مجله دیابت و متابولیسم ایران. مهر- آبان ۱۳۹۳؛ دوره ۱۴ (شماره۱)۸-۱

# تغییرات عوامل تحریکی رگزایی ناشی از تمرین مقاومتی فزاینده در رت‌های دیابتی

مهرنوش مهرو*[۱]، عباسعلی گائینی[۱]، سیروس چوبینه[۱]، محسن جاویدی[۲]

## چکیده

**مقدمه:** فعالیت ورزشی کنترل کننده بیماری‌هاست و مشاهده گردیده است در مبتلایان به دیابت به‌ویژه دیابتی‌هایی که به فعالیت ورزشی می‌پردازند عوامل بازدارنده رگزایی کنترل شده و عوامل پیش برنده رگزایی تقویت می‌شود. هدف از پژوهش حاضر بررسی تغییرات عوامل تحریکی رگزایی ناشی از تمرین مقاومتی فزاینده در رت‌های دیابتی می‌باشد.

**روش‌ها:** تعداد ٢٤ سر رت نر ویستار با همگن سازی بر اساس وزن به دو گروه کنترل و تمرین تقسیم شدند. پروتکل تمرینی شامل یک نوبت ۱۰ تکراری بالا رفتن از نردبان تمرینات مقاومتی همراه با وزنه متصل به قاعده دم (با توجه به حداکثر ظرفیت حمل وزنه هر رت) سه جلسه در هفته و به‌مدت ۸ هفته بود. ٤٨ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، رت‌ها بی‌هوش شده و خون‌گیری از قلب انجام شد، سپس، سرم رت‌ها برای سنجش شاخص‌های VEGF، NO، گلوکز و انسولین استفاده شد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS16 انجام شد. سطح معناداری $\alpha <$ ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** نتایج آزمون t مستقل نشان داد در این پژوهش هشت هفته تمرین مقاومتی باعث افزایش معنی‌دار VEGF (P=۰/۷۷٦) و NO [P=۰/۹٤٦] سرم رت‌های نر دیابتی نشده است بلکه موجب کاهش معنی‌دار قند خون گردیده است (P=۰/۰۰۱)، اگرچه میزان انسولین خون بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری نداشت (P=۰/۹۳۱).

**نتیجه‌گیری:** به‌نظر می‌رسد تمرینات مقاومتی علی‌رغم بهتر شدن مقادیر گلوکز تأثیر مثبتی بر عوامل تحریکی رگزایی در رت‌های دیابتی ندارد.

**واژگان کلیدی**: رگزایی، عامل رشدی اندوتلیال عروقی، نیتریک اکساید، تمرین مقاومتی، رت‌های دیابتی

۱-گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۲-گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

***نشانی**: تهران، خیابان کارگر شمالی،دانشکده علوم ورزشی دانشگاه تهران، تلفن:۰۹۳٦٦۰۱۵۰٤۸،پست الکترونیک: M_Mahrou@ut.ac.ir

**تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۰۶/۲۷** **تاریخ درخواست اصلاح: ۱۳۹۳/۰۷/۲۹** **تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۸/۰۵**

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-22 ]

## مقدمه

بیماری‌های غیرمُسری به‌ویژه بیماری‌های قلبی- عروقی و دیابت، از جمله مشکلات مهم حوزه سلامت (در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه) و از دلایل اصلی مرگ و میر به شمار می‌آیند [۱]. بیماری‌های قلبی- عروقی عامل اصلی مرگ و میر در بیماران دیابتی به شمار می‌رود که از جمله آن‌ها می‌توان به بیماری عروق درشت (ماکروواسکولار) و بیماری عروق ریز (میکروواسکولار) از جمله رتینوپاتی، نفروپاتی و نوروپاتی و آرتریوپاتی دیابتی اشاره کرد که اختلال و آسیب آندوتلیالی، انسداد موضعی مویرگ‌ها، التهاب، تغییر در جریان خون و اختلالات پلاکتی را نیز در بر می‌گیرد [۲].

بررسی‌های انجام شده در سال‌های اخیر نشان می‌دهند فعالیت ورزشی، پیوسته عامل موثری در سلامت جسمی و روانی، کاهش یا تعدیل عوامل خطر سلامتی بوده و همواره مد نظر متخصصان علم سلامت و بهداشت می‌باشد. در واقع، فعالیت ورزشی یکی از سه پایه اصلی درمان دیابت (علاوه بر رژیم غذایی و داروها) در نظر گرفته می‌شود [۱].

تمرینات ورزشی باعث تغییرات گوناگونی در عملکرد قلبی و عروقی می‌شوند که از جمله آن‌ها می‌توان به کاهش فشار خون، کاهش تواتر قلبی، افزایش $VO2_{max}$، افزایش فعالیت آنزیم‌های هوازی و افزایش چگالی عروقی (رگ زایی) در عضله قلبی و عضله اسکلتی اشاره کرد [۳].

رگزایی[1] فرآیندی است که عملکرد اندوتلیوم را به‌سوی تولید عروق خونی جدید یا شاخه زدن به عروق خونی قبلی سوق می‌دهد [٤]. رگ‌زایی، نوعی سازگاری به تحریکات فیزیولوژیایی مانند تمرینات ورزشی است که افزایش نیازهای متابولیکی بافت را جبران می‌کند [٥]. رگزایی ارتباط تنگاتنگی با دیابت دارد. ضمناً کمبود رگزایی باعث اختلال در رشد و توسعه عروق جنین در مادران دیابتی می‌شود [٦].

باتوجه به یافته‌های مطالعات قبلی، مهم‌ترین تنظیم کننده‌های فرآیند رگزایی عبارتند از: نیتریک اکساید (NO) و VEFG. NO سبب گشاد شُدن رگ‌ها، ممانعت از انباشت پلاکت‌ها و لکوسیت‌ها در دیواره آندوتلیالی می‌شوند [۷]. VEGF تکثیر و تمایز سلول‌های اندوتلیال را تحریک می‌کند، نفوذپذیری عروقی را افزایش می‌دهد، از آپوپتوز[2] (مرگ برنامه‌ریزی شده سلول) سلول‌های اندوتلیال جلوگیری کرده و اتساع رگ‌های خونی را تنظیم می‌کند [۸]. عملکرد متقابلی بین NO و VEGF[3] وجود دارد، فعالیت VEGFR2 ولید NO را تحریک می‌کند درحالی که NO ممکن است بیان ژن VEGF را تحریک نماید [۹]. از این رو، در کنار درمان‌های دارویی، سایر درمان‌ها همواره مورد توجه پزشکان و در عین حال پژوهشگران این حوزه بوده است. در این میان، فعالیت ورزشی به یقین یکی از بهترین درمان‌های غیردارویی است.

مشاهده شده است در افراد دیابتی به‌ویژه دیابتی‌هایی که به فعالیت ورزشی می‌پردازند، عوامل بازدارنده آنژیوژنز کنترل و عوامل پیش برنده رگزایی تقویت می‌شود. در سال‌های اخیر در کنار استفاده از فعالیت‌های ورزشی استقامتی، توجیه ACSM در استفاده از فعالیت های ورزشی مقاومتی در پدیده رگزایی در بیماران دیابتی باعث رویکرد پژوهشی جدیدی به حوزه استفاده از فعالیت ورزشی در بیماران دیابتی شده است.

در یکی از تازه‌ترین این مطالعات، Shekarchizadeh و همکاران (۲۰۱۲) با اجرای ٤ هفته تمرین مقاومتی در موش‌های دیابتی به این نتیجه رسیدند که میزان غلظت NO در موش‌های دیابتی افزایش داشته، ولی باعث تغییری در میزان VEGF آن‌ها نشده است [۱۰]. در ادامه مطالعات، شکرچی زاده و همکاران (۱۳۹۱) نیز اجرای ٤ هفته تمرین مقاومتی در رت‌های سالم را مطالعه کرده‌اند. در مطالعه آن‌ها نیز تمرین مقاومتی باعث تغییری در عوامل NO و VEGF نشده است [۷].

از سوی دیگر، نورشاهی و همکاران (۱۳۹۲) در پژوهشی تأثیر ٦ هفته تمرین مقاومتی را بر مقدار VEGF و اندوستاتین بافت توموری موش‌های سرطانی سینه بررسی و گزارش کرده‌اند این دو پروتئین در بافت توموری تغییری نداشته و لذا نتیجه‌گیری کرده‌اند تمرین مقاومتی بر روند رگزایی بافت تومور و رشد آن بی تأثیر است [۱۱] به همین دلیل، هنوز پاسخ عوامل رگزایی به فعالیت‌های ورزشی مقاومتی مورد بحث و جدل است و پژوهشگران ادامه پژوهش‌ها با پروتکل‌های مختلف را اجتناب ناپذیر می‌دانند. از این رو هدف این پژوهش بررسی اثر یک

[1] Angiogenesis

[2] Apoptosis

[3] Vascular endothelial growth factor ( VEGF)

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-22 ]

دوره تمرین مقاومتی بر مقادیر پلاسمایی برخی از مهم‌ترین عوامل موثر بر رگزایی از جمله NO و VEGF در رت‌های دیابتی است.

## روش‌ها

مطالعه پیش رو به روش تجربی انجام شد. تعداد ۲۹ رت ویستار ۸ هفته‌ای با وزن ۱۳۰ تا ۱۵۰ گرم خریداری و به آزمایشگاه حیوانات منتقل شدند. پس از دو هفته، تعداد ۵ رت به‌عنوان گروه پایلوت انتخاب و با تزریق استرپتوزتوسین[1] (STZ) به آن‌ها، دیابت القا و از آن‌ها برای مطالعه مقدماتی استفاده شد. پس از انجام مطالعه آزمایشی، نمونه‌ها به دو گروه تمرین مقاومتی (n=۱۲) و کنترل (n=۱۲) تقسیم شدند. حیوانات در محیط با دمای ۳±۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ٤٥ تا ٦٠ درصد و تحت چرخه روشنایی- تاریکی (۱۲ ساعت نور ۱۲ ساعت تاریکی، ۷ شب تا ۷ صبح) نگه‌داری شدند.

### القای دیابت

دیابت با تزریق تک دوز استرپتوزتوسین، به مقدار ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (داخل صفاقی) القا شد. طبق این روش ٤٨ ساعت پس از تزریق، دیابت در رت‌ها ایجاد می‌شود. برای تایید دیابت، ٤ روز پس از تزریق استرپتوزتوسین با ایجاد جراحت کوچک در دم رت‌ها، یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرارداده شد و قند خون بالای ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، به‌عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد [۱۳، ۱۲]. پروتکل فعالیت ورزشی مقاومتی ۱۰ روز پس از القای دیابت شروع شد.

### پروتکل تمرین مقاومتی

تمرین مقاومتی مورد استفاده در این پژوهش شامل یک نوبت ۱۰ تکراری با تناوب استراحتی ۹۰ ثانیه‌ای، صعود از نردبان فعالیت ورزشی مقاومتی به ارتفاع ۱ متر و شیب ۸۵ درجه با وزنه متصل به قاعده دم بود. این پروتکل با توجه به مطالعات پیشین [١٦-١٤] و توانایی موش‌ها (با توجه به مطالعه پایلوت) و نیز خطوط راهنمای مربوط درباره اصول تمرین مقاومتی در دیابتی‌ها تعدیل شد [۱۸، ۱۷]. پروتکل فعالیت ورزشی مقاومتی طولانی مدت شامل ۸ هفته فعالیت ورزشی مقاومتی پیش‌رونده بود. هفته اول هفته آشنایی رت‌ها با پروتکل فعالیت ورزشی بود.

در انتهای هفته اول حداکثر ظرفیت حمل وزنه موش‌ها سنجیده شد و با شدت ۷۰ تا ۷۵ درصد حداکثر ظرفیت حمل وزنه خود، سه جلسه در هفته در ۷ هفته بعد به فعالیت ورزشی پرداختند. در انتهای هر هفته (جلسه سوم هفته) هفت تکرار با وزنه تعیین شده قبلی انجام می‌شد و در ٤-۳ تکرار بعدی با اضافه کردن وزنه‌های ۳۰ گرمی حداکثر ظرفیت حمل وزنه موش‌ها مجدداً مورد سنجش قرار می‌گرفت و هفته بعد با ۷۰ تا ۷۵ درصد حداکثر ظرفیت حمل وزنه جدید به فعالیت ورزشی می‌پرداختند. کلیه جلسات کاری ساعت ۸/۳۰ تا ۱۲ صبح انجام می‌شد. در این پژوهش تنها از تحریک نوک دم استفاده شد و از هیچ‌گونه شوک بادی یا الکتریکی برای تحریک حیوان به بالا رفتن از نردبان استفاده نگردید.

### جمع‌آوری نمونه‌ها

٤٨ ساعت پس از آخرین جلسه فعالیت ورزشی، رت‌ها پس از ناشتایی شبانه نمونه برداری شدند. زمان ٤٨ ساعت برای از بین رفتن پاسخ آخرین جلسه فعالیت ورزشی در نظر گرفته شد [۱۹]. ابتدا حیوان با ترکیبی از داروی زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم) و کتامین (۷۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم) به‌صورت تزریق درون صفاقی بی هوش شد. نمونه‌های خون مستقیم از قلب گرفته شد و پس از سانتریفیوژ با دور ۳۰۰۰ به‌مدت ۵ دقیقه، نمونه‌های سرمی بلافاصله با استفاده از ازت مایع منجمد و برای سنجش‌های بعدی به فریزر با دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد منتقل شدند.

### سنجش‌های بیوشیمیایی

**برای** سنجش VEGF در نمونه سرم از روش الایزای ساندویچی بهره گرفته شد ( Rat VEGF ELISA kit, Cusabio Biotech) برای اجرای روش، دقیقاً مطابق روش انجام آزمایش که در بروشور کیت توصیه شده بود، رفتار شد. در خصوص سنجش میزان نیتریک اکسید از واکنش رنگ سنجی شیمیایی با توجه به واکنش گریس با استفاده از کیت سنجش نیتریک

[1] Streptozotocin

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-22 ]

اکسید (Nitric Oxide Assay Kit, Cayman, USA) استفاده شد. انسولین سرم به روش الایزا با استفاده از کیت شرکت مرکودیا، ساخت سوئد (میزان حساسیت ۰/۰۷ µg/l) و میزان گلوکز سرم به روش فتومتریک با استفاده از کیت پارس آزمون (میزان حساسیت ۵ mg/dl)، ساخت ایران اندازه‌گیری شد.

### روش‌های آماری

پس از انجام آزمون K-S و اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون آماری t مستقل برای مقایسه بین گروهی استفاده شد. سطح معنی‌داری برای آزمون‌های آماری $\alpha \leq$ ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS 16 و ترسیم نمودارها با استفاده از نرم‌افزار Excel 2010 انجام گرفت.

## یافته‌ها

مقادیر گلوکز و انسولین پلاسما: نتایج آزمون t مستقل نشان داد در میزان گلوکز پلاسما اولیه تفاوت معنی‌داری بین گروه فعالیت ورزشی و کنترل وجود نداشت، ولی میزان گلوکز پلاسما پس از هشت هفته (انتهای پروتکل) در حد معنی‌داری در گروه فعالیت ورزشی نسبت به گروه کنترل کم‌تر بود (p=۰/۰۰۱) ، با وجود این، میزان انسولین پلاسما بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (p=۰/۹۳۱، جدول ۱).

**جدول ۱- میانگین و انحراف معیار تغییرات گلوکز پلاسما (mg/dl)و انسولین (µg/l)**

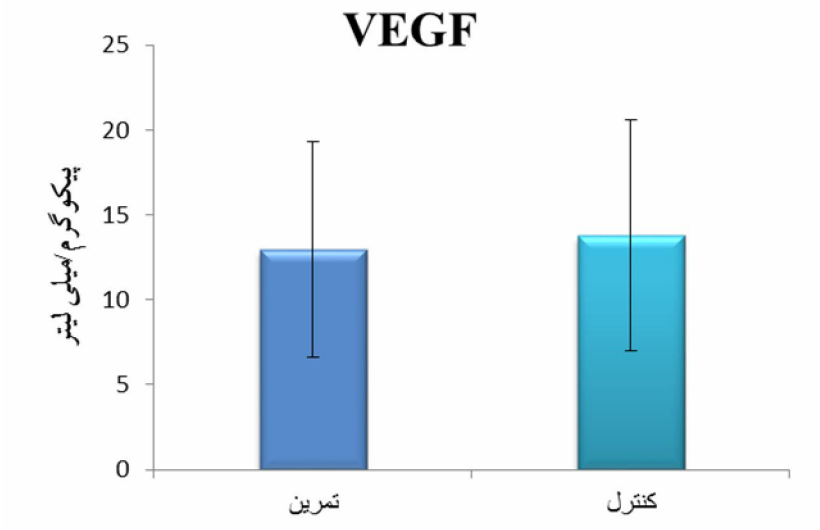
| گروه | گلوکز اولیه | گلوکز انتهای پروتکل | انسولین انتهای پروتکل |
|---|---|---|---|
| فعالیت ورزشی مقاومتی | ۷۲±۴۳۷ | ۱۷±۲۱۵ | ۰/۱۰۶±۰/۱۸۵ |
| کنترل | ۹۰±۴۳۸ | ۲۱±۲۴۷ | ۰/۱۴۶±۰/۱۸۰ |
| معنی‌داری | ۰/۹۵۵ | ۰/۰۰۱ * | ۰/۹۳۱ |

*اختلاف معنادار

### مقادیر VEGF سرم

نتایج آزمون t مستقل نشان داد اختلاف معنی‌داری بین میزان VEGF سرم در گروه فعالیت ورزشی مقاومتی و گروه کنترل وجود نداشت (p=۰/۷۷۶، شکل ۱) .

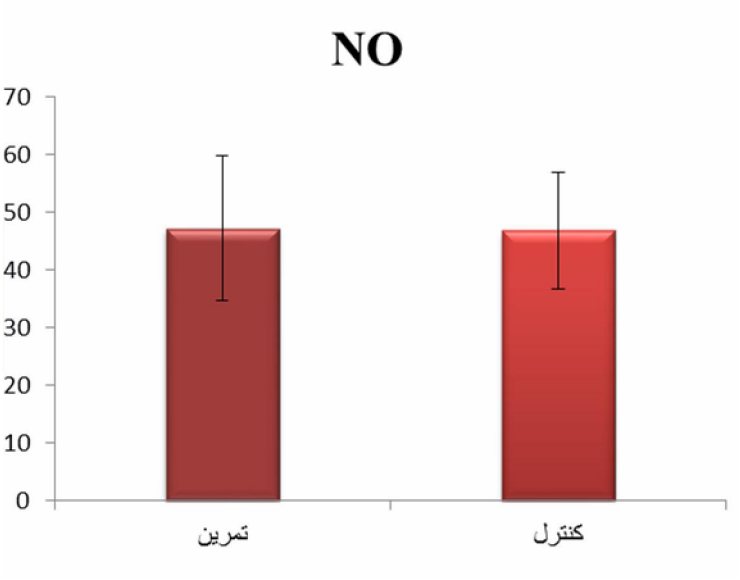
**مقادیر NO سرم:** نتایج آزمون t مستقل نشان داد اختلاف معنی‌داری بین میزان NO سرم در گروه فعالیت ورزشی مقاومتی و گروه کنترل وجود ندارد (p=۰/۹۴۶، شکل ۲).




**شکل ۱- میانگین مقادیر VEGF سرمی گروه‌ها**

گروه فعالیت ورزشی مقاومتی:۱۲ گروه کنترل:۱۲ نوع مطالعه: تجربی

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-22 ]




**شکل ۲- میانگین مقادیر NO سرمی گروه‌ها**

گروه فعالیت ورزشی مقاومتی:۱۲ گروه کنترل:۱۲ نوع مطالعه: تجربی

## بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد فعالیت ورزشی مقاومتی باعث کاهش معنی‌دار گلوکز در گروه فعالیت ورزشی نسبت به گروه کنترل شده است (p=۰/۰۰۱ جدول ۱). این کاهش بدون تغییر معنی‌دار در مقادیر انسولین بوده است. برخی مطالعات نشان داده‌اند یک جلسه فعالیت ورزشی مقاومتی در واقع حساسیت انسولینی را درست مثل یک جلسه فعالیت ورزشی استقامتی تحریک می‌کند که با افزایش بیان GLUT-4 عضله ارتباط دارد [۲۰]. Teixeiraو همکاران (۲۰۱۱) کاهش گلوکز خون را پس از یک جلسه فعالیت ورزشی و همچنین ۱۲ هفته شنا در موش‌های صحرایی دیابتی گزارش کرده‌اند [۱۹]. Yang و همکاران (۲۰۱۰) نیز کاهش معنی‌دار گلوکز خون در رت‌های چاق دارای مقاومت انسولینی را پس از ۱۰ هفته تمرین شنا گزارش کرده‌اند [۲۱]. در برخی مطالعات بیان شده است که کاهش گلوکز خون پس از فعالیت ورزشی ریشه در بهتر شدن عملکرد انسولینی و بهبود پاسخ سلول‌ها به انسولین دارد که با توجه به داده‌های مطالعه حاضر و عدم تفاوت مقادیر انسولین در گروه‌ها به‌نظر می‌رسد فعالیت ورزشی مقاومتی مستقل از تأثیر بر عملکرد انسولینی باعث بهبود قند خون می‌شود. بنابراین افزایش برداشت گلوکز ناشی از فعالیت ورزشی می‌تواند ریشه در افزایش بیان GLUT4 و IRS-1 ریشه در فعالیت ورزشی داشته باشد [۲۲].

نتایج پژوهش حاضر نشان داد اجرای هشت هفته فعالیت ورزشی مقاومتی باعث افزایش معنی‌دار در مقادیر سرمی VEGF رت‌های دیابتی نشده است. نتایج این پژوهش با مطالعات Shekarchizadeh و همکاران (۲۰۱۲) [۱۰] و شکرچی زاده و همکاران (۱۳۹۱) [۷]. موافق و با پژوهش‌های Gavin و همکاران (۲۰۰۷) [۲۳] و Trenerry و همکاران (۲۰۰۷) [۲٤] مخالف بود. شکرچی زاده با اجرای چهار هفته تمرین مقاومتی در رت‌های سالم تغییر معنی‌داری را در مقادیر پلاسمایی VEGF رت‌ها مشاهده نکرد و دلیل آن را زمان و شدت تمرین و زمان خون‌گیری اعلام و گزارش کرده‌اند به‌نظر می‌رسد تمرینات مقاومتی اثری بر مهم‌ترین عوامل رگزایی از جمله VEGF ندارد [۷]. در این راستا Shekarchizadeh و همکاران با اجرای همین پروتکل در رت‌های دیابتی تغییر معنی‌داری در مقادیر پلاسمایی VEGF مشاهده نکردند اما گزارش کردند مقادیر NO در این رت‌های دیابتی افزایش یافته است [۱۰].

در پژوهش‌های ناهمسو با پژوهش حاضر Gavin و همکاران با اجرای یک وهله پروتکل مقاومتی باز کردن زانو بر روی آزمودنی‌های مرد و زن سالم و غیرفعال و نمونه برداری عضلانی گزارش کردند که mRNA و پروتئین VEGF عضله

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-22 ]

اسکلتی و پلاسما افزایش معناداری یافته است و بیان نمودند تمرینات مقاومتی رگزایی عضلانی را بهبود می‌بخشد [۲۳]. در همین راستا Trenerry و همکاران با اجرای یک وهله فعالیت ورزشی مقاومتی گزارش کردند که مقادیر mRNA و پروتئین VEGF افزایش داشته است [۲٤].

علّت تفاوت در نتایج مطالعه پیش رو با دیگر پژوهش‌ها را می‌توان در نوع آزمودنی‌های مورد مطالعه دانست زیرا از آنجا که آزمودنی‌های این پژوهش رت‌های دیابتی بودند و دیابت باعث التهاب در بدن رت می‌شود و فعالیت ورزشی مقاومتی برای مقابله با این التهاب اثر بخش بوده است، و از طرفی با توجه به اینکه دوره تمرین هشت هفته بوده است، به نظر می‌رسد شدت التهاب ایجاد شده در رت‌ها زیاد بوده و تمرین مقاومتی تنها توانسته با کاهش عوامل رگزایی مقابله کند و افزایش معناداری در این مقادیر در گروه تمرین دیده نشد؛ اما در پژوهش‌هایی که آزمودنی‌های سالم را مورد بررسی قرار داده‌اند افزایش VEGF معنی‌دار بوده است.

نیروهای مکانیکی در تحریک VEGF و تغییر شکل شبکه عروق نقش دارند. چنانچه اگر در عروق جریان خون کم باشد سرانجام سلول‌های اندوتلیال به‌دلیل آپوپتوز از بین خواهند رفت [۲۵]. سلول‌های آندوتلیال پیوسته در معرض فشار مکانیکی ناشی از انقباض عضلانی‌اند و تنش وارده بر آندوتلیال یکی از عوامل آزادسازی VEGF می‌باشد. تحقیقات نشان داده است VEGF عضلاتی که در معرض اضافه‌بار، انقباض و هایپرمیا هستند افزایش می‌یابد [۲٦]. از آنجا که در زمان انجام فعالیت ورزشی مقاومتی سلول‌های آندوتلیال تحت کشش قرار می‌گیرند سرعت رهاسازی VEGF افزایش می‌یابد [۲۷]. همچنین، نشان داده شده است در زمان فعالیت ورزشی جریان خون عضلات فعال حدود ۱۰ تا ۲۰ برابر افزایش می‌یابد که این افزایش ناگهانی باعث ایجاد تنش برشی در عروق می‌شود [۲۸]. مشخص گردیده است فشارهای مکانیکی تولیدی ناشی از عضلات باعث تحریک آزادسازی NO و افزایش eNOS می‌شود و متعاقب آن تحقیقات زیادی نشان داده‌اند که NO در فعال‌سازی مسیر سیگنالی VEGF نقش کلیدی ایفا می‌کند [۲۹]. همچنین، این احتمال وجود دارد که کشش سلول‌های اندوتلیال باعث تجزیه غشای پایه و ماتریکس برون سلولی شده و شرایط لازم رگزایی را تسهیل کند [۲۷].

از آنجا که بیشتر مطالعات نقش بارز تمرینات استقامتی را بر افزایش فرآیند رگزایی برجسته کرده‌اند احتمال داده می‌شود که تمرینات استقامتی به‌علت ایجاد تغییرات بیشتر در دستگاه گردش خون محیطی و فعال‌سازی مسیرهای وابسته به کشش و فشارهای مکانیکی عروق نسبت به تمرینات مقاوتی در فرآیند رگزایی موثرتر باشد؛ اما از آنجا که در بیماران دیابتی تحلیل عضلانی و آتروفی اتفاق می‌افتد برای جبران این آسیب‌های عضلانی اجرای تمرینات مقاومتی از الزامات تمرینی این بیماران است و براساس نتایج پژوهش حاضر تمرینات مقاوتی باعث بهتر شدن نیمرخ گلوکزی در گروه کنترل شده است که یکی از عوامل التهاب در این بیماران که گلوکز زیاد در بافت‌ها می‌باشد با اجرای تمرینات مقاومتی قابل تعدیل است. پس تمرینات مقاومتی با بهبود نیمرخ گلوکزی و مقابله با کاهش سرمی VEGF (ناشی از کم تحرکی و التهاب دیابت) باعث بهتر شدن فرآیند رگزایی در این بیماران می‌شود.

نتایج این پژوهش نشان داد هشت هفته فعالیت ورزشی مقاومتی باعث افزایش غیر معنادار مقادیر NO سرمی رت‌های دیابتی شده است که با مطالعه شکرچی زاده و همکاران [۷] هم سو است. از علل عدم افزایش معنادار این پژوهش می‌توان به التهاب ناشی از دیابت در نمونه‌های مورد مطالعه اشاره کرد. هرچند نیمرخ گلوکزی در گروه تمرین بهتر شده است، اما تغییر معناداری در مقادیر NO سرمی رت‌ها دیده نشد. بیشتر مطالعات در زمینه NO تأثیر تمرینات هوازی را بررسی کرده‌اند که نتایج آن‌ها مخالف با مطالعه حاضر می‌باشد. در این زمینه در مطالعه‌ای Milkiewicz (۲۰۰۵) گزارش کرد مقادیر پروتئین eNOS و VEGF پس از تحریک الکتریکی بلندمدت افزایش می‌یابد [۳۰]. Laughlin و همکاران (۲۰۰۳) گزارش کرده‌اند فعالیت‌های ورزشی بلندمدت eNOC را افزایش می‌دهد و باعث بهبود آمادگی قلبی– عروقی می‌شود [۳۱]. Lloyd و همکاران (۲۰۰۳) نیز گزارش کردند تمرینات ورزشی استقامتی میزان mRNA و پروتئین eNOS را افزایش می‌دهد [۳۲].

یکی از مهم‌ترین عواملی که از اندوتلیوم آزاد می‌شود، NO است. NO، رادیکال آزادی است که به‌وسیله آنزیم NOسنتتاز از ال آرژنین ساخته می‌شود و در فرآیندهای گوناگونی مثل انتقال عصبی، اعمال عروقی، دفاع و التهاب درگیر است. NO سبب گشاد شدن رگ‌ها، ممانعت از انباشت پلاکت‌ها و

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-22 ]

همچنین ممانعت از چسبندگی لوکوسیت‌ها می‌شود [۳۳]. NO ضمناً عامل مهمی در ایجاد رگزایی می‌باشد [۳٤]. چنانچه گفته شد NO از راه تنش برشی در آندوتلیال، آزاد می‌شود. مطالعات گزارش کرده‌اند افزایش تنش برشی هنگام شروع تکثیر سلول‌های اندوتلیال و فرآیند رگزایی باعث آزاد شدن NO و افزایش VEGF می‌شود. تحقیقات زیادی نشان داده‌اند NO در فعال شدن مسیر سیگنالی VEGF نقش کلیدی ایفا می‌کند [۲۹]. از آنجا که یکی از سازوکارهای اصلی رهایش NO در عروق تنش برشی است و در تمرینات مقاومتی به‌علت اینکه گردش خون عمومی نسبت به تمرینات استقامتی ملایم‌تر است به‌نظر می‌رسد تمرینات مقاومتی تأثیر چندانی بر رهایش NO نداشته باشد و کاهش رهایش NO به کاهش VEGF منجر می‌شود و عامل رگزایی تا حدودی کاهش می‌یابد. از آنجا که چربی و گلوکز در گردش خون بیماران دیابتی افزایش می‌یابد به‌نظر می‌رسد که التهاب ایجاد شده در اثر انباشت بیش از حد گلوکز در بافت‌های بدن و ایجاد لخته‌های خون و ترومبوز در رگ‌ها از میزان گردش خون بکاهد و عوامل آنژیوژنیکی فرصت و شرایط بروز نیابند و رگزایی کم شود. یکی از علل احتمالی آن را می‌توان کاهش کشش دیواره اندوتلیال و تنظیم کاهشی مسیر های سیگنالی افزایش NO و VEGF ناشی از تنش برشی دانست.

## نتیجه گیری

به‌طور کلی، نتایج این پژوهش نشان می‌دهد هشت هفته فعالیت ورزشی مقاومتی موجب کم‌تر شدن گلوکز پایه پلاسما شده و بر عوامل تحریکی رگزایی (از جمله NO,VEGF) تأثیر معنی‌داری ندارد. از آنجا که تمرینات مقاومتی تأثیر مثبتی در کنترل آتروفی عضلانی و بهتر شدن نیمرخ لیپید و گلوکزی افراد مبتلا به دیابت دارد با احتیاط می‌توان گفت این نوع از تمرینات تاثیری بر افزایش روند رگزایی در این بیماران ندارد، به یقین، انجام پژوهش‌های کامل‌تری با ایجاد روند ملایم‌تر دیابت، می‌تواند به برخی از ابهامات موجود در این زمینه پاسخ دهد.

## مآخذ


۱. مومنان، امیرعباس؛ دلشاد، مریم؛ میرمیران، پروین؛ قنبریان، آرش؛ صفرخانی، مریم؛ عزیزی، فریدون. میزان کم تحرکی و عوامل مرتبط با آن در جمعیت بزرگسال تهرانی: مطالعه قند و لیپید تهران .*مجله غدد درون ریز و متابولیسم* ۱۳۹۰؛ دوره ۱۳، شماره ۵، ص ۵۰۳-٤۹۳.

۲. بهرامیان، آیدا؛ گائینی، عباسعلی؛ کردی، محمدرضا؛ صمدی، علی؛ جاویدی، محسن؛ نصیریان، آیدا. پاسخ و سازگاری آنزیم‌های $COX_2$، PGI2 و TXA2 به تمرین مقاومتی فزاینده در رت‌های ویستار دیابتی. *المپیک*، ۱۳۹۲؛ سال ۲۱، شماره ۳، (پیاپی ٦۳): ٦۱-۷۲.

3. Tang K, Xia FC, Wagner PD, & Breen EC. Exercise-induced VEGF transcriptional activation in brain, lung and skeletal muscle. *Respiratory physiology & Neurobiology* 2010; 170[1], 16-22.

4. Bobik A. The structural Basis of hypertwnsion vascular remodelling, rare faction and angiogenesis /arteriogenesis. *Journal of Hypertension* 2005, 23:1473–1475 2005; 23(8): 1473-5.

5. Wood RE, Sanderson BE, Askew CD, Walker PJ, Green S,Stewart IB. Effect of training on the response of plasma vascularendothelial growth factor to exercise in patients with peripheralarterial disease. *Clin Sci (Lond)* 2006; 111: 401-409.

6. B havar AR, Diabetic retinopathy: the latest in current management. *Retina* 2006; 26(6): 71-79.

۷. شکرچی زاده، پریوش؛ خزاعی، مجید؛ قراخانلو، رضا؛ کریمیان، جهانگیر؛ صفرزاده، علیرضا. اثر تمرین مقاومتی بر سطح پلاسمایی نیتریک اکساید، فاکتور رشد اندوتلیال عروق و گیرنده نوع یک آن در رت‌های سالم، فروردین. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۱؛ سال ۳۰ شماره ۱۷٦.

۸. پاک منش، هاجر، بررسی پاسخ مقادیر سرمی عامل رشد اندوتلیالی عروق به دونوع فعالیت ورزشی هوازی درمانده ساز و تناوبی خیلی (شدید) زنان جوان غیرفعال، پایان نامه کارشناسی ارشد، دانشگاه تهران، بهمن ۱۳۹۱.

9. Islami D, Bischof P, Chardonnens D. Modulation of placental vascular endothelial growth factor by leptin and Hcg. *Molecular human reproduction* 2003; 9(7),395-398.

10. Shekarchizadeh Esfahani P, Gharakhanlou R, Karimain J. Changes of plasma angiogenic factor during chronic resistance exercise in type 1 diabetic Rats. *Pakistan journal of medical sciences* 2012, vol, 28. No. 2, 328 – 332.

۱۱. نور شاهی، مریم؛ بابایی، ایوب؛ بیگدلی، محمدرضا؛ قاسمی بیرامی، مهدی. تأثیر شش هفته تمرین مقاومتی بر مقدار و


[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-22 ]

اندوستاتین بافت توموری در موش های مبتلا به سرطان سینه. مجله علوم زیستی ورزشی ۱۳۹۲؛ شماره ۱۷، ص۲۷-٤٦.

12. Salehi I, Mohammadi M, Farajnia S, Gaderi Sophi F, Badalzadeh R, Vatankhah AM. Effect of Regular Swimming on Oxidative Stress and Atherogenic Index in Blood of Diabetic Male Rats". Scientific *Journal of Hamadan University of Medical Sciences* 2007; 14[3];29-35.
13. Salehi I, Mohammadi M, Asadi Fakhr A. The Effect of Treadmill Exercise on Antioxidant Status in the Hearts of the Diabetic Rats. *Scientific Journal of Hamadan University of Medical Sciences* 2009; 16(2); 20-26.
14. de Cássia Cypriano Ervati Pinter R, Padilha AS, de Oliveira EM, Vassallo DV, de Fúcio Lizardo JH. Cardiovascular adaptive responses in rats submitted to mod erate resistance training. *Eur J Appl Physiol* 2008; 103(5): 605-13.
15. Farrell PA, Fedele MJ, Hernandez J, Fluckey JD, Miller JL 3rd, Lang CH, Vary TC, Kimball SR, Jefferson LS. Hypertrophy of skeletal muscle in diabetic rats in respon se to chronic resistance exercise. *J Appl Physiol* 1999; 87(3): 1075-82.
16. QiZ He J, Zhang Y, Shao Y, Ding S. Exercise training attenuates oxidative stress and de craes p53 protein content in skeletal muscle of t ype 2diabetic Goto-Kakizaki rats. *Free Radic Biol Med* 2011; 50(7): 794-800.
17. Marwick TH, Hordern MD, Miller T, Chyun DA, Bertoni AG, Blumenthal RS, PhilippidesG, RocchiniA. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk:a scientific stateme nt from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 119(25): 3244-62.
18. Gordon BA, Benson AC, Bird SR, Fraser SF. Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83(2): 157-75.
19. Teixeira de Lemos E, Pinto R, Oliveira J, Garrido P, Sereno J, Mascarenhas-Melo F, et al. Differential effects of acute [extenuating] and chronic [training] exercise on inflammation and oxidative stress status in an animal model of type 2 diabetes mellitus. *Mediators Inflamm* 2011; 253061: 15.
20. Koopman R, Manders RJ, Zorenc AH, Hul GB, Kuipers H, Keizer HA, van Loon LJ. A single session of resistance exercise enhanes insulin sensitivity forat least 24 h in healthy men. *Eur J Appl Physiol* 2005; 94(1-2): 180-7.
21. Hong-tao Y, Shu-gang L, Yong-cheng Z. Exercise contribute to attenuation of inflammation and oxidative stress in adipose tissue of IR rats. Proceedings of the 4th International Convention on Rehabilitation Engineering \& Assistive Technology; Shanghai, China. 1926071: Singapore Therapeutic, Assistive \& Rehabilitative Technologies (START) Centre 2010; p. 1-4.
22. Henriksen EJ. Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol* 2002; 93(2): 788-96.
23. Gavin TP, Drew JL, Kubik CJ, Pofahl WE and Hickner RC. Acute resistance exercise increases skeletal muscle angiogenic growth factor expression. *Acta Physiol* 2007; 191,139-146.
24. Trenerry MK, Carey KA, Ward AC, Cameron-Smith D. STAT3 signaling is activated in human skeletal muscle following acute resistance exercise. J Appl Physiol 2007; 102, 1483-1489.
25. Karamysheva AF. Mechanisms of angiogenesis. *Biochemistry (Moscow)* 2008; 73(7), 751-762.
26. Prior BM, Yang HT, & Terjung RL. What makes vessels grow with exercise training? *Journal of Applied Physiology* 2004; 97(3)], 1119-1128.
27. Iruela-Arispe ML. The Cell Biology of Angiogenesis. *Angiogenesis* 2005: 1-30.
28. Egginton S. Invited review: activity-induced angiogenesis. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology* 2009; 457(5), 963-977.
29. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers, H, Van Oosterom, AT, & De Bruijn EA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacological Reviews* 2004; 56(4), 549-580.
30. Milkiewicz M, Hudlicka O, Brown MD, Silgram H. Nitric oxide, VEGF, and VEGFR-2: interactions in activity-induced angiogenesis in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289(1): H336-43.
31. Laughlin MH, Pollock JS, Amann JF, Hollis ML, Woodman CR, Price EM. Training induces nonuniform increases in eNOS content along the coronary arterial tree 2001. *J Appl Physiol* 2001; 90(2): 501-10.
32. 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* 2005; 284(5): H1668-78.
33. Bates DO, Hillman NJ, Williams B, Neal CR, & Pocock TM. Regulation of microvascular permeability by vascular endothelial growth factors. *Journal of anatomy* 2002; 200(6), 581-597.
34. Cooke JP, & Losordo DW. Nitric oxide and angiogenesis. *Circulation* 2002; 105(18), 2133-2135.

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-22 ]

# CHANGES IN STIMULATING FACTORS OF ANGIOGENESIS, INDUCED BY PROGRESSIVE RESISTANCE TRAINING IN DIABETIC RATS

Mehrnoosh Mahrou[*1], Abbas Ali Gaeini[1], Mohsen Javidi[2],Sirous Chobbineh[1]

1. *Exercise Physiology, University of Tehran, Tehran, Iran*
2. *Cardiovascular Exercise Physiology, University of Shahid Beheshti, Tehran, Iran*

## ABSTRACT

**Background**: Exercise is very important factor in control of diseases. It also has been suggested that angiogenesis inhibitor factor is controlled and angiogenesis simulative factor is intensified on those who are suffering diabetic and doing physical activity. This study is aimed to evaluate the effect of Eight-week Resistance Training on unbalanced Angiogenesis in Diabetic male rats.
**Methods**: Twenty-four diabetic male Wistar rats were divided into two groups of control and training. Resistance training protocol includes one set of 10 times per day climbing the ladder suffering a weight connected to each rat tail [with respect to the maximum volume carrying each rat] for 3days a week and for 8 weeks. After 48 hour of the last training session, blood samples were taken from rat's hearts and VEGF, NO, glucose and insulin were determined regarding to serum sample taken. Analytical statistics examined with the use of SPSS16 software and considering $\alpha < 0.05$.
**Results**: this study of Eight-week Resistance Training resulted no significant increase on VEGF [P=0.776] and NO [p=0.946] in diabetic rats serum but there was a significant decrease in blood glucose [p=0.001]; however, no significant difference was observed in insulin level between the groups [p=0.93].
**Conclusion**: Despite resistance training appears to improve glucose levels in diabetic rats; it has no positive effect on the stimulation factors of angiogenesis.

**Keywords**: Angiogenesis, Vascular Endothelial Growth Factor, Nitric Oxide, Resistance Training, Diabetic Rats

[*] Sport Science Faculty of Tehran University, kargarShomali Street, Tehran, Iran.Tel: 09366015048, Email: M_Mahrou@ut.ac.ir

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-22 ]