

مقایسه اثر تمرین تناوبی شدید و اختیاری در محیط غنی شده حرکتی بر بیان پروتئین‌های آیریزین و آدیپونکتین در بافت هیپوکمپ رت‌های مبتلا به آلزایمر

فاطمه زائری^۱، محمدرضا کردی^{۲*}، رضا نوری^۳

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، پردیس بین‌المللی دانشگاه تهران، واحد کیش
۲- استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران
۳- استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، پردیس بین‌المللی دانشگاه تهران، واحد کیش
* نشانی نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه تهران، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی

Email: Mrkordi@ut.ac.ir

پذیرش: ۱۴۰۱/۶/۱

دریافت: ۱۴۰۱/۵/۱۱

چکیده

مقدمه و هدف: اگر چه نقش مطلوب تمرینات ورزشی بر سلامت بیماران مبتلا به آلزایمر (AD) گزارش شده است، اما سازوکار این اثر بر عملکرد نورونی در این بیماران هنوز به خوبی شناخته نشده است. لذا مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر تمرین تناوبی شدید (HIIT) و تمرین در محیط غنی شده حرکتی (RE) بر بیان پروتئین‌های آیریزین و آدیپونکتین در بافت هیپوکمپ رت‌های آلزایمری طراحی شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۲۵ سر موش صحرایی به گروه‌های (۱) کنترل، (۲) شم (Sh، ۳) آلزایمری شده با استرپتوزوتوسین (AD، ۴)، تمرین تناوبی شدید (HIIT) و (۵) تمرین در محیط غنی شده حرکتی (RE) تقسیم شدند. گروه HIIT به مدت هشت هفته، پنج جلسه در هفته و هر جلسه در ۹ تناوب ۹۰ ثانیه‌ای با شدت ۸۵ درصد سرعت بیشینه به تمرین بر روی تردمیل پرداختند و گروه تمرین RE در قفس‌های ویژه غنی شده از نظر حرکتی قرار گرفتند. به منظور تایید مدل آلزایمری رنگ آمیزی تیو فلاوین‌ی انجام شد. جهت تجزیه و تحلیل استنباطی یافته‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه همراه با آزمون تعقیبی توکی استفاده شد ($P \leq 0.05$).

یافته‌ها: در حالیکه انجام تمرینات RE موجب افزایش معنادار سطح آیریزین در مقایسه با گروه آلزایمری ($P=0.009$) شد، تمرینات HIIT تغییر معنادار در سطح آیریزین ایجاد نکرده است. همچنین هیچ یک از روش‌های تمرینی تغییرات معنادار در سطح آدیپونکتین ایجاد نکرده‌اند ($P < 0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری: انجام فعالیت در محیط غنی‌سازی شده حرکتی از طریق سازوکار آیریزین آثار مطلوب‌تری در کاهش نشانه‌های AD دارد.

واژه‌های کلیدی: بیماری آلزایمر، تمرین اختیاری، تمرین تناوبی شدید، هیپوکمپ

مقدمه

ویژه در منطقه هیپوکمپ مغز شاخص اصلی بافت‌شناسی در AD است. AD همچنین با از دست دادن سیناپس، فشار اکسایشی، اختلالات ساختاری و عملکردی میتوکندری، پاسخ‌های التهابی، تغییرات انتقال عصبی کولینرژیک، تغییرات هورمونی و اختلالات چرخه سلولی همراه است (۱، ۴).

بیماری آلزایمر (AD)^۱ یک بیماری پیش رونده تخریب عصبی است. وجود پلاک‌های برون‌سلولی آمیلوئید بتا (Aβ)^۲، تنگله‌های نوروفیبریلاسیون^۳ درون‌سلولی و تخریب عصبی^۴ به

1. Alzheimer Disease
2. Amyloid β
3. Neurofibrillary Tangles

4. Neurodegeneration

آدیپونکتین که یک آدیپوسایتوکین است یکی از اجزا کنترل‌کننده انرژی سلولی است. کاهش آدیپونکتین در بیماری‌های مرتبط با مقاومت انسولین نظیر بیماری‌های قلبی-عروقی (۱۹) و آلزایمر (۲۰) دیده می‌شود. آدیپونکتین از مسیرهای متعدد مانند متابولیسم چربی، خنثی کردن سایتوکین‌های التهابی، نوروزنز (۲۰) و بهبود حساسیت به انسولین و متابولیسم گلوکز (۲۱) می‌تواند موجب بهبود علائم آلزایمر شود. اما با توجه به تعداد بسیار کم تحقیقات در این زمینه، بررسی بیشتر ضروری به نظر می‌رسد.

عوامل مختلفی در میزان اثربخشی یک فعالیت ورزشی موثر است. از جمله نوع، شدت، مدت، اختیاری یا اجباری بودن تمرین. از این رو این مطالعه به منظور دست‌یابی به موثرترین مدل تمرینی بر شدت AD و مقاومت به انسولین طراحی شد. در این پژوهش تأثیرات مفید و سودمند دو روش تمرینی HIIT^۵ اجباری و اختیاری در محیط غنی‌سازی شده حرکتی (RE)^۶ بر میزان آیریزین و آدیپونکتین بافت هیپوکمپ موش‌های آلزایمری را بررسی می‌کنیم.

روش‌شناسی

پژوهش حاضر از نوع کاربردی و به روش تجربی است، که با طرح پیش‌آزمون - پس‌آزمون با گروه کنترل انجام گرفت. جامعه آماری تحقیق حاضر را ۲۵ سر رت نر بالغ و بیستار تهیه شده از انیستیتو پاستور با میانگین وزن ۲۲۰-۲۵۰ گرم و میانگین سنی ۶-۸ هفته تشکیل دادند. حیوانات در شرایط یکسان (دما ۳ ± ۲۲ سانتی‌گراد، رطوبت حدود ۴۵ درصد، نوردهی ۱۲ ساعته و دسترسی آزادانه به آب و غذا) و در قفسه‌ای پلاستیکی قابل شستشو نگهداری شدند. در سرتاسر دوره تحقیق رت‌ها توسط یک نفر جابه‌جا و دست‌کاری شدند. تمامی مراحل نگهداری و کشتار رت‌ها بر اساس ضوابط کمیته اخلاق حیوانات انیستیتو پاستور انجام شد. رت‌ها به صورت تصادفی به پنج گروه شامل (۱) کنترل مبتلا به آلزایمر (AD، ۲) آلزایمری شده همراه با تمرین تناوبی شدید (HIIT) و (۳) آلزایمری شده همراه با تمرین اختیاری در محیط غنی‌سازی شده حرکتی (RE) تقسیم شدند. همچنین تعداد ۵ سر موش صحرایی به عنوان گروه شم (Sh) برای بررسی اثر جراحی و تزریق سالین در بطن مغز قرار گرفتند و تعداد ۵ سر

اختلال متابولیسم گلوکز و مقاومت به انسولین، پیام‌رسان IGF-1^۱، پاسخ التهابی، فشار اکسایشی، سازوکار پیام‌رسانی GSK3β^۲، تشکیل آمیلوئید بتا، تشکیل تنگله‌های نوروفیبریلاری و تغییر فعالیت استیل‌کولین از جمله سازوکارهای پاتوزن دخیل در AD است (۵، ۱۳). با توجه به اینکه سازوکارهای بیان شده در رخدادهای بیماری دیابت نیز دخیل هستند لذا بیماری آلزایمر با نام "دیابت نوع ۳" معرفی می‌شود (۸). از این رو بازیابی سطح انسولین مغزی و فعالیت‌های پیام‌رسان آن به یک هدف درمانی برای درمان AD تبدیل شده است.

از آنجا که درمان‌های دارویی با سازوکارهای مختلف در کنترل AD موفقیت کامل نداشته‌اند، دانشمندان به دنبال یافتن درمان‌های مکمل در این نوع اختلال هستند. یکی از موثرترین این درمان‌ها انجام فعالیت‌های ورزشی منظم است که با سازوکارهای متعدد از جمله کاهش تخریب عصبی (۱۴)، کاهش پلاک‌های آمیلوئیدی و فسفریله شدن تائو (۱۵)، جلوگیری از فسفوریله شدن، کاهش اختلالات عصبی و چاقی (۱۶)، کاهش التهاب، افزایش حساسیت به انسولین و افزایش بیان فاکتورهای نوروتروفینی (۱۷)، موجب بهبود شرایط بیماران آلزایمری می‌شود.

سازوکارهای متعددی برای آثار مطلوب ورزش بر عملکرد دستگاه عصبی و دستگاه متابولیک بدن مطرح است. از این جمله می‌توان به تأثیرگذاری مطلوب برخی سایتوکین‌های ترشح شده در پی انجام فعالیت‌بدنی بر پیشگیری و بهبود این بیماری اشاره کرد. آیریزین که از جدیدترین مایوکاین‌های در دست تحقیق است از جمله همین سایتوکین‌ها است. بیان PGC1α^۳ در پی ورزش، موجب ترشح FNDC5^۴ از عضله اسکلتی می‌شود. این پروتئین پس از شکستن، در خون با نام آیریزین ترشح می‌شود و با سازوکارهای متعدد از جمله هموستاز گلوکز و چربی، کاهش مقاومت به انسولین، القا نوروزنز و کاهش سایتوکین‌های التهابی موجب محافظت عصبی و بهبود حافظه و یادگیری و عملکرد شناختی می‌شود (۱۸). اما پاسخ‌های گوناگون آیریزین در پاسخ به مدل‌های مختلف تمرینی لزوم تحقیق روی انواع مدل‌های تمرینی را می‌طلبد.

1. Insulin-like Growth Factor 1
2. Glycogen synthase kinase 3 beta
3. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha
4. Fibronectin type III domain-containing protein 5

5. High Intensity Interval Training
6. Riched Environment

موش صحرائی سالم به منظور بررسی اثر القا آلزایمر بر متغیر های تحقیق در گروه کنترل سالم (کنترل) قرار گرفتند. به منظور القا مدل آلزایمری از روش تزریق داخل مغزی استرپتوزوتوسین (STZ) استفاده شد (۲۲). پس از یک هفته از انتقال رت‌ها به آزمایشگاه و سازگاری با محیط حیوانات پس از استراحت شبانه با تزریق داخل صفاقی کتامین و زایلازین (به نسبت ۶ به ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. پوست بالای جمجمه برداشته و مختصات مربوط به بطن‌های جانبی با استفاده از وسیله Paxinos (قدامی خلفی ۹/۰- میلی‌متر، جانبی ۵ میلی‌متر، و پشت بطنی ۲/۳- میلی‌متر) اندازه‌گیری شد. سوراخی در جمجمه ایجاد شد تا به وسیله میکرو سرنج همیلتون یک تزریق از طریق سوراخ به داخل هر بطن جانبی انجام شود. STZ در گروه های تمرینی و گروه آلزایمری (۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم/۵ میکرولیتر) تزریق شد (۲۳). در گروه شم به همان حجم سالین تزریق شد. پس از جراحی، رت‌ها در قفس‌های تکی در یک اتاق با تهویه مطبوع ۲۵ درجه سانتیگراد نگهداری شدند و تا زمان بهبودی کامل به غذا و آب دسترسی داشتند. سپس در گروه‌های مشخص شده در هشت هفته، برنامه‌های تمرینی HIIT روی نوارگردان و فعالیت در قفسی که به شکل محیط غنی شده مجهز شده بود را انجام دادند. سنجش میزان آدیونکتین و آیریزین بافت هیپوکمپ با روش وسترن بلات انجام شد. به این منظور ابتدا نمونه توسط

نیترژن مایع خرد و سپس در بافر لیزکننده سرد با دور ۳۰۰۰ به مدت چهار زمان ۳۰ ثانیه ای با فاصله زمانی ۵ دقیقه هموزن شد. سپس بافت هموزن شده به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۴+ درجه سانتیگراد و در دور ۱۵۰۰۰ سانتریفیوژ گردید. مایع بالایی جدا شده و در فریزر ۲۰- نگهداری گردید. برای تعیین غلظت پروتئین از روش بردفورد استفاده شد (۲۴). بررسی تایید مدل آلزایمری و تشکیل آمیلوئید بتا به وسیله رنگ آمیزی تیو فلاوین انجام شد (۲۵).

در گروه HIIT آزمون پروتکل ظرفیت تمرینی مطابق با پروتکل وانگ و همکارانش (۲۰۱۷) انجام شد. رت‌ها با سرعت ۸ متر بر دقیقه به مدت ۲ دقیقه روی نوارگردان شروع به دویدن کردند. بعد از هر ۲ دقیقه سرعت یک متر در دقیقه افزایش یافت تا زمانی که رت‌ها نتوانند افزایش سرعت را برای بیش از ۱۰ ثانیه متوالی تحمل کنند. برای تعیین میانگین حداکثر سرعت (Smax)، بالاترین سرعت و مدت زمان اجرا ثبت شد (۲۶). آزمون ظرفیت تمرین در هفته‌های صفر، هفته ۲، هفته ۴، هفته ۶، هفته ۸ انجام شد و برنامه تمرینی جدید طبق Smax به دست آمده تدوین شد. پروتکل تمرین HIIT برای ۵ روز در هفته انجام شد که در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱: پروتکل تمرین HIIT

مراحل تمرین	گرم کردن	بدنه اصلی تمرین (تناوب)	سرد کردن
مؤلفه تمرین	تناوب شدید (۹ تناوب) / تناوب بازیافت (۸ تناوب)		
زمان تمرین (دقیقه)	۵ دقیقه	۱/۳۰ ثانیه	۵ دقیقه
شدت تمرین (حداکثر سرعت)	٪۴۰	٪۸۵	٪۴۰
شیب نوارگردان (درجه)	صفر	صفر	صفر

پروتکل تمرین گروه: رت‌های این گروه ۵ روز در هفته

(بعد از پایلوت برای یافتن زمان مناسب قرار گیری) به مدت ۲ ساعت در قفس طراحی شده محیط غنی به ابعاد ۸۰×۱۰۰×۱۰۰ و تجهیز شده با ابزار مختلف شامل سرسره، توپ، لوله، نردبان و چرخ گردان و کلبه بازی قرار داده شدند. در طول دوره تمرین حتی المقدور محل قرارگیری وسایل به صورت هفتگی تغییر داده شد. به منظور یکسان سازی، رت‌های گروه شم، کنترل سالم و کنترل آلزایمری نیز ۵ روز در هفته روزانه ۵-۱۰ دقیقه روی تردمیل خاموش قرار داده شدند.

روش‌های آماری

به منظور بررسی طبیعی بودن داده‌ها از آزمون شاپیرو - ویلک استفاده شد. همچنین مقایسه میانگین‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یکسویه در سطح معناداری ۵ درصد و آزمون تعقیبی توکی انجام گرفت. تحلیل آماری به کمک نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ انجام گرفت و برای رسم نمودار از نرم‌افزار اکسل ۲۰۱۰ استفاده شد.



تصویر ۱. محیط غنی‌سازی شده حرکتی

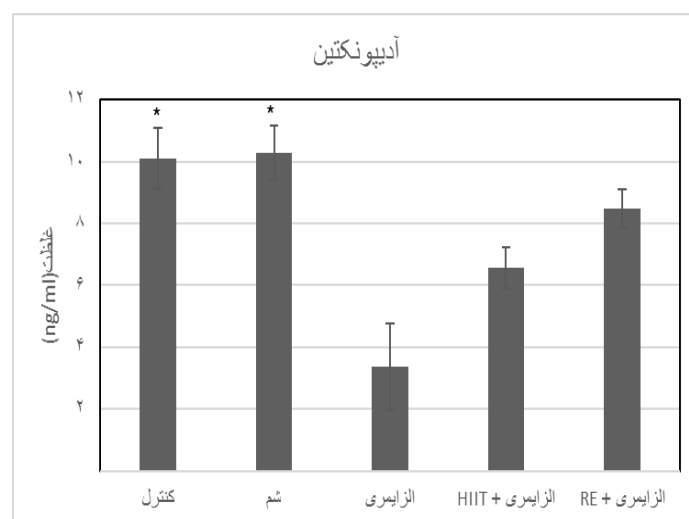
یافته‌ها

نتایج این تحقیق در نمودار ۲ نشان می‌دهد، در حالی که القا آلزایمر موجب کاهش معنادر میزان آیریزین در گروه آلزایمری (۵/۶۷۷±۰/۴۲) نسبت به گروه کنترل (۱۴/۴۶±۱/۸۱) و شم (۱۲/۸±۰/۹۶) و در گروه HIIT (۸/۸۱±۰/۷۹) نسبت به گروه کنترل شده است، انجام تمرینات در محیط غنی‌سازی شده در گروه RE (۱۱/۴۸±۰/۳۵) موجب افزایش معنادر میزان آیریزین نسبت به گروه آلزایمری شده است (P=۰/۰۰۹). اما اختلاف معناداری بین دو گروه تمرینی وجود ندارد (P>۰/۰۵). مقادیر هیپوکمپال آدیپونکتین در جدول ۳ نشان داده شده است.

تجزیه و تحلیل داده‌ها در نمودار ۱ نشان می‌دهد که القا آلزایمر موجب کاهش معنادر میزان آدیپونکتین در گروه آلزایمری (۳/۳۸±۱/۴۰۲) نسبت به گروه کنترل (۱۰/۰۹±۰/۹۸) و شم (۱۰/۲۹±۰/۸۷) شده است (P=۰/۰۳۹). پس از انجام تمرینات ورزشی این میزان در گروه تمرین HIIT (۶/۵۷±۰/۶۵) و گروه RE (۸/۴۷۷±۰/۶۲) تغییر معنادر نداشته است (P>۰/۰۵). تغییرات بین گروه‌های تمرینی نیز غیرمعنادر بود (P>۰/۰۵). مقادیر هیپوکمپال آدیپونکتین در جدول ۲ نشان داده شده است.

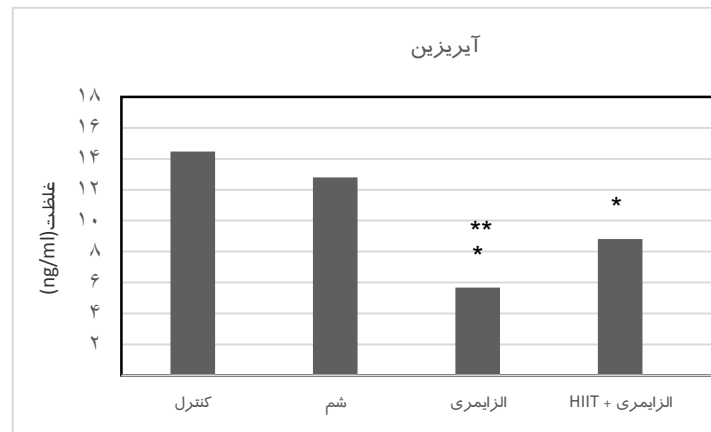
جدول ۲. سطح هیپوکمپال آدیپونکتین

کنترل	شم	آلزایمری	آلزایمر HIIT	آلزایمر +RE	میانگین
۱۰/۰۹	۱۰/۲۹	۳/۳۸	۶/۵۷	۸/۴۷۷	۱۰/۰۹
۱/۷۰۶	۱/۵۱۴	۴/۴۲۹	۱/۱۳۸	۱/۰۸۹	انحراف معیار
۰/۹۸۵	۰/۸۷۴	۱/۴۰۲	۰/۵۶۶	۰/۶۲۸	خطای استاندارد



نمودار ۱. سطح هیپوکمپال آدیپونکتین در گروه‌های تحقیق

* معنادر نسبت به گروه آلزایمری (P<۰/۰۵)



نمودار ۲. سطح هیپوکمپال آیریزین در گروه‌های تحقیق

* کاهش معنادار نسبت به گروه کنترل ($P < 0.05$)

** کاهش معنادار نسبت به گروه شم ($P < 0.05$)

*** افزایش معنادار نسبت به گروه الزایمری ($P < 0.05$)

جدول ۳. سطح هیپوکمپال آیریزین

کنترل	شم	الزایمری	الزایمری HIIT	الزایمری +RE
۱۴/۴۶	۱۲/۸۱	۵/۶۶۷	۸/۸۱۳	۱۱/۴۸
۳/۱۴۱	۱/۶۷۸	۰/۷۳۵	۱/۳۷۹	۰/۶۱۱
۱/۸۱۴	۰/۹۶۸	۰/۴۲۴	۰/۷۹۶	۰/۳۵۲

بحث

طبق نتایج مطالعه حاضر محیط غنی به عنوان یک مدل ترکیبی، تاثیرات مطلوب تری نسبت به پروتکل HIIT بر میزان آیریزین و آدیپونکتین بافت هیپوکمپ داشته است، در مطالعه ویلیام و همکاران (۲۰۰۸) نیز، بهترین برنامه تمرینی در بیماران الزایمری آن است که همه اعضای بدن را در بر گیرد و تعاملات اجتماعی فراهم شود (۲۷). تاثیرات سایتوکین های ترشح شده در پی انجام فعالیت ورزشی بر بافت مغز یکی از سازوکار های مطرح شده در بهبود اثرات تخریبی الزایمر در این پژوهش بود که به این منظور میزان آیریزین بافت هیپوکمپ رتهای الزایمری سنجیده شد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که انجام فعالیت بدنی در کنترل AD از طریق افزایش بیان هورمون آیریزین نقش دارد. همسو با نتایج تحقیق حاضر، در مطالعه ریوادا (۲۰۱۳) نیز فعالیت بدنی یکی از مهمترین عوامل اثرگذار بر ترشح آیریزین است (۲۸). در تحقیق حاضر تمرینات در محیط غنی سازی شده که ترکیبی از فعالیتهای استقامتی، قدرتی، ذهنی و اجتماعی با شدت متوسط است اثر مطلوبتری بر میزان آیریزین داشته است. در همین راستا زانگ و همکارانش (۲۰۱۳) نیز گزارش نمودند بعد از هر سه نوع

برنامه تمرینی هوازی شدید، مقاومتی و هوازی کم شدت میزان آیریزین افزایش می یابد. در این تحقیق پس از تمرینات قدرتی میزان آیریزین در بالاترین سطح است (۲۹) و از آنجاییکه حرکات قدرتی بخشی از تمرین در محیط غنی را شامل می شود احتمالاً بتوان اثر بهینه فعالیت در محیط غنی در تحقیق حاضر را به این امر نسبت داد. برخلاف این یافته لوفلر و همکاران (۲۰۱۵) اذعان می دارند که فعالیت های شدید به نسبت فعالیت های با شدت متوسط موجب افزایش بیشتر سطوح آیریزین خون می شود. محققان معتقدند میزان بیان آیریزین تحت تاثیر میزان انرژی مصرفی قرار می گیرد (۳۰). تسوشیا و همکاران (۲۰۱۴) نیز به این نتیجه رسیدند که پاسخ آیریزین سرم به تمرین پر شدت به نسبت تمرین با شدت متوسط بیشتر است (۳۱). همچنین در تحقیق پکالا (۲۰۱۳) میزان بیان آیریزین پس از تمرینات شدید هوازی نسبت به تمرینات ترکیبی با شدت متوسط افزایش بیشتری یافته است که باز هم نشان می دهد بیان آیریزین تحت تاثیر شدت تمرین قرار می گیرد (۳۲). بیان PGC1a در پی ورزش، موجب ترشح FNDC5 از عضله اسکلتی و در پی آن افزایش آیریزین ترشح

را نشان دادند (۳۳). مطالعه واراگیا و همکاران (۲۰۱۶) نیز کاهش سطح آدیپونکتین در مایع مغزی نخاعی در بیماران مبتلا به AD را نشان می دهد (۳۴). اما بر خلاف یافته‌های مطالعه حاضر و شواهد ذکر شده، هیمبرگن و دستیارانش (۲۰۱۲) دریافتند که افزایش سطح هورمون آدیپونکتین با افزایش خطر بروز زوال عقل و آلزایمر در زنان رابطه مستقیم دارد (۳۵). در گزارش دوکیک و همکارانش (۲۰۱۶) نیز تفاوت سطح آدیپونکتین بین یک گروه فاقد زوال عقل و بیماران مبتلا به زوال عقل معنی دار نبود (۳۶). با توجه به نتایج متناقض میزان آدیپونکتین و تاثیرات آن بر شدت و بروز AD، مطالعات بیشتر در این زمینه ضروری به نظر می رسد.

نتیجه گیری

طبق نتایج به دست آمده از این تحقیق، انجام فعالیت فیزیکی در محیط غنی سازی شده حرکتی از طریق افزایش میزان آیریزین موجب اثرات مطلوب تری بر بافت مغز موش های آلزایمری و بهبود علائم آلزایمر شده است.

می شود که با سازوکارهای متعدد از جمله هموستاز گلوکز و چربی، کاهش مقاومت به انسولین، القا نوروزنز و کاهش سایتوکین های التهابی موجب محافظت عصبی و بهبود حافظه و یادگیری و عملکرد شناختی می شود (۱۸). اما احتمالاً بتوان اختلاف میزان شدت و مدت تمرین فوق را دلیل اختلاف نتایج تحقیقات ذکر شده دانست و با توجه به موارد ذکر شده انجام تحقیقات بیشتر بر روی تاثیر محیط غنی بر میزان آیریزین برای یافتن موثرترین شدت تمرین در AD ضروری به نظر می رسد. در بخش دیگری از این تحقیق میزان آدیپوکاین بافت هیپوکمپ سنجیده شد. طبق نتایج به دست آمده القا آلزایمر موجب کاهش میزان آدیپونکتین بافت هیپوکمپ شده است در حالیکه هیچ یک از دو مدل تمرینی افزایش معنادار در میزان آدیپونکتین ایجاد نکرده اند. نتایج مطالعات موید آن است که احتمالاً آدیپونکتین مغزی برای حافظه و یادگیری مهم باشد. با توجه به محدود بودن مطالعات مشابه در بافت هیپوکمپ، در اینجا به بیان برخی مطالعات که تغییرات آدیپونکتین را در بافتهای مختلف بررسی کرده اند می پردازیم. تکسیکریا و همکارانش (۲۰۱۳) سطح سرمی کاهش یافته آدیپونکتین در AD

منابع

- Kandimalla R J L, Prabhakar S, Binukumar B K, Wani WY, Gupta N, Sharma D, Sunkaria A., et al. Apo-Eε4 allele in conjunction with Aβ42 and tau in CSF: biomarker for Alzheimer's disease. *Curr.* 2011 ;8(2):187-96.
- Kandimalla R J, Anand R, Veeramankandan R, Wani W Y, Prabhakar S, Grover V K, Bharadwaj N., et al. CSF ubiquitin as a specific biomarker in Alzheimer's disease. *Curr.* 2014;11(4):340-8.
- Binukumar B K, Gupta N, Sunkaria A, Kandimalla R J, Wani W Y, Sharma D R, Bal A., et al. Protective Efficacy of coenzyme Q 10 against DDVP-Induced cognitive impairments and neurodegeneration in rats. *Neurotox.Res.* 2012;21(4):345-57.
- Reddy P H, Tripathi R, Troung Q, Tirumala K, Reddy T P, Anekonda V, Shirendeb U P., et al. Abnormal mitochondrial dynamics and synaptic degeneration as early events in Alzheimer's disease: Implications to mitochondria-targeted antioxidant therapeutics. *BBA.* 2012;1822(5):639-49.
- Iqbal K, Grundke-Iqbal I. Alzheimer's disease, a multifactorial disorder seeking multitherapies. *Alzheimers Dement. J. Alzheimer's Association.* 2010; 6, 420-424.
- Ferreira S T, Clarke J R, Bomfim T.R, De Felice F G. Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement. J. Alzheimer's Association.* 2014; 10, S76-S83.
- Chen Y, Liang Z, Tian Z, Blanchard J, Dai C.L, Chalbot S, Iqbal K, Liu F, Gong C X. Intracerebroventricular streptozotocin exacerbates Alzheimer-like changes of 3xTg-AD mice. *Mol. Neurobiol.* 2014; 49, 547-562.
- Hoyer S, Lannert H. Long-term abnormalities in brain glucose/energy metabolism after inhibition of the neuronal insulin receptor: implication of tauprotein. *J. Neural Transm. Suppl.* 2007; (72): 195- 202.
- Brands AMA, Biessels GJ, de Jaan EHF, Kappelle LJ, Kessels RPC. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance. *Diabetes Care.* 2005;28(3):726-35.
- Yang Y, Song W. Molecular links between Alzheimer's disease and diabetes mellitus. *Neuroscience.* 2013; 250:140-50.
- Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes - Systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia.* 2005;48(12):2460-9.
- Stewart R, Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabet. Med.* 1999;16(2):93-112.
- Strachan MWJ, Deary IJ, Ewing FME, Frier BM. Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? :a critical review of published studies. *Diabetes Care.* 1997;20(3):438-45.
- Jurgens HA, Johnson RW. Environmental enrichment attenuates hippocampal neuroinflammation and improves cognitive function during influenza infection. *BBI.* 2012;26(6):1006-16.
- Callisaya M, Nosaka K. Effects of Exercise on Type 2 Diabetes Mellitus-Related Cognitive Impairment and Dementia. *J Alzheimer's Disease.* 2017;59(2):503-13.

16. S V Bădescu, C Tătaru, L Kobylinska, E L Georgescu, D M Zahiu, A M Zăgrean, L Zăgrean. The association between Diabetes mellitus and depression. *JML*. 2016; 9(2): 120- 125.
17. Kuga GK, Botezelli JD, Gaspar RC, Gomes RJ, Pauli JR, De Almeida Leme JAC. Hippocampal insulin signaling and neuroprotection mediated by physical exercise in Alzheimer's Disease. *Mot., Rev. Educ. Fis.* 2017;23: 1-6.
18. NPerakakis, G A Triantafyllou, J M Fernández-Real, J Y Huh, K H Park, J Seufert, Ch S Mantzoros. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017; 13(6): 324-337.
- 19- Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004; 291(14): 7-1730.
- 20- Roy Chun-Laam Ng, Koon-Ho Chan. Potential Neuroprotective Effects of Adiponectin in Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(3): 592
- 21- Hu E Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J. Biol. Chem.* 1996; 271(18): 703-10697.
22. Sodhi RK, Singh N. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry Alltrans retinoic acid rescues memory deficits and neuropathological changes in mouse model of streptozotocin-induced dementia of Alzheimer's type. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2013; 40:38-46.
23. Baixia Li, Fei Liang, Xiaoyan Ding, Qingwei Yan, Yongcai Zhao, Xianliang Zhang, Yidong Bai, Tao Huang, Bo Xu. Interval and continuous exercise overcome memory deficits related to β -Amyloid accumulation through modulating mitochondrial dynamics. *Behav. Brain Res.* 2019; 30;376: 112171
24. Hajali V, Sheibani V, Mahani SE, Hajializadeh Z, Shabani M, Aliabadi HP, et al. Ovariectomy does not exacerbate the negative effects of sleep deprivation on synaptic plasticity in rats. *Physiol. Behav.* 2015; 144:73-81
25. Yi-Jun Xu, Yu Mei, Zi-Ling Qu, Shi-Jie Zhang, Wei Zhao, Jian-Song Fang, Jun Wu., et al. Ligustilide ameliorates memory deficiency in APP/PS1 transgenic mice via restoring mitochondrial dysfunction. *Biomed Res. Int.* 2018 (2018) 4606752.
26. Wang N, Lie Y, Ma T, Wen D. High- intensity interval versus moderate- intensity continuous training: Superior metabolic benefits in diet-induced obesity mice. *Life Sci.* 2017; 191:122-131
27. Williams C L & Tappen R M. Exercise training for depressed older adults with Alzheimer's disease. *Aging Ment. Health.* 2008; 12(1): 72-80.
28. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin L, Landrove M, Baltar J, Crujeiras A, Seoane L., et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PloS One* .2013;11;8(4): e60563.
29. Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes.* 2014;63(2):514-25.
30. Löffler D, Müller U, Scheuermann K, Friebe D, Gesing J, Bielitz J. Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100:99-1289.
31. Tsuchiya Y, Ando D, Goto K, Kiuchi M, Yamakita M, Koyama K. Highintensity exercise causes greater irisin response compared with low-intensity exercise under similar energy consumption. *Tohoku J Exp Med.* 2014; 233:40-135.
32. Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, Ahtiainen JP, Horttanainen M, Pöllänen E, et al. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *Physiol. J.* 2013; 591:400-5393.
33. Teixeira A L, Diniz B S, Campos A C, Miranda A S, Rocha N P, Talib L L, Gattaz W F, Forlenza O V. Decreased levels of circulating adiponectin in mild cognitive impairment and alzheimer's disease. *Neuromolecular Med.* 2013;15(1):21-115.
34. Waragai M, Adame A, Trinh I, Sekiyama K, Takamatsu Y, Une K, Maslah E, Hashimoto M. Possible Involvement of Adiponectin, the Anti-Diabetes Molecule, in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *J. Alzheimer's Dis.* 2016; 8;52(4):9-1453.
35. Himbergen T, Alexa S.B, Ai M, Seshadri S, Otokozawa S, Au R, Thongtang N, Wolf P.A, Schaefer E.J. Biomarkers for Insulin Resistance and Inflammation and the Risk for All-Cause Dementia and Alzheimer Disease Results from the Framingham Heart Study. *JAMA Neurol.* 2012; 69: 564-600.
36. Dukic L, Simundic A M, Martinic-Popovic I, Kackov S, Diamandis A, Begcevic I, Diamandis E.P. The role of human kallikrein 6, clusterin and adiponectin as potential blood biomarkers of dementia. *Clin. Biochem.* 2016; 49(3): 213-218.

Comparison of the effect of high intensity interval training and voluntary exercise in motor enriched environment on the expression of irisin and adiponectin proteins in the hippocampal tissue of rats with Alzheimer's disease

Fatemeh Zaeri Irani¹, Mohammad Reza Kordi^{2*}, Reza Nuori³

1. PhD Candidate of Sports Physiology, Kish International Campus, University of Tehran, Tehran, Iran
2. Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran
3. Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Kish international Campus, University of Tehran, Tehran, Iran

Received: 2022/08/02

Accepted: 2022/08/23

Abstract

*Correspondence:

Email:

Mrkordi@ut.ac.ir

Introduction and purpose: Although the beneficial role of exercise in the health of patients with Alzheimer's (AD) has been reported, the mechanism of these effects on neuronal function in these patients is still not well understood. Therefore, the present study was designed to compare the effect of high intensity interval training (HIIT) and exercise in motor enriched environment (RE) on the expression of irisin and adiponectin proteins in the hippocampal tissue of Alzheimer's rats.

Material and Methods: In this experimental study, 25 rats were divided into (1) control, (2) sham (Sh), (3) streptozotocin Alzheimer's model (AD) (4) high intensity interval training (HIIT) and (5) Exercises in motor enriched environment (RE). The HIIT group trained for eight weeks, five sessions per week and each session in 90 seconds practice in 9 interval with an intensity of 85% of maximum speed, and the RE group were placed in especially motor enriched cages. In order to confirm the Alzheimer's model, thioflavin staining was used. One-way ANOVA with Tukey's post-hoc test was used for data analysis ($P \leq 0.05$).

Results: The RE exercises significantly increased in irisin levels compared to the Alzheimer's group ($P=0.0009$), HIIT exercises resulted in no significant change in irisin levels. None of the training methods caused significant changes in adiponectin level ($P > 0.05$).

Discussion and Conclusion: Activity in an enriched motor environment through the irisin mechanism has more desirable effects in reducing AD symptoms.

Key words: Alzheimer's disease, Hippocampus, High intensity interval training, Voluntary exercise