The Relationship Between High-Fat Diet and Alzheimer's-Like Disorders and Cognitive Dysfunction

Tahereh Foroutan[1*], Azam Abedi[1,2], Mitra Norouzi[1]

[1]Department of Animal Biology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran
[2]Tissue Engineering and Regenerative Medicine Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **11 June 2025** ***Revised:*** **13 Oct 2025** ***Accepted*****: 10 Nov 2025**

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease is one of the disorders related to cognitive skills, which is common in people over 60 years old. Because there is often a long latency period between the onset of early pathological changes and the appearance of clinical symptoms, early prediction and intervention during the preclinical stage are of great importance. In the pathology of Alzheimer's disease, several factors cause dysfunction of neurons and finally their death. High-fat diet is one of the most crucial factors in developing central and peripheral pathological disorders. High-fat diet can lead to underlying diseases, such as cognitive disorders and neurodegeneration. On the other hand, it has been reported that children born to mothers with poor nutrition are more likely to be prone to various diseases in adulthood, such as metabolic syndrome and neurodegenerative diseases. Several pieces of evidence indicate that metabolic dysfunction, followed by a high-fat diet in adults, can significantly impact behavior, cognition, and the brain. A high-fat diet contributes to the progression of pathological disorders through the central-peripheral insulin signaling pathway, which leads to memory loss and other cognitive functions. ***Conclusion:*** Current findings indicate that high-fat diet–induced metabolic imbalance contributes to Alzheimer's-like pathology and cognitive impairments. Future investigations should further clarify the molecular links between diet, metabolism, and neuronal health.

Keywords:

1. Insulin Resistance
2. Stem Cell Transplantation
3. Cognition

***Corresponding Author:** Tahereh Foroutan

Email: *foroutan@khu.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.100]

رابطه بین رژیم غذایی پرچرب، بیماری شبه آلزایمر و اختلال عملکرد شناختی

طاهره فروتن[1*]، اعظم عابدی[2،1]، میترا نوروزی[1]

[1]گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
[2]مرکز تحقیقات مهندسی بافت و پزشکی بازساختی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۲۱ خرداد ۱۴۰۴ اصلاحیه: ۲۱ مهر ۱۴۰۴ پذیرش: ۱۹ آبان ۱۴۰۴

چـــــکیده

مقدمـــه: بیمـاری آلزایمـر یـکی از اخـتلالات مرتبـط بـا مهارت‌هـای شـناختی شـایع در افـراد بـالای ۶۰ سـال اسـت. از آنجـا کـه اغلـب یـک دوره نهفتـگی طـولانی بیـن شـروع تغییـرات پاتولوژیـک اولیـه و ظهـور علائـم بالیـنی وجـود دارد، پیش‌بیـنی و مداخلـه زودهنـگام در مرحلـه پیش‌بالیـنی از اهمیـت بـالایی برخـوردار اسـت. در آسیب‌شـناسی بیمـاری آلزایمـر، عوامـل متعـددی باعـث اخـتلال در عملکـرد نورون‌هـا و در نهایـت مـرگ آنهـا می‌شـوند. رژیـم غـذایی پرچـرب یـکی از مهم‌تریـن عوامـل در ایجـاد اخـتلالات پاتولوژیـک مرکـزی و محیـطی اسـت. رژیـم غـذایی پرچـرب می‌توانـد منجـر بـه بیماری‌هـای زمینـه‌ای ماننـد اخـتلالات شـناختی و تخریـب عصـبی شـود. از سـوی دیگـر، گـزارش شـده کـه کـودکانی کـه از مـادرانی بـا تغذیـه نامناسـب متولـد می‌شـوند، بیشـتر در معـرض ابـتلا بـه بیماری‌هـای مختلـف در بزرگسـالی، ماننـد سـندرم متابولیـک و بیماری‌هـای عصـبی هسـتند. شـواهد متعـددی نشـان می‌دهـد کـه اخـتلال عملکـرد متابولیـک نـاشی از رژیـم غـذایی پرچـرب در بزرگسـالان می‌توانـد بـه طـور قابـل توجـهی بـر رفتـار، شـناخت و مغـز تأثیـر بگـذارد. رژیـم غـذایی پرچـرب از طریـق مسیـر پیـام رسـانی مرکـزی- محیـطی انسـولین بـه پیشـرفت اخـتلالات پاتولوژیـک کمـک می‌کنـد کـه منجـر بـه از دسـت دادن حافظـه و سـایر عملکردهـای شـناختی می‌شـود. **نتیجه‌گیـــری:** یافته‌هـای فعـلی نشـان می‌دهـد کـه عـدم تعـادل متابولیـکی نـاشی از رژیـم غـذایی پرچـرب در آسیب‌شـناسی شـبه آلزایمـر و اخـتلالات شـناختی نقـش دارد. تحقیقـات آینـده بایـد ارتبـاط مولکـولی بیـن رژیـم غـذایی، متابولیسـم و سلامـت عصـبی را بیشـتر روشـن کنـد.

واژه‌های کلیدی:
۱- مقاومت به انسولین
۲- پیوند سلول‌های بنیادی
۳- شناخت

***نویسنده مسئول:** طاهره فروتن

پست الکترونیک: *foroutan@khu.ac.ir*

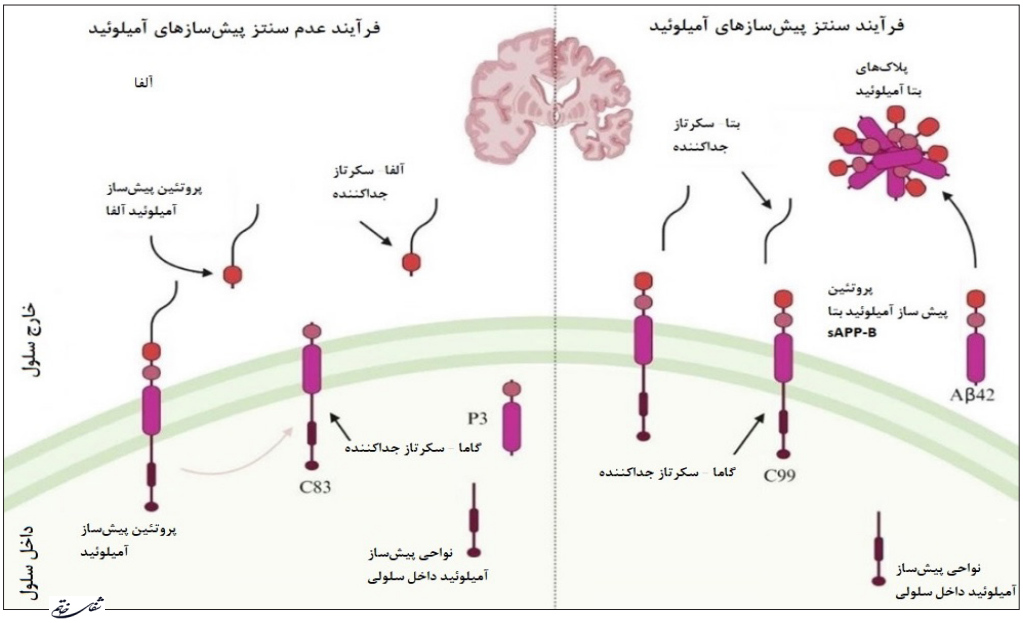
[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.100]

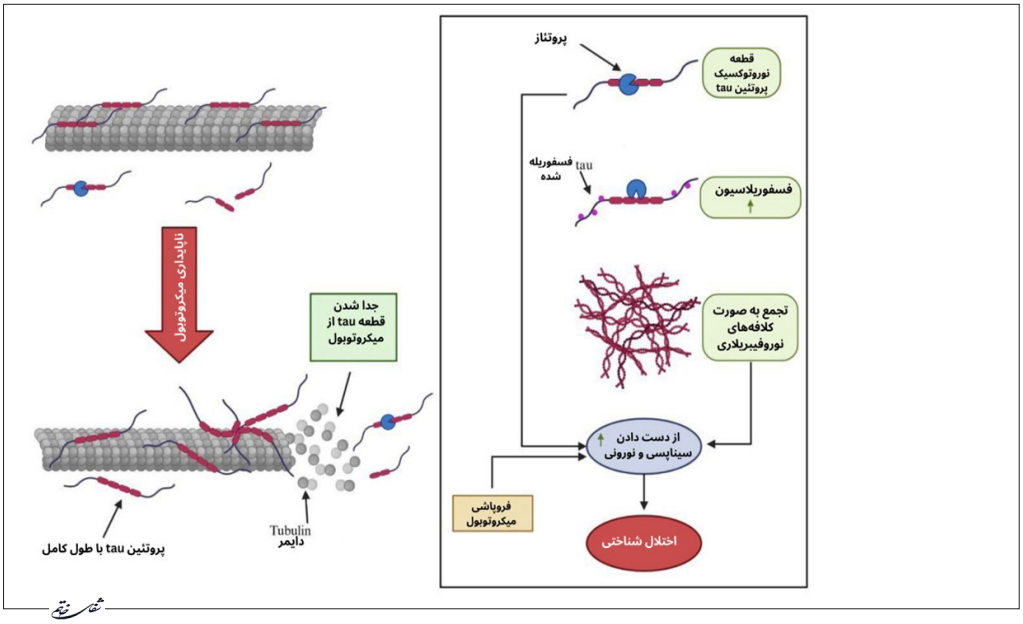
مقدمه

مکانیسم‌های اصلی دخیل در پاتوژنز بیماری آلزایمر عموماً به دو موضوع تجمع غیرعادی الیگومریک پپتید آمیلوئید- بتا (عمدتا A (یا پپتیدهای مرتبط با آن و اثرات سمی متعدد آن‌ها بر روی نورون‌ها و گلیاها مرتبط است که منجر به آسیب اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری، اختلال در تنظیم کلسیم و التهاب شود (۱) (تصویر ۱). نقش فیزیولوژیکی پروتئین تاو اتصال به میکروتوبول‌ها است و جدا شدن آن از میکروتوبول منجر به فروپاشی میکروتوبول و از دست دادن عملکرد سیناپسی و عصبی ناشی از تخریب عصبی نقش دارند (۲) (تصویر ۲).

تغییرات اپی ژنتیکی در مناطق تنظیمی ژن پیشساز پروتئین آمیلوئید (APP) یا β-secretase سبب تغییر در فسفوریلاسیون پروتئین تاو شده و در نهایت منجر به تجمع مارکرهای آسیب اکسیداتیو فسفولیپیدها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک در مغز آلزایمری می‌شوند (۳). شواهدی از اختلال عملکرد میتوکندری وتجمع داخل میتوکندریایی آمیلوئید بتا بوضوح در مغز افراد آلزایمری پس از مرگ ثبت شده است. پاسخ التهابی توسط میکروگلیای فعال شده و آستروسیت‌ها منجر به تولید سایتوکاین‌ها، شیمیوکاین‌ها و گونه‌های اکسیژن فعال می‌شوند که از دیگر ویژگی‌های مهم پاتوژنز آلزایمر است (۴). شواهد حاکی از فعال شدن چندین نوع التهاب در میکروگلیا و نورون‌ها ست که واسطه پاسخ التهابی و تخریب عصبی در مغز الزایمری است (۶،۵). شاید این یک تفکراشتباه باشد که بخواهیم همه این تغییرات را نتیجه ثانویه انباشت غیرطبیعی پپتید آمیلوئید بتا یا تائو هایپرفسفریله شده در مغز افراد دارای بیماری آلزایمر هستند بدانیم. به نظرمی آید آنها مکانیسم‌های آسیب مستقلی هستند که درپس زمینه مغز افراد سالخورده درجهت تخریب عصبی به طور هماهنگ در حال کار هستند (تصویر ۱).

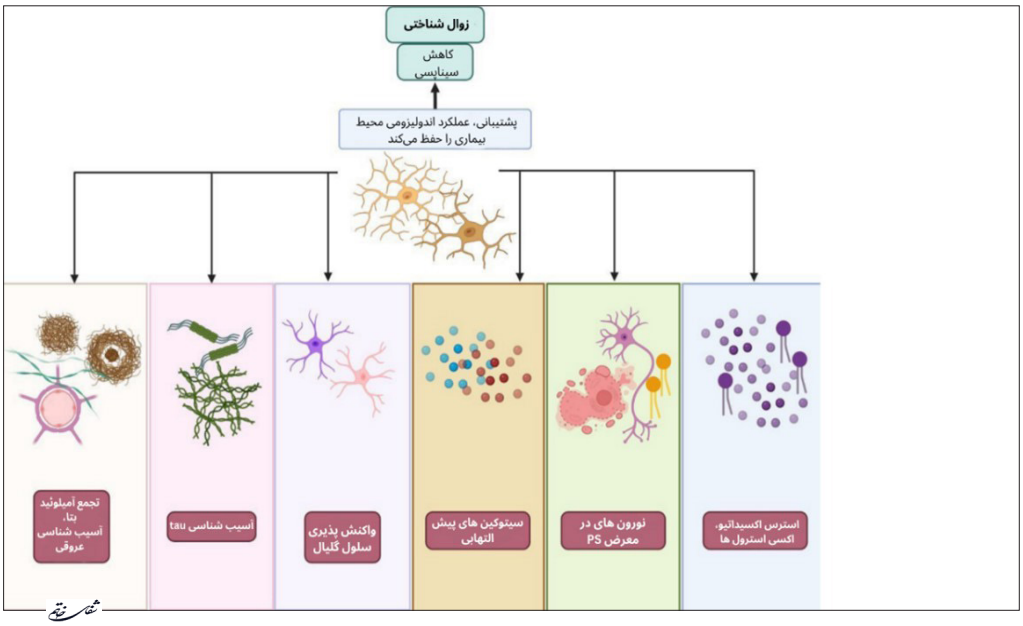


تصویر ۱- مسیرهای پردازش غیر آمیلوئیدوژنیک و آمیلوئیدوژنیک پروتئین APP. در پردازش غیرآمیلوئیدوژنیک APP به دو قطعه sAPPα و C۸۳ برش داده می‌شود. سپس C۸۳ به وسیله آنزیم گاما- سکرتاز به قطعات P۳ و AICD برش داده می‌شود. در پردازش آمیلوئیدوژنیک، APP به قطعه sAPPβ و C۹۹ یا β-CTF برش داده می‌شود. برش قطعه β-CTF منجر به تولید پپتید Aβ و قطعه AICD می‌شود.



تصویر ۲- تصویر شماتیک از پروتئولیز تاو و سهم آن در پاتوژنز تائوپاتی.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.100]

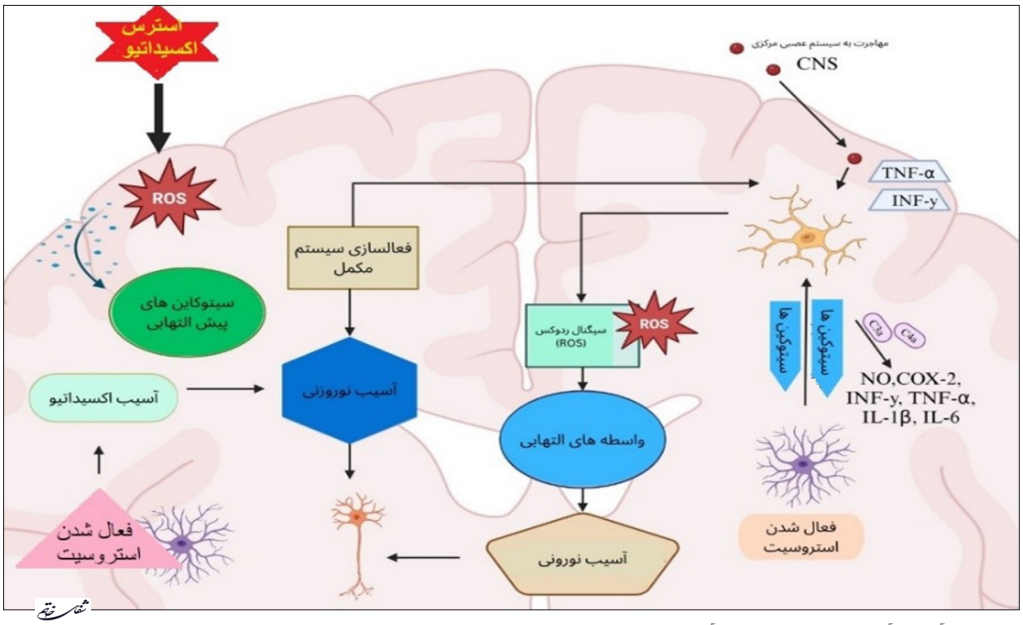


تصویر ۳- عوامل آسیب رسان در بیماری دیررس آلزایمر: عوامل خطر برای بیماری دیررس آلزایمر دربرگیرنده چندین عامل اساسی است که برای ایجاد حمایت نامناسب عصبی، از دست دادن سیناپسی و مرگ، همگرا میشوند و منجر به تخریب عصبی شده که از نظر بالینی با زوال شناختی مطابقت دارد.

۱- اثر رژیم غذایی پرچرب بر روی وزن بدن

مطالعات نشان داده که تغذیه و شیوه زندگی مادر از جمله استفاده بی رویه از رژیم‌های غذایی پرچرب منجر به ایجاد یک چالش جدی در سلامت عمومی زاده‌ها می‌شود که از طریق تغییرات اپی ژنتیکی بین نسلی می‌تواند زمینه ساز ناهنجاری‌های در بدو تولد و پس از آن شود از طرف دیگه ادامه روند سبک زندگی نادرست در نسل‌های بعدی این ناهنجاری‌ها را تشدید خواهد نمود (۷). بر اساس این مطالعه مصرف رژیم غذایی پرچرب در طول دوره‌های قبل از تولد و پس از تولد با رشد طبیعی زاده‌ها در هر دو جنس تداخل داشت و منجر به کاهش وزن و میزان ورودی غذای کمتر درمقایسه با زاده های با رژیم غذایی معمولی، علی‌رغم دریافت کالری بیشتر شد، که این نتایج در زاده‌های مادران با رژیم غذایی پرچرب و پس از تولد همسو نبود. Parente و همکارانش نشان دادند که وزن بدن در زاده‌های نر و ماده از مادران با رژیم غذای پرچرب که به مدت شش ماه بعد از تولد با رژیم پرچرب تغذیه شدند افزایش یافت (۸).

مصرف رژیم غذایی پرچرب در موش‌های بالغ تا ۳ ماه نیز وزن بدن را افزایش می‌دهد (۹). بنابراین، تفاوت‌ها در نتایج فوق اهمیت نوع، طول مدت و زمان شروع رژیم غذایی مورد استفاده برای رشد و تامین انرژی بدن را تایید می‌کند (۱۰). رژیم‌های غذایی پرکالری ممکن است از طریق اختلال در رشد و عملکرد جفت از جمله افزایش التهاب، استرس اکسیداتیو و کاهش انتقال دهنده‌های اسید آمینه ها و اسیدهای چرب ضروری از طریق جفت به جنین در حال رشد در دوران بارداری باعث ایجاد ناهنجاریهای ماندگار در بدو تولد و پس از آن در زاده‌ها شوند (۱۱). رژیم غذایی پر چرب از طریق تغییر ترکیب میکروبیوم روده و افزایش التهاب بر میزان هضم و جذب روده‌ای تاثیر می‌گذارند در نتیجه این تغییرات ممکن است به طور قابل ملاحظه‌ای از طریق اختلال در جذب مواد غذایی در دسترسی به انرژی تاثیر بگذارد (۱۲). لذا به نظر بررسی یکی از دلایل احتمالی تغییرات ظاهری در زاده های گروه مصرف کننده رژیم غذایی پرچرب، اختلال جذب مواد غذایی در روده باشد.



تصویر ۴- آبشار فرآیندهای التهابی در بیماری آلزایمر.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.100]

در جونـدگان شـکل‌گیری شـبکه‌های عصـبی و ارتباطـات عصـبی از جملـه تشـکیل اتصـالات سیناپسـی تـا سـه هفتـه بعـد از تولـد ادامـه دارد، ازجملـه مشـخص شـده ا سـت کـه هیپوتالامـوس، به‌عنـوان مرکـز اصلـی تنظیـم کننـده دریافـت غـذا و مصـرف انـرژی، میتوانـد تحـت تأثیـر نـوع رژیـم غذایـی مصرفـی در دوران ابتدایـی زندگـی قـرار گیـرد (۱۳). بنظـر می‌رسـد مصـرف رژیـم غـذایی پرچـرب توسـط مـادر در دوران شـیردهی ارتباطـات هسـته های اورکسـیژنیک و آنورکسـیژنیک هیپوتالامـوس وکنتـرل اتونـوم مناطـق مرتبـط بـا تعـادل انـرژی در زاده‌هـا را تحـت تأثیـر قـرار دهد.

۲- اثـر رژیـم غـذایی پرچـرب بـر عملکـرد انسـولین و پارامترهـای مربـوط بـه آن

مهم‌تریـن اخـتلالی کـه در بـروز دیابـت نـوع دو نقـش دارد ایجـاد مقاومـت بـه انسـولین و ترشـح غیرطبیعـی آن اسـت کـه اغلـب ده تـا بیسـت سـال قبـل از بـروز علایـم دیابـت نوع دو ایجـاد می‌شـود (۱۴). در مطالعـه‌ای مشـخصات بالینـی مقاومـت بـه انسـولین محیـطی در موش‌هـای صحرایـی و زاده‌هـای نـر رژیـم غـذایی پرچـرب بیشـتر از ماده‌هـای گروه‌هـای همسـان مشـاهده شـد (۱۵). بنظـر می‌رسـد ایـن تفـاوت نـاشی از عملکـرد هورمون‌هـای جنـسی مـاده باشـد. Kongو همکارانـش نشـان دادنـد کـه مصـرف رژیـم غـذایی پرچـرب سـبب افزایـش غلظـت گلوکـز، انسـولین، شـاخص تسـت مقاومـت بـه انسـولین و عـدم تحمـل گلوکـز می‌گـردد (۱۶). Underwood و همکارانـش اثـرات وابسـته بـه جنـس رژیـم غـذایی پرچـرب را بـر پارامترهـای متابولیـک مرتبـط بـا دیابـت نـوع ۲ نشـان دادنـد ضمـن اینکـه ایـن تفـاوت می‌توانـد نـاشی از اثـرات هورمون‌هـای جنـسی مـاده باشـد (۱۷). Maric و همکارانـش تاییـد کردنـد کـه موش‌هـای صحرایـی مـاده کمتـر مسـتعد شـروع افزایـش وزن نـاشی از رژیـم غـذایی پرچـرب و عـوارض متابولیـک آن بـه دلیـل مصـرف انـرژی بیشـتر و سـطح پایین‌تـر هیپرفـاژی هسـتند (۱۸) کـه می‌توانـد بـه دلیـل تغییـرات در اثـرات مرکـزی اسـتروژن و لپتیـن باشـد . اثبـات شـده کـه اسـتروژن می‌توانـد از چـاقی و اخـتلال تحمـل گلوکـز از طریـق تعدیـل بیـان ژن‌هـای تنظیـم کننـده مورفولـوژی چـربی در مـوش هـای صحرایی مـاده جلوگیـری کنـد (۱۹). همپنیـن اخـتلال لیپیـدی از طریـق افزایـش غلظـت پلاسـمایی کلسـترول و LDL درجنـس نـر رژیـم غـذایی پرچـرب نشـان داده شـده اسـت (۱۵).Hirano نشـان دادکـه مقاومـت بـه انسـولین بـا حفـظ آپولیپوپروتئیـن کـه سـطح LDL را افزایـش می‌دهـد منجـر بـه اخـتلال لیپیـدی می‌شـود (۲۰). همچنیـن تحقیقـات نشـان دادنـد چربـی افزایـش یافتـه در گـردش خـون نیـز توسـط بافت‌هـای محیطـی برداشـت شـده و نتیجـه آن بـروز اسـترس اکسـیداتیو اسـت کـه منجـر بـه مقاومـت بـه انسـولین و اخـتلال مصـرف گلوکـز می‌گـردد و می‌توانـد به‌عنـوان عامـل مهمـی در بـروز عـدم تحمـل گلوکـز نیـز بـه شـمار آیـد (۲۱). افزایـش برداشـت اسـیدهای چـرب آزاد متعاقـب مصـرف رژیـم غـذایی پرچـرب بـه وسـیله کبـد و بـروز مقاومـت بـه انسـولین در کبـد بـه تولیـد بیشـتر تـری گلیسـرید منتهـی شـده و درنهایـت پروفایـل لیپیـد را در پلاسـما تحـت تأثیـر قـرار می‌دهـد. از سـوی دیگـر، افزایـش اسـیدهای چـرب آزاد بـه نـو بـه خـود تولیـد تـری گلیسـرید و کلسـترول را افزایـش داده و بیـان و فعالیـت رسـپتور LDL را در کبـد کاهـش می‌دهـد و بـه ایـن ترتیـب موجـب افزایـش غلظـت پلاسـمایی فاکتورهـای لیپیـدی می‌گـردد. علاوه بـر ایـن، افزایـش سـطح پلاسـمایی لپتیـن موجـب اخـتلال لیپیـدی از طریـق اثـر مهـاری لپتیـن بـر بیـان رسـپتور LDL می‌شـود. نشـان داده شـده کـه مواجهـه سـلول‌های کبـد انسـانی بـا لپتیـن بـه مـدت چهـارده سـاعت بیـان پروتئیـن رسـپتور LDL را بـه صـورت وابسـته بـه دوز در ایـن سـلول‌ها کاهـش می‌دهـد (۲۲). علاوه بـر ایـن، اثـر مهـاری لپتیـن بـر ترشـح انسـولین از جزایـر لانگرهانـس پانکـراس، بـه دلیـل فقـدان اثـرات تحریکـی انسـولین بـر فعالیـت لیپوپروتئیـن لیپـاز در سـلول‌های چربـی می‌توانـد منجـر بـه کاهـش کلیرانـس LDLشـود. تحـت شـرایط مقاومـت بـه انسـولین محیطـی، افزایـش گلوکـز واسـیدهای چـرب آزاد منجـر بـه گلوکوتوکسـیتی و لیپوتوکسیـتی گشـته، کـه بـه افزایـش عوامـل پیـش التهابـی، التهـاب و در نهایـت افزایـش تولیـد گونـه فعـال اکسیـژن و ایجـاد اسـترس اکسـیداتیو منتهـی می‌شـود. مقاومـت بـه انسـولین باعـث افزایـش نیـاز بـه انسـولین نیـز می‌شـود بـه دلیـل فـراوانی گیرنده‌هـای انسـولین در مناطـق مختلـف مغـزی از جملـه هیپوکامپ،ایـن بخـش به‌عنـوان یـک انـدام حسـاس بـه انسـولین طبقه‌بنـدی می‌شـود کـه حسـاسیت فـوق توسـط انتقـال دهنده‌هـای گلوکـز مختلـف ایجـاد می‌شـود کـه به‌عنـوان شـروع زوال عقـل و مشـخصه بیمـاری الزایمـر شـناخته می‌شـود. مـثلا کاهـش GLUT۳ پیشسـاز زوال عقـل و آغـاز پاتولـوژی مربـوط بـه الزایمر اسـت (۲۳). در وضعیـت مقاومـت بـه انسـولین مغـز، توانـایی انسـولین بـرای تنظیـم جـذب گلوکـز از طریـق انتقـال دهنده‌هـای گلوکـز مختـل می‌شـود (GLUT۱ ، GLUT۳ و GLUT۴) (۲۴). مغـز ممکـن اسـت متابولیسـم گلوکـز، هموسـتاز انـرژی و حسـاسیت بـه انسـولین را در محیـط داخـلی خـود بـا فـرار از مقاومـت بـه انسـولین محیـطی از طریـق پاسـخ‌های هیپوانسـولینمیا حفـظ کنـد (۲۵). رژیـم غـذایی پرچـرب بـا

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.100]

تحت تاثیر قرار دادن مسیر پیام رسانی PI3K/Akt باعث ایجاد اختلال در متابولیسم مغز می‌شود (۲۶). به طور کلی، این فرضیه وجود دارد که اختلال در سیگنال‌دهی انسولین و انتقال گلوکز به‌عنوان یک عامل خطر مستقل ممکن است قبل از ظهور علائم اصلی الزایمر باعث زوال عقل شود (۲۳). بررسی ژن‌های دخیل در سیگنال‌دهی انسولین مغز کاهش سطح بیان IRS-۲، GLUT۳ و IDE در هیپوکامپ موش‌های صحرایی نر با رژیم غذایی پرچرب نشان داده شده است (۱۵). همچنین رژیم غذایی پرچرب مادری بر مارکرهای مقاومت به انسولین در زاده های P۲۱نر (GLUT۱، GLUT۴ و LepR) و ماده (InsR، GLUT۱ و LepR) به یک اندازه تاثیر می‌گذارد. کاهش استروژن وابسته به سن در ماده‌ها از طریق افزایش استرس اکسیداتیو، آسیب به میتوکندری مغز و اختلال در سیگنال‌دهی انسولین منجر به آسیب مغزی بیشتری نسبت به کاهش تستوسترون در حیوان نر می‌شود (۲۷). بنظر می‌رسد فعال شدن هورمون‌های جنسی مرتبط با سن در زاده‌های ماده از آن‌ها در برابر اختلال در متابولیسم مغز و زوال شناختی در بزرگسالی محافظت می‌کند از طرفی هیپرگلیسمی ناشی از رژیم‌های غذایی پرچرب، نفوذپذیری سد خونی مغزی را مختل می‌کند. از این رو، تخریب سلول‌های اندوتلیال در عروق سد خونی مغزی می‌تواند منجر به اختلال در جذب گلوکز شود که عمدتاً در سلول‌های اندوتلیال سد خونی مغزی بیان می‌شوند. علاوه بر این، رژیم‌های غذایی پرکالری از طریق چندین مکانیسم دیگر، از جمله افزایش استرس اکسیداتیو، اختلال در عملکرد میتوکندری و تغییرات در میکروبیوتای روده، باعث اختلال در عملکرد مغز می‌شود که نتیجه آن کاهش عملکرد شناختی است (۲۹، ۲۸)

۳- رژیم غذایی پرچرب و اثرات آن بر تست‌های رفتاری

رژیم‌های غذایی پرکالری، مستقل از چاقی و اختلالات متابولیک، از طریق مکانیسم‌های عصبی زیستی متفاوتی از جمله افزایش عوامل عصبی التهابی و تغییرات اپی ژنتیکی ژن‌های دخیل در فرآیندهای مرتبط با حافظه و یادگیری مانند نوروژنز و شکل‌پذیری سیناپسی ممکن است منجر به اختلال در عملکرد شناختی وابسته به هیپوکامپ و رفتارهای شبه اضطرابی شوند (۳۲-۳۰). شواهد اخیر پیشنهاد می‌کند که آسیب پذیری مغز در دوره‌های اولیه زندگی در برابر اثرات رژیم غذایی پرچرب بسیار زیاد است. رژیم‌های غذایی پرچرب یا قندهای ساده می‌توانند فرآیندهای یادگیری و حافظه وابسته به هیپوکامپ را مختل کند. در واقع رژیم غذایی پرچرب از طریق کاهش سطوح فسفو-P۷۰S۶K، افزایش بیان سایتوکین‌های التهابی، و اختلال در سیگنال‌دهی انسولین در هیپوکامپ همراه با افزایش کورتیکوسترون سرم باعث ایجاد نقص‌های رفتاری از جمله افزایش اضطراب و سرگردانی می‌گردد (۳۳). کاهش التهاب از طریق بهبود اختلالات مسیر سیگنالینگ انسولین می‌تواند به‌عنوان یک هدف درمانی در کاهش اختلال یادگیری و حافظه و رفتارهای شبه اضطرابی ناشی از رژیم‌های غذایی پرکالری مورد توجه قرار گیرد (۳۰). قرار گرفتن در معرض رژیم غذایی پرچرب باعث اختلالات شناختی بیشتری در افراد نر نسبت به ماده می‌گردد. با توجه به تأثیر ترکیبات مختلف رژیم غذایی، سن، جنسیت، دوره‌های القایی، گونه‌ها و تفاوت در روش‌های سنجش تست‌های رفتاری یافته‌های متناقضی در جوندگان نر و ماده بدست آمده است که نیاز به بررسی‌های دقیق‌تر در این زمینه می‌باشد (۳۴).

در سال‌های اخیر، مطالعات نشان داده‌اند که هیپومتابولیسم ناشی از اختلال عملکرد عصبی در مغز را می‌توان با تکنیک‌های تصویربرداری عصبی مدت‌ها قبل از شروع علائم اصلی الزایمر و زوال عقل تشخیص داد (۳۵). نشانگرهای زیستی تصویربرداری شامل ۱۸F-FDG و ۱۸F-Florbetaben می‌توانند به طور مشخص هیپومتابولیسم مغزی و افزایش بار پلاک را در کل مغز و همچنین در چندین منطقه مغزی را مدت‌ها قبل از شروع پیشرفت زوال عقل نشان دهند (۲۶).

رژیم غذایی پرچرب باعث کاهش جذب۱۸F-FDG درکل مغز حیوان نر می‌شود اما در ماده تغییری ایجاد نمی‌کند (۳۷، ۳۶). همچنین رژیم غذایی پرچرب هیچ تاثیر معنی‌داری بر جذب ۱۸F-FDG در زاده‌های نر و ماده ندارد. همسو با این نتایج دیگران آشکار کردند که رژیم غذایی پرچرب موجب کاهش متابولیسم مغزی در موش‌های صحرایی نر می‌شود که می‌تواند با اختلال در تغذیه و علائم افسردگی همراه باشد. کاهش وابسته به جنس در جذب ۱۸F-FDG در ماده‌ها نسبت به نر در کل مغز و همچنین مناطق مختلف مغزی گزارش شده است (۳۸). همچنین کاهش متابولیسم گلوکز را در هیپوکامپ و لوب پیشانی درماده مسن تایید شده است (۳۹).

افزایش متابولیسم گلوکز در تعدادی از نواحی مغز قبل از شروع اختلال شناختی تایید شده است. هیپرمتابولیسم مغزی قابل توجهی نیز نسبت به

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.100]

مخچه (به‌عنوان منطقه مرجع) در موش‌های مسن گزارش شده است. پیشنهاد شده که بیان بیش از حد آمیلوئید بتا به‌عنوان یک عامل پیش التهابی در مرحله پیش بالینی آلزایمر منجر به فعال شدن میکروگلیا و آستروسیت‌ها می‌شود. افزایش در پاسخ التهابی عصبی از طریق افزایش بیان مارکرهای IL-۱β و IL-۶ به ویژه در زاده‌های نر مشاهده شده است (۴۰) که می‌تواند دلیلی برای هیپرمتابولیسم یا عدم تغییر در متابولیسم مغز در مرحله پیش بالینی اختلالات عصبی باشد. در واقع افزایش تولید فاکتورهای التهابی عصبی منجر به تولید میکروگلیا و آستروسیت‌هایی می‌شود که برای فعالیت به سطوح بسیار بالایی از انتقال دهنده‌های گلوکز نیاز دارند، که می‌تواند منجر به جذب گلوکز و هیپرگلیسمی شود. به دنبال آن، پیشرفت آلزایمر با افزایش بار Aβ و از دست دادن نورون‌ها همراه است، که نتیجه آن می‌تواند هیپوگلیسمی در مغز باشد آزاد سازی سیتوکین‌های پیش التهابی مانند TNF-α[1]، IL-۶، IL۱۲ و IL-۱β یا در خود مغز از طریق مسیرهای گوناگون از جمله آسیب عملکرد میتوکندری و افزایش استرس اکسیداتیو به وقوع می‌پیوندد یا به صورت محیطی می‌توانند از طریق سد خونی مغزی عبورکنند و وارد مغز شوند که همراه با افزایش التهاب عصبی، القاء کننده مقاومت به انسولین مغزی می‌باشند (۴۱).

سیتوکین‌های پیش التهابی و فعال شدن متعاقب آن از طریق اتصال به گیرنده منجر به فعال شدن کینازهای فعال شده با استرس مانند JNK، کیناز IKβα (IKK) و پروتئین کیناز وابسته به RNA (PKR) می‌شود.این استرس کینازها باقیمانده سرین IRS-۱ را فسفریله می‌کنند و فسفوریلاسیون تیروزین تنظیم شده با انسولین IRS-۱ را مهار می‌کنند (۱۷)، در نتیجه سیگنال‌دهی انسولین با واسطه IRS-۱ ناکارآمد میشود و بدنبال آن مانع از عمکرد انسولین شده واثرات محافظتی انسولین از بین رفته و پیشرفت بیماری الزایمر افزایش می‌یابد (۴۲) مطالعات بالینی نرخ بالاتری از زوال عقل و الزایمر مرتبط با سن را در زنان نسبت به مردان نشان داده است (۴۳). از اینرو، مطابق با داده های بالینی زنان در مقایسه با مردان هم سن به طورمتفاوتی تحت تأثیر تغییرات عصبی شناختی ناشی از رژیم‌های غذایی پرکالری قرار می‌گیرند. همچنین، تحقیقات اخیر آشکار کرده است که چاقی ناشی از رژیم غذایی در زنان میانسال با طیف گسترده‌ای از اختلالات متابولیک و آسیب‌های شناسی عصبی مرتبط است (۴۵، ۴۴). با این حال، مطالعات بسیاری گزارش کرده‌اند که مردان نسبت به زنان بیشتر مستعد تأثیر رژیم‌های غذایی پرچرب بر نقص متابولیک و اختلال شناختی هستند (۴۶). Saline-ro و همکارانش نشان دادند که شروع رژیم‌های غذایی پرکالری در سنین پایین باعث اختلال بیشتر متابولیسم در موش‌های صحرایی نر نسبت به ماده‌ها می‌شود از این رو، یکی از نظریه‌های رایج به‌عنوان یک عامل خطر برای ایجاد آلزایمر کاهش و اختلال وابسته به سن هورمون‌های جنسی خصوصا در سنین یائسگی و پس از آن در زنان می‌باشد (۴۷-۴۸). مطالعات حیوانی همچنین اثرات محافظتی هورمون‌های جنسی (به‌عنوان مثال، استروژن) برعلیه الزایمر را بواسطه اثرات گشادکنندگی عروق، ضد آپوپتوزی، آنتی اکسیدانی و ضد التهابی آنها گزارش کرده‌اند (۵۰، ۴۹) در این زمینه، Hayward و همکارانش نشان دادند که کاهش هورمون جنسی از طریق اواریکتومی باعث القای آسیب شناسی Aβ در هر دو ناحیه هیپوکامپ و قشر جلوی مغز می‌شود، در حالی که ترکیب رژیم غذایی پرچرب با اواریکتومی باعث تشدید آسیب عدم تحمل گلوکز محیطی و نشانگرهای مرتبط با آلزایمر در نواحی قشر جلوی مغز می‌گردد (۵۱). بنابراین، علت بیشتر آسیب متابولیکی و شناختی مشاهده شده نرها در مطالعه حاضر می‌تواند این باشد که تغذیه رژیم غذایی پرچرب از سنین پایین شروع شد و نتایج در موش‌های صحرایی بالغ جوان ارزیابی شد در حالی که ماده‌ها از هورمون‌های جنسی در برابر آسیب شناختی بهره می‌برند.

۴- رژیم غذایی پرچرب و اثرات آن بر شاخصه‌های مربوط به پاتوژنز بیماری آلزایمر در هیپوکامپ

شواهد بسیاری گزارش کردند که رژیم غذایی پرچرب بیان ژن‌های تنظیم کننده سنتز، پردازش و کلیرانس مرتبط با متابولیسم Aβ (مانند PSE۱، PSE۲، BACE۱، IDE) را مدل‌های حیوانی تغییر می‌دهد (۵۳، ۵۲). اختلال در مسیر پیام رسانی انسولین و هیپومتابولیسم مغزی، اختلال رفتاری مرتبط با یادگیری و حافظه مشاهده می‌شود که با افزایش بیان اندکی از BACE۱ و APP به‌عنوان دو مارکر پاتولوژی آلزایمر همراه می‌باشد. گزارش شده که رژیم غذایی پرچرب با افزایش بیان BACE۱ باعث پردازش APP و تجمع Aβ در موش های مدل APP/PS۱می‌شود (۵۳). از سوی دیگر، کاهش ژن IDE، به‌عنوان آنزیم مهمی که مسئول تخریب انسولین و پپتید آمیلوئید- بتا است، منجر به اختلال در عملکرد

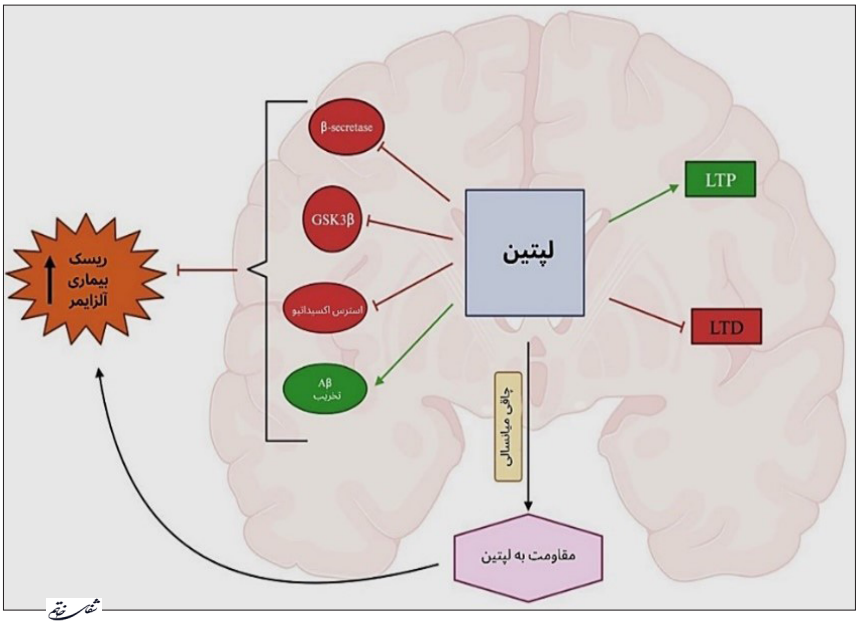
[1] Necrosis factor alpha

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.100]

کلیرانس Aβ و تجمع Aβ در مغز می‌شود، که هر دو می‌توانند باعث شروع علائمی شبیه به آلزایمر و اختلال شناختی شوند (۵۴، ۵۳). یک رژیم غذایی پرکالری با تنظیم افزایشی و کاهشی برخی از ژن‌های (GLUT۱، GLUT۳، BACE۱، IDE) مرتبط با آلزایمر و دیابت، باعث ایجاد اختلال شناختی در موش‌های نر می‌شود و نیز نقص متابولیک محیطی ناشی از رژیم غذایی پرچرب نسبت پروتئین p-IR/IR و p-GSK۳β/GSK۳β را درقشر مغز کاهش می‌دهد و با افزایش سطح APP در موش‌های APP/PS۱ منجر به مقاومت به انسولین مغزی و اختلال عملکرد شناختی شدیدتر می‌گردد (۳۹). لازم به ذکر است که وقایع مولکولی و عصبی شیمیایی مربوط به مسیر پیام رسانی انسولین ممکن است به تنهایی برای القاء تغییرات رفتاری و اختلال شناختی کافی باشد (۵۵، ۲۵). همچنین در این راستا، شواهد بسیاری وجود دارد که نشان می‌دهد اختلالات متابولیسم انرژی مغز ناشی از نقص در بیان IRS و انتقال‌دهنده‌های گلوکز با افزایش خطر اختلال یادگیری و حافظه و پاسخ‌های رفتاری غیرعادی مرتبط است (تصویر ۵) (۵۷، ۵۶).

در مورد اثرات تغذیه بیش از حد مادر و پس از آن بر مارکرهای درگیر در پاتولوژی آلزایمر در یک حالت وابسته به جنس در زاده‌های بالغ اطلاعات کمی وجود دارد. همراه با اختلال در مسیرهای پیام رسانی انسولین محیطی و مرکزی و افزایش عوامل التهابی، رژیم غذایی پرچرب مادری و پس از شیر دهی بقای نورون‌ها، نوروژنز و رفتارهای مرتبط با حافظه و یادگیری را در زاده‌های نر بیشتر از ماده تحت تاثیر قرار می‌دهد که با تغییرات در بیان ژن‌های IDE، PSE۲ و BDNF همراه است. در این راستا، Fusco و همکارانش گزارش کردند که مقاومت به انسولین وابسته به رژیم غذایی پرچرب مادری بیان BDNF را کاهش می‌دهد و بر انعطاف پذیری سیناپسی و حافظه در زاده‌های نر در حالت بین نسلی تأثیر می‌گذارد (۵۸).

در مطالعه دیگری، Natale و همکارانش آشکار کردند که رژیم غذایی پرچرب مادری از طریق تغییر مشخصات اپی ژنتیکی ژن‌های تنظیم کننده سنتز وکلیرانس Aβ (مانند IDE، BACE۱) فنوتیپ آلزایمر را در فرزندان ماده آلزایمر ۳xTg- بدتر می‌کند (۵۹). همچنین، شواهدی وجود دارد مبنی بر اینکه که قرار گرفتن کوتاه مدت در معرض رژیم های غذایی پر کالری مادر ممکن است قبل از شروع فنوتیپ‌های متابولیک از طریق تعدادی مکانیسم مستقل از جمله فعال شدن التهاب عصبی، تغییرات در بیان پروتئین‌های مسیر پیام رسانی انسولین و لپتین، و ترکیب میکروبیوتای روده منجر به ایجاد ویژگی‌های پاتولوژیک نقص شناختی در مغز زاده‌ها شود (۶۰). به طور کلی، رژیم غذایی پرچرب مادری منجر به افزایش حساسیت وابسته به جنس مقاومت به انسولین مغزی و اختلال حافظه در اواخر عمر می‌شود که با مصرف رژیم غذایی معمولی نمی‌توان آن را کاملاً معکوس کرد، اما می‌تواند با قرار گرفتن مجدد در معرض رژیم غذایی پرچرب تشدید شود.



تصویر ۵- نمای کلی شماتیک رابطه بین لپتین و افزایش خطر ابتلا به بیماری آلزایمر.

[2] Ionized calcium binding adaptor molecule

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.100]

رژیم غذایی پرچرب میزان بقای نورون‌های نواحی مختلف هیپوکمپ را به طور قابل توجهی در هر دو زاده نر و ماده کاهش و میزان دژنراسیون نورونی را در هرچهار ناحیه هیپوکامپ افزایش می‌دهد (۳۷، ۳۶). مطالعات نشان داده که دژنراسیون نورونی نکروتیک و آپوپتوتیک در آلزایمر رخ می‌دهد. رژیم‌های غذایی پرکالری ممکن است از طریق افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش تولید BDNF منجر به اختلال در نوروژنز و افزایش مرگ سلولی در هیپوکامپ موش‌های مدل C۵۷BL شوند. همچنین BDNF به حفظ تکثیر سلول‌های پیشساز عصبی و محافظت در برابر از دست دادن سلول‌های پیشساز ناشی از افزایش پراکسیداسیون لیپیدی کمک می‌کند. رژیم غذایی پرچرب از طریق افزایش فاکتورهای التهابی مزمن از قبیل IL۱β، TNF-α ، و Iba۱[2] وکاهش فاکتورهای ضد التهابی به طور مستقیم با آسیب در مسیر پیام رسانی انسولین و القاء مقاومت به انسولین مرکزی منجر به افزایش مرگ نورونی در هیپوکامپ موش‌های C۵۷BL می‌شود. لذا چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب می‌تواند تولید BDNF و نوروژنز در هیپوکامپ را کاهش دهد و با افزایش فاکتورهای التهابی و تاثیر بر مسیر پیام رسانی انسولین از طریق مرگ و آسیب نورونی باعث اختلال عملکرد شناختی و اختلال یادگیری و حافظه شود (۶۲، ۶۱).

۵- رژیم غذایی پرچرب و اثرات تجویز داخل بینی سلول‌های بنیادی برهیپوکامپ

قابلیت‌های درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مدل‌های مختلف از جمله الزایمرآزمایش شده‌اند (۶۳-۷۰). به طور خاص، پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی در موش‌های آلزایمری از طریق مهار مرگ سلولی مرتبط با Aβ و tau، کاهش رسوبات Aβ، کاهش پاسخ‌های التهابی و همچنین تحریک نوروژنز، سیناپتوژنز، و تمایز عصبی توانایی بازسایی نقص حافظه فضایی و یادگیری را امکان پذیر می‌کنند (۷۱). چندین مزیت هنگام استفاده از محیط کشت شرطی سلول‌های بنیادی نسبت به خود سلول‌های بنیادی گزارش شده بطوری که به دلیل دارا بودن ویزیکول‌های خارج سلولی با اندازه کوچک‌تر و عدم وجود هسته، ایمن‌تر و آسان‌تر هستند، همچنین قابلیت خود تکثیری ندارند و پتانسیل تومورزایی درون زا سلول را بسیار کاهش می‌دهند. این وزیکل‌ها به‌عنوان حامل برای مولکول‌های فعال زیستی، ممکن است برای غلبه بر موانع بافتی برای رسیدن به جمعیت‌های سلولی خاص مورد استفاده قرار گیرند (۷۲-۷۷). برخی پژوهش‌ها استفاده از مسیر داخل بینی را به‌عنوان یک روش کمتر تهاجمی برای تحویل مدیای فوق به مغز در نظرگرفته‌اند (۳۷، ۳۶). مسیرهای احتمالی مهاجرت برای سلول‌های تزریق شده ازطریق بینی توسط Dan-ielyan و همکاران مورد مطالعه قرار گرفت آنها فرض کردند که این سلول‌ها می‌توانند با مهاجرت از مخاط بینی از طریق صفحه کریبریفرم در امتداد مسیر عصبی بویایی سد خونی مغزی را دور بزنند و به مغز و مایع مغز نخاعی برسند. مدیای استخراج شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی به دلیل سطوح بالای BDNF، NG-F، VEGF[4]،F[3]، bGFG[5] و سایر پروتئین‌های فعال ترشح شده اثرات ضد التهابی، آنتی‌اکسیدانی، بازسازی‌کننده بافت و محافظت از را آسیب دارد. بر این اساس بهبود اختلال عملکرد شناختی در موش‌ها توسط محیط کشت شرطی سلول‌های بنیادی با کاهش التهاب، استرس اکسیداتیو و افزایش بیان BDNF در بافت مغز مرتبط است.

نتیجه‌گیری

جنسیت یک عامل تعیین کننده در نقص متابولیسم محیطی ناشی از رژیم غذایی پرچرب و متعاقب آن اختلال در متابولیسم گلوکز مغزی و عملکردهای شناختی است. مصرف رژیم غذایی پرچرب موش‌های صحرایی ماده در دوران بارداری و شیردهی اگرچه منجر به اختلالات در مسیر پیام رسانی انسولین مغزی در هر دو زاده‌های نر و ماده نابالغ به یک اندازه می‌شود، اما در ادامه، قرار گرفتن این زاده‌ها تحت رژیم غذایی پرچرب پس از شیر دهی تا بزرگسالی زاده‌های نر را بیش از ماده‌ها مستعد ابتلا به نقص‌های متابولیک مغزی، مرگ و دژنره شدن سلول‌های عصبی و نشانه‌های مرتبط با آلزایمر می‌کند، آسیبی که می‌تواند توسط هم افزایی با رژیم غذایی پرچرب مادری نیز تقویت شود. این در حالی است که در تظاهرات بالینی وابسته به جنسیت ناهنجاری‌های متابولیک محیطی تنها تحت تأثیر رژیم غذایی پرچرب پس از شیردهی قرار گرفت. تحقیقات ذکر شده در این مطالعه مروری اکثرا منتج از پژوهش بر روی حیوانات آزمایشگاهی است که تعمیم آن‌ها به انسان نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد. مطالعه حاضر در مجموع اهمیت رژیم غذایی پرکالری مادری در تعیین سلامت بلند مدت فرزندان به ویژه در زمینه اختلالات متابولیک مغزی و ارتباط آن با زوال عقل را نشان می‌دهد. سلول درمانی با استفاده از سلول‌های بنیادی با بهبود مارکرهای درگیر در متابولیسم گلوکز- انسولین، نوروژنز و همچنین کاهش در بیان پاسخ‌های التهابی در هیپوکامپ حیوانات همراه است. از این رو این سلول‌ها می‌توانند به‌عنوان یک عامل درمانی امیدوار کننده در بیماری‌های تخریب نورونی نظیر آلزایمر مورد استفاده قرار گیرد.

[3] Nerve growth factor
[4] Vascular endothelial growth factor
[5] Basic fibroblast growth factor

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.100]

منابع

1.Suzhen D, Duan Y, Hu Y, Zhao Z. Advances in the pathogenesis of Alzheimer's disease: a re-evaluation of amyloid cascade hypothesis. Translational neurodegeneration. 2012; 1(1): 18.

2. James QP, Corbett NJ, Kellett KAB, Hooper NM. Tau proteolysis in the pathogenesis of tauopathies: neurotoxic fragments and novel biomarkers. Journal of Alzheimer's Disease. 2018; 63(1): 13-33.

3. Chakrabarti S, Sinha M, Thakurta IG, Banerjee P, Chattopadhyay M. Oxidative stress and amyloid beta toxicity in Alzheimer's disease: intervention in a complex relationship by antioxidants. Current medicinal chemistry. 2013; 20(37): 4648-4664.

4. Tony WC, Rogers J. Inflammation in Alzheimer disease—a brief review of the basic science and clinical literature. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2012; 2(1): a006346.

5. Li L, Chan C. The role of inflammasome in Alzheimer's disease. Ageing research reviews. 2014; 15: 6-15.

6. Victor L, Ramer L, Tremblay ME. An aging, pathology burden, and glial senescence build-up hypothesis for late onset Alzheimer's disease. Nature Communications. 2023; 14(1): 1670.

7. Axsom JE, Joseph RL. Impact of parental exercise on epigenetic modifications inherited by offspring: A systematic review. Physiological Reports. 2019; 7(22): e14287.

8. Parente LB, Marcia BA, Carlos Alberto ML. Deleterious effects of high-fat diet on perinatal and postweaning periods in adult rat offspring. Clinical nutrition. 2008; 27(4): 623-634.

9. Haleem, DJ, Mahmood K. Brain serotonin in high-fat diet-induced weight gain, anxiety and spatial memory in rats. Nutritional neuroscience. 2021; 24(3): 226-235.

10. Preguica I, Andre A, Sara N, Rosa F, Pedro G, Sofia DV et al. Diet-induced rodent models of obesity-related metabolic disorders a guide to a translational perspective. Obesity Reviews 2021; 21(12): e13081.

11. Sun S, Chunyu C, Jibo L, Qingwei M, Baojing C, Baoming S, et al. Lycopene modulates placental health and fetal development under high-fat diet during pregnancy of rats. Molecular Nutrition & Food Research. 2021; 65 (14): 2001148.

12. Tan R, Huiwei D, Zhengshan C, Min J, Jing Y, Haibei L, et al. Intestinal microbiota mediates high-fructose and high-fat diets to induce chronic intestinal inflammation. Frontiers in cellular and infection microbiology. 2021; 11: 654074.

13. Park S, Alice J, Sebastien GB. Maternal obesity-induced endoplasmic reticulum stress causes metabolic alterations and abnormal hypothalamic development in the offspring. PLoS biology. 2020; 18(3): e3000296.

14. Kumar Roshan, Purabi S, Yogendra K, Soumitra S, Anubhav D, Om P. A Review on Diabetes Mellitus: Type1 and Type2. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2020; 9(10): 838-850.

15. Abedi A, Foroutan T, Mohaghegh LS, Dargahi L. The effects of maternal and post weaning high-fat diet on hipocampal glucose metabolism and and memory performanace in male offsprinf. IBRO Neuroscience Receptors. 2023; S67-S466.

16. Kong W, Lu-lu C, Juan Z, Hao-hao Z, Xiang H, Tian-shu Z, et al. Resveratrol supplementation restores high-fat diet-induced insulin secretion dysfunction by increasing mitochondrial function in islet. Experimental Biology and Medicine. 2015; 240(2): 220-229.

17. Underwood E, Lucien TT. A high-fat diet causes impairment in hippocampal memory and sex-dependent alterations in peripheral metabolism. Neural plasticity. 2016.

18. Maric I, Jean-Philippe K, Pauline V, Stina B, Mohammed A, Milica V, et al. Sex and species differences in the development of diet-induced obesity and metabolic disturbances in rodents. Frontiers in nutrition.2022; 9: 828522.

19. Stubbins R, Valerie BH, Jina H, Nomelí PN. Estrogen modulates abdominal adiposity and protects female mice from obesity and impaired glucose tolerance. European journal of nutrition. 2012; 51: 861-870.

20. Hirano T. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia. Journal of atherosclerosis and thrombosis. 2018; 25(9): 771-782.

21. Hummasti Srah, Gökhan SH. Endoplasmic reticulum stress and inflammation in obesity and diabetes. Circulation researcH. 2010; 107(5): 579-591.

22. Du Y, Sha L, Chuan-Jue C, Yan Z, Sheng-Hua

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.100]

Y, Jian-Jun L. Leptin decreases the expression of low-density lipoprotein receptor via PCSK9 pathway: linking dyslipidemia with obesity. Journal of translational medicine. 2016; 14: 1-9.

23. Kyrtata N, Hedley CAE, Oli S, Laura MP, Ben RD. A Systematic Review of Glucose Transport Alterations in Alzheimer's. Metabolism in Alzheimer's Disease. 2022.

24. Griffith CM, Lauren NM, Yan C, Andrew AS, Xiao-Xin Y, Lawrence PR, et al. Impaired glucose tolerance and reduced plasma insulin precede decreased AKT phosphorylation and GLUT3 translocation in the hippocampus of old 3xTg-AD mice. Journal of Alzheimer's Disease. 2019; 68(2): 809-837.

25. Ahmad Reem M, Nidaa AA, Hayder AADomi. Brain insulin resistance as a mechanistic mediator links peripheral metabolic disorders with declining cognition. Diabetes and Metabolic Syndrome. Clinical Research & Reviews. 2022; 16(4): 102468.

26. Franke TN, Caroline I, Thomas AB, Winfried B, Nicola B, Caroline B, et al. In vivo Imaging With 18F-FDG-and 18F-Florbetaben-PET/MRI Detects Pathological Changes in the Brain of the Commonly Used 5XFAD Mouse Model of Alzheimer's Disease. Frontiers in Medicine. 2020; 7: 529.

27. Sripetchwandee J, Hiranya P, Piangkwan SN, Chiraphat B, Wasana P, Nipon C, et al. Comparative effects of sex hormone deprivation on the brain of insulin-resistant rats. Journal of Endocrinology. 2019; 241(1): 1-15.

28. Buie JJones, Luke SW, Crystal J S, Catrina SR. Obesity-related cognitive impairment: The role of endothelial dysfunction. Neurobiology of Disease . 2019; 132: 104580.

29. Frank CJ, Ewan CM. Breakdown of the blood–brain barrier: A mediator of increased Alzheimer's risk in patients with metabolic disorders? Journal of neuroendocrinology. 2022; 34 (1): e13074.

30. Hamer JA, Daniela T, Rodrigo BM, Yena L, Mehala S, Roger SM. Brain insulin resistance: A treatment target for cognitive impairment and anhedonia in depression. Experimental neurology. 2019; 315: 1-8.

31. Noble EE, Scott EK. Early life exposure to obesogenic diets and learning and memory dysfunction. Current opinion in behavioral science. 2016; s 9: 7-14.

32. Li Y, Yujie C, Yuan Z, Hongmei D, Cui Z, Zhentao Z, et al.High fat diet-induced obesity leads to depressive and anxiety-like behaviors in mice via AMPK/mTOR-mediated autophagy. Experimental Neurology. 2022; 348: 113949.

33. Dutheil S, Kristie TO, Eric S W, Kurt R, Ronald SD. High-fat diet induced anxiety and anhedonia: impact on brain homeostasis and inflammation. Neuropsychopharmacology. 2016; 41(7): 1874-1887.

34. Abbott KN, Christopher KA, Frederick W, Dominic MDT. The effect of high fat, high sugar, and combined high fat-high sugar diets on spatial learning and memory in rodents: A meta-analysis. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2019; 107: 399-421.

35. Rojas S, José Raúl H, Juan DG, Sergio A, Élia T, Xavier J, Deborah P. In vivo evaluation of amyloid deposition and brain glucose metabolism of 5XFAD mice using positron emission tomography. Neurobiology of aging. 2013; 34(7): 1790-1798.

36. Abedi A, Foroutan T, Shalmani LM, Dargahi L Sex-specific effects of high-fat diet on rat brain lucose metabolism and early-onset dementia symptoms. Mech Ageing Dev. 2023; 211: 111795.

37. Abedi A, Foroutan T, Shalmani LM, Dargahi L. Sex-dependent susceptibility to brain metabolic dysfunction and memory impairment in response to pre and postnatal high-fat diet. J Nutr. Biochem. 2024; 132, 109675.

38. Bouter C, Caroline I, Timon NF, Nicola B, Yvonne B. Quantitative brain positron emission tomography in female 5xFAD Alzheimer mice: Pathological features and sex-specific alterations. Frontiers in Medicine. 2021; 8: 745064.

39. Son Y, Jin SK, Ye JJ, Youn KJ, Jong HK, Hyung-Do C, et al.Long-term RF exposure on behavior and cerebral glucose metabolism in 5xFAD mice. Neuroscience Letters. 2018; 666: 64-69.

40. Brendel M, Federico P, Anna J, Felix O, Viktoria K, Nathalie LA, et al.Glial activation and glucose metabolism in a transgenic amyloid mouse model: a triple-tracer PET study. Journal of Nuclear Medicine. 2016; 57(6): 954-960.

41. Magaki SD. Iron dysregulation and inflammation in Alzheimer's disease: Loma Linda University. 2007.

42. Gual P, Yannick Le M, Jean-François T. Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation. Biochimie. 2005; 87(1): 99-109.

43. Laws K R, Karen I, Tim MG. Sex differences in Alzheimer's disease. Current opinion in psychiatry. 2018; 31(2): 133-139.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.100]

44. Gannon OJ, Lisa SR, Abigail ES, Charly AG, Febronia MM, Richard DK, et al.High-fat diet exacerbates cognitive decline in mouse models of Alzheimer's disease and mixed dementia in a sex-dependent manner. Journal of Neuroinflammation. 2022; 19(1): 1-20.

45. Robison LS, Olivia JG, Melissa AT, Abigail ES, Charly AG, Yannick P, et al. Role of sex and high-fat diet in metabolic and hypothalamic disturbances in the 3xTg-AD mouse model of Alzheimer's disease. Journal of neuroinflammation. 2020; 17(1): 1-20.

46. Hwang LL, Chien-Hua W, Tzu-Ling L, Shih-Dar C, Li-Chun L, Ching-Ping C, et al. Sex differences in high-fat diet-induced obesity, metabolic alterations and learning, and synaptic plasticity deficits in mice. Obesity . 2010; 18(3): 463-469.

47. Salinero AE, Brian MA, Kristen LZ. Sex differences in the metabolic effects of diet-induced obesity vary by age of onset. International journal of obesity. 2018; 42(5): 1088-1091.

48. Barron AM, Christian JP. Sex hormones, aging, and Alzheimer's disease. Frontiers in bioscience (Elite edition). 2012; 4: 976.

49. Christensen A, Christian JP. Age-dependent regulation of obesity and Alzheimer-related outcomes by hormone therapy in female 3xTg-AD mice. PloS one. 2017; 12(6): e0178490.

50. Christensen A, Jahui L, Christian JP. Aging reduces estradiol protection against neural but not metabolic effects of obesity in female 3xTg-AD mice. Frontiers in aging neuroscience. 2020; 12: 113.

51. Hayward GC, Bradley JB, Daniel MM, Rebecca EKM. Examining the effects of ovarian hormone loss and diet-induced obesity on alzheimer's disease markers of amyloid-β production and degradation. Journal of Neurophysiology. 2021; 125(4): 1068-1078.

52. Kothari V, Yuwen L, Talia T, Ann MO, Michael WG, Thangiah G, et al. High fat diet induces brain insulin resistance and cognitive impairment in mice. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2017; 1863(2): 499-508.

53. Gong X, Zheng L, Wei L, Yang Z, Youhua Y, Mengjuan W, et al. High fat diet aggravates AD-related pathogenic processes in APP/PS1 mice. Current Alzheimer Research. 2021; 18(4): 310-325.

54. Yamamoto N, Ryo I, Mamoru T, Kenji S, Yuri IM, Kazuya S. Insulin-signaling pathway regulates the degradation of amyloid β-protein via astrocytes. Neuroscience . 2018; 385: 227-236.

55. Cetinkalp, Sevki, Ilgin Y Simsir, and Sibel Ertek. 2014. Insulin resistance in brain and possible therapeutic approaches. Current vascular pharmacology 12(4): 553-564.

56. Hu DH, Ya-Lan L, Zhao-Jia L, Zhao Z, Jie-Ke T, Jing L, et al. Long-term high-fat diet inhibits hippocampal expression of insulin receptor substrates and accelerates cognitive deterioration in obese rats. Nan Fang yi ke da xue xue bao= Journal of Southern Medical University. 2018; 38(4): 460-465.

57. Mi , Guoyuan Q, Rong F, Qinglian Q, Yali S, Yuqi G, Xuebo L. EGCG ameliorates high-fat–and high-fructose-induced cognitive defects by regulating the IRS/AKT and ERK/CREB/BDNF signaling pathways in the CNS. The FASEB Journal. 2017; 31(11): 4998-5011.

58. Fusco S, Matteo S, Sara C, Cristian R, Alessia M, Francesca N, Marco R, et al.Maternal insulin resistance multigenerationally impairs synaptic plasticity and memory via gametic mechanisms. Nature Communications. 2019; 10(1): 4799.

59. Natale F, Matteo Si, Marco R, Sara C, Ida NS, Salvatore F, et al. Maternal High Fat Diet Anticipates the AD-like Phenotype in 3xTg-AD Mice by Epigenetic Dysregulation of Aβ Metabolism. Cells. 2023; 12(2): 220.

60. Zhang Q, Kangyu J, Bing C, Ripeng L, Shangping C, Yuyan Z, et al. Overnutrition induced cognitive impairment: insulin resistance, gut-brain axis, and neuroinflammation. Frontiers in Neuroscience. 2022; 16: 884579.

61. Qin S, Dexu S, Jingjing M, Daifu M, Renxian T, Yuanlin Z. Purple sweet potato color improves hippocampal insulin resistance via down-regulating SOCS3 and galectin-3 in high-fat diet mice. Behavioural brain research. 2019; 359: 370-377.

62. Park, Hee Ra, Mikyung Park, Jehun Choi, Kun-Young Park, Hae Young Chung, and Jaewon Lee. 2010. A high-fat diet impairs neurogenesis: involvement of lipid peroxidation and brain-derived neurotrophic factor. Neuroscience letters 482(3): 235-239.

63. Foroutan T. Comparison of differentiation of induced pluripotent stem cells and bone-marrow mesenchymal stem cells to osteoblast: Osteogenesis versus pluripotency. International Journal of Organ Transplantation Medicine. 2016; 7, 2.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.100]

64. Foroutan T. Increased c-myc and miR-33 expression in expanded hematopoietic stem cells cultured on adipose stem cells feeder layer.International Journal of Organ Transplantation Medicine. 2017, 8, 4.

65. Eini F, Foroutan T, Bidadkosh A, Barin A, Dehghan MM, Tajik P. The effects of freeze/thawing process on cryopreserved equine umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells.Comparative Clinical Pathology. 2012; 21(6): 1713-1718.

66. Abedini F, Foroutan T, Jahangiri L. Alkaline phosphatase and CD34 reaction of deciduous teeth pulp stem cells. Pak J Biol Sci. 2007; 15; 10(18): 3146-9.

67. Abedi A, Azarnia M, Jamali Zavareh M, Foroutan T, Golestani S.Effect of different times of intraperitoneal injections of human bone marrow mesenchymal stem cell conditioned medium on gentamicin-induced acute kidney injury. Urology journal. 2016; 13(3): 2707-2716.

68. Foroutan T, Ahmady F, Moayer F, Khalvati S.Effects of intraperitoneal injection of magnetic graphene oxide on the improvement of acute liver injury induced by CCl4. Biomaterilals Research. 2020; 24(14).

69. Foroutan T, Mousavi S. The effects of zinc oxide nanoparticles on differentiation of human mesenchymal stem cells to osteoblast. Nanomedicine Journal. 2014; 1(5): 308-314.

70. Foroutan T, Nazemi N, Tavana M, Kassaee MZ, Motamedi E.Suspended graphene oxide nanoparticle for accelerated multilayer osteoblast attachment. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2018; 106(1): 293-303.

71. Zilka N, Zilkova, Kazmerova Z, Sarissky M, Cigankova V, Novak M. Mesenchymal stem cells rescue the Alzheimer's disease cell model from cell death induced by misfolded truncated tau. Neuroscience. 2011; 193: 330-337.

72. Lener T, Mario G, Ludwig A, Verena B, Edit B, Giovanni C, et al. Applying extracellular vesicles based therapeutics in clinical trials–an ISEV position paper. Journal of extracellular vesicles. 2015; 4(1): 30087.

73. Behdarvand F, Shahraki MS, Sourani Z, Mousavi MM, Shirian S. Roles of different types of stem cells in treating neurodegenerative disease. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2022; 10(2): 111-125.

74. Nikookar Z, Ezatti MH. Stem Cells and their Applications for the Treatment of Injuries to the Central Nervous System. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2021; 9(3): 116-129.

75. Edalatmanesh MA. A review of the breast milk properties with emphasis on the neuroprotective potential of human breast-derived stem cells. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2021; 9(2): 140-150.

76. Abdolmaleki A, Asadi A, Momen LT, Pilerood SP. The role of neural tissue engineering in the repair of nerve lesions. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2020; 8(3): 80-96.

77. Hajiluian G, Farhangi MA, Nameni G, Shahabi P, Mesgari-Abbasi M.Vitamin D administration, cognitive function, blood brain barrier permeability and neuro-inflammatory factors in high-fat diet induced obese rats. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2018; 6(2).

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.100]