

علوم زیستی ورزشی - تابستان ۱۳۹۶
دوره ۹، شماره ۲، ص: ۲۵۷ - ۲۴۳
تاریخ دریافت: ۹۵ / ۰۴ / ۰۸
تاریخ پذیرش: ۹۶ / ۰۱ / ۲۸

تأثیر چهار هفته تمرین هوازی بر اختلالات شناختی و عملکرد حرکتی موش‌های صحرائی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

نبی شمسائی*^۱ - هادی عبدی^۲ - شمس الدین رضایی^۲ - مژگان صالحی پور^۴

۱. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران
۲. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران
۳. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران
۴. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران

چکیده

هدف از این پژوهش، بررسی تأثیر چهار هفته تمرین هوازی بر اختلالات شناختی و عملکرد حرکتی موش‌های صحرائی نر دیابتی بود. به این منظور ۲۴ سر موش صحرائی نر بالغ نژاد ویستار (وزن $275 \pm 9/9$ گرم، سن ۱۳ هفته) خریداری و به‌طور تصادفی به سه گروه شم، دیابت و دیابت+تمرین تقسیم شدند. دیابت با تزریق داخل‌صفاقی یک دوز استرپتوزوتوسین به مقدار 60 ml/kg القا شد. ملاک دیابتی شدن، قند خون بالای 250 mg/dl بود. یک هفته پس از القای دیابت، رت‌های گروه ورزش، به مدت چهار هفته، پنج روز در هفته (به مدت ۳۰-۲۰ دقیقه با سرعت ۱۸-۱۰ متر در دقیقه) روی تردمیل دویدند. از آزمون حافظه احترازی غیرفعال برای بررسی میزان اختلال در حافظه و از آزمون‌های سطح شیدار و بارفیکس به‌منظور ارزیابی عملکرد حرکتی استفاده شد. یافته‌ها نشان داد که تمرین ورزشی به‌طور معنا-داری میزان اختلال ناشی از دیابت در حافظه کوتاه‌مدت در آزمون حافظه احترازی غیرفعال ($P=0/0001$) را کاهش و عملکرد حرکتی موش‌های صحرائی دیابتی را در آزمون سطح شیدار ($P=0/017$) و آزمون بارفیکس ($P=0/0001$) افزایش داد. به‌طور کلی می‌توان گفت که چهار هفته تمرین هوازی به بهبود اختلالات شناختی و عملکرد حرکتی در موش‌های صحرائی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین منجر می‌شود.

واژه‌های کلیدی

اختلالات شناختی، استرپتوزوتوسین، تمرین، دیابت.

مقدمه

دیابت، مجموعه‌ای از اختلالات پیچیده در متابولیسم پروتئین، چربی و کربوهیدرات‌هاست که بر اثر کمبود یا کاهش نسبی انسولین یا کاهش حساسیت بافت‌ها نسبت به انسولین ایجاد می‌شود (۴۴). علاوه بر عوارض متابولیکی، نشان داده شده است که دیابت با ایجاد تغییرات فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی در سلول‌های عصبی، موجب اختلالات نورولوژیکی مزمنی مانند نوروپاتی می‌شود (۳۸).

براساس یافته‌های تحقیقاتی اخیر، ظهور حالت دیابت قندی با تغییرات ساختمانی و عملکردی در سیستم عصبی از جمله کاهش سرعت هدایت پیام‌های عصبی، اختلال در روند رژنراسیون در اعصاب محیطی بدن، و تغییرات مورفولوژیک در تارهای عصبی همراه است (۱۷). براساس نتایج مطالعات دیابت تأثیرات نامطلوبی بر عملکردهای شناختی مانند حافظه و یادگیری می‌گذارد (۹). مکانیسم بروز این اختلالات در پی نوروپاتی دیابتی به خوبی مشخص نشده است، اما شواهدی مبنی بر نقش استرس اکسیداتیو ناشی از رادیکال‌های آزاد اکسیژن وجود دارد. هیپرگلیسمی ناشی از دیابت از چند مسیر جداگانه از جمله عدم تعادل اکسیداسیون و احیا، افزایش محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون، تغییر در فعالیت پروتئین کیناز C (۳۸) و افزایش تولید سوپراکسیدهای میتوکندریایی موجب القای استرس اکسیداتیو می‌شود (۳۲). عوامل ایجادکننده استرس اکسیداتیو موجب عدم توازن محصولات رادیکالی آزاد و مکانیسم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدان می‌شوند و آسیب‌های بافتی بالقوه‌ای را در بافت‌های مختلف ایجاد می‌کنند (۳۰). به علاوه، مشخص شده است که دیابت موجب کاهش بارز تراکم نورونی در ناحیه هیپوکامپ که نقش مهمی در روندهای حافظه و یادگیری فضایی دارد، می‌شود (۲۵). علاوه بر اختلالات شناختی، نوروپاتی دیابتی موجب کاهش قدرت عضلانی می‌شود (۳). عدم کنترل قند خون و هیپوانسولینمی در دیابت سبب تضعیف چشمگیری در پاسخ حرکتی اندام حرکتی جلویی در منطقه حرکتی کورتکس مغزی موش صحرایی دیابتی می‌شود (۱۶).

فعالیت ورزشی یکی از بهترین راه‌های غیردارویی برای پیشگیری و درمان دیابت است. مشخص شده است که فعالیت ورزشی با کاهش التهاب مزمن، تجمع بافت چربی، اشتها و کاهش مقاومت به انسولین به بهبود عملکرد مغز کمک می‌کند (۶). فعالیت ورزشی در موش‌های دیابتی سطح قند خون را کاهش می‌دهد و موجب تکثیر سلولی و افزایش شکل‌پذیری سیناپسی نورون‌های ناحیه هیپوکامپ مغز می‌شود (۲۳). مطالعات انجام‌گرفته نشان داده‌اند که ورزش، مقاومت انسولین را بهبود می‌بخشد، همچنین حساسیت انسولین را افزایش (۲۲) و استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد (۱۱). فعالیت بدنی

همچنین موجب افزایش برونده قلبی، حفظ هموستاز گلوکز، افزایش حساسیت به انسولین، افزایش جریان خون پوستی، افزایش نسبت گلوکز به انسولین و افزایش تعداد انتقال‌دهنده‌های گلوکز در غشای سارکولمای موش‌های دیابتی می‌شود (۱۵).

شواهد نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی جنبه‌های گوناگونی از فعالیت سلول‌های عصبی را تحت تأثیر قرار می‌دهد و ممکن است از مرگ سلول‌های عصبی جلوگیری کند (۱۸). همچنین نشان داده شده است که فعالیت ورزشی موجب بهبود عملکرد شناختی، حافظه و یادگیری، و همچنین کاهش اختلالات شناختی ناشی از آسیب‌های ایسکمیک مغزی می‌شود (۲۷). مطالعات گذشته همچنین تأثیرات مفید فعالیت ورزشی بر آسیب‌های مغزی ناشی از نورپاتی دیابتی را در مدل حیوانی نشان داده‌اند (۲). براساس نتایج مطالعات تمرینات ورزشی با ایجاد وضعیت محافظت نورونی درون‌زا و از طریق کاهش ریسک فاکتورها موجب زنده ماندن نورون‌ها و حفاظت از آنها در برابر نورپاتی دیابتی و در نهایت کاهش اختلالات شناختی و حرکتی ناشی از دیابت خواهد شد (۷).

تاکنون تحقیقات زیادی در زمینه تأثیرات محافظتی ناشی از ورزش در برابر نورپاتی دیابتی صورت گرفته، اما در مورد آثار فعالیت ورزشی بر تغییرات رفتاری ناشی از دیابت، از جمله اختلالات شناختی و حرکتی اطلاعات محدودی در دسترس است. در مطالعه حاضر، تأثیر چهار هفته تمرین هوازی بر اختلالات شناختی و عملکرد حرکتی موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بررسی شده است.

روش‌شناسی

حیوانات و گروه‌های تجربی

تعداد ۲۴ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (میانگین وزنی $275 \pm 9/9$ گرم و میانگین سنی ۱۳ هفته) خریداری و در قفس‌های استاندارد و محیط کنترل‌شده (دمای $22-24^{\circ}\text{C}$ ، رطوبت ۴۵-۵۰٪، و چرخه ۱۲ ساعت روشنایی- تاریکی)، با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. رت‌ها به‌طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند: گروه شم، گروه دیابت و گروه دیابت + تمرین (۸ سر موش در هر گروه). در گروه دیابت، حیوانات با تزریق استرپتوزوتوسین (STZ) دیابتی شدند. در گروه دیابت + تمرین، حیوانات بعد از القای دیابت، به مدت چهار هفته روی تردمیل دویدند. به حیوانات گروه شم (که به‌عنوان شاهد در نظر گرفته شدند) به‌جای STZ، نرمال سالین تزریق شد.

روش القای دیابت

به منظور القای دیابت نوع اول، موش‌های صحرایی پس از بی‌هوشی با کتامین/زایلازین (۴۰ میلی-گرم / کیلوگرم، به صورت IP)، با تزریق داخل‌صفاقی یک دوز STZ به مقدار ۶۰ ml/kg دیابتی شدند. برای تزریق، STZ در سرم فیزیولوژی حل شد. براساس این روش ۴۸ ساعت پس از تزریق، دیابت در رت‌ها ایجاد می‌شود. ملاک دیابتی شدن حیوان، قند خون ناشتای بالای ۲۵۰ mg/dl در نظر گرفته شد. برای اندازه‌گیری قند خون، ۷۲ ساعت پس از تزریق STZ، نمونه خون ناشتای حیوانات از سیاهرگ دمی گرفته شد و غلظت گلوکز سرم به کمک دستگاه کلوگوکارد صفر و یک اندازه‌گیری شد (۳۳) (میانگین قند خون رت‌های دیابتی $348/38 \pm 21/3$ mg/dl بود).

پروتکل تمرینی

یک هفته پس از القای دیابت، رت‌ها در گروه مداخله ورزشی به مدت چهار هفته و پنج روز در هفته بر روی تردمیل (تردمیل ۴ کاناله، ساخت شرکت IITC آمریکا) تمرین هوازی انجام دادند. پیش از تمرینات اصلی و به منظور آشناسازی، رت‌ها به مدت ۱۵-۱۰ دقیقه با سرعت ۷-۵ متر در دقیقه با شیب صفر درجه به مدت دو روز متوالی روی تردمیل دویدند. دو روز پس از تمرینات آشناسازی، تمرینات اصلی آغاز شد و رت‌ها به مدت چهار هفته به اجرای فعالیت روی تردمیل پرداختند. پروتکل تمرین در هفته اول با سرعت ۱۰ متر در دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه در شیب صفر درجه اجرا شد. در هفته‌های بعد، سرعت و مدت زمان دویدن روی تردمیل به تدریج افزایش یافت، به طوری که حیوانات در هفته دوم با سرعت ۱۵ متر در دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه، در هفته سوم با سرعت ۱۸ متر در دقیقه به مدت ۲۵ دقیقه و در هفته آخر با سرعت ۱۸ متر در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه روی تردمیل دویدند (۴۰، ۲۴).

ارزیابی حافظه احترازی غیرفعال

۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، حافظه احترازی غیرفعال با استفاده از دستگاه شاتل باکس (شرکت برج صنعت، ایران) به مدت دو روز ارزیابی شد. دستگاه شاتل باکس براساس تمایل طبیعی موش‌ها برای محیط‌های تاریک و بر مبنای تنبیه (وارد کردن شوک الکتریکی) طراحی شده است. این تست طی سه مرحله انجام می‌گیرد:

- مرحله سازگاری: در روز اول و به منظور آشناسازی حیوان با دستگاه؛

- مرحله آموزش: در روز اول و بعد از مرحله سازگاری. مدت زمانی که موش از اتاقک روشن به اتاقک

تاریک می‌رود (تأخیر اولیه در ورود به اتاقک تاریک)، ثبت خواهد شد (تأخیر بیشتر به معنای اختلال

رفتاری بیشتر است). پس از ورود به اتاقک تاریک، یک شوک الکتریکی به کف پای حیوان اعمال می‌شود.

- مرحله به‌یادآوری: در روز دوم و ۲۴ ساعت پس از مرحله آموزش. طی این مرحله مدت زمان تأخیر در ورود به اتاقک تاریک (تأخیر کمتر به معنای اختلال بیشتر در ذخیره‌سازی و به‌یادآوری اطلاعات کسب شده است) و مدت زمان سپری‌شده در اتاقک تاریک (مدت زمان بیشتر به معنای اختلال رفتاری بیشتر است) ثبت خواهد شد.

ارزیابی میزان فعالیت حرکتی

به‌منظور ارزیابی میزان فعالیت حرکتی از آزمون سطح شیبدار^۱ استفاده شد. ابزار مورد استفاده برای انجام این آزمون یک صفحه با اندازه ۴۰ در ۶۰ سانتی‌متر بود؛ در یک سمت طول این صفحه نقاله‌ای قرار داشت که برای اندازه‌گیری زاویه صفحه با سطح افقی (زمین) استفاده شد. این صفحه روی یک پایه بالاتر از سطح زمین قرار گرفت و سطح صفحه با پوشش لاستیکی پوشانده شد. در این آزمون، ابتدا سطح شیبدار موازی با سطح زمین (شیب صفر درجه) قرار داده شد. پس از قرار دادن حیوان روی صفحه، هر ۵ ثانیه یک بار شیب صفحه به مقدار ۵ درجه افزایش یافت. آخرین درجه‌ای که حیوان می‌توانست خود را در برابر افتادن نگه دارد، به‌عنوان بیشینه فعالیت حرکتی ثبت شد (۳۷).

ارزیابی میزان فعالیت حرکتی دست‌ها

به‌منظور آزمون سنجش میزان فعالیت حرکتی دست‌ها، از آزمون بارفیکس استفاده شد. برای انجام آزمون بارفیکس از میله فلزی محکم به طول ۴۵ سانتی‌متر و با قطری حدود ۰/۵ سانتی‌متر استفاده شد، به‌طوری‌که در حالت عادی موش توانایی گرفتن میله را داشت. این میله از دو طرف به‌وسیله گیره به پایه‌ها متصل شد. ارتفاع میله از سطح ۴۵ سانتی‌متر بود. در این آزمون موش از طریق پنجه پاهای جلو از میله بارفیکس آویزان شد و مدت زمانی که حیوان با دو دست و بدون استفاده از پا یا دم، خود را آویزان نگه می‌داشت و در برابر افتادن مقاومت می‌کرد، به‌عنوان میزان فعالیت حرکتی دست‌ها در نظر گرفته شد (۴۶).

تجزیه و تحلیل آماری

نتایج به‌دست‌آمده براساس میانگین و انحراف استاندارد گزارش شدند. به‌منظور بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف اسمیرنوف استفاده شد. برای مقایسه تفاوت بین گروه‌ها از آزمون

1. Inclined plane test

واریانس یکطرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی شفه استفاده شد. سطح معناداری $P \leq 0/05$ تعیین شد. همه داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS (نسخه ۱۶) تجزیه و تحلیل شد.

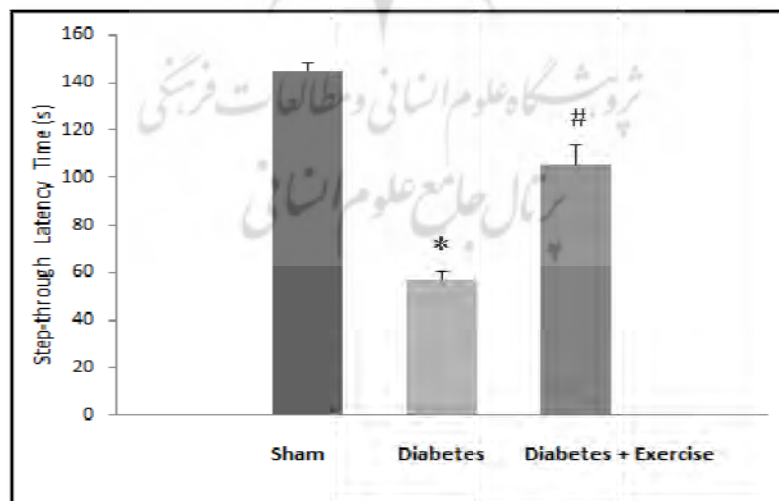
یافته‌ها

مدت زمان تأخیر اولیه در ورود به اتاقک تاریک در مرحله آموزش

تجزیه و تحلیل داده‌های حاصل از آزمون حافظه احترازی غیرفعال نشان داد که در مرحله آموزش، در هر سه گروه میانگین زمان تأخیر اولیه در ورود به اتاقک تاریک کمتر از ۱۷ ثانیه بود، همچنین تفاوت معناداری بین گروه‌ها مشاهده نشد.

مدت زمان تأخیر در ورود به اتاقک تاریک در مرحله به یادآوری

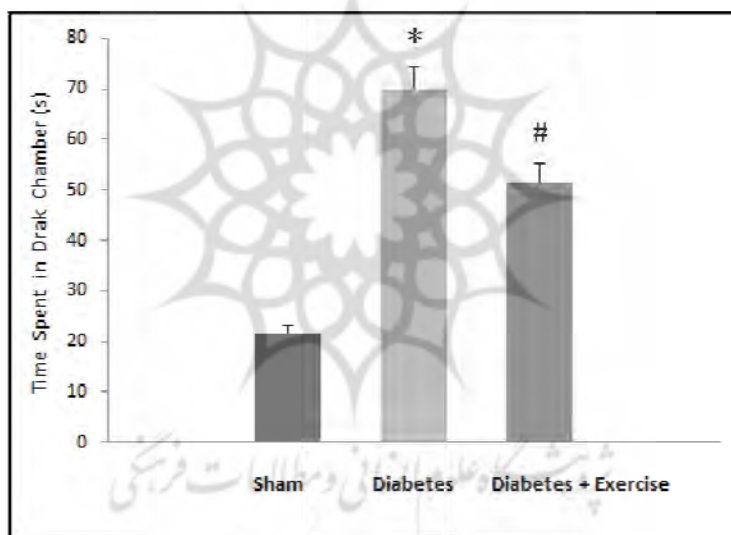
در مرحله به یادآوری، تفاوت معناداری در مدت زمان تأخیر در ورود به اتاقک تاریک بین گروه‌ها مشاهده شد. گروه شم بالاترین مدت زمان تأخیر در ورود به اتاقک تاریک را نشان داد. همچنین، کاهش چشمگیری در مدت زمان تأخیر در ورود به اتاقک تاریک در گروه دیابت ($57/12 \pm 9/31$ ثانیه) در مقایسه با گروه شم ($144/88 \pm 9/74$ ثانیه) مشاهده شد ($P=0/0001$). مدت زمان تأخیر در گروه ورزش ($105/5 \pm 23/51$ ثانیه) در مقایسه با گروه دیابت، به‌طور شایان توجهی افزایش داشته است ($P=0/0001$ ، نمودار ۱).



نمودار ۱. مقایسه میانگین مدت زمان تأخیر در ورود به اتاقک تاریک در مرحله به یادآوری در گروه‌های مختلف (* تفاوت معنادار در مقایسه با گروه شم ($P=0/0001$); # تفاوت معنادار در مقایسه با گروه دیابت ($P=0/0001$))

مدت زمان سپری شده در اتاقک تاریک در مرحله به یادآوری

نتایج آزمون حافظه احترازی غیرفعال همچنین نشان می‌دهد که در مرحله به یادآوری تفاوت معناداری در مدت زمان سپری شده در اتاقک تاریک بین گروه‌ها وجود دارد. در گروه دیابت، مدت زمان سپری شده در اتاقک تاریک ($70/12 \pm 12/55$ ثانیه) در مقایسه با گروه شم ($21/75 \pm 4/13$ ثانیه) افزایش معناداری داشت ($P=0/001$). این پاسخ در گروه ورزش ($51/62 \pm 10/5$ ثانیه) در مقایسه با گروه دیابت، کاهش چشمگیری را نشان می‌دهد ($P=0/004$). بدان معنا که فعالیت ورزشی می‌تواند اختلال ناشی از دیابت در حافظه کوتاه‌مدت را بهبود بخشد (نمودار ۲).

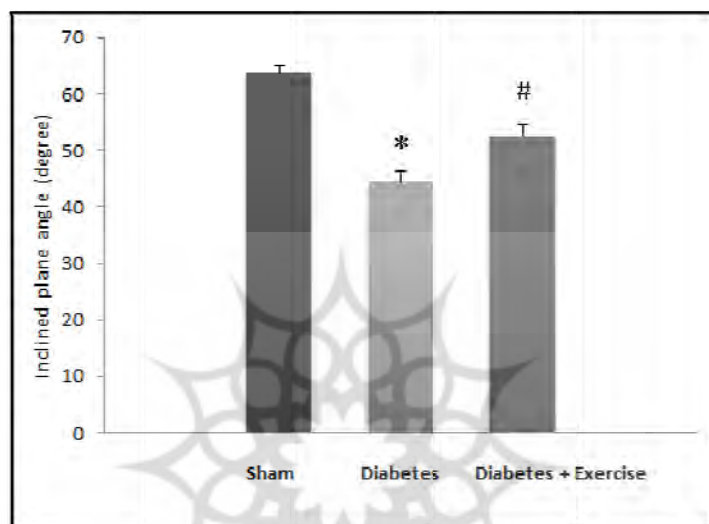


نمودار ۲. مقایسه میانگین مدت زمان سپری شده در اتاقک تاریک در مرحله به یادآوری در گروه‌های مختلف (* تفاوت معنادار در مقایسه با گروه شم ($P=0/001$); # تفاوت معنادار در مقایسه با گروه دیابت ($P=0/004$))

عملکرد حرکتی موش‌ها در آزمون سطح شیبدار

مقایسه میزان عملکرد حرکتی موش‌ها در آزمون سطح شیبدار نشان داد که میانگین زاویه مقاومت در برابر افتادن بر روی سطح شیبدار در گروه دیابت ($44/38 \pm 5/63$ درجه) نسبت به گروه شم ($63/75 \pm 3/53$ درجه) کاهش معناداری داشت ($P=0/001$). همچنین در گروه ورزش نسبت به گروه

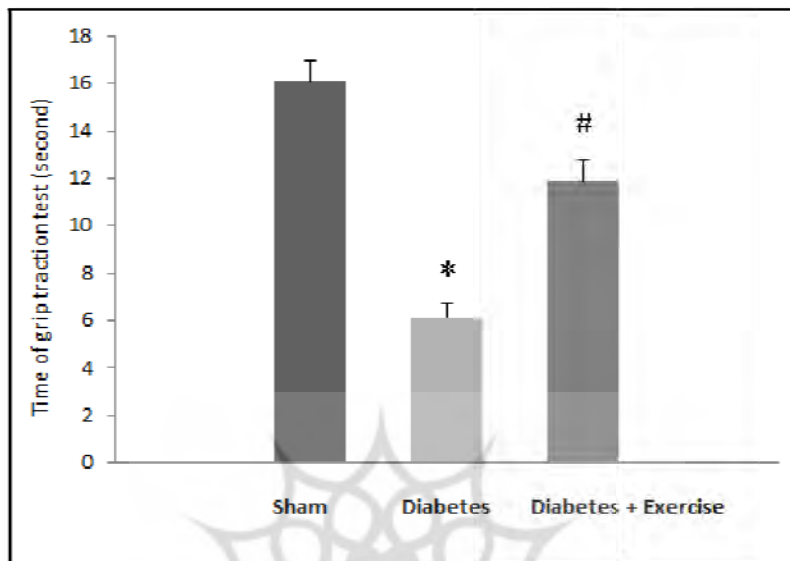
دیابت، افزایش شایان توجهی در میانگین زاویه مقاومت در برابر افتادن روی سطح شیبدار مشاهده شد (۵۲/۵±۵/۹۷ درجه؛ $P=۰/۰۱۷$)، (نمودار ۳).



نمودار ۳. مقایسه میانگین زاویه مقاومت در برابر افتادن در آزمون سطح شیبدار در گروه‌های مورد مطالعه (* = تفاوت معنادار در مقایسه با گروه شم ($P=۰/۰۰۰۱$)؛ # = تفاوت معنادار در مقایسه با گروه دیابت ($P=۰/۰۱۷$))

میزان فعالیت حرکتی دست‌ها در آزمون بارفیکس

مقایسه میزان فعالیت حرکتی دست‌ها در آزمون بارفیکس نشان داد که میانگین مدت زمان مقاومت در برابر افتادن روی بارفیکس در گروه دیابت ($۶/۱۲±۱/۶۴$ ثانیه) نسبت به گروه شم ($۱۶/۱۲±۲/۳۵$ ثانیه) کاهش معناداری داشت ($P=۰/۰۰۰۱$). همچنین، در گروه ورزش افزایش چشمگیری در میانگین مدت زمان مقاومت در برابر افتادن در بارفیکس نسبت به گروه دیابت مشاهده شد ($۱۱/۸۸±۲/۵۳$ ثانیه؛ $P=۰/۰۰۰۱$)، (نمودار ۴).



نمودار ۴. مقایسه میانگین مدت زمان مقاومت در برابر افتادن در آزمون بارفیکس در گروه‌های مورد مطالعه (* = تفاوت معنادار در مقایسه با گروه شم ($P=0/0001$)؛ # = تفاوت معنادار در مقایسه با گروه دیابت ($P=0/0001$))

بحث

در این مطالعه تأثیر چهار هفته تمرین هوازی بر اختلالات شناختی و عملکرد حرکتی موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بررسی شد. نتایج نشان داد که دیابت با اختلال در ذخیره‌سازی و به‌یادآوری اطلاعات و نیز اختلال در عملکرد حرکتی موش‌های صحرایی همراه است. نتایج این مطالعه همچنین نشان داد که چهار هفته فعالیت ورزشی هوازی، علاوه بر بهبود حافظه کوتاه-مدت، به‌طور معناداری سبب افزایش عملکرد حرکتی موش‌های صحرایی دیابتی می‌شود. به‌طور کلی، افزایش عملکرد در آزمون‌های حافظه احترازی غیرفعال، بارفیکس و سطح شیب‌دار نشان‌دهنده تأثیرات مثبت فعالیت ورزشی در کاهش عوارض عصبی ناشی از دیابت در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین است.

دیگر مطالعات صورت‌گرفته در این زمینه نیز نشان می‌دهد که فعالیت بدنی تأثیرات مفیدی بر روی میزان و کیفیت ریکاوری عملکرد عصبی در مدل‌های مختلف نوروپاتولوژی دارد و موجب افزایش مؤثر ریکاوری عملکردی بعد از ضایعات عصبی می‌شود (۴۳). نتایج تحقیقات کوتمن و همکاران (۲۰۰۲) نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی به حفظ سلامت مغز و بهبود عملکرد شناختی کمک می‌کند، و می-

تواند در محافظت از سیستم عصبی مرکزی و بهبود عملکرد یادگیری مؤثر باشد (۱۲). بورگارد و همکاران (۲۰۰۴) تأثیرات رفتاری فعالیت ورزشی را با آزمون‌های رفتاری مطالعه کردند و نشان دادند که فعالیت ورزشی موجب ایجاد تغییرات رفتاری و افزایش عملکرد شناختی خواهد شد (۱۰). امریک و همکاران (۲۰۰۵)، نشان دادند که عدم کنترل قند خون و هیپوانسولینمی در مدل دیابت ناشی از استرپتوزوتوسین سبب کاهش توانایی حرکتی اندام حرکتی جلویی در منطقه حرکتی کورتکس مغزی موش صحرایی دیابتی می‌شود (۱۶).

دیابت با اختلال در تحمل گلوکز، مقاومت در برابر انسولین و هیپرانسولینمی همراه است و موجب افزایش خطر ابتلا به بیماری آلزایمر و کاهش حافظه و اختلالات شناختی خواهد شد (۳۶). فعالیت ورزشی هوازی موجب فعال شدن دامنه گسترده‌ای از سازگاری‌های سلولی در اندام‌های مختلف به‌ویژه مغز می‌شود و در نتیجه عملکرد مغز و مقاومت در برابر اختلالات عصبی ناشی از دیابت را بهبود می‌بخشد (۳۱). فعالیت ورزشی می‌تواند تأثیرات مفیدی بر بهبود عملکرد مغز و افزایش کیفیت زندگی بیماران دیابتی داشته باشد (۳۴). با این حال، مکانیزم دقیق مسئول تأثیرات مثبت فعالیت ورزشی بر عملکرد مغز در بیماران دیابتی هنوز به‌خوبی شناخته نشده است.

یکی از مکانیسم‌های احتمالی در زمینه قابلیت محافظتی تمرینات ورزشی می‌تواند ظرفیت مسدود کردن تشکیل رادیکال‌های آزاد باشد (۱۹). نشان داده شده است که فعالیت ورزشی منظم از طریق فعال شدن سیستم آنتی‌اکسیدانی موجب بهبود یادگیری و حافظه در رت‌های دیابتی می‌شود (۳۹). گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) در زنجیره انتقال الکترون میتوکندری به‌عنوان یک محصول طبیعی تولید می‌شوند، اما زمانی که سطح آنها بیش از ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلول باشد، می‌توانند به مرگ سلول منجر شوند. افزایش استرس اکسیداتیو نقش مهمی در پاتوژنز عوارض مزمن دیابت، از جمله نوروپاتی دیابتی دارد (۸)، به‌علاوه، افزایش استرس اکسیداتیو با اختلالات شناختی و عملکردی گسترده‌ای همراه خواهد بود (۲۸). از سوی دیگر، مغز دارای ویژگی آنتی‌اکسیدانی بسیار پایینی است و بیشترین میزان اسیدهای چرب اشباع و کاتکولامین‌ها را دارد که به‌راحتی اکسید می‌شوند و مغز را در معرض آسیب‌های اکسایشی بیشتری قرار می‌دهند (۲۰). تمرینات ورزشی منظم علاوه بر جلوگیری از تشکیل رادیکال‌های آزاد، از طریق افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی به کاهش استرس اکسیداتیو و کاهش عوارض ناشی از آن در بیماران دیابتی منجر می‌شود (۷). آکسو و همکاران (۲۰۰۹)، نشان دادند که در

نتیجه فعالیت بدنی سطح آنزیم آنتی‌اکسیدانی سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در نقاط مختلف مغز افزایش می‌یابد و موجب افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مغز می‌شود (۱).

تأثیرات نوروپروتکتیو فعالیت ورزشی در بخشی دیگر ممکن است از طریق تنظیم افزایشی بیان نوروتروفین‌ها صورت گیرد. این پروتئین‌ها موجب افزایش نورون‌ها شده و با فراهم کردن یک شبکه عصبی گسترده‌تر، موجب افزایش قابلیت احیا (رژنراسیون) سلول‌های عصبی می‌شوند. دیابت موجب کاهش معنادار بیان نوروتروفین‌ها می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که سطوح سرمی فاکتور رشد مشتق‌شده از مغز (BDNF)^۱ در نتیجه دیابت کاهش می‌یابد که با اختلالات شناختی همراه است (۴۵). نشان داده شده است که سطوح ژنی BDNF و فاکتور رشد عصبی (NGF)^۲ پس از چند هفته ورزش مداوم، تنظیم افزایشی می‌شوند. تنظیم افزایشی این پروتئین‌ها پس از تمرین ورزشی با کاهش آسیب‌ها و اختلالات نورولوژیکی همراه خواهد بود (۵). اخیراً مشخص شده است که فعالیت ورزشی ممکن است از اختلال در شکل‌پذیری سیناپسی در هیپوکامپ موش‌های دیابتی جلوگیری کند (۴۱). فعالیت ورزشی موجب تنظیم افزایشی تولید نوروپپتیدها و نوروتروفین‌ها، مانند نوروتنسنین و BDNF در مغز می‌شود. این انتقال‌دهنده‌های عصبی در بقای سلول‌های عصبی، تمایز، اتصال و شکل‌پذیری سیناپسی درگیرند (۲۶). علاوه بر آثار نوروپروتکتیو نوروتروفین‌ها، نشانه‌هایی وجود دارد که BDNF فعالیت آنتی‌اکسیدانی نیز دارد (۴۲). تنظیم افزایشی BDNF در اثر تمرین ورزشی، با افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی موجب حفاظت از نورون‌ها در برابر نوروپاتی دیابتی خواهد شد (۱۳).

براساس نتایج مطالعات القای دیابت سطح پروتئین GLUT4 را به‌طور معناداری کاهش می‌دهد (۳۵). کاهش سطح پروتئین GLUT4 در حالت پاتوفیزیولوژی به کاهش پاک‌سازی گلوکز از جریان خون منجر می‌شود (۲۵). مشخص شده است که در پی فعالیت ورزشی، بیان پروتئین GLUT4 در عضلات اسکلتی افزایش می‌یابد (۳۵، ۲۱). همچنین نشان داده شده است تمرینات استقامتی حساسیت انسولینی را در انسان بهبود می‌بخشد (۱۴). افزایش حساسیت به انسولین و افزایش سطح پروتئین GLUT4 در پی تمرینات ورزشی، موجب می‌شود تارهای عضلانی قند خون کافی را دریافت کنند، در نتیجه با افزایش سوخت‌وساز کربوهیدرات‌ها، کاهش گلوکونوز و کاهش استفاده از منابع پروتئینی جهت متابولیسم، از آتروفی عضلانی ناشی از دیابت جلوگیری می‌شود و عملکرد عضلانی بهبود می‌یابد.

1. Brain-derived Neurotrophic Factor
2. Nerve Growth Factor

به‌طور کلی، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که فعالیت ورزشی می‌تواند اختلال ناشی از دیابت در حافظه کوتاه‌مدت و همچنین اختلال در عملکرد حرکتی موش‌های صحرایی را به‌طور چشمگیری بهبود بخشد. به‌طور شایان توجهی این مطالعه نشان داد که فعالیت ورزشی تأثیرات محافظتی را در برابر اختلالات رفتاری ناشی از نوروپاتی دیابتی به‌دنبال خواهد داشت. این مکانیسم‌های نوروپروتکتیو فعالیت ورزشی، یک دیدگاه درمانی نوین را فراهم می‌کند و می‌تواند به‌عنوان روشی مؤثر و بدون عارضه در کاهش عوارض مغزی ناشی از دیابت مورد توجه قرار گیرد.

منابع و مأخذ

1. Aksu I, Topcu A, Camsari UM, Acikgoz O. Effect of acute and chronic exercise on oxidant-antioxidant equilibrium in rat hippocampus, prefrontal cortex and striatum. *Neurosci Lett*. 2009; 452:281-5.
2. Alipour M, Salehi I, Ghadiri Soufi F. Effect of Exercise on Diabetes-Induced Oxidative Stress in the Rat Hippocampus. *Iran Red Crescent Med J*. 2012; 14(4):222-8.
3. Andersen H, Nielsen S, Mogensen CE, Jakobsen J. Muscle strength in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004; 53(6):1543-8.
4. Andreassen CS, Jakobsen J, Flyvbjerg A, Andersen H. Expression of neurotrophic factors in diabetic muscle--relation to neuropathy and muscle strength. *Brain*. 2009; 132(Pt 10):2724-33.
5. Ang ET, Wong PT, Moochhala S, Ng YK. Neuroprotection associated with running: is it a result of increased endogenous neurotrophic factors?. *Neuroscience*. 2003; 118(2):335-45.
6. Asano RY, Sales MM, Browne RA, Moraes JF, Coelho Júnior HJ, Moraes MR, & et al. Acute effects of physical exercise in type 2 diabetes: A review. *World J Diabetes*. 2014;5:659-65.
7. Atalay M, Laaksonen DE. Diabetes, oxidative stress and physical exercise. *J Sports Sci Med*. 2002; 1(1):1-14.
8. Ates O, Cayli SR, Yucel N, Altinoz E, Kocak A, Durak MA, et al. Central nervous system protection by resveratrol in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Clin Neurosci*. 2007; 14(3):256-60.
9. Brands AM, Biessels GJ, De Haan EHF, Kappelle LJ, Kessels RP. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance. *Diabetes Care*. 2005; 28:726-35.
10. Burghardt PR, Fulk LJ, Hand GA, Wilson MA. The effects of chronic treadmill and wheel running on behavior in rats. *Brain Res*. 2004;1019:84-96.
11. Coskun O, Ocakci A, Bayraktaroglu T, Kanter M. Exercise training prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β - cell damage in rat pancreas. *Tohoku J Exp Med*. 2004;203:145-54.

12. Cotman CW, Berchtold NC. Physical activity and the maintenance of cognition: learning from animal models. *Alzheimers Dement.* 2007;3:S30-S37.
13. Cristy P, Mehmet AB, Malathi S, Ahmad S. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. *Front Cell Neurosci.* 2014; 8:170.
14. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am.* 2004; 88:787-835.
15. De Angelis KL, Oliveira AR, Dall'Ago P, Peixoto LR, Gadonski G, Lacchini S. Effects of exercise training on autonomic and myocardial dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. *Braz J Med Biol Res.* 2000;33(6):635-41.
16. Emerick AJ, Richards MP, Kartje GL, Neafsey EJ, Stubbs Jr. EB. Experimental diabetes attenuates cerebral cortical-evoked forelimb motor responses. *Diabetes.* 2005; 54:2764-71.
17. Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000; 47:123-8.
18. Gharakhanlou R, Chadan S, Gardiner P. Increased activity in the form of endurance training increases calcitonin gene-related peptide content in lumbar motoneuron cell bodies and in sciatic nerve in the rat. *Neuroscience.* 1999; 89(4):1229-39.
19. Hoffman-Goetz L, Spagnuolo P. Effect of repeated exercise stress on caspase 3, Bcl-2, HSP 70 and CuZn-SOD protein expression in mouse intestinal lymphocytes. *J Neuroimmunol.* 2007; 187(1-2):94-101.
20. Hong JH, Kim MJ, Park MR, Kwag OG, Lee IS, Byun BH, et al. Effects of vitamin E on oxidative stress and membrane fluidity in brain of streptozotocin-induced diabetic rats. *Clinica Chimica Acta.* 2004; 340:107-15.
21. Hou CW, Chou SW, Ho HY, Lee WH, Lin CH, Kuo CH. Interactive effect of exercise training and growth hormone administration on glucose tolerance and muscle GLUT4 protein expression in rats. *J Biomed Sci.* 2003; 10:689-96.
22. Howarth F, Marzouqi F, Salem Al Saeedi A, Shaul Hameed R, Adeghate E. The effect of a heavy exercise program on the distribution of pancreatic hormones in the streptozotocin-induced diabetic rat. *JOP.* 2009;10(5):485-91.
23. Hwang IK, Yi SS, Song W, Won MH, Yoon YS, Seong JK. Effects of age and treadmill exercise in chronic diabetic stages on neuroblast differentiation in a rat model of type 2 diabetes. *Brain Res.* 2010;1341:63-71.
24. Ito D, Cao P, Kakihana T, Sato E, Suda C, Muroya Y, et al. Chronic Running Exercise Alleviates Early Progression of Nephropathy with Upregulation of Nitric Oxide Synthases and Suppression of Glycation in Zucker Diabetic Rats. *PLoS One.* 2015; 17;10(9):e0138037.
25. Jackson-Guilford J, Leander JD, Nisenbaum LK. The effect of streptozotocin-induced diabetes on cell proliferation in the rat dentate gyrus. *Neurosci Lett.* 2000; 293(2):91-4.
26. Kim BK, Shin MS, Kim CJ, Baek SB, Ko YC, Kim YP. Treadmill exercise improves short-term memory by enhancing neurogenesis in amyloid beta-induced Alzheimer disease rats. *J Exerc Rehabil.* 2014; 10:2-8.

27. Kim DH, Ko IG, Kim BK, Kim TW, Kim SE, Shin MS, et al. Treadmill exercise inhibits traumatic brain injury-induced hippocampal apoptosis. *Physiol Behav.* 2010; 101:660-5.
28. Kucukatay V, Ađar A, Gumuslu S, Yargiđođlu P. Effect of sulfur dioxide on active and passive avoidance in experimental diabetes mellitus: relation to oxidant stress and antioxidant enzymes. *Int J Neurosci.* 2007; 117(8):1091-107.
29. Liang Y, Sheng S, Fang P, Ma Y, Li J, Shi Q, et al. Exercise-induced galanin release facilitated GLUT4 translocation in adipocytes of type 2 diabetic rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011; 100:554-9.
30. Liu Q, Chen L, Hu L, Guo Y, Shen X. Small molecules from natural sources, targeting signaling pathways in diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2010; 1799:854-65.
31. Mattson MP. Energy intake and exercise as determinants of brain health and vulnerability to injury and disease. *Cell Metab.* 2012;16:706-22.
32. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature.* 2000; 404:787-90.
33. Ozkan Y, Yilmaz O, Oztürk AI, Erşan Y. Effects of triple antioxidant combination (vitamin E, vitamin C and alpha-lipoic acid) with insulin on lipid and cholesterol levels and fatty acid composition of brain tissue in experimental diabetic and non-diabetic rats. *Cell Biol Int.* 2005; 29:754-60.
34. Pang TY, Stam NC, Nithianantharajah J, Howard ML, Hannan AJ. Differential effects of voluntary physical exercise on behavioral and brain-derived neurotrophic factor expression deficits in Huntington' s disease transgenic mice. *Neuroscience.* 2006;141:569-84.
35. Park ST, Kim K, Yoon JH, Lee S. Effect of exercise on GLUT4 expression of skeletal muscle in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Exerc Physiol.* 2011; 14:113-22.
36. Park S, Kim da S, Kang S. Exercise training attenuates cerebral ischemic hyperglycemia by improving hepatic insulin signaling and β -cell survival. *Life Sci.* 2013;93:153-60.
37. Popa-Wagner A, Stocker K, Balseanu AT, Rogalewski A, Diederich K, Minnerup J, et al. Effects of granulocyte-colony stimulating factor after stroke in aged rats. *Stroke.* 2010; 41(5):1027-31.
38. Pop-Busui R, Sima A, Stevens M. Diabetic neuropathy and oxidative stress. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006; 22(4):257-73.
39. Rafah Sami Ayoub, Effect of exercise on spatial learning and memory in male diabetic rats, *Int J Diabetes & Metabolism.* 2009;17:93-8.
40. Rahmati M, Gharakhanlou R, Movahedin M, Mowla SJ, Khazani A, Fouladvand M, et al. Treadmill training modifies KIF5B motor protein in the STZ-induced diabetic rat spinal cord and sciatic nerve. *Arch Iran Med.* 2015; 18(2):94-101.
41. Reisi P, Alaei H, Babri S, Sharifi MR, Mohaddes G. Effects of treadmill running on spatial learning and memory in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurosci Lett.* 2009; 455:79-83.

42. Tsai CY, Chan JY, Hsu KS, Chang AY, Chan SH. Brain-derived neurotrophic factor ameliorates brain stem cardiovascular dysregulation during experimental temporal lobe status epilepticus. *PLoS One*. 2012; 7(3):e33527.
43. van Meeteren NL1, Brakkee JH, Helden PJ, Gispen WH. The effect of exercise training on functional recovery after sciatic nerve crush in the rat. *J Peripher Nerv Syst*. 1998;3(4):277-82.
44. Wandell PE. Quality of life of patients with diabetes mellitus. An overview of research in primary health care in the Nordic countries. *Scand J Prim Health Care*. 2005; 23(2):68-74.
45. Zhen YF, Zhang J, Liu XY, Fang H, Tian LB, Zhou DH, et al. Low BDNF is associated with cognitive deficits in patients with type 2 diabetes. *Psychopharmacology*. 2013; 227(1): 93-100.
46. Zhou Y, Lekic T, Fathali N, Ostrowski RP, Martin RD, Tang J, et al. Isoflurane posttreatment reduces neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats by the sphingosine-1-phosphate/phosphatidylinositol-3-kinase/Akt pathway. *Stroke*. 2010; 41(7):1521-7.



The Effect of 4 Weeks of Aerobic Exercise on Cognitive Impairment and Motor Dysfunction in Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rats

Nabi Shamsaei^{*1} - Hadi Abdi² - Shamseddin Rezaei³ - Mojgan Salehipour⁴

1,3,4. Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Literature and Humanities, Ilam University, Ilam, Iran
2. Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Payame Noor University, Tehran, Iran

(Received: 2016/6/28; Accepted: 2017/4/17)

Abstract

The aim of this study was to examine the effect of 4 weeks of aerobic exercise on cognitive impairments and motor dysfunction in diabetic male rats. 24 adult male Wistar rats (weight 275 ± 9.9 g, age 13 weeks) were purchased and randomly divided into three groups: sham, diabetic and diabetic + exercise. Diabetes was induced with intraperitoneal injection of one dose of streptozotocin (STZ) (60mg/kg). The diabetes criterion was the blood glucose level higher than 250 mg/dl. One week after the induction of diabetes, the rats in exercise group ran on a treadmill 5 days a week for 4 weeks (20-30 min. at 10-18 m/min). The passive avoidance memory test was used to assess the memory impairments. Inclined plane and barfix tests were used to assess motor function. Results showed that the exercise significantly reduced the diabetic-induced impairment in the short-term memory in passive avoidance memory test ($P=0.0001$) and increased the motor function in diabetic rats in inclined plane ($P=0.017$) and barfix ($P=0.0001$) tests. In general, it can be stated that 4 weeks of aerobic exercise improves cognitive impairments and motor dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats.

Keywords

cognitive impairment, diabetes, exercise, streptozotocin.

* Corresponding Author: Email: n.shamsaei@ilam.ac.ir ; Tel: +989183447830