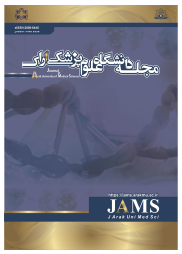
JAMS
مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک
دوره بیست و یک، شماره شش، آذر و دی ۱۳۹۷
journal homepage: http://jams.arakmu.ac.ir



مقاله پژوهشی

اثر تمرین استقامتی بر بیان ژن VEGF و VEGFR2 در بافت قلب رت‌های نر ویستار دیابتی نوع دوم

سارا ولی زاده[۱]، پژمان معتمدی[۲*]، هادی کرمی[۳]، حمید رجبی[۲]

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، پردیس بین الملل دانشگاه خوارزمی، کرج، ایران.

۲. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، کرج، ایران.

۳. گروه پزشکی مولکولی و بیوتکنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

اطلاعات مقاله

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۱/۲۱

تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۵/۰۲

تاریخ انتشار: ۹۷/۱۰/۰۱

واژگان کلیدی

آنژیوژنز

تمرین استقامتی

VEGF

***نویسنده مسئول:**

پژمان معتمدی

آدرس پستی: ایران، کرج، دانشگاه خوارزمی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی.

نمابر: +98 86 3313 3147

E-mail:
pezhman.motamedi@khu.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: دیابت نوع دو اثرات ضد آنژیوژنزی در بافت قلب اعمال می‌کند. هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر تمرین استقامتی بر بیان ژن VEGF و VEGFR2 در بافت قلب رت‌های نر ویستار دیابتی نوع دوم بود.

مواد و روش‌ها: ۳۶ سر رت نر نژاد ویستار به‌طور تصادفی به سه گروه دیابتی با تمرین استقامتی (DET)، گروه کنترل دیابتی (DC) و گروه کنترل سالم (HC) تقسیم شدند. القای دیابت نوع دوم از طریق تزریق درون صفاقی STZ صورت گرفت. پروتکل تمرین شامل ۱۰ هفته تمرین استقامتی، ۵ جلسه در هفته به مدت ۲۰ تا ۳۰ دقیقه و با سرعت ۲۷ متر بر دقیقه و شدت ۷۵ درصد VO2max در هفته اول بود که به تدریج به ۶۰ دقیقه با سرعت ۲۷ متر بر دقیقه و شدت ۷۵ درصد VO2max در هفته دهم رسید. بیان ژن و پروتئین VEGF و VEGFR2 با روش Real-Time PCR و وسترن بلات بررسی شد.

یافته‌ها: بر طبق نتایج Real-Time PCR، تمرین استقامتی باعث افزایش بیان ژن VEGF ($p<۰/۰۵$) و VEGFR2 ($p<۰/۰۵$) در مقایسه با گروه DC شد. نتایج وسترن بلات نیز نشان داد که تمرین استقامتی موجب افزایش بیان پروتئین VEGF ($p<۰/۰۵$) در مقایسه با گروه DC می‌شود و تغییری در بیان پروتئین VEGFR2 وجود ندارد ($p>۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: دیابت نوع دو فرآیند آنژیوژنز در قلب دیابتی را مختل می‌کند. به نظر می‌رسد تمرین استقامتی دارای اثر مثبت بر آنژیوژنز است و می‌تواند باعث بهبود قلب دیابتی شود.

تمامی حقوق انتشار این اثر، متعلق به دانشگاه علوم پزشکی اراک می‌باشد.

۱. مقدمه

سرطان دیابت یکی از بیماری‌هایی است که همزمان با آن نارسایی قلبی نیز به تدریج رخ می‌دهد و اثرات نامطلوبی بر این بیماران دارد (۱). هر دو نوع دیابت وابسته و غیروابسته به انسولین باعث اختلالات قلبی و عروقی شده و سبب بروز بیماری‌های شریان کرونری یا پرفشارخونی سیستمیک (۲)، ایست قلبی، بیماری شریانی محیطی و آسیب عضله ی قلبی (میوپاتی قلبی)، تشکیل ناقص عروق جانبی کرونر و آترواسکلروز پیش رونده در شریان های بزرگ می‌شود (۱، ۲). امروزه تمرین ورزشی جهت مدیریت دیابت نوع ۱ و ۲ پیشنهاد گردیده است. در عضلات اسکلتی و قلبی، دیابت تأثیر منفی و تمرین ورزشی تأثیر مثبت ایجاد می‌کند. تمرین ورزشی باعث تغییر در نیازهای سوخت و سازی در عضلات قلبی و اسکلتی می‌شود. تمرین ورزشی به عنوان محرکی بر فرآیند آنژیوژنز، رشد مویرگی، تعداد میتوکندری و ظرفیت اکسایشی به شمار می‌رود (۳). فرآیند آنژیوژنز به منزله رشد مویرگ‌های جدید از مویرگ‌های قبلی تعریف شده است و شامل آغاز، تخریب غشاء پایه، مهاجرت، تکثیر، شکل‌گیری تیوب، تثبیت و ساخت غشاء پایه جدید می‌باشد (۴). تمرین ورزشی به‌خصوص نوع استقامتی با تأثیر بر این مراحل می‌تواند باعث تغییر در فرآیند آنژیوژنز گردد (۵). اجرای تمرین ورزشی به تغییر در نیروهای همودینامیکی استرس برشی، کشش و فشار بر دیواره‌های عروق منجر می‌شود که در نهایت تغییر در مهاجرت و تکثیر سلول‌های اندوتلیال را به همراه دارد (۶). مطالعات مختلفی به بررسی اثر تمرین ورزشی بر روی متغیرهای مختلف در مدل‌های بیمار دیابتی انسانی و حیوانی پرداخته‌اند. مطالعات نشان داده‌اند که اجرای تمرین استقامتی باعث کاهش مقاومت به انسولین و افزایش حساسیت انسولینی بیماران دیابتی در هر دو مدل انسانی و حیوانی می‌گردد (۷) که این اثر می‌تواند در فعال شدن مسیر پیام‌دهی آنژیوژنز در قلب موثر باشد. تمرین استقامتی باعث افزایش شبکه‌ی مویرگی عضلات انسان و حیوانات می‌شود (۳). از آن‌جا که در زمان انجام فعالیت ورزشی سلول های اندوتلیال تحت کشش قرار می‌گیرند سرعت رهاسازی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF، Vascular endothelial growth factor) افزایش می‌یابد (۶). این افزایش می‌تواند اثرات مفیدی را بر بیان VEGF در شرایط پاتولوژیکی مانند دیابت اعمال کند (۸). فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، میانجی اصلی رگ‌زایی در شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی است و نقش حیاتی در توسعه ی شکل‌گیری عروق خونی و تنظیم آنژیوژنز در بافت دچار هایپوکسی دارد (۲). تمایل بسیار زیاد دو گیرنده‌ی تیروزین کیناز به VEGF تایید شده است: تیروزین کیناز ۱ شبه fms (flt-1) (Fms-like tyrosine kinase 1) که VEGFR1 نیز نامیده می‌شود و تیروزین کیناز ۱ کبد جنینی (flk-1) (Fetal liver kinase 1) که به عنوان VEGFR2 نیز شناخته شده است (۹). در میان گیرنده‌های VEGF، گیرنده فاکتور رشد اندوتلیالی۲ (VEGFR2) مهم‌ترین انتقال‌دهنده‌ی اثرات VEGF است که در عروق باعث تنظیم، تکثیر، مهاجرت، افزایش حیات و افزایش نفوذپذیری می‌گردد (۱۰). در طی آنژیوژنز، فعال‌شدن فاکتور القاکننده‌ی هایپوکسی ۱ آلفا (HIF-1α) (Hypoxia-inducible factor-1a) در سلول‌های هایپوکسی‌شده، آغازکننده‌ی بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و گیرنده‌اش VEGEFR می‌باشد (۱۱). پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند مسیر پیام دهی HIF-1α/VEGF/VEGFR درگیر در تکثیر سلول اندوتلیال، تمایز، مهاجرت و نیز نفوذپذیری عروقی می‌باشد (۱۲). در بیماران دیابتی، سطوح HIF-1α و VEGF در قلب کاهش می‌یابد و به نظر می‌رسد نقش HIF-1α و VEGF در فعال‌کردن فرآیند آنژیوژنزی بعد از ایسکمی میوکارد در افراد دیابتی نیز کاهش می‌یابد. دیابت به عنوان فاکتور مهاری بر رشد عروق قلبی است و از طریق افزایش فشار اکسیداتیو باعث اختلال در آنژیوژنز می‌گردد (۱۳). دیابت از یک سو باعث افزایش آنژیوژنز در اندام‌هایی مانند کلیه و چشم می‌شود و از سویی دیگر باعث مهار آنژیوژنز و مهار تشکیل عروق جانبی در قلب و عضلات می‌گردد (۱۴). برای مثال، کاهش بیان VEGF در پاسخ به ایسکمی، مسئول

اختلال ریکاوری در عضله ی حیوانات دیابتی می‌باشد (۱۵). اخیراً گزارش کرده‌اند که بیان VEGF mRNA قلب در هر دو گروه انسان ها و حیوانات دیابتی کاهش می‌یابد (۲). در مطالعه‌ای بر روی ۲۰ بیمار دیابتی که تحت جراحی بایپس سرخرگ کرونر قرار گرفته بودند، افزایش بیان VEGF و کاهش بیان سطوح گیرنده‌های VEGFR1 و VEGFR2 در میوکارد بیماران دیابتی با بیماران غیردیابتی مقایسه گردید (۱۶). در بیماران دارای قلب دیابتی، سطوح رونویسی VEGF mRNA، سطوح پروتئین VEGF و رسپتور VEGF (VEGFR) تنظیم پایینی می‌شود، هم‌چنین نقش آن ها در رگ‌زایی میوکارد نیز تنظیم پایینی می‌گردد (۲). کاهش سطوح VEGF در بافت قلب دیابتی را یکی از دلایل اختلال در شکل‌گیری عروق جانبی می‌دانند که احتمال افزایش خطر مرگ و میر در بیماران دیابتی را به دنبال دارد (۴، ۱۶) و برعکس، طبیعی‌شدن تنظیم پایینی بیان ژن VEGF میوکارد باعث بهبود اختلال قلب در بیماران دیابتی می‌شود (۸). بر اساس نتایج مطالعه‌ای، تنظیم پایینی VEGF در عضله ی اسکلتی بیماران دیابتی توسط تمرین ورزشی افزایش می‌یابد (۸). به‌طور مشابه نیز تمرین ورزشی می‌تواند افزایش سطح VEGF در قلب کهنسالان را افزایش دهد (۸). علاوه بر بیماری دیابت، تمرین هوازی دویدن بر روی تریدمیل، بیان VEGF مغز در بیماران مبتلا به پارکینسون حاد را افزایش داده است (۸). یافته‌های بالا بیان‌کننده‌ی این است که کاهش بیان VEGF به نقص در رگ‌زایی و ایسکمی در قلب دیابتی منجر می‌شود (۲) و از سویی دیگر، پژوهش‌های متعددی، افزایش بیان ژن VEGF، میانجی‌کننده آنژیوژنز عروق ریز در ارتباط با دیابت (نوروپاتی، رتینوپاتی) را گزارش کرده‌اند (۱۳). تغییرات متناقض در بیان VEGF و گیرنده‌هایش در بیماری دیابت نوع دوم، نشان‌دهنده‌ی تاثیر متفاوت بیماری دیابت نوع دوم بر فرآیند آنژیوژنز در بین عروق قلب و عروق بافت‌های دیگر مانند کلیه و چشم (به ترتیب نفروپاتی و رتینوپاتی) است (۱۳) و مطالعات محدودی به بررسی اثر تمرین ورزشی بر فرآیند آنژیوژنز بافت قلب در بیماران دیابتی نوع دوم پرداخته‌اند. با توجه به تأثیر مختلف دیابت بر فرآیند آنژیوژنز و بیان ژن و پروتئین VEGF، سازوکار نامشخص تاثیر تمرین استقامتی بر آنژیوژنز بافت قلبی در بیماری دیابت نوع دوم و یافتن روش درمانی موثر و کم هزینه برای درمان دیابت نوع دوم، مطالعه‌ی حاضر به بررسی اثر تمرین استقامتی بر بیان ژن و پروتئین VEGF و VEGFR2 در رت‌های مبتلا به دیابت نوع دوم پرداخته است.

۲.ملاحظات اخلاقی

این مطالعه با کد اخلاق IR.ARAKMU.REC ۱۳۹۴. ۳۲۹ به تصویب کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک رسیده است.

۳.مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی-آزمایشگاهی بود. ۳۶ سر رت نر نژاد ویستار بالغ با میانگین وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم و سن ۸ هفته با همکاری دانشگاه بقیه الله و دانشگاه علوم پزشکی اراک تهیه شدند. همه‌ی رت‌ها در قفس‌های پلی کربنات (۵ موش در هر قفس) در دمای ۲ ± ۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۵ درصد و تحت چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت بدون محدودیت در آب و غذا نگهداری شدند. در مراحل مختلف تمرین، مسائل اخلاقی رفتار با حیوانات جهت جلوگیری از آزار و اذیت آن‌ها رعایت شد. پس از دو هفته آشنایی با محیط، جهت القای دیابت نوع دوم در رت‌ها، بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی، رت ها تحت تزریق درون صفاقی محلول نیکوتین آمید (ساخت شرکت سیگما، آمریکا) محلول شده در نرمال سالین با دوز ۱۲۰میلی‌گرم بر کیلوگرم و بعد از ۱۵ دقیقه استرپتوزوتوسین (STZ) (ساخت شرکت سیگما، آمریکا) محلول در بافر سیترات ۰/۱ مولار با دوز ۶۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم قرار گرفتند. یک هفته پس از تزریق، رت‌هایی که میزان قند خون آن‌ها بیشتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود به عنوان رت‌های دیابتی در نظر گرفته شدند. هم‌چنین گروه کنترل سالم نیز برای این‌که شرایط یکسانی با

گروه‌های دیابتی داشته باشد به مقدار ۱ سی‌سی نرمال سالین به صورت تزریق درون صفاقی دریافت نمود. سپس رت‌های دیابتی شده به طور تصادفی به دو گروه: گروه دیابتی + تمرین استقامتی (n =۱۲، DET) و گروه کنترل دیابتی (n =۱۲، DC) تقسیم شدند و یک گروه دیگر از رت‌ها که قند خون طبیعی داشت به عنوان گروه کنترل سالم (n =۱۲، HC) در نظر گرفته شد. برنامه تمرین علاوه بر تمرین استقامتی شامل ۵ دقیقه گرم کردن (با شدت ۱۶ متر در دقیقه) و ۵ دقیقه سرد کردن (شدت ۱۶ متر در دقیقه با کاهش تدریجی شدت به کمترین مقدار) در هر جلسه بود. برنامه تمرین استقامتی بر روی تردمیل ۵ کانال (ساخت ایران) به دلیل کنترل آسان‌تر سرعت و مدت زمان دویدن اجرا شد. رت ها در گروه تمرین به مدت ۱۰ هفته، هر هفته ۵ جلسه تمرین کردند. کل دوره تمرین به ۳ مرحله آشنایی، اضافه بار، حفظ و تثبیت شدت کار تقسیم شد. در مرحله آشنایی رت ها هر روز به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه روی نوارگردان راه رفتند. در مرحله اضافه بار (هفته دوم تا چهارم) رت ها ابتدا به مدت ۲۰ دقیقه و با سرعت ۲۷ متر بر دقیقه روی نوار گردان دویدند و به تدریج در طول مدت ۳ هفته، مدت فعالیت افزایش یافت (۲ دقیقه افزایش در هر جلسه) تا به میزان نهایی ۶۰ دقیقه رسید و در نهایت در مرحله حفظ و تثبیت شدت کار، به مدت ۳ هفته تمرین استقامتی (۶۰ دقیقه و با سرعت ۲۷ متر بر دقیقه) اجرا شد (جدول ۱) (۱۷).

جدول ۱. طرح پروتکل تمرین استقامتی طی ۱۰ هفته روی تردمیل

هفته‌های تمرین	آشنایی	هفته۱	هفته۲	هفته۳	هفته۴	هفته ۵–۹
مدت تمرین (دقیقه)	۱۰–۱۵	۲۰–۳۰	۳۰–۴۰	۴۰–۵۰	۵۰–۶۰	۶۰
سرعت (متر بر دقیقه)	۱۰	۲۷	۲۷	۲۷	۲۷	۲۷
معادل شدت (Vo_2max) ٪	۴۰	۷۵	۷۵	۷۵	۷۵	۷۵

سطوح قند خون در رت ها توسط گلوکومتر (بیورر مدل GL42، ساخت کشور آلمان) در هر مرتبه بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی اندازه‌گیری شد. ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، تمامی ۳۶ سر رت با تزریق درون صفاقی کتامین و زایلازین بیهوش شدند. پس از ایجاد شکاف در قسمت جلوی سینه، بافت قلب به سرعت جدا شد و پس از پاکسازی از بافت چربی و بافت همبند در فریزر با دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. سپس مراحل مختلف طبق دستورالعمل کیت استخراج RNA تا مرحله ی نهایی استخراج و تهیه RNA خالص انجام شد. محلول RNA استخراج شده با آنزیم DNasI (سیناژن) از هرگونه آلودگی به DNA و آنزیم‌های تخریب‌کننده RNA پاکسازی شد. نسبت جذبی ۲۶۰ تا ۲۸۰ نانومتر به شیوه اسپکترومتری برای تمامی نمونه‌های استخراج شده بین ۱/۸ تا ۲ بود. سپس برای بررسی کیفیت RNA استخراج شده از روش الکتروفورز و ژل آگاروز ۱ درصد استفاده شد. جهت سنتز cDNA، ۵ میکروگرم از هرکدام از نمونه‌های mRNA، پرایمرهای Oligo-dT (شرکت پارس توس) و آنزیم نسخه‌برداری معکوس دستورالعمل کیت سنتز cDNA (شرکت پارس توس) استفاده شدند. طراحی پرایمر توسط نرم‌افزار Primer 3 انجام گرفت. سطح بیان نسبی ژن‌های VEGF و VEGFR توسط روش Real-Time PCR سنجیده شد. مخلوط واکنشی شامل ۱ میکرولیتر از هرکدام از پرایمرها، ۱ میکرولیتر cDNA ، ۱۲ میکرولیتر معرف سایبر گرین و ۶ میکرولیتر آب مقطر فاقد نوکلئاز بود. پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۲ آورده شده‌اند.

جدول ۲. مشخصات پرایمرها

ژن	پرایمر پیشرو	پرایمر پسرو
Beta actin	5'CGTTGACATCCGTAAAGACCTC3'	5'TAGGAGCCAGGGCAGTAATCT3'
VEGF	5'TGTGAGCCTTGTTCAGAGCG3'	5'GACGGTGACGATGGTGGTGT3'
VEGFR2	5'TTTGGTAGCGGGATGAA3'	5'ATGGGATTGGTGAGGATGA3'

شرایط PCR شامل داناتوراسیون اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه و سپس ۴۵ سیکل در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۰ ثانیه و ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه بود. سطح بیان نسبی ژن VEGF و VEGFR در بافت قلب گروه‌های موردمطالعه با روش $۲^{-\Delta\Delta CT}$ و با استفاده از بتا اکتین به عنوان کنترل داخلی محاسبه شد.

جهت اندازه‌گیری سطح پروتئینVEGF و VEGFR2 از روش وسترن بلات استفاده شد. ۳۰۰ میکرولیتر از بافر لیز سرد سریعاً به ۵ میلی‌گرم از بافت اضافه شد و با هموژنایزر الکتریکی هموژنیزه گردید. دو بار دیگر با ۲۰۰ میکرومول بافر لیز شسته شد، سپس به مدت ۲ ساعت در دمای ۴ درجه سانتی گراد نگهداری شد. محلول به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد در یک میکروسانتریفیوژ با ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. سوپرنانت جدا شده و در یک لوله جدید در یخ قرار داده شد. بعد از تعیین غلظت پروتئین نمونه ها با استفاده از آزمون پروتئین (بیسین چونینیک) BCA (سیگما، آلمان)، مقدار مساوی از نمونه‌های پروتئین (۳۰ میلی‌گرم پروتئین) توسط ژل SDS–پلی آکریلامید جدا گردید. پروتئین‌های جداشده به غشاء PVDF (شرکت GE انگلستان) منتقل شدند. بعد از بلاکینگ در محلول TTBS، غشاء PVDF به مدت یک شب در آنتی بادی‌های اولیه آنتی VEGF و آنتی VEGFR2 (۷۰۰: ۱) و آنتی بتا- اکتین (۱۰۰۰: ۱) (Abcam انگلستان) در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. متعاقبا، غشاء PVDF با استفاده از TTBS، سه بار شستشو داده شد و سپس به مدت دو ساعت در معرض آنتی‌بادی ثانویه‌ی متصل به HRP (۲۰۰۰: ۱) (Abcam انگلستان) قرار گرفت. سپس، غشا شستشو داده شد و نوارهای پروتئینی با استفاده از کیت شناسایی chemilumescence (شرکت GE انگلستان) و فیلم‌های اتورادیوگرافی (شرکت GE انگلستان) ظاهر شدند. شدت سیگنال هر باند توسط نرم‌افزار image J ۱/۶۲ (NIH آمریکا) اندازه‌گیری گردید و نسبت به کنترل داخلی اکتین نرمالیزه شد.

تحلیل آماری داده‌ها توسط نرم‌افزار Graph Pad Prism صورت گرفت. جهت بررسی تفاوت میانگین گروه ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و جهت تعیین محل تفاوت بین گروه ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید. سطح معنی داری $p < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

۴. یافته‌ها

داده‌های آزمون گلوکز ناشتایی و وزن رت ها قبل و بعد از پایان تمرین هوازی به صورت میانگین ± انحراف معیار در جدول ۳ آورده شده است. مقایسه‌های داده‌های قبل و بعد از تمرینات نشان داد که وزن رت‌های سه گروه در قبل و بعد از تمرینات استقامتی تفاوت معنی داری نداشته‌اند ($p >۰/۰۵$). اما گلوکز ناشتایی آن‌ها در قبل و بعد از تمرینات در گروه تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش معنی‌دار و قابل توجهی داشته است ($p<۰/۰۵$).

جدول۳. داده‌های گلوکز ناشتا و وزن رت ها در قبل و بعد از تمرینات هوازی در گروه‌های کنترل سالم، کنترل دیابتی و دیابتی با تمرین استقامتی.

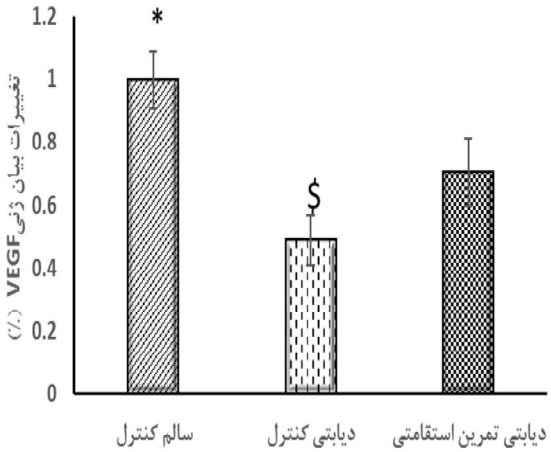
متغیر / گروه	وزن بدن (گرم)		گلوکز ناشتا (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	
	قبل	بعد	قبل	بعد
کنترل سالم (HC)	۲۴۱/۹±۲۱	۲۷۹/۴±۳۸	۹۰/۴±۱۶	۷۳/۴±۸
کنترل دیابتی (DC)	۲۲۳/۶±۳۶	۲۵۰/۶±۴۸	*۲۹۹/۳±۸۵	*۳۷۸/۳±۱۰۵
دیابتی با تمرین استقامتی (DET)	۲۲۴/۳±۳۰	۲۲۷/۴±۳۸	*۳۵۴/۲±۱۰۶	$۱۵۰/۷±۱۱۶

*نشانگر تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل سالم ($p <۰۵$) و $ نشانگر تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل دیابتی($p <۰۵$) می‌باشد.

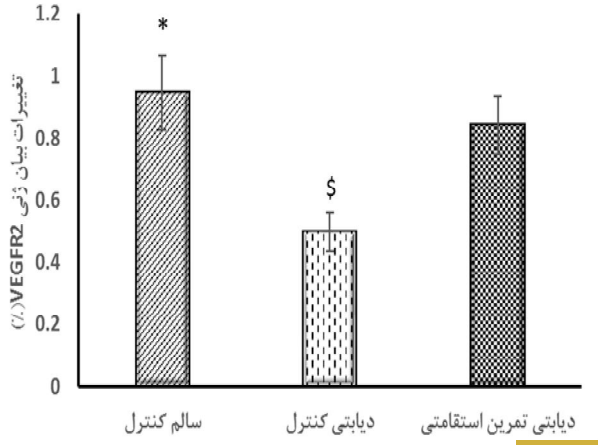
اثر تمرین استقامتی بر بیان ژن و بیان پروتئین VEGF و VEGFR2

نتایج آزمون Real-Time PCR

نتایج تحلیل واریانس یک طرفه برای بیان ژن VEGF (F ۲ , ۲۷ =۳۵/۱ ،p =۰/۰۰۸) و گیرنده VEGFR2 (F ۲ , ۲۷ =۱۶/۹ ،p =۰/۰۲) نشان داد که تغییرات سه گروه تحقیق برای هر دو متغیر اختلاف معنی‌داری دارند (نمودار ۱ و ۲). با مراجعه به آزمون توکی مشخص شد که تمامی گروه‌های موردمطالعه برای بیان ژن VEGF دو به دو با هم اختلاف معناداری دارند (p<۰/۰۰۱). اما نتایج آزمون توکی برای VEGFR2 نشان داد که تمامی گروه‌های مورد مطالعه به‌جز گروه دیابتی تمرین استقامتی و سالم کنترل (p=۰/۰۷)، دو به دو با هم اختلاف معناداری دارند (p<۰/۰۰۱).



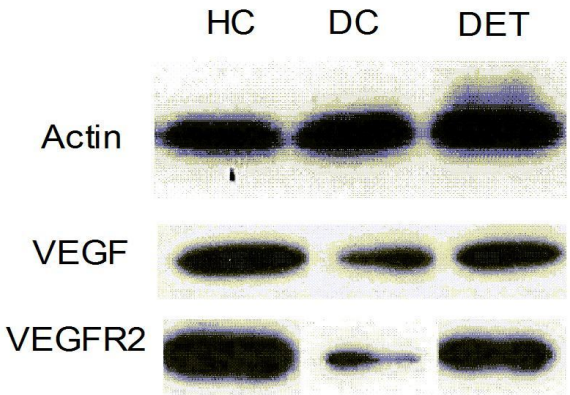
نمودار ۱. میانگین±انحراف معیار تغییرات بیان ژن VEGF در سه گروه. * نشانگر تفاوت معنادار گروه سالم کنترل با دیابتی کنترل و دیابتی تمرین استقامتی می‌باشد. $ نشان‌دهنده تفاوت معنادار گروه دیابتی کنترل و دیابتی تمرین استقامتی است (p < ۰/۰۵).



نمودار ۲. میانگین± انحراف معیار تغییرات بیان VEGFR2 در سه گروه. * نشانگر تفاوت معنادار گروه سالم کنترل با دیابتی کنترل می‌باشد. $ نشان دهنده تفاوت معنادار گروه دیابتی کنترل با دیابتی تمرین استقامتی می‌باشد.

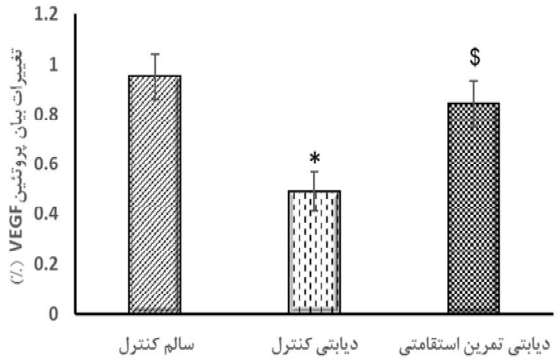
نتایج آزمون وسترن بلات

آزمون وسترن بلات نشان داد که چگالی باند VEGF نسبت به باند اکتین در گروه سالم کنترل، دیابتی کنترل و تمرین استقامتی به ترتیب ۰/۹۵، ۰/۴۹ و ۰/۸۴ است. هم‌چنین چگالی باند VEGFR2 نسبت به باند اکتین در گروه سالم کنترل، دیابتی کنترل و تمرین استقامتی به ترتیب ۰/۹۰، ۰/۳۱ و ۰/۷۳ می‌باشد (شکل ۱).

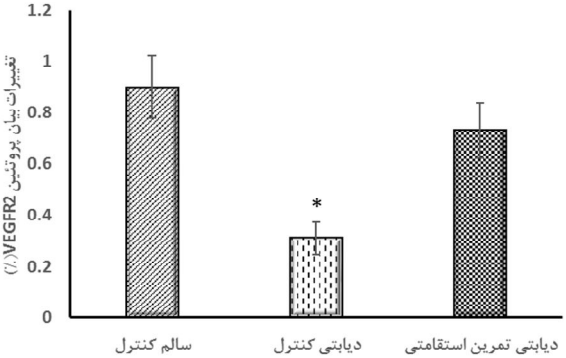


شکل ۱. تصویر باندهای وسترن بلات بیان پروتئین VEGF و VEGFR2 و اکتین در گروه‌های سالم کنترل (HC)، دیابتی کنترل (DC) و دیابتی تمرین استقامتی (DET). پس از الکتروفورز پروتئین ها و انتقال به غشا PVDF، غشا توسط آنتی بادی‌های اولیه و ثانویه نشان‌دار گردید، سپس توسط کیت آشکارساز فلئورسنس و روش اتورادیوگرافی باندها آشکار گردید.

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای بیان پروتئین VEGF اختلاف معناداری بین سه گروه نشان داد (F۲,۲۷=۵۰/۹, p=۰/۰۰۵). با مراجعه با آزمون تعقیبی توکی مشخص شد که سالم کنترل با دیابتی کنترل (p<۰/۰۰۱) و دیابتی کنترل با دیابتی تمرین استقامتی (p<۰/۰۰۱) اختلاف معناداری دارند (نمودار ۳). هم‌چنین نتایج آماری بیان پروتئین VEGFR2 اختلاف معناداری بین سه گروه نشان داد (F۳,۳۶=۲۲/۹, P=۰/۰۱۵). با مراجعه با آزمون تعقیبی توکی مشخص شد که گروه‌های سالم کنترل با دیابتی کنترل (p<۰/۰۰۱) و دو گروه دیابتی تمرین مقاومتی و سالم کنترل (p<۰/۰۰۱) اختلاف معناداری دارند (نمودار ۴). اما گروه‌های سالم کنترل و دیابتی تمرین استقامتی اختلاف معناداری نداشتند (p=۰/۴۲۸).



نمودار ۳. میانگین±انحراف استاندار تغییرات بیان پروتئین VEGF در سه گروه. * نشانگر تفاوت معنادار گروه سالم کنترل با کنترل دیابتی و دیابتی تمرین استقامتی می‌باشد. $ نشان دهنده تفاوت معنادار گروه دیابتی کنترل با دو گروه دیگر می‌باشد (p <۰۵).



نمودار ۴. میانگین±انحراف معیار تغییرات بیان پروتئین VEGFR2 در سه گروه. * نشان‌گر تفاوت معنادار گروه سالم کنترل با کنترل دیابتی و دیابتی تمرین استقامتی است (p <۰۵).

۵. بحث

همان طور که بیان شد، دیابت یکی از فاکتورهای خطر برای توسعه مشکلات نارسایی قلبی است که هنوز سازوکار دقیق چگونگی تأثیر آن بر قلب مشخص نشده است (۲). در این مطالعه ما به بررسی اثر ۱۰ هفته تمرین استقامتی بر بیان ژن و پروتئین VEGF و VEGFR2 بافت قلب در رت‌های دیابتی نوع دوم پرداختیم. نتایج به‌دست آمده از هر دو روش اندازه‌گیری Real-Time PCR و وسترن بلات نشان داد VEGF در گروه DC در مقایسه با گروه HC به‌طور معنی‌داری کاهش یافته، در صورتی که اجرای تمرین استقامتی باعث افزایش معنی‌دار بیان ژن VEGF در مقایسه با گروه DC شد. در رابطه با VEGFR2 نیز هر دو روش اندازه‌گیری نشان دادند VEGFR2 در گروه DC در مقایسه با گروه HC به‌طور معنی‌داری کاهش یافته و اجرای تمرین استقامتی موجب افزایش آن در مقایسه با گروه DC شده که البته این افزایش در نتایج به‌دست آمده از وسترن بلات از نظر آماری معنی‌دار نبود.

در رابطه با مکانیسم تاثیر دیابت بر مهار آنژیوژنز می‌توان گفت که هایپرگلیسمیا با مهار eNOS و افزایش استرس اکسیداتیو باعث اختلال در تولید NO در سلول‌های اندوتلیال و عضله‌ی صاف شده و موجب تولید ROS به‌خصوص سوپر اکسید آنیون می‌شود (۱۶، ۱۸) که در نتیجه‌ی آن فعال‌شدن HIF-1α مهار می‌شود و یک حلقه‌ی بازخورد منفی در آبشار VEGF -HIF-1α ایجاد می‌گردد. این وضعیت بیان‌کننده‌ی این است که کاهش فاکتورهای آنژیوژنیک مرتبط با تحریک استرس اکسیداتیو بزرگ تر توسط دیابت به کاهش NO دردسترس یا تحریک بیان نیتریک اکساید سنتاز القایی (Inducible nitric oxide synthase) (iNOS) منجر می‌شود (۱۳، ۱۹). سطوح بالای گلوکز علاوه بر کاهش eNOS باعث بیان بیش از حد iNOS می‌شود (۱۸) که هر دو فعالیت HIF-α را مهار می‌کنند. مهار HIF باعث تنظیم پایینی گیرنده‌های VEGF یا مهار آن می‌شود (۹، ۱۶). پروتئین VEGF نشان داده است که در قلب طبیعی و سالم

بیان می‌شود و آنژیوژنز را در هر دو شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی میانجی می‌نماید (۸). فقدان VEGF و ایزوفرم‌های VEGF در قلب دیابتی منجر به اختلال آنژیوژنز، کاهش پرفیوژن میوکارد و ایسکمی می‌شود (۲). دیابت با افزایش فشار اکسیداتیو باعث اختلال فرآیند آنژیوژنز می‌شود (۱۳). بعضی از مطالعات نشان داده‌اند که رت‌های دیابتی بدون نارسایی قلبی در مقایسه با رت‌های دیابتی مبتلا به نارسایی قلبی، درجه‌ی کمتری از اختلال در بیان VEGF و تراکم بالاتر مویرگ را دارند (۲). در بیماری دیابت، افزایش یا عدم تغییر سطح VEGF، می‌تواند با اختلال در مسیر سیگنالینگ VEGF همراه باشد و دیابت در بافت قلب و عضله اسکلتی، خود به عنوان یک مقاومت برای VEGF محسوب می‌شود. بر خلاف اثر دیابت، فعالیت ورزشی جریان خون عضله قلبی را حدود ۱۰ تا ۲۰ برابر افزایش می‌دهد که این افزایش ناگهانی باعث ایجاد تنش برشی در عروق و رهایی VEGF می‌شود (۵). نتایج ما کاهش معنی‌داری در بیان ژن VEGF در بافت قلبی گروه DC در مقایسه با گروه HC نشان داد. از این رو، مطالعه‌ی ما گزارش‌های پیشین در ارتباط با تغییر معنی‌دار VEGF mRNA در قلب دیابتی نسبت به قلب سالم را تایید می‌کند (۲۰). نتایج ما کاهش معنی‌داری در بیان ژن VEGF در بافت قلبی گروه DC در مقایسه با گروه HC نشان داد. از این رو، این مطالعه گزارش پیشین در ارتباط با تغییر معنی‌دار VEGF mRNA در قلب دیابتی نسبت به قلب سالم را تایید می‌کند (۲۱). از طرف دیگر، بیان ژن و پروتئین VEGF نیز نشان داده که بعد از تمرین استقامتی افزایش می‌یابد. مطالعه ی حاضر نشان داد که القای دیابت توسط STZ بیان VEGF در قلب را کاهش می‌دهد. نتایج ما مطابق با نتایج گزارش‌های قبلی بود که تنظیم پایینی VEGF قلب در دیابت و وضعیت مقاوم به انسولین را نشان داده بودند و کاهش انسولین را به عنوان دلیل کاهش بیان VEGF بیان کرده بودند (۲۲). از آن‌جا که سلول‌های اندوتلیال پیوسته در معرض فشار مکانیکی ناشی از انقباض عضلانی‌اند و تنش وارده بر اندوتلیال یکی از عوامل آزادسازی VEGF می‌باشد، احتمالا کاهش مقاومت به انسولین، افزایش حساسیت انسولینی و انقباض‌های عضلانی ناشی از تمرین استقامتی سبب بهبود و افزایش معنی‌دار بیان ژن VEGF در بافت قلب شده باشند. هم‌چنین تمرین ورزشی نقش مفیدی در کاهش خطر بیماری‌های کرونر قلبی در بیماران دیابتی دارد (۲۰). کراوس و همکاران به بررسی پاسخ VEGF سرمی به یک دوره تمرین استقامتی پرداختند. نتایج، افزایش VEGF سرمی را نشان داد (۲۳). پژوهشی دیگر گزارش کرده که VEGF عضلاتی که در معرض اضافه بار، انقباض و هایپرمیا هستند، افزایش می‌یابد (۲۴). تمرینات مقاومتی نیز از طریق بهبود نیمرخ گلوکزی و مقابله با کاهش VEGF (ناشی از کم تحرکی و التهاب دیابت) باعث بهتر شدن فرآیند رگ‌زایی در بیماران دیابتی می‌شوند (۲۵). VEGFR2، یک پیش فاکتور موثر آغازکننده‌ی سیگنالینگ آنژیوژنز در فرایند آنژیوژنز می‌باشد (۲۶). سیگنال‌های آنژیوژنزی آغاز شده توسط VEGF به وسیله‌ی VEGFR2 به سطح سلول اندوتلیال انتقال می‌یابند. از این رو کاهش سطوح VEGFR2 می‌تواند مسئول تراکم شبکه ی مویرگی کمتر در بافت میوکارد رت‌های دیابتی باشد (۲۶). شواهد زیادی نشان داده‌اند که استرس اکسیداتیو ناشی از هایپرگلیسمیا، نقش کلیدی در اختلال اندوتلیال بازی می‌کند (۱۳). نتایج مطالعه‌ی حاضر نیز افزایش بیان ژن VEGFR2 را به دنبال تمرین استقامتی در مقایسه با گروه DC و کاهش آن را در گروه DC در مقایسه با گروه HC نشان داد که احتمالا بهبود بیان ژن VEGFR2 اندوتلیال به دلیل اثر کاهش گلوکز ناشی از انسولین باشد و این اثر تحت تاثیر تمرین استقامتی نیز تقویت شده است (۲۷). هیوک نشان داد که ۶ هفته تمرین هوازی دویدن بر روی چرخ سبب افزایش بیان ژن VEGFR-2 در عضله ی درشت نی قدامی رت‌های سالم شد (۲۸) که با نتایج مطالعه‌ی حاضر هم‌راستا بود. عدم تغییر بیان پروتئین VEGFR2 بر اثر تمرین استقامتی شاید به دلیل کوتاه بودن دوره ی تمرینی باشد. کیولا و همکاران به بررسی اثر یک جلسه تمرین دویدن روی تریدمیل به مدت ۶۰ دقیقه بر روی

بیان پروتئین VEGFR-2 در عضله‌ی دوقلوی رت‌های دیابتی نوع دو پرداختند. بیان پروتئین VEGFR-2 در گروه دیابتی تغییری نشان نداد، اما در گروه سالم افزایش معناداری یافته بود (۲۹) که هم‌راستا با نتایج مطالعه‌ی حاضر بود. بر طبق نتایج مطالعات پیشین، احتمالا به دلیل اثر دیابت نوع دو بر کاهش فسفوریلاسیون AKT و بیان پروتئین eNOS، کاهش بیان ژن و پروتئین VEGFR-2 در گروه DC رخ داده است (۱۳، ۳۰) و اجرای تمرین استقامتی با کاهش مقاومت به انسولین و گلوکز، افزایش فسفوریلاسیون AKT و بیان پروتئین eNOS که از مسیرهای سیگنالی مهم مهاجرت و تکثیر سلول‌های اندوتلیالی هستند موجب افزایش بیان ژن VEFR-2 شده باشد. افزایش بیان ژن VEGF و گیرنده آن در مطالعه‌ی ما می‌تواند افزایش رشد عروق جانبی و بهبود انبساط اندوتلیال در قلب دیابتی به دنبال تمرین در مطالعات پیشین را نیز تایید کند (۸). در نهایت با توجه به توسعه‌ی بیماری دیابت نوع دوم در جوامع مختلف، بررسی اثر اجرای تمرین استقامتی بر عوامل پایین‌دستی و بالادستی متغیرهای VEGF و VEGFR-2 در بافت قلب دیابتی نوع دوم پیشنهاد می‌گردد.

۶. نتیجه‌گیری

تمرین استقامتی باعث افزایش بیان ژن VEGF و VEGFR2 در قلب دیابتی شد که نشان‌دهنده‌ی موثربودن تمرین استقامتی در مقایسه با بی‌تحرکی بر بهبود آنژیوژنز قلب دیابتی نوع دوم می‌باشد.

۷. تقدیر و تشکر

پژوهش حاضر برگرفته از بخشی از پایان‌نامه دکتری با گرایش فیزیولوژی ورزشی بوده و هیچ‌گونه حامی مالی نداشته است. بدین وسیله از زحمات اساتید بزرگوار و دوستان عزیزی که در اجرای پژوهش همکاری داشتند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

۸. سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان معیارهای استاندارد نویسندگی بر اساس پیشنهادات کمیته بین المللی ناشران مجلات پزشکی را دارا بودند.

۹. تضاد منافع

بدین‌وسیله نویسندگان تصریح می‌نمایند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

References

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, Group MRFITR. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes care. 1993; 16(2):434-44.
2. Yoon Y-s, Uchida S, Masuo O, Cejna M, Park J-S, Gwon H-c, et al. Progressive attenuation of myocardial vascular endothelial growth factor expression is a seminal event in diabetic cardiomyopathy: restoration of microvascular homeostasis and recovery of cardiac function in diabetic cardiomyopathy after replenishment of local vascular endothelial growth factor. Circulation. 2005; 111(16):2073-85.
3. Ingjer F. Effects of endurance training on muscle fibre ATP-ase activity, capillary supply and mitochondrial content in man. The Journal of Physiology. 1979; 294(1):419-32.
4. Kota SK, Meher LK, Jammula S, Kota SK, Krishna S, Modi KD. Aberrant angiogenesis: The gateway to diabetic complications. Indian journal of endocrinology and metabolism. 2012; 16(6):918.
5. Egginton S. Invited review: activity-induced angiogenesis. Pflügers Archiv-European Journal of Physiology. 2009; 457(5):963.
6. Rundhaug JE. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. Journal of cellular and molecular medicine. 2005; 9(2):267-85.
7. Way KL, Hackett DA, Baker MK, Johnson NA. The effect of regular exercise on insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetes & metabolism journal. 2016; 40(4):253-71.
8. 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. Cardiology research. 2014; 5(1):23.
9. Sasso FC, Torella D, Carbonara O, Ellison GM, Torella M, Scardone M, et al. Increased vascular endothelial growth factor expression but impaired vascular endothelial growth factor receptor signaling in the myocardium of type 2 diabetic patients with chronic coronary heart disease. Journal of the American College of Cardiology. 2005; 46(5):827-34.
10. Ruiz de Almodovar C, Lambrechts D, Mazzone M, Carmeliet P. Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system. Physiological reviews. 2009; 89(2):607-48.
11. Zhao D, Tu Y, Wan L, Bu L, Huang T, Sun X, et al. In vivo monitoring of angiogenesis inhibition via down-regulation of mir-21 in a VEGFR2-luc murine breast cancer model using bioluminescent imaging. PloS one. 2013; 8(8): e71472.
12. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. Journal of clinical oncology. 2005; 23(5):1011-27.
13. Marfella R, Esposito K, Nappo F, Siniscalchi M, Sasso FC, Portoghese M, et al. Expression of angiogenic factors during acute coronary syndromes in human type 2 diabetes. Diabetes. 2004; 53(9):2383-91.
14. Sawada N, Arany Z. Metabolic regulation of angiogenesis in diabetes and aging. Physiology. 2017; 32(4):290-307.
15. Rivard A, Silver M, Chen D, Kearney M, Magner M, Annex B, et al. Rescue of diabetes-related impairment of angiogenesis by intramuscular gene therapy with adeno-VEGF. The American journal of pathology. 1999; 154(2):355-63.
16. Tahergorabi Z, Khazaei M. Imbalance of angiogenesis in diabetic complications: the mechanisms. International journal of preventive medicine. 2012; 3(12):827.
17. Afzalpour ME, Chadorneshin HT, Foadoddini M, Eivari HA. Comparing interval and continuous exercise training regimens on neurotrophic factors in rat brain. Physiology & behavior. 2015; 147:78-83.
18. Ceriello A, Quagliaro L, D'Amico M, Di Filippo C, Marfella R, Nappo F, et al. Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat. Diabetes. 2002; 51(4):1076-82.
19. Marfella R, Nappo F, De Angelis L, Paolisso G, Tagliamonte MR, Giugliano D. Hemodynamic effects of acute hyperglycemia in type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2000; 23(5):658-63.
20. Li S, Culver B, Ren J. Benefit and risk of exercise on myocardial function in diabetes. Pharmacological research. 2003; 48(2):127-32.

21. Czarkowska-Paczek B, Zendzian-Piotrowska M, Bartlomiejczyk I, Przybylski J, Gorski J. Skeletal and heart muscle expression of PDGF-AA and VEGF-A after an acute bout of exercise and endurance training in rats. Medical Science Monitor. 2010; 16(5):BR147-BR53.
22. Han B, Baliga R, Huang H, Giannone PJ, Bauer JA. Decreased cardiac expression of vascular endothelial growth factor and redox imbalance in murine diabetic cardiomyopathy. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2009; 297(2):H829-H35.
23. Kraus RM, Stallings III HW, Yeager RC, Gavin TP. Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men. Journal of Applied Physiology. 2004; 96(4):1445-50.
24. Prior BM, Yang H, Terjung RL. What makes vessels grow with exercise training? Journal of applied physiology. 2004; 97(3):1119-28.
25. Warren CM, Ziyad S, Briot A, Der A, Iruela-Arispe ML. A ligand-independent VEGFR2 signaling pathway limits angiogenic responses in diabetes. Sci Signal. 2014; 7(307):ra1-ra.
26. Khazaei M, Fallahzadeh AR, Sharifi MR, Afsharmoghaddam N, Javanmard SH, Salehi E. Effects of diabetes on myocardial capillary density and serum angiogenesis biomarkers in male rats. Clinics. 2011; 66(8):1419-24.
27. Dokun AO, Chen L, Lanjewar SS, Lye RJ, Annex BH. Glycaemic control improves perfusion recovery and VEGFR2 protein expression in diabetic mice following experimental PAD. Cardiovascular research. 2014; 101(3):364-72.
28. Lee HJ. Exercise training regulates angiogenic gene expression in white adipose tissue. Journal of exercise rehabilitation. 2018; 14(1):16.
29. Kivelä R, Silvennoinen M, Lehti M, Jalava S, Vihko V, Kainulainen H. Exercise-induced expression of angiogenic growth factors in skeletal muscle and in capillaries of healthy and diabetic mice. Cardiovascular diabetology. 2008; 7(1):13.
30. Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefer DJ, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. Nature medicine. 2000; 6(9):1004.

JAMS
Journal of Arak University of Medical Sciences
2018; 21(6)
Journal Homepage: http://jams.arakmu.ac.ir

ORIGINAL RESEARCH

The Effects of Endurance Training on Gene Expression of VEGF and VEGFR2 of Cardiac Tissue in Type 2 Diabetic Male Wistar

Sara Vali Zadeh[1], Pezhman Motamedi[2*], Hadi Karami[3], Hamid Rajabi[2]

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Science, International Campus of Kharazmi University, Karaj, Iran.
2. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Science, Kharazmi University, Karaj, Iran.
3. Department of Molecular Medicine and Biotechnology, Faculty of Medicine, Arak university of Medical Sciences, Arak, Iran.

ARTICLE INFORMATION

Article history
Received: *10 April 2017*
Accepted: *24 July 2018*
Published online: *22 December 2018*

Keywords
Angiogenesis
Endurance training
VEGF

**** Corresponding Author:***
Pezhman Motamedi; Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Science, Kharazmi University, Karaj, Iran.

Fax: *+98 86 3313 3147*
Email: *pezhman.motamedi@khu.ac.ir*

ABSTRACT

Background and Aim: Type 2 diabetes exerts an anti-angiogenesis effects on the cardiac tissue .The aim of present study was to investigate the effects of endurance training on gene expression of VEGF and VEGFR2 of cardiac tissue in type 2 diabetic male wistar rats.

Materials and Methods: 36 male wistar rats were randomly divided into three groups, Diabetic Endurance Training (DET), Diabetic Control (DC) and Healthy Control (HC). Type 2 diabetes was induced by intraperitoneal injection of STZ. The endurance training included 10 weeks, 5 sessions per week running at speed of 27 m/min and intensity of 75% VO2max for 20-30min in 1st week and reached to 27 m/min and intensity of 75% VO2max for 60 min/day in 10th weeks. The gene expression of VEGF and VEGFR2 were examined by Real-Time PCR AND Western Blotting.

Findings: The results of Real-Time PCR showed that the endurance training caused increase in VEGF mRNA ($p<0.05$) and VEGFR2 mRNA ($p<0.05$) compared to DC group. The results of Western Blotting also indicated that the endurance training induced increase in VEGF protein expression ($p<0.05$) compared to DC group and there was no significant change in expression of VEGFR2 protein ($p>0.05$).

Conclusion: Type 2 diabetes impairs the angiogenesis process in diabetic cardiac. It appears that endurance training has positive impact on angiogenesis and it can cause the improvement of diabetic cardiac.

© Copyright (2018) Arak University of Medical Sciences

Cite this article as: Vali Zadeh S., Motamedi P., Karami H., et al. The Effects of Endurance Training on Gene Expression of VEGF and VEGFR2 of Cardiac Tissue in Type 2 Diabetic Male Wistar J Arak Uni Med Sci. 2018; 21(6): 107-118.

This open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).