JRU
Journal of Research in Urology
J Res Urol, 2023; 7(1): 30-37. Doi: 10.32592/jru.7.1.30
https://urology.umsha.ac.ir/

Original

Effect of a Resistance Training Period on Some Apoptotic Markers in Kidney Tissue of Diabetic Male Rats with Morphine Withdrawal Syndrome

Behzad Azadbakht[1], Abbas Saremi[1,2*], Mojtaba Khansooz[3]

1. Department of Physical Education, Borujerd Branch, Islamic Azad University, Borujerd, Iran
2. Research Institute for Applied Studies in Sport Sciences, Arak University, Arak, Iran
3. Department of Physical Education, Borujerd Branch, Islamic Azad University, Borujerd, Iran

Article history:
Received: 02 September 2023
Revised: 19 September 2023
Accepted: 19 October 2023

*Corresponding author: Abbas Saremi, Research Institute for Applied Studies in Sport Sciences, Arak University, Arak, Iran

Email: a-saremi@araku.ac.ir

Abstract

Background and Objective: This study aimed to investigate the effect of resistance training on some apoptotic markers of kidney tissue with morphine withdrawal syndrome in diabetic rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 32 male Wistar rats were randomly divided into four groups of eight, namely groups with diabetes, morphine diabetes, diabetes + resistance training, and diabetes morphine + resistance training. After the implementation of the diabetes induction protocol, the addicted groups received morphine orally for 21 days, while the training groups participated in the resistance training protocol for 8 weeks. Afterward, all the mice were killed and dissected and their kidney tissue was removed. Enzyme-linked immunosorbent Assay kits were used to evaluate apoptotic factors.

Results: Cytochrome-C variable results showed a significant decrease in the morphine diabetes (P=0.002), diabetes + resistance training (P=0.001), and morphine diabetes + resistance training (P=0.001) groups, compared to the diabetes group. Results of the caspase-8 variable also indicated that the diabetes + resistance training group underwent a significant decrease, compared to the diabetes (P=0.004) and morphine diabetes group (P=0.012). Furthermore, the reduction of caspase 3 variable results in the morphine diabetes (P=0.001), diabetes + resistance training (P=0.001), and morphine diabetes + resistance training (P=0.002) groups was significant, compared to the diabetes group.

Conclusion: Resistance training reduces apoptotic indices in kidney tissue and can be a suitable treatment strategy for diabetes and withdrawal syndrome diabetes.

Keywords: Apoptosis, Diabetes, Kidney tissue, Morphine withdrawal syndrome, Resistance training

Please cite this article as follows: Azadbakht B, Saremi A, Khansooz M. Effect of a Resistance Training Period on Some Apoptotic Markers in Kidney Tissue of Diabetic Male Rats with Morphine Withdrawal Syndrome. *J Res Urol.* 2023; 7(1): 30-37. DOI: 10.32592/jru.7.1.30

Copyright © 2023 Journal of Research in Urology. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cite

JRU
تحقیقات در اورولوژی
دوره ۷، شماره ۱، بهار و تابستان ۱۴۰۲، صفحات: ۳۷-۳۰
https://urology.umsha.ac.ir/
UMSHA Press

مقاله پژوهشی

اثر یک دوره تمرین مقاومتی بر برخی از نشانگرهای آپوپتوزی در بافت کلیه‌ی موش‌های صحرایی نر دیابتی همراه با سندرم ترک مرفین

بهزاد آزادبخت[۱]، عباس صارمی[۱،۲*]، مجتبی خانسوز[۳]

۱. گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران
۲. پژوهشکده ی مطالعات کاربردی در علوم ورزشی دانشگاه اراک، اراک، ایران
۳. گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، واحد اراک، دانشگاه آزاد اسلامی، اراک، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۶/۱۱
تاریخ ویرایش مقاله: ۱۴۰۲/۰۶/۲۸
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۰۷/۲۷

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

* **نویسنده مسئول:** عباس صارمی، پژوهشکده ی مطالعات کاربردی در علوم ورزشی دانشگاه اراک، اراک، ایران.
ایمیل: a-saremi@araku.ac.ir

چکیده

سابقه و هدف: هدف از این مطالعه بررسی تأثیر تمرین مقاومتی بر برخی از نشانگرهای آپوپتوزی بافت کلیه همراه با سندرم ترک مرفین در موش‌های صحرایی دیابتی بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه‌ی تجربی، ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به‌صورت تصادفی به ۴ گروه ۸تایی شامل گروه‌های دیابت، دیابت مرفین، دیابت + تمرین مقاومتی، دیابت مرفین + تمرین مقاومتی تقسیم شدند. پس از اجرای پروتکل القای دیابت، گروه‌های معتاد ۲۱ روز مرفین را به‌صورت خوراکی دریافت کردند و سپس، گروه‌های تمرین به مدت ۸ هفته در پروتکل تمرین مقاومتی شرکت کردند. بعد، همه‌ی موش‌ها کشته و تشریح شدند و بافت کلیه‌ی آن‌ها خارج شد. برای ارزیابی فاکتورهای آپوپتوزی از کیت‌های الایزا استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج متغیر سیتوکروم C کاهش معنی‌داری در گروه‌های دیابت مرفین (P=۰/۰۰۲) و دیابت + تمرین مقاومتی (P=۰/۰۰۱) و دیابت مرفین + تمرین مقاومتی (P=۰/۰۰۱) نسبت به گروه دیابت نشان داد. نتایج متغیر کاسپاز ۸ نیز نشان داد که گروه دیابت + تمرین مقاومتی نسبت به گروه دیابت (P=۰/۰۰۴) و گروه دیابت مرفین (P=۰/۰۱۲) کاهش معنی‌داری دارد. همچنین، کاهش نتایج متغیر کاسپاز۳ در گروه دیابت مرفین (P=۰/۰۰۱)، دیابت + تمرین مقاومتی (P=۰/۰۰۱) و دیابت مرفین + تمرین مقاومتی (P=۰/۰۰۲) نسبت به گروه دیابت معنی‌دار بود.

نتیجه‌گیری: تمرین مقاومتی موجب کاهش شاخص‌های آپوپتوزی در بافت کلیه شده است و می‌تواند استراتژی درمانی مناسبی در دیابت و دیابت سندرم ترک باشد.

واژگان کلیدی: تمرین مقاومتی، آپوپتوز، بافت کلیه، دیابت، سندرم ترک مرفین

استناد: آزادبخت، بهزاد؛ صارمی، عباس؛ خانسوز، مجتبی. اثر یک دوره تمرین مقاومتی بر برخی از نشانگرهای آپوپتوزی در بافت کلیه‌ی موش‌های صحرایی نر دیابتی همراه با سندرم ترک مرفین مجله تحقیقات در اورولوژی ، بهار و تابستان ۱۴۰۲؛۷(۱): ۳۷-۳۰.

مقدمه

دیابت نوعی بیماری مزمن غدد درون‌ریز است و اغلب با کمبود مطلق یا نسبی ترشح انسولین یا مقاومت به انسولین همراه است [۱، ۲]. شواهد زیادی وجود دارد که از نقش رادیکال‌های آزاد و به دنبال آن، ایجاد استرس اکسیداتیو در پاتوژنز بیماری دیابت حکایت می‌کند. احتمالاً در بیماران دیابتی ترکیبی از افزایش تشکیل ROS و کاهش دفاع آنتی‌اکسیدانی به آپوپتوز سلول‌های کلیوی منجر می‌شود [۳]. از طرفی، اعتیاد یکی از مشکلات مهم عصر حاضر است [۴]. یکی از علل گرایش موجود در جامعه‌ی ما به استعمال تریاک، به‌ویژه در جمعیت میان‌سال، اعتقاد به اثر تریاک بر کاهش قند و چربی‌های خون است [۵]. تریاک حاوی ۲۹ نوع آلکالوئید است و به‌عنوان ماده‌ی اولیه به‌منظور سنتز برخی داروها از جمله مرفین استفاده می‌شود. مرفین مهم‌ترین آلکالوئید تریاک در نظر گرفته می‌شود و خاصیت ضددردی دارد. به‌علاوه، مرفین بر سطح گلوکز خون اثرگذار است. بااین‌حال، گزارش‌های متناقضی در مورد نقش مرفین در تغییرات گلوکز خون وجود دارد [۶]. همچنین، استرس اکسیداتیو در نتیجه‌ی مصرف مرفین افزایش می‌یابد [۷]. مطالعات

نشان داده‌اند که مرفین باعث آسیب به بافت‌های کبد، ریه و کلیه می‌شود [۵]. در مطالعه‌ی لویی منفرد و همکاران (۱۳۹۲) مشاهده شد که مرفین باعث ایجاد ناهنجاری‌های ساختاری در کبد و کلیه می‌شود [۸]. تریاک از طریق آپوپتوز باعث مرگ سلولی می‌شود [۹]. عوامل اصلی در ایجاد آپوپتوز، پروتئازهایی به نام کاسپازها (Caspase) هستند. فعال‌سازی کاسپازها از دو طریق انجام می‌شود: مسیر داخلی (وابسته به میتوکندری) و مسیر خارجی (وابسته به گیرنده‌های مرگ). در مسیر داخلی با تغییر نسبی واسطه‌های پروآپوپتوتیک (Proapoptotic) مانند Bax و آنتی‌آپوپتوتیک مانند Bcl-2، نفوذپذیری غشای میتوکندری به سیتوکروم C افزایش می‌یابد و با رهاسازی آن، آپوپتوزم شکل می‌گیرد و سبب فعال شدن کاسپاز۹ و۳ می‌شود. در مسیر خارجی افزایش میزان TNF-α سرمی و اتصال آن به گیرنده‌ی خود سبب فعال شدن کاسپاز۸ و ۳ خواهد شد [۱۰]. در بیماران دیابتی که نقص در عملکرد انسولین دارند، تمرینات بدنی منظم از طریق افزایش حساسیت به انسولین موجب ورود قند به داخل سلول‌های عضلانی می‌شود. همچنین، فعالیت‌های ورزشی با افزایش سطوح پروتئین‌های ناقل گلوکز، مقاومت به انسولین را کاهش می‌دهد [۱، ۱۱]. در تحقیق کاوزا (Cauza) و همکاران مشخص شد که تمرین مقاومتی نسبت به استقامتی موجب کاهش بیشتر قند خون ناشتا و میزان انسولین در افراد دیابتی می‌شود [۱، ۱۲]. نتایج مطالعه‌ی سیاوشی و همکاران (۱۳۹۳) نشان داد که تمرینات مقاومتی روش مناسبی برای بهبود عملکرد کلیوی آزمودنی‌ها است [۱۳]. همچنین، گزارش شد که ورزش موجب کاهش آثار نامطلوب مرفین در بافت‌های کبد و کلیه می‌شود [۱۴]. ورزش از طریق سیستم اعصاب مرکزی و تحریک در آزادسازی پپتیدهای شبه‌افیونی درون‌زاد، به‌خصوص بتاآندروفین‌ها، نه‌تنها باعث کاهش اثر سوء مواد اعتیادآور می‌شود، بلکه روش درمانی مؤثری در پیشگیری و درمان برخی از بیماری‌ها از جمله اعتیاد است [۱۴]. همچنین، صالحی و همکاران (۲۰۱۸) مشاهده کردند که ترک مرفین در موش‌های معتاد باعث افزایش سطح شاخص استرس اکسیداتیو و کاهش سطوح آنتی‌اکسیدانی روده می‌شود. درحالی‌که تمرینات ورزشی سطوح آنتی‌اکسیدانی را افزایش می‌دهد و در نهایت، روده‌ی موش‌های صحرایی معتاد را از نظر مورفولوژیکی ترمیم می‌کند [۱۵]. بر اساس جست‌وجوهای نویسندگان، مطالعه‌ای در خصوص اثرات تمرین ورزشی بر فاکتورهای آپوپتوزی بافت کلیه‌ی دیابتی در سندرم ترک صورت نگرفته است. لذا با توجه به اینکه مرفین اثرات متفاوتی بر بافت‌های مختلف بدن دارد و اثر آن بر بافت کلیه پس از سندرم ترک نامشخص است و همچنین، با توجه به اینکه اثرات تمرین مقاومتی بر بافت کلیه پس از سندرم ترک در دیابت بررسی نشده است، این مطالعه با اجرای ۸ هفته تمرین مقاومتی به بررسی سطوح برخی از فاکتورهای آپوپتوزی از جمله سیتوکروم C به‌عنوان مارکر مسیر داخلی یا میتوکندریایی، کاسپاز۸ به‌عنوان مارکر مسیر خارجی یا گیرنده‌ی مرگ و کاسپاز۳ به‌عنوان کاسپاز اجرایی و فصل مشترک همه‌ی مسیرهای آپوپتوزی در بافت کلیه‌ی موش‌های صحرایی دیابتی و دیابتی همراه با سندرم ترک مرفین می‌پردازد.

روش کار

پژوهش حاضر از نوع تجربی است که به شیوه‌ی آزمایشگاهی انجام شده است. نمونه‌های این مطالعه ۳۲ سر موش صحرایی نژاد ویستار خریداری‌شده از دانشگاه بقیةالله بودند. میانگین سن آن‌ها ۸ تا ۱۰ هفته و میانگین وزن آن‌ها ۳۰ ± ۲۳۰ گرم بود. این موش‌ها بر اساس وزن به ۴ گروه (۸ سر در هر گروه) شامل دیابت، دیابت مرفین، دیابت + ورزش مقاومتی و دیابت مرفین + ورزش مقاومتی تقسیم شدند. موش‌ها به مدت دو هفته در شرایط جدید در قفس‌هایی از جنس پلی‌کربنات شفاف، در آزمایشگاه جوندگان در شرایط دمای ۲±۲۲ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۴۰ تا ۶۰ درصد و چرخه‌ی روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت با تهویه‌ی مناسب و دسترسی به غذا (تهیه‌شده به‌صورت پلت از مرکز تولید انواع خوراک دام شرکت بهپرور) و آب (بطری‌های ۵۰۰ میلی‌لیتر ویژه‌ی حیوانات آزمایشگاهی) به‌صورت نامحدود، نگهداری شدند. تمامی مراحل پژوهش حاضر با تأیید کمیته‌ی اخلاق دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه آزاد واحد بروجرد اجرا شد (کد اخلاق: IR.IAU.B.REC.1401.030). برای دیابتی کردن موش‌ها بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی، از تزریق درون‌صفاقی محلول استرپتوزوتوسین (ساخت شرکت سیگما، آمریکا) محلول در بافر سیترات ۰/۱ مولار با دوز ۶۵ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن و بعد از ۱۵ دقیقه، تزریق محلول نیکوتین آمید (ساخت شرکت سیگما، آمریکا) محلول‌شده در نرمال سالین با دوز ۱۲۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن استفاده شد. ۷۲ ساعت پس از تزریق، برای اطمینان از دیابتی شدن، آن موش‌های صحرایی که میزان قند خون آن‌ها بیشتر از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (mg/dl) بود، موش‌های دیابتی در نظر گرفته شدند [۱۶]. سطوح قند خون با خون‌گیری بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی از انتهای دم موش‌ها توسط گلوکومتر (بیورر مدل GL42، ساخت کشور آلمان) اندازه‌گیری شد [۱]. پروتکل سندرم ترک مرفین پس از تأیید القای دیابت اجرا شد. برای ایجاد وابستگی به مرفین از روش خوراکی استفاده شد. مرفین در آب آشامیدنی حیوانات با غلظت‌های متوالی ۰/۱، ۰/۲ و ۰/۳ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر هریک به مدت ۴۸ ساعت، سپس ۰/۴ میلی‌گرم در میلی‌لیتر برای بقیه‌ی روزها تا روز ۲۱ ، به آب اضافه شد [۱۷]. همچنین، با توجه به دیابتی بودن موش‌ها و طعم تلخ مرفین، از شیرین‌کننده‌ی مصنوعی مناسب با غلظت ۳ درصد استفاده شد و به آب آشامیدنی اضافه شد. برای اطمینان از وابستگی ناشی از مرفین در حیوانات در پایان روز ۲۱، نالوکسان (شرکت سیگما، آمریکا) به میزان ۲ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت داخل‌صفاقی به

نمونه‌ها تزریق شد و علائم ترک اعتیاد از جمله پریدن، بالا رفتن، خاراندن، دندان‌قروچه، قرمزی دور چشم، اسهال، لرزش، افتادگی پلک، نعوظ و روی دو پا ایستادن برای مدت ۳۰ دقیقه بررسی شد [۱۸]. مشاهده شد که نالوکسان علائم ترک مرفین را در حیوانات معتاد القا کرده است. پروتکل تمرین مقاومتی نیز بعد از یک هفته آشنایی موش‌ها با بالا رفتن از نردبان، به مدت ۸ هفته اجرا شد که شامل بالا رفتن از نردبانی به طول ۱ متر، با ۲۶ پله با فاصله‌ی ۴ سانتی‌متر و شیب ۸۵ درجه بود. این پرتکل به این صورت اجرا شد که وزنه‌ای معادل ۵۰ درصد وزن موش به دم آن متصل بود و این میزان بر اساس اصل اضافه‌بار، به‌تدریج به ۲۰۰ درصد وزن بدن حیوانات در هفته‌ی آخر رسید (جدول ۱) و در این حالت حیوان از نردبان بالا می‌رفت. این برنامه هفته‌ای سه جلسه اجرا شد. تمرینات روزانه در سه نوبت و هر نوبت شامل چهار بار صعود از نردبان بود. بین نوبت‌ها سه دقیقه استراحت و بین تکرارها یک دقیقه استراحت وجود داشت [۱۹]. در صورت خودداری از صعود، از شوک الکتریکی کم‌وات استفاده شد [۲۰].

جدول ۱: تمرینات مقاومتی در ۳ دور ۴تکراری روی نردبان ۱متری با ۲۶ پله با فاصله‌ی ۴سانتی‌متری

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
بار (درصد وزن بدن)	۵۰	۷۰-۷۵	۹۰-۹۵	۱۱۰-۱۱۵	۱۳۰-۱۳۵	۱۵۰-۱۵۵	۱۷۰-۱۷۵	۲۰۰

همه‌ی موش‌ها ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین، با ترکیبی از ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن کتامین و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن زایلازین بیهوش، کشته و تشریح شدند و بافت‌برداری انجام شد. بعد از شستن بافت‌ها با نرمال سالین، بافت‌ها به‌سرعت در مخازن نیتروژن مایع به مدت ۲ دقیقه غوطه‌ور شدند و برای انتقال به آزمایشگاه در دمای منفی ۷۰ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند. اندازه‌گیری سطوح پروتئینی شاخص‌های کاسپاز۳ ، کاسپاز۸ و سیتوکروم C در بافت کلیه به‌ترتیب توسط کیت‌های الایزای شرکت‌های کازابیو (CUSABIO)، لایف اسپن بایوساینس (Life Span Biosciences) و بایوتکنی (biotechne) مطابق دستورالعمل‌های شرکت‌های تولیدکننده با حساسیت ۰/۰۷۸، ۰/۰۹۴ و ۰/۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر با شماره‌ی کاتالوگ‌های CSB-E08857r، LS-F21520 و MCTC0 در آزمایشگاه سارا تبریز انجام شد.

در ضمن، برای تجزیه‌وتحلیل اطلاعات، از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ و برای اطمینان از نرمال بودن داده‌ها، از آزمون شاپیروویلک استفاده شد. برای مقایسه‌ی میانگین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی (Tukey) با سطح معنی‌داری P≤۰/۰۵ استفاده شد.

نتایج

میانگین، انحراف معیار و نتایج آنالیز واریانس یک‌راهه‌ی متغیرهای مورد مطالعه‌ی گروه‌های این پژوهش در جدول ۲ ارائه شده است. مقایسه‌ی بین‌گروهی هریک از متغیرهای این پژوهش با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که برای کاسپاز۳، F= ۱۲/۸۹۷ و P= ۰/۰۰۱ و برای کاسپاز۸ ، F= ۸/۳۳۹ و P= ۰/۰۰۲ و برای سیتوکروم C، F= ۱۵/۵۶۰ و P= ۰/۰۰۱ است و اختلاف معناداری بین گروه‌ها وجود دارد.

بعد از انجام آزمون تعقیبی توکی در خصوص متغیر سیتوکروم C (نمودار ۱) مشاهده شد که بین گروه دیابت با گروه‌های دیابت مرفین (P= ۰/۰۰۲) و دیابت + تمرین مقاومتی (P= ۰/۰۰۱) و دیابت مرفین + تمرین مقاومتی (P=۰/۰۰۱) اختلاف معناداری وجود دارد، اما در مقایسه‌ی سایر گروه‌ها اختلاف معنادار نبود (P > ۰/۰۵).

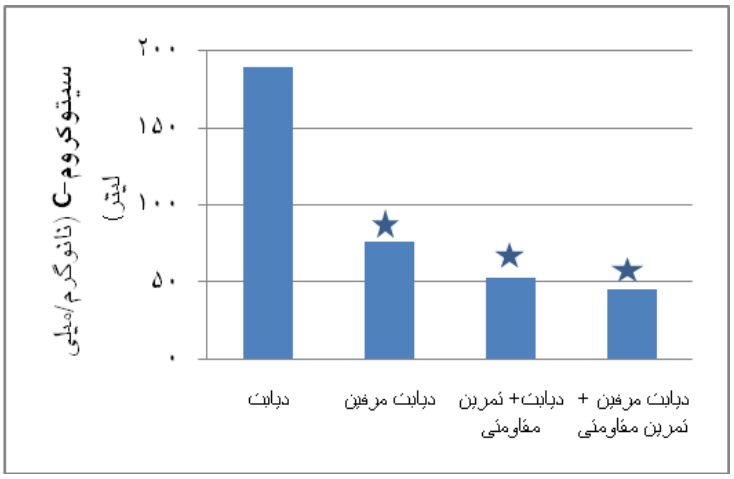
از طرفی، بعد از اجرای آزمون تعقیبی توکی در خصوص متغییر کاسپاز۸ (نمودار ۲) مشاهده شد که بین گروه دیابت و گروه دیابت + تمرین مقاومتی (P=۰/۰۰۴) و بین گروه دیابت مرفین و گروه دیابت + تمرین مقاومتی (P=۰/۰۱۲) اختلاف معنادار است، اما در مقایسه‌ی سایر گروه‌ها اختلاف معنادار نیست.

همچنین، بعد از انجام آزمون تعقیبی توکی در خصوص متغییر کاسپاز۳ (نمودار ۳) مشاهده شد که بین گروه دیابت با گروه‌های دیابت مرفین (P=۰/۰۰۱)، دیابت + تمرین مقاومتی (P=۰/۰۰۰) و دیابت مرفین + تمرین مقاومتی (P=۰/۰۰۲) اختلاف معنادار است و در مقایسه‌ی نتایج سایر گروه‌ها اختلاف معناداری مشاهده نشد.

جدول ۲: میانگین، انحراف معیار و نتایج آنالیز واریانس یک‌راهه‌ی متغیرهای آپوپتوزی بافت کلیه در گروه‌های مورد مطالعه

متغیرها	گروه‌های مورد مطالعه					
	D	D.M	D.RT	D.M.RT	F	P
کاسپاز۳ (نانوگرم /میلی‌لیتر)	۱۵/۰۴±۵/۸۷	۴/۳۹±۱/۷۷	۴/۶۱±۱/۴۳	۴/۵۱±۰/۷۰	۱۲/۸۹۷	۰/۰۰۱
کاسپاز۸ (نانوگرم /میلی‌لیتر)	۱۴/۳۰ ± ۶/۰۳	۱۲/۵۵±۱/۸۱	۶/۰۱±۱/۲۲	۸/۳۲±۲/۲۲	۸/۳۳۹	۰/۰۰۲
سیتوکروم C (نانوگرم /میلی‌لیتر)	۱۸۸/۴۹±۵۷/۷۲	۷۵/۷۹±۱۴/۷۵	۵۲/۶۷±۲۸/۷۵	۴۴/۴۵±۶/۵۱	۱۵/۵۶۰	۰/۰۰۱

D = دیابت؛ D.M = دیابت مرفین؛ D.RT = دیابت + تمرین مقاومتی؛ D.M.RT = دیابت مرفین + تمرین مقاومتی

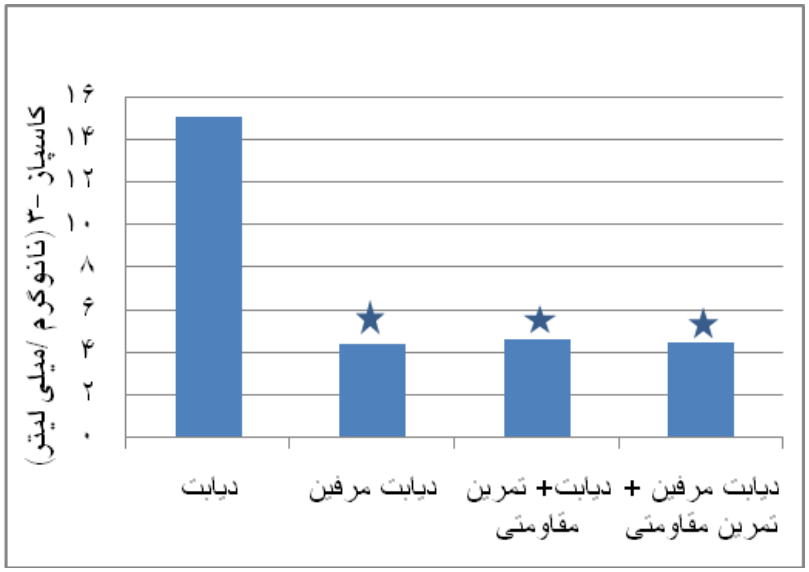


نمودار ۱: سطح پروتئین سیتوکروم C در گروه‌های مورد مطالعه

★ اختلاف معنادار نسبت به گروه دیابت

نمودار ۲: سطح پروتئین کاسپاز۸ بین گروه‌های مورد مطالعه

★اختلاف معنادار نسبت به گروه دیابت؛ ▲اختلاف معنادار نسبت به گروه دیابت مرفین



نمودار ۳: سطح پروتئین کاسپاز۳ در گروه‌های مورد مطالعه

★ اختلاف معنادار نسبت به گروه دیابت

بحث

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تمرین مقاومتی باعث کاهش سطوح پروتئین شاخص‌های آپوپتوزی در بافت کلیه‌ی رت‌های دیابتی و دیابتی با سندرم ترک مرفین شده است. بر اساس جست‌وجوهای به‌عمل‌آمده تاکنون مطالعه‌ای مطابق با موضوع مطالعه‌ی حاضر انجام نشده است، اما مطالعات متعددی اثرات تمرین‌های مختلف ورزشی را بر شاخص‌های آپوپتوزی بافت‌های مختلف در بیماران دیابتی و غیردیابتی مطالعه کرده‌اند [۱۳، ۲۱]. همچنین، برخی مطالعات دیگر نیز اثرات مرفین را بر بافت‌های مختلف بررسی کرده‌اند [۸، ۲۶، ۲۷، ۲۸، ۲۹]. همسو با مطالعه‌ی حاضر، نتایج پژوهش شاکری و همکاران (۱۳۹۸) نشان می‌دهد که تمرینات مقاومتی می‌تواند به‌عنوان یک راهکار غیردارویی برای کاهش عوارض آپوپتوز سلول‌های قلبی در افراد دیابتی به کار گرفته شود. کاهش معنی‌دار در بیان ژن Bax (فاکتور پیش‌آپوپتوزی) و افزایش معنی‌دار در بیان ژن Bcl-2 (فاکتور ضدآپوپتوزی) نسبت به گروه کنترل مشاهده شد [۲۱]. علاوه بر این، تأثیر تمرینات مقاومتی بر میزان فیلتراسیون گلومرولی و فاکتورهای بیوشیمیایی عملکرد کلیوی مردان مسن دیابتی نوع ۲ را حجت‌الله سیاوشی و همکاران (۱۳۹۳) مطالعه کردند. یافته‌های پژوهش آن‌ها نشان داد که ۱۰ هفته تمرینات مقاومتی پیش‌رونده باعث بهبود سطح سرمی فاکتورهای بیوشیمیایی اوره و کراتینین می‌شود؛ بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که این شیوه‌ی تمرینی روش مناسبی برای بهبود عملکرد کلیوی آزمودنی‌هاست [۱۳]. بیماران مبتلا به دیابت بیشتر در معرض ابتلا به میکروآلبومینوری (Microalbuminuria) (پروتئینوری) هستند که به‌عنوان نشانگری برای عملکرد غیرطبیعی کلیه استفاده می‌شود. گلوکز بالا نقش اساسی در ایجاد عملکرد غیرطبیعی کلیه از طریق تحریک تولید ROS دارد. تعداد فزاینده‌ای از شواهد نشان می‌دهد که ROS در محیط دیابتی، هم در داخل بدن و هم در شرایط آزمایشگاهی افزایش می‌یابد [۲۲]. کلیه‌ها نقش مهمی را در فیلتراسیون مواد زائد خون ایفا می‌کنند و در شرایط قند خون بالا، آسیب‌پذیرتر از دیگر بافت‌ها هستند. از طرفی، دیابت ملیتوس با استرس اکسیداتیو که ناشی از افزایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن هیدروکسیل یا کاهش سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی است، ارتباط مستقیم دارد. نبود دفاع آنتی‌اکسیدانی قوی ممکن است به فعال شدن مسیر سیگنالینگ وابسته به استرس اکسیداتیو منجر شود. در واقع، یکی از پاسخ‌های مهم سلولی به غلظت بالای گلوکز استرس اکسیداتیو و افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن در میتوکندری و نهایتاً بروز آپوپتوز از جمله بروز آپوپتوز در سلول و بافت است [۲۳]. از طرفی، ورزش باعث کاهش ترکیبات استرس اکسیداتیو در بافت‌های مختلف می‌شود. گزارش شده است که ورزش موجب افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و افزایش توان دفاعی می‌شود [۵]. شواهد قبلی نشان داده است که ورزش منظم در پیشگیری و به تأخیر انداختن دیابت، افزایش حساسیت به انسولین و بهبود متابولیسم گلوکز مؤثر است [۲۴]. ورزش به کاهش نسبت پروتئین‌های پروآپوپتوتیک و آنتی‌آپوپتوتیک مانند Bcl-2 و کاهش سیگنال‌دهی فعال‌سازی مسیر کاسپاز، به‌ویژه کاسپاز۳ (کاسپاز نهایی مسیر آپوپتوز) منجر می‌شود که احتمالاً یکی از مکانیسم‌های مهم در زمینه‌ی دفاع سلولی در برابر آسیب است [۲۴]. همچنین، مطالعات قبلی نشان می‌دهد که افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش سطح پراکسیداسیون لیپیدی که به دنبال ورزش اتفاق می‌افتد، اثرات مهمی در پیشگیری از عوارض آپوپتوز ناشی از دیابت و آسیب بافتی ناشی از استرس اکسیداتیو به دنبال بیماری دارد [۲۴]. علاوه بر این، مشخص شده است که فعالیت مقاومتی از طریق افزایش توده‌ی عضلات اسکلتی، حساسیت بدن به انسولین را بهبود می‌بخشد؛ زیرا در پی اجرای فعالیت مقاومتی، به‌دلیل افزایش توده‌ی عضلانی خالص، برداشت گلوکز نیز بیشتر می‌شود [۱۲]. بر اساس یافته‌های این مطالعه، کاهش معناداری در سطوح پروتئین شاخص‌های سیتوکروم C، کاسپاز۸ و کاسپاز۳ در گروه دیابت + تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل دیابت مشاهده شد که این کاهش احتمالاً در اثر تمرین مقاومتی از طریق افزایش حساسیت به انسولین و بهبود متابولیسم گلوکز و همچنین، افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش سطح پراکسیداسیون لیپیدی اتفاق افتاده است که باعث کاهش نسبت پروتئین‌های پروآپوپتوتیک به پروتئین‌های ضدآپوپتوز مانند Bcl-2 و کاهش فعال‌سازی مسیر کاسپاز شده است. از سوی دیگر، علی‌رغم اعتقاد برخی از جوامع به اثر تریاک (با ماده‌ی مؤثر مرفین) بر کاهش آسیب بیماری دیابت، مطالعات نشان داده است که مرفین باعث آسیب به بافت‌های کبد، ریه، دستگاه گوارش و کلیه می‌شود [۵]. افزایش اوره و کراتینین در حیوانات آزمایشگاهی که مرفین دریافت کرده‌اند، گزارش شده است [۲۵]. افزایش استرس اکسیداتیو در بافت‌های مختلف ناشی از تأثیر نامطلوب فیزیولوژیکی مرفین است. مرفین می‌تواند گیرنده‌های اپیوئیدی را فعال کند و سبب تولید رادیکال‌های آزاد از جمله گونه‌های فعال اکسیژن یا نیتروژن شود. علاوه بر این، مرفین باعث کاهش فعالیت آنتی‌اکسیدان‌ها در بدن می‌شود. همچنین، مرفین می‌تواند با فعال کردن مسیر التهابی TLR4 و در نهایت، افزایش سطح فاکتور نکروز توموری آلفا (TNFα) در بافت سبب التهاب شود [۵] و این امر می‌تواند باعث آسیب بافتی شود [۱۵]. تغییرات هیستوپاتولوژیک و بیوشیمیایی ناشی از مصرف مزمن مرفین یا ترامادول در کبد و کلیه‌ی موش صحرایی را آتیسی (Atici) و همکاران (۲۰۰۵) بررسی کردند. یافته‌های آن‌ها به خطر افزایش پراکسیداسیون لیپیدی، آسیب کبدی و کلیوی ناشی از مصرف طولانی‌مدت مواد افیونی، به‌ویژه مرفین اشاره می‌کند [۲۶]. آسیابانها و همکاران (۲۰۱۱) مطالعه‌ای به‌منظور بررسی تأثیر اعتیاد به تریاک بر آپوپتوز سلول‌های مغز و کبد در موش‌های صحرایی نر و ماده‌ی دیابتی و غیردیابتی ویستار انجام دادند. نتایج مطالعه‌ی

آنها نشان داد که آپوپتوز در سلول‌های مغز و کبد رت‌های معتاد به تریاک و دیابتی به‌طور معنی‌داری بیشتر از موش‌های سالم و دیابتی است و تریاک احتمالاً نقش مهمی در آپوپتوز سلول‌های مغز و کبد ایفا می‌کند؛ بنابراین، به سمیت عصبی و سمیت کبدی منجر می‌شود [۲۷]. اثر اعتیاد به تریاک بر ساختار بافتی کبد و کلیه را لویی منفرد و همکاران (۱۳۹۲) بررسی کردند. آن‌ها مشاهده کردند که مرفین باعث ایجاد ناهنجاری‌های ساختاری در کبد و کلیه می‌شود. یافته‌های آن‌ها نشان داد که تغییرات بافت‌شناسی و اختلال عملکرد کلیه و کبد می‌تواند مشکلی در افراد معتاد در نظر گرفته شود [۸]. سینگال (Singhal) و همکاران (۱۹۹۹) در مطالعه‌ای اثر مرفین را بر آپوپتوز سلول‌های جورکات (Jurkat) و لنفوسیت‌های T تازه‌جداشده‌ی انسانی ارزیابی کردند. سلول‌های جورکات تیمارشده با مرفین کاهش بیان bcl-2 و افزایش bax را نشان داد. علاوه بر این در سلول‌های جورکات تحت درمان با مرفین، فعال شدن کاسپاز۳ مشاهده شد [۲۸]. لی وی لیو (Liu, L.W) و همکاران (۲۰۱۳) در مطالعه‌ای که با هدف بررسی آپوپتوز عصبی و بیان پروتئین‌های مرتبط با آپوپتوز (Fas، Caspase-3 و Bcl-2) در مغز افراد مبتلا به اعتیاد به مرفین انجام دادند، مشاهده کردند که استفاده‌ی طولانی‌مدت از مرفین می‌تواند با افزایش بیان پروآپوپتوز Fas و Caspase-3 و کاهش بیان ضدآپوپتوز Bcl-2، آپوپتوز عصبی را به مغز القا کند که ممکن است یکی از مکانیسم‌های زیربنایی آسیب عصبی ناشی از موادمخدر باشد [۲۹]. در این پژوهش، پس از مداخله‌ی مرفین، نتایج هر سه متغیر مورد مطالعه در گروه سندرم ترک مرفین نسبت به گروه دیابت کاهش نشان می‌دهد. مکانیسم این اثر نامشخص است و به بررسی‌های بیشتری نیاز دارد. یکی از دلایل احتمالی این کاهش احتمالاً مربوط به مدت‌زمان کوتاه دوره‌ی وابستگی به مرفین باشد.

نقش درمانی ورزش در بیماری‌های مختلف، از جمله پرفشاری خون، افسردگی، دیابت و اعتیاد گزارش شده است. علاوه بر این به نظر می‌رسد که ورزش یکی از روش‌های مؤثر و کم‌هزینه در درمان اعتیاد است [۵]. بر اساس نتایج مطالعه‌ی صالحی و همکاران (۲۰۱۸)، تمرینات استقامتی، مقاومتی و هر دو هم‌زمان به‌طور درخور توجهی استرس اکسیداتیو را در موش‌های صحرایی معتاد کاهش داد. درحالی‌که اعتیاد به مرفین به‌طور درخور توجهی استرس اکسیداتیو در روده را افزایش داد. نتایج مطالعه‌ی آنها نشان داد که ورزش‌های مختلف به‌طور معنی‌داری استرس اکسیداتیو و تغییرات مورفولوژیک روده را در موش‌های سندرم پس از ترک مرفین نرمال کرد [۱۵]. همچنین، استفاده از انواع مختلف تمرین در مطالعه‌ی عباسی و همکاران (۲۰۲۲) باعث کاهش غلظت شاخص‌های استرس اکسیداتیو شد و افزایش فاکتورهای آنتی‌اکسیدانی را در گروه رت‌های سندرم ترک مرفین در پی داشت. تجزیه‌وتحلیل‌های بافت‌شناسی نشان‌دهنده‌ی آسیب کبدی شدید در گروه سندرم ترک بود، درحالی‌که ورزش سبب بهبود این تغییرات شد [۵]. نتایج به‌دست‌آمده از گروه‌های سندرم ترک مرفین در مطالعه‌ی حاضر، کاهش سطوح پروتئین متغیرهای سیتوکروم C و کاسپاز۸ در گروه دیابت مرفین + تمرین مقاومتی نسبت به گروه دیابت مرفین را نشان داد که می‌توان از دلایل احتمالی آن به کاهش استرس اکسیداتیو و کاهش فاکتور نکروز توموری آلفا (TNFα) در اثر تمرین مقاومتی اشاره کرد.

به نظر می‌رسد که ورزش و فعالیت فیزیکی از طریق تقویت سیستم آنتی‌اکسیدان و تسریع در دفع مرفین موجب کاهش آسیب‌های ناشی از آن در کلیه‌ی موش‌های صحرایی می‌شود [۱۴]. از سوی دیگر، به‌خوبی شناخته شده است که ورزش می‌تواند نشانگرهای التهابی را کاهش دهد [۱۵]. نتایج مطالعه‌ی ما نیز نشان داد که ۸ هفته تمرین مقاومتی باعث کاهش شاخص‌های آپوپتوزی شده است. احتمالاً تمرین مقاومتی با کاهش فعالیت مسیر سیگنالینگ وابسته به استرس اکسیداتیو و کاهش نشانگرهای التهابی، موجب کاهش انتشار سیتوکروم C و فعالیت کاسپاز۸ و همچنین، کاسپاز نهایی آپوپتوز به‌ویژه کاسپاز۳ شده است که در نهایت به کاهش آسیب در بافت کلیه منجر می‌شود.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد که تمرین مقاومتی اثر محافظتی و مثبتی بر بافت کلیه‌ی موش‌های صحرایی دیابتی و دیابتی با سندرم ترک دارد؛ بنابراین، ۸ هفته تمرین مقاومتی می‌تواند استراتژی غیردارویی مفید و مناسبی برای کاهش عوارض ناشی از آپوپتوز در بافت کلیه‌ی دیابتی در سندرم ترک باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از قسمتی از رساله‌ی دکتری در رشته‌ی فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد بروجرد است و با هزینه‌ی شخصی انجام شده است و نویسندگان از مسئولان و کادر آزمایشگاه سارا تبریز به‌دلیل همکاری صمیمانه‌شان تشکر و قدردانی می‌کنند.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

این تحقیق مصوب کمیته‌ی اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد بروجرد است (کد اخلاق: IR.IAU.B.REC.1401.030).

سهم نویسندگان

این مطالعه حاصل رساله‌ی دکتری است. طرح اولیه را صارمی و خانسوز ارائه داده‌اند. اجرای طرح بر عهده‌ی آزادبخت بوده است و در نگارش مقاله همه‌ی همکاران مشارکت داشته‌اند.

حمایت مالی

تمام هزینه‌های طرح تحقیق را محقق تأمین کرده است.

REFERENCES

1. Parastesh M, Nadi Z. The Effects of Regular Resistance Training on the Liver's Inflammatory Indexes, Chemerin, Resistin, and Insulin Resistance Index in Healthy and Type 2 Diabetic Male Rats. *J Arak Uni Med Sci*. 2020;**1**:48-59. DOI: 10.32598/JAMS.23.1.578.4
2. Sharifi A, Islami H, Ardeshir Larijani M. Investigation of the role of the internal pathway of apoptosis in cell death due to high glucose concentration in PC12 cells. *I J of Diabetes and Metabolism*. 2010;**4**:326-34. [Link]
3. Wagener FA, Dekker D, Berden JH, Scharstuhl A, van der Vlag J. The role of reactive oxygen species in apoptosis of the diabetic kidney. *Apoptosis*. 2009;**12**:1451-58. DOI: 10.1007/s10495-009-0359-1
4. Esmaili Nadimi A, Khodadadi A, Sayadi AR. The Effect of Narcotics on Blood Sugar, Triglycerides and Cholesterole in Drug-dependents. *J Sabzevar Uni Med Sci*. 2004;**4**:13-9. [Link]
5. Abbasi E, Salehi I, Zarin Kalam E, Ranjbar K. Mirzaei F, Komaki AR, et al. Protective Effect of Exercise on Liver Oxidative Stress, Inflammation and Histopathological Changes after Morphine Withdrawal in Rats. *J Mazandaran Uni Med Sci*. 2022;**207**:26-37.[Link]
6. Momeni H, Abnosi M, Soleimani Mehranjani M. Effect of Morphine on Glucoregulatory Hormones (Insulin, Cortisol and Epinephrine) in Diabetic and Non-diabetic Mice. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012;**5**:530-36. [Link]
7. Jalili C, Rashidi I, Roshankhah S, Jalili F, Salahshoor MR. Protective Effect of Genistein on the Morphine-Induced Kidney Disorders in Male Mice. *Electron J Gen Med*. 2020; **3**:em213**. [Link]**
8. Loei MA, Mami S, Parviz SA. The Effect Of The Opium Addiction On Histological Structure Of Liver And Kidney In Rabbits. J Ilam Uni Med Sci. 2013;**3**:39-45. [Link]
9. Mirzaei A, Zendehdel K, Rashidian H, Aghaii M, Ghahestani SM, Roudgari H. The Impact of OPIUM and Its Derivatives on Cell Apoptosis and Angiogenesis. *Translational Research in Urology*.2020;**4**:110-17. DOI: 10.22034/TRU.2020.257910.1052
10. Ngarestani HR, Hosseinpour-Delavar S, Azizi M, Azarbaijani MA, Farzangi P. The effect of combination of regular continuous exercise and resveratrol supplementation on some regulatory and executive factors of hepatocytic apoptosis in male diabetic rats. *J Kashan Uni Med Sci*. 2020; **6**: 605-14. [Link]
11. Riahi S, Riyahi F, Yaribeygi H. Diabetes and Role of Exercise on its Control; A systematic Review. *Health Research Journal*. 2016;**1**(2):113-21.[Link]
12. Fathi M, Rahmani M, Rahmati M, Valipour V. The effect of resistance activity on diabetes indicators in women with type 2 diabetes. *Qom Uni Med Sci J*. 2018;**7**:41-50. [Link]
13. Seiavoshy H, Samavatisharif M, Keshvari M, Ahmadvand A. The effect of resistance training programs on gfr and some biochemical factors of renal function in elderly males with type 2 diabetes. *Sadra Med Sci J*. 2015;**1**:31-42. [Link]
14. Ahmadizadeh M, Sarkaki AR, Farboud Y, Mohammadian B, Rahim F. Effect of Exercise on Morphine-Induced Toxicity in Rat Liver and Kidney. *Jundishapur Sci Med J*. 2012;**3**: 325-33. [Link]
15. Salehi I, Zarrinkalam E, Mirzaei F, Abasi Oshaghi E, Ranjbar K, Soleimani asl S. Effects of Resistance, Endurance, and Concurrent Exercise on Oxidative Stress Markers and the Histological Changes of Intestine After Morphine Withdrawal in Rats. *Avicenna J Med Biochemistry*.2018;**2**: 44-9. [Link]
16. Punitha IS, Rajendran K, Shirwaikar A, Shirwaikar A. Alcoholic stem extract of Coscinium fenestratum regulates carbohydrate metabolism and improves antioxidant status in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*.2005;**3**:375–81. DOI: 10,1093/ecam/neh099
17. Jalalvand A, Heidarianpour A, Almasi J. Acute effects of swimming exercise on withdrawal syndrome sign in morphine-dependent rats. *J Sabzevar Uni Med Sci*. 2013;**3**:373-79. [Link]
18. Salmanzadeh F, Fathollahi Y, Semnanian S, Shafizadeh M, Kazemnejad A. Dependence on morphine leads to a prominent sharing among the different mechanisms of long-term potentiation in the CA1 region of rat hippocampus. *Brain Res*. 2003;**1-2**:93-100. DOI: 10.1016/S0006-8993(02)03947-1
19. Mardani Salmi M, Reisi J, Esfarjani F, Zamani S.Effect of 8 Weeks Resistance Training and Irisin Injection on BDNF and Spatial Memory of Male Mice. *Sport Physiology*. 2020;**46**:157-74. DOI: 10.22089/spj.2020.8416.1994
20. Banaeifar A, Gorzi A, Hedayati M, Nabiollahi Z, Rahmani-Moghaddam N, Khantan M. Effect of an 8-week resistance training program on acetylcholinesterase activity in rat muscle. *Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences*. 2012;**16**(1).[Link]
21. Montazery Taleghani H, Shakeri N, Ebrahim kh, Soori R, Gholami M. The effect in diabetic rats of 8 weeks resistance exercise training on cardaic apoptosis biomarkers. *Metabolism and Exercise J*. 2020;**2**: 149-61. DOI: 10.22124/jme.2020.15392.177
22. Fakhruddin S, Alanazi W, Jackson KE. Diabetes-Induced Reactive Oxygen Species: Mechanism of Their Generation and Role in Renal Injury. *J diabetes Res*. 2017;**1**:1- 30. DOI: 10.22124/jme.2020.15392.177
23. Shokrzadeh M, Jahani M, Vafaeipour Z, Shaki F. Protective Effect of Nanoceria against Renal Mitochondrial Damage in Streptozocine-induced Diabetic Mice. *J Mazandaran Uni Med Sci*. 2015; 132: 258-69. [Link]
24. Tanoorsaz S, Behpoor N, Tadibi V. Changes in cardiac levels of caspase-8, Bcl-2 and NT-proBNP following 4 weeks of aerobic exercise in diabetic rats. *Int J Basic Sci Med*. 2017;**4**:172- 77. [Link]
25. Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulou I, Capranzano P, Capodanno D, Valenti R, et al. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014; **1**: e001593. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001593
26. Atici S, Cinel I, Cinel L, Doruk N, Eskandari G, Oral U. Liver and kidney toxicity in chronic use of opioids: an experimental long term treatment model. *J Biosci*. 2005;**2**:245–52. DOI: 10.1007/BF02703705
27. Asiabanha M, Asadikaram G, Rahnema A, Mahmoodi M, Hasanshahi G, Hashemi M, et al. Chronic Opium Treatment Can Differentially Induce Brain and Liver Cells Apoptosis in Diabetic and Non-diabetic Male and Female Rats. *Korean J Physiol Pharmacol*.2011;**6**: 327–32. DOI: 10.4196/kjpp.2011.15.6.327 PMID: 22359469
28. Singhal PC, Kapasi AA, Reddy K, Franki N, Gibbons N, Ding G. Morphine promotes apoptosis in Jurkat cells. *Journal of leukocyte biology*. 1999;**66**(4):650-8. DOI: 10.1002/jlb.66.4.650
29. Liu LW, Lu J, Wang XH, Fu SK, Li Q, Lin FQ. Neuronal apoptosis in morphine addiction and its molecular mechanism. *Int J Clin Exp Med*. 2013;**7**:540–45. PMID: 23936592.