# تاثیر هشت هفته تمرین هوازی و مقاومتی بر غلظت‌های سرمی عامل رشد عصب و نوروتروفین ٤ در زنان مبتلا به نوروپاتی دیابتی

**فریده رضایی نامجو[۱]، مهدی مقرنسی[۱*]، امیر رشید لمیر[۲]، سعید سمرقندیان[۳]**

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران

۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

۳- گروه علوم پایه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی نیشابور، نیشابور، ایران

*مسئول مکاتبات: mogharnasi@birjand.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۸/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۲/۲۳

**چکیده**

نوروپاتی دیابت اختلال اعصاب محیطی در افراد مبتلا به دیابت است که تارهای عصبی در این بیماران را تحت تاثیر قرار می‌دهد. هدف از پژوهش حاضر بررسی تاثیر هشت هفته تمرین هوازی و مقاومتی بر غلظت‌های سرمی عامل رشد عصب و نوروتروفین ٤ در زنان مبتلا به نوروپاتی دیابتی بود. تعداد ٤٥ زن دیابتی با میانگین سنی ٤/٥٨ ± ٤٧/٩٧ سال بصورت نمونه در دسترس انتخاب شدند. سپس آنها بصورت تصادفی به سه گروه ۱۵ نفری کنترل، تمرین هوازی و تمرین مقاومتی تقسیم شدند. سطوح NGF و NT4 قبل و بعد از دوره تمرینی تهیه و به روش الایزا ساندویچ اندازه‌گیری شد. برنامه تمرین برای مدت هشت هفته با تواتر سه جلسه و شدت ۵۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب ذخیره انجام گرفت. همچنین برنامه تمرین مقاومتی برای هشت هفته و تواتر سه جلسه و نیز شدت ٤٠ تا ٦٠ درصد یک تکرار بیشینه دنبال شد. از آزمون آماری اندازه‌های تکراری برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد. نتایج افزایش معنی داری در سطوح سرمی NGF در هر دو گروه تمرین هوازی ($p$ = ۰/۰۰۱) و مقاومتی ($p$ = ۰/۰۰۱) پس از هشت هفته مقایسه گردید که این تغییرات نسبت به گروه کنترل معنی دار نبود ($p \leq$۰/۰۵) و نسبت به همدیگر معنی‌دار نبود ($p$=۰/۵۰). همچنین افزایش معنی داری در سطوح سرمی NT4 در هر دو گروه تمرین هوازی (۰/۰۱۵ = $p$) و مقاومتی ($p$ = ۰/۱۵۳) پس از هشت هفته مقایسه گردید که این تغییرات نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود اما نسبت به همدیگر معنی‌دار نبود ($p$ = ۱/۰۰). بنظر می‌رسد که تمرین مقاومتی و هوازی اثر محافظتی روی افزایش پیشرفت بیماری نوروپاتی دیابتی دارد و حتی می‌تواند پیشرفت این بیماری را کند یا بهبود دهد.

**کلمات کلیدی**: نوروپاتی دیابت، عامل رشد عصبی، نوروتروفین ٤.

**مقدمه**

دیابت یک بیماری شایع غدد درون ریز است که می‌تواند منجر به ناتوانی‌های مختلف و عوارض مزمن مادام‌العمر شود (۲۷). نوروپاتی دیابتی (آسیب سیستم عصبی ناشی از دیابت) یکی از ناتوان‌کننده‌ترین عوارض ناشی از دیابت نوع ۱ و ۲ بوده و بسته به ابزار تشخیص، بین ۹۰-۵۰ درصد شیوع دارد و ممکن

است نورون‌های میلین‌دار کوچک و بزرگ را درگیر کند (۲۲). ویژگی اصلی نوروپاتی محیطی، آسیب آکسون و یا میلین یک یا چند عصب محیطی است که اغلب منجر به ایجاد اختلال در هدایت عصبی می‌شود (۲۲).

گرچه علت دقیق و درمان موثر و قطعی این عارضه تاکنون ناشناخته است، اما مانند بسیاری از اختلالات پزشکی و روانشناختی نورودژنراتیو، نوروپاتی دیابتی هم با تغییرات سطوح عوامل رشدی و میزان بیان گیرنده‌های آنها مرتبط می‌باشد (۲٦).

عوامل نوروتروفیک یا نوروتروفین‌ها گروهی از عوامل رشدی هستند که قادر به تنظیم تمایز سلولی و حمایت از رشد عصبی در دوره رشد سیستم عصبی در مهره‌داران می‌باشند. خانواده نوروتروفین‌ها شامل عامل رشد عصب (NGF)، عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)، نوروتروفین۳ (NT3) و نوروتروفین ٤ (NT4) می‌باشد (۲٦).

از این میان عامل نوروتروفیکی که به شکل گزینشی نقش تروفیک برای تارهای حسی کوچک و نورون‌ها سمپاتیک دارد و احتمال داده شده کاهش فراهمی آن ممکن است در پاتوژنز نوروپاتی دیابتی نقش داشته باشد، NGF می‌باشد (۷).

مدل‌های حیوانی نوروپاتی دیابتی به تزریق اگزوژنز NGF پاسخ داده‌اند و در مطالعه انسانی هم، نشان داده شده که به کارگیری NGF در برطرف کردن علایم مرتبط با پلی نوروپاتی دیابتی موثر بوده است (۳).

NT-4 عامل رشدی دیگری است که بر خلاف NGF، نقش کلیدی در بقا و حفظ و نگهداری نورون‌های حرکتی داشته و عمدتا توسط نورون‌های حرکتی واقع در شاخ بطنی نخاع بیان می‌شود، که خود تاییدی بر نقش پررنگ این عامل بر سلامت و بقای نورون‌های حرکتی می‌باشد (٤).

اهمیت این عامل رشدی در نوروپاتی دیابتی از آنجا ناشی می‌شود که موارد خفیف و ابتدایی نوروپاتی دیابتی، اغلب دارای ویژگی‌های اختلال در سیستم عصبی حسی می‌باشد، اما از عوارض بعدی نوروپاتی دیابتی می‌توان به اختلال در عملکرد سیستم عصبی–عضلانی نیز اشاره نمود (۲).

بررسی اخیر مزیت‌های فعالیت بدنی را به عنوان یک روش درمانی که توسط بیماران مبتلا به دیابت نوع دو مورد استفاده قرار می‌گیرد، بیش از پیش مورد توجه قرار داده‌اند. گرچه مطالعات زیادی نشان داده‌اند که ورزش می‌تواند در تنظیم سطوح عوامل رشدی موثر بوده و به این طریق نقش مهمی در بهبود ریکاوری پس از آسیب‌های وارده به مغز و ستون مهره‌ها، افسردگی شدید، اضطراب، جنون، شیزوفرنی، صرع، و سکته ایفا کند (٦)، با این حال تعامل ورزش طولانی مدت با عوامل نوروتروفیک و مسیرهای سیگنال‌دهی آنها بعد از وقوع آسیب عصبی و نیز تاثیر ورزش بر اختلالات انتقال آکسونی ناشی از نوروپاتی دیابتی هنوز به‌طور کامل مشخص نشده و اطلاعات کمی در مورد نقش ورزش، نوع و شدت آن، بر سطوح عوامل رشدی در نوروپاتی محیطی دیابتی در دست است. تحقیقات نشان داده انجام تمرینات پای دیابتی باعث شده سطوح سرمی NT-3 در شرکت‌کنندگان گروه تمرین، در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری داشته باشد (۱۳).

ورزش می‌تواند مداخله موثری در درمان بسیاری از عوارض نوروپاتی محیطی باشد گرچه برای تعیین نوع و شدت تمرین مناسب هنوز به انجام تحقیقات بیشتری نیاز است (١٤). اغلب تحقیقات یا به بررسی رابطه عوامل رشدی با ورزش در آزمودنی‌های غیردیابتی پرداخته‌اند، یا بدون اعمال مداخلات تمرینی، تنها به بیان سطوح این عوامل در مبتلایان به

دیابت توجه کرده‌اند، و یا به بررسی رابطه بین این عوامل با تمرین در نمونه‌های حیوانی دیابتی شده پرداخته‌اند. پژوهش‌های محدودی نقش عوامل رشدی را در انسان‌های مبتلا به دیابت و پاسخ این عوامل به مداخله ورزشی مد نظر داشته‌اند که اطلاعات اندک و محدودی را در این زمینه در اختیار ما قرار می‌دهند. با در نظر گرفتن فواید ورزش به عنوان یک درمان مکمل در این راستا، و نیز نقش نوروتروفین‌ها در بیماری‌های نورولوژیک، و کمبود مطالعات جامع و مقایسه‌ای در این زمینه، در این تحقیق برآن بودیم تا به بررسی بیشتر تاثیر تمرینات مقاومتی و هوازی بر سطوح اعضای دیگری از خانواده نوروتروفین‌ها (*NGF, NT-4*) در بیماران مبتلا به نوروپاتی دیابتی بپردازیم، لذا هدف از انجام پژوهش حاضر تاثیر هشت هفته تمرین هوازی و مقاومتی بر غلظت‌های سرمی عامل رشد عصب و نوروتروفین ٤ در زنان مبتلا به نوروپاتی دیابتی بود.

**مواد و روش‌ها**

تحقیق حاضر از نوع نیمه تجربی با طرح پیش آزمون-پس آزمون و بصورت کاربردی در قالب دو گروه تجربی و گروه کنترل انجام گرفت. جامعه آماری این مطالعه را بیماران زن دیابتی مبتلا به نوروپاتی دیابتی در مشهد که به انجمن دیابت مشهد مراجعه می کنند تشکیل دادند. نمونه آماری این پژوهش را ٤٥ زن دیابتی مبتلا به نوروپاتی تشکیل دادند. این افراد بر اساس معیارهای ورود به پژوهش و به صورت نمونه‌گیری هدفدار انتخاب و سپس به روش تصادفی ساده به سه گروه تمرین هوازی، تمرین مقاومتی و گروه کنترل تقسیم شدند. معیار های ورود به پژوهش عبارت بودند از: سن بین ۳۰ تا ٤٠ سال، حداقل ۲ سال و حداکثر ۵ سال سابقه ابتلا به دیابت، شاخص توده بدنی بین ۳۰-۲۵، مبتلا به نوروپاتی بر اساس پرسشنامه میشیگان، حداقل سه ماه پیش از آغاز تحقیق در تمرین ورزشی منظم شرکت نکرده باشند، فاقد زخم‌های دیابتیک، قند خون کنترل نشده، عدم مصرف دخانیات و الکل و برای شرکت در تمرینات توسط پزشک متخصص معاینه شده و از پزشک خود اجازه نامه شرکت در تمرین داشته باشند. پس از تصویب طرح پژوهش، بر اساس معیار ورود به پژوهش تعداد ٤٥ زن دیابتی مبتلا به نوروپاتی به صورت نمونه‌گیری هدفدار انتخاب گردیدند. سپس در یک جلسه توجیهی درباره طرح پژوهشی اطلاعات تکمیلی داده شد و از کلیه شرکت‌کنندگان خواسته شد که فرم رضایت‌نامه، فرم اطلاعات فردی و پرسشنامه میشیگان را تکمیل نمایند و در ادامه به دو گروه تجربی و گروه کنترل تقسیم شدند. کلیه شرکت کنندگان فرم‌های جمع آوری اطلاعات فردی را که شامل سن، سابقه‌ی ابتلا به دیابت، داروهای مورد استفاده و هرگونه حساسیت غذایی احتمالی بود را کامل کردند. لازم به ذکر است که تمامی مراحل پژوهش حاضر در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی نیشابور با کد IR.NUMS.REC.1398.012 مورد بررسی و تایید قرار گرفته است. وجود نوروپاتی دیابتی در شرکت‌کنندگان با استفاده از پرسشنامه میشیگان بررسی شد (پرسشنامه‌ای برای تشخیص نوروپاتی دیابتی که دارای حساسیت ۷۸ درصد، ویژگی ۷۵ درصد و اعتبار ۹۵ درصد می‌باشد).

شاخص‌ها آنتروپومتریکی شرکت‌کننده‌ها در آزمایشگاه دانشکده تربیت بدنی اندازه‌گیری و ثبت گردید. سپس آزمودنی‌ها طی برنامه زمان‌بندی شده به مدت هشت هفته با تواتر سه جلسه تمرین در هفته برنامه‌های تمرینی را با نظارت محقق انجام دادند. یک هفته قبل از شروع دوره تمرینی در یک جلسه

آشنایی و کار با وزنه بود که با نظارت محقق انجام گرفت و نحوه استفاده صحیح از وزنه‌ها بصورت شفاهی و عملی به ترتیب توضیح داده شده و اجرا گردید. سپس در جلسه دوم با حضور آزمودنی‌ها در سالن وزنه، میزان یک تکرار بیشینه عضلات منتخب اندازه‌گیری و محاسبه گردید. در قبل و بعد از دوره تمرینی نمونه‌های خونی توسط فرد متخصص تهیه گردید. برای تعیین یک تکرار بیشینه (1RM) هر فرد از وی خواسته شد پس از ۱۰ دقیقه گرم کردن سعی کند حرکات پروتکل تمرین مقاومتی را با سنگین‌ترین وزنه ممکن انجام دهد. این وزنه بر اساس تیپ بدنی و آمادگی بدنی هر آزمودنی به صورت حدسی توسط محقق انتخاب شد به شکلی که انجام بیش از ۱۰ تکرار آن حرکت ممکن نباشد. برای هر حرکت تعداد تکرارهایی که فرد می‌تواند انجام دهد ثبت شده و در فرمول برزیسکی (۱۹۹۳) قرار داده و یک تکرار بیشینه‌ی فرد برآورد گردید (۸).

به منظور تعیین اطلاعات دقیق آزمایشگاهی و مساوی بودن شرایط نمونه‌گیری‌ها در زمان پیش و پس آزمون، زمان نمونه‌گیری‌ها و تمرینات برای شرکت کنندگان یکسان‌سازی شد. به منظور کاهش اثر تداخل تغذیه در نتایج، از آزمودنی‌ها خواسته شد در طول تحقیق رژیم غذایی یکسان توصیه شده توسط متخصص تغذیه را رعایت نمایند. نمونه‌گیری خونی برای کلیه شرکت‌کنندگان توسط کارشناس متخصص، ۱۲ ساعت قبل و ٤٨ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و در فاز لوتئال قاعدگی انجام شد. تمامی شرکت‌کنندگان ۱۲ ساعت قبل از نمونه گیری ناشتا بودند و خون‌گیری برای همه افراد از ورید بازویی دست چپ و در حالت نشسته به عمل آمد. سطوح پروتئین NGF و NT4 از طریق روش الایزا ساندویچ اندازه‌گیری شد.

سنجش NGF توسط کیت آزمایشگاهی سنجش NGF انسانی (Biospes، چین با دامنه ۸۰۰ pg/ml-30,000 pg/ml) و سنجش NT-4 توسط کیت آزمایشگاهی سنجش NT-4 انسانی (Biospes، چین با دامنه ۱۵/٦ pg/ml-1000 pg/ml و حساسیت pg/ml۱) انجام شد.

**پروتکل تمرین هوازی:** برنامه تمرین هوازی برای مدت هشت هفته و با تواتر سه جلسه در هفته انجام گرفت. هر جلسه تمرین هوازی شامل ۱۰ دقیقه گرم کردن (انجام حرکات کششی عضلات بزرگ) و سپس به مدت ۱۵ تا ۲۰ دقیقه تمرینات ایروبیک با ضربان ۵۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب ذخیره بود که از طریق فرمول کاروونن محاسبه محاسبه شد

استراحت + [(درصد شدت تمرین HR = هدف HR

(استراحت HR – بیشینه HR ) × مورد نظر

لازم به ذکر است که جلسات اول تمرین با شدت ۵۰ درصد و مدت ۱۵ دقیقه شروع و به مرور بر شدت و مدت تمرین افزوده شد (جدول ۱). در پایان هر جلسه تمرین ده دقیقه به سرد کردن اختصاص داده شد.

**پروتکل تمرینات مقاومتی:** برنامه تمرین مقاومتی برای مدت هشت هفته و با تواتر سه جلسه در هفته انجام گرفت. هر جلسه تمرین مقاومتی با ۱۰ دقیقه گرم کردن (انجام حرکات کششی عضلات بزرگ)، آغاز می‌شود. پس از آن برنامه تمرین مقاومتی با شدت ٤٠ تا ٦٠ درصد یک تکرار بیشینه انجام شد. در پایان برنامه تمرین به مدت ۱۰ دقیقه سرد کردن انجام می‌گرفت. حرکات تمرینی شامل: پرس سینه، جلو ران با دستگاه، پشت ران با دستگاه، سیم‌کش از بالا، دوقلو، قایقی، لانگز، چرخش تنه با دستگاه بود. شدت انجام تمرین ٤٠ تا ٦٠ درصد یک تکرار بیشینه، تعداد ست ٤ و تعداد تکرارهای هر ست در جلسات اول، ۱۰ تکرار و سپس با رعایت اصل اضافه بار و اعمال

یک افزایش تدریجی تا ۱۵ تکرار افزایش یافت. افزایش تکرار با توجه به توانایی هر فرد اعمال می‌شد. بدین ترتیب که بار تمرین برای هر شرکت‌کننده زمانی اضافه شد که وی بتواند در دو جلسه‌ی پشت سر هم، هر چهار ست از حرکت مورد نظر را به آسانی و با موفقیت انجام دهد. استراحت بین ست‌ها در جلسات اول دو دقیقه و به تدریج تا یک دقیقه کاهش یافت.

لازم بذکر است که برنامه تمرین ترکیبی در ابتدا برنامه تمرین هوازی انجام گرفت و به دنبال آن برنامه تمرین مقاومتی دنبال گردید. پروتکل‌های مورد استفاده در این پژوهش در چهارچوب جدید ترین پیشنهادات تمرینی برای مبتلایان به دیابت که به تایید انجمن دیابت آمریکا و نیز کالج طب ورزشی آمریکا رسیده است، طراحی گردید (۱۰).

لازم به ذکر است که پیش از آغاز تمرینات، پروتکل-های تمرینی مربوطه در هر گروه تمرینی یک بار به شکل آزمایشی پایلوت اجرا شد تا از توانایی شرکت کنندگان برای انجام تمرین‌ها اطمینان حاصل گردید. ضمناً به منظور ایجاد امکان مقایسه، پروتکل‌های تمرینی طراحی شده در این پژوهش از نظر میزان فشار، با استفاده از مقیاس درک فشار و سختی بورگ یکسان سازی شدند.

**تجزیه و تحلیل داده‌ها:** از آزمون‌های آماری توصیفی استفاده گردید. آزمون‌های آماری شاپیرو–ویلک جهت تعیین نرمالیتی داده‌ها و آزمون لون برای همگن‌سازی واریانسی استفاده شد. در ادامه از آزمون آماری تی مستقل و همبسته برای تجزیه و تحلیل تغییرات بین گروهی و درون گروهی استفاده شد. کلیه محاسبات آماری با استفاده از برنامه آماری SPSS ورژن ۲۳ انجام شد. همچنین سطح معنی‌داری $p\leq$۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

جدول ۱– برنامه تمرین هوازی

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| طول تمرین (دقیقه) | ۱۵ | ۱۵ | ۱۵ | ۱۵ | ۱۵ | ۱۶/۵ | ۱۸ | ۲۰ |
| شدت تمرین (درصد ضربان قلب ذخیره) | ۵۰ | ۵۵ | ۶۰ | ۶۵ | ۷۰ | ۷۰ | ۷۰ | ۷۰ |

## نتایج

متغیرهای جمعیت شناختی و آنتروپومتریکی آزمودنی‌ها بر اساس میانگین و انحراف استاندارد در شروع پژوهش در جدول ۲ ارائه شده است. در خصوص NGF، نتایج آزمون آماری نشان می‌دهد که اثر اصلی ($p\leq$۰/۰۰۱) و اثر تعاملی ($p\leq$۰/۰۰۱) در متغیر پروتئین *NGF* معنی‌دار می‌باشد. همچنین نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد اختلاف معنی‌داری بین گروه کنترل با گروه تمرین هوازی ($p=$۱/۰۰) و مقاومتی ($p=$۰/۰۹) وجود ندارد. همچنین این نتایج در دو گروه تمرین هوازی و مقاومتی نیز صادق بود ($p=$۰/۵۰). با این وجود نتایج دو مرحله پیش‌آزمون - پس‌آزمون در گروه اختلاف معنی‌دار را نشان داد که میزان *NGF* در هر گروه افزایش یافته است که برای گروه تمرین هوازی ۱۳/۵۲ درصد ($p=$۰/۰۰۱) و برای گروه تمرین مقاومتی ۲۲/۰۳ درصد ($p=$۰/۰۰۱) بود (جداول ۳ و ٤ و نمودارهای ۱ و ۲).

در خصوص *NT4*، نتایج آزمون آماری نشان می دهد که اثر اصلی ($p\leq$۰/۰۰۱) و اثر تعاملی ($p\leq$۰/۰۰۱) در متغیر پروتئین *NT4* معنی‌دار می‌باشد. همچنین نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد اختلاف معنی-

داری بین گروه کنترل با گروه تمرین هوازی (۰/۰۱۵= $p$) وجود دارد اما با گروه تمرین مقاومتی (۰/۱۵۳ = $p$) اختلاف معنی دار وجود ندارد. همچنین این نتایج در دو گروه تمرین هوازی و مقاومتی نیز معنی دار نبود (۱/۰۰=$p$). با این وجود نتایج دو مرحله پیش‌آزمون-پس‌آزمون در گروه اختلاف معنی‌دار را نشان داد که که میزان *NT4* در هر گروه افزایش یافته است که برای گروه تمرین هوازی ۳۷/۰۳ درصد (۰/۰۰۱ = $p$) و برای گروه تمرین مقاومتی ٤۹/۲۷ درصد (۰/۰۰۱= $p$) بود (جداول ۳ و٤ و نمودارهای ۱ و ۲).

جدول ۲- ویژگی‌های جمعیت شناختی و آنتروپومتریکی شرکت‌کنندگان در شروع پژوهش

| متغیرها | گروه | پیش‌آزمون (میانگین ± انحراف استاندارد) |
|---|---|---|
| سن (سال) | کنترل (۱۵) | ٤۸/۸٦ ± ۵/٤۳ |
| | تمرین هوازی (۱۵) | ٤۹/۰۰ ± ۳/۷٤ |
| | تمرین مقاومتی (۱۵) | ٤٦/۰٦ ± ٤/۰٦ |
| قد (سانتیمتر) | کنترل (۱۵) | ۱٦۲/۵٦ ± ۲/۹۵ |
| | تمرین هوازی (۱۵) | ۱٦۱/۳٦ ± ۳/۱۲ |
| | تمرین مقاومتی (۱۵) | ۱٦۰/۲۰ ± ۲/٤۲ |
| وزن (کیلوگرم) | کنترل (۱۵) | ٦۹/۰۸ ± ۵/۰۸ |
| | تمرین هوازی (۱۵) | ۷۳/۹۲ ± ۵/۳۰ |
| | تمرین مقاومتی (۱۵) | ٦۹/۷۰ ± ٤/۵۵ |
| شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع) | کنترل (۱۵) | ۲٦/۱٤ ± ۱/۸۵ |
| | تمرین هوازی (۱۵) | ۲۸/۳۸ ± ۱/۸٤ |
| | تمرین مقاومتی (۱۵) | ۲۷/۱۵ ± ۱/۵۸ |

جدول ۳- آزمون اندازه های تکراری مربوط به متغیر پروتئین NGF و NT4

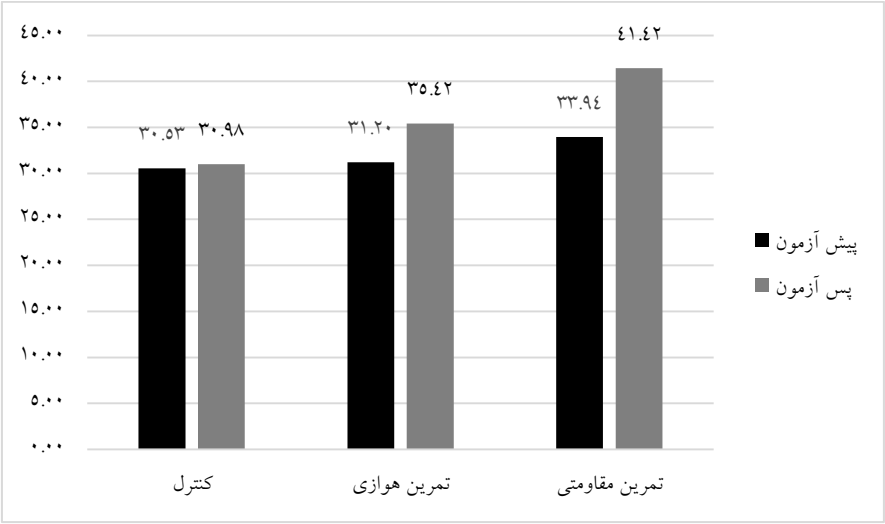
| متغیر | اثر اصلی ❋ تعاملی | درجه آزادی | میانگین مربعات | F | معنی داری | اندازه اثر |
|---|---|---|---|---|---|---|
| NGF | اثر اصلی (زمان) | ۱/۰۰ | ۳٦۹/۲۵ | ٦۵/۵۷ | *۰/۰۰۱ | ۰/٦۱ |
| | اثر تعاملی (گروه × زمان) | ۲/۰۰ | ۹۲/۹۲ | ۱٦/۵۰ | *۰/۰۰۱ | ۰/٤٤ |
| NT4 | اثر اصلی (زمان) | ۱/۰۰ | ۷۰۵/٦۰ | ۱۷۳/۳۷ | *۰/۰۰۱ | ۰/۸۰ |
| | اثر تعاملی (گروه × زمان) | ۲/۰۰ | ۱۸۸/۲۳ | ٤٦/۲۵ | *۰/۰۰۱ | ۰/٦۸ |

* سطح معنی‌داری $p \leq$ ۰/۰۵

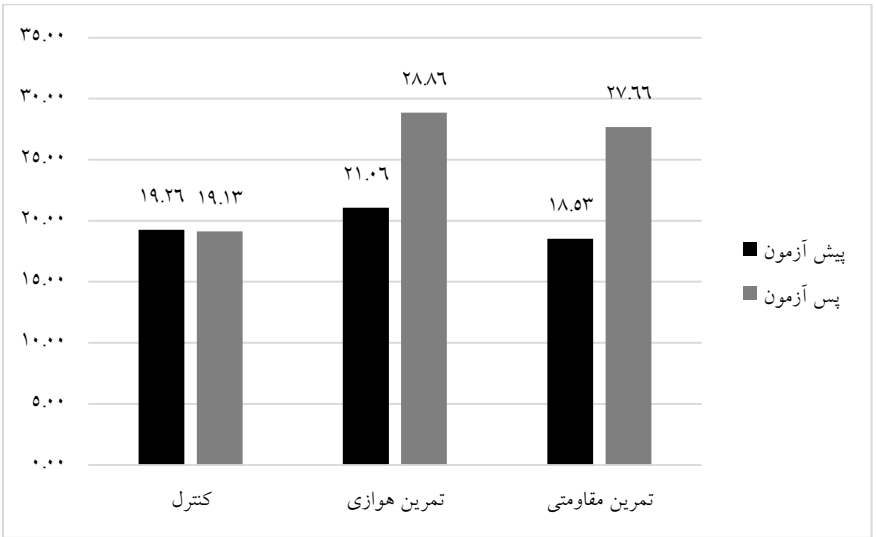
جدول ٤. نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی جهت مقایسه تغییرات پروتئین NGF و NT4

| متغیر | گروه‌ها | سطح معنی‌داری آزمون بونفرونی |
|---|---|---|
| NGF | کنترل – تمرین هوازی | ۱/۰۰ |
| | کنترل – تمرین مقاومتی | ۰/۰۹۰ |
| | تمرین هوازی – تمرین مقاومتی | ۰/۵۰ |
| NT4 | کنترل – تمرین هوازی | *۰/۰۱۵ |
| | کنترل – تمرین مقاومتی | ۰/۱۵۳ |
| | تمرین هوازی – تمرین مقاومتی | ۱/۰۰ |

*سطح معنی‌داری $p \leq$ ۰/۰۵




نمودار ۱– نتایج پیش آزمون – پس آزمون NGF مربوط به گروه های پژوهشی




نمودار ۲– نتایج پیش آزمون – پس آزمون NT4 مربوط به گروه های پژوهشی

**بحث**

نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد که هشت هفته تمرین هوازی (۱۳/۵۲ درصد) و تمرین مقاومتی (۲۲/۰۳ درصد) با افزایش NGF در پس آزمون نسبت به پیش آزمون همراه بوده است. با این حال تغییرات نسبت به گروه کنترل معنی‌دار نبوده است. براساس مطالعات گذشته که عمدتا روی گونه‌های حیوانی در مقایسه با انسانی بوده است؛ نتایج پژوهش حاضر با یافته‌های نیکوخصلت و همکاران (۱۳۹٦)، اسلامی و همکاران (۲۰۱٦) و رضوی و همکاران (۱۳۹۷) همسو بود (۱۱، ۱٦، ۲۳). این محققین گزارش کردند یک دوره برنامه تمرین استقامتی و مقاومتی سبب افزایش معنی‌داری NGF در افراد نوروپاتی دیابتی می-شود. قراخانلو و همکاران در مطالعه‌ای روی موش-های نوروپاتی دیابتی گزارش کردند که شش هفته تمرین استقامتی با افزایش NGF همراه است و می-توان از برنامه‌های تمرین ورزشی در کنار مداخلات دارویی برای بیماران نوروپاتی دیابتی استفاده کرد (۱۲). این محققین عنوان کردند که فعالیت استقامتی میزان ترشح گلوکورتیکوئیدها را کاهش و ظرفیت آنتی اکسیدانتی را افزایش می‌دهد، همچنین به مصرف بیشتر اکسیداسیون گلوکز، بهبود گیرنده‌های IRS و ناقل GLUT4 در سطح سلول کمک می‌کند. این تغییرات ناشی از فعالیت استقامتی به تنظیم مثبت NGF منجر می‌شود که در بیماران دیابتی نوروپاتی به دلیل بالا رفتن مسیر پلیول، سوربیتول، استرس اکسیداتیو و مسیر گلیکاسیون میزان سنتز NGF کاهش یافته است. این پژوهشگران بیان کردند به دلیل تخریب اعصاب و تغییرات در ساختار عصبی، افزایش NGF برای رشد آکسونی در نورون‌های حسی، بازسازی عصبی و شاخه زایی جانبی پایانه‌های عصبی آسیب ندیده ضروری است (۱۲، ۱۳، ۱۷، ۲۳).

نیکوخصلت و همکاران (۱۳۹۳) اثر ۱۲ هفته تمرین هوازی، مقاومتی و ترکیبی را بر سطح NGF بیماران دیابتی با نوروپاتی محیطی بررسی کردند. نتایج آنها نشان داد که تمرین در هر سه گروه باعث افزایش معنی دار NGF می‌گردد. با این حال NGF در تمرین هوازی (۱۲۰ درصد افزایش) نسبت به دو روش تمرین مقاومتی (۹۲ درصد) و تمرین ترکیبی (۱۰۹ درصد) بالاتر است (۱۱). آنان استدلال کردند که تمرین هوازی تاثیر پایدارتری بر مکانیسم‌های برداشت گلوکز و حساسیت انسولینی جدای از افزایش توده عضلانی دارد. هرچند که درصد پیشرفت ها تقریبا دو برابر در همه‌ی گروه تمرینی بوده است (۱۱).

اسلامی و همکاران (۲۰۱٦) گزارش کردند که تمرین استقامتی سبب معکوس شدن تغییرات NGF و BDNF در رت های نوروپاتی دیابتی می‌شود (۱۷). بطور کلی فاکتور رشد عصبی (NGF) نقش تنظیمی در عملکرد، تمایز، رشد، بقا و مرگ نورن‌ها دارد و از طریق مسیرهای سیگنالینگ درون سلولی عمل می‌کند. NGF میانجی درد نوروپاتی از طریق دو گیرنده‌اش یعنی گیرنده‌های تیروزین کیناز نوروپاتی (Trk) و نوروتروپین درد ۷۵ کیلودالتونی (p75NTR) اثرش را از طریق مسیر سیگنالینگ Ras و PI3k اعمال می‌کند که منجر به رشد و بقا سلول عصبی می‌شود (۲۸). همچنین Trk و از طریق مسیر PI3K سبب مهار آپوپتوز می‌شود. فعالیت PI3K منجر به فعالیت کانال یونی انتخابی TRPV1 می‌شود که منجر به تولید پتانسیل عمل اعمال دردآور می‌شود (۲۰).

گزارش شده است که در وضعیت پاتولوژیکی از جمله دیابت، بیان NGF و گیرنده‌های آن کاهش می-یابد (۹).

شواهد بدست آمده از مطالعات حیوانی حاکی از این است که کاهش فاکتورهای نوروتروفیک و گیرنده‌های آن در ابتلا و پیشرفت نوروپاتی دیابت دخیل است که کاهش این فاکتورها ممکن است در نهایت با آتروفی و نکروز سلول‌های عصبی همراه باشد (۵).

تزریق خارجی NGF در نمونه‌های حیوانی می‌تواند از طریق اثر محافظتی بر نورون‌های سیستم عصبی محیطی، علائم نوروپاتی را کاهش داده و فعالیت آنها را بهبود بخشد (۱). در نوروپاتی دیابتی، زمانی که سطوح گلوکز خون به سطح طبیعی باز می‌گردد، سطوح NGF به وضعیت پایه برمی‌گردد که بیان گر این موضوع است که هر دوی هایپرگلیسمی یا نبود انسولین روی تنظیم ظرفیت عوامل رشدی نقش دارد (۱۵).

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که میزان سطوح NGF بطور معنی‌داری در گروه‌های تمرین هوازی (۱۳/۵۲ درصد) و مقاومتی (۲۲ درصد) نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است. بنظر می رسد که تمرین با بهبود روی هایپرگلیسمی و هایپرانسولینمی در افزایش سطوح NGF موثر بوده است. گزارش شده است که کاهش NGF در بیماران دیابتی ناشی از کاهش هر دوی تولید یا انتقال آن در دیابتی‌ها یا استرس اکسیداتیو ناشی از گلوکز است (۲۵).

تمرین با افزایش ظرفیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانتی و کاهش گلوکز خون بطور موقت از طریق افزایش ناقل‌های GLUT4 در افراد دیابتی نقش مهمی در سنتز دوباره NGF دارد که ما در این پژوهش افزایش معنی-دار NGF را در گروه‌های تمرینی مشاهده کردیم. با این وجود اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های تمرین استقامتی و مقاومتی مشاهده نشد. با این حال اپفل گزارش کرده است که IGF-1 در بیماران دیابتی کاهش می‌یابد (۳). در حالی که سطوح IGF-1 متصل به پروتئین باندینگش افزایش می‌یابد که ناشی از تاثیر مهارکننده‌ها است که در نتیجه آن میزان فعالیت زیستی IGF-1 در بیماران دیابتی کاهش می‌یابد (۳).

از سویی دیگر نقش سینرژیکی NGF و IGF-1 در رشد نورون‌های عصبی مشاهده شده است. براساس این مطالب می‌توانیم به طور احتمالی بیانگر این موضوع باشیم که افزایش IGF-1 به دنبال تمرین به ویژه تمرین مقاومتی (۱۹) توانسته است علاوه بر نقش هایپرتروفیایی عضلانی، بر بهبود عملکرد NGF تاثیر بگذارد. هرچند که در پژوهش حاضر میزان IGF-1 و سطح مقطع عضله اسکلتی اندازه‌گیری نشد. بنابراین نیازمند مطالعات تکمیلی می‌باشد. بیماری دیابت همراه با افزایش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از جمله TNF-$\alpha$ می‌باشد. گزارش شده است که TNF-$\alpha$ سبب اختلال در گیرنده‌های IRS در سطح سلول می‌گردد (۱۸).

TNF-$\alpha$ از طریق دو گیرنده اش اثر خود را از طریق مسیرهای سیگنالینگ درون سلولی اعمال می‌کند و NGF نقش مهمی در راه‌اندازی سیگنالینگ‌های درون سلولی گیرنده‌های TNF-$\alpha$ دارد (۲٤).

به نظر می‌رسد در افراد دیابتی کاهش NGF سبب فعالسازی هر دو گیرنده TNF-$\alpha$ می‌شود که سبب فعالسازی فرایند آپوپتوزی و التهابی در سلول می‌شود. با این وجود پیشنهاد شده است که فعالیت ورزشی سبب کاهش بیان TNF-$\alpha$ می‌شود (۲٤).

همچنین در این پژوهش ما شاهد افزایش NGF در گروه‌های تمرینی بودیم. با این وجود که میزان TNF-$\alpha$ اندازه گیری نشد؛ بنه ظر می‌رسد که کاهش TNF-$\alpha$ و افزایش NGF متعاقب برنامه‌های تمرینی نقش مهمی در بقاء و تکثیر سلول‌های نورونی افراد نوروپاتی دیابتی داشته باشد. با این حال نیازمند مطالعات در آینده برای آشکار شدن این موضوع می-

باشد. در این پژوهش پروتکل تمرین در گروه مقاومتی ٤٠ تا ٦٠ درصد یک تکرار بیشینه (٤ ست ١٥ تکراری) بود و در گروه تمرین هوازی٥٠ تا ٧٠ درصد ضربان قلب ذخیره (مدت ١٥ تا ٢٠ دقیقه) بود. با توجه به بررسی ادبیات پژوهشی بنظر می‌رسد. شدت‌های اعمال شده توانسته است اثر معنی‌داری در افزایش NGF داشته باشد. بنابراین یک دوره تمرین مقاومتی و هوازی در بیماران نوروپاتی دیابتی سبب افزایش معنی‌دار NGF گردید اما تغییرات بین دو گروه مشابه بود. یکی دیگر از اهداف پژوهش اثر تمرین مقاومتی و هوازی روی تغییرات NT4 بود. ما در این پژوهش نشان دادیم که تمرین مقاومتی و هوازی نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری میزان NT4 افزایش یافته است که این افزایش برای گروه تمرین هوازی ٣٧/٠٣ درصد و برای گروه تمرین مقاومتی ٤٩/٢٧ درصد بود. با این حال این نتایج بین گروه‌های تمرینی مشابه بوده است.

اسلامی و همکاران (١٣٩٢) اثر یک جلسه تمرین مقاومتی را بر سطح پروتئینی نوروتروفین ٤/٥ در عضلات کند و تند تنش موش‌های صحرایی مطالعه کردند و نتیجه گرفتند که تمرین سبب کاهش معنی‌دار در بیان ژن NT4 و افزایش معنی‌دار پروتئین آن در عضله کند انقباض می‌گردد، اما تغییر معنی‌دار در عضله تند انقباض مشاهده نکردند. تمرین سبب افزایش بیان ژن NT4 در ریشه‌های حسی عصب سیاتیک می‌گردد (١٧).

عوامل نوروتروفیکی شامل گروه مولکول‌های تولیدی غیرهمگن از طریق نورون‌ها، سلول‌های شووان و اندام‌ها در سیستم عصبی مرکزی و محیطی هستند. آنها در رشد نورونی و پیشبرد بقا و تولید مجدد نقش دارند. NT4 یا NT5 از خانواده نوروتروفین‌ها از طریق گیرنده تیروزین کینازی TrKB سبب راه اندازی مسیرهای سیگنالینگ درون سلول می‌شود. NT4 از طریق مسیر سیگنالینگ Ras-Raf-MAPK و PI3K نقش بقاء و تمایز سلولی و همچنین پلاستیسیتی سیناپس را دارد (٢١).

اثر NT4 در نوروپاتی دیابتی همراه با اختلال در سیستم عصبی حسی و اختلال در عملکرد سیستم عصبی–عضلانی است که همراه با تغییر نورون در سرعت شلیک، افزایش تغییرپذیری سرعت شلیک و تغییر در برانگیختگی نورون حرکتی است (٢١).

بیان شده است که تمرین سبب تنظیم مثبت مسیر سیگنالینگ نوروتروفینی NT4/TRKB در سلول‌های عصبی می‌شود. مشخص شده است که NT4 جزئ مهمی از مکانیسم بازخوردی وابسته به فعالیت برای حفظ ارتباطات عصبی–عضلانی و اجزای عضلانی است. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرین مقاومتی و استقامتی هر دو سبب افزایش معنی‌دار NT4 شده است (٢١).

بنظر می‌رسد این افزایش در NT4 ریشه در منبع درون عضلانی یعنی پیوستگاه عصبی–عضلانی داشته باشد. بنظر می‌رسد که تمرین روی شاخص‌های التهابی، ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی و عوامل درگیر در آپوپتوز که به تخریب بیشتر سلول‌های عصبی در افراد نوروپاتی دیابتی منجر می‌شود. نقش محافظتی دارد. از سویی دیگر می‌توان این احتمال را داد افزایش میزان NT4 تحت تاثیر فعالیت عصبی–عضلانی باشد. به عبارت دیگر تمرین به ویژه تمرین مقاومتی نسبت به تمرین استقامتی با تحریک الکتریکی بیشتر و با رهایش بیشتر NT4 سبب حفظ ارتباط عصبی–عضلانی و اجزای عضلانی شده باشد. لازم به یاد آوری است میزان توده عضلانی تغییر و سیستم عصبی در افراد نوروپاتی دچار اختلال می‌شود (١٧، ١٨، ٢١، ٢٤).

بنابراین نتایج این پژوهش نشان داد که تمرین مقاومتی و استقامتی سبب افزایش معنی‌دار NT4 در افراد نوروپاتی دیابتی می‌شود که می‌تواند روی عملکرد عصبی آنها اثر مثبت داشته باشد.

## نتیجه‌گیری

نتایج بدست آمده نشان داد که تمرین استقامتی و مقاومتی به یک میزان در افزایش NGF و NT4 در افراد نوروپاتی دیابتی اثر دارند. این نتایج نشان می-دهد تمرین اثر محافظتی روی افزایش پیشرفت بیماری نوروپاتی دیابتی دارد و حتی می‌تواند پیشرفت این بیماری را کند یا بهبود دهد.

## تشکر و قدردانی

بدینوسیله از تمامی آزمودنی‌ها و همه عوامل اجرایی مطالعه حاضر به دلیل همکاری مؤثر در طول این پژوهش تشکر و قدردانی می‌گردد.

## منابع

1. Aloe L., Rocco M.L., Bianchi P., Manni L. 2012. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. *Journal of Translational Medicine*, 10(1): 239-247.

2. Andorfer B., Kieseier B.C., Mathey E., Armati P., Pollard J., Oka N. 2001. Expression and distribution of transcription factor NF-κB and inhibitor IκB in the inflamed peripheral nervous system. *Journal of Neuroimmunology*, 116(2): 226-232.

3. Apfel S. 1999. Neurotrophic factors and diabetic peripheral neuropath y. *European Neurology*, 41(1): 27-34.

4. Bayram E.H., Sezer A.D., Elçioğlu H.K. 2016. Diabetic Neuropathy and Treatment Strategy–New Challenges and Applications. *Smart Drug Delivery System*, 2(3): 24-35.

5. Boucek P., 2006. Advanced diabetic neuropathy: a point of no return. *The Review of Diabetic Studies*, 3(3): 143-159.

6. Boulé N. G., Kenny G. P., Haddad E., Wells G. A., 2003. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 46(8): 1071-1081

7. Brownlee M. 2001. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414(6865): 813-829.

8. Brzycki M. 1993. Strength testing-predicting a one-rep max from reps-to-fatigue. *Journal of Physical Education, Recreation and Dance*, 64(1): 88-90.

9. Chae C.H., Jung S.L., An S.H., Jung C.K., Nam S.N. 2011. Treadmill exercise suppresses muscle cell apoptosis by increasing nerve growth factor levels and stimulating p-phosphatidylinositol 3-kinase activation in the soleus of diabetic rats. *Journal of physiology and biochemistry*, 67(2): 235-241.

10. Colberg S.R., Sigal R.J., Fernhall B., Regensteiner J.G., Blissmer B.J. 2010. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes care*, 33(12): 147-167.

11. Dabbagh Nikokheslat S., Sari Sarraf V., Salek Zamani Y., Abdollahpour Alni M. 2016. Effect of 12 weeks resistance training on neural conduction in type 2 diabetes men with peripheral neuropathy. *Journal of Urmia University of Medical Sciences*, 28(5): 353-362.

12. Dakhili A., Gharakhanlou R., Movaheddin M., Khazani A. 2014. The effect of 6-weeks endurance training on gene expression of nerve growth factor in sensory spinal cord of rats with diabetic neuropathy. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*, 13(3): 263-271.

13. Dixit S., Maiya A.G., Shastry B.A. 2014. Effect of aerobic exercise on peripheral nerve functions of population with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: a single blind, parallel group randomized controlled trial. *Journal of Diabetes and its Complications*, 28(3): 332-339.

14. Du X.L., Edelstein D., Rossetti L., Fantus I.G., Goldberg H. 2000. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(22): 12222-12226.

15. Edwards J.L., Vincent A.M., Cheng H.T., Feldman E.L. 2008. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacology and Therapeutics*, 120(1): 1-34.

16. Eslami R., Sorkhkamanzadeh G., Kazemi A.R., Gharakhanlou R., Banaifar, A.A. 2015. Effect of 6-Week Endurance Training on BDNF Expression in Motor Root of Spinal Cord in Rats with Diabetic Neuropathy. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*, *25*(124): 94-106.

17. Eslami R., Sorkhkamanzadeh G., Gharakhanlou R., Kazemi A.R. 2016. The effects of diabetes and endurance training on BDNF gene expression in sensory spinal cord of rats with diabetic neuropathy. *Sport Physiology*, 28: 131-146.

18. Kershaw E.E., Flier J.S. 2004. Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(6): 2548-2556.

19. Kido K., Ato S., Yokokawa T., Makanae Y., Sato K. 2016. Acute resistance exercise-induced IGF 1 expression and subsequent GLUT 4 translocation. *Physiological Reports*, 4(16): 12907-12918.

20. Kumar V., Mahal B.A. 2012. NGF–the TrkA to successful pain treatment. *Journal of Pain Research*, 5: 279-287.

21. Pezet S., McMahon S.B. 2006. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annual in Review of Neuroscience*, 29: 507-538.

22. Pittenger G., Vinik A. 2003. Nerve growth factor and diabetic neuropathy. *Experimental Diabesity Research*, 4(4): 271-285.

23. Razavi S.H., Hosseini S.A., Nikbakht M. 2019. The effect of continued and interval training with crocin consumption on BDNF and NGF gene expression in heart tissue of diabetic rats. *KAUMS Journal (FEYZ)*, 23(1): 10-19.

24. Takei Y., Laskey R. 2008. Interpreting crosstalk between TNF-α and NGF: potential implications for disease. *Trends in Molecular Medicine*, 14(9): 381-388.

25. Vincent A.M., Russell J.W., Low P., Feldman E.L. 2004. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocrine Reviews*, 25(4): 612-628.

26. Wiesmann C., De Vos A.M.2001. Nerve growth factor: structure and function. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 58(5-6): 748-759.

27. Zdravkovic V., Daneman D., Hamilton J. 2004. Presentation and course of Type 2 diabetes in youth in a large multi-ethnic city. *Diabet Med*, 21(10) :1144-1148.

28. Zhang Y., Gong S., Zhou M., Guo J., Hoke A., Zhu C., He L. 2017. Nerve growth factor for neuropathic pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 20(11): 34-51.