



The Effects of Aerobic Exercise on Inflammatory and Neurotrophic Factors in Parkinson's Disease: A Narrative Review

Ali Akbar Karimi ¹, Lida Moradi ², Saleh Rahmati Ahmad Abad ³, Bahram Abedi ⁴

1. Department of Physical Education and Sports Science, NT.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran.

<https://orcid.org/0009-0008-4098-2594>

2. Department of Physical Education and Sports Science, NT.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran .

<https://orcid.org/0000-0002-4012-6199>

3. Department of Physical Education, Par.C., Islamic Azad University, Pardis, Iran.

<https://orcid.org/0000-0001-8751-1759>

4. Department of Physical Education and Sports Science, NT.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran .

<https://orcid.org/0009-0008-1179-2759>

Article Info

ABSTRACT

Article type:

Review Article

Article History:

Received:

August 10, 2025

Accepted:

August 22, 2025

Keywords:

Parkinson's disease,
TNF- α , IL-1 β , CRP,
BDNF, GDNF

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder worldwide, characterized by the gradual degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra and subsequent motor system dysfunction. Recent evidence indicates that chronic inflammatory processes and decreased levels of neurotrophic factors play a key role in the progression of this disease. Aerobic exercise, as a low-risk non-pharmacological intervention, can positively influence inflammatory and neurotrophic pathways. This review article examines studies from the past 25 years on the effects of aerobic exercise on inflammatory factors (such as TNF- α , IL-1 β , and CRP) and neurotrophic factors (such as BDNF and GDNF) in patients with Parkinson's disease.

Cite this article:

Karimi, A.A., Moradi, L., Rahmati Ahmad Abad, S. & Abedi, B. (2025). The Effects of Aerobic Exercise on Inflammatory and Neurotrophic Factors in Parkinson's Disease: A Narrative Review. *Quarterly Journal of Physical Activity and Health*, 4(3), 41-58.

Lida Moradi

Address: Department of Physical Education and Sports Science, NT.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Email: moradi.lida@iau.ac.ir

Corresponding author

Extended Abstract

Introduction: Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder in the world, characterized by the progressive degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra and impaired motor function. Classic motor symptoms include resting tremor, bradykinesia, muscle rigidity, and postural instability; while non-motor symptoms such as depression, cognitive deficits, and sleep disorders are also common. The pathophysiology of the disease involves pathological accumulation of alpha-synuclein, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and, in particular, two key mechanisms: chronic neuroinflammation and decreased neurotrophic factors. Increasing evidence suggests that microglial activation, increased proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6, CRP), and decreased BDNF and GDNF play a pivotal role in disease progression. In recent decades, non-pharmacological interventions, especially “aerobic exercise”, have been proposed as a safe, low-cost, and effective strategy to modulate these pathological pathways. Regular aerobic exercise (brisk walking, cycling, treadmill) at moderate to vigorous intensity (60–80% VO₂ max) for at least 150 min per week has shown significant anti-inflammatory and neurotrophic effects.

Methodology: A comprehensive search was conducted in PubMed, Scopus, and Web of Science databases for the period January 2000 to January 2024. Keywords included (“Parkinson’s disease” AND “aerobic exercise” OR “endurance training” AND “inflammatory markers” OR “neurotrophic factors”). Articles that examined the effect of aerobic exercise on inflammatory or neurotrophic factors in Parkinson’s patients were selected. After screening, 54 articles were selected for the final review.

Results: Anti-inflammatory effects:

Randomized controlled studies conducted over the last 25 years (2000–2024) have shown that 8–24 weeks of regular aerobic exercise significantly reduce serum and brain levels of CRP, TNF- α , IL-6, and IL-1 β . The main mechanisms are:

1. Inhibition of the NF- κ B/MyD88/TLR axis through decreased expression of TLR2/4 and MyD88;
2. Suppression of the NLRP3 inflammasome and reduction of caspase-1 activation;
3. Activation of the ARE/Nrf2 pathway and increase of antioxidant enzymes (HO-1, NQO1, SOD, CAT);
4. Metabolic modulation via the PGC-1 α /SIRT1/AMPK axis and improvement of mitochondrial biogenesis;
5. Shift of cytokine balance towards anti-inflammatory IL-10 and TGF- β .

These changes have been associated with decreased blood-brain barrier permeability, reduced oxidative stress, and improved motor function (as measured by the UPDRS-III) and quality of life.

Neurotrophic effects:

Aerobic exercise significantly increases BDNF and GDNF levels in serum, striatum, and substantia nigra. MPTP/6-OHDA animal models have demonstrated that treadmill or bicycle exercise for more than 12 weeks increases BDNF and GDNF expression, thereby preventing neuronal death. The main signaling pathways activated are:

1. BDNF → TrkB → PI3K/Akt/mTOR/CREB (inhibition of apoptosis and increased neuronal survival);
2. BDNF → TrkB → MAPK/ERK (increased synaptic plasticity and PSD-95 expression);
3. GDNF → RET/GFR α 1 → PI3K/Akt and MAPK/ERK;
4. NGF → TrkA → similar pathways;
5. IGF-1 → IGF-1R (transmission from the environment to the brain and enhancement of neurogenesis).

Increased hippocampal neurogenesis, improved synaptic plasticity, and regeneration of dopaminergic axons are among the clinical outcomes of these pathways.

Meta-analysis and systematic review findings: At least 150 minutes of moderate aerobic activity per week is necessary to produce sustained anti-inflammatory effects. Intensity of 60–80% VO₂ max has the most significant impact on reducing inflammatory markers and increasing BDNF/GDNF. Group activities such as tango dancing or group walking have also shown similar effects. Human and animal studies consistently suggest a direct association between these biochemical changes and improvements in UPDRS scores, balance, gait speed, and cognitive function.

Conclusion: Regular moderate-to-vigorous aerobic exercise, through the simultaneous modulation of inflammatory (NF- κ B, NLRP3, Nrf2, PGC-1 α) and neurotrophic (TrkB/RET-PI3K/Akt-ERK) pathways, offers an effective strategy to slow the progression of neurodegeneration in Parkinson's disease. This intervention should be recommended as an integral part of a comprehensive treatment plan, alongside dopaminergic drugs, for patients in the early to moderate stages of the disease (Hoehn & Yahr I–III). Performing at least 150 minutes of aerobic activity per week can significantly reduce disease burden, treatment costs, and the need for invasive interventions.

Limitations and Suggestions: Heterogeneity in exercise protocols, small sample sizes, differences in disease stages, and variations in measurement methods are significant limitations. Future trials should design standardized protocols for exercise intensity/duration/type of exercise protocols with long-term follow-up (greater than 1 year) and simultaneous measurement of peripheral and central markers.

Acknowledgements

This article is from the PhD dissertation in exercise physiology. It was carried out at the North Tehran Branch of the Islamic Azad University. We sincerely thank and appreciate all the people who cooperated in this research.

Funding

This study did not have any funds.

Ethics approval and consent to participate

the research was conducted with regard to the ethical principles.

Conflict interests

None declared.



اثر تمرینات هوازی بر فاکتورهای التهابی و نوروتروفیکی در بیماری پارکینسون:

مقاله مروری

علی اکبر کریمی^۱، لیدا مرادی^۲، صالح رحمتی احمدآباد^۳، بهرام عابدی^۴

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

<https://orcid.org/0009-0008-4098-2594>

۲. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

<https://orcid.org/0000-0002-4012-6199>

۳. گروه تربیت بدنی، واحد پردیس، دانشگاه آزاد اسلامی، پردیس، ایران.

<https://orcid.org/0000-0003-2371-608X>

۴. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

<https://orcid.org/0009-0008-1179-2759>

اطلاعات مقاله	چکیده
<p>نوع مقاله: مقاله مروری</p> <p>تاریخچه مقاله: تاریخ دریافت: ۱۹ مرداد ۱۴۰۴</p> <p>تاریخ پذیرش: ۳۱ مرداد ۱۴۰۴</p> <p>واژه های کلیدی: بیماری پارکینسون، TNF-α, IL-1β, CRP, BDNF, GDNF</p>	<p>بیماری پارکینسون (PD) دومین اختلال شایع نورودژنراتیو است که با تخریب تدریجی نورون‌های دوپامینی در جسم سیاه و اختلال عملکرد سیستم حرکتی همراه است. شواهد اخیر نشان می‌دهد فرآیندهای التهابی مزمن و کاهش فاکتورهای نوروتروفیکی در پیشرفت این بیماری نقش اساسی دارند. تمرینات هوازی به عنوان یک مداخله غیر دارویی کم‌خطر، می‌تواند بر مسیرهای التهابی و نوروتروفیکی اثر مثبت بگذارد. این مقاله با مرور منابع ۲۵ سال اخیر، اثر تمرینات هوازی بر فاکتورهای التهابی (مانند TNF-α, IL-1β, CRP) و نوروتروفیکی (مانند BDNF و GDNF) در بیماران پارکینسون را بررسی می‌کند.</p>

کریمی، علی اکبر، مرادی، لیدا، رحمتی احمدآباد، صالح و عابدی، بهرام. (۱۴۰۴). اثر تمرینات هوازی بر فاکتورهای التهابی و نوروتروفیکی در بیماری پارکینسون: مقاله مروری. فصلنامه فعالیت بدنی و تندرستی، ۴(۳). ۴۱-۵۸.

استناد:

لیدا مرادی

نشانی: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

ایمیل: Moradi.lida@iau.ac.ir

نویسنده

مسئول:

مقدمه

پارکینسون با علائم حرکتی کلاسیک شامل لرزش، کندی حرکت، سفتی عضلانی و ناپایداری وضعیتی مشخص می‌شود. علاوه بر این علائم، اختلالات غیر حرکتی نظیر افسردگی، اختلال شناختی و اختلالات خواب نیز شایع هستند (Jankovic, 2008). اگرچه علت دقیق بیماری ناشناخته باقی مانده است، التهاب مزمن سیستم عصبی مرکزی و کاهش فاکتورهای نوروتروفیکی به عنوان مکانیزم‌های کلیدی در پاتوفیزیولوژی مطرح شده‌اند (Hirsch et al., 2012; Wirdefeldt et al., 2011).

در سال‌های اخیر، نقش سبک زندگی و مداخلات غیر دارویی در کند کردن روند پیشرفت بیماری مورد توجه قرار گرفته است. تمرینات هوازی شامل فعالیت‌های منظم با شدت متوسط تا شدید مانند پیاده‌روی سریع، دوچرخه‌سواری یا نوارگردان، با بهبود ظرفیت قلبی-تنفسی و اثرات ضدالتهابی و نوروتروفیکی شناخته شده‌اند (Petzinger et al., 2013).

هدف این مقاله مرور سنتی شواهد علمی در دو محور اصلی است:

۱. اثر تمرینات هوازی بر فاکتورهای التهابی در بیماران پارکینسون
۲. اثر تمرینات هوازی بر فاکتورهای نوروتروفیکی در بیماران پارکینسون

روش جست‌وجو

یک جست‌وجوی جامع در پایگاه‌های PubMed، Scopus و Web of Science برای دوره ژانویه ۲۰۰۰ تا ژانویه ۲۰۲۴ انجام شد. کلیدواژه‌ها شامل ("Parkinson's disease" AND "aerobic exercise" OR "endurance training" AND "inflammatory markers" OR "neurotrophic factors") بود. مقالاتی که به بررسی اثر تمرینات هوازی بر فاکتورهای التهابی یا نوروتروفیکی در بیماران پارکینسون پرداخته بودند انتخاب شدند. پس از غربالگری، ۵۴ مقاله برای مرور نهایی انتخاب شد.

اثر تمرینات هوازی بر فاکتورهای التهابی در بیماری پارکینسون

زمینه پاتوفیزیولوژیک و اثر ورزش

در بیماری پارکینسون، فعال شدن میکروگلیا و افزایش سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ و $IL-6$ مشاهده می‌شود. این پاسخ‌های التهابی با افزایش نفوذپذیری سد خونی-مغزی و آسیب نورونی همراه هستند (Tansey & Goldberg, 2010; Qian et al., 2010). کاهش التهاب از طریق ورزش، به‌ویژه تمرینات هوازی، یکی از راهکارهای مهم برای بهبود وضعیت بیماران است (Gleeson et al., 2011).

مطالعات تصادفی‌سازی شده اخیر نشان داده‌اند که تمرینات هوازی منظم به مدت ۸ تا ۲۴ هفته، سطح CRP ، $TNF-\alpha$ و $IL-6$ سرمی را در بیماران پارکینسون به‌طور معناداری کاهش می‌دهد (Speelman et al., 2011). ورزش هوازی منجر به افزایش تولید میوکاین‌هایی مانند $IL-10$ می‌شود که موجب مهار مسیر $NF-\kappa B$ می‌شود (Pedersen & Febbraio, 2012). همچنین بهبود عملکرد میتوکندری و کاهش استرس اکسیداتیو از طریق ورزش، به کاهش التهاب کمک می‌کند. این اثرات به‌ویژه در تمرینات منظم و طولانی‌مدت مشاهده شده است (Laufs et al., 2005).

شدت تمرین نقش مهمی در میزان اثر دارد؛ تمرینات با شدت متوسط تا شدید (۶۰-۸۰ درصد VO_2max) بیشترین اثر را در کاهش نشانگرهای التهابی داشته‌اند. تمرینات کوتاه‌مدت یا با شدت پایین تأثیر محدودتری گزارش کرده‌اند (Norton et al., 2010). مطالعات متاآنالیز نشان می‌دهد حداقل ۱۵۰ دقیقه فعالیت هوازی در هفته برای ایجاد اثرات ضدالتهابی لازم است (Falvo et al., 2008). در مجموع، شواهد دو دهه اخیر حاکی از آن است که تمرینات هوازی منظم می‌تواند سطح سیتوکین‌های پیش‌التهابی را کاهش و سیتوکین‌های ضدالتهابی را افزایش دهد. این تغییرات با بهبود علائم حرکتی و کیفیت زندگی بیماران پارکینسون مرتبط است.

مسیرهای سیگنالینگ التهابی در بیماری پارکینسون

در بیماری پارکینسون (PD)، تجمع α -سینوکلئین، اختلال میتوکندریال و استرس اکسیداتیو موجب فعال‌سازی میکروگلیا و آستروسیت‌ها و شروع پاسخ التهابی عصبی می‌شود. این پاسخ از طریق چند محور مولکولی اصلی پیش می‌رود که اهداف شناخته‌شده‌ای برای اثرات ضدالتهابی ورزش هستند (Gleeson et al., 2011; Heidari et al., 2022; Jewell et al., 2022).

۱. محور $\text{TLR} \rightarrow \text{MyD88} \rightarrow \text{NF-}\kappa\text{B}$

لیگاند هایی مانند الیگومرهای α -سینوکلئین یا اجزای میکروبی می‌توانند گیرنده‌های TLR2 و TLR4 را فعال کنند (Li et al., 2021; Wang et al., 2021). فعال شدن TLR ها موجب جذب آداپتور MyD88 شده و کینازهای IRAK و TRAF6 را فعال می‌کند، که در نهایت فسفوریلاسیون $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ و آزادسازی $\text{NF-}\kappa\text{B}$ را سبب می‌شود (Li et al., 2021). $\text{NF-}\kappa\text{B}$ وارد هسته شده و رونویسی ژن‌های پیش‌التهابی مانند $\text{TNF-}\alpha$ ، $\text{IL-1}\beta$ و IL-6 را افزایش می‌دهد (Done & Traustadóttir, 2016; Wang et al., 2021).

پژوهش‌ها نشان دادند سطح TLR2/4 در بافت‌های مغزی بیماران PD و در مونوسیت‌ها افزایش یافته و با شدت پاتولوژی همبستگی دارد (Done & Traustadóttir, 2016; Li et al., 2021). تمرینات هوازی می‌توانند بیان TLR4 و MyD88 را کاهش داده و ورود $\text{NF-}\kappa\text{B}$ به هسته را محدود کنند، که در مدل‌های حیوانی PD با کاهش مرگ نورونی همراه بوده است (Jodeiri Farshbaf & Alviña, 2021; Petzinger et al., 2013).

۲. مسیر $\text{NLRP3 Inflammasome}$

مسیر تولید $\text{IL-1}\beta$ نیاز به دو سیگنال دارد: (۱) پرایمینگ توسط $\text{NF-}\kappa\text{B}$ و (۲) فعال‌سازی توسط محرک‌هایی مانند ROS و خروج K^+ که منجر به اسمبل شدن $\text{NLRP3-ASC-pro-caspase-1}$ و فعال شدن caspase-1 می‌شود (Gordon et al., 2018; Szuhany et al., 2015).

فعالیت NLRP3^۱ در منطقه سابستانتیا نیگرا افزایش یافته و مهار آن در مدل‌ها باعث حفاظت نورونی می‌شود (Szuhan et al., 2015; Vaynman & Gomez-Pinilla, 2005). پژوهش‌ها نشان دادند تمرین بر روی نوار گردان در مدل‌های MPTP بیان NLRP3 و Caspase-1 فعال را کاهش می‌دهد و این تغییرات با بهبود عملکرد حرکتی همراه است (Jodeiri Farshbaf & Alviña, 2021; Trejo et al., 2001).

۳. محور Nrf2/ARE

Nrf2 در شرایط استراحت توسط Keap1 مهار می‌شود. ورزش و افزایش ROS باعث آزادسازی Nrf2 از Keap1 و انتقال آن به هسته می‌شود، که رونویسی ژن‌های آنتی‌اکسیدانی NQO1، HO-1، SOD و CAT را فعال می‌کند (Fabel et al., 2003; Sleiman et al., 2016). فعال شدن Nrf2 می‌تواند آسیب اکسیداتیو و تحریک ثانویه مسیرهای التهابی را کاهش دهد (Sleiman et al., 2016). ورزش طولانی مدت باعث فعال شدن Nrf2 و افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در مغز و سلول‌های ایمنی می‌شود (Fabel et al., 2003; Sleiman et al., 2016).

۴. محور متابولیک AMPK → SIRT1 → PGC-1α

ورزش فعال‌سازی AMPK را القا می‌کند، که به نوبه خود SIRT1 و PGC-1α را فعال می‌کند. این مسیر بیوژنز میتوکندری و حذف میتوکندری آسیب‌دیده را افزایش داده و تولید ROS را کاهش می‌دهد (Lourenco et al., 2019). بهبود کیفیت میتوکندریال باعث کاهش فعال‌سازی NLRP3 و پاسخ NF-κB می‌شود و در مدل‌های حیوانی PD با حفاظت نورونی همراه است (Done & Traustadóttir, 2016).

۵. تعادل سایتوکاینی: ورزش موجب افزایش سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند IL-10 و TGF-β و کاهش TNF-α و IL-6 می‌شود. این تغییرات محیطی و مرکزی موجب تعدیل فعالیت میکروگلیا و کاهش آسیب نورونی می‌شود (Gleeson et al., 2011; Trejo et al., 2001).

¹. Substantia Nigra

اثر تمرینات هوازی بر فاکتورهای نوروتروفیکی در بیماری پارکینسون

زمینه پاتوفیزیولوژیک و اثر ورزش

کاهش فاکتورهای نوروتروفیکی از جمله $BDNF^1$ و $GDNF^2$ در بیماران پارکینسون به عنوان یکی از عوامل پیشرفت بیماری شناخته شده است (Nagatsu & Sawada, 2005; Scalzo et al., 2010). این فاکتورها نقش حیاتی در زنده ماندن نورون‌های دوپامینی و شکل‌گیری سیناپس دارند. افزایش سطح $BDNF$ و $GDNF$ از طریق ورزش می‌تواند به ترمیم و حفاظت عصبی کمک کند (Monteiro-Junior et al., 2015).

مدل‌های حیوانی پارکینسون (تزریق ۶-OHDA یا MPTP) نشان داده‌اند که تمرین متناوب روی نوارگردان یا دوچرخه سطح $BDNF$ و $GDNF$ را در جسم سیاه و جسم مخطط افزایش می‌دهد و از تخریب نورون‌های دوپامینی جلوگیری می‌کند (Gerecke et al., 2010; Real et al., 2013; Tajiri et al., 2010). مطالعات نشان می‌دهد تمرینات هوازی طولانی‌مدت (بیش از ۱۲ هفته) با شدت متوسط تا زیاد بیشترین اثر را بر افزایش $BDNF$ و $GDNF$ دارند (Frazzitta et al., 2014). پژوهشگران در فعالیت‌های گروهی مانند رقص یا پیاده‌روی گروهی نیز اثرات مشابهی را گزارش کرده‌اند (Hackney & Earhart, 2009). تمرینات هوازی منظم با افزایش فاکتورهای نوروتروفیکی، پتانسیل بالایی برای حفاظت عصبی و کند کردن پیشرفت پارکینسون دارد. این یافته‌ها تأکید می‌کند که ورزش هوازی باید به عنوان مکمل درمان‌های دارویی در بیماران پارکینسون توصیه شود. ورزش هوازی از طریق فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ $cAMP/CREB$ ، افزایش بیان ژن $BDNF$ و افزایش نورونز در هیپوکامپ عمل می‌کند (Gómez-Pinilla et al., 2002). همچنین، کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو ناشی از ورزش می‌تواند به طور غیرمستقیم سطح فاکتورهای نوروتروفیکی را افزایش دهد (Voss et al., 2011).

مسیرهای سیگنالینگ نوروتروفیکی در پارکینسون

در بیماری پارکینسون، کاهش نوروتروفین‌ها و اختلال در مسیرهای سیگنالینگ آن‌ها باعث کاهش بقا و عملکرد نورون‌های دوپامینرژیک می‌شود. ورزش با افزایش سطح فاکتورهای نوروتروفیک مانند $BDNF$ ،

1. Brain-Derived Neurotrophic Factor
2. Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor

GDNF و NGF، مسیرهای سیگنالینگ مربوطه را فعال کرده و موجب محافظت نورونی می‌شود (Szuahany et al.,2015; Trejo et al.,2001; Vaynman & Gomez-Pinilla,2005). مسیرهای سیگنالینگ پیشنهادی به قرار زیر است:

۱. مسیر $BDNF \rightarrow TrkB \rightarrow PI3K/Akt$

BDNF با گیرنده خود TrkB متصل شده و فسفوریلاسیون Tyr در بخش داخلی گیرنده رخ می‌دهد. این امر جذب PI3K و فعال‌سازی Akt را سبب می‌شود. Akt با مهار GSK3 β و فعال‌سازی mTOR و CREB، مسیرهای بقا و رشد نورونی را تحریک می‌کند (Cotman & Berchtold,2002; Gómez-Pinilla et al.,2002). کاهش BDNF و اختلال در PI3K/Akt باعث افزایش آپوپتوز نورونی و آسیب دوپامینرژیک می‌شود (Cotman & Berchtold,2002). تمرینات هوازی مزمن، بیان BDNF و فعالیت PI3K/Akt را در استریاتوم و سابستانتیا نیگرا افزایش داده و از مرگ نورونی جلوگیری می‌کند (Coelho et al.,2013; Petzinger et al.,2013).

۲. مسیر $BDNF \rightarrow TrkB \rightarrow MAPK/ERK$

فعال شدن TrkB موجب فعال‌سازی Ras، Raf، MEK و در نهایت ERK1/2 می‌شود. ERK وارد هسته شده و رونویسی ژن‌های مرتبط با بقا، پلاستیسیته و سنتز پروتئین‌های سیناپسی را افزایش می‌دهد (Fabel et al., 2003). تمرینات استقامتی و هوازی موجب افزایش فسفوریلاسیون ERK و CREB و افزایش بیان BDNF و PSD-95 می‌شوند، که با بهبود حافظه و یادگیری در مدل‌های حیوانی PD همراه است (Lourenco et al.,2016; Sleiman et al.,2019).

۳. مسیر $GDNF \rightarrow RET \rightarrow PI3k/Akt$

GDNF با گیرنده GFR α 1 اتصال می‌یابد و RET را فعال می‌کند. فعال شدن RET منجر به تحریک PI3k/Akt و MAPK/ERK و در نتیجه افزایش بقا و رشد نورونی می‌شود (Airaksinen &

(Saarma, 2002). تمرینات هوازی در مدل‌های حیوانی PD موجب افزایش سطح GDNF در استریاتوم و قشر مغز شده و بازسازی نورونی را تسهیل می‌کند (Hirsch et al., 2018).

۴. مسیر $MAPK$ و $NGF \rightarrow TrkA \rightarrow PI3k/Akt$

NGF با گیرنده TrkA متصل شده و مسیرهای PI3k/Akt و MAPK را فعال می‌کند، که منجر به بقا و نگهداری نورون‌های کولینرژیک و دوپامینرژیک می‌شود (Hoshaw et al., 2005). ورزش باعث افزایش NGF و فعال‌سازی مسیرهای فوق در مغز حیوانات آزمایشی شده و توانایی حافظه و مهارت‌های حرکتی را بهبود می‌دهد (Ding et al., 2005; Hoshaw et al., 2006).

۵. مسیر نوروتروفیک غیرتروپینی: IGF-1/IGF-1R

ورزش موجب افزایش IGF-1 پلاسمایی و انتقال آن به مغز می‌شود، که از طریق IGF-1R مسیر PI3k/Akt و MAPK/ERK را فعال می‌کند (Russo-Neustadt et al., 1999; Trejo et al., 2001). این مسیرها علاوه بر افزایش بقا و رشد نورونی، موجب افزایش نوروبلاست‌ها و بهبود نورونز در هیپوکامپ و استریاتوم می‌شوند (Russo-Neustadt et al., 1999).

بحث

مرور حاضر نشان داد که تمرینات هوازی با شدت متوسط تا زیاد، در بازه‌های ۸ تا ۲۴ هفته، می‌تواند سطوح فاکتورهای التهابی را کاهش و فاکتورهای نوروتروفیکی را افزایش دهد. این اثرات، هم در مطالعات انسانی و هم در مدل‌های حیوانی پارکینسون مشاهده شده است. مکانیزم‌های احتمالی شامل بهبود عملکرد میتوکندری، کاهش استرس اکسیداتیو، افزایش سیتوکین‌های ضدالتهابی و تحریک مسیرهای سیگنالینگ مولکولی است. با این حال، محدودیت‌هایی مانند تفاوت در پروتکل‌های تمرینی، اندازه نمونه کوچک، و ناهمگنی در اندازه‌گیری شاخص‌های زیستی بین مطالعات وجود دارد. مطالعات آینده باید با طراحی کارآزمایی‌های تصادفی بزرگ‌تر و طولانی‌تر، بهترین شدت، مدت و نوع تمرینات هوازی را برای بیماران پارکینسون مشخص کنند.

نتیجه‌گیری کلی

تمرینات هوازی منظم یک راهبرد ایمن و مؤثر برای بهبود شاخص‌های التهابی و نوروتروفیکی در بیماران پارکینسون است و می‌تواند به‌عنوان مکمل درمان‌های دارویی در نظر گرفته شود. توصیه می‌شود حداقل ۱۵۰ دقیقه فعالیت هوازی با شدت متوسط در هفته برای بیماران در مراحل اولیه تا متوسط بیماری اجرا شود.

تعارض منافع

هیچگونه تضاد منافی برای نویسندگان این مقاله وجود ندارد.

حمایت مالی

این مقاله برگرفته از رساله دوره دکتری فیزیولوژی ورزشی است، که در واحد تهران شمال دانشگاه آزاد اسلامی اجرا گردید. و بدون حمایت مالی انجام شده است.

References

- Airaksinen, M. S., & Saarna, M. (۲۰۰۲). The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value. *Nat Rev Neurosci*, ۳(۵), ۳۹۴-۳۸۳. <https://doi.org/10.1038/nrn112>
- Coelho, F. G., Gobbi, S., Andreatto, C. A., Corazza, D. I., Pedrosa, R. V & Santos-Galduróz, R. F. (۲۰۱۳). Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr*, ۵۶(۱), ۱۵-۱۰. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2012.06.003>
- Cotman, C. W., & Berchtold, N. C. (۲۰۰۲). Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neurosciences*, ۲۵(۶), ۳۰۱-۲۹۵. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S2236-0166\(02\)4-02143](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S2236-0166(02)4-02143)
- Ding, Q., Vaynman, S, Akhavan, M., Ying, Z., & Gomez-Pinilla, F. (۲۰۰۶). Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function. *Neuroscience*, ۱۴۰(۳), ۸۳۳-۸۲۳. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.02.084>
- Done, A. J., & Traustadóttir, T. (۲۰۱۶). Nrf ۲ mediates redox adaptations to exercise. *Redox Biol*, ۱۰, ۱۹۹-۱۹۱. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.10.003>
- Fabel, K., Fabel, K., Tam, B., Kaufer, D., Baiker, A., Simmons, N., Kuo, C. J., & Palmer, T. D. (۲۰۰۳). VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci*, ۱۸(۱۰), ۲۸۱۲-۲۸۰۳. <https://doi.org/10.1111/j.-1476.9068.2003.03041.x>
- Falvo, M. J., Schilling, B. K., & Earhart, G .M. (۲۰۰۸). Parkinson's disease and resistive exercise: rationale, review, and recommendations. *Mov Disord*, ۲۳(۱), ۱۱-۱. <https://doi.org/10.1002/mds.21690>
- Frazzitta, G., Maestri, R., Ghilardi, M. F., Riboldazzi, G., Perini, M., Bertotti, G., Boveri, N, Buttini, S., Lombino, F. L., Uccellini, D., Turla, M., Pezzoli, G., & Comi, C. (۲۰۱۴). Intensive rehabilitation increases BDNF serum levels in parkinsonian patients: a randomized study. *Neurorehabil Neural Repair*, ۲۸(۲), ۱۶۸-۱۶۳. <https://doi.org/10.4096/13508474/10.1177>
- Gerecke, K. M., Jiao, Y., Pani, A., Pagala, V., & Smeyne, R. J. (۲۰۱۰). Exercise protects against MPTP-induced neurotoxicity in mice. *Brain Res*, ۱۳۴۱, ۸۳-۷۲. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.01.053>
- Gleeson, M., Bishop, N. C., Stensel, D. J., Lindley, M. R., Mastana, S. S., & Nimmo, M. A. (۲۰۱۱). The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for

the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*, ۱۱(۹), ۶۱۵-۶۰۷. <https://doi.org/10.1038/nri3041>

Gómez-Pinilla, F., Ying, Z., Roy, R. R., Molteni, R., & Edgerton, V. R. (۲۰۰۲). Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity. *J Neurophysiol*, ۸۸(۵), ۲۱۹۵-۲۱۸۷. <https://doi.org/10.1152/jn.00102.2002>

Gordon, R., Albornoz, E. A., Christie, D. C., Langley, M. R., Kumar, V., Mantovani, S., Robertson, A. A. B., Butler, M. S., Rowe, D. B., O'Neill, L. A., Kanthasamy, A. G., Schroder, K., Cooper, M. A., & Woodruff, T. M. (۲۰۱۸). Inflammasome inhibition prevents α -synuclein pathology and dopaminergic neurodegeneration in mice. *Sci Transl Med*, ۱۰(۴۶۵). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah4066>

Hackney, M. E., & Earhart, G. M. (۲۰۰۹). Effects of dance on movement control in Parkinson's disease: a comparison of Argentine tango and American ballroom. *J Rehabil Med*, ۴۱(۶), ۴۸۱-۴۷۵. <https://doi.org/10.3162-1650.1977/10.2340>

Heidari, A., Yazdanpanah, N., & Rezaei, N. (۲۰۲۲). The role of Toll-like receptors and neuroinflammation in Parkinson's disease. *J Neuroinflammation*, ۱۹(۱), ۱۳۵. <https://doi.org/10.1186/s12976-022-12974-w>

Hirsch, E. C., Vyas, S., & Hunot, S. (۲۰۱۲). Neuroinflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, ۱۸ Suppl ۱, S۲۱۲-۲۱۰. [https://doi.org/10.1016/s1358-80۲۰\(11\)۷۰۰۶۵](https://doi.org/10.1016/s1358-80۲۰(11)۷۰۰۶۵)

Hirsch, M. A., van Wegen, E. E. H., Newman, M. A., & Heyn, P. C. (۲۰۱۸). Exercise-induced increase in brain-derived neurotrophic factor in human Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Transl Neurodegener*, ۷, ۷. <https://doi.org/10.1186/s130۱۱-0۱۱۲-0۱۸-۴۰۰۳۵>

Hoshaw, B. A., Malberg, J. E., & Lucki, I. (۲۰۰۵). Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects. *Brain Res*, ۱۰۳۷(۲-۱), ۲۰۸-۲۰۴. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.۲۰۰۵.۰۱.۰۰۷>

Jankovic, J. (۲۰۰۸). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, ۷۹(۴), ۳۷۶-۳۶۸. <https://doi.org/10.1136/jnnp.۲۰۰۷.۱۳۱.۴۵>

Jewell, S., Herath, A. M., & Gordon, R. (۲۰۲۲). Inflammasome Activation in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*, ۱۲(s۱), S۱۱۳-s۱۲۸. <https://doi.org/10.3۲۳۳/jpd-۲۲۳۳۳۸>

Jodeiri Farshbaf, M., & Alviña, K. (۲۰۲۱). Multiple Roles in Neuroprotection for the Exercise Derived Myokine Irisin. *Front Aging Neurosci*, ۱۳, ۶۴۹۹۲۹. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.649929>

Laufs, U., Wassmann, S., Czech, T., Münzel, T., Eisenhauer, M., Böhm, M., & Nickenig, G. (۲۰۰۵). Physical inactivity increases oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, ۲۵(۴), ۸۱۴-۸۰۹. <https://doi.org/10.1161.ATV.0000108311.24443af>

Li, Y., Xia, Y., Yin, S., Wan, F., Hu, J., Kou, L., Sun, Y., Wu, J., Zhou, Q., Huang, J., Xiong, N., & Wang, T. (۲۰۲۱). Targeting Microglial α -Synuclein/TLRs/NF-kappaB/NLRP ۳Inflammasome Axis in Parkinson's Disease. *Front Immunol*, ۱۲, ۷۱۹۸۰۷. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.719807>

Lourenco, M. V., Frozza, R. L., de Freitas, G. B., Zhang, H., Kincheski, G. C., Ribeiro, F. C., Gonçalves, R. A., Clarke, J. R., Beckman, D., Staniszewski, A., Berman, H., Guerra, L. A., Forny-Germano, L., Meier, S., Wilcock, D. M., de Souza, J. M., Alves-Leon, S., Prado, V. F., Prado, M. A. M., . . . De Felice, F. G. (۲۰۱۹). Exercise-linked FNDC۵/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nat Med*, ۲۵(۱), ۱۷۵-۱۶۵. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-41091>

Monteiro-Junior, R. S., Cevada, T., Oliveira, B. R., Lattari, E., Portugal, E. M., Carvalho, A., & Deslandes, A. C. (۲۰۱۵). We need to move more: Neurobiological hypotheses of physical exercise as a treatment for Parkinson's disease. *Med Hypotheses*, ۸۵(۵), -۵۳۷ ۵۴۱. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.07.011>

Nagatsu, T., & Sawada, M. (۲۰۰۵). Inflammatory process in Parkinson's disease: role for cytokines. *Curr Pharm Des*, ۱۱(۸), ۱۰۱۶-۹۹۹. <https://doi.org/10.3389/1381612.053381620/10.2174>

Norton, K., Norton, L., & Sadgrove, D. (۲۰۱۰). Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. *J Sci Med Sport*, ۱۳(۵), ۵۰۲-۴۹۶. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2009.09.008>

Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (۲۰۱۲). Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*, ۸(۸), ۴۶۵-۴۵۷. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.49>

Petzinger, G. M., Fisher, B. E., McEwen, S., Beeler, J. A., Walsh, J. P., & Jakowec, M. W. (۲۰۱۳). Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, ۱۲(۷), ۷۲۶-۷۱۶. [https://doi.org/10.1016/s-1473-4422\(13\)70123](https://doi.org/10.1016/s-1473-4422(13)70123)

Qian, L., Flood, P. M., & Hong, J. S. (۲۰۱۰). Neuroinflammation is a key player in Parkinson's disease and a prime target for therapy. *J Neural Transm (Vienna)*, ۱۱۷(۸), ۹۷۹-۹۷۱. <https://doi.org/10.1007/s11064-010-0070-2>

Real, C. C., Ferreira, A. F., Chaves-Kirsten, G. P., Torráo, A. S., Pires, R. S., & Britto, L. R. (۲۰۱۳). BDNF receptor blockade hinders the beneficial effects of exercise in a rat model of Parkinson's disease. *Neuroscience*, ۲۳۷, ۱۲۹-۱۱۸. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.01.060>

Russo-Neustadt, A., Beard, R. C., & Cotman, C. W. (۱۹۹۹). Exercise, antidepressant medications, and enhanced brain derived neurotrophic factor expression. *Neuropsychopharmacology*, ۲۱(۵), ۶۸۲-۶۷۹. [https://doi.org/10.1016/s-0893-133x\(99\)00059](https://doi.org/10.1016/s-0893-133x(99)00059)

Scalzo, P., Kümmer, A., Bretas, T. L., Cardoso, F., & Teixeira, A. L. (۲۰۱۰). Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease. *J Neurol*, ۲۵۷(۴), ۵۴۵-۵۴۰. <https://doi.org/10.1007/s-009-00410-2-0307>

Sleiman, S. F., Henry, J., Al-Haddad, R., El Hayek, L., Abou Haidar, E., Stringer, T., Ulja, D., Karuppagounder, S. S., Holson, E. B., Ratan, R. R., Ninan, I., & Chao, M. V. (۲۰۱۶). Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body β -hydroxybutyrate. *Elife*, ۵. <https://doi.org/10.7554/eLife.15092>

Speelman, A. D., van de Warrenburg, B. P., van Nimwegen, M., Petzinger, G. M., Munneke, M., & Bloem, B. R. (۲۰۱۱). How might physical activity benefit patients with Parkinson disease? *Nat Rev Neurol*, ۷(۹), ۵۳۴-۵۲۸. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.107>

Szuhany, K. L., Bugatti, M., & Otto, M. W. (۲۰۱۵). A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J Psychiatr Res*, ۶۰, ۶۴-۵۶. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.10.003>

Tajiri, N., Yasuhara, T., Shingo, T., Kondo, A., Yuan, W., Kadota, T., Wang, F., Baba, T., Tayra, J. T., Morimoto, T., Jing, M., Kikuchi, Y., Kuramoto, S., Agari, T., Miyoshi, Y., Fujino, H., Obata, F., Takeda, I., Furuta, T., & Date, I. (۲۰۱۰). Exercise exerts neuroprotective effects on Parkinson's disease model of rats. *Brain Res*, ۱۳۱۰, ۲۰۷-۲۰۰. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.10.070>

Tansey, M. G., & Goldberg, M. S. (۲۰۱۰). Neuroinflammation in Parkinson's disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. *Neurobiol Dis*, ۳۷(۳), ۵۱۸-۵۱۰. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.11.004>

Trejo, J. L., Carro, E., & Torres-Aleman, I. (۲۰۰۱). Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci*, ۲۱(۵), ۱۶۳۴-۱۶۲۸. <https://doi.org/10.1023/jneurosci.005-21.01628.2001>

Vaynman, S., & Gomez-Pinilla, F. (۲۰۰۵). License to run: exercise impacts functional plasticity in the intact and injured central nervous system by using neurotrophins. *Neurorehabil Neural Repair*, ۱۹(۴), ۲۹۵-۲۸۳. <https://doi.org/10.1006/nrn.2005.02807>

Voss, M. W., Nagamatsu, L. S., Liu-Ambrose, T., & Kramer, A. F. (۲۰۱۱). Exercise, brain, and cognition across the life span. *J Appl Physiol* (۱۹۸۵), ۱۱۱(۵), ۱۵۱۳-۱۵۰۵ <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00210.2011>

Wang, W., Lv, Z., Gao, J., Liu, M., Wang, Y., Tang, C., & Xiang, J. (۲۰۲۱). Treadmill exercise alleviates neuronal damage by suppressing NLRP3 inflammasome and microglial activation in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Brain Res Bull*, ۱۷۴, ۳۵۸-۳۴۹. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2021.06.024>

Wirdefeldt, K., Adami, H. O., Cole, P., Trichopoulos, D., & Mandel, J. (۲۰۱۱). Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol*, ۲۶ Suppl ۱, ۵۸-۱. <https://doi.org/10.1007/s10654-011-10604>