



The Effect of Eight Weeks of High-Intensity Interval Training and Moderate-Intensity Continuous Training on the Serum FNDC5/Irisin–Cathepsin B/BDNF Muscle-Brain Axis: An Approach for Prescribing and Managing Exercise Programs in Older Adults with Mild Cognitive Impairment

Kazem Cheragh Birjandi¹✉, Ali Kohansal², Hosein Kaveh Birjandi², Amin Pahlavani²

1. Corresponding Author, Associate Professor, Department of Physical Education and sport sciences, Birjand Branch, Islamic Azad University, Birjand, Iran. E-mail: kbirjandi@iau.ac.ir

2. Master's Student, Department of Physical Education and Sport Sciences, Birjand Branch, Islamic Azad University, Birjand, Iran.

Received: 02 July 2026; Revised: 17 August 2026 ; Accepted: 1 September 2026

ABSTRACT

Introduction: Mild cognitive impairment (MCI) is a transitional stage between normal aging and dementia, with a high prevalence in older adults. The muscle-brain axis, particularly through the FNDC5/irisin and cathepsin B pathways, mediates exercise-induced cognitive effects via BDNF. This study compares the effects of high-intensity interval training (HIIT) and moderate-intensity continuous training (MICT) on these pathways in patients with MCI.

Methods: Sixty-nine elderly individuals with MCI (mean age approximately 67 years) were randomly assigned to three groups: control, HIIT, and MICT. The HIIT group performed 4 to 10 one-minute intervals at 85–90% of HRmax, interspersed with 1–2 minutes of active recovery, while the MICT group performed 25–35 minutes of continuous exercise at 60–70% of HRmax; both programs were conducted for 8 weeks, three sessions per week. Serum levels of FNDC5, irisin, cathepsin B, and BDNF were measured at pre-test and post-test using specific ELISA kits. Data analysis was performed using paired t-test for within-group changes, mixed-design repeated-measures ANOVA with Bonferroni post-hoc test for between-group comparisons, and Pearson correlation coefficient to examine relationships among variables, all conducted using SPSS version 27.

Results: Results: Groups were comparable at baseline. Serum levels of BDNF, irisin, cathepsin B, and FNDC5 significantly increased in HIIT and MICT groups ($P < 0.001$), with no changes in controls. HIIT demonstrated greater increases (75–87%) with large effect sizes. Significant positive correlations were observed among changes in all variables.

Conclusion: Both HIIT and MICT effectively increased serum FNDC5, irisin, cathepsin B, and BDNF in older adults with MCI, with HIIT showing relative superiority. These findings support the muscle-brain axis as a shared biological pathway and suggest both protocols can be considered for cognitive rehabilitation, with HIIT recommended for eligible individuals and MICT as a safer alternative for those with limitations.

Keywords: FNDC5, Irisin, Cathepsin B, BDNF

Cite this article: Birjandi, Ch.K., Kohansal, A, Birjandi,K,H., & Pahlavani, A. (2026). The Effect of Eight Weeks of High-Intensity Interval Training and Moderate-Intensity Continuous Training on the Serum FNDC5/Irisin–Cathepsin B/BDNF Muscle-Brain Axis: An Approach for Prescribing and Managing Exercise Programs in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *Journal of Healthy Ageing and Exercise*, 2 (2), 59-75. DOI: [10.22059/jhae.2026.419857.1060](https://doi.org/10.22059/jhae.2026.419857.1060)

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

Mild cognitive impairment (MCI) is a transitional stage between normal aging and dementia, with cognitive decline beyond age/education norms but preserved daily activities. Global prevalence in those ≥ 50 years is $\sim 15.56\%$. As an "intervention window" before dementia, non-pharmacological strategies like exercise are critical. The "muscle-brain axis" explains exercise-induced cognitive benefits: muscle contraction releases myokines that cross the blood-brain barrier. The PGC-1 α /FNDC5/irisin pathway is key—exercise upregulates FNDC5, cleaved into irisin, which increases hippocampal BDNF and mediates physical activity-hippocampal volume links in older adults. Cathepsin B is another exercise-induced myokine; animal and human studies show it correlates with fitness and memory, acting via BDNF independently of PGC-1 α /FNDC5. In older adults, HIIT altered BDNF more than MICT in Alzheimer's, and aerobic exercise changed BDNF and irisin in MCI. No study has compared both pathways (irisin and cathepsin B) simultaneously in HIIT vs. MICT in MCI. Given metabolic differences between HIIT and MICT, differential responses are plausible, which could guide personalized exercise prescription. This study compared 8 weeks of HIIT and MICT on serum FNDC5, irisin, cathepsin B, and BDNF in older adults with MCI.

Methods

This RCT with a three-group parallel and assessor-blind design compared 8 weeks of HIIT and MICT on serum FNDC5, irisin, cathepsin B, and BDNF in older adults with MCI. Two intervention groups and one control group were included. Variables were measured pre- and post-test, with results per CONSORT. Participants were ≥ 60 years attending a day-care center in Birjand, diagnosed with MCI via clinical exam and cognitive screening. Sample size was calculated using G*Power (effect size: 0.85, α : 0.05, power: 0.80), yielding 18 per group; with 20% attrition, 23 per group enrolled. Random allocation (1:1:1) to HIIT, MICT, or control used random number table, with allocation concealment and blinded outcome assessors. Inclusion: age ≥ 60 ; MCI per Petersen; MoCA < 26 or < 25 ; independent ADL; no regular exercise for 6 months; medical clearance; informed consent. Exclusion: dementia; unstable CVD; cognition-active medications; chronic inflammation; or $< 85\%$ attendance. Cognitive status was assessed using validated Persian MoCA/MMSE. Fasting venous blood was collected pre- and post-test, centrifuged, and serum stored at -80°C . FNDC5, irisin, cathepsin B, and BDNF were measured using ELISA kits. Both groups

performed 8 weeks of supervised training (3 sessions/week) on treadmill/cycle ergometer with HR monitoring. HIIT included 5–10 min warm-up, 4–10 $\times$ 1-min intervals (85–90% HRmax) with active recovery, and cool-down. MICT involved 25–35 min continuous exercise at 60–70% HRmax, with work volume matched to HIIT. RPE was recorded each session. Descriptive data are means $\pm$ SD. Normality was tested by Kolmogorov-Smirnov and homogeneity by Levene. Within-group changes used paired t-tests; between-group effects used mixed-design repeated measures ANOVA with Bonferroni post-hoc. Pearson correlation examined relationships. Significance was set at $P < 0.05$, using SPSS v27.

Results

Baseline characteristics were comparable across HIIT, MICT, and control groups ($P > 0.05$ for all), confirming homogeneity (Table 3). Mixed-design repeated measures ANOVA revealed significant group $\times$ time interactions for all variables ($P < 0.001$). Serum BDNF, irisin, cathepsin B, and FNDC5 significantly increased from pre- to post-test in both HIIT and MICT groups ($P < 0.001$), with no changes in controls ($P > 0.05$). HIIT showed greater increases than MICT for all biomarkers, the largest relative increase was for FNDC5 (87%), followed by cathepsin B (83%), BDNF (80%), and irisin (75%, the smallest of the four in percentage terms). Effect sizes were large for within-group changes (Cohen's d : 1.38–2.82) and between-group effects (partial η^2 : 0.45–0.52). Pearson correlation analysis revealed significant positive correlations between changes in irisin and BDNF ($r = 0.72$, $P < 0.001$), cathepsin B and BDNF ($r = 0.68$, $P < 0.001$), and FNDC5 and irisin ($r = 0.85$, $P < 0.001$). These findings support the PGC-1 α /FNDC5/irisin pathway as a precursor to circulating irisin.

Conclusion

Both HIIT and MICT significantly increased serum FNDC5, irisin, cathepsin B, and BDNF in older adults with MCI versus controls, supporting the muscle-brain axis. HIIT produced greater increases (75–87% higher across the four biomarkers, largest for FNDC5 in percentage terms and largest for irisin in standardized effect size), consistent with Saucedo Marquez et al. and Ceylan et al., who attributed stronger myokine responses to greater metabolic and adrenergic stimulation from interval training. Peng and Wu confirmed FNDC5-derived irisin crosses the blood-brain barrier to enhance hippocampal BDNF, supporting cognition, aligning with our positive FNDC5-irisin correlation. Moon et al. showed running increases

cathepsin B, correlating with memory. Gaitán et al. reported increased cathepsin B after 26 weeks of aerobic training in at-risk adults, with only cathepsin B changes, not BDNF or klotho, correlating with cognition. Our positive correlation between cathepsin B-BDNF supports this. The irisin-BDNF correlation confirms Wrann et al. and Pace et al. However, De la Rosa et al. found lower basal BDNF and cathepsin B in long-term exercisers, suggesting responses depend on duration and chronicity. Yu et al. emphasized heterogeneity in

cathepsin B evidence. Unlike Enette et al., our HIIT group showed greater BDNF increases, likely due to population differences. Practical implications: both protocols effective, HIIT superior for eligible adults, MICT safer for those with limitations. Safety evidence supports HIIT with proper monitoring. Limitations include small sample and no long-term follow-up. In conclusion, both HIIT and MICT increased myokines and BDNF, with HIIT showing relative superiority, supporting the muscle-brain axis as a shared pathway.

Footnotes

Ethical approval: The present study was conducted following approval from the Research Deputy of Islamic Azad University and the Research Ethics Committee of Islamic Azad University, Birjand Branch, under ethics code [IR.IAU.BIRJAND.REC.1405.173](#).

Funding: The present study received no financial support and had no external funding from any organization or institution.

Authors' contribution: All authors contributed equally to the study and approved the final manuscript.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgments: The authors would like to express their sincere gratitude to everyone who supported and assisted us throughout this study.

اثر هشت هفته تمرین تناوبی شدید و تداومی با شدت متوسط بر

محور عضله-مغز FNDC5/Irisin-Cathepsin B/BDNF سرمی: رهیافتی برای تجویز و مدیریت

برنامه‌های تمرینی در سالمندان مبتلا به اختلال خفیف شناختی

کاظم چراغ بیرجندی^۱✉، علی کهنسال^۲، حسین کاوه بیرجندی^۲، امین پهلوانی^۲

۱. نویسنده مسؤول، دانشیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بیرجند، دانشگاه آزاد اسلامی، بیرجند، ایران. رایانامه: kbirjandi@iau.ac.ir

۲. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بیرجند، دانشگاه آزاد اسلامی، بیرجند، ایران

دریافت: ۱۱ تیر ۱۴۰۵؛ بازنگری: ۲۶ مرداد ۱۴۰۵؛ پذیرش: ۱۰ شهریور ۱۴۰۵

چکیده

مقدمه: اختلال خفیف شناختی (MCI) مرحله‌ای انتقالی بین سالمندی طبیعی و دمانس است که شیوع بالایی در سالمندان دارد. محور عضله-مغز، به‌ویژه از طریق مسیرهای FNDC5/Irisin و کاتپسین B، اثرات شناختی ناشی از تمرین را از طریق BDNF میانجی‌گری می‌کند. این مطالعه‌ای اثرات هر دو نوع تمرین تناوبی شدید (HIIT) و تداومی با شدت متوسط (MICT) را بر این مسیرها در بیماران مبتلا به MCI مقایسه می‌کند.

روش پژوهش: شصت و نه سالمند مبتلا به MCI (میانگین سنی حدود ۶۷ سال) به‌طور تصادفی در سه گروه کنترل، HIIT و MICT قرار گرفتند. گروه HIIT چهار تا ۱۰ تناوب یک‌دقیقه‌ای با شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد HRmax و ریکاوری فعال یک تا دو دقیقه‌ای و گروه MICT، ۲۵ تا ۳۵ دقیقه فعالیت پیوسته با شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد HRmax انجام دادند؛ هر دو برنامه به مدت ۸ هفته و سه جلسه در هفته اجرا شد. سطوح سرمی FNDC5، ایریسن، کاتپسین B و BDNF در دو مرحله‌ی پیش‌آزمون و پس‌آزمون با استفاده از کیت‌های الایزا اندازه‌گیری شد. تحلیل داده‌ها با آزمون تی زوجی برای تغییرات درون‌گروهی، تحلیل واریانس مختلط با اندازه‌گیری مکرر و آزمون تعقیبی بونفرونی برای مقایسه‌های بین‌گروهی و ضریب همبستگی پیرسون برای بررسی روابط بین متغیرها در SPSS نسخه ۲۷ انجام شد.

یافته‌ها: گروه‌ها در ابتدای مطالعه همگن بودند. سطوح سرمی BDNF، ایریسن، کاتپسین B و FNDC5 در گروه‌های HIIT و MICT افزایش یافت اما در گروه کنترل تغییری نداشت. گروه HIIT افزایش بیشتری (۷۵ تا ۸۷ درصد) با اندازه‌های اثر بزرگ نشان داد. همبستگی مثبت معنی‌داری بین تغییرات تمامی متغیرها مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: هر دو تمرین HIIT و MICT به‌طور مؤثری سطوح سرمی FNDC5، ایریسن، کاتپسین B و BDNF را در سالمندان مبتلا به MCI افزایش دادند که HIIT برتری نسبی داشت. این یافته‌ها از محور عضله-مغز به‌عنوان یک مسیر زیستی مشترک حمایت می‌کنند و نشان می‌دهند هر دو پروتکل می‌توانند در توان‌بخشی شناختی مدنظر قرار گیرند؛ HIIT برای افراد واجد شرایط و MICT به‌عنوان جایگزینی ایمن‌تر برای افراد با محدودیت‌ها توصیه می‌شود.

کلید واژه‌ها: پروتئین حاوی دامنه فیبرونکتین نوع ۳، شماره ۵، ایریسن، کاتپسین B، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز

استناد: چراغ بیرجندی، کاظم؛ کهنسال، علی؛ کاوه بیرجندی، حسین و پهلوانی، امین (۱۴۰۵). اثر هشت هفته تمرین تناوبی شدید و تداومی با شدت متوسط بر محور عضله-مغز FNDC5/Irisin-Cathepsin B/BDNF سرمی: رهیافتی برای تجویز و مدیریت برنامه‌های تمرینی در سالمندان مبتلا به اختلال خفیف شناختی. نشریه سالمندی سالم

و ورزش، ۲(۲)، ۷۵-۵۹. DOI: 10.22059/jhae.2026.419857.1060

حق چاپ © ۱۴۰۵، نشریه سالمندی سالم و ورزش. این مقاله با دسترسی آزاد تحت مجوز بین‌المللی Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 (CC BY-NC 4.0) منتشر شده

است. این مجوز اجازه کپی و بازتوزیع مطالب را تنها برای مقاصد غیرتجاری می‌دهد، به شرطی که به اثر اصلی به درستی استناد شود.

ناشر: انتشارات دانشگاه تهران.

مقدمه

اختلال خفیف شناختی^۱ (MCI) به عنوان مرحله‌ی انتقالی بین سالمندی طبیعی و زوال شناختی بالینی (دمانس) تعریف می‌شود؛ وضعیتی که در آن فرد افت شناختی بیش از حد انتظار برای سن و سطح تحصیلات خود را نشان می‌دهد، بدون آنکه فعالیت‌های روزمره‌ی زندگی او به طور قابل توجهی مختل شده باشد (۱). فراتحلیل جهانی روی بیش از ۲۴۲ هزار نفر نشان داده که شیوع MCI در جمعیت سالمند بالای ۵۰ سال حدود ۱۵/۵۶ درصد است و با افزایش سن، جنسیت، سطح تحصیلات و منطقه جغرافیایی تغییر می‌کند (۲). با توجه به این شیوع بالا و نقش MCI به عنوان یک «پنجره‌ی مداخله» پیش از پیشرفت به دمانس، شناسایی مداخلات غیردارویی مؤثر، به ویژه تمرین ورزشی و مکانیسم‌های زیستی زمینه‌ساز آن اهمیت بالینی و پژوهشی ویژه‌ای دارد (۳).

در سال‌های اخیر، مفهوم «محور عضله-مغز»^۲ توجه فزاینده‌ای در تبیین اثرات شناختی تمرین ورزشی به خود جلب کرده است. طبق این چارچوب، انقباض عضلانی حین تمرین باعث ترشح خانواده‌ای از پروتئین‌های سیگنال‌دهنده موسوم به مایوکاین‌ها به گردش خون می‌شود که قادرند از سد خونی-مغزی عبور کرده و بر عملکرد عصبی اثر بگذارند. یکی از شناخته‌شده‌ترین این مسیرها، محور PGC-1 α /FNDC5/irisin^۳ است؛ بوستروم^۴ و همکاران برای نخستین بار نشان دادند که افزایش هم‌فعال‌کننده‌ی ۱ آلفای گیرنده‌ی فعال شده توسط تکثیرکننده‌ی پراکسیزوم گاما (PGC-1 α) در عضله اسکلتی حین تمرین، بیان پروتئین حاوی دامنه فیبرونکتین نوع ۳، شماره ۵ (FNDC5) را افزایش می‌دهد که سپس به صورت آنزیمی برش خورده و به عنوان هورمونی به نام ایریسن وارد گردش خون می‌شود (۴). مطالعات بعدی نشان دادند که ایریسن می‌تواند از سد خونی-مغزی عبور کرده و بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز^۵ (BDNF) هیپوکامپی را افزایش دهد (۵، ۶)؛ به گونه‌ای که شواهد اخیر برای نخستین بار در انسان نشان داده‌اند ایریسن واسطه‌ی ارتباط بین فعالیت بدنی و حجم هیپوکامپ در سالمندان است (۷).

در کنار این مسیر، کاتپسین B^۶ به عنوان یک مایوکاین مستقل و موازی شناسایی شده که مستقیماً توسط تمرین ورزشی از عضله ترشح می‌شود. مون^۷ و همکاران در مطالعه‌ای بر روی موش، میمون رزوس و انسان نشان دادند که تمرین روی تردمیل باعث افزایش سطح پلاسمایی کاتپسین B می‌شود و این افزایش در انسان با آمادگی جسمانی و عملکرد حافظه‌ی وابسته به هیپوکامپ همبستگی مستقیم دارد؛ همچنین موش‌های فاقد ژن کاتپسین B، برخلاف موش‌های نوع وحشی، در پاسخ به دوییدن اختیاری بهبودی در نورونز هیپوکامپی و حافظه فضایی نشان ندادند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که کاتپسین B نیز، مانند ایریسن، از طریق افزایش BDNF عمل می‌کند، اما به صورت مسیری مستقل از محور PGC-1 α /FNDC5 (۸).

شواهد به دست آمده از جمعیت انسانی سالمند نیز این ارتباط را تأیید می‌کند: انت^۸ و همکاران در یک کارآزمایی تصادفی شده کنترل دار در سالمندان مبتلا به آلزایمر خفیف تا متوسط نشان دادند که پس از نه هفته تمرین تناوبی شدید^۹ (HIIT) در مقایسه با تداومی با شدت متوسط^{۱۰} (MICT)، سطح پلاسمایی BDNF تغییر معنی داری یافت (۹)؛ همچنین در زنان سالمند مبتلا به MCI، هشت هفته تمرین بدنی هوازی با تغییر در سطوح سرمی BDNF و ایریسن همراه بود (۱۰).

1. Mild Cognitive Impairment

2. Muscle-Brain Axis

3. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator-1 Alpha (PGC-1 α) / Fibronectin Type III Domain-Containing Protein 5 (FNDC5) / Irisin

4. Boström

5. Brain-Derived Neurotrophic Factor

6. Cathepsin B

7. Moon

8. Enette

9. High-Intensity Interval Training

10. Moderate-Intensity Continuous Training

با وجود شواهد رو به رشد درباره‌ی هر یک از این مایوکاین‌ها به‌طور جداگانه، پژوهشی که هر دو مسیر (ایرپسین و کاتپسین B) را به‌طور هم‌زمان و در پاسخ به دو روش متفاوت HIIT در برابر MICT در جمعیت سالمند مبتلا به MCI بررسی کرده باشد، یافت نشد. با توجه به تفاوت‌های شناخته‌شده‌ی HIIT و MICT در میزان تحریک متابولیک و آدرنرژیک عضله، احتمال می‌رود این دو روش تمرینی پاسخ متفاوتی در سطوح این مایوکاین‌ها و BDNF ایجاد کنند؛ تفاوتی که در صورت اثبات، می‌تواند مبنایی علمی برای تجویز شخصی‌شده و مدیریت هدفمند برنامه‌های تمرینی در این جمعیت آسیب‌پذیر فراهم کند. بر این اساس، هدف پژوهش حاضر مقایسه‌ی اثر هشت هفته تمرین تناوبی شدید و تداومی با شدت متوسط بر سطوح سرمی FND5، ایرپسین، کاتپسین B و BDNF در سالمندان مبتلا به MCI است.

روش‌شناسی پژوهش

پژوهش حاضر از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده کنترل‌دار^۱ با طرح سه‌گروهی موازی و ارزیاب کور^۲ است که با هدف مقایسه‌ی اثر هشت هفته HIIT و MICT بر سطوح سرمی FND5، ایرپسین، کاتپسین B و BDNF در سالمندان مبتلا به MCI طراحی شده است.

شرکت‌کنندگان

جامعه‌ی آماری پژوهش را سالمندان (۶۰ سال به بالا) ساکن در مرکز روزانه‌ی نگهداری سالمندان شهر بیرجند تشکیل می‌دهند که بر اساس معاینه‌ی بالینی و آزمون‌های غربالگری شناختی، مبتلا به MCI تشخیص داده شده‌اند. نمونه‌گیری به روش در دسترس هدفمند از میان مراجعه‌کنندگان واجد شرایط انجام می‌شود؛ افراد واجد شرایط پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه‌ی آگاهانه و انجام غربالگری اولیه (شامل معاینه‌ی پزشکی، آزمون شناختی و آزمون آمادگی جسمانی برای فعالیت بدنی PAR-Q) وارد مطالعه می‌شوند.

حجم نمونه با استفاده از نرم‌افزار G*Power نسخه ۳.۱.۹.۷ و بر اساس تحلیل واریانس مختلط با اندازه‌گیری‌های مکرر محاسبه شد. در این تحلیل، عامل بین‌گروهی شامل سه گروه مستقل (HIIT، MICT و کنترل) و عامل درون‌گروهی شامل دو مرحله‌ی اندازه‌گیری (پیش‌آزمون و پس‌آزمون) بود. محاسبه حجم نمونه بر مبنای اندازه‌ی اثر گزارش‌شده برای شاخص BDNF سرمی در مطالعات مشابه (اندازه‌ی اثر: ۰/۸۵، خطای نوع اول: ۰/۰۵، توان آماری: ۰/۸۰) انجام گرفت (۱۱). بر این اساس حجم نمونه‌ی ۱۸ نفر در هر گروه (مجموعاً ۵۴ نفر) برآورد گردید. با احتساب حدود ۲۰ درصد افت آزمودنی، حجم نمونه‌ی نهایی به ۲۳ نفر در هر گروه (مجموعاً ۶۹ نفر) افزایش یافت تا قدرت آماری کافی برای آزمون فرضیه‌های پژوهش فراهم گردد، رویکردی مشابه آنچه در کارآزمایی‌های تصادفی‌شده‌ی HIIT/MICT در سالمندان به‌کار رفته است. پس از تکمیل ارزیابی‌های پایه، آزمودنی‌های واجد شرایط با استفاده از جدول اعداد تصادفی یا نرم‌افزار تصادفی‌سازی (نسبت تخصیص ۱:۱:۱) به سه گروه HIIT، MICT و کنترل تقسیم می‌شوند. فرآیند تصادفی‌سازی توسط فردی مستقل از تیم اجرای مداخله و ارزیابی پیامدها انجام می‌گیرد و تخصیص گروه‌ها در پاکت‌های مهروموم و کدبندی‌شده تا پیش از پایان ارزیابی پایه پنهان نگه داشته می‌شود؛ ارزیابی‌های پیامد (نمونه‌گیری خون و آزمون‌های شناختی) نسبت به گروه تخصیص‌یافته‌ی هر آزمودنی ناآگاه (کور) باقی می‌مانند (۱۲).

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: سن ۶۰ سال و بالاتر؛ تشخیص MCI بر اساس معیارهای بالینی پترسون، شامل وجود شکایت ذهنی از افت حافظه (ترجیحاً تأییدشده توسط فرد مطلع)، افت عملکرد شناختی فراتر از حد انتظار برای سن و سطح تحصیلات فرد، حفظ نسبی توانایی انجام فعالیت‌های روزمره‌ی زندگی، و عدم وجود تشخیص بالینی دمانس (۱۳)؛ کسب نمره‌ی آزمون ارزیابی شناختی موتترال (MoCA) کمتر از ۲۶ (برای افراد با ۱۲ سال یا بیشتر تحصیلات) یا کمتر از ۲۵ (برای افراد با کمتر از ۱۲ سال تحصیلات) (۱۴)، یا نمره‌ی آزمون MMSE در بازه‌ی ۲۱ تا ۲۶؛ نمره‌ی مقیاس فعالیت‌های روزمره‌ی زندگی (ADL) در محدوده‌ی مستقل یا نیمه‌مستقل (عدم وابستگی شدید به دیگران)؛ عدم شرکت منظم در برنامه‌های تمرینی ساختاریافته طی شش ماه گذشته (کمتر از ۱۵۰ دقیقه فعالیت

1 . Randomized Controlled Trial

2 . Assessor-Blind

بدنی با شدت متوسط در هفته؛ توانایی راه رفتن مستقل بدون وسیله ی کمکی و کسب تأییدیه ی پزشکی جهت شرکت در فعالیت بدنی با شدت بالا؛ و تمایل و رضایت آگاهانه ی کتبی برای شرکت در مطالعه. در مقابل، معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد زیر بود: تشخیص بالینی دمانس یا سایر بیماری های عصبی تحلیل برنده (نظیر آلزایمر، پارکینسون، سکته ی مغزی اخیر)؛ وجود بیماری های قلبی عروقی ناپایدار، ارتوپدیک شدید، یا سایر محدودیت های پزشکی که مانع از شرکت ایمن در تمرینات پرشدت باشد؛ مصرف داروهای مؤثر بر عملکرد شناختی یا سیستم عصبی مرکزی (نظیر داروهای ضد دمانس، ضد افسردگی با اثر قابل توجه) طی هشت هفته ی اخیر؛ ابتلا به بیماری های التهابی مزمن یا سرطان فعال که می تواند سطوح مایوکاین ها و BDNF سرمی را مخدوش کند؛ و عدم توانایی حضور منظم در جلسات تمرینی (حداقل ۸۵ درصد جلسات) یا انصراف داوطلبانه از ادامه ی همکاری.

ابزار و روش اندازه گیری

ارزیابی وضعیت شناختی آزمودنی ها با استفاده از نسخه ی معتبر شده ی فارسی آزمون ارزیابی شناختی مونترال (MoCA) یا آزمون مینی منتال (MMSE) در جلسه ی غربالگری انجام می شود. نمونه های خون وریدی ناشتا (حداقل هشت تا دوازده ساعت ناشتایی) از ورید بازویی در دو نوبت پیش آزمون و پس آزمون، در بازه ی زمانی یکسان از روز (ساعت ۸ تا ۱۰ صبح) جهت کنترل نوسانات شبانه روزی هورمون ها جمع آوری می شود. نمونه ها پس از سانتریفیوژ (معمولاً ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه ی سلسیوس)، به صورت سرم جدا شده در دمای منفی ۸۰ درجه ی سلسیوس تا زمان انجام آزمایش نگهداری می شوند. سنجش سطوح سرمی FND5، ایرپسین، کاتپسین B و BDNF با استفاده از کیت های الایزای اختصاصی (ساندویچ ELISA) و طبق دستورالعمل کارخانه ی سازنده انجام می شود؛ این روش، رویکرد استاندارد در مطالعات مشابه سنجش همزمان BDNF و ایرپسین در پاسخ به HIIT و MICT است (۱۱، ۱۵).

روش اجرا

گروه های پژوهش شامل دو گروه مداخله (HIIT و MICT) و یک گروه کنترل می باشند که مداخله ای جز دریافت مشاوره عمومی در مورد فعالیت بدنی و حرکات کششی سبک دریافت نخواهند کرد. اندازه گیری متغیرهای وابسته در دو مرحله ی پیش آزمون (۴۸ ساعت پیش از آغاز اولین جلسه ی مداخله) و پس آزمون (۴۸ ساعت پس از پایان آخرین جلسه ی تمرینی) انجام می شود تا از تأثیر حاد آخرین جلسه ی تمرین بر شاخص های زیستی جلوگیری شود. همچنین گزارش دهی نتایج مطالعه بر اساس دستورالعمل CONSORT برای کارآزمایی های تصادفی شده صورت می گیرد (۱۲).

هر دو گروه به مدت هشت هفته، سه جلسه در هفته (با حداقل ۴۸ ساعت فاصله بین جلسات) تحت نظارت مستقیم مربی ورزشی و با پایش پیوسته ی ضربان قلب (توسط ساعت پلار یا مانیتور ضربان قلب) روی نوارگردان یا دوچرخه ی ثابت تمرین می کنند. شدت تمرین بر اساس درصدی از ضربان قلب بیشینه ($HR_{max} = 220 - \text{سن}$) یا ضربان قلب ذخیره (HRR) تعیین و در طول دوره به صورت تصاعدی (اضافه بار تدریجی) تنظیم می شود تا اصل سازگاری تدریجی رعایت گردد. جزئیات هر پروتکل به تفکیک در ادامه ارائه شده است.

پروتکل گروه تمرین تناوبی شدید

هر جلسه شامل ۵ تا ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد ضربان قلب بیشینه، سپس چهار تا ده تناوب یک دقیقه ای با شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد ضربان قلب بیشینه (یا ۷۵ تا ۹۰ درصد ضربان قلب ذخیره) است که با یک تا دو دقیقه ریکاوری فعال با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد ضربان قلب بیشینه جدا می شوند، و در پایان ۵ تا ۱۰ دقیقه سرد کردن انجام می گیرد. تعداد تناوب ها و مدت جلسه به صورت تدریجی از هفته ی اول (شدت و حجم کمتر) تا هفته ی هشتم (شدت و حجم هدف) افزایش می یابد. این ساختار تناوبی با پروتکل های استاندارد HIIT در سالمندان همخوانی دارد (۱۲، ۱۶).

جدول ۱. پروتکل تمرین تناوبی شدید

مؤلفه	جزئیات
مدت و تعداد جلسات	۸ هفته، ۳ جلسه در هفته، حداقل ۴۸ ساعت فاصله بین جلسات
گرم کردن	۵ تا ۱۰ دقیقه با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد HRmax
بخش اصلی (تناوب)	۴ تا ۱۰ تناوب یک دقیقه‌ای با شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد HRmax (یا ۷۵ تا ۹۰ درصد HRR)
ریکاوری بین تناوب‌ها	۱ تا ۲ دقیقه فعال، با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد HRmax
سرد کردن	۵ تا ۱۰ دقیقه
پیش‌روی برنامه	افزایش تدریجی تعداد تناوب‌ها و مدت جلسه از هفته‌ی اول (شدت/حجم کمتر) تا هفته‌ی هشتم (شدت/حجم هدف)

پروتکل گروه تمرین تداومی با شدت متوسط

هر جلسه شامل ۵ دقیقه گرم کردن، سپس ۲۵ تا ۳۵ دقیقه فعالیت پیوسته با شدت ثابت ۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه (یا ۶۵ تا ۷۵ درصد ضربان قلب ذخیره)، و در پایان ۵ دقیقه سرد کردن است. حجم کار (مجموع شدت × مدت) در گروه MICT با گروه HIIT هم‌ارز در نظر گرفته می‌شود تا تفاوت‌های مشاهده‌شده در متغیرهای زیستی صرفاً ناشی از الگوی شدت تمرین (تناوبی در برابر پیوسته) باشد، نه تفاوت در حجم کل کار انجام‌شده؛ رویکردی که در کارآزمایی‌های مقایسه‌ای HIIT/MICT معمول است (۱۲).

جدول ۲. پروتکل تمرین تداومی با شدت متوسط

مؤلفه	جزئیات
مدت و تعداد جلسات	۸ هفته، ۳ جلسه در هفته، حداقل ۴۸ ساعت فاصله بین جلسات
گرم کردن	۵ دقیقه، شدت پایین
بخش اصلی (فعالیت پیوسته)	۲۵ تا ۳۵ دقیقه با شدت ثابت ۶۰ تا ۷۰ درصد HRmax (یا ۶۵ تا ۷۵ درصد HRR)
سرد کردن	۵ دقیقه
معادل‌سازی حجم کار با گروه HIIT	حجم کار (شدت × مدت) هم‌ارز با گروه HIIT در نظر گرفته می‌شود

در طول اجرای برنامه، میزان فشار درک‌شده‌ی آزمودنی‌ها با مقیاس بورگ (۶RPE تا ۲۰) در هر جلسه ثبت می‌شود و در صورت بروز هرگونه علائم هشداردهنده (درد قفسه‌ی سینه، سرگیجه، تنگی نفس شدید، آریتمی) جلسه فوراً متوقف و آزمودنی تحت ارزیابی پزشکی قرار می‌گیرد.

روشی آماری

داده‌های توصیفی به صورت میانگین و انحراف معیار گزارش شدند. طبیعی بودن توزیع داده‌ها با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف و همگنی واریانس‌ها با آزمون لوین بررسی شد. برای مقایسه‌ی تغییرات درون گروهی از آزمون تی زوجی و برای مقایسه‌ی اثر بین گروهی از تحلیل واریانس مختلط با اندازه‌گیری مکرر استفاده شد. در این تحلیل، گروه شامل سه سطح HIIT، MICT و کنترل به عنوان عامل بین گروهی و زمان شامل دو سطح پیش‌آزمون و پس‌آزمون به عنوان عامل درون گروهی در نظر گرفته شد. همچنین اثر متقابل گروه × زمان برای بررسی تفاوت تغییرات سطوح سرمی FNDC5، ایریسن، کاتپسین B و BDNF بین گروه‌ها ارزیابی شد. در صورت مشاهده‌ی تفاوت معنی‌دار، از آزمون تعقیبی بونفرونی برای مقایسه‌ی زوجی گروه‌ها استفاده شد. ضریب همبستگی پیرسون نیز جهت بررسی رابطه‌ی بین تغییرات FNDC5، ایریسن، کاتپسین B و BDNF به کار رفت. سطح معنی‌داری آماری در تمامی آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد و تحلیل‌ها با نرم‌افزار SPSS (نسخه ۲۷) انجام شد.

یافته‌های پژوهش

مشخصات جمعیت‌شناختی و بالینی سه گروه پژوهش (تناوبی شدید، تداومی با شدت متوسط و کنترل) در جدول ۳ ارائه شده است. همان‌گونه که مشاهده می‌شود، سه گروه در هیچ‌یک از متغیرهای پایه (سن، جنسیت، سطح تحصیلات، نمره‌ی MoCA و شاخص توده‌ی بدنی) تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P > 0.05$)، که نشان‌دهنده‌ی همگنی گروه‌ها پیش از آغاز مداخله و اعتبار درونی طرح تصادفی‌سازی است.

جدول ۳. ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و بالینی شرکت‌کنندگان بر حسب گروه

متغیر	HIIT (n=۲۳)	MICT (n=۲۳)	کنترل (n=۲۳)	P
سن (سال)	۶۷/۳ ± ۴/۶۸	۶۶/۶ ± ۷/۱	۶۸/۹ ± ۵/۱	۰/۴۲۱
جنسیت (زن/مرد)	۱۰ زن / ۱۳ مرد	۹ زن / ۱۴ مرد	۱۱ زن / ۱۲ مرد	۰/۶۸۵
تحصیلات (سال)	۱۰/۴ ± ۳/۲	۱۰/۹ ± ۱/۸	۱۱/۲ ± ۳/۱	۰/۳۵۴
نمره MoCA	۲۲/۴ ± ۱/۲	۲۳/۷ ± ۰/۹	۲۴/۱ ± ۱/۳	۰/۲۸۷
BMI (kg/m ²)	۲۷/۸ ± ۲/۵	۲۸/۵ ± ۲/۸	۲۷/۱ ± ۲/۳	۰/۵۱۲

تذکر: تأیید پیش‌فرض‌های آماری: نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف ($P > 0.05$) و برابری واریانس‌ها با آزمون لون ($P > 0.05$) تأیید شد.

تحلیل واریانس یک‌طرفه (برای متغیرهای پیوسته) و آزمون کای‌اسکوئر (برای جنسیت) نشان دادند که مقادیر P برای همه‌ی متغیرهای پایه بزرگ‌تر از ۰/۰۵ بودند، بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که هر تفاوتی که پس از مداخله در متغیرهای زیستی بین گروه‌ها مشاهده شود، محتمل است ناشی از نوع پروتکل تمرینی باشد، نه تفاوت‌های زمینه‌ای که بین آزمودنی‌ها وجود داشتند.

تغییرات سطوح سرمی BDNF، ایریسن، کاتپسین B و FND5 از پیش‌آزمون تا پس‌آزمون در سه گروه در جدول ۴ گزارش شده است.

جدول ۴. تغییرات سطوح سرمی BDNF، ایریسن، کاتپسین B و FND5 در سه گروه پس از هشت هفته مداخله (میانگین ± انحراف معیار)

متغیر	گروه	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	تغییرات	درصد تغییرات	P	اندازه اثر درون گروهی (d)	P اثر متقابل	اندازه اثر متقابل گروه × زمان (η^2p)
BDNF (pg/ml)	HIIT	۱۸/۴ ± ۲/۱۵	۲۶/۶ ± ۲/۸۵	+۸/۲	۴۴/۶	۰/۰۰۱	۲/۴۱	۰/۰۰۱	۰/۴۵
	MICT	۱۹/۶ ± ۱/۸۵	۲۴/۲ ± ۳/۱	+۴/۶	۲۳/۵	۰/۰۰۱	۱/۳۸	۰/۰۰۱	۰/۴۵
	کنترل	۱۸/۸ ± ۲/۰۵	۱۸/۹ ± ۱/۹۵	-۰/۱	-۰/۵	۰/۷۸۴	۰/۰۸	۰/۰۰۱	۰/۴۵
Irisin (ng/ml)	HIIT	۴۸/۵ ± ۳/۸	۶۲/۷ ± ۵/۱	+۱۴/۲	۲۹/۳	۰/۰۰۱	۲/۸۲	۰/۰۰۱	۰/۵۲
	MICT	۴۷/۲ ± ۴/۱	۵۵/۳ ± ۴/۵	+۸/۱	۱۷/۲	۰/۰۰۱	۱/۶۴	۰/۰۰۱	۰/۵۲
	کنترل	۴۹/۷ ± ۳/۹	۴۸/۳ ± ۴/۰	-۱/۴	-۲/۸	۰/۴۵۶	-۰/۱۳	۰/۰۰۱	۰/۵۲
Cathepsin B (ng/ml)	HIIT	۱۲/۲ ± ۱/۹	۱۸/۸ ± ۲/۴	+۶/۶	۵۴/۱	۰/۰۰۱	۲/۵۳	۰/۰۰۱	۰/۴۸
	MICT	۱۱/۸ ± ۲/۲	۱۵/۴ ± ۲/۱	+۳/۶	۳۰/۵	۰/۰۰۱	۱/۴۲	۰/۰۰۱	۰/۴۸
	کنترل	۱۲/۵ ± ۱/۸	۱۲/۲ ± ۱/۷	-۰/۳	-۲/۴	۰/۶۵۱	-۰/۰۹	۰/۰۰۱	۰/۴۸
FND5 (ng/ml)	HIIT	۲۶/۳ ± ۲/۸	۳۴/۹ ± ۳/۷	+۸/۶	۳۲/۷	۰/۰۰۱	۲/۷۶	۰/۰۰۱	۰/۵۰
	MICT	۲۵/۵ ± ۳/۱	۳۰/۱ ± ۳/۲	+۴/۶	۱۸/۰	۰/۰۰۱	۱/۴۸	۰/۰۰۱	۰/۵۰
	کنترل	۲۶/۷ ± ۲/۵	۲۵/۴ ± ۲/۶	-۱/۳	-۴/۹	۰/۵۸۳	-۰/۱۱	۰/۰۰۱	۰/۵۰

یادداشت: داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده‌اند. درصد تغییرات با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد:

$$\text{درصد تغییرات} = \frac{[\text{پس‌آزمون} - \text{پیش‌آزمون}]}{\text{پیش‌آزمون}} \times ۱۰۰$$

مقادیر مثبت نشان دهنده افزایش و مقادیر منفی نشان دهنده کاهش نسبت به پیش آزمون هستند. برای بررسی تغییرات درون گروهی از آزمون t زوجی استفاده شد و مقادیر P درون گروهی، تغییرات هر گروه را از پیش آزمون تا پس آزمون نشان می دهند. مقایسه ی بین گروهی با استفاده از تحلیل واریانس مختلط با اندازه گیری های مکرر انجام گرفت. در این تحلیل، گروه به عنوان عامل بین گروهی و زمان به عنوان عامل درون گروهی در نظر گرفته شدند. مقادیر P و η^2p گزارش شده در جدول، به ترتیب مربوط به اثر متقابل گروه $\times$ زمان و اندازه ی اثر آن هستند. در صورت معنی دار بودن اثر متقابل، آزمون تقییبی بونفرونی برای مقایسه ی زوجی گروه ها به کار رفت. d نشان دهنده ی اندازه اثر کوهن است که مقادیر $0/2$ ، $0/5$ و $0/8$ آن به ترتیب به عنوان اندازه اثر کوچک، متوسط و بزرگ تفسیر می شوند. η^2p نشان دهنده ی اتای اسکوتر جزئی برای اثر متقابل گروه $\times$ زمان است. مقادیر P اثر متقابل گروه $\times$ زمان و η^2p برای هر متغیر فقط یک بار گزارش شده اند.

مطابق جدول ۵، نتایج تحلیل واریانس مختلط (اندازه گیری مکرر) نشان داد که اثر تعاملی گروه $\times$ زمان برای هر چهار متغیر معنی دار بود ($P < 0/001$). سطوح سرمی BDNF، ایریسین، کاتپسین B و FNDC5 در هر دو گروه HIIT و MICT از پیش آزمون به پس آزمون به طور معنی داری افزایش یافت ($P < 0/001$)، در حالی که در گروه کنترل تغییر معنی داری مشاهده نشد (جدول ۶).

جدول ۵. نتایج اثر متقابل گروه $\times$ زمان بر متغیرهای پژوهش بر اساس تحلیل واریانس مختلط با اندازه گیری مکرر

متغیر	η^2p	P	اثر متقابل گروه $\times$ زمان
BDNF (pg/ml)	0/45	$<0/001$	معنی دار
Irisin (ng/ml)	0/52	$<0/001$	معنی دار
Cathepsin B (ng/ml)	0/48	$<0/001$	معنی دار
FNDC5 (ng/ml)	0/50	$<0/001$	معنی دار

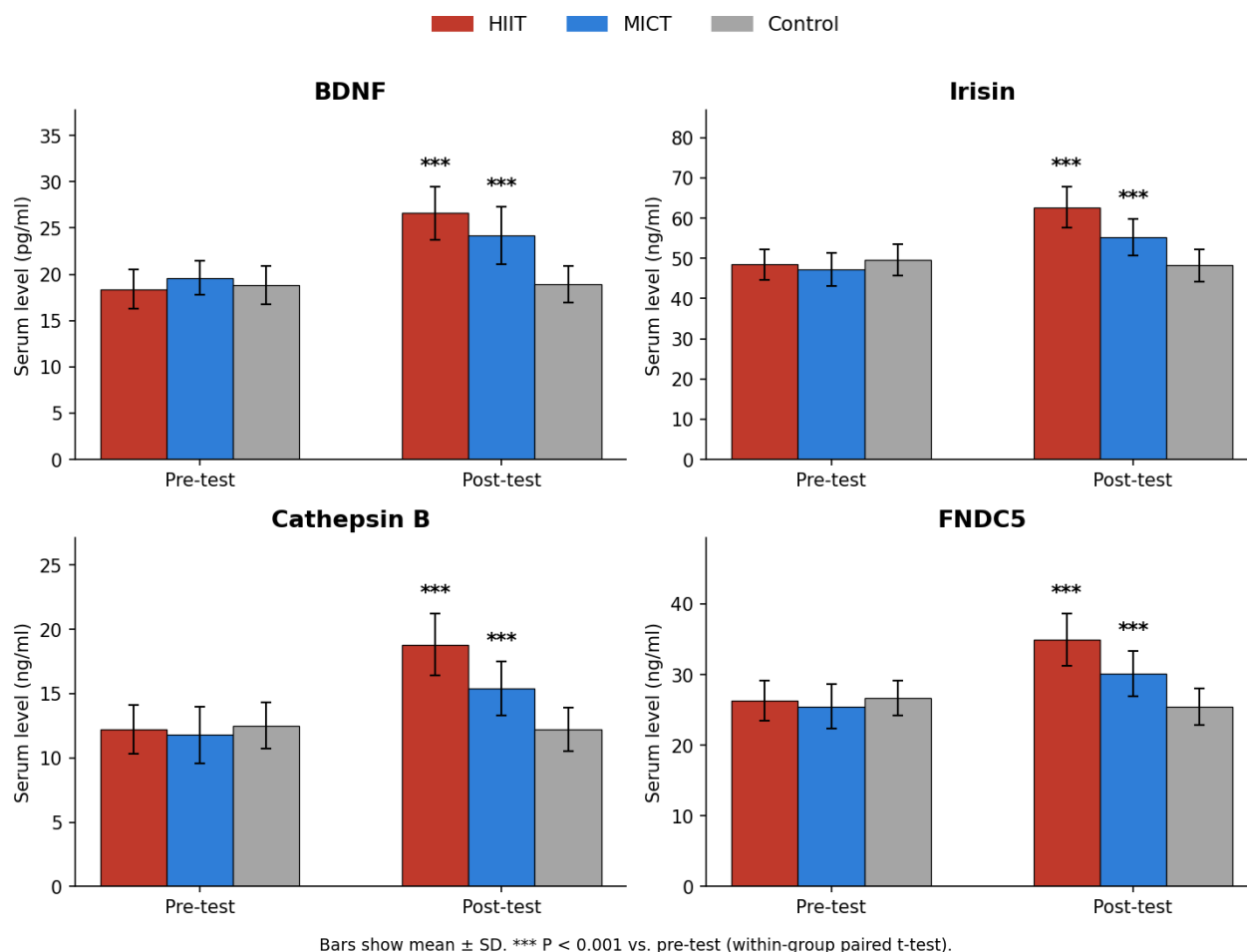
P، سطح معنی داری؛ سطح معنی داری برابر با $0/05$ در نظر گرفته شد.

جدول ۶. نتایج آزمون t زوجی

متغیر	گروه	P
BDNF (pg/ml)	HIIT	$<0/001$
BDNF (pg/ml)	MICT	$<0/001$
BDNF (pg/ml)	کنترل	0/784
Irisin (ng/ml)	HIIT	$<0/001$
Irisin (ng/ml)	MICT	$<0/001$
Irisin (ng/ml)	کنترل	0/456
Cathepsin B (ng/ml)	HIIT	$<0/001$
Cathepsin B (ng/ml)	MICT	$<0/001$
Cathepsin B (ng/ml)	کنترل	0/651
FNDC5 (ng/ml)	HIIT	$<0/001$
FNDC5 (ng/ml)	MICT	$<0/001$
FNDC5 (ng/ml)	کنترل	0/583

P، سطح معنی داری؛ سطح معنی داری برابر با $0/05$ در نظر گرفته شد.

میزان افزایش در گروه HIIT برای هر چهار متغیر بیشتر از گروه MICT بود (به ترتیب برای BDNF، ایریسین، کاتپسین B و FNDC5: ۸۰ درصد، ۷۵ درصد، ۸۳ درصد و ۸۷ درصد افزایش بیشتر نسبت به MICT)؛ بنابراین از نظر درصدی، FNDC5 بیشترین و ایریسین کمترین تفاوت را بین دو گروه تمرینی نشان داد. این الگو در شکل ۱ به صورت مصور نمایش داده شده است.



شکل ۱. مقایسه‌ی میانگین سطوح سرمی BDNF، ایریسین، کاتپسین B و FNDC5 در مرحله‌ی پیش‌آزمون و پس‌آزمون به تفکیک گروه (MICT، HIIT و کنترل)

خطوط خطا (Error bars) نشان‌دهنده‌ی انحراف معیار میانگین (SD) است. HIIT: تمرین تناوبی با شدت بالا؛ MICT: تمرین تداومی با شدت متوسط؛ BDNF: فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز؛ FNDC5: پروتئین حاوی دامنه‌ی فیبرونکتین نوع ۳، شماره‌ی ۵. علامت *** نشان‌دهنده‌ی تفاوت معنی‌دار پیش‌آزمون به پس‌آزمون درون هر گروه است ($P < 0.001$).

همچنین، همبستگی بین تغییرات (Δ) متغیرهای محور عضله-مغز در جدول ۷ ارائه شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، تغییرات ایریسین و کاتپسین B هر دو با تغییرات BDNF همبستگی مثبت و معنی‌دار داشتند و تغییرات FNDC5 نیز با تغییرات ایریسین همبستگی قوی و معنی‌دار نشان داد. این یافته شواهدی در تأیید فرضیه‌ی مسیر PGC-1 α /FNDC5/ایرسین به‌عنوان پیش‌ساز مستقیم ایریسین گردشی فراهم می‌کند.

جدول ۷. همبستگی بین تغییرات (Δ) متغیرهای محور عضله-مغز (کل نمونه، $n=69$)

متغیرها	r	۹۵٪ فاصله اطمینان	P
$\Delta Irisin - \Delta BDNF$	۰/۷۲	۰/۸۲ - ۰/۵۸	۰/۰۰۱
$\Delta Cathepsin B - \Delta BDNF$	۰/۶۸	۰/۷۹ - ۰/۵۲	۰/۰۰۱
$\Delta FNDC5 - \Delta Irisin$	۰/۸۵	۰/۹۱ - ۰/۷۶	۰/۰۰۱

یادداشت: نرمال بودن داده‌های مربوط به همبستگی با آزمون شاپیرو-ویلک تأیید شد ($P > ۰/۰۵$). ضرایب همبستگی پیرسون نشان‌دهنده‌ی همبستگی مثبت و معنی‌دار بین تغییرات متغیرهای مذکور است.

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته تمرین تناوبی شدید (HIIT) و تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) هر دو موجب افزایش معنی‌دار سطوح سرمی FNDC5، ایریسین، کاتپسین B و BDNF در سالمندان مبتلا به اختلال خفیف شناختی شدند، درحالی‌که در گروه کنترل تغییر معنی‌داری در این شاخص‌ها مشاهده نشد. بررسی درصد تغییرات نشان داد که در گروه HIIT، بیشترین افزایش درون‌گروهی مربوط به کاتپسین B با ۵۴/۱ درصد بود و پس از آن BDNF با ۴۴/۶ درصد، FNDC5 با ۳۲/۷ درصد و ایریسین با ۲۹/۳ درصد قرار داشتند. در گروه MICT نیز کاتپسین B با ۳۰/۵ درصد بیشترین افزایش و ایریسین با ۱۷/۲ درصد کمترین افزایش را نشان دادند. بنابراین، کاتپسین B در میان شاخص‌های بررسی‌شده، بیشترین پاسخ توصیفی را به هر دو نوع تمرین، به‌ویژه HIIT، نشان داد. با این حال، از آنجا که درصد تغییرات یک شاخص توصیفی است، این یافته به‌تنهایی نشان‌دهنده برتری آماری یا نقش علی کاتپسین B نیست.

یافته کلی مطالعه با مفهوم محور عضله-مغز هم‌راستا است. بر اساس این چارچوب، انقباض عضلانی می‌تواند از طریق آزادسازی مایوکاین‌ها، تغییرات متابولیکی، بهبود عملکرد عروقی و تنظیم پیام‌رسانی عصبی، بر مغز اثر بگذارد. یکی از مسیرهای احتمالی در این زمینه، محور PGC-1 α /FNDC5/ایریسین است. افزایش فعالیت عضلانی ممکن است مسیرهای متابولیکی مانند AMPK، p38 MAPK و PGC-1 α را فعال کند. PGC-1 α نیز می‌تواند بیان FNDC5 را در عضله افزایش دهد و از این طریق در تولید ایریسین نقش داشته باشد (۴، ۶). این مسیر به‌عنوان یکی از سازوکارهای احتمالی ارتباط فعالیت عضلانی با BDNF و عملکرد هیپوکامپ مطرح شده است (۶، ۱۷). با این حال، از آنجا که این مسیرهای مولکولی در مطالعه حاضر مستقیماً اندازه‌گیری نشدند، باید به‌عنوان تبیین‌های احتمالی در نظر گرفته شوند.

در گروه HIIT، FNDC5 و ایریسین به‌ترتیب ۳۲/۷ درصد و ۲۹/۳ درصد افزایش یافتند، درحالی‌که این افزایش‌ها در گروه MICT به‌ترتیب ۱۸/۰ درصد و ۱۷/۲ درصد بود. افزایش بیشتر این شاخص‌ها در HIIT ممکن است به فشار متابولیکی و تحریک عضلانی بیشتر در این نوع تمرین مربوط باشد. دوره‌های شدید تمرین احتمالاً نیاز انرژی، فعالیت عضلانی و تحریک مسیرهای وابسته به PGC-1 α را افزایش می‌دهند و در نتیجه پاسخ FNDC5/ایریسین را تقویت می‌کنند. این تفسیر با یافته‌های ساوسدوماکز^۱ و همکاران درباره پاسخ بیشتر BDNF پس از تمرین تناوبی شدید و همچنین نتایج جیلان^۲ و همکاران درباره تفاوت پاسخ عوامل نوروتروفیک به شدت‌های مختلف تمرین هم‌خوانی دارد (۱۱، ۱۶). البته مطالعه جیلان پاسخ حاد تمرین را بررسی کرده است؛ بنابراین، تعمیم مستقیم آن به سازگاری‌های ناشی از مداخله هشت‌هفته‌ای در سالمندان مبتلا به MCI باید با احتیاط انجام شود.

1 . Saucedo Marquez

2 . Ceylan

همبستگی مثبت و معنی‌دار بین تغییرات FNDC5 و ایریسین در پژوهش حاضر نیز با این تبیین سازگار است. همچنین، همبستگی مثبت و معنی‌دار بین تغییرات ایریسین و BDNF نشان می‌دهد که این دو شاخص ممکن است بخشی از پاسخ مشترک به تمرین را منعکس کنند. ایریسین یا مسیرهای وابسته به FNDC5 می‌توانند از طریق اثرگذاری بر بافت عصبی، بیان BDNF را تعدیل کنند. BDNF نیز با فعال‌سازی گیرنده TrkB و مسیرهای پیام‌رسانی درون‌سلولی مرتبط با بقا و عملکرد نورونی، از جمله MAPK/ERK و PI3K/Akt، می‌تواند در تقویت انتقال سیناپسی و نوروپلاستیسیته نقش داشته باشد. با این حال، همبستگی میان تغییرات ایریسین و BDNF به‌تنهایی رابطه علی را اثبات نمی‌کند و اندازه‌گیری BDNF سرمی نیز معادل اندازه‌گیری BDNF هیپوکامپی نیست.

در پژوهش حاضر، کاتپسین B بیشترین درصد افزایش را در هر دو گروه تمرینی نشان داد؛ این افزایش در HIIT برابر با ۵۴/۱ درصد و در MICT برابر با ۳۰/۵ درصد بود. این الگو ممکن است نشان‌دهنده حساسیت بیشتر کاتپسین B به فشار متابولیکی و مکانیکی ناشی از تمرین باشد. شواهد جدید نشان می‌دهد که فعالیت بدنی می‌تواند از طریق فشار متابولیکی و مکانیکی عضله، سطح کاتپسین B پلاسما یا سرم را افزایش دهد. همچنین، کاتپسین B ممکن است با فرایندهای نوروزن و پلاستیسیته سیناپسی در نواحی مانند هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی ارتباط داشته باشد؛ با این حال، شواهد انسانی درباره نقش میانجی آن در اثر فعالیت بدنی بر شناخت همچنان ناهمگون است (۱۸). بنابراین، افزایش بیشتر کاتپسین B در گروه HIIT می‌تواند بیانگر پاسخ زیستی قوی‌تر به شدت تمرین باشد، اما نمی‌توان بر اساس این یافته به‌تنهایی نتیجه گرفت که کاتپسین B واسطه قطعی بهبود شناخت است.

در مطالعه گایتان^۱ و همکاران نیز پس از تمرین هوازی ساختاریافته، افزایش کاتپسین B سرمی در بزرگسالان میان‌سال در معرض خطر بیماری آلزایمر گزارش شد و تغییرات این شاخص با عملکرد شناختی ارتباط داشت (۱۹). این یافته با افزایش کاتپسین B در هر دو گروه تمرینی مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد. با این حال، تفاوت در سن، وضعیت شناختی، مدت مداخله، شدت تمرین، میزان آمادگی جسمانی و روش اندازه‌گیری می‌تواند بر میزان پاسخ کاتپسین B اثر بگذارد. افزون بر این، یک مرور نظام‌مند درباره رابطه ورزش، کاتپسین B و عملکرد شناختی نشان داده است که نتایج مطالعات انسانی یکسان نیستند و تنها بخشی از مطالعات افزایش هم‌زمان کاتپسین B و عملکرد شناختی را گزارش کرده‌اند (۱۸). بنابراین، کاتپسین B در پژوهش حاضر یک شاخص زیستی امیدوارکننده محسوب می‌شود، اما نه یک نشانگر قطعی یا مستقل برای بهبود شناخت.

افزایش BDNF نیز در هر دو گروه تمرینی معنی‌دار بود؛ این افزایش در HIIT برابر با ۴۴/۶ درصد و در MICT برابر با ۲۳/۵ درصد بود. BDNF می‌تواند از طریق حمایت از بقای نورونی، تقویت انتقال سیناپسی و تنظیم فرایندهای مرتبط با یادگیری و حافظه، یکی از حلقه‌های ارتباطی میان تمرین و عملکرد شناختی باشد. افزایش بیشتر BDNF در HIIT ممکن است به تحریک عصبی و متابولیکی بیشتر در این نوع تمرین مربوط باشد. یک مرور نظام‌مند و فراتحلیل شبکه‌ای نیز گزارش کرده است که HIIT می‌تواند در افزایش حاد BDNF محیطی مؤثر باشد، هرچند پاسخ مزمن به تمرین به ویژگی‌های افراد، شدت، مدت و زمان نمونه‌گیری وابسته است (۱۱). در مطالعه حاضر نیز افزایش BDNF در MICT نشان می‌دهد که تمرین با شدت متوسط می‌تواند برای تحریک پاسخ‌های نوروتروفیک کافی باشد و برای سالمندانی که توانایی تحمل HIIT را ندارند، گزینه‌ای مناسب باقی بماند.

یافته‌های حاضر با برخی مطالعات پیشین هم‌راستا و با برخی دیگر متفاوت است. دلاروسا^۲ و همکاران در افراد میان‌سال دارای سابقه طولانی تمرین، سطوح پایه پایین‌تر BDNF و کاتپسین B را در افراد تمرین کرده گزارش کردند و ارتباط معکوسی میان برخی شاخص‌ها و میزان تمرین هفتگی مشاهده نمودند (۲۰). این تفاوت می‌تواند ناشی از تمایز میان پاسخ حاد و سازگاری مزمن، تفاوت در زمان نمونه‌گیری، وضعیت آمادگی جسمانی یا تفاوت ویژگی‌های شرکت‌کنندگان باشد. بنابراین، افزایش این شاخص‌ها پس از مداخله هشت‌هفته‌ای الزاماً به معنای بالاتر بودن همیشگی سطوح پایه آن‌ها در افراد دارای سابقه طولانی تمرین نیست.

1 . Gaitán

2 . De la Rosa

از سوی دیگر، در مطالعه انت و همکاران تفاوت معنی‌داری میان تمرین تداومی و تناوبی در تغییرات BDNF سالمندان مبتلا به آلزایمر خفیف تا متوسط گزارش نشد (۹). در مقابل، در پژوهش حاضر، HIIT افزایش درصدی بیشتری در هر چهار شاخص نشان داد. این تفاوت احتمالاً به تفاوت در جمعیت مورد مطالعه، یعنی MCI در برابر آلزایمر، شدت و مدت پروتکل‌ها، سطح آمادگی اولیه، میزان پابندی شرکت‌کنندگان و زمان اندازه‌گیری خون مربوط است. بنابراین، برتری پاسخ HIIT در مطالعه حاضر باید به‌عنوان یک یافته وابسته به شرایط این نمونه و این پروتکل تمرینی تفسیر شود، نه یک نتیجه قابل تعمیم به همه سالمندان مبتلا به MCI.

دلالت‌های کاربردی

یافته‌های پژوهش حاضر برای تجویز تمرین در سالمندان مبتلا به MCI چند دلالت کاربردی دارد. نخست، هر دو روش HIIT و MICT موجب افزایش معنی‌دار شاخص‌های بررسی‌شده شدند؛ بنابراین، MICT نیز یک روش مؤثر و قابل استفاده است. با این حال، از نظر درصد تغییرات، HIIT در هر چهار شاخص، به‌ویژه کاتپسین B، پاسخ بیشتری ایجاد کرد. از این رو، HIIT را می‌توان برای سالمندانی که از نظر قلبی عروقی و عملکردی واجد شرایط هستند و امکان تمرین تحت نظارت دارند، در نظر گرفت. در مقابل، MICT برای افراد دارای محدودیت عملکردی، آمادگی جسمانی پایین، همبودی‌های متعدد یا تحمل کمتر نسبت به شدت بالا، گزینه‌ای عملی‌تر و قابل تحمل‌تر است. این رویکرد با راهنمای بین‌المللی فعالیت بدنی و ورزش برای پیشگیری و مدیریت MCI و دمانس هم‌راستا است (۲۱).

دوم، اجرای HIIT در این جمعیت باید پس از غربالگری پزشکی و ارزیابی قلبی عروقی، با افزایش تدریجی شدت، گرم کردن و سرد کردن مناسب و نظارت بر علائم انجام شود. روگنمو^۱ و همکاران در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر گزارش کردند که خطر رویدادهای قلبی پس از تمرین شدید و متوسط پایین بود، مشروط بر اینکه تمرین در شرایط مناسب و تحت نظارت انجام شود (۲۲). با این حال، این نتایج مستقیماً به سالمندان مبتلا به MCI قابل تعمیم نیست و عواملی مانند اختلال تعادل، خطر سقوط، داروهای مصرفی و توانایی پیروی از دستورالعمل‌های تمرین نیز باید در نظر گرفته شوند.

سوم، مشاهده تغییرات معنی‌دار پس از هشت هفته نشان می‌دهد که یک برنامه کوتاه‌مدت و ساختاریافته می‌تواند تغییرات قابل توجهی در برخی شاخص‌های محیطی ایجاد کند. با این حال، مشخص نیست که این تغییرات تا چه مدت پایدار می‌مانند و آیا با بهبود پایدار عملکرد شناختی همراه هستند یا خیر. بنابراین، برنامه‌های طولانی‌تر باید با پایش دوره‌ای و تنظیم حجم و شدت تمرین همراه باشند. در این زمینه، افزایش یک شاخص زیستی نباید به‌تنهایی مبنای افزایش شدت تمرین قرار گیرد و تصمیم‌گیری باید بر اساس ایمنی، عملکرد، پابندی و پاسخ شناختی فرد انجام شود.

از محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان به حجم نمونه نسبتاً محدود، اندازه‌گیری نشانگرهای زیستی تنها در دو زمان، نبود پیگیری بلندمدت و عدم اندازه‌گیری مستقیم مسیرهای مولکولی اشاره کرد. همچنین، درصد تغییرات بر اساس میانگین‌های گروهی محاسبه شده است و جایگزین تحلیل تغییرات فردی یا آزمون آماری نمی‌شود. علاوه بر این، افزایش نشانگرهای سرمی الزاماً نشان‌دهنده افزایش متناظر آن‌ها در هیپوکامپ نیست. مسیرهای پیشنهادی مانند AMPK، PGC-1 α و TrkB و سایر شاخص‌های نوروپلاستیسیته نیز در مطالعه حاضر مستقیماً اندازه‌گیری نشدند. پژوهش‌های آینده باید با نمونه‌های بزرگ‌تر، اندازه‌گیری‌های میانی، پیگیری بلندمدت و بررسی هم‌زمان نشانگرهای زیستی، شناختی و عملکردی انجام شوند تا نقش احتمالی این مایوکاین‌ها و دوز بهینه تمرین روشن‌تر شود.

نتیجه‌گیری

هشت هفته تمرین HIIT و MICT هر دو موجب افزایش معنی‌دار سطوح سرمی FND5، ایریسین، کاتپسین B و BDNF در سالمندان مبتلا به MCI شدند. بر اساس درصد تغییرات، بیشترین افزایش در هر دو گروه تمرینی مربوط به کاتپسین B بود؛ این افزایش در HIIT

برابر با ۵۴/۱ درصد و در MICT برابر با ۳۰/۵ درصد بود. در گروه HIIT، پس از کاتپسین B، BDNF با ۴۴/۶ درصد، FNDC5 با ۳۲/۷ درصد و ایریسین با ۲۹/۳ درصد قرار داشتند. این الگو نشان می‌دهد که کاتپسین B در میان شاخص‌های بررسی‌شده بیشترین پاسخ توصیفی را به تمرین، به‌ویژه HIIT، نشان داده است. افزایش همزمان این شاخص‌ها و همبستگی میان تغییرات برخی از آن‌ها با BDNF با نقش احتمالی محور عضله-مغز سازگار است. مسیرهای PGC-1 α /FNDC5/ایریسین و پیام‌رسانی کاتپسین B می‌توانند بخشی از سازوکارهای احتمالی پاسخ به تمرین باشند؛ با این حال، از آنجا که این مسیرها در مطالعه حاضر مستقیماً اندازه‌گیری نشده‌اند، نمی‌توان رابطه علی قطعی میان آن‌ها و بهبود شناخت را نتیجه‌گیری کرد. HIIT با غربالگری و نظارت پزشکی مناسب می‌تواند برای سالمندان واجد شرایط به‌عنوان گزینه‌ای مؤثر در کنار MICT در برنامه‌های توان‌بخشی شناختی در نظر گرفته شود، درحالی که MICT برای سالمندانی که شدت‌های بالا را تحمل نمی‌کنند، همچنان گزینه‌ای مؤثر و کاربردی است.

پی‌نوشت

تأییدیه اخلاق

مطالعه حاضر پس از دریافت تأییدیه از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی و کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی، واحد بیرجند، با کد اخلاق [IR.IAU.BIRJAND.REC.1405.173](https://doi.org/10.21860/IR.IAU.BIRJAND.REC.1405.173) انجام شد.

حمایت مالی

پژوهش حاضر فاقد حامی مالی بوده و هیچ‌گونه حمایت مالی از سوی سازمان یا ارگانی دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

تمامی نویسندگان به‌طور مساوی در انجام مطالعه مشارکت داشتند و نسخه نهایی مقاله را تأیید کردند.

تعارض منافع

نویسندگان این مطالعه هیچ گونه تضاد منافی ندارند.

تقدیر و تشکر

با تشکر از تمام کسانی که مارا در این راه یاری رساندند.

منابع

1. Petersen RC. Mild cognitive impairment. CONTINUUM: lifelong Learning in Neurology. 2016;22(2, Dementia):404-18.
2. Bai W, Chen P, Cai H, Zhang Q, Su Z, Cheung T, et al. Worldwide prevalence of mild cognitive impairment among community dwellers aged 50 years and older: a meta-analysis and systematic review of epidemiology studies. Age and ageing. 2022;51(8):afac173.
3. Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. The lancet. 2024;404(10452):572-628.

4. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481.۸-۴۶۳:(۷۳۸۲)
5. Han C, Zhou Z, Kong L, Lu J, Li X. Association Between Irisin Level and Cognitive Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain and Behavior*. 2025;15(7):e70662.
6. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell metabolism*. 2013;18(5):649-59.
7. Pace T, Levenstein JM, Quigley BL, Houston R, Bouças AP, Andrews SC. The myokine irisin represents an indirect pathway linking exercise to hippocampal subfields relevant to Alzheimer's disease and neurogenesis. *Aging Cell*. 2026;25(5):e70497.
8. Moon HY, Becke A, Berron D, Becker B, Sah N, Benoni G, et al. Running-induced systemic cathepsin B secretion is associated with memory function. *Cell metabolism*. 2016;24(2):332-40.
9. Enette L, Vogel T, Merle S, Valard-Guiguet A-G, Ozier-Lafontaine N, Neviere R, et al. Effect of 9 weeks continuous vs. interval aerobic training on plasma BDNF levels, aerobic fitness, cognitive capacity and quality of life among seniors with mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *European Review of Aging and Physical Activity*. 2020;17(1):2.
10. Damirchi A, Hosseini F, Babaei P. Mental training enhances cognitive function and BDNF more than either physical or combined training in elderly women with MCI: a small-scale study. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*. 2018;33(1):20-9.
11. Saucedo Marquez CM, Vanaudenaerde B, Troosters T, Wenderoth N. High-intensity interval training evokes larger serum BDNF levels compared with intense continuous exercise. *Journal of applied physiology*. 2015;119(12):1363-73.
12. Yu P, Zhu Z, He J, Gao B, Chen Q, Wu Y, et al. Effects of high-intensity interval training, moderate-intensity continuous training, and guideline-based physical activity on cardiovascular metabolic markers, cognitive and motor function in elderly sedentary patients with type 2 diabetes (HIIT-DM): a protocol for a randomized controlled trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*. ۱۵:۱۲۱۱۹۹۰;۲۰۲۳.
13. Petersen RC. Mild cognitive impairment. *Continuum*. 2007;13(2):15-38.
14. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(4):695-9.

15. Tsai C-L, Chang Y-C, Pan C-Y, Wang T-C, Ukropec J, Ukropcová B. Acute effects of different exercise intensities on executive function and oculomotor performance in middle-aged and older adults: Moderate-intensity continuous exercise vs. high-intensity interval exercise. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2021;13:743479.
16. Ceylan Hİ, Öztürk ME, Öztürk D, Silva AF, Albayrak M, Saygın Ö, et al. Acute effect of moderate and high-intensity interval exercises on asprosin and BDNF levels in inactive normal weight and obese individuals. *Scientific Reports*. 2023;13(1):7040.
17. Peng J, Wu J. Effects of the FNDC5/Irisin on elderly dementia and cognitive impairment. *Frontiers in aging neuroscience*. 2022;14:863901.
18. Yu Q, Zhang Z, Herold F, Ludyga S, Kuang J, Chen Y, et al. Physical activity, cathepsin B, and cognitive health. *Trends in Molecular Medicine*. 2025;31(7):595-609.
19. Gaitán JM, Moon HY, Stremlau M, Dubal DB, Cook DB, Okonkwo OC, et al. Effects of aerobic exercise training on systemic biomarkers and cognition in late middle-aged adults at risk for Alzheimer's disease. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:660181.
20. De la Rosa A, Solana E, Corpas R, Bartrés-Faz D, Pallàs M, Vina J, et al. Long-term exercise training improves memory in middle-aged men and modulates peripheral levels of BDNF and Cathepsin B. *Scientific reports*. 2019;9(1):3337.
21. Veronese N, Soysal P, Demurtas J, Solmi M, Bruyère O, Christodoulou N, et al. Physical activity and exercise for the prevention and management of mild cognitive impairment and dementia: a collaborative international guideline. *European geriatric medicine*. 2023;14(5):925-52.
22. Rognmo Ø, Moholdt T, Bakken H, Hole T, Mølsted P, Myhr NE, et al. Cardiovascular risk of high-versus moderate-intensity aerobic exercise in coronary heart disease patients. *Circulation*. 2012;126(12):1436-40.