Original Article

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 + Parkinsonm 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

Please cite this article as: Khalaj A, Ahmadi R. The effect of treadmill exercise on catalepsy from reserpine-induced Parkinson model in diabetic male rat. ***Feyz*** 2016; 20(5): 397-404.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29]

بررسی اثر ورزش تردمیل بر کاتالپسی در موش‌های صحرایی نر دیابتی مدل پارکینسونی با رزرپین

اعظم خلج [۱]، رامش احمدی [۲*]

خلاصه:

سابقه و هدف: پارکینسون یک بیماری تحلیل برنده سیستم عصبی در سیستم عصبی مرکزی است که توسط از دست دادن نورون‌های دوپامینرژیک 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 تردمیل بر کاتالپسی در موش‌های صحرایی نر دیابتی مدل پارکینسونی با رزرپین 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 استرپتوزوتوسین (۶۰ mg/kg, i.p) و بیماری پارکینسون به‌وسیله تزریق رزرپین 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 تردمیل 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 رزرپین در موش‌های صحرایی مدل پارکینسون موثر باشد. و ورزش می‌تواند باعث بهبود کاتالپسی در این حیوانات گردد.

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

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

مقدمه

جیمز پارکینسون در سال ۱۸۱۷ برای اولین بار، توصیف دقیقی از علایم بالینی بیماری پارکینسون (PD) ارایه داد و آن را فلج حرکتی (Shaking palsy) نامید. این بیماری شایع‌ترین بیماری تحلیل برنده سیستم عصبی بعد از آلزایمر به‌شمار می‌رود [۱] که با تخریب نورون‌های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه (SNc) در مغز میانی و به‌دنبال آن کاهش دوپامین در جسم مخطط (Striata) همراه است [۲]. 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 [۳].

کاتالپسی شرایطی است که با عدم تحرک، سفتی عضلانی و ثبات استقرار (Fixity of posture) صرف‌نظر از محرک‌های خارجی مشخص می‌شود [۴] و به‌عنوان یک ناتوانی در اصلاح وضعیت غیرمعمولی بدن تعریف می‌گردد [۵]. 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 [۶،۷]. بیماری دیابت یک اختلال متابولیک است که به‌دنبال کاهش در ترشح انسولین و یا مقاومت به انسولین ایجاد می‌گردد. دیابت به‌عنوان 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 [۸]. 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، ۶۰ درصد بیماران

[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

تلفن: ۰۲۵۳۷۷۸۰۰۰۱ **دورنویس:** ۰۲۵۳۲۸۰۵۷۹۷

پست الکترونیک: ramahmd@yahoo.com

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

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29]

پارکینسونی دارای اختلال سیگنالینگ انسولین هستند و اختلال تحمل گلوکز دارند [۹]. علاوه براین، به‌نظر می‌رسد شروع دیابت قبل از شروع PD، شدت علائم بیماران PD را افزایش می‌دهد [۱۰]. ورزش به‌عنوان یک برنامه درمانی عمده در درمان دیابت مطرح است [۱۲،۱۱]. ورزش حاد و شدید منجر به افزایش استرس اکسیداتیو می‌گردد، اما ورزش منظم و متوسط از طریق افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانتی منجر به کاهش استرس اکسیداتیو و در نتیجه کاهش عوارض دیابت می‌شود [۱۴،۱۳]. از طرفی فعالیت ورزشی منظم به‌عنوان یک روش شناخته شده جهت جلوگیری از بیماری های نورودژنراتیو وابسته به سن نشان داده شده است [۱۵]. چندین گزارش نیز روشن کرده است که ورزش ممکن است اثرات محافظت نورونی، افزایش نوروژنز و افزایش رگ‌زایی اعمال کند [۱۹-۱۶]. باتوجه به اینکه احتمالا 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 رزرپین 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 ویستار در محدوده وزنی ۴۰±۲۰۰ گرم تهیه شده از انستیتو پاستور کرج استفاده شد. حیوانات در محدوده دمایی ۲۴-۲۰ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵-۴۰ درصد و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و۱۲ 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 به‌طور 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).

القای بیماری دیابت

ابتدا موش‌ها به‌مدت ۲۴ ساعت از آب و غذا محروم گردیدند. سپس، دیابت به‌وسیله تزریق تک‌دوز استرپتوزوتوسین (Sigma St. Louis, MO, USA) حل شده در نرمال سالین استریل (۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، داخل صفاقی) 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 به‌منظور اندازه گیری قند خون ناشتا از آب و غذا محروم شده بودند) یک قطره خون روی نوار گلوکو-متر قرار داده شد و قرائت گردید. قند خون بالای ۲۵۰ dl/mg به-عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد [۲۱].

القای بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون به‌وسیله تزریق رزرپین (sigma-Aldrich, India) با دوز ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن طی دو روز متوالی به‌صورت داخل صفاقی ایجاد شد. جهت آماده سازی رزرپین به‌ترتیب ذیل عمل شد: ابتدا مقدار مورد نظر از رزرپین در ۰/۰۳ میلی‌لیتر 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 به‌مدت ۲۰-۲۵ دقیقه با سرعت ۲۴ متر در دقیقه، در طول ۳ هفته توسط دستگاه تردمیل در شیب صفر درجه ورزش داده شدند. جهت اجبار حیوانات به دویدن از شوک الکتریکی توسط یک صفحه میله‌ای در پشت دستگاه استفاده شد [۲۳،۲۲]. 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 ۰/۹ سانتی‌متر 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؛ بدیهی 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 رزرپین آغاز شد و تا ۲۱

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29]

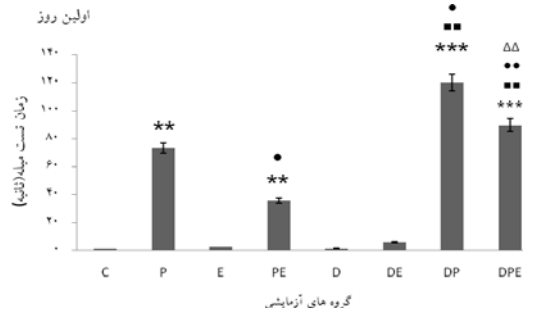
روز ادامه یافت. داده‌های روزهای ۱، ۷، ۱۴ و ۲۱ برای آنالیز آماری مورد استفاده قرار گرفت.

آنالیز آماری داده‌ها

داده‌های به‌دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه‌وتحلیل 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 $P<۰/۰۵$ مشخص شدند.

نتایج

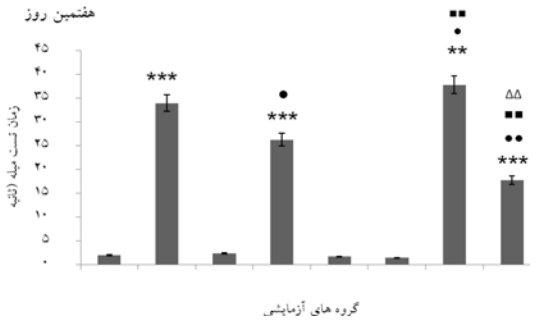
در پژوهش حاضر تجویز رزرپین در گروه‌های پارکینسونی باعث افزایش معنی‌دار در زمان تست میله نسبت به گروه کنترل سالم (C) گشت. همان‌طور که در نمودار شماره ۱ مشاهده می‌شود گروه پارکینسون ($P<۰/۰۱$) دارای افزایش معنی‌داری در زمان تست میله نسبت به گروه کنترل بود. هم‌چنین، در نمودار شماره ۲ ($P<۰/۰۰۱$)، و نمودارهای شماره ۳ و ۴ ($P<۰/۰۱$) افزایش معنی‌دار در زمان تست میله نسبت به گروه کنترل مشهود بود. ورزش تردمیل 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 ($P<۰/۰۱$) دارای افزایش معنی‌دار در زمان تست میله نسبت به گروه کنترل بود. در نمودار روز هفتم (نمودار شماره ۲)، گروه پارکینسون+ورزش با ($P<۰/۰۰۱$) 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 ($P<۰/۰۵$) 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 ($P<۰/۰۰۱$) و در نمودار شماره ۲ ($P<۰/۰۱$) مشاهده شد. همین‌طور، افزایش معنی‌دار در زمان تست میله نسبت به گروه P در نمودار شماره ۱ و ۲ ($P<۰/۰۵$) و در نمودارهای شماره ۳ و ۴ ($P<۰/۰۱$) و نسبت به گروه PE در نمودار شماره ۱ و ۲ ($P<۰/۰۱$) و در نمودار شماره ۳ و ۴ ($P<۰/۰۰۱$) مشاهده شد. گروه DPE افزایش معنی‌داری در زمان تست میله نسبت به گروه C در نمودارهای شماره ۱ و ۲ ($P<۰/۰۰۱$) و نمودارهای شماره ۳ و ۴ ($P<۰/۰۱$) و نسبت به گروه P در نمودارهای شماره ۱ و ۲ ($P<۰/۰۱$) و در نمودار-های شماره ۳ و ۴ ($P<۰/۰۵$) نشان داد. هم‌چنین، اجبار موش‌های صحرایی به دویدن روی تردمیل در گروه DPE کاهش معنی‌داری را در زمان تست میله نسبت به گروه DP در هر چهار نمودار ($P<۰/۰۱$) و نسبت به گروه PE در نمودارهای شماره ۱، ۲ و ۴ ($P<۰/۰۱$) 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.

$P<۰/۰۰۱$*** اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل؛ $P<۰/۰۱$** اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل؛ $P<۰/۰۵$ ● اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون؛ $P<۰/۰۱$ ●● اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون؛ $P<۰/۰۱$ ■■ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون+ ورزش؛ $\Delta\Delta P<۰/۰۱$ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون+دیابت، ستون‌ها بیانگر $\overline{X}\pm SEM$ است (n=۶).

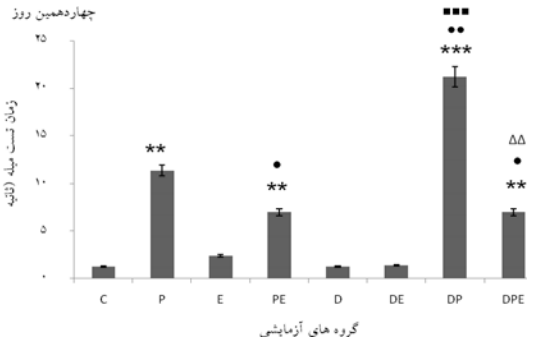


نمودار شماره ۲- بررسی اثر ورزش بر زمان تست میله در موش‌های صحرایی دیابتی مبتلا به پارکینسون در روز هفتم

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.

$P<۰/۰۰۱$*** اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل؛ $P<۰/۰۱$** اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل؛ $P<۰/۰۵$ ● اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون؛ $P<۰/۰۱$ ●● اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون؛ $P<۰/۰۱$ ■■ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون+ ورزش؛ $\Delta\Delta P<۰/۰۱$ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون+دیابت. ستون‌ها بیان‌گر $\overline{X}\pm SEM$ است (n=۶).

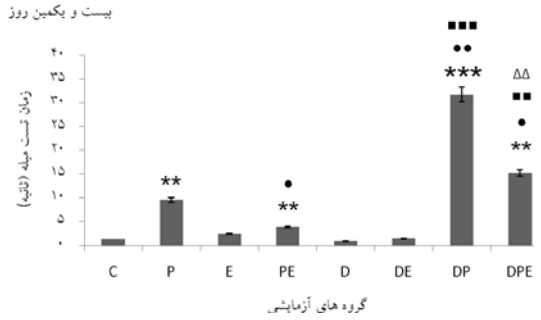
[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29]



نمودار شماره ۳- بررسی اثر ورزش بر زمان تست میله در موش‌های صحرایی دیابتی مبتلا به پارکینسون در روز چهاردهم

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.

$P<$۰/۰۰۱*** اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل؛ $P<$۰/۰۱** اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل؛ $P<$۰/۰۵ ● اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون؛ $P<$۰/۰۱ ●● اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون؛ $P<$۰/۰۱ ■■اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون+ ورزش؛ $P<$۰/۰۰۱ ■■■اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون+ ورزش؛ $\Delta\Delta P<$۰/۰۱ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون+دیابت؛ ستون‌ها بیان‌گر $\overline{X}\pm SEM$ است (n=۶).



نمودار شماره ۴- بررسی اثر ورزش بر زمان تست میله در موش‌های 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 دیابت، PE: گروه ورزش و پارکینسون، DP: گروه پارکینسون و دیابت، DPE: گروه پارکینسون و دیابت و ورزش.

$P<$۰/۰۰۱*** اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل؛ $P<$۰/۰۱** اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل؛ $P<$۰/۰۵ ● اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون؛ $P<$۰/۰۱ ●● اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون؛ $P<$۰/۰۱ ■■اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون+ ورزش؛ $P<$۰/۰۰۱ ■■■اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون+ ورزش؛ $\Delta\Delta P<$۰/۰۱ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون+دیابت؛ ستون‌ها بیان‌گر $\overline{X}\pm SEM$ است (n=۶).

بحث

در مطالعه حاضر برای ایجاد مدل بیماری پارکینسون از تزریق داخل صفاقی رزرپین استفاده شد. تجویز رزرپین به جوندگان بر اساس اثر این عامل تخلیه کننده مونوآمینی بر فعالیت حرکتی به‌عنوان یک مدل فارماکولوژیکی PD پیشنهاد شده است. مداخله رزرپین با ذخایر مونوآمین‌ها در وزیکول‌های داخل سلولی بسته به میزان دوز باعث تخلیه مونوآمین در پایانه‌های عصبی و کندی حرکت و سفتی عضلانی می‌شود [۲۶،۲۵]. بررسی کاتالپسی به‌عنوان یک پارامتر مهم برای تعیین آسیب حرکتی در مدل‌های حیوانی PD استفاده می‌شود. نتایج مطالعه چندین پژوهشگر نشان داده است که رزرپین یک مدل مرکب است که معمولا برای القای نشانه‌های پارکینسون در حیوانات آزمایشگاهی استفاده می‌شود [۲۷]. در این مطالعه برای ارزیابی کاتالپسی از تست میله استفاده شد. این تست در جوندگانی که در آنها پارکینسونیسم تجربی توسط هالوپریدول، متی‌روزین و رزرپین ایجاد شده است برای ارزیابی کاتالپسی به‌کار می‌رود [۲۴]. نتایج حاصل از تست میله در مطالعه حاضر نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های پارکینسونی و گروه کنترل سالم می‌باشد. بنابراین، در این مطالعه رزرپین توانسته باعث ایجاد کاتالپسی در گروه‌های پارکینسونی شود که با نتایج مطالعات قبلی گزارش شده در خصوص اثر تیمار با رزرپین مطابق می‌باشد. در سال‌های اخیر مشخص شده است که بین بیماری‌ها از جمله بیماری‌های رعشه‌ای و عدم تحرک بدنی ارتباط وجود دارد [۲۸]. تمرینات بدنی باعث محافظت از جسم سیاه در مقابل آسیب ناشی از التهابات می‌شود [۲۹]. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که دویدن موش‌های صحرایی روی تردمیل به‌مدت ۲۰ دقیقه با سرعت ۲۴ متر بر دقیقه می‌تواند باعث بهبود کاتالپسی و کاهش زمان تست میله شود. نتایج مطالعات دیگر هم‌سو با مشاهدات حاصل از این پژوهش است. در همین راستا شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد ورزش سیستم دوپامینرژیکی را فعال کرده و دوپامین موجود در جسم مخطط را افزایش می‌دهد [۳۰] و باعث حفاظت نورون‌های دوپامینی در بیماری پارکینسون می‌شود [۳۱]. مطالعه Yasuhara و همکاران نیز نشان داد که دویدن موش‌های صحرایی روی تردمیل با سرعت ۱۱ متر بر دقیقه، ۳۰ دقیقه در روز به‌مدت ۴ هفته اثرات محافظت نورونی در سیستم دوپامینرژیک اعمال می‌کند [۳۲]. چندین عامل شامل ژن‌ها، انتقال دهنده‌های عصبی و نوروتروفین‌ها در آثار مفید ورزش بر کارکرد‌های 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 پپتید جدید به‌نام Irisin به تازگی توسط Bostrom و همکاران

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29]

[۳۵] شناسایی شده است. غلظت Irisin بعد از تمرین ورزشی استقامتی در موش و انسان به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. از آنجا که ورزش مسبب نوروژنز در انسان باعث کاهش خطر ابتلا به آلزایمر [۳۶]، پارکینسون و برخی بیماری‌های عصبی دیگر [۳۷،۳۶] است، Irisin ممکن است عامل ارتباطی بین ورزش و مغز سالم باشد. Irisin تمایز عصبی کافی و تکثیرعصبی را القا می‌کند [۳۸]، پس هم‌چنین می‌تواند یک هدف درمانی برای بیماری‌های عصبی مانند آلزایمر و یا پارکینسون باشد [۳۸]. در مطالعه حاضر نیز ممکن است تاثیر دویدن روی تردمیل بر کاهش زمان تست بار و بهبود کاتالپسی از طریق همین مکانیسم‌ها باشد. ارتباط بین PD و دیابت به‌طور کامل روشن نشده است؛ بااین‌حال، برخی مطالعات اپیدمیولوژیک پیشنهاد می‌کنند که دیابت عامل خطری برای بیماری پارکینسون است. در مقایسه با جمعیت عمومی شیوع بالای دیابت در بیماران مبتلا به بیماری‌های حرکتی غیرارادی از جمله هانتینگتون کره‌ای، Tardive dyskinesia، ترمور، بیماری پار-کینسون و پارکینسونیسم ناشی از اختلالات نورولپتیک مشاهده شده است [۳۹]. اخیرا گزارش شده است که دیابت با نشانه‌های پارکینسونی، به‌خصوص اختلال رفلکس‌های وضعیتی و اختلال راه رفتن مرتبط است [۹]. همان‌طور که نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان می‌دهد دیابت باعث افزایش معنی‌دار در میزان کاتالپسی ناشی از رزرپین در موش‌های صحرایی 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، اما از اهمیت بالینی خاصی برخوردار است. Saller و Chiodo طی مطالعات پری‌کلینیکال خود نشان دادند که هایپرگلایسمی انتقال دوپامینرژیک 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 صحرایی هایپرگلاسمیک مزمن دی‌هیدروکسی فنیل آلانین، پیش-ساز دوپامین، و متابولیت هوموانیلیک اسید به‌طور قابل توجهی (به‌ترتیب ۴۳ و ۳۰ درصد) در جسم مخطط کاهش می‌یابد [۴۱]. مطالعات Xu Q 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 دوپامینرژیک مغز نقش دارد [۴۳]. اختلال تنظیمی انسولین و تغییر عمل انسولین از نگرانی‌های پاتوفیزیولوژی و نشانه‌های کلینیکی PD شده است [۴۳]. به‌علاوه، بیان شده است که نرخ سنتز دوپامین در سیناپتو-زوم‌های آماده شده از جسم مخطط در موش‌های صحرائی دیابتی شده با آلوکسان به‌طور قابل توجهی نسبت به کنترل کمتر است، که نشان می‌دهد عملکرد دوپامینرژیکی ممکن است در حیوانات دیابتیک آسیب ببیند [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 نورودژنراسیون مبهم باقی مانده است [۱۰]. به‌علاوه، مطالعات نشان می‌دهند که فاکتور-های ژنتیکی و محیطی مانند شیوه‌های غذایی ضعیف ممکن است آبشاری از حوادث مشاهده شده در هر دو بیماری مزمن را به راه بیندازد که عبارتند از: احتمالا اختلال تنظیمی انسولین، اختلال میتوکندریایی، استرس شبکه اندوپلاسمی (ER)، از بین رفتن سیستم‌های یوبی‌کوئیتین-پروتئازوم و لیزوزوم- 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 تمرین ورزشی قادر به افزایش بیان پروتئین GLUT4 در عضله اسکلتی هستند [۴۵]. هم‌چنین، مشخص شده است که ورزش به تغییر وضعیت آنتی اکسیدانی موش‌های صحرائی کمک می‌کند [۴۶].

نتیجه‌گیری

داده‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد دیابت شدت سفتی عضلانی را در موش‌های صحرایی افزایش می‌دهد و ورزش تردمیل به‌عنوان یک برنامه درمانی می‌تواند باعث بهبود کاتالپسی گشته و زمان تست میله را در موش‌های صحرایی 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.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29]

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, Höglinger 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. ***BehavNeurosci*** 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-

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29]

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.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29]