AJA University of Medical Sciences, Journal of Paramedical Sciences and Military Health Volume 19, Number 1, 2024
ISSN:2538-3086 Homepage: jps.ajaums.ac.ir

The Effect of Physical Exercises on Levels of Brain Derived Neurotrophic Factor and Beta Amyloid Plaques in Alzheimer's Patients: A Review Article

Mohammad Babaei[1]*, Marafet Siah Kouhian[2], Ameneh pourrahim[3]

[1] *PhD Student of Sports Physiology, Department of Sports Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran.*

[2] *Professor of Sports Physiology, Department of Sports Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran.*

[3] *Associate Professor, of Sports Physiology, Department of Sports Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran.*

ARTICLE INFO

Article Type:
Original Article

Article History:
Received: 2024/03/24
Accepted: 2024/07/06
Published:2024/09/01

Corresponding Author:
Mohammad Babaei

Email:
M.Babaei9674@gmail.comr

Citation*:* Babaei M, siahkohian M, Pourrahim A. *The Effect of Physical Exercises on Levels of Brain Derived Neurotrophic Factor and Beta Amyloid Plaques in Alzheimer›s Patients: A Review Article.* Paramedical Sciences and Military Health 2024; 19 (1): 76-88.

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease is one of the age related diseases. The main cause of which is the formation of beta amyloid (Aβ) plaques and hyperphosphorylated tau protein. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) is a member of the neurotrophin family that plays a key role in the growth, health and survival of neurons. The amount of beta amyloid plaques in the human central nervous system increases and the amount of BDNF decreases with increasing age. The results of studies on the positive adaptations of Physical exercise in Alzheimer's patients have conflicting results. Therefore, the effect of Physical exercises has not been well defined in Alzheimer's patients. The purpose of this study is to investigate the effect of Physical exercises on the levels of brain derived neurotrophic factor and beta amyloid plaques.

Materials and Methods: This study aims to investigate the effect of physical exercises on the levels of brain derived neurotrophic factor and beta amyloid plaques. It has studied and analyzed the number of 12 research articles that have been prepared from reliable scientific databases and draws conclusions.

Results: Regular long term physical exercises cause a significant increase in brain-derived neurotrophic factor and they cause a significant decrease in beta amyloid plaques in Alzheimer's patients.

Conclusion: Performing physical exercises enhances BDNF by increasing the secretion of osteocalcin and irisin hormones and increasing lactate production. Moreover, it reduces beta amyloid plaques.

Keywords: Alzheimer's, Brain Derived Neurotrophic Factor, Beta Amyloid Plaques, Physical Exercises

تأثیر تمرینات بدنی بر سطوح عامل رشد عصبی مشتق از مغز و پلاک‌های بتا آمیلوئید در بیماران مبتلا به آلزایمر: مقاله مروری

محمد بابائی[1*]، معرفت سیاه کوهیان[2]، آمنه پوررحیم[3]

[1] دانشجو دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران.
[2] استاد فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران.
[3] دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران.

اطلاعات مقاله

نوع مقاله
مقاله پژوهشی

سابقه مقاله
دریافت: ۱۴۰۳/۰۱/۱۷
پذیرش: ۱۴۰۳/۰۵/۱۵
انتشار برخط: ۱۴۰۳/۰۶/۱۱

* نویسنده مسئول: معصومه سرباز

آدرس الکترونیکی:
Sarbazm@mums.ac.ir

استناد: بابائی محمد، سیاه کوهیان معرفت، پوررحیم آمنه. تأثیر تمرینات بدنی بر سطوح عامل رشد عصبی مشتق از مغز و پلاک‌های بتا آمیلوئید در بیماران مبتلا به آلزایمر: مقاله مروری. علوم پیراپزشکی و بهداشت نظامی. ۱۴۰۳؛ ۱۹ (۱): ۷۶-۸۸.

چکیده

مقدمه: بیماری آلزایمر یکی از بیماری‌های وابسته به سن می‌باشد که علت اصلی آن تشکیل پلاک‌های بتا آمیلوئید (Aβ) و پروتئین هایپرفسفریله تائو است. عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) یکی از اعضای خانواده نوروتروفین‌ها است که نقش کلیدی در رشد، سلامت و بقاء نورون‌ها دارد. با افزایش سن مقادیر پلاک‌های بتا آمیلوئید درسیستم عصبی مرکزی انسان افزایش یافته و مقادیر BDNF کاهش می‌یابد. مطالعات در مورد سازگاری‌های مثبت تمرینات بدنی در بیماران مبتلا به آلزایمر نتایج ضد و نقیضی را گزارش کرده‌اند. لذا تأثیر تمرینات بدنی در بیماران آلزایمری به خوبی مشخص نشده است. هدف مطالعه حاضر بررسی تأثیر تمرینات بدنی بر سطوح عامل نوروتروفیک مشتق از مغز و پلاک‌های بتا آمیلوئیدی است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه با هدف بررسی تأثیر تمرینات بدنی بر سطوح عامل نوروتروفیک مشتق از مغز و پلاک‌های بتا آمیلوئیدی، تعداد ۱۲ عدد مقاله پژوهشی را که از پایگاه‌های معتبر علمی تهیه شده‌اند را مورد مطالعه و بررسی قرار داده و نتیجه گیری می‌کند.

یافته‌ها: انجام منظم تمرینات بدنی در بلند مدت باعث افزایش معنی‌دار عامل نوروتروفیک مشتق از مغز و کاهش معنی‌دار پلاک‌های بتا آمیلوئید در بیماران مبتلا به آلزایمر می‌شود.

نتیجه‌گیری: انجام تمرینات بدنی از طریق افزایش ترشح هورمون‌های استئوکلسین و آیریزین و افزایش تولید لاکتات، باعث افزایش BDNF شده و پلاک‌های بتا آمیلوئید را کاهش می‌دهد.

کلید واژه‌ها: آلزایمر، عامل نوروتروفیک مشتق از مغز، پلاک‌های بتا آمیلوئید، تمرینات بدنی

مقدمه

بیماری آلزایمر[1] (AD) شایع ترین نوع زوال عقل است که می‌تواند به عنوان یک بیماری تخریب کننده عصبی پیشـرونده تعریف شود که با پلاک‌های عصبـی و گره‌های نوروفیبریلاری[2] در نتیجه پپتیدهای آمیلوئید بتا[3] (Aβ) مشـخص می‌شود (شکل۱)(۱). کاهش پیشـرونده عملکردهای شناختی می‌تواند ناشـی از اختلالات مغزی مانند بیمـاری آلزایمر یا عوامل دیگری مانند مسمومیت‌ها، عفونت‌ها، سوء تغذیه، کمبود ویتامین B۱۲، اختلال در دسـتگاه ریوی و گردش خون باشد که باعث کاهش اکسیژن رسانی به مغز می‌شوند (۲، ۳).

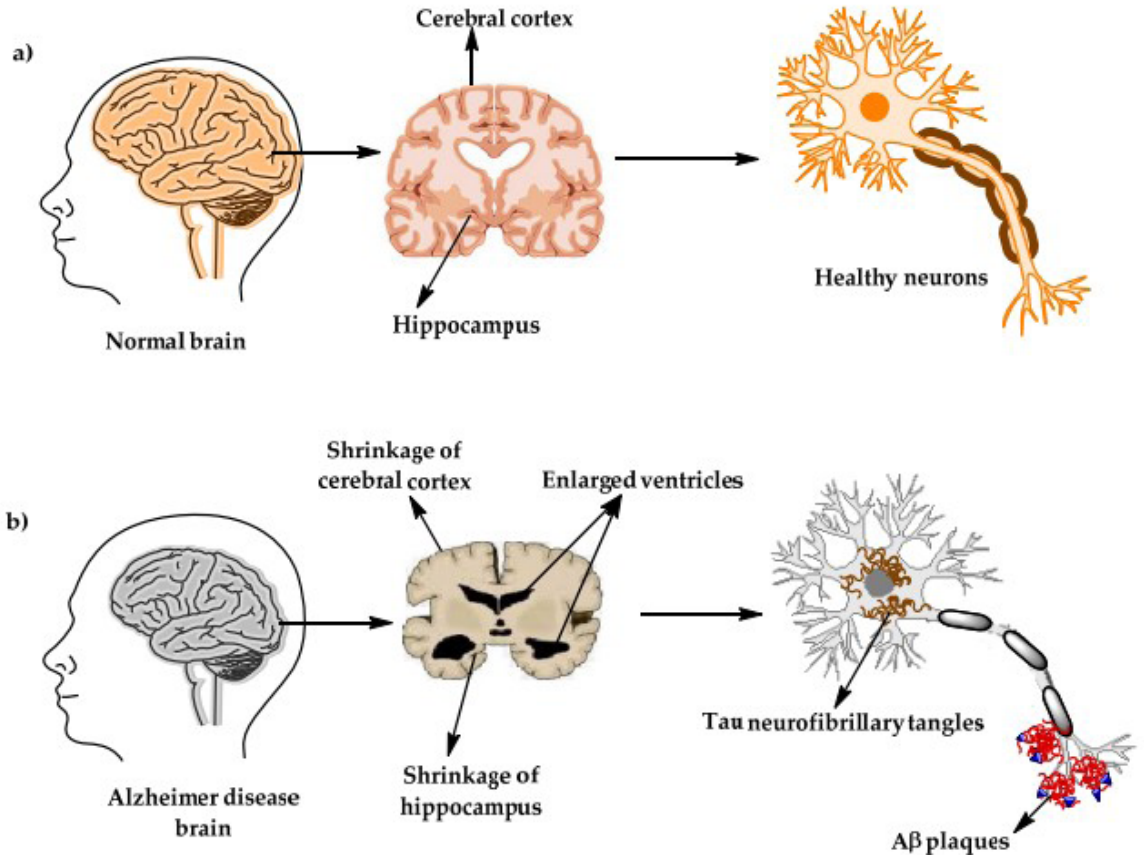
در حـال حاضـر، حدود ۵۰ میلیـون بیمار آلزایمری در سراسـر جهان وجود دارد و پیش بینی می‌شـود که این تعداد هر ۵ سـال دو برابر شود و تا سـال ۲۰۵۰ به ۱۵۲ میلیون نفر افزایش یابد. AD بر افراد، خانواده آن‌ها و اقتصاد جامعه تأثیر می‌گذارد. هزینه‌های جهانی برآورد شـده سالانه یک تریلیون دلار است. در حال حاضر، هیچ درمانی برای بیماری آلزایمر وجود ندارد. درمان‌های موجود فقط علائم بیماری را بهبود می بخشند (۴، ۵).

آسیب شناسی عصبی بیماری آلزایمر

دو نـوع تغییـر نوروپاتولوژیک[4] در AD وجـود دارد که شـواهدی در مورد پیشـرفت بیمـاری و علائـم آن ارائه می‌دهد که شـامل موارد زیر اسـت: ۱- ضایعات مثبت که به دلیل تجمع مشـخص می‌شـوند که شامل تجمع کلافه‌های نوروفیبریلاری، پلاک‌های آمیلوئید، نوریت‌های دیستروفیک[5] و نخ مانندهای نوروپیل[6] هستند. ۲- ضایعات منفی که با آتروفی‌های بزرگ به دلیل از تخریب عصبی نوروپیل و سـیناپس‌ها مشخص می‌شود. علاوه بر این، عوامل دیگری مانند التهاب عصبی، اسـترس اکسـیداتیو و آسیب نورون‌های کولینرژیک[7] می‌توانند باعث تخریب عصبی شوند (۸-۶).

پلاک‌های پیر

پلاک‌هـای پیر، رسـوبات خـارج سـلولی پروتئین بتـا آمیلوئیـد (Aβ) با



شکل۱: ساختار فیزیولوژیکی مغز و نورون‌ها در مغز سالم (a) و مغز بیمار آلزایمری (b)

1 Alzheimer's disease
2 neurofibrillary tangles
3 amyloid-beta peptide's

4 neuropathological
5 dystrophic neurites
6 neuropil threads
7 cholinergic neurons

اشـکال مورفولوژیکی مختلف، از جمله پلاک‌های عصبی انتشـار یافته با هسـته‌های متراکم یا فشرده هسـتند. آنزیم‌های برش پروتئولیتیک مانند β- سـکرتاز[1] و γ-سکرتاز مسئول بیوسنتز رسـوبات Aβ از پروتئین پیش سـاز آمیلوئید غشایی[2] (APP) هسـتند (۹، ۱۰). این آنزیم‌ها APP را به چند قطعه اسید آمینه تقسیم می‌کنند. اسیدهای آمینه ۴۳، ۴۵، ۴۶، ۴۸، ۴۹ و ۵۱ که به فرم‌های نهایی Aβ40 و Aβ42 می‌رسند. انواع مختلفی از مونومرهای Aβ وجود دارد. از جمله فیبرهای آمیلوئیدی بزرگ و نا محلول که می‌توانند برای تشـکیل پلاک‌های آمیلوئیـد و الیگومرهای محلول که در سراسـر مغز پخش شـوند و تجمع یابند. Aβ نقش عمده‌ای در سمیت عصبی و عملکرد عصبی دارد. تجمع پلاک‌های متراکم‌تر در هیپوکامپ[3]، آمیگدال[4] و قشر مغز[5] می‌تواند باعث تحریک آستروسیت‌ها[6] و میکروگلیا[7]، آسـیب به آکسون‌ها، دندریت‌ها و از تخریب سیناپس‌ها و نهایتاً اختلالات شناختی شود (۱۲-۱۰).

گره‌های نورو فیبریلاری (NFTs)

NFT رشته‌های غیرطبیعی هایپرفسفریله شده پروتئین تاو[8] هستند که در برخـی مراحل می‌توانند به دور یکدیگر بپیچند تا رشـته‌های مارپیچ زوجی (PHF) را تشـکیل دهند و در سیتوپلاسـم عصبی پریکاریال[9]، آکسون‌ها و دندریت‌هـا تجمع کنند که باعث از بین رفتن میکروتوبول‌های اسـکلت سـلولی و توبولین‌های پروتئینی[10] می‌شود. پروتئین هایپرفسفریله شده تاو، اصلی ترین ماده تشـکیل دهنده NFT در مغز بیماران مبتلا به AD است و تکامـل آن می‌توانـد منعکس کننـده مراحل مورفولوژیکی NFT باشـد کـه عبارتنـد از: ۱- فاز پیش از گـره خوردن، یک نـوع NFT که در آن پروتئین‌های تاو فسفریله شـده در بخش سوماتو دندریتیک بدون تشکیل PHF تجمـع می‌یابند. ۲- NFTهای بالغ، که با تجمع رشـته‌ای پروتئین تاو با جابجایی هسـته به قسمت حاشیه‌ای سـوما مشخص می‌شوند. ۳- گره‌های خارج سـلولی یا مرحله NFTs که از دسـت دادن نورون ناشی از مقادیر زیادی پروتئین تاو رشـته‌ای با مقاومت نسبی در برابر پروتئولیز است (۱۳).

تخریب سیناپس

آسـیب سیناپسی در نئوکورتکس[11] و سیسـتم لیمبیک[12] باعث اختلال در حافظه می‌شـود که در مراحل اولیه AD مشاهده می‌شود. مکانیسم‌های از دسـت دادن سیناپسـی شـامل نقص در حمل و نقل آکسـونی، آسیب میتوکندری، استرس اکسیداتیو، و سایر فرآیندهایی است که می‌تواند تجمع Aβ و تاو در مکان‌های سیناپسی کمک کند. این فرآیندها در نهایت منجر بـه تخریب خارهای دندریتیک و پایانه‌های پیش سیناپسـی و دیسـتروفی آکسـون می‌شـوند (۱۴). پروتئین‌های سیناپسـی به عنوان نشـانگرهای زیستی برای تشـخیص از دست دادن و شـدت تخریب سیناپس‌ها عمل می‌کننـد. ماننـد نوروگرانیـن[13]، پروتئین‌هـای عصبی پس سیناپسـی[14]، پروتئین شبه ویزینین-۱[15] (VILIP-1) و سیناپتوتاگمین- ۱[16](۱۵، ۱۶).

مراحل بیماری آلزایمر

مراحل بالینی بیماری آلزایمر را می‌توان به چندین مرحله طبقه بندی کرد: ۱- مرحله پیش بالینی که می‌تواند چندین سـال یا بیشتر طول بکشد. این مرحله با از دسـت دادن خفیف حافظه و تغییرات پاتولوژیک اولیه در قشـر و هیپوکامـپ، بدون اختلال عملکردی در فعالیت‌های روزانه و عدم وجود علائم و نشـانه‌های بالینی AD مشخص می‌شـود (۱۷، ۱۸). ۲- مرحله خفیـف یا اولیه بیمـاری AD که در آن علائم متعـددی در بیماران ظاهر می‌شـود مانند مشـکل در زندگی روزمـره بیمار با از دسـت دادن تمرکز و حافظـه، بی‌نظمی مکان و زمـان، تغییر در خلق و خو و ایجاد افسـردگی (۱۹). ۳- مرحلـه متوسـط AD کـه در آن بیمـاری به نواحی قشـر مغز گسـترش می‌یابد که منجر به افزایش از دسـت دادن حافظه با مشکل در تشـخیص خانواده و دوسـتان، از دسـت دادن کنترل تکانه و مشـکل در خواندن، نوشـتن و صحبت کردن می‌شـود (۱۸، ۲۰). ۴- مرحله شـدید ADیا در مرحله آخر شـامل گسـترش بیماری به کل ناحیه قشـر با تجمع شـدید پلاک‌های عصبی و کلافه‌های نوروفیبریلاری اسـت که منجر به یک اختلال عملکردی و شـناختی پیشرونده می‌شود که در آن بیماران به هیچ وجه نمی‌توانند خانواده خود را بشناسـند و ممکن اسـت با مشکل در بلع و ادرار در بسـتر شـود و در نهایت به دلیل این عـوارض منجر به مرگ بیمار شود (۲۱).

1 secretase
2 transmembrane amyloid precursor protein
3 hippocampus
4 amygdala
5 cerebral cortex
6 astrocytes
7 microglia
8 tau protein
9 neuralperikaryal cytoplasm
10 tubulin-associated proteins
11 neocortex
12 limbic system
13 neurogranin
14 postsynaptic neuronal protein
15 visinin-like protein-1
16 synaptotagmin

علل و عوامل خطر زا بیماری آلزایمر

AD بـه عنوان یک بیماری چنـد عاملی مرتبط با چندیـن عامل خطر در نظر گرفته شده است. مانند افزایش سن، عوامل ژنتیکی، آسیب‌های سر، بیماری‌هـای عروقـی، عفونت‌ها و عوامل محیطی. علـت اصلی تغییرات پاتولوژیک در بیماری آلزایمر (NFTs، Aβ و از دسـت دادن سیناپسـی) هنوز ناشناخته است. چندین فرضیه به عنوان علت AD ارائه شده است اما دو مورد از آن‌ها به عنوان علت اصلی شناخته می‌شوند. برخی معتقدند که اختلال در عملکرد کولینرژیک یک عامل خطر مهم برای AD اسـت، در حالی که برخی دیگر پیشـنهاد می‌کنند که تغییر در تولید و پردازش پروتئین β آمیلوئیـد عامل آغازگر اصلی اسـت. با این حـال، در حال حاضر، هیچ نظریه قابل قبولی برای توضیح پاتوژنز AD وجود ندارد (۲۲، ۲۳).

فرضیه کولینرژیک

در دهـه ۱۹۷۰، کمبودهـای کولینرژیک نئوکورتیکال و پیش سیناپسـی مربوط به آنزیم کولین استیل ترانسفراز[1] (ChAT) گزارش شد که مسئول سـنتز اسـتیل کولین[2] (ACh) اسـت. با توجه به نقش اساسی ACh در عملکـرد شـناختی، یک فرضیـه کولینرژیـک AD ارائه شـد. ACh در سیتوپلاسـم نورون‌های کولینرژیک از کولین و اسـتیل کوآنزیم A توسط آنزیم ChAT سـنتز می‌شود و توسط ناقل اسـتیل کولین (VAChT) به وزیکول‌های سیناپسی منتقل می‌شود (شکل ۳). در مغز ACh در چندین فرآیند فیزیولوژیکی مانند حافظه، توجه، اطلاعات حسـی، یادگیری و سایر عملکردهـای حیاتی نقش دارد. در AD انحطـاط نورون‌های کولینرژیک اتفاق می‌افتد و باعث تغییر در عملکرد شـناختی و از دسـت دادن حافظه می‌شـود. اعتقاد بر این اسـت که Aβ بر انتقال عصبـی کولینرژیک تأثیر می‌گذارد و باعث کاهش جذب کولین و آزاد سازی ACh می شود. مطالعات نشـان داد که از تخریب سیناپسی کولینرژیک و تشکیل فیبریل آمیلوئید با سـمیت عصبی الیگومرهای Aβ و برهم‌کنـش بین پپتید AChE و Aβ مرتبط است. عوامل دیگری نیز در پیشرفت AD نقش دارند، مانند کاهش گیرنده‌های نیکوتین و موسـکارینی[3] (M۲) واقع در پایانه‌های کولینرژیک پیش سیناپسـی و کمبود در انتقال عصبی اسید آمینه تحریکی[4] (EAA) کـه در آن غلظـت گلوتامات و جذب D-آسـپارتات به طـور قابل توجهی در بسـیاری از نواحی قشـر مغز در مغز AD کاهش می‌یابد. این علاوه بر اسـتفاده از آنتاگونیست‌های گیرنده کولینرژیک مانند اسکوپولامین[5] است که مشـخص شـد باعث ایجاد فراموشـی می‌شـود. این اثر را می توان با اسـتفاده از ترکیباتی که تشـکیل اسـتیل کولین را فعال می‌کنند معکوس کرد (۲۳، ۲۴). در نتیجه، فرضیه کولینرژیک مبتنی بر سـه مفهوم است: کاهش نشانگرهای کولینرژیک پیش سیناپسی در قشر مغز، تخریب شدید عصبی هسـته بازالیس ماینرت[6] (NBM) در پیش مغز قاعده‌ای که منبع عصب کولینرژیک قشـر مغز است و نقش آنتاگونیست‌های کولینرژیک در کاهش حافظه در مقایسه با آگونیست‌ها که اثر معکوس دارند (۲۴).

فرضیه آمیلوئید

برای چندین دهه، مشـخص شـد که رسـوب غیر طبیعی صفحات β در سیسـتم عصبی مرکزی همبسـتگی بالایی با زوال عقل دارد که منجر به مفهوم فرضیه آمیلوئید شد. با این حال، مشخص شد که پلاک‌های آمیلوئید (AP) نیز با افزایش سـن در مغزهای سالم رسوب می‌کنند. در سال‌های اخیر، فرضیه‌های جایگزینی برای شـکل غیـر ارثیAD[7] (NIAD) ارائه شـده است، اما در حال حاضر، فرضیه آمیلوئید پذیرفته‌شده‌ترین مکانیسم پاتولوژیک برای AD ارثی است. فرضیه آمیلوئید نشان می‌دهد که تخریب Aβ، مشتق شـده از APP توسط β و γ سکرتاز، با افزایش سن یا شرایط پاتولوژیـک کاهش می یابد که منجر به تجمع پپتیدهای Aβ40 و Aβ42 می‌شـود. افزایش نسبت Aβ42/Aβ40 باعث ایجاد فیبریل آمیلوئید Aβ می‌شود که به سمیت عصبی و القای پاتولوژی تاو و در نتیجه منجر به مرگ سلول‌های عصبی و تخریب عصبی می‌شود. (۲۷-۲۵).

پیر شدن

مهم‌ترین عامل خطر در بیماری AD افزایش سـن اسـت. افراد جوان به ندرت به این بیماری مبتلا می شـوند و اکثر موارد AD شروع دیررس دارد که بعد از ۶۵ سالگی شروع می شود (۲۸). پیری فرآیندی پیچیده و غیرقابل برگشـت اسـت که از طریق اندام‌ها و سیستم‌های سلولی متعدد با کاهش حجم و وزن مغز، کاهش سیناپس‌ها و بزرگ شدن بطن‌ها در نواحی خاص همراه با رسـوب SP و NFT اتفاق می‌افتد. علاوه بر این، چندین بیماری ممکن اسـت در طول پیـری ظاهر شـوند مانند هیپومتابولیسـم[8] گلوکز، دیسومئوسـتاز[9] کلسـترول، اختلال عملکرد میتوکندری، افسردگی و زوال

1 choline acetyltransferase
2 acetylcholine
3 muscarinic
4 excitatory amino acid

5 scopolamine
6 nucleus basalis of Meynert
7 non-inherited
8 hypometabolism
9 dyshomeostasis

شـناختی. این تغییرات در پیری طبیعی نیز ظاهر می شـود که تشـخیص موارد در اوایل AD را دشـوار می کند (۲۹). AD را می‌توان بر اساس سن شروع به AD زودرس[1] (EOAD) تقسیم کرد. شکل نادر با حدود ۱ تا ۶٪ مـوارد، که در آن اکثر آن‌ها AD خانوادگی هسـتند که با داشـتن بیش از یک عضو در بیش از یک نسل مشخص می شود و از ۳۰ تا ۶۰ یا ۶۵ سال متغیر اسـت. نوع دوم AD شروع دیر هنگام[2] (LOAD) است که در سن شـروع بالای ۶۵ سـال شایع تر اسـت. هر دو نوع ممکن است در افرادی که خانواده‌ای با سـابقه بیماری AD مثبت دارند و خانواده‌هایی با بیماری دیررس رخ دهد (۳۰).

ژنتیک

عوامل ژنتیکی در طول سالیان کشف شدند، مشخص شد که نقش مهمی در توسعه AD ایفا می کند. ۷۰ درصد موارد AD مربوط به عوامل ژنتیکی بود. بیشـتر موارد EOAD در الگوی اتوزومال[3] غالب و جهش در ژن‌های غالب مانند پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP)، پرسنیلین-۱ (PSEN-1) و پرسـنیلین-۲ (PSEN-2) به ارث می‌رسند. آپولیپوپروتئین E (ApoE) نیز با AD مرتبط هستند (۳۱، ۳۲).

رژیم غذایی

در سـال‌های اخیر، تعداد مطالعات در مورد نقش تغذیه در بیماری آلزایمر افزایـش یافتـه اسـت. چندین مکمـل غذایی ماننـد آنتی اکسـیدان‌ها، ویتامین‌ها، پلـی فنول‌ها و ماهی خطر ابتلا بـه AD را کاهش می‌دهند، در حالی که اسـیدهای چرب اشـباع شـده و مصرف کالری بالا با افزایش خطر AD مرتبط هستند. فرآوری مواد غذایی باعث تخریب ریزمغذی‌های حسـاس به گرما (مانند ویتامین C و فولات) از دسـت دادن مقادیر زیادی آب و تشـکیل محصـولات ثانویه سـمی (محصولات نهایی گلیکاسـیون پیشـرفته[4]، AGEs) از گلیکاسـیون غیر آنزیمی گروه‌هـای آمینه آزاد در پروتئین‌ها، لیپیدها و اسـیدهای نوکلئیک می‌شـود. اثر سـمی AGE ها به توانایی آن‌ها در القای اسـترس اکسـیداتیو و التهاب با تغییر سـاختار و عملکـرد گیرنده‌های سـطح سـلولی و پروتئین‌های بدن گفته می‌شـود. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که افزایش سطح سرمی AGEs با کاهش عملکرد شناختی و پیشـرفت AD مرتبط است. گیرنده AGE(RAGE) در مکان‌های مختلف بدن از جمله میکروگلیا و آستروسـیت‌ها قرار دارد و برای بیان بیش از حد در مغز بیماران مبتلا به AD ایجاد شـده اسـت و به عنوان یک ناقل و یک گیرنده سـطح سلولی برای Aβ عمل می‌کند (۳۳). سـوء تغذیه یکی دیگر از عوامل خطر AD است. کمبود مواد مغذی مانند فـولات، ویتامیـن B12 و ویتامین D ممکن اسـت باعث کاهش عملکرد شناختی شـود، علاوه بر این که بیماران مبتلا به AD از مشکلات مرتبط بـا خوردن و بلع رنج می برند که ممکن اسـت خطر سـوء تغذیه را افزایش دهد (۳۴).

بیماری‌های قلبی عروقی (CVDs)

CVD[5] ها به عنوان یک عامل خطر مهم برای AD شـناخته می‌شـوند، مانند سـکته مغزی که با افزایش خطر زوال عقل به دلیل از دسـت دادن بافت عصبی همراه اسـت، که اثر تخریبی را افزایش می‌دهد و بر پاتولوژی آمیلوئید و تاو تأثیر می‌گذارد. فیبریلاسـیون دهلیزی باعث آمبولی می‌شود کـه منجر به سـکته مغـزی و کاهش حافظـه و عملکردهای شـناختی می‌شود. علاوه بر این، نارسایی قلبی بر عملکرد پمپاژ قلب تأثیر می‌گذارد و منجر به خون رسانی ناکافی به بدن و هیپوپرفیوژن[6] مغز می‌شود که منجر به هیپوکسـی و آسیب عصبی می‌شـود. فرضیه بیماری عروق کرونر قلب نشان می‌دهد که آترواسکلروز[7]، بیماری شـریان محیطی، هیپوپرفیوژن و آمبولی همگی با افزایش خطر ابتلا به AD مرتبط هستند. فشار خون بالا با ضخیم شـدن دیواره عروق و باریک شـدن مجرا که جریان خون مغزی را کاهش می دهد، همراه اسـت و در موارد مزمن ممکن اسـت باعث ادم مغزی شـود که همگـی به عنوان عوامل خطـر AD و CVD نقش دارند (۳۵).

چاقی و دیابت

چاقـی اصطلاحی اسـت که بـرای تجمع چربـی بیش از حـد در بدن به دلیل مصرف کالری بیشـتر از سـوزاندن آن استفاده می‌شـود و با استفاده از شـاخص توده بدنی[8] (BMI) قابل محاسبه است. افزایش چربی بدن با کاهش خون رسـانی مغز همراه اسـت که باعث ایسکمی مغزی، از دست دادن حافظه و زوال عقل عروقی می‌شود. چاقی، رژیم غذایی ناسالم و سایر عوامل می‌توانند باعث اختلال در تحمل گلوکز[9] (IGT) یا دیابت شـوند که با هیپرگلیسـمی مشخص می‌شود که بر بافت‌های محیطی و عروق خونی

1 early onset
2 late-onset
3 autosomal
4 advanced glycation end products

5 cardiovascular disease
6 hypo-perfusion
7 atherosclerosis
8 body mass index
9 impaired glucose tolerance

تأثیر می‌گذارد. هیپرگلیسمی[1] مزمن می‌تواند افزایش تجمع آمیلوئید بتا، استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری و التهاب عصبی اختلال شناختی ایجاد کند. چاقی با افزایش ترشح سایتوکین‌های پیش التهابی از بافت چربی مشخص می‌شود.که باعث تحریک ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها شده و در نهایت منجر به التهاب موضعی و سیستمیک می‌شود. این التهاب باعث افزایش مقاومت به انسولین، هایپرانسولینمی[2] و در نتیجه هیپرگلیسمی می‌شود. چاقی یک عامل خطر شناخته شده برای دیابت نوع ۲، CVDs و سرطان است که به عنوان خطر شناخته می‌شوند. عوامل زوال عقل و AD التهاب مغز باعث افزایش میکروگلیا و کاهش شکل پذیری سیناپسی و اختلال در نوروژنز می‌شود. میکروگلیا می‌تواند بر سوبسترا گیرنده انسولین ۱[3] (IRS-1) تأثیر بگذارد و سیگنال دهی انسولین داخل سلولی را مسدود کند که نقش مهمی در سلامت عصبی دارد. بنابراین، تغییر در عملکرد انسولین می‌تواند منجر به تجمع Aβ و کاهش تخریب پروتئین‌های تاو شود (۳۸-۳۶).

نوروتروفین‌ها

نوروتروفین‌ها[4] مهم‌ترین عوامل نروفیکی شناخته شده در سیستم عصبی هستند که نقش مهمی در تکثیر، تمایز، نگهداری، شکل پذیری، بقا و عملکرد سلول‌های عصبی در سیستم عصبی مرکزی و محیطی دارند (۳۹). خانواده نوروتروفین‌های پلی پپتیدی شامل BDNF[6]، NGF[5]، نوروتروفین -۳[7] (NT-3) و نوروتروفین ۴/۵ (NT4.5) هستند که نقص عملکرد آن‌ها در مغز و به ویژه هیپوکمپ، به اختلال در حافظه و بیماری آلزایمر منجر می‌شود (۴۰). BDNF اثر خود را از طریق دو گیرنده پروتئینی تیروزین کیناز B[8] (TrkB) و گیرنده عامل رشد عصبی با میل ترکیبی کم[9] (LNGFR) در سطح سلول اعمال می‌کند (۴۱).

تمرینات بدنی و بیماری آلزایمر

محققین بر این باورند که اصلاح سبک زندگی و انجام منظم تمرینات بدنی، اثر محافظتی بر مغز دارد. تمرینات بدنی با بهبود عملکرد مولکولی مغز و افزایش جریان خون مغز موجب افزایش مقاومت به بیماری‌های نورونی می‌گردد و از این طریق باعث بهبود عوامل شناختی و فیزیکی مرتبط با مغز می‌شود (۴۲). مطالعات نشان داده‌اند که انجام فعالیت جسمانی از طریق تأثیر بر نشانگر زیستی بتا آمیلوئید در مغز با کاهش خطر اختلال ادراکی و کاهش شیوع زوال عقلی همراه است (۴۳). مطالعات ورزشی نشان می‌دهند که انجام تمرینات بدنی باعث افزایش بیان عوامل رشد عصبی مانند NGF و BDNF و کاهش پلاک‌های بتا آمیلوئید می‌شود (۴۷-۴۴). با این‌حال بعضی مطالعات نشان دادند که انجام فعالیت ورزشی تأثیر معنی‌داری بر عوامل رشد عصبی و پلاک‌های بتا آمیلوئید ندارد (۵۰-۴۸). با توجه به نتایج مثبت گزارش شده و همچنین وجود نتایج ضد و نقیض، تأثیر تمرینات بدنی بر سطوح عوامل رشد عصبی و پلاک‌های بتا آمیلوئید به طور کامل مشخص نشده است. در مطالعه حاضر به بررسی مکانیسم‌های تمرینات بدنی عوامل رشد عصبی و پلاک‌های بتا آمیلوئید پرداخته‌ایم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه با تمرکز بر موضوع بررسی تأثیر تمرینات بدنی بر عوامل رشد عصبی و پلاک‌های بتا آمیلوئید در دی، بهمن و اسفند ماه ۱۴۰۲ انجام شد. از پایگاه‌های مقالات PubMed، Science Direct، MedLine، SID، و Google Scholar در این مطالعه استفاده گردید. معیارهای انتخاب مقالات به مطالعه حاضر شامل این موارد بودند: ۱- مقالات اصیل و علمی- پژوهشی باشند. ۲- نمونه‌های مورد مطالعه به غیر از بیماری آلزایمر، بیماری دیگری نداشته باشند. ۳- مقالات صرفاً پاسخ تمرینات بدنی را بررسی کرده باشند (بدون مصرف انواع داروهای پزشکی). معیار خروج مطالعات: طول مدت پروتکل تمرینی کمتر از ۴ هفته باشد. جستجوی اولیه شامل اصطلاحات آلزایمر، آلزایمر و تمرینات بدنی، NGF، BDNF و پلاک‌های بتا آمیلوئید بود. مقالات استفاده شده در این مطالعه در محدوده زمانی بین سال‌های ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۴ بودند. بعد از بررسی مقالات، تعداد ۱۲ مقاله علمی پژوهشی وارد مطالعه حاضر شدند.

1 hyperglycemia
2 hyperinsulinemia
3 insulin receptor substrate
4 Neurotrophin
5 *Nerve growth factor*
6 Brain-derived neurotrophic factor
7 Neurotrophin-3
8 Tyrosine Kinase Recceptor B
9 Low affinity nerve growth factor receptor

جدول ۱: مطالعات مورد بررسی در مورد تأثیر فعالیت ورزشی بر بیماری آلزایمر

ردیف	نویسندگان مطالعه	آزمودنی‌ها	نوع مداخله	نتایج
۱	لی و همکاران[1] (۲۰۲۳) (۵۱)	۳۲ موش آلزایمری در سه گروه کنترل، تمرین هوازی با شدت کم، تمرین هوازی با شدت متوسط، تمرین هوازی با شدت بالا	۴ هفته تمرین هوازی به مدت ۲۰ دقیقه. به‌صورت پنج روز در هفته	افزایش معنی‌دار BDNF و NGF در هرسه گروه تمرینی
۲	ژیانگ و همکاران[2] (۲۰۱۵) (۵۲)	۱۸ موش نر آلزایمری در دو گروه تمرین و کنترل	۵ماه تمرین هوازی(۶روز در هفته با شدت ۳۰-۴۰درصد Vo۲max)	افزایش معنی‌دار BDNF کاهش میکروگلیای فعال شده
۳	چو و همکاران[3] (۲۰۱۵) (۵۳)	۲۴ موش آلزایمری در گروه‌های تمرین و کنترل	۱۲هفته تمرین هوازی(۵ روز در هفته به مدت ۲۰ دقیقه)	کاهش معنی‌دار پلاک‌های بتا آمیلوئید
۴	شاهد و همکاران (۲۰۱۸) (۵۴)	۴۲ موش آلزایمری	۴هفته تمرین هوازی به (به صورت ۵ روز در هفته)	افزایش معنی‌دار NGF و کاهش معنی‌دار پلاک‌های بتا آمیلوئید
۵	خدادادی و همکاران(۲۰۱۸)(۵۵)	۷۰ موش در گروه‌های: آمیلوئیدی. تمرین تمرین+ آمیلوئیدی. کنترل	۴هفته تمرین روی تردمیل(سه روز در هفته)	کاهش معنی‌دار بیان ژن پلاک‌های بتا آمیلوئید
۶	نوروزی و همکاران (۲۰۱۶) (۵۶)	۵۰ موش آلزایمری و ۴۰ موش سالم	۸هفته تمرین هوازی(۵ روز در هفته باشدت ۵۵درصد Vo۲max)	افزایش معنی‌دار NGF در گروه تمرین هوازی
۷	جعفرزاده و همکاران (۲۰۱۸)(۵۷)	۳۲ موش نر آلزایمری	۸ هفته تمرین مقاومتی(۳روز در هفته)	افزایش معنی‌داربیان ژن BDNF و گیرنده TrkB
۸	توماس و همکاران[4] (۲۰۲۰)(۵۸)	۲۶ موش آلزایمری در سه گروه: کنترل، تمرین با شدت کم و تمرین باشدت بالا	۱۲ ماه (۵ روز در هفته)	کاهش معنی‌دار پلاک‌های بتا آمیلوئید
۹	هاشیگوچی و همکاران[5] (۲۰۲۰)(۵۹)	۲۹موش آلزایمری در ۴ گروه کنترل و تمرین مقاومتی	۴هفته تمرین مقاومتی(۵روز در هفته)	کاهش معنی‌دار پلاک‌های بتا آمیلوئید. کاهش سایتوکین‌های پیش التهابی
۱۰	لیو و همکاران[6] (۲۰۲۰) (۶۰)	۱۵ موش آلزایمری در ۲گروه تمرین مقاومتی و کنترل	۴هفته تمرین مقاومتی(یک روز در میان)	کاهش معنی‌دار پلاک‌های بتا آمیلوئید و پروتئین‌های تائو.
۱۱	گابریل و همکاران[7] (۲۰۲۰) (۶۱)	۳۰موش آلزایمری ماده در ۳ گروه: بی‌تحرک تمرین مقاومتی و استقامتی	۹هفته تمرین مقاومتی و استقامتی(۳-۵ جلسه در هفته)	کاهش معنی‌دار پلاک‌های بتا آمیلوئید در گروه‌های تمرینی
۱۲	جعفرزاده و همکاران(۲۰۲۱)(۶۲)	۳۲موش در ۴گروه: استراحت شم. تمرین شم کنترل آلزایمری. تمرین آلزایمری	۸ هفته تمرین مقاومتی (۳جلسه در هفته)	افزایش معنی‌دار ژن‌های NGF، BDNF ،TrkB

یافته‌ها

یافته‌های تحقیق حاضر نشان می‌دهد انجام فعالیت بدنی باعث افزایش معنی‌دار عامل نوروتروفیک مشتق از مغز، فاکتور رشد عصبی (NGF)، و کاهش پروتئین‌های تائو و پلاک‌های بتا آمیلوئید می‌شود.

بحث و نتیجه‌گیری

براساس نتایج تحقیق حاضر، انجام تمرینات هوازی و مقاومتی (۳ الی ۵ جلسه در هفته) با شدت متوسط تا شدید می‌تواند باعث پیشگیری و کاهش نشان‌گرهای بیماری آلزایمر شود (۶۳، ۶۴).

1 Lee et al
2 Xiong et al
3 Cho et al
4 Thomas et al
5 Hashiguchi et al
6 Liu et al
7 Pena et al

مکانیسم‌های افزایش عوامل نوروتروفیک با انجام فعالیت‌های بدنی

مجموعـه متنوعـی از مایوکین‌ها[1]، سـیتوکین‌ها[2] و پپتیدها[3] در پاسـخ به تمرینات بدنی ترشح می‌شـوند که در مجموع به آن‌ها اِگزِرکینز[4] می‌گویند (۶۵). بسـیاری از مایوکین‌هایـی که پـس از ورزش آزاد می‌شـوند، مانند آیریزین[5]، لاکتات[6]، کاتپسین-B[7] و اسید کینورنیک[8]، بیان BDNF را در هیپوکامـپ تنظیم می‌کنند و عملکرد شـناختی را افزایش می‌دهند (۶۸-۶۶). علاوه بر این، هپاتوکین‌هایی[9] مانند فاکتور رشـد شبه انسولین ۱[10] و فاکتور رشـد فیبروبلاست[11] ۲۱ و سـایر مولکول‌های ناشی از ورزش مانند استئوکلسین[12] و β- هیدروکسـی بوتیرات[13] نیز با تنظیم مثبت BDNF ، عملکرد شناختی را تقویت می‌کنند (۶۹). استئوکلسین، یک هورمون ویژه استئوبلاسـتی[14] است که در مجموعه‌ای از فرآیندهای فیزیولوژیکی مانند هموسـتاز گلوکز و ظرفیت ورزشی و همچنین رشـد و توسعه شناختی مغز نقش دارد. یک جلسه تمرین با شدت بالا در شرکت کنندگان انسانی باعث افزایش قابل توجهی در سطح سـرمی استئوکلسین غیرکربوکسیله (شکل زیسـت فعال استئوکلسین) می‌شـود. مطالعات متعدد نشـان داده‌اند که استئوکلسـین در خلق و خو و شناخت نقش دارد. در زنان میانسال و مسن تر، سطوح بالاتر استئوکلسـین با عملکرد اجرایی بهتر و عملکرد شناختی مرتبـط اسـت (۷۰). تجویز استئوکلسـین در موش‌هـای AD یادگیری، حافظـه را افزایش می‌دهد و اضطراب، پلاک‌هـای بتا آمیلوئید (Aβ۴۲) را کاهش می‌دهد (۷۱).

تمرینـات بدنـی باعث بیـان انـواع مختلفـی از پروتئین‌هـا، از جمله چندیـن مایوکین فعال از عضله می‌شـود. عامل مشـتق شـده از عضله، آیریزیـن، بلافاصله پـس از تمرین وارد گردش خون می شـود. آیریزین با بـرش پروتئولیتیک بخش خـارج سـلولی فیبرونکتین[15] نـوع ۳ حاوی ۵ (FNDC۵) گلیکوپروتئیـن غیرغشـایی آزاد می‌شـود. آیریزیـن بر رشـد نورون‌ها تأثیر می‌گذارد، زیرا از بین بردن FNDC۵ در سـلول‌های بنیادی جنیـن موش‌ها به طور قابل توجهی تمایـز نورون آن‌ها را کاهش می‌دهد. FNDC۵/ آیریزیـن در AD و در مدل‌هـای مـوش AD کاهش می‌یابد که منجر به اختـلال در عملکرد ضعیف حافظه می‌شـود. برعکس، بیان بیـش از حد FNDC۵ در مـدل موش‌های AD حافظه و شـکل پذیری سیناپسی را نجات بهبود می‌بخشد. علاوه بر این، فعالیت ورزشی از کاهش FNDC۵/ آیریزیـن، BDNF و عملکرد حافظه در مدل‌های موش AD جلوگیری می‌کند (۷۲).

یکـی از محصـولات جانبی مهـم ورزش، لاکتات اسـت که توسـط عضلات تولید می‌شـود، که معمولاً باعث ایجاد احساس سوزش در طول ورزش می‌شـود. هنگامی که اکسیژن در سلول‌های عضلات کاهش پیدا می‌کند، پیروات در واکنشی که توسط لاکتات دهیدروژناز کاتالیز می شود، به اسـید لاکتیک تبدیل می‌شـود. در طی این فرآیند، نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید (+NAD) بازسـازی می‌شود و به گلیکولیز اجازه می‌دهد در غیاب اکسـیژن به تولیـد آدنوزین تری فسـفات (ATP) ادامه دهد. برای سال‌ها، لاکتات تنها به عنوان یک محصول جانبی نادیده گرفته می‌شد. با این حال، شـواهد اخیر نقش مفید لاکتات را در بدن و مغز نشان می دهد. لاکتات در مغز عمدتاً از متابولیسـم گلوکز در آستروسیت‌ها تولید می‌شود. همبسـتگی مثبتی بین غلظت لاکتات در گردش خون محیطی و سـطح BDNF در خـون انسـان وجـود دارد، زیرا تزریق لاکتـات داخل وریدی باعث افزایش سطح BDNF خون در بزرگسالان جوان می شود (۷۳). دو مکانیسم بالقوه‌ای که لاکتات ممکن است بیان BDNF را افزایش دهد: ۱- تقویت سـیگنال دهی گیرنده N-متیل D-آسپارتات[16] (NMDAR)، ۲- بـا فعال کردن مسـیر BDNF/PGC۱α/FNDC۵ (۷۴). لاکتات به طـور قابل توجهی بیان BDNF را در سـلول‌های عصبی هیپوکامپ و قشـر مغز افزایـش داد. تزریق لاکتات در موش‌ها منجربـه عملکرد بهتر در آزمون‌های یادگیری و حافظه شـد. این نتایج نشان می‌دهد که لاکتات ممکن اسـت سـیگنال‌دهی BDNF را بـرای بهبود یادگیـری و حافظه افزایـش دهد. انجام تمرینات بدنی یا تزریق لاکتات باعث افزایش سـطح پروتئین‌های PGC۱α و FNDC۵ در هیپوکامپ شـد که نشـان می‌دهد بیان BDNF ناشـی از لاکتات ممکن اسـت از طریق مسیر PGC۱α/ BDNF/FNDC۵ رخ دهـد. عـلاوه بر ایـن، هم ورزش و هـم تزریق لاکتات منجر به افزایش سطوح عامل تنظیم‌کننده اطلاعات خاموش ۱[17] (SIRT-۱) در هیپوکامپ شـد که یک داستیلاز وابسته به +NAD است کـه در تنظیم ژن نقـش دارد. بنابراین، لاکتات منجر بـه بیان هیپوکامپ

1 myokine
2 cytokines
3 peptides
4 exerkines
5 irisin
6 lactate
7 cathepsin-B
8 kynurenic acid
9 hepatokines
10 insulin-like growth factor I
11 fibroblast growth factor
12 osteocalcin
13 β-hydroxybutyrate
14 osteoblast-specific hormone
15 fibronectin
16 N-methyl-D-aspartate receptor
17 silent information regulator 1

BDNF از طریق القای وابسته به SIRT-۱ از PGC۱α و FNDC۵ می‌شود. مسیر BDNF/PGC۱α/FNDC۵ مسیر cAMP/PKA/ CREB را فعال می‌کند که بیان BDNF را تنظیم می‌کند و یادگیری و تشکیل حافظه را تنظیم می‌کند (۷۴).

مکانیسم‌های کاهش پلاک‌های بتا آمیلوئید

بی‌تحرکی یک عامل خطر زا برای ابتلا به AD است. سطوح بالاتر پروتئین Aβ در افراد بی‌تحرک در مقایسه با افرادی که ورزش می‌کنند دیده شده است. رابطه مثبتی بین افزایش Aβ و افزایش خطر ابتلا به AD وجود دارد (۷۵). مطالعات نشان می‌دهد که BDNF اثرات آمیلوئیدوژنیک[1] و نوروتاکسیک[2] Aβ را کاهش می‌دهد. ممکن است این اثر را با تغییر پردازش پروتئین پیش ساز آمیلوئید (APP) انجام دهد. محققان یک رابطه احتمالی بین BDNF و برخی از آنزیم‌های دخیل در پردازش APP را بررسی کردند. γ، β، α و δ سکرتاز. A سکرتاز در برش غیر آمیلوئیدوژنیک APP نقش دارد در حالی که β و γ سکرتاز باعث تولید Aβ سمی می‌شود. δ سکرتاز، همچنین به عنوان آسپاراژین اندوپپتیداز[3] (AEP) شناخته می‌شود. یک پروتئیناز سیستئین است که در طول پیری فعال می شود و APP را می شکافد. برش δ- سکرتاز یک قطعه APP تولید می‌کند که ممکن است بستر ارجح برای β- سکرتاز باشد، در نتیجه برش β- سکرتاز APP و تولید Aβ را افزایش می‌دهد. در غیاب سیگنال دهی BDNF، بیان δ- سکرتاز از طریق C/EBPβ افزایش می‌یابد. در حالی که افزایش سیگنال دهی BDNF باعث افزایش فسفوریلاسیون Akt δ-سکرتاز می‌شود که فعالیت آن را مهار می‌کند (۷۶). آنزیم جداکننده پروتئین پیش ساز آمیلوئید بتا سایت ۱[4] (BACE۱ یا β- سکرتاز) یک آنزیم مهم است که مسئول جدا کردن APP و آزاد کردن پپتید Aβ محلول (یعنی مسیر آمیلوئیدوژنیک). شواهدی وجود دارد که ورزش مزمن و حاد در منجر به کاهش محتوای BACE۱ و در نتیجه کاهش تجمع Aβ و بهبود عملکرد حافظه و شناخت می‌شود (۷۷). سومین مکانیسم BDNF ناشی از ورزش با افزایش فعالیت ADAM۱۰ تولید Aβ را کاهش می‌دهد. ADAM۱۰ جزء فعال اصلی α سکرتاز است که APP را برای تولید و ترشح AP α غیر آمیلوئیدوژن پردازش می‌کند (۷۸). این نتایج نشان می‌دهد که مکانیسم‌های تنظیم مثبت BDNFناشی از ورزش باعث کاهش آسیب‌های ناشی از AD می‌شود، شامل افزایش فعالیت α سکرتاز و کاهش سطوح β و δ سکرتاز، تغییر تعادل پردازش APP به سمت مسیر غیرآمیلوئیدوژنیک و کاهش سمیت Aβ در مغز است.

با توجه به یافته‌های تحقیق حاضر، به نظر می‌رسد انجام منظم تمرینات استقامتی (سه الی پنج جلسه در هفته به مدت ۳۰ الی ۶۰ دقیقه در روز، با شدت ۵۰ تا ۷۵٪ حداکثر اکسیژن مصرفی) و تمرینات مقاومتی (دو الی سه جلسه در هفته با شدت ۶۰ تا ۷۵٪ یک تکرار بیشینه) باعث کاهش عوامل خطر زا، افزایش سطوح عوامل نوروتروفیک و بهبود عملکرد شناختی در افراد مبتلا به بیماری آلزایمر می‌شود.

1 amyloidogenic
2 neurotoxic
3 asparagine endopeptidase
4 β-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1

References

1. De-Paula VJ, Radanovic M, Diniz BS, Forlenza OV. Alzheimer's disease. Subcell Biochem. 2012;65:329-52.
2. Terry RD, Davies P. Dementia of the Alzheimer type. Annu Rev Neurosci. 1980;3:77-95.
3. Rathmann KL, Conner CS. Alzheimer's disease: clinical features, pathogenesis, and treatment. Drug Intell Clin Pharm. 1984;18(9):684-91.
4. Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. J Cent Nerv Syst Dis. 2020;12:1179573520907397.
5. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. Lancet. 2020;396(10248):413-46.
6. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011;1(1):a006189.
7. Spires-Jones TL, Hyman BT. The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease. Neuron. 2014;82(4):756-71.
8. Singh SK, Srivastav S, Yadav AK, Srikrishna S, Perry G. Overview of Alzheimer's Disease and Some Therapeutic Approaches Targeting Aβ by Using Several Synthetic and Herbal Compounds. Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:7361613.
9. Cras P, Kawai M, Lowery D, Gonzalez-DeWhitt P, Greenberg B, Perry G. Senile plaque neurites in Alzheimer disease accumulate amyloid precursor protein. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991;88(17):7552-6.
10. Armstrong RA. The molecular biology of senile plaques and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. Folia Neuropathol. 2009;47(4):289-99.
11. Chen GF, Xu TH, Yan Y, Zhou YR, Jiang Y, Melcher K, Xu HE. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. Acta Pharmacol Sin. 2017;38(9):1205-35.
12. Tabaton M, Piccini A. Role of water-soluble amyloid-beta in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Int J Exp Pathol. 2005;86(3):139-45.
13. Metaxas A, Kempf SJ. Neurofibrillary tangles in Alzheimer's

disease: elucidation of the molecular mechanism by immunohistochemistry and tau protein phospho-proteomics. Neural Regen Res. 2016;11(10):1579-81.

14. Overk CR, Masliah E. Pathogenesis of synaptic degeneration in Alzheimer's disease and Lewy body disease. Biochem Pharmacol. 2014;88(4):508-16.

15. Lleó A, Núñez-Llaves R, Alcolea D, Chiva C, Balateu-Paños D, Colom-Cadena M, et al. Changes in Synaptic Proteins Precede Neurodegeneration Markers in Preclinical Alzheimer's Disease Cerebrospinal Fluid. Mol Cell Proteomics. 2019;18(3):546-60.

16. Tarawneh R, D'Angelo G, Crimmins D, Herries E, Griest T, Fagan AM, et al. Diagnostic and Prognostic Utility of the Synaptic Marker Neurogranin in Alzheimer Disease. JAMA Neurol. 2016;73(5):561-71.

17. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. Alzheimers Dement. 2016;12(3):292-323.

18. Kumar A, Sidhu J, Goyal A, Tsao JW. Alzheimer Disease. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

19. Wattmo C, Minthon L, Wallin Å K. Mild versus moderate stages of Alzheimer's disease: three-year outcomes in a routine clinical setting of cholinesterase inhibitor therapy. Alzheimers Res Ther. 2016;8:7.

20. Kumar A, Sidhu J, Goyal A, Tsao JW, Doerr C. Alzheimer Disease (Nursing). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

21. Apostolova LG. Alzheimer Disease. Continuum (Minneap Minn). 2016;22(2 Dementia):419-34.

22. R AA. Risk factors for Alzheimer's disease. Folia Neuropathol. 2019;57(2):87-105.

23. Anand P, Singh B. A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Arch Pharm Res. 2013;36(4):375-99.

24. Desai AK, Grossberg GT. Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. Neurology. 2005;64(12 Suppl 3):S34-9.

25. Paroni G, Bisceglia P, Seripa D. Understanding the Amyloid Hypothesis in Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2019;68(2):493-510.

26. Kametani F, Hasegawa M. Reconsideration of Amyloid Hypothesis and Tau Hypothesis in Alzheimer's Disease. Front Neurosci. 2018;12:25.

27. Ricciarelli R, Fedele E. The Amyloid Cascade Hypothesis in Alzheimer's Disease: It's Time to Change Our Mind. Curr Neuropharmacol. 2017;15(6):926-35.

28. Riedel BC, Thompson PM, Brinton RD. Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016;160:134-47.

29. Hou Y, Dan X, Babbar M, Wei Y, Hasselbalch SG, Croteau DL, Bohr VA. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. Nat Rev Neurol. 2019;15(10):565-81.

30. Bekris LM, Yu CE, Bird TD, Tsuang DW. Genetics of Alzheimer disease. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2010;23(4):213-27.

31. Van Cauwenberghe C, Van Broeckhoven C, Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. Genet Med. 2016;18(5):421-30.

32. Khanahmadi M, Farhud DD, Malmir M. Genetic of Alzheimer's Disease: A Narrative Review Article. Iran J Public Health. 2015;44(7):892-901.

33. Abate G, Marziano M, Rungratanawanich W, Memo M, Uberti D. Nutrition and AGE-ing: Focusing on Alzheimer's Disease. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:7039816.

34. Koyama A, Hashimoto M, Tanaka H, Fujise N, Matsushita M, Miyagawa Y, et al. Malnutrition in Alzheimer's Disease, Dementia with Lewy Bodies, and Frontotemporal Lobar Degeneration: Comparison Using Serum Albumin, Total Protein, and Hemoglobin Level. PLoS One. 2016;11(6):e0157053.

35. Santos CY, Snyder PJ, Wu WC, Zhang M, Echeverria A, Alber J. Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: A review and synthesis. Alzheimers Dement (Amst). 2017;7:69-87.

36. Alford S, Patel D, Perakakis N, Mantzoros CS. Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease: weighing the evidence. Obes Rev. 2018;19(2):269-80.

37. Pegueroles J, Jiménez A, Vilaplana E, Montal V, Carmona-Iragui M, Pané A, et al. Obesity and Alzheimer's disease, does the obesity paradox really exist? A magnetic resonance imaging study. Oncotarget. 2018;9(78):34691-8.

38. Anjum I, Fayyaz M, Wajid A, Sohail W, Ali A. Does Obesity Increase the Risk of Dementia: A Literature Review. Cureus. 2018;10(5):e2660.

39. Girotra P, Behl T, Sehgal A, Singh S, Bungau S. Investigation of the Molecular Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Alzheimer's Disease. J Mol Neurosci. 2022;72(2):173-86.

40. Géral C, Angelova A, Lesieur S. From molecular to nanotechnology strategies for delivery of neurotrophins: emphasis on brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Pharmaceutics. 2013;5(1):127-67.

41. Elesawy BH, Raafat BM, Muqbali AA, Abbas AM, Sakr HF. The Impact of Intermittent Fasting on Brain-Derived Neurotrophic Factor, Neurotrophin 3, and Rat Behavior in a Rat Model of Type 2 Diabetes Mellitus. Brain Sci. 2021;11(2).

42. Veldema J, Jansen P. Ergometer Training in Stroke Rehabilitation: Systematic Review and Meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2020;101(4):674-89.

43. Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, Kukull W. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. Ann Intern Med. 2006;144(2):73-81.

44. Xu B, Zhang X, Song C, Liang F, Zhang L, editors. Voluntary Running Enhances Hippocampal Proliferation by Increasing Hippocampal NGF, BDNF, and IGF-12017.

45. Franzoni F, Federighi G, Fusi J, Agosta V, Cerri E, Banducci R, et al. Physical Exercise Improves Total Antioxidant Capacity and Gene Expression in Rat Hippocampal Tissue. Archives italiennes de biologie. 2017;155:1-10.

46. Ji JF, Ji SJ, Sun R, Li K, Zhang Y, Zhang LY, Tian Y. Forced running exercise attenuates hippocampal neurogenesis impairment and the neurocognitive deficits induced by whole-brain irradiation via the BDNF-mediated pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2014;443(2):646-51.

47. Bechara RG, Kelly Á M. Exercise improves object recognition memory and induces BDNF expression and cell proliferation in cognitively enriched rats. Behav Brain Res. 2013;245:96-100.

48. Frederiksen KS, Madsen K, Andersen BB, Beyer N, Garde E, Høgh P, et al. Moderate- to high-intensity exercise does not modify cortical β-amyloid in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement (N Y). 2019;5:208-15.

49. Sabia S, Dugravot A, Dartigues JF, Abell J, Elbaz A, Kivimäki M, Singh-Manoux A. Physical activity, cognitive decline, and risk of dementia: 28 year follow-up of Whitehall II cohort study. Bmj. 2017;357:j2709.

50. Vidoni ED, Morris JK, Watts A, Perry M, Clutton J, Van Sciver A, et al. Effect of aerobic exercise on amyloid accumulation in preclinical Alzheimer's: A 1-year randomized controlled trial. PLoS One. 2021;16(1):e0244893.

51. Lee D-Y, Im S-C, Kang N-Y, Kim K. Analysis of Effect of Intensity of Aerobic Exercise on Cognitive and Motor Functions and Neurotrophic Factor Expression Patterns in an Alzheimer's Disease Rat Model. Journal of Personalized Medicine. 2023;13(11):1622.

52. Xiong JY, Li SC, Sun YX, Zhang XS, Dong ZZ, Zhong P, Sun XR. Long-term treadmill exercise improves spatial memory of male APPswe/PS1dE9 mice by regulation of BDNF expression and microglia activation. Biol Sport. 2015;32(4):295-300.

53. Cho J, Shin MK, Kim D, Lee I, Kim S, Kang H. Treadmill Running Reverses Cognitive Declines due to Alzheimer Disease. Med Sci Sports Exerc. 2015;47(9):1814-24.

54. Shahed A, Ravasi AA, Choubineh S, Khodadadi D. Effect of Four Weeks Exercise Prior Preparation before Alzheimer's Induction on the Levels of Nerve Growth Factor and Beta Amyloid in the Hippocampus of Wistar Male Rats. Journal of Arak University of Medical Sciences. 2018;20(11):56-66.

55. Khodadadi D, Gharakhanlou R, Naghdi N, Salimi M, Azimi M, Shahed A, Heysieattalab S. Treadmill Exercise Ameliorates Spatial Learning and Memory Deficits Through Improving the Clearance of Peripheral and Central Amyloid-Beta Levels. Neurochemical Research. 2018;43.

56. Norouzi-Kakhki R, Saghebjoo M, Seghatoleslami A. Effect of Aerobic Training and Omega-3 Intake on Nerve Growth Factor in the Hippocampus of Healthy Male Rats and Rats with Homocysteine Induced Alzheimer's Model. Journal of Isfahan Medical School. 2016;34(379):392-400.

57. Jafarzadeh G, Shakeryan S, Farbood Y, Ghanbarzadeh M. Effect of One Session of Resistance Exercises on Expression of BDNF Gene and TrkB Receptor in Alzheimer Model Male Wistar Rats. Journal of Advanced Biomedical Sciences. 2018;8(4):1167-76.

58. Thomas R, Zimmerman SD, Yuede KM, Cirrito JR, Tai LM, Timson BF, Yuede CM. Exercise Training Results in Lower Amyloid Plaque Load and Greater Cognitive Function in an Intensity Dependent Manner in the Tg2576 Mouse Model of Alzheimer's Disease. Brain Sci. 2020;10(2).

59. Hashiguchi D, Campos HC, Wuo-Silva R, Faber J, Gomes da Silva S, Coppi AA, et al. Resistance Exercise Decreases Amyloid Load and Modulates Inflammatory Responses in the APP/PS1 Mouse Model for Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2020;73(4):1525-39.

60. Liu Y, Chu JMT, Yan T, Zhang Y, Chen Y, Chang RCC, Wong GTC. Short-term resistance exercise inhibits neuroinflammation and attenuates neuropathological changes in 3xTg Alzheimer's disease mice. J Neuroinflammation. 2020;17(1):4.

61. Pena GS, Paez HG, Johnson TK, Halle JL, Carzoli JP, Visavadiya NP, et al. Hippocampal Growth Factor and Myokine Cathepsin B Expression following Aerobic and Resistance Training in 3xTg-AD Mice. International Journal of Chronic Diseases. 2020;2020:5919501.

62. Jafarzadeh G, Shakerian S, Farbood Y, Ghanbarzadeh M. Effects of Eight Weeks of Resistance Exercises on Neurotrophins and Trk Receptors in Alzheimer Model Male Wistar Rats. Basic Clin Neurosci. 2021;12(3):349-59.

63. Azevedo CV, Hashiguchi D, Campos HC, Figueiredo EV, Otaviano S, Penitente AR, et al. The effects of resistance exercise on cognitive function, amyloidogenesis, and neuroinflammation in Alzheimer's disease. Front Neurosci. 2023;17:1131214.

64. Pahlavani HA. Exercise therapy to prevent and treat Alzheimer's disease. Front Aging Neurosci. 2023;15:1243869.

65. Pedersen BK. Physical activity and muscle-brain crosstalk. Nat Rev Endocrinol. 2019;15(7):383-92.

66. Panati K, Suneetha Y, Narala VR. Irisin/FNDC5--An updated review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016;20(4):689-97.

67. Moon HY, Becke A, Berron D, Becker B, Sah N, Benoni G, et al. Running-Induced Systemic Cathepsin B Secretion Is Associated with Memory Function. Cell Metab. 2016;24(2):332-40.

68. Yang J, Ruchti E, Petit JM, Jourdain P, Grenningloh G, Allaman I, Magistretti PJ. Lactate promotes plasticity gene expression by potentiating NMDA signaling in neurons. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(33):12228-33.

69. Sleiman SF, Henry J, Al-Haddad R, El Hayek L, Abou Haidar E, Stringer T, et al. Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body β-hydroxybutyrate. Elife. 2016;5.

70. Puig J, Blasco G, Daunis-i-Estadella J, Moreno M, Molina X, Alberich-Bayarri A, et al. Lower serum osteocalcin concentrations are associated with brain microstructural changes and worse cognitive performance. Clin Endocrinol (Oxf). 2016;84(5):756-63.

71. Shan C, Zhang D, Ma DN, Hou YF, Zhuang QQ, Gong YL, et al. Osteocalcin ameliorates cognitive dysfunctions in a mouse model of Alzheimer's Disease by reducing amyloid β burden and upregulating glycolysis in neuroglia. Cell Death Discov. 2023;9(1):46.

72. Hashemi MS, Ghaedi K, Salamian A, Karbalaie K, Emadi-Baygi M, Tanhaei S, et al. Fndc5 knockdown significantly decreased neural differentiation rate of mouse embryonic stem cells. Neuroscience. 2013;231:296-304.

73. Schiffer T, Schulte S, Sperlich B, Achtzehn S, Fricke H, Strüder HK. Lactate infusion at rest increases BDNF blood concentration in humans. Neurosci Lett. 2011;488(3):234-7.

74. El Hayek L, Khalifeh M, Zibara V, Abi Assaad R, Emmanuel N, Karnib N, et al. Lactate Mediates the Effects of Exercise on Learning and Memory through SIRT1-Dependent Activation of Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). J

Neurosci. 2019;39(13):2369-82.

75. Crews L, Masliah E. Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. Hum Mol Genet. 2010;19(R1):R12-20.

76. Wang ZH, Wu W, Kang SS, Liu X, Wu Z, Peng J, et al. BDNF inhibits neurodegenerative disease-associated asparaginyl endopeptidase activity via phosphorylation by AKT. JCI Insight. 2018;3(16).

77. Baranowski BJ, Mohammad A, Finch MS, Brown A, Dhaliwal R, Marko DM, et al. Exercise training and BDNF injections alter amyloid precursor protein (APP) processing enzymes and improve cognition. J Appl Physiol (1985). 2023;135(1):121-35.

78. Lammich S, Kojro E, Postina R, Gilbert S, Pfeiffer R, Jasionowski M, et al. Constitutive and regulated alpha-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by a disintegrin metalloprotease. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(7):3922-7.