



Review Article

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

Simin Riahi<sup>1</sup>, Mohammad Taghi Mohammadi<sup>2\*</sup>, Vahid Sobhani<sup>1</sup>

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](http://www.phypha.ir/ppj)

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

سیمین ریاحی<sup>۱</sup>، محمد تقی محمدی<sup>۲\*</sup>، وحید سبحانی<sup>۱</sup>

۱. مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزش، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران

۲. گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران

پذیرش: ۲۶ اسفند ۹۲

دریافت: ۲۷ شهریور ۹۲

### چکیده

رادیکال آزاد به مولکول و یا قطعات مولکولی گفته می‌شود که در خارجی‌ترین لایه 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 رادیکال‌های آزاد دارای سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی 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 رادیکال‌های آزاد و یا تضعیف سیستم آنتی‌اکسیدانی استرس نیتروژن و یا اکسیداتیو ایجاد می‌شود. دیابت قندی از جمله بیماری‌هایی است که در آن استرس اکسیداتیو و نیتروژن‌اتیو در اکثر بافت‌های بدن بویژه شریان‌ها آسیب ایجاد نموده و از طریق ایجاد التهاب، افزایش مولکول‌های چسبنده سلولی و خروج سلول‌های التهابی موجود در گردش خون، و افزایش بیان برخی فاکتورهای نسخه برداری و رسوب چربی در دیواره عروق سبب ایجاد پلاک‌های آترواسکلروز می‌شود. از عواملی که روی تولید رادیکال آزاد و سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی تاثیر دارند می‌توان به ورزش اشاره کرد. گرچه ورزش شدید و حاد با تشدید تولید رادیکال‌های آزاد سبب ایجاد استرس اکسیداتیو در بدن می‌شود ولی ورزش منظم با شدت متوسط با تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی و ترمیمی سبب مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو و نیتروژن‌اتیو 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 نیتروژن‌اتیو، آترواسکلروز، ورزش

### مقدمه

نشده در رادیکال‌های 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. رادیکال‌های آزاد در غلظت‌های فیزیولوژیک برای عملکرد

رادیکال آزاد به مولکول و یا قطعات مولکولی بسیار واکنش پذیری گفته می‌شود که در خارجی‌ترین لایه خود دارای الکترون جفت نشده (منفرد) باشد. وجود الکترون جفت

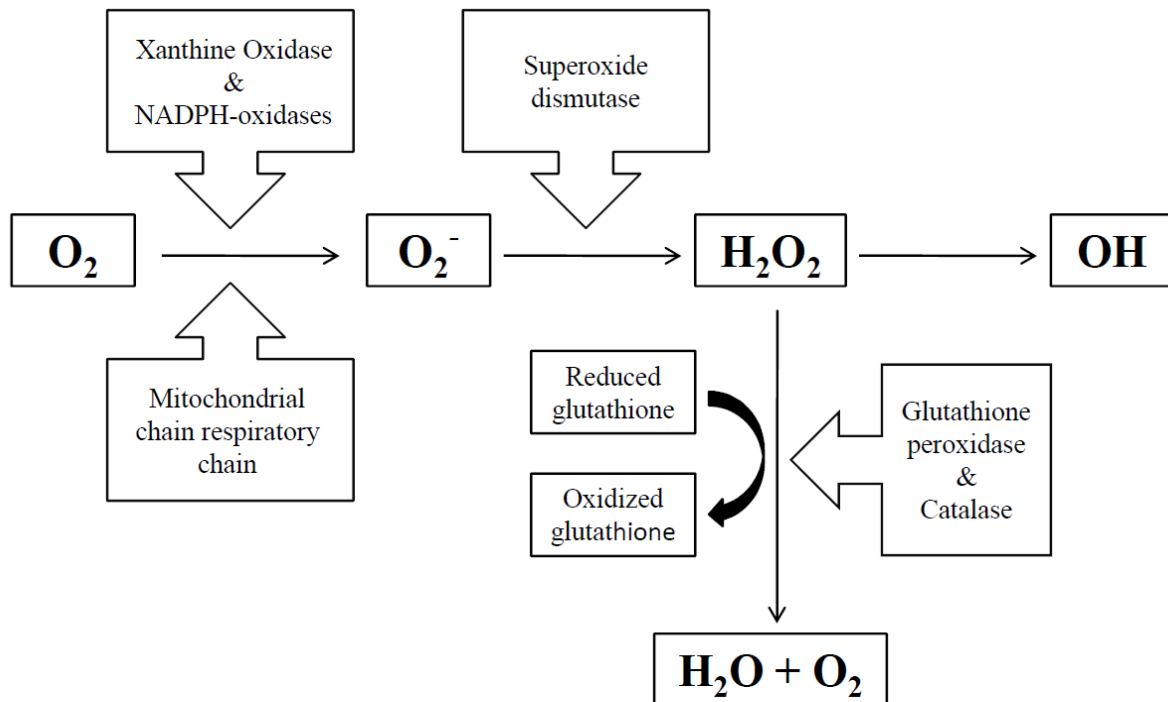
\* نویسنده مسئول مکاتبات:

Mohammadi.mohammad@yahoo.com

Mohammadimohammad@bmsu.ac.ir

www.phypha.ir/ppj

وبگاه مجله:



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

[۸]. به علت نقش بیولوژیکی رادیکال های آزاد در سلول دفاع آنتی اکسیدانی از حذف کامل آنها از بدن جلوگیری می نماید [۱۶]. اما تولید بیش از حد طبیعی این رادیکال های فعال و تجمع آنها در بدن سبب بروز فرآیند استرس اکسیداتیو شده که با تخریب ماکرومولکول های حیاتی سلول ها باعث ایجاد آسیب در بافت های مختلف بدن می شود [۲۵].

#### رادیکال های آزاد اکسیژن و نیتروژن: رادیکال های

آزاد به دو صورت در سلول ها و بافت های مختلف بدن دیده می شوند. دسته اول رادیکال های فعال اکسیژن ( Reactive oxygen species, ROS) بوده که از مهم ترین آنها می توان به آنیون سوپراکسید، پراکسید هیدروژن و هیدروکسیل اشاره کرد. دسته دوم رادیکال های فعال نیتروژن ( Reactive nitrogen species, RNS) هستند که نیتریک اکساید از مهم ترین آنها به شمار می رود.

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

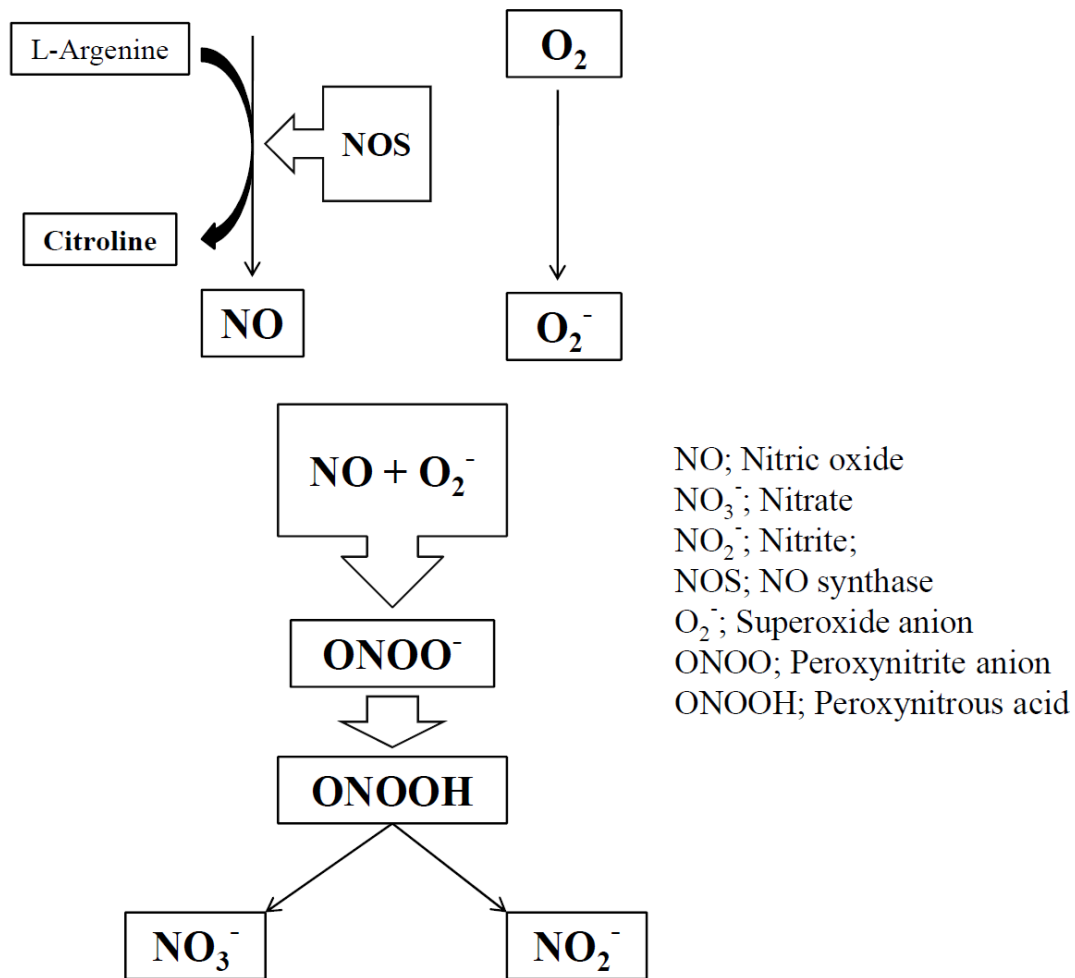
طبیعی سلول ضروری بوده و افزایش کم تا متوسط آن نقش تنظیم کننده مسیره های پیام رسان سلولی دارد [۱]. برای مثال این مواد با فعال کردن مسیر های پیام رسان داخل سلولی و تغییر در نسخه برداری از ژن های مربوط به آنزیم های سیستم آنتی اکسیدانی، پروتئین های ترمیم کننده DNA و پروتئین های ضد آپوپتوز نقش تنظیمی خود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

در حالت طبیعی سیستم آنتی اکسیدانی بدن تا حدود زیادی از تجمع رادیکال های آزاد در بافت های مختلف جلوگیری بعمل می آورد. بین تولید رادیکال های آزاد و سیستم دفاع آنتی اکسیدانی بدن تعادل برقرار است. عدم تعادل بین میزان تولید رادیکال های آزاد و سیستم دفاع آنتی اکسیدانی سبب بوجود آمدن استرس اکسیداتیو می شود [۲۵]. این عدم تعادل به چند علت در بدن ایجاد می شود. یکی از این دلایل افزایش تولید رادیکال آزاد بدون تغییر در سیستم دفاع آنتی اکسیدانی بوده و تضعیف سیستم دفاع آنتی اکسیدانی علیرغم تولید رادیکال های آزاد طبیعی علت دیگر آن می باشد [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

متابولیک عمل نماید ولی در غلظت‌های بالا منجر به آسیب سلولی می‌شود که از جمله این آسیب‌ها می‌توان به غیر فعال شدن آنزیم گلیکولیتیک گلیسرآلدئید ۳- 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 نیتريت (ONOO<sup>-</sup>) از مهم‌ترین این رادیکال‌ها 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].

این رادیکال توسط آنزیم سوپراکسید دیسموتاز ( Superoxide dismutase, SOD) سریعاً به پراکسید هیدروژن (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 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



شکل ۲- مسیرهای تولید رادیکال‌های آزاد نیتروژن در بافت‌های بدن

و میزان mRNA آن را کاهش می‌دهد [۲۲]. از طرفی مطالعات اخیر نشان می‌دهد تولید فراوان NO توسط ماکروفاژها با ایجاد استرس نیتروژاتیو و دامیناسیون بازهای سازنده DNA خطر سرطان در بافت های دچار التهاب را تشدید می‌کند [۴۰].

لیپیدهای موجود در غشاهای سلولی یکی دیگر از اهداف رادیکال های آزاد بوده و این رادیکال ها با پراکسیداسیون فسفولیپیدهای غشایی، از بین بردن ساختار دو لایه غشا سلولی و تحت تاثیر قرار دادن عملکرد پروتئین های 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 رادیکال های آزاد به یک اسید چرب یا شاخه جانبی آن شروع شده که از مهم ترین رادیکال های آزاد شروع کننده پراکسیداسیون می‌توان به رادیکال های هیدروکسیل، پراکسیل (HOO) و پراکسیل لیپید (LOO) اشاره کرد [۵۸]. این رادیکال های 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 peroxy radical, LOO•) را تولید می‌کند. به دنبال آن رادیکال های پراکسیل لیپیدها با جدا کردن یک اتم هیدروژن از اسید چرب مجاور سبب انتشار زنجیره واکنش پراکسیداسیون لیپیدها می‌شوند [۱۶]. ترکیب پرکسی نیتريت نیز می‌تواند با یک اسید چرب غیر اشباع ترکیب شده و پراکسیداسیون چربی را آغاز نماید. مکانیسم شروع کننده پراکسیداسیون لیپید توسط پراکسی نیتريت مشخص نیست اما جدا کردن اتم هیدروژن توسط پرکسی نیتريت مشابه هیدروکسیل صورت می‌گیرد. همچنین پرکسی نیتريت با اکسیده کردن آلفاتوکوفرول غشا سلول اثر آنتی اکسیدانی آن را کاهش می‌دهد [۲۰].

پروتئین ها در نهایت به عنوان اساسی ترین ماکرومولکولهای سیستم بیولوژیکی و اعمال مهمی که در سلول زنده ارائه می‌دهند از اهداف دیگر و اصلی آسیب ایجاد

مولکول NO به تنهایی برای سلول خطری ندارد اما می‌تواند با آنیون سوپراکسید ترکیب شده و پراکسی نیتريت را تولید نماید که ترکیبی بشدت خطرناک می‌باشد. (شکل ۲)، [۵۶]. مطالعات اخیر نشان می‌دهد NO در غلظت های کم خاصیت آنتی اکسیدانی داشته و آنیون سوپراکسید را خنثی می‌کند [۵۱]. ولی در غلظت های بالا با تشکیل ترکیب پراکسی نیتريت سبب آزادسازی سیتوکروم C از غشای میتوکندری شده و با فعال کردن کاسپازها باعث ایجاد آپوپتوز (مرگ برنامه ریزی شده سلول) می‌شود [۸]. پراکسی نیتريت در مقایسه با سایر رادیکال های آزاد نیمه عمر طولانی تری داشته و با انتشار آن در سلول باعث ایجاد آسیب رسانی بیشتر می‌شود [۸]. این ترکیب از طریق نیتراته کردن پروتئین ها، 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 می‌شود [۴۰].

#### آسیب های اکسیداتیو و نیتروژاتیو: افزایش مزمن و

یا بیش از حد رادیکال های آزاد روی عملکرد بیولوژیکی سلول ها اثر مخرب داشته و باعث تغییرات غیر قابل بازگشت در ساختمان ماکرومولکول های بیولوژیکی می‌شود [۲۰]. از جمله آسیب های ایجاد شده به ماکرومولکول های موجود در سلول می‌توان به شکسته شدن رشته DNA، پراکسیداسیون لیپیدهای غشا سلولی، صدمه به پروتئین های ناقل در غشا و آسیب آنزیم های داخل سلولی اشاره کرد [۴].

اسیدهای نوکلئیک یکی از اهداف رادیکال های آزاد بوده و این رادیکال ها می‌توانند 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 گوانوزین را بوجود می‌آورد. این ترکیبات ایجاد شده کاملاً سرطان زا 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  $\beta$  پانکراس فعالیت پروموتور ژن انسولین

گلوکاتایون پراکسیداز، کاتالاز و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی ضمیمه مانند گلوکاتاردکسین، 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 گلوکاتایون پراکسیداز (GPX) و کاتالاز را می‌توان نام برد که پراکسید هیدروژن را به آب و اکسیژن تبدیل می‌کنند و برای این واکنش از گلوکاتایون، تیوردکسین و گلوکاتاردکسین بعنوان دهنده الکترون استفاده می‌شود [۸].

از مهم‌ترین اجزاء سیستم غیر آنزیمی دفاع آنتی‌اکسیدانی می‌توان به گلوکاتایون،  $\alpha$ -لیپوئیک اسید، ویتامین C، ویتامین E و کوآنزیم Q اشاره کرد. گلوکاتایون جزء مهم بخش غیر آنزیمی سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بوده و از مهم‌ترین اعمال آن می‌توان به احیا رادیکال‌های آزاد (شکل-۱)، حذف رادیکال آزاد هیدروکسیل، خنثی نمودن پراکسید هیدروژن و حتی احیاء آنتی‌اکسیدان‌های سلولی مثل ویتامین E و C اشاره کرد [۴۷].  $\alpha$ -لیپوئیک اسید ویتامین C را احیاء کرده و ویتامین C رادیکال‌های آزاد را پاک‌سازی 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 رادیکال‌های 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

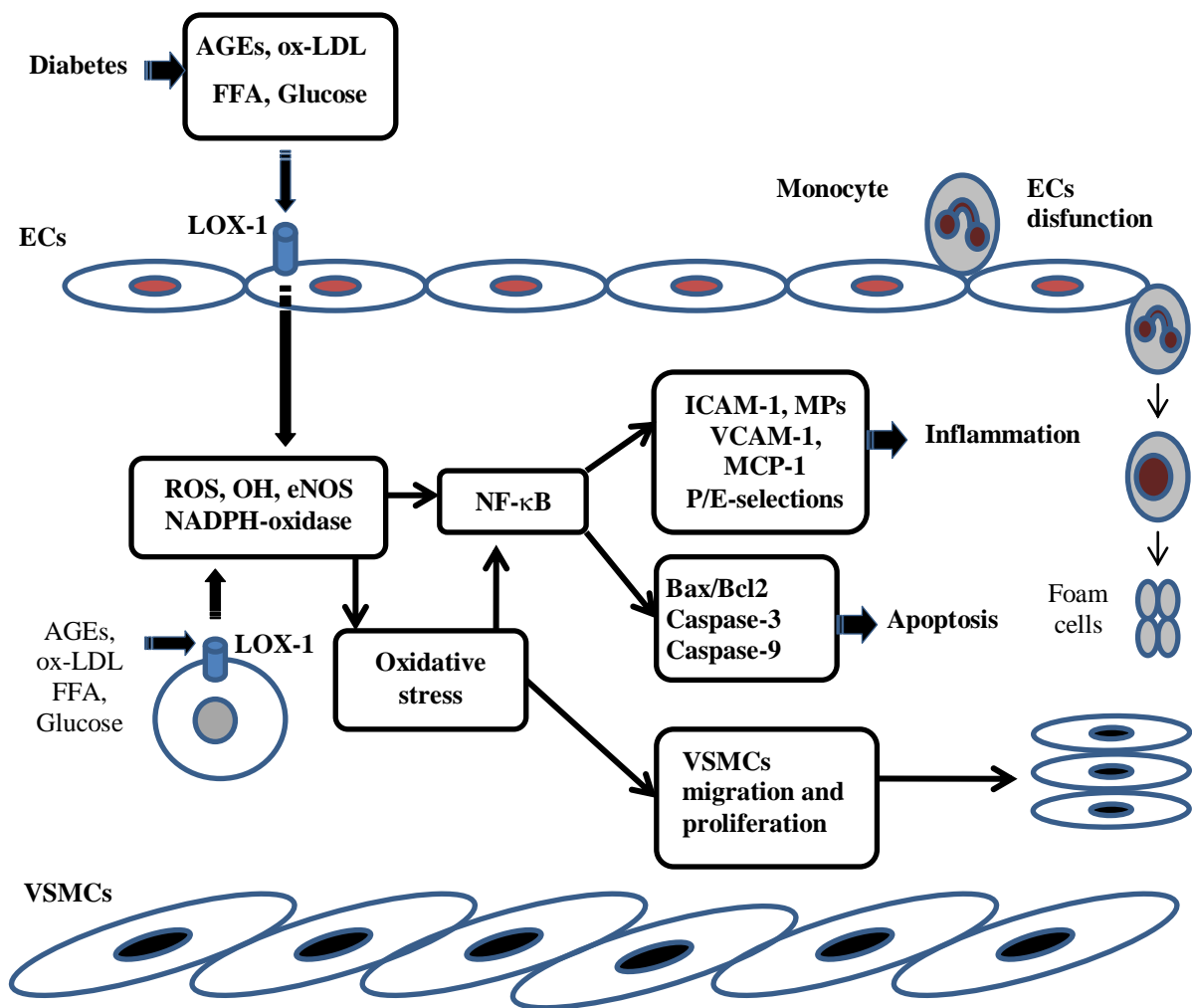
شده توسط رادیکال‌های آزاد و محصولات ثانویه بوجود آمده از آنها می‌باشند [۱۰]. رادیکال‌های آزاد اکسیژن با اکسیداسیون اسید آمینه شاخه‌های جانبی و همچنین چارچوب اصلی پروتئین، و ایجاد پل‌های ارتباطی بین پروتئین‌ها باعث ایجاد آسیب در این ماکرومولکول‌ها می‌شوند [۷]. آنیون هیدروکسیل شروع کننده اکسیداسیون پروتئین بوده و اکسیداسیون پپتیدهای دارای سیستمین، پیوند دی سولفیدی بین تیول پروتئین و تیول مولکول‌های با وزن مولکولی کم مثل گلوکاتایون 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 کربونیل می‌شوند به وسیله پروتئوزوم‌ها در سلول تجزیه می‌شوند ولی پروتئین‌های شدیداً کربونیل شده به تجزیه مقاوم بوده و به صورت پروتئین‌های چین خورده و آسیب دیده در سلول تجمع می‌نمایند [۱۰]. رادیکال‌های آزاد نیتروژن نیز می‌تواند منجر به آسیب در پروتئین‌های سلولی شود. پروتئین‌هایی که دارای اسید آمینه متیونین و سیستمین هستند به پرکسی نترات بسیار حساس بوده و اسیدهای آمینه تیروزین و تریپتوفان از اهداف اختصاصی نترات شده شدن توسط پرکسی نیتريت می‌باشند [۷]. از آنجایی که تیروزین در ساختار پروتئین‌هایی که در سیستم پیام‌رسانی سلولی نقش مهمی داشته وجود دارد نترات شده شدن آن با ایجاد تغییر در توانایی فسفریله و دفسفریله شدن باعث اختلال در عملکرد پروتئین‌های پیام‌رسان سلولی می‌شود [۷].

#### سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن: یکی از

مکانیسم‌های دفاعی بدن در برابر رادیکال‌های آزاد سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بوده و این سیستم دفاعی در بافت‌هایی که دارای مصرف اکسیژن بالاتری نسبت به بافت‌های دیگر دارند از قدرت دفاعی بیشتری برخوردار است [۱۷، ۳۰]. سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی 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 آنتی‌اکسیدانی آنزیمی بدن شامل سوپراکسید دیسموتاز و

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 می‌شود [۳۵، ۳۶]. از طرفی هیپرگلیسمی با کاهش میزان گلوکوتایون و ویتامین C دفاع آنتی اکسیدانی را تضعیف کرده و از چند مسیر مختلف تولید اکسیدان‌ها را افزایش می‌دهد که می‌توان به فعال شدن مسیره‌های 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

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 لیپیدها در افرادی که گلوکز خون بالایی دارند و همچنین کاهش عوارض دیابت بدلیل مصرف بعضی آنتی اکسیدان‌های طبیعی (ویتامین C، E، کوآنزیم Q، تورین، گلوکوتایون و  $\alpha$ -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



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; 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.

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 گلوکوتاتیون 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 گلوکوتاتیون، 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 بدنال سکتی 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 نیتريت 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 آپوپروتئین‌ها و فسفولیپیدهای موجود در

اختلال در عمل میتوکندری تولید ROS را تشدید می‌کند [۱۴]. بدنال 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 گلوکوتاتیون و فعالیت کاتالاز را کاهش داده و استرس اکسیداتیو ایجاد می‌کند [۲۳].

### نقش رادیکال‌های 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 آسیب‌ها 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 فرایند 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 نیتريت می‌باشند (شکل ۱-۲). 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



اختصاصی گیرنده LOX-1 مانند oxLDL به این رسپتور از طریق آزاد کردن سایتوکین های التهابی سبب مهاجرت ماکروفاژها، لنفوسیت های T و فیروماسکولار (سلول عضله صاف و ماتریکس خارج سلولی آن) به منطقه زیر انتیما شده و با افزایش تکثیر سلول های مهاجرت کننده و تولید فیبر فراوان سبب ضخیم شدن لایه انتیمای شریان ها می شود (شکل ۳)، [۳۳، ۲]. همچنین به دنبال التهاب در دیواره شریان ها فرآیند ساخت پلاک آترواسکلروز تسریع پیدا کرده و با تحریک ذخیره چربی در ناحیه تشکیل پلاک ایجاد آترواسکلروز تشدید پیدا می کند [۳۳]. ضایعات پیشرفته آترواسکلروز دارای مرکز چربی و بافت نکروتیک بوده و پوششی فیبری اطراف ضایعه را احاطه می کند. پوشش فیبری توسط مهاجرت سلول های عضله صاف از لایه مدیا عروق و تولید ایفای کلاژن توسط این سلول ها ایجاد می شود. حفظ ثبات پلاک آترواسکلروزی توسط تعادل بین متالوپروتئینازهای ماتریکس خارج سلولی (Matrix Metalloproteinases, MMP) و مهار کننده بافتی این آنزیم تعیین می شود [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 می کند بر این اساس انتظار می رود که همه موارد ذکر شده که باعث شروع، پیشرفت و پارگی پلاک آترواسکلروز می شوند در طی بیماری دیابت تشدید پیدا کند [۳۵، ۳۶].

### مکانیسم ایجاد آترواسکلروز توسط استرس

**نیتروژن تیو:** رادیکال های آزاد نیتروژن با تاثیری که بر روی عملکرد سلول های 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 سلول ها را کاهش می دهد [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 می کند [۳۳]. همچنین کاهش NO منجر

ساختمان LDL سبب کاهش تشخیص آن توسط رسپتور اختصاصی LDL شده و پاک سازی و تخریب آنرا از خون کاهش می دهد و باعث تغییرات اکسیداتیو در آن می شود [۲]. اکسیداسیون (LDL Low Density Lipoprotein) مرحله ای مهم در شروع و پیشرفت آترواسکلروز به شمار می آید. علاوه بر LDL لیپوپروتئین های دیگر پلاسما نیز می توانند در ایجاد ضایعات آترواسکلروزی دخیل باشند. از جمله این لیپوپروتئین ها می توان 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 می شوند (شکل ۳، [۳۹]).

### مکانیسم ایجاد آترواسکلروز توسط استرس

**اکسیداتیو:** رادیکال های آزاد اکسیژن یکی از فاکتورهای خیلی مهم در تشکیل آترواسکلروز بوده که در شروع، پیشرفت و در نهایت پاره شدن پلاک های آترواسکلروزی نقش مهم دارد [۱۲]. از میان مهم ترین عواملی که ROS ها به واسطه آن در فرآیند تشکیل پلاک نقش ایفا می کند می توان به میانجی گری رسپتور LOX-1 اشاره کرد. به طوری که افزایش تولید ROS ها توسط این گیرنده عامل اصلی در مهاجرت، تکثیر و آپوپتوز سلول های 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-kB در سلول اندوتلیال شریانی می شود. بدنبال فعال شده این فاکتور نسخه برداری بیان ژن های پیش التهابی و مولکول های چسباننده سلولی همانند ICAM (Intera Cellular Adhesion Molecule) و VCAM (Vascular Cell Adhesion Molecule) را در سلول اندوتلیال افزایش می یابد که این عوامل با تشدید مهاجرت سلول های التهابی به محل تشکیل پلاک آترواسکلروزی نقش مهمی در شروع و پیشرفت آترواسکلروز ایجاد می کند (شکل ۳، [۵]). مطالعات اخیر نشان می دهد که اتصال لیگاندهای

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 (تیوباربتوریک 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 حالی که ورزش با شدت متوسط آن را کاهش می‌دهد [۱۵]. این مطالعات بیان کننده این موضوع هستند که ورزش شدید تولید رادیکال‌های آزاد در بدن را افزایش می‌دهد.

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

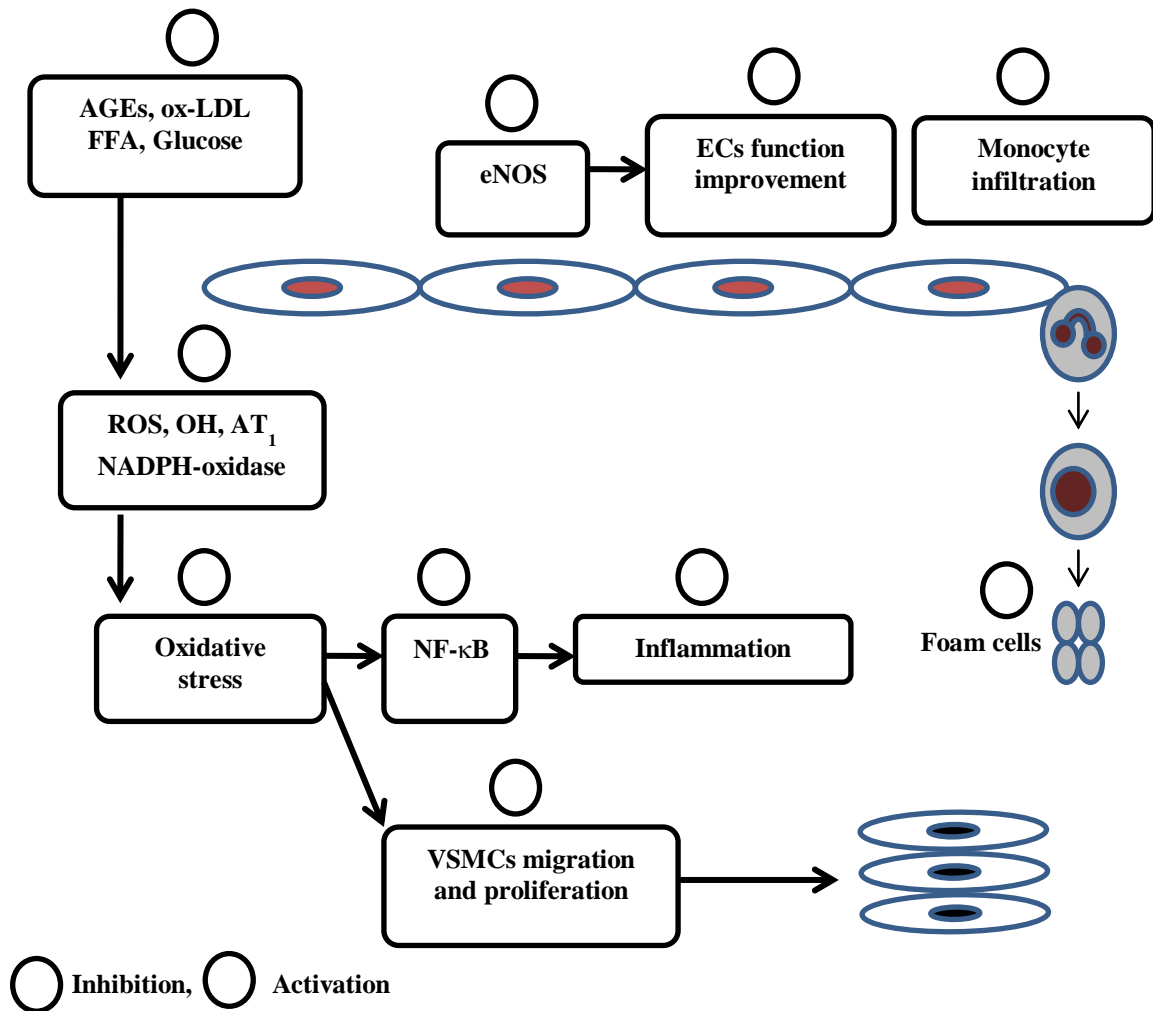
۱- افزایش تولید سوپراکسید در زنجیره انتقال الکترون میتوکندری در اثر افزایش مصرف اکسیژن [۸]، ۲- تبدیل گزانتین دهیدروژناز سلول‌های آندوتلیال عروق عضله اسکلتی و قلب به گزانتین اکسیداز [۲۷]، ۳- آسیب به بافت و افزایش تولید رادیکال آزاد توسط بافت‌های آسیب دیده، ۴- تشدید پدیده Un-coupling در میتوکندری، ۵- افزایش 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 رادیکال‌های آزاد به الگوی بیان ژن‌های آنزیم‌های آنتی‌اکسیداتیو آستانه مورد نیاز برای القاء

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 نیتريت تولید می‌کند که در تشدید تشکیل پلاک آترواسکلروزی بسیار مهم است [۳۱].

### تاثیر ورزش بر میزان تولید رادیکال‌های 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 آنتی‌اکسیدانی، 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



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

است در سطح بیان ژن و یا مقدار پروتئین باشد. برای مثال فعالیت Mn-SOD و پروتئین آن با ورزش استقامتی افزایش می یابد ولی میزان mRNA آن تغییر نمی کند [۲۸]. به دنبال ورزش بعضی مطالعات افزایش SOD و برخی دیگر عدم تغییر و یا حتی کاهش آن را گزارش کرده اند [۴۸، ۵۷]. ورزش منظم با افزایش آنتی اکسیدان های SOD و GPX و آنتی اکسیدان های محلول استرس اکسیداتیو را کاهش می دهد [۴۸]. ارتباط نزدیکی بین فعالیت سیستم آنتی اکسیدانی و میزان فعالیت بدنی وجود دارد [۵۷]. به طوری که ورزش منظم آنزیم های آنتی اکسیدانی مانند SOD و GPX را افزایش می دهد [۱۳]. میزان آنتی اکسیدان های درونزای محلول در آب و چربی مانند اسید اسکوربیک و

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 می باشد. در پاسخ به ROS تولید شده در حین ورزش بعضی از ژن های سیستم آنتی اکسیدانی سریعاً فعال می شوند تا با استرس اکسیداتیو حاد ایجاد شده مقابله نمایند. در حالی که ژن های دیگر به آهستگی در پاسخ به استرس اکسیداتیو مزمن (مثل ورزش استقامتی) تنظیم افزایشی پیدا می کنند [۲۸]. مطالعات نشان داده که ورزش شدید فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی را در نتیجه سازش با افزایش تولید سوپراکسید و اکسی رادیکال ها در حین ورزش خسته کننده افزایش می دهد [۲۷]. همچنین شواهد نشان می دهد که سازش ورزشی در میزان آنتی اکسیدان ممکن

**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 رادیکال‌های آزاد در بافت‌های مختلف افراد دیابتی بویژه عروق نمایانگر این نکته بوده که در بروز آترواسکلروز نقش مهمی دارند. گرچه بعضی تحقیقات انجام شده مکانیسم‌های دخیل این رادیکال‌ها 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 رادیکال‌های آزاد در شرایط دیابت بحث دیگری است که آن هم نیاز به تحقیقات گسترده‌ای داشته تا بتوان از افزایش این رادیکال‌ها 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 می‌رسد با پیدا کردن یک الگوی مناسب ورزشی بتوان از افزایش این رادیکال‌ها و در بروز آترواسکلروز شریانی جلوگیری بعمل آورد. بر این اساس نویسندگان این مقاله در نظر داشتند تا مسیرهای مولکولی و بیوشیمیایی که رادیکال‌های آزاد در حین دیابت شیرین تولید شده و فرآیند بروز آترواسکلروز شریانی را ایجاد می‌کند را به خوبی نشان دهند تا محققین علاقمند در این زمینه بتوانند علاوه بر آشنایی با موارد ذکر شده بالا ایده‌های لازم در جهت مهار آترواسکلروز ناشی از دیابت شیرین و بخصوص با ورزش را مطرح کرده و روش‌های مهار این رادیکال‌ها توسط ورزش در جهت

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 از ژن‌های 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 اندوتلیالی و ایجاد آترواسکلروز می‌شود (شکل ۴)، [۵۴]. همچنین در مطالعات انسانی که در افراد سالم و میان سال در مرکز آترواسکلروز لوس آنجلس 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 ۱۲-۱۳ 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 اندوتلیالی 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 مونوسیت‌ها را مهار می‌کند (شکل ۴)، [۵۴].

### چشم انداز آینده این زمینه تحقیقاتی و نحوه

تشدید تولید رادیکال های آزاد سبب ایجاد استرس اکسیداتیو می شود ولی ورزش منظم با شدت متوسط با تقویت سیستم آنتی اکسیدانی و ترمیمی سبب مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو و نیتروزیاتو شده و به نظر می رسد ورزش منظم همراه با تغییر در شیوه زندگی در کاهش عوارض دیابت و بویژه مهار آترواسکلروز موثر باشد.

### سیاسگزاری

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

جلاگیری 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 نیتروزیاتو در دیواره عروق می شود که با افزایش مولکول های 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 می کند. از عواملی که روی تولید رادیکال های آزاد و سیستم دفاع آنتی اکسیدانی اثر دارند می توان به ورزش اشاره کرد. گرچه ورزش شدید و حاد با

### References

- [1] Aldred S, Oxidative and nitrate 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 on cardiovascular disease and atherosclerosis. *Int J Biol 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, Zivkovic VI, 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, Molina L, 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.

- 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* 108 (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 metabolic parameters 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, Ettore 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

- in blood-brain barrier disruption and edema 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, Skovvaga M, Van Houten B, Ide H, Repair activity of base and nucleotide excision repair enzymes for guanine lesions induced by 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, Jacqueminet S, 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 Mechanisms and 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- $\kappa$ B activation are attenuated in rat liver 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, Gutierrez J, Corrêa M, Melgarejo d, Rosa MA, Rubin M, Resveratrol prevents memory deficits and the increase in acetylcholinesterase activity in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 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, Telsler 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 oxidant 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.