

# The Effects of Endurance Trainings on Serum BDNF and Insulin Levels in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

Omid Reza Salehi, Seyed Ali Hoseini\*

Department of Sport Physiology, Marvdasht Branch, Islamic Azad University, Marvdasht, Iran

Received: 12 Nov 2016

Article Info:

Accepted: 12 Mar 2017

## ABSTRACT

**Introduction:** Diabetes mellitus is a metabolic disease which can induce neuropathy, retinopathy and nephropathy. Exercises have a major role in reduction of these complications. Data on the role of exercises on BDNF and insulin levels in diabetic patients are controversial and there is no suitable exercise program for improvement of these indexes in diabetic patients. The aim of the present study was to investigate the effect of endurance trainings on BDNF and insulin levels in diabetic rats. **Materials and Methods:** 32 diabetic rats were divided in 4 groups of 8 rats; (1) diabetic rats sacrifice at first week, (2) diabetic rats sacrifice at last week, (3) diabetic rats with moderate intensity endurance training and (4) diabetic rats with high intensity endurance training. In addition, 16 healthy rats were divided in 2 groups of healthy sacrifice at first week and healthy sacrifice at last week. Rats of groups 3 and 4 ran on treadmill for 8 weeks (3 sessions per week, 60 minutes per session with intensity of 10- 17 and 17- 28 meter per minute). **Results:** Induction of diabetes by streptozotocin significantly reduced BDNF and insulin levels in rats. Eight weeks' moderate and high intensity endurance training significantly increased BDNF level but had no effect on insulin values in diabetic rats. **Conclusion:** Moderate and high intensity endurance training may have protective effect on diabetes-induced complications in diabetic rats.

### Key words:

1. Brain-Derived Neurotrophic Factor
2. Insulin
3. Exercise

\*Corresponding Author: Seyed Ali Hoseini

E-mail: alihoseini\_57@miau.ac.ir

## اثرات تمرینات استقامتی بر سطوح BDNF و انسولین سرمی در موش‌های صحرایی دیابتی ناشی از استروپتوزوتوسین

امیدرضا صالحی، سید علی حسینی\*

گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد مرودشت، دانشگاه آزاد اسلامی، مرودشت، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۲۲ اسفند ۱۳۹۵

تاریخ دریافت: ۲۲ آبان ۱۳۹۵

### چکیده

**مقدمه:** دیابت ملیتوس یک بیماری متابولیک است که می‌تواند نوروپاتی، رتینوپاتی و نفروپاتی ایجاد کند. تمرینات ورزشی نقش مهمی در کاهش این عوارض دارند. اطلاعات درباره نقش تمرینات ورزشی بر سطوح BDNF و انسولین در بیماران دیابتی بحث برانگیز هستند و برنامه ورزشی مناسبی برای بهبود این شاخص‌ها در بیماران دیابتی وجود ندارد. هدف از تحقیق حاضر بررسی اثر تمرینات استقامتی بر سطوح BDNF و انسولین در موش‌های صحرایی دیابتی بود. **مواد و روش‌ها:** ۳۲ موش صحرایی دیابتی به ۴ گروه ۸ تایی: (۱) موش‌های صحرایی دیابتی قربانی هفته اول، (۲) موش‌های صحرایی دیابتی قربانی هفته آخر، (۳) موش‌های صحرایی دیابتی با تمرین استقامتی با شدت متوسط و (۴) موش‌های صحرایی دیابتی با تمرین استقامتی با شدت بالا، تقسیم شدند. علاوه بر این ۱۶ موش صحرایی سالم به ۲ گروه سالم قربانی هفته اول و سالم قربانی هفته آخر تقسیم شدند. موش‌های صحرایی گروه‌های ۳ و ۴ روی نوارگردان به مدت ۸ هفته (۳ جلسه در هفته، ۶۰ دقیقه در هر جلسه با شدت ۱۷-۱۰ و ۱۷-۲۸ متر در دقیقه) دویدند. **یافته‌ها:** القای دیابت توسط استروپتوزوتوسین به طور معنی‌داری سطوح BDNF و انسولین را در موش‌های صحرایی کاهش داد. ۸ هفته تمرین استقامتی با شدت متوسط و بالا به طور معنی‌داری سطح BDNF را افزایش داد اما بر سطوح انسولین در موش‌های صحرایی دیابتی اثری نداشت. **نتیجه‌گیری:** تمرین استقامتی با شدت متوسط و بالا ممکن است اثر محافظتی بر عوارض ناشی از دیابت در موش‌های صحرایی دیابتی داشته باشد.

### کلید واژه‌ها:

۱. عامل نوروتروفیک
۲. مشتق از مغز
۳. تمرین

\*نویسنده مسئول: سید علی حسینی

آدرس الکترونیکی: alihoseini\_57@miau.ac.ir

## مقدمه

BDNF از نورون‌های حسی بیشتری محافظت می‌نماید، همچنین BDNF در بقاء و رشد نورون‌های حرکتی نیز نقش مهمی دارد که بر نقش گسترده‌تر آن نسبت به NGF اشاره دارد (۱۰).

به طور کلی مدیریت دیابت و کنترل خطرهای دیابت به روش‌های مختلف امکان‌پذیر می‌باشد. امروزه متخصصان عقیده دارند که رژیم غذایی و داروها به تنهایی در درمان و کنترل اختلالات بیماران دیابتی کافی نیستند، بلکه انجام فعالیت‌های بدنی و ورزشی نیز باید به برنامه روزانه افراد دیابتی اضافه شود. یک فعالیت ورزشی منظم می‌تواند سهم عمده‌ای در کاهش عوارض دیابت از جمله چاقی، پرفشار خونی، هیپرلیپیدمی و هیپر انسولینمی و افزایش حساسیت به انسولین در بافت هدف داشته باشد (۱۱)، به طوری که ۱۵۰ دقیقه در هفته پرداختن به فعالیت‌های ورزشی برای افراد دیابتی توصیه شده است (۱۲). یافته‌های تحقیقات گزارش شده در بررسی اثرات فعالیت‌های ورزشی بر سطوح سرمی و هیپوکامپی BDNF و انسولین (به‌عنوان عوامل نوروتروفیک) متناقض می‌باشد به طوری که نتایج برخی از مطالعات نشان می‌دهند فعالیت‌های ورزشی منجر به افزایش قابل توجه (۲۶-۱۳)، بدون تغییر (۳۱-۲۷) و یا کاهش قابل توجه (۳۳، ۳۲) سطوح سرمی و هیپوکامپی BDNF موش‌های صحرایی و انسان‌ها می‌گردند. تاکنون پژوهشگران نتوانسته‌اند با قاطعیت یک برنامه ورزشی مناسب و بدون پیرامون بهبود این شاخص‌های نوروتروفیک در بیماران مبتلا به دیابت پیشنهاد نمایند. از آنجا که شناسایی، تقویت و بهبود عوامل نوروتروفیک در درمان و پیشگیری از پیشرفت بیماری دیابت و همچنین کاهش هزینه‌های درمانی اهمیت فراوانی دارد، بنابراین لزوم انجام تحقیقی در این زمینه احساس می‌شود از این رو مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات تمرینات استقامتی بر BDNF و انسولین سرمی موش‌های دیابتی شده با استروپتوزوتوسین انجام شد.

## مواد و روش‌ها

## نگهداری موش‌های صحرایی

در این تحقیق تجربی ۶۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد اسپراگ-داولی از مرکز پرورش حیوانات واقع در خانه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت خریداری و به محل اتاق نگهداری حیوانات آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی منتقل شدند. دمای محیطی آزمایشگاه  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و نور به صورت کنترل شده چرخه ۱۲ ساعته روشنایی و تاریکی بود. جهت طی دوره سازش‌پذیری موش‌های صحرایی، به مدت هشت روز در محیط آزمایشگاه نگهداری شدند. در طول دوره تحقیق دسترسی موش‌های صحرایی به آب و غذا آزاد بود.

دیابت نوعی بیماری متابولیکی است که به سطح بالای قند خون گفته می‌شود که یا بر اثر تولید ناکافی انسولین توسط سلول‌های پانکراس لوزالمعده و یا بر اثر عدم پاسخ مناسب به انسولین توسط سلول‌های بدن به وجود می‌آید (۱). دیابت در دراز مدت باعث ایجاد مشکلاتی مانند نوروپاتی، رتینوپاتی، نفروپاتی و مشکلات قلبی و عروقی می‌شود که هم فرد مبتلا و هم جامعه را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۳، ۲).

نوروپاتی محیطی دیابتی عارضه‌ای شناخته شده در بیماری دیابت و افزایش مزمن قند خون می‌باشد و به‌عنوان اختلال در اعصاب محیطی افراد بیمار مبتلا به دیابت شناخته می‌شود و خطر افزایش عفونت و قطع عضو را افزایش می‌دهد. دردهای نوروپاتی در ۵۰ درصد افراد دیابتی مشاهده می‌شود و علاوه بر مشکلات جسمی مشکلات اقتصادی زیادی را برای جامعه و فرد در پی دارد (۴). عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)<sup>۱</sup> عضوی از خانواده نوروتروفین‌ها و دارای دو زنجیره پروتئینی با وزن مولکولی ۲۷ کیلو دالتون می‌باشد که هر زنجیره آن ۱۳/۵ کیلو دالتون وزن دارد و اثر خود را به وسیله دو گیرنده پروتئینی تیروزین کیناز و LNGFR در سطح سلولی اعمال می‌کند. BDNF باعث افزایش رشد آکسون، تکثیر سلول‌های اجدادی اولیگودندروسیت و همچنین تولید میلین در سطح نخاع موش‌های بالغ پس از آسیب می‌گردد (۵).

توزیع عامل نوروتروفیک مشتق از مغز در مناطق مختلف مغزی و به‌خصوص در هیپوکامپ که مسئول حافظه و یادگیری است، گزارش شده است و نقش اصلی را در حفظ سلامت سلول‌های عصبی ایفاء می‌کند (۷، ۶). BDNF علی‌رغم نامش فقط در مغز وجود ندارد بلکه در انواع بافت‌ها و سلول‌ها مشاهده می‌شود (۸) با این وجود سطح بیان خونی BDNF، سطوح مغزی آن را منعکس می‌کند (۹). BDNF در سیستم عصبی مرکزی و محیطی سیستم غدد درون‌ریز، لنفوسیت‌ها، عضلات، کبد، قلب و سیستم آندوتلیال وجود دارد و نقش تنظیمی در سوخت و ساز گلوکز دارد. گزارش شده است سطوح BDNF در بیماران با اختلالات گلوکزی، دیابت و بیماران دارای مقاومت به انسولین کاهش می‌یابد (۱). در حقیقت در نتیجه آسیب به نورون‌ها و سلول‌های شوان در حالت دیابت، تغییراتی در سطوح بیان و سنتز عوامل رشدی در سیستم عصبی محیطی اتفاق می‌افتد، به طوری که گزارش شده است در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استروپتوزوتوسین سطوح فاکتور رشد عصبی (NGF)<sup>۲</sup> در ارگان‌های عصب‌رسانی شده توسط سیستم عصبی سمپاتیک کاهش می‌یابد (۱۰). در مقایسه با NGF،

<sup>1</sup> Brain-derived neurotrophic factor

<sup>2</sup> Nerve growth factor

## القاء دیابت

## پروتکل تمرین استقامتی

جهت اجرای تمرینات استقامتی در ابتدا جهت آشنایی حیوانات با نحوه اجرای پروتکل تمرین استقامتی، آن‌ها روی دستگاه نوار گردان قرار می‌گرفتند و با سرعت ۸ متر در دقیقه با شیب صفر درجه به مدت ۱۰ دقیقه دویدند (این سرعت دویدن و راه رفتن هیچ‌گونه تأثیری بر افزایش توان هوازی و عوامل فیزیولوژیکی آزمودنی‌ها ندارند). در انتهای دستگاه نوار گردان یک شوک الکتریکی بسیار ضعیف تعبیه شده بود تا حیوانات را وادار به ادامه حرکت کند. برای جلوگیری از آسیب‌های احتمالی به وسیله شوک الکتریکی، از همان ابتدا حیوانات از طریق ضربه زدن آرام به دستگاه نوار گردان و ایجاد صدای نسبتاً ضعیف و یا از طریق لمس دم حیوان، شرطی شدند. پروتکل تمرین استقامتی شامل ۸ هفته دویدن فزاینده روی دستگاه نوار گردان بدون شیب (شیب صفر درصد) با سرعت‌های ۱۰ تا ۱۷ و ۱۷ تا ۲۸ متر در دقیقه و به مدت ۶۰ دقیقه در هر جلسه و ۳ جلسه در هفته انجام شد. برای گرم کردن حیوانات در جلسات تمرین، ابتدا پس از قرار دادن حیوانات روی دستگاه نوار گردان، حیوانات به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۸ متر در دقیقه می‌دویدند سپس برنامه تمرینی اجرا می‌شد. پس از اتمام برنامه تمرینی، به‌منظور اجرای برنامه سرد کردن سرعت دستگاه به طور معکوس کاهش داده می‌شد تا سرعت دستگاه به صفر برسد. این برنامه حدود ۵ تا ۷ دقیقه ادامه داشت (تصویر ۱).



تصویر ۱

شبهه دویدن موش‌های صحرایی روی نوار گردان.

## تجزیه و تحلیل آماری یافته‌ها

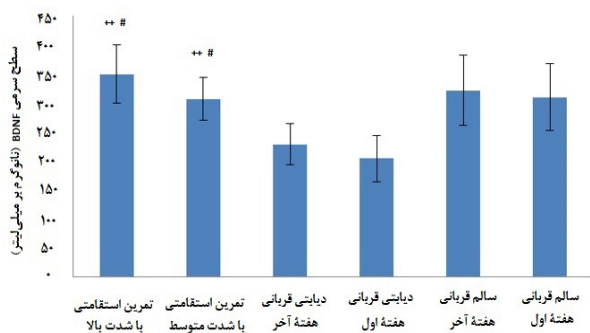
داده‌های جمع‌آوری شده به صورت میانگین و انحراف معیار توصیف شدند همچنین جهت بررسی فرض طبیعی بودن داده‌ها از آزمون آماری کلموگروف-اسمیرنوف و جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد.

در روز هشتم ۴۴ سر موش صحرایی پس از یک شب ناشتایی تحت تزریق داخل صفاقی ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استرپتوزوتوسین ساخت شرکت سیگما (حل شده در بافر سیترات) قرار گرفتند. سپس ۴ روز پس از تزریق از دم حیوانات به روش پانچ کردن جهت سنجش قند خون با استفاده از دستگاه گلوکومتر خونگیری به عمل آمد. تعداد ۳۲ سر موش صحرایی که دارای گلوکز خون بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بودند به‌عنوان نمونه آماری وارد تحقیق شدند.

## روش اجرا

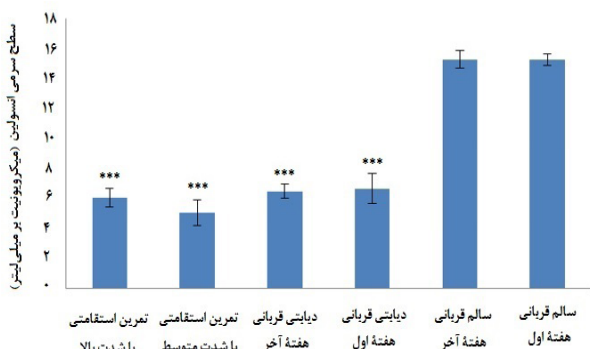
یک هفته پس از القاء دیابت و نگهداری موش‌ها اجرای برنامه‌های تمرینی آغاز شد. موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بر اساس گلوکز خون به طور تصادفی به ۴ گروه مساوی ۸ سری شامل (۱) دیابت قربانی هفته اول، (۲) دیابت قربانی هفته آخر، (۳) تمرین استقامتی با شدت متوسط و (۴) تمرین استقامتی با شدت بالا تقسیم شدند. این نکته قابل ذکر است با توجه به اینکه دامنه گلوکز خون موش‌های صحرایی در دامنه تقریبی ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر تا ۵۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود، در ابتدا موش‌های صحرایی دارای گلوکز خون در دامنه ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر تا ۴۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در گروه‌های چهارگانه تقسیم شدند در ادامه موش‌های صحرایی دارای گلوکز خون در دامنه ۴۰۱ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر تا ۵۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در گروه‌های چهارگانه تقسیم شدند. جهت بررسی اثرات القاء دیابت بر میزان تغییرات BDNF و انسولین ۱۶ سر موش سالم انتخاب و در دو گروه سالم قربانی هفته اول و سالم قربانی هفته آخر تقسیم شدند. در ابتدا گروه‌های سالم قربانی هفته اول و دیابت قربانی هفته اول به صورت ۱۶ ساعت ناشتا قربانی شده و از آن‌ها خونگیری به عمل آمد. در ادامه موش‌های گروه‌های تمرین استقامتی با شدت متوسط و تمرین استقامتی با شدت بالا به مدت ۸ هفته، ۳ جلسه در هفته و هر جلسه ۶۰ دقیقه به ترتیب با سرعت ۱۰ تا ۱۷ و ۱۷ تا ۲۸ متر بر دقیقه روی نوار گردان دویدند (۳۴). بعد از این مدت، نمونه‌گیری خون از بقیه موش‌های صحرایی سالم و دیابتی انجام شد تا متغیرهای مورد مطالعه اندازه‌گیری شوند. قبل از انجام خونگیری، حیوانات به مدت ۱۶ ساعت ناشتا نگه داشته شدند. سنجش مقدار سرمی BDNF با استفاده از کیت شرکت تجاری zellbio ساخت کشور آلمان به روش الایزا انجام شد، همچنین اندازه‌گیری سرمی انسولین با روش آنزیم ایمنواسی از نوع ساندویچی و رقابتی انجام شد. تمام جنبه‌های اخلاقی و حقوقی این پژوهش در دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت بررسی و تأیید شده است.

پایین‌تر از گروه سالم قربانی هفته اول است ( $P < 0/001$ )، سطوح سرمی انسولین در گروه تمرین استقامتی با شدت بالا به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه سالم قربانی هفته آخر است ( $P < 0/001$ )، تفاوت معنی‌داری در سطوح سرمی انسولین گروه تمرین استقامتی با شدت متوسط با گروه دیابتی قربانی هفته آخر وجود ندارد ( $P = 0/83$ ) و تفاوت معنی‌داری در سطوح سرمی انسولین گروه تمرین استقامتی با شدت بالا با گروه دیابتی قربانی هفته آخر وجود ندارد ( $P = 0/85$ )-(نمودار ۲).



مشخصه

**نمودار ۱- مقایسه میانگین سطوح سرمی BDNF گروه‌های شش گانه تحقیق.** اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های دیابتی قربانی هفته اول و دیابتی قربانی هفته آخر با گروه‌های سالم قربانی هفته اول و سالم قربانی هفته آخر ( $P < 0/001$ )، # اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های تمرین استقامتی با شدت متوسط و تمرین استقامتی با شدت بالا با دیابتی قربانی هفته اول ( $P < 0/001$ )، ++ اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های تمرین استقامتی با شدت متوسط ( $P < 0/05$ ) و تمرین استقامتی با شدت بالا با دیابتی قربانی هفته آخر ( $P < 0/001$ ) با دیابتی قربانی هفته آخر.



مشخصه

**نمودار ۲- مقایسه میانگین سطوح سرمی انسولین گروه‌های شش گانه تحقیق.** اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های دیابتی قربانی هفته اول، دیابتی قربانی هفته آخر، تمرین استقامتی با شدت متوسط و تمرین استقامتی با شدت بالا با گروه سالم قربانی هفته اول و سالم قربانی هفته آخر ( $P < 0/001$ ).

### بحث و نتیجه‌گیری

دیابت از جمله بیماری‌های متابولیک است که مشخصه آن مقاومت به انسولین در بافت هدف و افزایش مزمن قند خون می‌باشد (۳۵). نتایج مطالعه حاضر نشان داد سطوح BDNF در موش‌های صحرایی گروه دیابتی قربانی هفته اول به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه سالم قربانی هفته اول است بدین معنی که القاء دیابت با سم استروپتوزوتوسین اثر معنی‌داری بر کاهش سطوح سرمی BDNF موش‌های صحرایی دارد. همسو با نتایج تحقیق حاضر نشان داده شد القاء دیابت با سم استروپتوزوتوسین منجر به کاهش معنی‌دار سطوح

سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

### یافته‌ها

سطوح سرمی BDNF و انسولین موش‌های صحرایی به ترتیب در نمودارهای ۱ و ۲ ارائه شده است. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد تفاوت معنی‌داری در سطوح BDNF ( $P < 0/001$ ،  $F = 11/41$  و  $F = 42$ ) و انسولین ( $P < 0/001$ ،  $F = 348/60$ )، گروه‌های شش گانه تحقیق وجود دارد. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد سطوح سرمی BDNF در گروه دیابتی قربانی هفته اول به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه سالم قربانی هفته اول است ( $P < 0/001$ )، سطوح سرمی BDNF در گروه دیابتی قربانی هفته اول به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه سالم قربانی هفته آخر است ( $P < 0/001$ )، سطوح سرمی BDNF در گروه دیابتی قربانی هفته آخر به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه سالم قربانی هفته اول است ( $P < 0/001$ )، سطوح سرمی BDNF در گروه دیابتی قربانی هفته آخر به طور معنی‌داری بالاتر از گروه دیابتی قربانی هفته اول است ( $P < 0/001$ )، سطوح سرمی BDNF در گروه تمرین استقامتی با شدت متوسط به طور معنی‌داری بالاتر از گروه دیابتی قربانی هفته اول است ( $P < 0/05$ )، سطوح سرمی BDNF گروه تمرین استقامتی با شدت بالا به طور معنی‌داری بالاتر از گروه دیابتی قربانی هفته اول است ( $P < 0/05$ )، تفاوت معنی‌داری در سطوح سرمی BDNF بین گروه تمرین استقامتی با شدت متوسط با شدت بالا وجود ندارد ( $P = 0/49$ )-(نمودار ۱) همچنین نتایج این آزمون نشان داد سطوح سرمی انسولین در گروه دیابتی قربانی هفته اول به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه سالم قربانی هفته اول است ( $P < 0/001$ )، سطوح سرمی انسولین در گروه دیابتی قربانی هفته اول به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه سالم قربانی هفته اول است ( $P < 0/001$ )، سطوح سرمی انسولین در گروه دیابتی قربانی هفته اول به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه سالم قربانی هفته آخر است ( $P < 0/001$ )، سطوح سرمی انسولین در گروه دیابتی قربانی هفته آخر به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه سالم قربانی هفته اول است ( $P < 0/001$ )، سطوح سرمی انسولین در گروه دیابتی قربانی هفته آخر به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه سالم قربانی هفته آخر است ( $P < 0/001$ )، سطوح سرمی انسولین در گروه تمرین استقامتی با شدت متوسط به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه دیابتی قربانی هفته اول است ( $P < 0/001$ )، سطوح سرمی انسولین در گروه تمرین استقامتی با شدت بالا به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه سالم قربانی هفته اول است ( $P < 0/001$ )، سطوح سرمی انسولین در گروه تمرین استقامتی با شدت بالا به طور معنی‌داری بالاتر از گروه دیابتی قربانی هفته اول است ( $P < 0/001$ )، سطوح سرمی انسولین در گروه تمرین استقامتی با شدت بالا به طور معنی‌داری بالاتر از گروه دیابتی قربانی هفته آخر است ( $P < 0/001$ ).

آزمودنی‌ها در طی دوره تحقیق و یا عدم توانایی کنترل فعالیت بدنی آزمودنی‌ها در طی دوره تحقیق اشاره نمود. از دلایل همسو بودن نتایج مطالعات اسلامی و همکاران (۱۰)، صالحی و همکاران (۱۳)، Tonoli و همکاران (۱۴) و Swift و همکاران (۱۵) با تحقیق حاضر می‌توان دیابتی بودن آزمودنی‌های این تحقیقات باشد. از آنجایی که سطوح BDNF در بیماران دیابتی پایین‌تر از بقیه می‌باشد، فعالیت‌های ورزشی می‌توانند اثرات بیشتری بر بهبود سطوح BDNF داشته باشد. از طرفی وسدی و همکاران (۲۷، ۲۸) عدم اثرگذاری تمرینات استقامتی را بر سطوح BDNF موش‌های صحرایی گزارش نمودند که این نتایج با نتایج مطالعه حاضر ناهمسو می‌باشد. از دلایل ناهمسو بودن نتایج مطالعات مذکور با تحقیق حاضر می‌تواند تفاوت در روش اندازه‌گیری BDNF باشد به طوری که در مطالعات مذکور BDNF در هیپوکامپ اندازه‌گیری شده است با این وجود در مطالعه حاضر به بررسی سطوح سرمی BDNF پرداخته شده است. اگرچه مکانیسم‌های اثرات نوروتروفیک فعالیت‌های ورزشی به روشنی گزارش نشده است با این وجود فعالیت‌های ورزشی با چند سازوکار بر BDNF اثرگذار است. اجرای فعالیت‌های ورزشی در آزمودنی‌های انسانی موجب زنده ماندن نورون‌های دوپامینرژیک در جسم سیاه می‌شود و از این طریق، سنتز دوپامین افزایش می‌یابد. یکی از مکانیسم‌هایی که می‌تواند این بهبودی را توضیح دهد، افزایش نورون‌زایی<sup>۳</sup> است که در اثر انجام فعالیت‌های ورزشی هوازی با شدت متوسط صورت می‌گیرد. BDNF پس از پیوند با TrkB تعدادی از مسیرهای علامت‌دهی درون سلولی را سبب می‌شوند. از جمله Ras<sup>۴</sup> و پروتئین کیناز فعال شده توسط میتوزن (MAP/کیناز)<sup>۵</sup> را فعال می‌کند (۲۱). فعالیت ورزشی بیان ژن BDNF را در مغز و به‌ویژه ناحیه هیپوکامپ را از طریق گیرنده تیروزین کیناز B افزایش می‌دهد. همچنین فعالیت‌های ورزشی با شدت متوسط سبب تنظیم افزایشی مسیر BDNF-TrkB در هیپوکامپ می‌شود (۱۸). همچنین مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که ورزش روزانه، باعث رهاشدن انتقال دهنده‌های مختلف در مغز (از قبیل دوپامین، نوراپی نفرین و به‌ویژه BDNF) می‌شود (۲۱).

دیابت بیماری است که در آن بدن یا قادر به تولید انسولین به اندازه کافی نبوده و یا به درستی از آن استفاده نمی‌نماید (۱۱). با توجه به اینکه تحقیقات روی دیابت در انسان‌ها به دلیل ملاحظات اخلاقی محدود است، به‌کارگیری مدل‌های حیوانی برای بررسی هرچه بهتر این بیماری ضروری و مفید است. یکی از برجسته‌ترین عوامل شیمیایی دیابت‌زا که در تحقیقات آزمایشگاهی روی مدل‌های حیوانی همچون موش‌های صحرایی به کار می‌رود، استفاده از استروپتوزوتوسین است. استروپتوزوتوسین توسط سلول‌های بتا پانکراس

سرمی و هیپوکامپی BDNF موش‌های صحرایی می‌گردد (۴۱-۳۶، ۱۰) همچنین سطوح BDNF در ۴۲ بیمار مبتلا به دیابت به طور معنی‌داری پایین‌تر از ۲۰ مرد سالم گزارش شد (۴۲)، با این وجود در مطالعه‌ای تزریق سم آلوکسان اثر معنی‌داری بر سطوح هیپوکامپی BDNF موش‌های صحرایی نداشت (۲۹). BDNF می‌تواند القای بیان ژن مرتبط با آسیب یا احیاء را از طریق گیرنده‌های trkB تنظیم کند که بر روی سلول‌های اقماری نمود می‌یابد. بنابراین پیوند BDNF با گیرنده trkB به طور غیر مستقیم بیان ژن مرتبط با آسیب یا رژنراسیون را از طریق برهم کنش یا تعامل نورون/سلول‌های اقماری پایین دست تنظیم می‌کند. همچنین شواهدی وجود دارد مبنی بر اینکه BDNF موضعی در آکسون‌های دیستال نورون‌های DRG<sup>۶</sup> می‌تواند سطح mRNA سیتواسکلتی حمل شده به بخش آکسون را افزایش دهد. پروتئین‌های سنتز شده در آکسون از این mRNA می‌تواند پیام‌رسانی رو به عقب را تعدیل کنند یا خودشان به صورت رو به عقب حمل شوند تا بیان ژن مرتبط با احیای آسیب در جسم سلولی آغاز شود (۱۰). از این رو کاهش سطوح سرمی BDNF در تحقیق حاضر تائیدی بر نظریه کاهش حمایت نوروتروفیکی به‌عنوان یکی از اختلالات نوروپاتی دیابتی است.

همچنین نتایج تحقیق حاضر نشان داد ۸ هفته تمرینات استقامتی با شدت متوسط و بالا اثر معنی‌داری بر افزایش سطوح سرمی BDNF موش‌های صحرایی دیابتی شده با استروپتوزوتوسین دارد با این وجود تفاوت معنی‌داری در تغییرات سطوح سرمی BDNF موش‌های صحرایی پس از ۸ هفته تمرینات استقامتی با شدت‌های متوسط و بالا وجود ندارد بدین معنی که این دو نوع تمرین اثرات یکسانی در افزایش BDNF موش‌های صحرایی دیابتی شده با استروپتوزوتوسین دارند. اخیراً شواهدی به دست آمده است که نشان می‌دهد فعالیت‌های ورزشی موجب پیش برد شکل‌پذیری نورونی مغز می‌شود که با افزایش عوامل نوروتروفیک مانند BDNF ناشی از فعالیت ورزشی مرتبط است؛ با این وجود سازوکار عملی آن تاکنون به طور کامل شناخته نشده است. در اندک مطالعاتی که به بررسی اثرات فعالیت‌های ورزشی بر BDNF پرداخته شده است، نتایج مبهم و متناقضی گزارش شده است، به طوری که اغلب حاکی از اثرات افزایش دهنده BDNF فعالیت ورزشی می‌باشند (۲۶-۱۳، ۱۰) با این وجود در برخی مطالعات نشان داده شده فعالیت‌های ورزشی با مدت زمان‌های چهار، شش و هشت هفته بر BDNF اثر ندارد (۳۱-۲۷) و یا اینکه منجر به کاهش معنی‌دار آن می‌گردد (۳۳، ۳۲). علت عدم همسو بودن نتایج مطالعات می‌تواند ناشی از پروتکل تمرینی، نوع آزمودنی، مدت زمان تحقیق، سطوح اولیه BDNF و همچنین کنترل عوامل مختلف از قبیل تغذیه

<sup>3</sup> Dorsal root ganglion

<sup>4</sup> Neurogenesis

<sup>5</sup> Reversed antisense

<sup>6</sup> Mitogen activated protein kinase

اضافی از گردش خون مورد نیاز است (۱۱). در تحقیق حاضر ۸ هفته تمرینات استقامتی با شدت متوسط و بالا اثر معنی‌داری بر سطوح سرمی انسولین موش‌های صحرایی دیابتی شده با استروپتوزوتوسین نداشت. همسو با نتایج مطالعه حاضر گزارش شد ۸ هفته تمرینات شنا در موش‌های دیابتی شده با آلوکسان (۴۷)، ۴ هفته تمرین شنا در موش‌های صحرایی (۴۴)، سه و شش هفته دویدن روی نوار گردان در موش‌های دیابتی شده با استروپتوزوتوسین (۴۶)، ۱۲ هفته تمرینات مقاومتی در مردان سالمند (۴۸) و ۴ هفته تمرین شنا همراه با ۵ درصد وزن اضافه بار در موش‌های دیابتی شده با آلوکسان (۴۵) اثر معنی‌داری بر سطوح انسولین نداشت. علی‌رغم مطالعات گزارش شده ۷ هفته دویدن روی نوار گردان با شدت متوسط اگرچه اثر معنی‌داری بر ساختار سلول‌های بتای موش‌های صحرایی چاق دیابتی ۱۲ هفته‌ای نداشت، با این وجود منجر به افزایش سطوح انسولین موش‌های صحرایی دیابتی گردید (۴۹).

از دلایل اصلی که نتایج این مطالعه حاکی از اثرات بهبود دهنده سطوح انسولین تمرینات استقامتی نبود می‌تواند ناشی از نوع آزمودنی‌ها و شیوه دیابتی نمودن موش‌های صحرایی باشد زیرا همانطور که بیان شد استروپتوزوتوسین منجر به تخریب سلول‌های بتا و کاهش تولید انسولین و ترشح آن از سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس لوزالمعده می‌گردد. لذا نمی‌توان به صراحت بیان نمود که تمرینات ورزشی استقامتی با شدت متوسط و بالا منجر به کاهش انسولین گردیده و یا اینکه داروی استروپتوزوتوسین منجر به کاهش انسولین گردیده است. با توجه به اینکه در اغلب مطالعات صورت گرفته در بیماران دیابتی و موش‌های صحرایی دیابتی به بررسی اثرات تمرینات با شدت‌های پایین و متوسط پرداخته شده است، هدف از این تحقیق بررسی و مقایسه اثرات تمرینات استقامتی با شدت‌های متوسط و بالا بر سطوح سرمی BDNF و انسولین موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت می‌باشد، لذا با توجه به اینکه جهت بهبود اختلالات ناشی از دیابت و همچنین شاخص‌های نوروتروفیک در بیماران مبتلا به دیابت طراحی یک برنامه ورزشی مناسب و مدون جزء ضروریات می‌باشد، تلاش شد در این مطالعه به بررسی اثرات دو پروتکل ورزشی مختلف در موش‌های دیابتی پرداخته شود. در پایان با توجه به یافته‌های تحقیق حاضر نتیجه‌گیری می‌شود ۸ هفته تمرینات استقامتی با شدت‌های متوسط و بالا دارای اثرات یکسانی در بهبود سطوح سرمی BDNF موش‌های صحرایی دیابتی شده با استروپتوزوتوسین می‌باشند.

### تشکر و قدردانی

با توجه به اینکه این مطالعه حاصل پایان نامه مقطع

به وسیله GLUT2 برداشت می‌شود و بدین طریق وارد سلول‌ها شده و آسیب بافتی ایجاد می‌کند. اصلی‌ترین دلیل سمیت استروپتوزوتوسین، متیلاسیون DNA سلول‌های بتا پانکراس است. به هر حال عمل همزمان NO و ROS در قطعه قطعه شدن یا فراگمانتاسیون DNA سلولی نقش داشته و بدین ترتیب باعث تخریب این سلول‌ها می‌گردد (۴۳). در همین راستا یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد سطوح سرمی انسولین در موش‌های صحرایی گروه دیابت قربانی هفته اول به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه سالم قربانی هفته اول بود بدین معنی که القای دیابت با سم استروپتوزوتوسین اثر معنی‌داری بر کاهش سطوح انسولین موش‌های صحرایی نداشت، همسو با نتایج تحقیق حاضر در رابطه با اثرات القای دیابت بر کاهش هورمون انسولین گزارش شد القای دیابت به وسیله آلوکسان منجر به کاهش معنی‌دار انسولین موش‌های صحرایی نژاد ویستار شد (۴۴)، القای دیابت با آلوکسان اگرچه اثر معنی‌داری بر سطوح انسولین موجود در مغز موش‌های صحرایی نداشت با این وجود منجر به کاهش معنی‌دار سطوح سرمی انسولین موش‌های دیابتی گردید (۴۵) و همچنین تزریق ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استروپتوزوتوسین منجر به کاهش معنی‌دار انسولین موش‌های صحرایی گردید (۴۶). همانطور که بیان شد استروپتوزوتوسین، دیابت را به واسطه تخریب سلول‌های بتا پانکراسی در حیوانات آزمایشگاهی القاء می‌کند و در این حالت، هیپرگلیسمی و عدم ترشح انسولین در پلاسمای آن‌ها مشاهده می‌شود (۴۳).

از آنجا که هنگام ورزش، میزان ترشح انسولین در خون کاهش می‌یابد، سطح انسولینی پایه و سطح انسولینی تحریک شده گلوکوزی کاهش می‌یابد. همچنین تمرین منجر به کاهش میزان mRNA برای تولید پرو انسولین و گلوکوکیناز در پانکراس می‌شود. پس به نظر می‌رسد حداقل دو سازوکار سلولی وجود دارند تا میزان ترشح انسولین را کاهش دهند: اول کاهش mRNA پرو انسولینی که نشانه کاهش سنتز انسولین در کبد است. دوم از آن جا که وجود گلوکوکیناز در کبد برای حساسیت سلول‌های بتای پانکراس به انسولین ضروری است، بنابراین کاهش میزان mRNA گلوکوکیناز ممکن است منجر به کاهش حساسیت این سلول‌ها به انسولین شده و میزان ترشح آن را کاهش دهد همچنین تمرینات ورزشی حساسیت کلی نسبت به انسولین را افزایش می‌دهد، در نتیجه انسولین کمتری جهت تنظیم گلوکز خون پس از تمرین نسبت به قبل از آن مورد نیاز است. این بهبود حساسیت به انسولین احتمالاً با ظرفیت اتصال انسولین به محل گیرنده‌های هر یک از یاخته‌های عضلانی مرتبط است. همچنین افزایشی در حساسیت انسولین در کبد به وجود می‌آید. بنابراین به انسولین کمتری برای جذب گلوکز

واحد دانشگاهی و همچنین مسئول آزمایشگاه تربیت بدنی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت سرکار خانم فاطمه فرخایی تشکر و قدردانی می‌گردد.

کارشناسی ارشد آقای امیدرضا صالحی مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت با کد ۱۹۸۲۱۴۰۴۹۴۲۰۰۱ می‌باشد، از کمک‌های معنوی معاونت پژوهش این

## منابع

1. Ansari S, Djalali M, Mohammadzadeh Honarvar N, Mazaherioun M, Zarei M, Gholampour Z. Assessing the effect of omega-3 fatty acids supplementation on serum BDNF (brain derived neurotrophic factor) in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *IRJABS*. 2016; 10(4): 380-3.
2. Handsaker JC, Brown SJ, Bowling FL, Maganaris CN, Boulton AJM, Reeves ND. Resistance exercise training increases lower limb speed of strength generation during stair ascent and descent in people with diabetic peripheral neuropathy. *Diabetic Med*. 2016; 33(1): 97-104.
3. Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Rasmussen P, Erikstrup C, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007; 50(2): 431-8.
4. Rai O, Mishra V, Chandra R, Saxena S, Mangal B. Diabetic peripheral neuropathy and its metabolic determinants in a north indian population. *Natl J Integr Res Med*. 2016; 7(2): 1-4.
5. Shirazi A, Golab F, Sanadgol N, Barati M, Mohammad Salehi R, Vahabzadeh G, et al. Evaluation of the neurotrophic factors in animal model of myelin destruction induced by cuprizone in c57bl/6 mice. *Shefaye Khatam*. 2016; 4(2): 47-54.
6. Ferris L, Williams JS, Shenc CL. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Med Sci Sports Exerc*. 2007; 39(4): 728-34.
7. Vosadi E, Barzegar H, Borjianfard M. Effect of endurance and high-intensity interval training (hiit) on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the rat hippocampus. *Ilam Med Sci Univ J*. 2015; 6: 1-9.
8. Nazari H, Heydarpoor S, Mohamadi Mofrad A, Nazari Y, Nazari A. Effect of vitamin c on serum concentration of brain-derived neurotrophic factor among healthy inactive young men. *Shefaye Khatam*. 2016; 4(2): 27-32.
9. Moghadas M, Edalatmanesh MA, Hosseini M. Effect of lithium chloride on serum levels of bdnf, tnf- $\alpha$ , and wet weight of brain in an animal model of depression. *Shefaye Khatam*. 2014; 2(4): 9-19.
10. Eslami R, Sorkhkamanzadeh G, Kazemi A, Gharakhanlou R, Banaifar A. Effect of 6-week endurance training on bdnf expression in motor root of spinal cord in rats with diabetic neuropathy. *Mazandaran Med Sci Univ J*. 2015; 25(124): 94-110.
11. Hosseini SA, Nikbakht H, Azarbayjani MA. The effect of aqua extract of saffron with resistance training on glycemic indexes of streptozototin induced diabetic rats. *Yasuj Med Sci Univ J*. 2014; 18(4): 284-94.
12. Yueqing Xu, Wang C, Cai K, Qiao M, Chen Sh. The effect of exercise on balance function of patients with type 2 diabetes. *Nursing J*. 2016; 5(1): 1-4.
13. Salehi I, Farajnia S, Mohammadi M, Sabouri Ghannad S. The pattern of brain-derived neurotrophic factor gene expression in the hippocampus of diabetic rats. *Iranian J Basic Med Sci*. 2010; 13(3): 146-53.
14. Tonoli C, Heyman E, Roelands B, Buyse L, Piacentini F, Berthoin S, et al. BDNF, IGF-I, glucose and insulin during continuous and interval exercise in type 1 diabetes. *Int J Sports Med*. 2015; 36(12): 955-9.
15. Swift DL, Johannsen NM, Myers VH, Earnest CP, Smits JJ, Blair SN, et al. The effect of exercise training modality on serum brain derived neurotrophic factor levels in individuals with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2012; 7(8): 1-7.
16. Lee SS, Yoo JH, Kang S, Woo JH, Shin KO, Kim KB, et al. The effects of 12 weeks regular aerobic exercise on brain derived neurotrophic factor and inflammatory factors in juvenile obesity and type 2 diabetes mellitus. *J Phys Ther Sci*. 2014; 26(8): 1199-204.
17. Cho HC, Kim JK, Lee NJ, Kim SY, Yoon NK. Effects of combined exercise on cardiovascular risk factors and serum bdnf level in mid-aged women. *J Exe Nut Biochem*. 2014; 18(1): 61-7.
18. Azali Alamdari K, Damirchi A, Babaei P. Effects of submaximal aerobic training and following detraining on serum bdnf level and memory function in midlife healthy untrained males. *JME*. 2013; 2(2): 135-147.
19. Moghadas M, Edalat Manesh MA, Moeini A, Namatollahzadeh M. Effects of eight weeks resistance training on brain derived neurotrophic factor in female patients with multiple sclerosis. *Koomesh*. 2015; 17(1): 152-9.
20. Damirchi A, Babaei P, Azali Alamdari K. Effects of aerobic training on metabolic risk factors and BDNF in



midlife males. *J Sport Bio Sci*. 2013; 3(6): 51-4.

21. Fallah Mohammadi Z, Mohammadi R, Aslani J. Pretreatment effects of *eriobotrya japonica* extraction on malondialdehyde (mda), brain-derived neurotrophic factor (bdnf), and superoxide dismutase (sod) levels in hippocampus of rats with parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine following 12 weeks of voluntary exercise. *Isfahan Med Sci J*. 2014; 32(274): 120-30.

22. Hosseini SE, Mojtahedi S, Kordi MR, Shabkhiz F, Fallah Omran S. Effect of short term and light forced treadmill running on bdnf and trkb in the hippocampus of adult wistar male rats. *RJMS*. 2012; 19(101): 61-7.

23. Mojtahedi S, Shabkhiz F, Akbarnejad A, Salehian O. Effect of 8 weeks resistance training on bdnf and trkb in the hippocampus of adult male rats. *Yasuj Med Sci Univ J*. 2014; 19(5): 380-9.

24. Mirzaie S, Fallah Mohammadi Z, Hajizadeh Moghadam A, Fathi R, Alizadeh R, Ranjbar R. The effect of 8 weeks endurance training with different durations on plasma levels of brain derived neurotrophic factor of rats. *Sport Sci Res J*. 2015; 3(10): 115-27.

25. Taheri Chadorneshin H, Afzalpour ME, Foadodini M, Abtahi H. The effect of high intensity intermittent trainings on brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor levels in brain of rats. *Sabzevar Med Sci Univ J*. 2015; 22(1): 180-8.

26. Rafiei S, Bazayr Y, Edalatmanesh MA. Effect of gallic acid and endurance exercise training on bdnf in a model of hippocampal degeneration. *Shefaye Khatam*. 2016; 4(1): 1-6.

27. Vosadi E, Ravasi AA, Choobine S, Barzegar H, Borjianfard M. Effect of endurance training and omega-3 supplementation in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in male adult rat hippocampus. *RJMS*. 2013; 20(111): 50-7.

28. Vosadi E, Barzegar H, Borjianfard M. The effect of endurance training and high-fat diet in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the male adult rat hippocampus. *Arak Med Sci Univ J*. 2014; 16(10): 84-92.

29. Hajizadeh Moghadam A, Fallah Mohammadi Z, Sheikh P, Mirzaie S. The effect of voluntary wheel training and aluminum paradox extract on hippocampus brain derived neurotrophic factor of alloxan induced diabetic rats. *IJDLD*. 2012; 11(4): 350-7.

30. Zar A, Hoseini SA, Amir Hosseini SA, Siavashi N. The effects of eight weeks of endurance training on bdnf, insulin and insulin resistance in rats. *Yasuj Med Sci Univ J*. 2016; 21(3): 238-48.

31. Fallah Mohammadi Z, Nazari H. The effect of 4 weeks plyometric training on serum concentration of brain derived neurotrophic factor of active mal. *Sport Physiol*. 2013; 20(5): 29-38.

32. Hosseini A, Parno A, Karimi A, Hosseini B. The effect of 4 weeks resistance training on plasma levels of brain derived neurotrophic factor of rats. *Biol Sci Appl Res Sport*. 2015; 6(3): 42-51.

33. Babaei P, Damirchi A, Azali Alamdari K. Effects of endurance training and detraining on serum bdnf and memory performance in middle aged males with metabolic syndrome. *Iranian J Endocrinology Met*. 2013; 15(2): 132-42.

34. Rahmati M, Khazani A, Gharakhanlou R, Movahedin M, Manaheji H. Chronic effects of moderate intensity endurance training on neuropathic pain symptoms in diabetic rats. *J Physio Pharm*. 2013; 16(4): 435-45.

35. Davoudi Z, Ghanbarzadeh M, Shakeriyan S, Habbibi A. The effect of different intensities of acute aerobic exercise on plasma resistin concentration and insulin resistance index in type 2 diabetic males. *J Fasa Univ Med Sci*. 2016; 6(1): 79-86.

36. Ola MS, Nawaz MI, El-Asrar AA, Abouammoh M, Alhomida AS. Reduced levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in the serum of diabetic retinopathy patients and in the retina of diabetic rats. *Cell Mol Neurobiol*. 2013; 33(3): 359-67.

37. Seki M, Tanaka T, Nawa H, Usui T, Fukuchi T, Ikeda K, et al. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in early retinal neuropathy of streptozotocin-induced diabetes in rats: therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor for dopaminergic amacrine cells. *Diabetes*. 2004; 53(9): 2412-9.

38. Matsen ME, Wisse BE, Thaler JP, Taborsky GJ, Schwartz MW, Morton GJ. Brain-derived neurotrophic factor attenuates diabetic hyperglycemia via a central effect to suppress hepatic glucose production in rats with uncontrolled diabetes. *End Soci Ann Meeting Expo*. 2012; 23-26.

39. Ebuehi OAT, Dibia DC. Hyperglycemic effect on brain cholinergic functions, oxidative stress and protein expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) on cognitive functions in streptozotocin induced-diabetic rats. *Res Neur Sci*. 2015; 4(1): 1-9.

40. Meek TH, Wisse BE, Thaler JP, Guyenet SJ, Matsen ME, Fischer JD, et al. BDNF action in the brain attenuates diabetic hyperglycemia via insulin-independent inhibition of hepatic glucose production. *Diabetes*. 2013; 62(5): 1512-8.

41. Ma LY, Zhang DM, Tang Y, Lu Y, Zhang Y, Gao Y, et al. Ghrelin-attenuated cognitive dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2011; 25(4): 352-63.
42. Andreassen CS, Jakobsen J, Flyvbjerg A, Andersen H. Expression of neurotrophic factors in diabetic muscle-relation to neuropathy and muscle strength. *Brain.* 2009; 132(10): 2724-33.
43. Moinifard M, Hedaiati M. Alloxan and streptozotocin, diabetes research instrument. *Appl Exe Physiol Res.* 2014; 20: 13-22.
44. Crespilho DM, de Almeida Leme JAC, de Mello MAR, Luciano E. Effects of physical training on the immune system in diabetic rats. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2010; 30(1): 33-7.
45. Leme JA, Gomes RJ, De Mello MA, Luciano E. Moderate physical training increases brain insulin concentrations in experimental diabetic rats. *Indian J Exp Biol.* 2008; 46(6): 443-6.
46. Shojae T, Hosseini SA. Review the effect of endurance training on glycemic indexes of streptozotocin induced diabetic rats. *Jahesh J.* 2013; 15: 39-46.
47. Gomes RJ, de Oliveira CA, Ribeiro C, Mota CS, Moura LP, Tognoli LM, et al. Effects of exercise training on hippocampus concentrations of insulin and igf-1 in diabetic rats. *Hippocampus.* 2009; 19(10): 981-7.
48. James AP, Whiteford J, Ackland TR, Dhaliwal SS, Woodhouse JJ, Prince RL, et al. Effects of a 1-year randomized controlled trial of resistance training on blood lipid profile and chylomicron concentration in older men. *Eur J Appl Physiol.* 2016; 2: 1-11.
49. Rawal S, Huang HH, Novikova L, Hamed T, Smirnova IV. Effect of exercise on pancreatic islets in zucker diabetic fatty rats. *J Diabetes Metab.* 2013; 10: 1-7.