

سنة الفجر



دانشگاه مازندران

دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی

پایان نامه دوره کارشناسی ارشد رشته تربیت بدنی و علوم ورزشی

گرایش فیزیولوژی ورزشی

موضوع:

تاثیر ۶ هفته دویدن اختیاری روی چرخ دوّار و مصرف عصاره گیاه آلیوم
پارادوکسیوم بر سطوح $A\beta_{1-42}$ قشر مغز و پلاسمای موش های دیابتی تحریک
شده با آلوکسان.

استاد راهنما: دکتر ضیاء فلاح محمدی

استاد مشاور: دکتر اکبر حاجی زاده

نام دانشجو:

مجتبی ابراهیم زاده

بهمن ماه ۱۳۹۰

(الْحَمْدُ وَالشَّاءُ لِلَّهِ الَّذِي لَا يُحْصَى ثَنَاءَهُ إِلَّا هُوَ)

بارالها!

سرگرم شدنم به نشانه‌ها و آثار موجب دوری از دیدار تو می‌شود؛
پس تمام قوای مرا متوجه خدمتی کن که مرا به تو برساند.

امام حسین (علیه السلام)

بحار الأنوار، ج ۹۵، ص ۳۳۵

خدایا سپاس می‌گویمت بخاطر همه نعمت‌هایی که بر بنده ارزانی داشتی؛

ای خداوند کریم؛ سپاس مخصوص توست بخاطر وجود پدر و مادری مومن؛ برادران و خواهرانی پاک و پاکدامن؛ و دوستانی عاشق ولایت و اساتیدی متعهد و دلسوز...

ای خداوند کریم بر محمد و آل او درود و رحمت فرست و آنچه را که خیر است بر ما نازل فرما و آنچه را که شر است از ما دور فرما...

ای کریمی که همه عالم تحت قدرت توست؛ از تمام ناسپاسی‌هایی که در طول دوران زندگی مرتکب شده‌ام درگذر و عذرم را بپذیر...

خدایا تا رسیدن به مقصد نهایی (لقاء). مهلکه‌هایی سخت در پیش است؛ ما را بحق امام حاضرمان حضرت مهدی (عج) از این مهلکه‌ها برهان...

چکیده

هدف: هدف از اجرای این پژوهش بررسی ۶ هفته تمرین چرخ دوار و مصرف آنتی اکسیدان آلایوم پارادوکسیوم بر سطوح آمیلوئید بتا ($A\beta_{1-42}$) در قشر مغز و پلاسما موش‌های دیابتی القاء شده با آلوکسان بود.

روش شناسی: برای این منظور ۴۲ سر موش نر با میانگین وزن 235 ± 5 گرم به طور تصادفی به شش گروه (کنترل، تمرین، تمرین-دیابت، کنترل-دیابت، آلایوم-دیابت، تمرین-آلایوم-دیابت) تقسیم شدند. دیابتی کردن موش‌ها توسط آلوکسان مونوهیدرات (۱۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن) محلول در بافر سالین به صورت درون صفاقی انجام شد. سطوح $A\beta_{1-42}$ مغز و پلاسما توسط روش ایمنی سنجی آنزیمی (ELISA) اندازه‌گیری شد. داده‌ها به روش آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی LSD تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که بین سطوح $A\beta_{1-42}$ قشر مغز گروه‌های کنترل-دیابت، تمرین و دیابت-تمرین با گروه کنترل و نیز بین گروه‌های دیابت-تمرین، تمرین-آلایوم-دیابت با گروه کنترل-دیابت تفاوت معناداری وجود داشت. همچنین بین سطوح $A\beta_{1-42}$ پلاسمای گروه کنترل با گروه‌های تمرین، دیابت-تمرین تفاوت معناداری وجود داشت؛ اما بین گروه آلایوم-دیابت، تمرین-آلایوم-دیابت با گروه کنترل-دیابت تفاوت معناداری وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که ترکیب تمرین اختیاری با مصرف عصاره گیاهی آلایوم پارادوکسیوم اثرات مثبتی در کاهش سطوح $A\beta_{1-42}$ مغز بیماران دیابتی دارد. بنابراین می‌تواند به عنوان یک شیوه درمانی برای افراد دیابتی توصیه شود.

واژه‌های کلیدی: دیابت، $A\beta_{1-42}$ ، آلایوم پارادوکسیوم، دوییدن اختیاری روی چرخ دوار، موش‌های صحرائی.

فصل اول: مقدمه و معرفی پژوهش

۱۰	۱-۱: مقدمه
۱۱	۲-۱: بیان مسئله
۱۴	۳-۱: اهمیت و ضرورت پژوهش
۱۵	۴-۱: اهداف پژوهش
۱۵	۱-۴-۱: هدف کلی
۱۵	۲-۴-۱: اهداف ویژه
۱۶	۵-۱: فرضیه‌های پژوهش
۱۶	۶-۱: محدودیت‌های پژوهش
۱۶	۱-۶-۱: محدودیت‌های قابل کنترل
۱۶	۲-۶-۱: محدودیت‌های غیر قابل کنترل
۱۷	۷-۱: تعریف واژه‌ها و اصطلاحات پژوهش

فصل دوم: مبانی نظری و پیشینه تحقیق

۱۹	۱-۲: مقدمه
۱۹	۲-۲: مبانی نظری پژوهش
۱۹	۱-۲-۲: انواع دیابت و علل فیزیولوژیک
۱۹	۱-۱-۲-۲: دیابت نوع ۱
۲۰	۲-۱-۲-۲: دیابت نوع ۲
۲۱	۲-۲-۲: دیابت نوع ۱ و فشار اکسایشی
۲۲	۳-۲-۲: آلوکسان
۲۳	۴-۲-۲: آنتی‌اکسیدان
۲۴	۵-۲-۲: آلوم پارادوکسیوم
۲۵	۱-۵-۲-۲: خواص داروئی
۲۷	۶-۲-۲: پروتئین آمیلوئید بتا ($A\beta$)
۲۷	۱-۶-۲-۲: متابولیسم آمیلوئید بتا ($A\beta$)
۳۰	۲-۶-۲-۲: فیزیولوژی پپتیدهای $A\beta$
۳۰	۱-۲-۶-۲-۲: مدارکی برای نقش فیزیولوژیکی
۳۱	۳-۶-۲-۲: سمیت پپتیدهای $A\beta$

۳۳	۲-۲-۴. $A\beta$ درون نورونی
۳۵	۲-۲-۵. آیا $A\beta$ تحریک کننده آپوپتوز است یا نکروز؟
۳۶	۲-۲-۶. هموستئاز نورونی کلسیم (Ca^{+2}) و نقش $A\beta$
۳۶	۲-۲-۷. لپتین رهاشدن $A\beta$ را توسط پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMPK) تنظیم می کند.
۳۷	۲-۲-۸. نقش $A\beta$ در فشار اکسایشی
۳۸	۲-۲-۹. سد خون- مغز (BBB)، فشار اکسایشی و $A\beta$
۴۰	۲-۲-۱۰. پردازش پروتئین پیش ساز آمیلوئید (APP)
۴۱	۲-۲-۷. قشر مغز
۴۲	۲-۲-۷-۱. افکار
۴۳	۲-۲-۷-۲. حافظه
۴۳	۲-۳. مروری بر پیشینه پژوهش
۳۵	۲-۴. دیابت و $A\beta$
۴۶	۲-۵. $A\beta$ و پلاسما
۴۹	۲-۶. ورزش و $A\beta$ پلاسما
۵۰	۲-۷. ورزش و $A\beta$ مغز
۵۶	۲-۸. جمع بندی و نتیجه گیری کلی

فصل سوم: روش شناسی پژوهش

۵۸	۳-۱: مقدمه
۵۸	۳-۲: طرح پژوهش
۵۸	۳-۳: آزمودنی ها و دسته بندی آن ها
۵۸	۳-۴: محیط پژوهش و غذا
۵۹	۳-۵: وسایل، ابزار و روش اندازه گیری
۶۱	۳-۶: متغیرهای تحقیق
۶۱	۳-۶-۱: متغیرهای مستقل
۶۱	۳-۶-۲: متغیر وابسته
۶۱	۳-۷: دوره و زمان بندی تمرین
۶۳	۳-۸. نحوه تزریق آلوکسان و دیابتی کردن موش ها و مصرف عصاره گیاهی آلوم پارادوکسیوم
۶۳	۳-۹. بافت برداری و تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی
۶۴	۳-۱۰. روش اندازه گیری
۶۴	۳-۱۱. شیوه تجزیه و تحلیل داده ها

فصل چهارم: یافته‌های پژوهش و تجزیه و تحلیل داده‌ها

۶۶	۱-۴: مقدمه
۶۶	۲-۴: توصیف داده‌ها
۶۹	۳-۴: تجزیه و تحلیل استنباطی داده‌ها
۶۹	۱-۳-۴: آزمون فرضیه اول
۷۰	۲-۳-۴: آزمون فرضیه دوم
۷۲	۳-۳-۴: آزمون فرضیه سوم
۷۳	۴-۳-۴: آزمون فرضیه چهارم

فصل پنجم: بحث و نتیجه‌گیری

۷۸	۱-۵: مقدمه
۷۸	۲-۵: خلاصه تحقیق
۷۹	۳-۵: یافته‌ها بطور کلی
۸۰	۴-۵: بحث و بررسی
۸۰	۱-۴-۵: ورزش و $AB\beta_{1-42}$ مغز
۸۶	۲-۴-۵: ورزش و $AB\beta_{1-42}$ پلاسما
۸۸	۵-۵: نتیجه‌گیری
۸۹	۶-۵: پیشنهادات تحقیق
۸۹	۱-۶-۵: پیشنهادات برای مطالعات آینده
۹۰	اختصارات
۹۱	منابع
۱۲۱	پیوست
۱۲۶	چکیده انگلیسی

فهرست شکل‌ها

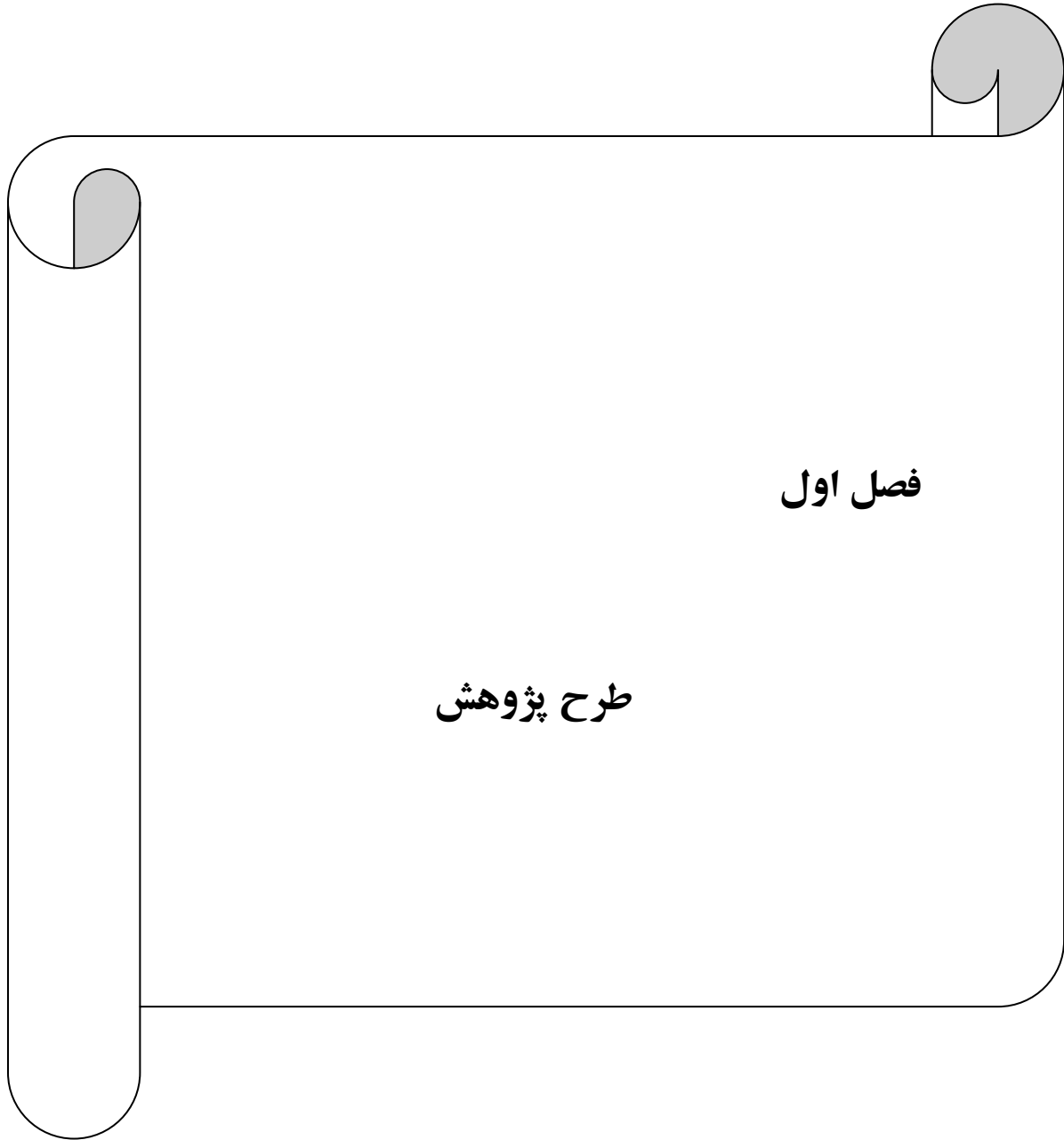
- شکل ۲-۱. گیاه آلوم پارادوکسیوم ۲۵
- شکل ۲-۲: فرآیند پرولپتیکی پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP) و سرنوشت‌های اصلی $A\beta$ ۲۹
- شکل ۲-۳. رها شدن قطعه $A\beta$ توسط β - و γ -سکرتاز ۲۹
- شکل ۲-۴. درونی‌سازی پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید و تولید $A\beta$ ۳۰
- شکل ۲-۵. مراحل تشکیل پلاک‌های $A\beta$ ۳۳
- شکل ۲-۶. تغییر پاکسازی $A\beta$ از طریق نقص در سد خون- مغز توسط فشار اکسایشی ۳۹
- شکل ۲-۷. پردازش پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP) و تجمع $A\beta$ ۴۱
- شکل ۲-۸. قشر مغز ۴۲
- شکل ۲-۹. عبور $A\beta$ از سد خون- مغز توسط ناقل‌های $LRP-1$ و $RAGE$ ۴۸
- شکل ۳-۱. چرخ دوار ۶۱

فهرست نمودارها

- نمودار ۴-۱. تفاوت وزن در گروه‌های تحقیق پس از ۶ هفته ۶۷
- نمودار ۴-۲. تغییرات $A\beta_{1-42}$ پلاسما در گروه‌های کنترل، تمرین، کنترل-دیابت، تمرین-دیابت ۶۹
- نمودار ۴-۳. تغییرات $A\beta_{1-42}$ قشر مغز در گروه‌های کنترل، تمرین، کنترل-دیابت، تمرین-دیابت ۷۰
- نمودار ۴-۴. تغییرات $A\beta_{1-42}$ پلاسما در گروه‌های کنترل، کنترل - دیابت، آلوم - دیابت ۷۱
- نمودار ۴-۵. تغییرات $A\beta_{1-42}$ قشر مغز در گروه‌های کنترل، کنترل - دیابت، آلوم - دیابت ۷۱
- نمودار ۴-۶. تغییرات $A\beta_{1-42}$ پلاسما در گروه‌های کنترل، تمرین، کنترل-دیابت، تمرین-آلوم-دیابت ۷۲
- نمودار ۴-۷. تغییرات $A\beta_{1-42}$ قشر مغز در گروه‌های کنترل، تمرین، کنترل-دیابت، تمرین-آلوم-دیابت ۷۳
- نمودار ۴-۸. تغییرات $A\beta_{1-42}$ پلاسما در گروه‌های کنترل، تمرین، کنترل-دیابت، تمرین-آلوم-دیابت و تمرین-آلوم-دیابت ۷۵
- نمودار ۴-۹. تغییرات $A\beta_{1-42}$ قشر مغز در گروه‌های کنترل، تمرین، کنترل-دیابت، تمرین-آلوم-دیابت و تمرین-آلوم-دیابت ۷۶

فهرست جداول

- جدول ۲-۱. میزان عناصر کمیاب ($\mu\text{g/g}$) در گیاه آلوم پارادوکسیوم توسط آنالیز AAS ۲۶
- جدول ۳-۱. حجم نمونه و مشخصات آزمودنی‌های هر گروه ۶۲
- جدول ۴-۱. گروه‌های اصلی و ویژگی‌های آن‌ها ۶۶
- جدول ۴-۲. گروه‌های تمرینی و مسافت‌های طی شده توسط آن‌ها ۶۸



فصل اول

طرح پژوهش

دیابت قندی^۱ (DM) یکی از مهمترین و متداولترین بیماری‌های مزمن می‌باشد. در حال حاضر این بیماری ۲۵۰ میلیون نفر را در سراسر دنیا، با ۶ میلیون مورد گزارش در هر سال، تحت تاثیر قرار می‌دهد [۱]. شیوع این بیماری با افزایش سن از ۶۵-۷۰ سال به ۸۰ سال، از ۱۲٪ به ۱۵٪ افزایش می‌یابد [۲]. دیابت قندی یا همان دیابت، وضعیتی است که در آن توانایی برداشت گلوکز از سوی بافت‌های بدن کاهش می‌یابد. دیابت به دو شکل ظاهر می‌شود: دیابت نوع ۱ که با تولید ناکافی انسولین همراه است و در نتیجه تخریب سلول‌های بتای لوزالمعده ایجاد می‌شود و مستلزم تزریق انسولین است؛ دیابت نوع ۲ که شامل دامنه وسیعی از اختلالات است که نهایتاً منجر به افزایش قندخون می‌شوند. افزایش قندخون مداوم که در نتیجه این شرایط ایجاد می‌شود، می‌تواند به بافت‌های مختلف آسیب برساند و به عوارض بفرنجی در سیستم قلبی عروقی مثل بیماری شریان کرونری، سیستم عصبی، سکت و بیماری عروق محیطی ختم شود [۳، ۴]. دیابت قندی با تغییرات آسیب‌شناختی در چندین اندام محیطی بدن شامل چشم‌ها، کلیه‌ها و اعصاب محیطی مرتبط می‌باشد و همچنین سیستم عصبی مرکزی (CNS) را تحت تاثیر قرار می‌دهد. بویژه، توانایی‌های مربوط به یادگیری آسیب می‌بینند و نقایص مربوط به حافظه در هر دو نوع دیابت مشهود می‌باشد [۵]. دیابت قندی نه تنها به عنوان عامل خطر برای بیماری زوال عقل از نوع عروقی بلکه همچنین در بیماری آلزایمر (AD) درگیر می‌باشد [۶]. علاوه بر این، مطالعات انجام‌شده روی مغز (پس از مرگ) افراد دیابتی مبتلا به بیماری زوال عقل، اغلب وجود آسیب‌های عروق ریز و گسترش پلاک‌های آمیلوئید را که مشخصه بیماری آلزایمر می‌باشد تائید می‌کند. این پدیده پیشنهاد می‌کند که دیابت عامل خطری هم برای زوال عقل عروقی^۲ (VD) و هم برای بیماری آلزایمر (AD) می‌باشد [۷].

آمیلوئید بتا^۳ ($A\beta$) به عنوان یک مونومر، پپتید بسیار هیدروفوبی است که به صورت طبیعی مشاهده می‌شود [۸]. پروتئین $A\beta$ دارای ۳۹-۴۲ اسید آمینه می‌باشد که از ناحیه برون‌غشایی پروتئین پیش ساز آمیلوئید^۴ (APP) مشتق می‌شود [۹، ۱۰]. در طول دوران زندگی، $A\beta_{1-40}$ (حدود ۹۰٪) و $A\beta_{1-42}$ (حدود ۱۰٪) بطور طبیعی در مغز افراد سالم تولید می‌شوند. این پروتئین یکی از دو پروتئین اصلی است که تجمع آن (بصورت پلاک) در مغز منجر به بیماری آلزایمر می‌شود [۱۱]. این پروتئین مولکولی آمفی‌پاتیک می‌باشد که

¹ Diabetes Mellitus

² Vascular Dementia

³ Amyloid Beta

⁴ Amyloid Precursor Protein

چندین اثر متفاوت روی ساختار غشاء دارد [۱۲، ۱۳]. در تحلیل نورونی در افراد مبتلا به آلزایمر درگیر است [۱۴]، به لیپیدها متصل می‌شود و عملکرد سلول را تغییر می‌دهد [۹]، مرگ سلولی را توسط آسیب اکسایشی زیاد می‌کند [۱۵، ۱۶]، هموستاز کلسیم را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۱۷]، پروتئین‌های کسپیس^۵ از خانواده سیستئین پروتئازها؛ که نقش مهمی در آپوپتوز، نکروز و التهاب دارند. را فعال می‌کند [۱۸]، و تحریک فسفوریلاسیون پروتئین [۱۹] را افزایش می‌دهد. فیبریل‌های $A\beta$ موجب دیستروپی نورونی شده [۲۰]، [۲۱]، هموستاز کلسیم را دچار اختلال می‌کنند [۲۲] و نیز سبب تولید رادیکال‌های آزاد [۲۳]، و شکل‌های مختلفی از آسیب‌های پیش اکسایشی شده [۲۴، ۲۵] و گلیا و میکروگلیا را فعال می‌کنند [۲۶]. همچنین شواهد آزمایشگاهی پیشنهاد می‌کنند که $A\beta$ موجب نقص عملکرد میتوکندریایی [۲۷، ۲۸] برای مثال فشار اکسایشی [۲۸، ۲۹]، پارگی میتوکندریایی [۳۰] و کاهش فعالیت سیتوکروم C اکسیداز [۳۱، ۳۲] و آنزیم‌های چرخه TCA [۳۳، ۳۴] می‌شود.

۲-۱. بیان مسئله

دیابت قندی بیماری سیستمی است که می‌تواند به هر بافتی در بدن آسیب برساند. عوارض این بیماری شامل تغییرات بیماری‌زایی در عروق کوچک و بزرگ، اعصاب مرکزی و محیطی، پوست و چشم‌ها می‌باشد. این آسیب‌های ارگانیک ممکن است منجر به پرفشارخونی، ناتوانی کلیوی، از دست دادن بینایی، اختلالات عصبی (نوروپاتی) خودکار و محیطی، بیماری عروق محیطی، انفراکتوس قلبی و بیماری مغزی- عروقی شامل سکته، شود [۳۵]. دیابت قندی همچنانکه آتروفی مغزی را افزایش می‌دهد ممکن است فرایند پیرشدن مغز را افزایش دهد [۳۶]. دیابت قندی ممکن است در متابولیسم آمیلوئید مغزی و تائو دخالت داشته باشد [۳۷]. تغییرات در هموستاز انسولین و گلوکز در این سطح محیطی بدن ممکن است انسولین مغز و عملکرد گیرنده- اش را تحت تأثیر قرار داده [۳۷]، سبب ایجاد افزایش الیگومریزاسیون^۷ آمیلوئید بتا و هایپرفسفروریلاسیون تائو- شود [۳۷، ۳۸]. ارتباط بین دیابت قندی و افزایش خطر زوال عقل در افراد سالمند به خوبی به اثبات رسیده است. چندین مکانیسم احتمالی برای این ارتباط گزارش شده است که شامل اثرات مستقیم افزایش قندخون، مقاومت انسولینی و آمیلوئیدوز $A\beta$ ناشی از انسولین در مغز و اثرات غیرمستقیم ایسکمی بیماری مغزی- عروقی ایجادشده توسط دیابت قندی می‌باشند [۳۹]. دیابت همچنین احتمال خطر سکته و انفراکتوس لاکونار را افزایش می‌دهد [۴۰، ۴۱]. همچنین، چند مطالعه اپیدمیولوژیکی اثبات کردند که بیماران دیابتی بطور قابل-

⁵ Caspase

⁶ Neuropathy

⁷ Oligomerization

توجه‌ای احتمال خطر بالاتری را در رشد بیماری آلزایمر، مستقل از احتمال خطر برای زوال عقل عروقی، دارا می‌باشند [۶، ۴۲]. دیابت موجب آسیب شکل‌پذیری^۸ هیپوکمپی (نیرومندی‌سازی سیناپسی، ایجاد بافت عصبی، یادگیری و حافظه) حتی در غیاب آسیب مشابه بیماری آلزایمر می‌شود [۴۳]. آسیب‌های کم تا متوسطی از عملکرد شناختی، هم در بیماران دیابتی نوع ۱ [۴۴] و هم در نوع ۲ [۴۵، ۴۶] گزارش شده است. شواهد نشان می‌دهند که انسولین به تنهایی و ناهنجاری‌های متابولیکی مربوط به دیابت ممکن است تولید و تخریب $A\beta$ را تحت تاثیر قرار دهد [۳۸]. ویژگی مشترک دیابت قندی و بیماری آلزایمر، رسوب آمیلوئید در اندام‌های هدف می‌باشد [۴۷]. نقص در علامت‌دهی انسولین مقدمه‌ای است برای گسترش دیابت قندی و می‌تواند ناشی از کمبود انسولین (دیابت نوع ۱) و یا مقاومت انسولینی (دیابت نوع ۲) باشد. کاهش علامت‌دهی انسولین، با افزایش سطوح پروتئین $A\beta$ مرتبط است. به عبارت دیگر، سطوح پروتئین $A\beta$ در مغز موش‌های دیابتی (دیابت نوع ۱) بطور معنی‌داری افزایش می‌یابد [۴۸].

تجمع آمیلوئید بتا در مغز نیز آثار مخربی بر جا می‌گذارد. آمیلوئید بتا عنصر اولیه سازنده پلاک‌های عصبی و پیتید اصلی پلاک‌های مربوط به پیری می‌باشد [۴۹]. تجمع $A\beta$ نوروتوکسی^۹ (دارای ویژگی‌های سمّی-عصبی) می‌تواند موجب پاسخ‌های التهابی، مرگ سلول عصبی و کاهش تدریجی شناخت شود [۵۰]. انسولین، سمّیت $A\beta$ را در محیط آزمایشگاهی کاهش می‌دهد [۵۱]. مطالعه‌ای روی موش‌های دیابتی نشان داد که تجمع $A\beta$ در مغز با التهاب عصبی و آسیب نورونی مرتبط می‌باشد [۵۲]. در رابطه با دیابت و سطوح $A\beta$ ، مطالعه‌ای نشان داد که مقادیر $A\beta$ در مغز ۷۰۲ نمونه انسانی تشریح‌شده بعد از مرگ، تحت تأثیر افزایش بیش از حد قندخون، قرار نگرفته بود [۵۳]. جانسون^{۱۰} و همکاران (۲۰۰۴)، ۹۲ نمونه انسانی (مرد و زن) را مورد آزمایش قرار دادند و گزارش کردند که در ۲۸ بیماری که دیابتی بودند، هیچ افزایشی در $A\beta$ مغز افراد مشاهده نشد [۵۴]. همچنین مطالعه‌ای نشان داد که هیچ تغییری در سطوح $A\beta$ ($A\beta$ 1-40, $A\beta$ 1-42) قشر و هیپوکمپ موش‌های دیابتی شده با STZ، بعد از ۱۰ روز کمبود انسولینی^{۱۱} به وجود نیامد [۵۵]. همچنین مطالعه‌ای دیگر هم هیچ تغییری در سطوح $A\beta$ مغز افراد دیابتی با رژیم غذایی پُرچرب نشان نداد [۵۶]. با این وجود، اطلاعات نشان می‌دهد که مقاومت انسولینی ناشی از برنامه غذایی، تولید $A\beta$ ₄₁ و $A\beta$ ₄₂ را در موش‌های تغییرژنتیک-یافته^{۱۲} آلزایمری افزایش می‌دهد [۵۷]. لی و همکاران (۲۰۰۷) نشان دادند که سطوح $A\beta$ ₄₂ مغز (قشر قدامی)

⁸ Plasticity

⁹ Neurotoxic

¹⁰ Janson

¹¹ Hypoinsulinemia

¹² Transgenic

موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۱ و ۲ بطور معنی‌داری افزایش یافت [۵۲]. همچنین مطالعه‌ای نشان داد که سطوح $A\beta_{1-40}$ ، در مغز (قشر گیجگاهی و هیپوکامپ) موش‌های صحرایی^{۱۳} دیابتی تحریک‌شده با استروپتوزوتوزین (STZ)، افزایش یافته است [۵۸]. همچنین مطالعه‌ای دیگر نشان داد که سطوح $A\beta_{40}$ و $A\beta_{42}$ مغز موش‌های ماده آلزایمری با رژیم غذایی پُرچرب و با گذشت ۸، ۱۲ و ۱۶ هفته از سن آنها، افزایش می‌یابد [۵۹]. البته گروهی از پژوهش‌ها، افزایشی را در تولید $A\beta$ مغز موش‌های دیابتی نوع ۱ نشان دادند [۶۰، ۴۸، ۵۲، ۶۱].

در رابطه با تأثیر ورزش و فعالیت‌های بدنی روی سطوح $A\beta$ پلاسما، کاترین^{۱۴} و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند که با ۳ هفته دویدن روی چرخ دوآر^{۱۵} تراکم قابل‌توجه‌ای از $A\beta$ در نمونه‌های سرم مشاهده نشد [۶۲]. با این وجود، مطالعه‌ای نشان داد که سطوح $A\beta_{42}$ در گروه ورزشی نسبت به گروه کنترل گرایشی به سمت کاهش داشت [۶۳]. همچنین در رابطه با تأثیر ورزش و فعالیت‌های بدنی روی سطوح $A\beta$ مغز، مطالعه‌ای نشان داد که ۳ هفته دویدن روی چرخ دوآر موجب کاهش $A\beta_{40}$ محلول و $A\beta$ فیبریلاری محلول در قشر موش‌های آلزایمری شد، با این وجود، تفاوت آماری بین $A\beta_{42}$ بخش‌های محلول و نامحلول قشر موش‌های آلزایمری دونده و بی‌تحرک وجود ندارد [۶۲]. این در حالی است که مطالعه‌ای دیگر هم نشان می‌دهد که ۳ هفته دویدن اختیاری روی چرخ دوآر تغییری در سطوح آمیلوئید بتای ($A\beta_{42}$ ، $A\beta_{40}$) نامحلول در مغز (هیپوکامپ) موش - های آلزایمری ایجاد نمی‌کند [۶۴]. همچنین، مطالعه‌ای دیگر نشان داد که بدنبال ۴ ماه دویدن بصورت اختیاری و اجباری توسط موش‌های آلزایمری، هیچ تفاوت معنی‌داری روی سطوح $A\beta$ ($A\beta_{42}$ ، $A\beta_{40}$) محلول در قشر و هیپوکامپ مغز گروه‌های کنترل و تمرینی وجود نداشت [۶۵]. با این وجود، بدنبال ۵ ماه دویدن اختیاری روی چرخ دوآر، کاهش معنی‌داری در پلاک‌های خارج سلولی $A\beta$ در قشر قدامی و قشر و هیپوکامپ موش‌های آلزایمری مشاهده شد [۶۶]. همچنین، ۱۶ هفته دویدن روی نوارگردان موجب کاهش معنی‌داری در سطوح پروتئین $A\beta_{42}$ مغز موش‌های آلزایمری و غیرآلزایمری شده است [۶۷]. تحقیقی دیگر روی موش‌های ۱۸ ماهه نشان داد که ۱۰ روز فعالیت ورزشی روی چرخ دوآر، موجب کاهش نسبت $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ شد [۶۸]. مطالعه‌ای دیگر هم نشان داد که ۵ هفته دویدن روی نوارگردان نسبت سطوح $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ را در هر دو جنس (نر و ماده) موش‌های کاهش داد [۶۹]. در نتیجه، یافته‌های پژوهشی از توافق جمعی در رابطه با تأثیر فعالیت ورزشی روی آمیلوئید بتا برخوردار نیستند، به طوری که برخی آنها اجرای فعالیت ورزشی را موجب

¹³ Rat

¹⁴ Kathryn

¹⁵ Running Wheel

کاهش این پروتئین دانسته‌اند [۶۶، ۶۷، ۶۹، ۲۸۶، ۲۸۷] و برخی دیگر هیچگونه تأثیری را گزارش نکرده- اند [۶۲، ۶۴، ۶۵]. بنابراین، در این مطالعه محقق بر آن است تا تأثیر یک دوره تمرین اختیاری روی چرخ دوآر را روی سطوح پروتئین آمیلوئید بتای پلاسما و قشر مغز موش‌های دیابتی بررسی نماید.

از طرف دیگر با توجه به آثار اکسایشی دیابت در بدن و بویژه در مغز، و نیز با توجه به اینکه در مدلی از بیماری آلزایمر، همبستگی مستقیم مقادیر $A\beta$ با فشار اکسایشی به اثبات رسیده است [۷۰]. در نتیجه، بررسی فعالیت عوامل آنتی‌اکسیدانی روی عوارض اکسایشی دیابت و به طور اختصاصی آمیلوئید بتا، می‌تواند اطلاعات مفیدی در رابطه با مقابله با آثار تخریبی این بیماری در مغز داشته باشد. آنتی‌اکسیدانی که در این تحقیق مورد استفاده قرار گرفت، آلیوم پارادوکسیوم^{۱۶} می‌باشد. آلیوم پارادوکسیوم یک گیاه بومی و چاشنی مورد استفاده در مواد خوراکی می‌باشد. نام محلی آن در ایران آلزی^{۱۷} است و در مناطق شمالی کشور و بخصوص مازندران یافت می‌شود. پیاز و ساقه این گیاه به دلیل داشتن عناصر فنولی دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی می‌باشد [۷۱]. تاکنون گزارشی مبنی بر استفاده از عصاره این گیاه در ترکیب با فعالیت ورزشی برای مقابله با آثار اکسیدانی دیابت در بافت مغز و پلاسما یافت نشده است و مطالعه حاضر اولین پژوهش در این زمینه می‌باشد. همچنین تاکنون پژوهشی به مطالعه تاثیر ورزش اختیاری بر میزان $A\beta$ آزمودنی‌های دیابتی نپرداخته است. با توجه به اطلاعات فوق این سوال مطرح می‌شود که ۶ هفته دویدن اختیاری روی چرخ دوآر، چه تاثیری بر میزان $A\beta$ قشر مغز و پلاسمای موش‌های دیابتی تحریک‌شده با آلوکسان دارد؟

۱-۳. اهمیت و ضرورت انجام تحقیق

دیابت قندی شایع‌ترین بیماری متابولیکی است که با افزایش قندخون ناشی از کمبود مطلق یا نسبی انسولین مشخص می‌گردد. همانطور که گفته شد، دیابت قندی اثرات زیانبار بسیاری را در بدن ایجاد می‌کند و اغلب در درازمدت با عوارض چشمی، کلیوی، قلبی و عصبی همراه می‌باشد [۷۲] که یکی از شایع‌ترین اثرات دیابت، تاثیر آن بر سیستم عصبی مرکزی و مغز است که با کاهش یادگیری و حافظه (آلزایمر) در این بیماران نشان داده شده است [۷۳]. یافتن راه‌هایی برای درمان و یا کاهش عوارض این بیماری، بویژه راه‌های غیر دارویی که با عوارض جانبی همراه هستند، از اهمیت به‌سزایی در حفظ سلامت جامعه برخوردار می‌باشد. یکی از راه‌های مطرح برای پیشگیری و درمان غیردارویی دیابت فعالیت بدنی و ورزش است. با این وجود، مزیت فعالیت بدنی و ورزش روی سطوح $A\beta$ مغز و پلاسمای نمونه‌های دیابتی، از توافق جمعی تبعیت نمی‌کند. همچنین طریق

¹⁶ Allium Paradoxum

¹⁷ Alezi

دیگری برای مقابله با این بیماری استفاده از گیاهان دارویی دارای خواص آنتی‌اکسیدانی است که تاکنون گیاهان مختلفی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. اما تاکنون هیچ تحقیقی در مورد اثر گیاه آلیوم پارادوکسیوم (نوعی پیازکوهی که در زبان محلی مازندران تحت عنوان الزی شناخته می‌شود) روی مغز بیماران دیابتی و سطوح آمیلوئید بتا یافت نشده است. برای پاسخ به این سوال، در این تحقیق از یک دوره تمرین اختیاری دویدن روی چرخ دوآر و مصرف عصاره گیاه آلیوم پارادوکسیوم، جهت بررسی اثر آن روی سطوح $A\beta$ موش‌های صحرایی دیابتی استفاده گردید.

۱-۴. اهداف پژوهش

۱-۴-۱. هدف کلی:

هدف از این پژوهش مطالعه، تاثیر ۶ هفته تمرین اختیاری دویدن روی چرخ دوآر و عصاره گیاهی آلیوم پارادوکسیوم بر $A\beta$ قشر مغز و پلاسمای موش‌های صحرایی نر دیابتی‌شده با آلوکسان بود.

۱-۴-۲. اهداف ویژه

- تعیین اثر یک دوره تمرین اختیاری روی چرخ دوآر بر میزان $A\beta$ قشر مغز و پلاسمای موش‌های صحرایی دیابتی‌شده با آلوکسان.
- تعیین اثر مصرف عصاره گیاهی آلیوم پارادوکسیوم بر $A\beta$ قشر مغز و پلاسمای موش‌های صحرایی دیابتی‌شده با آلوکسان.
- تعیین اثر یک دوره تمرین اختیاری دویدن روی چرخ دوآر و مصرف عصاره گیاهی آلیوم پارادوکسیوم بر میزان $A\beta$ قشر مغز و پلاسمای موش‌های صحرایی دیابتی‌شده با آلوکسان.
- مقایسه تغییرات مقادیر $A\beta$ قشر مغز و پلاسمای گروه‌های تمرین، عصاره گیاهی آلیوم پارادوکسیوم و گروه ترکیبی.

۵-۱. فرضیات پژوهش

- یک دوره تمرینات دویدن روی چرخ دوآر بر میزان $A\beta$ قشر مغز و پلاسمای موش‌های صحرایی دیابتی‌شده با آلوکسان تاثیر ندارد.
- مصرف عصاره گیاهی آلیوم پارادوکسیوم بر $A\beta$ قشر مغز و پلاسمای موش‌های صحرایی دیابتی‌شده با آلوکسان تاثیر ندارد.
- انجام یک دوره تمرینات دویدن روی چرخ دوآر و مصرف عصاره گیاهی آلیوم پارادوکسیوم بر میزان $A\beta$ قشر مغز و پلاسمای موش‌های صحرایی دیابتی‌شده با آلوکسان تاثیر ندارد.
- بین تغییرات مقادیر $A\beta$ قشر مغز و پلاسمای گروه‌های تمرین، عصاره گیاهی آلیوم پارادوکسیوم و گروه ترکیبی اختلاف معنی‌داری وجود ندارد.

۶-۱. محدودیت‌های پژوهش

۱-۶-۱. محدودیت‌های قابل کنترل

در این تحقیق متغیرهای مخل و مزاحم مختلفی از جمله ؛ ویژگی‌های بدنی (گونه، نژاد، جنس، وزن)، عوامل محیطی (نور، دما، رطوبت، صدا)، و نوع ماده غذایی تحت کنترل قرار گرفت.

۲-۶-۱. محدودیت‌های غیرقابل کنترل

- عدم کنترل دقیق رژیم غذایی (اندازه‌گیری انرژی دریافتی و مصرفی)

۷-۱. تعریف واژه‌ها و اصطلاحات پژوهش

پروتئین آمیلوئید بتا ($A\beta_{1-42}$)

پروتئین $A\beta_{1-42}$ ، از پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP) از طریق فعالیت‌های پروتئولیتیکی β - و γ - سكرتاز تولید می‌شود. این پروتئین، مولفه‌ی اصلی رسوب‌های مغزی ناشی از پلاک‌های فیبریلار $A\beta$ می‌باشد [۷۴، ۷۵]. بنظر می‌رسد این پروتئین نقش مهمی در تجمع اولیه پلاک‌ها و در شروع بیماری آلزایمر ایفا می‌کند [۷۶، ۷۷].

تمرین اختیاری^{۱۸}

دویدن اختیاری به طور کلی به عنوان نوعی از فعالیت ورزشی داوطلبانه در مدل‌های حیوانی در نظر گرفته می‌شود و فشار بدنی (اجباری) را بر آزمودنی تحمیل نمی‌کند. فعالیت ورزشی دویدن اختیاری روی چرخ دوآر ساخت دانشکده تربیت بدنی دانشگاه مازندران (بمدت شش هفته) انجام شد. آزمودنی‌ها در قفس-های مجهز به چرخ دوآر به صورت انفرادی قرار داده شدند و فعالیت آنها توسط یک شمارش‌گر متصل به چرخ که تعداد دورهای گردش را ذخیره می‌کرد حفظ شده و هر روز توسط محقق ثبت می‌شد.

آلیوم پارادوکسیوم (الزی)

آلیوم پارادوکسیوم یک گیاه بومی استان مازندران و چاشنی مورد استفاده در مواد خوراکی می‌باشد. نام محلی آن در ایران الزی است و در مناطق شمالی کشور و بخصوص مازندران یافت می‌شود. پیاز و ساقه این گیاه به دلیل داشتن عناصر فنولی دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی می‌باشد.

موش‌های دیابتی

موش‌هایی که با تزریق ماده آلوکسان بصورت درون صفاقی، دیابتی شدند.

¹⁸ Voluntary Exercise

فصل دوم

مبانی نظری و پیشینه تحقیق

۲-۱. مقدمه

در این فصل ابتدا مبانی نظری پژوهش مورد بحث و بررسی قرار خواهد گرفت و سپس به پیشینه‌ی پژوهش و پژوهش‌های انجام گرفته در این رابطه پرداخته خواهد شد. سپس با مروری بر اطلاعات انجام شده به بررسی اثرات ناشی از فعالیت ورزشی اجباری و اختیاری بر تغییرات آمیلوئید بتای مغز می‌پردازیم. و در پایان نتیجه-گیری کلی از این فصل ارائه خواهد شد.

۲-۲. مبانی نظری

۲-۲-۱. انواع دیابت و علل فیزیولوژیک

۲-۲-۱-۱. دیابت نوع ۱

دیابت نوع ۱ که آن را *دیابت وابسته به انسولین* ($1^{9}IDDM$) می‌نامند، نوعی بیماری است که بر اثر اختلال در متابولیسم مواد سه گانه به ویژه مواد کربوهیدراتی بروز می‌کند. علت اصلی بیماری دیابت نوع ۱ فقدان ترشح انسولین به وسیله غده لوزالمعده یا سطوح بسیار پایین انسولین پایه است. بیماران دیابتی نوع ۱ به محرک‌هایی که موجب افزایش سطح انسولین پلاسما می‌شود یا اصلاً پاسخ نمی‌دهند، یا پاسخ آن‌ها بسیار ضعیف است [۷۸]. دیابت نوع ۱ می‌تواند دارای زمینه ارثی باشد به طوری که افراد مبتلا یا غده لوزالمعده ندارند، یا اینکه لوزالمعده آن‌ها در ترشح انسولین بسیار کم کار است. علاوه بر زمینه‌های ارثی تخریب لوزالمعده به هر دلیلی (عفونت شدید و ...) موجب می‌شود که سلول‌های بتا نتوانند انسولین ترشح کنند و این امر موجب اختلال در متابولیسم مواد کربوهیدراتی می‌شود؛ دیابت نوع ۱ را بیماری جوانان نیز نامیده‌اند [۷۹].

بیماران دیابتی نوع ۱ نیاز روزانه به تزریق انسولین دارند تا بتوانند سطح گلوکز خون را در حد طبیعی تنظیم کنند. زیرا همان‌گونه که گفته شد یا انسولین اصلاً ترشح نمی‌شود یا مقدار آن، آن قدر کم است که نمی‌تواند مصرف قند خون را تنظیم کند. علائم متداول بیماری دیابت نوع ۱ شامل: عطش زیاد، تکرار ادرار و پرادراری، لاغری، پرخوری، بوی دهان، بروز عفونت‌های مختلف در بدن مخصوصاً زخم در اندام‌های انتهایی مثل انگشتان پا و طولانی شدن مداوای آن‌هاست [۷۸، ۸۰، ۸۱]. عدم کنترل و مداوای دیابت نوع ۱ منجر به بروز بیماری‌های چشمی تا حد کوری، نارسایی کلیوی، مشکلات دستگاه عصبی، افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی به خاطر

¹⁹ Insulin-Dependent Diabetes Mellitus

افزایش VLDL و کاهش HDL خون، افزایش فشار خون و اختلال در سیستم دفاعی بدن به ویژه سلول‌های سفید خون می‌شود [۸۲، ۸۱، ۷۸].

۲-۱-۲-۲. دیابت نوع ۲

دیابت نوع ۲ که آن را دیابت غیر وابسته به انسولین (NIDDM^{۲۰}) نیز می‌نامند معمولاً به خاطر عدم توانایی سلول‌های بدن در استفاده از قند خون شکل می‌گیرد. این امر به ویژه بعد از صرف غذا یا آزمایش‌های عادی تحمل قند خون مشاهده می‌شود [۸۳]. در دیابت نوع ۲ مشکل اصلی ضرورتاً کمبود انسولین نیست، بلکه مشکل عمدتاً در بافت‌های بدن دیده می‌شود به طوری که در این بافت‌ها مقاومت در برابر انسولین زیاد می‌شود [۸۴، ۸۲]. از آنجا که گلوکز یا قند خون نمی‌تواند وارد بافت‌های هدف بیماران دیابتی نوع ۲ بشود، سطح قند خونشان از حد عادی بالاتر می‌رود و همین امر موجب می‌شود تا لوزالمعده تحریک شده و انسولین بیشتری توسط سلول‌ها تولید و وارد خون کند. در این شرایط مقدار قند خون از ۷/۸ میلی مول یا ۱۴۰ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر مکعب خون در حالت ناشتا بیشتر شده و موجبات هایپرگلیسمی و هایپرانسولینمی را فراهم می‌کند که با علائمی همچون عطش فراوان، تکرر ادرار، پرادراری و تغییرات وزن همراه است [۸۴، ۸۳].

در بیماران دیابتی نوع ۲ معمولاً حذف قند اضافی پس از صرف غذا به خاطر مقاومت انسولین در سطوح پایین پروتئین‌های ناقل گلوکز ($GLUT4^{21}$) در بافت‌های بدن مختل می‌شود. مقاومت انسولین با افزایش سن بدتر می‌شود و در نتیجه ممکن است مصرف انسولین مکمل ضروری شود [۸۱، ۸۰]. در دیابت نوع ۲ عوارضی مانند بیماری‌های عروقی دیده می‌شود که می‌تواند به چشم‌ها و کلیه‌ها آسیب برساند و موجب بیماری تصلب شرایین که می‌توان گفت بر اثر افزایش انسولین و چربی مضر خون (LDL و VLDL) و کاهش چربی مفید خون (HDL) حادث شود، گردد [۸۵، ۸۳]. بروز بیماری‌های عصبی نیز در بیماران دیابتی نوع ۲ شایع است که حتی می‌تواند به آلزایمر و زوال عقل ختم شود [۸۶]. افزایش انسولین خون که در بیماران دیابتی نوع ۲ دیده می‌شود و یا در کسانی که با انسولین تحت درمان هستند، منجر به فشار خون بالا می‌شود [۸۵، ۶]. شکی نیست که مجموعه این عوامل همراه با مقاومت انسولین همان سندروم معروف X را به وجود می‌آورد که به این بیماری لقب قاتل مرموز می‌دهد [۸۶].

²⁰ Non Insulin-Dependent Diabetes Mellitus

²¹ Glucose Transporter Protein