Journal of Gorgan University of Medical Sciences

e-ISSN: 2008-4080 p-ISSN: 1562-4765

2023 / Vol 25 / No 2

OPEN ACCESS

Original Paper

Effect of a High and Medium Intensity Interval Training Period with Liposomal Alpha-Lipoic Acid Supplementation on the Expression of Sema3A Protein in the Soleus Muscle of the Induced Diabetic Rats

Seyedeh Fatemeh Fatemi [1], Seyed Abdollah Hashemvarzi (Ph.D)*[2]
Minoo Dadban Shahamat (Ph.D)[3], Amin Farzaneh Hessari (Ph.D)[4]

1 Ph.D Candidate in Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Humanities, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran. 2 Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Humanities, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran. 3 Assistant Professor of Sport Physiology, Faculty of Human Sciences, Azadshahr Branch, Islamic Azad University, Azadshahr, Iran. 4 Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Humanities, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran.

Abstract

Background and Objective: Diabetes leads to impaired blood supply to the peripheral nerves. Sema3A (Semaphorin 3A) is a denervated protein that increases in response to hyperglycemia caused by diabetes. Exercise and alpha-lipoic acid (ALA) supplements can protect against diabetes-induced denervation. This study was done to evaluate the effect of high and moderate-intensity interval training with alpha-lipoic acid supplementation on the expression of Sema3A protein in the soleus muscle of Induced diabetic rats.

Methods: In this experimental study, thirty-five male Wistar rats (weight range: 190-220 g, 6-8 weeks old) were randomly allocated into seven groups of five: healthy control, diabetic, diabetic supplement (S), diabetic high-intensity training (HIT), diabetic moderate-intensity training (MIT), diabetic high intensity+supplement (HIT+S), and diabetic moderate intensity training+supplement (MIT+S). Diabetes was induced by injection of streptozotocin (50 mg/kg/bw). The HIT and MIT protocols were performed five days a week for six weeks. ALA was administered orally at 20 mg/kg daily by gavage. Immunohistochemistry was used to evaluate the expression of Sema3A protein in the soleus muscle. Serum insulin was measured by the ELISA method.

Results: Diabetes leads to increased level of glucose, Sema3A, and a significant decrease in insulin in the soleus muscle compared to healthy ($P<0.05$). HIT and MIT in combination with ALA, significantly showed lower expression of Sema3A Protein than in the diabetic group ($P<0.05$).

Conclusion: Although HIT and MIT can reduce the expression of Sema3A protein in the soleus muscle of diabetic rats, combining alpha-lipoic acid supplementation with exercise training is more effective in reducing the amount of denervation.

Keywords: Alpha-lipoic acid, Interval Training, Semaphorin, Diabetes Mellitus

***Corresponding Author:** Seyed Abdollah Hashemvarzi (Ph.D), E-mail: hashemvarzi_tkd@yahoo.com

Received 27 Jun 2022
Final Revised 6 Feb 2023
Accepted 6 Feb 2023
Published Online 28 Aug 2023

Cite this article as: Fatemi SF, Hashemvarzi SA, Dadban Shahamat M, Farzaneh Hessari A. [Effect of a High and Medium Intensity Interval Training Period with Liposomal Alpha-Lipoic Acid Supplementation on the Expression of Sema3A Protein in the Soleus Muscle of the Induced Diabetic Rats]. J Gorgan Univ Med Sci. 2023; 25(2): 22-31. [Article in Persian]

[Downloaded from goums.ac.ir on 2023-12-01]

© The author(s)
Owned: Golestan University of Medical Sciences **Publisher:** Deputy of Research and Technology

مجله دانشگاه علوم پزشکی گرگان

تابستان ۱۴۰۲ / دوره ۲۵ / شماره ۲ (پی در پی ۸۶)

دارای رتبه علمی -پژوهشی از کمیسیون نشریات علوم پزشکی کشور

e-ISSN: ۲۰۰۸-۴۰۸۰ p-ISSN: ۱۵۶۲-۴۷۶۵

با دسترسی آزاد

تحقیقی

اثر یک دوره تمرین تناوبی با شدت بالا و متوسط به همراه مصرف مکمل آلفالیپوئیک اسید لیپوزومال بر بیان پروتئین Sema3A صفحه محرکه عضله نعلی موش‌های دیابتیک

سیده فاطمه فاطمی[۱]، دکتر سیدعبدالله هاشم ورزی*[۲]، دکتر مینو دادبان شهامت[۳]، دکتر امین فرزانه حصاری[۴]

[۱] دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران. [۲] استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران. [۳] استادیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحدآزادشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، آزادشهر، ایران. [۴] استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: *دیابت منجر به اختلال خونرسانی به اعصاب محیطی می‌شود. Semaphorin 3A (Sema3A) یک پروتئین دفع‌کننده عصب است که در پاسخ به هایپرگلایسمی ناشی از دیابت افزایش می‌یابد. فعالیت ورزشی و مصرف مکمل آلفالیپوئیک اسید می‌تواند نقش محافظتی را در برابر عصب‌زدایی ناشی از دیابت ایفا کند. این مطالعه به منظور تعیین اثر یک دوره تمرین تناوبی با شدت بالا و متوسط به همراه مصرف مکمل آلفالیپوئیک اسید لیپوزومال بر بیان پروتئین Sema3A صفحه محرکه عضله نعلی موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین انجام شد.*

روش بررسی: *در این مطالعه تجربی ۳۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۲۰-۱۹۰ گرم و گروه سنی ۸-۶ هفته به طور تصادفی به ۷ گروه ۵ تایی تقسیم شدند. گروه‌ها شامل کنترل سالم، کنترل دیابتی، دیابتی + مکمل، دیابتی + تمرین شدید، دیابتی + تمرین متوسط، دیابتی + تمرین شدید + مکمل و دیابتی + تمرین متوسط + مکمل تقسیم شدند. دیابت با تزریق استرپتوزوتوسین (دوز ۵۰ mg/kg/bw) درون صفاقی القاء شد. پروتکل تمرین تناوبی متوسط و شدید به مدت شش هفته و پنج جلسه در هفته بود. آلفالیپوئیک اسید به میزان ۲۰mg/kg در روز به‌صورت گاواژ به موش‌ها داده شد. برای بررسی بیان پروتئین Sema3A عضله نعلی از روش ایمونوهیستوشیمی استفاده شد. انسولین سرم به روش الایزا اندازه‌گیری گردید.*

یافته‌ها: *دیابت باعث افزایش سطح گلوکز، Sema3A و کاهش معنی‌دار سطح انسولین عضله نعلی در گروه های دیابتی نسبت به گروه سالم شد (P<۰/۰۵). تمرین تناوبی شدید و متوسط در ترکیب با مکمل، به طور معنی‌داری مقدار پایین‌تری از بیان پروتئین Sema3A نسبت به گروه دیابتی در ترکیب با مکمل نشان داد (P<۰/۰۵).*

نتیجه‌گیری: *اگرچه تمرین تناوبی شدید و متوسط می‌تواند بیان پروتئین Sema3A عضله نعلی موش‌های دیابتی را کاهش دهد؛ اما ترکیب مکمل آلفالیپوئیک اسید با تمرین ورزشی در کاهش میزان عصب‌زدایی موثرتر است.*

واژه‌های کلیدی: *آلفالیپوئیک اسید ، تمرین تناوبی ، سمافورین ، دیابت ملیتوس*

* نویسنده مسؤول: دکتر سیدعبدالله هاشم ورزی ، پست الکترونیکی hashemvarzi_tkd@yahoo.com

نشانی: ساری، جاده فرح آباد، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری، دانشکده علوم انسانی، گروه فیزیولوژی ورزشی، تلفن ۰۱۱-۳۳۰۳۲۸۹۱، نمابر ۳۳۰۳۳۷۵۱

وصول ۱۴۰۱/۴/۶ اصلاح نهایی ۱۴۰۱/۱۱/۱۷ پذیرش ۱۴۰۱/۱۱/۱۷ انتشار ۱۴۰۲/۶/۶

مقدمه

دیابت قندی یکی از مهم‌ترین اختلالات متابولیکی در سطح جهان به شمار می‌رود. در سلول‌های عصبی، هایپرگلایسمی باعث از بین‌رفتن تعادل بین تخریب و ترمیم تارهای عصبی در نتیجه افزایش روند تخریب تارهای عصبی و عصب‌زدایی می‌شود.[۱] هرگونه ازبین رفتن منبع عصب‌دهی را عصب‌زدایی می‌گویند که از بین رفتن ارتباطات عصبی، منجر به از دست رفتن عملکرد بخشی از عملکرد فیزیولوژیکی می‌شود.[۲] عصب‌زدایی می‌تواند منجر به تغییر ویژگی تارهای عضلانی از نوع کند به تند انقباض شود. کاهش تحریک عصبی در تارهای کند انقباض باعث کاهش بیان پروتئین‌های تارهای کند انقباض می‌شود. تغییرات ناشی از دیابت در نورون‌های حرکتی و صفحات محرکه می‌تواند منجر به تغییرات در عملکرد عضله و به نوعی ضعف عضلانی شود که در بعضی بیماران دیابتی دیده می‌شود.[۳] این فرایند ممکن است در اثر عصب‌زدایی در تارهای عضلانی و نارسایی نورون‌های حرکتی در توسعه مجدد عصب در کنار عصب اصلی اتفاق بیفتد؛ درنتیجه تارهای عضلانی محروم شده،

[Downloaded from goums.ac.ir on 2023-12-01]

نمی‌توانند منبع جدید عصب‌دهی پیدا کنند و دچار آتروفی می‌شوند.[۴]

Semaphorin 3A (Sema3A) به‌عنوان یک پروتئین دفع‌کننده عصب است که در وضعیت‌های مختلف از قبیل بیماری‌های تخریب عصبی و آسیب اعصاب محیطی بیان می‌شود. Sema3A به‌عنوان اولین مولکولی است که در طول رشد عصبی و همچنین دوره بازسازی پس از آسیب سیستم عصبی محیطی، دفع می‌شود و در تارهای تند انقباض خستگی‌پذیر موجب تخریب نورون حرکتی می‌گردد.[۵] اعضا خانواده Semaphorin (سمافورین) در سیستم عصبی، ایمنی و قلبی عروقی گونه‌های مختلف پستانداران بیان می‌شوند. در سیستم عصبی، سمارفورین‌ها می‌توانند نقش دفع و یا جذب‌کنندگی برای اکسون‌ها به بافت هدف داشته باشند. علاوه بر مشخصات هدایت‌کنندگی سمافورین‌ها، آنها می‌توانند باعث مرگ سلولی نیز شوند. افزایش بیان Sema3A باعث کاهش تراکم تارهای عصبی در افراد دیابتی می‌شود.[۶]

افزایش قندخون در بیماران دیابتی منجر به افزایش تولید رادیکال‌های آزاد (Reactive oxygen species) و کاهش فعالیت یا در دسترس بودن آنزیم‌های اکسایشی و در نتیجه منجر به کاهش سازوکارهای دفاعی و افزایش آسیب‌های مربوط به نورون‌ها می‌شود.[۷] از آنجا که استرس‌های اکسایشی نقش اصلی در گسترش آسیب‌های عصبی و اختلالات نورولوژیک ناشی از دیابت ایفا می‌کنند؛ از این رو مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها به عنوان یک روش مؤثر در درمان این بیماری بسیار حائز اهمیت است.[۸] آلفالیپوئیک اسید (ALA)، اسید چرب هشت کربنه دی تیول با ایجاد باند سولفیدی خاصیت اکسیداسیون و احیا دارد.[۹] ALA با بازسازی سایر ویتامین‌ها مثل ویتامین E و C در چرخه و افزایش گلوتاتیون سلولی، در نهایت کاهش رادیکال‌های آزاد از یک طرف در تثبیت شبکه آنتی‌اکسیدانی نقش داشته و از طرف دیگر سبب افزایش فعالیت سایر آنتی‌اکسیدان‌ها می‌شود. از ویژگی‌های این آنتی‌اکسیدان، افزایش برداشت گلوکز در ماهیچه اسکلتی مقاوم به انسولین در موش‌های آزمایشگاهی و کاهش معنی‌دار در سطح گلوکز پلاسما بوده است.[۱۰] مصرف ALA می‌تواند با تحریک تولید فاکتور رشد عصب و مهار تولیدROS و پراکسیداسیون لیپیدی نقش محافظتی در مرگ سلول‌های عصبی داشته باشد که این با بهبود عملکرد حرکتی در بیماران دیابتی همراه بوده است.[۱۱]

به‌غیراز رژیم غذایی و دارو، ورزش یکی از سه روش اصلی درمان دیابت است. شواهد نشان می‌دهد که سطوح بالای فعالیت بدنی با کاهش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ همراه است. تصور بر این است که فعالیت ورزشی به وسیله کاهش استرس اکسایشی و افزایش حساسیت انسولینی از طریق افزایش سطوح پروتئین‌های ناقل گلوکز و در نتیجه کاهش سطوح گلوکز خون، موجب بهبود و تعدیل عوارض ناشی از دیابت می‌گردد.[۱۲]

شواهد محکمی وجود دارد که نشان می‌دهد بعد از عصب‌زدایی، گیرنده‌های استیل کولین که باعث ایجاد آتروفی می‌شوند؛ افزایش می‌یابند. در مقابل ورزش نه تنها یک مکانیسم محافظتی در برابر بیماری و ناتوانی‌ها اسکلتی عضلانی ایجاد می‌کند؛ بلکه راهی برای حفظ عملکرد و ساختار سیناپس و احیای نورون‌های آسیب‌دیده است.[۱۳] وقتی که سطح قند خون بالا می‌رود؛ به دلیل تغییرات عروق محیطی، خونرسانی به اعصاب محیطی مختل شده که باعث کاهش اندازه میوفیبریل‌ها و توده عضلانی اندام تحتانی می‌شود.[۱۴] فعالیت ورزشی می‌تواند باعث تقویت عضلات آتروفی شده در افراد دیابتی مبتلا به نوروپاتی محیطی شود. از سوی دیگر با اثری که بر افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی دارد؛ می‌تواند از افزایش بیان پروتئازهای عضلانی ناشی از افزایشROS جلوگیری کند.

مطالعات نشان داده‌اند که برخی سازگاری‌های بهینه تمرینات استقامتی که در طولانی مدت به دست می‌آید؛ در پاسخ به تمرینات تناوبی با حجم کمتر به مراتب سریع‌تر حاصل می‌شود. برای مثال مشخص شده است که دو هفته تمرینات HIT (High-intensity interval training) روی دوچرخه کارسنج با کاهش معنی‌دار هایپرگلیسمی در بیماران دیابتی نوع ۲ همراه بوده است.[۱۵] مطالعات نشان می‌دهد که تمرینات تناوبی مزایای بسیاری از جمله بهبود سطح گلوکز، حفظ درازمدت نورون‌های حرکتی و پیوستگاه عصب عضلانی و تکثیر سلول های عصبی دارد. طیبی و همکاران گزارش کردند در موش‌های صحرایی مسن انجام یک دوره HIT نقش مهمی در عملکرد و حفظ ساختار سیناپس‌ها و بازسازی نورون‌های آسیب دیده و میلین آکسون‌های نورون‌های آسیب‌دیده دارد. همچنین ساختار پیوندگاه عصبی عضلانی را تحت تأثیر قرار داده و رشد عصبی و پایداری عصبی عضلانی را در عضلات فعال افزایش می‌دهد.[۱۶]

این مطالعه به منظور تعیین اثر یک دوره تمرین تناوبی با شدت بالا و متوسط به همراه مصرف مکمل آلفالیپوئیک اسید لیپوزومال بر بیان پروتئین Sema3A صفحه محرکه عضله نعلی موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه تجربی روی ۳۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزنی ۱۹۰تا۲۲۰ گرم و گروه سنی ۸-۶ هفته در مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی هیستوژنوتک تهران طی سال ۱۴۰۰ انجام شد.

مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری (IR.IAU.SARI.REC.1399.158) قرار گرفت.

[Downloaded from goums.ac.ir on 2023-12-01]

پروتکل اخلاقی کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی رعایت گردید.

معیار ورود به مطالعه شامل سطح گلوکز پلاسمای بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در گروه دیابت بود. معیار خروج از مطالعه شامل مرگ در اواسط مطالعه و یا بیمار شدن حیوان و اجرا نکردن دو جلسه پیاپی تمرین هر موش در گروه‌های تمرینی بودند.

حیوانات به تعداد ۵ عدد در هر قفس از جنس پلی‌کربنات (۳۰ × ۱۵ × ۱۵ سانتی‌متر) در یک شرایط آب و هوایی کنترل شده (دمای ۲±۲۲ سانتی‌گراد، رطوبت ۵±۵۰ درصد، یک سیکل شب و روز ۱۲:۱۲) و با رژیم غذایی استاندارد و آب مورد نیاز در شرایط آزمایشگاهی نگهداری شدند.[۱۷]

۵ سر موش به صورت تصادفی به عنوان گروه سالم جدا شدند. پس از آشنایی موش‌ها با پروتکل تمرینی، ۳۰ سر موش باقیمانده دیابتی شدند. حیوانات به صورت تصادفی در گروه‌های زیر تقسیم شدند.

گروه اول (کنترل سالم): موش‌های سالمی بودند که هیچ مداخله‌ای دریافت نکردند.

گروه دوم (کنترل دیابت): موش‌های دیابتی بودند که در طول مطالعه، تمرین و مکمل دریافت نکردند.

گروه سوم (تمرین تناوبی شدید): موش‌های دیابتی بودند که تمرین تناوبی شدید را انجام دادند.

گروه چهارم (تمرین تناوبی متوسط): موش‌های دیابتی بودند که تمرین تناوبی متوسط را انجام دادند.

گروه پنجم (مکمل آلفالیپوئیک اسید): موش‌های دیابتی بودند که مکمل دریافت کردند.

گروه ششم (مکمل آلفالیپوئیک اسید+تمرین تناوبی شدید): موش‌های دیابتی بودند که علاوه بر تمرین تناوبی شدید، مکمل نیز دریافت کردند.

گروه هفتم (مکمل آلفالیپوئیک اسید+تمرین تناوبی متوسط): موش‌های دیابتی بودند که علاوه بر تمرین تناوبی متوسط، مکمل نیز دریافت کردند.

در تمام مراحل پژوهش، آب مورد نیاز حیوان به صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری ویژه حیوانات آزمایشگاهی در دسترس آنها بود. در این مطالعه برای دیابتی نمودن موش‌ها از تزریق استرپتوزوتوسین (Streptozotocin) استفاده شد. به این صورت که با تزریق ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن استرپتوزوتوسین به صورت داخل صفاقی، القای دیابت صورت گرفت. به منظور اطمینان از دیابتی شدن موش‌ها، ۴۸ ساعت پس از تزریق قندخون اندازه‌گیری شد و موش‌های با قندخون بالای ۲۵۰ mg/dl به عنوان موش‌های دیابتی در نظر گرفته شدند.[۱۸] دو هفته بعد از القا دیابت، برنامه تمرینی و مکمل دهی تا شش هفته انجام شد. مصرف مکمل لیپوئیک اسید بر اساس مطالعات قبلی تهیه شد.[۱۹] به منظور مکمل‌دهی به گروه‌های مکمل، روزانه میزان ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش‌ها مکمل آلفالیپوئیک اسید لیپوزومال (شرکت Sigma-Aldrich ساخت آمریکا) در متیل سلولز حل شد و یک ساعت بعد از تمرین به‌صورت گاواژ و در یک وعده در روز به موش‌ها خورانده شد.

برای لیپوزوم کردن از روش آب پوشانی لایه نازک استفاده شد. به طوری که ابتدا لسیتین فسفولیپید (L-a- a-phosphatidylcholine) در کلروفرم حل شده و محلول اول به دست آمد. سپس کلسترول در کلروفرم حل شد و محلول دوم به دست آمد. در مرحله بعد، دو محلول به ترتیب با نسبت ۴ به ۱ با هم ترکیب شدند. سپس این ترکیب در دستگاه روتاری، در دمای ۵۰ درجه و سرعت ۱۵۰ rmp و تحت خلا تبخیر شد و با تشکیل فیلم نازک لیپیدی، تبخیر حداقل به مدت دو ساعت ادامه یافت. سپس آلفالیپولئیک اسید را در آب مقطر حل کرده و به محلول اضافه کردیم. برای هموژنایز کردن سوسپانسیون و تولید نانو وزیکول‌ها، نمونه‌های به‌دست آمده به‌مدت ۱۵ دقیقه با همگن ساز اولتراسوند، همگن شدند. سپس سوسپانسیون هموژن شده در مجاورت نیتروژن قرار گرفت و به مدت یک ساعت تحت حرارت انتقال چربی قرار گرفت. سپس محصول تولید شده سانترفیوژ شد و در نهایت یک سوسپانسیون شفاف از نانولیپوزوم‌ها تولید شد و تا زمان استفاده در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید.[۲۰]

گروه‌های تمرینی پنج جلسه در هفته، به مدت شش هفته تمرین تناوبی انجام دادند. قبل از شروع پروتکل تمرینی، آزمودنی‌های گروه‌های تمرین به منظور آشنایی با چگونگی فعالیت توسط نوارگردان (مخصوص فعالیت بدنی حیوانات آزمایشگاهی، ساخت ایران)، در یک هفته طی پنج جلسه، به مدت پنج دقیقه با سرعت ۱۰–۸ متر بر دقیقه با شیب صفر فعالیت داشتند. سپس سرعت بیشینه دویدن هنگام حداکثر اکسیژن مصرفی برای هر حیوان و به منظور کنترل شدت تمرین تعیین شد. برای این منظور، بعد از ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت پایین، موش‌های صحرایی شروع به دویدن کردند و سرعت نوارگردان هر ۲ دقیقه یک بار ۲ متر بر دقیقه افزایش یافت تا حیوانات دیگر قادر به دویدن نباشند و به واماندگی برسند. سرعت نهایی حیوان به عنوان سرعت بیشینه در زمان رسیدن به حداکثر اکسیژن مصرفی برای محاسبه شدت‌های تمرینی استفاده گردید. از حیوانات هر دو هفته یک بار آزمون وامانده ساز گرفته و شدت تمرین با توجه به مقادیر جدید آزمون تعیین شد. برنامه تمرینی تناوبی با شدت بالا (High-intensity interval training) و تمرین تناوبی با شدت متوسط (Moderate intensity interval training) به مدت شش هفته و پنج جلسه در هفته اجرا شد. در هر دو پروتکل

[Downloaded from goums.ac.ir on 2023-12-01]

تمرینی، موش‌ها ابتدا پنج دقیقه با سرعت کم (۴۰-۳۰ درصد سرعت بیشینه) و با هدف گرم کردن دویدند. هر جلسه تمرینی تناوبی با شدت بالا شامل ۱۰ ست دویدن چهار دقیقه‌ای با شدت ۹۰-۸۵ درصد سرعت بیشینه و ۲ دقیقه استراحت فعال (۶۰-۵۰ درصد سرعت بیشینه) بین هر مرحله تمرین بود. پروتکل تمرین تناوبی با شدت متوسط شامل ۱۳ ست دویدن چهار دقیقه‌ای با شدت ۷۰-۶۵ درصد سرعت بیشینه و ۲ دقیقه استراحت فعال (۵۰-۴۰ درصد سرعت بیشینه) بین ست‌ها بود.[۲۱]

برای بررسی بیان پروتئین Sema3A عضله نعلی از روش ایمنوهیستوشیمی استفاده شد. برای انجام رنگ‌آمیزی شیمیایی و مشخص کردن میزان پروتئین Sema3A، عضله نعلی با ضخامت ۱۰ میکرومتر برش داده شد. پس از برداشت بافت مورد نظر با استفاده از محلول بوئن یا فرمالین ۱۰ درصد ثابت‌سازی انجام گرفت. به منظور آبگیری بافت، نمونه را در الکل و سپس برای شفاف سازی نمونه در داخل گزیلول قرار گرفت. در مرحله بعد نمونه را داخل پارافین مذاب گذاشته و نمونه آغشته شده با پارافین در داخل قالب پر از پارافین مذاب قرار گرفت. ضمن انجماد پارافین، نمونه نیز در داخل باقیمانده و آماده مقطع‌گیری شد. نمونه همراه با قالب پارافین توسط دستگاه میکروتوم به ضخامت ۵ تا ۱۰ میکرون، برش داده شد. برش بر روی لام حاوی ماده آلبومین قرار داشت تا بر روی لام چسبید. لام‌ها درون آون در دمای ۹۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۰ دقیقه قرار گرفت تا پارافین‌های موجود در نمونه ذوب گردید. به منظور خارج کردن پارافین داخل نمونه، نمونه‌ها در داخل زایلول قرار گرفت. لام‌ها به مدت ۱۵ دقیقه داخل رنگ هماتوکسیلین وارد و سپس با آب جاری شستشو داده شد. سپس در ائوزین چند مرتبه غوطه ور گردید و بعد با آب جاری شسته شد و در الکل ۷۰، ۸۰، ۹۰ و ۱۰۰ درصد قرار داده شد تا خوب آبگیری گردید. سپس در گزیلول قرار داده شد تا الکل گیری و شفاف شود. نمونه با PBS در چهار مرحله و به فاصله پنج دقیقه شسته شدند. به منظور بازیابی آنتی‌ژنی بر روی نمونه‌ها اسیدکلریدریک دو نرمال به مدت ۳۰ دقیقه ریخته شد. بافر بورات به منظور خنثی سازی اسید به مدت پنج دقیقه اضافه گردید. سلول‌ها با PBS شسته شدند. تریتون ۰/۳ درصد به مدت ۳۰ دقیقه به منظور نفوذپذیر کردن غشاء سلول‌ها استفاده گردید. با PBS شستشو داده شدند. سرم بز ۱۰ درصد برای مدت ۳۰ دقیقه به منظور بلوک کردن واکنش آنتی‌بادی ثانویه به صورت رنگ اضافی زمینه اضافه شد. آنتی‌بادی اولیه (با کد SC-271255 شرکت Santa cruz ساخت آمریکا) رقیق شده (نسبت ۱ به ۱۰۰) با PBS به نمونه اضافه گردید و به مدت یک شب درون یخچال با دمای ۲ تا ۸ درجه قرار داده شد. روز بعد بافت ۴ بار و هر بار به مدت ۵ دقیقه با PBS شستشو داده شد. به نمونه آنتی‌بادی ثانویه (با کد SC-271255 شرکت Santa cruz ساخت آمریکا) با رقت ۱ به ۱۵۰ اضافه گردید و سپس در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت یک ساعت و ۳۰ دقیقه در تاریکی انکوبه شدند. بعد از آن نمونه از انکوباتور به اتاق تاریک منتقل گردید و بعد از ۴ بار شستشو، به آنها DAPI اضافه گردید و بلافاصله برداشته شد و روی نمونه PBS ریخته شد. در مرحله آخر تصاویر با میکروسکوپ نوری ساخت شرکت LABOMED کشور آمریکا گرفته شد. برای تجزیه و تحلیل تصاویر و مشخص کردن میزان پروتئین Sema3A از نرم‌افزار Image J استفاده شد که بیان پروتئین را بر اساس درصدی از تصاویر نشان داد. سنجش گلوکز پلاسما به روش گلوکز اکسیداز و به وسیله کیت تشخیص کمی گلوکز پلاسما شرکت پارس آزمون با حساسیت ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر انجام شد. انسولین سرم به روش الایزا و مطابق با استانداردهای کیت تجاری (ELIZA Diagnostic insulin Demeditec) ساخت کشور آلمان اندازه‌گیری شد.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-23 تجزیه و تحلیل شدند. برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک و همگنی واریانس گروه‌ها از آزمون لون استفاده شد. پس از تأیید نرمال بودن داده‌ها، برای تعیین معنی‌دار بودن تفاوت میانگین متغیرهای پژوهش، از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معنی‌داری آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

افزایش معنی‌دار سطح گلوکز پلاسما در تمام گروه‌ها (P<۰/۰۵) به‌جز گروه دیابتی دریافت کننده مکمل با تمرین شدید نسبت به گروه کنترل سالم مشاهده شد.

در مقایسه با گروه دیابت، تمرین متوسط (P<۰/۰۲۳)، همچنین ترکیب تمرین متوسط + مکمل (P<۰/۰۱۳) و تمرین شدید + مکمل (P<۰/۰۰۱) باعث کاهش معنی‌دار میزان گلوکز سرم شد.

سطح انسولین در تمام گروه‌ها به‌جز گروه دیابت + تمرین شدید + مکمل کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم نشان داد (P<۰/۰۸۹). در مقایسه با گروه دیابت، تمرین متوسط (P<۰/۰۰۲۱)، تمرین متوسط + مکمل (P<۰/۰۱۸) و تمرین شدید + مکمل (P<۰/۰۰۱) منجر به افزایش معنی‌دار انسولین شد (جدول یک).

بیان پروتئین Sema3A تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مختلف پژوهش نشان داد (P<۰/۰۰۰۱) (جدول ۲). در گروه دیابت نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری در بیان پروتئین Sema3A مشاهده شد (P<۰/۰۳۹). این درحالی است که در گروه‌های تمرین با شدت بالا (P<۰/۰۰۸)، تمرین با شدت متوسط (P<۰/۰۲۴)، تمرین با شدت بالا+مکمل (P<۰/۰۰۱) و تمرین با شدت متوسط+مکمل

[Downloaded from goums.ac.ir on 2023-12-01]

جدول ۱ : مقایسه میانگین و انحراف معیار سطح گلوکز و انسولین پلاسما در گروه‌های مورد مطالعه

متغیرها	کنترل	دیابت	دیابت + مکمل	دیابت + تمرین شدید	دیابت + تمرین متوسط	دیابت+ تمرین شدید + مکمل	دیابت+ تمرین متوسط + مکمل	P-value
گلوکز (میکروگرم بر دسی لیتر)	۱۰۰/۷±۳/۱۴	۲۶۶/۱±۹/۱۹ #	۲۱۱/۷±۶/۳۰ #	۲۰۰/۳±۶/۱۰ #	۱۸۷±۶/۲۲ #*	۱۴۶/۷±۸/۶ *	۱۶۴/۳±۵/۱۵ #*	۰/۰۰۱
انسولین (میکروگرم بر لیتر)	۹/۱۱±۰/۸۶	۴/۸۴±۱/۰۲ #	۴/۵۷±۰/۴۸ #	۶/۱۶±۰/۷۵ #	۵/۸۱±۱/۱ #*	۸/۰۶±۰/۶۳ *	۷/۱۳±۰/۴۱ #*	۰/۰۱۳

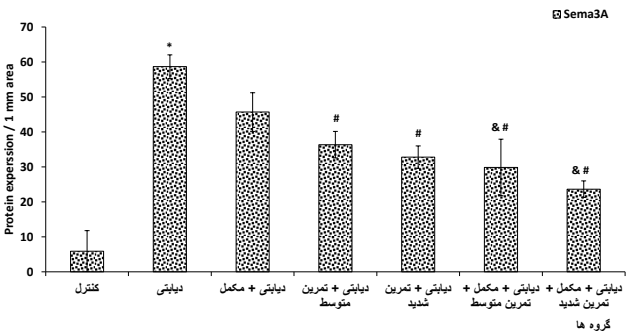
مقایسه با آزمون تحلیل واریانس یک طرفه انجام شد. * تفاوت معنی‌دار با گروه دیابت؛ # تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم

(P<۰/۰۰۱) نسبت به گروه دیابت کاهش معنی‌داری در پروتئین Sema3A مشاهده شد. گروه‌های تمرین با شدت بالا+مکمل (P<۰/۰۰۷) و تمرین با شدت متوسط+مکمل (P<۰/۰۱۶) در مقایسه با گروه مکمل کاهش معنی‌داری داشت. تفاوت معنی‌داری بین تمرین با شدت بالا و شدت متوسط مشاهده نشد. همچنین بین تمرین با شدت بالا+مکمل و تمرین با شدت متوسط+مکمل با یکدیگر و با گروه های تمرین با شدت بالا و شدت متوسط تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (نمودار یک).

جدول ۲ : نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه برای بیان پروتئین Sema3A عضله نعلی

متغیر	مجموع مجذورات	درجه آزادی	میانگین مجذورات	F	P-value
بین گروهی	۲۳۶۵	۶	۸۶۷		
درون گروهی	۲۹۳/۲	۲۸	۳۲/۵۵	۱۹/۳۶	۰/۰۰۱*
کل	۲۶۵۸	۳۴			

* P<۰/۰۵



نمودار ۱ : مقایسه میانگین و انحراف معیار بیان پروتئین Sema3A عضله نعلی در بین گروه‌های مورد مطالعه

*** افزایش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل-سالم، # کاهش معنی‌دار نسبت به گروه دیابت**

& کاهش معنی‌دار نسبت به گروه مکمل+دیابت

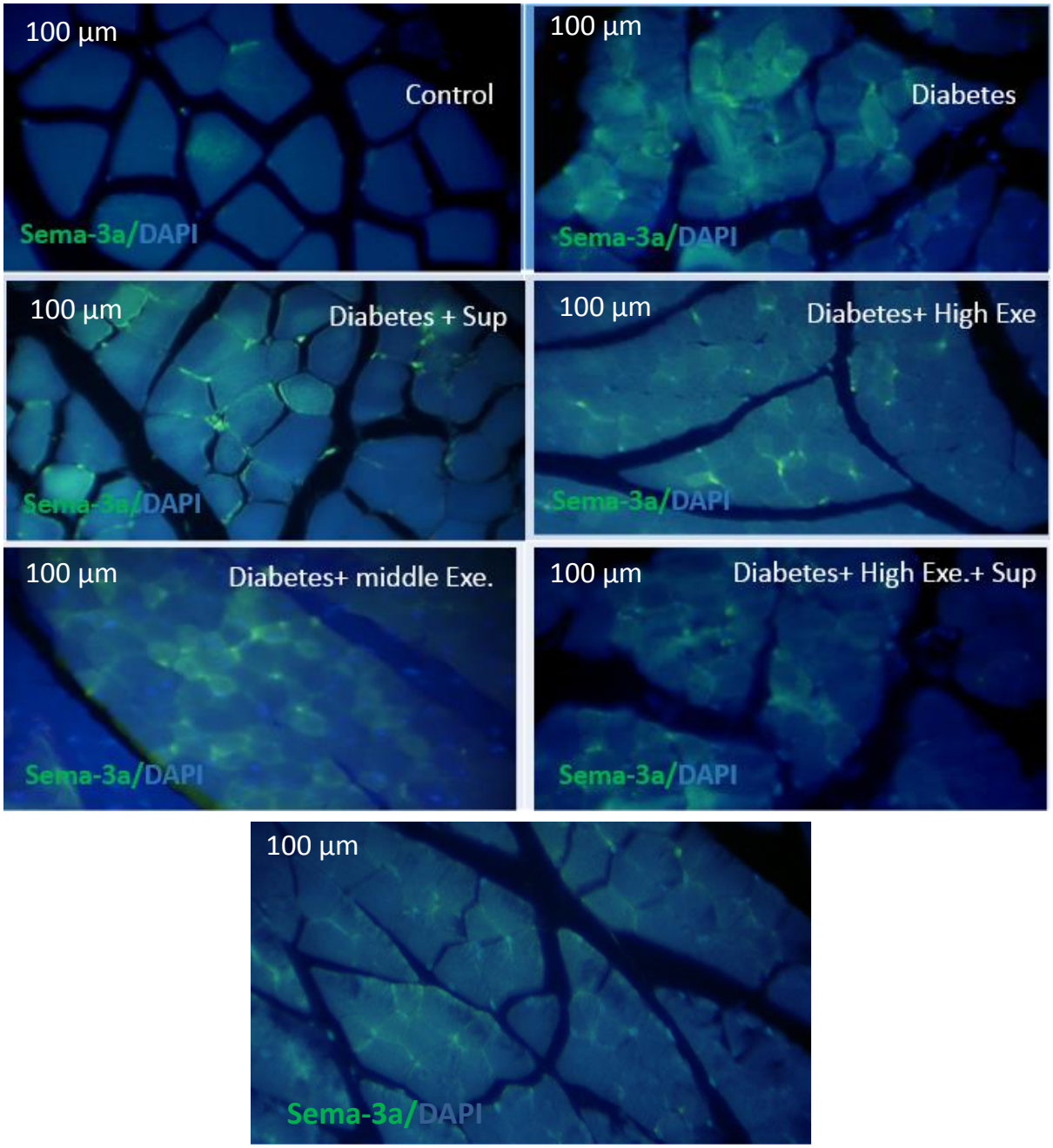
بیان توصیفی هیستولوژیک Sema3A در صفحه محرک عصبی عضله نعلی نشان داد که بیان پروتئینی Sems3A بافتی با القاء دیابت نسبت به وضیت سالم افزایش پیدا کرده است که در شکل یک به صورت افزایش مناطق سبز رنگ مشاهده می‌شود. این افزایش غیرطبیعی با انجام تمرین تناوبی با هر دو شدت بالا و متوسط با و بدون مکمل کاهش یافت. بیشترین کاهش بیان پروتئینی Sems3A بافتی (کاهش مناطق سبز رنگ) در گروه‌های تمرین تناوبی با شدت بالا با مکمل و تمرین تناوبی با شدت متوسط با مکمل بود که تاحدی در گروه تمرین تناوبی با شدت بالا با مکمل کاهش بیشتری در بیان پروتئینی Sems3A بافتی دیده شد (شکل یک).

بحث

با توجه به نتایج این مطالعه، تزریق STZ منجر به افزایش قابل توجه گلوکز پلاسما شد که با افزایش بیان پروتئین Sema3A و کاهش معنی‌دار سطح انسولین پلاسما نسبت به گروه کنترل سالم گردید. مداخله تمرین تناوبی با شدت بالا و متوسط به تنهایی و همراه با مصرف مکمل آلفالیپولیک اسید، منجر به کاهش معنی‌دار سطح گلوکز سرم و بیان پروتئین Sema3A گردید. Sema3A به عنوان یک پروتئین دفع کننده عصب در بیماری‌های تخریب عصبی و آسیب اعصاب محیطی، موجب تخریب نورون حرکتی می‌گردد. همسو با نتایج پژوهش حاضر مطالعاتی صورت گرفته که نشان می‌دهند؛ دیابت و هایپرگلایسمی ناشی از آن، منجر به تنظیم افزایشی Sema3A می‌شود.[۲۲] Lu و Zhu نشان دادند که هایپرگلایسمی منجر به افزایش بیان Sema3A در موش‌های دیابتی می‌شود. بدین صورت که با افزایش سطح گلوکز، سطح بیان mRNA Sema3A را در کراتینوسیت‌های سلول‌های اپیدرمی در موش‌های صحرایی مبتلا به نوروپاتی، افزایش می‌یابد.[۶] در مطالعه فاضل‌زاده و همکاران القاء سم STZ با افزایش معنی‌دار غلظت Sema3B در هیپوکامپ موش‌های دیابتی همراه بود.[۲۳] Mohamed و همکاران اظهار داشتند که سطح Sema3A در گردش خون موش‌های دیابتی افزایش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد دارد. بین سمافورین‌های طبقه ۳ (Sema3A) و فشار اکسایشی تعامل‌هایی وجود دارد. به‌طوری که فشار اکسایشی را مسؤول آسیب‌رسانی Sema3A به بافت‌های کلیه در موش‌های دیابتی پیشنهاد نمودند و Sema3A در موش‌های مدل دیابت و بیماران مبتلا به دیابت بالاست و سطح آن در ادرار با شدت نفروپاتی در بیماران دیابتی ارتباط دارد.[۳] همچنین مطالعه‌ای نشان داد که علامت دهی Sema3A موجب افزایش موضعی H_2O_2 در مخروط رشد پشتی ریشه گانگلیون اعصاب از طریق فعالسازی MICAL1 و MICAL3 (molecules interacting with CasL) می‌شود.[۲۴]

از دیگر نتایج مطالعه حاضر کاهش سطح بیان پروتئین Sem3A عضله نعلی موش‌های دیابتی با تمرین شدت متوسط و بالا بود. نتایج تحقیق حاضر با برخی از مطالعات که نشان دادند انجام فعالیت بدنی منجر به کاهش سطح بیان ژن Sem3A می‌شود؛ هم‌راستا است.[۲۳و۲۵]

[Downloaded from goums.ac.ir on 2023-12-01]



شکل ۱: بیان توصیفی هیستولوژیک Sema3A صفحه محرک عصبی عضله نعلی

Wang و همکاران در پژوهشی هم راستا با مطالعه حاضر، بیان کردند که تمرین شنا باعث کاهش معنی‌دار بیان Sema3A می‌شود و بازسازی آکسونی و عملکرد اعصاب آسیب‌دیده را بهبود می‌بخشد.[۲۵] فاضل‌زاده و همکاران بیان کردند ۴ هفته دویدن اختیاری با کاهش سطح Sema3B، غلظت H_2O_2 و آپوپتوز هیپوکمپ موش‌های دیابتی همراه است.[۲۳] در مطالعه van Praag دویدن اختیاری روی چرخ دوار موجب افزایش ۴-۳ برابر و یا حتی بیشتر در تولید و بقای سلول‌های عصبی جدید در شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ گردید.[۲۶]

باتوجه به این که مطالعات محدودی در زمینه اثر فعالیت ورزشی بر Sema3A صورت گرفته، مکانیسم‌های مشخصی وجود ندارد؛ ولی این احتمال وجود دارد که تمرینات تناوبی بتواند از طریق تنظیم کاهشی عوامل التهابی و فشارهای اکسایشی و رادیکال‌های آزاد، بر بیان این پروتئین اثر بگذارد و موجب کاهش سطح Sema3A گردد. در این راستا، غدیری و همکاران گزارش کردند که تمرینات تناوبی شدید بیان افزایش یافته Sema3A را در عضلات بازکننده طویل انگشتان پا موش‌های پیر کاهش داده است و احتمالاً بدین طریق از دست رفتن عصب و آتروفی عضلانی در پیری را به تاخیر

[Downloaded from goums.ac.ir on 2023-12-01]

می‌اندازد.[۲۷] از آنجا که التهاب یکی از مکانیسم‌های درگیر در آتروفی عضلانی است؛ احتمالاً فعالیت ورزشی می‌تواند با اثرات ضدالتهابی این مسیر را تحت تاثیر قرار دهد.

نتایج پژوهشی مشابه با مطالعه حاضر، نشان داد که تمرین تناوبی با شدت متوسط و بالا، به تنهایی و همراه با مصرف مکمل آلفالیپولئیک اسید باعث کاهش معنی‌دار سطح NAV1/3 که یکی دیگر از شاخص‌های عصب‌زدایی است؛ می‌شود.[۲۸] فعالیت ورزشی می‌تواند یک مکانیسم محافظتی غیرتهاجمی و غیردارویی را در برابر بیماری‌ها و ناتوانی‌های عصبی عضلانی ایجاد کند و همچنین در ساختار سیناپس و بازسازی نورون‌های آسیب دیده اهمیت به‌سزایی دارد و بازتوانی عصبی را پس از آسیب مغزی تسهیل می‌نماید. احتمالاً تمرینات ورزشی می‌تواند با افزایش فراروانی تارهای نوع تند بیان ژن Sema3A را تعدیل نماید و با آتروفی عضلانی ناشی از پیری مقابله نماید.[۲۷] نتایج مطالعات in vitro نشان می‌دهد؛ سمافورین۳ نقش مهمی در مرگ سلولی در سلول‌های درحال رشد و سلول‌های آسیب دیده دارد. کاهش بیان Sema3A با افزایش ظرفیت رشد سلول‌های عصبی ارتباط دارد.[۲۹] مطالعات نشان می‌دهد فعالیت ورزشی، جنبه‌های گوناگونی از فعالیت‌های سلول‌های عصبی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. برای مثال ورزش می‌تواند شکل‌پذیری مغز،[۳۰] سیستم ضداکسایشی[۳۱] و تنظیم افزایشی نوروتروفین‌ها را ارتقا بخشد و از مرگ برنامه‌ریزی شده (Apoptosis) سلول‌های عصبی نیز جلوگیری کند.[۳۲] ورزش اختیاری دویدن روی چرخ گردان، موجب افزایش نوزایش عصبی در نورون‌های حسی پس از آسیب عصب سیاتیک می‌شود. فعالیت افزایش یافته به شکل تمرین ورزشی می‌تواند از طریق کاهش سایتوکاین‌های (Cytokines) التهابی و پیش‌التهابی و عوامل نوروتروفیک به بهبود وضعیت نورون‌های حسی بیانجامد. ورزش از طریق آثاری که بر کاهش هایپرگلایسمی داشته است؛ موجب بهبود انتقال آکسونی در نورون‌های حسی موش‌های دیابتی تمرین کرده شده است. این نتیجه همسو با تحقیقاتی است که هایپرگلایسمی القا شده توسط STZ را در توسعه اختلالات حسی نوروپاتی دیابت سهیم دانسته‌اند و نشان داده‌اند که درمان انسولین می‌تواند به بهبود عملکرد نورون‌های حسی بیانجامد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مکمل آلفالیپوئیک اسید به تنهایی تاثیر معنی‌داری بر سطح Sema3A عضله نعلی موش‌های دیابتی نداشت. بر خلاف نتایج مطالعه حاضر، Gupta و همکاران گزارش کردند که یک دوره مصرف مکمل آلفالیپوئیک اسید در موش‌های دیابتی شده به STZ، باعث کاهش معنی‌دار علائم نوروپاتیکی ناشی از دیابت شد که احتمالاً ناشی از فعالیت آنتی‌اکسیدانی مکمل فوق است که بر مسیرهای دخیل، اثر می‌گذارد. دلیل تفاوت نتیجه این مطالعه با مطالعه حاضر را احتمالاً می‌توان به تفاوت در دوز روزانه این مکمل نسبت داد که در این تحقیق مکمل مصرفی ۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بود؛[۳۳] اما در تحقیق حاضر ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش‌ها بود. در این راستا Elbadawy و همکاران بیان کردند که مصرف مکمل آلفالیپوئیک اسید اثر معنی‌داری بر کاهش دردهای نوروپاتی دارد.[۳۴] نتایج مطالعه Didangelos و همکاران نیز نشان داد که یک دوره مصرف مکمل آلفالیپوئیک اسید باعث کاهش دردهای نوروپاتی و بهبود کیفیت زندگی می‌گردد.[۳۵] دلیل این تفاوت را می‌توان به تفاوت در نوع آزمودنی‌ها نسبت داد.

آتروفی عضلات اسکلتی در شرایط مختلفی مثل عصب‌زدایی رخ می‌دهد که با تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد ارتباط تنگاتنگی دارد. بیان ژن عواملی که باعث افزایش تولید می‌شوند؛ تنظیم مثبت، و بیان ژن عواملی که تاثیر منفی بر تولید رادیکال‌های آزاد دارند؛ تنظیم منفی می‌شوند. در عضلات نعلی که تحت تاثیر عصب‌زدایی، دچار آتروفی شده بودند؛ مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها از طریق مکانیسم‌های مرتبط با رادیکال‌های آزاد، در برابر آتروفی مقاومت می‌کند و آتروفی عضلانی ناشی از عصب‌زدایی را به تاخیر می‌اندازد. مصرف آنتی اکسیدان‌ها باعث تنظیم منفی بیان ژن‌های دخیل در عصب‌زدایی می‌شود.[۳۶و۳۷]

در مجموع درباره اثر تمرین و مکمل ALA بر بیان Sema3A در آزمودنی های دیابتی مطالعات محدودی صورت گرفته است.

همسو با نتایج مطالعه حاضر، چندین مطالعه نقش کاهش قند خون ALA را نشان داده‌اند.[۱۹و۳۸] یافته‌های مطالعات حاکی از آن است که ALA عمل انسولین را از طریق اثر بر سیگالینگ انسولین تقلید می‌کنند. درمان طولانی مدت با ALA اکسیداسیون گلوکز و تولید گلیکوژن را افزایش می‌دهد و در نتیجه منجر به بهبود متابولیسم گلوکز می‌شود. استفاده از ALA چه در دوره کوتاه مدت و چه طولانی مدت، سبب بهبود مصرف گلوکز در بیماران دیابتی شده است. در مطالعه El Midaoui و de Champain رژیم غذایی حاوی ALA در موش‌هایی که به آنها گلوکز خورانده شده بود؛ باعث کاهش معنی‌دار سطح گلوکز و کاهش مقاومت به انسولین گردید.[۳۹]

عدم اندازه‌گیری عوامل التهابی و شاخص‌های استرس اکسایشی از محدودیت‌های این مطالعه محسوب می‌شود. به منظور اظهارنظر درباره مکانیسم تمرین ورزشی بر شاخص‌های دیگر دخیل در عصب‌زدایی در صفحه محرکه عضله نعلی، پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی به این موضوع توجه گردد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز تمرین تناوبی با شدت بالا و متوسط به همراه مصرف مکمل آلفالیپوئیک اسید، با کاهش بیان پروتئین Sema3A و کاهش سطح گلوکز، می‌تواند سبب بهبود

[Downloaded from goums.ac.ir on 2023-12-01]

وضعیت بیماران مبتلا به دیابت شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه خانم سیده فاطمه فاطمی برای اخذ درجه دکتری در رشته فیزیولوژی ورزشی (شماره ۱۶۲۲۹۳۹۴۴) از دانشکده علوم انسانی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری بود. بدین‌وسیله از کلیه افرادی که در انجام این مطالعه ما را یاری نمودند؛ تشکر می‌نماییم. بین نویسندگان تضاد منافع وجود ندارد.

References

1. Handsaker JC, Brown SJ, Bowling FL, Maganaris CN, Boulton AJ, Reeves ND. Resistance exercise training increases lower limb speed of strength generation during stair ascent and descent in people with diabetic peripheral neuropathy. Diabet Med. 2016 Jan; 33(1): 97-104. doi: 10.1111/dme.12841.

2. Huang Z, Fang Q, Ma W, Zhang Q, Qiu J, Gu X, Yang H, Sun H. Skeletal Muscle Atrophy Was Alleviated by Salidroside Through Suppressing Oxidative Stress and Inflammation During Denervation. Front Pharmacol. 2019 Sep; 10: 997. doi: 10.3389/fphar.2019.00997.

3. Mohamed R, Ranganathan P, Jayakumar C, Nauta FL, Gansevoort RT, Weintraub NL, et al. Urinary semaphorin 3A correlates with diabetic proteinuria and mediates diabetic nephropathy and associated inflammation in mice. J Mol Med (Berl). 2014 Dec; 92(12): 1245-56. doi: 10.1007/s00109-014-1209-3.

4. Dumitru A, Radu BM, Radu M, Cretoiu SM. Muscle Changes During Atrophy. Adv Exp Med Biol. 2018; 1088: 73-92. doi: 10.1007/978-981-13-1435-3_4.

5. Alvarez-Suarez P, Gawor M, Prószyński TJ. Perisynaptic schwann cells - The multitasking cells at the developing neuromuscular junctions. Semin Cell Dev Biol. 2020 Aug; 104: 31-38. doi: 10.1016/j.semcdb.2020.02.011.

6. Lu Q, Zhu L. The Role of Semaphorins in Metabolic Disorders. Int J Mol Sci. 2020 Aug; 21(16): 5641. doi: 10.3390/ijms21165641.

7. Kocaoğlu S, Aktaş Ö, Zengi O, Tufan A, Güzey FK. Effects of alpha lipoic acid on motor function and antioxidant enzyme activity of nerve tissue after sciatic nerve crush injury in rats. Turk Neurosurg. 2017 Aug. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.18585-16.1. Online ahead of print.

8. Oyenihi AB, Ayeleso AO, Mukwevho E, Masola B. Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy. Biomed Res Int. 2015; 2015: 515042. doi: 10.1155/2015/515042.

9. Ajith TA. Alpha-lipoic acid: A possible pharmacological agent for treating dry eye disease and retinopathy in diabetes. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2020 Dec; 47(12): 1883-90. doi: 10.1111/1440-1681.13373.

10. Jeffrey S, Samraj PI, Raj BS. The Role of Alpha-lipoic Acid Supplementation in the Prevention of Diabetes Complications: A Comprehensive Review of Clinical Trials. Curr Diabetes Rev. 2021; 17(9): e011821190404. doi: 10.2174/1573399817666210118145550.

11. Najafi R, Sharifi AM, Hosseini A. Protective effects of alpha lipoic acid on high glucose-induced neurotoxicity in PC12 cells. Metab Brain Dis. 2015 Jun; 30(3): 731-38. doi: 10.1007/s11011-014-9625-1.

12. Khanevari T, Rohani H, Vakili J, Sari sarraf V. [Effect of High-Intensity Interval Training on Leptin, Adiponectin, and Leptin/Adiponectin Ratio in Overweight Adolescent Boys]. Yafte. 2021; 23(3): 43-56. doi: 10.32592/Yafteh.2021.23.3.5 [Article in Persian]

13. Holmes CJ, Hastings MK. The Application of Exercise Training for Diabetic Peripheral Neuropathy. J Clin Med. 2021 Oct; 10(21): 5042. doi: 10.3390/jcm10215042.

14. Lee Y, Kim JH, Hong Y, Lee SR, Chang KT, Hong Y. Prophylactic effects of swimming exercise on autophagy-induced muscle atrophy in diabetic rats. Lab Anim Res. 2012 Sep; 28(3): 171-79. doi: 10.5625/lar.2012.28.3.171.

15. Shaban N, Kenno KA, Milne KJ. The effects of a 2 week modified high intensity interval training program on the homeostatic model of insulin resistance (HOMA-IR) in adults with type 2 diabetes. J Sports Med Phys Fitness. 2014 Apr; 54(2): 203-209.

16. Tayebi SM, Siahkouhian M, Keshavarz M, Yousefi M. The Effects of High-Intensity Interval Training on Skeletal Muscle Morphological Changes and Denervation Gene Expression of Aged Rats. Montenegrin Journal of Sports Science and Medicine. 2019; 8(2): 39-45. doi: 10.26773/mjssm.190906.

17. Mahdian H, Farzanegi P, Farzaneh-Hessari A. [The effect of combined therapy with resveratrol, and continuous and interval exercises on levels of apoptotic biomarkers in heart tissue of male rats with non-alcoholic fatty liver]. Feyz. 2018; 22(5): 469-77. [Article in Persian]

18. Holmes A, Coppey LJ, Davidson EP, Yorek MA. Rat Models of Diet-Induced Obesity and High Fat/Low Dose Streptozotocin Type 2 Diabetes: Effect of Reversal of High Fat Diet Compared to Treatment with Enalapril or Menhaden Oil on Glucose Utilization and Neuropathic Endpoints. J Diabetes Res. 2015; 2015: 307285. doi: 10.1155/2015/307285.

19. Dworacka M, Chukanova G, Iskakova S, Kurmambayev Y, Wesołowska A, Frycz BA, et al. New arguments for beneficial effects of alpha-lipoic acid on the cardiovascular system in the course of type 2 diabetes. Eur J Pharm Sci. 2018 May; 117: 41-47. doi: 10.1016/j.ejps.2018.02.009.

20. Karimi N, Bohlooli S, Mazani M. Nanoliposomal formulation of Ecballium elaterium Extract: Cytotoxic Evaluation against Human Gastric Adenocarcinoma (AGS) Cell Line. Nanomed Res J. 2016; 1(1): 9-14. doi: 10.7508/nmrj.2016.01.002.

21. Hafstad AD, Lund J, Hadler-Olsen E, Höper AC, Larsen TS, Aasum E. High- and moderate-intensity training normalizes ventricular function and mechanoenergetics in mice with diet-induced obesity. Diabetes. 2013 Jul; 62(7): 2287-94. doi: 10.2337/db12-1580.

22. Nakanishi Y, Kang S, Kumanogoh A. Axon guidance molecules in immunometabolic diseases. Inflamm Regen. 2022 Jan; 42(1): 5. doi: 10.1186/s41232-021-00189-0.

23. Fazelzadeh M, Afzalpour MI, Fallah Mohammadi Z. [The Effect of 4-Week Voluntary Wheel Running on Hippocampus Levels of Semaphorin 3B and Hydrogen peroxide and Apoptosis in Diabetic Rats]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 June- July; 42(2): 215-21. doi: 10.34172/mj.2020.039 [Article in Persian]

24. Morinaka A, Yamada M, Itofusa R, Funato Y, Yoshimura Y, Nakamura F, et al. Thioredoxin mediates oxidation-dependent phosphorylation of CRMP2 and growth cone collapse. Sci Signal. 2011 Apr; 4(170): ra26. doi: 10.1126/scisignal.2001127.

25. Wang Q, Wang PP, Meng PP, Han C, Yue SW. Intensive training accelerates the recovery of motor functions following cerebral ischemia-reperfusion in MCAO rats. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016 Sep; 20(18): 3839-52.

26. van Praag H. Exercise and the brain: something to chew on. Trends Neurosci. 2009 May; 32(5): 283-90. doi:

[Downloaded from goums.ac.ir on 2023-12-01]

10.1016/j.tins.2008.12.007.

27. Ghadiri Hormati L, Aminaei M, Dakhili AB, Asadi shekaari M. [The Effect of High-Intensity Exercise Training on Gene Expression of Semaphorin 3A in Extensor Digitorum Longus Muscles of Aged C57bl/6 Mice]. JIUMS. 2017; 25(1): 92-102. doi: 10.29252/sjimu.25.1.92 [Article in Persian]

28. Fatemi SF, Hashemvarzi SA, Farzaneh Hesari A. [Protective effect of interval exercise training with different intensity and alpha-lipoic acid supplement on Nav1.3 protein in soleus muscle of diabetic rats]. JSSU. 2021; 29(8): 3976-88. doi: 10.18502/ssu.v29i8.7659 [Article in Persian]

29. de Wit J, Verhaagen J. Role of semaphorins in the adult nervous system. Prog Neurobiol. 2003 Oct; 71(2-3): 249-67. doi: 10.1016/j.pneurobio.2003.06.001.

30. Rahmati M, Khazani A, Gharakhanlou R, Movaheddin M, Manaheji H. Chronic effects of moderate intensity endurance training on neuropathic pain symptoms in diabetic rats. Physiol Pharmacol. 2013; 16(4): 435-45.

31. Menéndez L, Lastra A, Hidalgo A, Baamonde A. Unilateral hot plate test: a simple and sensitive method for detecting central and peripheral hyperalgesia in mice. J Neurosci Methods. 2002 Jan; 113(1): 91-97. doi: 10.1016/s0165-0270(01)00483-6.

32. Hoffman MD, Shepanski MA, Mackenzie SP, Clifford PS. Experimentally induced pain perception is acutely reduced by aerobic exercise in people with chronic low back pain. J Rehabil Res Dev. 2005 Mar-Apr; 42(2): 183-90. doi: 10.1682/jrrd.2004.06.0065.

33. Gupta S, Sherikar A, Upaganlawar A, Upasani C. Neuroprotective effects of α-Lipoic acid alone and in combination with ferulic acid in diabetic neuropathy induced rats. DYSONA - Life Science. 2020; 1(3): 102-12. doi: 10.30493/dls.2020.243982.

34. Elbadawy AM, Abd Elmoniem RO, Elsayed AM. Alpha lipoic acid and diabetes mellitus: potential effects on peripheral neuropathy and different metabolic parameters. Alexandria Journal of Medicine. 2021; 57(1): 113-20. doi: 10.1080/20905068.2021.1907961.

35. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, Kontoninas Z, Margaritidis C, Giannoulaki P, et al. Efficacy and Safety of the Combination of Superoxide Dismutase, Alpha Lipoic Acid, Vitamin B12, and Carnitine for 12 Months in Patients with Diabetic Neuropathy. Nutrients. 2020 Oct; 12(11): 3254. doi: 10.3390/nu12113254.

36. Qiu J, Fang Q, Xu T, Wu C, Xu L, Wang L, et al. Mechanistic Role of Reactive Oxygen Species and Therapeutic Potential of Antioxidants in Denervation- or Fasting-Induced Skeletal Muscle Atrophy. Front Physiol. 2018 Mar; 9: 215. doi: 10.3389/fphys.2018.00215.

37. Rababa'h AM, Mardini AN, Alzoubi KH, Ababneh MA, Athamneh RY. The effect of cilostazol on hippocampal memory and oxidative stress biomarkers in rat model of diabetes mellitus. Brain Res. 2019 Jul; 1715: 182-87. doi: 10.1016/j.brainres.2019.03.025.

38. Mendoza-Núñez VM, García-Martínez BI, Rosado-Pérez J, Santiago-Osorio E, Pedraza-Chaverri J, Hernández-Abad VJ. The Effect of 600 mg Alpha-lipoic Acid Supplementation on Oxidative Stress, Inflammation, and RAGE in Older Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. Oxid Med Cell Longev. 2019 Jun; 2019: 3276958. doi: 10.1155/2019/3276958.

39. El Midaoui A, de Champlain J. Prevention of hypertension, insulin resistance, and oxidative stress by alpha-lipoic acid. Hypertension. 2002 Feb;39(2):303-7. doi: 10.1161/hy0202.104345.

[Downloaded from goums.ac.ir on 2023-12-01]