



Original Article

Influence of Exercise Training on expression of Some Cerebral proteins involved in APP Processing in Rat Models of Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis

Narghes Khatibi^۱, Bohloul Ghorbanian^۲, Karim Azali Alamdari^۲ 

^۱. M.sc in Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, Faculty of Education and Psychology, Azarbaian Sahid Madani University, Tabriz, Iran

^۲. ^۱. MAssociate Professor, Department of Sport Sciences, Faculty of Education and Psychology, Azarbaian Sahid Madani University, Tabriz, Iran

Received: ۰۱/۰۹/۲۰۲۴, **Revised:** ۰۷/۱۲/۲۰۲۴, **Accepted:** ۳۰/۱۲/۲۰۲۴

* Corresponding Author: Karim Azali Alamdari, Tel: ۰۹۱۴۷۸۸۸۱۴۲, E-mail: k.azali@azaruniv.ac.ir

How to Cite: Khatibi, N; Ghorbanian, B; Azali Alamdari k. (۲۰۲۴). Influence of Exercise Training on expression of Some Cerebral proteins involved in APP Processing in Rat Models of Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. Sport Shysiology, ۱۶(۶۲), ۵۵-۸۴. In Persian.

Extended Abstract

Background and Purpose

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by the accumulation of amyloid plaques and neurofibrillary tangles in the brain. The amyloid- β (A β) peptide, derived from the cleavage of amyloid precursor protein (APP), is a central component of amyloid plaques and a key therapeutic target in AD. APP is processed via two pathways: the non-amyloidogenic pathway, mediated by α -secretase (ADAM^{۱۰}), and the amyloidogenic pathway, mediated by β -secretase (BACE^۱). The balance between these pathways determines A β production, with dysregulation contributing to AD pathogenesis.

Exercise has been shown to modulate APP processing, shifting it toward the non-amyloidogenic pathway and reducing A β production. However, the mechanisms underlying these effects remain poorly understood. This study aimed to systematically review and meta-analyze the effects of exercise training on cerebral ADAM^{۱۰}, BACE^۱, sAPP α , sAPP β , and A β expression, as well as spatial memory function, in rat models of AD.

Materials and Methods

This systematic review and meta-analysis followed PRISMA guidelines. Studies investigating the effects of at least ۳ weeks of exercise training in rat models of AD, published in peer-reviewed



Copyright: © ۲۰۲۳ by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

journals up to July 2024, were retrieved from databases including PubMed, Google Scholar, SID, and Magiran.

Inclusion Criteria

Animal studies with control groups.

Studies evaluating the chronic effects (≥ 4 weeks) of exercise training in AD models.

Articles written in English.

Exclusion Criteria

Studies combining exercise with other interventions.

Duplicate publications.

Abstracts and reviews.

Two reviewers independently screened titles and abstracts for eligibility. Disagreements were resolved through consensus or consultation with a third reviewer.

Data Analysis

A **random-effects model** was used to calculate **standardized mean differences (SMD)** and **95% confidence intervals (CIs)**.

Heterogeneity was assessed using the **I^2 statistic**, with values $> 50\%$ indicating high heterogeneity.

Publication bias was evaluated using **Egger's regression**.

Meta-regression and subgroup analyses were performed to explore the effects of moderators such as brain region and intervention duration.

Findings

A total of **14 interventions** were included in the meta-analysis. Key findings include:

Primary Outcome: Cerebral ADAM¹⁰ Expression

The overall pooled effect of exercise training on ADAM¹⁰ expression was not statistically significant (**SMD = 0.07, 95% CI: -0.43 to 0.57**).

Subgroup analysis revealed a significant increase in **hippocampal ADAM¹⁰ expression** (**SMD = 0.48, $p = 0.001$**).

Secondary Outcomes

Cerebral BACE¹ Expression:

No significant overall effect was observed.

Subgroup analysis showed a significant decrease in **hippocampal BACE¹ expression** (**SMD = -0.23, $p = 0.001$**).

sAPP α and sAPP β Expression:

Exercise training significantly reduced **sAPP β expression** (**SMD = -0.59, 95% CI: -0.80 to -0.39**).

No significant effect was observed for sAPP α .

A β Expression:

Exercise training significantly reduced **A β expression** (**SMD = -0.13, 95% CI: -0.13 to -0.92**).

Spatial Memory Function:

Exercise training improved spatial memory function, though heterogeneity was high.

Heterogeneity and Publication Bias

High heterogeneity ($I^2 > 50\%$) was observed for all outcomes.

Egger's regression indicated no significant publication bias.

Discussion

The findings suggest that exercise training modulates APP processing in rat models of AD, favoring the non-amyloidogenic pathway. Key observations include:

Increased ADAM¹⁷ Expression: The significant increase in hippocampal ADAM¹⁷ expression suggests enhanced non-amyloidogenic APP processing in this region.

Decreased BACE¹ Expression: The reduction in hippocampal BACE¹ expression indicates suppressed amyloidogenic APP processing.

Reduced A β Levels: The significant decrease in A β expression supports the hypothesis that exercise reduces amyloid burden.

Mechanisms:

Exercise may upregulate ADAM¹⁷ and downregulate BACE¹, shifting APP processing toward the non-amyloidogenic pathway.

Exercise-induced increases in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) may further modulate APP processing and reduce A β production.

Limitations:

High heterogeneity across studies limits the generalizability of findings.

Most studies used rodent models, necessitating caution when extrapolating to humans.

Variability in exercise protocols and outcome measures may contribute to inconsistent results.

Conclusion

Exercise training shows promise as a non-pharmacological intervention for reducing amyloid burden in AD. The observed increases in ADAM¹⁷ and decreases in BACE¹ and A β expression, particularly in the hippocampus, suggest that exercise may mitigate amyloid pathology in early AD stages. However, further research is needed to validate these findings in human subjects and elucidate the underlying mechanisms.

Key Recommendations for Future Research:

Conduct longitudinal studies to assess the long-term effects of exercise on APP processing and A β levels.

Investigate the role of exercise-induced BDNF in modulating APP processing.

Explore the effects of different exercise modalities (e.g., aerobic, resistance) on AD biomarkers.

Keywords: Alzheimer's Disease, Amyloid Precursor protein, ADAM¹⁷, BACE¹, Amyloid- β , Exercise Training, Hippocampus

The article's message:

Increased expression of ADAM¹⁷ and decreased expression of BACE¹ in the hippocampus, along with reduced sAPP β and A β levels in mixed brain tissue samples of AD model mice due to exercise, herald a potential reduction in cerebral amyloid burden, especially in the early stages of AD; however, these findings still need to be confirmed in human patients.

Acknowledgments:

Thanks and appreciation are extended to all individuals or groups who collaborated in conducting this research.

Conflict of interest:

The authors declare no competing interests regarding the publication of this article.



فیزیولوژی ورزشی

Journal homepage: <https://spj.ssric.ac.ir>



نوع مقاله: پژوهشی

اثر تمرینات ورزشی بر بیان برخی پروتئین‌های پردازش APP مغز در موش‌های مدل بیماری آلزایمر: مطالعه فراتحلیل

نرگس خطیبی^۱، بهلول قربانیان^۲، کریم آزالی علمداری^۳ 

۱. کارشناسی ارشد، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران

۲. دانشیار، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۶/۱۱، تاریخ اصلاح: ۱۴۰۳/۰۹/۱۷، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۱۰

* Corresponding Author: Karim Azali Alamdari, Tel: ۰۹۱۴۷۸۸۸۱۴۲, E-mail: k.azali@azaruniv.ac.ir

How to Cite: Khatibi, N; Ghorbanian, B; Azali Alamdari k. (۲۰۲۴). Influence of Exercise Training on expression of Some Cerebral proteins involved in APP Processing in Rat Models of Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. Sport Shysiology, ۱۶(۶۲), ۵۵-۸۴. In Persian.

چکیده

هدف این مطالعه، تعیین اندازه اثر تمرینات ورزشی بر بیان پروتئین‌های $ADAM10$ (پیامد اصلی) و $sAPP\beta$ ، $sAPP\alpha$ ، $BACE1$ و $A\beta$ (پیامدهای فرعی) در مغز موش‌های مدل AD و انجام تحلیل‌های طبقه‌ای و فرارگرسیون بر حسب متغیرهای تعدیل‌کننده بود. مداخلات بررسی‌کننده تأثیر تمرین ورزشی دارای مدت زمان بیش از سه هفته بر موش‌های مدل آلزایمر (AD) منتشرشده در مجلات پژوهشی فارسی و انگلیسی تا جولای ۲۰۲۴، از سایت‌های Google، SID، Magiran و Pubmed جستجو و تحلیل شدند. مدل اثرات تصادفی برای تعیین اندازه اثر (SMD) با تناوب اطمینان ۹۵٪ (۱۴=n) سنجش‌کننده بیان پروتئین $ADAM10$ ، $sAPP\beta$ ، $sAPP\alpha$ ، $BACE1$ و مغزی با نرم‌افزار CMA۲ استفاده شد. I^2 بیشتر از ۵۰ درصد، مبنای وجود هتروژنیته زیاد قرار گرفت و سوگیری انتشار با تست اگر بررسی شد. همبستگی بین اندازه اثر تمرینات بر بیان $ADAM10$ و $BACE1$ مغز، با ضریب پیرسون و رگرسیون بین دو اندازه اثر فوق با سن موش‌ها و طول مدت تمرینات با فرارگرسیون مدل اثر لحظه‌ای بررسی شد. همچنین درمورد بیان $ADAM10$ و $BACE1$ سنجش‌شده در بین سه ناحیه مختلف مغز، تحلیل طبقه‌ای انجام شد. یافته‌ها نشان داد که در تمام پیامدها مقدار هتروژنیته در بین نتایج تحقیقات، زیاد بود. اندازه اثر کل مداخلات مورد شمول (۱۴=n) درمورد بیان پروتئین $ADAM10$ مغز پس از تحلیل سوگیری انتشار (۱٫۹۱ to -۰٫۴۳، $SMD=۰٫۷۳$ ، $CI95\%$) معنادار نشد (با توجه به تناوب اطمینان)، اما درمورد پیامدهای فرعی، اندازه اثر حاصل‌شده نهایی درمورد $sAPP\beta$ (۱٫۳۹ to -۳٫۸۰، $SMD=-۲٫۵۹$ ، $CI95\%$) و $A\beta$ (۱٫۳ to -۵٫۹۲، $SMD=-۴٫۰۳$ ، $p=۰٫۰۰۱$) مغز معنادار شد. در تحلیل‌های طبقه‌ای (۷=n)، بیان $ADAM10$ ($SMD=۲٫۴۸$ ، $p=۰٫۰۰۱$) و $BACE1$ ($SMD=-۲٫۰۳$ ، $p=۰٫۰۰۱$) فقط در هیپوکامپ معنادار بود. نتیجه‌گیری می‌شود، هتروژنیته زیاد، در کل یافته‌ها بیان می‌کند که هنوز باید تحقیقات بیشتری در این زمینه انجام شود. افزایش بیان $ADAM10$ و کاهش بیان $BACE1$ در هیپوکامپ همراه با



Copyright: © ۲۰۲۳ by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/۴.۰/>).

کاهش sAPP β و A β در کل بافت مغز موش‌های مدل AD در اثر تمرینات ورزشی، نویدبخش کاهش بار آمیلوئید مغزی و به‌ویژه در مراحل اولیه AD است؛ اگرچه این یافته‌ها هنوز باید در جمعیت انسانی تأیید شود.

مقدمه

بیماری آلزایمر (AD) یک اختلال پیش‌رونده و تحلیل برگشت‌ناپذیر عصبی است که به تحلیل پیش‌رونده نورونی، کاهش ظرفیت حافظه و ظرفیت شناختی منجر می‌شود (۱، ۲). از نظر عصب‌شناختی، مهم‌ترین ویژگی AD، تحلیل شدید نورونی، تجمع پاراپروتئین (شامل انباشت برون سلولی A β و تجمع درون سلولی تائوپروتئین (۳) و التهاب عصبی چشمگیر است (۴). تائو یک پروتئین متصل‌شونده به میکروتوبول است که در شرایط AD هیپرفسفریله می‌شود و در جای صحیح خود استقرار نمی‌یابد (۵)، ولی A β یک پلی پپتید کوتاه است که از طریق عملکرد پی‌درپی آنزیم‌های پروتئولیتیک به نام β -سکرتاز (از قبیل BACE^۱) و γ -سکرتاز (۶، ۷) از یک پروتئین بین غشایی پیش‌ساز موجود در سراسر مغز (۶، ۷) به نام پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP) به sAPP β شکسته می‌شود (۸) که در نهایت از آن پلاک‌های A β تولید می‌شوند (۳)، اما در مسیر غیر آمیلوئیدوژنیک، APP توسط آنزیم‌های α -سکرتاز و به‌ویژه ADAM^{۱۰}^۳ به‌عنوان مشهورترین آنزیم آلفاسکرتاز (۹) شکسته می‌شود که این مسیر محافظت‌کننده عصبی سبب آزاد شدن بخش محلول APP^۴ به نام sAPP α می‌شود و از تجمع پلاک‌های A β جلوگیری می‌کند (۱۰). علاوه بر این، ADAM^{۱۰} در چندین فرایند رشدی از جمله هرس سیناپسی^۴ و رویدادهای سیگنالینگ سلولی نقش دارد و به دلیل کاهش آن در AD، توجه زیادی به آن جلب شده است (۱۱).

به دلیل برگشت‌ناپذیر بودن تحلیل سلولی و نبود امکان جلوگیری از گسترش بیماری AD (۱۲) و تنها تسکین دادن محدود برخی علائم آن (گاهی با عوارض جانبی) توسط درمان‌های موجود (۱۳)، اکثر تلاش‌های فعلی، بر درمان در مراحل اولیه یا عمدتاً بر پیشگیری یا کاهش سرعت پیشرفت بیماری (کنترل) متمرکز شده‌اند. در این راستا، هدف قراردادن فرایند انباشت مغزی A β از طریق دستکاری بیان پروتئین ADAM^{۱۰} مغز برای افزایش تجزیه A β به sAPP α و همچنین کاهش بیان BACE^۱ برای کاهش تولید sAPP β به‌عنوان پیش‌ساز پلاک‌های A β ، در مدیریت AD امیدبخش به نظر می‌رسد (۱۴).

در این راستا، تمرینات ورزشی یکی از راه‌های مؤثر بر پردازش APP است که در مغز حیوانات از طریق دستکاری ADAM^{۱۰} اثرات ویژه‌ای بر پاکسازی A β داشته است (۲۰-۱۵). ورزش منظم به کاهش فراهمی و فعالیت BACE-^۱ نیز منجر شده (۲۱) و با تضعیف مسیر آمیلوئیدوژنیک همراه می‌شود (۲۲). از سویی، افزایش BDNF ناشی از ورزش با تغییر پردازش APP از طریق افزایش ADAM^{۱۰} و کاهش BACE^۱، سمیت ناشی از A β را کاهش می‌دهد (۲۳)؛ به این ترتیب، تمرینات ورزشی قابلیت کاهش تولید A β در مغز را دارد و با تغییر ترشح عوامل متفاوت پیام‌رسانی از بافت‌ها و اندام‌های مختلف، می‌تواند نیروی محرکه برخی از اثرات مثبت در مغز باشد. در این راستا، در یک تحقیق با آغشته کردن سرم ۳۰ دقیقه بعد از ورزش به نوعی از سلول‌های عصبی انسانی، فعالیت ADAM^{۱۰} و BACE^۱ و همچنین نسبت پروتئین sAPP α به sAPP β افزایش یافتند که بر حاکم شدن مسیر غیر آمیلوئیدوژنیک دلالت داشت (۱۵)؛ اما در تحقیق مذکور، سلول‌ها در

۱. Mislocalized

۲. Amyloid precursor protein

۳. α -secretase A Disintegrin And Metalloprotease ۱۰ (ADAM^{۱۰})

۴. Synaptic pruning

شرایط خارج از محیط زنده (In Vitro) مطالعه شدند و ماهیت و مدت مواجهه سلول‌ها با سرم پس از ورزش، کوتاه بود؛ بنابراین حتماً نیاز است چنین یافته‌هایی در شرایط واقعی (In vivo) و در سازگاری با تمرینات ورزشی طولانی تأیید شود؛ اما با وجود شواهد متعدد مبنی بر کاهش تجمع $A\beta$ در اثر تمرینات بدنی به واسطه تغییر محتوای $ADAM^{10}$ و سایر عوامل موثر بر پردازش APP مغز نمونه‌های حیوانی، به دلیل نبود امکان بررسی بیان پروتئین‌ها در مغز بیماران انسانی (به دلیل نیاز به بیوپسی از بخش‌های حساس مغز)، به نظر می‌رسد که تعیین اندازه اثر تمرینات ورزشی بر بیان پروتئین‌های $ADAM^{10}$ ، $BACE^{1}$ ، $sAPP\alpha$ ، $sAPP\beta$ و $A\beta$ مغز موش‌های مدل AD، بتواند فهم موجود درمورد نحوه تأثیر تمرینات ورزشی بر بیماران انسانی AD را نیز تا حد زیادی گسترش دهد (۱۷).

ولی نتایج مداخلات ورزشی انجام‌شده در مدل‌های AD (شامل چندین هفته تا چندین ماه) اغلب در مقایسه با دوره زمانی طولانی‌مدت پیشرفت AD (که شاید سال‌ها قبل از تشخیص علائم بالینی شروع شود)، کوتاه است (۲۴). به علاوه، AD بیماری مرتبط با سن است که بعد از ۶۵ سالگی، احتمال بروز آن افزایش می‌یابد (۲۵)؛ بدین ترتیب شاید بررسی فرارگریونی بین اندازه اثر تمرینات ورزشی بر بیان $ADAM^{10}$ و $BACE^{1}$ مغز حیوانات مدل AD (بازتاب‌دهنده مراحل اولیه پاتولوژی AD انسانی) با طول مدت برنامه‌های تمرینی و سن حیوانات بررسی‌شده، درمورد نحوه تأثیر تمرینات ورزشی بر پردازش APP مغز در طول زمان، اطلاعات دقیق‌تری را فراهم کند؛ با این حال، هنوز دقیقاً معلوم نیست که تمرینات ورزشی به ویژه در هیپوکامپ به عنوان مستعدترین ناحیه مغز تحلیل عصبی در AD (۲۶) و همچنین در کورتکس و کل بافت مخلوط مغز، چقدر قادر به دستکاری بیان $ADAM^{10}$ و $BACE^{1}$ (برای اثرگذاری بر مقدار $sAPP\alpha$ و $sAPP\beta$ و روند انباشت پپتیدهای $A\beta$) است، که نتایج فراتحلیل می‌تواند در این زمینه اطلاعات کمی دقیق فراهم کند. درضمن به نظر می‌رسد که نتایج فراتحلیلی در ارزیابی مقدار اثربخشی برنامه‌های ورزش درمانی آینده نیز (از طریق مقایسه نتایج آن‌ها با اثر مستخرج از فراتحلیل) کمک‌کننده باشد؛ بنابراین هدف این مطالعه، تعیین اندازه اثر تمرینات ورزشی بر بیان پروتئین $ADAM^{10}$ ، $BACE^{1}$ ، $sAPP\alpha$ ، $sAPP\beta$ و $A\beta$ در مغز موش‌های مدل AD و بررسی فرارگریونی درمورد مدت زمان انجام تمرینات و سن موش‌های مدل AD بود.

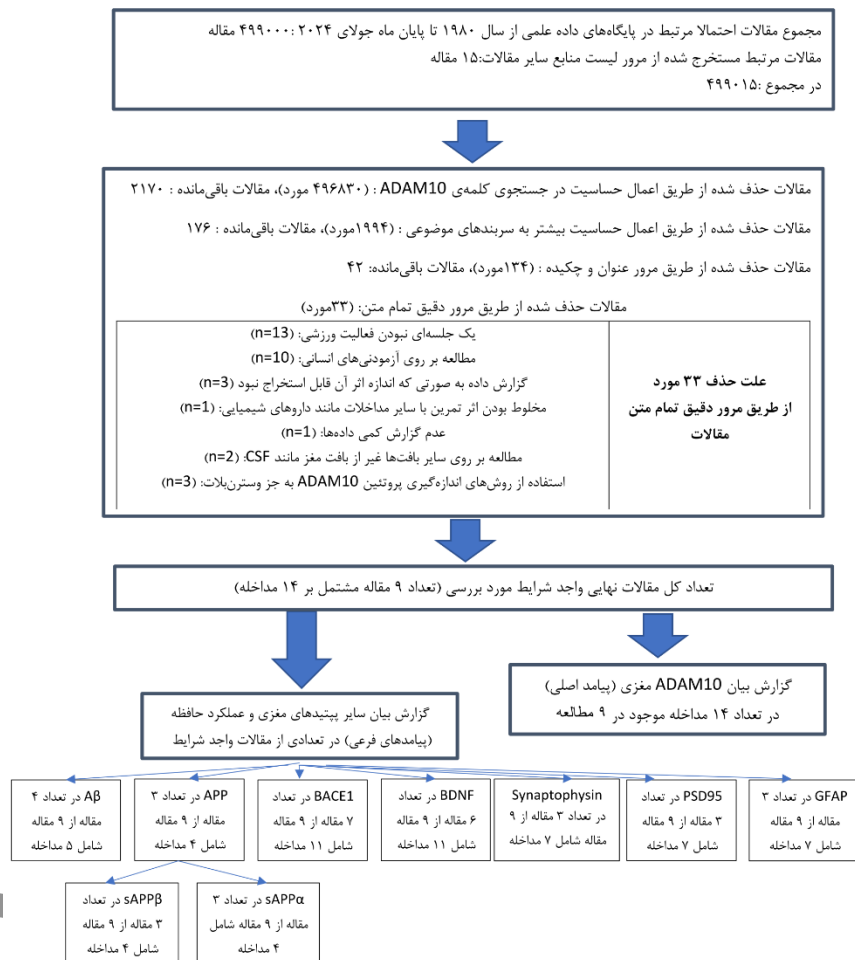
روش پژوهش

پژوهش حاضر با هدف کاربردی در قالب روش نظری و با استفاده از فراتحلیل انجام شد. جستجوی سیستماتیک در پایت‌های PubMed و Google Scholar با سربرندهای موضوعی از قبیل exercise/exercise training/ physical processing/ α -secretase / beta secretase/ amyloid activity/habitual exercise/ habitual physical activity/APP beta processing/ $ADAM^{10}$ / $BACE^{1}$ / $sAPP\beta$ / $sAPP\alpha$ / $A\beta$ / β -Amyloid, Alzheimer, AD با موضوع انجام شد. منابع ارجاعی در مقالات یافت‌شده نیز مجدد به طور دستی بررسی شدند. همچنین مقالات فارسی براساس ترجمه فارسی همین عناوین در پایت‌های Google، Noormags، SID و Magiran جستجو شدند.

شاخص‌های شمول

شاخص‌های شمول در این پژوهش عبارت بود از: (۱) انجام تحقیق روی نمونه‌های مختلف حیوانی مدل AD؛ (۲) اجرای تمرینات ورزشی، فعالیت بدنی و ورزشی اختیاری یا اجباری در مدت‌زمان بیشتر از سه هفته؛ (۳) گزارش میانگین و انحراف استاندارد (یا خطای استاندارد) بیان پروتئین $ADAM^{10}$ مغز پس از مداخله تمرین ورزشی؛ (۴) انتشار مقاله در

نشریات معتبر تا پایان ماه جولای سال ۲۰۲۴ (میلادی؛ ۵) بالا بودن سطح کیفیت مطالعه از حد متوسط (برحسب امتیاز چکلیست^۱ CAMARADES).



شکل ۱- فلوچارت جستجو، بررسی و انتخاب مقالات موردشمول

Figure 1- Flow diagram of searching, assessment and inclusion of eligible studies

شاخص‌های خروج

شاخص‌های خروج عبارت بود از: گزارش داده‌ها در شکلی که برای انجام فراتحلیل توسط نرم‌افزار فراتحلیل جامع (CMA۲) قابل استفاده نباشد؛ ابتلای آزمودنی‌ها به بیماری‌های دیگر؛ انجام مداخله تمرین همراه با سایر مداخلات دارویی یا تست‌های شناختی و ذهنی، به‌طوری که اثر خالص تمرینات ورزشی، فعالیت بدنی و ورزشی استخراج‌شدنی نباشد؛ اندازه‌گیری اطلاعات

۱. CAMARADES (The Collaborative Approach to Meta-Analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies)

پروتئین‌های مغز از طریق روشی غیر از وسترن یا الایزا. دو محقق تمامی مقالات را به طور مستقل بررسی کردند و در موارد وجود اختلاف، پس از بحث و تبادل نظر تصمیم‌گیری شد.

استخراج داده‌ها

داده‌های مربوط به ویژگی‌های تمرین و آزمودنی‌ها، پیامد اصلی (بیان پروتئین $ADAM^{10}$ در مغز) و پیامدهای ثانویه (بیان پروتئین‌های $BACE^1$ ، $sAPP\alpha$ و $sAPP\beta$ و $A\beta$ مغزی و تعداد دفعات عبور از ربع هدف در ماز موریس (به‌عنوان شاخص عملکرد حافظه‌ی فضایی) به طور منظم مرور شدند. اطلاعات توسط هر محقق به طور مستقل در یک پایگاه داده (Excel) بایگانی شد و در صورت نبود توافق، با تبادل نظر تصمیم‌گیری شد. برای ارزیابی کیفیت مطالعات از چک‌لیست CAMARADES استفاده شد. در این ابزار، هر آیت می‌تواند حداکثر نمره ۱ به خود اختصاص دهد و حداکثر امتیاز دست‌یافتنی، ۱۰ نمره است (۲۷).

تحلیل آماری

میانگین و انحراف معیار داده‌های گروه‌های مداخله و کنترل، طول مدت تمرینات و سن موش‌های مداخلات مختلف برحسب هفته، به‌عنوان متغیرهای پیوسته کمی و ناحیه مغزی سنجش‌شده بیان پروتئین‌ها (شامل هیپوکامپ، کورتکس و بافت مخلوط مغز) به‌عنوان متغیر طبقه‌ای لحاظ شدند و اندازه اثر SMD استخراج شد. در هر مطالعه، در صورت انجام بیش از مداخله فقط با یک گروه کنترل، تعداد اعضای گروه کنترل مشترک برحسب تعداد مداخله‌های موجود تقسیم شد. سطح اطمینان آماری برای تمام تناوب‌های اطمینان برابر با ۰/۹۵ در نظر گرفته شد. از مدل اثرات تصادفی برای تمام تحلیل‌ها استفاده شد. ناهمگونی آماری در بین مطالعات با استفاده از آزمون کوکران^۱ بررسی شد و اندازه I^2 بیش از ۵۰ درصد به‌عنوان ناهمگونی زیاد، تلقی شد. در صورت وجود ناهمگونی زیاد، سعی شد مطالعات دارای اندازه اثر نامتعرف، با استفاده از روش حذف موردی توسط نرم‌افزار از تحلیل کنار گذاشته شوند که در هیچ‌یک از متغیرها، هیچ تغییری حاصل نشد. در ادامه در تحلیل سوگیری انتشار^۲ از تست‌های بگ و اگر^۳ استفاده شد. برای رفع نبود تقارن، از روش چینش و تکمیل به روش دوال و تویید^۴ استفاده شد که با امکان افزودن تعدادی تحقیق فرضی توسط نرم‌افزار به طرفین نمودار کیفی، در مقارن‌سازی و رفع سوگیری انتشار کمک‌کننده است.

۱. Cochran Test

۲. Publication Bias

۳. Begg & Egger Tests

۴. Duval & Tweedie's Trim and Fill

جدول ۱- ویژگی‌های تحقیقات موردشمول

Table 1- Characteristics of included studies

ردیف	نام مطالعه Study name	ویژگی آزمودنی‌ها Subjects' characteristics	طرح تحقیق Study Design	موضع سنجش در مغز Measurement location in the brain	نتایج Findings
۱	Zhang et al. (۲۰۱۹)	۴۸ موش سه ماهه نر شامل ۲۴ موش تراریخته مدل APP/PS۱ و ۲۴ موش وحشی در چهار گروه ۱۲ تایی شامل: کنترل تراریخته، تمرین تراریخته، کنترل وحشی و تمرین وحشی	۱۲ هفته تمرین هوازی روی تردمیل شامل: ۵ روز در هفته به مدت ۴۵ دقیقه در روز	هیپوکامپ	افزایش بیان پروتئین ADAM۱۰ بهبود عملکرد حافظه کاهش بیان پروتئین BACE۱ و Aβ
۲	Shan Zhan et al. (۲۰۲۲)	۸۰ موش ده ماهه نر شامل ۴۰ موش تراریخته مدل APP/PS۱ و ۴۰ موش وحشی در چهار گروه ۲۰ تایی شامل: کنترل تراریخته، تمرین تراریخته، کنترل وحشی و تمرین وحشی	سه ماهه دویدن با دسترسی آزاد به چرخ دوار	هیپوکامپ	افزایش بیان پروتئین ADAM۱۰ کاهش سطح Aβ بهبود عملکرد شناختی
۳	Koo et al. (۲۰۱۷)	۲۴ موش ۱۲ ماهه نر شامل: موش‌های مدل Tg و NSE/APPsw و موش‌های بدون Tg در سه گروه ۸ تایی شامل: کم تحرک Tg، کم تحرک بدون Tg و	۱۲ هفته دویدن روی تردمیل، ۵ روز در هفته شامل: ۱۰ متر در دقیقه،	هیپوکامپ	افزایش بیان پروتئین ADAM۱۰، sAPPα و APP بهبود عملکرد حافظه و یادگیری فضایی کاهش بیان پروتئین BACE۱، sAPPβ و Aβ

جدول ۱- ویژگی‌های تحقیقات موردشمول
Table ۱- Characteristics of included studies

ردیف No.	نام مطالعه Study name	ویژگی آزمودنی‌ها Subjects' characteristics	طرح تحقیق Study Design	موضع سنجش در مغز Measurement location in the brain	نتایج Findings
		تمرین Tg	۳۰ دقیقه در روز در دو هفته اول ۱۰ متر در دقیقه، ۵۰ دقیقه در روز، در دو هفته دوم ۱۲ متر در دقیقه، ۵۰ دقیقه در روز، در سه هفته سوم ۱۲ متر در دقیقه، ۶۰ دقیقه در روز، در پنج هفته آخر		
۴	Haizhen Yu et al. (۲۰۲۱)	۳۶ موش نر و ۳۶ موش ماده از نسل APP/PS1 و ۳۶ موش نر و ۳۶ موش ماده از نسل WT. در چهار گروه ۱۸ تایی شامل: کنترل تراریخته، تمرین تراریخته، کنترل وحشی و تمرین نوع وحشی	۳ ماه تمرین هوایی روی تردمیل شامل: ۵ روز در هفته به مدت ۴۵	هیپوکامپ	افزایش بیان پروتئین ۱۰ ADAM، sAPP α و BDNF بهبود عملکرد حافظه و یادگیری کاهش بیان پروتئین ۱ BACE، sAPP β و A β

جدول ۱- ویژگی‌های تحقیقات موردشمول

Table 1- Characteristics of included studies

ردیف	نام مطالعه Study name	ویژگی آزمودنی‌ها Subjects' characteristics	طرح تحقیق Study Design	موضع سنجش در مغز Measurement location in the brain	نتایج Findings
۵	Li et al. (۲۰۲۲)	۵۰ موش ماده با سن ۶ هفته در ۵ گروه ۱۰ تایی شامل کنترل، رژیم غذایی، رژیم غذایی و ورزش، رژیم غذایی و مکمل و رژیم غذایی، مکمل و تمرین	دقیقه ۱۲ روز با سرعت ۱۲ متر در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه و ۵ متر در دقیقه به مدت ۵ دقیقه	بافت مخلوط مغز	افزایش بیان پروتئین ۱۰ ADAM و BDNF
۶	Yen et al. (۲۰۲۳)	۱۲ موش صحرایی نر بالغ مدل AD در ۲ گروه ۶ تایی شامل کنترل و تمرین	۴ هفته دویدن روی تردمیل یک بار در روز، به مدت ۳۰ دقیقه و ۵ دقیقه	هیپوکامپ و کورتکس	بهبود عملکرد حافظه و یادگیری افزایش بیان پروتئین ۱۰ ADAM، GFAP و BDNF افزایش بیان پروتئین ۱ BACE و sAPPα و کاهش بیان پروتئین sAPPβ

جدول ۱- ویژگی‌های تحقیقات موردشمول
Table ۱- Characteristics of included studies

ردیف	نام مطالعه Study name	ویژگی آزمودنی‌ها Subjects' characteristics	طرح تحقیق Study Design	موضع سنجش در مغز Measurement location in the brain	نتایج Findings
۷	Wang et al. (۲۰۲۱)	۲۸ موش نر تراریخته مدل APP/PS۱ شامل ۱۴ موش جوان ۹ هفته ای در ۲ گروه کنترل و تمرین ۱۴ موش میانسال ۲۴ هفته ای در ۲ گروه کنترل و تمرین	روز در هفته (۱۵) شامل دو وهله دقیقه ای ورزش با ۱۰ دقیقه تناوب استراحت	هیپوکامپ و کورتکس	بهبود عملکرد حافظه فقط در موش‌های جوان
			۱۶ هفته دویدن با دسترسی آزاد به چرخ دوار		کاهش بیان پروتئین GFAP و افزایش بیان سیناپتوفیسین
			۱۶ هفته دویدن با دسترسی آزاد به چرخ دوار		کاهش بیان پروتئین BDNF و افزایش بیان سیناپتوفیسین و BACE۱، ADAM۱۰ و GFAP
۸	Broderict et al (۲۰۲۰)	۴۰ موش نر تراریخته دو ماهه شامل در ۵ گروه ۸ تایی شامل کنترل، تمرین، مکمل و تمرین و مکمل تراریخته + یک گروه کنترل وحشی	۲۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه: هفته اول ۳۰ دقیقه با سرعت ۱۲ متر در دقیقه: هفته دوم ۴۵ دقیقه و با سرعت	هیپوکامپ	افزایش بیان پروتئین ADAM۱۰، Synaptophysin، PSD۹۵ و BDNF، GFAP بهبود عملکرد حافظه و یادگیری کاهش بیان پروتئین BACE۱

جدول ۱- ویژگی‌های تحقیقات موردشمول

Table 1- Characteristics of included studies

ردیف	نام مطالعه Study name	ویژگی آزمودنی‌ها Subjects' characteristics	طرح تحقیق Study Design	موضع سنجش در مغز Measurement location in the brain	نتایج Findings
۹	Cho et al. (۲۰۱۵)	۱۵ متر در دقیقه: هفته سوم	۱۲ هفته دودین روی تردمیل، ۵ روز در هفته، ۳۰ دقیقه در روز شامل: ۲۴ موش تراریخته چهار ماهه مدل ۳xTg-AD در ۲ گروه ۱۲ تایی کنترل و تمرین و یک گروه ۸ تایی کنترل وحشی	هیپوکامپ و کورتکس	بهبود عملکرد حافظه در هر دو گروه سنی در گروه‌های تمرین
		۵ دقیقه گرم کردن با سرعت ۵ متر در دقیقه	۲۴ ماهه مدل ۳xTg-AD در ۲ گروه ۸ تایی کنترل و تمرین و یک گروه ۸ تایی کنترل وحشی	هیپوکامپ و کورتکس	بیان کمتر پروتئین APP فقط در موش‌های تراریخته کنترل نسبت به موش‌های وحشی
		۲۰ دقیقه تمرین اصلی با سرعت ۱۰ متر در دقیقه	۲۴ ماهه مدل ۳xTg-AD در ۲ گروه ۸ تایی کنترل و تمرین و یک گروه ۸ تایی کنترل وحشی	هیپوکامپ و کورتکس	بیان کمتر پروتئین APP فقط در موش‌های تراریخته کنترل نسبت به موش‌های وحشی
		سرده کردن با سرعت ۵ متر در دقیقه	۲۴ ماهه مدل ۳xTg-AD در ۲ گروه ۸ تایی کنترل و تمرین و یک گروه ۸ تایی کنترل وحشی	هیپوکامپ و کورتکس	بیان کمتر پروتئین APP فقط در موش‌های تراریخته کنترل نسبت به موش‌های وحشی
			۲۴ ماهه مدل ۳xTg-AD در ۲ گروه ۸ تایی کنترل و تمرین و یک گروه ۸ تایی کنترل وحشی	هیپوکامپ و کورتکس	بیان کمتر پروتئین APP فقط در موش‌های تراریخته کنترل نسبت به موش‌های وحشی
			۲۴ ماهه مدل ۳xTg-AD در ۲ گروه ۸ تایی کنترل و تمرین و یک گروه ۸ تایی کنترل وحشی	هیپوکامپ و کورتکس	بیان کمتر پروتئین APP فقط در موش‌های تراریخته کنترل نسبت به موش‌های وحشی
			۲۴ ماهه مدل ۳xTg-AD در ۲ گروه ۸ تایی کنترل و تمرین و یک گروه ۸ تایی کنترل وحشی	هیپوکامپ و کورتکس	بیان کمتر پروتئین APP فقط در موش‌های تراریخته کنترل نسبت به موش‌های وحشی
			۲۴ ماهه مدل ۳xTg-AD در ۲ گروه ۸ تایی کنترل و تمرین و یک گروه ۸ تایی کنترل وحشی	هیپوکامپ و کورتکس	بیان کمتر پروتئین APP فقط در موش‌های تراریخته کنترل نسبت به موش‌های وحشی
			۲۴ ماهه مدل ۳xTg-AD در ۲ گروه ۸ تایی کنترل و تمرین و یک گروه ۸ تایی کنترل وحشی	هیپوکامپ و کورتکس	بیان کمتر پروتئین APP فقط در موش‌های تراریخته کنترل نسبت به موش‌های وحشی

جدول ۲- ارزیابی کیفیت مطالعات موردشمول
Table ۲- Quality assessment of eligible studies

ردیف	شاخص‌های ارزیابی Major Components	Zhang et al. (۲۰۱۹)	Shan Zhang et al. (۲۰۲۲)	Koo et al. (۲۰۱۷)	Haizhen Yu et al. (۲۰۲۱)	Li et al. (۲۰۲۲)	Yen et al. (۲۰۲۳)	Wang et al. (۲۰۲۱)	Broderick et al. (۲۰۲۰)	Cho et al. (۲۰۱۵)
۱	محاسبه اندازه نمونه Sample size calculation	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
۲	تخصیص تصادفی‌سازی به گروه درمان یا کنترل Random allocation to treatment or control	۱	۱	۰	۱	۰	۰	۱	۰	۱
۳	القای کور بیماری آلزایمر Blinded induction of Alzheimer's diseases	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۱
۴	ارزیابی کور پیامد Blinded assessment of outcome	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۱
۵	استفاده از مدل حیوانی مناسب Appropriate animal model	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱
۶	استفاده از بی‌هوش‌کننده بدون فعالیت محافظت‌کننده عصبی ذاتی Use of anesthetic without significant intrinsic neuroprotective activity	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱
۷	کنترل دما Statement of control of temperature	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۰
۸	رعایت مقررات رفاه حیوانات Compliance with animal welfare regulations	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱
۹	انتشار در یک مجله دارای داوری همتا Peer-reviewed publication	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱
۱۰	بیان تضاد منافع Statement of potential conflict of interests	۱	۱	۰	۱	۱	۱	۱	۱	۱
	امتیاز کل Total score	۷	۷	۵	۷	۶	۶	۷	۶	۸

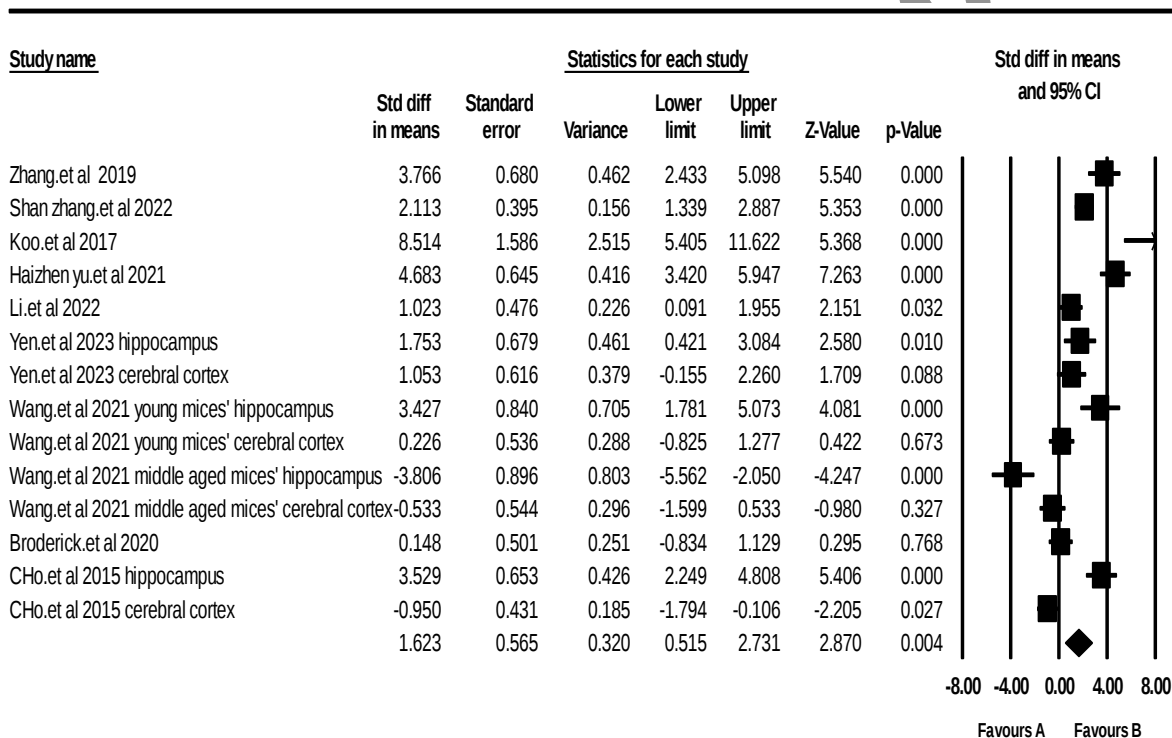
بدین‌منظور بیشتر بودن ارزش عددی P مربوط به آزمون رگرسیونِ اِگر^۱ از عدد ۰/۱، به عنوان نبود سوگیری انتشار قلمداد شد؛ اما باید اشاره شود که پس از افزوده شدن تحقیقات فرضی به طرفین نمودار قیفی (در حین استفاده از روش چینش و تکمیل)، اندازه اثر نیز تغییر می‌کند که در این شرایط امکان پی بردن به معناداری اندازه اثر جدید در نرم افزار CMA، وجود ندارد؛ بر این اساس، همانند تحقیقات گذشته (۲۸) از تفسیر تناوب اطمینان استفاده شد و ترتیبی اتخاذ شد تا پس از استفاده از روش چینش و تکمیل، در صورت وجود عدد صفر در داخل محدوده تناوب اطمینان ۹۵ درصد (نوسان داشتن کرانه‌های مربوط به فاصله اطمینان ۹۵ درصد مربوط به اندازه اثر جدید بین ارزش‌های عددی مثبت و منفی)، به‌عنوان نبود معناداری قلمداد شود.

۱. Egger's Regression Intercept

اندازه اثر تمرینات ورزشی بر بیان پروتئین‌های ADAM^{۱۰} و BACE^۱ با طول مدت مداخله و سن موش‌های تحقیقات موردشمول بررسی فرارگرسینی به روش اثر لحظه‌ای^۱ و فراتحلیل زیرگروهی برای تعیین اندازه اثر به تفکیک هر ناحیه خاص از مغز، با استفاده از آزمون Q انجام شد. درمورد بقیه متغیرها به دلیل تعداد کم مداخلات موردشمول، فرارگرسین و تحلیل‌های طبقه‌ای انجام نشد. به‌علاوه، برای بررسی همبستگی بین مقدار اندازه اثر تمرینات ورزشی بر بیان پروتئین ADAM^{۱۰} و BACE^۱ مغز موش‌های مدل AD، از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد.

نتایج

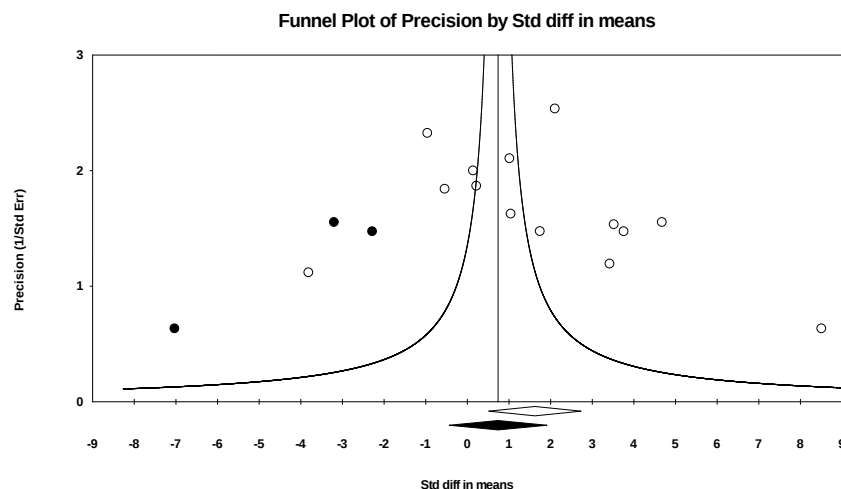
برای تعیین اندازه اثر تمرینات ورزشی بر بیان پروتئین ADAM^{۱۰} مغز در کل تحقیقات موردشمول (مدل اثرات تصادفی)، نتایج ۱۴ مداخله منتشرشده در ۹ مطالعه واجد شرایط (براساس مشاهده نمودار بیشه‌ای ذیل) به فراتحلیل وارد شد که هتروژنیته (ناهمگونی) زیادی ($I^2=92/10$ ، $P=0/001$) مشاهده شد.



شکل ۲- نمودار بیشه‌ای مربوط به SMD (و تناوب اطمینان ۹۵ درصدی تک تک مداخلات) برگرفته از ۱۴ مداخله واجد شرایط مقایسه‌کننده مقدار بیان پروتئین ADAM^{۱۰} مغز موش‌های مدل AD در حال تمرین با هم‌تایان کنترل آن‌ها

Figure ۲- Forest plot for SMD (and their ۹۵% CI for individual trials) determined from ۱۴ eligible trials comparing cerebral ADAM^{۱۰} expression level in exercise trained AD rats with their control counterparts

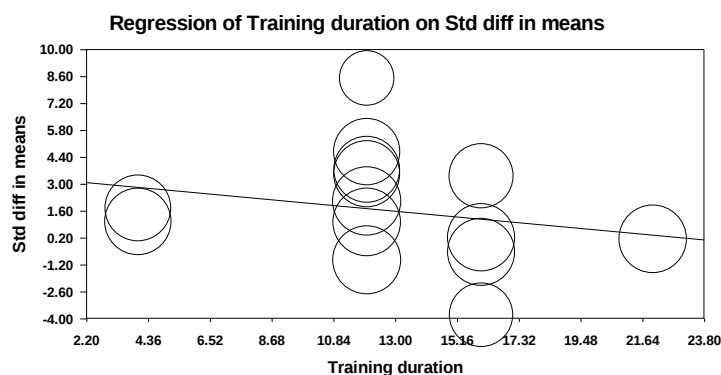
۱. Method of momments



شکل ۳- نمودار کیفی مربوط به اندازه اثر (SMD) تمرینات ورزشی بر بیان پروتئین ADAM^{۱۰} مغز موش‌های AD برحسب دقت مطالعه

Figure ۳- Funnel plot for standardized mean difference (SMD) of exercise training on AD rat models cerebral ADAM^{۱۰} expression level according to study precision level

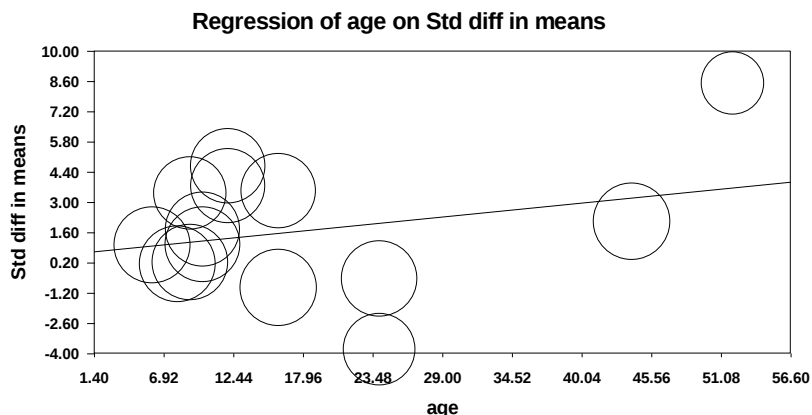
در تحلیل سوگیری انتشار، سه پژوهش فرضی توسط نرم‌افزار به سمت چپ نمودار اضافه شد و اندازه اثر از ۱/۶۲ به $SMD=0/73$ (با فاصله اطمینان ۹۵ درصد بین ۱/۹۱ و -۰/۴۳) رسید ($P=0/20$) مربوط به آزمون رگرسیون اِگر^۱). در بررسی متارگرسیونی (روش اثر لحظه‌ای) بین اندازه اثر تمرینات ورزشی بر بیان پروتئین ADAM^{۱۰} مغز با مدت اجرای تمرینات برحسب هفته ($r=0/13$, $P=0/26$) و سن موش‌های موردشمول در تحقیقات ($r=0/05$, $P=0/21$) نتایج معناداری مشاهده نشد.



شکل ۴- نتایج متارگرسیون درمورد همبستگی بین مدت اجرای تمرینات (هفته) و اندازه اثر تمرینات ورزشی بر بیان ADAM^{۱۰} مغز

Figure ۴- Scatter plot of meta-regression analysis for the association between training duration (weeks) with SMD of exercise training on cerebral ADAM^{۱۰} expression level

۱. Egger's Regression Intercept



شکل ۵- نتایج متارگرسیون درمورد ارزیابی همبستگی بین سن موش‌ها (برحسب هفته) و اندازه اثر تمرینات ورزشی بر ADAM1۰ مغز

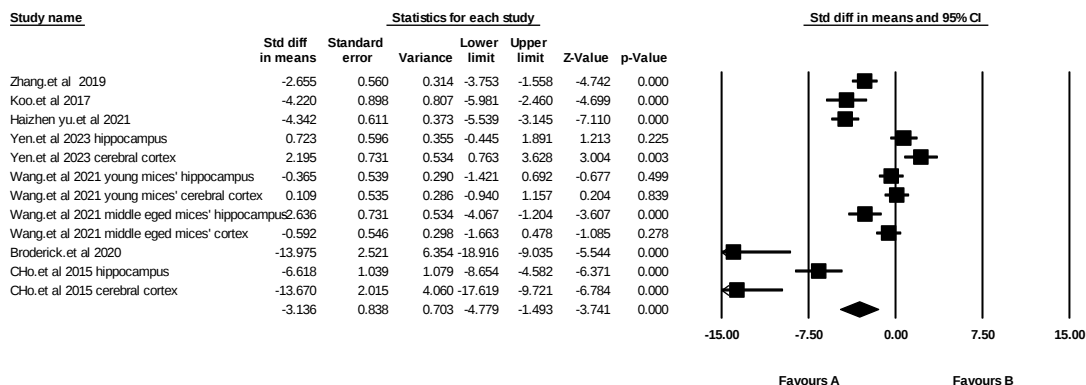
Figure ۵- Scatter plot of meta-regression analysis for the association between animal age (weeks) with SMD of exercise training on cerebral ADAM1۰ expression level

جدول ۳- نتایج تحلیل زیرگروهی درمورد اندازه اثر تمرین در تحقیقات بررسی کننده بیان پروتئین ADAM1۰ در هیپوکامپ، کورتکس (قشر) و کل بافت مغز

Table ۳- Subgroup analysis for SMD of exercise training in studies measured ADAM1۰ expression level in hippocampus, Cortex and whole brain tissue

نتایج آزمون ناهمگونی	متغیر	تعداد مداخله	اندازه اثر (با فاصله اطمینان ۹۵٪)	ارزش Z	Sig	I ²	P	طبقه
P=۰,۰۰۱	۹۲,۱۰	P=۰,۰۰۱	۷,۷۷	۱,۲۰ (۰,۸۹ تا ۱,۵۰)	۰,۰۰۱	۹۲,۱۰	P=۰,۰۰۱	کل بافت مغز
P=۰,۰۰۱	۸۹,۴۰	P=۰,۰۰۱	۰,۰۰۶	۰,۰۰۱ (۰,۵۰ - تا ۰,۵)	۰,۰۰۱	۸۹,۴۰	P=۰,۰۰۱	کورتکس
P=۰,۰۰۱	۹۱,۴۶	P=۰,۰۰۱	۱۰,۶۰	۲,۴۸ (۲,۹۴ تا ۲,۰۲)	۰,۰۰۱	۹۱,۴۶	P=۰,۰۰۱	هیپوکامپ *
P=۰,۰۰۲	۳۷,۷۴	P=۰,۰۰۸	۱,۷۶	۰,۶۰ (۱,۲۸ - تا ۰,۰۶۸)	۰,۰۰۸	۳۷,۷۴	P=۰,۰۰۲	بافت مخلوط کل مغز

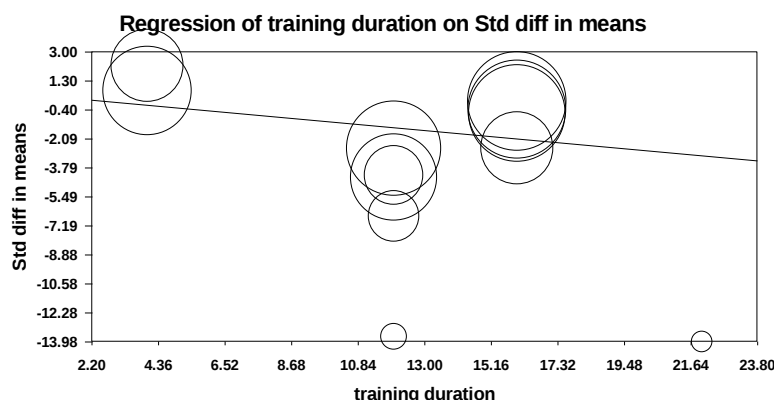
برای تعیین اندازه اثر تمرینات ورزشی بر بیان پروتئین BACE^۱ مغز، نتایج دوازده مداخله از هفت مطالعه واجد شرایط به فراتحلیل وارد شد که هتروژنیته زیادی ($I^2=۹۳/۸۳$, $P=۰/۰۰۱$) مشاهده شد.



شکل ۶- نمودار پیشه‌ای مربوط به SMD (و تناوب اطمینان ۹۵ درصدی تک تک مداخلات) برگرفته از ۱۲ مداخله واجد شرایط مقایسه‌کننده مقدار بیان پروتئین BACE1 مغز موش‌های مدل AD در حال تمرین با همتایان کنترل آن‌ها

Figure ۶- Forest plot for SMD (and their ۹۵% CI for individual trials) determined from ۱۲ eligible trials comparing cerebral BACE1 expression level in exercise trained AD rats with their control counterparts

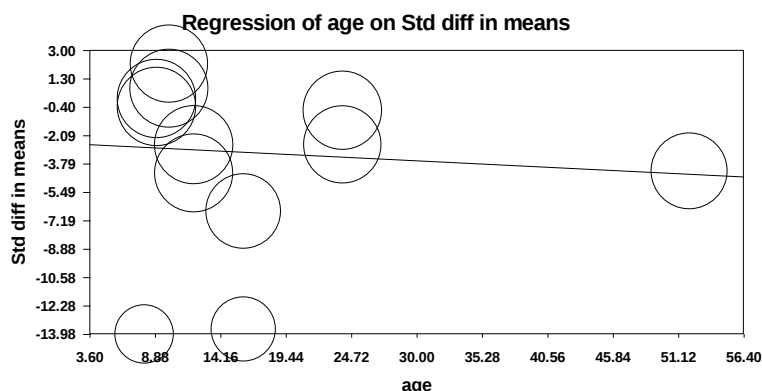
در تحلیل سوگیری انتشار، سه پژوهش فرضی به سمت راست نمودار^۱ اضافه شد و اندازه اثر (SMD) اصلاح‌شده از ۳/۱۳- به ۱/۲۳- (با فاصله اطمینان ۹۵ درصد بین ۳/۰۳- و ۰/۵۴) رسید ($P=۰/۰۱$) مربوط به آزمون رگرسیون (اگر). در بررسی متارگرسیونی بین اندازه اثر تمرینات ورزشی بر بیان پروتئین BACE1 مغز با مدت اجرای تمرینات برحسب هفته ($r=-۰/۱۶$, $P=۰/۰۰۱$) و سن موش‌های موردشمول در تحقیقات ($r=-۰/۰۳$, $P=۰/۰۶۰$) نتایج درخورملاحظه‌ای مشاهده نشد.



شکل ۷- نتایج متارگرسیون درمورد ارزیابی همبستگی مدت اجرای تمرینات (برحسب هفته) و اندازه اثر تمرینات ورزشی بر BACE1 مغز

Figure ۷- Scatter plot of meta-regression analysis for the association between training duration (weeks) with BACE1 of exercise training on cerebral ADAM10 expression level

۱. درمورد پیامدهای فرعی، نمودار کیفی برای رعایت اختصار و کاهش حجم مطالب، ارائه نشد، اما گزارش‌های عددی مربوط در متن اشاره شدند.



شکل ۸- نتایج متارگرسیون درمورد ارزیابی همبستگی بین سن موش‌ها (برحسب هفته) و اندازه اثر تمرینات ورزشی بر BACE1 مغز

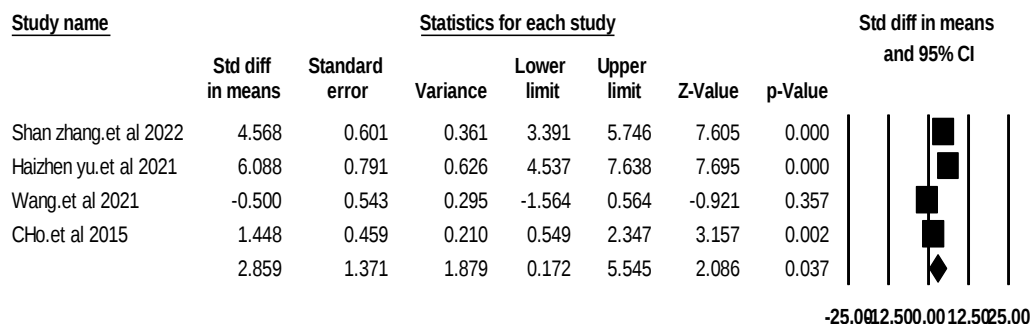
Figure ۸- Scatter plot of meta-regression analysis for the association between animal age (weeks) with SMD of exercise training on cerebral BACE1 expression level

جدول ۴- نتایج تحلیل طبقه‌ای درمورد تأثیر تمرین بر بیان پروتئین BACE1 هیپوکامپ، کورتکس (قشر) و کل بافت مغز

Table ۴- Subgroup analysis for SMD of exercise training in studies measured ADAM10 expression level in hippocampus, Cortex and whole brain tissue

نتایج آزمون ناهمگونی	متغیر	تعداد مداخله	اندازه اثر (با فاصله اطمینان ۹۵٪)	ارزش z	sig	نتایج آزمون ناهمگونی
P	I ²					P
P=۰,۰۰۱	۹۳,۸۳	P=۰,۰۰۱	-۷,۶۹	۱۲	-۱,۵۳ (-۱,۹۲ تا -۱,۱۴)	P=۰,۰۰۱
P=۰,۰۰۱	۹۴,۶۴	P=۰,۰۵۶	-۱,۹۰	۵	-۰,۵۹۷ (-۱,۲۱ تا ۰,۰۱۶)	P=۰,۰۰۱
P=۰,۰۰۱	۹۲,۴۹	P=۰,۰۰۱	-۷,۸۶	۶	-۲,۰۳ (-۲,۵۴ تا -۱,۵۲)	P=۰,۰۰۱
P=۰,۹۹۹	۰۰,۰۰	P=۰,۰۷۸	-۴,۵۴	۱	-۱۳,۹۷ (-۱۸,۹۱ تا -۹,۰۳)	P=۰,۹۹۹

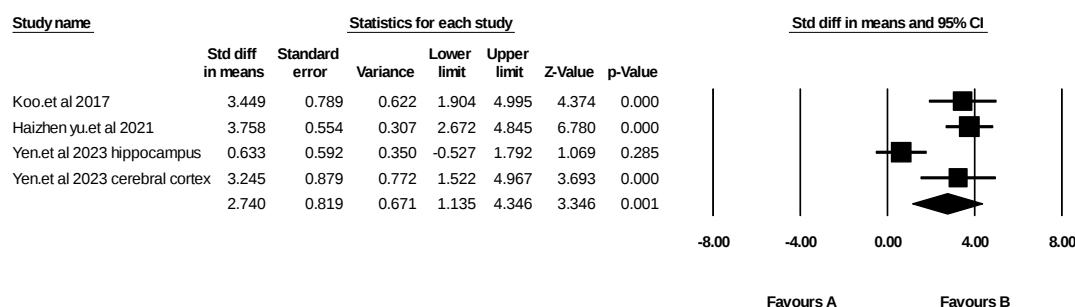
برای تعیین اندازه اثر تمرینات ورزشی بر عملکرد حافظه فضایی در کل تحقیقات موردشمول (مدل اثرات تصادفی)، نتایج پنج مداخله منتشرشده در چهار مطالعه واجد شرایط (براساس مشاهدات نمودار بیشه‌ای دایره) به فراتحلیل وارد شد که هتروژنیته زیادی ($P=۰/۰۰۱$, $I^2=۹۵/۵۳$) مشاهده شد.



شکل ۹- نمودار بیشه‌ای مربوط به SMD (و تناوب اطمینان ۹۵ درصدی تک تک مداخلات) برگرفته از ۴ مداخله واجد شرایط مقایسه‌کننده عملکرد حافظه فضایی موش‌های مدل AD در حال تمرین با همتایان کنترل آن‌ها

Figure ۹- Forest plot for SMD (and their ۹۵% CI for individual trials) determined from ۴ eligible trials comparing the spatial memory function in exercise trained AD rats with their control counterparts

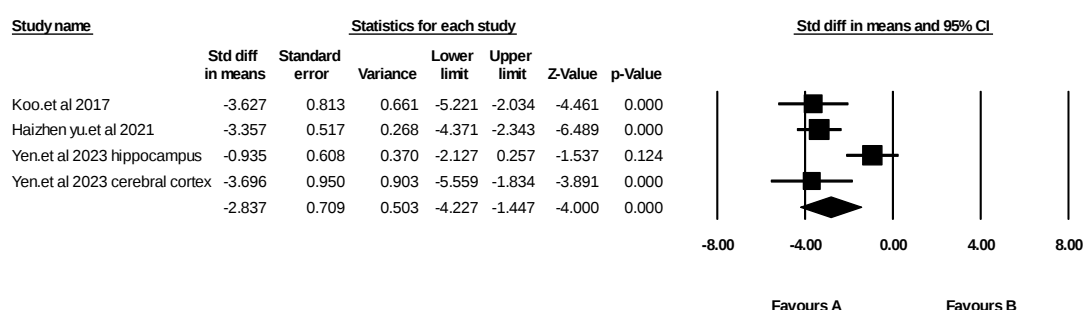
در تحلیل سوگیری انتشار، با یک پژوهش فرضی به سمت چپ نمودار کیفی اضافه شد و اندازه اثر (SMD) اصلاح شده از ۲/۸۵ به ۱/۷۵ (با فاصله اطمینان ۹۵ درصد بین -۰/۹۵ و ۴/۴۶) رسید ($P=۰/۲۷$) مربوط به آزمون رگرسیون (اگر).



شکل ۱۰- نمودار بیشه‌ای مربوط به SMD (و تناوب اطمینان ۹۵ درصدی تک تک مداخلات) برگرفته از ۴ مداخله واجد شرایط مقایسه‌کننده بیان پروتئین sAPPA مغز موش‌های مدل AD در حال تمرین با همتایان کنترل آن‌ها ($I^2=۸۲,۴۶\%$, $p=۰,۰۰۱$)

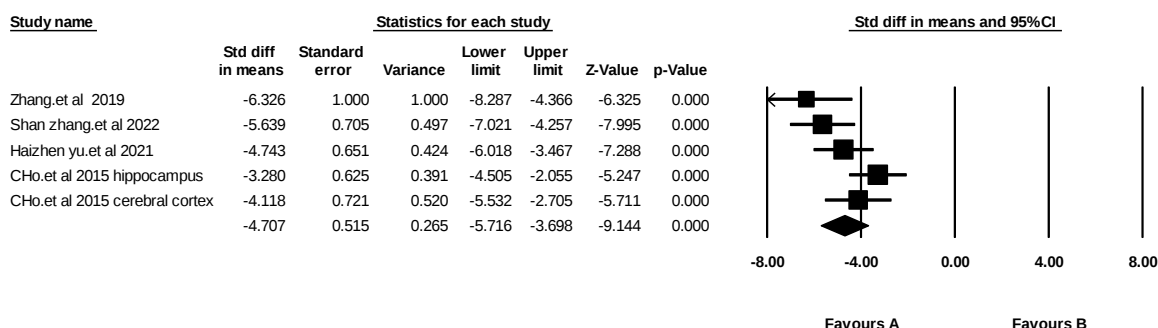
Figure ۱۰- Forest plot for SMD (and their ۹۵% CI for individual trials) determined from ۴ eligible trials comparing cerebral sAPPA expression level in exercise trained AD rats with their control counterparts ($I^2=۸۲,۴۶\%$, $p=۰,۰۰۱$)

در تحلیل سوگیری انتشار، با یک پژوهش فرضی به سمت چپ نمودار کیفی اضافه شد و اندازه اثر (SMD) اصلاح شده از ۲/۷۴ به ۱/۵۹ (با فاصله اطمینان ۹۵ درصد بین ۳/۳۴ و -۰/۱۶) رسید ($P=۰/۷۷$) مربوط به آزمون رگرسیون (اگر).



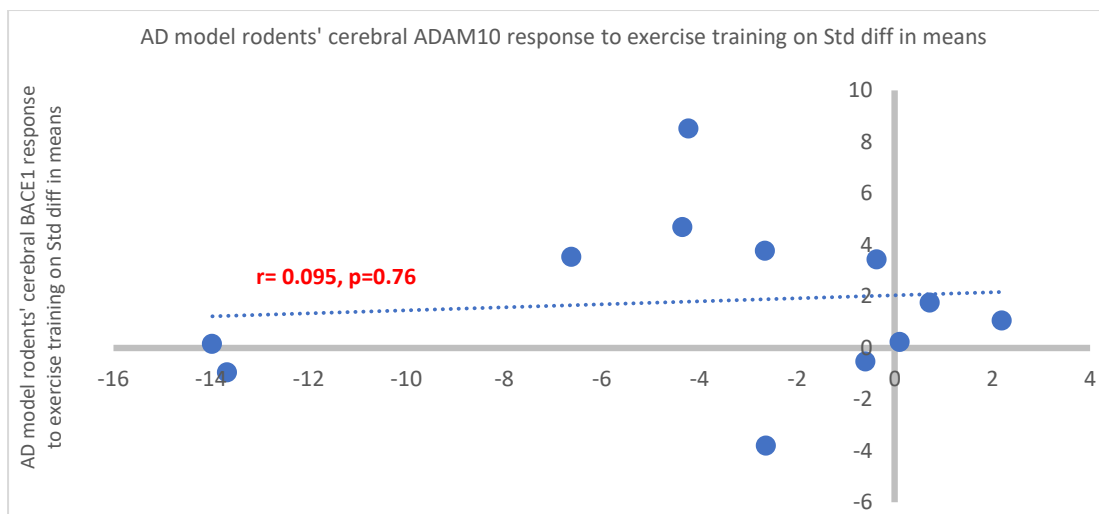
شکل ۱۱- نمودار بیشه‌ای مربوط به SMD (و تناوب اطمینان ۹۵ درصدی تک تک مداخلات) برگرفته از ۴ مداخله واجد شرایط مقایسه‌کننده بیان پروتئین sAPPβ مغز موش‌های مدل AD در حال تمرین با همتایان کنترل آن‌ها ($I^2=۷۵,۸۷\%$, $p=۰,۰۰۶$)
Figure ۱۱- Forest plot for SMD (and their ۹۵% CI for individual trials) determined from ۴ eligible trials comparing cerebral sAPPβ expression level in exercise trained AD rats with their control counterparts ($I^2=۷۵,۸۷\%$, $p=۰,۰۰۶$)

در تحلیل سوگیری انتشار، با یک پژوهش فرضی به سمت چپ نمودار کیفی اضافه شد و اندازه اثر (SMD) از $-۲/۸۳$ به $-۲/۵۹$ (با فاصله اطمینان ۹۵ درصد بین $-۱/۳۹$ و $-۳/۸۰$) رسید ($P=۰/۷۳$) مربوط به آزمون رگرسیون (اگر).



شکل ۱۲- نمودار بیشه‌ای مربوط به SMD (و تناوب اطمینان ۹۵ درصدی تک تک مداخلات) برگرفته از ۵ مداخله واجد شرایط مقایسه‌کننده بیان پروتئین Aβ مغز موش‌های مدل AD در حال تمرین با همتایان کنترل آن‌ها ($I^2=۶۰,۳۹\%$, $p=۰,۰۳۹$)
Figure ۱۲- Forest plot for SMD (and their ۹۵% CI for individual trials) determined from ۵ eligible trials comparing cerebral Aβ expression level in exercise trained AD rats with their control counterparts ($I^2=۶۰,۳۹\%$, $p=۰,۰۳۹$)

در تحلیل سوگیری انتشار، با یک پژوهش فرضی به سمت چپ نمودار کیفی اضافه شد و اندازه اثر (SMD) از $-۴/۷۰$ به $-۴/۰۳$ (با فاصله اطمینان ۹۵ درصد بین $-۵/۱۳$ و $-۲/۹۲$) رسید ($P=۰/۱۸$) مربوط به آزمون رگرسیون (اگر).



شکل ۱۳- همبستگی بین مقدار اندازه اثر تمرینات ورزشی بر بیان پروتئین ADAM10 و BACE1 مغز موش‌های مدل AD
Figure ۱۳- Correlation between SMD of exercise training on AD rat models' cerebral ADAM10 and BACE1 expression levels, respectively

بحث و نتیجه‌گیری

در ابتدا باید اشاره شود، BACE1 از نظر پردازش APP با ADAM10 رقابت دارد (۲۹)، ولی به دلیل لحاظ‌شدن ADAM10 به‌عنوان یک شاخص زیستی برای بیماری AD (۳۰) و همچنین مطالعه بیشتر آن نسبت به BACE1 به‌عنوان هدف درمانی برای دستکاری تولید Aβ (۳۱، ۳۲)، در این فراتحلیل به‌عنوان پیامد اصلی لحاظ شد؛ اما لحاظ‌شدن ADAM10 به‌عنوان پیامد اصلی، سبب شد نتایج تعداد بسیار زیادی از شواهد مربوط به تأثیر تمرینات ورزشی بر بیان پروتئین‌های بررسی‌شده در پیامدهای فرعی، در یافته‌ها منعکس نشود که مهم‌ترین محدودیت این مطالعه محسوب می‌شود؛ بنابراین نتایج این فراتحلیل، به غیر از ADAM10، انعکاس خیلی محدودی از دانش موجود درمورد اندازه اثر واقعی تعداد بسیار زیادی از مداخلات تمرین ورزشی منتشرشده درمورد بیان پروتئین‌های مرتبط با پردازش APP مغز موش‌های مدل AD فراهم می‌کند؛ از این‌رو نتایج پیامدهای فرعی، لزوماً به این معنی نیست که تمرینات ورزشی حتماً قادر به تغییر بیان پروتئین‌های مذکور و عملکرد حافظه‌ای در موش‌های مدل AD نخواهد بود؛ این نکته ظریف حتماً باید در تفسیر نتایج آن‌ها در نظر گرفته شود.

اما احتمالاً دلیل اصلی معنادار نشدن اندازه اثر تمرینات ورزشی بر اکثر متغیرهای بررسی‌شده، وجود هتروژنیته زیاد در نتایج است (۳۳) که با روش حذف موردی در تحلیل سوگیری انتشار هم رفع‌شدنی نبود. به نظر می‌رسد، دلایل احتمالی هتروژنیته می‌تواند به استفاده از تنوع مختلفی از نژادهای ویستار، APP/PS1 transgenic، 3xTgAD، NSE/APPsw، transgenic، اسپراگ داوولی و C57BL/6 Mice، تکنیک‌ها و مواد متفاوت استفاده‌شده در سنجش‌ها و سن متفاوت موش‌ها در زمان القای مدل‌های AD مربوط باشد؛ مثلاً شاید دوز یکسان یک ماده خاص از قبیل اسید آلفا لیپوئیک، در موش‌های جوان تر عوارض کمتری نسبت به موش‌های سالمند داشته باشد (۳۴)؛ ولی درحالی‌که شیوع AD از سن ۶۵ و بیشتر،

پیوسته افزایش می‌یابد (۲۵)، سن موش‌های موردشمول در این فراتحلیل، از شش‌هفتگی تا ۵۲ هفتگی در نوسان بود (اکثراً کمتر از ۱۲ هفتگی)؛ بنابراین شاید با سن رایج افزایش شیوع AD در انسان تطابق ندارد؛ اما در یک تحقیق (۳۵) هم در موش‌های چهارماهه بازتاب‌دهنده‌ی مدل مراحل اولیه AD و هم در موش‌های ۲۴ ماهه مدل مراحل پیشرفته بیماری، مشارکت در ۱۲ هفته تمرین، کاهش عملکرد حافظه کوتاه‌مدت و حافظه طولانی‌مدت و انباشت A β و تائوپروتئین قشر مغز و کاهش PSD-۹۵ و سیناپتوفیسین ۱ و BDNF در هر دو قشر مغز و هیپوکامپ را معکوس کرد. در فراتحلیل حاضر نیز در بررسی متارگرسیون، بین اندازه اثر تمرینات بر مقدار بیان سه پروتئین مغزی شامل ADAM^{۱۰}، BACE^۱ و BDNF در مدل‌های AD با سن حیوانات، رگرسیون معنادار مشاهده نشد؛ بنابراین به نظر می‌رسد که انجام تمرین بدنی در هر سنی برای پاکسازی بیشتر A β مفید است.

درمورد بیان پروتئین ADAM^{۱۰} مغز به‌عنوان پیامد اصلی، اندازه اثر کل تحقیقات واجد شرایط موردشمول (۱۴ مداخله) معنادار نشد که نشان می‌دهد با وجود معنادار بودن اثر تک‌تک مداخلات منتشرشده در مجلات کاملاً معتبر، هنوز دانش موجود، اثربخشی و کفایت تمرینات بدنی برای افزایش بیان پروتئین ADAM^{۱۰} و بنابراین تجزیه پلاک‌های A β انباشته‌شده در مغز مدل‌های AD (۳۶) را تأیید نمی‌کند؛ البته ما دلیل اصلی معنادار نشدن نتایج را به هتروژنیته ربط دادیم (۳۳)، اما در بسیاری از تحقیقات گذشته، تنها به معنادار بودن اندازه اثر کلی توجه شده است و اعتقاد بر این است که تفسیر نتایج تحقیقات بالینی نباید صرفاً براساس تفاوت‌های معنادار آماری انجام شود. در این راستا اشاره شده است که باید در تفسیر داده‌ها، علاوه بر هتروژنیته در نمونه‌های بیماران، تعداد کم نمونه‌ها و محدودیت‌های موجود در آزمون‌های آماری، همچنین سایر معیارهای مرتبط بالینی از قبیل فواصل اطمینان و استنتاج‌های مبتنی بر مقدار بزرگی اندازه اثر نیز در نظر گرفته شوند (۳۷)؛ بنابراین برخی محققان باور دارند که به‌ویژه در مداخلات تمرین ورزشی به دلایل مختلف، ارزیابی سوگیری انتشار حقیقی امکان‌پذیر نیست (۳۸)؛ بر این اساس، شاید بتوان با وجود معنادار نشدن اندازه اثر نهایی پس از رفع سوگیری انتشار، معنادار بودن اندازه اثر اولیه (SMD=۱/۶۲) را مبنای قضاوت در تفسیر نهایی قرار داد که بر افزایش مقدار پروتئین ADAM^{۱۰} مغز موش‌های مدل AD در اثر تمرینات ورزشی دلالت داشت. به‌علاوه، در این فراتحلیل همانند برخی مطالعات گذشته، در تلاش برای دستیابی به اندازه اثر ملموس‌تر، با تغییر نوع اندازه اثر از SMD به MD (میانگین تفاوت وزنی) مشاهده شد که تمرینات ورزشی موردشمول بی‌اعتنا به نژاد و سن موش‌ها و طول مدت مداخله، مقدار بیان پروتئین ADAM^{۱۰} مغز موش‌های AD را حدود ۰/۱۵ درصد (MD=۰/۱۵) افزایش می‌دهند (که البته باز هم هتروژنیته زیادی وجود داشت)؛ اما معمولاً پاسخ‌های مشاهده در موش‌های مدل AD، تعمیم‌پذیری زیادی به جمعیت بیماران انسانی ندارد (۳۹-۴۲). همچنین هنوز مشخص نیست که دقیقاً چه مقدار افزایش در بیان پروتئین ADAM^{۱۰} مغز مدل‌های حیوانی و بیماران انسانی، برای تجزیه بهینه‌ی A β مغزی مفید است؟ به‌علاوه، آیا تمرینات بدنی به‌تنهایی، واجد چنین قابلیت‌هایی است یا اینکه نیاز به سایر مداخلات جبرانی از قبیل قارچ‌ها، آنتی‌بادی‌های خاص، مکمل‌های افشرده گل سرخ، نروتروفین‌ها و عوامل ضدالتهاب و غیره (۴۳، ۴۴) نیز باقی خواهد بود؟ همچنین برای نیل به این هدف، کدام دوز و نوع تمرینی و در کدام شرایط و زمینه بیماری باید مدنظر قرار داده شود؟ درضمن به دلیل احتمال گسترش تحلیل عصبی به سایر نواحی مغز در طول زمان (۴۵)، دقیقاً پس از چه مدتی از آغاز علائم بیماری می‌توان با بهبود پاکسازی A β مغزی (چه به واسطه دستکاری

ADAM^{۱۰} و چه از مسیرهای دیگر) از طریق تمرینات بدنی، فواید دست‌یافتنی برای بیماران انسانی فراهم کرد؟ به نظر می‌رسد، داده‌های کمی فراتحلیلی، تنها زمانی می‌توانند اهمیت بالینی کسب کنند که واقعاً پاسخ به سؤالات مذکور را فراهم کنند که شاید سیر تحقیقاتی جالبی برای محققان آینده باشد.

البته یک رویکرد درمانی جذاب می‌تواند تمرکز بر قابلیت‌های sAPP α از قبیل تحریک رشد آکسونی باشد (۴۶) که در اثر افزایش ADAM^{۱۰} توسط تمرینات ورزشی تولیدشدنی است؛ اما افزایش بیش از حد سطوح sAPP α می‌تواند تکثیر سلولی را به سمت تومورزایی سوق دهد. از سویی، sAPP α برخلاف اثرات محافظت‌کننده عصبی خود، همچنین قادر به فعال کردن میکروگلیا و منجر شدن به سمیت عصبی است (۴۶)؛ بنابراین فهم مکانیسم‌های زیربنایی قابلیت‌های مختلف sAPP α می‌تواند به بهبود استراتژی‌های درمانی و پیشگیری از AD کمک کند، اما این نکته باز هم پیشنهاد قبلی ما را مبنی بر لزوم شناسایی دقیق مقدار افزایش موردانتظار در بیان پروتئین ADAM^{۱۰} مغز مدل‌های AD در اثر تمرین ورزشی تأیید می‌کند. از سویی، برخی محققان (۴۷) و نه همه آن‌ها (۴۸)، A β را مهم‌ترین عامل آغازگر AD لحاظ کرده‌اند، ولی در شرایط واقعی، مشکل اصلی فقط پاکسازی A β نیست (۴۹) که تنها بتوان با دستکاری بیان ADAM^{۱۰} مغزی، روند بیماری را تا حد زیادی تغییر داد. طبق برخی شواهد، بیماری AD از پایین گلو شروع می‌شود (۵۰)؛ بنابراین حتماً باید به مقدار تولید A β محیطی به‌ویژه در کبد هم توجه شود که غالباً نادیده گرفته می‌شود. همچنین تنها آلفاسکرتازها (از قبیل ADAM^{۱۰})، مسئول پاکسازی A β مغزی نیستند؛ مثلاً نپریلیسین^۱ به‌عنوان یک اندوپپتیداز درون‌زاد، هم در پاکسازی A β مغزی و هم به صورت متصل به گلبول‌های قرمز و سفید و اندام‌های محیطی (عضلات و مغز استخوان)، در پاکسازی A β محیطی (۵۱) نقش مهمی دارد (۵۲). به‌علاوه، LRP-۱ (۵۳) سبب انتقال A β از مغز به پلاسما و RAGE سبب انتقال در جهت معکوس و افزایش تجمع آن در مغز می‌شود (۵۴). درضمن پروتئین‌های اتصال به A β از قبیل گلوژین^۲ (یک شکل محلول از RAGE) و GM^۱ می‌توانند توزیع A β بین مغز و پلاسما را دستکاری کنند (۵۱)؛ بنابراین پیشنهاد می‌شود که حتماً در تحقیقات آینده متمرکز بر پاکسازی A β مغزی به‌ویژه در مداخلات فراتحلیلی مربوط، به این متغیرها و همچنین مقدار بازجذب مجدد A β توسط مغز از محیط بدن از طریق دستکاری احتمالی سیستم ایمنی بدن (۵۵)، تمرکز شود.

در بخش دیگری از یافته‌ها، اندازه اثر زیرگروهی مداخلات تمرین ورزشی بررسی‌کننده بیان ADAM^{۱۰} فقط در هیپوکامپ معنادار شد که می‌تواند نویدبخش افزایش پاکسازی A β هیپوکامپ باشد؛ اما به دلیل استفاده از مدل‌های القایی AD در همه تحقیقات موردشمول و نبود فاصله زمانی زیاد از زمان القای AD تا شروع برنامه تمرینات، شاید در حیوانات بررسی‌شده در این فراتحلیل، انباشت A β فقط در هیپوکامپ به‌عنوان مستعدترین ناحیه مغزی برای افزایش نفوذپذیری سدخونی مغزی و انباشت A β وجود داشته (۲۶) و هنوز به سایر نواحی مغز سرایت نکرده بوده است (۵۶)؛ بنابراین نیاز به افزایش ADAM^{۱۰} در سایر نواحی هم وجود نداشته است. برای تأیید این فرضیه نیاز بود تا همبستگی بین مقدار افزایش ADAM^{۱۰} مغز در پاسخ به تمرینات بدنی با مقدار تغییرات متناظر در بیان پروتئین A β در هیپوکامپ، کورتکس و کل مغز بررسی شود، اما به دلیل کم بودن تعداد تحقیقات موردشمول سنجش‌کننده A β میسر نشد؛ بنابراین بررسی این نکته نیز می‌تواند پیشنهاد جالبی برای تحقیقات آزمایشی آینده باشد.

۱. Neprilysin

۲. Gelsolin

از سویی، طبق نظریه ذخیره شناختی^۱، شاید ورزش همیشگی و طولانی نسبت به ورزش مقطعی، اثر محافظتی بیشتری در برابر AD داشته باشد، اما نتایج متارگرسیون در بین اندازه اثر تمرینات ورزشی بر مقدار ADAM^{۱۰} مغزی، با مدت اجرای تمرینات معنادار نشد؛ البته اکثر مداخلات موردشمول، دارای مدت دوازده هفته بودند و تنها سه مداخله، مدت‌های چهار، ۱۶ و ۲۲ هفته ای داشتند که پیوستار مناسبی برای بررسی اثر مدت تمرین فراهم نمی‌کنند؛ بنابراین همانند تحقیقات گذشته، به نظر می‌رسد برای استخراج توصیه‌های عملی ویژه از نظر تعیین دقیق نوع، تکرار، شدت و مدت فعالیت بدنی تجویز شده برای ایجاد بهترین آثار محافظتی در برابر AD (۵۷)، هنوز به شواهد تحقیقی بیشتر و با مدت زمان تمرینی متنوع‌تر نیاز است.

در بخشی دیگر از یافته‌ها، اندازه اثر کل مداخلات تمرین ورزشی موردشمول بر کاهش بیان پروتئین BACE^۱ مغز موش‌های AD، معنادار نبود، ولی در تحلیل زیرگروهی، اندازه اثر در هیپوکامپ معنادار شد.

باید یادآوری شود که APP در مسیر غیرآمیلوئیدوژنیک توسط ADAM^{۱۰} به sAPP α شکسته می‌شود که به دلیل جلوگیری از تجمع پلاک‌های سنیل (۱۰) در کنترل بیماری AD مفید است (۵۸)، اما در مسیر آمیلوئیدوژنیک APP از طریق بتاسکرتاز (از قبیل BACE^۱)، با تولید sAPP β و ایجاد استرس شبکه اندوپلاسمی، التهاب و اختلال در حساسیت انسولینی (۵۹)، تشکیل پپتیدهای A β را آغاز می‌کند (۶۰). تا اینجا نتایج این فراتحلیل از این لحاظ همخوانی دارد که احتمالاً تمرینات ورزشی با افزایش بیان پروتئین ADAM^{۱۰}، به کاهش تشکیل A β و افزایش تجزیه آن به sAPP α و کاهش بیان BACE^۱ و sAPP β منجر می‌شود؛ اما درحالی‌که عوامل دارویی مهارکننده BACE^۱ کاهش زیادی در انباشت A β حاصل می‌کنند، قادر به بهبود ظرفیت شناختی بیماران نیستند که به نقش BACE^۱ در عملکرد سیناپسی و رهایش مناسب وزیکول‌های سیناپسی مربوط است؛ بنابراین شاید در اثر تمرینات ورزشی هم کاهش بیان BACE^۱، با تداخل در انتقال وزیکول‌های سیناپسی، بهبود ظرفیت شناختی را کمتر کند. در این راستا تصور می‌شود که شاید تمرینات ورزشی همراه با مصرف دارویی PAM mGluR^۱ برای جلوگیری از کاهش فعالیت سیناپسی ناشی از مهار BACE^۱ (۶۰)، بتواند گزینه پیشنهادی جالبی برای تحقیقات پژوهشی آینده باشد و بخشی از عوارض دارویی را کمتر کند.

به‌علاوه، اگرچه بیان BACE^۱ مغزی در همه مداخلات اندازه‌گیری نشده بود، بین مقدار اندازه اثر تمرینات ورزشی بر بیان ADAM^{۱۰} و BACE^۱ همبستگی معناداری مشاهده نشد. این نبود همبستگی نشانگر آن است که شاید در هر آزمودنی، در صورت افزایش ADAM^{۱۰} مغز در اثر تمرین ورزشی، کاهش متناسب و موثری در بیان BACE^۱ روی ندهد.

همچنین در یک تحقیق در قشر مغز موش‌های مدل AD تمرین کرده، بیان sAPP α و BACE^۱ بیشتر و بیان sAPP β کمتر شد، ولی در هیپوکامپ مقدار بیان ADAM^{۱۰}، BACE^۱، sAPP α و sAPP β ، تفاوتی در بین دو گروه تمرین و کنترل نداشت (۶۱) که نشان می‌دهد که احتمالاً تأثیر تمرینات بدنی بر پردازش A β مغزی در نواحی مختلف مغز، متفاوت است. در فراتحلیل حاضر نیز نتایج مشابهی درمورد افزایش بیان دو پروتئین ADAM^{۱۰} و BACE^۱ در هیپوکامپ بدون معنادار

۱. Cognitive reserve hypothesis

شدن اندازه اثر در قشر مغز و بافت مخلوط مغز مشاهده شد که البته این نتایج به دلیل تعداد کم مداخلات در زیرگروه‌ها، قوت چندانی ندارد.

در بخش دیگر یافته‌های فراتحلیل حاضر، اندازه اثر تمرینات ورزشی بر عملکرد حافظه معنادار نشد که علت آن می‌تواند به تعداد کم مطالعات موردشمول (به دلیل خروج تعداد زیادی از شواهد فاقد اندازه‌گیری $ADAM^{10}$ از تحلیل اثر تمرینات ورزشی بر حافظه) و وجود هتروژنیتی زیاد، مربوط باشد؛ اما تأثیر مفید تمرینات ورزشی بر جلوگیری از تحلیل عصبی به‌ویژه در ناحیه هیپوکامپ و کاهش سرعت افت عملکرد شناختی کاملاً مسلم است (۶۲). همچنین در موش‌های AD، تأثیر تمرین بر بهبود حافظه فضایی و افزایش حجم ناحیه هیپوکامپ (۶۳) همراه با کاهش $A\beta$ در قشر مغز و هیپوکامپ (۶۴) تأیید شده است. بهبود فعالیت شناختی توسط فعالیت بدنی می‌تواند از هر دو مسیر مرتبط یا مستقل از $A\beta$ روی دهد که شامل کاهش $A\beta^{42}$ ، APP، $BACE^1$ و سطح PS^1 و افزایش فعالیت آنزیم‌های NEP و IDE است (۲۰)؛ اما درمورد بیماران انسانی AD، تطابق زمانی بروز چنین اثراتی از ورزش منظم بر عملکرد شناختی با اثرات بالقوه بر پردازش $A\beta$ توسط $ADAM^{10}$ مغز، هنوز به صورت مستقیم بررسی نشده است که پیشنهاد جالبی برای تحقیقات آینده محسوب می‌شود.

در پایان باید اشاره شود که فراتحلیل حاضر هتروژنیتی زیادی داشت؛ بنابراین در تحلیل‌های مربوط به رفع سوگیری انتشار، اندازه اثر درمورد بسیاری از متغیرها معناداری مشاهده‌شده اولیه را از دست داد. همچنین به دلیل تعداد کم مداخلات موردشمول و نبود تنوع از نظر جزئیات برنامه‌های تمرینی از لحاظ نوع، شدت، مدت و تکرار، امکان انجام فراتحلیل‌های طبقه‌ای به تفکیک ویژگی‌های تمرینات فراهم نشد. در ضمن نتایج فراتحلیل حاضر به علت انجام روی مداخلات حیوانی، معمولاً تعمیم زیادی به بیماران انسانی ندارد (۶۵)؛ بنابراین باید منتظر فراهم شدن شواهد بیشتری در این حوزه بود تا هم دانش موجود گسترش یابد و هم از مقدار هتروژنیتی کاسته شود؛ اما چنین یافته‌هایی تاحدی نوید استفاده از تمرینات ورزشی برای بهبود پردازش APP در نواحی مختلف مغز بیماران AD را از طریق تمرینات ورزشی به‌تنهایی یا احتمالاً از طریق ترکیب با سایر مداخلاتی چون عوامل دارویی مهارکننده فعالیت $BACE^1$ مغزی و غیره فراهم می‌کند؛ بااین‌حال، نتیجه‌گیری دقیق‌تر در این زمینه نیازمند شواهد بیشتر و تأیید مستقیم یافته‌ها در بیماران AD انسانی است.

پیشنهاد می‌شود، مطالعات آینده برای نتیجه‌گیری دقیق‌تر، محتوای $A\beta$ مغز مدل‌های AD را به‌عنوان پیامد اصلی و سایر عوامل مرتبط با پردازش APP و عملکرد شناختی را به‌عنوان پیامد ثانویه لحاظ کنند تا انعکاس عینی و دقیق‌تری از تأثیر تعداد نسبتاً زیاد مداخلات تمرین ورزشی منتشرشده بر پیامدهای فرعی (محدودیت اصلی این مطالعه) فراهم شود.

پیام مقاله

افزایش بیان $ADAM^{10}$ و کاهش بیان $BACE^1$ در هیپوکامپ همراه با کاهش $sAPP\beta$ و $A\beta$ در نمونه‌های بافت مخلوط مغزی موش‌های مدل AD در اثر تمرینات ورزشی، نویدبخش کاهش بار آمیلوئید مغزی، به‌ویژه در مراحل اولیه AD است؛ اگرچه این یافته‌ها هنوز باید در بیماران انسانی تأیید شود.

تشکر و قدردانی

از همه افراد یا گروه‌هایی که در انجام پژوهش همکاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه منافع متقابلی از انتشار این مقاله ندارند.

منابع

۱. Liu-Seifert H, Siemers E, Sundell K, Price K, Han B, Selzler K, et al. Cognitive and functional decline and their relationship in patients with mild Alzheimer's dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*. ۲۰۱۵;۴۳(۳):۹۴۹-۵۵.
۲. Zahodne LB, Manly JJ, MacKay-Brandt A, Stern Y. Cognitive declines precede and predict functional declines in aging and Alzheimer's disease. *PloS one*. ۲۰۱۳;۸(۹): e۷۳۶۴۵.
۳. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. ۲۰۱۰;۳۶۲(۴):۳۲۹-۴۴.
۴. Parbo P, Ismail R, Sommerauer M, Stokholm MG, Hansen AK, Hansen KV, et al. Does inflammation precede tau aggregation in early Alzheimer's disease? A PET study. ۲۰۱۸; ۱۱۷:۲۱۱-۶.
۵. Khan SS, Bloom GS. Tau: the center of a signaling nexus in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*. ۲۰۱۶; ۱۰:۳۱.
۶. Haass C, Kaether C, Thinakaran G, Sisodia S. Trafficking and proteolytic processing of APP. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. ۲۰۱۲;۲(۵): a۰۰۶۲۷۰.
۷. Thinakaran G, Koo EH. Amyloid precursor protein trafficking, processing, and function. *Journal of Biological Chemistry*. ۲۰۰۸;۲۸۳(۴۴):۲۹۶۱۵-۹.
۸. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. ۲۰۰۲;۲۹۷(۵۵۸۰):۳۵۳-۶.
۹. Endres K, Deller T. Regulation of alpha-secretase ADAM¹⁰ in vitro and in vivo: genetic, epigenetic, and protein-based mechanisms. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. ۲۰۱۷; ۱۰:۵۶.
۱۰. Portelius E, Price E, Brinkmalm G, Stiteler M, Olsson M, Persson R, et al. A novel pathway for amyloid precursor protein processing. *Neurobiology of Aging*. ۲۰۱۱;۳۲(۶):۱۰۹۰-۸.
۱۱. Elsworth RJ, Dunleavy C, Whitham M, Aldred S. Exercise for the prevention of Alzheimer's disease: multiple pathways to promote non-amyloidogenic A β PP processing. *Aging and Health Research*. ۲۰۲۲;۱۰۰۰۹۳.
۱۲. Goldstein MR, Cheslock M. On the prevention and treatment of Alzheimer's disease: Control the promoters and look beyond the brain. *Medical Hypotheses*. ۲۰۲۱; ۱۵۴:۱۱۰۶۴۵.
۱۳. Zhao W, Liu Y, Xu L, He Y, Cai Z, Yu J, et al. Targeting necroptosis as a promising therapy for Alzheimer's disease. *ACS Chem Neurosci*. ۲۰۲۲;۱۳(۱۲):۱۶۹۷-۷۱۳.
۱۴. Khezri MR, Mohebalizadeh M, Ghasemnejad-Berenji M. Therapeutic potential of ADAM¹⁰ modulation in Alzheimer's disease: a review of the current evidence. *Cell Communication and Signaling*. ۲۰۲۳;۲۱(۱):۶۰.
۱۵. Marko DM, MacPherson REJAJoP-R, Integrative, Physiology C. APP processing: a biochemical competition influenced by exercise-induced signaling mediators? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. ۲۰۲۲;۳۲۳(۲):R۱۶۹-R۸۰.
۱۶. Tan Z-X, Dong F, Wu L-Y, Feng Y-S, Zhang F. The beneficial role of exercise on treating Alzheimer's disease by inhibiting β -Amyloid peptide. *Molecular Neurobiology*. ۲۰۲۱;۵۸(۱۱):۵۸۹۰-۹۰۶.
۱۷. Elsworth RJ, Dunleavy C, Whitham M, Aldred S. Exercise for the prevention of Alzheimer's disease: multiple pathways to promote non-amyloidogenic A β PP processing. *Aging and Health Research*. ۲۰۲۲;۲(۳):۱۰۰۰۹۳.
۱۸. Xu L, Liu R, Qin Y, Wang TJTN. Brain metabolism in Alzheimer's disease: biological mechanisms of exercise. *Transl Neurodegener*. ۲۰۲۳;۱۲(۱):۳۳.
۱۹. 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* (۱۹۸۵). ۲۰۲۳;۱۳۵(۱):۱۲۱-۳۵.

۲۰. Ebrahimi K, Majdi A, Baghaiee B, Hosseini SH, Sadigh-Eteghad S. Physical activity and beta-amyloid pathology in Alzheimer's disease: A sound mind in a sound body. *EXCLI Journal*. ۲۰۱۷; ۱۶:۹۵۹-۷۲.
۲۱. Marko D. APP processing: a biochemical competition influenced by exercise-induced signalling mediators. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. ۳۲۳(۲): R۱۶۹-R۱۸۰.
۲۲. Zhang X-L, Zhao N, Xu B, Chen X-H, Li T-JJN. Treadmill exercise inhibits amyloid- β generation in the hippocampus of APP/PS γ transgenic mice by reducing cholesterol-mediated lipid raft formation. *Neuroreport*. ۲۰۱۹;۳۰(۷):۴۹۸-۵۰۳.
۲۳. Jaber S, Fahnestock M. Mechanisms of the beneficial effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor expression in Alzheimer's disease. *Biomolecules*. ۲۰۲۳;۱۳(۱۱):۱۵۷۷.
۲۴. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*. ۲۰۱۳;۱۲(۲):۲۰۷-۱۶.
۲۵. Vardarajan BN, Faber KM, Bird TD, Bennett DA, Rosenberg R, Boeve BF, et al. Age-specific incidence rates for dementia and Alzheimer disease in NIA-LOAD/NCRAD and EFIGA families: National Institute on Aging Genetics Initiative for Late-Onset Alzheimer Disease/National Cell Repository for Alzheimer Disease (NIA-LOAD/NCRAD) and Estudio Familiar de Influencia Genetica en Alzheimer (EFIGA). *JAMA neurology*. ۲۰۱۴;۷۱(۳):۳۱۵-۲۳.
۲۶. Davidson TL, Stevenson RJ. Vulnerability of the hippocampus to insults: links to blood-brain barrier dysfunction. *Int J Mol Sci*. ۲۰۲۴;۲۵(۴):۱۹۹۱.
۲۷. Ma L-L, Wang Y-Y, Yang Z-H, Huang D, Weng H, Zeng X-T. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better? *Military Medical Research*. ۲۰۲۰;۷(۱):۷.
۲۸. Andrade C. Mean difference, standardized mean difference (SMD), and their use in meta-analysis: as simple as it gets. *J Clin Psychiatry*. ۲۰۲۰;۸۱(۵):۱۱۳۴۹.
۲۹. Wang X, Wang C, Pei G. α -secretase ADAM γ physically interacts with β -secretase BACE γ in neurons and regulates CHL γ proteolysis. *J Mol Cell Biol*. ۲۰۱۸;۱۰(۵):۴۱۱-۲۲.
۳۰. Oliveira Monteiro e Pereira de Almeida MP, Valle Pedroso R, Mantellatto Grigoli M, Vicente Silva T, Manzine PR, Cominetti MR. ADAM γ as a biomarker for Alzheimer's disease: A systematic review. *Revue Neurologique*. ۲۰۲۴;۱۸۰(۱):۱-۱۱.
۳۱. Wetzel S, Seipold L, Saftig P. The metalloproteinase ADAM γ : A useful therapeutic target? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. ۲۰۱۷;۱۸۶۴(۱۱, Part B):۲۰۷۱-۸۱.
۳۲. Khezri MR, Mohebalizadeh M, Ghasemnejad-Berenji M. Therapeutic potential of ADAM γ modulation in Alzheimer's disease: a review of the current evidence. *Cell Commun Signal*. ۲۰۲۳;۲۱(۱):۶۰.
۳۳. Hönokopp J, Linden AH. Heterogeneity estimates in a biased world. *PLoS One*. ۲۰۲۲;۱۷(۲):e۰۲۶۲۸۰۹.
۳۴. Zarini-Gakiye E, Vaezi G, Parivar K, Sanadgol N. Age and dose-dependent effects of alpha-lipoic acid on human microtubule-associated protein tau-induced endoplasmic reticulum unfolded protein response: implications for Alzheimer's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. ۲۰۲۱;۲۰(۵):۴۵۱-۶۴.
۳۵. Cho J, Shin M-K, Kim D, Lee I, Kim S, Kang H. Treadmill running reverses cognitive declines due to Alzheimer disease. *Med Sci Sports Exerc*. ۲۰۱۵;۴۷(۹):۱۸۱۴-۲۴.
۳۶. Peron R, Vatanabe IP, Manzine PR, Camins A, Cominetti MR. Alpha-secretase ADAM γ regulation: insights into Alzheimer's disease treatment. *Pharmaceuticals*. ۲۰۱۸;۱۱(۱):۱۲.
۳۷. Page P. Beyond statistical significance: clinical interpretation of rehabilitation research literature. *Int J Sports Phys Ther*. ۲۰۱۴;۹(۵):۲۲۶-۳۶.
۳۸. Afonso J, Ramirez-Campillo R, Clemente FM, Büttner FC, Andrade R. The perils of misinterpreting and misusing "publication Bias" in meta-analyses: an education review on funnel plot-based methods. *Sports Med*. ۲۰۲۴;۵۴(۲):۲۵۷-۶۹.

۳۹. De Felice FG, Munoz DP. Opportunities and challenges in developing relevant animal models for Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev.* ۲۰۱۶; ۲۶:۱۱۲-۴.
۴۰. Al Dahhan NZ, De Felice FG, Munoz DP. Potentials and pitfalls of cross-translational models of cognitive impairment. *Front Behav Neurosci.* ۲۰۱۹; ۱۳:۴۸.
۴۱. Zhou F-Q, Jiang J, Griffith CM, Patrylo PR, Cai H, Chu Y, et al. Lack of human-like extracellular sortilin neuropathology in transgenic Alzheimer's disease model mice and macaques. *Alzheimer's Res Ther.* ۲۰۱۸; ۱۰:۱-۱۵.
۴۲. Azkona G, Sanchez-Pernaute R. Mice in translational neuroscience: What R we doing? *Prog Neurobiol.* ۲۰۲۲; ۲۱۷:۱۰۲۳۳۰.
۴۳. Pardo-Moreno T, González-Acedo A, Rivas-Domínguez A, García-Morales V, García-Cozar FJ, Ramos-Rodríguez JJ, et al. Therapeutic approach to Alzheimer's disease: current treatments and new perspectives. *Pharmaceutics.* ۲۰۲۲; ۱۴(۶):۱۱۱۷.
۴۴. Singh B, Day CM, Abdella S, Garg S. Alzheimer's disease current therapies, novel drug delivery systems and future directions for better disease management. *J Control Release.* ۲۰۲۴; ۳۶۷:۴۰۲-۲۴.
۴۵. Ahmad F, Javed M, Athar M, Shahzadi S. Determination of affected brain regions at various stages of Alzheimer's disease. *Neurosci Res.* ۲۰۲۳; ۱۹۲:۷۷-۸۲.
۴۶. Chasseigneaux S, Allinquant B. Functions of A β , sAPP α and sAPP β : similarities and differences. *J neurochem.* ۲۰۱۲; ۱۲۰(Suppl ۱):۹۹-۱۰۸.
۴۷. Hampel H, Hardy J, Blennow K, Chen C, Perry G, Kim SH, et al. The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease. *Mol Psychiatry.* ۲۰۲۱; ۲۶(۱۰):۵۴۸۱-۵۰۳.
۴۸. Struble RG, Ala T, Patrylo PR, Brewer GJ, Yan XX. Is brain amyloid production a cause or a result of dementia of the Alzheimer's type? *J Alzheimer's Dis.* ۲۰۱۰; ۲۲(۲):۳۹۳-۹.
۴۹. Haass C, Selkoe D. If amyloid drives Alzheimer disease, why have anti-amyloid therapies not yet slowed cognitive decline? *PloS Biol.* ۲۰۲۲; ۲۰(۷):e۳۰۰۱۶۹۴.
۵۰. Kauwe G, Tracy TE. Amyloid beta emerges from below the neck to disable the brain. *PLoS Biol.* ۲۰۲۱; ۱۹(۹):e۳۰۰۱۳۸۸.
۵۱. Liu Y, Studzinski C, Beckett T, Murphy MP, Klein RL, Hersh LB. Circulating neprilysin clears brain amyloid. *Mol Cel Neurosci.* ۲۰۱۰; ۴۵(۲):۱۰۱-۷.
۵۲. Marr RA, Guan H, Rockenstein E, Kindy M, Gage FH, Verma I, et al. Neprilysin regulates amyloid β peptide levels. *J Mol Neurosci.* ۲۰۰۴; ۲۲:۵-۱۱.
۵۳. Deane R, Wu Z, Sagare A, Davis J, Du Yan S, Hamm K, et al. LRP/amyloid β -peptide interaction mediates differential brain efflux of A β isoforms. *Neuron.* ۲۰۰۴; ۴۳(۳):۳۳۳-۴۴.
۵۴. Deane R, Du Yan S, Subramanyam RK, LaRue B, Jovanovic S, Hogg E, et al. RAGE mediates amyloid- β peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. *Nat Med.* ۲۰۰۳; ۹(۷):۹۰۷-۱۳.
۵۵. DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, Dodart J-C, Paul SM, Holtzman DMJPotNAoS. Peripheral anti-A β antibody alters CNS and plasma A β clearance and decreases brain A β burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* ۲۰۰۱; ۹۸(۱۵):۸۸۵۰-۵.
۵۶. Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A β -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology.* ۲۰۰۲; ۵۸(۱۲):۱۷۹۱-۸۰۰.
۵۷. Stephen R, Hongisto K, Solomon A, Lönnroos E. Physical activity and Alzheimer's disease: a systematic review. *J Gerontol A: Biol Sci Med Sci.* ۲۰۱۷; ۷۲(۶):۷۳۳-۹.
۵۸. Manzine PR, Ettcheto M, Cano A, Busquets O, Marcello E, Pelucchi S, et al. ADAM 10 in Alzheimer's disease: pharmacological modulation by natural compounds and its role as a peripheral marker. *Biomed Pharmacother.* ۲۰۱۹; ۱۱۳:۱۰۸۶۶۱.
۵۹. Botteri G, Salvadó L, Gumà A, Hamilton DL, Meakin PJ, Montagut G, et al. The BACE 1 product sAPP β induces ER stress and inflammation and impairs insulin signaling. *Metabolism.* ۲۰۱۸; ۸۵:۵۹-۷۵.

۶۰. Das B, Singh N, Yao AY, Zhou J, He W, Hu X, et al. BACE¹ controls synaptic function through modulating release of synaptic vesicles. *Mol Psychiatry*. ۲۰۲۱;۲۶(۱۱):۶۳۹۴-۴۱۰.
۶۱. Yen S, Wu H-Y, Wang Y, Huang C-M, Wu CW, Chen J-H, et al. Revisiting the effects of exercise on cerebral neurovascular functions in rats using multimodal assessment techniques. *iScience*. ۲۰۲۳;۲۶(۴):۳۵۴.
۶۲. 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*. ۲۰۱۱;۱۰۸(۷):۳۰۱۷-۲۲.
۶۳. Chao F-l, Zhang L, Zhang Y, Zhou C-n, Jiang L, Xiao Q, et al. Running exercise protects against myelin breakdown in the absence of neurogenesis in the hippocampus of AD mice. *Brain Res*. ۲۰۱۸; ۱۶۸۴:۵۰-۹.
۶۴. Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CWJJoN. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*. ۲۰۰۵;۲۵(۱۷):۴۲۱۷-۲۱.
۶۵. Andrade-Guerrero J, Rodríguez-Arellano P, Barron-Leon N, Orta-Salazar E, Ledesma-Alonso C, Díaz-Cintra S, et al. Advancing Alzheimer's therapeutics: exploring the impact of physical exercise in animal models and patients. *Cells*. ۲۰۲۳;۱۲(۲۱).