

The Effect of Continuous Training with high and moderate Intensity on Plasma Level of Phosphorylated Tau and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Women

Mehdi Babaei¹, Ali Yaghoubi^{1*}

Department of Physical Education & sports Sciences, Bojnord Branch, Islamic Azad University, Bojnord, Iran

Received: 21 November 2023; Accepted: 02 September 2024, Published: 21 June 2025

Abstract:

Introduction: The purpose of the present study was to assess the effect of eight weeks' moderate and high-intensity continuous training on plasma levels of phosphorylated tau protein and insulin resistance in type 2 diabetic women.

Materials and Methods: 30 type 2 diabetic women with 50 to 60-year-old, were randomly divided into 3 groups including: (1) high intensity continuous training, (2) moderate intensity continuous training and (3) control group. High intensity training group include 30 min with 80% of HR reserve for 8 weeks and moderate intensity training include of 50 min with 55% HR reserve for 8 weeks. Blood samples were taken 24 hours before and 48 hours after last training session. Data was analyzed using paired t test and one-way ANOVA and tukey post hoc at significant levels of $P < 0.05$.

Results: The results showed that after 8 weeks of continuous training with high and moderate intensity the insulin resistance in type 2 diabetic women decrease (P-value respectively 0.001 and 0.021). Also, there was a significant decrease between high intensity of endurance training decrease plasma levels of phosphorylated tau in type 2 diabetic women ($P=0.026$) but no significant difference found in phosphorylated tau in moderate intensity group ($P=0.097$). also results show that phosphorylated tau protein levels in high intensity training was lower than control group ($P=0/008$), but no significant difference found in phosphorylated tau levels in moderate intensity group versus control and high intensity group (P-value respectively 0.724 and 0.056).

Conclusion: These results showed that high intensity continuous training through improving insulin resistance probably can reduce phosphorylated tau levels and can have beneficial effects on CNS of type 2 diabetes.

Key words: Phosphorylated Tau Protein, Insulin Resistance, Type 2 Diabetes, Continuous Training

¹. Corresponding author

Ali Yaghoubi

Address: Department of Physical Education & sport Science, Bojnord Branch, Islamic Azad University

Tel: 09155855080

Email: yaghoubiali65@gmail.com

تأثیر تمرینات تداومی با شدت متوسط و بالا بر سطح پلاسمایی پروتئین فسفوریله تائو و مقاومت به انسولین در زنان دیابتی نوع دو

مهدی بابایی، علی یعقوبی*

گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاداسلامی، بجنورد، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۸/۳۰، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۶/۱۲، تاریخ چاپ: ۱۴۰۴/۰۳/۳۱

چکیده

مقدمه: هدف از مطالعه حاضر بررسی تاثیر هشت هفته تمرین تداومی با شدت‌های مختلف بر سطح پلاسمایی پروتئین فسفوریله تائو و مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ بوده است.

مواد و روش‌ها: ۳۰ بیمار زن با دامنه سنی ۵۰ تا ۶۰ سال که حداقل سه سال سابقه ابتلا به دیابت را داشتند، به روش در نمونه گیری دسترس انتخاب شدند. سپس آزمودنی‌ها به‌طور تصادفی در سه گروه شامل (۱) تمرین تداومی با شدت بالا، (۲) تمرین تداومی با شدت متوسط و (۳) کنترل، قرار داده شدند. گروه‌های تمرینی به مدت هشت هفته به تمرین پرداختند. پروتکل تداومی با شدت بالا شامل ۳۰ دقیقه دویدن با شدت ۸۰٪ ضربان قلب هدف بود و پروتکل تمرین تداومی با شدت متوسط نیز به صورت ۵۰ دقیقه دویدن با شدت ۵۰٪ ضربان قلب هدف انجام شد. خون‌گیری در دو مرحله، ۲۴ ساعت قبل از اولین جلسه تمرین و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین، صورت گرفت. به منظور تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از آزمون آماری t وابسته، آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی، در سطح معناداری $P < 0.05$ استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که میزان مقاومت به انسولین زنان دیابتی نوع ۲ در پس‌آزمون گروه‌های تمرین با شدت بالا و متوسط نسبت به پیش‌آزمون کاهش معناداری وجود دارد (مقادیر P به ترتیب ۰/۰۰۱ و ۰/۰۲۱). همچنین سطح پروتئین فسفوریله تائوی پلاسما در گروه تمرین با شدت بالا کاهش معناداری وجود داشت ($P=0.026$) اما بین سطح این شاخص در پیش‌آزمون و پس‌آزمون گروه تمرین با شدت متوسط تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P=0.097$). سطح پروتئین تائوی پلاسما در گروه تمرین با شدت بالا نسبت به گروه کنترل به طور معناداری پایین‌تر بود ($P=0.008$) ولی سطح این شاخص در گروه تمرین با شدت متوسط نسبت به گروه کنترل و تمرین با شدت بالا تفاوتی مشاهده نشد (مقادیر P به ترتیب ۰/۷۲۴ و ۰/۵۶۱).

نتیجه‌گیری: احتمالاً تمرین ورزشی تداومی با شدت بالا می‌تواند از طریق بهبود مقاومت انسولین، کاهش سطح پروتئین فسفوریله تائو را در پی داشته باشد و از عوارض جانبی دیابت در CNS جلوگیری کند.

کلیدواژه‌ها: پروتئین فسفوریله تائو، مقاومت به انسولین، دیابت نوع دو، تمرین تداومی

۱. نویسنده مسوول

علی یعقوبی

نشانی: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاداسلامی، بجنورد، ایران

تلفن: ۰۹۱۵۵۸۵۵۰۸۰

ایمیل: yaghoubiali65@gmail.com

مقدمه

دیابت نوع ۲ که آن را دیابت غیر وابسته به انسولین^۱ (NIDDM) نیز می‌نامند، می‌تواند به بافت‌های مختلف آسیب برساند و به عوارض بغرنجی در سیستم عصبی مثل بیماری آلزایمر^۲ (AD)، سکته و بیماری عروق محیطی ختم شود (ژائو و همکاران، ۲۰۱۰). در این راستا بیان شده است که دیابت، عامل خطری برای AD می‌باشد و مطالعات انجام شده روی مغز افراد دیابتی، اغلب وجود آسیب‌های ریز عروقی از طریق گسترش پلاک‌های آمیلوئیدی و تجمع پروتئین‌های فسفوریله تائو، که مشخصه اصلی بیماری آلزایمر می‌باشند، را تأیید می‌کند (گاسپرینی و ژو، ۲۰۰۳؛ جلینگر، ۲۰۰۸). از طرف دیگر با توجه به افزایش خطر ابتلا به AD دیررس در دیابت، برخی از محققان از AD به عنوان دیابت نوع ۳ یاد می‌کنند. جالب توجه است که وجود دیابت خطر ابتلا به AD را در یک فرد تقریباً دو برابر می‌کند (هوبدی و همکاران، ۲۰۲۱).

تائو^۳ یک پروتئین ساختاری و عملکردی است و برای اولین بار در تجمعات تارهای عصبی در AD یافت شد (لی و همکاران، ۲۰۰۷). این پروتئین از نظر عملکردی نقش مهمی در محافظت، ثبات و توسعه اتصال میکروتوبول‌ها و ساختار مورفولوژی طبیعی نورون‌ها بر عهده دارد و همچنین وجود آن در انتقال پیام در نورون‌ها کلیدی است. پروتئین تائو جفت شدن میکروتوبول‌ها را در بافت طبیعی افزایش می‌دهد و مراحل فعال رشد و تجمع میکروتوبول‌ها را محدود می‌کند و نمی‌توان نقش فسفوریله شدن تائو را در آسیب‌های عصبی انکار کرد. از جمله آسیب‌های تائو می‌توان بیماری‌های آلزایمر، پارکینسون و مولتیپل اسکلروز^۴ را نام برد (لیو و همکاران، ۲۰۰۲). شواهد نشان می‌دهند که انسولین به تنهایی و ناهنجاری‌های متابولیکی مربوط به دیابت ممکن است تجمع پروتئین فسفوریله تائو را تحت تأثیر قرار دهد (کرفت و واتسون، ۲۰۰۴). ویژگی مشترک دیابت و AD، رسوبات آمیلوئیدی و تجمع پروتئین فسفوریله تائو در اندام‌های هدف می‌باشد (گوتز و همکاران، ۲۰۰۹). کاهش علامت‌دهی انسولین، با افزایش سطح پروتئین فسفوریله تائو مرتبط است. به عبارت دیگر، سطح پروتئین تائو در مغز موش‌های دیابتی به‌طور معناداری افزایش می‌یابد (جولیوالت و همکاران، ۲۰۰۸). همچنین نشان داده شده است که افزایش سطح پلاسمایی پروتئین تائو با کاهش ضخامت قشر مغز در ارتباط است و با پیشرفت بیماری سطح این شاخص در پلازما نیز افزایش می‌یابد و می‌توان از سطح این شاخص برای شناسایی افراد مستعد ابتلا به آلزایمر استفاده کرد (دیگ و همکاران، ۲۰۱۶).

تحقیقات نشان داده‌اند که افزایش فعالیت بدنی نه تنها باعث پیشگیری از بروز دیابت می‌شود، بلکه می‌تواند در کاهش عوارض جانبی دیابت از جمله عوارض ناشی از آن در سیستم عصبی نیز کاربرد داشته باشد. برای مثال کیم و همکاران^۵ (۲۰۱۵) بیان داشتند که ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت پایین کاهش سطوح گلیکوژن سنتاز کیناز-۳ بتا^۶ (GSK3β) و پروتئین فسفوریله تائو در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین را در پی دارد. یوم و همکاران^۷ (۲۰۰۸) بیان داشتند که تمرینات نوار گردان موجب کاهش سطح فسفوریله تائو می‌گردد. همچنین فلاح‌محمدی و همکاران (۱۳۹۱) به بررسی تأثیر تمرین اختیاری چرخ‌دوار و عصاره آلیوم پارادوکسیوم بر سطوح پروتئین تائو مخچه ی رت‌های دیابتی پرداختند و نشان دادند که در اثر القای آلوکسان تأثیری بر سطح تائوی فسفوریله مخچه ندارد و تمرین اختیاری نیز تأثیر قابل توجهی روی سطح تائو در مخچه نداشت.

¹non-insulin dependent diabetes mellitus

²Alzheimer's disease

³ Tau

⁴ Multiple Sclerosis

⁵ Kim et al

⁶glycogen synthase kinase 3 beta

⁷ Um et al

در مجموع با توجه به اینکه نتایج تحقیقات در ارتباط با سطح پروتئین فسفوریله تائو در آزمودنی‌های دیابت محدود می‌باشد و از طرف دیگر با توجه به اینکه ریشتر و همکاران^۱ (۲۰۰۸) بیان کردند که سطح پروتئین فسفوریله تائو در آزمودنی‌های آلزایمری به شدت تمرین وابسته می‌باشد. بنابراین هدف از تحقیق حاضر تأثیر هشت هفته تمرین تداومی با شدت‌های مختلف بر سطح پلاسمایی پروتئین تائو زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ بود.

روش شناسی

روش تحقیق حاضر از نوع نیمه تجربی و از نوع تحقیقات کاربردی با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون بود که با دو گروه تجربی و یک گروه کنترل اجرا شد. آزمودنی‌های این تحقیق را زنان مبتلا به دیابت نوع دو و عضو انجمن دیابت شهرستان بجنورد، تشکیل می‌دادند که پس از هماهنگی با انجمن دیابت، فراخوان و دعوت به مشارکت شدند و تعداد ۳۰ بیمار زن با دامنه سنی ۵۰ تا ۶۰ سال که حداقل سه سال سابقه ابتلا به دیابت را داشتند، به روش در دسترس و نمونه‌گیری هدفمند به عنوان نمونه برگزیده شدند (جدول ۱). قبل از ورود به مطالعه، شرکت‌کنندگان با اهداف و خطرات احتمالی تحقیق آشنا شدند و نسبت به تکمیل رضایت‌نامه کتبی شرکت در تحقیق و سوابق پزشکی، اقدام کردند. ملاک ورود به مطالعه نیز شامل: (۱) زنان ۵۰ تا ۶۰ سال مبتلا به بیماری دیابت نوع دو، (۲) گذشت حداقل سه سال از زمان ابتلا به دیابت، (۳) برخوردار بودن از سلامت قلبی-عروقی و ریوی به تشخیص پزشک، (۴) نداشتن هیچ نوع بیماری حاد دیگری در طی یک ماه پیش از آغاز پژوهش، (۵) عدم شرکت در فعالیت‌های بدنی منظم ورزشی در شش ماهه اخیر، (۶) عدم دریافت انسولین، (۷) عدم مصرف سیگار و الکل، (۸) نداشتن هیچ نوع آسیب عضلانی-اسکلتی، (۹) نداشتن فشار خون بالاتر از ۱۶۰/۹۵ میلی‌متر جیوه، (۱۰) عدم ممنوعیت شرکت در فعالیت‌های ورزشی به دلیل بیماری به تشخیص پزشک، بود. در طی دوره تحقیق آزمودنی‌ها با قرص‌های کاهش‌دهنده قند خون (متفورمین) تحت درمان بودند، باید اشاره شود که دوز مصرفی متفورمین در طول دوره تحقیق مورد بررسی قرار می‌گرفت و در ابتدای دوره سعی بر آن بود تا دوز مصرفی در گروه‌ها همسان باشد. پس از ارزیابی افراد بر اساس پرسشنامه سابقه پزشکی و پرسشنامه آمادگی برای شروع فعالیت بدنی (PAR-Q)، آزمودنی‌ها رضایت خود را برای اجرای پروتکل ورزشی اعلام کردند. سپس از آزمودنی‌ها خواسته شد تا در طی این دوره رژیم غذایی خود را تحت نظارت محققین و پزشک متخصص ادامه دهند و از تغییر سرخود آن خودداری کنند. پس از انتخاب نمونه، آزمودنی‌ها در جلسه توجیهی شرکت کرده و سنجش شاخص‌های آنتروپومتریک (قد، وزن و BMI) انجام شد و آزمودنی‌ها به طور تصادفی در سه گروه شامل (۱) گروه کنترل، (۲) گروه تمرین تداومی با شدت متوسط و (۳) گروه تمرین تداومی با شدت بالا، قرار داده شدند (جدول ۱). گروه‌های تمرین تداومی با شدت متوسط و بالا به مدت ۸ هفته در تمرینات مورد نظر شرکت کردند. لازم به توضیح است تحقیق حاضر با کد IR.iau.bojnourd.rec.1396.10، در کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد مورد تأیید قرار گرفت.

پروتکل تمرین با شدت متوسط:

پروتکل تمرین تداومی با شدت متوسط، مجموع دوره تمرین به مدت ۸ هفته و سه روز در هفته و در سه مرحله‌ی آشنایی، اضافه بار و تثبیت بار اجرا شد. در مرحله‌ی آشنایی (هفته اول)، آزمودنی‌ها هر روز به مدت ۲۰ دقیقه با شدت ۴۰٪ ضربان قلب هدف فعالیت هوازی را انجام دادند. در مرحله‌ی اضافه بار (هفته دوم، سوم، چهارم و پنجم)، به تدریج در طی چهار هفته، به شدت و مدت فعالیت افزوده شد؛ تا به میزان نهایی ۵۰ دقیقه با شدت ۵۵٪ ضربان قلب هدف^۲ (HRT) رسید. در مرحله‌ی

^۱Richter et al

^۲ Heart Rate Target

حفظ یا تثبیت (هفته ششم تا هشتم)، تمرین با همین شدت ادامه یافت تا ۸ هفته به پایان رسید. بر اساس توصیه های انجمن قلب آمریکا^۱ (AHA) این شدت معادل شدت فعالیت متوسط برای بیماران دیابتی ارزیابی گردیده است (مارویک و همکاران، ۲۰۰۹).

پروتکل تمرین تداومی با شدت بالا:

پروتکل تمرین تداومی با شدت بالا نیز به مدت ۸ هفته و سه روز در هفته و در سه مرحله اجرا شد. در مرحله ی آشنایی (هفته اول) آزمودنی ها هر روز به مدت ۱۵ دقیقه با شدت ۵۵٪ ضربان قلب هدف فعالیت کردند در مرحله ی اضافه بار (هفته دوم، سوم، چهارم و پنجم)، به تدریج در طی چهار هفته، به شدت و مدت فعالیت افزوده شد؛ تا به میزان نهایی ۳۰ دقیقه با شدت ۸۰٪ ضربان قلب هدف رسید. در مرحله ی حفظ یا تثبیت (هفته ششم تا هشتم) تمرین با همین شدت ادامه یافت تا ۸ هفته به پایان رسید. بر اساس توصیه های AHA این شدت معادل شدت بالا فعالیت برای بیماران دیابتی ارزیابی گردیده است (مارویک و همکاران، ۲۰۰۹).

هر جلسه تمرین شامل گرم کردن سبک به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه بود، سپس برنامه اصلی تمرین دویدن با شدت متوسط و بالا و سرد کردن به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه بود و شدت تمرین بر اساس روش ضربان قلب ذخیره تنظیم شد که با استفاده از روش کارونن برای هر فرد تعیین شده بود (مارویک و همکاران، ۲۰۰۹).

$$HRT=HR_{rest}+(\text{target intensity. } (HR_{max}-HR_{rest}))$$

خونگیری در دو مرحله (۲۴ ساعت قبل از اولین جلسه تمرین و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین)، پس از ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی (بین ساعت ۸ تا ۱۰ صبح) انجام گرفت. قبل از هر نوبت خونگیری، آزمودنی ها ۱۰ دقیقه در حالت نشسته به استراحت پرداختند و سپس از ورید بازویی آن ها ۱۰ میلی لیتر خون گرفته شد. نمونه های خونی در لوله های حاوی ماده ضد انعقاد (EDTA) جمع آوری و سریعاً سانتریفوژ (۴۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه) گردید و پلاسما به دست آمده برای اندازه گیری سطح پروتئین تائو و سایر شاخص های مورد ارزیابی به آزمایشگاه فرستاده شد و در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. سطح پروتئین تائوی پلاسما آزمودنی ها با استفاده از کیت EIA و به روش آنزیم لینک ایمنواسی (ELISA) و بر اساس دستورالعمل کارخانه سازنده کیت (Wuhan، چین) تعیین گردید. نتایج آزمایش توسط دستگاه (reader - ELISA Ststfax، آمریکا) بررسی شد. حساسیت کیت ۰/۲ نانوگرم بر میلی لیتر تا ۱۸۰۰ نانوگرم در میلی لیتر و ضریب تغییرات درون آزمونی ۶/۸ درصد بود. همچنین سطح انسولین پلاسما به روش الایزا با استفاده از کیت شرکت مرکودیا (mercodia)، با حساسیت یک میلی واحد بر لیتر اندازه گیری شد. سطح گلوکز نمونه های پلاسمایی نیز با استفاده از روش Enzymatic Colorimetry (گلوکز اکسیداز)، کیت شرکت پارس آزمون و دستگاه SELECTRA2 اندازه گیری شد. حساسیت روش مذکور ۵ میلی گرم در دسی لیتر بود. درصد ضریب تغییرات درون آزمونی ۱/۷ درصد تعیین شد. مقاومت به انسولین با استفاده از معادله ذیل محاسبه شد (حسین پور نیازی و همکاران، ۲۰۱۴): گلوکز ناشتا (mmol/L)×انسولین ناشتا (μU/mL) تقسیم بر ۲۲/۵.

تجزیه و تحلیل داده ها:

¹ American Heart Association

جهت کسب اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده ها و پیش فرض همگن بودن واریانس ها به ترتیب آزمون های شاپیروویک و لون مورد استفاده قرار گرفتند. از آزمون آماری t وابسته جهت مقایسه دورن گروهی و از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (تفاضل پیش آزمون و پس آزمون) جهت مقایسه بین گروهی استفاده شد. در صورت وجود تفاوت بین گروهی، از آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه جفتی گروه ها، استفاده شد. کلیه عملیات آماری توسط نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ و سطح معناداری نیز برای تمام محاسبات $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

در جدول ۱ مشخصات آزمودنی های تحقیق در گروه های مختلف تحقیق به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده است.

جدول ۱، مشخصات آزمودنی ها در گروه های تحقیق

شاخص	گروه	(انحراف معیار \pm میانگین)
		پیش آزمون پس آزمون
سن (سال)	تمرین با شدت بالا	۵۴/۲۵ \pm ۶/۸۱
	تمرین با شدت متوسط	۵۸/۳۸ \pm ۸/۰۳
	کنترل	۵۷/۶۲ \pm ۴/۱۷
قد (سانتی متر)	تمرین با شدت بالا	۱۵۵/۱۲ \pm ۵/۱۳
	تمرین با شدت متوسط	۱۵۹/۶۲ \pm ۵/۶۵
	کنترل	۱۵۹/۶۲ \pm ۳/۶۶
وزن (کیلوگرم)	تمرین با شدت بالا	۶۴/۷۵ \pm ۵/۹۷
	تمرین با شدت متوسط	۶۸/۲۵ \pm ۱۲/۶۰
	کنترل	۶۹/۸۸ \pm ۷/۳۱
BMI (کیلوگرم / متر ^۲)	تمرین با شدت بالا	۲۸/۹۷ \pm ۲/۹۴
	تمرین با شدت متوسط	۲۶/۷۸ \pm ۴/۸۹
	کنترل	۲۷/۴۳ \pm ۲/۴۲

در جدول ۲ مقادیر میانگین و انحراف معیار مربوط به سطوح گلوکز خون ناشتا، مقاومت به انسولین و پروتئین فسفوریله تائو گروه های تحقیق در پیش و پس آزمون آورده شده است.

جدول ۲، میانگین و انحراف معیار (\pm) متغیرهای وابسته تحقیق و نتایج آزمون آماری t وابسته و آنالیز واریانس یک

طرفه

شاخص	گروه	(انحراف معیار \pm میانگین)		مقایسه درون گروهی		مقایسه بین گروهی	
		پیش آزمون	پس آزمون	P	T	P	F
گلوکز ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)	تمرین با شدت بالا	۱۷۰/۲۲ \pm ۲۷/۸۳	۱۳۰/۲۱ \pm ۱۷/۴۸	۰/۰۵*	۲/۳۰	۰/۰۰۱#	۲/۰۹
	تمرین با شدت متوسط	۱۸۳/۰۹ \pm ۳۰/۱۲	۱۲۸/۹۴ \pm ۱۵/۸۴	۰/۰۳*	۲/۵۰		
	کنترل	۱۴۹/۶۴ \pm ۲۸/۱۲	۱۵۳/۹ \pm ۲۹/۰۳	۰/۴۷	-۰/۸۳		
تمرین با شدت بالا		۴/۴۵ \pm ۱/۴۵	۲/۹۲ \pm ۱/۵۹	۰/۰۰۱*	۳/۲۶	۰/۰۰۱#	۶/۲۱

					تمرین با شدت متوسط	مقاومت به انسولین
۰/۰۲*	۲/۸۱	۲/۶۵±۲/۲۵	۳/۸۹±۱/۹۶			
۰/۵۲	-۰/۸۹	۴/۹۸±۲/۲۱	۴/۲±۲/۱۹		کنترل	
۰/۰۰۸ [#]	۵/۹۵	۰/۰۲*	۲/۷۲	۲۵۴/۸۳±۳۳۶/۶۲	۲۹۹/۰۲±۳۵۸/۵۴	تائو فسفوریله
		۰/۰۹	۱/۹۱	۳۷۴/۷۵±۴۰۴/۴۱	۳۷۸/۰۲±۴۰۷/۴۲	(نانوگرم در میلی لیتر)
		۰/۳۹	-۰/۹۰	۳۷۶/۶۱±۲۲۹/۸۵	۳۶۷/۰۱±۲۳۹/۷۹	کنترل

سطح گلوکز خون ناشتا در پس آزمون گروه تمرین با شدت بالا و تمرین با شدت متوسط، کاهش معناداری را نسبت به پیش آزمون نشان داد (مقادیر P به ترتیب ۰/۰۵ و ۰/۰۳۶)؛ همچنین نتایج آنالیز واریانس یک طرفه مربوط به مقایسه تفاوت پیش آزمون و پس آزمون سطح گلوکز خون ناشتا در گروه های تحقیق، تفاوت معناداری را نشان داد ($P=0/001$). با بررسی مقایسه های جفتی برآمده از آزمون تعقیبی توکی مشخص شد که سطح گلوکز ناشتا در گروه تمرین با شدت بالا و تمرین با شدت متوسط نسبت به گروه کنترل به طور معناداری پایین تر بود ($P=0/001$).

بررسی نتایج مقاومت به انسولین نشان داد که میزان مقاومت به انسولین زنان دیابتی نوع دو در پس آزمون گروه های تمرین با شدت بالا و متوسط نسبت به پیش آزمون کاهش معناداری وجود دارد (مقادیر P به ترتیب ۰/۰۰۱ و ۰/۰۲۱)؛ همچنین نتایج آنالیز واریانس یک طرفه مربوط به مقایسه تفاوت پیش آزمون و پس آزمون مقاومت به انسولین در گروه های تحقیق، تفاوت معناداری را نشان داد ($P=0/001$). با بررسی مقایسه های جفتی برآمده از آزمون تعقیبی توکی مشخص شد که مقاومت به انسولین در گروه تمرین با شدت بالا و تمرین با شدت متوسط نسبت به گروه کنترل به طور معناداری پایین تر بود ($P=0/001$).

همچنین آزمون t وابسته نشان داد که بین سطح پروتئین فسفوریله تائوی پلاسما در پیش آزمون و پس آزمون گروه تمرین با شدت بالا تفاوت معناداری وجود دارد ($P=0/026$)؛ اما بین سطح این شاخص در پیش آزمون و پس آزمون گروه تمرین با شدت متوسط تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P=0/097$). همچنین با توجه به ارزش P حاصل از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه ($P=0/008$)، بین سطح پروتئین تائوی پلاسما زنان دیابتی در گروه های مختلف تحقیق تفاوت معناداری وجود دارد. با بررسی مقایسه های جفتی برآمده از آزمون تعقیبی توکی مشخص شد که سطح پروتئین فسفوریله تائوی پلاسما در گروه تمرین با شدت بالا نسبت به گروه کنترل به طور معناداری پایین تر بود ($P=0/008$) ولی سطح این شاخص در گروه تمرین با شدت متوسط نسبت به گروه کنترل تفاوتی مشاهده نشد ($P=0/724$) همچنین سطح پروتئین فسفوریله تائوی پلاسما در گروه های تمرین با شدت بالا و متوسط، تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P=0/056$).

بحث و نتیجه گیری

بر اساس نتایج مطالعه حاضر، هشت هفته تمرین تناوبی با هر دو شدت متوسط و بالا باعث کاهش سطح پایه پروتئین فسفوریله تائو پلاسما در زنان دیابتی نوع دو شد ولی این کاهش فقط در گروه تمرین با شدت بالا از نظر آماری معنادار بود. همچنین بررسی نتایج مقاومت به انسولین نشان داد که مقاومت به انسولین در زنان دیابتی نوع دو در پس آزمون گروه های تمرین با شدت بالا و متوسط نسبت به پیش آزمون کاهش معناداری وجود داشت.

هیپرفسفریلاسیون تائو، جزء اصلی رشته های مارپیچ جفت شده در مغز AD، با کاهش سیگنالینگ انسولین مغز در دیابت مرتبط است (ژانگ و همکاران، ۲۰۱۸). $GSK-3\beta$ کیناز رایج در انتقال سیگنال انسولین و هیپرفسفریلاسیون تائو است. از این

رو، اعتقاد بر این است که اختلال در سیگنال دهی انسولین در دیابت که مسیر $GSK-3\beta$ را تعدیل می کند، ممکن است منجر به افزایش هیپر فسفوریلاسیون تائو شود که منجر به افزایش خطر ابتلا به AD می شود. مطالعات نشان داده است که بر اختلال عملکرد انسولین/ $GSK-3\beta$ و هیپر فسفوریلاسیون تائو تأکید می کند، می تواند به طور بالقوه رابطه و پیوندهای بالقوه بین دیابت و AD را توضیح دهد (هابدی و همکاران، ۲۰۲۱). تحقیقات بسیار محدودی درباره تأثیر تمرینات ورزشی بر سطح پروتئین فسفوریله تائو در آزمودنی های دیابتی صورت گرفته است. کیم و همکاران (۲۰۱۵) اثر ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت پایین را بر $GSK-3\beta$ و فسفوریله پروتئین تائو در موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بررسی کردند. نتایج آن ها نشان داد ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت پایین باعث سرکوب پروتئین فسفوریله تائو توسط کاهش فعالیت $GSK-3\beta$ از طریق فعال شدن مسیر $PI3K / AKT$ در هیپوکامپ موش صحرایی دیابتی شد و همچنین باعث بهبود در یادگیری و حافظه موش های دیابتی گردید. مسیر سیگنال دهی $AKT / PI3K$ یک مسیر ضد آپوپتوز کلاسیک است که تنظیم انتقال سیگنال برای بقاء سلول را بر عهده دارد. فعال سازی مسیر سیگنال دهی $AKT / PI3K$ یک نقش محافظتی در بسیاری از شرایط آسیب شناختی عصبی دارد. فعالیت بدنی مسیر سیگنال دهی $AKT / PI3K$ را در بدن تسهیل می کند و از آسیب های ناشی از افزایش پروتئین فسفوریله تائو و آمیلوئید بتا جلوگیری می کند. اما فلاح محمدی و همکاران (۱۳۹۰) عدم تغییر تائوی فسفوریله مخچه در اثر القای دیابت با استفاده از آلوکسان را نشان دادند و تمرین اختیاری در گروه دیابت تمرین تأثیر قابل توجهی روی سطح تائو در مخچه نداشت. در تحقیق فلاح محمدی و همکاران، تمرین اختیاری مورد استفاده قرار گرفته است، با توجه به اینکه در این نوع تمرینات شدت و مدت فعالیت به صورت اختیاری توسط موش انجام می شود و کنترل دقیقی توسط محقق صورت نمی گیرد، می تواند دلیل بر عدم تغییر معنادار سطح این شاخص باشد. از طرف دیگر مدت زمان ابتلا به دیابت نیز می تواند بر میزان ابتلا به عوارض بیماری مؤثر باشد. برای بروز علائم بیماری آلزایمر در آزمودنی های دیابتی انسانی مدت سه سال اشاره شده است، در تحقیق فوق بلافاصله بعد از القای دیابت تمرینات شروع شده است که می تواند دلیل بر عدم تغییر سطح شاخص باشد. اما همراستا با تحقیق حاضر بایود^۱ و همکاران (۲۰۱۱) اثر طولانی مدت تمرین هوازی را بر برخی از متغیرهای محافظتی عصبی در هیپوکامپ و قشر مغز موش های سالم بررسی کردند. نتایج آن ها نشان داد ۳۶ هفته تمرین هوازی (پنج روز در هفته به مدت ۳۰ دقیقه در روز با سرعت ۱۲ متر بر دقیقه) باعث کاهش معنادار پروتئین فسفوریله تائو در هیپوکامپ مغز موش های سالم می شود. یوم و همکاران (۲۰۱۱) تأثیر سه ماه تمرین هوازی را روی موش های تراریخته آلزایمری مورد بررسی قرار دادند و گزارش کردند که تمرین هوازی با شدت پایین باعث کاهش پروتئین فسفریله تائو می شود. اوها-وکو^۲ و همکاران (۲۰۱۴) نیز نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین هوازی باعث بهبود حرکت عمومی و فعالیت های اکتشافی و کاهش معنادار پروتئین فسفریله تائو در نخاع و هیپوکامپ شد.

تمامی تحقیقات در زمینه تأثیر دیابت و مقاومت به انسولین بر متابولیسم پروتئین تائو و آمیلوئید بتا در مغز نشان داده اند که این تأثیر (انسولین بر متابولیسم پروتئین تائو و آمیلوئید بتا) از طریق $GSK-3\beta$ تعدیل می شود (ال خوری و همکاران، ۲۰۱۴). $GSK3\beta$ یکی از چند کینازی است که هایپر فسفوریلاسیون پروتئین تائو را میانجی گری می کند. $GSK3\beta$ هنگامی که فسفریله شود، فعالیت کیناز خود را از دست می دهد و مهار فعالیت $GSK-3\beta$ ، هایپر فسفوریلاسیون پروتئین تائو را کاهش می دهد (آلکون و همکاران، ۲۰۰۷). دیابت و مقاومت به انسولین، اختلال در عملکرد $GSK-3\beta$ و در نتیجه افزایش سطح آن (تنظیم افزایشی) را در پی دارد و نشان داده شده است در طی دیابت و مقاومت به انسولین ناشی از آن، در اثر کاهش عملکرد مطلوب انسولین و

¹Bayod

²Ohia-Nwoko

انتقال دهنده های گلوکز، عملکرد $GSK-3\beta$ افزایش می یابد (هنریکسن و دوکن، ۲۰۰۶). تمرین ورزشی تحقیق حاضر می تواند از طریق کاهش مقاومت به انسولین، عملکرد $GSK-3\beta$ را مهار کرده و کاهش سطح پروتئین فسفوریله تائو را باعث شود. از طرف دیگر بیان شده است که انجام فعالیت های ورزشی در طولانی مدت، وضعیت فعالیت انواع کینازهای تنظیم کننده فسفریلاسیون پروتئین تائو و Wnt را نیز تحت تأثیر قرار می دهد. بر همین اساس افزایش سطح $GSK-3\beta$ فسفریله و تنظیم کاهشی آن به دنبال ورزش مزمن ابهامی است که در رابطه با مسیر علامت دهی Wnt و هایپرفسفریلاسیون پروتئین تائو وجود دارد. علامت دهی Wnt یک مسیر کلیدی است که فعالیت $GSK-3\beta$ را تنظیم می کند. $GSK3\beta$ ، بتاکاتنین را فسفریله می کند و بتاکاتنین فسفریله در مسیر یوبی کیتین-پروتئازومی تجزیه می شود (مون و همکاران، ۲۰۰۴). بتاکاتنین دفسفریله به عامل رونویسی Tcf/LEF متصل شده و به درون هسته جابجا می شود، جایی که در آن کمپلکس بتاکاتنین- Tcf/LEF به صورت فعال کننده رونویسی ژن های هدف مانند $cyclinD1$ عمل می کند (نوسه، ۲۰۰۵). در مجموع نتایج پیشنهاد می کند که افزایش $GSK-3\beta$ فسفریله و بتاکاتنین فسفریله در موش تائوپاتی و کاهش آن ها پس از ورزش مزمن ظاهراً با مسیر علامت دهی Wnt در تعارض می باشد. مکانیسم دیگری که در این رابطه ارائه شده است بیان می دارد که آنزیم کیناز خارج سلولی تنظیم شده بر اساس علامت $ERK1/2$ ، $P38$ ، $c-Jun$ ، n -ترمینال کیناز JNK و $MAPKs$ (آنزیم های پروتئین کیناز فعال شده توسط میتوزن) می توانند در کاهش هایپرفسفریلاسیون تائوی القایی توسط ورزش مشارکت نمایند. آنزیم کیناز خارج سلولی تنظیم شده بر اساس علامت، زنجیره ای از پروتئین های داخل سلول است که یک علامت را از گیرنده روی سطح سلولی به DNA در هسته سلول مرتبط می کند. $c-Jun$ ، n -ترمینال کینازها به خانواده پروتئین کینازهای فعال شده توسط میتوزن تعلق دارند و مسئول محرک های استرسی نظیر سایتوکین و HSP می باشند. آن ها همچنین در تفکیک سلول های T و آپوپتوز سلولی نقش ایفا می کنند. مهار دارویی فسفوانیزیتول- 3 کیناز ($PI3K$) در مغز موش منجر به افزایش فعالیت $GSK-3\beta$ و نهایتاً موجب هایپرفسفریلاسیون پروتئین تائو می شود. فعالیت AKT/PKB (پروتئین کیناز B نیز خوانده می شود که نقش کلیدی در چند فرایند سلولی، نظیر متابولیسم گلوکز، تکثیر سلول، آپوپتوز، رونویسی و مهاجرت سلول دارد)، فعالیت $GSK-3\beta$ را از طریق فسفریله کردن $GSK-3\beta$ مهار می کند و در نهایت فسفریلاسیون پروتئین تائو را کاهش می دهند. در مغز موش های تائوپاتی p - AKT و p - $PI3K$ به دنبال ورزش افزایش می یابد. فعالیت AKT و $PI3K$ در مغز موش های تائوپاتی می تواند در مهار فعالیت $GSK-3\beta$ مشارکت نماید و در نتیجه موجب کاهش هایپرفسفریلاسیون پروتئین تائو شود. ورزش هوازی مزمن، سطح پروتئین هایپرفسفریله تائو را به طور محسوسی کاهش می دهد و به موازات آن سطح پروتئین تائو دفسفریله را افزایش می دهد. به علاوه سطح پروتئین فسفریله تائو وابسته به شدت ورزش می باشد. ورزش مزمن احتمالاً تشکیل تجمعات نوروفیبریلی را سرکوب می کند. کاهش در پروتئین هایپرفسفریله تائو می تواند به دلیل مهار یا فعال سازی تائوکینازهای $MAPKs$ ، PKC ، $PI3K/AKT$ و PKA باشد. برآیند مجموع چنین تغییراتی عبارت از کاهش محسوس در پروتئین هایپرفسفریله تائو می باشد. در نتیجه ورزش هوازی مزمن سطح کاهش یافته دستگانه آنتی اکسیدانی سلولی مغز موش تائوپاتی را تنظیم افزایشی می دهد. علاوه بر این، ورزش هوازی مزمن آثار عمیقی روی وضعیت فعالیت کینازهای تنظیم کننده پروتئین تائو شامل $GSK-3\beta$ ، PKA ، $MAPK$ ، $ERK1/2$ ، $P38$ ، $JNKs$ و $PI3K/AKT$ ، PKC و مسیر علامت دهی Wnt ایجاد می کند. تغییرات القایی توسط ورزش می تواند در سرکوب محسوس هایپرفسفریلاسیون پروتئین تائو در مغز موش های تائوپاتی تاثیر داشته باشد (لیم و همکاران، ۲۰۰۹).

¹ T-Cell Factor/Lymphoid Enhancer Factor

² Extracellular Signal-Regulated Kinase

³C-Jun N-Terminal Kinase

در مجموع یافته های پژوهش حاضر نشان دهنده تأثیر مثبت تمرین تداومی با هر دو شدت متوسط و بالا بر گلوکز خون ناشتا و مقاومت به انسولین در زنان دیابتی نوع دو بود و همچنین تمرینات باعث کاهش سطح پروتئین فسفوریله تائو پلاسما در زنان دیابتی نوع دو می شود ولی فقط تمرین با شدت بالا اثرات معناداری در پی داشت. بنابراین می توان چنین استنباط کرد که احتمالاً تمرین ورزشی تداومی با شدت بالا می تواند از طریق بهبود حساسیت انسولین، کاهش سطح پروتئین فسفوریله تائو را در پی داشته باشد و از عوارض جانبی دیابت در سیستم عصبی جلوگیری کند.

تشکر و قدردانی

در انتها از تمامی کسانی که ما را در انجام این تحقیق یاری کردند بخصوص آزمودنی های تحقیق و انجمن دیابت شهرستان بجنورد کمال تشکر و قدر دانی را داریم.

حامی مالی

این مقاله حامی مالی ندارد.

تعارض منافع

در این مقاله، هیچ گونه تعارض منافی برای نویسندگان وجود ندارد.

منابع

1. Alkon, D. L., Sun, M.-K., & Nelson, T. J. (2007). PKC signaling deficits: a mechanistic hypothesis for the origins of Alzheimer's disease. *Trends in pharmacological sciences*, 28(2), 51-60.
2. Bayod, S., Del Valle, J., Canudas, A. M., Lalanza, J. F., Sanchez-Roigé, S., Camins, A., . . . Pallas, M. (2011). Long-term treadmill exercise induces neuroprotective molecular changes in rat brain. *Journal of applied physiology*, 111(5), 1380-1390.
3. Craft, S., & Watson, G. S. (2004). Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *The Lancet Neurology*, 3(3), 169-178.
4. Dage, J. L., Wennberg, A. M., Airey, D. C., Hagen, C. E., Knopman, D. S., Machulda, M. M., . . . Mielke, M. M. (2016). Levels of tau protein in plasma are associated with neurodegeneration and cognitive function in a population-based elderly cohort. *Alzheimer's & Dementia*, 12(12), 1226-1234.
5. El Khoury, N. B., Gratuze, M., Papon, M.-A., Bretteville, A., & Planel, E. (2014). Insulin dysfunction and Tau pathology. *Frontiers in cellular neuroscience*, 8, 22.
6. Gasparini, L., & Xu, H. (2003). Potential roles of insulin and IGF-1 in Alzheimer's disease. *Trends in neurosciences*, 26(8), 404-406.
7. Götz, J., Ittner, L., & Lim, Y.-A. (2009). Common features between diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Cellular and molecular life sciences*, 66, 1321-1325.
8. Henriksen, E. J., & Dokken, B. B. (2006). Role of glycogen synthase kinase-3 in insulin resistance and type 2 diabetes. *Current drug targets*, 7(11), 1435-1441.
9. Hobday, A. L., Parmar, M. S., & Hobday, A. (2021). The link between diabetes mellitus and tau hyperphosphorylation: implications for risk of Alzheimer's disease. *Cureus*, 13(9).
10. Hosseinpour-Niazi, S., Mirmiran, P., Hedayati, M., Azizi, F., & Mirzaei, S. (2014). Effect of legume intake in the therapeutic life style diet changes in insulin resistance in overweight type 2 diabetic patients. *Pajoohandeh Journal*, 19(4), 169-174.

11. Jellinger, K. A. (2008). The pathology of “vascular dementia”: a critical update. *Journal of Alzheimer's Disease*, 14(1), 107-123.
12. Jolivald, C., Lee, C., Beiswenger, K., Smith, J., Orlov, M., Torrance, M., & Masliah, E. (2008). Defective insulin signaling pathway and increased glycogen synthase kinase-3 activity in the brain of diabetic mice: parallels with Alzheimer's disease and correction by insulin. *Journal of neuroscience research*, 86(15), 3265-3274.
13. Kim, D.-Y., Jung, S.-Y., Kim, T.-W., Lee, K.-S., & Kim, K. (2015). Treadmill exercise decreases incidence of Alzheimer's disease by suppressing glycogen synthase kinase-3 β expression in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of exercise rehabilitation*, 11(2), 87.
14. Leem, Y. H., Lim, H. J., Shim, S. B., Cho, J. Y., Kim, B. S., & Han, P. L. (2009). Repression of tau hyperphosphorylation by chronic endurance exercise in aged transgenic mouse model of tauopathies. *Journal of neuroscience research*, 87(11), 2561-2570.
15. Li, H.-L., Wang, H.-H., Liu, S.-J., Deng, Y.-Q., Zhang, Y.-J., Tian, Q., . . . Zhang, J.-Y. (2007). Phosphorylation of tau antagonizes apoptosis by stabilizing β -catenin, a mechanism involved in Alzheimer's neurodegeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(9), 3591-3596.
16. Liu, S. J., & Wang, J. Z. (2002). Alzheimer-like tau phosphorylation induced by wortmannin in vivo and its attenuation by melatonin. *Acta Pharmacologica Sinica*, 23(2), 183-187.
17. Marwick, T. H., Hordern, M. D., Miller, T., Chyun, D. A., Bertoni, A. G., Blumenthal, R. S., . . . Rocchini, A. (2009). Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 119(25), 3244-3262.
18. Mohammadi, Z. F., Khezri, A., & Ebrahimzadeh, M. (2012). The effects of voluntary exercise on a running wheel and allium paradoxum on tau protein in the cerebellum of diabetic rats. *Journal of Isfahan Medical School*, 30(185).
19. Moon, R. T., Kohn, A. D., Ferrari, G. V. D., & Kaykas, A. (2004). WNT and β -catenin signalling: diseases and therapies. *Nature Reviews Genetics*, 5(9), 691-701.
20. Nusse, R. (2005). Wnt signaling in disease and in development. *Cell research*, 15(1), 28-32.
21. Ohia-Nwoko, O., Montazari, S., Lau, Y.-S., & Eriksen, J. L. (2014). Long-term treadmill exercise attenuates tau pathology in P301S tau transgenic mice. *Molecular neurodegeneration*, 9(1), 1-17.
22. Richter, H., Ambrée, O., Lewejohann, L., Herring, A., Keyvani, K., Paulus, W., . . . Sachser, N. (2008). Wheel-running in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease: protection or symptom? *Behavioural brain research*, 190(1), 74-84.
23. Um, H.-S., Kang, E.-B., Koo, J.-H., Kim, H.-T., Kim, E.-J., Yang, C.-H., . . . Cho, J.-Y. (2011). Treadmill exercise represses neuronal cell death in an aged transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neuroscience research*, 69(2), 161-173.
24. Um, H. S., Kang, E. B., Leem, Y. H., Cho, I. H., Yang, C. H., Chae, K. R., . . . Cho, J. Y. (2008). Exercise training acts as a therapeutic strategy for reduction of the pathogenic phenotypes for Alzheimer's disease in an NSE/APPsw-transgenic model. *International journal of molecular medicine*, 22(4), 529-539.
25. Zhang, Y., Huang, N.-q., Yan, F., Jin, H., Zhou, S.-y., Shi, J.-s., & Jin, F. (2018). Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: GSK-3 β as a potential link. *Behavioural brain research*, 339, 57-65.
26. Zhao, Y., Ye, W., Boye, K. S., Holcombe, J. H., Hall, J. A., & Swindle, R. (2010). Prevalence of other diabetes-associated complications and comorbidities and its impact on health care charges among patients with diabetic neuropathy. *Journal of Diabetes and its Complications*, 24(1), 9-19.