

Research Paper:

Increased Levels of Spinal Cord KIF1B Protein In Healthy and Diabetic Neuropathic Wistar Rats With in Adaptation to Aerobic Training (KIF1B Changes in Sensory Neurons After Exercise)



Zeynab Moghadam<sup>1</sup>, \*Reza Rezaee Shirazi<sup>1</sup>, Mohammad Shariatzadeh Joneydi<sup>2</sup>, Habib Asgharpour<sup>1</sup>, Masoud Rahmati<sup>3</sup>

1. Department of Physical Education and Sport Science, Aliabad Katoul Branch, Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran.

2. Sport Research Institute, Tehran, Iran.

3. Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Literature and Human Sciences, Lorestan University, Khoramabad, Iran.



**Citation** Moghadam Z, Rezaee Shirazi R, Shariatzadeh Joneydi M, Asgharpour H, Rahmati M. Increased Levels of Spinal Cord KIF1B Protein In Healthy and Diabetic Neuropathic Wistar Rats With in Adaptation to Aerobic Training (KIF1B Changes in Sensory Neurons After Exercise). Jundishapur Scientific Medical Journal. 2021; 20(4):346-355. <https://doi.org/10.32598/JSMJ.20.4.2424>

<https://doi.org/10.32598/JSMJ.20.4.2424>



Received: 06 Apr 2021

Accepted: 25 Jul 2021

Available Online: 01 Oct 2021

## ABSTRACT

**Background and Objectives** Diabetic neuropathy is one of the most common complications of diabetes and no suitable drug treatment has been found for this complication. The aim of this study was to determine the effect of six weeks of aerobic exercise on KIF1B protein in the sensory part of the spinal cord in rats with diabetic neuropathy.

**Subjects and Methods** In the present experimental study, 12 male Wistar rats were divided into 4 groups: healthy exercise, control exercise, healthy diabetes and control diabetes. The training program included 6 weeks of running training on the treadmill in 5 sessions per week. The dorsal part of the spinal cord was analyzed as sensory neurons.

**Results** The results showed that aerobic exercise significantly reduced blood glucose in the diabetic group compared to the control diabetes group ( $P=0.002$ ), but no significant difference was observed in the weight of rats. The results also showed that a significant increase ( $P=0.044$ ) in KIF1B in healthy exercise group compared to healthy control group and a significant increase ( $P=0.027$ ) in KIF1B in diabetic exercise group compared to control diabetes.

**Conclusion** The results showed that aerobic exercise increases the amount of KIF1B protein in healthy and diabetic rats, and this increase in KIF1B motor protein can improve axonal transmission and thus improve nerve function.

**Keywords:**

Diabetic neuropathy,  
Aerobic training,  
KIF1B

**\* Corresponding Author:**

Reza Rezaee Shirazi

Address: Department of Physical Education and Sport Science, Aliabad Katoul Branch, Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran.

Tel: +98 (919) 4353045

E-Mail: [dr.rezaee@aliabadiu.ac.ir](mailto:dr.rezaee@aliabadiu.ac.ir)

## مقاله پژوهشی:

## افزایش میزان پروتئین KIF1B در بخش حسی نخاع در رت‌های ویستار سالم و مبتلا به نوروپاتی دیابتی در سازگاری با تمرینات هوازی (تغییرات KIF1B نوروپاتی‌های حسی پس از تمرینات ورزشی)

زینب مقدم<sup>۱</sup>، رضا رضایی شیرازی<sup>۲</sup>، محمد شریعت‌زاده جنیدی<sup>۳</sup>، حبیب اصغرپور<sup>۱</sup>، مسعود رحمتی<sup>۳</sup>

۱. گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علی‌آباد کتول، علی‌آباد کتول، ایران.

۲. پژوهشگاه علوم ورزشی، تهران، ایران.

۳. گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران.

## چکیده

تاریخ دریافت: ۱۷ فروردین ۱۴۰۰

تاریخ پذیرش: ۰۲ مرداد ۱۴۰۰

تاریخ انتشار: ۹ مهر ۱۴۰۰

**زمینه و هدف:** نوروپاتی دیابتی یکی از شایع‌ترین عوارض دیابت است که تاکنون درمان دارویی مناسبی برایش عارضه پیدا نشده است. هدف تحقیق حاضر تعیین اثر شش هفته تمرین هوازی بر میزان پروتئین KIF1B بخش حسی نخاع در موش‌های صحرایی مبتلا به نوروپاتی دیابتی بود.

**روش بررسی:** در تحقیق تجربی حاضر ۱۲ سررت نروویستار به ۴ گروه سالم تمرین، سالم کنترل، نوروپاتی دیابتی کنترل و نوروپاتی دیابتی تمرین تقسیم شدند. برنامه تمرین شامل ۶ هفته تمرین دویدن روی تردمیل در ۵ جلسه از هفته بود. بخش پستی نخاع به عنوان نوروپاتی‌های حسی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که تمرین هوازی موجب کاهش معنی‌دار گلوکز خون در گروه نوروپاتی دیابتی تمرین نسبت به نوروپاتی دیابتی کنترل شد ( $P=0/002$ )، ولی تفاوت معنی‌داری در وزن رت‌ها مشاهده نشد. همچنین نتایج نشان داد که افزایش معنی‌داری ( $P=0/044$ ) در میزان KIF1B در گروه سالم تمرین نسبت به گروه سالم کنترل و افزایش معنی‌داری ( $P=0/027$ ) در KIF1B گروه نوروپاتی دیابتی تمرین نسبت به نوروپاتی دیابتی کنترل مشاهده شد.

**نتیجه‌گیری:** نتایج نشان داد که تمرینات هوازی موجب افزایش میزان پروتئین KIF1B در رت‌های سالم و دیابتی می‌شود است و این افزایش موتور پروتئین KIF1B می‌تواند موجب بهبود انتقال آکسونی و در نتیجه بهبود عملکرد عصبی شود.

## کلیدواژه‌ها:

نوروپاتی دیابتی، تمرین هوازی، KIF1B

## مقدمه

عدم درک پیچیدگی و علل مختلف این اختلال، مانع توسعه درمان‌های هدفمند برای نوروپاتی دیابتی شده است. با وجود این، تعدادی از مکانیسم‌ها از افزایش استرس اکسیداتیو، اختلال در عملکرد میتوکندری، التهاب و گلیکوزیلاسیون پروتئین (فرضیه متابولیک) و در نهایت اختلالات عصبی عروقی با میکروآنژیوپاتی جلوگیری می‌کنند و موجب کاهش اکسیژن و گلوکز قابل برداشت توسط سلول‌های عصبی (فرضیه عروقی) می‌شوند. هر فرضیه عروقی و متابولیک معتبر هستند و به احتمال زیاد برای توسعه و پیشرفت نوروپاتی دیابتی در تعامل هستند [۱]. نوروپاتی حسی حرکتی دیابتی با افزایش مرگ‌ومیر همراه است و عمدتاً به دلیل دو پیامد بالینی عمده آن (زخم پای دیابتی و درد نوروپاتیک)

بیماری دیابت یکی از بیماری‌های متابولیک شایع در جهان است. این بیماری مزمن به خاطر عوارض حاد و مزمن موجب کاهش کیفیت زندگی و افزایش مورتالیتی در بیماران می‌شود [۱]. عوارض مزمن دیابت موجب درگیری اندام‌های مختلف می‌شود. نوروپاتی دیابتی از شایع‌ترین عوارض دیابت است که با آسیب به سلول‌های عصبی گلیال، آکسون‌ها و سلول‌های اندوتلیال آن‌ها مشخص می‌شود. در بیش از ۵۰ درصد بیماران مبتلا به نوروپاتی دیابتی، آسیب عصبی قابل توجه و جبران‌ناپذیری قبل از تشخیص رخ می‌دهد. با وجود عوارض جدی نوروپاتی دیابتی،

## \* نویسنده مسئول:

رضا رضایی شیرازی

نشانی: علی‌آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علی‌آباد کتول، گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی.

تلفن: ۴۵۳۰۴۵ (۹۱۹) ۰۹۸+

رایانامه: dr.rezaee@aliabadiu.ac.ir

می‌تواند اطلاعات مفیدی در خصوص سازگاری‌های عصبی نسبت به تمرینات ورزشی در اختیار ما قرار دهد. در همین خصوص رحمتی و همکاران پس از یک دوره تمرین هوازی افزایش معنی‌داری در بیان ژن KIF1B در نخاع رت‌های مبتلا به نوروپاتی دیابتی گزارش کردند [۹]، ولی سیدی‌زاده و همکاران پس از یک دوره تمرینات ترکیبی هوازی مقاومتی تفاوت معنی‌داری در سطح سرمی کاینزین ۱ گزارش نکردند [۱۶]. با توجه به خلأ تحقیقاتی و نتایج متفاوت می‌توان ضرورت تحقیق حاضر را توجیه کرد. با توجه به اینکه میزان پروتئین KIF1B در بخش حسی ممکن است علت تفاوت در نتایج تغییرات KIF1B را در تحقیقات پیشین [۹، ۱۶] توجیه کند ضرورت دارد که تحقیق حاضر با هدف تعیین اثر تمرینات هوازی بر میزان پروتئین KIF1B در نوروپاتی دیابتی انجام شود.

با توجه مطالب گفته‌شده، هدف حاضر بررسی اثر شش هفته تمرین هوازی بر میزان KIF1B نورون‌های حسی در رت‌های مبتلا به نوروپاتی دیابتی است.

### روش بررسی

در تحقیق تجربی حاضر ۱۲ سر رت نر نژاد ویستار با سن ۸ هفته و وزن ۲۵۰-۳۰۰ گرم از انستیتو پاستور ایران (کرج) خریداری شد. برای انجام این تحقیق رت‌های آزمایشگاهی در طول دوره آشنایی با محیط جدید و نوارگردان و همچنین دوره اجرای پروتکل، در قفس‌های با جنس پلکسی گلاس با درب توری با ابعاد ۲۵ × ۲۷ × ۴۳ سانتی‌متر با دسترسی آزاد به آب و غذا و در دمای محیطی با ۲۲ تا ۲۳ درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت (شروع روشنایی ۶ صبح و شروع خاموشی ۶ عصر) و رطوبت هوای ۴۵ درصد نگهداری شدند. پس از دو هفته آشنایی، رت‌های صحرائی به صورت تصادفی حیوانات به چهار گروه سالم کنترل (۳ سر رت)، سالم تمرین (۳ سر رت)، نوروپاتی دیابتی کنترل (۳ سر رت) و گروه نوروپاتی دیابتی تمرین (۳ سر رت) تقسیم شدند.

به منظور القای دیابت نیمی از رت‌ها با تزریق تک دوز استرپتوزوتوسین<sup>۱</sup> به مقدار ۵۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (تهیه شده در بافر سیترات سدیم با  $\text{pH} = 4/7$ ) به صورت درون‌صفاقی دیابتی شدند [۱۷]. رت‌های گروه‌های کنترل به همان میزان بافر دریافت کردند. ۴۸ ساعت بعد از تزریق STZ هیپرگلیسمی به وسیله سنجش قند خون به روش گلوکز اکسیداز با کیت مخصوص سنجش گلوکز تأیید شد و رت‌هایی که گلوکز سرم آن‌ها از ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بالاتر بود به عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند. برای تأیید نوروپاتی رت‌ها از آزمون پردردی حرارتی (با دستگاه Tail-Flick، ساخت شرکت

1. Streptozotocin: STZ

منجر به عوارض می‌شود [۳]. نیمی از بیماران مبتلا به نوروپاتی دیابتی از درد نوروپاتیک رنج می‌برند. این علائم دردناک معمولاً شدید هستند و اغلب منجر به افسردگی، اضطراب و اختلالات خواب و کاهش کیفیت زندگی بیماران می‌شوند [۳]. با وجود پیشرفت‌های علمی در خصوص دیابت و عوارض آن، درک ما از پاتوفیزیولوژی نوروپاتی دیابتی کامل نیست [۴]. درمان نوروپاتی دیابتی تا حد زیادی علامتی است، زیرا پاتوژنز نوروپاتی دیابتی به طور کامل شناخته شده نیست و احتمالاً چندعاملی باشد [۵].

یکی از اثرات دیابت که موجب نوروپاتی دیابتی می‌شود، اختلال در عملکرد سلول‌های عصبی و تخریب آن‌هاست [۵، ۶]. برای ارسال سیگنال‌ها در سلول‌های عصبی به توزیع قطبی وزیکول‌ها، ماکرومولکول‌ها و اندامک‌ها در آکسون‌ها نیاز است. اکثر نقل‌وانتقالات در سلول‌های عصبی توسط موتورهای مبتنی بر میکروتوبول کاینزین و دایمئین صورت می‌گیرد. [۷]. پروتئین‌های ابرخانواده کاینزین دسته‌ای از پروتئین‌های انتقال مولکولی وابسته به میکروتوبول‌ها هستند. تاکنون بیش از ۱۴ زیرخانواده از این ابرخانواده گزارش شده است [۸]. KIF1B یکی از اعضای ابرخانواده کاینزین و مربوط به خانواده کاینزین ۱ است که در انتقال آکسونی در سلول‌های عصبی نقش دارد [۹]. با توجه به نقش اصلی KIF1B در انتقال رو به جلوی میتوکندری و وزیکول‌های پیش‌سیناپسی در نورون‌ها و همچنین با توجه به ارتباط اختلالات حسی در نوروپاتی دیابتی با اختلالات میتوکندری در قسمت‌های مختلف سلول‌های عصبی و همچنین اختلال در قسمت‌های مختلف سیناپس‌ها [۹] بررسی سطوح این موتور پروتئین در نوروپاتی دیابتی اهمیت دارد.

تمرینات ورزشی یکی از ارکان اصلی در درمان دیابت است [۱۰، ۱۱]. نتایج تحقیقات قبلی نشان داده است که تمرینات ورزشی با کنترل قند خون و کاهش التهاب سیستمیک یک راهکار غیردارویی ارزان در جلوگیری از عوارض مزمن دیابت است [۱۱]. اگرچه اثرات منفی دیابت و هیپرگلیسمی کنترل نشده به عنوان یکی از عوارض جدی دیابت بر بافت‌های مختلف بدن، بخصوص بافت‌های عصبی و عضلانی تأیید شده است [۱۲، ۱۳]، اما مشخص شده است که تمرینات ورزشی می‌تواند با افزایش نروتروفین‌ها از تحلیل و آسیب عصبی جلوگیری کند [۱۴، ۱۵]. در همین خصوص عنوان شده است که تمرینات استقامتی نقش مهمی در نوروپاتی‌های متابولیکی دارد [۱۵]. با وجود این برای توصیه‌های بالینی مبتنی بر شواهد برای بیماران نوروپاتی، باید تحقیقات بیشتری در خصوص مکانیسم‌های سازگاری نسبت به تمرینات ورزشی انجام شود. با توجه به اینکه KIF1B یکی از موتور پروتئین‌هایی است که در ارتباط با نوروپاتی دیابتی است [۹] و تغییرات آن می‌تواند بر عملکرد نورون‌های عصبی مؤثر باشد و با توجه به اینکه تمرینات ورزشی یکی از ارکان اصلی در مدیریت دیابت است [۱۰، ۱۱]، سنجش این موتور پروتئین

جدول ۱. نتایج مقایسه بین گروهی KIF1B

منبع	مجموع مربع‌ها	df	میانگین مربع	F	P
بین گروه‌ها	۱۵۲۱۱۴۰۰۸۷/۰	۳	۵۰۷۱۳۳۶۲/۳۳	۲۷/۹۷۵	<۰/۰۰۱
درون گروه‌ها	۱۴۵۰۲۲۴۶/۶۷	۸	۱۸۱۲۷۸۰/۸۳۳		
کل	۱۶۶۶۴۲۳۳۲/۷	۱۱			

### جندی شاپور

قطعه‌های نخاعی تشکیل‌دهنده عصب سیاتیک T (L4-L6) با برش در پایین‌ترین بخش ممکن استخراج شد. سپس بافت نخاع با استفاده از کانال مرکزی به عنوان شاخص به بخش قدامی و خلفی تقسیم شد و بخش خلفی آن که حاوی نورون‌های حسی بود، به ظرف حاوی نیتروژن منتقل شد. برای سنجش KIF1B از روش ایمونوهیستوشیمی استفاده شد.

برای تجزیه و تحلیل آماری از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۶ و در سطح معنی‌داری  $P \leq 0/05$  انجام شد.

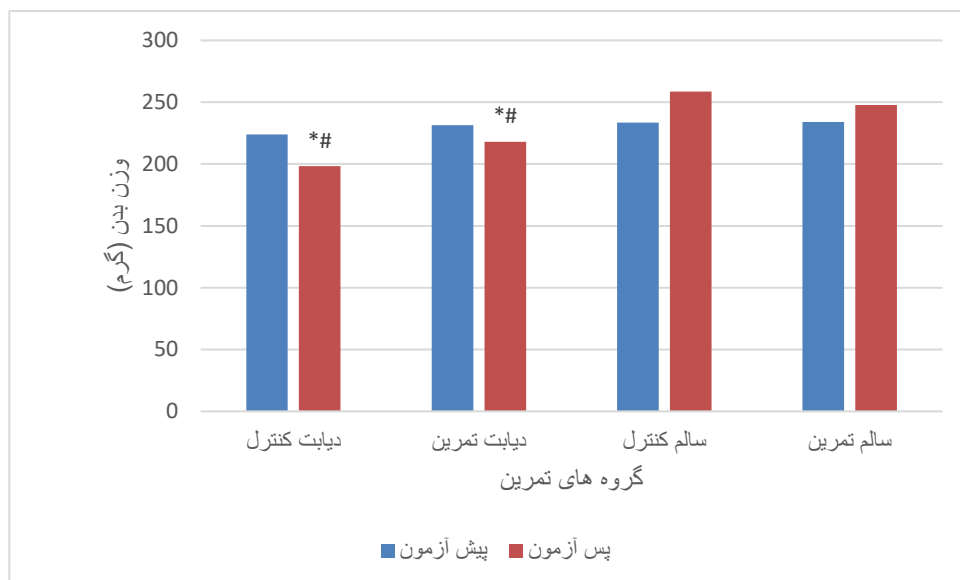
### یافته‌ها

در بررسی تغییرات وزن موش‌های صحرایی (تصویر شماره ۱) نتایج نشان داد که اختلاف معنی‌داری در وزن اولیه موش‌ها در گروه‌های تحقیق وجود نداشت ( $P > 0/05$ )، اما در پایان پژوهش، میانگین تغییرات وزن گروه‌های دیابت تمرین و دیابت کنترل به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه‌های سالم تمرین و سالم کنترل

پیرو صنعت ایران) استفاده شد. این آزمون یکی از آزمون‌های سنجش درد نوروپاتی در رت‌هاست [۱۸]. پس از تأیید نوروپاتی حیوانات در گروه دیابتی نوروپاتی قرار داده شدند.

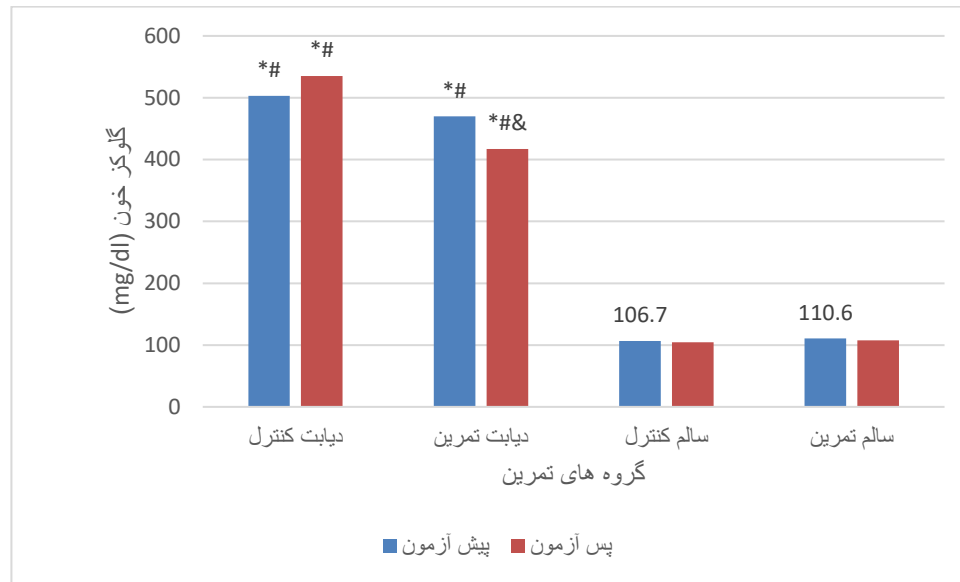
برنامه تمرین در تحقیق حاضر شامل تمرین دویدن روی نوار گردان به مدت ۶ هفته و ۵ روز در هفته بود. سرعت و مدت تمرین در هفته آشناسازی با ۵ دقیقه تمرین با سرعت ۱۰ متر در دقیقه انجام شد. در طول ۶ هفته تمرین زمان و سرعت دویدن متناسب با اصل اضافه بار تمرین افزایش یافت. هفته اول: ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه؛ هفته دوم: ۲۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه؛ هفته سوم: ۲۰ دقیقه با سرعت ۱۴-۱۵ متر بر دقیقه؛ هفته چهارم: ۳۰ دقیقه با سرعت ۱۴-۱۵ متر بر دقیقه؛ هفته‌های پنجم و ششم: ۳۰ دقیقه با سرعت ۱۷-۱۸ متر بر دقیقه. لازم به ذکر است که در منابع، این شدت تمرین در رت‌های آزمایشگاهی، معادل تمرین هوازی با شدت متوسط است [۱۹].

برای برداشت بافت نخاع، رت‌ها ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین با تزریق درون‌صفاقی ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم زایلازین بی‌هوش شدند و



### جندی شاپور

تصویر ۱. تغییرات وزن موش‌های صحرایی در گروه‌های تحقیق \*تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه سالم کنترل؛ #تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه سالم تمرین.



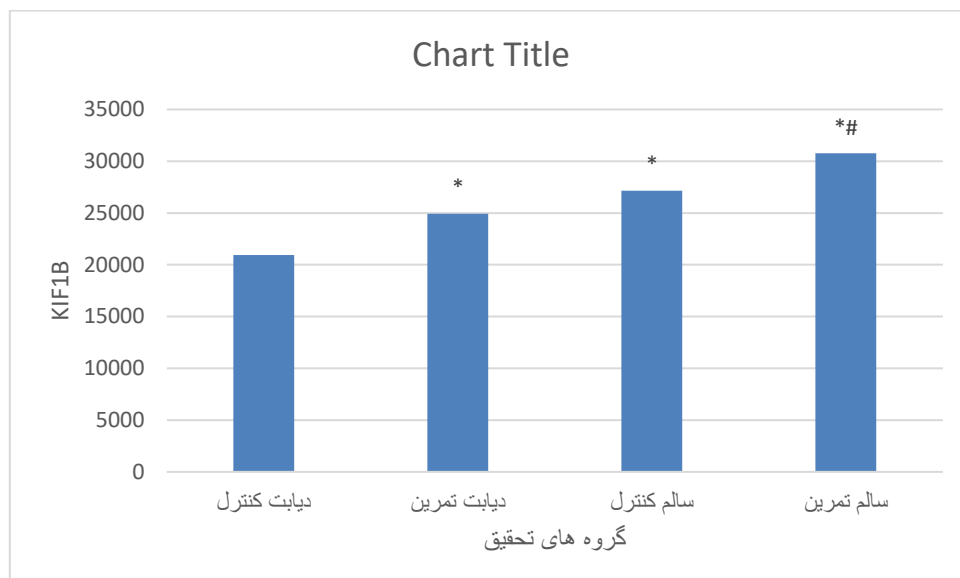
### جندی شاپور

مجله علمی پزشکی

**تصویر ۲.** تغییرات سطح گلوکز خون موش‌های صحرایی در گروه‌های تحقیق \*تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه سالم کنترل؛ #تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه دیابت کنترل. تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه دیابت تمرین؛ &تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه سالم تمرین.

در مقایسه بین گروه‌های تحقیق نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (جدول شماره ۱)، نشان داد که تفاوت معنی‌داری در KIF1B بین گروه‌های تحقیق وجود دارد. نتایج آزمون تعقیبی توکی نیز نشان داد که میزان پروتئین KIF1B در گروه‌های سالم کنترل، سالم تمرین و دیابت تمرین به صورت معنی‌داری از گروه دیابت کنترل بیشتر بود (تصویر شماره ۳) (به ترتیب:  $P=0/002$ ؛  $P=0/027$ ؛  $P<0/001$ )؛ همچنین افزایش معنی‌داری در میزان

بود ( $P<0/01$ ). در شروع برنامه تمرینی غلظت گلوکز خون در گروه‌های دیابتی به طور معنی‌داری بالاتر از گروه‌های سالم بود ( $P<0/001$ ) و پس از ۶ هفته تمرین استقامتی هنوز سطح گلوکز خون در گروه‌های دیابتی بیشتر از گروه‌های سالم بود ( $P<0/001$ ). در پایان برنامه تمرینی، غلظت گلوکز خون گروه دیابت تمرین نسبت به گروه دیابت کنترل به طور معنی‌داری پایین‌تر بود ( $P=0/002$ ) (تصویر شماره ۲).



### جندی شاپور

مجله علمی پزشکی

**تصویر ۳.** تغییرات میزان پروتئین KIF1B نخاع حسی موش‌های صحرایی در گروه‌های تحقیق \*تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه دیابت کنترل؛ #تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه سالم کنترل.

پروتئین KIF1B در گروه سالم تمرین نسبت به گروه سالم کنترل مشاهده شد ( $P=0/044$ )، اما تفاوت معنی داری بین گروه کنترل سالم و دیابت تمرین مشاهده نشد ( $P=0/262$ ).

## بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که القای دیابت موجب افزایش قند خون در رت‌های آزمایشگاهی می‌شود. افزایش قند خون در تحقیق حاضر ناشی از تزریق استرپتوزوتوسین و نقش سمیت این دارو بر سلول‌های بتای پانکراس است [۲۰]. در بررسی اثر تمرینات هوازی منظم بر گلوکز پلاسما نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ۶ هفته تمرین هوازی موجب کاهش معنی دار گلوکز پلاسما نسبت به گروه دیابت بدون تمرین شد. مشخص شده است که عضلات اسکلتی هنگام فعالیت بدنی از گلوکز خون برای تأمین کربوهیدرات به عنوان یک منبع انرژی استفاده می‌کنند. فرایند جذب شامل مکانیسم‌های سیگنالینگ مولکولی است که با مکانیسم مولکولی فعال شده با انسولین متفاوت است. جذب گلوکز در هنگام فعالیت ورزشی در عضلات مقاوم به انسولین حفظ می‌شود و این یکی از دلایل تأکید تمرینات ورزشی برای درمان اختلالات متابولیک است [۲۱، ۱۰]. در واقع تمرینات ورزشی از طریق افزایش سطوح ناقل کلوکز نوع ۴ (GLUT4) در تارهای عضلانی و سارکولما موجب انتقال بیشتر گلوکز به سلول، هنگام فعالیت‌های ورزشی می‌شود. از طرفی فعالیت ورزشی موجب افزایش حساسیت به انسولین در عضلات اسکلتی می‌شود و این حساسیت به انسولین حدود ۷۲ ساعت پس از هر جلسه فعالیت ورزشی ادامه دارد [۲۲، ۲۳]. در خصوص سازگاری نسبت به تمرینات ورزشی می‌توان گفت تمرینات ورزشی از طریق افزایش حساسیت سلولی با مسیرهای مولکولی وابسته به انسولین که سیگنالینگ انسولین را بهبود می‌بخشند و مسیرهای مستقل از انسولین موجب کنترل گلیسمی و در نتیجه کاهش عوارض ناشی از هیپرگلیسمی می‌شوند [۲۴، ۲۲، ۱۰].

هم‌زمان با هیپرگلیسمی ناشی از القای دیابت کاهش معنی داری در میزان پروتئین KIF1B در بخش حسی نخاع رت‌های دیابتی مشاهده شد. رحمتی و همکاران نیز در تحقیقشان نشان دادند که نوروپاتی دیابتی موجب کاهش بیان ژن KIF1B در حیوانات آزمایشگاهی می‌شود [۹] که با نتایج تحقیق حاضر هم‌خوانی دارد. می‌توان گفت کاهش پروتئین KIF1B در بخش حسی نخاع در رت‌های دیابتی به علت اثرات دژنراتیو نوروپاتی دیابتی بر بیان ژن KIF1B و در نتیجه کاهش سنتز موتور پروتئین KIF1B در رت‌های مبتلا به نوروپاتی می‌شود. با توجه به اینکه KIF1B به عنوان یک موتور پروتئین در انتقال اکسونی نقش دارد [۹] احتمالاً کاهش پروتئین KIF1B موجب اختلالات عصبی و همچنین اختلال در عملکرد عصبی در این بیماران می‌شود. در همین خصوص در تحقیقی گزارش شد که نوروپاتی منجر به اختلال در اتصال گیرنده تیروزین کیناز IGF1R

به عنوان یک شریک اتصال شونده KIF1Bβ و اتصال و انتقال آن به طور خاص توسط Y1087C می‌شود و رشد آکسونال و سیگنال دهی IGF-1 به خاطر اختلال در عملکرد KIF1B مختل می‌شود [۲۵]. در خصوص اثر تمرینات ورزشی بر پروتئین KIF1B، نتایج تحقیق حاضر نشان داد که یک دوره تمرین هوازی منظم موجب افزایش پروتئین KIF1B در هر دو گروه سالم و دیابت در مقایسه با گروه‌های کنترل خود شد. رحمتی و همکاران نیز در تحقیقی به بررسی اثر تمرینات ورزشی بر بیان ژن KIF1B رت‌های مبتلا به نوروپاتی دیابتی عنوان کردند که تمرینات هوازی موجب افزایش mRNA موتور پروتئین KIF1B در رت‌های مبتلا به نوروپاتی دیابتی می‌شود [۹] که با نتایج تحقیق حاضر هم‌خوانی دارد. البته در تحقیق حاضر میزان پروتئین KIF1B بخش پشتی نخاع مورد اندازه‌گیری قرار گرفت که نشان‌دهنده ارتباط بین بیان ژن KIF1B و میزان پروتئین KIF1B در بخش حسی نخاع است. همچنین نتایج تحقیق حاضر در مقایسه بین گروه‌های تحقیق نشان داد که تمرینات هوازی موجب افزایش میزان پروتئین KIF1B در بخش حسی نخاع به اندازه‌ای شد که تفاوت معنی داری بین دو گروه کنترل سالم و دیابت نبود. بنابراین می‌توان گفت تمرینات ورزشی می‌تواند تا حدودی از روند دژنراتیو نوروپاتی و کاهش KIF1B در رت‌های مبتلا به نوروپاتی دیابتی جلوگیری کند و احتمالاً این نتایج در روند بالینی بیماران نیز مؤثر باشد. با وجود این، سیدی‌زاده و همکاران نیز در تحقیقی روی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مبتلا به نوروپاتی محیطی گزارش کردند که پس از یک دوره تمرین ورزشی تفاوت معنی داری در کاپزین ۱ سرمی در این بیماران مشاهده نشد [۱۶] که با نتایج تحقیق حاضر متفاوت بود. از دلایل تفاوت می‌توان به تفاوت در نوع تحقیق و نمونه‌های تحقیق اشاره کرد، چون تحقیق حاضر روی حیوانات آزمایشگاهی انجام شد، در حالی که در تحقیق سیدی‌زاده از نمونه‌های انسانی استفاده شده بود. همچنین در تحقیق حاضر میزان پروتئین KIF1B بافت عصبی در قسمت حسی نخاع بررسی شد، در حالی که در تحقیق سیدی‌زاده سطوح سرمی KIF1B اندازه‌گیری شده بود که می‌تواند توجیه‌کننده تفاوت در نتایج باشد. احتمالاً برای اثرگذاری بر نمونه‌های انسانی نیاز به پروتکل‌های تمرینی با مدت زمان بیشتر باشد. نشان داده شده است که KIF1B در انتقال میتوکندری نقش مهمی ایفا می‌کند و موش‌های هتروزیگوت KIF1B، دچار اختلال در حمل‌ونقل پیش‌سازهای وزیکول سیناپسی هستند و از ضعف عضلانی رنج می‌برند [۲۶]. مشخص شده است که یکی از عوامل مرتبط با نوروپاتی دیابتی اختلال در میتوکندری است [۵، ۲]. تنظیم مجدد حمل‌ونقل میتوکندری با تنظیم مجدد KIF1B احتمالاً می‌تواند راهی برای جبران کاهش سطح میتوکندری باشد [۲۶]. با توجه به نقش KIF1B در حمل‌ونقل سلولی [۹] و همچنین جبران کاهش سطح میتوکندری [۲۶]، می‌توان گفت که تمرینات هوازی می‌تواند با افزایش مسیرهای تقویت‌کننده سلامت عصبی نقش مثبتی در کاهش عوارض نوروپاتی دیابتی داشته باشد [۱۵، ۵].

## نتیجه‌گیری

در کل یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد که ۶ هفته تمرین هوازی علاوه بر کاهش گلوکز خون، موجب افزایش پروتئین KIF1B در بخش حسی نخاع در رت‌های سالم و مبتلا به نوروپاتی دیابتی می‌شود. احتمالاً یکی از مکانیسم‌های مرتبط با تمرینات هوازی، بهبود عملکرد عصبی و کاهش نوروپاتی دیابتی در نتیجه اثر تمرینات منظم هوازی بر کنترل قند خون و افزایش سنتز KIF1B و در نتیجه بهبود انتقال اکسونی در نورون‌های حسی باشد.

## ملاحظات اخلاقی

### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

تمامی مراحل نگهداری و کشتار موش‌ها بر اساس اصول کمیته اخلاقی حیوانات انجام شد. همچنین پروتکل تحقیق حاضر توسط کمیته اخلاق انشگاه آزاد اسلامی، واحد علی‌آباد کتول تأیید شده است (کد: IR.IAU.AK.REC.1398.010).

### حامی مالی

تحقیق حاضر بخشی از رساله دکتری نویسنده اول در گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علی‌آباد کتول، علی‌آباد کتول است.

### مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی: تمامی نویسندگان؛ تحقیق و بررسی: زینب مقدم، رضا رضایی شیرازی؛ ویراستاری و نهایی‌سازی: زینب مقدم.

### تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

### References

- [1] Ghalavand A, Motamedi P, Delaramnasab M, Khodadoust M, Mahmoodkhani Kooskaki R. [Cardiometabolic effects of *Urtica dioica* in type II diabetes (Persian)]. *J Diabetes Nurs*. 2017; 5(1):59-69. <http://jdn.zbmu.ac.ir/article-1-156-en.html>
- [2] Richner M, Ferreira N, Dudele A, Jensen TS, Vaegter CB, Gonçalves NP. Functional and structural changes of the blood-nerve-barrier in diabetic neuropathy. *Front Neurosci*. 2019; 12:1038. [DOI:10.3389/fnins.2018.01038] [PMID] [PMCID]
- [3] Yang H, Sloan G, Ye Y, Wang Sh, Duan B, Tesfaye S, et al. New perspective in diabetic neuropathy: From the periphery to the brain, a call for early detection, and precision medicine. *Front Endocrinol*. 2020; 10:929. [DOI:10.3389/fendo.2019.00929] [PMID] [PMCID]
- [4] Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40(1):136-54. [DOI:10.2337/dc16-2042] [PMID] [PMCID]
- [5] Nagpal AS, Leet J, Egan K, Garza R. Diabetic neuropathy: A critical, narrative review of published data from 2019. *Curr Pain Headache Rep*. 2021; 25(3):15. [DOI:10.1007/s11916-020-00928-x] [PMID]
- [6] Ferreira N, Gonçalves NP, Jan A, Jensen NM, van der Laan A, Mohseni S, et al. Trans-synaptic spreading of alpha-synuclein pathology through sensory afferents leads to sensory nerve degeneration and neuropathic pain. *Acta Neuropathol Commun*. 2021; 9:31. [DOI:10.1186/s40478-021-01131-8] [PMID] [PMCID]
- [7] Kelliher MT, Yue Y, Ng A, Kamiyama D, Huang B, Verhey KJ, et al. Autoinhibition of kinesin-1 is essential to the dendrite-specific localization of Golgi outposts. *J Cell Biol*. 2018; 217(7):2531-47. [DOI:10.1083/jcb.201708096] [PMID] [PMCID]
- [8] Zhong Y, Jiang L, Long X, Zhou Y, Deng S, Lin H, et al. Clinical significance and integrative analysis of kinesin family member 18B in lung adenocarcinoma. *Onco Targets Ther*. 2019; 12:9249-64. [DOI:10.2147/OTT.S227438] [PMID] [PMCID]
- [9] Rahmati M, Gharakhanlou R, Movahedin M, Mowla SJ, Khazeni A, Mazaheri Z. [Effects of endurance training on mRNA levels of the KIF1B motor protein in sensory areas of the spinal cord of rats with diabetic neuropathy (Persian)]. *Pathobiol Res*. 2013; 16(2):25-38. <http://mjms.modares.ac.ir/article-30-437-en.html>
- [10] Tahan P, Ghalavand A, Heydarzadi S, Maleki E, Delaramnasab M. [Effects of aerobic interval training on iron stores and glycemic control in men with type 2 diabetes (Persian)]. *Razi J Med Sci*. 2020; 27(8):105-14. <http://rjms.iuims.ac.ir/article-1-6235-en.html>
- [11] Hosseinpour Delavar S, Boyerahmadi A, Soleymani Khezerabad A, Ghalavand A. [Effect of eight weeks of aerobic interval training and *Urtica dioica* supplement on some inflammatory indicators and glycemic control in men with type 2 diabetes (Persian)]. *Jundishapur Sci Med J*. 2020; 19(2):123-35. [DOI:10.22118/JSMJ.2020.200813.1814]
- [12] Jafari M, Ghalavand A, Rajabi H, Khaledi N, Motamedi P. [A review of the effect of exercise training on neuromuscular junction in throughout life: A logical analysis of animal experimental studies (Persian)]. *Razi J Med Sci*. 2021; 28(3):37-47. <http://rjms.iuims.ac.ir/article-1-6316-en.html>
- [13] Dana A, Fallah Z, Moradi J, Ghalavand A. [The effect of cognitive and aerobic training on cognitive and motor function, and brain-derived neurotrophic factors in elderly men (Persian)]. *J Mot Learn Mov*. 2019; 10(4):537-52. [DOI:10.22059/JMLM.2018.252689.1352]
- [14] Walsh JJ, D'Angiulli A, Cameron JD, Sigal RJ, Kenny GP, Holcik M, et al. Changes in the brain-derived neurotrophic factor are associated with improvements in diabetes risk factors after exercise training in adolescents with obesity: The HEARTY randomized controlled trial. *Neural Plast*. 2018; 2018:7169583. [DOI:10.1155/2018/7169583] [PMID] [PMCID]
- [15] Streckmann F, Zopf EM, Lehmann HC, May K, Rizza J, Zimmer Ph, et al. Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: A systematic review. *Sports Med*. 2014; 44(9):1289-304. [DOI:10.1007/s40279-014-0207-5] [PMID]
- [16] Seyedizadeh SH, Cheragh-Birjandi S, Hamedia Nia MR. The effects of combined exercise training (resistance-aerobic) on serum kinesin and physical function in type 2 diabetes patients with diabetic peripheral neuropathy (randomized controlled trials). *J Diabetes Res*. 2020; 2020:6978128. [DOI:10.1155/2020/6978128] [PMID] [PMCID]
- [17] Ghalavand A, Motamedi P, Rajabi H, Khaledi N. [Effect of diabetes induction and exercisetaining on the level of ascorbic acid and muscle SVCT2 in male Wistar rats (Persian)]. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci*. 2020; 27(12):2149-58. [DOI:10.18502/ssu.v27i12.2831]
- [18] Ostovar M, Akbari A, Anbardar MH, Irajai A, Salmanpour M, Ghoran SH, et al. Effects of *Citrullus colocynthis* L. in a rat model of diabetic neuropathy. *J Integr Med*. 2020; 18(1):59-67. [DOI:10.1016/j.joim.2019.12.002] [PMID]
- [19] Rodrigues B, Figueroa DM, Mostarda CT, Heeren MV, Irigoyen MC, De Angelis K. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2007; 6:38. [DOI:10.1186/1475-2840-6-38] [PMID] [PMCID]
- [20] Wang-Fischer Y, Garyantes T. Improving the reliability and utility of streptozotocin-induced rat diabetic model. *J Diabetes Res*. 2018; 2018:8054073. [DOI:10.1155/2018/8054073] [PMID] [PMCID]
- [21] Sylow L, Kleinert M, Richter EA, Jensen TE. Exercise-stimulated glucose uptake - regulation and implications for glycaemic control. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(3):133-48. [DOI:10.1038/nrendo.2016.162] [PMID]
- [22] Jensen J, O'Rahilly S. AMPK is required for exercise to enhance insulin sensitivity in skeletal muscles. *Mol Metab*. 2017; 6(4):315-6. [DOI:10.1016/j.molmet.2017.01.012] [PMID] [PMCID]
- [23] Afshonpour MT, Ghalavand A, Rezaee R, Habibi A. [The effect of exercise training on pulmonary function in type 2 diabetic men (Persian)]. *Alborz Univ Med J*. 2015; 4(4):255-65. [DOI:10.18869/acadpub.aums.4.4.255]
- [24] Tangseefa P, Martin SK, Fitter S, Baldock PA, Proud CG, Zannettino ACW. Osteocalcin-dependent regulation of glucose metabolism and fertility: Skeletal implications for the development of insulin resistance. *J Cell Physiol*. 2018; 233(5):3769-83. [DOI:10.1002/jcp.26163] [PMID]



[25] Xu F, Takahashi H, Tanaka Y, Ichinose S, Niwa Sh, Wicklund MP, et al. KIF1B $\beta$  mutations detected in hereditary neuropathy impair IGF1R transport and axon growth. *J Cell Biol.* 2018; 217(10):3480-96. [\[DOI:10.1083/jcb.201801085\]](https://doi.org/10.1083/jcb.201801085) [\[PMID\]](#) [\[PMCID\]](#)

[26] Palsgaard J, Brøns Ch, Friedrichsen M, Dominguez H, Jensen M, Storgaard H, et al. Gene expression in skeletal muscle biopsies from people with type 2 diabetes and relatives: Differential regulation of insulin signaling pathways. *PloS One.* 2009; 4(8):e6575. [\[DOI:10.1371/journal.pone.0006575\]](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006575) [\[PMID\]](#) [\[PMCID\]](#)

This Page Intentionally Left Blank