



The Neurological Mechanisms of Exercise in Old Age: a Narrative Review

Forough Radfar 

Corresponding Author, Graduate of the Department of Behavioral and Cognitive Sports Sciences, Faculty of Sport Sciences and Health, University of Tehran, Tehran, Iran. E-mail: fradfar@ut.ac.ir

Received: 26 March 2025 ; Received: 25 May 2025 ; Accepted: 02 June 2025

ABSTRACT

Introduction: Age is a major risk factor for most neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease and Parkinson's disease, especially in the elderly population. Regular exercise has profound and widespread effects on brain function through multiple neurological mechanisms. The most important of these mechanisms include increasing cerebral blood flow, stimulating the production of neurotrophic factors, and activating neurogenesis in key areas such as the hippocampus. These processes enhance memory, learning, and improve mood. Exercise also regulates neurotransmitters such as serotonin, dopamine, and norepinephrine, which play an important role in reducing symptoms of anxiety, depression, and increasing focus. In addition, exercise protects neurons from damage and slows the aging process of the brain by reducing inflammation and oxidative stress. Imaging studies also show that physical activity leads to improved communication between neural networks and enhances prefrontal cortex function.

Conclusion: Exercise, as an effective non-pharmacological intervention, plays a key role in promoting neurological health and preventing neurological diseases.

Keywords: *Aging, Exercise, Brain Changes, Memory*

Cite this article: Radfar, F. (2025). Investigating the neurological mechanisms of Exercise in old age: A narrative review. *Journal of Healthy ageing and exercise*, 1 (1), 1-15. DOI: [10.22059/jhae.2025.103139](https://doi.org/10.22059/jhae.2025.103139)

Copyright © 2025: Journal of Healthy Ageing and Exercise. This open-access article is available under the [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 \(CC BY-NC 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) International License, which allows for the copying and redistribution of the material only for noncommercial purposes, provided that the original work is properly cited.

Publisher: University of Tehran Press.

Extended Abstract

Introduction: The global senior population is rising; by 2030, one in six individuals will be 60 years or older, as reported by the World Health Organization (WHO). This tendency has resulted in heightened focus in scientific study around aging and the quality of life for the elderly. Advanced age is acknowledged as the primary risk factor for the majority of neurological disorders, including Alzheimer's and Parkinson's diseases, particularly among the senior population. Consequently, elderly individuals ought to implement preventive measures and adhere to a healthful lifestyle. Multiple risk factors, including as smoking, physical inactivity, obesity, and hypertension, may facilitate the onset of dementia and associated disorders. Aging induces alterations in the brain, characterized by reduced brain volume, diminished cortical density, decreased white matter, lowered metabolic activity and mitochondrial function, as well as modifications in neurotransmitter levels. The aging process modifies learning and memory due to a reduction in brain capacity, accompanied by the atrophy and alteration of the frontal lobe and hippocampus. The cerebral cortex's thickness diminishes with age, potentially resulting in a reduction in information processing speed. The reduction of neurotransmitters including dopamine, serotonin, and norepinephrine in advanced age impacts mood, memory, and cognitive abilities. The human brain necessitates a substantial amount of metabolic energy for optimal functioning. Notwithstanding its diminutive size, the brain utilizes approximately 20% of the body's overall oxygen supply. Due to their restricted glycolytic capability, neurons are significantly reliant on mitochondrial energy synthesis. Approximately 90% of adenosine triphosphate (ATP) synthesis in the brain transpires within mitochondria. This energy is crucial for various cellular functions, including the synthesis, secretion, and recycling of neurotransmitters, as well as the maintenance of neuronal membrane potential. In addition to energy metabolism, mitochondria are crucial for mechanisms associated with cell survival and death, including the maintenance of cellular oxidative equilibrium, the regulation of apoptotic pathways, and the facilitation of synaptic plasticity. Mitochondria participate in intracellular calcium

homeostasis. For instance, mitochondria in synaptic terminals regulate intracellular calcium levels by storing or releasing excess amounts. Mitochondrial malfunction in synaptic mitochondria disrupts neurotransmission, resulting in cellular alterations that can vary from slight modifications in neuronal function to neuronal death and degeneration. Mitochondria are significant generators of reactive oxygen species (ROS) and are also susceptible to ROS-induced toxicity. Epidemiological studies indicate a substantial correlation between physical activity and a diminished risk of Alzheimer's disease and dementia. Engagement in physical activity correlates with a substantial risk decrease of 45% for Alzheimer's disease and 28% for dementia. This illustrates the capacity of lifestyle modifications, especially physical activity, to enhance neuroprotection. Evidence unequivocally demonstrates that exercise confers numerous advantages for cerebral health and functionality. Until recently, it was believed that the adult brain lacked regenerative capabilities; however, ongoing discussions persist. Notably, the hippocampus, a critical region for learning and memory and particularly susceptible to Alzheimer's disease, continues to produce new neurons in adults into their 90s. Exercise is one of the rare stimuli capable of inducing neurogenesis in the adult brain. Exercise stimulates neurogenesis, enhances hippocampus volume and blood flow, and augments memory in both mice and humans. Even minimal-intensity exercise, such as walking, enhances hippocampus activity linked to memory enhancement in healthy individuals. Exercise also mitigates the pace of cognitive decline over time in both healthy persons and those with various neurological diseases. Likewise, physical activity diminishes the incidence of dementia and can impede its advancement. The noted health advantages are partially ascribed to exercise's influence on the expression or augmentation of neurotrophins, essential chemicals that enhance neuronal architecture in the brain. Elevated concentrations of neurotrophins, especially brain-derived neurotrophic factor (BDNF), are associated with enhanced neuronal architecture. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a protein belonging to the neurotrophin family, located in the

brain and peripheral organs, such as skeletal muscle. Neurons within the central nervous system are the primary makers of BDNF, which is essential for memory and learning functions. It interacts with the tyrosine kinase B (TrkB) receptor and facilitates processes like neurogenesis, axonal development, and synaptogenesis. Scientific data indicates that the brain is the primary generator of this component in circulation both at rest and during exercise, with its localized effects within the brain. It also affects physiological systems including glucose metabolism and lipid oxidation. Research indicates that endurance exercise enhances BDNF expression, leading to an increase in dendritic spine density and dendritic branching. These structural alterations have been associated with beneficial enhancements in memory and learning.

Conclusion: Regular exercise in old age is known to be an effective factor in maintaining and promoting brain health. Extensive studies have shown that regular physical activity can improve cognitive functions such as memory, attention, and information processing speed. These improvements are especially significant in older adults who are at risk of cognitive decline or dementia. From a neurological mechanism perspective, exercise increases the brain's neuroplasticity; that is, the brain's ability to create and rebuild new neural connections, which is the basis for learning and memory.

Footnotes

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Funding: This article has not received any grants.

مکانیسم عصب شناسی ورزش در دوران سالمندی: مرور روایتی

فروغ رادفر ID

نویسنده مسؤول، دانش آموزخته گروه علوم رفتاری و شناختی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران، ایران. رایانامه: fradfar@ut.ac.ir

دریافت: ۶ فروردین ۱۴۰۴؛ بازنگری: ۴ خرداد ۱۴۰۴؛ پذیرش: ۱۲ خرداد ۱۴۰۴

چکیده

مقدمه: سن بالا به عنوان اصلی ترین عامل خطر برای بیشتر بیماری های نورودژنراتیو، از جمله بیماری آلزایمر و بیماری پارکینسون، به ویژه در جمعیت سالمندان شناخته شده است. ورزش منظم تأثیرات عمیق و گسترده ای بر عملکرد مغز دارد که از طریق مکانیسم های عصب شناسی متعدد اعمال می شود. از مهم ترین این مکانیسم ها می توان به افزایش جریان خون مغزی، تحریک تولید فاکتورهای نوروتروفیک مانند و فعال سازی نورونز در نواحی کلیدی همچون هیپوکامپ اشاره کرد. این فرآیندها سبب تقویت حافظه، یادگیری، و بهبود خلق و خو می شوند. همچنین، ورزش باعث تنظیم انتقال دهنده های عصبی نظیر سروتونین، دوپامین و نوراپی نفرین می شود که نقش مهمی در کاهش علائم اضطراب، افسردگی و افزایش تمرکز دارند. علاوه بر این، ورزش با کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو، از نوروپاتی ها در برابر آسیب محافظت کرده و روند پیری مغز را کند می کند. مطالعات تصویربرداری نیز نشان می دهند که فعالیت بدنی منجر به بهبود ارتباط بین شبکه های عصبی و تقویت عملکرد قشر پیش پیشانی می شود.

نتیجه گیری: ورزش به عنوان یک مداخله غیر دارویی مؤثر، نقشی کلیدی در ارتقای سلامت عصبی و پیشگیری از بیماری های نورولوژیک ایفا می کند.

کلید واژه ها: سالمندی، ورزش، تغییرات مغز، حافظه

مقدمه

جمعیت سالمندان در سراسر جهان رو به افزایش است؛ طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت^۱ (WHO)، تا سال ۲۰۳۰، یک نفر از هر شش نفر، ۶۰ سال یا بیشتر خواهد بود. این امر باعث شده است که پژوهش‌های علمی به طور فزاینده‌ای به موضوع پیری و کیفیت زندگی سالمندان توجه کند. سن بالا به عنوان اصلی‌ترین عامل خطر برای بیشتر بیماری‌های نورودژنراتیو^۲، از جمله بیماری آلزایمر^۳ و بیماری پارکینسون^۴، به ویژه در جمعیت سالمندان شناخته شده است^(۱). بنابراین، افراد مسن باید استراتژی‌های پیشگیرانه را به کار گیرند و سبک زندگی سالمی را دنبال کنند. چندین عامل خطر، از جمله سیگار کشیدن، کم‌ تحرکی، اضافه وزن و فشار خون بالا، ممکن است در بروز زوال عقل و بیماری‌های مرتبط نقش داشته باشند. کاهش حجم مغز، کاهش تراکم قشر مغز، کاهش ماده سفید، کاهش فعالیت‌های متابولیکی و عملکرد میتوکندری‌ها و تغییر در انتقال دهنده‌های عصبی از جمله تغییرات مغز در دوران سالمندی و پیری است. با افزایش سن و کاهش حجم مغز و به دنبال آن کاهش و تغییر در لوب پیشانی^۵ و هیپوکامپ^۶، یادگیری و حافظه دستخوش تغییر می‌شود^(۲). با افزایش سن از ضخامت قشر مغز کاسته شده که این امر می‌تواند به کاهش سرعت پردازش اطلاعات منجر شود. کاهش انتقال دهنده‌های عصبی همچون دوپامین^۷، سروتونین^۸ و نوراپی نفرین^۹ در دوران سالمندی و پیری نیز بر خلق و خوی، حافظه و عملکرد شناختی تاثیر می‌گذارد. مغز انسان برای عملکرد طبیعی خود به انرژی متابولیکی بسیار بالایی نیاز دارد. با وجود اندازه کوچک، مغز حدود ۲۰٪ از کل اکسیژن بدن را مصرف می‌کند. در واقع، از آنجا که نورون‌ها ظرفیت گلیکولیتیکی محدودی دارند، به شدت به تولید انرژی میتوکندریایی وابسته‌اند^(۳). تقریباً ۹۰٪ تولید آدنوزین تری فسفات (ATP) مغزی در میتوکندری‌ها اتفاق می‌افتد. این انرژی برای حمایت از چندین فرایند سلولی مانند سنتز، ترشح و بازیافت ناقل‌های عصبی و حفظ پتانسیل غشایی نورون‌ها ضروری است. با این حال، علاوه بر متابولیسم انرژی، میتوکندری نقش مهمی در مکانیسم‌های مرتبط با بقا و مرگ سلولی ایفا می‌کند؛ از جمله حفظ تعادل اکسیداتیو سلولی، تنظیم مسیرهای آپوپتوز و کمک به تنظیم پلاستیسیته سیناپسی. همچنین، میتوکندری‌ها در هومئوستاز کلسیم داخل سلولی نیز دخیل هستند. به عنوان مثال، میتوکندری‌های پایانه سیناپسی، کلسیم اضافی داخل سلولی را ذخیره یا آزاد کرده تا تعادل را حفظ کنند. از آنجا که میتوکندری‌های سیناپسی در تنظیم انتقال عصبی نقش دارند، اختلال عملکرد میتوکندری به تغییرات سلولی منجر می‌شود که از تغییرات جزئی در عملکرد نورونی تا مرگ و تخریب نورون‌ها متغیر است. میتوکندری‌ها عمده تولیدکننده گونه‌های فعال اکسیژن^{۱۰} (ROS) هستند و همزمان هدف سمیت ROS نیز می‌باشند^(۴). در شرایط فیزیولوژیکی طبیعی، ROS به عنوان محصول جانبی نشت الکترون در فرایند فسفوریلاسیون اکسیداتیو (OXPHOS) تولید می‌شوند؛ اما شبکه آنتی‌اکسیدانی کارآمد از اثرات مخرب آن جلوگیری می‌کند. علاوه بر این، ROS در مسیرهای سیگنالینگ داخل سلولی به عنوان پیام‌رسان دوم نیز نقش دارند؛ بنابراین افزایش اندک در غلظت ثابت ROS نقش فیزیولوژیکی مهمی دارد. با این حال، زمانی که عملکرد میتوکندری مختل می‌شود، تعادل حالت اکسیداتیو ممکن است با افزایش تولید ROS یا کاهش توان دفاع آنتی‌اکسیدانی به هم بخورد. تولید بیش از حد ROS میتوکندریایی همراه با نقص در سیستم پاکسازی مرتبط با پیری و بیماری‌های مرتبط با سن، مانند

¹ World Health Organization

² Neurodegenerative diseases

³ Alzheimer's disease

⁴ Parkinson's disease

⁵ Frontal lobe

⁶ Hippocampus

⁷ Dopamine

⁸ Serotonin

⁹ Norepinephrine

¹⁰ Reactive oxygen species

بیماری آلزایمر است. مطالعات اپیدمیولوژیک ارتباط قابل توجهی بین ورزش و کاهش ریسک آلزایمر و زوال عقل را نشان داده‌اند. مشارکت در فعالیت‌های بدنی با کاهش ریسک قابل توجهی به میزان ۴۵ درصد برای آلزایمر و ۲۸ درصد برای زوال عقل همراه است. این موضوع پتانسیل مداخلات سبک زندگی، به ویژه ورزش، را در ارتقاء حفاظت عصبی نشان می‌دهد (۵). حفاظت عصبی یک مفهوم بنیادین در علوم اعصاب است که بر پیشگیری راهبردی از مرگ سلول‌های عصبی تمرکز دارد. این هدف از طریق مداخله و مهار فرآیندهای پاتوژنیک که به اختلال عملکرد سلولی و در نهایت مرگ سلول منجر می‌شوند، محقق می‌شود. این مفهوم توجه زیادی را به خود جلب کرده و تحقیقات درباره راهبردهای درمانی نوآورانه با هدف حفظ بافت مغزی و بهبود نتایج بالینی را تقویت کرده است (۶). ورزش ارتباط جدایی‌ناپذیری با سلامت انسان دارد. ورزش جزء بنیادی در چارچوب سبک زندگی سالم به شمار می‌آید. ورزش به منظور ارتقاء جنبه‌های مختلف آمادگی جسمانی، کارایی و سلامت کلی طراحی شده است. برنامه‌های ورزشی معمولاً شامل پارامترهای مشخصی مانند نوع فعالیت، شدت، فراوانی و مدت زمان انجام ورزش هستند (۷). با پیر شدن جمعیت جهان، علاقه به درک رابطه بین ورزش و تغییرات مغز افزایش یافته است. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که کاهش فعالیت بدنی ممکن است خطر ابتلا به آلزایمر را تا ۲۵٪ افزایش دهد و تا ۳۰٪ از موارد آلزایمر در جهان می‌تواند به عوامل خطر قابل اصلاح مانند چاقی، دیابت، افسردگی و فشار خون بالا نسبت داده شود، که همه این عوامل با عدم فعالیت بدنی مرتبط هستند (۸،۹). همچنین مطالعات متعددی رابطه قابل توجهی بین ورزش منظم و کاهش بروز زوال عقل و اختلالات شناختی نشان داده‌اند (۱۰). با توجه به مطالب بیان شده، هدف این مرور، برجسته کردن پژوهش‌های نوظهور در زمینه تأثیر ورزش بر مغز است.

ورزش و حفاظت عصبی

این بحث بر ماهیت چندوجهی حفاظت عصبی تأکید دارد و عوامل خطر مرتبط با سن، پتانسیل تغییرات سبک زندگی و مسیرهای مولکولی پیچیده مرتبط با تغییرات مغز در اثر ورزش را در هم می‌آمیزد (۸). این ملاحظات پایه‌ای برای تلاش‌های پژوهشی آینده و پیشرفت‌های درمانی در جستجوی راهبردهای مؤثر علیه بیماری‌های نورودژنراتیو و تغییرات مغز در دوران سالمندی فراهم می‌آورد (۱۱،۱۲).

شواهد به‌وضوح نشان می‌دهند که ورزش فواید زیادی برای سلامت و عملکرد مغز دارد. تا همین اواخر تصور می‌شد که مغز بزرگسالان توان بازسازی ندارد، و گرچه هنوز بحث ادامه دارد، اما حداقل یک ناحیه در بزرگسالان تا ۹۰ سالگی نورون‌زایی دارد، یعنی هیپوکامپ، منطقه‌ای از مغز که برای یادگیری و حافظه ضروری است و به‌ویژه در برابر آلزایمر حساس است (۱۳،۱۴). ورزش یکی از محدود محرک‌هایی است که می‌تواند نورون‌زایی در مغز بزرگسالان را تحریک کند. در موش‌ها و انسان‌ها، ورزش نورون‌زایی را فعال می‌کند، حجم و جریان خون هیپوکامپ را افزایش می‌دهد و حافظه را بهبود می‌بخشد (۱۴) حتی ورزش با شدت بسیار کم، معادل پیاده‌روی، فعالیت هیپوکامپ مرتبط با بهبود حافظه را در بزرگسالان سالم افزایش می‌دهد (۱۵). ورزش همچنین سرعت کاهش شناختی در طول زمان را در افراد سالم و کسانی که دارای اختلالات مختلف عصبی هستند، کاهش می‌دهد (۱۶). به همین ترتیب، ورزش خطر ابتلا به دمانس (زوال عقل) را کاهش داده و می‌تواند پیشرفت آن را متوقف کند (۱۷).

مزایای سلامت مشاهده شده تا حدی به تأثیر ورزش بر بیان یا افزایش نوروتروفین‌ها نسبت داده می‌شود؛ مولکول‌های کلیدی که ساختار نورونی در مغز را تقویت می‌کنند. افزایش سطوح نوروتروفین‌ها، به ویژه فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز^۱ (BDNF)، با بهبود ساختار نورونی مرتبط است. فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) پروتئینی از خانواده نوروتروفین است که در مغز و اندام‌های محیطی از جمله عضلات اسکلتی یافت می‌شود (۱۸،۱۹). نورون‌های سیستم عصبی مرکزی تولیدکنندگان اصلی BDNF هستند و

¹ Brain-derived neurotrophic factor

این فاکتور نقش حیاتی در عملکرد حافظه و یادگیری ایفا می‌کند. این فاکتور به گیرنده تیروزین کیناز^۱ B (TrkB) متصل می‌شود و فرآیندهایی مانند نورونز^۲، رشد آکسون و سیناپتوژنز^۳ را تقویت می‌کند. شواهد علمی نشان می‌دهد که مغز منبع اصلی این فاکتور در گردش خون در حالت استراحت و حین ورزش است، علاوه بر اثرات موضعی که در مغز دارد. همچنین بر فرآیندهای فیزیولوژیکی مانند متابولیسم گلوکز و اکسیداسیون چربی تأثیر می‌گذارد. مطالعات نشان داده اند که تمرین استقامتی نشان داده که باعث افزایش بیان BDNF می‌شود که نتیجه آن افزایش تراکم خارهای دندریت و شاخه‌زایی دندریت ها است. این تغییرات ساختاری به بهبودهای مطلوب در حافظه و یادگیری ارتباط داده شده‌اند (۲۰-۲۲).

تأثیر تمرین استقامتی بر پلاستیسیته مغز چندوجهی است؛ این نوع ورزش باعث تحریک رشد سلولی در هیپوکامپ، فعال‌سازی مسیری که از مرگ سلولی جلوگیری می‌کنند و افزایش بیان BDNF می‌شود. تحقیقات روی موش‌هایی که ۱۲ هفته تمرین استقامتی انجام داده‌اند، افزایش نورونز و بیان BDNF در هیپوکامپ را نشان داده است. همچنین، ورزش هوازی تأثیرات منفی چاقی بر حافظه و نورونز را در موش‌هایی که رژیم غذایی پرچرب داشته‌اند، خنثی کرده است (۲۲). تمرین استقامتی همچنین با افزایش رشد سلول‌های اندوتلیال مغز و آنژیوژنز همراه است که منجر به افزایش تراکم مویرگی در مغز می‌شود، این فرایند به طور خاص به تأثیر تمرین استقامتی بر عملکرد مغز مرتبط است (۲۳). ارتباط مثبت تأیید شده بین نورونز و عملکرد شناختی در تحقیقات حیوانی، با تأثیرات مثبت ورزش هوازی بر عملکرد شناختی در مطالعات انسانی هماهنگ است. یک فراتحلیل از کارآزمایی‌های کنترل‌شده تصادفی شامل بیماران آلزایمر و افراد دارای اختلال شناختی خفیف (MCI) نشان داد که پس از مداخلات ورزش هوازی، بهبودهای قابل توجهی در عملکرد شناختی دیده شده است. به طور قابل توجه، ورزش هوازی با شدت متوسط تأثیر بیشتری بر عملکرد شناختی نسبت به ورزش با شدت کم یا زیاد در افراد با اختلال خفیف شناختی^۴ MCI داشته است. این یافته‌ها به طور کلی تأکید می‌کنند که ورزش استقامتی اثرات عمیق و متنوعی بر پلاستیسیته مغز و عملکرد شناختی دارد (۲۴،۲۵).

علاوه بر این، ورزش، به ویژه تمرینات هوازی با شدت متوسط، به عنوان محرکی مؤثر برای افزایش تولید BDNF در مغز و بدن شناخته شده است. چندین مسیر بیوشیمیایی برای توضیح افزایش تولید BDNF در اثر ورزش پیشنهاد شده است که شامل مسیره‌های مربوط به سطح کلسیم داخل سلولی، ROS و مولکول‌های سیستمیک مانند لاکتات می‌شود (۲۵). یک مدل بیان می‌کند که ورزش سطح کلسیم داخل سلولی را افزایش می‌دهد، که CaMKII را تحریک کرده و مسیر MAP-K را تقویت می‌کند، در نتیجه باعث فعال شدن رونویسی CREB و پس از آن رونویسی BDNF می‌شود (۲۶). نظریه‌ای دیگر پیشنهاد می‌کند که ورزش تولید BDNF را با افزایش اثرگذاری ROS بالا می‌برد. این مدل بیان می‌کند که ورزش فعالیت میتوکندری را افزایش می‌دهد که منجر به تولید بیشتر ROS می‌شود، و این به نوبه خود cAMP-CREB را فعال و رونویسی BDNF را ترویج می‌کند (۲۷). همچنین لاکتات تولید شده در طول ورزش، به ویژه هنگام ورزش با شدت بالا، ممکن است تولید BDNF را تحریک کند. لاکتات نشان داده شده که فعال‌سازی گیرنده NMDA، افزایش سطح کلسیم نوروئی و تقویت رونویسی BDNF را افزایش می‌دهد. تمرین تناوبی با شدت بالا، که شامل دوره‌های کوتاه فعالیت شدید با استراحت‌های کوتاه است، تولید BDNF در مغز را در موش‌های سالم افزایش داده است. شواهد نشان می‌دهد تمرین تناوبی با شدت بالا تولید پراکسید هیدروژن (H₂O₂) و TNF-α را در مغز افزایش می‌دهد که ممکن است باعث تحریک سنتز BDNF یا CREB شود (۲۸).

¹ Tyrosine kinase

² Neurogenesis

³ Synaptogenesis

⁴ Mild cognitive impairment

اگرچه مطالعات اخیر تأثیر مثبت تمرین تناوبی با شدت بالا بر سطح BDNF را نشان داده‌اند، مناطق آناتومیکی خاصی که به افزایش نوروتروفین‌ها پس از تمرین تناوبی با شدت بالا پاسخ می‌دهند هنوز به طور کامل مشخص نشده‌اند. تحقیقات بیشتری از جمله بررسی دقیق‌تر مکانیسم‌های شیمیایی دخیل، برای درک بهتر رابطه پیچیده بین ورزش، به‌ویژه تمرین تناوبی با شدت بالا، و تولید BDNF در مغز لازم است (۲۹).

گزارش‌های متعددی پیشنهاد می‌کنند که ورزش منظم عملکرد مغز را بهبود می‌بخشد و از آن محافظت می‌کند؛ این امر از طریق فعال‌سازی گسترده مسیرهای سیگنال‌دهی ردوکس صورت می‌گیرد. سلول‌های عصبی به دلیل نرخ متابولیک بالا، محتوای زیاد از مواد اکسیدشدنی و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی پایین، بسیار به استرس اکسیداتیو^۱ حساس هستند. با این حال، پذیرفته شده است که مسیرهای سیگنال‌دهی حساس به ردوکس که با ورزش مزمن فعال می‌شوند، می‌توانند به‌صورت انتخابی فعالیت آنتی‌اکسیدان‌های میتوکندریایی مغز را تنظیم کنند. بهبود در سیستم آنزیمی آنتی‌اکسیدانی مغز و در نتیجه تعدیل آسیب اکسیداتیو می‌تواند تغییرات ردوکس مرتبط با پیری و اختلالات عصبی-تحلیل‌برنده مانند آلزایمر را به تأخیر بیندازد یا حتی از آن‌ها پیشگیری کند. این اثر نه تنها از طریق القای سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی (که سطح یا شدت ROS را کاهش می‌دهد) حاصل می‌شود، بلکه به این دلیل نیز هست که سازگاری‌های بلندمدت با ورزش می‌توانند مستقیماً تولید ROS را کاهش دهند (۳۰، ۳۱).

ورزش، استرس اکسیداتیو و التهاب

با این حال، ورزش بدنی واکنش تطابقی پیچیده‌ای را تحریک می‌کند که می‌تواند بحث‌برانگیز باشد. در واقع، تفاوت‌های زیاد در پروتکل‌های ورزشی با شدت، حجم و مدت‌زمان متفاوت، به‌همراه تفاوت در سن و ویژگی‌های حیوانات آزمایشگاهی، به سازگاری‌های فیزیولوژیک، بیوشیمیایی و عملکردی متفاوتی به‌ویژه در مغز منجر می‌شود. علاوه‌براین، تفاوت‌های جنسیتی در سازگاری با ورزش نیز وجود دارند که ممکن است الگوهای متفاوتی از تأثیر ورزش بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو در یک اندام مشخص ایجاد کنند. مکانیسم‌های تنظیم وضعیت ردوکس مغز توسط ورزش نشان می‌دهند که ورزش منظم و با شدت متوسط می‌تواند فاکتورهای رونویسی حساس به ردوکس را فعال کند و در نهایت باعث پاسخ تطابقی کلی با پیامدهای مستقیم در کاهش آسیب اکسیداتیو شود (۳۲، ۳۳). پژوهش‌های متعدد نشان داده‌اند که ورزش نه تنها موجب بهبود سلامت عمومی بدن می‌شود، بلکه نقش چشمگیری در کاهش التهاب مزمن در مغز و ارتقاء عملکردهای شناختی دارد. التهاب عصبی یکی از عوامل کلیدی در ایجاد و پیشرفت بسیاری از بیماری‌های نورودژنراتیو مانند آلزایمر، پارکینسون و افسردگی است (۳۴). ورزش با کاهش تولید سیتوکین‌های التهابی مانند TNF- α و IL-6 و افزایش سطح فاکتورهای ضد التهابی، از جمله IL-10، می‌تواند فرآیند التهابی در مغز را کنترل کند. همچنین، ورزش منظم باعث افزایش تولید فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) می‌شود، که نقش مهمی در تقویت اتصالات سیناپسی، بقای نورون‌ها و نوسازی شبکه‌های عصبی ایفا می‌کند. این فرآیند به طور مستقیم به بهبود «پلاستیسیته عصبی» یا همان انعطاف‌پذیری مغز منجر می‌شود. ورزش مداوم با کاهش سطح الیگومرهای آمیلوئید که عامل کلیدی در پاتوژنز آلزایمر است، مرتبط شده است. به طور خاص، ورزش متوسط که از ایجاد خستگی جلوگیری می‌کند، اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی دارد. این نوع ورزش باعث کاهش سیتوکین‌های التهابی مانند TNF- α ، IL-1 β ، IL-6 و CRP و افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی برای مقابله با آسیب اکسیداتیو می‌شود (۳۵، ۳۷). ورزش باعث آزاد شدن IL-6 از عضلات می‌شود که برخلاف نقش التهابی در شرایط بیماری، در بستر ورزش خاصیت ضد التهابی دارد. در این حالت IL-6 منجر به افزایش تولید IL-10 (سیتوکین ضد التهابی) و مهار TNF- α (سیتوکین التهابی) در مغز می‌شود. این مسیر به کاهش التهاب مزمن در مغز به‌ویژه در نواحی مستعد مانند هیپوکامپ، کمک می‌کند. ورزش با شدت متوسط و

¹ Oxidative stress

منظم باعث تعدیل عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) می‌شود. نتیجه این تعدیل، کاهش ترشح کورتیزول در پاسخ به استرس است، که می‌تواند التهاب و مرگ نورونی ناشی از استرس مزمن را کاهش دهد. همچنین ورزش با افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مانند SOD و کاتالاز از استرس اکسیداتیو در سلول‌های عصبی جلوگیری می‌کند (۳۸،۳۹).

ورزش و متابولیسم گلوکز در مغز

تطابق‌های میتوکندریایی برای محافظت عصبی ناشی از ورزش بسیار حیاتی هستند. برخلاف اثرات وابسته به انقباض در عضلات اسکلتی و قلبی، تغییرات ناشی از ورزش در بافت مغز بیشتر با تغییرات سیستمیک در طول و پس از ورزش همراه است. با وجود برخی ناسازگاری‌ها در رابطه با ویژگی‌های پروتکل‌های ورزشی، کاهش سطح داخل‌سلولی $A\beta$ (بتا آمیلوئید)^۱ و فسفریلاسیون Tau پس از مداخله ورزشی در مدل‌های حیوانی آلزایمر گزارش شده است (۲۰).

فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز به طور مثبت با انعطاف‌پذیری ساختاری و عملکردی سیستم عصبی مرکزی مرتبط بوده است. در واقع، سیگنال‌دهی BDNF از طریق مکانیسم‌های گوناگونی با سلامت میتوکندری در مغز مرتبط است. بهبود انتقال گلوکز و افزایش بهره‌وری جفت‌شدن تنفسی در میتوکندری‌های سیناپسی، افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، واسطه‌گری در بیوژنز میتوکندری از طریق فعال‌سازی $PGC-1\alpha$ و جلوگیری از آپوپتوز نورونی از جمله این مکانیسم‌هاست (۴۰). مغز انسان برای فعالیت‌های خود به انرژی زیادی نیاز دارد، و منبع اصلی این انرژی گلوکز است. هر گونه کاهش در توانایی مغز برای استفاده مؤثر از گلوکز می‌تواند به افت عملکرد شناختی منجر شود. در دوران سالمندی و بیماری‌هایی مانند آلزایمر، مغز ممکن است نسبت به انسولین مقاومت پیدا کند. ورزش منظم (به ویژه ورزش‌های هوازی مانند پیاده‌روی سریع، دویدن، دوچرخه‌سواری) باعث افزایش حساسیت مغز به انسولین می‌شود، یعنی مغز بهتر می‌تواند گلوکز را جذب و مصرف کند. همچنین ورزش باعث افزایش جریان خون به مغز می‌شود. این افزایش خون‌رسانی کمک می‌کند تا اکسیژن و گلوکز بیشتری به سلول‌های مغزی برسد و کارکرد آن‌ها بهبود یابد (۴۱،۴۲). ورزش می‌تواند تعداد و کارایی میتوکندری‌ها را در نورون‌ها افزایش دهد، و در نتیجه متابولیسم گلوکز را بهبود ببخشد. نتایج پژوهشی نشان داد که ورزش هوازی به مدت ۶ ماه باعث افزایش مصرف گلوکز در قشر پیش‌پیشانی مغز سالمندان شد. گیرنده‌های انسولین در مغز نقش مهمی در تنظیم متابولیسم، حافظه و پلاستیسیته عصبی دارند. ورزش باعث افزایش بیان گیرنده‌های انسولین (IR) در نواحی مثل هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی می‌شود. همچنین فعال شدن مسیر $PI3K/Akt$ در نورون‌ها که باعث افزایش مصرف گلوکز و رشد نورون‌ها می‌شود (۴۳).

ورزش و انتقال دهنده‌های عصبی

همچنین ورزش تأثیر قابل توجهی بر سیستم‌های دوپامینرژیک مرکزی، نورآدرنرژیک و سروتونرژیک دارد و یافته‌های مهمی در زمینه تنظیم انتقال‌دهنده‌های عصبی به دست آمده است. مطالعاتی تغییرات قابل توجهی در تولید و تجزیه مونوآمین‌ها و انتقال‌دهنده‌های عصبی طی ورزش نشان داده‌اند. آزادسازی انتقال‌دهنده‌های عصبی مانند سروتونین، دوپامین و نورآدرنالین در طول ورزش تنظیم می‌شود (۴۴). تمرینات ورزشی همچنین سطح خارج سلولی دوپامین، نورآدرنالین، سروتونین، گابا و گلوتامات را تحت تأثیر قرار می‌دهد. افزایش سطح دوپامین در مغز طی ورزش، باعث افزایش سطح کلسیم خون می‌شود که از طریق فعال‌سازی آنزیمی به نام تیروزین هیدروکسیلاز (وابسته به کلسیم/کالمودولین) تولید دوپامین را افزایش می‌دهد (۴۵). تمرین ورزشی اتصال بین دوپامین و گیرنده‌های آن را تقویت می‌کند. علاوه بر این، ورزش واکنش نوروفیزیولوژیکی ایجاد می‌کند که منجر به سازگاری با استرس می‌شود. این مکانیسم

¹ Beta amyloid

باعث هیپرپلازیاسیون نورون‌های نورآدرنژیک می‌شود، آزادسازی نوراپی‌نفرین را کاهش داده و در نتیجه رفتارهای اضطرابی را کم می‌کند. نوراپی‌نفرین نقش مهمی در تثبیت و بازیابی حافظه دارد و بر آمیگدال و قشر پیشانی مغز اثر می‌گذارد (۴۴). تمرینات مزمن، سطوح مورد نوراپی‌نفرین را در نخاع و پل مغزی افزایش داده‌اند که پیچیدگی تعامل بین ورزش و سیستم‌های انتقال‌دهنده عصبی را بیشتر نشان می‌دهد. این افزایش فعالیت طبیعی مورد نوراپی‌نفرین نشان‌دهنده ارتباط بین مورد نوراپی‌نفرین و بهبودهای شناختی مرتبط با ورزش است. این بخش بر رابطه پیچیده بین ورزش بدنی و نورو شیمی، و پتانسیل آن برای مدیریت استرس و توانایی‌های شناختی تأکید می‌کند (۴۶).

علائم روان‌عصبی مانند پرخاشگری، بی‌قراری و افسردگی در دوران پیری ناشی از اختلال در سیستم‌های نوروترنسمیتر از جمله سروتونرژیک، دوپامینرژیک، نورآدرنژیک و کولینرژیک هستند (۴۷). اختلال در سیستم کولینرژیک در دوران پیری و سالمندی ایجاد شده و با پیشرفت بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی، تشدید می‌شود (۴۶-۴۸). نتایج مطالعات نشان داده‌اند که ورزش با تنظیم تولید نوروترنسمیترها می‌تواند رفتارهای افسردگی و پرخاشگری را کاهش دهد. همچنین، فعالیت‌های ورزشی اجباری و داوطلبانه می‌توانند از کاهش عصب‌دهی کولینرژیک به هیپوکامپ جلوگیری کنند و باعث حفظ فیبرهای کولینرژیک شوند که به بهبود شناخت و مهارت‌های حرکتی می‌انجامد (۴۹). سیستم سروتونرژیک نیز با ورزش فعال می‌شود که هم عملکرد شناختی و هم وضعیت روانی را بهبود می‌بخشد. در مدل‌های حیوانی، ورزش (چه حاد و چه مزمن) باعث افزایش فعالیت نورون‌های سروتونرژیک شده است (۴۶). سیستم دوپامینرژیک نیز از ورزش بهره‌مند می‌شود. سطح دوپامین در هیپوکامپ بعد از ورزش افزایش می‌یابد. نتایج پژوهشی نشان داد که ورزش شنا سطح دوپامین را افزایش داده که با بهبود حافظه همراه بود (۵۰). در مورد نوراپی‌نفرین، مطالعات نشان داده‌اند که ورزش بلندمدت می‌تواند سطوح آن را افزایش دهد. ورزش داوطلبانه در مدل‌های حیوانی باعث افزایش سطح مورد نوراپی‌نفرین در هیپوکامپ و آمیگدال می‌شود و به کنترل علائم روان‌عصبی کمک می‌کند. ورزش می‌تواند سطح تریتوفان (پیش‌ساز سروتونین) را افزایش دهد که باعث کاهش علائم افسردگی و بهبود شناخت می‌شود. همچنین، ورزش باعث افزایش سطح دوپامین و افزایش تمایل گیرنده‌های آن در هیپوکامپ می‌گردد. در بیماران مبتلا به اختلال خفیف شناختی، ورزش هوازی سطوح نوراپی‌نفرین را بالا برده و حافظه را تقویت می‌کند (۵۰-۵۲).

به‌طور کلی، ارتباط میان ورزش و سیستم‌های انتقال‌دهنده عصبی امیدبخش است و می‌تواند به عنوان رویکردی مکمل برای بهبود عملکرد شناختی و علائم روانی در دوران سالمندی در نظر گرفته شود. برای درک کامل این اثرات، مطالعات بالینی گسترده‌تری نیاز است.

نتیجه‌گیری

ورزش منظم در دوران سالمندی به عنوان یک عامل مؤثر در حفظ و ارتقاء سلامت مغزی شناخته شده است. مطالعات گسترده نشان داده‌اند که فعالیت‌های بدنی منظم می‌توانند موجب بهبود عملکردهای شناختی مانند حافظه، توجه، و سرعت پردازش اطلاعات شوند. این بهبودها به ویژه در سالمندانی که در معرض کاهش توانایی‌های شناختی یا دمانس قرار دارند، چشمگیرتر است. از منظر مکانیسم‌های عصب‌شناسی، ورزش موجب افزایش نوروپلاستیسیته مغز می‌شود؛ یعنی توانایی مغز برای ایجاد و بازسازی اتصالات عصبی جدید، که پایه‌ای برای یادگیری و حافظه است. همچنین، ورزش منجر به افزایش تولید فاکتورهای رشد عصبی مانند BDNF می‌شود که نقش کلیدی در بقاء و تکامل نورون‌ها دارد. علاوه بر این، ورزش موجب بهبود جریان خون مغزی و کاهش التهاب عصبی می‌شود که هر دو فاکتورهای مهمی در جلوگیری از زوال شناختی محسوب می‌شوند. از لحاظ عملکردی، ورزش‌های هوازی، مقاومتی و تمرینات تعادلی هر کدام به نوبه خود تأثیرات مثبتی بر ساختار و عملکرد مغز دارند. به‌طور کلی، ورزش منظم و متناسب با شرایط فردی سالمندان، نه

تنها به بهبود کیفیت زندگی فیزیکی کمک می‌کند، بلکه به عنوان یک مداخله غیر دارویی مؤثر برای حفظ سلامت مغزی و کاهش روند پیری شناختی مطرح است.

تعارض منافع

هیچ تعارض منافی وجود ندارد.

حمایت مالی

این مطالعه هیچ حمایت مالی دریافت نکرده است.

References:

1. Hou Y, Dan X, Babbar M, Wei Y, Hasselbalch SG, Croteau DL, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2019;15(10):565–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41582-019-0244-7>
2. Umeda T, Ramser EM, Yamashita M, Nakajima K, Mori H, Silverman MA, et al. Intracellular amyloid β oligomers impair organelle transport and induce dendritic spine loss in primary neurons. *Acta Neuropathol Commun* [Internet]. 2015;3:51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40478-015-0230-2>
3. Lipowski M, Zaleski Z. Inventory of Physical Activity Objectives – a new method of measuring motives for physical activity and sport. *Heal Psychol Rep*. 2015;3(1):47–58.
4. Törpel A, Herold F, Hamacher D, Müller NG, Schega L. Strengthening the brain—is resistance training with blood flow restriction an effective strategy for cognitive improvement? *J Clin Med*. 2018;7(10).
5. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2020;91(8):795–808. Available from: 10.1136/jnnp-2019-322338
6. Garritson JD, Boudina S. The Effects of Exercise on White and Brown Adipose Tissue Cellularity, Metabolic Activity and Remodeling. *Front Physiol* [Internet]. 2021;12(November):1–7. Available from: 10.3389/fphys.2021.772894
7. Weston KS, Wisløff U, Coombes JS. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* [Internet]. 2014;48(16):1227–34. Available from: 10.1136/bjsports-2013-092576
8. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: An analysis of population-based data. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014;13(8):788–94. Available from: 10.1016/S1474-4422(14)70136-X
9. Gage FH. Adult neurogenesis in mammals Neurogenesis in adulthood has implications for sense of self, memory, and disease. *Science* (80-) [Internet]. 2019;364(6443):827–8. Available from: 10.1126/science.aav6885
10. Heger I, Deckers K, Van Boxtel M, De Vugt M, Hajema K, Verhey F, et al. Dementia awareness

- and risk perception in middle-aged and older individuals: Baseline results of the MijneBreincoach survey on the association between lifestyle and brain health. BMC Public Health [Internet]. 2019;19(1):1–9. Available from: 10.1186/s12889-019-7010-z
11. Dzyubenko E, Hermann DM. Role of glia and extracellular matrix in controlling neuroplasticity in the central nervous system. Semin Immunopathol [Internet]. 2023;45(3):377–87. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00281-023-00989-1>
 12. Llorens-Martin M. Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in Alzheimer's disease patients. Alzheimer's Dement [Internet]. 2020;16(S3):47288. Available from: 10.1002/alz.047288
 13. Karssmeijer EGA (Esther.), Aaronson JA (Justine.), Bossers WJ (Willem.), Smits T (Tara), Olde Rikkert MGM (Marcel.), Kessels RPC (Roy). Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A meta-analysis. Ageing Res Rev [Internet]. 2017;40:75–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2017.09.003>
 14. Suwabe K, Byun K, Hyodo K, Reagh ZM, Roberts JM, Matsushita A, et al. Rapid Stimulation of Human Dentate Gyrus Function with Acute Mild Exercise. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(41):10487–92.
 15. Aguspa Dita DA, Paramita N, Kodariah R, Kartinah NT. Environmental Enrichment and Aerobic Exercise Enhances Spatial Memory and Synaptophysin Expression in Rats. Indones Biomed J. 2020;12(1):8–14.
 16. Santos-Lozano A, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Quindós-Rubial M, Fiuza-Luces C, Cristi-Montero C, et al. Physical Activity and Alzheimer Disease: A Protective Association. Mayo Clin Proc [Internet]. 2016;91(8):999–1020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.04.024>
 17. Wang H yan, Ahima RS, Craft S, Gandy S, Buettner C. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. Nat Publ Gr [Internet]. 2018; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2017.185>
 18. Cefis M, Chaney R, Wirtz J, Méloux A, Quirié A, Leger C, et al. Molecular mechanisms underlying physical exercise-induced brain BDNF overproduction. Front Mol Neurosci. 2023;16(October):1–18.
 19. Fernandes J, Arida RM, Gomez-Pinilla F. Physical exercise as an epigenetic modulator of brain plasticity and cognition. Neurosci Biobehav Rev [Internet]. 2017;80:443–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.06.012>
 20. Radfar F, Shahbazi M, Tahmasebi Boroujeni S, Arab Ameri E, Farahmandfar M. Moderate aerobic training enhances the effectiveness of insulin therapy through hypothalamic IGF1 signaling in rat model of Alzheimer's disease. Sci Rep [Internet]. 2024;14(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66637-2>
 21. Larijani SF, Hassanzadeh G, Zahmatkesh M, Radfar F. Intranasal insulin intake and exercise improve memory function in amyloid- β induced Alzheimer ' s-like disease in rats : Involvement of hippocampal BDNF- TrkB receptor. Brain Behav Res. 2023;38:1–15.
 22. Lee THY, Yau SY. From obesity to hippocampal neurodegeneration: Pathogenesis and non-pharmacological interventions. Int J Mol Sci. 2020;22(1):1–33.

23. Bonanni R, Cariati I, Tarantino U, D'arcangelo G, Tancredi V. Physical Exercise and Health: A Focus on Its Protective Role in Neurodegenerative Diseases. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2022;7(2).
24. Meng Q, Yin H, Wang S, Shang B, Meng X, Yan M, et al. The effect of combined cognitive intervention and physical exercise on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2022;34(2):261–76. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01877-0>
25. Buzdagli Y, Ozan M, Baygutalp N, Oget F, Karayigit R, Yuce N, et al. The effect of high-intensity intermittent and moderate-intensity continuous exercises on neurobiological markers and cognitive performance. *BMC Sports Sci Med Rehabil* [Internet]. 2024;16(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13102-024-00831-7>
26. Raefsky SM, Mattson MP. Adaptive responses of neuronal mitochondria to bioenergetic challenges: Roles in neuroplasticity and disease resistance. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2017;102:203–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.045>
27. Sobral-Monteiro-Junior R, Maillot P, Gatica-Rojas V, Ávila WRM, de Paula AMB, Guimarães ALS, et al. Is the “lactormone” a key-factor for exercise-related neuroplasticity? A hypothesis based on an alternative lactate neurobiological pathway. *Med Hypotheses* [Internet]. 2019;123:63–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.12.013>
28. Kim JH, Kim DY. Aquarobic exercises improve the serum blood irisin and brain-derived neurotrophic factor levels in elderly women. *Exp Gerontol* [Internet]. 2018;104(December 2017):60–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.01.024>
29. Loskutova N, Honea RA, Brooks WM, Burns JM. Reduced limbic and hypothalamic volumes correlate with bone density in early Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2010;20(1):313–22.
30. Zhou Y, Wang X, Liu Y, Gu Y, Gu R, Zhang G, et al. Mechanisms of abnormal adult hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. *Front Neurosci*. 2023;17(February):1–12.
31. Vergallo A, Giampietri L, Baldacci F, Volpi L, Chico L, Pagni C, et al. Oxidative Stress Assessment in Alzheimer's Disease: A Clinic Setting Study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2018;33(1):35–41.
32. Mallard AR, Spathis JG, Coombes JS. Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) and exercise. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2020;160(June):471–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.08.024>
33. Di Domenico F, Pupo G, Giraldo E, Badia MC, Monllor P, Lloret A, et al. Oxidative signature of cerebrospinal fluid from mild cognitive impairment and Alzheimer disease patients. *Free Radic Biol Med*. 2016;91:1–9.
34. Powers SK, Goldstein E, Schrager M, Ji LL. Exercise Training and Skeletal Muscle Antioxidant Enzymes: An Update. *Antioxidants*. 2023;12(1):2–14.
35. Cordeiro LMS, Rabelo PCR, Moraes MM, Teixeira-Coelho F, Coimbra CC, Wanner SP, et al. Physical exercise-induced fatigue: The role of serotonergic and dopaminergic systems. *Brazilian J Med Biol Res*. 2017;50(12).
36. Campbell IL. Transgenic mice and cytokine actions in the brain: Bridging the gap between structural and functional neuropathology. *Brain Res Rev*. 1998;26(2–3):327–36.

37. González R, Karen B, Denisse M, Hermann V, Foncea Z, Nosaka K, et al. Changes in oxidative stress , inflammation and muscle damage markers following eccentric versus concentric cycling in older adults. *Eur J Appl Physiol* [Internet]. 2019;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00421-019-04213-7>
38. Hu S, Li X, Yang L. Effects of physical activity in child and adolescent depression and anxiety: role of inflammatory cytokines and stress-related peptide hormones. *Front Neurosci*. 2023;17(August):1–10.
39. Luine V. Sex differences in chronic stress effects on memory in rats. *Stress*. 2002;5(3):205–16.
40. Medhat E, Rashed L, Abdelgwad M, Aboulhoda BE, Khalifa MM. Exercise enhances the effectiveness of vitamin D therapy in rats with Alzheimer ' s disease : emphasis on oxidative stress and inflammation. 2020;111–20.
41. Nakajima S, Ohsawa I, Ohta S, Ohno M, Mikami T. Regular voluntary exercise cures stress-induced impairment of cognitive function and cell proliferation accompanied by increases in cerebral IGF-1 and GST activity in mice. *Behav Brain Res* [Internet]. 2010;211(2):178–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2010.03.028>
42. Petersen MC, Vatner DF, Shulman GI. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2017;13(10):572–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2017.80>
43. Spinelli M, Fusco S, Grassi C. Brain insulin resistance impairs hippocampal plasticity [Internet]. 1st ed. Vol. 114, *Vitamins and Hormones*. Elsevier Inc.; 2020. 281–306 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.vh.2020.04.005>
44. Pan X, Kaminga AC, Wen, 41- Ando S, Fujimoto T, Sudo M, Watanuki S, Hiraoka K, Takeda K et alShi W, Wu X, Acheampong K, Liu A. The neuromodulatory role of dopamine in improved reaction time by acute cardiovascular exercise. *J Physiol*. 2024;602(3):461–84.
45. Maddock RJ, Casazza GA, Fernandez DH, Maddock MI. Acute modulation of cortical glutamate and GABA content by physical activity. *J Neurosci*. 2016;36(8):2449–57.
46. Ritchie C, Smailagic N, Noel-Storr AH, Ukoumunne O, Ladds EC, Martin S. CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. 86 p.
47. Stein AM, da Silva TMV, Coelho FG de M, Rueda AV, Camarini R, Galduróz RFS. Acute exercise increases circulating IGF-1 in Alzheimer's disease patients, but not in older adults without dementia. *Behav Brain Res* [Internet]. 2021;396(March 2020). Available from: <https://doi.10.1016/j.bbr.2020.112903>
48. Birks J, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer ' s disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018. 241 p.
49. Välimäki T, Koivisto A, Kärkkäinen V, Selander T, Hongisto K, Rusanen M. Pet ownership supports quality of life in home-dwelling people with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2022;37(4):1–7. Available from: <https://doi.10.1002/gps.5698>
50. Zong B, Yu F, Zhang X, Zhao W, Sun P, Li S, et al. Understanding How Physical Exercise Improves Alzheimer's Disease: Cholinergic and Monoaminergic Systems. *Front Aging Neurosci* [Internet].

- 2022;14(May):1–25. Available from: <https://doi.10.3389/fnagi.2022.869507>
51. Moreno-Jiménez EP, Flor-García M, Terreros-Roncal J, Rábano A, Cafini F, Pallas-Bazarra N, et al. Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer’s disease. *Nat Med*. 2019;25(4):554–60.
 52. Berdugo-Vega G, Lee CC, Garthe A, Kempermann G, Calegari F. Adult-born neurons promote cognitive flexibility by improving memory precision and indexing. *Hippocampus*. 2021;31(10):1068–79.