مجله دیابت و لیپید ایران. دو ماهنامه فروردین- اردیبهشت ۱۳۹۱؛ دوره ۱۱ (شماره ۴) ۳۵۷-۳۵۰

اثر تمرین اختیاری دویدن روی چرخ دوار و عصاره آلیوم پارادوکسوم بر سطوح عامل نوروتروفیک مشتق از مغز در هیپوکامپ موش‌های دیابتی القاء شده با آلوکسان

اکبر حاجی‌زاده مقدم[۱]، ضیاء فلاح محمدی[۲]، پیروز شیخ*[۲]، سعید میرزایی[۲]

چکیده

مقدمه: هدف از اجرای این پژوهش بررسی اثر شش هفته تمرین اختیاری چرخ دوار و مصرف عصاره گیاه آلیوم پارادوکسوم بر سطوح عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF در هیپوکامپ موش های دیابتی القاء شده با آلوکسان بود.

روش‌ها: ۴۲ سر موش نر هشت هفته‌ای با میانگین وزن ۵ ± ۲۳۵ گرم از انستیتو پاستور شمال ایران تهیه شدند و به طور تصادفی به شش گروه (کنترل، تمرین، دیابت - تمرین، دیابت بدون تمرین، دیابت - آلیوم، دیابت - آلیوم - تمرین) تقسیم شدند. دیابتی کردن موش‌ها طی یک بار تزریق آلوکسان مونوهیدرات (۱۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلو وزن بدن) محلول در بافر سالین به صورت درون صفاقی انجام شد. مدت مطالعه شش هفته و برای گروه‌های تمرینی، ورزش از نوع اختیاری روی چرخ دوار بود. پس از پایان دوره ورزش، بعد از بیهوشی با مخلوط کتامین (mg/kg50-30) و زایلازین (mg/kg5-3)، سر حیوانات با قیچی جراحی قطع، مغز خارج شده و هیپوکامپ روی یخ جدا گردید. هیپوکامپ در بافر تهیه شده هموژن و پس از سانتریفوژ، سوپرناتانت به دست آمده جهت اندازه‌گیری BDNF استفاده گردید. سطح BDNF هیپوکامپ با استفاده از کیت EIA و به روش آنزیم لینک ایمنواسی (ELISA) اندازه‌گیری شد. داده‌ها به روش تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی LSD بررسی شدند.

یافته‌ها: دیابت القایی با آلوکسان تغییر معناداری در سطح BDNF هیپوکامپ ایجاد نکرد (P<۰/۰۵). نتایج نشان داد که بین سطوح BDNF هیپوکامپ گروه کنترل با گروه دیابت-آلیوم (P=۰/۰۰۱) و گروه دیابت-آلیوم-تمرین (P=۰/۰۰۱) تفاوت معناداری وجود داشت.

نتیجه‌گیری: نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که دیابت ناشی از تزریق آلوکسان مونوهیدرات تغییر معناداری در BDNF ایجاد نکرد. انجام فعالیت اختیاری چرخ دوار و مصرف آلیوم پارادوکسوم می‌تواند موجب افزایش BDNF گردد. این افزایش می‌تواند در مقابله با اثرات زیانبار دیابت و استرس اکسایشی همراه با آن مفید باشد.

واژگان کلیدی: دیابت، BDNF هیپوکامپ، تمرین اختیاری، آلیوم پارادوکسوم، موش‌های صحرایی

۱- فیزیولوژی جانوری دانشگاه مازندران

۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه مازندران

* ***نشانی:*** بابلسر، خیابان پاسداران، سازمان مرکزی دانشگاه مازندران، دانشکده تربیت بدنی، گروه فیزیولوژی ورزشی، تلفن: ۰۹۱۲۳۷۷۵۴۳۸، پست الکترونیک: sheikh.pi57@yahoo.com

تاریخ دریافت:۹۱/۰۱/۱۶ **تاریخ درخواست اصلاح: ۹۱/۰۲/۱۹** **تاریخ پذیرش: ۹۱/۰۲/۲۸**

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

دیابت یک اختلال متابولیک می‌باشد که به وسیله افزایش سطح گلوکز خون به دنبال نقص در ترشح انسولین، مقاومت به عمل انسولین یا هردو مشخص می‌گردد [۱]. مطالعات متعدد بیانگر تغییرات ساختاری و عملکردی مغز به ویژه در هیپوکامپ [۲] و نیز تغییرات محسوس در حافظه و یادگیری طی دیابت کنترل نشده می‌باشند [۳]. درمدل‌های دیابتی حیوانی، شواهد فراوانی بر نقصان رفتاری و بیوشیمیایی، به ویژه در هیپوکامپ که ناحیه مهمی از مغز برای یادگیری و حافظه است وجود دارد [۴،۵]. هیپوکامپ به عنوان یک مرکز مهم در یادگیری و حافظه نسبت به افزایش قند خون حساس بوده و نورون‌های آن در دیابت نوع ۱ فوق العاده آسیب‌پذیر هستند [۶،۷]. هر چند سازوکارهای تخریب سلول‌های عصبی ناشی از دیابت، در هیپوکامپ کاملاً مشخص نشده است، اما تحقیقات نشان داده‌اند که آتروفی دندریتی، تنظیم کاهشی گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید، تغییر بیان گیرنده‌های فاکتور رشد شبه انسولینی، کاهش انتقال دهنده‌های انسولین و القای مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی (آپوپتوز) می‌توانند در این امر دخیل باشند [۶،۸]. کاهش انسولین می‌تواند حیات نرونی، متابولیسم انرژی و شکل‌گیری نرون‌ها را به مخاطره بیاندازد. فقدان انسولین در فرآیندهای انحطاط نرونی مشارکت می‌نماید. سازوکار دیگری که در این ارتباط پیشنهاد شده است افزایش استرس اکسایشی و تولید AGEs[1] (محصولات گلیکاسیون پیشرفته) می‌باشد که با رادیکال‌های آزاد جفت شده و آسیب اکسایشی ایجاد می‌کند [۹]. در سال‌های اخیر توجه ویژه‌ای به نقش عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)[2] جلب شده است. BDNF اعمال متنوعی از جمله بقای عصبی، نوروژنز، رشد اکسونی، پیوستگی و شکل‌پذیری نورونی را میانجی‌گری می‌کند [۱۰]. سطوح این عامل در آسیب شناسی بیماری‌های آلزایمر و افسردگی کاهش می‌یابد. در مدل‌های حیوانی دیابتی پیشنهاد شده است که BDNF در مقاومت انسولین و متابولیسم گلوکز نقش دارد [۱۱].

مطالعات نشان داده‌اند که وضعیت آنتی اکسیدانی بیماران پیش دیابتی و بیماران دیابت نوع ۱ در مقایسه با گروه‌های کنترل هم سن خود، هنگامی که توسط اُورات، ویتامین C و سطوح آنتی اکسیدانی تام پلاسما ارزیابی شدند، پائین‌تر می‌باشد [۱۲،۱۳]، که به طور اجتناب‌ناپذیری منجر به تغییر اکسایشی بزرگی در پروتئین‌ها و چربی‌ها می‌شود [۱۴]. تلاش‌هایی برای بررسی تأثیر آنتی اکسیدان‌های مختلف گیاهی روی درمان و مقابله با آثار اکسایشی دیابت صورت گرفته است. آلیوم پارادوکسوم یک گیاه بومی و چاشنی کاهش دهنده قند خون است که به دلیل داشتن عناصر فنولی دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی نیز می‌باشد [۱۵].

تمرینات ورزشی گیرنده‌ها و عوامل رشد مغزی را افزایش داده و از کاهش سلول‌های ساقه مغز در میانسالان جلوگیری می‌کند [۱۶]. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که ورزش‌های روزانه باعث رها شدن انتقال دهنده‌های عصبی مختلف در مغز و به خصوص BDNF می‌شود که میزان رهایی عامل نوروتروفین با افزایش سرعت یادگیری و حفظ بهتر آن پس از یک دوره یک هفته‌ای مرتبط بوده است [۱۹-۱۷]. در این راستا محققان بیان کردند تمرین به طور فزاینده باعث افزایش بقا و مقاومت در برابر آسیب‌های مغزی و افزایش رشد عصبی هیپوکامپ می‌شود [۱۷،۱۸]. اثر ورزش در دستگاه عصبی مرکزی پیچیده بوده و به طور کامل درک نشده است. در خصوص ارتباط فعالیت بدنی و BDNF گزارشات متفاوتی مطرح شده‌اند به طوری که برخی افزایش [۱۷] بعضی کاهش [۲۰] و بعضی از مطالعات عدم تغییر [۲۱] آن را به دنبال ورزش نشان داده‌اند. شاید اختلاف در نتایج مربوط به آزمودنی‌ها، حاد یا مزمن بودن برنامه تمرین و طول مدت آن، نوع فعالیت بدنی (اجباری در مقابل اختیاری)، و عوامل دیگر باشد.

تا این لحظه پژوهشی که بطور همزمان به مطالعه اثر یک دوره دویدن اختیاری روی چرخ دوار همراه با مصرف آلیوم پارادوکسوم بر BDNF هیپوکامپ موش‌های صحرایی دیابتی پرداخته باشد، مشاهده نشده است. لذا هدف از تحقیق حاضر مطالعه شش هفته تمرین اختیاری روی چرخ دوار و مصرف آلیوم پارادوکسوم روی BDNF هیپوکامپ موش‌های دیابتی می‌باشد.

1- Advanced Glycation End Products
2- Brain Derived Neurotrophic Factor

Archive of SID

www.SID.ir

روش‌ها

آزمودنی‌ها

۴۲ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار از مرکز انستیتو پاستور آمل تهیه شد. این حیوانات پس از انتقال به محیط آزمایشگاه و یک هفته آشنایی با محیط جدید و نحوه فعالیت روی چرخ دوار به طور تصادفی به شش گروه (کنترل، تمرین، دیابت-تمرین، دیابت بدون تمرین، دیابت-آلیوم، گروه دیابت-آلیوم-تمرین) تقسیم شدند و به صورت گروه‌های چهار سر موش در قفسه‌های پلی کربنات شفاف در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و در شرایط نوری ۱۲ساعت روشنایی و۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. در طی دوره پژوهش نیز حیوانات از غذای ساخت شرکت بهپرور به صورت پلت و به صورت آزاد مصرف می‌کردند. ضمناً آب مورد نیاز حیوان نیز به صورت آزاد و از طریق بطری‌های ویژه در دسترس قرارداده می‌شد. همه آزمایشات بر اساس خط مشی‌های پروتکل هلسینکی اجرا شد و توسط کمیته اخلاق دانشگاه مازندران بررسی و تأیید گردید. جهت دیابتی کردن موش‌ها از روش تزریق داخل صفاقی آلوکسان به مقدار ۱۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن استفاده شد. پس از ۷۲ ساعت غلظت گلوکز خون موش‌های صحرایی اندازه‌گیری شد. جهت تشخیص دیابت، با ایجاد یک جراحت کوچک توسط لانست در دم حیوانات، یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار داده شد و سپس توسط دستگاه گلوکومتر نوار را خوانده و غلظت گلوکز خون بالای ۲۵۰ mg/dl به عنوان دیابتی شناسایی شدند [۲۲].

برنامه تمرینی آزمودنی‌ها و نحوه مصرف عصاره آلیوم

گروه‌های تمرینی (سه گروه مجموعاً ۲۱ سر) در قفس‌های مجهز به چرخ دوار (ساخت دانشکده تربیت بدنی دانشگاه مازندران) به صورت انفرادی نگهداری شدند و به طور آزادانه به چرخ دوار دسترسی داشتند. این دستگاه مجهز به کانتر می‌باشد که مسافت پیموده شده در طی شبانه روز را نشان می‌دهد. مسافت طی شده توسط هر یک از آزمودنی‌ها در راس ساعت مقرر در صبح هر روز توسط محقق یادداشت می‌شد. میانگین مسافت طی شده روزانه در گروه تمرین ۳۲۴۴±۳۸۵/۵۷ متر، و در گروه دیابت- تمرین ۶۵۰/۹۵±۹۸/۲۵ متر، و در گروه دیابت-آلیوم-تمرین ۶۸۶/۱۹±۹۷/۸۳ متر به دست آمد (جدول ۱). آزمودنی‌ها شش هفته در قفس‌های مربوطه نگهداری شدند. گروه‌های مصرف کننده عصاره آلیوم پارادوکسوم، مقدار ۸۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/ روز را به صورت مخلوط در آب مقطر موجود در بطری‌های آب دریافت می‌کردند. این بطری‌ها هر روز توسط محقق مجدداً تکمیل می‌گردید. عصاره آلیوم پارادوکسوم در آزمایشگاه گروه زیست‌شناسی دانشگاه مازندران تلخیص گردید [۲۳].

نمونه‌گیری هیپوکامپ و آنالیز آزمایشگاهی

موش‌ها روز پس از اتمام آخرین جلسه تمرین، در حالی که سیر بودند (۴ ساعت قبل از کشته شدن غذا از قفس برداشته، اما به آب دسترسی داشتند) کشته شده و با استفاده از تیغ جراحی جمجمه آنها شکافته و مغز با احتیاط خارج شد. مغز سالم توسط تیغ جراحی دقیقاً از وسط به دو نیم تقسیم شده و با توجه به مختصات هیپوکامپ به کمک اطلس پاک سینوس هیپوکامپ از سیستم لمبیک جدا شد. بافت هیپوکامپ به دو قسمت تقسیم و در نیتروژن مایع قرار داده شد. سپس، بافت هیپوکامپ برای اندازه‌گیری‌های بعدی به فریزر با دمای ۸۰- منتقل شد. ۵۰ میلی‌گرم از بافت هیپوکامپ در محلول بافر فسفات سالین سرد قرار داده شد. بافت مذکور توسط میکروهموژنایزر به مدت ۱۰ دقیقه هموژن شد. سپس بافت هموژن شده سانتریفیوژ و مایع رویی به داخل اپندورف منتقل شد. از این محلول برای اندازه‌گیری BNDF در بافت هیپوکامپ استفاده گردید.

متغیر بیوشیمیایی

مقدار BDNF هیپوکامپ با استفاده از کیت EIA[1] و به روش آنزیم لینک ایمنواسی (ELISA) و بر اساس دستورالعمل کارخانه سازنده کیت (Wuhan، چین) تعیین گردید. ضریب

1- Rat BDNF, ELISA, USCN LIFE Science Inc., Wuhan, P. R. China

Archive of SID

www.SID.ir

پراکندگی و حساسیت برآورد این روش به ترتیب ng/ml ۶/۹٪، و ۰/۰۷ بود.

روش تجزیه و تحلیل آماری

جهت تجزیه و تحلیل آماری و مقایسه بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی LSD (Least Significant Difference Post hoc) استفاده گردید. جهت همسان سازی با اتکا به وزن از آزمون کلموگروف اسمیرنوف استفاده شد. تمامی محاسبات با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۶ انجام شد و سطح معناداری آزمون‌ها (P۰/۰۵>) در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج نشان داد که سطوح BDNF هیپوکامپ گروه تمرین با گروه دیابت (P=۰/۰۰۱)، تمرین با گروه کنترل (P=۰/۰۰۱)، تمرین با گروه دیابت-آلیوم (P=۰/۰۱۷)، تفاوت معناداری داشت. اما بین گروه تمرین با گروه دیابت-آلیوم-تمرین تفاوت معناداری وجود نداشت (P=۰/۴۱۳). همچنین بین سطوح BDNF هیپوکامپ گروه دیابت-آلیوم با گروه دیابت-آلیوم-تمرین تفاوت معناداری وجود نداشت (P=۰/۱۰۵). بین گروه دیابت با گروه دیابت-تمرین تفاوت معناداری مشاهده نشد (P=۰/۱۵۷)، اما بین گروه دیابت-تمرین با گروه دیابت-آلیوم (P=۰/۰۰۱)، و گروه دیابت-تمرین با گروه دیابت-آلیوم-تمرین (P=۰/۰۰۱)، تفاوت معنی‌داری وجود داشت (جدول ۱).

جدول ۱- تغییرات وزن، BDNF و میانگین دویدن گروه‌های تحقیق پس از ۶ هفته تمرین روی چرخ دوار

متغیر	وزن قبل از شروع پروتکل (گرم)	BDNF هیپوکامپ (نانوگرم در میلی‌لیتر)	میانگین مسافت دویدن اختیاری روزانه روی چرخ دوار (متر)
کنترل	۲۳۰±۵	۲/۴۷۱±۰/۱۴۶	-
تمرین	۲۳۰±۹	۵/۴۲۸ ±۰/۳۹*	۳۲۴۴±۳۸۵/۵۷
دیابت	۲۳۵/۵۷±۶/۱۶۱	۲/۰۱۰±۰/۲۳	-
دیابت-تمرین	۲۳۸/۸۶±۳/۴۳۶	۲/۷۹۲±۰/۱۸۸	۶۵۰/۹۵±۹۸/۲۵
دیابت-آلیوم	۲۳۸/۵۷±۲/۶۳۷	۶/۷۲۷±۰/۴۱۳+*	-
دیابت- آلیوم- تمرین	۲۳۷/۴۸±۸/۴۸	۵/۸۶۰±۰/۶۰۵+*	۶۸۶/۱۹±۹۷/۸۳

* تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل (P<۰/۰۵)

+ تفاوت معنی‌دار با گروه دیابت(P<۰/۰۵)

بحث

دیابت القایی توسط آلوکسان موجب کاهش اندک اما غیر معنی‌دار BDNF هیپوکامپ گردید. مهم‌ترین یافته مطالعه حاضر عبارت از افزایش سطوح BDNF هیپوکامپ آزمودنی‌های دیابتی به دنبال شش هفته ورزش اختیاری چرخ دوار و مصرف آنتی‌اکسیدان آلیوم پارادوکسوم می‌باشد. پژوهش حاضر نخستین تحقیقی است که به طور همزمان به مطالعه اثر یک دوره دویدن اختیاری روی چرخ دوار با و بدون مصرف آنتی‌اکسیدان آلیوم پارادوکسوم بر BDNF هیپوکامپ موش‌های صحرایی دیابتی پرداخته است. بررسی سطوح BDNF هیپوکامپ در گروه‌های تحقیق نشان داد که سطوح BDNF هیپوکامپ در گروه دیابت-تمرین، در مقایسه با گروه‌های کنترل، و دیابت افزایش معناداری داشت (جدول ۱). افزایش سطوح BDNF در مطالعه حاضر با نتایج Lafenetre و همکاران و Gomez-Pinilla و همکاران، Radak و همکاران، Zalada و همکاران، Seifert و همکاران همسو می‌باشد [۲۹-۲۴]. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که ورزش باعث بهبود اختلالات حافظه و شناخت در مدل‌هایی می‌شود که دچار کاهش نوروژنز هیپوکامپ هستند و BDNF عامل واسطه‌ای برای تاثیر ورزش در هیپوکامپ مطرح شده است. به نظر می‌رسد تحت تاثیر دویدن و ورزش اختیاری، بیان BDNF افزایش می‌یابد [۲۴،۲۵].

Archive of SID

www.SID.ir

Radak و همکاران نشان دادند ورزش می‌تواند باعث نوروژنز توسط فاکتورهای نوروتروفین، افزایش مویرگی و کاهش استرس اکسایش شود [۲۷] که با نتایج تحقیق ما همخوانی دارد. تنظیم BDNF هیپوکامپ توسط ورزش با واسطه سیستم‌های انتقال دهنده‌های عصبی، سیستم‌های نورواندوکرین و IGF-1[1] صورت می‌گیرد[۳۰]. افزایش استرس اکسایشی نقش کمکی در پیشرفت دیابت و عوارض آن دارد. آسیب اکسایشی مغز بعنوان یک سازوکار منشا بیماری رایج از مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی و فرساینده عصبی در نظر گرفته می‌شود. همبستگی بین استرس اکسایشی و تنظیم افزایشی بیان BDNF مشاهده شده است. BDNF نقش مؤثری را در مقابله با این شرایط ایفا می‌کند. BDNF اثرات تقویت کننده بقای سلولی مؤثری دارد و گمان می‌رود در درمان بیماری‌های CNS نقش دارد. این افزایش می‌تواند با چندین جنبه از مداخلات مولکولی مختلف، مانند افزایش در تولید گونه‌های اکسیژنی فعال در هیپوکامپ مقابله کند [۲۰،۳۱]. در مطالعه حاضر به نظر می‌رسد دیابت القایی توسط آلوکسان تأثیر قابل توجهی در افزایش سطح BDNF هیپوکامپ نداشته است و مقدار آن بدون تغییر مانده است. هر چند هیچ کدام از شاخص‌های استرس اکسایشی و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان اندازه‌گیری نشده‌اند اما تفاوت معنی‌دار در مسافت دویدن بین گروه‌های تمرین سالم، و گروه‌های تمرین دیابتی، که فاصله قابل توجهی را نشان می‌دهد، می‌تواند نمایانگر عوارض دیابت باشد (جدول ۱). با آن که موش‌ها به طور ذاتی میل به تحرک دارند اما در تمرین به کار گرفته شده در تحقیق حاضر که از نوع ارادی بوده است، موش‌های دیابتی در گروه‌های ورزشی تحرک بسیار کمی را بروز دادند. در موش‌های دیابتی ظرفیت فعالیت بدنی اختیاری کاهش پیدا می‌کند زیرا عوامل مرتبط با وضعیت دیابت حتی با وجود سازگاری‌های فیزیولوژیک، به صورت مهار کننده رفتار دویدن عمل می‌کنند [۳۲].

بر خلاف نتایج تحقیق حاضر، صالحی و همکاران در بررسی اثرات ورزش منظم در جلوگیری از عوارض دیابت در هیپوکامپ موش‌های دیابتی القاء شده با استرپتو- زوتوسین، دریافتند دیابت منجر به افزایش پروتئین BDNF و بیان mRNA شد. همچنین کاهش معنی‌داری در فعالیت‌های آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و افزایش سطح مالون دی‌آلدئید (MDA) در موش‌های دیابتی مشاهده شد. در پاسخ به ورزش، فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان افزایش یافت. در مقابل، سطح MDA در موش‌های دیابتی کاهش یافت. در پاسخ به ورزش، پروتئین BDNF و بیان mRNA آن در هیپوکامپ موش‌های دیابتی کاهش یافت. به نظر می‌رسد ورزش فشار اکسایشی را اصلاح کرده و بیان ژن BDNF را کاهش داد [۲۰]. برخلاف یافته‌های صالحی و همکاران، در تحقیق حاضر دیابت موجب تغییر معنی‌دار BDNF هیپوکامپ نشد. تمرین به تنهایی تأثیر معنی‌داری روی افزایش BDNF دارد. با آن که سطوح شاخص‌های استرس اکسایشی و نیز دستگاه آنزیمی آنتی‌اکسیدانی در این تحقیق اندازه‌گیری نشد اما به نظر می‌رسد مغز از توان ضد اکسایشی بالاتری نسبت به سایر بافت‌ها برخوردار است و این را می‌توان به عنوان یک دلیل احتمالی عدم افزایش BDNF در نتیجه دیابت بر شمرد [۲۶]. احتمالاً کوتاه بودن دوره تمرینات نیز می‌تواند عامل دیگری برای عدم تغییر BDNF هیپوکامپ به دنبال القاء دیابت باشد؛ به نظر می‌رسد برای تأثیر دیابت بر سلول‌های عصبی به زمان طولانی‌تری نیاز می‌باشد. از طرف دیگر ورزش همراه با مصرف آنتی‌اکسیدان تأثیر قابل توجهی روی افزایش BDNF داشت. همچنین مصرف آنتی‌اکسیدان بدون ورزش نیز از روند مشابهی تبعیت نمود که نشان می‌دهد شاید مصرف آنتی‌اکسیدان به تنهایی مهم‌تر از ورزش باشد (جدول ۱). چگونه می‌توان این یافته را توجیه نمود؟ به نظر می‌رسد از آنجایی که دیابت به عنوان یک عامل ایجاد کننده استرس اکسایشی در بافت مغز عمل می‌کند، اجرای ورزش به تنهایی سازوکار کارآمدی برای مقابله با این عامل نیست، حتی در بعضی از مطالعات نشان داده شده که خود ورزش می‌تواند استرس اکسایشی بیشتری را تولید نماید. بنابراین، مصرف آنتی‌اکسیدان یک شیوه ضروری برای تحریک پاسخ هیپوکامپ و تولید BDNF بیشتر برای مقابله با آثار ناشی از استرس اکسایشی می‌باشد. افزایش سطوح BDNF هیپوکامپ در موش‌های دیابتی تحقیق حاضر با نتیجه تحقیق

1- Insulin Growth Factor-1

Archive of SID

www.SID.ir

Salehi و همکاران که در آن در پاسخ به ورزش، پروتئین BDNF و بیان mRNA آن در هیپوکامپ موش‌های دیابتی کاهش یافت [۲۰] ناهمسو می‌باشد. تمرین منظم اثرات مفید در عملکرد مغز دارد و نقش پیشگیرانه و درمانی مهمی در ضربات و بیماری‌های آلزایمر و پارکینسون ایفا می‌کند. ورزش می‌تواند باعث نوروژنز توسط عوامل رشدی، افزایش مویرگی و کاهش استرس اکسایش شود. ورزش از طریق تنظیم سطوح گونه‌های اکسیژنی فعال، نقش مهمی در محتوای پروتئینی، بیان BDNF، گیرنده تیروزین کیناز B و پاسخ AMP حلقوی داشته و منجر به عملکرد بهتر و افزایش نورون‌زایی می‌شود. افزایش فعالیت پروتئوزوم و نپریلیزین باعث کاهش تجمع کربونیل و پروتئین آمیلوئید-بتا و در نتیجه بهبود حافظه می‌شود. به نظر می‌رسد ورزش موجب تنظیم حالت اکسیداسیون-احیاء و افزایش مقاومت در برابر استرس اکسایشی و تسهیل ترمیم و بهبود عملکرد مغز می‌شود [۲۷].

موش‌هایی که به مدت دو تا هفت روز دارای دسترسی داوطلبانه به چرخ دوار بودند، به طور معنی‌داری BDNF mRNA بالایی را در هیپوکامپ و قشر پیشانی در مقایسه با گروه‌های کنترل ورزش نکرده، و همبستگی مثبتی بین افزایش BDNF و مسافت دویدن نشان دادند [۳۱،۳۴]. موش‌هایی که امکان دسترسی روزانه یا متناسب روزانه به چرخ دوار داشتند، افزایش سطوح BDNF هیپوکامپ را نشان دادند به طوری که BDNF حتی بعد از ۹۰ روز فعالیت به افزایش ادامه داده و به مدت یک هفته بعد از توقف فعالیت ورزشی، بالا باقی ماند. هنگام ارائه دوباره چرخ دوار بعد از یک دوره عدم فعالیت، یک برنامه ورزشی زیر آستانه‌ی به بازگشت سریع پروتئین BDNF به سطوح اوجی که قبلاً ذکر شد، منجر شد که حاکی از آن است که ورزش حافظه ملکولی برای القاء BDNF ایجاد می‌کند [۱۷]. هشت هفته شنا منجر به افزایش BDNF در موش‌ها شد که بعد از شش هفته عدم تمرین به سطوح کنترل بازگشت. افزایش BDNF به نظر می‌رسد که به پروتکل ورزشی تداومی، بستگی داشته باشد [۳۵]. یک هفته تمرین داوطلبانه چرخ دوار قبل از شنای اجباری از تنظیم کاهشی BDNF mRNA هیپوکامپ و افزایش رفتارهای استرسی جلوگیری کرد [۳۶].

Adlard و همکاران نشان دادند که ورزش به تنهایی BDNF هیپوکامپ را افزایش می‌دهد و استرس به تنهایی BDNF را کاهش می‌دهد، اما موش‌هایی که بعد از سه هفته دوی داوطلبانه استرسی شدند، غلظت‌های BDNF mRNA معنی‌دار بالاتری نسبت به موش‌های غیر فعال گروه کنترل و موش‌های غیر فعال استرسی، علی‌رغم سطوح کورتیکواسترون بالا داشتند. بنابراین، ورزش می‌تواند در مقابل کاهش ناشی از استرس در BDNF حفاظت ایجاد کند [۳۷]. از آنجایی که افزایش سطوح BDNF با افزایش یادگیری و عملکرد هیپوکامپ همراه است افزایش‌های ناشی از فعالیت ورزشی در BDNF ممکن است برای بیمارانی که از بیماری‌های فرساینده عصبی رنج می‌برند، مفید باشد [۳۳].

تحقیقات جدید بیان می‌کنند که تعامل بین استرس اکسایشی و BDNF می‌تواند عامل اصلی در مواردی باشد که افزایش سن، شکل‌پذیری نورونی را تهدید می‌کند [۳۸]. همچنین نشان داده شده که BDNF از سلول‌ها در مقابل سمیت ایجاد شده به وسیله گلوتامیت در محیط طبیعی، و کاهش شدت آسیب عصبی در مدل‌های فرسایش عصبی، و ایسکمی در محیط طبیعی، حفاظت سلول‌های عصبی از آسیب تروما و سمیت مغز نقش دارد. با در نظر گرفتن اثر ورزش بر روی بیان BDNF اطلاعات ما نشان دادند که ورزش اختیاری احتمالاً فشار اکسایشی را تعدیل کرده و باعث افزایش بیان BDNF در هیپوکامپ موش‌های دیابتی شده است. در حال حاضر اطلاعات اندکی در ارتباط با اثرات ورزش بر روی فشار اکسایشی در مغز و به ویژه هیپوکامپ در دیابت، موجود است. نتایج تحقیق حاضر با تعدادی از مطالعاتی که فرآیندهای سازگاری را مشخص می‌کنند متناقض است که اثر درمانی ورزش منظم را در دیابت، حداقل تا حدی که در نتیجه سازگاری القاء شده فشار اکسایشی است، مشخص می‌کند. مطالعه ما نشان داد که بیان BDNF در هیپوکامپ گروه ورزش دیابتی، تفاوت معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل دارد. دلایل اصلی که می‌توانند به این موضع بپردازند، این است که فشار اکسایشی در این ناحیه از مغز به وسیله ورزش تعدیل شده است. کاهش فشار اکسایشی به وسیله

Archive of SID

www.SID.ir

ورزش اختیاری، تنظیم افزایشی BDNF را در هیپوکامپ گروه دیابتی ورزش کرده موجب می‌شود [۲۰].

کاهش دفاع آنتی‌اکسیدان دیده شده در بیماری‌های مشخص می‌تواند آسیب نرونی ایجاد شده از گونه‌های اکسیژنی فعال و مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی بیشتری را به همراه داشته باشد [۲۰،۳۱]. نشان داده شده است که گیاهان مختلفی در کاهش پراکسیداسیون لیپیدها نقش دارند. کوماریک اسید ترکیبی با خواص آنتی‌اکسیدانی قطعی می‌باشد که در برخی مطالعات با کاهش رادیکال‌های آزاد اکسیژن و یا به دام انداختن آنها و با کاهش لیپید پراکسیداسیون در موش دیابتی همراه بوده است [۳۸]. همچنین نشان داده شده است که سنبل کوهی باعث افزایش پارامترهای متعدد دخیل در شکل‌پذیری سیناپسی هیپوکامپ می‌شوند و این پارامترها با بهبود حافظه فضایی در ارتباط است [۳۹]. آنتی‌اکسیدان‌ها از گسترش گونه‌های اکسیژنی فعال جلوگیری می‌کنند. در این تحقیق از گیاه آلیوم پارادوکسوم که نوعی گیاه کشت شده و ادویه مورد استفاده حتی در باغچه‌های خانه‌ها می‌باشد و در کشورمان به عنوان سبزی و ادویه مصرف می‌گردد، استفاده شد [۲۳]. مصرف عصاره گیاه آلیوم پارادوکسوم به همراه اجرای فعالیت ورزشی اختیاری و بدون آن، موجب افزایش BDNF در موش‌های دیابتی گردید. آلیوم پارادوکسوم بدلیل داشتن فنول و ترکیبات فنولی مانند فلاونوئید دارای فعالیت آنتی اکسیدانی بالایی می‌باشد [۴۰]. پاک کردن H2O2 توسط آلیوم پارادوکسوم ممکن است ناشی از ترکیبات فنولی آن باشد که می‌تواند الکترون‌ها را به H2O2 بدهد و در نتیجه آن را به آب تبدیل کند [۴۱،۴۲]. همچنین فرآورده‌های این گیاه توانایی خنثی کردن اثر NO را دارند و ممکن است از اثرات مضر تولید بیش از حد NO جلوگیری کنند [۴۰].

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که انجام فعالیت اختیاری چرخ دوار همراه با مصرف آلیوم پارادوکسوم می‌تواند موجب افزایش BDNF هیپوکامپ شده و اثرات درمانی بالقوه در مقابله با دیابت و عوارض آن به دنبال داشته باشد.

سپاسگزاری

بدین وسیله نویسندگان از آقای دکتر هدایتی که اندازه‌گیری مقادیر BDNF را بر عهده داشتند قدردانی می‌نمایند. بخشی از هزینه‌های انجام این مطالعه از محل گرنت دانشگاه مازندران تأمین گردید.

مأخذ

1. Gavin JR, Alberti KGMM, Davidson MB, Defronzo RA, Drash A, Gabbe SG, et al. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
2. Baydas G, Nedzvetskii VS, Nerush PA, Kirichenko SV, Yoldas T. Altered expression of NCAM in hippocampus and cortex may underlie memory and learning deficits in rats with streptozocin-induced diabetes mellitus. *Life Science* 2003; 73: 1907-16.
3. Pedersen BK, Pedersen M, Krabbe KS, Bruunsgaard H, Matthews VB, Febbraio MA. Role of exercise-induced bdnf production in the regulation of energy homeostasis. *Experimental physiology* 2009; 94: 1153-1160.
4. Winter B, Breitenstein C, Mooren FC, Voelker K, Fobker M, Lechtermann A, et al. High impact ruuning improves learning. *Neurobiology of learning and memory* 2007; 87: 597-609.
5. Fang Yu, Kolanowski Ann. (2009) Facilitating Aerobic Exercise Training in older adults with Alzheimer s disease. *Geriatric Nursing* Volume 30, Issue 4, Pages 250-259.
6. Jafari anarkooli i, Sankian m, Varasteh a.r, Haghir h. Effects of insulin and ascorbic acid on inhibition of the apoptosis in hippocampus of stz-induced diabetic rats. *Journal of iranian anatomical sciences* 2010; 7: 133-143.
7. Reagan LP. Insulin signaling effects on memory and mood. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 633-7.
8. Sima AAF, Nathaniel V, Bril V, McEwen T, Green DA. Histopathological heterogeneity of neuropathy in nsulin-dependent and non-insulindependent diabetes and demonstration of Axoglial disjunction in human diabetic neuropathy. *J Clin Invest* 1988; 81: 349-64.
9. Kroner Z. The relationship between Alzheimer's disease and diabetes: Type 3 diabetes? *Altern Med Rev* 2009; 14(4):373-9
10. Xu B, Zang K, Ruff NL, Zhang YA, McConnell SK, Stryker MP, et al. Cortical degeneration in the absence of neurotrophin signaling: dendritic retraction and neuronal loss after removal of the receptor TrkB. *Neuron* 2000; 26: 233-45.
11. Venkat N. Diabetes – a common, growing, serious, and potentially preventable public health problem. *J Diab Res and Clin Pract* 50 sup 2000: 577-584.
12. Maxwell S R J, Thomason H, Sandler D, et al. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent

Archive of SID

www.SID.ir

diabetes mellitus. *European Journal of Clinical Investigation* 1997; 27(6): 484-490.
13. Roˇci´c B, Vucˇic´ M, Knezˇevic´ J, et al. Total plasmaantioxidants in first-degree relatives of patients with insulindependentdiabetes. *Experimentaland Clinical Endocrinology and Diabetes* 1997; 105(4): 213–217.
14. Santini SA, Marra G, Giardina B, et al. Defective plasmaantioxidant defenses and enhanced susceptibility to lipid peroxidation in uncomplicated IDDM. *Diabetes* 1997; 46: 11: 1853–1858.
15. Krest I,Glodek J,Keugen M. Cysteine sulfoxides and alliianse Activity of some allium species. *J Agric foodchem 2000*; 48: 3753-3760.
16. Messier C. Impact of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes on cognitive aging. *Neurobiol Aging* 2005; 26(1): 26–30.
17. Berchtold NC, Chinn G, Chou M, Kesslak JP, Cotman CW. Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. *Neuroscience* 2005; 133:853-861.
18. Johnson RA, Rhodes JS, Jeffrey SL, Garland Jr T, Mitchell GS. Hippocampal brain-derived neurotrophic factor but not neurotrophin-3 increase more in mice selected for increased voluntary wheel running. *Neuroscience* 2003; 121:1-7.
19. Winter B, Breitenstein C, Mooren FC, Voelker K, Fobker M, Lechtermann A, et al. High impact ruuning improves learning. *Neurobiology of learning and memory* 2007; 87: 597-609.
20. Salehi I, Farajnia S, Mohammadi M, Sabouri G M. The pattern of brain-derived neurotrophic factor gene expression in the hippocampus of diabetic rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 2010; 13 (3): 146-153.
21. Cechetti F, Fochesatto C, Scopel D, Nardin P, Gonçalves CA, Netto CA, et al. Effect of a neuroprotective exercise protocol on oxidative state and BDNF levels in the rat hippocampus. *Brain research* 2008; 1188: 182 – 188.
22. Vivec KS, Suresh K, Hitesh JP and Shivakumar H. Hypoglycmic Activity Of Glomerata In Alloxan Induced Diabetic Rats. Article 004, ISSN 0976-044X 2010,Volume 1, Issue 2.
23. Ebrahimzadeh M A, Nabavi S F, Nabavi S M, Eslami B. Antihemolytic and antioxidant activities of Allium paradoxum. *Cent Eur J Biol* 2010; 5(3): 338–345.
24. Gomez-Pinilla F, Ying Z, Roy R, Molteni R, Edgerton R. Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity. *J Neurophysiol* 2002; 88: 2187-95.
25. Lafenetre P, Leske O, Ma-Högemeie Z, Haghikia A, Bichler Z, Wahle P and Heumann R. Exercise can rescue recognition memory impairment in a model with reduced adult hippocampal neurogenesis. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2010; 3: Article 34.
26. Radak Z, Chung HY, Koltai, Taylor AW, Goto S. Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Research Reviews* 2008; 7: 34-42.
27. Radak Z, Kumagai Sh, Taylor AW, Naito H, Goto S. Effects of exercise on brain function: role of free radicals. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007; 32(5): 942-946.
28. Zoladz JA, Pilc A, Majerczak J, Grandys M, Zapart-Bukowska J, Duda K. Endurance training increases plasmabrain-derived Neurotrophic factor concentration in young healthymen. *Journal of physiologyand pharmacology* 2008; 59(7): 119–132.
29. Seifert T, Brassard P, Wissenberg M, Rasmussen P, Nordy P, Stallknecht B, et al. Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298(2): 372-7.
30. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation .*Trends in Neurosciences* 2007; 30(9): 464-472.
31. Fleischer A, Rebollo MP, Ghadiri A, Dessauge F, Duhamel M, Alvarez-Franco F, et al. Modulating apoptosis as a target for effective therapy. *Mol Immunol* 2006; 43: 1065-1079.
32. Esser KA, Su W, Matveev S, Wong V, Zeng L, McCarthy JJ, Smart EJ, Guo Z, Gong MC. Voluntary wheel running ameliorates vascular smooth muscle hyper-contractility in type 2 diabetic db/db mice. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007; 32(4):711-20.
33. Megan C. Durbin. the effects of exercise on brain inflammation. *Air force research laboratory* 2010, 711th human performance wing.
34. Neeper SA, Gomez Pinilla F, Choi J, Cotman C. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res* 1996; 726: 49-56.
35. Radak Z, Toldy A, Szabo Z, Siamilis S, Nyakas C, Silye G, Jakus J and Goto S. The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat brain. *Neurochem Internat* 2006; 49: 387-392.
36. Russo-Neustadt A, Beard RC, Cotman CW. Exercise, antidepressant medications, and enhanced brain derived neurotrophic factor expression. *Neuropsychopharm* 1999; 21: 679-682.
37. Adlard PA, Cotman CW. Voluntary exercise protects against stress-induced decreases in brain-derived neurotrophic factor protein expression. *Neuroscience* 2004; 124: 985-992.
38. Gomez-Pinilla F. The influences of diet and exercise on mental health through hormesis. *Ageing Research Reviews* 2008; 7: 49–62.
39. Migliore L, Coppede F. Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging. *Mutation Research* 2009; 674: 73-84.
40. Wild S, Roglic G, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053.
41. Ott A, Stolk RP, Harskamp F van, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam Study. *Neurology* 1999; 53:1937–1942.
42. Jellinger KA. The pathology of "vascular dementia": a critical update. *J Alzheimers Dis* 2008; 14 (1): 107–123.

Archive of SID

www.SID.ir