پژوهش‌نامهٔ فیزیولوژی ورزشی کاربردی سال پانزدهم/شماره بیست و نهم/بهار و تابستان ۱۳۹۸

دریافت: ۹۷/۳/۱۲ پذیرش: ۹۷/۶/۳۱ ص ص: ۷۲-۵۷

تأثیر تمرین هوازی با دو شدت متفاوت بر برخی از عوامل آنژیوژنزی در بافت کلیه موش‌های صحرایی دیابتی

دکتر رزیتا فتحی[۱]، فرزاد فعلی[۲]، دکتر پژمان معتمدی[۳]، دکتر حمید رجبی[۴]، دکتر علی اکبر محمودی[۵]

چکیده

زمینه و هدف: در مبتلایان به دیابت به ویژه دیابتی‌هایی که به فعالیت ورزشی می‌پردازند، عوامل بازدارنده آنژیوژنز کنترل شده و عوامل پیش برنده آنژیوژنز تقویت می‌شود. هدف از پژوهش حاضر مقایسه اثرات تمرینات استقامتی با شدت متوسط و بالا بر برخی فاکتورهای محرک آنژیوژنز در بافت کلیه رت‌های نر دیابتی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: ۶۰ سر موش صحرایی نر به ۶ گروه (۱۰ سر در هر گروه): کم تحرک کنترل (SC)، دیابتی کم تحرک (SD)، دیابتی تمرین با شدت متوسط (DMT)، تمرین با شدت متوسط سالم (MT)، دیابتی تمرین با شدت بالا (DHT) و تمرین با شدت بالا سالم (HT) تقسیم شدند. پروتکل تمرینی شامل ۸ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط و بالا، ۵ جلسه در هفته و ۶۰ دقیقه در هر جلسه بود. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، موش ها بیهوش شدند و خون‌گیری و برداشت بافت کلیه برای سنجش گلوکز، VEGF و VEGFR1 انجام شد.

یافته‌ها: هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط و بالا باعث کاهش معنی‌دار گلوکز خون موش‌های دیابتی شد، اما این کاهش در گروه DMT بیشتر بود. همچنین هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط و بالا در هر دو گروه دیابتی باعث افزایش معنی‌دار VEGF (به ترتیب P = ۰/۰۰۲ و P= ۰/۰۰۰۱) نسبت به SD شد ولی در خصوص VEGFR1 فقط بین DHT نسبت به گروه SD تفاوت مشاهده شد (P= ۰/۰۰۷).

نتیجه‌گیری: در مقایسه با تمرینات هوازی با شدت بالا، تمرینات هوازی با شدت متوسط موجب کاهش بیشتر سطوح گلوکز و افزایش VEGF می شوند.

واژه‌های کلیدی: آنژیوژنز، VEGF، VEGFR1، تمرین هوازی، شدت تمرین، دیابت

۱ دانشیار دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، مازندران، ایران. نویسنده مسئول roz_fathi@yahoo.com

۲ دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی دانشگاه خوارزمی، کرج، البرز، ایران

۳ استادیار دانشکده علوم ورزشی دانشگاه خوارزمی، کرج، البرز، ایران

۴ استاد دانشکده علوم ورزشی دانشگاه خوارزمی، کرج، البرز، ایران

۵ استادیار گروه پزشکی ورزشی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

مقدمه

دیابت یک بیماری متابولیکی است که بر اساس برآوردهای ارائه شده حدود ۵ تا ۸ درصد افراد بزرگسال دنیا به آن مبتلا هستند (۱). شیوع بیماری دیابت در سال‌های اخیر، این بیماری را به یک نگرانی عمده‌ی سلامت عمومی تبدیل کرده است (۲). مطالعات نشان می‌دهد که بیماری دیابت نه تنها موجب اختلال گلوکز خون می شود، بلکه عوارض مزمنی را در ساختار و عملکرد عروق خونی در بافت‌های مختلف بدن به همراه دارد که این عوارض را می‌توان به دو دسته میکرو واسکولار[۱] (شامل رتینوپاتی[۲]، نوروپاتی[۳] و نفروپاتی[۴]) و ماکرو واسکولار[۵] (شامل بیماری عروق محیطی و بیماری قلبی- عروقی) تقسیم بندی کرد (۳). بعضی علائم دیابت شامل؛ تکرر ادرار، تشنگی بیش از اندازه، گرسنگی خیلی زیاد، کاهش وزن غیرعادی، افزایش خستگی، تحریک‌پذیری، تاربینی و تکرار عفونت‌ها می‌باشد. این پدیده در شرایط پاتوفیزیولوژیکی مانند رتینوپاتی و نفروپاتی دیابتی، آترواسکلروز، اندومتریوز[۶]، پر فشار خونی و رشد تومور دیده می‌شود (۴). به طور کلی، دیابت از نقطه نظر عروقی و آنژیوژنز، بیماری متناقضی می‌باشد، زیرا 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. در بیماری دیابت، نارسایی کلیوی به عنوان عامل مرگ و میر ناشی از دیابت مطرح است. یکی از آسیب‌های کلیه نفروپاتی است. ضایعات مهم در نفروپاتی دیابتی شامل ضایعات کلیوی و ضایعات عروقی کلیه می‌باشد (۵). همچنین نشان داده شده است که فقدان فعالیت بدنی و اتخاذ یک سبک زندگی غیر فعال از جمله عوامل اصلی هستند که به توسعه دیابت و بیماری‌ها و اختلالات مرتبط با آن کمک می‌کنند. از این رو، تشویق به فعالیت بدنی پایدار و مداوم در افراد مبتلا به اختلالات متابولیکی از قبیل چاقی و دیابت به الگوهای سبک زندگی سالم و منطقی کمک کننده خواهد بود. بررسی‌های انجام شده در سال‌های اخیر نشان می‌دهد تمرینات ورزشی مداوم 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 (۶). تمرینات ورزشی به لحاظ فیزیولوژیک باعث تغییرات گوناگونی در بدن می‌شوند (۷). آنژیوژنز[۷] فرآیندی است که عملکرد اندوتلیوم را به سوی تولید عروق خونی جدید یا شاخه زدن به عروق خونی قبلی سوق می‌دهد. آنژیوژنز، نوعی سازگاری به تحریکات فیزیولوژیایی مانند تمرینات ورزشی است که افزایش نیازهای متابولیکی بافت را جبران می‌کند. آنژیوژنز ارتباط تنگاتنگی با دیابت دارد و مهمترین سیستم سیگنالینگ تنظیم کننده تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیالی، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی[۸] (VEGF) و گیرنده‌هایشان است (۸).

VEGF تکثیر و تمایز سلول‌های اندوتلیال را تحریک می‌کند، از آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلول) سلول-های اندوتلیال جلوگیری می‌کند و اتساع رگ‌های خونی را تنظیم می‌کند. VEGF میتوژن قوی برای سلول‌های اندوتلیالی است که در شکل‌گیری عروق خونی، فرآیندی به نام آنژیوژنز شرکت می‌کند. به نظر می‌رسد عوامل مختلفی از قبیل؛ سایتوکاین‌ها، فاکتورهای رشد، فاکتورهای سرکوب کننده‌ی تومور در تنظیم تولید VEGF شرکت می‌کنند (۹). عملکرد متقابلی بین VEGF و نیتریک اکسید[۹] (NO) وجود دارد. فعالیت گیرنده فاکتور رشد اندوتلیال

1 Microvascular
2 Retinopathy
3 Neuropathy
4 Nephropathy
5 Macrovascular
6 Endometriosis
7 Angiogenesis
8 Vascular endothelial growth factor
9 Nitric Oxide

عروقی[1] (VEGFR1) تولید NO را تحریک می‌کند درحالی که NO ممکن است بیان ژن VEGF را تحریک نماید (۱۰). 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.

فعالیت‌های ورزشی از طریق افزایش حساسیت انسولینی بافت‌های محیطی باعث هیپوگلیسمی و کاهش عوارض دیابت در کلیه‌ها می‌گردند، که به نظر می‌رسد این امر با ازدیاد گیرنده‌های یاخته‌ای انسولین و یا ازدیاد حساسیت این گیرنده‌ها اتفاق افتد (۱۱). مطالعات گذشته تأثیر انجام تمرینات ورزشی بر روی نوارگردان در کاهش شدت عارضه نفروپاتی را مورد بررسی قرار دادند. نتایج این مطالعات نشان داد این تمرینات باعث کاهش میزان آلبومین اوری در افراد دیابتی می‌گردد (۱۲). همچنین نشان داده شده است که این تمرینات با کاهش گلیکوزوری می‌توانند منجر به کاهش آسیب‌های سلولی در توبول‌های کلیوی گردند (۱۳). به علاوه، سماواتی شریف و همکاران (۱۳۹۴) نشان دادند ۱۰ هفته تمرین هوازی بر میزان فیلتراسیون گلومرولی و سطوح اوره تأثیر مثبت داشته و موجب بهبود سطح اوره و کراتین خون می‌شود و همچنین می‌تواند به بهبود عوارض کلیوی در بیماران دیابتی نوع ۲ کمک کند (۱۴). محققان همچنین نشان دادند متعاقب فعالیت‌های ورزشی میزان بیان ژن مربوط به فاکتور رشد شبه انسولینی[2] (IGF1) در بافت کلیه افزایش می‌یابد. از آنجایی که این فاکتور نقش حفاظتی در سلول‌های کلیوی داشته و در بهبود هیپوگلیسمی و افزایش حساسیت انسولینی بافت‌های کبد و عضلات موثر می‌باشد. بنابراین نقش مثبت ورزش در کاهش عوارض دیابت مورد تأیید قرار می‌گیرد (۱۴). تاثیر تمرینات ورزشی بسته به مؤلفه‌های تمرین از جمله نوع، زمان، دوره و شدت می‌تواند متفاوت باشد. از این رو برای نشان دادن تاثیر تمرینات منظم ورزشی باید جنبه‌های مختلف آن مورد بررسی قرار بگیرد (۱۵). در این راستا، شکرچی زاده و همکاران (۱۳۹۱) نشان دادند تمرینات مقاومتی بر سطوح VEGF تاثیر معنی‌داری ندارد (۱۶). در حالی‌که Gavin و همکاران (۲۰۰۷) تغییرات معنی‌داری در سطوح VEGF پس از تمرینات مقاومتی را نشان دادند (۱۷). همچنین کراوس و همکاران(۲۰۰۱) نشان دادند که پس از دو و چهار ساعت فعالیت هوازی در افراد فعال و غیر فعال سطح VEGF افزایش می‌یابد (۱۸). دانگ و همکاران (۲۰۰۴) نیز در مطالعه ای تأثیر تمرینات ورزشی بر VEGF در موش های صحرایی را مورد بررسی قرار دادند. در پایان هفته اول، سوم و ششم میزان VEGF افزایش پیدا کرد (۱۹). هرچند که تاثیر تمرینات هوازی منظم بر سطوح VEGF مورد بررسی قرار گرفته است اما تاثیر شدت تمرین هوازی تا کنون مورد بررسی قرار نگرفته است. اگرچه فواید فعالیت ورزشی منظم در افراد دیابتی به خوبی ثابت شده است، منطق اساسی در خصوص نوع فعالیت ورزشی توصیه شده برای فواید سلامتی در این افراد به دلایل متعدد نامشخص باقی مانده است. حال با توجه به اهمیت نقش کلیه در بیماران دیابتی و نامشخص بودن مسیرهای محرک و یا مهار آنژیوژنز در تمرین هوازی با دو شدت متفاوت، پژوهش حاضر بر آن شد تا تأثیر تمرین هوازی با دو شدت متفاوت بر برخی از عوامل آنژیوژنزی در بافت کلیه موش‌های صحرایی دیابتی را بررسی کند.

مواد و روش‌ها

روش انجام پژوهش حاضر تجربی و از نوع پژوهش‌های بنیادی–توسعه‌ای است. ۶۰ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار با سن ۶ هفته و میانگین وزنی ۳۵/۸ ± ۱۹۱/۴۸ گرم از مرکز انستیتو پاستور ایران تهیه شدند. این حیوانات پس از انتقال به محیط حیوان‌خانه دانشگاه مازندران و آشنایی با محیط جدید به طور تصادفی به ۶ گروه (۱۰ سر در هر گروه)؛ کم تحرک کنترل (SC)، دیابتی کم تحرک (SD)، دیابتی تمرین با شدت متوسط (DMT)، تمرین

1 vascular endothelial growth factor receptor 1 2 Insulin-like growth factor 1

با شدت متوسط سالم (MT)، دیابتی تمرین با شدت بالا (DHT) و تمرین با شدت بالا سالم (HT) تقسیم شدند. تمامی مراحل پژوهش توسط کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی مازندران مورد بررسی و تایید قرار گرفت.

محیط پژوهش و غذا

موش‌ها پس از انتقال به آزمایشگاه با شرایط محیطی دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعت در قفس‌های پلی کربنات شفاف (هر قفس ۵ سر موش) نگهداری شدند. حیوانات با غذای ساخت شرکت بهپرور به صورت پلت و دسترسی آزاد و همچنین آب آشامیدنی از طریق بطری‌های ویژه در دسترس تغذیه شدند.

القای دیابت

القای دیابت با یکبار تزریق درون صفاقی محلول استرپتوزوتوسین[1] (STZ) تهیه شده از شرکت Sigma Aldrich کشور آلمان حل‌شده در بافر سیترات با ویژگی pH= ۴/۵ و غلظت ۰/۱ مولار و با دوز ۵۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان انجام شد. تمامی تزریق‌ها پس از ۱۸ ساعت ناشتایی انجام شد (۲۰). اندازه‌گیری گلوکز خون موش‌ها در سه مرحله پیش از تزریق STZ، ۴۸ ساعت پس از تزریق و پس از اتمام ۸ هفته تمرین ورزش هوازی بعد از ۱۰ ساعت ناشتایی صورت گرفت. ملاک دیابتی بودن، غلظت گلوکز خون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود (۲۰). تمامی موش‌های دریافت کننده STZ به دیابت دچار شدند. برای گروه کنترل نیز به منظور یکسان‌سازی اثر تزریق بافر سیترات ۰/۱ مولار با همان حجم مشابه به صورت درون صفاقی تزریق شد (۲۱).

پروتکل تمرینی

موش‌ها به مدت یک هفته با نحوه‌ی انجام فعالیت روی نوارگردان به صورت ۵ جلسه راه رفتن و دویدن با سرعت ۵ تا ۸ متر در دقیقه و شیب صفر درصد و به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه آشنا شدند. برای رسیدن به شدت تمرینی مورد نظر، به مدت ۲ هفته موش‌ها با یک برنامه افزایشی با سرعت ۱۶ متر در دقیقه به مدت ۲۴ دقیقه شروع و هر جلسه برای شدت متوسط هر جلسه به مقدار یک متر در دقیقه به سرعت و ۴ دقیقه به زمان و برای شدت بالا هر جلسه ۲ متر در دقیقه و ۴ دقیقه به زمان آنها اضافه شد تا به سرعت مورد نظر برسند. گروه تمرینی شدت متوسط، ۵ جلسه در هفته به مدت ۸ هفته روی نوارگردان بدون شیب ویژه‌ی جوندگان به مدت ۶۰ دقیقه و با سرعت ۲۵ متر در دقیقه و گروه تمرینی شدت بالا نیز ۵ جلسه در هفته به مدت ۸ هفته با زمان تمرین ۶۰ دقیقه و با سرعت ۳۴ متر در دقیقه روی نوارگردان جوندگان دویدند (۲۲). برنامه گرم کردن در ابتدای هر جلسه تمرینی به صورت دویدن به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۷ متر در دقیقه و سپس افزایش ۲ متر در دقیقه به سرعت نوارگردان به ازای هر دقیقه، برای رسیدن به سرعت مورد نظر انجام شد. برای سرد کردن در انتهای هر جلسه تمرینی نیز سرعت نوار گردان به طور معکوس کاهش یافت تا به سرعت اولیه برسد. تمامی برنامه تمرینی روی نوارگردان بدون شیب ساخت دانشگاه مازندران انجام شد.

جمع‌آوری نمونه‌ها

موش‌های تمام گروه‌های تحقیق در شرایط استراحتی (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی) با مخلوط کتامین و زایلازین با نسبت ۵ به ۲ بیهوش و سپس کشته شدند. کلیه موش‌ها جدا و بلافاصله پس از شستشو توسط آب

1 Streptozotocin

دیونیزه در مایع نیتروژن قرار داده شد و سپس در دمای ۷۵– درجه سانتی‌گراد منجمد شد. برای اندازه‌گیری شاخص‌های زیستی بافت، ابتدا کلیه با استفاده از مایع نیتروژن درون هاون دستی پودر شد و سپس ۰/۱ گرم (۱۰۰ میلی‌گرم) از پودر ساخته شده با ۱ میلی لیتر بافر PBS هموژنیزه شد. سپس محلول بدست آمده از آن به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه در دمای ۴ درجه سانتیگراد درون سانتریفیوژ یخچال‌دار سانتریفیوژ شد و سوپرناتانت بدست آمده برای سنجش شاخص‌های پژوهش مورد استفاده قرار گرفت.

سنجش بیوشیمیایی

سطوح پروتئینی VEGF به وسیله کیت الایزا شرکت Eastbiopharm ساخت چین با شماره کاتالوگ: CK-E30634 و به روش کمی ساندویچی (دامنه تغییرات ng/l ۳۰۰۰- ۱۰ و حساسیت ng/l ۵/۰۱) بر اساس دستورالعمل کیت، اندازه‌گیری شد. سطوح پروتئینی VEGFR1 به وسیله کیت الایزا شرکت Eastbiopharm ساخت چین با شماره کاتالوگ: CK-E30544 و به روش کمی ساندویچی (دامنه تغییرات ng/ml ۴۰- ۰/۱ و حساسیت ng/ml ۰/۰۵) بر اساس دستورالعمل کیت، اندازه‌گیری شد.

تحلیل آماری

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آمار توصیفی و استنباطی و نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۱ استفاده شد. از آزمون شاپیرو–ویلک برای نشان دادن توزیع طبیعی داده‌ها استفاده شد و با توجه به طبیعی بودن نحوه توزیع داده‌ها، از آزمون آماری پارامتریک آنالیز واریانس دوراهه و آزمون تعقیبی توکی به منظور سنجش تغییرات VEGF و VEGFR1و همچنین به منظور بررسی تفاوت‌های درون‌گروهی و برون گروهی گلوکز از آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌های مکرر و آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. به منظور رسم نمودارها نیز از نرم افزار اکسل نسخه ۲۰۱۶ استفاده شد. در تمام پژوهش، سطح معنی داری ۰/۰۵ ≥P در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

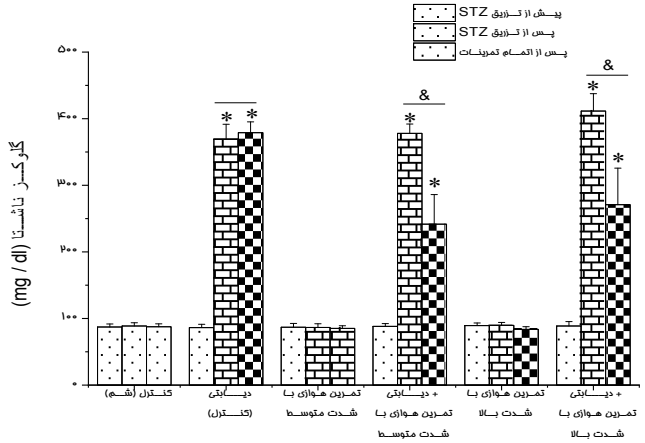
تغییرات میزان گلوکز ناشتا در گروه‌های مختلف

نمودار ۱، تغییرات میزان گلوکز ناشتا در گروه‌های مختلف تحقیق را نشان می‌دهد. هیچ تفاوت معنی‌داری در میزان گلوکز ناشتای موش‌های گروه‌های پژوهش پیش از تزریق STZ و دارونما وجود نداشت (p = ۰/۷۳). پس از تزریق مشاهده شد که در گروه‌های دریافت کننده استرپتوزوتوسین میزان قند خون ناشتا به طور معنی داری افزایش یافت (p < ۰/۰۰۱) و در حالی که در سایر گروه‌ها گلوکز خون ناشتا تغییری نداشت. همچنین اندازه‌گیری‌ها نشان داد که انجام تمرینات در گروه‌های دیابتی میزان گلوکز خون در حالت ناشتا را به طور معنی داری کاهش داد (p < ۰/۰۰۱) در حالی که در گروه دیابتی بی تمرین گلوکز به طور غیرمعنی داری نسبت به مرحله پس از تزریق افزایش یافت (p = ۰/۰۹۸).

تغییرات VEGF در یک دوره تمرین هوازی با شدت بالا

نمودار ۲ نشـــان می‌دهد که بین ســـطوح VEGF گروه‌های پژوهش تفاوت معنی دار وجود دارد (p < ۰/۰۰۱). همچنین بین سطوح DHT VEGF و SD تفاوت معنی دار ا ست (p< ۰/۰۰۱)، که این تغییرات در گروه DHT ۴۶/۸ در صد بالاتر از گروه SD بود. بنابراین ۸ هفته تمرین با شدت بالا ن سبت به گروه بی تمرین در موش‌های دیابتی تأثیر معنی داری بر مقادیر VEGF داشـته اسـت. از سـوی دیگر، نتایج نشـان داد که بین سـطوح کلیوی VEGF در گروه‌های HT و SC تفاوت غیر معنی دار بود، که این تغییرات درگروه HT نسـبت به گروه SC ۳/۲

در صد کاهش یافته است و تمرین با شدت بالا در موش‌های سالم نتوانسته تأثیر معنی داری بر سطوح VEGF داشته باشد. در مقایسه موش‌های تمرینی با شدت بالا، مشخص شد که بین سطوح VEGF گروه DHT نسبت به گروه HT تفاوت غیرمعنی دار بود (p=۰/۹۹)، که نشـــان می‌دهد القای دیابت در موش‌های تمرین کننده بر مقادیرVEGF اثر نداشته است.



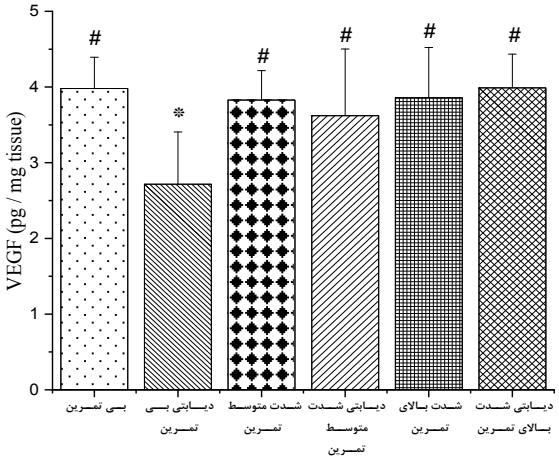
نمودار ۱. تغییرات گلوکز ناشتا در گروه‌های مختلف. علامت * نشانه تفاوت معنی دار نسبت به مرحله پیش از تزریق استرپتوزوتوسین و علامت & نشانه تفاوت معنی دار بین مرحله پس از تزریق استرپتوزوسین و مرحله پس از اتمام تمرینات است.

تغییرات VEGF دریک دوره تمرین هوازی با شدت متوسط

نمودار ۲ نشان می‌دهد که بین سطوح VEGF گروه‌های مختلف پژوهش تفاوت معنی دار وجود دارد (۰/۰۰۱ > p)، در مقایسه دو گروه DMT و SD، سطوح VEGF به طور معنی داری در گروه تمرین کرده افزایش یافت (p=۰/۰۱۹)، که سطوح تغییرات VEGF در گروه DMT ۳۳/۵٪ درصد بالاتر از گروه SD بود. بنابراین می‌توان معنی دار بودن آن را پذیرفت. همچنین مشخص شد که سطوح VEGF در گروه MT نسبت به گروه SC تغییر معنی داری نداشت (p=۰/۹)، که مشاهده شد VEGF در گروه‌های MT متوسط نسبت به گروه SC ۴/۲ درصد کاهش یافت. لذا تمرین با شدت متوسط بر سطوح VEGF موش‌های سالم تأثیر معنی داری ندارد. از سوی دیگر، بین سطوح VEGF در گروه‌های DMT نسبت به MT تفاوت معنی داری وجود نداشت (p=۰/۹). بنابراین القای دیابت در موش‌های تمرین کرده با شدت متوسط تغییری در سطوح VEGF به وجود نیاورد.

تغییرات VEGF در گروه‌های تمرینی با شدت بالا و متوسط

در مقایسه گروه‌های MT و HT مشخص شد که سطوح VEGF کلیه در گروه HT نسبت به گروه MT ۷۸ درصد بیشتر بود. علاوه بر این، سطوح VEGF در گروه DHT نسبت به گروه DMT ۹/۹ درصد بالاتر بود.



نمودار۲. مقادیر VEGF بافت کلیه بر اساس میانگین و انحراف استاندارد را نشان می‌دهد. علامت * نشانه تفاوت معنی دار نسبت به گروه بی تمرین و علامت # نشانه تفاوت معنی دار نسبت به گروه دیابتی بی تمرین می‌باشد. مقدار معنی داری در سطح(P≤۰/۰۵) در نظر گرفته شده است.

تغییرات VEGFR1 در یک دوره تمرین هوازی با شدت بالا

نمودار ۳ تفاوت معنی دار بین سطوح VEGFR1 را در گروه‌های تحقیق تایید می‌کند (p=۰/۰۱۰). مشخص شد که سطوح VEGFR1 در گروه DHT نسبت به گروه SD به طور معنی داری بیشتر است (p=۰/۰۰۷) و ۸ هفته تمرین با شدت بالا در گروه دیابتی توانست سطوح VEGFR1 را ۳۷/۸ درصد افزایش دهد. بنابراین می‌توان تأثیر تمرین هوازی با شدت بالا بر سطوح VEGFR1 بافت کلیه را پذیرفت. اما مشاهده شد که درگروه HT نسبت به گروه SC، سطوح VEGFR1 به طور معنی داری تغییر نیافت، و سطوح VEGFR1 HT ۲/۳ درصد کمتر از گروه SC بود. بنابراین تمرین با شدت بالا در موش‌های سالم تأثیر معنی داری بر سطوح VEGFR1 ندارد. از سوی دیگر، سطوح VEGFR1 در گروه DHT نسبت به HT تفاوت معنی داری نداشت (p=۰/۹). لذا القای دیابت بر روی سطوح VEGFR1 در موش‌های تمرین کرده با شدت بالا تأثیری نداشت.

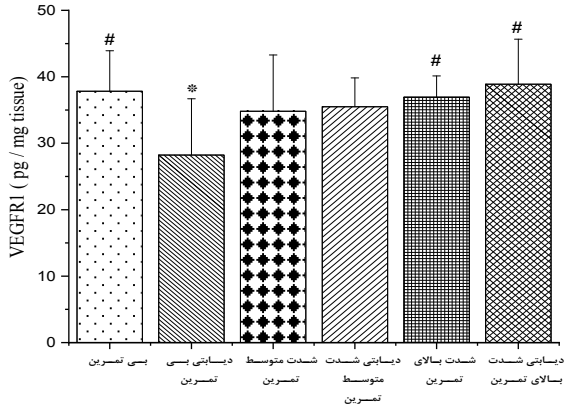
تغییرات VEGFR1 در یک دوره تمرین هوازی با شدت متوسط

یافته‌ها نشان داد که تفاوت بین سطوح VEGFR1 در گروه‌های مختلف، معنی دار می‌باشد (p=۰/۰۱)، اما نتایج به دست آمده مشخص کرد که بین سطوح VEGFR1 درگروه‌های DMT و SD تفاوت معنی داری وجود ندارد (p=۰/۱۴)، و تمرین با شدت متوسط در موش‌های دیابتی بر مقادیر VEGFR1 تأثیر معنی داری نداشته است. همچنین نتایج بیانگر عدم تفاوت معنی دار سطوح VEGFR1 در گروه‌های MT و SC بود (p=۰/۹۰) و در نتیجه تمرین با شدت متوسط سطوح VEGFR1 در موش‌های سالم را تغییر نداد. همچنین، مقایسه گروه‌های تمرین کرده با شدت متوسط با یکدیگر نشان داد که سطوح VEGFR1 در گروه دیابتی شده تفاوت معنی داری با گروه

سالم نداشت.

تغییرات VEGFR1در گروه‌های تمرینی با شدت بالا و متوسط

یافته‌ها نشان داد که سطوح VEGFR1 در گروه HT نسبت به گروه MT ۶/۹ درصد بیشتر بود و سطوح VEGFR1 در گروه DHT نسبت به گروه DMT ۹/۵ درصد افزایش داشته است.



نمودار۳. مقادیر VEGFR1 بافت کلیه بر اساس میانگین و انحراف استاندارد را نشان می‌دهد. علامت * نشانه تفاوت معنی دار نسبت به گروه بی تمرین و علامت # نشانه تفاوت معنی دار نسبت به گروه دیابتی بی تمرین می‌باشد. مقدار معنی داری در سطح(P≤۰/۰۵) در نظر گرفته شده است.

تغییرات نسبت VEGF/VEGFR1 در یک دوره تمرین هوازی با شدت بالا

نمودار ۴ تغییرات نسبت VEGF/VEGF1 را در گروه‌های تحقیق نشان می‌دهد. مشخص شد که بین نسبت VEGF/VEGF1 در گروه‌های پژوهش پس از اجرای ۸ هفته تمرین هوازی با شدت بالا هیچ تفاوت معناداری وجود نداشت.

تغییرات VEGFR1 در یک دوره تمرین هوازی با شدت متوسط

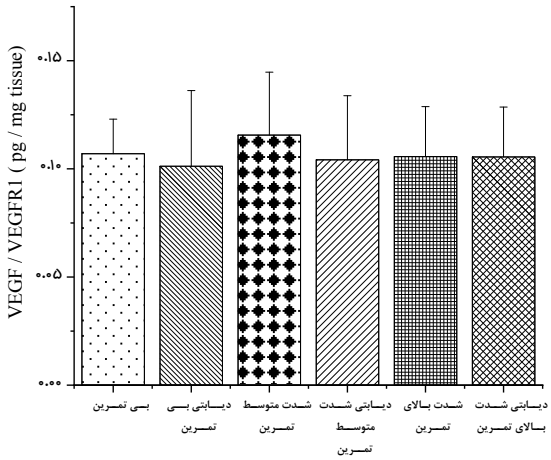
نمودار ۴ تغییرات نسبت VEGF/VEGF1 را در گروه‌های تحقیق نشان می‌دهد. مشاهده شد که هیچ تفاوت معناداری بین نسبت VEGF/VEGF1 در گروه‌های پژوهش پس از اجرای ۸ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط وجود نداشت.

بحث و بررسی

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که انجام تمرینات در همه گروه‌های تمرینی سطوح گلوکز خون در حالت ناشتا را به طور معنی‌داری کاهش داد. همسو با تحقیق حاضر، تکسیرا[1] و همکاران (۲۰۱۱) کاهش گلوکز خون را پس از یک جلسه فعالیت ورزشی و همچنین ۱۲ هفته شنا در موش‌های صحرایی دیابتی گزارش کرده اند (۲۳). هانگ-تائو[2] و

1 Teixeira 2 Hong-tao

همکاران (۲۰۱۰) نیز کاهش معنی‌دار گلوکز خون در رت‌های چاق دارای مقاومت انسولینی را پس از ۱۰ هفته تمرین شنا گزارش کرده‌اند (۲۴).



نمودار۴. نسبت VEGF/VEGF1 بافت کلیه بر اساس میانگین و انحراف استاندارد را نشان می‌دهد. هیچ تفاوت معنی داری بین نسبت VEGF/VEGF1 در گروه‌های پژوهش مشاهده نشد. مقدار معنی داری در سطح(P≤۰/۰۵) در نظر گرفته شده است.

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. بنابراین افزایش برداشت گلوکز ناشی از فعالیت ورزشی می‌تواند ریشه در افزایش بیان GLUT۴ و IRS-۱ در فعالیت ورزشی داشته باشد (۲۵). کاهش گلوکز خون می‌تواند از نفروپاتی کلیه‌ها جلوگیری کند. همچنین، همسو با تحقیق حاضر نشان داده شد که فعالیت‌های ورزشی با ایجاد هیپوگلیسمی باعث کاهش دریافت گلوکز در توبول‌های کلیوی شده و بدین صورت بازجذب گلوکز در توبول‌های کلیوی و بازجذب سدیم در سلول‌های توبولی کاهش می‌یابد، از طرف دیگر آسیب‌های عروقی کاهش یافته و بافت گلومرولی آسیب ندیده و بنابراین مانع از افزایش ضخامت غشاء و ماتریکس مزانژیال شده و از این طریق باعث افزایش کارایی گلومرول‌ها می‌گردد (۲۶). از نتایج تحقیقات مختلف درمی یابیم تمرین ورزشی یکی از عوامل مهم در جلوگیری از بروز بیماری کلیوی در بیماران دیابتی است که بایستی مورد توجه قرار گیرد.

از دیگر نتایج این تحقیق این بود که ۸ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط و بالا باعث افزایش معنی‌داری در سطوح VEGF بافت کلیه موش‌های دیابتی شد که این افزایش در گروه استقامتی با شدت بالا بیشتر بود. همسو با تحقیق حاضر گاوین[1] و همکاران (۲۰۰۴) نشان دادند ۶۰ دقیقه دوچرخه سواری با شدت ۵۰ درصد VO2max بیان VEGF mRNA را تا تقریباً ۴/۵ برابر افزایش می‌دهد (۲۷). در مقابل، بریکسیوس[2] و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند ۶۰ دقیقه دویدن و ۹۰ دقیقه دوچرخه سواری با شدت متوسط به مدت ۶ ماه، سه بار در هفته موجب تغییر سطوح VEGF سرمی در افراد چاق نشده است (۲۸). به نظر می‌رسد یکی از دلایل تناقض با تحقیق حاضر

1 Gavin 2 Brixius

نمونه‌های پژوهش باشد که در آن نمونه‌های انسانی موضوع پژوهش بوده ولی در تحقیق حاضر از نمونه‌های حیوانی استفاده شد. طولانی بودن مدت زمان تمرین نیز می‌تواند یکی دیگر از دلایل تناقض باشد. و در نهایت این که در تحقیق حاضر، نمونه‌ها دیابتی شدند ولی در پژوهش بریکسیوس و همکاران (۲۰۰۸)، مردان مسن ۵۰ تا ۶۰ سال دارای اضافه وزن بودند (۲۸). با مقایسه تمرینات تحقیق حاضر و با توجه به این که تفاوت معنی‌دار بین سطوح VEGF در گروه‌های دیابتی شدت بالا و متوسط وجود ندارد، ولی میزان VEGF درتمرین هوازی با شدت بالا ۹/۹درصد بیشتر است. با احتیاط می‌توان گفت استفاده از تمرینات هوازی با شدت متوسط می‌تواند موثرتر واقع شود، زیرا با کاهش بیشتر قند خون نسبت به تمرین هوازی با شدت بالا از نفروپاتی دیابتی جلوگیری می‌کند و از طرفی سطوح VEGF کمتر نسبت به تمرین هوازی باشدت بالا آنژیوژنز کمتری در آن رخ می‌دهد که آسیب کمتری به کلیه می‌رسد. اصطلاح پارادوکس آنژیوژنز در دیابت اشاره به حضور همزمان شرایط پرو و آنتی آنژیوژنیک به صورت توأم در این بیماری دارد (۲۹) و شواهد روزافزونی وجود دارد که نشان می‌دهد، حدود نیمی از بیماران دیابتی در طول عمر خود علائم صدمه کلیوی را دارا هستند که نفروپاتی دیابتی شایع ترین عارضه کلیوی دیابت محسوب می‌شود (۳۰).

بیماران دیابتی خود دارای هایپر گلیسمی هستند و افزایش آنژیوژنز باعث افزایش دریافت گلوکز در توبول‌های کلیه می‌شود و با بازجذب گلوکز در توبول‌های کلیوی افزایش یافته بافت گلومرولی آسیب می‌بیند ولی فعالیت های ورزشی با ایجاد هیپوگلیسمی باعث کاهش دریافت گلوکز در توبول‌های کلیوی شده و بدین صورت بازجذب گلوکز در توبول‌های کلیوی و بازجذب سدیم در سلول‌های توبولی کاهش می‌یابد، از طرف دیگر آسیب‌های عروقی کاهش یافته و بافت گلومرولی آسیب ندیده و بنابراین مانع از افزایش ضخامت غشاء و ماتریکس مزانژیال شده و از این طریق باعث افزایش کارایی گلومرول‌ها می‌گردد (۲۶, ۳۱).

همچنین در پژوهش حاضر مشاهده شد که VEGF در گروه‌های ۸ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط و ۸ هفته تمرین هوازی با شدت بالا نسبت به گروه بی تمرین کاهش غیرمعنی‌داری داشت. که در پژوهشی ناهمسو، شعبانی و همکارانش (۱۳۹۵) نشان دادند ۸ هفته تمرین تناوبی با شدت ۹۰–۱۰۰ درصد VO2 max می‌تواند بر بیان VEGF بافت قلب تأثیر مثبت بگذارد و سبب افزایش آن شود. هر چند افزایش این مقادیر در عضلهٔ قلب معنی‌دار نبود (۳۲) و می‌توان بیان کرد این تفاوت به شدت فعالیت و مدت زمان آن و خود بافت مربوط باشد.

یافته‌ها این تحقیق تفاوت معنی‌دار بین سطوح VEGFR1 را در گروه‌های تحقیق تأیید کرد. یافته‌ها نشان داد ۸ هفته تمرین با شدت بالا در گروه دیابتی توانست سطوح VEGFR1 را ۳۷/۸ درصد افزایش دهد. بنابراین می‌توان تأثیر تمرین هوازی با شدت بالا بر سطوح VEGFR1 بافت کلیه را پذیرفت. گیرنده VEGFR1 می‌تواند یک تنظیم کننده منفی باشد و از آسیب کلیوی جلوگیری کند و با خاصیت آنتی آنژیوژنزی که دارد، VEGFR1 اولین گیرنده VEGF است که شناسایی شده است اما اعمال آن هنوز به طور کامل شناخته شده نمی‌باشد. گیرنده‌ی نوع I باعث تنظیم منفی فعالیت VEGFA بر روی سلول‌های اندوتلیال و تقسیم آن‌ها می‌شود (۳۳). علاوه بر این، VEGFR1 دارای فرم محلول است که تحت عنوان sFlt-1 (Soluble fms-like tyrosine kinase-1) خوانده می‌شود. این گیرنده‌ی محلول به دلیل این که فاقد قسمت داخل غشایی و قسمت تیروزین کینازی است، نمی‌تواند پیام ایجاد کند و بدین صورت یک گیرنده‌ی فاقد عمل می‌باشد .این گیرنده با اتصال به VEGF مانع اثر این لیگاند

روی گیرنده‌ی اصلی VEGF یعنی VEGFR2 می‌شود. بنابراین افزایش گیرنده‌ی نوع I و بخصوص نوع محلول آن باعث کاهش اثر VEGF می‌شود (۳۴).

باتوجه به تحقیقات انجام شده در سال‌های اخیر VEGFR1 به خاطر داشتن ناحیه خارج سلولی که با تمایل بالا به فاکتور رشد اندوتلیال عروقی متصل می‌شود، ممکن است یک تنظیم کننده منفی آنژیوژنز در مراحل اولیه جنینی عمل نماید. بنابراین به علت خاصیت تیروزین کینازی ضعیفی که دارد نقش اندکی در بروز اثر زیست شناختی VEGF ایفا نماید (۳۵). یک خصوصیت مهم دیگر VEGFR1 این است که ژن بیان کننده آن نه تنها یک mRNA کامل را کد می‌کند، بلکه همان ژن مسئول تولید یک mRNA کوتاه‌تری است که شکل محلول پروتیین VEGFR1 را تولید می‌کند. شکل محلول فقط دارای دمین‌های خارج سلولی است و ممکن است مهارکننده طبیعی VEGF-A باشد (۳۶). این ویژگی منحصر به فرد VEGFR1 این مسئله را پیشنهاد می‌کند که ممکن است این گیرنده از طریق دمین‌های متصل شونده به لیگاند خود به عنوان یک تنظیم کننده منفی در آنژیوژنز عمل نماید و در عین حال از طریق خاصیت تیروزین کینازی‌اش به عنوان یک تنظیم کننده مثبت در آنژیوژنز باشد (۳۷). فونگ[1] و همکاران (۱۹۹۵) گزارش دادند که موش‌های جهش یافته‌ی فاقد VEGFR1 در یکی از مراحل جنینی خود به علت بیش از حد عروق و عدم سازماندهی آنها از بین می‌روند و بر اساس این یافته‌ها می‌توان گفت که به احتمال زیاد VEGFR1 به عنوان یک تنظیم کننده منفی آنژیوژنز در دوران جنینی عمل کند (۳۸). هیراتسوکا[2] و همکاران (۱۹۹۸) نشان دادند موش‌هایی که دمین تیروزین کینازی مربوط به VEGFR1 در آنها عمداً حذف شده است، دارای سلامت کامل بوده و غالباً دارای سیستم عروقی طبیعی هستند (۳۹). برخی پژوهش‌ها اعلام کردند که نسبت VEGF/VEGFR1 می‌تواند شاخص مفیدی برای نشان دادن فرایند آنژیوژنز باشد (۴۰). در حالی که در برخی پژوهش‌ها نیز عنوان شده است که نسبت VEGF/VEGF1 برای نشان دادن فرایند آنژیوژنز دارای معایبی است که نمی‌تواند نشان دهنده درستی از وضعیت آنژیوژنز باشد(۴۱). در پژوهش حاضر مشاهده شد که نسبت VEGF/VEGF1 پس از القای دیابت و همچنین پس از اجرای شدت‌های متوسط و شدید تمرین هوازی تغییر معنی داری نداشت. با توجه به اینکه هر دوی VEGF و VEGF1 پس از اعمال متغیرهای تحقیق به ویژه تمرینات منظم ورزشی تغییراتی نسبتا مشابه را تجربه کردند، بنابراین در نسبت VEGF/VEGF1 تغییر قابل توجهی پدیدار نشد. اما بیان بالای VEGFR1 می‌تواند مهار کننده مسیرهای آنژیوژنزی گردد و به بیماران دیابتی کمک کند تا آنژیوژنز در کلیه مهار شود و از نفروپاتی کلیوی جلوگیری کند. زیرا تحقیقات مختلف نشان داد VEGFR1 با چسبیدن به VEGF-A مانع اتصال گیرنده اصلی VEGFR2 می‌شوند و آنژیوژنز در کلیه مهار می‌شود. بر عکس، برخی دیگر نشان داده‌اند کهVEGF با واسطه گیرنده VEGFR1 روی سلول‌های اندوتلیال سبب افزایش بیان NO شده و تولید mRNA آنزیم نیتریک اکساید سینتاز اندوتلیالی[3] (eNOS) را زیاد کرده و بدین ترتیب سبب تقویت آنژیوژنز گردیده است. این اثر مشاهده شده با به کار بردن مهار کننده‌های رقابتی eNOS بلوک گردید، لذا معتقدند که VEGF در سنتز و رهایش NO نقش مهمی دارد. بنابراین به نظر می‌رسد رابطه‌ای دوطرفه بین VEGF و eNOS در فرایند آنژیوژنز وجود دارد (۴۲). از میان همه عوامل آنژیوژنز، از VEGF (به ویژه VEGF-A) به عنوان فاکتور اصلی در این مورد یاد شده است. چرا که درمان موش‌های آزمایشگاهی مبتلا به آترواسکلروز با فرم محلول VEGFR1 منجر به مهار پیشرفت بیماری می‌شود (۴۳). با این دوگانگی که از عملکرد VEGFR1 دیدیم، یعنی

1 Fong
2 Hiratsuka
3 Endothelial Nitric Oxide Synthase

بیان بالای آن هم در مهار آنژیوژنز موثر بوده و هم به خاطر خاصیت تیروزین کینازیش در آنژیوژنز دخیل است و باتوجه به این که درگروه دیابتی ۸ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط مقدار آن کمتر از گروه دیابتی با شدت بالا بود، با احتیاط می‌توان گفت تمرین هوازی با شدت متوسط می‌تواند برای گروه دیابتی‌ها موثرتر باشد و به بافت کلیه آسیب کمتری برسد. همچنین یافته‌های حاضر نشان داد در گروه ۸ هفته تمرین هوازی با شدت بالا نسبت به گروه بی تمرین، سطوح VEGFR1 تفاوتی ندارد و حتی ۲/۳٪ کمتر از گروه بی تمرین بود. بنابراین تمرین با شدت بالا در موش‌های سالم تأثیر معنی‌داری بر سطوح VEGFR1 ندارد. همسو با تحقیق حاضر، در مطالعه‌ای نشان داده شد که سطح VEGFR1 در اثر تمرین مقاومتی تغییری نکرد. که به نظر می‌رسد تمرینات مقاومتی و استقامتی به ترتیب اثری بر سطح پلاسمایی و بافت کلیوی و عوامل مؤثر بر آنژیوژنز VEGFR1 حداقل در حیوانات سالم ندارند که دلایلی مانند زمان تمرین، شدت آن و همچنین زمان نمونه‌گیری می‌توانند بر نتایج مؤثر باشند (۴۴).

از سوی دیگر، سطوح VEGFR1 در گروه دیابتی شدت بالا نسبت به ۸ هفته تمرین هوازی با شدت بالا تفاوت معنی داری نداشت. لذا ۸ هفته تمرین هوازی با شدت بالا، در موش‌های دیابتی و غیردیابتی تاثیر یکسانی بر VEGFR1 داشت. زیرا به نظر می‌رسد بیان آن در بافت کلیه در مجموع کم هست. همسو با تحقیق حاضر، مطالعه‌ای دیگر نشان داد فعال‌سازی VEGFR1 در مونوسیت‌های افراد دیابتی، طبیعی است (۴۵). بنابراین به علت خاصیت تیروزین کینازی ضعیفی که دارد نقش اندکی در بروز اثر زیست شناختی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی(VEGF-A) ایفا نماید (۳۵). این ویژگی منحصر به فرد VEGFR1 این مسئله را پیشنهاد می‌کند که ممکن است این گیرنده از طریق دومن های متصل شونده به لیگاند خود به عنوان یک تنظیم کننده منفی در رگزایی عمل نماید و در عین حال از طریق خاصیت تیروزین کینازی اش به عنوان یک تنظیم کننده مثبت در رگزایی باشد (۳۷). فعالیت VEGFR1 احتمالاً برای حفظ تمامیت عروق در بافت های بالغین ضروری است (۴۶).

نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های بدست آمده از تحقیق حاضر و مقایسه ۲ نوع تمرین هوازی با شدت بالا و متوسط می‌توان گفت که علی‌رغم کاهش سطوح گلوکز پس از اجرای تمرینات هوازی، سطوح VEGF با افزایش همراه بود که این افزایش در گروه شدت متوسط کمتر از شدت بالای تمرین هوازی اتفاق افتاد. بنابراین شاید بتوان نتیجه گرفت که تمرینات هوازی با شدت متوسط می تواند برای بیماران دیابتی که نارسایی کلیوی دارند موثرتر باشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از مسؤولین آزمایشگاه فیزیولوژی و دانشکده ی تربیت بدنی دانشگاه مازندران و کلیه ی افراد که ما را در انجام این تحقیق یاری رساندند، سپاسگزاری می نماییم.

References

1. Neil Thomas G, Q Jiang C, Taheri S, H Xiao Z, Tomlinson B, MY Cheung B, et al. A systematic review of lifestyle modification and glucose intolerance in the prevention of type 2 diabetes. Current diabetes reviews. 2010;6(6):378-87.
2. Raffort J, Hinault C, Dumortier O, Van Obberghen E. Circulating microRNAs and diabetes: potential applications in medical practice. Diabetologia. 2015;58(9):1978-92.
3. Kantharidis P, Wang B, Carew RM, Lan HY. Diabetes complications: the microRNA perspective. Diabetes. 2011;60(7):1832-7.
4. Bhaskar A, Gupta R, Sreenivas V, Rani L, Kumar L, Sharma A, et al. Synergistic effect of vascular endothelial growth factor and angiopoietin-2 on progression free survival in multiple myeloma. Leukemia research. 2013;37(4):410-5.

5. Lane JT, Ford TC, Larson LR, Chambers WA, Lane PH. Acute effects of different intensities of exercise in normoalbuminuric/normotensive patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2004;27(1):28-32.
6. Momenan A, Delshad M, Mirmiran P, Ghanbarian A, Safarkhani M, Azizi F. Physical inactivity and related factors in an adult Tehranian population (Tehran Lipid and Glucose Study). Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2012;13(5).
7. 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.
8. Gao Y, Zhao Y, Pan J, Yang L, Huang T, Feng X, et al. Treadmill exercise promotes angiogenesis in the ischemic penumbra of rat brains through caveolin-1/VEGF signaling pathways. Brain research. 2014;1585:83-90.
9. Ikenaga S, Hamano K, Nishida M, Kobayashi T, Li T-S, Kobayashi S, et al. Autologous bone marrow implantation induced angiogenesis and improved deteriorated exercise capacity in a rat ischemic hindlimb model. Journal of Surgical Research. 2001;96(2):277-83.
10. Islami D, Bischof P, Chardonnens D. Modulation of placental vascular endothelial growth factor by leptin and hCG. Molecular human reproduction. 2003;9(7):395-8.
11. Association American Diabetes. Physical activity/exercise and diabetes mellitus. 2003. Report No.: 0149-5992 Contract No.: suppl 1.
12. Galkina E, Ley K. Leukocyte recruitment and vascular injury in diabetic nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology. 2006;17(2):368-77.
13. Bamri-Ezzine S, Ao ZJ, Londoño I, Gingras D, Bendayan M. Apoptosis of tubular epithelial cells in glycogen nephrosis during diabetes. Laboratory investigation. 2003;83(7):1069.
14. M SS, H S. Effect of 10 weeks aerobic training on glomerular filtration and urea and creatinine and uric acid levels in elderly men of type 2 diabetes Journal of Biological Sciences. 2015;7(4):591-79.
15. Medicine ACoS. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
16. Shekarchizadeh P, Khazaei M, Gharakhanlou R, Karimian J, Safarzade A. The effect of resistance training on plasma nitric oxide levels, vascular endothelial growth factor and its type 1 receptor in healthy male rats. Isfahan faculty of Medicine. 2011;30(176):1-12.
17. Gavin T, Drew J, Kubik C, Pofahl W, Hickner R. Acute resistance exercise increases skeletal muscle angiogenic growth factor expression. Acta physiologica. 2007;191(2):139-46.
18. Kraus WE, Torgan CE, Duscha BD, Norris J, Brown SA, Cobb FR, et al. Studies of a targeted risk reduction intervention through defined exercise (STRRIDE). Medicine and Science in Sports and Exercise. 2001;33(10):1774-84.
19. Ding Y-H, Luan X-D, Li J, Rafols JA, Guthinkonda M, Diaz FG, et al. Exercise-induced overexpression of angiogenic factors and reduction of ischemia/reperfusion injury in stroke. Current neurovascular research. 2004;1(5):411-20.
20. Mythili MD, Vyas R, Akila G, Gunasekaran S. Effect of streptozotocin on the ultrastructure of rat pancreatic islets. Microscopy research and technique. 2004;63(5):274-81.
21. Bugger H, Abel ED. Rodent models of diabetic cardiomyopathy. Disease Models & Mechanisms. 2009;2(9-10):454-66.

22. Cunha TS, Tanno AP, Moura MJCS, Marcondes FK. Influence of high-intensity exercise training and anabolic androgenic steroid treatment on rat tissue glycogen content. Life sciences. 2005;77(9):1030-43.
23. 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 of inflammation. 2011;2011.
24. Hong-tao Y, Shu-gang L, Yong-cheng Z, editors. 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; 2010: Singapore Therapeutic, Assistive & Rehabilitative Technologies (START) Centre.
25. Frøsig C. Effect of acute exercise and exercise training on insulin stimulated glucose uptake in human skeletal muscle: Department of Exercise and Sport Sciences, University of Copenhagen; 2007.
26. Keen H, Viberti G. Genesis and evolution of diabetic nephropathy. Journal of clinical pathology. 1981;34(11):1261.
27. Gavin TP, Robinson CB, Yeager RC, England JA, Nifong LW, Hickner RC. Angiogenic growth factor response to acute systemic exercise in human skeletal muscle. Journal of applied physiology. 2004;96(1):19-24.
28. Schwinger R. Long-term endurance exercise decreases antiangiogenic endostatin signalling in overweight men aged 50-60 years: Commentary. British Journal of Sports Medicine. 2008;42(2):126-9.
29. Salehi E, Khazaei M, Rashidi B, Javanmard SH. Effect of Rosiglitazone on Coronary Angiogenesis in Diabetic and Control Rats. Journal of Isfahan Medical School. 2011;29(134).
30. Navarro JF, Mora-Fernández C. The role of TNF-α in diabetic nephropathy: pathogenic and therapeutic implications. Cytokine & growth factor reviews. 2006;17(6):441-50.
31. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. Diabetes care. 2004;27(10):2518-39.
32. Gaeini A, Javidi M, Kordi M, Soleimani M, Fallahi A. The effect of 8 weeks of high intensity interval training on mir-29 gene family expression and cardiac hypertrophy of healthy male rats. ZUMS Journal. 2015;23(99):14-24.
33. Robinson CJ, Stringer SE. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. Journal of cell science. 2001;114(5):853-65.
34. Wu FT, Stefanini MO, Mac Gabhann F, Popel AS. A compartment model of VEGF distribution in humans in the presence of soluble VEGF receptor-1 acting as a ligand trap. PLoS One. 2009;4(4):e5108.
35. Ferrara N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. Nature Reviews Cancer. 2002;2(10):795.
36. Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1993;90(22):10705-9.
37. Shibuya M. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptor-1 and receptor-2 in angiogenesis. BMB Reports. 2006;39(5):469-78.
38. Fong G-H, Rossant J, Gertsenstein M, Breitman ML. Role of the Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium. Nature. 1995;376(6535):66.
39. Hiratsuka S, Minowa O, Kuno J, Noda T, Shibuya M. Flt-1 lacking the tyrosine kinase domain is sufficient for normal development and angiogenesis in mice. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1998;95(16):9349-54.

40. Chang Y-T, Chang M-C, Wei S-C, Tien Y-W, Hsu C, Liang P-C, et al. Serum vascular endothelial growth factor/soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 ratio is an independent prognostic marker in pancreatic cancer. Pancreas. 2008;37(2):145-50.
41. Rapisarda A, Melillo G. Role of the VEGF/VEGFR axis in cancer biology and therapy. Advances in cancer research. 114: Elsevier; 2012. p. 237-67.
42. Kimura H, Esumi H. Reciprocal regulation between nitric oxide and vascular endothelial growth factor in angiogenesis. Acta Biochimica Polonica-English Edition. 2003;50(1):49-60.
43. Luttun A, Tjwa M, Moons L, Wu Y, Angelillo-Scherrer A, Liao F, et al. Revascularization of ischemic tissues by PlGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1. Nature medicine. 2002;8(8):831.
44. Shekarchizadeh P, Khazaei M, Gharakhanlou R, Karimian J, Safarzadeh AR. The Effects of Resistance Training on Plasma Angiogenic Factors in Normal Rats. Journal of isfahan medical school. 2012;30(176).
45. Liu Y, Gao G, Yang C, Zhou K, Shen B, Liang H, et al. Stability of miR-126 in urine and its potential as a biomarker for renal endothelial injury with diabetic nephropathy. International journal of endocrinology. 2014;2014.
46. Meng S, Cao J-T, Zhang B, Zhou Q, Shen C-X, Wang C-Q. Downregulation of microRNA-126 in endothelial progenitor cells from diabetes patients, impairs their functional properties, via target gene Spred-1. Journal of molecular and cellular cardiology. 2012;53(1):64-72.

Effect of Aerobic Training with Two Different Intensities on Some Angiogenesis Factors in Renal Tissue of Diabetic Rats

Rozita Fathi[1], Farzad Feli[2], Pezhman Motamedi[2], Hamid Rajabi[2], Aliakbar Mahmoudi[3]

Abstract

Background and purpose: The angiogenesis inhibitors and the pro angiogenesis factors are enhanced in diabetic patients; especially those are involved in exercise. The purpose of this study was to compare the effects of endurance training with moderate and high intensities on some angiogenesis factors in renal tissue of diabetic rats.

Materials and Methods: Sixty male rats were divided into 6 groups (n=10 per group): Sedentary control (SC), Sedentary Diabetic (SD), Diabetic Moderate intensity training (DMT), Healthy Moderate intensity training (MT), Diabetic High intensity training (DHT) and Healthy High intensity training (HT). The exercise protocol performed 8 weeks of moderate and high intensity aerobic training, 5 sessions per week and 60 minutes per session.

Results: Eight weeks of moderate and high intensity aerobic training significantly reduced blood glucose in diabetic rats, but this decrease was higher in the DMT group. Also, eight weeks of moderate and high intensity aerobic training in both diabetic groups significantly increased VEGF ($P = 0.002$ and $P = 0.000$, respectively) compared to the SD, but for VEGFR1 was observed only between DHT compared to SD ($P = 0.007$).

Conclusion: compared to high intensity aerobic training, moderate aerobic training results in a decrease in the levels of glucose and an increase in VEGF.

Key Words: Angiogenesis, VEGF, VEGFR1, Aerobic Training, Training Intensity, Diabetes.

[1] Exercise Physiology Department, Sport Science Faculty, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.
[2] Exercise Physiology Department, Sport Science Faculty, University of Kharazmi, Alborz, Iran.
[3] Department of Sport Medicine, Mazandaran University of Medical Science, Sari, Iran