



Effect of Vigorous Aerobic Training on Serum Levels of Some Inhibitory and Excitatory Factors of Angiogenesis in Women with Type 2 Diabetes

ARTICLE INFO

Article Type

Original Research

Authors

Vizvari E.¹ PhD,
Farzanegi P.* PhD,
Abbas Zade Sourati H.¹ PhD

How to cite this article

Vizvari E, Farzanegi P, Abbas Zade Sourati H. Effect of Vigorous Aerobic Training on Serum Levels of Some Inhibitory and Excitatory Factors of Angiogenesis in Women with Type 2 Diabetes. Pathobiology Research. 2018;21(3):125-131.

*Exercise Physiology Department, Humanities Faculty, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

¹Exercise Physiology Department, Humanities Faculty, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

Correspondence

Address: Exercise Physiology Department, Humanities Faculty, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran. Postal Code: 4816119318
Phone: +98 (11) 42267217
Fax: +98 (11) 42267216
parvinfarzanegi@yahoo.com

Article History

Received: February 19, 2018
Accepted: April 17, 2018
ePublished: September 03, 2018

ABSTRACT

Aims Vascular disorder is one of the consequences of diabetes. Physical activity also plays an important role in the improvement of this disorder. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of vigorous aerobic training on serum levels of inhibitory and excitatory factors of Angiogenesis in women with type 2 diabetes.

Materials & Methods In this quasi-experimental study with pre-test and post-test design that was performed among women with diabetes population in Gorgan in volunteer sampling, 28 women with type 2 diabetes in Gorgan were selected By ... sampling method and were divided into training and control groups (14 individuals each group). Training intervention consisted 8 weeks of vigorous aerobic exercise (70%-80%) with 3 times per week. Just before the exercise and 48 hours after that, serum levels of Nitric Oxide (NO), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), and Endostatin (ES) were evaluated. The data were analyzed by SPSS24 software, using repeated measures ANOVA.

Findings Eight weeks of aerobic training caused a significant increase in serum levels of NO ($p=0.016$), VEGF ($p=0.036$), and an insignificant increase in ES ($p=0.237$). Also, a significant decrease was observed in fasting blood glucose ($p=0.027$) and A1C ($p=0.003$) compared to the control group.

Conclusion Regular aerobic exercise improves serum levels of angiogenesis-related and metabolic factors in women with type 2 diabetes.

Keywords Type 2 Diabetes; Nitric Oxide; Vascular Endothelial Growth Factor; Endostatin

CITATION LINKS

[1] The effect of regular swim training with two different ... [2] Markers of tissue-specific insulin resistance predict the ... [3] Angiogenesis in health and disease: Role of vascular endothelial ... [4] The emerging role of the bone marrow-derived ... [5] The effect of aerobic training on VEGF expression ... [6] Effect of rosiglitazone on coronary angiogenesis in diabetic ... [7] Oxidative stress and diabetic ... [8] The effects of five weeks' resistance training ... [9] The Effect of Regular Endurance Exercises and ... [10] Endothelial dysfunction in diabetes: Pathogenesis ... [11] Changes in stimulating factors of angiogenesis ... [12] A Review of Response of Angiogenic and ... [13] Transforming growth factor-beta 1 (TGF- β 1) induced ... [14] The effect of 8 weeks aerobic training on angiogenesis ... [15] Endostatin and angiostatin are increased in diabetic patients with ... [16] Lifestyle ... [17] Exercise and vascular adaptation in asymptomatic ... [18] The effect of combined aerobic and ... [19] The effect of aerobic interval training on endothelial ... [20] Endurance training affects muscular angiogenesis ... [21] Effect of resistance exercise on serum ... [22] Long-term endurance exercise decreases antiangiogenic ... [23] Effects of short-term vibration and hypoxia during ... [24] Methods for assessing insulin sensitivity and ... [25] The comparison of two methods of exercise ... [26] Exercise and type 2 diabetes: Molecular mechanisms ... [27] The effects of resistance training on plasma angiogenic ... [28] Reciprocal relationships between insulin ... [29] Hyperglycaemia-induced impairment of endothelium-dependent ... [30] Insulin-stimulated production of nitric oxide ... [31] Exercise and endothelial function: Role ... [32] Effect of Six weeks continuous aerobic training on ... [33] A1 adenosine Receptor activation promotes angiogenesis ... [34] Insulin-like growth Factor-I plays a pathogenetic ... [35] Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases ... [36] PGC-1 α mediates exercise-induced skeletal muscle VEGF expression ... [37] Adaptation in response of excitation and inhibition factors of angiogenesis after 4 weeks of progressive resistant ... [38] Endostatin prevents dietary-induced obesity by inhibiting adipogenesis...

نقطه نظر عروقی و آنژیوژنز، بیماری متناقضی است، زیرا در اندام‌هایی مانند کلیه و چشم، افزایش و در قلب و عروق محیطی، مهار می‌شود. بنابراین اصطلاح پارادوکس آنژیوژنز در دیابت اشاره به حضور همزمان شرایط پروآنژیوژنیک و آنتی‌آنژیوژنیک به صورت توأم در این بیماری دارد [6].

فاکتورهای متعددی در تحریک آنژیوژنز دخیل هستند که از بین آنها می‌توان به نیتریک‌اکساید (NO) و فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی (VEGF) اشاره نمود که تولید و فعالیت زیستی آنها در دیابت کاهش می‌یابد [1]. NO مولکولی تنظیمی با تأثیرات وسیع متابولیک، عروقی و سلولی است [7] و در پاسخ به محرک‌هایی مانند هایپوکسی در بافت و شیر استرس (Shear Stress) سلول‌های اندوتلیال ترشح می‌شود [8, 9] و با توجه به این که متسع‌کننده عروقی قوی است، نقش مهمی در کنترل تون عروقی و به تبع آن کنترل فشار خون در افراد دیابتی نیز ایفا می‌کند. سلول‌های زیادی در بدن انسان و سایر پستانداران، توانایی سنتز NO را دارند که این عمل به وسیله آنزیم‌های نیتریک‌اکساید سنتتاز، از تبدیل ال-آرژنین به ال-سیترولین صورت می‌گیرد [10]. VEGF پروتئین باندشونده به هیپارین با وزن مولکولی ۴۵ کیلوالتون نیز از فاکتورهای مهم آنژیوژنز است که در مهاجرت، تکثیر، تجزیه ماتریکس سلول‌های اندوتلیال، تشکیل شبکه‌های عروقی و همچنین تولید NO و آزادسازی آن در سلول‌های اندوتلیال موثر است [3] و از آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال جلوگیری و اتساع رگ‌های خونی را نیز تنظیم می‌کند [11]. از محرک‌های آن می‌توان به هایپوکسی و متابولیت‌ها مانند آدنوزین، لاکتات و نیتریک‌اکساید اشاره کرد [12]. بین NO و VEGF نیز عملکرد متقابل وجود دارد [11]. براساس شواهد تجربی، توانایی برای ترمیم بافت از طریق آنژیوژنز که نیاز به حضور VEGF دارد، در شرایطی مانند افزایش سن و دیابت دچار اختلال می‌شود [13]. از طرفی دیگر، فاکتورهای آنژیوژنیک فاکتورهایی هستند که طی فرآیند آنژیوژنز وارد عمل شده و مانع از فرآیند آنژیوژنز می‌شوند. اندوستاتین (ES)، پروتئین ۲۰ کیلوالتونی مشتق از کلاژن ۱۸، یکی از مهارکننده‌های آنژیوژنز است که توسط ماتریکس خارج سلولی شامل متالماتریکس پروتئاز، کاتسپین‌ها و الاستازها تولید می‌شود [14] و به فاکتور آنژیوژنیک VEGF متصل و مانع از عملکرد آن شده و بدین شکل مانع از تکثیر سلول‌های اندوتلیال می‌شود. اندوستاتین از طریق اتصال به پروتئین‌های موجود در سطح سلول‌های اندوتلیال و آغاز آبشارهای پیام‌رسان درون سلولی اثر خود را اعمال می‌نماید و در بیماران دیابتی نسبت به افراد سالم بیشتر گزارش شده است [15].

از آنجایی که فعالیت ورزشی، نقش موثری در سلامت جسمی و روانی، از طریق کاهش یا تعدیل عوامل خطرناک سلامتی دارد، همواره مد نظر متخصصان بوده است، به طوری که انجمن دیابت آمریکا (ADA's) انجام تمرینات منظم بدنی هوازی با شدت‌های متوسط یا زیاد را برای بیماران دیابتی توصیه کرده است [16]. متعاقب تمرینات ورزشی، سازگاری‌های بیوشیمیایی و فیزیولوژیک عمده‌ای در بدن انسان رخ می‌دهد. از مهم‌ترین سازگاری‌های حاصله، اتساع عروقی و افزایش چگالی مویرگی یا آنژیوژنز است که از طریق افزایش شیر استرس ناشی از افزایش جریان خون طی فعالیت بدنی اعمال می‌شود. تغییرات متوالی در تنش برشی منجر به افزایش فعالیت زیستی NO و VEGF می‌شود [17].

مایوران و همکاران گزارش کرده‌اند که تمرینات ترکیبی هوازی و مقاومتی سبب افزایش پاسخ اتساع عروقی حاصل از افزایش

تأثیر تمرین هوازی شدید بر تغییرات سطوح سرمی برخی شاخص‌های مهارتی و تحریکی آنژیوژنز در زنان مبتلا به دیابت نوع دو

اکسیر ویزواری PhD

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

پروین فرزانی PhD

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

هاجر عباس‌زاده‌صورتی PhD

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

چکیده

اهداف: اختلال در عملکرد عروقی یکی از پیامدهای بیماری دیابت است. فعالیت بدنی نیز در بهبود این اختلال نقش بسزایی دارد. هدف پژوهش حاضر، بررسی تأثیر تمرین هوازی شدید بر تغییرات سطوح سرمی برخی شاخص‌های مهارتی و تحریکی آنژیوژنز در زنان مبتلا به دیابت نوع دو بود.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش نیمه‌تجربی با طرح پیش‌آزمون-پس‌آزمون که بین بیماران زن دیابتی نوع دو ساکن شهر گرگان در سال ۱۳۹۶ اجرا شد، ۲۸ نفر با روش نمونه‌گیری داوطلبانه انتخاب و به دو گروه تمرین و کنترل (هر گروه، ۱۴ نفر) تقسیم شدند. مداخله تمرینی شامل ۸ هفته تمرین هوازی با شدت (۷۰-۸۰٪) حداکثر ضربان قلب و با تکرار ۳ جلسه در هفته بود. قبل از شروع تمرین و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، سطوح سرمی نیتریک‌اکساید، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و اندوستاتین و شاخص‌های متابولیک اندازه‌گیری شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار SPSS 24 از طریق آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر صورت گرفت.

یافته‌ها: اجرای ۸ هفته تمرین هوازی شدید سبب افزایش معنی‌دار سطوح سرمی نیتریک‌اکساید ($P=0/016$)، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی ($P=0/036$) و افزایش غیرمعنی‌دار اندوستاتین ($P=0/237$) شد. همچنین کاهش معنی‌داری در میزان گلوکز ناشتا ($P=0/027$) و هموگلوبین گلیکوزیله ($P=0/003$) نسبت به گروه کنترل دیده شد.

نتیجه‌گیری: تمرین هوازی منظم باعث بهبود سطوح سرمی شاخص‌های مرتبط با آنژیوژنز و شاخص‌های متابولیک زنان مبتلا به دیابت نوع دو می‌شود.

کلیدواژه‌ها: دیابت نوع دو، نیتریک‌اکساید، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، اندوستاتین

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۱/۳۰

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۱/۲۸

نویسنده مسئول: parvinfarzanegi@yahoo.com

مقدمه

کاهش فعالیت بدنی ناشی از تغییر در سبک زندگی سبب بروز بیماری‌های مزمن مانند دیابت می‌شود. دیابت ملیتوس، بیماری مزمن متابولیک است که با سطح بالای گلوکز خون و ترشح ناکافی یا اختلال در عملکرد انسولین مشخص می‌شود [1]. دیابت نوع دو تقریباً ۹۰٪ تمام موارد دیابت را شامل می‌شود. شاخص اصلی دیابت نوع دو، هایپرگلیسمی ناشی از مقاومت انسولینی است که در نهایت منجر به عوارض عروقی می‌شود [2]. این بیماری همچنین با بسیاری از تظاهرات بالینی در افراد دیابتی مانند نقص در ترمیم زخم و اختلال در آنژیوژنز نیز ارتباط دارد [3]. آنژیوژنز یا رگ‌زایی به شکل‌گیری یک مویرگ از مویرگ قبلی اطلاق می‌شود که در نهایت موجب افزایش تعداد و دانسیته مویرگ‌های بافت می‌شود [4, 3]. براساس بسیاری از مطالعات، دیابت با تغییر موازنه بین عوامل آنژیوژنیک و آنژیوستاتیک، سبب کاهش در آنژیوژنز و تشکیل عروق جانبی در قلب انسان و مدل‌های حیوانی می‌شود که این عوامل باعث کاهش پرفیوژن و خون‌رسانی به میوکارد و افزایش بیماری‌های قلبی در این بیماران می‌شود [5]. البته دیابت از

۴۳ دقیقه رسید و شدت تمرین هم از ۷۰٪ حداکثر ضربان قلب شروع و هر سه هفته ۵٪ اضافه می‌شد تا به ۸۰٪ حداکثر ضربان قلب رسید و به همان ترتیب ادامه داده شد (جدول ۱). در هر جلسه تمرینی حدود ۱۰ دقیقه برای گرم کردن و ۵ دقیقه برای سرد کردن در نظر گرفته شده بود. تمرینات هوازی انجام شده شامل حرکات ایروبیک بود و مدت زمان اجرای پروتکل نیز ۸ هفته بود. قد و وزن آزمودنی‌ها با پوشیدن لباس سبک و بدون کفش اندازه‌گیری شد. شاخص توده بدنی از تقسیم وزن بدن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر) محاسبه شد. مقاومت انسولینی (HOMA_IR) نیز با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد [24]:

$$\left[\frac{\text{میلی‌مول بر لیتر}}{\text{گلوکز ناشتا}} \times \left(\frac{\text{میکرومول بر میلی‌لیتر}}{\text{انسولین ناشتا}} \right) \right] = \text{مقاومت انسولینی}$$

22.5

در این مطالعه سطوح سرمی شاخص‌های متابولیک، NO، VEGF و ES قبل از شروع اولین جلسه تمرین و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی مورد ارزیابی قرار گرفت. خونگیری از ورید بازویی بین ساعت‌های ۱۰-۸ صبح انجام شد، در حالی که تمام آزمودنی‌ها حدود ۱۰-۸ ساعت قبل از نمونه‌گیری خونی، ناشتا بودند. سطوح سرمی NO، VEGF و ES توسط کیت‌ها (EASTBIOPHARM؛ چین) به روش الیزا سنجیده شد. حساسیت کیت‌های NO، VEGF و ES به ترتیب برابر ۱/۱۲ میکرومول بر لیتر، ۱۰/۴۲ نانوگرم بر لیتر و ۰/۱۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار SPSS 24 از طریق آزمون شاپیرو-ویلک برای بررسی توزیع نرمال داده‌ها، آزمون لوین برای بررسی تجانس واریانس‌ها و آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر برای بررسی تغییرات درون‌گروهی و بین‌گروهی صورت گرفت.

جدول ۱ برنامه تمرین هوازی شدید به مدت ۸ هفته برای زنان مبتلا به دیابت نوع دو

نوع دو	هفته	یکشنبه	سه‌شنبه	پنجشنبه	شدت (حداکثر ضربان قلب %)
اول	۲۵	۲۶	۲۷	۲۷	۷۰
دوم	۲۸	۲۹	۳۰	۳۰	۷۰
سوم	۳۱	۳۲	۳۳	۳۳	۷۰
چهارم	۳۴	۳۵	۳۶	۳۶	۷۵
پنجم	۳۷	۳۸	۳۹	۳۹	۷۵
ششم	۴۰	۴۱	۴۲	۴۲	۷۵
هفتم	۴۳	۴۳	۴۳	۴۳	۸۰
هشتم	۴۳	۴۳	۴۳	۴۳	۸۰

یافته‌ها

میانگین سنی گروه‌های کنترل و تمرین به ترتیب ۴۵/۷۰±۲/۷۵ و ۴۳/۹۸±۲/۵۲ سال بود و هیچ یک یائسه نبودند. در نمرات پیش‌آزمون گروه کنترل و تمرین اختلاف معنی‌داری وجود نداشت، اما هشت هفته تمرین هوازی شدید سبب افزایش معنی‌دار در سطوح سرمی NO (p=۰/۰۱۶) و VEGF (p=۰/۰۳۶) نسبت به گروه کنترل شد، اما در ES تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت (p=۰/۲۳۷؛ نمودارهای ۱-۳). در گروه تمرین میانگین مقادیر گلوکز ناشتا (p=۰/۰۲۷)، هموگلوبین گلیکوزیله (p=۰/۰۰۳) و مقاومت انسولینی (p=۰/۰۲۴) نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت، اما میزان کاهش وزن (p=۰/۰۹) و توده شاخص بدن (p=۰/۰۵۴) نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول ۲).

جریان خون در بیماران دیابت نوع دو شده است [18]. دیگر تحقیقات نیز بیانگر افزایش سطوح سرمی NO پس از فعالیت بدنی منظم در زنان مبتلا به دیابت نوع دو بوده است [19]. بشیری و همکاران نیز افزایش معنی‌دار سطوح سرمی و قلبی VEGF را در موش‌های صحرایی دیابتی متعاقب هشت هفته تمرین هوازی روی نوار گردان گزارش کرده‌اند [20]. فرزانگی نیز افزایش سطوح NO و VEGF را متعاقب هشت هفته تمرین هوازی شنا در موش‌های دیابتی بیان کرده است [1]. از طرفی روجاز-وگا و همکاران در مطالعه‌ای تاثیر فعالیت ورزشی با شدت بالا را روی مقادیر سرمی VEGF بررسی کرده و به این نتیجه رسیده‌اند که مقادیر سرمی VEGF پس از فعالیت ورزشی افزایشی نداشته است [21]. پژوهش‌های اندکی تغییرات اندوستانین حاصل از فعالیت بدنی منظم را در افراد دیابتی بررسی کرده‌اند و در نتایج مطالعات انجام شده نیز تناقضاتی وجود داشته است. بریکسوس و همکاران افزایش معنی‌دار سطوح سرمی اندوستانین را پس از شش ماه تمرین هوازی در افراد چاق گزارش کرده‌اند [22]. از طرفی سوهر و همکاران کاهش میزان اندوستانین پلازما را متعاقب تمرین طولانی‌مدت دوچرخه‌سواری اعلام کرده‌اند [23].

با توجه به اهمیت عملکرد شاخص‌های آنژیوژنیک در دیابت، تناقضات موجود در نتایج و نیاز بیشتر به مطالعات انسانی در این زمینه و براساس پیشنهاد انجمن دیابت آمریکا به افراد دیابتی مبنی بر انجام فعالیت بدنی هوازی منظم اعم از شدید یا با شدت متوسط، هدف پژوهش حاضر، بررسی تاثیر تمرین هوازی شدید بر تغییرات سطوح سرمی برخی شاخص‌های مهاری و تحریکی آنژیوژن در زنان مبتلا به دیابت نوع دو بود.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع نیمه‌تجربی با طرح پیش‌آزمون-پس‌آزمون در جامعه بیماران زن دیابتی نوع دو ساکن شهر گرگان در سال ۱۳۹۶ اجرا شد. با روش نمونه‌گیری داوطلبانه از طریف فراخوان ۲۸ نفر از بین بیماران زن دیابتی نوع دو ساکن شهر گرگان که برای درمان و پیگیری به مرکز دیابت این شهر مراجعه داشتند، انتخاب شده و سپس به صورت تصادفی به دو گروه تمرین و کنترل (هر گروه، ۱۴ نفر) تقسیم شدند. پژوهش حاضر دارای شناسه کارآزمایی بالینی IRCT20171104037225N1 بوده است. معیارهای ورود به مطالعه شامل دامنه سنی ۴۰ تا ۵۰ سال، قند ناشتای بیش از ۱۲۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، هموگلوبین گلیکوزیله بیش از ۶/۵٪، عدم دریافت انسولین، نداشتن سابقه حداقل ۶ ماه فعالیت بدنی منظم قبل از مطالعه و فقدان بیماری‌های مزمن قلبی و کبدی که نیازمند درمان باشد، بود. از آزمودنی‌ها خواسته شد تا دیگر از انجام فعالیت منظم اجتناب کنند و همچنین داروهای تجویز شده توسط پزشک و رژیم غذایی متداول خود را بدون تغییر ادامه دهند. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل افزایش گلوکز خون ناشتا بیش از ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، ابتلا به هر یک از مشکلات و بیماری‌های قلبی و عروقی، کبدی و کلیوی و عدم حضور مرتب در جلسات تمرینی یا عدم تمایل آزمودنی‌ها به ادامه شرکت در مطالعه بود.

مداخله تمرین براساس پیشنهاد انجمن دیابت آمریکا، ۳ جلسه تمرین ورزشی هوازی شدید در هفته با ۷۰-۸۰٪ حداکثر ضربان قلب بود [16]. زمان تمرین از ۲۵ دقیقه شروع شد که هر جلسه یک دقیقه به زمان تمرین افزوده شد تا در پایان هفته ششم به

جدول ۲) نتایج تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر برای بررسی تاثیر تمرین هوازی شدید به مدت ۸ هفته بر شاخص‌های آنتروپومتریک و متابولیک زنان مبتلا به دیابت نوع دو در گروه تمرین و کنترل (هر گروه ۱۴ نفر)

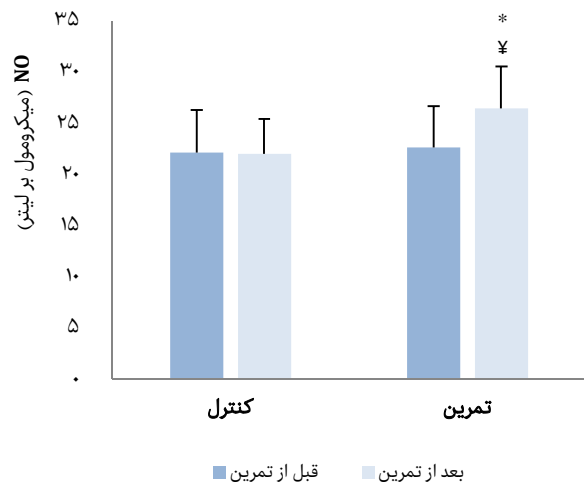
متغیر	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	درون گروهی	بین گروهی
وزن (کیلوگرم)				
گروه کنترل	۷۰/۶۱±۲/۱۱	۷۱/۰۲±۲/۲۶	۰/۳۸	۰/۰۹
گروه تمرین	۷۱/۱۷±۲/۳۰	۶۹/۲۴±۲/۱۵	۰/۰۰۱*	
شاخص توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)				
گروه کنترل	۲۸/۵۳±۱/۶۲	۲۸/۶۸±۱/۵۴	۰/۲۳۷	۰/۰۵۴
گروه تمرین	۲۸/۱۸±۱/۳۲	۲۷/۴۱±۱/۲۸	۰/۰۰۱*	
گلوکز ناشتا (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)				
گروه کنترل	۱۶۵/۱۴±۱۱/۸۲	۱۶۴/۷۹±۱۲/۱۲	۰/۷۷۸	۰/۰۲۷*
گروه تمرین	۱۶۴/۷۹±۹/۹	۱۴۳/۹۳±۸/۳۱	۰/۰۰۱*	
هموگلوبین گلیکوزیله (درصد)				
گروه کنترل	۷/۹۴±۰/۵۲	۷/۹۳±۰/۵۵	۱/۰۰۰	۰/۰۰۳*
گروه تمرین	۸/۰۴±۰/۵۰	۷/۱۷±۰/۴۱	۰/۰۰۱*	
مقاومت انسولینی				
گروه کنترل	۴/۹۷±۰/۶۴	۴/۹۵±۰/۶۲	۰/۷۲۹	۰/۰۲۴*
گروه تمرین	۴/۹۸±۰/۶۱	۴/۳۸±۰/۶۰	۰/۰۰۱*	

* معنی‌داری نسبت به پیش‌آزمون، * معنی‌داری نسبت به گروه کنترل

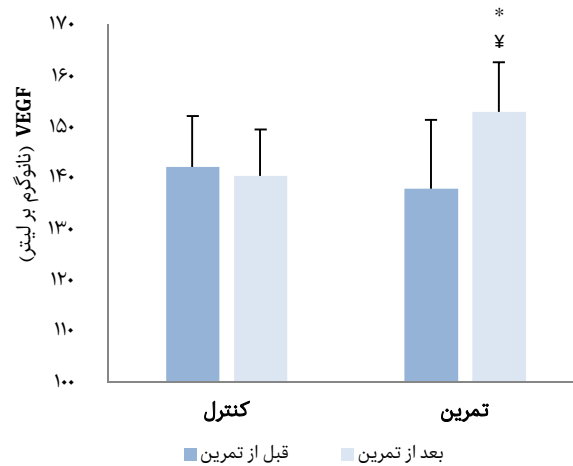
بحث

پژوهش حاضر با هدف بررسی تاثیر تمرین هوازی شدید بر تغییرات سطوح سرمی برخی شاخص‌های مهاری و تحریکی آژیبوژنز در زنان مبتلا به دیابت نوع دو انجام شد. نتایج نشان داد که مداخله تمرینی باعث افزایش معنی‌دار سطوح سرمی NO و VEGF شد و در سطوح سرمی ES تاثیر نداشت. همچنین تمرین باعث کاهش معنی‌دار سطوح سرمی گلوکز ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله و مقاومت انسولینی شد. فعالیت بدنی منظم، متابولیسم قند، چربی و مقاومت انسولینی را کنترل می‌کند که سبب کاهش عوارض بیماری دیابت می‌شود. *بازیار* و همکاران کاهش معنی‌دار گلوکز ناشتا و مقاومت انسولینی را در پاسخ به فعالیت بدنی منظم در زنان دیابتی مشاهده کرده‌اند [25] که پژوهش حاضر همسو با مطالعه ذکر شده بود. در پژوهش حاضر مقاومت به انسولین به‌طور معنی‌داری کاهش یافت که از مکانیسم‌های درگیر می‌توان به مواردی مانند افزایش بیان ناقل گلوکز (GLUT4) و بهبود آبخار سیگنالینگ انسولین اشاره کرد [26] و این امر سبب افزایش برداشت گلوکز می‌شود و به‌تبع آن گلوکز ناشتا پلاسمایی نیز کاهش معنی‌داری می‌یابد.

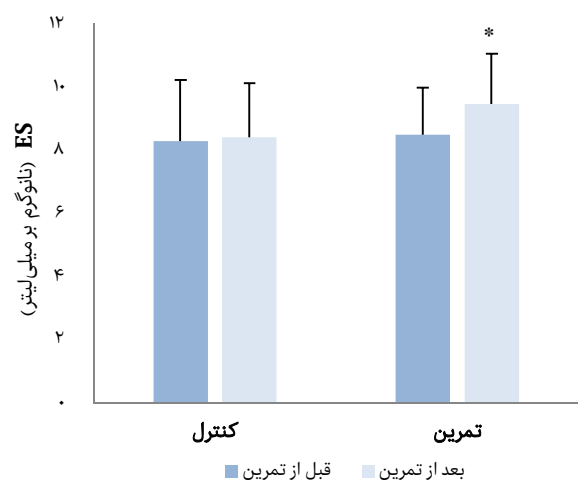
در این پژوهش ۸ هفته تمرین هوازی شدید سبب افزایش معنی‌دار سطوح سرمی NO و VEGF نسبت به قبل از تمرین در زنان دیابتی شد که همسو با نتایج *قره‌داشی* و همکاران [19] و همچنین *طلوعی‌آذر* و همکاران [14] بود. در پژوهش *قره‌داشی* و همکاران، ۱۰ هفته تمرین تناوبی سبب افزایش سطوح سرمی NO در زنان مبتلا به دیابت نوع دو شده است. *طلوعی‌آذر* و همکاران نیز افزایش سطوح سرمی VEGF را پس از هشت هفته تمرین هوازی با شدت ۷۰-۶۵٪ حداکثر ضربان قلب در زنان غیرفعال مشاهده کرده‌اند، در حالی که *بریکسوس* و همکاران نشان داده‌اند که شش ماه فعالیت ورزشی هوازی دوچرخه‌سواری موجب تغییر در سطوح سرمی VEGF در افراد چاق نشد [22]. در این زمینه *ماهرو* و همکاران نیز گزارش کرده‌اند که هشت هفته تمرین مقاومتی سبب تغییر معنی‌داری در سطوح سرمی VEGF در موش‌های مبتلا به دیابت نوع دو نشد [26]. *شکرچی‌زاده* و همکاران در مطالعه خود روی موش‌های سالم نشان داده‌اند که مقادیر پلاسمایی NO و VEGF



نمودار ۱) میانگین مقادیر سطوح سرمی NO قبل و بعد از تمرین هوازی شدید در زنان مبتلا به دیابت نوع دو در گروه تمرین و کنترل (هر گروه ۱۴ نفر)
* معنی‌داری نسبت به پیش‌آزمون، * معنی‌داری نسبت به گروه کنترل



نمودار ۲) میانگین مقادیر سطوح سرمی VEGF قبل و بعد از تمرین هوازی شدید در زنان مبتلا به دیابت نوع دو در گروه تمرین و کنترل (هر گروه ۱۴ نفر)
* معنی‌داری نسبت به پیش‌آزمون، * معنی‌داری نسبت به گروه کنترل



نمودار ۳) میانگین مقادیر سطوح سرمی ES قبل و بعد از تمرین هوازی شدید در زنان مبتلا به دیابت نوع دو در گروه تمرین و کنترل (هر گروه ۱۴ نفر)
* معنی‌داری نسبت به پیش‌آزمون

فاکتورهای آنژیوژنیک افزایش می‌یابد^[1,34]. از سوی دیگر، هورمون رشد عاملی برای فعال‌سازی نیتریک‌اکساید سنتتاز اندوتلیالی و تولید NO است که این مسیر نیز می‌تواند عاملی برای تحریک آنژیوژنز باشد^[8]. همچنین فعالیت بدنی سبب افزایش P38MAPK (P38 پروتئین‌کیناز فعال شده با میتوزن) می‌شود که خود باعث فسفوریلاسیون و افزایش فعالیت PGC-1 α (فعال‌کننده توام گیرنده آلفا و گامای فعال شده توسط تکثیرکننده پروکسی‌زوم)^[35] و به تبع آن افزایش بیان VEGF است^[36]. مسیرهای مختلفی می‌توانند سبب افزایش بیان VEGF شوند، ولی تعیین این که کدام مسیر سهم بیشتری در افزایش بیان و فعالیت VEGF دارد، به مدت، شدت فعالیت و اندازه‌گیری همزمان شاخص‌های متفاوت مسیرهای مختلف بستگی دارد.

در پژوهش حاضر، هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط سبب افزایش غیرمعنی‌دار سطوح سرمی ES نسبت به قبل از تمرین در زنان مبتلا به دیابت نوع دو شد. در پژوهش نورشاهی و همکاران^[32] نیز افزایش غیرمعنی‌دار ES در بافت توموری موش‌های مبتلا به سرطان سینه متعاقب شش هفته تمرین استقامتی مشاهده شده است. از طرفی، بریکسوس و همکاران نشان داده‌اند که شش ماه فعالیت ورزشی هوازی دوچرخه‌سواری موجب کاهش معنی‌دار در سطوح سرمی ES در افراد چاق شد^[22]. طوعی‌آذر و همکاران نیز کاهش معنی‌دار سطوح سرمی اندوستاتین را پس از هشت هفته تمرین هوازی در زنان جوان گزارش کرده‌اند^[14]. با توجه به دیابتی‌نبودن آزمودنی‌ها در پژوهش‌های ذکرشده، بنابراین بیشترین سهم تغییرات اندوستاتین ناشی از فعالیت بدنی بود. در حالی که در پژوهش حاضر علاوه بر فعالیت بدنی، خود بیماری دیابت هم در تغییرات نهایی اندوستاتین سهمیم بود. تحقیقات مختلف نتایج متناقضی را گزارش داده‌اند، لذا تاثیر فعالیت طولانی‌مدت بر تغییرات اندوستاتین به‌خصوص در افراد مبتلا به دیابت نوع دو نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

مکانیزم رهایش اندوستاتین هنوز به‌طور کامل مشخص نشده، ولی مکانیزم احتمالی آن شامل رهایش اندوستاتین از کلاژن XVIII به‌واسطه پروتئازهایی مانند سیستمین‌پروتئاز، ماتریکس‌متالوپروتئاز و آسپارتیک‌پروتئاز است که تعداد بسیاری از این پروتئازها به‌واسطه تغییرات فیزیولوژیک کلاژن‌ها به‌دنبال فعالیت ورزشی افزایش می‌یابند^[37]. پس می‌توان بیان کرد که افزایش اندوستاتین ناشی از فعالیت ورزشی به‌دلیل افزایش رهایی و تغییرات کلاژن‌ها و همچنین انتشار و رهایی پروتئازهای ماتریکس خارج‌سلولی است. همچنین عنوان شده است که بعد از فعالیت ورزشی، میزان فاکتورهای آنژیوژنیک افزایش می‌یابد و نقش بیش‌جبرانی در کنترل فرآیند آنژیوژنز دارد. از طرفی اندوستاتین، عامل ضدچاقی ناشی از رژیم غذایی پُرچرب معرفی شده است و با تاثیر بر مسیرهای سیگنالینگ لیپوژنز و مهار آنژیوژنز در بافت چربی سبب کاهش آن می‌شود^[38]. از آنجایی که افزایش غیرمعنی‌دار اندوستاتین با افزایش معنی‌دار نیتریک‌اکساید و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی همراه بود، به نظر می‌رسد در این پژوهش، عامل مهم و تاثیرگذاری در کاهش فرآیند آنژیوژنز نباشد. با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه به نظر می‌رسد انجام منظم تمرین هوازی نسبتاً شدید به‌همراه رعایت اصول تمرین با تاثیر بر شاخص‌های متابولیک و تغییر در سطوح سرمی عواملی مانند NO، VEGF و ES می‌تواند سبب بهبود عملکرد اندوتلیال و به تبع آن کاهش در وقوع محدودیت‌های عروقی در افراد مبتلا به دیابت نوع

پس از چهار هفته تمرین در گروه تمرین و گروه کنترل اختلاف معنی‌داری نداشته است^[27]. در مطالعه بریکسوس و همکاران^[21] و همچنین شکرچی‌زاده و همکاران^[27]، آزمودنی‌ها دیابتی نبوده‌اند. در مطالعه ماهرو و همکاران^[11] نیز نوع تمرینات، متفاوت بود. به نظر می‌رسد، پاسخ VEGF با توجه به نوع پروتکل تمرینی و وضعیت آمادگی آزمودنی‌ها متفاوت بوده است.

متعاقب کاهش عملکرد گیرنده انسولین-1 (IRS-1) و فسفاتیدیل‌اینوزیتول-3-کیناز (PI3K) در مسیر سیگنالینگ انسولین که در دیابت دیده می‌شود، کاهش تولید نیتریک‌اکساید سنتتاز اندوتلیالی، NO و در نتیجه اختلال در عملکرد اندوتلیال مشاهده می‌شود^[10]. کاهش تولید و فعالیت زیستی NO، سبب عدم انبساط عروقی و پُر فشاری خونی می‌شود، در نتیجه افزایش تولید و فعالیت آن سبب کاهش فشار خون و بهبود عملکرد اندوتلیال می‌شود. افزایش سطح اسیدچرب آزاد نیز در شرایط مقاومت به انسولین مانند دیابت نوع دو و چاقی مشاهده می‌شود. این افزایش مقدار اسیدچرب سبب تخریب عملکرد میتوکندری در سلول‌های اندوتلیال و تولید گونه‌های اسیژن فعال با افزایش تولید محصولات پیشرفته گلیکاسیون پیشرفته (AGES)، پروتئین‌کیناز C و N-استیل‌گلوکزآمین و کاهش فعالیت نیتریک‌اکساید سنتتاز اندوتلیالی و به‌دنبال آن کاهش سنتز NO می‌شود^[28]. هیپرگلیسمی نیز از دیگر عواملی است که تولید گونه‌های واکنشگر اسیژنی را افزایش می‌دهد^[29] و در این شرایط سوپراکسید با نیتریک‌اکساید ترکیب و باعث تولید پروکسی‌نیترات می‌شود. در نتیجه میزان فعالیت زیستی نیتریک‌اکساید و نیمه عمر آن را کاهش می‌دهد. با توجه به این که فعالیت بدنی و به‌ویژه فعالیت هوازی سبب کاهش اکسیدان‌ها و افزایش آنتی‌اکسیدان‌ها می‌شود، بنابراین می‌تواند باعث بهبود فعالیت زیستی نیتریک‌اکساید نیز شود^[19]. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که انسولین در شرایط فیزیولوژیک خود، سبب رهایش نیتریک‌اکساید می‌شود، در حالی که هنگام مقاومت انسولینی، مسیر رهایش نیتریک‌اکساید آسیب می‌بیند و میزان رهایش آن کاهش می‌یابد^[30]، بنابراین یکی دیگر از دلایل افزایش تولید نیتریک‌اکساید را می‌توان ناشی از کاهش مقاومت به انسولین دانست. شیر استرس ناشی از فعالیت بدنی نیز با تاثیر روی حسگرهای مکانیکی از جمله کانال‌های یونی (به‌خصوص کانال‌های پتاسیمی)، پروتئین G، و اکوتل‌ها و اینترگرین‌ها که در غشای سلول‌های اندوتلیال قرار دارند، از طریق چهار مسیر انتقال پیام مکانیکی یعنی مسیرهای Ras/Raf/Mek/ERK1/2 و C-Src موجب فعال‌سازی نیتریک‌اکساید سنتتاز اندوتلیالی و نهایتاً تولید NO می‌شود^[31,32].

در شرایط کمبود اسیژن یا انقباض عضلانی، مقدار قابل توجهی آدنوزین نیز تولید می‌شود. آدنوزین افزایش یافته سبب افزایش میزان اتساع‌پذیری عروق در عضلات، افزایش بیان فاکتورهای رشدی، تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و در نهایت تشکیل عروق جدید در بافت‌های مختلف می‌شود^[33]. فعالیت بدنی همچنین سبب افزایش سطوح هورمون‌های رشدی از جمله GH (هورمون رشد) می‌شود که به تبع آن فعال‌سازی محور GH-IGF1 (فاکتور رشد - فاکتور رشد شبه‌انسولینی-1) صورت می‌گیرد و سبب افزایش میزان فاکتورهای آنژیوژنیک می‌شود. این محور از طریق فعال‌سازی PI3K و AKT (پروتئین‌کیناز B) موجب افزایش فاکتور القاکننده هیپوکسی (HIF) می‌شود که این فاکتور سبب افزایش بیان VEGF شده و احتمالاً از این طریق، بیان ژن

- Wistar Rats. Sport Biosciences. 2014;6(1):95-113. [Persian]
- 10- Hamilton SJ, Watts GF. Endothelial dysfunction in diabetes: Pathogenesis, significance, and treatment. Rev Diabet Stud. 2013;10(2-3):133-56.
- 11- Mahrou M, Gaeini AA, Chobbineh S, Javidi M. Changes in stimulating factors of angiogenesis, induced by progressive resistance training in diabetic rats. Iran J Diabetes Metab. 2014;14(1):1-8. [Persian]
- 12- Taheri Chadorneshin H, Ranjbar K, Nourshahi M. A Review of Response of Angiogenic and Angiostatic Factors to Exercise. Horizon Med Sci. 2017;23(4):331-8. [Persian]
- 13- Ferrari G, Cook BD, Terushkin V, Pintucci G, Mignatti P. Transforming growth factor-beta 1 (TGF- β 1) induced angiogenesis through vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated apoptosis. J Cell Physiol. 2009;219(2):449-58.
- 14- Tolouei Azar J, Ravasi AA, Soori R, Akbarnejad A, Hemati Nafar M. The effect of 8 weeks aerobic training on angiogenesis (VEGF) and angiostatic (ES) factors in sedentary women. J Urmia Univ Med Sci. 2017;27(12):1032-40. [Persian]
- 15- Sodha NR, Clements RT, Boodhwani M, Xu SH, Laham RJ, Bianchi C, et al. Endostatin and angiostatin are increased in diabetic patients with coronary artery disease and associated with impaired coronary collateral formation. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009;296(2):H428-34.
- 16- American Diabetes Association. Lifestyle management. Diabetes Care. 2017;40(Suppl 1):S33-43.
- 17- Green DJ, Spence A, Halliwill JR, Cable NT, Thijssen DH. Exercise and vascular adaptation in asymptomatic humans. Exp physiol. 2011;96(2):57-70.
- 18- Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C, Dembo L, Stanton K, Goodman C, et al. The effect of combined aerobic and resistance exercise training on vascular function in type 2 diabetes. J Am Coll Cardiol. 2001;38(3):860-6.
- 19- gharadashi Afousi AR, Gaeini AA, Gholami Borujeni B. The effect of aerobic interval training on endothelial vasculature function in type 2 diabetes patient. Iran J Rehabil Res Nurs. 2016;2(3):27-39. [Persian]
- 20- Bashiri J, Gaeini AA, Hadi H. Endurance training affects muscular angiogenesis and serum VEGF concentration in diabetic rats. Koomesh. 2015;17(1):123-32. [Persian]
- 21- Rojas Vega S, Knicker A, Hollmann W, Bloch W, Strüder HK. Effect of resistance exercise on serum levels of growth factors in humans. Horm Metab Res. 2010;42(13):982-6.
- 22- Brixius K, Schoenberger S, Ladage D, Knigge H, Falkowski G, Hellmich M, et al. Long-term endurance exercise decreases antiangiogenic endostatin signalling in overweight men aged 50-60 years. Br J Sports Med. 2008;42(2):126-9.
- 23- Suhr F, Brixius K, De Marées M, Bölc B, Kleinöder H, Achtzehn S, et al. Effects of short-term vibration and hypoxia during high-intensity cycling exercise on circulating levels of angiogenic regulators in humans. J Appl Physiol. 2007;103:474-83.
- 24- Takhshid MA, Ghasemi M. Methods for assessing insulin sensitivity and resistance. J Lab Diagn. 2014;6(23):8-13. [Persian]
- 25- Bazyar F, Banitalebi E, Amirhosseini SE. The comparison of two methods of exercise (intense interval training and concurrent resistance- endurance training)

دو شود.

از محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان به ژنتیک آزمودنی‌ها و همچنین علی‌رغم تاکیدات، عدم کنترل کامل رژیم غذایی آنها اشاره کرد.

نتیجه‌گیری

تمرین هوازی منظم باعث بهبود سطوح سرمی شاخص‌های مرتبط با آنژیوژنز و شاخص‌های متابولیک زنان مبتلا به دیابت نوع دو می‌شود.

تشکر و قدردانی: بدین وسیله از کلیه عزیزان به‌خصوص بانوان شرکت‌کننده در پژوهش که ما را در انجام این پژوهش یاری کردند، کمال تشکر و قدردانی را داریم.

تأییدیه اخلاقی: پژوهش حاضر دارای شناسه کارآزمایی بالینی IRCT20171104037225N1 بوده است. شرکت در جلسات تمرینی نیز با رضایت کامل کلیه داوطلبان بود.

تعارض منافع: موردی ذکر نشده است.

سهم نویسندگان: اکسیر ویزواری (نویسنده اول)، روش‌شناس/پژوهشگر اصلی (۳۵٪)؛ پروین فرزانی (نویسنده دوم)، نگارنده مقدمه/نگارنده بحث (۳۵٪)؛ هاجر عباس‌زاده صورتی (نویسنده سوم)، تحلیلگر آماری (۳۰٪)

منابع مالی: کلیه هزینه‌های پژوهش توسط اکسیر ویزواری تأمین شده است.

منابع

- Farzanegi P. The effect of regular swim training with two different time periods on serum levels of NO, VEGF, and TGF- β 1 in diabetic male rats. Pathobiol Res. 2017;20(2):37-48. [Persian]
- Fizel'ová M, Cederberg H, Stančáková A, Jauhainen R, Vangipurapu J, Kuusisto J, et al. Markers of tissue-specific insulin resistance predict the worsening of hyperglycemia, incident type 2 diabetes and cardiovascular disease. PloS one. 2014;9(10):e109772.
- Salehi E, Amjadi FS, Khazaei M. Angiogenesis in health and disease: Role of vascular endothelial growth factor (VEGF). J Isfahan Med Sch. 2011;29(132):312-26. [Persian]
- Carmeliet P, Luttun A. The emerging role of the bone marrow-derived stem cells in (therapeutic) angiogenesis. Thromb Haemost. 2001;86(1):289-97.
- Hadi H, Gaeini AA, Mo'tamedi P, Rajabi H. The effect of aerobic training on VEGF expression in diabetic rats. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2017;39(5):81-90. [Persian]
- Salehi E, Khazaei M, Rashidi B, Haghjooye Javanmard Sh. Effect of rosiglitazone on coronary angiogenesis in diabetic and control rats. J Isfahan Med Sch. 2011;29(134):386-93. [Persian]
- Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circ Res. 2010;107(9):1058-70.
- Mehri Alvar Y, Sayevand Z, Erfani Adab. F, Heydari Moghadam R, Samavat Sharif MA, Karami S. The effects of five weeks' resistance training on some vascular growth factors in sedentary men. Sport Physiol. 2016;8(29):15-30. [Persian]
- Jalali Z, Dabidi Roshan V. The Effect of Regular Endurance Exercises and Galbanum Supplement on Vascular Function during Chronic Hypertension in Male

Effect of Six weeks continuous aerobic training on tumoral tissue expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and Endostatin in Mice with Breast Cancer. Med J Tabriz Univ Med Sci Health Serv. 2013;34(6):82-9. [Persian]

33- Clark AN, Youkey R, Liu X, Jia L, Blatt R, Day YJ, et al. A₁ adenosine Receptor activation promotes angiogenesis and release of VEGF from monocytes. Circ Res. 2007;101(1):1130-8.

34- Poulaki V, Jousseaume AM, Mitsiades N, Mitsiades CS, Iliaki EF, Adamis AP. Insulin-like growth Factor-I plays a pathogenetic role in diabetic retinopathy. Am J Pathol. 2004;165(2):457-69.

35- Gibala MJ, McGee SL, Garnham AP, Howlett KF, Snow RJ, Hargreaves M. Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1 α in human skeletal muscle. J Appl Physiol. 2009;106(3):929-34.

36- Leick L, Hellsten Y, Fentz J, Lyngby SS, Wojtaszewski JF, Hidalgo J, et al. PGC-1 α mediates exercise-induced skeletal muscle VEGF expression in mice. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009;297(1):E92-103.

37- Karami S, Ramezani AR. Adaptation in response of excitation and inhibition factors of angiogenesis after 4 weeks of progressive resistant training in sedentary men. Horizon Med Sci. 2016;22(4):267-74. [Persian]

38- Wang H, Chen Y, Lu X, Liu G, Fu Y, Luo Y. Endostatin prevents dietary-induced obesity by inhibiting adipogenesis and angiogenesis. Diabetes. 2015;64(7):2442-56.

on fasting sugar, insulin and insulin resistance in women with mellitus diabetes. Armaghane-Danesh. 2016;21(2):123-34. [Persian]

26- Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise and type 2 diabetes: Molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. Adv Physiol Educ. 2014;38(4):308-14. [Persian]

27- 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(176):1-9. [Persian]

28- Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: Molecular and pathophysiological mechanisms. Circulation. 2006;113(15):1888-904.

29- Brouwers O, Niessen PM, Haenen G, Miyata T, Brownlee M, Stehouwer CD, et al. Hyperglycaemia-induced impairment of endothelium-dependent vasorelaxation in rat mesenteric arteries is mediated by intracellular methylglyoxal levels in a pathway dependent on oxidative stress. Diabetologia. 2010;53(5):989-1000.

30- Zeng G, Quon MJ. Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells. J Clin Invest. 1996;98(4):894-8.

31- Higashi Y, Yoshizumi M. Exercise and endothelial function: Role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. Pharmacol Ther. 2004;102(1):87-96.

32- Nourshahi M, Ghasemi Beyrami M, Babaei A, Hasan Z.