



Article Type: Research

Effects of a 12-Week Multicomponent Exercise Program on Cognitive Function, Depression, Physical Performance, Quality of Life and Serum Irisin in Patients with Alzheimer's Disease with Mild Cognitive Impairment

Shiva Hedayati¹, Mehdi Kargarfard^{*1}, Mohammad Mahdi Hadavi²

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran.
2. Cardiac Rehabilitation Research Center, Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Received: 01/06/2026, Accepted: 26/07/2026, Published: 12/09/2026

* Corresponding Author: Mehdi Kargarfard, E-mail: m.kargarfard@spr.ui.ac.ir

How to Cite: Kargarfard M., Hedayati S., Hadavi M. M. Effects of a 12-Week Multicomponent Exercise Program on Cognitive Function, Depression, Physical Performance, Quality of Life and Serum Irisin in Patients with Alzheimer's Disease with Mild Cognitive Impairment. *Motor Behavior*. 2026;18(66): 80-112. [In Persian]. <https://doi.org/10.22089/mbj.2026.19453.2278>

Extended Abstract

Background and Purpose

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by gradual decline in cognitive function, mood disturbances, impaired physical performance, and reduced quality of life. Multi-component exercise (MCE) combining aerobic, resistance, balance, and flexibility training has emerged as a safe non-pharmacological strategy. Irisin, an exercise-induced myokine, is proposed as a molecular link between muscle activity and brain health. However, evidence regarding the effects of a structured MCE program on both clinical outcomes and serum irisin levels specifically in patients with mild cognitive impairment (MCI) due to Alzheimer's disease remains limited. Furthermore, the magnitude of changes in physical performance measures such as mobility, strength, balance, and flexibility following MCE in this population has not been fully characterized. Therefore, this study aimed to investigate the effects of a 12-week MCE program on cognitive function, depressive symptoms, physical performance, quality of life, and serum irisin levels in Alzheimer's patients with mild cognitive impairment.

Methods

This study was a randomized controlled trial (RCT) with a pretest-posttest design involving two groups (intervention and control). A total of 47 patients diagnosed with mild Alzheimer's disease (Mini-Mental State Examination [MMSE] score range: 21–26; mean age 74.62 ± 5.80 years) were recruited. Participants were randomly assigned to either an intervention group ($n = 23$) or a control group ($n = 24$). The intervention group completed a 12-week MCE program consisting of three 60-

minute sessions per week. Each session included: (1) aerobic training (20 minutes on a treadmill or stationary bicycle at 50–70% of age-predicted maximal heart rate, continuously monitored); (2) resistance training (15 minutes using Theraband elastic bands, performing two sets of 10–12 repetitions of sit-to-stand, heel raises, shoulder press, seated row, and trunk rotation); (3) balance training (10 minutes including single-leg stance, heel-to-toe walking, weight shifting, and from week 5 onward, dual-task exercises combining balance with cognitive tasks such as backward counting); and (4) flexibility training (10 minutes of static stretching for major muscle groups, each stretch held for 15–30 seconds). Training load was progressed every four weeks (yellow → red → green Therabands) according to individual tolerance and the principles of progressive overload. The control group received usual medical care without any structured exercise program. All outcome measures were assessed at baseline and after 12 weeks. Cognitive function was measured using the MMSE. Depressive symptoms were assessed using the Beck Depression Inventory (BDI). Physical performance included the TUG (seconds), 30s CST (number of repetitions), handgrip strength (kg) using a dynamometer, Berg Balance Scale (0–56 points), and lower trunk flexibility (sit-and-reach test, cm). Quality of life was measured using a validated scale. Serum irisin levels were quantified using a commercial ELISA kit. Data were analyzed using repeated measures analysis of variance (group $\times$ time) with partial eta squared (η^2p) as the effect size measure. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

At baseline, no significant differences were observed between the intervention and control groups for any of the outcome variables ($p > 0.05$), confirming the homogeneity of the two groups. After 12 weeks of intervention, repeated measures ANOVA revealed significant group $\times$ time interactions for all measured outcomes, indicating that the changes over time differed significantly between the two groups in favor of the intervention group. Specifically, serum irisin levels increased significantly in the intervention group ($p < 0.001$, $\eta^2p = 0.69$), whereas the control group showed no meaningful change. Cognitive function as measured by the MMSE improved significantly in the intervention group ($p < 0.001$, $\eta^2p = 0.444$) with a large within-group effect size (Cohen's $d = 1.28$), while the control group did not show any significant change from baseline. The between-group comparison at post-test revealed a borderline but clinically relevant difference ($p = 0.05$, Cohen's $d = 0.59$), suggesting that the intervention had a moderate practical effect on global cognition. Depressive symptoms assessed by the BDI were substantially reduced in the intervention group ($p < 0.001$, $\eta^2p = 0.86$), representing a clinically important improvement in mood, whereas the control group showed a worsening of depressive symptoms over the 12-week period. Regarding physical performance, the intervention group demonstrated significant improvements in all measured domains compared to the control group. TUG time decreased significantly ($p < 0.001$, $\eta^2p = 0.61$), indicating better mobility and reduced fall risk. The 30s CST showed a significant increase in the number of repetitions ($p < 0.001$, $\eta^2p = 0.67$), reflecting improved lower limb strength. Handgrip strength increased significantly ($p < 0.001$, $\eta^2p = 0.56$), indicating enhanced upper limb muscle function. Berg Balance Scale scores improved significantly ($p < 0.001$, $\eta^2p = 0.51$), demonstrating better postural control and balance. Flexibility also improved significantly ($p < 0.001$, $\eta^2p = 0.49$). In contrast, the control group either showed no significant change or experienced declines across these physical performance measures. Quality of life improved significantly in the intervention group ($p < 0.001$, $\eta^2p = 0.72$), while the control group showed a decline in quality of life over the

same period. All effect sizes were large to very large (η^2p ranging from 0.44 to 0.86), confirming the clinical significance of the improvements.

Conclusion

A 12-week multi-component exercise program combining aerobic, resistance, balance, and flexibility training significantly improves serum irisin levels, cognitive function, depressive symptoms, physical performance (mobility, lower and upper limb strength, balance, and flexibility), and quality of life in Alzheimer's patients with mild cognitive impairment. The large effect sizes and the consistent pattern of improvements in the intervention group compared to the control group (which either remained stable or declined) support MCE as an effective, safe, and low-cost non-pharmacological intervention. The significant increase in serum irisin and its association with cognitive and physical benefits suggest that irisin may serve as a key molecular mediator linking exercise to brain health, potentially through neuroprotective and anti-inflammatory mechanisms. These findings emphasize the importance of early, structured, multi-component exercise as a complementary and preventive strategy in the management of mild Alzheimer's disease. Integration of such exercise programs into routine care, rehabilitation protocols, geriatric clinics, and even home-based settings with appropriate supervision is strongly recommended.

Keywords: Alzheimer's Disease, Multi-Component Exercise, Irisin, Cognitive Function, Physical Performance

Article Message

Twelve weeks of multi-component exercise is a safe, low-cost, and effective non-pharmacological intervention that significantly improves cognitive function, reduces depressive symptoms, enhances physical performance (mobility, strength, balance, flexibility), increases quality of life, and elevates serum irisin levels in Alzheimer's patients with mild cognitive impairment. Given the limitations and side effects of current pharmacological treatments, this program is recommended as a complementary therapy and early rehabilitation strategy for patients in the mild stage. The program is feasible in rehabilitation centers, geriatric clinics, and home-based settings with supervision. Serum irisin is proposed as a potential biomarker for monitoring individual responses to exercise, which could guide personalized exercise prescription in future studies. Further research with larger sample sizes, longer follow-up periods, neuroimaging, and official trial registration is needed to confirm the underlying mechanisms.

Ethical Considerations

Participation was voluntary, with written informed consent obtained from all participants. The study received ethical approval under code IR.UI.REC.1404.276 from the Ethics Committee of the University of Isfahan.

Authors' Contributions

SH, Hedayati: Topic selection, concept development, data collection, literature review, and manuscript writing

M. Kargarfard: Conceptualization, data analysis, manuscript editing and final revision, and project management

M.M. Hadavi: Clinical diagnosis of cognitive impairment and depression in participants, manuscript editing and revision.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments

The authors would like to thank the Vice-Chancellery for Research and Technology and the Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, for their financial and moral support. We also acknowledge the contributions of all staff and participants who made this research possible.



اثرات یک برنامه تمرین چند جزئی ۱۲ هفته‌ای بر عملکرد شناختی، افسردگی، عملکرد بدنی، کیفیت زندگی و ایریزین سرمی در بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر با اختلال شناختی خفیف

شیوا هدایتی^۱، مهدی کارگرفرد^{۱*}، محمد مهدی هادوی^۲

۱. گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.

۲. مرکز تحقیقات بازتوانی قلب، پژوهشکده قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۳/۱۱، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۵/۰۴، تاریخ انتشار: ۱۴۰۵/۰۶/۲۱

*نویسنده مسئول: مهدی کارگرفرد، E-mail: m.kargarfard@spr.ui.ac.ir

How to Cite: Kargarfard M., Hedayati S., Hadavi M. M. Effects of a 12-Week Multicomponent Exercise Program on Cognitive Function, Depression, Physical Performance, Quality of Life and Serum Irisin in Patients with Alzheimer's Disease with Mild Cognitive Impairment. Motor Behavior. 2026;18(66): 80-112. [In Persian]. <https://doi.org/10.22089/mbj.2026.19453.2278>

چکیده

بیماری آلزایمر، اختلال عصبی-تخریب‌کننده پیشرونده‌ای است که با کاهش تدریجی عملکرد شناختی و ناتوانی‌های عملکردی همراه است. تمرینات چندجزئی به‌عنوان یک راهبرد غیردارویی ایمن و مؤثر در مدیریت این بیماری مطرح شده‌اند. ایریزین، یک میوکاین ناشی از فعالیت بدنی، به‌عنوان واسطه‌ای بالقوه بین ورزش و عملکرد مغزی شناخته شده است که در نورون‌زایی و سلامت عصبی نقش دارد. هدف مطالعه حاضر، بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین چندجزئی بر عملکرد شناختی، عملکرد بدنی و سطح سرمی ایریزین در بیماران مبتلا به آلزایمر با اختلال شناختی خفیف بود. این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی‌شده با طرح پیش‌آزمون-پس‌آزمون و گروه کنترل روی ۴۷ بیمار مبتلا به آلزایمر خفیف (میانگین سنی 74.62 ± 5.80 سال، محدوده MMSE: ۲۶-۲۱) انجام شد. شرکت‌کنندگان به طور تصادفی به دو گروه مداخله ($n=23$: ۱۲ هفته تمرین چندجزئی شامل تمرینات هوازی، مقاومتی، تعادلی و انعطاف‌پذیری، سه جلسه ۶۰ دقیقه‌ای در هفته) و گروه کنترل ($n=24$: مراقبت معمول) تقسیم شدند. عملکرد شناختی با MMSE و MoCA، افسردگی با پرسشنامه BDI، عملکرد بدنی با آزمون‌های TUG، 30s-CST، و تعادل برگ، کیفیت زندگی و سطح سرمی ایریزین با روش ELISA در دو مرحله پایه و هفته دوازدهم ارزیابی شدند. تحلیل داده‌ها با آزمون ANOVA با اندازه‌گیری مکرر انجام شد. معادل $4/37$ درصد بهبود بود ($p^2=0/45$ ، $p=0/001$). پس از ۱۲ هفته، گروه مداخله در مقایسه با کنترل بهبود معناداری در MMSE ($1/10$ ، $p<0/001$ ، $\eta^2p=0/44$)، BDI ($-4/56$ ، $p<0/001$)، TUG ($-2/1$ ، $p<0/001$ ، $\eta^2p=0/86$)، انعطاف‌پذیری ($1/83$ سانتی‌متر، $p<0/001$ ، $\eta^2p=0/49$)، 30s-CST،

(۲/۱) تکرار، $p < 0/001$ ، $\eta^2 p = 0/67$ ، تعادل برگ (۴/۳۵، $p < 0/001$ ، $\eta^2 p = 0/51$) و کیفیت زندگی (۵/۱) واحد، $p < 0/001$ ، $\eta^2 p = 0/72$) و سطح سرمی آیرزین (۲/۲ pg/mL، $p < 0/001$ ، $\eta^2 p = 0/69$) نشان داد. دوازده هفته تمرین چندجزئی موجب بهبود معنادار عملکرد شناختی، عملکرد بدنی، کیفیت زندگی و افزایش سطح سرمی ایرزین در بیماران مبتلا به آلزایمر شد. این یافته‌ها نقش بالقوه ایرزین به عنوان یک واسطه مولکولی در اثرات نورومحافظتی ورزش را تقویت کرده و بر اهمیت مداخلات ورزشی در مراحل اولیه بیماری تأکید می‌کند.

واژگان کلیدی: بیماری آلزایمر، تمرین چندجزئی، ایرزین، عملکرد شناختی، عملکرد بدنی.

مقدمه

بیماری آلزایمر^۱ (AD) اختلال عصبی-تخریب‌کننده پیش‌رونده و چالشی فزاینده برای سلامت عمومی جهان است که نه تنها به اختلالات عاطفی (نظیر افسردگی، اضطراب، بی‌قراری و بی‌تفاوتی) و افت درخور توجه در فعالیت‌های روزمره زندگی^۲ (ADL) منجر می‌شود، بلکه طبق گزارش جهانی آلزایمر ۲۰۲۱، هم‌اکنون حدود ۵۵ میلیون نفر در جهان با دمانس زندگی می‌کنند (که ۶۰-۷۰ درصد آن ناشی از AD است) و پیش‌بینی می‌شود این رقم تا سال ۲۰۵۰ به ۱۳۹ میلیون نفر برسد (۱). پاتوفیزیولوژی AD شامل تجمع پلاک‌های آمیلوئید-بتا^۳ (Aβ)، فسفریلاسیون غیرطبیعی پروتئین تاو تشکیل‌دهنده گره‌های عصبی، التهاب عصبی و در نهایت مرگ نورون‌های هیپوکامپ و قشر مغز است. با وجود تأیید دو آنتی‌بادی مونوکلونال ضد آمیلوئید توسط سازمان غذا و داروی آمریکا^۴ (FDA)، این داروها تنها قادر به پیشرفت بیماری به میزان چند ماه هستند و عوارض جانبی درخور توجه (مانند ادم مغزی و ریزخون‌ریزی‌های مغزی) و هزینه سالیانه بیش از ۲۵۰۰۰ دلار، دسترسی به آن‌ها را محدود کرده است (۲). این واقعیت‌ها نشان‌دهنده نیاز فوری به شناسایی مداخلات غیردارویی ایمن، دردسترس و مؤثر است که بتوانند روند زوال شناختی را کند یا متوقف کنند.

اختلال شناختی خفیف^۵ (MCI) به عنوان نقطه‌گذار بین مشکلات شناختی موردانتظار در طول پیری سالم و زوال عقل در نظر گرفته می‌شود (۳). این وضعیت که با اختلال عینی در یک یا چند حوزه شناختی بدون تأثیر درخور توجه بر عملکرد مستقل روزمره مشخص می‌شود، به عنوان مرحله پیش‌بالینی طیف گسترده‌ای از بیماری‌های نورودژنراتیو از جمله AD محسوب می‌شود. براساس جدیدترین متاآنالیز در سال ۲۰۲۵، شیوع جهانی MCI در جمعیت سالمند ۲۳/۷ درصد (۹۵ درصد فاصله اطمینان: ۱۸/۶-۲۹/۶) برآورد شده است و سن، سطح تحصیلات و وضعیت افسردگی به عنوان بحرانی‌ترین عوامل تأثیرگذار بر MCI شناسایی شده‌اند (۴). اگرچه MCI نسبتاً شایع است و شیوع آن تمایل دارد هر پنج سال دو برابر شود (۵)، هنوز هیچ درمان دارویی تأییدشده‌ای برای پیشگیری یا درمان قطعی آن وجود ندارد (۶). از آنجاکه کاهش شناخت بارها با انجام فعالیت بدنی رابطه منفی داشته است (۷) و با توجه به افزایش شیوع سبک زندگی کم‌تحرك همراه با افزایش امید به زندگی (۸، ۹)، منطقی است که این وضعیت در میان‌مدت به یک مشکل جدی سلامت عمومی تبدیل خواهد شد.

1. Alzheimer's Disease (AD)

2. Activities of Daily Living (ADL)

۳ Amyloid Beta (Aβ)

۴ Food and Drug Administration (FDA)

5. Mild Cognitive Impairment (MCI)

علاوه بر زوال شناختی، بیماران مبتلا به AD و MCI به طور معمول دچار کاهش تدریجی عملکرد بدنی شامل ضعف تعادل، کاهش قدرت عضلانی، افت تحرک و افزایش خطر زمین خوردن می‌شوند که این اختلالات نقش عمده‌ای در کاهش کیفیت زندگی و افزایش وابستگی آن‌ها دارد (۱۰). به موازات این مشکلات، علائم روحی-روانی به‌ویژه افسردگی در این بیماران شیوع زیادی دارد. افسردگی می‌تواند فرایندهای شناختی را تشدید کند و کیفیت زندگی را به شدت تحت تأثیر قرار دهد. مکانیسم‌های مشترکی میان دمانس و افسردگی وجود دارد که از جمله آن‌ها می‌توان به التهاب عصبی، اختلال در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) و کاهش عوامل نوروتروفیک اشاره کرد (۱۱).

در میان مداخلات غیردارویی، فعالیت بدنی منظم به دلیل ایمنی زیاد، هزینه کم و اثرات پلیوتروپیک بر سلامت مغز، توجه ویژه‌ای را به خود جلب کرده است. شواهد اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که فعالیت بدنی با کاهش ۲۸ تا ۴۵ درصدی خطر ابتلا به AD همراه است (۱۲). مکانیسم‌های پیشنهادی شامل افزایش حجم هیپوکامپ، تحریک نورون‌ها، کاهش التهاب عصبی، بهبود عملکرد اندوتلیال و افزایش جریان خون مغزی است (۱۳)؛ با این حال، نتایج کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌شده در بیماران مبتلا به AD و MCI متناقض بوده است. کارآزمایی بزرگ EXERT (۲۰۲۵) که روی ۲۹۶ بزرگسال کم‌تحرک مبتلا به MCI انجام شد، نشان داد که اگرچه شدت تمرین تأثیر متفاوتی بر شناخت نداشت، در هیچ یک از گروه‌ها کاهش شناختی مشاهده نشد (۱۴). این یافته حاکی از آن است که فعالیت ورزشی منظم ممکن است زوال شناختی را متوقف کند، اما سؤال کلیدی این است که چه مکانیسم مولکولی این اثر را واسطه‌گری می‌کند؟

در پاسخ به این سؤال، ایرزین^۲ به‌عنوان یک میوکین که از برش پروتئین غشایی FNDC5 در عضله اسکلتی طی انقباضات عضلانی آزاد می‌شود، به‌عنوان حلقه گمشده میان فعالیت ورزشی و عملکرد شناختی مطرح شده است (۱۵). زنجیره مولکولی پیشنهادی به این صورت است که ورزش منجر به افزایش بیان PGC-1 α در عضله می‌شود، سپس بیان FNDC5 افزایش می‌یابد و ایرزین برش خورده و آزاد می‌شود. این ایرزین با عبور از سد خونی-مغزی از طریق گیرنده $\alpha V\beta 5$ ، در هیپوکامپ باعث افزایش بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز^۵ (BDNF) می‌گردد که در نهایت به نورون‌ها، انعطاف‌پذیری سیناپسی و بهبود حافظه منجر می‌شود (۱۶، ۱۷). یک مرور سیستماتیک در سال ۲۰۲۵ نشان داد که سطوح ایرزین سرم و مایع مغزی-نخاعی^۶ (CSF) با نمرات شناختی جهانی در بیماران AD همبستگی مثبت و معناداری دارد و این همبستگی مستقل از نشانگرهای تخریب عصبی عمومی مانند تاو و فسفوتاو است (۱۸)؛ به عبارت دیگر، هرچه سطح ایرزین بالاتر باشد، عملکرد شناختی بهتر است و فعالیت ورزشی ابزاری است که می‌تواند ایرزین را افزایش دهد. علاوه بر این، مطالعات تجربی نشان داده‌اند که ایرزین با کاهش سیتوکین‌های التهابی، تعدیل محور HPA و کاهش التهاب عصبی، نقش مهمی در بهبود علائم افسردگی ایفا می‌کند (۱۹، ۱۱).

^۱ Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA)

^۲ Irisin

^۳ Fibronectin Type III Domain-Containing Protein 5 (FNDC5)

^۴ Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-Alpha (PGC-1 α)

^۵ Brain-Derived Neurotrophic Factors (BDNF)

^۶ Cerebrospinal Fluid (CSF)

یکی از روش‌های تمرینی که توجه ویژه‌ای را به خود جلب کرده است، تمرین چندجزئی^۱ (MCE) است. MCE نوعی تمرین ورزشی است که توسط سازمان جهانی بهداشت^۲ و دستورالعمل‌های ورزشی سالمندان برای بزرگسالان مسن توصیه می‌شود؛ زیرا در یک جلسه تمرینی، چندین ظرفیت بدنی با تمرکز بر عملکرد برای فعالیت‌های روزمره زندگی تمرین داده می‌شود (۲۰، ۲۱). شواهد علمی اخیر اثربخشی MCE را در جمعیت سالمند مبتلا به اختلال شناختی تأیید کرده‌اند. یک متآنالیز در سال ۲۰۲۵ نشان داد که MCE تأثیر معناداری در کاهش زوال شناختی دارد (۱۲) و دوازده هفته با سه تا پنج جلسه در هفته مؤثرترین پروتکل است. همچنین یک متآنالیز دیگر در سال ۲۰۲۵ نشان داد که MCE به طور معناداری فعالیت‌های روزمره زندگی، افسردگی و تعادل را در بیماران آلزایمری بهبود می‌بخشد (۱۰)؛ با این حال، بیشتر مطالعات قبلی صرفاً به بررسی اثرات رفتاری و شناختی تمرینات پرداخته‌اند و تغییرات سطح ایریزین به عنوان مکانیسم زیربنایی، کمتر به صورت مستقیم اندازه‌گیری شده است.

در بیماران آلزایمر، رابطه بین کیفیت زندگی و افسردگی عمیقاً به هم گره خورده است و شواهد نشان می‌دهد که مسیرهای پاتوفیزیولوژیک مشترکی مانند کاهش حجم هیپوکامپ، اختلال در نورون‌ز و افزایش نورواتهاب در هر دو شرایط نقش دارند (۱۵). فعالیت بدنی از طریق مکانیسم‌های زیستی متعددی بر بهبود هر دو متغیر اثر می‌گذارد که مهم‌ترین آن‌ها از طریق افزایش ترشح ایریزین (یک میوکاین عضلانی) است (۱۶، ۲). در سطح مولکولی، ایریزین با فعال کردن مسیر PGC-1 α -FND5-BDNF باعث افزایش فاکتور نوروتروفیک مشتق‌شده از مغز^۳ (BDNF) می‌شود و به تبع آن انعطاف‌پذیری سیناپسی را بهبود می‌بخشد و به محافظت از نورون‌ها در برابر تخریب کمک می‌کند (۱۲، ۲). همچنین، ایریزین با تعدیل پاسخ‌های التهابی از طریق تغییر فنوتیپ میکروگلیاها از حالت پیش‌التهابی به حالت ضدالتهابی و کاهش سیتوکین‌های پیش‌التهابی، به کاهش نورواتهاب کمک می‌کند (۱۷). در سطح آسیب‌شناسی بیماری، ایریزین با تأثیر بر متابولیسم و پاکسازی پلاک‌های آمیلوئید-بتا و مهار هیپرفسفریله شدن پروتئین تاو (دو نشانه اصلی آسیب‌شناسی آلزایمر)، به عنوان یک استراتژی غیردارویی، روند پیشرفت بیماری را کند می‌کند و کیفیت زندگی بیماران را ارتقا می‌دهد (۱۶، ۱۵، ۲). به علاوه، شواهد جدید حاکی از آن است که ایریزین می‌تواند از طریق تنظیم مسیرهای دوپامینی و سروتونرژیک و همچنین کاهش التهاب سیستمیک، به تخفیف علائم افسردگی نیز کمک کند (۱۹) که این امر نقش کلیدی آن را در ارتباط بین فعالیت بدنی، افسردگی و کیفیت زندگی در بیماران آلزایمری آشکار می‌سازد (۱۵). در نهایت، فراتحلیل‌های اخیر نیز تأیید کرده‌اند که برنامه‌های ورزشی چندجزئی با تأثیر بر مسیرهای یادشده، علاوه بر بهبود عملکرد شناختی، می‌توانند به ارتقای سلامت روان و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به آلزایمر منجر شوند (۲۲، ۱).

با وجود این شواهد قوی، یک شکاف مهم باقی مانده است: مطالعات اندکی به طور هم‌زمان تأثیر ۱۲ هفته تمرینات چندجزئی استاندارد را بر عملکرد شناختی، اختلال شناختی خفیف، افسردگی، عملکرد بدنی و به‌ویژه سطوح سرمی ایریزین در بیماران آلزایمری مبتلا به اختلال شناختی خفیف بررسی کرده‌اند. از آنجاکه ایریزین به عنوان واسطه اصلی اثرات محافظت عصبی ورزش شناخته می‌شود (۱۸، ۱۶، ۱۵)، اندازه‌گیری آن می‌تواند درک ما را از مکانیسم‌های مولکولی بهبودهای بالینی

^۱ Multicomponent Exercise (MCE)

^۲ World Health Organization (WHO)

3. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

ناشی از تمرینات چندجزئی عمیق‌تر کند؛ بنابراین مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر ۱۲ هفته تمرینات چندجزئی بر پنج حیطه کلیدی شامل عملکرد شناختی، اختلال شناختی، افسردگی، عملکرد بدنی و سطح سرمی ایرزین در بیماران آلزایمری مبتلا به اختلال شناختی خفیف طراحی شده است. نوآوری اصلی این مطالعه در ارزیابی هم‌زمان ابعاد شناختی، روانی، حرکتی و مولکولی (ایرزین) با استفاده از یک پروتکل تمرینی استاندارد دوازده‌هفته‌ای است. فرضیه اصلی پژوهش حاضر این است که ۱۲ هفته تمرینات چندجزئی سطوح سرمی ایرزین را افزایش می‌دهد و بهبودهای هم‌زمانی در عملکرد شناختی، کاهش افسردگی و بهبود عملکرد بدنی ایجاد می‌کند.

روش پژوهش

پژوهش حاضر، کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی‌شده با طرح پیش‌آزمون-پس‌آزمون همراه با گروه کنترل بود. با توجه به ماهیت مداخله و محدودیت‌های اجرایی در دسترسی به نمونه‌گیری تصادفی کامل، شرکت‌کنندگان واجد شرایط به صورت دردسترس انتخاب شدند و سپس به طور تصادفی در دو گروه مداخله و کنترل (لیست انتظار) قرار گرفتند. گروه کنترل در وضعیت لیست انتظار باقی ماند و پس از پایان دوره مداخله، امکان دریافت برنامه تمرینی برای آن‌ها فراهم شد تا ملاحظات اخلاقی در مداخلات غیردارویی با جمعیت سالمند رعایت شود. پروتکل پژوهش توسط کمیته اخلاق دانشگاه اصفهان و دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأیید شد (شناسه اخلاق: IR.UI.REC.1404.276) و تمامی مراحل اجرایی مطابق با اصول اعلامیه هلسینکی (نسخه ۲۰۱۳) انجام پذیرفت. این کارآزمایی برای ثبت در پایگاه کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT) اقدام شد، اما به دلیل محدودیت‌های سیستمی و اجرایی، اخذ کد ثبت تا پیش از آغاز مطالعه میسر نشد و این موضوع به عنوان محدودیت در بخش مربوط ذکر شده است.

شرکت‌کنندگان

محیط پژوهش و روش نمونه‌گیری

جامعه آماری این مطالعه شامل بیماران مبتلا به آلزایمر با اختلال شناختی خفیف مراجعه‌کننده به کلینیک‌های مغز و اعصاب و مرکز بازتوانی ورزشی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در بازه زمانی خرداد ۱۴۰۳ تا دیماه ۱۴۰۴ بود. روش نمونه‌گیری به صورت در سترس و هدفمند انجام شد و تمامی بیماران واجد شرایط طی دوره یادشده ارزیابی شدند. فرایند جذب شرکت‌کنندگان به دو صورت فعال و غیرفعال انجام گرفت. در روش فعال، محقق اصلی با مراجعه به مراکز بازتوانی و کلینیک‌های تخصصی دولتی و خصوصی و تماس با پزشکان مربوط، بیماران واجد شرایط را شناسایی کرد. در روش غیرفعال، اطلاعات مطالعه از طریق دوستان و آشنایان در مناطق شهر اصفهان و همکاری با انجمن آلزایمر منتشر شد. در مجموع، ۷۹ بیمار ارزیابی شدند که از میان آن‌ها، ۵۰ نفر معیارهای ورود داشتند و وارد مطالعه شدند. دلایل ورود نیافتن به پژوهش شامل تمایل نداشتن به مشارکت (۱ نفر) و طولانی بودن سفر برای حضور در جلسات ارزیابی و بازتوانی (۲ نفر) بود.

حجم نمونه با استفاده از نرم‌افزار G*Power نسخه ۳،۱،۹،۷ و براساس پیامد اولیه (تغییر نمره آزمون MMSE) محاسبه شد. پارامترهای استفاده‌شده شامل اندازه اثر (Cohen's $d=0/80$)، سطح معناداری ($\alpha=0/05$)، دوطرفه و توان آزمون ($\beta=0/80-1$) بود. با در نظر گرفتن ۳۰ درصد ریزش در طول ۱۲ هفته (براساس مطالعات مشابه در این جمعیت)، حجم نمونه نهایی ۲۵ نفر در هر گروه (درمجموع ۵۰ نفر) تعیین شد.

شرکت‌کنندگان در صورت دارا بودن تمامی معیارهای زیر وارد مطالعه شدند: (۱) تشخیص قطعی بیماری آلزایمر براساس معیارهای مؤسسه ملی سالمندی-انجمن آلزایمر (NIA-AA) توسط متخصص مغز و اعصاب؛ (۲) دامنه سنی: ۶۵ تا ۸۵ سال؛ (۳) وضعیت شناختی آلزایمر خفیف با نمره آزمون مختصر وضعیت ذهنی^۱ (MMSE) بین ۲۱ تا ۲۶؛ (۴) نمره مقیاس رتبه‌بندی بالینی دمانس^۲ (CDR) معادل ۱ (دمانس خفیف)؛ (۵) ثبات دارویی: نبود تغییر در دوز داروهای آنتی‌کولین‌استراز (دونپیزل، ریواستیگمین، گالانتامین) یا ممانتین در سه ماه پیش از مطالعه؛ (۶) داشتن مراقب ثابت (عضو خانواده یا مراقب حرفه‌ای) برای همراهی در جلسات ارزیابی و نظارت بر اجرای تمرینات؛ (۷) توانایی راه رفتن مستقل (با یا بدون وسایل کمکی)؛ (۸) شرکت نکردن در برنامه تمرینی منظم و ساختاریافته (تعریف‌شده به‌عنوان دو جلسه یا بیشتر در هفته) در شش ماه پیش از مطالعه. شرکت‌کنندگان در صورت داشتن هریک از موارد زیر از مطالعه خارج شدند: (۱) سایر انواع دمانس: دمانس عروقی، فرونتومپورال، اجسام لوی یا دمانس مختلط؛ (۲) سایر اختلالات عصبی: بیماری پارکینسون، مولتیپل اسکلروزیس، سابقه سکته مغزی در ۱۲ ماه گذشته، یا آسیب تروماتیک مغزی با کاهش هوشیاری بیش از ۳۰ دقیقه؛ (۳) بیماری‌های شدید قلبی-عروقی: فشارخون کنترل‌نشده (سیستولیک < ۱۸۰ یا دیاستولیک < ۱۰۰ میلی‌متر جیوه در حالت استراحت)، نارسایی قلبی کلاس III یا IV براساس نیویورک هارت آسوسیشن، آنژین ناپایدار، یا انفارکتوس میوکارد در شش ماه گذشته؛ (۴) مشکلات شدید اسکلتی-عضلانی: تعویض مفصل زانو یا لگن در شش ماه گذشته، شکستگی درمان‌نشده، یا آرتروز شدید محدودکننده تحرک؛ (۵) اختلالات روانپزشکی فعال: افسردگی اساسی درمان‌نشده (نمره < ۱۰ در مقیاس افسردگی سالمندان GDS-۱۵)، سایکوز، یا اختلال دوقطبی؛ (۶) بیماری‌های کنترل‌نشده: بیماری مزمن انسدادی ریه شدید نیازمند اکسیژن مکمل، بیماری کلیوی مرحله نهایی یا بدخیمی فعال؛ (۷) موارد منع انجام تست یا تمرین ورزشی براساس دستورالعمل‌های کالج آمریکایی پزشکی ورزشی^۳ (ACSM)؛ (۸) انصراف داوطلبانه شرکت‌کننده از ادامه مطالعه؛ (۹) انجام نشدن ارزیابی‌های تعیین‌شده در طول دوره مداخله؛ (۱۰) غیبت به دلیل بیماری یا هر علت دیگر به مدت بیش از دو هفته متوالی یا بیش از چهار جلسه تمرینی در کل دوره دوازده‌هفته‌ای (معادل بیش از ۲۰ درصد جلسات)؛ (۱۱) بروز هرگونه عارضه جانبی ناشی از تمرین (نظیر درد شدید عضلانی، افت قندخون، یا افزایش فشارخون)؛ (۱۲) همکاری نکردن در انجام تمرینات در بیش از ۲۰ درصد جلسات، و بروز هرگونه بیماری یا حادثه جدید در طول دوره پژوهش (مانند زمین خوردن، بستری شدن در بیمارستان یا تغییر در وضعیت بالینی).

پس از ارزیابی پایه، شرکت‌کنندگان واجد شرایط به صورت تصادفی با استفاده از جدول اعداد تصادفی به یکی از دو گروه زیر تخصیص یافتند: (۱) گروه مداخله (تمرین چندجزئی): ۲۳ بیمار سالمند مبتلا به آلزایمر که در یک برنامه تمرین چندجزئی ساختاریافته شرکت کردند که با عنوان شعار «تحرک و زندگی» معرفی و اجرا شده بود. (۲) گروه کنترل (لیست انتظار): ۲۴ بیمار سالمند مبتلا به آلزایمر که مراقبت‌های معمول پزشکی خود را ادامه دادند و در طول دوره مطالعه در هیچ

^۱ Mini-Mental State Examination (MMSE)

^۲ Clinical Demance Rate (CDR)

^۳ American College of Sport Medicine (ACSM)

برنامه ورزشی ساختاریافته‌ای شرکت نکردند. به‌منظور رعایت اصول اخلاق پژوهش، پس از اتمام دوره دوازده‌هفته‌ای، برنامه تمرین چندجزئی به صورت فشرده هشت‌هفته‌ای در اختیار گروه کنترل نیز قرار گرفت.

پیامدها و ابزارهای اندازه‌گیری

پیامدهای اولیه: عملکرد شناختی و ایزرین

۱- آزمون مختصر وضعیت ذهنی^۱ (MMSE): این آزمون، توسط فولشتاین^۲ و همکاران (۱۹۷۵) به‌عنوان یک ابزار غربالگری سریع برای ارزیابی وضعیت شناختی طراحی شد. این آزمون یکی از پرکاربردترین ابزارهای سنجش شناخت در جمعیت سالمندان و بیماران مبتلا به اختلالات نورولوژیک است. MMSE شامل ۳۰ نمره است و شش حوزه شناختی شامل جهت‌یابی زمانی و مکانی، ثبت (تکرار سه کلمه)، توجه و محاسبه، یادآوری، زبان و توانایی‌های دیداری-فضایی (کپی کردن شکل هندسی) را ارزیابی می‌کند. اجرای این آزمون معمولاً ۵ تا ۱۰ دقیقه زمان می‌برد. نمره کل آزمون در دامنه صفر تا ۳۰ قرار دارد. به طور کلی، نمرات ۲۴ تا ۳۰ نشان‌دهنده عملکرد شناختی طبیعی، ۱۸ تا ۲۳ نشان‌دهنده اختلال شناختی خفیف و نمرات کمتر از ۱۸ نشان‌دهنده اختلال شناختی متوسط تا شدید در نظر گرفته می‌شود (۲۳). این آزمون که به‌عنوان عملکرد شناختی عمومی اندازه‌گیری شد، در دو زمان حالت پایه (هفته صفر) و پایان مداخله (هفته ۱۲) توسط یک متخصص اعصاب و روان که نسبت به تخصیص گروهی کور بود، ارزیابی شد.

۲- آزمون ارزیابی شناختی مونترآل^۳ (MoCA): این آزمون توسط ناسردین^۴ و همکاران (۲۴) به‌عنوان یک ابزار غربالگری کوتاه برای تشخیص اختلال شناختی خفیف (MCI) طراحی شد. این آزمون دارای ۳۰ نمره است و حوزه‌های مختلف شناختی شامل توجه، تمرکز، عملکرد اجرایی، حافظه کوتاه‌مدت، زبان، توانایی‌های دیداری-فضایی، تفکر انتزاعی و جهت‌یابی را ارزیابی می‌کند. نقطه برش استاندارد این آزمون ۲۶ در نظر گرفته می‌شود؛ به طوری که نمرات کمتر از ۲۶ نشان‌دهنده احتمال وجود اختلال شناختی خفیف است. زمان اجرای آزمون حدود ۱۰ تا ۱۵ دقیقه است. در برخی مطالعات، با توجه به سطح تحصیلات، اصلاح نمره ۱ واحدی پیشنهاد شده است. نسخه فارسی آزمون MoCA از روایی و پایایی مناسبی برخوردار بوده و در مطالعات ایرانی برای غربالگری اختلال شناختی خفیف و آلزایمر استفاده شده است (۲۵).

۳- اندازه‌گیری سطح سرمی هورمون ایزرین: به‌منظور ارزیابی سطح سرمی ایزرین، نمونه‌های خون همه شرکت‌کنندگان، در ساعات ۷:۳۰ تا ۱۰ صبح، به صورت ناشتا (پس از ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه) و در دو نوبت پیش از مداخله و پس از آخرین جلسه مداخله اخذ شد. مقدار خون گرفته‌شده از هر شرکت‌کننده ۵ میلی‌لیتر بود. به‌منظور حذف اثر فعالیت بدنی بر نتایج، از بیماران خواسته شد حداقل ۲۴ ساعت پیش از هر نوبت خون‌گیری، هیچ گونه فعالیت بدنی سنگینی انجام ندهند. نمونه‌های خون، نخست به مدت ۳۰ تا ۶۰ دقیقه در دمای اتاق (۲۴-۲۲) درجه سانتی‌گراد) و به حالت عمودی قرار داده شدند تا لخته‌سازی کامل انجام گیرد، سپس به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شدند تا سرم آن‌ها جداسازی شود. نمونه‌های سرم تا زمان انجام آنالیز در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری

^۱ Mini-Mental State Examination (MMSE)

^۲ Folstein

^۳ Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

^۴ Nasreddine

شدند. سطح سرمی ایریزین با استفاده از کیت‌های تجاری الایزای مخصوص ایریزین انسانی (شرکت Avisaera Bioscience، سانتا کلارا، کالیفرنیا، آمریکا) اندازه‌گیری شد. حساسیت این کیت الایزا برای ایریزین در محدوده ۷۵ تا ۱۰۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر بود. ضریب تغییرات درون‌آزمون و بین‌آزمون برای این پارامتر به ترتیب ۴-۶ و ۸-۱۰ درصد بود که نشان‌دهنده دقت قابل قبول است. تمامی نمونه‌ها به صورت تکراری (Duplicate) آنالیز شدند و میانگین مقادیر در تحلیل‌های آماری استفاده شد. کارکنان آزمایشگاه نسبت به تخصیص گروهی و زمان نمونه‌گیری کور بودند.

پیامدهای ثانویه: افسردگی، کیفیت زندگی، عملکرد بدنی

۱- پرسشنامه افسردگی بک-II (BDI-II): این پرسشنامه شامل ۲۱ سؤال است که شدت علائم افسردگی را در ابعاد خلقی، شناختی، جسمانی و انگیزشی ارزیابی می‌کند. هر آیتم در مقیاس چهاردرجه‌ای از صفر تا ۳ نمره‌گذاری می‌شود و نمره کل در دامنه صفر تا ۶۳ قرار دارد. نمرات بالاتر نشان‌دهنده شدت بیشتر افسردگی است. در این ابزار، سطوح افسردگی به صورت حداقل (۰-۱۳)، خفیف (۱۴-۱۹)، متوسط (۲۰-۲۸) و شدید (۲۹-۶۳) طبقه‌بندی می‌شود (۲۶). مطالعات روان‌سنجی نشان داده‌اند که این ابزار دارای همسانی درونی بالا (آلفای کرونباخ حدود ۰/۸۹) و پایایی بازآزمایی مناسب (حدود ۰/۷۸) بوده و از روایی محتوایی، همزمان و سازه مطلوبی برخوردار است (۲۷).

۲- ارزیابی کیفیت زندگی بیماران آلزایمری: کیفیت زندگی مرتبط با سلامت^۲ (HRQoL) در بیماران مبتلا به آلزایمر به ادراک فرد از وضعیت عملکردی در ابعاد جسمی، روانی، اجتماعی و عاطفی در تعامل با علائم بیماری و محدودیت‌های شناختی اطلاق می‌شود. در این بیماران، کیفیت زندگی علاوه بر عملکرد شناختی، شامل خلق، روابط بین‌فردی، توانایی انجام فعالیت‌های روزمره و رضایت کلی از زندگی نیز می‌شود. کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به آلزایمر با استفاده از پرسشنامه کیفیت زندگی در بیماری آلزایمر^۳ (QoL-AD) که توسط لاگسدون^۴ و همکاران (۲۸) طراحی شده است، ارزیابی شد. این ابزار شامل ۱۳ آیتم در حوزه‌های سلامت جسمی، انرژی، خلق، وضعیت زندگی، حافظه، روابط خانوادگی، ازدواج، روابط اجتماعی، نقش فردی، انجام امور خانه، فعالیت‌های تفریحی، وضعیت مالی و کیفیت کلی زندگی است. پاسخ‌ها در مقیاس لیکرت چهار درجه‌ای از ۱ (ضعیف) تا ۴ (عالی) نمره‌گذاری می‌شوند و دامنه نمرات کل بین ۱۳ تا ۵۲ قرار دارد. نمرات بالاتر نشان‌دهنده کیفیت زندگی بهتر است. این پرسشنامه قابلیت تکمیل توسط بیمار (در مراحل خفیف بیماری) یا مراقب اصلی را دارد. در مطالعه اعتبارسنجی نسخه فارسی این ابزار توسط نوروزیان و همکاران (۱۳۹۱)، روی بیماران مبتلا به آلزایمر خفیف تا متوسط، همسانی درونی برای گزارش بیمار ۰/۸۴ و برای گزارش مراقب ۰/۸۷ گزارش شد. همچنین پایایی بازآزمایی با فاصله دو هفته به ترتیب ۰/۸۶ و ۰/۸۹ برای بیمار و مراقب به دست آمد. روایی همزمان این ابزار با پرسشنامه SF-36 نیز همبستگی معکوس در محدوده ۰/۷۲ تا ۰/۷۸ را نشان داد که بیانگر روایی مناسب آن بود.

۳- ارزیابی عملکرد بدنی: در این مطالعه شاخص‌های عملکرد بدنی از قبیل تعادل، تحرک عملکردی (قابلیت جابه‌جایی) و قدرت اندام تحتانی و فوقانی ارزیابی شدند. تعادل با استفاده از آزمون تعادل برگ^۵ (BBS) اندازه‌گیری شد (۲۹). تحرک

^۱ Beck Depression Inventory-II (BDI-II)

^۲ Health-Related Quality of Life (HRQOL)

^۳ Quality of Life in Alzheimer's Disease scale (QoL-ADs)

^۴ Logsdon

^۵ Berg Balance Scale (BBS)

عملکردی پایه با آزمون برخاستن و حرکت زمان‌دار^۱ (TUG) ارزیابی شد. در این آزمون، مدت‌زمان لازم (برحسب ثانیه) برای برخاستن از یک صندلی دارای دسته، راه رفتن به فاصله ۳ متر، چرخیدن، بازگشت به سمت صندلی و نشستن مجدد، ثبت شد (۳۰). قدرت اندام تحتانی نیز با استفاده از آزمون نشستن و برخاستن ۳۰ ثانیه‌ای (30s-CST) اندازه‌گیری شد که در آن تعداد دفعات کامل برخاستن از روی صندلی را در مدت ۳۰ ثانیه ثبت شد (۳۱). قدرت عضلانی اندام فوقانی با استفاده از آزمون قدرت گرفتن دست^۲ (HST) و به‌وسیله دینامومتر دستی اندازه‌گیری شد. در این آزمون، شرکت‌کنندگان با دست غالب خود حداکثر نیروی ایزومتریک را اعمال کردند و بیشترین مقدار ثبت‌شده برحسب کیلوگرم به‌عنوان نمره نهایی در نظر گرفته شد. این آزمون، شاخصی معتبر از عملکرد عضلانی اندام فوقانی شناخته می‌شود و شواهد پژوهشی نشان داده‌اند که کاهش قدرت گرفتن دست با افت عملکرد شناختی و افزایش خطر اختلال شناختی خفیف در سالمندان مرتبط است (۳۲، ۳۳). شایان ذکر است، تمام پیامدهای اندازه‌گیری در ابتدای مطالعه و پس از پایان ۱۲ هفته، طبق رویه‌های استاندارد ارزیابی، توسط ارزیابان آموزش‌دیده‌ای که از گروه اختصاصی هر شرکت‌کننده (مداخله یا کنترل) بی‌اطلاع بودند، اندازه‌گیری شد. همچنین به تمام شرکت‌کننده‌ها توضیحات عملی و زمان استراحت داده شد تا از درک کامل روش کار و کاهش خستگی آن‌ها اطمینان حاصل شود.

برنامه تمرین چندجزئی

برنامه تمرین MCE براساس مرور پیشینه تحقیق و راهنمای کالج پزشکی ورزشی آمریکا (ACSM) برای افراد سالمند طراحی و به مدت دوازده هفته با سه جلسه در هفته اجرا شد (۳۴-۳۷). برنامه MCE شامل پنج بخش بود که به طور خلاصه در جدول (۱) نمایش داده شده است. تمرینات در مرکز بازتوانی ورزشی بیمارستان شهید چمران اصفهان اجرا شد و شدت و مدت آن‌ها متناسب با سطح راحتی و توانایی ارتباطی شرکت‌کنندگان تنظیم شد. افراد متخصص امور سلامتی مرکز و پژوهشگر مطالعه با تخصص فیزیولوژی ورزش و آموزش‌دیده تمرین با سالمندان برای اطمینان از ایمنی و پایبندی شرکت‌کنندگان، نظارت می‌کردند. (۱) بخش گرم کردن (۵ تا ۱۰ دقیقه): شامل فعالیت‌های سر، گردن و شانه، حرکات مفصلی و کشش‌های ساده برای گروه‌های عضلانی اصلی بود. (۲) بخش تمرین هوازی به مدت ۲۰-۱۰ دقیقه: شامل حرکات شامل گام زدن نشسته روی صندلی، گام زدن درجا و ایستاده، چرخش بازوها، خم شدن به پهلو، بالا بردن بازوها از کنار بدن و حرکت پروانه بود. در مرحله پیشرفته‌تر، شرکت‌کنندگان به شیوه قدم زدن و راه رفتن روی تردمیل یا رکاب زدن روی دوچرخه ثابت، تمرین هوازی پیوسته انجام می‌دادند. شدت تمرین بین ۵۰ تا ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب پیش‌بینی‌شده براساس سن (محاسبه شده با فرمول $208 - 0.7 \times \text{سن}$) (۳۸) یا در دامنه ۱۲ تا ۱۴ از مقیاس بورگ (درجه‌بندی فشار درک‌شده) (۳۹) تعیین شد. مدت زمان این بخش در هفته‌های اول تا چهارم، ۱۰ دقیقه با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد حداکثر ضربان قلب (بر اساس فرمول $220 - \text{سن}$) بود. در هفته‌های پنجم تا هشتم مدت به ۱۵ دقیقه و شدت به ۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر ضربان قلب افزایش یافت. در هفته‌های نهم تا دوازدهم مدت به ۲۰ دقیقه و شدت به ۶۰ تا ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب رسید. شدت تمرین در هر جلسه به طور پیوسته با استفاده از ضربان‌سنج پولار ساخت فنلاند) پیش از شروع، حین اجرا و پس از فعالیت اندازه‌گیری و کنترل شد. با توجه به سطح آمادگی پایین و تحرک نداشتن آزمودنی‌ها، شدت در هفته‌های ابتدایی محافظه‌کارانه انتخاب شد تا ضمن ایجاد سازگاری اولیه، پایبندی به برنامه افزایش

^۱ Timed Up and Go (TUG)

^۲ Handgrip Strength Test (HST)

یابد و از بروز خطرات احتمالی جلوگیری شود. (۳) تمرینات با مقاومت خارجی و وزن بدن به مدت ۱۵ دقیقه در برنامه گنجانده شد. ابزار استفاده شده کش‌های الاستیک تراباند بود. حرکت‌های انتخابی شامل اسکات از روی صندلی، بلند کردن پاشنه‌ها، پرس شانه، حرکت پارو زدن در حالت نشسته و چرخش تنه بود. هر حرکت در دو ست و با تکرارهای بین ۱۰ تا ۱۲ بار اجرا شد. شدت کار در دامنه ۶۰ تا ۷۰ درصد حداکثر یک تکرار تخمینی تنظیم شد و فاصله استراحت میان ست‌ها بین ۳۰ تا ۶۰ ثانیه در نظر گرفته شد. (۴) بخش چهارم یعنی تمرین تعادلی شامل هشت ایستگاه بود: نشست و برخاستن، خم کردن زانو، راه رفتن به عقب، راه رفتن و چرخیدن به اطراف، راه رفتن به پهلو، ایستادن روی پاشنه و پنجه، راه رفتن روی پاشنه و پنجه، و ایستادن روی یک پا. مدت این بخش در تمام هفته‌ها ۱۰ دقیقه ثابت باقی ماند، اما میزان حمایت تغییر کرد. در هفته‌های اول تا چهارم، حرکات با کمک دو دست (حمایت کامل) انجام شد. در هفته‌های پنجم تا هشتم، با یک دست یا بدون دست هدایتی اجرا شد. در هفته‌های نهم تا دوازدهم، تمام حرکات بدون هیچ دست حمایتی انجام شد. از آغاز هفته پنجم، تمرینات دوگانه (تعادل هم‌زمان با انجام تکالیف ساده شناختی مانند شمارش معکوس) نیز به برنامه افزوده شد. (۵) در بخش انعطاف‌پذیری و سرد کردن (۱۰ دقیقه)، حرکات کششی ایستا برای گروه‌های عضلانی اصلی شامل همسترینگ، چهارسر ران، ساق پا، سینه، شانه‌ها و گردن انجام شد. هر کشش به مدت ۱۵ تا ۳۰ ثانیه نگهداری و دو بار تکرار شد. به‌منظور تطابق تدریجی شرکت‌کنندگان با بار تمرینی، شدت و حجم تمرینات هر چهار هفته، یک‌بار بازبینی می‌شد. در تمرینات مقاومتی، افزایش مقاومت کش‌های تراباند (از سطح زرد به قرمز و سپس سبز) براساس توانایی فرد در اجرای کامل تکرارها اعمال شد. در تمرینات تعادلی، چالش با کاهش تدریجی تکیه‌گاه دست و افزایش دشواری تکالیف دوگانه شناختی (مثلاً شمارش معکوس با اعداد دو رقمی) ایجاد شد. این رویکرد مرحله‌ای، مطابق با اصول اضافه‌بار و اختصاصی‌سازی در سالمندان مبتلا به آلزایمر طراحی شده بود؛ به این ترتیب، کل برنامه به صورت پیوسته از گرم کردن تا سرد کردن، با افزایش تدریجی شدت در هر سه جزء هوازی، مقاومتی و تعادلی، برای دوازده هفته طراحی شده بود؛ به این ترتیب که به‌منظور تحریک مستمر سازگاری‌های فیزیولوژیک و پرهیز از توقف پاسخ‌دهی، بار تمرینی هر چهار هفته یک بار طبق اصول اضافه‌بار پیش‌رونده، در تمام تمرینات تجویزی افزایش یافت؛ بر این اساس، پروتکل تمرین در سه فاز طراحی شد: فاز اول (هفته‌های اول تا چهارم) با هدف سازگاری اولیه، در فاز دوم (هفته‌های پنجم تا هشتم) با هدف بهبود آمادگی، شدت، مدت، تکرار و میزان مقاومت افزایش یافت. در فاز سوم (هفته‌های نهم تا دوازدهم) که فاز تثبیت بود، برای شرکت‌کنندگانی که تحمل زیادی نشان دادند، مدت تمرین و همچنین مقاومت بیشتر استفاده شد. شواهد جدید حاکی از آن است که برنامه‌های تمرین مقاومتی پیش‌رونده با حداقل تجهیزات (نظیر کش‌های مقاومتی) در جمعیت سالمند مبتلا به دمانس، ایمن و قابل اجرا است و بهبودهای معناداری در عملکرد فیزیکی ایجاد می‌کند (جدول ۱).

در طول همه جلسات، علاوه بر فیزیولوژیست ورزش/گرایش کاربردی، یک پرستار آموزش‌دیده و یک متخصص طب پزشکی ورزشی نیز حضور داشتند تا علائم حیاتی (فشار خون، اشباع اکسیژن خون) را پیش و پس از هر جلسه ثبت کنند و هرگونه علائم هشدار مانند سرگیجه، تنگی نفس یا خستگی مفرط را ارزیابی کنند. پایبندی به برنامه با بررسی حضور و غیاب روزانه و بازخورد شفاهی شرکت‌کنندگان یا مراقبان آنان سنجیده می‌شد. موارد غیبت بیش از دو جلسه متوالی با یک جلسه ترمیمی و توضیح مجدد حرکات پیگیری می‌شد. این اقدامات برای کاهش خطر افتادن و حفظ تداوم مداخله در جمعیت سالمند دارای اختلال شناختی ضروری تلقی می‌شد. پایبندی به عنوان حضور فعال در حداقل ۷۰ درصد جلسات تمرینی (معادل ۲۵ جلسه از مجموع ۳۶ جلسه) تعریف شد. برای ثبت دقیق حضور، از دفترچه یادداشت مرکز بازتوانی استفاده شد

که توسط شرکت‌کننده تکمیل و توسط مربی ورزش و پرستار تأیید می‌شد. در موارد غیبت، حداکثر ظرف ۴۸ ساعت تماس تلفنی توسط پژوهشگر انجام می‌شد تا ضمن رفع موانع احتمالی، انگیزه مشارکت حفظ شود. شرکت‌کنندگان در گروه کنترل نیز به مدت ۱۲ هفته، مراقبت‌های معمول پزشکی (شامل داروهای استاندارد آلزایمر با دوز ثابت و ویزیت‌های دوره‌ای پزشک متخصص) را دریافت کردند و در هیچ برنامه ورزشی ساختاریافته‌ای شرکت نکردند. برای پایش تغییرات احتمالی در سطح فعالیت بدنی روزانه، از پرسشنامه فعالیت بدنی بیکه نسخه اصلاح‌شده برای سالمندان در دو مقطع ابتدا و انتهای مطالعه استفاده شد. مطالعات مشابه اخیر نیز از همین رویکرد برای ارزیابی اثرات مستقل مداخله تمرینی در مقایسه با مراقبت معمول در جمعیت آلزایمر استفاده کرده‌اند.

جدول ۱- ساختار هر جلسه ۶۰ دقیقه‌ای

Table 1- Structure of Each 60-Minute Session

بخش Session Component	مدت (دقیقه) Duration (min)	محتوای جلسه تمرین Exercise Session Content
گرم کردن Warm-up	5	راه رفتن سبک، کشش پویا، حرکات دامنه حرکتی Light walking, dynamic stretching, and range-of-motion exercises
تمرین هوازی Aerobic training	20	قدم زدن، راه رفتن روی تردمیل یا دوچرخه ثابت با شدت ۵۰-۷۰ درصد ضربان قلب Walking, treadmill walking, or stationary cycling at 50-70% of maximum heart rate (HRmax)
تمرین مقاومتی Resistance training	15	۸ حرکت، ۲ تا ۳ ست $\times$ ۱۰-۱۲ تکرار Eight exercises, 2-3 sets $\times$ 10-12 repetitions
تمرین تعادلی Balance training	10	تعادل ایستا و پویا، فعالیت‌های دوگانه از هفته پنجم Static and dynamic balance exercises; dual-task activities introduced from week 5
سرد کردن/انعطاف‌پذیری Cool-down/Flexibility	10	کشش ایستا، تمرینات تنفسی Static stretching and breathing exercises

روش اجرا

پس از شناسایی بیماران آلزایمری مبتلا به اختلال شناختی خفیف از طریق روش‌های فعال (مراجعه محقق به کلینیک‌ها و تماس با پزشکان) و غیرفعال (اطلاع‌رسانی از طریق دوستان، آشنایان و همکاری با انجمن آلزایمر)، غربالگری اولیه انجام شد. از میان ۷۹ بیمار ارزیابی‌شده، ۵۰ نفر که معیارهای ورود را داشتند، به صورت داوطلبانه وارد مطالعه شدند. تمامی این بیماران ابتدا توسط پزشک متخصص پزشکی ورزشی ارزیابی شدند تا آمادگی جسمانی آن‌ها برای انجام تمرینات تعیین شود. پزشک با همکاری و مشورت با فیزیولوژیست ورزش، براساس وضعیت سلامت جسمی و روانی هر بیمار، برنامه ورزشی را تجویز کردند. همچنین آزمون‌های روان‌شناختی و فیزیولوژیک پایه (پیش‌آزمون) شامل اندازه‌گیری عملکرد شناختی با آزمون MMSE، اختلال شناختی با MoCA، افسردگی با BDI، کیفیت زندگی، عملکرد فیزیکی با آزمون‌های عملکرد بدنی: برخاستن و حرکت کردن زمان‌دار (TUG)، نشستن و برخاستن در ۳۰ ثانیه (30s-CST)، استقامت عضلات تحتانی

با آزمون ۳۰ ثانیه نشستن و برخاستن (30s-CST)، قدرت گرفتن دست با هتد گریپ (HGS) و تعادل با مقیاس تعادل برگ (BBS) انجام شد. همچنین، سطح آیرزین به روش الایزا اندازه‌گیری شد.

در ادامه، بیماران توسط پزشک متخصص توان‌بخشی عصبی از نظر شناختی طبقه‌بندی شدند تا مشخص شود آیا دچار نقص شناختی (SCI) هستند یا خیر؛ زیرا بیمارانی که در سطوح بالاتر آلزایمر قرار داشتند، در درک دستورات مربیان برای اجرای تمرینات بدنی دشواری بیشتری داشتند. تمامی بیماران واجد شرایط که داوطلب شرکت در بازتوانی ورزشی بودند، به مدت ۱۲ هفته و حداقل هفته‌ای سه بار در برنامه‌های تمرین بدنی شرکت کردند. این برنامه‌ها مبتنی بر نسخه پزشک ورزشی و با نظارت یک متخصص ورزش (دارای مدرک کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی/کاربردی) اجرا شد. در پایان هفته دوازدهم، همه شاخص‌های روان‌شناختی و عملکرد بدنی (به‌عنوان پس‌آزمون) مجدد توسط پزشک متخصص پزشکی ورزشی انجام شد.

تجزیه و تحلیل آماری

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ انجام شد. یافته‌های توصیفی به صورت میانگین و انحراف معیار ($\text{Mean} \pm \text{SD}$) گزارش شدند. نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف بررسی شد. به‌منظور مقایسه مقادیر پایه (پیش‌آزمون) بین گروه‌های مداخله و کنترل از آزمون t مستقل و برای بررسی تغییرات درون‌گروهی از پیش‌آزمون تا پس‌آزمون از آزمون t زوجی استفاده شد. برای بررسی اثر مداخله، از تحلیل واریانس آمیخته با اندازه‌گیری مکرر با یک عامل بین‌گروهی (گروه: مداخله و کنترل) و یک عامل درون‌گروهی (آزمون: پیش‌آزمون و پس‌آزمون) استفاده شد. اثرات اصلی گروه، آزمون و همچنین اثر متقابل گروه $\times$ آزمون ارزیابی شد. در صورت مشاهده اثرات معنادار، مقایسه‌های زوجی با اصلاح بونفرونی انجام شد. اندازه اثر برای نتایج تحلیل واریانس با استفاده از مجذور اتای جزئی (η^2) و برای مقایسه‌های زوجی با استفاده از شاخص d کوهن (Cohen's d) محاسبه و گزارش شد. تمامی آزمون‌ها در سطح اطمینان ۹۵ درصد انجام شدند و مقدار p کمتر از ۰/۰۵ به‌عنوان سطح معناداری آماری در نظر گرفته شد.

نتایج

ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و بالینی شرکت‌کنندگان در ابتدای مطالعه

پیش از آغاز مطالعه، تمامی اعضای تیم پژوهش، پروتکل تمرین طراحی‌شده توسط محقق اصلی را دریافت کرده و اجرای یکسان آن را تأیید کردند تا از یکنواختی و پایبندی به مداخله اطمینان حاصل شود. در مجموع، ۷۹ فرد سالمند مبتلا به بیماری آلزایمر که معیارهای ورود را داشتند، ارزیابی شدند و پس از ارائه توضیحات کامل درباره اهداف و روش مطالعه، رضایت‌نامه کتبی آگاهانه از آن‌ها اخذ شد. از این تعداد، ۵۰ نفر واجد شرایط ورود به مطالعه بودند و به صورت تصادفی با استفاده از جدول اعداد تصادفی در دو گروه مساوی مداخله و کنترل تخصیص یافتند. در طول دوره مداخله سه‌ماهه، در مجموع ۴۷ شرکت‌کننده مطالعه را تکمیل کردند. سه نفر از مطالعه خارج شدند؛ دو نفر از گروه مداخله به دلیل تمایل نداشتن به ادامه مشارکت و یک نفر از گروه کنترل به دلیل دشواری در رفت‌وآمد برای شرکت در جلسات ارزیابی و برنامه توان‌بخشی ورزشی. در گروه مداخله، میزان پایبندی به برنامه تمرینی^۱ برابر با ۸۹/۳ درصد بود. روند ورود، تخصیص و ریزش شرکت‌کنندگان در شکل (۱) نشان داده شده است.

^۱ Adherence Rate

در سطح پایه، دو گروه مداخله و کنترل از نظر ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و بالینی قابل مقایسه بودند. میانگین سنی شرکت‌کنندگان در گروه مداخله $6/28 \pm 57/78$ سال و در گروه کنترل $5/18 \pm 73/50$ سال بود. نسبت مردان در گروه مداخله $47/8\%$ درصد (۱۱ نفر) و در گروه کنترل 50% درصد (۱۲ نفر) بود. میانگین قد در گروه مداخله $165/96 \pm 167/62$ سانتی‌متر و در گروه کنترل $166/62 \pm 167/62$ سانتی‌متر و در گروه کنترل $9/87 \pm 167/62$ سانتی‌متر و میانگین وزن به ترتیب $72/05 \pm 71/22$ و $72/05 \pm 71/22$ کیلوگرم بر مترمربع و در گروه کنترل $1/03 \pm 25/19$ بود. مدت بیماری در گروه مداخله $10/04 \pm 8/25$ سال و در گروه کنترل $8/25 \pm 2/82$ سال بود. همچنین پایه آزمون مختصر وضعیت ذهنی (MMSE) در گروه مداخله $22/83 \pm 23/04$ و در گروه کنترل $23/04 \pm 1/65$ بود. به طور کلی، بین دو گروه از نظر متغیرهای پایه بجز در شاخص توده بدنی تفاوت معناداری مشاهده نشد و دو گروه از نظر ویژگی‌های اولیه همگن بودند. مشخصات کامل شرکت‌کنندگان در جدول (۲) گزارش شده است.

جدول ۲- مشخصات پایه شرکت‌کنندگان

Table 2- Baseline characteristics of the participants

انحراف استاندارد $\pm$ میانگین Std. Deviation $\pm$ Mean		متغیر Variable
گروه کنترل Control group	گروه تمرین Exercise group	
73.50 $\pm$ 5.18	75.78 $\pm$ 6.28	سن (سال) Age (year)
12 (50.0%)	11 (47.8%)	مرد، تعداد (%) Male, n (%)
167.62 $\pm$ 9.87	165.96 $\pm$ 8.68	قد (سانتی‌متر) Height (cm)
71.22 $\pm$ 10.37	72.05 $\pm$ 8.22	وزن (کیلوگرم) Weight (kg)
25.19 $\pm$ 1.03	26.08 $\pm$ 0.63	شاخص توده بدنی * (کیلوگرم بر مترمربع) Body Mass Index (kg/m ²)
8.25 $\pm$ 2.82	10.04 $\pm$ 3.44	مدت بیماری (سال) Disease duration (years)
23.04 $\pm$ 1.65	22.83 $\pm$ 1.56	آزمون مختصر وضعیت ذهنی (نمره) MMSE (score)

تغییرات درون‌گروهی و بین‌گروهی عملکرد شناختی، سطح سرمی ایریزین، افسردگی و کیفیت زندگی

میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای شناختی، روان‌شناختی، کیفیت زندگی و سطح ایریزین قبل و بعد از ۱۲ هفته مداخله، در جدول (۳) و شکل (۱) ارائه شده است. نتایج بررسی تغییرات درون‌گروهی نشان داد که در گروه تمرین، پس از ۱۲ هفته مداخله، بهبودهای معناداری در تمامی متغیرهای بررسی‌شده مشاهده شد؛ به طوری که نمره عملکرد شناختی و سطح ایریزین به طور معناداری افزایش یافتند ($p < 0/001$)؛ در حالی که نمره افسردگی به طور معناداری کاهش یافت ($p = 0/001$). همچنین، نمره کیفیت زندگی بیماران مبتلا به آلزایمر به طور معناداری بهبود پیدا کرد ($p = 0/001$). درمقابل،

هیچ‌یک از این متغیرها در گروه کنترل تغییر معناداری را نشان ندادند ($p > 0.05$). تغییرات متغیرهای بررسی شده به صورت گرافیکی در شکل (۱) نمایش داده شده است.

جدول ۳- میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای شناختی، روان‌شناختی، کیفیت زندگی و سطح ایزرین قبل و بعد از مداخله

Table 3- The mean and standard deviations of cognitive variables before and after the intervention

انحراف استاندارد $\pm$ میانگین Std. Deviation $\pm$ Mean		متغیر Variable	
گروه کنترل Control group	گروه تمرین Exercise group		
23.04 $\pm$ 1.65	22.83 $\pm$ 1.57	پیش‌آزمون Pre-test	آزمون مختصر وضعیت ذهنی (نمره) MMSE (score)
22.88 $\pm$ 1.65	23.91 $\pm$ 1.57	پس‌آزمون Post-test	
16.92 $\pm$ 2.52	17.30 $\pm$ 2.96	پیش‌آزمون Pre test	افسردگی (نمره) Depression (score)
18.12 $\pm$ 2.25	12.74 $\pm$ 2.93	پس‌آزمون Post-test	
29.62 $\pm$ 4.02	30.13 $\pm$ 4.00	پیش‌آزمون Pre-test	کیفیت زندگی (نمره) QoL-Ads (score)
28.38 $\pm$ 3.62	35.22 $\pm$ 4.22	پس‌آزمون Post-test	
20.63 $\pm$ 2.14	19.18 $\pm$ 1.96	پیش‌آزمون Pre-test	ایزرین (پیکوگرم/میلی لیتر) Irisin (pg/mL)

تغییرات عملکرد شناختی

جدول (۳) تغییرات نمرات شناختی را در طول سه ماه در بین گروه‌ها نشان می‌دهد. با توجه به یافته‌های حاضر درمورد عملکرد شناختی، نتایج تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر نشان داد که اثر اصلی زمان معنادار بود ($\eta^2 = 0.300$)، $F(1, 45) = 19.327$ ، $p < 0.001$ ، که حاکی از تفاوت‌های معنادار نمرات بین پیش‌آزمون و پس‌آزمون کل نمونه در طول زمان است. اثر اصلی گروه از لحاظ آماری معنادار نبود ($\eta^2 = 0.16$)، $F(1, 45) = 0.729$ ، $p = 0.398$ ، اما تعامل گروه $\times$ زمان معنادار بود ($\eta^2 = 0.444$)، $F(1, 45) = 35.868$ ، $p < 0.001$ ، که نشان می‌دهد روند تغییرات در طول زمان بین دو گروه به طور معناداری متفاوت است و بیانگر بهبود عملکرد شناختی کلی در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل است. نتایج آزمون t زوجی نشان داد که در گروه مداخله، تفاوت معناداری بین پیش‌آزمون و پس‌آزمون وجود داشت (Cohen's $d = 1.28$)، $t(22) = -6.146$ ، $p < 0.001$ ، که بیانگر بهبود چشمگیر با اندازه اثر بزرگ است؛ در حالی که در گروه کنترل تفاوت معنادار نبود ($\eta^2 = 0.162$)، $t(23) = 1.446$ ، $p = 0.162$ ، همچنین، نتایج آزمون t مستقل برای مقایسه نمرات پس‌آزمون بین دو گروه نشان داد که تفاوت میانگین در آستانه معناداری قرار داشت (Cohen's $d = 0.59$)، $t(45) = 2.014$ ، $p = 0.05$ ، پس از اعمال تصحیح بونفرونی برای سه مقایسه، این تفاوت در سطح 0.017 معنادار باقی نماند، اما اندازه اثر متوسط (0.59) نشان‌دهنده اهمیت بالینی بالقوه مداخله بود و گروه مداخله نمرات بالاتری کسب کرد ($23/91$ در مقابل $22/88$). فاصله اطمینان ۹۵ درصد تفاوت میانگین (0.000 تا $2/076$) نیز مرز معناداری را تأیید می‌کند (جدول ۳ و شکل ۱).

تغییرات سطوح سرمی ایزرین

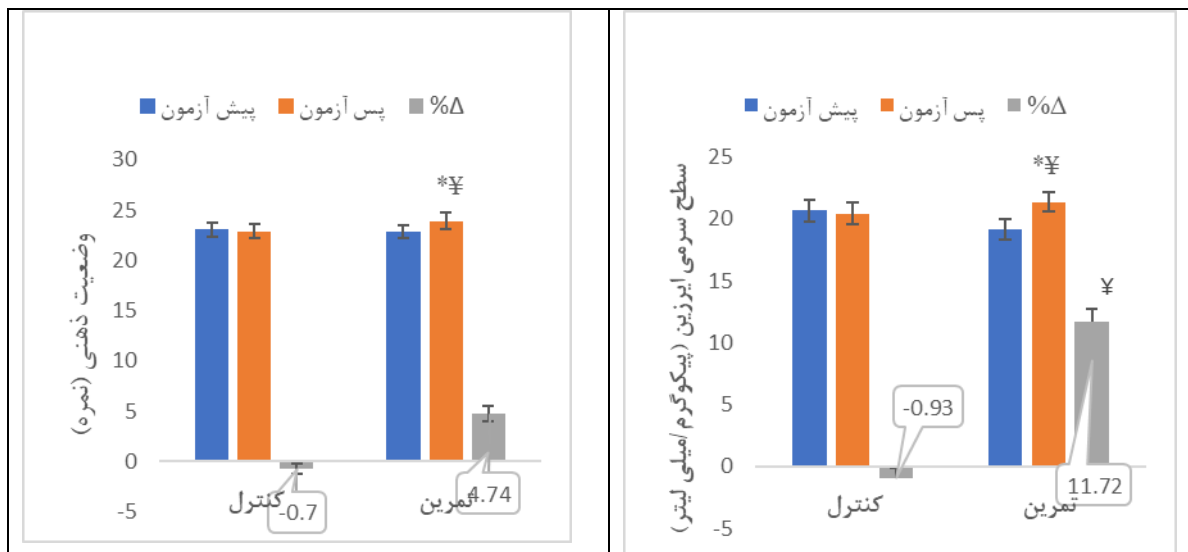
با توجه به جدول (۳) و شکل (۱)، نتایج تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر نشان داد که میانگین سطح سرمی ایزرین در گروه مداخله از $1/96 \pm 19/18$ به $1/79 \pm 21/37$ افزایش یافت که معادل $11/72$ درصد بهبود بود ($\eta^2=0/69$)، در حالی که مقادیر حاصل در گروه کنترل تغییر معناداری را نشان نداد ($p>0/05$)، $2/14 \pm 20/63$ در مقابل $1/90 \pm 20/41$.

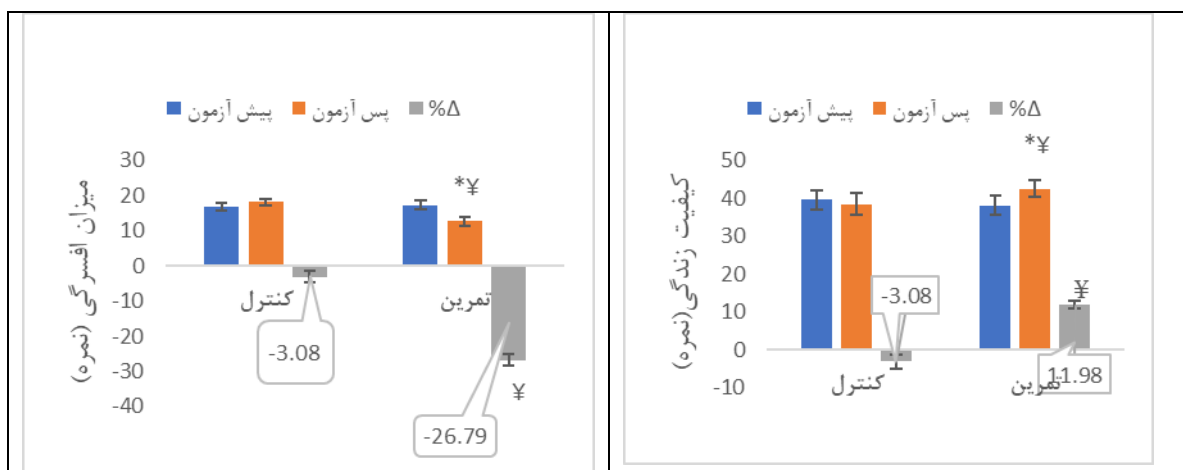
تغییرات افسردگی

نتایج تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر در شکل (۱) نشان داد که میانگین افسردگی در گروه مداخله از $2/96 \pm 17/30$ به $2/93 \pm 12/74$ افزایش یافت که معادل $26/79$ درصد بهبود بود ($\eta^2=0/86$)، در حالی که مقادیر حاصل در گروه کنترل افزایش معناداری را نشان داد که معادل $7/70$ درصد بدتر شد ($p>0/05$)، $2/52 \pm 16/92$ در مقابل $1/12 \pm 18/12$.

تغییرات کیفیت زندگی

نتایج تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر نشان داد که میانگین کیفیت زندگی در گروه مداخله از $4/00 \pm 30/13$ به $4/22$ $\pm 35/22$ افزایش یافت که معادل $17/16$ درصد بهبود بود ($\eta^2=0/72$)، در حالی که مقادیر حاصل در گروه کنترل افزایش معناداری را نشان داد که معادل $3/76$ درصد بدتر شد ($p>0/05$)، $4/02 \pm 29/62$ در مقابل $3/62 \pm 28/38$.





شکل ۱- تغییرات درون گروهی و بین گروهی عملکرد شناختی، سطح سرمی ایریزین، افسردگی و کیفیت زندگی قبل و بعد از مداخله

*: تفاوت معنادار بین قبل و بعد از مداخله در گروه تمرین؛ ‡: تفاوت معنادار بین گروه‌های تمرین و گروه کنترل در پس‌آزمون

Figure 1- Within and Between-group changes in cognitive function, serum irisin, depression, and quality of life

*: $p < 0.05$; significant differences between before and after intervention in the exercise group

‡: $p < 0.05$; significant differences between the exercise and control groups after 3- month post intervention

جدول ۴- میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای عملکرد بدنی

Table 4- The mean and standard deviations of physical performance

انحراف استاندارد $\pm$ میانگین Std. Deviation $\pm$ Mean		متغیر Variable
گروه کنترل Control group	گروه تمرین Exercise group	
16.29 $\pm$ 1.97	16.53 $\pm$ 1.77	پیش‌آزمون Pre-test
16.94 $\pm$ 2.14	14.39 $\pm$ 1.50	پس‌آزمون Post-test
8.54 $\pm$ 3.12	7.70 $\pm$ 3.47	پیش‌آزمون Pre test
8.58 $\pm$ 3.01	9.83 $\pm$ 3.38	پس‌آزمون Post-test
22.67 $\pm$ 6.06	22.43 $\pm$ 5.11	پیش‌آزمون Pre-test
22.98 $\pm$ 6.40	24.80 $\pm$ 4.78	پس‌آزمون Post-test
39.67 $\pm$ 5.82	38.22 $\pm$ 5.88	پیش‌آزمون Pre-test
38.45 $\pm$ 6.65	42.56 $\pm$ 5.12	پس‌آزمون Post-test

تغییرات درون‌گروهی و بین‌گروهی عملکرد بدنی

میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای عملکردی قبل و بعد از ۱۲ هفته مداخله، در جدول (۴) و شکل (۲) ارائه شده است. نتایج بررسی تغییرات درون‌گروهی نشان داد که در گروه تمرین، پس از ۱۲ هفته مداخله، بهبودهای معناداری در تمامی متغیرهای بررسی‌شده مشاهده شد؛ به طوری که میانگین زمان آزمون برخاستن و حرکت کردن (TUG) به طور معناداری کاهش یافت ($p < 0.001$)؛ در حالی که میانگین نمره مقیاس تعادل برگ، آزمون FRT، قدرت عضلات اندام تحتانی با استفاده از آزمون تعداد نشست و برخاستن در ۳۰ ثانیه و همچنین قدرت عضلات اندام فوقانی با استفاده از قدرت گرفتن دست به طور معناداری افزایش یافت ($p = 0.001$). درمقابل، هیچ‌یک از این متغیرها در گروه کنترل تغییر معناداری را نشان ندادند ($P > 0.05$). تغییرات متغیرهای بررسی‌شده به صورت گرافیکی در شکل (۲) نمایش داده شده است.

تغییرات TUG

نتایج تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر در شکل (۲) نشان داد که میانگین TUG در گروه مداخله از $1/77 \pm 16/53$ به $1/50 \pm 14/39$ کاهش یافت که معادل $12/172$ درصد بهبود بود ($\eta p^2 = 0/61$, $p = 0/001$)؛ در حالی که مقادیر حاصل در گروه کنترل افزایش معناداری را نشان داد که معادل $4/17$ درصد بدتر شد ($p > 0/05$, $1/97 \pm 16/29$ در مقابل $2/14 \pm 16/94$).

تغییرات 30s-CST

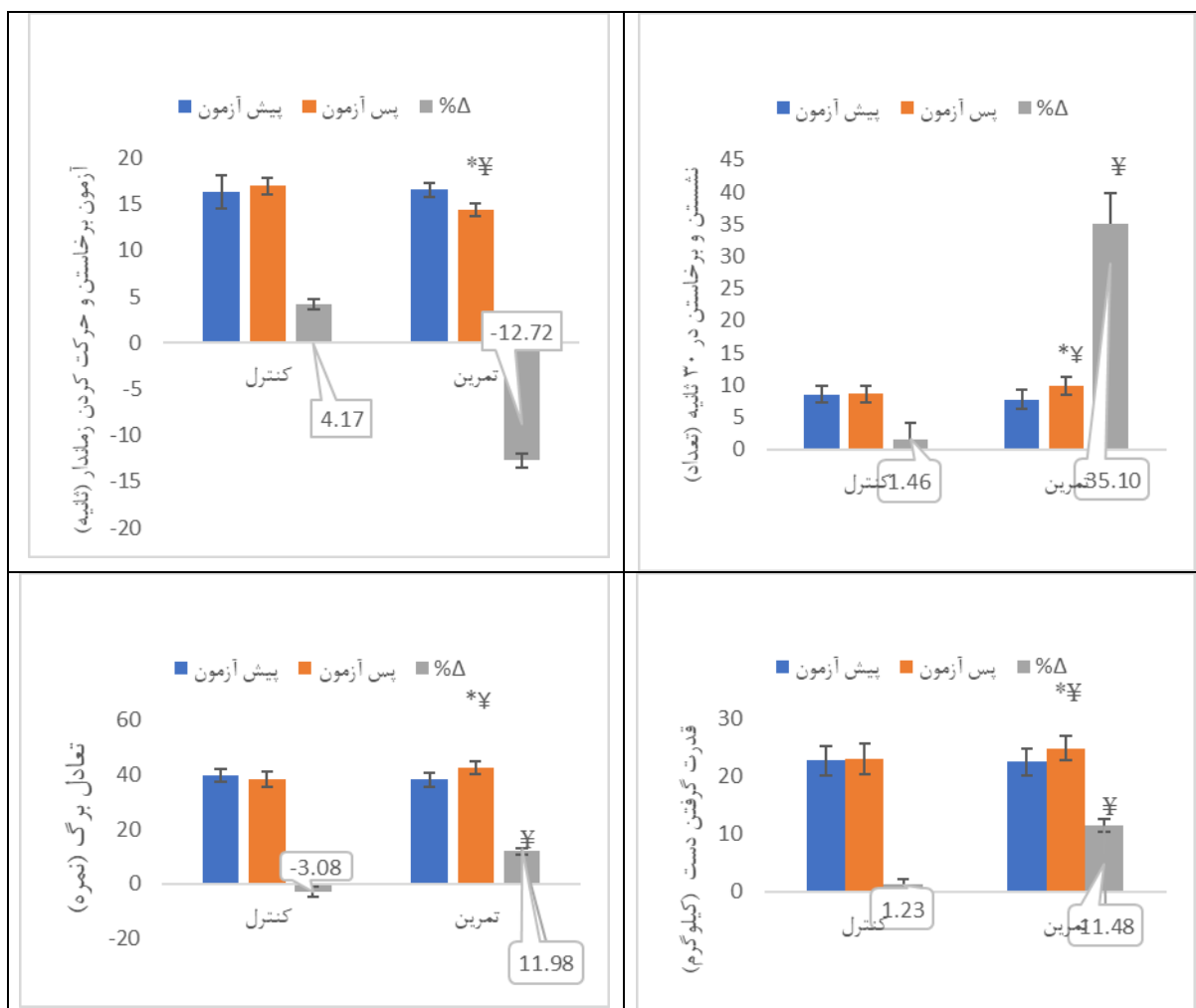
نتایج تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر در شکل (۲) نشان داد که میانگین 30s-CST در گروه مداخله از $3/47 \pm 7/70$ به $3/38 \pm 9/83$ افزایش یافت که معادل $35/10$ درصد بهبود بود ($\eta p^2 = 0/67$, $p = 0/001$)؛ در حالی که مقادیر حاصل در گروه کنترل افزایش معناداری را نشان داد که معادل $1/46$ درصد بهبود یافت ($p > 0/05$, $3/12 \pm 8/54$ در مقابل $3/01 \pm 8/58$).

تغییرات قدرت گرفتن دست

نتایج تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر در شکل (۲) نشان داد که میانگین HGS در گروه مداخله از $5/11 \pm 22/43$ به $4/78 \pm 24/80$ افزایش یافت که معادل $11/48$ درصد بهبود بود ($\eta p^2 = 0/56$, $p = 0/001$)؛ در حالی که مقادیر حاصل در گروه کنترل افزایش معناداری را نشان داد که معادل $1/23$ درصد بهبود یافت ($p > 0/05$, $6/06 \pm 22/67$ درمقابل $6/40 \pm 22/98$).

تغییرات مقیاس تعادل برگ

نتایج تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر نشان داد که میانگین نمره تعادل در گروه مداخله از $5/88 \pm 38/22$ به $5/12 \pm 42/56$ افزایش یافت که معادل $11/98$ درصد بهبود بود ($\eta p^2 = 0/51$, $p = 0/001$)؛ در حالی که مقادیر حاصل در گروه کنترل افزایش معناداری را نشان داد که معادل $3/08$ درصد بدتر شد ($p > 0/05$, $5/82 \pm 39/67$ درمقابل $6/65 \pm 38/45$).



شکل ۲- تغییرات درون گروهی و بین گروهی عملکرد بدنی قبل و بعد از مداخله

*: تفاوت معنادار بین قبل و بعد از مداخله در گروه تمرین؛ ¥: تفاوت معنادار بین گروه‌های تمرین و گروه کنترل در پس‌آزمون

Figure 2- Within and Between-group changes in physical performance

*: $p < 0.05$; significant differences between before and after intervention in the exercise group; ¥: $p < 0.05$; significant differences between the exercise and control groups after 3-month post intervention

بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به افزایش جمعیت سالمندان مبتلا به آلزایمر و شیوع روزافزون MCI در محیط‌های نهاده‌شده، نیاز مبرمی به مداخلات مؤثر و مقیاس‌پذیر وجود دارد که هم سلامت جسمی و هم سلامت شناختی را مدنظر قرار دهد. در این مطالعه با

اجرای برنامه ورزشی ساختاریافته‌ای که تمرینات هوازی، مقاومتی، تعادلی و انعطاف‌پذیری و ذهن-بدن را با استراتژی‌های رفتاری ترکیب می‌کند، تلاش شد تا ضمن ارتقای پایبندی و تعامل طولانی‌مدت، به شکاف شواهد کلیدی نیز پرداخته شود. ویژگی‌های پایه گروه مورد مطالعه نشان داد که شرکت‌کنندگان در این مطالعه، نماینده جمعیت وسیع‌تری از بیماران آلزایمری سالمند مبتلا به MCI در مراکز بازتوانی ورزشی بودند. نکته مهم این است که هیچ تفاوت معناداری بین گروهی در متغیرهای جمعیتی، اجتماعی-اقتصادی یا مرتبط با سلامت مشاهده نشد، که نشان می‌دهد فرایند تصادفی‌سازی موفقیت‌آمیز بود و دو گروه در ابتدا قابل‌مقایسه بودند؛ این امر پایه محکمی برای ارزیابی اثرات مداخله بر پیامدهای مورد مطالعه را فراهم کرد.

برنامه تمرینی طراحی شده برای سالمندان آلزایمری در این مطالعه، ایمن و بی خطر بود و به استناد ادبیات علمی، از ویژگی‌های خاصی پیروی می‌کرد. ازجمله این ویژگی‌ها می‌توان به این‌ها اشاره کرد: اجتناب از ادامه تمرین تا حد ناتوانی عضلانی، انجام حجم کافی از تمرینات با شدت کم تا متوسط، به‌کارگیری تمرینات و روش‌های کاری که باعث خستگی مفرط یا درد عضلانی ناشی از فشار تمرین نشوند؛ عواملی که می‌توانند فرد را دلسرد کنند و او را به ترک فعالیت بدنی سوق دهند.

یافته‌های اصلی مطالعه حاضر نشان داد که ۱۲ هفته تمرین چندجزئی (ترکیبی از تمرینات هوازی، مقاومتی، تعادلی و انعطاف‌پذیری) منجر به بهبود معنادار عملکرد شناختی کلی (افزایش نمره MMSE و کاهش نمره BDI)، بهبود کیفیت زندگی، عملکرد فیزیکی (کاهش زمان TUG)، بهبود میزان انعطاف‌پذیری پایین‌تنه، افزایش تعادل، بهبود قدرت گرفتن دست، افزایش فراوانی نشستن و برخاستن در ۳۰ ثانیه)، و افزایش سطح سرمی آیریزین در بیماران مبتلا به آلزایمر با اختلال شناختی خفیف شد. افزون بر این، همبستگی مثبت و قوی بین افزایش آیریزین و بهبود شناختی مشاهده شد که از نقش آیریزین به‌عنوان واسطه مولکولی بین ورزش و سلامت مغز حمایت می‌کند.

در مطالعه حاضر، پس از ۱۲ هفته تمرینات چندجزئی، بهبودهای معناداری در عملکرد شناختی (براساس نمره MMSE)، کاهش اختلال شناختی (براساس نمره MoCA)، کاهش افسردگی (براساس نمره BDI) و افزایش کیفیت زندگی (با مقیاس نمره QoL-AD) در بیماران آلزایمری مبتلا به اختلال شناختی خفیف در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد.

یافته‌های حاضر با شواهد قوی از جدیدترین متاآنالیزهای منتشرشده همسوست که اثربخشی تمرینات ورزشی را بر بهبود عملکرد شناختی در بیماران آلزایمری تأیید می‌کنند؛ شو^۱ و همکاران در یک متاآنالیز روی ۲۳ مطالعه شامل ۱۸۶۸ بیمار آلزایمری نشان دادند که مداخلات ورزشی به طور معناداری عملکرد شناختی جهانی را در بیماران آلزایمری بهبود می‌بخشد. علاوه بر این، مشخص کردند که افزایش تعداد جلسات ورزشی در هفته (به ویژه بیش از پنج جلسه) با مزایای شناختی بیشتری همراه است (۴۰). دِ سا لیتائو^۲ و همکاران در متاآنالیزی جامع از ۲۶ مطالعه نشان دادند که تمرینات ورزشی تا ۱۲ هفته دارای اثر متوسط بر وضعیت شناختی بیماران آلزایمری است. به طور خاص تأکید کردند که همین مدت ۱۲ هفته برای دستیابی به بهبودهای معنادار شناختی کافی است (۴۱). لی^۳ و همکاران در یک متاآنالیز از ۴۵ مطالعه کارآزمایی تصادفی‌شده گزارش کردند که مداخلات ورزشی به طور معناداری MMSE را بهبود می‌بخشد و همچنین MoCA را با ناهمگونی بسیار کم بهبود می‌بخشد که نشان‌دهنده قابلیت اعتماد زیاد این یافته‌ها است (۴۲). در حوزه

1. Xu
2. de Sá Leitão
3. Li

همکاران تمرینات چندجزئی (مشابه پروتکل مطالعه ما)، مرور سیستماتیک با متآنالیز شبکه‌ای توسط کنگ^۱ و همکاران در سال ۲۰۲۵ انجام شد. نتایج نشان داد که از میان انواع تمرینات، تمرینات چندجزئی با رتبه ۸۰/۲ درصد بیشترین اثربخشی را در بهبود عملکرد شناختی در سالمندان مبتلا به MCI یا دمانس دارند (۴۳). همچنین، بررسی چتری^۲ در سال ۲۰۲۵ به این نتیجه رسید که تمرینات چندجزئی یک استراتژی امیدوارکننده برای تقویت عملکرد شناختی در سالمندان است؛ بنابراین یافته‌های پژوهش حاضر در راستای این مجموعه شواهد قوی قرار دارد و نشان می‌دهد که ۱۲ هفته تمرینات چندجزئی می‌تواند به طور هم‌زمان عملکرد شناختی عمومی (MMSE) و اختلال شناختی خفیف (MoCA) را در بیماران آلزایمری بهبود بخشد.

یافته مطالعه حاضر مبنی بر کاهش معنادار نمره افسردگی (BDI) پس از ۱۲ هفته تمرینات چندجزئی، با شواهد درخور توجهی از متآنالیزها و مرورهای سیستماتیک جدید همسوست؛ به طوری که یانگ^۳ و همکاران در یک متآنالیز روی ۱۷ مطالعه که به طور خاص تأثیر تمرینات چندجزئی را بر بیماران آلزایمری بیشتر از ۶۰ سال بررسی کردند، نشان دادند که این نوع تمرینات تأثیر معناداری بر بهبود افسردگی دارد. جالب آنکه مؤثرترین پروتکل تمرینی دقیقاً مشابه مطالعه حاضر (۱۲ هفته، سه تا پنج جلسه در هفته، هر جلسه ۶۰-۳۰ دقیقه) معرفی شد (۴۴). دِ سا لیتائو و همکاران نیز در متآنالیز خود از ۲۶ مطالعه، گزارش کردند که تمرینات ورزشی تأثیر مثبت بر خلق و خوی بیماران مبتلا به آلزایمر دارد و کاهش علائم افسردگی در مطالعات متعدد با اندازه اثر متوسط مشاهده شده است (۴۱). در برخی مطالعات، بهبود خلق و خو فراتر از دوره مداخله نیز ادامه یافته است، اگرچه داده‌های پیگیری طولانی‌مدت هنوز محدود هستند. علاوه بر این، مرور سیستماتیک دیگری در سال ۲۰۲۵ نتیجه گرفت که فعالیت بدنی، استراتژی غیردارویی امیدوارکننده‌ای برای بهبود خلق و خو و کاهش علائم افسردگی در افراد مبتلا به آلزایمر است؛ البته با اندازه اثر متوسط در مطالعات مختلف. اثرات ضدافسردگی تمرینات ورزشی از طریق افزایش ترشح فاکتورهای نوروتروفیک (مانند BDNF)، تعدیل هورمون‌های استرس، بهبود کیفیت خواب و افزایش تعاملات اجتماعی تبیین شده است؛ بنابراین یافته مطالعه حاضر (کاهش BDI پس از ۱۲ هفته تمرینات چندجزئی) با شواهد قوی از متآنالیزهای متعدد همسوست و نقش مؤثر تمرینات چندجزئی را در بهبود علائم خلقی بیماران آلزایمری تأیید می‌کند.

یافته مطالعه حاضر مبنی بر بهبود کیفیت زندگی پس از ۱۲ هفته تمرینات چندجزئی، با شواهد قوی از جدیدترین متآنالیزها و مرورهای سیستماتیک همسوست؛ لی و همکاران در متآنالیز جامعی از ۴۵ مطالعه کارآزمایی تصادفی‌شده نشان دادند که مداخلات ورزشی به طور معناداری کیفیت زندگی را در بیماران آلزایمری بهبود می‌بخشد و به طور خاص تأکید کردند که برنامه‌های ورزشی ساختاریافته چندوجهی، شامل تمرینات هوازی (حداقل ۱۵۰ دقیقه در هفته)، مقاومتی (دو تا سه جلسه در هفته) و تعادلی (دو تا سه جلسه در هفته) برای حداقل ۱۲ هفته با شدت فردی، ممکن است کیفیت زندگی را در بیماران آلزایمری بهبود بخشد (۴۲). دِ سا لیتائو و همکاران نیز در متآنالیز خود از ۲۶ مطالعه گزارش کردند که تمرینات ورزشی تا ۱۲ هفته دارای اثر متوسط بر کیفیت زندگی بیماران آلزایمری است. به طور خاص آن‌ها تأکید کردند که همین مدت ۱۲ هفته برای دستیابی به بهبودهای معنادار در کیفیت زندگی کافی است (۴۱). علاوه بر این، یک متآنالیز شبکه‌ای

1. Kong

۲ Umbrella Review

۳ Yang

در سال ۲۰۲۵ نشان داد که در میان انواع تمرینات ورزشی، تمرینات هوازی با رتبه ۷۷/۵ درصد بیشترین اثربخشی را در بهبود کیفیت زندگی در سالمندان مبتلا به MCI یا دمانس داشتند ($SMD = ۰/۳۷$) و تمرینات چندجزئی نیز با رتبه ۸۰/۲ درصد بیشترین اثربخشی را بر بهبود عملکرد شناختی (که خود یکی از مؤلفه‌های کلیدی کیفیت زندگی است) نشان دادند. شایان ذکر است که مرور سیستماتیک و متاآنالیز دیگری در سال ۲۰۲۵ نیز به این نتیجه رسید که تمرینات هوازی بیش از ۱۶ هفته، با بیش از سه جلسه در هفته و ۵۰-۳۰ دقیقه در هر جلسه، کیفیت زندگی را در بیماران آلزایمری بهبود می‌بخشد؛ بنابراین یافته‌های مطالعه حاضر در راستای این مجموعه شواهد قوی قرار دارد و نشان می‌دهد که ۱۲ هفته تمرینات چندجزئی می‌تواند کیفیت زندگی بیماران آلزایمری مبتلا به اختلال شناختی خفیف را بهبود بخشد.

بهبود عملکرد شناختی، کاهش افسردگی و ارتقای کیفیت زندگی ناشی از تمرینات چندجزئی در بیماران آلزایمری را می‌توان از طریق چندین مسیر عصبی-بیولوژیک و روانی-اجتماعی تبیین کرد: نخست، تمرینات ورزشی با افزایش ترشح فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز^۱ (BDNF) و ایزیرین از طریق فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ AMPK/PGC-1 α در عضله اسکلتی، انعطاف‌پذیری سیناپسی، بقای نورون‌ها و نورونز هیپوکامپ را تقویت می‌کند که به طور مستقیم با بهبود عملکردهای شناختی مرتبط است (۴۳). مرورهای سیستماتیک اخیر نیز نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی (هوازی و مقاومتی) با فعال‌سازی مسیر FNDC5/irisin/BDNF، کاهش شناختی مرتبط با افزایش سن را مهار می‌کنند (۴۵)؛ دوم، تمرینات ورزشی با کاهش سیتوکین‌های التهابی، افزایش شاخص‌های نوروپلاستیسیته و تعدیل محور HPA (هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال)، التهاب عصبی و پاسخ استرس را کاهش می‌دهند که هر دو در پاتوفیزیولوژی افسردگی در آلزایمر نقش کلیدی دارند (۴۶). همچنین، تمرینات مقاومتی با فعال‌سازی مسیرهای آنابولیک مانند PI3K/Akt/mTOR و القای فنوتیپ M2 ضدالتهابی در میکروگلیا، به بهبود نوروپلاستیسیته و کاهش التهاب عصبی کمک می‌کنند (۴۷). به طور کلی، به نظر می‌رسد، تمرینات چندجزئی از طریق اثرات هم‌زمان بر مسیرهای نوروتروفیک، ضدالتهابی و نوروپلاستیک، طیف وسیعی از پیامدهای شناختی، عاطفی و مرتبط با کیفیت زندگی را در بیماران مبتلا به اختلال شناختی خفیف بهبود می‌بخشند.

در مطالعه حاضر، پس از ۱۲ هفته تمرینات چندجزئی، بهبودهای معناداری در عملکرد فیزیکی بیماران آلزایمری مبتلا به اختلال شناختی خفیف در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. این بهبودها شامل کاهش زمان تست برخاستن و رفتن زمان‌دار (TUG)، افزایش انعطاف‌پذیری پایین‌تنه، بهبود تعادل، افزایش قدرت گرفتن دست و افزایش فراوانی نشستن و برخاستن در ۳۰ ثانیه بود.

یافته‌های مطالعه حاضر با شواهد رو به رشدی همسوست که اثربخشی تمرینات چندجزئی و مقاومتی را بر ابعاد مختلف عملکرد فیزیکی در بیماران آلزایمری تأیید می‌کند. لوپس^۲ و همکاران در مطالعه‌ای مقدماتی روی بیماران آلزایمری، یک برنامه تمرین چندوجهی (شامل تمرینات هوازی، مقاومتی، تعادلی و کششی) را به مدت ۱۲ هفته اجرا و گزارش کردند که عملکرد حرکتی (با استفاده از آزمون کوتاه عملکرد فیزیکی^۳ SPPB) به طور معناداری بهبود یافت (۴۸). آن‌ها شاخص‌های دقیقاً مشابه مطالعه حاضر (مانند TUG و قدرت گرفتن دست) را اندازه‌گیری نکردند، اما بهبود در عملکرد

1. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

^۲Lopes

3. The Short Physical Performance Battery (SPPB)

همکاران کلی با یافته‌های پژوهش حاضر سازگار است. به طور مشابه، شکری^۱ و همکاران در یک کارآزمایی تصادفی‌شده نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین ترکیبی از راه دور (تمرینات هوازی، مقاومتی و کششی همراه با موسیقی) باعث بهبود معناداری در تعادل (براساس تست تعادل برگ) و قدرت عضلات پایین تنه (افزایش تعداد نشست و برخاستن در ۳۰ ثانیه) در بیماران آلزایمری شد. این یافته دقیقاً با بهبود تعادل و افزایش فراوانی نشست و برخاستن در ۳۰ ثانیه در مطالعه حاضر همخوانی دارد (۴۹). یانگ و همکاران نیز در متاآنالیزی روی ۱۷ مطالعه نشان دادند که تمرینات چندجزئی به طور معناداری تعادل را در بیماران آلزایمری بیشتر از ۶۰ سال بهبود می‌بخشد و دوره مداخله ۱۲ هفته با سه تا پنج جلسه در هفته و هر جلسه ۳۰-۶۰ دقیقه، اثربخش‌ترین دوز تمرینی برای بهبود فعالیت‌های روزمره زندگی معرفی شد (۴۴). همچنین، آدرلی^۲ و همکاران در مروری سیستماتیک با سطح شواهد متوسط گزارش کردند که مداخلات ترکیبی شامل تمرینات قدرتی، تعادلی و تحرک عملکردی در بهبود تحرک و تعادل در بیماران مسن آلزایمری مؤثر هستند (۵۰). در حوزه تمرینات مقاومتی، سرنا-اورزکو^۳ و همکاران در مرور سیستماتیک اخیر نشان دادند که برنامه‌های تمرین مقاومتی با حداقل ۱۲ هفته و شدت ۵۰-۷۰ درصد یک تکرار بیشینه (RM۱)، به طور معناداری قدرت عضلانی، عملکرد حرکتی و ظرفیت عملکردی را در سالمندان مبتلا به آلزایمر بهبود می‌بخشد (۵۱). به طور خاص، کامارا-کالماسترا^۴ و همکاران در یک کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده روی ۶۰ بیمار آلزایمری نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین مقاومتی (سه جلسه در هفته) همراه با تمرینات شناختی، بهبود معناداری در قدرت گرفتن دست و تعادل ایجاد کرد و این بهبودها تا سه ماه پس از مداخله نیز پایدار بود (۵۲)؛ بنابراین یافته‌های پژوهش حاضر در راستای این مجموعه شواهد قوی قرار دارد و نشان می‌دهد که تمرینات چندجزئی می‌تواند هم‌زمان ابعاد متعدد عملکرد فیزیکی از جمله تعادل، قدرت عضلانی و تحرک عملکردی را در بیماران آلزایمری مبتلا به اختلال شناختی بهبود بخشد.

بهبود عملکرد فیزیکی ناشی از تمرینات چندجزئی در بیماران آلزایمری را می‌توان از طریق چندین مسیر تبیین کرد: نخست، تمرینات مقاومتی با فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ AMPK/PGC-1 α در عضله اسکلتی، بیوژنز میتوکندری و ظرفیت اکسیداتیو را افزایش می‌دهد و از تحلیل رفتن عضلانی مرتبط با سالمندی پیشگیری می‌کند (۴۳)؛ دوم، انقباضات مکرر عضلانی در طی تمرین، ترشح مایوکاین‌هایی را تحریک می‌کند که نه تنها بر مغز اثر محافظتی دارند، بلکه بازسازی و ترمیم بافت عضلانی را نیز تسهیل می‌کنند (۵۳)؛ سوم، تمرینات تعادلی و عملکردی با بهبود یکپارچگی حسی-حرکتی و افزایش کارایی سیستم عصبی-عضلانی، زمان واکنش و هماهنگی حرکتی را بهبود می‌بخشند (۵۰). همچنین، کیفیت عضله به‌عنوان یکی از عوامل کلیدی تأثیرگذار بر قدرت عضلانی و التهاب سیستمیک در سالمندی شناخته شده است و تمرینات مقاومتی با کاهش نفوذ چربی درون عضلانی، به بهبود کیفیت عضله و در نتیجه بهبود عملکرد فیزیکی کمک می‌کند (۵۳). به طور کلی، به نظر می‌رسد تمرینات چندجزئی از طریق اثرات هم‌زمان بر مسیرهای سیگنالینگ عضلانی، ترشح مایوکاین‌ها و بهبود کیفیت عضله، طیف وسیعی از شاخص‌های عملکرد فیزیکی (تعادل، قدرت، تحرک و انعطاف‌پذیری) را در بیماران آلزایمری مبتلا به اختلال شناختی خفیف بهبود می‌بخشد.

^۱ Shokri

^۲ Adderley

^۳ Serna-Orozco

^۴ Cámara-Calmaestra

علاوه بر این، لوپس و همکاران افزایش سطح BDNF و کاهش سیتوکین‌های التهابی (مانند TNF- α و IL-6) را به‌عنوان عوامل بالقوه واسطه بهبود عملکرد حرکتی ناشی از تمرینات چندوجهی معرفی کردند (۴۸)؛ چراکه BDNF علاوه بر نقش در نوروپلاستیسیته، در حفظ و ترمیم سیستم عصبی-عضلانی و انعطاف‌پذیری سیناپسی در سطح نخاع نیز نقش دارد. همچنین، تمرینات مقاومتی و تعادلی با بهبود یکپارچگی حسی-حرکتی، افزایش کارایی واحدهای حرکتی و کاهش تحلیل رفتن عضلانی مرتبط با سالمندی (سارکوپنی) به بهبود تعادل و قدرت عضلانی کمک می‌کنند (۴۹). به طور کلی، شواهد حاصل از مطالعات لوپس و همکاران (۴۸) و شکری و همکاران (۴۹) به همراه یافته‌های مطالعه حاضر، نقش مؤثر تمرینات چندجزئی و چندوجهی را در بهبود ابعاد مختلف عملکرد فیزیکی (تعادل، قدرت، تحرک و انعطاف‌پذیری) در بیماران آلزایمری مبتلا به اختلال شناختی خفیف تأیید می‌کند.

یافته اصلی مطالعه حاضر نشان داد که ۱۲ هفته تمرینات چندجزئی منجر به افزایش معنادار سطح ایرزین سرمی در بیماران آلزایمری مبتلا به اختلال شناختی خفیف می‌شود، این یافته‌ها با مطالعات راتنه^۱ و همکاران (۲)، باروس-آراگانو^۲ و همکاران (۱۲)، کیم^۳ و همکاران (۱۶) همخوانی کامل دارد. راتنه و همکاران در مروری نظام‌مند بر نقش ایرزین ناشی از ورزش در مدیریت آلزایمر، افزایش این مایوکاین را به‌عنوان پاسخ فیزیولوژیک کلیدی به فعالیت بدنی گزارش کردند (۲). باروس-آراگانو و همکاران نیز در مطالعه خود بر تفاوت‌های جنسیتی، افزایش ایرزین را پس از مداخلات ورزشی در جمعیت سالمند تأیید کردند (۱۲). کیم و همکاران در کارآزمایی بالینی خود روی سالمندان، افزایش معنادار و پایدار ایرزین را تا شش ماه پس از ۱۲ هفته مداخله ورزشی چندعاملی نشان دادند (۱۶). همچنین کیم و همکاران در مقاله مروری دیگر خود از دانشگاه هاروارد، ایرزین ناشی از تمرین را به‌عنوان یکی از واسطه‌های اصلی اثرات محافظت عصبی ورزش معرفی کردند (۱۶)؛ بنابراین یافته مطالعه حاضر در راستای این مجموعه شواهد قوی قرار دارد و نشان می‌دهد تمرینات چندجزئی در بیماران آلزایمری نیز همانند جمعیت سالمند، قادر به افزایش ترشح ایرزین است.

تمرینات ورزشی چندجزئی از طریق انقباض عضلات اسکلتی، بیان ژن FNDC5 را تحریک می‌کند و باعث افزایش ترشح ایرزین به گردش خون می‌شود (۲). این ایرزین با عبور از سد خونی-مغزی، چندین مسیر محافظت عصبی را فعال می‌کند: (۱) افزایش بیان BDNF که برای انعطاف‌پذیری سیناپسی و بقای نورون‌ها حیاتی است (۱۲)؛ (۲) افزایش فعالیت آنزیم نپریلیزین در آستروسیت‌ها که منجر به تخریب پلاک‌های آمیلوئید-بتا می‌شود (۱۶)؛ (۳) کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی (۲)؛ بنابراین تمرینات چندجزئی با افزایش ایرزین، آبخاری مولکولی را آغاز می‌کنند که به طور مستقیم با پاتولوژی آلزایمر مقابله می‌کند و کاهش شناختی را به تأخیر می‌اندازد. یافته حاضر از این منظر نیز با مکانیسم‌های پیشنهادی در ادبیات علمی همسوست.

یافته مطالعه حاضر حاکی از تأثیر مثبت ۱۲ هفته تمرینات چندجزئی بر سطح ایرزین در بیماران آلزایمری مبتلا به اختلال شناختی بود، اما باید توجه داشت که پاسخ ایرزین به ورزش می‌تواند تحت تأثیر عوامل متعددی مانند نوع، شدت و مدت تمرین، وضعیت سلامت جمعیت هدف (سالم در برابر بیمار)، روش سنجش ایرزین و حتی شرایط محیطی قرار گیرد. بررسی منابع موجود نشان می‌دهد که اثرات ورزش بر ایرزین همواره یکسان نیست و مطالعات متعددی نتایج متناقض یا غیرمعنادار

^۱ Ratne^۲ Barros-Aragão^۳ Kim

گزارش کرده‌اند؛ به‌عنوان مثال، پکالا^۱ و همکاران در مروری سیستماتیک به این نتیجه رسیدند که اثرات ورزش بر بیان ژن FNDC5 (پیش‌ساز ایرزین) و سطح ایرزین سازگار و یکسان نیست و این مسیر نیازمند بررسی بیشتر است (۵۴). رحیمی و همکاران در متآنالیز خود از کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌شده، افزایش کلی سطح ایرزین را به دنبال تمرینات ورزشی گزارش کردند، اما به وجود ناهمگونی درخور توجه در نتایج مطالعات اولیه اشاره کردند؛ نکته جالب آنکه آن‌ها تمرینات ترکیبی (هوازی + مقاومتی) را مؤثرترین نوع تمرین برای افزایش ایرزین معرفی کردند (۵۵) که با پروتکل چندجزئی مطالعه حاضر همسوست. در حوزه مطالعات تجربی حیوانی، حجازی و همکاران در مدل صحرایی بیماری آلزایمر نشان دادند که تمرین شنا اثرات محافظت‌کننده عصبی دارد و معادل مکمل کارنوزین عمل می‌کند، اما سطح ایرزین در گردش خون و هیپوکامپ را تغییر نمی‌دهد (۵۶) که این یافته با نتیجه مطالعه حاضر در تضاد آشکار است. همچنین در جمعیت سالمند انسانی، کردینگلی^۲ و همکاران به طور مستقیم گزارش کردند که ۱۲ هفته تمرین مقاومتی، سطح ایرزین سرم را در مردان مسن (در مقایسه با مردان جوان) تغییر نمی‌دهد و برخلاف آپلین و اینترلوکین-۱۵، ایرزین تحت‌تأثیر تمرین قرار نمی‌گیرد (۵۷). این تناقضات ازجمله تضاد مطالعه حاضر با یافته‌های حجازی و همکاران (۵۶) و کردینگلی و همکاران (۵۷) می‌تواند ناشی از تفاوت در پروتکل‌های تمرینی (نوع، شدت، مدت، تواتر)، ویژگی‌های جمعیت مورد مطالعه (سن، جنسیت، وضعیت شناختی، وجود بیماری زمینه‌ای)، روش‌های سنجش ایرزین (کیت‌های تجاری مختلف، نمونه‌های سرم در مقابل پلاسما) و حتی گونه‌های جانوری (در مطالعه حیوانی) باشد؛ بنابراین لزوم انجام تحقیقات بیشتر با استانداردسازی دقیق و کنترل متغیرهای مداخله‌گر برای روشن شدن نقش واقعی ایرزین در پاسخ به تمرینات ورزشی به ویژه در بیماران آلزایمری، مشخص می‌شود.

این مطالعه دارای محدودیت‌های متعددی است: نخست، طول دوره مداخله تنها ۱۲ هفته بود و هیچ پیگیری بلندمدتی برای ارزیابی پایداری بهبودهای مشاهده‌شده در پیامدهای شناختی، عملکردی یا مولکولی انجام نشد؛ دوم، اگرچه سطح سرمی ایرزین افزایش معناداری نشان داد، سایر بیومارکرهای کلیدی نوروتروفیک و التهابی مانند BDNF، اینترلوکین-۶، فاکتور نکروز تومور آلفا یا کورتیزول اندازه‌گیری نشدند که این موضوع درک ما را از مکانیسم‌های زیربنایی محدود می‌کند؛ سوم، عوامل مخدوش‌گر بالقوه ازجمله دریافت‌های غذایی، فعالیت بدنی روزمره خارج از مداخله، مصرف داروها (مانند مهارکننده‌های استیل‌کولین استراز یا ممانتین)، کیفیت خواب و حمایت اجتماعی به طور کامل کنترل نشدند؛ چهارم، نمونه مطالعه منحصر به بیماران مبتلا به اختلال شناختی خفیف ناشی از بیماری آلزایمر محدود بود؛ بنابراین یافته‌ها ممکن است به مراحل پیشرفته‌تر دمانس یا به انواع دیگر دمانس تعمیم‌یافتنی نباشند؛ پنجم، یکی دیگر از محدودیت‌های اصلی این مطالعه، عدم موفقیت در اخذ کد ثبت پیشگیرانه در پایگاه IRCT به دلیل محدودیت‌های سیستمی و اجرایی در زمان اجرای پژوهش بود. با توجه به ممنوعیت ثبت گذشته‌نگر از سال ۱۴۰۴، این موضوع به‌عنوان نقص روش‌شناختی پذیرفته می‌شود؛ با این حال، همه مراحل اجرا دقیقاً مطابق با پروتکل مصوب کمیته اخلاق (IR.UI.REC.1404.276) انجام شد و داده‌های خام و مستندات کامل پژوهش برای بررسی در اختیار مجله قرار گرفت؛ ششم، به دلیل ماهیت مداخله ورزشی، امکان کورسازی کامل شرکت‌کنندگان و مربیان ورزشی وجود نداشت که ممکن است سوگیری عملکرد یا انتظار را ایجاد کرده باشد؛ علاوه بر این، ارزیابان پیامدها نسبت به تخصیص گروهی کور نشدند؛ هفتم، تصویربرداری عصبی (مانند ام‌آر‌آی)

^۱ Pekkala

^۲ Cordingley

برای ارزیابی تغییرات ساختاری مغز مانند حجم هیپوکامپ یا یکپارچگی ماده سفید انجام نشد که می‌توانست شواهد مستقیمی برای ارتباط بین افزایش ایرزین و انعطاف‌پذیری مغز فراهم کند؛ درنهایت، پروتکل تمرین چندجزئی با تمرینات هوازی یا مقاومتی به تنهایی مقایسه نشد؛ بنابراین نمی‌توان نتیجه گرفت که رویکرد چندجزئی بر سایر روش‌های تمرینی برتری دارد.

دوازده هفته تمرین چندجزئی در بیماران آلزایمری مبتلا به اختلال شناختی خفیف، منجر به بهبود معنادار عملکرد شناختی، کاهش علائم افسردگی، افزایش تعادل، قدرت عضلانی و انعطاف‌پذیری و همچنین ارتقای کیفیت زندگی می‌شود. علاوه بر این، سطح سرمی ایرزین، به‌عنوان یک میوکاین کلیدی در ارتباط عضله با مغز، به طور معناداری افزایش می‌یابد که نشان‌دهنده نقش آن در اثرات مفید تمرینات ورزشی است. این یافته‌ها تأکید می‌کند که تمرینات چندجزئی با تأثیر هم‌زمان بر مسیرهای عصبی-مولکولی (از طریق افزایش ایرزین) و بهبود عملکرد فیزیکی و روانی، راهکار غیردارویی مؤثری برای مدیریت زودهنگام اختلال شناختی خفیف در بیماری آلزایمر محسوب می‌شوند. گنجاندن برنامه منظم تمرینات چندجزئی در پروتکل‌های مراقبتی و توان‌بخشی بیماران آلزایمری در مراحل اولیه توصیه می‌شود.

پیام مقاله

دوازده هفته تمرین چندجزئی به‌عنوان راهکار غیردارویی ایمن، کم‌هزینه و مؤثر با مزایای چندوجهی (شناختی، حرکتی و عاطفی)، عملکرد شناختی و بدنی را بهبود می‌بخشد و سطح سرمی ایرزین را در بیماران آلزایمری مبتلا به اختلال شناختی خفیف افزایش می‌دهد. با توجه به نقش تعدیل‌کننده شدت پایه اختلال شناختی و نیز محدودیت‌ها و عوارض درمان‌های دارویی موجود، این برنامه به‌ویژه برای بیماران در مراحل خفیف، به‌عنوان درمانی مکمل و استراتژی پیشگیرانه و توان‌بخشی توصیه می‌شود. این برنامه قابلیت اجرا در مراکز توان‌بخشی، کلینیک‌های سالمندان و حتی به صورت خانگی (با نظارت) را دارد. همچنین، ایرزین سرم به‌عنوان بیومارکر بالقوه‌ای برای پایش پاسخ به مداخلات ورزشی در بیماران آلزایمری پیشنهاد می‌شود که می‌تواند در مطالعات آینده برای شخصی‌سازی تمرین استفاده شود. انجام مطالعات آینده با حجم نمونه بزرگ‌تر، دوره پیگیری طولانی‌تر، ثبت کارآزمایی رسمی و استفاده از تصویربرداری عصبی برای تأیید مکانیسم‌های مطرح‌شده توصیه می‌شود.

ملاحظات اخلاقی

پیش از آغاز مطالعه، اهداف، روش اجرا و مراحل مداخله دوازده‌هفته‌ای به طور کامل برای شرکت‌کنندگان تشریح شد. همچنین به آنان اطمینان داده شد که تمامی اطلاعات فردی و داده‌های پژوهش محرمانه باقی می‌ماند و نتایج صرفاً به صورت تجمیعی و بدون ذکر مشخصات فردی گزارش خواهد شد. شرکت‌کنندگان پس از آگاهی کامل از اهداف و روند پژوهش و با امضای فرم رضایت‌نامه آگاهانه، در مطالعه شرکت کردند. این پژوهش دارای تأییدیه اخلاق از کمیته اخلاق دانشگاه اصفهان و دانشگاه علوم پزشکی (با شناسه اخلاق: IR.UI.REC.1404.276) است.

مشارکت نویسندگان

انتخاب موضوع پژوهش، جمع‌آوری داده‌ها، مرور ادبیات تحقیق و منابع علمی، و نگارش دست‌نویس مقاله: شیوا هدایتی

همکاران ایده‌پرداز، تحلیل داده‌ها، ویرایش و بازنگری نهایی مقاله، مدیریت و نظارت بر اجرای پروژه: مهدی کارگرفرد
تشخیص بالینی اختلال شناختی و افسردگی در شرکت‌کنندگان، ویرایش مقاله و مشارکت در بازنگری علمی آن:
محمد مهدی هادوی

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب سپاس و قدردانی خود را از دانشکده علوم ورزشی و معاونت پژوهشی دانشگاه اصفهان به دلیل حمایت‌های مادی، معنوی و علمی در اجرای این پژوهش اعلام می‌کنند. همچنین از تمامی شرکت‌کنندگان و خانواده‌های آنان که با صبر، همکاری و مشارکت ارزشمند خود امکان اجرای این مطالعه را فراهم کردند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Xu F, Zhang Y, Tan D, He Y, Fei Q, Xu K. Effects of exercise on cognitive function in older patients with Alzheimer's disease: a meta-regression and meta-analysis. *Front Public Health*. 2026;14:1793973. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2026.1793973>
2. Rane N, Jari S, Tadas M, Katariya R, Kale M, Kotagale N, et al. Neurobiological role and therapeutic potential of exercise-induced irisin in Alzheimer's disease management. *Ageing Res Rev*. 2025;105:102687. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2>
3. Wang H, Li J, Bai XF, Tian F, Xu AF, Huang L, et al. Mild cognitive impairment among older adults in outpatient clinics: Awareness and knowledge needs survey. *Exp Gerontol*. 2025;209:112834. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2025.112834>
4. Salari N, Lotfi F, Abdolmaleki A, Heidarian P, Rasoulpoor S, Fazeli J, Najafi H, et al. The global prevalence of mild cognitive impairment in geriatric population with emphasis on influential factors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2025;25(1):313. <https://doi.org/10.1186/s12877-025-05967-w>
5. Pérez Palmer N, Trejo Ortega B, Joshi P. Cognitive impairment in older adults: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Psychiatr Clin North Am*. 2022;45(4):639-61. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2022.07.010>
6. Rivas-Campo Y, Aibar-Almazán A, Rodríguez-López C, Afanador-Restrepo DF, García-Garro PA, Castellote-Caballero Y, et al. Enhancing cognition in older adults with mild cognitive impairment through high-intensity functional training: a single-blind randomized controlled trial. *J Clin Med*. 2023;12(12):4049. <https://doi.org/10.3390/jcm12124049>
7. Erickson KI, Hillman C, Stillman CM, Ballard RM, Bloodgood B, Conroy DE, et al. Physical activity, cognition, and brain outcomes: a review of the 2018 physical activity guidelines. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(6):1242-1251. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001936>
8. Arocha Rodulfo JI. Sedentary lifestyle a disease from xxi century. *Clin Investig Arterioscler*. 2019;31(5):233-240. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.04.004>
9. GBD US Health Disparities Collaborators. Life expectancy by county, race, and ethnicity in the USA, 2000-19: a systematic analysis of health disparities. *Lancet*. 2022;400(10345):25-38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00876-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00876-5)
10. Yang D, Hou N, Jia M. Multicomponent exercise interventions for older adults with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analytical perspective. *J Alzheimers Dis*. 2025;106(3):876-89. <https://doi.org/10.1177/13872877251346989>

11. Borges de Souza P, Rodrigues ALS, De Felice FG. Shared Mechanisms in Dementia and Depression: The Modulatory Role of Physical Exercise. *J Neurochem*. 2025;169(8):e70185. <https://doi.org/10.1111/jnc.70185>
12. Barros-Aragão FGQ, Januszkiewicz E, Hunter T, Lyra E Silva NM, De Felice FG. Physical activity in Alzheimer's disease prevention: Sex differences and the roles of BDNF and irisin. *Front Neuroendocrinol*. 2025;77:101189. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2025.101189>
13. Wang M, Hua Y, Bai Y. A review of the application of exercise intervention on improving cognition in patients with Alzheimer's disease: mechanisms and clinical studies. *Rev Neurosci*. 2024;36(1):1-25. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2024-0046>
14. Baker LD, Pa JA, Katula JA, Aslanyan V, Salmon DP, Jacobs DM, et al. Effects of exercise on cognition and Alzheimer's biomarkers in a randomized controlled trial of adults with mild cognitive impairment: the EXERT study. *Alzheimers Dement*. 2025;21(4):e14586. <https://doi.org/10.1002/alz.14586>
15. De Sousa RAL. Exercise-produced irisin effects on brain-related pathological conditions. *Metab Brain Dis*. 2024;39(8):1679-87. <https://doi.org/10.1007/s11011-024-01412-w>
16. Kim E, Tanzi RE, Choi SH. Therapeutic potential of exercise-hormone irisin in Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2025;20(6):1555-64. <https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-24-00098>
17. Wang J, Gao S, Fu S, Li Y, Su L, Li X, et al. Irisin reprograms microglia through activation of STAT6 and prevents cognitive dysfunction after surgery in mice. *Brain Behav Immun*. 2025;125:68-91. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2024.12.019>
18. Pignataro P, Dicarlo M, Zecca C, Urso D, Dell'Abate MT, Vilella D, et al. Correlation between irisin and cognitive functions in Alzheimer Dementia. *Ann Clin Transl Neurol*. 2025;12(9):1743-52. <https://doi.org/10.1002/acn3.70117>
19. Liu Y, Fu X, Zhao X, Cui R, Yang W. The role of exercise-related FNDC5/irisin in depression. *Front Pharmacol*. 2024;15:1461995. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1461995>
20. Bouaziz W, Lang PO, Schmitt E, Kaltenbach G, Geny B, Vogel T. Health benefits of multicomponent training programmes in seniors: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2016;70(7):520-36. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12822>
21. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*. 2020;54(24):1451-62. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955>
22. Liu H, Sun Z, Zeng H, Han J, Hu M, Mao D, et al. Meta-analysis of the effects of multi-component exercise on cognitive function in older adults with cognitive impairment. *Front Aging Neurosci*. 2025;17:1551877. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2025.1551877>
23. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
24. 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. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-9. <https://doi.org/10.1111/j.15>
25. Rashedi V, Foroughan M, Chehrehnegar N. Psychometric properties of the persian montreal cognitive assessment in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2021;11(1):51-7. <https://doi.org/10.1159/000514673>
26. Beck AT, Ward Ch, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
27. Ghassemzadeh H, Mojtabei R, Karamghadiri N, Ebrahimkhani N. Psychometric properties of a Persian-language version of the Beck Depression Inventory--Second edition: BDI-II-PERSIAN. *Depress Anxiety*. 2005;21(4):185-92. <https://doi.org/10.1002/da.20070>
28. Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Teri L. Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosom Med*. 2002;64(3):510-9. <https://doi.org/10.1097/00006842-200205000-00016>
29. Berg KO, Wood-Dauphinee SL, Williams JI, Maki B. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can J Public Health*. 1992;83 Suppl 2:S7-11.

30. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(2):142-8. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x>
31. Jones CJ, Rikli RE, Beam WC. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Res Q Exerc Sport.* 1999;70(2):113-9. <https://doi.org/10.1080/02701367.1999.10608028>
32. Mathiowetz V, Weber K, Volland G, Kashman N. Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. *J Hand Surg Am.* 1984;9(2):222-6. [https://doi.org/10.1016/s0363-5023\(84\)80146-x](https://doi.org/10.1016/s0363-5023(84)80146-x)
33. Kobayashi-Cuya KE, Sakurai R, Suzuki H, Ogawa S, Takebayashi T, Fujiwara Y. Observational evidence of the association between handgrip strength, hand dexterity, and cognitive performance in community-dwelling older adults: a systematic review. *J Epidemiol.* 2018;28(9):373-81. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20170041>
34. Mendola N. Exercise evolved: exciting new updates in ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. *ACSM's Health & Fitness Journal.* 2025;29(2):44-7.
35. Sadjapong U, Yodkeeree S, Sungkarat S, Siviroj P. Multicomponent exercise program reduces frailty and inflammatory biomarkers and improves physical performance in community-dwelling older adults: a randomized controlled trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2020;17(11):3760. <https://doi.org/10.3906/ijerph17113760>
36. Huang SW KJ, Lin LF, Liao CD, Chou LC, Liou TH. Body composition influenced by progressive elastic band resistance exercise of sarcopenic obesity elderly women: a pilot randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2017;53(4):556-563. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.17.04443-4>
37. Thaiyanto J, Sittichoke C, Phirom K, Sungkarat S. Effects of multicomponent exercise on cognitive performance and fall risk in older women with mild cognitive impairment. *J Nutr Health Aging.* 2021;25(2):160-164. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1458-5>
38. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *Journal of the american college of cardiology.* 2001;37(1):153-6. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)01054-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)01054-8)
39. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-81.
40. Xu F, Zhang Y, Tan D, He Y, Fei Q, Xu K. Effects of exercise on cognitive function in older patients with Alzheimer's disease: a meta-regression and meta-analysis. *Front Public Health.* 2026;14:1793973. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2026.1793973>
41. de Sá Leitão CVF, Moraes BF, Leite GAPD, Duarte AG, da Silva MVG, de Oliveira GM, Andrade FAB, da Silva JAB, Dos Santos RCC, Figueiredo GS, Campos HO, Leite LHR, Drummond LR, Coimbra CC. Twelve weeks of exercise training improves cognitive status, physical performance and quality of life in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2025;104:102655. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2025.102655>
42. Li P, He Y, He M. The comprehensive impact of exercise interventions on cognitive function and quality of life in alzheimer's disease patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2025;25(1):871. <https://doi.org/10.1186/s12877-025-06454-y>
43. Kong Q, Huang K, Li S, Li X, Han R, Yang H, Pu Y, Chen L, Jia Y. Effectiveness of various exercise on neuropsychiatric symptoms among older adults with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review and network meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2025;112:102890. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2025.102890>
44. Yang D, Hou N, Jia M. Multicomponent exercise interventions for older adults with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analytical perspective. *J Alzheimers Dis.* 2025;106(3):876-889. <https://doi.org/10.1177/13872877251346989>
45. Izawa S, Nishii K, Aizu N, Kito T, Iwata D, Chihara T, et al. Effects of aerobic exercise and resistance training on cognitive function: comparative study based on FNDC5/Irisin/BDNF pathway. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2024;53(6):329-3. <https://doi.org/10.1159/000541093>
46. Borges de Souza P, Rodrigues ALS, De Felice FG. Shared Mechanisms in Dementia and Depression: The Modulatory Role of Physical Exercise. *J Neurochem.* 2025;169(8):e70185. <https://doi.org/10.1111/jnc.70185>
47. Oporto-Colicoi V, Sepúlveda-Lara A, Marzuca-Nassr GN, Sepúlveda-Figueroa P. Mild Cognitive Impairment and Sarcopenia: Effects of Resistance Exercise Training on Neuroinflammation, Cognitive

- Performance, and Structural Brain Changes. *Int J Mol Sci.* 2025;26(22):11036. <https://doi.org/10.3390/ijms262211036>
48. Lopes EDS, Coelho FGM, Tribess S, Catarino JDS, Ferreira BN, Reis MM, et al. Benefits of multimodal exercise intervention for BDNF and cytokines levels, cognitive function, and motor functionality in alzheimer's disease: a preliminary study. *Int J Environ Res Public Health.* 2025;22(8):1245. <https://doi.org/10.3390/ijerph22081245>
49. Shokri G, Mohammadian F, Noroozian M, Amani-Shalamzari S, Suzuki K. Effects of remote combine exercise-music training on physical and cognitive performance in patients with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *Front Aging Neurosci.* 2024;15:1283927. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1283927>
50. Adderley J, Ciccarelli S, Ferraro FV. Do exercise interventions improve functional mobility and balance in Alzheimer's patients? A systematic review. *J Sports Med Phys Fitness.* 2025;65(9):1235-1244. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.25.16503-1>
51. Serna-Orozco MF, Pitto-Bedoya S, Salazar-Goyes JS, Figueroa-Zúñiga S, Martínez-Muñoz LM, Jaramillo-Losada J. Effects of resistance training on motor and cognitive function in older adults with alzheimer's disease: a systematic review. *Healthcare (Basel).* 2025;13(23):3079. <https://doi.org/10.3390/healthcare13233079>
52. Cámara-Calmaestra R, Martínez-Amat A, Aibar-Almazán A, Hita-Contreras F, de Miguel-Hernando N, Rodríguez-Almagro D, et al. Resistance exercise to reduce risk of falls in people with Alzheimer's disease: a randomised clinical trial. *Physiotherapy.* 2025;126:101440. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2024.101440>
53. McNeish BL, Miljkovic I, Liu-Ambrose T, Ambrosio F, Esser K, Fahnestock M, et al. Muscle-brain crosstalk as a driver of brain health in aging. *Geroscience.* 2026;48(3):4873-4891. <https://doi.org/10.1007/s11357-025-01833-0>
54. Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, Ahtiainen JP, Horttanainen M, Pöllänen E, et al. Are skeletal muscle FND5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *J Physiol.* 2013;591(21):5393-400. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.263707>
55. Mohammad Rahimi GR, Hejazi K, Hofmeister M. The effect of exercise interventions on Irisin level: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *EXCLI J.* 2022;21:524-539. <https://doi.org/10.17179/excli2022-4703>
56. Hegazy MA, Abdelmonsif DA, Zeitoun TM, El-Sayed NS, Samy DM. Swimming exercise versus L-carnosine supplementation for Alzheimer's dementia in rats: implication of circulating and hippocampal FND5/irisin. *J Physiol Biochem.* 2022;78(1):109-124. <https://doi.org/10.1007/s13105-021-00845-6>
57. Cordingley DM, Anderson JE, Cornish SM. Resting systemic irisin concentrations are lower in older versus younger males after 12 weeks of resistance-exercise training while Apelin and IL-15 Concentrations were increased in the whole cohort. *Muscles.* 2024;3(3):202-211. <https://doi.org/10.3390/muscles3030018>