

## تأثیر تمرین استقامتی بر آنژیوژنز عضلانی و سطح سرمی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در موش‌های صحرایی دیابتی

جبار بشیری<sup>\*۱</sup> (Ph.D)، عباسعلی گائینی<sup>۲</sup> (Ph.D)، حمدالله هادی<sup>۳</sup> (Ph.D)

۱- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران

۲- دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۳- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه علوم انتظامی امین، تهران، ایران

### چکیده

سابقه و هدف: تمرین استقامتی به عنوان جزء سودمند برنامه تمرینی می‌تواند به منظور بهبود استقامت قلبی عروقی و ظرفیت عمل‌کردی در افراد به کار برده شود. به نظر می‌رسد تمرینات استقامتی می‌توانند از طریق افزایش آنژیوژنز، بیماران دیابتی را تحت تأثیر قرار دهند. بنابراین هدف از مطالعه حاضر تعیین تأثیر تمرین استقامتی بر آنژیوژنز عضله قلبی و سطح سرمی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در موش‌های صحرایی دیابتی بود.

مواد و روش‌ها: ۴۰ رت به دو دسته دیابتی و سالم تقسیم و سپس هر دسته به دو گروه تمرین استقامتی به مدت ۸ هفته و بدون تمرین تقسیم شدند. ۴۸ ساعت پس از اتمام دوره تمرینی نمونه خونی گرفته شد. تراکم مویرگی در عضله قلبی رت‌ها با استفاده از روش ایمونوهیستوشیمی (فعالیت آلکالین فسفاتاز) مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: بر اساس یافته‌ها مشاهده شد که دیابت موجب کاهش معنی‌دار تراکم مویرگی عضله قلبی و مقدار سرمی VEGF می‌شود ( $P=0/001$ ). همچنین نتایج نشان داد که تمرین استقامتی به مدت ۸ هفته موجب افزایش معنی‌دار تراکم مویرگی عضله قلبی و مقدار سرمی VEGF در رت‌های سالم و دیابتی می‌شود ( $P=0/001$ ).

نتیجه‌گیری: بنابراین به نظر می‌رسد تمرین استقامتی می‌تواند از طریق مسیر آنژیوژنیک باعث بهبود بیماران دیابتی گردد. همچنین با توجه به نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر و روشن شدن این فرآیندهای تنظیمی به وسیله VEGF که به وسیله تمرین استقامتی تحت تأثیر قرار می‌گیرند، استراتژی بسیار باارزشی به دست می‌آید که می‌تواند به توسعه روش‌های درمانی جدید در بیماری دیابت منجر شود.

واژه‌های کلیدی: عامل رشد اندوتلیال عروقی آ، مویرگ‌ها، دیابت شیرین، موش‌های صحرایی

### مقدمه

دیابت قندی از نظر بالینی یکی از مهم‌ترین عوامل خطر برخی اختلالات نظیر نفروپاتی، رتینوپاتی، نوروپاتی و بیماری‌های قلبی عروقی محسوب می‌شود [۱]. دیابت از نقطه نظر عروقی و آنژیوژنز یک بیماری متناقض می‌باشد، چرا که از یک طرف باعث افزایش آنژیوژنز در اندام‌هایی مانند کلیه و

چشم می‌شود و از طرف دیگر موجب مهار آنژیوژنز در قلب و عروق محیطی می‌شود [۲]. بر اساس بسیاری از مطالعات، دیابت باعث کاهش آنژیوژنز و تشکیل عروق جانبی در قلب در انسان و مدل‌های حیوانی می‌شود [۳]. این عوامل باعث کاهش پرفیوژن و خون‌رسانی به میوکارد و افزایش مرگ و میر می‌شود. اباسی و همکاران با مطالعه‌ای که در ۴۱۰ فرد

در عضلات اسکلتی و قلبی، دیابت تأثیر منفی و ورزش تأثیر مثبت ایجاد می‌کند. عضله اسکلتی ظرفیت قابل توجهی در برخورد با تغییرات و نیازهای سوخت و سازی در زمان تمرین و ورزش دارد. تمرین، آنژیوزنز را در داخل و سرتاسر عضله و همچنین سازگاری را در رشد مویرگی و محتوی میتوکندریایی و ظرفیت اکسایشی ایجاد می‌کند. شواهدی نشان داده شده است که افزایش جریان خون به تنهایی برای رشد مویرگ‌ها در عضله کافی خواهد بود و این به علت افزایش در نیروهای همودینامیکی shear stress، فشار دیواره‌ها، کشش و فشار دوره‌ای است که باعث تغییر مهاجرت و تکثیر سلول‌های اندوتلیال که البته در سیستم‌های آزمایشگاهی مشاهده شد [۱۳]. به علاوه بررسی‌های مختلف به اثر ورزش در عضلات افراد دیابتی نیز پرداخته‌اند. تمرینات مختلف می‌تواند اثرات متعددی داشته باشند. به عنوان مثال تمرین استقامتی باعث افزایش شبکه مویرگی عضلات انسان [۱۴] و حیوانات [۱۵] می‌گردد. در مجموع، مطالعات مختلف نشان داده‌اند دیابت باعث کاهش آنژیوزنز، کاهش قطر مویرگ‌ها، کاهش نسبت مویرگ‌ها به فیبرها و تشکیل عروق جانبی قلب در انسان و مدل‌های حیوانی می‌شود [۱۲]. همچنین، بررسی‌های مختلف نشان داده‌اند تمرین ورزشی، باعث افزایش آنژیوزنز در افراد سالم و بیماران دیابتی می‌شود. با این وجود سازوکارهای درگیر در این پدیده به طور کامل مشخص نشده‌اند. روشن شدن این فرایندهای تنظیمی به وسیله VEGF و شناسایی سازوکارهای جدید که به وسیله تمرین ورزشی تحت تأثیر قرار می‌گیرند، استراتژی بسیار باارزشی است که می‌تواند به توسعه روش‌های درمانی جدید در بیماری دیابت منجر شود. بنابراین با توجه به موارد ذکر شده و با توجه به نوپا بودن بحث آنژیوزنز در حیطه علوم ورزشی و دیابت در کشور، هدف از تحقیق حاضر تعیین تأثیر تمرین استقامتی بر آنژیوزنز عضلانی و سطح سرمی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) در موش‌های صحرایی دیابتی می‌باشد.

مبتلا به بیماری عروق کرونر انجام دادند (۲۰۵ فرد دیابتی و ۲۰۵ فرد غیردیابتی) مشاهده کردند بیماران دیابتی میزان عروق جانبی کرونر کم‌تری دارند [۴]. مطالعات ورنر و همکاران نیز از این یافته که رشد و توسعه‌ی عروق جانبی کرونر در بیماران دیابتی کاهش می‌یابد، حمایت کردند [۵]. به علاوه، نشان داده شده است دیابت باعث کاهش قطر مویرگ‌ها، کاهش نسبت مویرگ‌ها به فیبرها، کاهش ظرفیت انتشار مویرگ‌ها و همچنین اختلال در تنظیم همودینامیک عروق عضلات می‌شود [۶]. با وجود افزایش آگاهی از اثرات ضد و نقیض دیابت در مورد آنژیوزنز، سازوکارهای مولکولی درگیر در این پدیده به طور دقیق شناخته نشده‌اند. در مطالعات متعدد نشان داده شده است که VEGF، یک فاکتور مؤثر در رشد، تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال است [۷]، و نقش زیادی در ایجاد آنژیوزنز دارد. این اثر آنژیوزنزی هم در مطالعات *in vitro* [۸] و هم *in vivo* [۹] مشاهده شد. بررسی‌های انسانی نیز نشان‌گر این بود که تزریق داخل عضلانی میوکارد یا تزریق شریانی VEGF، به طور بارزی عروق جانبی را در بیماران با سندروم ایسکیمی افزایش می‌دهد [۱۰]. لذا امروزه VEGF درمانی به عنوان یک درمان جدید در بیماران با انسداد عروق کرونر یا عروق محیطی پیشنهاد و استفاده می‌شود [۴]. جگالی مویرگی در قلب ایسکیمیک بیماران دیابتی به وضوح کم‌تر از آن چیزی است که در افراد با قند نرمال دیده می‌شود. در دیابت مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و تشکیل ساختار لوله‌ای اختلال پیدا می‌کند [۱۱]. برخی از بیماری‌ها و یا شرایط پاتوفیزیولوژیک نیز بر فرایند آنژیوزنز اثر معکوس دارند و پاسخ به درمان‌های آنژیوزنیک در این افراد عموماً کافی و مناسب نیست. در مطالعات انجام شده در این حوزه، بیش‌تر از روش آلکالین فسفاتاز برای سنجش تراکم مویرگی استفاده شده است. واکنش آلکالین فسفاتاز که از روش ایندوکسیل-تترازولیوم استفاده می‌کند، برای مشاهده مویرگ‌ها در عضلات به کار گرفته می‌شود [۱۲].

## مواد و روش‌ها

روش تحقیق حاضر از نوع تحقیقات بنیادی-توسعه‌ای می‌باشد که به صورت تجربی با طرح پس‌آزمون با گروه کنترل انجام شد. شمای کلی طرح تحقیق در جدول ۱ گزارش شده است. ۴۰ رأس رت نژاد ویستار در سن ۴ هفتگی با میانگین وزنی  $98/5 \pm 11/9$  گرم از انستیتو پاستور ایران تهیه و در شرایط دمایی  $20-22$  °C، رطوبت ۵۰ درصد و کم‌سر و صدا) و چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲ ساعته به صورت انفرادی در هر قفس نگهداری شدند. وزن بدن به طور روزانه ثبت و رت‌ها با غذای مخصوص رت و آب تغذیه شدند. بعد از گذشت دو هفته (سازگاری با محیط آزمایشگاه و رسیدن به وزن مطلوب) رت‌ها با میانگین وزنی  $191/9 \pm 10/85$  به طور تصادفی به چهار گروه کنترل سالم ( $n=10$ )، تمرینی سالم ( $n=10$ )، کنترل دیابتی ( $n=10$ ) و تمرینی دیابتی ( $n=10$ ) تقسیم و گروه‌ها بر اساس وزن همسان‌سازی شدند. در نهایت در تجزیه و تحلیل داده‌ها، جهت سنجش VEGF سرمی و تراکم مویرگی از گروه کنترل سالم ۹ راس، تمرینی سالم ۱۰ راس، کنترل دیابتی ۸ راس و تمرینی دیابتی ۸ راس باقی‌مانده و استفاده شد.

نحوه ایجاد دیابت نوع ۲. در تحقیق حاضر، دیابت از طریق ترکیب مصرف غذای پرچرب و تزریق استرپتوزوتوسین ایجاد شد [۱۶]. غذای مورد استفاده شامل ۵۸ درصد چربی، ۲۵ درصد پروتئین و ۱۷ درصد کربوهیدرات بود. این ترکیب غذایی به وسیله محقق به صورت دست‌ساز تهیه گردید. رت‌های گروه دیابتی به مدت دو هفته تحت مصرف غذای پرچرب قرار گرفتند، در حالی که گروه‌های سالم غذای طبیعی مصرف می‌کردند. بعد از آن تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین به میزان  $35 \text{ mg/Kg}$  حل شده در محلول سالین فیزیولوژیک سرد بعد از شش ساعت ناشتایی در دو گروه دیابتی انجام گرفت [۱۷]. ۴۸ ساعت بعد از تزریق دارو، نمونه خونی از چشم حیوان جمع‌آوری و جداسازی سرم انجام و غلظت گلوکز با روش آنزیماتیک گلوکز اکسیداز با کیت شرکت پارس آزمون اندازه‌گیری گردید. غلظت گلوکز بالاتر

از  $300 \text{ mg/dl}$  به عنوان دیابت تعریف [۱۶] و رت‌های واجد شرایط وارد تحقیق شدند.

پروتکل تمرینی. تمرین استقامتی به مدت هشت هفته و شش جلسه در هفته بر روی نوارگردان مخصوص موش انجام شد (جدول ۲). قابل ذکر است که پروتکل تمرینی قبل از شروع مطالعه با انجام مطالعه مقدماتی بر روی ۴ رت سالم و دیابتی مورد تایید قرار گرفت.

سنجش متغیرهای وابسته. پس از ۴۸ ساعت از آخرین جلسه تمرین و پس از ناشتایی شبانه نمونه‌گیری انجام شد. موش‌ها با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلوزین (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بی‌هوش شدند. سپس قفسه سینه حیوان شکافته شد و برای اطمینان از کم‌ترین آزار حیوان، خون مستقیم از قلب حیوان گرفته شد. عضله قلبی آن‌ها تحت شرایط استریل جدا شد. بافت مورد نظر بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد شد. نمونه‌های خون که مستقیماً از قلب گرفته شده، در لوله‌های فالتون جمع‌آوری و داخل یخچال نگهداری شد. پس از انعقاد نمونه‌های خون با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ گردید و سرم آن جداسازی و جهت مراحل بعدی تحقیق به فریزر با دمای منفی ۷۰ درجه سانتی‌گراد انتقال یافت.

آماده‌سازی نمونه‌های بافتی. ابتدا نمونه‌ها از حالت فریزر خارج شدند و مدتی در دمای اتاق قرار گرفتند. سپس نمونه‌ها وزن شده و مقدار ۵۰-۱۰۰ میلی‌گرم از هر نمونه در میکروتیوب ۱/۵ کدگذاری شده قرار داده شدند. نمونه‌ها روی یخ گذاشته شدند تا دیگر مراحل کار انجام گیرد.

روش‌های آزمایشگاهی و اندازه‌گیری متغیرها. غلظت سرمی VEGF با متد ELISA و با استفاده از کیت (Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ELISA Kit, antibodies, USA شماره کاتالوگ ABIN772617 با حساسیت  $2 \text{ pg/ml}$ ) و با استفاده از دستورالعمل شرکت سازنده اندازه‌گیری شد. هم‌چنین جهت اندازه‌گیری تراکم

تعقیبی توکی استفاده شد. تمامی تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS19 در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ انجام شد.

مویرگی عضله قلبی از روش ایمونوهیستوشیمی (فعالیت آکالین فسفاتاز) استفاده شد. روش‌های آماری جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون شاپیروویک و هم‌چنین از تحلیل واریانس یک‌سویه و آزمون

جدول ۱. شمای کلی طرح تحقیق

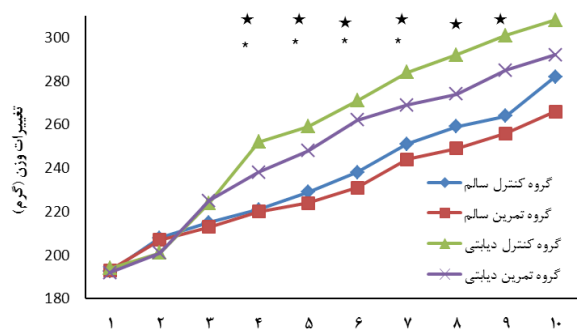
مراحل	نگه داری و رسیدن به وزن مطلوب	مصرف غذای پرچرب	تزریق STZ	انجام تست تایید دیابت	آشناسازی	اعمال پروتکل تمرینی	تشریح و استخراج یافت
مدت	۲ هفته	۲ هفته		۴۸ ساعت بعد از تزریق STZ	۵ روز	۸ هفته	۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه
کنترل سالم	*	-	-	-	-	-	*
تمرین سالم	*	-	-	-	*	*	*
کنترل دیابتی	*	*	*	*	-	-	*
تمرین دیابتی	*	*	*	*	*	*	*

جدول ۲: پروتکل تمرین استقامتی با شدت متوسط بر روی نوار گردان

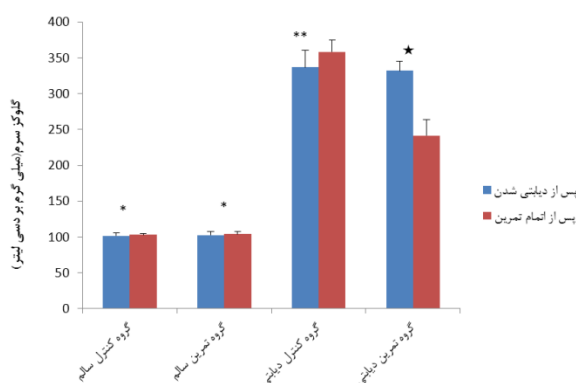
مدت تمرین	شیب	سرعت	
هفته اول	روز اول	۱۰ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)
	روز دوم	۱۱ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)
	روز سوم	۱۲ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)
	روز چهارم	۱۳ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)
	روز پنجم	۱۴ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)
	روز ششم	۱۵ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)
هفته دوم	روز اول	۱۶ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)
	روز دوم	۱۷ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)
	روز سوم	۱۸ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)
	روز چهارم	۱۹ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)
	روز پنجم	۲۰ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)
	روز ششم	۲۱ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)
هفته سوم	۲۲ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)	
هفته چهارم	۲۳ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)	
هفته پنجم	۲۴ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)	
هفته ششم	۲۵ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)	
هفته هفتم	۲۶ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)	
هفته هشتم	۲۶ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)	

## نتایج

(افزایش معنی دار گروه کنترل تمرین) ( $P < 0.0005$ )، کنترل و دیابت (کاهش معنی دار گروه کنترل) ( $p = 0.003$ ) و دیابت و کنترل تمرین (افزایش معنی دار گروه کنترل تمرین) ( $P < 0.0005$ ) هم چنین دیابت و دیابت تمرین (افزایش معنی دار گروه دیابت تمرین) ( $P < 0.0005$ ) وجود دارد، در حالی که تفاوت معنی داری بین گروه کنترل و دیابت تمرین ( $p = 0.684$ ) مشاهده نشد.



شکل ۱. تغییرات وزن در گروه‌های مختلف تحقیق. \* تفاوت معنی دار بین گروه کنترل دیابتی با گروه‌های سالم. \* تفاوت معنی دار بین گروه دیابتی تمرین با گروه‌های سالم. سطح معنی داری  $P < 0.05$



شکل ۲. تغییرات گلوکز سرمی در چهار گروه مورد مطالعه پس از دیابتی شدن و پس از اتمام ۸ هفته تمرین استقامتی. \* تفاوت معنی دار پس از القای دیابت و پس از اتمام ۸ هفته تمرین استقامتی. \* تفاوت معنی دار بین گروه‌های سالم و گروه‌های دیابتی قبل و پس از اتمام ۸ هفته تمرین هوازی. \*\* تفاوت معنی دار بین گروه کنترل دیابتی و گروه تمرین دیابتی پس از ۸ هفته تمرین هوازی. سطح معنی داری  $0.05$ .

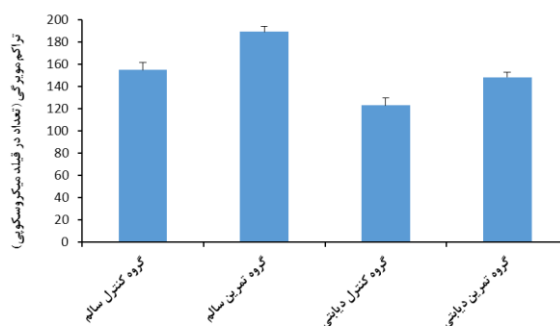
نتایج مربوط به اندازه‌گیری وزن حیوانات در شکل ۱ ارائه شده است. همان‌گونه که ملاحظه می‌شود، کاهش اندک در وزن بدن در هفته بعد از القای دیابت در گروه‌های دیابتی مشاهده و پس از آن روند افزایش وزن در تمامی گروه‌ها به صورت طبیعی ادامه یافت. بعد از گذشت ۴ هفته از زمان شروع مصرف غذای پر چرب توسط گروه‌های دیابتی، اختلاف وزن بین گروه کنترل دیابتی و تمرین دیابتی با سایر گروه‌ها معنی دار شد و این اختلاف تا پایان تحقیق برای گروه کنترل و دو هفته قبل از اتمام تمرین برای گروه تمرین دیابتی ادامه داشت. همان‌گونه که در شکل ۲ نشان داده شده است، القای دیابت موجب افزایش معنی دار گلوکز سرمی در گروه‌های دیابتی و تمرین دیابتی گردید. هم چنین ۸ هفته تمرین استقامتی باعث کاهش معنی دار گلوکز سرمی در گروه تمرین دیابتی گردید. شکل ۳ میانگین مقادیر تراکم مویرگی عضله قلبی در چهار گروه کنترل، کنترل تمرین، دیابت و دیابت تمرین را نشان می‌دهد. نتایج تحلیل واریانس یک سویه نشان داد که تفاوت معنی داری بین چهار گروه مورد مطالعه وجود دارد ( $F = 194/273$  و  $P = 0.0005$ ) نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که تفاوت معنی داری بین گروه کنترل و کنترل تمرین (افزایش معنی دار گروه کنترل تمرین) ( $P = 0.0005$ )، کنترل و دیابت، (کاهش معنی دار (افزایش معنی دار) ( $P = 0.0005$ ) و دیابت و کنترل تمرین (افزایش معنی دار) ( $P = 0.0005$ ) و هم چنین دیابت و دیابت تمرین (افزایش معنی دار دیابت تمرین) ( $P = 0.0005$ ) وجود دارد، در حالی که تفاوت معنی داری بین گروه کنترل و دیابت تمرین ( $P = 0.128$ ) مشاهده نشد.

شکل ۴ میانگین مقادیر سرمی VEGF در چهار گروه کنترل، کنترل تمرین، دیابت و دیابت تمرین را نشان می‌دهد. نتایج تحلیل واریانس یک سویه نشان داد که تفاوت معنی داری بین چهار گروه مورد مطالعه وجود دارد ( $F = 70/040$  و  $P = 0.0005$ ). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که تفاوت معنی داری بین گروه کنترل و کنترل تمرین

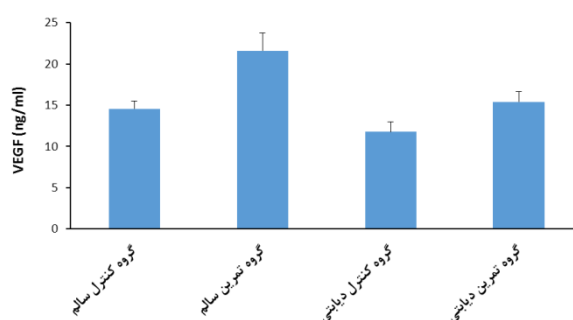
که در مطالعه حاضر نیز کاهش معنی‌داری در حیوانات دیابتی برای این فاکتور مشاهده شد، تجزیه نامناسب غشا پایه، نقص عمل‌کردی سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال و تغییرات در تعادل فاکتورهای رشد را ذکر نمود. ولی یکی از دلایل جدیدی که در این مورد ارائه شده است می‌توان به نظریه والتنبرگر اشاره کرد که پیشنهاد نمود در بیماری دیابت، دو نوع سلول اصلی درگیر در فرایند تشکیل و توسعه عروق جانبی (سلول‌های اندوتلیال که میزان shear را احساس می‌کنند و مونوسیت‌های در گردش که در رشد عروق جانبی به کار گرفته می‌شوند) دچار نقص عمل‌کرد می‌شوند [۱۹-۲۲].

نتایج مطالعه حاضر هم‌چنین نشان داد که تمرین استقامتی افزایش معنی‌داری در تراکم مویرگی قلبی حیوانات دیابتی و سالم ایجاد کرد. اثر تمرینات استقامتی بر تراکم مویرگی در مطالعات بسیاری بررسی شده که تغییرات آن در حیوانات افراد دیابتی با نتایج متفاوت (کاهش یا افزایش میزان تراکم مویرگی) گزارش شده است [۲۳]. موافق با نتایج پژوهش حاضر آدلوفسون در مطالعه‌ای با برنامه تمرین استقامتی، افزایش تراکم مویرگی را گزارش کرد [۲۴]. هم‌چنین اثرات یک برنامه تمرینی استقامتی بر تراکم مویرگی بررسی شده که نتایج آن‌ها نشان دادند که تراکم مویرگی به طور معنی‌داری افزایش داشته است [۲۵] که نتایج به دست آمده از این مطالعه همسو با نتایج مطالعه حاضر است. همسویی نتایج این مطالعات با مطالعه حاضر احتمالاً ناشی از کافی بودن شدت و زمان تمرین بوده که برنامه تمرینی استفاده شده توانسته است کشش مورد نیاز و shear stress را برای تولید رگ ایجاد کند که می‌توان احتمال داد بر افزایش سلول‌های اندوتلیال نیز مؤثر واقع شده است. هم‌چنین در مطالعات انجام شده بر روی انسان نتایج حاکی از این است که تمرین مقاومتی (سه بار در هفته؛ سه ست تمرین با ۱۰ تکرار بیشینه بار) توانسته است رگ‌زایی را ایجاد کند [۲۶].

پریور و همکارانش [۲۳] و لیود [۲۷] مخالف با نتایج تحقیق حاضر، گزارش کردند که یک جلسه تمرین (یک ساعت تمرین روی نوارگردان با سرعت ۱۸ m/min و شیب



شکل ۳. میانگین مقادیر تراکم مویرگی گروه‌های مورد مطالعه پس از دوره تمرینی



شکل ۴. میانگین مقادیر سرمی VEGF در گروه‌های مورد مطالعه پس از دوره تمرینی

## بحث و نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تراکم مویرگی در حیوانات دیابتی نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری را نشان داد. بنابراین می‌توان گفت که دیابت باعث کاهش تعداد مویرگ‌ها و تشکیل عروق جانبی کرونر در قلب می‌شود. نتیجه به دست آمده از مطالعه حاضر با مطالعات قبلی هم‌خوانی دارد. برای مثال اباسی برای نخستین بار اعلام نمود که دیابت موجب کاهش معنی‌داری در رشد و توسعه عروق جانبی کرونر می‌شود [۴]. چو و همکاران نیز (۲۰۰۲) با مطالعه‌ای که روی رت‌های مبتلا به دیابت انجام دادند، گزارش کردند که بیان فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی (VEGF)، که یک بیومارکر کلیدی در فرایند آنژیوژنز است در میوکارد قلبی حیوانات دیابتی در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد [۱۸]. از علل احتمالی مطرح شده در توجیه کاهش تراکم مویرگی در دیابت، می‌توان به کاهش بیان فاکتورهای آنژیوژنیک مانند VEGF در میوکارد افراد دیابتی

۱۰ درجه) نتوانسته است فعالیت آنژیوژنز را افزایش دهد. آن‌ها نیز پیشنهاد کردند که تکرار دوره‌ای تمرین در طی هفته‌های بیش‌تر می‌تواند تراکم مویرگی را در عضله اسکلتی بالا ببرد. این محققین عدم تغییر در تراکم مویرگی و نسبت آن به فیبر را کافی نبودن مدت زمان و شدت تمرین پیش‌بینی کردند، در حالی که برنامه تمرینی استفاده شده در مطالعه حاضر (با شدت بالا) نتوانسته است بافت عضله قلبی موش‌های سالم و دیابتی را تحت تأثیر قرار داده و تراکم مویرگی را افزایش داده که دلیل این تغییرات می‌تواند ناشی از عدم تعادل بین تحریک‌کننده‌ها و بازدارنده‌های آنژیوژنز (تنظیم مثبت فاکتورهای آنژیوژنیک) در اثر تمرین باشد.

در مطالعه جنسون و همکارانش، نتایج نشانگر این بود که تمرین استقامتی تراکم مویرگی را در طول چهار هفته افزایش می‌دهد در حالی که هیچ افزایشی پس از هفت هفته تمرین مشاهده نشد [۲۸]. این نتایج نیز با یافته‌های مطالعه حاضر متناقض است. به نظر می‌رسد شدت بالاتر تمرین در مطالعه حاضر دلیل احتمالی تفاوت با مطالعه جنسون و همکاران باشد. از علل احتمالی مطرح شده در توجیه افزایش تراکم مویرگی در اثر تمرین استقامتی در حیوانات سالم و دیابتی، می‌توان به افزایش بیان فاکتورهای آنژیوژنیک مانند VEGF در میوکارد افراد سالم و دیابتی در اثر تمرین استقامتی (که در مطالعه حاضر نیز افزایش معنی‌داری در حیوانات سالم و دیابتی برای این فاکتور گزارش شده است) و تغییرات در تعادل فاکتورهای رشد (افزایش نسبت فاکتورهای پروآنژیوژنیک به آنتی‌آنژیوژنیک) را ذکر نمود [۲۹].

یافته دیگر مطالعه حاضر مشخص کرد که دیابت موجب کاهش معنی‌دار VEGF سرمی می‌شود. بر اساس بسیاری مطالعات، دیابت باعث کاهش رگ‌زایی و تشکیل عروق جانبی در قلب و عضلات اسکلتی در زمان ایسکیمی در انسان و مدل‌های حیوانی می‌گردد [۳۱، ۳۰، ۱۹، ۴]. توجیه سلولی و مولکولی ارائه شده برای این موضوع بدین صورت است که در این بیماری، دو نوع سلول اصلی درگیر در فرایند آرتریوژنز (۱- سلول‌های اندوتلیال و ۲- مونوسیت‌های در گردش)

دچار نقص عمل‌کردی می‌شوند [۳۲]. هایپرگلیسمی باعث نقص سیگنالینگ در پایین دست VEGFR2 در سلول‌های اندوتلیال می‌گردد، هم‌چنین پاسخ کموتوکسیک و مهاجرت مونوسیت‌ها که توسط گیرنده VEGFR1 در پاسخ به VEGF میانجی شده، دچار نقص می‌شود. والتنبرگر اذعان نمود که فعال‌سازی VEGFR1 در مونوسیت‌های افراد دیابتی طبیعی است [۲۲]. ساسو و همکارانش نیز گزارش کردند که بیمارانی که تحت عمل جراحی بای‌پس شریان کرونر قرار گرفته‌اند بیان افزایش یافته‌ای از VEGF را در میوکارد در مقایسه با افراد غیردیابتی نشان داده‌اند. در حالی‌که میزان VEGFR1,2 در آن‌ها کاهش یافته است. مهم‌تر آن که میزان فسفوریلاسیون Fik-1 که نشان‌دهنده وضعیت فعال آن است، کاهش شدیدی را نشان داده است. این پدیده خود منجر به کاهش فعالیت eNOS و Akt (یک سرین تروپونین کیناز) که فاکتورهای اصلی مسیر سیگنالینگ VEGF است، می‌گردد. این دو مطالعه پیشنهاد می‌کند عمل‌کرد VEGFR1 در شرایط دیابت طبیعی است، اما فعال‌سازی Fik-1 طبیعی نمی‌باشد [۳۳]. بنابراین احتمالاً Fik-1 گیرنده اصلی درگیر در انتقال سیگنال VEGF است و از طریق فعال‌سازی Akt-1 و ERK1/2 عمل‌کرد سلولی را تنظیم می‌کند. Akt-1 به نوبه خود باعث فعال‌سازی eNOS و تولید NO می‌شود که برای تکثیر سلول‌های اندوتلیال لازم است. اما نقش VEGFR1 در سیگنالینگ VEGF بحث‌برانگیز است. نظر به این که این گیرنده علاوه بر اندوتلیوم در طیف وسیعی از سلول‌های تک هسته‌ای شامل مونوسیت‌ها بیان می‌شود [۳۴]. کاهش VEGF منجر به کاهش رشد و بلوغ عروق جانبی، کاهش تراکم مویرگی به خصوص به دنبال انفارکتوس میوکارد و نهایتاً کاهش تعداد عروق کوچک در قلب می‌شود. همه این عوامل باعث کاهش پرفیوژن و خون‌رسانی به میوکارد و افزایش مرگ و میر می‌شود [۳۵].

در مطالعه حاضر هم‌چنین مشخص شد که مقدار سرمی VEGF در گروه‌های سالم و دیابتی پس از ۸ هفته تمرین استقامتی افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد. تأثیر فعالیت

گزارش کردند [۴۱]. در مطالعات دیگر با برنامه تمرینی متفاوت شامل یک جلسه فعالیت ورزشی و هم‌چنین تمرین استقامتی نیز نتایج حاکی از افزایش بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروق و گیرنده‌های آن‌ها بود که میزان تراکم مویرگی نیز در آن‌ها بهبود یافته بود. این مطالعات هم سو با مطالعه حاضر بهبودی را در میزان این فاکتور گزارش کرده‌اند [۴۲، ۴۳]. هنسن و همکارانش در سال ۲۰۱۰ نیز افزایش سطح پروتئین فاکتور رشد اندوتلیال عروق بعد از برنامه تمرین مقاومتی را در بیماران قلبی عروقی گزارش کردند [۴۴] که این نتایج نیز هم‌راستا با نتایج مطالعه حاضر است. البته نکته قابل ذکر این است که در مطالعه هنسن [۴۴] بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروق در بیماران قلبی عروقی بررسی شده است در حالی که در این بررسی سطح این فاکتور در سرم مورد مطالعه قرار گرفت. در این مطالعه سطح سرمی VEGF در اثر تمرین استقامتی تغییر معنی‌داری را نشان داد که احتمالاً وجود مسیرها و سازوکارهای دیگری مانند Hif-1 $\alpha$  و PGC-1 $\alpha$  نیز در این فرآیند دخیل می‌باشند.

در کل، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که دیابت نوع دوم موجب کاهش معنی‌دار تراکم مویرگی در عضله قلبی و مقدار سرمی VEGF می‌شود. هم‌چنین نتایج حاکی از آن بود که ۸ هفته تمرین استقامتی، می‌تواند موجب افزایش معنی‌دار متغیرهای آنژیوژنیکی ذکر شده در حیوانات سالم و دیابتی شود. با این وجود، با توجه به اندازه‌گیری متغیر VEGF در سرم، به نظر می‌رسد بایستی مطالعات بیش‌تری در این حوزه با توجه به اندازه‌گیری این متغیر در بافت عضلانی انجام شود. در نهایت با مقایسه نتایج پژوهش حاضر با مطالعات قبلی، می‌توان بیان کرد که بیماری دیابت با عوارض ناتوان‌کننده از جمله تاثیر تخریب‌کننده بر آنژیوژنز می‌تواند دستگاه‌های مختلف بدن از جمله دستگاه قلبی عروقی را تحت تاثیر قرار دهد و موجب بیماری‌های قلبی - عروقی گردد که عوارض ناشی از این بیماری‌ها، عمر افراد مبتلا به دیابت را کاهش و تقریباً تمام ناتوانی‌های ناشی از دیابت نظیر اختلال‌های ثانویه به بیماری عروق کرونر، نارسایی قلب و فشار خون بالا به

بدنی بر روی فاکتور رشد اندوتلیال عروق خون دارای نتایج متناقض است. برخی مطالعات نشان دادند که فعالیت تمرینی حاد، میزان فاکتور رشد اندوتلیال عروق سرم را افزایش می‌دهد [۳۶] در حالی که برخی دیگر عدم تغییر این فاکتور و حتی کاهش غلظت آن را گزارش کردند [۳۷]. کاهش VEGF سرم به دنبال فعالیت حاد به این معنی نیست که فعالیت تمرینی، میزان تولید VEGF را کاهش می‌دهد، اما امکان دارد که کاهش موقتی این فاکتور در پاسخ به تمرین ناشی از اتصال VEGF به گیرنده‌های موجود بر روی سلول‌های اندوتلیال باشد که این اتصال محرکی برای رخ دادن فرآیند آنژیوژنز در عضله قلبی و اسکلتی است [۳۸]. هم‌چنین در پژوهشی دیگر نشان داده شده افزایش میزان فاکتور رشد اندوتلیال عروق سرم دو ساعت بعد از فعالیت می‌تواند ناشی از انتقال VEGF عضله اسکلتی به داخل جریان خون باشد [۳۹]. کراوس و همکاران در تحقیقی با اندازه‌گیری فاکتور رشد اندوتلیال عروق نشان دادند که پس از ۲ و ۴ ساعت فعالیت هوازی در افراد فعال و غیرفعال سطح VEGF افزایش یافته است [۴۰].

هم‌چنین، در تناقض با مطالعه حاضر، شکرچی‌زاده و همکاران (۱۳۹۱) در مطالعه خود نشان دادند میزان پلاسمایی NO، VEGF و VEGFR1 در گروه تمرین مقاومتی با گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت [۱۲]. در نتیجه محققان عنوان کرده‌اند تمرینات مقاومتی اثری بر سطح پلاسمایی عوامل موثر بر آنژیوژنز حداقل در حیوانات سالم نداشته که دلایلی مانند زمان تمرین، شدت آن و هم‌چنین زمان نمونه‌گیری می‌توانند بر نتایج موثر باشند. به گونه‌ای که در مطالعه شکرچی‌زاده و همکاران، چهار هفته تمرین مقاومتی مورد استفاده قرار گرفته است، در حالی که در تحقیق حاضر، ۸ هفته تمرین استقامتی به کار گرفته شده است.

در مطالعه‌ی دیگر لیود و همکارانش (۲۰۰۳) نیز بیان کردند که پدیده رگ‌زایی در روز دوازدهم تمرین در رت‌ها اتفاق افتاده است. هم‌چنین آن‌ها افزایش بیان ژن فاکتور رشد اندوتلیال عروق را نیز در طی اولین ساعت برنامه تمرینی



## منابع

- [1] Roghani M, Baluchnejadmojarad T, Ramezani M. The effect of chronic oral feeding of apium graveolens on learning and memory in diabetic rats. *J Med Plants* 2008; 3: 98-105.
- [2] Azadbakht L, Atabak S, Zahedi M, Tehrani M, Esmailzadeh A. Soy protein intake, cardiovascular risks, CRP-Level and kidney function among type 2 diabetic patients with nephropathy. *Zahedan J Res Med Sci* 2012; 14: 31-38. (Persian).
- [3] Waltenberger J. VEGF resistance as a molecular basis to explain the angiogenesis paradox in diabetes mellitus. *Biochem Soc Trans* 2009; 37: 1167-1170.
- [4] Abacı A, Oğuzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Ünal Ş, Arınç H, Ergin A. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999; 99: 2239-2242.
- [5] Werner GS, Ferrari M, Betge S, Gastmann O, Richartz BM, Figulla HR. Collateral function in chronic total coronary occlusions is related to regional myocardial function and duration of occlusion. *Circulation* 2001; 104: 2784-2790.
- [6] Hazarika S, Dokun AO, Li Y, Popel AS, Kontos CD, Annex BH. Impaired angiogenesis after hindlimb ischemia in Type 2 diabetes mellitus differential regulation of vascular endothelial growth factor receptor 1 and soluble vascular endothelial growth factor receptor 1. *Circulation Res* 2007; 101: 948-956.
- [7] Ferrara N, Davis T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrine Rev* 1997; 18: 4-25.
- [8] Nicosia R, Nicosia S, Smith M. Vascular endothelial growth factor, platelet-Derived growth factor, and insulin-like growth factor-1 promote Rat aortic angiogenesis in vitro. *Am J Pathol* 1999; 145: 1023-1029.
- [9] Tolentino M. Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 964-970.
- [10] Harada K. Vascular endothelial growth factor administration in chronic myocardial ischemia. *Am J Physiol* 1996; 270: 1791-1802.
- [11] Shen M, Gao J, Li J, Su J. Effect of ischaemic exercise training of a normal limb on angiogenesis of a pathological ischaemic limb in rabbits. *Clin Sci* 2009; 117: 201-208.
- [12] Shekarchizadeh P, Khazaei M, Gharakhanlou R, Karimian J, Safarzadeh AR. The effects of resistance training on plasma angiogenic factors in normal rats. *J Isfahan Med Sch* 2012; 30: 65-73. (Persian).
- [13] Cully M, Downward J. Translational responses to growth factors and stress. *Biochem J* 2009; 37: 284-288.
- [14] Ingjer F. Effects of endurance training on muscle fiber ATP-ase activity, capillary supply and mitochondrial content in man. *J Physiol* 1979; 294: 419-432.
- [15] Mai J, Edgerton V, Barnard R. Capillary of red, white and intermediate muscle fibers in trained and untrained guinea pigs. *Experientia* 1970; 26: 1222-1223.
- [16] Nikoii R, Rajabi H, Gharakhanlou R, Atabi F, Omidfar K. The effect of endurance training on mitochondrial and sarcolemma lactate transporters in skeletal and cardiac muscles in diabetic rats. *Iran J Diabetes Lipid Disord* 2012; 11: 223-236. (Persian).
- [17] Thomas C, Perrey S, Lambert K, Hugon G, Mornet D, Mercier J. Monocarboxylate transporters, blood lactate removal after supramaximal exercise, and fatigue indexes in humans. *J Appl Physiol* 2005; 98: 804-809.
- [18] Chou E, Suzuma I, Way KJ, Opland D, Clermont AC, Naruse K, et al. Decreased cardiac expression of

وجود آورد. برای هر فرد مبتلا به دیابت در مرحله اول باید یک برنامه فعالیت بدنی و تمرین منظم در نظر گرفته شود. این برنامه باید بر اساس وضعیت سلامت و تناسب بدنی و متناسب با سن، جنسیت و وضعیت اجتماعی و نحوه درمان دارویی هر فرد تنظیم شود. علاوه بر این با توجه به تاثیر مثبت تمرین هوازی بر آنژیوژنز در افراد سالم و دیابتی، می توان بیان کرد این نوع تمرین در کاهش خطر ابتلا به بیماری های قلبی عروقی که از عوارض مهم و عامل اصلی مرگ و میر و ناتوانی افراد مبتلا به دیابت است، نقش دارد. مهم ترین محدودیت های تحقیق حاضر دمای محیط حیوان خانه و ترکیب غذای معمولی استفاده شده برای گروه های سالم بود. هر چند که در مدت اجرای پروتکل تمرینی، سعی بر ثابت نگه داشتن دمای ۲۲ درجه بود، لیکن این متغیر در دامنه ۲۰-۲۶ نوسان داشت. همچنین در خصوص ترکیب غذای معمولی استفاده شده برای گروه های سالم، مقادیر مواد معدنی و ویتامین این غذا در موسسه خریداری شده رعایت نمی شد که می تواند فرایند هضم و جذب غذا در گروه های سالم پژوهش را تحت تاثیر قرار دهد و چون تغییر وزن بدن در این پژوهش حائز اهمیت بود، منجر به نتایج کاذب شود. در نهایت با توجه به نقش انکارناپذیر رژیم غذایی در بیماران دیابتی، بررسی تاثیر تمرین استقامتی هم زمان با استفاده از رژیم غذایی بر عوامل مورد بررسی توصیه می شود. همچنین پیشنهاد می شود پروتئین VEGF و عوامل پایین دستی و بالادستی این عامل در بافت قلبی مورد بررسی قرار بگیرد.

## تشکر و قدردانی

تحقیق حاضر با حمایت مالی معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز انجام پذیرفته است. بنابراین از معاونت محترم و همکاران حوزه پژوهش و فناوری تقدیر و تشکر می گردد.

- treatment of peripheral arterial disease. *Gene Therapy* 2001; 8: 181-189.
- [32] Waltenberger J. Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanisms and therapeutic implications. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 554-560.
- [33] Sasso FC, Torella D, Carbonara O, Ellison GM, Torella M, Scardone M, et al. Increased vascular endothelial growth factor expression but impaired vascular endothelial growth factor receptor signaling in the myocardium of type 2 diabetic patients with chronic coronary heart disease. *J Am College Cardiol* 2005; 46: 827-834.
- [34] Simons M. Angiogenesis, arteriogenesis, and diabetes paradigm reassessed? *J Am College Cardiol* 2005; 46: 835-837.
- [35] van Golde JM, Ruiters MS, Schaper NC, Vöö S, Waltenberger J, Backes WH, et al. Impaired collateral recruitment and outward remodeling in experimental diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 2818-2823.
- [36] Van Craenenbroeck EM, Vrints CJ, Haine SE, Vermeulen K, Goovaerts I, Van Tendeloo VF, et al. A maximal exercise bout increases the number of circulating CD34+/KDR+ endothelial progenitor cells in healthy subjects. Relation with lipid profile. *J Appl Physiol* 2008; 104: 1006-1013.
- [37] Gu JW, Gadonski G, Wang J, Makey I, Adair TH. Exercise increases endostatin in circulation of healthy volunteers. *BMC Physiol* 2004; 4: 1-6.
- [38] Kraus RM, Stallings III HW, Yeager RC, Gavin TP. Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men. *J Appl Physiol* 2004; 96: 1445-1450.
- [39] Höffner L, Nielsen JJ, Langberg H, Hellsten Y. Exercise but not prostanoids enhance levels of vascular endothelial growth factor and other proliferative agents in human skeletal muscle interstitium. *J Physiol* 2003; 550: 217-225.
- [40] Kraus WE, Torgan CE, Duscha BD, Norris J, Brown SA, Cobb FR, et al. Studies of a targeted risk reduction intervention through defined exercise (STRIDE). *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 1774-1784.
- [41] Lloyd PG, Prior BM, Yang HT, Terjung RL. Angiogenic growth factor expression in rat skeletal muscle in response to exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H1668-H678.
- [42] Hudlicka O, Brown M, Egginton S. Angiogenesis in skeletal and cardiac muscle. *Physiol Rev* 1992; 72: 369-417.
- [43] Kivela R, Silvennoinen M, Touvra A-M, Lehti TM, Kainulainen H, Vihko V. Effects of experimental type 1 diabetes and exercise training on angiogenic gene expression and capillarization in skeletal muscle. *FASEB J* 2006; 20: 1570-1572.
- [44] Hansen AH, Nielsen JJ, Saltin B, Hellsten Y. Exercise training normalizes skeletal muscle vascular endothelial growth factor levels in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2010; 28: 1176-1185.
- vascular endothelial growth factor and its receptors in insulin-resistant and diabetic states a possible explanation for impaired collateral formation in cardiac tissue. *Circulation* 2002; 105: 373-379.
- [19] Boodhwani M, Sodha NR, Mieno S, Xu S-H, Feng J, Ramlawi B, Clements RT, Sellke FW. Functional, cellular, and molecular characterization of the angiogenic response to chronic myocardial ischemia in diabetes. *Circulation* 2007; 116: I-31-I-7.
- [20] Khazaei M, Fallahzadeh AR, Sharifi MR, Afsharmoghaddam N, Javanmard SH, Salehi E. Effects of diabetes on myocardial capillary density and serum angiogenesis biomarkers in male rats. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66: 1419-1424.
- [21] Panigrahy D, Singer S, Shen LQ, Butterfield CE, Freedman DA, Chen EJ, et al. PPAR $\gamma$  ligands inhibit primary tumor growth and metastasis by inhibiting angiogenesis. *J Clin Invest* 2002; 110: 923-932.
- [22] Waltenberger J, Lange J, Kranz A. Vascular endothelial growth factor-A-Induced chemotaxis of monocytes is attenuated in patients with diabetes mellitus a potential predictor for the individual capacity to develop collaterals. *Circulation* 2000; 102: 185-190.
- [23] Prior BM, Yang H, Terjung RL. What makes vessels grow with exercise training? *J Appl Physiol* 2004; 97: 1119-1128.
- [24] Adolfsson J, Ljungqvist A, Tornling G, Unge G. Capillary increase in the skeletal muscle of trained young and adult rats. *J Physiol* 1981; 310: 529-532.
- [25] Andersen P, Henriksson J. Capillary supply of the quadriceps femoris muscle of man: adaptive response to exercise. *J Physiol* 1977; 270: 677-690.
- [26] McCall G, Byrnes W, Dickinson A, Pattany P, Fleck S. Muscle fiber hypertrophy, hyperplasia, and capillary density in college men after resistance training. *J Appl Physiol* 1996; 81: 2004-2012.
- [27] Lloyd PG, Yang HT, Terjung RL. Arteriogenesis and angiogenesis in rat ischemic hindlimb: role of nitric oxide. *Am J Physiol Heart Circu Physiol* 2001; 281: H2528-H2538.
- [28] Jensen L, Bangsbo J, Hellsten Y. Effect of high intensity training on capillarization and presence of angiogenic factors in human skeletal muscle. *J Physiol* 2004; 557: 571-582.
- [29] Ensieh S, Fateme SA, Majid K. Angiogenesis in health and disease: role of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Isfahan Med Sch* 2011; 29: 312-326. (Persian).
- [30] Kivela R, Silvennoinen M, Lehti M, Jalava S, Vihko V, Kainulainen H. Exercise-induced expression of angiogenic growth factors in skeletal muscle and in capillaries of healthy and diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol* 2008; 7: 10.1186.
- [31] Taniyama Y, Morishita R, Aoki M, Nakagami H, Yamamoto K, Yamazaki K, et al. Therapeutic angiogenesis induced by human hepatocyte growth factor gene in rat and rabbit hindlimb ischemia models: preclinical study for

## Endurance training affects muscular angiogenesis and serum VEGF concentration in diabetic rats

Jabbar Bashiri (PhD)<sup>\*1</sup>, AbbasAli Gaeini (PhD)<sup>2</sup>, Hamdollah Hadi (PhD)<sup>3</sup>

1 - Dept. of Physical Education and Sport Sciences, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran

2 - Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Tehran University, Tehran, Iran

3 - Dept. of Physical Education and Sport Sciences, Amin Police University, Tehran, Iran

(Received: 19 Jan 2015; Accepted: 13 May 2015)

**Introduction:** Endurance training as a component of an effective exercise plan, may lead to increase in heart strength and bodily resistance. One of the most common adaptations that occur in this type of training is creating new vessels (angiogenesis) and increase in growth factor promoting angiogenesis. The aim of this study was to investigate the effect of endurance training on muscular capillary density and serum vascular endothelial growth factor, VEGF, concentration in diabetic rats.

**Material and Methods:** Forty rats divided into two groups of diabetic and non-diabetics. Each group divided to endurance trained and non-trained sub groups. Endurance trained group received training for 8 weeks. Immunohistochemistry for alkaline phosphates activity was done to measure capillary density and angiogenesis in cardiac muscle. For data analysis, One Way Anova and tukey post-hoc test were performed.

**Results:** Study showed diabetes significantly decreased capillary density in cardiac muscle and VEGF serum level ( $P=0.001$ ). Also, 8 weeks of endurance training significantly increased capillary density in cardiac muscle and VEGF serum level in healthy and diabetic rats ( $P=0.001$ ).

**Conclusion:** It seems likely that endurance training improved cardiac performance in diabetes via angiogenesis. Evidence of increase in VEGF serum level and angiogenesis caused by this type of exercise, may suggest an effective way for developing a new therapeutic strategy for improving cardiac insufficiency conditions in diabetic patients in future.

**Key words:** Vascular Endothelial Growth Factor A, Capillaries, Diabetes mellitus, Rats

\* Corresponding author. Tel: +98 09141081309

bashiri.jabbar@gmail.com