

## مقاله اصلی

# تأثیر ۶ هفته تمرینات تناوبی بر افسردگی، لپتین و BDNF هیپوکمپ موش‌های صحرایی نر ویستار دارای دیابت نوع ۲

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۲/۱۵ - تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۳/۳۰

### خلاصه

#### مقدمه

دیابت نوع ۲ با افزایش احتمال بروز افسردگی همراه است. به منظور بررسی سازوکارهای دخیل در آن، تغییرات لپتین و BDNF هیپوکمپ موش‌های صحرایی دیابتی مورد بررسی قرار گرفته است. بدین منظور ۱۲ سرموش صحرایی حدود ۶ هفته و وزن  $180 \pm 20$ ، از موسسه پاستور خریداری شدند و پس از دوهفته آشنا سازی با محیط آزمایشگاه و تمرین روی نوارگردان، به روش تزریق درون صفاقی استریلوزوئیک، دیابتی شدند. پس از اجرای آزمون افسردگی آویزان شدن از دم، به طور تصادفی به دو گروه کنترل و تمرین تقسیم شدند. گروه تمرین ۶ هفته تمرینات تناوبی اجرا کرد و گروه کنترل به زندگی عادی خود ادامه دادند. در نهایت ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و پس از اجرای آزمون افسردگی، موش‌ها قربانی و نمونه بافت هیپوکمپ آن‌ها جدا و برای ارزیابی سلولی به روش الایزا به آزمایشگاه ارسال شدند. نتایج آزمون تی مستقل نشان داد، شش هفته تمرینات تناوبی روی نوارگردان موجب کاهش میزان افسردگی در موش‌های صحرایی دیابتی شده است ( $p=0.021$ ). همچنین تمرینات تناوبی موجب افزایش لپتین و BDNF بافت هیپوکمپ در مقایسه با گروه کنترل شده است (به ترتیب  $p=0.001$ ،  $p=0.000$ ). به نظر می‌رسد، BDNF به عنوان شاخص رشد مغزی و لپتین، هورمون دخیل در مقاومت به انسولین و چاقی می‌تواند بخشی از سازوکارهای دخیل در تغییر کاهشی روند افسردگی در موش‌های صحرایی در پاسخ به تمرینات تناوبی باشد.

### کلمات کلیدی

BDNF، لپتین، افسردگی

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

اشرف امینی \*

زهره میرآخوری<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup>گروه تربیت بدنی دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران.

نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر اشرف امینی، گروه تربیت بدنی دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران.

Email: a\_aminisport@aut.ac.ir

## مقدمه

دیابت نوع ۲ یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن است که بیش از ۲۵۰ میلیون نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱). افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ در معرض خطر بالای ابتلا به اختلال عملکرد شناختی و زوال عقل و هستند که به یک نگرانی عمده در حوزه سلامت عمومی تبدیل شده است (۲). دیابت نوع ۲ همچنین با افزایش احتمال بروز افسردگی و اضطراب همراه است (۱). در این میان انواع مختلف فعالیت‌های منظم ورزشی با کاهش احتمال بروز افسردگی همراه می‌باشد (۳، ۴). درحالی‌که سازوکارهای آن هنوز به درستی شناخته نشده است. داده‌های حاصل از پژوهش‌های انسانی و حیوانی نشان داده است، دیابت موجب تغییرات ساختاری و عملکردی نواحی لوب گیجگاهی میانی که شامل هیپوکامپ است، می‌شود (۵). دیابت عملکرد هیپوکامپ را مختل می‌کند و درجه اختلال آن با بروز علائم افسردگی در انسان، مرتبط بوده است (۶، ۷). اضطراب و اختلال سیناپس‌های هیپوکامپ در موش‌های صحرایی دارای دیابت نیز گزارش شده است (۸). مطالعات پیشین که عوارض مغزی دیابت را بررسی کردند، کاهش تعداد نورون‌ها (۹، ۱۰) و انعطاف‌پذیری نورون‌ها (۸، ۱۱) را گزارش کردند. اگرچه عملکرد طبیعی مغز به سیگنال‌های ورودی و خروجی نورونی متکی است. با توجه به نقش ثابت شده ی نورون‌های هیپوکامپ در پایان دادن مناسب به پاسخ‌های غدد درون ریز به استرس (۱۲)، تنظیم محور هیپوکامپ-هیپوفیز-هیپوفیز-آدرنال، نقش بسیار مهمی در سازوکارهای افسردگی ناشی از دیابت می‌باشد. در این میان BDNF یک فاکتور رشدی مغزی است که اختلال تنظیم این محور موجب کاهش بیان آن می‌شود (۱۳). BDNF عضوی از خانواده فاکتورهای نوروتروفیک است که نقش کلیدی در تنظیم بقا، رشد و نگهداری

نورون‌ها ایفا می‌کند (۱۴). بیماران مبتلا به افسردگی سطح سرمی BDNF پایین‌تری نسبت به افراد سالم دارند (۱۵). BDNF فسفاتیدیل اینوزیتول-۳ کیناز/Akt را فعال می‌کند (۱۶). پژوهش‌های حیوانی نشان داده‌اند، BDNF در مقاومت به انسولین نقش دارد. BDNF موش‌های چاق دیابتی، مصرف غذا را کاهش داده و سطح گلوکز خون را پایین می‌آورد (۱۷-۱۹). از طرف دیگر، موش‌های دارای کمبود گیرنده لپتین، چاق و مقاوم به انسولین هستند و سطح کورتیکوسترون، گلوکوکورتیکوئید اصلی در جوندگان، در آنها افزایش می‌یابد (۲۰). لپتین، یک هورمون مشتق شده از آدیپوسیت، به صورت آزاد و متصل به گیرنده‌هایش گردش است. در خون انسان، پروتئین اتصال دهنده اصلی برای لپتین، گیرنده محلول لپتین (sOBR) است که به عنوان یک بافر برای تعدیل فراهمی زیستی لپتین عمل می‌کند. لپتین از طریق گیرنده‌های بیان شده در هیپوتالاموس، قشر مغز و هیپوکامپ، نه تنها به عنوان تنظیم‌کننده وزن بدن، ذخیره چربی و متابولیسم سیستمیک با تعدیل مصرف انرژی، مصرف گلوکز و حساسیت به انسولین عمل می‌کند، بلکه اثراتی نیز بر عملکرد شناختی دارد (۲۱). شواهد اخیر از مطالعات سلولی، حیوانی و انسانی، اثرات لپتین بر محافظت عصبی را نشان می‌دهد که شامل چندین سازوکار، از جمله تنظیم سنتز بتا آمیلوئید، پاکسازی فسفوریلاسیون پروتئین تاو، محافظت در برابر استرس اکسیداتیو و کاهش مرگ سلولی آپوپتوز و همکاران است (۲۲، ۲۳). (ایروینگ و هاروی، ۲۰۱۴؛ فار و همکاران، ۲۰۱۵). در یک مدل جوندگان، تزریق لپتین به هیپوکامپ توسط ناقل ویروسی منجر به کاهش تخریب عصبی و افزایش تکثیر پیش‌سازهای عصبی می‌شود (۲۴). علاوه بر این، لپتین اثر محافظتی بر افراد دارای زوال عقل و اختلال در عملکرد شناختی بوده‌اند، داشته

است (۲۵، ۲۶). بنابراین، یک ارتباط جذاب بین وضعیت وزن بدن و عملکرد مغز از طریق هورمون لپتین آدیپوسیت پیشنهاد شده است. اگرچه مشخص شده است که اختلالات متابولیک، به ویژه چاقی و قند خون بالا، خطر اختلال شناختی خفیف و افسردگی را افزایش می‌دهند و ارتباط قوی بین سطح لپتین و عملکرد شناختی وجود دارد، اما تاکنون اطلاعات کمی در مورد ارتباط بین BDNF، لپتین و افسردگی در دیابت نوع ۲ وجود دارد. از اینرو پژوهش حاضر به دنبال بررسی اثر تمرینات تناوبی بر سطوح BDNF، لپتین و افسردگی در موش‌های صحرایی نر ویستار می‌باشد.

### روش کار

۱۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار حدود ۶ هفته و وزن  $180 \pm 20$ ، از موسسه پاستور خریداری شدند و در شرایط استاندارد حیوانات (درجه حرارت  $22 \pm 2$ ، رطوبت  $55 \pm 5$  و شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنائی/تاریکی) در آزمایشگاه نگهداری شدند و پس از دو هفته آشناسازی با محیط آزمایشگاه و نوار گردان، به منظور دیابتی شدن موش‌ها، تزریق درون صفاقی ۵۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن استرپتوزوکین (ساخت شرکت سیگمای امریکا، حل شده با بافر سیترات) انجام شد. به جهت اطمینان از دیابتی شدن موش‌ها، سه روز پس از تزریق با گرفتن یک قطره خون از ورید دم موش‌ها، غلظت گلوکز خون موش‌ها توسط گلوکومتر با دامنه سنجش ۵-۷۰۰ میلی

گرم در دسی لیتر اندازه‌گیری شد و موش‌هایی که قند خون آن‌ها بالاتر از ۲۵۰ میلی گرم در دسی لیتر بود، به عنوان موش‌های دیابتی شناخته و وارد پروتکل اجرایی پژوهش شدند.

بدین منظور ابتدا آزمون آویزان کردن از دم به منظور ارزیابی افسردگی گرفته شد (۲۷). در این آزمون موش را از دم آویزان کرده و میزان تلاش آن‌ها برای رهایی، ارزیابی و معیار سنجش ناامیدی و افسردگی قرار می‌گیرد. موش‌های سالم پس از آویزان شدن، حداقل ۱۰ تا ۳۰ دقیقه شروع به دست و پا زدن می‌کنند. موش‌های دارای افسردگی تلاش کمتری برای فرار و در نتیجه بیشتر بی تحرک هستند و بعد از تنها ۲ تا ۴ دقیقه کاملاً دست از تلاش بر می‌دارند (۲۷). سپس موش‌های صحرایی به‌طور تصادفی به دو گروه کنترل و تمرین تقسیم شدند. گروه تمرین به مدت ۶ هفته در تمرینات تناوبی با شدت متوسط تا بالا حدود ۶۵ تا ۸۰ درصد  $VO_{2max}$  روی نوارگردان شرکت داده شد (جدول ۱) و گروه کنترل به زندگی عادی خود در آزمایشگاه ادامه داد. شدت تمرین بر اساس فرمول  $VO_{2max} = 162 \times x - 1$  به دست آمد.  $VO_{2max}$  بر حسب میلی لیتر بر کیلوگرم در ۰/۷۵ در دقیقه و  $x$  برابر با سرعت دویدن (متر بر ثانیه) مورد محاسبه قرار گرفت (۲۸).

جدول ۱. شش هفته تمرینات تناوبی روی نوارگردان

| گرم کردن (دقیقه) | شدت گرم کردن ( $VO_{2max}\%$ ) | شدت تمرین ( $VO_{2max}\%$ ) | تعداد ست/تواتر (دقیقه) | استراحت بین ست (ثانیه) | سرد کردن (دقیقه) |
|------------------|--------------------------------|-----------------------------|------------------------|------------------------|------------------|
| ۵                | ۴۰                             | ۶۵                          | ۵ تکرار/۵              | ۳۰                     | ۳                |
| ۵                | ۴۵                             | ۷۵                          | ۷ تکرار/۵              | ۶۰                     | ۴                |
| ۵                | ۵۰                             | ۸۰                          | ۷ تکرار/۶              | ۹۰                     | ۵                |
| دو هفته اول      |                                |                             |                        |                        |                  |
| دو هفته دوم      |                                |                             |                        |                        |                  |
| دو هفته سوم      |                                |                             |                        |                        |                  |

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینات تناوبی روی نوارگردان، موش‌های صحرایی پس از اجرای آزمون افسردگی آویزان کردن از دم، قربانی شدند و مغز موش‌های پرفیوژن شده با PBS به سرعت از جمجمه استخراج شد و هیپوکامپ راست برای آزمایش الایزای BDNF و لپتین جدا و منجمد شد و به منظور بررسی تغییرات بیان BDNF و لپتین به روش الایزا (شرکت پارس ژن) به آزمایشگاه سلولی مولکولی منتقل شدند. در نهایت به منظور تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها، برای طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویک، برای توصیف یافته‌ها از میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد و برای بررسی تغییرات بیان ژن میان دو گروه کنترل و تمرین از روش آماری تی مستقل با نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ مورد ارزیابی آماری قرار گرفتند.

### نتایج

داده‌های حاصل از آزمون شاپیروویک نشان داد، توزیع داده‌ها طبیعی می‌باشد. نتایج حاصل از آزمون تی مستقل آزمون عملکردی افسردگی (آویزان کردن از دم)، نشان داد، میزان افسردگی موش‌های صحرایی دارای دیابت به دنبال ۶ هفته تمرینات تناوبی در مقایسه با گروه کنترل، به‌طور معناداری کاهش یافته است ( $p=0.021$ ). همچنین نتایج حاصل آزمون آماری تی مستقل برای BDNF و لپتین نشان داد، هر دو متغیر پژوهش پس از ۶ هفته تمرینات تناوبی نسبت به گروه کنترل، افزایش معنادار در هیپوکمپ موش‌های صحرایی دارای دیابت نوع ۲ داشتند (به ترتیب  $p=0.001$ ،  $p=0.000$ ).

### بحث و نتیجه گیری

پژوهش حاضر نشان داد، ۶ هفته تمرینات تناوبی روی نوارگردان موجب کاهش علائم افسردگی در موش‌های صحرایی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی شد.

همچنین این تمرینات موجب افزایش BDNF و لپتین هیپوکمپ شده است.

شیوع افسردگی در افراد دارای دیابت به‌طور معناداری بیشتر از افراد سالم است (۲۹). به طوری که افراد دارای دیابت ۲۴ درصد بیشتر احتمال ابتلا به افسردگی را دارند (۳۰). همراستا با پژوهش حاضر، نشان داده شده است، تمرینات ورزشی منظم موجب کاهش علائم افسردگی می‌شود (۳۱-۳۳). دیابت نوع ۲ با اضطراب و افسردگی همراه است ولی سازوکارهای دخیل در آن ناشناخته مانده است (۳۴). در این میان BDNF به عنوان شاخص رشد مغزی و لپتین به عنوان هورمون جدید درگیر در روند چاقی و مقاومت به انسولین مورد بررسی قرار گرفته است.

پژوهش حاضر نشان داد، میزان BDNF هیپوکمپ به دنبال ۶ هفته تمرینات اینتروال افزایش معناداری در مقایسه با گروه کنترل در موش‌های صحرایی دارای دیابت نوع ۲ شده است. همراستا با پژوهش حاضر، رحمتی و همکاران نیز نشان دادند، تمرینات اینتروال با شدت بالا موجب افزایش سطوح BDNF پلاسما شده است (۳۵). طاهری و همکاران نیز نشان دادند، اجرای تمرینات هوازی موجب افزایش بیان BDNF در هیپوکمپ موش‌ها می‌شود (۳۶). عباسی و همکاران نیز نشان دادند، ۶ هفته تمرینات تناوبی شدید موجب افزایش معنادار بیان BDNF هیپوکمپ می‌شود (۳۷). کاهش تولید BDNF یک عامل مهم بیماری‌زا مشترک بین بیماری آلزایمر و افسردگی است که ممکن است ارتباط بین این دو اختلال را توضیح دهد (۳۸). با توجه به افزایش بیان BDNF در هیپوکمپ، حداقل بخشی از افزایش بیان آن در پلاسما می‌تواند ناشی از افزایش بیان آن در هیپوکمپ باشد. BDNF احتمالاً از طریق مسیر  $PGC1\alpha$  که تحت تأثیر تمرینات ورزشی منظم، افزایش می‌یابد، در اثر تمرینات تناوبی منظم، افزایش یافته باشد.

BDNF در مقاومت به انسولین نیز نقش دارد. در موش‌های چاق دیابتی، مصرف غذا را کاهش داده و سطح گلوکز خون را پایین می‌آورد (۱۸، ۱۹). اثر هیپوگلیسمیک BDNF را نمی‌توان صرفاً به اثر هیپوفاژیک BDNF نسبت داد، زیرا تجویز BDNF اثرات مفیدی بر هموستاز گلوکز دارد و مقاومت به انسولین را در موش‌های db/db حتی در صورت کنترل مصرف غذا بهبود می‌بخشد (۱۸، ۱۹). با این حال، هنگامی که BDNF به موش‌ها یا رت‌های طبیعی تجویز می‌شود، هیچ تاثیری بر سطح گلوکز خون ندارد که نشان می‌دهد BDNF اثرات خود را با افزایش حساسیت به انسولین اعمال می‌کند (۱۷). علاوه بر این، BDNF چندین مسیر سیگنالینگ را که توسط انسولین نیز فعال می‌شوند، از جمله فسفاتیدیل اینوزیتول-۳ کیناز Akt فعال می‌کند (۱۶). علاوه بر این، نشان داده شده است، تمرینات تناوبی با شدت بالا موجب افزایش فعالیت میتوکندری‌ها و غلظت ROS در نورون‌ها شده که خود مسیر سیگنالینگ BDNF را فعال می‌کند (۳۹). از طرف دیگر افزایش غلظت کلسیم ناشی از تمرینات ورزشی نیز موجب فعال شدن  $CaMKII$  می‌شود و در نتیجه مسیر سیگنالینگ  $APK/ERK/MSK$  فعال شده و بیان BDNF را تحریک و افزایش می‌دهد (۴۰).

پژوهش حاضر نشان داد، لپتین نیز به دنبال ۶ هفته تمرینات تناوبی در هیپوکمپ موش‌های صحرایی دیابتی، افزایش می‌یابد. لپتین می‌تواند از سد مغزی عبور کند و از طریق گیرنده‌های بیان شده در مغز در مناطق مختلف، از جمله قشر مغز، هیپوتالاموس، مغز میانی و مغز خلفی و همکاران عمل کند (۲۳). این مکان خاص گیرنده‌های لپتین، تنوع تأثیر آن را بر حوزه‌های شناختی متعدد (حافظه، عملکرد شناختی، کلامی، فضایی، جسمانی و افسردگی) را نشان می‌دهد. داده‌های

لیب و همکارانش نشان داده است، سطوح بالاتر لپتین با حجم کل مغز بالاتر و حجم شاخ گیجگاهی پایین‌تر اندازه‌گیری شده با MRI حجمی مغز در افراد بدون زوال عقل نسبت به افراد مبتلا به آلزایمر مرتبط است (۴۱). علاوه بر این، یک مطالعه اخیر نشان داد که سطوح بالاتر لپتین با حجم‌های کوچکتر برخی از ساختارهای پیشانی مرتبط است (۴۲). همچنین به نظر می‌رسد، لپتین در گردش خون حداقل تا حدی به دلیل گیرنده‌های آن که در مناطق مختلف مغز بیان می‌شوند و می‌تواند عملکرد انتخابی بر عملکرد شناختی و افسردگی داشته باشد. برای کسب بینش بیشتر در مورد تأثیر لپتین بر شناخت، به مطالعات بیشتری برای بررسی سازوکارهای مولکولی زمینه‌ای در آینده نیاز داریم.

همراستا با پژوهش حاضر، پژوهش هولدن و همکارانش نشان دادند، سطوح پایینتر لپتین با کاهش کمتر عملکرد شناختی در سالمندان مرتبط است (۲۵). از طرف دیگر، درمان با لپتین، تقویت عملکرد بلندمدت حافظه و یادگیری را بهبود بخشیده و انعطاف‌پذیری سیناپسی هیپوکامپ را تعدیل می‌کند (۴۳). هرچند، لیب و همکاران (۲۰۰۹)، دریافتند که اثر محافظتی لپتین بر سیستم عصبی فقط در افراد غیرچاق مشاهده شده است (۴۱). با این حال، همبستگی بین سطح لپتین و آتروپی هیپوکامپ در افراد مبتلا به زوال عقل مشاهده نشده است (۴۴). با در نظر گرفتن همه این داده‌ها، هنوز سازوکارهای دقیق این تفاوت نتایج مشخص نشده است. در نهایت به نظر می‌رسد، تمرینات تناوبی می‌توانند هیپوکمپ را وادار به شروع تغییر روند افسردگی ناشی از دیابت نوع ۲ بکنند و حداقل بخشی از این تغییر روند ناشی از تغییرات سطوح BDNF و لپتین ناشی از تمرینات تناوبی می‌باشد.

## References

۱. Luchsinger JA. Diabetes, related conditions, and dementia. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010;299(1-2):35-8.
۲. Stoeckel LE, Arvanitakis, Z., Gandy, S., Small, D., Kahn, C. R., Pascual-Leone, A., et al. . Complex mechanisms linking neurocognitive dysfunction to insulin resistance and other metabolic dysfunction. *F1000Res*. 2016;5:353.
۳. Pouwer MMPvdHFEPvDVJMPF. Effects of exercise training on quality of life, symptoms of depression, symptoms of anxiety and emotional well-being in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetologia*. 2013;56:1210–25.
۴. Lincoln AK SA, Johnson PL, Castaneda-Sceppa C. The impact of resistance exercise training on the mental health of older Puerto Rican adults with type 2 diabetes. . *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2011;66:567–70.
۵. Geert Jan Biessels LPR. Hippocampal insulin resistance and cognitive dysfunction *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(11):660-71.
۶. Gold SM, Dziobek, I., Sweat, V., Tirsi, A., Rogers, K., Bruehl, H., et al. . Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:711–9.
۷. Hannah Bruehl OTW, Victoria Sweat, Aziz Tirsi, Stephen Richardson, Antonio Convit. Modifiers of cognitive function and brain structure in middle-aged and elderly individuals with type 2 diabetes mellitus 2009;1280:186-94.
۸. Stranahan AM, Arumugam, T. V., Cutler, R. G., Lee, K., Egan, J. M., and Mattson, M. P. . Diabetes impairs hippocampal function through glucocorticoid-mediated effects on new and mature neurons. . *Nat Neurosci*. 2008;11:309–17. .
۹. Ramos-Rodriguez JJ, Ortiz, O., Jimenez-Palomares, M., Kay, K. R., Berrocso, E., Murillo-Carretero, M. I., et al. . Differential central pathology and cognitive impairment in pre-diabetic and diabetic mice. . *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:2462–75.
۱۰. Wang H, Chen, F., Zhong, K. L., Tang, S. S., Hu, M., Long, Y., et al. . PPAR $\gamma$  agonists regulate bidirectional transport of amyloid- $\beta$  across the bloodbrain barrier and hippocampus plasticity in db/db mice. . *Br J Pharmacol* 2016;173:372–85. .
۱۱. Li X-L, Aou, S., Oomura, Y., Hori, N., Fukunaga, K., and Hori, T. . Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents. . *Neuroscience*. 2002;113:607–15. .
۱۲. J L Herman 1 JCP, B A van der Kolk. Childhood trauma in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*. 1989;146(4):490-5.
۱۳. Alexis M Stranahan KL, Bronwen Martin, Stuart Maudsley, Erin Golden, Roy G Cutler, Mark P Mattson. Voluntary exercise and caloric restriction enhance hippocampal dendritic spine density and BDNF levels in diabetic mice *Hippocampus*. 2009;19(10):951-61.
۱۴. Mattson MP MS, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. . *Trends Neurosci*. 2004;27:589–94.
۱۵. Karege F PG, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. . *Psychiatry Res*. 2002;109:143–8.
۱۶. CW. C. The role of neurotrophins in brain aging: a perspective in honor of Regino Perez-Polo. . *Neurochem Res*. 2005;30:877–81.
۱۷. Ono M IJ, Nonomura T et al. Brain-derived neurotrophic factor reduces blood glucose level in obese diabetic mice but not in normal mice. . *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;238:633–7.
۱۸. Tonra JR O, Liu X et al. Brain-derived neurotrophic factor improves blood glucose control and alleviates fasting hyperglycemia in C57BLKS-Lepr(db)/lepr(db) mice. . *Diabetes*. 1999;48:588–94.
۱۹. Nakagawa T TA, Itakura Y et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates glucose metabolism by modulating energy balance in diabetic mice. . *Diabetes*. 2000;49:436–44.

۲۰. H Saito RAM, L K Clayton, and S Tonegawa. Complete primary structures of the E beta chain and gene of the mouse major histocompatibility complex. *biochemistry*. 1983;80(18):5520-4.
۲۱. Coppari R, and Bjørbaek, C. Leptin revisited: its mechanism of action and potential for treating diabetes. . *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:692–708.
۲۲. Knights AJ, Funnell, A. P., Pearson, R .C., Crossley, M., and Bell-Anderson, K. S. . Adipokines and insulin action: a sensitive issue. *Adipocyte*. 2014;3:88–96.
۲۳. Farr OM, Tsoukas, M. A., and Mantzoros, C. S. Leptin and the brain: influences on brain development, cognitive functioning and psychiatric disorders. . *Metabolism*. 2015;64:114–30. .
۲۴. Pérez-González R, Antequera, D., Vargas, T., Spuch, C., Bolós, M., and Carro, E. Leptin induces proliferation of neuronal progenitors and neuroprotection in a mouse model of Alzheimer's disease. . *J Alzheimers Dis*. 2015;24(suppl 2): 17–25. .
۲۵. Holden KF, Lindquist, K., Tylavsky, F. A., Rosano, C., Harris, T. B., Yaffe, K., et al. Serum leptin level and cognition in the elderly: findings from the Health ABC Study. . *Neurobiol Aging* 2009;30:1483–9.
۲۶. McGuire MJ, and Ishii, M. . Leptin dysfunction and Alzheimer's disease: evidence from cellular, animal, and human studies. . *Cell Mol Neurobiol*. 2016;36:203–17. .
۲۷. •Test\_source=news.php. TsthwbcbadiiciTS.
۲۸. Lu K WL, Wang C, Yang Y, Hu D, Ding R. Effects of high-intensity interval versus continuous moderate-intensity aerobic exercise on apoptosis, oxidative stress and metabolism of the infarcted myocardium in a rat model. *Mol Med Rep*. 2015;12(2):2374-82.
۲۹. Ali S SM, Peters JL, Davies MJ, Khunti K .The prevalence of co-morbid depression in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. . *Diabet Med*. 2006;23:1165–73.
۳۰. Nouwen A WK, Twisk J et al. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2010;53:2480–6.
۳۱. Lysy Z DCD, Dasgupta K. The association of physical activity and depression in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25:1133–41.
۳۲. Blake H MP, Malik S, Thomas S. How effective are physical activity interventions for alleviating depressive symptoms in older people? A systematic review. . *Clin Rehabil*. 2009;23:873–87.
۳۳. Bridle C SK, Patel S, Atherton NM, Lamb SE. Effect of exercise on depression severity in older people: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. . *Br J Psychiatry Res*. 2012;201:180–5.
۳۴. Cernea S ZC, Berbecila D, S,ular FL. . Prevalence of depression, anxiety and cognitive impairment in patients with type 2 diabetes from the central part of Romania . *Acta Medica Marisiensis*. 2016;62:209–16.
۳۵. Rahmati-Ahmadabad S AM, Nasehi M. The effects of high-intensity interval training with supplementation of flaxseed oil on BDNF mRNA expression and pain feeling in male rats. . *AASS*. 2017;5(4):10-2.
۳۶. Taheri A RH, Habibi A. The effect of endurance exercise training on the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) genes of the cerebellum in diabetic rat. . *IJDO*. 2018;11(4):233-40.
۳۷. Shaqhayegh Abbasi NK, Hossein Askari. High intensity interval training increases the expression of hippocampus BDNF gene and decreases the serum tn $\alpha$  in Diabetic Rat. *Tabriz University of Medical Sciences and Health Services*. 2018;42(2):591-600.
۳۸. SJ T. Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between major depression and Alzheimer's disease? . *Med Hypotheses*. 2003;61:110–3.
۳۹. Bertram S BK, Brinkmann C. . Exercise for the diabetic brain: how physical training may help prevent dementia and Alzheimer's disease in T2DM patients. *Endocrine*. 2016;53(2):350-63. .
۴۰. Winter B BC, Mooren F, Voelker K, Fobker M, Lechtermann A, et al. . High impact running improves learning. . *Neurobiol Learn Mem* 2007;87(4):597-609.

۴۱. Lieb W, Beiser, A. S., Vasan, R. S., Tan, Z. S., Au, R., Harris, T .B., et al. Association of plasma leptin levels with incident Alzheimer disease and MRI measures of brain aging. JAMA. 2009;302:2565. .
۴۲. Baicy K, London, E. D., Monterosso, J., Wong, M. L., Delibasi, T., Sharma, A., et al. Leptin replacement alters brain response to food cues in genetically leptin-deficient adults. . Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104:18276-9. .
۴۳. Oomura Y, Hori, N., Shiraishi, T., Fukunaga, K., Takeda, H., Tsuji, M., et al. Leptin facilitates learning and memory performance and enhances hippocampal CA1 long-term potentiation and CaMK II phosphorylation in rats. . Peptides. 2006;27:2738-49. .
۴۴. Teunissen CE, van der Flier, W.M., Scheltens, P., Duits, A., Wijnstok, N., Nijpels, G., et al. Serum leptin is not altered nor related to cognitive decline in Alzheimer's disease. . J Alzheimers Dis. 2015;44: 809-13.

## Original Article

# The effect of 6 weeks of interval training on depression, hippocampal leptin and BDNF in male Wistar rats with type 2 diabetes

Received: 05/05/2019 - Accepted: 20/06/2019

Ashraf Amini<sup>\*1</sup>  
Zahra Mirakhori<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of physical education, Amir Kabir University of Technology, Tehran, Iran.

Corresponding author: Dr. Ashraf Amini,  
Department of physical education, Amir Kabir University of Technology, Tehran, Iran.

Email: a\_aminisport@aut.ac.ir

## Abstract

**Introduction:** Type 2 diabetes is associated with an increased risk of depression. In order to investigate the mechanisms involved, changes in leptin and BDNF in the hippocampus of diabetic rats have been investigated. For this purpose, 12 male rats, approximately 6 weeks old and weighing  $180 \pm 20$  g, were purchased from the Pasteur Institute and after two weeks of familiarization with the laboratory environment and treadmill training, were made diabetic by intraperitoneal injection of streptozotocin. After performing the tail-hanging depression test, they were randomly divided into two groups: control and exercise. The exercise group performed interval training for 6 weeks, and the control group continued their normal lives. Finally, 48 hours after the last training session and after performing the depression test, the rats were sacrificed and their hippocampal tissue samples were isolated and sent to the laboratory for cellular evaluation using the ELISA method. The results of the independent t-test showed that six weeks of interval training on a treadmill reduced depression in diabetic rats ( $p=0.21$ ). Interval training also increased leptin and BDNF in the hippocampal tissue compared to the control group ( $p=0.001$ ,  $p=0.000$ , respectively). It seems that BDNF, as an indicator of brain growth, and leptin, a hormone involved in insulin resistance and obesity, could be part of the mechanisms involved in the decreasing change in the depressive process in rats in response to interval training.

**Key words:** BDNF, Leptin and depression

**Acknowledgement:** There is no conflict of interest.