

Review article

The Effect of Resistance and Endurance Exercise on Alzheimer's Biomarkers: A Review Article

Parinaz Tabibvand ¹, Somayeh Asadolahi ¹, Masoumeh Dadkhah ^{*2}

1. Department of Physical Education, Faculty of Psychology, Mohaghegh Ardabili University, Ardabil, Iran

2. Pharmaceutical Sciences Research Center, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

* *Corresponding author.* Tel: +984533522247-53, Fax: +984533522196, E-mail: m.dadkhah@arums.ac.ir

Article info

Article history:

Received: Sep 17, 2024

Accepted: Dec 2, 2024

Keywords:

Alzheimer's Disease

Biomarker

Endurance Training

Resistance Training

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a progressive, incessant and neurodegenerative disorder that affects large areas of the cerebral cortex and hippocampus. Abnormalities first involve the frontal and temporal lobes in the brain tissue and then slowly reach other areas of the neocortex. It seems that Alzheimer's patients who participated in sports activities had an increase in blood flow, hippocampal volume and improved neurogenesis. In this study, we provide an overview of the positive effects of exercise on the biomarkers of this challenging disease. In this study, PubMed, Google Scholar, and SID.IR databases were searched with the keywords "Alzheimer, Resistance Training, Endurance Training, Biomarker" between the years 2000 and 2024. The results of the studies indicate that exercise can be a non-pharmacological strategy to prevent or delay the decline of the cognitive power of the brain. Exercise also plays an effective role in changes in plasma biomarkers associated with Alzheimer's and cognitive impairment associated with the disease. Among the changes created following sports activity, we can mention the increase in the expression of neurotrophic factors in the brain, inhibition of oxidative stress, and angiogenesis, which leads to an increase in blood supply to the hippocampus tissue.

How to cite this article: Tabibvand P, Asadolahi S, Dadkhah M. The Effect of Resistance and Endurance Exercise on Alzheimer's Biomarkers: A Review Article. J Ardabil Univ Med Sci. 2024;24(3):241-264.

Extended Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder that affects large areas of the cerebral cortex and hippocampus. Abnormalities first affect brain tissue in the frontal and temporal lobes and then slowly spread to other areas of the neocortex. There has since been substantial research indicating that these changes are driven by extracellular aggregation of misfolded A β and intracellular deposition of hyperphosphorylated tau proteins. Many systematic reviews and meta-analyses of interventional and observational studies have been published on the effects of exercise and physical activity on cognition in old age and dementia. The results of these studies indicate a positive effect of exercise on cognitive function. Since drug treatments with various mechanisms are not completely effective in alleviating AD symptoms, scientists are trying to find complementary treatments for this disease. One of the most important of these treatments is regular exercise, which improves the conditions of AD patients through various mechanisms, including reducing neurodegeneration, amyloid plaques, and tau phosphorylation, preventing depression, reducing inflammation, increasing insulin sensitivity, and increasing the expression of neurotrophic factors. A number of research studies on biomarkers for AD have been done in the last few decades. Also, a lot of methods to ease the diagnosis of AD have been described, such methods are a range of blood or CSF tests on one hand and several types of neuroimaging scans on the other. However, recent publications related to exercise effect on AD biomarkers allow reviewing the current status of research on this topic is interesting. In this study, we provide an overview of the positive effects of exercise on the biomarkers of this challenging disease. Furthermore, according to the various pathophysiological mechanisms of AD, the research progress of biofluid biomarkers is classified and reviewed. In this study, PubMed, Google Scholar, and SID.IR databases were searched with the keywords

"Alzheimer, Resistance Training, Endurance Training, Biomarker" between the years 2000 and 2024. CSF analysis can be utilized to aid in the diagnosis, monitoring, and clinical treatment of AD. Unlike imaging biomarkers which help assess accumulation in the brain, CSF biomarkers give information on protein production and clearance. Core proteins used in the analysis are total tau (t-tau), phosphorylated tau (P-tau), and amyloid β -42 (A β 42). Many of these biomarkers have been studied against imaging modalities. CSF biomarker changes may be appreciated earlier than PET-tracer markers. CSF also allows for the analysis of multiple markers of CNS disease simultaneously, which is a benefit over imaging studies. Also, in AD, A β aggregates in the brain in plaques, since there is less soluble protein in the extracellular fluid, and thus lower levels of A β have been detected in CSF. Based on the characteristics of accessibility, sampling technology, repeatability and cost-effectiveness, blood biomarkers have more advantages than CSF and imaging analysis. However, the detection of AD biomarkers in blood presents more complexity compared with CSF. When the blood-brain barrier (BBB) is disrupted during AD, the capillary endothelium in BBB loses pores in which ions and polar molecules could only cross the BBB in the presence of some transport proteins. In this case, the transporters that are responsible for transporting tau through BBB have not yet been identified. When the axon is damaged, proteins are released from the extracellular space of the brain and only a small fraction could enter the bloodstream. Furthermore, the blood-cerebrospinal fluid barrier (BCB) is another important barrier. BCB is porous, so small peptides and hydrophilic molecules can pass through it.

Exercise can be a strategy to prevent or delay cognitive decline. Therefore, much effort and research have been devoted to understanding the brain physiology that changes with exercise. Exercise may affect three areas of the brain: vascular physiology, hippocampal volume, and neurogenesis. Alzheimer's patients who participate in exercise appear to

have increased blood flow, hippocampal volume, and improved neurogenesis. Exercise is an adjunct preventative strategy to pharmacological treatment for Alzheimer's disease. It can be best- utilized option before the onset of cognitive symptoms and irreversible neuronal damage. Exercise interventions are associated with lower dementia risk, better cognition, and greater increased brain volume besides the disease-related biomarkers such as lower brain beta-amyloid ($A\beta$). The pathological hallmarks of AD have been found in cerebrospinal fluid (CSF) and blood. The Discovery of fluid biomarkers for AD is a rapidly wide field of research aimed at anticipating disease diagnosis and following disease progression over time. Currently, $A\beta_{1-42}$, phosphorylated tau, and total tau levels in the CSF are the best-studied fluid biomarkers for AD, but the need for new, cheap, less invasive, easily detectable, and more accessible markers has recently led to the search for new blood-based molecules. Regarding AD, extensive research has declared that $A\beta$ and tau protein alteration in the CSF and new minimally invasive blood-based AD biomarkers may be beneficial in presymptomatic diagnosis, disease progression monitoring, drug discovery and development, patient stratification, and

targeted therapy. The accumulation of $A\beta$ and tau through the brain, along with other disease -related biomarkers for astrogliosis and neurodegeneration are measured in blood serum and plasma. A decrease in $A\beta_{42}$ concentration in the CSF has been reported in patients with AD, the CSF $A\beta_{42}$ biomarker in combination with P-Tau and T-Tau provides a plausible biomarker for the diagnosis of AD. CSF $A\beta_{42}$ is useful for distinguishing between AD and other neurological diseases. Similar findings from animal and human studies showed the influences of exercise on plasma levels of $A\beta_{42}$, $A\beta_{40}$, $A\beta_{42/40}$ ratio, p-tau181, glial fibrillary acidic protein (GFAP), an indicator of astrogliosis, and neurofilament light (NfL), a marker of axonal injury. Many studies have explored the link between exercise and AD-related alternations in CSF and blood-based AD biomarkers. In summary, although promising data obtained from exercise effect on AD biomarkers alternation have been recently reported, other related research is required to ensure the specificity, sensitivity, effectiveness from the cost point, and reproducibility of CSF and blood- based AD biomarkers, with the ultimate goal of helping diagnosis and improving therapy.

تأثیر ورزش مقاومتی و استقامتی بر بیومارکرهای آلزایمر: یک مقاله مروری

پری‌ناز طیب‌وند^۱، سمیه اسدالهی^۱، معصومه دادخواه^{۲*}

۱. گروه تربیت بدنی، دانشکده روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

۲. مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۵۳-۰۴۵۳۳۵۲۲۲۴۷-۵۳، فاکس: ۰۴۵۳۳۵۲۲۱۹۶، پست الکترونیک: m.dadkhan@arums.ac.ir

چکیده

بیماری آلزایمر یک اختلال پیش رونده، بی‌وقفه و تحلیل برنده عصبی است که نواحی وسیعی از قشر مغز و هیپوکامپ را تحت تأثیر قرار می‌دهد. ناهنجاری‌ها ابتدا بافت مغز لوب‌های پیشانی و تمپورال را درگیر می‌کند و سپس به آرامی به سایر نواحی نئوکورتکس می‌رسد. به نظر می‌رسد بیماران مبتلا به آلزایمر که در فعالیت‌های ورزشی شرکت کرده‌اند افزایش در جریان خون، حجم هیپوکامپ و بهبود نورونز را داشته‌اند. در این مطالعه، مروری بر تأثیرات مثبت ورزش بر بیومارکرهای این بیماری چالش برانگیز ارائه گردیده است. در این مطالعه در پایگاه‌های اطلاعاتی Alzheimer Resistance Training, Endurance Training, Biomarker گرفت. نتایج مطالعات حاکی از آن است که ورزش می‌تواند یک استراتژی غیر دارویی برای جلوگیری یا به تعویق انداختن کاهش قدرت شناختی مغز باشد. از جمله تغییرات ایجاد شده به دنبال انجام فعالیت ورزشی، می‌توان به افزایش میزان بیان فاکتورهای نوروتروفیک در مغز، مهار استرس اکسیداتیو، و آنژیوژنز که منجر به افزایش خون رسانی به بافت هیپوکامپ می‌شود، اشاره کرد. همچنین ورزش در تغییرات بیومارکرهای پلاسمایی مرتبط با آلزایمر و اختلال شناختی مرتبط با بیماری نقش موثری دارد.

واژه‌های کلیدی: بیماری آلزایمر، بیومارکر، تمرین استقامتی، تمرین مقاومتی

پذیرش: ۱۴۰۳/۹/۱۲

دریافت: ۱۴۰۳/۶/۲۷

مقدمه

عصبی ارتباط نزدیکی دارد [۲]. آمیلوئید بتا با جدا شدن از پروتئین پیش‌ساز خود، توسط آنزیم‌های بتا و گاما سکرناز تولید می‌شود. مقادیر زیادی از انواع ایزوفرم‌های ترکیبی $A\beta$ مسئول پلاک‌های پیری در بیماران آلزایمری می‌باشد. در واقع این بیماری از جمله بارزترین بیماری‌های تخریب عصبی در افراد سالمند به شمار می‌رود [۳]. افزایش آمیلوئید بتا به عنوان اولین عامل آسیب‌شناسی بیماری آلزایمر در

دمانس^۱ اصطلاحی است که عموماً برای توصیف کاهش توانایی ذهنی مرتبط با شناخت، حافظه یا سایر مهارت‌های تفکر استفاده می‌شود [۱]. نظریه‌های سلولی و مولکولی نشان می‌دهند بیماری آلزایمر با اختلال در تنظیم پروتئین‌های التهابی، افزایش آمیلوئید بتا^۲ ($A\beta$) و پروتئین فسفریله تائو^۳ (τ) در سلول

¹ Dementia

² Amyloid Beta ($A\beta$)

³ Phosphorylated Tau Proteins

فضای خارج سلولی منجر به افزایش پلاسمینوژن^۱ و فعال کننده پلاسمینوژن بافتی می‌شود، تغییری که نوروسرپین^۲ و متالوپروتئیناز ماتریکس-۹^۳ (MMP-9) را فعال کرده و منجر به اختلال در عملکرد نوروتروفین‌ها می‌شود [۴]. دومین عامل، تجمع پروتئین Tau به شکل نوروفیبریل‌های درهم پیچیده است. Tau پروتئین ساختاری عملکردی است که به میکروتوبول متصل گردیده و توسط فسفاتازها و کینازها تنظیم شده و در سلول‌های عصبی مرکزی بیان می‌شود. از طرفی منجر به افزایش جفت شدن میکروتوبول‌ها در بافت شده و از رشد و تجمع آن‌ها جلوگیری می‌کند. جهش ژنی Tau با پیرایش نامناسب mRNA^۴ باعث تغییرات غیر طبیعی همچون هایپر فسفریله شدن و ایجاد اختلالات تحلیل برنده عصبی می‌گردد که به عنوان تاوپاتی (آسیب‌های MAP-Tau) شناخته شده و در نهایت منجر به مرگ ناگهانی نورون‌ها می‌شود [۵]. با پیشرفت تکنولوژی، تشخیص زوال عقل در مراحل اولیه می‌تواند منجر به کاهش هزینه‌های بهداشتی و مراقبت‌های اجتماعی گردد [۶].

بیومارکرها (نشانه‌های زیستی) تغییرات سلولی، بیوشیمیایی یا مولکولی می‌باشند که می‌توان آن‌ها را در بافت‌ها، سلول‌ها، یا مایعات مغزی نخاعی اندازه گیری کرد. همچنین اطلاعاتی در مورد مکانیسم‌های زمینه‌ای، پیش آگهی، پاسخ به درمان و تشخیص زود هنگام ارائه می‌دهند [۷]. مایع مغزی نخاعی در آسیب شناسی بیماری آلزایمر برای یافتن شاخص‌های بیماری مورد استفاده قرار می‌گیرد. مطالعات گزارش کرده‌اند که وجود سه نشانگر زیستی تائو، فسفوتائو^۵ (P-Tau) و A β در مایع مغزی نخاعی احتمال تشخیص بیماری آلزایمر نوع پراکنده را به طور قابل توجهی افزایش می‌دهد [۸]. از آن جایی که درمان‌های

دارویی با سازوکارهای مختلف در کنترل بیماری آلزایمر به طور کامل تأثیرگذار نمی‌باشند دانشمندان در تلاش برای یافتن درمان‌های مکمل برای این بیماری می‌باشند که یکی از مهم‌ترین این درمان‌ها انجام فعالیت‌های ورزشی منظم است که با سازوکارهای مختلف از جمله کاهش تخریب عصبی، پلاک‌های آمیلوئیدی و فسفریله شدن تائو، جلوگیری از افسردگی، کاهش التهاب، افزایش حساسیت به انسولین و افزایش بیان فاکتورهای نوروتروفینی موجب بهبود شرایط بیماران آلزایمری می‌شود [۹].

مطالعات مروری سیستماتیک و همچنین مطالعات متاآنالیز مداخله‌ای و مشاهده‌ای بسیاری در مورد تأثیرات ورزش و فعالیت بدنی بر شناخت در سالمندی و زوال عقل ناشی از آن منتشر شده است. نتایج این مطالعات حاکی از تأثیر مثبت فعالیت ورزشی بر عملکرد شناختی می‌باشد. با این حال پژوهش‌های اندکی به بررسی اثرات ورزش بر بیومارکرها بیماری آلزایمر پرداخته‌اند. بنابراین هدف از مطالعه حاضر بررسی اثرات احتمالی ورزش مقاومتی و استقامتی بر پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر می‌باشد. از این رو در این مطالعه به معرفی نشانگرهای زیستی مایع مغزی نخاعی و سرم و همچنین بررسی اثرات فعالیت ورزشی بر این نشانگرها پرداخته شد که تصور می‌شود فرآیندهای محوری در آبشار پاتوفیزیولوژیک در بیماری آلزایمر را معکوس می‌کند.

اپیدمیولوژی بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر برای اولین بار بیش از ۱۰۰ سال پیش شناسایی شد، اما تحقیقات در مورد علائم، علل، عوامل خطر ساز و پیشگیری از این بیماری تنها در ۳۰ سال گذشته صورت گرفته است. با افزایش امید به زندگی و سالخوردگی جمعیت در آینده، تحقیقات در این زمینه رو به افزایش است [۱۰]. زوال عقل به عنوان یک سندروم بالینی با پیشرفت نقص شناختی متعدد منجر به اختلال در عملکرد روزانه می‌شود. نقص

¹ Plasminogen

² Neuroserpin

³ Matrix Metalloproteinase 9

⁴ Messenger RNA

⁵ Phospho-Tau

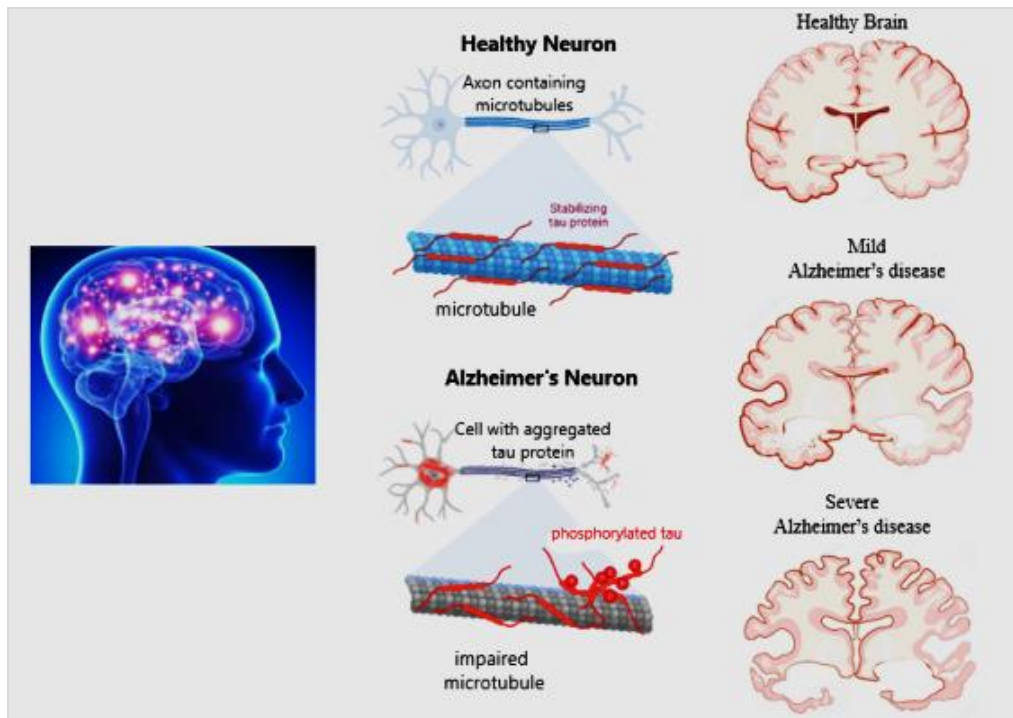
شناختی شامل اختلال در حافظه و حداقل یکی از حوزه-های شناختی همچون آفازی، آپراکسی، آگنوزی و یا اختلال در عملکرد اجرایی می‌باشد. بیماری آلزایمر شایع‌ترین علت زوال عقل در سالمندان است به طوری که ۶۰-۷۰ درصد از تمام موارد زوال عقل را شامل می‌شود [۱۱]. با وجود اینکه علت این بیماری ناشناخته می‌باشد، تحقیقات انجام گرفته از مغز افراد مبتلا به آلزایمر، تخریب سلول‌های بخش‌های مرتبط با تفکر در مغز را نشان داده‌اند [۱۲].

پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر

تغییرات در ساختار مغز

آسیب شناسی بیماری آلزایمر را می‌توان به عنوان از دست دادن پیشرونده بافت مغز مشخص کرد. همانطور که بیماری پیشرفت می‌کند نورون‌ها در یک الگوی خاص در طول زمان از بین می‌روند. یکی از اولین علائم این بیماری از دست دادن حافظه از جمله حافظه کوتاه مدت می‌باشد. نواحی مغزی درگیر در حافظه شامل قشر به ویژه هیپوکامپ است. بیماری آلزایمر پیش بالینی در قشر آنتورینال شروع می‌شود. چندین مطالعه از جمله تصویربرداری رزونانس

مغناطیسی نشان می‌دهد که از دست دادن نورون ممکن است سال‌ها قبل از ظهور علائم بیماری شروع شود. با آتروفی مغز، مایع مغزی نخاعی در فضایی که قبلاً توسط بافت مغز اشغال شده بود پر می‌شود. در بیمای آلزایمر خفیف تا متوسط بیماران از دست دادن حافظه بارزتری را تجربه می‌کنند (مشکل در به خاطر آوردن نام‌های شناخته شده و سردرگمی در مورد مکان‌های آشنا، کاهش توانایی در پردازش افکار پیچیده) و همچنین خلق و خو و شخصیت نیز دچار تغییر می‌شود. در ادامه آتروفی به سایر نواحی قشر مغز گسترش می‌یابد. در مراحل بعدی پیشرفت بیماری، قشر مغز در مناطقی که گفتار، استدلال، پردازش حسی و تفکر خودآگاه را کنترل می‌کنند دچار آتروفی شده است. همانطور که انتظار می‌رود با این درجه از آتروفی مغز، علائم شدید بیماری آلزایمر از قبیل اختلال در حافظه طولانی مدت، تشنج، بی‌اختیاری، کاهش وزن، عدم شناخت عزیزان، ناتوانی در نشستن افزایش می‌یابد (شکل ۱) [۱۳].



شکل ۱. تغییرات مغز در بیماری آلزایمر

فرایندهای دژنراتیو در بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر با سه علامت نوروپاتولوژیک مشخص می‌شود: پلاک‌های خارج سلولی پروتئین آمیلوئید بتا، درهم تنیدگی‌های نوروفیبریلاری درون سلولی (NFTs^۱) و دژنراسیون عصبی. پلاک‌ها و NFTها اولین بار توسط آلویس آلزایمر در کالبد شکافی یک بیمار مبتلا به زوال عقل در سال ۱۹۰۶ کشف شد. تصور می‌شود که پلاک‌های آمیلوئید نقش اصلی در پاتوژنز بیماری آلزایمر ایفا می‌کنند و با چندین فرایند پاتوفیزیولوژیک متنوع به عنوان یک آبشار آمیلوئید توصیف می‌شوند [۱۳].

فرضیه آمیلوئید بتا

آمیلوئید بتا ($A\beta$) یک پروتئین ۴ کیلو دالتونی با ۳۹ تا ۴۳ اسید آمینه می‌باشد که در اشکال مونومری، الیگومری و نهایتاً در تجمعات بزرگی از پپتیدهای رشته‌ای دیده می‌شود. پروتئولیز پروتئین پیش ساز آمیلوئید (APP)^۲ منجر به ایجاد $A\beta$ می‌شود. پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید در سلول‌های دستگاه عصبی بیان می‌شود و نقش اساسی در اتصال سلول‌ها به ماده خارج سلولی و اسکلت سلولی دارد. همچنین به‌وسیله سه آنزیم تجزیه کننده پروتئین (α secretase, β secretase, γ secretase) پردازش می‌شود. α -secretase در غشاء پلاسمایی، پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید بالغ را برش می‌زند و مانع رشد پپتید آمیلوئید بتا می‌شود. β -secretase و γ secretase طی یک روند طبیعی، APP را تجزیه می‌کنند و پپتیدهای آمیلوئید بتا را تشکیل می‌دهند. APP در اثر این آنزیم به $A\beta_{40}$ و $A\beta_{42}$ تجزیه می‌شود [۱۴]. تجمع بیش از حد آمیلوئید بتا به علت عدم تعادل بین سطوح تولید و پاکسازی آن می‌باشد (نقص در پردازش پروتئین آمیلوئید بتا و پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید). اکثر پپتیدهای آمیلوئید موجود در پلاک‌ها را پروتئین آمیلوئید بتا ۴۰ و ۴۲ تشکیل می‌دهند [۱۵].

پلاک‌های آمیلوئیدی در آسیب‌شناسی بیماری آلزایمر دارای اهمیت بوده [۱۶] و رسوب‌های خارج سلولی آمیلوئید توسط آکسون‌ها و دندریت‌ها احاطه شده و در دیواره عروق خونی و بافت مغز بیماران آلزایمری یافت می‌شوند که به عنوان اختلال عملکرد نورونی و عملکرد سیناپسی محسوب می‌شوند [۱۷].

متابولیسم و عملکرد پروتئین Tau

پروتئین Tau یک پروتئین مرتبط با میکروتوبول است که در اکثر بافت‌ها یافت شده و در سیستم عصبی مرکزی و محیطی به شدت بیان می‌گردد و از اجزاء مهم اسکلت سلولی عصبی می‌باشد [۱۸]. Tau توسط فسفاتازها و کینازها تنظیم شده و از لحاظ عملکردی در محافظت، ثبات و گسترش اتصال میکروتوبول‌ها و همچنین ساختار و انتقال پیام در نورون‌ها نقش اساسی دارد. این پروتئین، جفت شدن میکروتوبول‌ها در بافت طبیعی را افزایش داده و مراحل فعال شدن و رشد و تجمع آن‌ها را محدود می‌کند. جهش بیان ژن Tau با پردازش نامناسب mRNA، سبب تغییرات غیر طبیعی از قبیل هایپر فسفریله شدن و همچنین ایجاد اختلالات تحلیل برنده عصبی می‌شود که در مجموع به تاثو پاتی معروف می‌باشد. در نتیجه افزایش میزان تجمع پروتئین Tau منجر به مرگ ناگهانی نورون‌ها می‌شود [۵].

پروتئین Tau و بیماری آلزایمر

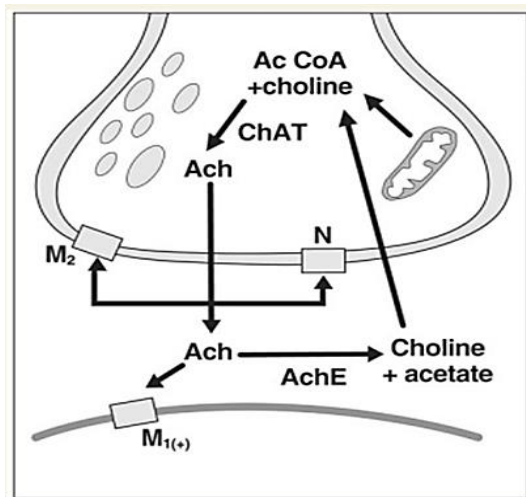
ضایعات درون عصبی NFT توسط آلویس آلزایمر در آغاز قرن نوزدهم توصیف شد. NFTها جزء اصلی رشته‌های ماریچی جفتی^۳ (PHFs) از هایپر فسفریله Tau هستند [۱۹]. در واقع NFTها انکلوزیون‌های لیفی در اجسام سلولی و قسمت ابتدایی دندریت‌ها می‌باشند که محتوایی از تجمعات ایزوفرم‌های پروتئین Tau هایپر فسفریله هستند. Tau نقش مهمی در نقل و انتقال سلولی در آکسون ایفا می‌کند. این کلافه‌ها، توده‌های غیر طبیعی از رشته‌ها را در سیتوپلاسم

³ Paired Helical Filaments

¹ Neurofibrillary Tangles

² Amyloid Precursor Protein

(M₁) را فعال می‌کند بنابراین سیگنالی را از یک نورون به نورون دیگر منتقل می‌کند. انتقال دهنده عصبی اضافی در شکاف سیناپسی توسط آنزیم استیل کولین استراز (AChE) به کولین و استات تجزیه می‌شود که با مکانیسم‌های جذب برای بازیافت به استیل کوانزیم A بازگردانده می‌شود [۲۲].



شکل ۲. عملکرد نورون‌های کولینرژیک در مغز

AChE: آنزیم استیل کولین استراز، ChAT: آنزیم کولین استیل ترانسفراز، Ac CoA: استیل کوانزیم A، ACh: استیل کولین، M₁: گیرنده پس سیناپسی، M₂: گیرنده پیش سیناپسی

ورزش و نقش آن در بیماری آلزایمر

ورزش می‌تواند یک استراتژی برای جلوگیری یا به تعویق انداختن کاهش قدرت شناختی مغز باشد. بنابراین تلاش و تحقیق زیادی برای درک فیزیولوژی مغز که با ورزش دچار تغییر می‌شود انجام شده است. ورزش ممکن است بر عملکرد عروق مغزی، حجم هیپوکامپ و نورونز اثر گذارد. با افزایش سن جریان خون به مغز کاهش یافته که با کاهش شناخت مرتبط است [۲۳]. ورزش با شدت متوسط باعث افزایش شدید جریان خون به مغز شده [۲۴]. طوری که انجام آن به مدت بیش از یک سال با شدت کم تا متوسط از کاهش حجم هیپوکامپ محافظت می‌کند [۲۵]. اریکسون و همکاران نیز به بررسی رابطه بین ورزش و هیپوکامپ پرداختند و طبق گزارش آن‌ها ورزش به طور موثر پوسیدگی قشر مغز در سالمندان را کاهش

نورون تشکیل می‌دهند به طوری که نورون‌های بزرگتر را در ابتدا درگیر می‌کنند. به NFTهایی که در آکسون و دندریت‌ها دیده می‌شوند نوروپیل ترد^۱ (NT) نیز گفته می‌شود. این کلافه‌ها از فیلامنت‌های ماریچ جفتی به پهنای ۲۰-۸ نانومتر و فیلامنت‌های مستقیم ترکیب شده‌اند [۲۰].

فرضیه کولینرژیک

از دست دادن نورون‌های کولینرژیک یکی دیگر از وقایع مرتبط با آسیب‌شناسی بیماری آلزایمر می‌باشد. در مراحل پیشرفته بیماری تعداد نورون‌های کولینرژیک به طور چشمگیری کاهش می‌یابد به طوری که در برخی قسمت‌های مغز بیش از ۷۵ درصد از دست دادن نورون‌های کولینرژیک گزارش شده است [۱۳]. استیل کولین یک انتقال‌دهنده عصبی اصلی در مغز است که در سراسر قشر، عقده‌های قاعده‌ای و قاعده جلو مغز حضور دارد [۲۱]. شکل ۲ مراحل کلیدی در سنتز، آزادسازی و باز جذب انتقال دهنده عصبی استیل کولین را نشان می‌دهد. مطالعات انسانی که تشخیص نوروپاتولوژیک بیماری آلزایمر را ارزیابی می‌کنند نشان داده‌اند که ضایعه کولینرژیک که در مراحل اولیه بیماری رخ می‌دهد عمدتاً پیش سیناپسی است به عبارت دیگر از دست دادن کولینرژیک بر اساس انحطاط نورون‌های کولینرژیک هسته قاعده‌ای ماینرت (NB^۲) و آکسون‌هایی است که به قشر مغز می‌روند. گیرنده‌های نیکوتینی و موسکارینی قشر مغز به عنوان بخشی از ضایعه کولینرژیک دچار تغییرات قابل توجهی می‌گردند [۲۲]. کولین سوبسترای حیاتی برای سنتز استیل کولین است. استیل کوانزیم A (Ac CoA) که از تجزیه گلوکز از طریق گلیکولیز تولید می‌شود همراه با آنزیم کولین استیل ترانسفراز (ChAT) برای سنتز استیل کولین حیاتی هستند. هنگامی که انتقال‌دهنده عصبی استیل کولین به سیناپس آزاد می‌شود گیرنده پس سیناپسی

¹ Neuropil Thread

² Nucleus Basalis of Meynert

بیماران مبتلا به آلزایمر شده است. از طرفی منجر به ایجاد اثرات محافظت‌کننده عصبی و افزایش آزادسازی عوامل نوروتروفیک، ترویج نورونز، تعدیل پاسخ‌های التهابی و کاهش بار آمیلوئید بتا در بیماران مبتلا به آلزایمر می‌شود [۲۹]. مطالعه هونگ و همکاران نشان می‌دهد ورزش مقاومتی عملکرد شناختی را در بیماران مسن مبتلا به اختلال شناختی خفیف بهبود می‌بخشد. این مطالعه اثر بخشی ورزش مقاومتی را در این بیماران نشان داده و ثابت کرد که فرکانس، شدت و مدت فعالیت عوامل مهمی هستند که باید در نظر گرفته شوند [۳۰]. این یافته‌ها بر پتانسیل درمانی ورزش مقاومتی برای پیشگیری و درمان افراد مبتلا به اختلال شناختی خفیف و بیماری آلزایمر تاکید می‌کند [۳۱]. مطالعات در مدل‌های حیوانی بیماری آلزایمر نیز مثبت نشان داده‌اند. لیو و همکاران در سال ۲۰۲۰ دریافتند که ورزش مقاومتی می‌تواند عملکرد شناختی را در موش‌های آلزایمری با کاهش بار آمیلوئید و آسیب‌شناسی تائو و کاهش التهاب عصبی بهبود بخشد. این محققان پیشنهاد کردند که یکی از مکانیسم‌های ورزش مقاومتی افزایش پروتئین‌های ساختاری پیش‌سیناپسی است که در بازیافت وزیکول‌ها دخیل هستند و در نتیجه انتقال سیناپسی را بهبود می‌بخشند (شکل ۳) [۳۲].

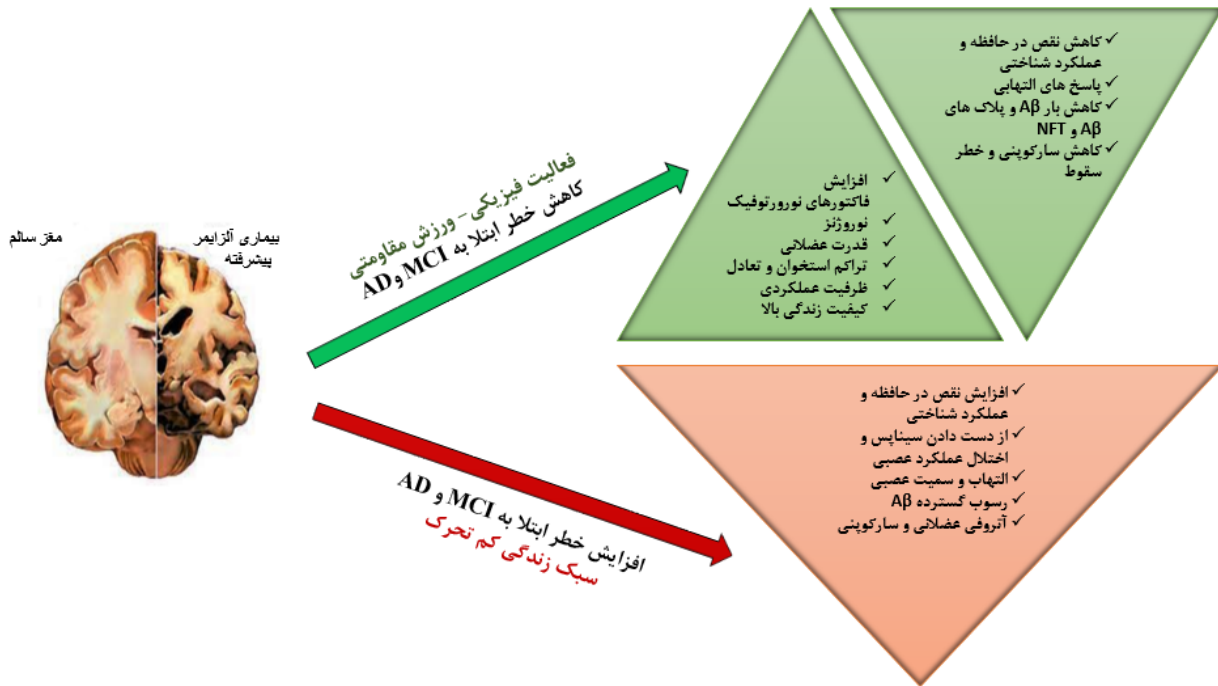
داد. همچنین از بین ۱۶۵ فرد مسن سالم، افراد فعال از سطح سلامت بالاتر، هیپوکامپ بزرگتر و حافظه فضایی بهتری برخوردار بودند [۲۶].

ورزش مقاومتی و نقش آن در بیماری آلزایمر

از دست دادن قدرت و آتروفی عضلانی (سارکوپنی) اغلب در افراد مسن و مبتلا به بیماری آلزایمر رخ می‌دهد. پیامدهای کاهش عملکرد و سارکوپنی عضلانی منجر به اختلال در فعالیت بدنی می‌شود و کیفیت زندگی را تحت تأثیر قرار می‌دهد بنابراین به یک نگرانی عمده برای جمعیت بالینی مبتلا به بیماری آلزایمر و سایر انواع زوال عقل مانند اختلال شناختی خفیف (MCI)^۱ تبدیل شده است [۲۷]. مطالعات اخیر اثرات مفید فعالیت بدنی را بر آسیب‌شناسی عصبی این بیماری نشان داده‌اند. طبق گفته سازمان بهداشت جهانی در میان چندین مداخله فیزیکی پیشنهادی، ورزش مقاومتی (RE)^۲ ورزشی توصیه شده برای افراد مسن می‌باشد. ورزش مقاومتی با انقباض عضلانی در برابر مقاومت خارجی مشخص می‌شود و به عنوان یک استراتژی ضروری برای بهبود توده عضلانی و قدرت، تراکم استخوان و همچنین ظرفیت عملکردی و تعادل ظاهر شده است در نتیجه با کاهش سارکوپنی و مشکلات در انجام کار همراه است [۲۸]. علاوه بر مزایای فیزیکی، ورزش مقاومتی منجر به بهبود عملکرد شناختی و حافظه در سالمندان و

¹ Mild Cognitive Impairment

² Resistance Exercise



شکل ۳. چکیده‌ای از اثرات ورزش مقاومتی در مغز در بیماری آلزایمر

ورزش استقامتی و نقش آن در بیماری آلزایمر

در رابطه با اثرات سودمند ورزش بر سلامت و جلوگیری از بیماری‌های متعدد شکی وجود ندارد، از طرفی چگونگی اثر و مکانیسم‌های سلولی و مولکولی درگیر در ارتباط با انجام فعالیت بدنی هنوز به طور کامل مشخص نیست. تحقیقات حاکی از آن است که فعالیت‌های بدنی هوازی باعث بهبود در عملکرد شناختی می‌شود [۳۳]. همچنین در مطالعه‌ای دیگر گزارش شد که هفت هفته تمرینات استقامتی با شدت متوسط منجر به افزایش سطوح نوروتروفین‌ها در بافت هیپوکامپ موش‌ها شده است [۳۴]. در همین راستا پیود و همکارانش اثرات تمرینات هوازی بر برخی متغیرهای عصبی در هیپوکامپ و قشر مغز موش‌های سالم و آلزایمری را بررسی کرده و گزارش نمودند که ۳۶ هفته تمرین هوازی کاهش معنی‌داری را در میزان تجمع پروتئین تائو در بافت هیپوکامپ موش‌های آلزایمری نشان داد [۳۵]. اریکسون و همکارانش به این نتیجه رسیدند که در افراد سالمند تمرین هوازی منجر به افزایش حجم هیپوکامپ قدامی شده و حافظه آن‌ها را بهبود

می‌بخشد. آن‌ها همچنین نشان دادند که افزایش حجم هیپوکامپ با افزایش غلظت BDNF در مغز در ارتباط است [۳۶].

بیومارکرهای آلزایمر

بیومارکرهای مایع مغزی نخاعی

پپتید Aβ₄₂ مایع مغزی نخاعی

طبق مطالعات کاهش غلظت Aβ₄₂ CSF تا حدود ۵۰ درصد در بیماران مبتلا به آلزایمر در مقایسه با افراد سالم گزارش شده است. بیومارکر Aβ₄₂ CSF در ترکیب با P-Tau¹ و T-Tau نشانگرهای زیستی قابل قبولی را برای تشخیص بیماری آلزایمر ایجاد می‌کنند. Aβ₄₂ CSF برای تمایز بین بیماری آلزایمر و سایر بیماری‌های عصبی مفید می‌باشد. در یک مطالعه بالینی که بر روی ۱۳۷ بیمار با اختلال شناختی خفیف انجام شد دریافتند که Aβ₄₂ CSF پیشرفت بیماری را پیش بینی می‌کند زیرا سطوح آن حداقل ۵ تا ۱۰ سال قبل از ابتلا به بیماری آلزایمر به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد [۳۷]. یک مطالعه دیگر نشان داد که بیماران

¹ Total Tau

شده است [۴۲]. مطالعه دیگری افزایش ۷/۲ برابری بیان پروتئین BACE در قشر مغز بیماران مبتلا به آلزایمر را در مقایسه با گروه کنترل نشان داد [۴۳]. تعدادی از مطالعات بالینی وجود دارد که عملکرد قابل توجهی از فعالیت و غلظت BACE1 CSF را در بیماران آلزایمری گزارش کرده‌اند. در مطالعه زتبرگ و همکاران بر روی بیمارانی که به مدت ۳ تا ۶ سال تحت نظارت بودند فعالیت BACE1 CSF در بیماران مبتلا به آلزایمر به طور قابل توجهی بیشتر از افراد عادی بود [۴۴].

بیومارکرهای مایع مغزی نخاعی پاتولوژی تائو

T-Tau

CSF t-tau یکی از نشانگرهای زیستی می‌باشد که در ارزیابی میزان آسیب و تخریب عصبی در بیماری آلزایمر مفید واقع شده است. در مطالعه‌ای افزایش غلظت CSF t-tau منجر به پیشرفت سریع و تخریب عصبی در بیماران مبتلا به آلزایمر خفیف تا متوسط گردید [۴۵].

P-Tau

CSF p-tau یک نشانگر زیستی رسوب تائو در ایجاد بیماری آلزایمر می‌باشد از طرفی ممکن است در سایر بیماری‌های عصبی افزایش قابل توجهی نداشته باشد. P-tau181 از گونه‌های اصلی p-tau می‌باشد که به طور چشمگیری در زنجیره بیماری آلزایمر افزایش می‌یابد. در مقایسه با CSF t-tau، p-tau در بیماری آلزایمر نقش بیشتری ایفا کرده و تجمع آن باعث ایجاد گره‌های نوروفیبریلاری می‌گردد. از طرفی افزایش تائو هیپرفسفریله و رسوب آن در بیماری آلزایمر از نشانه‌های پیشرفت بیماری است که نسبت به $A\beta_{42}$ رابطه قوی‌تری با کاهش در شناخت دارد [۳۸].

مبتلا به اختلال شناختی خفیف و سطوح پایین CSF $A\beta_{42}$ پیشرفت قابل توجهی به سمت بیماری آلزایمر داشتند [۳۸].

پپتید $A\beta_{40}$ مایع مغزی نخاعی

تعامل بین $A\beta_{40}$ و $A\beta_{42}$ نقش عمده‌ای در ایجاد بیماری آلزایمر دارد. $A\beta_{40}$ CSF به عنوان یک نشانگر زیستی بالقوه بیماری آلزایمر مورد بررسی قرار گرفته است. بیاردی و همکاران (۲۰۱۹) تغییر قابل توجهی در غلظت CSF $A\beta_{40}$ در بیماران مبتلا به آلزایمر و ارتباطی با رسوبات آمیلوئید در مغز مشاهده نکردند با این حال نسبت CSF $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ پیش‌بینی‌کننده بهتری برای آسیب‌شناسی بیماری آلزایمر بود [۳۹]. در مطالعه‌ای که توسط اسپیس و همکاران در سال ۲۰۱۰ انجام گرفت نسبت CSF $A\beta_{40}/A\beta_{42}$ منجر به افزایش تشخیص بیماری آلزایمر از سایر انواع سندرم‌های زوال عقل همچون دمانس فرونتومپورال و دمانس عروقی گردید. از طرفی نسبت CSF $A\beta_{40}/A\beta_{42}$ در بیماران مبتلا به آلزایمر به طور قابل توجهی کمتر از سایر گروه‌ها بود [۴۰]. به طور مشابه نسبت‌های CSF $A\beta_{42}/A\beta_{38}$ و CSF $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ دقت تشخیص بهتری نسبت به CSF $A\beta_{42}$ در شناسایی رسوب آمیلوئید مغز در بیماری آلزایمر نشان دادند. این نسبت‌ها همچنین در تشخیص بیماری آلزایمر از سایر انواع زوال عقل بهتر عمل می‌کنند [۴۱].

آنزیم شکاف دهنده پروتئین پیش ساز آمیلوئید بتا

سایت (BACE)

BACE1^۱ نقش مهمی را در پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر ایفا می‌کند و میزان فعالیت و غلظت آن در مایعات بدن (پلاسما و CSF) و مغز بیماران مبتلا به آلزایمر افزایش می‌یابد. افزایش قابل توجهی از فعالیت و غلظت BACE در نئوکورتکس گیجگاهی و فرونتال در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر مشاهده

^۱ Beta-Site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme

بیومارکرهای اختلال عملکرد سیناپسی**نوروگرانین مایع مغزی نخاعی**

نوروگرانین (NG¹) یک پروتئین عصبی پس سیناپسی متشکل از ۷۸ اسید آمینه می‌باشد که غلظت کالمودین و در نتیجه مسیر سیگنال دهی کلسیم- کالمودولین درون سلولی را تنظیم می‌کند [۴۶]. نوروگرانین در CSF به عنوان یک نشانگر زیستی انحطاط اولیه سیناپسی در بیماری آلزایمر پیشنهاد شده است. در مطالعه دیگری که بر روی ۳۷ فرد سالم و ۶۵ بیمار مبتلا به آلزایمر انجام گرفت مشاهده شد که سطح پایه نوروگرانین CSF در بیماران مبتلا به آلزایمر به طور قابل توجهی بالاتر بوده و از طرفی سطح پایه نوروگرانین CSF ارتباط چشمگیری با p-tau181 و t-tau داشت [۴۷]. به طور کلی داده‌ها نشان می‌دهد که سطح نوروگرانین CSF در مراحل اولیه بیماری آلزایمر افزایش می‌یابد [۳۸].

سیناپتوتوگمین مایع مغزی نخاعی

سیناپتوتوگمین (SYT^۲) یک پروتئین پیش سیناپسی حسگر کلسیم است که برای حفظ انتقال سیناپسی و عملکرد شناختی حیاتی می‌باشد [۴۸]. میزان این پروتئین در CSF بیماران مبتلا به اختلال شناختی خفیف و زوال عقل ناشی از آلزایمر افزایش قابل توجهی نشان می‌دهد [۴۹]. مطالعات نشان داده‌اند که سیناپتوتوگمین در بافت مغز پس از مرگ بیماران مبتلا به آلزایمر کاهش می‌یابد و ممکن است با زوال شناختی در ارتباط باشد. از طرفی سیناپتوتوگمین CSF احتمالاً یک نشانگر زیستی امیدوار کننده است چرا که در بیماری آلزایمر زودرس افزایش می‌یابد و با آسیب‌شناسی تائو مرتبط می‌باشد [۳۸].

پروتئین ۲۵ مرتبط با سیناپتوزوم مایع مغزی نخاعی (SNAP-25)

پروتئین ۲۵ مرتبط با سیناپتوزوم (SNAP-25^۳) و سیناپتوتوگمین پروتئین‌های دم‌غشایی کوچکی هستند که با آزادسازی انتقال دهنده‌های عصبی واسطه‌های همجوشی و آگزوسیتوز و زیکول‌های سیناپسی در نورون‌ها می‌باشند. در مطالعه‌ای سطوح CSF SNAP-25 به طور قابل توجهی در مراحل اولیه بیماری آلزایمر افزایش یافت. در مطالعه‌ای دیگر سطوح SNAP-25/ Aβ₄₂ و CSF بیماران مبتلا به اختلال شناختی خفیف و زوال عقل ناشی از بیماری آلزایمر در مقایسه با افراد عادی بیشتر بود [۳۸].

پروتئین مرتبط با رشد ۴۳ مایع مغزی نخاعی (GAP-43)

پروتئین مرتبط با رشد ۴۳ (GAP-43)^۴ که به عنوان نورومودولین نیز شناخته می‌شود یک فسفو پروتئین پیش سیناپسی ۴۳ کیلو دالتون می‌باشد که در سطوح بالایی در مخروط‌های رشد عصبی و پایانه‌های آکسون در مغز انسان بالغ یافت می‌شود. GAP-43 در تنظیم رشد و نمو نورون‌ها از طریق فعالیت پروتئین کیناز C، سیناپتوزن، انعطاف‌پذیری عصبی و همچنین حافظه و یادگیری نقش دارد [۵۰]. مطالعاتی وجود دارد که کاهش GAP-43 را در قشر پیشانی بیماران مبتلا به آلزایمر با شروع زودرس و دیررس گزارش کرده‌اند. از طرفی نشان داده شده است که افزایش سطح GAP-43 CSF در بیماری آلزایمر ممکن است در تشخیص زودهنگام بیماری ارزشمند باشد [۳۸].

بیومارکرهای التهاب و فعال سازی گلیال**گیرنده تحریک کننده سلول‌های میلوئیدی ۲ مایع مغزی نخاعی (TREM-2)**

گیرنده محرک بیان شده بر روی سلول‌های میلوئیدی ۲ (TREM-2^۵) یک گلیکوپروتئین گذرنده

¹ Neurogranin² Synaptotagmin³ Synaptosome-associated Protein 25⁴ Growth-associated Protein 43⁵ Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2

شناخته شده برای آستروگلیوز در اختلالات نوروپاتولوژیک همچون بیماری آلزایمر می‌باشد. شدت پاتولوژی بیماری آلزایمر با افزایش بیان GFAP در CSF و تراکم آستروسیت‌های فعال مرتبط می‌باشد [۵۶]. مطالعاتی وجود دارد که سطوح بالای CSF GFAP را در بیماران مبتلا به آلزایمر در مقایسه با افراد سالم گزارش کرده‌اند که نشان دهنده آستروسیتوز و تخریب آستروسیت‌ها می‌باشد [۳۸].

استئوپوتین مایع مغزی نخاعی

استئوپوتین یک پروتئین گلیکوزیله، فسفریله و آبدوست می‌باشد که توسط انواع سلول‌ها از جمله لنفوسیت‌های T و ماکروفاژها تولید می‌شود. گزارش‌هایی از سطوح بالای استئوپوتین در CSF بیماران مبتلا به آلزایمر در مقایسه با افراد کنترل وجود دارد [۵۷].

پروتئین ۱ کموتاکتیک مونوسیت مایع مغزی نخاعی (MCP-1)

پروتئین ۱ کموتاکتیک مونوسیت (MCP-1^۲) یا کموکاین CCL2 یک پروتئین سیگنال دهنده پیش التهابی می‌باشد که جذب، مهاجرت و نفوذ سلول‌های ایمنی به محیط‌های التهابی را تعدیل می‌کند [۵۸]. سطوح بالای MCP-1 CSF را در بیماران مبتلا به آلزایمر و اختلال شناختی خفیف نسبت به گروه کنترل گزارش شده است [۵۵].

پروتئین ۱ شبه کیتیناز ۳ مایع مغزی نخاعی

YKL-40 که معمولا به عنوان پروتئین ۱ شبه کیتیناز ۳ شناخته می‌شود یک گلیکوپروتئین ۴۰ کیلو دالتونی می‌باشد [۵۹]. YKL-40 در اختلالات نورودژنراتیو همچون آلزایمر در میکروگلیاها و آستروسیت‌های نزدیک به پلاک‌های A β بیان می‌شود و با T-Tau و P-Tau در ارتباط است [۶۰]. در یک بررسی سطح YKL-40 CSF در بیماران مبتلا به آلزایمر در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی افزایش

غشایی سطح سلولی با ۲۳۰ اسید آمینه می‌باشد که توسط ژن TREM-2 واقع در کروموزوم 6p21 کدگذاری می‌شود [۵۱]. بیان TREM-2 توسط میکروگلیاها در مغز بر اساس نواحی سیستم عصبی مرکزی متفاوت می‌باشد [۵۲]. عوامل ضد التهابی منجر به افزایش بیان TREM-2 شده و از طرفی کاهش بیان آن توسط عوامل پیش التهابی همچون لیپولی ساکاریدها و فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا بیان شده است [۵۳]. میزان TREM-2 CSF در بیماران مبتلا به آلزایمر در مقایسه با افراد سالم به طور قابل توجهی بالاتر بوده و پژوهشگران ارتباط قابل توجهی بین TREM-2 CSF و دیگر نشانگرهای تخریب عصبی همچون P-tau181 و T-tau گزارش کردند [۵۴].

پروتئین ۱۰ القا شده با اینترفرون گاما (IP-10)

پروتئین ۱۰ القا شده با اینترفرون گاما (IP-10^۱) یک پروتئین کوچک با وزن مولکولی ۸/۷ کیلو دالتون می‌باشد که توسط ژن CXCL10 کدگذاری می‌شود. در طول التهاب IP-10 در پاسخ به اینترفرون آلفا، بتا و گاما توسط انواع مختلفی از سلول‌های اپیتلیال، فیبروبلاست، مونوسیت، لوکوسیت و اندوتلیال ترشح می‌شود. شیا و همکاران گزارش کردند که سطوح IP-10 در مغز بیماران آلزایمری افزایش می‌یابد که با پلاک‌های پیری در ارتباط می‌باشد [۳۸]. طبق گزارشات سطح IP-10 CSF در بیماران مبتلا به اختلال شناختی و بیماری آلزایمر خفیف به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد [۵۵].

پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال مایع مغزی نخاعی (GFAP)

GFAP یک نشانگر زیستی آستروسیت است که در تحرک و مهاجرت سلولی، تکثیر آستروسیت، انتقال وزیکول، اتوفازی و برهم کنش‌های آستروسیت-نورون نقش دارد. از طرفی GFAP یک شاخص

² Monocyte Chemotactic Protein-1

¹ Interferon Gamma-induced Protein 10

یافت و طبق گزارشات همبستگی بالایی با پلاک‌های P-Tau و T-Tau ، $\text{A}\beta$ دارا بود [۶۱].

بیومارکرهای آسیب عصبی در بیماری آلزایمر

پروتئین شبه ویزینتین^۱ (VILIP-1) مایع مغزی نخاعی

پروتئین شبه ویزینتین^۱ (VILIP-1^1) به شدت در نورون‌های سیستم عصبی مرکزی بیان می‌شود و نقش مهمی در میانجی‌گری سمیت عصبی وابسته به کلسیم و تغییرات پاتولوژیک در بیماران مبتلا به آلزایمر ایفا می‌کند [۶۲]. لی و همکارانش در مطالعه‌ای با ۳۳ بیمار مبتلا به آلزایمر و ۲۴ فرد سالم نشان دادند سطوح CSF VILIP-1 در بیماران مبتلا به آلزایمر در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی افزایش یافته است [۶۳].

نور فیلانمنت (NFL) مایع مغزی نخاعی

نوروفیلانمنت‌ها (NFL^2) دارای خواص فیبری الاستیک و نیمه عمر طولانی می‌باشند در نتیجه باعث حفظ نورون‌ها شده و به طور کلی منجر به عملکرد منظم سیناپسی می‌گردند. تغییرات پیشرونده و تجمع نوروفیلانمنت‌ها منجر به انحطاط عصبی و تشکیل گره‌های نوروفیبریلاری در بیماری‌های عصبی همچون بیماری آلزایمر می‌شود [۳۸]. همچنین سطح CSF NFL در بیماران مبتلا به آلزایمر زودرس در مقایسه با افراد سالم از نظر شناختی به طور قابل توجهی بیشتر است [۶۴].

بیومارکرهای خون

تکنیک‌ها و پلتفرم‌های مختلفی با حساسیت و دقت بالا برای تعیین پروتئین‌های مرتبط با بیماری مورد استفاده قرار می‌گیرند. LC-MS/MS^3 از جمله این پلتفرم‌ها هستند که به عنوان یک تکنیک ایمونواسی دیجیتال امکان اندازه‌گیری دقیق بیومارکرهای عصبی را فراهم کرده و در نتیجه تشخیص زود هنگام و نظارت بر پیشرفت بیماری را تسهیل می‌کنند.

بیومارکرهای اصلی آسیب‌شناسی بیماری آلزایمر در خون به ترتیب $\text{A}\beta_{42}$ ، P-Tau ، T-Tau می‌باشند [۶۵]. علاوه بر این موارد بیومارکرهای دیگری نیز وجود دارند که مکانیسم‌های پاتولوژیک همزمان را شامل می‌شوند. NFL یکی از اجزای اسکلت سلولی عصبی و یک نشانگر مهم آسیب نورواکسونال و تخریب عصبی می‌باشد که افزایش سطح آن در بیماران مبتلا به آلزایمر گزارش شده است [۶۶]. VILIP-1 یک پروتئین حسگر کلسیم عصبی و عضوی از پروتئین‌های شبه ویزینین می‌باشد [۶۷] که در تنظیم رشد عصبی، بقاء و شکل‌پذیری سیناپسی نقش دارد [۶۲]. تحقیقاتی که در مورد نشانگر VILIP-1 سرم انجام شده است نشان می‌دهد که غلظت سرمی VILIP-1 در بیماران مبتلا به آلزایمر افزایش می‌یابد [۶۸]. پژوهشگران همچنین سطوح کاهش یافته ApoA-1 را در پلاسما بیماران مبتلا به آلزایمر نسبت به گروه کنترل مشاهده نمودند [۶۹]. از طرفی افزایش قابل توجهی در غلظت پلاسمایی YKL-40 در بیماران مبتلا به آلزایمر اولیه مشاهده شده است که نشان دهنده توانایی این نشانگر زیستی برای برجسته کردن شدت بیماری آلزایمر است [۷۰]. بیومارکرهای Tau از جمله P-Tau231 ، P-Tau217 ، P-Tau181 و T-Tau به طور مداوم یک همبستگی منفی با عملکرد شناختی دارند. علاوه بر این مطالعات نشان می‌دهند که معیار P-Tau ارتباط قوی‌تری با شناخت نسبت به سایر بیومارکرهای خون دارد. بنابراین سطوح P-Tau پلاسما یک نشانگر حساس در اختلال شناختی مرتبط با بیماری آلزایمر می‌باشد (جدول ۱) [۶۵].

نشانگرهای زیستی تصویربرداری

تکنیک‌های تصویربرداری عصبی جزئیات ساختاری و عملکردی مغز را ارائه می‌دهند و برای پیش‌بینی و نظارت بر پیشرفت بیماری مفید واقع می‌شوند. پیشرفت‌های اخیر تصویربرداری عصبی بینش‌هایی از ساختار و فیزیولوژی مغز ارائه داده و پروتئین‌ها و تجمعات پروتئینی خاص ناشی از بیماری آلزایمر در

¹ Visinin-like Protein 1

² Neurofilament Light

³ Liquid Chromatography-Mass Spectrometry

مغز را شناسایی می‌کند. از دست دادن حجم مغز یکی از پیامدهای تخریب عصبی در این بیماری می‌باشد [۷۱،۷۲] که می‌توان آن را با استفاده از روش‌های توموگرافی کامپیوتری (CT^۱) و تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI^۲) از مغز طبیعی متمایز کرد [۷۳]. این تکنیک‌ها می‌توانند از دست دادن نورون، آتروفی نواحی گیجگاهی میانی و همچنین پیچیدگی‌های نوروفیبریلاری در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر را نشان دهند. با استفاده از تکنیک MRI اکنون می‌توان آتروفی در مراحل اولیه بیماری آلزایمر را از آتروفی پیری طبیعی تشخیص داد [۷۴]. تمایز بیماری آلزایمر از سایر اشکال زوال عقل نیز بر اساس الگوهای آتروفی متفاوتی که MRI نشان می‌دهد امکان‌پذیر می‌باشد. بیماری آلزایمر همچنین با اختلال متابولیک در مغز همراه است که می‌تواند توسط توموگرافی گسیل پوزیترون (PET^۳) شناسایی شود. PET-^۴FDG از نظر جذب گلوکز منطقه‌ای برای بررسی متابولیسم مغزی در تشخیص بیماری آلزایمر از بیماران عادی مفید واقع شده است [۷۵].

بیمارگرهای تصویربرداری $\text{A}\beta\text{-PET}$ و Tau-PET

$\text{A}\beta\text{-PET}$ یکی از ابزارهای تصویربرداری مولکولی است که از ردیاب‌های رادیویی برای تصویربرداری از تجمع پلاک‌های $\text{A}\beta$ در مغز بیماران آلزایمری و نظارت بر پیشرفت بیماری استفاده می‌کند. تصویربرداری $\text{A}\beta\text{-PET}$ یا اندازه‌گیری سطوح $\text{A}\beta\text{-CSF}$ روش‌های ممکن برای تشخیص بالینی رسوب $\text{A}\beta$ در بیماری آلزایمر می‌باشند. فلوربتاپیر^۵ اولین

عامل تشخیصی رادیواکتیو تایید شده است و پس از آن فلومتامول^۶ و فلوربتابن^۷ برای تصویربرداری PET از مغز به منظور تخمین تراکم پلاک عصبی $\text{A}\beta$ در بزرگسالان مبتلا به اختلال شناختی و سایر علل زوال شناختی مورد ارزیابی قرار می‌گیرند. فلوربتاپیر، فلومتامول و فلوربتابن از عوامل تشخیصی رادیواکتیو استرل و غیر تب‌زا می‌باشند که به دانه‌های $\text{A}\beta$ متصل می‌شوند [۷]. تصویربرداری Tau-PET حساس بوده و تغییرات شناختی اولیه را در بیماری آلزایمر پیش‌بالینی نسبت به تصویربرداری $\text{A}\beta\text{-PET}$ تشخیص می‌دهد [۷۶]. تصویربرداری Tau-PET همچنین بینش جدیدی برای پیشرفت این بیماری ارائه می‌دهد و ردیاب‌های رادیویی برای این پروتئین‌ها باید از سد خونی مغزی عبور کنند. از طرف دیگر این پروتئین‌ها در شش ایزوفریم موجود می‌باشند بنابراین تلاش‌ها برای توسعه ردیاب‌های رادیویی خاص برای تصویربرداری Tau-PET ادامه دارد. تاکنون فلورتاوسیپیر^۸ معتبرترین ردیاب Tau-PET است. یک مطالعه مقطعی با ۷۱۹ بیمار مبتلا به زوال عقل نشان داد که Flortaucipir PET ، زوال عقل ناشی از بیماری آلزایمر را از سایر اختلالات عصبی در ناحیه میانی و جانبی متمایز کرده است [۷۷]. پژوهش دیگر با ۱۵۶ بیمار (بالای ۵۰ سال) رابطه بین تصویربرداری PET قبل از مرگ و پاتولوژی تائو را مورد ارزیابی قرار داد و حساسیت قابل توجه Flortaucipir PET را برای تشخیص پاتولوژی تائو در بیماری آلزایمر نشان داد [۷].

^۶ Flutemetamol

^۷ Florbetaben

^۸ Flortaucipir

^۱ Computed Tomography

^۲ Magnetic Resonance Imaging

^۳ Positron Emission Tomography

^۴ Fluorodeoxyglucose

^۵ Florbetapir

جدول ۱. بیومارکرهاي مایع مغزی نخاعي بیماری آلزایمر

مرجع	یافته های اصلی	طرح مطالعه	نشانهگر زیستی	مکانیسم پاتولوژیک
[۳۷]	سطوح پایین $A\beta_{42}$ در بیماران مبتلا به اختلال شناختی خفیف پیشرفت قابل توجهی به سمت بیماری آلزایمر نشان می دهد.	مطالعه سیستماتیک: ۱۳۰ بیمار مبتلا به اختلال شناختی خفیف که به بیماری آلزایمر مبتلا شده اند و ۱۴۲ فرد در گروه کنترل	$A\beta_{42}$	پاتولوژی آمیلوئید بتا
[۴۱]	نسبت های $A\beta_{42}/A\beta_{38}$ و $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ دقت تشخیص بهتری نسبت به $A\beta_{42}$ در شناسایی رسوب آمیلوئید مغز در بیماری آلزایمر نشان دادند.	این مطالعه شامل سه گروه $n=1182$ بود که سطوح $A\beta_{40}$ و $A\beta_{38}$, $A\beta_{42}$ مورد ارزیابی قرار گرفت.	$A\beta_{42}/A\beta_{40}$	پاتولوژی آمیلوئید بتا
[۴۴]	فعالیت BACE1 در بیماران مبتلا به آلزایمر به طور قابل توجهی بیشتر از افراد عادی بود.	شرکت کنندگان شامل ۸۷ بیمار مبتلا به آلزایمر و ۳۳ فرد از نظر شناختی نرمال در گروه کنترل و ۱۱۳ نفر با اختلال شناختی خفیف بودند.	BACE1	پاتولوژی آمیلوئید بتا
[۷۸]	سطوح p-tau به شدت با اختلال شناختی خفیف ناشی از بیماری آلزایمر مرتبط بود.	متا آنالیز	P-tau	پاتولوژی تائو
[۴۵]	افزایش غلظت t-tau منجر به پیشرفت سریع و تخریب عصبی در بیماران مبتلا به آلزایمر خفیف تا متوسط گردید.	شرکت کنندگان شامل ۲۳۴ بیمار با اختلال شناختی خفیف بودند. ۱۳۴ بیمار در گروه آلزایمر و ۱۰۰ بیمار در گروه آلزایمر خفیف تا متوسط	T-tau	پاتولوژی تائو
[۴۷]	سطح پایه نوروگرانین در بیماران آلزایمری به طور قابل توجهی بالاتر بود از طرفی ارتباط چشمگیری با $p\text{-tau}181$ و $t\text{-tau}$ داشت.	این مطالعه شامل ۱۶۳ بیمار بود. ۳۷ فرد از نظر شناختی عادی و ۲۸ بیمار با اختلال شناختی خفیف و ۶۵ بیمار مبتلا به آلزایمر	NG	اختلال عملکرد سیناپسی
[۷۹]	سطوح SNAP-25 در بیماران مبتلا به اختلال شناختی پیشرونده و مبتلایان به زوال عقل ناشی از بیماری آلزایمر در مقایسه با افراد عادی بیشتر بود.	۱۳۹ شرکت کننده شامل ۵۲ نفر از نظر شناختی عادی و ۲۲ بیمار مبتلا به اختلال شناختی خفیف و ۴۷ بیمار مبتلا به اختلال شناختی پیشرونده و ۱۸ بیمار آلزایمری.	SNAP-25	اختلال عملکرد سیناپسی
[۴۹]	سطح سیناپتوتاکمین-۱ افزایش قابل توجهی در بیماران مبتلا به اختلال شناختی خفیف و زوال عقل ناشی از آلزایمر نشان داد.	۱۷ بیمار زوال عقل ناشی از بیماری آلزایمر و ۵ بیمار با اختلال شناختی خفیف و ۱۷ فرد در گروه کنترل قرار گرفتند.	SYT	اختلال عملکرد سیناپسی
[۸۰]	کاهش GAP-43 در قشر پیشانی بیماران مبتلا به آلزایمر با شروع زودرس و دیررس گزارش شده است.	مطالعه شامل ۸ بیمار مبتلا به آلزایمر زودرس و ۱۱ بیمار مبتلا به آلزایمر دیررس و ۹ فرد در گروه کنترل می باشد.	GAP-43	اختلال عملکرد سیناپسی
[۵۴]	سطوح TREM-2 در بیماران مبتلا به آلزایمر در مقایسه با افراد سالم به طور قابل توجهی بالاتر بود.	۳۷ نفر بیمار مبتلا به آلزایمر و ۲۲ نفر از نظر شناختی نرمال	TREM-2	التهاب عصبی
[۵۵]	سطح IP-10 در بیماران مبتلا به اختلال شناختی خفیف و بیماری آلزایمر به طور قابل توجهی افزایش یافت.	۳۸ بیمار مبتلا به اختلال شناختی خفیف و ۳۶ بیمار مبتلا به آلزایمر و ۴۱ فرد در گروه کنترل	IP-10	التهاب عصبی
[۸۱]	سطوح بالای GFAP در بیماران مبتلا به آلزایمر در مقایسه با افراد سالم گزارش شده است که نشان دهنده آستروسیتوز و تخریب آستروسیت ها می باشد.	۱۸ بیمار مبتلا به آلزایمر و ۱۴ فرد همسان با سن در گروه کنترل	GFAP	التهاب عصبی
[۵۷]	افزایش سطوح استئوپونتنین در بیماران مبتلا به آلزایمر در مقایسه با افراد کنترل گزارش شده است.	۶۷ بیمار مبتلا به آلزایمر و ۴۶ بیمار مبتلا به زوال عقل فرونتوتیمپورال و ۶۹ فرد در گروه کنترل	Osteopontin	التهاب عصبی
[۵۵]	سطوح بالای MCP-1 در اختلالات نورودژنراتیو و التهاب عصبی از جمله بیماری آلزایمر گزارش شده است.	۳۸ بیمار مبتلا به اختلال شناختی خفیف و ۳۶ بیمار مبتلا به آلزایمر و ۴۱ فرد در گروه کنترل	MCP-1	التهاب عصبی

التهاب عصبی	YKL-40	مطالعه شامل ۵۰۸ سالمند سالم و ۲۵۶ بیمار مبتلا به اختلال شناختی خفیف و ۵۷ بیمار مبتلا به زوال عقل ناشی از آلزایمر بود.	سطح YKL-40 در بیماران مبتلا به آلزایمر در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی افزایش یافت و طبق گزارشات همبستگی بالایی با پلاک های A β و T-Tau دارا بود.	[۸۲]
آسیب عصبی	NFL	۱۷ بیمار مبتلا به زوال عقل فرونتومپورال و ۲۰ بیمار مبتلا به آلزایمر زودرس و ۲۵ فرد از نظر شناختی سالم	سطح NFL در بیماران مبتلا به آلزایمر زودرس در مقایسه با افراد سالم از نظر شناختی به طور قابل توجهی بیشتر بود.	[۶۴]
آسیب عصبی	VILIP-1	۳۳ بیمار مبتلا به آلزایمر و ۲۴ فرد در گروه کنترل قرار گرفتند.	سطوح VILIP-1 در بیماران مبتلا به آلزایمر در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی افزایش یافته است.	[۶۳]

نقش ورزش بر بیومارکرهای آلزایمر

داد که علاوه بر بهبود شناخت، افزایش قابل توجهی در سطوح سرمی Apo-A1 در گروه تمرین هوازی پس از ۳ ماه مداخله مشاهده کردند [۹۰]. در مطالعه جنسن و همکارانش در سال ۲۰۱۷ که با هدف ارزیابی اثرات ورزش بر نشانگرهای زیستی عصبی و سیناپسی انجام گرفت ۵۱ بیمار مبتلا به آلزایمر به طور تصادفی به دو گروه تمرین هوازی (با شدت متوسط و بالا) و کنترل تقسیم شدند نتایج آن‌ها حاکی از آن بود که فعالیت هوازی تأثیری بر سطوح مایع مغزی نخاعی VILIP-1, NFL, NG و YKL-40 نداشت [۹۱]. لنا و همکاران (۲۰۱۸) تأثیر فعالیت بدنی با شدت متوسط را بر بیومارکرهای T-tau, P-tau و A β ₄₂ در گروهی از افرادی که در معرض خطر ابتلا به بیماری آلزایمر بودند مورد بررسی قرار دادند. نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد فعالیت ورزشی متوسط می‌تواند اثرات مفیدی بر بیومارکرهای CSF در بیماری آلزایمر داشته باشد [۹۲]. جولیان و همکارانش با بررسی ۲۶ هفته فعالیت هوازی بر بیومارکرهای سیستمیک و شناخت، در افراد مسن که در معرض خطر ابتلا به بیماری آلزایمر بودند دریافتند که همبستگی مثبتی بین کاتپسین بی (CTSB) و شناخت و تعدیل قابل توجه متابولیت‌های لیپیدی دخیل در زوال عقل وجود دارد که از اثرات مفید ورزش هوازی بر سلامت مغز می‌باشد [۹۳]. همچنین ورزش هوازی با شدت متوسط تا شدید باعث کاهش غلظت TNF- α و

فعالیت بدنی یک استراتژی برای جلوگیری از بیماری‌های عصبی و مقابله با پیشرفت آن می‌باشد [۸۳]. در واقع مطالعات متعددی تأثیر فعالیت بدنی را در مقابله با زوال شناختی در بیماران مبتلا به آلزایمر نشان داده‌اند [۸۴]. از نظر مولکولی ورزش می‌تواند با تنظیم فرایندهایی همچون آپوپتوز عصبی، ارتباطات بین سلولی، استرس اکسیداتیو، اتوفازای میتوکندری، شکل‌پذیری سیناپسی و سمیت عصبی از پیشرفت بیماری آلزایمر جلوگیری کند [۸۵]. با این حال نیاز به مطالعات بیشتر برای تعیین اثربخشی ورزش در تعدیل نشانگرهای زیستی تخریب عصبی و تعیین برنامه‌های ورزشی برای بیماران مبتلا به آلزایمر وجود دارد [۸۶]. لیانگ و همکارانش در مطالعه‌ای دیگر ارتباطی بین ورزش بدنی و غلظت کم T-tau و P-tau در مایع مغزی نخاعی افراد سالمند نشان دادند [۸۷]. کاسالتو و همکارانش ارتباط بین فعالیت بدنی و غلظت NFL و کاهش شناختی را در افراد مسن و مبتلا به دژنراسیون فرونتومپورال بررسی کردند و گزارش نمودند که غلظت سرمی NFL به شدت تحت تأثیر فعالیت بدنی قرار می‌گیرد و در افراد فعال‌تر کم‌تر است [۸۸]. با این حال این نتایج در تضاد با یافته‌های سئول و همکارانش در سال ۲۰۲۴ می‌باشد که تغییراتی ناشی از ورزش در سطوح NFL پلاسما به دست نیاوردند [۸۹]. همچنین مطالعه تأثیر ورزش هوازی با شدت متوسط بر افراد مسن مبتلا به آلزایمر خفیف نشان

IL-6 در افراد مبتلا به زوال شناختی با تشخیص اختلال شناختی خفیف و آلزایمر می‌شود [۹۴].

نقش نوروتروفین‌های ناشی از ورزش در بیماری آلزایمر

یکی از مکانیسم‌های بالقوه ورزش برای محافظت از مغز در برابر بیماری‌های عصبی همچون بیماری آلزایمر تنظیم فاکتورهای نوروتروفیک می‌باشد [۹۵]. ورزش به عنوان یک رویکرد فیزیولوژیکی برای افزایش تولید عوامل نوروتروفیک از طریق القای بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)^۱ در هیپوکامپ منجر به کاهش اختلال عملکردی در بیماری آلزایمر می‌گردد [۹۶، ۹۷]. تجویز BDNF منجر به اثرات مفیدی از جمله بهبود عملکرد سیناپسی و مهم‌تر از همه بازیابی حافظه و یادگیری در موش‌ها و پستانداران می‌شود [۹۸]. در مطالعه دیگر یارو و همکاران بیان نمودند که پنج هفته تمرین مقاومتی در افراد سالم غیر فعال منجر به افزایش موقتی در سطوح BDNF پس از فعالیت ورزشی شد [۹۹]. از طرفی زولادز و همکاران نشان دادند که پس از ۵ هفته فعالیت ورزشی استقامتی BDNF پلاسمای مردان جوان فعال در حالت استراحت به طور معناداری بالاتر از مقادیر آن قبل از تمرین بود. همچنین آن‌ها سطوح پایه‌ی BDNF پلاسما را بین ورزشکاران و غیر ورزشکاران بررسی کردند و به این نتیجه دست یافتند که BDNF پلاسمای ورزشکاران به طور معناداری حدود سه برابر بیشتر از غیر ورزشکاران بود [۱۰۰]. علاوه بر BDNF فاکتور مشتق شده از خط سلول گلیال (GDNF)^۲ نیز نقش مهمی در بقای سلولی و افزایش انعطاف‌پذیری سلول‌های عصبی به ویژه در ناحیه هیپوکامپ دارد. اگر چه اطلاعات موجود در مورد اثرات ورزش بر GDNF بسیار محدود است اما برخی مشاهدات نشان می‌دهند که ورزش سطوح GDNF را که در

محافظت عصبی دخیل است افزایش می‌دهد [۱۰۱]. از طرفی بیماری آلزایمر با کاهش سطح فاکتور رشد عصبی (NGF)^۳ و افزایش قابل توجهی از سطوح NGF نابالغ (pro-NGF) مرتبط است [۱۰۲]. به نظر می‌رسد که تجمع پپتید آمیلوئید بتا بلوغ NGF را مهار می‌کند و منجر به افزایش غلظت pro-NGF می‌شود. ورزش توانایی القای قابل توجهی از BDNF و NGF و در نتیجه نورونز در هیپوکامپ را دارد که منجر به افزایش عملکرد شناختی می‌شود [۱۰۱].

نقش گونه‌های فعال اکسیژن در بیماری آلزایمر و نقش محافظت کننده عصبی ورزش

اعتقاد بر این است که استرس اکسیداتیو با واسطه گونه‌های اکسیژن فعال (ROS)^۴ یکی از عوامل اصلی بیماری‌های مرتبط با سن همچون آلزایمر می‌باشد. آسیب اکسیداتیو در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر قبل از شروع آسیب‌شناسی پلاک و قبل از رسوب آمیلوئید بتا و تشکیل گره‌های نوروفیبریلاری داخل سلولی متشکل از پروتئین غیرطبیعی هایپر فسفریله شده تائو رخ می‌دهد. ROS همچنین در سطوح سلولی و بافتی در فرایند تخریب عصبی و مرگ نورون‌ها نقش دارد [۱۰۱]. تمرین بدنی منظم فرایندی شناخته شده برای کاهش میزان تولید ROS در اندام‌های مختلف از جمله مغز است همچنین به خوبی نشان داده شده است که ورزش منظم فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را در مناطق مختلف مغز افزایش می‌دهد [۱۰۳]. به طور طبیعی القای سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی سطوح ROS و استرس اکسیداتیو ناشی از آن را کاهش می‌دهند. یکی دیگر از راه‌های کاهش استرس اکسیداتیو از طریق ورزش، کاهش تولید ROS از طریق کاهش منابع تولید کننده ROS و کاهش ظرفیت تولید ROS است. در واقع نشان داده شده است که ورزش منظم میزان تولید رادیکال هیدروکسیل را در مغز کاهش می‌دهد. از طرفی به

³ Nerve Growth Factor

⁴ Reactive Oxygen Species

¹ Brain-derived Neurotrophic Factor

² Glial Cell Line-derived Neurotrophic Factor

روند مثبتی را در پیشگیری و یا تعدیل اختلالات شناختی و بیماری‌های عصبی از جمله آلزایمر در سنین بالا طی می‌نمایند. از طرفی تحقیقات کمی به بررسی اثرات ورزش به ویژه تمرینات مقاومتی بر نشانگرهای زیستی مایع مغزی نخاعی و پلاسما در بیماری‌های عصبی پرداخته‌اند. نتایج برخی مطالعات نشان دهنده ارتباط فعالیت ورزشی با مقادیر پایین T-tau و P-tau در مایع مغزی نخاعی افراد سالمند می‌باشد. محققین همچنین کاهش غلظت سرمی NFL را به دنبال فعالیت ورزشی گزارش کرده‌اند. در مقابل برخی مطالعات ارتباط مثبتی بین فعالیت ورزش هوازی و بیومارکرهای مایع مغزی نخاعی همچون NG, NFL, VILIP-1 گزارش نمودند. بنابراین نیاز به بررسی‌ها و مطالعات بیشتری در مورد تأثیر ورزش استقامتی و مقاوتی بر نشانگرهای زیستی بیماری آلزایمر می‌باشد.

نظر می‌رسد که ورزش منظم با القای سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی و تنظیم پایین سیستم‌های تولید کننده، به طور قابل توجهی استرس اکسیداتیو را در مغز کاهش می‌دهد که می‌تواند یک ابزار پیشگیرانه در برابر چالش اکسیداتیو مرتبط با بیماری آلزایمر باشد [۱۰۱].

نتیجه‌گیری

فعالیت بدنی منظم عملکرد مغز را در مکانیسم‌های مختلفی از جمله سیستم‌های ترمیم آسیب اکسیداتیو و آنتی‌اکسیدانی تقویت می‌کند. تنظیم در نوروتروفین‌های دخیل در نورونز ناشی از ورزش باعث بهبود حافظه و انعطاف‌پذیری مغز، افزایش مقاومت در برابر استرس و کاهش افسردگی می‌شود. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمرینات استقامتی و قدرتی می‌توانند با کاهش عوامل التهابی، افزایش نوروتروفین‌ها و بهبود وضعیت شناختی سالمندان همراه باشند. تمرینات ورزشی همچنین

References

- 1-Jafarian S, Ling KH, Hassan Z, Perimal-Lewis L, Sulaiman MR, Perimal EK. Effect of zerumbone on scopolamine-induced memory impairment and anxiety-like behaviours in rats. *Alzheimers Dement* (N Y). 2019; 5:637-643.
- 2-Reddy PH, Tripathi R, Troung Q, Tirumala K, Reddy TP, Anekonda V, et al. Abnormal mitochondrial dynamics and synaptic degeneration as early events in Alzheimer's disease: implications to mitochondria-targeted antioxidant therapeutics. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1822:639-649.
- 3-Selkoe DJ. Alzheimer disease: mechanistic understanding predicts novel therapies. *Ann Intern Med*. 2004; 140:627-638.
- 4-Mufson EJ, Counts SE, Ginsberg SD, Mahady L, Perez SE, Massa SM, et al. Nerve growth factor pathobiology during the progression of Alzheimer's disease. *Front Neurosci*. 2019; 13:533.
- 5-Karakaya T, Fußer F, Prvulovic D, Hampel H. Treatment options for tauopathies. *Curr Treat Options. Neurol*. 2012; 14:126-136.
- 6-Magalingam KB, Radhakrishnan A, Ping NS, Haleagrahara N. Current concepts of neurodegenerative mechanisms in Alzheimer's disease. *BioMed Res Int*. 2018; 20: 3740461.
- 7-Hameed S, Fuh J-L, Senanarong V, Ebenezer EGM, Looi I, Dominguez JC, et al. Role of fluid biomarkers and PET imaging in early diagnosis and its clinical implication in the management of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis Rep*. 2020; 4 (1):21-37.
- 8-Blennow K, Dubois B, Fagan AM, Lewczuk P, De Leon MJ, Hampel H. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2015; 11(1):58-69.
- 9-Kuga GK, Botezelli JD, Gaspar RC, Gomes RJ, Pauli JR, Leme JACdA. Hippocampal insulin signaling and neuroprotection mediated by physical exercise in Alzheimer's Disease. *Motriz: Revista de Educação Física*. 2017; 23:e101608. (Full text in original language)

- 10-Trends G. Public health and aging: trends in aging-United States and worldwide. *Public Health*. 2003; 347:921-925.
- 11-Korczyn AD, Vakhapova V. The prevention of the dementia epidemic. *J Neurol Sci*. 2007; 257 (2-4):2-4.
- 12-Agahi A, Hamidi G, Salami M, Alinaghypour A, Daneshvar KR, Soheili M. The effect of probiotic supplementations on cognitive function in patients with primary and secondary Alzheimer. *J Arak Uni Med Sci*. 2018; 20:1-9. (Full text in Persian).
- 13-Morrison AS, Lyketsos C. The pathophysiology of Alzheimer's disease and directions in treatment. *Adv Stud Nurs*. 2005; 3:256-270.
- 14-Mecocci P, Beal MF, Cecchetti R, Polidori MC, Cherubini A, Chionne F, et al. Mitochondrial membrane fluidity and oxidative damage to mitochondrial DNA in aged and AD human brain. *Mol Chem Neurobiol*. 1997; 31(1):53-64.
- 15-Bianchetti A, Ranieri P, Margiotta A, Trabucchi M. Pharmacological treatment of Alzheimer's Disease. *Aging Clin Exp Res*. 2006; 18 (2):158-162.
- 16-Zhao Y, Bhattacharjee S, Jones BM, Hill JM, Clement C, Sambamurti K, et al. Beta-amyloid precursor protein (β APP) processing in Alzheimer's disease (AD) and age-related macular degeneration (AMD). *Mol Neurobiol*. 2015; 52 (1):533-544.
- 17-Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007; 8 (2):101-112.
- 18-Kosik KS. The molecular and cellular biology of tau. *Brain Pathol*. 1993; 3 (1):39-43.
- 19-Mandelkow E, Von Bergen M, Biernat J, Mandelkow EM. Structural principles of tau and the paired helical filaments of Alzheimer's disease. *Brain Pathol*. 2007; 17 (1):83-90.
- 20-Mcgeer PL, Klegeris A, Walker DG, Yasuhara O, Mcgeer EG. Pathological proteins in senile plaques. *Tohoku J Exp Med*. 1994; 174 (3):269-277.
- 21-Mesulam MM. Cholinergic circuitry of the human nucleus basalis and its fate in Alzheimer's disease. *J Compar Neurol*. 2013; 521 (18):4124-4144.
- 22-Hampel H, Mesulam M-M, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*. 2018; 141 (7):1917-1933.
- 23-Meng Q, Lin M-S, Tzeng I-S. Relationship between exercise and Alzheimer's disease: a narrative literature review. *Front Neurosci*. 2020; 14:131.
- 24-Bailey DM, Marley CJ, Brugniaux JV, Hodson D, New KJ, Ogoh S, et al. Elevated aerobic fitness sustained throughout the adult lifespan is associated with improved cerebral hemodynamics. *Stroke*. 2013; 44 (11):3235-3238.
- 25-Duzel E, van Praag H, Sendtner M. Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function? *Brain*. 2016; 139 (3):662-673.
- 26-Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Hu L, Morris KS, et al. Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus*. 2009; 19 (10):1030-1039.
- 27-Beeri MS, Leurgans SE, Delbono O, Bennett DA, Buchman AS. Sarcopenia is associated with incident Alzheimer's dementia, mild cognitive impairment, and cognitive decline. *J Am Geriatr Soc*. 2021; 69 (7):1826-1835.
- 28-Lopez P, Pinto RS, Radaelli R, Rech A, Grazioli R, Izquierdo M, et al. Benefits of resistance training in physically frail elderly: a systematic review. *Aging Clin Exper Res*. 2018; 30 (8):889-899.
- 29-de Almeida EJ, Ibrahim HJ, Chitolina SM, de Andrade CM, Cardoso AM. Modulation of inflammatory mediators and microglial activation through physical exercise in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neurochem Res*. 2022; 47 (11):3221-3240.
- 30-Hong S-G, Kim J-H, Jun T-W. Effects of 12-week resistance exercise on electroencephalogram patterns and cognitive function in the elderly with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Clin J Sport Med*. 2018; 28 (6):500-508.
- 31-Azevedo CV, Hashiguchi D, Campos HC, Figueiredo EV, Otaviano SFS, Penitente AR, et al. The effects of resistance exercise on cognitive function, amyloidogenesis, and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Front Neurosci*. 2023; 17:1131214.

- 32-Liu Y, Chu JMT, Yan T, Zhang Y, Chen Y, Chang RCC, et al. Short-term resistance exercise inhibits neuroinflammation and attenuates neuropathological changes in 3xTg Alzheimer's disease mice. *J Neuroinflamm.* 2020; 17 (1):1-16.
- 33-Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature.* 2012; 488 (7413):E9-E10.
- 34-Albeck DS, Sano K, Prewitt GE, Dalton L. Mild forced treadmill exercise enhances spatial learning in the aged rat. *Behav Brain Res.* 2006; 168 (2):345-348.
- 35-Bayod S, Del Valle J, Canudas AM, Lalanza JF, Sanchez-Roige S, Camins A, et al. Long-term treadmill exercise induces neuroprotective. *J Appl Physiol.* 1985; 111(5):1380-90.
- 36-Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108 (7):3017-3022.
- 37-Diniz BS, Pinto Jr JA, Forlenza OV. Do CSF total tau, phosphorylated tau, and β -amyloid 42 help to predict progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease? A systematic review and meta-analysis of the literature. *World J Biol Psychiatry.* 2008; 9 (3):172-182.
- 38-McGrowder DA, Miller F, Vaz K, Nwokocha C, Wilson-Clarke C, Anderson-Cross M, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease: current evidence and future perspectives. *Brain Sci.* 2021; 11(2):215.
- 39-Baiardi S, Abu-Rumeileh S, Rossi M, Zenesini C, Bartoletti-Stella A, Polischi B, et al. Antemortem CSF A β 42/A β 40 ratio predicts Alzheimer's disease pathology better than A β 42 in rapidly progressive dementias. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019; 6 (2):263-273.
- 40-Spies P, Slats D, Sjogren J, Kremer B, Verhey F, Olde Rikkert M, et al. The cerebrospinal fluid amyloid β 42/40 ratio in the differentiation of alzheimer's disease from non-alzheimer's dementia. *Curr Alzheimer Res.* 2010; 7 (5):470-476.
- 41-Janelidze S, Zetterberg H, Mattsson N, Palmqvist S, Vanderstichele H, Lindberg O, et al. CSF A β 42/A β 40 and A β 42/A β 38 ratios: better diagnostic markers of Alzheimer disease. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016; 3 (3):154-165.
- 42-Fukumoto H, Cheung BS, Hyman BT, Irizarry MC. β -Secretase protein and activity are increased in the neocortex in Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2002; 59 (9):1381-1389.
- 43-Holsinger RD, McLean CA, Beyreuther K, Masters CL, Evin G. Increased expression of the amyloid precursor β -secretase in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2002; 51 (6):783-786.
- 44-Zetterberg H, Andreasson U, Hansson O, Wu G, Sankaranarayanan S, Andersson ME, et al. Elevated cerebrospinal fluid BACE1 activity in incipient Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2008; 65 (8):1102-1107.
- 45-Gunnarsson MD, Ingelsson M, Blennow K, Basun H, Lannfelt L, Kilander L. High tau levels in cerebrospinal fluid predict nursing home placement and rapid progression in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther.* 2016; 8(22): 1-10.
- 46-Petersen A, Gerges NZ. Neurogranin regulates CaM dynamics at dendritic spines. *Sci Rep.* 2015; 5:11135.
- 47-Kester MI, Teunissen CE, Crimmins DL, Herries EM, Ladenson JH, Scheltens P, et al. Neurogranin as a cerebrospinal fluid biomarker for synaptic loss in symptomatic Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* 2015; 72 (11):1275-1280.
- 48-Counts SE, Nadeem M, Lad SP, Wu J, Mufson EJ. Differential expression of synaptic proteins in the frontal and temporal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2006; 65 (6):592-601.
- 49-Öhrfelt A, Brinkmalm A, Dumurgier J, Brinkmalm G, Hansson O, Zetterberg H, et al. The pre-synaptic vesicle protein synaptotagmin is a novel biomarker for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther.* 2016; 8(41):1-10.
- 50-Denny JB. Molecular mechanisms, biological actions, and neuropharmacology of the growth-associated protein GAP-43. *Curr Neuropharmacol.* 2006; 4 (4):293-304.

- 51-Paloneva J, Manninen T, Christman G, Hovanes K, Mandelin J, Adolfsson R, et al. Mutations in two genes encoding different subunits of a receptor signaling complex result in an identical disease phenotype. *Am J Hum Genet.* 2002; 71 (3):656-662.
- 52-Sessa G, Podini P, Mariani M, Meroni A, Spreafico R, Sinigaglia F, et al. Distribution and signaling of TREM2/DAP12, the receptor system mutated in human polycystic lipomembraneous osteodysplasia with sclerosing leukoencephalopathy dementia. *Eur J Neurosci.* 2004; 20 (10):2617-2628.
- 53-Bhattacharjee S, Zhao Y, Dua P, Rogaev EI, Lukiw WJ. microRNA-34a-mediated down-regulation of the microglial-enriched triggering receptor and phagocytosis-sensor TREM2 in age-related macular degeneration. *PloS One.* 2016; 11(3):e0150211.
- 54-Heslegrave A, Heywood W, Paterson R, Magdalinou N, Svensson J, Johansson P, et al. Increased cerebrospinal fluid soluble TREM2 concentration in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2016; 11:1-7.
- 55-Galimberti D, Schoonenboom N, Scheltens P, Fenoglio C, Bouwman F, Venturelli E, et al. Intrathecal chemokine synthesis in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2006; 63 (4):538-543.
- 56-Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes :biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 2010;119 (1):7-35.
- 57-Comi C, Carecchio M, Chiochetti A, Nicola S, Galimberti D, Fenoglio C, et al. Osteopontin is increased in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and its levels correlate with cognitive decline. *J Alzheimer's Dis.* 2010; 19 (4):1143-1148.
- 58-Semple BD, Kossmann T, Morganti-Kossmann MC. Role of chemokines in CNS health and pathology: a focus on the CCL2/CCR2 and CXCL8/CXCR2 networks. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010; 30 (3):459-473.
- 59-Chen C-C, Llado V, Eurich K, Tran HT, Mizoguchi E. Carbohydrate-binding motif in chitinase 3-like 1 (CHI3L1/YKL-40) specifically activates Akt signaling pathway in colonic epithelial cells. *Clin Immunol.* 2011; 140 (3):268-275.
- 60-Craig-Schapiro R, Perrin RJ, Roe CM, Xiong C, Carter D, Cairns NJ, et al. A novel prognostic fluid biomarker for preclinical Alzheimer's disease. *Biol Psy.* 2010; 68 (10):903-912.
- 61-Groblewska M, Mroczko B. YKL-40 as a potential biomarker and a possible target in therapeutic strategies of Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol.* 2017; 15 (6):906-917.
- 62-Braunewell KH. The visinin-like proteins VILIP-1 and VILIP-3 in Alzheimer's disease—old wine in new bottles. *Front Mol Neurosci.* 2012; 5:20.
- 63-Lee J-M, Blennow K, Andreasen N, Laterza O, Modur V, Olander J, et al. The brain injury biomarker VLP-1 is increased in the cerebrospinal fluid of Alzheimer disease patients. *Clin Chem.* 2008; 54 (10):1617-1623.
- 64-Pijnenburg YA, Janssen JC, Schoonenboom NS, Petzold A, Mulder C, Stigbrand T, et al. CSF neurofilaments in frontotemporal dementia compared with early onset Alzheimer's disease and controls. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007; 23 (4):225-230.
- 65-Garcia-Escobar G, Manero RM, Fernández-Lebrero A, Ois A, Navalpotro-Gómez I, Puente-Periz V, et al. Blood biomarkers of Alzheimer's disease and cognition: A literature review. *Biomolecules.* 2024; 14(1):93.
- 66-Chatterjee P, Pedrini S, Doecke JD, Thota R, Villemagne VL, Doré V, et al. Plasma A β 42/40 ratio, p-tau181, GFAP, and NfL across the Alzheimer's disease continuum: A cross-sectional and longitudinal study in the AIBL cohort. *Alzheimers Dement.* 2023; 19 (4):1117-1134.
- 67-Braunewell K-H, Szanto AJK. Visinin-like proteins (VSNLs): interaction partners and emerging functions in signal transduction of a subfamily of neuronal Ca²⁺-sensor proteins. *Cell Tissue Res.* 2009; 335 (2):301-316.
- 68-Halbgebauer S, Steinacker P, Riedel D, Oeckl P, Anderl-Straub S, Lombardi J, et al. Visinin-like protein 1 levels in blood and CSF as emerging markers for Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *Alzheimer's Res Ther.* 2022; 14 (1):175.

- 69-Paula-Lima AC, Tricerri MA, Brito-Moreira J, Bomfim TR, Oliveira FF, Magdesian MH, et al. Human apolipoprotein A-I binds amyloid- β and prevents A β -induced neurotoxicity. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009; 41(6):1361-1370.
- 70-Choi J, Lee H-W, Suk K. Plasma level of chitinase 3-like 1 protein increases in patients with early Alzheimer's disease. *J Neurol.* 2011; 258 (12):2181-2185.
- 71-Kantarci K, Jack CR. Neuroimaging in Alzheimer disease: an evidence-based review. *Neuroimaging Clin N Am.* 2003; 13 (2):197-209.
- 72-Thal LJ, Kantarci K, Reiman EM, Klunk WE, Weiner MW, Zetterberg H, et al. The role of biomarkers in clinical trials for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006; 20(1):6-15.
- 73-Raichle ME, Mintun MA. Brain work and brain imaging. *Annu Rev Neurosci.* 2006; 29:449-476.
- 74-Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De Carli C. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol.* 2002; 1(1):13-21.
- 75-Anoop A, Singh PK, Jacob RS, Maji SK. CSF biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis. *Int J Alzheimer's Dis.* 2010; 2010 (1):1-12.
- 76-Brier MR, Gordon B, Friedrichsen K, McCarthy J, Stern A, Christensen J, et al. Tau and A β imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease. *Sci Transl Med.* 2016; 8(338):1-19.
- 77-Ossenkoppele R, Rabinovici GD, Smith R, Cho H, Schöll M, Strandberg O, et al. Discriminative accuracy of [18F] flortaucipir positron emission tomography for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders. *JAMA.* 2018; 320(11):1151-1162.
- 78-Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2016; 15(7):673-684.
- 79-Zhang H, Theriault J, Kang MS, Ng KP, Pascoal TA, Rosa-Neto P, et al. Cerebrospinal fluid synaptosomal-associated protein 25 is a key player in synaptic degeneration in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther.* 2018; 10(1):1-11.
- 80-Davidsson P, Blennow K. Neurochemical dissection of synaptic pathology in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 1998; 10(1):11-23.
- 81-Jesse S, Steinacker P, Cepek L, Arnim CV, Tumani H, Lehnert S, et al. Glial fibrillary acidic protein and protein S-100B: different concentration pattern of glial proteins in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and Creutzfeldt-Jakob disease. *J Alzheimer's Dis.* 2009; 17(3):541-551.
- 82-Janelidze S, Mattsson N, Stomrud E, Lindberg O, Palmqvist S, Zetterberg H, et al. CSF biomarkers of neuroinflammation and cerebrovascular dysfunction in early Alzheimer disease. *Neurology.* 2018; 91(9):e867-e877.
- 83-Valenzuela PL, Castillo-García A, Morales JS, de la Villa P, Hampel H, Emanuele E, et al. Exercise benefits on Alzheimer's disease: State-of-the-science. *Ageing Res Rev.* 2020; 62:101108.
- 84-Lopez-Ortiz S, Valenzuela PL, Seisdedos MM, Morales JS, Vega T, Castillo-Garcia A, et al. Exercise interventions in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ageing Res Rev.* 2021; 72:101479.
- 85-López-Ortiz S, Pinto-Fraga J, Valenzuela PL, Martín-Hernández J, Seisdedos MM, García-López O, et al. Physical exercise and Alzheimer's disease: effects on pathophysiological molecular pathways of the disease. *Int J Molecular Sci.* 2021; 22 (6):2897.
- 86-Bonanni R, Cariati I, Cifelli P, Frank C, Annino G, Tancredi V, et al. Exercise to counteract Alzheimer's disease: What do fluid biomarkers say? *Int J Molecular Sci.* 2024; 25(13):6951.
- 87-Liang KY, Mintun MA, Fagan AM, Goate AM, Bugg JM, Holtzman DM, et al. Exercise and Alzheimer's disease biomarkers in cognitively normal older adults. *Annals of Neurol.* 2010; 68 (3):311-318.
- 88-Casaletto KB, Kornack J, Paolillo EW, Rojas JC, VandeBunte A, Staffaroni AS, et al. Association of physical activity with neurofilament light chain trajectories in autosomal dominant frontotemporal lobar degeneration variant carriers. *JAMA Neurol.* 2023; 80 (1):82-90.

- 89-Sewell KR, Rainey-Smith SR, Pedrini S, Peiffer JJ, Sohrabi HR, Taddei K, et al. The impact of exercise on blood-based biomarkers of Alzheimer's disease in cognitively unimpaired older adults. *Geroscience*. 2024; 46(6):5911-5923.
- 90-Yang S-Y, Shan C-L, Qing H, Wang W, Zhu Y, Yin M-M, et al. The effects of aerobic exercise on cognitive function of Alzheimer's disease patients. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015; 14(10):1292-1297.
- 91-Jensen CS, Portelius E, Høgh P, Wermuth L, Blennow K, Zetterberg H, et al. Effect of physical exercise on markers of neuronal dysfunction in cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2017; 3(2):284-290.
- 92-Law LL, Rol RN, Schultz SA, Dougherty RJ, Edwards DF, Kosciak RL, et al. Moderate intensity physical activity associates with CSF biomarkers in a cohort at risk for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2018; 10:188-195.
- 93-Gaitán JM, Moon HY, Stremlau M, Dubal DB, Cook DB, Okonkwo OC, et al. Effects of aerobic exercise training on systemic biomarkers and cognition in late middle-aged adults at risk for Alzheimer's disease. *Front Endocrinol*. 2021; 12:660181.
- 94-Stigger FS, Zago Marcolino MA, Portela KM, Plentz RDM. Effects of exercise on inflammatory, oxidative, and neurotrophic biomarkers on cognitively impaired individuals diagnosed with dementia or mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019; 74 (5):616-624.
- 95-Lin T-W, Tsai S-F, Kuo Y-M. Physical exercise enhances neuroplasticity and delays Alzheimer's disease. *Brain Plasticity*. 2018; 4 (1):95-110.
- 96-Budni J, Bellettini-Santos T, Mina F, Garcez ML, Zugno AI. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. *Aging Dis*. 2015; 6 (5):331.
- 97-Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci*. 2002; 25 (6):295-301.
- 98-Nagahara AH, Merrill DA, Coppola G, Tsukada S, Schroeder BE, Shaked GM, et al. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease. *Nat med*. 2009; 15:331-337.
- 99-Yarrow JF, White LJ, McCoy SC, Borst SE. Training augments resistance exercise induced elevation of circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF). *Neurosci Lett*. 2010; 479 (2):161-165.
- 100-Zoladz JA, Pilc A, Majerczak J, Grandys M, Zapart-Bukowska J, Duda K. Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men. *J Physiol Pharmacol*. 2008; 7:119-32.
- 101-Radak Z, Hart N, Sarga L, Koltai E, Atalay M, Ohno H, et al. Exercise plays a preventive role against Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2010; 20 (3):777-783.
- 102-Bruno MA, Leon WC, Fragoso G, Mushynski WE, Almazan G, Cuello AC. Amyloid β -induced nerve growth factor dysmetabolism in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* . 2009; 68 (8):857-869.
- 103-Radak Z, Taylor AW, Ohno H, Goto S. Adaptation to exercise-induced oxidative stress: from muscle to brain. *Exer Immunol Re*. 2001; 7:90-107.