فیزیولوژی ورزشی شماره ۳۸، تابستان ۱۳۹۷. صص ۱۴۲-۱۲۵

تمرین استقامتی افزایش بیان ناشی از دیابت نوروتروفین-۵/۴ را در ریشه‌های حسی عصب سیاتیک کنترل می‌کند

رسول اسلامی[۱]

۱. استادیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه علامه طباطبائی[*]

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱۲/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۳/۲۳

چکیده

هدف پژوهش حاضر، بررسی تأثیر شش هفته تمرین استقامتی بر بیان ژن نوروتروفین-۵/۴ در ریشه‌های حسی عصب سیاتیک رت‌های نر دارای نروپاتی دیابت بود. بدین‌منظور، تعداد ۲۰ سر موش نر ویستار (ده هفته سن، میانگین وزن ۸/۴ ± ۳۲۶/۳ گرم) به‌کار گرفته شدند. رت‌ها به‌طور تصادفی به چهار گروه پنج‌تایی، دیابت تمرین‌کرده، گروه دیابت کنترل، گروه سالم تمرین‌کرده و گروه سالم کنترل تقسیم شدند. دو هفته پس از القای دیابت، پروتکل تمرین استقامتی به‌مدت شش هفته با شدت ملایم (معادل ۵۵-۵۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه) برای پنج روز در هفته انجام شد. برای سنجش بیان نوروتروفین-۵/۴ از تکنیک ریل تایم استفاده شد. همچنین، برای تجزیه‌وتحلیل آماری از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه استفاده شد. نتایج پژوهش نشان داد که نروپاتی دیابت باعث افزایش معنادار بیان ژن نوروتروفین-۵/۴ در ریشه‌های حسی عصب سیاتیک شد ($P \leq 0.001$). شش هفته تمرین استقامتی نیز باعث افزایش معنادار بیان ژن نوروتروفین-۵/۴ در ریشه‌های حسی عصب سیاتیک رت‌های نر سالم شد ($P \leq 0.05$). همچنین، تمرین ورزشی بیان ژن نوروتروفین-۵/۴، در ریشه‌های حسی عصب سیاتیک رت‌های دارای نروپاتی دیابت تغییر معناداری نداد ($P = 0.938$)؛ اما بیان ژن نوروتروفین-۵/۴ گروه دیابت تمرین در مقایسه با گروه دیابت کنترل، کاهش معناداری یافت ($P \leq 0.001$)؛ بنابراین، به‌نظر می‌رسد که دیابت و شش هفته تمرین استقامتی به‌تنهایی باعث افزایش بیان ژن نوروتروفین-۵/۴ در ریشه‌های حسی عصب سیاتیک می‌شود؛ اما در تعامل با یکدیگر تأثیرات آن‌ها کاهش می‌یابد.

واژگان کلیدی: نروپاتی دیابت، نوروتروفین-۵/۴، تمرین استقامتی، عصب سیاتیک

[*] نویسندهٔ مسئول Email: eslami.rasul@gmail.com

مقدمه

فاکتورهای تغذیهٔ عصبی[1] شامل گروه نامتجانسی از ملکول‌های تولیدشده توسط نورون‌ها، سلول‌های شووان، پایانه‌های عصبی و عضلات هدف هستند (۱). در انسان، خانوادهٔ نوروتروفین[2] از شش پروتئین تشکیل شده است که شامل این موارد هستند: فاکتور رشد عصبی[3] (NGF)، فاکتور نوروتروفیک مشتق‌شده از مغز[4] (BDNF)، نوروتروفین-۳ (نوروتروفین-۳)، نوروتروفین-۵/۴ (NT-۵/۴) و نوروتروفین-۶ (NT-۶). این پروتئین‌ها به‌لحاظ ساختاری و عملکردی به هم نزدیک هستند و تقریباً در ۵۰ درصد از اسیدهای آمینه مشابه هستند (۱). مشخص شده است که سیستم عصبی عضلانی از جایگاه‌هایی است که نوروتروفین‌ها تأثیرات ویژه‌ای در آنجا اعمال می‌کنند؛ برای مثال، نوروتروفین‌ها نقشی حیاتی در تنظیم بقا و حفظ عملکردهای ویژه برای جمعیت گوناگون نورون‌ها[5] دارند (۴-۲). در افراد بالغ، نوروتروفین‌های سیستم عصبی محیطی[6] (PNS) از بافت‌های هدف سنتز می‌شوند و رهایش می‌یابند و در حفظ و احیای بافت‌های عصبی درگیر هستند. به‌علاوه، سطح نوروتروفین‌های اعصاب محیطی در پاسخ به آسیب عصبی و به‌ویژه در برهم‌کنش بین بافت‌های هدف و نورون‌های عصب‌رسان آن‌ها تغییر می‌کند (۵). عضلات مخطط ازجمله بافت‌های هدف هستند که نوروتروفین تولید می‌کنند (۶،۷).

اطلاعات جمع‌آوری‌شده از مدل‌های حیوانی دیابت نشان داده است که کمبود و نقص فاکتورهای نوروتروفیک و گیرنده‌های آن‌ها در پیشرفت نروپاتی دیابت دخیل هستند (۸). آتروفی و حتی مرگ نورون‌ها می‌تواند به‌علت کاهش فاکتورهای رشدی در نروپاتی دیابت ایجاد شود (۹). در چندین مطالعهٔ حیوانی، کاهش سطوح mRNA نوروتروفین-۳ و فاکتور رشد عصبی و نیز پروتئین فاکتور رشد عصبی در عضلات دیابتی مشاهده شده است. بااین‌حال، افزایش در سطح mRNA فاکتور نوروتروفیک مشتق‌شده از مغز گزارش شده است (۱۲-۱۰). مطالعه‌ای روی نوروتروفین‌ها در بیماران آمیوتروفیک لَترال اسکلروسیس[7] (ALS)، سطوح افزایش یافته‌ای از فاکتور رشد عصبی، فاکتور نوروتروفیک مشتق‌شده از مغز، نوروتروفین-۳ و نوروتروفین-۵/۴ را در بافت عضلهٔ پس از مرگ نشان داد که به‌صورت واکنش بیش‌جبرانی در بافت عضله نسبت به بی‌عصب‌شدن تفسیر شده است (۱۳).

1. Neurotrophic Factors
2. Neurotrophin
3. Nerve Growth Factor (NGF)
4. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)
5. Neurons
6. Peripheral Nervous System (PNS)
7. Amyotrophic Lateral Sclerosis

درمجموع، چنین به‌نظر می‌رسد که بیان نوروتروفین‌ها در شرایط پاتولوژیک ازجمله نروپاتی دیابت دچار تغییر می‌شود و این تغییر وابسته به شرایط و نوع بیماری است.

افزون‌براین، فعالیت افزایش‌یافته به‌صورت تمرین ورزشی، بازسازی نورون‌های حسی را پس از آسیب آکسون افزایش می دهد و بیان ژن پروتئین‌های موردنیاز را برای رشد و بازسازی آکسون تحریک می‌کند (۱۴). در چندین مطالعه، رهایش، سنتز و ترجمهٔ وابسته به فعالیت فاکتور نوروتروفیک مشتق‌شده از مغز و نوروتروفین-۵/۴ در جمعیت‌های سلولی مختلف گزارش شده‌اند (۱۸-۱۵)؛ برای مثال، طبق گزارش‌ها، عضلهٔ اسکلتی، نوروتروفین-۵/۴ را در شیوه‌ای وابسته به فعالیت سنتز می‌کند (۱۵). همچنین، تحریک الکتریکی عصب سیاتیک رت برای یک ساعت، میزان mRNA نوروتروفین-۵/۴ را در هردو عضلهٔ نعلی و دوقلو به‌مدت سه ساعت افزایش می‌دهد و در ۱۲ ساعت به بیشترین سطح می‌رسد (۱۵). برعکس، هنگامی‌که انتقال عصبی- عضلانی توسط آلفا بونگاروتوکسین[1] بلوک شد یا عصب سیاتیک قطع شد، mRNA نوروتروفین-۵/۴ در عضلهٔ نعلی کاهش یافت (۱۵). در شرایط دیابت نیز چندین مطالعه نشان داده‌اند که تمرین ورزشی بیان نوروتروفین‌ها را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد؛ برای مثال، دخیلی و همکاران (۱۹) نشان دادند که تمرین استقامتی باعث افزایش بیان ژن NGF در شرایط نوروپاتی دیابت می‌شود. همچنین، اسلامی و همکاران (۲۰،۲۱) گزارش کردند که در شرایط نوروپاتی دیابت، بیان ژن BDNF، تحت‌تأثیر تمرین استقامتی تنظیم مثبت می‌شود؛ بنابراین، چنین به‌نظر می‌رسد که تمرین استقامتی برای تنظیم بیان فاکتورهای تغذیهٔ عصبی در شرایط نوروپاتی دیابت توانایی دارد؛ ازاین‌رو، مطالعهٔ تأثیر تمرینات ورزشی بر بیان اعضای دیگر از خانوادهٔ فاکتورهای تغذیه عصبی می‌تواند به درک ما از تأثیرات تمرین استقامتی در شرایط نوروپاتی دیابت کمک کند.

درمجموع، باتوجه به نتایج مطالعات قبلی مبنی بر تغییر بیان نوروتروفین‌ها در شرایط پاتولوژیک همچون نوروپاتی دیابت و نیز توانایی فعالیت بدنی در تنظیم بیان این فاکتورهای تغذیهٔ عصبی، فرض کردیم که نوروپاتی دیابت بیان نوروتروفین-۵/۴ را تغییر خواهد داد و تمرین ورزشی می‌تواند این تغییر را تعدیل کند؛ ازاین‌رو، هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی اثر شش هفته تمرین استقامتی بر بیان ژن نوروتروفین-۵/۴ در ریشه‌های حسی عصب سیاتیک در شرایط نوروپاتی دیابت است.

1. α-Bungarotoxin

روش پژوهش

پژوهش حاضر ازنوع تجربی است. ۲۸ سر موش صحرایی نر ویستار با هشت هفته سن و میانگین وزنی ۱۱/۲ ± ۲۷۱ گرم از انستیتوی رازی خریداری شدند. همهٔ رت‌ها در شرایط کنترل‌شدهٔ محیطی با میانگین دمای ۳ ± ۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد، چرخهٔ روشنایی- تاریکی ۱۲-۱۲ ساعت و با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژهٔ موش نگهداری شدند. پس از دو هفته آشناسازی و سازگاری حیوانات با محیط جدید و رسیدن به وزن مطلوب ۸/۴ ± ۳۲۶/۳ گرم (۲۲)، ۲۰ تا از حیوانات دارای شرایط ورود به پژوهش بودند که به‌طور تصادفی به چهار گروه پنج‌تایی تقسیم شدند: گروه دیابت تمرین‌کرده (DTG)[1]، گروه دیابت کنترل (DCG)[2]، گروه سالم تمرین‌کرده (HTG)[3] و گروه سالم کنترل (HCG)[4]. در شکل شمارهٔ یک، همهٔ مراحل اجرای پژوهش حاضر نشان داده شده‌اند. درطول مرحلهٔ آشناسازی، برای سازگارشدن با شرایط آزمایشگاه، نوارگردان و دستکاری، حیوانات پنج روز در هفته به‌مدت ۱۵-۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه روی نوارگردان راه رفتند.

نحوهٔ القای دیابت توسط STZ: پس از ۱۲ ساعت محرومیت از غذا، با تزریق درون‌صفاقی محلول استرپتوزسین[5] (STZ) (ساخت شرکت سیگما[6]) (۴۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم حل‌شده در بافر سیترات تازهٔ ۰/۵ میلی‌مول بر لیتر، PH:۴,۵) دیابت القا شد. به رت‌های غیردیابتی نیز معادل حجمی بافر سیترات تزریق شد. ۴۸ ساعت پس از تزریق، با ایجاد یک جراحت کوچک توسط لانست روی ورید دم رت‌ها، یک قطره خون روی نوار گلوکومتری قرار داده شد و نوار توسط دستگاه گلوکومتر (گلوکوترند۲[7]، شرکت روشهٔ آلمان) خوانده شد و رت‌هایی که قند خون آن‌ها بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود، به‌عنوان رت‌های دیابتی وارد مطالعهٔ حاضر شدند (۲۲). شایان ذکر است که در پژوهش حاضر، پس از تزریق STZ، هیچ‌گونه علائم ناشی از تزریق اشتباه نظیر تورم شکم و مشکلات گوارشی در حیوانات مشاهده نشد و دو هفته پس از القای دیابت، پروتکل تمرین استقامتی به‌مدت شش هفته انجام شد و تمام جلسات تمرینی در پایان سیکل خواب حیوانات و بین ساعت‌های ۱۶ تا ۱۸ عصر برگزار شد.

1. Diabetic Training Group
2. Diabetic Control Group
3. Healthy Training Group
4. Healthy Control Group
5. streptozotocin (STZ)
6. Sigma, St. Louis, MO
7. Glucotrend 2

برنامهٔ تمرینی: در پژوهش حاضر، از تمرینات استقامتی استفاده شد که به‌دلیل اثبات تأثیر این شیوهٔ تمرین بر بیان ژن فاکتورهای تغذیهٔ عصبی در پژوهش‌های قبلی بود. از شدت تمرینی متوسط (۵۰-۵۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه، معادل دویدن با سرعت ۱۰ تا ۱۸ متر بر دقیقه) و کارآمد ازلحاظ فیزیولوژیک (۲۳) استفاده شد؛ بدین‌صورت‌که گروه‌های ورزشی درمعرض تمرین نوارگردان با شدت متوسط برای پنج روز در هفته و به‌مدت شش هفته قرار گرفتند. سرعت و مدت تمرین نوارگردان به‌تدریج افزایش یافت و از ۱۰ متر در دقیقه برای ۱۰ دقیقه در هفتهٔ اول، ۱۰ متر در دقیقه برای ۲۰ دقیقه در هفتهٔ دوم، ۱۵-۱۴ متر در دقیقه برای ۲۰ دقیقه در هفتهٔ سوم، ۱۵-۱۴ متر در دقیقه برای ۳۰ دقیقه در هفتهٔ چهارم و ۱۸-۱۷ متر در دقیقه برای ۳۰ دقیقه در هفتهٔ پنجم افزایش یافت. برای رسیدن سازگاری‌های به‌دست‌آمده به حالت یکنواخت، تمامی متغیرهای تمرینی در هفتهٔ پایانی ثابت نگه داشته شدند (۲۳) (جدول شمارهٔ یک). همچنین، درمدت برنامهٔ تمرین استقامتی، از هیچ‌گونه شوک تمرینی استفاده نشد و درصورت لزوم، با استفاده از دست یا ایجاد محرک صوتی روی درپوش ریل‌های نوارگردان، حیوانات مجبور به ادامهٔ تمرین می‌شدند.

جدول ۱- برنامهٔ تمرین استقامتی

متغیرهای تمرین	هفته					
	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم
مدت (دقیقه)	۱۰	۲۰	۲۰	۳۰	۳۰	۳۰
شدت دویدن (متر بر دقیقه)	۱۰	۱۰	۱۵-۱۴	۱۵-۱۴	۱۸-۱۷	۱۸-۱۷
تعداد جلسات در هفته	۵	۵	۵	۵	۵	۵

برای اطمینان از وجود نروپاتی در حیوانات دیابتی، از گروه‌های دیابت کنترل و دیابت تمرین، آزمون‌های آلودنیای مکانیکی[1] و هایپر آلژزیای حرارتی[2] گرفته شد. هایپرآلژزیای حرارتی با استفاده از روش هارگریوز و همکاران (۲۴) سنجیده شد (۲۴). به‌طورخلاصه، با استفاده از دستگاه شیب گرمایی پلانتار[3] (یوگوباسیل، ایتالیا[4]) حیوانات در سه اتاقک از جنس پلکسی گلاس (طول ۲۲ سانتی‌متر × عرض ۲۲ سانتی‌متر × ارتفاع ۱۳/۳ سانتی‌متر) و روی یک صفحهٔ پلکسی گلاس تمیز

1. Mechanical Allodynia
2. Thermal Hyperalgesia
3. Radiant Heat Plantar Test
4. Ugo Bassil, Italy

قرار می‌گرفتند. پس از ۳۰ دقیقه سازگاری حیوان با محیط جدید، با جابه‌جایی منبع متحرک تابش نور حرارتی، بخش میانی کف پای حیوان ازمیان سطح پلکسی گلاس درمعرض تشعشع ثابت حرارتی قرار می‌گرفت. پس از تابش نور حرارتی با دستگاه به کف پای حیوان، تایمر فعال می‌شد و با کشیدن پا، تابش نور قطع شده و تایمر متوقف می‌شد و با ثبت زمان تأخیر در پس‌کشیدن پنجه (PWL)[1]، میزان تحمل حیوان نسبت به محرک آسیب‌رسان حرارتی سنجیده می‌شد. هر پا به‌طور متناوب و با فواصل پنج تا ۱۰ دقیقه، برای سه بار آزمایش می‌شد و میانگین آن‌ها به‌عنوان آستانهٔ درد حرارتی ثبت می‌شد. همچنین، برای جلوگیری از آسیب بافت، نقطهٔ توقف آزمایش ۲۲ ثانیه درنظر گرفته شد. درنهایت، پردردی حرارتی به‌عنوان درصد حداکثر اثر ممکن، با استفاده از فرمول زیر محاسبه می‌شد. به‌علاوه، میانگین سه اندازه‌گیری اولیه، تأخیر پایه درنظر گرفته شد (۲۵).

%MPE = (۱۰۰ × (تأخیر پایه – زمان قطع آزمون)/ (تأخیر پایه – تأخیر پس از تزریق استرپتوزین))

همچنین، برای اندازه‌گیری آلودینیای مکانیکی، حیوان روی یک شبکهٔ سیمی و داخل یک محفظهٔ پلکسی گلاس به ابعاد ۲۰×۲۰ و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر قرار می‌گرفت. برای عادت‌کردن حیوانات به محیط جدید،۳۰ دقیقه قبل از آزمایش، آن‌ها درون محفظهٔ شفاف و روی صفحهٔ مشبک قرار می‌گرفتند. برای سنجش آلودینیای مکانیکی، از تارهای مختلف وون‌فری[2] در محدودهٔ دو تا ۶۰ گرم (۲،۴،۶،۸،۱۵،۲۶،۶۰) (ساخت شرکت استولینگ آمریکا[3]) برای سنجش حساسیت پوست به تحریکات تماسی استفاده شد. هر آزمایش با تار دارای کمترین وزن شروع می‌شد و درصورت دریافت‌نشدن پاسخ، به‌ترتیب از تارهای با وزن بالاتر استفاده می‌شد. اگر دو بار متوالی پاسخ (بلندکردن پا توسط حیوان) مشاهده می‌شد، همان وزنه به‌عنوان آستانهٔ پس‌کشیدن پنجه (PWT) محسوب می‌شد و دیگر آزمایش ادامه نمی‌یافت. اگر حیوان به هیچ‌یک از تارها ازجمله تار شمارهٔ ۶۰ نیز پاسخ نمی‌داد، عدد ۶۰ آستانهٔ پاسخ درنظر گرفته می‌شد. همچنین، هر آزمایش سه بار و به‌تناوب حداقل سه دقیقه تکرار شد و میانگین آن‌ها به‌عنوان آستانهٔ پس‌کشیدن پنجه منظور شد (۲۶). به‌طورکلی، سنجش آلودینای مکانیکی و هایپرآلژزیای حرارتی قبل از تزریق STZ و ۱۴ روز پس از تزریق انجام شد. نتایج نشان داد که ازبین ۱۴ حیوان مبتلا به دیابت همگی نشانه‌های نروپاتی را ازخود بروز دادند؛ بنابراین، این دو آزمون وجود نروپاتی دیابت را در حیوانات گروه دیابت کنترل و دیابت تمرین تأیید کردند.

1. Paw Withdrawal Latency
2. Von Fery
3. USA، Stolting

استخراج بافت: در پایان شش هفته برنامهٔ تمرینی، ۴۸ ساعت پس آخرین جلسهٔ تمرین، رت‌ها توسط تزریق درون‌صفاقی ترکیب زایلازین و کتامین بیهوش شدند و در شرایط استریل بخش حرکتی سگمنت‌های نخاعی L4، L5 و L6 جدا شدند. بافت موردنظر بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد شد و این نمونه تا زمان انجام آزمایش‌های مولکولی در فریزر c° ۷۰- منجمد و نگهداری شد. اندازه‌گیری بیان ژن: برای اندازه‌گیری سطوح بیان mRNA نوروتروفین-۵/۴، از روش کمی ریل‌تایم پی.سی.آر.[۱] با استفاده از پری‌میکس سایبرگرین[۲] استفاده شد (شرکت اپلاید بیوسنتر، آمریکا[۳]). طراحی پرایمرها براساس اطلاعات ژن‌های نوروتروفین-۵/۴ و GAPDH در بانک ژنی NBCI و توسط شرکت ماکرو ژن[۴] انجام شد. در جدول شمارهٔ یک، توالی پرایمرهای مورداستفاده گزارش شده است (از GAPDH به‌عنوان ژن کنترل استفاده شد). برنامهٔ دمایی مورداستفاده در ریل-تایم پی.سی.آر. شامل ۹۵ به‌مدت ۱۰ دقیقه، ۹۵ به‌مدت ۱۵ ثانیه و ۶۰ به‌مدت یک دقیقه (تکرار ۴۰ سیکل) بود. میزان بیان ژن‌های موردنظر نیز با روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ اندازه‌گیری شد.

جدول ۱- توالی پرایمرهای مورداستفاده در پژوهش حاضر

ژن‌ها	توالی پرایمر	بانک ژنوم
NT-4/5	For: 5.- CCCTGCGTCAGTACTTCTTCGAGAC -3′ Rev: 5′- CTGGACGTCAGGCACGGCCTGTTC -3′	NM_013184.3
GAPDH	For: 5′- GACATGCCGCCTGGAGAAAC -3′ Rev: 5′- AGCCCAGGATGCCCTTTAGT -3′	NM_017008

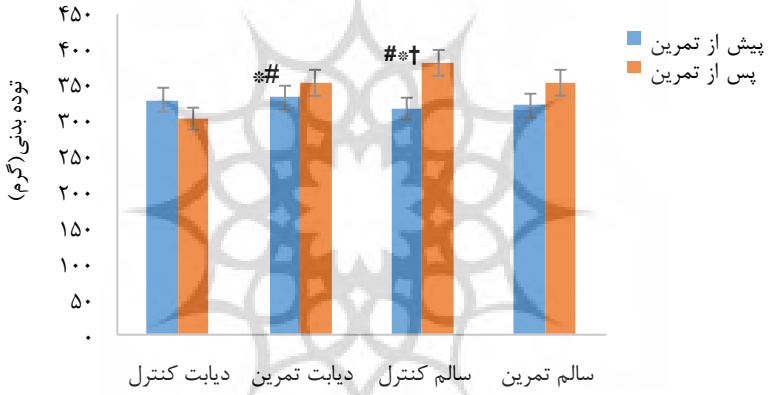
تمامی داده‌ها براساس میانگین ± انحراف استاندارد توصیف شده‌اند. برای تعیین طبیعی‌بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف- اسمیرنوف[۵] و برای بررسی همسان‌بودن واریانس‌ها از آزمون لیون[۶] استفاده شد. برای مقایسهٔ پیش‌آزمون و پس‌آزمون در هر گروه، از آزمون تی زوجی و برای تعیین تفاوت بین گروه‌ها از تحلیل واریانس یک‌راهه[۷] و آزمون تعقیبی ال.اس.دی.[۸] استفاده شد. سطح

1. Real Time-PCR
2. Primix Syber Green II
3. USA Applied Biosystems
4. Macrogen Inc., Seoul, Korea
۵. Kolmogorov–Smirnov
6. Leven
7. One Way ANOVA
8. Post Hoc LSD Test

معناداری نیز $\alpha = 0.05$ درنظر گرفته شد. همهٔ بررسی‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار اس.پی.اس.اس.[1] نسخه ۲۰ انجام شد.

نتایج

در شکل شمارهٔ یک، نتایج مربوط به تغییرات تودهٔ بدنی طی شش هفته برای هر چهار گروه نمایش داده شده است. نتایج نشان داد که شش هفته دیابت باعث کاهش وزن معناداری در این گروه نسبت به پیش‌آزمون شده است ($P < 0.01$) و بین گروه سالم کنترل و تمرین‌کرده تفاوت معنادار وجود داشت ($P < 0.01$).



شکل ۱- تغییرات تودهٔ بدن در گروه‌های مختلف

*: اختلاف معنادار با گروه سالم تمرین‌نکرده ($P < 0.01$)

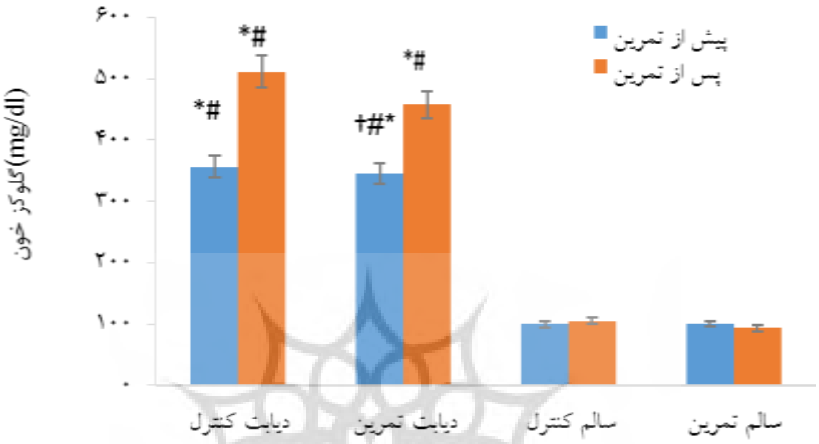
#: اختلاف معنادار با گروه سالم تمرین‌کرده ($P < 0.01$)

†: اختلاف معنادار با گروه دیابت تمرین‌نکرده ($P < 0.01$)

همچنین، داده‌های مربوط به گلوکز پلاسمای پیش‌آزمون و پس‌آزمون چهار گروه نشان داد که در شروع برنامهٔ تمرینی، غلظت گلوکز خون در گروه‌های دیابتی نسبت به گروه های سالم به‌طور معناداری بالاتر بود ($P = 0.0001$) و پس از شش هفته تمرین استقامتی نیز همچنان اختلاف معناداری داشت ($P = 0.0001$). همچنین، در پایان برنامهٔ تمرینی، غلظت گلوکز خون گروه دیابتی تمرین‌کرده نسبت به گروه دیابت کنترل به‌طور معناداری پایین‌تر بود ($P = 0.0001$) که نشان

1. SPSS

می‌دهد شش هفته تمرین استقامتی توانسته است باعث کاهش گلوکز پلاسمایی رت‌های دیابتی شود (شکل شمارهٔ دو).



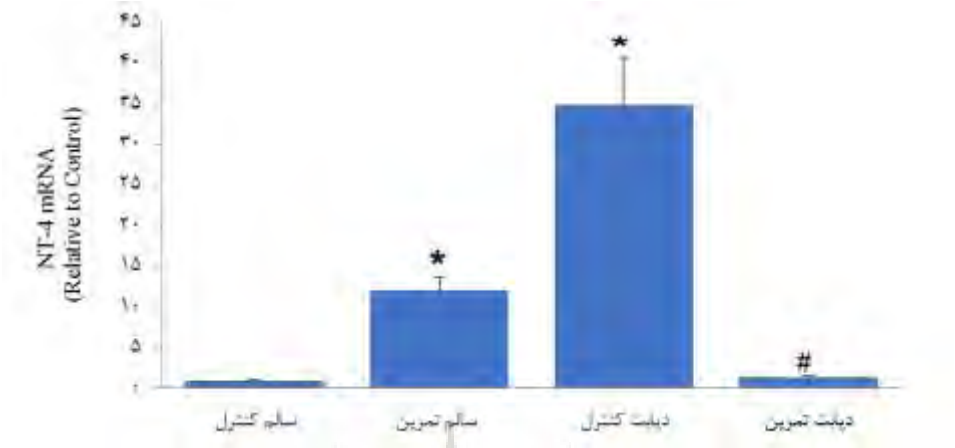
شکل ۲- تغییرات گلوکز پلاسما در گروه‌های مختلف

* اختلاف معنادار با گروه سالم تمرین نکرده ($P < 0.01$)

اختلاف معنادار با گروه سالم تمرین کرده ($P < 0.01$)

† اختلاف معنادار با گروه دیابت تمرین نکرده ($P < 0.01$)

به‌علاوه، نتایج نشان داد که برای mRNA نوروتروفین-۵/۴، بین گروه سالم کنترل و دیابت کنترل اختلاف معناداری وجود دارد ($P < 0.001$)؛ یعنی دیابت باعث افزایش معنادار بیان ژن نوروتروفین-۵/۴ در ریشه‌های حسی عصب سیاتیک شده است. همچنین، تمرین استقامتی به‌تنهایی توانست بیان ژن نوروتروفین-۵/۴ را افزایش دهد ($P < 0.05$). علاوه‌براین، این نتایج نشان داد که تمرین استقامتی توانست مقادیر mRNA نوروتروفین-۵/۴ را در حیوانات دیابتی نسبت به گروه دیابت بدون تمرین کاهش دهد ($P < 0.01$)؛ اما در مقایسه با گروه کنترل سالم تفاوتی معناداری نداشت ($P=0.938$). به‌عبارت‌دیگر، شش هفته تمرین استقامتی توانست افزایش بیان ناشی از دیابت را تاحدودی به سطح اولیهٔ خود بازگرداند.



شکل ۳- مقدار NT-4/5mRNA در گروه‌های مختلف

*: اختلاف معنادار با گروه سالم کنترل ($P = 0.05$، $P = 0.0001$)

#: اختلاف معنادار با گروه دیابت کنترل ($P = 0.01$)

بحث و نتیجه‌گیری

هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی اثر شش هفته فعالیت بدنی به‌صورت تمرین استقامتی بر بیان ژن نوروتروفین-۵/۴ در ریشه های حسی عصب سیاتیک رت‌های دارای دیابت بود. نتایج نشان داد که دیابت به‌تنهایی باعث آتروفی و کاهش وزن شد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که افزایش التهاب و کاهش فعالیت مسیرهای هایپرتروفی دراثر مقاومت به انسولین می‌تواند باعث بروز آتروفی در شرایط دیابت شود. وانگ[1] و همکاران (۲۶) نشان دادند که مقاومت انسولین به‌تنهایی می‌تواند موجب تجزیهٔ پروتئین عضله به‌وسیله سرکوبی فعالیت PI3-K شود. نکتهٔ درخورتوجه این است که با توجه به مقایسهٔ درون‌گروهی (پیش‌آزمون و پس‌آزمون)، شش هفته تمرین استقامتی توانسته است از بروز این آتروفی در گروه دیابت تمرین‌کرده جلوگیری کند؛ اما زمانی‌که با گروه کنترل سالم و تمرین‌کرده مقایسه می‌شوند، مشخص می‌شود که اختلاف معناداری بین این دو گروه وجود دارد که نشان می‌دهد شش هفته تمرین استقامتی توانسته است باعث جلوگیری از کاهش وزن شود؛ اما نتوانسته است در گروه دیابت تمرین‌کرده، افزایش وزن طبیعی را درمدت دورهٔ شش هفته ایجاد کند (شکل شمارهٔ یک)؛ بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که تمرین استقامتی تنها قسمتی از آتروفی عضلانی ناشی از دیابت را جبران می‌کند و توانایی جبران کامل آن را ندارد.

1. Wong

به‌علاوه، نتایج نشان داد که در شروع برنامهٔ تمرینی، غلظت گلوکز خون در گروه‌های دیابتی نسبت به گروه‌های سالم به‌طور معناداری بالاتر بود و پس از شش هفته تمرین استقامتی نیز همچنان اختلاف معناداری داشت. بااین‌حال، در پایان برنامهٔ تمرینی، غلظت گلوکز خون گروه دیابتی تمرین‌کرده نسبت به گروه دیابت کنترل، به‌طور معناداری پایین‌تر بود که نشان می‌دهد شش هفته تمرین استقامتی توانسته است باعث کاهش گلوکز پلاسمایی رت‌های دیابتی شود (شکل شمارهٔ دو). این یافته با نتایج پژوهش‌های متعددی همسو است (۲۸،۲۹). مکانیسم‌های احتمالی برای این کاهش وجود دارند که ازاین‌میان می‌توان به افزایش حساسیت انسولینی و افزایش بیان انتقال‌دهنده‌های گلوکز (Glut4) اشاره کرد (۲۸،۲۹). همچنین، تمرین استقامتی منجر به افزایش متابولیسم گلوکز به‌واسطهٔ انسولین در افراد سالم و مدل‌های حیوانی می‌شود (۳۰). عمل افزایش‌یافتهٔ انسولین در انتقال گلوکز عضله بعد از تمرین ورزشی، با بیان افزودهٔ پروتئین GLUT-4 و نیز واکنش‌های سازشی آنزیم‌های درگیر در فسفوریلاسیون و اکسیداسیون گلوکز همراه است (۳۰،۳۱).

همچنین، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که دیابت باعث افزایش معنادار بیان ژن نوروتروفین-۵/۴ در ریشه‌های حسی عصب سیاتیک رت‌ها شد (شکل شمارهٔ سه). مطالعات قبلی گزارش کرده‌اند که در بیماری دیابت، وقوع نروپاتی ابتدا با اختلال در عملکرد و ساختار نورون‌های حسی روی می‌دهد؛ به‌گونه‌ای‌که نورون‌های حسی با ازدست‌دادن عصب‌رسانی پوست و پس‌زدگی انشعاب‌های تحتانی، هدف قرار می‌شوند و درنهایت، متحمل آتروفی می‌شوند و سرانجام عصب‌رسانی خود را ازدست می‌دهند (۳۲). افزون‌براین، اتصال نوروتروفین به گیرنده‌اش منجر به فسفوریلاسیون خودبه‌خودی جایگاه‌های تیروزین می‌شود که باعث به‌کارگیری پروتئین‌هایی مانند PLC-$\gamma 1$ یا پروتئین SHC[1] خواهد شد (۳۳). فعال‌سازی PLC-$\gamma 1$ و دی‌آسیل گلیسرول اینوزیتول تری‌فسفات[2] را تولید می‌کند که می‌تواند رهایش $Ca2+$ را از ذخایر درون‌سلولی آغاز کند. SHC فسفوریله‌شده می‌تواند به فعال‌سازی آبشار پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوژن[3] (MAPK) منجر شود که این نیز می‌تواند به تأثیرات درون‌سلولی چندگانه ازجمله تنظیم نسخه‌برداری ژن منجر گردد (۳۳)؛ بنابراین، با توجه به نقش‌های بالقوه‌ای که نوروتروفین‌ها به‌ویژه نوروتروفین-۵/۴ در افزایش و تقویت انتقال سیناپسی و نیز تأثیر بر نسخه‌برداری ژن‌های درگیر در انتقال سیناپسی دارند، به نظر می‌رسد که افزایش بیان

1. SH2-Containing
۲. Diacylglycerol—inositol 3-phosphat
3. Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK)

نوروتروفین-۵/۴ در ریشه‌های حسی عصب سیاتیک بعد از ایجاد دیابت، پاسخی جبرانی به تخریب‌های ایجادشده در نورون‌ها به‌دنبال نروپاتی دیابت است. درهمین‌راستا، مطالعه‌ای روی نروتروفین‌ها در بیماران آمیوتروفیک لَترال اسکلروسیس (ALS)، سطوح افزایش‌یافته‌ای از فاکتور رشد عصبی، فاکتور نوروتروفیک مشتق‌شده از مغز، نوروتروفین-۳ و نوروتروفین-۵/۴ را در بافت عضلهٔ پس از مرگ نشان داد که به‌عنوان واکنش بیش‌جبرانی در بافت عضله نسبت به بی‌عصب‌شدن تفسیر شده است (۱۳). همچنین، کای[1] و همکاران (۳۴) در رت‌هایی دیابتی، افزایش در بیان نوروتروفین-۳ در عصب حسی و جسم سلولی DRG را به‌عنوان پاسخی برای جبران کاهش حمایت ترفیکی در بافت‌های هدف گزارش کردند. به‌علاوه، در چندین مطالعهٔ حیوانی افزایش در سطح mRNA فاکتور نوروتروفیک مشتق‌شده از مغز در عضلات دیابتی گزارش شده است (۱۰،۱۱).

افزون‌براین، نتایج پژوهش نشان داد که شش هفته تمرین استقامتی باعث افزایش معنادار بیان ژن نوروتروفین-۵/۴ در ریشه‌های حسی عصب سیاتیک رت‌های سالم شد. مطالعه‌ای یافت نشد که تأثیر تمرین استقامتی را بر بیان ژن نوروتروفین-۵/۴ در عصب سیاتیک بررسی کرده باشد؛ اما چندین مطالعه رهایش، سنتز و ترجمهٔ وابسته به فعالیت فاکتور نوروتروفیک مشتق‌شده از مغز و نوروتروفین-۵/۴ را در جمعیت‌های سلولی مختلف گزارش کرده‌اند (۱۷-۱۵)؛ برای مثال، طبق گزارش‌ها، عضلهٔ اسکلتی نوروتروفین-۵/۴ را در شیوه‌ای وابسته به فعالیت سنتز می‌کند. تحریک الکتریکی عصب سیاتیک رَت برای یک ساعت میزان mRNA نوروتروفین-۵/۴ عضلات نعلی و دوقلو را به‌مدت سه ساعت افزایش داد. برعکس، هنگامی‌که انتقال عصبی عضلانی توسط آلفا-بونگاروتوکسین[2] بلوک شد یا عصب سیاتیک قطع شد، mRNA نوروتروفین-۵/۴ در عضلهٔ نعلی کاهش یافت (۱۵). همچنین، به‌دنبال آسیب عضلانی که توسط تزریق درون‌عضلانی بیوپی وَکین[3] ایجاد شده بود، بیان پروتئین نوروتروفین-۵/۴ در هر دو عضلهٔ تند و کند انقباض اندام پشتی کاهش یافت (۴)؛ بنابراین، نتیجه گرفته شد که نوروتروفین-۵/۴ مشتق از عضله به‌عنوان یک سیگنال تروفیکی وابسته به فعالیت برای رشد و تغییر شکل عصب حرکتی بالغ عمل می‌کند. به‌علاوه، نوروتروفین-۵/۴ ممکن است تا اندازه‌ای مسئول تأثیرات ورزش و تحریک الکتریکی بر اجرای عصبی- عضلانی باشد. درهمین‌راستا، موش‌های فاقد نوروتروفین-۵/۴ دارای پیوندگاه عصبی-عضلانی تکه‌تکه و بزرگ بودند که با به‌هم‌ریختگی در خوشه‌های گیرنده‌های استیل کولین پس‌سیناپسی، کاهش در اتصال گیرنده‌های استیل کولین و فعالیت استیل کولین استراز همراه بود.

1. Cai
2. α-Bungarotoxin
3. Bupivacaine

همچنین، پاسخ‌های الکترومایوگرافی، پتانسیل پُست تتانیک و دامنهٔ پتانسیل عمل، در تارهای عضلانی موش‌هایی که نوروتروفین-۵/۴ در آن‌ها حذف شده بود، به‌طور معناداری کاهش یافتند (۳۵)؛ بنابراین، نوروتروفین-۵/۴ جزء مهمی از مکانیسم بازخوردی وابسته به فعالیت برای حفظ ارتباطات عصبی- عضلانی و اجرای عضلانی است (۳۵)؛ ازاین‌رو، با توجه به نقش نوروتروفین-۵/۴ در پاسخ به فعالیت و نیز بیان وابسته به فعالیت آن، افزایش نوروتروفین-۵/۴ پس از فعالیت استقامتی قابل‌انتظار بود که تأییدی بر درگیری آن در پاسخ به فعالیت بدنی است.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که در مقایسه با گروه کنترل، شش هفته تمرین استقامتی باعث تغییر معناداری در بیان ژن نوروتروفین-۵/۴ در ریشه‌های حسی عصب سیاتیک رت‌های دیابتی نمی‌شود. همچنین، در مقایسه با گروه دیابت بدون تمرین، گروه دیابتی تمرین کاهش معناداری در بیان ژن نوروتروفین-۵/۴ نشان داد. جالب است که هرکدام از متغیرهای اعمال‌شده؛ یعنی دیابت و تمرین استقامتی، جداگانه باعث افزایش بیان نوروتروفین-۵/۴ در ریشه‌های حسی عصب سیاتیک شده‌اند؛ اما در اشتراک با هم و هم‌زمان، تغییری در بیان ایجاد کرده‌اند؛ بنابراین، چنین به‌نظر می‌رسد که دیابت و تمرین استقامتی تأثیرات یکدیگر را بر بیان نوروتروفین-۵/۴ تعدیل و خنثی می‌کنند. در نمونه‌های دیابتی، مطالعات نتایج متفاوتی را از تأثیر فعالیت بدنی بر تغییرات عوامل تروفیکی مانند فاکتور رشد عصبی، فاکتور نوروتروفیک مشتق‌شده از مغز و نوروتروفین-۵/۴ و گیرنده‌های کینازی[۱] (Trk) آن‌ها گزارش کرده‌اند (۳۶-۳۷). صالحی و همکاران (۳۶) نتایجی مشابه با تغییرات پژوهش حاضر را در بیان فاکتور نروتروفیکی فاکتور نوروتروفیک مشتق‌شده از مغز در رت‌های دیابتی به‌دست آورده‌اند. آن‌ها نشان دادند که هشت هفته فعالیت بدنی به‌شکل شنا باعث تنظیم کاهشی در بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق‌شده از مغز شد. همچنین، لی و همکاران (۳۷) گزارش کردند که ۱۲ هفته تمرین با ۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی باعث کاهش در بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق‌شده از مغز و گیرندهٔ کینازی (TrB) شد؛ درحالی‌که تغییرات معناداری را در شاخص‌های التهابی و فاکتور رشد عصبی ایجاد نکرد. به‌نظر می‌رسد که نقش فعالیت بدنی بر تغییرات نوروتروفین-۵/۴ همانند فاکتورهای تروفیکی دیگر تعدیلی باشد که درنهایت، منجر به جلوگیری از کاهش یا افزایش بیان فاکتورهای تروفیکی می‌شود و دراصل، این تغییرات نوعی سیگنال یا پاسخ نسبت به شرایط بیماری هستند؛ ازاین‌رو، می‌توان بر نقش تعدیلی فعالیت بدنی بر بیان نوروتروفین‌ها ازجمله نوروتروفین-۵/۴ در شرایط دیابت اشاره کرد.

---

۱. Tyrosine Kinases

افزون‌براین، شاید یکی از دلایل افزایش‌نیافتن بیان نوروتروفین-۵/۴ در گروه تمرین دیابت، مکانیسم‌های دیگری هستند که دراثر فعالیت استقامتی فعال می‌شوند و باعث جبران تخریب‌های ناشی از دیابت می‌شوند. این احتمال وجود دارد که نقش مثبت فعالیت بدنی بر شاخص‌های التهابی، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و عوامل درگیر در آپوپتوز و آنژیوژنز در نمونه‌های دیابتی، توضیحی برای دیگر مسیرهای فعال‌شده توسط فعالیت بدنی برای ترمیم عصبی در زمان دیابت باشد (۱۳،۳۶-۳۹). مولتنی[1] و همکاران (۱۴) نیز نشان دادند که ورزش اختیاری به‌شکل دویدن روی چرخ گردان موجب افزایش نوزایش عصبی در نورون‌های حسی پس از آسیب عصب سیاتیک می‌شود. این پژوهشگران، افزایش نوزایش عصبی نورون‌های حسی را به افزایش بیان ژن‌های فاکتور نوروتروفیک مشتق‌شده از مغز، نوروتروفین-۳، سیناپسین I و پروتئین کمک‌کنندهٔ رشد-۴۳[2] نسبت داده‌اند. چن[3] و همکاران (۲۰۱۲) اثرهای تمرین ورزشی بر بهبود عملکرد نورون‌های حسی را به کاهش بیان اینترلوکین-1β و فاکتور نکروز تومور-α و نیز افزایش سطوح پروتئین شوک گرمایی-۷۲ در عصب سیاتیک نسبت داده‌اند. این مطالعات بر نقش فعالیت بدنی بر فعال‌سازی مسیرهای دیگر بازسازی عصبی اشاره می‌کنند که ممکن است کاهش بیان نوروتروفین-۵/۴ با فعالیت استقامتی در گروه دیابت را توضیح دهد. بااین‌حال، مطالعات بیشتری لازم است تا نقش فعالیت بدنی و نوروتروفین-۵/۴ را در نروپاتی دیابت روشن کنند (۴۰،۴۱).

درمجموع، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که نروپاتی دیابت باعث افزایش معنادار بیان ژن نوروتروفین-۵/۴ در ریشه‌های حسی عصب سیاتیک شد که می‌تواند نشانه‌ای از بیش‌جبرانی ایجادشده برای تخریب‌های عصبی ناشی از دیابت باشد. همچنین، شش هفته تمرین استقامتی نیز باعث افزایش معنادار بیان ژن نوروتروفین-۵/۴ در ریشه‌های حسی عصب سیاتیک رت‌های نر سالم شد؛ اما تمرین ورزشی، بیان ژن نوروتروفین-۵/۴ را در ریشه‌های حسی عصب سیاتیک رت‌های دارای نروپاتی دیابت تغییر معناداری نداد؛ بنابراین، دیابت و شش هفته تمرین استقامتی به‌تنهایی باعث افزایش بیان ژن نوروتروفین-۵/۴ در ریشه‌های حسی عصب سیاتیک می‌شوند. بااین‌حال، در تعامل با یکدیگر، تأثیرات آن‌ها تعدیل می‌شود که احتمالاً به نقش تعدیلی تمرین استقامتی بر بیان نوروتروفین‌ها در شرایط دیابت اشاره دارد.

1. Molteni
2. Growth Associated Protein 43
3. Chen

تشکر و قدردانی

مقالهٔ حاضر برگرفته از هستهٔ پژوهشی فیزیولوژی تندرستی و فعالیت بدنی است. بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علامه طباطبایی برای حمایت از این پژوهش قدردانی می‌کنیم.

منابع

1. Ibanez C F, Ebental T, Persson H. Chimeric molecules with multiple neurotrophic activities reveal structural elements determining the specificities of NGF and BDNF. EMBO J. 1991;10:2105-10.
2. Thoenen H. The changing scene of neurotrophic factor. Trends Neurosci. 1991;14:165–70.
3. Verdi J M, Birren S J, Ibanez C F, Persson H, Kaplan D R, Benedetti M, Chao M V, Anderson D J. p75_LNGFR regulates Trk signal transduction and NGF-induced neuronal differentiation in MAH cells. Neuron. 1994;12:733–45.
4. Friedman B, Kleinfeld D, Ip N.Y, Verge V.M.K, Moulton R, Boland P, Zlotchenko E, Lindsay R.M, Liu L. BDNF and NT-4/5 exert neurotrophic influences on injured adult spinal motor neurons. J Neurosci. 1995;15:1044–56.
5. Sakuma K, Watanabe K, Sano M, Uramoto I, Nakano H, Li YJ, et al. A possible role for BDNF, NT-4 and TrkB in the spinal cord and muscle of rat subjected to mechanical overload, bupivacaine injection and axotomy. Brain Res. 2001;907:1–19.
6. Griesbeck O, Parsadanian AS, Sendtner M, Thoenen H. Expression of neurotrophins in skeletal muscle: Quantitative comparison and significance for motoneuron survival and maintenance of function. J Neurosci Res. 1995;42:21–33.
7. Yamamoto M, Sobue G, Yamamoto K, Terao S, Mitsuma T. Expression of mRNAs for neurotrophic factors (NGF, BDNF, NT-3, and GDNF) and their receptors (p75NGFR, trkA, trkB, and trkC) in the adult human peripheral nervous system and nonneural tissues. Neurochem Res. 1996;21:929–38.
8. Funakoshi H, Frisen J, Barbany G, Timmusk T, Zachrisson O, Verge VMK, et al. Differential expression of mRNAs for neurotrophins and their receptors after axotomy of the sciatic nerve. J Cell Biol. 1993;123:455–65.
9. Boucek P. Advanced diabetic neuropathy: A point of no return? Rev Diabet Stud, 2006, 3(3):143-150.
10. Yasuda H, Terada M, Maeda K, Kogawa S, Sanada M, Haneda M, et al. Diabetic neuropathy and nerve regeneration. Progress in Neurobiology. 2003; 69(4): 229-85.
11. Fernyhough P, Diemel LT, Brewster WJ, Tomlinson DR. Altered neurotrophin mRNA levels in peripheral nerve and skeletal muscle of experimentally diabetic rats. J N C, 1995;64:1231–7.

12. Fernyhough P, Maeda K, Tomlinson DR. Brain-derived neurotrophic factor mRNA levels are up-regulated in hindlimb skeletal muscle of diabetic rats: Effect of denervation. Exp Neurol. 1996;141:297–303.
13. Fernyhough P, Diemel LT, Tomlinson DR. Target tissue production and axonal transport of neurotrophin-3 are reduced in streptozotocindiabetic rats. Diabetologia. 1998;41:300–6.
14. Kust BM, Copray JC, Brouwer N, Troost D, Boddeke HW. Elevated levels of neurotrophins in human biceps brachii tissue of amyotrophic lateral sclerosis. Experimental Neurology. 2002;177:419–27.
15. Molteni R, Zheng JQ, Ying Z, Gomez-Pinilla F, Twiss JL. Voluntary exercise increases axonal regeneration from sensory neurons. Proc Natl Acad Sci. 2004;101, 8473–8.
16. Funakoshi H, Belluardo N, Arenas E, Yamamoto Y, Casabona A, Persson H, et al. Muscle‐derived neurotrophin‐4 as an activity‐dependent trophic signal for adult motor neurons. Science. 1995;268:1495–9.
17. Poo MM. Neurotrophins as synaptic modulators. Nat Rev Neurosci. 2001; 2:24–32.
18. Lu B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. Learn Mem. 2003;10:86-98.
19. Cohen-Cory S. The developing synapse: Construction and modulation of synaptic structures and circuits. Science. 2002;298:770-6.
20. Dakhili A B., Gharakhanlou R., Movaheddin M., Khazani A., Keshavarz M. The effect of 6 weeks endurance training on gene expression of nerve growth factor in sensory spinal cord of rats with diabetic neuropathy. Iranian journal of Diabetes and Metabolism. 2014;13(3):263-71.
21. Eslami R, Gharakhanlou R, Kazemi A, Dakhili A B, Sorkhkamanzadeh G, Ayob Sheikhy A. Does endurance training compensate for neurotrophin deficiency following diabetic neuropathy? Iran Red Crescent Med J. 2016;18(10): 1-11.
22. Eslami R., Sorkhkamanzadeh G., Gharakhanlou R., Kazemi , A R, Banaifar A A.. The effects of diabetes and endurance training on BDNF gene expression in sensory spinal cord of rats with diabetic neuropathy. Exercise physiology, 2015; (26) 7: 131-46. (In Persian)
23. Calcutt N. Modeling Diabetic Sensory Neuropathy in Rats. In: Luo ZD, editor. Pain research: Methods in molecular medicine. Switzerland: Humana Press; 2004. p. 55-65.
24. Chae CH, Jung SL, An SH, Jung CK, Nam SN, Kim HT. Treadmill exercise suppresses muscle cell apoptosis by increasing nerve growth factor levels and stimulating p-phosphatidylinositol 3-kinase activation in the soleus of diabetic rats. J Physiol Biochem, 2011;67(2):235-41.
25. Hargreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C, Joris J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. Pain. 1988;32(1):77-88.
26. Talbot S, Théberge-Turmel P, Liazoghli D, Sénécal J, Gaudreau P, Couture R. Cellular localization of kinin B1 receptor in the spinal cord of streptozotocin-diabetic rats with a fluorescent. J neuroinflammation. 2009;6:11::1-12.

27. Tal M, Bennett GJ. Extra-territorial pain in rats with a peripheral mononeuropathy: Mechano-hyperalgesia and mechano-allodynia in the territory of an uninjured nerve. Pain. 1994;57(3):375-82.
28. Wong CY, Byrne NM, O'Moore-Sullivan T, Hills AP, Prins JB, Marwick TH. Effect of weight loss due to lifestyle intervention on subclinical cardiovascular dysfunction in obesity (body mass index 30 kg/m^2). Am J Cardiol. 2006;98:1593–8.
29. Christ-Roberts CY, Pratipanawatr T, Pratipanawatr W, Berria R, Belfort R, Kashyap S, et al. Exercise training increases glycogen synthase activity and GLUT4 expression but not insulin signaling in overweight nondiabetic and type 2 diabetic subjects. Metabolism. 2004;53:1233-42.
30. Sriwijitkamol A, Coletta D, Estela W, Gabriela B, Sara M, John B, et al. Effect of acute exercise on AMPK signaling in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes:A time-course and dose-response study. Diabetes. 2007;56:836-48.
31. Nojima H, Watanabe H, Yamane K, Kitahara Y, Sekikawa K, Yamamoto H, et al. Effect of aerobic exercise training on oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. Metabolism. 2008;57:170–6.
32. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: A randomized trial. Ann Intern Med. 2007;147:357–69.
33. Zochodne DW, Ramji N, Toth C. Neuronal targeting in diabetes mellitus: A story of sensory neurons and motor neurons. Neuroscientist.2008;14(4):311-8..
34. Huang EJ, Reichard LF. Neurotrophins: Role in neuronal development and function. Annu Rev Neurosci. 2001;24:677-736.
35. Cai F, Tomlinson DR, Fernyhough P. Elevated expression of neurotrophin-3 mRNA in sensory nerve of streptozotocin-diabetic rats. Neuroscience Letters. 1999;263(2-3):81-4.
36. Belluardo N, Westerblad H, Mudo G, Casabona A, Bruton J, Caniglia G, et al. Neuromuscular junction disassembly and muscle fatigue in mice lacking neurotrophin-4. Mol Cell Neurosci. 2001;18:56–67.
37. Salehi I, Farajnia S, Mohamadi M, Sabouri GM. The pattern of brainderived neurotrophic factor gene expression in the hippocampus of diabetic rats. Iran J Basic Med Sci. 2010;13:146-53.
38. Lee SS, Yoo JH, Kang S, Woo JH, Shin KO, et al. The effects of 12 weeks regular aerobic exercise on brain-derived neurotrophic factor and inflammatory factors in juvenile obesity and type 2 diabetes mellitus. Journal of PT S. 2014;26(8):1199-204.
39. Mizisin AP, Calcutt NA, Tomlinson DR, Gallagher A, Fernyhough P. Neurotrophin-3 reverses nerve conduction velocity deficits in streptozotocin-diabetic rats. JPNS. 1999;4:211–21.
40. Zochodne DW. Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: manifestations and mechanisms. Muscle Nerve, 2007;36(2):144-66.

41. Chen YW, Hsieh PL, Chen YC, Hung CH, Cheng JT. Physical exercise induces excess hsp72 expression and delays the development of hyperalgesia and allodynia in painful diabetic neuropathy rats. Anesth Analg. 2013;116(2):482-90..
42. Chen YW, Li YT, Chen YC, Li ZY, Hung CH. Exercise training attenuates neuropathic pain and cytokine expression after chronic constriction injury of rat sciatic nerve. Anesth Analg. 2012;114:1330–7.

ارجاع‌دهی

اسلامی رسول. تمرین استقامتی افزایش بیان ناشی از دیابت نوروتروفین-۵/۴ را در ریشه‌های حسی عصب سیاتیک کنترل می‌کند. فیزیولوژی ورزشی. تابستان ۱۳۹۷؛ ۱۰(۳۸): ۴۲ـ۱۲۵.
شناسهٔ دیجیتال: 10.22089/SPJ.2017.3884.1527

Eslami R. Endurance Training Can Control Diabetic-Induced Over Expression of Neurotrophin-4/5 mRNA in Sensory Roots of Sciatic Nerve. Summer 2018; 10(38): 125-42. (In Persian). DOI: 10.22089/SPJ.2017.3884.1527

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی

Endurance Training Can Control Diabetic-Induced Over Expression of Neurotrophin-4/5 mRNA In Sensory Roots of Sciatic Nerve

R. Eslami[1]

1. Assistance Professor of Sport Physiology, Allameh Tabataba'i University*

Received: 2017/03/12 **Accepted: 2017/06/13**

Abstract

The aim of present study was to investigate effect of six weeks of endurance training on NT-4/5 expression at sensory roots of sciatic nerve in male rats with diabetic neuropathy. To do this, a number of 20 Wistar male rats (eight weeks of age) with average weight of 250±20g were used. Then rats were classified randomly to four 5-rats groups including diabetic exercised group, diabetic control group, healthy exercised group, and healthy control group. Two weeks after inducing the diabetes, endurance exercise protocol was executed moderately (50-55% of VO2max) for five days a week. Speed and time of treadmill exercise was increased gradually. The Quantitative Real time-PCR technique was used to measure the mRNA NT-4/5 expression. In addition, for determining the difference among the groups, the One-way ANOVA were applied. The findings resulted from the research revealed that diabetes significantly increases the expression of NT-4/5 gene at sensory roots of sciatic nerve ($P \leq 0.001$). Also 6 weeks of endurance training significantly increases expression of NT-4/5 gene at sensory roots of sciatic nerve of healthy rats ($P \leq 0.05$). However, 6 weeks of endurance training has no effect on expression of NT-4/5 gene at sensory roots of sciatic nerve of diabetic neuropathic male rats ($P=0.938$). However, NT-4/5 expression in diabetic exercised group was significantly lower in comparison with diabetic control group ($P \leq 0.001$). Therefore, diabetic neuropathy and endurance training alone can increase the expression of NT-4 gene at sensory roots of sciatic nerve, however, these effects decrease together.

Keywords: Diabetic Neuropathy, Neurotrophin-4/5, Endurance Exercise, Sciatic Nerve

*Corresponding Author Email: eslami.rasul@gmail.com