

تأثیر تمرین هوازی و مصرف ال کارنیتین بر میزان پروتئین‌های CNTF و CNTFR هیپوکمپ رت‌های دیابتی

مهدی انگوتی^۱، حمید رجبی^{۱*}، رضا قراخانلو^۲، محمد رضا دهخدا^۱

چکیده

مقدمه: دیابت باعث اختلال و آسیب بافت عصبی و در نهایت به مرگ سلول عصبی به‌ویژه در قسمت‌های مهمی همچون هیپوکمپ می‌شود. به‌نظر می‌رسد فعالیت ورزشی و مکمل‌های ضد التهابی بتوانند این شرایط را تعدیل کنند. هدف این پژوهش تعیین تأثیر تمرین هوازی و مصرف ال کارنیتین بر میزان پروتئین‌های CNTF و CNTFR در هیپوکمپ رت‌های دیابتی بود.

روش‌ها: ۴۵ سر رت نژاد ویستار ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرمی، به‌طور تصادفی به شش گروه شامل گروه‌های کنترل سالم، شم، کنترل دیابتی، دیابتی تمرین هوازی، دیابتی مکمل ال کارنیتین و دیابتی تمرین هوازی - مکمل ال کارنیتین تقسیم شدند. گروه‌های دیابتی با تزریق ۵۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن STZ به‌صورت زیر صفاقی دیابتی شدند و گروه‌های مکمل نیز روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم ال کارنیتین به‌صورت خوراکی دریافت کردند. برنامه‌ی تمرین هوازی به‌مدت ۶ هفته و ۵ روز در هفته انجام شد و متغیرهای تحقیق ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین به‌وسیله‌ی دستگاه الایزا و در بافت هیپوکمپ اندازه‌گیری شده و با یگدیگر مقایسه گردید.

یافته‌ها: تحقیق حاضر تأثیر افزایشی تمرین هوازی و مصرف ال کارنیتین بر میزان پروتئین CNTF و CNTFR بافت هیپوکمپ را نشان داد ($P=0/001$) که اثر ترکیبی آنها بیشتر بود.

نتیجه‌گیری: با توجه تأثیر تمرین هوازی و مکمل ال کارنیتین به تنهایی و در تعامل با هم روی بافت هیپوکمپ، استفاده از این روش می‌تواند به‌عنوان حفظ بافت عصبی در شرایط دیابت مورد توجه قرار بگیرد.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی، ال کارنیتین، CNTF، CNTFR، دیابت، هیپوکمپ

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

* نشانی: تهران، میدان مادر، خیابان شهید حصاری، دانشکده‌ی علوم ورزشی دانشگاه خوارزمی، تلفن: ۰۲۲۲۸۰۰۱، پست الکترونیک:

hrajabi1346@gmail.com

مقدمه

دیابت یک گروه از اختلالات متابولیکی است که در آن سطح قند خون در دراز مدت بالا است [۱] و براساس یافته‌های تحقیقاتی اخیر، ظهور حالت دیابت قندی با تغییرات ساختمانی و عملکردی در سیستم عصبی از جمله کاهش سرعت هدایت پیام‌های عصبی و تغییرات مورفولوژیک در تارهای عصبی همراه است [۲]. بنابراین از شایع‌ترین عوارض عصبی دیابت می‌توان به نوروپاتی اشاره کرد که علاوه بر تأثیر بر سیستم اعصاب محیطی، منجر به تغییراتی به‌ویژه در مغز [۳] و مرگ نوروئی در هیپوکمپ می‌شود [۴]. در پژوهش‌های جدید نشان داده شده است که بیماری دیابت باعث اختلال عملکرد میتوکندریایی در بافت هیپوکمپ می‌شود و می‌تواند باعث تغییر در سوخت و ساز چربی در سلول‌های عصبی گردد [۵]. و با تسریع فعالیت آپوپتوزی سلول عصبی می‌تواند باعث نوروپاتی در بافت هیپوکمپ شود [۶]. در همین رابطه از جمله عواملی که می‌تواند موجب حفظ و ادامه‌ی حیات سلول‌های عصبی به‌ویژه در شرایط بیماری‌های همچون دیابت شوند نوروتروفین‌ها هستند. این عوامل از طریق مهار سلول‌های عصبی در شروع مرگ برنامه ریزی شده‌ی سلول، موجب ادامه‌ی حیات سلول عصبی می‌شوند و باعث تمایز پذیری سلول‌های بنیادی عصبی به شکل سلول‌های عصبی می‌گردند [۷]. یکی از اعضای خانواده‌ی فاکتورهای نوروتروفیک عامل رشد عصبی مژگانی^۱ (CNTF) است که در سلول‌های گلیال اعصاب محیطی و مرکزی بیان می‌شود، این نوروتروفین در بقا و تمایز رده‌های مختلف نوروئی شرکت دارد [۸]. این نوروتروفین به‌همراه گیرنده‌ی خود^۲ (CNTFR) که عامل رشد عصبی مژگانی به آن متصل می‌شود، از بقای نوروئی حمایت می‌کند [۹]. جالب این است که عامل رشد عصبی مژگانی و گیرنده‌اش علاوه بر موارد ذکر شده بالا به‌عنوان عوامل ضد دیابتی نیز عمل می‌نمایند [۱۰]. در تحقیقی که در سال ۲۰۰۶ توسط Watt و همکاران انجام گرفت، علاوه بر تأثیر محافظت نوروئی CNTF اشاره به خاصیت ضد دیابتی این نوروتروفین شد، به گفته‌ی آنان عامل رشد عصبی مژگانی

باعث تحریک کاهش وزن و افزایش تحمل مقاومت گلوکزی در انسان و جوندگان با فعال کردن مسیر AMPK عضلات اسکلتی می‌گردد. آنان در پژوهش خود اشاره کردند که CNTF در تحریک نوروئوزن هیپوکمپی از طریق تعدیل مواد غذایی دریافتی و در بخش محیطی از طریق تغییر بیان ژن کبدی مشابه لپتین عمل می‌نماید و نشان دادند که سیگنال CNTF از مسیر کمپلکس گیرنده‌ی α -IL-6R-gp130 β باعث افزایش اکسیداسیون اسید چرب و کاهش مقاومت انسولینی در عضلات اسکلتی از طریق فعال‌سازی مسیر AMPK که مستقل از سیگنال رسانی مغزی است می‌گردد [۱۱]. از سوی دیگر CNTF سیگنال Akt را در نوروئها و آدیپوسیت‌ها افزایش می‌دهد و از آنجا که هر دو Akt و AMPK تنظیم‌کننده‌ی جذب گلوکز هستند، عامل رشد عصبی مژگانی می‌تواند به‌عنوان یکی از فاکتورهای تنظیم‌کننده‌ی جذب گلوکز در بدن در نظر گرفته شود [۱۰].

در همین رابطه برخی مکمل‌ها رفتاری مشابه برای کاتابولیسم گلوکز دارند. برای مثال مکمل ال-کارنیتین با افزایش فعالیت آنزیم پیرووات دهیدروژناز، باعث افزایش کاتابولیسم گلوکز می‌گردد، به‌علاوه برخی مطالعات نشان داده‌اند که سطح ال-کارنیتین سرم در مردان دیابتی نوع دو پایین است و برای بهبود فرآیند کاتابولیسم گلوکز، مصرف ال-کارنیتین در این بیماران مؤثر است [۱۳، ۱۲]. همچنین تزریق مداوم ال-کارنیتین در بیماران دیابتی نوع دو باعث افزایش برداشت گلوکز و حساسیت به انسولین در سلول‌ها شده است [۱۵، ۱۴]. تحقیقات از نمونه‌های انسانی که داروهای ضد دیابتی محتوی ال کارنیتین را دریافت کرده بودند به‌طور معناداری کاهش قند خون را در مقایسه با افراد دریافت‌کننده‌ی دارونما را نشان داده است [۱۶]. علت این امر احتمالاً افزایش آنزیم کلیدی AMPK است که باعث افزایش توانایی بدن برای استفاده از کربوهیدرات‌ها است [۱۷]. علاوه بر ویژگی‌های فوق ال-کارنیتین قادر است گروه استات را از درون میتوکندری به درون سیتوپلاسم حمل کند و بدین‌وسیله نسبت استیل-کوآ را به کو-آنزیم آ را در میتوکندری کاهش داده، متعاقباً فعالیت پیرووات دهیدروژناز و در نتیجه کاتابولیسم گلوکز را افزایش دهد [۱۸].

¹ Ciliary neurotrophic factor

² Ciliary neurotrophic factor Receptor

کاهش اثرات مخرب دیابت، حفظ حیات نورونی و نورون‌زایی میشوند، پژوهش حاضر در پی کشف این سؤال بود که آیا تمرین هوازی و مصرف ال کارنیتین بر میزان پروتئین CNFT و CNTFR در هیپوکمپ رت‌های دیابتی نژاد ویستار تأثیری دارد یا خیر؟

روش‌ها

این تحقیق از نوع توسعه‌ای و روش آن تجربی بود. که در آن اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی از قبیل در دسترس بودن آب و غذا، و شرایط نگهداری مناسب مد نظر قرار گرفت و چگونگی کشتار رت‌ها رعایت شد. همچنین پروتکل پژوهش مورد تأیید کمیته‌ی اخلاق پژوهشگاه تربیت بدنی وزارت علوم، تحقیقات و فناوری، قرار گرفت و کد اخلاق (IR.SSRI.REC.1397.337) نیز برای آن صادر شد. جامعه‌ی آماری پژوهش حاضر را رت‌های نر نژاد ویستار در محدوده‌ی وزنی ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم و سن ۶ تا ۸ هفته‌ای که در مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی سرم‌سازی رازی تکثیر شدند، تشکیل دادند. از بین جامعه‌ی آماری ۴۵ سر رت به‌طور تصادفی به‌عنوان نمونه آماری انتخاب و به‌طور تصادفی به ۶ گروه تقسیم شدند. گروه‌ها شامل ۱) گروه شم تزریق (۵ سر رت)، ۲) سالم کنترل (۸ سر رت)، ۳) گروه کنترل دیابتی (۸ سر رت)، ۴) گروه دیابتی دریافت‌کننده‌ی ال کارنیتین (۸ سر رت)، ۵) گروه دیابتی تمرین هوازی (۸ سر رت) ۶) گروه دیابتی تمرین هوازی و دریافت‌کننده‌ی ال کارنیتین (۸ سر رت) بودند. در گروه دیابت، حیوانات با تزریق استرپتوزوتوسین (STZ) به مقدار ۵۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دیابتی شدند. علت انتخاب این مقدار استرپتوزوتوسین، موفقیت آن در مطالعات گذشته بود [۲۷]. با این حال ۴۸ ساعت بعد از تزریق STZ هیپرگلیسمی به وسیله سنجش قند خون به روش گلوکز اکسیداز با کیت بیوسیستم تأیید گردید. به این ترتیب رت‌هایی که گلوکز سرم آنها از ۳۰۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر بالاتر بود به‌عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند. در گروه‌های دیابتی و تمرینی، حیوانات بعد از القای دیابت، پروتکل تمرینی را انجام دادند. رت‌های دریافت

همچنین ورزش، مقاومت انسولین را بهبود بخشیده، حساسیت انسولین را افزایش [۱۹] و استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد [۲۰]. شواهد نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی جنبه‌های گوناگونی از فعالیت سلول‌های عصبی را تحت تأثیر قرار می‌دهد و ممکن است از مرگ سلول‌های عصبی جلوگیری کند [۲۱]. تمرینات هوازی در موش‌های دیابتی نوع دو باعث کاهش سطح گلوکز خون، تکثیر سلولی و افزایش نوروبلاست‌ها در شکنج دنداندار هیپوکامپ می‌شود. با این حال، شروع تمرین هوازی در شرایط حاد دیابت مزمن دارای محدودیتی در افزایش تمایز نوروبلاست است، گرچه باعث افزایش شکل‌پذیری عصبی می‌شود [۲۲]. مطالعات گذشته همچنین تأثیرات مفید فعالیت ورزشی بر آسیب‌های مغزی ناشی از نورپاتی دیابتی را در مدل حیوانی نشان داده‌اند [۲۳]. نتایج تحقیقات Cotman و همکاران ۲۰۰۲ نشان داد که فعالیت ورزشی به حفظ سلامت مغز و بهبود عملکرد شناختی کمک می‌کند و می‌تواند در محافظت از سیستم عصبی مرکزی و بهبود عملکرد یادگیری مؤثر باشد [۲۴] بنابراین براساس یافته‌های تحقیق حاضر، تعامل تمرین هوازی و مصرف ال کارنیتین می‌تواند با افزایش معنی‌دار CNTF هیپوکمپ موش‌های صحرایی دیابتی و متعاقباً فعال‌سازی مسیر AMPK و تنظیم مقادیر CaMKII / AMPK به کاهش قند خون و مقاومت به انسولین در نمونه‌های دیابتی منجر شود. از جمله سازوکارهای مختلفی که منجر به افزایش عوامل نوروتروفیک در هیپوکامپ می‌شود می‌توان به افزایش تولید IGF1 به‌دنبال تمرین و افزایش سطوح مواد نوروشیمیایی دیگر همچون کورتیکواستروئیدها و افزایش فعالیت‌های عصبی یا تغییر الگوهای فعالیت طی تمرینات اشاره کرد [۲۵]. در حقیقت فعالیت ورزشی هوازی موجب فعال شدن دامنه‌ی گسترده‌ای از سازگاری‌های سلولی در اندام‌های مختلف به‌ویژه مغز می‌شود و در نتیجه عملکرد مغز و مقاومت در برابر اختلالات عصبی ناشی از دیابت را بهبود می‌بخشد [۲۶]. با این حال، سازوکار دقیق مسئول تأثیرات مثبت فعالیت ورزشی بر عملکرد مغز در بیماران دیابتی هنوز به خوبی شناخته نشده است. با توجه به مطالب ذکر شده و نبود اطلاعات کافی در مورد تأثیرات ورزش و مکمل ال کارنیتین بر روی بافت‌های عصبی از جمله عامل عصبی مژگانی و گیرنده‌اش که باعث

کننده‌ی ال کارنیتین روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم ال کارنیتین [۲۸، ۲۹] نوارگردان، ۵ روز در هفته، از ۹ ساعت ۱۱ صبح، به مدت ۶ هفته را به صورت خوراکی در طول ۶ هفته دریافت کردند. گروه‌های تمرین هوازی نیز برنامه‌ی تمرینی شامل تمرین هوازی روی

جدول ۱- برنامه‌ی تمرین گروه‌های تمرینی

هفته	سرعت	زمان	تعداد جلسه در هفته	شیب
اول	۱۰ متر بر دقیقه	۲۰ دقیقه	۵ جلسه	صفر
دوم	۱۰ متر بر دقیقه	۲۰ دقیقه	۵ جلسه	۵
سوم	۲۰ متر بر دقیقه	۳۰ دقیقه	۵ جلسه	۵
چهارم	۲۰ متر بر دقیقه	۴۰ دقیقه	۵ جلسه	۵
پنجم و ششم	۲۰ متر بر دقیقه	۴۰ دقیقه	۵ جلسه	۵

تا با استراتیویدین (HRP) که یکی از ساختار ایمنی بدنی است ترکیب شود. و پس از انکوباسیون و شستشو، آنزیم‌های که متصل نشده‌اند حذف می‌شوند. در نهایت محلول‌ها به دلیل اثر اسید به آبی تغییر رنگ می‌دهند که سایه و تیرگی محلول‌های به دست آمده با غلظت CNTF و CNTFR رابطه و همبستگی مثبت دارد (جدول ۲).

برای بررسی توصیف داده‌ها از شاخص‌های گرایش مرکزی (میانگین و انحراف معیار)، از آزمون شپیرو ویلک، تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۱ در سطح معنی‌داری $P\text{-value} \leq 0/05$ برای تجزیه و تحلیل داده‌ها و در نهایت برای رسم نمودارها نیز از نرم‌افزار Excel استفاده شد.

بعد از ۶ هفته، تمام رت‌ها با کلروفروم از راه تنفسی بیهوش شده و جمجمه آنها در طول خط وسط باز و مغز رت‌ها خارج شد، سپس بافت استخراج شده روی تخته برش یخ بسته قرار داده شد و پرده‌های منزه به دقت برداشته و سپس هیپوکامپ به دقت تشریح و جدا شد و به تانک ازت مایع منتقل و در دمای -70°C سانتی‌گراد برای انجام آزمایشات ذخیره شد.

برای سنجش میزان پروتئین CNTF و CNTFR به روش الایزا از کیت Zellbio GmbH آلمان با حساسیت $0/1$ نانوگرم بر میلی‌لیتر استفاده شد. در این روش پروتئین‌های CNTF و CNTFR را به سلول‌هایی که از قبل آنتی‌بادی‌های CNTF و CNTFR پوشانده شده‌اند اضافه می‌کنند و بعد از ترکیب با آنتی‌بادی‌های ضد CNTF و CNTFR، بیوتین اضافه می‌شود

جدول شماره ۲- میانگین تغییرات پروتئین‌ها (ng/ml)

گروه‌ها	CNTF	CNTFR
شم	۲۲۹,۱۵۴۸	۴,۱۲۱۵
کنترل سالم	۲۳۰,۶۸۵۴	۳,۹۸۱۴
کنترل دیابتی	۱۴۱,۲۸۷۸	۱,۰۲۵۸
تمرین دیابتی	۱۹۱,۱۲۵۴	۲,۹۵۸۷
مکمل دیابتی	۱۶۷,۵۵۵۱	۲,۰۷۴۷
تمرین - مکمل	۲۱۲,۰۰۱۲	۳,۳۹۲۵

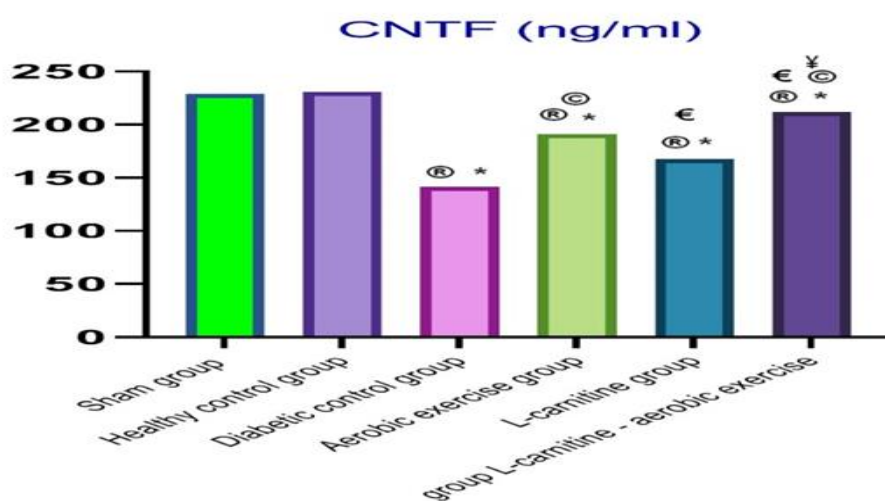
نتایج

داد که تمرین هوازی و مصرف ال کارنیتین بر CNTF رت‌ها تأثیر معنی‌داری دارند. و این اختلاف‌های معنی‌دار طبق نمودار ۱ نشان داده شده است.

میانگین قند خون و وزن آزمودنی‌ها در قبل از مداخله و بعد از دوره‌ی تمرین در جدول ۳ ارائه شده است. نتایج آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه در سطح معنی‌داری ($P \leq 0/05$) نشان

جدول ۳: میانگین و انحراف معیار قند خون و وزن رت‌ها در گروه‌های مختلف

گروه‌ها	وزن (گرم)		گلوکز (میلی گرم در دسی لیتر)	
	میانگین ± انحراف	میانگین ± انحراف	میانگین ± انحراف	میانگین ± انحراف
کنترل سالم	۱۰,۶۸ ± ۲۵۸,۴۸	۲۱,۳۷ ± ۴۰۰,۱۸	۸,۷۱ ± ۸۲,۵	۶,۴۰ ± ۸۶,۱۲
کنترل دیابتی	۱۴,۳۷ ± ۲۶۲,۰۶	۹,۴۱ ± ۱۷۴,۱۹	۲۱,۰۵ ± ۳۳۱,۳۷	۲۲,۲۹ ± ۳۴۷,۶۲
شم	۸,۹۹ ± ۲۵۳,۳۹	۱۶,۳۷ ± ۳۸۲,۵۷	۷,۹۱ ± ۸۳,۵	۰,۲۴ ± ۸۷,۱۲
دیابتی تمرین هوازی	۱۳,۴۸ ± ۲۶۹,۱۷	۸,۴۳ ± ۲۰۹,۷۹	۱۷,۲۱ ± ۳۲۱	۸,۵۶ ± ۱۹۲,۲۵
دیابتی ال کارنیتین	۱۳,۴۸ ± ۷۴,۱۱	۲۴,۱۸ ± ۱۹۵,۵۷	۱۹,۵۲ ± ۳۲۲	۱۱,۰۸۲ ± ۲۰۲
دیابتی تمرین هوازی و ال کارنیتین	۱۶,۲۹ ± ۲۶۰,۴۵	۱۰,۷۷ ± ۲۱۸,۶۷	۱۶,۲۹ ± ۳۳۶,۲۵	۱۱,۲۴ ± ۱۷۱,۲۵

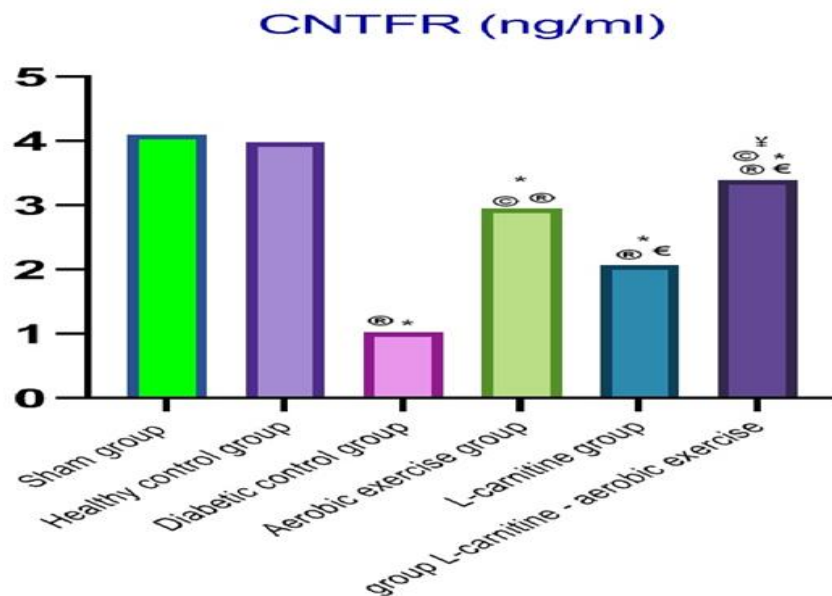


نمودار ۱- میانگین و انحراف معیار CNTF بین گروه‌های مختلف

*=تفاوت با گروه کنترل سالم، ®=تفاوت با گروه کنترل دیابتی، ©=تفاوت با گروه دیابتی تمرین هوازی، ¥=تفاوت با گروه دیابتی مکمل ال کارنیتین با استفاده از تحلیل واریانس یک‌طرفه در سطح معنی‌داری ($P \leq 0/05$)

کارنیتین بر CNTFR رت‌ها تأثیر معنی‌داری دارند. و این اختلاف‌های معنی‌دار طبق نمودار ۲ نشان داده شده است.

همچنین برای گیرنده عامل رشد عصبی مژگانی (CNTFR) نتایج آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه در سطح معنی‌داری ($P \leq 0/05$) نشان داد که تمرین هوازی و مصرف ال



نمودار ۲- میانگین و انحراف معیار CNTFR بین گروه‌های مختلف

*=تفاوت با گروه کنترل سالم، ®=تفاوت با گروه شم، ©=تفاوت با گروه کنترل دیابتی، ™=تفاوت با گروه دیابتی تمرین هوازی، ¥=تفاوت با گروه دیابتی مکمل ال کارنیتین با استفاده از تحلیل واریانس یک طرفه در سطح معنی‌داری ($P \leq 0/05$)

هیدروژناز و کاتابولیسم بیشتر گلوکز توسط ال کارنیتین باشد [۱۸]. همچنین با توجه به نتایج به دست آمده از این تحقیق می‌توان گفت دیابت باعث کاهش معنی‌دار میزان پروتئین نوروتروفین CNTF و گیرنده‌ی آن CNTFR در سلول‌های عصبی هیپوکمپ رت‌ها می‌شود و انجام تمرین و مصرف مکمل ال کارنیتین هم به تنهایی و هم به صورت ترکیبی مقدار این نوتروفین و گیرنده‌اش را افزایش می‌دهد. CNTF یک فاکتور نوروتروفیک است که ابتدا به عنوان نوروسایتوکینی که می‌تواند باعث بقاء نورونی و تمایز و بلوغ الیگودندروسیت‌ها شود معرفی شد. این عامل نوروتروفیک توانایی حمایت از بقاء نورون‌های حرکتی و سلول‌های عصبی پاراسمپاتیک را دارد [۳۲]. از طرفی، تحقیقات حیوانی نشان داده‌اند که CNTF نقش مهمی در چاقی و دیابت نوع دو ایفا می‌کند [۳۳، ۳۴]. یافته

بحث

نتایج نشان داد که پس از تزریق STZ دیابت در گروه‌های مداخله شده ایجاد می‌گردد و گلوکز خون به میزان بالاتری افزایش پیدا می‌کند در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم این افزایش مقدار گلوکز به میزان ۳۰۳ درصد است، ولی پس از انجام مداخله تمرینی میزان گلوکز خون نسبت به گروه کنترل دیابتی در گروه‌های دیابتی تمرین هوازی ۴۲ درصد، دیابتی ال کارنیتین ۳۹ درصد و گروه دیابتی تمرین هوازی - ال کارنیتین ۴۸ درصد کاهش می‌یابد و یکی از دلایل آن می‌تواند نشان دهنده تأثیر مسیر AMPK بر فراخوانی انتقال دهنده های گلوکز به غشای سلولی و افزایش متابولیسم توسط ورزش [۳۱] و یا جابجایی گروه استات از درون میتوکندری به درون سیتوپلاسم و متعاقب آن افزایش فعالیت آنزیم پیرووات دی

همراه داشته باشد [۲۵]. گزارش شده است که رژیم غذایی نیز می‌تواند بر سطوح عوامل نوروتروفیک هیپوکامپ به‌دنبال تمرین اثرگذار باشد. در همین راستا، Molteni و همکاران (۲۰۰۴) اظهار داشتند که رژیم غذایی با چربی بالا، سطوح برخی عوامل نوروتروفیک هیپوکامپ را کاهش می‌دهد [۴۰]. با توجه به این موضوع باید عوامل اثرگذار تغذیه‌ای بر روی سطح قند خون و چربی خون مورد توجه قرار بگیرد، در همین رابطه نتایج پژوهش در قند خون ناشتایی به‌دست آمده است تا کمترین تأثیر بر روی سطوح پروتئین‌های CNTF و CNTFR وجود داشته باشد. در خصوص تأثیر مکمل ال کارنیتین بر عوامل نوروتروفیک فرحزادی و همکاران (۱۳۹۴) نشان دادند که ال کارنیتین می‌تواند در بهبود عملکرد سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی تمایز یافته‌ی عصبی تأثیرگذار باشد و سبب افزایش بیان ژن‌های BDNF و NGF شود [۴۱]. در تحقیق حاضر نیز دریافت ال کارنیتین روزانه به‌میزان ۱۰۰ میلی‌گرم با افزایش CNTF هیپوکامپ رت‌های دیابتی همراه بود. از طرفی نقش حفاظتی ال کارنیتین از دستگاه عصبی به‌فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن مربوط است [۴۲].

از طرفی، تمرین هوازی و مصرف ال کارنیتین موجب افزایش معنی‌دار CNTFR هیپوکامپ رت‌ها شدند. همچنین تعامل تمرین هوازی و مصرف ال کارنیتین موجب افزایش معنی‌دار CNTFR هیپوکامپ رت‌ها شد. در همین رابطه نشان داده شده است که تزریق مداوم ال کارنیتین در گره آگولسمیک هایپرانسولینمی باعث افزایش حساسیت به انسولین و اکسیداسیون گلوکز در بیماران دیابتی نوع دو می‌شود [۱۵] و همان‌طور که اشاره شد، ال-کارنیتین قادر است گروه استات را از درون میتوکندری به درون سیتوپلاسم حمل کند و بدین وسیله نسبت استیل-کوآ را به کو-آنزیم آ را در میتوکندری کاهش داده، متعاقباً فعالیت پیرووات دهیدروژناز و در نتیجه کاتابولیسم گلوکز را افزایش دهد [۱۸]. پس می‌توان انتظار داشت که هم ورزش از طریق تحریک مسیر Akt و AMPk و نیز الکارنیتین با عملکرد ذکر شده در بالا افزایش حساسیت سلول‌های عصبی نسبت به گلوکز و در نهایت کاهش قند خون شوند و با توجه به نتایج پژوهش حاضر مقدار میانگین پروتئین

تحقیق حاضر با نتایج مطالعه تامیس و همکاران^۱ (۲۰۱۱) که نشان دادند سه ماه تمرین هوازی موجب افزایش معنی‌دار سطح CNFT افراد مبتلا به بیماری شریان کرونر شد، همخوان است [۳۵]. به‌نظر می‌رسد تمرینات هوازی موجب افزایش CNTF می‌شود. این افزایش CNTF ممکن است به وضعیت آزمودنی‌ها و سطح پایه عوامل رشد بستگی داشته باشد [۳۶]. مطالعات نشان داده‌اند که تنظیم عوامل نوروتروفیک هیپوکامپ توسط ورزش از طریق میانجی‌گری سیستم انتقال دهنده‌های عصبی، سیستم نورواندوکرین و فاکتور رشد شبه انسولین-۱ (IGF-1) صورت می‌گیرد [۳۷]. یکی دیگر از این عوامل تأثیر افزایشی ورزش بر روی سطح عوامل نوروتروفیک از طریق تنظیم سطوح گونه‌های اکسیژنی فعال، گیرنده‌ی تیروزین کیناز B و پاسخ AMP حلقوی باشد که در نهایت باعث بهبود عملکرد و افزایش نوروزن می‌شود [۳۱]. افزایش معنی‌دار در میزان بیان CNTF هیپوکامپ احتمالاً نشان دهنده‌ی این است که تمرین هوازی و مصرف ال کارنیتین می‌تواند به افزایش CNTF هیپوکامپ در نمونه‌های دیابتی کمک کند. Rezende و همکاران (۲۰۱۲) در شرایط *in vivo* توانایی CNTF برای کاهش گلوکز خون موش‌های سوئسی ۶۰ روزه آزمایش کردند و دریافتند که تحت این شرایط CNTF می‌تواند تأثیرگذار باشد به‌طوری که باعث کاهش قند خون و انسولین در موش‌های تحت درمان با آلوکسان می‌شود [۳۸]. بنابراین همان‌طور که تحقیق حاضر نشان داد که تعامل تمرین هوازی و مصرف ال کارنیتین احتمالاً می‌تواند با افزایش معنی‌دار CNTF هیپوکامپ رت‌های دیابتی و متعاقباً فعال‌سازی مسیر AMPK و تنظیم مقادیر CaMKII / AMPK به کاهش قند خون و مقاومت به انسولین در نمونه‌های دیابتی منجر شود [۲۵] که همسو با یافته‌ی پژوهش حاضر بود (جدول ۳). برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند که شدت تمرینات می‌تواند از عوامل اثرگذار بر سطوح عوامل نوروتروفیک باشد [۳۹]. نتایج حاکی از آن است که تمرین با شدت متوسط می‌تواند در مقایسه با انواع تمرینات شدید، برای عملکرد هیپوکامپ مزایای بیشتری به

¹ Thomaes et al

است لذا تنظیم ناشی از فعالیت ورزشی در CNTFR هیپوکمپ ممکن است برای بیماران دیابتی مفید باشد.

نتیجه گیری

به طور کلی نتایج پژوهش حاضر نشان داد شش هفته تمرین هوازی فزاینده با و بدون مکمل ال کارنیتین و مداخله‌ی ترکیبی آنها می‌تواند احتمالاً موجب بهبود عوامل رشد عصبی بافت هیپوکمپ رت‌های دیابتی که نقش مهمی در کنترل بسیاری از فرآیندهای متابولیک و عصبی طی دیابت دارند شود. هر چند برای استفاده از این پروتکل تمرینی - مکملی به منظور کمک به افراد دیابتی تحقیق‌های بیشتری باید انجام شود. پیشنهاد می‌شود پژوهشگران عزیز به تأثیرات تمرین‌های مختلف بر روی فاکتورهای نورترافیکی مختلف در گروه‌های هم شکل بپردازند تا اثر بخشی تمرینات مورد ارزیابی قرار بگیرد.

های CNTF و CNTFR در گروه‌های مکمل، تمرین و مکمل - تمرین افزایش پیدا کرده است. تحقیقی که اثر تمرین و مصرف ال کارنیتین بر روی CNTFR در هیپوکمپ رت‌های دیابتی نشان دهد پیدا نشد. فاکتور نوروتروفیک مژگانی (CNTF) یک سایتوکاین از خانواده IL-6 است که از طریق کمپلکس GPI30 سیگنال‌دهی می‌شود، CNTF از طریق گیرنده‌ی α CNTF، گیرنده‌های مهار کننده لوسمی و فاکتور مهار کننده لوسمی و خود GPI30 و مسیر JAK / STAT تنظیم می‌شود [۴۳]. تمرین اثرات مفیدی روی نواحی مختلف مغز دارد بنابراین ممکن است برخی از این اثرات به وسیله تغییر معنی‌دار سطوح CNTFR هیپوکمپ میانجی شوند. از آنجا که در نمونه‌های دیابتی میزان فاکتور نوروتروفیک مژگانی افزایش می‌یابد، تمرینات ورزش هوازی منظم و مصرف ال کارنیتین می‌تواند موجب تنظیم CNTFR هیپوکمپ و متعاقباً تغییر اتصال آنها به فاکتور نوروتروفیک مژگانی شده و در نتیجه به بهبود مسیرهای عصبی و متابولیک در بیماران دیابتی کمک نماید. افزایش سطوح CNTF هیپوکمپ مطابق با تنظیم انرژی در هیپوکمپ

مآخذ

1. Amin N. An Overview of Diabetes Mellitus; Types, Complications, and Management. *International Journal of Nursing Science Practice and Research* 2018; 4(1):119-24.
2. Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes research and clinical practice* 2000; 47(2):123-8.
3. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *New England journal of medicine* 1993; 328(23):1676-85.
4. Lebed YV, Orlovsky M, Lushnikova I, Skibo G. Neurodegenerative changes in the hippocampus within the early period of experimental diabetes mellitus. *Neurophysiology* 2008; 40(1):26.
5. انگوتی، مهدی؛ رجبی، حمید؛ قراخانلو، رضا؛ دهخدا، محمدرضا. تأثیر تمرین هوازی و مصرف ال کارنیتین بر آنزیم‌های Malonyl-CoA و CPT2 میتوکندریایی در هیپوکامپ رت‌های دیابتی نژاد ویستار. *مجله علوم پزشکی رازی*. ۱۳۹۹؛ ۲۷ (۳): ۲۲۲۸-۲۰۴۳.
6. شهبسوار، علیرضا؛ رجبی، حمید؛ قراخانلو، رضا؛ دهخدا، محمدرضا. تأثیر شش هفته تمرین استقامتی فزاینده و مصرف ال کارنیتین بر فاکتورهای آپوپتوزی Bax, Bcl-2 و Bax/Bcl-2 در هیپوکامپ موش صحرایی دیابتی. *مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی* ۱۳۹۸؛ ۱۱ (۴): ۶۴-۷۰.
7. رواسی، علی اصغر؛ پورنعمتی، پرینسا؛ کردی، محمدرضا؛ هدایتی، مهدی. تأثیر دو نوع برنامه تمرین مقاومتی و استقامتی بر سطوح BDNF و کورتیزول موش‌های صحرایی نر جوان. *نشریه‌ی علوم زیستی ورزشی* ۱۳۹۲؛ ۵ (۱۶): ۴۹-۷۸.
8. Selvaraj BT, Sendtner M. CNTF, STAT3 and new therapies for axonal degeneration: what are they and what can they do? *Expert review of neurotherapeutics* 2013; 13(3):239-41.

9. Davis S, Aldrich TH, Valenzuela DM, Wong V, Furth ME, Squinto SP, et al. The receptor for ciliary neurotrophic factor. *Science* 1991; 253(5015):59-63.
10. Steinberg GR, Watt MJ, Ernst M, Birnbaum MJ, Kemp BE, Jørgensen SB. Ciliary neurotrophic factor stimulates muscle glucose uptake by a PI3-kinase-dependent pathway that is impaired with obesity. *Diabetes* 2009; 58(4):829-39.
11. Watt MJ, Hevener A, Lancaster GI, Febbraio MA. Ciliary neurotrophic factor prevents acute lipid-induced insulin resistance by attenuating ceramide accumulation and phosphorylation of c-Jun N-terminal kinase in peripheral tissues. *Endocrinology* 2006; 147(5):2077-85.
12. De Palo E, Gatti R, Siculo N, Padovan D, Vettor R, Federspil G. Plasma and urine free L-carnitine in human diabetes mellitus. *Acta diabetologica latina* 1981; 18(1):91-5.
13. Tamamoğullari N, Siliğ Y, İçağasioğlu S, Atalay A. Carnitine deficiency in diabetes mellitus complications. *Journal of diabetes and its complications* 1999; 13(5-6):251-3.
14. Mingrone G, Greco AV, Capristo E, Benedetti G, Giancaterini A, Gaetano AD, et al. L-carnitine improves glucose disposal in type 2 diabetic patients. *Journal of the American College of Nutrition* 1999; 18(1):77-82.
15. Gaetano AD, Mingrone G, Castagneto M, Calvani M. Carnitine increases glucose disposal in humans. *Journal of the American College of Nutrition* 1999; 18(4):289-95.
16. Rahbar A, Shakerhosseini R, Saadat N, Taleban F, Pordal A, Gollestan B. Effect of L-carnitine on plasma glycemic and lipidemic profile in patients with type II diabetes mellitus. *European journal of clinical nutrition* 2005; 59(4):592.
17. Fisher JS, Gao J, Han D-H, Holloszy JO, Nolte LA. Activation of AMP kinase enhances sensitivity of muscle glucose transport to insulin. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism* 2002; 282(1):E18-E23.
18. Di Donto S, Garavaglia B, Rimoldi M, Carrara F. *Clinical and biomedical phenotypes of carnitine deficiencies. L-Carnitine and its role in medicine: From function to therapy Academic Press, New York, NY. 1992: 81-98.*
19. Howarth FC, Marzouqi F, Al Saeedi A, Hameed RS, Adeghe E. The effect of a heavy exercise program on the distribution of pancreatic hormones in the streptozotocin-induced diabetic rat. *JOP J Pancreas* (Online). 2009; 10(5):485-91.
20. Coskun O, Ocacki A, Bayraktaroglu T, Kanter M. Exercise training prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β -cell damage in rat pancreas. *The Tohoku journal of experimental medicine* 2004; 203(3):145-54.
21. Gharakhanlou R, Chadan S, Gardiner P. Increased activity in the form of endurance training increases calcitonin gene-related peptide content in lumbar motoneuron cell bodies and in sciatic nerve in the rat. *Neuroscience* 1999; 89(4):1229-39.
22. Hwang IK, Yi SS, Song W, Won M-H, Yoon YS, Seong JK. Effects of age and treadmill exercise in chronic diabetic stages on neuroblast differentiation in a rat model of type 2 diabetes. *Brain research* 2010; 1341:63-71.
23. Alipour M, Salehi I, Soufi FG. Effect of exercise on diabetes-induced oxidative stress in the rat hippocampus. *Iranian red crescent medical journal* 2012; 14(4):2۲۲
24. Cotman CW, Berchtold NC. Physical activity and the maintenance of cognition: learning from animal models. *Alzheimer's & Dementia* 2007; 3(2):S30-S7.
25. Soya H, Nakamura T, Deocaris CC, Kimpara A, Iimura M, Fujikawa T, et al. BDNF induction with mild exercise in the rat hippocampus. *Biochemical and biophysical research communications* 2007; 358(4):961-7.
26. Mattson MP. Energy intake and exercise as determinants of brain health and vulnerability to injury and disease. *Cell metabolism* 2012; 5;16(6):706-22.
27. Vincent HK, Bourguignon CM, Weltman AL, Vincent KR, Barrett E, Innes KE, et al. Effects of antioxidant supplementation on insulin sensitivity, endothelial adhesion molecules, and oxidative stress in normal-weight and overweight young adults. *Metabolism* 2009; 58(2):254-62.
28. Mansour HH. Protective role of carnitine ester against radiation-induced oxidative stress in rats. *Pharmacological research* 2006; 54(3):165-71.
29. Bodea F, Bocea A, Decea N. L-carnitine decreases oxidative stress induced by experimental hypobaric hypoxia. *Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism* 2010; 16(2):78-81.
30. Kim H-J, Park JY, Oh SL, Kim Y-A, So B, Seong JK, et al. Effect of treadmill exercise on interleukin-15 expression and glucose tolerance in Zucker diabetic fatty rats. *Diabetes & metabolism journal* 2013; 37(5):358-64.
31. Radák Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Pucso J, Sasvári M, et al. Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain. *Neurochemistry international* 2001; 38(1):17-23.
32. Giess R, Mäurer M, Linker R, Gold R, Warmuth-Metz M, Toyka KV, et al. Association of a null mutation in the CNTF gene with early onset of multiple sclerosis. *Archives of neurology* 2002; 59(3):407-9.
33. Blüher S, Bullen J, Mantzoros CS. Altered levels of adiponectin and adiponectin receptors may underlie the effect of ciliary neurotrophic factor (CNTF) to enhance insulin sensitivity in diet-induced obese mice. *Hormone and metabolic research* 2008; 40(03):225-7.
34. Liu QS, Gao M, Zhu SY, Li SJ, Zhang L, Wang QJ, et al. The novel mechanism of recombinant human

- ciliary neurotrophic factor on the anti- diabetes activity. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 2007; 101(2):78-84.
35. Thomaes T, Thomis M, Onkelinx S, Fagard R, Matthijs G, Buys R, et al. A genetic predisposition score for muscular endophenotypes predicts the increase in aerobic power after training: the CAREGENE study. *BMC genetics* 2011; 12(1):84.
36. Matthews VB, Febbraio MA. CNTF: a target therapeutic for obesity-related metabolic disease? *Journal of Molecular Medicine* 2008; 86(4):353-61.
37. Segal E, Shapira M, Regev A, Pe'er D, Botstein D, Koller D, et al. Module networks: identifying regulatory modules and their condition-specific regulators from gene expression data. *Nature genetics* 2003; 34(2):166.
38. Rezende L, Santos G, Santos-Silva J, Carneiro E, Boschero A. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) protects non-obese Swiss mice against type 2 diabetes by increasing beta cell mass and reducing insulin clearance. *Diabetologia* 2012; 55(5):1495-504.
39. Lou S-j, Liu J-y, Chang H, Chen P-j. Hippocampal neurogenesis and gene expression depend on exercise intensity in juvenile rats. *Brain research* 2008; 1210:48-55.
40. Molteni R, Wu A, Vaynman S, Ying Z, Barnard R, Gomez-Pinilla F. Exercise reverses the harmful effects of consumption of a high-fat diet on synaptic and behavioral plasticity associated to the action of brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience* 2004; 123(2):429-40.
۴۱. فرحزادی، راحله؛ ضرغامی، نصرت‌الله؛ فتحی، عزت‌الله؛ مصباح‌نمین، سید علیرضا. بررسی تأثیر ال-کارنیتین بر طول تلومر سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی انسان. اولین همایش ملی علوم و فناوری‌های نوین ایران، انجمن توسعه و ترویج علوم و فنون بنیادین. ۱۳۹۴.
42. Bielefeld EC, Coling D, Chen G-D, Henderson D. Multiple dosing strategies with acetyl L-carnitine (ALCAR) fail to alter age-related hearing loss in the Fischer 344/NHsd rat. *Journal of negative results in biomedicine* 2008; 7(1):4.
43. Febbraio MA. gp130 receptor ligands as potential therapeutic targets for obesity. *The Journal of clinical investigation* 2007; 117(4):841-9.

THE EFFECT OF AEROBIC TRAINING AND INTAKE OF L-CARNITINE ON PROTEIN LEVEL OF HIPPOCAMPUS CNTF AND CNTFR IN DIABETIC RATS

Mahdi Angouti¹, Hamid Rajabi^{1*}, Reza Gharakhanlou², Mohammad Reza Dehkoda¹

1. Department of Exercise Physiology, Kharazmi University, Tehran, Iran

2. Department of physical education Sport Physiology, Tarbiat-Modarres University, Tehran, Iran

ABSTRACT

Background: Diabetes causes nerve tissue damage and ultimately death of nerve cells, especially in important areas such as the hippocampus. It seems that exercise training and anti-inflammatory supplements can moderate this condition. Therefore, the aim of this study was to determine the effect of aerobic training exercise and L-carnitine consumption on the levels of hippocampus CNTF and CNTFR proteins in diabetic rat.

Methods: 45 Wistar rats between 250 to 300 gr were randomly divided into six groups, including healthy control groups, sham, diabetic control, diabetes + aerobic exercise, diabetes + L-carnitine supplementation and diabetes + aerobic exercise + L-carnitine supplementation. L-carnitine supplements were divided. Diabetic groups underwent subcutaneous injection of 55 mg / kg STZ. supplementary groups received 100 mg of L-carnitine per day orally. The aerobic exercise program was performed for 6 weeks and 5 days a week. The research variables were measured 24 hours after the last training session by the ELISA technics in the hippocampal tissue. The statistical method of one-way analysis of variance and Toki post –hoc test were used to analyze the data.

Results: The present study showed an significant increase in CNTF and CNTFR protein levels of hippocampal tissue after aerobic exercise and L-carnitine consumption ($P = 0.001$), which greater effect found in combination manner.

Conclusion: Due to the effect of aerobic exercise and L-carnitine supplementation alone and in interaction with each other on hippocampal tissue, the use of this method can be considered as maintaining neural tissue in diabetes.

Keywords: Aerobic Exercise, L-Carnitine, CNTF, CNTFR, Diabetes, Hypocampus

* Faculty of sport sciences, Modar squar, Hesary street, Tehran, Iran. Tel: +982122228001, Email: hrajabi1346@gmail.com