخه ارگومتر کنترل: فاقد مداخله ورزشی	۹ (۳-۲)
افتخاری و همکاران، ۲۰۱۸ [۵۱]	۲۵ (زن)	تمرین: ۳۴/۴۶± ۷/۳۹ کنترل: ۳۱/۴۱±۸/۸۹	تمرین: ۲۴/۳۸±۵/۳۶ کنترل: ۲۴/۶۶±۴/۶۴	تمرین: (مت‌پیلاتس با شدت کم تا متوسط)	۸ (۳)
گراوستجین و همکاران، ۲۰۲۳	۵۵ (زن و مرد)	تمرین: ۴۳/۵± ۱۰/۱ کنترل: ۴۸/۱±۱۰/۶	تمرین: ۲۴/۱۳±۳/۵۸ کنترل: ۲۴/۰۶±۴/۹۵	تمرین: ارگومتر (۶ وهله فعالیت ۳ دقیقه‌ای با شدت ۴۰ درصد اوج توان، ۱ دقیقه‌ای با شدت با ۶۰ درصد اوج توان و ۱ دقیقه‌ای با شدت ۸۰ درصد اوج توان)	۱۶ (۳)
یورگنسن و همکاران، ۲۰۱۹ [۵۲]	۳۵ (زن و مرد)	تمرین: ۴۴ کنترل: ۴۵	-	تمرین: مقاومتی (پرس پا، خم کردن لگن، اکستنشن پا، اکستنشن سه سر بازو)	۲۴
مختارزاده و همکاران، ۲۰۱۸ [۴۶]	۶۶ (زن و مرد)	تمرین: ۳۱/۲۴±۳/۱ کنترل: ۲۹/۱۶±۳/۰	تمرین: ۲۱/۳۷±۰/۷ کنترل: ۲۱/۸۱±۱/۵	تمرین: ارگومتر (بالا و پائین تنه، تناوبی ارگومتر با۶۰ تا ۸۰ درصد از حداکثر ضربان قلب)	۸ (۳)
آماتو و همکاران، ۲۰۲۱ [۵۳]	۸ (زن و مرد)	۳۴/۸۸±۴/۴۵	تمرین: ۲۵/۴۴±۵/۴	تمرین: مقاومتی (پرس شانه، کرانچ، پرس سینه، پلانک و اسکوات با ۵۰ درصد از حداکثر قدرت یک تکرار بیشینه)	۱۲ (۲)
اوزکول و همکاران، ۲۰۱۸ [۵۴]	۴۱ (زن و مرد)	تمرین: ۳۴/۵ کنترل: ۳۴	تمرین: ۲۳/۴۳ کنترل: ۲۵/۵۷	تمرین ترکیبی: هوازی (راه رفتن روی تردمیل با ۶۰ تا ۸۰ درصد از حداکثر اکسیژن مصرفی) و پیلاتس (استفاده از باند الاستیک و توپ ورزشی) کنترل: فاقد مداخله تمرینی	۸ (۳)
ساوشک ام‌دی و همکاران،۲۰۲۱ [۵۵]	۲۸ (زن)	تمرین: ۳۹/۷±۷/۶ کنترل: ۴۲/۳	-	تمرین: هوازی (رقص ایروبیک به همراه ریتم موسقی با ۶۰ تا ۷۰ درصد از حداکثر ضربان قلب) کنترل: فاقد مداخله ورزشی	۱۲ (۲)
شولز و همکاران، ۲۰۰۴ [۵۶]	۲۸ (زن و مرد)	تمرین: ۳۹±۹ کنترل: ۴۰±۱۱	-	تمرین: دوچرخه ارگومتر (با ۶۰ درصد از حداکثر ضربان قلب) کنترل: فاقد مداخله ورزشی	۸ (۲)
ونس و همکاران، ۲۰۱۶ [۳۳]	۲۲ (زن و مرد)	تمرین: ۴۲±۳ کنترل: ۴۴±۲	-	تمرینات ترکیبی فانکشنال: مقاومتی (پرس پا، اکستنشن پا، اسکوات، پرس سینه و جلو بازو) و دوچرخه ارگومتر (رکاب زدن با ۲۵ درصد از حداکثر توان رکاب‌زنی) کنترل: فاقد مداخله ورزشی	۲۴ (۳ الی۲ در هفته)
خادم‌الشریعه و همکاران، ۱۳۹۸ [۵۷]	۲۴ (زن)	۲۰ تا ۵۰	-	تمرین ترکیبی: مقاومتی (پرس پا، پرس سینه، اکستنشن زانو، سرشانه و زیر بغل) استقامتی (دویدن و حرکات ایروبیک موزون به شکل اینتروال) کنترل: فاقد مداخله ورزشی	۱۲ (۳)
زایمر و همکاران، ۲۰۱۸ [۵۸]	۶۰ (زن و مرد)	تمرین ۱: ۵۱ تمرین ۲: ۴۸	تمرین ۱: ۲۲/۵۵ تمرین ۲: ۲۳/۷۳	تمرین ۱: تناوبی با شدت بالا (دوچرخه‌سواری) تمرین ۲: تمرین هوازی با شدت متوسط	۳ (۳ و ۵)

فراتحلیل ۱۵ مطالعه شامل ۲۰ مداخله ورزشی به‌منظور بررسی تأثیر تمرین ورزشی بر مقادیر گردش خونی BDNF، وارد فراتحلیل حاضر شد که نتایج نشان داد که تمرین ورزشی منجر به افزایش معنی‌دار BDNF در بیماران مبتلا به MS می‌شود [p=۰/۰۰۱، ۰/۷۲ الی ۰/۱۸:CI) ۰/۴۵] (نمودار شماره ۱). ناهمگونی بین مطالعات واردشده با آزمون I^2 بررسی شد که نتایج نشان‌دهنده ناهمگونی بالا و معنی‌دار بود (I^2=۷۱/۹۳, P=۰/۰۰۱). تحلیل بصری فونل‌پلات و آزمون Egger (p=۰/۰۳) نشان داد که سوگیری انتشار وجود دارد. با استفاده از روش trim and fill، ۳ مطالعه به

سمت راست منحنی اضافه شد که اندازه اثر و فاصله اطمینان، تغییرات قابل توجهی نداشت [(۰/۸۵ الی ۰/۳۰ :CI) ۰/۵۷].

نتایج تحلیل زیرگروهی براساس نوع تمرین نشان داد که تمرین هوازی (SMD=۰/۳۹، P=۰/۲۰) و ترکیبی (P=۰/۰۰۴، SMD=۰/۶۸) منجر به افزایش معنی‌دار BDNF می‌شود؛ درحالی‌که اثرات تمرین مقاومتی معنی‌دار نبود (P=۰/۹۷، ۰/۰۱-SMD=). همچنین، تحلیل زیرگروهی براساس نوع مطالعه نشان داد که مطالعات دوگروهی (تمرین در برابر کنترل) منجر به افزایش معنی‌دار BDNF می‌شود (P=۰/۰۰۷، SMD=۰/۵۷)؛ درحالی‌که در مطالعات تک‌گروهی اثرات معنی‌دار نبود (P=۰/۰۶، SMD=۰/۱۷).



نمودار شماره ۲- نمودار انباشت (Forest Plot) مربوط به اثر تمرین ورزشی بر BDNF

بررسی کیفیت مطالعات واردشده به فراتحلیل حاضر نشان داد که کیفیت مطالعات دارای امتیاز بین ۴ تا ۶ بودند. اطلاعات کامل کیفیت مطالعات در جدول شماره ۳ ارائه شده است.

جدول شماره ۳- ارزیابی کیفیت مطالعات مورد بررسی در تحقیق

مطالعه – سال	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸
عباسپور و همکاران، ۲۰۲۰	✓	✓	✓	×	×	×	✓	✓
بنی‌طالبی و همکاران،۲۰۲۰	✓	✓	✓	×	×	✓	×	✓
بانسی و همکاران، ۲۰۱۲	✓	✓	✓	×	×	✓	×	✓
بریکن و همکاران، ۲۰۱۶	✓	✓	✓	×	×	✓	×	✓
افتخاری و همکاران، ۲۰۱۸	✓	✓	✓	×	×	×	✓	✓
یورگنسن و همکاران، ۲۰۱۹	✓	✓	✓	×	×	✓	×	✓
مختارزاده و همکاران، ۲۰۱۸	✓	✓	✓	✓	×	✓	×	✓
آماتو و همکاران، ۲۰۲۱	✓	×	✓	×	×	✓	×	✓
اوزکول و همکاران، ۲۰۱۸	✓	✓	✓	✓	×	×	✓	✓
ساوشک امدی و همکاران،۲۰۲۱	✓	✓	✓	×	×	✓	✓	✓
شولز و همکاران، ۲۰۰۴	✓	✓	✓	×	×	✓	×	✓
ونس و همکاران، ۲۰۱۶	✓	✓	✓	×	×	✓	×	✓
زایمر و همکاران، ۲۰۱۸	✓	✓	✓	×	×	✓	×	✓
متین‌فر و همکاران، ۱۳۹۷	✓	✓	?	×	×	✓	×	✓
خادم‌الشریعه و همکاران، ۱۳۹۸	✓	✓	?	×	×	✓	✓	✓
گراوستجین و همکاران، ۲۰۲۳	✓	✓	✓	×	✓	✓	✓	✓

(۱) ضوابط واجدشرایط‌بودن مشخص بود، (۲) شرکت‌کنندگان به‌طور تصادفی به گروه‌ها اختصاص داده شدند، (۳) گروه‌ها در ابتدا مشابه بودند، (۴) ارزیابی یک‌سوکور برای متغیر اصلی، (۵) تجزیه و تحلیل به‌صورت ITT انجام شد، (۶) تعداد افراد خارج‌شده از تحقیق کمتر از ۱۵ درصد شرکت‌کنندگان بود، (۷) محاسبه حجم نمونه توضیح داده شد و (۸) تفاوت آماری بین‌گروهی برای متغیر اصلی گزارش شده بود.

بحث

نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که تمرین ورزشی می‌تواند سطوح BDNF را در افراد مبتلا به MS در مقایسه با مراقبت‌های معمول یا بدون مداخلات درمانی افزایش دهد؛ اگرچه که تعدادی از مقالات به‌دلیل وجود مشکل در داده‌ها از فراتحلیل خارج شدند و این نتایج بازتاب کامل نتایج کل تحقیقات منتشرشده موجود در این زمینه نیست. با این وجود، نتایج مطالعه حاضر از ۲۰ مداخله ورزشی و ۶۳۰ آزمودنی مبتلا به بیماری MS نشان داد که تمرین ورزشی باعث افزایش سطوح BDNF در این بیماران می‌شود که ممکن است از لحاظ بالینی نقش مهمی در بهبود شرایط پاتولوژیک بیماران داشته باشد. همچنین، نتایج نشان داد که هر دو تمرین هوازی و ترکیبی منجر به افزایش سطوح BDNF در بیماران MS می‌شوند. نتایج فراتحلیل حاضر با فراتحلیل‌های قبلی همخوانی دارد؛ برای مثال، Dinoff و همکاران در فراتحلیلی که شامل ۲۹ مطالعه بود گزارش کردند که تمرین ورزشی منجر به افزایش BDNF می‌شود [۳۵]. همچنین، در مطالعه فراتحلیل دیگر، افزایش مقادیر گردش خونی BDNF در افراد سالمند گزارش شده است [۳۶]. جالب توجه این‌که، به نظر می‌رسد هر دو پروتکل تمرین ورزشی حاد و مزمن منجر به افزایش BDNF می‌شوند؛ به‌طوری‌که افزایش این هورمون در پاسخ به فعالیت ورزشی حاد نیز گزارش شده است [۳۶]. با این‌حال، نتایج مطالعات بالینی موجود در افراد مبتلا به بیماری MS، نتایج متناقضی را نشان می‌دهد. بیماری MS یک بیماری خودایمنی است که با درگیری چندین مسیر پاتوفیزیولوژیک از جمله BDNF مشخص می‌شود. مقدار BDNF در خون می‌تواند به‌عنوان جایگزینی برای بیان مرکزی این نشانگر استفاده شود [۲۸]. نتایج فراتحلیل اخیر نشان داده است که مقادیر گردشی BDNF در بیماران متبلا به MS، به‌طور قابل‌توجهی کمتر از افراد سالم است [۲۸]، که حاکی از اهمیت این مارکردر پاتولوژی بیماری MS و نقش احتمالی آن در بهبود بیماری می‌باشد. براساس نتایج مطالعه حاضر، تمرین ورزشی منجر به افزایش BDNF در بیماران مبتلا به MS می‌شود که تنظیم مثبت BDNF، مطلوب در نظر گرفته می‌شود زیرا با فرآیندهای مانند رشد دندریت، نوروژنز و تقویت طولانی‌مدت نورون‌ها همراه است. علاوه‌براین، نتایج مطالعه حاکی از اثرگذاری هر دو نوع تمرین هوازی و ترکیبی بر افزایش BDNF می‌باشد؛ بنابراین، ممکن است تمرین ورزشی منظم این پتانسیل را داشته باشد که منجر به افزایش انعطاف‌پذیری عصبی در مغز آسیب‌دیده شود [۵۹]. علاوه‌براین، BDNF نقش اساسی در بقا و تمایز چندین جمعیت سلولی CNS مانند نورون‌های حرکتی نخاعی و مخچه‌ای دارد. از این‌رو، می‌توان انتظار داشت که تنظیم مثبت BDNF و افزایش سطح گردشی خون این هورمون، اثر مثبت تمرین ورزشی در اصلاح بیماری است. مکانیسم مؤثر در افزایش مقادیر BDNF به وضوح مشخص نیست، اما ممکن است وابسته به نوع تمرین ورزشی باشد. این بررسی نشان داد که تمرین هوازی و ترکیبی منجر به افزایش BDNF می‌شوند درحالی‌که اثرات تمرین مقاومتی قابل توجه نبود. اما، باید در نظر داشت که تعداد مطالعات در زیرگروه تمرین مقاومتی دو مطالعه بود و لازم است مطالعات بیشتری در این زمینه صورت گیرد. بنابراین، ممکن است یکی از دلایل نتایج متناقض مطالعات قبلی مربوط به شیوه‌های تمرینی باشد که در کارآزمایی‌های قبلی انجام شده است، زیرا روش‌های مختلف می‌توانند مکانیسم‌های متفاوتی را اجرا کنند و متعاقباً نتایج متفاوتی را به دنبال داشته باشند. به‌عنوان مثال، تمرین مقاومتی از طریق دوره‌های کوتاه فعالیت عصبی بالا که می‌تواند باعث تولید و ترشح BDNF شود، به شدت بر CNS تأثیر می‌گذارد [۶۰]؛ درحالی‌که تمرین هوازی، از طریق دوره‌های طولانی فعالیت عصبی کم تا متوسط، بر سطح BDNF تأثیر می‌گذارد [۶۱]. همچنین، اخیراً مشخص شده است که FNDC5 اثرات مفیدی بر تعدیل مسیرهای عصبی در سیستم عصبی دارد؛ به‌طوری‌که تمرین ورزشی به‌واسطه افزایش بیان FNDC5 و هورمون ایرزین منجر به تنظیم مثبت بیان BDNF در هیپوکامپ در یک مدل حیوانی می‌شود [۶۲]. علاوه‌براین، تمرین ورزشی با بهبود عملکرد هوازی مرتبط است که در مطالعات قبلی ارتباط مثبتی بین افزایش BDNF با بهبود عملکرد هوازی گزارش شده است [۵۰]. پیشنهاد شده است که ممکن است تمرین ورزشی به‌واسطه متابولیسم مؤثر اکسیژن و میتوکندری منجر به تنظیم مثبت BDNF شود [۵۰]؛ اگرچه نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد. به‌طورکلی، این فراتحلیل شواهدی برای افزایش غلظت BDNF گردش خونی در بیماران MS پس از مداخله ورزشی ارائه می‌کند. البته این اثر، ناهمگن است و ممکن است در همه افراد وجود نداشته باشد؛ که این مطلب نشان‌دهنده اهمیت تحقیقات بیشتر برای روشن‌کردن عوامل پیش‌بینی‌کننده پاسخ است. مطالعات آینده در انسان برای تعیین این‌که آیا غلظت گردش خونی BDNF منعکس‌کننده غلظت BDNF مرکزی است و این‌که آیا BDNF می‌تواند از Blood-Brain Barrier (BBB) انسان عبور کند یا خیر؟، برای ارزیابی اهمیت این یافته‌ها مورد نیاز است. به‌علاوه، انجام کارهای بیشتر برای تعیین این‌که آیا تغییرات در غلظت BDNF خون باعث مزایای بالینی می‌شود (مانند مواردی که در خلق‌وخو، شناخت و سایر اختلالات روانپزشکی ایجاد می‌کند) یا

خیر؟، به تعیین سودمندی BDNF محیطی به‌عنوان یک نشانگر زیستی احتمالی کمک می‌کند. فراتحلیل حاضر دارای چندین محدودیت می‌باشد که در زمان تفسیر داده‌ها باید در نظر گرفته شوند. اوّل این‌که، تعداد محدود مطالعات در برخی زیرگروه‌های تمرینی مانند تمرین مقاومتی، اجازه ارائه نتایج دقیق را فراهم نکرد و باید در مطالعات آینده در نظر گرفته شود. دوم، ناهمگونی بالا بین مطالعات وجود داشت که ممکن است ناشی تفاوت در پروتکل‌های تمرینی، تفاوت در میزان وخامت ابتلا به بیماری در مطالعات مختلف و مصرف داروهای احتمالی در بیماران باشد. سوم این‌که، تعداد کم آزمودنی‌ها در مطالعات واردشده و همچنین عدم داشتن گروه کنترل در برخی مطالعات، محدودیت روش‌شناسی مهمی می‌باشد که باید در نظر گرفته شود. با وجود مطالعات گسترده در زمینه آثار تمرینات ورزشی بر BDNF، همچنان توصیه می‌شود که در مطالعات آینده اهمیت تمرینات مقاومتی در بیماران مبتلا به MS بررسی شود. علاوه‌براین، بهتر است ارتباط بین تغییرات BDNF ناشی از تمرین ورزشی با عوارض بیماری MS بررسی شود تا مکانیسم احتمالی اثرات تمرین بر بهبود عوارض بیماری MS روشن گردد.

نتیجه‌گیری

به‌طورکلی نتایج فراتحلیل حاضر نشان داد که تمرین ورزشی نقش مؤثری در افزایش مقادیر گردش خونی BDNF در بیماران مبتلا به MS ایفا می‌کند. با توجه به اثرات فیزیولوژیکی مهم این هورمون در فرآیندهای مختلف سیستم عصبی، مداخلات ورزشی ممکن است روشی مؤثر برای کنترل بیماری MS باشد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از کلیه افرادی که نویسندگان این مقاله را در انجام این تحقیق یاری دادند، تشکر و قدردانی می‌شود.

References:

[1] DeBolt LS, McCubbin JAJAopm, rehabilitation. The effects of home-based resistance exercise on balance, power, and mobility in adults with multiple sclerosis. ***Arch Phys Med Rehabil*** 2004; 85(2): 290-7.

[2] Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis–a review. ***Eur J Neurol*** 2019; 26(1): 27-40.

[3] Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. ***Can J Psychiatry*** 2004; 49(3): 157-63.

[4] Hauser SL, Cree BA. Treatment of multiple sclerosis: a review. ***Am J Med*** 2020; 133(12): 1380-90. e2.

[5] Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. ***Annu Rev Immunol*** 2005; 23: 683-747.

[6] Ascherio A, Munger KLJAoNOJotANA, Society tCN. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. 2007; 61(6): 504-13.

[7] Rudick RA, Cohen JA, Weinstock-Guttman B, Kinkel RP, Ransohoff RM. Management of multiple sclerosis. ***New England J Med*** 1997; 337(22): 1604-11.

[8] Khalafi M, Malandish A, Rosenkranz SK, Ravasi AA. Effect of resistance training with and without caloric restriction on visceral fat: A systemic review and meta-analysis. ***Obes Rev*** 2021; 22(9): e13275.

[9] Khalafi M, Mojtahedi S, Ostovar A, Rosenkranz SK, Korivi M. High-intensity interval exercise versus moderate-intensity continuous exercise on postprandial glucose and insulin responses: A systematic review and meta-analysis. ***Obes Rev*** 2022: e13459.

[10] Khalafi M, Ravasi AA, Malandish A, Rosenkranz SK. The impact of high-intensity interval training on postprandial glucose and insulin: A systematic review and meta-analysis. ***Diabetes Res Clin Practice*** 2022:109815.

[11] Khalafi M, Sakhaei MH, Kazeminasab F, Symonds ME, Rosenkranz SK. The impact of high-intensity interval training on vascular function in adults: A systematic review and meta-analysis. ***Frontiers in Cardiovascular Med*** 2022:1.

[12] Khalafi M, Sakhaei MH, Kheradmand S, Symonds ME, Rosenkranz SK. The impact of exercise and dietary interventions on circulating leptin and adiponectin in individuals with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. ***Adv Nutr*** 2022.

[13] Khalafi M, Sakhaei MH, Rosenkranz SK, Symonds ME. Impact of concurrent training versus aerobic or resistance training on cardiorespiratory fitness and muscular strength in middle-aged to older adults: A systematic review and meta-analysis. ***Physiol Behav*** 2022: 113888.

[14] Khalafi M, Symonds M. Impact of exercise training plus caloric restriction on cardiometabolic health in menopausal women who are overweight or obese: A meta-analysis. ***Sci Sports*** 2022.

[15] Khalafi M, Symonds ME. The impact of high-intensity interval training on inflammatory markers in metabolic disorders: A meta-analysis. ***Scandinavian J Med Sci Sports*** 2020; 30(11): 2020-36.

[16] Khalafi M, Symonds ME. The impact of high intensity interval training on liver fat content in

overweight or obese adults: A meta-analysis. ***Physiol Behav*** 2021; 236: 113416.
[17] Daniela M, Catalina L, Ilie O, Paula M, Daniel-Andrei I, Ioana B. Effects of exercise training on the autonomic nervous system with a focus on anti-inflammatory and antioxidants effects. ***Antioxidants*** 2022; 11(2): 350.
[18] Bonanni R, Cariati I, Tarantino U, D'Arcangelo G, Tancredi V. Physical exercise and health: a focus on its protective role in neurodegenerative diseases. ***J Funct Morphol Kinesiol*** 2022; 7(2): 38.
[19] Kjølhede T, Vissing K, Dalgas UJMSJ. Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review. ***Mult Scler*** 2012; 18(9): 1215-28.
[20] White LJ, Dressendorfer RH. Exercise and multiple sclerosis. ***Sports Med*** 2004; 34: 1077-100.
[21] Dalgas U, Stenager E. Exercise and disease progression in multiple sclerosis: can exercise slow down the progression of multiple sclerosis? ***Ther Adv Neurol Disord*** 2012; 5(2): 81-95.
[22] Motl RW, Sandroff BM, Kwakkel G, Dalgas U, Feinstein A, Heesen C, et al. Exercise in patients with multiple sclerosis. ***Lancet Neurol*** 2017; 16(10): 848-56.
[23] Reynolds ER, Ashbaugh AD, Hockenberry BJ, McGrew CA. Multiple sclerosis and exercise: a literature review. ***Curr Sports Med Reports*** 2018; 17(1): 31-5.
[24] White LJ, Castellano VJSm. Exercise and brain health--implications for multiple sclerosis: Part II--immune factors and stress hormones. ***Sports Med*** 2008; 38(3): 179-87.
[25] Castellano V, White LJ. Serum brain-derived neurotrophic factor response to aerobic exercise in multiple sclerosis. ***J Neurological Sci*** 2008; 269(1): 85-91.
[26] Devasahayam AJ, Kelly LP, Williams JB, Moore CS, Ploughman M. Fitness shifts the balance of BDNF and IL-6 from inflammation to repair among people with progressive multiple sclerosis. ***Biomolecules*** 2021; 11(4): 504.
[27] Frota ERC, Rodrigues DH, Donadi EA, Brum DG, Maciel DRK, Teixeira ALJNl. Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) after multiple sclerosis relapse. ***Neurosci Lett*** 2009; 460(2): 130-2.
[28] Karimi N, Ashourizadeh H, Pasha BA, Haghshomar M, Jouzdani T, Shobeiri P, et al. Blood levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in people with multiple sclerosis (MS): A systematic review and meta-analysis. ***Mult Scler Relat Disord*** 2022; 65: 103984.
[29] De Meo E, Portaccio E, Prestipino E, Nacmias B, Bagnoli S, Razzolini L, et al. Effect of BDNF Val66Met polymorphism on hippocampal subfields in multiple sclerosis patients. ***Molecular Psychiatry*** 2022; 27(2): 1010-9.
[30] Shobeiri P, Ashourizadeh H, Pasha BA, Haghshomar M, Jouzdani T, Teixeira AL, et al. Blood Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in People with Multiple Sclerosis (MS): A Systematic Review and Meta-Analysis. ***Mult Scler Relat Disord*** 2022.
[31] Linker RA, Lee DH, Demir S, Wiese S, Kruse N, Siglienti I, et al. Functional role of brain-derived neurotrophic factor in neuroprotective autoimmunity: therapeutic implications in a model of multiple sclerosis. ***Brain*** 2010; 133(8): 2248-63.
[32] Sorenson M, Jason L, Peterson J, Herrington J, Mathews HJJoN, Neurophysiology. Brain derived neurotrophic factor is decreased in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. 2014:1-6.
[33] Wens I, Keytsman C, Deckx N, Cools N, Dalgas U, Eijnde BO. Brain derived neurotrophic factor in multiple sclerosis: effect of 24 weeks endurance and resistance training. ***Eur J Neurol*** 2016;23(6):1028-35.
[34] Castellano V, White LJJJotns. Serum brain-derived neurotrophic factor response to aerobic exercise in multiple sclerosis. ***J Neurol Sci*** 2008; 269(1): 85-91.
[35] Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Liu CS, Sherman C, Chan S, et al. The effect of exercise training on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a meta-analysis. ***PloS One*** 2016; 11(9): e0163037.
[36] Marinus N, Hansen D, Feys P, Meesen R, Timmermans A, Spildooren J. The impact of different types of exercise training on peripheral blood brain-derived neurotrophic factor concentrations in older adults: a meta-analysis. ***Sports Med*** 2019; 49: 1529-46.
[37] Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. ***J Psychiatric Res*** 2015; 60: 56-64.
[38] Shobeiri P, Karimi A, Momtazmanesh S, Teixeira AL, Teunissen CE, van Wegen EEH, et al. Exercise-induced increase in blood-based brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of exercise intervention trials. ***PLoS One*** 2022; 17(3): e0264557.
[39] Campbell DT. Experimental and quasi-experimental designs for research on teaching. ***Handbook Res teaching*** 1963; 5: 171-246.
[40] Knapp TR. Why is the one-group pretest–posttest design still used? : SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA; 2016. p. 467-72.
[41] Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. ***BMC Med Res Methodol*** 2014; 14: 1-13.
[42] Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and

the size of a sample. ***BMC Med Res Methodol*** 2005; 5(1): 1-10.
[43] Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: John Wiley & Sons; 2019.
[44] Maillard F, Pereira B, Boisseau N. Effect of high-intensity interval training on total, abdominal and visceral fat mass: a meta-analysis. ***Sports Med*** 2018; 48(2): 269-88.
[45] Khalafi M, Alamdari KA, Symonds ME, Nobari H, Carlos-Vivas J. Impact of acute exercise on immediate and following early post-exercise FGF-21 concentration in adults: Systematic review and meta-analysis. ***Hormones*** 2021; 20(1): 23-33.
[46] 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.
[47] Banitalebi E, Ghahfarrokhi MM, Negaresh R, Kazemi A, Faramarzi M, Motl RW, et al. Exercise improves neurotrophins in multiple sclerosis independent of disability status. ***Mult Scler Relat Disord*** 2020; 43: 102143.
[48] Abbaspoor E, Zolfaghari M, Ahmadi B, Khodaei K. The effect of combined functional training on BDNF, IGF-1, and their association with health-related fitness in the multiple sclerosis women. ***Growth Horm IGF Res*** 2020; 52: 101320.
[49] 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 Scle J*** 2013; 19(5): 613-21.
[50] Briken S, Rosenkranz SC, Keminer O, Patra S, Ketels G, Heesen C, et al. Effects of exercise on Irisin, BDNF and IL-6 serum levels in patients with progressive multiple sclerosis. ***J Neuroimmunol*** 2016; 299: 53-8.
[51] Eftekhari E, Etemadifar M. Interleukin-10 and brain-derived neurotrophic factor responses to the Mat Pilates training in women with multiple sclerosis. ***Scientia Medica*** 2018; 28(4).
[52] Jørgensen MLK, Kjølhede T, Dalgas U, Hvid LG. Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and sphingosine-1-phosphat (S1P) are NOT the main mediators of neuroprotection induced by resistance training in persons with multiple sclerosis-A randomized controlled trial. ***Mult Scler Relat Disord*** 2019; 31: 106-11.
[53] Amato A, Ragonese P, Ingoglia S, Schiera G, Schirò G, Di Liegro CM, et al. Lactate Threshold Training Program on Patients with Multiple Sclerosis: A Multidisciplinary Approach. ***Nutrients*** 2021; 13(12): 4284.
[54] 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.
[55] Savsek L, Stergar T, Strojnik V, Ihan A, Koren A, Spiclin Z, et al. Impact of aerobic exercise on clinical and magnetic resonance imaging biomarkers in persons with multiple sclerosis: An exploratory randomized controlled trial. ***J Rehabilitation Med*** 2021; 53(4).
[56] Schulz KH, Gold SM, Witte J, Bartsch K, Lang UE, Hellweg R, et al. Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. ***J Neurological Sci*** 2004; 225(1-2): 11-8.
[57] Khademosharie M, Tadibi V, Behpoor N, Hamedinia Mr. The Effect of A 12-Week Resistance and Endurance Training on The Serum Levels BDNF, Hematological Factors and Some Immune System Indices in Women With Multiple Sclerosis. ***J Appl Exercise Physiol*** 2019; 15(29): 43-55.
[58] 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(12): 1635-44.
[59] Szuhany KL, Bugatti M, Otto MWJJopr. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. ***Psychiatr Res*** 2015; 60: 56-64.
[60] Jørgensen M, Kjølhede T, Dalgas U, Hvid L. Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and sphingosine-1-phosphat (S1P) are NOT the main mediators of neuroprotection induced by resistance training in persons with multiple sclerosis—A randomized controlled trial. ***Mult Scler Relat Disord*** 2019; 31: 106-11.
[61] Banitalebi E, Ghahfarrokhi MM, Negaresh R, Kazemi A, Faramarzi M, Motl RW, et al. Exercise improves neurotrophins in multiple sclerosis independent of disability status. ***Mult Scler Relat Disord*** 2020; 43: 102143.
[62] Wrann CD, White JP, Salogiannnis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1α/FNDC5 pathway. ***Cell Metabol*** 2013; 18(5): 649-59.