

علوم زیستی ورزشی - بهار ۱۳۹۶  
دوره ۹، شماره ۱، ص: ۱۰۸ - ۹۳  
تاریخ دریافت: ۱۳ / ۰۸ / ۹۴  
تاریخ پذیرش: ۱۲ / ۰۸ / ۹۵

## تأثیر ده هفته تمرین تناوبی هوازی بر وضعیت آنتی‌اکسیدانی و اکسیدانی در بیماران دیابتی نوع دو

عباسعلی گائینی<sup>۱</sup> - علیرضا قارداشی افوسی<sup>۲\*</sup>

۱. استاد، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران ۲.  
دانشجوی دکتری، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

### چکیده

پژوهش حاضر با هدف تأثیرپذیری وضعیت استرس اکسایشی ناشی از تمرینات تناوبی هوازی در بیماران دیابتی نوع دو طراحی و اجرا شد. ۲۴ بیمار دیابتی نوع دو که تحت درمان دارویی بودند، با میانگین سنی  $50/29 \pm 6/50$  سال و شاخص توده بدنی  $27/21 \pm 0/67$  کیلوگرم بر متر مربع در دو گروه تمرینی و کنترل قرار گرفتند. برنامه تمرینی به مدت ده هفته، سه جلسه در هفته و به مدت ۴۰ دقیقه با شدت ۸۰ درصد حداکثر تواتر قلبی ( $HR_{max}$ ) اجرا شد. شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و گلوتاتیون پراکسیداز (GPX)، شاخص اکسیدانی مالون دی‌آلدئید و نیتريت/نیترات (NOx) اندازه‌گیری شد. داده‌ها با روش آماری آنوای دوطرفه بررسی شد. نتایج نشان داد تمرین تناوبی هوازی موجب افزایش معنادار نیتريت/نیترات ( $P=0/004$ )، GPX ( $P=0/001$ ) و کاهش معنادار MDA ( $P=0/029$ ) شد. درحالی‌که تأثیر معناداری بر SOD ( $P=0/063$ ) نداشت. علاوه بر این، به بهبود ظرفیت آمادگی هوازی ( $P=0/005$ ) منجر شد، اما شاخص‌های متابولیکی تأثیر معناداری ناشی از تمرین تناوبی هوازی نشان ندادند. از این رو می‌توان نتیجه گرفت تمرینات تناوبی هوازی از راه کاهش اکسیدان‌ها و افزایش آنتی‌اکسیدان‌ها موجب افزایش فعالیت زیستی NO شده است. همچنین تناوب‌های تمرین ورزشی با افزایش آنتی‌اکسیدان‌ها و تنش برشی موجب بهبود وضعیت اکسایشی و عملکرد اندوتلیال می‌شود.

### واژه‌های کلیدی

استرس اکسایشی، تمرین تناوبی، دیابت نوع دو، عملکرد اندوتلیال.

## مقدمه

دیابت نوع دو (T2D) یک اختلال متابولیکی با نقص در توانایی کنترل هومئوستاز گلوکز و انسولین است که با شاخص هیپرگلیسمی ناشی از مقاومت انسولینی شناسایی می‌شود (۱۱). میزان شیوع پذیری آن روزبه‌روز در حال گسترش است، به‌گونه‌ای که تا سال ۲۰۱۳ حدود ۳۴۷ میلیون نفر بودند و انتظار می‌رود این تعداد تا سال ۲۰۳۵ به ۵۹۲ میلیون نفر برسد (۱۰). T2D پیامد اصلی مقاومت انسولینی است و با عواملی مانند چاقی و سن ارتباط دارد (۳۸). استرس اکسایشی یکی از عوامل خطرزا در شروع و پیشرفت دیابت است. عوامل زیادی همانند چاقی، افزایش سن و عادات غذایی ناسالم موجب تغییر حساسیت انسولینی به مقاومت انسولینی و اختلال کنترل گلوکز می‌شوند و به ایجاد محیط اکسایشی کمک می‌کنند. نتیجه اصلی ناشی از مقاومت انسولینی، هیپرگلیسمی است که خود به پیشرفت و حفظ محیط اکسایشی منجر می‌شود. عوارض عروقی در بیماران دیابت که علت عمده مرگ‌ومیرند، با استرس اکسایشی ارتباط دارند (۱). براساس نتایج مطالعات میزان تولید اکسیدان‌ها و رادیکال‌های آزاد در افراد دیابتی نسبت به افراد سالم بسیار بیشتر است (۶،۸،۱۲،۲۴). بنابراین، در افراد دیابتی تولید گونه‌های اکسیژن واکنشگر (ROS) و نشانگرهای استرس اکسایشی افزایش می‌یابد که با کاهش سطوح آنتی‌اکسیدان‌ها همراه است (۱۸). چندین سازوکار در پیدایش استرس اکسایشی در بیماران دیابتی نقش دارند، که از جمله می‌توان به اکسیداسیون خودبه‌خودی گلوکز، گلیکاسیون غیرآنزیمی پروتئین و تشکیل محصولات نهایی گلیکازیسین پیشرفته (AGEs)، افزایش فعالیت NADPH اکسیداز و کاهش NADPH در دسترس اشاره کرد (۸،۲۴).

استرس اکسایشی و مقاومت انسولینی - هر دو- موجب کاهش میزان در دسترس بودن نیتریک اکساید (NO) می‌شوند. به‌علاوه، نشان داده شده است مقاومت انسولینی در عروق افراد T2D از طریق مهار PI3K/Akt/eNOS موجب رگ‌تنگی و کاهش فعالیت زیستی NO می‌شود (۱۲،۳۴،۳۵). هیپرگلیسمی و مقاومت انسولینی دو عامل بسیار مهم در تولید RONS به‌شمار می‌آیند. سوپراکسید از گزانتین اکسیداز، NADPH اکسیداز، چرخه زنجیره الکترون میتوکندری و آبشار اسید آراشیدونیک تولید می‌شود. سوپراکسید به‌طور مستقیم موجب مهار فعالیت eNOS نمی‌شود، بلکه از طریق جلوگیری از عمل NO از راه تولید پروکسی نترات، آثار رگ‌گشایی را کاهش می‌دهد (۴۱). بنابراین، مقاومت انسولینی موجب کاهش تولید NO می‌شود و هیپرگلیسمی با تولید رادیکال‌های آزاد همراه خواهد بود.

این چرخه نشان می‌دهد دفاع آنتی‌اکسیدانی در افراد دیابتی کاهش یافته است که به‌نوعی در اختلالات اندوتلیومی ناشی از دیابت مؤثر خواهد بود.

شیوه زندگی کم‌تحرک یکی از عوامل خطرزای بروز T2D است. چندین مطالعه نشان داده‌اند فعالیت بدنی موجب کاهش میزان مرگ‌ومیر در افراد فعال نسبت به افراد سالم کم‌تحرک می‌شود (۲۲،۳۳). به‌علاوه فعالیت بدنی قوی‌ترین عامل پیشگیری بیماری‌های مزمن مانند پرفشار خونی، هیپرلیپیدمی، دیابت و چاقی است (۲۳). تمرین ورزشی موجب بهبود آمادگی قلبی-عروقی، کاهش وضعیت اکسیدانی و افزایش آنتی‌اکسیدانی، کاهش مقاومت انسولینی و هیپرگلیسمی T2D می‌شود (۱۷).

ایبورا و همکاران (۲۰۰۷)، تأثیر هجده هفته تمرین ورزشی هوازی را به مدت ۴۰ دقیقه روی دوچرخه و سه مرتبه در هفته بر افراد دیابتی با شدت ۶۰ درصد  $VO_{2peak}$  بررسی کردند. سطوح اکسیدان‌ها (MDA, TBARS) و اکسیداسیون LDL پس از دوره تمرینی کاهش یافت. به‌علاوه، سطوح آنتی‌اکسیدان HDL و PON-1 افزایش یافت (۱۷).

نوجیما و همکاران (۲۰۰۸)، تمرینات هوازی با شدت متوسط ۵۰ درصد  $VO_{2peak}$ ، سه روز در هفته و به مدت دوازده ماه را بررسی کردند. آنها نشان دادند مقدار ۸ هیدروکسی-۲ دزوکسی گوانوزین ادراری در افراد دیابتی نوع دو کاهش یافته است. همچنین نشان دادند تمرینات هوازی از راه کنترل گلیسمی موجب کاهش استرس اکسایشی می‌شود (۲۹).

گوردون و همکاران (۲۰۰۸)، نشان دادند وضعیت اکسیدانی در افراد T2D ناشی از تمرینات یوگا کاهش یافته و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی افزایش یافته است (۱۶). ایبورا و همکاران (۲۰۱۲)، تأثیر مدل-های مختلف تمرینی (هوازی، مقاومتی و ترکیبی) را بر وضعیت آنتی‌اکسیدانی و استرس اکسایشی افراد T2D بررسی کردند. شاخص‌های کنترل گلیسمی پس از دوره تمرینی در گروه‌های تمرینی بهبود یافت. به‌علاوه، فعالیت سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز در گروه تمرین هوازی افزایش یافت، درحالی‌که تمرین مقاومتی تأثیری بر وضعیت اکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی نداشت (۳۰).

وینتی و همکاران (۲۰۱۵)، تأثیر دوازده ماه تمرینات نظارتی (شامل تمرینات هوازی، مقاومتی و انعطاف‌پذیری) را روی افراد T2D بررسی کردند. تمرینات نظارتی موجب بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی و کاهش اکسیدان‌ها شد (۳۶).

تمرین هوازی با شدت متوسط سازگاری‌های مفیدی را به همراه دارد و همانند شمشیر دولبه عمل می‌کند. هنگامی که برای مدت طولانی و با شدت بالا انجام می‌گیرد، موجب تولید استرس اکسایشی و سرکوب سیستم ایمنی می‌شود (۳۸). در مقابل، تمرین تناوبی هوازی<sup>۱</sup> (AIT) شامل تناوب‌هایی برای کاهش شدت تمرین و یک دوره بازیافت طراحی شده است. به تازگی، نشان داده شده است تمرینات تناوبی موجب افزایش بیوژنز میتوکندری و فعالیت آنزیم اکسایشی (۳۲) و افزایش بیان GLUT4 و حساسیت انسولینی می‌شود (۲۵).

افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی می‌شود (۱۵). از طرف دیگر، ویسلف و همکاران (۲۰۰۷) نشان دادند AIT در مقایسه با تمرینات تداومی موجب افزایش بهتری در وضعیت آنتی‌اکسیدانی افراد مبتلا به نارسایی قلبی می‌شود (۴۰). همچنین نشان داده شده است AIT در افراد دیابتی موجب بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و کاهش ظرفیت اکسیدانی می‌شود (۲۷). با وجود این، AIT وضعیت آنتی‌اکسیدانی را در افراد سالم و بیماران قلبی - عروقی بهبود می‌بخشد. درحالی‌که مطالعات اندکی به سازگاری‌های آن بر استرس اکسایشی و وضعیت آنتی‌اکسیدانی T2D پرداخته‌اند، این پژوهش به سازوکارهای ناشی از AIT بر وضعیت اکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی T2D می‌پردازد.

## روش‌شناسی

### جامعه مورد مطالعه

در این مطالعه ۳۰ مرد مبتلا به دیابت نوع دو از افراد مراجعه‌کننده به مرکز دیابت و بیماری‌های متابولیک تهران انتخاب شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل گلوکز خون ناشتا بیش از ۴۰۰ میلی-گرم/دسی‌لیتر ( $FPG > 400 \text{ mg/dl}$ )، هموگلوبین گلیکوزیله بیش از ۱۰ درصد ( $HbA1c > 10\%$ )، داشتن تاریخچه انفارکتوس میوکارد، جراحی بای پس عروق کرونر یا آنژیوپلاستی، نارسایی مزمن قلبی، آریتمی قلبی، پرفشار خون کنترل‌شده ( $BP < 140/90$ )، مصرف‌کننده داروهای ضد فشارخون و رژیم ضد دیابتی، محدودیت‌های عملکردی (مانند استئوآرتریت)، نارسایی کبدی و کلیوی، سیگار کشیدن، نیاز به انسولین، نداشتن سابقه شش ماه فعالیت بدنی منظم (بیش از یک روز در هفته) پیش از مطالعه بودند. ویژگی افراد در جدول ۱ ذکر شده است. پس از بررسی واجد شرایط بودن آزمودنی‌ها، همه بیماران آگاهانه رضایت‌نامه مشارکت در مطالعه را امضا کردند.

### 1. Aerobic interval training

### طرح مطالعه

در این مطالعه نیمه تجربی، تأثیر برنامه تمرینی AIT بر استرس اکسایشی، آنتی‌اکسیدانی و آمادگی هوازی در بیماران T2D بررسی شد. قد، وزن، شاخص توده بدنی، نسبت دور کمر به لگن، ضربان قلب استراحتی، اکسیژن مصرفی اوج ( $VO_{2peak}$ ) و غلظت استراحتی  $NO_x$ ، سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، گلوکاتیون پراکسیداز (GPX) و مالون دی‌آلدئید (MDA) اندازه‌گیری شد. مانیتورینگ قلب (Beat, Polar Electro, kempele, Finland) پیش و در پایان مداخله تمرینی انجام گرفت. نمونه‌های خونی ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی در ساعت ۹ تا ۱۱ صبح گرفته شد. تمام آزمودنی‌ها ۱۲ ساعت پیش از نمونه‌گیری خونی ناشتا بودند. علاوه بر این به شرکت‌کننده‌ها اعلام شد که ۴۸ ساعت پیش از خون‌گیری هیچ‌گونه مواد غذایی مؤثر در تولید  $NO_x$  مصرف نکنند. نمونه‌های خونی اولیه بلافاصله سانتریفیوژ (به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۸۰۰ دور در دقیقه) شده و پلاسما در دمای  $-80^{\circ}C$  درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

### اندازه‌گیری اکسیژن مصرفی اوج

$VO_{2peak}$  با استفاده از آزمون دوچرخه ورزشی فزاینده و طی ارزیابی نفس به نفس (COSMED K4, Rome, Italy) روی دوچرخه کارسنج در ساعات ۹ صبح تا ۵ بعدازظهر اندازه‌گیری شد. یک هفته پیش از اجرای آزمون ورزشی همه افراد یک دوره آشناسازی کوتاه‌مدت با شیوه اجرای آزمون را اجرا کردند. از افراد خواسته شد تا از خوردن کافئین و فعالیت ورزشی شدید به مدت ۲۴ ساعت و مصرف دارو پیش از آزمون ورزشی خودداری ورزند. شروع بار کاری در ۳۰ وات به مدت ۲ دقیقه تنظیم شد و هر ۲ دقیقه ۲۰ وات افزایش می‌یافت تا جایی که فرد قادر به ادامه نبود و توان خروجی به کمتر از ۴۰ rpm می‌رسید. زمان آزمون بین ۷ تا ۱۲ دقیقه بود و براساس توانایی بیماران اجرا می‌شد. از آنجا که هر آزمودنی در زمانی متفاوتی به واماندگی می‌رسید، زمان مشخصی برای این آزمون وجود ندارد و براساس نتیجه آزمون به دست می‌آید (۴۱). طی آزمون دوچرخه تمامی شرکت‌کننده‌ها تشویق می‌شدند.

### مداخله تمرینی

مداخله تمرینی سه جلسه در هفته و به مدت ده هفته (۳۰ جلسه در دوره تمرینی) اجرا شد. برنامه تمرین ورزشی روی دوچرخه کارسنج پا (894E Monark Ergomedic peak bike, Varberg, Sweden) و بین ساعت ۹ صبح تا ۱۲ پس از خوردن صبحانه اجرا می‌شد. برنامه تمرینی در این پژوهش براساس

مطالعات انجام گرفته طراحی شده است. این برنامه تمرینی براساس ارتباط بین شدت فعالیت ورزشی بر فعال سازی استرس اکسایشی و آنتی اکسیدانی و همچنین تنش برشی پایه ریزی شده است. برنامه تمرین ورزشی AIT شامل ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت ۴۰ درصد  $HR_{max}$  و ۴۰ دقیقه دوچرخه سواری،  $3 \times 8$  دقیقه با شدت ۸۰ درصد  $HR_{max}$  (تناوب شدت بالا) و  $2 \times 8$  دقیقه با شدت ۵۰ درصد  $HR_{max}$  (تناوب با شدت پایین) و ۱۰ دقیقه سر کردن با شدت ۴۰ درصد  $HR_{max}$  اجرا شد (۲۶).

### اندازه گیری های آنتروپومتریک

قد و وزن تمام شرکت کنندگان با پوشیدن لباس سبک و بدون کفش اندازه گیری شد. BMI از تقسیم وزن بدن به کیلوگرم بر مجذور قد به متر ( $kg/m^2$ ) محاسبه شد. دور کمر در خط میانی بین دنده انتهای و تاج خاصه و دور باسن در ناحیه برجستگی بزرگ فمورال اندازه گیری شد. بنابراین، WHR (نسبت دور کمر به لگن) از تقسیم دور کمر به دور لگن بیان شد.

### ارزیابی بیوشیمیایی

شاخص های بیوشیمیایی گلوکز، کلسترول تام، تری گلیسرید و لیپوپروتئین پرچگالی (HDL) به روش آنزیماتیک،  $HbA_{1c}$  با روش کروماتوگرافی (union Exchange chromatography) با ضریب تغییرات درونی ۰/۱۲، انسولین پلاسما به روش الیزا (Mercodia, Sweden) با ضریب تغییرات درونی ۳/۴ و بیرونی ۳/۶ اندازه گیری شد. غلظت SOD با کیت کامریکال (Randox NX 2332 kit, Randox) و  $GPX$  (Laboratories, Crumlin, UK)  $GPX$  (Colorimetric  $GPX$  assay kit, abcam 102530, Germany) و MDA (Colorimetric MDA assay kit, abcam 118970, Germany) اندازه گیری شدند.

غلظت های  $NOx$  پلاسما به روش Griess assay (R&D System Abingdon Science Park, )  $NOx$  (Abingdon OX14 3NB, UK)، ضریب تغییرات درونی ۲/۵ و بیرونی ۴/۶ اندازه گیری شد. شاخص مقاومت به انسولین با روش ارزیابی مدل همئوستازی (HOMA-IR) و براساس معادله زیر محاسبه شد:

$$HOMA-IR = [FBS (mmol/L) \times \text{fasting insulin (mU/L)}] / 22.5$$

و لیپوپروتئین کم چگالی (LDL) از طریق معادله فریدوالد محاسبه شد:

$$LDL = \text{Total Cholesterol} - (\text{HDL} + \text{TG}/5)$$

### روش آماری

تمامی داده ها به صورت میانگین همراه با انحراف معیار بیان شده اند. طبیعی بودن داده ها براساس آزمون کولموگروف-اسمیرنوف ارزیابی شد. توزیع همه داده ها طبیعی بود. برای تجزیه و تحلیل داده ها از

آنالیز واریانس دوطرفه (گروه × زمان) و برای محاسبه ارتباط تغییرات پس از تمرینات ورزشی از همبستگی پیرسون استفاده شد. سطح معناداری دودامنه  $P < 0.05$  بود. به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار کامپیوتری SPSS (version 18.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA) استفاده شد.

## نتایج

مشخصات دموگرافی در دو گروه از جمله سن، طول دوره دیابت، BMI، WHR، وزن و قد در T2D در جدول ۱ ارائه شده است. مشخصات دموگرافی دو گروه تفاوت معناداری نداشت. تغییرات ناشی از برنامه تمرینی تناوبی در جدول ۲ آورده شده است. نتایج آماری در جدول ۲ نشان می‌دهد تمرین تناوبی موجب کاهش معنادار گلوکز ناشتا در عامل زمان (بین گروهی) ( $P = 0.028$ )، و کاهش معنادار LDL ( $P = 0.030$ ) و کلسترول تام ( $P = 0.014$ ) در عامل گروه (درون گروهی) شده است. به علاوه تغییرات تعاملی گروه و زمان پس از دوره تمرینی کاهش معنادار گلوکز ناشتا را نشان می‌دهد ( $P = 0.028$ ). ده هفته تمرین تناوبی تأثیر معناداری بر مقاومت انسولینی نداشت.

جدول ۱. مشخصات دموگرافی افراد براساس میانگین و انحراف معیار

متغیر	گروه کنترل	گروه تمرینی	سطح معناداری
سن (سال)	۵۰/۲۵ ± ۶/۹۱	۵۰/۳۳ ± ۶/۳۷	۰/۹۷۶
وزن (کیلوگرم)	۷۹/۵۸ ± ۴/۹۹	۷۷/۱۷ ± ۵/۷۸	۰/۲۸۵
قد (سانتی‌متر)	۱۷۰/۵۰ ± ۵/۲۶	۱۶۸/۹۲ ± ۵/۹۰	۰/۴۹۵
طول دوره دیابت (سال)	۶/۱۷ ± ۱/۴۰	۶/۲۵ ± ۱/۴۲	۰/۸۸۶
شاخص توده بدنی (کیلوگرم/متر مربع)	۲۷/۳۸ ± ۰/۶۲	۲۷/۰۳ ± ۰/۷۱	۰/۲۱۴
نسبت دور کمر به لگن	۰/۸۸ ± ۰/۰۴	۰/۸۷ ± ۰/۰۳	۰/۷۰۲
دارو			
دیورتیک	(/۵۰) ۶/۱۲	(/۵۰) ۶/۱۲	
مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتنسنین	(/۴۱) ۵/۱۲	(/۲۵) ۳/۱۲	
بلاک‌کننده آنژیوتانسیون	(/۱۷) ۲/۱۲	(/۱۷) ۲/۱۲	
متفورمین	(/۳۳) ۴/۱۲	(/۴۱) ۵/۱۲	
سولفونیل اوره	(/۲۵) ۳/۱۲	(/۴۱) ۴/۱۲	

تمرین تناوبی موجب افزایش اکسیژن مصرفی اوج در دو عامل گروه و زمان و تعامل گروه و زمان شد ( $P=0/005$ ). بنابراین، آمادگی هوازی در T2D افزایش یافت.

شاخص پراکسیداسیون لیپیدی MDA در جدول ۲ آورده شده است. نتایج آماری نشان داد تمرین تناوبی در عامل زمان ( $P=0/016$ ) و در تعامل گروه و زمان ( $P=0/029$ ) موجب کاهش معناداری MDA شد.

جدول ۲ تغییرات ناشی از برنامه تمرین تناوبی در شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی SOD و GPX را نشان می‌دهد. تغییرات افزایشی در عامل گروه ( $P=0/049$ ) مشاهده می‌شود. با این حال، تأثیرپذیری GPX ناشی از تمرینات تناوبی در وضعیت تعاملی گروه و زمان با افزایش معنادار ( $P=0/001$ ) همراه بود.

افزایش شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش اکسیدانی نشان می‌دهد که میزان NOx پس از برنامه تمرین تناوبی در تعامل گروه و زمان افزایش معناداری یافته است ( $P=0/004$ ).

جدول ۲. مشخصات گروه کنترل و تمرینی پس از مداخله براساس میانگین و انحراف معیار

متغیر	گروه کنترل		گروه تمرینی		آنالیز واریانس دوره‌ها	
	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	گروه	زمان
لیپوپروتئین پرچگالی (mg/dl)	۴۶۷۵±۷۲۲	۴۷۱۷±۶۹۰	۴۶۸۳±۶۶۹	۵۰۸۳±۶۲۷	۰/۴۱۱	۰/۳۲۳
لیپوپروتئین کم‌چگالی (mg/dl)	۱۰۶/۵۶±۲۱/۵۲	۱۰۶/۱۶±۲۱/۱۴	۹۸۸۸±۲۱/۸۷	۸۶۲۳±۲۰/۹۶	۰/۰۳۰†	۰/۳۰۰
کلسترول تام (mg/dl)	۱۸۵±۱۸۷۵	۱۸۵۲۵±۱۸/۰۶	۱۷۷±۱۹/۴۴	۱۶۵±۱۹/۰۶	۰/۰۱۴†	۰/۲۹۱
تری‌گلیسرید (mg/dl)	۱۵۸۴۲±۲۲/۳۲	۱۵۹/۵۸±۲۱/۳۸	۱۵۶/۹۲±۲۴/۲۱	۱۴۲/۱۷±۲۱/۶۴	۰/۱۵۱	۰/۲۹۹
گلوکز ناشتا پلاسما (mg/dl)	۱۵۵/۸۳±۱۹/۰۶	۱۵۶/۲۵±۱۸/۶۹	۱۶۰/۶۷±۱۸/۱۲	۱۳۷/۵۰±۱۲/۷۱	۰/۱۷۲	۰/۰۲۸§
انسولین (mU/l)	۱۱/۰۸±۲/۳۹	۱۱/۰۸±۲/۳۵	۱۱/۴۲±۲/۵۳	۹/۶۷±۲/۱۴	۰/۴۳۱	۰/۲۰۶
HOMA-IR	۴/۴۲±۱/۴۴	۴/۳۵±۱/۳۶	۴/۶۱±۱/۴۹	۳/۳۲±۱/۰۲	۰/۲۸۹	۰/۰۸۸
HbA <sub>1c</sub> (%)	۷/۴۴±۱/۲۱	۷/۴۵±۱/۱۸	۷/۴۵±۰/۹۵	۶/۶۳±۰/۸۰	۰/۱۹۵	۰/۱۷۸



جدول ۲. مشخصات گروه کنترل و تمرینی پس از مداخله براساس میانگین و انحراف معیار

متغیر	گروه کنترل		گروه تمرینی		آنالیز واریانس دوره‌ها	
	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	زمان	گروه × زمان
حداکثر ضربان قلب (ضربه/دقیقه)	۱۵۳/۲۵ ± ۱۲/۳۰	۱۵۴/۹۲ ± ۱۲/۴۶	۱۵۴/۸۳ ± ۱۲/۰۸	۱۵۹/۴۲ ± ۱۲/۰۳	۰/۳۶۲	۰/۶۸۱
اکسیژن مصرفی لوج (ml/min/kg)	۲۱/۲۰ ± ۲/۰۶	۲۱/۳۴ ± ۱/۸۸	۲۱/۲۰ ± ۱/۸۹	۲۴/۴۸ ± ۱/۵۷	۰/۰۰۳†	۰/۰۰۵§
زمان آزمون ورزشی (min)	۸۳۰ ± ۱/۱۸	۸۷۴ ± ۲/۴۰	۸۹۴ ± ۱/۳۶	۱۰۴۲ ± ۱/۸۳	۰/۰۰۹†	۰/۰۳۱§
نیتریت/نیترات (μmol/l)	۱۳/۸۳ ± ۲/۴۰	۱۳/۵۸ ± ۱/۸۳	۱۲/۷۵ ± ۲/۵۲	۱۶/۸۳ ± ۲/۸۵	۰/۱۳۰	۰/۰۰۹§
سوپراکسید دیسموتاز (U/mg.Hb)	۳۵/۴۲ ± ۵/۰۸	۳۵/۵۸ ± ۴/۳۵	۳۵/۰۲ ± ۵/۳۱	۴۰/۸۳ ± ۴/۲۳	۰/۰۶۳	۰/۰۴۹
گلوکاتایون پراکسیداز (U/mg.Hb)	۳۶/۱۷ ± ۳/۶۳	۳۵/۳۳ ± ۳/۱۷	۳۷/۱۷ ± ۳/۱۵	۴۲/۸۳ ± ۳/۱۸	۰/۰۰۱†	۰/۰۱۵§
مالون دی‌آلدئید (nmol/L)	۲/۶۵ ± ۰/۳۳	۲/۶۳ ± ۰/۳۱	۲/۷۴ ± ۰/۴۱	۲/۲۶ ± ۰/۳۹	۰/۱۶۲	۰/۰۲۹‡

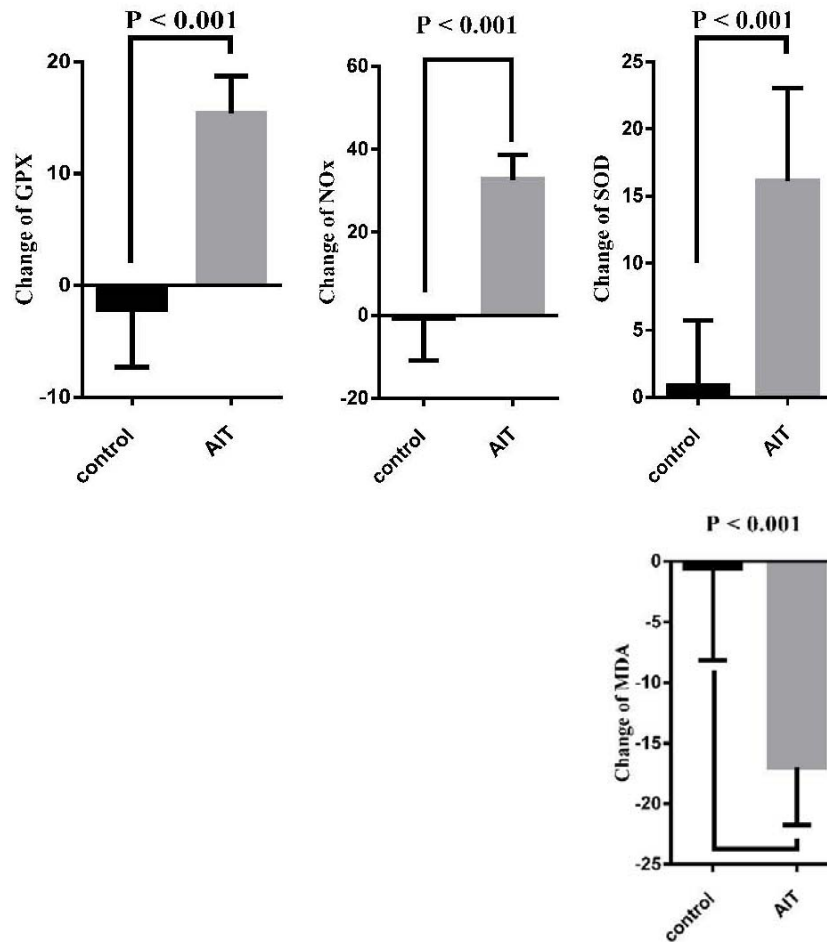
† سطح معناداری در عامل گروه

§ سطح معناداری در عامل زمان

‡ سطح معناداری در تعامل گروه و زمان

درصد تغییرات شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی SOD و GPX، شاخص اکسیدانی MDA و NOx پس از

ده هفته برنامه AIT در دو گروه بررسی شد (شکل ۱).



شکل ۱. درصد تغییرات GPX, SOD, MDA, NOx در دو گروه کنترل و تمرینی

### بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد ده هفته تمرین تناوبی هوازی (AIT) موجب کاهش معنادار گلوکز ناشتا شد، درحالی‌که تغییرات معناداری در مقاومت انسولینی مشاهده نشد. تمرینات AIT در عامل گروه موجب کاهش معنادار کلسترول تام و LDL شد. به‌علاوه در پراکسیداسیون لیپیدی MDA کاهش معناداری مشاهده شد. شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی SOD و GPX پس از ده هفته برنامه‌تمرینی افزایش یافت. افزایش معنادار NOx و شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی تأثیر بهینه AIT بر وضعیت اکسیدانی را نشان

می‌دهد. با وجود این، درصد تغییرات بین دو گروه افزایش معنادار GPX، SOD و NOx و کاهش معنادار MDA را نشان می‌دهد.

نتایج پژوهش حاضر با نتایج تحقیق گوردون و همکاران (۲۰۰۸)، میترانن و همکاران (۲۰۱۴)، القدیر و همکاران (۲۰۱۵) و وینتی و همکاران (۲۰۱۵) همسو و با نتایج پژوهش الیویرا و همکاران (۲۰۱۲) مغایر است. با این حال، مطالعات نشان داده‌اند تمرینات ورزشی تناوبی در مقایسه با سایر برنامه‌های تمرینی موجب بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی در T2D شده است (۳۰،۲۷).

تمرین ورزشی بر تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن (ROS) و نیتروژن (RNS) تأثیر می‌گذارد و احتمالاً به حالت، شدت، طول زمان فعالیت ورزشی و انرژی مورد نیاز فعالیت ورزشی، مقادیر اکسیژن مصرفی و فشار مکانیکی تحمیل شده بر بافت بستگی دارد (۱۹،۳۷).

افراد T2D که در دوره تمرین ورزشی شرکت کرده‌اند، پاسخ مثبت به شاخص‌های متابولیکی مانند HbA1c، گلوکز ناشتا پلاسما (FPG)، تری‌گلیسرید و HDL را نشان داده‌اند (۲۹،۱۸). پژوهش حاضر نشان داد تمرینات AIT موجب بهبود وضعیت HbA1c، FPG، تری‌گلیسرید و HDL شده است. با این حال تنها FPG کاهش معناداری داشت. از آنجا که AIT با افزایش درصد تغییرات HOMA-IR همراه است، به نظر می‌رسد یکی از علل احتمالی کنترل گلیسمی به افزایش پیام‌رسانی انسولین، تحریک انتقال گلوکز ناشی از انسولین و پروتئین ناقل گلوکز وابسته است (۱۳).

سطح NOx، فعالیت GPX و درصد تغییرات آن نیز در گروه تمرینی افزایش یافت. الیویرا و همکاران نشان دادند، تنها تمرین ورزشی هوازی موجب افزایش سطوح NO شده است. علاوه بر این، تمرینات ورزشی مقاومتی و ترکیبی تأثیری بر فعالیت GSH-Px نداشته است. به علاوه نشان داده‌اند میزان فعالیت SOD در گروه تمرین هوازی افزایش یافته است (۳۰). احتمالاً علت تناقض را می‌توان در مدل تمرینی و شدت تمرینی مشاهده کرد. نشان داده شده است تمرینات ورزشی با شدت کم به فعالیت بالای SOD و فعالیت با شدت بالا با فعالیت GSH-Px ارتباط دارد. شدت تمرین ورزشی می‌تواند موجب تولید رادیکال‌های آزاد شود که به خودی‌خود مسیرهای متابولیک آنتی‌اکسیدان‌ها را تحریک می‌کند. در ابتدای هر فعالیت ورزشی که با شدت کم آغاز می‌شود و به عبارتی میزان تولید رادیکال‌های آزاد بسیار کمتر است، خط دفاعی اولیه آنتی‌اکسیدانی که فعال می‌شود، SOD است. در مرحله اول زمانی که رادیکال‌های آزاد تولید می‌شوند، از طریق SOD بلافاصله آنیون‌های سوپراکسید دیسموته شده و به H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> تبدیل می‌شوند. تا زمانی که فعالیت ورزشی با شدتی اجرا شود که به دفع بیشتر رادیکال‌های آزاد

نیاز نداشته باشد، SOD به فعالیتش ادامه می‌دهد. اما با افزایش شدت فعالیت ورزشی، GSH-Px و کاتالاز فعال می‌شوند و  $H_2O_2$  را خنثی می‌کنند. بنابراین، فعالیت بالای GSH-Px با افزایش کمتر SOD همراه خواهد بود (۹). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که NO به صورت مستقیم می‌تواند موجب غیرفعال‌سازی GSH-Px شود. در نتیجه پراکسید سلولی افزایش می‌یابد و می‌تواند به آسیب سلولی منجر شود (۲۸، ۲۱). با وجود این، در پژوهش حاضر فعالیت GPx تحت تأثیر AIT افزایش یافت و تأثیر NOx بر آن مشاهده نشد. از طرف دیگر، در مطالعه حاضر نشان داده شد که فعالیت SOD افزایش یافته، اما معنادار نبوده است. افزایش فعالیت SOD می‌تواند واکنش NO با سوپراکسید را از طریق حذف سوپراکسید و تبدیل به  $H_2O_2$  کاهش دهد. هنگامی که میزان سوپراکسید زیاد باشد -مانند شرایط دیابت- بلافاصله با NO آنیون اکساید قوی‌تری به نام پروکسی نیترات تشکیل می‌دهد و موجب کاهش مقدار NO و فعالیت زیستی آن می‌شود (۴). به علاوه، افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدان SOD پس از تمرین ورزشی موجب حذف و برداشت سوپراکسید می‌شود و از ترکیب با NO جلوگیری می‌کند (۳۰). سازوکارهایی که موجب رهایش NO می‌شوند به طور دقیق مشخص نشده‌اند. با وجود این، نشان داده شده است افزایش تنش برشی عروقی و کاهش استرس اکسایشی عوامل مهمی‌اند (۱۴). بنابراین یکی از دلایل افزایش NOx در پژوهش حاضر ناشی از افزایش سیستم آنتی‌اکسیدانی و کاهش اکسیدان‌هاست. یکی از مهم‌ترین سازوکارها در ترشح و رهایش NO، تنش برشی است. تمرینات تناوبی به دلیل نوسانات بالا و پایین در شدت تمرینی موجب تولید نوساناتی در تنش برشی و در نتیجه تقویت و افزایش نیروی تنش برشی می‌شود (۴۰). تمرینات تناوبی، افزایش جریان خون و افزایش گسترده تنش برشی را نشان داده است. از این راه موجب بهبود فعالیت زیستی NO و همچنین رگ‌گشادی وابسته به اندوتلیوم می‌شود (۳۱).

تمرینات تناوبی از دو فاز با شدت بالا و شدت پایین تشکیل شده است، مرحله فاز یک با شدت بالا موجب تولید زیاد آنیون‌های اکسایشی خواهد شد. در مرحله فاز یک با شدت پایین، آنیون‌های تولیدشده توسط پروتئین و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی خنثی می‌شوند (۷). به علاوه، میزان آمادگی افراد در زمینه پاسخ وضعیت اکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی تأثیرگذار است. افراد کم‌تحرک T2D وضعیت آنتی‌اکسیدانی بهینه‌ای ندارند (۳۰). افراد شرکت‌کننده در مطالعه حاضر، در یک سال اخیر در هیچ‌گونه تمرینات ورزشی شرکت نکرده بودند و این عامل احتمالاً در پاسخ به برنامه تمرینی مؤثر بوده است.

تمرین AIT موجب کاهش اکسیداسیون و پراکسیداسیون لیپید پلاسما شد. افزایش سطوح پراکسیداسیون لیپیدی در لکوسیت‌های بیماران T2D گزارش شده است (۵). افزایش MDA به‌عنوان شاخص پراکسیداسیون و کاهش گلوکوتاتیون و همچنین اسید اسکوربیک در لکوسیت‌های بیماران T2D مشاهده شده است (۳). با وجود این هنگامی که MDA ناشی از AIT کاهش می‌یابد، یعنی آسیب استرس اکسیداتیو در بیماران T2D به‌حد مطلوبی کاهش یافته است.

به‌نظر می‌رسد تمرینات تناوبی از راه نوسانات در شدت تمرین، در مرحله با شدت پایین با افزایش تولید SOD موجب حذف و برداشت سوپراکسید شود. همچنین در شدت‌های بالا از راه افزایش تولید GPX موجب افزایش سیستم آنتی‌اکسیدانی می‌شود. افزایش SOD با مهار و کاهش اکسیدان‌ها همراه خواهد شد و در پی آن کاهش شاخص پراکسیداسیون لیپیدی MDA را نشان خواهد داد. از طرف دیگر، با افزایش جریان خون و تنش برشی در مرحله فاز یک با شدت بالا و کاهش استرس اکسایشی و افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی میزان تولید NO افزایش می‌یابد.

### نتیجه‌گیری نهایی و پیشنهادها

تمرین تناوبی به‌دلیل دارا بودن دو مرحله فاز یک با شدت بالا و پایین می‌تواند از دو مسیر سیستم آنتی‌اکسیدانی را تقویت کند. به‌علاوه با افزایش جریان خون و تنش برشی ناشی از تناوب تمرینی موجب افزایش فعالیت زیستی نیتریک اکساید می‌شود. پیشنهاد می‌شود از این تمرینات در برنامه‌های بازتوانی بیماران دیابتی نوع دو استفاده شود.

### منابع و مأخذ

1. Ahmad FK, Zhiheng H, King GL. Molecular targets of diabetic cardiovascular complications. *Curr. Drug Targets*. 2005; 6:487-494.
2. Alghadir AH, Gabr SA, Anwer S, Al-Eisa E. Fatigue and oxidative stress response to physical activity in type 2 diabetic patients. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2015; 1-6.
3. Anderson D, Yu TW, McGregor DB. Comet assay responses as indicators of carcinogen exposure. *Mutagenesis*. 1998; 13 (6): 539-555.
4. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol*. 1996; 271(5): C1424-C1437.
5. Belia S, Santilli F, Beccafico S, De Feudis L, Morabito C, Davi G, et al. Oxidative-induced membrane damage in diabetes lymphocytes: effects on intracellular Ca<sup>2+</sup> homeostasis. *Free Radical Research*. 2009; 43 (2): 138-148.

6. Bloch-Damti A, Bashan N. Proposed mechanisms for the induction of insulin resistance by oxidative stress. *Antioxid. Redox Signaling*. 2005; 7:1553–1567.
7. Bogdanis GC, Stavrinou P, Fatouros IG, Philippou A, Chatzinikolaou A, Draganidis D, Ermidis G, Maridaki M. Short-term high-intensity interval exercise training attenuates oxidative stress responses and improves antioxidant status in healthy humans. *Food and Chemical Toxicology*. 2013; 61: 171–177
8. Barlovic DP, Soro-Paavonen A, Jandeleit-Dahm KA. RAGE biology, atherosclerosis and diabetes. *Clinical Science*. 2011; 121: 43–55.
9. Covas MI, Elosua R, Fito M, Alcantara M, Coca L, Marrugat J. Relationship between physical activity and oxidative stress biomarkers in women. *Medicine Science in Sports & Exercise*. 2002; 34 (5): 184-189.
10. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 2011; 378: 31–40.
11. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009; 58: 773–95.
12. Eringa EC, Stehouwer CDA, Nieuw Amerongen GP, Ouwehand L, Westerhof N, Sipkema P. Vasoconstrictor effects of insulin in skeletal muscle arterioles are mediated by ERK1/2 activation in endothelium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 287: H2043–8.
13. Frøsig C, Rose AJ, Treebak JT, Kiens B, Richter EA, Wojtaszewski JF. Effects of endurance exercise training on insulin signaling in human skeletal muscle Interactions at the level of PI3-K, Akt and AS160. *Diabetes*. 2007; 56: 2093–2102.
14. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. 2004. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest*. 114(12): 1752– 1761.
15. Gabriel B, Ratkevicius A, Gray P, Frenneaux MP, Gray SR. High-intensity exercise attenuates postprandial lipaemia and markers of oxidative stress. *Clinical Science*. 2012; 123: 313–321.
16. Gordon LA, Morrison EY, Mcgrowder DA, Young R, Fraser YT, Zamora EM, et al. Exercise therapy on lipid profile and oxidative stress indicators in patients with type-2 diabetes. *BMC Complement Altern Med*. 2008; 13: 8-21.
17. Iborra RT, Ribeiro IC, Neves MQ, Charf AM, Lottenberg SA, Negrão CE, et al. Aerobic exercise training improves the role of high-density lipoprotein antioxidant and reduces plasma lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. 2008; 18(6): 742–750.
18. Jain, S. K. Hyperglycemia can cause membrane lipid peroxidation and osmotic fragility in human red blood cells. *J Biol Chem*. 1989; 264: 21340–21345.
19. Jackson M.J. Reactive oxygen species and redox-regulation of skeletal muscle adaptations to exercise. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2005; 360(1464): 2285–2291.

20. Kadoglou NPE, Iliadis F, Angelopoulou N, Sailer N, Fotiadis G, Voliotis K, et al. Cardiorespiratory capacity is associated with favourable cardiovascular risk profile in patients with Type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2009; 23: 160–166.
21. Koh YH, Suzuki K, Che W, Park YS, Miyamoto Y, Higashiyama S, et al. Inactivation of glutathione peroxidase by NO leads to the accumulation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and the induction of HB-EGF via c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase in rat aortic smooth muscle cells. *FASEB J*. 2001; 15(8): 1472–1474.
22. Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*. 2007; 167(10): 999–1008.
23. Lemos ET, Nunes S, Teixeira F, Reis F. Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Cardiovascular Diabetology*. 2011; 10(12): 1-15.
24. Lemos ET, Oliveira J, Pinheiro JP, Reis F. Regular Physical Exercise as a Strategy to Improve Antioxidant and Anti-Inflammatory Status: Benefits in Type 2 Diabetes Mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2012.
25. Little JP, Safdar A, Wilkin GP, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. A practical model of low-volume high-intensity interval training induces mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle: potential mechanisms. *J Physiol*. 2010; 588: 1011–1022.
26. Marcus RL, Smith S, Morrell G, Addison O, Dibble LE, Wahoff-Stice D, et al. Comparison of combined aerobic and high-force eccentric resistance exercise with aerobic exercise only for people with type 2 diabetes mellitus. *Phys. Ther*. 2008; 88(11): 1345–1354.
27. Mitranun W, Deerochanawong C, Tanaka H, Suksom D. Continuous vs interval training on glycemic control and macro and microvascular reactivity in type 2 diabetic patients. *Scand J Med Sci Sports* 2014; 24: e69–e76.
28. Miyamoto Y, Koh YH, Park YS, Fujiwara N, Sakiyama H, Misonou Y, et al. Oxidative stress caused by inactivation of glutathione peroxidase and adaptive responses. *Biol. Chem*. 2003; 384(4): 567–574.
29. Nojima H, Watanabe H, Yamane K, Kitahara Y, Sekikawa K, Yamamoto H, et al. Effect of aerobic exercise training on oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2008; 57: 170–176.
30. Oliveira VN, Bessa A, Jorge MLMP, Oliveira RJS, de Mello MT, Agostini GG, et al. The effect of different training programs on antioxidant status, oxidative stress, and metabolic control in type 2 diabetes. *Appl. Physiol. Nutr. Metab*. 2012; 37: 334–344.
31. Ribeiro F, Alves AJ, Duarte JA, Oliveira J. Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *Int J Cardiol* 2010; 141: 214–221.
32. Rakobowchuk M, Tanguay S, Burgomaster KA, Howarth KR, Gibala MJ, MacDonal MJ. Sprint interval and traditional endurance training induce similar improvements in peripheral arterial stiffness and flow-mediated dilation in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008; 295: R236–R242.

33. Saito T, Watanabe M, Nishida J, Izumi T, Omura M, Takagi T, et al. Lifestyle modification and prevention of type 2 diabetes in overweight Japanese with impaired fasting glucose levels: a randomized controlled trial. *Archives of Internal Medicine*. 2011; 171(15): 1352–1360.
34. Su Y, Liu XM, Sun YM, Jin HB, Fu R, Wang YY, et al. The relationship between endothelial dysfunction and oxidative stress in diabetes and pre diabetes. *Int J Clin Pract*. 2008; 62:877–882.
35. Tan KCB, Chow WS, Ai VHG, Metz C, Bucala R, Lam KSL. Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25:1055–1059.
36. Vinetti G, Mozzini C, Desenzani P, Boni E, Bulla L, Lorenzetti I, et al. Supervised exercise training reduces oxidative stress and cardiometabolic risk in adults with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Scientific reports*. 2015; 5: 9238.
37. Vollaard NB, Shearman JP, Cooper CE. Exercise induced oxidative stress: myths, realities and physiological relevance. *Sports Med*. 2005; 35(12): 1045–1062.
38. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ*. 2006; 174: 801–809.
39. Wright JE, Scism-Bacon JL, Glass LC. Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycaemia. *Int. J. Clin. Pract*. 2006; 60: 308–314.
40. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum Ø, Haram PM, et al. Superior cardiovascular, effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007; 115: 3042–3044.
41. Zhang Q, Malik P, Pandey D, Gupta S, Jagnandan D, de Chantemele EB, et al. Paradoxical activation of endothelial nitric oxide synthase by NADPH oxidase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28:1627–1633.