



Review 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 ¹, Bohloul Ghorbanian ², Karim Azali Alamdari ^{2, 3*}

1. MSc in Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, Faculty of Education and Psychology, Azarbaian Sahid Madani University, Tabriz, Iran

2. Associate Professor, Department of Sport Sciences, Faculty of Education and Psychology, Azarbaian Sahid Madani University, Tabriz, Iran

3. Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of physical education and Sport Sciences, University Tabriz, Tabriz, Iran

Received: 01/09/2024, Revised: 07/12/2024, Accepted: 30/12/2024

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

How to Cite: Khatibi, N; Ghorbanian, B; Azali Alamdari K. (2024). 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 physiology*, 16 (62):53-78. (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 ($A\beta$) peptide, derived from the cleavage of amyloid precursor protein (APP), is a key therapeutic target in AD. APP is processed via two pathways: the non-amyloidogenic pathway, mediated by α -secretase (ADAM10), and the amyloidogenic pathway, mediated by β -secretase (BACE1). The balance between these pathways determines $A\beta$ production, with dysregulation contributing to AD pathogenesis.

Exercise on the other hand has been shown to modulate APP processing, shifting it toward the non-amyloidogenic pathway to reduce $A\beta$ production. However, the underlying mechanisms is poorly understood. This study aimed to systematically review and meta-analyze the effects of exercise training on cerebral ADAM10, BACE1, sAPP α , sAPP β , and $A\beta$ expression, as well as spatial memory function in rat models of AD.

Materials and Methods

This systematic review and meta-analysis followed PRISMA guidelines. Animal studies with control groups investigating the effects of at least 3 weeks of exercise training in rat models of AD, published in peer-reviewed journals up to July 2024, were retrieved from PubMed, Google Scholar, SID, and Magiran databases. Studies combining exercise with other interventions, Duplicate publications and review articles were excluded from analysis. Two reviewers



Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC- ND: No Derivatives) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

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

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 test. Meta-regression and subgroup analyses were performed to explore the effects of moderators.

Findings

A total of 14 interventions were included in the meta-analysis. Primary Outcome measure was Cerebral ADAM10 Expression. High heterogeneity ($I^2 > 50\%$) was observed for all outcomes. Egger's regression indicated no significant publication bias. The net effect of exercise training on ADAM10 expression was not statistically significant (SMD = 0.73, 95% CI: -0.43 to 1.91). moreover, subgroup analysis revealed a significant increase in hippocampal ADAM10 expression (SMD = 2.48, $p = 0.001$).

Secondary Outcomes are listed below:

Cerebral BACE1 Expression: No significant overall effect was observed. Subgroup analysis showed a significant decrease in hippocampal BACE1 expression (SMD = -2.03, $p = 0.001$).

sAPP α and sAPP β Expression: Exercise training significantly reduced sAPP β expression (SMD = -2.59, 95% CI: -3.80 to -1.39). No significant effect was observed for sAPP α .

A β Expression: Exercise training significantly reduced A β expression (SMD = -4.03, 95% CI: -5.13 to -2.92).

Spatial Memory Function: Exercise training improved spatial memory function, though heterogeneity was high.

Conclusion

The findings suggest that exercise training modulates APP processing in rat models of AD, favoring an elevated hippocampal non-amyloidogenic pathway, based on a significant increase in ADAM10 expression in this region.

On the other hand, a diminished hippocampal BACE1 expression could be indicate on a suppressed amyloidogenic pathway which is thought to can reduced cerebral A β burden. Other finding of this study was related to a significant decrease in A β expression which is in line with our previous findings to reduce amyloid burden.

The exact mechanisms of exercise training in reduction of cerebral A β burden was attributed to induce a shif in APP processing toward the non-amyloidogenic pathway through upregulation of ADAM10 and downregulation of BACE1. Morereover, exercise-induced increases in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) may further modulate APP processing and reduce A β production. However, this study has some limmitations e.g high heterogeneity across studies that limits the generalizability of the findings. Furthuremore, most of included studies used rodent models, which their results can not be fully generalizable to human patients. Additionally, variability in exercise protocols and outcome measures may contribute to inconsistent results.

Anyway, exercise training shows promise as a non-pharmacological intervention for reducing amyloid burden in AD, however, more clinical trials remain to be provided in human subjects. The observed increases in ADAM10 and converse decreases in BACE1 and A β expression, particularly in the hippocampus, suggest that exercise may mitigate amyloid pathology in early AD stages.

For future research it is suggested to conduct longitudinal studies to assess the long-term effects of exercise on APP processing and A β levels. Moreover, investigating the straight role of exercise-induced BDNF in modulating APP processing could be instumental. Additionally, it

seems exact exploration the effects of different exercise modalities (e.g., aerobic, resistance) on AD biomarkers should be conducted in the future studies in thia area.

Keywords: Alzheimer's Disease, Amyloid Precursor protein, ADAM10, BACE1, Amyloid- β , Exercise Training, Hippocampus

Article Message

Increased expression of ADAM10 and decreased expression of BACE1 in the hippocampus, along with reduced sAPP β and A β levels in mixed brain tissue samples of AD modes due to exercise training, 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.



Ministry of Science, Research and Technology
Sport Sciences Research Institute

فیزیولوژی ورزشی

وبگاه نشریه: <https://spj.ssric.ac.ir>



نوع مقاله: مروری

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

نرگس خطیبی^۱، بهلول قربانیان^۲، کریم آزاللی 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
۳. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

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

*نویسنده مسئول: کریم آزاللی علمداری، ایمیل: k.azali@azaruniv.ac.ir

نحوه ارجاع‌دهی: خطیبی، نرگس، قربانیان، بهلول، آزاللی علمداری، کریم. (۱۴۰۳). اثر تمرینات ورزشی بر بیان برخی پروتئین‌های پردازش APP مغز در موش‌های مدل بیماری آلزایمر: مطالعه فراتحلیل. فیزیولوژی ورزشی، ۱۶(۶۲): ۷۸-۵۳.

چکیده

هدف این مطالعه، تعیین اندازه اثر تمرینات ورزشی بر بیان پروتئین‌های ADAM10 (پیامد اصلی) و sAPP β ، sAPP α ، BACE1 و A β (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) منتشر شده 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 (95%) مداخلات (n=14) سنجش‌کننده بیان پروتئین ADAM10، sAPP α ، sAPP β و A β مغزی با نرم‌افزار CMA2 استفاده شد. I2 بیشتر از ۵۰ درصد، مبنای وجود هتروژنیته زیاد قرار گرفت و سوگیری انتشار با تست ایگر 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 (n=14) درمورد بیان پروتئین ADAM10 مغز پس از تحلیل سوگیری انتشار (SMD=0.73، CI95%: -0.43 to 1.91) معنادار نشد (با توجه به تناوب اطمینان)، اما درمورد پیامدهای فرعی، اندازه اثر حاصل‌شده نهایی درمورد sAPP β (SMD= -3.80 to -1.39، CI95%: -2.59، SMD= -4.03، -2.92 to -5.13) و A β (SMD= -2.03، p=0.001) 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 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.



Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND: No Derivatives) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

واژگان کلیدی: بیماری آلزایمر، پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید، ADAM10، BACE1، آمیلوئید β ، تمرینات ورزشی، هیپوکامپ

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 آمیلوئید β ($A\beta$) 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^۱ (۵)، ولی $A\beta$ یک پلی پپتید کوتاه است که از طریق عملکرد پی‌درپی آنزیم‌های پروتئولیتیک به نام β -سکرتاز (از قبیل BACE1) و γ -سکرتاز (۶، ۷) از یک پروتئین بین غشایی پیش‌ساز موجود در سراسر مغز (۶، ۷) به نام پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید^۲ (APP) به $sAPP\beta$ شکسته می‌شود (۸) که در نهایت از آن پلاک‌های $A\beta$ تولید می‌شوند (۳)، اما در مسیر غیرآمیلوئیدوژنیک، APP توسط آنزیم‌های α -سکرتاز و به ویژه ADAM^۳ به‌عنوان مشهورترین آنزیم آلفاسکرتاز (۹) شکسته می‌شود که این مسیر محافظت‌کننده عصبی سبب آزاد شدن بخش محلول $sAPP\alpha$ به نام $sAPP\alpha$ می‌شود و از تجمع پلاک‌های $A\beta$ 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 $A\beta$ از طریق دستکاری بیان پروتئین ADAM10 مغز برای افزایش تجزیه $A\beta$ به $sAPP\alpha$ و همچنین کاهش بیان BACE1 برای کاهش تولید $sAPP\beta$ به‌عنوان پیش‌ساز پلاک‌های $A\beta$ ، 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 ADAM10 اثرات ویژه‌ای بر پاکسازی $A\beta$ داشته است (۲۰-۱۵). ورزش منظم به کاهش فراهمی و فعالیت BACE-1 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 ADAM10 و کاهش BACE1، سمیت ناشی از $A\beta$ را کاهش می‌دهد (۲۳)؛ به این ترتیب، تمرینات ورزشی قابلیت کاهش تولید $A\beta$ 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 ADAM10 و BACE1 و همچنین نسبت پروتئین $sAPP\alpha$ به $sAPP\beta$ افزایش یافتند که بر حاکم شدن مسیر غیرآمیلوئیدوژنیک دلالت داشت (۱۵)؛ اما در تحقیق مذکور، سلول‌ها در 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

1. Mislocalized
2. Amyloid Precursor Protein
3. A Disintegrin and Metalloprotease 10 (ADAM10)
4. Synaptic Pruning

تأیید شود؛ اما با وجود شواهد متعدد مبنی بر کاهش تجمع $A\beta$ در اثر تمرینات بدنی به واسطه تغییر محتوای ADAM10 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 ADAM10، BACE1، $sAPP\alpha$ ، $sAPP\beta$ 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، 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 ADAM10 و BACE1 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؛ باین‌حال، 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 ADAM10 و BACE1 (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 ADAM10، BACE1، $sAPP\alpha$ ، $sAPP\beta$ و $A\beta$ در مغز موش‌های مدل AD و بررسی فرارگریونی درمورد مدت زمان انجام تمرینات و سن موش‌های مدل AD بود.

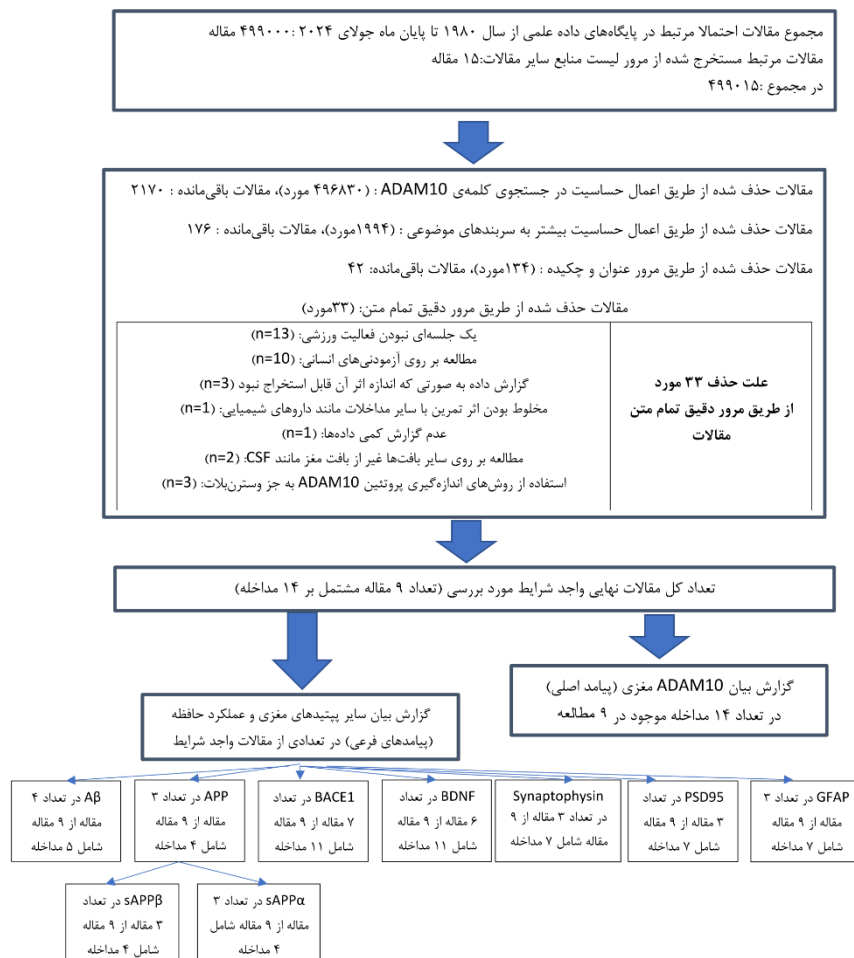
روش پژوهش

پژوهش حاضر با هدف کاربردی در قالب روش نظری و با استفاده از فراتحلیل انجام شد. جستجوی سیستماتیک در سایت‌های PubMed و Google Scholar با سربندهای موضوعی از قبیل exercise/exercise training/ physical processing/ α -secretase / beta secretase/ amyloid activity/habitual exercise/ habitual physical activity/APP beta processing/ ADAM10/ BACE1/ $sAPP\beta$ / $sAPP\alpha$ / $A\beta$ / β -Amyloid, Alzheimer, AD و سایر واژگان مرتبط 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 سایت‌های 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 ADAM10 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 CAMARADES¹).

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



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 (CMA2) قابل استفاده نباشد؛ ابتلای آزمودنی‌ها به بیماری‌های دیگر؛ انجام مداخله تمرین همراه با سایر مداخلات دارویی یا تست‌های شناختی و ذهنی، به‌طوری‌که اثر خالص تمرینات ورزشی، فعالیت بدنی و ورزشی استخراج‌شدنی نباشد؛ اندازه‌گیری اطلاعات 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 ADAM10 در مغز) و پیامدهای ثانویه (بیان پروتئین‌های BACE1، sAPPα و sAPPβ و Aβ 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 تبادله 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 توئید^۴ استفاده شد که با امکان افزودن تعدادی تحقیق فرضی توسط نرم‌افزار به طرفین نمودار کیفی، در مقارن‌سازی و رفع سوگیری انتشار کمک‌کننده است.

جدول ۱- ویژگی‌های تحقیقات موردشمول

Table 1- Characteristics of included studies

مطالعه Study	ویژگی آزمودنی‌ها Subjects' characteristics	طرح تحقیق Study Design	موضع سنجش در مغز Measurement location in the brain	نتایج Findings
Zhang et al. (2019)	48 موش سه ماهه نر شامل 24 موش تراریخته مدل APP/PS1 و 24 موش وحشی در چهار گروه 12 تایی شامل: کنترل تراریخته، تمرین تراریخته، کنترل وحشی و تمرین وحشی	12 هفته تمرین هوازی روی تردمیل شامل: 5 روز در هفته به مدت 45 دقیقه در روز	هیپوکامپ	افزایش بیان پروتئین ADAM10 بهبود عملکرد حافظه کاهش بیان پروتئین Aβ و BACE1
Shan Zhan et al. (2022)	80 موش ده ماهه نر شامل 40 موش تراریخته مدل APP/PS1 و 40 موش وحشی در چهار گروه 20 تایی شامل: کنترل تراریخته، تمرین تراریخته،	سه ماهه دویدن با دسترسی آزاد به چرخ دوار	هیپوکامپ	افزایش بیان پروتئین ADAM10 کاهش سطح Aβ بهبود عملکرد شناختی

1. Cochran Test
2. Publication Bias
3. Begg & Egger Tests
4. Duval & Tweedie's Trim and Fill

مطالعه Study	ویژگی آزمودنی‌ها Subjects' characteristics	طرح تحقیق Study Design	موضع سنجش در مغز Measurement location in the brain	نتایج Findings
کنترل وحشی و تمرین وحشی				
Koo et al. (2017)	24 موش 12 ماهه نر شامل: موش‌های مدل Tg و NSE/APPsw موش‌های بدون Tg در سه گروه 8 تایی شامل: کم تحرک Tg، کم تحرک بدون Tg و تمرین Tg	12 هفته دویدن روی تردمیل، 5 روز در هفته شامل: 10 متر در دقیقه، 30 دقیقه در روز در دو هفته اول متر در دقیقه، 50 دقیقه در روز، در دو هفته دوم متر در دقیقه، 50 دقیقه در روز، در سه هفته سوم 12 متر در دقیقه، 60 دقیقه در روز، در پنج هفته آخر	هیپوکامپ	افزایش بیان پروتئین ADAM10، sAPP α و APP بهبود عملکرد حافظه و یادگیری فضایی کاهش بیان پروتئین BACE1، sAPP β و A β
Haizhen Yu et al. (2021)	36 موش نر ترا ریخته مدل APP/PS1 و 36 موش نر وحشی در چهار گروه 18 تایی شامل: کنترل ترا ریخته، تمرین ترا ریخته، کنترل وحشی و تمرین نوع وحشی	3 ماه تمرین هوازی روی تردمیل شامل: 5 روز در هفته به مدت 45 دقیقه در روز با سرعت 12 متر در دقیقه به مدت 30 دقیقه و 5 متر در دقیقه به مدت 5 دقیقه	هیپوکامپ	افزایش بیان پروتئین ADAM10، APP، sAPP α و BDNF، بهبود عملکرد حافظه و یادگیری، کاهش بیان پروتئین BACE1، sAPP β و A β
Li et al. (2022)	50 موش ماده با سن 6 هفته در 5 گروه 10 تایی شامل کنترل، رژیم غذایی،	12 هفته دویدن روی تردمیل با	بافت مخلوط مغز	افزایش بیان پروتئین ADAM10 و BDNF

مطالعه Study	ویژگی آزمودنی‌ها Subjects' characteristics	طرح تحقیق Study Design	موضع سنجش در مغز Measurement location in the brain	نتایج Findings
	رژیم غذایی و ورزش، رژیم غذایی و مکمل و رژیم غذایی، مکمل و تمرین	شدت متوسط به مدت 30 دقیقه در روز و 5 روز در هفته		
Yen et al. (2023)	12 موش صحرایی نر بالغ مدل AD در 2 گروه 6 تایی شامل کنترل و تمرین	4 هفته دویدن روی تردمیل یک بار در روز، به مدت 30 دقیقه و 5 روز در هفته (شامل دو وهله ۱۵ دقیقه ای ورزش با 10 دقیقه تناوب استراحت)	هیپوکامپ و کورتکس	بهبود عملکرد حافظه و یادگیری هیپوکامپ افزایش بیان پروتئین ADAM10، GFAP و BDNF کورتکس افزایش بیان پروتئین BACE1 و sAPP α و کاهش بیان پروتئین sAPP β
Wang et al. (2021)	28 موش نر تراریخته مدل APP/PS1 شامل 14 موش جوان 9 هفته ای در 2 گروه کنترل و تمرین 14 موش میانسال 24 هفته ای در 2 گروه کنترل و تمرین	16 هفته دویدن با دسترسی آزاد به چرخ دوار	هیپوکامپ و کورتکس	بهبود عملکرد حافظه فقط در موش‌های جوان جوان کاهش بیان پروتئین GFAP و افزایش بیان سیناپتوفیسین کورتکس کاهش بیان پروتئین GFAP و افزایش بیان سیناپتوفیسین و BDNF میانسال کاهش بیان پروتئین ADAM10، GFAP و BACE1 کورتکس افزایش بیان سیناپتوفیسین
Broderict et al (2020)	40 موش نر تراریخته دو ماهه شامل در 5 گروه 8 تایی شامل کنترل، تمرین، مکمل و تمرین و مکمل تراریخته + یک گروه کنترل وحشی	20 دقیقه با سرعت 10 متر در دقیقه: هفته اول 30 دقیقه با سرعت 12 متر در دقیقه: هفته دوم 45 دقیقه و با سرعت 15	هیپوکامپ	افزایش بیان پروتئین Synaptophysin, ADAM10, PSD95 و GFAP, BDNF بهبود عملکرد حافظه و یادگیری کاهش بیان پروتئین BACE1

مطالعه Study	ویژگی آزمودنی‌ها Subjects' characteristics	طرح تحقیق Study Design	موضع سنجش در مغز Measurement location in the brain	نتایج Findings
متر در دقیقه: هفته سوم				
Cho et al. (2015)	24 موش تراریخته چهار ماهه مدل 3xTg-AD در 2 گروه 12 تایی کنترل و تمرین و یک گروه 8 تایی کنترل وحشی و 16+ موش تراریخته 24 ماهه مدل 3xTg-AD در 2 گروه 8 تایی کنترل و تمرین و یک گروه کنترل وحشی (n=8)	12 هفته دوییدن روی تردمیل، 5 روز در هفته، 30 دقیقه در روز شامل: 5 دقیقه گرم کردن با سرعت 5 متر در دقیقه 20 دقیقه تمرین اصلی با سرعت 10 متر در دقیقه 5 دقیقه سرد کردن با سرعت 5 متر در دقیقه	هیپوکامپ و کورتکس	بهبود عملکرد حافظه در هر دو گروه سنی در گروه‌های تمرین چهار ماهه هیپوکامپ بیان کمتر پروتئین APP فقط در موش‌های تراریخته کنترل نسبت به موش‌های وحشی کورتکس بیان بیشتر پروتئین APP فقط در موش‌های تراریخته کنترل نسبت به موش‌های وحشی ۲۴ ماهه هیپوکامپ بیان کمتر پروتئین APP در موش‌های تراریخته کنترل نسبت به موش‌های وحشی کورتکس بیان بیشتر پروتئین APP در موش‌های تراریخته کنترل نسبت به موش‌های وحشی BACE1 در گروه تراریخته تمرین نسبت به تراریخته کنترل کورتکس بیان بیشتر پروتئین APP در موش‌های تراریخته کنترل نسبت به موش‌های وحشی BACE1 در گروه تراریخته تمرین نسبت به تراریخته کنترل

بدین‌منظور بیشتر بودن ارزش عددی P مربوط به آزمون رگرسیون 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 کیفی (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.

1. Egger's Regression Intercept

فیزیولوژی ورزشی، تابستان ۱۴۰۳، دوره ۱۶، شماره ۶۲

جدول ۲- ارزیابی کیفیت مطالعات موردشمول

Table 2- Quality assessment of eligible studies

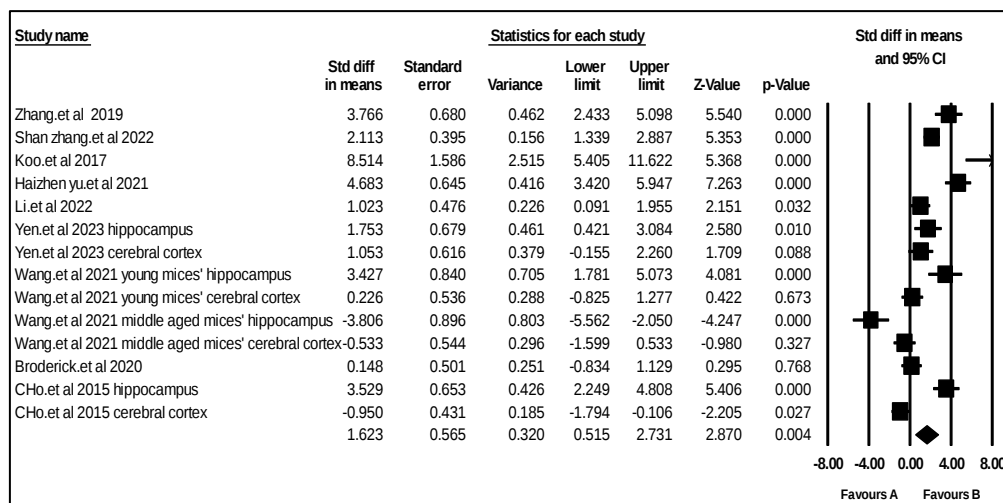
Cho et al. (2015)	Broderick et al. (2020)	Wang et al. (2021)	Yen et al. (2023)	Li et al. (2022)	Haizhen Yu et al. (2021)	Koo et al. (2017)	Shan Zhang et al. (2022)	Zhang et al. (2019)	شاخص‌های ارزیابی Major Components
0	0	0	0	0	0	0	0	0	محاسبه اندازه نمونه Sample size calculation
1	0	1	0	0	1	0	1	1	تخصیص تصادفی‌سازی به گروه درمان یا کنترل Random allocation to treatment or control
1	0	0	0	0	0	0	0	0	القای کور بیماری آلزایمر Blinded induction of Alzheimer's diseases
1	0	0	0	0	0	0	0	0	ارزیابی کور پیامد Blinded assessment of outcome
1	1	1	1	1	1	1	1	1	استفاده از مدل حیوانی مناسب Appropriate animal model
1	1	1	1	1	1	1	1	1	استفاده از بی‌هوش‌کننده بدون فعالیت محافظت‌کننده عصبی ذاتی Use of anesthetic without significant intrinsic neuroprotective activity
0	1	1	1	1	1	1	1	1	کنترل دما Statement of control of temperature
1	1	1	1	1	1	1	1	1	رعایت مقررات رفاه حیوانات Compliance with animal welfare regulations
1	1	1	1	1	1	1	1	1	انتشار در یک مجله دارای داوری همتا Peer-reviewed publication
1	1	1	1	1	1	0	1	1	بیان تضاد منافع Statement of potential conflict of interests
8	6	7	6	6	7	5	7	7	امتیاز کل Total score

اندازه اثر تمرینات ورزشی بر بیان پروتئین‌های ADAM10 و BACE1 با طول مدت مداخله و سن موش‌های تحقیقات موردشمول بررسی فرارگریونی 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، فرارگریون و تحلیل‌های طبقه‌ای انجام نشد. به‌علاوه، برای بررسی همبستگی بین مقدار اندازه اثر تمرینات ورزشی بر بیان پروتئین ADAM10 و BACE1 مغز موش‌های مدل AD، از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد.

نتایج

برای تعیین اندازه اثر تمرینات ورزشی بر بیان پروتئین ADAM10 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.

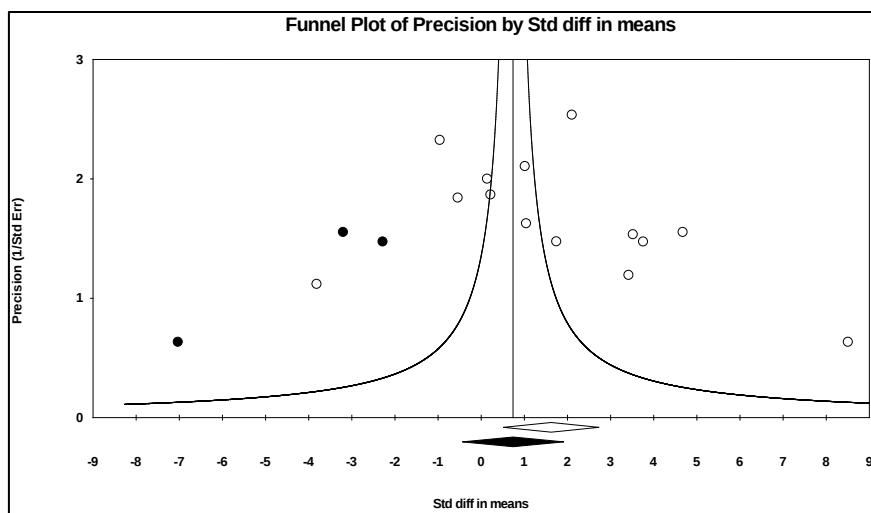
1. Method of momments



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 ADAM10 مغز موش‌های مدل AD در حال تمرین با همتایان کنترل آن‌ها

Figure 2- Forest plot for SMD (and their 95% CI for individual trials) determined from 14 eligible trials comparing cerebral ADAM10 expression level in exercise trained AD rats with their control counterparts

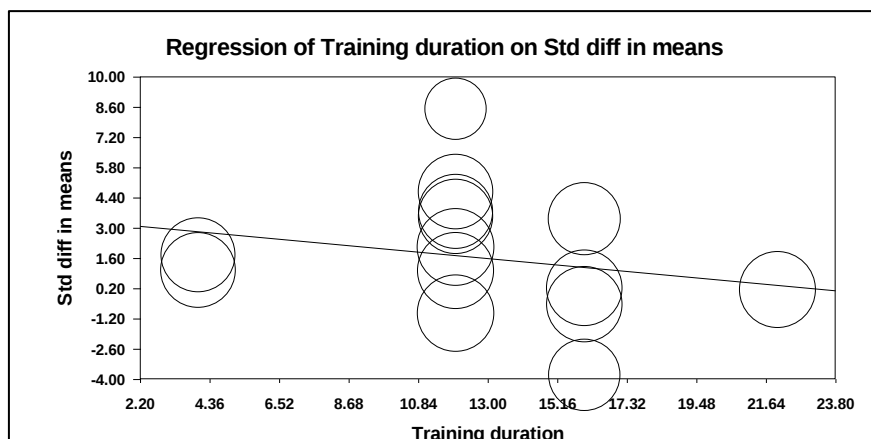
در تحلیل سوگیری انتشار، سه پژوهش فرضی توسط نرم‌افزار به سمت چپ نمودار اضافه شد و اندازه اثر از ۱/۶۲ به $SMD = ۰/۷۳$ (با فاصله اطمینان ۹۵ درصد بین ۱/۹۱ و -۰/۴۳) رسید ($P = ۰/۲۰$) مربوط به آزمون رگرسیون ایگر^۱). در بررسی متارگرسیونی (روش اثر لحظه‌ای) بین اندازه اثر تمرینات ورزشی بر بیان پروتئین ADAM10 مغز با مدت اجرای تمرینات برحسب هفته ($P = ۰/۲۶$ ، $r = -۰/۱۳$) و سن موش‌های موردشمول در تحقیقات ($P = ۰/۲۱$ ، $r = ۰/۰۵$) نتایج معناداری مشاهده نشد.



شکل ۳- نمودار کیفی مربوط به اندازه اثر (SMD) تمرینات ورزشی بر بیان پروتئین ADAM10 مغز موش‌های AD برحسب دقت مطالعه

Figure 3- Funnel plot for standardized mean difference (SMD) of exercise training on AD rat models cerebral ADAM10 expression level according to study precision level

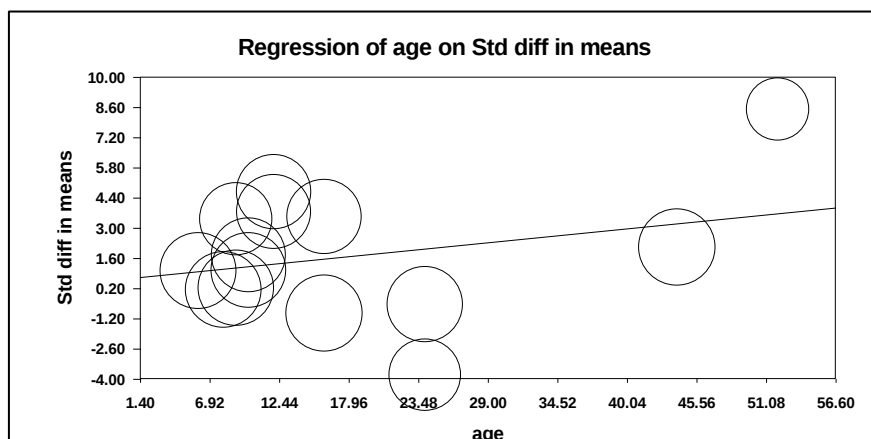
1. Egger's Regression Intercept



شکل ۴- نتایج متارگرسیون درمورد همبستگی بین مدت اجرای تمرینات (هفته) و اندازه اثر تمرینات ورزشی بر بیان مغز ADAM10

Figure 4- Scatter plot of meta-regression analysis for the association between training duration (weeks) with SMD of exercise training on cerebral ADAM10 expression level

برای تعیین اندازه اثر تمرینات ورزشی بر بیان پروتئین BACE1 مغز، نتایج دوازده مداخله از هفت مطالعه واجد شرایط به فراتحلیل وارد شد که هتروژنیته زیادی ($I^2=93/83$, $P=0/001$) مشاهده شد.



شکل ۵- نتایج متارگرسیون درمورد ارزیابی همبستگی بین سن موش‌ها (برحسب هفته) و اندازه اثر تمرینات ورزشی بر مغز ADAM10

Figure 5- Scatter plot of meta-regression analysis for the association between animal age (weeks) with SMD of exercise training on cerebral ADAM10 expression level

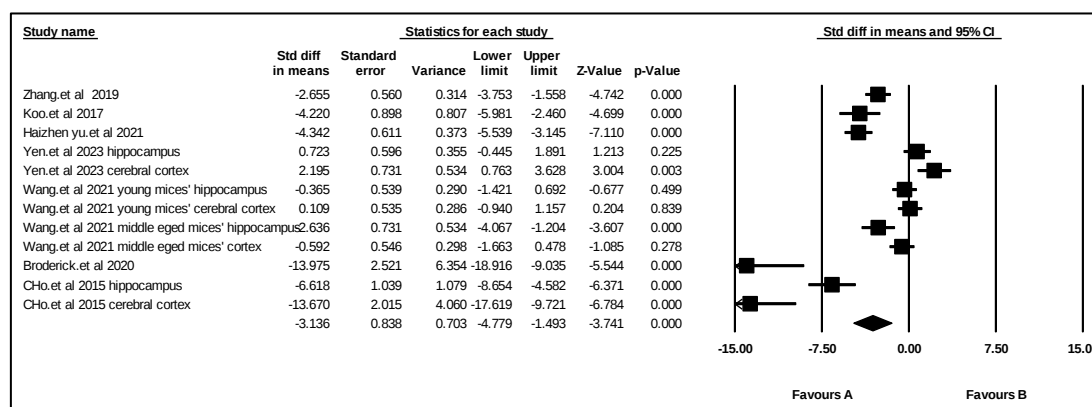
در تحلیل سوگیری انتشار، سه پژوهش فرضی به سمت راست نمودار^۱ اضافه شد و اندازه اثر (SMD) اصلاح شده از $-3/13$ به $-1/23$ (با فاصله اطمینان ۹۵ درصد بین $-3/02$ و $0/54$) رسید ($P=0/01$) مربوط به آزمون رگرسیون ایگر).

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

جدول ۳- نتایج تحلیل زیرگروهی درمورد اندازه اثر تمرین در تحقیقات بررسی‌کننده بیان پروتئین ADAM10 در هیپوکامپ، کورتکس (قشر) و کل بافت مغز

Table 3- Subgroup analysis for SMD of exercise training in studies measured ADAM10 expression level in hippocampus, Cortex and whole brain tissue

آزمون ناهمگونی Heterogeneity Test	Sig	ارزش Z	اندازه اثر (با فاصله اطمینان ۹۵٪) Effect Size (CI=95%)	تعداد مداخله Intervention (n)	طبقه Category
p	I ²				
0.001	92.10	0.001	1.20 (0.89 تا 1.50)	14	کل بافت مغز
0.001	89.40	0.99	0.001 (0.5 تا -0.50)	5	کورتکس
0.001	91.46	0.001	2.48 (2.94 تا 2.02)	7	هیپوکامپ
0.02	37.74	0.078	0.60 (1.28 تا -0.068)	2	بافت مخلوط کل مغز

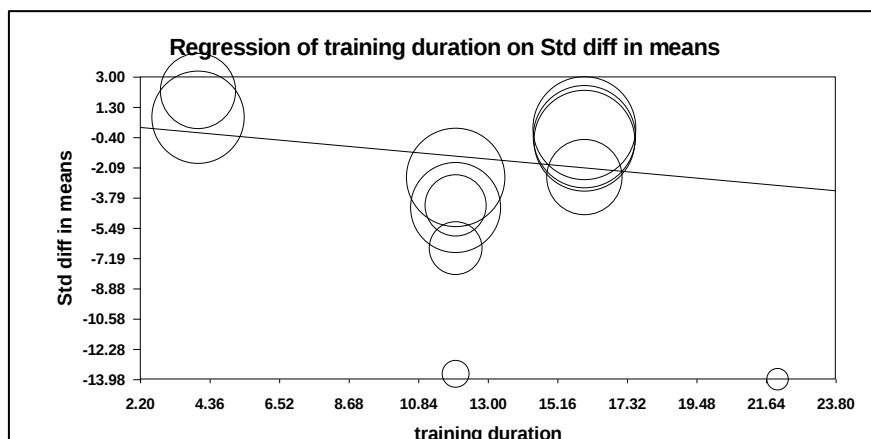


شکل ۶- نمودار بیشه‌ای مربوط به SMD (و تناوب اطمینان ۹۵ درصدی تک تک مداخلات) برگرفته از ۱۲ مداخله واجد شرایط

مقایسه‌کننده مقدار بیان پروتئین BACE1 مغز موش‌های مدل AD در حال تمرین با همتایان کنترل آن‌ها

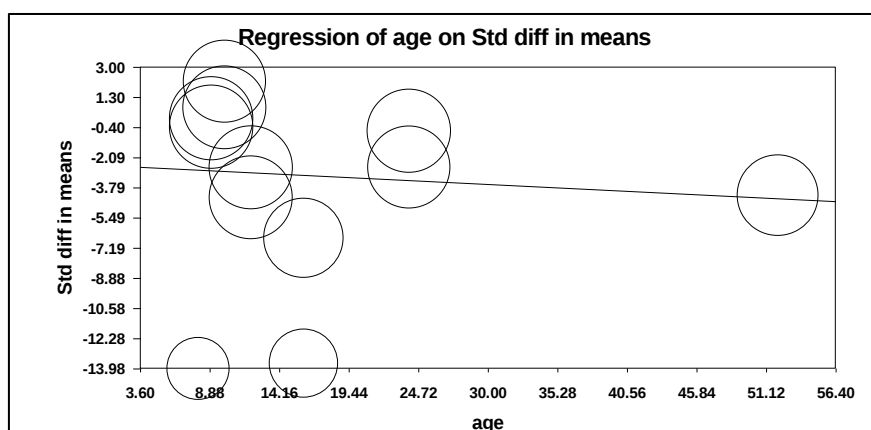
Figure 6- Forest plot for SMD (and their 95% CI for individual trials) determined from 12 eligible trials comparing cerebral BACE1 expression level in exercise trained AD rats with their control counterparts

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 = ۰/۶۰) نتایج درخورملاحظه‌ای مشاهده نشد.



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

Figure 7- Scatter plot of meta-regression analysis for the association between training duration (weeks) with BACE1 of exercise training on cerebral ADAM10 expression level



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

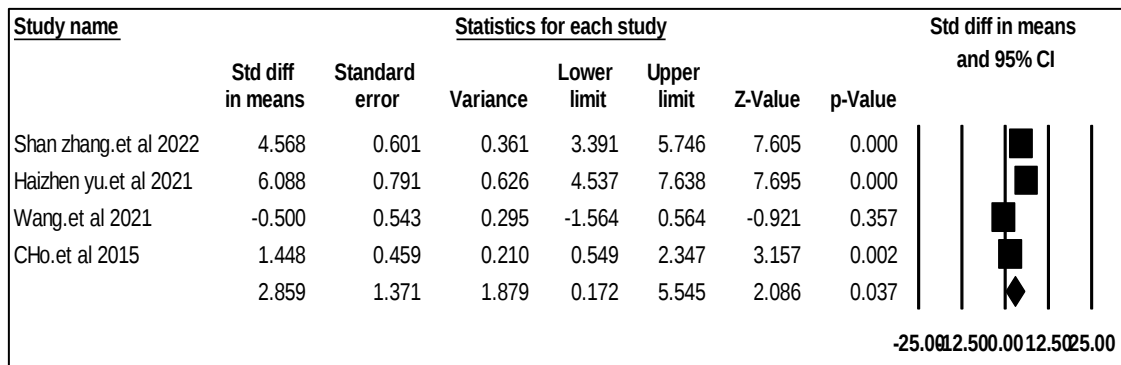
Figure 8- Scatter plot of meta-regression analysis for the association between animal age (weeks) with SMD of exercise training on cerebral BACE1 expression level

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

Table 4- Subgroup analysis for SMD of exercise training in studies measured ADAM10 expression level in hippocampus, Cortex and whole brain tissue

آزمون ناهمگونی		Sig	ارزش Z	اندازه اثر (با فاصله اطمینان ۹۵٪) Effect Size (CI=95%)	تعداد مداخله Intervention (n)	طبقه Category
Hetrogenity Test	I2					
P=0.001	93.83	P=0.001	-7.69	(-1.14 تا 1.92) -1.53	12	کل بافت مغز
P=0.001	94.64	P=0.056	-1.90	(-1.21 تا 0.016) -0.597	5	کورتکس
P=0.001	92.49	P=0.001	-7.86	(-1.52 تا -2.54) -2.03	6	هیپوکامپ
P=0.999	00.00	P=0.078	-4.54	(-9.03 تا -18.91) -13.97	1	بافت مخلوط کل مغز

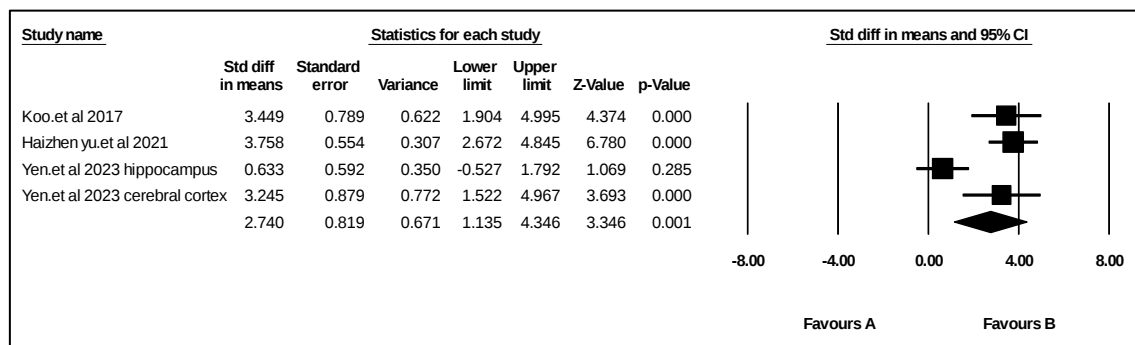
برای تعیین اندازه اثر تمرینات ورزشی بر عملکرد حافظه فضایی در کل تحقیقات موردشمول (مدل اثرات تصادفی)، نتایج پنج مداخله منتشرشده در چهار مطالعه واجد شرایط (براساس مشاهدات نمودار بیشه‌ای ذیل) به فراتحلیل وارد شد که هتروژنیته زیادی ($I^2=95/53$, $P=0/001$) مشاهده شد.



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

Figure 9- Forest plot for SMD (and their 95% CI for individual trials) determined from 4 eligible trials comparing the spatial memory function in exercise trained AD rats with their control counterparts

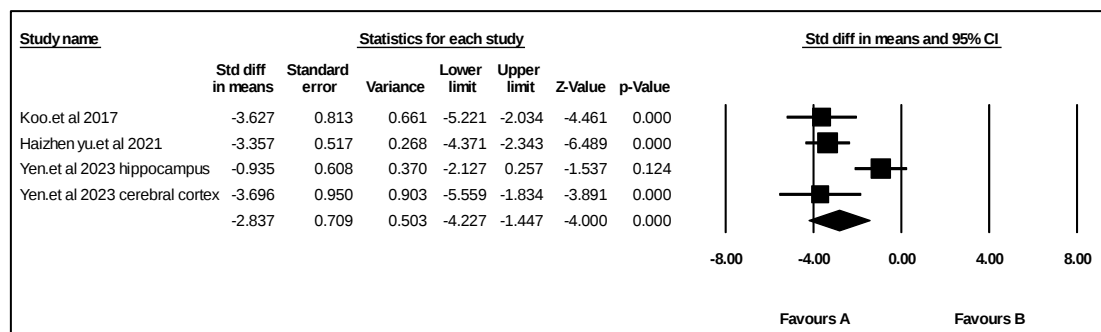
در تحلیل سوگیری انتشار، با یک پژوهش فرضی به سمت چپ نمودار کیفی اضافه شد و اندازه اثر (SMD) اصلاح‌شده از ۲/۸۵ به ۱/۷۵ (با فاصله اطمینان ۹۵ درصد بین -۰/۹۵ و ۴/۴۶) رسید ($P=0/27$) مربوط به آزمون رگرسیون ایگر.



شکل ۱۰- نمودار بیشه‌ای مربوط به SMD (و تناوب اطمینان ۹۵ درصدی تک‌تک مداخلات) برگرفته از ۴ مداخله واجد شرایط مقایسه‌کننده بیان پروتئین sAPPA مغز موش‌های مدل AD در حال تمرین با همتایان کنترل آن‌ها ($I^2=82.46\%$, $p=0.001$)

Figure 10- Forest plot for SMD (and their 95% CI for individual trials) determined from 4 eligible trials comparing cerebral sAPPA expression level in exercise trained AD rats with their control counterparts ($I^2=82.46\%$, $p=0.001$)

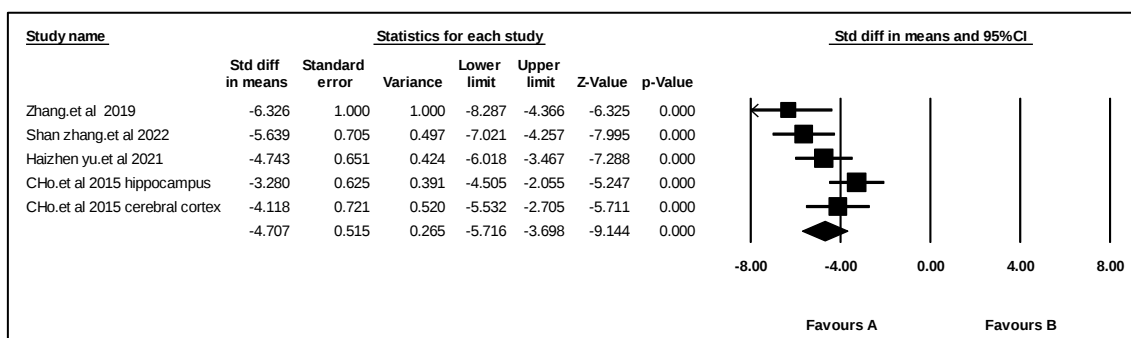
در تحلیل سوگیری انتشار، با یک پژوهش فرضی به سمت چپ نمودار کیفی اضافه شد و اندازه اثر (SMD) اصلاح‌شده از ۲/۷۴ به ۱/۵۹ (با فاصله اطمینان ۹۵ درصد بین ۳/۳۴ و -۰/۱۶) رسید ($P=0/77$) مربوط به آزمون رگرسیون ایگر.



شکل ۱۱- نمودار بیشه‌ای مربوط به SMD (و تناوب اطمینان ۹۵ درصدی تک تک مداخلات) برگرفته از ۴ مداخله واجد شرایط مقایسه‌کننده بیان پروتئین sAPP β مغز موش‌های مدل AD در حال تمرین با همتایان کنترل آن‌ها ($I^2=75.87\%$, $p=0.006$)

Figure 11- Forest plot for SMD (and their 95% CI for individual trials) determined from 4 eligible trials comparing cerebral sAPP β expression level in exercise trained AD rats with their control counterparts ($I^2=75.87\%$, $p=0.006$)

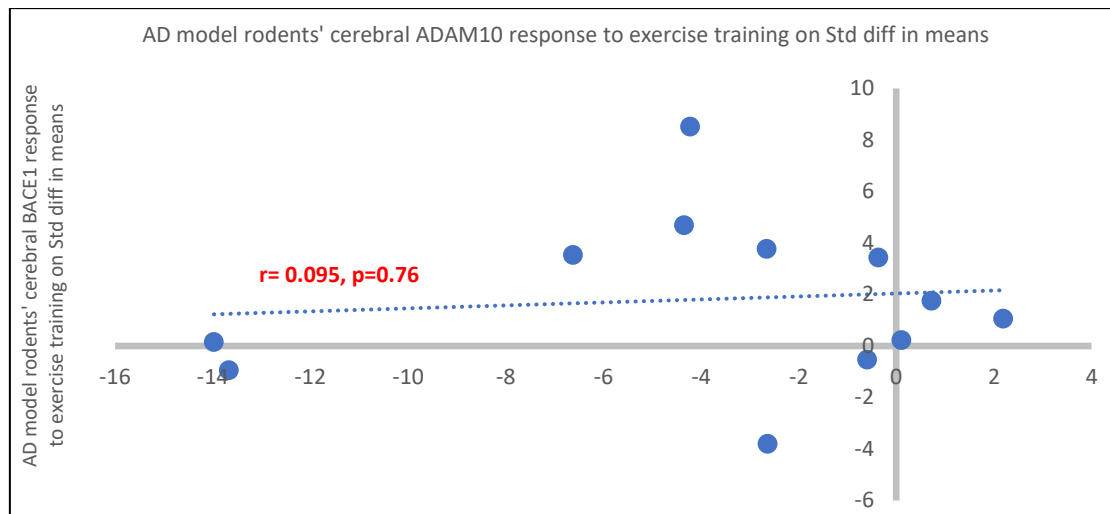
در تحلیل سوگیری انتشار، با یک پژوهش فرضی به سمت چپ نمودار کیفی اضافه شد و اندازه اثر (SMD) از $-2/83$ به $-2/59$ (با فاصله اطمینان ۹۵ درصد بین $-1/39$ و $-3/80$) رسید ($P=0/73$) مربوط به آزمون رگرسیون اِگر).



شکل ۱۲- نمودار بیشه‌ای مربوط به SMD (و تناوب اطمینان ۹۵ درصدی تک تک مداخلات) برگرفته از ۵ مداخله واجد شرایط مقایسه‌کننده بیان پروتئین A β مغز موش‌های مدل AD در حال تمرین با همتایان کنترل آن‌ها ($I^2=60.39\%$, $p=0.039$)

Figure 12- Forest plot for SMD (and their 95% CI for individual trials) determined from 5 eligible trials comparing cerebral A β expression level in exercise trained AD rats with their control counterparts ($I^2=60.39\%$, $p=0.039$)

در تحلیل سوگیری انتشار، با یک پژوهش فرضی به سمت چپ نمودار کیفی اضافه شد و اندازه اثر (SMD) از $-4/70$ به $-4/03$ (با فاصله اطمینان ۹۵ درصد بین $-5/13$ و $-2/92$) رسید ($P=0/18$) مربوط به آزمون رگرسیون اِگر).



شکل ۱۳- همبستگی بین مقدار اندازه اثر تمرینات ورزشی بر بیان پروتئین ADAM10 و BACE1 مغز موش‌های مدل AD
Figure 13- 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 لحاظ شدن ADAM10 به عنوان یک شاخص زیستی برای بیماری AD (۳۰) و همچنین مطالعه بیشتر آن نسبت به BACE1 به عنوان هدف درمانی برای دستکاری تولید A β (۳۱، ۳۲)، در این فراتحلیل به عنوان پیامد اصلی لحاظ شد؛ اما لحاظ شدن ADAM10 به عنوان پیامد اصلی، سبب شد نتایج تعداد بسیار زیادی از شواهد مربوط به تأثیر تمرینات ورزشی بر بیان پروتئین‌های بررسی شده در پیامدهای فرعی، در یافته‌ها منعکس نشود که مهم‌ترین محدودیت این مطالعه محسوب می شود؛ بنابراین نتایج این فراتحلیل، به غیر از ADAM1، انعکاس خیلی محدودی از دانش موجود در مورد اندازه اثر واقعی تعداد بسیار زیادی از مداخلات تمرین ورزشی منتشر شده در مورد بیان پروتئین‌های مرتبط با پردازش APP مغز موش‌های مدل AD فراهم می‌کند؛ از این رو 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 بررسی شده، وجود هتروژنیته زیاد در نتایج است (۳۳) که با روش حذف موردی در تحلیل سوگیری انتشار هم رفع شدنی نبود. به نظر می‌رسد، دلایل احتمالی هتروژنیته می‌تواند به استفاده از تنوع مختلفی از نژادهای ویستار، APP/PS1 transgenic، 3xTgAD، NSE/APPsw، transgenic، اسپراک داوولی و C57BL/6 Mice، تکنیک‌ها و مواد متفاوت استفاده شده 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 در حالی که 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 کوتاه مدت و حافظه طولانی مدت و انباشت $A\beta$ و تائوپروتئین قشر مغز و کاهش PSD-95 و سیناپتوفیسین ۱ و BDNF در هر دو قشر مغز و هیپوکامپ را معکوس کرد. در فراتحلیل حاضر نیز در بررسی متارگرسیونی، بین اندازه اثر تمرینات بر مقدار بیان سه پروتئین مغزی شامل BACE1، ADAM10 و BDNF در مدل های AD با سن حیوانات، رگرسیون معنادار مشاهده نشد؛ بنابراین به نظر می رسد که انجام تمرین بدنی در هر سنی برای پاکسازی بیشتر $A\beta$ مفید است.

درمورد بیان پروتئین ADAM10 مغز به عنوان پیامد اصلی، اندازه اثر کل تحقیقات واجد شرایط موردشمول (۱۴ مداخله) معنادار نشد که نشان می دهد با وجود معنادار بودن اثر تک تک مداخلات منتشر شده در مجلات کاملاً معتبر، هنوز دانش موجود، اثربخشی و کفایت تمرینات بدنی برای افزایش بیان پروتئین ADAM10 و بنابراین تجزیه پلاک های $A\beta$ انباشته شده در مغز مدل های AD (۳۶) را تأیید نمی کند؛ 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 تفاوت های معنادار آماری انجام شود. در این راستا اشاره شده است که باید در تفسیر داده ها، علاوه بر هتروژنیته در نمونه های بیماران، تعداد کم نمونه ها و محدودیت های موجود در آزمون های آماری، همچنین سایر معیارهای مرتبط بالینی از قبیل فواصل اطمینان و استنتاج های مبتنی بر مقدار بزرگی اندازه اثر نیز در نظر گرفته شوند (۳۷)؛ بنابراین برخی محققان باور دارند که به ویژه در مداخلات تمرین ورزشی به دلایل مختلف، ارزیابی سوگیری انتشار حقیقی امکان پذیر نیست (۳۸)؛ بر این اساس، شاید بتوان با وجود معنادار نشدن اندازه اثر نهایی پس از رفع سوگیری انتشار، معنادار بودن اندازه اثر اولیه ($SMD=1/62$) را مبنای قضاوت در تفسیر نهایی قرار داد که بر افزایش مقدار پروتئین ADAM10 مغز موش های مدل AD در اثر تمرینات ورزشی دلالت داشت. به علاوه، در این فراتحلیل همانند برخی مطالعات گذشته، در تلاش برای دستیابی به اندازه اثر ملموس تر، با تغییر نوع اندازه اثر از SMD به MD (میانگین تفاوت وزنی) مشاهده شد که تمرینات ورزشی موردشمول بی اعتنا به نژاد و سن موش ها و طول مدت مداخله، مقدار بیان پروتئین ADAM10 مغز موش های AD را حدود ۰/۱۵ درصد ($MD=0/15$) افزایش می دهند (که البته باز هم هتروژنیته زیادی وجود داشت)؛ اما معمولاً پاسخ های مشاهده در موش های مدل AD، تعمیم پذیری زیادی به جمعیت بیماران انسانی ندارد (۳۹-۴۲). همچنین هنوز مشخص نیست که دقیقاً چه مقدار افزایش در بیان پروتئین ADAM10 مغز مدل های حیوانی و بیماران انسانی، برای تجزیه بهینه $A\beta$ مغزی مفید است؟ به علاوه، آیا تمرینات بدنی به تنهایی، واجد چنین قابلیت است یا اینکه نیاز به سایر مداخلات جبرانی از قبیل قارچ ها، آنتی بادی های خاص، مکمل های افشردنه گل سرخ، نروتروفین ها 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 می توان با بهبود پاکسازی $A\beta$ مغزی (چه به واسطه دستکاری ADAM10 و چه از مسیرهای دیگر) از طریق تمرینات بدنی، فواید دست یافتنی برای بیماران انسانی فراهم کرد؟ به نظر می رسد، داده های کمی فراتحلیلی، تنها زمانی می توانند 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 می تواند تمرکز بر قابلیت های $sAPP\alpha$ از قبیل تحریک رشد آکسونی باشد (۴۶) که در اثر افزایش ADAM10 توسط تمرینات ورزشی تولیدشده است؛ اما افزایش بیش از حد سطوح $sAPP\alpha$ می تواند تکثیر

سلولی را به سمت تومورزایی سوق دهد. از سویی، $sAPP\alpha$ 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 $sAPP\alpha$ 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 ADAM10 مغز مدل‌های AD در اثر تمرین ورزشی تأیید می‌کند.

از سویی، برخی محققان (۴۷) و نه همه آن‌ها (۴۸)، $A\beta$ را مهم‌ترین عامل آغازگر AD لحاظ کرده‌اند، ولی در شرایط واقعی، مشکل اصلی فقط پاکسازی $A\beta$ نیست (۴۹) که تنها بتوان با دستکاری بیان ADAM10 مغزی، روند بیماری را تا حد زیادی تغییر داد. طبق برخی شواهد، بیماری AD از پایین‌گلو شروع می‌شود (۵۰)؛ بنابراین حتماً باید به مقدار تولید $A\beta$ محیطی به‌ویژه در کبد هم توجه شود که غالباً نادیده گرفته می‌شود. همچنین تنها آلفاسکرتازها (از قبیل ADAM10)، مسئول پاکسازی $A\beta$ مغزی نیستند؛ مثلاً نپریلیسین^۱ به‌عنوان یک اندوپپتیداز درون‌زاد، هم در پاکسازی $A\beta$ مغزی و هم به صورت متصل به گلیول‌های قرمز و سفید و اندام‌های محیطی (عضلات و مغز استخوان)، در پاکسازی $A\beta$ محیطی (۵۱) نقش مهمی دارد (۵۲). به‌علاوه، LRP-1 (۵۳) سبب انتقال $A\beta$ از مغز به پلاسما و RAGE سبب انتقال در جهت معکوس و افزایش تجمع آن در مغز می‌شود (۵۴). درضمن پروتئین‌های اتصال‌ی به $A\beta$ از قبیل گلوژین^۲ (یک شکل محلول از RAGE) و GM1 می‌توانند توزیع $A\beta$ بین مغز و پلاسما را دستکاری کنند (۵۱)؛ بنابراین پیشنهاد می‌شود که حتماً در تحقیقات آینده متمرکز بر پاکسازی $A\beta$ مغزی به‌ویژه در مداخلات ورزشی و مطالعات فراتحلیلی مربوط، به این متغیرها و همچنین مقدار بازجذب مجدد $A\beta$ 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 ADAM10 فقط در هیپوکامپ معنادار شد که می‌تواند نویدبخش افزایش پاکسازی $A\beta$ 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 $A\beta$ فقط در هیپوکامپ به‌عنوان مستعدترین ناحیه مغزی برای افزایش نفوذپذیری سدخونی مغزی و انباشت $A\beta$ وجود داشته (۲۶) و هنوز به سایر نواحی مغز سرایت نکرده بوده است (۵۶)؛ بنابراین نیاز به افزایش ADAM10 در سایر نواحی هم وجود نداشته است. برای تأیید این فرضیه نیاز بود تا همبستگی بین مقدار افزایش ADAM10 مغز در پاسخ به تمرینات بدنی با مقدار تغییرات متناظر در بیان پروتئین $A\beta$ در هیپوکامپ، کورتکس و کل مغز بررسی شود، اما به دلیل کم بودن تعداد تحقیقات موردشمول سنجش‌کننده $A\beta$ میسر نشد؛ بنابراین بررسی این نکته نیز می‌تواند پیشنهاد جالبی برای تحقیقات آزمایشی آینده باشد.

از سویی، طبق نظریه ذخیره شناختی^۳، شاید ورزش همیشگی و طولانی نسبت به ورزش مقطعی، اثر محافظتی بیشتری در برابر AD داشته باشد، اما نتایج متاگرسیون در بین اندازه اثر تمرینات ورزشی بر مقدار ADAM10 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

-
1. Nephilysin
 2. Gelsolin
 3. Cognitive reserve hypothesis

فعالیت بدنی تجویز شده برای ایجاد بهترین آثار محافظتی در برابر AD (۵۷)، هنوز به شواهد تحقیقی بیشتر و با مدت زمان تمرینی متنوع تر نیاز است.

در بخشی دیگر از یافته‌ها، اندازه اثر کل مداخلات تمرین ورزشی موردشمول بر کاهش بیان پروتئین BACE1 مغز موش‌های AD، معنادار نبود، ولی در تحلیل زیرگروهی، اندازه اثر در هیپوکامپ معنادار شد.

باید یادآوری شود که APP در مسیر غیر آمیلوئیدوژنیک توسط ADAM10 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 BACE1)، 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 ADAM10، به کاهش تشکیل A β و افزایش تجزیه آن به sAPP α و کاهش بیان BACE1 و sAPP β منجر می‌شود؛ اما درحالی‌که عوامل دارویی مهارکننده BACE1 کاهش زیادی در انباشت A β حاصل می‌کنند، قادر به بهبود ظرفیت شناختی بیماران نیستند که به نقش BACE1 در عملکرد سیناپسی و رهایش مناسب وزیکول‌های سیناپسی مربوط است؛ بنابراین شاید در اثر تمرینات ورزشی هم کاهش بیان BACE1، 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 mGluR1 PAM برای جلوگیری از کاهش فعالیت سیناپسی ناشی از مهار BACE1 (۶۰)، بتواند گزینه پیشنهادی جالبی برای تحقیقات پژوهشی آینده باشد و بخشی از عوارض دارویی را کمتر کند.

به‌علاوه، اگرچه بیان BACE1 مغزی در همه مداخلات اندازه‌گیری نشده بود، بین مقدار اندازه اثر تمرینات ورزشی بر بیان ADAM10 و BACE1 همبستگی معناداری مشاهده نشد. این نبود همبستگی نشانگر آن است که شاید در هر آزمودنی، در صورت افزایش ADAM10 مغز در اثر تمرین ورزشی، کاهش متناسب و موثری در بیان BACE1 روی ندهد. همچنین در یک تحقیق در قشر مغز موش‌های مدل AD تمرین‌کرده، بیان sAPP α و BACE1 بیشتر و بیان sAPP β کمتر شد، ولی در هیپوکامپ مقدار بیان ADAM10، BACE1، 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 ADAM10 و BACE1 در هیپوکامپ بدون معنادار 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 ADAM10 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 β 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 β روی دهد که شامل کاهش APP، A β 42، BACE1 و سطح PS1 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 β توسط ADAM10 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 مشاهده شده 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 BACE1 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 ADAM10 و کاهش بیان BACE1 در هیپوکامپ همراه با کاهش sAPP β 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 هیچ‌گونه منافع متقابلی از انتشار این مقاله ندارند.

منابع

1. 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*. 2015;43(3):949-55.
2. Zahodne LB, Manly JJ, MacKay-Brandt A, Stern Y. Cognitive declines precede and predict functional declines in aging and Alzheimer's disease. *PloS one*. 2013;8(9): e73645.
3. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(4):329-44.
4. 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. 2018; 117:211-6.
5. Khan SS, Bloom GS. Tau: the center of a signaling nexus in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*. 2016; 10:31.
6. Haass C, Kaether C, Thinakaran G, Sisodia S. Trafficking and proteolytic processing of APP. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012;2(5): a006270.
7. Thinakaran G, Koo EH. Amyloid precursor protein trafficking, processing, and function. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(44):29615-9.

8. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297(5580):353-6.
9. Endres K, Deller T. Regulation of alpha-secretase ADAM10 in vitro and in vivo: genetic, epigenetic, and protein-based mechanisms. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2017; 10:56.
10. 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*. 2011;32(6):1090-8.
11. 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*. 2022;100093.
12. Goldstein MR, Cheslock M. On the prevention and treatment of Alzheimer's disease: Control the promoters and look beyond the brain. *Medical Hypotheses*. 2021; 154:110645.
13. 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*. 2022;13(12):1697-713
14. 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*. 2023;21(1):60.
15. 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*. 2022;323(2):R169-R80.
16. 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*. 2021;58(11):5890-906.
17. 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*. 2022;2(3):100093.
18. Xu L, Liu R, Qin Y, Wang TJTN. Brain metabolism in Alzheimer's disease: biological mechanisms of exercise. *Transl Neurodegener*. 2023;12(1):33.
19. Baranowski BJ, Mohammad A, Finch MS, Brown A, Dhaliwal R, Marko DM, et al. Exercise training and BDNF injections alter amyloid precursor protein (APP) processing enzymes and improve cognition. *J Appl Physiol* (1985). 2023;135(1):121-35.
20. 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*. 2017; 16:959-72.
21. Marko D. APP processing: a biochemical competition influenced by exercise-induced signalling mediators. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 323(2): R169-R180.
22. Zhang X-L, Zhao N, Xu B, Chen X-H, Li T-JJN. Treadmill exercise inhibits amyloid- β generation in the hippocampus of APP/PS1 transgenic mice by reducing cholesterol-mediated lipid raft formation. *Neuroreport*. 2019;30(7):498-503.
23. Jaber S, Fahnestock M. Mechanisms of the beneficial effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor expression in Alzheimer's disease. *Biomolecules*. 2023;13(11):1577.
24. 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*. 2013;12(2):207-16.
25. 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*. 2014;71(3):315-23.
26. Davidson TL, Stevenson RJ. Vulnerability of the hippocampus to insults: links to blood-brain barrier dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):1991.

27. 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*. 2020;7(1):7.
28. Andrade C. Mean difference, standardized mean difference (SMD), and their use in meta-analysis: as simple as it gets. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(5):11349.
29. Wang X, Wang C, Pei G. α -secretase ADAM10 physically interacts with β -secretase BACE1 in neurons and regulates CHL1 proteolysis. *J Mol Cell Biol*. 2018;10(5):411-22.
30. Oliveira Monteiro e Pereira de Almeida MP, Valle Pedroso R, Mantellatto Grigoli M, Vicente Silva T, Manzine PR, Cominetti MR. ADAM10 as a biomarker for Alzheimer's disease: A systematic review. *Revue Neurologique*. 2024;180(1):1-11.
31. Wetzel S, Seipold L, Saftig P. The metalloproteinase ADAM10: A useful therapeutic target? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2017;1864(11, Part B):2071-81.
32. Khezri MR, Mohebalizadeh M, Ghasemnejad-Berenji M. Therapeutic potential of ADAM10 modulation in Alzheimer's disease: a review of the current evidence. *Cell Commun Signal*. 2023;21(1):60.
33. Hönokopp J, Linden AH. Heterogeneity estimates in a biased world. *PLoS One*. 2022;17(2):e0262809.
34. 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*. 2021;20(5):451-64.
35. 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*. 2015;47(9):1814-24.
36. Peron R, Vatanabe IP, Manzine PR, Camins A, Cominetti MR. Alpha-secretase ADAM10 regulation: insights into Alzheimer's disease treatment. *Pharmaceuticals*. 2018;11(1):12.
37. Page P. Beyond statistical significance: clinical interpretation of rehabilitation research literature. *Int J Sports Phys Ther*. 2014;9(5):726-36.
38. 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*. 2024;54(2):257-69.
39. De Felice FG, Munoz DP. Opportunities and challenges in developing relevant animal models for Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*. 2016; 26:112-4.
40. Al Dahhan NZ, De Felice FG, Munoz DP. Potentials and pitfalls of cross-translational models of cognitive impairment. *Front Behav Neurosci*. 2019; 13:48.
41. 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*. 2018; 10:1-15.
42. Azkona G, Sanchez-Pernaute R. Mice in translational neuroscience: What R we doing? *Prog Neurobiol*. 2022; 217:102330.
43. 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*. 2022;14(6):1117.
44. 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*. 2024; 367:402-24.
45. Ahmad F, Javed M, Athar M, Shahzadi S. Determination of affected brain regions at various stages of Alzheimer's disease. *Neurosci Res*. 2023; 192:77-82.
46. Chasseigneaux S, Allinquant B. Functions of A β , sAPP α and sAPP β : similarities and differences. *J neurochem*. 2012;120(Suppl 1):99-108.
47. Hampel H, Hardy J, Blennow K, Chen C, Perry G, Kim SH, et al. The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease. *Mol Psychiatry*. 2021;26(10):5481-503.
48. 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*. 2010;22(2):393-9.
49. Haass C, Selkoe D. If amyloid drives Alzheimer disease, why have anti-amyloid therapies not yet slowed cognitive decline? *PloS Biol*. 2022;20(7):e3001694.

50. Kauwe G, Tracy TE. Amyloid beta emerges from below the neck to disable the brain. *PLoS Biol.* 2021;19(9): e3001388.
51. Liu Y, Studzinski C, Beckett T, Murphy MP, Klein RL, Hersh LB. Circulating neprilysin clears brain amyloid. *Mol Cel Neurosci.* 2010;45(2):101-7.
52. Marr RA, Guan H, Rockenstein E, Kindy M, Gage FH, Verma I, et al. Neprilysin regulates amyloid β peptide levels. *J Mol Neurosci.* 2004; 22:5-11.
53. 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.* 2004;43(3):333-44.
54. Deane R, Du Yan S, Submamaryan 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.* 2003;9(7):907-13.
55. 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.* 2001;98(15):8850-5.
56. 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.* 2002;58(12):1791-800.
57. Stephen R, Hongisto K, Solomon A, Lönnroos E. Physical activity and Alzheimer's disease: a systematic review. *J Gerontol A: Biol Sci Med Sci.* 2017;72(6):733-9.
58. Manzine PR, Etcheto M, Cano A, Busquets O, Marcello E, Pelucchi S, et al. ADAM10 in Alzheimer's disease: pharmacological modulation by natural compounds and its role as a peripheral marker. *Biomed Pharmacother.* 2019; 113:108661.
59. Botteri G, Salvadó L, Gumà A, Hamilton DL, Meakin PJ, Montagut G, et al. The BACE1 product sAPP β induces ER stress and inflammation and impairs insulin signaling. *Metabolism.* 2018; 85:59-75.
60. 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.* 2021;26(11):6394-410.
61. 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.* 2023;26(4):354.
62. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(7):3017-22.
63. 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.* 2018; 1684:50-9.
64. Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CWJJoN. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2005;25(17):4217-21.
65. 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.* 2023;12(21).