

## بررسی سطح سرمی بازدارنده فعال کننده پلاسمینوژن-۱ (PAI-1) در پاسخ به یک ماه ترکیب تمرین استقامتی و مصرف ویتامین E

دکتر سجاد احمدی زاد\*، حسنا رشیدی\*\*، سجاد کریمی\*\*\*، مجید امانی\*\*\*

دریافت: ۹۲/۱/۲۶، پذیرش: ۹۲/۴/۱۷

### چکیده:

**مقدمه و هدف:** بازدارنده فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (Plasminogen Activator Inhibitor-1; PAI-1) یکی از مهمترین تنظیم کننده های فیبرینولیز در عروق آسیب دیده است و در پاتوژنز ترومبوز آنها درگیر است. هدف مطالعه حاضر تعیین تأثیر یکماه تمرین استقامتی و مصرف ویتامین E بر بازدارنده فعال کننده پلاسمینوژن نوع ۱ است. **روش کار:** در این مطالعه نیمه تجربی ۳۰ دانشجوی دختر سالم غیرفعال بطور داوطلب انتخاب و بطور تصادفی به سه گروه تمرین با ویتامین (تمرین استقامتی به همراه مصرف ۴۰۰ IU/day ویتامین E)، گروه ویتامین (تنها مصرف ۴۰۰ IU/day ویتامین E) و گروه کنترل (بدون فعالیت و بدون مصرف ویتامین E) تقسیم شدند. تمرین استقامتی شامل ۴ هفته دویدن روی نوارگردان و ۳ روز در هفته بود که در هفته اول شدت تمرین ۶۵٪ ضربان قلب پیشینه و مدت ۳۰ دقیقه در هر جلسه و پس از آن هر هفته ۵ درصد به شدت و ۵ دقیقه به مدت تمرین اضافه می شد. جهت بررسی تغییرات آنتی ژن PAI-1 دو نمونه خونی قبل و ۴۸ ساعت پس از تمرین گرفته شد. **نتایج:** بعد از چهار هفته تمرین، سطوح PAI-1 در گروه کنترل افزایش معنی داری داشت ( $P \leq 0.05$ ) درحالیکه PAI-1 به ترتیب در گروه تمرین با ویتامین، کاهش و در گروه ویتامین، افزایش یافت اما این تغییرات معنی دار نبودند. تغییرات PAI-1 در پاسخ به ۴ هفته تمرین بین سه گروه بطور معنی داری متفاوت بود ( $P \leq 0.05$ ) اما آنالیز آماری نشان داد که تفاوت مشاهده شده ناشی از تفاوت در سطوح استراحتی PAI-1 می باشد. **نتیجه نهایی:** براساس یافته های مطالعه حاضر این احتمال وجود دارد که ترکیب مصرف ویتامین E و تمرین استقامتی منظم و همچنین مصرف ویتامین E به تنهایی از طریق کاهش و یا جلوگیری از افزایش سطوح آنتی ژن PAI-1 باعث بهبود سیستم فیبرینولیز شود.

**کلید واژه ها:** بازدارنده فعال کننده پلاسمینوژن نوع ۱ / تمرین استقامتی / ویتامین E

### مقدمه:

ارگان های مختلف بدن می شوند، به طوری که آترواسکلروز در شریان های کرونری باعث آنژین و سکته قلبی، در شریان های مغز باعث سکته مغزی و در گردش خون عمومی باعث لنگش متناوب و قانقاریا می شود (۱). در اکثر وقایع ایسکمیک، زخم یا پاره شدن پلاک آترواسکلروتیک و تشکیل لخته، هر کدام داخل پلاک یا در دیواره عروق، به انسداد شریان ختم می شود (۲). شواهد کلینیکی و تجربی مهمی نشان می دهد که افزایش

مرگ و میر ناشی از بیماری های قلبی - عروقی با افزایش سن در همه نژادها افزایش می یابد. از بین تمام بیماری های قلبی - عروقی، بیماری کرونری قلب (CVD) شایعترین علت مرگ، به دنبال سکته قلبی (MI) است. اساسی ترین علت CVD، تصلب شرائین است که شامل تغییرات ساختاری و ترکیبی در داخلی ترین لایه شریان ها است. این تغییرات باعث آسیب یا جریان خون ناکافی در

\* استادیار گروه فیزیولوژی ورزش دانشکده تربیت بدنی دانشگاه شهید بهشتی

\*\* کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزش دانشگاه شهید بهشتی (hosna\_rashidi@yahoo.com)

\*\*\* کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزش

همچنین مشاهده شده است که تمرین هوازی منظم می‌تواند به طور مطلوب در درمان بیماری‌های عروق محیطی از طریق کاهش فعالیت PAI-1 موثر باشد (۱۰).

یافته‌های بدست آمده در خصوص تغذیه نشان می‌دهد افرادی که بیشترین مقدار میوه و سبزیجات را مصرف می‌کنند، به کمترین میزان بیماری‌های قلبی عروقی و سکتته دچار می‌شوند. احتمال اینکه آنتی اکسیدان‌ها نقش محافظتی در پیشگیری از این بیماری‌ها دارند افزایش می‌یابد اما مکانیسم دقیق آنها به طور کامل روشن نیست. مطالعات پایه بر این مکانیسم باور دارند که آنتی‌اکسیدانها ممکن است از مراحل آتروژنز پیشگیری کنند و یا آن را به تاخیر بیاندازند (۱۱). ویتامین E مهمترین آنتی‌اکسیدان محلول در چربی است که می‌تواند بر هموستاز تاثیر بگذارد (۱۲) بطوری که مشاهده شد مصرف ۵۰۰ IU/day ویتامین E، سطوح PAI-1 را بعد از ۵ هفته در بیماران دیابتی نوع ۲ کاهش داد (۸). دواراج و همکارانش، کاهش PAI-1 و (مولکول چسبنده سلولی) P-selectin را به دنبال ۳ ماه مصرف مکمل آلفا-توکوفرول ۱۲۰۰ IU/day در بیماران دیابتی نوع ۲ و افراد سالم گزارش کردند (۱۲).

با توجه به اینکه موارد زیادی از مرگ‌های ناگهانی منشا ترومبوتیک دارند (۳) بعلاوه حوادث ایسکمیک ناشی از استرس فیزیکی به دنبال ترومبوز انسدادی بیشتر از حوادث غیر مرتبط با استرس فیزیکی اتفاق می‌افتد (۹) بنابراین پاسخ کوآگولایشن و فیبرینولیتیک به ورزش، در ایمنی ورزش‌های فیزیکی حاد و پیشگیری پروفیلاکتیک از وقوع حوادث قلبی-عروقی، حائز اهمیت است. همچنین با توجه به اهمیت کلینیکی فعالیت فیبرینولیتیک و وقایع ایسکمیک ناشی از شیوع اختلالات هموستازی مرتبط با کم تحرک بودن و بررسی نشدن همزمان تاثیر مصرف ویتامین E به عنوان یک آنتی‌اکسیدان آنتی‌ترومبوتیک و فعالیت فیزیکی منظم، مطالعه حاضر طراحی گردید تا اثر ترکیب ۴ هفته مصرف مکمل ویتامین E و تمرین استقامتی منظم، بر سطح سرمی بازدارنده فعال کننده فیبرینولیتیک مورد بررسی قرار گیرد.

### روش کار:

با توجه به اهداف و استفاده از نمونه‌های انسانی و عدم امکان کنترل تمام متغیرهای مزاحم، مطالعه حاضر که از نوع نیمه تجربی بود به شکل میدانی با ۲ گروه تجربی و

فعالیت سیستم تشکیل لخته و ترومبوسیتوز، تشکیل ترومبوز در جریان خون را به طور سیستمیک و موضعی، بر سطح آتروژنیک پلاک پاره شده افزایش می‌دهد. برای اینکه حادثه ایسکمیک رخ دهد، شکاف یا زخمی شدن پلاک باید همزمان با شرایط آتروژنیک اتفاق بیفتد. بنابراین، پتانسیل تشکیل لخته و حل کردن لخته (فیبرینولیز)، از عوامل مهم کلینیکی در ارتباط با خطر وقایع ایسکمیک حاد می‌باشند (۳).

کوآگولایشن فرآیندی است که منجر به تولید لخته‌ای از فیبرین و ایجاد پلاک برای بند آمدن خون می‌شود، این لخته نقش موقت را بازی می‌کند و به محض بهبود ساختار و عملکرد بافت، باید از بین برود تا دوباره جریان خون برقرار گردد (۴). فیبرینولیز، پاسخی محافظتی در مقابل تشکیل ترومبوز و تغییر شکل‌های مهلک و کشنده فیبرین می‌باشد. در واقع فیبرینولیز، مکانیسمی دخیل در لیز فیبرین، بوسیله عمل پروتئولیتیک آنزیم سرین پروتئاز پلاسمین می‌باشد که خود از فعال‌سازی پروآنزیم پلاسمینوژن فعال می‌گردد. دو آنزیم مهم دستگاه فیبرینولیز، فعال کننده بافتی پلاسمینوژن (Tissue-type plasminogen activator t;-PA) و بازدارنده فعال کننده پلاسمینوژن (Plasminogen activator inhibitor-1; PAI-1) می‌باشند (۴-۶). t-PA آنزیمی کلیدی در راه اندازی پاسخ فیبرینولیتیک است (۷) در حالیکه PAI-1 مهمترین بازدارنده فعالیت فیبرینولیتیک است که از طریق باند شدن با t-PA از فعال‌سازی پلاسمینوژن جلوگیری می‌کند (۳،۸). افزایش سطوح PAI-1 با آترواسکلریتیک، افزایش شیوع امراض، مرگ و میر ناشی از بیماری‌های عروق محیطی، عروق مغز و MI مرتبط است (۳) و نقش مهمی در تشکیل آترومبوزیس بازی می‌کند (۱). شواهد بسیاری نشان می‌دهد خطر حوادث ایسکمیک، نه تنها متاثر از افزایش توان کوآگولایشن بلکه متاثر از کاهش توان فیبرینولیتیک نیز می‌باشد به طوری که افراد با بیماری قلبی - عروقی بالاترین میزان فعالیت PAI-1 را دارند (۹).

فعالیت بدنی منظم می‌تواند به بهبود توان فیبرینولیتیک و کاهش توان کوآگولایشن حالت پایه، در هر دو آزمودنی‌های سالم و بیمار منجر شود. به طوری که کاهش در سطوح PAI-1 و فیبرینوژن در آزمودنی‌های سالم به دنبال تمرین طولانی مدت گزارش شده است (۵)

کشتی ملایم، به مدت ۳۰ تا ۴۵ دقیقه روی تردمیل می‌دویدند. تمرینات طی ۴ هفته از ۳۰ دقیقه با شدت  $HR_{max}$  ۶۵٪ در هفته اول تا ۴۵ دقیقه با شدت  $HR_{max}$  ۸۰٪ در هفته آخر افزایش یافت. در طول مدت مطالعه شرایط محیطی برای همه یکسان بود و زمان اجرای تمرینات از ساعت ۱۴ الی ۱۸ بعد از ظهر، طی برنامه‌ی منظم، در آزمایشگاه دانشکده تربیت بدنی دانشگاه شهید بهشتی انجام شد. آزمودنی‌های گروه کنترل از انجام هر گونه فعالیت بدنی منظم و مصرف هر گونه ویتامین در طول این ۴ هفته خودداری کردند. با توجه به اینکه تمامی آزمودنی‌ها ساکن خوابگاه بودند جهت یکسان سازی، در طول مدت مطالعه از غذای دانشگاه استفاده کردند. رژیم غذایی روزانه دانشجویان توسط محقق بررسی و ثبت شد. همچنین به آنها لیستی از مواد غذایی سرشار از ویتامین E داده شد و درخواست گردید تا آنها را در طول این مدت به رژیم غذایی روزانه شان اضافه نکنند. در پایان ۴ هفته، از آزمودنی‌های سه گروه خواسته شد که ۴۸ ساعت بعد از اتمام آخرین جلسه تمرین و مصرف ویتامین E به صورت ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی شبانه در آزمایشگاه حضور یابند. بعد از اندازه گیری وزن، قد، نمایه توده بدن، درصد چربی و توده چربی احشایی و پس از ۳۰ دقیقه استراحت غیر فعال، میزان ۶ سی سی خون از ورید بازویی دست غیر برتر گرفته شد. به منظور جلوگیری از تاثیر ریتم شبانه روزی بر متغیرهای فیبرینولیز، همه نمونه‌های خونی در فاصله زمانی ۸ تا ۱۰ صبح گرفته شدند همچنین برای جلوگیری از همولیز، نمونه‌های خونی در لوله‌های حاوی سیرتات سدیم ریخته شد. جهت جدا نمودن پلاسمای خون، نمونه‌ها به مدت ۲۵ دقیقه در دمای ۴- درجه سانتی گراد، با سرعت ۲۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند. سطوح پلاسمایی آنتی ژن PAI-1 با استفاده از روش الایزا (کیت کمپانی هایفن، ساخت کشور فرانسه) با دقت اندازه گیری ۰/۵ نانوگرم در میلی-لیتر اندازه گیری شد.

تحلیل آماری: برای مقایسه بین گروهی داده‌ها، تفاوت بین داده‌های قبل و بعد از دوره تمرین در سه گروه (دلتا)، با استفاده از آنالیز واریانس یکطرفه مستقل با هم مقایسه شدند. در صورت تفاوت بین گروه‌ها، برای پیدا کردن محل تفاوت از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده گردید. برای مقایسه درون گروهی داده‌ها از آزمون t وابسته استفاده

۱ گروه کنترل به اجرا در آمد. به منظور دستیابی به اهداف مطالعه، ۳۰ دانشجوی دختر جوان سالم غیر فعال بطور داوطلب انتخاب و به طور تصادفی به ۳ گروه تمرین با ویتامین E (TV)، گروه ویتامین E (V) و گروه کنترل (C) تقسیم شدند. بر اساس اطلاعات بدست آمده از پرسشنامه‌های سابقه پزشکی و فعالیت بدنی  $r$ -Par-Q، آزمودنی‌ها سابقه بیماری خاصی نداشتند و در سه ماه گذشته از هیچگونه مکمل آنتی‌اکسیدانی استفاده نکرده و سابقه مصرف الکل و تنباکو را ذکر نکردند. شرایط شرکت در مطالعه، مشکلات احتمالی و تعداد دفعات خونگیری بطور کامل و واضح برای آزمودنی‌ها توضیح داده شد و از آنان برای شرکت رضایت‌نامه و همچنین تاییدیه معاونت پژوهشی دانشگاه شهید بهشتی اخذ گردید. افراد این اختیار را داشتند که در هر زمان از ادامه پژوهش احساس ناتوانی کردند، انصراف خود را اعلام نمایند. کلیه مراقبت‌های لازم در زمان انجام برنامه تمرینی از قبیل: کنترل بر اجرا، انجام مراحل گرم کردن و سرد کردن و همچنین رعایت اصول بهداشتی در زمان خون گیری کاملاً رعایت شد. از تمام آزمودنی‌ها خواسته شد تا به صورت ۱۲ ساعت ناشتا برای آزمون اولیه به آزمایشگاه مراجعه کنند. ابتدا وزن، قد، نمایه توده بدن، درصد چربی و توده چربی احشایی توسط دستگاه اندازه گیری ترکیب بدنی مدل X-scan Plusii (ساخت کره جنوبی) برای تمامی آزمودنی‌ها اندازه گیری و پس از ۳۰ دقیقه استراحت غیرفعال، میزان ۶ سی سی خون از ورید بازویی دست غیر برتر گرفته شد. از دو گروه TV و V خواسته شد که مکمل ویتامین E را به میزان ۴۰۰ واحد در روز همراه با وعده ناهار زیر نظر محقق، به مدت ۴ هفته مصرف کنند و از مصرف هرگونه ویتامین و یا تغییر در رژیم غذایی روزانه خود، جلوگیری کنند (از آنجاکه با افزایش دوز مصرفی ویتامین E تاثیرات معکوس مشاهده گردیده است) (۱۳) بنابراین در این مطالعه دوز ۴۰۰ IU/day با توجه به تحقیقات قبلی و جلوگیری از عوارض احتمالی همچون هموراژی و طی مشاوره با پزشکان جهت تجویز طولانی مدت انتخاب گردید. گروه V هیچ گونه تمرین منظمی در این مدت نداشت ولی گروه TV ۴ هفته تمرین استقامتی خود را بدین شرح انجام داد: آزمودنی‌ها پس از ۱۰ دقیقه گرم کردن به صورت پیاده روی آرام، دویدن نرم و حرکات

میلی لیتر) نسبت به مرحله پس آزمون (۱/۵۶) نانوگرم در میلی لیتر) کاهش یافت ولی معنی دار نبود (P=۰/۵۱۰) (شکل ۱).

نتایج آنالیز واریانس یکطرفه، نشان داد که بین سطوح استراحتی (پیش آزمون) PAI-1 در سه گروه تفاوت معنی داری وجود دارد (P=۰/۰۲۶). همچنین نتایج آنالیز آماری داده‌ها نشان داد که بین تغییرات PAI-1 در سه گروه نیز تفاوت معنی داری وجود دارد (P=۰/۰۱۷) اما با توجه به اینکه سطوح استراحتی PAI-1 در سه گروه متفاوت بود، داده‌های PAI-1 با استفاده از آنالیز کوواریانس و با در نظر گرفتن سطوح آن به عنوان کوواریانت، نشان داد که علت تفاوت تغییرات PAI-1 در گروهها بر اساس آنالیز واریانس یکطرفه، ناشی از تفاوت در سطوح استراحتی آنها می‌باشد (P=۰/۰۰۷) و چنانچه اثر تفاوت سطوح استراحتی حذف گردد، تفاوت معنی داری بین تغییرات PAI-1 در سه گروه مشاهده نمی‌شود (P=۰/۵۲۷).

شد. سطح معنی داری برای تمام تحلیل‌های آماری، P≤۰/۰۵ در نظر گرفته شد و داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۷، تجزیه و تحلیل شدند.

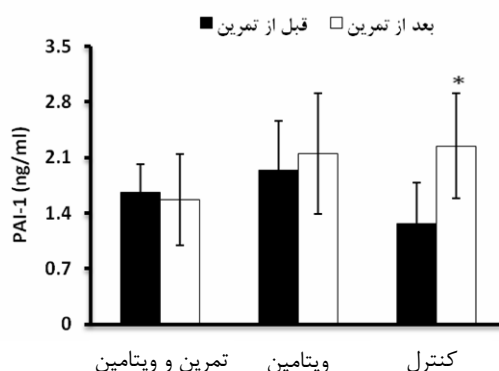
### نتایج:

میانگین شاخصهای اندازه گیری شده در گروههای مورد مطالعه قبل و ۴ هفته پس از مطالعه در جدول ۱ آمده است. با استفاده از آزمون آماری، تغییرات سطوح آنتی ژن PAI-1 درون گروهی مورد بررسی قرار گرفت، نتایج نشان داد که در گروه کنترل سطوح آنتی ژن PAI-1 در مرحله پیش آزمون (۱/۲۶) نانوگرم در میلی لیتر) نسبت به مرحله پس آزمون (۲/۲۴) نانوگرم در میلی لیتر) افزایش معنی داری (P=۰/۰۰۱) داشته است. در گروه ویتامین سطوح آنتی ژن PAI-1 در مرحله پیش آزمون (۱/۹۴) نانوگرم در میلی لیتر) نسبت به مرحله پس آزمون (۲/۱۵) نانوگرم در میلی لیتر) اندکی افزایش یافت اما معنی داری نبود (P=۰/۵۱۰). همچنین در گروه تمرین با ویتامین سطوح آنتی ژن PAI-1 در مرحله پیش آزمون (۱/۶۶) نانوگرم در

جدول ۱: شاخص‌های اندازه‌گیری شده در گروه تمرین با ویتامین، ویتامین و کنترل قبل و بعد از ۴ هفته مداخله

ارزش P	کنترل		ویتامین		تمرین با ویتامین		
	بعد	قبل	بعد	قبل	بعد	قبل	
-	-	۲۶/۵±۳/۱	-	۲۵/۷±۴/۴	-	۲۲/۳±۲/۵	سن (سال)
-	-	۱۶۲/۴±۶/۵	-	۱۶۰/۰±۶/۱	-	۱۶۰/۷±۷/۰	قد (cm)
-	۵۸/۳±۶/۵	۵۸/۶±۷/۱	۵۵/۵±۶/۴	۵۵/۲±۶/۶	۶۳/۵±۱۱/۵	۶۴/۱±۱۱/۰	وزن (kg)
-	۲۲/۲±۲/۶	۲۲/۳±۲/۷	۲۱/۵±۱/۴	۲۱/۴±۱/۵	۲۳/۹±۲/۹	۲۴/۱±۲/۶	نمایه‌ی توده بدن (kg/m <sup>2</sup> )
* ۰/۰۱۷ ، ** ۰/۰۰۳	۲۶/۹±۴/۳	۲۷/۰±۳/۹	**۲۵/۷±۱/۸	۲۶/۷±۲/۱	* ۲۸/۶±۳/۵	۲۹/۷±۲/۹	درصد چربی
* ۰/۰۰۱ ، ** ۰/۰۱۶	۱/۵±۰/۶	۱/۴±۰/۶	**۱/۲±۰/۱	۱/۲±۰/۰۸	*۱/۶±۰/۳	۱/۸±۰/۳	توده چربی احشایی
** ۰/۰۰۹	۳۹/۰±۲/۸	۳۹/۲±۳/۲	**۳۸/۰±۳/۷	۳۷/۲±۳/۶	۴۱/۵±۵/۷	۴۱/۲±۵/۶	توده بافت نرم
*** ۰/۰۰	**۲/۲±۰/۶	۱/۲±۰/۵	۲/۱±۰/۷	۱/۹±۰/۶	۱/۵±۰/۵	۱/۶±۰/۳	PAI-1 Ang

کلیه اعداد به صورت میانگین و انحراف استاندارد بیان شده است.



شکل ۱: میانگین آنتی ژن PAI-1 قبل و بعد از ۴ هفته تمرین و مصرف ویتامین E در سه گروه تمرین با ویتامین، ویتامین و کنترل \* تفاوت معنی دار بین داده های قبل و بعد می باشد (P≤۰/۰۵).

**بحث:**

تحلیل نتایج درون گروهی داده‌ها نشان داد که آنتی‌ژن PAI-1 در پایان چهار هفته در گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشته است در حالی‌که PAI-1 در گروه تمرین با ویتامین کاهش یافت ولی این کاهش به سطح معنی‌داری نرسید و در گروه ویتامین، آنتی‌ژن PAI-1 مقداری افزایش یافت اما این افزایش معنی‌دار نبود و بزرگی این افزایش بسیار کمتر از گروه کنترل بود، در واقع چنین به نظر می‌رسد که چهار هفته مصرف ویتامین E و تمرین استقامتی توانسته اند از افزایش PAI-1 در دو گروه تجربی، نسبت به گروه کنترل جلوگیری کنند. اگرچه علت افزایش PAI-1 در گروه کنترل به طور واضح مشخص نیست، ولی با توجه به اینکه مطالعه حاضر در فصل امتحانات پایان ترم صورت گرفت، این امکان وجود دارد که استرس و فشار روانی ایام امتحانات حاکم بر آزمودنی‌ها توجیهی بر افزایش PAI-1 در گروه کنترل باشد. در دو گروه تمرین با ویتامین و گروه ویتامین با افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی اندوژنی از طریق مصرف ویتامین E و تمرین منظم استقامتی، استرس و فشار روانی ایام امتحانات و آسیب‌های ناشی از آن، با افزایش کمتر در PAI-1 در گروه ویتامین و حتی کاهش PAI-1 در گروه تمرین با ویتامین دنبال شد. به هر حال آنالیز داده‌ها نشان داد تفاوت معنی‌داری بین تغییرات PAI-1 در سه گروه مشاهده می‌شود که ناشی از تفاوت در سطوح پایه PAI-1 در سه گروه است که از محدودیت‌های این مطالعه در بدست آوردن نتیجه قطعی می‌باشد. شاید تعداد کم آزمودنی‌ها و عدم کنترل و تقسیم‌بندی آزمودنی‌ها براساس سطوح استراحتی (پیش‌آزمون) توجیهی برای این حالت باشد. در مجموع براساس نتایج درون گروهی داده‌ها، چنین به نظر می‌رسد که تمرین و مصرف ویتامین E به طور همزمان و همچنین مصرف ویتامین E به تنهایی تاثیر مطلوبی بر سیستم فیبرینولیز به واسطه نقشش در کاهش آنتی‌ژن PAI-1 دارد، به طوری‌که ویتامین E و تمرین استقامتی، مانع افزایش سطوح آنتی‌ژن PAI-1 در فصل امتحانات، در دو گروه تجربی شدند. نتایج مطالعه حاضر همسو با نتایج تحقیقات قبلی است که به دنبال تمرین هوازی، کاهش سطوح PAI-1 و بهبود فعالیت فیبرینولیتیک را گزارش کرده‌اند (۱۷-۱۴). با این وجود برخی تحقیقات، نتایج مطلوبی

از تمرین هوازی بر فعالیت فیبرینولیتیک مشاهده نکردند (۱۸، ۱۹). این مغایرت‌ها ممکن است به دلیل تفاوت در شدت، مدت، نوع و نحوه اجرای پروتکل تمرینی، آزمودنی‌های تحقیق (بیمار و سالم) و جنسیت باشد.

بیماری‌ها (از جمله چاقی، دیابت) و غیر فعال بودن، تاثیر نامطلوبی بر اندوتلیال می‌گذارند، یکی از عوامل مضر تاثیرگذار بر اندوتلیال، افزایش فشار اکسیداتیو است. رادیکال‌های آزاد اکسیژن باعث اکسیداسیون LDL در سطح غشا می‌شوند. LDL اکسید شده (Ox-LDL) یک لیپوپروتئین آتروژنیک است که در دیواره شریان آترواسکلروتیک وجود دارد و می‌تواند منجر به تغییرات مختلف در عملکرد سلولی گردد (۲۰). در واقع فعالیت فیبرینولیتیک نتیجه تعادل بین سطوح PAI-1 و t-PA است، Ox-LDL می‌تواند تولید PAI-1 و t-PA را از سلول‌های اندوتلیال تحت تاثیر قرار دهد که یکی از علل ارتباط بین Ox-LDL و کاهش فعالیت فیبرینولیتیک در بیماران قلبی - عروقی آترواسکلروتیک در نظر گرفته می‌شود. مشاهده شده‌است Ox-LDL، علاوه بر جلوگیری از ترشح t-PA از محیط کشت سلولی، ترشح PAI-1 را در این سلول‌ها تحریک می‌کند (۲۱). مطالعات حیوانی و انسانی بسیاری نشان می‌دهد، مکانیسم احتمالی تمرین هوازی طولانی مدت در بهبود عملکرد اندوتلیال، از طریق افزایش بیان ژنی برای سنتز نیتریک اکسید (NO) و متعاقباً افزایش ترشح NO می‌باشد (۲۲). گزارش شده‌است NO ممکن است در تنظیم و ترشح PAI-1 از طریق مکانیسم تنظیم کاهشی PAI-1، نقش مهمی داشته باشد (۸). تولید رادیکال‌های آزاد و اکسیداسیون لیپیدها، اثر وسیعی دارند که می‌توانند سمیت عروق را افزایش دهند و فرآیند پاسخ سلولی مولکولی را آغاز کنند (۲۳) به طوری‌که آنیون سوپراکسید می‌تواند به سرعت با NO وارد واکنش شود و آن را به شکل پراکسید نیتریت ( $\text{NO}_3^-$ )، مولکولی با توان سایتوتوکسیک بالا تبدیل کند و باعث اکسیداسیون تتراهیدروبیوپترین ( $\text{BH}_4$ )، کوفاکتور کلیدی در سنتز کننده NO (NOS) شود و ترشح NO را کاهش دهد (۲۴). افزایش ترشح و فعالیت NO به دنبال تمرین استقامتی، مانع بیان و سنتز PAI-1 در سلول‌های عضله صاف عروق و کاهش ترشح آن از پلاکت‌ها می‌شود (۲۵). تمرین استقامتی همانند مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها باعث کاهش فشار اکسیداتیو از طریق افزایش فعالیت

با سطوح لیپوپروتئین در جریان خون مرتبط است (۳۱،۳۵) و بهبود فاکتورهای فیبرینولیتیک با کاهش لیپوپروتئین‌های پلاسما ناشی از دارو درمانی (۳۵) کاهش وزن (۳۳،۳۶) و به دنبال ورزش (۱۴،۱۵) همراه است. در تحقیق کولاپوتانا و همکاران به دنبال تمرین هوازی در مردان و زنان دارای اضافه وزن و چاق، آنتی‌ژن t-PA در هردوی مردان و زنان کاهش یافت اما این کاهش در مردان بیشتر بود. همچنین تمرین هوازی، فعالیت PAI-1 را در مردان بیشتر از زنان کاهش داد و هر دوی مردان و زنان افزایش فعالیت t-PA را به یک میزان تجربه کردند. علت اختلاف پاسخ فیبرینولیز به تمرین در زنان و مردان را به تغییرات ویژه در ترکیب بدنی برخلاف کاهش وزن نسبت داده اند (۳۷). جانادلنه و همکاران گزارش کردند که کاهش در چربی احشایی به دنبال کاهش وزن، با کاهش در سطوح PAI-1 در زنان مرتبط است (۳۴) آنها مکانیسم دقیقی برای این تغییرات ذکر نکردند که به تحقیقات بیشتر در این زمینه نیاز است. در مطالعه حاضر نیز چربی احشایی در دختران جوان سالم در دو گروه تجربی کاهش یافت. از آنجایی که چربی احشایی منبع عظیمی از ترشح PAI-1 می‌باشد، احتمالاً بتوان بهبود سیستم فیبرینولیتیک را به کاهش چربی احشایی نسبت داد (۳۲). در ارتباط با کاهش درصد چربی به دنبال مصرف ویتامین E در گروه ویتامین در هیچ یک از تحقیقات مورد بررسی، مکانیسم یا دلیل قانع کننده ای به جهت رفع ابهام موجود در کاهش درصد چربی در گروهی که فقط ویتامین مصرف کرده‌اند وجود نداشت اما مکانیسم احتمالی در بهبود پاسخ لیپمیک به تمرین هوازی، افزایش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز (LPL) (۳۸،۳۹) و بهبود ظرفیت بتاکسیداسیون (۴۰) در عضله اسکلتی را می‌توان ذکر کرد. شاید مصرف ویتامین E همانند تمرین ورزشی منظم، از طریق همین مکانیسم، منجر به کاهش درصد چربی خصوصاً چربی احشایی می‌گردد که تحقیقات بیشتر در این زمینه احساس می‌شود.

### نتیجه نهایی:

بطور کلی این مطالعه نشان داد که چهار هفته تمرین استقامتی و مصرف ویتامین E (۴۰۰ IU/day) در دختران جوان سالم غیر فعال، ممکن است منجر به بهبود فعالیت فیبرینولیتیک شود اما به دلیل این که در این پژوهش امکان یکسان سازی سطوح پایه PAI-1 وجود نداشت،

گلوکاتینون پراکسیداز و سوپراکسید دیسموتاز می‌شود در حالیکه فعالیت بدنی شدید اثرات معکوسی بر آنها دارد (۲۶). از طرفی در این مطالعه، علاوه بر تمرین، چهار هفته مصرف ویتامین E فرآیند فیبرینولیز را بهبود بخشید به طوریکه مانع از افزایش مشاهده شده PAI-1 در گروه کنترل شد. نتایج مطالعه حاضر همسو با نتایج تحقیقاتی می‌باشد که اثر مطلوبی از مصرف ویتامین E بر کاهش PAI-1 و بهبود فعالیت فیبرینولیز را گزارش کرده‌اند (۸،۱۲،۲۳،۲۷). ویتامین E مهم‌ترین آنتی‌اکسیدان محلول در چربی، در پلاسما انسانی و LDL می‌باشد که از اکسیداسیون LDL در سطح غشا جلوگیری می‌کند (۱۲). شواهد موجود حاکی از این است که رادیکال‌های آزاد اکسیژن به عنوان فعال‌کننده مسیر سیگنالی، از مسیرهای پروتئین کیناز فعال‌شده توسط میتوژن (MAP) حمایت می‌کنند که این امر منجر به فسفوریلاسیون و فعالسازی فاکتورهای رونویسی مانند فاکتور رونویسی هسته‌ای NF- $\kappa$ B می‌شود، بدین طریق منجر به سنتز و ترشح PAI-1 از سلول‌های اندوتلیال می‌شود (۲۸). این احتمال وجود دارد که ویتامین E، از طریق مهار رونویسی پروتئین NF- $\kappa$ B منجر به کاهش تولید PAI-1 می‌شود (۲۹). ویگنینی و همکاران به دنبال ۱۰ هفته مصرف ویتامین E (۵۰۰ IU/day) در بیماران دیابت نوع ۲، کاهش PAI-1 و افزایش NO را در هفته‌های ۵، ۱۰ و ۳۰ مشاهده کردند (۸) همچنین تجویز گلوکاتینون در بیماران دیابتی نوع ۲، به دنبال کاهش فشار اکسیداتیو، فعالیت NOS پلاکتی را افزایش و سطوح استراحتی PAI-1 را کاهش داد (۳۰).

در مطالعه اخیر موازی با بهبود فعالیت فیبرینولیتیک، درصد چربی و توده چربی احشایی کاهش معنی‌داری در گروه تمرین با ویتامین و گروه ویتامین نشان داد ولی وزن و نمایه توده بدن بدون تغییر ماندند و توده بافت نرم در این دو گروه افزایش یافت که احتمالاً این امر یکی از علل بهبود سیستم فیبرینولیتیک به دنبال تمرین استقامتی و مصرف ویتامین E می‌باشد. هم راستا با نتایج سایر تحقیقات، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ارتباط قوی بین آدیپوسیتی، خصوصاً چربی احشایی و تخریب فیبرینولیز وجود دارد (۳۱-۳۴). شواهد اخیر نشان می‌دهند که بافت چربی یک منبع PAI-1 است و چربی احشایی PAI-1 بیشتری نسبت به چربی زیر پوستی تولید می‌کند (۳۲). فاکتورهای فیبرینولیز از جمله فعالیت PAI-1

33(11):795-807.

10. Killewich LA, Macko RF, Montgomery PS, Wiley LA, Gardner AW. Exercise training enhances endogenous fibrinolysis in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2004;40(4):741-5.
11. Gaziano JM. Vitamin E and cardiovascular disease: observational studies. *Ann New York Acad Sci* 2004;1031(1):280-91.
12. Devaraj S, Chan AVC, Jialal I. -Tocopherol supplementation decreases plasminogen activator inhibitor-1 and P-selectin levels in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25(3): 524-9.
13. Skrha J, Sindelka G, Kvasnicka J, Hilgertova J. Insulin action and fibrinolysis influenced by vitamin E in obese type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;44(1):27-33.
14. Hämäläinen H, Rönnemaa T, Virtanen A, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, et al. Improved fibrinolysis by an intensive lifestyle intervention in subjects with impaired glucose tolerance. *The Finnish Diabetes Prevention Study. Diabetologia* 2005;48(11):2248-53.
15. Esmat S, Al Salam RFA, Rashed L. Effect of Exercise on Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) Level in Patients with Metabolic Syndrome. *J Am Sci* 2010;6(12):1374-80.
16. Eriksson M, Johnson O, Boman K, Hallmans G, Hellsten G, Nilsson TK, et al. Improved fibrinolytic activity during exercise may be an effect of the adipocyte-derived hormones leptin and adiponectin. *Thromb Res* 2008;122(5): 701-8.
17. Jahangard T, Torkaman G, Ghoosheh B, Hedayati M, Dibaj A. The effect of short-term aerobic training on coagulation and fibrinolytic factors in sedentary healthy postmenopausal women. *Maturitas* 2009;64(4):223-7.
18. Coppola L, Grassia A, Coppola A, Tondi G, Peluso G, Mordente S, et al. Effects of a moderate-intensity aerobic program on blood viscosity, platelet aggregation and fibrinolytic balance in young and middle-aged sedentary subjects. *Blood Coagul Fibrin* 2004;15(1):31-7.
19. Bodary PF, Yasuda N, Watson DD, Brown AS, Davis J, Pate RR. Effects of short-term exercise training on plasminogen activator inhibitor (PAI-1). *Med Sci Sport Exerc* 2003; 35(11): 1853-8.
20. Ylä-Herttua S, Palinski W, Rosenfeld M, Parthasarathy S, Carew T, Butler S, et al. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. *J Clin Invest* 1989; 84(4):1086-1095.
21. Kugiyama K, Sakamoto T, Misumi I, Sugiyama S, Ohgushi M, Ogawa H, et al. Transferable lipids in oxidized low-density lipoprotein stimulate plasminogen activator inhibitor-1 and inhibit tissue-type plasminogen activator release

نمی‌توان به طور قطع کاهش PAI-1 را به مصرف ویتامین E و یا انجام تمرین هوازی همراه با مصرف ویتامین E نسبت داد. به دلیل اهمیت نقش ویتامین E و تمرین استقامتی در پیشگیری از وقایع ایسکمیک، تحقیقات بیشتری در این زمینه پیشنهاد می‌گردد.

### سپاسگزاری:

مقاله حاضر برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزش است و سپاس فراوان از تمامی آزمودنی‌هایی که ما را یاری نمودند، بی‌تردید بدون همکاری این عزیزان انجام پژوهش ممکن نبود.

### منابع:

1. DeSouza CA, Jones PP, Seals DR. Physical activity status and adverse age-related differences in coagulation and fibrinolytic factors in women. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1998;18 (3): 362-8.
2. Muller JE, Kaufmann PG, Luepker RV, Weisfeldt ML, Deedwania PC, Willerson JT. Mechanisms precipitating acute cardiac events: review and recommendations of an NHLBI workshop. *Circulation* 1997;96(9):3233-9.
3. Lee KW, Lip GYH. Effects of lifestyle on hemostasis, fibrinolysis, and platelet reactivity: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003; 163 (19):2368-92.
4. El-Sayed MS, Ali ZES, Ahmadizad S. Exercise and training effects on blood haemostasis in health and disease: an update. *Sports Med* 2004; 34(3):181-200.
5. Collen D, Lijnen H. Basic and clinical aspects of fibrinolysis and thrombolysis. *Blood* 1991; 78 (12):3114-24.
6. Páramo JA, Olavide I, Barba J, Montes R, Panizo C, Muñoz MC, et al. Long-term cardiac rehabilitation program favorably influences fibrinolysis and lipid concentrations in acute myocardial infarction. *Haematologica* 1998; 83 (6): 519-524.
7. Padro T, Emeis JJ, Steins M, Schmid KW, Kienast J. Quantification of plasminogen activators and their inhibitors in the aortic vessel wall in relation to the presence and severity of atherosclerotic disease. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1995;15(7):893-902.
8. Vignini A, Nanetti L, Moroni C, Testa R, Sirolla C, Marra M, et al. A study on the action of vitamin E supplementation on plasminogen activator inhibitor type 1 and platelet nitric oxide production in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18(1):15-22.
9. Womack CJ, Nagelkirk PR, Coughlin AM. Exercise-induced changes in coagulation and fibrinolysis in healthy populations and patients with cardiovascular disease. *Sports Med* 2003;

- from endothelial cells. *Circ Res* 1993;73(2): 335-43.
22. Shephard RJ, Balady GJ. Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation* 1999;99(7): 963-72.
  23. Orbe J, Rodriguez JA, Calvo A, Grau A, Belzunce MS, Martinez-Caro D, et al. Vitamins C and E attenuate plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) expression in a hypercholesterolemic porcine model of angioplasty. *Cardiovasc Res* 2001;49(2):484-492.
  24. Seals DR, DeSouza CA, Donato AJ, Tanaka H. Habitual exercise and arterial aging. *J Appl Physiol* 2008;105(4):1323-32.
  25. Bouchie JL, Hansen H, Feener EP. Natriuretic Factors and Nitric Oxide Suppress Plasminogen Activator Inhibitor-1 Expression in Vascular Smooth Muscle Cells Role of cGMP in the Regulation of the Plasminogen System. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1998; 18(11): 1771-9.
  26. Leeuwenburgh C, Heinecke J. Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Curr Med Chem* 2001;8(7):829-38.
  27. Antoniadou C, Tousoulis D, Tentolouris C, Toutouza M, Marinou K, Goumas G, et al. Effects of antioxidant vitamins C and E on endothelial function and thrombosis/fibrinolysis system in smokers. *Thromb Haemostasis Stuttgart* 2003;89(6):990-5.
  28. Jialal I, Devaraj S, Kaul N. The effect of alpha-tocopherol on monocyte proatherogenic activity. *J Nutr* 2001;131(2):389S-394S.
  29. Franzoni F, Ghiadoni L, Galetta F, Plantinga Y, Lubrano V, Huang Y, et al. Physical activity, plasma antioxidant capacity, and endothelium-dependent vasodilation in young and older men. *Am J Hypertens* 2005;18(4):510-6.
  30. Martina V, Bruno G, Zumpano E, Origlia C, Quaranta L, Pescarmona G. Administration of glutathione in patients with type 2 diabetes mellitus increases the platelet constitutive nitric oxide synthase activity and reduces PAI-1. *J Endocrinol Invest* 2001;24(1):37-41.
  31. Landin K, Tengborn L, Smith U. Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor (PAI 1) in hypertension are related to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *J Intern Med* 1990;227(4):273-8.
  32. Alessi M, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997;46(5):860-70.
  33. Calles-Escandon J, Ballor D, Harvey-Berino J, Ades P, Tracy R, Sobel B. Amelioration of the inhibition of fibrinolysis in elderly, obese subjects by moderate energy intake restriction. *Am J Clin Nutr* 1996;64(1):7-11.
  34. Janand-Delenne B, Chagnaud C, Raccah D, Alessi M, Juhan-Vague I, Vague P. Visceral fat as a main determinant of plasminogen activator inhibitor 1 level in women. *Int J Obesity* 1998;22(4):312-7.
  35. Keber I, Lavre J, Suc S, Keber D. The decrease of plasminogen activator inhibitor after normalization of triglycerides during treatment with fibrates. *Fibrinolysis* 1994;8:57-9.
  36. Folsom AR, Qamhi HT, Wing RR, Jeffery RW, Stinson VL, Kuller LH, et al. Impact of weight loss on plasminogen activator inhibitor (PAI-1), factor VII, and other hemostatic factors in moderately overweight adults. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1993;13(2):162-9.
  37. Kulaputana O, Macko RF, Ghiu I, Phares DA, Goldberg AP, Hagberg JM. Human gender differences in fibrinolytic responses to exercise training and their determinants. *Exp Physiol* 2005;90(6):881-7.
  38. Kantor MA, Cullinane EM, Herbert PN, Thompson PD. Acute increase in lipoprotein lipase following prolonged exercise. *Metabolism* 1984;33(5):454-7.
  39. Sady SP, Thompson PD, Cullinane EM, Kantor MA, Domagala E, Herbert PN. Prolonged exercise augments plasma triglyceride clearance. *JAMA* 1986;256(18):2552-5.
  40. Paton CM, Brandauer J, Weiss EP, Brown MD, Ivey F, Roth SM, et al. Hemostatic response to postprandial lipemia before and after exercise training. *J Appl Physiol* 2006;101(1):316-321.



*Original Article*

## The Research of Plasminogen Activator Inhibitor-1 Serumic Level to Response One Month Combined Endurance Training and Vitamin E Consumption

S. Ahmadizad, Ph.D. <sup>\*</sup> ; H. Rashidi, M.Sc. <sup>\*\*</sup> ; S. Karami, M.Sc. <sup>\*\*\*</sup> ; M. Amani, M.Sc. <sup>\*\*\*</sup>

Received: 15.4.2013 Accepted: 8.7.2013

### Abstract

**Introduction & Objective:** The plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is an important regulator of fibrinolysis at sites of vascular injury and has been implicated in the pathogenesis of thrombosis at the arterial sites. The aim of this study was to examine the effect one month aerobic exercise and vitamin E consumption on plasminogen activator inhibitor-1.

**Materials & Methods:** In this quasi experimental study thirty inactive healthy collegiate females voluntarily participated in the study and were randomly divided into three groups: training with vitamin (endurance training accompanied by 400 IU/day vitamin E), vitamin (400 IU/day vitamin E) and control (No vitamin and no exercise training). Endurance training included 4 weeks of running on treadmill, 3 days a week. The duration and intensity of exercise in each session for the first week was 30 minutes at 65% of maximum heart rate and for the three remaining weeks were increased by 5 min and 5%, respectively. Two blood samples were taken before and 48 hours after training for measuring PAI-1 antigen.

**Results:** Data analysis revealed that PAI-1 antigen increased in control group significantly ( $P \leq 0.05$ ), while PAI-1 decreases and increases in training with vitamin, and vitamin groups, respectively were not statistically significant. Changes in PAI-1 were significantly different among the three groups ( $P \leq 0.05$ ), but using analysis of covariance it was revealed that these differences were due to differences in resting levels of PAI-1.

**Conclusion:** Based on the findings of present study, it could be concluded that short-term regular training combined with vitamin E consumption and chronic vitamin E consumption singly result in improvements in fibrinolytic system due to decrease or prevention of PAI-1 antigen.

(*Sci J Hamadan Univ Med Sci 2013; 20 (3):247-255*)

**Keywords:** Plasminogen Activator Inhibitor 1 / Training, Endurance / Vitamin E

\* Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education  
Shaheed Beheshti University, Tehran, Iran.

\*\* M.Sc. in Exercise Physiology Shaheed Beheshti University, Tehran, Iran. (hosna\_rashidi@yahoo.com)

\*\*\* M.Sc. in Exercise Physiology