

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

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

تاریخ پذیرش: ۹۱/۱۲/۱۲

تاریخ دریافت: ۹۱/۸/۱۷

### چکیده

**زمینه و هدف:** پروتئین آمیلوئید بتا ( $A\beta$ ) به عنوان یک عامل خطر ساز 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 پلاسماهای صحرایی دیابتی تحریک شده با آلوکسان بود.

**روش کار:** در این مطالعه تجربی آزمایشگاهی ۲۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به وزن  $185 \pm 1$  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 دوار 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  $A\beta_{1-42}$  پلاسماهای گروه ورزشی نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری افزایش یافت ( $p=0/001$ ). همچنین میزان  $A\beta_{1-42}$  پلاسماهای گروه ترکیبی نسبت به گروه‌های کنترل ( $p=0/029$ ) و آلیوم ( $p=0/025$ ) افزایش یافت. با این وجود، تفاوت معنی داری بین سطوح  $A\beta_{1-42}$  پلاسماهای گروه ترکیبی با گروه تمرین ( $p=0/210$ ) و آلیوم با گروه کنترل ( $p=0/944$ ) مشاهده نشد.

**نتیجه گیری:** 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 دوار.

### مقدمه

آنتی‌اکسیدانی سلولی و کاهش فعالیت آنزیم‌های از بین برنده رادیکال‌های آزاد، فشار اکسایشی افزایش می‌یابد (۵ و ۴).

پروتئین آمیلوئید بتا ( $A\beta$ ) (Amyloid Beta) یکی از عوامل اصلی بیماری زایی در بیماری آلزایمر می‌باشد (۶ و ۷). گسستگی پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید توسط دو آنزیم  $\beta$ - و  $\gamma$ -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  $A\beta$  توسط انتقال فلزات، اکسیداسیون این پپتیدهای سمی - عصبی را تسهیل می‌کند. همچنین  $A\beta$ ،  $H_2O_2$  تولید می‌کند (۹)، دفاع آنتی‌اکسیدانی را در مغز دچار

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 هموستاز 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 (۲ و 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

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 آنتی‌اکسیدانی می‌باشد.

فعالیت ورزشی منظم و سیستماتیک می‌تواند منجر به سازگاری ارگانسیم و بهبود وضعیت‌های محیطی و مرکزی شود (۲۶). به طور کلی، فعالیت ورزشی سنتر 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 هورمیتیک (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 (Proteasome) و نپریلیزین (Nepriylsin) 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 صحرایی 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 دوآر تراکم قابل توجهی از  $A\beta$  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، گرایش به سمت کاهش داشت ( $p=0/07$ )، (۳۲). در مطالعه‌ای دیگر که روی سالمندان با آسیب شناختی خفیف (Mild

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  $A\beta$  بیماران آلزایمری نتایج متناقضی را نشان می‌دهند. برخی از پژوهش‌ها کاهش (۱۳ و ۱۴)، برخی دیگر افزایش (۱۵ و ۱۶) و برخی دیگر عدم تغییر (۱۷ و ۱۸) 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  $A\beta$  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 (۲۲ و 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 سیستمین (Cysteine sulfoxides) و آلیناز (Alliinase) و فعالیت آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌همولیتیکی (Antihemolytic) است. همچنین اثر رنوتوکسیتی (Renotoxicity) (سمیت کلیوی) ایجادشده توسط جنتامیسین (Gentamicin) (آنتی‌بیوتیکی است که برای درمان عفونت‌های باکتریایی به کار می‌رود) با

عصاره آلیوم پارادوکسوم، مقدار ۸۰ میلی گرم 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 زیست‌شناسی دانشگاه مازندران به صورت زیر تلخیص گردید: ابتدا بخش‌های هوایی و پیاز آلیوم پارادوکسوم به مدت دو هفته در دمای اتاق خشک شده و سپس به مدت دو روز در داخل انکوباتور (دستگاه خشک-کن) با دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. هر بخش (۱۰۰ گرم) از طریق پرکولاسیون در دمای اتاق به مدت ۲۴ ساعت عصاره‌گیری شدند. سپس عصاره به وسیله تصفیه از طریق کاغذ شماره یک واتمن از بقیه نمونه‌ها جدا شد. عصاره‌های به دست آمده در دستگاه روتاری (تبخیر در خلاء) تغلیظ شده و عصاره‌های به دست آمده به فریزر ۲۰- درجه سانتی‌گراد 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 بدون تمرین ۶ هفته در قفس نگهداری شدند و عصاره گیاهی آلیوم پارادوکسوم مصرف کردند) و گروه ترکیبی (گروهی که دیابتی شده و ۶ هفته در قفس مجهز به چرخ دوار نگهداری شدند و عصاره گیاهی آلیوم پارادوکسوم مصرف کردند). آزمودنی‌ها با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۶ میلی 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 سانتی‌گراد منجمد و نگهداری شد. سطوح  $\text{A}\beta_{1-42}$  پلاسما با کیت مخصوص

(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 تأثیر مصرف عصاره گیاه آلیوم پارادوکسوم در ترکیب با فعالیت ورزشی اختیاری بر سطوح  $\text{A}\beta_{1-42}$  پلاسمای آزمودنی‌های دیابتی بود.

## روش کار

در این مطالعه تجربی آزمایشگاهی ۲۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار بالغ، ۸ هفته‌ای با محدوده وزنی  $185 \pm 1$  گرم، پس از همسان‌سازی وزنی به طور تصادفی در گروه‌های ۷ تایی قرار داده شدند. آنها در دمای محیطی  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شده و محدودیتی در دسترسی به آب و غذا نداشتند. همه آزمایش‌ها 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 ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود به عنوان دیابتی شناسایی شدند (۳۴). اندازه‌گیری گلوکز توسط دستگاه تست قندخون اکیو چک (ACCU- Roche active CHEC) محصول شرکت آلمانی Roche Diagnostics انجام گرفت. گروه‌های تمرینی (۲ گروه مجموعاً ۱۴ سر) در قفس‌های مجهز به چرخ‌دوار (ساخت دانشکده تربیت بدنی دانشگاه مازندران) به صورت انفرادی نگهداری شدند و به طور آزادانه به چرخ دوار 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 مصرف‌کننده

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 ( $p < 0.001$ ). همچنین سطوح  $A\beta_{1-42}$  پلاسمای گروه ترکیبی نسبت به گروه آلیوم به طور معنی‌داری افزایش یافت ( $p < 0.001$ ). با این وجود، بین سطوح  $A\beta_{1-42}$  پلاسمای گروه آلیوم با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $p = 0.411$ ). همچنین سطوح  $A\beta_{1-42}$  پلاسمای گروه ترکیبی نسبت به گروه ورزشی گرایشی به سمت کاهش داشت ولی این کاهش معنی‌دار نبود ( $p < 0.947$ )، (نمودار ۱).

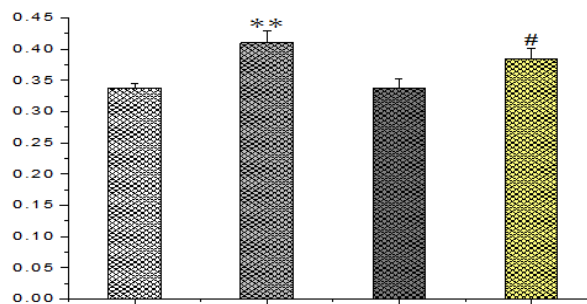
### بحث و نتیجه‌گیری

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  $A\beta_{1-42}$  پلاسمای در گروه‌های ورزشی شد. تجمع آمیلوئید بتا در مغز آثار مخربی

اندازه‌گیری  $A\beta_{1-42}$  به روش ایمنی سنجی آنزیمی (الایزا) و براساس دستورالعمل کارخانه سازنده کیت (Wuhan، چین) تعیین گردید. ضریب پراکندگی (CV) و حساسیت برآورد این روش به ترتیب ۶/۳٪ و  $0.24 \text{ pg/ml}$  بود. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد ارائه شده‌اند. پس از جمع‌آوری 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 افزار آماری SPSS19 انجام شد و مقادیر  $p \leq 0.05$  بعنوان حداقل سطح معنی‌داری تفاوت میانگین‌ها در نظر گرفته شد. نمودار با استفاده از برنامه اورجین 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



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

(\*\*) تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل ( $p < 0.05$ ); (#) تفاوت معنی‌دار با گروه‌های کنترل و آلیوم ( $p < 0.05$ ).

جدول ۱- داده‌های سطوح  $A\beta_{1-42}$  پلاسمای (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		$0.3386 \pm 0.01864$	$231/00 \pm 5/598$	-
ورزشی		$0.4100 \pm 0.04899$	$233/71 \pm 24/931$	$650/95 \pm 98/25$
آلیوم		$0.3371 \pm 0.03988$	$318/57 \pm 3/457$	-
ترکیبی		$0.3843 \pm 0.04315$	$236/43 \pm 24/932$	$686/19 \pm 97/83$

\*اعداد به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شدند.

خواهد داشت (۳۹ و ۴۰). با توجه به این سازوکار، به نظر می‌رسد که فعالیت ورزشی اختیاری ممکن است این الگو را در سد خون- مغز معکوس نموده که در نتیجه منجر به افزایش پاکسازی  $A\beta_{1-42}$  از مغز به سمت خون توسط LRP و P-gp و کاهش انتشار این پروتئین از خون به سمت مغز توسط RAGE شود. بنابراین می‌توان گفت که افزایش سطوح  $A\beta_{1-42}$  پلاسما احتمالاً ناشی از کاهش تجمع و افزایش پاکسازی این پروتئین در مغز باشد. همچنین نتایج تحقیق حاضر نشان داد که پس از ۶ هفته مصرف عصاره آلیوم پارادوکسوم، سطوح پلاسمائی  $A\beta_{1-42}$  در گروه آلیوم نسبت به گروه کنترل تغییری نکرد. این در حالی است که سطوح  $A\beta_{1-42}$  در گروه ترکیبی نسبت به گروه کنترل دیابت افزایش یافته است. مطالعات در زمینه گیاه آلیوم پارادوکسوم نشان می‌دهند که این عصاره توان احیاکنندگی بالا و نیز توانایی بالایی در مهار اکسیداسیون چربی دارد (۲۵). علت عدم تغییر سطوح  $A\beta_{1-42}$  پلاسما در گروه مصرف-کننده عصاره را باید در سوی دیگری از بدن یعنی اندام‌های محیطی و به ویژه کبد جستجو کرد؛ به نظر می‌رسد علت عدم تغییر این پروتئین به دلیل تاثیر مثبت آلیوم پارادوکسوم روی این اندام‌ها باشد که در نتیجه بهبود عملکرد این اندام‌ها و حذف سطوح  $A\beta_{1-42}$  را از بدن افزایش داده و در نتیجه منجر به کاهش سطوح پلاسمائی  $A\beta_{1-42}$  در بدن می‌شود. بنابراین، بر اساس یافته‌های تحقیق حاضر مصرف عصاره گیاه آلیوم پارادوکسوم نسبت به ورزش اختیاری و ترکیب ورزش-آلیوم در حذف سطوح  $A\beta_{1-42}$  از بدن موثرتر عمل می‌کند. فلاونوئیدهای موجود در آلیوم پارادوکسوم تولید  $A\beta$  را تنظیم می‌کنند، این ترکیبات از طریق تنظیم بیان BACE-1 (آنزیم جداکننده بخش  $A\beta$  پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP) Amyloid Precursor Protein) از تولید  $A\beta$  جلوگیری می‌کنند. مطالعات نشان دادند که فلاونوئیدها احتمالاً از طریق یک مکانیسم ضد اکسایشی و جلوگیری از الیگومریزاسیون (Oligomerization)  $A\beta$ ، می‌توانند سمیت عصبی (Neurotoxicity)  $A\beta$  را کاهش دهند. همچنین برخی از

بر جا می‌گذارد. در راستای یافته حاضر، کاوارابایاشی و همکاران با استفاده از موش‌های آلزایمری نشان دادند هنگامی که سطوح تام  $A\beta$  مغز افزایش می‌یابد (نشان دهنده افزایش تولید پلاک) سطوح  $A\beta$  پلاسما و مایع مغزی نخاعی (Cerebrospinal fluid-CSF) به طور همزمان کاهش می‌یابد (۳۵). بیان احتمالی برای چنین الگوی معکوسی در سطوح  $A\beta$  پلاسما و مغز (کاهش در پلاسما و افزایش در مغز)، مکانیسم‌های پاکسازی شامل فعالیت آنزیم‌های تخریب‌کننده  $A\beta$  می‌باشد که با ابتلا به دیابت کاهش می‌یابند و در نتیجه به تجمع  $A\beta$  در مغز منتج می‌شوند (۳۶ و ۳۷). بنابراین، یافته تحقیق حاضر با نتایج تحقیق کاوارابایاشی و همکاران همسو می‌باشد. بیشتر آمیلوئید موجود در پلاسما منشأ عصبی دارد، اما مقداری از آن از عضلات، کلیه‌ها، کبد و ریه‌ها آزاد می‌شوند (۳۸). کبد به عنوان عضوی از بدن که حدود ۹۰ درصد از  $A\beta$  را از بدن پاک می‌کند نه تنها ممکن است سطوح بسیار پائین  $A\beta$  را موجب شود بلکه می‌تواند نوسانات مشاهده شده با سن و وضعیت بیماری را توضیح دهد (۳۹).

از طرف دیگر، در سد خون- مغز، پروتئین‌ها و پپتیدها می‌توانند از طریق سیستم‌های انتقال (حامل‌های ویژه یا گیرنده‌ها) در هر دو جهت عبور کنند. پروتئین  $A\beta$  نیز بطور فعال از خون به سمت مغز توسط گیرنده فرآورده نهایی گلیکاسیون پیشرفته (Receptor for Advanced Glycation End-Products -RAGE) و از مغز به سمت خون توسط پروتئین مرتبط با گیرنده لیپوپروتئینی (low-density Lipoprotein -LRP) و نیز گلیکوپروتئین p (Receptor related Protein -P-gp) منتقل می‌شود. اما در سد خون- مغز آزمودنی‌های دیابتی، RAGE تنظیم مثبت و LRP و P-gp تنظیم منفی می‌شوند. این موضوع می‌تواند منجر به کاهش پاکسازی و انتقال به خارج از مغز  $A\beta$  توسط LRP و P-gp و افزایش انتقال  $A\beta$  به درون مغز توسط RAGE شود که در نتیجه افزایش بیشتر رسوب  $A\beta$  را در مغز و کاهش آن در پلاسما را در پی

Amyloid beta amyloidosis in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol*. 1995; 8:268-74.

8. Lichtlen P, Mohajeri MH. Antibody-based approaches in Alzheimer's research: safety, pharmacokinetics, metabolism, and analytical tools. *J Neurochem*. 2008; 104:859-74.

9. Li L, Li W, Jung SW, Lee YW, Kim YH. Protective effects of Decursin and Decursinol angelate against Amyloid  $\beta$ -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  $\beta$  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-amyloid autoantibodies secreted by Epstein-Barr virus transformed B cell lines 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. Plasma levels of beta-amyloid (1-42) in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2006; 27(6):904-5.

15. Kosaka T, Imagawa M, Seki K, Arai H et al. The beta APP717 Alzheimer mutation increases the percentage of plasma Amyloid beta protein ending at A beta 42 (43). *Neurology*. 1997; 48(3):741-

فلاوونوئیدها، تجمع پایین تری از  $A\beta$  را در مغز موش‌های تغییر ژنتیک یافته آلزایمری موجب می‌شوند (۴۱). آلایوم 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 آنتی‌اکسیدانهای طبیعی بر سطوح پروتئین  $A\beta$  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.

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, a risk 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-free amyloidogenic peptides in plasma are elevated in patients with sporadic Alzheimer's disease and Down's syndrome. *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 beta protein 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 Aβ 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. *Arch Neurol*. 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

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. Jolivald 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. Jolivald 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  $\beta$ -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 A $\beta$  production via an NF $\kappa$ B dependent mechanism. *Bioinformation*. 2011; 6(6): 229-36.



## The combined effect of voluntary wheel running and Allium paradoxum on plasma Amyloid beta<sub>1-42</sub> 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](mailto:ziafalm@yahoo.com)

\***Mojtaba Ebrahimzadeh**, MSc. School of Physical Education and Sport Sciences, Mazandaran University, Mazandaran, Iran. (\*Corresponding author). [Moj.pe200@gmail.com](mailto: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](mailto:alireza12sl@yahoo.com)

### Abstract

**Background:** Amyloid-beta (A $\beta$ ), 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<sub>1-42</sub> in the diabetic rats induced with Alloxan.

**Methods:** In this laboratory experimental study 28 male rats weighing 185 $\pm$ 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 training group participated in voluntary wheel running for 6 weeks.

**Results:** Six weeks of voluntary wheel running significantly increased the plasma A $\beta$ <sub>1-42</sub> levels in training group compared with control group ( $p < 0.001$ ). Also A $\beta$ <sub>1-42</sub> levels increased in training-Allium group in comparison with control group ( $p = 0.029$ ) and Allium ( $p = 0.025$ ). Nevertheless, plasma A $\beta$ <sub>1-42</sub> levels was not different between training-Allium and training ( $p = 0.210$ ) and Allium ( $p = 0.944$ ) groups.

**Conclusion:** The plasma A $\beta$ <sub>1-42</sub> 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 A $\beta$ <sub>1-42</sub> levels requires more studies.

**Keywords:** Allium paradoxum, Plasma A $\beta$ <sub>1-42</sub>, Voluntary wheel running.