

مقاله پژوهشی

تاثیر شش هفته تمرین تناوبی شدید و کورکومین بر سطوح گلوکز و بیان ژن BMP-2 در عضله صاف عروقی موش‌های صحرایی نر دیابتی

رضا شیخ^{۱*}، محمد گله‌داری^۲

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۲- گروه تربیت بدنی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهواز، اهواز، ایران

*مسئول مکاتبات: dreza.sheikh@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۷/۲۳

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۳/۲۴

DOI: 10.22034/ascij.2023.1988779.1498

چکیده

مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تاثیر شش هفته تمرین تناوبی و مصرف کورکومین بر بیان ژن BMP2 در عضله صاف عروقی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار انجام شد. در یک کارآزمایی تجربی تعداد ۳۰ سر موش صحرایی نر ویستار به طور تصادفی به شش گروه (هر گروه ۵ سر موش) کنترل، دیابت، سالم تمرین تناوبی، دیابت تمرین تناوبی، دیابت کورکومین و دیابت تمرین کورکومین تقسیم شدند. دیابت با تزریق درون صفاقی سم استریتوزوتوسین (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) القاء شد. تمرین تناوبی شامل ۱۲-۵ وهله کار شدید (۷۵ تا ۱۰۰ درصد بیشینه سرعت) ۶۰ ثانیه‌ای با فواصل استراحت فعال ۷۵ ثانیه‌ای شش روز در هفته به مدت شش هفته بود. کورکومین با دوز ۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم از وزن بدن به روش گاواژ به حیوانات خوراند. پس از شش هفته حیوانات بی‌هوش و نمونه‌های خونی از قلب آنها جمع‌آوری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون آماری ANOVA و آزمون تعقیبی بن فرونی تحلیل شدند. القاء دیابت بیان ژن BMP2 در عضله صاف عروقی موش صحرایی نر را افزایش داد. تمرین تناوبی بیان ژن BMP2 عضله صاف عروقی موش مبتلا به دیابت را کاهش داد. شش هفته مصرف کورکومین بیان ژن BMP2 عضله صاف عروقی موش مبتلا به دیابت را کاهش داد. به طور کلی نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تمرین تناوبی و کورکومین، اختلالات دیابت ناشی از بیان ژن BMP2 و کلسیفیکاسیون و عوارض آن را بهبود می‌دهند.

کلمات کلیدی: تمرین تناوبی، BMP2، کورکومین، دیابت.

مقدمه

می‌توان به بیماری‌های قلبی عروقی اشاره کرد که از عوامل مهم خطر برای مرگ و میر بیماران می‌باشد. شیوع مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی و عروقی در افراد مبتلا به دیابت ۸-۲ برابر افراد غیردیابتی است (۴۰). مجموعه‌ای از شواهد نشان می‌دهد که سیگنالینگ BMP-2 نقش مهمی در بیماری‌های عروقی از جمله تصلب شرایین (۲۲)، کلسیفیکاسیون عروقی و التهاب دارد (۳۳، ۳۹). BMP-2 عضوی از

دیابت یک سندرم است که به وسیله کمبود نسبی یا مطلق انسولین و یا مقاومت به آن متعاقب با بروز آسیب به سلول‌های بتای پانکراس ایجاد می‌شود. در جریان این بیماری شاهد افزایش گلوکز و مجموعه‌ای از تغییرات در ماکرومولکول‌های حیاتی که در مسیر متابولیک سلول درگیر هستند می‌باشیم (۳). این بیماری دارای عوارض بسیاری می‌باشد که در بلند مدت افراد دیابتی را درگیر می‌کند. از عوارض دیابت

اخیر نشان می‌دهد که برخی از مولکول‌ها ممکن است از انسان در برابر برخی آسیب‌ها مانند سرطان، بیماری‌های قلبی عروقی و پوکی استخوان محافظت کنند (۲۳، ۳۴). آنها ممکن است با پروتئین‌های خاص درگیر در مسیرهای سیگنالینگ داخل سلولی ارتباط برقرار کنند (۲۹). آنها می‌توانند به صورت انتخابی بر روی پروتئین کیناز و سیگنالینگ‌های لپیدی کیناز مانند MAPK، پروتئین کیناز C، پروتئین کیناز B (PKB / AKT) (سیرین / ترئونین کیناز)، تیروزین کیناز و فسفوئینوزیت ۳-کیناز (PI3K) عمل کنند. این تنظیم می‌تواند به ترتیب با تعدیل بیان ژن و / یا فسفوریلاسیون پروتئین‌های هدف در سطوح رونوشتی و / یا پس از ترجمه رخ دهد (۳۴). یکی از معروفترین فنلیک‌ها کورکومین (دیفرولویل متان یا ۴ هیدروکسی ۳ متوکسی فنیل) است (۲۴). کورکومین یک محصول طبیعی فنلی است که از ریزوم‌های گیاه زردچوبه *Curcuma longa* جدا شده است و اغلب از آن به عنوان ادویه جیره غذایی استفاده می‌شود. واضح است که کورکومین دارای خواص ضدالتهابی و آنتی-اکسیدانی قوی است (۲۸، ۳۰). فاکتورهای مختلف رونویسی، از جمله فاکتور هسته‌ای (NF-κB) κB، مبدل سیگنال و فعال‌کننده پروتئین‌های رونویسی (STAT) و پروتئین فعال شده ۱ (AP-1) به شدت توسط کورکومین مهار می‌شوند (۲۰). مطالعه‌ای که در محیط کشت انجام گردید نشان داد مشابه BMP-2، کورکومین باعث فسفوریلاسیون Smad 1/5/9 می‌شود. به طور کلی نتایج مطالعات نشان می‌دهد که استرس خفیف ER ناشی از کورکومین باعث افزایش تمایز استئوبلاست از طریق بیان ATF6 در سلول‌های C3H10T1/2 می‌شود، از این رو پژوهشگران گزارش دادند که کورکومین تنظیم‌کننده اصلی تمایز استئوبلاست توسط استرس خفیف ER در سلول‌های C3H10T1/2 است (۳۰). همچنین کورکومین به طور

ابر خانواده TGF-β است (۱۷) که اعضای آن در ابتدا به عنوان القاکننده استخوان خارج رحمی کشف شدند (۳۵) و بعدها همچنین در غضروف و استخوان شناسایی شدند (۱۷) که نقش مهمی در تنظیم استخوان‌سازی معمولی و موضعی (ناخاسته) دارد (۲۱). گزارش شده که BMP-2 یک واسطه مهم برای کلسیفیکاسیون مرتبط با هیپیرگلیسمی در بیماران دیابتی می‌باشد (۴۰). کلسیفیکاسیون عبارت است از جمع شدن کلسیم در یکی از بافت‌های بدن، رگ‌های خونی و اندامها که به عنوان یک مشکل رایج در بیماران مبتلا به دیابت مطرح می‌باشد. کلسیفیکاسیون به عنوان عامل اصلی خطر برای بیماری‌های قلبی و عروقی شناخته شده و ممکن است مرگ و میر قابل توجهی داشته باشد (۹). مطالعات نشان داده اند در دیواره عروق کلسیفیه شده ژن BMP-2 به شدت فعال می‌باشد (۴۰). از طرف دیگر، سلول‌های عضلانی صاف به طور معمول در دیواره عروق دارای خواص انقباضی برای تنظیم تنش عروق می‌باشند. تحقیقات آزمایشگاهی نشان داده است که BMP-2 مانع تکثیر سلول‌های عضلانی صاف می‌شود (۴). BMP-2 در ماتریکس عروقی باعث القا رسوب می‌شود که این القا ممکن است مرتبط با استرس اکسیداتیو، التهاب و هیپوگلیسمی باشد (۹).

تصور بر این است که BMP ها با فعال کردن مسیر Wnt، باعث تشکیل استخوان می‌شوند (۱۱، ۳۶، ۳۸) در نتیجه، انتظار می‌رود هر عاملی که بتواند تولید و فعالیت‌های آنها را تنظیم کند، بر روند کانی‌سازی در محفظه‌های خارج اسکلتی و همچنین اسکلتی تأثیر بگذارد (۱۶). ترکیبات شیمیایی غیرمغذی گیاهی به چندین طبقه تقسیم می‌شوند: فنلیک‌ها (پلی‌فنول‌ها)، کاروتنوئیدها، آکالوئیدها، استرول‌ها، ترپن‌ها و فیرها. مواد شیمیایی تولید شده توسط گیاهان برای محافظت از خود گیاه مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما تحقیقات

مواد و روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر یک مطالعه‌ی تجربی واقعی بود. از نظر زمان، این مطالعه آینده‌نگر و از نظر کاربرد نتایج بنیادی است. جامعه‌ی آماری شامل ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن ۱۰ هفته و دامنه وزنی ۲۳۰-۲۵۰ گرم بودند که از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه جندی شاپور اهواز تهیه شدند. موش‌ها در یک فضای مخصوص نگهداری حیوانات با دمای 2 ± 22 درجه سانتیگراد و رطوبت نسبی 5 ± 50 درصد در قفس‌های 25×50 سانتیمتر (هر ۵ سر موش در یک قفس) نگهداری شدند. چرخه تاریکی و روشنایی ۱۲:۱۲ با شروع روشنایی از ۷ صبح بود. در طول دوره حیوانات به آب و غذای استاندارد دسترسی آزاد داشتند. پس از یک هفته آشنایی با فضای جدید مجدداً حیوانات به طور تصادفی به شش گروه و هر گروه حاوی ۵ سر موش تقسیم شدند. گروه‌ها شامل: کنترل (سالم)، دیابت، دیابت + کورکومین، دیابت + تمرین تناوبی، دیابت + کورکومین + تمرین و گروه سالم تمرین تناوبی بودند. دیابت با استفاده از تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین القاء شد.

استرپتوزوتوسین (سیگما آلدریج، امریکا) در حلال سیترات سدیم و اسید سیتریک حل و با دوز ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن به حیوانات تزریق شد. همه تزریق‌ها ساعت ۹ الی ۹:۳۰ صبح انجام شد. ۴۸ ساعت پس از تزریق، پس از ۱۲ ساعت ناشتایی با ایجاد یک خراش در انتهای دم موش و با استفاده از گلوکومتر قند خون ناشتا اندازه‌گیری گردید. حیوانات با قند خون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند. برای یکسان‌سازی استرس در گروه موش‌های غیر دیابتی، حلال سیترات سدیم تنها برای آنها تزریق شد. جهت اطمینان از وضعیت دیابت موش‌ها، هر هفته قند خون

موثری باعث کاهش تعداد افرادی که در حال ابتلای به دیابت بودند شد (۷) و نیز باعث افزایش عملکرد سلول‌های بتای پانکراس می‌شود (۱). تحقیقات فارماکولوژی نشان می‌دهد کورکومین موثر، ایمن و بدون سمیت است (۱۹). تمرینات ورزشی همواره به عنوان روشی ایمن برای حفظ سلامت و تندرستی معرفی می‌شود (۵). مطالعات نشان داده است که فشار مکانیکی ناشی از ورزش می‌تواند بیان BMP-2 را افزایش دهد و باعث تشکیل استخوان و همچنین بهبود متابولیسم استخوان شود (۱۴). ایجیما و همکاران نیز در مطالعه خود بر روی موش‌هایی که عمل جراحی مینیکس زانو را انجام داده بودند گزارش کردند که ورزش متوسط باعث افزایش BMP-2 می‌گردد، ولی ورزش شدید نتایج مخالفی را در بردارد (۱۰). مطالعات نشان می‌دهند که ورزش شدید ممکن است اثرات متفاوتی در ارگان‌های بدن ایجاد کند (۲۵). روشن است که مفید یا مضر بودن فعالیت BMP-2 به محل سلول‌هایی که این ژن در آنها بیان می‌شود بستگی دارد. از آنجا که فعالیت این ژن در عضله صاف دیواره عروق به عنوان یک واسطه مهم برای کلسیفیکاسیون مرتبط با هیپرگلیسمی در بیماران دیابتی مطرح می‌باشد (۴۰) و مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت این ژن متاثر از فشار مکانیکی ناشی از ورزش قرار می‌گیرد (۱۰، ۱۴) و تاثیر مصرف کورکومین بر بیان این ژن گزارش شده و کورکومین به عنوان تنظیم‌کننده اصلی تمایز استئوبلاست معرفی شده است (۳۰). ما پژوهشگران مطالعه حاضر به بررسی تاثیر تمرین تناوبی با شدت بالا و مصرف کورکومین-هریک به تنهایی و همزمان- بر بیان افزایش‌یافته‌ی BMP-2 در عضله صاف دیواره عروق موش‌های صحرایی دیابتی شده پرداختیم.

۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن گاوآژ شدند (۳۷).

نمونه‌گیری: ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، حیوانات با تزریق کتامین (۰/۸۷ سی‌سی به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) و زایلازین (۰/۱۳ سی‌سی به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) بی‌هوش و خونگیری از قلب انجام گرفت. غلظت سرمی گلوکز با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون ساخت کشور ایران با حساسیت ۵ میلی‌گرم در دسی لیتر و ظریب تغییرات درون سنجی ۶/۵ درصد و به روش آنزیماتیک اندازه‌گیری شد. سپس بلافاصله بافت برداری انجام شد. شریان‌های آئورت صعودی و نزولی و شریان‌های کاروتید حیوانات برداشته شده و پس از جداسازی بافت چربی اطراف عروق در نیتروژن مایع قرار داده شده و سپس در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد منجمد و تا زمان تحلیل نگهداری شد. از تکنیک Real Time PCR برای بررسی بیان ژن استفاده شد. ابتدا طراحی پرایمر انجام شد و سپس RNA کل از بافت‌ها استخراج گردید و به cDNA تبدیل گردید. سپس cDNA به روش PCR تکثیر شده و از نظر بیان ژن BMP-2 مورد بررسی قرار گرفت. سپس داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ مورد بررسی قرار گرفتند. کلیه جلسات تمرین با ۵ دقیقه گرم کردن و ۵ دقیقه سرد کردن با سرعت ۵ متر در دقیقه همراه بود.

ناشتا با استفاده از خون ورید دم بوسیله گلوکومتر اندازه‌گیری شد.

پروتکل تمرین: موش‌ها به مدت سه روز با تمرین روی نوار گردان آشنا شدند. روز چهارم آزمون تعیین بیشینه سرعت ساعت ۱۱ صبح در شرایط ۴ ساعت بدون غذا اجرا شد. گرم کردن با سرعت ۵ متر در دقیقه به مدت ۵ دقیقه انجام شد. سپس ۵ دقیقه با سرعت ۹ متر در دقیقه و در ادامه تا واماندگی حیوانات هر ۲ دقیقه ۲ متر بردقیقه بر سرعت افزوده شد. معیار واماندگی عدم توانایی در بازگشت به دویدن روی نوارگردان در مدت زمان ۱۰ ثانیه بود (۲۷). تمرین تناوبی شامل دویدن روی نوار گردان جوندگان با سرعت ۲۴ تا ۳۴ متر در دقیقه معادل ۷۵ تا ۱۰۰ درصد بیشینه اکسیژن مصرفی شش روز در هفته به مدت شش هفته اجرا شد. این پروتکل بر مبنای مطالعه‌ی لیتل و همکاران طراحی شد (۱۵). دلیل انتخاب این پروتکل تمرین این بود که بسیار کم حجم بود و تمرین با شدت پایین تری نسبت به پروتکل اصلی شروع شد، زیرا حیوانات مطالعه‌ی حاضر چاق بودند. پروتکل تمرین در جدول ۱ آورده شده است.

کورکومین: پودر کورکومین خالص از شرکت مرک آلمان تهیه شد. سپس در فسفاتیدیل کولین شده (۱۲) و به صورت سوسپانسیون تهیه شد. حیوانات شش روز در هفته در اوایل صبح (بین ۷ تا ۸ صبح) با دوز

جدول ۱- پروتکل تمرین تناوبی

تکرار × (شدت کار سبک) مدت کار سبک × (شدت کار شدید) مدت کار شدید	هفته
5×1min(24m/min) ×75sec (5m/min)	هفته اول
8×1min(24m/min) ×75sec (5m/min)	هفته دوم
10×1min(28m/min) ×75sec (5m/min)	هفته سوم
10×1min(30m/min) ×75sec (5m/min)	هفته چهارم
12×1min(30m/min) ×75sec (5m/min)	هفته پنجم
12×1min(34m/min) ×75sec (5m/min)	هفته ششم

نتایج

دیابت به طور معناداری افزایش یافته است و پس از مصرف کورکومین و ترکیب مصرف کورکومین و تمرین تناوبی در موش‌های دیابتی به طور معناداری کاهش یافته است. هرچند تمرین تناوبی باعث کاهش بیان BMP2 شد ولی این تغییر در سطح معناداری نبود. مقایسه میانگین و انحراف استاندارد بیان BMP2 بین گروه‌ها در نمودار ۱ نشان داده شده است. همچنین نتایج آماری نشان می‌دهد میان گلوکز خون گروه دیابت با گروه‌های دیابت تمرین تناوبی و دیابت تمرین کورکومین تمرین تناوبی تفاوت وجود دارد. هرچند مصرف کورکومین در گروه دیابت مقدار دیابت گلوکز خون را کاهش داد ولی این کاهش در سطح معناداری نبود. نتایج مقایسه میانگین و انحراف استاندارد میزان گلوکز خون در بین گروه‌ها در نمودار ۲ نشان داده شده است.

برای مقایسه بیان BMP2 بین گروه‌های شش گانه، آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) استفاده شد. با توجه به معنادار بودن نتایج آزمون ANOVA برای مشخص نمودن محل تفاوت، آزمون تعقیبی بن فرونی مورد استفاده قرار گرفت. سپس با توجه به نتایج آزمون بن فرونی فرضیه‌ها مورد آزمون قرار گرفتند. نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه در جدول ۲ و نتایج آزمون بن فرونی در جدول ۳ ارائه شده است. نتیجه آزمون ANOVA ارائه شده در جدول ۲ نشان می‌دهد که تفاوت معناداری بین گروه‌های مورد مطالعه وجود دارد ($F(5) = 8/0023, p = 0/0001$). نتایج آزمون بن فرونی ارائه شده در جدول ۳ نشان می‌دهد که بین گروه کنترل دیابت و گروه‌های کنترل سالم، دیابت کورکومین و دیابت کورکومین و تمرین تفاوت معناداری وجود دارد. بیان BMP2 پس از القاء

جدول ۲-۴ نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه برای مقایسه غلظت BMP2 بین گروه‌ها

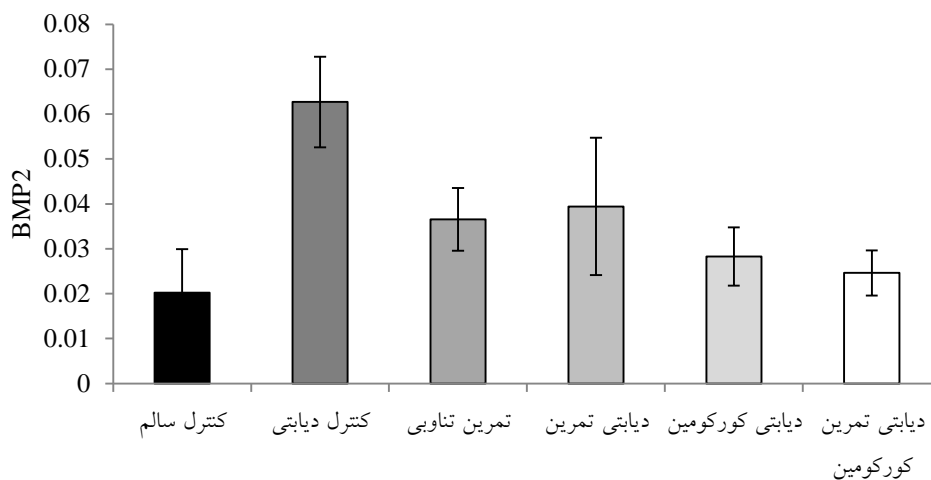
P	F	میانگین مجذورات	درجه	مجموع مجذورات	
*0/0001	8/002	0/0001	5	0/001	BMP2 بین گروه‌ها
-	-	0/00001	24	0/0001	درون گروه‌ها
-	-	-	29	0/001	کل

* در سطح $p \leq 0/01$ معنادار است.

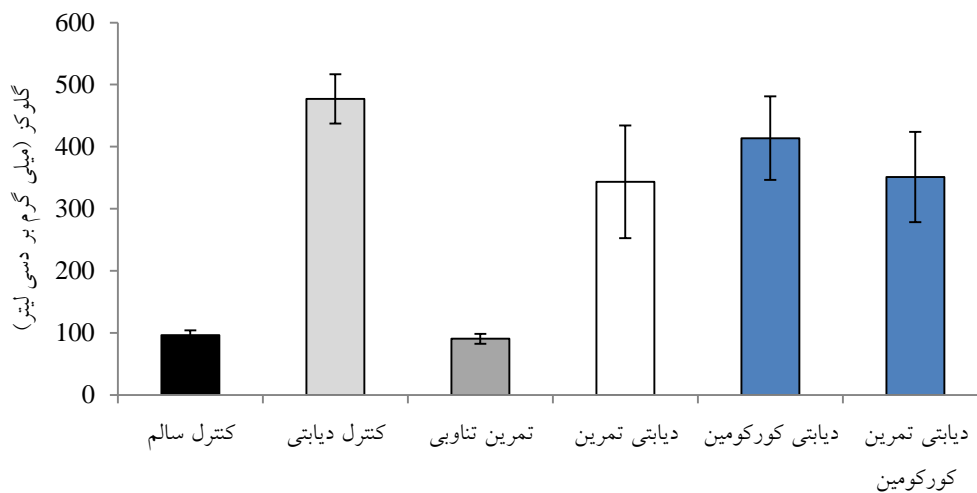
جدول ۳- نتایج آزمون تعقیبی بن فرونی برای انجام مقایسه بیان BMP2 بین گروه‌ها

P	تفاوت‌های جفت شده		میانگین تفاوت‌ها	گروه‌های مورد مقایسه
	خطای استاندارد	تفاوت‌های جفت شده		
†0/0001	6/923	-0/04246	کنترل دیابتی	کنترل سالم
*0/023	5/607	-0/03438	دیابت کورکومین	کنترل دیابتی
*0/039	6/208	-0/03807	دیابت کورکومین و تمرین	کنترل دیابتی

* تفاوت در سطح $p \leq 0/05$ معنادار است. † تفاوت در سطح $p \leq 0/01$ معنادار است.



نمودار ۱- مقایسه میانگین و انحراف استاندارد بیان BMP2 بین شش گروه



نمودار ۲- مقایسه میانگین و انحراف استاندارد گلوکز پلاسما بین شش گروه

بحث

استخوان ساز، پروتئین، کلاژن نوع I و استئوپونین را کنترل می‌کند (۱۸).

زانگ و همکاران تحقیقی به منظور بررسی تاثیر افزایش BMP2 همراه با حملات آترواسکلروز و کلسیفیکاسیون عروق کرونری در بیماران مبتلا به دیابت انجام دادند. آنها بر روی ۱۲۴ بیمار دیابتی آزمایش انجام دادند و ضایعات عروق را بوسیله ی آنژیوگرافی ارزیابی کردند. سپس سطوح پلاسمایی را توسط کیت الیزا اندازه گیری کردند. نتایج آزمایشات آنها نشان داد که بیماران مبتلا به دیابت نوع دو سطوح بالاتری از BMP2 را نسبت به حالت طبیعی داشتند.

پژوهش حاضر با هدف بررسی تاثیر ۶ هفته تمرین ایستروال شدید و مصرف کورکومین بیان BMP2 در عضله صاف عروقی موش‌های دیابتی انجام گرفت. پروتئین‌های مورفوزنتیک استخوان (BMPs) سیتوکینی هستند که نقش مهمی در عملکردهای مختلف سلولی دارند. در این میان BMP2 موثرترین عامل تمایز استئوبلاست است. BMP2 با فعال کردن مسیر سیگنالینگ Smad ۸/۵/۱ بیان فاکتور رونویسی Runtrelated2 (Runx2) را تنظیم می‌کند تا تمایز استئوبلاست را تقویت کند. Runx2 کنترل بیان مارکرهای استئوزنیک، مانند استئوکلسین (OC)،

کوروکومین سبب کاهش سطح پلاسمایی خون می‌شود و اثرات ضد التهابی کوروکومین می‌تواند در کاهش علائم عصبی ناشی از بیماری دیابت از جمله نوروپاتی محیطی و اختلالات عصبی آن موثر واقع شود. در تحقیق حاضر نشان داده شد که شش هفته مصرف مکمل کوروکومین در موش‌های صحرای دیابتی بیان ژن BMP2 را در عضله صاف عروقی آنها کاهش داد. از آنجایی که این ژن در کلسیفیکاسیون عروقی نقش دارد می‌توان نتیجه گرفت که مصرف مکمل کوروکومین می‌تواند در کاهش کلسیفیکاسیون عروقی در دیابت موثر واقع شود. که از این نظر که مکمل کوروکومین می‌تواند باعث کاهش برخی علائم دیابت می‌باشد همخوانی دارد. هرچند گاهی تمرین شدید ممکن است باعث ایجاد التهاب گردد (۲)، ولی در این مطالعه انتظار می‌رفت که تمرین تناوبی شدید به تنهایی بتواند بر بیان این ژن در دیواره عروق اثرگذار باشد. زیرا تمرین تناوبی باعث بهبود سطح گلوکز، پروفایل لیپیدی و آنزیم‌های کبدی می‌گردد (۲۶). بعلاوه تمرین تناوبی شدید با ایجاد فشار در دیواره عروق می‌تواند سیگنال‌های مفیدی در جهت بهبود عملکرد عروق را ایجاد کند. با این وجود مطالعه حاضر نشان داد که تمرین تناوبی شدید به تنهایی نمی‌تواند اثر معناداری بر بیان BMP2 در دیواره عروق داشته باشد.

نتیجه‌گیری

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که دیابت از طریق افزایش نابجای BMP2 در دیواره عروق باعث آسیب می‌شود. این عارضه خطر بروز بیماری‌های قلبی عروقی را افزایش می‌دهد. تحقیقات زیادی بیان داشته اند که بیماری‌های قلبی عروقی از عوارض شایع دیابت هستند که می‌توانند خطر مرگ و میر را ۲ تا ۸ برابر افزایش دهند. از این رو موضوع مشکلات عروقی در

آنها نشان دادند که BMP2 یک واسطه مهم ناشی از هیپرگلیسمی و پیشرفت کلسیفیکاسیون می‌باشد. ما نیز در این مطالعه نشان دادیم که القاء دیابت می‌تواند BMP2 را در دیواره عروق افزایش دهد. در عروق کرونر، BMP-2 توسط محرک‌های التهابی تنظیم می‌شود (۸) و تنظیم مجدد آن در عروق همچنین ممکن است به استرس اکسیداتیو، افزایش قند خون و هیپرلیپیدمی مرتبط باشد (۳۱).

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمرین تناوبی با شدت بالا باعث کاهش BMP2 می‌گردد. با توجه به گزارش مطالعات پیشین، این کاهش را می‌توان به تنظیم قند خون و شاخص‌های لیپیدی که در اثر افزایش سوخت و ساز بدن در شرایط تمرین ایجاد می‌شود نسبت داد. سان و همکاران در تحقیقات آزمایشگاهی خود نشان دادند که پروتئین مورفوژنیک استخوان BMP2 نقش مهمی در کلسیفیکاسیون سلول‌های عضله صاف ایجاد می‌کند (۳۲). مینکایی و همکاران آزمایشی به منظور تعیین نقش لوزارتان بر کلسیفیکاسیون عروقی بر روی رت‌ها در آزمایشگاه را انجام دادند. نتایج تحقیقات آنها نشان داد که لوزارتان سطح mRNA و بیان BMP2 را در سلول عضله صاف عروقی سرکوب می‌کند. لوزارتان کلسیفیه عروق را سرکوب می‌کند (۱۳).

در مطالعه‌ی حاضر ما نیز مصرف مکمل کوروکومین توانست میزان قند خون و بیان BMP2 را کاهش دهد. این کاهش را می‌توان به خواص ضد دیابتی کوروکومین نسبت داد. چن و همکاران در آزمایش خود دریافتند که سطوح سرمی گلوکز بالا با افزایش بیان BMP2 ارتباط دارد و کلسیفیکاسیون عروقی افزایش می‌یابد (۶).

در مطالعه‌ی حاضر نیز افزایش سطح گلوکز خون با بیان BMP2 در ارتباط بود. همچنین تمرین ایتروال شدید هر دوی گلوکز و BMP2 را کاهش داد.

6. Chen N.X., Duan D., O'Neill K.D., Moe S.M. 2006. High glucose increases the expression of Cbfa1 and BMP-2 and enhances the calcification of vascular smooth muscle cells. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(12):3435-3442.

7. Chuengsamarn S., Rattanamongkolgul S., Luechapudiporn R., Phisalaphong C., Jirawatnotai S. 2012. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 35(11):2121-2127.

8. Fukui N., Zhu Y., Maloney W.J., Clohisy J., Sandell L.J. 2003. Stimulation of BMP-2 expression by pro-inflammatory cytokines IL-1 and TNF- α in normal and osteoarthritic chondrocytes. *JBJS*, 85(suppl3):59-66.

9. Hruska K.A., Mathew S., Saab G. 2005. Bone morphogenetic proteins in vascular calcification. *Circulation research*, 97(2):105-114.

10. Iijima H., Ito A., Nagai M., Tajino J., Yamaguchi S., Kiyama W., Aoyama T. 2017. Physiological exercise loading suppresses post-traumatic osteoarthritis progression via an increase in bone morphogenetic proteins expression in an experimental rat knee model. *Osteoarthritis and Cartilage*, 25(6):964-975.

11. Johnson M.L., Harnish K., Nusse R., Van Hul W. 2004. LRP5 and Wnt signaling: a union made for bone. *Journal of Bone and Mineral Research*, 19(11):1749-1757.

12. Kurita T., Makino Y. 2013. Novel curcumin oral delivery systems. *Anticancer Res*, 33(7):2807-2821.

13. Li M., Wu P., Shao J., Ke Z., Li D., Wu J. 2016. Losartan inhibits vascular calcification by suppressing the BMP2 and Runx2 expression in rats in vivo. *Cardiovascular Toxicology*, 16(2):172-181.

14. Lingli Z., Jianmin G., Jun Z. 2016. Exercise and Mechanical Load Influence the Bone Metabolism through Bone

دیابت باید مورد توجه بیشتری قرار گیرد. همچنین ما نشان دادیم که کورکومین و تمرین تناوبی شدید باعث کاهش علائم دیابت می‌گردد. پژوهش‌های زیادی وجود دارد که از این یافته‌ی ما پشتیبانی می‌کنند. لذا تمرینات تناوبی و مکمل کورکومین در دیابت مورد توجه و استفاده قرار گیرد.

تقدیر و تشکر

این مطالعه در مرکز تکثیر و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز انجام گرفت. لذا از تمامی مسئولین مربوطه و اساتید گرامی آن دانشکده که ما را در انجام این پژوهش یاری کردند کمال تشکر را داریم.

منابع

1. Adams V., Erbs S. 2014. Influence of exercise training on HDL function. *Clinical Lipidology*, 9(4):395-398.
2. Ahmadi S., Sheikh R. 2023. Effect of incremental interval training on levels of FasL protein in lung tissue of mature male Wistar rats: Does exercise training reduce lung inflammation? *Journal of Exercise and Organ Cross Talk*, 3(2):66-72.
3. Association A.D. 2020. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, 43(Suppl 1):S14.
4. Basic-Jukic N., Gulin M., Hudolin T., Kastelan Z., Katalinic L., Coric M., Jelakovic B. 2016. Expression of BMP-2 in vascular endothelial cells of recipient may predict delayed graft function after renal transplantation. *Kidney and Blood Pressure Research*, 41(6):781-793.
5. Bostani M., Sheikh R. 2023. The effect of different degrees of dehydration on the plasma levels of creatine kinase and lactate dehydrogenase of professional wrestlers in Ahvaz. *Sports Science Quarterly*, 15(49): 49-70.

23. Scalbert A., Manach C., Morand C., Rémésy C., Jiménez L. 2005. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 45(4):287-306.
24. Sheikh R., Gallehdari M. 2023. The effect of herbal supplement and exercise training on plasma lipid profile in diabetic male rats. *Journal of Exercise and Organ Cross Talk*, 3(2):86-92.
25. Sheikh R., Habibi A. 2023. Exercise training increases the chance of the body's immune system to fight against the disease of Covid-19: A mini review of exercise, immune system and myokines. *Journal of Exercise and Organ Cross Talk*, 3(3):150-155.
26. Sheikh R., Nikbakht M. 2023. Physical activity and apoptosis, a brief review of previous findings. doi: 10.22059/sshr.2023.360921.1097
27. Sheikh R., Shakeryan S., Tabatbaei S. R.F., Habibi A. 2023. Moderate and high-intensity interval training protect against diabetes-induced modulation of hepatic CD86 and CD206 expression associated with the amelioration of insulin resistance and inflammation in rats. *Immunobiology*, 228(6):152745.
28. Singh S. 2007. From exotic spice to modern drug? *Cell*, 130(5):765-768.
29. Soleimani N., Gallehdari M., Sheikh R. 2023. Effect of six weeks of interval training and curcumin consumption on apolipoprotein A and B in diabetic male rats. *Journal of Exercise and Organ Cross Talk*, 3(2):73-80.
30. Son H.E., Kim E.J., Jang W.G. 2018. Curcumin induces osteoblast differentiation through mild-endoplasmic reticulum stress-mediated such as BMP2 on osteoblast cells. *Life Sciences*, 193:34-39.
31. Su X., Ao L., Shi Y., Johnson T.R., Fullerton D.A., Meng X. 2011. Oxidized low density lipoprotein induces bone morphogenetic protein-2 in coronary artery Morphogenetic Protein. *Chinese Journal of Cell Biology*, 4:16.
15. Little J.P., Safdar A., Wilkin G.P., Tarnopolsky M.A., Gibala M.J. 2010. A practical model of low-volume high-intensity interval training induces mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle: potential mechanisms. *The Journal of Physiology*, 588(Pt 6):1011-1022.
16. Nguyen-Yamamoto L., Tanaka K.I., St-Arnaud R., Goltzman D. 2019. Vitamin D-regulated osteocytic sclerostin and BMP2 modulate uremic extraskeletal calcification. *JCI Insight*, 4(13):e126467.
17. Nomura S., Takano-Yamamoto T. 2000. Molecular events caused by mechanical stress in bone. *Matrix Biology*, 19(2):91-96.
18. Park J.k., Jang H., Hwang S., Kim E.-J., Kim D.E., Oh K.B., Inoue H. 2014. ER stress-inducible ATF3 suppresses BMP2-induced ALP expression and activation in MC3T3-E1 cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 443(1):333-338.
19. Pulido-Moran M., Moreno-Fernandez J., Ramirez-Tortosa C., Ramirez-Tortosa M. 2016. Curcumin and health. *Molecules*, 21(3):264.
20. Ravindran J., Prasad S., Aggarwal B.B. 2009. Curcumin and cancer cells: how many ways can curry kill tumor cells selectively? *The AAPS Journal*, 11(3):495-510.
21. Sage A., Tintut Y., Garfinkel A., Demer L. 2009. Systems biology of vascular calcification. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 19(4):118-123.
22. Sato A.Y.S., Bub G.L., Campos A.H. 2014. BMP-2 and-4 produced by vascular smooth muscle cells from atherosclerotic lesions induce monocyte chemotaxis through direct BMPRII activation. *Atherosclerosis*, 235(1):45-55.

- Dickkopf-1 and-2 is a prerequisite for late-stage osteoblast differentiation of KS483 cells. *Journal of Bone and Mineral Research*, 20(10):1867-1877.
37. Wang L., Zhang B., Huang F., Liu B., Xie, Y. 2016. Curcumin inhibits lipolysis via suppression of ER stress in adipose tissue and prevents hepatic insulin resistance. *Journal of Lipid Research*, 57(7):1243-1255.
38. Westendorf J.J., Kahler R.A., Schroeder T.M. 2004. Wnt signaling in osteoblasts and bone diseases. *Gene*, 341: 19-39.
39. Yao Y., Bennett B.J., Wang X., Rosenfeld M.E., Giachelli C., Lusis A.J., Boström K.I. 2010. Inhibition of bone morphogenetic proteins protects against atherosclerosis and vascular calcification. *Circulation Research*, 107(4):485-494.
40. Zhang L., Sun H., Liu S., Gao J., Xia J. 2019. Glycemic variability is associated with vascular calcification by the markers of endoplasmic reticulum stress-related apoptosis, Wnt1, galectin-3 and BMP-2. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 11(1):67.
- endothelial cells via Toll-like receptors 2 and 4. *Journal of Biological Chemistry*, 286(14):12213-12220.
32. Sun M., Chang Q., Xin M., Wang Q., Li H., Qian J. 2017. Endogenous bone morphogenetic protein 2 plays a role in vascular smooth muscle cell calcification induced by interleukin 6 in vitro. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 30(3):227-237.
33. Sun Z., Wan G., Liang S., Qian C. 2019. Effect of bone morphogenetic protein-2 on diabetic retinopathy and its mechanism of action. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 18(5): 1069-1076.
34. Trzeciakiewicz A., Habauzit V., Horcajada M.N. 2009. When nutrition interacts with osteoblast function: molecular mechanisms of polyphenols. *Nutrition Research Reviews*, 22(1):68-81.
35. Urist M.R. 1965. Bone: formation by autoinduction. *Science*, 150(3698):893-899.
36. Van Der Horst G., van der Werf S.M., Farih-Sips H., van Bezooijen R.L., Löwik C.W., Karperien M. 2005. Downregulation of Wnt signaling by increased expression of

The Effect of Six Weeks of Intense Intermittent Exercise and Curcumin on Glucose Levels and BMP-2 Gene Expression in Vascular Smooth Muscle of Diabetic Male Rats

Reza Sheikh^{1*}, Mohamad Galedari²

1-Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.

2-Department of Exercise Physiology, Faculty of Humanities, Ahvaz Branch, Islamic Azad University, Ahvaz, Iran.

*Corresponding Author: Email: dreza.sheikh@gmail.com

Abstract

The present study was conducted with the aim of investigating the effect of six weeks of intermittent exercise and curcumin consumption on BMP2 gene expression in the vascular smooth muscle of male Wistar rats. In an experimental trial, 30 male Wistar rats were randomly divided into six groups (5 rats in each group): control, diabetic, healthy intermittent exercise, intermittent exercise diabetes, curcumin diabetes and curcumin exercise diabetes. Diabetes was induced by intraperitoneal injection of streptozotocin poison (50 mg/kg). Intermittent training consisted of 5-12 bouts of intense work (75 to 100% of maximum speed) of 60 seconds with active rest intervals of 75 seconds, six days a week for six weeks. Curcumin was fed to animals by gavage at a dose of 50 mg per kilogram of body weight. After six weeks, unconscious animals and blood samples were collected from their hearts. The data were analyzed using ANOVA statistical test and Benferroni post hoc test. Induction of diabetes increased BMP2 gene expression in vascular smooth muscle of male rats. Intermittent training decreased BMP2 gene expression in vascular smooth muscle of diabetic rats. Six weeks of curcumin consumption reduced the expression of BMP2 gene in vascular smooth muscle of diabetic rats. In general, the results of the present study showed that intermittent exercise and curcumin improve diabetes disorders caused by BMP2 gene expression and calcification and its complications.

Keywords: Interval training, BMP2, Curcumin, Diabetes.

