

تاثیر تمرین هوازی با شدت متوسط بر تغییرات سطوح سرمی برخی شاخص های آنژیوژنیک و آنژیواستاتیکی در زنان مبتلا به دیابت نوع دو

اکسیر ویزواری^۱، پروین فرزانیگی^{۱*}، هاجر عباس زاده صورتی^۱

(۱) گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۲/۱

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۰/۱۷

چکیده

مقدمه: یکی از پیامدهای دیابت، اختلال در روند آنژیوژنز می باشد. فعالیت بدنی نیز در بهبود این اختلال نقش به سزایی دارد، لذا هدف از پژوهش حاضر بررسی تاثیر تمرین هوازی با شدت متوسط بر سطوح سرمی شاخص های آنژیوژنیک (VEGF, NO) و آنژیواستاتیکی (ES) در زنان مبتلا به دیابت نوع دو بود.

مواد و روش ها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی با طرح پیش آزمون-پس آزمون، ۲۸ زن ۴۰-۵۰ سال مبتلا به دیابت نوع دو با میانگین وزن $70/58 \pm 2/11$ به طور تصادفی به دو گروه کنترل و تمرین تقسیم شدند (۱۴ نفر در هر گروه). مداخله تمرینی شامل ۸ هفته تمرین هوازی با شدت (۷۰-۶۰ درصد) حداکثر ضربان قلب به مدت ۶۰ دقیقه در هر جلسه و با تکرار ۵ جلسه در هفته بود. قبل از شروع تمرین و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، سطوح سرمی VEGF, NO و ES و شاخص های متابولیکی ارزیابی شد. تحلیل آماری با روش آنالیز واریانس اندازه گیری مکرر با استفاده از نرم افزار SPSS vol.24 انجام شد ($P < 0.05$).

یافته های پژوهش: اجرای ۸ هفته تمرین هوازی سبب افزایش معنادار سطوح سرمی نیتریک اکساید ($P=0.009$) و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی ($P=0.014$)، بهبود حساسیت انسولینی ($P=0.001$) و لیپوپروتئین پر چگال ($P=0.040$)، و افزایش غیرمعنادار اندواستاتین ($P=0.103$)، هم چنین سبب کاهش معنادار در وزن، شاخص توده بدنی، تری گلیسیرید، گلوکز ناشتا، A1c ($P=0.001$)، لیپوپروتئین کم چگال ($P=0.029$) و کلسترول ($P=0.012$) نسبت به گروه کنترل شد.

بحث و نتیجه گیری: به نظر می رسد تمرین هوازی منظم با شدت متوسط با بهبود سطوح سرمی شاخص های مرتبط با آنژیوژنز و شاخص های متابولیکی می تواند اثر محافظتی در برابر مشکلات عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو داشته باشد.

واژه های کلیدی: دیابت نوع ۲، نیتریک اکساید، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، اندواستاتین، پروفایل چربی، تمرین

* نویسنده مسئول: گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

Email: parvinfarzanegi@gmail.com

Copyright © 2019 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

مقدمه

دیابت و دیگر بیماری های مزمن، حاصل کاهش فعالیت بدنی ناشی از تغییر در سبک زندگی است. دیابت ملیتوس، بیماری مزمن متابولیکی است که با سطح بالای گلوکز خون و ترشح ناکافی یا اختلال عملکرد انسولین مشخص می شود (۱). حدود ۸-۵ درصد بزرگسالان در دنیا و حدود ۱۸ درصد جمعیت کل ایران به این بیماری مبتلا هستند (۲). یکی از مشخصه های دیابت نوع ۲ مقاومت به انسولین است که به نظر می رسد علاوه بر اختلال در متابولیسم گلوکز، سبب اختلال در عملکرد اندوتلیال از طریق افزایش چربی و انسولین و استرس اکسیداتیو می باشد (۱). به طوری که گزارش شده شیوع بیماری های قلبی عروقی در افراد دیابتی نسبت به جمعیت عمومی بالاتر است (۳). دیابت با آترواسکلروز پیش رونده مرتبط می باشد. از عواملی که در ایجاد آترواسکلروز اهمیت زیادی دارند می توان به غلظت بالای کلسترول پلازما به شکل لیپوپروتئین های کم چگال اشاره کرد. شاخص هایی مانند لیپوپروتئین های کم چگال، تری گلیسیرید، کلسترول، در افراد دیابتی بیشتر و میزان لیپو پروتئین پر چگال در آن ها کمتر است (۴). این بیماری هم چنین با بسیاری از تظاهرات بالینی در افراد دیابتی مانند نقص در ترمیم زخم، ناهنجاری های جنینی در مادران دیابتی و اختلال در آنژیوژنز نیز ارتباط دارد (۱). دیابت عوارض مزمنی را در ساختار و عملکرد عروق خونی در بافت های مختلف بدن به همراه دارد که این عوارض در عروق کوچک (شامل رتینوپاتی، نوروپاتی و نفروپاتی) و عروق بزرگ (شامل بیماری عروق محیطی و بیماری قلبی عروقی) مشاهده می شود (۵). به طور کلی، دیابت از نقطه نظر عروقی و آنژیوژنز، بیماری متناقضی است، زیرا در اندام هایی مانند کلیه و چشم سبب افزایش آنژیوژنز و در قلب و عروق محیطی موجب مهار آن می شود. لذا اصطلاح پارادوکس آنژیوژنز در دیابت اشاره به حضور هم زمان شرایط پرو و آنتی آنژیوژنیک به صورت توأم در این بیماری دارد (۶).

فاکتورهای متعددی در تحریک آنژیوژنز دخیل می باشند که از آن ها می توان به نیتریک اکساید

(NO= Nitric Oxide) و فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی (VEGF= Vascular Endothelial Growth Factor) اشاره نمود که تولید و فعالیت زیستی آن ها در دیابت کاهش می یابد (۱). NO مولکولی تنظیمی با تاثیرات وسیع متابولیکی، عروقی و سلولی است، که از اکسیداسیون گروه گوآنیدین، ال-آرژینین مشتق می شود و عامل اتساع عروقی است و تقریباً در تمام بافت ها یافت می گردد و در پاسخ به محرک هایی مانند هایپوکسی در بافت و تنش برشی سلول های اندوتلیال ترشح می شود (۷) و سبب گشاد شدن رگ ها، ممانعت از تجمع پلاکت ها و هم چنین مانع از چسبندگی لکوسیت ها نیز می گردد (۸). VEGF نیز از فاکتورهای مهم در آنژیوژنز است که در مهاجرت، تکثیر، تجزیه ماتریکس سلول های اندوتلیال، تشکیل شبکه های عروقی و هم چنین تولید NO و آزادسازی آن در سلول های اندوتلیال موثر است (۹) و از آپتوز سلول های اندوتلیال جلوگیری کرده و اتساع رگ های خونی را نیز تنظیم می کند (۱۰). از محرک های آن می توان به هایپوکسی، متابولیت ها مانند آدنوزین و لاکتات، نیتریک اکساید، ویسفاتین و لپتین، فاکتور رشد اپیدرمی اشاره کرد (۱۱). بین NO و VEGF نیز عملکرد متقابل وجود دارد (۱۰). بر اساس شواهد تجربی، توانایی برای ترمیم بافت از طریق آنژیوژنز، که نیاز به حضور VEGF دارد، در شرایطی مانند افزایش سن و دیابت دچار اختلال می شود (۱۲).

از طرفی دیگر، فاکتورهای آنژیوستاتیکی فاکتورهایی هستند که در مرحله خاص از فرآیند آنژیوژنز وارد عمل شده و مانع از فرآیند آنژیوژنز می شوند. اندوستاتین (ES=Endostatin) پروتئینی ۲۰ کیلودالتونی مشتق از کلاژن ۱۸، یکی از مهارکننده های آنژیوژنز است که توسط ماتریکس خارج سلولی شامل متالو ماتریکس پروتئاز، کاتسپین ها و الاستازها تولید می شود (۱۳). اندوستاتین به فاکتور آنژیوژنیک VEGF متصل شده و مانع از عملکرد آن می شود و بدین شکل مانع از تکثیر سلول های اندوتلیال می شود. هم چنین مانع از تخریب غشای پایه مویرگ می شود که این امر در نهایت مانع از مهاجرت سلول های اندوتلیال می شود. در واقع

اندوستاتین با ممانعت از تکثیر و مهاجرت سلول های اندوتلیال مانعی برای رشد شبکه مویرگی می باشد (۱۱). در بدن انسان متعاقب تمرینات ورزشی تغییرات بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی عمده ای در جهت بر طرف ساختن شرایط استرسی ناشی از فعالیت ورزشی و بهبود عملکرد ورزشی رخ می دهد. یکی از مهم ترین سازگاری های حاصله افزایش چگالی مویرگی یا آنژیوژنز است که از طریق افزایش تنش برشی ناشی از افزایش جریان خون طی فعالیت بدنی اعمال می شود (۱). تغییرات متوالی در تنش برشی منجر به افزایش فعالیت زیستی NO و VEGF می گردد (۱۴). مایورانا و همکاران (۲۰۱۰) گزارش دادند تمرینات ترکیبی هوازی و مقاومتی سبب افزایش پاسخ اتساع عروقی حاصل از افزایش جریان خون در بیماران دیابت نوع ۲ شده است (۱۵). ویزواری و همکاران (۲۰۱۸) نیز افزایش سطوح NO و VEGF را متعاقب هشت هفته تمرین هوازی در زنان دیابتی گزارش کردند (۱). از طرفی بریکسوس و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند ۶ ماه فعالیت ورزشی هوازی دوچرخه سواری موجب تغییر در سطوح VEGF سرمی در افراد چاق نشد (۱۶). در مطالعاتی که تغییرات ناشی از تمرین در اندوستاتین بررسی شده نیز تناقضاتی وجود دارد. در پژوهش نور شاهی و همکاران (۲۰۱۲) عدم تغییر اندوستاتین متعاقب شش هفته تمرین استقامتی در موش های مبتلا به سرطان سینه مشاهده شد (۱۷). از طرفی سوهر و همکاران (۲۰۰۷) بیان کردند که در نتیجه تمرین طولانی مدت دوچرخه سواری میزان اندوستاتین پلاسما در مردان کاهش می یابد (۱۸). با توجه به اهمیت این شاخص ها و عملکرد آن ها و نیز تناقضات موجود در نتایج، هدف از این پژوهش بررسی تاثیر تمرین هوازی با شدت متوسط بر تغییرات سطوح سرمی برخی شاخص های مهارتی و تحریکی آنژیوژنز در زنان مبتلا به دیابت نوع دو بود.

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع نیمه تجربی با ۲ گروه آزمودنی (۱۴ نفر در هر گروه) و طرح پیش آزمون-پس آزمون و دارای شناسه کار آزمایی بالینی (IRCT20171104037225N1) می باشد. جامعه

آماری این پژوهش را بیماران زن دیابتی نوع ۲ ساکن شهر گرگان تشکیل می دهند که جهت درمان و پیگیری به مرکز دیابت این شهر مراجعه داشتند. میانگین سن گروه های کنترل و تمرین به ترتیب $45/70 \pm 2/75$ و $43/98 \pm 2/52$ بود.

معیارهای ورود به مطالعه شامل دامنه سنی ۴۰ تا ۵۰ سال، قند ناشتای بیش از ۱۲۶ میلی گرم بر دسی لیتر، دارا بودن سابقه بیماری بیش از ۳ سال، هموگلوبین گلیکوزیله بیش از ۶/۵ درصد، عدم دریافت انسولین، نداشتن سابقه حداقل ۶ ماه فعالیت بدنی منظم (بیش از یک روز در هفته) قبل از مطالعه و فقدان بیماری های مزمن قلبی و کبدی که نیازمند درمان باشد. ایشان قبل از شروع پروتکل فرم رضایت نامه جهت حضور داوطلبانه را نیز تکمیل و امضاء کردند. از ایشان خواسته شد از فعالیت منظم دیگر اجتناب کنند. هم چنین معیارهای خروج از مطالعه شامل افزایش گلوکز خون ناشتا بیش از ۳۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر، ابتلا به هر یک از مشکلات و بیماری های قلبی و عروقی، کبدی و کلیوی، عدم حضور مرتب در جلسات تمرینی به خصوص در چهار هفته آخر یا عدم تمایل آزمودنی ها به ادامه شرکت در مطالعه بود. مداخله تمرینی بر اساس پیشنهاد انجمن دیابت آمریکا، ۵ جلسه تمرین ورزشی هوازی در هفته با شدت متوسط بود که دو روز باقی مانده در هر هفته که تمرین نداشتند، دو روز پی در پی نبود (۱۹). شدت تمرین حدود (۷۰-۶۰ درصد) حداکثر ضربان قلب بود (۲۰) که اولین جلسه تمرینی با ۶۰ درصد حداکثر ضربان قلب شروع و هر سه هفته ۵ درصد به شدت تمرین اضافه شد تا به ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب رسید و به همان منوال ادامه داده شد. حداکثر ضربان قلب با استفاده از رابطه (سن-۲۲۰) محاسبه گردید. کنترل شدت تمرین، توسط سنجش نبض گردنی انجام شد (۲۱) و ریتم موزیک همراه تمرین نیز کمک کننده حفظ شدت تمرین در طی جلسات تمرینی بود. در جلساتی که شدت تمرین افزایش داشت، بعد از گرم کردن و شروع تمرین، شدت تمرین تا حدی افزوده می شد که به حدود ضربان مدنظر می رسیدند و با همان شدت، به فعالیت ادامه می دادند. زمان تمرین نیز از ۳۰ دقیقه شروع شد که

از $1/12 \mu\text{mol/l}$ ، $10/42 \text{ ng/l}$ و $0/15 \text{ ng/ml}$ بود. از آمار توصیفی جهت توصیف داده ها استفاده شد و تمام داده ها به صورت میانگین همراه با انحراف معیار بیان شدند. جهت بررسی نرمال بودن داده ها از آزمون شاپیروویلیک، بررسی تجانس واریانس از آزمون لوین و جهت بررسی تغییرات درون گروهی و بین گروهی از روش آنالیز واریانس اندازه گیری مکرر با استفاده از نرم افزار SPSS vol.24 در سطح معناداری ($P < 0.05$) انجام شد.

یافته های پژوهش

بر اساس نتایج تحلیل های آماری، قبل از اجرای پروتکل تمرینی در هیچ یک از متغیرهای اندازه گیری شده، بین دو گروه کنترل و تمرین اختلاف معناداری وجود نداشت. اما هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط سبب افزایش معنادار سطوح سرمی NO ($P=0.009$) و VEGF ($P=0.014$) و لیپوپروتئین پر چگال ($P=0.040$) و افزایش غیر معنادار ES ($P=0.103$) نسبت به گروه کنترل شد. بهبود حساسیت انسولینی نیز به طور معناداری افزایش داشته است ($P=0.001$).

مداخله تمرینی هم چنین سبب کاهش معنادار وزن، شاخص توده بدنی، تری گلیسیرید، گلوکز ناشتا، A1c ($P=0.001$)، لیپوپروتئین کم چگال ($P=0.029$) و کلسترول ($P=0.012$) نسبت به گروه کنترل شد (جدول شماره ۱).

هر جلسه ۱ دقیقه به زمان تمرین افزوده شد تا در پایان هفته ششم به ۶۰ دقیقه رسید. 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 بوده و مدت زمان اجرای پروتکل نیز ۸ هفته بود. قد و وزن آزمودنی ها با پوشیدن لباس سبک و بدون کفش اندازه گیری شد. شاخص توده بدنی از تقسیم وزن بدن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر) محاسبه شد. حساسیت انسولینی با شاخص QUICKI نیز با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید (۲۲).

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log(\text{fasting insulin } (\mu\text{U/ml})) + \log(\text{fasting glucose } (\text{mg/dl}))]$$

در این مطالعه سطوح سرمی شاخص های متابولیکی، NO، VEGF و ES قبل از شروع اولین جلسه تمرین و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی مورد ارزیابی قرار گرفت. خون گیری از ورید بازویی بین ساعت های ۸-۱۰ صبح انجام شد در حالی که تمام آزمودنی ها حدود ۱۰ ساعت قبل از نمونه گیری خونی ناشتا بودند. سطوح سرمی شاخص های متابولیکی (قند خون ناشتا، تری گلیسیرید، کلسترول، لیپوپروتئین کم چگال و پر چگال) به روش اتوآنالایزر و سطوح سرمی NO، VEGF و ES توسط کیت های تهیه شده از شرکت EASTBIOPHARM ساخت کشور چین به روش الایزا سنجیده شد. حساسیت کیت های NO، VEGF و ES به ترتیب برابر

جدول شماره ۱. نتایج آمار توصیفی و استنباطی شاخص های متابولیکی، نیتریک اکساید فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و اندواستاتین

بین گروهی	درون گروهی	پس آزمون	پیش آزمون	گروه کنترل	گروه تمرین
* / ۰.۰۱	۰/۳۸	۷۱/۰۲±۲/۲۶	۷۰/۶۱±۲/۱۱	وزن	گروه کنترل
				(kg)	گروه تمرین
* / ۰.۰۱	۰/۳۳۷	۲۸/۶۸±۱/۵۴	۲۸/۵۳±۱/۶۲	شاخص توده بدن	گروه کنترل
				(Kg/m ²)	گروه تمرین
* / ۰.۰۱	۰/۰۹۸	۱۶۶/۶۴±۱۲/۴۹	۱۶۹/۵۷±۱۲/۳۶	تری گلیسیرید	گروه کنترل
				(mg/dl)	گروه تمرین
¥ / ۰.۰۴	۰/۳۹۱	۴۰/۵۰±۵/۴۵	۴۰/۸۵±۵/۹۸	لیپوپروتئین پرچگال	گروه کنترل
				(mg/dl)	گروه تمرین
¥ / ۰.۲۹	۰/۵۹۲	۱۱۹/۰۰±۶/۲۱	۱۱۸/۶۴±۷/۷۲	لیپوپروتئین کم چگال	گروه کنترل
				(mg/dl)	گروه تمرین
¥ / ۰.۱۲	۰/۳۳۷	۱۷۹/۴۲±۱۳/۹۴	۱۸۰/۷۵±۱۴/۷۸	کلسترول	گروه کنترل
				(mg/dl)	گروه تمرین
* / ۰.۰۱	۰/۷۷۸	۱۶۴/۷۹±۱۲/۱۲	۱۶۵/۱۴±۱۱/۸۲	گلوکز ناشتا	گروه کنترل
				(mg/dl)	گروه تمرین
* / ۰.۰۱	۰/۳۶۳	۷/۹۳±۰/۵۵	۷/۹۴±۰/۵۲	هموگلوبین گلیکوزیله	گروه کنترل
				(%)	گروه تمرین
* / ۰.۰۱	۰/۷۷۱	۰/۳۰۳±۰/۰۰۴	۰/۳۰۳±۰/۰۰۵	حساسیت انسولینی	گروه کنترل
				(QUICKI)	گروه تمرین
¥ / ۰.۱۴	۰/۳۳۴	۱۴۰/۳۶±۱۳/۴۸	۱۴۲/۲۱±۹/۸۵	VEGF	گروه کنترل
				(ng/l)	گروه تمرین
* / ۰.۰۹	۰/۷۲۴	۲۱/۹۸±۳/۴۰	۲۲/۱۳±۴/۱۴	NO	گروه کنترل
				(µmol/l)	گروه تمرین
۰/۱۰۳	۰/۵۲۳	۸/۴۰±۱/۴۷	۸/۲۷±۱/۹۴	ES	گروه کنترل
				(ng/ml)	گروه تمرین

بررسی های درون گروهی و بین گروهی داده به روش اندازه گیری مکرر طرح ۲×۲

*: معناداری نسبت به گروه کنترل در سطح معناداری ۰/۰۱

¥: معناداری نسبت به گروه کنترل در سطح معناداری ۰/۰۵

بحث و نتیجه گیری

متابولیسم قند، چربی و مقاومت انسولینی می شود که سبب کاهش عوارض بیماری دیابت می شود (۲۳). هم سو با نتایج پژوهش حاضر مبنی بر کاهش عوامل خطرری قلبی عروقی متعاقب فعالیت بدنی منظم، ویزواری و همکاران (۲۰۱۸) نیز کاهش معنادار گلوکز ناشتا و مقاومت انسولینی را در پاسخ به فعالیت هوازی شدید در افراد دیابتی مشاهده کردند (۲۴). در پژوهش حاضر نیز بهبود حساسیت انسولینی مشاهده شد که از مکانیزم های درگیر می توان به مواردی مانند افزایش بیان ناقل گلوکز (GLUT₄) و بهبود آبشار سیگنالینگ انسولین اشاره کرد.

در این پژوهش ۸ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط سبب افزایش معنادار سطوح سرمی NO و VEGF نسبت به قبل از تمرین در زنان دیابتی شد که هم سو با نتایج قره داشی و همکاران (۲۵)، بشیری و همکاران (۲۶) می باشد. در پژوهش قره داشی و

در این مطالعه اثر هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط و تکرار ۵ جلسه در هفته، بر تغییرات شاخص های متابولیکی و سطوح سرمی VEGF NO و ES در زنان مبتلا به دیابت نوع دو بررسی شد. نتایج نشان دادند که مداخله تمرینی سبب کاهش معنادار در وزن و سطوح سرمی گلوکز ناشتا، تری گلیسیرید، کلسترول تام، لیپوپروتئین کم چگال نسبت به قبل از تمرین شد. هم چنین افزایش معنادار در سطوح سرمی NO و VEGF و لیپوپروتئین پر چگال نیز مشاهده شد. سطوح سرمی ES مقدار ناچیزی افزایش داشت که این افزایش، معنادار نبود.

اختلالات لیپیدی در شرایط دیابت مشاهده می شود به طوری که شیوع بیماری های قلبی و عروقی در افراد مبتلا به دیابت ۲-۴ برابر بیشتر گزارش شده است (۳). فعالیت بدنی منظم سبب کنترل

همکاران(۲۰۱۶)، ده هفته تمرین تناوبی سبب افزایش سطوح سرمی NO در زنان مبتلا به دیابت نوع دو شد. بشیری و همکاران(۲۰۱۵) نیز افزایش سطوح سرمی VEGF را در رت های دیابتی متعاقب ۸ هفته تمرین استقامتی مشاهده کردند. در حالی که ماهرو و همکاران(۲۰۱۴) گزارش دادند هشت هفته تمرین مقاومتی سبب تغییر معنادار در سطوح سرمی VEGF در موش های مبتلا به دیابت نوع دو نشد(۲۷). از طرفی رنجبر و همکاران در بررسی تاثیر فعالیت بدنی زیربشینه بر میزان فاکتور رشد اندوتلیال نشان دادند که میزان فعالیت بدنی از عوامل تاثیرگذار بر VEGF نمی باشند(۲۸). به نظر می رسد، پاسخ VEGF با توجه به نوع پروتکل تمرینی و وضعیت آمادگی آزمودنی ها متفاوت است.

کاهش عملکرد گیرنده انسولین ۱ (IRS-1) و فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز در مسیر سیگنالینگ انسولین که در دیابت دیده می شود، موجب کاهش تولید نیتریک اکساید سنتتاز اندوتلیالی و NO و در نتیجه اختلال در عملکرد اندوتلیال می شود(۲۹). افزایش سطح اسید چرب آزاد نیز در شرایط مقاومت به انسولین مانند دیابت نوع ۲ و چاقی مشاهده می شود(۳۰). این افزایش مقدار اسید چرب سبب تخریب عملکرد میتوکندری در سلول های اندوتلیال و تولید گونه های اکسیژن فعال (ROS) با افزایش تولید محصولات پیشرفته گلیکاسیون پیشرفته (AGES)، پروتئین کیناز C (PKC) و N استیل گلوکز آمین (glcNAC) و کاهش فعالیت نیتریک اکساید سنتتاز اندوتلیالی و به دنبال آن کاهش سنتز NO می شود(۳۰). کاهش تولید و فعالیت زیستی NO ناشی از مقاومت انسولینی در دیابت سبب عدم انبساط عروقی و پرفشار خونی می شود در نتیجه افزایش تولید و فعالیت آن سبب کاهش فشارخون و بهبود عملکرد اندوتلیال می شود. تنش برشی ناشی از فعالیت بدنی سبب افزایش نیتریک اکساید سنتتاز در سلول اندوتلیال می شود که NOS آزاد شده از سلول با کمک کمپلکس NADPH موجب تبدیل ال-آرژنین به ال-سیترویلین و افزایش NO می شود(۲۹) البته فعالیت ورزشی می تواند اتساع عروق وابسته به NO را بدون افزایش

در بیان نیتریک اکساید سنتتاز اندوتلیومی بهبود بخشد که از طریق افزایش دفاع آنتی اکسیدانی مانند افزایش سوپراکسید دیسموتاز و افزایش گلوتاتیون پروکسیداز توجیه می شود(۱). فعالیت بدنی هم چنین سبب افزایش سطوح هورمون های رشدی از جمله GH می شود که به تبع آن فعال سازی محور GH-IGF1 صورت گرفته و سبب افزایش میزان فاکتورهای آنژیوژنیک می شود. این محور از طریق فعالسازی فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز (IP3K) و AKT موجب افزایش فاکتور القاء کننده هیپوکسی (HIF) می شود که این فاکتور با اثرگذاری بر ناحیه پیشبرنده ژن VEGF سبب افزایش بیان آن می گردد و احتمالاً، از این طریق، افزایش بیان ژن فاکتورهای آنژیوژنیک را باعث می شود(۱-۳۰). از سوی دیگر، هورمون رشد عاملی برای فعال سازی نیتریک اکساید سنتتاز اندوتلیالی و تولید NO است که این مسیر نیز می تواند عاملی برای تحریک آنژیوژنز باشد(۷).

در پژوهش حاضر، هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط سبب افزایش غیرمعنادار سطوح سرمی ES نسبت به قبل از تمرین در زنان دیابتی شد که همسو با نتایج پژوهش نور شاهی و همکاران(۲۰۱۲) می باشد. در پژوهش نور شاهی و همکاران نیز افزایش غیر معنادار ES در بافت توموری موش های مبتلا به سرطان سینه متعاقب شش هفته تمرین استقامتی مشاهده شد(۱۷). از طرفی بریکسوس و همکاران(۲۰۰۸) نشان دادند ۶ ماه فعالیت ورزشی هوازی دوچرخه سواری موجب کاهش معنادار در سطوح سرمی ES در افراد چاق شد(۱۶). طلوعی و همکاران(۲۰۱۷) نیز کاهش معنادار سطوح سرمی اندواستاتین را پس از هشت هفته تمرین هوازی در زنان جوان گزارش دادند(۳۱). تحقیقات مختلف نتایج متناقضی را گزارش داده و بیشتر پژوهش های انجام شده اثر فعالیت حاد را بر تغییرات ES مورد مطالعه قرار داده اند، لذا تاثیر فعالیت طولانی مدت بر تغییرات اندواستاتین به خصوص در افراد مبتلا به دیابت نوع دو نیاز به مطالعات بیشتر دارد.

برخی مطالعات نشان دادند رهایش پروتئولیزی اندواستاتین توسط پروتئازهایی مانند ماتریکس

می رسد انجام منظم تمرین هوازی با شدت متوسط می تواند با تاثیر بر شاخص های متابولیکی و تغییر در سطوح سرمی عواملی مانند VEGF NO و ES سبب بهبود عملکرد اندوتلیال و به تبع آن کاهش در وقوع محدودیت های عروقی در افراد مبتلا به دیابت می شود و می تواند به عنوان راهکار غیر دارویی توصیه گردد.

سپاسگزاری

بدین وسیله از کلیه عزیزانی که ما را در انجام این پژوهش یاری دادند به خصوص بانوان شرکت کننده در پژوهش، کمال تشکر را داریم.
تاییدیه اخلاقی: پژوهش حاضر دارای کد اخلاق (IR.IAU.SARI.REC.1396.55) و شناسه کارآزمایی بالینی (IRCT20171104037225N1) می باشد. شرکت در جلسات تمرینی نیز با رضایت کامل کلیه داوطلبان بود.

References

- 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]. MJMS2018;21:125-31. (Persian) doi: journals.modares.ac.ir/article-30-16360-fa.htm
- Lotfi MH, Saadati H, Afzali M. [Prevalence of diabetes in people aged \geq 30 years the results of screen-ing program of Yazd Province Iran in 2012]. J Res Health Sci 2013;14: 88-92 (Persian).
- White A, McKay GA, Fisher M. Drugs for diabetes part 9 prescribing for patients with cardiac disease. Br J Cardiol 2012; 19: 85-9. doi:10.5837/bjc.2012.017
- Chang YC, Chuang LM. The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes: from molecular mechanism to clinical implication. Am J Transl Res 2010; 2: 316-31.
- Kantharidis P, Bo W, Rosemarie M, Carew, Hui Yaolan. Diabetes complications the microrna perspective. Diabetes 2011; 60: 1832-7. doi: 10.2337/db11-0082
- Salehi E, Khazaei M, Rashidi B, Haghjooye Javanmard Sh. [Effect of

متالوپروتئازها و سیستئین پروتئازها محقق می شود(۳۲). فشار مکانیکی حاصل از انقباض عضلانی و فشار وارده بر دیوار عروق و کشش سلول های اندوتلیال در زمان انجام فعالیت بدنی، سبب رهایش سیتواسکتون ها شده که خود مسبب آزاد شدن ماتریکس متالوپروتئاز و در نتیجه تجزیه ماتریکس برون سلولی و غشای پایه و رهایش اندوستاتین می شود(۳۱). از طرفی بیان شده اندوستاتین عامل ضد چاقی ناشی از رژیم غذایی است و با تاثیر بر مسیرهای سیگنالینگ لیپوژن و مهار آنژیوژن در بافت چربی سبب کاهش آن می شود(۳۳). از آن جایی که افزایش غیر معنادار اندوستاتین با افزایش معنادار نیتریک اکساید و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی همراه بود به نظر می رسد در این پژوهش، عامل مهم و تاثیرگذاری در کاهش فرآیند آنژیوژن نباشد.

با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه به نظر

- rosiglitazone on coronary angiogenesis in diabetic and control Rats]. J Isfahan Med Sch 2011;29:386-93 (Persian).
- Mehri Alvar Y, Sayevand Z, Erfaniadab F, Heydarimoghadam R, Samavatsharif MA, Karami S. [The effects of five weeks resistance training on some vascular growth factors in sedentary Men]. Sport Physiol 2016; 8: 15-30 (Persian).
- Jalali Z, Dabidiroshan V. The effect of regular endurance exercises and galbanum supplement on vascular function during chronic hypertension in male wistar Rats. Sport Biosci 2014; 6: 95-113 (Persian).
- Salehi E, Amjadi FS, Khazaei M. [Angiogenesis in health and disease role of vascular endothelial growth factor]. J Isfahan Med Sch 2011; 29: 213-226 (Persian). doi:10.1590/S0004-27302011000200002
- Mahrou M, Abbas Gaeini, Javidi M, Chobbineh S. [Changes in stimulating in stimulating factors of angiogenesis, induced by progressive resistance training in diabetic Rats]. Iranian J Diabetes Metab 2014; 14: 1-8 (Persian). doi://ijld.tums.ac.ir/article-1-5314-en.htm

11. Taherichadorneshin H, Ranjbar K, Nourshahi MA. [Review of response of angiogenic and angiostatic factors to exercise]. *Horizon Med Sci* 2017; 23: 331-8 (Persian). doi: [hms.gmu.ac.ir/article-1-2588-fa.htm](https://doi.org/10.2588-fa.htm)
12. Ferrari G, Cook D, Terushkin V, Pintucci G, Mignatti P. Transforming growth factor-BETA 1 (TGF- β 1) induced angiogenesis through vascular endothelial growth factor mediated apoptosis. *J Cell Physiol* 2009; 219: 449-58. doi:10.1002/jcp.21706
13. Abdollahi A, Hlatky L, Huber PE. Endostatin the logic of anti angiogenic thera. *Drug Resis Upd* 2005, 8:59-74. doi: 10.1016/j.drug.2005.03.001
14. Green DJ, Spence A, Halliwill JR, Cable NT, Thijssen DH. Exercise and vascular adaptation in asymptomatic humans. *Exp Physiol* 2011; 96: 57-70. doi:10.1113/expphysiol.2009.048694
15. Maiorana A, Odriscoll G, Cheetham C, Dembo L, Stanton K, Goodman C. The effect of combined aerobic and resistance exercise training on vascular function in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 860-6. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01439-5
16. 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: 126-9. doi:10.1136/bjism.2007.035188
17. Nourshahi M, Ghasemi BM, Ayyub B, Zoheyr HFS. [Effect of six weeks continuous aerobic training on tumoral tissue expression of vascular endothelial growth factor and endostatin in Mice with breast cancer]. *J Tabriz Uni Med Sci* 2012; 34: 82-89. (Persian)
18. Suhr F, Brixius K, de Marees M, Bolck B, Kleinoder H, Achtzehn S, Bloch W, Mester J. Effects of short-term vibration and hypoxia during highintensity cycling exercise on circulating levels of angiogenic regulators in humans. *J Appl Physiol* 2007; 103: 474-83. doi:10.1152/jappphysiol.01160.2006
19. Colberg Sh, Sigal R, Yardly J, Riddell M, dunstan D, Demosey P, et al. Physical activity exercise and diabetes a position statement of the american diabetes association. *Diabetes Care* 2016; 39: 2065-79.
20. Akbari Kamrani AA, Shams A, Abdoli B, Shamsipour Dehkordi P. The effect of low and moderate intensity aerobic exercise on self-concept in older adults. *Iranian J Ag* 2015; 10: 188-95.
21. Mollazadehesfanjani R, Arazi H, Rohi S, Mohammadi SM. [Effects of aerobic training on eating disorders in non-athlete female students]. *J Shahid Sadoughi Uni Med Sci* 2012; 20: 322-31. (Persian)
22. Takhshid M A, Ghasemi M. [Methods for assessing insulin sensitivity and resistance]. *J Lab Diagnos* 2014; 6 : 8-13. (Persian)
23. Bazyar F, Banitalebi E, Amirhosseini SE. [The comparison of two methods of exercise (intense interval training and concurrent resistance- endurance training) on fasting sugar, insulin and insulin resistance in Women with mellitus diabetes]. *Armaghane Danesh* 2016; 21: 123-34. (Persian)
24. Vizvari E, Farzanegi P, Abbaszadesourati H. Effect of vigorous aerobic exercise on serum levels of sirt1 fgf21 and fetuin a in Women with type II diabetes. *Med Lab J*2018; 12:1-6
25. Gharadashiafousi A, Gaeini AA, Gholamiborujeni B. [The effect of aerobic interval training on endothelial vasculature function in type 2 diabetes patient]. *Iranian J Rehabil Res Nurs* 2016; 2: 27-39. (Persian)
26. Bashiri J, Gaeini AA, Hadi H. [Endurance training affects muscular angiogenesis and serum VEGF concentration in diabetic Rats]. *Koomesh* 2015; 17: 123-32. (Persian)
27. Mahrou M, Gaeini A.A, Javidi M, Chobbineh S. [Changes in stimulating factors of angiogenesis induced by progressive resistance training in diabetic Rats]. *Iranian J Diabetes Metab* 2014; 14: 1-8. (Persian)
28. Ranjbar K, Nourshahi M, Hedayati M. [Effect of gender and physical activity on serum vascular endothelial growth factor at rest and response to submaximal exercise]. *Iran J Endocrinol Metab* 2011; 13: 294-300. (Persian)

29. Sandra J, Gerald F. Watts endothelial dysfunction in diabetes pathogenesis significance and treatment . *Rev Diabet Stud* 2013;10:133-56. doi: 10.1900/RDS.2013.10.133
30. Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113: 1888-904. doi:10.1161/circulationaha.105.563213
31. Toloueiazar J , Ravasi AA, Soori R, Akbarnejad A , Hematinfar M. The effect of 8 weeks aerobic training on angiogenesis and angiostatic factors in sedentary Women. *J Urmia Uni Med Sci* 2017; 27: 1032-40. (Persian) doi: 10.18869/acadpub.umj.27.12.1032
32. Seida A, Wada J, Kunitomi M, Tsuchiyama Y, Miyatake N, Fujii M, et al. Serum bFGF levels are reduced in Japanese overweight men and restored by a 6-month exercise education. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 1325-3. doi:10.1038/sj.ijo.0802408
33. Wang H, Chen Y, Lu X, Liu G, Yan Fu, Luo Y. Endostatin prevents dietary induced obesity by inhibiting adipogenesis and angiogenesis. *Diabetes* 2015; 64:2442-56 . doi: 10.2337/db14-0528

Effect of Moderate Aerobic Training on Serum Levels of Angiogenic and Angiostatic Factors in Women with Type 2 Diabetes

Vizvari E¹, Farzanegi P^{1*}, Abbaszadesourati H¹

(Received: January 7, 2018

Accepted: April 21, 2018)

Abstract

Introduction: One of the consequences of diabetes is an angiogenesis disorder. Physical activity plays an important role in the improvement of this disorder. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of moderate aerobic training on serum levels of angiogenic (NO, VEGF) and angiostatic (ES) factors in women with type 2 diabetes.

Materials & Methods: In this randomized clinical trial with pretest-posttest design, 28 women with type 2 diabetes, age range of 40-50 years, and mean weight of 70.58 ± 2.11 were randomly assigned into control and exercise groups (n=14). The training intervention included 8 weeks of moderate aerobic exercises (60-70% HR max) for 60 min each session and 5 times per week. Metabolic parameters and serum levels of NO, VEGF and ES were evaluated before and 48 h after the exercise protocol. Statistical analysis was performed using repeated measure ANOVA in SPSS software (Version 24) ($P < 0.05$).

Finding: Eight weeks of aerobic training in women with type 2 diabetes caused a significant increase in NO ($P=0.09$), VEGF ($P=0.014$), insulin sensitivity ($P=0.01$), and HDL ($P=0.040$). However, there was no significant increase in ES ($P=0.103$). Moreover a significant decrease was observed in weight, body mass index, fasting blood glucose, triglyceride, A1_C ($P=0.01$), low density lipoprotein ($P=0.029$), and cholesterol ($P=0.012$), compared to the control group. **Ethics code:** IR.IAU.SARI.REC.1396.55. **Clinical trial code:** IRCT20171104037225N1

Discussion & Conclusions: Mild regular aerobic exercise seems to have a protective effect against vascular problems due to the improvement of serum levels of angiogenesis and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes.

Keywords: Endostatin, Exercise, Lipid profile, Nitric Oxide, Type 2 diabetes, Vascular endothelial growth factor

1. Dept of Exercise Physiology, Faculty of Humanities, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

*Corresponding author Email: parvinfarzanegi@gmail.com