

پژوهش‌های فیزیولوژی و مدیریت در ورزش

دوره ۱۳، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۰

ص ص: ۱۳۷-۱۲۷

## اثر دوره‌های مختلف تمرینی بر شاخص بتا آمیلوئید ۴۲ در هیپوکمپ رت‌های نر دیابتی شده با استرپتوز توسین

مهین حیاتی<sup>۱</sup> - جعفر زرگوشی<sup>۲</sup> - غلامرضا دبیری فر<sup>۳</sup> - محمدرضا یوسفی<sup>۴</sup> - مهناز امید<sup>۵\*</sup>  
۱ و ۲. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد ایلام، دانشگاه آزاد اسلامی، ایلام، ایران  
۳ و ۴. استادیار فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد ایلام، دانشگاه آزاد اسلامی، ایلام، ایران  
(تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۳/۲۴، تاریخ تصویب: ۱۳۹۹/۰۹/۲۹)

### چکیده

هدف از تحقیق حاضر بررسی اثر دوره‌های مختلف تمرینی بر شاخص آپوپتوز در هیپوکمپ رت‌های نر دیابتی شده با استرپتوز توسین بود. بدین منظور ۸۴ سر رت نر نژاد ویستار با محدوده وزنی  $281 \pm 28$  گرم، به‌طور تصادفی در ۴ گروه ۲۱ تایی قرار داده شدند. آزمودنی‌ها در گروه‌های شاهد، تمرین، دیابت، دیابت و تمرین تقسیم شدند. از آزمون تحلیل واریانس دوراهه برای بررسی تفاوت بتا آمیلوئید ۴۲ استفاده شد. نتایج تحلیل واریانس دوراهه نشان داد که تفاوت معناداری در بتا آمیلوئید ۴۲ در مراحل مختلف (۴، ۸ و ۱۲ هفته تمرین) وجود دارد ( $P = 0/001$ ). مقایسه‌های چندگانه بونفرونی، مشخص کرد که میزان بتا آمیلوئید ۴۲ در همه مراحل تمرین (۴ هفته  $(P = 0/37)$ ، ۸ هفته  $(P = 0/001)$  و ۱۲ هفته  $(P = 0/001)$ ) با همدیگر تفاوت معنادار داشته است. به‌طور کلی می‌توان نتیجه گرفت که در هر ۳ زمان مختلف (۴، ۸ و ۱۲ هفته) میزان بتا آمیلوئید ۴۲ در گروه کنترل و دیابت به ترتیب بیشتر از گروه‌های تمرین، دیابت و تمرین است و هرچه از ابتلا به دیابت، زمان بیشتری بگذرد (از ۴ هفته به ۸ و سپس ۱۲ هفته)، میزان بتا آمیلوئید ۴۲ بیشتر می‌شود و انجام تمرین هوازی تداومی سبب کاهش میزان این متغیر می‌شود.

### واژه‌های کلیدی

بتا آمیلوئید ۴۲، تمرین هوازی تداومی، دیابت ملیتوس، هیپوکمپ.

## مقدمه

به اینکه این رابطه در سال‌های اخیر کشف شده است، تحقیقات محدودی در این زمینه به‌خصوص در حیطه تأثیر تمرینات ورزشی در جلوگیری از بروز بیماری آلزایمر در بیماران دیابتی انجام گرفته است. حال آنکه تحقیقات بیشتری در مورد خود بیماری آلزایمر به‌تنهایی انجام گرفته است. ولی اینکه بیماران دیابتی در چه مدت پس از ابتلا به بیماری دیابت دچار بیماری آلزایمر می‌شوند و اینکه آیا می‌توان با تمرین ورزشی جلوی این ضایعه را گرفت، تحقیقات محدودی انجام شده است. برای مثال فلاح محمدی و همکاران (۱۳۹۱) تأثیر تمرین اختیاری چرخ دوار و عصاره آلیوم پارادوکسیوم را بر سطح پروتئین تائوی<sup>۶</sup> مخچه رت‌های دیابتی القایی با آلوکسان، بررسی کردند. یکی از یافته‌ها حاکی از عدم تغییر معنادار سطح پروتئین تائوی مخچه در پی ۶ هفته تمرین چرخدوار اختیاری بود (۱۲). شاید کوتاه بودن طول مدت دوره تحقیق از دلایلی باشد که تأثیر دیابت و تمرین روی بافت مغز چشمگیر نبوده است و شاید افزایش طول دوره تا ۱۲ هفته موجب بارز شدن آثار دیابت و تمرین شود. از این رو باتوجه به محدود بودن تحقیقات در زمینه تأثیر تمرینات ورزشی در آپوپتوز نورونی در هیپوکمپ بیماران دیابتی، سؤال اصلی پژوهش حاضر این است که آیا ۴، ۸ و ۱۲ هفته پس از دیابتی شدن رت‌ها، رسوب پلاک‌های بتا آمیلوئیدی به‌عنوان نشانگر آپوپتوز نورونی رخ خواهد داد یا خیر؟ و آیا ۴، ۸ و ۱۲ هفته تمرین هوازی سبب کاهش آپوپتوز در هیپوکمپ رت‌های دیابتی خواهد شد یا خیر؟

## شرح و روش اجرای تحقیق

۸۴ سر رت نر نژاد ویستار میانسال ۲۴ هفته‌ای با محدوده وزنی  $28 \pm 28$  گرم، پس از همسان‌سازی وزنی به‌طور تصادفی در ۴ گروه ۲۱ تایی (با توجه به اینکه پس

دیابت، یک اختلال متابولیکی با سبب‌شناسی ناهمگون است که با هیپرگلیسمی مزمن و اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین ناشی از نقص در ترشح انسولین، عمل انسولین یا هر دو مشخص می‌شود (۱). دیابت عامل خطر برای بیماری زوال عقل از نوع عروقی است. افزون‌بر این در پاتوژنز بیماری آلزایمر نقش دارد (۲). با توجه به تأثیر دیابت بر دستگاه عصبی مرکزی، حفظ عملکرد نرمال در انواع مختلف سلول‌های عصبی، حیاتی به‌نظر می‌رسد. همچنین ثابت شده است که بیماران دیابتی بیشتر از افراد سالم در معرض بیماری آلزایمر هستند (۳). آلزایمر، بیماری تخریب نورونی همراه با دمانس (زوال عقل) است. با افزایش جمعیت جهان بیماری آلزایمر به مسئله‌ای مهم در سلامت جهانی تبدیل شده است (۴). آمیلوئید بتا (A $\beta$ )، یک پپتید اسید آمینه‌ای است که در اثر شکستن (پروتئولیتیک) پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید ایجاد می‌شود و نقش مهمی در مغز بیماران آلزایمری ایفا می‌کند. رسوب این پروتئین یک رویداد اولیه و مهم در پاتوژنز آلزایمر است که ابتدا در نواحی قشری تمپورال شامل هیپوکمپ (ناحیه‌ای که در حافظه نقش دارد) تشکیل می‌شود (۵، ۶). A $\beta$  تجمع‌یافته سبب تولید پلاک‌های پیری شده و در نهایت به تخریب نورون‌ها و به‌دنبال آن، زوال عقل منجر می‌شود. مطالعه‌ها بر روی موش‌های ترانس ژنیک آاین فرضیه را تقویت می‌کند که از دست دادن حافظه با A $\beta$  در ارتباط است (۷، ۸).

نتایج پژوهش‌های جوليووال<sup>۳</sup> و همکاران (۲۰۱۰)، پلاشکه<sup>۴</sup> و همکاران (۲۰۱۰)، الافازوف<sup>۵</sup> و همکاران (۲۰۰۹) و فلاح محمدی و ابراهیم‌زاده (۱۳۹۲) حاکی از افزایش سطوح A $\beta$  در آزمودنی‌های دیابتی است (۹-۱۲). با توجه

4. Plaschke  
5. Alafuzoff  
6. tau protein

1. Amyloid beta  
2. Transgenic Rats  
3. Jolival

به‌وجود آمده احتمالی، نتیجه سازگاری به تمرین و نه پاسخ به افزایش شدت تمرین در آخرین جلسات باشد. در این مرحله شدت فعالیت براساس سرعت تعیین شد. به عبارت دیگر مدت فعالیت از ۱۵ دقیقه در روز اول به ۸۰ دقیقه در شروع هفته یازدهم رسید (بدون احتساب زمان گرم کردن و سرد کردن) و سپس در این مقدار ثابت ماند (۱۵). دوره سازگاری با فعالیت در گروه‌ها یک هفته، هر روز به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۵-۷ متر بر دقیقه بود. در ضمن گرم کردن و سرد کردن در ابتدا و انتهای پروتکل به مدت ۳-۵ دقیقه با سرعت ۵-۷ متر بر دقیقه بود.

به‌منظور نمونه‌برداری، حیوانات با تزریق درون‌صفاقی ترکیبی از کتامین (۶۰-۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) و زایلین (۱۵-۵ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شده و به‌منظور بافت‌برداری از محفظه خارج و به روی میز جراحی منتقل شدند. سپس برای جمع‌آوری نمونه‌های هیپوکمپ، سر آزمودنی‌ها از ناحیه گردن با قیچی مخصوص جدا شد. ابتدا با تیغ جراحی مجموعه شکافته شده و مغز با احتیاط خارج شد. هیپوکمپ به‌وسیله تیغ جراحی از باقی مغز جدا شد. بافت هیپوکمپ توسط نیتروژن مایع و در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد منجمد شد. پس از هموژنیزه کردن، بافت هیپوکمپ در مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. سطوح  $A\beta$  هیپوکمپ به روش الیزا و براساس دستورالعمل کارخانه سازنده کیت (زل بایو آلمان) تعیین شد. ضریب پراکندگی و حساسیت برآورد این روش به ترتیب ۶/۹ درصد و ۲/۵ نانوگرم در لیتر بود. پس از جمع‌آوری داده‌های خام و برای مقایسه متغیرهای ۴ گروه از آزمون کولموگروف اسمیرنوف به‌منظور طبیعی بودن داده‌ها و از آزمون تحلیل واریانس دوراهه برای تعیین اثر متقابل دو عامل زمان (۴، ۸ و ۱۲ هفته) و عامل گروه (دیابت و سالم) استفاده شد.

از پایان ۴، ۸ و ۱۲ هفته تمرین، در هر مرحله تعداد ۷ سر از هر گروه تشریح شد، هر گروه، ۲۱ سر انتخاب شد) قرار داده شدند. آزمودنی‌ها در گروه‌های شاهد، تمرین، دیابت، دیابت و تمرین تقسیم شدند. رت‌ها در دمای  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند و در دسترسی به آب و غذا محدودیتی نداشتند.

در این تحقیق رت‌ها با استفاده از داروی نیکوتین آمید و استرپتوزتوسین (stz) دیابتی شدند (۱۳). ابتدا نیکوتین آمید (۹۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش که در محلول سالین حل شد) به‌صورت درون‌صفاقی تزریق شد و پس از ۱۵ دقیقه، ۵۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم stz که در محلول بافر سیترات ۰/۱ مولار با pH برابر ۴/۵ حل شده بود، به‌صورت درون‌صفاقی تزریق شد. برای تشخیص دیابتی بودن رت‌ها، ۵ روز پس از تزریق با ایجاد جراحت کوچک توسط لانس در دم حیوان یک قطره خون روی نوار گلوکومتری قرار داده شد و مقدار قند خون اندازه‌گیری و قند خون ۱۲۶-۴۰۰ میلی‌گرم بر دسی لیتر نشان‌دهنده دیابتی شدن آنها بود (۱۴).

پروتکل تمرینی در این پژوهش ۱۲ هفته و هفته‌ای ۳ جلسه بود (صبح روزهای فرد) که شدت و مدت تمرین با رعایت اصل اضافه بار تدریجی تعیین شد. به‌طور خلاصه، سرعت برنامه تمرینی در هفته اول از ۱۲ متر در دقیقه آغاز شد. از هفته دوم سرعت تمرین هفته‌ای ۱ متر در دقیقه افزایش یافت. مدت تمرین از هفته دوم تا هفته دهم به‌طور منظم جلسه‌ای ۲ دقیقه و ۲۰ ثانیه افزایش یافت. مدت فعالیت از ۱۵ دقیقه در روز نخست هفته اول، به ۸۰ دقیقه و سرعت نیز به ۲۲ متر در دقیقه در هفته یازدهم رسید (جدول ۱). مدت تمرین در دو هفته پایانی ثابت نگه داشته شد (مدت و شدت تمرین ثابت ماند)؛ تا تغییرات

تعیین شد و عملیات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS ۲۲ انجام گرفت.

همچنین از آزمون تعقیبی بنفرونی برای بررسی تفاوت  $A\beta$  در بین گروه‌های هر مرحله به‌تنهایی و گروه‌ها در ۳ مرحله مختلف استفاده شد. سطح معناداری در تمام موارد  $P < 0.05$

جدول ۱. پروتکل تمرینی

هفته‌ها	جلسات	سرعت	مدت	هفته‌ها	جلسات	سرعت	مدت
اول	۱	۱۲ متر در دقیقه	۱۵ دقیقه	هفتم	۱	۱۸ متر در دقیقه	۵۲/۲۰
	۲	۱۲ متر در دقیقه	۱۵ دقیقه	۲	۱۸ متر در دقیقه	۵۴/۴۰	دقیقه
	۳	۱۲ متر در دقیقه	۱۵ دقیقه	۳	۱۸ متر در دقیقه	۵۷ دقیقه	
دوم	۱	۱۳ متر در دقیقه	۱۷/۲۰ دقیقه	هشتم	۱	۱۹ متر در دقیقه	۵۹/۲۰
	۲	۱۳ متر در دقیقه	۱۹/۴۰ دقیقه	۲	۱۹ متر در دقیقه	۶۱،۴۰	دقیقه
	۳	۱۳ متر در دقیقه	۲۲ دقیقه	۳	۱۹ متر در دقیقه	۶۴ دقیقه	
سوم	۱	۱۴ متر در دقیقه	۲۴/۲۰ دقیقه	نهم	۱	۲۰ متر در دقیقه	۶۶،۲۰
	۲	۱۴ متر در دقیقه	۲۶/۴۰ دقیقه	۲	۲۰ متر در دقیقه	۶۸،۴۰	دقیقه
	۳	۱۴ متر در دقیقه	۲۹ دقیقه	۳	۲۰ متر در دقیقه	۷۱ دقیقه	
چهارم	۱	۱۵ متر در دقیقه	۳۱/۲۰ دقیقه	دهم	۱	۲۱ متر در دقیقه	۷۳،۲۰
	۲	۱۵ متر در دقیقه	۳۳/۴۰ دقیقه	۲	۲۱ متر در دقیقه	۷۵،۴۰	دقیقه
	۳	۱۵ متر در دقیقه	۳۶ دقیقه	۳	۲۱ متر در دقیقه	۷۸ دقیقه	
پنجم	۱	۱۶ متر در دقیقه	۳۸/۲۰ دقیقه	یازدهم	۱	۲۲ متر در دقیقه	۸۰ دقیقه
	۲	۱۶ متر در دقیقه	۴۰/۴۰ دقیقه	۲	۲۲ متر در دقیقه	۸۰ دقیقه	
	۳	۱۶ متر در دقیقه	۴۳ دقیقه	۳	۲۲ متر در دقیقه	۸۰ دقیقه	
ششم	۱	۱۷ متر در دقیقه	۴۵/۲۰ دقیقه	دوازدهم	۱	۲۲ متر در دقیقه	۸۰ دقیقه
	۲	۱۷ متر در دقیقه	۴۷/۴۰ دقیقه	۲	۲۲ متر در دقیقه	۸۰ دقیقه	
	۳	۱۷ متر در دقیقه	۵۰ دقیقه	۳	۲۲ متر در دقیقه	۸۰ دقیقه	

## یافته‌ها

هفته، دچار کاهش وزن زیادی شده است، درحالی‌که وزن سایر گروه‌ها با گذشت ۴، ۸ و ۱۲ هفته و انجام تمرین هوازی تداومی با گروه کنترل تفاوت معناداری نداشته است و این نتیجه، نشان‌دهنده تأثیر انجام تمرینات هوازی تداومی در جبران کاهش وزن ناشی از دیابت است.

وزن آزمودنی‌ها پیش از شروع پروتکل تمرینی تفاوت معناداری با هم نداشته است، ولی پس از گذشت ۴، ۸ و ۱۲ هفته تفاوت معنادار در وزن آزمودنی‌ها مشاهده شده (جدول ۲) و با تست تعقیبی بنفرونی مشخص شده است که گروه دیابت نسبت به گروه کنترل با گذشت ۴، ۸ و ۱۲

جدول ۲. ویژگی دموگرافیک گروه‌های مورد مطالعه (متغیر وزن)

متغیر (وزن بدن) (گرم)	گروه کنترل (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	گروه تمرین (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	گروه دیابت (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	گروه دیابت و تمرین (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	سطح معناداری (Sig)
پیش از ۴ هفته تمرین	۲۸۱/۲ $\pm$ ۳۹/۷	۳۶۹/۲ $\pm$ ۳۴	۲۸۴/۱ $\pm$ ۲۴/۵	۲۶۱/۱ $\pm$ ۱۴	۰/۴۲۸
پس از ۴ هفته تمرین	۲۸۵/۲ $\pm$ ۳۷/۴	۲۷۹/۲ $\pm$ ۳۴	۲۱۸/۱ $\pm$ ۲۱/۵	۲۴۱/۳۰ $\pm$ ۱۶	* ۰/۰۰۱
پیش از ۸ هفته تمرین	۲۸۶/۷۱ $\pm$ ۲۵/۱۰	۲۸۱/۷۱ $\pm$ ۱۴/۳۶	۲۸۸ $\pm$ ۱۵/۸	۲۷۵/۴۳ $\pm$ ۱۷/۱۴	۰/۵۸۴
پس از ۸ هفته تمرین	۲۹۲/۴۳ $\pm$ ۲۲/۲۵	۲۹۹/۸۶ $\pm$ ۱۷/۲۷	۲۱۳/۲۹ $\pm$ ۴۵/۷۴	۲۵۱/۴۳ $\pm$ ۲۹/۴۵	* ۰/۰۰۱
پیش از ۱۲ هفته تمرین	۳۰۰ $\pm$ ۱۴/۸۵	۲۸۳/۲۹ $\pm$ ۱۴/۸۵	۲۸۸/۴۳ $\pm$ ۲۰/۱۸	۲۸۷/۷۱ $\pm$ ۴۰/۰۹	۰/۴۰۶
پس از ۱۲ هفته تمرین	۳۱۰ $\pm$ ۱۶/۹۱	۳۱۶/۸۶ $\pm$ ۱۴/۴۳	۲۹۲/۲۱۲ $\pm$ ۴۵/۳۱	۲۹۴/۵۷ $\pm$ ۴۲/۴۲	* ۰/۰۰۱

\* نشان‌دهنده وجود اختلاف معنادار در سطح ۰/۰۵ است.

نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه نشان داد که در گروه ۴ هفته تمرین بین گروه‌های مورد بررسی تفاوت معناداری در میزان  $A\beta$  وجود ندارد ( $P=0/500$ ). ولی در گروه‌های ۸ و ۱۲ هفته تمرین، بین گروه‌ها مورد بررسی تفاوت معناداری در میزان  $A\beta$  وجود دارد ( $P=0/001$ ) (جدول ۳).  
پیش‌فرض‌های تحلیل واریانس بررسی و تأیید شدند.

جدول ۳. نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه در میزان  $A\beta$  (نانوگرم در لیتر (NG/I))

مراحل	گروه کنترل (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	گروه تمرین (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	گروه دیابت (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	گروه دیابت و تمرین (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	F	سطح معناداری
۴ هفته	۲۷/۶۵ $\pm$ ۴/۸۷	۲۶/۶۸ $\pm$ ۴/۸۳	۳۰/۵۷ $\pm$ ۴/۰۴	۲۸/۶۵ $\pm$ ۸/۵۸	۰/۸۰۴	۰/۵۰۰
۸ هفته	۲۹/۳۲ $\pm$ ۴/۱۲	۲۰/۹۱ $\pm$ ۲/۵۶	۳۸/۲۳ $\pm$ ۴/۶۷	۲۷/۰۵ $\pm$ ۶۰۶	۲۳/۱۳	* ۰/۰۰۱
۱۲ هفته	۳۰/۴۷ $\pm$ ۴/۰۹	۱۸/۵۲ $\pm$ ۳/۵۵	۴۳/۵۲ $\pm$ ۶/۲۸	۲۰/۴۸ $\pm$ ۴/۹۶	۲/۰۰۸	* ۰/۰۰۱

\* نشان‌دهنده وجود اختلاف معنادار در سطح ۰/۰۵ است.

نتایج تحلیل واریانس در اندازه‌های مکرر (جدول ۴) نشان داد که تفاوت معناداری در میزان  $A\beta$  در مراحل مختلف (۴، ۸ و ۱۲ هفته تمرین) وجود دارد.

جدول ۴. نتایج آزمون تحلیل واریانس دوراهه برای متغیر  $A\beta$

آزمودنی‌ها	مجموع مربع‌ها	F	سطح معناداری	اندازه اثر اتا
اثر زمان	۵۲/۴۲۰	۱۷/۳۱	۰/۰۰۱	۰/۶۵
اثر گروه	۱۲۹/۱۹۶	۴۵/۵۰	۰/۰۰۱	۰/۸۳
اثر تعامل زمان * گروه	۱۴۹۳/۷۷	۱۸/۳۲	۰/۰۰۱	۰/۷۲

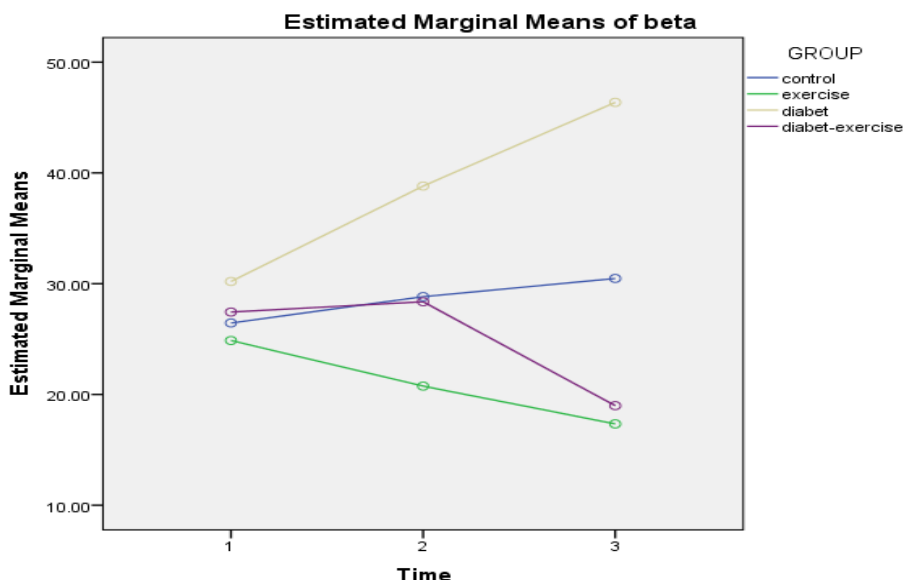
در ادامه و با استفاده از مقایسه‌های چندگانه بونفرونی (جدول ۵)، مشخص شد که میزان  $A\beta$  طی ۴ هفته ابتدایی ۸ و ۱۲ هفته بعدی تفاوت معنادار دارد، ولی این میزان در ۸ و ۱۲ هفته با هم تفاوت معنادار ندارد، به این معنا که هرچه از ابتلا به دیابت زمان بیشتری سپری شود، میزان  $A\beta$  بیشتر می‌شود و انجام تمرین هوازی تداومی سبب کاهش میزان این عامل هم در افراد سالم و هم در افراد دیابتی می‌شود (نمودار ۱).

جدول ۵. یافته‌های آزمون بونفرونی به منظور بررسی جایگاه تفاوت‌ها برای متغیر  $A\beta$

مراحل تمرین	مقایسه دو به دو گروه‌ها	میانگین تفاوت‌ها	سطح معناداری
۴ هفته	گروه کنترل $\nabla$ #	گروه تمرین	۰/۲۲
	گروه دیابت $\nabla$ #	گروه دیابت	۰/۱۹
	گروه دیابت و تمرین $\nabla$ #	گروه دیابت و تمرین	۰/۳۷
	گروه دیابت $\nabla$ #	گروه دیابت	۰/۱۷
۸ هفته	گروه کنترل	گروه تمرین	۰/۰۰۱
	گروه دیابت $\nabla$ #	گروه دیابت و تمرین	۰/۴۲
	گروه دیابت $\nabla$ #	گروه دیابت	۰/۰۰۱
	گروه تمرین	گروه دیابت	۰/۰۰۱
	گروه دیابت و تمرین	گروه دیابت و تمرین	۰/۰۱
	گروه دیابت	گروه دیابت و تمرین	۰/۰۰۱

۰/۰۰۱	۱۲/۱۲	گروه تمرین	گروه کنترل	۱۲ هفته
۰/۳۳	۱/۸۹	گروه دیابت		
۰/۰۰۱	۱۰/۱۵	گروه دیابت و تمرین		
۰/۰۰۱	-۱۴/۳۳	گروه دیابت	گروه تمرین	
۰/۰۱	-۶/۱۰	گروه دیابت و تمرین		
۰/۰۰۱	-۱۱/۳۶	گروه دیابت و تمرین	گروه دیابت	

# وجود تفاوت معنادار با گروه همسان بین ۴ و ۸ هفته تمرین (اثر زمان تمرین)  
 † وجود تفاوت معنادار با گروه همسان بین ۴ و ۱۲ هفته تمرین (اثر زمان تمرین)



نمودار ۱. میزان بتا آمیلوئید ۴۲ در هر سه زمان مختلف (پس از ۴، ۸ و ۱۲ هفته تمرین)

### بحث و نتیجه‌گیری

نیست (۱۶-۱۸). سازوکارهای احتمالی بدین‌صورت است که کمبود انسولین رویدادی اولیه است که به کاهش آبشارهای سیگنال‌دهی انسولین در مغز منجر می‌شود و در اختلالات رفتاری ناشی از دیابت نقش دارد. همچنین نقص در سیگنال‌دهی انسولین عاملی برای گسترش دیابت به‌شمار می‌رود و می‌تواند ناشی از کمبود انسولین (دیابت نوع ۱) یا مقاومت به انسولین (دیابت نوع ۲) باشد. مطالعات نشان داده‌اند که کاهش در سیگنال‌دهی انسولین با افزایش سطوح پروتئین  $A\beta$  مرتبط است، به‌طوری‌که سطوح پروتئین  $A\beta$  در مغز موش‌های دیابتی افزایش می‌یابد (۹). پژوهش‌ها حاکی از آن است که انسولین سمیت  $A\beta$  در سلول‌های عصبی در محیط تجربی را کاهش می‌دهد.  $A\beta$

یافته‌ها حاکی از تغییر معنادار بتا آمیلوئید ۴۲ به‌دنبال ۴، ۸ و ۱۲ هفته است، به‌طوری‌که هرچه از دیابتی شدن رت‌ها زمان بیشتری می‌گذرد (از ۴ هفته به ۸ و سپس ۱۲ هفته) میزان بتا آمیلوئید ۴۲ بیشتر می‌شود. نتایج پژوهش حاضر با یافته‌های جولووالت و همکاران (۲۰۱۰)، پلاشکه و همکاران (۲۰۱۰)، ال‌افازوف<sup>۱</sup> و همکاران (۲۰۰۹) و فلاح محمدی و ابراهیم‌زاده (۱۳۹۲) مبنی بر افزایش سطوح  $A\beta$  در آزمودنی‌های دیابتی همخوان است و با یافته‌های جانسون<sup>۲</sup> و همکاران (۲۰۰۴)، پلانل<sup>۳</sup> و همکاران (۲۰۰۷) و ماروز<sup>۴</sup> و همکاران (۲۰۰۸) که نشان دادند دیابت موجب کاهش یا عدم تغییر معنادار سطوح  $A\beta$  می‌شود، همخوان

3. Planel  
4. Moroz

1. Alafuzoff  
2. Janson

نتایج پژوهش حاضر با یافته‌های یعقوبی و همکاران (۱۳۹۴)، لاو<sup>۲</sup> و همکاران (۲۰۱۸)، هی<sup>۳</sup> و همکاران (۲۰۱۷)، ادلارد<sup>۴</sup> و همکاران (۲۰۰۵)، فلاح محمدی و ابراهیم‌زاده (۱۳۹۲)، گیمنز لیورت<sup>۵</sup> (۲۰۱۰)، چو و همکاران (۲۰۱۰) و کی<sup>۷</sup> و همکاران (۲۰۱۱) مبنی بر کاهش سطوح بتا آمیلوئید ۴۲ پس از فعالیت‌های ورزشی همخوان است (۲۲، ۱۲-۲۸). لاو و همکاران (۲۰۱۸) بیان کردند که شیوه زندگی فعال می‌تواند نقش محافظتی در برابر توسعه بیماری آلزایمر داشته باشد (۲۳). از آنجا که فعالیت ورزشی بسیاری از عوامل ژنی را در سطح mRNA و پروتئین تعدیل می‌کند، القاکننده تغییرات آناتومیکی، عصبی شیمیایی و الکتروفیزیولوژیکی افزایش‌دهنده شکل‌پذیری نورونی است، این احتمال وجود دارد که چندین مسیر در تنظیم سطوح آمیلوئید به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم فعال باشند. به‌طور نمونه احتمالاً تنظیم مثبت فعالیت پروتئوزوم<sup>۸</sup> ناشی از ورزش می‌تواند تخریب قطعات پروتئولیتیکی پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید را میانجی‌گری کند (۲۹). احتمال دیگر این است که ورزش از طریق افزایش فعالیت نورونی، سوخت‌وساز پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید را به‌طور مستقیم تعدیل می‌کند (۳۰). برای مثال، پردازش پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید می‌تواند توسط پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن<sup>۹</sup> (MAPK) و فسفولیپاز C افزایش یابد و این مسیرها از طریق ورزش فعال می‌شوند. در همین زمینه یافته‌های یوم<sup>۱۰</sup> و همکاران (۲۰۰۸) نشان داد که ۱۶ هفته دویدن روی تردمیل موجب کاهش معنادار سطوح پروتئین بتا آمیلوئید ۴۲ در مغز موش‌های آلزایمری و غیرآلزایمری می‌شود (۳۰). پژوهشگران اظهار داشتند که فعالیت ورزشی

قادر است فعالیت گلیکوژن سنتاز کیناز-۳ (GSK3) را، آنزیمی که در کنترل سوخت‌وساز گلیکوژن نقش ایفا می‌کند، تنظیم کند. فعالیت GSK3، سمیت عصبی (نوروتوکسیتی) Aβ را میانجی‌گری می‌کند. نشان داده شده است که GSK3 و به‌ویژه GSK3α، تولید Aβ در مغز موش‌های آلزایمری را تسهیل می‌کند (۱۹). افزایش بیان گلیکوژن سنتاز کیناز-۳ در مغز و عضلات بیماران دیابتی مشاهده شده است (۹). همچنین مشخص شده است که عوامل مهارکننده گلیکوژن سنتاز کیناز-۳، تولید Aβ را کاهش می‌دهند (۲۰). اختلال فعالیت گلیکوژن سنتاز کیناز-۳ با آسیب‌های متعدد از جمله تجمع Aβ و هایپرفسفریلاسیون پروتئین تائو مرتبط است. انسولین، دفسفریلاسیون و فعالیت گلیکوژن سنتاز را از طریق مهار فعالیت گلیکوژن سنتاز کیناز-۳ افزایش می‌دهد. گلیکوژن سنتاز کیناز-۳ سیگنال‌دهی انسولین را تضعیف می‌کند (۲۱). دیگر سازوکار مربوط به افزایش Aβ طی دیابت این است که آنزیم تجزیه‌کننده انسولین، Aβ را هم می‌تواند تجزیه کند. کاهش سیگنال‌دهی انسولین ممکن است به کاهش بیان آنزیم تجزیه‌کننده انسولین کمک کند و به افزایش سطوح پروتئین Aβ منجر شود (۹).

مهم‌ترین یافته تحقیق حاضر نشان داد که تمرین هوازی تداومی به مدت ۴، ۸ و ۱۲ هفته به کاهش سطوح بتا آمیلوئید ۴۲ هیپوکامپ موش‌های دیابتی منجر شد. به‌طوری‌که هرچه زمان انجام تمرینات طولانی‌تر می‌شود (از ۴ هفته به ۸ و سپس ۱۲ هفته) میزان بتا آمیلوئید ۴۲ کمتر می‌شود و خود این نتایج نشان‌دهنده مؤثر بودن انجام تمرینات ورزشی در کاهش بتا آمیلوئید ۴۲ است.

6. CHO  
7. Ke  
8. Proteasome  
9. Mitogen  
10. Um

1. Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK3)  
2. Law  
3. He  
4. Adlard  
5. Gimenez-Liort

اكتسابی یا جایگزین افزایش می‌دهد (۳۲). در مجموع نتایج نشان می‌دهد که ورزش، پاسخ ایمنی را از ذاتی گرفته تا پاسخ اکتسابی یا جانشین تغییر می‌دهد. این تغییر در پاسخ ایمنی با کاهش  $A\beta$  در وضعیت‌های آسیبی پیشرفته منطبق است. با وجود این نتایج پژوهش حاضر با یافته‌های بارتو<sup>۵</sup> و همکاران (۲۰۱۵)(۳۴)، فلاح محمدی و همکاران (۱۳۹۲)(۱۲)، پاراچیکو<sup>۶</sup> و همکاران (۲۰۰۸)(۳۵) و یودی<sup>۷</sup> و همکاران (۲۰۰۹)(۳۶) که حاکی از عدم تغییر معنادار سطوح  $A\beta$  متعاقب فعالیت ورزشی‌اند، همخوان نیست. نتایج تحقیق فلاح محمدی و همکاران (۱۳۹۲) نشان داد که دیابت موجب کاهش سطوح بتا آمیلوئید ۴۲ شد (۱۲). این نتایج متفاوت ممکن است به دلیل طرح‌های متفاوتی مانند تغییرات سن و شدت بیماری، همچنین محل اندازه‌گیری (هیپوکمپ در مقابل پلاسما) بتا آمیلوئید ۴۲ در این مطالعات باشد.

به‌طور کلی می‌توان نتیجه گرفت که در دیابت کاهش سیگنال‌دهی انسولین ممکن است به کاهش بیان آنزیم تجزیه‌کننده انسولین کمک کند و به افزایش سطوح پروتئین  $A\beta$  به‌عنوان نشانگر بیماری آلزایمر منجر شود (۹) و انجام تمرینات ورزشی احتمالاً از طریق تنظیم فرایند عملکردی پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید و افزایش تخریب و پاک‌سازی  $A\beta$  به کاهش سطوح بتا آمیلوئید ۴۲ در مغز منجر می‌شود که خود امتیازی برای افراد مبتلا به دیابت محسوب می‌شود که با انجام فعالیت‌های ورزشی ضمن کنترل قند خون، از بروز آلزایمر زودرس جلوگیری کنند.

احتمالاً از طریق تنظیم فرایند عملکردی پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید و افزایش تخریب و پاک‌سازی  $A\beta$  به کاهش سطوح بتا آمیلوئید ۴۲ در مغز منجر می‌شود. از این رو این نتایج بیان می‌کنند که فعالیت بدنی می‌تواند برای جلوگیری از تجمع پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید استفاده شود (۲۵). ادلارد و همکاران (۲۰۰۵) نیز بیان کردند تمرین می‌تواند سوخت‌وساز پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP) و آبشار  $A\beta$  را در راستای کاهش تولید  $A\beta$  میانجی‌گری کند (۲۵). بنابراین، این موضوع می‌تواند یادگیری و حافظه را در حیوانات تمرین کرده تحت تأثیر قرار دهد. سطح  $A\beta$  موجود در مغز، تعادلی بین تولید، پاک‌سازی و تخریب آن است.  $A\beta$  از طریق پردازش پروتئولیتیکی پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید تولید می‌شود. بنابراین ورزش ممکن است فعال‌کننده پایین‌رو پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید باشد یا ممکن است به اثر حاد منتج شود که با افزایش سن یا با ظهور افزایش مقادیر پاتولوژی عصبی، ثابت نگه داشته نمی‌شود (۲۵).

چو و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند ۱۶ هفته دویدن روی نوار گردان سطح بتا آمیلوئید ۴۲ را در موش‌های آلزایمری کاهش می‌دهد (۲۷). کاترین<sup>۸</sup> و همکاران (۲۰۰۸) نیز نشان دادند که ۳ هفته دویدن روی چرخ دوار<sup>۹</sup> موجب کاهش معنادار  $A\beta$  فیبریلاری در قشر موش‌های آلزایمری شد (۳۲). این نتایج نشان می‌دهند که فعالیت ورزشی، مقادیری از پلاک‌های  $A\beta$  مغز را احتمالاً از طریق تنظیم فرایند پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید یا افزایش تخریب و پاک‌سازی  $A\beta$  کاهش می‌دهد. نتایج تحقیقات بیان می‌کنند که اگر پاسخ ایمنی سازگار تحریک شود، بیماری‌زایی  $A\beta$ <sup>۴</sup> در آلزایمر می‌تواند کاهش یافته و شناخت بهبود یابد (۳۳). همچنین ورزش، پاک‌سازی  $A\beta$  را در ایجاد یک پاسخ

5. Barreto  
6. Parachikova  
7. Yuede

1. Amyloid Precursor. Protein  
2. Kathryn  
3. Wheel Running  
4. Pathology



## منابع و مأخذ

1. Anik A, Çatlı G, Abacı A, Böber E. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. *Journal of pediatric endocrinology and metabolism*. 2015;28(3-4):251-63.
2. Barbagallo M, Dominguez LJ. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *World journal of diabetes*. 2014;5(6):889.
3. Infante-Garcia C, Ramos-Rodriguez JJ, Galindo-Gonzalez L, Garcia-Alloza M. Long-term central pathology and cognitive impairment are exacerbated in a mixed model of Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;65:15-25.
4. Frisardi V, Solfrizzi V, Seripa D, Capurso C, Santamato A, Sancarolo D, et al. Metabolic-cognitive syndrome: a cross-talk between metabolic syndrome and Alzheimer's disease. *Ageing research reviews*. 2010;9(4):399-417.
5. Selkoe DJ. The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron*. 1991;6(4):487-98.
6. Chen G, Chen KS, Knox J, Inglis J, Bernard A, Martin SJ, et al. A learning deficit related to age and  $\beta$ -amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature*. 2000;408(6815):975-9.
7. Wallenstein GV, Hasselmo ME, Eichenbaum H. The hippocampus as an associator of discontinuous events. *Trends in neurosciences*. 1998;21(8):317-23.
8. Gispen WH, Biessels G-J. Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends in neurosciences*. 2000;23(11):542-9.
9. Jolivalt CG, Hurford R, Lee CA, Dumaop W, Rockenstein E, Masliah E. Type 1 diabetes exaggerates features of Alzheimer's disease in APP transgenic mice. *Experimental neurology*. 2010;223(2):422-31.
10. Plaschke K, Kopitz J, Siegelin M, Schliebs R, Salkovic-Petrisic M, Riederer P, et al. Insulin-resistant brain state after intracerebroventricular streptozotocin injection exacerbates Alzheimer-like changes in Tg2576 A $\beta$ PP-overexpressing mice. *Journal of Alzheimer's disease*. 2010;19(2):691-704.
11. Alafuzoff I, Aho L, Helisalme S, Mannermaa A, Soininen H.  $\beta$ -Amyloid deposition in brains of subjects with diabetes. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2009;35(1):60-8.
12. Mohammadi ZF, Khezri A, Ebrahimzadeh M. The effects of voluntary exercise on a running wheel and allium paradoxum on tau protein in the cerebellum of diabetic rats. *Journal of Isfahan Medical School*. 2012;30(185).
13. Pierre W, Gildas AJH, Ulrich MC, Modeste W-N, azTélesphore Benoît N, Albert K. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Bersama engleriana* leaves in nicotinamide/streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *BMC complementary and alternative medicine*. 2012;12(1):264.
14. Skovso S. Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin. *J Diabet Investig* 5 (4): 349–358. 2014.

15. Kim D-Y, Jung S-Y, Kim T-W, Lee K-S, Kim K. Treadmill exercise decreases incidence of Alzheimer's disease by suppressing glycogen synthase kinase-3 $\beta$  expression in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of exercise rehabilitation*. 2015;11(2):87.
16. Janson J, Laedtke T, Parisi JE, O'Brien P, Petersen RC, Butler PC. Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes*. 2004;53(2):474-81.
17. Planel E, Tatebayashi Y, Miyasaka T, Liu L, Wang L, Herman M, et al. Insulin dysfunction induces in vivo tau hyperphosphorylation through distinct mechanisms. *Journal of Neuroscience*. 2007;27(50):13635-48.
18. Moroz N, Tong M, Longato L, Xu H, de la Monte SM. Limited Alzheimer-type neurodegeneration in experimental obesity and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Alzheimer's disease*. 2008;15(1):29-44.
19. Phiel CJ, Wilson CA, Lee VM-Y, Klein PS. GSK-3 $\alpha$  regulates production of Alzheimer's disease amyloid- $\beta$  peptides. *Nature*. 2003;423(6938):435-9.
20. Sun X, Sato S, Murayama O, Murayama M, Park J-M, Yamaguchi H, et al. Lithium inhibits amyloid secretion in COS7 cells transfected with amyloid precursor protein C100. *Neuroscience letters*. 2002;321(1-2):61-4.
21. Wang Y, Simar D, Fiatarone Singh MA. Adaptations to exercise training within skeletal muscle in adults with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2009;25(1):13-40.
22. Yaghoubi A SJM, Falah Mohammadi Z, Hedayati Me, Hajizadeh Moghadam A. The effect of eight weeks of aerobic training on levels of amyloid beta 1and  $\gamma$ -secretase in the hippocampus of Alzheimer's male. *Koomesh Journal*. 2015;17(14).
23. Law LL, Rol RN, Schultz SA, Dougherty RJ, Edwards DF, Kosciak RL, et al. Moderate intensity physical activity associates with CSF biomarkers in a cohort at risk for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2018;10(1):188-95.
24. He X-f, Liu D-x, Zhang Q, Liang F-y, Dai G-y, Zeng J-s, et al. Voluntary exercise promotes glymphatic clearance of amyloid beta and reduces the activation of astrocytes and microglia in aged mice. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2017;10:144.
25. Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CW. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*. 2005;25(17):4217-21.
26. Giménez-Llort L, García Y, Buccieri K, Revilla S, Sunol C, Cristofol R, et al. Gender-specific neuroimmunoendocrine response to treadmill exercise in 3xTg-AD mice. *International Journal of Alzheimer's Disease*. 2010;2010.
27. Um HS, Kang EB, Cho IH, Kim CH, Cho JS, Hwang DY. The combination of exercise training and  $\alpha$ -lipoic acid treatment has therapeutic effects on the pathogenic phenotypes of Alzheimer's disease in NSE/APPsw-transgenic mice. *International journal of molecular medicine*. 2010;25(3):337-46.

28. Ke H-C, Huang H-J, Liang K-C, Hsieh-Li HM. Selective improvement of cognitive function in adult and aged APP/PS1 transgenic mice by continuous non-shock treadmill exercise. *Brain research*. 2011;1403:1-11.
29. Schmitz A, Schneider A, Kummer MP, Herzog V. Endoplasmic reticulum-localized amyloid  $\beta$ -peptide is degraded in the cytosol by two distinct degradation pathways. *Traffic*. 2004;5(2):89-101.
30. Turner PR, O'Connor K, Tate WP, Abraham WC. Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. *Progress in neurobiology*. 2003;70(1):1-32.
31. Um HS, Kang EB, Leem YH, Cho IH, Yang CH, Chae KR, et al. Exercise training acts as a therapeutic strategy for reduction of the pathogenic phenotypes for Alzheimer's disease in an NSE/APPsw-transgenic model. *International journal of molecular medicine*. 2008;22(4):529-39.
32. Nichol KE, Poon WW, Parachikova AI, Cribbs DH, Glabe CG, Cotman CW. Exercise alters the immune profile in Tg2576 Alzheimer mice toward a response coincident with improved cognitive performance and decreased amyloid. *Journal of neuroinflammation*. 2008;5(1):1-15.
33. Butovsky O, Bukshpan S, Kunis G, Jung S, Schwartz M. Microglia can be induced by IFN- $\gamma$  or IL-4 to express neural or dendritic-like markers. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2007;35(3):490-500.
34. de Souto Barreto P, Andrieu S, Payoux P, Demougeot L, Rolland Y, Vellas B, et al. Physical activity and amyloid- $\beta$  brain levels in elderly adults with intact cognition and mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(8):1634-9.
35. Parachikova A, Nichol K, Cotman C. Short-term exercise in aged Tg2576 mice alters neuroinflammation and improves cognition. *Neurobiology of disease*. 2008;30(1):121-9.
36. Yuede CM, Zimmerman SD, Dong H, Kling MJ, Bero AW, Holtzman DM, et al. Effects of voluntary and forced exercise on plaque deposition, hippocampal volume, and behavior in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of disease*. 2009;35(3):426-32.

## The effect of different training periods on beta-amyloid 42 index in hippocampus of streptozotocin-induced diabetic male rats

Mahin Hayati<sup>1</sup> - Jafar Zargooshi<sup>2</sup> - Gholamreza Dabirifar<sup>3</sup> -  
Mohammad Reza Yousefi<sup>4</sup> - Mahnaz Omidi<sup>5\*</sup>

1,2,3. MSc in Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Ilam Branch, Islamic Azad University, Ilam, Iran 4,5. Assistant Professor in Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Ilam Branch, Islamic Azad University, Ilam, Iran

(Received:2020/06/13;Accepted:2020/12/19)

The aim of the present study was to investigate the effect of different training periods on beta-amyloid 42 index in the hippocampus of streptozotocin-induced diabetic male rats. For this purpose, 84 male Wistar rats weighing  $281 \pm 28$  g were randomly divided into 4 groups of 21. Subjects were divided into control, exercise, diabetes, diabetes and exercise groups. Simple variance analysis and repeated measures analysis of variance were used to investigate the changes of beta-amyloid 42. The results of analysis of variance in repeated measures showed that there was a significant difference in beta-amyloid 42 at different stages (8, 4 and 12 weeks of training) ( $P = 0.001$ ). Multiple Bonferroni comparisons revealed that the levels of beta-amyloid 42 were significantly different during all stages of exercise (4 weeks ( $P = 0.37$ ), 8 weeks ( $P = 0.001$ ) and 12 weeks ( $P = 0.001$ )). In general, it can be concluded that in all 3 different times (4, 8 and 12 weeks) the amount of beta-amyloid 42 in the control and diabetes groups was higher than the exercise, diabetes and exercise groups, respectively. In diabetes, over time (from 4 weeks to 8 and then 12 weeks) the amount of beta-amyloid 42 increases and continuous aerobic training reduces this variable.

### Keywords

Beta Amyloid 42, Continuous Aerobic Exercise, Diabetes Mellitus, Hippocampus.

\*Corresponding Author: Email: m2omidi@yahoo.com , Tel:+989183447698