

تأثیر ۸ هفته تمرین ترکیبی بر مقادیر BDNF هیپوکمپ مغز، عملکرد شناختی (Cognitive function)، گلوکز و انسولین رت‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

محسن امید، محسن ثالثی*، رسول رضایی، مریم کوشکی جهرمی^۱

چکیده

مقدمه: پروتئین BDNF مهم‌ترین نروتروفین است که در عملکرد شناختی نقش دارد. دیابت می‌تواند منجر به نقص در عملکرد آن شود و عامل اختلالات شناختی در هیپوکمپ است. هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین ترکیبی بر مقادیر BDNF هیپوکمپ مغز، عملکرد شناختی (Cognitive function)، گلوکز و انسولین رت‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین است.

روش‌ها: ۴۰ سر رت نر نژاد اسپراگ‌داولی به‌طور تصادفی به چهار گروه سالم-بی‌تحرك، سالم-تمرین ترکیبی، دیابت-بی‌تحرك و دیابت-تمرین ترکیبی تقسیم شدند. رت‌های گروه‌های تمرین به‌مدت ۸ هفته تمرین ترکیبی انجام دادند. پس از ۸ هفته، ارزیابی حافظه آزمودنی‌ها با استفاده از تست عملکرد شناختی و در ماز آبی انجام گرفت. سنجش مقادیر BDNF در هیپوکمپ از طریق آزمایش وسترن بلات انجام شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی LSD استفاده شد.

یافته‌ها: مطالعه‌ی حاضر نشان داد که هشت هفته تمرین ترکیبی منجر به کاهش معنی‌داری در میزان قندخون ناشتا در گروه تمرین سالم نسبت به گروه بیمار دیابتی شد ($P \leq 0/05$). کاهش غیرمعنی‌داری در میزان BDNF هیپوکمپ مغز در گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه دیابت نیز مشاهده شد ($P \leq 0/05$). در ضمن، میزان عملکرد حافظه در گروه‌های تمرین سالم و تمرین دیابتی نسبت به سالم بی‌تحرك و دیابتی بی‌تحرك از نظر معنی‌داری در سطح بالاتری قرار داشت ($P \leq 0/05$).

نتیجه‌گیری: تمرین ترکیبی BDNF هیپوکمپ مغز را کاهش می‌دهد و میزان عملکرد شناختی در گروه تمرین نسبت به گروه بی‌تحرك افزایش داشت. در نتیجه می‌توان گفت این نوع تمرینات در بهبود عوارض دیابت نوع دو مؤثر است.

واژگان کلیدی: تمرین ترکیبی، پروتئین BDNF، عملکرد شناختی، هیپوکمپ

۱- بخش علوم ورزشی، دانشکده‌ی علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

***نشانی:** شیراز، میدان ارم، دانشگاه شیراز، دانشکده‌ی علوم تربیتی و روانشناسی، بخش علوم ورزشی، کد پستی: ۷۱۹۴۶۸۴۷۵۹، تلفن:

۰۷۱۳۶۱۳۴۶۳۰، پست الکترونیک: mhnsnls@gmail.com

مقدمه

بیماری دیابت از مهم‌ترین عوامل تهدیدکننده‌ی حیات بشری محسوب می‌شود. این بیماری یک اختلال متابولیک است که در آن توانایی بدن در تولید انسولین از بین می‌رود و یا در برابر انسولین تولیدی مقاومت ایجاد شده و نمی‌تواند عملکرد طبیعی خود را انجام دهد [۱]. یکی از عوارض مهم دیابت، تأثیر آن بر روی دستگاه عصبی است. نوروپاتی شایع‌ترین عارضه‌ی عصبی دیابت است که علاوه بر تأثیر بر سیستم اعصاب محیطی، منجر به تغییراتی در سیستم اعصاب مرکزی به‌ویژه مغز می‌شود. از میان مناطق مغزی، هیپوکمپ یکی از حساس‌ترین نواحی است که در مقابل عوامل مضر و آسیب‌رسان مانند ایسکمی، استرس و به‌ویژه دیابت بسیار آسیب‌پذیر بوده و در طی آن دستخوش تغییرات نوروفیزیولوژیکی، ساختاری و مولکولی هم‌چون کاهش نورونز و آتروفی هیپوکمپی می‌شود [۲].

BDNF^۱ (پروتئین عامل عصبی تغذیه‌ای مشتق از مغز)، در سیستم عصبی مرکزی و محیطی، توسط سلول‌های اندوتلیال عروقی، سلول‌های عضله‌ی صاف و اسکلتی و سلول‌های ایمنی تولید و ترشح می‌شود. این پروتئین مهم‌ترین نوروتروفین توزیع شده در سیستم عصبی مرکزی است و از عوامل بیوشیمیایی مهمی است که در عملکرد شناختی و متابولیسم قند نقش دارد. BDNF یک فاکتور مهم در مغز است که به‌ویژه نقش مهمی در بقا، تمایز و رشد عصبی دارد و می‌تواند عملکردهای مغزی از جمله یادگیری و حافظه را تحت تأثیر قرار دهد [۳]. این فاکتور نوروتروفینی بر نورون‌های خاص سیستم عصبی - مرکزی و عصبی - محیطی اثر می‌گذارد و به حفظ و تقویت نورون‌ها کمک می‌کند و باعث تولید و رشد نورون‌ها در اکثر سیناپس‌های جدید می‌شود و در نتیجه باعث بهبود عملکرد شناختی می‌گردد. مشخص شده که دیابت باعث کاهش بیان ژن BDNF در ریشه‌ی حرکتی عصب سیاتیک می‌شود و در نتیجه اختلال در عملکرد شناختی به‌وجود می‌آید [۴].

در این میان، اختلالات شناختی یکی از مشکلات شایع در بیماران مبتلا به دیابت است که اغلب تشخیص داده نشده یا مورد توجه قرار نمی‌گیرند، درحالی‌که پیشگیری و درمان به موقع آن می‌تواند در بهبود عملکرد فردی و اجتماعی بیمار مؤثر باشد. با تأییراتی که

دیابت بر ساختار سیستم عصبی می‌گذارد می‌تواند بر عملکرد شناختی بسیار اثر مخرب داشته باشد. در این راستا، مطالعات ارتباط زیادی بین کاهش عملکرد شناختی و بیماری دیابت دیده شده است. به طوری که کاهش ظرفیت شناختی در پی کاهش میزان BDNF گزارش شده است [۵]. ارتباط بین دیابت، اختلال شناختی و زوال عقل در چند مطالعه‌ی همه‌گیرشناسی نیز بررسی شده است. تحقیقات حاکی از آن است که کاهش عملکرد شناختی و زوال عقل با کمبود قندخون و کنترل نامناسب دیابت مرتبط است [۶]. اگرچه سازگار دقیق این اختلالات پس از دیابت به‌طور کامل مشخص نیست اما شواهد نشان می‌دهد استرس اکسیداتیو به‌وجود آمده در اثر رادیکال‌های آزاد در این زمینه مؤثر است. هیپرگلیسمی ناشی از دیابت از چند مسیر جداگانه مانند افزایش محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون، افزایش تولید سوپراکسیدهای میتوکندریایی، عدم تعادل اکسیداسیون و احیا و تغییر در فعالیت پروتئین کیناز C موجب القای استرس اکسیداتیو می‌شود و در نهایت باعث آسیب بافتی به بخش‌های مختلف و به‌ویژه بافت عصبی می‌شود. هم‌چنین مشخص شده که دیابت باعث کاهش مشخص در تراکم نورونی در ناحیه‌ی هیپوکامپ که در روندهای حافظه و یادگیری فضایی نقش مهمی دارد، می‌شود [۷]. متخصصان جهت جلوگیری از عوارض مخرب دیابت بر بخش‌های مختلف بدن از روش‌های درمانی متفاوت مانند تغذیه درمانی، دارودرمانی و تزریق انسولین بهره می‌برند. یکی از مداخلاتی که می‌تواند در پیشگیری و بهبود این عوارض نقش به‌سزایی داشته باشد فعالیت بدنی است. در رابطه با فعالیت جسمانی، BDNF و عملکرد شناختی در بیماران دیابتی با توجه به تأثیر دیابت در کاهش عملکرد شناختی و BDNF، تحقیقات اندکی صورت گرفته است که نشان داده‌اند فعالیت جسمانی منجر به افزایش نورونز و بهبود عملکرد شناختی می‌شود که به تنظیم افزایشی بیان BDNF و نقش مستقیم آن مربوط است. مطالعات اخیر نشان داده است که فعالیت ورزشی به‌عنوان یک درمان غیردارویی در بافت مغزی و هیپوکمپ موش‌های دیابتی، از کاهش سطح شناخت و حافظه فضایی جلوگیری می‌کند [۸]. تمرین استقامتی و مقاومتی به‌طور جداگانه از عوامل کمک‌کننده‌ای هستند که هر دو در کنترل عوارض دیابت نقش دارند. تمرین ورزشی

¹ Brain-Derived Neurotrophic Factor

دمای 22 ± 2 درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۴۰-۵۰ درصد و چرخه‌ی تاریکی-روشنایی ۱۲-۱۲ نگره‌داری شدند. ترکیب غذای حیوانات به صورت آزادانه و استاندارد مخصوص حیوانات آزمایشگاهی از دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه شد. رت‌ها ابتدا به‌طور تصادفی به چهار گروه سالم-بی‌تحرك، گروه سالم-تمرین ترکیبی، گروه دیابتی-بی‌تحرك و گروه دیابتی-تمرین ترکیبی تقسیم شدند. القای دیابت در رت‌های دو گروه دیابتی با یک بار تزریق درون صفاقی محلول استرپتوزوتوسین (STZ^۱) حل شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار، $PH=4/5$ و به میزان ۵۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن رت انجام شد. به حیوانات غیردیابتی نیز معادل حجمی بافر سیترات تزریق شد. ۵ روز پس از تزریق، غلظت گلوکز خون با کمک گلوکومتر و نمونه‌ی خونی گرفته شده از سیاهرگ دمی رت‌ها اندازه‌گیری شد و رت‌هایی که گلوکز ناشتا آنها بیش از (۲۰۰ mg/dl) بود، دیابتی محسوب شدند [۱۱]. بعد از سازگاری با محیط آزمایشگاه و آشنایی با تردمیل جوندگان و نردبان تمرین مقاومتی ویژه‌ی جوندگان و استخراج شتا، تمرین روزانه به‌مدت ده تا ۱۵ دقیقه و در یک هفته انجام شد.

روش اندازه‌گیری حداکثر سرعت

در ابتدا رت‌ها به‌مدت ۷ روز با شرایط زندگی در آزمایشگاه و نحوه‌ی دویدن روی نوارگردان آشنا شدند. سپس در شروع کار رت‌ها به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه برنامه گرم کردن را انجام دادند. سپس وارد مرحله اجرای آزمون شدند و به ازای هر دو دقیقه، سرعت تردمیل به میزان ۰/۳ متر در ثانیه افزایش یافت تا جایی که رت‌ها قادر به ادامه آزمون نباشند (عدم توانایی دویدن روی نوارگردان و رفتن به فضای انتهایی نوارگردان). بعد از این که آزمون به انتها رسید سرعتی که رت در آن دویده است (آخرین سرعت در مرحله‌ی واماندگی) ثبت شد [۱۲].

پروتکل تمرین

تمرین شامل ترکیبی از تمرین استقامتی و مقاومتی بود [۱۳]. جهت اجرای تمرین استقامتی، در هفته‌ی اول و دوم مدت دویدن بر روی

حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد و گلوکز خون را کنترل می‌کند و نیاز به مصرف داروهای خوراکی و انسولین را کاهش می‌دهد [۹]. تمرینات بدنی قادر هستند که سلسله فرآیندهای مولکولی و سلولی را گسترش دهند که به پیشبرد آنژیوژنز یا رگ‌زایی، نوروژنز یا عصب زایی مغزی منجر می‌شوند، هم‌چنین تمرینات بدنی باعث افزایش ساخت و رهايش پروتئين عامل عصبي تغذيه‌ای مشتق از مغز می‌شوند [۱۰]. در بررسی‌های انجام شده مشخص گردیده که تمرین مداومی در کنترل و بهبود تغییرات BDNF مؤثر است و انجام تمرین‌های منظم، تغییرات متابولیکی، عصبی و محافظتی مفیدی را در پی دارد. مطالعاتی که در زمینه‌ی شدت‌های بالای تمرین صورت گرفته است، بسیار کم بوده و نتایج متفاوتی را برمقادیر BDNF گزارش کردند. شش هفته تمرین مقاومتی موجب افزایش موقتی در سطوح BDNF پس از فعالیت ورزشی شد [۹]. هم‌چنین سطوح BDNF هیپوکمپ پس از فعالیت بسیارشدید افزایش یافته ولی در کورتکس قدامی تغییری نکرد. به علاوه نشان داده شد که مقادیر BDNF mRNA گروه دیابتی تمرین کرده در مقایسه با گروه دیابت کنترل به طور معنی‌داری بالاتر است، اما در مقایسه با گروه کنترل سالم به‌طورمعنی‌داری پایین‌تر بود. به‌عبارت دیگر، شش هفته تمرین توانسته است این کاهش بیان ناشی از دیابت را تا حدودی جبران کند اما نتوانسته آن را به سطح اولیه خود بازگرداند [۸]. از آنجا که هنوز مشخص نیست که بهترین روش و پروتکل ورزشی جهت پیشگیری و درمان اختلالات مرتبط با دیابت چیست؟ و تمرینات ترکیبی چه تأثیراتی بر عملکرد شناختی می‌گذارد و این اثرات چه رابطه‌ایی با عامل عصبي تغذيه‌ای مشتق از مغز در بیماران دیابتی دارد؟ لذا در این مطالعه از تمرینات استقامتی و مقاومتی به‌صورت ترکیبی استفاده شده است تا اثر آن بر عملکرد شناختی و میزان عامل عصبي تغذيه‌ای مشتق از مغز موش‌های دیابتی بررسی شود.

روش‌ها

در این پژوهش از ۴۰ سر رت نر نژاد اسپراگوداولی با وزن تقریبی 280 ± 20 گرم استفاده شد. رت‌ها در حیوان‌خانه دانشگاه شیراز با

¹ Streptozotocin

دو مرحله‌ی الف) سازش یافتن و ب) مرحله‌ی یادگیری انجام شد و در طی آن آزمون‌های انتقال، فراخوانی، یادداری و سکوی آشکار انجام شد. آموزش شامل چهار بار رها کردن حیوان در ماز آبی بود. برای انجام این کار، ماز به چهارقسمت مساوی تبدیل شد. حرکت و رفتار حیوان به وسیله دوربینی که در بالای مخزن قرار گرفت ردیابی و ثبت شد. بدین ترتیب مسیر شنای موش در هر بار آموزش ثبت شد و متغیرهای زیر اندازه‌گیری شد:

مدت زمانی (ثانیه) که حیوان دقیقاً در محل سکوی پلکسی گلاس (سکوی پنهان) بوده است (INSR3T).

مدت زمانی (ثانیه) که طول می‌کشد تا حیوان برای اولین بار به محل سکوی پلکسی گلاس رسیده است (FGT).

به این ترتیب در اطراف ماز، چهار نقطه شمال، جنوب، غرب و شرق ایجاد شد که در هر بار رها کردن حیوان در آب، موش از یکی از این نقاط به داخل آب رها شد. موش ۶۰ ثانیه برای پیدا کردن سکو وقت داشت. اگر در این مدت سکو را پیدا می‌کرد به او اجازه داده می‌شد تا ۱۰ ثانیه بر روی سکو قرار گیرد و سپس از استخر خارج می‌شد. در پایان آزمایش‌ها در هر روز، حیوان به آرامی با حوله‌ی خشک و به قفس برگردانده می‌شد. در روز آخر سکو از داخل استخر خارج گردید و هر کدام از حیوانات در داخل استخر گذاشته شدند. در مدت ۶۰ ثانیه حضور حیوان در استخر، مدت زمانی که حیوان در هر ۱۵ ثانیه در یک چهارم هدف (یک چهارم از استخر که سکو در آن قرار داشت) شنا می‌کرد اندازه‌گیری شد [۱۴].

نوارگردان ۱۰ دقیقه و با شدت ۴۰ و ۵۰ درصد حداکثر سرعت رت‌های دیابتی پایلوت شده، هفته‌ی سوم ۱۵ دقیقه و با شدت ۵۰ درصد، هفته‌ی چهارم ۲۰ دقیقه و با شدت ۶۰ درصد، و هفته‌ی پنجم ۲۵ دقیقه ۶۵ درصد، و در نهایت در دو هفته‌ی آخر تا ۳۰ دقیقه فعالیت ادامه پیدا کرد و شدت آن ۷۰ و ۷۵ درصد حداکثر سرعت رت‌های دیابتی پایلوت شده در نظر گرفته شد که این پروتکل طی ۸ هفته انجام پذیرفت. تمرین مقاومتی شامل بالا رفتن از نردبان یک متری که با اضافه کردن وزنه به دم رت‌ها انجام شد. تمرین ۵ روز در هفته در ۳ دوره با ۴ تکرار که فاصله استراحت بین تکرارها یک دقیقه و بین دوره‌ها ۳ دقیقه در نظر گرفته شد. هر هفته رت‌ها وزن‌کشی شدند و در هفته‌ی اول مقدار وزنه ۵ درصد و دوم ۱۰ درصد از وزن رت‌ها، هفته‌ی سوم و چهارم ۱۵ و ۲۰ درصد، هفته‌ی پنجم ۳۰ درصد، هفته‌ی ششم ۳۵ درصد، هفته‌ی هفتم و هشتم ۴۰ و ۴۵ درصد به‌عنوان مقاومت انتخاب و توسط رت‌ها اجرا شد و فقط از انقباض درون‌گرا استفاده شد تا التهاب و کوفتگی عضلانی به‌وجود نیاید. سپس رت‌ها به مدت یک ساعت استراحت می‌کردند و پس از آن فعالیت هوازی شروع می‌شد [۱۳].

روش اندازه‌گیری یادگیری و حافظه‌ی فضایی

برای آزمون یادگیری و حافظه‌ی فضایی از دستگاه رفتاری ماز آبی موریس استفاده شد (شکل ۱). کل آزمایش، شامل سه روز آموزش و یک روز آزمون بود و برای بررسی یادگیری و حافظه‌ی فضایی در



شکل ۱- دستگاه رفتاری ماز آبی موریس

زیلازین (۵-۳ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) بیهوش و بلافاصله پس از بیهوشی، خونگیری به‌طور مستقیم از قلب انجام شد و

در پایان ۸ هفته تمرینات و انجام آزمون‌های شناختی، حیوانات با ترکیبی از کتامین (۵۰-۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) و

نمونه‌های خونی پس از سانتریفیوژ، پلاسمای آنها جمع‌آوری و تا زمان آزمایش‌های بعدی در دمای منفی ۲۰ درجه‌ی سانتیگراد نگهداری شد. نمونه‌ی بافت هیپوکمپ رت‌ها نیز جهت ارسال برای اندازه‌گیری میزان BDNF، در تانک ازت منفی ۹۶ درجه‌ی سانتیگراد نگهداری شد. غلظت گلوکز خون با استفاده از روش آنزیمی گلوکراکسیداز ارزیابی شد. از روش وسترن بلات به منظور سنجش میزان BDNF استفاده شد. نمونه‌ی بافتی ابتدا توسط نیتروژن مایه خرد و سپس در بافر لیزکننده سرد (ریپا بافر حاوی مهارکننده‌های پروتئاز) هموژن شدند و برای هموژن کردن بافت، چهار الی پنج برابر وزن نمونه‌ها بافر لیزکننده ریخته شد و با هموژنایزر تامی (مدل میکرو اسمش) با دور ۳۰۰۰ به مدت چهار زمان ۳۰ ثانیه‌ای با فاصله زمانی ۵ دقیقه همگون شدند. سپس بافت هموژن شده به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۴ درجه‌ی سانتیگراد و در دور ۱۵۰۰۰ سانتریفیوژ گردید. مایع بالبی حاصل از سانتریفیوژ به یک تیوب جدید منتقل و سپس تا زمان انجام کار در فریزر منهای ۲۰ نگه‌داری گردید. برای تعیین غلظت پروتئین از روش بردفورد استفاده شد. در این روش از خواص طیفی کوماسی بلو برای برآورد مقدار پروتئین محلول استفاده گردید. اتصال به پروتئین باعث ایجاد رنگ آبی می‌شود و شدت رنگ آبی با میزان کمپلکس رنگ پروتئین ارتباط دارد و جذب رنگ آبی حاصل در طول موج ۵۹۵ نانومتر با استفاده از الیزار ریدر خوانده شد. به منظور بارگذاری یکسان پروتئین‌ها در چاهک‌ها مقدار ۴۰ میکروگرم پروتئین از هر نمونه برداشته شد و پس از ترکیب با مقدار مشخصی از بافر نمونه و قرار گرفتن این مخلوط در دمای ۱۰۰ درجه به مدت ۵ دقیقه، محتویات به داخل چاهک‌های مربوط به خود در ژل PAGE SDS (۱۲٫۵ درصد) ریخته شد و سپس با ولتاژ ۱۰۰ ولت، توسط محلول الکتروفورز پروتئین‌ها بارگذاری شدند. سپس پروتئین‌ها به کاغذ PVDF از طریق دستگاه، منتقل شدند. سپس کاغذ PVDF توسط محلول بالکینک حاوی شیر بدون چربی، ۲ ساعت بلاک شد. بعد از آن با آنتی بادی اولیه، انکوبه شد. پس از آن کاغذ PVDF سه مرتبه (هر بار ۱۰ دقیقه) با محلول TBST

شست‌وشو داده شد؛ در ادامه، کاغذ PVDF دو ساعت با آنتی بادی ثانویه انکوبه شد و در نهایت کاغذ بعد از سه بار شست‌وشو با محلول TBST، توسط کیت ECL به مدت ۵ دقیقه پوشانده و فیلم (Germany, Roch) ظهور شد. پس از انجام وسترن و مشاهده باندهای پروتئینی در تاریک‌خانه و ظهور آنها بر روی فیلم، به منظور مقایسه‌ی صحیح، همان کاغذ PVDF رو بلافاصله در داخل محلول استرپینگ قرار داده تا آنتی‌بادی‌های قبلی به‌طور کامل شسته و از کاغذ حذف شوند سپس پس از انجام مراحل بلاکینگ، شست‌وشو با TBST و در معرض قرار گرفتن آنتی‌بادی‌های اولیه و ثانویه بتا آکتین به‌عنوان کنترل، مجدداً بیان این پروتئین نیز پس از ظهور بر روی فیلم و اسکن آن با استفاده از نرم افزار Image J سنجیده شد و در نهایت نسبت تمامی پروتئین‌ها به پروتئین بتا آکتین همان نمونه به‌عنوان مقدار نهایی آن نمونه در تحلیل آماری محاسبه گردید [۱۵].

روش‌های آماری

در بخش آمار توصیفی از شاخص‌های پراکندگی میانگین، انحراف معیار، کمترین و بیشترین داده‌ها استفاده شد. در بخش آمار استنباطی با توجه به طبیعی بودن داده‌ها، از تحلیل واریانس یک طرفه استفاده گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه‌ی ۲۶ انجام گرفت. سطح معنی‌داری $P \leq 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

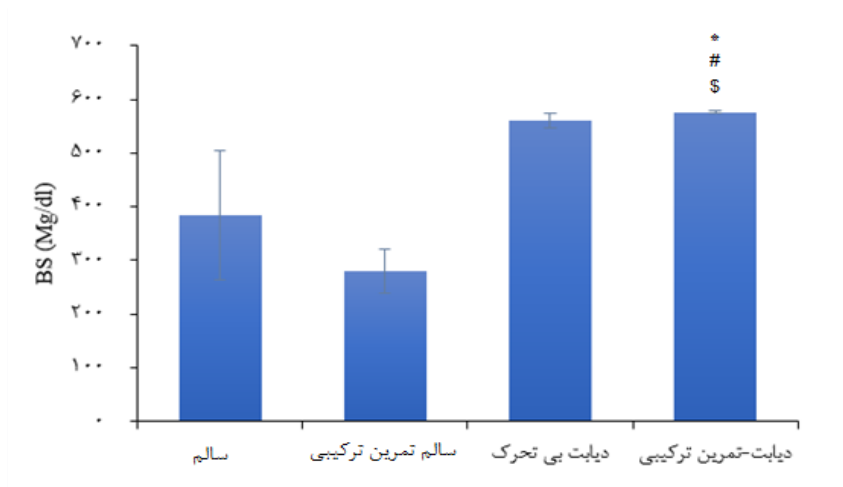
نتایج توصیفی متغیرهای تحقیق به‌صورت میانگین و انحراف معیار در جدول ۱ آورده شده است. همان‌گونه که در جدول مشخص است تغییرات وزنی از هفته‌ی اول به هشتم به این صورت است که هردو گروه دیابتی نسبت به گروه‌های سالم وزن کمتری را داشته‌اند و از سوی دیگر گروه‌های ورزش نیز در آخر ۸ هفته وزن کمتری را نسبت به گروه‌های بی‌تحرك داشته‌اند.

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار متغیرهای تحقیق

متغیر	گروه	میانگین	انحراف استاندارد
وزن (گرم) هفته اول	سالم-بی تحرک	۲۵۰	۲۵/۵۱
	سالم-تمرین ترکیبی	۲۶۳/۳۳	۱۶/۶۶
	دیابتی-بی تحرک	۲۴۹	۲۶/۰۸
	دیابتی-تمرین ترکیبی	۲۲۱	۶
وزن (گرم) هفته هشتم	سالم-بی تحرک	۳۶۰/۳۳	۱۶/۷
	سالم-تمرین ترکیبی	۳۴۵/۶۶	۵۱/۹۶
	دیابتی-بی تحرک	۲۸۳/۶۶	۱۹/۹۳
	دیابتی-تمرین ترکیبی	۲۴۲/۳۳	۱۰/۱
قند خون ناشتا (BS)	سالم-بی تحرک	۳۸۳/۳۳	۱۲۰/۵۱
	سالم-تمرین ترکیبی	۲۸۰/۶۶	۴۱/۱۹
	دیابتی-بی تحرک	۵۵۹/۶۶	۱۳/۸۶
	دیابتی-تمرین ترکیبی	۵۷۶	۲/۶۴
انسولین	سالم-بی تحرک	۱/۶۳	۰/۲
	سالم-تمرین ترکیبی	۱/۵	۰/۱
	دیابتی-بی تحرک	۱/۵۳	۰/۱۵
	دیابتی-تمرین ترکیبی	۱/۶۳	۰/۱۵
محتوای پروتئین BDNF	سالم-بی تحرک	۰/۹۹۱	۰/۱۲۵
	سالم-تمرین ترکیبی	۰/۴۷۸	۰/۰۵۹
	دیابتی-بی تحرک	۱/۱۴۷	۰/۰۶۷
	دیابتی-تمرین ترکیبی	۰/۷۷۵	۰/۳۸۳
FGT	سالم-بی تحرک	۱۲/۸۷	۱۱/۹۴
	سالم-تمرین ترکیبی	۱۰/۴۱	۵/۰۳
	دیابتی-بی تحرک	۱۵/۳۴	۸/۹۸
	دیابتی-تمرین ترکیبی	۴/۸۵	۱/۴۷
INSR3T	سالم-بی تحرک	۲/۰۶	۰/۵۸
	سالم-تمرین ترکیبی	۲/۵۴	۱/۰۲
	دیابتی-بی تحرک	۱/۶۲	۰/۵۸
	دیابتی-تمرین ترکیبی	۳/۹۵	۲/۳۶

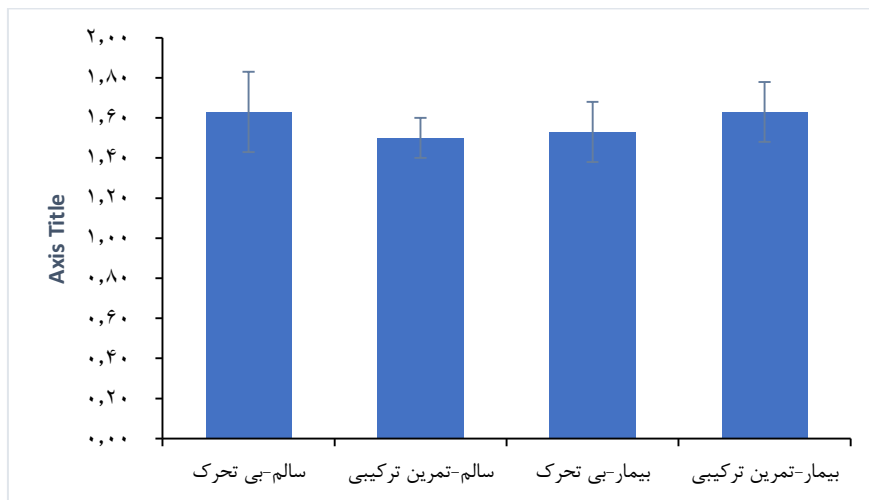
در مورد قند خون مشخص شد که بیشترین میانگین قند خون در گروه دیابت بی‌تحرك (۵۵۹/۶۶) و کمترین آن در گروه سالم-تمرین ترکیبی (۲۸۰/۶۶) است ($P < ۰/۰۵$) (شکل ۲). همچنین بالاترین میانگین انسولین در گروه‌های دیابت-تمرین ترکیبی و کنترل (۱/۶۳) و کمترین آن در گروه سالم-تمرین ترکیبی (۱/۵) است، ولی تفاوت معناداری بین میانگین انسولین در بین چهار گروه وجود نداشت (شکل ۳).

بر اساس نتایج آزمون تحلیل واریانس تفاوت معناداری بین میانگین BS در هر چهار گروه وجود دارد ($P < ۰/۰۵$)، $F(۳,۸) = ۱۴/۸۶۴$. با توجه به آزمون تعقیبی LSD، در متغیر قندخون ناشتا بین گروه‌های سالم-بی‌تحرك نسبت به دیابت-بی‌تحرك و دیابت-تمرین ترکیبی ($P < ۰/۰۵$)، سالم-تمرین ترکیبی نسبت به دیابت-بی‌تحرك و دیابت-تمرین ترکیبی ($P < ۰/۰۵$) تفاوت معنی‌دار وجود دارد (شکل ۲).



شکل ۲-مقایسه‌ی قندخون ناشتا (BS) در میان چهار گروه

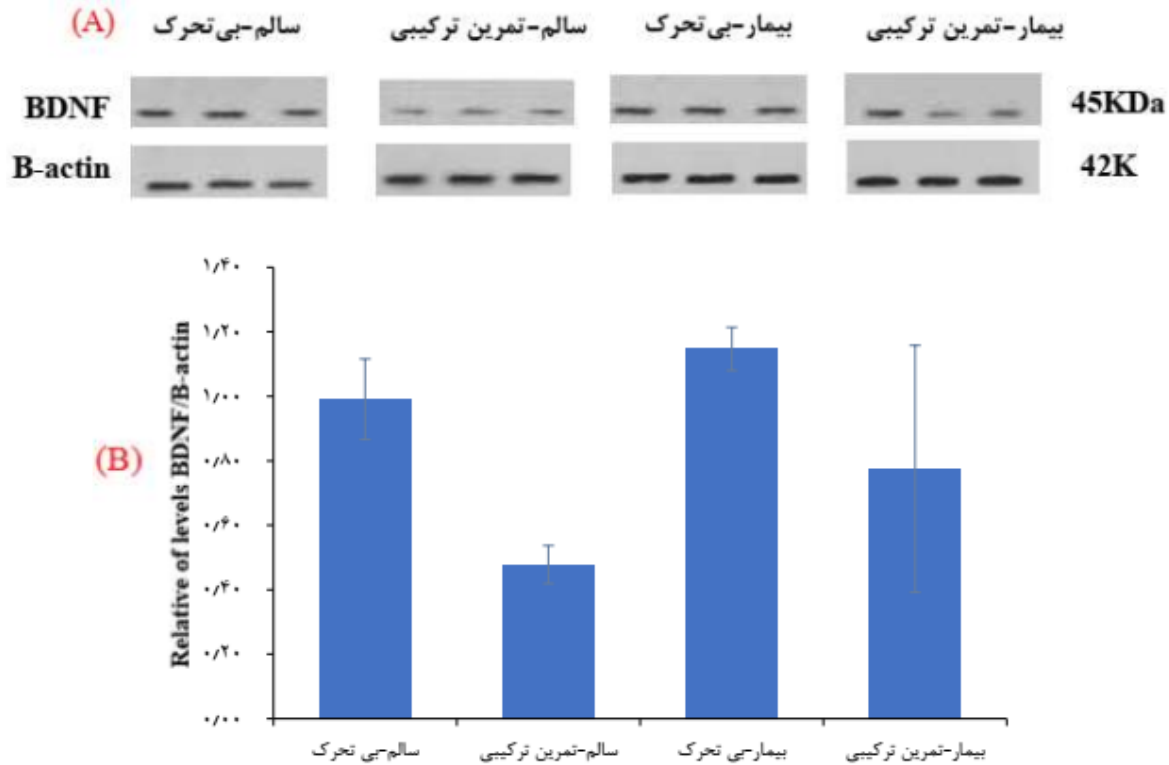
* تفاوت معنادار بین گروه سالم و دیابت-تمرین ترکیبی، # تفاوت معنادار بین دیابت-تمرین ترکیبی و دیابت-بی‌تحرك، \$ تفاوت معنادار بین سالم-تمرین ترکیبی و دیابت-تمرین ترکیبی ($P < ۰/۰۵$)



شکل ۳- میزان انسولین در میان چهار گروه ($P < ۰/۰۵$)

سالم-تمرین ترکیبی نسبت به سالم-بی تحرک و دیابت-بی تحرک ($P < 0/05$) تفاوت معنی دار وجود دارد (شکل ۴).

براساس نتایج آزمون تحلیل واریانس تفاوت معنی داری بین میانگین BDNF در هر چهار گروه وجود دارد ($P < 0/05$ ، $F(3,8)=5/874$). در متغیر میزان BDNF هیپوکامپ مغز گروه‌های

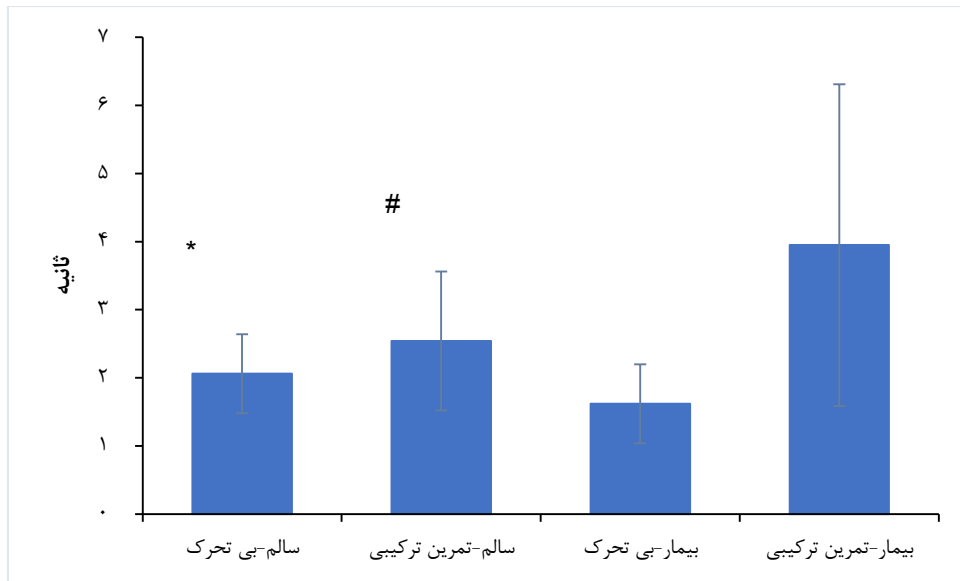


شکل ۴- مقایسه‌ی میزان پروتئین BDNF هیپوکامپ مغز در گروه‌های مطالعه

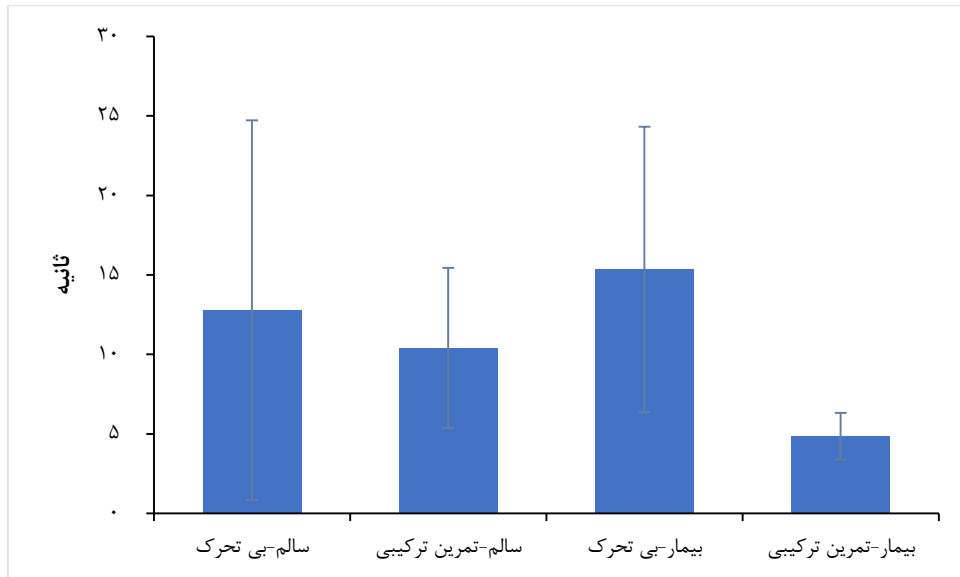
(A): تصاویر وسترن بلات پروتئین BDNF و بتا اکتین (B-actin) به‌عنوان کنترل داخلی (لودینگ کنترل) در هیپوکامپ مغز. (B): نمودار ستونی (میانگین و انحراف معیار) نشان‌دهنده مقادیر کمی شده باندهای پروتئین BDNF در مقابل کنترل داخلی

دیابت-بی‌تحرک ($P < 0/05$) تفاوت معنی دار وجود دارد (شکل ۶). براساس نتایج آزمون تحلیل واریانس تفاوت معنی داری بین میانگین FGT در هر چهار گروه وجود ندارد ($P > 0/05$ ، $F(3,31)=2/424$). (شکل ۵).

براساس نتایج آزمون تحلیل واریانس تفاوت معنی داری بین میانگین INSR3T در هر چهار گروه وجود دارد ($P < 0/05$ ، $F(3,31)=4/47$). در متغیر INSR3T بین گروه‌های سالم-بی‌تحرک و دیابت-تمرین ترکیبی ($P < 0/05$)، دیابت-تمرین ترکیبی و سالم-تمرین ترکیبی ($P < 0/05$)، دیابت-تمرین ترکیبی و



شکل ۵- مقایسه‌ی INSR3T در گروه‌های مطالعه



شکل ۶- FGT در میان چهار گروه (ثابته)

بحث و نتیجه‌گیری

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که هشت هفته تمرین ترکیبی منجر به کاهش معنی‌داری در میزان قندخون ناشتا در گروه سالم-تمرین ترکیبی نسبت به گروه بیمار-بی‌تحرک شد. با این حال تفاوت معنی‌داری میان گروه‌ها در متغیر انسولین دیده نشد. همچنین کاهش غیرمعنی‌داری در میزان BDNF هیپوکمپ مغز در گروه بیمار-تمرین ترکیبی نسبت به گروه بیمار-بی‌تحرک مشاهده شد. با این حال میزان عملکرد حافظه در گروه‌های سالم-تمرین ترکیبی و

بیمار-تمرین ترکیبی نسبت به سالم-بی‌تحرک و بیمار-بی‌تحرک از نظر معناداری در سطح بالاتری قرار داشت. BDNF از خانواده‌ی عوامل رشد عصب است که در انتقال، شکل‌گیری و هماهنگی عصبی، نورون‌سازی و میلین‌سازی دخیل و دارای نقش به‌سزایی هستند. ترشح BDNF موجب بهبود بازسازی بافت‌های مختلف می‌شود و براساس مطالعه‌ی گذشته‌ی سطح این پروتئین ممکن است کاهش یابد [۱۶]. همسو با پژوهش حاضر Kim و همکاران (۲۰۱۵)، شش هفته تمرینات

حاضر در مورد سطح BDNF می‌توان به تفاوت در نوع پروتکل تمرینی و تفاوت در نوع آن (داوطلبانه یا اجباری) و متغیرهای وابسته به آن از جمله شدت، حجم، مدت دوره‌ی تمرین و میزان استراحت و همچنین نوع آزمودنی اشاره کرد. در پژوهشی محققان دریافتند دوییدن اجباری بر نوارگردان می‌تواند به‌واسطه تحمیل شرایط تمرین به حیوان بر سطح کورتیکواستروئید و لاکتات تأثیر گذارد و موجب ایجاد فشار و تأثیر منفی بر پیام‌های میانجی BDNF شود و این خود می‌تواند دلیلی بر کاهش سطح BDNF هیپوکامپ مغز باشد [۲۶]. چندین مطالعه رابطه‌ی معکوسی بین شدت و فاکتورهای نوروتروفیک یافتند که نشان می‌داد فعالیت ورزشی با شدت متوسط باعث افزایش BDNF می‌شود [۱۶].

سازگار دیگری که ممکن است تحت تأثیر شدت بر سطوح BDNF اثرگذار باشد میزان سطح کورتیزول است. افزایش این هورمون باعث پیوند با گیرنده‌های خود در مغز شده و بیان BDNF را کاهش می‌دهد، یا حداقل از افزایش آن جلوگیری می‌کند. پاسخ کورتیزول به فعالیت‌های ورزشی متفاوت است؛ برای مثال در فعالیت‌های استقامتی با شدت کم میزان کورتیزول تغییر پیدا نکرده و یا حتی کاهش می‌یابد اما در مقابل، در فعالیت‌های شدید افزایش می‌یابد. به‌نظر می‌رسد در تحقیق حاضر که شدت تمرین بالاتر از سطح آمادگی بدن آزمودنی‌ها بوده است، سطح هورمون کورتیزول به‌عنوان یک هورمون کاتابولیک افزایش می‌یابد و احتمالاً در تحقیق حاضر سطح کورتیزول در گروه تمرین افزایش یافته بوده است. احتمال داده می‌شود که این علت، تا حدودی کاهش معنی‌دار بین سطوح BDNF در گروه تمرین نسبت به کنترل و دیابت در تحقیق حاضر را توجیه کند [۲۸، ۲۷].

همچنین فعالیت ورزشی می‌تواند با تأثیر در بیان BDNF، بر شکل‌پذیری سیناپسی در پایانه‌های پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی مؤثر باشد. سازگار آن به شکل هدایت سیگنالی BDNF و از طریق گیرنده‌ی TrkB است، که بیان آن با فعالیت ورزشی تنظیم می‌شود. سیگنال TrkB در پایانه‌های پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی منجر به تنظیم گذرگاه‌های انتقال سیگنالی همچون مپ-کیناز ۱ و مپ-کیناز ۲ (MAP-K/ERK 1 and 2)، پروتئین

مقاومتی را بر رت‌های چاق نر اعمال کردند. در پایان آنها به این نتیجه رسیدند که سطح BDNF و گلوکز خون نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است [۱۷]. همچنین Etemad و همکاران (۲۰۱۵)، طی مداخله‌ی دو هفته‌ای تمرین بر رت‌های نر نژاد ویستار تغییر معنی‌دار در سطح BDNF هیپوکامپ مغز مشاهده نکردند با این حال عملکرد حافظه‌ی گروه تمرین نسبت به کنترل بالاتر بود [۱۸]. از جمله دلایل تناقض در نتایج این تحقیق با تحقیق حاضر تفاوت در مدت دوره‌ی تمرین و نوع پروتکل تمرینی می‌توان بیان کرد. Damirchi و همکاران (۲۰۱۸)، به‌دنبال ۸ هفته تمرینات هوازی در ۴۴ فرد سالمند عدم تغییر در ارتقای حافظه و عدم افزایش BDNF سرم را مشاهده کردند [۱۹]. اما در مقابل Tsai و همکاران (۲۰۱۸)، به‌دنبال ۶ هفته تمرینات با شدت متوسط و فزاینده بر روی تردمیل در رت‌های C57BL/6 افزایش معنی‌دار بیان پروتئین BDNF بافت مغز و ارتقای حافظه را نتیجه‌گیری کردند [۲۰]. Pietrelli A و همکاران در سال (۲۰۱۸)، به‌دنبال دو دوره‌ی مجزای ۲۴ و ۶۴ هفته‌ای فعالیت ورزشی در رت‌های نر نژاد ویستار به این نتیجه رسیدند که در هر دو دوره بیان پروتئین BDNF بافت مغز افزایش معنی‌دار یافته است و نیز ارتقای حافظه‌ی عملکردی را نیز شاهد بودند [۲۱]. Kim و همکاران (۲۰۱۸)، به‌دنبال ۴ هفته فعالیت ورزشی روی تردمیل، ۶ روز در هفته، در رت‌ها افزایش معنی‌دار بیان پروتئین BDNF بافت مغز و ارتقای حافظه عملکردی را نتیجه‌گیری کردند [۲۲]. Jin و همکاران در سال ۲۰۱۷ به‌دنبال ۶ هفته تمرینات هوازی بر روی تردمیل، به‌طوری‌که پروتکل تمرینی آنها روزانه ۳۰ دقیقه تمرین هوازی روی تردمیل در رت‌های نر نژاد اسپراگوداولی بود، افزایش معنی‌دار در BDNF هیپوکامپ مغز را شاهد بودند [۲۳]. So و همکاران در سال ۲۰۱۷ در رت‌های مدل C57BL/6 تداخل تمرینی ۴۰ دقیقه تمرین روزانه روی تردمیل به‌مدت شش هفته انجام دادند و در پایان افزایش غلظت BDNF هیپوکامپ مغز را شاهد بودند [۲۴]. Nita M و همکاران (۲۰۱۷)، به‌دنبال ۴ هفته تمرینات دوییدن روزانه به‌مدت ۲۰ دقیقه، ۳ جلسه در هفته، افزایش معنادار بیان پروتئین BDNF بافت مغز و همچنین ارتقای حافظه را نتیجه‌گیری کردند [۲۵]. از جمله دلایل ناهم‌سویی نتایج تحقیقات یاد شده با تحقیق

گلیکوژن سنتاز (GS) و در کل فعالیت GS اشاره کرد که مستقل از انسولین باعث کاهش قندخون می‌شوند [۱۷، ۳۲]. در مجموع، نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد گونه‌های متفاوت تمرینی از جمله تمرین ترکیبی، مقادیر BDNF هیپوکمپ را تحت تأثیر قرار می‌دهد، از سوی دیگر به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی با شدت بالا به میزان کمتری افزایش بیشتر سطوح BDNF را به همراه داشته باشد. این نتیجه را می‌توان به فشار ایجاد شده بر اثر فعالیت اجباری بر نوارگردان دانست که با فشار بیشتری همراه است. همچنین شدت بالا و مدت زمان آن نیز بسیار مؤثر است.

از سوی دیگر میزان عملکرد شناختی که به دنبال تست‌های حافظه بررسی شد، نشان دادند که عملکرد شناختی در گروه‌های تمرین نسبت به کنترل در سطح بالاتری قرار دارند. با توجه به این که سطوح BDNF تحت تأثیر دیابت قرار گرفته و کاهش می‌یابد و همچنین دیابت باعث کاهش مشخص در تراکم نورونی در ناحیه هیپوکامپ که در روندهای حافظه و یادگیری فضایی نقش مهمی دارد می‌شود، عملکرد شناختی نیز به عنوان تابعی از این تغییرات کاهش می‌یابد. در این مورد، رابطه‌ی فعالیت جسمانی، BDNF و عملکرد شناختی در بیماران دیابتی بررسی‌های اندکی صورت گرفته است و اغلب نشان داده‌اند فعالیت جسمانی منجر به افزایش نورون‌ها و بهبود عملکرد شناختی می‌شود که این بهبودی‌ها بیشتر به تنظیم افزایشی بیان BDNF و نقش مستقیم آن مربوط است. گزارش شده است که افراد فعال عملکرد شناختی بهتری نسبت به هم‌تایان غیرفعال دارند و ورزش از ابتدا به آلزایمر در آینده پیشگیری می‌کند. در سال‌های اخیر، علاقه‌ی شدیدی در انجام فعالیت‌های بدنی به عنوان یک راهبرد رفتاری اولیه پیشگیری‌کننده در برابر زوال شناختی وجود دارد. اکثر مطالعاتی که روابط بین ورزش و حافظه را شناسایی کرده‌اند؛ ورزش‌های هوازی و یا ترکیبی از ورزش‌های هوازی و بی‌هوازی را مورد بررسی قرار داده‌اند. در کل می‌توان گفت که ورزش تأثیر مثبتی بر تولید BDNF داشته است. بنابراین فعالیت ورزشی به دلیل تأثیر مثبتی که بر روی تولید BDNF دارد، عملکرد شناختی نیز بهبود می‌یابد. البته مطالعات اندکی، اثرات ورزش مقاومتی بر حافظه را به

کیناز (PKC- δ) و کالمادولین-کیناز ۲ (CaM-KII) می‌شود. پروتئین BDNF با اتصال به گیرنده، TrkB موجب فعالیت آنزیم‌های ضد اکسایشی، افزایش عوامل ضد آپوپتوزی و افزایش ساختارهای درگیر در سیناپس می‌شود و از این طریق، نقش مهمی در رشد و حفظ سیستم عصبی، فعالیت سیناپسی و به طور کلی، بهبود عملکرد شناختی ایفا می‌کند. بیان شده است که اثرات محافظت‌کننده‌ی عصبی تمرین ورزشی، از طریق تنظیم بیان نوروتروفین‌ها صورت می‌گیرد. این پروتئین‌ها موجب افزایش نورون‌زایی شده و با فراهم کردن یک شبکه‌ی عصبی گسترده‌تر، موجب افزایش قابلیت احیا (رژنراسیون) سلول‌های عصبی می‌شوند. باند شدن BDNF با گیرنده‌ی اختصاصی‌اش یعنی TrkB، اصلی‌ترین مسیر سیگنالینگ فرآیند شکل‌پذیری سیناپسی در هیپوکمپ است [۲۹]. احتمال می‌رود در تحقیق حاضر به دلیل شدت بالای تمرینات ترکیبی تخلیه ذخایر انرژی و افزایش AMPK اتفاق افتاده است و یکی از سازکارهای پیشنهادی افزایش BDNF ناشی از فعالیت ورزشی فعال شدن مسیر PGC1 α -FNDC5 است؛ این مسیر طی فعالیت ورزشی باعث افزایش ترشح BDNF از مغز می‌شود [۳۰، ۳۱]. در راستای افزایش BDNF احتمال می‌رود گیرنده‌های آن نیز افزایش یافته و این باعث بالارفتن باند شدن هورمون-گیرنده شده و در نتیجه غلظت BDNF آزاد در گروه تمرین کاهش یافته است.

این اواخر تعداد مطالعاتی که تأثیر تمرینات مقاومتی و ترکیبی بر کنترل قند خون و حساسیت به انسولین در بیماران مبتلا به مقاومت به انسولین انجام شده است، به میزان قابل توجهی افزایش یافته است. مشخص شده است که تمرینات ترکیبی و مقاومتی برای مدیریت بیماران T2DM مؤثر است و ممکن است مزایای بیشتری برای پیشگیری یا محدود کردن اختلالات عضلانی مرتبط با T2DM ارائه دهد. علاوه بر این، چنین تمرین‌هایی محتوای پروتئین GLUT4، گیرنده‌ی انسولین، گلیکوژن سنتاز (GS) و در کل فعالیت GS را افزایش می‌دهند. از جمله سازکار احتمالی کاهش معنی‌دار قندخون ناشناخته در گروه تمرین نسبت به کنترل و از سوی دیگر عدم تفاوت معنی‌دار در غلظت انسولین در بین گروه‌ها را می‌توان به افزایش حجم توده‌ی عضلانی و به دنبال آن افزایش غلظت پروتئین GLUT4،

تر شدن بیشتر موضوع لازم است مطالعات وسیع تری در این زمینه صورت گیرد.

سپاسگزاری

نویسندگان این پژوهش مراتب سپاس و قدردانی خود را از همکاری معاونت آموزشی و پژوهشی دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی و بخش علوم ورزشی دانشگاه شیراز ابراز می‌دارند.

تنهایی مورد بررسی قرار داده‌اند. این موضوع ممکن است به این دلیل باشد که فرض شده است تمرین مقاومتی در برابر تمرین هوازی دارای فواید لازم نیست، در صورتی که تمرینات مقاومتی یک محرک قوی برای رهایی انواع نورواندوکراین و عوامل رشدی است. در مجموع شاید بتوان عنوان داشت که سازکارهای نوروبیولوژیکی مسئول اثرات سودمند تمرین بدنی بر شناخت عبارتند از افزایش جریان خون در نواحی قشری و زیرقشری متعددی از مغز که به ساخته شدن و استفاده از نوروترانسمیترها یا میانجی عصبی می‌انجامد. با این حال جهت روشن

مآخذ

- Goh SY, Ang SB, Bee YM, Chen RY, Gardner D, Ho E, et al. Ministry of health clinical practice guidelines: diabetes mellitus. *Singapore medical journal* 2014; 55(6):334.
- Bril V. Treatments for diabetic neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2012; 17:22-7.
- Maass A, Düzel S, Brigadski T, Goerke M, Becke A, Sobieray U, et al. Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *Neuroimage* 2016; 131:142-54.
- Glud M, Christiansen T, Larsen L, Richelsen B, Bruun J. Changes in circulating bdnf in relation to sex, diet, and exercise: a 12-week randomized controlled study in overweight and obese participants. *Journal of obesity* 2019; 2019.
- Brahimi M, Mirzaali P, Avandi SM. Effect of 8 weeks resistance training on serum BDNF level and memory performance in middle-aged women with metabolic syndrome. *Physiology of sport and physical activity* 2016; 9(1):1313-1324.
- Shaikh FA, Bhuvan K, Htar TT, Gupta M, Kumari Y. *Cognitive Dysfunction in Diabetes Mellitus*. In: Siderova M, editor. *Type 2 Diabetes - From Pathophysiology to Modern Management* [Internet]. London: IntechOpen; 2019 [cited 2022 Mar 04]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/68743>
- Liu Q, Chen L, Hu L, Guo Y, Shen X. Small molecules from natural sources, targeting signaling pathways in diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms* 2010; 1799(10-12):854-65.
- Salehi OR, Hoseini A. The effects of endurance trainings on serum BDNF and insulin levels in streptozotocin-induced diabetic rats. *Shefaye Khatam* 2017; 5(2):52-61.
- Pérez G. Exercise and type 2 diabetes mellitus. *Atencion primaria* 2012; 44(3):178.
- Morland C, Andersson KA, Haugen ØP, Hadzic A, Kleppa L, Gille A, et al. Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1. *Nature communications* 2017; 8(1):1-9.
- Traisaeng S, Sanguanrungrasirikul S, Keelawat S, Somboonwong J. Effect of moderate exercise training on diabetic status and pancreatic insulin content in diabetic rats. *Journal of Physiological and Biomedical Sciences* 2014; 27(1):27-31.
- Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, Oppliger RA, Gisolfi CV. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. *Journal of Applied Physiology* 1979; 47(6):1278-83.
- Dotzert MS, McDonald MW, Murray MR, Nickels JZ, Noble EG, Melling CJ. Effect of combined exercise versus aerobic-only training on skeletal muscle lipid metabolism in a rodent model of type 1 diabetes. *Canadian journal of diabetes* 2018; 42(4):404-11.
- Haeri NS, Sadegh M, Palizvan MR. side bias as an index for learning and memory ability in Morris water maze. *Journal of Animal Research. Iranian Journal of Biology* 2016; 29(2):138-45.
- Vahid Hajali, Thomas Scherf, Sunetra Jitkar Sase, Fernando J. Sialana, Marion Gröger, Keiryn L. Bennett, Arnold Pollak, Lin Li, Volker Korz, Gert Lubec, Hippocampal receptor complexes paralleling LTP reinforcement in the spatial memory holeboard test in the rat. *Behavioural Brain Research* 2015; 283: 162-174.
- Loprinzi PD. Does brain-derived neurotrophic factor mediate the effects of exercise on memory? *The Physician and sportsmedicine* 2019; 47(4):395-405.
- Kim HJ, So B, Son JS, Song HS, Oh SL, Seong JK, et al. Resistance training inhibits the elevation of

- skeletal muscle derived-BDNF level concomitant with improvement of muscle strength in Zucker diabetic rat. *Journal of exercise nutrition & biochemistry* 2015; 19(4):281.
18. Etemad A, Sheikhzadeh F, Asl NA. Evaluation of brain-derived neurotrophic factor in diabetic rats. *Neurological research* 2015; 37(3):217-22.
 19. Damirchi A, Hosseini F, Babaei P. Mental training enhances cognitive function and BDNF more than either physical or combined training in elderly women with MCI: a small-scale study. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias* 2018; 33(1):20-9.
 20. Tsai S-F, Ku N-W, Wang T-F, Yang Y-H, Shih Y-H, Wu S-Y, et al. Long-term moderate exercise rescues age-related decline in hippocampal neuronal complexity and memory. *Gerontology* 2018; 64(6):551-61.
 21. Pietrelli A, Matković L, Vacotto M, Lopez-Costa J, Basso N, Brusco A. Aerobic exercise upregulates the BDNF-Serotonin systems and improves the cognitive function in rats. *Neurobiology of learning and memory* 2018; 155:528-42.
 22. Kim T-W, Park H-S. Physical exercise improves cognitive function by enhancing hippocampal neurogenesis and inhibiting apoptosis in male offspring born to obese mother. *Behavioural brain research* 2018; 347:360-7.
 23. Jin J-J, Ko I-G, Kim S-E, Hwang L, Lee M-G, Kim D-Y, et al. Age-dependent differences of treadmill exercise on spatial learning ability between young- and adult-age rats. *Journal of exercise rehabilitation* 2017; 13(4):381.
 24. So JH, Huang C, Ge M, Cai G, Zhang L, Lu Y, et al. Intense exercise promotes adult hippocampal neurogenesis but not spatial discrimination. *Frontiers in cellular neuroscience* 2017; 11:13.
 25. Nita M, Grzybowski A. The role of the reactive oxygen species and oxidative stress in the pathomechanism of the age-related ocular diseases and other pathologies of the anterior and posterior eye segments in adults. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2016; 2016.
 26. Huang AM, Jen C, Chen H, Yu L, Kuo Y-M, Chen H-I. Compulsive exercise acutely upregulates rat hippocampal brain-derived neurotrophic factor. *Journal of neural transmission* 2006; 113(7):803-11.
 27. Molteni R, Ying Z, Gómez-Pinilla F. Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. *European Journal of Neuroscience* 2002; 16(6):1107-16.
 28. Barzgar H, Vasadi E, Borjianfar M. The effect of different types of exercise training on brain-derived neurotrophic factor in the rat. *Sport Physiology* 2015; 6(24):99-108.
 29. Jalilvand MR, Mohammadi ZF, Yaghoobi A. Effect of Endurance Training on Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Tyrosine Kinase B (Trkb) Level in Hippocampus of Ischemic Induced Male Rats. *Journal of North Khorasan University of Medical Sciences* 2019; 11(3):87-93.
 30. Mounier R, Théret M, Lantier L, Foretz M, Viollet B. Expanding roles for AMPK in skeletal muscle plasticity. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2015; 26(6):275-86.
 31. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell metabolism* 2013; 18(5):649-59.
 32. Jamali A, Shahrbanian S, Tayebi SM. The Effects of Exercise Training on the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in the Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review of the Randomized Controlled Trials. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2020; 19(1):633.

The Effect of 8 Weeks of Concurrent Training on BDNF Values of Brain Hippocampus, Cognitive Function, Blood Glucose and Insulin in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

Mohsen Omid¹, Mohsen Salesi^{*1}, Rasoul Rezaei¹, Maryam Koushki Jahromi¹

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Education and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran

ABSTRACT

Background: BDNF protein is the important neurotrophin that is involved in cognitive function. Diabetes can lead to impaired function and is a neurocognitive disorder's factor in hippocampus. Therefore, the purpose of this study was to evaluate the effect of 8 weeks of concurrent training on BDNF levels in the brain hippocampus and cognitive function of streptozotocin-induced diabetic rats.

Methods: 40 of Sprague-Dawn rats were randomly divided into four groups: healthy inactive, non-healthy concurrent exercise, diabetic group without exercise, and diabetic concurrent exercise. Rats in the training groups performed concurrent training for 8 weeks. After 8 weeks, subjects' memory was assessed using a cognitive function test in a water maze. BDNF levels in the hippocampus were measured by Western blotting. One-way analysis of variance and LSD post hoc test were used to analyze the data.

Findings: The present study showed that eight weeks of concurrent exercise resulted in a significant reduction in fasting blood sugar in the healthy exercise group compared to the diabetic group. A significant decrease in BDNF levels of the cerebral hippocampus was also observed in the diabetic exercise group compared to the diabetic group. In addition, the level of memory function in healthy exercise and diabetic exercise groups was significantly higher than healthy control and patient control.

Conclusion: Concurrent exercise reduces BDNF hippocampus and increased cognitive function in the exercise group compared to the control group. As a result, it can be said that this type of exercise is very effective in improving the complications of type 2 diabetes.

Keywords: Concurrent exercise, BDNF protein, Cognitive function, Hippocampus

* Eram Square, Department of Exercise Physiology, Faculty of Education and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran. Tel: +987136134630, Postal Code: 7194684759, Email: mhsnsls@gmail.com

