

# Impact of exercise training on inflammatory markers in adult and elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease: A Systematic review and meta-analysis

Fatemeh Kazeminasab<sup>1\*</sup> , Nasim Behzanejad<sup>2</sup> , Mousa Khalafi<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Dept of Physical Education and Sport Sciences/Faculty of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran

<sup>2</sup>Dept of Exercise Physiology/Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

## Article Info

**Article type:**  
Research article

### Article History:

Received: July. 18, 2023

Revised: Nov. 16, 2023

Accepted: Jan. 08, 2024

Published Online: Jun. 08, 2024

### \* Correspondence to:

Fatemeh Kazeminasab  
Dept of Physical Education  
and Sport Sciences/Faculty of  
Humanities, University of  
Kashan, Kashan, Iran  
Email:  
fkazeminasab@kashanu.ac.ir

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the respiratory diseases in which inflammation plays a key role in its development. Exercise training has a critical role in improving chronic inflammation. Nonetheless, the effects of various exercise training on inflammatory markers in these patients are not clear. Therefore, the present study aimed to assess the impact of exercise on the inflammatory markers, including IL-6, TNF- $\alpha$ , and c-reactive protein in patients with COPD.

**Material & Methods:** A systematic search was conducted on PubMed, Web of Science, SID, Magiran, and Google scholar databases for articles published until July 2023. A meta-analysis was performed for the impact of exercise on inflammatory markers in COPD patients. Effect size (SMD) and 95% confidence interval were calculated using random effect model. Moreover, I<sup>2</sup> test was employed to determine heterogeneity, while Funnel plot test and Egger test were used to check publication bias.

**Results:** The results of the data analysis of 11 studies on 578 patients with COPD demonstrated that exercise led to a non-significant decrease in circulating CRP values [SMD=-0.413 (-0.100 to 0.175), P=0.16], IL-6 [SMD=-0.164 (-0.69 to 0.36), P=0.54], TNF- $\alpha$  [SMD=-0.358 (-1.44 to 0.72), P=0.51] in COPD patients. Furthermore, the results of the subgroup analysis pointed out that aerobic training [SMD=-0.55, P=0.1] compared to resistance training [SMD=-0.09, P=0.7] led to a decrease in CRP in patients with COPD. Nonetheless, this difference was not significant.

**Discussion & Conclusion:** The findings of the present meta-analysis illustrated that aerobic exercise is probably an effective exercise intervention to reduce CRP in patients with COPD.

**Keywords:** Chronic obstructive pulmonary disease, C-reactive protein, Exercise, Interleukin 6, Tumor necrosis factor-alpha

### ➤ How to cite this paper

Kazeminasab F, Behzanejad N, Khalafi M. Impact of exercise training on inflammatory markers in adult and elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease: A Systematic review and meta-analysis. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2024;32(2): 1-16.

## اثر تمرینات ورزشی بر نشانگرهای التهابی در بیماران بزرگسال و سالمند مبتلا به بیماری مزمن انسداد ریوی (COPD): مرور سیستماتیک-فرا تحلیل

فاطمه کاظمی نسب<sup>۱\*</sup>، نسیم بهزاد نژاد<sup>۲</sup>، موسی خلفی<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

<sup>۲</sup> گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

### چکیده

### اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۲۷

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۸/۲۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۱۸

تاریخ انتشار: ۱۴۰۳/۰۳/۱۹

**مقدمه:** بیماری مزمن انسداد ریوی (COPD) یکی از بیماری‌های تنفسی است که التهاب نقش مهمی در روند پیشرفت آن دارد. تمرینات ورزشی در بهبود التهاب مزمن مؤثر است؛ با این حال، آثار تمرینات گوناگون ورزشی بر نشانگرهای التهابی در این بیماران واضح و روشن نیست؛ از این رو، هدف مطالعه حاضر بررسی تأثیر تمرینات ورزشی بر نشانگرهای التهابی IL-6، TNF- $\alpha$  و CRP در بیماران COPD است.

**مواد و روش‌ها:** پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Web of Science، SID، Magiran و Google scholar برای مقالات منتشر شده تا جولای سال ۲۰۲۳ به صورت سیستماتیک جستجو شد و فراتحلیل برای تأثیر تمرینات ورزشی بر نشانگرهای التهابی در بیماران COPD انجام گرفت. تفاوت میانگین استاندارد (SMD) و فاصله اطمینان ۹۵ درصد (CI) با استفاده از الگوی اثر تصادفی محاسبه گردید؛ همچنین برای تعیین ناهمگونی از آزمون I<sup>2</sup> و برای بررسی سوگیری انتشار از آزمون فونل پلات و تست Egger استفاده شد.

**یافته‌های پژوهش:** نتایج تجزیه و تحلیل داده‌های ۱۱ مطالعه با ۵۷۸ بیمار COPD نشان داد که تمرینات ورزشی به کاهش غیرمعنادار مقادیر گردش خونی CRP ( $P=0.16$ ،  $[-0.175]$  الی  $[-0.100]$ ،  $SMD=-0.413$ ) و IL-6 ( $P=0.54$ ،  $[0.36]$  الی  $[-0.69]$ ،  $SMD=-0.164$ ) و TNF- $\alpha$  ( $P=0.51$ ،  $[-1.44]$  الی  $[0.72]$ ،  $SMD=-0.358$ ) در بیماران COPD منجر می‌شود؛ همچنین نتایج تحلیل زیرگروهی نشان داد که تمرین هوازی ( $P=0.1$ ،  $SMD=-0.55$ ) نسبت به تمرین مقاومتی ( $P=0.7$ ،  $SMD=-0.09$ )، به کاهش CRP سرمی در بیماران COPD می‌انجامد؛ اما به هر حال، این تفاوت معنادار نیست.

**بحث و نتیجه‌گیری:** یافته‌های فراتحلیل حاضر نشان می‌دهد که احتمالاً تمرینات هوازی یک مداخله ورزشی مؤثر برای کاهش CRP در بیماران COPD باشد.

**واژه‌های کلیدی:** تمرین ورزشی، بیماری مزمن انسداد ریوی، اینترلوکین ۶، فاکتور نکروز تومور آلفا، پروتئین واکنشی C

### نویسنده مسئول:

فاطمه کاظمی نسب

گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

Email:

fkazeminasab@kashanu.ac.ir

**استناد:** کاظمی نسب فاطمه، بهزاد نژاد نسیم، خلفی موسی. اثر تمرینات ورزشی بر نشانگرهای التهابی در بیماران بزرگسال و سالمند مبتلا به بیماری مزمن انسداد ریوی (COPD): مرور سیستماتیک-فرا تحلیل. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام، خرداد ۱۴۰۳؛ ۳۲(۲): ۱-۱۶.

بیماری مزمن انسداد ریوی (COPD) یکی از بیماری‌های تنفسی است که علاوه بر ایجاد محدودیت‌های تنفسی، مشکلات دیگری نظیر ضعف عضلات اسکلتی، عملکرد نامناسب در عضلات اسکلتی، احساس افسردگی و کاهش کیفیت زندگی را به دنبال دارد و در این شرایط، فعالیت فیزیکی این افراد کاهش (۱-۴) و در صورت پیشرفت این بیماری، میزان سرفه و تولید موکوس افزایش می‌یابد و از کیفیت زندگی این افراد کاسته می‌شود (۵).

نقش التهاب در بیماری‌های مختلف ریوی به خوبی شناخته شده است و استفاده از داروهای ضدالتهابی برای درمان بسیاری از بیماری‌های ریوی از جمله بیماری انسداد مزمن ریوی و جلوگیری از کاهش بیشتر عملکرد ریه نشان‌دهنده نقش مهم التهاب در این بیماری‌ها است. علاوه بر این، مطالعات اخیر نشان داده‌اند که چاقی و به‌طور خاص بافت چربی احشایی باعث تحریک التهاب سیستمیک می‌شود که با کاهش عملکرد ریه مرتبط است (۶، ۷). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که احتمالاً علت کاهش عملکرد ریه وجود التهاب سیستمی ناشی از این بیماری است (۲، ۸). افزایش نشانگرهای التهابی مانند اینترلوکین ۶ (IL-6)، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- $\alpha$ ) و پروتئین واکنشی (CRP) در بیماران مبتلا به COPD یکی از علل احتمالی آن است (۳) و نکته قابل توجه این است که افزایش این نشانگرهای التهابی باعث افزایش احساس ناراحتی و حتی مرگ‌ومیر بیشتر در این بیماران می‌شود (۴). سطوح سیستمی IL-6 به‌طور معکوس با حجم بازدم اجباری ارتباط دارد و افزایش این عامل التهابی به همراه TNF- $\alpha$  باعث افزایش تولید CRP می‌گردد، به‌طوری‌که افزایش سطوح CRP سرمی به‌عنوان یک عامل پیش‌بینی‌کننده افزایش مرگ در بیماران مبتلا به COPD متوسط شناخته شده است (۵). TNF- $\alpha$  عامل التهابی دیگر مرتبط با این بیماری است که می‌تواند از مسیرهای یوئیکوتین/پروتئاز، استرس اکسیداتیو و NF-Kb منجر به تجزیه پروتئین عضلانی و از طریق منع ترشح GH و مسیر NF-Kb مانع بازسازی پروتئین عضلانی شود (۱). بیماران مبتلا به COPD از اختلال عملکرد عضلانی

مانند ناهنجاری‌های میتوکندری و استرس اکسیداتیو بیش‌ازحد رنج می‌برند. به‌نظر می‌رسد که این اختلال تا حدی ناشی از التهاب سیستمیک باشد. از سویی، استفاده از تمرینات ورزشی منظم می‌تواند راهکاری درمانی به‌منظور بازتوانی بیماران COPD، کاهش التهاب سیستمیک و بهبود قدرت عضلات تنفسی باشد (۱). تمرینات ورزشی طولانی‌مدت هوازی و مقاومتی می‌تواند با ایجاد آثار ضدالتهابی، موجب بهبود وضعیت تنفسی و عملکرد عضلات در این بیماران گردد. علاوه بر این، انجام تمرینات ورزشی و به دنبال آن، کاهش التهاب سیستمی آسیب‌های DNA ناشی از گونه‌های اکسیژن واکنشی ROS را کاهش می‌دهد. در واقع، انجام تمرینات ورزشی به‌عنوان یک مسیر بازتوانی در این بیماران می‌تواند ظرفیت ورزشی بیماران را افزایش دهد و باعث افزایش کیفیت زندگی این افراد شود (۱).

در مطالعات فراتحلیل پیشین به بررسی تأثیر تمرینات ورزشی بر حداکثر اکسیژن مصرفی (۷، ۶) و پاسخ‌های فیزیولوژیک از جمله جذب اکسیژن در آستانه لاکتات (۷) و همچنین به تأثیر تمرینات تنفسی و دیافراگمی بر عملکرد ریوی در بیماران COPD پرداخته شده (۸)؛ اما تاکنون در یک مطالعه فراتحلیل، تأثیر تمرینات ورزشی بر نشانگرهای التهابی در بیماران COPD بررسی نشده است؛ با این حال، مطالعات فراتحلیل انجام‌شده پیشین نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی ممکن است مداخله مؤثری برای بهبود نشانگرهای التهابی در افراد با وضعیت سلامتی متفاوت از جمله چاقی، دیابت، سالمندی و سندرم متابولیک باشد (۹، ۱۰)؛ از این رو، هدف پژوهش حاضر بررسی اثر تمرین ورزشی بر نشانگرهای التهابی در COPD است.

### مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر مطالعه مرور سیستماتیک با فراتحلیل است که بر اساس دستورالعمل کاکرین و PRISMA انجام شده است. هدف پژوهش حاضر اثر تمرین ورزشی بر نشانگرهای التهابی در بیماران بزرگ‌سال و سالمند مبتلا به بیماری مزمن انسداد ریوی (COPD) است. روش جستجوی مقالات: برای مقالات انگلیسی،

واژه‌های کلیدی جستجو در جدول شماره ۱ ارائه شده است. گفتنی است که از واژه‌های کلیدی exercise، chronic obstructive، c-reactive protein، inflammation و exercise training، interleukin-6، pulmonary disease برای مقالات انگلیسی استفاده گردید؛ همچنین جستجو به روش دستی در Google scholar صورت گرفت. دو محقق جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی را به صورت مستقل انجام دادند.

جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی web of science، scopus و PubMed تا جولای سال ۲۰۲۳ (بدون محدود کردن سال انتشار) و برای مقالات فارسی، جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی مگیران و مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی با استفاده از واژه‌های کلیدی «تمرین بدنی»، «تمرین ورزشی»، «التهاب»، «اینترلوکین-۶»، «فاکتور تومور نکروز آلفا»، «پروتئین واکنشی C»، «بیماری‌های مزمن تنفسی»، «بیماری‌های ریوی» و «بیماری مزمن انسداد ریوی» تا تیر ۱۴۰۱ انجام شد.

جدول شماره ۱. دستور جستجوی پایگاه‌های اطلاعاتی

پایگاه اطلاعاتی	دستور جستجو
PubMed	"Exercise" or "training" or "physical activity" or "exercise training") AND ("inflammation" or "inflammatory" or "cytokine" or "adipokine" or "interleukin-6" or "interleukin6" or "IL-6" or "IL6" or "Tumor necrosis factor alpha" or "Tumor necrosis factor-alpha" or "TNF-α" or "TNFα" or "CRP" or "h-CRP" or "C-reactive protein")) AND ("Chronic respiratory diseases" or "CRD" or "respiratory failure" or "long-term lung diseases" or "lung diseases" or "Chronic obstructive pulmonary disease" or "COPD", limited: Humans, English
Scopus	TITLE-ABS-KEY ("Exercise" OR "training" OR "physical activity" OR "exercise training") AND TITLE-ABS-KEY ("inflammation" OR "inflammatory" OR "cytokine" OR "adipokine" OR "interleukin-6" OR "interleukin6" OR "IL-6" OR "IL6" OR "Tumor necrosis factor alpha" OR "Tumor necrosis factor-alpha" OR "Tumor necrosis factor alpha" OR "TNF-α" OR "TNFα" OR "CRP" OR "h-CRP" OR "C-reactive protein") AND TITLE-ABS-KEY ("Chronic respiratory diseases" OR "CRD" OR "respiratory failure" OR "long-term lung diseases" OR "lung diseases" OR "Chronic obstructive pulmonary disease" OR "COPD"), limited: Article, English
Web of science	((TS=("Exercise" or "training" or "physical activity" or "exercise training" )) AND TS=("inflammation" or "inflammatory" or "cytokine" or "adipokine" or "interleukin-6" or "interleukin6" or "IL-6" or "IL6" or "Tumor necrosis factor alpha" or "Tumor necrosis factor-alpha" or "Tumor necrosis factor alpha" or "TNF-α" or "TNFα" or "CRP" or "h-CRP" or "C-reactive protein")) AND TS=("Chronic respiratory diseases" or "CRD" or "respiratory failure" or "long-term lung diseases" or "lung diseases" or "Chronic obstructive pulmonary disease" or "COPD", limited: Article, English

در پلاسما یا سرم و ۵. مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده (RCT). معیارهای خروج شامل پایان‌نامه، مقالات در کنگره‌ها، مقالات حیوانی، مطالعات مقطعی و مطالعاتی انجام شده بر روی کودکان بیمار مبتلا به COPD بود؛ همچنین مطالعاتی که اثر یک جلسه تمرین ورزشی را بررسی کرده بودند، از پژوهش فراتحلیل حاضر خارج گردیدند. علاوه بر این، به علت اینکه مصرف سیگار می‌تواند روی نتایج پژوهش اثرگذار باشد، مطالعات انجام شده بر روی بیماران سیگاری

معیارهای ورود و خروج از پژوهش: برای انجام پژوهش فراتحلیل، مقالات با مشخصات زیر وارد مطالعه شدند: ۱. مطالعات منتشر شده به زبان انگلیسی و فارسی؛ ۲. مطالعات انجام شده بر روی بیماران مبتلا به بیماری مزمن انسداد ریوی (COPD)؛ ۳. مطالعات بررسی کننده اثر انواع تمرینات ورزشی (تمرینات مقاومتی، تمرینات هوازی و تمرینات ترکیبی) در برابر گروه کنترل؛ ۴. مطالعات اندازه‌گیری کننده نشانگرهای التهابی (IL-6، TNF-α و CRP)

ها از نمودار مقالات با استفاده از getdata و یا تخمین انحراف استاندارد (SD) از خطای استاندارد میانگین (SEM) صورت گرفت (۱۱، ۱۲).

بررسی کیفیت مقالات: بررسی کیفیت مقالات را دو پژوهشگر به طور مستقل انجام دادند. بررسی کیفیت مطالعات با استفاده از چک لیست ۹ سوالی Pedro انجام گردید (۱۲-۱۴). معیارهای بررسی کیفیت مقالات شامل موارد ذیل بود:

۱. مشخص بودن ضوابط واجد شرایط بودن آزمودنی‌ها؛
۲. اختصاص شرکت کنندگان به طور تصادفی به گروه‌های مختلف؛
۳. آشنایی نداشتن شرکت کنندگان نسبت به گروه‌بندی‌هایشان؛
۴. یکسان بودن آزمودنی‌های گروه‌های مختلف مطالعه در شروع مداخله؛
۵. وجود ارزیابی یک‌سو کور برای متغیر اصلی پژوهش؛
۶. خروج کمتر از ۱۵ درصد شرکت کنندگان از پژوهش؛
۷. انجام تجزیه و تحلیل به صورت (ITT)؛
۸. وجود گزارش تفاوت آماری بین گروهی برای متغیر اصلی پژوهش؛
۹. وجود گزارش میانگین، انحراف معیار و میزان معناداری (P value). به همه سؤالات چک لیست Pedro، با دو گزینه بله ✓ و یا خیر ✗ پاسخ داده شد. امتیاز حداقل صفر و حداکثر ۹ بود که در آن ارزش عددی بالاتر نمایانگر کیفیت بالاتر مطالعه است (جدول شماره ۲).

حذف شدند. لازم به ذکر است که مطالعات متقاطع به سبب تعداد اندک و کاهش هتروژنیته حذف گردیدند و تنها مطالعات با گروه‌های کنترل مستقل وارد تحلیل شدند. بررسی اولیه مقالات را دو پژوهشگر به صورت مستقل انجام دادند و هرگونه اختلاف نظر با راهنمایی محقق سوم بررسی و حل گردید.

استخراج داده‌ها: پس از بررسی کامل همه مطالعات، دو نویسنده به طور مستقل داده‌های نشانگرهای التهابی (IL-6، TNF- $\alpha$  و CRP) را استخراج کردند و هرگونه اختلاف نظر به همراه نویسنده سوم مجدد بررسی گردید و در نهایت تصمیم نهایی میان سه پژوهشگر اتخاذ شد. اطلاعات مربوط به نوع مطالعه، نویسنده اول، سال انتشار، تصادفی یا غیر تصادفی بودن، تعداد نمونه، کیفیت مطالعه، ویژگی‌های آزمونی‌ها شامل سن، جنسیت، دستورالعمل تمرین (نوع تمرین ورزشی، مدت کل تمرین، مدت و شدت هر جلسه تمرین و تعداد جلسات در هفته) و مداخله داشتن یا نداشتن رژیم غذایی بررسی و استخراج گردید. در صورت وجود نداشتن داده‌های کافی برای انجام فراتحلیل، از طریق ایمیل با نویسنده مسئول مقاله مکاتبه شد و داده‌های نشانگرهای التهابی مورد نیاز مطالعه فراتحلیل حاضر دریافت گردید؛ همچنین در صورت پاسخ ندادن یا دریافت نکردن از سوی نویسنده مقاله، استخراج داده

جدول شماره ۲. بررسی کیفیت مطالعات با استفاده از چک لیست Pedro

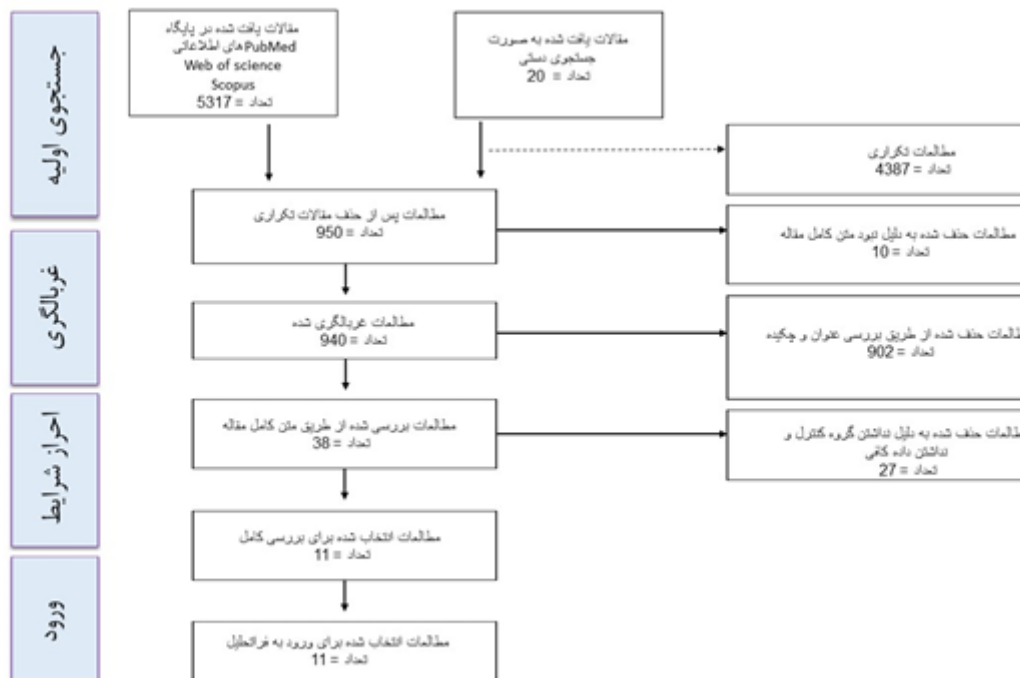
مطالعه-سال	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	امتیاز کل
الکادر ۲۰۱۳ (۱۵)	✗	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✓	✓	۵
بورگس ۲۰۱۴ (۱۶)	✓	✓	✗	؟	✗	✗	✗	✓	✓	۴
کاسابوری ۲۰۰۴ (۱۷)	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓	۷
کامینسکی ۲۰۱۷ (۱۸)	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	۸
نات ۲۰۲۰ (۱۹)	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✓	✓	۶
لیو ۲۰۲۱ (۲۰)	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✓	✓	۶
پیترسن ۲۰۰۸ (۲۱)	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✓	✓	۶
تروستر ۲۰۱۰ (۲۲)	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✓	۷
زلانا ۲۰۲۲ (۲۳)	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✓	✓	۵
ونگ ۲۰۱۴ (۲۴)	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✓	✓	۶
ونگ ۲۰۲۰ (۲۵)	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✓	✓	۶

فرا تحلیل: مطالعه فرا تحلیل حاضر برای تعیین اثر تمرینات ورزشی بر نشانگرهای التهابی در بیماران مبتلا به بیماری مزمن انسداد ریوی نسبت به گروه کنترل انجام شد. برای انجام تجزیه و تحلیل آماری از داده‌های میانگین، انحراف استاندارد (SD) و حجم نمونه استفاده گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از مدل اثر تصادفی (Random) برای همه متغیرها صورت گرفت. اندازه اثر (SMD) و فاصله اطمینان ۹۵ درصد در نظر گرفته شد. از آزمون I2 برای تعیین عدم ناهمگونی مطالعات استفاده گردید که بر اساس دستورالعمل کوکران، مقدار ناهمگونی به صورت  $< 25$  درصد ناهمگونی کم،  $< 50$  درصد ناهمگونی متوسط،  $< 75$  درصد ناهمگونی بسیار تفسیر شد (۱۳). برای تحلیل حساسیت، مطالعات تک به تک (leave one-out method) خارج گردیدند و میزان اندازه اثر بررسی و I2 کمتر از ۵۰ به عنوان ملاک در نظر گرفته شد (۱۰، ۲۶). با استفاده از تست فونل پلات، سوگیری انتشار بررسی گردید و در صورت وجود سوگیری، از آزمون Egger به عنوان یک تست ثانویه استفاده شد که در آن، سطح

معناداری برابر با ۰/۱ به عنوان وجود سوگیری انتشار معنی دار در نظر می‌شود. تحلیل زیرگروهی بر اساس نوع تمرین (تمرین مقاومتی، تمرین هوازی و تمرین ترکیبی) و مدت کل مداخله تمرین (کمتر و مساوی هشت هفته و بیشتر از هشت هفته) صورت گرفت. با استفاده از نرم افزار CMA vol.2 تجزیه و تحلیل آماری انجام گردید.

### یافته‌های پژوهش

نتایج جستجو ۵۳۳۷ مقاله بر اساس جستجو در پایگاه های اطلاعات علمی تا تیر ۱۴۰۱، یافت شد. پس از حذف مقالات تکراری (۴۳۸۷ مقاله) و پس از بررسی عناوین و چکیده مقالات، در نهایت ۹۵۰ مقاله برای ارزیابی متن کامل انتخاب گردیدند که پس از بررسی متن کامل مقالات، ۹۳۹ مقاله از مطالعه خارج شدند: مطالعاتی که بر روی نمونه‌های حیوانی انجام شده بود، مطالعاتی که گروه شاهد نداشتند، مطالعات متقاطع و مطالعات مروری. در نهایت، ۱۱ مطالعه وارد فرا تحلیل حاضر گردیدند (شکل شماره ۱).



شکل شماره ۱. طرح شماتیک مراحل انتخاب مقالات.

ویژگی آزمودنی‌ها: ۵۷۸ بیمار زن و مرد مبتلا به بیماری مزمن انسداد ریوی وارد پژوهش حاضر شدند. ۲۹۱ آزمودنی با میانگین سن  $61/15 \pm 7/64$  و میانگین BMI  $24/4 \pm 86/74$  در گروه تمرین ورزشی و ۲۸۷ آزمودنی با میانگین سن  $18/12 \pm 5/65$  و میانگین BMI  $24/4 \pm 22/87$  در گروه شاهد بودند. شرکت‌کننده‌های گروه تمرین کرده در برنامه تمرین هوازی، مقاومتی یا ترکیبی شرکت کرده‌اند و آزمودنی‌های گروه کنترل در هیچ برنامه تمرینی شرکت نکرده‌اند (جدول شماره ۳)

جدول شماره ۳. ویژگی آزمودنی‌ها و دستورالعمل ورزشی

مطالعه - سال	نمونه (جنسیت)	ویژگی‌های آزمودنی‌ها	متغیرها	سن (سال)	شاخص توده بدن (BMI)	گروه‌ها	مدت کل تمرین (هفته)	شدت تمرین	مدت هر جلسه تمرین (دقیقه)	تعداد جلسات در هفته
الکادر ۲۰۱۶ (۱۵)	۸۰ مرد و زن	بزرگ سالان- COPD	IL-6 CRP TNF- $\alpha$	تمرین: ۳۳/۷۳ $\pm$ ۵/۱۴ شاهد: ۳۴/۶۱ $\pm$ ۴/۸۲	تمرین: ۲۲/۸۳ $\pm$ ۳/۵۷ شاهد: ۲۰/۸۸ $\pm$ ۳/۱۶	تمرین هوازی شاهد (بی تحرک)	۱۲	۸۰-۶۰ درصد HRmax	۴۰	-
برگس ۲۰۱۴ (۱۶)	۲۹ مرد و زن	بزرگ سالان- COPD	IL-6 CRP TNF- $\alpha$	تمرین: ۳۳/۷۳ $\pm$ ۵/۱۴ شاهد: ۳۴/۶۱ $\pm$ ۴/۸۲	تمرین: ۲۲/۳ $\pm$ ۵/۱ شاهد: ۲۳/۴ $\pm$ ۴/۶	تمرین مقاومتی شاهد (بی تحرک)	۴	۸۰ درصد IRM ۲ ست، ۸ تکرار	۹۰	۵-۳
کاسابوری ۲۰۰۴ (۱۷)	۲۴ مرد	سالمند- COPD	IL-6 CRP TNF- $\alpha$	تمرین: ۶۸/۹ $\pm$ ۹/۸ شاهد: ۶۷/۷ $\pm$ ۸/۷	-	تمرین مقاومتی شاهد (بی تحرک)	۱۰	۶۰ درصد IRM (۳ ست، ۱۲ تکرار) ۸۰ درصد IRM (۴ ست، ۸-۱۰ تکرار)	۴۵	۳
کامینسکی ۲۰۱۷ (۱۸)	۴۳ زن	سالمند- COPD	IL-6 CRP	تمرین: ۶۸ $\pm$ ۷ شاهد: ۶۸ $\pm$ ۹	تمرین: ۲۹ $\pm$ ۷ شاهد: ۳۰ $\pm$ ۴	تمرین یوگا شاهد (بی تحرک)	۱۲	-	۶۰-۳۰	۷
نات ۲۰۲۰ (۱۹)	۲۶ زن	سالمند- COPD	IL-6 CRP TNF- $\alpha$	تمرین: ۶۶/۸ $\pm$ ۹/۴۹ شاهد: ۶۹/۳ $\pm$ ۱۳	تمرین: ۲۵/۴ $\pm$ ۵/۲۹ شاهد: ۲۳/۳ $\pm$ ۴/۶۹	تمرین هوازی شاهد (بی تحرک)	۴	۶ دقیقه با ۶۰ ثانیه	۱۵	دو بار در روز
لیو ۲۰۲۱ (۲۰)	۹۰ مرد و زن	سالمند- COPD	IL-6 TNF- $\alpha$	تمرین: ۶۵/۴۶ $\pm$ ۲/۶۷ شاهد: ۶۲/۹۱ $\pm$ ۲/۴۸	تمرین: ۲۵/۷۳ $\pm$ ۳/۹۴ شاهد: ۲۶/۵۵ $\pm$ ۲/۹۵	تمرین ترکیبی شاهد (بی تحرک)	۲۴	۶۰-۴۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی ۶۰-۴۵ درصد قدرت بیشینه	-	-
پیترسن ۲۰۰۸ (۲۱)	۱۹ مرد و زن	سالمند- COPD	IL-6 CRP TNF- $\alpha$	تمرین: ۶۷ $\pm$ ۹ شاهد: ۶۶ $\pm$ ۹/۴۸	تمرین: ۲۲ $\pm$ ۶ شاهد: ۲۶ $\pm$ ۶/۳۲	تمرین هوازی شاهد (بی تحرک)	۷	۱. راه رفتن با ۸۵ درصد حداکثر سرعت تا مرز خستگی	-	راه رفتن: ۷ روز



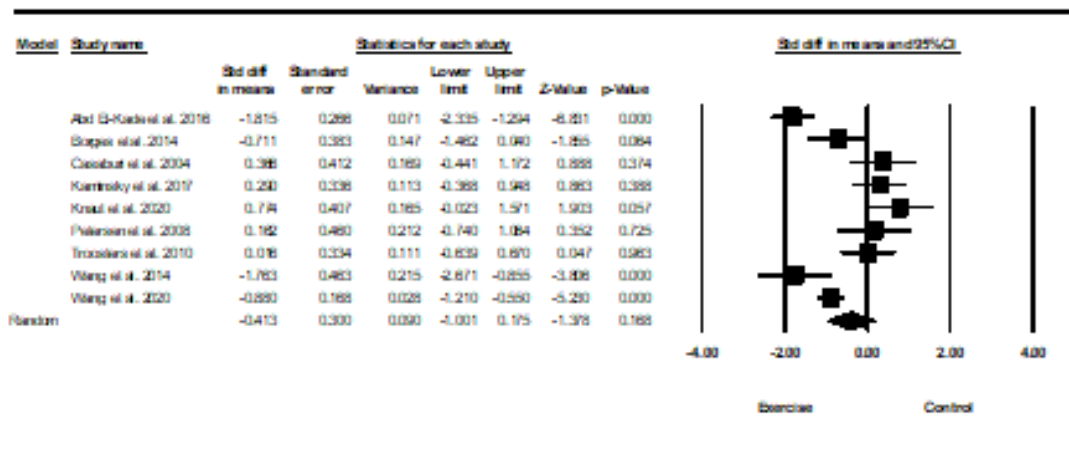
دو چرخه ثابت: ۲ روز		۲. تمرین دو چرخه ثابت فزاینده تا مرز خستگی								
۷	-	۷۰ درصد IRM (۳ ست ۸ تکرار)	۱	تمرین مقاومتی شاهد (بی تحرک)	تمرین: ۲۵±۶ شاهد: ۲۴±۶	تمرین: ۶۷±۸ شاهد: ۶۹±۷	CRP	سالمند- COPD	۳۶ مرد و زن	تروستر ۲۰۱۰ (۲۲)
۳	۳۰	هوازی: ۸۰ درصد ۶ دقیقه تست راه رفتن (6MWT)، با افزایش ۵ درصد فزاینده، با حفظ درجه ۴-۶ مقیاس بورگ مقاومتی: ۸۰-۶۰ درصد IRM	۸	تمرین ترکیبی شاهد (بی تحرک)	تمرین: ۲۷±۵/۲ شاهد: ۲۵/۱۲±۴/۹۴	تمرین: ۶۷/۳۳±۵/۷۲ شاهد: ۷۲/۵±۸/۹۳	IL-6 TNF-α	سالمند- COPD	۲۳ مرد و زن	زلاتا ۲۰۲۲ (۲۳)
-	-	۸۰ درصد ظرفیت بیشینه، راه رفتن استقامتی با تمپو (tempo)	۲۴	تمرین هوازی شاهد (بی تحرک)	تمرین: ۲۲/۴±۳/۴۶ شاهد: ۲۴/۵±۲/۶۱	تمرین: ۷۱/۴±۶/۵۷ شاهد: ۷۱/۹±۱۰/۰۹	IL-6 CRP TNF-α	سالمند- COPD	۲۶ مرد	ونگ ۲۰۱۴ (۲۴)
۱۴	۶۰	تمرینات بازتوانی بر اساس عملکرد قلبی ریوی با ۶ دقیقه تست راه رفتن (6MWT)	۴	تمرین هوازی شاهد (بی تحرک)	تمرین: ۲۵/۷۶±۳/۰۹ شاهد: ۲۴/۹۸±۲/۹۹	تمرین: ۶۵/۹۳±۷/۸۷ شاهد: ۶۶/۶۵±۶/۹۹	CRP TNF-α	سالمند- COPD	۱۵۵ مرد و زن	ونگ ۲۰۲۰ (۲۵)

ویژگی دستورالعمل‌های تمرینی: ۱۱ پژوهش وارد مطالعه فراتحلیل حاضر شدند که نوع تمرین در ۶ مطالعه تمرین هوازی (۱۸، ۱۹، ۲۱، ۲۴، ۲۵، ۲۷)، ۳ مطالعه تمرین مقاومتی (۱۶، ۱۷، ۲۸) و ۲ مطالعه تمرین ترکیبی (۲۰، ۲۳) بود. تمرینات هوازی با شدت ۶۰ تا ۸۰ درصد حداکثر ضربان قلب و یا ۴۰ تا ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و با مدت ۴ تا ۲۴ هفته اجرا شده بود؛ همچنین تمرینات مقاومتی با شدت ۶۰ تا ۸۰ درصد حداکثر یک تکرار بیشینه و با مدت ۴ تا ۱۰ هفته اجرا گردیده و تمرینات ترکیبی با مدت ۸ تا ۲۴ هفته انجام شده بود.

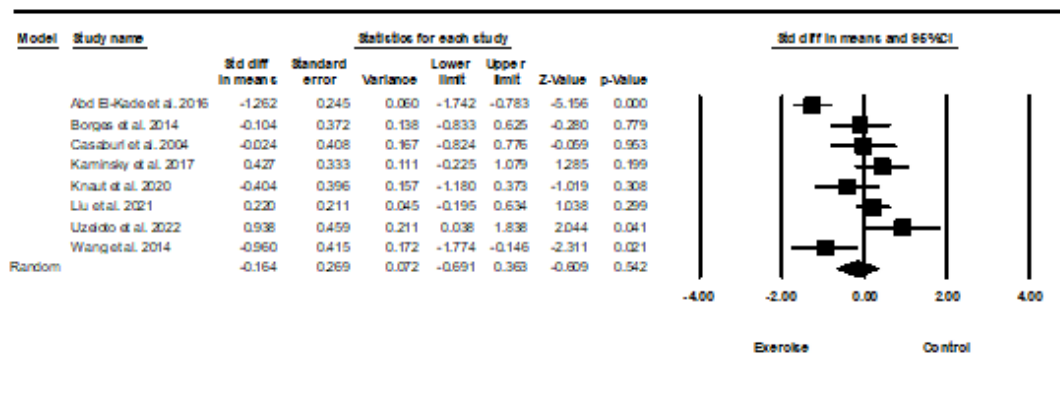
کیفیت مطالعات: نتایج بررسی کیفیت مقالات با استفاده از Pedro نشان داد که حداقل امتیاز کیفیت مقالات ۴ و حداکثر امتیاز ۸ بود. نتایج بررسی کیفیت مطالعات در جدول شماره ۲ ارائه شده است. بیشتر مطالعات در بخش‌های شماره ۳ (آشنایی نداشتن شرکت‌کنندگان نسبت به گروه‌بندی‌هایشان)، شماره ۵ (وجود ارزیابی یک سو کور برای متغیر اصلی پژوهش) و شماره ۷ (انجام تجزیه و تحلیل به صورت ITT) امتیاز کسب نکردند.

نتایج فراتحلیل؛ تحلیل اصلی: نتایج تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که تمرین ورزشی سبب کاهش غیرمعنادار مقادیر گردشی CRP (P=0.16، [۰/۱۷۵ الی -۰/۱۰۰۱]) (شماره ۲). با استفاده از آزمون I2 ناهمگونی بررسی گردید و نتایج نشان داد که ناهمگونی بالایی وجود دارد (P=0.001).

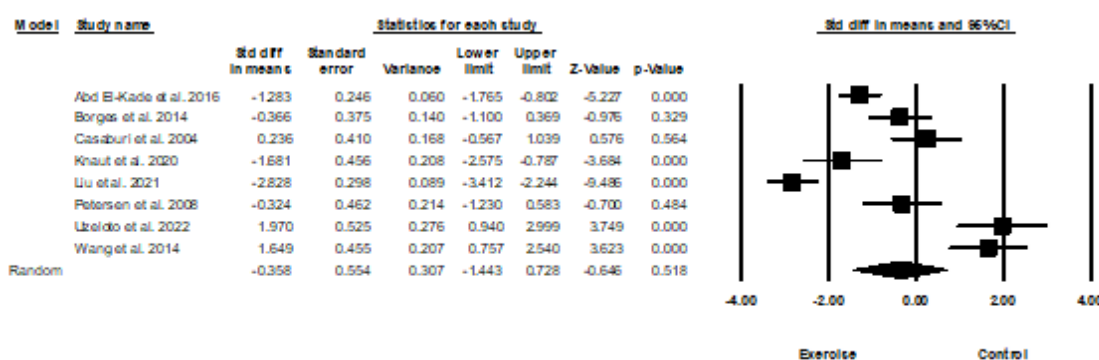
(I2=86.85)؛ همچنین نتایج فراتحلیل حاضر نشان داد که تمرین ورزشی به آثار قابل توجه در مقادیر گردشی IL-6 (P=0.54، [۰/۳۶ الی -۰/۶۹]) (SMD=-0.164) در بیماران مبتلا به COPD منجر نمی‌گردد (شکل شماره ۳). با استفاده از آزمون I2 ناهمگونی بررسی شد و نتایج نشان داد که ناهمگونی بالایی وجود دارد (I2=80.72، P=0.001). یافته‌های فراتحلیل حاضر نشان داد که تمرین ورزشی سبب کاهش غیرمعنادار مقادیر گردشی TNF-α (P=0.51، [-۱/۴۴ الی ۰/۷۲]) (SMD=-0.358) در بیماران مبتلا به COPD می‌شود (شکل شماره ۴). با استفاده از آزمون I2 ناهمگونی بررسی گردید و نتایج نشان داد که ناهمگونی بالایی وجود دارد (I2=94.13، P=0.001). نتایج تحلیل حساسیت نشان داد، با استفاده از حذف تک‌به‌تک مطالعات، میزان اندازه اثر تمرین ورزشی برای هر سه نشانگر التهابی سرمی، جهت اندازه اثر و P-value تغییری نکرد. نتایج تحلیل بصری سوگیری انتشار با فونل پلات نشان داد که سوگیری انتشار برای CRP و TNF-α وجود ندارد، در حالی که برای IL-6 سوگیری انتشار مشاهده گردید که یک مطالعه به سمت چپ منحنی برای IL-6 اضافه شد. اصلاح سوگیری انتشار به روش trim-fill method نشان‌دهنده تغییر اندازه اثر برای IL-6 (۰/۲۲ الی ۰/۸۲) (SMD=-0.29) بود؛ در نتیجه، آزمون Egger نشان‌دهنده نبود سوگیری انتشار معنی‌دار برای CRP (P=0.24) و IL-6 (P=0.7) و وجود سوگیری انتشار برای TNF-α (P=0.06) بود.



شکل شماره ۲. نمودار انباشت (Forest plot). اثر تمرین ورزشی بر مقادیر گردشی CRP در بیماران مبتلا به COPD



شکل شماره ۳. نمودار انباشت (Forest plot). اثر تمرین ورزشی بر مقادیر گردش IL-6 در بیماران مبتلا به COPD



شکل شماره ۴. نمودار انباشت (Forest plot). اثر تمرین ورزشی بر مقادیر گردش TNF- $\alpha$  در بیماران مبتلا به COPD

تمرین نشان داد که مدت تمرین بیشتر از هشت هفته ( $P=0.2$ )،  
 تمرین نشان داد که مدت تمرین بیشتر از هشت هفته ( $P=0.5$ )،  
 به کاهش مقادیر گردش CRP در بیماران مبتلا به COPD منجر می‌شود؛ اما این تغییر معنادار نیست؛  
 همچنین داده‌ها برای IL-6 نشان داد که مدت تمرین بیشتر از هشت هفته  
 ( $P=0.3$ )،  $SMD=-0.31$ ) و مدت کمتر از هشت هفته  
 ( $P=0.7$ )،  $SMD=-0.1$ ) به کاهش غیرمعنادار مقادیر  
 گردش IL-6 در این بیماران می‌انجامد؛ همچنین داده‌ها برای  
 TNF- $\alpha$  نشان داد که مدت تمرین بیشتر از هشت هفته  
 ( $P=0.5$ )،  $SMD=-0.58$ ) و کمتر از هشت هفته  
 ( $P=0.8$ )،  $SMD=-0.12$ ) به کاهش غیرمعنادار مقادیر گردش IL-6 در  
 این بیماران منجر می‌گردد.

مبارک‌گرسون: نتایج آزمون متارگرسون برای CRP  
 نشان داد که طول مداخله ورزشی (هفته) اثر معنی‌داری بر

تحلیل زیرگروهی: نتایج تحلیل زیرگروهی بر اساس  
 نوع تمرین نشان داد که تمرین هوازی ( $P=0.1$ )،  $SMD=-$   
 ( $P=0.7$ )،  $SMD=-0.09$ ) نسبت به تمرین مقاومتی  
 کاهش مقادیر گردش CRP در بیماران مبتلا به COPD منجر  
 می‌شود؛ اما این تغییر معنادار نیست؛ همچنین داده‌ها برای IL-  
 6 نشان داد که تمرین هوازی ( $P=0.1$ )،  $SMD=-0.55$ ) نسبت  
 به تمرین مقاومتی ( $P=0.8$ )،  $SMD=-0.06$ ) و ترکیبی  
 ( $P=0.1$ )،  $SMD=-0.46$ ) به کاهش غیرمعنادار مقادیر گردش IL-6 در  
 این بیماران می‌انجامد؛ همچنین نتایج برای TNF- $\alpha$  نشان داد  
 که هیچ کدام از تمرینات هوازی ( $P=0.5$ )،  $SMD=-0.4$ )،  
 ترکیبی ( $P=0.8$ )،  $SMD=-0.4$ ) و مقاومتی ( $P=0.7$ )،  $SMD=-$   
 ( $P=0.09$ ) آثار چشمگیری بر مقادیر گردش TNF- $\alpha$  در بیماران  
 مبتلا به COPD ندارد.

نتایج تحلیل زیرگروهی بر اساس طول مدت مداخله

کاهش CRP دارد ( $P=0.004$ )، در حالی که آثار معنی دار برای TNF- $\alpha$  و IL-6 مشاهده نشد ( $P \geq 0.05$ ).

### بحث و نتیجه گیری

هدف پژوهش مرور نظام مند و فراتحلیل حاضر بررسی اثر تمرین ورزشی بر نشانگرهای التهابی در بیماران مبتلا به بیماری مزمن انسداد ریوی (COPD) بود. نتایج اصلی پژوهش نشان داد که تمرین ورزشی سبب کاهش غیرمعنادار CRP سرمی (با اندازه اثر متوسط برابر با  $-0/4$ ) در بیماران مبتلا به COPD می شود؛ با این حال، تغییرات IL-6 و TNF- $\alpha$  چشمگیر نبودند. اندازه اثر تمرین ورزشی برای کاهش سطوح IL-6 بسیار کم ( $-0/16$ ) و برای کاهش سطوح TNF- $\alpha$  سرمی اندک ( $-0/35$ ) بود. نکته قابل توجه این است که نتایج تحلیل زیرگروهی بر اساس نوع تمرین نشان داد که تمرین هوازی با اندازه اثر متوسط ( $-0/55$ ) به کاهش سطوح CRP سرمی در بیماران COPD منجر می شود؛ اما به هر حال، این تغییر معنادار نیست؛ همچنین یافته ها نشان داد که تمرین هوازی با اندازه اثر متوسط ( $-0/55$ ) به کاهش IL-6 سرمی این بیماران می انجامد؛ اما این تغییرات معنادار نیست؛ همچنین نتایج نشان داد که تمرین هوازی و تمرینات ترکیبی هر کدام با اندازه اثر متوسط ( $-0/4$ ) به کاهش سطوح TNF- $\alpha$  سرمی در بیماران COPD منجر می گردد که البته این تغییرات معنادار نیست. یکی از علل معنادار نبودن داده ها ناهمگونی بالای مطالعات است که می تواند بر روی نتایج اثرگذار باشد.

التهاب یکی از فرایندهای مهم در پاتوژنز بیماری COPD است و سیتوکین های التهابی از جمله CRP، TNF- $\alpha$  و IL-6 به عنوان نشانگرهای زیستی اساسی برای بیماری های ریوی عمل می کنند (۲۹، ۳۰)؛ با این حال، مطالعات پیشین که به بررسی CRP و IL-6 به عنوان نشانگرهای التهابی در بیماران ریوی پرداخته اند، نتایج متناقضی را گزارش کرده اند؛ بنابراین، نتایج مطالعات در رابطه با التهاب و بیماری های ریوی بحث برانگیز است (۳۱، ۳۲)؛ برای مثال، احمدی ابهری و همکاران گزارش کرده اند که سطوح بالاتر CRP با حجم بازدم اجباری (forced expiratory volume) و ظرفیت حیاتی اجباری (forced vital capacity) پایین تر مرتبط است (۳۲)؛

اما مطالعه فوگارتی و همکاران هیچ ارتباطی میان CRP و FEV1 و FVC در افراد ۸۰-۱۷ سال مشاهده نکرد (۳۱). در مطالعه دیگر، سطوح IL-6 بالاتر در بیماران آسم بزرگ سال با کاهش عملکرد ریه مرتبط بود، در حالی که با میزان CRP ارتباطی نداشت (۳۳).

نتایج برخی از مطالعات حاکی از آن است که سطوح نشانگرهای التهابی TNF- $\alpha$ ، IL-6 و CRP پس از یک دوره تمرین هوازی در بیماران COPD به طور معناداری کاهش یافت (۱۵، ۲۴). از سوی دیگر، در پژوهش های دیگر اثر تمرینات ورزشی بر سطوح نشانگرهای التهابی در بیماری های متابولیک از جمله دیابت نوع دو بررسی شده است و نتایج نشان داد، تمرین ورزشی به مدت ۱۲ هفته به کاهش چشمگیری در IL-6 در گردش بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ منجر می شود (۳۴)؛ همچنین میکلسن و همکاران (۲۰۱۳) گزارش کردند که تمرین استقامتی سبب کاهش معنادار نشانگرهای التهابی CRP و IL-6 در افراد مسن می گردد (۳۵)، در حالی که سو گوارا و همکاران به این نتیجه رسیدند که پس از یک دوره تمرین ورزشی با شدت کم به همراه یک تغذیه ضد التهابی، سطوح سیتوکین های التهابی در بیماران COPD مسن به طور قابل توجهی کاهش یافت (۳۶). علاوه بر این، در مطالعه لارسن و همکاران، کاهش TNF- $\alpha$  پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی در بیماران قلبی مشاهده شد (۳۷)؛ همچنین شواهدی از کاهش IL-6 و TNF- $\alpha$  سرمی پس از تمرینات ورزشی طولانی مدت در زنان چاق وجود دارد (۳۸).

سازوکارهای دقیق تأثیر فعالیت بدنی بر کاهش التهاب به طور کامل مشخص نشده است. یکی از سازوکارهای احتمالی آثار تمرین ورزشی بر بهبود وضعیت التهاب، مسیرهای سیگنال دهی درون سلولی است که با واسطه نیتریک اکساید انجام می شود. نیتریک اکساید ارتباط تنگاتنگی با وضعیت التهابی دارد و به عنوان یک میانجی مهم التهاب عمل می کند. آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز (eNOS) بیان مولکول های پیش التهابی مانند عامل هسته ای K $\square$ - و سیکلواکسیژناز ۲ و همچنین سایتوکاین های پیش التهابی را تنظیم می کند. نیتریک اکساید مشتق شده از eNOS نقش مهمی در برخی از

انجام فراتحلیل زیرگروهی بر اساس نوع تمرین، به تفاوت اثر تمرینات هوازی، مقاومتی و ترکیبی بر نشانگرهای التهابی در بیماران COPD پاسخ داده شد.

مطالعه حاضر محدودیت‌هایی نیز داشت. تعداد مطالعاتی که اثر تمرین ورزشی بر نشانگرهای التهابی در بیماران COPD را بررسی کردند، محدود بود و در فراتحلیل حاضر، امکان بررسی نقش تمرین ترکیبی بر میزان CRP سرمی به علت نبود مطالعه مرتبط وجود نداشت؛ همچنین نتایج نشان داد که ناهمگونی بالایی در نتایج مطالعات وجود دارد که این موضوع باید در زمان تجزیه و تحلیل داده‌ها در نظر گرفته شود. با افزایش تعداد مطالعات اولیه در سال‌های آینده، انجام یک مطالعه فراتحلیل با تعداد مطالعات بیشتر برای انجام تحلیل زیرگروهی بر اساس سن، BMI و مؤلفه‌های دیگر دستورالعمل تمرینی از جمله مدت هر جلسه تمرین، شدت تمرین و تعداد جلسات در هفته لازم و ضروری به نظر می‌رسد. نتایج مطالعه مرور نظام‌مند و فراتحلیل حاضر نشان می‌دهد که احتمالاً تمرین هوازی باعث بهبود التهاب مزمن خفیف در بیماران COPD می‌شود که احتمالاً به واسطه کاهش در نشانگر التهابی CRP است. یافته‌های فراتحلیل حاضر به نقش مهم یکی از مؤلفه‌های سبک زندگی یعنی تمرین ورزشی در بهبود وضعیت التهابی بیماران COPD می‌پردازد و از نقش احتمالی تمرین هوازی به عنوان یک راهکار غیردارویی برای کاهش وضعیت التهاب بیماران COPD حمایت می‌کند.

### سپاس‌گزاری

بدین وسیله از پژوهشگرانی که با ارائه داده‌های کمی به تکمیل این مطالعه فراتحلیل کمک کردند، سپاس‌گزاری می‌شود.

### تعارض منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌نمایند که هیچ‌گونه تعارض منافی وجود ندارد.

وقایع اساسی التهاب مانند چسبندگی سلولی، تعدیل نفوذپذیری عروق و رگ‌زایی دارد. نکته قابل توجه این است که پس از انجام فعالیت ورزشی با شدت متوسط، سطح نیتریک اکساید افزایش می‌یابد و به بهبود عملکرد عضلانی و مهار التهاب منجر می‌شود (۳۹)؛ همچنین تمرینات ورزشی تولید سلول‌های تک‌هسته‌ای سیتوکین‌های التهابی ( $TNF-\alpha$ ) و  $IL-1\alpha$  را کاهش می‌دهد، در حالی که بر تولید سیتوکین‌های ضدالتهابی ( $IL-10$ ,  $IL-4$  و  $TGF\beta 1$ ) می‌افزاید (۴۰). تمرین ورزشی تعداد  $TNF-\alpha$  تولیدی توسط مونوسیت‌ها تعداد مونوسیت‌های  $CD14+$  و  $CD16+$  را کاهش می‌دهد (۴۱)؛ همچنین تمرین ورزشی بیان گیرنده شبه‌تول ۴ (Toll-like receptor-4) سطح سلولی مونوسیت را که یک گیرنده سیگنال‌دهی لیپولی ساکارید (lipopolysaccharide) است، کاهش می‌دهد و به تضعیف پاسخ‌های حاد ایمنی به عفونت یا تروما کمک می‌کند (۴۲, ۴۳)؛ بنابراین، نتایج این مطالعات حاکی از آن است که در پاسخ به انقباضات مکرر عضلانی، یک تنظیم منفی تولید سیتوکین‌ها از سلول‌های ایمنی انجام می‌شود (۴۴). علاوه بر این، سازوکارهای احتمالی آثار ضدالتهابی تمرینات ورزشی شامل کاهش درصد چربی بدن، تجمع ماکروفاژها در بافت چربی، مهار  $TNF-\alpha$ ،  $IL-6$  آزادشده از عضلات و مسیرهای ضدالتهابی کولینرژیک است. عواملی که به دنبال تمرینات ورزشی آزاد می‌شود؛ مانند گلوکوکورتیکوئیدها یا سایر هورمون‌های استرس (به عنوان مثال اپی‌نفرین) و یا  $IL-6$ ، به کاهش التهاب حاد در پاسخ به شرایط التهابی از جمله بیماری انسداد مزمن ریوی منجر می‌گردد. یکی از سازوکارهای احتمالی دیگر اثر تمرین ورزشی بر کاهش التهاب، کاهش لپتین، کاهش آدیپوست‌ها و در نهایت، کاهش سایتوکین‌های التهابی و مهار مسیرهای التهابی است (۴۵).

نقاط قوت و محدودیت‌ها: پژوهش حاضر چندین نقطه قوت دارد. با توجه به اینکه تفاوت در نوع تمرین و مدت تمرین می‌تواند بر نتایج فراتحلیل اثرگذار باشد، دستورالعمل‌های ورزشی مطالعات واردشده در این فراتحلیل شامل انواع تمرینات ورزشی از جمله مقاومتی، هوازی و ترکیبی بود که با

## References

- Emtner M, Hallin R, Arnardottir RH, Janson C. Effect of physical training on fat-free mass in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Ups J Med Sci* 2015;120:52-8. doi: 10.3109/03009734.2014.990124.
- Lareau SC, Fahy B, Meek P, Wang A. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:P1-P2. doi: 10.1164/rccm.1991P1.
- Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med* 2022;10:447-58. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7.
- Liang W, Yang Y, Gong S, Wei M, Ma Y, Feng R, et al. Airway dysbiosis accelerates lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Cell Host Microbe* 2023;31:1054-70. e9. doi: 10.1016/j.chom.2023.04.018.
- Van Der Vlist JJ, Thomas WJ. The potential anti-inflammatory effect of exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010;79:160-74. doi: 10.1159/000233264.
- Palma G, Sorice GP, Genchi VA, Giordano F, Caccioppoli C, D'Oria R, et al. Adipose tissue inflammation and pulmonary dysfunction in obesity. *Int J Mol Sci* 2022;23:7349. doi: 10.3390/ijms23137349.
- Cruthirds CL, Deutz NE, Mizubuti YG, Harrykissoon RI, Zachria AJ, Engelen MP. Abdominal obesity in COPD is associated with specific metabolic and functional phenotypes. *Nutr Metab (Lond)* 2022;19:1-12. doi: 10.1186/s12986-022-00714-z.
- Obling N, Backer V, Hurst JR, Bodtger U. Nasal and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2022;195:106774. doi: 10.1016/j.rmed.2022.106774.
- Khalafi M, Symonds ME. The impact of high-intensity interval training on inflammatory markers in metabolic disorders: A meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports* 2020;2020-36. doi: 10.1111/sms.13754.
- Khalafi M, Symonds ME, Akbari A. The impact of exercise training versus caloric restriction on inflammation markers: a systemic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022;62:4226-41. doi: 10.1080/10408398.2021.1873732.
- Kazeminasab F, Sadeghi E, Afshari-Safavi A. Comparative Impact of Various Exercises on Circulating Irisin in Healthy Subjects: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Oxid Med Cell Longev* 2022;2022. doi: 10.1155/2022/8235809.
- Kazeminasab F, Baharlooie M, Khalafi M. The Impact of Exercise on Serum Levels of Leptin and Adiponectin in Obese Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *IJEM* 2022;23:409-25.
- 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:e13275. doi: 10.1111/obr.13275.
- 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;20:23-33. doi: 10.1007/s42000-020-00245-3.
- Abd El-Kader SM, Al-Jiffri OH, Ashmawy EM, Gaowgzeh RAM. Treadmill walking exercise modulates bone mineral status and inflammatory cytokines in obese asthmatic patients with long term intake of corticosteroids. *Afr Health Sci* 2016;16:798-808. doi: 10.4314/ahs.v16i3.21.
- Borges RC, Carvalho CR. Impact of resistance training in chronic obstructive pulmonary disease patients during periods of acute exacerbation. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95:1638-45. doi: 10.1016/j.apmr.2014.05.007.
- Casaburi R, Bhasin S, Cosentino L, Porszasz J, Somfay A, Lewis MI, et al. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:870-8. doi: 10.1164/rccm.200305-617OC.
- Kaminsky DA, Guntupalli KK, Lippmann J, Burns SM, Brock MA, Skelly J, et al. Effect of yoga breathing (pranayama) on exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled trial. *J Altern Complement Med* 2017;23:696-704. doi: 10.1089/acm.2017.0102.
- Knaut C, Bonfanti Mesquita C, Dourado VZ, De Godoy I, Tanni SE. Evaluation of inflammatory markers in patients undergoing a short-term aerobic exercise program while hospitalized due to acute exacerbation of COPD. *Int J Inflam* 2020; 2020. doi: 10.1155/2020/6492720.
- Liu Y, Wang H, Nie B, Liu Y. Consequences of aerobic resistance exercise combined with Liprimar in the treatment of Chronic obstructive pulmonary disease. *Progress in nutrition* 2021; 23.
- Petersen A, Mittendorfer B, Magkos F, Iversen M, Pedersen B. Physical activity

- counteracts increased whole-body protein breakdown in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Scand J Med Sci Sports* 2008;18:557-64. doi: 10.1111/j.1600-0838.2007.00727.x.
22. Troosters T, Probst VS, Crul T, Pitta F, Gayan-Ramirez G, Decramer M, et al. Resistance training prevents deterioration in quadriceps muscle function during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1072-7. doi: 10.1164/rccm.200908-1203OC.
  23. Uzeloto JS, de Toledo-Arruda AC, Silva BS, Braz AM, de Lima FF, Grigoletto I, et al. Effect of physical training on cytokine expression in CD4+ T lymphocytes in subjects with stable COPD. *Ther Adv Respir Dis* 2022;16:17534666221091179 .doi: 10.1177/17534666221091179.
  24. Wang CH, Chou PC, Joa WC, Chen LF, Sheng TF, Ho SC, et al. Mobile-phone-based home exercise training program decreases systemic inflammation in COPD: a pilot study. *BMC Pulm Med* 2014;14:1-9. doi: 10.1186/1471-2466-14-142.
  25. Wang J, Zhang Y, Zhou X, Zhao G, Liu Y, Song M. Effects of rehabilitation training on cardiopulmonary function, life quality and inflammatory factors in serum of elderly patients with COPD. *Int J Clin Exp Med* 2020;13:8095-101.
  26. Wen H, Wang L. Reducing effect of aerobic exercise on blood pressure of essential hypertensive patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96: e6150. doi: 10.1097/MD.0000000000006150.
  27. Abd El-Kade SM, Al-Jiffri OH. Exercise alleviates depression related systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Afr Health Sci* 2016;16:1078-88. doi: 10.4314/ahs.v16i4.25.
  28. Toennesen LL, Meteran H, Hostrup M, Geiker NRW, Jensen CB, Porsbjerg C, et al. Effects of exercise and diet in nonobese asthma patients—a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:803-11. doi: 10.1016/j.jaip.2017.09.028.
  29. Chen H, Wang D, Bai C, Wang X. Proteomics-based biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *J Proteome Res* 2010;9:2798-808. doi: 10.1021/pr100063r.
  30. Fattouh M, Alkady O. Inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2014; 63:799-804. doi: 10.1016/j.ejcdt.2014.06.011.
  31. Fogarty AW, Jones S, Britton JR, Lewis SA, McKeever TM. Systemic inflammation and decline in lung function in a general population: a prospective study. *Thorax* 2007;62:515-20. doi: 10.1136/thx.2006.066969.
  32. Ahmadi-Abhari S, Kaptoge S, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT. Longitudinal association of C-reactive protein and lung function over 13 years: The EPIC-Norfolk. *Am J Epidemiol* 2014;179:48-56 doi: 10.1093/aje/kwt208.
  33. Ilmarinen P, Tuomisto LE, Niemelä O, Danielsson J, Haanpää J, Kankaanranta T, et al. Comorbidities and elevated IL-6 associate with negative outcome in adult-onset asthma. *Eur Respir J* 2016;48:1052-62. doi: 10.1183/13993003.02198-2015.
  34. Dekker MJ, Lee S, Hudson R, Kilpatrick K, Graham TE, Ross R, Robinson LE. An exercise intervention without weight loss decreases circulating interleukin-6 in lean and obese men with and without type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2007;56:332-8. doi: 10.1016/j.metabol.2006.10.015.
  35. Mikkelsen U, Couppe C, Karlsen A, Grosset J, Schjerling P, Mackey A, et al. Life-long endurance exercise in humans: circulating levels of inflammatory markers and leg muscle size. *Mech Ageing Dev* 2013;134:531-40. doi: 10.1016/j.mad.2013.11.004.
  36. Sugawara K, Takahashi H, Kashiwagura T, Yamada K, Yanagida S, Homma M, et al. Effect of anti-inflammatory supplementation with whey peptide and exercise therapy in patients with COPD. *Respir Med* 2012;106:1526-34. doi: 10.1016/j.rmed.2012.07.001.
  37. Larsen AI, Aukrust P, Aarsland T, Dickstein K. Effect of aerobic exercise training on plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2001;88:805-8. doi: 10.1016/S0002-9149(01)01859-8.
  38. You T, Berman DM, Ryan AS, Nicklas BJ. Effects of hypocaloric diet and exercise training on inflammation and adipocyte lipolysis in obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1739-46. doi: 10.1210/jc.2003-031310.
  39. Scheele C, Nielsen S, Pedersen BK. ROS and myokines promote muscle adaptation to exercise. *Trends Endocrinol Metab* 2009;20:95-9. doi: 10.1016/j.tem.2008.12.002.
  40. Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA* 1999;281:1722-7. doi: 10.1001/jama.281.18.1722.

41. Timmerman KL, Flynn MG, Coen PM, Markofski MM, Pence BD. Exercise training-induced lowering of inflammatory (CD14+ CD16+) monocytes: a role in the anti-inflammatory influence of exercise? *J Leukoc Biol* 2008;84:1271-8. doi: 10.1189/jlb.0408244.
42. Gleeson M, McFarlin B, Flynn M. Exercise and Toll-like receptors. *Exerc Immunol Rev* 2006;12:34-53.
43. McFarlin BK, Flynn MG, Campbell WW, Craig BA, Robinson JP, Stewart LK, et al. Physical activity status, but not age, influences inflammatory biomarkers and toll-like receptor 4. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:388-93. doi: 10.1093/gerona/61.4.388.
44. Garrod R, Ansley P, Canavan J, Jewell A. Exercise and the inflammatory response in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)—Does training confer anti-inflammatory properties in COPD? *Med Hypotheses* 2007;68:291-8. doi: 10.1016/j.mehy.2006.07.028.
45. Wood J, Vieira VJ, Keylock K. Exercise, inflammation, and innate immunity. *Neurol Clin* 2006;24:585-99. doi: 10.1016/j.iac.2009.02.011.