تأثیر ترکیبی تمرین اختیاری و مصرف عصاره آلیوم پارادوکسوم بر سطوح آمیلوئید بتا ($A\beta_{1-42}$) پلاسمای موش‌های صحرایی دیابتی

دکتر ضیاء فلاح محمدی: دانشیار و متخصص فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی وعلوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران. ziafalm@yahoo.com
***مجتبی ابراهیم زاده:** کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی وعلوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران (*نویسنده مسئول). Moj.pe200@gmail.com
علیرضا صفایی: مربی گروه مدیریت ورزشی، دانشکده تربیت بدنی وعلوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران. alireza12sl@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۱/۸/۱۷ تاریخ پذیرش: ۹۱/۱۲/۱۲

چکیده

زمینه و هدف: پروتئین آمیلوئید بتا (Aβ) به عنوان یک عامل خطرساز بیماری آلزایمر در بیماران دیابتی افزایش می‌یابد. هدف از تحقیق حاضر بررسی اثر ترکیبی ۶ هفته تمرین اختیاری و مصرف عصاره گیاه آلیوم پارادوکسوم بر سطوح آمیلوئید بتا پلاسمای موش‌های صحرائی دیابتی تحریک‌شده با آلوکسان بود.

روش کار: در این مطالعه تجربی آزمایشگاهی ۲۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به وزن ۱± ۱۸۵ گرم، به طور تصادفی در ۴ گروه (هر گروه ۷ سر) کنترل، ورزشی، آلیوم و ترکیبی تقسیم شدند. آزمودنی‌ها با تزریق آلوکسان (۱۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم) محلول در بافر سالین به صورت درون صفاقی، دیابتی شدند. موش‌های گروه‌های تمرین به مدت ۶ هفته در قفس‌های مجهز به چرخ دوّار و به صورت اختیاری به فعالیت پرداختند. آمیلوئید بتا به روش ایمنی سنجی آنزیمی (الایزا) اندازه گیری شد. از تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی LSD برای مقایسه گروهها و بررسی معنی داری یافته‌ها استفاده گردید.

یافته‌ها: میزان $A\beta_{1-42}$ پلاسمای گروه ورزشی نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری افزایش یافت (p=۰/۰۰۱). همچنین میزان $A\beta_{1-42}$پلاسمای گروه ترکیبی نسبت به گروه‌های کنترل (p=۰/۰۲۹) و آلیوم (p=۰/۰۲۵) افزایش یافت. با این وجود، تفاوت معنی‌داری بین سطوح $A\beta_{1-42}$پلاسمای گروه ترکیبی با گروه تمرین (p=۰/۲۱۰) و آلیوم با گروه کنترل (p=۰/۹۴۴) مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: سطوح پلاسمائی $A\beta_{1-42}$ آزمودنی‌های دیابتی به دنبال تمرین اختیاری و مصرف عصاره گیاه آلیوم پارادوکسوم افزایش یافت. به نظر می‌رسد برای درک آثار مثبت یا منفی این افزایش بر عوارض ناشی از بیماری دیابت به تحقیقات بیشتری نیاز است.

کلیدواژه‌ها: آلیوم پارادوکسوم، $A\beta_{1-42}$ پلاسما، تمرین اختیاری چرخ دوّار.

مقدمه

دیابت قندی بیماری سیستمی است که می‌تواند به هر بافتی در بدن آسیب برساند. این بیماری که از طریق کاهش پاسخ به علامت‌دهی انسولین در بافت‌های محیطی شناسایی می‌شود، با افزایش احتمال خطر بیماری‌های زوال عقل عروقی(Vascular dementia) و آلزایمر مرتبط می‌باشد (۱). دیابت در متابولیسم آمیلوئید مغزی دخالت دارد (۲). تغییرات هموستئاز انسولین و گلوکز در سطح محیطی بدن ممکن است انسولین مغز و عملکرد گیرنده‌اش را تحت تاثیر قرار داده (۲)، سبب افزایش الیگومریزاسیون آمیلوئید بتا شود (۲و ۳). همچنین در این بیماری به دلیل اکسیداسیون خودکار(Autoxidation) گلوکز و عواملی مانند عدم تعادل ردوکس سلولی و کاهش دفاع آنتی‌اکسیدانی ناشی از کاهش سطوح آنتی‌اکسیدانی سلولی و کاهش فعالیت آنزیم‌های از بین برنده رادیکال‌های آزاد، فشار اکسایشی افزایش می‌یابد (۴و۵).

پروتئین آمیلوئید بتا (Aβ) (Amyloid Beta) یکی از عوامل اصلی بیماری‌زایی در بیماری آلزایمر می‌باشد (۶و ۷). گسستگی پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید توسط دو آنزیم β- و γ- سکرتاز، منجر به تولید این پروتئین در بدن می‌شود. این پروتئین دارای طول‌های متفاوتی از اسید آمینه به ویژه زنجیره‌های ۴۰ و ۴۲ اسید آمینه‌ای($A\beta_{1-40}$، $A\beta_{1-42}$) می‌باشد. این دو شکل از عناصر اصلی پلاک‌های آمیلوئید (بیماری آلزایمر) می‌باشند (۸). افزایش فرآیند تجمع Aβ توسط انتقال فلزات، اکسیداسیون این پپتیدهای سمّی- عصبی را تسهیل می‌کند. همچنین Aβ، H_2O_2 تولید می‌کند (۹)، دفاع آنتی‌اکسیدانی را در مغز دچار

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

آسیب می‌نماید (۱۰)، موجب افزایش تولید رادیکال‌های آزاد در سلول‌های نرونی، آپوپتوز، تولید گونه‌های واکنشی اکسیژن (Reactive Oxygen Species-ROS) و مرگ سلول نرونی از طریق این تولیدات (۱۱) و پراکسیداسیون چربی و اکسیداسیون پروتئین(۱۲) می‌شود.

مطالعات انجام شده روی سطوح پلاسمایی Aβ بیماران آلزایمری نتایج متناقضی را نشان می‌دهند. برخی از پژوهش‌ها کاهش(۱۳و ۱۴)، برخی دیگر افزایش(۱۵و ۱۶) و برخی دیگر عدم تغییر(۱۷و۱۸) سطوح $A\beta_{1-42}$ بیماران آلزایمری را نسبت به افراد سالم گزارش کردند. یافته‌های متفاوت این مطالعات ممکن است به دلیل تفاوت در طرح‌های مطالعاتی مانند سن و شدت بیماری آزمودنی‌ها باشد(۱۹). مطالعه‌ای نشان داد که کاهش سطوح $A\beta_{1-42}$ پلاسما با کاهش شناخت در افراد سالمند مرتبط می‌باشد (۲۰). یافته‌ها در مورد تاثیر دیابت روی سطوح این پروتئین در پلاسما بسیار اندک می‌باشد. مطالعه‌ای نشان داد که بعد از ۶ هفته سطوح Aβ پلاسما در آزمودنی‌های دیابتی افزایش یافت (۲۱). همچنین مطالعات دیگر نشان دادند که سطوح $A\beta_{1-42}$ پلاسما در پاسخ به تغییرات حاد باردهی گلوکز در بیماران آلزایمری افزایش می‌یابد (۲۲و ۲۳).

آلیوم پارادوکسوم (Allium paradoxum)گیاهی از خانواده *Liliaceae* بوده و نام بومی آن در شمال ایران الزی (Alezi) می‌باشد (۲۴). این گیاه به دلیل داشتن فنول (Phenol) و ترکیبات فنولی مانند فلاوونوئید (Flavonoid) دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالایی است. فلاوونوئیدها، متابولیت‌های گیاهی هستند که جزء آنتی‌اکسیدان‌های مربوط به رژیم غذایی می‌باشند. آلیوم پارادوکسوم دارای فعالیت سولفوکسید سیستئین (Cysteine sulfoxides) و آلیناز (Alliinase) و فعالیت آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌همولیتیکی (Antihemolytic) است. همچنین اثر رنوتوکسیتی (Renotoxicity)(سمّیت کلیوی) ایجادشده توسط جنتامیسین (Gentamicin) (آنتی بیوتیکی است که برای درمان عفونت‌های باکتریایی به کار می‌رود) با مصرف عصاره این گیاه بهبود می‌یابد و نشان می‌دهد که آلیوم این پتانسیل را دارد که به منظور محافظت در مقابل رنوتوکسیتی ناشی از جنتامیسین مورد استفاده قرار گیرد(۲۵). دلیل استفاده از عصاره این گیاه در مطالعه حاضر آثار آنتی اکسیدانی می باشد.

فعالیت ورزشی منظم و سیستماتیک می‌تواند منجر به سازگاری ارگانیسم و بهبود وضعیت‌های محیطی و مرکزی شود (۲۶). به طور کلی، فعالیت ورزشی سنتز پروتئین را تنظیم مثبت کرده که به نوبه خود می‌تواند با از بین بردن آسیب پروتئین‌ها توسط رادیکال‌های آزاد، فعالیت سلولی را بهبود بخشد (۲۷). فعالیت ورزشی منظم و متوسط یک اثر هورمتیک (Hormetic effect) (پاسخ سازگار برای اثرات بیولوژیکی مختلف) اعمال کرده و این فشار ملایم برای غلبه بر فشار اکسایشی، موثر و مفید می‌باشد. فعالیت ورزشی منظم برای مغز در مواردی مانند افزایش کاپیلاریزاسیون (Capillarization) (مویرگ‌سازی در عضلات)، کاهش آسیب اکسایشی، افزایش فعالیت پروتئوزوم (Proteosome) و نِپریلیزین (Neprilysin) و بهبود حافظه موثر می‌باشد (۲۸). فعالیت ورزشی اختیاری موجب کاهش فشار اکسایشی محیطی در انسان‌ها و حیوانات و کاهش آسیب اکسایشی مغزی در حیوانات می‌شود (۲۹). در مطالعه‌ای روی موش‌های صحرائی دیابتی مشخص شد که ورزش می‌تواند به تغییر وضعیت آنتی‌اکسیدانی کمک کند (۳۰). در رابطه با تاثیر فعالیت ورزشی بر سطوح پروتئین $A\beta_{1-42}$ پلاسما نیز تحقیقات اندکی صورت گرفته و نتایج متناقضی گزارش شده است. در این رابطه مطالعه‌ای نشان داد که ۳ هفته تمرین اختیاری روی چرخ دوّار تراکم قابل‌توجه‌ای ازAβ در نمونه‌های سرم ایجاد نکرد (۳۱). همچنین بیکر و همکاران طی ۶ ماه فعالیت ورزشی هوازی در بیماران آلزایمری و با باردهی گلوکز نشان دادند که سطوح $A\beta_{1-42}$ پلاسما در گروه ورزشی نسبت به گروه کنترل بسیار متغیر بود ولی با این وجود، گرایشی به سمت کاهش داشت (p=۰/۰۷)، (۳۲). در مطالعه‌ای دیگر که روی سالمندان با آسیب شناختی خفیف (Mild

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

cognitive impairment) انجام شد تغییر مشابه‌ای در سطوح پلاسمایی این پروتئین در پاسخ به ۶ ماه فعالیت هوازی گزارش شد (۳۳). از این رو، هدف از مطالعه حاضر بررسی تاثیر مصرف عصاره گیاه آلیوم پارادوکسوم در ترکیب با فعالیت ورزشی اختیاری بر سطوح $A\beta_{1-42}$ پلاسمای آزمودنی‌های دیابتی بود.

روش کار

در این مطالعه تجربی آزمایشگاهی ۲۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار بالغ، ۸ هفته‌ای با محدوده وزنی ۱±۱۸۵ گرم، پس از همسان‌سازی وزنی به طور تصادفی در گروه‌های ۷ تایی قرار داده شدند. آنها در دمای محیطی ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شده و محدودیتی در دسترسی به آب و غذا نداشتند. همه آزمایش ها براساس خطمشی‌های پروتکل هلسینکی اجرا شد و توسط کمیته اخلاق دانشگاه مازندران بررسی و تأیید گردید. دیابتی کردن موش‌های صحرایی به دنبال ۱۶ ساعت ناشتایی، طی یکبار تزریق آلوکسان(Alloxan) (۱۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم) محلول در سالین به صورت درون‌صفاقی انجام شد. پنج روز پس از تزریق، از دم موش‌ها خون‌گیری به عمل آمد و آنهایی که غلظت گلوکز خون‌شان بالاتر از ۲۵۰میلی گرم بر دسی لیتر بود به عنوان دیابتی شناسایی شدند (۳۴). اندازه‌گیری گلوکز توسط دستگاه تست قندخون اکیو چک (ACCU-CHEC active) محصول شرکت آلمانی Roche Diagnostics انجام گرفت. گروههای تمرینی (۲ گروه مجموعاً ۱۴ سر) در قفس‌های مجهز به چرخ‌دوّار (ساخت دانشکده تربیت بدنی دانشگاه مازندران) به صورت انفرادی نگهداری شدند و به طور آزادانه به چرخ دوّار دسترسی داشتند. این دستگاه مجهز به شماره‌انداز می‌باشد که مسافت پیموده شده در طی شبانه روز را نشان می‌دهد. مسافت پیموده شده توسط هر یک از آزمودنی‌ها در راس ساعت مقرر در صبح هر روز توسط محقق یادداشت می‌شد. هر دور این چرخ معادل با یک متر می‌باشد. همچنین گروههای مصرف کننده عصاره آلیوم پارادوکسوم، مقدار ۸۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در روز را به صورت محلول در آب مقطر موجود در بطری‌های آب دریافت می‌کردند. این بطری‌ها هر روز توسط محقق مجدداً تکمیل می‌گردید. عصاره آلیوم پارادوکسوم در آزمایشگاه گروه زیست شناسی دانشگاه مازندران به صورت زیر تلخیص گردید: ابتدا بخش‌های هوایی و پیاز آلیوم پارادوکسوم به‌مدت دو هفته در دمای اتاق خشک شده و سپس به‌مدت دو روز در داخل انکوباتور (دستگاه خشک‌کن) با دمای ۳۵ درجه سانتی گراد قرار داده شد. هر بخش (۱۰۰گرم) از طریقپرکولاسیون در دمای اتاق به‌مدت ۲۴ ساعت عصاره‌گیری شدند. سپس عصاره به وسیله تصفیه از طریق کاغذ شماره یک واتمن از بقیه نمونه‌ها جدا شد. عصاره‌های به دست‌آمده در دستگاه روتاری (تبخیر در خلاء)تغلیظ شده و عصاره عسلی به دست‌آمده به فریزر ۲۰- درجه سانتی گراد منتقل شد (۲۵). آزمودنی‌ها به شرح زیر تقسیم شدند: گروه کنترل (گروهی که دیابتی شده و بدون تمرین ۶ هفته در قفس نگهداری شدند)، گروه ورزشی (گروهی که دیابتی شده و ۶ هفته در قفس مجهز به چرخ دوّار نگهداری شدند)، گروه آلیوم (گروهی که دیابتی شده و بدون تمرین ۶ هفته در قفس نگهداری شدند و عصارهگیاهی آلیوم پارادوکسوم مصرف کردند) و گروه ترکیبی (گروهی که دیابتی شده و ۶ هفته در قفس مجهز به چرخ دوّار نگهداری شدند و عصاره گیاهی آلیوم پارادوکسوم مصرف کردند). آزمودنی‌ها با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۶میلی گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. سپس با برش در ناحیه شکم و قفسه سینه به مقدار ۱۰ میلی‌لیتر خون از قلب با سرنگ کشیده شد و در لوله‌های حاوی EDTA (Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid) ریخته شد. نمونه‌های جمع‌آوری شده سریعاً به مدت ۱۵ دقیقه و با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ گردید و سپس برای اندازه‌گیری‌های بعدی در آزمایشگاه در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد منجمد و نگهداری شد. سطوح $A\beta_{1-42}$ پلاسما با کیت مخصوص

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

اندازه‌گیری $A\beta_{1-42}$ به روش ایمنی سنجی آنزیمی (اِلایزا) و براساس دستورالعمل کارخانه سازنده کیت (Wuhan، چین) تعیین گردید.

ضریب پراکندگی(CV) و حساسیت برآورد این روش به ترتیب ۶/۳ ٪ و pg/ml۰/۲۴ بود. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف استاندارد ارائه شده‌اند. پس از جمع آوری داده‌های خام، از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف جهت بررسی طبیعی بودن داده‌ها و از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه (One-way ANOVA) و آزمون تعقیبی LSD برای بررسی تفاوت $A\beta_{1-42}$ بین گروه‌ها استفاده گردید. تمامی محاسبات با استفاده از نرم افزارآماری SPSS19 انجام شد و مقادیر $p\leq ۰/۰۵$ بعنوان حداقل سطح معنی‌داری تفاوت میانگین‌ها در نظر گرفته شد. نمودار با استفاده از برنامه اوریجین ۶۱ رسم گردید.

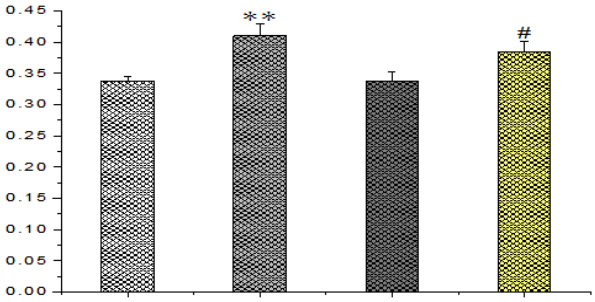
یافته‌ها

جدول ۱ مقادیر وزن، مسافت پیموده شده و سطوح $A\beta_{1-42}$ قشر مغز به تفکیک گروه‌ها را نشان می‌دهد.

داده‌های جدول نشان می‌دهد که وزن آزمودنی‌های گروه ورزشی در پایان دوره نسبت به گروه آلیوم پایین‌تر بود. همچنین مسافت پیموده شده توسط آزمودنی‌های گروه ترکیبی نسبت به گروه ورزشی بیشتر بود. اجرای ۶ هفته تمرین اختیاری در موش‌های دیابتی، میزان $A\beta_{1-42}$ پلاسمای گروه ورزشی را نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری افزایش داد ($p<۰/۰۰۱$). همچنین سطوح $A\beta_{1-42}$ پلاسمای گروه ترکیبی نسبت به گروه آلیوم به طور معنی‌داری افزایش یافت ($p<۰/۰۰۱$). با این وجود، بین سطوح $A\beta_{1-42}$ پلاسمایگروه آلیوم با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p=۰/۴۱۱$). همچنین سطوح $A\beta_{1-42}$ پلاسمای گروه ترکیبی نسبت به گروه ورزشی گرایشی به سمت کاهش داشت ولی این کاهش معنی‌دار نبود ($p<۰/۹۴۷$)، (نمودار ۱).

بحث و نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر برای اولین بار تاثیر مصرف عصاره آلیوم پارادوکسوم را همراه با فعالیت ورزشی اختیاری روی سطوح $A\beta_{1-42}$ پلاسمای آزمودنی‌های دیابتی مورد بررسی قرار داد. یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد که دویدن اختیاری موجب افزایش $A\beta_{1-42}$پلاسما درگروه‌های ورزشی شد. تجمع آمیلوئید بتا در مغز آثار مخربی



نمودار ۱- سطوح $A\beta_{1-42}$ پلاسمای موش‌های صحرائی.

(**) تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل ($p<۰/۰۵$)؛ (#) تفاوت معنی‌دار با گروه‌های کنترل وآلیوم ($p<۰/۰۵$).

جدول ۱- داده‌های سطوح $A\beta_{1-42}$ پلاسما (پیکوگرم بر میلی لیتر)، وزن و مسافت دویدن(متر) در گروه‌های مورد مطالعه در پایان تحقیق.

گروه‌ها	متغیر	سطوح آمیلوئید بتا(1-42)	وزن	مسافت دویدن(متر)
کنترل		۰/۳۳۸۶± ۰/۰۱۸۶۴	۲۳۱/۰۰ ± ۵/۵۹۸	-
ورزشی		۰/۴۱۰۰± ۰/۰۴۸۹۹	۲۳۳/۷۱ ± ۲۴/۹۳۱	۶۵۰/۹۵ ± ۹۸/۲۵
آلیوم		۰/۳۳۷۱± ۰/۰۳۹۸۸	۳۱۸/۵۷ ± ۳/۴۵۷	-
ترکیبی		۰/۳۸۴۳± ۰/۰۴۳۱۵	۲۳۶/۴۳ ± ۲۴/۹۳۲	۶۸۶/۱۹ ± ۹۷/۸۳

*اعداد به صورت میانگین ± انحراف‌معیار بیان شدند.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

بـر جـا مـی‌گـذارد. در راسـتای یافتـه حاضـر، کاوارابایاشی و همکاران بـا اسـتفاده از مـوش‌هـای آلزایمری نشان دادند هنگامی که سـطوح تـام Aβ مغز افزایش می‌یابد (نشان دهنـده افـزایش تولیـد پلاک) سطوح Aβ پلاسما و مـایع مغـزی نخـاعی (Cerebrospinal fluid-CSF) بـه طـور همزمـان کاهش می‌یابد (۳۵). بیـان احتمـالی بـرای چنـین الگـــوی معکوســـی در ســـطوح Aβ پلاســـما و مغـــز(کـــاهش در پلاســـما و افـــزایش در مغـــز)، مکانیسم‌های پاکسازی شـامل فعالیـت آنـزیم‌هـای تخریب‌کننده Aβ می‌باشد که بـا ابـتلا بـه دیابـت کاهش می‌یابند و در نتیجه به تجمـع Aβ در مغـز منتج می‌شوند (۳۶و ۳۷). بنـابراین، یافتـه تحقیـق حاضر بـا نتـایج تحقیـق کاوارابایاشـی و همکـاران همسو می‌باشد. بیشتر آمیلوئید موجود در پلاسـما منشأ عصـبی دارد، امـا مقـداری از آن از عضـلات، کلیه‌ها، کبد و ریه ها آزاد می‌شـوند(۳۸). کبـد بـه عنوان عضوی از بدن که حدود ۹۰ درصـد از Aβرا از بدن پاک می‌کند نه تنهـا ممکـن اسـت سـطوح بسیار پـائین Aβ را موجـب شـود بلکـه مـی‌توانـد نوسانات مشاهده شده با سن و وضعیت بیمـاری را توضیح دهد (۳۹).

از طرف دیگر، در سد خون- مغز، پـروتئین‌هـا و پپتیـدها مـی‌تواننـد از طریـق سیسـتم‌هـای انتقال(حامل‌های ویژه یا گیرنده‌ها) در هر دو جهت عبور کنند. پروتئین Aβ نیز بطور فعال از خون بـه سـمت مغـز توسـط گیرنـده فـرآورده نهـایی گِلایکاسـیون پیشـرفته (Receptor for -RAGE AdvancedGlycation End-Products) و از مغـز به سمت خون توسط پـروتئین مـرتبط بـا گیرنـده لیپوپروتئینی (low-density Lipoprotein -LRP Receptor relatedProtein) و نیز گلیکوپروتئین-p (P-glycoprotein-P-gp) منتقل می‌شـود. امـا در سـد خـون- مغـز آزمـودنی‌هـای دیـابتی، RAGE تنظـیم مثبـت و LRP و P-gp تنظـیم منفـی می‌شوند. این موضوع مـی‌توانـد منجـر بـه کـاهش پاکسازی و انتقال به خارج از مغز Aβ توسط LRP و P-gp و افزایش انتقال Aβ به درون مغـز توسـط RAGE شود که در نتیجه افزایش بیشـتر رسـوب Aβ را در مغـز و کـاهش آن در پلاسـما را در پـی خواهد داشت (۳۹و ۴۰). با توجه به این سـازوکار، به نظر می‌رسد که فعالیت ورزشی اختیاری ممکـن است این الگو را در سد خون- مغز معکوس نمـوده که در نتیجه منجر به افزایش پاکسـازی $A\beta_{1-42}$ از مغز به سمت خون توسـط LRP و P-gp و کـاهش انتشار این پروتئین از خون به سـمت مغـز توسـط RAGE شود. بنابراین می‌توان گفـت کـه افـزایش سـطوح $A\beta_{1-42}$ پلاسـما احتمـالاً ناشـی از کـاهش تجمع و افـزایش پاکسـازی ایـن پـروتئین در مغـز باشد. همچنین نتایج تحقیق حاضر نشـان داد کـه پس از ۶ هفته مصرف عصـاره آلیـوم پارادوکسـوم، سطوح پلاسمائی $A\beta_{1-42}$ در گروه آلیوم نسـبت بـه گروه کنترل تغییری نکرد. این درحـالی اسـت کـه سطوح $A\beta_{1-42}$ درگـروه ترکیبـی نسـبت بـه گـروه کنترل دیابـت افـزایش یافتـه اسـت. مطالعـات در زمینه گیاه آلیوم پارادوکسوم نشان مـی‌دهنـد کـه این عصاره تـوان احیاکننـدگی بـالا و نیـز توانـایی بالایی در مهار اکسیداسیون چربی دارد(۲۵). علـت عدم تغییر سطوح $A\beta_{1-42}$ پلاسما در گروه مصرف-کننده عصاره را باید در سوی دیگری از بدن یعنـی اندام‌های محیطی و به ویژه کبد جستجو کـرد؛ بـه نظر می‌رسد علت عدم تغییر این پروتئین به دلیـل تاثیر مثبت آلیـوم پارادوکسـوم روی ایـن انـدام‌هـا باشد که در نتیجه بهبود عملکـرد ایـن انـدام‌هـا و حذف سطوح $A\beta_{1-42}$ را از بـدن افـزایش داده و در نتیجه منجر به کاهش سطوح پلاسمائی $A\beta_{1-42}$ در بدن می‌شود. بنابراین، بر اساس یافته‌هـای تحقیـق حاضر مصرف عصاره گیاه آلیوم پارادوکسوم نسـبت به ورزش اختیاری و ترکیب ورزش-آلیوم در حذف سـطوح $A\beta_{1-42}$ از بـدن مـوثرتر عمـل مـی‌کنـد. فلاوونوئیدهای موجود در آلیوم پارادوکسـوم تولیـد Aβ را تنظیم مـی‌کننـد، ایـن ترکیبـات از طریـق تنظیم بیان BACE-1 (آنزیم جداکننـده بخـش β پـروتئین پـیش‌سـاز آمیلوئیـد (Amyloid -APP Precursor Protein) از تولیـد Aβ جلـوگیری می‌کنند. مطالعات نشـان دادنـد کـه فلاوونوئیـدها احتمالاً از طریق یـک مکانیسـم ضـد اکسایشـی و جلوگیری از الیگومریزاسـیون (Oligomerization) Aβ، می‌تواننـد سـمیّت عصـبی (Neurotoxicity) Aβ را کـــاهش دهنـــد. همچنـــین برخـــی از

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

فلاوونوئیدها، تجمع پایین‌تری از Aβ را در مغز موش‌های تغییرژنتیک‌یافته آلزایمری موجب می‌شوند (۴۱). آلیوم پارادوکسوم توانایی پاکسازی هیدروژن پراکسید را دارد. پاکسازی H_2O_2 توسط این گیاه ممکن است ناشی از ترکیبات فنولی آن باشد که می‌تواند الکترون‌ها را به H_2O_2 داده و در نتیجه آن را به صورت آب خنثی نماید (۲۵).

با این حال، به دلیل تازگی موضوع، مطالعات بیشتری در مورد تأثیر ورزش و آنتی اکسیدانهای طبیعی بر سطوح پروتئین Aβ در آزمودنی‌های انسانی و حیوانی سالم و دیابتی و نیز مکانسیم‌های درگیر در تغییرات این شاخص باید انجام شود.

منابع

1. Tamaki C, Ohtsuki S, Terasaki T. Insulin facilitates the hepatic clearance of plasma amyloid beta-peptide(1-40) by intracellular translocation of low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP-1)to the plasma membrane in hepatocytes. Mol Pharmacol. 2007; 72:850-5.
2. Gasparini L, Xu H. Potential roles of insulin and IGF-1 in Alzheimer's disease. Trends Neurosci. 2003; 26:404-6.
3. Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. Lancet Neurol. 2004; 3:169-8.
4. Aruoma OI, Neergheen V, Bahorun T, Jen LS. Free radicals, antioxidants and diabetes: embryopathy, retinopathy, neuropathy, nephropathy and cardiovascular complications. Neuroembryol Aging. 2007; 4:117-37.
5. Rahimi R, Nikfar S, Larijani B, Abdollahi M. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. Biomed Pharma coether. 2005; 59:365-73.
6. Kurt MA, Davies DC, Kidd M. Paired helical filament morphology varies with intracellular location in Alzheimer's disease brain. Neurosci Lett. 1997; 239:41–4.
7. Price DL, Sisodia SS, Gandy SE. Amyloid beta amyloidosis in Alzheimer's disease.Curr Opin Neurol. 1995; 8:268-74.
8. Lichtlen P, Mohajeri MH. Antibody-based approaches in Alzheimer'sresearch: safety, pharmacokinetics, metabolism, and analytical tools. JNeurochem. 2008; 104:859-74.
9. Li L, Li W, Jung SW, Lee YW, Kim YH. Protective effects of Decursin and Decursinol angelate against Amyloid β-protein-Induced oxidative stress in the PC12 cell line: The Role of Nrf2 and Antioxidant enzymes. Biosci Biotechnol Biochem. 2011; 75(3):434-42.
10. Lu P, Mamiya T, Lu LL, Mouri A, Zou LB, Nagai T, et al. Silibinin prevents amyloid b peptide-induced memory impairment and oxidative stress in mice. Br J Pharmacol. 2009; 157:1270-7.
11. Muthaiyah B, Essa MM, Chauhan V, Chauhan A. Protective effects of walnut extract against amyloid beta peptide-induced cell death and oxidative stress in PC12 cells. Neurochem Res. 2011; 36: 2096–103.
12. Avdulov NA, Chochina SV, Igbavboa U, O'Hare EO, Schroeder F, Cleary JP, et al. Amyloid beta-peptides increase annular and bulk fluidity and induce lipid peroxidation in brain synaptic plasma membranes. J Neurochem. 1997; 68: 2086-91.
13. Xu S, Gaskin F. Increased incidence of anti-beta-amyloidautoantibodies secreted by Epstein-Barr virus transformed B celllines from patients with Alzheimer's disease. Mech Ageing Dev. 1997; 94(1–3): 213-22.
14. Pesaresi M, Lovati C, Bertora P, Mailland E,Galimberti D, Scarpini E, et al. Plasmalevels of beta-amyloid (1-42) in Alzheimer's disease and mildcognitive impairment. Neurobiol Aging. 2006; 27(6):904-5.
15. Kosaka T, Imagawa M, Seki K, Arai H et al. The beta APP717Alzheimer mutation increases the percentage of plasma Amyloid betaprotein ending at A beta 42 (43). Neurology. 1997; 48(3):741-

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

antioxidant activities of Allium paradoxum. Cent Eur J Biol. 2010; 5(3):338-45.

26. Mazzola PN, Terra M, Rosa AP, Mescka CP, Moraes TB, Piccoli B, et al. Regular exercise prevents oxidative stress in the brain of hyperphenylalaninemic rats. Metab Brain Dis. 2011; 26:291-7.

27. Hipkiss AR. Energy metabolism, altered proteins, sirtuins and aging: converging mechanisms? Biogerontology. 2008; 9:49-55.

28. Asha Devi S. Aging brain: Prevention of oxidative stress by vitamin E and exercise. Scientific World Journal. 2009; 9: 366-72.

29. Herring A, Blome M, Ambrée O, Sachser N, Paulus W, Keyvani K. Reduction of cerebral oxidative stress following environmental enrichment in mice with

alzheimer-like pathology. Brain Pathol. 2010; 20:166-75.

30. Yuede CM, Zimmerman SD. 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; 35:426-32.

31. Kathryn E N, Wayne W P. Exercise alters the immune profile in Tg2576 Alzheimer mice toward a response coincident with improved cognitive performance and decreased amyloid. J Neuroinflammation. 2008; 5:13.

32. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A,et al.Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, arisk factor for alzheimer's disease.J Alzheimers Dis. 2010; 22(2):569-79.

33. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: A controlled trial. Arch Neurol. 2010; 67:1-9.

34. Sharma VK, Kumar S, Jayantibhai Patel H, Huger S. Hypoglycemic activity of glomerata in alloxan induced diabetic. Int J 5.

16. Matsubara E, Ghiso J, Frangione B, Amari M, Tomidokoro Y, Ikeda Y, et al.Lipoprotein-freeamyloidogenic peptides in plasma are elevatedin patients with sporadic Alzheimer's disease and Down'ssyndrome. Ann Neurol. 1999; 45(4):537-41.

17. Fukumoto H, Tennis M, Locascio JJ, Hyman BT, Growdon JH, Irizarry MC,et al.Age but not diagnosis is the main predictor of plasma amyloid betaprotein levels. Arch Neurol. 2003; 60(7):958-64.

18. Tamaoka A, Fukushima T, Sawamura N, Ishikawa K, Oguni E, Komatsuzaki Y, et al.Amyloid beta protein in plasma from patients with sporadic Alzheimer's disease. J Neurol Sci. 1996;141(1–2):65-8.

19. Marcello A, Wirths O, Schneider-Axmann T, Degerman- Gunnarsson M, Lannfelt L, Bayer TA. Circulating immune complexes of Abeta and IgM in plasma of patients with Alzheimer's disease. J Neural Transm. 2009; 116: 913-20.

20. Cosentino SA, Stern Y, Sokolov E, Scarmeas N, Manly JJ, Tang MX,et al. Plasma {beta}-Amyloid and Cognitive Decline. ArchNeurol. 2010; Epub ahead of print.

21. Liu LP, Hong H, Liao JM, Wang TS, Wu J, Chen SS, et al. Upregulation of RAGE at the blood–brain barrier in streptozotocin-induced diabetic mice. Synapse. 2009; 63: 636-42.

22. Cao D, Lu H, Lewis TL, Li L. Intake of sucrose-sweetened water induces insulin resistance and exacerbates memory deficits and amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. J Biol Chem. 2007; 282:36275-82.

23. Takeda S, Sato N, Uchio-Yamada K, Sawada K, Kunieda T, Takeuchi D, et al. Elevation of plasma beta-amyloid level by glucose loading in Alzheimer mouse models. Biochem Biophys Res Commun. 2009; 385:193-7.

24- http://www.pfaf.org

25- Ebrahimzadeh MA, Nabavi SF, Nabavi SM, Eslami B. Antihemolytic and

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

Pharmac Sci. 2010; 1(2):18-22.
35. Kawarabayashi T, Younkin LH, Saido TC, Shoji M, Ashe KH, Younkin SG. Age-dependent changes in brain, CSF, and plasma amyloid (beta) protein in the Tg2576 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. J Neurosci. 2001; 21: 372-81.
36. Jolivalt CG, Lee CA, Beiswenger KK, Smith JL, Orlov M, Torrance MA, et al.Defective insulin signaling pathway and increased glycogen synthase kinase-3 activity in the brain of diabetic mice: parallels with alzheimer's disease and correction by insulin. J Neurosci Res. 2008; 86:3265-74.
37. Jolivalt CG, Hurford R, Lee CA, Dumaop W, Rockenstein E, Masliah E.Type1 diabetes exaggerates features of Alzheimer's disease in APP transgenic mice. Exp Neurol. 2010; 223(2):422-31.
38. Cummings JL. Biomarkers in Alzheimer's disease drug development. Alzheimers Dement. 2011; 7(3):13-44.
39. Liu Y, Liu H, Yang J, Liu X, Lu S, Wen T, et al. Increased amyloid β -peptide (1-40) level in brain of streptozotocin-Induced diabetic rats. Neuroscience. 2008; 153(3):796-802.
40. Liu LP, Hong H, Liao JM, Wang TS, Wu J, Chen SS, et al. Upregulation of RAGE at the blood–brain barrier in streptozotocin-induced diabetic mice. Synapse. 2009; 63:636-42.
41. Paris D, Mathura V, Ait-Ghezala G, Beaulieu-Abdelahad D, Patel N, Bachmeier C, et al. Flavonoids lower Alzheimer's Aβ production via an NFκB dependent mechanism. Bioinformation. 2011; 6(6): 229-36.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

The combined effect of voluntary wheel running and Allium paradoxum on plasma Amyloid beta$_{1-42}$ levels of diabetic rats

Zia Fallah mohammadi, PhD. Associate Professor of Sports Physiology, School of Physical Education and Sport Sciences, Mazandaran University, Mazandaran, Iran. ziafalm@yahoo.com
***Mojtaba Ebrahimzadeh,** MSc. School of Physical Education and Sport Sciences, Mazandaran University, Mazandaran, Iran. (*Corresponding author). Moj.pe200@gmail.com
Alireza Safaiee, MSc. Instructor,Department of Sport Management, School of Physical Education and Sport Sciences, Mazandaran University, Mazandaran, Iran. alireza12sl@yahoo.com

Abstract

Background: Amyloid-beta (Aβ), is one of the risk factors of Alzheimer's disease (AD) that increases in diabetes. The aim of this study was to investigate the effect of 6 weeks of voluntary wheel running with Allium paradoxum supplementation on plasma Amyloid beta$_{1-42}$ in the diabetic rats induced with Alloxan.
Methods: In this laboratory experimental study 28 male rats weighing 185±1 gm were randomly assigned to 4 groups: control, training, Allium, and Allium-training. Diabetes was induced with injecting Alloxan (120 mg/kg dissolved in saline) peritoneally. The trainninggroup participated in voluntary wheel running for 6 weeks.
Results: Six weeks of voluntary wheel running significantly increased the plasma Aβ$_{1-42}$ levels in training group compared with control group ($p<0.001$). Also Aβ$_{1-42}$ levels increased in training-Allium group in comparison with control group ($p=0.029$) and Allium ($p=0.025$). Nevertheless, plasma Aβ$_{1-42}$ levels was not different between training-Allium and training ($p=0.210$) and Allium ($p=0.944$) groups.
Conclusion: The plasma Aβ$_{1-42}$ levels of diabetic subjects was increased following 6 weeks of voluntary exercise combined with Allium Paradoxum extract supplementation, but understanding the beneficial effects of this increase in plasma Aβ$_{1-42}$ levels requires more studies.

Keywords: Allium paradoxum, Plasma Aβ$_{1-42}$, Voluntary wheel running.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]