

اثر یک دوره تمرینات هوازی بر اضطراب، افسردگی و برخی هورمون های مرتبط در زنان

میانسال مبتلا به بیماری مولتیپل اسکلروزیس

اشکان گلابی^۱، پیام سعیدی^۲، عالیا صابری^۳

چکیده

اهداف: مولتیپل اسکلروزیس یک بیماری پیش رونده و دمیلینه کننده است که میتواند با تغییر سطوح هورمون های محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال اختلالات شناختی همچون اضطراب و افسردگی را در پی داشته باشد. از این رو هدف مطالعه حاضر بررسی تاثیر ۸ هفته تمرینات هوازی بر غلظت سرمی هورمون های کورتیزول، دوپامین، اضطراب و افسردگی در زنان مبتلا به بیماری MS بود.

روش مطالعه: ۲۶ بیمار زن مبتلا به MS از نوع عود کننده-فروکش کننده با امتیاز EDSS بین ۰ تا ۵/۵ از مراجعه کنندگان به درمانگاه نورولوژی دانشگاه علوم پزشکی رشت به دو گروه تمرین هوازی و کنترل تقسیم شدند. سطوح افسردگی و اضطراب با پرسشنامه ۲۱ سوالی بک ارزیابی طی هشت هفته از دو روز در هفته شروع و به سه روز در هفته در انتهای دوره رسید. همچنین سطوح کورتیزول و دوپامین سرمی در قبل و بعد دوره تمرین مورد ارزیابی قرار گرفت. داده با استفاده از روش آماری کوواریانس در سطح $p < 0.05$ بررسی شد.

یافته ها: سطوح کورتیزول، دوپامین و اضطراب پس از هشت هفته تمرینات هوازی تغییر معناداری نشان ندادند اما سطح افسردگی طی این مدت بهبود یافت ($P=0.01$).

نتیجه گیری: بر اساس نتایج مطالعه حاضر ۸ هفته تمرینات هوازی موجب بهبود افسردگی بیماران MS می شود ولی تاثیری بر اضطراب و سطح شاخص های هورمونی مرتبط از جمله غلظت سرمی دوپامین و کورتیزول ندارد.

واژه های کلیدی: تمرینات هوازی، کورتیزول، افسردگی، اضطراب، بیماری مولتیپل اسکلروزیس

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران.

^۲ استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران. نویسنده مسئول: saidie-p@guilan.ac.ir

^۳ استاد گروه نورولوژی، بیمارستان پورسینا، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.

مقدمه

مولتیپل اسکلروزیس^۱ (MS)، نوعی بیماری خود ایمنی و سومین عامل ناتوانی عصبی محسوب می‌شود که مغز، سلول‌های اپتیک و طناب نخاعی را درگیر می‌کند. شیوع این بیماری در ایران ۳۰-۴۰ در ۱۰۰,۰۰۰ نفر اعلام شده است و شیوع این بیماری در سنین ۲۰ تا ۴۰ سالگی و در زنان بیشتر از مردان است (Talebi, Mohammadi et al. 2022). ایران جزو ده کشور اول دنیا در نسبت بیماران MS به کل جمعیت محسوب می‌شود و خاورمیانه جزو مناطق پرخطر این بیماری شناخته شده است (Benamer, Ahmed et al. 2009, Etemadifar et al. 2013). مولتیپل اسکلروزیس اختلالی عصبی مزمن و ناتوان کننده است که با نسبت سه به یک در زنان نسبت به مردان گزارش شده است (Talebi, Fallah-Mohammadi et al. 2020). مشکلات عملکرد جسمانی، اختلالات روانی یا خلقی، اختلال در عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA)^۲ و اختلال ترشح هورمون جنسی، همگی علائم و نشانه‌های MS هستند (Grazioli, Tranchita et al. 2019, Anagnostouli, Markoglou et al. 2020). اگرچه علت MS ناشناخته است (Talebi, Fallah et al. 2020)، عوامل ژنتیکی، هورمون‌ها و/یا اختلالات عملکرد HPA در کنترل و پیشرفت بیماری‌های خودایمنی نقش دارند (Pereira, Becker et al. 2019, Ysraelit and Correale 2019). علاوه بر این، هورمون‌های جنسی و استرس، از جمله پرولاکتین و کورتیزول، احتمالاً مکانیسم‌های عملکرد پیچیده‌ای در بیماری MS دارند (Borba, Zandman-Goddard et al. 2019). کورتیزول تحت تأثیر بیش فعالی محور HPA در MS قرار می‌گیرد، محصول درون زا دیگری از گلوکوکورتیکوئیدها که به عنوان یک سرکوب کننده ایمنی عمل می‌کند و در متابولیسم گلوکز و واکنش‌های التهابی و ایمنی نقش دارد (Pereira, Soares et al. 2018). علاوه بر این، کورتیزول به عنوان نشانگر زیستی شدت اختلالات روانی معرفی شده است (Dziurkowska and Wesolowski 2021). با توجه به کارآزمایی‌های محدود منتشر شده بر سطوح کورتیزول به دنبال تمرینات ورزشی در بیماران مبتلا به MS، نجفی و همکاران کاهش سطوح کورتیزول و افزایش سطوح ACTH به دنبال ورزش یوگا را گزارش کردند (Najafi and Moghadas 2017). در پژوهشی دیگر، ساجدی و همکاران نشان داد که در مدل موش MS، سطوح سرمی کورتیزول پس از تمرین هوازی همراه با مصرف پروبیوتیک کاهش یافت (Sajedi, Shabani et al. 2021). برخی دیگر از مشاهدات به این نتیجه رسیدند که تغییرات سطوح کورتیزول با افسردگی و اضطراب این بیماران ارتباط دارد (Gold, Krüger et al. 2011, Kern, Schultheiss et al. 2011, Pereira, Soares et al. 2018). افسردگی می‌تواند عملکردهای اجتماعی را به خطر بندازد و عملکرد روانی اجتماعی را به شدت محدود کند همچنین کیفیت زندگی را کاهش دهد (Malhi and Mann 2018). افرادی که دچار افسردگی می‌شوند معمولاً احساس اضطراب، ناامیدی و بی‌ارزشی می‌کنند (Boeschoten, Braamse et al. 2017, Patten, Marrie et al. 2017, Malhi and Mann 2018). برآوردهای تلفیقی از یک بررسی سیستماتیک و متاآنالیز نشان می‌دهد که تقریباً ۳۶٪ از بیماران MS از اضطراب رنج می‌برند (Zhang, Song et al. 2023). اضطراب بر اثر عوامل محیطی و فیزیولوژیکی رخ می‌دهد. اضطراب در بیماران MS تحت تأثیر عوامل محیطی مانند کمبود ویتامین D، عفونت‌ها، سیگار کشیدن و استرس و همچنین عوامل فیزیولوژیکی مانند دیس بیوز روده، درد، خستگی و اختلالات خواب است. درک این عوامل می‌تواند به توسعه

¹ Multiple Sclerosis² Hypothalamic Pituitary Adrenal

مداخلات موثر برای مدیریت اضطراب در بیماران MS کمک کند (Wang, Hanna and Strober 2020). Zhang et al. 2021, Prajjwal, Inban et al. 2023, معمولی است در پی آن تغییرات فیزیولوژیکی مانند تغییر در سطح هورمون‌های سروتونین و دوپامین در بدن به عنوان انتقال دهنده‌های عصبی اتفاق می‌افتد (Bandelow and Michaelis 2015, Hansen, Halladin et al. 2015, Levitt 2015, Żmudzka, Sałaciak et al. 2018, DeGroot, Zhao-Shea et al. 2020).

در میان انتقال دهنده‌های عصبی که در تنظیم تعاملات عصبی در MS دخیل هستند، دوپامین یکی از مواردی است که به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته است. دوپامین به طور گسترده در مغز وجود دارد و عملکردهای مختلف CNS را تعدیل می‌کند. دخالت دوپامین در افسردگی، اختلالات شناختی و خستگی در MS نشان داده شد (Grech, Butler et al. 2019, Manjaly, Harrison et al. 2019). علاوه بر این، نشان داده شده است که دوپامین محور روده-مغز را تعدیل می‌کند، که نقش مهمی در ایجاد خودایمنی، اختلالات روانپزشکی و التهاب عصبی دارد (González-Arancibia, Urrutia-Piñones et al. 2019, Boziki, Kesidou et al. 2020). به این نکته مهم است که افسردگی یکی از شایع ترین علائم در MS است و ممکن است سیر آن را تشدید کند، که می‌تواند با مکانیسم‌های بیماری‌زایی مشابه MS و افسردگی، از جمله افزایش پاسخ ایمنی Th17 توضیح داده شود (Carandini, Mancini et al. 2021, Melnikov and Lopatina 2022). برعکس، اثربخشی بالینی درمان‌های «استرس کنترل شده»، مانند درمان با داروهای ضد افسردگی، اصلاح سبک زندگی، و استراتژی‌های مقابله‌ای در MS نشان داده شد (Talebi, Fallah et al. 2020, Melnikov, Sviridova et al. 2021, Talebi, Alamdari et al. 2024).

اگرچه سبک‌های مختلفی از مداخلات برای MS به عنوان یک درمان جایگزین بالقوه برای مدیریت علائم MS توصیه شده است (Hosseini, Fallahmohammadi et al. 2018, Talebi, Fallah-Mohammadi et al. 2020)، از جمله فعالیت‌های تناوبی (Hosseini, Fallahmohammadi et al. 2018)، ورزش مقاومتی (Fatemi SF, FalahMohammadi ZF et al. 2018)، ورزش هوازی (Halabchi, Alizadeh et al. 2017)، ورزش شنا (Hoseini, Falah Mohammadi et al. 2020) و یوگا (Alphonsus, Su et al. 2019)، درگیری کمتر بیمار با فعالیت بدنی نشان داده شده است.

بر اساس گزارش‌های موجود، تمرینات هوازی در زنان مبتلا به MS، پتانسیل بهبود وضعیت اضطراب، افسردگی و اختلالات خواب دارد (Rahmati and Zareian 2014, Gascoyne, Karahalios et al. 2020, Bilek, Cetisli-Korkmaz et al. 2022, Zhao, Niu et al. 2022). مطالعات نشان داده‌اند که تمرینات هوازی می‌تواند به طور قابل توجهی علائم اضطراب و افسردگی را در زنان میانسال کاهش دهد و منجر به بهبود سلامت روان و کیفیت کلی زندگی شود (Khoshnam, Shokri et al. 2014, Zhao, Niu et al. 2022). علاوه بر این، مشخص شده است که تمرینات هوازی باعث کاهش اضطراب اجتماعی-جسمانی در زنان مبتلا به MS، ارتقای سلامت و مشارکت در فعالیت‌های بدنی می‌شود (Rahmati and Zareian 2014). همچنین تمرینات هوازی می‌تواند به طور موثر فشار خون را کاهش و سطح شادی را در زنان مبتلا به MS افزایش دهد و مزایای چنین مداخلات ورزشی را برای این جمعیت برجسته کند (Nia, Pahlavani et al. 2014). از این رو، گنجاندن تمرینات هوازی در برنامه‌های ورزشی زنان میانسال مبتلا به MS می‌تواند منجر به بهبود سلامت روان، سلامت

جسمانی و کیفیت کلی زندگی شود. این تمرینات به عنوان برنامه تمریناتی تحت نظارت یاد می‌شود. در مقابل تمریناتی بر پایه عدم نظارت مستقیم مربی یا پژوهشگر وجود دارد که در خانه اجرا شده و به تمرینات خانگی معروف است. تمرینات خانگی یا تمرین در خانه می‌تواند روشی موثر برای بهبود عملکرد جسمانی و مدیریت شرایط مختلف سلامتی افرادی باشد که با توجه به محدودیت و شرایط بیماری نمی‌توانند در جلسات تمرینی گروهی و به صورت اجتماعی شرکت کنند. مطالعات متعددی اثربخشی برنامه‌های ورزشی خانگی را در مقایسه با سایر روش‌های توانبخشی مورد بررسی قرار داده‌اند. این مدل تمرینات در رابطه با بیماران مبتلا به سکته مغزی (Mahmood, Nayak et al. 2022) و بیماران کووید ۱۹ (Groenvel, Achttien et al. 2022) انجام شده است. مطالعات انجام شده، برنامه‌های تمرینی خانگی را به عنوان جایگزینی برای برنامه‌های ورزشی تحت نظارت به دلیل مزایای آن‌ها (به عنوان مثال ارزان، دسترسی آسان و انعطاف‌پذیر) پشتیبانی می‌کند (Hinrichs, Bucchi et al. 2016, Youssef and Abd elhameed Shanb al. 2009). نشان داده شده است که تمرینات هوازی تاثیر مثبتی می‌تواند بر تغییرات سلامت روان همچون افسردگی و اضطراب داشته باشد. این در حالی است که بیماران مبتلا به MS در این فاکتورهای روانی دچار تغییرات عمده‌ای می‌شوند. از طرفی دیگر، تغییرات این فاکتورها به همراه عوامل هورمونی مرتبط با آنها در طی فعالیت هوازی در بیماران مبتلا به MS مورد بررسی قرار نگرفته است. از این رو، تمرینات و نتایج حاصل از آن می‌تواند به طور بالقوه به یک رویکرد جامع برای مدیریت وضعیت آنها کمک کند. از این رو در مطالعه حاضر به بررسی تاثیر ۸ هفته تمرینات هوازی بر غلظت سرمی هورمون کورتیزول، دوپامین، اضطراب و افسردگی در زنان مبتلا به بیماری MS پرداخته می‌شود.

روش‌شناسی تحقیق

این پژوهش از نوع کارآزمایی بالینی و موازی به صورت پیش آزمون و پس آزمون با کد اخلاق (-SSRI.REC-1085-2106) از پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی می‌باشد. جامعه آماری این پژوهش را بیماران زن مبتلا به MS از نوع عودکننده - فروکش‌کننده تشکیل داده‌اند و نمونه آماری این پژوهش، توسط نرم‌افزار جی پاور با توان آماری و ضریب آلفای ۵ درصد ($r^2 = 0.5$, power = ۸۰) تعیین شده است. جهت انتخاب آزمودنی‌ها از بین ۷۰۰ نفر بیمار مبتلا به MS که از مراجعه‌کنندگان به درمانگاه نورولوژی دانشگاه علوم پزشکی گیلان (بعثت) بودند و شرایط ابتدایی شرکت در پژوهش مانند: سن، جنس و نوع بیماری را داشتند ۳۷۰ که EDSS بین صفر تا ۵/۵ داشتند (Edwards and Pilutti 2017, Hoang, Lord et al. 2022) انتخاب شده و برای آن‌ها پرسش‌نامه افسردگی ۲۱ سؤالی بک ارسال گردید. جنسیت خانم، داشتن اختلال افسردگی (۲۱ تا ۶۳)، دامنه سنی بین ۲۵ الی ۵۰ سال، دامنه محدودیت توانایی گسترده بین ۱-۵/۵، عدم ابتلا به بیماری‌هایی مانند: کبد چرب، تیروئید، بیماری کلیوی، قلبی-عروقی، داشتن حداقل ۲ ماه فاصله از زمان آخرین تمرینات ورزشی، عدم استعمال دخانیات، عدم مصرف مشروبات الکلی و داشتن بیماری MS از نوع عودکننده - فروکش‌کننده از جمله معیارهای ورود به مطالعه و عدم شرکت منظم در تمرینات (غیبت بیش از سه جلسه متوالی)، غیبت در ۵ جلسه تمرینی یا بیشتر در مجموع، اعلام نظر پزشک مبنی بر قطع همکاری آزمودنی به واسطه تشدید علائم بیماری، عود بیماری، احساس درد و اعلام عدم تمایل برای همکاری از جمله معیارهای خروج از مطالعه بود. ۲۶ نفر که واجد شرایط ورود به مطالعه بودند، آمادگی خود را برای شرکت در پژوهش اعلام کردند. در آخر نیز به صورت تصادفی ۱۳ نفر در گروه هوازی و ۱۳ نفر در گروه کنترل قرار گرفتند. بعد از اعلام آمادگی شرکت‌کنندگان با امضای رضایت‌نامه‌ها، از آنها

خواسته شد تا در زمان مشخص با ناشتایی و پرهیز غذایی برای گرفتن نمونه خون به آزمایشگاه جم رشت مراجعه کنند، بعد از اتمام خون‌گیری، طی یک هفته از تمام آزمودنی‌ها ارزیابی بدنی (قد، وزن) نیز به صورت حضوری توسط محققین انجام شد. تا پایان پژوهش ۳ نفر از گروه هوازی و ۳ نفر از گروه کنترل (در مجموع ۶ نفر) به دلایل شخصی یا عدم رعایت پیوستگی در تمرین از ادامه کار کناره‌گیری کرده یا حذف شدند. همچنین طی این یک هفته پرسش‌نامه‌های بسامد غذایی، پرسش‌نامه اضطراب بک (با در نظر گرفتن زمان قاعدگی بیماران) و پرسشنامه افسردگی ۲۱ ماده بک به صورت آنلاین توسط تمام شرکت‌کنندگان تکمیل گردید. این بررسی‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین به عنوان مرحله پس از آزمون، مشابه مرحله پیش از آزمون اجرا شد.

تمرینات هوازی در خانه بین ۲ تا ۳ جلسه در هفته در نظر گرفته شد. پس از آموزش اولیه به مدت سه هفته، پروتکل اصلی آغاز و پس از هر جلسه بازخورد و اطلاعات تمرینی آزمودنی‌ها شامل ضربان قلب و شدت بزرگ بصورت مجازی (تماس تلفنی یا تصویری) کنترل و راهنمایی‌های لازم بر اساس بازخورد آزمودنی‌ها (شاخص بزرگ) به آنها ارایه می‌شد. این تمرینات از ۲ روز در هفته شروع و با گذشت زمان به ۳ روز در هفته رسید. نوع تمرین هوازی برای این بیماران پیاده‌روی بود که مدت‌زمان از ۱۰ دقیقه در هفته اول شروع تا هفته هشتم به ۳۰ دقیقه در هر جلسه بود. شدت تمرین نیز در هر جلسه ۴۰-۶۰ درصد اوج ضربان قلب^۱ بود. این فعالیت با شدت متوسط انجام شد. شدت متوسط ورزش معمولاً بین ۱۱ تا ۱۳ در مقیاس ۲۰ نقطه میزان تلاش درک شده^۲ (RPE) است. لزوماً بهتر است که افزایش بار با یکی از متغیرهای افزایش زمان فعالیت و یا افزایش روزهای فعالیت انجام شود که این افزایش زمان فعالیت نسبت تعداد روزهای انجام آن در الویت بود. مدت زمانی هر جلسه تمرینی نیز بر اساس توانایی بیمار انتخاب شد (Kim, Lai et al. 2019) (جدول ۱).

لازم به ذکر است پس از پایان هر جلسه بر اساس تعداد حرکات، مقیاس خستگی بزرگ، ضربان قلب و علائم بالینی هر فرد، شدت تمرین جلسات بعدی مشخص شد و برای هر مرحله افزایش بار، به دلیل حساسیت این بیماری به صورت مستقیم از نظر پزشک مشاور استفاده شد. مونیتورینگ تمرینات آزمودنی‌ها شامل کنترل زمان فعالیت بصورت برخط توسط تیم پژوهش و اعمال اضافه بار (زمان فعالیت) بر اساس بازخورد و مقیاس‌های پژوهش و مشاوره پزشک متخصص مغز و اعصاب بصورت هفتگی انجام شد.

جدول ۱ برنامه تمرین هوازی

نوع تمرین	شدت تمرین	تعداد روزهای تمرین	مدت زمان استراحت (ساعت)	زمان هر جلسه
پیاده روی (با یا بدون تردمیل)	۵۰-۶۰٪ حداکثر ضربان قلب	۲ روز در هفته	۴۸	۱۰ تا ۳۰ دقیقه*
	۴۰-۵۰٪ حداکثر ضربان قلب	۳ روز در هفته	۲۴	۱۰ تا ۳۰ دقیقه

* فرد باتوجه به توانایی‌های خود، تایم پیاده‌روی خود را به قسمت‌های ۵ دقیقه‌ای تقسیم می‌کرد.

برای اندازه‌گیری متغیرهای دوپامین و کورتیزول در دو نوبت پیش از آزمون و پس از آزمون (نمونه‌گیری صبح‌گاه بعد از

^۱ HRpeak

^۲ Rate Perceived Exertion

۶ تا ۸ ساعت خواب شبانه) در آزمایشگاه از شریان بازویی هر ۳ گروه به میزان ۱۰ میلی‌لیتر توسط تکنسین آزمایشگاه خون‌گیری انجام شد. از تمامی آزمودنی‌ها درخواست شد تا برای انجام آزمایش در روزهای مشخص بین ساعت ۸ تا ۹ صبح به‌صورت ناشتایی ۱۲ ساعته و پرهیز غذایی لازم در آزمایشگاه حضور داشته باشند. برای سنجش کورتیزول بر اساس روش کار موجود در کیت شرکت (Accubind-US) استفاده شد. درجه حساسیت این کیت $\mu\text{g/dl}$ ۰/۲۵، ضریب تغییرات درونی $0.008 < X < 0.016$ ، ضریب تغییرات بیرونی $0.008 < X < 0.016$ بود. برای سنجش دوپامین بر اساس روش کار موجود در کیت شرکت (Elabscience-US) استفاده شد. درجه حساسیت این کیت $\mu\text{g/dl}$ ۱۸/۷۵، ضریب تغییرات درونی $0.008 < X < 0.016$ ، ضریب تغییرات بیرونی $0.008 < X < 0.016$ بود. به‌منظور بررسی توزیع طبیعی اطلاعات آزمون شاپیروویک و جهت تعیین تفاوت بین گروه‌ها از آمار استنباطی و آزمون تجزیه و تحلیل کوواریانس و آزمون تی همبسته جهت بررسی درون گروهی و بین گروهی استفاده شد. جهت تجزیه و تحلیل نتایج از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ استفاده شد و سطح معنی‌داری برای تمام مراحل آماری $P \leq 0.05$ بود.

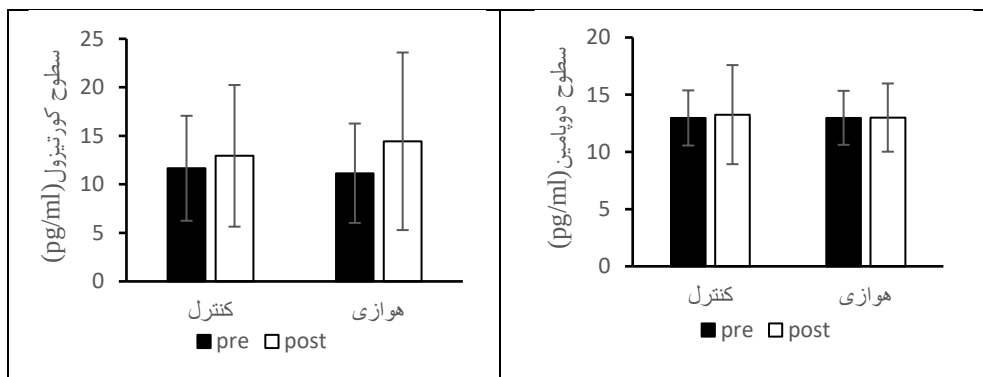
نتایج

نتایج حاصل از پژوهش در بخش توصیفی آزمودنی‌ها در جدول ۲ گزارش شده است. پس از بررسی توزیع نرمال داده‌های پژوهش از طریق آزمون شاپیروویک، طبیعی بودن توزیع داده‌ها مورد تأیید قرار گرفت.

جدول ۲ مشخصات آزمودنی‌ها در گروه‌های پژوهش

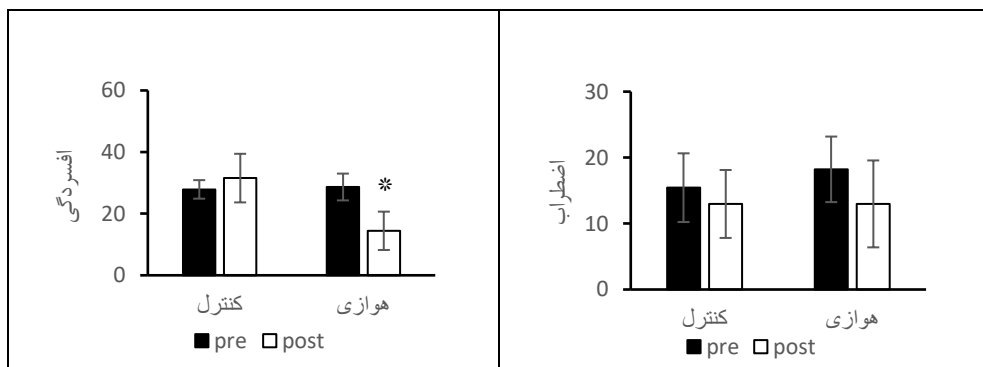
متغیر	گروه کنترل	گروه هوازی
سن (سال)	$34/11 \pm 3/40$	$35/11 \pm 3/29$
قد (سانتی متر)	$164 \pm 0/05$	$166 \pm 0/04$
وزن (کیلوگرم)	$63/77 \pm 13/51$	$71/33 \pm 14/39$
امتیاز EDSS	$2/16 \pm 1/17$	$1/61 \pm 0/60$

بر اساس نتایج آزمون تحلیل کوواریانس در رابطه با سطوح کورتیزول در گروه هوازی و گروه کنترل اختلاف معناداری نشان نداد ($F=0/28$ ، $P=0/6$). همچنین تغییرات درون گروهی حاصل از تی وابسته نیز نشان داد بین دو مرحله پیش و پس آزمون در گروه هوازی ($P=0/3$) و گروه کنترل ($P=0/3$) تفاوت معناداری مشاهده نشد (شکل ۱). بر اساس نتایج آزمون تحلیل کوواریانس در رابطه با سطوح دوپامین در گروه هوازی و گروه کنترل اختلاف معناداری نشان نداد ($F=0/57$ ، $P=0/8$). همچنین تغییرات درون گروهی حاصل از تی وابسته نیز نشان داد بین دو مرحله پیش و پس آزمون در گروه هوازی ($P=0/9$) و گروه کنترل ($P=0/7$) تفاوت معناداری مشاهده نشد (شکل ۱).



شکل ۱: سطوح کورتیزول و دوپامین در دو مرحله پژوهش

در رابطه با متغیرهای شناختی نتایج آزمون تحلیل کوواریانس نشان داد افسردگی بین گروه هوازی و گروه کنترل اختلاف معناداری دارد ($F=36/855$, $P=0/001$, $EF=0/711$). همچنین بین دو مرحله پیش و پس آزمون در گروه هوازی ($P=0/001$) تفاوت معناداری مشاهده شد (شکل ۲). متغیر اضطراب در مقایسه بین گروهی ($F=1/283$, $P=0/2$) و درون گروهی اختلاف معناداری نشان نداد (شکل ۲).



شکل ۲ سطوح افسردگی و اضطراب در دو مرحله پژوهش.

* تفاوت معنادار با پیش آزمون ($P<0/05$).

بحث و بررسی:

دوپامین، اضطراب و افسردگی در زنان مبتلا به بیماری MS بود. داده‌های ارائه شده نشان می‌دهد اجرای تمرینات هوازی در بیماران مبتلا به MS سطوح کورتیزول ناشتا را تغییر نداد. بسیاری از مطالعات بالینی ارتباط بین کورتیزول پلازما و اختلالات عصبی و شناختی را نشان داده اند (Yeram, Dalvi et al. 2021, Michielsen, Raats et al. 2023). همسو با نتایج مطالعه حاضر گوهر و همکاران نشان دادند واکنش کورتیزول چه در گروه مداخله و چه در گروه کنترل از پایه به بعد از مداخله تغییری نکرد. شرکت در شش هفته تمرین هوازی با واکنش کورتیزول

شرکت کنندگان ارتباطی نداشت (Gerber, Imboden et al. 2020). تحلیل‌های رگرسیون نیز نشان می‌دهند که سطوح بالای کورتیزول یک پیش‌بینی‌کننده قوی برای عملکرد شناختی است اما در پیش بینی علائم بالینی ضعیف است. این داده‌ها به تأثیر مستقیم کورتیزول بر عملکرد شناختی اشاره دارد که مستقل از علائم و مصرف دارو است. کورتیزول بین ۵ تا ۱۶ درصد از واریانس انواع حوزه‌های شناختی را به خود اختصاص می‌دهد (Keller, Gomez et al. 2017). در مقابل نجفی و همکاران (۲۰۲۳) نشان دادند کاهش قابل توجه سطح کورتیزول پس از تمرینات پیلاتس و یوگا در زنان مبتلا به MS گزارش شد (Najafi, Hadizadeh et al. 2023). این در حالی است که در مطالعه حاضر سطوح کورتیزول در گروه هوازی و کنترل به ترتیب ۲۲ و ۹/۸۹ درصد افزایش داشت. برخی مطالعات ها نشان دادند افزایش سطح کورتیزول با علائمی مانند افسردگی و اضطراب همراه بوده است. مطالعات نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به ام‌اس عودکننده-خوش‌کننده^۱ (RRMS) اغلب سطوح کورتیزول بالاتری نشان می‌دهند که ممکن است با شدت علائم افسردگی و خستگی مرتبط باشد (Pereira, Soares et al. 2018). برخی شواهد نشان می‌دهد که سطح کورتیزول بالا ممکن است محافظ عصبی باشد و به تعداد ضایعات حاد در مغز به دلیل التهاب عصبی مرکزی مرتبط باشد (Pereira, Soares et al. 2018, Barton, Kumar et al. 2021).

سازگاری‌های ورزشی بلند مدت می‌تواند پروفایل کورتیزول روزانه را تغییر دهد، ورزش‌های انفرادی به شدت سطح کورتیزول را در طول بهبودی اولیه کاهش می‌دهند (Hackney and Lane 2015). شدت و مدت برنامه‌های تمرینی ممکن است بر نتایج کورتیزول تأثیر بگذارد. علاوه براین، مداخلات ورزشی فشرده‌تر، مانند تمرینات تناوبی با شدت بالا، به نظر می‌رسد که احتمال کاهش کورتیزول در مقایسه با تمرین مداوم متوسط بیشتر است (Heaney, Carroll et al. 2014). از آنجایی که اعمال مداخله با شدت بالا برای بیماران MS با توجه به وضعیت التهابی بیماری بسیار سخت و تقریباً قابل اجرا نمی‌باشد، از این رو در مطالعه حاضر از تمرین تداومی استفاده شد. مداخلات ۸ هفته‌ای در اینجا ممکن است برای تغییر تنظیم کورتیزول محور HPA کافی نبوده باشد. نکته مهم در یافته‌های این مطالعه افزایش غیر معنادار سطوح کورتیزول در گروه تمرینات هوازی پس از هشت هفته تمرینات بود. بررسی‌ها نشان داده‌اند سطوح پایین کورتیزول با تعداد بیشتر ضایعات فعال در مغز همراه است و این بیماران تعداد پلاک‌های فعال بیشتری داشتند (Zare 2018). بیش فعالی محور HPA، پاسخگویی بیش از حد به رویدادهای استرس‌زا و ترشح بالای کورتیزول پایه، ممکن است در ایجاد تعدادی از پیامدهای جدی سلامت نقش داشته باشند، بنابراین تنظیم محور HPA برای سلامتی ضروری است. همچنین بهبود عملکرد HPA ممکن است با درمان دارویی، روان درمانی و بهبود کلی علائم مرتبط باشد. در واقع، سطوح بالای کورتیزول در بیماران MS می‌تواند ناشی از اختلال عملکرد محور HPA باشد (Najafi and Moghadasi 2017) که منجر به افسردگی مرتبط بالینی، اختلالات روانی، اضطراب و پیشرفت بیماری می‌شود (Kern, Schultheiss et al. 2011, Pereira, Soares et al. 2018). به این ترتیب، توضیح احتمالی اینکه تمرینات هوازی نتوانست سطح اضطراب را در محور HPA تعدیل کند به عدم تعدیل سطوح کورتیزول برمی‌گردد. سطوح افسردگی پس از مداخلات از نظر آماری از «اختلال خفیف خلقی» به سطح «این فراز و نشیب‌ها طبیعی در نظر گرفته می‌شوند» تغییر کرد. این یافته با تحقیقات قبلی که نشان می‌داد تمرین هوازی تأثیر مثبتی بر افسردگی در MS دارند، مطابقت داشت (Fleming, Coote et al. 2022, Arji, Rezaeizadeh et al. 2021).

¹ Relapsing-Remitting MS (RRMS)

سروکار دارند، می‌تواند بیش فعالی و عدم مهار محور HPA را تعیین کند که می‌تواند علائم افسردگی را ایجاد کند (Talebi, Alamdari et al. 2024). نکته قابل توجه در مطالعه حاضر افزایش غیر معنادار سطوح کورتیزول به همراه کاهش معنادار علائم افسردگی است. تحقیقات نشان داده‌اند که با القاء استرس مزمن، کورتیزول ریتم شبانه روزی خود را از دست می‌دهد (Zefferino, Di Gioia et al. 2021). این وضعیت منجر به مقاومت گلوکوکورتیکوئیدی به دلیل حساسیت زدایی گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید و عدم پاسخ مناسب به کورتیزول مخرب می‌شود. در نتیجه، این فرضیه وجود دارد که بیش فعالی محور HPA و مقاومت گلوکوکورتیکوئید ناشی از آن ممکن است نشان دهنده ارتباط بین استرس مزمن و یک اختلال افسردگی اساسی باشد (Brown, Varghese et al. 2004, Menard, Pfau et al. 2017). با توجه به عدم وجود تفاوت بین گروهی در کورتیزول مداخله تمرین هوازی توانایی تغییر سطح کورتیزول را نداشته است لذا با توجه به حجم نمونه و محدودیت جغرافیایی به نظر می‌رسد همچنان نباید با قطعیت و بصورت یک وجهی در خصوص اثرگذاری مثبت یا منفی کورتیزول بر شاخص‌های عملکرد شناختی و به عبارتی نظریه HPA با رویکرد مقاومت گلوکوکورتیکوئیدی در بیماران MS اظهار نظر کرد بلکه تعامل آن با سایر هورمون‌های تعدیل گر یا مکانیسم‌های سلولی درگیر در نوسانات حاد و مزمن کورتیزول باید در نظر گرفته شوند. بررسی‌ها نشان داده است پاسخ بیداری کورتیزول^۱ (CAR) یک رابطه غیرخطی با افسردگی بدون لذت و ابعاد پریشانی عمومی MASQ (ارتباط U شکل معکوس) دارد (Knezevic, Nenic et al. 2023).

علائم افسردگی با هر دو محور HPA بیش فعال و کم فعال همراه است. یافته‌ها ممکن است نشان دهند که اختلالاتی مانند اضطراب و افسردگی در ابتدا ممکن است با وجود کورتیزول بالا در صبح، باعث بیش فعالی محور HPA شود و با پیشروی منجر به کمرنگ شدن این پاسخ شود و در نهایت به مرور زمان کورتیزول پایین‌تری در صبح به همراه داشته باشد (Meyer and Novak 2012). با توجه به نوع بیماری MS در تحقیق حاضر که از نوع پیشرونده و پس رونده است روند تغییرات کورتیزول نیز متأثر از مرحله بیماری می‌باشد و اگرچه در معیارهای ورود همه بیماران در محله خارج از پیشروندگی بیماری بوده‌اند ولی فاصله خروج آن‌ها از آخرین حمله بیماری مد نظر قرار نگرفته بود. همچنین گزارش شده است که کاهش کورتیزول روزانه یک رابطه خطی با پریشانی عمومی و افسردگی بدون آنهدونیا^۲ دارد که به افزایش غلظت کورتیزول با افزایش شدت علائم اشاره دارد. یکی از مطالعات در همین خصوص گزارش کرده است که بیماران مبتلا به اختلال افسردگی غلظت بالاتری از کورتیزول و شیب تندتری نسبت به گروه کنترل دارند (Watson, Gallagher et al. 2002). یافته‌های مطالعات اندازه‌گیری کورتیزول روزانه و CAR در بیماری اختلال افسردگی متناقض است. توجه به این نکته ضروری است که زمان اندازه‌گیری کورتیزول از نظر حساسیت به عملکرد محور HPA بسیار متفاوت است و به نظر می‌رسد که تفاوت‌هایی وجود دارد که به بعد و دسته افسردگی مورد بررسی بستگی دارد (Veen, van Vliet et al. 2011). لذا باید توجه داشت که اثر سرکوبگری کورتیزول بر وضعیت خود ایمنی این بیماران و در عین حال اثر گذاری مستقیم آن آن بر اضطراب و تا حدودی افسردگی تعاملات پیچیده‌ای ایجاد می‌کند که مستقل از سایر عوامل هورمونی و هومورال نمی‌باشد و نمی‌توان صرفاً بواسطه افزایش، کاهش یا عدم تغییر معنی دار یک متغیر عوامل شناختی را توجیه یا رد کرد.

¹ Cortisol Awakening Response (CAR)

² Anhedonia

یکی دیگر از نتایج بدست آمده در مطالعه حاضر عدم تفاوت معناداری سطوح دوپامین سرمی بین دو گروه بود. این نتایج با برخی از مطالعات قبلی که نشان دهنده افزایش ناشی از ورزش در مونوآمین‌های در گردش در جمعیت‌های MS هستند، در تضاد است (Mostert and Kesselring 2002, Yeargin, Kerr et al. 2016). با این حال، مطالعات کارآزمایی بالینی دیگری همسو با تحقیق حاضر نیز در عدم تغییرات در سیگنال‌دهی دوپامینرژیک و سروتونرژیک پس از تمرین ورزشی در MS را نشان داده‌اند (Heine, Verschuren et al. 2017). به نظر می‌رسد عوامل روش شناختی ممکن است در فقدان اثرات قابل تشخیص نقش داشته باشند. سیگنال‌دهی دوپامین تنوع درون فردی قابل توجهی را نشان می‌دهد و تحت تاثیر متغیرهای موقعیتی متعدد مانند استرس، وعده‌های غذایی و ریتم‌های شبانه روزی قرار می‌گیرد (Dworak, McCarley et al. 2010). همچنین به نظر می‌رسد چندین عامل دیگر ممکن است ناهم‌آهنگی بین این نتایج و یافته‌های مثبت قبلی را توضیح دهند. شدت، مدت و روش تمرین ورزشی و از همه مهمتر عدم امکان نظارت مستقیم مربی بر نحوه اجرای تمرینات بدلیل ماهیت ورزش در منزل از جمله این عوامل است. برنامه‌های ورزش در منزل عمدتاً در شرایط بالینی مزمن مانند بیماری‌های قلبی، MS و امثال آن بدلیل عدم تمایل و حضور افراد در فضاهای ورزشی عمومی به عنوان یکی از رویکردهای جدید در دو دهه اخیر مد نظر قرار گرفته است با این حال در خصوص اثرگذاری این تمرینات همچنان نتایج ضد و نقیض می‌باشد و احتمالاً عدم نظارت بر تمرینات به خصوص در مبتلایان به MS بدلیل بروز خستگی و عدم تمایل به فعالیت یکی از مهمترین عوامل ناتوانی برنامه حاضر در ایجاد تغییر در شاخص‌های فیزیولوژیک می‌باشد. برنامه‌های با شدت کم تا متوسط که بواسطه شرایط بالینی و دامنه EDSS (Talebi, Fallah et al. 2020, Talebi, Mohammadi et al. 2022) بیماران حاضر طراحی شد ممکن است در مقایسه با پروتکل‌های با شدت بالاتر بر عملکرد مونوآمین مرکزی تأثیر کمتری بگذارند (Diechmann, Campbell et al. 2021). علاوه بر این، عواملی مانند ضایعات ناشی از بیماری و دیمییلیناسیون ایجاد شده در مناطقی از مغز که با پاداش مرتبط هستند می‌توانند عملکرد دوپامینرژیک را تغییر داده و مزایای بالقوه ورزش را در برخی از بیماران کاهش دهند (Nordberg, Schaper et al. 2023). از نظر مکانیکی، ورزش ممکن است با القای بیان آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز که محدودکننده سرعت مونوآمین می‌باشد، سطوح در گردش، دوپامین را افزایش دهد (Meeusen and De Meirleir 1995). ورزش همچنین اتصال و حساسیت به گیرنده‌های دوپامین را افزایش می‌دهد (Greenwood and Fleshner 2011). با این حال، تخریب عصبی مرتبط با MS در مناطق زیر قشر درگیر در انتقال مونوآمین ممکن است این اثرات را مختل کند (Adhikari, Takeda et al. 2016). همچنین افت فعال شدن عضلات در ورزش به دلیل اختلالات حرکتی مرکزی می‌تواند تقویت سیستم مونوآمین وابسته به فعالیت را در این بیماران بیشتر کاهش دهد (Motl and Sandroff 2015). این امر نیاز به برنامه‌های ورزشی متناسب با سطوح ناتوانی و اختلال در MS تاکید می‌کند.

نتیجه گیری:

بر اساس نتایج مطالعه حاضر ۸ هفته تمرینات هوازی موجب بهبود افسردگی بیماران MS می‌شود ولی تأثیری بر سطح شاخص‌های فیزیولوژیکی ازجمله غلظت سرمی دوپامین و کورتیزول ندارد. اجرای تمرینات با کنترل بیشتر (بواسطه بازخورد مجازی متوالی) نسبت به سایر تمریناتی که از روش ورزش در منزل استفاده کرده‌اند و شرایط متفاوت از نقاط قوت این مطالعه می‌باشد و یکی از بداعت‌های تمرینات حاضر تمرین در منزل بدلیل شرایط مبتلایان

به MS بود. همچنین ارزیابی افسردگی و اضطراب به صورت توأم به عنوان علائم رایج بیماری MS به همراه هورمون‌های تأثیر گذار بر عوامل روانشناختی (هورمون کورتیزول و دوپامین) از دیگر نقاط قوت این مطالعه است. عدم اندازه‌گیری سطوح عوامل التهابی، عدم استفاده از هر دو جنسیت و عدم کنترل دقیق تغذیه آزمودنی‌ها از جمله محدودیت‌های مطالعه حاضر بود که توصیه می‌شود در مطالعات بعدی مورد توجه قرار گیرد. با این حال، هنوز مطالعات بیشتری برای آشکار کردن میزان اثرگذاری تمرینات در منزل، مکانیسم‌های مسیرهای مولکولی و سیگنالینگ، تعدیل آن‌ها و پیامدهای اختلال در تعامل بین عوامل اصلی بیماری MS مورد نیاز است. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی حجم نمونه بزرگ‌تر همراه با کنترل دقیق تغذیه آزمودنی‌ها مد نظر قرار بگیرند. همچنین، پیشنهاد می‌شود کیفیت زندگی این بیماران در پروتکل‌های ورزشی متفاوت مانند ترکیب تمرینات هوازی با مقاومتی با تمرینات مجزا در کنار شدت‌های متفاوت قابل اعمال برای این دسته از بیماران مورد ارزیابی قرار گیرند.

تضاد منافع

نویسندگان هیچ تضاد منافی گزارش نکردند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از ریاست درمانگاه نورولوژی دانشگاه علوم پزشکی رشت و کلیه شرکت کنندگان محترم را اعلام می‌دارند.

منابع

- Adhikari, R. B., M. Takeda, M. Kolakshyapati, S. Sakamoto, M. Morishige, Y. Kiura, T. Okazaki, K. Shinagawa, N. Ichinose and S. Yamaguchi (2016). "Somatosensory evoked potentials in carotid artery stenting: Effectiveness in ascertaining cerebral ischemic events." *Journal of Clinical Neuroscience* 30: 71-76.
- Alphonsus, K. B., Y. Su and C. D'Arcy (2019). "The effect of exercise, yoga and physiotherapy on the quality of life of people with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis." *Complementary therapies in medicine* 43: 188-195.
- Anagnostouli, M., N. Markoglou and G. Chrousos (2020). "Psycho-neuro-endocrino-immunologic issues in multiple sclerosis: a critical review of clinical and therapeutic implications." *Hormones* 19: 485-496.
- Arji, G., H. Rezaeizadeh, A. N. Moghadasi, M. A. Sahraian, M. Karimi and M. Alizadeh (2022). "Complementary and alternative therapies in multiple sclerosis: A systematic literature classification and analysis." *Acta Neurologica Belgica* 122(2): 281-303.
- Bandelow, B. and S. J. D. i. c. n. Michaelis (2015). "Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century." 17(3): 327.
- Barton, D. J., R. G. Kumar, A. A. Schuster, S. B. Juengst, B.-M. Oh and A. K. Wagner (2021). "Acute cortisol profile associations with cognitive impairment after severe traumatic brain injury." *Neurorehabilitation and neural repair* 35(12): 1088-1099.
- Benamer, H. T., E. S. Ahmed, A. S. Al-Din and D. G. J. J. o. t. n. s. Grosset (2009). "Frequency and clinical patterns of multiple sclerosis in Arab countries: a

- systematic review." 278(1-2): 1-4.
- Bilek, F., N. Cetisli-Korkmaz, Z. Ercan, G. Deniz and C. F. Demir (2022). "Aerobic exercise increases irisin serum levels and improves depression and fatigue in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a randomized controlled trial." *Multiple sclerosis and related disorders* 61: 103742.
- Boeschoten, R. E., A. M. J. Braamse, A. T. F. Beekman, P. Cuijpers, P. van Oppen, J. Dekker and B. M. J. Uitdehaag (2017). "Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis." *Journal of the Neurological Sciences* 372: 331-341.
- Borba, V. V., G. Zandman-Goddard and Y. Shoenfeld (2019). "Prolactin and autoimmunity: The hormone as an inflammatory cytokine." *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 33(6): 101324.
- Boziki, M. K., E. Kesidou, P. Theotakis, A.-F. A. Mentis, E. Karafoulidou, M. Melnikov, A. Sviridova, V. Rogovski, A. Boyko and N. Grigoriadis (2020). "Microbiome in multiple sclerosis: where are we, what we know and do not know." *Brain Sciences* 10(4): 234.
- Brown, E. S., F. P. Varghese and B. S. McEwen (2004). "Association of depression with medical illness: does cortisol play a role?" *Biological psychiatry* 55(1): 1-9.
- Carandini, T., M. Mancini, I. Bogdan, C. L. Rae, A. W. Barritt, A. Sethi, N. Harrison, W. Rashid, E. Scarpini and D. Galimberti (2021). "Disruption of brainstem monoaminergic fibre tracts in multiple sclerosis as a putative mechanism for cognitive fatigue: a fixel-based analysis." *NeuroImage: Clinical* 30: 102587.
- DeGroot, S. R., R. Zhao-Shea, L. Chung, P. M. Klenowski, F. Sun, S. Molas, P. D. Gardner, Y. Li and A. R. J. B. P. Tapper (2020). "Midbrain dopamine controls anxiety-like behavior by engaging unique interpeduncular nucleus microcircuitry." 88(11): 855-866.
- Diechmann, M. D., E. Campbell, E. Coulter, L. Paul, U. Dalgas and L. G. Hvid (2021). "Effects of exercise training on neurotrophic factors and subsequent neuroprotection in persons with multiple sclerosis—a systematic review and meta-analysis." *Brain sciences* 11(11): 1499.
- Dworak, M., R. W. McCarley, T. Kim, A. V. Kalinchuk and R. Basheer (2010). "Sleep and brain energy levels: ATP changes during sleep." *Journal of Neuroscience* 30(26): 9007-9016.
- Dziurkowska, E. and M. Wesolowski (2021). "Cortisol as a biomarker of mental disorder severity." *Journal of Clinical Medicine* 10(21): 5204.
- Edwards, T. and L. A. Pilutti (2017). "The effect of exercise training in adults with multiple sclerosis with severe mobility disability: a systematic review and future research directions." *Multiple sclerosis and related disorders* 16: 31-39.
- Etemadifar, M., S. Sajjadi, Z. Nasr, T. S. Firoozeei, S.-H. Abtahi, M. Akbari and M. J. E. n. Fereidan-Esfahani (2013). "Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: a systematic review." 70(5-6): 356-363.
- Fatemi SF, S., Z. FalahMohammadi ZF, H. Hoseini H and V. Talebi (2018). "The

- Preventive effect of one Course of Resistance Training with Injections of Vitamin D3 on the Levels of Klotho in the Brain Tissue of Female Rats with Experimental Autoimmune Encephalomyelitis." *Armaghane danesh* 23(4): 401-412.
- Fleming, K. M., S. B. Coote and M. P. Herring (2021). "Home-based Pilates for symptoms of anxiety, depression and fatigue among persons with multiple sclerosis: An 8-week randomized controlled trial." *Multiple Sclerosis Journal* 27(14): 2267-2279.
- Gascoyne, C., A. Karahalios, T. Demaneuf and C. Marck (2020). "Effect of exercise interventions on anxiety in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis." *International Journal of MS Care* 22(3): 103-109.
- Gerber, M., C. Imboden, J. Beck, S. Brand, F. Colledge, A. Eckert, E. Holsboer-Trachsler, U. Pühse and M. Hatzinger (2020). "Effects of aerobic exercise on cortisol stress reactivity in response to the trier social stress test in inpatients with major depressive disorders: a randomized controlled trial." *Journal of clinical medicine* 9(5): 1419.
- Gold, S. M., S. Krüger, K. J. Ziegler, T. Krieger, K.-H. Schulz, C. Otte and C. Heesen (2011). "Endocrine and immune substrates of depressive symptoms and fatigue in multiple sclerosis patients with comorbid major depression." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 82(7): 814-818.
- González-Arancibia, C., J. Urrutia-Piñones, J. Illanes-González, J. Martinez-Pinto, R. Sotomayor-Zárate, M. Julio-Pieper and J. A. Bravo (2019). "Do your gut microbes affect your brain dopamine?" *Psychopharmacology* 236: 1611-1622.
- Grazioli, E., E. Tranchita, G. Borriello, C. Cerulli, C. Minganti and A. Parisi (2019). "The effects of concurrent resistance and aerobic exercise training on functional status in patients with multiple sclerosis." *Current Sports Medicine Reports* 18(12): 452-457.
- Grech, L. B., E. Butler, S. Stuckey and R. Hester (2019). "Neuroprotective benefits of antidepressants in multiple sclerosis: are we missing the mark?" *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 31(4): 289-297.
- Greenwood, B. N. and M. Fleshner (2011). "Exercise, stress resistance, and central serotonergic systems." *Exercise and sport sciences reviews* 39(3): 140.
- Groenveld, T., R. Achttien, M. Smits, M. de Vries, R. van Heerde, B. Staal, H. van Goor and C. R. Group (2022). "Feasibility of virtual reality exercises at home for post-COVID-19 condition: cohort study." *JMIR rehabilitation and Assistive Technologies* 9(3): e36836.
- Hackney, A. C. and A. R. Lane (2015). "Exercise and the regulation of endocrine hormones." *Progress in molecular biology and translational science* 135: 293-311.
- Halabchi, F., Z. Alizadeh, M. A. Sahraian and M. Abolhasani (2017). "Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations." *BMC neurology* 17(1): 1-11.

- Hanna, M. and L. B. Strober (2020). "Anxiety and depression in multiple sclerosis (MS): antecedents, consequences, and differential impact on well-being and quality of life." *Multiple sclerosis and related disorders* 44: 102261.
- Hansen, M. V., N. L. Halladin, J. Rosenberg, I. Gögenur and A. M. J. C. D. o. S. R. Møller (2015). "Melatonin for pre-and postoperative anxiety in adults." (4).
- Heaney, J. L., D. Carroll and A. C. Phillips (2014). "Physical activity, life events stress, cortisol, and DHEA: preliminary findings that physical activity may buffer against the negative effects of stress." *Journal of aging and physical activity* 22(4): 465-473.
- Heine, M., O. Verschuren, E. L. Hoogervorst, E. van Munster, H. G. Hacking, A. Visser-Meily, J. W. Twisk, H. Beckerman, V. de Groot and G. Kwakkel (2017). "Does aerobic training alleviate fatigue and improve societal participation in patients with multiple sclerosis? A randomized controlled trial." *Multiple Sclerosis Journal* 23(11): 1517-1526.
- Hinrichs, T., C. Bucchi, M. Brach, S. Wilm, H. G. Endres, I. Burghaus, H.-J. Trampisch and P. Platen (2009). "Feasibility of a multidimensional home-based exercise programme for the elderly with structured support given by the general practitioner's surgery: study protocol of a single arm trial preparing an RCT [ISRCTN58562962]." *BMC geriatrics* 9: 1-14.
- Hoang, P. D., S. Lord, S. Gandevia and J. Menant (2022). "Exercise and Sports Science Australia (ESSA) position statement on exercise for people with mild to moderate multiple sclerosis." *Journal of Science and Medicine in Sport* 25(2): 146-154.
- Hoseini, S. M., Z. Falah Mohammadi and V. Talebi (2020). "Preventive Effect six Weeks of Swimming Training on the Levels of Cytokines and Brain-Derived Neurotrophic Rat Model of EAE." *Journal of Sport Biosciences* 12(1): 53-65.
- Hosseini, S. M., Z. Fallahmohammadi and V. Talebi (2018). "The effect of regular interval training on histochemical symptoms and cytokine and neurotrophic levels of brain tissue of the Lewis rats in experimental model of multiple sclerosis." *Feyz Medical Sciences Journal* 22(5): 450-457.
- Keller, J., R. Gomez, G. Williams, A. Lembke, L. Lazzeroni, G. M. Murphy and A. F. Schatzberg (2017). "HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition." *Molecular psychiatry* 22(4): 527-536.
- Kern, S., T. Schultheiss, H. Schneider, W. Schrempf, H. Reichmann and T. Ziemssen (2011). "Circadian cortisol, depressive symptoms and neurological impairment in early multiple sclerosis." *Psychoneuroendocrinology* 36(10): 1505-1512.
- Khoshnam, E., F. Shokri and A. Nikseresht (2014). "The effect of eight weeks of aerobic exercise on depression, anxiety and sleep disorders in middle-aged women." *Eur J Exp Biol* 4(1): 557-559.
- Kim, Y., B. Lai, T. Mehta, M. Thirumalai, S. Padalabalanarayanan, J. H. Rimmer and R. W. Motl (2019). "Exercise training guidelines for multiple sclerosis,

- stroke, and Parkinson's disease: Rapid review and synthesis." *American journal of physical medicine & rehabilitation* 98(7): 613.
- Knezevic, E., K. Nenic, V. Milanovic and N. N. Knezevic (2023). "The Role of Cortisol in Chronic Stress, Neurodegenerative Diseases, and Psychological Disorders." *Cells* 12(23): 2726.
- Levitt, E. E. (2015). "The psychology of anxiety."
- Mahmood, A., P. Nayak, C. English, A. Deshmukh, S. U, M. N and J. M. Solomon (2022). "Adherence to home exercises and rehabilitation (ADHERE) after stroke in low-to-middle-income countries: a randomized controlled trial." *Topics in Stroke Rehabilitation* 29(6): 438-448.
- Malhi, G. S. and J. J. J. T. L. Mann (2018). "Depression." 392(10161): 2299-2312.
- Manjaly, Z.-M., N. A. Harrison, H. D. Critchley, C. T. Do, G. Stefanics, N. Wenderoth, A. Lutterotti, A. Müller and K. E. Stephan (2019). "Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 90(6): 642-651.
- Meeusen, R. and K. De Meirleir (1995). "Exercise and brain neurotransmission." *Sports medicine* 20: 160-188.
- Melnikov, M. and A. Lopatina (2022). "Th17-cells in depression: Implication in multiple sclerosis." *Frontiers in Immunology* 13: 1010304.
- Melnikov, M., A. Sviridova, V. Rogovskii, A. Oleskin, M. Boziki, C. Bakirtzis, E. Kesidou, N. Grigoriadis and A. Boyko (2021). "Serotonergic system targeting in multiple sclerosis: the prospective for pathogenetic therapy." *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 51: 102888.
- Menard, C., M. L. Pfau, G. E. Hodes, V. Kana, V. X. Wang, S. Bouchard, A. Takahashi, M. E. Flanigan, H. Aleyasin and K. B. LeClair (2017). "Social stress induces neurovascular pathology promoting depression." *Nature neuroscience* 20(12): 1752-1760.
- Meyer, J. S. and M. A. Novak (2012). "Minireview: hair cortisol: a novel biomarker of hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity." *Endocrinology* 153(9): 4120-4127.
- Michielsen, M., E. Raats, G. Bos, C. De Wilde, E. Decorte and V. Cornelissen (2023). "Effect of resistance training on HbA1c and other cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *European Journal of Preventive Cardiology* 30(Supplement_1): zwad125. 206.
- Mostert, S. and J. Kesselring (2002). "Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis." *Multiple Sclerosis Journal* 8(2): 161-168.
- Motl, R. W. and B. M. Sandroff (2015). "Benefits of exercise training in multiple sclerosis." *Current neurology and neuroscience reports* 15: 1-9.
- Najafi, P., M. Hadizadeh, J. P. G. Cheong, H. Mohafez, S. Abdullah and M. Poursadeghfard (2023). "Effects of Tele-Pilates and Tele-Yoga on Biochemicals, Physical, and Psychological Parameters of Females with

- Multiple Sclerosis." *Journal of Clinical Medicine* 12(4): 1585.
- Najafi, P. and M. Moghadasi (2017). "The effect of yoga training on enhancement of Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol levels in female patients with multiple sclerosis." *Complementary therapies in clinical practice* 26: 21-25.
- Nia, G. A., H. A. Pahlavani and A. Boyerahmadi (2014). Effect of 12 Weeks of Aerobic Training on Blood Pressure and Happiness in the Multiple Sclerosis Patients.
- Nordberg, J., F. L. Schaper, M. Bucci, L. Nummenmaa and J. Joutsa (2023). "Brain lesion locations associated with secondary seizure generalization in tumors and strokes." *Human Brain Mapping* 44(8): 3136-3146.
- Patten, S. B., R. A. Marrie and M. G. J. I. R. o. P. Carta (2017). "Depression in multiple sclerosis." 29(5): 463-472.
- Pereira, G. M., J. Becker, N. M. Soares, L. A. de Azeredo, R. Grassi-Oliveira, A. Rysdyk and R. M. M. de Almeida (2019). "Hair cortisol concentration, cognitive, behavioral, and motor impairment in multiple sclerosis." *Journal of Neural Transmission* 126: 1145-1154.
- Pereira, G. M., N. M. Soares, A. R. d. Souza, J. Becker, A. Finkelsztejn and R. M. M. d. Almeida (2018). "Basal cortisol levels and the relationship with clinical symptoms in multiple sclerosis: a systematic review." *Arquivos de neuro-psiquiatria* 76: 622-634.
- Prajwal, P., P. Inban, B. Natarajan, S. Gadam, M. D. Marsool, H. Tariq, P. Paras, N. Vora, S. T. Al-Aish and A. D. Marsool (2023). "Remyelination in multiple sclerosis, along with its immunology and association with gut dysbiosis, lifestyle, and environmental factors." *Annals of Medicine and Surgery* 85(9): 4417-4424.
- Rahmati, F. and E. Zareian (2014). "Effects of 8 Weeks Aerobic Training on the Social-Physical Anxiety in Women with Multiple Sclerosis." *Annals of Applied Sport Science* 2(2): 65-74.
- Sajedi, D., R. Shabani and A. Elmieh (2021). "Changes in leptin, serotonin, and cortisol after eight weeks of aerobic exercise with probiotic intake in a cuprizone-induced demyelination mouse model of multiple sclerosis." *Cytokine* 144: 155590.
- Talebi, V., K. A. Alamdari and D. I. Patel (2024). "Simple and Complex Wheel Running Effect on Depression, Memory, Neuroinflammation and Neurogenesis in Alzheimer's Rat Model." *Medicine and Science in Sports and Exercise*.
- Talebi, V., Z. Fallah-Mohammadi, P. Seadat and S. E. Hoseni-Nejad (2020). "Comparing power and activity of lower body muscles in two types of multiple sclerosis patients and healthy individuals." *Feyz Medical Sciences Journal* 24(1): 90-98.
- Talebi, V., M. Z. Fallah, P. Saadat and N. S. E. Hosseini (2020). "Compare the strength, range of motion and balance the active and inactive groups with multiple sclerosis."

- Talebi, V., Z. F. Mohammadi, S. E. Hosseiniadjad and H. F. Mohammadi (2022). "A machine learning-based model to evaluate multiple sclerosis predictor factors with emphasis on neurophysiological indices of physical activity." *Medicine in Drug Discovery* 15: 100132.
- Veen, G., I. M. van Vliet, R. H. DeRijk, E. J. Giltay, J. van Pelt and F. G. Zitman (2011). "Basal cortisol levels in relation to dimensions and DSM-IV categories of depression and anxiety." *Psychiatry research* 185(1-2): 121-128.
- Wang, L., J. Zhang, Z. R. Deng, M. D. Zu and Y. Wang (2021). "The epidemiology of primary headaches in patients with multiple sclerosis." *Brain and Behavior* 11(1): e01830.
- Watson, S., P. Gallagher, D. Del-Estal, A. Hearn, I. Ferrier and A. Young (2002). "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with chronic depression." *Psychological medicine* 32(6): 1021-1028.
- Yeargin, S. W., Z. Y. Kerr, D. J. Casa, A. Djoko, R. Hayden, J. T. Parsons and T. P. Dompier (2016). "Epidemiology of Exertional Heat Illnesses in Youth, High School, and College Football." *Medicine and science in sports and exercise* 48(8): 1523-1529.
- Yeram, N., S. Dalvi, R. Mankeshwar, V. Patil, V. Kale, K. Jagiasi and L. Abichandani (2021). "Relationship between cortisol, Interleukin-6 and homocysteine in Alzheimer's disease." *Qatar Medical Journal* 2021(2): 33.
- Youssef, E. F. and A. Abd elhameed Shanb (2016). "Supervised versus home exercise training programs on functional balance in older subjects." *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS* 23(6): 83.
- Ysraelit, M. C. and J. Correale (2019). "Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development." *Immunology* 156(1): 9-22.
- Zare, F. (2018). "Effect of aerobic exercise on dehydroepiandrosterone and cortisol in in female patients with multiple sclerosis." *Journal of Physical Activity and Hormones* 2(1): 13-22.
- Zefferino, R., S. Di Gioia and M. Conese (2021). "Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress." *Brain and Behavior* 11(2): e01960.
- Zhang, X., Y. Song, Z. Wei, X. Chen, X. Zhuang and L. Yi (2023). "The prevalence and risk factors of anxiety in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis." *Frontiers in Neuroscience* 17: 1120541.
- Zhao, Y., H. Niu and S. Liu (2022). "Effects of aerobics training on anxiety, depression and sleep quality in perimenopausal women." *Frontiers in Psychiatry* 13: 1025682.
- Żmudzka, E., K. Sałaciak, J. Sapa and K. J. L. s. Pytko (2018). "Serotonin receptors in depression and anxiety: Insights from animal studies." 210: 106-124.

The Effect of Aerobic Training on Anxiety, Depression, and Some Related Hormones in Middle-Aged Women with Multiple Sclerosis

Ashkan Golabi¹, Payam Saidie^{1*}, Alia Saberi²

¹ Exercise Physiology Department, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran.

² Department of Neurology, Poursina Hospital, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.

***Corresponding author:** saidie-p@guilan.ac.ir

Abstract

Objectives: Multiple sclerosis (MS) is a progressive and demyelinating disease that can cause cognitive disorders such as anxiety and depression by changing the levels of hormones of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. Therefore, the aim of this study was the effect of 8 weeks of aerobic training on the serum concentration of cortisol, dopamine, anxiety and depression in women with MS.

Methods: Twenty-six female patients with relapsing-remitting MS with an EDSS score between 0 and 5.5 who referred to the neurology clinic of Rasht University of Medical Sciences were divided into aerobic training and a control groups. The levels of depression and anxiety were assessed with Beck's 21-question questionnaire. During eight weeks, aerobic training started from two days a week and reached three days a week at the end of the course. Also, serum cortisol and dopamine levels were evaluated before and after the training period. The data was analyzed using covariance statistical method at the level of $p < 0.05$.

Results: The results of this research showed that the levels of cortisol, dopamine and anxiety did not change significantly during eight weeks of aerobic exercise, but depression levels improved during this period ($P = 0.001$).

Conclusion: Based on the results of the present study, 8 weeks of aerobic training improves depression in MS patients, but it has no effect on anxiety and the level of physiological indicators, including the serum concentration of dopamine and cortisol.

Key words: Aerobic Training, Cortisol, Depression, Anxiety, Multiple Sclerosis disease