اثر دو ماه سبک زندگی کم تحرک بر بیان ژنی شاخص های موثر در اضافه وزن و سلامت عروق در مردان ۴۰- ۵۵ سال

* **بختیار ترتیبیان:** گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران (*نویسنده مسئول). ba.tartibian@gmail.com
بهروز بقایی: کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.behrouz_phsport@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۱/۱۲/۲۵ تاریخ پذیرش: ۹۲/۷/۲۸

چکیده

زمینه و هدف: میانسالی با تغییراتی در سطح شاخص های ژنتیکی و فیزیولوژیک موثر در چاقی و سلامت عروقی همراه است که Adrenergic Receptor Beta 2 (ADRB2) و Angiotensin Converting enzyme (ACE) از جمله آنها می باشد، لذا هدف از تحقیق حاضر بررسی اثر دو ماه سبک زندگی کم تحرک بر بیان ژنی Adrenergic Receptor Beta 2 (ADRB2) و Angiotensin Converting enzyme (ACE) و نیز شاخص های فیزیولوژیک در مردان ۴۰- ۵۵ سال می باشد.

روش کار: تحقیق حاضر از نوع نیمه تجربی با اندازه گیری‌های مکرر می باشد. از بین ۹۶ مرد میانسال داوطلب،۲۰ آزمودنی (۴۰-۵۵ سال) پس اخذ رضایت نامه در تحقیق شرکت داده شدند و دو ماه از تمرینات منظم ورزشی منع شدند و در دو مرحله‌ی: پایه، و ماه دوم خونگیری از وریدی بازویی به عمل آمد و نیز سطح (Volume oxygen maximum (VO2max)) و Body mass index (BMI)) اندازه گیری شد، برای اندازه گیری mRNA آنزیم ACE و گیرنده ADRB2 از روش Real time PCR و برای بررسی های آماری نیز از تست تعقیبی بنفرونی (Bonfreoni) استفاده گردید.

یافته‌ها: بررسی های آماری نشان داد که بیان ژن ADRB2 در ماه دوم کاهش داشته است (p= ۰/۳۸۶). بیان ژن آنزیم ACE در ماه دوم افزایش معنی‌داری یافت (p= ۰/۰۰۱). سطح VO2max و BMI در ماه دوم از کم تحرکی تغییر معنی داری نیافت. (p≥ ۰/۳۸۶).

نتیجه گیری: سبک زندگی کم تحرک منجر به افزایش فشار خون، و کاهش اتساع عروقی، افزایش چربی زیر پوستی در مردان میانسال می شود..

کلیدواژه‌ها: ADRB2، ACE، زندگی کم تحرک، مرد

مقدمه

بر اساس گزارشات تحقیقی در حدود نیمی از افراد در جوامع مختلف از عدم تحرک بدنی رنج می برند که به مشکلات متعددی در حوزه سلامت از جمله فشار خون ، بیماری قلبی و عروقی و اضافه وزن منجر شده است. بطوریکه برخی از این بیماری ها، همانند بیماری های قلبی و عروقی و چاقی به اولین عامل مرگ و میر در بسیاری از کشورهای جهان تبدیل شده است (۱)، و مشغله‌های کاری و کم تحرکی افراد عامل موثر در این زمینه محسوب می شود. لذا سبک زندگی اثر مهمی در حفظ سلامت و هزینه های ناشی از آن خواهد داشت. با این حال در تعیین سطح چاقی و سلامت قلبی و عروقی افراد می توان از شاخص‌های فیزیولوژیک و ژنتیکی مختلفی بهره برد که شاخص توده بدنی (Body mass index (BMI)) و حداکثر اکسیژن مصرفی (Volume oxygen maximum (VO2max)) از جمله شاخص های فیزیولوژیک محسوب می شوند. BMI مشخص کننده نسبت وزن به قد در افراد بوده و با افزایش وزن نسبت مستقیم دارد، که سطح ایده ال آن در افراد میانسال در دامنه ۲۵-۲۰ قرار تخمین زده شده است و افراد خارج از این محدوده با خطر اضافه وزن و بیماری های قلبی و عروقی روبرو هستند (۲). VO2max نیز مبین حداکثر اکسیژن مصرفی در دقیقه بوده و شاخص مناسبی از سلامت قلبی و عروقی محسوب می‌گردد. در صورتی که فرد میانسال از آمادگی قلبی و تنفسی کمتر از ۴۰ برخوردار باشد از سلامت قلبی و عروقی در وضعیت نگران کننده‌ای

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-10-15]

به سر می برد (۲).

از طرفی دیگر در بررسی سلامت قلب و عروق در کنار بهره گیری از شاخص های فیزیولوژیک، می توان از روش های جدید و دقیقتری همانند شاخص های ژنی نیز بهره برد که سطح بیان ژن گیرنده بتا-۲ آدرنرژیک و آنزیم مبدل آنژیوتانسین از آن جمله محسوب می گردد.گیرنده های آدرنرژیک در دو شکل های مختلف آلفا و بتا ، به زیر مجموعه های متعددی تقسیم می شوند (۳)، که نوع بتا در سلول های مختلفی همانند سلول های اندوتلیوم، سلول های کبد و لنفوسیت و ... به صورت ایزوفوم های متعدد یافت شده و افزایش اتساع عروقی و افزایش لیپولیز از آن وظایف به شمار می رود (۴). به طوری که بررسی ها نشان می دهد که این گیرنده ها تحت تاثیر سطوح آندرنالین و نورادرنالین قرار می گیرد و افزایش آدرنالین باعث تحریک گیرنده بتا-۲ آدرنرژیک و منجر به تحریک مصرف چربی ها برای تولید انرژی می گردد (۵).

با این حال بیان ژن آنزیم مبدل آنژیوتانسین نیز عامل مهمی در تعیین سلامت عروق محسوب می شود. این آنزیم نقش کاتالیزوری در تبدیل آنژیوتانسین-۱ به آنژیوتانسین -۲ را بر عهده دارد از اینرو، شرایط ایجاد انقباض عروقی را با توجه به غلظت سوبسترا فراهم می سازد (۶). این ویژگی‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین سبب شده است که این آنزیم در درمان شرایطی همچون فشار خون، بیماری های قلبی و حتی دیابت از اهمیت ویژه ای برخوردار باشد، به طوری که گزارش شده است مهار این آنزیم باعث کاهش تشکیل آنژیوتانسین-۲، کاهش متابولیسم برادی کینین و در نتیجه اتساع شریان ها و وریدها و کاهش فشار خون شریانی خواهد شد (۷ و ۸).

در مجموع به نظر می رسد که در بررسی چاقی و فشار خون و سلامت قلب و عروق، هر یک از شاخص های فیزیولوژیک و ژنتیکی از اهمیت جداگانه ای برخوردار است، لیکن تحقیقات اندکی به بررسی تغییرات این شاخص ها در کنار یکدیگر در افراد میانسال کم تحرک، بخصوص در نژاد آسیایی و ایرانی بصورت طولانی پرداخته اند و به روشنی نیز مشخص نشده است که آیا شاخص‌های فیزیولوژیک و ژنتیکی نمای یکسانی از سلامت قلبی و عروقی افراد در اختیار محققین قرار می دهد یا خیر؟ از این رو هدف از تحقیق حاضر بررسی اثر دو ماه سبک زندگی کم تحرک بر بیان ژنی ADRB2 و ACE و نیز شاخص های فیزیولوژیک در مردان ۴۰- ۵۵ سال می باشد.

روش کار

جامعه آماری پژوهش حاضر، از مردان میانسال (۴۰ تا ۵۵ سال) شهرستان ارومیه که سابقه انجام فعالیت بدنی منظم را نداشته اند تشکیل می شود (منظور از فعالیت منظم بدنی انجام حداقل ۳ بار فعالیت ورزشی، هر بار به مدت ۳۰ دقیقه در هفته است (لذا آزمودنی ها فعالیت ورزشی داشته اند با این حال منظم نبوده است)). بدین ترتیب، از تعداد ۹۶ نفر مرد میانسال که طی فراخوان به عمل آمده جهت شرکت در پژوهش حاضر اعلام آمادگی کرده بودند، تعداد ۲۰ آزمودنی انتخاب شدند (افراد دارای سابقه بیماری از شرکت در تحقیق حذف گردیدند). آزمودنی های تحقیق بر اساس تکمیل فرم رضایت نامه و آگاهی کامل از اهداف پژوهش در مراحل مختلف طرح شرکت نمودند.

در تحقیق حاضر پس از آن که آزمودنی های داوطلب حائز شرایط شرکت در تحقیق تشخیص داده شدند، متغیرهای زمینه ای مانند؛ قد (متر)، وزن (کیلوگرم)، سن (سال)، درصد چربی بدن (درصد)، BMI، ضربان قلب (ضربان در دقیقه)، فشار خون استراحت (میلی متر جیوه)، و وضعیت غذایی در حالت پایه اندازه گیری شدند. در مرحله بعد از آزمودنی های در شرایط پایه و ناشتا به منظور بررسی سطح پایه بیان ژنی گیرنده ADRB2 و ACE به مقدار ۴ سی سی خون وریدی جمع آوری شد. در مرحله بعد آزمودنی ها آزمون اصلاح شده بروس را جهت بر آورد توان هوازی بیشینه (VO2max) به اجرا در آوردند. سپس آزمودنی ها دو ماه از تمامی فعالیت های ورزشی منع شدند. در پایان ماه دوم؛ مجددا از ورید بازویی خونگیری دوم و سوم به عمل آمد و شاخص های فیزیولوژیک نیز اندازه گیری شد.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-10-15]

برآورد توان هوازی بیشینه: در طرح حاضر، جهت برآورد توان هوازی آزمودنی ها، از آزمون اصلاح شده بروس استفاده شد. این آزمون شامل پروتکل ۱۰ مرحله ای با سرعت ۲/۷۴ کیلومتر در ساعت و شیب ۱۰ درجه بر روی دستگاه نوار گردان (NordicTrack., USA) آغاز شد و تاجایی که ازمودنی قادر به ادامه دادن فعالیت نبود ادامه یافت به طوری که شیب به ۲۸ درصد و سرعت به ۱۲/۰۷ کیلومتر رسید و آزمون به طور میانگین۲۷ دقیقه به طول انجامید (۹).

روش آزمایشگاهی بیان ژنی ACE و گیرنده ADRB2

جداسازی RNA: جداسازی RNA با به کار بردن کیت QIAamp RNA Blood Mini Kit (50) به شماره کاتالوگ ۵۲۳۰۴ طبق دستورالعمل شرکت سازنده با تغییرات جزئی انجام شد.

۱) ۲۰۰ میکرولیتر از بافر RPE به ازای هر نمونه با ۸۰۰ میکرولیتر از اتانول مطلق مخلوط شد.

۲) ۳۵۰ میکرولیتر از بافر RLT (محتوی گوانیدین تیوسینات (guanidine thiocyanate)) به ازای هر نمونه با ۳۵ میکرولیتر از ۲- مرکاپتواتانول مخلوط شد.

۳) ۵۰۰ میکرولیتر از خون محیطی تام با ۱۰۰۰ میکرولیتر از بافر لیز (Lease) کننده سلول مخلوط و در دمای ۴ درجه به مدت ۲۰ دقیقه انکوبه شد.

۴) مخلوط حاصل در دور ۷۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۷ دقیقه سانتریفوژ شد.

۵) مایع رویی تخلیه و روی رسوب سلولی مرحله ۳ و ۴ تکرار شد.

۶) ۳۵۰ میکرولیتر از بافر RLT آماده شده روی رسوب سلولی اضافه و رسوب به صورت کامل باز شد.

۷) لیزات حاصل به صورت کامل روی ستونهای QIAshredder منتقل و در دور ۱۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۲ دقیقه سانتریفوژ شد.

۸) روی لیزات رد شده از ستون QIAshredder ۳۵۰ میکرولیتر اتانول ۷۰درصد اضافه و به آرامی مخلوط شد.

۹) مقدار ۷۰۰ میکرولیتر از مخلوط به دست آمده روی ستون QIAamp منتقل و در دور ۱۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۲ دقیقه سانتریفوژ شد.

۱۰) مقدار ۷۰۰ میکرولیتر بافر RW1 (محتوی اتانول (ethanol)) روی ستون، پس از تعویض کردن لوله جمع کننده، اضافه و در دور ۱۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۲ دقیقه سانتریفوژ شد.

۱۱) پس از تعویض کردن لوله جمع کننده، ۵۰۰ میکرولیتر از بافر RPE آماده شده روی ستون اضافه و در دور ۱۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۲ دقیقه سانتریفوژ شد.

۱۲) مرحله ۱۱ تکرار شد.

۱۳) پس از متقل کردن ستون روی تیوب ۱/۵ سی سی، مقدار ۵۰ میکرولیتر آب مقطر DNAse/RNAse free روی ستون اضافه و در دمای اتاق به مرت ۵ دقیقه انکوبه شد.

۱۴) پس از سانتریفوژ کردن در دور ۱۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۲ دقیقه، RNA جهت سنتز cDNA آماده شد.

ساخت cDNA : از کیت RevertAID ^{TM} Firs Standard cDNA synthesis (Fermentas., Canada) برای ساخت cDNA طبق دستورالعمل شرکت سازنده بصورت زیر استفاده شد:

۱- RNA ۱µl و ۱µl از DNase I reaction buffer 10X در یک تیوب ۱/۵ میلی لیتری ریخته شده وتوسط DEPC- (Cinna gen., Iran) treated water به حجم ۹µl رسید.

۲- DNase ۱µl به تیوب اضافه (برای از بین بردن آلودگی احتمالی با DNA) و پس از افزودن ۱ml از اتانول مطلق، تیوب مربوطه به مدت ۳۰ دقیقه در فریزر ۷۰- درجه قرار گرفت.

۳- تیوب مربوطه به مدت ۲۰ دقیقه در شرایط ۴ درجه و g ۱۴۰۰۰ سانترفیوژ شد و پس از آن، در زیر هود به دقت اتانول خالی شده و حدود ۱۰ دقیقه اجازه داده شد تا الکل تبخیر گردید.

۴- به تیوب مربوطه ۱۱µl DEPC-treated water و ۱µl oligi (dt) Primer یا Random hexamer Primer (Fermentas., Canada) افزوده شد و ۵ دقیقه در دمای ۷۰ درجه بر روی Dry block انکوبه گردید.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-10-15]

جدول ۱- توالی پرایمرهای مورد استفاده در بیان ژنی ADRB2 و ACE

hACE Forward	5'-CGCAGAGCTACAACTCCAGCGCC-3'
hACE Reverse	5'-GCCCCAGGCCTCCGCAAACTC-3'
hADRB2 Forward	5'-GGAACTGGCAGGCACCGCGA-3'
hADRB2 Reverse	5'-CGAGCGGACGCCTGGAAGCC
hB.actine Forward	5'-TCCCTGGAGAAGAGCTACG-3'
hB.actine Reverse	5'-GTAGTTTCGTGGATGCCACA-3'

جدول ۲- واکنش ها بر مبنای استفاده از رنگ Syber green I

SYBER green Real time PCR master mix(Takara)	10µl
Forward primer (5pmol/ µl)	./25 µl
Reverse Primer (5pmol/ µl)	./25 µl
DEPC treated water	8/5 µl
cDNA/Water	1 µl
Final volume	20 µl

۵- ۴µl reaction buffer 5X و ۲µl dNTP mix 10mM و ۱µl Ribolock Ribonuclease Transcription Inhibitor (Fermentas., Canada) به تیوب افزوده شد و پس از سانترفیوژ مختصر، به مدت ۵ دقیقه در ۳۷ درجه انکوبه گردید.

۶- ۱µl آنزیم RverertAid ™ H Minus M-MuLV Reverse (Fermentas., Canada) به تیوب قبل افزوده شد.

۷- در ادامه با استفاده از پرایمر oligo (Primer) (dt)، ۶ دقیقه در ۴۲ درجه انکوباسیون صورت گرفت.

۸- واکنش با قرار دادن تیوب به مدت ۱۰ دقیقه در ۷۰ درجه پایان پذیرفت و نمونه در فریزر ۷۰- درجه نگهداری شد.

Real-time PCR: برای اندازه گیری میزان بیان ژنی از دستگاه مربوطه - Corbett- Rotor gene 6000 (Corbett., Australia) استفاده شد. جفت پرایمرهای مربوط به هر ژن با استفاده از نرم افزار Primer 3 طراحی شده و توسط بایونیر (Bioneer-Germany) سنتز شده و برای کار با غلظت نهایی۸۰nm مورد استفاده قرار گرفتند.

واکنش ها بر مبنای استفاده از رنگ Syber green I انجام شد (جدول ۱ و ۲). رنگ Syber green طی واکنش Real-time PCr به DNA دو رشته ای متصل شده و نور فلورسنت ساطع می کند. واکنش در حجم نهایی 20µl و بر اساس مقادیر نشان داده شده در جدول ۲ با اضافه 2µl cDNA انجام شد.

به عنوان بلانک (Blanch)، از تیوبی که حاوی همه مواد موجود در واکنش به جز cDNA بود، استفاده شد و به جای cDNA، به تیوب مربوطه DEPC Treated Water (Diethylpyrocarbonate Treated Water) افزوده شد. همه مراحل در روی یخ انجام گردید. برای جلوگیری از آلودگی، مراحل تهیه مخلوط ها و نیز مرحله افزودن cDNA در زیر هود لامینار (Laminar) بصورت جداگانه انجام گرفت.

در پایان قبل از آنالیز داده ها، منحنی ذوب (Melting curve)، بدست آمده از هر واکنش Real-time PCR بررسی شد تا پیک مربوط به ژن مورد نظر و فقدان پرایمر دایمر (Dimer) تایید شود.

برای آنالیز داده ها ابتدا، ΔCt ژن در هر نمونه از افتراق Ct ژن مربوطه و Ct ژن β-actin به عنوان رفرنس محاسبه شد.

اندازه گیری VO2max: در طرح حاضر، جهت برآورد توان هوازی آزمودنی ها، از آزمون اصلاح شده بروس با بهره گیری از دستگاه نوار گردان (NordicTrack., USA) انجام شد. این آزمون شامل پروتکل ۱۰ مرحله ای با سرعت ۲/۷۴ کیلومتر در ساعت و شیب ۱۰ درجه آغاز شد و و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-10-15]

تاجایی که ازمودنی قادر به ادامه دادن فعالیت نباشد ادامه یافت بطوریکه شیب به ۲۸ درصد و سرعت به ۱۲/۰۷ کیلومتر رسید و آزمون به طور میانگین۲۷ دقیقه به طول انجامید (۹).

$14/8-(1/379\times T)+(0/451\times T^2)-(0/012\times T^3)$

T= زمان اجرای آزمون به دقیقه و کسری از دقیقه (تست بروس)

اندازه گیری BMI: برای اندازه گیری درصد چربی و شاخص توده بدنی افراد شرکت کننده در طرح حاضر از دستگاه ترکیب بدنی (Body composition) دستی ساخت کشور کره که از روش بیوامپدانس بهره می برد استفاده گردید.

در تحقیق حاضر از آزمون کلموگروف- اسمرینف (Kolmogorov-Smirnov) برای تعیین توزیع طبیعی داده ها استفاده گردید. تاثیر عدم فعالیت منظم ورزشی (کم تحرکی) بر روی پارامتر های مختلف تحقیق حاضر با استفاده تست تعقیبی بنفرونی (Bonfreoni) برای مقایسه محل اختلاف در مراحل مختلف فعالیت با حالت پایه استفاده شد. تمامی آنالیزهای آماری تحقیق حاضر در سطح معنی داری $p\leq ۰/۰۵$ با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۷ و Excel 2010 انجام یافت.

یافته‌ها

جدول ۳ ویژگی های فیزیولوژیکی افراد میانسال شرکت کننده در پژوهش حاضر مشخص شده است. بررسی های آماری تحقیق حاضر که با استفاده آزمون آماری Mixed Model انجام یافت نشان می دهد که بیان ژنی گیرنده ADRB2 در اثر دو ماه عدم تحرک بدنی (در مقایسه با حالت پایه) (از ۱/۰۲±۰/۰۱ به ۰/۶۱±۰/۵۲) کاهش یافته است لیکن این تغییر معنی دار گزارش نشد (p=۰/۳۸۶) (جدول ۴). بیان ژن آنزیم ACE نیز در اثر دو ماه عدم تحرک بدنی (در مقایسه با حالت پایه) (از ۱/۰۳±۰/۱۲ به ۰/۸۵±۱/۹۴) افزایش معنی داری یافت (p=۰/۰۰۱) (جدول ۴). سطح VO2max در دوم از کم تحرکی کاهش یافت (از ۳/۲۳±۲۹/۱۲ به ۳/۶۴±۲۹/۰۱)، با این حال این تغییرات معنی دار گزارش نشد (p≥۰/۰۵)، سطح BMI نیز علارغم افزایش در دوم (از ۴/۴۱±۲۵/۹۲ به ۴/۰۹±۲۶/۸۱)، تغییرات آن معنی دار گزارش نشد (p≥۰/۰۵)

جدول۳- تغییرات شاخص های فیزیولوژیک

متغیر	حالت پایه	ماه دوم
	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار
قد (سانتیمتر)	۱۷۵/۱۸±۵/۰۷	۱۷۵/۱۸±۵/۰۷
سن (سال)	۴۴/۹۲±۳/۷۲	۴۴/۹۲±۳/۷۲
وزن (kg)	۸۰/۸±۵/۲۶	۸۱/۸±۵/۶۳
Vo2max (ml/kg/min)	۲۹/۱۲±۳/۲۳	۲۹/۰۱±۳/۶۴
BMI (kg/m^2)	۲۵/۹۲±۴/۴۱	۲۶/۸۱±۴/۰۹
ضربان قلب استراحت (تعداد)	۶۸/۷±۷/۶۰	۷۱/۲±۷/۵۸
فشار خون سیستولی استراحت (میلی متر/جیوه)	۱۲۸/۵±۱۳/۰۲	۱۲۸/۷±۱۴/۹۶
فشار خون دیاستولی استراحت (میلی متر/جیوه)	۸۹/۰۲±۶/۰۸	۸۹/۹۰±۳/۷۹

جدول۴- بیان ژنی ACE و ADRB2 در مراحل مختلف (Fold) (بر اساس آزمون *Bonferroni*) P (مقایسه دو ماه با حالت پایه) (p≤ ۰/۰۵)

مراحل مختلف اندازه گیری بیان ژنی ACE	میانگین ±انحراف معیار	سطح معنی داری
حالت پایه	۱/۰۳±۰/۱۲	p≤ ۰/۰۵
ماه دوم	۰/۸۵±۱/۹۴	p=۰/۰۰۱
مراحل مختلف اندازه گیری بیان ژنی ADRB2	**میانگین ±انحراف معیار**	**سطح معنی داری**
حالت پایه	۱/۰۲±۰/۰۱	p≤ ۰/۰۵
ماه دوم	۰/۶۱±۰/۵۲	p=۰/۳۸۶

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-10-15]

بحث و نتیجه‌گیری

مطالعات نشان می دهد که افزایش سن یا سالمندی با گسترش وزن چربی همراه است، که به منزله ی گسترش اضافه وزن و چربی زیر پوستی در افراد میانسال محسوب می شود (۱۰ و ۱۱). بطوریکه برخی از مطالعات موید آن هستند که عدم تحرک بدنی فرایند تبدیل بافت عضلانی به چربی در افراد میانسال را تشدید می نماید و در صورتی که فرد از عدم فعالیت کافی رنج ببرد این تغییرات بیشتر خواهد بود (۱۲). با این حال در گسترش وزن بدون چربی از طریق کم تحرکی، عوامل متعددی درگیر هستند که از آن جمله می توان به هورمون ها اشاره داشت و هورمون رشد و تستسترون، کورتیزول، استروژن از آن جمله هستند (۱۳ و ۱۴). هورمون های فوق در تحریک مصرف چربی از سلول های چربی نقش بسیار موثری ایفا می نمایند، با این حال گزارشات تحقیقی نشان می دهد که سطح این هورمون ها تحت تاثیر سن اشخاص قرار گرفته، و در اثر میانسالی روند کاهشی پیدا می کند و لذا منجر به افزایش وزن چربی می گردد (۱۵ و ۱۶). با این حال با توجه به اینکه که هورمون ها تاثیرات خود را از طریق گیرنده های اختصاصی اعمال می نمایند و منجر به تغییراتی در سطح ملکولی در سلول های هدف می گردند لذا بررسی تغییرات صورت گرفته در سطح مولکولی بسیار حائز اهمیت می باشد.

گیرنده های آدرنرژیک از جمله رسپتورهایی محسوب می شوند که متاثر از هورمون اپی نفرین بوده و بتا-۲ آدرنرژیک از جمله این گروه می باشد. بررسی گزارشات تحقیقی نشان می دهد که غلظت mRNA این گیرنده و فعالیت آن تحت تاثیر غلظت هورمون هایی مانند اپی نفرین و نوراپی نفرین قرار می گیرد، از سوی دیگر یافته های دیگری نیز نشان می دهد که غلظت این هورمون ها با میانسالی روند کاهشی پیدا می کند (۱۷ و ۱۸). لذ این فرضیه مطرح می گردد که کاهش سطوح این هورمون ها به کاهش بیان ژنی گیرنده ADRB2 منجر شده و به دنبال آن اضافه وزن نیز دور انتظار نخواهد بود، که این فرضیه در این مقاله مورد بررسی قرار گرفت.

بررسی های تحقیق حاضر مشخص ساخت که mRNA گیرنده ADRB2 در اثر دو ماه کم تحرکی، کاهش می یابد با توجه به اینکه تحقیقات در زمینه بیان ژنی ADRB2 در نمونه های انسانی و بخصوص مطالعه طولانی مدت بر روی این شاخص ها بسیار محدود می باشد، نتایج و دلایل بسیار واضحی نمی توان در این مورد ارائه داد لیکن می توان به سطح نیاز بدن به انرژی اشاره کرد، بطوریکه یا کاهش میزان فعالیت بدنی و سطح انرژی مصرفی، گیرنده های ADRB2 در سطح بسیار کمتری از سوی عوامل محرک های آن مورد تحریک قرار می گردد، بطوریکه از طریق ارتباط بین سطح بیان ژن گیرنده ADRB2 و BMI می توان به این نکته پی برد، چنانچه قبلا نیز گزارش گردید با گذشت مدت زمان بیشتری از کم تحرکی سطح BMI که نشان شاخص توده بدنی می باشد در آزمودنی ها افزایش یافت. افزایش BMI نیز به منزله افزایش چربی زیر پوستی (کاهش نیاز بدن به انرژی) محسوب می گردد ، لذا این نکته مشخص می گردد که عدم تحرک کافی بدنی به دلیل نیاز کمتر به مصرف چربی ها باعث کاهش در فعالیت محرک های (هورمون‌ها) گیرنده ADRB2 شده و منجر به سطح mRNA آن می گردد که بصورت افزایشBMI نمایان می گردد.

از سوی دیگر ارتباط بین Vo2max و بیان ژن ADRB2 نیز بسیار حائز اهمیت می باشد. بررسی های تحقیق حاضر مشخص ساخت که با افزایش اضافه وزن از طریق عدم تحرک بدنی و کاهش بیان ژن گیرنده ADRB2، سطح Vo2max نیز کاهش می یابد. Vo2max از شاخص های مناسب سلامت قلبی و عروقی محسوب می گردد و لذا افراد دارای سطوح پایین از آن (Vo2max) با گسترش بیماری های قلبی و عروقی و عوامل تهدید کننده سلامت عروق روبه رو هستند (۱۹ و ۲۰) ، که از جمله این عوامل می توان به آنزیم ACE اشاره کرد. با این حال مطالعات نشان می دهد که سطح mRNA این آنزیم (ACE) تحت تاثیر عوامل متعددی می باشد که از آن جمله

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-10-15]

می‌توان به آنژیوتانسین و سن اشاره کرد (۲۱ و ۲۲)، بطوریکه سطح این آنزیم و سوبسترای آن یعنی آنژیوتانسین-۱ تحت سن اشخاص و نیز عدم تحرک کافی قرار می گیرد و از آنجایی که آنژیوتانسین-۲ از طریق تاثیر آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) بر آنژیوتانسن-۱ بوجود می آید، لذا این انتظار وجود دارد که هر گونه افزایش در سطح این آنزیم (ACE) با افزایش فعالیت آنژیوتانسین-۲ همراه باشد. در تحقیق حاضر نیز با دو ماه عدم فعالیت ورزشی بیان ژنی ACE تحت تاثیر قرار گرفته و افزایش یافت، لیکن مشخص گردید که هر اندازه فرد دارای سطح بیشتری از بی تمرینی باشد، شانس ابتلا به پرفشار خونی و عوامل ایجاد کننده آن نیز بیشتر خواهد بود، به عبارت دیگر عدم فعالیت ورزشی سوبسترای این آنزیم، همانند رنین، و سدیم و ... را افزایش داده و در نتیجه بیان ژنی آنزیم ACE نیز دستخوش تغییرات بیشتر می گردد، که نتیجه آن افزایش حساسیت به آنژیوتانسین۲ و احتمال پرفشار خونی خواهد بود. از آنجایی که آنژیوتانسین از طریق گیرنده های AT1 و AT2 سلول های هدف را تحت تاثیر قرار می دهد (۲۳ و ۲۴) لذا هر گونه افزایش در سطح AT1 و AT2 بسیار خطرناک به نظر می رسد. بررسی های متعددی نیز به افزایش فعالیت ACE در کنار افزایش فعالیت گیرنده های AT1 و AT2 اشاره کرده اند (۲۳ و ۲۴). بطوریکه گزارش شده است که با افزایش سن، میزان حساسیت به آنژیوتانسین-۲ در افراد میانسال و کهنسال گسترش یافته و شانس ابتلا به پرفشار خونی نیز افزایش می یابد (۲۵) از سوی دیگر برخی از محققین معتقدند که افزایش سن با کاهش توان دفاعی بدن و سطوح آنزیم های آنتی اکسیدان و گسترش شاخص های استرس اکسیداتیو همراه است (۲۶)، که این شاخص های استرس اکسیداتیو نیز منجر به تحریک بیان ژنی گیرنده های AT1 و AT2 در این افراد می شود (۲۶). اما عامل مهم دیگر در افزایش سطح آنژیوتانسین-۲، حساسیت به سدیم در سنین بالاتر گزارش شده است که این عامل نیز فعالیت آنژیوتانسین-۲ را در دفع سدیم بیشتر می نماید (۲۷).

با این حال از مطالعه بررسی های تحقیقی استنباط می شود که کم تحرکی و عدم فعالیت ورزشی عاملی است که در فرایند افزایش بیان ژنی ACE و فعالیت آنژیوتانسین-۲ نقش مهمی را ایفا می نماید (۲۸). کم تحرکی عواملی را که به نحوی در افزایش غلظت آنژیوتانسین و حساسیت به آن را موثر هستند را تحریک می نماید. لذا این احتمال وجود دارد که کم تحرکی احتمالا از طریق کاهش Vo2max، افزایش سطح سدیم سرم، افزایش سطح گیرنده های AT1 و AT2، افزایش شاخص هاس استرس اکسیداتیو و نیز بیشتر شدن بیان ژنی رنین و تحریک سیستم رنین- آنژیوتانسین، به افزایش ADRB2 mRNA و فعالیت angiotansin-2 منجر می شود.

لذا از پژوهش حاضر می توان دریافت، بهره گیری از شاخص های ژنتیکی در مقایسه با شاخص های فیزیولوژیک، اطلاعات دقیق و معتبری را در ارتباط سلامت قلبی و عروقی افراد به دست می دهد. مقاله حاضر بخشی از طرح شماره ۸۹۰۰۴۱۸۳ صندوق حمایت از پژوهشگران و فن آوران کشور می باشد. در پایان محققین پژوهش حاضر مراتب سپاسگذاری خویش را از افراد شرکت کننده در پژوهش حاضر اعلام می‌دارند.

منابع

1. http://www.jamejamonline.ir/papertext.aspx?newsnum=100877554010
2. Karen B. Schmaling, Jessica I. Fiedelak, Julia Bader, Dedra Buchwald. A longitudinal study of physical activity and body mass index among persons with unexplained chronic fatigue. J Psychosomatic Research 2005 ; 58 (2) 375– 381.
3. Witter FR, Zimmerman AW, Reichmann JP, Connors SL. In utero beta 2 adrenergic agonist exposure and adverse neurophysiologic and behavioral outcomes. J Am Obstet Gynecol 2009; 201:553-559.
4. Cherezov V, Rosenbaum DM, Hanson MA, and et al. High-resolution crystal structure of an engineered human beta2-adrenergic G protein-coupled receptor. J Science 2007; 318:1258-1265
5. Konkar AA, Zhai Y, Granneman JG. Beta1-

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-10-15]

adrenergic receptors mediate beta3-adrenergic-independent effects of CGP 12177 in brown adipose tissue. J Mol Pharmacol. 2000; 57:252-258.

6. Tobina T, Kiyonaga A, Akagi Y, and et al. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and exercise trainability in elderly women: An electrocardiological approach. J Sports Science and Medicine 2007; 6: 220-226.

7. Fischer M, Baessler A, Schunkert He. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular System. J Cardiovascular Research. 2002; 53: 672–677.

8. Goto K, Fujii K, Onaka U, Abe I, Fujishima M. Angiotensin-converting enzyme inhibitor prevents age-related endothelial dysfunction. J Hypertension. 2000; 36: 581-7.

9. Tartibian B. Assessment of physiological index in sport. 1st ed Tehran: Teymourzade Press; 2006: 39-41.

10. Petrofsky JS, Prowse M, MS PT, Lohman E. The Influence of Ageing and Diabetes on Skin and Subcutaneous Fat Thickness in Different Regions of the Body.J Applied Research 2008; 8(1):55-61.

11. Petrofsky JS, Lohman E, Suh HJ, et al. The effect of aging on conductive heat exchange in the skin at two environmental temperatures. J Med Sci Monit. 2006;12(1): 400- 408.

12. Osawa Y, Oguma Y. Effects of whole-body vibration on resistance training for untrained adults. J Sports Science and Medicine 2011; 10(2): 328-337.

13. Shadid S and Jensen MD. Effects of Growth Hormone Administration in Human Obesity. J OBESITY RESEARCH 2003; 11(2): 170-175.

14. Lautenbach A, Budde A, Wrann CD, Teichmann B and et al. Obesity and the associated mediators leptin, estrogen and IGF-I enhance the cell proliferation and early tumorigenesis of breast cancer cells. J Nutr Cancer 2009;61(4):484-91.

15. Peeters RP.Thyroid hormones and aging. J Hormones 2008; 7(1):28-35.

16. M. Muller, MD, A. Aleman, D. E. Grobbee, E. H.F. de Haan. Endogenous sex hormone levels and cognitive function in aging men. J Neurology 2005;64 (5) 866-871.

17. Warne T, Moukhametzianov R, Baker JG, Nehme and et al. The structural basis for agonist and partial agonist action on a beta (1)-adrenergic receptor. J Nature 2011; 469:241-246.

18. Donato AJ, Lesniewski LA, Delp MD. Ageing and exercise training alter adrenergic vasomotor responses of rat skeletal muscle arterioles. J Physiol 2007; 579:115-125.

19. Dangiz V, Mikova B, Kuchynka P. Levels of Circulating Biomarkers at Rest and after Exercise in Coronary Artery Disease Patients. J Physiol. Res 2010; 59 (12): 385-392.

20. Suhr F, Brixius K, Maresss DE M and et al.Effects of short-term vibration and hypoxia during high-intensity cycling exercise on circulating levels of angiogenic regulators in humans. J Appl Physiol 2007; 103(1): 464-483.

21. Jennifer M. Jones, Jung-Jun Park, Jennifer Johnson, Dave Vizcaino,and et al.. Renin-Angiotensin System Genes and Exercise Training-Induced Changes in Sodium Excretion in African American. Hypertensives. J Ethn Dis 2006; 16: 666–674.

22. Laura H. R. Leite, Ana Cristina R. Lacerda, Umeko Marubayashi, and et al. Central angiotensin AT1-receptor blockade affects thermoregulation and running performance in rats. J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2006; 291: 603–607.

23. Podhorska-Oko ów M, Dziêgiel P, Gomu kiewicz A, Doliñska-Krajewska B, and et al. The role of AT1 and AT2 angiotensin receptors in the mechanism of apoptosis in renal tubular cells after physical exercise. J Annales Academiae Medicae Bialostocensis. 2004; 49: 8-10.

24. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol Lancet 2002; 359: 995–1003.

25. Vaziri ND, Wang XQ, Ni ZN, Kivlighn S, Shahinfar S. Effects of aging and AT-1 receptor blockade on NO synthase expression and renal function in SHR. J Biochim Biophys Acta 2002; 21:153-161.

26. Keidar Sh, Heinrich R, Kaplan M, Aviram M. Oxidative stress increases the expression of the angiotensin-II receptor type 1 in mouse peritoneal Macrophages. J Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2002;3: 24-30.

27. A Stevens V, Saad S, Poronnik P, A Fenton-Lee C, and et al. The role of SGK-1 in angiotensin II-mediated sodium reabsorption in human proximal tubular cells. J Nephrol Dial Transplant. 2008, 23: 1834–1843.

28. Jones M. J, Park J.J, Johnson J, Vizcaino D, and et al.. Renin-Angiotensin System Genes and Exercise Training-Induced Changes in Sodium Excretion in African American. Hypertensives. J Ethn Dis 2006; 16: 666–674.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-10-15]

The effect of two months inactive lifestyle on overweight and blood vessel health markers gene expression in 40-55 years old men

***Bakhtyar Tartibian**, PhD. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Urmia University, Urmia, Iran (*Corresponding author). ba.tartibian@gmail.com
Behrouz Baghaiee, MSc. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Urmia University, Urmia, Iran. behrouz_phsport@yahoo.com

Abstract

Background: Middle-aged time is accompanied by changes in the genetic and physiological factors that contribute to obesity and cardiovascular health. Theaim of this study was investigation of the expression of Adrenergic Receptor Beta 2 (ADRB2) and Angiotensin Converting enzyme (ACE) and physiological factors in 40-55 years old men.
Methods: This study was a semi-experimental research with a repeated measures design. Twenty subjects (40-55 years old) participated in the research after obtaining their consent and were prohibited from regular exercise training. Venous Blood sample were collected in two stages; before and aftertwo months from the study and then BMI and VO2max were assessed. Real-time PCR was used to assess ADRB2 and ACE expression. Also, Bonfreoni methods were used for statistical analysis of the data.
Results: The statistical analysis indicated that the ADRB2 expression was reduced after two months of trainig prohibition ($p=0.386$). The ACE expression was increased significantly after two months of training prohibition ($p=0.001$). BMI and Vo2max levels were not significantly changed after two months of training prohibition ($p\geq0.05$).
Conclusion: Inactive lifestyle cause increase of blood pressure and skin fat mass and reduction of vessel compliance in middle-aged men.

Keywords: ADRB2, ACE, Inactive lifestyle, Men

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-10-15]