تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی بر عوامل تحریکی و مهاری آسیب عروق قلبی موش صحرایی ویستار دیابتی

عباس‌علی گایینی[1*]، آیدا بهرامیان[2]، محسن جاویدی[2]

[1]استاد دانشگاه تهران، [2]دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی دانشگاه تهران

تاریخ دریافت: ۹۲/۱/۷ تاریخ پذیرش: ۹۲/۴/۸

چکیده

هدف: دیابت ملیتوس، سندرومی متابولیکی است که با افزایش گلوکز خون ناشی از کمبود انسولین و یا کاهش حساسیت انسولینی بدن مشخص می شود. شرایط التهاب مزمن در بیماری دیابت با بیان آنزیم COX-2 همراه است. از متابولیت‌های مهم و مؤثر این آنزیم در هموستاز قلبی عروقی TXA-2 و PGI-2 می‌باشد. پروستاسایکلین رگ‌گشای قوی دیواره عروقی و مانع انباشت پلاکت‌هاست و ترومبوکسان A2 سبب انقباض و تکثیر عضلات صاف، انباشت و تغییر شکل پلاکت‌ها می‌شود. پژوهش حاضر به بررسی تأثیر ۸ هفته فعالیت ورزشی مقاومتی بر بیان آنزیم COX-2 و متابولیت‌های آن شامل TXA-2و PGI-2 در موش‌های صحرایی نر ویستار دیابتی می‌پردازد.

روش پژوهش: در مطالعه‌ای تجربی تعداد ۲۴ سر موش صحرایی ویستار به دو گروه تمرین مقاومتی (n=۱۲) و کنترل (n=۱۲) تقسیم شدند. پروتکل تمرین مقاومتی شامل یک ست ۱۰ تکرار بالارفتن از نردبان تمرینات مقاومتی همراه با وزنهٔ متصل به قاعدهٔ دم (۷۵-۷۰ درصد حداکثر ظرفیت حمل وزنهٔ هر موش صحرایی) سه جلسه در هفته و به مدت ۸ هفته بود. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین موش‌ها بی‌هوش شدند و خون‌گیری از قلب انجام شد، سپس قلب موش برداشته شد و بطن چپ جداسازی شد و برای سنجش متغیرهای COX-2، TXA-2، PGI-2 مورد استفاده قرار گرفت. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS 16 انجام شد.

یافته‌ها: نتایج آزمون تی مستقل نشان داد تمرین مقاومتی موجب کاهش معنی‌دار گلوکز پلاسما شده‌است (P≤۰/۰۵)، اما میزان انسولین پلاسما بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری نداشت. همچنین، نتایج آزمون تی نشان داد تمرین مقاومتی موجب تغییر معنی‌دار میزان PGI-2 و TXA-2 در مقایسه با گروه کنترل نشده‌است. با وجود این، میزان COX-2 در گروه تمرین مقاومتی (۲۹۶/۰۹±۴۱/۶۹) در مقایسه با گروه کنترل (۲۵۲/۸±۲۶/۸) در حد معنی‌داری افزایش داشته‌است (P≤۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: نتایج پژوهش نشان می‌دهد ۸ هفته تمرین مقاومتی در موش‌های صحرایی ویستار دیابتی تأثیر بارزی بر عوامل تحریکی و مهاری آسیب عروق قلبی ندارد و به نظر می‌رسد پروتکل یادشده تأثیری بر آسیب رگ‌های مویین قلبی ندارد. به دلیل کمبود اطلاعات در این زمینه پژوهشگران مطالعات بیشتر را اجتناب‌ناپذیر می‌دانند.

واژگان کلیدی: آنزیم سیکلواکسیژناز۲، پروستاسایکلین، ترومبوکسان A2، گلوکز خون، تمرین مقاومتی

* E-mail: aagaeini@yahoo.com

مقدمه

دیابت گروهی از بیماری‌های متابولیک است که با افزایش گلوکز خون ناشی از نقص در ترشح انسولین، عملکرد انسولین یا هر دو شناخته می‌شود (۱). جمعیت افراد مبتلا به دیابت در کشورهای توسعه‌یافته و در حال توسعه، در حال رشد می‌باشد. در سال ۲۰۱۱ گزارش شده است که ۳۴۶ میلیون نفر به بیماری دیابت مبتلا هستند (۲).

دیابت از طریق افزایش گلوکز خون مزمن از راه‌های متفاوتی به بدن انسان آسیب می‌رساند (۳). بیماری‌های قلبی‌ـعروقی عامل اصلی مرگ و میر در بین بیماران است که شامل اختلال آندوتلیالی، التهاب، تغییر در جریان خون و اختلالات پلاکتی می‌باشد (۴، ۵ و ۱۳).

شرایط التهاب مزمن در بیماری دیابت با بیان آنزیم سیکلواکسیژناز[1] ۲ (COX-2) همراه است (۶). آنزیم سیکلواکسیژناز (Cox) یا پروستاگلاندین اندوپراکسید سنتاز (PGHs) آنزیمی کلیدی در تبدیل اسیدآراشیدونیک به پروستاگلاندین‌ها است که توسط تعدادی از عوامل مانند: سایتوکاین‌ها، پیک‌های درون‌سلولی و سوبستراهای در دسترس کنترل می‌شود (۷). نقش بالقوهٔ این آنزیم به‌خصوص ایزوفرم COX-2، در شرایط التهاب مزمن به‌خوبی تعیین شده است اما سازوکار اصلی مسئول افزایش COX-2 در بیماران دیابتی به‌طور کامل شناخته نشده است (۸). در انسان افزایش فعالیت COX-2 با بسیاری از شرایط پاتولوژیک نظیر آرتریت، سرطان و شرایط التهابی مربوط به آترواسکلروز و آنوریسم همراه است (۹). از متابولیت‌های مهم این آنزیم که در هموستاز قلبی عروقی نقش مهمی دارند عبارت‌اند از پروستاسایکلین[2] (PGI-2) و ترومبوکسان[3] A2 (TXA-2) (۱۰).

پروستاسایکلین مهم‌ترین محصول متابولیسم اسید آراشیدونیک توسط سلول‌های اندوتلیال، رگ‌گشای قوی دیوارهٔ عروقی و قوی‌ترین مانع آندوژنز انباشت پلاکت‌هاست که تاکنون شناخته شده است و از طریق افزایش مقادیر cAMP از انباشت پلاکت‌ها جلوگیری می‌کند (۱۱).

ترومبوکسان A_2 متابولیت ناپایدار حاصل از اسید آراشیدونیک است که اغلب در پلاکت‌ها توسط آنزیم TXA_2 سنتتاز از پروستاگلاندین H_2 در پاسخ به تحریکات فیزیولوژیک و پاتولوژیک تولید می‌شود و به عنوان میانجی در تبدیل PGG_2 به ترومبوکسان B_2 در پلاکت‌های انسانی کشف شده و سبب انقباض و تکثیر عضلات صاف، انباشت و تغییر شکل پلاکت‌ها می‌شود (۱۲).

نقش کلیدی غلظت زیاد گلوکز در بیان COX-2 قبلا در مطالعات آزمایشگاهی بیان شده است. همچنین در سلول‌های آندوتلیال انسانی غلظت زیاد گلوکز تولید TXA-2 را گسترش می‌دهد که با افزایش بیان COX-2 ارتباط دارد (۸).

براساس مطالعات انجام شده احتمال می‌رود که التهاب مزمن عروقی در بیماری دیابت نقش داشته باشد، اما هنوز مکانیسم کامل آن ناشناخته مانده است. در بیماران مبتلا به آترواسکلروز، COX-2 در پلاک‌های آترواسکلروزی و دیوارهٔ شریانی خیلی زیاد بیان می‌شود. در دههٔ گذشته به مطالعهٔ شاخص‌های یاد شده اقدام شده است که در یکی از آنها بولگو[4] و همکارانش در سال (۲۰۰۶)، میزان تولید COX-2،

1. Cyclooxygenase
2. Prostacyclin
3. Thromboxane
1. Bolego

eNOS[1] و پروستاسایکلین در سلول‌های اندوتلیالی دیابتی‌ها را مطالعه کردند و با کشت سلول‌های اندوتلیالی که از دیابتی های نوع۱ و افراد سالم بود، میزان تولید COX-2، eNOS و PGI-2 را در این نمونه‌ها بررسی و اعلام کردند در سلول‌های اندوتلیالی بیماران دیابتی وابسته به انسولین، میزان eNOS و PGI-2 کاهش می‌یابد و این کاهش پروستاسایکلین را به فرم القایی COX-2 نسبت دادند (۱۴). نقش NO در سیستم قلبی-عروقی و تنظیم فشار خون به‌طور گسترده مطالعه و غلظت‌های فیزیولوژیک NO جهت عملکرد طبیعی عضلهٔ اسکلتی و آندوتلیال و همچنین ترشح بهینهٔ انسولین لازم دانسته شده است (۳۵). NO جهت برداشت گلوکز در افراد دیابتی در مقایسه با افراد سالم مورد نیاز می‌باشد (۳۶). تولید NO به اسید آمینهٔ آرژنین تولیدی از کلیه بستگی دارد، از این جهت آسیب کلیه در افراد دیابتی (نفروپاتی) باعث کاهش NO و ایجاد اختلال قلبی-عروقی در این افراد می‌گردد. گزارش شده است که ۵ هفته تمرین شنا و تمرین هوازی با شدت متوسط مقادیر در دسترس NO را زیاد می‌کند و خطرات قلبی-عروقی و اختلالات کلیوی را کاهش می‌دهد (۳۷).

طبق مطالعات انجام‌شده تنظیم مثبت COX-2 ریشه در هایپرگلیسیمی دارد که با افزایش TXA-2 و کاهش رهایش PGI-2 همراه است و از آنجا که اختلالات آندوتلیالی پیشگوی اولیهٔ ابتلا به انواع CVD[2] مثل آترواسکلروز و حملهٔ قلبی می‌باشد، فعالیت ورزشی می‌تواند به عنوان یک عامل درمانی در جلوگیری از اختلالات تنظیمی گلوکزی و لیپیدی در افراد دیابتی، از عوارض و پیشرفت بیماری بکاهد. گزارش‌ها دربارهٔ COX-2، PGI-2 و TXA-2 و تأثیر آنها در ایجاد آترواسکلروز در بیماران دیابتی از سوی پژوهشگران مورد تأیید می‌باشد، اما دربارهٔ تأثیر فعالیت ورزشی بر این عوامل اطلاعات کمی موجود است.

با بررسی متون علمی، گابریل[3] و همکارانش (۲۰۰۲) تأثیر ۱۶ هفته فعالیت ورزشی را بر دیابتی‌های نوع ۱ بررسی و به این نتیجه رسیده‌اند که تمرین بر روی دوچرخه می‌تواند عملکرد اندوتلیالی را در بسترهای عروقی گوناگون بیماران مبتلا به دیابت نوع۱ که در معرض خطر بارز آنژیوپاتی دیابتی بودند بهتر کند (۱۶). در مطالعهٔ دیگری جرزی[4] و همکارانش (۲۰۱۰)، تأثیر پنج هفته تمرین استقامتی با شدت متوسط را در مردان جوان فعال مطالعه و گزارش کرده‌اند که این پروتکل باعث افزایش PGI-2 شده‌است و با افزایش VO2-max آنها نیز همراه بوده‌است (۱۵). با وجود این علی‌رغم آنکه انجمن قلب و دیابت آمریکا توصیه کرده فعالیت ورزشی مقاومتی بخشی از تجویز فعالیت ورزشی در افراد دیابتی می‌باشد، مطالعه‌ای به تأثیر این نوع فعالیت ورزشی بر شاخص‌های تحریکی و مهاری آسیب عروق قلبی نپرداخته است. برای آزمایش توصیه انجمن قلب آمریکا، این پژوهش طراحی شد تا به این سؤال پاسخ دهد که آیا یک پروتکل فعالیت ورزشی مقاومتی ۸ هفته‌ای می‌تواند باعث تغییر در مقادیر آنزیم COX-2، PGI-2 و TXA-2 شود که از جمله نمادهای تحریکی و مهاری آسیب عروق قلبی به شمار می‌روند؟

2. Endothelial nitric oxide synthase
3. Cardiovascular disease
4. Gabriele
5. Jerzy

روش پژوهش

روش تحقیق حاضر از نوع تجربی است. در این تحقیق تأثیر ۸ هفته فعالیت ورزشی مقاومتی بر عوامل تحریکی و مهاری آسیب عروق قلبی موش‌های صحرایی دیابتی بررسی شده است. تعداد ۲۹ موش صحرایی نر ویستار ۸ هفته‌ای با محدودهٔ وزنی ۱۳۰-۱۵۰ گرم از مؤسسهٔ تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور ایران خریداری و به آزمایشگاه حیوانات دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران منتقل شدند. برای سازگاری با محیط و رسیدن به دامنهٔ وزنی مطلوب حیوانات در آزمایشگاه در قفس‌های ۴تایی نگه‌داری شدند. پس از دو هفته، تعداد ۵ موش صحرایی با دامنهٔ وزنی بالاتر ۹±۲۱۴ به عنوان گروه پایلوت انتخاب شده و دیابت با تزریق استرپتوتوزوسین [1] (STZ) در آن‌ها القا شد و از آنها برای بررسی‌های مقدماتی و قابلیت انجام پروتکل تمرین مقاومتی توسط رت‌ها استفاده شد. پس از انجام مطالعهٔ آزمایشی، نمونه‌ها به دو گروه ۱. تمرین مقاومتی (n=۱۲) و ۲. کنترل (n=۱۲) تقسیم شدند.

نگهداری حیوانات: نگه‌داری حیوانات با توجه به خط مشی انجمن حمایت از حیوانات آزمایشگاهی مورد استفاده برای اهداف علمی و آزمایشگاهی صورت گرفت (۱۷). حیوانات در حیوان‌خانهٔ دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران در قفس‌های جداگانه ساخته شده از جنس پلی اتیلن شفاف، محیط با دمای ۳±۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد، میزان رطوبت ۴۵ تا ۶۰٪ و تحت چرخهٔ روشنای-تاریکی (۱۲ ساعت نور، ۱۲ ساعت تاریکی، ۷ شب تا ۷ صبح) نگه‌داری شدند. در این پژوهش آب و غذا به وفور در اختیار موش‌ها گذاشته شد که آزادانه به آنها دسترسی داشتند.

القاء دیابت: دیابت با تزریق تک دوز استرپتوزوتوسین حل شده در بافر فسفات با PH ۴/۵، به مقدار ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (داخل صفاقی، IP) القاء شد. طبق این روش ۴۸ ساعت پس از تزریق، دیابت در موش‌ها ایجاد می‌شود. برای تأیید دیابت، ۴ روز پس ار تزریق استرپتوزوتوسین با ایجاد جراحت کوچک در دم حیوانات، یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار داده شد و توسط دستگاه گلوکومتر نوار قرائت و قند خون بالای ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر ، شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد (۱۸ و ۱۹). شروع پروتکل فعالیت ورزشی مقاومتی ۱۰ روز پس از القاء دیابت صورت گرفت.

پروتکل تمرین مقاومتی: تمرین مقاومتی مورد استفاده در این پژوهش شامل یک ست ۱۰ تکراری با تناوب استراحت ۹۰ ثانیه، صعود از نردبان فعایت ورزشی مقاومتی به ارتفاع ۱ متر و شیب ۸۵ درجه با وزنه متصل به قاعده دم بود. این پروتکل با توجه به مطالعات پیشین (۲۰ و ۲۲) و توانایی موش ها (با توجه به مطالعه پایلوت) و نیز خطوط راهنمای انجمن قلب و دیابت آمریکا درباره اصول تمرین مقاومتی در دیابتی‌ها تعدیل شد (۲۳ و ۲۴). پروتکل فعالیت ورزشی مقاومتی طولانی مدت شامل ۸ هفته تمرین مقاومتی پیش‌رونده با شدت متوسط بود. هفتهٔ اول، هفتهٔ آشنایی و رت‌ها با پروتکل فعالیت ورزشی آشنا شدند. در انتهای هفته اول حداکثر ظرفیت حمل وزنهٔ موش‌ها اندازه‌گیری شد و با شدت ۷۰ تا ۷۵ درصد حداکثر ظرفیت حمل وزنهٔ خود سه جلسه در هفته، در ۷ هفته بعد به فعالیت ورزشی پرداختند. در انتهای هر هفته، (جلسهٔ سوم هفته) هفت تکرار با وزنهٔ تعیین شدهٔ قبلی انجام می‌گرفت و در ۴-۳ تکرار بعدی با اضافه کردن وزنه‌های ۳۰ گرمی حداکثر ظرفیت حمل وزنه موش‌ها مجددا اندازه‌گیری می‌شد و هفتهٔ بعد با ۷۰ تا ۷۵ درصد حداکثر ظرفیت حمل وزنهٔ جدید به فعالیت ورزشی می‌پرداختند. کلیهٔ جلسات تمرین ساعت ۸/۳۰ تا ۱۲ صبح انجام شد. در این پژوهش تنها از تحریک نوک دم استفاده شد و از هیچ‌گونه شوک بادی یا الکتریکی برای تحریک حیوان به بالا رفتن از نردبان استفاده نشد.

1. Streptozotocin

جمع‌آوری نمونه‌های قلب و خون: ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ فعالیت ورزشی موش‌ها پس از ناشتایی شبانه نمونه‌برداری شدند. زمان ۴۸ ساعت برای از بین رفتن پاسخ آخرین جلسهٔ فعالیت ورزشی در نظر گرفته شد (۲۵). برای جمع‌آوری نمونه‌ها ابتدا حیوان با ترکیبی از داروی زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم) و کتامین (۷۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم) به صورت تزریق درون صفاقی بی‌هوش شد. سپس قفسهٔ سینهٔ حیوان شکافته شده، نمونه‌های خون مستقیم از قلب حیوان گرفته شد. سپس قلب حیوان با دقت برداشته شد و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک، در ترازوی دیجیتالی با دقت ۰/۰۰۰۱ گرم وزن‌کشی شد و قلب برش داده شده و بطن چپ حیوان جداسازی و بلافاصله با استفاده از ازت مایع منجمد شد و برای سنجش‌های بعدی به فریزر با دمای ۸۰- درجهٔ سانتی‌گراد منتقل شد.

سنجش‌های بیوشیمیایی: ابتدا نمونه‌ها از حالت فریز خارج شده و مدتی در دمای اتاق قرار داده شدند. نمونه‌ها وزن شده و مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم از هر نمونه بطن چپ قلب در میکروتیوب الیکوت‌های کدگذاری شده قرار داده شدند. به منظور جلوگیری از تجزیه پروتئین‌های بافتی، مقدار یک میلی‌لیتر محلول آنتی‌پروتئاز (بافر فسفات، PH =۷/۴، با غلظت یک مولار و کوکتل پروبلاک به عنوان آنتی پروتئاز) به هر نمونه اضافه شد و نمونه‌ها با استفاده از هموژنایزر (Miccra، ساخت کشور آلمان) در سرعت ۱۰۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۴۵~ ثانیه هموژنیزه شدند. در مرحلهٔ بعد، نمونه‌های هموژنیزه شده به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ rpm سانتریفیوژ (Hettich Mikro 200R، ساخت کشور اتریش) شدند. سپس مایع رویی (سوپرناتانت) جداسازی شده و در میکروتیوب‌های جداگانه ریخته شد و برای سنجش عوامل تحریکی و مهاری آسیب عروق قلبی (PGI2، TXA2 و COX2) استفاده شد. سنجش محتوی بیان Cox_2, PGI_2 و TXA_2 به روش الایزا [1] و با استفاده از کیت کازابیو، ساخت کشور چین انجام شد. انسولین سرم به روش الایزا با استفاده از کیت شرکت مرکودیا، ساخت سوئد (میزان حساسیت ۰/۰۷ µg/l) و میزان گلوکز سرم به روش فتومتریک با استفاده از کیت پارس آزمون (میزان حساسیت ۵ mg/dl) ساخت ایران اندازه‌گیری شد.

روش‌های آماری: از آزمون آماری t مستقل برای مقایسهٔ بین‌گروهی استفاده شد. سطح معنی‌داری برای آزمون‌های آماری $P\leq۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS ۱۶ و ترسیم نمودارها با استفاده از نرم‌افزار Excel ۲۰۱۰ انجام گرفت.

یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار وزن بدن گروه تمرین مقاومتی و کنترل و حداکثر ظرفیت حمل وزنه در مراحل مختلف پژوهش، در جدول ۱ و ۲ ارائه شده است.

1. Elisa

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار وزن گروه‌ها (گرم)

گروه	وزن شروع	وزن نهایی
تمرین مقاومتی	۲۲۶/۹±۱۷/۱	۲۳۹/۹±۴۰/۵
کنترل	۲۳۲/۴±۳۶/۵	۲۴۲/۴±۳۰/۸

جدول۲. حداکثر ظرفیت حمل وزنه (گرم) در طول پروتکل

گروه تمرین	هفتهٔ ۱	هفتهٔ ۲	هفتهٔ ۳	هفتهٔ ۴	هفتهٔ ۵	هفتهٔ ۶	هفتهٔ ۷
وزنهٔ حمل‌شده	۳۳۶±۵۰	۳۸۵±۷۲	۴۳۸±۷۵	۴۹۶±۶۹	۵۶۴±۹۶	۵۹۱±۹۶	۶۲۲±۸۸
وزنهٔ حمل‌شده/ وزن بدن	۱/۴۲±۰/۲۱	۱/۶۲±۰/۲۴	۱/۷۷±۰/۲	۱/۹۸±۰/۲۸	۲/۲۴±۰/۲۹	۲/۳۱±۰/۲۴	۲/۴۰±۰/۲۴

داده‌ها به میانگین و انحراف معیار بیان شده‌است.

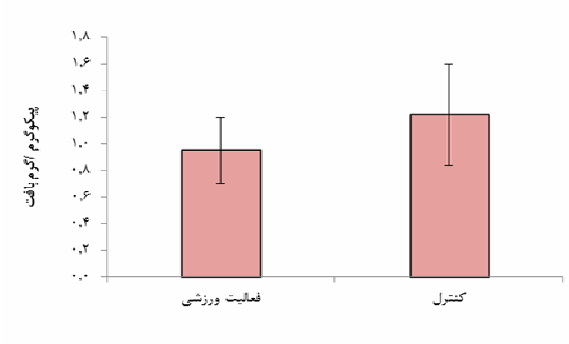
تأثیر فعالیت ورزشی مقاومتی بر گلوکز و انسولین پلاسما: نتایج آزمون t مستقل نشان داد در میزان گلوکز پلاسما اولیه تفاوت معنی‌داری بین گروه فعالیت ورزشی و کنترل وجود نداشت، ولی میزان گلوکز پلاسما هشت هفته (انتهای پروتکل) درحد معنی‌داری در گروه فعالیت ورزشی نسبت به گروه کنترل کمتر بود ($P\leq ۰/۰۵$)، با وجود این میزان انسولین پلاسما بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول ۳).

جدول ۳. میانگین و انحراف معیار تغییرات گلوکز پلاسما (mg/dl) و انسولین (µg/l)

گروه	گلوکز اولیه	گلوکز انتهای پروتکل	انسولین انتهای پروتکل
تمرین مقاومتی	۴۳۷±۷۲	۲۱۵±۱۷	۰/۱۸۵±۰/۱۰۶
کنترل	۴۳۸±۹۰	۲۴۷±۲۱	۰/۱۸۰±۰/۱۴۶
معنی‌داری	۰/۹۵۵	۰/۰۰۱ *	۰/۹۳۱

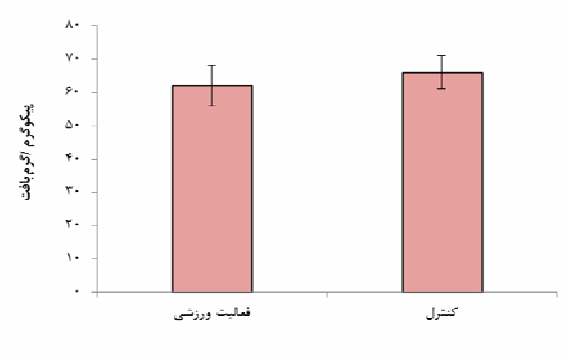
* اختلاف معنی‌دار بین دو گروه

تأثیرفعالیت ورزشی مقاومتی بر میزان PGI2 قلب: نتایج آزمون تی مستقل نشان داد اختلاف معنی‌داری بین میزان PGI2 قلب در گروه فعالیت ورزشی مقاومتی و گروه کنترل وجود نداشت (شکل ۱).



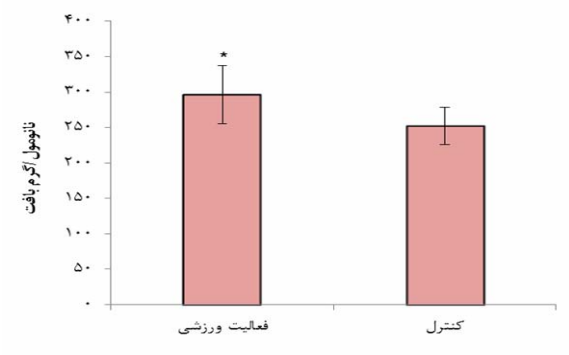
شکل ۱. مقادیر میانگین PGI2 بافت قلب در گروه‌ها

تأثیر تمرین مقاومتی بر میزان TXA2 قلب: یافته‌ها نشان داد فعالیت ورزشی مقاومتی تأثیری بر میزان TXA2 نداشته و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه در میزان TXA2 وجود نداشت (شکل ۲).



شکل۲. مقادیر میانگین TXA2 بافت قلب در گروه‌ها

تأثیر فعالیت ورزشی مقاومتی بر میزان COX2 قلب: نتایج آزمون تی مستقل نشان داد میزان COX2 در گروه فعالیت ورزشی مقاومتی در حد معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود (P≤۰/۰۵، شکل ۳).



شکل۳. مقادیر میانگین COX2 بافت قلب در گروه‌ها

* تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل (P≤۰/۰۵)

بحث و نتیجه‌گیری

به عنوان پیش‌دانسته ذکر این نکته ضروری است که به دلیل ماهیت منحصر به فرد اجرایی کار پ‌ژوهشی یاد شده، این امکان میسر نیست که نتایج پژوهش با نتایج پژوهش‌های مشابه ارزیابی شود. بنابراین بحث با استفاده از منابعی که دربارهٔ یکی از شاخص‌های مورد سنجش با روش‌های دیگری از انواع فعالیت ورزشی پیگیری شود.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد، فعالیت ورزشی مقاومتی باعث کاهش معنی‌دار گلوکز در گروه فعالیت ورزشی نسبت به گروه کنترل شده است. این کاهش بدون تغییر معنی‌دار در مقادیر انسولین بوده است. نشان داده شده است که یک جلسه فعالیت ورزشی مقاومتی درواقع حساسیت انسولینی را درست مثل یک جلسه فعالیت ورزشی استقامتی تحریک می‌کند که با افزایش بیان GLUT-4 عضله ارتباط دارد (۲۶). تگزرا [1] و همکارانش (۲۰۱۱)، کاهش گلوکز خون را پس از یک جلسه فعالیت ورزشی و همچنین ۱۲ هفته شنا در موش‌های صحرایی دیابتی گزارش کرده‌اند (۲۵). یانگ [2] و همکارانش (۲۰۱۰) نیز کاهش معنی‌دار گلوکز خون در رت‌های چاق دارای مقاومت انسولینی را پس از ۱۰ هفته تمرین شنا گزارش کرده‌اند (۲۷). در برخی مطالعات ذکر شده است که کاهش گلوکز خون پس از فعالیت ورزشی ریشه در بهتر شدن عملکرد انسولینی و بهبود پاسخ سلول‌ها به انسولین دارد که با توجه به داده‌های مطالعهٔ حاضر و عدم تفاوت مقادیر انسولین در گروه‌ها به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی مقاومتی مستقل از تأثیر بر عملکرد انسولینی باعث بهبود قند خون می‌گردد. پس افزایش برداشت گلوکز ناشی از فعالیت ورزشی می‌تواند ریشه در افزایش بیان GLUT4 و IRS-1 ریشه در فعالیت ورزشی داشته باشد (۲۸). با وجود این، در مورد مسیرهای سلولی فعال‌کنندهٔ افزایش بیان پروتئین‌های مذکور ناشی از فعالیت ورزشی هنوز اطلاعات مشخصی در دست نیست.

در پژوهش حاضر فعالیت ورزشی مقاومتی تأثیر معنی‌داری بر مقادیر PGI-2 بافت قلب گروه فعالیت ورزشی نسبت به گروه کنترل نداشته است. جرزی و همکارانش (۲۰۱۰) گزارش کرده‌اند که پنج هفته تمرین استقامتی با شدت متوسط در مردان جوان فعال باعث افزایش PGI-2 شده‌است که با افزایش $VO2_{max}$ آن‌ها همراه بوده است (۱۵). به نظر می‌رسد تمرینات استقامتی که با بهتر شدن $VO2_{max}$ همراه‌اند باعث افزایش مقادیر PGI-2 می‌شوند که این نتیجه با نتیجهٔ پژوهش حاضر همسو نیست و شاید علت آن را بتوان عدم تأثیر تمرین مقاومتی بر گسترش $VO2_{max}$ دانست. همچنین در پژوهش جرزی و همکارانش بر خلاف پژوهش حاضر که آزمودنی‌ها بیمار دیابتی بودند آزمودنی‌ها سالم و فعال بوده‌اند که می‌تواند دلیل این مغایرت باشد. مطالعاتی همچنین گزارش کرده‌اند که یک جلسه فعالیت ورزشی، غلظت متابولیت PGI-2 را در ادرار، خون و عضله افزایش می‌دهد. همچنین گزارش شده است که ۸ هفته تمرین استقامتی باعث افزایش معنی‌دار متابولیت ادراری پروستاسایکلین در پسران تمرین‌نکردهٔ سالم شده است (۲۹)، که علت ناهمسو بودن این مطالعات با پژوهش حاضر در نوع آزمودنی‌ها می‌باشد. زیرا بیماران دیابتی در طول ۸ هفته بیماری التهاب زیادی داشتند و مقادیر پروستاسایکلین آنها تغییر معنی‌داری نکرده است.

طبق یافته‌های پژوهش فعایت ورزشی مقاومتی تأثیری بر مقادیر TXA-2 در گروه تمرین نداشته و بین گروه تمرین و کنترل تغییر معنی‌داری وجود نداشته‌است (P=۰/۱۳۴، شکل ۲). جواهر [3] و همکارانش (۱۹۸۳)، دو گروه افراد عادی و بیماران عروق کرونری را فعالیت ورزشی داده‌اند، هنگام فعالیت ورزشی در هر دو گروه میزان PGI-2 و TXA-2 افزایش داشته و در افراد عادی PGI-2 (۲۲۴ درصد) بیشتر از

1. Teixeira
2. Yang
3. Jawahar

TXA-2 (۲۴ درصد) افزایش داشته در حالی که در افراد بیمار عروق کرونری TXA-2 (۸۲ درصد) بیشتر از PGI-2 (۴۳درصد) افزایش داشته‌است (۳۰). کارموزیس[۱] و همکارانش (۲۰۰۱) با انجام فعالیت ورزشی چرخ کارسنج در افراد عادی گزارش کرده‌اند که میزان PGI-2 افزایش و TXA-2 در عضله کاهش می‌یابد و بیان کرده‌اند که متابولیت‌های تولیدی عضله از اسید آرشیدونیک در طی فعالیت ورزشی به‌شدت فعالیت بستگی دارد (۳۱). مطالعات انجام‌شده نشان می‌دهد که در اوایل دیابت میزان بیان TXA-2 افزایش می‌یابد. هرچند افزایش بیان آنزیم COX-2 در دیابتی‌ها می‌تواند سبب افزایش عوامل وابسته به خودش همچون TXA-2 شود، اما نمی‌تواند تنها عامل مؤثر بر بیان این متابولیت باشد، زیرا در این پژوهش با وجود افزایش معنی‌دار بیان آنزیم COX-2 تغییر معنی‌داری در مقادیر TXA-2 بین گروه‌های تمرین و کنترل مشاهده نشد. از این یافته می‌توان نتیجه‌گیری کرد مسیرهای ناشناختهٔ دیگری هم در بیان این متابولیت در افراد دیابتی وجود دارد که با مطالعات تکمیلی می‌توان آنها را شناسایی کرد.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که میزان COX-2 بافت قلب گروه فعالیت ورزشی مقاومتی در حد معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بوده است. از جمله عوامل مؤثر بر بیان مقادیر این آنزیم می‌توان به شدت التهاب اشاره کرد. در پژوهشی ناهمسو با نتایج این پژوهش، روسا[۲] و همکارانش (۲۰۰۷) گزارش کرده‌اند که یک جلسه فعالیت ورزشی موجب تفاوت معنی‌داری در بیان این آنزیم در افراد دیابتی نشده‌است و علت آن را وضعیت التهابی ذکر کرده‌اند، زیرا در وضعیت التهابی طولانی‌مدت مانند دیابت مزمن، بیان این ژن تغییر می‌کند (۳۲). مین نام[۳] و همکارانش (۲۰۱۱) گزارش کرده‌اند که فعالیت ورزشی تردمیل در حیوانات دیابتی، بیان آنزیم COX-2 را در هیپوکمپ افزایش می‌دهد (۳۳). بیان COX-2 در شرایط طبیعی در آندوتلیال و سلول‌های عضلهٔ صاف بسیار کم می‌باشد اما می‌تواند بر اثر التهاب و محرک‌های فیزیکی و میتوژنی به‌سرعت افزایش یابد. سازوکار اصلی مسئول افزایش COX-2 در دیابتی‌ها به طور کامل شناخته نشده‌اند. ولی در آزمایش‌هایی که در بدن موجود زنده انجام شده، گزارش شده است که غلظت زیاد گلوکز در افزایش بیان COX-2 مؤثر است. همچنین در سلول‌های آندوتلیالی انسانی، مقادیر زیاد گلوکز، تولید TXA-2 را افزایش می‌دهد که با افزایش بیان آنزیم COX-2 ارتباط داشته است (۶). مطالعه‌ای گزارش کرده است که غلظت زیاد گلوکز از راه مسیر سیگنالی PKC به استرس اکسایشی و تنظیم مثبت COX-2 منجر و در نهایت به کاهش NO موجود و افزایش ترومبوکسان منجر می‌شود (۳۴). در پژوهش حاضر افزایش COX-2 با کاهش گلوکز خون در گروه فعالیت ورزشی همراه بوده است که می‌توان نتیجه گرفت که افزایش COX-2 از راه سازوکاری مستقل از غلظت گلوکز انجام شده است. هرچند که ازجمله عوامل مؤثر بر بیان مقادیر این آنزیم شدت التهاب می‌باشد، ولی چون مدت و شدت اجرای پروتکل ورزشی بر بیان این آنزیم مؤثر است، علت افزایش معنی‌دار COX-2 در پژوهش حاضر را می‌توان مدت دیابتی بودن موش‌ها و اجرای پروتکل ۸ هفته‌ای دانست که می‌تواند ناشی از شدت التهاب ناشی از دیابتی بودن آنها باشد. نکته‌ای که در کل باعث می‌شود تا نتوان تفسیر دقیقی دربارهٔ نتایج پژوهش و سازوکارهای

4. Karamouzis
1. Rosa
2. Min nam

احتمالی دقیق آن ذکر کرد، به نوعی منحصر به فرد بودن آن و آزمایشی در جهت آزمون فرضیهٔ توصیهٔ فعالیت ورزشی مقاومتی در بیماران دیابتی از سوی انجمن قلب و دیابت بوده است، تکرار آزمایش با همین شرایط یا استفاده از شاخص‌های مکمل دیگر مثل COX-1, NO از یک سو و کاهش دورهٔ دیابتی موش‌ها از سوی دیگر و کاستن شدت التهاب دارویی و از سوی دیگر تقویت پروتکل فعالیت ورزش مقاومتی فرصتی را به ارمغان می‌آورد تا سازوکار دقیق‌تر تبیین شوند.

نتیجه‌گیری

به طور کلی نتایج پژوهش نشان می‌دهد، که ۸ هفته فعالیت ورزشی مقاومتی سبب بهبود مقادیر گلوکز پلاسما می‌شود و به دلیل کمبود اطلاعات در زمینهٔ تمرینات ورزشی مقاومتی و عوامل تحریکی و مهاری آسیب عروقی و متناقض بودن مطالعات اندک و نامشخص بودن مکانیسم‌های اصلی و کلیدی، نتیجه‌گیری در زمینهٔ تأثیر تمرین یا تأثیر منفی احتمالی تمرین مقاومتی بر عوامل تحریکی و مهاری بسیار مشکل بوده و تحقیقات در این زمینه در ابتدای راه قرار دارند و نیاز به تحقیقات بیشتری می‌باشد.

منابع

1. D Mellitus-Diabetes Care. (2012). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care, 35, Supplement 1.
2. Warwick B, and Dunn. (2013). Diabetes –the role of metabolo mics in the discovery of new mechanisms and novel biomarkers. Curr Cardiovasc Risk Rep, 7:25– 32.
3. Michael J, and Fowler MD. (2011). Microvascular and macrovascular complications of diabetes. Clinical Diabetes, 29:3.
4. Hess K, and Grant PJ. (2011). Inflammation and thrombosis in diabetes. Thromb Haemost, 105: 43–54.
5. Aaron I, Vinik MD, and Vinik E. (2003). Prevention of the complications of diabetes. Am J Manag Care, 9:63-80.
6. Renna NF, Diez ER, Lembo C, and Miatello RM. (2013). Role of Cox-2 in vascular inflammation: an experimental model of metabolic syndrome. Mediators Inflamm, 51:32-51.
7. Timothy HD, Bishop-Bailey CH, Liu HJ, and Schaefers OC. (1999). Cycloox ygenase-1 and -2 isoenzymes. Inter J Bioche & Cell Biology, 31:551-557.
8. Bagi Z, Erdei N, Papp Z, Edes I, and Koller A. (2006). Upregulation of vascular cyclooxygenase-2 in diabetes mellitus. Pharmacol Rep, 58:52-6.
9. Foudi N, Louedec L, Cachina T, Brink C, and Norel X. (2009). Selective cyclooxygenase-2 inhibition directly increases human vascular reactivity to norepinephrine during acute inflammation. Cardiovasc Res1, 81:269-77.
10. Fetalvero KM, Martin KA, and Hwa J. (2007). Cardioprotective prostacyclin signaling in vascular smooth muscle. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 82:109-18.
11. Vane J, and Corin RE. (2003). Prostacyclin: A Vascular Mediator. Eur J Vasc Endovasc Surg, 26:571–578.
12. Hamberg M, Svensson J, and Samuelsson B. (1975). Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. Proc Natl Acad Sci U S A, 72:2994-8.

13. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, and Creager MA. (1993). Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Circulation, 88:2510-6.
14. Bolego C, Buccellati C, Radaelli T, Cetin I, Puglisi L, Folco G, and Sala A. (2006). eNOS, COX-2, and prostacyclin production are impaired in endothelial cells from diabetics. Biochem Biophys Res Commun 6, 339:188-90.
15. Zoladz JA, Majerczak J, Duda K, and Chłopicki S. (2010). Endurance training increases exercise-induced prostacyclin release in young, healthy men--relationshipwith VO2max. Pharmacol Rep, 62:494-502.
16. Fuchsjäger-Mayrl G, Pleiner J, Wiesinger GF, Sieder AE, Quittan M, Nuhr MJ, Francesconi C, Seit HP, Francesconi M, Schmetterer L, and Wolzt M. (2002). Exercise training improves vascular endothelial function in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care, 25:1795-801.
17. Barone R, Bellafiore M, Leonardi V, and Zummo G. (2009. Structural analysis of rat patellar tendon in response to resistance and endurance training. Scand J Med Sci Sports, 19:782-9.
18. Salehi I, Mohammadi M, Farajnia S, Gaderi Sophi F, Badalzadeh R, Vatankhah, AM. (2007). Effect of Regular Swimming on Oxidative Stress and Atherogenic Index in Blood of Diabetic Male Rats. Scientific Journal of Hamadan University of Medical Sciences, 14:29-35.
19. Salehi I, Mohammadi M, Asadi Fakhr A. (2009). The Effect of Treadmill Exercise on Antioxidant Status in the Hearts of the Diabetic Rats. Scientific Journal of Hamadan University of Medical Sciences, 16:20-26.
20. De Cássia Cypriano Ervati Pinter R, Padilha AS, de Oliveira EM, Vassallo DV, and de Fúcio Lizardo JH. (2008). Cardiovascular adaptive responses in rats submitted to moderate resistance training. Eur J Appl Physiol, 103:605-13.
21. Farrell PA, Fedele MJ, Hernandez J, Fluckey JD, Miller JL 3rd, Lang CH, Vary TC, Kimball SR, and Jefferson LS. (1999). Hypertrophy of skeletal muscle in diabetic rats in response to chronic resistance exercise. J Appl Physiol, 87:1075-82.
22. Qi Z, He J, Zhang Y, Shao Y, and Ding S. (2011). Exercise training attenuates oxidative stress and decreases p53 protein content in skeletal muscle of type 2diabetic Goto-Kakizaki rats. Free Radic Biol Med, 50:794-800.
23. Marwick TH, Hordern MD, Miller T, Chyun DA, Bertoni AG, Blumenthal RS, Philippides G, and Rocchini A. (2009). Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from theAmerican Heart Association. Circulation, 119:3244-62.
24. Gordon BA, Benson AC, Bird SR, and Fraser SF. (2009). Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Res Clin Pract, 83:157-75.
25. Teixeira de Lemos E, Pinto R, Oliveira J, Garrido P, Sereno J, Mascarenhas-Melo F, Páscoa-Pinheiro J, and Teixeira F, Reis F. (2011). Differential effects of acute (extenuating) and chronic (training) exercise on inflammation and oxidative stress status in an animal model of type 2 diabetes mellitus. Mediators Inflamm, 253061:15.
26. Koopman R, Manders RJ, Zorenc AH, Hul GB, Kuipers H, Keizer HA, and van Loon LJ. (2005). A single session of resistance exercise enhances insulin sensitivity for at least 24 h in healthy men. Eur J Appl Physiol, 94:180-7.

27. Hong-tao Y, Shu-gang L, and Yong-cheng Z. (2010). Exercise contribute to attenuation of inflammation and oxidative stress in adipose tissue of IR rats. Proceedings of the 4th International Convention on Rehabilitation Engineering \& Assistive Technology; Shanghai, China. 1926071: Singapore Therapeutic, Assistive \& Rehabilitative Technologies (START) Centre, p. 1-4.
28. Henriksen EJ. (2002). Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. J Appl Physiol, 93:788-96.
29. Stergioulas AT, and Filippou DK. (2006). Effects of physical conditioning on lipids and arachidonic acid metabolites in untrained boys: a longitudinalstudy. Appl Physiol Nutr Metab, 31:432-41.
30. Mehta J, Mehta P, and Horalek C. (1983). The significance of platelet-vessel wall prostaglandin equilibrium during exercise-induced stress. Am Heart J, 105:895-900.
31. Karamouzis M, Karamouzis I, Vamvakoudis E, Ampatzidis G, Christoulas K, Angelopoulou N, and Mandroukas K. (2001). The response of muscle interstitial prostaglandin E(2)(PGE(2)), prostacyclin I(2)(PGI(2)) and thromboxane A(2)(TXA(2)) levels during incremental dynamic exercise in humans determined by in vivo microdialysis. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 64:259-63.
32. Jaime Sou Rosa, Pietro R, Galassetti, Stacy R, Oliver, Andria M, Pontello, Rebecca L, Flores, Frank P, Zaldivar and Masato Mitsuhashi. (2007). Changes in COX-2 and HSP-70 mRNA Following Exercise in Diabetic and Non-Diabetic Children. The FASEB J, 21:907.5.
33. Nam SM, Yi SS, Yoo KY, Park OK, Yan B, Song W, Won MH, Yoon YS, and Seong JK. (2011). Differential effects of treadmill exercise on cyclooxygenase-2 in the rat hippocampus at early and chronicstages of diabetes. Lab Anim Res, 27:189-95.
34. Cosentino F, Eto M, De Paolis P, van der Loo B, Bachschmid M, Ullrich V, Kouroedov A, Delli Gatti C, JochH, Volpe M, and Lüscher TF. (2003). High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelialcells: role of protein kinase C and reactive oxygen species. Circulation, 107:1017-23.
35. Krause Mda S, and de Bittencourt PI Jr. (2008). Type 1 diabetes: can exercise impair the autoimmune event? The L-arginine/glutamine coupling hypothesis. Cell Biochem Funct, 26:406-33.
36. Kingwell BA, Formosa M, Muhlmann M, Bradley SJ, and McConell GK. (2002). Nitric oxide synthase inhibition reduces glucose uptake during exercise in individuals with type 2 diabetesmore than in control subjects. Diabetes, 51:2572-80.
37. Newsholme P, Homem De Bittencourt PI, O' Hagan C, De Vito G, Murphy C, and Krause MS. (2009). Exercise and possible molecular mechanisms of protection from vascular disease and diabetes: the centralrole of ROS and nitric oxide. Clin Sci (Lond), 118:341-9.

The effect of eight weeks of resistance training on stimulatory and inhibitory factors of cardiac microvascular injuries in wistar diabetic rats

Gaeini AA[1], Bahramian A[2], Javidi M[2]
[1]Professor, University of Tehran,
[2]Msc Student in Exercise Physiology, University of Tehran

Received: 27 March 2013 Accepted: 29 June 2013

Abstract

Aim: Diabetes mellitus is a metabolic syndrome which is determined by insulin deficiency-induced hyperglycemic or decrease of in body insulin sensitivity. Chronic inflammation conditions in diabetes are associated with Cyclooxigenase 2 enzyme (COX-2) expression. The major metabolites of this enzyme, which play an important role in cardiovascular homeostasis are Prostocyclin (PGI-2) and Tromboxane (TXA-2). However, Prostocyclin is a potent vasodilator and prevents platelet aggregation and Tromboxane causes vasoconstriction, proliferation of smooth muscles and aggregation and remodeling of platelets. The present study investigates the effect of 8 weeks of resistance training on the expression of COX-2 enzyme and its metabolites such as TXA-2 and PGI-2 in wistar diabetic male rats.

Method: For this purpose, in an experimental study 24 wistar rats were purchased from Pasteur Institute of Iran and divided into resistance training (n=12) and control (n=12) groups. The resistance training protocol included 8 weeks (3 sessions per weeks) of ten sets of ladder ascending with free weights were attached to the rats' tails (70 to 75% of maximum capacity of carrying free weights by each rat).The animals were sacrificed 48 hours after the last session of training program and blood samples were taken. After the left ventricle was drained, stimulatory and inhibitory factors were measured and the data was analyzed by t-test via spss16 software.

Results: The results of independent t-test showed that there was a significant decrease in blood glucose ($P<0.05$); however, there was no significant difference in insulin levels among groups. In addition, t-test showed that resistance training did not induce any significant difference in TXA-2 and PGI-2 of training group in comparison with control group. In addition, COX-2 level in resistance training group (296.09±41.69) showed a significant increase compared with control group (252.8±26.8), ($P<0.05$).

Conclusion: The results of the study show that 8 weeks of resistance training does not have any significant impact on stimulatory and inhibitory factors of coronary artery injuries. It appears that the mentioned protocol does not have a significant effect on cardiac microvascular injuries. Due to the lack of information in this area, further study is unavoidable.

Key words: Cyclooxigenase 2 enzyme, Tromboxane 2, Prostocyclin 2, Blood glucose, Resistance training

*E-mail: aagaeini@yahoo.com