مقـاله پژوهشی
سلامت جامعه
دوره دوازدهم، شماره ۴، زمستان ۱۳۹۷

تأثیر تمرین استقامتی تداومی بر پروتئین تروپومدولین-۲ نخاع موش‌های صحرایی نر مبتلا به نوروپاتی دیابتی

عبدالرضا کاظمی[1*]

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۹/۲۸ تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۲/۱۴

خلاصه

مقدمه: کاهش ظرفیت نوزایش عصبی اصلی‌ترین عامل درگیر در نوروپاتی دیابت است. یکی از پروتئین‌های درگیر در مخروط رشد آکسونی، تروپومودولین-۲ (TMOD2) است. این پروتئین، تنظیم کننده شکل‌گیری نورون است. بدین منظور هدف از پژوهش حاضر، بررسی تأثیر تمرین استقامتی تداومی بر میزان پروتئین TMOD2 بافت نخاع رت‌های صحرایی نر مبتلا به نوروپاتی دیابتی بود.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر از نوع تجربی است. برای این منظور، ۴۴ سر رت نر ویستار به‌طور تصادفی به چهار گروه (سالم کنترل، سالم تمرین، دیابت کنترل و دیابت تمرین) تقسیم شدند. القای دیابت با تزریق درون صفاقی محلول استرپتوزوسین (۴۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) انجام شد. دو هفته بعد از تزریق استرپتوزوسین، برنامه تمرین استقامتی تداومی با شدت ۷۰-۶۰ درصد Vo2max به مدت شش هفته اجرا شد. سپس رت‌ها تشریح و نورون‌های حسی L4-L6 بافت نخاع استخراج گردید. بررسی بیان پروتئین TMOD2 نیز با روش ایمونوهیستوشیمی صورت گرفت. به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج اندازه‌گیری‌های رفتاری، ایجاد مدل نوروپاتی دیابت را نشان داد. همچنین تفاوت معنی‌داری در سطوح پروتئین TMOD2 بافت نخاع بین گروه‌های سالم کنترل و دیابت کنترل (p=۰/۰۰۴) و نیز بین گروه‌های سالم کنترل و دیابت تمرین (p=۰/۰۱۲) مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: تمرین استقامتی، اثرات محافظتی را در برابر نوروپاتی دیابت ایجاد می‌کند. این سازوکار محافظتی تمرین استقامتی می‌تواند به عنوان یک روش مؤثر در کاهش عوارض ناشی از دیابت در سیستم عصبی مورد توجه قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: نوروپاتی دیابت، تمرین استقامتی، پروتئین تروپومودولین-۲

۱-دانشیار، گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ولی عصر (عج) ، رفسنجان، ایران .
مرکز تحقیقات علوم اعصاب، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران. (نویسنده مسئول)
پست الکترونیکی **a.kazemi@vru.ac.ir** ، تلفن: ۰۹۱۳۳۹۸۲۷۰۶

مقدمه

دیابت یکی از بیماری‌های متابولیک رایج در جهان است که عوارض وخیمی نظیر نوروپاتی، نفروپاتی، مشکلات قلبی – عروقی، اختلالات معده‌ای–روده‌ای و نقصان در سیستم ایمنی را به همراه دارد. کاهش ظرفیت نوزایش عصبی (Neural regeneration) اصلی‌ترین عامل درگیر در نمونه‌های دیابتی دارای نوروپاتی است. آسیب عصبی علاوه بر تغییرات پایدار در نوروپاتی دیابت، موجب تحریک تغییرات ویژه آسیب‌رسان در عوامل نوتروفیک، گیرنده‌های آن‌ها و مسیرهای پیام‌رسان درون سلولی مرتبط با عملکردهای نرونی تغییر یافته، می‌گردد [۱]. نوروپاتی القا شده توسط دیابت، از طریق روش‌ها و سازوکارهای گوناگون سبب ایجاد الگوهای تخریبی در نرون‌ها می‌شود، که ابتدا نرون‌های حسی و سپس حرکتی را درگیر می‌کند [۲]. در نوروپاتی دیابت، همراه با افزایش دوره و شدت دیابت، معمولاً نقصان‌های حسی بر نقصان عملکرد عصب حرکتی سایه افکنده و ابتدا در بخش‌های تحتانی اندام ظهور می‌یابد. به طور کلی، نرون‌های حرکتی به عنوان اهداف اصلی در بیماری دیابت در نظر گرفته نمی‌شوند. اگر چه، پیش‌بینی می‌شود که آن‌ها در نوروپاتی دیابت کمتر دچار آسیب دیدگی می‌شوند، اما این موضوع در مطالعات آزمایشگاهی به اثبات نرسیده است. کاهش سرعت هدایت عصبی حرکتی، یکی از مواردی است که این موضوع را تأیید می‌کند [۳].

یکی از جنبه‌های خارق‌العاده سیستم عصبی، توانایی آکسون‌های در حال رشد جهت پیدا کردن شریک‌های سیناپسی از میان قلمرو سلولی است که ممکن است چند سانتی‌متر یا چند میلی‌متر دورتر باشند. انرژی و توان آکسون-های در حال رشد از طریق مخروط‌های رشدی تأمین می‌شود. مخروط‌های رشدی، ساختارهای جنبش پذیری هستند که جهت کشف محیط خارج سلولی و پاسخ به سرنخ‌های موضعی طراحی شده‌اند. مخروط‌های رشد حاوی سایتواسکلتون آکسونی ویژه و سیستم غشایی مسطح هستند که نقش‌های مهمی نظیر رشد، مسیریابی آکسون و تولید سیناپس ایفا می‌کنند [۴]. نوزایش و تخریب آکسون آسیب‌دیده در نورن-های بالغ، بستگی به عواملی دارد که حفظ یا مهار تشکیل ساختارهای شبه مخروط رشد را دربر می‌گیرند. به علاوه، مخروط‌های رشدی، نقش مهمی در شکل پذیری عصبی و ترمیم مغز بالغ ایفا می‌کنند [۵]. بنابراین تشخیص هویت مولکولی رفتار مخروط رشد، جهت درک سازوکارهای مولکولی عملکردهای سیستم عصبی، حیاتی است [۵-۴].

در میان پروتئین‌های جدید مخروط رشدی که نقش بالقوه‌ای در رشد آکسونی ایفا می‌کنند، تروپومودولین ۲ (Tropomodulin 2) کدگذاری عضو ویژه نورونی خانواده تروپومودولین پروتئین‌های تنظیم کننده اکتین را برعهده دارد [۶]. این پروتئین، انتهای فیلامان اکتین را پوشش داده و از طویل شدن و دی پلیمریزاسیون آن جلوگیری می‌کند. TMOD2 از پروتئین‌های تنظیمی فیلامنت اکتین هستند که همراه با نبولین، طول سارکومر را تعیین می‌کنند. این پروتئین‌ها وقتی با مجموعه اکتین ترکیب شوند، سبب ثبات فیلامنت می‌شوند [۷]. گزارش شده است که سطح mRNA بتا-اکتین و الفا-اکتین در سیستم عصبی مرکزی موش‌ها یک هفته بعد از تولد به اوج می‌رسد. همچنین فعالیت تحریکی ناشی از تمرین سبب افزایش سطح mRNA TMOD2 در مغز در کمتر از یک هفته می‌شود [۸] و افزایش بیان این پروتئین نیز سبب افزایش نوسازی و تعمیر در مغز رت‌ها می-شود [۹]. بر این اساس، با انجام پژوهش حاضر و اندازه‌گیری نشانگرهای جدید مخروط رشدی، امید آن می‌رود جنبه‌های درمانی جدیدی از اختلالات بیماری نوروپاتی دیابت شناسایی شود زیرا TMOD2 تنظیم‌کننده شکل‌گیری نورون است و افزایش در مقدار این پروتئین می‌تواند سبب کاهش مهار نورون و بنابراین افزایش در نرون زایی شود. بنابراین هدف از پژوهش پیش رو، بررسی تأثیر تمرین استقامتی تداومی بر میزان پروتئین TMOD2 بافت نخاع رت‌های صحرایی نر مبتلا به نوروپاتی دیابت بود.

مواد و روش‌ها

تحقیق حاضر تجربی و از نوع بنیادی است. در این تحقیق ۴۴ سر از رت‌های سفید صحرایی نر، نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۰±۲۵۰ گرم به صورت تصادفی از بین رت‌های پرورش یافته در مرکز علوم و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان در سال ۱۳۹۴ انتخاب شدند. حیوانات در آزمایشگاه در اطاقی به

ابعاد ۱/۶۰ در ۲/۲۰ متر در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی شش صبح و شروع خاموشی شش عصر)، دما (۳±۲۲ سانتی‌گراد) و رطوبت (حدود ۴۵ درصد) نگهداری شدند. تعداد سه تا پنج سر رت در قفس‌هایی از جنس پلکسی گلاس با درب توری و به ابعاد ۲۵ در ۲۷ در ۴۳ سانتی‌متر به گونه‌ای نگهداری شدند که آزادانه به آب و غذای استاندارد دسترسی داشتند. در سرتاسر دوره تحقیق نیز رت‌ها توسط یک نفر جابجا و دستکاری می‌شدند.

در این تحقیق رت‌های صحرائی مورد مطالعه به روش تصادفی ساده به چهار گروه تقسیم شدند: گروه اول (گروه تجربی اول): شامل ۱۲ سر رت صحرائی نر (۱۰ هفته‌ای) که از طریق تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین (Streptozotocin) (Sigma, St. Louis, MO) دچار دیابت شدند و از هفته دوم پس از القای دیابت به مدت شش هفته و هر هفته پنج جلسه تمرین استقامتی انجام دادند. گروه دوم (گروه تجربی دوم): شامل ۱۲ سر رت صحرایی نر ۱۰ هفته‌ای که از طریق تزریق درون صفاقی STZ دچار دیابت شده و هیچ‌گونه فعالیت ورزشی انجام ندادند. گروه سوم (گروه کنترل اول): شامل ۱۰ سر رت صحرائی نر ۱۰ هفته‌ای که همانند گروه تجربی اول در برنامه تمرینی استقامتی شرکت کردند. گروه چهارم (گروه کنترل دوم): شامل ۱۰ سر رت صحرائی نر ۱۰ هفته‌ای که در طول دوره پژوهش هیچ‌گونه فعالیت ورزشی انجام ندادند.

پس از اتمام پروتکل آشناسازی و رسیدن رت‌ها به وزن ۳۰۰ گرم در هفته دهم زندگی، و بدنبال ۱۲ ساعت محرومیت از غذا، با تزریق درون صفاقی محلول STZ به میزان ۴۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم حل شده در بافر سیترات تازه (۰/۵ مول بر لیتر، pH: ۵/۴)، القای دیابت انجام شد. به رت‌های غیردیابتی نیز معادل حجمی، بافر سیترات تزریق شد. ۴۸ ساعت پس از تزریق، با ایجاد یک جراحت کوچک توسط لانست بر روی ورید دم، یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار داده شده و قند خون توسط دستگاه گلوکومتر (Glucotrend 2، شرکت روشه آلمان) اندازه‌گیری گردید. رت‌های صحرائی که قند خون آن‌ها بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود به‌عنوان مدل دیابتی در نظر گرفته شدند [۱۰].

با توجه به تأخیر در بروز علایم رفتاری نوروپاتی، پس از گذشت مدتی از تزریق STZ تا زمان اثبات بروز نوروپاتی، هیچ مداخله‌ای صورت نپذیرفت. بنابراین در مطالعه حاضر، دو هفته پس از تزریق STZ، رت‌هائی که علایم نوروپاتی (آلودینیای مکانیکی (Mechanical Allodynia) و پردردی حرارتی) را نشان دادند به عنوان مدل نوروپاتی دیابت در نظر گرفته شدند [۲] و دیگر رت‌ها از فرایند تحقیق خارج شدند. همچنین هر دو هفته یکبار نیز علایم رفتاری و قند خون رت‌ها به منظور اثبات دوام دیابت و نوروپاتی سنجیده شد. در صورت بازگشت علایم رفتاری و قند خون به میزان طبیعی، رت‌های مورد نظر از فرایند تحقیق خارج می‌شدند (در گروه دیابت کنترل در پایان پروتکل ۱۱ موش و در گروه دیابت تمرین ۱۰ موش باقی ماند).

در پژوهش حاضر از پروتکل تمرین استقامتی با شدت متوسط (۷۰-۶۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه) استفاده شد؛ بدین صورت که گروه‌های ورزشی در معرض تمرین نوارگردان با شدت متوسط برای پنج روز در هفته و به مدت شش هفته قرار گرفتند. سرعت و مدت تمرین نوارگردان به تدریج افزایش یافت و از ۱۰ متر در دقیقه برای ۱۰ دقیقه در هفته اول، ۱۰ متر در دقیقه برای ۲۰ دقیقه در هفته دوم، ۱۵-۱۴ متر در دقیقه برای ۲۰ دقیقه در هفته سوم، ۱۵-۱۴ متر در دقیقه برای ۳۰ دقیقه در هفته چهارم، به ۱۸-۱۷ متر در دقیقه برای ۳۰ دقیقه در هفته پنجم افزایش یافت. جهت رسیدن سازگاری‌های به دست آمده به حالت یکنواخت، تمامی متغیرهای تمرینی در هفته پایانی (هفته ششم) ثابت نگه داشته شدند[۱۱].

به منظور اندازه‌گیری آلودینیای مکانیکی، حیوان بر روی یک شبکه سیمی و در داخل یک محفظه پلکسی گلاس به ابعاد ۲۰×۲۰ و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر قرار گرفت. جهت عادت کردن حیوانات به محیط جدید، ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش، درون محفظه شفاف و بر روی صفحه مشبک قرار گرفتند. جهت سنجش آلودینیای مکانیکی، از تارهای مختلف Von Ferry در محدوده دو تا ۶۰ گرم (۲، ۴، ۶، ۸، ۱۵، ۲۶، ۶۰) ساخت

شرکت Stolting USA جهت سنجش حساسیت پوست به تحریکات تماسی استفاده شد. هر آزمایش با تار دارای کمترین وزن شروع شد و در صورت عدم ایجاد پاسخ، به ترتیب از تارهای با وزن بالاتر استفاده می‌گردید. چنانچه دو بار متوالی، پاسخ (بلند کردن پا توسط حیوان) مشاهده می‌شد، همان وزنه به عنوان آستانه پس کشیدن پنجه (Paw Withdrawal Threshold) محسوب می‌شد و آزمایش دیگر ادامه پیدا نمی‌کرد. چنانچه حیوان به هیچ یک از تارها، از جمله تار شماره ۶۰ نیز پاسخ نداد، عدد ۶۰ به عنوان آستانه پاسخ در نظر گرفته می‌شد. همچنین، هر آزمایش سه بار و به تناوب حداقل سه دقیقه تکرار و میانگین آن‌ها به عنوان آستانه پس کشیدن پنجه منظور می‌گردید [۱۲]. به طور کلی، آلودینیای مکانیکی در زمان دو هفته پس از القای دیابت و هر دو هفته در طول انجام پروتکل تمرین و نیز ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین اندازه‌گیری شد [۱۲].

از آزمون Tail-Flick جهت سنجش پردردی حرارتی حیوانات استفاده شد. پاسخ TF، یک رفلکس نخاعی قابل توجه در رت است که به وسیله اعمال گرمای آسیب‌رسان به دم ایجاد می‌شود. تأخیر (Latency) این پاسخ در آزمایش-های الکتروفیزیولوژیکی و فارماکولوژیکی به عنوان یک معیار پاسخ درد حیوان به کار می‌رود. در این روش اندازه‌گیری سنجش درد، ابتدا رت‌ها به مقیدکننده سازگاری داده می‌شوند تا اثر استرس در نتایج کاهش یابد و حیوان کاملا در شرایط راحت باشد. این کار باید حداقل دو روز قبل از انجام آزمایش و به مدت ۲۰ دقیقه و سه بار در روز انجام گیرد. بعد از عادت کردن حیوان به مقیدکننده و محیط آزمایشگاه، رت به راحتی وارد مقیدکننده می‌شود و هیچ‌گونه مقاومت و عکس‌العملی نشان نمی‌دهد. پس از ورود حیوان تطابق یافته به مقیدکننده، حدود پنج سانتی‌متر از نوک دم روی چشم حساس الکترونیکی دستگاه TF (TAIL FLICK TEST ANALGESIA METER Model I-33, Series 8, Campden Instruments LTD, England) قرار گرفته و دکمه شروع دستی یا پایی فشار داده می‌شود که در این هنگام پرتو نوری حاصل از روشن شدن لامپ دستگاه به وسیله‌ی آئینه مقعری که بالای آن تعبیه شده روی دم حیوان متمرکز می‌شود و حیوان پس از مدتی (احساس درد) به صورت غیرارادی دم خود را پس می‌کشد. بعد از تکان دادن دم توسط حیوان، بلافاصله لامپ خاموش و مدت زمان تأخیر پس کشیدن دم که به صورت عدد روی دستگاه مشخص است، یادداشت می‌شود. در تمام آزمایش‌ها ارزیابی تأخیر پس کشیدن دم در زمان، دما و شرایط یکسان انجام می‌گیرد. شدت جریان دستگاه ۳۴ صدم آمپر و فاصله لامپ از چشم حساس الکترونیکی ۲/۶ سانتی‌متر تنظیم شد. حداکثر زمان برای هر آزمون ۱۰ ثانیه لحاظ گردید تا از آسیب به آزمودنی-ها جلوگیری شود [۱۳].

۷۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، رت‌ها توسط تزریق درون صفاقی کتامین (۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی هوش و سگمنت‌های نخاعی تشکیل‌دهنده عصب سیاتیک (L4-L6) که در رت، میان دنده‌های (T10-T12) (۲۵ – ۲۰ میلی‌متر) قرار گرفته-اند، با برش در پایین‌ترین بخش ممکن بلافاصله استخراج گردید. سپس بافت نخاع با استفاده از کانال مرکزی به عنوان شاخص، به بخش قدامی و خلفی که به ترتیب حاوی نورون-های حرکتی و حسی بودند، تفکیک گردید [۱۴]. تمامی نمونه‌ها در نیتروژن منجمد و برای تجزیه و تحلیل بعدی در دمای ۸۰- نگهداری شدند.

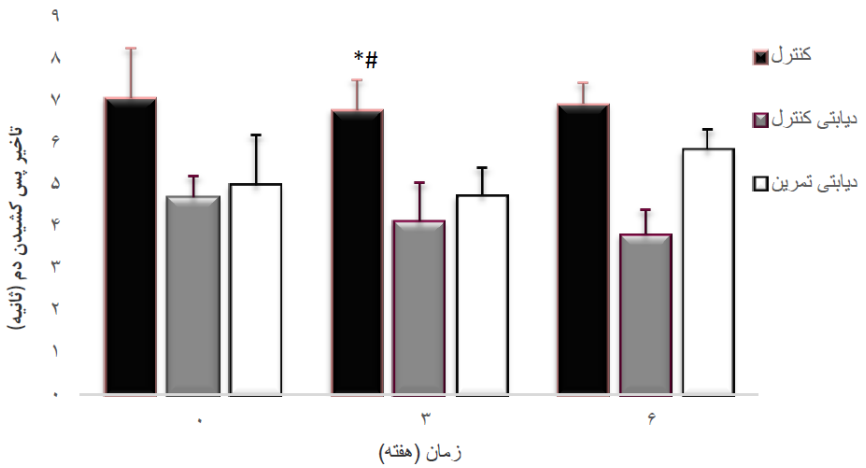
سنجش میزان پروتئین‌های پژوهش به روش ایمونوهیستوشیمی (Immunohistochemistry) با استفاده از آنتی‌بادی TMOD 2 خریداری شده از شرکت Abcam- United Kingdom در آزمایشگاه آناتومی دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس انجام شد. وسایل مورد نیاز و مراحل انجام این کار شامل موارد زیر بود: پارا فرمالدهید چهار درصد، اسیدکلریدریک ۲-نرمال، بافر بورات، محلول فسفات بافر شده (Phosphate-Buffered Saline)، سرم بز ۱۰ درصد، آنتی‌بادی اولیه رقیق شده با PBS به صورت یک به ۱۰۰، آنتی‌بادی ثانویه رقیق شده با PBS به نسبت یک به ۲۰۰، آنتی بادی 4′,6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) و Propidium Iodide. برای تهیه پارافرمالدهید چهار درصد، مقدار ۲۰ گرم پارا فرمالدهید (Merck, Germany) به ۵۰۰ سی‌سی آب مقطر اضافه شده و روی Hot Plate قرار می‌گیرد تا دمای آن به ۶۰ درجه سانتی‌گراد برسد. بعد از آن به

محلول مورد نظر، سود (NaOH) اضافه می‌گردد تا pH محلول به ۷/۲ تا ۷/۴ برسد. در مرحله آخر یک قرص PBS درون محلول قرار داده می‌شود. به منظور تهیه اسیدکلریدریک ۲-نرمال، مقدار دو میلی‌لیتر اسید کلریدریک ۳۷/۵ درصد به ۱۱ سی‌سی آب مقطر اضافه می‌شود. جهت تهیه سرم بز ۱۰ درصد و تریتون ۰/۳ درصد، مقدار ۱۰۰ لاندا سرم بز به ۹۰۰ لاندا PBS، و مقدار سه لاندا تریتون x۱۰۰ به ۹۹۷ لاندا PBS اضافه می‌شود. به منظور بررسی ایمونوهیستوشیمیایی، نمونه برش خورده شده تا مرحله آب‌دهی آورده شد و پس از قرارگیری در آب، بر روی نمونه‌های روی لام PBS ریخته شد [۱۵].

داده‌های بدست آمده از پژوهش با استفاده از روش‌های آمار توصیفی مانند انحراف معیار و میانگین و در بخش آمار استنباطی جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف – اسمیرنوف تجزیه و تحلیل شدند. برای تعیین معنی‌دار بودن تفاوت بین متغیرها از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه (one way ANOVA) و در صورت نیاز از آزمون تعقیبی توکی (Tukey) استفاده شد. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ استفاده شد. سطح معنی‌داری داده‌ها، برابر با ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. یافته‌ها به صورت انحراف معیار ± میانگین گزارش شد.

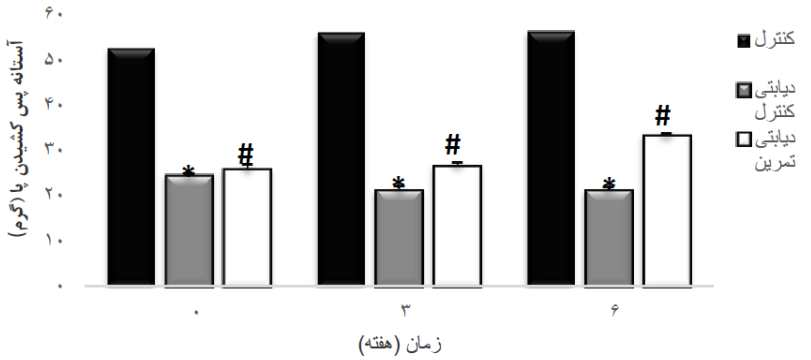
یافته‌ها

پردردی حرارتی: نتایج آماری آزمون TF برای اندازه-گیری پردردی حرارتی نشان داد که رت‌های حاضر در هر دو گروه دیابت کنترل و دیابت تمرین دارای علایم نوروپاتی دیابتی (پردردی حرارتی) نسبت به گروه‌های سالم بودند و در تمام طول دوره تحقیق این علایم وجود داشت (p=۰/۰۰۱). در نمودار ۱ پردردی حرارتی اندازه گیری شده در آزمون TF نشان داده شده است. همانطور که مشاهده می‌شود، در سرتاسر تحقیق القاء دیابت موجب کاهش معنی‌دار (p=۰/۰۰۱) آستانه درد موش‌ها در گروه دیابت کنترل و دیابت تمرین در مقایسه با موش های سالم شده است (p=۰/۰۰۱) و پس از ۶ هفته تمرین استقامتی، آستانه درد در گروه دیابت تمرین کرده نسبت به گروه دیابت تمرین نکرده، به طور معنی‌دار بالاتر بود (p=۰/۰۰۱).



نمودار ۱: مقادیر ثبت شده در آزمایش پردردی حرارتی در موش‌های گروه‌های مختلف. القاء دیابت موجب کاهش معنی‌دار (p=۰/۰۰۱) آستانه درد موش‌ها در گروه دیابت کنترل (*) و دیابت تمرین (#) در مقایسه با موش‌های سالم شده است.

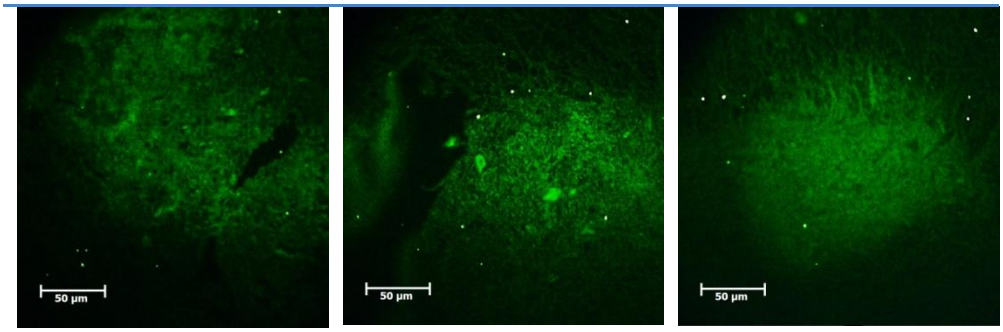
آلودینیای مکانیکی: آزمون Von Frey برای اندازه-گیری آلودینیای مکانیکی نشان داد که رت‌های دو گروه دیابت کنترل و دیابت تمرین دارای علایم نوروپاتی دیابتی (آلودینیای مکانیکی) نسبت به گروه‌های سالم بودند و در تمام طول دوره تحقیق این علایم وجود داشت (p=۰/۰۰۱). این آزمون نشان داد میانگین تغییرات آستانه پس کشیدن پنجه در گروه‌های دیابتی نسبت به گروه‌های سالم کم‌تر بود (p=۰/۰۰۱). پس از ۶ هفته تمرین استقامتی آستانه پس کشیدن پنجه در گروه دیابت تمرین کرده نسبت به گروه دیابت تمرین نکرده به طور معنی‌داری بالاتر بود (p=۰/۰۰۱) (نمودار ۲).



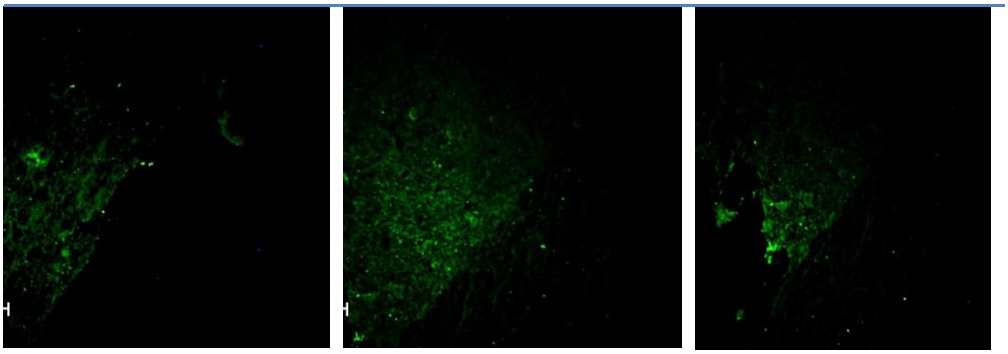
نمودار ۲: مقادیر ثبت شده در آزمون آلودینیای مکانیکی موش‌های گروه‌های مختلف. القاء دیابت موجب کاهش معنی‌دار (p=۰/۰۰۱) آستانه درد موش‌ها در گروه دیابتی کنترل (*) و دیابتی تمرین (#) در مقایسه با موش‌های سالم شده است.

بررسی میزان پروتئین TMOD2

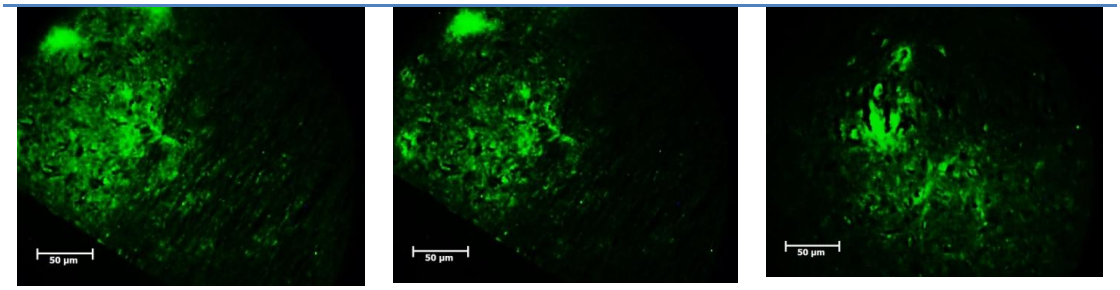
عکس‌های بدست آمده از اندازه‌گیری‌های IHC از پروتئین TMOD2 در بافت نخاع چهار گروه مورد آزمایش در اشکال ۱ تا ۴ و داده‌های توصیفی در جدول ۲ نشان داده شده است.



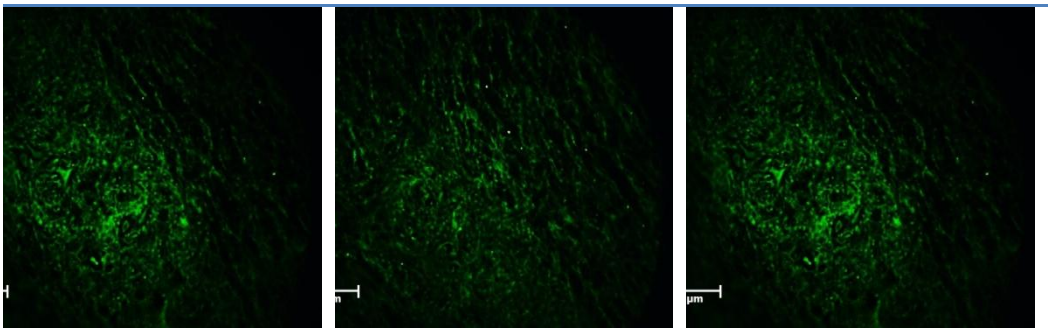
شکل ۱- نتایج بدست‌آمده از تجزیه و تحلیل IHC پروتئین TMOD2 در گروه سالم کنترل که با استفاده از فیلتر Phycorytrine/fluorescein isothiocyanate شناسایی شد.



شکل ۲- نتایج بدست‌آمده از تجزیه و تحلیل IHC پروتئین TMOD2 در گروه دیابت کنترل که با استفاده از فیلتر Phycorytrine/fluorescein isothiocyanate شناسایی شد.



شکل ۳- نتایج بدست‌آمده از تجزیه و تحلیل IHC پروتئین TMOD2 در گروه سالم تمرین که با استفاده از فیلتر Phycorytrine/fluorescein isothiocyanate شناسایی شد.



شکل ۴- نتایج بدست‌آمده از تجزیه و تحلیل IHC پروتئین TMOD2 در گروه دیابت تمرین که با استفاده از فیلتر Phycorytrine/fluorescein isothiocyanate شناسایی شد.

جدول ۲- گزارش توصیفی مقادیر پروتئین TMOD2 در موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار

گروه	کنترل (۱۰ سر) انحراف معیار ± میانگین	دیابت کنترل (۱۱ سر) انحراف معیار ± میانگین	تمرین (۱۰ سر) انحراف معیار ± میانگین	دیابت تمرین (۱۰ سر) انحراف معیار ± میانگین	p
TMOD2 (میکرومتر مربع)	۴۵۰۵۷/۰۱ ± ۱۳۰۴۲/۸۹	۷۴۵۸/۷۶ ± ۴۷۱۱/۳۶	۲۶۰۰۴/۲۷ ± ۶۹۷۷/۱۸	۱۱۲۳۰/۳۷ ± ۳۸۵/۳۴	*۰/۰۰۴

* آزمون تحلیل واریانس یکطرفه (one way ANOVA) ❊ p <۰/۰۵

نتایج آماری آزمون آنالیز واریانس یک طرفه برای مقایسه میانگین داده‌های حاصل از اندازه‌گیری IHC در گروه‌های تمرینی و کنترل بعد از اتمام شش هفته تمرین استقامتی، بیان می‌کند که تفاوت معنی‌داری بین میانگین پروتئین TMOD2 در گروه‌های مختلف وجود دارد (p=۰/۰۰۴، F=۱۲/۰۳) که با توجه به آزمون تعقیبی توکی این تفاوت‌ها بین گروه‌های کنترل سالم و کنترل دیابت (p=۰/۰۰۴) و همچنین بین دیابت تمرین و سالم کنترل (p=۰/۰۱۲) معنی-دار بود. این یافته‌ها نشان می‌دهد دیابت با کاهش پروتئین TMOD2 در بافت نخاع همراه است و تمرین استقامتی باعث افزایش اندک این پروتئین می‌شود.

بحث

به منظور مطالعه اثرات محافظتی تمرین استقامتی تداومی بر نوروپاتی دیابتی، در این مطالعه اثر یک دوره تمرین تمرین استقامتی بر پروتئین TMOD2 بافت نخاع در رت‌های صحرایی نر دیابتی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از اندازه‌گیری IHC نشان داد که دیابت با کاهش این پروتئین در بافت نخاع همراه است و تمرین استقامتی باعث افزایش اندک پروتئین TMOD2 می‌شود. این یافته‌ها نشان می‌دهد

که تمرین استقامتی با افزایش این پروتئین با توجه به جایگاهی که در مخروط رشدی نورون دارد می‌تواند عوارض ناشی از دیابت را کاهش دهد.

مطالعات نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی با ایجاد یک وضعیت محافظت نورونی درون‌زا و از طریق افزایش حساسیت به انسولین و کاهش فاکتورهای خطرزا موجب زنده ماندن نورون‌ها و حفاظت از آن‌ها در برابر نوروپاتی دیابتی می‌شود [۱۶]. یکی از سازوکارهای احتمالی در زمینه قابلیت محافظت نورونی تمرین ورزشی می‌تواند ظرفیت مسدود کردن تشکیل رادیکال‌های آزاد باشد. گونه‌های فعال اکسیژن در زنجیره انتقال الکترون میتوکندری به عنوان یک محصول طبیعی تولید می‌شوند، اما زمانی که سطح آن‌ها بیش از ظرفیت آنتی اکسیدان سلول باشد می‌توانند سبب مرگ سلولی شوند. استرس اکسیداتیو ناشی از گونه‌های فعال اکسیژن به شدت با دیابت و عوارض ان در ارتباط است و می‌تواند مرگ سلولی را از طریق مسیرهای مختلف راه‌اندازی کند [۱۷]. تمرین ورزشی منظم از طریق افزایش دفاع آنتی اکسیدانی سبب کاهش مرگ نورون‌ها می‌شود [۱۶]. همچنین مشخص شده است که تمرین ورزشی در رت‌های دیابتی از طریق فسفوریلاسیون Akt (Protein kinase B)، مقاومت به انسولین را کاهش می‌دهد و باعث بهبود شکل‌پذیری سیناپسی می‌گردد [۱۷]. اثرات محافظت نرونی فعالیت ورزشی در بخشی دیگر ممکن است از طریق تنظیم افزایشی بیان نوروتروفین‌ها صورت گیرد. این پروتئین‌ها موجب افزایش نوروژنز شده و با فراهم کردن یک شبکه عصبی گسترده‌تر، موجب افزایش قابلیت احیا (رژنراسیون) سلول‌های عصبی می‌شوند. نشان داده شده است که سطوح ژنی فاکتور رشد مشتق شده از مغز (Brain Derived Neurotrophic Factor) و فاکتور رشد عصبی (Nerve Growth Factor) 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 [۱۸]. علاوه بر آثار نوروپروتکتیو نوروتروفین‌ها، نشانه‌هایی وجود دارد که BDNF فعالیت آنتی‌اکسیدان نیز دارد [۱۹] و تنظیم آنتی-اکسیدانی موجب حفاظت از نورون‌ها در برابر نوروپاتی دیابتی خواهد شد [۱۸]. تروپومودولین‌ها خانواده‌ای از پروتئین‌ها حاوی چهار ایزوفرم (تروپومودولین ۱ تا ۴) هستند که به وسیله ژن‌های TMOD1-4 کدبندی می‌شوند. تروپومودولین -۲ در مغز بیان می‌شود، اگرچه تروپومودولین ۱ و ۳ در سلول‌های عصبی و غیر عصبی بیان می‌شود. تروپومودولین‌ها به عنوان پروتئین محافظ برای فیلامنت اکتین هستند. فقدان تروپومودولین -۲ در موش‌ها سبب آسیب به یادگیری و حافظه می‌شود، اگر چه سطح تروپومودولین ۱ در جبران این نقیصه می‌تواند افزایش یابد [۲۰]. بیشتر مطالعات اخیر نشان داده‌اند که تروپومودولین -۲، که اکثراً در سیتوپلاسم نورون‌ها وجود دارد در مهار رشد به خارج نورون‌ها که به صورت مهار گسترش نورون‌ها و مهار نورون‌زایی فعالیت دارد، نقش دارد [۲۱]. مشابه با تحقیق حاضر نشان داده شده است که سطح mRNA تروپومودولین -۲ در مغز در پاسخ به تحریک جنبشی در موش‌ها بعد از یک هفته افزایش می‌یابد [۲۱]. از سوی دیگر گزارش شده است که حذف ژن TMOD2 در موش‌ها با اختلال شدید یادگیری مرتبط است و عمل TMOD2 در سرپوش و کنترل طول فیلامنت اکتین می‌تواند در فرایند یادگیری و حافظه مهم باشد [۲۰]. همچنین در ارزیابی بیان TMOD2 در بافت هیپوکامپ بیماران مبتلا به صرع، نشان داده شده است که سطح این پروتئین در مقایسه با گروه کنترل کمتر از مقادیر طبیعی است [۲۲]. در پژوهشی دیگر، سطوح بالای بیان ژن و پروتئین TMOD2 در هیپوکامپ پس از فعالیت طولانی مدت تشنج گزارش شده است که این افزایش ممکن است با شکل گیری ساختارهای جدید سیناپسی مرتبط باشد و می‌تواند سازوکاری در سازمان‌دهی و شکل‌پذیری عصبی باشد [۸].

سودمندی تمرینات ورزشی بر سلامت ذهن و عملکرد شناختی به خوبی نشان داده شده است [۲۳]. بیان شده است که عوامل گوناگونی مانند اندازه و چگالی سیناپس‌ها، شاخه-زایی دندریت‌ها، اندازه و تعداد فرایندهای گلیایی، چگالی عروقی، مقدار نورون‌زایی و تغییر پروتئین‌های موجود در سیستم عصبی مرکزی بر ساختار و عملکرد مغز اثرگذار هستند [۲۴]. مطالعات حیوانی نشان داده است که تمرینات وزرشی سبب ایجاد تغییراتی در سیستم عصبی مرکزی

می‌شود که مجزا از یادگیری و تجربیات جدید است. نشان داده شده است که تغییرات ساختاری مرتبط با ورزش در مخچه، قشر حرکتی و هیپوکمپ نقش مهمی در یادگیری و حافظه دارند. تأثیرات آشکار بین تمرینات ورزشی به ویژه تمرینات هوازی با یادگیری حرکتی به خصوص افزایش مویرگ‌زایی و افزایش سلول‌های پورکینژ همراه است [۲۵]. برخی از شواهد نشان دهنده تأثیر تمرینات ورزشی بر تغییرات سیستم عصبی مرکزی مانند هیپوکمپ است [۲۶]. برای مثال نشان داده شده است که تمرینات طولانی مدت سبب افزایش تعداد نورون‌های جدید در هیپوکمپ موش می‌شود [۲۷]. همچنین در افراد میانسال نشان داده شده است که سطوح بالای آمادگی هوازی با حجم افزایش یافته هیپوکمپ همراه است [۲۸].

پاسخ رگ‌زایی به ورزش به خوبی در بافت عضلانی اثبات شده است [۲۹]. مطالعات در مورد تغییرات چگالی مویرگی در موش‌ها، تمایز بین تأثیرات ورزش در مقابل یادگیری یا در معرض محیط پیچیده را نشان داده‌اند. قرارگیری در برابر محیط‌های پیچیده سبب گسترش حجم لایه مولکولی مخچه می‌شود هر چند چگالی رگ‌های خونی در همان حد باقی می‌ماند. درحالی‌که ضروری به نظر می‌رسد که تعداد مویرگ-های خونی هم افزایش یابد. به هرحال، تمرین‌های ورزشی منجر به افزایش چگالی مویرگی می‌شوند، در حالی‌که لایه مولکولی مخچه در همان حد اولیه باقی می‌ماند. بنابراین، نسبت حجم خون رگ‌ها نسبت به دیگر مؤلفه‌های لایه‌های مخچه افزایش می‌یابد. این ارتباط بین تأثیر ورزش و محیط بر رگ‌زایی در قشر حرکتی موش نشان داده شده است [۲۵]. در تحقیق بر روی نمونه کوچکی از میمون‌ها، افزایش در حجم عروقی و پروتیئن‌های شناختی مانند BDNF در قشر حرکتی پس از پنج ماه تمرین ورزشی طولانی مدت روی نوار گردان مشاهده شده است [۳۰].

تمرینات ورزشی سبب کاهش پروتئین Myelin-Associated Glycoprotein (MAG در تعامل بین گلیا و نورون نقش مهمی دارد) می‌شود. این کاهش به دلیل تغییر در پروتئین MAG به دنبال تغییرات ایجاد شده در mRNA mag در اثر تمرینات ورزشی رخ می‌دهد. محققان مشاهده کردند که تمرین کوتاه مدت هیچ تغییری در سطح پروتئین MAG ایجاد نمی‌کند اما دوره‌های طولانی تمرینات ورزشی اثر مثبتی بر میلین و رشد به خارج نورون‌ها دارد. آن‌ها همچنین یافتند که سطح پروتئین MAG در ناحیه طناب نخاعی در موش‌های تمرین کرده کاهش می‌یابد که یکی از اهداف مثبت تمرین ورزشی است. تمرینات ورزشی سبب تولید BDNF در طناب نخاعی می‌شوند و BDNF به وسیله سازوکارهایی سبب مقاومت نورون در برابر فعالیت مهاری MAG می‌شود. این فرایند از طریق افزایش در Cyclic Adenosine Monophosphate رخ می‌دهد. اخیراً مشاهده شده است که BDNF سبب بالا رفتن cAMP می‌شود که MAG را از طریق درگیر کردن Protein Kinase A مهار می‌کند [۳۱]. مشابه با نتایج تحقیق حاضر، محققان نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی سبب افزایش پروتئین‌های موجود در طناب نخاعی مانند BDNF می‌شوند که در حافظه و یادگیری نقش اساسی دارند [۳۲]. نشان داده شده است که تمرینات ورزشی می‌توانند سبب ایجاد یک سری وضعیت‌های درونی در مغز شوند که در ترمیم و رشد بافت‌ها و پروتئین های آسیب دیده کمک‌کننده هستند. همچنین پیشنهاد شده است که تمرینات ورزشی می‌توانند تأثیر مضاعف بر ترمیم، تحریک رشد و عوامل نورون‌زایی داشته باشند [۳۲]. پروتئین-های زیادی مانند BDNF و TMOD2 که در فرایندهای یادگیری و شناخت اثر مثبتی دارند، سبب افزایش سیگنال-های پیش‌برنده رشد و کاهش سیگنال‌های مهاری رشد می‌شوند [۳۳]. بر این اساس، با توجه به نقش مؤثر تمرینات ورزشی بر میزان این پروتئین‌ها می‌توان از ورزش به عنوان راه درمانی برای آسیب‌های مغزی استفاده کرد.

BDNF و فاکتور رشد اندوتلیالی (Vascular Endothelial Growth Factor) از پروتئین‌های مهم در مغز هستند که همراه با پروتئین TMOD2 در اثر تمرین ورزشی بیان آنها افزایش می‌یابد [۳۳]. تفاوت در نیمرخ بیان بین سیستم‌های ژنی مختلف نشان‌دهنده چگونگی تأثیر ورزش‌های کوتاه مدت و طولانی مدت در سطح مولکولی است. به خوبی نشان داده شده است که BDNF تنها ژن عامل تروفیکی است که دچار بیش بیانی شده و عوامل مشارکت‌کننده دیگر که با

بیان این عامل در پاسخ به ورزش مرتبط هستند نیز در این امر درگیر بوده‌اند [۳۴].

بررسی‌ها در مورد تأثیر ورزش بر ساختار و عملکرد سیستم عصبی مرکزی (مغز و نخاع)، عملکرد شناختی و یادگیری هنوز در آغاز راه است. مطالعات اندک انجام شده در مورد این تأثیر نشان داده‌اند که تمرین ورزشی تنظیم کننده قدرتمند شکل‌پذیری سیستم عصبی مرکزی است [۳۵]. عوامل زیادی مانند سبک زندگی، ژنتیک و عوامل فیزیولوژیک بر اثربخشی تمرینات ورزشی دخالت دارند. مطالعات آینده می‌توانند در مسیر نوسازی و سنتز پروتئین‌های آسیب‌دیده در بیماری‌های گوناگون مانند دیابت نوروپاتی، پارکینسون و MS متمرکز شوند. در پژوهش حاضر، محدودیت‌های پژوهشی مانند اندازه‌گیری عوامل التهابی، عوامل رشد عصبی و آنتی‌اکسیدان‌ها وجود داشت. بنابراین پیشنهاد می‌شود که در مطالعات آتی بر اثرات تمرین استقامتی همراه با اندازه‌گیری این محدودیت‌ها در بیماری نوروپاتی دیابت تمرکز شود تا بتوان به نتایج دقیق‌تری در این زمینه دست یافت.

نتیجه‌گیری: به طور کلی، نتایج این مطالعه حاکی از آن است که تمرین استقامتی به طور قابل‌توجهی باعث افزایش پروتئین TMOD2 بافت نخاع در رت‌های مبتلا به نوروپاتی دیابتی می‌شود. این مطالعه نشان داد که فعالیت استقامتی اثرات محافظتی را در برابر نوروپاتی دیابتی به دنبال خواهد داشت. این سازوکارهای محافظت نورونی فعالیت ورزشی، یک دیدگاه درمانی نوین را فراهم می‌کند و می‌تواند به عنوان یک روش مؤثر در کاهش عوارض مغزی ناشی از دیابت مورد توجه قرار گیرد.

تعارض منافع

در این مطالعه تضاد منافع وجود ندارد.

سهم نویسندگان

تمامی مراحل اعم از ایده پژوهش، انجام آزمایش‌ها، نگارش مقاله و جمع‌آوری نمونه‌ها به عهده نویسنده اول و نویسنده مسئول به عنوان مجری طرح بوده است.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر حاصل طرح پژوهشی مرکز علوم و اعصاب کرمان با کد اخلاق: EC/93-9/KNRC است. پژوهش حاضر تحت حمایت مالی این مرکز انجام شده است. لذا بدینوسیله از مرکز علوم و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان به دلیل تأمین هزینه‌های طرح تشکر می‌شود.

References

1. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes care 2017;40(1):136-54.
2. Javed S, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Treatment of painful diabetic neuropathy. Therapeutic advances in chronic disease 2015;6(1):15-28.
3. Kobayashi M, Zochodne DW. Diabetic neuropathy and the sensory neuron: New aspects of pathogenesis and their treatment implications. Journal of diabetes investigation 2018;9(6):1239-54.
4. Dale P, George JA, David F, William CH, Anthony-Samuel L, Jameso M, et al. Neuroscience. Yale J Biol Med. 2013; 86(1): 113–11.
5. Ma C-L, Ma X-T, Wang J-J, Liu H, Chen Y-F, Yang Y. Physical exercise induces hippocampal neurogenesis and prevents cognitive decline. Behavioural brain research 2017;317:332-9.
6. Omotade OF, Pollitt SL, Zheng JQ. Actin-based growth cone motility and guidance. Molecular and Cellular Neuroscience 2017;84:4-10.
7. Boczkowska M, Rebowski G, Kremneva E, Lappalainen P, Dominguez R. How Leiomodin and Tropomodulin use a common fold for different actin assembly functions. Nature communications 2015;6:8314.
8. Sussman MA, Sakhi S, Tocco G, Najm I, Baudry M, Kedes L, et al. Neural tropomodulin: developmental expression and effect of seizure activity. Developmental brain research 1994;80(1-2):45-53.
9. Brettle M, Patel S, Fath T. Tropomyosins in the healthy and diseased nervous system. Brain research bulletin

2016;126:311-23.
10. Wei M, Ong L, Smith MT, Ross FB, Schmid K, Hoey AJ, et al. The streptozotocin-diabetic rat as a model of the chronic complications of human diabetes. Heart, Lung and Circulation 2003;12(1):44-50.
11. Chae C-H, Kim H-T. Forced, moderate-intensity treadmill exercise suppresses apoptosis by increasing the level of NGF and stimulating phosphatidylinositol 3-kinase signaling in the hippocampus of induced aging rats. Neurochemistry international 2009;55(4):208-13.
12. Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia- Larrea L, Haanpää M, Jørum E, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. European journal of neurology 2004;11(3):153-62.
13. Tjølsen A, Hole K. Tail-Flick test. Encyclopedia of Pain 2013:3832-7.
14. Kazemi A, Rahmati M, Eslami R, Sheibani V. Activation of neurotrophins in lumbar dorsal root probably contributes to neuropathic pain after spinal nerve ligation. Iranian journal of basic medical sciences 2017;20(1):29.
15. Kerendi H, Rahmati M, Mirnasuri R, Kazemi A. High intensity interval training decreases the expressions of KIF5B and Dynein in Hippocampus of Wistar male rats. Gene 2019;704:8-14.
16. Atalay M, Laaksonen DE. Diabetes, oxidative stress and physical exercise. Journal of sports science & medicine 2002;1(1):1-14.
17. Hong J-H, Kim M-J, Park M-R, Kwag O-G, Lee I-S, 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(1-2):107-15.
18. Ang E, Wong P, Moochhala S, Ng Y. Neuroprotection associated with running: is it a result of increased endogenous neurotrophic factors? Neuroscience 2003;118(2):335-45.
19. Aguiar Jr AS, Castro AA, Moreira EL, Glaser V, Santos AR, Tasca CI, et al. Short bouts of mild-intensity physical exercise improve spatial learning and memory in aging rats: involvement of hippocampal plasticity via AKT, CREB and BDNF signaling. Mechanisms of ageing and development 2011;132(11-12):560-7.
20. Cox PR, Zoghbi HY. Sequencing, expression analysis, and mapping of three unique human tropomodulin genes and their mouse orthologs. Genomics 2000;63(1):97-107.
21. Fath T, Fischer RS, Dehmelt L, Halpain S, Fowler VM. Tropomodulins are negative regulators of neurite outgrowth. European journal of cell biology 2011;90(4):291-300.
22. Yang J, Czech T, Felizardo M, Baumgartner C, Lubec G. Aberrant expression of cytoskeleton proteins in hippocampus from patients with mesial temporal lobe epilepsy. Amino acids 2006;30(4):477-93.
23. Chaddock L, Erickson KI, Prakash RS, Kim JS, Voss MW, VanPatter M, et al. A neuroimaging investigation of the association between aerobic fitness, hippocampal volume, and memory performance in preadolescent children. Brain research 2010;1358:172-83.
24. Pearson-Fuhrhop KM, Kleim JA, Cramer SC. Brain plasticity and genetic factors. Topics in stroke rehabilitation 2009;16(4):282-99.
25. Kleim JA, Cooper NR, VandenBerg PM. Exercise induces angiogenesis but does not alter movement representations within rat motor cortex. Brain research 2002;934(1):1-6.
26. Small SA, Schobel SA, Buxton RB, Witter MP, Barnes CA. A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease. Nature Reviews Neuroscience 2011;12(10):585-601.
27. Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, McKhann GM, et al. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. Proceedings of the National Academy of Sciences 2007;104(13):5638-43.
28. Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Hu L, Morris KS, et al. Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. Hippocampus 2009;19(10):1030-9.
29. Prior BM, Yang H, Terjung RL. What makes vessels grow with exercise training? Journal of applied physiology 2004;97(3):1119-28.
30. Rhyu I, Bytheway J, Kohler S, Lange H, Lee K, Boklewski J, et al. Effects of aerobic exercise training on cognitive function and cortical vascularity in monkeys. Neuroscience 2010;167(4):1239-48.
31. Gao Y, Nikulina E, Mellado W, Filbin MT. Neurotrophins elevate cAMP to reach a threshold required to overcome inhibition by MAG through extracellular signal-regulated kinase-dependent inhibition of phosphodiesterase. Journal of Neuroscience 2003;23(37):11770-7.
32. Ying Z, Roy RR, Edgerton VR, Gómez-Pinilla F. Exercise restores levels of neurotrophins and synaptic plasticity following spinal cord injury. Experimental neurology 2005;193(2):411-9.
33. Goodman LJ, Valverde J, Lim F, Geschwind MD, Federoff HJ, Geller AI, et al. Regulated release and polarized localization of brain-derived neurotrophic factor in hippocampal neurons. Molecular and Cellular

Neuroscience 1996;7(3):222-38.
34. Molteni R, Ying Z, Gómez-Pinilla F. Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. European Journal of Neuroscience 2002;16(6):1107-16.
35. Hötting K, Röder B. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 2013;37(9):2243-57.

The Effect of Continuous Endurance Training on the Level of TMOD2 Protein in the Spinal Cord of Wistar Male Rats with Diabetic Neuropathy

Kazemi A[1]

1-Associate Prof, Dept of Physical Education, Faculty of Literature & Humanities, Vali-E-Asr University of Rafsanjan, Rafsanjan, Iran.
Neuroscience Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.(Corresponding Author)
Email: a.kazemi@vru.ac.ir, Tel: 09133982706

Received: 19 December 2018 Accepted: 4 May 2019

Introduction: The reduction in neurogenesis capacity is the main factor involved in diabetic neuropathy. Tropomodulin 2 (TMOD2) is one of the new outgrowth proteins which play a potential role in axonal growth. This protein regulates the formation of the neuron. In this regard, this study examined the effect of continuous endurance training on the level of TMOD2 in the spinal cord tissue of Wistar male rats with diabetic neuropathy.

Materials and Methods: This is an experimental study in which 44 Wistar male rats were randomly divided into four groups (healthy control, healthy exercise, diabetes control and diabetes exercise). Induction of diabetes was performed by intraperitoneal injection of the streptozotocin solution (45 mg / kg). Two weeks after the streptozotocin injection, a continuous endurance training program with a 50% -55% Vo2max intensity was performed for six weeks. Then the rats were dissected, and sensory neurons L4-L6 were extracted from the spinal cord. The protein expression was performed by immunohistochemistry. One-way ANOVA tests were used to compare the differences between the groups.

Results: The results of behavioral measurements indicated the development of a diabetic neuropathy model. Also, a significant difference in the level of TMOD2 was seen between the experimental groups, healthy control, and diabetes control ($p=0.004$), healthy control and diabetes exercise ($p=0.012$).

Conclusions: Endurance exercise training provides protective effects against diabetic neuropathy. This neuroprotective mechanism of physical activity can be considered as an effective way to reduce the nervous system complications of diabetes.

Keywords: Diabetic Neuropathy, Endurance Training, TMOD2

Please cite this article as follows:

Kazemi A. The Effect of Continuous Endurance Training on the Level of TMOD2 Protein in the Spinal Cord of Wistar Male Rats with Diabetic Neuropathy. Community Health journal 2019; 12(4): 60-72.

Funding: Neuroscience Research Center, Institute of Neuropharmacology, and Kerman University of Medical Sciences, Kerman, IR Iran.

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: The Ethical Committee of Kerman University of Medical Sciences granted the ethical approval for this study under the Code No EC/93-9/KNRC.