فصلنامه المپیک
سال بیست و یکم شماره۳ (پیاپی ۶۳) پاییز ۱۳۹۲

تاریخ دریافت: ۹۲/۲/۲۱
تاریخ تصویب: ۹۲/۲/۲۴

پاسخ و سازگاری آنزیم‌های COX-۲ ، PGI-۲ و TXA-۲ به تمرین مقاومتی فزاینده در رت‌های ویستار دیابتی

❖ **آیدا بهرامیان**؛ دانشجوی کارشناسی‌ارشد فیزیولوژی ورزشی دانشگاه تهران*
❖❖ **عباسعلی گائینی**؛ استاد فیزیولوژی ورزشی دانشگاه تهران
❖❖❖ **محمدرضا کردی**؛ دانشیار فیزیولوژی ورزشی دانشگاه تهران
❖❖❖❖ **علی صمدی**؛ استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه شاهد
❖❖❖❖❖ **محسن جاویدی**؛ دانشجوی کارشناسی‌ارشد فیزیولوژی ورزشی دانشگاه تهران
❖❖❖❖❖❖ **آیدا نصیریان**؛ دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزش دانشگاه تهران

چکیده: شـــرایط التهاب مزمن در بیماری دیابت با بیان آنزیم سیکلواکســـیژناز۲ (COX-۲) همراه است. پروستاسایکلین (PGI-۲) و ترومبوکســـان ۲A (TXA-۲) از متابولیت‌های مهم این آنزیم‌اند که در هموستاز قلبی- عروقی نقش مهمی دارند. هدف پژوهش حاضر مطالعهٔ پاسخ و سازگاری آنزیم‌های COX-۲، PGI-۲ و TXA-۲ به فعالیت ورزشـــی مقاومتی فزاینده در رت‌های ویستار دیابتی است. در مطالعه‌ای تجربی، ۴۹ سر رت ویستار پس از انجام مطالعهٔ آزمایشـــی، به چهار گروه فعالیت ورزشی مقاومتی کوتاه‌مدت (n=۱۰)، کنترل کوتاه‌مدت (n=۱۰)، تمرین مقاومتی طولانی‌مدت (n=۱۲) و کنترل طولانی‌مدت (n=۱۲) تقســـیم شـــدند. پروتکل تمرین مقاومتی شامل یک ست ده تکراری بالا رفتن از نردبان تمرینات مقاومتی همراه با وزنهٔ متصل به قاعدهٔ دم (با توجه به حداکثر ظرفیت حمل وزنهٔ هر رت) سه جلسه در هفته و به مدت هشت هفته بود. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین رت‌ها بی‌هوش شـــدند و خون‌گیری از قلب انجام شـــد. ســـپس، قلب رت برداشـــته و بطن چپ جداسازی شد و برای ســـنجش شاخص‌های COX-۲، PGI-۲ و TXA-۲ استفاده شـــد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نســـخه ۱۶ انجام شد. سطح معناداری α<۰/۰۵ در نظر گرفته شـــد. نتایج آزمون تی مستقل نشان داد بین میزان PGI-۲ قلب در گروه فعالیت ورزشی مقاومتی و کنترل کوتاه‌مدت (P=۰/۶۹۳) و تمرین ورزشی مقاومتی و کنترل طولانی‌مدت اختلاف معناداری وجود نداشت (P=۰/۱۰۳). همچنین، این یافته‌ها نشان داد اختلاف معناداری بین میزان TXA-۲ قلب در گروه فعالیت ورزشـــی مقاومتی و کنترل کوتاه‌مدت (P=۰/۲۹۴) و تمرین ورزشـــی مقاومتی و کنترل طولانی‌مدت (P=۰/۱۳۴) وجود نداشـــت. در این پژوهش میزان COX-۲ قلب در گروه تمرین ورزشـــی مقاومتی و کنترل کوتاه‌مدت تفاوت معناداری نداشـــت (P=۰/۳۴۹) اما در گروه تمرین ورزشی مقاومتی طولانی‌مدت در حد معناداری بیشتر از گروه کنترل طولانی‌مدت بود (P=۰/۰۲).
فعالیت ورزشی مقاومتی بر عوامل التهابی، تحریکی و مهاری در عروق قلبی بیماران دیابتی تأثیر مفیدی ندارد.

واژگان کلیدی: التهاب، آسیب عروق ریز و درشت قلبی، هایپرگلیسمی.

* E. mail: aida.bahramian@ut.ac.ir

مقدمه

افراد مبتلا به دیابت در معرض آسیب‌های گوناگونی قراردارند، مثل آسیب شبکیهٔ چشم، آسیب کلیوی، آسیب دستگاه عصبی و از همه شایع‌تر و مهم‌تر بیماری‌های قلبی- عروقی (۱، ۲، ۳). بیماری‌های قلبی- عروقی عامل اصلی مرگ در این بیماران به شمار می‌رود و بیماری عروق درشت (ماکروواسکولار) و بیماری عروق ریز (میکروواسکولار) را سبب می‌شود، از جمله رتینوپاتی، نفروپاتی و نوروپاتی و آرتریوپاتی دیابتی که اختلال آندوتلیالی، التهاب، تغییر در جریان خون و اختلالات پلاکتی را نیز دربرمی‌گیرد (۴).

شرایط التهاب مزمن در بیماری دیابت با بیان آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ (COX-۲)[1] همراه است (۵). آنزیم COX-۲ جزئی از واکنش‌های التهابی در پاسخ به تحریکات خارج سلولی سریعاً القا می‌گردد و با التهاب و درد ارتباط دارد (۶). آنزیم COX-۲ آنزیمی کلیدی در تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین‌هاست (۷). هر چند نقش بالقوهٔ این آنزیم در شرایط التهاب مزمن به خوبی معلوم شده است، هنوز سازوکار اصلی مسئول افزایش آن در بیماران دیابتی به طور کامل شناخته نشده است (۸). از متابولیت‌های مهم این آنزیم که در هموستاز قلبی- عروقی نقش مهمی دارد پروستاسایکلین (PGI-۲)[2] و ترومبوکسان A۲ (TXA-۲)[3] است (۹).

PGI-۲ مهم‌ترین محصول سوخت‌وساز اسید آراشیدونیک در 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 (۱۰).

TXA-۲ متابولیت ناپایدار حاصل از اسید آراشیدونیک است که اغلب در پلاکت‌ها با آنزیم TXA-۲ سنتتاز از پروستاگلاندین H۲ در پاسخ به تحریکات فیزیولوژیک و پاتولوژیک تولید می‌شود و میانجی در تبدیل PGG۲ به ترومبوکسان B۲ در پلاکت‌های انسانی کشف شده است و سبب انقباض و تکثیر عضلات صاف، انباشت و تغییر شکل پلاکت‌ها می‌شود (۱۱).

بیماری‌های عروق از جمله آترواسکلروز و میکروآنژیوپاتی دلیل اصلی مرگ و ناتوانی در بیماران دیابت ملیتوس است. آترواسکلروز در بیماران دیابتی زودتر از غیر دیابتی‌ها رخ می‌دهد و دشواری و شیوع آن بیشتر است (۱۲). در بیماران مبتلا به آترواسکلروز، COX-۲ 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 و همکارانش (۱۳) در سال ۲۰۰۶، میزان تولید COX-۲، نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی (eNOS)[4] و پروستاسایکلین در سلول‌های اندوتلیالی دیابتی‌ها را مطالعه کردند و با کشت سلول‌های اندوتلیالی دیابتی‌های نوع ۱ و افراد سالم،

1. Cyclooxygenase
2. Prostacyclin
3. Thromboxane
4. Endothelial nitric oxide synthase

میزان تولید eNOS ، COX-۲ و PGI-۲ را در این نمونه‌ها بررسی و اعلام کردند در سلول‌های اندوتلیالی بیماران دیابتی وابسته به انسولین، میزان eNOS و PGI-۲ کاهش می‌یابد که این کاهش پروستاسایکلین را به فرم القایی COX-۲ نسبت دادند.

طبق مطالعات انجام شده، تنظیم مثبت COX-۲ ریشه در هایپرگلیسمی دارد که با افزایش TXA-۲ و کاهش رهایش PGI-۲ همراه است و از آنجا که اختلالات آندوتلیالی پیشگوی اولیهٔ ابتلا به انواع CVD[1] مثل آترواسکلروز و حملهٔ قلبی است، فعالیت ورزشی عاملی درمانی در جلوگیری از اختلالات تنظیمی گلوکزی و لیپیدی در افراد دیابتی است و از عوارض و پیشرفت بیماری می‌کاهد.

گابریل و همکارانش (۱۴) با بررسی متون علمی، تأثیر ۱۶ هفته فعالیت ورزشی را بر دیابتی‌های نوع یک بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که تمرین روی دوچرخه عملکرد اندوتلیالی را در بسترهای عروقی گوناگون بیماران مبتلا به دیابت نوع یک و در معرض خطر بارز آنژیوپاتی دیابتی بهتر می‌کند.

در مطالعهٔ دیگری، جرزی و همکارانش (۱۵) تأثیر پنج هفته تمرین استقامتی با شدت متوسط را در مردان جوان فعال مطالعه و گزارش کردند این پروتکل باعث افزایش PGI-۲ شده و با افزایش VO_{2max} نیز همراه بوده است. همچنین، مطالعاتی گزارش کرده‌اند یک جلسه فعالیت ورزشی، غلظت متابولیت PGI-۲ را در ادرار، خون و عضله افزایش می‌دهد. همچنین، گزارش شده است هشت هفته تمرین استقامتی باعث افزایش معنادار متابولیت ادراری پروستاسایکلین در پسران تمرین نکردهٔ سالم شده است (۱۶).

دربارهٔ تأثیر فعالیت ورزشی بر این عوامل اطلاعات کمی در دسترس است. همچنین، علی‌رغم آنکه انجمن قلب و دیابت آمریکا به تازگی فعالیت ورزشی مقاومتی را برنامهٔ تجویز فعالیت ورزشی در افراد دیابتی اضافه کرده است (۱۷، ۱۸)، مطالعه‌ای که به بررسی پاسخ و سازگاری حاصل از این نوع فعالیت ورزشی و تمرین بر شاخص‌های مؤثر در هموستاز عروق قلبی دیابتی‌ها پرداخته باشد یافت نشد. با توجه به اهمیت این مهم در بیماران دیابتی و به منظور روشن‌تر شدن سازوکارهای پاسخ و سازگاری قلبی- عروقی بیماران دیابتی به فعالیت ورزشی مقاومتی، در این پژوهش هدف ما مطالعهٔ پاسخ و سازگاری COX-۲، PGI-۲ و TXA-۲ رت‌های ویستار دیابتی به تمرین ورزشی مقاومتی فزاینده است.

روش‌شناسی

روش تحقیق حاضر از نوع تجربی است و در آن پاسخ و سازگاری COX-۲ ، PGI-۲ و TXA-۲ رت‌های ویستار دیابتی به تمرین ورزشی مقاومتی فزاینده مطالعه شد. ۴۹ سر رت نر ویستار ۱۰-۸ هفته‌ای با محدودهٔ وزنی ۱۵۰-۱۳۰ 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 شد. این موش‌ها، برای سازگاری با محیط و رسیدن به دامنهٔ وزنی مطلوب حیوانات در

1. Cardiovascular disease

آزمایشگاه، در قفس‌های چهارتایی نگهداری شدند. پس از دو هفته، ۵ سر رت با دامنهٔ وزنی ۹±۲۱۴ گرم گروه پایلوت انتخاب شد و دیابت با تزریق داروی استرپتوتوزوسین (STZ)[1] در آن‌ها القا شد. این موش‌ها در بررسی‌های مقدماتی و بررسی قابلیت انجام پروتکل تمرین مقاومتی به کار رفتند. پس از انجام مطالعهٔ آزمایشی، نمونه‌ها به چهار گروه فعالیت ورزشی مقاومتی کوتاه‌مدت (n=۱۰)، کنترل کوتاه‌مدت (n=۱۰)، تمرین مقاومتی طولانی‌مدت (n=۱۲) و کنترل طولانی‌مدت (n=۱۲) تقسیم شدند.

شرایط نگهداری حیوانات. نگهداری حیوانات با توجه به خط مشی انجمن حمایت از حیوانات آزمایشگاهی مورد استفاده برای اهداف علمی و آزمایشگاهی صورت گرفت. حیوانات در حیوانخانهٔ دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران در قفس‌های پلی‌اتیلن شفاف، محیط با دمای ۳±۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد، میزان رطوبت ۴۵ تا ٪۶۰ و تحت چرخهٔ روشنایی- تاریکی (۱۲ ساعت نور ۱۲ ساعت تاریکی، ۷ شب تا ۷ صبح) نگهداری شدند (۱۹). در این پژوهش آب و غذا به وفور در اختیار رت‌ها گذاشته شد و بدان دسترسی آزاد داشتند.

القای دیابت. دیابت با تزریق تک دوز استرپتوزوتوسین حل شده در بافر فسفات با pH ۴/۵، به مقدار ۵۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن (داخل صفاقی، IP) القا شد. طبق این روش ۴۸ ساعت پس از تزریق، دیابت در رت‌ها ایجاد می‌شود. برای تأیید دیابت، چهار روز پس از تزریق استرپتوزوتوسین، با ایجاد جراحت کوچک در دم حیوانات، یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار داده شد و با دستگاه گلوکومتر نوار قرائت و قند خون بالای ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد (۲۰، ۲۱). شروع پروتکل فعالیت و تمرین ورزشی مقاومتی ۱۰ روز پس از القای دیابت صورت گرفت.

پروتکل فعالیت و تمرین مقاومتی. تمرین مقاومتی مورد استفاده در این پژوهش شامل یک ست ۱۰ تکراری با تناوب استراحت ۹۰ ثانیه، صعود از نردبان فعالیت ورزشی مقاومتی به ارتفاع ۱ متر و شیب ۸۵ درجه با وزنهٔ متصل به قاعدهٔ دم بود. این پروتکل با توجه به مطالعات پیشین (۲۲، ۲۳) و توانایی رت‌ها (با توجه به مطالعهٔ پایلوت) و نیز خطوط راهنمای انجمن قلب و دیابت آمریکا دربارهٔ اصول تمرین مقاومتی در دیابتی‌ها تعدیل شد (۱۷، ۱۸). پروتکل تمرین ورزشی مقاومتی کوتاه‌مدت بدین صورت بود که هفتهٔ اول هفتهٔ آشنایی بود و رت‌ها با پروتکل فعالیت ورزشی آشنا شدند. در انتهای هفتهٔ اول، حداکثر ظرفیت حمل وزنهٔ رت‌ها سنجیده شد. سپس، رت‌ها با شدت ۷۰ تا ۷۵ درصد حداکثر ظرفیت حمل وزنه[2]، یک جلسه تمرین مقاومتی انجام دادند. پروتکل فعالیت ورزشی مقاومتی طولانی‌مدت شامل هشت هفته تمرین مقاومتی پیش‌رونده با شدت متوسط بود. هفتهٔ اول هفتهٔ آشنایی بود و رت‌ها با پروتکل فعالیت ورزشی آشنا شدند. در انتهای هفتهٔ اول، حداکثر ظرفیت حمل وزنهٔ رت‌ها اندازه‌گیری شد و رت‌ها با شدت ۷۰ تا ۷۵ درصد حداکثر ظرفیت حمل وزنه، سه جلسه در

1. Streptozotocin
2. Maximum Carrying Capacity

هفته در هفت هفته بعد به فعالیت ورزشی پرداختند. در انتهای هر هفته (جلسهٔ سوم هفته) هفت تکرار با وزنهٔ تعیین شدهٔ قبلی انجام گرفت و در ۴-۳ تکرار بعدی با اضافه کردن وزنه‌های ۳۰ گرمی، حداکثر ظرفیت حمل وزنهٔ رت‌ها مجدداً اندازه‌گیری شد. هفتهٔ بعد، رت‌ها با ۷۰ تا ۷۵ درصد حداکثر ظرفیت حمل وزنهٔ جدید به فعالیت ورزشی پرداختند. تمامی 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.

نحوهٔ سنجش حداکثر ظرفیت حمل وزنه. نحوهٔ سنجش حداکثر ظرفیت حمل وزنه یا رکوردگیری به این صورت بود که در ابتدا پس از بستن کیسه به دم، حیوان ۳-۲ بار بدون بار و با کیسهٔ متصل به قاعدهٔ دم و ۳-۲ تکرار با وزنهٔ سبکِ ۰/۲ تا ۰/۵ وزن بدن خود (برای گرم کردن و عادت کردن به بالا رفتن) از نردبان بالا می‌رفت. سپس، وزنه‌ای معادل ۵۰ درصد وزن بدن حیوان در داخل کیسه قرار گرفت و در تکرارهای بعدی با اضافه کردن وزنه‌های ۳۰ گرمی تا رسیدن به درماندگی، رکورد حمل هر حیوان اندازه‌گیری شد. ملاک رسیدن به درماندگی، امتناع حیوان از بالا رفتن از نردبان پس از سه بار تحرک مداوم و شدید دم بود (۲۳، ۲۴).

جمع‌آوری نمونه‌های قلب و خون. برای بررسی پاسخ COX-۲، PGI-۲ و TXA-۲ نمونه‌برداری از گروه کنترل و فعالیت ورزشی مقاومتی کوتاه‌مدت پس از انجام پروتکل و به منظور بررسی سازگاری این عوامل به دورهٔ هشت هفته‌ای تمرینات مقاومتی، نمونه‌برداری از گروه کنترل و تمرین مقاومتی طولانی‌مدت، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ فعالیت ورزشی انجام گرفت. نمونه‌برداری از رت‌ها پس از ناشتایی شبانه انجام گرفت. زمان ۴۸ ساعت در گروه تمرین و کنترل طولانی‌مدت 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 شد و نمونه‌های خون مستقیم از قلب حیوان گرفته شد. سپس، قلب حیوان با دقت برداشته شد و در سرم فیزیولوژیک شستشو داده شد و در ترازوی دیجیتالی با دقت ۰/۰۰۰۱ گرم وزن‌کشی شد. سپس، قلب برش داده شد 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 انتقال یافت.

سنجش‌های بیوشیمیایی. ابتدا نمونه‌ها از حالت فریز خارج شد و مدتی در دمای اتاق قرار گرفت. سپس، نمونه‌ها وزن شد و مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم از هر نمونهٔ بطن چپ قلب در میکروتیوب الیکوت‌های کدگذاری شده قرار گرفت. سپس، به منظور جلوگیری از تجزیهٔ پروتئین‌های بافتی مقدار ۱ میلی‌لیتر محلول آنتی‌پروتئاز (بافر فسفات، ۷/۴= pH، با غلظت ۱ مولار و کوکتل پروبلاک به عنوان آنتی‌پروتئاز) 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 دور در دقیقه سانتریفیوژ (Hettich Mikro ۲۰۰R، ساخت کشور اتریش) شدند. سپس، مایع رویی (سوپرناتانت) جداسازی و در میکروتیوب‌های جداگانه ریخته شد و برای سنجش عوامل تحریکی و مهاری آسیب عروق قلبی (COX-۲، PGI-۲ و AXT-۲) استفاده شد. سنجش میزان COX-۲، PGI-۲ و TXA-۲ به روش الایزا و با استفاده از کیت کازابیو، ساخت کشور چین انجام شد. انسولین سرم به روش الایزا با استفاده از کیت شرکت مرکودیا[1]، ساخت سوئد (میزان حساسیت ۰/۰۷ μg/l) و میزان گلوکز سرم به روش فتومتری با استفاده از کیت پارس آزمون (میزان حساسیت ۵ mg/dl)، ساخت ایران اندازه‌گیری شد.

روش‌های آماری. از آزمون آماری تی مستقل برای مقایسهٔ بین گروهی استفاده شد. سطح معناداری آزمون‌های آماری α≤۰/۰۵ در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ و ترسیم نمودارها با استفاده از نرم‌افزار اکسل ۲۰۱۰ انجام گرفت.

یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار وزن بدن گروه‌های کنترل و تمرین کوتاه‌مدت و طولانی‌مدت در جدول ۱ و میانگین و انحراف معیار تغییرات قند خون در مراحل مختلف پژوهش در جدول ۲ ارائه شده است.

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

گروه	وزن اولیه	وزن نهایی
فعالیت ورزشی کوتاه‌مدت	۲۳۰/۳±۹/۳	۱۹۷/۷±۱۶/۴
کنترل کوتاه‌مدت	۲۳۳/۹±۹/۴	۲۱۳±۱۴/۳
فعالیت ورزشی طولانی‌مدت	۲۲۶/۹±۱۷/۱	۲۳۹/۹±۴۰/۵
کنترل طولانی‌مدت	۲۳۲/۴±۳۶/۵	۲۴۲/۴±۳۰/۸

* داده‌ها به میانگین و انحراف معیار (SD±M) بیان شده است.

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار تغییرات گلوکز خون (میلی‌گرم/دسی لیتر) گروه‌ها

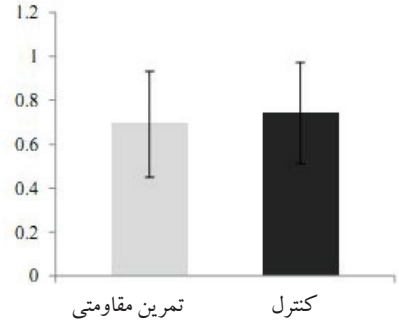
گروه	وزن اولیه	وزن نهایی
تمرین مقاومتی کوتاه‌مدت	۳۲۱±۱۷	۲۴۵±۳۱
کنترل کوتاه مدت	۳۳۱±۲۸	۲۲۷±۳۳
تمرین مقاومتی طولانی‌مدت	۴۳۷±۷۲	۲۱۵±۱۷
کنترل طولانی‌مدت	۴۳۸±۹۰	۲۴۷±۲۱

* داده‌ها به میانگین و انحراف معیار (SD±M) بیان شده است.

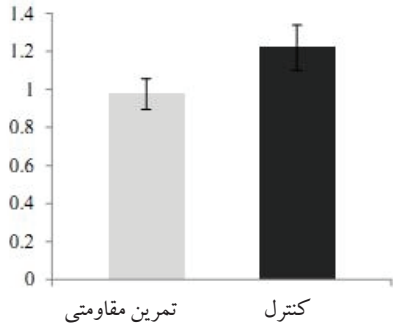
1. Mercodia

میزان انسولین خون بین گروه‌های تمرین مقاومتی و کنترل کوتاه‌مدت و تمرین مقاومتی و کنترل طولانی‌مدت تفاوت معناداری نداشت (به ترتیب، P=۰/۵۸۸، t= -۰/۵۵۴ و P=۰/۹۳۱، t = ۰/۰۸۷).

پاسخ و سازگاری PGI-۲ قلب به تمرین ورزشی مقاومتی. نتایج آزمون تی مستقل نشان داد بین میزان PGI-۲ قلب در گروه تمرین ورزشی مقاومتی و کنترل کوتاه‌مدت (P=۰/۶۹۳، شکل ۱) و تمرین ورزشی مقاومتی و کنترل طولانی‌مدت اختلاف معناداری وجود نداشت (P=۰/۱۰۳، شکل ۲).

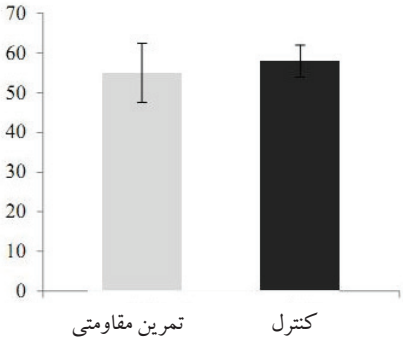


شکل ۱. پاسخ PGI-۲ بافت قلب به تمرین مقاومتی کوتاه‌مدت

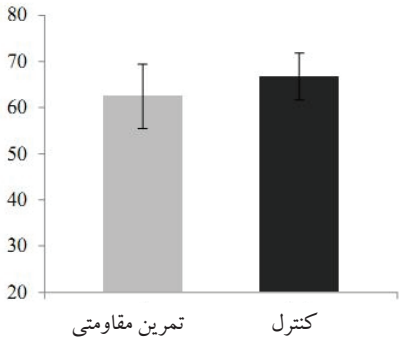


شکل ۲. سازگاری PGI-۲ بافت قلب به تمرین مقاومتی طولانی‌مدت

پاسخ و سازگاری TXA-۲ قلب به تمرین ورزشی مقاومتی. یافته‌ها نشان داد اختلاف معناداری بین میزان TXA-۲ قلب در گروه تمرین ورزشی مقاومتی و کنترل کوتاه‌مدت (P=۰/۲۹۴، شکل ۳) و تمرین ورزشی مقاومتی و کنترل طولانی‌مدت وجود نداشت (P=۰/۱۳۴، شکل ۴).

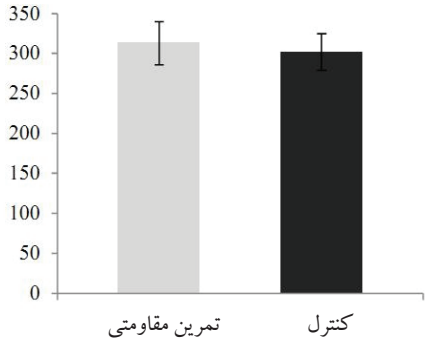


شکل ۳. پاسخ TXA-۲ بافت قلب به تمرین مقاومتی کوتاه‌مدت



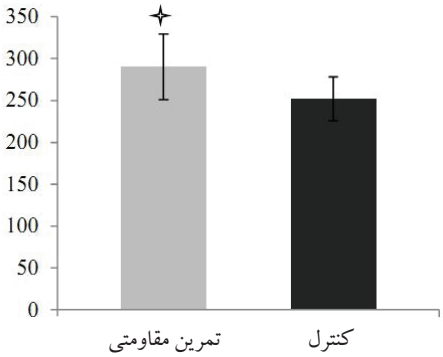
شکل ٤. سازگاری TXA-۲ بافت قلب به تمرین مقاومتی طولانی‌مدت

پاسخ و سازگاری COX-۲ قلب به فعالیت ورزشی و تمرین ورزشی مقاومتی. همچنین، نتایج آزمون تی مستقل نشان داد میزان COX-۲ قلب در گروه فعالیت ورزشی مقاومتی و کنترل کوتاه‌مدت



شکل ۵. پاسخ COX-۲ بافت قلب به فعالیت ورزشی مقاومتی کوتاه‌مدت

تفاوت معناداری نداشت (P=۰/۳۴۹، شکل ۵)، اما در گروه تمرین ورزشی مقاومتی طولانی‌مدت در حد معناداری بیشتر از گروه کنترل طولانی‌مدت بود (P=۰/۰۲، شکل ۶).



شکل ٦. سازگاری COX-۲ بافت قلب به تمرین مقاومتی طولانی‌مدت

بحث

آثار فعالیت ورزشی در اندام دیابتی‌ها مورد علاقهٔ فراوان جامعهٔ پزشکی و علمی است. هر چند آثار مفید و سودمند فعالیت ورزشی بر نیمرخ سوخت‌وساز بهتر شناخته شده است، آثار فعالیت ورزشی بر التهاب اندام بیماران دیابتی از جمله قلب آن‌ها در حال حاضر با مطالعه روی نمونه‌های حیوانی در حال روشن شدن است (۲۵).

نتایج پژوهش حاضر در این زمینه نشان داد اختلاف معناداری بین میزان PGI-۲ قلب در گروه فعالیت ورزشی مقاومتی و کنترل کوتاه‌مدت (P=۰/۶۹۳، شکل ۱) و تمرین ورزشی مقاومتی و کنترل طولانی‌مدت وجود نداشت (P=۰/۱۰۳، شکل ۲). مطالعاتی گزارش کرده‌اند یک جلسه فعالیت ورزشی، غلظت متابولیت PGI-۲ را در ادرار، خون و عضله افزایش می‌دهد. همچنین، گزارش شده است هشت هفته تمرین استقامتی باعث افزایش معنادار متابولیت ادراری پروستاسایکلین در پسران تمرین نکردهٔ سالم شده است (۲۶) که به نظر می‌رسد علت ناهمسو بودن این مطالعات با پژوهش حاضر در نوع آزمودنی‌ها باشد، زیرا بیماران دیابتی در هشت هفته با شدت التهاب زیادی مواجه می‌شوند و مقادیر پروستاسایکلین آن‌ها تغییر معناداری نداشت.

طبق مطالعات ما تاکنون پژوهشی تأثیر تمرین مقاومتی و تأثیر آن را بر مقادیر PGI-۲ بررسی نکرده است. در پژوهشی ناهمسو، جرزی و همکارانش (۱۵) گزارش کردند، پنج هفته تمرین استقامتی با شدت متوسط در مردان جوان فعال باعث

افزایش PGI-۲ شده که با افزایش VO_{2max} آن‌ها همراه بوده است. به نظر می‌رسد تمرینات استقامتی که با بهتر شدن VO_{2max} همراه‌اند باعث افزایش مقادیر PGI-۲ می‌شوند که این نتیجه با نتیجهٔ پژوهش حاضر همسو نیست و شاید علت آن را بتوان عدم تأثیر تمرین مقاومتی بر گسترش VO_{2max} ذکر کرد. همچنین، در پژوهش جرزی و همکارانش، برخلاف پژوهش حاضر که آزمودنی‌ها بیمار دیابتی بودند، آزمودنی‌ها سالم و فعال بودند که ممکن است دلیل این مغایرت باشد.

یافته‌ها نشان داد اختلاف معناداری بین میزان TXA-۲ قلب در گروه فعالیت ورزشی مقاومتی و کنترل کوتاه‌مدت (P=۰/۲۹۴، شکل ۳) و تمرین ورزشی مقاومتی و کنترل طولانی‌مدت وجود نداشت (P=۰/۱۳۴، شکل ۴).

جواهر و همکارانش(۲۷) دو گروه افراد عادی و بیماران عروق کرونری را فعالیت ورزشی دادند. هنگام فعالیت ورزشی در هر دو گروه، میزان PGI-۲ و TXA-۲ افزایش داشت و در افراد عادی PGI-۲ (۲۲۴ درصد) بیشتر از TXA-۲ (۲۴ درصد) افزایش داشت، در حالی که در افراد بیمار عروق کرونری AXT-۲ (۸۲ درصد) بیشتر از PGI-۲ (۴۳ درصد) افزایش داشت.

کارموزیس و همکارانش (۲۸) با انجام فعالیت ورزشی چرخ کارسنج در افراد عادی گزارش کردند میزان PGI-۲ افزایش و TXA-۲ در عضله کاهش می‌یابد و بیان کرده‌اند متابولیت‌های تولیدی عضله از اسید آرشیدونیک هنگام فعالیت ورزشی به شدت فعالیت بستگی دارد. مطالعات انجام شده نشان می‌دهد در اوایل دیابت، میزان بیان TXA-۲ افزایش می‌یابد. هر چند افزایش بیان آنزیم COX-۲ در دیابتی‌ها سبب افزایش عوامل وابسته به خود مثل TXA-۲ می‌شود، اما تنها عامل مؤثر بر بیان این متابولیت است، زیرا در این پژوهش با وجود افزایش معنادار بیان آنزیم COX-۲ تغییر معناداری در مقادیر TXA-۲ بین گروه‌های تمرین و کنترل مشاهده نشد. از این یافته می‌توان نتیجه گیری کرد مسیرهای ناشناختهٔ دیگری هم در بیان این متابولیت در افراد دیابتی وجود دارد که با مطالعات تکمیلی می‌توان آن‌ها را شناسایی کرد.

همچنین، نتایج و یافته‌ها نشان دادند میزان COX-۲ قلب در گروه تمرین ورزشی مقاومتی و کنترل کوتاه‌مدت تفاوت معناداری نداشت (P=۰/۳۴۹، شکل ۵)، اما در گروه فعالیت ورزشی مقاومتی طولانی‌مدت در حد معناداری بیشتر از گروه کنترل طولانی‌مدت بود (P=۰/۰۲، شکل ۶). از جمله عوامل مؤثر بر بیان مقادیر این آنزیم می‌توان به شدت التهاب اشاره کرد که در گروه تمرین ورزشی مقاومتی طولانی‌مدت رت‌ها به علت طولانی بودن دورهٔ دیابتی بودن، نسبت به گروه تمرین ورزشی کوتاه‌مدت بیشتر بود و این التهاب باعث افزایش مقادیر این آنزیم در آن‌ها شده است.

در پژوهشی ناهمسو با پژوهش حاضر، روسا و همکارانش (۲۹) گزارش کردند یک جلسه فعالیت ورزشی موجب تفاوت معناداری در بیان این آنزیم در افراد دیابتی نشده است و علت آن را وضعیت التهابی ذکر کردند، زیرا در وضعیت التهابی طولانی‌مدت مانند دیابت مزمن، بیان این ژن تغییر می‌کند.

مین نام و همکارانش (۳۰) گزارش کردند

فعالیت ورزشی تردمیل در حیوانات دیابتی، بیان آنزیم COX-۲ را در هیپوکمپ افزایش می‌دهد. بیان COX-۲ در شرایط طبیعی در آندوتلیال و سلول‌های عضلهٔ صاف بسیار کم است، اما بر اثر التهاب و محرک‌های فیزیکی و میتوژنی به سرعت افزایش می‌یابد. سازوکار اصلی مسئول افزایش COX-۲ در دیابتی‌ها به طور کامل شناخته نشده است. ولی در آزمایش‌هایی روی بدن موجود زنده، گزارش شده غلظت زیاد گلوکز در افزایش بیان COX-۲ مؤثر است. همچنین، در سلول‌های آندوتلیالی انسانی مقادیر زیاد گلوکز، تولید TXA۲- را افزایش می‌دهد که با افزایش بیان آنزیم COX-۲ ارتباط دارد (۵). مطالعه‌ای گزارش کرده است غلظت زیاد گلوکز از راه مسیر سیگنالی PKC به استرس اکسایشی و تنظیم مثبت COX-۲ می‌انجامد و در نهایت کاهش NO موجود و افزایش ترومبوکسان را به دنبال دارد (۳۱).

در پژوهش حاضر، افزایش COX-۲ با کاهش گلوکز خون در گروه فعالیت ورزشی همراه بود که می‌توان نتیجه گرفت افزایش COX-۲ از راه سازوکاری مستقل از غلظت گلوکز انجام شده است. هرچند از جمله عوامل مؤثر بر بیان مقادیر این آنزیم شدت التهاب است، ولی چون مدت و شدت اجرای پروتکل ورزشی بر بیان این آنزیم مؤثر است، علت افزایش معنادار COX-۲ در پژوهش حاضر را می‌توان مدت دیابتی بودن رت‌ها و اجرای پروتکل هشت هفته‌ای دانست که ناشی از شدت التهاب به دلیل دیابتی بودن آن‌هاست. با اندازه‌گیری و سنجش متغیرهای دیگری همچون NO می‌توان دربارهٔ تأثیر فعالیت ورزشی مقاومتی بر این آنزیم‌ها و متابولیت‌ها اطلاعات بیشتری کسب کرد و مسیرهای تازه‌ای را روشن ساخت.

نتیجه‌گیری

نتایج این پژوهش بیانگر این است که یک جلسه فعالیت ورزشی مقاومتی، همچنین سازگاری به هشت هفته فعالیت ورزشی مقاومتی باعث بهبود نیمرخ سوخت‌وسازی و کنترل گلوکز خون می‌گردد اما با احتیاط می‌توان بیان کرد که فعالیت ورزشی مقاومتی بر عوامل التهابی، تحریکی و مهاری در بیماران دیابتی تأثیر مفیدی ندارد. از آنجا که تحقیقات در این زمینه بسیار محدود است، نیاز به تحقیقات بیشتر و کامل‌تری جهت بررسی سازوکارهای مربوط لازم است.

منابع

۱. گائینی، عباسعلی، ۱۳۷۷، ورزش و دیابت وابسته به انسولین (نوع۱)، المپیک، سال ششم، شمارهٔ ۳و۴، (پیاپی۱۲)، ۷۷-۸۴.

۲. علیجانی، عیدی، ۱۳۸۰، نقش فعالیت‌های ورزشی در کنترل و پیشگیری بیماری دیابت، المپیک، سال نهم، شماره ۱و ۲، (پیاپی۱۹): ۶۳-۷۲.

۳. سردار، محمدعلی؛ رجبی، حمید؛ شمسیان، سیدعلی‌اکبر؛ تقوی، سید مرتضی، ۱۳۸۴، اثر تعاملی تمرین هوازی و مصرف قرص گلی بن کلامید بر کنترل قند بیماران دیابتی نوع ۲»، المپیک، سال سیزدهم، شمارهٔ ۲، (پیاپی ۳۰): ۹۵-۱۰۷.

Aaron, I.; Vinik, M.D.; PhD, FCP, FACP; and Etta Vinik, Med (2003). "Prevention of the Complications of Diabetes". Am J Manag Care. 9:S63-S80.

5. Renna, N.F.; Diez, E.R.; Lembo, C.; Miatello, R.M. (2013). "Role of Cox-2 in vascular inflammation: an experimental model of metabolic syndrome". Mediators Inflamm;:513251.

6. Higashi, Y,; Kanekura, T.; Kanzaki, T. (2000). "Enhanced expression of cyclooxygenase (COX-2) in human skin epidermal cancer cells: evidence forgrowth suppression by inhibiting COX-2 expression". Int J Cancer; 86(5): 667-71.

7. Timothy, Hla, D.; Bishop-Bailey, C.H.; Liu, H.J.; Schaefers, O.C.; Trifan (1999). " Cycloox ygenase-1 and -2 isoenzymes". The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 31 :551-557.

8. Bagi, Z.; Erdei, N.; Papp, Z.; Edes, I,; Koller, A. (2006). "Upregulation of vascular cyclooxygenase-2 in diabetes mellitus". Pharmacol Rep;58 Suppl:52-6.

9. Fetalvero, K.M.; Martin, K.A.; Hwa, J (2007). "Cardioprotective prostacyclin signaling in vascular smooth muscle", Prostaglandins Other Lipid Mediat, 82(1-4):109-18.

10. Vane, J. and Corin, R.E. (2003). "Prostacyclin: A Vascular Mediator". Eur J Vasc Endovasc Surg, 26, 571–578.

11. Hamberg, M.; Svensson, J.; Samuelsson, B. (1975). "Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides". Proc Natl Acad Sci U S A; 72(8): 2994-8.

12. Johnstone, M.T.; Creager, S.J.; Scales, K.M.; Cusco, J.A.; Lee, B.K.; Creager, M.A. (1993). "Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus". Circulation; 88(6): 2510-6.

13. Bolego, C.; Buccellati, C.; Radaelli, T.; Cetin, I.; Puglisi, L.; Folco, G.; Sala, A. (2006). "eNOS, COX-2, and prostacyclin production are impaired in endothelial cells from diabetics". Biochem Biophys Res Commun, 6;339(1):188-90.

14. Fuchsjäger-Mayrl, G.; Pleiner, J.; Wiesinger, G.F.; Sieder, A.E.; Quittan, M.; Nuhr, M.J.; Francesconi, C.; Seit, H.P.; Francesconi, M.; Schmetterer, L.; Wolzt, M. (2002). "Exercise training improves vascular endothelial function in patients with type 1 diabetes". Diabetes Care; 25(10): 1795-801.

15. Zoladz, J.A.; Majerczak, J.; Duda, K.; Chlopicki, S. (2010). "Endurance training increases exercise-induced prostacyclin release in young, healthy men-relationshipwith VO2max". Pharmacol Rep; 62(3):494-502.

16. Stergioulas, A.T.; Filippou, D.K. (2006). "Effects of physical conditioning on lipids and arachidonic acid metabolites in untrained boys: a longitudinalstudy". Appl Physiol Nutr Metab; 31(4):432-41.

17. Marwick, T.H.; Hordern, M.D.; Miller, T.; Chyun, D.A.; Bertoni, A.G.; Blumenthal, R.S.; Philippides, G.;

Rocchini, A. (2009). "Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from theAmerican Heart Association". Circulation, 119(25): 3244-62.

18. Statements, P. (2012). "Standards of medical care in diabetes", Diabetes care, 35(supplement 1), S11-S63.

19. Barone, R.; Bellafiore, M.; Leonardi, V.; Zummo, G. (2009). "Structural analysis of rat patellar tendon in response to resistance and endurance training". Scand J Med Sci Sports;19(6):782-9.

20. Salehi, I.; Mohammadi, M.; Farajnia, S.; Gaderi Sophi, F.; Badalzadeh, R.; Vatankhah, A.M. (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(3); 29-35.

21. 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(2);20-26.

22. de Cássia Cypriano, Ervati Pinter, R.; Padilha, A,S,; de Oliveira, E.M.; Vassallo, D.V.; de Fúcio Lizardo, J.H. (2008). "Cardiovascular adaptive responses in rats submitted to moderate resistance training", European journal of applied physiology, 103(5): 605-13.

23. Farrell, P.A.; Fedele, M.J.; Hernandez, J.; Fluckey, J.D.; Miller III, J.L.; Lang, CH., et al. (1999). "Hypertrophy of skeletal muscle in diabetic rats in response to chronic resistance exercise". Journal of Applied Physiology, 87(3): 1075-82.

۲۴. خالدی، ندا، ۱۳۹۰، بررسی میزان تغییرات بیان ژن ACTN۳ و ACTN۲ سارکومر عضلهٔ اسکلتی با یک دورهٔ تمرین مقاومتی در موش‌های صحرایی اسپراگ. رسالهٔ دکتری دانشگاه تهران.

25. Teixeira de Lemos, E.; Pinto, R.; Oliveira, J.; Garrido, P.; Sereno, J.; Mascarenhas-Melo, F. et al (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. Stergioulas, A.T.; Filippou, D.K. (2006). "Effects of physical conditioning on lipids and arachidonic acid metabolites in untrained boys: a longitudinalstudy". Appl Physiol Nutr Metab; 31(4):432-41.

27. Mehta, J.; Mehta, P.; Horalek, C. (1983). "The significance of platelet-vessel wall prostaglandin equilibrium during exercise-induced stress". Am Heart J., 105(6):895-900.

28. Karamouzis, M.; Karamouzis, I.; Vamvakoudis, E.; Ampatzidis, G.; Christoulas, K.; Angelopoulou, N.; 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(4-5):259-63.

29. Jaime Sou, Rosa1; Pietro, R.; Galassettil, 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 Journal. 21:907.5.

30. Nam, S.M.; Yi, S.S.; Yoo, K.Y.; Park, O.K.; Yan, B.; Song, W.; Won, M.H.; Yoon, Y.S.; Seong, J.K. (2011). "Differential effects of treadmill exercise on cyclooxygenase-2 in the rat hippocampus at early and chronicstages of diabetes". Lab Anim Res, 27(3):189-95.

31. Cosentino, F.; Eto, M.; De Paolis, P.; van der Loo, B.; Bachschmid, M.; Ullrich, V.; Kouroedov, A.; Delli Gatti, C.; Joch, H.; Volpe, M.; Lüscher, T.F. (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(7):1017-23.

termined by maximum capacity of carrying free weights). The animals were sacrificed 48 hours after the last session of training program and sample blood was taken. After the left ventricle was drained, COX-2, PGI-2 and TXA-2 were measured; the data were analyzed by t-test via spss16 software. Results: The results of independent t-test show no significant difference between PGI-2 level of heart in acute resistance exercise and control group (p=0.693) and prolonged resistance exercise and control group (p=0.103). Also, there were no significant difference between TXA-2 level of heart in acute resistance exercise and control group (p=0.134) and prolonged resistance exercise and control group (p=0.103). In this study there were no significant difference in COX-2 level of heart between acute resistance training and its control group (p=0.349), but in prolonged resistance exercise group this value was significant (p=0.02). Conclusion: It appears that resistance exercise doesn't have any significant effect on inflammatory, stimulatory and inhibitory factors of microvascular and macrovascular in diabetic patients.

Keywords: Hyperglycemia, Inflammation, Microvascular and Macrovascular Injuries

ABSTRACT

ABSTRACT

The response and adaptation of COX-2, PGI-2 and TXA-2 on diabetic wistar rats to progressive resistance training

❖ Bahramian, A., Msc Student of Exercise Physiology in University of Tehran
❖ ❖ Gaeini A.A., Professor of Exercise Physiology in University of Tehran
❖ ❖ ❖ Kordi, M.R., Associate Professor of Exercise Physiology in University of Tehran
❖ ❖ ❖ ❖ Samadi, A., Assistant Professor of Shahed University
❖ ❖ ❖ ❖ ❖ Javidi, M., Msc Student of Exercise Physiology in University of Tehran
❖ ❖ ❖ ❖ ❖ ❖ Nasirian, A., Msc Student of Exercise Physiology in University of Tehran

Background and aim: Cardiovascular diseases are the main reason of mortality in diabetic patients which include micro-vascular and macrovascular injuries. 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 2 (PGI-2) and Tromboxane (TXA-2). The present study investigates the response and adaptation of COX-2 , PGI-2 and TXA-2 on diabetic wistar rats to progressive resistance training. Methods: in an experimental study 49 wistar rats were purchased from Pasteur institute of Iran and divided into acute resistance exercise (n=10) , acute control (n=10), prolonged resistance exercise (n=12) and prolonged control(n=12) groups. The prolonged resistance exercise protocol included 8 weeks (3 sessions per weeks) of 10 sets of ascending from ladder and free weights were attached to rats' tails (this overload is de-