مجله علوم پزشکی رازی دوره ۳۰، شماره ۳، خرداد ۱۴۰۲ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

اثر شش هفته تمرینات هوازی بر میزان سیتوکروم C بخش حسی نخاع در موش‌های ویستار مبتلا به نوروپاتی دیابتی (تغییرات سیتوکرم C نورون‌های حسی پس از تمرینات ورزشی)

زینب مقدم: دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی آباد کتول، ایران

رضا رضایی شیرازی: استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی آباد کتول، ایران (* نویسنده مسئول)
dr.rezaee@aliabadiau.ac.ir

محمد شریعت زاده جنیدی: استادیار فیزیولوژی ورزشی، پژوهشگاه علوم ورزشی، تهران، ایران

حبیب اصغرپور: استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی آباد کتول، ایران

مسعود رحمتی: دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران

چکیده

زمینه و هدف: نوروپاتی دیابتی در ارتباط با تخریب میتوکندری و تغییر در اجزای آن می‌باشد. هدف تحقیق حاضر تعیین اثر شش هفته تمرین هوازی بر سطح سیتوکروم C بخش حسی نخاع در موش‌های صحرایی مبتلا به نوروپاتی دیابتی بود.

روش کار: در تحقیق تجربی حاضر ۱۲ سر موش نر ویستار به ۴ گروه تمرین سالم، تمرین کنترل، دیابتی سالم و دیابتی کنترل تقسیم شدند. برنامه تمرین شامل ۶ هفته تمرین دویدن روی تریدمیل در ۵ جلسه از هفته بود. پس از تشریح حیوانات بخش پشتی نخاع به عنوان نورون‌های حسی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تمرین هوازی موجب کاهش گلوکز خون در گروه دیابت تمرین نسبت به گروه دیابت کنترل شد ($P=۰/۰۰۲$)، ولی تفاوت معنی داری در وزن موش‌ها ایجاد نکرد. همچنین افزایش معنی داری ($P=۰/۰۴۱$) در میزان سیتوکروم C در گروه تمرین سالم نسبت به گروه کنترل سالم و کاهش معنی داری ($P<۰/۰۰۱$) در گروه دیابت تمرین نسبت به گروه دیابت کنترل مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج تحقیق حاضر می‌توان گفت که بین سازگاری‌های کسب شده از تمرین بر سطح سیتوکروم C در موش‌های سالم و دیابتی تفاوت وجود دارد و در حیوانات سالم این تنظیم افزایی شی ا ست. در حالی که در نوروپاتی دیابتی تنظیم کاهشی دارد که می‌تواند نشان دهنده کاهش تخریب میتوکندری و آسیب نورون در سیستم عصبی باشد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

کلیدواژه‌ها

نوروپاتی دیابتی،

تمرین هوازی،

سیتوکروم C

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۱/۱۹

تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۰۳/۲۰

شیوه استناد به این مقاله:

Moghadam Z, Rezaeeshirazi R, Shariatzadeh joneydi M, Asgharpour A, Rahmati M. The Effect of Six Weeks of Aerobic Training on Cytochrome C Level in the Sensory Part of the Spinal Cord in Wistar Rats with Diabetic Neuropathy. Razi J Med Sci. 2023;30(3): 60-69.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-06]

Razi Journal of Medical Sciences. 2023;30(3):60-69. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

The Effect of Six Weeks of Aerobic Training on Cytochrome C Level in the Sensory Part of the Spinal Cord in Wistar Rats with Diabetic Neuropathy

Zeynab Moghadam: PhD Student in Exercise Physiology. Department of Physical Education & Sports Sciences, Aliabad Katoul Branch, Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran
Reza Rezaeeshirazi: Assistant Professor of Exercise Physiology, Department of Physical Education & Sports Sciences, Aliabad Katoul Branch, Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran (*Corresponding author) dr.rezaee@aliabadiau.ac.ir
Mohammad Shariatzadeh joneydi: Assistant Professor of Exercise Physiology, Sport Research Institute, Tehran, Iran.
Habib Asgharpour: Assistant Professor of Exercise Physiology, Department of Physical Education & Sports Sciences, Aliabad Katoul Branch, Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran
Masoud Rahmati: Associated Professor in Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Literature and Human Sciences, Lorestan University, Khoramabad, Iran

Abstract

Background & Aims: Diabetic neuropathy is the most common diabetic complication. In more than 50% of patients with diabetic neuropathy, significant and irreversible nerve damage occurs before diagnosis. Diabetic neuropathy is associated with increased mortality (2). Half of patients with diabetic neuropathy suffer from neuropathic pain. These painful symptoms are usually severe and often lead to depression, anxiety and sleep disorders and reduced quality of life (2). Oxidative stress caused by hyperglycemia causes damage to mitochondria in nerve cells, but its mechanisms are not fully understood (4, 5). Sequential oxidation reactions in the mitochondria cause unpaired electron leakage in the electron transfer chain in the inner mitochondrial membrane and the production of free radicals (4). Mitochondria are primary targets for ROS-induced injury; because they are the main site of ROS formation in diabetic hyperglycemia (4). Therefore, examining the factors affecting the structural and functional components of mitochondria, such as electron transfer chain components, can provide useful information for the goals and programs of treatment and prevention of neurological damage caused by diabetic neuropathy. Cytochrome C is a small hemoprotein in the inner membrane of the mitochondria; this protein is highly soluble in water and is a key component of the electron transfer chain (6). Velayutham et al. In a study stated that cytochrome C and Fe3 play a significant role in the harmful effects of ischemia / reperfusion and diabetes due to increased production of superoxide radicals (7). On the other hand, insulin therapy has been shown to modulate neurotrophin-dependent treatment of mitochondrial membranes and the expression of genes associated with metabolite pathways and the mitochondrial electron transport chain (8). Although much research has been done on the effect of exercise on diabetic neuropathy, there is no research specifically examining the effect of exercise on cytochrome C as one of the factors affecting the mitochondrial function of the nervous system in mice with diabetic neuropathy; Therefore, the aim of the present study was to determine the effect of six weeks of aerobic exercise on the level of cytochrome C in the sensory part of the spinal cord in rats with diabetic neuropathy.
Methods: In the present experimental study, 12 male Wistar rats were divided into 4 groups: healthy exercise, control exercise, control diabetes and control diabetes. In order to induce diabetes, half of the rats became intraperitoneally diabetic by injecting a single dose of streptozotocin (STZ) (55 mg / kg body weight). Forty-eight hours after STZ injection, hyperglycemic rats with serum glucose above 300 mg / dL were considered diabetic. To confirm the neuropathy of rats, the thermal hyperalgesia test was used with a tail-flick device (20). After confirmation of neuropathy, the animals were placed in the diabetic neuropathy group. The training program included 6 weeks of running training on the treadmill in 5 sessions per week. After dissection of the animals, the dorsal part of the spinal cord was analyzed as sensory neurons. Immunohistochemistry was used to measure the amount of cytochrome C

Keywords
Diabetic neuropathy,
Aerobic training,
Cytochrome C

Received: 08/04/2023
Published: 10/06/2023

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-06]

protein. One-way analysis of variance and Tukey's post hoc test were used for statistical analysis. Statistical analysis was performed using SPSS software version 26 at a significant level of $P \leq 0.05$.

Results: The results showed that six weeks of aerobic training reduced blood glucose in the diabetic group compared to the control diabetic group ($P = 0.002$), but there was not observed make a significant difference in the weight of rats. The results also showed that after the training period, the level of cytochrome C protein in the healthy exercise group significantly increased compared to the healthy control group ($P = 0.041$) and in the diabetic group the exercise significantly decreased compared to the control diabetes group ($P < 0.001$).

Conclusion: The results of the present study showed that induction of diabetes increased the level of cytochrome C in spinal tissue in diabetic neuropathic rats compared to healthy groups. Previous research has shown that diabetic neuropathy is associated with mitochondrial degradation due to stress due to hyperglycemia and oxidative stress due to diabetes (21, 22); in the present study, an increase in cytochrome C in diabetic neuropathy groups was positively correlated with an increase in glucose levels. In the study of the effect of exercise on cytochrome C levels, the results of the present study showed that after six weeks of aerobic exercise, a significant increase in cytochrome C protein content of spinal cord sensory tissue was observed in healthy exercise rats compared to the healthy control group. While in the diabetic exercise group, the results showed a significant decrease in cytochrome C levels compared to the diabetic control group, which showed the difference in the effect of exercise on changes in cytochrome C of sensory neurons in mice with diabetic neuropathy compared to healthy mice. Scientific research has shown that exercise is one of the effective factors in reducing hyperglycemia due to diabetes (11, 25), on the other hand, by controlling blood sugar, the level of inflammatory factors and oxidative stress in these patients is reduced (26, 27); It can be said that aerobic exercise with glycemic control reduces mitochondrial stress and thus reduces cytochrome C as one of the mechanisms of apoptosis signaling (23, 24), in the cells of the spinal cord, Which can prevent the complications of diabetic neuropathy as well as neuropathic pain. The results of the present study also showed that six weeks of aerobic exercise increased the amount of cytochrome C protein in the spinal cord of healthy rats, this was consistent with the results of Yoo et al. (28) and Bashiri and Pourrazi (29) who studied the effect of exercise on cytochrome C in the myocardial of healthy rats. It can be said that the increase in cytochrome C levels in healthy rats is one of the adaptations associated with aerobic exercise and indicates an increase in mitochondrial capacity in ATP production. It can be said that changes in cytochrome C in spinal sensory tissue are different in adapting to six weeks of training in healthy rats with neuropathy, and the increase in cytochrome C in healthy rats is associated with increased mitochondrial capacity in energy production. While the reduction of cytochrome C in rats with diabetic neuropathy is associated with a reduction in hyperglycemia and indicates the protective role of exercise on nerve tissue and reducing neuropathic damage caused by diabetes. According to the results, in addition to controlling hyperglycemia in diabetic patients, aerobic exercise can be used as one of the non-pharmacological and useful treatment methods in reducing the complications of diabetic neuropathy.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:

Moghadam Z, Rezaeeshirazi R, Shariatzadeh joneydi M, Asgharpour A, Rahmati M. The Effect of Six Weeks of Aerobic Training on Cytochrome C Level in the Sensory Part of the Spinal Cord in Wistar Rats with Diabetic Neuropathy. Razi J Med Sci. 2023;30(3): 60-69.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-06]

مقدمه

بیماری دیابت یکی از بیماری‌های متابولیک در حال گسترش در جهان است. این بیماری چند علتی و مزمن با داشتن عوارض حاد و مزمن موجب کاهش کیفیت زندگی و افزایش مرگ و میر در این افراد می‌شود (۱). نوروپاتی دیابتی شایع ترین عارضه دیابتی است که با آسیب به سلول‌های عصبی گلیال، آکسون‌ها و سلول‌های اندوتلیال آن‌ها مشخص می شود. در بیش از ۵۰٪ بیماران مبتلا به نوروپاتی دیابتی، آسیب عصبی قابل توجه و جبران ناپذیری قبل از تشخیص رخ می دهد. با وجود عوارض جدی نوروپاتی دیابتی، عدم درک پیچیدگی و علل مختلف این اختلال، مانع توسعه درمان های هدفمند برای نوروپاتی دیابتی شده است. با این وجود، تعدادی از مکانیسم ها از افزایش استرس اکسیداتیو، اختلال در عملکرد میتوکندری، التهاب و گلیکوزیلاسیون پروتئین (فرضیه متابولیک) و در نهایت اختلالات عصبی-عروقی با میکروآنژیو پاتی موجب کاهش اکسیژن و گلوکز قابل برداشت توسط سلول های عصبی (فرضیه عروقی) می‌شود. هر دو فرضیه معتبر هستند و به احتمال زیاد برای توسعه و پیشرفت نوروپاتی دیابتی در تعامل هستند (۲). نوروپاتی حسی-حرکتی دیابتی با افزایش مرگ و میر همراه است و عمدتاً به دلیل دو پیامد بالینی عمده آن (زخم پای دیابتی و درد نوروپاتیک) منجر به عوارض می‌شود (۳). نیمی از بیماران مبتلا به نوروپاتی دیابتی به خاطر درد نوروپاتیک رنج می‌برند. این علائم دردناک معمولاً شدید هستند و اغلب منجر به افسردگی، اضطراب و اختلالات خواب و کاهش کیفیت زندگی می‌شوند (۳). با وجود پیشرفت های علمی در خصوص دیابت و عوارض آن، درک ما از پاتوفیزیولوژی نوروپاتی دیابتی کامل نیست؛ در نتیجه، هیچ دارویی برای اصلاح بیماری وجود ندارد که بتواند بیماری را اصلاح کند (۴). بنابراین نیاز به تحقیقات بنیادی و توسعه ای بیشتر برای درک بهتر پاتوژنز نوروپاتی دیابتی و عوامل موثر بر پیشگیری و درمان این عارضه می‌باشد.

شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد استرس اکسیداتیو ناشی از هیپرگلیسمی موجب آسیب به میتوکندری در سلول های عصبی می شود ولی مکانیسم‌های آن به طور کامل روشن نشده است. از آنجا که میتوکندری‌ها ساختار منحصر به فردی دارند که کاملاً به عملکرد آن ها گره خورده است، ممکن است عوامل موثر بر تخریب ساختار میتوکندری بر نوروپاتی دیابتی موثر باشد (۵و ۶). واکنش های اکسیداسیون متوالی در میتوکندری موجب نشت الکترون جفت نشده در زنجیره انتقال الکترون در غشای داخلی میتوکندری و تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود. رادیکال های فعال اکسیژن (Reactive Oxygen Species-ROS) هنگامی تولید می‌شود که الکترون ها از مجموعه های I و III نشت کرده و با اکسیژن مولکولی واکنش می‌دهند و به شکل سوپراکسید درآیند (۵). میتوکندری اهداف اولیه برای آسیب ناشی از ROS هستند؛ زیرا آن ها محل اصلی تشکیل ROS در هایپرگلیسمی نا شی از دیابت هستند. تاکنون روش دقیق آسیب ROS به ساختار میتوکندری و مکانیسم‌های این آسیب که باعث انحطاط ساختاری و عملکردی میتوکندری است، به طور کامل مشخص نشده است؛ ولی مشخص شده است که رادیکال های آزاد از طریق محصولاتی که DNA میتوکندری را تنظیم می کنند مانند یکپارچگی غشا و شکل، تعداد و اندازه میتوکندری (تنظیم شده توسط پروتئین های شکافت و همجوشی) موجب تغییرات پاتولوژیک در میتوکندری در نروپاتی دیابتی می شود (۵). بنابراین بررسی عوامل موثر بر اجزای ساختاری و عملکردی میتوکندری مانند اجزای زنجیره انتقال الکترون می تواند اطلاعات مفیدی برای اهداف و برنامه های درمانی و پیشگیرانه از آسیب عصبی نا شی از نوروپاتی دیابتی در اختیار ما قرار دهد.

سیتوکروم C یک هم‌پروتئین کوچک در غشاء داخلی میتوکندری می‌باشد. این پروتئین، قابلیت انحلال زیادی در آب دارد و یکی از اجزاء کلیدی زنجیره انتقال الکترون محسوب می‌شود که وظیفه‌اش حمل یک الکترون از کمپلکس شماره ۳ به کمپلکس شماره ۴ (سیتوکروم اکسیداز C) است (۷). ولایتم و همکاران در تحقیقی عنوان کردند که سیتوکروم C و Fe3 به دلیل افزایش تولید رادیکال سوپراکسید، نقش جدی در اثرات مضر ایسکمی / خون رسانی مجدد و دیابت دارند (۸). از طرفی مشخص شده است که درمان با انسولین موجب تعدیل درمان از طریق وابسته به نوتروفین از غشای میتوکندری و بیان ژن های مرتبط با مسیر های

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-06]

متابولیت و زنجیره انتقال الکترون میتوکندری عصبی می‌شود (۹).

ستون اصلی در مدیریت مدرن نوروپاتی دیابتی، کنترل عوامل خطر نوروپاتی دیابتی و جلوگیری و مدیریت عوارض ناشی از آن می‌باشد (۴). نشان داده شده است که فعالیت جسمانی موجب مدیریت دیابت و کاهش و حتی بهبود عوارض ناشی از دیابت می‌شود (۱۰-۱۲). اگرچه مطالعات بسیار کمی در خصوص اثر تمرینات ورزشی بر درد ناشی از نوروپاتی دیابتی (Painful diabetic neuropathy: P-DPN) انجام شده است ولی متا آنالیزهای متعدد آزمایش های کنترل شده تصادفی (۱۳و ۱۴) و مطالعات بالینی (۱۵و ۱۶) حاکی از آن است که تمرینات ورزشی با کاهش HbA1c و بهبود توانایی عملکردی (۱۱) در کنترل قند خون و کاهش عوارض دیابت مفید است (۱۶). همچنین بهبود متابولیسم عضلات اسکلتی از طریق افزایش سطح میتوکندری یکی دیگر از مزایای بالقوه تمرینات منظم ورزشی است (۱۷). بنابراین تمرینات ورزشی می تواند به عنوان یک روش درمان غیردارویی موثر در مدیریت دیابت شد ولی با توجه به پیچیده بودن بیماری دیابت و همچنین پیچیدگی عوارض آن و مکانیسم های موثر در پاتوژنز عوارض دیابت نشان دهنده لزوم تحقیقات بیشتر در این خصوص می‌باشد.

درمان نوروپاتی ممکن است با کاهش علائم، عوارض ناشی از نوروپاتی دیابتی را کاهش دهد و کیفیت زندگی بیماران را بهبود بخشد (۴). بنابراین استفاده از روش‌های درمانی که موجب پیشگیری و درمان نوروپاتی دیابتی شوند، یکی از اولویت های درمانی در دیابت می‌باشد (۴و ۱۸). اگرچه اثبات شده است که تمرینات ورزش برای کنترل دیابت مفید است، اما تأثیرات آن بر DPN و به ویژه فنوتیپ دردناک آن مشخص نیست (۱۹)؛ که نشان دهنده ضرورت تحقیقات بیشتر در این زمینه می باشد. از طرفی مشخص شده است که تمرینات ورزشی یکی از عوامل موثر بر بیوژنز میتوکندری می‌باشد (۲۰) و با توجه به اینکه اختلالات میتوکندری از عوامل موثر در بروز نوروپاتی دیابتی می باشد (۲)، بررسی عوامل مرتبط با ساختار میتوکندری در تحقیقات مرتبط با نوروپاتی دیابتی ضرورت دارد.

اگر چه تحقیقات زیادی در خصوص اثر تمرینات ورزشی بر نوروپاتی دیابتی انجام شده است ولی تحقیقی که به طور خاص به بررسی اثر تمرینات ورزشی بر سیتوکروم C به عنوان یکی از عوامل موثر بر عملکرد میتوکندری سیستم عصبی در موش‌های مبتلا به نوروپاتی دیابتی وجود ندارد؛ بنابراین تحقیق حاضر با هدف بررسی اثر شش هفته تمرین هوازی بر میزان سیتوکروم C نورون‌های حسی در موش‌های مبتلا به نوروپاتی دیابتی طراحی شد.

روش کار

در تحقیق تجربی حاضر ۱۲ سر موش نر نژاد ویستار با سن ۸ هفته و وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم از انستیتو پاستور ایران- کرج خریداری شد. برای انجام این تحقیق موش های آزمایشگاهی در طول دوره آشنایی با محیط جدید و نوارگردان و همچنین دوره اجرای پروتکل در قفس‌های با جنس پلکسی گلاس با درب توری با ابعاد ۲۵ × ۲۷ × ۴۳ سانتی‌متر با دسترسی آزاد به آب و غذا و در دمای محیطی با ۲۲ تا ۲۳ درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت (شروع روشنایی ۶ صبح و شروع خاموشی ۶ عصر) و رطوبت هوا ۴۵ درصد نگهداری شدند. پس از دو هفته آشنایی، موش های صحرایی به صورت تصادفی به چهار گروه: ۱) سالم کنترل (۳ سر موش)، ۲) سالم تمرین (۳ سر موش)، ۳) نوروپاتی دیابتی کنترل (۳ سر موش) و ۴) گروه نوروپاتی دیابتی تمرین (۳ سر موش) تقسیم شدند.

به منظور القای دیابت نیمی از موش‌ها با تزریق تک دوز استرپتوزوتوسین (Streptozotocin- STZ) به مقدار ۵۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (تهیه شده در بافر سیترات سدیم با PH= ۴/۷) به صورت داخل صفاقی دیابتی شدند. موش های گروه‌های کنترل به همان میزان بافر دریافت کردند. ۴۸ ساعت بعد از تزریق STZ هیپرگلیسمی به وسیله سنجش قند خون به روش گلوکز اکسیداز با کیت مخصوص سنجش گلوکز تایید شد و موش‌هایی که گلوکز سرم آن ها از ۳۰۰ میلی‌گرم

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-06]

بر دسی‌لیتر بالاتر بود به عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند. تمامی مراحل نگهداری و کشتار موش‌ها بر اساس کمیته اخلاقی حیوانات انجام شد. همچنین پروتکل تحقیق حاضر توسط کمیته اخلاق به شماره IR.IAU.AK.REC.1398.010 تأیید شده است.

در تحقیق حاضر برای تأیید نوروپاتی موش ها، از آزمون پردردی حرارتی با دستگاه Tail-Flick ساخت شرکت پیرو صنعت ایران استفاده شد. این آزمون یکی از آزمون های سنجش درد نوروپاتی در موش‌ها می‌باشد (۲۱). پس از تأیید نوروپاتی، حیوانات در گروه دیابتی نوروپاتی قرار داده شدند.

برنامه تمرین در تحقیق حاضر شامل تمرین دویدن روی نوار گردان به مدت ۶ هفته و ۵ روز از هفته انجام شد. سرعت و مدت تمرین در هفته آشناسازی با ۵ دقیقه تمرین با سرعت ۱۰ متر در دقیقه انجام شد؛ در طول ۶ هفته تمرین زمان و سرعت دویدن متناسب با اصل اضافه بار تمرین افزایش یافت و در هفته اول: ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه؛ هفته دوم: ۲۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه، هفته سوم: ۲۰ دقیقه با سرعت ۱۵-۱۴ متر بر دقیقه، هفته چهارم: ۳۰ دقیقه با سرعت ۱۵-۱۴ متر بر دقیقه؛ هفته های پنجم و ششم: ۳۰ دقیقه با سرعت ۱۸-۱۷ متر بر دقیقه اجرا شد. لازم به ذکر است که در منابع، این شدت تمرین در موش‌های آزمایشگاهی، معادل تمرین هوازی با شدت متوسط می‌باشد (۲۲).

برای برداشت بافت نخاع، موش ها ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین با تزریق درون صفاقی ۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم کتامین و ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم زایلازین بیهوش شدند و قطعه های نخاعی تشکیل دهنده عصب سیاتیک (L4-L6) T آبا برش در پایین ترین بخش ممکن استخراج شد. سپس بافت نخاع با استفاده از کانال مرکزی به عنوان شاخص به بخش قدامی و خلفی تقسیم شد و بخش خلفی آن که حاوی نورون های حسی بود، به ظرف حاوی نیتروژن منتقل شد. برای سنجش سیتوکروم C از روش ایمونوهیستوشیمی استفاده شد.

برای تجزیه و تحلیل آماری از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۶ و در سطح معنی داری $P \leq ۰/۰۵$ انجام شد.

یافته‌ها

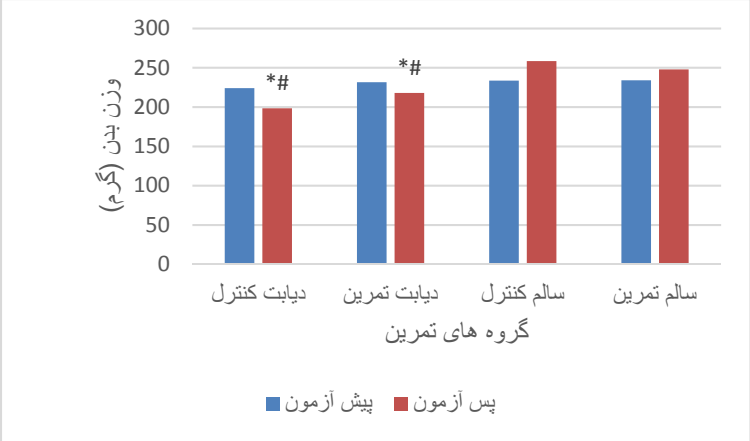
در بررسی تغییرات وزن موش های صحرایی (نمودار ۱) نتایج نشان داد که اختلاف معنی داری در وزن اولیه موش‌ها در گروه‌های تحقیق وجود نداشت؛ اما در پایان پژوهش، میانگین تغییرات وزن گروه های دیابت تمرین و دیابت کنترل به طور معنی داری پایین تر از گروه‌های سالم تمرین و سالم کنترل بود ($P < ۰/۰۱$).

در شروع برنامه تمرینی غلظت گلوکز خون در گروه‌های دیابتی نسبت به گروه های سالم به طور معنی دار بالاتر بود ($P < ۰/۰۰۱$) و پس از شش هفته تمرین استقامتی نیز سطح گلوکز خون در گروه های دیابتی بیشتر از گروه‌های سالم بود ($P < ۰/۰۰۱$). در پایان برنامه تمرینی، غلظت گلوکز خون گروه دیابت تمرین نسبت به گروه دیابت کنترل به طور معنی داری پایین‌تر بود ($P = ۰/۰۰۲$).

نمودار ۳، مربوط به مقایسه تغییرات سطح سیتوکروم C در مرحله پس آزمون در گروه های تحقیق می باشد.

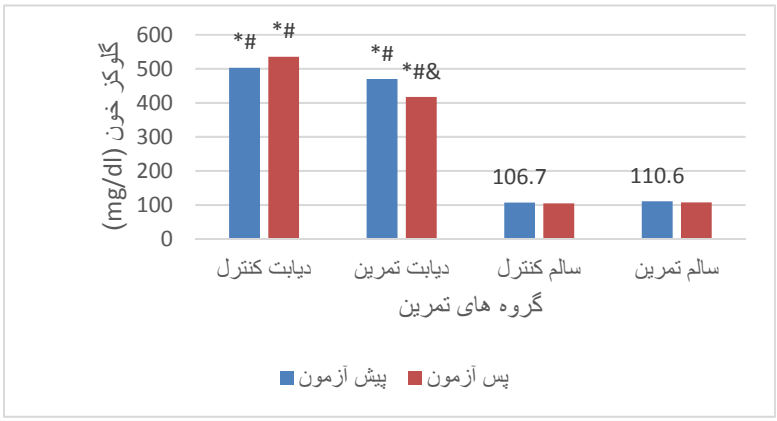
در بررسی تغییرات سیتوکروم C در گروه های تحقیق نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که در مرحله پس آزمون تفاوت معنی داری در میزان پروتئین سیتوکروم C بافت نخاعی بین گروه‌های تحقیق وجود داشت ($P < ۰/۰۰۱$؛ $F = ۴۸/۱۴۵$). به منظور یافتن محل تفاوت از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد و نتایج نشان داد که القای دیابت موجب افزایش معنی دار سیتوکروم C در گروه های دیابت تمرین ($P = ۰/۰۰۶$) و دیابت کنترل ($P < ۰/۰۰۱$) نسبت به گروه سالم کنترل شد. همچنین نتایج نشان داد که میزان سیتوکروم C در گروه تمرین دیابت به طور معنی داری نسبت به گروه دیابت کنترل پایین تر بود ($P = ۰/۰۰۱$)؛ در حالی که میزان سیتوکروم C در گروه تمرین سالم به طور معنی داری نسبت به گروه سالم کنترل بیشتر بود ($P = ۰/۰۴۱$). ولی تفاوت معنی داری بین گروه های دیابت تمرین و سالم تمرین مشاهده نشد ($P = ۰/۵۳۷$).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-06]



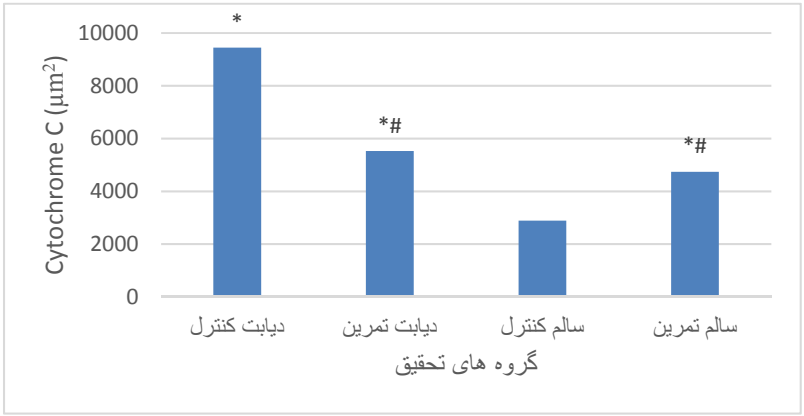
نمودار ۱- تغییرات وزن موش های صحرایی در گروه های تحقیق

تفاوت معنی دار نسبت به گروه سالم کنترل*؛ تفاوت معنی دار نسبت به گروه سالم تمرین#



نمودار ۲- تغییرات سطح گلوکز خون موش های صحرایی در گروه های تحقیق

تفاوت معنی دار نسبت به گروه سالم کنترل*؛ تفاوت معنی دار نسبت به گروه سالم تمرین#؛ تفاوت معنی دار نسبت به گروه دیابت کنترل&



نمودار ۳- تغییرات سیتوکروم C بافت نخاعی موش های صحرایی در گروه های تحقیق

تفاوت معنی دار نسبت به گروه سالم کنترل*؛ تفاوت معنی دار نسبت به گروه دیابت کنترل #

بحث

نتایج تحقیق حا ضر ن شان داد که القای دیابت موجب افزایش میزان سیتوکروم C بافت نخاعی در موش‌های نوروپاتی دیابتی نسبت به گروه های سالم شد. تحقیقات قبلی نشان داده اند که نوروپاتی دیابتی در ارتباط با تخر یب میتوک ندری به ع لت استرس ناشی از هیپرگلیسمی و استرس اکسیداتیو ناشی از دیابت می باشد (۲۳و ۲۴). در تحقیق حاضر نیز افزایش

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-06]

سیتوکروم C در گروه های نوروپاتی دیابتی با افزایش سطح گلوکز ارتباط مثبت داشت. از طرفی مشخص شده که استرس اکسیداتیو ناشی از هیپرگلیسمی در نوروپاتی دیابتی موجب آپوپتوز سلولی در سیستم عصبی می‌شود (۲۵). با توجه به اینکه فعال سازی کاسپاز -۳ با انتشار سیتوکروم C میتوکندری همزمان می‌باشد (۲۶)، می توان گفت که در تحقیق حاضر افزایش سیتوکروم C در گروه های دیابتی یکی از مارکرهای راه اندازی مکانیسم آپوپتوز در سلول های عصبی می باشد که به علت هیپرگلیسمی ناشی از القای دیابت در موش های دیابتی ایجاد شده است.

در بررسی اثر تمرینات ورزشی بر سطح سیتوکروم C نتایج تحقیق حاضر نشان داد که پس از شش هفته تمرین هوازی افزایش معنی داری در سطح سیتوکروم C در موش‌های سالم تمرین نسبت به گروه سالم کنترل مشاهده شد، در حالی که در گروه تمرین دیابتی نتایج حاکی از کاهش معنی دار سطح سیتوکروم C نسبت به گروه کنترل دیابتی بود که نشان دهنده تفاوت اثر تمرین در جهت تغییرات سیتوکروم C نورون های حسی در موش های مبتلا به نوروپاتی دیابتی نسبت به موش های سالم بود. تحقیقات علمی نشان داده اند که تمرینات ورزشی یکی از عوامل موثر بر کاهش هیپرگلیسمی ناشی از دیابت می باشد (۱۲و ۲۷). از طرفی با کنترل قند خون سطح فاکتورهای التهابی و استرس اکسیداتیو در این بیماران کاهش می‌یابد (۲۸و ۲۹). با توجه به اینکه در تحقیق حاضر نیز پس از دوره مداخله تمرین هوازی کاهش معنی داری در سطح گلوکز خون در گروه نوروپاتی دیابتی تمرین نسبت به گروه دیابت کنترل مشاهده شد و با توجه به اینکه تنظیم افزایشی سیتوکروم C نشان دهنده استرس ناشی از دیابت بر میتوکندری سلول های عصبی می باشد (۲۵و ۲۶)، می‌توان گفت که تمرینات هوازی با کنترل قند خون موجب کاهش استرس میتوکندریایی و در نتیجه کاهش سیتوکروم C به عنوان یکی از مکانیسم‌های راه اندازی سیگنالینگ آپوپتوز در سلول های بخش حسی نخاع شده است که می تواند از عوارض نوروپاتی دیابتی و همچنین درد نوروپاتیک جلوگیری کند.

در خصوص اثر تمرین بر تغییرات سیتوکروم C در موش‌های سالم، نتایج تحقیق حاضر نشان داد که شش هفته تمرین موجب افزایش میزان پروتئین سیتوکروم C در بافت نخاعی موش های سالم شد. هم راستا با نتایج تحقیق حاضر، یو و همکاران نیز نشان دادند که حتی یک جلسه تمرین هوازی ۶۰ دقیقه ای موجب افزایش سطح پروتئین سیتوکروم C در عضله قلبی در موش های نژاد فیشر می شود (۳۰). بشیری و پوررازی نیز گزارش کردند که ۱۲ هفته تمرین ایروبیک موجب افزایش بیان ژن سیتوکروم C در عضله قلبی موش های صحرایی می شود (۳۱) که نتایج این تحقیقات همسو با نتایج تحقیق حاضر می‌باشد. با توجه به اینکه سیتوکروم C یکی از اجزای زنجیره انتقال الکترون می باشد و با توجه به نقش زنجیره انتقال الکترون در تولید ATP می‌توان گفت که افزایش سطح سیتوکروم C از سازگاری‌های مرتبط با تمرین هوازی و افزایش توان میتوکندری در تولید ATP می‌باشد.

در خصوص تفاوت جهت در تغییرات سیتوکروم C می توان گفت برخلاف حیوانات سالم که تمرینات هوازی موجب تغییر در ظرفیت میتوکندری بافت نخاعی حسی می شود که احتمالاً به خاطر تحریکات بیشتر و ورودی اطلاعات به خاطر افزایش اطلاعت حرکتی و متابولیکی به بخش خلفی نخاع است؛ همچنین به علت تحریکات عصبی ناشی از حرکت و تغییرات متابولیکی موجب افزایش فعالیت میتوکندریایی در این قسمت بافت عصبی می‌شود و با توجه به افزایش نیاز به تولید انرژی میتوکندی، عوامل میتوکندریایی مرتبط با تولید ATP مانند سیتوکروم C به عنوان بخشی از زنجیره انتقال الکترون افزایش می یابد. از طرفی بر خلاف تغییرات سیتوکروم C در موش‌های سالم که حاکی از بیوژنز میتوکندریایی می باشد در موش های مبتلا به نوروپاتی دیابتی تنظیم افزایشی در سیتوکروم C مشاهده شد که به عنوان یکی از عوامل سیگنالینگ آپوپتوز سلولی در بافت عصبی می‌باشد (۲۶)، می‌توان حدس زد که شش هفته تمرین هوازی با کاهش هیپرگلیسمی موجب کاهش آپوپتوز سلولی در بافت

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-06]

عصبی موش های مبتلا به نوروپای دیابتی شده است؛ در حالی که در موش های سالم این تنظیم افزایشی مربوط به سازگاری میتوکندری برای تولید انرژی بوده است و در ارتباط با آپوپتوز سلولی نمی باشد. در همین راستا یو و همکاران نیز گزارش کردند که افزایش سطح سیتوکروم C در عضله قلبی موش های صحرایی پس از تمرینات هوازی در ارتباط با آپوپوز سلولی نمی باشد؛ البته در تحقیق حاضر سایر عوامل مرتبط با آپوپتوز سلولی اندازه گیری نشد که از محدودیت های تحقیق حاضر می‌باشد.

نتیجه‌گیری

در کل می‌توان گفت که تغییرات سیتوکروم C در بافت حسی نخاع در سازگاری به شش هفته تمرین در موش‌های سالم و مبتلا به نوروپاتی متفاوت است و افزایش سیتوکروم C در موش‌های سالم در ارتباط با افزایش ظرفیت میتوکندری در تولید انرژی می باشد، در حالی که کاهش سیتوکروم C در موش های مبتلا به نوروپاتی دیابتی در ارتباط با کاهش هیپرگلیسمی می‌باشد و نشان دهنده نقش حفاظتی تمرینات ورزشی بر بافت عصبی و کاهش درد نوروپاتی ناشی از آن در دیابت می باشد. با توجه به نتایج می توان از تمرینات هوازی علاوه بر کنترل هیپرگلیسمی در بیماران دیابتی، به عنوان یکی از روش‌های درمان غیردارویی و مفید در کاهش عوارض نوروپاتی دیابتی استفاده کرد.

تقدیر و تشکر

تحقیق حاضر بخشی از رساله دکتری ثبت شده در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علی آباد کتول می‌باشد؛ نویسندگان از تمامی کسانی که در انجام این تحقیق همکاری داشته اند، تشکر و قدردانی می‌کنند.

References

1. Ghalavand A, Motamedi P, Delaramnasab M, Khodadoust M, Mahmoodkhani Koosskaki R. Cardiometabolic Effects of Urtica Dioica in Type II Diabetes. J Diabetes Nurs. 2017;5(1):59-69.
2. Richner M, Ferreira N, Dudele A, Jensen TS, Vaegter CB, Gonçalves NP. Functional and structural changes of the blood-nerve-barrier in diabetic neuropathy. Frontiers in neuroscience. 2019;12:1038.
3. Yang H, Sloan G, Ye Y, Wang S, Duan B, Tesfaye S, et al. New perspective in diabetic neuropathy: from the periphery to the brain, a call for early detection, and precision medicine. Front Endocrinol. 2020;10:929.
4. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017;40(1):136-54.
5. Leinninger GM, Edwards JL, Lipshaw MJ, Feldman EL. Mechanisms of disease: mitochondria as new therapeutic targets in diabetic neuropathy. Nature Clin Pract Neurol. 2006;2(11):620-8.
6. Khuankaew C, Sawaddiruk P, Surinkaew P, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Possible Roles of Mitochondrial Dysfunction in Neuropathy. Int J Neurosci. 2020(just-accepted):1-52.
7. Alvarez-Paggi Dn, Hannibal L, Castro MA, Oviedo-Rouco S, Demicheli V ,Tórtora V, et al. Multifunctional cytochrome c: learning new tricks from an old dog. Chem Rev. 2017;117(21):13382-460.
8. Velayutham M, Hemann C, Zweier JL. Removal of H2O2 and generation of superoxide radical: role of cytochrome c and NADH. Free Rad Biol Med. 2011;51(1):160-70.
9. Fernyhough P, Huang TJ, Verkhratsky A. Mechanism of mitochondrial dysfunction in diabetic sensory neuropathy. J Peripheral Nerv Syst. 2003;8(4):227-35.
10. Yoo M, Sharma N, Pasnoor M ,Kluding PM. Painful diabetic peripheral neuropathy: presentations, mechanisms, and exercise therapy. J Diabetes Metab. 2013.
11. Ghalavand A, Delaramnasab M, Afshounpour M, Zare A. Effects of continuous aerobic exercise and circuit resistance training on fasting blood glucose control and plasma lipid profile in male patients with type II diabetes mellitus. J Diabetes Nurs. 2016;4(1):8-19.
12. Ghalavand A, Motamedi P, Rajabi H, Khaledi N. Effect of Diabetes Induction and Exercisetraining on the Level of Ascorbic Acid and Muscle SVCT2 in Male Wistar Rats. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci. 2019;27(12):2149-58.
13. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Jama. 2011;305(17):1790-9.
14. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-06]

modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. Diabetes Care. 2006;29(11):2518-27.

15. Maiorana A, O'Driscoll G, Goodman C, Taylor R, Green D. Combined aerobic and resistance exercise improves glycemic control and fitness in type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2002;56(2):115-23.

16. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. Jama. 2001;286(10):1218-27.

17. Sparks LM, Johannsen NM, Church TS, Earnest CP, Moonen-Kornips E, Moro C, et al. Nine months of combined training improves ex vivo skeletal muscle metabolism in individuals with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(4):1694-702.

18. Bikbova G, Oshitari T, Baba T, Bikbov M, Yamamoto S. Diabetic corneal neuropathy: clinical perspectives. Clin Ophthalmol (Auckland, NZ). 2018;12:981.

19. Kim DY, Jung SY, Kim CJ ,Sung YH, Kim JD. Treadmill exercise ameliorates apoptotic cell death in the retinas of diabetic rats. Mol Med Rep. 2013;7(6):1745-50.

20. Hwang PS, Machek SB, Cardaci TD, Wilburn DT, Kim CS, Suezaki ES, et al. Effects of pyrroloquinoline quinone (PQQ) supplementation on aerobic exercise performance and indices of mitochondrial biogenesis in untrained men. J Am College Nutr. 2020;39(6):547-56.

21. Ostovar M, Akbari A, Anbardar MH, Iraji A, Salmanpour M, Ghoran SH ,et al. Effects of Citrullus colocynthis L. in a rat model of diabetic neuropathy. J Integr Med. 2020;18(1):59-67.

22. Rodrigues B, Figueroa DM, Mostarda CT, Heeren MV, Irigoyen M-C, De Angelis K. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats. Cardiovasc Diabetol. 2007;6(1):38.

23. Fernyhough P. Mitochondrial dysfunction in diabetic neuropathy: a series of unfortunate metabolic events. Curr Diabetes Rep. 2015;15(11):89.

24. Fernyhough P, Roy Chowdhury SK, Schmidt RE. Mitochondrial stress and the pathogenesis of diabetic neuropathy. Expert Rev Endocrinol Metab. 2010;5(1):39-49.

25. Liu YP, Shao SJ, Guo HD. Schwann cells apoptosis is induced by high glucose in diabetic peripheral neuropathy. Life Sci. 2020:117459.

26. Cai L, Li W, Wang G, Guo L, Jiang Y, Kang YJ. Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C–mediated caspase-3 activation pathway. Diabetes. 2002;51(6):1938-48.

27. Ghalavand A, Motamedi P, Delaramnasab M, Khodadoust M. The Effect of Interval Training and Nettle Supplement on Glycemic Control and Blood Pressure in Men WithType 2 Diabetes. Int J Basic Sci Med. 2017;2(1):33-40.

28. HosseinpourDelavar S, Soleymani-khezerabad A, Boyerahmadi A, Ghalavand A. Effect of Eight Weeks of Aerobic Interval Training and Nettle Supplement on Some Inflammatory Indicators and Glycemic Control in Men with Type 2 Diabetes. Jundishapur Sci Med J. 2020;19(2):123-35.

29. Kaki A, Nikbakht M, Habibi A, Fathi MH. The effect of aerobic exercise on HMGB1 protein levels and some oxidative stress indices in rats with diabetic neuropathic pain. Daneshvar Med. 2019.

30. Yoo SZ, No MH, Heo JW, Chang E, Park DH, Kang JH, et al. Effects of a single bout of exercise on mitochondria-mediated apoptotic signaling in rat cardiac and skeletal muscles. J Exerc Rehabil. 2019;15(4):512.

31. Bashiri J, Pourrazi H. The effect of Origanum vulgare extract supplementation with and without exercise training on p53 and cytochrome c gene expression in myocardium of male rats. Daneshvar Med. 2019.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-06]