2

The effect of eight weeks of aerobic training on serotonin and tryptophan hydroxylase levels in hippocampus in type 2 diabetic rats

Amirsasan R., PhD¹, Dabbagh Nikokheslat S., PhD², Karimi P., PhD³, Esmaeili A., PhD Student⁴

1. Associate Professor of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

2. Assistant Professor of Exercise PhysiologyDepartment of Exercise Physiology, School of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz Iran.

3. Assistant Professor of Clinical Biochemistry. Neuroscience Research Center (NSRC), Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

4. PhD student of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz Iran (Corresponding Author), Tel:+41-33393258, ameneh.esmaeili@yahoo.com

ABSTRACT

Backgrounds and Aim: Aerobic exercise has proven benefits in treating and reducing the incidence of complications of chronic diseases such as diabetes. In this study we evaluated the effect of aerobic training on serotonin and tryptophan hydroxylase levels in hippocampus in type 2 diabetic rats.

Materials and Methods: 30 rats were randomly divided into healthy control, diabetic control, exercise diabetic groups. 2^{nd} and 3^{rd} groups were made diabetic by intraperitoneal injection of streptozotocin (37mg/kg), two weeks after receiving high-fat diet. Groups of aerobic exercise performed treadmill exercise 5 times/ week for 8 weeks with duration and intensity of 55min /d and 26m/min respectively in the final weeks. 24 hours after the last exercise blood samples and hippocampus tissue samples were obtained and concentrations of serotonin (μ g/g) and tryptophan hydroxylase were measured by Elisa and western blotting methods respectively. We used ANOVA and Tukey post hoc test for data analysis.

Results: Statistical analysis showed that the diabetic group had significantly lower serotonin levels compared to the healthy control group (P=0.001) and exercise diabetic group (P=0.01). The mean tryptophan hydroxylase level of the diabetic groups were significantly lower than that of the healthy control group (P=0.001). The amount of tryptophan hydroxylase was significantly higher in the exercise diabetic group compared to that in the diabetic control group (P=0.001)

Conclusion: In this study, diabetes led to reduction of serotonin and tryptophan hydroxylase levels in the hippocampus. Also eight weeks of aerobic exercise increased tryptophan hydroxylase level in the hippocampus of the diabetic rats.

Key Words: Aerobic Training, Diabetes, Depression.

Received: Jun 29, 2016 Accepted: Jan 22, 2017

تاثیر هشت هفته تمرین هوازی بر سروتونین و تریپتوفان هیدروکسیلاز هیپوکامپ موشهای دیابتی نوع ۲

رامین امیرساسان'، سعید دباغ نیکوخصلت'، پوران کریمی"، آمنه اسماعیلی

۱. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، ایران. ۲.استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکاده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، ایران. ۳. استادیار بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. ۴.دانشـجوی دکتـری فیزیولـوژی ورزشـی، دانشـکده تربیـت بـدنی و علـوم ورزشـی، دانشـگاه تبریـز، ایـران (نویسـنده مسـئول)، تلفـن ثابـت : ۴۰۰۳۳۳۳۵۸

۱۰۲۰۱۳ جوی د تسری فیریونتوری ورزستی، دانشتگذه تربیب بیادی و علتوم ورزشتی، دانشتگاه تېریسر، ایسرال (تویستده مستول) ، تلقین بایت . ۱۵۹ ۲۰۱۱-۲۰۱ ameneh.esmaeili@yahoo.com

چکیدہ

زمینه و هدف: تمرینات هوازی مزایای ثابت شدهای در درمان و کاهش عوارض بیماریهای مزمن از جمله دیابت دارند. در این تحقیق قصد داریم تا تاثیر تمرین هوازی بر سروتونین و تریپتوفان هیدروکسیلاز ناحیه هیپوکامپ موشهای دیابتی نوع ۲ را بررسی نماییم.

روش بررسی: ۳۰ موش صحرایی نر به طور تصادفی به ۳ گروه ۱-کنترل سالم ۲-کنترل دیابتی ۳- تمرین دیابتی تقسیم بندی شدند. گروه های ۲ و ۳ برای دیابتی شدن دو هفته پس از غذای پر چرب با تزریق درون صفاقی، استر پتوزو توسین (mg/kg) ۳۷ دریافت کردند. گروه های تمرین هوازی ۵ جلسه در هفته و ۸ هفته بر روی نوار گردان با مدت و شدتی که در هفته های پایانی به ترتیب به ۵۵ min/d و ۲۶ m/min می رسید، دویدند. ۲۴ ساعت بعد از آخرین تمرین، نمونه خونی و بافت هیپو کامپ موشها استخراج شد و غلظت سروتونین (μg/g) آن به روش الایزا و غلظت تریپتوفان هیدروکسیلاز آن به روش وسترن بلاتینگ اندازه گیری شد.

یافتهها: نتایج نشان داد که میزان سروتونین در گروه کنترل دیابتی به طور معنیداری کمتر از گروه کنترل سالم (۰۰۱،≓P) و تمرین دیابتی (۰۱،+P) بود. در نتایج تریپتوفان هیدروکسیلاز، میانگین دو گروه دیابتی به طور معنیداری کمتر از گروه کنترل سالم بود (۰۰۱،=P). همچنین نتایج نشان داد که میزان تریپتوفان هیدروکسیلاز در گروه تمرین دیابت به طور معنیدار بیشتر از گروه کنترل دیابتی بود (۰۰۱،=P).

نتیجه گیری: در این مطالعه دیابت باعث کاهش سروتونین و تریپتوفان هیدرو کسیلاز ناحیـه هیپو کامـپ شـد. همچنـین هشـت هفته فعالیت هوازی باعث افزایش سروتونین و تریپتوفان هیدرو کسیلاز هیپو کامپ موشهای دیابتی شد. **کلید واژهها:** تمرین هوازی ، دیابت، افسردگی

وصول مقاله :۹۵/۴/۸ اصلاحیه نهایی:۹۵/۱۰/۱۲ یذیر ش:۹۵/۱۱/۲

مقدمه

دیابت ملیتوس بیماری خود مراقبتی است که بیش از ۳۵۰ میلیون نفر را در سراسر جهان درگیر کرده است (۱) ديابت مليتوس با مشخصه افزايش قند خون به علت نقص در ترشح انسولین و یا تاثیر انسولین به علت مقاومت به انسولین، شناخته می شود (۲) و عوارضی مانند بیماری های قلبی، کلیوی و بسیاری از بیماریهای دستگاه عصبی محیطی و مرکزی دارد. بیماری های عصبی می توانند عوارض ناتوان کننده داشته باشند و بر ناحیه های حساس مغز مانند هييوكامب تاثير داشته باشند. نقص در هييوكامب منجر به اختلال در حافظه و یادگیری می شود و یکی از عوارض دیابت بر سیستم عصبی مرکزی می باشد (۳). از طرف دیگر بر طبق مطالعات اصغر و همکاران (۴) خامش و همکاران (۵) و لی و همکاران (۶) افسردگی یک مشکل شایع بین بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۲ می باشد. خطر بروز علائم افسردگی در بین افراد مبتلا به دیابت دو برابر بیشتر از افراد غیر دیابتی مستقل از جنس و نوع دیابت و نحوه اندازه گیری، است (۷). سازو کارهای اصلی ارتباط بین دیابت و افسردگی تغییر پیام رسانی انسولین در مغز ، فعال سازی مسیرهای پیش التهابی و تنظیم مثبت سیستم-های هورمونی شبه گلوکوکورتیکودیدی میباشد. مکانیسم دیگر تاثیر سبک زندگی می باشد (۸). زاکی و همکاران^۴ نشان دادند که کاهش سروتونین مغزی از عوامل ایجاد افسردگی مغزی در موش ها شد (۹) و کیم و همکاران^۵ بیان کردند که تحمیل شرایط افسردگی زا در موش ها باعث کاهش سروتونین مغزی می شود (۱۰). در سبب شناسی افسردگی تخلیه سروتونین از عوامل نروبيولوژيكي ميباشد. عوامل مختلفي باعث اختلال در دستگاه سروتونین می شود که از میان آنها می توان به

⁶ - 5-Hydroxy Triptamin (5-HT)

کاهش تریپتوفان پلاسما و کاهش تولید سروتونین اشاره کرد (۱۱). آنزیم تریپتوفان هیدروکسیلاز^۷ باعث ساخت سروتونین از تریپتوفان میشود بنابراین به عنوان آنزیم کلیدی و محدود کننده در ساخت سروتونین مغزی شناخته میشود (۱۲) بنابراین میتواند یکی از عوامل موثر بر کاهش ساخت سروتونین در مغز باشد.

چگالی بالایی از گیرنده IA سروتونین^{*} در جایگاه پس سیناپسی هیپوکامپ وجود دارد. از آنجایی که اعصاب سروتونینی در هیپوکامپ هم از نواحی خلفی و هم از نواحی میانی هستههای رافه سرچشمه می گیرند و نسبت به تغییرات دستگاه سروتونینی بسیار حساس می باشد. تصور می شود که گیرنده های HT1A موجود در هیپوکامپ نقش موثری در بروز رفتارهای افسردگی دارند (۱۳). در عین حال مطالعات زیادی بر روی دستگاه سروتونینی ناحیه هیپوکامپ و به ویژه تاثیر دیابت بر این دستگاه، صورت نگرفته است.

فعالیت بدنی منظم مزایای درمانی ثابت شدهای مثل معالجه بیماری های روانی، تقویت بهبودی آسیب مغزی و بیماریهای مقاوم تخریب کننده عصبی میباشد. تنظیم عوامل وابسته به اعصاب، عوامل وابسته به عروق، واسطه -های التهابی و انتقالدهندههای عصبی در تاثیر فعالیت بر عملکرد مغزی درگیر هستند. در میان این تاثیرات ترشح انتقالدهندههای عصبی به خصوص مونو آمینها به ساز گاریهای ناشی از فعالیت وابسته است (۱۴). بنابراین به نظر میرسد عوامل مختلفی مانند نوع فعالیت، مدت

فعالیت و عوامل محیطی بر عملکرد تاثیر بگذارند (۱۲). مطالعات نشان میدهد که کاهش میزان سروتونین در برخی نواحی مغزی در اثر سازگاریهای ناشی از تمرینات استقامتی بوجود میآید. کاهش میزان نسبت سروتونین به تریپتوفان در موشهای تمرین کرده نشان میدهد که کاهش سروتونین مغزی ناشی از تمرین ممکن است در

¹ - Asghar S et al 2007

² - Khamesh M E et al 2007

 $[\]frac{3}{4}$ - Li C et al 2009

⁴ - Zaki H F et al 2013 ⁵ - Kim T W at al 2015

⁶ 5 Hardware Trintensin

⁷ - Tryptophan hydroxylase (TPH)

⁸ - Serotonin 1A receptor (5-HT1A)

اثر کاهش بیان تریپتوفان هیدروکسیلاز که آنزیم محدود کننده ساخت سروتونین است، باشد. یافتهها کاهش میزان تریپتوفان هیدروکسیلاز قشر مغز و جسم مخطط مغز در موشهای تمرین کرده را نشان میدهند. این کاهش تولید و یا تریپتوفان هیدروکسیلاز میتواند ناشی از کاهش تولید و یا افزایش تجزیه پروتئین آن باشد (۱۵). درباره تاثیر تمرین منظم بر دستگاه سروتونینی در بیماری دیابت مطالعهای مشاهده نشد و انجام مطالعاتی برای شناخت تاثیر فعالیت بدنی بر دستگاه سروتونینی افراد مبتلا به دیابت ضروری به نظر میرسد.

لذا، به دلیل نامشخص بودن تاثیر تمرین بر دستگاه سروتونینی هیپوکامپ افراد مبتلا به دیابت، در این تحقیق تاثیر هشت هفته تمرین هوازی متوسط را بر سروتونین و تریپتوفان هیدروکسیلاز هیپوکامپ موشهای دیابتی نوع۲ بررسی نمودیم.

روش بررسی

تحقیق حاضر از نوع تجربی و طرح پس آزمون با گروه کنترل و از نظر هدف پژوهش، بنیادی - کاربردی می باشد. به علت عدم امکان انجام این تحقیق بر روی آزمودنی های انسانی در این تحقیق از موشهای صحرایی نر سفید نژاد ویستار (n**=۳۰)** با سن حدود ۶ ماهگی در محدوده وزنی ۲۲۵ الی ۳۰۰ گرم استفاده گردید. ابتدا، موشهای صحرایی به طور تصادفی به ۳ گروه مستقل ۱-کنترل سالم ۲-کنترل دیابتی ۳- تمرین هوازی تقسیمبندی شدند و در هر گروه ۱۰ موش صحرایی قرار گرفت. تمام حیوانات در آزمایشگاه حیوانات در یک محیط کم استرس (دمای C ۲۲۰⁻۲۲ ، رطوبت ۵۰ درصد و کم سر و صدا) و سیکل روشنایی – تاریکی ۱۲ ساعته به صورت انفرادی در هر قفس نگهداری شدند. ضمناً حیوانات آزادانه به آب لوله کشی و غذای فشرده مخصوص موش (شرکت خوراک دام پارس) به مدت دو ماه و ۲ هفته دسترسی داشتند. به منظور ایجاد حالت سازش با محیط،

تمامی مداخلات پس از گذشت حداقل دو هفته استقرار حیوانات و در آغاز سیکل شبانه (ساعت ۱۹) در آزمایشگاه حیوانات به انجام رسید. در این بررسی از آن دسته موشهای صحرایی استفاده گردید که در شرایط طبیعی بدون برقراری حالت روزهداری، میزان گلو کز سرم آنها پائین تر از حد ۲۵۰ mg/dl باشد. فرایند کار با موشهای صحرایی در این تحقیق در کمیته اخلاق کار با حیوانات دانشگاه علوم پزشکی تبریز به تأیید رسید.

بعد از گذشت ۲ هفته سازگاری با محیط آزمایشگاه، برای دیابتی کردن نمونه های دیابتی ۲ هفته مصرف غذای پرچرب (۵۰ درصد چربی، ۲۵٪ پروتئین و ۲۵ درصد کربوهیدرات که توسط محققان و با همکاری شرکت کانی دام تهیه شد) و سپس تزریق درون صفاقی دوز پایین استرپتوزوتوسین (۳۷mg/kg) در بافر سیترات ۱/۰ مولار (۲۹ ۵/۹) بعد از ۶ ساعت ناشتایی اعمال گردید. برای گروه شاهد همان میزان بافر ترزیق شد. ۷۲ ساعت بعد از تزریق دارو، گلوکز نمونه خونی از ورید دمی حیوان با استفاده از گلوکومتر قابل حمل بررسی شد و غلظت گلوکز بالاتر از mg/dl به عنوان موش های صحرایی دیابتی وارد تحقیق شدند.

تمرین هوازی: گروههای تمرین هوازی ۵ جلسه در هفته و ۸ هفته بر روی نوار گردان موتوردار دویدند. در ابتدا، موشهای صحرایی به مدت ۱۰دقیقه در روز و با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و با شیب ۶درجه (۱۰٪) تمرین خود را آغاز کردند(هفته اول). سرعت و مدت تمرین بتدریج در طول ۳ هفته بعد افزایش یافت تا اینکه در هفتههای پایانی مدت و شدت تمرین به ترتیب به ۵۵ دقیقه در روز و ۲۶ متر در دقیقه رسید. مطابق تحقیقات گذشته، شاخصهای خستگی مرکزی با شدتهای تمرینی در حد ۱۹ متر در دقیقه به صورت فزاینده تا ۸ متر در دقیقه در ۶ هفته نیز دقیقه به صورت فزاینده تا ۸ متر در دقیقه در ۶ هفته نیز گزارش شده است (۱۵ و ۱۳).

اندازه گیری سروتونین و تریپتوفان هیدروکسیلاز : ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی (۱۳و۱۱)، گروه تمرین دیابتی ، موشهای صحرایی موجود در همه گروه-ها بوسیله تزریق درون صفاقی کتامین (۹۰ میلی گرم بر کیلو گرم) و زایلازین (۱۰ میلی گرم بر کیلو گرم) بی هوش و سپس جراحی شدند و ناحیه هیپوکامپ آنها بلافاصله استخراج و در نیتروژن $2^\circ ۸$ - منجمد و برای بررسی و های بعدی نگهداری شد. همچنین نمونه سرمی و پلاسمایی نیز از همه حیوانات به دست آمد. بنابراین همه دادههای به دست آمده از گروههای در این مطالعه به صورت پس آزمون میباشد.

نمونههای مغزی منجمد شده در بافر هموژن کننده زیر صفر درجه (۲۰ MM (wt/vol ۱:۲۰ هیس، ۲۵ mM ساکاروز ، ۱/۰ درصد تریتون ۲۵ X-۱۰ مهارکننده پروتئاز کاکتیل و یک قرص کامل ۸۰ MM مهارکننده پروتئاز کاکتیل (Roche)، ۴/۷ [PH] هموژن شد. مواد هموژن شده به مدت ۲۵ دقیقه با سرعت g ۱۵۰۰۰ (°۴) سانتریفیوژ شد. سپس، مواد شناور جمع آوری شدند. غلظت سروتونین به روش الایزا با کیت سروتونین (حساسیت /۰ mg/mL) شرکت کر ستال دی به تک⁶ اندازه گهری شد.

الکتروفورز ژل^۱ و وسترن بلاتینگ^{۱۱} : پروتئین (μg ۳۰) نمونههای هموژن شده بوسیله الکتروفورز ژل سدیم -دودسیل سولفات -پلی اکریلامید (صفحه SDS) با استفاده ژل حل کننده ٪۵/۵ (ACC فسفو و تام)، جدا گردید. پروتئینهای جدا شده بوسیله صفحه SDS به صورت الکتروفوریک به غشای پلی وینیلیدیم دی فلوراید منتقل شده و غشا با آنتی بادی مونوکلونال مورین آنتی – تریپتوفان هیدروکسیلاز^{۱۱} در طول شب در دمای G[°] انکوبه شد. کمپلکس آنتی بادی - تریپتوفان هیدروکسیلاز به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق ضد رت بُزی IgG

انکوبه شد. و سپس با روش کمی لومینسانس واستفاده از فیلم رادیوگرافی به ظهور رسیدند. دانسیته باندها توسط نرم افزار Image J اندازه گیری شد و سپس در مقابل باند بتا اکتین نرمالیزه شدند تا میزان تریپتوفان هیدروکسیلاز به دست آید. آنتی بادی تریپتوفان هیدروکسیلاز از شرکت سانتاکروز^{۱۳} تهیه شد. حساسیت این روش در حد ۱۰۰ pg/mL می باشد.

اندازه گیری شاخص های دیابتی : بعد از جمع آوری نمونه های سرمی و پلاسمایی، اندازه گیری میزان گلو کز سرم بر حسب میلی گرم بر دسی لیتر سرم توسط روش آنزیمی گلو کزاکسیداز (زیست شیمی) انجام گردید. بعلاوه، تعیین غلظت انسولین پلاسما به روش الایزا با استفاده از کیت انسولین(hos 120/1) شرکت کریستال دی بیوتک

روش تجزیه و تحلیل آماری: برای تجزیه و تحلیل آماری از آمار توصیفی به صورت میانگین ± انحراف استاندارد استفاده شد. برای بررسی تفاوتهای بین گروههای مستقل بعد از اطمینان از نرمال بودن دادهها با استفاده از آزمون کلموگروف - اسمیرنف از طرح آزمون آنالیز واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ تحت نسخه ۱۸ نرم افزار آماری SPSS استفاده گردید این آزمون برای اندازه گیری یک صفت کمی در سه یا بیش از سه گروه مستقل مورد استفاده قرار می گیرد.

يافتهها

در این بخش نتایج تحقیق به صورت متمرکز در جدول ۱ آورده شده است و در ادامه به بررسی تفاوت ها پرداخته شده است.

¹³ - Santa Cruz

⁹ - Crystal day Biotech

¹⁰ - Gel Electrophoresis

¹¹ - Western Blotting

¹² - Monoclonal murine anti-TpH

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست و دوم / فرداد و تیر ۱۳۹۷

۲و (..., -P) در گلو کز سرمی و بین گروههای ۱و ۲ (..., -P) و او (..., -P) برای انسولین سرمی تفاوت معناداری وجود دارد. همچنین آزمون تعقیبی تو کی نشان می دهد که بین گروههای ۱و (..., -P) و ۲و ۳ می دهد که بین گروههای ۱و (..., -P) و ۲و ۳ (...) (...) بسرای سروتونین و بسین گسروههای ۱و ۲(...) رای (...) و ۲و ۳ (...) و ۲و ۳ (...) آنالیز آماری نشان میدهد که بین گروههای سه گانه میزان گلو کز سرمی (۰۰۱/= P و ۶۵/۳۸۶ = (۸۱ و ۲) ۲) ، انسولین سرمی (۰۰۱/= P و ۶۵/۳۴ = (۸۱ و ۲) ۲)، سروتونین (۰۰۱/= P و ۹۹/۹۰ = (۸۱ و ۲) F) و تریپتوفان هیدرو کسیلاز (۰۰۱/= P و ۹۹/۹۰ = (۸۱ و ۲) F) هیپو کامپ تفاوت معنی داری وجود دارد. آزمون تعقیبی توکی نیز نشان می دهد که بین گروههای ۱ و ۲ (۰۰۱/۰ = P) ،

ديابت تمرين	كنترل ديابت	كنترل سالم	
			گلو کز mg/ml
#1va±av	**9Y±09	174±10	میانگین
			انسولين µU/L
* <i>٣/۶</i> ±١/٣	**/\$±•/3	0/1±./4	میانگین
			سروتونين (µg/g)
# ./ \$9±./.Y	* ./4Y±./. 1	۰/۴۷±۰/۰۱	میانگین
			تريپتوفان هيدرو كسيلاز
#* • • /^9± • / • 1	*/vy±./.y	$1\pm \cdot/\cdot \cdot$	میانگین

جدول ۱: میزان گلوگز و انسولین سرمی و سروتونین هیپوکامپ

* نشان دهنده تفاوت معنىدار با گروه كنترل سالم است. #ىشان دهنده تفاوت معنىدار با گروه كنترل ديابت است.

بحث

در این تحقیق نشان داده شده که میزان گلوکز سرمی در گروههای دیابتی بیشتر از گروه کنترل سالم میباشد و در گروه کنترل دیابتی این تفاوت معنیدار بود که این نشان-دهنده افزایش گلوکز سرمی به علت القاء دیابت در موشها میباشد. همچنین میزان گلوگز سرمی در گروه تمرین دیابت با گروه کنترل سالم تفاوت معنیداری ندارد اما به طور معنیداری کمتر از گروه کنترل دیابتی است که نشان میدهد تمرین باعث بهبود افزایش گلوکز ناشی از القاء دیابت شده است. میزان انسولین سرمی در گروه کنترل سالم به طور معنیداری بالاتر از گروههای دیابتی

بود که نشان میدهدکه القای دیابت نوع۲ باعث کاهش انسولین سرمی نیز میشود.

در مدل دیابتی مورد مطالعه در این تحقیق از روش تزریق یک بار استروپتوزوتوسین با دوز mg/kg ۳۷ در هر کیلوگرم با رژیم غذایی پرچرب استفاده شده است که مطالعات نشان میدهند در این مدل باعث القای دیابت نوع۲ میشود و میزان انسولین با گروه کنترل تفاوت معناداری ندارد و سلولهای بتای پانکراس تخریب نمی-شوند اما میزان حساسیت به انسولین در گیرنده های انسولین پایین میآید (۱۶).

ممله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست و دوم / فرداد و تیر ۱۳۹۷

دهنده تومور آلفا^۷میشود و این سایتوکاینها با افزایش

فعالیت آنزیم ایندول آمین۲و۳دیاکسیژناز^ در مغز باعث

تغيير مسير متابوليسم تريپتوفان و كاهش توليد سروتونين و

افزایش تولید کاینیورنین در مغز می شود. فعال کردن

آنزیم تریپتوفان ۲و۳ دی اکسیژناز ٔ با استرس نیز مسیر دیگری برای کاهش ساخت سروتونین و افزایش ساخت

کاینورینین در مغز می باشد. کاهش سروتونین و متابولیت-های آن باعث عواقبی همچون اختلال در خواب و بیداری

و ریتم بیولوژیکی و اختلال عصبی مشاهده شده در افسردگی می شود. تنظیم مثبت KYN هم باعث

اختلالات اکسیدانی و شناختی که مشخصا بر افسردگی

ميزان سروتونين هييوكامپ گروه تمرين ديابتي به طور

معنیداری بیشتر از گروه کنترل دیابتی بود و تفاوت میزا

سروتونين هيپوكامپ گروه كنترل سالم و تمرين ديابتي

معنىدار نمىباشد. اين يافتهها با نتيجه مطالعات ليو و

همکاران'' (۲۳) و کیم و همکاران''(۲۴) همسو است اما

با نتایج لنگفورد و همکاران" (۱۵) و چن و همکاران"

مطالعهای مبنی بر بررسی تاثیر تمرین بر سروتونین مغزی در آزمودنی های دیابتی مشاهده نشد اما مطالعات بر روی

آزمودنیهای سالم مانند مطالعه لنگفورد و چن، کاهش

میزان سروتونین مغزی را بر اثر تمرینات ورزشی نشان می -

دهد (۲۵و ۱۵). در مطالعه لیو استرس، تحریک دستگاه ايمني و افزايش سايتوكاينهاي پيش التهابي باعث كاهش

سروتونین قشر پیش پیشانی موشها شده بود اما تمرین شنا

باعث افزایش سروتونین موشهای در معرض استرس

⁷ - Tumor necrosis factor – alpha (TNF-a)

تاثير دارد، مي شود (٢٢).

(۲۵) ناهمسو است.

نتايج اين مطالعه نشان داد كه ميزان سروتونين هيپوكامپ در گروههای کنترل سالم به طور معنیداری بیشتر از گروه كنترل ديابتي است كه اين نتايج با نتايج مطالعات ترولسون و همکاران' (۱۷)، توره و همکاران' (۱۸)، میاتا و همکاران" (۱۹)، مانجارز و همکاران ^۴ (۲۰) همسو است اما با نتایج مطالعات حسین و همکاران^۵ (۲۱) ناهمسو می باشد. یاتا و همکاران نشان دادند که رهایش سروتونین ناشی از استرس های روانی در موش های دیابتی کاهش مي يابد و اين كاهش ممكن است مسئول مشكلات رواني در افراد دیابتی باشد (۱۹). ترولسون و همکاران نیز نشان دادند که دیابت ناشی از استروتوزوتوسین باعث کاهش سروتونین مغزی موشها شد (۱۷). در مطالعه توره دیابت باعث کاهش سروتونین ناحیه هیپوکامپ شد (۱۸). در مطالعه مانجارز نیز سروتونین مغزی بر اثر القاء دیابت کاهش یافت (۲۰). اما نتایج مطالعه حسین و همکاران نشان داد که القاء دیابت با استروپتوزوتوسین در موشها باعث افزايش ميزان سروتونين مغزى موش ها شد كه ناحيه مورد مطالعه در این تحقیق و تحقیق حسین و همکاران (کل مغز) و غذای مصرفی موش ها دیابتی(غذای استاندار د) متفاوت بو د (۲۱).

میزان تریپتوفان مغزی نسبت به سایر اسیدهای آمینه حساسیت بیشتری به تغییرات تریپتوفان پلاسما و نسبت آن افزایش سایتو کاین های اینترلو کین -۶ [°] و عامل نکروز

- به نظر مىرسد كاهش تريپتوفان پلاسما باعث كاهش تولید سروتونین در مغز موشهای دیابتی میشود زیرا به اسیدهای آمینه پلاسما، دارد (۱۵). همچنین مطالعات نشان مىدهند كه التهاب ناشى از ديابت نوع٢ باعث
- ⁸ Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO)
- ⁹ Kynurenine (KYN)
- ¹⁰ TRP 2,3-dioxygenase (TDO)
- ¹¹ Liu W et el 2013
- ¹² Kim T W et al 2015 ¹³ - Langfort. J. et al 2006
- ¹⁴ Chen et al 2007

- Trulson et al 1986
- ² Thorre K et al 1997
- ³ Miyata S et al 2007
- 4 Manjarrez G G et al 2015
- Hussein J et al 2012
- ⁶ Interleukin-6 (IL-6)

ممله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست و دوم / فرداد و تیر ۱۳۹۶

مزمن شد (۲۳). همچنین در مطالعه کیم و همکاران نیز نشان داده شد که کاهش میزان سروتونین در هسته رافه پشتی در اثر استرس، با تمرین شنا جبران می شود و باعث افزایش سروتونین می گردد (۲۴). نشان داده شده است که در آزمودنیهای دیابتی، فعالیت مزمن باعث کاهش IL-6 می سود (۲۶).

نتایج نشان داد که میزان تریپتوفان هیدروکسیلاز هیپوکامپ در گروههای دیابتی به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل سالم است. این نتایج با نتایج مطالعات مانجارز و همکاران (۲۰)، هررا و همکاران ^{((۲۷)} و کیم و همکاران (۲۴) همسو است. در مطالعه مانجارز و همکاران، القاء دیابت با استروپتوزوتوسین باعث کاهش میزان تریپتوفان هیدروکسیلاز مغزی در موش ها شد (۲۰). در مطالعه هررا نیز دیابت باعث کاهش فعالیت تریپتوفان هیدروکسیلاز در چند ناحیه مغزی موش ها شد (۲۸). در مطالعه کیم نیز استرس باعث کاهش تریپتوفان

کاهش وابستگی تریپتوفان هیدروکسیلاز به سوبسترا در مغز موشهای دیابتی اثبات شده است و احتمالا پیامبر ثانویهای مانند آدنوزین مونو فسفات حلقوی^۲، اینوزیتول تری فسفات⁷و دی آسیل گلیسرول^۴ در فعالیت تریپتوفان هیدروکسیلاز دخیل هستند. همچنین محققان نشان دادهاند که دیابت نوع۲ باعث تغییر رفتار آنزیمی به علت تغییر سازوکار فسفریلاسیون سلولی میشود. سازوکاری که برای کاهش بیان پروتئین آنزیم تریپتوفان هیدروکسیلاز ذکر شده است در معرض حالتهای اکسایشی قرار گرفتن و افزایش غلظت گلوکز مغزی میباشد که این عوامل باعث اختلال در پروتئین کیناز A[°]و پروتئین کیناز

C[°] و کاهش پروتئین کیناز وابسته به کلسیم/کالمودولین^۷ میشوند. این عوامل سریعا بر خاصیت کاتالیزی و فعالیت تربیتوفان هیدروکسیلاز تاثیر گذاشته می گذارند (۲۰).

همچنین نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میزان ترییتوفان هیدروکسیلاز هییوکامپ در گروه تمرین به طور معنی-داری بیشتر از گروه کنترل دیابتی است. نتایج این مطالعه با نتایج مطالعات کیم و همکاران (۲۴) همسو است اما با نتایج لنگفورد و همکاران (۱۵) ناهمسو است. در مطالعه کیم و همکاران نشان داده شد که کاهش میزان ترییتوفان هیدروکسیلاز در هسته رافه پشتی در اثر استرس، با تمرین شنا جبران می شود و باعث افزایش آن می گردد (۲۴). اما در مطالعه لنگفورد که بر روی موشهای سالم انجام گرفته بود تمرين هوازي باعث كاهش ميزان تريپتوفان هیدروکسیلاز در چندین ناحیه مغزی شد (۱۵). احتمالا سازوکار کنترل تبدیل تریپتوفان یه سروتونین در موش-های سالم با دیابتی متفاوت است. در موشهای سالم تمرین باعث کاهش تولید سروتونین از طریق کاهش میزان تریپتوفان هیدروکسیلاز میشود. اما در موشهای ديابتي احتمالا به علت كمتر بودن ميزان سروتونين، تمرين باعث افزايش ميزان ترييتوفان هيدرو كسيلاز مي گردد. کاهش گلوکز خون و کاهش گونههای آزاد اکسیژن از عواملي است كه مي تواند باعث افزايش تريپتوفان هیدروکسیلاز مغزی موشهای دیابتی تمرین کرده باشد

نتيجه گيري

.(٢٠)

در افراد سالم میزان سروتونین در حد نرمال است و بالا رفتن میزان سروتونین باعث اثر مهاری و خستگی می شود و با تمرین می توان میزان سروتونین را کاهش داد. اما در افراد دیابتی میزان سروتونین کمتر از میزان مورد نیاز است و در نتیجه باعث احساس افسردگی می شود و با تمرین

⁻ Herrera et al 2004

² - cyclic Adenosine Mono Phposphate (cAMP)

³ - Inositol triphosphate (IP3)

⁴ - Diacylglycerol (DAG)

⁵ - Protein kinase A

⁶ - Protein kinase C

⁷ - Calcium/calmodulin dependent protein kinase

تقدیر و تشکر با تشکر از مسئولان مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی تبریز که برای اجرای این تحقیق نهایت همکاری را داشتند.

Reference

1. Oxenkrug G F. Increased plasma levels of xanthurenic and kynurenic acids in type 2 diabetes. Mol Neurobiol 2015; 52:805-810.

می توان این کاهش میزان سروتونین را بهبود داد. برای روشن شدن سازوکار تاثیر دیابت بر دستگاه سروتونینی

مغزی و سایر شاخصهای خونی موثر بر آن مانند

تریپتوفان پلاسما و همچنین تاثیر تمرین منظم بر عوارض دیابت بر دستگاه سروتونینی مغزی انجام مطالعات بیشتری

ضروري به نظر مي رسد.

2. Cal?bria LK, Costa AV, Oliveira R J, Deconte SR, Rafael Nascimento R, Carvalho W J, and et al. Myosins are differentially expressed under oxidative stress in chronic streptozotocin-induced diabetic rat brains. ISRN Neuroscience 2013; 423931: 1-10.

3. Alipour M, Salehi2 I, Ghadiri Soufi F. Effect of exercise on diabetes-induced oxidative stress in the rat hippocampus.Iranian Red Crescent Medical Journal 2012; 14:222-228.

 Asghar S, Hussain A, Ali S M, Khan A K, Magnusson A. Prevalence of depression and diabetes: a population-based study from rural Bangladesh. Diabet Med 2007; 24:872–877.
Khamseh ME, Baradaran HR, Rajabali H. Depression and diabetes in Iranian patients: a comparative study. Int J Psychiatry 2007; 37:81–86.

6. Li C, Ford ES, Zhao G, Ahluwalia IB, Pearson WS, Mokdad AH. Prevalence and correlates of undiagnosed depression among U.S. adults with diabetes: the behavioral risk factor surveillance system. Diabetes Res Clin Pract 2009; 83:268–279.

7. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care 2001; 24: 1069–1078.

8. Haghighatdoost F, Azadbakht L. Dietary treatment options for depression among diabetic patient, focusing on macronutrients. Journal of Diabetes Research 2013; 421832: 1-10.

9. Zaki HF, Rizk HA. Role of serotonergic and dopaminergic neurotransmission in the antidepressant effects of malt extract. Afr J Pharmacol 2013; 7:2960-2971.

10. Kim TW, Lim BV, Baek D, Ryu DS, Seo JS. Stress-induced depression is alleviated by aerobic exercise through up-regulation of 5- Hydroxytryptamine 1A receptors in rats. Int Neurourol J 2015;19:27-33.

11. Lee H, Ohno M, Shigeo Ohta S, Mikami T. Regular moderate or intense exercise prevents depression-like behavior without change of hippocampal tryptophan content in chronically tryptophan-deficient and stressed mice. J PLOS ONE 2013 ; 8: e66996.

12.Roelands B, Meeusen R. Alterations in central fatigue by pharmacological manipulations of neurotransmitters in normal and high ambient temperature. Sports Med 2010; 40:229 – 246.

13. Kim MH , Leem YH. Chronic exercise improves repeated restraint stress-induced anxiety and depression through 5HT1A receptor and cAMP signaling in hippocampus. J Exerc Nutr Biochem 2014;18:97-104.

14.Lin TW, Kuo YM. Exercise benefits brain function: the monoamine connection. Brain Sci 2013;3: 39-53.

15. Langfort J, Baran E, Pawlak D, Chalimoniuk M, Lukacova N, Marsala J, et al. The effect of endurance training on regional serotonin metabolism in the brain during early

stage of detraining period in the female rat. Cellular and Molecular Neurobiology 2006; 26:1327-1342.

16.Gilbert ER, Fu Z, Liu D. Development of a nongenetic mouse model of type 2 diabetes. Experimental Diabetes Research 2011; 416254:1-12.

17.rulson ME, Jacoby JH, MacKenzie RG. Streptozotocin-induced diabetes reduces brain serotonin synthesis in rats. Journal of Neurochemistry 1986; 46:1068-1072.

18. Thorre K. Differential effects of restraint stress on hippocampal 5-HT metabolism and extracellular levels of 5-HT in streptozotocin-diabetic rats . Brain Research 1997; 772: 209–216.

19.Miyata S, Yamada N, Hirano S, tanaka S I, Kamei J . Diabetes attenuates psychological stress-elicited 5-HT secretion in the prefrontal cortex but not in the amygdala of mice. Brain Research 2007; 1147:233–239.

20.Manjarrez GG, Neri-G?mez T, Herrera R, Antonio J, Herrera M, Montes AB, Hernandez J. Brain serotonergic disturbances caused by diabetes mellitus are not reversed by insulin treatment. Global Advanced Research Journal of Medicine and Medical Science 2015; 4 : 441-448.

21.Hussein J, Adoel-matty D, EL-Khayat Z, Abdel-Latif Y. Brain neurotransmitters in diabetic rats treated with coenzime Q10. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2012; 4: 554-557.

22.Oxenkrug G. Insulin resistance and dysregulation of tryptophan kynurenine and kynurenine – nicotinamide adenine dinucleotide metabolic pathways. Mol Neurobiol 2013 Oct; 48: 294-301.

23.Liu W, Sheng H, Xu Y, Liu Y, Lu J, Ni X. Swimming exercise ameliorates depressionlike behavior in chronically stressed rats: Relevant to proinflammatory cytokines and IDO activation. Behavioural Brain Research 2013; 242: 110–116.

24.Kim TW, Lim BV, Baek D, Ryu DS, Seo JS. Stress-induced depression is alleviated by aerobic exercise through up-regulation of 5- Hydroxytryptamine 1A receptors in rats. Int Neurourol J 2015;19:27-33.

25.Chen H I, Lin L C, Yu L, Liu U F, Kuo YM, Huang AM, et al. Treadmill exercise enhances passive avoidance learning in rats: The Neurobiology of Learning and Memory. JNLM 2007;89:489-96.

26. Martin S A, Dantzer R, Kelley K W, Woods J A. Voluntary Wheel Running Does not Affect Lipopolysaccharide - Induced Depressive-Like Behavior in Young Adult and Aged Mice. Neuroimmunomodulation. 2014 ; 21: 52–63.

27.Herrera R, Manjarrez G, Hernandez J. Inhibition and kinetic changes of brain tryptophan-5-hydroxylase during insulin-dependent diabetes mellitus in the rat. Nutritional Neuroscience 2005; 8: 57–62.