

The effect of treadmill exercise on catalepsy from reserpine-induced Parkinson model in diabetic male rat

Khalaj A, Ahmadi R*

Department of Physiology, Qom Branch, Islamic Azad University, Qom, I. R. Iran.

Received April 5, 2016; Accepted September 4, 2016

Abstract:

Background: Parkinson's disease is a neurodegenerative disease of central nervous system, characterized by dopaminergic neuronal loss in the nigrostriatal pathway with clinical symptoms (e.g. resting tremor, rigidity, akinesia and disturbances in postural reflex). Diabetes as a metabolic disease has diverse complications (e.g. hyperglycemia) that may affect the severity of Parkinson symptoms. The aim of this study was to investigate the effect of treadmill exercise on catalepsy of Reserpine-induced Parkinson model in diabetic male rat.

Materials and Methods: In this study, Wistar rats ($n=48$) were divided into 8 groups (Control, Diabetes, Exercise, Parkinson, Parkinson+Diabetes, Parkinson+Diabetes+Exercise, Parkinson+Exercise and Diabetes+Exercise). Diabetes was induced by single injection of Streptozotocin (60 mg/kg, i.p) and Parkinson's model was induced by the injection of Reserpine (1mg/kg, i.p) for 2 days. The bar-test was used to measure cataleptic symptoms. All animals in the Exercise group were forced to run on a motorized treadmill (24 m/min for 20 min, 5 day/week) for 3 weeks. The SPSS software was used for analyzing data using the ANOVA at a significance level of $P<0.05$.

Results: The catalepsy was significantly more and less sever in the Diabetes + Parkinson and Parkinson+ Diabetes+Exercise group than the Diabetes+Parkinson group, respectively.

Conclusion: While diabetes can influence the Reserpine-induced catalepsy in animal Parkinson model, exercise can improve it.

Keywords: Treadmill exercise, Diabetes, Parkinson's disease, Rat

* Corresponding Author.

Email: ramahmd@yahoo.com

Tel: 0098 253 778 0001

Fax: 0098 253 280 5797

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, December, 2016; Vol. 20, No 5, Pages 397-404

بررسی اثر ورزش ترمیل بر کاتالپسی در موش‌های صحرایی نر دیابتی مدل پارکینسونی با رزربین

اعظم خلچ^۱، رامش احمدی^{۲*}

خلاصه:

سابقه و هدف: پارکینسون یک بیماری تحیلی برنده سیستم عصبی مرکزی است که توسط از دست دادن نورون‌های دوپامینزیک در سیستم نیگرواستریاتال مشخص می‌شود و دارای علائم بالینی مانند لرزش در حالت استراحت، سفتی عضلانی، کندی حرکت و اختلال در رفلکس‌های وضعیتی است. دیابت یک بیماری متابولیک است که عوارض زیادی دارد، از جمله هایپرگلایسمیا که ممکن است بر شدت علائم بیماری پارکینسون اثرگذار باشد. هدف از این مطالعه بررسی اثر ورزش ترمیل بر کاتالپسی در موش‌های صحرایی نر دیابتی مدل پارکینسونی با رزربین می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۴۸ سر موش صحرایی نژاد ویستار در ۸ گروه (کنترل، ورزش، پارکینسون، دیابت، پارکینسون+ورزش، دیابت+ورزش، دیابت+پارکینسون و دیابت+پارکینسون+ورزش) استفاده شد. دیابت بهوسیله تزریق تک‌دوز استرپتوزوتونین (۶۰ mg/kg, i.p) و بیماری پارکینسون بهوسیله تزریق رزربین بهمدت ۲ روز (۱ mg/kg, i.p) ایجاد گردید. برای سنجش کاتالپسی از تست میله استفاده شد. موش‌های صحرایی در گروه‌های ورزش، ۵ روز در هفته بهمدت ۲۰ دقیقه با سرعت ۲۴ متر در دقیقه، در طول ۳ هفته توسط دستگاه ترمیل موتوردار مجبور به دویدن شدند.

نتایج: میزان کاتالپسی در گروه دیابت+پارکینسون بهطور معنی‌داری بیشتر بود و در گروه ورزش+دیابت+پارکینسون کاهش معنی‌داری نسبت به گروه دیابت+پارکینسون داشت.

نتیجه‌گیری: دیابت می‌تواند بر شدت کاتالپسی ناشی از رزربین در موش‌های صحرایی مدل پارکینسون موثر باشد. و ورزش می‌تواند باعث بهبود کاتالپسی در این حیوانات گردد.

واژگان کلیدی: ورزش ترمیل، دیابت، پارکینسون، موش صحرایی

دو ماهنامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیست، شماره ۵، آذر و دی ۱۳۹۵، صفحات ۴۰۴-۳۹۷

مقدمه

کاتالپسی شرایطی است که با عدم تحرک، سفتی عضلانی و ثبات استقرار (Fixity of posture) صرف‌نظر از محرك‌های خارجی مشخص می‌شود [۱] و به عنوان یک ناتوانی در اصلاح وضعیت غیرمعمولی بدن تعریف می‌گردد [۲]. عوامل اصلی خطرساز برای ابتلا به پارکینسون هنوز شناخته نشده است، اما برخی مطالعات نشان می‌دهند که تشکیل رادیکال‌های آزاد در میتوکندری و واکنش‌های متابولیسمی از عواملی است که منجر به مرگ سلول و ایجاد بیماری می‌شود. اگرچه نشان داده شده است که عوامل ژنتیکی در ایجاد این بیماری موثر می‌باشند، لیکن در ۹۵ درصد موارد عامل ژنتیکی مشخصی شناسایی نشده است [۳]. بیماری دیابت یک اختلال متابولیک است که به دنبال کاهش در ترشح انسولین و یا مقاومت به انسولین ایجاد می‌گردد. دیابت به عنوان یک بیماری سیستمیک، سیستم‌های عصبی مرکزی و محیطی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. مطالعات اخیر مسیرهای اختلال تنظیمی مشترکی را شناسایی کرده که PD. دیابت و التهاب را مرتبط می‌سازد [۴]. برخی فاکتورهای ژنتیکی و محیطی مشابه که افراد را در خطر ابتلا به PD قرار می‌دهند، در خطر ابتلا به دیابت نیز قرار می‌دهند. هم‌چنین، بیماران دیابتی و پارکینسونی اختلالات مشترکی در مسیرهای مکانیسمی معمول دارند. برای مثال، درصد بیماران

جیمز پارکینسون در سال ۱۸۱۷ برای اولین بار، توصیف دقیقی از علایم بالینی بیماری پارکینسون (PD) ارایه داد و آن را فلچ حرکتی (Shaking palsy) نامید. این بیماری شایع‌ترین بیماری تحیلی برنده سیستم عصبی بعد از آلزایمر به شمار می‌رود [۵] که با تخریب نورون‌های دوپامینزیک بخش متراکم جسم سیاه (SNc) در مغز میانی و به دنبال آن کاهش دوپامین در جسم مخطط (Striata) همراه است [۶]. این سندروم با چهار علامت مشخص لرزش در حالت استراحت (Resting tremor)، کندی حرکات (Bradykinesia)، سفتی عضلانی و اختلال در رفلکس‌های وضعیتی (Postural instability) شناخته می‌شود [۷].

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران

۲. استادیار، گروه فیزیولوژی، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران

*نشانی نویسنده مسئول:

قم، بلوار ۱۵ خرداد، دانشگاه آزاد اسلامی
دوفنیه‌پیش: ۰۲۵۳۷۷۸۰۰۰-۰۵۷۹۷

پست الکترونیک: ramahmd@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۵/۱/۱۷ تاریخ پذیرش نهایی: ۹۵/۶/۱۴

القای بیماری دیابت

ابتدا موش‌ها به مدت ۲۴ ساعت آز آب و غذا محروم گردیدند. سپس، دیابت بهوسیله تزریق تکدوز استرپتوزوتومین (Sigma St. Louis, MO, USA) استریل (۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، داخل صفائی) ایجاد شد [۲۰]. طبق این روش ۴۸ ساعت پس از تزریق، دیابت در موش‌های صحرایی ایجاد شده و جهت تایید دیابت ۷۲ ساعت پس از تزریق با ایجاد یک جراحت کوچک توسط لانست در دم حیوانات (که ۲۴ ساعت قبل به منظور اندازه گیری قند خون ناشتا از آب و غذا محروم شده بودند) یک قطره خون روی نوار گلوکو- مت قرار داده شد و قرائت گردید. قند خون بالای 250 dl/mg به عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد [۲۱].

القای بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون بهوسیله تزریق رزپین (-sigma -Aldrich, India) با دوز ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن طی دو روز متوالی به صورت داخل صفائی ایجاد شد. جهت آماده سازی رزپین به ترتیب ذیل عمل شد: ابتدا مقدار مورد نظر از رزپین در 0.03 میلی لیتر محلول اسید استیک گلاسیال حل شده و سپس محلول با استفاده از آب مقطر به حجم رسانده شد.

پروتکل ورزشی

حیوانات گروه‌های ورزش ۵ روز در هفته به مدت ۲۰-۲۵ دقیقه با سرعت ۲۴ متر در دقیقه، در طول ۳ هفته توسط دستگاه تردمیل در شبیب صفر درجه ورزش داده شدند. جهت اجبار حیوانات به دویدن از شوک الکتریکی توسط یک صفحه میله‌ای در پشت دستگاه استفاده شد [۲۲، ۲۳]. در گروه‌هایی که بیماری دیابت و پارکینسون و یا هر دو بیماری القا شده بود، ورزش سه روز پس از القای دیابت و همزمان با القای پارکینسون آغاز شد.

آزمون کاتالپسی

برای ارزیابی کاتالپسی از تست میله (bar-test) استفاده شد. وسیله مورد استفاده در این آزمون یک بارفیکس دارای سکوی چوبی بود. ارتفاع بارفیکس از سکو ۹ سانتی‌متر و قطر میله 0.9 سانتی متر بود. برای انجام آزمایش حیوان روی سکو قرار داده شد و دو دست آن به آرامی روی میله بارفیکس قرار داده شد. مدت زمانی که حیوان در این وضعیت قرار می‌گرفت، ثبت گردید؛ بدینهی است هرچه کاتالپسی حیوان شدیدتر بود، مدت زمان بیشتری را در وضعیت اعمال شده سپری می‌کرد [۲۴]. انجام تست میله یک روز پس از دومین تزریق رزپین آغاز شد و تا ۲۱

پارکینسونی دارای اختلال سیگنالینگ انسولین هستند و اختلال تحمل گلوگز دارند [۹]. علاوه براین، به نظر می‌رسد شروع دیابت قبل از شروع PD، شدت علائم بیماران PD را افزایش می‌دهد [۱۰]. ورزش به عنوان یک برنامه درمانی عمدۀ در درمان دیابت مطرح است [۱۱، ۱۲]. ورزش حاد و شدید منجر به افزایش استرس اکسیداتیو می‌گردد، اما ورزش منظم و متوسط از طریق افزایش دفاع آنتی اکسیدانتی منجر به کاهش استرس اکسیداتیو و در نتیجه کاهش عوارض دیابت می‌شود [۱۳، ۱۴]. از طرفی فعالیت ورزشی منظم به عنوان یک روش شناخته شده جهت جلوگیری از بیماری‌های نوروژنراتیو وابسته به سن نشان داده شده است [۱۵]. چندین گزارش نیز روشی کرده است که ورزش ممکن است اثرات محافظت نورونی، افزایش نوروژن و افزایش رگزایی اعمال کند [۱۶-۱۹]. با توجه به اینکه احتمالاً دیابت عامل خطری برای بیماری پارکینسون است و این دو بیماری ممکن است اثرات متقابلی داشته باشند و از طرفی اثر مثبت ورزش منظم و متوسط در هر دو بیماری نیز مشخص شده است، لذا هدف از این مطالعه بررسی اثر ورزش تردمیل بر کاتالپسی در موش‌های صحرایی نر دیابتی مدل پارکینسونی با رزپین می‌باشد.

مواد و روش‌ها

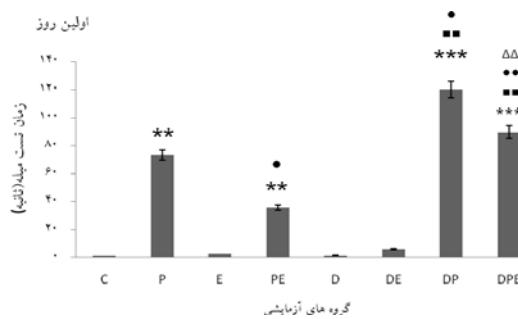
حیوانات مورد آزمایش

این مطالعه تجربی از فروردین تا تیرماه سال ۱۳۹۴ در آزمایشگاه ارشد فیزیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی قم انجام شد. در این مطالعه از ۴۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستان در محدوده وزنی $200 \pm 40 \text{ گرم}$ تهیه شده از انتیتوپاستور کرج استفاده شد. حیوانات در محدوده دمایی $20-24^\circ\text{C}$ درجه سانتی‌گراد، رطوبت $40-45\%$ درصد و در شرایط 12 ساعت روشناختی و 12 ساعت تاریکی و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. موش‌ها بر اساس استانداردهای رعایت حقوق حیوانات مصوبه دانشگاه آزاد اسلامی و معاهده هلسینکی نگهداری شدند.

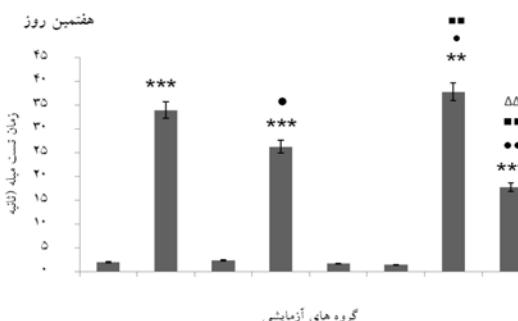
گروه‌های آزمایشی

موش‌های صحرایی به طور تصادفی به ۸ گروه ۶ تایی تقسیم شدند که عبارت بودند از: ۱- گروه کنترل (C): ۲- گروه ورزش (E): ۳- گروه دیابت (D): ۴- گروه پارکینسون (P): ۵- گروه ورزش و دیابت (DE): ۶- گروه ورزش و پارکینسون (PE): ۷- گروه پارکینسون و دیابت (DP): و ۸- گروه پارکینسون و دیابت و ورزش (DPE).

های شماره ۳ و ۴ ($P<0.05$) نشان داد. همچنین، اجبار موش‌های صحرایی به دویدن روی ترمیل در گروه DPE کاهش معنی‌داری را در زمان تست میله نسبت به گروه DP در هر چهار نمودار ($P<0.01$) و نسبت به گروه PE در نمودارهای شماره ۱، ۲ و ۴ ($P<0.01$) نشان داد و توانست باعث بهبود کاتالپسی شود.



نمودار شماره ۱- بررسی اثر ورزش بر زمان تست میله در موش‌های صحرایی دیابتی مبتلا به پارکینسون در روز اول
C: گروه کنترل، E: گروه ورزش، D: گروه دیابت، P: گروه پارکینسون؛ DE: گروه ورزش و دیابت، PE: گروه ورزش و پارکینسون، DP: گروه پارکینسون و دیابت، DPE: گروه پارکینسون و دیابت و ورزش.
 $\Delta\Delta P<0.01$ *** $P<0.001$ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل؛ $P<0.05$ • اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون؛ $P<0.01$ □□ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون+ورزش؛ $\bar{X}\pm SEM$ است. (n=6).



نمودار شماره ۲- بررسی اثر ورزش بر زمان تست میله در موش‌های صحرایی دیابتی مبتلا به پارکینسون در روز هفتم
C: گروه کنترل، E: گروه ورزش، D: گروه دیابت، P: گروه پارکینسون، DE: گروه ورزش و دیابت، PE: گروه ورزش و پارکینسون، DP: گروه پارکینسون و دیابت، DPE: گروه پارکینسون و دیابت و ورزش.
 $\Delta\Delta P<0.01$ *** $P<0.001$ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل؛ $P<0.05$ • اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون؛ $P<0.01$ □□ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون+ورزش؛ $\bar{X}\pm SEM$ است. (n=6).

روز ادامه یافت. داده‌های روزهای ۱، ۷، ۱۴ و ۲۱ برای آنالیز آماری مورد استفاده قرار گرفت.

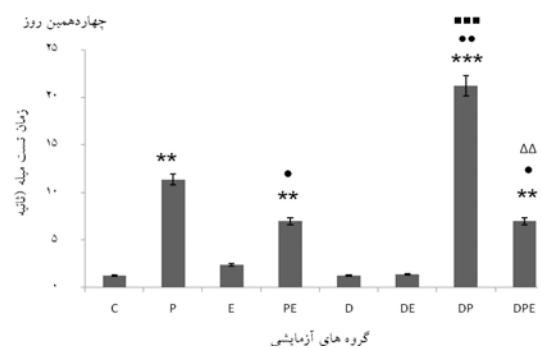
آنالیز آماری داده‌ها

داده‌های به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. داده‌ها با آزمون واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) آنالیز شده و سطح معنی‌داری بین گروه‌ها با استفاده از تست Tukey و با درنظر گرفتن $P<0.05$ مشخص شدند.

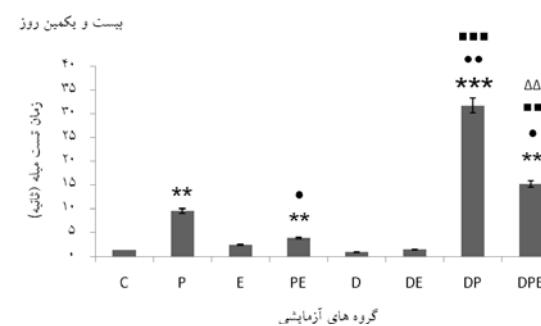
نتایج

در پژوهش حاضر تجویز رژیم در گروه‌های پارکینسونی باعث افزایش معنی‌دار در زمان تست میله نسبت به گروه کنترل سالم (C) گشت. همان‌طور که در نمودار شماره ۱ مشاهده می‌شود گروه پارکینسون ($P<0.01$) دارای افزایش معنی‌داری در زمان تست میله نسبت به گروه کنترل بود. همچنین، در نمودار شماره ۲ ($P<0.01$)، و نمودارهای شماره ۳ و ۴ ($P<0.01$) افزایش معنی‌دار در زمان تست میله نسبت به گروه کنترل مشهود بود. ورزش ترمیل منظم در گروه پارکینسون ورزش (PE) نسبت به گروه پارکینسون (P) موجب کاهش معنی‌داری در زمان تست میله و بهبود کاتالپسی گردید. همان‌طور که در نمودار شماره ۱ مشخص است، در روز اول آزمایش مشاهده شد که گروه پارکینسون+ورزش ($P<0.01$) دارای افزایش معنی‌دار در زمان تست میله نسبت به گروه کنترل بود. در نمودار روز هفتم (نمودار شماره ۲)، گروه پارکینسون+ورزش با ($P<0.01$) و در نمودار شماره ۳ افزایش معنی‌داری در زمان تست میله نسبت به گروه کنترل نشان داد. در نمودارهای شماره ۱، ۲ و ۳ این گروه نسبت به گروه پارکینسون ($P<0.05$) کاهش معنی‌داری در زمان تست میله نشان داد. در نمودار شماره ۴ گروه پارکینسون ورزش اختلاف معنی‌داری با گروه پارکینسون نشان نداد. در گروه پارکینسونی مبتلا به دیابت (DP) افزایش معنی‌دار در زمان تست میله نسبت به گروه C در نمودارهای شماره ۱، ۳ و ۴ ($P<0.01$) مشاهده شد. همین‌طور، افزایش معنی‌دار در زمان تست میله نسبت به گروه P در نمودار شماره ۱ و ۲ ($P<0.01$) و در نمودار شماره ۳ و ۴ ($P<0.05$) مشاهده شد. گروه DPE افزایش معنی‌داری در زمان تست میله نسبت به گروه C در نمودارهای شماره ۱ و ۲ ($P<0.01$) و در نمودارهای شماره ۳ و ۴ ($P<0.01$) و نسبت به گروه PE در نمودار شماره ۱ و ۲ ($P<0.01$) و در نمودار شماره ۳ و ۴ ($P<0.01$) مشاهده شد. گروه DPE افزایش معنی‌داری در زمان تست میله نسبت به گروه C در نمودارهای شماره ۱ و ۲ ($P<0.01$) و نمودارهای شماره ۳ و ۴ ($P<0.01$) و نسبت به گروه P در نمودارهای شماره ۱ و ۲ ($P<0.01$) و در نمودار-

حرکتی به عنوان یک مدل فارماکولوژیکی PD پیشنهاد شده است. مداخله رزپین با ذخایر مونوآمین ها در وزیکول های داخل سلولی بسته به میزان دوز باعث تخلیه مونوآمین در پایانه های عصبی و کنندی حرکت و سفتی عضلانی می شود [۲۵، ۲۶]. بررسی کاتالپسی به عنوان یک پارامتر مهم برای تعیین آسیب حرکتی در مدل های حیوانی PD استفاده می شود. نتایج مطالعه چندین پژوهشگر نشان داده است که رزپین یک مدل مركب است که معمولاً برای القای نشانه های پارکینسون در حیوانات آزمایشگاهی استفاده می شود [۲۷]. در این مطالعه برای ارزیابی کاتالپسی از تست میله استفاده شد. این تست در جوندگانی که در آنها پارکینسونیسم تجربی توسط هالوپریدول، متی روزین و رزپین ایجاد شده است برای ارزیابی کاتالپسی به کار می رود [۲۴]. نتایج حاصل از تست میله در مطالعه حاضر نشان دهنده تفاوت معنی دار بین گروه های پارکینسونی و گروه کنترل سالم می باشد. بنابراین، در این مطالعه رزپین توانسته باعث ایجاد کاتالپسی در گروه های پارکینسونی شود که با نتایج مطالعات قبلی گزارش شده در خصوص اثر تیمار با رزپین مطابق می باشد. در سال های اخیر مشخص شده است که بین بیماری ها از جمله بیماری های رعشی های و عدم تحرک بدنش ارتباط وجود دارد [۲۸]. تمرینات بدنش باعث محافظت از جسم سیاه در مقابل آسیب ناشی از التهابات می شود [۲۹]. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که دویدن موش های صحرایی روی ترمیمی به مدت ۲۰ دقیقه با سرعت ۲۴ متر بر دقیقه می تواند باعث بهبود کاتالپسی و کاهش زمان تست میله شود. نتایج مطالعات دیگر هم سو با مشاهدات حاصل از این پژوهش است. در همین راستا شواهدی وجود دارد که نشان می دهد ورزش سیستم دوپامینزیکی را فعال کرده و دوپامین موجود در جسم مخطط را افزایش می دهد [۳۰] و باعث حفاظت نورون های دوپامینی در بیماری پارکینسون می شود [۳۱]. مطالعه Yasuhara و همکاران نیز نشان داد که دویدن موش های صحرایی روی ترمیمی با سرعت ۱۱ متر بر دقیقه، ۳۰ دقیقه در روز به مدت ۴ هفته اثرات محافظت نورونی در سیستم دوپامینزیک اعمال می کند [۳۲]. چندین عامل شامل ژن ها، انتقال دهنده های عصبی و نوروتروفین ها در آثار مفید ورزش بر کارکرد های مغز مشارکت دارند که از میان آنها عامل نوروتروفیک مشتق شده از مغز مداخله کننده در پاتوفیزیولوژی چندین بیماری عصبی است [۳۳]. مطالعه Yoon و همکاران نشان داد که ممکن است ورزش اجباری کوتاه مدت و متناوب هم برای اختلالات CNS مفید باشد [۳۰]. نشان داده شده است که ورزش اجباری ممکن است بسیار مفیدتر از ورزش اختیاری باشد [۳۴]. از طرفی یک پیشید جدید به نام Irisin به تازگی توسط Bostrom و همکاران



نمودار شماره ۳- بررسی اثر ورزش بر زمان تست میله در موش های صحرایی دیابتی مبتلا به پارکینسون در روز چهاردهم
C: گروه کنترل، E: گروه ورزش، D: گروه دیابت، P: گروه پارکینسون، DE: گروه ورزش و پارکینسون، DP: گروه پارکینسون و دیابت، DPE: گروه پارکینسون و دیابت و ورزش.
***P<0.001 **P<0.01 *P<0.05 • P<0.01 ● P<0.001 ■ P<0.001 □ P<0.001 ΔΔP<0.01 ΔΔΔP<0.001
ΔΔΔΔP<0.001 اختلاف معنی دار نسبت به گروه کنترل: P<0.01 • اختلاف معنی دار نسبت به گروه پارکینسون: ● اختلاف معنی دار نسبت به گروه پارکینسون+ ورزش: □ اختلاف معنی دار نسبت به گروه پارکینسون+ دیابت: ■ ستون های بیان -
گر $\bar{X} \pm SEM$ است (n=6).



نمودار شماره ۴- بررسی اثر ورزش بر زمان تست میله در موش های صحرایی دیابتی مبتلا به پارکینسون در روز بیست و یکم
C: گروه کنترل، E: گروه ورزش، D: گروه دیابت، P: گروه پارکینسون، DE: گروه ورزش و پارکینسون، DP: گروه پارکینسون و دیابت، DPE: گروه پارکینسون و دیابت و ورزش.
***P<0.001 **P<0.01 *P<0.05 • P<0.01 ● P<0.001 ■ P<0.001 □ P<0.001 ΔΔP<0.01 ΔΔΔP<0.001
ΔΔΔΔP<0.001 اختلاف معنی دار نسبت به گروه کنترل: P<0.01 • اختلاف معنی دار نسبت به گروه پارکینسون: ● اختلاف معنی دار نسبت به گروه پارکینسون+ ورزش: □ اختلاف معنی دار نسبت به گروه پارکینسون+ دیابت: ■ ستون های بیان -
گر $\bar{X} \pm SEM$ است (n=6).

بحث

در مطالعه حاضر برای ایجاد مدل بیماری پارکینسون از تزریق داخل صفاقی رزپین استفاده شد. تجویز رزپین به جوندگان بر اساس اثر این عامل تخلیه کننده مونوآمینی بر فعالیت

نگرانی‌های پاتوفیزیولوژی و نشانه‌های کلینیکی PD شده است [۴۳]. به علاوه، بیان شده است که نرخ سنتز دوپامین در سیناپتو-زوم‌های آماده شده از جسم مخطط در موش‌های صحرائی دیابتی شده با آلوكسان به طور قابل توجهی نسبت به کنترل کمتر است، که نشان می‌دهد عملکرد دوپامینزیکی ممکن است در حیوانات دیابتیک آسیب بیند [۴۰]. مطالعات دیگری نشان داده است که افزایش طولانی مدت قند خون در موش‌های صحرائی دیابتی با کاهش متابولیسم و سنتز دوپامین مرتبط است [۴۰]. مکانیسم دقیق ارتباط تنظیم انسولین و متابولیسم گلوکز با نورودئنرالیسیون بهم باقی مانده است [۱۰]. به علاوه، مطالعات نشان می‌دهند که فاکتور-های ژنتیکی و محیطی مانند شیوه‌های غذایی ضعیف ممکن است آیشاری از حوادث مشاهده شده در هر دو بیماری مزمن را به راه بیندازد که عبارتند از: احتمالاً اختلال تنظیمی انسولین، اختلال میتوکندریابی، استرس شبکه اندوپلاسمی (ER)، از بین رفتان سیستم‌های یوبی‌کوئیتین-پروتازوم و لیزوژوم-اتوفاژی و التهاب در سبب شناسی و یا پیشرفت هر دو بیماری نقش مهمی دارد [۱۰]. از طرفی مطالعات گزارش کرده‌اند که ورزش باعث کاهش قند خون می‌گردد و این کاهش پس از فعالیت ورزشی مربوط به افزایش پاسخ سلول‌ها به انسولین و بهبود عملکرد انسولین است [۴۴]. مطالعات قبلی نشان داده است تمرين ورزشی قادر به افزایش بیان پروتئین GLUT4 در عضله اسکلتی هستند [۴۵]. هم‌چنان، مشخص شده است که ورزش به تغییر وضعیت آتنی اکسیدانی موش‌های صحرائی کمک می‌کند [۴۶].

نتیجه‌گیری

داده‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد دیابت شدت سفتی عضلانی را در موش‌های صحرائی افزایش می‌دهد و ورزش ترمیم به عنوان یک برنامه درمانی می‌تواند باعث بهبود کاتالپسی گشته و زمان تست میله را در موش‌های صحرائی پارکینسونی مبتلا به دیابت کاهش دهد.

تشکر و قدردانی

این مقاله بر اساس پایان نامه دانشجویی کارشناسی ارشد تایید شده توسط معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم انجام گرفته است. بدین‌وسیله از کلیه عزیزانی که در انجام این تحقیق همکاری صمیمانه داشته‌اند، تشکر و قدردانی می‌شود.

[۳۵] شناسایی شده است. غلظت Irisin بعد از تمرين ورزشی استقامتي در موش و انسان به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. از آنجا که ورزش مسبب نوروژنر در انسان باعث کاهش خطر ابتلا به آزارایم [۳۶]، پارکینسون و برخی بیماری‌های عصبی دیگر [۳۷، ۳۶] است، Irisin ممکن است عامل ارتباطی بین ورزش و مغز سالم باشد. Irisin تمايز عصبی کافی و تکثیر عصبی را القا می‌کند [۳۸]. پس هم‌چنان می‌تواند یک هدف درمانی برای بیماری‌های عصبی مانند آزارایم و یا پارکینسون باشد [۳۸]. در مطالعه حاضر نیز ممکن است تاثیر دویدن روی ترمیم بر کاهش زمان تست بار و بهبود کاتالپسی از طریق همین مکانیسم‌ها باشد. ارتباط بین PD و دیابت به طور کامل روشن نشده است؛ با این حال، برخی مطالعات پارکینسونیک پیشنهاد می‌کنند که دیابت عامل خطری برای بیماری هانتینگتون کره‌ای، tardive dyskinesia، ترمور، بیماری پارکینسون و پارکینسونیسم ناشی از اختلالات نورولپتیک مشاهده شده است [۳۹]. اخیراً گزارش شده است که دیابت با نشانه‌های پارکینسونی، به خصوص اختلال رفلکس‌های وضعیتی و اختلال راه رفتان مرتبط است [۹]. همان‌طور که نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان می‌دهد دیابت باعث افزایش معنی‌دار در میزان کاتالپسی ناشی از رززپین در موش‌های صحرائی مدل پارکینسونی شد؛ به عبارت دیگر دیابت باعث شدت یافتن کاتالپسی شده است. تاثیر بالقوه هایپرگلایسمی مزمن که از عوارض دیابت است، در علائم حرکتی بیماری پارکینسون تا حد زیادی نادیده گرفته شده است، Chiodo و Saller اما از اهمیت بالینی خاصی برخوردار است. طی مطالعات پری‌کلینیکال خود نشان دادند که هایپرگلایسمی انتقال دوپامینزیک انشعابات جسم مخطط را کاهش می‌دهد و نیز حساسیت گیرنده‌های دوپامین پس سیناپسی را افزایش می‌دهد [۴۰]. علاوه بر این یک مطالعه دیگر نشان می‌دهد که در موش‌های صحرائی هایپرگلایسمیک مزمن دی‌هیدروکسی فنیل آلانین، پیش‌ساز دوپامین، و متابولیت هومووانیلیک اسید به طور قابل توجهی (پهتریب ۴۳ و ۴۰ درصد) در جسم مخطط کاهش می‌یابد [۴۱]. مطالعات Xu و همکاران نیز نشان می‌دهد که التهاب مزمن و استرس اکسیداتیو ناشی از دیابت ممکن است منجر به ریسک بالای PD در سال‌های بعدی شود [۴۲]. علاوه بر این، نشان داده شده است که انسولین در تنظیم فعالیت دوپامینزیک مغز نقش دارد [۴۳]. اختلال تنظیمی انسولین و تغییر عمل انسولین از

References:

- [1] Hirsch E, Graybiel AM, Agid YA. Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature* 1988; 334(6180): 345-8.
- [2] Khalaji H, Bahrami A, Noroozian M, Mohammadzadeh HS. The effect of physical activity on functional fitness and quality of life in people with Parkinson's disease. *Med J Mashad Univ Med Sci* 2014; 53(3): 524-54.
- [3] Levin J, Kurz A, Arzberger T, Giese A, Höglunger GU. The differential diagnosis and treatment of atypical parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(5): 61.
- [4] Marrocco J, Mairesse J, Bucci D, Lionetto L, Battaglia G, Consolazione M, et al. Early life stress causes refractoriness to haloperidol-induced catalepsy. *Mol Pharmacol* 2013; 84(2): 244-51.
- [5] Sanberg PR, Bunsey MD, Giordano M, Norman AB. The catalepsy test: its ups and downs. *Behav Neurosci* 1988; 102(5): 748.
- [6] Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003; 39(6): 889-909.
- [7] Kim HJ, Jeon BS, Paek SH. Effect of deep brain stimulation on pain in Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2011; 310(1-2): 251-5.
- [8] Hu G, Jousilahti P, Bidel S, Antikainen R, Tuomilehto J. Type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care* 2007; 30(4): 842-7.
- [9] Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Bennett DA. Diabetes and parkinsonian signs in older persons. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21(2): 144-9.
- [10] Santiago JA, Potashkin JA. Shared dysregulated pathways lead to Parkinson's disease and diabetes. *Trends Mol Med* 2013; 19(3): 176-86.
- [11] Laaksonen DE, Atalay M, Niskanen LK, Mustonen J, Sen CK, Lakka TA, et al. Aerobic exercise and the lipid profile in type 1 diabetic men: a randomized controlled trial. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(9): 1541-8.
- [12] American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(suppl 1): s58-s62.
- [13] Adlard PA, Perreau VM, Cotman CW. The exercise-induced expression of BDNF within the hippocampus varies across life-span. *Neurobiol Aging* 2005; 26(4): 511-20.
- [14] Atalay M, Laaksonen DE. Diabetes, oxidative stress and physical exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 1(1): 1-14.
- [15] Fishman PS, Gass JS, Swoveland PT, Lavi E, Highkin MK, Weiss SR. Infection of the basal ganglia by a murine coronavirus. *Science* 1985; 229(4716): 877-9.
- [16] Kleim JA, Cooper NR, VandenBerg PM. Exercise induces angiogenesis but does not alter movement representations within rat motor cortex. *Brain Res* 2002; 934(1): 1-6.
- [17] Swain RA, Harris AB, Wiener EC, Dutka MV, Morris HD, Theien BE, et al. Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience* 2003; 117(4): 1037-46.
- [18] Tillerson JL, Caudle WM, Reveron ME, Miller GW. Exercise induces behavioral recovery and attenuates neurochemical deficits in rodent models of Parkinson's disease. *Neuroscience* 2003; 119(3): 899-911.
- [19] Van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(23): 13427-31.
- [20] Pushparaj P, Tan C, Tan B. Effects of Averrhoa bilimbi leaf extract on blood glucose and lipids in streptozotocin-diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2000; 72(1-2): 69-76.
- [21] Baydas G, Nedzvetskii VS, Nerush PA, Kirichenko SV, Yoldas T. Altered expression of NCAM in hippocampus and cortex may underlie memory and learning deficits in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Life Sci* 2003; 73(15): 1907-16.
- [22] Murray DK, Sacheli MA, Eng JJ, Stoessl AJ. The effects of exercise on cognition in Parkinson's disease: a systematic review. *Transl Neurodegener* 2014; 3(1): 5.
- [23] Toy WA, Petzinger GM, Leyshon BJ, Akopian GK, Walsh JP, Hoffman MV, et al. Treadmill exercise reverses dendritic spine loss in direct and indirect striatal medium spiny neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2014; 63: 201-9.
- [24] Singh A, Naidu PS, Kulkarni SK. FK506 as effective adjunct to L-dopa in reserpine-induced catalepsy in rats. *Indian J Exp Biol* 2003; 41(11): 1264-8.
- [25] Colpaert FC. Pharmacological characteristics of tremor, rigidity and hypokinesia induced by reserpine in rat. *Neuropharmacology* 1987; 26(9): 1431-40.
- [26] Gerlach M, Riederer P. Animal models of Parkinson's disease: an empirical comparison with the phenomenology of the disease in man. *J Neural Transm (Vienna)* 1996; 103(8-9): 987-1041.
- [27] Fernandes VS, Santos JR, Leão AH, Medeiros AM, Melo TG, Izídio GS, et al. Repeated treatment with a low dose of reserpine as a progressive model of Parkinson's disease. *Behav Brain Res* 2012; 231(1): 154-63.
- [28] Stern MB. Parkinson's disease: early diagnosis and management. *J Fam Pract* 1993; 36(4): 439-46.
- [29] Mabandla MV, Russell VA. Voluntary exercise reduces the neurotoxic effects of 6-

- hydroxydopamine in maternally separated rats. *Behav Brain Res* 2010; 211(1): 16-22.
- [30] Yoon MC, Shin MS, Kim TS, Kim BK, Ko IG, Sung YH, et al. Treadmill exercise suppresses nigrostriatal dopaminergic neuronal loss in 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's rats. *Neurosci Lett* 2007; 423(1): 12-7.
- [31] Howells FM, Russell VA, Mabandla MV, Kellaway LA. Stress reduces the neuroprotective effect of exercise in a rat model for Parkinson's disease. *Behav Brain Res* 2005; 165(2): 210-20.
- [32] Tajiri N, Yasuhara T, Shingo T, Kondo A, Yuan W, Kadota T, et al. Exercise exerts neuroprotective effects on Parkinson's disease model of rats. *Brain Res* 2010; 1310: 200-7.
- [33] Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 45(2): 104-14.
- [34] Kones R. Parkinson's disease: mitochondrial molecular pathology, inflammation, statins, and therapeutic neuroprotective nutrition. *Nutr Clin Pract* 2010; 25(4): 371-89.
- [35] Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481(7382): 463-8.
- [36] Spiegelman BM. Banting Lecture 2012 Regulation of adipogenesis: toward new therapeutics for metabolic disease. *Diabetes* 2013; 62(6): 1774-82.
- [37] Erickson KI, Weinstein AM, Lopez OL. Physical activity, brain plasticity, and Alzheimer's disease. *Arch Med Res* 2012; 43(8): 615-21.
- [38] Novelle MG, Contreras C, Romero-Picó A, López M, Diéguez C. Irisin, two years later. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 746281.
- [39] Harati Y. Diabetes and the nervous system. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25(2): 325-59.
- [40] Saller CF, Chiodo LA. Glucose suppresses basal firing and haloperidol-induced increases in the firing rate of central dopaminergic neurons. *Science* 1980; 210(4475): 1269-71.
- [41] Trulson ME, Himmel CD. Decreased Brain Dopamine Synthesis Rate and Increased [3H] Spiroperidol Binding in Streptozotocin-Diabetic Rats. *J Neurochem* 1983; 40(5): 1456-9.
- [42] Xu Q, Park Y, Huang X, Hollenbeck A, Blair A, Schatzkin A, et al. Diabetes and risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care* 2011; 34(4): 910-5.
- [43] Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol* 2004; 3(3): 169-78.
- [44] Gordon B, Benson A, Bird S, Fraser S. Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83(2): 157-75.
- [45] Henriksen EJ. Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol* 2002; 93(2): 788-96.
- [46] Yuede CM, Zimmerman SD, Dong H, Kling MJ, Bero AW, Holtzman DM, et al. Effects of voluntary and forced exercise on plaque deposition, hippocampal volume, and behavior in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2009; 35(3): 426-32.