مقـاله پژوهشی
سلامت جامعه
دوره پانزدهم، شماره ۴، زمستان ۱۴۰۰

تأثیر شش هفته تمرین استقامتی بر بیان پروتئین سینتافیلین در بافت نخاع موش‌های صحرایی مبتلا به نوروپاتی دیابتی تجربی

امین کوشش[۱]، محمدرضا کردی[۲*]، حمید رجبی[۳]، عبدالرضا کاظمی[۴]

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۳/۲۴ تاریخ پذیرش : ۱۴۰۰/۸/۲۸

خلاصه

مقدمه: نوروپاتی از عوارض شایع دیابت شیرین است. پروتئین سینتافیلین (Syntaphilin) در فرآیند لنگرکردن (Anchoring) میتوکندری با میکروتوبول‌ها نقش دارد. هدف از پژوهش حاضر، تعیین تأثیر شش هفته تمرین استقامتی بر بیان پروتئین سینتافیلین در بافت نخاع موش‌های صحرایی مبتلا به نوروپاتی دیابتی تجربی بود.

مواد و روش‌ها: ۴۰ سر موش صحرایی به صورت تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند (دیابتی کنترل (DC)- دیابتی تمرین (DT)- کنترل سالم (HC)- تمرین سالم (HT)). القای دیابت با تزریق درون صفاقی محلول استرپتوزوسین (Streptozotocin) (۴۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) انجام شد. تمرین استقامتی به مدت شش هفته اجرا شد. آزمون‌های Tail-Flick و Von Frey برای سنجش پردردی حرارتی و آلوداینیای مکانیکی استفاده گردید. بررسی بیان سینتافیلین با روش ایمونوهیستوشیمی صورت گرفت. داده‌ها توسط آنالیز واریانس دو راهه تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: آزمون‌های Tail-Flick و Von Frey کاهش معنی‌داری در آستانه حس درد در گروه‌های دیابتی نسبت به غیردیابتی نشان دادند. پس از تزریق STZ، قندخون در گروه‌های دیابتی نسبت به غیردیابتی به صورت معنی‌داری افزایش یافت ($p<۰/۰۵$). در پایان پژوهش، وزن گروه‌های دیابتی نسبت به غیردیابتی کاهش معنی‌داری داشت ($p<۰/۰۵$). همچنین تفاوت معنی‌داری در بیان سینتافیلین بین گروه‌های HT، DC و DT با گروه HC ($p=۰/۰۰۱$)، بین گروه‌های HT و DT با گروه DC ($p=۰/۰۰۱$) و بین گروه HT با گروه DT ($p=۰/۰۰۲$) وجود داشت.

نتیجه‌گیری: تمرین استقامتی موجب بهبود پاسخ‌های درد نوروپاتیک و افزایش بیان سینتافیلین در نخاع موش‌های مبتلا به نوروپاتی دیابتی شد. این یافته‌ها می‌تواند به عنوان یک شیوه درمانی برای عوارض نوروپاتی دیابتی استفاده شود.

واژه‌های کلیدی: نوروپاتی دیابتی، سینتافیلین، تمرین استقامتی، موش صحرایی، استرپتوزوسین

۱- دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تهران، پردیس بین المللی کیش، ایران.
۲- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران. (نویسنده مسئول)
پست الکترونیکی: T mrkordi@ut.ac.ir، تلفن: ۰۲۱۶۶۶۱۸۸۷۰
۳- استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران.
۴- دانشیار، گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ولی‌عصر (عج)، رفسنجان، ایران.

مقدمه

دیابت شیرین (Diabetes Mellitus) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های سوخت و سازی در عصر حاضر است. در این بیماری، عوارضی مانند نوروپاتی، نفروپاتی، مشکلات قلبی عروقی، اختلالات دستگاه گوارش و نقص سیستم ایمنی وجود دارد [۱]. یافته‌های پژوهشی نشان می‌دهد که شیوع بیماری‌های تخریب عصبی (Neurodegenerative) در بین بیماران مبتلا به دیابت شیرین رو به افزایش است. نشان داده شده که حدود ۲۰ درصد از بیماری‌های تخریب عصب با DM مرتبط هستند [۲]. افراد مبتلا به این بیماری، ممکن است عوارضی همچون اختلال در یادگیری و حافظه، ناتوانی در حل مسئله، اختلالات ذهنی و حرکتی داشته باشند [۳]. اختلالات سوخت و سازی حاصل از قند خون بالا در بیماری DM، اثرات مخربی بر جنبه‌های فراساختاری مناطق مختلف سیستم عصبی برجای می‌گذارد [۴]. آسیب عصبی علاوه بر ایجاد تغییرات پایدار در نوروپاتی دیابتی، باعث ایجاد تغییرات آسیب‌رسان به عوامل رشد عصبی، گیرنده‌های آن‌ها و مسیرهای پیام‌رسان درون سلولی می‌گردد [۵].

سایتواسکلت‌ها (Cytoskeleton) نقش مهمی در حفظ قطبیت و تغییرات ساختاری نورون‌ها و فرایندهای آغاز (Initiation) و طویل‌سازی (Elongation) نوزایش عصبی دارند. اکتین سایتواسکلت (Actin cytoskeleton) در بیشتر اعمال حیاتی همچون جنبش‌پذیری مخروط‌های رشد در طول نمو و تغییرات ریخت شناختی سیناپسی درگیر است. به نظر می‌رسد فیلامنت اکتین نقش مهمی در شکل‌پذیری سیناپسی (به دلیل درگیری آن در سایتواسکلت و تشکیل زوائد دندریتی) ایفا می‌کند [۶]. پروتئین‌های مختلفی در تنظیم پویائی اکتین سایتواسکلت درگیر هستند. سینتافیلین (Syntaphilin) ازجمله این پروتئین‌ها است که در فرآیند اگزوسیتوز وزیکول‌های سیناپسی در پایانه‌های عصبی و همچنین در لنگرکردن میتوکندری با میکروتوبول‌های نورونی نقش دارد. این پروتئین، عمدتاً در نواحی از سیستم عصبی که دچار شکل‌پذیری می‌شوند بیان می‌شود. نشان داده شده است که در نواحی قشری مغز، هیپوکمپ، عضو نواری شکل (Habenula) و پیاز بویائی (Olfactory bulbs) مقادیر بیان آن بسیار بالا است. نورون‌های حاضر در این نواحی تغییرات ناشی از شکل‌پذیری را با تنظیم قدرت پیش سیناپسی نشان می‌دهند [۷]، اگرچه واسطه‌های مولکولی شکل‌پذیری در این نواحی نامشخص است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که سینتافیلین یکی از اجزای اصلی و مهم درگیر در شکل‌پذیری عصبی و سیناپسی است. شواهد پژوهشی نشان می‌دهد که پروتئین سینتافیلین در تنظیم پویایی نورونی از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است. همچنین، تجمع و تنظیم نامناسب پروتئین‌های سایتواسکلت نظیر فیلامنت‌های بینابینی (Intermediate filament) و پروتئین تائو (Tau) در بیماری‌های تخریب عصبی نظیر آلزایمر گزارش شده است [۸]. این یافته‌ها نشان می‌دهد که سازوکار و مشخصه اصلی بیماری‌های تخریب عصبی، اختلال در پروتئین‌های سایتواسکلت نورونی است. با این حال، بر اساس دانش ما تاکنون هیچ مطالعه‌ای به بررسی اختلالات احتمالی پروتئین سینتافیلین در حالت نوروپاتی دیابتی نپرداخته است.

پژوهش‌های بسیاری نشان می‌دهند که فعالیت بدنی منظم و ورزش برای جنبه‌های ساختاری و عملکردی سیستم عصبی مرکزی و محیطی سودمند است. برای مثال: افزایش عملکرد نورون‌ها از طریق بهبود شکل‌پذیری، یادگیری، عملکرد ذهنی و حافظه در اثر تمرینات ورزشی گزارش شده است [۹]. همچنین فعالیت بدنی منظم با تغییرات ساختاری همچون رگزائی، سیناپس‌زائی و نوزایش نورونی در ارتباط است [۱۰].

به طور ویژه گزارش شده است که تمرینات ورزشی در کاهش عوارض و بهبود بیماری DM سودمند بوده و نیاز به دارو را در این افراد کاهش می‌دهد [۱۱]. نشان داده شده که تمرینات بدنی با بهبود سازوکارهای نوروتروفیک، تقویت دفاع ضد اکسایشی و ضدالتهابی و همچنین کاهش سطوح گلوکز خون موجب بهبود بیماری DM می‌گردد [۱۲]. هرچند مزایای تمرینات بدنی بر شکل‌پذیری مغز به‌خوبی تائید شده با این‌حال، سازوکارهای دقیق این فرایند به‌خوبی روشن نشده است. همچنین، اگرچه ارتباط بیماری DM با اختلالات سیستم عصبی گزارش شده است ولی سازوکارهای درگیر آن به‌خوبی مشخص نیست. درک و شناخت بیماری شناسی این فرایند به توسعه و بهبود روش‌های پیشگیری و درمانی کمک

شـــایانی خواهد کرد. بنابراین، هدف از پژوهش حاضـــر تعیین تأثیر شش هفته تمرین استقامتی بر بیان پروتئین سینتافیلین در بافت نخاع موش‌های دیابتی شـده توسـط اسـترپتوزو سین بود.

مواد و روش‌ها

آزمودنی‌های پژوهش حاضر، ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویســتار با ۸ هفته ســن و میانگین توده بدنی ۹/۴±۲۴۵ گرم بودند که از مرکز نگهداری حیوانات انســتیتو پاســتور کرج خریداری شـدند. پس از آشـنایی با محیط آزمایشـگاه و نوار گردان، ۲۰ سر از موش‌ها به صورت تصادفی مورد القای دیابت قرار گرفتند و پس از تأیید القای دیابت به صورت تصادفی (با استفاده از جدول اعداد تصادفی) به دو گروه تقسیم شدند: ۱- گروه دیابتی کنترل (Diabetic control) (DC): این گروه شـامل ۱۰ سـر موش صـحرایی بود که از طریق تزریق درون صفاقی STZ دیابتی شده و در هیچ‌گونه برنامه تمرینی شرکت داده نشدند. این موش‌ها هم‌زمان با بقیه گروه‌ها تشریح شده و کلیه مراحل و آزمایش‌ها مطابق دیگر گروه‌ها بر روی آن‌ها انجام پذیرفت. ۲- گروه دیابتی تمرین (Diabetic training) (DT): این گروه شامل ۱۰ سر موش صحرایی بود که از طریق تزریق درون صـفاقی STZ دیابتی شـده و از هفته دوازدهم زندگی به مدت ۶ هفته و هر هفته ۵ جلسه تمرین استقامتی انجام می‌دادند و پس از آخرین جلسه تمرینی، تشریح شدند. سایر موش‌ها نیز به صورت تصادفی ساده به دو گروه تقسیم شدند: ۱- گروه کنترل سالم (Healthy control) (HC): این گروه شـامل ۱۰ سـر موش بود که درگیر هیچ فعالیتی نبودند. ۲- گروه تمرینی سالم (Healthy training) (HT): این گروه شامل ۱۰ سر موش بود که همانند گروه DT در برنامه تمرینی شـرکت داده شـدند. موش‌های گروه HC و HT، هم‌زمان با بقیه گروه‌ها تشـریح شـده و کلیه مراحل و آزمایش‌ها مطابق دیگر گروه‌ها بر روی آن‌ها انجام گرفت. در پژوهش حاضـر، اصول اخلاقی کار با حیوانات توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی لرستان و دستورالعمل‌های سازمان بین‌المللی مطالعه درد (International Association for the Study of Pain) (IASP) بررسـی و تـأئید شـد (کـد اخلاق: LUNS.REC.1395.170). در آغاز پژوهش و در طول مرحله آشنا سازی (دو هفته)، به‌منظور خوگیری با شرایط آزمایشگاه، نوارگردان و دسـت‌کاری، حیوانات به مدت پنج روز در هفته به مدت ۱۵-۱۰ دقیقه و با سـرعت ۱۰ متر در دقیقه بر روی نوارگردان راه رفتند. در ادامه، برنامه تمرین استقامتی به مدت ۶ هفته انجام گردید. تمام جلسـات تمرینی در پایان سـیکل خواب حیوانات و بین سـاعت‌های ۱۶ تا ۱۸ عصـر برگزار شـد. به‌منظور بررسی اثرات مزمن تمرین، ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسـه تمرینی، نمونه‌برداری از بافت نخاع انجام گردید. به منظور انجام آزمایش‌های مولکولی جهت سـنجش میزان بیان ژن سینتافیلین، تعداد ۷ نمونه از هر گروه سنجش شد.

نگهداری و تغذیه موش‌ها

موش‌های صحرائی در آزمایشگاه حیوانات دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس، در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی ۶ صبح و شروع خاموشی ۶ عصر)، دما (۳±۲۲ سانتی‌گراد) و رطوبت (حدود ۴۵ درصـد) نگهداری شـدند. تعداد سـه تا پنج سـر موش در قفس‌هایی از جنس پلکسی گلاس با درب توری و به ابعاد ۲۵ در ۲۷ در ۴۳ سـانتی‌متر که آزادانه به آب و غذای اسـتاندارد دسترسی داشتند، قرار داده شدند. در طول پژوهش، موش‌ها توسط یک نفر جابجا و دستکاری می‌شدند [۱۳].

القای دیابت

پس از ۱۲ ساعت محرومیت از غذا، با تزریق درون صفاقی ۴۵ mg/kg محلول STZ (Sigma, St. Louis MO, USA) تهیه شده در بافر سیترات تازه ۰/۵ مولار با ۴/۵ =pH) دیابت القاء گردید. به صـورتی که به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن موش‌ها، ۲ میلی‌لیتر بافر سیترات به ۴۵ میلی‌گرم STZ اضافه می‌شـد و با تناسـب قرار دادن بین وزن نهایی موش‌های صـحرایی و مقدار بافر سـیترات و STZ، حجم نهایی محلول STZ به منظور تزریق مشخص می‌شد. به موش‌های غیردیابتی نیز معادل حجمی محلول بافر سـیترات تزریق گردید. ۴۸ سـاعت پس از تزریق، با ایجاد یک جراحت کوچک توسـط لانسـت روی ورید دم موش‌ها، یک قطره خون روی نوار گلوکومتر قرار داده شـد و قندخون با اسـتفاده از دسـتگاه گلوکومتر (Roche Diagnostics K.K., Tokyo, Japan)

قرائت گردید. موش هایی که قندخون آن ها بالاتر از ۲۴۰ mg/dl بود، به عنوان موش های دیابتی در مطالعه حاضر استفاده گردیدند [۱۴].

پروتکل تمرین استقامتی

جهت تعیین توان هوازی موش‌ها، از روش غیرمستقیم اما با صحت بالا (با توجه به پژوهش Høydal و همکاران) استفاده گردید، به طوری که شدت برنامه تمرینی در قالب (Maximal oxygen uptake) (Vo2max)، از طریق ارتباط سرعت و شیب نوارگردان با Vo2max محاسبه شد [۱۵]. در پژوهش حاضر جهت انجام یک دوره فعالیت استقامتی از پروتکل تمرینی مطالعه Chae و همکاران [۱۶] استفاده شد؛ بدین صورت که گروه‌های تمرینی در معرض ورزش نوارگردان برای ۵ جلسه در هفته و به مدت ۶ 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 متر در دقیقه برای ۲۰ دقیقه در هفته سوم، ۱۵ 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 به سازگاری‌های بدست آمده در حالت یکنواخت، تمامی متغیرهای تمرینی در هفته پایانی (هفته ششم) ثابت نگه داشته شدند. بر اساس پژوهش Høydal و همکاران، این برنامه تمرینی دارای شدت متوسط ۶۵-۵۰ درصد Vo2max است [۱۵].

آزمون‌های رفتاری جهت بررسی درد نوروپاتیک آلودینیای مکانیکی

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 می‌گرفت. جهت عادت کردن حیوانات به محیط جدید، ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش، درون محفظه شفاف و بر روی صفحه مشبک قرار می‌گرفتند. برای سنجش آلودینیای مکانیکی، از تارهای مختلف Von Fery در محدوده ۲ تا ۶۰ گرم (۲، ۴، ۶، ۸، ۱۵، ۲۶، ۶۰) ساخت شرکت Stolting آمریکا، جهت سنجش حساسیت پوست به تحریکات تماسی استفاده شد. هر آزمایش با تار دارای کمترین وزن شروع می‌شد 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 (PWT) (Paw Withdrawal Threshold) در نظر گرفته می‌شد و دیگر آزمایش ادامه پیدا نمی‌کرد. چنانچه حیوان به هیچ یک از تارها پاسخ نمی‌داد، عدد ۶۰ آستانه پاسخ محسوب می‌گردید. هر آزمایش سه بار و به تناوب حداقل ۳ دقیقه تکرار شد و میانگین آن‌ها به عنوان آستانه پس کشیدن پنجه در نظر گرفته می‌شد. آلودینیای مکانیکی، 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.

پردردی حرارتی

در این پژوهش از آزمون (Tail-flick) (TF) جهت سنجش پردردی حرارتی حیوانات استفاده شد. پاسخ TF، یک رفلکس نخاعی قابل‌توجه در موش است که به وسیله اعمال گرمای آسیب‌رسان به دم ایجاد می‌شود. تأخیر (Latency) این پاسخ در آزمایش‌های الکتروفیزیولوژیکی و فارماکولوژیکی به عنوان معیار پاسخ درد حیوان به کار می‌رود. در این روش اندازه‌گیری سنجش درد، ابتدا موش‌ها به مقیدکننده سازگاری داده می شوند تا اثر استرس در نتایج کاهش یابد و حیوان کاملاً در شرایط راحت باشد. این کار باید حداقل دو روز قبل از انجام آزمایش، به مدت ۲۰ دقیقه و سه بار در روز انجام گیرد. بعد از عادت کردن حیوان به مقیدکننده و محیط آزمایشگاه، موش 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 قرار گرفته و دکمه شروع دستی یا پایی فشار داده می شود. پرتو نوری حاصل از روشن شدن لامپ دستگاه به وسیله آیینه 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 می شود. در تمام آزمایش‌ها، ارزیابی تأخیر پس کشیدن دم در زمان، دما و شرایط یکسان

انجام گرفت. شدت جریان دستگاه ۰/۳۴ 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 آزمودنی‌ها جلوگیری شود [۱۷].

تشریح و استخراج بافت

۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، حیوانات توسط استنشاق ترکیب هوای ۸۰ درصد دی‌اکسیدکربن و ۲۰ درصد اکسیژن [۱۸] بی‌هوش و سپس تشریح شدند. سپس نمونه‌های بافت نخاع استخراج و در فرمالین ۱۰ درصد برای تجزیه و تحلیل‌های بعدی قرار داده شد. به منظور انجام آزمایش‌های ایمونوهیستوشیمیایی، سنجش سطوح پروتئین سینتافیلین، تعداد ۷ نمونه از هر گروه مورد سنجش قرار گرفت.

روش فلورنس ایمونوهیستوشیمی

میزان پروتئین‌های پژوهش با روش ایمونوهیستو شیمی و با استفاده از آنتی‌بادی سینتافیلین خریداری شده از شرکت Abcam-United Kingdom در آزمایشگاه گروه آناتومی دانشگاه تربیت مدرس سنجیده شد. جهت سنجش میزان پروتئین‌های مورد نظر، نمونه بافتی ۴۸ ساعت درون پارافرمآلدئید ۴٪ قرار داده شده و سپس پاساژ بافتی به‌صورت آب‌گیری، شستشو با الکل، شفاف سازی، قالب‌گیری، حذف پارافین از روی نمونه، آب دهی به بافت، رنگ‌آمیزی، شفاف‌سازی و مانته کردن صورت گرفت. سپس نمونه‌ها با بافر فسفات نمکی (Phosphate Buffered Saline) (PBS) و همچنین جهت بازیابی آنتی‌ژن با محلول اسید هیدروکلریک شسته شدند. در ادامه، نمونه‌ها با PBS و تریتون ۰/۳ در صد شسته شدند. پس از ۲۴ ساعت، آنتی‌بادی اولیه (SNPH، ab69992- شرکت Abcam آمریکا) اضافه و نمونه‌ها به مدت ۲۴ ساعت در یخچال قرار داده شدند. سپس آنتی‌بادی ثانویه (عکس قرمز دارای آنتی بادی ثانویه Phycoerythrin (PE)، عکس سبز آنتی‌بادی ثانویه Fluorescein isothiocyanate (FITC)) رقیق شده با PBS به صورت ۱ به ۲۰۰ در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۹۰ دقیقه انکوبه گردید. در مرحله آخر، سلول‌ها توسط میکروسکوپ فلوروسنت مدل Olympus و با عدسی ۴۰۰ برای تأیید مارکرها مشاهده گردیدند و عکس‌برداری انجام شد. از نرم‌افزار Image J جهت کمّی‌سازی عکس‌ها استفاده شد. در پایان، میزان بیان پروتئین به صورت مساحت (میکرومتر مربع) برای هر نمونه ثبت شد.

تحلیل آماری داده‌ها

ابتدا طبیعی بودن توزیع داده ها با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک ارزیابی و تأیید گردید. در ادامه، از آزمون لون برای تعیین همگن بودن واریانس‌ها استفاده شد. برای توصیف داده‌ها و رسم نمودارها از آمار توصیفی و برای مقایسه گروه‌ها در متغیر های مورد مطالعه از تحلیل واریانس دو طرفه استفاده شد. جهت انجام آزمون‌های تکمیلی، از آزمون t مستقل استفاده گردید. سطح معنی‌داری، $p\leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. کلیه بررسی‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام گرفت.

یافته‌ها

تمام موش‌ها در گروه‌های تمرینی توانستند برنامه شش هفته‌ای تمرین استقامتی را انجام دهند. اندازه‌گیری‌ها نشان داد که وزن موش‌ها در گروه‌های پژوهش، پیش از القای دیابت اختلاف معنی‌داری نداشت. در پایان برنامه تمرینی، وزن گروه‌های DC و DT در مقایسه با گروه‌های غیردیابتی کاهش معنی‌داری داشت ($p<۰/۰۵$)، به طوری که وزن گروه DC نسبت به گروه HC و وزن گروه DT نسبت به گروه HT به طور معنی‌داری کمتر بود (به ترتیب $p=۰/۰۰۱$ و $p=۰/۰۰۱$) با این حال میانگین وزن گروه‌های HT و HC اختلاف معنی‌داری نداشت. با وجود افزایش وزن گروه DT نسبت به گروه DC پس از شش هفته تمرین استقامتی، این افزایش معنی‌دار نبود (جدول ۱).

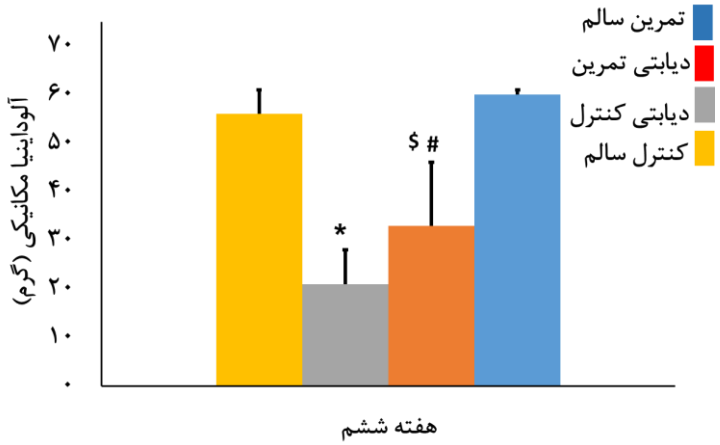
پس از القای دیابت، سطح قندخون به طور معنی‌داری در موش‌های گروه‌های DC و DT افزایش داشت ($p=۰/۰۰۱$) و پس از شش هفته تمرین استقامتی در مقایسه با گروه‌های HC و HT همچنان این اختلاف معنی‌دار حفظ گردید ($p=۰/۰۰۱$) (جدول ۱).

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار میزان گلوکز خون و وزن بدن در گروه‌های مورد مطالعه

گروه	گلوکز خون (mg/dl)		وزن بدن (g)	
	قبل از القای دیابت	هفته ششم	قبل از القای دیابت	هفته ششم
کنترل سالم	۱۰۱/۱۶ ± ۱/۴۷	۱۰۱/۳۳ ± ۱/۲۱	۲۴۹/۶۲ ± ۸/۰۳	۲۷۵/۷۵ ± ۱۱/۱۸
تمرین سالم	۱۰۰/۸۳ ± ۱/۴۷	۱۰۱/۸۳ ± ۰/۷۵	۲۴۹/۷۵ ± ۱۱/۵۶	۲۷۴/۳۸ ± ۱۱/۱۶
دیابتی کنترل	۱۰۰/۰۰ ± ۱/۵۴	۴۳۰/۵۰ ± ۶/۱۲**	۲۵۹/۱۳ ± ۸/۰۴	۲۲۹/۷۵ ± ۷/۷۷*
دیابتی تمرین	۹۹/۳۳ ± ۳/۱۴	۴۱۹/۰۰ ± ۱۰/۹۱ ##	۲۵۶/۱۲ ± ۱۰/۸۲	۲۳۴/۷۵ ± ۱۱/۱۳ #

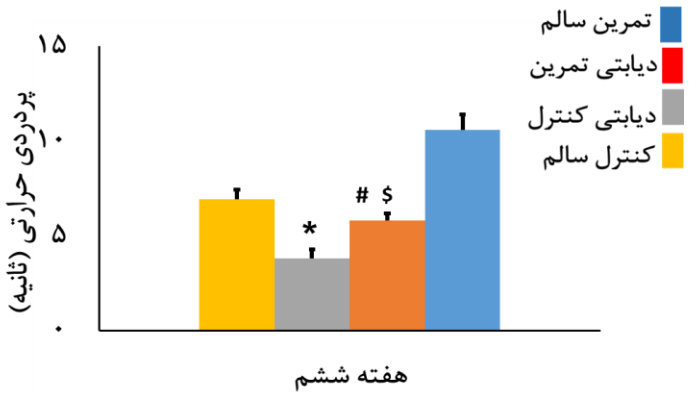
* تفاوت معنی‌دار بین گروه دیابتی کنترل با گروه‌های کنترل سالم و تمرین سالم (P=۰/۰۰۱). # تفاوت معنی‌دار بین گروه دیابتی تمرین با گروه‌های کنترل سالم و دیابتی تمرین (P=۰/۰۰۱). ** تفاوت معنی‌دار بین گروه دیابتی کنترل با گروه‌های کنترل سالم و دیابتی تمرین (P=۰/۰۰۱). ## تفاوت معنی‌دار بین گروه دیابتی تمرین با گروه‌های کنترل سالم و تمرین سالم (P=۰/۰۰۱).

آزمون Von Frey نشـــان داد که پس از القای دیابت، موش های دو گروه DC و DT دارای نشـــانه های نوروپاتی دیابتی (آلودینیای مکانیکی) نســـبت به گروه‌های HC و HT بودند (p=۰/۰۰۱). همچنین، میانگین تغییرات آســـتانه پس کشیدن پنجه در گروه‌های DC و DT نسبت به گروه‌های HC و HT کمتر بود و پس از شـــش هفته تمرین اســـتقامتی، همچنان این اثر معنی‌دار حفظ گردید (p=۰/۰۰۱). در پایان برنامه تمرینی، میزان آلودینیای مکانیکی در گروه DT نسبت به گروه DC به صـــورت معنی‌داری بالاتر بود (p=۰/۰۰۱) (نمودار ۱).



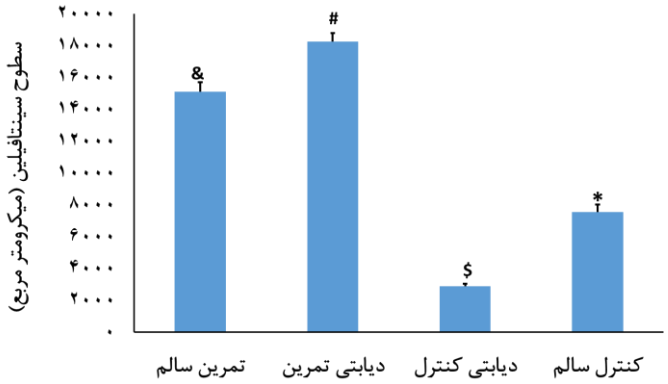
نمودار ۱- تغییرات میزان آلودینیا مکانیکی در گروه‌های مورد مطالعه در پایان پژوهش. * تفاوت معنی‌دار بین گروه دیابتی کنترل با گروه‌های کنترل سالم و تمرین سالم (P=۰/۰۰۱). # تفاوت معنی‌دار بین گروه دیابتی تمرین با گروه‌های کنترل سالم و تمرین سالم (P=۰/۰۰۱). $ تفاوت معنی‌دار بین گروه دیابتی تمرین با گروه دیابتی کنترل (P=۰/۰۰۱).

نتایج آماری آزمون TF نشـــان داد که موش‌های گروه‌های DC و DT دارای نشانه‌های نوروپاتی دیابتی (پردردی حرارتی) نســـبت به گروه‌های HC و HT بودند. میزان پردردی حرارتی به صورت معنی‌داری در موش‌های گروه‌های DC و DT کمتر بود (p=۰/۰۰۱) و پس از شـــش هفته تمرین اســـتقامتی در مقایســـه با گروه‌های HC و HT همچنان این تغییر معنی‌دار حفظ گردید (p=۰/۰۰۱). همچنین، در پایان برنامه تمرینی، میزان پردردی حرارتی در گروه DT نســـبت به گروه DC به صورت معنی‌داری بالاتر بود (p=۰/۰۰۱) (نمودار ۲).



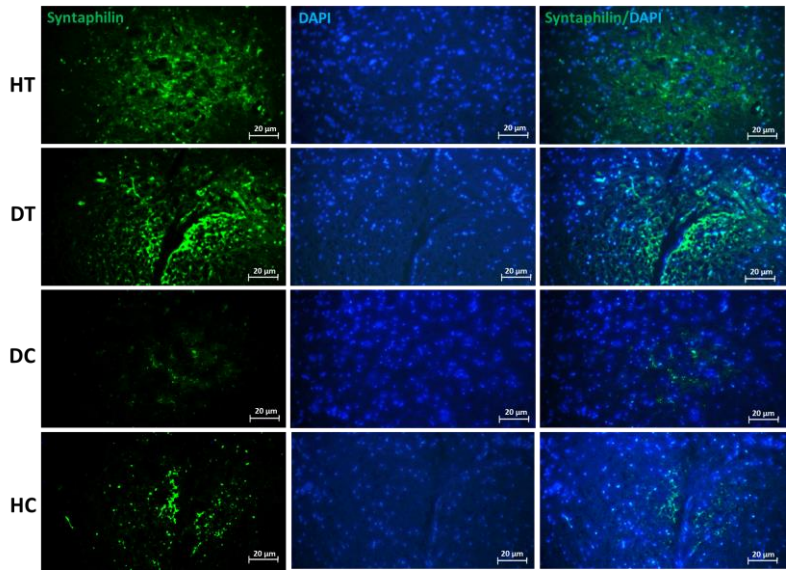
نمودار ۲- تغییرات میزان پردردی حرارتی در گروه‌های مورد مطالعه در پایان پژوهش. * تفاوت معنی‌دار بین گروه دیابتی کنترل با گروه‌های کنترل سالم و تمرین سالم (P=۰/۰۰۱). # تفاوت معنی‌دار بین گروه دیابتی تمرین با گروه‌های کنترل سالم و تمرین سالم (P=۰/۰۰۱). $ تفاوت معنی‌دار بین گروه دیابتی تمرین با گروه دیابتی کنترل (P=۰/۰۰۱).

نتایج حاصل از اندازه‌گیری‌های آماری برای مقایسه میانگین داده‌های مربوط به اندازه‌گیری روش فلورنس ایمونوهیستو شیمی در گروه‌های تمرینی و کنترل بعد از اتمام شش هفته تمرین استقامتی، نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین میانگین بیان پروتئین سینتافیلین در گروه‌های مختلف وجود دارد (p≤۰/۰۵). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که این تفاوت ها بین گروه های HT، DC و DT با گروه HC (p=۰/۰۰۱)، بین گروه HT با DT (p=۰/۰۰۱)، بین گروه DC با DT (p=۰/۰۰۱) و بین گروه HT با گروه DC (p=۰/۰۰۱) معنی‌دار بود. دیابت منجر به کاهش بیان پروتئین سینتافیلین در بافت نخاع، و تمرین استقامتی باعث افزایش بیان این پروتئین شد (نمودار ۳).



نمودار ۳- میزان تغییرات بیان پروتئین سینتافیلین در گروه‌های مورد مطالعه در پایان پژوهش. * اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل سالم با گروه‌های دیابتی کنترل، دیابتی تمرین و تمرین سالم (P=۰/۰۰۱). $ اختلاف معنی‌دار بین گروه دیابتی کنترل با گروه دیابتی تمرین (P=۰/۰۰۱). # اختلاف معنی‌دار بین گروه دیابتی تمرین با گروه تمرین سالم (P=۰/۰۰۱). & اختلاف معنی‌داربین گروه تمرین سالم با گروه دیابتی کنترل (P=۰/۰۰۱).

شکل ۱، عکس های حاصل از اندازه‌گیری پروتئین سینتافیلین بافت نخاع در گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد



شکل ۱- عکس‌های حاصل از تجزیه‌وتحلیل ایمونوهیستوشیمیایی پروتئین سینتافیلین در بافت نخاع گروه‌های مورد مطالعه. ستون نخست شناسایی سینتافیلین با فیلتر Fluorescein isothiocyanate، ستون دوم 4′,6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) و ستون سوم تصویر ادغام شده.

بحث

در پژوهش حاضر، اثرات تمرین استقامتی بر میزان پروتئین سینتافیلین بافت نخاع موش‌های دارای نوروپاتی دیابتی بررسی شد. نتایج نشان داد فعالیت افزایش‌یافته به شکل تمرین استقامتی متوسط می‌تواند پاسخ‌های درد نوروپاتیک (آلودینیای مکانیکی و پردردی حرارتی) را بهبود بخشد. این نتیجه هم‌راستا با دیگر پژوهش‌های انجام شده در این زمینه است. برای مثال، نشان داده شده که تمرین شنا و دویدن موجب بهبود آلودینیای مکانیکی و پردردی حرارتی در مدل درد ناشی از Chronic constriction injury و Spinal nerve ligation در گروه‌های تمرینی می‌شود [۱۹]. Sharma و همکاران با استفاده از مدل درد تزریق سالین اسیدی نشان دادند که سه هفته تمرین هوازی ملایم بر روی نوار گردان می‌تواند پردردی حرارتی را بهبود بخشد [۲۰]. همچنین، Rossi و همکاران نشان دادند که هشت هفته تمرین شنا منجر به بهبود پردردی حرارتی در موش‌های دیابتی می‌شود [۲۱]. Mazzardo-Martins و همکاران نیز نشان دادند که تمرین شنا با شدت بالا باعث کاهش رفتارهای مرتبط با درد در موش‌ها می‌شود [۲۲]. از سوی دیگر برخی یافته‌های پژوهشی در تناقض با این یافته پژوهش حاضر است. نشان داده شده است که فعالیت ورزشی منجر به افزایش زمان تأخیر در عقب کشیدن پا در پردردی حرارتی می‌شود [۲۳]. این تناقض می‌تواند ناشی از تفاوت نوع برنامه تمرینی در پژوهش ذکر شده با شد که در آن از فعالیت ورزشی وامانده ساز استفاده شده بود.

پژوهشگران، بهبود پاسخ‌های رفتاری درد نروپاتیک در اثر تمرین ورزشی را به کاهش بیان Interleukin 1 beta، Tumor necrosis factor alpha و افزایش سطوح Heat shock 70 kDa protein 1 در عصب سیاتیک [۲۴]، افزایش محتوی اپیوئیدهای درون‌زا در نواحی از ساقه مغز که در تعدیل درد نقش دارند [۱۹] و همچنین افزایش بیان Messenger RNA و سطوح پروتئین Neurotrophin-3 در عضله اسکلتی نسبت داده‌اند [۲۰]. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرین ورزشی، به‌ویژه تمرین استقامتی می‌تواند از طریق کاهش سایتوکاین‌های التهابی و پیش‌التهابی و نیز افزایش محتوی اپیوئیدهای درون‌زا و عوامل رشد عصبی، به بهبود وضعیت درد نروپاتیک بیانجامد.

پژوهش حاضر نشان داد که دیابت با کاهش بیان پروتئین سینتافیلین در بافت نخاع همراه است و از سوی دیگر، تمرین استقامتی باعث افزایش بیان این پروتئین می‌شود. از آنجایی که پروتئین سینتافیلین یکی از اجزای اصلی در شکل‌پذیری عصبی و سیناپسی است و همچنین در تنظیم پویایی نورونی نقش مهمی دارد، این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرین

استقامتی با افزایش این پروتئین در شرایط نوروپاتی دیابتی، باعث کاهش عوارض ناشی از دیابت می‌شود.

پژوهشگران در مطالعات مختلف، سازگاری‌های وابسته به تمرین ورزشی ایجاد شده در سیستم عصبی را به تغییرات ایجاد شده در متابولیسم انرژی، فعالیت لیزوزومی، بیوسنتز RNA، افزایش انتقال آکسوپلاسمی استیل‌کولین و افزایش میزان جوانه‌زنی عصبی نسبت داده‌اند [۲۵]. همچنین نشان داده شده که تمرینات ورزشی منظم موجب بهبود عملکرد مغز، تقویت دستگاه آنتی‌اکسیدان، تنظیم افزایشی عوامل رشد عصبی در نورون‌ها می‌شود [۲۶]. گزارش شده است که فعالیت‌های ورزشی مختلف با ایجاد تغییرات بیوشیمیایی در متابولیسم نورون‌ها به حفظ و بقای آن‌ها کمک می‌کنند [۲۷]. تمرینات ورزشی منظم با ایجاد یک وضعیت حفاظتی و از طریق افزایش حساسیت به انسولین و کاهش عوامل خطرزا، موجب افزایش بقا در نورون‌ها و حفاظت از آن‌ها در برابر عوارض ناشی از نوروپاتی دیابتی می‌شود [۲۸].

نتایج برخی پژوهش‌ها نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی بر عملکرد میتوکندریایی در مغز مؤثر است و منجر به افزایش بایوژنز میتوکندریایی می‌شود. برای مثال تمرین ورزشی در موش‌های پیر توانست عملکرد میتوکندریایی مغز را از طریق تأثیر بر عملکرد زنجیره انتقال الکترون و پویایی میتوکندری بدون افزایش در بایوژنز میتوکندرایی بهبود بخشد [۲۹]. گزارش شده است که افزایش حساسیت به انسولین توسط ورزش، عملکرد میتوکندریایی مغز را در موش‌های مقاوم به انسولین، بازیابی می‌کند [۳۰]. این نتایج نشان می‌دهد که تمرین ورزشی با تأثیر بر عملکرد میتوکندریایی منجر به بهبود متابولیسم انرژی در سیستم عصبی می‌شود. افزایش بیان سینتافیلین در اثر تمرین استقامتی در پژوهش حاضر، می‌تواند از سازوکارهای احتمالی این رابطه باشد زیرا کیفیت فعالیت میتوکندری‌ها از طریق هماهنگی میان استرس و تحرک میتوکندری به واسطه سینتافیلین حفظ می‌شود [۳۱].

از سازوکارهای دیگری که در رابطه با تأثیر تمرینات ورزشی بر دیابت پیشنهاد شده است می‌توان به رابطه دیابت، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و تمرین ورزشی اشاره کرد. گونه‌های فعال اکسیژن تولید شده در میتوکندری‌ها از محصولات طبیعی واکنش‌های سوخت و سازی هستند. با این حال چنانچه میزان تولیدی آن‌ها بیش از ظرفیت سیستم ضد اکسایشی سلول باشد می‌توانند منجر به مرگ سلول شوند. استرس اکسیداتیو ناشی از گونه‌های فعال اکسیژن ارتباط بسیار نزدیکی با دیابت دارد [۳۲]. از سوی دیگر گزارش شده است که تمرین ورزشی می‌تواند تشکیل رادیکال‌های آزاد را محدود کند و منجر به تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی شود [۳۳].

از دیگر اثرات تمرین ورزشی بر دیابت، کاهش مقاومت به انسولین از طریق فسفوریلاسیون Protein kinase B (Akt) است [۳۴]. علاوه بر این، فعالیت‌های مختلف ورزشی ممکن است از طریق افزایش سطوح بیان عوامل رشد عصبی، اثرات محافظتی خود را در برابر تخریب نورون‌ها اعمال کنند. عوامل رشد عصبی با تحریک نوروژنز و ایجاد شبکه عصبی گسترده‌تر، قابلیت احیای دوباره نورون‌ها را افزایش می‌دهند. برای مثال در اثر تمرینات ورزشی مداوم، بیان ژن Brain derived neurotrophic factor و Nerve growth factor دچار تنظیم افزایشی می‌شود که با کاهش آسیب‌ها و اختلالات عصبی همراه است [۳۵]. بدین ترتیب، می‌توان گفت که تمرین ورزشی یک عامل بسیار مهم در شکل‌پذیری سیستم عصبی مرکزی و کاهش عوارض ناشی از بیماری دیابت است. بر این اساس به بیماران دیابتی پیشنهاد می‌شود که در کنار سایر روش‌های درمانی، از تمرین استقامتی برای کنترل عوارض نوروپاتیک بیماری خود استفاده کنند. پژوهش‌های آینده می‌توانند در مسیر نوسازی و سنتز پروتئین‌های آسیب‌دیده در نوروپاتی دیابتی، متمرکز شوند. در این پژوهش برخی محدودیت‌ها (عدم اندازه‌گیری شاخص‌های التهابی، عوامل رشد عصبی و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلول) وجود داشت که پیشنهاد می شود در بررسی‌های آتی به آن‌ها توجه بیشتری شود.

نتیجه‌گیری: یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد تمرین استقامتی به طور قابل‌توجهی موجب بهبود پاسخ‌های درد نروپاتیک (آلودینیای مکانیکی و پردردی حرارتی) و همچنین افزایش پروتئین سینتافیلین در بافت نخاع موش‌های مبتلا به نوروپاتی دیابتی می‌شود که نشان از اثرات محافظتی تمرین

اســـتقامتی در برابر نوروپاتی دیابتی دارد. این ســـازوکارهای محافظ عصبی ناشی از تمرین استقامتی می‌تواند به عنوان یک شـــیوه درمانی جدید و مؤثر در کنترل عوارض نوروپاتی دیابتی مورد توجه قرار گیرد.

سهم نویسندگان

امور مربوط به اجرای پژوهش، گردآوری و تجزیه و تحلیل داده‌ها و همچنین نگارش مقاله توسط امین کوشش انجام شد. محمدرضـــا کردی، حمید رجبی و عبدالرضـــا کاظمی نظارت، راهنمایی و مشاوره در اجرای پژوهش وانجام اصلاحات مقاله را بر عهده داشتند.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

تشکر و قدردانی

این مقاله مســـتخرج از رســـاله دکتری فیزیولوژی ورزشـــی دانشـــگاه تهران-پردیس کیش اســـت. نویســـندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه کمال قدردانی و تشکر را دارند.

References

1. Yokoyama H, Araki SC, Kawai K. Yamazaki K, Tomonaga O, Shirabe S, et al. Declining trends of diabetic nephropathy, retinopathy and neuropathy with improving diabetes care indicators in Japanese patients with type 2 and type 1 diabetes (JDDM 46). BMJ Open Diabetes Research & Care 2018;6(1):e000521.
2. Garcia-Martin E, Cipres M, Melchor I, Gil-Arribas L, Vilades E, Polo V, et al. Neurodegeneration in patients with type 2 diabetes mellitus without diabetic retinopathy. Journal of Ophthalmology 2019; 2019:1-8
3. Kim HG. Cognitive dysfunctions in individuals with diabetes mellitus. YUJM 2019;36(3):183–191.
4. Kara A, Unal D, Simsek N, Yucel A, Yucel N, Selli J. Ultra-structural changes and apoptotic activity in cerebellum of post-menopausal-diabetic rats: a histochemical and ultra-structural study. Gynecological Endocrinology 2014;30(3):226-231.
5. 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);136-154.
6. Svitkina, T. The actin cytoskeleton and actin-based motility. CSH Perspective 2018;10(1):a018267.
7. Das S, Boczan J, Gerwin C, Zald PB, Sheng ZH, et al. Regional and developmental regulation of syntaphilin expression in the brain: a candidate molecular element of synaptic functional differentiation. Molecular Brain Research 2003;116(1-2):38-49.
8. Ballatore C, Lee VM, Trojanowski JQ. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. NRN 2007;8(9):663-672.
9. Vaynman S, Ying Z, Gomez- Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. EJN 2004;20(10):2580-2590.
10. El-Sayes J, Harasym D, Turco CV, Locke MB, Nelson AJ. Exercise-induced neuroplasticity: a mechanistic model and prospects for promoting plasticity. Neuroscientist 2019;25(1):65-85.
11. Jenkins DW, Jenks A. Exercise and diabetes: a narrative review. foot & Ankle Surgery 2017;56(5):968-974.
12. Amiri Parsa T, Attarzadeh Hosseini SR, Bijeh N, Hamedi Nia MR. The effect of combined exercise (resistance-aerobic) valume on neurotrophic changes, neuropathic pain and some performance indicators in postmenopausal women with diabetic peripheral neuropathy. IJOGI 2020;22(12):24-37. [Persian]
13. Cruccu G, Truini A. A review of neuropathic pain: from guidelines to clinical practice. Pain and Therapy 2017**;6**(1):35-42.
14. Islam M, Code QR. Streptozotocin is more convenient than Alloxan for the induction of Type 2 diabetes. IJPR 2017;**7**(01):06-11.
15. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. EJPC 2007;14(6):753-760.
16. Chae CH, Jung SL, An SH, Park BY, Wang SW, Cho IH, et al. treadmill exercise improves cognitive function and facilitates nerve growth factor signaling by activating mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase1/2 in the streptozotocin-induced diabetic rat hippocampus (retraction of vol 164, pg 1665, 2009). neuroscience 2013;231:445.
17. Gebhart GF, Schmidt RF. Encyclopedia of pain. 2nd ed. Springer, Berlin, Heidelberg: 2013;3832-3832.

18. Taherabadi SJ, Rahmati M, Mirnasuri R. Effect of endurance training on cerebellar gene expression of the ADP-ribosylation factor 6 in rats with diabetic peripheral neuropathy. ZJRMS 2018;20(12): e84106.
19. Stagg NJ, Mata HP, Ibrahim MM, Henriksen EJ, Porreca F, Vanderah TW, et al. Regular exercise reverses sensory hypersensitivity in a rat neuropathic pain model: role of endogenous opioids. Anesthesiology 2011;114(4): 940-948.
20. Sharma NK, Ryals JM, Gajewski BJ, Wright DE. Aerobic exercise alters analgesia and neurotrophin-3 synthesis in an animal model of chronic widespread pain. PTJ 2010;90(5):714-725.
21. Rossi DM, Valenti VE, Navega MT. Exercise training attenuates acute hyperalgesia in streptozotocin-induced diabetic female rats. Clinics 2011;66:1615-1619.
22. Mazzardo-Martins L, Martins DF, Marcon R, Dos Santos UD, Speckhann B, Gadotti VM, et al. High-intensity extended swimming exercise reduces pain-related behavior in mice: involvement of endogenous opioids and the serotonergic system. Journal of Pain 2010;11(12):1384-1393.
23. Sluka KA, Rasmussen LA. Fatiguing exercise enhances hyperalgesia to muscle inflammation. Pain 2010;148(2):188-197.
24. 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. Anesthesia & Analgesia 2012;114(6):1330-1337.
25. Cunha JM, Funez MI, Cunha FD, Parada CA, Ferreira SH. Streptozotocin-induced mechanical hypernociception is not dependent on hyperglycemia. BJMBR 2009;42(2):197-206.
26. Tsou YH, Shih CT, Ching CH, Huang JY, Jen CJ, Yu L, et al. Treadmill exercise activates Nrf2 antioxidant system to protect the nigrostriatal dopaminergic neurons from MPP+ toxicity. Experimental Neurology 2015;263:50-62.
27. Laing BT, Do K, Matsubara T, Wert DW, Avery MJ, Langdon EM, et al. Voluntary exercise improves hypothalamic and metabolic function in obese mice. Journal of Endocrinology 2016;229(2):109-122.
28. Olver TD, Laughlin MH, Padilla J. Exercise and vascular insulin sensitivity in skeletal muscle and brain. exercise and sport sciences reviews 2019;47(2):66.
29. Gusdon AM, Callio J, Distefano G, O'Doherty RM, Goodpaster BH, Coen PM, et al. Exercise increases mitochondrial complex I activity and DRP1 expression in the brains of aged mice. Experimental Gerontology 2017;90:1-13.
30. Ruegsegger GN, Vanderboom PM, Dasari S, Klaus KA, Kabiraj P, McCarthy CB, et al. Exercise and metformin counteract altered mitochondrial function in the insulin-resistant brain. JCI insight 2019;4(18): e130681.
31. Lin MY, Cheng XT, Tammineni P, Xie Y, Zhou B, Cai Q, et al. Releasing syntaphilin removes stressed mitochondria from axons independent of mitophagy under pathophysiological conditions. Neuron 2017;94(3):595-610.
32. Găman MA, Epîngeac ME, Diaconu CC, Găman AM. Evaluation of oxidative stress levels in obesity and diabetes by the free oxygen radical test and free oxygen radical defence assays and correlations with anthropometric and laboratory parameters. WJD 2020;11(5):193.
33. Thirupathi A, Pinho RA. Effects of reactive oxygen species and interplay of antioxidants during physical exercise in skeletal muscles. Journal of Physiology and Biochemistry 2018;74(3):359-367.
34. Zhang Z, Liu H, Liu J. Akt activation; A potential strategy to ameliorate insulin resistance. Diabetes Research Clinical Practice 2019;156:107092.
35. Taheri A, Rohani H, Habibi A. The Effect of Endurance Exercise Training on the Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Nerve Growth Factor (NGF) Genes of the Cerebellum in Diabetic Rat. IJDO 2019;11(4):233-240.[Persian]

The Effect of Six Weeks of Endurance Training on Syntaphilin Protein Expression in Spinal Cord Tissue of Rats with Experimental Diabetic Neuropathy

Kooshesh A[1], Kordi M[2], Rajabi H[3], Kazemi A[4]

1-PhD student, Dept of Exercise physiology, Kish International Campus, University of Tehran, Kish Island, Iran.
2-Associate Prof, Dept of Sports Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran. (Corresponding Author)
Email: T mrkordi@ut.ac.ir, Tel: 02166618870
3-Prof, Dept of Sports Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Kharazmi University, Tehran, Tehran, Iran.
4-Associate Prof, Dept of Sports Science, Faculty of Literature and Humanities, Valiasr University, Rafsanjan, Iran.

Received: 14 June 2021 Accepted: 21 October 2021

Introduction: Neuropathy is a common complication of diabetes mellitus. Syntaphillin is involved in the anchoring of mitochondria to microtubules. The present study aimed to investigate the effect of six weeks of endurance training on Syntaphillin expression in spinal cord tissue of rats with experimental diabetic neuropathy.

Materials and Methods: 40 rats were randomly divided into four groups, diabetes control (DC), diabetes training (DT), healthy control (HC), and healthy training (HT). Induction of diabetes was performed by intraperitoneal injection of the Streptozotocin solution (45 mg/kg). Endurance training was performed for six weeks. Tail-Flick and Von Frey tests were used to measure thermal hyperalgesia and mechanical allodynia. The expression of Syntaphillin was evaluated by immunohistochemistry. The data were analyzed using two-way ANOVA.

Results: Teal-flick and von-Frey tests showed that pain threshold was significantly reduced in diabetic groups compared to non-diabetic groups ($p<0.05$). After STZ injection, blood glucose in diabetic groups increased significantly compared to non-diabetic groups ($p<0.05$). At the end of the study, the weight of diabetic groups decreased significantly compared to non-diabetic groups ($p<0.05$). In addition, there was a significant difference in the expression of Syntaphilin between HT, DC, and DT groups with HC group ($p=0.001$), between HT and DT groups with DC group ($p=0.001$) and between HT group and DT group ($p=0.002$).

Conclusion: Endurance training improves neuropathic pain responses and increases the Syntaphilin expression in the spinal cord of diabetic rats. These findings can be considered as a treatment for the complications of diabetic neuropathy.

Keywords: Diabetic neuropathy, Syntaphilin, Endurance training, Rat, Streptozotocin

Please cite this article as follows:
Kooshesh A, Kordi M, Rajabi H, Kazemi A. The Effect of Six Weeks of Endurance Training on Syntaphilin Protein Expression in Spinal Cord Tissue of Rats with Experimental Diabetic Neuropathy. Community Health journal 2022; 15 (4):25-36.

Funding: This study was conducted with personal funds.

Conflict of Interest: None declared.

Ethical Approval: All ethical principles of working with animals were approved by the ethics committee of Lorestan University of Medical Sciences. **(**LUNS.REC.1395.170)