Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016

Physiology and Pharmacology, 18 (1), 1-15
Spring 2014 [Article in Persian]

Physiology and Pharmacology

Review Article

Role of oxygen and nitrogen free radicals in diabetes-induced atherosclerosis, and effects of exercise on it

Simin Riahi[1], Mohammad Taghi Mohammadi[2*], Vahid Sobhani[1]

1. Exercise Physiology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Dept. of Physiology and Biophysics, Faculty of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 18 Sep 2013 **Accepted: 17 Mar 2014**

Abstract

Free radical can be defined as a molecule or molecular fragments containing unpaired electron in the outer orbital, which react with nearby molecules to get stability. There are two types of them in the body: oxygen free radicals and nitrogen free radicals. Our body has an antioxidant defense system which prevents accumulation of these radicals. There is a balance between free radical production and antioxidant defense system. Excessive free radical production or weak antioxidant system leads to oxidative or nitrosative stress. Diabetes mellitus is one of most important diseases that show cell injury due to oxidative and nitrosative stress in many tissues especially arteries. It causes atherosclerotic plaques in arteries by induction of inflammation, increasing the adhesive molecule expression, extravasation of circulating inflammatory cells, over-expression of some transcription factors, and fat deposition in the wall of arteries. Exercise is one of the main factors that influence production of free radicals and performance of antioxidant defense system. Although strenuous and acute exercise induces oxidative stress by increasing production of free radicals, but regular moderate exercise causes resistance against oxidative and nitrosative stress by potentiating antioxidant defense/repair systems. It appears that regular exercise accompanied by changes in life style is effective in reducing complications of diabetes, especially in prevention of atherosclerosis.

Key words: Diabetes mellitus, Oxidative stress, Nitrosative stress, Atherosclerosis, Exercise

[*] Corresponding author e-mail: Mohammadimohammadt@bmsu.ac.ir
Mohammadi.mohammadt@yahoo.com
Available online at: www.phypha.ir/ppj

فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۸ (۱)، ۱- ۱۵
بهار ۱۳۹۳

فیزیولوژی و فارماکولوژی

Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016

مقاله مروری

نقش رادیکال های آزاد اکسیژن و نیتروژن در بروز آترواسکلروز ناشی از دیابت و تاثیر فعالیت ورزشی بر آن

سیمین ریاحی[۱]، محمد تقی محمدی[۲*]، وحید سبحانی[۱]
۱. مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزش، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران
۲. گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران

دریافت: ۲۷ شهریور ۹۲ پذیرش: ۲۶ اسفند ۹۲

چکیده

رادیکال آزاد به مولکول و یا قطعات مولکولی گفته می‌شود که در خارجی‌ترین لایهٔ خود دارای الکترون جفت نشده بوده و با دیگر اتم‌ها و مولکول‌های مجاور خود واکنش داده تا به حالت پایدار درآید. رادیکال‌های آزاد به دو صورت رادیکال‌های فعال اکسیژن و نیتروژن در بدن وجود دارند. بدن در برابر رادیکال های آزاد دارای سیستم دفاع آنتی اکسیدانی است که این سیستم تا حدود زیادی از تجمع رادیکال‌های آزاد جلوگیری بعمل می‌آورد. بین تولید رادیکال‌های آزاد و سیستم آنتی‌اکسیدانی بدن تعادل برقرار است و در صورت افزایش تولید رادیکال های آزاد و یا تضعیف سیستم آنتی اکسیدانی استرس نیتروزاتیو و یا اکسیداتیو ایجاد می‌شود. دیابت قندی از جمله بیماری‌هایی است که در آن استرس اکسیداتیو و نیتروزاتیو در اکثر بافت های بدن بویژه شریان‌ها آسیب ایجاد نموده و از طریق ایجاد التهاب، افزایش مولکولهای چسبنده سلولی و خروج سلول های التهابی موجود در گردش خون، و افزایش بیان برخی فاکتورهای نسخه برداری و رسوب چربی در دیواره عروق سبب ایجاد پلاک‌های آترواسکلروزی می‌شود. از عواملی که روی تولید رادیکال آزاد و سیستم دفاع آنتی اکسیدانی تاثیر دارند می‌توان به ورزش اشاره کرد. گرچه ورزش شدید و حاد با تشدید تولید رادیکال های آزاد سبب ایجاد استرس اکسیداتیو در بدن می‌شود ولی ورزش منظم با شدت متوسط با تقویت سیستم آنتی اکسیدانی و ترمیمی سبب مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو و نتیروزاتیو شده و به نظر می‌رسد ورزش منظم همراه با تغییر در شیوه زندگی در کاهش عوارض دیابت و بویژه مهار آترواسکلروز موثر باشد.

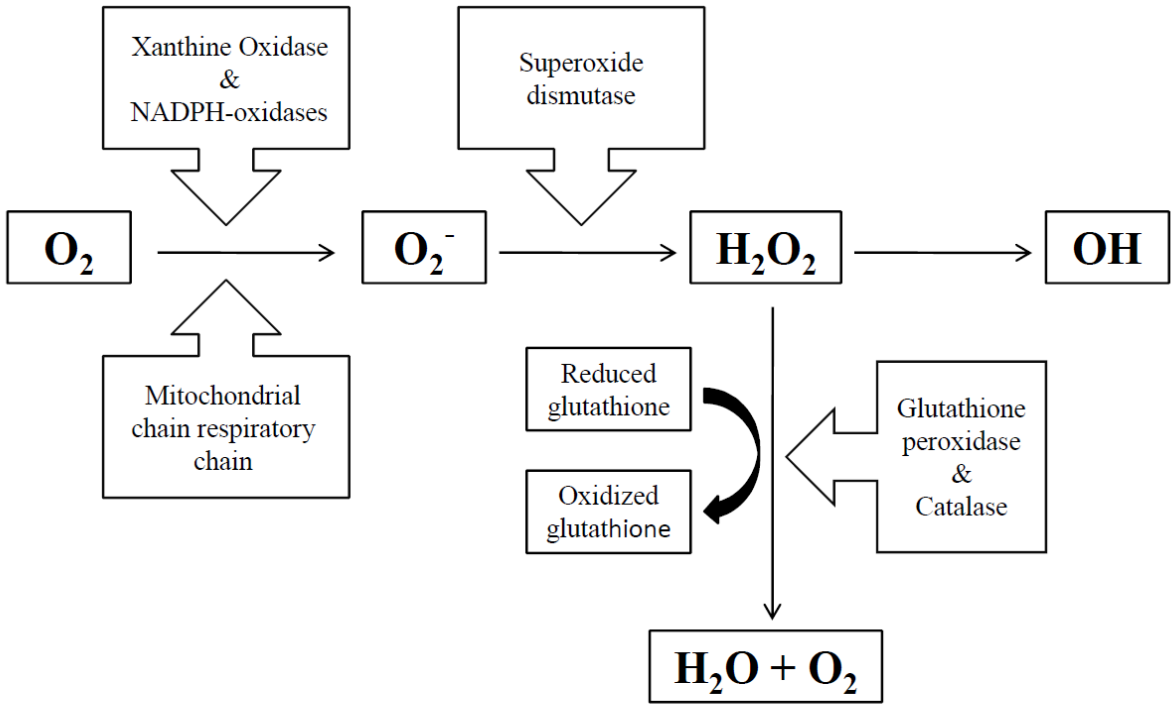
واژه‌های کلیدی: دیابت قندی، استرس اکسیداتیو، استرس نیتروزاتیو، آترواسکلروز، ورزش

مقدمه

رادیکال آزاد به مولکول و یا قطعات مولکولی بسیار واکنش پذیری گفته می‌شود که در خارجی‌ترین لایهٔ خود دارای الکترون جفت نشده (منفرد) باشد. وجود الکترون جفت نشده در رادیکال های آزاد باعث می‌شود که این مولکول‌ها وضعیت ناپایداری داشته و با دیگر اتم‌ها و مولکول‌های مجاور خود واکنش داده تا به حالت پایدار درآیند [۸]. رادیکال‌های آزاد محصول متابولیسم طبیعی سلول‌های بدن بوده و تمایل شدیدی برای بدست آوردن الکترون از ماکرومولکول‌های بیولوژیک همچون اسیدهای چرب، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک دارند [۱]. این رادیکال‌ها بسته به میزان آنها در بدن نقش دوگانه‌ای دارند و می‌توانند برای بدن مفید یا مضر باشند. رادیکال های آزاد در غلظت‌های فیزیولوژیک برای عملکرد

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات:
Mohammadi.mohammadt@yahoo.com
Mohammadimohammadt@bmsu.ac.ir
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016



شکل ۱- مسیر های تولید رادیکال های آزاد اکسیژن در بافت های بدن

طبیعی سلول ضروری بوده و افزایش کم تا متوسط آن نقش تنظیم کننده مسیرهای پیام رسان سلولی دارد [۱]. برای مثال این مواد با فعال کردن مسیر های پیام رسان داخل سلولی و تغییر در نسخه برداری از ژن‌های مربوط به آنزیم‌های سیستم آنتی اکسیدانی، پروتئین‌های ترمیم کننده DNA و پروتئین‌های ضد آپوپتوز نقش تنظیمی خود را در شرایط طبیعی ایفا می‌نمایند [۵۰].

در حالت طبیعی سیستم آنتی‌اکسیدانی بدن تا حدود زیادی از تجمع رادیکال‌های آزاد در بافت های مختلف جلوگیری بعمل می‌آورد. بین تولید رادیکال‌های آزاد و سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن تعادل برقرار است. عدم تعادل بین میزان تولید رادیکال‌های آزاد و سیستم دفاع آنتی اکسیدانی سبب بوجود آمدن استرس اکسیداتیو می‌شود [۲۵]. این عدم تعادل به چند علت در بدن ایجاد می‌شود. یکی از این دلایل افزایش تولید رادیکال آزاد بدون تغییر در سیستم دفاع آنتی اکسیدانی بوده و تضعیف سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی علیرغم تولید رادیکال‌های آزاد طبیعی علت دیگر آن می‌باشد [۸]. در نهایت ترکیبی از این دو حالت یعنی افزایش تولید رادیکال آزاد و تضعیف سیستم دفاع آنتی اکسیدانی یکی دیگر از دلایل افزایش این رادیکال ها و ایجاد استرس اکسیداتیو در بدن است [۸]. به علت نقش بیولوژیکی رادیکال‌های آزاد در سلول دفاع آنتی اکسیدانی از حذف کامل آنها از بدن جلوگیری می‌نماید [۱۶]. اما تولید بیش از حد طبیعی این رادیکال‌های فعال و تجمع آنها در بدن سبب بروز فرآیند استرس اکسیداتیو شده که با تخریب ماکرومولکول‌های حیاتی سلول‌ها باعث ایجاد آسیب در بافت های مختلف بدن می شود [۲۵].

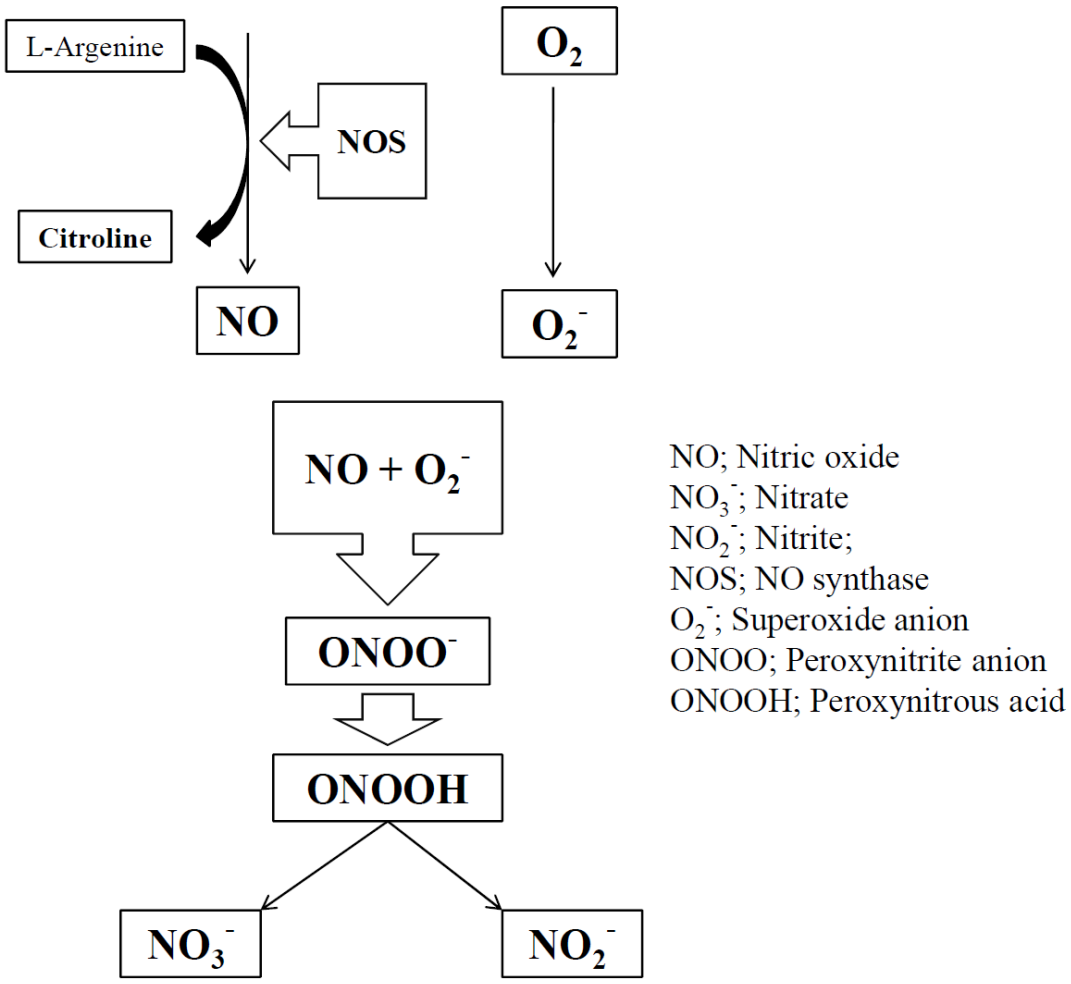
رادیکال های آزاد اکسیژن و نیتروژن: رادیکال‌های آزاد به دو صورت در سلول‌ها و بافت های مختلف بدن دیده می‌شوند. دسته اول رادیکال‌های فعال اکسیژن (Reactive oxygen species, ROS) بوده که از مهم ترین آنها می‌توان به آنیون سوپراکسید، پراکسید هیدروژن و هیدروکسیل اشاره کرد. دسته دوم رادیکال‌های فعال نیتروژن (Reactive nitrogen species, RNS) هستند که نیتریک اکساید از مهم ترین آنها به شمار می‌رود.

رادیکال های آزاد اکسیژن مهم ترین رادیکال های تولید شده در سیستم‌های بیولوژیکی بوده و آنیون سوپراکسید (O_2^-) از مهم ترین این رادیکال ها در سلول می‌باشد. آنیون سوپراکسید در نتیجه احیاناً کامل اکسیژن در مسیر زنجیره انتقال الکترون و یا از طریق واکنش‌های متابولیکی با اضافه شدن یک الکترون به اکسیژن مولکولی تولید می‌شود [۴۷].

Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016

این رادیکال توسط آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (Superoxide dismutase, SOD) سریعاً به پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و اکسیژن تبدیل می‌شود (شکل ۱). پراکسید هیدروژن ترکیبی فعال است و نسبت به سوپراکسید دارای ثبات بیشتری بوده و به علت توانایی عبور از غشای سلول دارای خاصیت سمیت سلولی است. اثر سمیت این ترکیب به علت توانایی آن در تولید رادیکال هیدروکسیل (OH) در حضور یون‌های آهن و مس می‌باشد [۱۸]. رادیکال هیدروکسیل قادر به عبور از غشای سلول نمی‌باشد ولی بسیار فعال بوده و به دلیل دارا بودن خاصیت اکسیدکنندگی شدید به سیستم‌های بیولوژیک و مولکول‌های مجاور خود شدیداً آسیب می‌زند [۱۸]. گرچه پراکسید هیدروژن در غلظت‌های فیزیولوژیک می‌تواند با اکسید کردن گروه تیول پروتئین به عنوان یک سیگنال متابولیک عمل نماید ولی در غلظت‌های بالا منجر به آسیب سلولی می شود که از جمله این آسیب‌ها می‌توان به غیر فعال شدن آنزیم گلیکولیتیک گلیسرآلدئید۳- فسفات و یا آسیب به DNA را نام برد [۴].

رادیکال‌های آزاد نیتروژن به مولکول‌های دارای مرکز فعال نیتروژن گفته می‌شود که نیتریک اکساید (NO) و پراکسی نیتریت ($ONOO^-$) از مهم ترین این رادیکال ها به شمار می‌روند. نیتریک اکساید یک مولکول کوچک و بسیار فعال بوده و توسط آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز (Nitric oxide synthase, NOS) ساخته می‌شود (شکل ۲). نیمه عمر NO چند ثانیه است ولی در شرایط هایپوکسی ثبات بیشتری داشته و به علت محلول بودن در آب و چربی از غشای سلول و سیتوپلاسم به راحتی عبور می‌کند [۵۶].



شکل ۲- مسیرهای تولید رادیکال های آزاد نیتروژن در بافت های بدن

Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016

مولکول NO به تنهایی برای سلول خطری ندارد اما می‌تواند با آنیون سوپراکسید ترکیب شده و پراکسی نیتریت را تولید نماید که ترکیبی بشدت خطرناک می‌باشد. (شکل ۲)، [۵۶]. مطالعات اخیر نشان می‌دهد NO در غلظت‌های کم خاصیت آنتی اکسیدانی داشته و آنیون سوپراکسید را خنثی می‌کند [۵۱]. ولی در غلظت‌های بالا با تشکیل ترکیب پراکسی نیتریت سبب آزادسازی سیتوکروم c از غشای میتوکندری شده و با فعال کردن کاسپازها باعث ایجاد آپوپتوز (مرگ برنامه ریزی شده سلول) می‌شود [۸]. پراکسی نیتریت در مقایسه با سایر رادیکال‌های آزاد نیمه عمر طولانی‌تری داشته و با انتشار آن در سلول باعث ایجاد آسیب رسانی بیشتر می شود [۸]. این ترکیب از طریق نیتراته کردن پروتئین‌ها، شکستن رشته DNA و تغییر در بازهای سازنده آن، تغییر در فرآیند پیام رسانی سلول، تغییر عملکرد طبیعی میتوکندری، و در نهایت تغییر در نسخه برداری و بیان ژن سبب آسیب به سلول های بدن می شود [۴۰].

آسیب‌های اکسیداتیو و نیتروزاتیو: افزایش مزمن و یا بیش از حد رادیکال‌های آزاد روی عملکرد فیزیولوژیکی سلول‌ها اثر مخرب داشته و باعث تغییرات غیر قابل بازگشت در ساختمان ماکرومولکول‌های بیولوژیکی می‌شود [۲۰]. از جمله آسیب‌های ایجاد شده به ماکرومولکول های موجود در سلول می‌توان به شکسته شدن رشته DNA، پراکسیداسیون لیپیدهای غشا سلولی، صدمه به پروتئین‌های ناقل در غشا و آسیب آنزیم‌های داخل سلولی اشاره کرد [۴].

اسیدهای نوکلئیک یکی از اهداف رادیکال‌های آزاد بوده و این رادیکال ها می توانند صدمات خطرناک و غیر قابل برگشت در ساختمان این ماکرومولکول های حیاتی ایجاد نمایند. مطالعات اخیر نشان می‌دهند آسیب اکسیداتیو با ایجاد تغییرات دائمی در ماده ژنتیکی اولین مرحله در شروع جهش، سرطان و پیری است [۵۶]. رادیکال هیدروکسیل و مالون دی آلدئید ایجاد شده از پراکسیداسیون لیپیدها با مولکول DNA واکنش داده و داکسی آدنوزین و داکسی گوآنوزین را بوجود می‌آورد. این ترکیبات ایجاد شده کاملاً سرطان‌زا و جهش زا بوده و علاوه بر تغییرات ساختاری عملکرد DNA را نیز تحت تاثیر قرار می‌دهند [۶، ۲۶، ۳۲]. برای مثال استرس اکسیداتیو ایجاد شده در سلول β پانکراس فعالیت پروموتور ژن انسولین و میزان mRNA آن را کاهش می‌دهد [۲۲]. از طرفی مطالعات اخیر نشان می‌دهد تولید فراوان NO توسط ماکروفاژها با ایجاد استرس نیتروزاتیو و دآمیناسیون بازهای سازنده DNA خطر سرطان در بافت های دچار التهاب را تشدید می‌کند [۴۰].

لیپیدهای موجود در غشاهای سلولی یکی دیگر از اهداف رادیکال‌های آزاد بوده و این رادیکال‌ها با پراکسیداسیون فسفولیپیدهای غشایی، از بین بردن ساختار دو لایه غشا سلولی و تحت تاثیر قرار دادن عملکرد پروتئین‌های غشایی باعث آسیب در سلول می شوند [۱۶]. گر چه در شرایط طبیعی لیپیدهای سلولی خیلی سریع بازسازی می‌شوند اما بسیاری از محصولات ناشی پراکسیداسیون لیپیدها همانند هیدروپراکسیداز، الکل و آلدئیدها روی اعمال و ساختار بیولوژیکی سلول تاثیر سوء دارند [۴۷]. پراکسیداسیون لیپیدها با حمله رادیکال‌های آزاد به یک اسید چرب یا شاخه جانبی آن شروع شده که از مهم ترین رادیکال‌های آزاد شروع کننده پراکسیداسیون می‌توان به رادیکال های هیدروکسیل، پراکسیل (HOO) و پراکسیل لیپید (LOO) اشاره کرد [۵۸]. این رادیکال‌های آزاد یک اتم هیدروژن از کربن متیلن اسید چرب را برداشته و با باقی گذاردن یک الکترون بر روی آن رادیکال آزاد چربی (Lipid radical, L•) تولید می‌کند. سپس رادیکال آزاد چربی با اکسیژن واکنش داده و رادیکال پراکسیل لیپید (Lipid peroxyl radical, LOO•) را تولید می‌کند. به دنبال آن رادیکال‌های پراکسیل لیپیدها با جدا کردن یک اتم هیدروژن از اسید چرب مجاور سبب انتشار زنجیره واکنش پراکسیداسیون لیپیدها می‌شوند [۱۶]. ترکیب پرکسی نیتریت نیز می‌تواند با یک اسید چرب غیر اشباع ترکیب شده و پراکسیداسیون چربی را آغاز نماید. مکانیسم شروع کننده پراکسیداسیون لیپید توسط پراکسی نیتریت مشخص نیست اما جدا کردن اتم هیدروژن توسط پرکسی نیتریت مشابه هیدروکسیل صورت می‌گیرد. همچنین پرکسی نیتریت با اکسیده کردن آلفاتوکوفرول غشا سلول اثر آنتی اکسیدانی آن را کاهش می‌دهد [۲۰].

پروتئین‌ها در نهایت به عنوان اساسی‌ترین ماکرومولکولهای سیستم بیولوژیکی و اعمال مهمی که در سلول زنده ارائه می‌دهند از اهداف دیگر و اصلی آسیب ایجاد

Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016

شده توسط رادیکال‌های آزاد و محصولات ثانویه بوجود آمده از آنها می‌باشند [۱۰]. رادیکال‌های آزاد اکسیژن با اکسیداسیون اسید آمینه شاخه‌های جانبی و همچنین چارچوب اصلی پروتئین، و ایجاد پل‌های ارتباطی بین پروتئین‌ها باعث ایجاد آسیب در این ماکرومولکول‌ها می‌شوند [۷]. آنیون هیدروکسیل شروع کننده اکسیداسیون پروتئین بوده و اکسیداسیون پپتیدهای دارای سیستئین، پیوند دی سولفیدی بین تیول پروتئین و تیول مولکول‌های با وزن مولکولی کم مثل گلوتاتیون را ایجاد کرده و باعث از بین رفتن فعالیت پروتئین می‌شود [۵۶]. یکی دیگر از اثرات استرس اکسیداتیو در پروتئین اکسیده شدن شاخه‌های جانبی دارای اسید آمینه لیزین، آرژنین و ترئونین و تولید گروه کربونیل در شاخه جانبی است که تغییری بدون بازگشت بوده و منجر به از دست دادن عمل پروتئین می‌شود [۳۰]. پروتئین‌هایی که به میزان کم کربونیله می شوند به وسیله پروتئوزوم ها در سلول تجزیه می‌شوند ولی پروتئین‌های شدیداً کربونیله شده به تجزیه مقاوم بوده و به صورت پروتئین‌های چین خورده و آسیب دیده در سلول تجمع می‌نمایند [۱۰]. رادیکال های آزاد نیتروژن نیز می‌تواند منجر به آسیب در پروتئین‌های سلولی شود. پروتئین‌هایی که دارای اسید آمینه متیونین و سیستئین هستند به پرکسی نیترات بسیار حساس بوده و اسیدهای آمینه تیروزین و تریپتوفان از اهداف اختصاصی نیتراته شدن توسط پرکسی نیتریت می‌باشند [۷]. از آنجایی که تیروزین در ساختار پروتئین‌هایی که در سیستم پیام رسانی سلولی نقش مهمی داشته وجود دارد نیتراته شدن آن با ایجاد تغییر در توانایی فسفریله و دفسفریله شدن باعث اختلال در عملکرد پروتئین‌های پیام رسان سلولی می‌شود [۷].

سیستم دفاع آنتی اکسیدانی بدن: یکی از مکانیسم‌های دفاعی بدن در برابر رادیکال های آزاد سیستم دفاع آنتی اکسیدانی بوده و این سیستم دفاعی در بافت‌هایی که دارای مصرف اکسیژن بالاتری نسبت به بافت‌های دیگر دارند از قدرت دفاعی بیشتری برخودار است [۱۷، ۳۰]. سیستم دفاع آنتی اکسیدانی شامل دو بخش آنزیمی و غیر آنزیمی است که سیستم آنزیمی نقش اصلی دفاع از بدن در برابر آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد را بر عهده دارد [۳۴]. سیستم آنتی اکسیدانی آنزیمی بدن شامل سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز، کاتالاز و آنزیم‌های آنتی اکسیدانی ضمیمه مانند گلوتاردکسین، تیوردکسین و پرکسی ردوکسین می‌باشد. آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD) اولین خط دفاعی در برابر رادیکال‌های آزاد اکسیژن بوده و آنیون سوپراکسید را به پراکسید هیدروژن تبدیل می‌کند (شکل-۱)، [۳۶، ۴۷]. از آنزیم‌های مهم دیگر این سیستم دفاعی در برابر ROS ها گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) و کاتالاز را می‌توان نام برد که پراکسید هیدروژن را به آب و اکسیژن تبدیل می‌کنند و برای این واکنش از گلوتاتیون، تیوردکسین و گلوتاردکسین بعنوان دهنده الکترون استفاده می‌شود [۸].

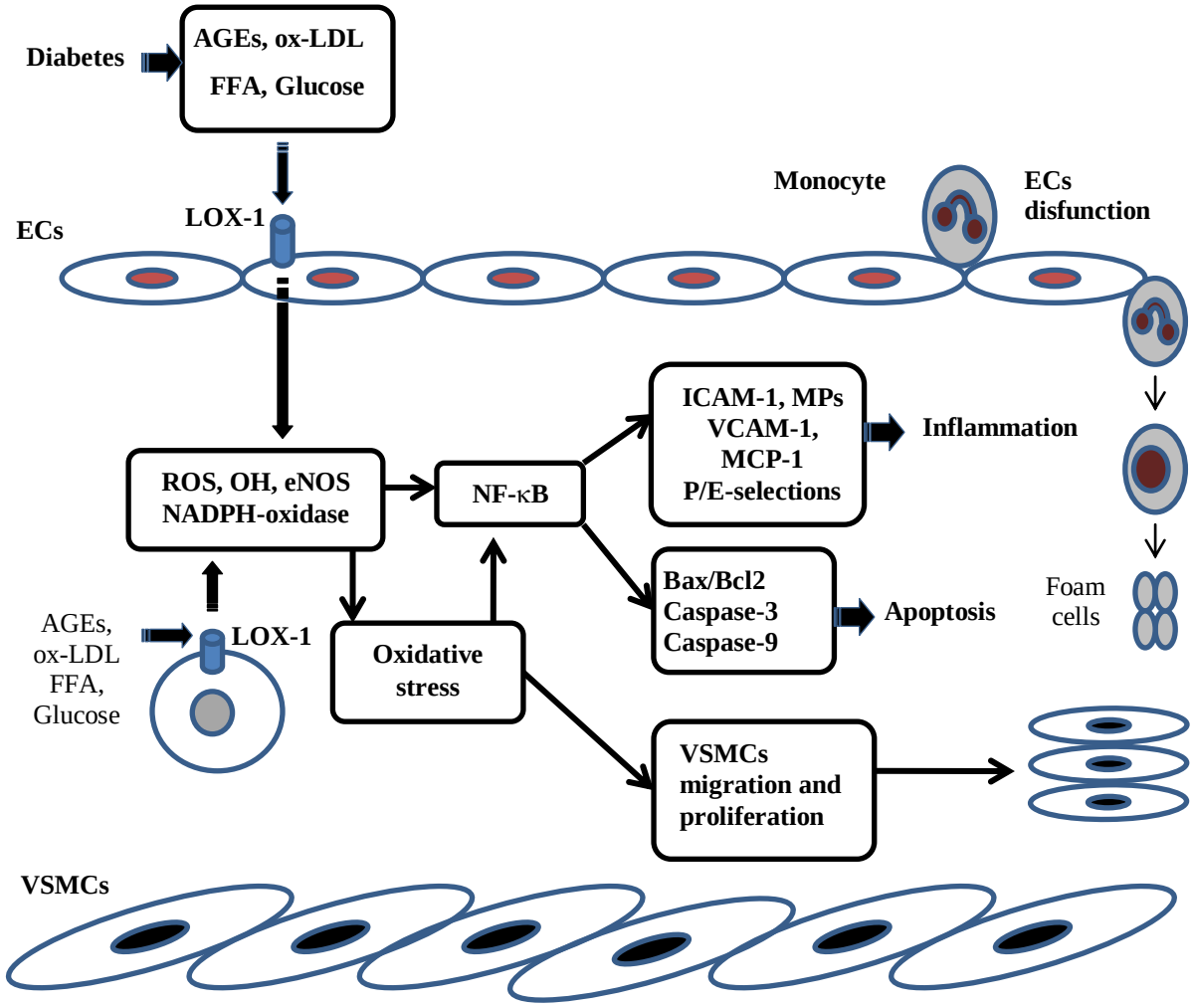
از مهم ترین اجزاء سیستم غیر آنزیمی دفاع آنتی اکسیدانی می‌توان به گلوتاتیون، α- لیپوئیک اسید، ویتامین C، ویتامین E و کوآنزیم Q اشاره کرد. گلوتاتیون جزء مهم بخش غیر آنزیمی سیستم دفاع آنتی اکسیدانی بوده و از مهم ترین اعمال آن می‌توان به احیا رادیکال های آزاد (شکل-۱)، حذف رادیکال آزاد هیدروکسیل، خنثی نمودن پراکسید هیدروژن و حتی احیاء آنتی‌اکسیدان‌های سلولی مثل ویتامین E و C اشاره کرد [۴۷]. α- لیپوئیک اسید ویتامین C را احیاء کرده و ویتامین C رادیکال‌های آزاد را پاک سازی می‌کند. همچنین ویتامین E و کوآنزیم Q به ترتیب از طریق واکنش با رادیکال پراکسیل و حذف رادیکال سوپر اکسید از پراکسیداسیون لیپید جلوگیری می‌کند [۴۷].

دیابت و تولید رادیکال های آزاد: بیماری دیابت شایع‌ترین بیماری متابولیکی در جهان بوده و با آسیب به اندام‌های حیاتی بدن همانند مغز، قلب، چشم، کلیه، عروق و اعصاب محیطی همراه است [۵۳]. سالانه ۳/۹۶ میلیون مرگ در جهان به علت این بیماری و عوارض ناشی از آن گزارش می‌شود [۲۹]. افزایش طولانی مدت گلوکز خون به عنوان عامل اصلی ایجاد عوارض عروقی بوده و شواهد حاکی از این است که استرس اکسیداتیو ناشی از گلوکز بالای خون به ایجاد و تشدید عوارض دیابت کمک می‌کند [۳۵، ۳۶]. با توجه به تعدد مسیرهای تولید رادیکال‌های آزاد در دیابت، کاهش یا جلوگیری از بروز استرس اکسیداتیو در این بیماری مشکل است. از آنجایی که کنترل قند خون در محدوده طبیعی در بیماران دیابتی بسیار دشوار است و استرس اکسیداتیو به دنبال افزایش گلوکز خون عامل اصلی در آسیب به بافت در حین

Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016

بیماری است، یافتن ترکیبات و روش‌هایی که بتواند از بروز این پدیده جلوگیری نماید در کاهش و یا از بین بردن عوارض ناشی از دیابت بسیار مهم خواهد بود (شکل ۳). افزایش ROS و پراکسیداسیون لیپید ها در افرادی که گلوکز خون بالایی دارند و همچنین کاهش عوارض دیابت بدلیل مصرف بعضی آنتی اکسیدان های طبیعی (ویتامین C، E، کوآنزیم Q، تورین، گلوتاتیون و α–لیپوئیک اسید) دلیلی محکم برای اثبات نقش استرس اکسیداتیو در ایجاد عوارض ناشی از دیابت است.

استرس اکسیداتیو در دیابت به علت افزایش میزان تولید ROS و همچنین کاهش فعالیت و میزان سیستم دفاع آنتی اکسیدانی ایجاد می‌شود. مطالعات اخیر ما نشان می‌دهد که معمولاً بدنبال افزایش گلوکز خون استرس اکسیداتیو در اکثر بافت‌ها بدن از جمله بافت پانکراس و مغز ایجاد می شود [۳۵، ۳۶]. از طرفی هیپرگلیسمی با کاهش میزان گلوتاتیون و ویتامین C دفاع آنتی اکسیدانی را تضعیف کرده و از چند مسیر مختلف تولید اکسیدان‌ها را افزایش می‌دهد که می‌توان به فعال شدن مسیرهای polyol و آلدوز– ردوکتاز، فعال شدن PKC و افزایش تولید آنیون سوپراکسید میتوکندریایی اشاره نمود [۵۶]. هیپرگلیسمی با افزایش ورود گلوکز به سلول‌هایی که به انسولین نیازی ندارند PKC را فعال کرده [۲]، و با



EC, endothelium cell; VSMC, vascular smooth muscle cell; eNOS, endothelial nitric oxide synthase; ROS, reactive oxygen species; AGEs, advanced glycosylation end-products. FFA, free fatty acids; ox-LDL, oxidized-LDL; AT1, Angiotansin receptor-2; LOX-1, Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1; ICAM-1, intracellular adhesion molecule-1; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1; MCP-1, monocyte chemotactic protein-1.

شکل ۳– مسیر های ایجاد آترواسکلروز شریانی که توسط دیابت شیرین القاء می شود.

Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016

اختلال در عمل میتوکندری تولید ROS را تشدید می‌کند [۱۴]. بدنبال افزایش ورود گلوکز به داخل سلول و با گلیکوزیلاسیون غیر آنزیمی پروتئین‌ها منجر به افزایش تولید رادیکال آزاد در دیابت می‌شود [۴۱]. همچنین تولید آنیون سوپراکسید میتوکندریایی منجر به فعال شدن PKC، آنزیم NADPH–اکسیداز و مسیر هگزوز آمین داخل سلولی می‌شود. از طرف دیگر فعال شدن مسیر هگزوز آمین و polyol با کاهش تولید NADPH احیاء مجدد گلوتاتیون و فعالیت کاتالاز را کاهش داده و استرس اکسیداتیو ایجاد می‌کند [۲۳].

نقش رادیکال های آزاد در آسیب عروقی و بروز آترواسکلروز در دیابت: آسیب به عروق بدن یکی از عوارض مزمن دیابت بوده و بروز آترواسکلروز یکی از این آسیب ها به شمار می‌رود. آترواسکلروز به آسیب عروقی گفته می‌شود که با افزایش ضخامت لایه انتیما شروع شده و با پیشروی دیواره رگ به طرف مجرای عروق سبب اختلال در جریان خون شود [۳۳]. این بیماری سالانه منجر به بیش از ۱۹ میلیون مرگ در جهان می‌شود [۹]. به علت پیچیده بودن پاتوفیزیولوژی آترواسکلروز ارائه تصویری جامع از فرآیند ایجاد بیماری هنوز مشخص نیست ولی از علل بروز آن می‌توان به دیابت شیرین، فشار خون بالا و چاقی اشاره کرد [۲۱]. گرچه نقش فاکتورهای ژنتیکی و عوامل محیطی مانند تغذیه را در بروز آترواسکلروز نمی‌توان نادیده گرفت ولی تغییرات اکسیداتیو دیواره عروق مهم‌ترین عامل در ایجاد و پیشرفت آن به شمار می‌رود به طوری که رادیکال‌های آزاد با اکسیداسیون چربی و پروتئین‌های موجود در دیواره عروق یکی از عوامل ایجاد آترواسکلروز هستند [۲۴، ۴۲].

مهم‌ترین منابع ایجاد استرس اکسیداتیو در بافت‌های عروقی گزانتین اکسیداز، NADPH– اکسیداز، میتوکندری، کاهش دسترسی زیستی به نیتریک اکساید و افزایش تولید پرکسی نیتریت می‌باشند (شکل–۱ و۲). در بین همه عوامل NADPH– اکسیداز از اهمیت ویژه‌ای برخوردار بوده و اکثر سلول‌های دیواره عروق مانند سلول آندوتلیال، فیبروبلاست و عضله صاف دارای این آنزیم هستند [۲۱]. مطالعات نشان داده‌اند که مهم‌ترین فاکتورهایی که می‌توانند سبب افزایش فعالیت NADPH– اکسیداز شوند سایتوکین‌های پیش التهابی، ترومبین و آنژیوتانسین–II هستند. مهار این آنزیم در آترواسکلروز پیشرفته با کاهش فعال شدن آندوتلیال و کاهش چسبندگی پلاکت سبب توقف رشد پلاک شده است و حتی با حذف ژنتیکی NADPH– اکسیداز از رشد قابل توجه اندازه پلاک آترواسکلروز در مدل حیوانی آترواسکلروز جلوگیری شده است [۲۱].

در مناطقی از رگ که نوسان جریان خون زیاد است ضایعات آترواسکلروز بیشتر دیده می‌شود که علت آن افزایش تولید پراکسید هیدروژن و کاهش گلوتاتیون در محل دارای جریان آشفته است [۱۹]. همچنین نتایج همین تحقیق نشان می‌دهد که در مناطقی از عروق که جریان خون لامینار است به علت افزایش تولید گلوتاتیون، NO و SOD در سلول آندوتلیال ضایعات آترواسکلروز کمتر دیده می‌شود [۱۹]. گرچه رادیکال‌های آزاد نیتروژن در غلظت‌های فیزیولوژیک برای عملکرد طبیعی اندوتلیوم عروقی ضروری است اما در غلظت‌های بالا می‌تواند به عروق آسیب رسانده و آترواسکلروز را تشدید نماید [۳۸]. به طوری که بر اساس مطالعه خود ما افزایش تولید NO بدنبال سکته مغزی یکی از مهم‌ترین دلایل آسیب به عروق مغزی بوده و مهار تولید NO توسط مهار آنزیم سنتز کننده آن از آسیب عروقی بیشتر جلوگیری می‌نماید. افزایش تولید NO به همراه افزایش تولید سوپراکسید می‌تواند پراکسی نیتریت ایجاد کند و سبب تشدید فرایند آترواسکلروز شود [۳۷، ۳۸].

طبق مطالعات صورت گرفته هیپرگلیسمی در شروع تشکیل آترواسکلروز نقش داشته و درمان مناسب با انسولین از شروع ضایعه آترواسکلروز جلوگیری می‌کند [۲]. از طرفی هیپرگلیسمی با فعال کردن فاکتور نسخه برداری NF-κB در سلول آندوتلیالی بیان ژن‌های پیش التهابی را افزایش می‌دهد که رابطه مستقیمی با تولید زیاد ROS دارد (شکل ۳)، [۵]. از عوامل دیگری که در ایجاد آترواسکلروز در دیابت نقش دارد دیس لیپیدمی آتروژنیک بوده که در دیابت نوع ۲ شایع است [۴۲]. دیس لیپیدمی شامل افزایش لیپوپروتئین‌های دارای آپوپروتئین β و کاهش HDL (High Density Lipoprotein) است که با کاهش HDL در دیابت استرس اکسیداتیو ایجاد می‌کند [۴۲]. همچنین گلوکز بالای خون با گلیکولاسیون آپوپروتئین ها و فسفولیپیدهای موجود در

Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016

ساختمان LDL سبب کاهش تشخیص آن توسط رسپتور اختصاصی LDL شده و پاک سازی و تخریب آنرا از خون کاهش می‌دهد و باعث تغییرات اکسیداتیو در آن می‌شود [۲]. اکسیداسیون (LDLLow Density Lipoprotein) مرحله ای مهم در شروع و پیشرفت آترواسکلروز به شمار می‌آید. علاوه بر LDL لیپوپروتئین‌های دیگر پلاسما نیز می‌توانند در ایجاد ضایعات آترواسکلروزی دخیل باشند. از جمله این لیپوپروتئین ها می‌توان به oxLDL oxidased (LDL) اشاره کرد که در واکنش با ماکروفاژها و سلول های عضله صاف ناحیه زیر آندوتلیال در شروع آترواسکلروز نقش دارد [۳۹]. از طرفی بعضی از محققین معتقدند لیپوپروتئین باقی مانده پلاسما (Remnet lipoprotein ,RLP) لیپوپروتئین اکسیده اصلی پلاسما بوده و لیگاند LOX-1 (Lectin like oxidized LDL receptor-1) آندوتلیالی محسوب شده و منجر به عملکرد بد سلول آندوتلیال و شروع آترواسکلروز می‌شوند (شکل ۳)، [۳۹].

مکانیسم ایجاد آترواسکلروز توسط استرس اکسیداتیو: رادیکال‌های آزاد اکسیژن یکی از فاکتورهای خیلی مهم در تشکیل آترواسکلروز بوده که در شروع، پیشرفت و در نهایت پاره شدن پلاک‌های آترواسکلروزی نقش مهم دارد [۱۲]. از میان مهم‌ترین عواملی که ROS ها به واسطه آن در فرآیند تشکیل پلاک نقش ایفا می‌کند می‌توان به میانجی‌گری رسپتور LOX-1 اشاره کرد. به طوری که افزایش تولید ROS ها توسط این گیرنده عامل اصلی در مهاجرت، تکثیر و آپوپتوز سلول‌های مشارکت کننده در ایجاد پلاک آترواسکلروز است [۱۲]. افزایش فعالیت رسپتور LOX-1 توسط ROS ها باعث افزایش دادن فعالیت و میزان فاکتور نسخه برداری NF-κB در سلول اندوتلیال شریانی می شود. بدنبال فعال شده این فاکتور نسخه برداری بیان ژن‌های پیش التهابی و مولکول‌های چسباننده سلولی همانند ICAM (Intera Cellular Adhesion Molecule) و VCAM (Vascular Cell Adhesion Molecule) را در سلول اندوتلیال افزایش می‌یابد که این عوامل با تشدید مهاجرت سلول‌های التهابی به محل تشکیل پلاک آترواسکلروزی نقش مهمی در شروع و پیشرفت آترواسکلروز ایجاد می‌کند (شکل ۳)، [۵]. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که اتصال لیگاندهای اختصاصی گیرنده LOX-1 مانند oxLDL به این رسپتور از طریق آزاد کردن سایتوکین‌های التهابی سبب مهاجرت ماکروفاژها، لنفوسیت های T و فیبروماسکولار (سلول عضله صاف و ماتریکس خارج سلولی آن) به منطقه زیر انتیما شده و با افزایش تکثیر سلول‌های مهاجرت کننده و تولید فیبر فراوان سبب ضخیم شدن لایه انتیمای شریان‌ها می‌شود (شکل ۳)، [۲، ۳۳]. همچنین به دنبال التهاب در دیواره شریان‌ها فرآیند ساخت پلاک آترواسکلروز تسریع پیدا کرده و با تحریک ذخیره چربی در ناحیه تشکیل پلاک ایجاد آترواسکلروز تشدید پیدا می‌کند [۳۳]. ضایعات پیشرفته آترواسکلروز دارای مرکز چربی و بافت نکروتیک بوده و پوششی فیبری اطراف ضایعه را احاطه می‌کند. پوشش فیبری توسط مهاجرت سلول‌های عضله صاف از لایه مدیا عروق و تولید الیاف کلاژن توسط این سلول‌ها ایجاد می‌شود. حفظ ثبات پلاک آترواسکلروزی توسط تعادل بین متالوپروتئینازهای ماتریکس خارج سلولی (Matrix Metalloproteinases, MMP) و مهار کننده بافتی این آنزیم تعیین می‌شود [۳۳]، که افزایش میزان ROS با فعال کردن MMP و آپوپتوز سلول های عضله صاف باعث پارگی پلاک و در نهایت بروز ترومبوز شریانی می شود [۴]. از آنجایی که در طول دیابت تولید ROS ها به شدت افزایش پیدا می‌کند بر این اساس انتظار می‌رود که همه موارد ذکر شده که باعث شروع، پیشرفت و پارگی پلاک آترواسکلروز می‌شوند در طی بیماری دیابت تشدید پیدا کند [۳۵، ۳۶].

مکانیسم ایجاد آترواسکلروز توسط استرس نیتروزاتیو: رادیکال‌های آزاد نیتروژن با تاثیری که بر روی عملکرد سلول‌های آندوتلیال عروقی دارند در شروع روند آترواسکلروز نقش داشته و کاهش میزان آن می تواند در اثر عدم فعالیت آنزیم eNOS (Endotelial nitric oxide synthase) و یا افزایش تجزیه ایجاد شود [۴۴]. کاهش دسترسی زیستی به NO با افزایش بیان رسپتور LOX-1 همراه بوده و افزایش فعالیت این رسپتور با ایجاد استرس اکسیداتیو میزان NO در دسترس سلول‌ها را کاهش می‌دهد [۴۵، ۵۵]. از طرفی کاهش NO میزان رسپتور LOX-1 را افزایش داده و یک سیکل معیوب برای کاهش هر چه بیشتر NO و افزایش میزان این رسپتور و در نهایت ایجاد آترواسکلروز ایجاد می‌کند [۳۳]. همچنین کاهش NO منجر

Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016

به التهاب، تجمع پلاکت و افزایش ساخته شدن و رهایی سایتوکین‌های پیش التهابی از دیواره عروق در محل تشکیل پلاک می‌شود [۳۱، ۴۵]. NO در غلظت فیزیولوژیک محرکی قوی برای تولید آنزیم SOD خارج سلولی بوده و قرار گرفتن عضله صاف عروق در معرض NO سبب افزایش سه برابر در میزان mRNA خارج سلولی این آنزیم می‌شود، به طوری که موش‌های فاقد ژن eNOS نمی‌تواند آنزیم SOD خارج سلولی تولید کنند [۱۹]. از طرفی استرس اکسیداتیو روی میزان فعالیت eNOS تاثیر داشته و کاهش استرس اکسیداتیو فعالیت این آنزیم را به حالت طبیعی بازمی‌گرداند [۵۵]. فرآیند استرس اکسیداتیو در طی ایجاد آترواسکلروز علاوه بر اینکه میزان تولید NO را کاهش می‌دهد در اثر غیر فعال کردن NO به علت ترکیب آن با رادیکال‌های آزاد میزان آن را به شدت کاهش داده و ترکیب پراکسی نیتریت تولید می‌کند که در تشدید تشکیل پلاک آترواسکلروزی بسیار مهم است [۳۱].

تاثیر ورزش بر میزان تولید رادیکال های آزاد:

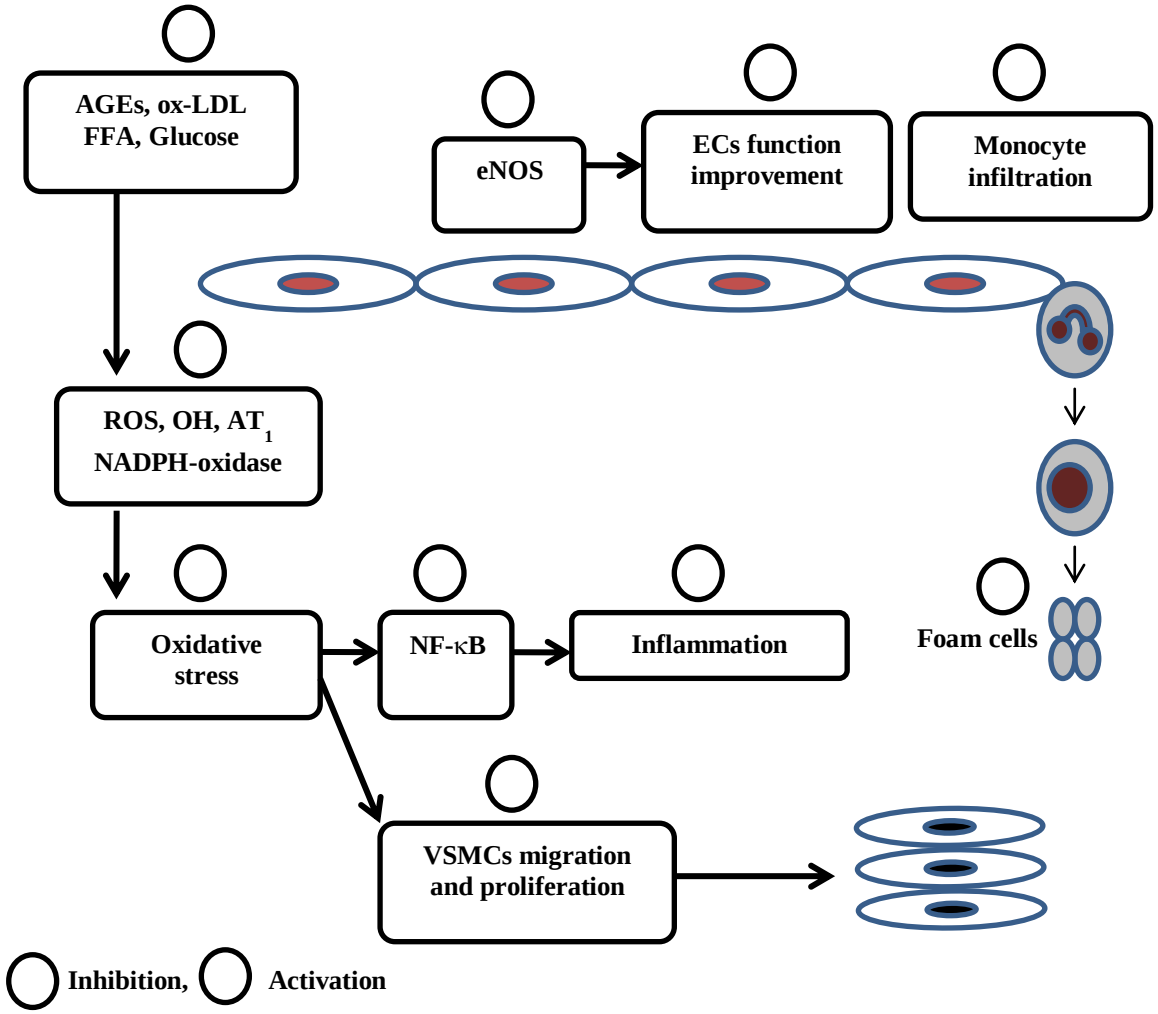
فعالیت بدنی و ورزش در جهت جلوگیری و کنترل دیابت نوع II و همچنین برای کاهش عوارض بسیاری از بیماری‌های قلبی- عروقی توصیه شده است. گرچه فعالیت ورزشی تولید ROS را در طول ورزش افزایش می‌دهد ولی ورزش منظم با کاهش بیماری‌های وابسته به استرس اکسیداتیو همراه بوده و متوسط طول عمر را افزایش می‌دهد [۵۰]. دلیل این مزیت، سازگاری ورزش با افزایش تولید رادیکال آزاد در حین ورزش است که این سازگاری افزایش فعالیت سیستم آنتی اکسیدانی، افزایش بیان ژن مربوط به اکسیداسیون/احیاء و فعال شدن سیستم ترمیم/حذف آسیب را در بر می‌گیرد [۵۰]. در زمان تمرینات ورزشی تولید رادیکال‌های ROS و RNS از بافت‌های مختلف بدن زیاد می‌شود ولی به علت تهاجمی بودن نمونه‌گیری از بافت‌های انسانی مطالعات انجام شده کل بدن را بررسی کرده و افزایش پراکسیداسیون لیپیدها و اکسیداسیون DNA را در خون اندازه می‌گیرند [۴۷]. تصور می‌شود عضله اسکلتی منبع اصلی تولید رادیکال آزاد در حین ورزش باشد [۴۷]. عضله اسکلتی به علت تولید ROS فراوان در زمان ورزش تحت فشار اکسیداتیو بیشتری نسبت به کبد و قلب قرار می‌گیرد [۲۶]. ولی بافت‌های دیگر مثل قلب، ریه و گلبول سفید نیز ممکن است در تولید ROS کل بدن مشارکت قابل توجهی داشته باشند [۴۷]. همزمان با انجام تمرینات هوازی و هم تمرینات بی‌هوازی رادیکال‌های آزاد فراوانی تولید می‌شود. شدت اختلال ایجاد شده در هموستاز اکسیداسیون/احیا در یک وهله ورزش به عوامل زیادی از جمله نوع ورزش، شدت ورزش، وضعیت جسمانی، سن، جنس و عادت غذایی ورزشکار بستگی دارد [۱۱]. مطالعات نشان می‌دهند که ورزش آنتی‌اکسیدان‌های جریان خون را کاهش داده و یا تخلیه می‌کند [۱]. به هر حال هم ورزش زیر بیشینه و هم ورزش شدید کوتاه مدت سبب ایجاد استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدها می‌شوند [۲۸]. مردان ورزشکار نسبت به همتایان غیر ورزشکارشان در زمان استراحت غلظت پلاسمایی TBARS (تیوباربیتوریک اسید فعال به عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپید) بیشتری دارند. همچنین زنان ژیمناست نیز نسبت به همتایان غیر ورزشکار خود بیشتر مستعد اکسیداسیون LDL هستند [۲۸]. نتایج یک مطالعه نشان می‌دهد که ۴۵ دقیقه ورزش در روز به مدت ۳ هفته پراکسیداسیون لیپید را کاهش داده و پروفایل لیپوپروتئین‌ها را بهبود می‌بخشد [۵۲]. ورزش شدید با VO_2max ٪۷۰ به مدت ۳۰ دقیقه ۷-۵ بار در هفته استرس اکسیداتیو را افزایش داده در حالی‌که ورزش با شدت متوسط آن را کاهش می‌دهد [۱۵]. این مطالعات بیان کننده این موضوع هستند که ورزش شدید تولید رادیکال های آزاد در بدن را افزایش می‌دهد.

مسیرهای تولید ROS در حین ورزش در بدن شامل موارد زیر هستند:

۱- افزایش تولید سوپراکسید در زنجیره انتقال الکترون میتوکندری در اثر افزایش مصرف اکسیژن [۸]، ۲- تبدیل گزانتین دهیدروژناز سلول‌های آندوتلیال عروق عضله اسکلتی و قلب به گزانتین اکسیداز [۲۷]، ۳- آسیب به بافت و افزایش تولید رادیکال آزاد توسط بافت‌های آسیب دیده، ۴- تشدید پدیده Un-coupling در میتوکندری، ۵- افزایش ترشح و اتواکسیداسیون کاتکول آمین‌ها، ۶- افزایش تولید رادیکال آزاد ناشی از افزایش دمای بدن، ۷- تشدید اتواکسیداسیون اکسی هموگلوبین به مت‌هموگلوبین در زمان ورزش که منجر به افزایش تولید رادیکال سوپراکسید می‌شود [۸].

مقابله با افزایش تولید رادیکال های آزاد به الگوی بیان ژن‌های آنزیم‌های آنتی اکسیداتیو آستانه مورد نیاز برای القاء

Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016



EC, endothelium cell; VSMC, vascular smooth muscle cell; eNOS, endothelial nitric oxide synthase; ROS, reactive oxygen species; AGEs, advanced glycosylation end-products. FFA, free fatty acids; ox-LDL, oxidized-LDL; AT1, Angiotensin receptor-2.

شکل ٤- مسیرهای که ورزش از طریق مهار یا فعال کردن آنها می تواند از بروز آترواسکلروز شریانی ناشی از دیابت شیرین مانع گردد.

این آنزیم ها بستگی دارد. با این حال اثر ورزش روی شرایط آنتی اکسیدانی به نوع ورزش، زمان نمونه برداری، میزان تعریق و شرایط محیطی وابسته می‌باشد. در پاسخ به ROS تولید شده در حین ورزش بعضی از ژن‌های سیستم آنتی اکسیدانی سریعاً فعال می‌شوند تا با استرس اکسیداتیو حاد ایجاد شده مقابله نمایند. در حالی‌که ژن‌های دیگر به آهستگی در پاسخ به استرس اکسیداتیو مزمن (مثل ورزش استقامتی) تنظیم افزایشی پیدا می‌کنند [۲۸]. مطالعات نشان داده که ورزش شدید فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی را در نتیجه سازش با افزایش تولید سوپراکسید و اکسی رادیکال‌ها در حین ورزش خسته کننده افزایش می‌دهد [۲۷]. همچنین شواهد نشان می‌دهد که سازش ورزشی در میزان آنتی‌اکسیدان ممکن است در سطح بیان ژن و یا mRNA و یا مقدار پروتئین باشد. برای مثال فعالیت Mn-SOD و پروتئین آن با ورزش استقامتی افزایش می‌یابد ولی میزان mRNA آن تغییر نمی‌کند [۲۸]. به دنبال ورزش بعضی مطالعات افزایش SOD و برخی دیگر عدم تغییر و یا حتی کاهش آن را گزارش کرده‌اند [۴۸، ۵۷]. ورزش منظم با افزایش آنتی اکسیدان‌های SOD و GPX و آنتی اکسیدان‌های محلول استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد [۴۸]. ارتباط نزدیکی بین فعالیت سیستم آنتی اکسیدانی و میزان فعالیت بدنی وجود دارد [۵۷]، به طوری که ورزش منظم آنزیم‌های آنتی اکسیدانی مانند SOD و GPX را افزایش می‌دهد [۱۳]. میزان آنتی اکسیدان‌های درونزای محلول در آب و چربی مانند اسید اسکوربیک و

Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016

آلفاتوکوفرول با ورزش افزایش می‌یابد [۴۶]. همچنین ورزش منظم با کاهش غلظت درون سلولی ROS و کاهش قابلیت اتصال NF-KB به DNA نسخه برداری ازژن‌های درگیر در التهاب را کاهش می‌دهد (شکل ۴)، [۴۹].

تاثیر فعالیت ورزشی بر کاهش آترواسکلروز:

فعالیت ورزشی، بدون در نظر گرفتن تاثیر بر عوامل خطر آفرین فشار خون و کلسترول بالا و عملکرد بد اندوتلیالی، قادر است از پاره شدن پلاک آترواسکلروزی و همچنین از پیشرفت آترواسکلروز جلوگیری نماید [۴۸]. این نتایج بیانگر تاثیر مستقیم فعالیت ورزشی بر مهار پیشرفت پلاک‌های آترواسکلروزی می‌باشد [۵۴]. بر این اساس زندگی با فعالیت بدنی کم سبب پیشرفت آترواسکلروز شده و احتمال پاره شدن پلاک در افراد مستعد را افزایش می‌دهد [۳]. بر اساس تحقیقات آزمایشگاهی انجام شده عدم تحرک در موش صحرایی با افزایش فعالیت و بیان ژن زیر واحدهای آنزیم NADPH–اکسیداز و تولید بیشتر ROS همراه بوده و منجر به عملکرد بد آندوتلیالی و ایجاد آترواسکلروز می‌شود (شکل ۴)، [۵۴]. همچنین در مطالعات انسانی که در افراد سالم و میان سال در مرکز آترواسکلروز لوس‌آنجلس انجام شده مشاهده گردید که بین فعالیت بدنی و افزایش IMT (نسبت ضخامت انتیما به مدیا در عروق) ارتباط منفی وجود دارد [۴۳]. همچنین در بررسی ۵۸ بیمار مبتلا به دیابت نوع II با محدوده سنی ۵۴ سال مشاهده شد که ۶ ماه کنترل رژیم غذایی به همراه ۱۳–۱۲ ساعت ورزش در هفته با شدت ۴۰–۶۰ درصد ماکزیمم قابلیت ورزشی سبب ثابت ماندن نسبت IMT شده در حالیکه این میزان در گروه کنترل افزایش یافته است [۲۳]. فعالیت بدنی با مکانیسم‌های متفاوتی از ایجاد آترواسکلروز جلوگیری می‌کند. یکی افزایش Shear stress در فعالیت ورزشی است که میزان NO آندوتلیالی را افزایش می‌دهد [۵۴]. دیگری کاهش رسپتور نوع یک آنژیوتانسین است که در ایجاد و پاره شدن پلاک آترواسکلروز نقش دارد [۵۴]. از طرف دیگر عضله در حال فعالیت یک ارگان درون ریز در نظر گرفته می‌شود و IL-6 (اینترکوکین ۶) را رها می‌کند که با اعمال اثرات ضد التهابی بر شریان‌ها خروج مونوسیت ها را مهار می‌کند (شکل ۴)، [۵۴].

چشم انداز آینده این زمینه تحقیقاتی و نحوه کاربردی شدن: تحقیق در زمینه انواع رادیکال‌های آزاد در دهه اخیر با توجه به پیشرفت دانش بشری و یافتن روش‌های اندازه‌گیری این رادیکال‌ها و همچنین نقش این رادیکال‌ها در عملکرد فیزیولوژی بدن و پاتولوژی بسیاری از بیماری‌ها علاقه بسیاری از محققین را در این زمینه جذب نموده است. از طرفی در دنیای پیشرفته امروز با توجه به تغییر در سبک و شیوه زندگی و همچنین تغییرات پارامترهای محیطی میزان ابتلاء به بیماری دیابت گسترش یافته و با ادامه همین روند میزان بروز آن در افراد جوامع مختلف رو به زیادی است. با توجه به تحقیقات انجام شده که در قسمت‌های قبلی مقاله ارائه گردید بروز فرآیند آترواسکلروز و اختلالات قلبی عروقی از عوارض اصلی دیابت شیرین بوده که با گذشت بیماری بوجود آمده و یکی از دلایل اصلی مرگ و میر بیماران دیابتی است. در این میان افزایش تولید رادیکال های آزاد در بافت های مختلف افراد دیابتی بویژه عروق نمایانگر این نکته بوده که در بروز آترواسکلروز نقش مهمی دارند. گرچه بعضی تحقیقات انجام شده مکانیسم های دخیل این رادیکال ها را در بروز آترواسکلروز شریانی را به خوبی نشان داده‌اند اما هنوز ابهامات زیادی در این زمینه وجود دارد که نیاز به مطالعه و تحقیقات بیشتری دارد. از طرفی پیدا کردن راه کارهای مختلف جهت جلوگیری از افزایش رادیکال های آزاد در شرایط دیابت بحث دیگری است که آن هم نیاز به تحقیقات گسترده ای داشته تا بتوان از افزایش این رادیکال ها در افراد دیابتی جلوگیری کرده و آسیب‌های ناشی از آنها را کاهش داد. هر چند در این زمینه بسیاری از داروها و مواد غذایی خاصی معرفی شده است اما با توجه به اهمیت ورزش در سلامتی به نظر می رسد با پیدا کردن یک الگوی مناسب ورزشی بتوان از افزایش این رادیکال ها و در بروز آترواسکلروز شریانی جلوگیری بعمل آورد. بر این اساس نویسندگان این مقاله در نظر داشتند تا مسیرهای مولکولی و بیوشیمیایی که رادیکال های آزاد در حین دیابت شیرین تولید شده و فرآیند بروز آترواسکلروز شریانی را ایجاد می کند را به خوبی نشان دهند تا محققین علاقمند در این زمینه بتوانند علاوه بر آشنایی با موارد ذکر شده بالا ایده های لازم در جهت مهار آترواسکلروز ناشی از دیابت شیرین و بخصوص با ورزش را مطرح کرده و روش های مهار این رادیکال ها توسط ورزش در جهت

Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016

جلوگیری از آترواسکلروز را مورد مطالعه قرار دهند.

بحث

بیماری دیابت قندی از یک طرف با افزایش تولید رادیکال های آزاد و از طرف دیگر با تضعیف سیستم آنتی اکسیدانی منجر به ایجاد استرس اکسیداتیو و نیتروزاتیو در دیواره عروق می‌شود که با افزایش مولکول‌های چسبنده سلولی، القاء رسپتور LOX-1 و کاهش دسترسی سلول به NO منجر به التهاب و رسوب چربی در دیواره عروق شده و آترواسکلروز ایجاد می‌کند. از عواملی که روی تولید رادیکال های آزاد و سیستم دفاع آنتی اکسیدانی اثر دارند می‌توان به ورزش اشاره کرد. گرچه ورزش شدید و حاد با تشدید تولید رادیکال های آزاد سبب ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شود ولی ورزش منظم با شدت متوسط با تقویت سیستم آنتی اکسیدانی و ترمیمی سبب مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو و نیتروزاتیو شده و به نظر می‌رسد ورزش منظم همراه با تغییر در شیوه زندگی در کاهش عوارض دیابت و بویژه مهار آترواسکلروز موثر باشد.

سپاسگزاری

بدینوسیله از گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله جهت همکاری برای آماده کردن این مقاله تشکر و قدردانی می شود.

References

[1] Aldred S, Oxidative and nitrative changes seen in lipoproteins following exercise.***Atherosclerosis***192 (2007) 1-8.

[2] Aronson D, Rayfield EJ, How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. ***Cardiovasc Diabetol*** 1 (2002) 1-10.

[3] Bajaj S, Khan A, Antioxidants and diabetes. ***Indian J Endocrinol Metab*** 16 (2012) 267–271.

[4] Barbieri M, Rizzo MR, Marfella R, Boccardi V, Esposito A, Pansini A, Paolisso G, Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors. ***Atherosclerosis*** 227 (2013) 349-354.

[5] Barlovic DP, Soro-Paavonen A, Jandeleit-Dahm KA, RAGE biology, atherosclerosis and diabetes. ***Clinical Science*** 121 (2011) 43-49.

[6] Bartsch H, Nair J, Oxidative stress and lipid peroxidation-derived DNA-lesions in inflammation driven carcinogenesis.***Cancer Detect Prev*** 28 (2004) 385-389.

[7] Berlett BS, Stadtman ER, Protein Oxidation in Aging, Disease, and Oxidative Stress. ***J Biol Chem*** 272(1997) 20313-20316.

[8] Christopher MD, David JM, *Exercise-Associated Oxidative Stress*. ***Clin Tech Equine Pract*** 2 (2003) 278-291.

[9] Dahech I, Harrabi B, Hamden K, Feki A, Mejdoub H, Belghith H, Belghith KS, Biochemistry Antioxidant effect of nondigestible levan and its impact oncardiovascular disease and atherosclerosis. ***Int JBiol Macromol*** 58 (2013) 281- 286.

[10] Dalle-Donne I, Aldini G, Carini M, Colombo R, Rossi R, Milzani A, Protein carbonylation, cellular dysfunction, and disease progression. ***J Cell Mol Med*** 10 (2006) 389-406.

[11] Djordjevic DZ, Cubrilo DG, Puzovic VS, Vuletic MS, ZivkovicVI, Barudzic NS, Radovanovic DS, Djuric DM, Jakovljevic VLj, Changes in athlete's redox state induced by habitual and unaccustomed exercise. ***Oxid Med Cell Longev*** 2012 (2012)1-7.

[12] Dworakowski R, Alom-Ruiz SP, Shah AM, NADPH oxidase-derived reactive oxygen species in the regulation of endothelial phenotype. ***Pharmacol Rep*** 60 (2008) 21-28.

[13] Elosua R, MolinaL, Fito M, Arquer A, Sanchez-Quesada JL, Covas MI, Ordoñez-Llanos J, Marrugat J, Response of oxidative stress biomarkers to a 16-week aerobic physical activity program, and to acute physical activity in healthy young men and women.

Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016

Atherosclerosis 167 (2003)327-334.

[14] Fiorentino TV, Prioletta A, Zuo P, Folli F, Hyperglycemia-induced Oxidative stress and its Role in Diabetes Mellitus related Cardiovascular Diseases. ***Curr Pharm*** 19 (2013) 5695-5703.

[15] Goto C, Higashi Y, Kimura M, Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. ***Circulation***v108 (2003) 530-535.

[16] Halliwell B, Chirico S, Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. ***Am J Clin Nutr*** 57 (1993) 715-724.

[17] Halliwell B, Free radicals and antioxidants: a personal view. ***Nutr Rev*** 52 (1994)253–265.

[18] Halliwell B, How to characterize an antioxidant: an update. ***Biochem Soc Symp*** 61 (1995) 73-101.

[19] Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H, Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis. ***Am J Cardiol*** 91 (2003) 7-11.

[20] Hogg N, Kalyanaraman B, Nitric oxide and lipid peroxidation. ***Biochim Biophys Acta*** 1411 (1999) 378-384.

[21] Liu Y, Davidson BP, Yue Q, Belcik T, Xie A, Inaba Y, Mc Carty OJ, Tormoen GW, Zhao Y, Ruggeri ZM, Kaufmann BA, Lindner JR, Molecular imaging of inflammation and platelet adhesion in advanced atherosclerosis effects of antioxidant therapy with NADPH oxidase inhibition. ***Circ Cardiovasc Imaging*** 6 (2013) 74-82.

[22] Kaneto H, Kawamori D, Matsuoka TA, Kajimoto Y, Yamasaki Y, Oxidative stress and pancreatic beta-cell dysfunction. ***Am J Ther*** 12 (2005) 529-533.

[23] Kim SH, Lee SJ, Kang ES, Kang S, Hur KY, Lee HJ, Ahn CW, Cha BS, Yoo JS, Lee HC, Effects of lifestyle modification on metabolicparameters and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. ***Metabolism*** 55 (2006)1053-1059.

[24] King GL, Loeken MR, Hyperglycemia-induced oxidative stress in diabetic complications.***Histochem Cell Bio*** 122 (2004) 333-338.

[25] Jahanbakhsh Z, Mohammad MT, Jafari M, Khoshbaten A, Salehi M, Role of oxidative stress in the aortic constriction-induced ventricle hypertrophy in rat. ***Physiol Pharmacol*** 16 (2012) 146-155.

[26] Janero DR, Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. ***Free Radic Biol Med*** 9 (1990) 515-540.

[27] Ji LL, Antioxidants and Oxidative Stress in Exercise. ***PSEB*** 222 (1999) 283-292.

[28] Ji LL, Modulation of skeletal muscle antioxidant defense by exercise: Role of redox signaling. ***Free Radical Biol Med*** 44 (2008) 142–152.

[29] Madhikarmi NL, Murthy KR, Rajagopal G, Singh PP, Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with type 2 diabetes in relation to obesity in Pokhara-Nepal. ***J Diabetol*** 1 (2013) 3.

[30] Magi B, Ettorre A, Liberatori S, Bini L, Andreassi M, Frosali S, Neri P, Pallini V, Di SA, Selectivity of protein carbonylation in the apoptotic response to oxidative stress associated with photodynamic therapy: a cell biochemical and proteomic investigation. ***Cell Death Differ***11(2004)842-852.

[31] Mann GE, Niehueser-Saran, Watson A, Gao L, Ishii T, de Winter P, Siow RC, Nrf2/ARE regulated antioxidant gene expression in endothelial and smooth muscle cells in oxidative stress: implications for atherosclerosis and preeclampsia. ***Sheng Li Xue Bao***59 (2007) 117-127.

[32] Marnett LJ, Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. ***Mutat Res*** 424 (1999) 83-95.

[33] Mehta JL, Rasouli N, Sinha AK, Molavi B, Oxidative stress in diabetes: A mechanistic overview of its effects on atherogenesis and myocardial dysfunction.***Int J Biochem cell biol***38 (2006) 794-803.

[34] Mohammadi MT, Amini R, Jahanbakhsh Z, Shekarforoush S, Effects of Atorvastatin on the Hypertension-Induced Oxidative Stress in the Rat Brain. ***Iran Biomed J***17 (2013) 152-157.

[35] Mohammadi MT, Gaedniaye-Jahromi M, Mirjalili MH, Ramezani-Binabaj M, Jafari M, Salem F,Atorvastatin inhibits brain oxidative stress of Streptozotocin-induced diabetic rat.***J Exp Appl Anim Sci***1 (2013) 35-43.

[36] Mohammadi MT, Ramezani-Binabaj M, Mirjalili MH, Gaedniaye-Jahromi M, Jafari M, Salem F, Effect of Atorvastatin on Pancreatic Oxidative Stress in Streptozotocin-induced Diabetic Rat. ***Iran J Endocrinol Metab***15 (2013) 197-204.

[37] Mohammadi MT, Shid-Moosavi SM, Dehghani GA,Contribution of nitric oxide synthase (NOS) activity

Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016

in blood-brain barrier disruption andedema after acute ischemia/reperfusion in aortic coarctation-induced hypertensive rats. ***Iran Biomed J*** 15 (2011) 22-30.

[38] Mohammadi MT, Shid-Moosavi SM, Dehghani GA, Contribution of nitric oxide synthase (NOS) in blood-brain barrier disruption during acute focal cerebral ischemia in normal rat. ***Pathophysiology*** 19 (2012) 13-20.

[39] Nakajima K, Nakano T, Tanaka A. Nakajima K, Nakano T, Tanaka A, The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: The comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma.***Clinica Chimica Acta*** 367 (2006) 36-47.

[40] Nakano T, Katafuchi A, Shimizu R, Terato H, Suzuki T, Tauchi H, Makino K, Skorvaga M, Van Houten B, Ide H, Repair activity of base and nucleotide excisionrepair enzymes for guanine lesions inducedby nitrosative stress. ***Nucleic Acids Res*** 33 (2005) 2181-2191.

[41] Nishikawa T, Araki E, Mechanism-based antioxidant therapies promise to prevent diabetic complications? ***J Diabetes Invest*** 4 (2013) 105-107.

[42] Nobecourt E, JacqueminetS, Hansel B, Chantepie S, Grimaldi A, Chapman MJ, Kontush A, Defective antioxidative activity of small dense HDL3 particles in type 2 diabetes: relationship to elevated oxidative stress and hyperglycaemia. ***Diabetologia*** 48 (2005) 529-538.

[43] Nordstrom CK, Dwyer KM, Merz CN, Shircore A, Dwyer JH, Leisure time physical activity and early atherosclerosis: the Los Angeles Atherosclerosis Study. ***Am J Med*** 115 (2003) 19-25.

[44] Obrosova IG, Drel VR, Oltman CL, Mashtalir N, Tibrewala J, Groves JT, Yorek MA, Role of nitrosative stress in early neuropathy and vascular dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. ***Am J Physiol Endocrinol Metab*** 293 (2007) 645-655.

[45] Pattwell DM, McArdle A, Morgan JE, Patridge TA, Jackson MJ, Release of reactive oxygen and nitrogen species from contracting skeletal muscle cells. ***Free Radic Biol Med*** 37 (2004) 1064-1072.

[46] Powers SK, DeRuisseau KC, Quindry J, Hamilton KL, Dietary antioxidants and exercise. ***J Sports Sci*** 22 (2004) 81-94.

[47] Powers SK, Jackson MJ, Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanismsand Impact on Muscle Force Production. ***Physiol Rev*** 88 (2008) 124 -1276.

[48] Powers SK, Lennon SL, Analysis of cellular responses to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle. ***Proc Nutr Soc*** 58 (1999) 1025-1033.

[49] Radak Z, Chung HY, Naito H, Takahashi R, Jung KJ, Kim HJ, Goto S, Age-associated increase in oxidative stress and nuclear factor_κB activation are attenuated in ratliver by regular exercise. ***FASEB J*** 18 (2004) 749-750.

[50] Radak Z, Young Chung H, Goto S, Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. ***Free Radical Biol Med*** 44 (2008) 153–159.

[51] Reid MB, Redox modulation of skeletal muscle contraction: what we know and what we don't. ***J Appl Physiol*** 90 (2001) 724-731.

[52] Roberts CK, Vaziri ND, Barnard RJ, Effect of diet and exercise intervention on blood pressure, insulin, oxidative stress, and nitric oxide availability. ***Circulation*** 106 (2002) 2530-2532.

[53] Schmatz R, Mazzanti CM, Spanevello R, Stefanello N, Gutierres J, Corrêa M, Melgarejo d, Rosa MA, RubinM, Resveratrol prevents memory deficits and the increase in acetylcholinesterase activity in streptozotocin-induced diabetic rats. ***Eur JPharmacol*** 610 (2009) 42-48.

[54] Szostak J, Laurant P, The forgotten face of regular physical exercise: a 'natural' anti-atherogenic activity. ***Clinical Science*** 121(2011) 91-106.

[55] Taye A, Saad AH, Kumar AH, Morawietz H, Effect of apocynin on NADPH oxidase-mediated oxidative stress-LOX-1-eNOS pathway in human endothelial cells exposed to high glucose. ***Eur J Pharmacol*** 627 (2010) 42-48.

[56] Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J, Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. ***Int J Biochem Cell Biol*** 39 (2007) 44-84.

[57] Yamamoto T, Ohkuwa T, Itoh H, Sato Y, Naoi M, Relation between voluntary physical activity and oxidanty antioxidant status in rats. ***Comp Biochem Physiol Toxicol Pharmacol*** 135 (2003) 163-168.

[58] Yoshikawa T, Naito Y, What Is Oxidative Stress? ***JMAJ*** 45 (2002) 271-276.