

***The Effect of Aerobic Training and Arbotin on Cardiac Nitric Oxide, Tumor Necrosis Factor alpha, and Vascular Endothelial Growth Factor in Male Diabetic Rats***

***Rahemeh Jahangiri<sup>1</sup>, Parvin Farzanegi<sup>1\*</sup>, Masoumeh Habibian<sup>2</sup>***

<sup>1</sup>Department of Exercise Physiology, Faculty of Humanities, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran.

<sup>2</sup>Department of Physical Education, Qaemshahar Branch, Islamic Azad University, Qaemshahar, Iran.

**\*Corresponding Author:**  
**Parvin Farzanegi,**  
Department of Exercise Physiology, Faculty of Humanities, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran.

Email:  
parvin.farzanegi@gmail.com

Received: 28 Apr, 2015

Accepted: 1 Oct, 2015

**Abstract**

**Background and Objectives:** Diabetes is one of the most important metabolic diseases, which its incidence rate has increased in recent years. In this disease, the insulin function is impaired, leading to several complications. Physical exercise and medicinal plants are considered as a way to control diabetes along with nutrition and medicine. The present study was conducted with the purpose of determining the effect of aerobic training and use of arbutin on cardiac nitric oxide, tumor necrosis factor- $\alpha$  and vessel endothelial growth factor in male diabetic rats.

**Methods:** In this experimental study, 42 male adult Wistar rats (age, 8 weeks; weight, 190-220g), were randomly divided into 6 groups of 7 each (control, arbutin, diabetic, diabetic+training, diabetic+arbutin, and diabetic+training+arbutin). Training programs included 5 days of swimming per week for 6 weeks. Sampling from the heart was performed 72 hours after the last training session and arbutin consumption to analyze NO, TNF- $\alpha$  and VEGF. Data were analyzed using one-way ANOVA at the significance level  $p \leq 0.05$ .

**Results:** Aerobic training along with use of arbutin led to increased levels of NO and VEGF and decreased level of TNF- $\alpha$  in cardiac tissue of diabetic rats ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** The results indicated that a period of regular aerobic training and use of arbutin can be considered as an appropriate non-medicinal method to control diabetes mellitus type 2 through decrease in inflammatory factors.

**Keywords:** Exercise; Arbotin; Nitric oxide, Tumor necrosis Factor-alpha; Vascular Endothelial growth factor A; Diabetes mellitus.

## تأثیر تمرینات هوازی و آربوتین بر مقادیر نیتریک اکساید، فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی بافت قلب موش‌های صحرایی دیابتی نر

راحمه جهانگیری<sup>۱</sup>، پروین فرزانیکی<sup>۱\*</sup>، معصومه حبیبیان<sup>۲</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** دیابت یکی از بیماری‌های مهم متابولیکی بوده که میزان ابتلا به آن در سالهای اخیر رو به افزایش است. در این بیماری، انسولین تولیدی نمی‌تواند عملکرد طبیعی خود را انجام دهد و سبب بروز عوارض متعددی می‌شود. ورزش و گیاهان دارویی به‌عنوان راهکاری برای کنترل دیابت در کنار تغذیه و دارو مطرح هستند. مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر تمرین هوازی و مصرف آربوتین بر سطوح نیتریک اکساید، فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی بافت قلب موش‌های صحرایی دیابتی نر انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه تجربی، ۴۲ سر موش‌های صحرایی نر بالغ (۸ هفته‌ای) نژاد ویستار (با میانگین وزنی ۱۹۰-۲۲۰ گرم)، به‌صورت تصادفی به ۶ گروه ۷ تایی (کنترل، آربوتین، دیابت، دیابت + تمرین، دیابت + آربوتین و دیابت + تمرین + آربوتین) تقسیم شدند. برنامه تمرینی شامل ۵ روز شنا در هفته به مدت ۶ هفته بود. نمونه‌گیری از بافت قلب، ۷۲ ساعت بعد از آخرین برنامه تمرینی شنا و مصرف آربوتین جهت آنالیز نیتریک اکساید، فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی انجام گرفت. داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه، در سطح معنی‌داری،  $p \leq 0/05$  تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** تمرین هوازی همراه با مصرف آربوتین منجر به افزایش سطوح نیتریک اکساید، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و کاهش سطوح فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا بافت قلب موش‌های صحرایی دیابتی شد ( $p < 0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج نشان داد یک دوره تمرین منظم هوازی و مصرف آربوتین می‌تواند به‌عنوان یک شیوه مناسب غیردارویی، جهت کنترل بیماری دیابت نوع ۲ به‌واسطه کاهش فاکتورهای التهابی محسوب شود.

**کلیدواژه‌ها:** تمرین هوازی؛ آربوتین؛ نیتریک اکساید، فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا؛ فاکتور رشد اندوتلیال عروقی؛ دیابت ملیتوس.

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

گروه تربیت بدنی، واحد قائم‌شهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائم‌شهر، ایران.

\* نویسنده مسئول مکاتبات:

پروین فرزانیکی، گروه فیزیولوژی ورزش، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:  
parvin.farzanegi@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۴/۲/۸

تاریخ پذیرش: ۹۴/۷/۹

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Jahangiri R, Farzanegi P, Habibian M. The effect of aerobic training and arbotin on cardiac Nitric Oxide, tumor necrosis factor alpha, and vascular endothelial growth factor in male diabetic rats.

Qom Univ Med Sci J 2017;11(5):53-62. [Full Text in Persian]

## مقدمه

دیابت یکی از شایع‌ترین اختلالات متابولیک بوده که با افزایش قند خون، ترشح ناکافی و یا اختلال عملکرد انسولین همراه است (۲،۱). افزایش قندخون موجب بروز عوارض متعددی از جمله افزایش ضخامت غشای پایه مویرگی، کاهش تراکم عروق کوچک و دژنره‌شدن سلول‌های اندوتلیالی عروقی می‌شود (۴،۳). کاهش ظرفیت سلول‌های اندوتلیال برای تولید و آزادسازی نیتریک اکساید (Nitric Oxide, NO) همراه با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد است (۵). NO، یک ماده واسطه‌ای مهم در انواع اعمال فیزیولوژیک مانند تنظیم فشار خون، گشادکننده عروق، انتقال جریانات عصبی و چسبندگی پلاکت‌ها می‌باشد (۶). Jungersten و همکاران معتقدند میزان تولید نیتريت و نترات، در نتیجه تجزیه NO با افزایش مدت و شدت تمرینات بدنی، به‌طور معنی‌داری افزایش می‌یابد (۷). قرارگیری سلول‌ها در معرض غلظت‌های بالای فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا (Tumor Necrosis Factor alpha, TNF- $\alpha$ )، اینترلوکین-۶ (Interlukin-6, IL-6) و اینترلوکین یک بتا (Intrlukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) نیز موجب تحریک گیرنده انسولینی می‌شود که به‌طور مستقیم بر مقاومت انسولینی اثرگذار است (۸). ارتباط بین TNF- $\alpha$  و متابولیسم انرژی، بسیار پیچیده است؛ به‌گونه‌ای که افزایش غلظت TNF- $\alpha$  موجب افزایش سوخت‌وساز استراحتی و در نهایت، باعث کاهش وزن می‌شود (۹،۱۰). همچنین دیابت منجر به افزایش تظاهر عوامل رشد رگ‌زایی در برخی بافت‌ها می‌شود. به‌علاوه، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی

(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)، به‌عنوان عامل میتوز قوی اندوتلیال و عامل نشسته‌پذیری عروقی شناخته شده است (۱۱)، به‌طوری که نقص در تعادل رگ‌زایی ممکن است موجب تغییر به سمت ضد‌رگ‌زایی شود (۱۲). دیابت از نقطه‌نظر آنژیوژنز دارای یک پارادوکس است؛ چون از یک سو موجب افزایش رگ‌زایی در اندام‌هایی مانند کلیه و چشم می‌گردد و از سوی دیگر، آنژیوژنز را در عروق کرونر قلب و عروق محیطی مهار می‌کند (۱۳). همچنین دیابت موجب کاهش آنژیوژنز و تشکیل عروق جانبی در قلب و عضلات اسکلتی هنگام ایسکمی در انسان و مدل‌های حیوانی می‌شود، از طرفی نیز باعث نقص

در آنژیوژنز شده که آنژیوژنز ناقص، خود موجب کاهش رشد و بلوغ عروق جانبی، کاهش تراکم مویرگی، به‌خصوص در پی انفارکتوس میوکارد، کاهش تعداد عروق کوچک در قلب، کاهش پرفیوژن و خون‌رسانی به میوکارد و در نهایت، افزایش مرگ و میر می‌شود (۱۴،۱۵).

در سالهای اخیر، فعالیت بدنی به‌عنوان یک استراتژی درمانی برای افراد مبتلا به دیابت نوع ۲؛ اثرات سودمندی روی نیمرخ گلیسمیک، افزایش بیان VEGF سرمی، کاهش التهاب و ریسک فاکتورهای بیماری‌های قلبی - عروقی داشته است (۱۶). به‌طوری که مقرنسی و همکاران نشان دادند تمرینات منظم و طولانی مدت هوازی (۸۵-۵۵٪ VO<sub>2</sub>max)، کاهش معنی‌داری در سایتوکاین‌های پیش‌التهابی ایجاد می‌کند (۱۷). همچنین Rodrigues و همکاران گزارش کردند ۳ ماه تمرین هوازی با شدت ۷۰-۵۰٪ VO<sub>2</sub>max باعث افزایش بیان VEGF بافت قلب موش‌های دیابتی می‌شود (۱۸). علاوه بر فعالیت بدنی، امروزه گرایش به مصرف گیاهان دارویی افزایش یافته است (۱۹). گیاه تلکا (Pyrusbiossieriana Buhse) در جنگل‌های شمال ایران به فراوانی یافت می‌شود. دمگل، برگ‌ها و پوست برخی از گیاهان جنس Pyrus، حاوی مقادیری از یک فنل گلیکوزیدی به‌نام آربوتین است. میزان آربوتین تعیین‌شده در برگ گیاه تلکا، حدود ۷/۰۱٪ می‌باشد که نسبت به سایر گیاهان، حاوی آربوتین بیشتری است (۲۰). همچنین به سبب وجود فلاونوئیدها و مواد آنتی‌اکسیدانی؛ خاصیت ضد میکروبی، ضد چسبندگی و ضدالتهابی نیز دارد و نسبت به آلفا توکوفرول، رادیکال‌های بیشتری را به دام می‌اندازد (۲۱). از این رو آربوتین، فعالیت آنتی‌اکسیدانی پیشرفته‌ای را در فسفولیپیدهای غشا اعمال می‌کند (۲۰). با توجه به اینکه پژوهشی در زمینه تأثیر همزمان مصرف آربوتین و تمرین شنا بر سطوح این متغیرها صورت نگرفته است، پژوهش حاضر با هدف تعیین اثر یک دوره تمرین منظم هوازی همراه با مصرف آربوتین بر سطوح استراحتی NO، TNF- $\alpha$  و VEGF بافت قلب موش‌های دیابتی انجام شد.

## روش بررسی

در این مطالعه تجربی، ۴۲ سر موش صحرائی نر بالغ (۸ هفته‌ای)

پس از انجام تمرینات شنا در هر جلسه، حیوانات در دستگاه هیت مخصوص جوندگان قرار گرفتند و پس از قرارگیری در معرض جریان هوای گرم با دمای ۲۸ درجه سانتیگراد، خشک شدند (۲۲). جهت حذف اثر حاد تمرین، نمونه برداری از حیوانات پس از ۷۲ ساعت بعد از آخرین برنامه تمرینی شنا انجام گرفت. بدین منظور ابتدا حیوانات با استفاده از تزریق صفاقی کتامین (۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) بیهوش شده و بلافاصله بافت قلب از ریشه آئورت، جدا و سپس تا زمان ارزیابی NO، TNF- $\alpha$  و VEGF در دمای منفی ۷۰ درجه سانتیگراد نگهداری شدند.

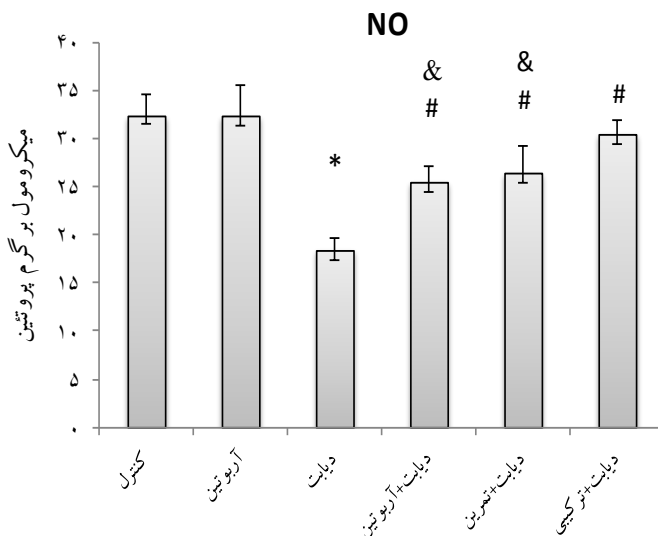
داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیر و ویلک (جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها)، آزمون لوین (برای تعیین تجانس واریانس)، آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه (برای تعیین تفاوت بین میانگین گروه‌ها) و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی داری،  $p > 0/05$  تحلیل شدند

### یافته‌ها

نتایج نشان داد القای دیابت با کاهش معنی دار سطوح NO (۴۳/۸٪،  $p < 0/001$ )، VEGF (۳۵/۱۱٪،  $p < 0/001$ ) و افزایش معنی دار سطوح TNF- $\alpha$  (۷۸/۹۷٪،  $p < 0/001$ ) قلبی موش‌های دیابتی همراه است. سطوح NO قلبی در موش‌های دیابتی، متعاقب ۶ هفته تمرین شنا، مصرف مکمل آربوتین و یا ترکیبی از مداخله‌های تمرین و مکمل سبب افزایش معنی دار سطوح NO قلبی (به ترتیب ۳۸/۴۲٪، ۴۳/۳۷٪، ۶۵/۲۷٪) و سطوح VEGF قلبی (به ترتیب ۱۴/۹۴٪، ۱۸/۹۸٪، ۴۹/۶۴٪) در موش‌های دیابتی شد ( $p = 0/001$ )؛ در حالی که سطوح قلبی فاکتورهای TNF- $\alpha$  (به ترتیب ۱۵/۴۰٪، ۱۹/۶۰٪، ۲۶/۹۸٪)، کاهش معنی داری داشت ( $p = 0/001$ ). همچنین تأثیر مداخله ترکیبی بر سطوح NO قلبی موش‌های دیابتی، در مقایسه با تأثیر مکمل آربوتین یا تمرین به تنهایی، به طور معنی داری بیشتر بود (به ترتیب  $p < 0/003$  و  $p < 0/002$ ، شکل شماره ۱). اما بین تأثیر مداخله‌های ورزش شنا و یا فقط مکمل آربوتین، تفاوت معنی داری مشاهده نشد ( $p = 0/922$ ). به علاوه، مکمل‌گیری با آربوتین منجر به افزایش NO قلبی در موش‌های سالم نشد ( $p = 10$ ) (شکل شماره ۱).

با میانگین وزنی ۱۹۵-۲۲۰ گرم از انستیتو پاستور آمل، خریداری و به اتاق حیوانات دانشگاه علوم پزشکی بابل منتقل شدند. پس از آشنایی با محیط و پروتکل تمرینی، به صورت تصادفی به ۶ گروه (۷ تایی) شامل: کنترل، دیابت، آربوتین، دیابت + تمرین، دیابت + آربوتین و دیابت + تمرین + آربوتین تقسیم شدند. حیوانات در محیطی با شرایط استاندارد (دمای  $22 \pm 2$  درجه سانتیگراد، رطوبت  $55 \pm 5$ ٪ و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲) نگهداری شدند و غذای آنها پلت (تولید شده توسط شرکت بهرپور کرج) به مقدار ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن بود. آب به صورت آزاد در اختیار حیوانات قرار داشت. غذای مصرفی حیوانات نیز با توجه به وزن کشتی هفتگی، در اختیار آنها قرار می‌گرفت. به منظور دیابتی کردن حیوانات، داروی آلوکسان مونوهیدرات (دوز ۹۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) به صورت زیرجلدی تزریق شد. به منظور تشخیص دیابتی شدن حیوانات، ۷۲ ساعت بعد از تزریق آلوکسان، یک قطره نمونه خون از سینوس چشم در حالت ناشتایی گرفته شد و با استفاده از دستگاه گلوکومتر (مدل Accu-Chek، ساخت آلمان)، سطح گلوکز سرم اندازه‌گیری شد. غلظت گلوکز سرم بیش از ۲۵۰ میلی گرم بردسی لیتر، به عنوان شاخص القای دیابت در موش‌ها در نظر گرفته شد (۲۱).

مکمل آربوتین با درجه خلوص بالای ۹۶٪ (خریداری شده از شرکت سیگما) با دوز ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، محلول شده با ۲ سی سی سالین، به صورت زیرجلدی ۵ روز پیاپی در هر هفته و تا هفته ششم، ۲ ساعت قبل از تمرین به حیوانات تزریق شد. موش‌های گروه‌های تمرینی قبل از شروع پروتکل اصلی، به مدت یک هفته (۵ روز) و هر بار به مدت ۵ دقیقه، به منظور آشنایی با آب، تمرین داده شدند. برنامه تمرینی اصلی ورزشی شامل شنا کردن در تانکر، ویژه جوندگان به مدت ۶ هفته و ۵ جلسه در هفته بود که در اولین روز هفته اول با ۶ دقیقه تمرین، شروع و با افزایش تدریجی زمان شنا به ۳۵ دقیقه در ابتدای هفته ششم رسید. پروتکل تمرینی شنا در صبح و در ساعات ۱۰-۱۲ اجرا شد.



شکل شماره ۱: مقایسه میانگین سطوح NO قلبی در گروه‌های مختلف.

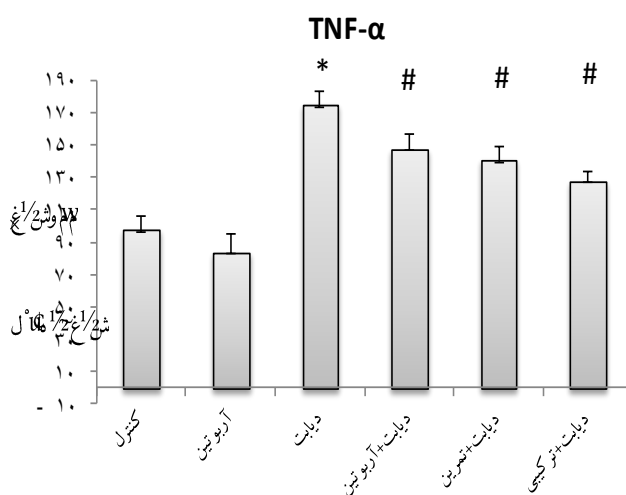
\*: معنی‌داری تفاوت نسبت به گروه کنترل.

#: معنی‌داری تفاوت نسبت به گروه‌های دیابت.

&: معنی‌داری تفاوت نسبت به گروه ترکیبی.

گروه‌های تمرین هوازی و آربوتین مشاهده نشد ( $p=0/617$ )، شکل شماره ۲). مکمل‌گیری با آربوتین نیز تأثیر معنی‌داری بر سطوح TNF- $\alpha$  قلبی موش‌های سالم نداشت ( $p=0/998$ )، اما سطوح آن در مقایسه با موش‌های گروه دیابت و هر سه مداخله تجربی، به‌طور معنی‌داری پایین‌تر بود ( $p<0/001$ ) (شکل شماره ۲).

در پایان ۶ هفته، سطوح TNF- $\alpha$  قلبی موش‌های دیابتی در گروه‌های تمرین هوازی، مکمل و ترکیبی، به‌طور معنی‌داری بیشتر از سطوح پایه در موش‌های سالم باقی ماند (به ترتیب  $0/51/40$ ،  $0/43/89$ ،  $0/30/68$ ،  $p<0/001$ ). همچنین تفاوت معنی‌داری بین سطوح TNF- $\alpha$  قلبی بین موش‌های دیابتی



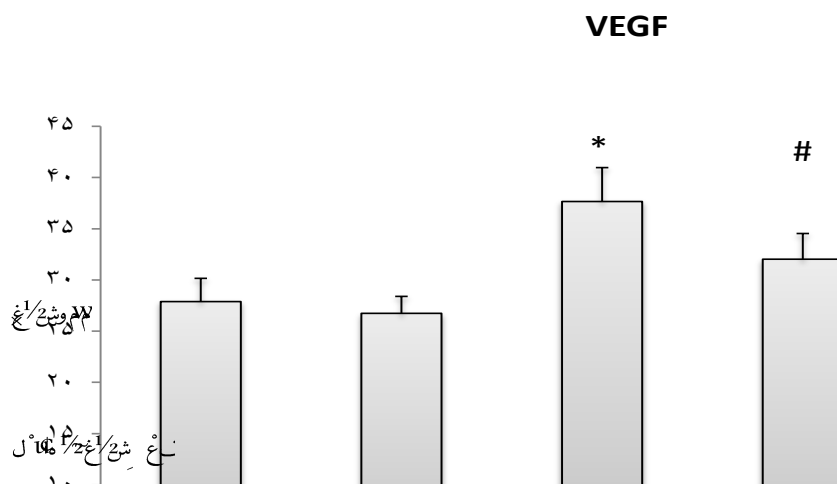
شکل شماره ۲: مقایسه میانگین سطوح TNF- $\alpha$  قلبی در گروه‌های مختلف.

\*: معنی‌داری تفاوت نسبت به گروه کنترل.

#: معنی‌داری تفاوت نسبت به گروه‌های دیابت.

هیچ تفاوت معنی‌داری بین سطوح VEGF قلبی در گروه‌های تمرین، مکمل و ترکیبی دیده نشد ( $p > 0.05$ ). مکمل‌گیری با آربوتین نیز با افزایش معنی‌دار VEGF قلبی موش‌های سالم همراه نبود ( $p = 0.970$ ) (شکل شماره ۳).

تفاوتی بین سطوح VEGF موش‌های دیابتی تیمار شده با مکمل، ورزش شنا و ترکیبی با گروه کنترل مشاهده نشد ( $p > 0.05$ )، شکل شماره ۳) و تأثیر هریک از مداخله‌ها با نرمال‌سازی سطوح VEGF در موش‌های دیابتی همراه بود.



شکل شماره ۳: مقایسه میانگین سطوح VEGF قلبی در گروه‌های مختلف.

\*: معنی‌داری تفاوت نسبت به گروه کنترل.

#: معنی‌داری تفاوت نسبت به گروه‌های دیابت.

## بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد القای دیابت موجب افزایش معنی‌دار سطوح  $\text{TNF-}\alpha$ ، کاهش NO و VEGF بافت قلب در موش‌های دیابتی می‌شود، لذا پس از ۶ هفته تمرین و مصرف آربوتین، کاهش معنی‌دار در  $\text{TNF-}\alpha$ ، افزایش در NO و VEGF مشاهده گردید.

دیابت قندی یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غدد درون‌ریز است که موجب بروز عوارض متعددی از جمله اختلالات قلبی - عروقی، رتینوپاتی و نفروپاتی می‌شود. از عوارض عروقی این بیماری می‌توان به افزایش ضخامت غشای پایه مویرگی، کاهش تراکم عروق کوچک، دژنره شدن سلول‌های آندوتلیال عروقی، تغییر در پاسخ‌های وابسته به آندوتلیوم عروق، کاهش ظرفیت آندوتلیال برای تولید و آزادسازی NO و کاهش عملکرد NO اشاره کرد (۴). NO به‌طور موضعی توسط آندوتلیوم عروق عضلانی و تارهای عضلانی در طی انقباض و در پاسخ به جریان خون بالا یا به عبارتی، افزایش شیر استرس ترشح می‌شود.

به نظر می‌رسد افزایش حاد و فوری شیر استرس، بیشتر موجب ترشح گشادکننده‌های عروق، به‌ویژه NO شده و از این طریق عروق متسع می‌شوند. اما افزایش مزمن شیر استرس سبب تغییرات ساختاری، به‌خصوص افزایش قطر و هایپرتروفی عروق می‌شود (۱۳). علاوه بر ورزش منظم، به نظر می‌رسد استفاده از گیاهان دارویی، تأثیر مثبت و مفیدی در درمان هایپرگلیسمی دارد (۲۱). آربوتین یک هیدروکینون است که سیستم ایمنی را با افزایش اینترلوکین-۱۰ (IL-10, Interlukin-10) و لیپوپروتئین پرچگال (High-density Lipoprotein, HDL)، انتقال معکوس کلسترول، ذخیره NO و مهار پراکسیداسیون لیپیدی تقویت می‌کند (۲۰). در همین راستا، اولین یافته مطالعه حاضر نشان داد القای دیابت موجب کاهش معنی‌دار سطوح NO بافت قلب موش‌های دیابتی به میزان  $43.8\%$  شده که با ۶ هفته تمرین شنا، مصرف مکمل آربوتین و یا ترکیبی (به ترتیب  $37.4\%$ ،  $42.3\%$ ،  $27.6\%$ ) افزایش معنی‌داری یافت. همچنین تأثیر مداخله ترکیبی بر سطوح NO قلبی موش‌های دیابتی، در مقایسه با تأثیر مکمل آربوتین یا تمرین به تنهایی، به‌طور معنی‌داری بیشتر بود، اما بین تمرین شنا

و آربوتین تنها، تفاوت معنی داری مشاهده نشد.

Grijalva و همکاران نشان دادند ۹ هفته دویدن روی تردمیل موجب افزایش NO در موش های دیابتی می شود (۲۳). Zang و همکاران نیز در مطالعه خود، افزایش در سطوح NO، متعاقب ۱۰ هفته تمرین را مشاهده کردند. ورزش، موجب افزایش تولید NOx میوکارد، میزان پروتئین eNOS و افزایش حساسیت به فسفوریلاسیون eNOS ناشی از تحریک انسولین می شود (۲۴). NO یک رادیکال آزاد بوده که کاهش میزان آن با انقباض عروقی همراه است. مسیر اصلی کاهش NO، اثر متقابل آن با ROS است. تقویت فراهمی NO با فعالیت هوازی می تواند به افزایش فعالیت/ بیان eNOS و یا کاهش اثر متقابل NO با ROS، افزایش شل شدگی ناشی از فشار برشی در طی ورزش همراه با افزایش جریان خون نسبت داده شود (۲۵، ۲۶). در حقیقت تحت شرایط ورزشی، NO می تواند با تخریب محصولات اولیه ناشی از پراکسیداسیون لیپیدی منجر به کاهش استرس اکسیداتیو گردد (۲۷). لذا به نظر می رسد افزایش دفاع آنتی اکسیدانی می تواند یکی از مسیرهای احتمالی دیگر اثرگذار فعالیت ورزشی و یا مکمل آربوتین در افزایش تولید NO در موش های دیابتی باشد. اما اثرات بیشتر فعالیت ورزشی بر افزایش سطوح NO نسبت به مصرف آربوتین، به افزایش جریان خون و فشار برشی حاصل از ورزش نسبت داده می شود (۲۵). از علل احتمالی اثرگذاری این گیاه در افزایش NO را می توان در نتایج مطالعه Lee و همکاران جست و جو کرد. در این مطالعه مشخص گردید آربوتین به طور قابل توجهی تولید سایتوکاین های پیش التهابی از جمله IL-1 $\beta$  و TNF- $\alpha$ ، همچنین پروتئین جذب کننده شیمیایی مونوسیت -1 (Monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) و IL-6 را کاهش می دهد. همچنین آربوتین، یک عامل درمانی بالقوه برای تنظیم چسبندگی و انتقال لکوسیت ها در بیماری های التهابی با واسطه لکوسیتی مانند اسکروز متعدد، رتینوپاتی دیابتی و نوروپاتی می باشد (۲۸).

یافته بعدی مطالعه حاضر نشان داد، القای دیابت با افزایش معنی دار سطوح TNF- $\alpha$  به میزان ۷۸/۹۷٪ قلبی موش های دیابتی همراه بوده و با ۶ هفته تمرین شنا، مصرف مکمل آربوتین و یا ترکیبی، سطوح قلبی فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا

(به ترتیب ۱۵/۴۰٪، ۱۹/۶۰٪، ۲۶/۹۸٪،  $p=0/000$ ) کاهش می یابد. تأثیر مداخله ترکیبی بر سطوح TNF- $\alpha$  قلبی موش های دیابتی، در مقایسه با اثر مکمل آربوتین یا تمرین صرف نیز به طور معنی داری بیشتر بود؛ اما بین تأثیر مداخله های ورزش شنا و یا آربوتین، تفاوت معنی داری مشاهده نشد.

همسو با نتایج پژوهش حاضر، Lee و همکاران و مقرنسی و همکاران؛ کاهش معنی داری در میزان TNF- $\alpha$  متعاقب یک دوره تمرینات استقامتی منظم در موش های صحرایی مشاهده کردند (۲۸، ۱۷). Gue و همکاران نشان دادند ۸ هفته مصرف مکمل کورکومین منجر به کاهش بیان کلیوی TNF- $\alpha$  mRNA در موش های صحرایی دیابتی می شود (۲۹). لذا با توجه به کاهش TNF- $\alpha$ ، همچنین افزایش NO در موش های دیابتی پس از ۸ هفته مصرف آربوتین می توان گفت آربوتین ممکن است از طریق کاهش تولید ROS و یا افزایش تولید آنزیم آنتی اکسیداتی و در نتیجه مهار فعالیت NF- $\kappa$ B منجر به کاهش سطوح قلبی TNF- $\alpha$  شود. استرس اکسیداتیو با فعال سازی فاکتورهای رونویسی حساس به رداکس نیز باعث القای فاکتور هسته ای NF- $\kappa$ B می شود.

NF- $\kappa$ B، محرک اصلی سنتز طیف وسیعی از سایتوکین های پیش التهابی و کموکاین ها بوده که منجر به بروز التهاب می گردد (۳۰). لذا اثرات حمایتی آربوتین ممکن است مربوط به وجود ترکیبات فنلی و فلاونوئیدی موجود در این گیاه باشد (۳۱)؛ به طوری که اجرای تمرین و مصرف آربوتین به طور همزمان باعث تقویت بیشتر سطوح TNF- $\alpha$  در گروه ترکیبی می شود.

یافته نهایی مطالعه حاضر نشان داد القای دیابت با کاهش معنی دار سطوح VEGF قلبی به میزان ۳۵/۱۱٪ در موش های دیابتی همراه بوده که پس از ۶ هفته تمرین شنا، مصرف آربوتین و یا ترکیبی، سطوح VEGF (به ترتیب ۱۴/۹۴٪، ۱۸/۹۸٪، ۴۹/۶۴٪،  $p=0/000$ )، افزایش معنی داری یافت. همچنین تفاوتی بین سطوح VEGF موش های دیابتی تیمار شده با مکمل، ورزش شنا و ترکیبی با گروه کنترل مشاهده نشد. همسو با نتایج مطالعه حاضر، Nour و همکاران نیز متعاقب ۹ هفته تمرین هوازی، همچنین Rodrigues و همکاران بعد از ۳ ماه تمرین، افزایش معنی دار در بیان قلبی VEGF موش های دیابتی را گزارش کردند (۳۲، ۱۸).

مشخص شده است بین NO و VEGF، رابطه متقابل وجود دارد؛ به طوری که NO ممکن است بیان ژنی VEGF را تحریک کند (۳۶). لذا با توجه به نتایج مطالعه حاضر، به نظر می‌رسد شدت و میزان التهاب در موش‌ها به اندازه‌ای بوده که مداخله تمرین و مکمل، به‌ویژه ترکیبی توانسته است با مهار عوامل رگزایی مقابله کرده و موجب فعال‌سازی مسیرهای وابسته به کشش و فشارهای مکانیکی عروق شود.

### نتیجه‌گیری

یافته‌های پژوهش حاضر، بیانگر اثرات پاتولوژیکی القای دیابت بر بافت قلب از طریق افزایش سطوح TNF- $\alpha$ ، کاهش NO و VEGF بود. علاوه بر این، اجرای هرکدام از روش‌های مداخله‌ای تمرینات هوازی منظم، مکمل‌سازی با آربوتین و ترکیبی از دو شیوه فوق به مدت ۸ هفته، منجر به حمایت بافت قلب در برابر التهاب ناشی از القای دیابت گردید. لذا فعالیت ورزشی، استفاده از مکمل آنتی‌اکسیدانتی و ترکیبی از این دو شیوه می‌توانند به‌عنوان روش‌های درمانی غیردارویی مؤثر جهت کاهش حمایت بافت قلب در مقابل آسیب‌های ناشی از استرس اکسایشی و التهابی دیابت محسوب شوند.

مطالعات نشان دادند احتمال دارد دیابت بر فاکتورهای پروآنژیوژنیک و آنتی‌آنژیوژنیک اثرگذار باشد؛ به طوری که موجب تغییر تعادل بین عوامل تحریک‌کننده و مهارکننده آنژیوژنز شده و در نهایت، موجب افزایش بیماری‌های قلبی - عروقی می‌شود (۳۳). از سوی دیگر، آنژیوژنز پاتولوژیک با رتینوپاتی دیابتی، نفروپاتی و خونریزی در پلاک‌های آترواسکلروزی همراه است (۳۲). با این وجود، مکانیسم‌های مولکولی درگیر به‌خوبی مشخص نیستند. به نظر می‌رسد مهار آنژیوژنز از یک‌طرف، با تجزیه نامناسب غشای پایه، تغییر در میزان فاکتورهای رشدی و سایتوکین‌های مرتبط همراه است و از سوی دیگر، با تنظیم افزایشی VEGF، FGF و اینتگرین‌ها در ارتباط می‌باشد (۳۴). همچنین فاکتورهای رشدی، نقش مهمی در ایجاد عوارض دیابت دارند؛ به طوری که موجب افزایش رتینوپاتی در افراد دیابتی می‌شوند (۲۸). تحقیقات زیادی نشان داده‌اند عوامل متعددی مانند شدت و مدت فعالیت ورزشی، هایپوکسی و برخی سایتوکاین‌ها، محرک‌های متابولیکی و هورمونی بر میزان VEGF تأثیر می‌گذارند (۲۹). Ji و همکاران نشان دادند دویدن روی تردمیل، به‌طور قابل‌توجهی بیان VEGF را کاهش داده و پیشرفت رتینوپاتی را از طریق سرکوب بیان VEGF و مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول در شبکه چشم کاهش می‌دهد (۳۵).

### References:

1. Moazezi Z, Hosseinian A, Ahmad Moazam E, Eslami MB, Mosavi E, Akhavan-Niaki H, et al. Evaluation of immunological parameters in diabetic patient: Are these patients immunodeficient? *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2014;13(2):110-9.
2. Zhang X, Chen C. A new insight of mechanisms, diagnosis and treatment of diabetic cardiomyopa. *Endocrine* 2012;41(3):398-409.
3. Khazaei M, Fallahzadeh A, Sharifi M, Afsharmoghaddam N, Haghjoo Javanmard Sh, Salehi E. Effects of diabetes on myocardial capillary density and serum angiogenesis biomarkers in male rats. *Clinics* 2011;66(8):1419-24.
4. Balochnejad Mojarad T, Roghani M, Sadeghi Mahali F. The role of nitric oxide and intracellular stores of calcium in the protective effect of artemisia annua aqueous extract on the contractile response of aortic rings to Alpha 1-Adrenoceptor Agonist in Diabetic Rats. *Sci J Hamadan Univ Med Sci* 2007;13(4):32-8. [Full Text in Persian]
5. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol* 2004;561(Pt 1):1-25.
6. Jungersten L, Ambring A, Wall B, Wennmalm A. Both physical fitness and acute exercise regulate nitric oxide formation in healthy humans. *J Appl Physiol* 1997;82(3):760-4.



7. Higashi Y, Yoshizumi M. Exercise and endothelial function: Role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. *Pharmacol Ther* 2004;102(1):87-96.
8. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med* 2008;14:222-31.
9. Staal-van den Brekel AJ, Dentener MA, Schols AM, Buurman WA, Wouters EF. Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *J Clin Oncol* 1995;13(10):2600-05.
10. Gaeini A, Ghasemian A, Dehkordi K, Kazemi A, Fallahi A. The comparison of the effect a single acute exercise on plasma, CRP, TNF $\alpha$  and IL-6 levels in immature obese and normal-weight boys. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2011;21(83):74-78. [Full Text in Persian]
11. Zarghami N, Baharivand N, Mahdavi A, Mohajeri A. Association of vitreous vascular endothelial growth factor (VEGF) in the serum VEGF, proliferative diabetic retinopathy diabetes and nephropathy. *Iran J Diabetes Metabol* 2008;8(1):45-54. [Full Text in Persian]
12. Hazarika S, Dokun AO, Li Y, Popel AS, Kontos CD, Annex BH. Impaired angiogenesis after hindlimb ischemia in type 2 diabetes mellitus: Differential regulation of vascular endothelial growth factor receptor 1 and soluble vascular endothelial growth factor receptor 1. *Circ Res* 2007;101(9):948-56.
13. Waltenberger J. New horizons in diabetes therapy: The angiogenesis paradox in diabetes: Description of the problem and presentation of a unifying hypothesis. *Immun Endocr Metab Agents Med Chem* 2007;7(1):87-93.
14. Boodhwani M, Sodha NR, Mieno S, Xu SH, Feng J, Ramlawi B, et al. Functional, cellular, and molecular characterization of the angiogenic response to chronic myocardial ischemia in diabetes. *Circulation* 2007;116(11):131-7.
15. Waltenberger J. Impaired collateral vessel development in diabetes: Potential cellular mechanisms and therapeutic implications. *Cardiovasc Res* 2001;49(3):554-60.
16. Nourshahi M, Taheri chadorneshin H, Ranjbar K. The stimulus of angiogenesis during exercise and physical activity. *Q Horizon Med Sci* 2013;18(5):286-96. [Full Text in Persian]
17. Mogharnasi M, Gaeini AA, Sheikholeslami Vatani D. Comparing the effects of two training methods of aerobic and anaerobic on some pre inflammatory cytokines in adult male rats. *Iran J Endocr Metab* 2009;11(2):191-98. [Full Text in Persian]
18. Rodrigues B, Jorge L, Mostarda CT, Rosa KT, Medeiros A, Malfitano C, et al. Aerobic exercise training delays cardiac dysfunction and improves autonomic control of circulation in diabetic rats undergoing myocardial infarction. *J Card Fail* 2012;18(9):734-44.
19. Asgharpour F, Pouramir M, Moghadamnia AA. Evaluation of viscosity of traditional medicinal antihyperglycemic plant extracts and relationship with glucose diffusion in vitro. *J Med Plants* 2012;11(8):166-76. [Full Text in Persian]
20. Azadbakht M, Marston A, Hostettmann K, Ramezani M, Jahromi Moghaddam M. Biological activity of leaf extract and phenolglycoside arbutin of *pyrus boissieriana* buhse. *J Med Plants* 2004;3(10):9-14. [Full Text in Persian]
21. Lakzaei M, Pouramir M, Zabihi E, Moghadamnia AA. Protective effect of *pyrus biosseriana* buhse leaves extract on lipid and peroxidation in hypercycemia rats. *J Babol Univ Med Sci* 2013;15(2):25-30. [Full Text in Persian]
22. Farzanegi P, Habibian M, Anvari SM. Effect of swimming training and arbutin supplement on cardiac antioxidant enzymes and oxidative stress in diabetic rats. *J Gorgan Univ Med Sci* 2015;17(3):39-45. [Full Text in Persian]
23. Grijalva J, Hicks S, Zhao X, Medikayala S, Kaminski PM, Wolin MS, et al. Exercise training enhanced myocardial endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function in diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. *Cardiovasc Diabetol* 2008;7:34.
24. Zhang QJ, Li QX, Zhang HF, Zhang KR, Guo WY, Wang HC, et al. Swim training sensitizes myocardial response to insulin: Role of Akt-dependent eNOS activation. *Cardiovasc Res* 2007;75(2):369-80.

25. Ribeiro F, Alves AJ, Duarte JA, Oliveira J. Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *Int J Cardio* 2010;141(3):214-21.
26. De Moraes R, Gioseffi G, Nobrega AC, Tibirica E. Effects of exercise training on the vascular reactivity of the whole kidney circulation in rabbits. *J Appl Physiol* 2004;97(2):683-8.
27. d'Ischia M, Palumbo A, Buzzo F. Interactions of nitric oxide with lipid peroxidation products under aerobic conditions: Inhibitory effects on the formation of malondialdehyde and related thiobarbituric acid-reactive substances. *Nitric Oxide* 2000;4(1):4-14.
28. Lee S, Park Y, Zhang C. Exercise training prevents coronary endothelial dysfunction in type 2 diabetic mice. *Am J Biomed Sci* 2011;3(4):241-52.
29. Gu JW, Tian N, Shparago M, Tan W, Baile AP, Manning RD Jr. Renal NF- $\kappa$ B activation and TNF- $\alpha$  upregulation correlate with salt-sensitive hypertension in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;291(6):1817-24.
30. Rodriguez-Iturbe B, Vaziri ND, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Oxidative stress, renal infiltration of immune cells, and salt-sensitive hypertension: All for one and one for all. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286(4):606-16.
31. Monavar Feshani A, Kouhsari SM, Mohammadi S. *Vaccinium arctostaphylos*, a common herbal medicine in Iran: molecular and biochemical study of its antidiabetic effects on alloxan-diabetic wistar rats. *J Ethnopharmacol* 2011;133(1):67-74.
32. Erekat NS, Al-Jarrah MD, Al Khatib AJ. Treadmill exercise training improves vascular endothelial growth factor expression in the cardiac muscle of type i diabetic rats. *Cardiol Res* 2014;5(1):23-9.
33. Al-Harris ES, Al-Janabi AA, Al-Toriahi KM, Yasseen AA. Over expression of vascular endothelial growth factor in correlation to Ki-67, grade, and stage of breast cancer. *Saudi Med J* 2008;29(8):109-4.
34. Zhai Y, Ni J, Jiang GW, Lu J, Xing L, Lincoln C, et al. VEGI, a novel cytokine of the tumor necrosis factor family, is an angiogenesis inhibitor that suppresses the growth of colon carcinomas in vivo. *FASEB J* 1999;13(1):181-9.
35. Ji ES, Ko IG, Cho JW, Davis RW, Hwang GY, Jee YS, et al. Treadmill exercise inhibits apoptotic neuronal cell death with suppressed vascular endothelial growth factor expression in the retinas of the diabetic rats. *J Exerc Rehabil* 2013;9(3):348-53.
36. Islami D, Bischof P, Chardonnens D. Modulation of placental vascular endothelial growth factor by leptin and Hcg. *Mol Hum Reprod* 2003;9(7):395-8.