



The effect of continuous aerobic exercises on improving factors related to skeletal muscle sarcopenia and memory function in elderly rats with Alzheimer's disease

Roghayeh Fakhrpour¹, Saeedeh shiri lord²

1. Corresponding Author, Associate Professor, Department of Sport Sciences, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran. fakhrpour@azaruniv.ac.ir

2. M.Sc., Department of Sport Sciences, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran. <mailto:s.shirilord70@gmail.com>

Article Information

Article type: Research Article

Vol: 17

No: 33

P: 28-40

Article history:

Received: 2025-03-24

Revised: 2025-08-07

Accepted: 2025-08-09

Cite this Article:

Roghayeh Fakhrpour, Saeedeh shiri lord. The effect of continuous aerobic exercises on improving factors related to skeletal muscle sarcopenia and memory function in elderly rats with Alzheimer's disease. *Journal of Sport and Biomotor Sciences*. 2024; 17(33): 28-40.
doi:10.22034/sbs.2025.513797.1134

Publisher: Hakim Sabzevari University

Authors retain the copyright and full publishing rights.



Abstract

Introduction and Purpose: Poor muscle function and a decline in lean muscle mass are associated with sarcopenia, which in turn is linked to cognitive disorders. The purpose of this study is to investigate the effect of continuous aerobic exercise on factors related to sarcopenia in skeletal muscle and memory function in elderly rats with Alzheimer's disease.

Materials and Methods: In this study, 40 aged Wistar rats, with an average age of 18 months and an average weight of 300 grams, were randomly divided into four groups of ten: control, exercise, healthy control, and healthy exercise. The patient group was diagnosed with Alzheimer's disease by administering scopolamine intraperitoneally for 14 days. After confirming the induction of Alzheimer's using the novel object recognition test, the exercise group participated in a 6-week aerobic exercise program, which included 20 to 60 minutes of aerobic activity at an intensity of 65 to 75 percent of maximum oxygen consumption. Data related to the measurement of variables were collected using the ELISA method before and after the injection and training periods. One-way statistical tests and Tukey's post hoc test were used to analyze the results.

Results: After six weeks of continuous aerobic training, there was a significant reduction in GDF15 accumulation in the EDL and soleus muscles of the exercise patient group compared to the control patient group ($P=0.001$). Additionally, a decrease in myostatin levels was observed in the training patient group compared to the control patient group ($P=0.004$). Improvements in memory performance ($P=0.001$) and motor performance ($P=0.001$) were also noted in the training group compared to the control group.

Discussion and Conclusion: The positive effects of the exercise program on the factors related to sarcopenia examined in this research indicate a trend toward improved memory function, decreased myostatin and GDF15 levels, and overall enhancement of Alzheimer's-related indicators in the exercise group compared to the control group. The benefits of continuous aerobic exercise on the health status of Alzheimer's patients should be emphasized.

Key Words: Continuous Aerobic Exercise, GDF15 protein, Alzheimer, sarcopenia

Extended Abstract

Introduction and Aim

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia in the elderly and is a progressive neurodegenerative disorder that gradually impairs cognitive function, ultimately leading to death. Sarcopenia is a physiological process of aging characterized by the progressive loss of skeletal muscle mass, strength, and function, resulting in severe complications such as functional impairment, metabolic disorders, increased mortality, and significant healthcare costs. Several diseases can exacerbate sarcopenia among the elderly population, among which dementia is associated with a higher prevalence of sarcopenia.

Growth differentiation factor 15 (GDF15) is a cytokine known for its impact on systemic energy metabolism through its anorexic effects. Myostatin is an extracellular cytokine predominantly expressed in skeletal muscle. Upon binding to the Activin receptor type IIB (Activin IIB), myostatin can initiate several different signaling pathways that lead to the positive regulation of atrogenes and the downregulation of genes essential for myogenesis. Myostatin is considered a negative regulator of skeletal mass. On the other hand, GDF15 is associated with decreased muscle strength and mass. The expression of both myostatin and GDF15 is influential in the process of sarcopenia.

Physical activity has been shown to slow the progression of Alzheimer's disease and improve cognitive function in older individuals. Both endurance and resistance physical activity lead to an increase in circulating GDF15 levels in humans. An increase in circulating GDF15 has been observed following approximately one hour of moderate- to high-intensity exercise.

Given the insufficient findings regarding changes in GDF15 and myostatin in the muscles of AD patients, further research is needed. Therefore, the present study aims to clarify this issue by investigating the effect of continuous aerobic training on GDF15 and myostatin levels (factors effective in sarcopenia) in the soleus and extensor digitorum longus (EDL) muscles of rats with AD.

Materials and Methods

In this study, 40 aged (18-month-old) male Wistar rats with an average weight of 300 g were procured. After confirming the induction of Alzheimer's, the animals were randomly divided into four groups of ten: Control Patient, Trained Patient, Control Healthy, and

Trained Healthy. The training groups participated in a 6-week continuous aerobic training program, while the control groups did not engage in any training during this period.

The exercise performance test involved a progressive and continuous increase in treadmill speed at a constant zero-degree incline. For this test, the treadmill speed was increased by 3 m/min every 3 minutes and continued until the rats reached exhaustion. After a one-week familiarization period with the treadmill, the rats performed the training for six weeks, five days a week. Training sessions included a one-minute warm-up and a one-minute cool-down at a speed of 16 m/min. In the first week, following the warm-up, the rats ran for 20 minutes at a speed of 17 m/min. Adhering to the principle of overload, the training volume was increased by 2 minutes each session, reaching 60 minutes in the final two weeks. The Novel Object Recognition test was also conducted, consisting of 4 stages over 4 consecutive days.

Forty-eight hours after the final training session, following deep anesthesia, the soleus and extensor digitorum longus (EDL) muscles were extracted. The protein expression levels of GDF15 and myostatin were measured using the ELISA technique, and the number of muscle cells was counted using histology. After confirming the normal distribution of data with the Shapiro-Wilk test, one-way ANOVA and Tukey's post-hoc test were used for hypothesis testing. Statistical analyses were performed using SPSS version 16, and a significance level of $P \leq 0.05$ was considered.

Results

According to the results of the present study, training caused a significant decrease in GDF15 in the Trained Patient group compared to the Control Patient group ($P=0.001$). However, the decrease in the Trained Healthy group compared to the Control Healthy group was not significant ($P=0.621$). Data regarding myostatin showed that training led to a significant decrease in myostatin in the Trained Patient group compared to the Control Patient group ($P=0.001$). The decrease in the Trained Healthy group compared to the Control Healthy group was not significant ($P=0.419$). Furthermore, based on the results of the one-way ANOVA for comparing memory function over the intervention period and the paired t-test for within-group comparison of memory function, there was a significant difference between the groups. The Tukey's post-hoc test for pairwise comparisons revealed that six weeks of aerobic training improved recognition memory function in the Trained Patient

group compared to the Control Patient group ($P=0.004$). Therefore, six weeks of continuous aerobic training had an enhancing effect on memory function in aged rats with AD.

Conclusion

Considering the findings presented, the positive effect of the training program on the sarcopenia-related factors investigated in this study, the trend towards improved memory function, the decrease in myostatin and GDF15 levels in the training groups compared to the control groups, and the potential mitigation of Alzheimer's progression, it seems appropriate to suggest the beneficial impact of continuous aerobic exercise on the health status of patients with Alzheimer's. However, future research is necessary to further validate these effects and draw more definitive conclusions from the present study.

Acknowledgments and Funding

The authors would like to express their gratitude to all individuals who assisted in conducting this research and achieving its useful and practical results. This research is part of a Master's thesis in Exercise Physiology, financially supported by Azarbaijan Shahid Madani University.

Ethical Guidelines

This study was conducted in compliance with ethical standards and was approved by the Ethics Committee of Azarbaijan Shahid Madani University under the ethics code IR.AZARUNIV.REC.1401.012.

Authors' Contributions

All authors contributed to the paper. All authors have read and approved the final manuscript.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest in this article.





ورزش و علوم زیست حرکتی



تأثیر تمرینات هوازی تداومی در بهبود فاکتورهای مرتبط با سارکوپنی عضله اسکلتی و عملکرد حافظه در رت‌های سالمند مبتلا به آلزایمر

رقیه فخرپور^{۱*}، سعیده شیری لرد^۲

۱. نویسنده مسئول، دانشیار، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران. fakhrpour@ azaruniv.ac.ir

۲. کارشناس ارشد، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران. s.shirilord70@gmail.com

اطلاعات مقاله	چکیده
نوع مقاله: پژوهشی	مقدمه و هدف: عملکرد ضعیف عضلانی همراه با کاهش توده عضلانی بدون چربی، ارتباط سارکوپنی را با اختلالات شناختی در اواخر عمر ایجاد می‌کند، هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر تمرینات هوازی تداومی بر مقادیر فاکتورهای مرتبط با سارکوپنی در عضله اسکلتی و عملکرد حافظه در رت‌های سالمند مبتلا به آلزایمر بود.
دوره: ۱۷	مواد و روش‌ها: در تحقیق حاضر، ۴۰ سر رت نژاد ویستار سالمند با میانگین سنی ۱۸ ماه و میانگین وزنی ۳۰۰ گرم، به طور تصادفی در چهار گروه ده‌تایی شامل بیمار کنترل، بیمار تمرین، سالم کنترل، سالم تمرین، تقسیم شدند. گروه بیمار ۱۴ روز با تزریق اسکوپولامین به صورت داخل صفاقی، به آلزایمر مبتلا شدند و پس از حصول اطمینان از القای آلزایمر با استفاده از تست تشخیص شیئی جدید، گروه تمرین در یک برنامه تمرینی شش هفته‌ای شامل ۲۰ تا ۶۰ دقیقه تمرین هوازی با شدت ۶۵ تا ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی شرکت کردند. قبل و بعد از شروع دوره تزریق و تمرین، داده‌های مربوط به اندازه‌گیری متغیرها به روش الایزا جمع‌آوری شدند. از آزمون‌های آماری آنوای تک راهه و آزمون تعقیبی توکی جهت تجزیه و تحلیل آزمون فرضیه‌ها با سطح معنی داری $P < 0.05$ استفاده گردید.
شماره: ۳۳	یافته‌ها: براساس نتایج بعد از شش هفته تمرینات هوازی تداومی، کاهش تجمع GDF15 در عضله نعلی و EDL در گروه بیمار تمرین نسبت به گروه بیمار کنترل ($P=0.001$) و همچنین کاهش میوستاتین در گروه بیمار تمرین نسبت به گروه بیمار کنترل ($P=0.004$)، بهبود عملکرد حافظه ($P=0.001$) و عملکرد حرکتی ($P=0.001$) در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید.
صفحه: ۲۸-۴۰	نتیجه‌گیری: به دلیل تأثیر مثبت برنامه تمرینی انجام گرفته بر فاکتورهای مرتبط با سارکوپنی مورد بررسی در این پژوهش روند رو به بهبود عملکرد حافظه، کاهش معنادار در مقادیر میوستاتین و GDF15 در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل و بهبود شاخص‌های مرتبط با آلزایمر به نظر می‌رسد، ارائه پیشنهاد در زمینه تأثیر مفید تمرینات هوازی تداومی بر وضعیت سلامت بیماران مبتلا به آلزایمر مناسب باشد.
تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۱/۰۴	واژه‌های کلیدی: تمرینات هوازی تداومی، پروتئین GDF15، آلزایمر، سارکوپنی
تاریخ ویرایش: ۱۴۰۴-۰۵-۱۶	
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴-۰۵-۱۸	
نحوه ارجاع به این مقاله: رقیه فخرپور، سعیده شیری لرد. تأثیر تمرینات هوازی تداومی در بهبود فاکتورهای مرتبط با سارکوپنی عضله اسکلتی و عملکرد حافظه در رت‌های سالمند مبتلا به آلزایمر. نشریه ورزش و علوم زیست حرکتی. ۱۴۰۴؛ ۱۷(۳۳): ۲۸-۴۰ doi:10.22034/sbs.2025.513797.1134	
ناشر: دانشگاه حکیم سبزواری	
نویسندگان حق نشر و حقوق انتشار کامل را حفظ می‌کنند.	



مقدمه

بیماری آلزایمر (AD)^۱؛ شایع‌ترین علت زوال عقل در سالمندان و یک اختلال عصبی پیشرونده است که به تدریج عملکرد شناختی بیمار را سلب کرده و در نهایت باعث مرگ می‌شود. این بیماری ۶۰ الی ۷۰ درصد از موارد اختلالات شناختی پیشرونده در بیماران مسن را ایجاد کرده است (۱). بیماری آلزایمر با آسیب رساندن به بخش‌های مختلف سیستم عصبی مرکزی باعث اختلال عملکرد عصبی-عضلانی و التهاب می‌شود (۲). AD دارای عوامل خطر مختلفی از جمله عوامل محیطی، اختلالات متابولیک و زمینه ژنتیکی است (۳). با افزایش سن شیوع آلزایمر افزایش و حدود ۱۰ درصد از افراد بالای ۶۵ سال و ۵۰ درصد از افراد بالای ۸۵ سال را تحت تأثیر خود قرار می‌دهد. گاهی افراد جوان‌تر، حتی در ۲۰ سالگی هم امکان دارد دچار این بیماری شوند که به احتمال زیاد ناشی از ناهنجاری‌های ژنتیکی باشد (۴). آلزایمر اختلال مغزی پیشرونده‌ای است که به‌صورت تدریجی سبب از بین رفتن حافظه، اختلال در توانایی آموختن و برقراری رابطه با دیگران می‌شود (۵). اکثر مطالعات آینده‌نگر ثابت کرده‌اند که عدم انجام فعالیت بدنی یکی از رایج‌ترین عوامل خطر قابل پیشگیری برای ابتلا به AD است و سطوح بالاتر فعالیت بدنی با کاهش خطر ابتلا به AD همراه است، فعالیت بدنی منظم استقامت سلول‌ها و بافت‌ها را در برابر استرس اکسیداتیو، متابولیسم انرژی و سنتز نروتروفین افزایش می‌دهد که همگی در نروژنز، بهبود حافظه و انعطاف‌پذیری مغز دارای اهمیت هستند (۶). در پژوهشی نشان داده‌اند که فعالیت بدنی و ورزشی می‌تواند به بهبود شناختی سالمندان مبتلا به AD منجر شود (۷). از طرفی علاوه بر درمان دارویی، به نظر می‌رسد فعالیت بدنی یک هدف مداخله‌گر امیدوار کننده باشد، زیرا مطالعات اپیدمیولوژی و بالینی اثرات مفید فعالیت ورزشی بر شناخت را نشان می‌دهد (۸).

طی سالمندی تغییرات ساختاری و فیزیولوژیکی زیادی رخ می‌دهد، مهم‌ترین و بارزترین تغییری که در دوره‌ی سالمندی مشاهده می‌شود پدیده‌ای به نام سارکوپنیا است (۹). سارکوپنیا یک فرآیند فیزیولوژیکی سالمندی است که با از دست دادن پیشرونده توده عضلانی اسکلتی، نیرو و عملکرد در طول سالمندی مشخص می‌شود (۱۰). سارکوپنیا از مکانیسم‌های پیچیده و مرتبط به هم شامل افزایش سن،

کم تحرکی، وجود اختلالات عصبی-عضلانی، اختلالات هورمونی، مقاومت به انسولین، استرس اکسیداتیو، اختلال در عملکرد میتوکندری و التهاب ناشی می‌شود و عوارض سنگینی از آسیب‌های عملکردی، اختلالات متابولیک، مرگ و میر و هزینه مراقبت‌های بهداشتی را به دنبال دارد (۱۱). چندین بیماری می‌تواند باعث تشدید سارکوپنیا در میان جمعیت مسن شود، در میان آن‌ها بیماری زوال عقل با شیوع بالاتر سارکوپنی مرتبط است. مطالعات انجام گرفته در بیماران مبتلا به آلزایمر، ارتباط مستقیمی بین آتروفی قشر مغز و قدرت عضلانی را نشان می‌دهند. افزایش زونولین^۲ پلاسما در بیماری‌های عصبی دژنراتیو دخیل هستند که نشان دهنده یک عامل مشترک بالقوه سارکوپنیا و کاهش شناختی در بیماران مبتلا به AD است (۱۲). GDF15^۳ نوعی سایتوکاین است که به دلیل تأثیر گذاری بر متابولیسم انرژی سیستمیک از طریق عملکرد بی‌اشتهایی آن شناخته شده است، ترشح GDF15 از اندام‌ها و بافت‌های مختلف در حلت‌های فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی مختلف القا می‌شود که اغلب با استرس میتوکندری مرتبط است و منجر به سطوح بسیار متغیر GDF15 در گردش خون می‌شود. پیامدهای متابولیکی و رفتاری سیگنال‌دهی GDF15 می‌تواند مفید یا مضر باشد که بستگی به مقدار و مدت سیگنال آن دارد (۱۳). فاکتور GDF15 یک عامل در گردش خون حساس به استرس اکسیداتیو است. مطالعات تایید کردند که تجویز GDF15 وزن بدن را کاهش می‌دهد که تا حد زیادی با کاهش اشتها مرتبط است و گرمایی را افزایش و همچنین حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد (۱۴). انعطاف‌پذیری متابولیک سیستمیک ناشی از استرس میتوکندری عضلانی، حساسیت به انسولین و قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید در غیاب GDF15 به طور کامل از بین می‌رود (۱۵). GDF15 اخیراً نه تنها به عنوان یک میتوکین مرتبط با استرس، بلکه به عنوان یک میتوکین که نقش کلیدی در روند پیری دارد در حال معرفی است و یکی از پروتئین‌هایی است که با افزایش سن، بیشترین افزایش بیان را دارد و با انواع بیماری‌های مرتبط با سن مرتبط است. بسیاری از داده‌ها نشان می‌دهد که GDF15 نقش محافظتی از چندین بافت را دارد (۱۶). GDF15 در سیستم عصبی مرکزی می‌تواند توسط نورون‌های آسیب دیده و سلول‌های میکروگلیال تولید شود و نقش تنظیمی در التهاب ایفا کند.

1. Alzheimer's disease

2. zonolin

3. Growth differentiation factor 15

بیان میوستاتین مرتبط است. علاوه بر این، میوستاتین نقش اصلی را در یکپارچه سازی / واسطه سازی پاسخ‌های آنابولیک و کاتابولیک ایفا می‌کند (۲۳). میوستاتین یک تنظیم کننده منفی توده اسکلتی به شمار می‌رود، از سوی دیگر GDF15 با کاهش قدرت و توده عضلانی مرتبط است، بیان میوستاتین و GDF15 در روند سارکوپنیا موثر هستند (۲۴). فعالیت بدنی روند بیماری آلزایمر را کاهش می‌دهد و عملکرد شناختی را در افراد مسن‌تر بهبود می‌بخشد (۲۵). فعالیت بدنی از طریق افزایش فاکتورهای متابولیکی (اجسام کتون و لاکتات) و میوکین‌های مشتق از ماهیچه که به نوبه خود تولید نروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF) را تحریک می‌کند، نروژنز را تقویت می‌کند. در نهایت ورزش منظم اثرات ضد التهابی دارد و باعث بهبود وضعیت ردوکس مغز^۶ می‌شود، در نتیجه علائم پاتوفیزیولوژیک بیماری آلزایمر را بهبود می‌بخشد (۲۶). یکی از سازگاری‌های حاصله ناشی از تمرینات ورزشی، افزایش چگالی مویرگی یا آنژیوژنز است، افزایش خون‌رسانی به بافت هیپوکمپ سبب بهبود حافظه، یادگیری و فرایند نروژنز می‌شود و از بروز بیماری‌های مغزی مانند آلزایمر جلوگیری می‌کند (۲۷). فعالیت بدنی استقامتی و مقاومتی منجر به افزایش سطح GDF15 در گردش خون انسان می‌شود. با انجام فعالیت‌های ورزشی به مدت تقریباً ۱ ساعت و با شدت متوسط تا زیاد، افزایش GDF15 در گردش خون مشاهده شده است (۲۸).

با توجه به نتایج ناکافی در مورد تغییرات GDF15 و میوستاتین در عضله بیماران AD، نیاز به تحقیقات بیشتر در این زمینه احساس می‌شود. بنابراین در تحقیق حاضر برای روشن کردن این مسئله، تأثیر مقادیر GDF15 و میوستاتین (فاکتورهای مؤثر در سارکوپنی) در عضله نعلی و عضله دراز بازکننده انگشتان پا یا EDL^۷، بیماران AD مورد بررسی قرار می‌گیرد.

روش‌شناسی

پژوهش حاضر از نوع تجربی با مدل حیوانی بود. در پژوهش حاضر ۴۰ سر رت نژاد ویستار سالمند (۱۸ ماهه) که میانگین

به طور قابل توجهی، نقش سلول‌های میکروگلیال و التهاب عصبی در بیماری تخریب کننده عصبی، به ویژه AD به طور گسترده گزارش شده است (۱۷). با استفاده از تصویربرداری رزونانس مغناطیسی، نشان داده‌اند که افزایش GDF15 پلاسما با آسیب عروقی مغز، کاهش عملکرد عصبی شناختی و افزایش خطر ابتلا به زوال عقلی در افراد ۶۰ سال مرتب است (۱۸). در تحقیقاتی که انجام شده، بیان داشتند که عملکرد پاراکرین سلول‌های بنیادی مزانشیمی hUCB-MSC^۱ می‌تواند میکروگلیاهای در معرض آمیلوئیدتا را تعدیل کند و GDF-15 را به عنوان یک عامل محلول ترشح شده توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی hUCB-MSC شناسایی کرده و سپس، نقش پروتئین GDF-15 را در پاکسازی A β از طریق افزایش ترشح آنزیم تخریب کننده A β از میکروگلیا را تأیید کرده‌اند. در نهایت، مکانیسم عمل GDF-15 را که با آسیب شناسی AD مرتبط بود، روشن کرده‌اند (۱۹).

میوستاتین^۲ یک سایتوکاین خارج سلولی است که بیشتر در عضله اسکلتی بیان می‌شود. میوستاتین پس از اتصال به گیرنده اکتیوین IIB^۳، می‌تواند چندین مسیر سیگنالینگ مختلف را آغاز کند که منجر به تنظیم مثبت آنژیوژن^۴ و کاهش ژن‌های مهم برای میوژنز می‌شود (۲۰). مهار میوستاتین به عنوان یک واسطه‌ی موثر برای مقابله با سارکوپنیا در عضله اسکلتی شناخته شده است (۲۱). همچنین با توجه به نقش مهم میوستاتین در عضلات اسکلتی، مطالعات مختلف بیان داشتند که تمرینات مختلف ورزشی سبب افزایش فولیستاتین و در نتیجه آن کاهش میوستاتین می‌شوند (۲۲). برخی از مطالعات دیگر این فرضیه را مطرح کرده‌اند که کاهش توده عضلانی و قدرت با خطر ابتلا به AD مرتبط است. علاوه بر این، کاهش وزن ناخواسته اغلب در بیماران مبتلا به AD رخ می‌دهد و ممکن است نشان دهنده‌ی شدت زوال عقل باشد. غیرفعال شدن میوستاتین می‌تواند باعث هیپرتروفی عضلات اسکلتی شود، در حالی که بیان بیش از حد یا تجویز سیستمیک آن باعث آنروفی عضلانی می‌شود. تعداد زیادی از داده‌ها نشان می‌دهد که تغییرات در توده عضلانی اسکلتی با اختلال در

1. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells

2. myostatin

3. Activin IIB

4. atheroges

5. Brain-Derived Neurotrophic Factor

۶. وضعیت ردوکس مغز به تعادل بین فرآیندهای اکسیداتیو و احیایی در سلول‌های مغزی اشاره دارد.

7. extensor digitorum longus

در محلول دی سولفوآکساید و نرمال سالین انجام شد (۳۰). برای اطمینان از القای آلزایمر، از رت‌ها آزمون تشخیص شی جدید گرفته شد تا اطمینان از کاهش حافظه به دست آید (توضیح آزمون در ادامه).

آزمون عملکرد ورزشی یک پروتکل ورزشی استاندارد است، که برای سنجش حداکثر ظرفیت عملکرد ورزشی رت‌ها استفاده می‌شود. این آزمون شامل افزایش پیشرونده و مداوم در سرعت و شیب ثابت صفر درجه ترمیل بود. برای اجرای این آزمون، سرعت ترمیل بعد از هر ۳ دقیقه به مقدار ۳ متر در دقیقه افزایش می‌یافت و تا زمان واماندگی موش‌ها ادامه داشت. این حجم تمرین با این شدت مختص رت‌های مسن بود (۲۹).

رت‌ها بعد از گذراندن یک هفته آشنایی با ترمیل، تمرین را به مدت شش هفته و پنج روز در هفته انجام دادند. جلسات تمرین شامل یک دقیقه گرم کردن و یک دقیقه سرد کردن با سرعت ۱۶ متر در دقیقه بود. هفته‌ی اول بعد از گرم کردن، رت‌ها به مدت ۲۰ دقیقه با سرعت ۱۷ متر در دقیقه دویدند. بدلیل رعایت اصل اضافه بار، حجم تمرین ۲ دقیقه در هر جلسه‌ی تمرینی افزایش یافت و در دو هفته آخر به ۶۰ دقیقه رسید (جدول ۱) (۳۲).

وزنی ۳۰۰ گرم داشتند (۲۹)، از مرکز انستیتوپاستور تهران خریداری و به آزمایشگاه سلولی مولکولی دانشگاه شهید مدنی آذربایجان انتقال داده شدند. در مدت اجرای تحقیق، تعداد چهار سر رت در هر قفس، طبق چرخه‌ی ۱۲ ساعت خواب و بیداری و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. درجه حرارت اتاق، در محدوده 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد حفظ شد. کار با حیوانات و شرایط نگهداری براساس توصیه‌های قوانین حمایت از حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفته شد. سپس رت‌ها از لحاظ معیارهای ورود به تحقیق و محدودیت‌ها، زیر نظر متخصص بخش مورد بررسی قرار گرفته شدند. پس از گذشت دو هفته و ایجاد سازگاری با محیط آزمایشگاه، ۲۰ سر رت به عنوان گروه بیمار انتخاب شدند و با القای آلزایمر به آن‌ها، از امکان اجرای تحقیق اطمینان حاصل شد. پس از اطمینان از القای آلزایمر، حیوانات به طور تصادفی در ۴ گروه دقتایی شامل بیمار کنترل، بیمار تمرین، سالم کنترل، سالم تمرین تقسیم شدند. گروه‌های تمرین در یک برنامه تمرینی هوازی تداومی ۶ هفته‌ای شرکت کردند در صورتی که گروه‌های کنترل در این مدت در هیچ تمرینی شرکت نکردند.

• روش اجرای پژوهش

برای القای آلزایمر تزریق اسکوپولامین، به مدت ۱۴ روز، روزانه به میزان (3mg/kg) داخل صفاقی به صورت حل شده

جدول ۱. پروتکل تمرین هوازی تداومی

هفته	مدت	سرعت	تعداد جلسات	در هفته
۱	۲۰ الی ۲۸ دقیقه	۱۷ متر در دقیقه	۵	
۲	۳۰ الی ۳۸ دقیقه	۱۷ متر در دقیقه	۵	
۳	۴۰ الی ۴۸ دقیقه	۱۷ متر در دقیقه	۵	
۴	۵۰ الی ۵۸ دقیقه	۱۷ متر در دقیقه	۵	
۵	۶۰ دقیقه	۱۷ متر در دقیقه	۵	
۶	۶۰ دقیقه	۱۷ متر در دقیقه	۵	

شد، در این مرحله هر رت برای آشنایی با شیئی جدید به مدت ۱۰ دقیقه زمان داشت (زمان بیشتری برای آشنایی با شی جدید نسبت به شیئی که قبلا آشنا بود صرف می‌شد)، این کار در روز سوم نیز تکرار شد. در روز چهارم یا در مرحله آخر، از رت‌ها تست حافظه گرفته شد. این مرحله به این صورت بود که یکی از اشیای یکسانی که در اتاق بود با یک شی جدید که دارای ظاهری کاملا متفاوت بود، تعویض شد و رت در اتاق قرار داده شد. رت‌هایی که سالم بودند مدت زمان بیشتری را برای بررسی شیئی که جدید بود صرف

• آزمون تشخیص شی جدید

آزمون تشخیص شی جدید، که شامل ۴ مرحله در ۴ روز متوالی اجرا شد. در روز اول هر رت به مدت پنج دقیقه در یک اتاقکی به عرض ۴۵ و طول ۶۵ و ارتفاع ۴۵ سانتی متر قرار داده شد و محیط خالی را بررسی کرد. در این مرحله در اتاقک، هیچ گونه شیئی قرار داده نشد. رت‌ها بعد از ۵ دقیقه به قفس برگردانده شدند. مرحله دوم، ۲۴ ساعت بعد با دو شی یکسان از نظر رنگ، شکل و بافت، در گوشه‌های مخالف اتاقک و به فاصله ده سانتی متر از دیواره‌ی اتاقک قرار داده

کردند. مدت زمانی که هر رت برای بررسی اشیاء به طور فعال صرف کرد به صورت دستی امتیازدهی شد (زمان آشنایی با هر شیء ثبت می‌شد). اختلاف زمان این دو بررسی به عنوان حافظه تشخیصی شیء جدید در نظر گرفته شد (۳۳). در این آزمون داده‌ها به صورت پس آزمون و پیش آزمون از گروه بیمار و سالم جمع‌آوری شد.

• روش آزمایشگاهی

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (پس از تکمیل تست‌های رفتاری)، رت‌ها توسط زایلازین (5mg/kg) کامین (50mg/kg) بیهوشی عمیق داده شدند. پس از بیهوشی کامل، رت‌ها توسط افراد کارآموده جراحی و عضله نعلی (Soleus) و عضله دراز بازکننده انگشتان پا (EDL) آن‌ها استخراج شد. سپس بخشی از بافت عضله نعلی و EDL رت‌ها برای بررسی میزان بیان پروتئین‌های GDF15 و میوستاتین در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. تمام مراحل سنجش میوستاتین و GDF15 با استفاده از تکنیک الایزا و شمارش تعداد سلول عضلانی با روش هیستولوژی انجام شد.

برای سنجش کمی میوستاتین و GDF15 با هم‌وزنه بافتی در یک تکرار بعد از تمرینات از روش الایزا استفاده شد. از کیت ویژه سنجش میوستاتین (Myostatin) و کیت ویژه سنجش GDF15 (Quantikin ELISA Kit_)

OKCD07934_ GDF15 ELISA Kit) ساخت کشور آلمان استفاده شد. طرح پژوهش حاضر در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه شهید مدنی آذربایجان IR.AZARUNIV.REC.1401.012 مصوب شد.

• روش‌های آماری

پس از حصول اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیروویلک، از آزمون‌های آماری آنوای تک راهه و آزمون تعقیبی توکی جهت تجزیه و تحلیل آزمون فرضیه‌ها استفاده شد. عملیات آماری با نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ اجرا و سطح معنی‌داری $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در جدول ۲ به توصیف متغیر GDF15 و میوستاتین بعد از مداخله پرداخته شده است. بر اساس جدول ۳ تمرین باعث کاهش GDF15 در گروه بیمار تمرین نسبت به گروه بیمار کنترل ($P=0.001$) شد. همچنین کاهش در گروه سالم تمرین نسبت به گروه سالم کنترل معنی‌دار نبود ($P=0.621$)، داده‌های مربوط به میوستاتین نشان داد که تمرین باعث کاهش میوستاتین در گروه بیمار تمرین نسبت به گروه بیمار کنترل ($P=0.001$) شد. کاهش در گروه سالم کنترل نسبت به گروه سالم تمرین معنی‌دار نبود ($P=0.419$) (نمودار ۱ و ۲).

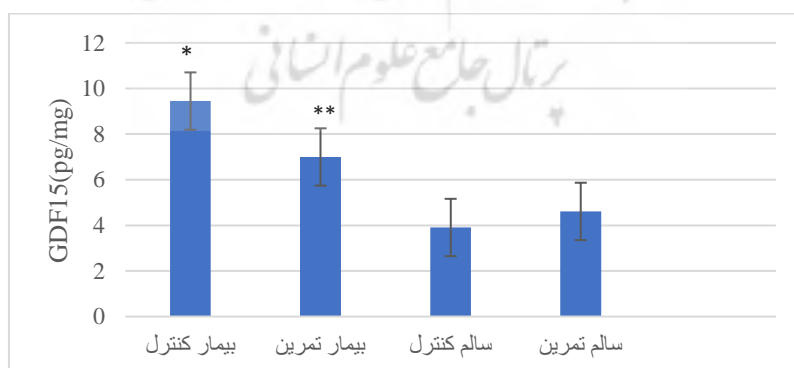
جدول ۲. بررسی نرمال بودن توزیع داده‌های GDF15 و میوستاتین

متغیر	گروه	میانگین	انحراف استاندارد	آزمون شاپیرو ویلک
				عنوان sig
GDF15(pg/ml)	سالم کنترل	۳/۹۰۵	۱/۰۳۶	۰/۲۰۲
	سالم تمرین	۴/۶۱۰	۱/۰۸۳	۰/۲۱۴
	بیمار کنترل	۹/۴۴۸	۱/۴۹۵	۰/۰۹۶
	بیمار تمرین	۶/۹۹۶	۱/۴۹۵	۰/۴۲۴
میوستاتین (ng/mg)	سالم کنترل	۹/۲۷۰	۲۶۳/۲	۰/۷۷۷
	سالم تمرین	۷/۴۸۵	۲۶۳/۲	۰/۱۳۲
	بیمار کنترل	۱۴/۱۴	۳/۶۵۷	۰/۰۵۷
	بیمار تمرین	۸/۷۸۱	۲/۵۶۵	۰/۴۲۴

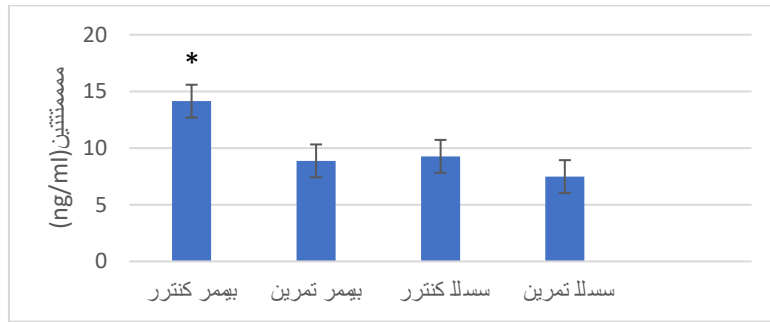
* معنی‌داری در سطح ($P < 0.05$)

جدول ۳. نتایج تحلیل واریانس تک راهه در مورد مقایسه بین گروهی بیان GDF15 و میوستاتین

تعیینی توکی		نتایج آزمون		تحلیل واریانس		نتایج	
Sig	اختلاف متوسط	مقایسه در بین گروه‌ها		Sig	درجه آزادی	F	
*.۰/۰۰۱	۲/۴۵۲	بیمار کنترل با بیمار تمرین		.۰/۰۰۱	۳ و ۳۶	۳۷/۶۳۳	GDF15(pg/ml)
*.۰/۰۰۱	۵/۵۴۳	با سالم بیمار کنترل کنترل					
*.۰/۰۰۱	۴/۸۲۸	با سالم بیمار کنترل تمرین					
*.۰/۰۰۱	۳/۰۹۱	با سالم بیمار تمرین کنترل					
*.۰/۰۰۱	۲/۳۸۶	با سالم بیمار تمرین تمرین					
۰/۶۲۱	-۰/۷۰۵	با سالم سالم کنترل تمرین					
*.۰۰۰۱	۵.۳۵۹	با بیمار بیمار کنترل تمرین		.۰۰۰۱	۳ و ۳۶	۱۲.۷۹۰	(ng/mg) میوستاتین
*.۰۰۰۱	۴.۸۷۰	با سالم بیمار کنترل کنترل					
*.۰۰۰۴	۶.۶۵۵	با سالم بیمار کنترل تمرین					
۰.۹۷۴	۰.۴۸۹	با سالم بیمار تمرین کنترل					
۰.۶۷۶	۱.۲۹۶	با سالم بیمار تمرین تمرین					
۰.۴۱۹	۱.۷۸۵	با سالم سالم کنترل تمرین					

* معنی‌داری در سطح ($P < 0.05$)

شکل ۱. میانگین مقادیر GDF15 در چهار گروه، * تفاوت معنی‌دار گروه بیمار کنترل با سه گروه دیگر، ** تفاوت معنی‌دار گروه بیمار تمرین با سالم کنترل و سالم تمرین، * معنی‌داری در سطح ($P < 0.05$)



شکل ۲. میانگین مقادیر میوستانین در چهار گروه، * تفاوت معنی دار گروه بیمار کنترلر با سه گروه دیگر، * معنی داری در سطح ($P < 0.05$)

شد ($P = 0.004$). بنابراین شش هفته تمرینات هوازی تداومی بر عملکرد حافظه در رت‌های سالمند مبتلا به تأثیر افزایشی داشت.

با توجه به مشاهدات اثرات تعاملی، نیاز به بررسی بیشتر داده‌ها بود. بنابراین، مقایسه داده‌ها به صورت درون گروهی با استفاده از آزمون تی همبسته نیز نشان داده شده است (جدول ۵).

در جدول ۴ نتایج تحلیل واریانس تک راهه برای مقایسه عملکرد حافظه در طول مدت مداخله و آزمون تی همبسته برای مقایسه درون گروهی عملکرد حافظه در مدت زمان مداخله آورده شده است. بر اساس مقدار P دست آمده، بین گروه‌ها تفاوت معنی داری وجود داشت. همچنین نتایج آزمون تعقیبی توکی در مقایسه زوجی بین گروه‌ها بیان داشت که شش هفته تمرین هوازی باعث بهبود عملکرد حافظه تشخیصی در گروه بیمار تمرین نسبت به گروه بیمار کنترلر

جدول (۴) نتایج تحلیل واریانس تک راهه و تی همبسته برای مقایسه عملکرد حافظه در طول زمان

ارزش لامبادا	sig	f	اثر مورد مقایسه
۰/۹۱۵	۰/۰۷۵	۳/۳۶۱	اثر وضعیت سلامت در مدت زمان
۰/۵۹۷	*۰/۰۰۱	۲۴/۲۷۶	اثر وضعیت تمرین در مدت زمان
۰/۸۹۴	*۰/۰۴۶	۴/۲۵۴	تعامل وضعیت سلامت و فعالیت

* معنی داری در سطح ($P < 0.05$)

جدول (۵) معنی داری در سطح ($P < 0.05$) آزمون تی همبسته برای مقایسه درون گروهی عملکرد حافظه در طول تمرین

متغیر	گروه	میانگین	انحراف استاندارد	اختلاف متوسط	t	درجه آزادی	sig
بیمار تمرین	پیش آزمون	۳/۶۰	۰/۷۰۲	۳/۲۹۳ + ۲/۲۲۱	۳/۹۰۵	۹	*۰/۰۰۴
	پس آزمون	۸/۸۰	۱/۰۴۱				
بیمار کنترلر	پیش آزمون	۴/۳۰	۰/۵۷۸	۱/۵۰۶ + ۱/۸۲۹	۱/۳۰۴	۹	۰/۳۲۵
	پس آزمون	۳/۴۰	۰/۴۷۶				
سالم تمرین	پیش آزمون	۱۵/۲۰	۱/۰۳۱	۳/۴۹۶ + ۳/۲۵۹	۲/۲۱۴	۹	۰/۰۵۴
	پس آزمون	۱۷	۱/۱۰۶				
سالم کنترلر	پیش آزمون	۱۵/۴۰	۰/۷۷۷	۲/۲۱۴ + ۲/۴۵۹	۱/۹۰۹	۹	۰/۰۸۹
	پس آزمون	۱۴/۷۰	۰/۷۰۰				

* معنی داری در سطح ($P < 0.05$)

بحث

موضوع این پژوهش با کمبودهای پژوهشی در مطالعات پیشین مواجه است و لزوم تحولات بیشتر در این حوزه مطالعاتی احساس می‌شود. براساس نتایج تحقیق حاضر، تجمع GDF15 و میوستاتین در گروه بیمار تمرین نسبت به گروه بیمار کنترل کاهش معنی‌دار پیدا کرد. همچنین عملکرد حافظه در گروه بیمار تمرین نسبت به گروه بیمار کنترل بهبود معنی‌داری داشت. افزایش سطح GDF15 با عملکرد فیزیکی ضعیف‌تر در بزرگسالان سالم جامعه در سنین ۲۲ تا ۹۳ سال مرتبط است (۳۴). بیان GDF15 در افراد سالم و افراد جوان بسیار کم است. سطوح GDF15 به طور چشمگیری در شرایط بیماری مزمن یا حاد مانند دیابت نوع ۲، تخریب عصبی، بیماری مزمن کلیوی و سرطان و با افزایش سن به طور مستقل از سلامت افزایش می‌یابد. بنابراین GDF15 به عنوان یک نشانگر زیستی جدید برای پیری بیولوژیکی در انسان پیشنهاد شده است. بر این اساس، چندین مطالعه روی انسان گزارش کرده‌اند که GDF15 یکی از تنظیم‌شده‌ترین پروتئین در طول پیری است (۳۵). سلول‌ها تحت استرس میتوکندری، مولکول‌های ترشحی متمایزی مانند فاکتور GDF15 را آزاد می‌کنند و سلول‌ها را قادر می‌سازد تا با سلول‌های همسایه یا دور ارتباط برقرار کنند تا متابولیسم انرژی سیستمیک را به شیوه‌ای غیر سلولی خودگردان تعدیل کنند (۳۶). سطوح پلاسمایی GDF15 با افزایش سن افزایش می‌یابد و با سبک زندگی فعال ارتباط معکوس دارد. به طور خاص، در هر سنی، گردش GDF15 در بیماران غیرفعال به طور قابل توجهی بیشتر و در افراد فعال، مانند دوچرخه سواران قبل از مسابقه، با توجه به افراد کنترل، به طور قابل توجهی کمتر است. با این حال، ورزش شدید بدنی باعث افزایش چشمگیر سطح پلاسمایی GDF15 در دوچرخه سواران می‌شود که پس از مسابقه مشابه بیماران است. بنابراین GDF15 با کاهش عملکرد عضلانی و افزایش التهاب مرتبط است (۳۷). از طرفی غیرفعال شدن میوستاتین می‌تواند باعث هیپرتروفی عضلات اسکلتی شود، در حالی که بیان بیش از حد یا تجویز سیستمیک آن باعث آتروفی عضلانی می‌شود. تعداد زیادی از داده‌ها نشان می‌دهد که تغییرات در توده عضلانی اسکلتی با اختلال در بیان میوستاتین مرتبط است. علاوه بر این، میوستاتین نقش اصلی را در یکپارچه‌سازی/ واسطه‌سازی پاسخ‌های آنابولیک و کاتابولیک ایفا می‌کند. میوستاتین به طور منفی فعالیت مسیر Akt را تنظیم می‌کند،

که باعث سنتز پروتئین می‌شود و فعالیت سیستم بیوبیوکتین-پروتئازوم را برای القای آتروفی افزایش می‌دهد (۳۸). دودین بر روی تردمیل باعث کاهش mRNA ژن میوستاتین و بیان پروتئین در معده موش‌های صحرایی می‌شود و نشان می‌دهند که فعالیت بدنی بیان میوستاتین ناشی از پیری را در موش‌های صحرایی بهبود می‌بخشد. علاوه بر این، فعالیت بدنی با سرکوب بیان میوستاتین باعث افزایش تکثیر میوسیت در موش‌ها شد (۳۹). فعالیت ورزشی در بیماران مبتلا به AD باعث بهبود انعطاف‌پذیری مغز، افزایش حساسیت آدرنال، افزایش سلامت عروق، بهبود فراموشی زیستی اکسید نیتریک و عملکرد میتوکندری شد را نشان می‌دهد. با علم به اینکه اختلالات در متابولیسم مغز، اعصاب، غدد، عروق و میتوکندری رویدادهای مهمی در تخریب عصبی و توسعه زوال عقل هستند، توانایی ورزش برای ایجاد مکانیسم‌های انطباقی ممکن است یک استراتژی غیردارویی مهم برای بهبود تاب‌آوری به AD باشد (۳۹). فعالیت ورزشی منظم نقش اساسی در حفظ عملکرد عصبی شناختی سالم و متابولیسم ایمنی در سیستم عصبی مرکزی پیری، سودمندی شناخت و حافظه در طول سالمندی سالم و کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های عصبی مرتبط با سن دارد (۴۰). چندین عامل خطر برای ایجاد بیماری آلزایمر وجود دارد، از جمله از دست دادن توده عضلانی، دیابت نوع ۲، فشار خون بالا، کلسترول خون بالا، بیماری قلبی و سایر عوامل. متغیرهایی که در همه این عوامل خطر مشترک هستند، سبک زندگی کم تحرک و چاقی چربی احشایی است. با افزایش سن و کم تحرکی افراد، چربی احشایی افزایش می‌یابد، توده عضلانی کاهش می‌یابد و آسیب عروقی افزایش می‌یابد. چندین مقاله تحقیقاتی نشان داده‌اند که بیماری آلزایمر را می‌توان با خوردن رژیم‌های غذایی کم‌چربی، میوه‌ها و سبزیجات زیاد و فعالیت بدنی منظم پیشگیری کرد (۴۱).

در واقع، سیستم عصبی مرکزی در طول پیری تحت یک کاهش عملکردی پیش‌رونده قرار می‌گیرد، از جمله افزایش التهاب عصبی و اختلال در عملکرد پروتئوستاز و سیستم‌های میتوکندری، که اعتقاد بر این است که همه آن‌ها در ایجاد AD نقش دارند و می‌توان آنها را از طریق مداخلات ورزشی اصلاح کرد. در تحقیق حاضر برای القای آلزایمر، رت‌ها در مدت زمان ۱۴ روز با تزریق داخل صفاقی اسکوپولامین به آلزایمر مبتلا شدند. برای کاهش انرژی صرف شده، مدت زمان و هزینه در این روش، می‌توان با استفاده از دستگاه استریو تپسی القای آلزایمر را با یکبار

را تامین کند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمامی کسانی که در انجام این تحقیق نویسندگان را در جهت دستیابی به نتایج کاربردی و سودمند یاری نموده‌اند، تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

در این مقاله هیچگونه تعارض منافی بین نویسندگان وجود ندارد.

حمایت مالی

پژوهش حاضر بخشی از پایان نامه ارشد رشته فیزیولوژی ورزشی است که با حمایت مالی دانشگاه شهید مدنی آذربایجان انجام گرفته است.

تزریق به داخل هیپوکمپ انجام داد. همچنین در این تحقیق، از تست تشخیص شی جدید برای ارزیابی عملکرد حافظه استفاده شد. برای حصول نتایج با دقت زیاد و همچنین برای ارزیابی جنبه‌های دیگر حافظه می‌توان از تست‌های دیگری نظیر موریس آبی، استفاده کرد.

نتیجه‌گیری

با توجه به مطلب و نکاتی که ارائه شده، به دلیل تاثیر مثبت برنامه تمرینی انجام گرفته بر فاکتورهای مرتبط با سارکوپینی مورد بررسی در این پژوهش روند رو به بهبود عملکرد حافظه، کاهش در مقادیر میوستاتین و GDF15 در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل و کاهش احتمالی آلزایمر به نظر می‌رسد ارائه پیشنهاد در زمینه‌ی تاثیر مفید تمرینات هوازی تداومی بر وضعیت سلامت بیماران مبتلا به آلزایمر مناسب باشد. اما انجام تحقیقات بیشتر در آینده، می‌تواند باعث اثبات تاثیرپذیری و نتیجه‌گیری بهتر از پژوهش حاضر

منابع

- Cummings JL, Cole G. Alzheimer disease. *Jama*. 2002;287(18):2335-8. [https://doi.org/10.1001/jama.287.18.2335]
- Noura M, Arshadi S, Zafari A, Banaeyfar A. Effect of endurance training with royal jelly on crp gene expression in muscle tissue of rats with alzheimer's disease. *Middle East Journal of Rehabilitation and Health Studies*. 2020;7(1). [https://doi.org/10.5812/mejrh.99754]
- Kim OY, Song J. The role of irisin in Alzheimer's disease. *Journal of clinical medicine*. 2018;7(11):407. [https://doi.org/10.3390/jcm7110407]
- Zvěřová M. Clinical aspects of Alzheimer's disease. *Clinical biochemistry*. 2019;72:3-6. [https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.04.015]
- Rahmati MR, Kordi MR, Ravasi AA. Effect of six weeks forced and voluntary training before EAE induction on the expression of some adhesive molecules affecting the blood-brain barrier permeability. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2022;15(1):57-68. [https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2006.04.012]
- Meng Q, Lin M-S, Tzeng I-S. Relationship between exercise and Alzheimer's disease: A narrative literature review. *Frontiers in neuroscience*. 2020;14:131. [https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00131]
- Jia R-x, Liang J-h, Xu Y, Wang Y-q. Effects of physical activity and exercise on the cognitive function of patients with Alzheimer disease: a meta-analysis. *BMC geriatrics*. 2019;19(1):1-14. [https://doi.org/10.1186/s12877-019-1175-2]
- Ströhle A, Schmidt DK, Schultz F, Fricke N, Staden T, Hellweg R, et al. Drug and exercise treatment of Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of effects on cognition in randomized controlled trials. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2015;23(12):1234-49. [https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.07.007]
- Salehpoor M, Nourshahi M, Khodagholi F, Rajabi H. Effect of eight weeks endurance training and nNOS inhibition on skeletal muscle nicotinic acetylcholine receptors level in old rats. *Sport Physiology*. 2015;7(26):81-96. [20.1001.1.2322164.1394.7.26.5.7] [In Persian]
- Romanello V. The interplay between mitochondrial morphology and myomitokines in aging sarcopenia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;22(1):91. [https://doi.org/10.1016/j.jamda.2008.02.007]
- Tournadre A, Vial G, Capel F, Soubrier M, Boirie Y. Sarcopenia. *Joint bone spine*. 2019;86(3):309-14. [https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.08.001]
- Karim A, Iqbal MS, Muhammad T, Ahmad F, Qaisar R. Elevated plasma zonulin and CAF22 are correlated with sarcopenia and functional dependency at various stages of Alzheimer's diseases. *Neuroscience Research*. 2022;184:47-53. [https://doi.org/10.1016/j.neures.2022.08.004]
- Johann K, Kleinert M, Klaus S. The Role of GDF15 as a Myomitokine. *Cells*. 2021;10(11):2990. [https://doi.org/10.3390/cells10112990] [In Persian]
- Kleinert M, Clemmensen C, Sjøberg KA, Carl CS, Jeppesen JF, Wojtaszewski JF, et al. Exercise increases circulating GDF15 in humans. *Molecular metabolism*. 2018;9:187-91. [doi.org/10.1016/j.molmet.2017.12.016]
- Ost M, Igual Gil C, Coleman V, Keipert S, Efstathiou S, Vidic V, et al. Muscle derived GDF15 drives diurnal anorexia and systemic metabolic remodeling during mitochondrial stress. *EMBO reports*. 2020;21(3):e48804. [https://doi.org/10.15252/embr.201948804]

16. Conte M, Giuliani C, Chiariello A, Iannuzzi V, Franceschi C, Salvioli S. GDF15, an emerging key player in human aging. *Ageing Research Reviews*. 2022;101569. [https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2006.04.012]
17. Wu P-F, Zhang X-H, Zhou P, Yin R, Zhou X-T, Zhang W. Growth differentiation factor 15 is associated with Alzheimer's disease risk. *Frontiers in Genetics*. 2021;12:700371. [https://doi.org/10.3389/fgene.2021.700371]
18. McGrath ER, Himali JJ, Levy D, Conner SC, DeCarli C, Pase MP, et al. Growth Differentiation Factor 15 and NT proBNP as Blood Based Markers of Vascular Brain Injury and Dementia. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(19):e014659. [https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014659]
19. Kim DH, Lee D, Lim H, Choi SJ, Oh W, Yang YS, et al. Effect of growth differentiation factor-15 secreted by human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells on amyloid beta levels in in vitro and in vivo models of Alzheimer's disease. *Biochemical and biophysical research communications*. 2018;504(4):933-40. [https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.09.012]
20. Elkina Y, von Haehling S, Anker SD, Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2011;2(3):143-51. [https://doi.org/10.1007/s13539-011-0035-5]
21. White TA, LeBrasseur NK. Myostatin and sarcopenia: opportunities and challenges-a mini-review. *Gerontology*. 2014;60(4): ۲۳-۲۸۹ [https://doi.org/10.1159/000356740]
22. Hittel DS, Axelson M, Sarna N, Shearer J, Huffman KM, Kraus WE. Myostatin decreases with aerobic exercise and associates with insulin resistance. *Medicine and science in sports and exercise*. 2010;42(11):2023. [https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3181e0b9a8]
23. Lin Y-S, Lin F-Y, Hsiao Y-H. Myostatin is associated with cognitive decline in an animal model of Alzheimer's disease. *Molecular neurobiology*. 2019;56:1984-91. [https://doi.org/10.1007/s12035-018-1201-y]
24. Nishikawa R, Fukuda T, Haruyama A, Shibasaki I, Yamaguchi S, Arikawa T, et al. Association between serum GDF-15, myostatin, and sarcopenia in cardiovascular surgery patients. *IJC Heart & Vasculture*. 2022;42:101114. [https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101114]
25. Rolland Y, van Kan GA, Vellas B. Physical activity and Alzheimer's disease: from prevention to therapeutic perspectives. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2008;9(6):390-405. [https://doi.org/10.1016/j.jamda.2008.02.007]
26. 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 research reviews*. 2020;62:101108. [https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101108]
27. Sadegh Ghomi M, Kashef M, Salehpour M. The effect of eight weeks resistance and endurance training on some angiogenesis factors of hippocampus tissue in male wistar rats. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2021;14(2):45-54. [10.52547/joeppa.14.2.45] [In Persian]
28. Klein AB, Kleinert M, Richter EA, Clemmensen C. GDF15 in appetite and exercise: essential player or coincidental bystander? *Endocrinology*. 2022;163(1):bqab242. [https://doi.org/10.1210/endocr/bqab242]
29. Qin F, Dong Y, Wang S, Xu M, Wang Z, Qu C, et al. Maximum oxygen consumption and quantification of exercise intensity in untrained male Wistar rats. *Scientific Reports*. 2020;10(1):11520. [10.1038/s41598-020-68455-8]
30. Pattanashetti LA, Taranalli AD, Parvatrao V, Malabade RH, Kumar D. Evaluation of neuroprotective effect of quercetin with donepezil in scopolamine-induced amnesia in rats. *Indian Journal of Pharmacology*. 2017;49(1):60. [10.4103/0253-7613.201016]
31. Williams CJ, Gurd BJ, Bonafiglia JT, Voisin S, Li Z, Harvey N, et al. A multi-center comparison of O2 peak trainability between interval training and moderate intensity continuous training. *Frontiers in physiology*. 2019;10:100019 [https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00019]
32. Feter N, Spanevello RM, Soares MSP, Spohr L, Pedra NS, Bona NP, et al. How does physical activity and different models of exercise training affect oxidative parameters and memory? *Physiology & behavior*. 2019;201:42-52. [https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.12.002]
33. Yuede CM, Zimmerman SD, Dong H, Kling MJ, Bero AW, Holtzman DM, et al. Effects of voluntary and forced exercise on plaque deposition, hippocampal volume, and behavior in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of disease*. 2009;35(3):426-32. [https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.06.002]
34. Kim M, Walston JD, Won CW. Associations between elevated growth differentiation factor-15 and sarcopenia among community-dwelling older adults. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2022;77(4):770-80. [https://doi.org/10.1093/gerona/glab201]
35. Conte M, Giuliani C, Chiariello A, Iannuzzi V, Franceschi C, Salvioli S. GDF15, an emerging key player in human aging. *Ageing research reviews*. 2022;75:101569. [https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101569]
36. Morley JE. Sarcopenia in the elderly. *Family practice*. 2012;29(suppl_1):i44-i8. [https://doi.org/10.1093/fampra/cm063]
37. Conte M, Martucci M, Mosconi G, Chiariello A, Cappuccilli M, Totti V, et al. GDF15 plasma level is inversely associated with level of physical activity and correlates with markers of inflammation and muscle weakness. *Frontiers in immunology*. 2020;11:915. [https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.00915]
38. Rodriguez J, Vernus B, Chelh I, Cassar-Malek I, Gabillard J-C, Hadj Sassi A, et al. Myostatin and the skeletal muscle atrophy and hypertrophy signaling pathways. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2014;71:4361-71. [https://doi.org/10.1007/s00018-014-1689-x]
39. Ko IG, Jeong JW, Kim YH, Jee YS, Kim SE, Kim SH, et al. Aerobic exercise affects myostatin expression in aged rat skeletal muscles: a possibility of antiaging effects of aerobic exercise related with pelvic floor muscle and urethral rhabdosphincter. *International neurourology journal*. 2014;18(2):77. [10.5213/inj.2014.18.2.77]
40. Gupta R, Khan R, Cortes CJ. Forgot to exercise? Exercise derived circulating myokines in alzheimer's disease: a perspective. *Frontiers in Neurology*. 2021;12:649452. [https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.12.002]
41. Adams JD. Probable causes of Alzheimer's disease. *Sci*. 2021;3(1):16. [https://doi.org/10.3390/sci3010016]