



## Chronic effects of moderate intensity endurance training on neuropathic pain symptoms in diabetic rats

Masoud Rahmati<sup>1</sup>, Ali Khazani<sup>2</sup>, Reza Gharakhanlou<sup>2\*</sup>, Mansoureh Movahedin<sup>3</sup>, Homa Manaheji<sup>4</sup>

1. Young Researchers Club, Brujerd Branch, Islamic Azad University, Brujerd, Iran

2. Dept. Physical Education and Sport Science, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

3. Dept. of Anatomy, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

4. Dept. of Physiology and Neuroscience Research Center, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

Received: 24 Sept 2012

Accepted: 17 Dec 2012

### Abstract

**Introduction:** Neuropathic pain is a chronic pain that occurs as an injury to neuronal cells and abnormality in nervous and immune systems function. Also diabetic neuropathy diseases accompany with variety of pain syndromes such as allodynia and hyperalgesia. Thus, the aim of the present study was to investigate the chronic effects of incremental activity in the form of endurance training on neuropathic pain in Streptozotocin-induced diabetic rats.

**Methods:** Twenty eight adult male Wistar rats in the weight range of  $326.3 \pm 8.4$  gr, randomly assigned to four groups: diabetes and training, diabetes and not training, healthy and training and healthy and not training. -For inducing neuropathic pain, after twelve hours of food deprivation, intraperitoneal injection of STZ solution (45 mg/Kg) method was used. Two weeks after STZ injection, pain behaviors were measured with mechanical allodynia and thermal hyperalgesia tests. Then, the moderate intensity endurance training protocol was performed for six weeks and seventy two hours after the last training session, pain behavior tests were performed again.

**Results:** Incremental activity in the form of moderate intensity endurance training led to significant improvement of mechanical allodynia and thermal hyperalgesia in rats. Also, in compare with diabetic control, training led to significant decrease in blood glucose levels in diabetic training group.

**Conclusion:** Incremental activity in the form of moderate intensity endurance training could have chronic effects on neuropathic pain improvement. So, it is suggested that moderate intensity endurance training could be used as a non-pharmacotherapy intervention in the field of neuropathic pain for suffering patients.

**Key words:** neuropathic pain, endurance training, mechanical allodynia, thermal hyperalgesia

\* Corresponding author e-mail: ghara\_re@modares.ac.ir  
Available online at: www.phypha.ir/ppj

## اثرات مزمن تمرین استقامتی با شدت متوسط بر علائم درد نروپاتیک در رت های دیابتی

مسعود رحمتی<sup>۱</sup>، علی خازنی<sup>۲</sup>، دکتر رضا قراخانلو<sup>۳\*</sup>، دکتر منصوره موحدین<sup>۳</sup>، دکتر هما مناہجی<sup>۴</sup>  
۱. دانشگاه آزاد اسلامی، واحد بروجرد، باشگاه پژوهشگران جوان، بروجرد  
۲. دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، تهران  
۳. دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده پزشکی، گروه آناتومی، تهران  
۴. گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران  
دریافت: ۳ مهر ۹۱ پذیرش: ۲۷ آذر ۹۱

### چکیده

**مقدمه:** درد نروپاتیک، نوعی درد مزمن است که در اثر آسیب سلول های عصبی و اختلال در عملکرد سیستم های عصبی و ایمنی ایجاد می شود. بیماری نروپاتی دیابت نیز سندروم های درد گوناگونی نظیر آلودینیا و پردردی را به همراه دارد. بنابراین، هدف از انجام پژوهش حاضر بررسی اثرات مزمن فعالیت افزایش یافته به شکل تمرین استقامتی بر درد نروپاتیک در رت های دیابتی شده توسط استرپتوزوسین بود.

**روش ها:** تعداد ۲۸ سر رت صحرایی بالغ نر از نژاد ویستار با محدوده وزنی  $326/3 \pm 8/4$  گرم، به طور تصادفی در چهار گروه قرار گرفتند: دیابت تمرین کرده، دیابت تمرین نکرده، سالم تمرین کرده و سالم تمرین نکرده. جهت القای درد نروپاتیک، پس از ۱۲ ساعت محرومیت از غذا، از روش تزریق درون صفاقی محلول (۴۵ mg/Kg) STZ استفاده گردید. ۲ هفته پس از تزریق STZ، بررسی رفتار درد توسط آزمون های آلودینیا مکانیکی و پردردی حرارتی به عمل آمد. سپس پروتکل تمرین استقامتی با شدت متوسط به مدت ۶ هفته انجام گردید و ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، مجدداً آزمون های رفتاری درد به عمل آمدند.

**یافته ها:** فعالیت افزایش یافته به شکل تمرین استقامتی با شدت متوسط، موجب بهبود معنی دار آلودینیا مکانیکی و پردردی حرارتی در رت ها گردید. همچنین، تمرین کاهش معنی دار سطوح گلوکز خون در گروه دیابت تمرین کرده نسبت به گروه دیابت تمرین نکرده را به همراه داشت.

**نتیجه گیری:** فعالیت افزایش یافته به شکل تمرین استقامتی با شدت متوسط می تواند از اثرات مزمن بر بهبود درد نروپاتیک برخوردار باشد. لذا پیشنهاد می شود که تمرین استقامتی با شدت متوسط به عنوان یک مداخله درمانی غیر دارویی در حیطه درد نروپاتیک برای بیماران دیابتی که از درد رنج می برند به کار گرفته شود.

**واژه های کلیدی:** درد نروپاتیک، تمرین استقامتی، آلودینیا مکانیکی، پردردی حرارتی

### مقدمه

مختلفی را در برمی گیرد. هر یک از این موارد به وسیله آسیب متمرکز یا پراکنده به تارهای عصبی خودمختار یا سوماتیک محیطی ویژگی می یابند که ناشی از دیابت می باشند [۵۲]. به طور کلی، درد یکی از آشکارترین علائم نروپاتی دیابت است که با خصوصیات نظیر پردردی (افزایش پاسخ به محرکی که در حالت طبیعی دردناک است) و آلودینیا (پاسخ به محرکی که در حالت طبیعی درد ایجاد نمی کند) ویژگی می یابد [۱۸]. در میان مدل های حیوانی متعدد نظیر chronic constriction

نروپاتی ایجاد شده توسط بیماری دیابت، توزیع آناتومیکی، دوره های درمانی، و احتمالاً سازوکارهای سبب شناسی

ghara\_re@modares.ac.ir  
www.phypha.ir/ppj

\* نویسنده مسئول مکاتبات:  
وبگاه مجله:

لذا احتمال می‌رود که مداخلات غیر دارویی نظیر ورزش نیز ممکن است بتوانند گزینه مناسبی جهت درمان درد نروپاتیکی باشد. بدین منظور، پژوهش حاضر به بررسی اثرات مزمن تمرین استقامتی بر آلودینیا مکانیکی و پردردی حرارتی در مدل درد نروپاتیکی القا شده توسط تزریق STZ می‌پردازد.

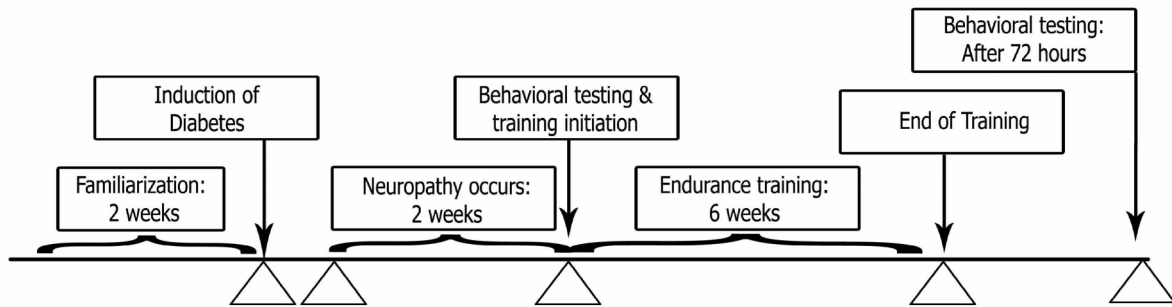
## مواد و روش‌ها

در پژوهش حاضر ۲۸ سر رت صحرایی بالغ نر از نژاد ویستار ۱۰ هفته ای با محدوده وزنی  $271/3 \pm 11/2$  گرم از بخش پرورش حیوانات مرکز تحقیقات رازی تهیه گردید و به آزمایشگاه حیوانات دانشگاه تربیت مدرس منتقل گردیدند. کلیه رت‌ها در شرایط کنترل شده محیطی با میانگین دمای  $22 \pm 3$  درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی- تاریکی  $12:12$  ساعت و با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه موش نگهداری گردیدند. در پژوهش حاضر، کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات توسط کمیته اخلاق دانشگاه تربیت مدرس مورد بررسی و تایید قرار گرفته است. پس از دو هفته آشناسازی و سازگاری حیوانات با محیط جدید و رسیدن به وزن مطلوب  $326/3 \pm 8/4$  گرم [۸]، رت‌ها به طور تصادفی در چهار گروه هفت‌تایی قرار گرفتند: گروه اول (گروه دیابت تمرین کرده)، گروه دوم (گروه دیابت تمرین نکرده)، گروه سوم (گروه سالم تمرین کرده) و گروه چهارم (گروه سالم تمرین نکرده). کلیه مراحل اجرای پژوهش حاضر در شکل ۱ نشان داده شده است. به طور خلاصه، ابتدا در طول مرحله آشنا سازی، به منظور خوگیری به شرایط آزمایشگاه، نوارگردان و دستکاری، حیوانات پنج روز در هفته به مدت ۱۵- ۱۰ دقیقه و با سرعت ۱۰ متر در دقیقه بر روی نوارگردان راه رفتند. همچنین، به منظور سازگاری جهت آزمایشات رفتاری نیز حیوانات به مدت ۳ روز در معرض آزمایشات رفتاری (۲ بار برای هر آزمایش) قرار می‌گرفتند. بدین صورت که حیوانات پس از انتقال به آزمایشگاه رفتار درد، بدون اجرای واقعی آزمایش، به مدت ۳۰-۲۰ دقیقه در محیط اصلی آزمایش قرار می‌گرفتند [۴۴]. سرانجام، به منظور ثبت اولیه میزان رفتارهای درد، پس از اجرای اولیه آزمون‌ها، دیابت القا گردید. ۲ هفته پس از القا دیابت، با اجرای مجدد آزمون‌های رفتاری درد و پس از اطمینان یافتن از وقوع درد نروپاتیکی در گروه‌های دیابتی،

(CCI injury) (CCI) injury [۵، ۳]، (SNL) Sparing Nerve Injury [۱۹] و تزریق سیستمی استرپتوزوسین (STZ) [۴، ۱۷]، که جهت مطالعه درد نروپاتیکی، مورد استفاده قرار می‌گیرند، پردردی و آلودینیا نیز مشاهده شده است. به علاوه، درد نروپاتیکی موجب برانگیختن درجات متنوعی از پاسخ‌های التهابی موضعی و بیش بینی سایتوکاین‌های التهابی در سلول‌های شوان و دیگر سلول‌های گلیا می‌گردد [۲۵، ۲۹]. همچنین، مطالعات نشان داده‌اند سایتوکاین‌های پیش التهابی نظیر TNF- و IL-1 موجب القای درد نروپاتیکی می‌شوند [۱۱، ۴۳]. از دیگر عوامل درگیر در درد نروپاتیکی می‌توان به اهمیت سیستم گلوتامینرژیک [۱۴، ۳۴]، برخی از انواع کانال‌های یونی نظیر سدیم [۴] و کلسیم [۳۴]، گلوکوکورتیکوئیدها [۵۰] و عوامل نروتروفیک [۵۲] نیز اشاره نمود.

ابتدا پژوهشگران، جوانه زدن و نوزایش عصبی تارهای آسیب دیده را اصلی‌ترین عامل درگیر در تولید احساس درد می‌دانستند [۲]. اما مطالعات بعدی نشان دادند که شواهد بسیار کمی جهت تایید این موضوع وجود دارد و اصلی‌ترین عامل درگیر در درد نروپاتیکی دیابت، آتروفی آکسونی و تار عصبی است [۶، ۴۹، ۵۲]. از سوی دیگر، فعالیت افزایش یافته به شکل تمرین ورزشی منظم موجب بهبود عملکردهای مغزی نظیر ادراک می‌گردد [۳۷]؛ شکل پذیری مغز [۱۵]، سیستم ضد اکسایشی [۳۸] و تنظیم افزایشی نروتروفین‌ها را ارتقا می‌بخشد [۳۹] و از آپوپتوز سلول‌های عصبی جلوگیری می‌کند [۹]. ورزش همچنین می‌تواند بیوستتز RNA [۲۰]، افزایش انتقال آکسونی [۲۱]، و افزایش میزان جوانه‌زنی عصبی به دنبال برش عصبی را به همراه داشته باشد [۱۵]. همچنین، شواهد نشان می‌دهند که ورزش می‌تواند با برخورداری از اثرات ضد التهابی، علائم حاد درد نروپاتیکی را در انسان [۲۴، ۳۵] و چوندگان [۱۱، ۲۷] کاهش دهد و اثرات سودمند موثری بر بیماری‌های تخریب عصبی نیز داشته باشد [۲۸]. به علاوه، ورزش در درمان دردهای ناشی از برخی بیماری‌های نرولوژیکی و اسکلتی- عضلانی نظیر فلج چندگانه (MS)، استئوآرتریت و روماتیسم نیز موثر بوده است [۲۲].

بنابراین، اگر چه داروهای متعددی (نظر داروهای ضد افسردگی) جهت درمان درد نروپاتیکی مورد استفاده قرار گرفته‌اند و این داروها از اثرات جانبی نیز برخوردار بوده‌اند [۱۱]؛



شکل ۱- طرح شماتیک اجرای مراحل مختلف در پژوهش حاضر

فیزیولوژیک [۹]، استفاده گردید؛ بدین صورت که گروه های ورزشی در معرض تمرین نوارگردان با شدت متوسط برای ۵ روز در هفته و به مدت ۶ هفته قرار گرفتند. سرعت و مدت تمرین نوارگردان به تدریج افزایش یافت و از ۱۰ متر در دقیقه برای ۱۰ دقیقه در هفته اول، ۱۰ متر در دقیقه برای ۲۰ دقیقه در هفته دوم، ۱۴-۱۵ متر در دقیقه برای ۲۰ دقیقه در هفته سوم، ۱۴-۱۵ متر در دقیقه برای ۳۰ دقیقه در هفته چهارم، به ۱۷-۱۸ متر در دقیقه برای ۳۰ دقیقه در هفته پنجم افزایش یافت. جهت رسیدن سازگاری های بدست آمده به حالت یکنواخت، تمامی متغیرهای تمرینی در هفته پایانی ثابت نگه داشته شدند [۹]. همچنین، با توجه به اهمیت درگیر بودن کف پای حیوانات در آزمون های رفتاری، از هیچ گونه شوک تمرینی در طول برنامه تمرین استقامتی استفاده نگردید و در صورت لزوم با استفاده از دست و یا ایجاد محرک صوتی بر روی درپوش ریل های نوارگردان، حیوانات مجبور به ادامه تمرین می گردیدند.

به منظور اندازه گیری آلودینای مکانیکی، حیوان بر روی یک شبکه سیمی و در داخل یک محفظه پلکسی گلاس به ابعاد ۲۰×۲۰ و ارتفاع ۳۰ سانتی متر قرار می گرفت. جهت عادت کردن حیوانات به محیط جدید، ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش، درون محفظه شفاف و بر روی صفحه مشبک قرار می گرفتند. جهت سنجش آلودینای مکانیکی، از تارهای مختلف Von Fery در محدوده ۲ تا ۶۰ گرم (۲، ۴، ۶، ۸، ۱۵، ۲۶، ۶۰) ساخت شرکت Stolting، USA جهت سنجش حساسیت پوست به تحریکات تماسی استفاده شد. هر آزمایش با تار دارای کمترین وزن شروع می شد و در صورت عدم ایجاد پاسخ، به ترتیب از تارهای با وزن بالاتر استفاده می گردد. چنانچه ۲ بار متوالی، پاسخ (بلند کردن پا توسط حیوان) مشاهده می گردید، همان وزنه به عنوان

پروتکل تمرین استقامتی به مدت ۶ هفته انجام گردید [۹]. تمام جلسات تمرینی در پایان سیکل خواب حیوانات و بین ساعت های ۱۶ تا ۱۸ عصر برگزار گردید. همچنین، به منظور اجتناب از عوامل مداخله گر نظیر آنتی نوسیسپشن القا شده توسط استرس، آزمایشات رفتاری نیز میان ساعت های ۷ تا ۱۰ صبح به عمل آمدند [۴۴]. به منظور بررسی اثرات مزمن تمرین، ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، مجدداً آزمون های رفتاری درد نیز به عمل آمدند.

پس از ۱۲ ساعت محرومیت از غذا، با تزریق درون صفاقی محلول STZ (Sigma, St. Louis, MO) ۴۵ mg/Kg حل شده در بافر سیترات تازه (۰/۵ mol/L، pH: ۴/۵) دیابت القاء گردید. به رت های غیر دیابتی نیز معادل حجمی بافر سیترات تزریق گردید. ۴۸ ساعت پس از تزریق، با ایجاد یک جراحت کوچک توسط لانس بر روی ورید دم رت ها، یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار داده شد و نوار توسط دستگاه گلوکومتر (Glucotrend 2، شرکت روشه آلمان) خوانده شد و رت هایی که قند خون آنها بالاتر از ۳۰۰ mg/dL بود، به عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند [۸]. با توجه به اینکه، میزان تزریق STZ و وزن حیوانات قبل از تزریق STZ، دو عامل مهمی هستند که پیدایش درد نروپاتیکی را به همراه دارند [۸، ۱۲، ۱۳، ۲۶]؛ لذا جهت کاهش حساسیت بیماری و اثرات جانبی به سطح قابل قبول [۲۶]، از کمترین میزان تزریق STZ و مطابق با وزن حیوانات [۸]، در مطالعه حاضر استفاده گردید. لازم به ذکر است که در پژوهش حاضر، پس از تزریق STZ، هیچ گونه از علائم ناشی از تزریق اشتباه، نظیر تورم شکم و مشکلات گوارشی در حیوانات مشاهده نگردید.

در پژوهش حاضر از شدت تمرینی متوسط (۵۵-۵۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه) و در عین حال کارآمد از لحاظ

[۴۸].

برای توصیف داده و رسم نمودارها از آمار توصیفی و برای مقایسه گروه‌ها در متغیرهای مورد مطالعه از آمار استنباطی تحلیل واریانس دو طرفه برای مقایسه واریانس‌ها استفاده شد. جهت انجام آزمون‌های تکمیلی آزمون پیگیر شفه به عمل آمد. همچنین، از آزمون تحلیل رگرسیون خطی جهت بررسی ارتباط میان سطوح قند خون و رفتارهای درد استفاده گردید. سطح معنی‌دار نیز  $5\% =$  در نظر گرفته شد. کلیه بررسی‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS/Win نسخه ۱۶ انجام گرفت.

## یافته‌ها

تمام رت‌ها در گروه‌های تمرینی توانستند ۶ هفته تمرین استقامتی را به طور مداوم انجام دهند. وزن اولیه گروه‌ها، اختلاف معنی‌دار با یکدیگر نداشتند. نتایج آنالیز واریانس دو طرفه (تمرین  $\times$  دیابت) حاکی از اثر معنی‌دار تمرین بر بهبود آلودینا مکانیکی ( $p=0/0001$ ) و پردردی حرارتی ( $p=0/0001$ ) و فقدان تعامل ( $p=0/86$ ) بین دو متغیر فوق بود.

در پایان پژوهش، میانگین تغییرات وزن گروه‌های تمرین و کنترل دیابتی نسبت به گروه‌های تمرین و کنترل سالم به طور معنی‌دار کمتر بود (به ترتیب  $p=0/0001$  و  $p=0/0001$ ). همچنین، میانگین وزن گروه دیابت تمرین کرده نسبت به گروه دیابت تمرین نکرده به طور معنی‌دار کمتر بود ( $p=0/04$ ). اگرچه، میانگین وزن گروه سالم تمرین کرده نسبت به گروه سالم تمرین نکرده کمتر بود، اما این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار نبود ( $p=0/1$ ) (نمودار ۲).

در شروع برنامه تمرینی غلظت گلوکز خون در گروه‌های دیابتی نسبت به گروه‌های سالم به طور معنی‌دار بالاتر بود ( $p=0/0001$ ) و پس از ۶ هفته تمرین استقامتی نیز همچنان از اختلاف معنی‌دار برخوردار بود ( $p=0/0001$ ). همچنین، در پایان برنامه تمرینی، غلظت گلوکز خون گروه دیابت تمرین کرده نسبت به گروه دیابت تمرین نکرده به طور معنی‌دار پایین‌تر بود ( $p=0/0001$ ) (نمودار ۳).

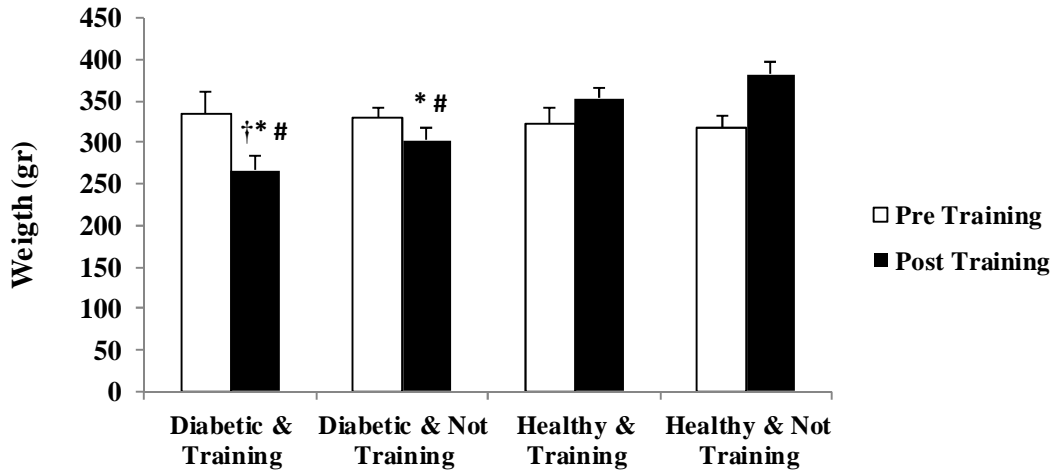
همچنین، میانگین تغییرات زمان تأخیر در پس کشیدن پنجه (PWL) در آزمون پردردی حرارتی پیش از شروع برنامه تمرینی (دو هفته پس از القا دیابت) در گروه‌های دیابتی نسبت

آستانه پس کشیدن پنجه Paw Withdrawal Threshold (PWT) محسوب می‌شد و دیگر آزمایش ادامه پیدا نمی‌کرد. چنانچه حیوان به هیچ یک از تارها، از جمله تار شماره ۶۰ نیز پاسخ نمی‌داد، عدد ۶۰ به عنوان آستانه پاسخ در نظر گرفته می‌شد. همچنین، هر آزمایش ۳ بار و به تناوب حداقل ۳ دقیقه تکرار شد و میانگین آنها به عنوان آستانه پس کشیدن پنجه منظور گردید [۷ و ۴۷]. به طور کلی، سنجش آلودینا مکانیکی، قبل از تزریق STZ، ۱۴ روز پس از تزریق و ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی به عمل آمد.

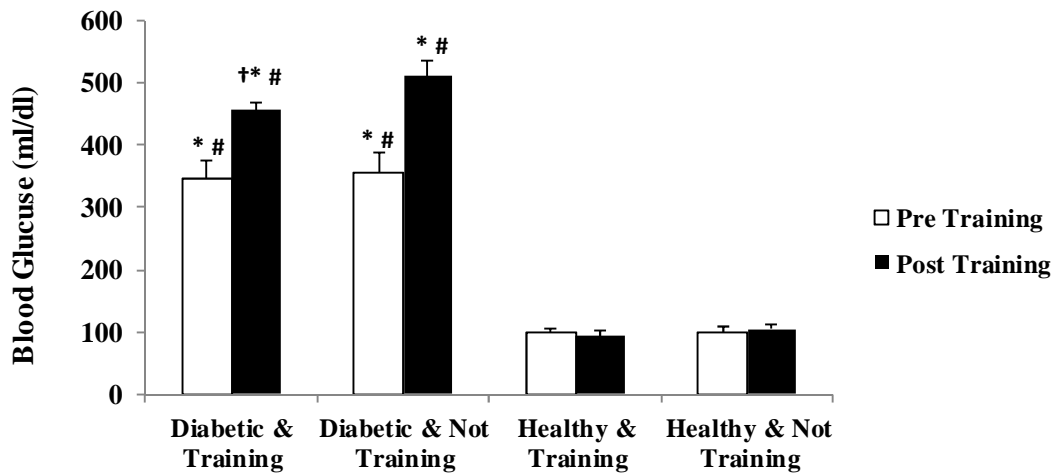
همچنین پردردی حرارتی با استفاده از روش Hargreaves و همکاران (۱۹۸۸) با کمی تغییر مورد سنجش قرار گرفت [۲۳]. به طور خلاصه، با استفاده از دستگاه Radiant heat plantar test (Ugo Bassil, Italy) حیوانات در سه اتاقک از جنس پلکسی گلاس (طول ۲۲ cm  $\times$  عرض ۲۲ cm  $\times$  ارتفاع ۱۳/۳ cm) و بر روی یک صفحه پلکسی گلاس تمیز قرار می‌گرفتند. پس از ۳۰ دقیقه سازگاری حیوان با محیط جدید، با جابه‌جایی منبع متحرک تابش نور حرارتی، بخش میانی کف پای حیوان از میان سطح پلکسی گلاس در معرض تشعشع ثابت حرارتی قرار می‌گرفت. پس از تابش نور حرارتی توسط دستگاه به کف پای حیوان، تایمر فعال می‌شد و با کشیدن پا، تابش نور قطع و تایمر متوقف می‌گردید و با ثبت زمان تأخیر در پس کشیدن پنجه (Paw Withdrawal Latency (PWL) میزان تحمل حیوان نسبت به محرک آسیب رسان حرارتی مورد سنجش قرار می‌گرفت. هر پا به طور متناوب و با فواصل ۵ تا ۱۰ دقیقه، برای سه بار آزمایش می‌شد و میانگین آنها به عنوان آستانه درد حرارتی ثبت می‌گردید. همچنین، جهت جلوگیری از آسیب بافت، Cut Off آزمایش ۲۲ ثانیه در نظر گرفته شد. به طور کلی، پردردی حرارتی قبل از تزریق STZ، ۱۴ روز پس از تزریق و ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی به عمل آمد. در نهایت، پردردی حرارتی به عنوان درصد حداکثر اثر ممکن<sup>۱</sup> (MPE) با استفاده از فرمول زیر محاسبه می‌گردید:

((تأخیر پایه - زمان Cut Off) / (تأخیر پایه - تأخیر پس از تزریق استریپتوزوزین)  $\times 100$ ) = %MPE. همچنین، میانگین سه اندازه گیری اولیه به عنوان تأخیر پایه در نظر گرفته شد

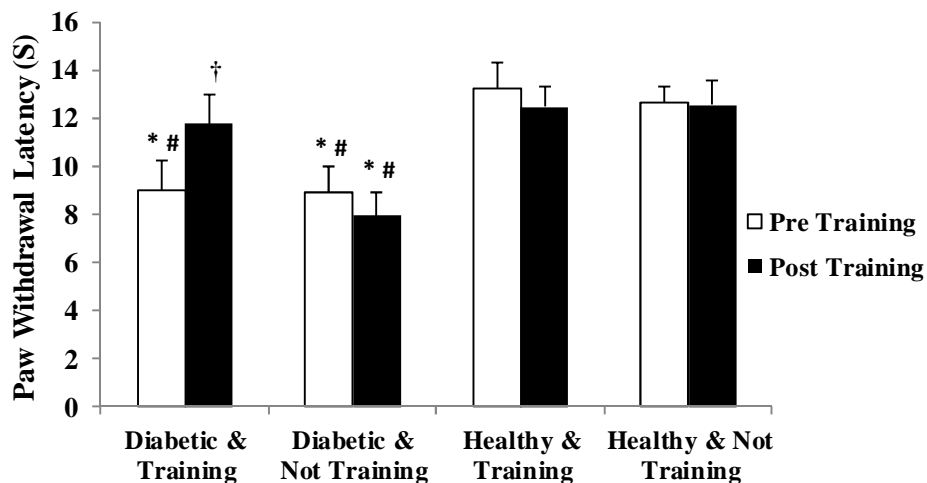
1. Maximum Possible Effect



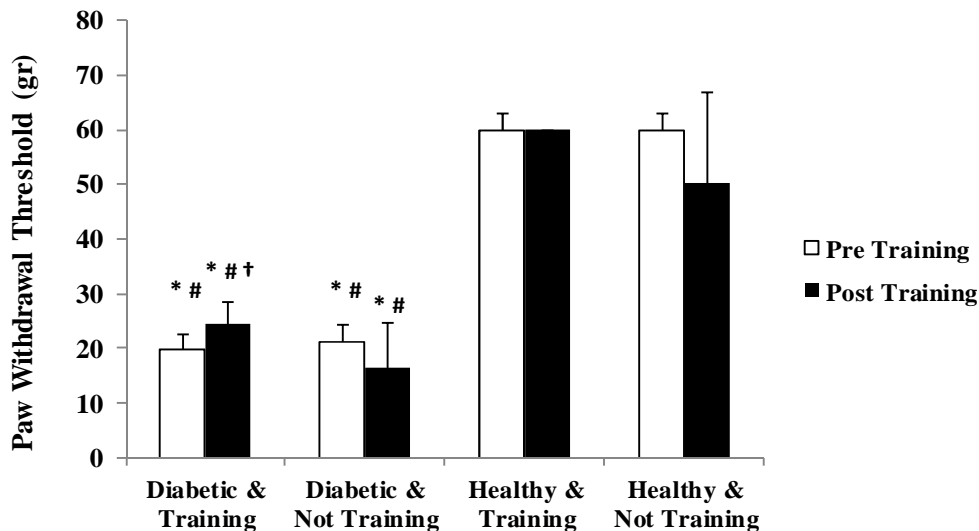
شکل ۲- تغییرات وزن بدن در گروه های مختلف. \* اختلاف معنی دار با گروه سالم تمرین نکرده ( $p < 0.01$ )، # اختلاف معنی دار با گروه سالم تمرین کرده ( $p < 0.01$ )، † اختلاف معنی دار با گروه دیابت تمرین نکرده ( $p < 0.01$ )



شکل ۳- تغییرات گلوکز پلاسما در گروه های مختلف. \* اختلاف معنی دار با گروه سالم تمرین نکرده ( $p < 0.01$ )، # اختلاف معنی دار با گروه سالم تمرین کرده ( $p < 0.01$ )، † اختلاف معنی دار با گروه دیابت تمرین نکرده ( $p < 0.01$ )



شکل ۴- تغییرات زمان تاخیر در عقب کشیدن پا در آزمون پردردی حرارتی در گروه های مختلف. \* اختلاف معنی دار با گروه سالم تمرین نکرده ( $p < 0.01$ )، # اختلاف معنی دار با گروه سالم تمرین کرده ( $p < 0.01$ )، † اختلاف معنی دار با گروه دیابت تمرین نکرده ( $p < 0.01$ )



شکل ۵- تغییرات آستانه پس کشیدن پنجه در آزمون آلودینیا مکانیکی در گروه های مختلف. \* اختلاف معنی دار با گروه سالم تمرین نکرده ( $p < 0.01$ )، # اختلاف معنی دار با گروه سالم تمرین کرده ( $p < 0.01$ )، † اختلاف معنی دار با گروه دیابت تمرین نکرده ( $p < 0.01$ ).

فعالیت ورزشی با شدت متوسط (۵۵-۵۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه) استفاده گردید. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که فعالیت افزایش یافته به شکل تمرین استقامتی متوسط می تواند موجب بهبود پاسخ های درد نروپاتیک پردردی حرارتی و آلودینیا مکانیکی گردد. این نتیجه همسو با بسیاری دیگر از مطالعاتی است که به بررسی اثرات تمرین ورزشی بر پاسخ های درد نروپاتیک در مدل های درد گوناگون پرداخته اند. برای مثال، چن و همکاران (۲۰۱۲) نیز نشان دادند در مدل درد CCI، تمرین شنا و دویدن روی نوارگردان موجب بهبود یافتن آلودینیا مکانیکی و پردردی حرارتی در گروه های تمرینی گردیده است [۱۱]. استگ و همکاران (۲۰۱۱) با بررسی اثرات تمرین بر روی نوار گردان در مدل درد SNL نیز به نتایج مشابهی دست یافتند [۴۶]. شارما و همکاران (۲۰۱۰) نیز با استفاده از مدل درد تزریق سالیس اسیدی نشان دادند ۳ هفته تمرین هوازی ملایم بر روی نوار گردان می تواند پردردی مکانیکی را بهبود بخشد [۴۴]. راسی و همکاران (۲۰۱۱) نیز ثابت کردند ۸ هفته تمرین شنا به بهبود پردردی مکانیکی در رت های ماده ویستار دیابتی شده توسط STZ می انجامد [۴۰].

در تناقض با یافته های پژوهش حاضر، برخی مطالعات نیز نتوانسته اند به تایید اثرات تمرین ورزشی بر بهبود درد نروپاتیک بپردازند. برای مثال، اسلوکا و راسموسن (۲۰۱۰) نشان دادند فعالیت ورزشی به افزایش زمان تأخیر در عقب کشیدن پا در پردردی حرارتی می انجامد [۴۵]. این تناقض می تواند ناشی از

به گروه های سالم به طور معنی دار کمتر بود ( $p = 0.0001$ )، اما پس از برنامه تمرینی، تنها میانگین تغییرات گروه دیابتی تمرین نکرده نسبت به دیگر گروه ها به طور معنی دار کمتر بود ( $p = 0.0001$ ) (نمودار ۴).

میانگین تغییرات آستانه پس کشیدن پنجه (PWT) در آزمون آلودینیا مکانیکی پیش از شروع برنامه تمرینی (دو هفته پس از القا دیابت) در گروه های دیابتی نسبت به گروه های سالم به طور معنی دار کمتر بود ( $p = 0.0001$ )، اما پس از برنامه تمرینی، اگرچه میانگین تغییرات گروه دیابت تمرین کرده نسبت به گروه های سالم به طور معنی دار کمتر بود ( $p = 0.001$ )، اما نسبت به گروه دیابت تمرین نکرده به طور معنی دار بالاتر بود ( $p = 0.04$ ) (نمودار ۵). همچنین، نتایج آنالیز رگرسیون خطی نشان داد ارتباط معنی دار میان آلودینیا مکانیکی ( $p = 0.001$ ) و پردردی حرارتی ( $p = 0.04$ ) و کاهش قند خون وجود دارد.

## بحث

در پژوهش حاضر به منظور بررسی اثرات مزمن فعالیت افزایش یافته به شکل تمرین استقامتی بر پاسخ های رفتاری درد نروپاتیک از مدل درد نروپاتیک تزریق STZ استفاده گردید. همچنین، جهت به حداقل رساندن آسیب های ساختاری و اکسایشی ناشی از تمرین بیش از حد، در پژوهش حاضر از

همچنین پژوهش حاضر نشان داد تمرین ورزشی با شدت متوسط موجب کاهش معنی دار غلظت گلوکز خون در گروه تمرین دیابتی شده است. عضلات اسکلتی عمده‌ترین مکان مصرف سوخت متابولیک در حالت استراحت هستند و فعالیت عضلانی افزایش یافته در طول فعالیت ورزشی هوازی، نیازمندی‌های سوختی را افزایش می‌دهد. لذا مطالعات نشان می‌دهند که ورزش می‌تواند جهت کاهش سطوح گلوکز پلاسما در طول ورزش و پس از آن مفید واقع شود. به علاوه، نشان داده شده ورزش می‌تواند حساسیت انسولینی را نیز افزایش دهد [۱۱]. لذا با توجه به وجود ارتباط معنی دار آماری میان نتایج آزمون‌های رفتاری و سطوح گلوکز خون در پژوهش حاضر، این احتمال می‌رود که ورزش از طریق اثراتی که بر کاهش غلظت گلوکز خون داشته است موجب بهبود پاسخ‌های رفتاری درد نیز گردیده است. این نتیجه همسو با تحقیقاتی است که هایپرگلیسمی القا شده توسط STZ را در توسعه پردردی و آلودینیا سهیم دانسته‌اند و نشان داده‌اند که درمان انسولین می‌تواند به بهبود پاسخ‌های رفتاری درد بیانجامد [۳۰، ۳۱ و ۳۳]. برای مثال، کورتیکس و همکاران (۱۹۹۶) ثابت کردند درمان انسولین به بهبود پردردی در رت‌های دیابتی شده توسط STZ می‌انجامد [۱۶]. چن و پن (۲۰۰۲) نیز نشان دادند هایپرگلیسمی القا شده توسط STZ اصلی‌ترین عامل توسعه پردردی بوده است [۱۱].

در میان مدل‌های حیوانی رایج در مطالعات درد نروپاتیک، از تزریق STZ نیز به عنوان یک مدل کارآمد استفاده شده است. STZ با راه اندازی مسیرهای بیوشیمیایی ویژه، فعال سازی برنامه آپوپتوزی را به همراه دارد که سلول‌های بتا پانکراس و تمام سلول‌های بیان کننده انتقال دهنده Glut 2 (سلول‌های موجود در کلیه و کبد) را ویران می‌کند و سرانجام موجب هایپرگلیسمی و هیپوانسولینی ماندگار در حیوانات دیابتی می‌شود. سرانجام، ورود و تجمع گلوکز اضافی در نرونها موجب راه اندازی مسیرهای متابولیکی مخرب می‌گردد [۵۱]. همچنین، STZ موجب تجمع گونه‌های رادیکال آزاد و سیستم محافظتی ناکارآمد آنتی‌اکسیدانی و افزایش فشار اکسایشی در نرون‌ها می‌گردد [۵۱] که در درد نروپاتیک سهیم هستند [۱۰]. از سوی دیگر، مطالعات نشان می‌دهند که ورزش می‌تواند سیستم آنتی‌اکسیدانی را تقویت کند [۳۸]، بیان انتقال

مدل ورزشی متفاوت این پژوهشگران باشد که در آن از فعالیت ورزشی و امانده ساز استفاده شده بود. این موضوع نشان می‌دهد که فعالیت‌های ورزشی طاقت فرسا می‌تواند اثرات منفی بر بهبود درد نروپاتیک داشته باشد.

مارزادو- مارتینز و همکاران (۲۰۱۰) نیز ثابت کردند ورزش هوازی با شدت متوسط تأثیری بر زمان تأخیر برداشتن پا در پردردی حرارتی در مدل تزریق سالین اسیدی ندارد [۳۲]. شارما و همکاران (۲۰۱۰) نیز به چنین نتایجی در اثر تمرین ورزشی ملایم دست یافتند [۴۴]. دلیل تفاوت این نتایج با نتایج پژوهش حاضر می‌تواند ناشی از تفاوت در نوع مدل ایجاد درد باشد. اگر چه، همگی این مطالعات پاسخ‌های رفتاری درد را ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی ثبت کرده‌اند و از شدت تمرین ورزشی فزاینده تا هفته پایانی تمرین استفاده کرده‌اند. بنابراین، اجماع کرده‌اند که فواید ورزش بر بهبود درد، حاد می‌باشد. اما در پژوهش حاضر، به منظور بررسی اثرات مزمن ورزش بر درد نروپاتیک، پاسخ‌های رفتاری درد، ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی ثبت گردید و جهت رسیدن سازگاری-های بدست آمده به حالت یکنواخت، تمامی متغیرهای تمرینی در هفته پایانی نیز ثابت نگه داشته شدند. لذا می‌توان نتیجه گیری کرد که ورزش می‌تواند اثرات مزمن بر بهبود درد نروپاتیک داشته باشد.

در ارتباط با شناسایی سازوکارهای درگیر در بهبود پاسخ‌های رفتاری درد نروپاتیک در اثر تمرین ورزشی نیز مطالعات بسیاری انجام شده است. برای مثال، چن و همکاران (۲۰۱۲) اثرات تمرین ورزشی بر بهبود درد نروپاتیک را به کاهش بیان IL-1 و TNF- و افزایش سطوح Hsp72 در عصب سیاتیک نسبت داده‌اند [۱۱]. استگ و همکاران (۲۰۱۱) این موضوع را به افزایش وابسته به ورزش محتوی اپیوئیدهای درون‌زا در نواحی از ساقه مغز که در تعدیل درد نقش دارند نسبت داده‌اند [۴۶]. شارما و همکاران (۲۰۱۰) افزایش وابسته به ورزش بیان mRNA و سطوح پروتئین NT-3 در عضله اسکلتی را در بهبود درد نروپاتیک دخیل دانسته‌اند [۴۴]. لذا این مطالعات نشان می‌دهند که فعالیت افزایش یافته به شکل تمرین ورزشی می‌تواند از طریق کاهش سائتوکاین‌های التهابی و پیش‌التهابی، افزایش محتوی اپیوئیدهای درون‌زا و عوامل نروتروفیک، به بهبود وضعیت درد نروپاتیک بیانجامد.



پژوهش‌های آینده بر سازوکارهای سلولی و مولکولی درگیر در اثرات ورزش بر درد نروپاتیک متمرکز شوند.

### سپاسگزاری

بدینوسیله از همکاری گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که در انجام این پژوهش به ما یاری رساندند تشکر و قدردانی می‌گردد.

دهنده های گلوکز را افزایش دهد [۳۶] و سرانجام کاهش سطوح گلوکز را در حیوانات و انسان‌های دیابتی به همراه داشته باشد [۱۱].

به طور کلی، پژوهش حاضر نشان می‌دهد که فعالیت افزایش یافته به شکل تمرین استقامتی با شدت متوسط می‌تواند از اثرات مزمن بر بهبود درد نروپاتیک برخوردار باشد. لذا پیشنهاد می‌شود که ورزش به عنوان یک مداخله درمانی غیردارویی در حیطه درد نروپاتیک برای بیماران دیابتی که از درد رنج می‌برند به کار گرفته شود. همچنین پیشنهاد می‌شود

## References

- [1] Aley KO, Levine JD Rapid onset pain induced by intravenous streptozotocin in the rat. *Pain* 2 (2001) 146-150.
- [2] Archer A.G., Watkins P.J., Thomas P.K., Sharma A.K., Payan J, The natural history of acute painful neuropathy in diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46 (1983) 491-499.
- [3] Bennett GJ, Xie Y-K, A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 33 (1988) 87-108.
- [4] Bishnoi M, Bosgraaf CA, Abooj M, Zhong L, Premkumar LS, Streptozotocin-Induced Early Thermal Hyperalgesia is independent of Glycemic State of Rats: Role of Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) and Inflammatory mediators. *Mol Pain* 7 (2011).
- [5] Bouhassira D, Attal N, Novel strategies for neuropathic pain. *Progress in pain research and management* Seattle: IASP press, (2004) 299-309.
- [6] Britland S.T., Young R.J., Sharma A.K., Clarke B.F., Association of painful and painless diabetic polyneuropathy with different patterns of nerve fiber degeneration and regeneration. *Diabetes* 39 (1990) 898-908.
- [7] Calcutt NA, Jorge MC, Yaksh TL, Chaplan SR, Tactile allodynia and formalin hyperalgesia in streptozotocin-diabetic rats: effects of insulin, aldose reductase inhibition and lidocaine. *Pain* 68 (1996) 293-299.
- [8] Calcutt NA, Modeling diabetic sensory neuropathy in rats. *Methods Mol Med* 99 (2004) 55-65.
- [9] Chae C.H., Jung S.L., An S.H., Park B.Y., Wang S.W., Cho I.H., Cho J.Y., Kim H.T., Treadmill exercise improves cognitive function and facilitates nerve growth factor signaling by activating mitogen-activated protein kinase/ extracellular signalregulated kinase1/2 in the streptozotocin-induced diabetic rat hippocampus. *Neuroscienc* 164 (2009) 1665-1673.
- [10] Chauhan N, Taliyan R, Sharma PL, Effect of dipyrone and thalidomide alone and in combination on STZ-induced diabetic neuropathic pain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 385 (2012) 527-38.
- [11] Chen Y-W, Li Y-T, Chen YC, Li Z-Y, Hung C-H, Exercise Training Attenuates Neuropathic Pain and Cytokine Expression After Chronic Constriction Injury of Rat Sciatic Nerve. *Anesth Analg* 114 (2012) 1330-7.
- [12] Chen S.R., Khan G.M., Pan H.L, Antiallodynic effect of intrathecal neostigmine is mediated by spinal nitric oxide in a rat model of diabetic neuropathic pain. *Anesthesiology* 95 (2001) 1007-1012.
- [13] Chen S.R., Pan H.L., Hypersensitivity of spinothalamic tract neurons associated with diabetic neuropathic pain in rats. *J Neurophysiol* 87 (2002) 1938-1947.
- [14] Christoph T, Schiene K, Englberger W, Parsons CG, Chizh BA, The antiallodynic effect of NMDA antagonist in neuropathic pain outlasts the duration of the in vivo NMDA antagonism. *Neuropharmacology* 51 (2006) 12-7.
- [15] Cotman C.W., Berchtold N.C., Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 25 (2002) 295-301.
- [16] Courteix C, Bardin M, Massol J, Fialip J, Lavarenne J, Eschalier A, Daily insulin treatment relieves long-term

- hyperalgesia in streptozotocin diabetic rats. *Neuroreport* 7 (1996) 1922-1924.
- [17] Courteix C, Eschalier A, Lavarenne J, Streptozocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain. *Pain* 53 (1993) 81-88.
- [18] Cunha JM, Funez MI, Cunha FQ, Parada CA, Ferreira SH, Streptozotocin-induced mechanical hypernociception is not dependent on hyperglycemia. *Braz J Med Biol Res* 42 (2009) 197-206.
- [19] Decosterd I, Woolf CJ, Spared nerve injury: an animal model of peripheral neuropathic pain. *Pain* 87 (2000) 149-158.
- [20] Gerchman L., Edgerton V, Carrow R, Effects of physical training on the histochemistry and morphology of ventral motor neurons. *Exp Neurol* 49 (1975) 790-801.
- [21] Gharakhanlou R, Chadan S, Gardiner P, Increased activity in the form of endurance training increases calcitonin gene-related peptide content in lumbar motoneuron cell bodies and in sciatic nerve in the rat. *Neuroscience* 89 (1999) 1229-39.
- [22] Hall J, Swinkels A, Briddon J, McCabe CS, Does aquatic exercise relieve pain in adults with neurologic or musculoskeletal disease? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil* 89 (2008) 873-883.
- [23] Hargreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C, Joris J, A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain* 32 (1988) 77-88.
- [24] Hoffman MD, Shepanski MA, Mackenzie SP, Clifford PS, Experimentally induced pain perception is acutely reduced by aerobic exercise in people with chronic low back pain. *Rehabil Res Dev* 42 (2005) 183-90.
- [25] Inoue K, The function of microglia through purinergic receptors: neuropathic pain and cytokine release. *Pharmacol Ther* 109 (2006) 210-26.
- [26] Khan GM, Chen SR, Pan HL, Role of primary afferent nerves in allodynia caused by diabetic neuropathy in rats. *Neuroscience* 114 (2002) 291-9.
- [27] Kuphal KE, Fibuch EE, Taylor BK, Extended swimming exercise reduces inflammatory and peripheral neuropathic pain in rodents. *J Pain* 8 (2007) 989-97.
- [28] Lange-Asschenfeldt C, Kojda G, Alzheimer's disease, cerebrovascular dysfunction and the benefits of exercise: from vessels to neurons. *Exp Gerontol* 43 (2008) 499-504.
- [29] Ledebouer A, Sloane EM, Milligan ED, Frank MG, Mahony JH, Aier SF, Watkins LR, Minocycline attenuates mechanical allodynia and proinflammatory cytokine expression in rat models of pain facilitation. *Pain* 115 (2005) 71-83.
- [30] Lee JH, McCarty R, Glycemic control of pain threshold in diabetic and control rats. *Physiol Behav* 47 (1990) 225-230.
- [31] Lee JH, McCarty R, Pain threshold in diabetic rats: effects of good versus poor diabetic control. *Pain* 50 (1992) 231-236.
- [32] Mazzardo-Martins L, Martins DF, Marcon R, Santos UD, Speckhann B, Gadotti VM, et al, High-intensity extended swimming exercise reduces pain-related behavior in mice: involvement of endogenous opioids and the serotonergic system. *Pain* 11 (2010) 1384-93.
- [33] Millan MJ, The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol* 57 (1999) 1-164.
- [34] Neugebauer V. Metabotropic glutamate receptors – important modulators of nociception and pain behavior. *Pain* 98 (2002) 1-8.
- [35] O'Connor PJ, Cook DB, Exercise and pain: the neurobiology, measurement, and laboratory study of pain in relation to exercise in humans. *Exerc Sport Sci Rev* 27 (1999) 119-66.
- [36] Osborn BA, Darr JT, Laddaga RA, Romano FD & Paulson DJ. Exercise training increases sarcolemmal GLUT-4 protein and mRNA content in diabetic heart. *J Applied Physiology* 82 (1997) 828-834.
- [37] Radak Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Pucso J, Sasvari M, Nyakas C, Goto S, Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain. *Neurochem Int* 38 (2001) 17-23.
- [38] Radak Z, Sasvari M, Nyakas C, Taylor A.W., Ohno H, Nakamoto H, Goto S, Regular training modulates the accumulation of reactive carbonyl derivatives in mitochondrial and cytosolic fraction of rat skeletal muscle. *Arch Biochem Biophys* 383 (2000) 114-118.
- [39] Radak Z, Toldy A, Szabo Z, Siamilis S, Nyakas C, Silye G, Jakus J, Goto S, The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat brain. *Neurochem Int* 49 (2006) 387-392.

- [40] Rossi D M, Valenti V E, Navega MT, Exercise training attenuates acute hyperalgesia in streptozotocin-induced diabetic female rats. *Clinics* 66 (2011) 1615-1619.
- [41] Said G, Slama G, Selva J, Progressive centripetal degeneration of axons in small fibre diabetic neuropathy: a clinical and pathological study. *Brain* 106 (1983) 791-807.
- [42] Sasaki T, Yasuda H, Maeda K, Kikkawa R, Hyperalgesia and decreased neuronal nitric oxide synthase in diabetic rats. *Neuroreport* 9 (1998) 243-247.
- [43] Schafers M, Sommer C, Anticytokine therapy in neuropathic pain management. *Expert Rev Neurother* 7 (2007) 1613-27.
- [44] Sharma NK, Ryals JM, Gajewski BJ, Wright DE. Exercise Alters Analgesia and Neurotrophin-3 Synthesis in an Animal Model of Chronic Widespread Pain. *Phys Ther* 90 (2010) 714-725.
- [45] Sluka KA, Rasmussen LA, Fatiguing exercise enhances hyperalgesia to muscle Inflammation. *Pain* 148 (2010) 188-197.
- [46] Stagg N J, Mata H P, Ibrahim MM, Henriksen E J, Porreca F, Vanderah TW, Malan TP, Regular Exercise Reverses Sensory Hypersensitivity in a Rat Neuropathic Pain Model: Role of Endogenous Opioids. *Anesthesiology* 114 (2011) 940-948.
- [47] Tal M, Bennett GJ, Extra-territorial pain in rat with a peripheral mononeuropathy: mechano-hyperalgesia and mechano – allodynia in the territory of an uninjured nerve. *Pain* 57 (1994) 375-382.
- [48] Talbot S, Theberge-Turmel P, Liazoghli D, Senecal J, Gaudreau P, Couture R, Cellular localization of kinin B1 receptor in the spinal cord of streptozotocin-diabetic rats with a fluorescent [Nalpha-Bodipy]-des-Arg9-bradykinin. *J Neuroinflammation* 6 (2009).
- [49] Thomas P.K., Mechanisms and treatment of pain. In: Dyck, P.J. Thomas, PK. (Eds.), *Diabetic Neuropathy*. Saunders, Philadelphia, PA. (1999) 387-397.
- [50] Wang S, Lim G, Zeng Q, Sung B, Ai Y, Guo G, Yang L, Mao J, Expression of central glucocorticoid receptors after peripheral nerve injury contributes to neuropathic pain behaviors in rats. *J Neurosci* 24 (2004) 8595-605.
- [51] Wattiez AS, Barrière DA, Dupuis A, Courteix C, Rodent Models of Painful Diabetic Neuropathy: What Can We Learn from Them? *Diabetes Metab* (2012) S5:008.
- [52] Yasuda H, Terada M, Maeda K, Kogawa S, Sanada M, Haneda M, Kashiwagi A, Kikkawa R. Diabetic neuropathy and nerve regeneration. *Prog Neurobiol* 69 (2003) 229-285.